

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2008に準拠して作成

未熟児無呼吸発作治療剤

アプネカット[®]経口液10mg

Apnecut[®] Oral solution 10mg

(テオフィリン経口液剤)

剤形	経口液剤
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シリンジ(2.5mL)中テオフィリン10mg
一般名	和名: テオフィリン (JAN) 洋名: Theophylline (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日: 2013年2月15日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日: 2013年6月21日(販売名変更による) 発売年月日: 2006年8月28日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: 興和株式会社 販売元: 興和創薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先 電話番号・FAX番号	TEL.: FAX.:
問い合わせ窓口	興和株式会社 医薬事業部 くすり相談センター 電話 0120-508-514 03-3279-7587 受付時間 9:00~17:00(土・日・祝日を除く) 医療関係者向けホームページ http://www.kowa-souyaku.co.jp/product/index2.htm

本IFは2013年6月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師を

はじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目 次

I. 概要に関する項目	1	化合物群	11
1. 開発の経緯	1	2. 薬理作用	11
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	VII. 薬物動態に関する項目	13
II. 名称に関する項目	3	1. 血中濃度の推移・測定法	13
1. 販売名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	14
2. 一般名	3	3. 吸収	16
3. 構造式又は示性式	3	4. 分布	16
4. 分子式及び分子量	3	5. 代謝	16
5. 化学名（命名法）	3	6. 排泄	17
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	7. 透析等による除去率	18
7. CAS登録番号	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19
III. 有効成分に関する項目	4	1. 警告内容とその理由	19
1. 物理化学的性質	4	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	19
3. 有効成分の確認試験法	4	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	19
4. 有効成分の定量法	4	5. 慎重投与内容とその理由	19
IV. 製剤に関する項目	5	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20
1. 剤形	5	7. 相互作用	21
2. 製剤の組成	5	8. 副作用	24
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	9. 高齢者への投与	25
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	25
5. 調製法及び溶解後の安定性	6	11. 小児等への投与	25
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
7. 溶出性	6	13. 過量投与	26
8. 生物学的試験法	6	14. 適用上の注意	26
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	15. その他の注意	27
10. 製剤中の有効成分の定量法	6	16. その他	27
11. 力価	6	IX. 非臨床試験に関する項目	28
12. 混入する可能性のある夾雑物	6	1. 薬理試験	28
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	6	2. 毒性試験	28
14. その他	6	X. 管理的事項に関する項目	29
V. 治療に関する項目	7	1. 規制区分	29
1. 効能又は効果	7	2. 有効期間又は使用期限	29
2. 用法及び用量	7	3. 貯法・保存条件	29
3. 臨床成績	8	4. 薬剤取扱い上の注意点	29
VI. 薬効薬理に関する項目	11		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は			

5. 承認条件等	29
6. 包装	29
7. 容器の材質	29
8. 同一成分・同効薬	30
9. 国際誕生年月日	30
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30
11. 薬価基準収載年月日	30
12. 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	30
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	30
14. 再審査期間	30
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	30
16. 各種コード	30
17. 保険給付上の注意	30
XI. 文献	31
1. 引用文献	31
2. その他の参考文献	32
XII. 参考資料	33
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	34
その他の関連資料	34

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水和物（以下、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薬剤として、最も使用されている治療薬の1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¹⁾して以来、テオフィリン及びアミノフィリンの使用が広まった。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存在しないため、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（1997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、1998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向けた研究が開始された。

2001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テオフィリン及びアミノ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、2002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」としてテオフィリン及びアミノフィリンの早期承認を求める要望書が提出された。

以上のような背景を踏まえ、「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・低出生体重児への投与に適した経口用テオフィリン製剤（プレフィルドシリンジ製剤）の開発に着手した。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（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。その後、日局製剤総則の改正に伴い販売名を「アプネカット経口液10mg」に変更した（2013年2月代替新規承認）。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

アプネカット経口液10mgは日本初の「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）」を効能とする経口用テオフィリン製剤であり、テオフィリン水溶液2.5mL（テオフィリン10mg含有）を、目盛り付きガラス製シリンジにあらかじめ充填したプレフィルドシリンジ製剤である。

（特徴）

- (1) アプネカット経口液10mgは早産・低出生体重児に投与しやすいよう低濃度のテオフィリン [4mg/mL (0.4w/v%)] を含有する。 (5頁参照)
- (2) アプネカット経口液10mgは調製済みのテオフィリン水溶液がシリンジに充填されているため、溶解、希釈、濃度調節等の操作を必要とせず、迅速に使用することができる。 (7頁参照)
- (3) アプネカット経口液10mgは早産・低出生体重児に投与することを考慮し、添加物を一切含まず、かつ滅菌された製剤である。 (5頁参照)
- (4) アプネカット経口液10mgはシリンジから直接投与できるため、微生物汚染、異物混入の可能性を軽減できる。 (7頁参照)
- (5) 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：2006年10月17日～2009年3月31日）において、安全性解析対象症例205症例中、9例（4.4%）に10件の副作用が認められた。その内訳は、腹部膨満5件（2.4%）、嘔吐1件（0.5%）、高ビリルビン血症1件（0.5%）、頻脈1件（0.5%）、代謝性アシドーシス1件（0.5%）、血中ビリルビン増加1件

(0.5%) であった。

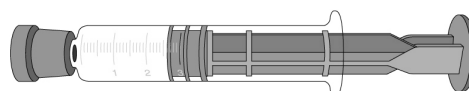
国内外で早産・低出生体重児の原発性無呼吸にキサンチン系薬剤を投与した症例で、文献上、以下の有害事象が報告されているが、因果関係については明らかになっていない。以下のような副作用があらわれた場合には症状に応じて使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

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、他のキサンチン系薬剤で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。

(8、24 頁参照)

4mg/mL (0.4w/v%) テオフィリン水溶液を 2.5mL 充填



アプネカット経口液 10mg はシリンジに充填された製剤であるため、医療事故防止の観点より、シリンジの先端を注射用器具と接続できない形状（経腸栄養チューブに接続可）とし、注射用のものと外見上区別できるようにプランジャーを緑色にした製剤である

(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²⁾、CO₂ 応答能の増強作用³⁾、横隔膜筋の収縮力増強作用⁴⁾、横隔膜筋の疲労回復作用⁵⁾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⁶⁾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。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、テオフィリン血中濃度を 15μg/mL 未満で管理することで重篤な副作用を回避できると報告されている⁷⁾。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アプネカット[®]経口液 10mg

(2) 洋名

Apnecut[®] Oral solution 10mg

(3) 名称の由来

「無呼吸」の英語名である「Apnea（アプネア）」を「cut（断つ）」意味でアプネカットとし、剤形、含量を加え、アプネカット経口液 10mg と命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

テオフィリン（JAN）

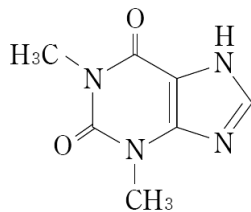
(2) 洋名（命名法）

Theophylline（JAN）

(3) ステム

N-methylated xanthine derivatives（*N*-メチル化キサンチン誘導体）：-fylline
（USAN：theophylline derivatives（テオフィリン誘導体））

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₇H₈N₄O₂

分子量：180.16

5. 化学名（命名法）

1,3-Dimethyl-1*H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

7. CAS 登録番号

58-55-9（Theophylline）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、水又はエタノール (99.5) に溶けにくい。
0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点 271~275°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa=8.77

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

<参考>

テオフィリン溶液は一般的にほとんどの pH 範囲において安定だが、強アルカリ溶液 (pH>12) では数週間で分解あるいは開環する⁸⁾ことが知られている。

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「テオフィリン」の確認試験法による。

4. 有効成分の定量法

日本薬局方「テオフィリン」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、規格及び性状

剤形：経口液剤

(1 シリンジ(2.5mL)中にテオフィリン 10mg を含有するテオフィリン水溶液[4mg/mL(0.4w/v%)]
を目盛り付きガラス製シリンジに充填し、ブリスター包装)

性状：無色澄明の無菌の液で、においはなく、味は苦い。

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

該当しない

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

pH：4.8～6.8（実測値：5.8）

本剤は無菌試験法のメンブランフィルター法により試験を行うとき、これに適合する。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤は 1 シリンジ（2.5mL）中にテオフィリン 10mg を含有する。

(2) 添加物

1988 年 10 月 1 日薬発第 853 号「医療用医薬品添加物の記載要領」に定められた添加物は含有しない。

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

試験条件		保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験 (25℃ 60%RH)		ブリスター 包装品	36 ヶ月	変化なし（規格範囲内）
加速試験 (40℃ 75%RH)		ブリスター 包装品	6 ヶ月	
苛酷 試験	温度 (50℃ 60%RH)	ブリスター 未包装品	3 ヶ月	
	湿度 (25℃ 90%RH)	ブリスター 未包装品	3 ヶ月	
	光 (1000lx)	ブリスター 未包装品	50 日間 (120 万 lx・hr)	

測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験、不溶性異物試験、無菌試験、含量

本剤の貯法は室温保存、使用期限は 3 年である。（「X. 管理的事項に関する項目」参照）

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

該当しない

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) タンニン酸による沈殿反応
- (2) 液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

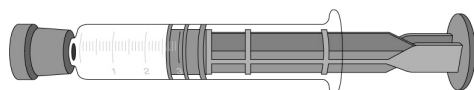
該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

カフェイン水和物、テオブロミン、パラキサンチン

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

本剤は 4mg/mL (0.4w/v%) に調製済みのテオフィリン水溶液 2.5mL をシリンジに充填したコンビネーション製品である。(使用方法等については「VIII.14. 適用上の注意」、「X.4. 薬剤取扱い上の注意点」及び「XIII. 備考」の項参照)



14. 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）

〔効能・効果に関連する使用上の注意〕

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。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・環境条件など）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、髄膜炎）、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（抗痙攣薬、鎮静薬）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その治療や処置を行う必要がある。

2. 用法及び用量

テオフィリンとして、初回投与量を4～6mg/kg（本剤1～1.5mL/kg）、維持投与量2～6mg/kg/日（本剤0.5～1.5mL/kg/日）を1日2～3回に分けて、経口投与する。

なお、臨床症状、血中濃度に応じて適宜増減する。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

アミノフィリン水和物の静脈内投与から切り換える場合は、維持投与量から開始する。

（解説）

未熟児無呼吸発作に対するテオフィリンの投与方法としては、初回投与にて血中濃度を早急に有効濃度域に到達させ、その後、維持投与にて有効濃度域を保つ必要がある。既にアミノフィリン水和物の静脈内投与により、有効血中濃度域に維持されている場合から経口投与に切り換える時は、初回投与量を投与すると過量投与となるおそれがあるため、維持投与量から開始する。

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 μ 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 μ g/mL、中毒域は20 μ 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（「VII. 薬物動態に関する項目」参照）。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 μ 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も重要である。

3. 臨床成績

臨床成績^{9) 10)}

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：2006年10月17日～2009年3月31日）の結果、有効率は96.2%（177/184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ドキサプラム塩酸塩水和物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、判定不能とされた場合は有効性解析対象症例から除外した。なお、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。

9) 櫻井基一郎他：日本小児臨床薬理学会雑誌, 24, 111 (2011)

10) 興和（株）社内資料：使用実態下における安全性及び有効性に関する調査概要

(1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

該当しない

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

特定使用成績調査^{9) 10)}

本剤は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（研第4号・医薬審第104号）^{注)}」により申請・承認された医薬品であるため、承認を目的とした本剤を用いた臨床試験は実施していなかった。そこで、用法・用量の妥当性、安全性及び有効性等について確認することを目的に製造販売後において特定使用成績調査が実施された。

注) 適応外使用に係る効能又は効果等が医学薬学上公知であると認められる場合には、臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく、承認されることを明記した課長通知（1999年2月1日）

目的	原発性無呼吸（未熟児無呼吸発作）を呈する早産児又は低出生体重児に対する本剤の安全性及び有効性等の確認
試験デザイン	連続調査方式によるプロスペクティブ調査
対象	全国 13 施設 13 診療科（小児科又は新生児科の NICU）に入院し、原発性無呼吸（未熟児無呼吸発作）に対し本剤が投与された早産児あるいは出生体重 2,500g 未満の低出生体重児 205 例
投与方法	テオフィリンとして、初回投与量を 4～6mg/kg（本剤 1～1.5mL/kg/日）、維持投与量 2～6mg/kg/日（本剤 0.5～1.5mL/kg/日）を 1 日 2～3 回に分けて、経口投与した。なお、臨床症状、血中濃度に応じて適宜増減した。
評価項目	安全性、有効性、ヒヤリ・ハット事例の発生状況、テオフィリン血中濃度を評価した。
判定基準	有効性の判定基準 有効：本剤を投与している期間中、機械的人工換気又はドキサプラム塩酸塩水和物を必要とせずに無呼吸発作がコントロールされた場合 無効：本剤を投与している期間中、無呼吸発作の悪化のために機械的人工換気又はドキサプラム塩酸塩水和物を使用した場合 なお、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中止又は終了後の経過から有効性を判定した。

結果

患者背景

調査票が回収された 205 例の内訳を示す。

患者背景

性別	男性：110 (53.7) , 女性：95 (46.3)		
出生体重	1000g 未満	54 (26.3)	
	1000～1500g 未満	89 (43.4)	
	1500～2000g 未満	49 (23.9)	
	2000～2500g 未満	13 (6.3)	
	1,302.9±426.9 [483～2,456] g		
在胎期間	28 週未満	55 (26.8)	
	28～30 週未満	31 (15.1)	
	30～32 週未満	70 (34.1)	
	32～34 週未満	36 (17.6)	
	34 週以上 ^{注1)}	13 (6.3)	
	29.9±2.9 [22.7～38.3] 週		
無呼吸発作出現日齢	0～2 日	89 (43.4)	
	3～7 日	61 (29.8)	
	8～13 日	16 (7.8)	
	14 日以上	39 (19.0)	
	8.5±13.5 [0～83] 日		
投与開始日齢	0～4 日未満	4 (2.0)	
	4～7 日未満	42 (20.5)	
	7～14 日未満	82 (40.0)	
	14 日以上	77 (37.6)	
	15.3±14.4 [2～90] 日		
合併症	なし：117 (57.1) , あり：88 (42.9) 二次性無呼吸 なし：195 (95.1) , あり：10 (4.9)		
前治療 (機械的人工換気)	なし：71 (34.6) , あり：134 (65.4)		
前治療 (使用薬剤)	なし：63 (30.7) , あり：142 (69.3)		
初回投与 (負荷量)	なし：190 (92.7) , あり：15 (7.3) 「初回投与負荷あり」の負荷量 投与量 4.0mg/kg 未満	5 (33.3)	
		4.0～6.0mg/kg 以下	10 (66.7)
	4.35±1.09 [2.6～6.0] mg/kg		
維持量 ^{注2)} 1 回投与量	2.0mg/kg 未満	137 (66.8)	
	2.0～4.0mg/kg	68 (33.2)	
	1.61±0.39 [0.7～2.5] mg/kg		
維持量 1 日投与回数	2 回	190 (92.7)	
	3 回	15 (7.3)	
	2.1±0.3 [2～3] 回		
投与期間	1～4 日未満	2 (1.0)	
	4～7 日未満	12 (5.9)	
	7～10 日未満	19 (9.3)	
	10～14 日未満	17 (8.3)	
	14～28 日未満	59 (28.8)	
	28～42 日未満	51 (24.9)	
	42 日以上	45 (22.0)	
	30.2±23.2 [3～181] 日		
併用療法	なし：10 (4.9) , あり：195 (95.1)		
併用薬剤	なし：45 (22.0) , あり：160 (78.0)		

表中の値：症例数 (%)、mean±S.D. [最小値～最大値]

注1) 早産児の定義は 37 週未満であるが、37 週以上の症例は 1 例あった。

注2) 維持量は初回に投与された用量で集計した。

安全性解析対象症例：205 例

有効性解析対象症例：184 例（二次性無呼吸発作合併例、有効性判定不能症例を除く）

安全性（副作用）

205 例中、発現した副作用は 9 例 10 件で、副作用発現症例率は 4.4%（95%信頼区間 2.3-8.1%）であった。

副作用は「腹部膨満」が 5 件、「嘔吐」、「高ビリルビン血症」、「頻脈」、「代謝性アシドーシス」、「血中ビリルビン増加」が各 1 件であったが、重篤な副作用は認められなかった。また投与中止に至った副作用は 1 例、「高ビリルビン血症」が認められた。

副作用発現状況一覧

副作用の種類	症例数	件数	(%)
胃腸障害 腹部膨満 嘔吐	6	5 1	(2.4) (0.5)
肝胆道系障害 高ビリルビン血症	1	1	(0.5)
心臓障害 頻脈	1	1	(0.5)
代謝及び栄養障害 代謝性アシドーシス	1	1	(0.5)
臨床検査 血中ビリルビン増加	1	1	(0.5)

（嘔吐の 1 例と血中ビリルビン増加の 1 例は同一症例における副作用）

有効性

184 例中 177 例が有効と判定され、有効率は 96.2%（95%信頼区間 92.4-98.1%）であった。

使用状況に関するアンケート集計結果

調査対象となった全 205 例でヒヤリ・ハットに該当する事例は認められなかった。

テオフィリン血中濃度

128 例において任意の 230 時点（採血ポイント）で血中濃度が測定された。測定された血中濃度は 1.8~13.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。なお、母親のキサントシン系薬剤の服用はなかった。

副作用発現症例の内 4 例で発現期間中にテオフィリン血中濃度が測定された。内訳は「腹部膨満」の 2 例で 7.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 11.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、「高ビリルビン増加」の 1 例が 7.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、「代謝性アシドーシス」の 1 例が 4.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。いずれも副作用発現期間中の任意の時間に測定された血中濃度であるが、有効血中濃度域あるいはそれ以下であった。

9) 櫻井基一郎他：日本小児臨床薬理学会雑誌, 24, 111 (2011)

10) 興和（株）社内資料：使用実態下における安全性及び有効性に関する調査概要
注）本剤の承認された用法・用量は、「テオフィリンとして、初回投与量を 4~6mg/kg（本剤 1~1.5mL/kg）、維持投与量 2~6mg/kg/日（本剤 0.5~1.5mL/kg/日）を 1 日 2~3 回に分けて、経口投与する。なお、臨床症状、血中濃度に応じて適宜増減する。」である。（「V.2.用法及び用量」の項参照）

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

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

アミノフィリン、コリンテオフィリン、ジプロフィリン、カフェイン、テオブロミン、エンプロフィリン、プロキシフィリン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{2) 3) 4) 5) 11) 12)}

ヒトの早産・低出生体重児にテオフィリンを投与した結果、中枢性作用として呼吸中枢の刺激作用及び CO₂ 応答能の増強作用、末梢性作用として横隔膜筋の収縮力増強作用及び横隔膜筋の疲労回復作用が報告されている。それらの作用機序としては、アデノシン拮抗作用並びにホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害作用等の説がある。

アデノシンは抑制性神経伝達物質として知られており、アデノシンの呼吸抑制作用は、呼吸中枢が存在する橋・延髄であると考えられている。

テオフィリンが呼吸中枢の神経細胞の膜表面に存在するアデノシン受容体に結合すると、細胞膜のアデニレートシクラーゼが活性化され、細胞内の主要エネルギー伝達体である ATP が脱リン酸化されて細胞内伝達物質 (セカンドメッセンジャー) であるサイクリック AMP が増産され、細胞の活性化が高まり、その結果、呼吸を促進すると考えられている。また、サイクリック AMP 分解酵素である PDE をテオフィリンが非特異的に阻害することにより、サイクリック AMP を増加させる作用も呼吸促進に寄与していると考えられている。

(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^{2) 11)}

動物試験 (ウサギ未熟児) において、テオフィリンは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¹¹⁾。

無呼吸発作を呈する早産・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) を 2 日間直腸投与することにより、無呼吸発作は有意 (p<0.01) に減少した。また、同時に実施した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これらの効果は、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²⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「テオフィリンとして、初回投与量を 4~6mg/kg (本剤 1~1.5mL/kg)、維持投与量 2~6mg/kg/日 (本剤 0.5~1.5mL/kg/日) を 1 日 2~3 回に分けて、経口投与する。なお、臨床症状、血中濃度に応じて適宜増減する。」である。(「V.2.用法及び用量」の項参照)

2) 中枢性作用：CO₂ 応答能増強作用³⁾

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 CO₂ に対する反応性が低いことから、肺胞気炭酸ガス分圧 (P_ACO₂) が上昇しても換気量 (V_E) が増加しにくい。アミノフィリン水和物 2mg/kg を 6 時間ごとに 2 日間静注することにより、CO₂ に対する閾値を下げ、CO₂ に対する反応性を高め換気量を増加させた。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「テオフィリンとして、初回投与量を 4~6mg/kg (本剤 1~1.5mL/kg)、維持投与量 2~6mg/kg/日 (本剤 0.5~1.5mL/kg/日) を 1 日 2~3 回に分けて、経口投与する。なお、臨床症状、血中濃度に応じて適宜増減する。」である。(「V.2.用法及び用量」の項参照)

3) 末梢性作用：横隔膜筋収縮力増強作用⁴⁾

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 を静注し、リアルタイム超音波扇形走査を用いて横隔膜筋の収縮力に対する作用を調べた結果、動脈血酸素分圧(PaO₂)、動脈血 pH 及び呼吸数の変化を認めずに、プラセボと比し横隔膜筋の収縮率が 43%増大した(p=0.018、対応のある両側 t 検定)。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「テオフィリンとして、初回投与量を 4~6mg/kg (本剤 1~1.5mL/kg)、維持投与量 2~6mg/kg/日 (本剤 0.5~1.5mL/kg/日) を 1 日 2~3 回に分けて、経口投与する。なお、臨床症状、血中濃度に応じて適宜増減する。」である。(「V.2.用法及び用量」の項参照)

4) 末梢性作用：横隔膜筋疲労回復作用⁵⁾

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が認められ、かつ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。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「テオフィリンとして、初回投与量を 4~6mg/kg (本剤 1~1.5mL/kg)、維持投与量 2~6mg/kg/日 (本剤 0.5~1.5mL/kg/日) を 1 日 2~3 回に分けて、経口投与する。なお、臨床症状、血中濃度に応じて適宜増減する。」である。(「V.2.用法及び用量」の項参照)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

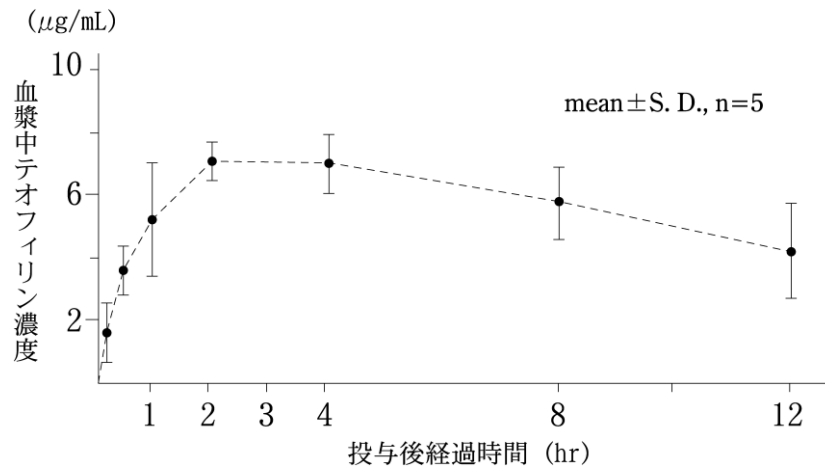
VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度^{13) 14)}5~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (外国人データ)(2) 最高血中濃度到達時間¹³⁾2~4 時間: テオフィリン 4~7 mg/kg 単回経口投与時 (外国人データ)(3) 臨床試験で確認された血中濃度¹⁵⁾

単回投与 (外国人データ)

早産・低出生体重児に本剤とほぼ同じ濃度である 0.5w/v% テオフィリン水溶液を 4~7 mg/kg の用量で単回経口投与した結果、テオフィリンは速やかに吸収され、投与後 2~4 時間に C_{max} (6.4~8.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$) に達し、下図のように推移した。

テオフィリン (4~7 mg/kg) 経口投与時の血漿中テオフィリン濃度推移

連続投与 (外国人データ)

早産・低出生体重児に本剤とほぼ同じ濃度である 0.5w/v% テオフィリン水溶液をテオフィリンとして 1 日 3.6~8 mg/kg (平均 5.6 mg/kg) 連続経口投与したとき、定常状態における血漿中濃度は 5~14.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (平均 8.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を示した。このときのパラメータを下表に示した。

在胎週数 (週)	出生体重 (g)	生後日数 (日)	$t_{1/2}$ (時間)	Vd (L/kg)	CL (mL/kg/hr)
31.8 (29~36)	1656 (1050~2600)	14.4 (5~36)	22.3 \pm 3.7 (16.3~30.3)	0.90 \pm 0.16 (0.71~1.20)	28.3 \pm 6.4 (20.1~40.1)

mean \pm S.D., () 内は最小値~最大値, n=11

注) 本剤の承認された用法・用量は、「テオフィリンとして、初回投与量を 4~6 mg/kg (本剤 1~1.5 mL/kg)、維持投与量 2~6 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ (本剤 0.5~1.5 $\text{mL}/\text{kg}/\text{日}$) を 1 日 2~3 回に分けて、経口投与する。なお、臨床症状、血中濃度に応じて適宜増減する。」である。(「V.2.用法及び用量」の項参照)

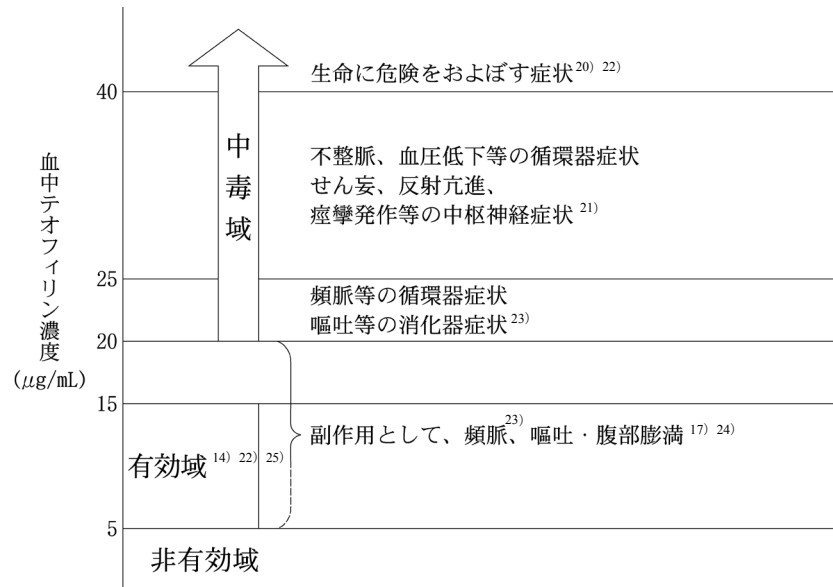
(4) 中毒域^{16) 17) 18) 19)}20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上¹⁶⁾

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 $\mu\text{g/mL}$ 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。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。

<参考>

テオフィリン血中濃度と有効域・中毒域の関係(早産・低出生体重児)^{14) 17) 20) 21) 22) 23) 24) 25)}



(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

約80%(外国人データ)^{26) 27)}

同一の早産・低出生体重児においてアミノフィリン水和物(テオフィリンを80%含有)の静脈内投与時とテオフィリンの経口投与時の定常状態における血清中テオフィリン濃度の比較より、テオフィリン経口投与時のバイオアベイラビリティは約80%と推測されている。

<p>対象：在胎週数：29.2±2.9 週 出生体重：1,265±485g （平均値±標準偏差、n=30）</p> <p>投与量：静脈内投与：アミノフィリン水和物量 初回 5mg/kg、維持 2mg/kg 12 時間ごと 経口投与：テオフィリン量 初回 5mg/kg、維持 2mg/kg 12 時間ごと</p>	<p>対象：静脈内投与から経口投与へ変更した児 在胎週数：28.5±1.9 週 出生体重：1,223±348g （平均値±標準偏差、n=18）</p> <p>経口投与から静脈内投与へ変更した児 在胎週数：26.8±0.8 週 出生体重：846±190g （平均値±標準偏差、n=5）</p> <p>投与量：静脈内投与：アミノフィリン水和物量 初回 10mg/kg、維持 2.5mg/kg 12 時間ごと 経口投与：テオフィリン量 初回 10mg/kg、維持 2.5mg/kg 12 時間ごと</p>

同一の早産・低出生体重児においてアミノフィリン水和物の静脈内投与時と
 テオフィリンの経口投与時の定常状態における血清中テオフィリン濃度

適用上の注意（抜粋）

(3) 投与時

- 1) アミノフィリン水和物の静脈内投与から本剤に切り換える場合は、投与量を変更する必要はない。（アミノフィリン水和物はテオフィリンを 80%含有するが、早産・低出生体重児にテオフィリンを経口投与したときの生物学的利用率は 80%程度であると報告されている。）^{26) 27)}

(4) 消失速度定数^{15) 17) 18) 29) 30) 31) 32) 33) 34)}

早産・低出生体重児： $K_{el}=0.034\sim0.020\text{hr}^{-1}$ （各報告の平均値）

（文献値より算出： $K_{el}=0.693/t_{1/2}$ ）

各報告の平均値を用いて算出した。 $t_{1/2}=20.65\sim33.9$ 時間

(5) クリアランス^{15) 16) 17) 18) 29) 31) 32) 33) 34) 35)}

早産・低出生体重児： $CL=16.9\sim35.2\text{mL/kg/hr}$ （各報告の平均値）

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、成長とともに増加する。

(6) 分布容積^{15) 17) 18) 29) 30) 31) 32) 33) 34)}

早産・低出生体重児： $V_d=0.55\sim1.18\text{L/kg}$ （各報告の平均値）

(7) 血漿蛋白結合率³⁶⁾

早産・低出生体重児：約 38%（在胎週数 26～32 週、出生体重 800～1600g、n=27）

3. 吸収

該当資料なし

4. 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³⁷⁾

（外国人データ）

母体の血清中テオフィリン濃度が $9.69 \pm 1.62 \mu\text{g/mL}$ (mean \pm S.E., 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 $10.21 \pm 1.71 \mu\text{g/mL}$ (mean \pm S.E., 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。

(3) 乳汁への移行性³⁸⁾

（外国人データ）

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。

(4) 髄液への移行性³⁶⁾

早産・低出生体重児（在胎週数 26~32 週、出生体重 800~1600g, n=27）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血漿中及び髄液中のテオフィリン濃度を測定した結果、血漿中濃度は 11.4mg/L ($\mu\text{g/mL}$)、髄液中濃度は 7.6mg/L ($\mu\text{g/mL}$) であった。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

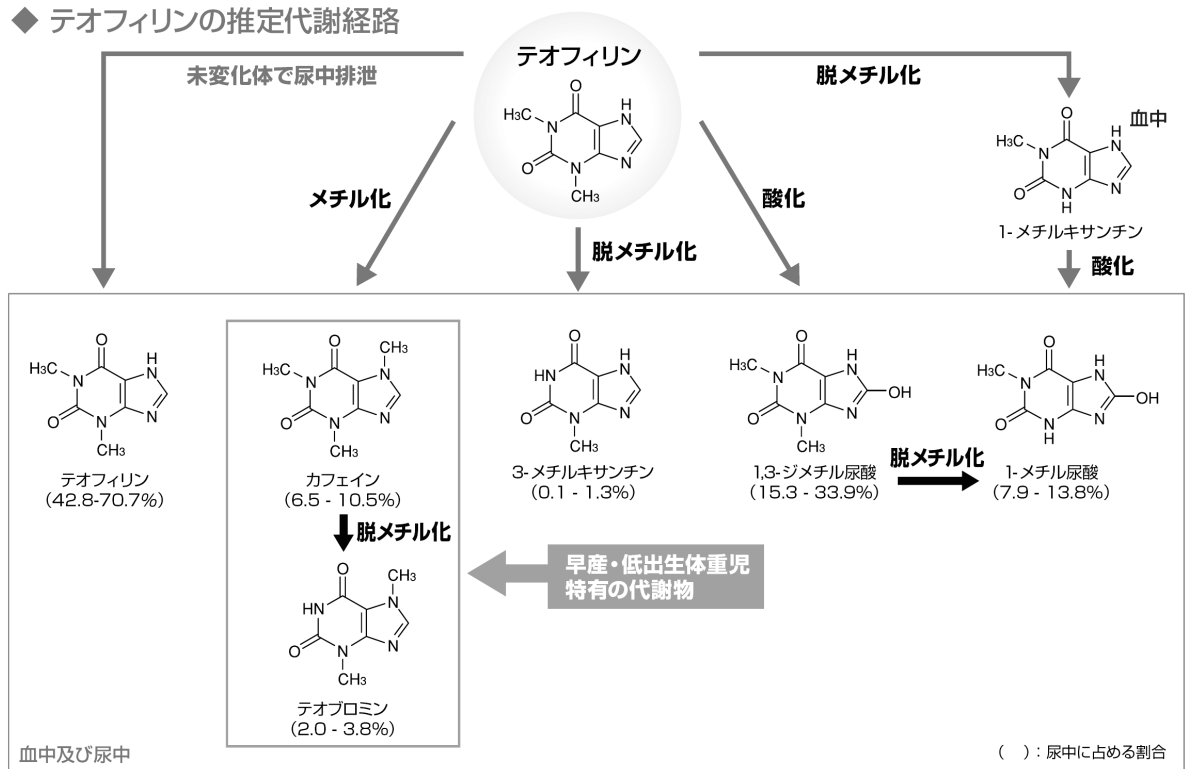
ラットに ¹⁴C-テオフィリンを経口投与した場合、テオフィリン及びその代謝物が特異的に分布、蓄積する臓器は認められていない³⁹⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{40) 41) 42) 43) 44) 45) 46) 47)}

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 及びキサンチンオキシダーゼが関与し、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 42~70% 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。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種^{40) 41) 44) 45)}

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。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合⁴⁰⁾

該当資料なし

<参考>

小児・成人においてテオフィリンの肝抽出比はわずか 10%程度であるので、初回通過効果はほとんど受けない。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率^{19) 48) 49) 50)}

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。未熟児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と報告されている。

<参考>

カフェイン、テオプロミンはテオフィリンと同じくメチルキサンチン類であり、一般的に、カフェインとテオフィリンはテオプロミンに比べて強い中枢興奮作用を有する。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ^{13) 49)}

代謝物であるカフェインの半減期は約 100 時間である。

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路^{42) 43) 44)}

主として尿中排泄

(2) 排泄率^{42) 43) 44) 46) 47)}

テオフィリン (未変化体) 及びその代謝物の尿中に占める割合 (%) は以下のとおりである。

	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	0.1~1.3	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.
テオブロミン	2.0~3.8	—

各報告の平均値の最小値~最大値, N.D.:検出限界未満, —: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ることから、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なる。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ブロミンが検出されている。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考 1: 腹膜透析>⁵¹⁾

小児・成人では腹膜透析はテオフィリン除去に無効である。

<参考 2: 血液透析>⁵²⁾

外国人・成人データ

血液透析を行っている慢性腎不全患者（成人、肝機能正常）8名の非透析時及び透析開始前にテオフィリン 3.2mg/kg を 15~30 分かけて投与したところ、非透析時のテオフィリンクリアランスは腎機能正常者の報告と類似していた。テオフィリン半減期は非透析時には 7.3±2.3 時間であったが、透析時には 2.7±0.9 時間と有意に減少していた (p<0.01)。また、一般的な 4 時間の透析により回収された薬物量は 41±10%であった。

<参考 3: 直接血液灌流>⁵¹⁾

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。

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

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、コリンテオフィリン）の他、カフェイン水和物、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。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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。〕
- (2) 痙攣の既往歴のある患者〔痙攣を誘発することがある。〕
- (3) 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。〕
- (4) 腎障害のある患者〔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ので、血中濃度測定等の結果により減量すること。〕
- (5) うっ血性心不全の患者〔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ので、血中濃度測定等の結果により減量すること。〕
- (6) 肝障害のある患者〔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ので、血中濃度測定等の結果により減量すること。〕
- (7) 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) 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〔テオフィリンは胎盤を通過することから、血中濃度測定等の結果により減量すること。「薬物動態」の項参照〕
- (9) 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〔テオフィリンは乳汁に移行することから、血中濃度測定等の結果により減量すること。「薬物動態」の項参照〕

（解説）

- (1) キサンチン系薬剤には心筋刺激作用（強心作用）があるため、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。
- (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（潜因が顕在化）することがある⁵³⁾。
- (3) 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。
- (4) 早産・低出生体重児において、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

- なる⁴⁴⁾。腎障害を呈している児で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。
- (5) うっ血性心不全の患者では、循環血流量が低下するため、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。
- (6) 小児・成人において、テオフィリンは80～90%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⁵⁴⁾。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、肝臓でも代謝されることから、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。
- (7) 小児において、発熱を伴う気道感染時にテオフィリンのクリアランスが低下することが報告されている⁵⁵⁾。
- (8) 母体の血清中テオフィリン濃度が $9.69 \pm 1.62 \mu\text{g/mL}$ (mean \pm S.E., 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 $10.21 \pm 1.71 \mu\text{g/mL}$ (mean \pm S.E., 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³⁷⁾。
- (9) 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³⁸⁾。

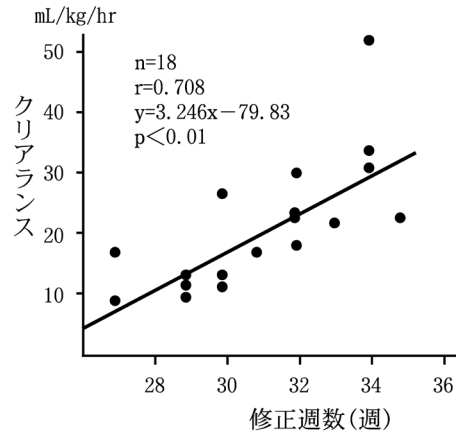
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (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し、副作用が発現した場合には減量又は投与を中止する。
- ①副作用が発現した場合
 - ②投与量を変更する場合もしくは変更した場合
 - ③慎重投与に該当する患者に投与する場合（「慎重投与」の項参照）
- (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〉

- (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、まず投与量の減量あるいは投与を中止し、血中濃度を確認し有効血中濃度の範囲内（5～15 $\mu\text{g/mL}$ ）となるよう再度適切な投与量を設定する必要がある（「VII.1. (4) 中毒域」の項参照）。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、あるいは慎重投与に該当する患者の場合（「VIII.5. 慎重投与内容とその理由」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と考えられる。
- (2) 早産・低出生体重児（n=18）は修正週数*が同じ場合でもクリアランスが児によって異なり、かつ修正週数が経過するにつれてクリアランスが上昇する傾向がみられる¹⁷⁾。従って、画一的な投与量ではなく臨床症状に応じて投与量の調節をすることが望ましいと考えられる。



テオフィリン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

<参考>

早産・低出生体重児にテオフィリンを投与した場合、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¹⁹⁾。

7. 相互作用

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。「薬物動態」の項参照）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。

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 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。従って、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。

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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 アミノフィリン水和物 コリンテオフィリン ジプロフィリン カフェイン水和物等 中枢神経興奮薬 エフェドリン塩酸塩 マオウ等	過度の中枢神経刺激作用があらわれることがある。「過量投与」の項参照） 副作用の発現に注意し、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。

<p>交感神経刺激剤 (β 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</p>	<p>低カリウム血症、心・血管症状（頻脈、不整脈等）等のβ 刺激剤の副作用症状を増強させることがある。副作用の発現に注意し、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。</p>	<p>心刺激作用をともに有しており、β 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。</p>
<p>ハロタン</p>	<p>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。副作用の発現に注意し、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。</p>	<p>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。</p>
<p>ケタミン塩酸塩</p>	<p>痙攣があらわれることがある。痙攣の発現に注意し、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。</p>	<p>痙攣閾値が低下するためと考えられる。</p>
<p>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 エノキサシン水和物 ピペミド酸水和物 塩酸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 パズフロキサシンメシル酸塩 プルリフロキサシン 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 チアベンダゾール チクロピジン塩酸塩 ベラパミル塩酸塩 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</p>	<p>テオフィリンの中毒症状があらわれることがある。（「過量投与」の項参照） 副作用の発現に注意し、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。</p>	<p>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。</p>

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	テオフィリンの中毒症状があらわれることがある。（「過量投与」の項参照） 副作用の発現に注意し、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。	テオフィリン血中濃度の上昇によると考えられる。
ザフィルルカスト	テオフィリンの中毒症状があらわれることがある。（「過量投与」の項参照） 副作用の発現に注意し、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。 また、ザフィルルカストの血中濃度を低下させることがある。	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。 ザフィルルカストの血中濃度低下についての機序は不明である。
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	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。（「過量投与」の項参照） 副作用の発現に注意し、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。

(解説)

同種同効品の使用上の注意を参考に設定した。

デフェラシロクス：2013年5月自主改訂に基づく。

デフェラシロクスは、肝薬物代謝酵素 CYP1A2 を阻害し、テオフィリンは CYP1A2 により代謝される。従って、デフェラシロクスとの併用によりテオフィリンの血中濃度が上昇し、中毒症状があらわれるおそれがあるため追記した。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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：2006年10月17日～2009年3月31日）において、安全性解析対象症例 205 症例中、9 例（4.4%）に 10 件の副作用が認められた。その内訳は、腹部膨満 5 件（2.4%）、嘔吐 1 件（0.5%）、高ビリルビン血症 1 件（0.5%）、頻脈 1 件（0.5%）、代謝性アシドーシス 1 件（0.5%）、血中ビリルビン増加 1 件（0.5%）であった。

国内外で早産・低出生体重児の原発性無呼吸にキ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。以下のような副作用があらわれた場合には症状に応じて使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

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

（解説）

使用実態下における安全性及び有効性に関する調査：2013年5月自主改訂に基づく。

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：2006年10月17日～2009年3月31日）の結果^{9) 10)}に基づき、副作用発現状況を追記した。

(2) 重大な副作用と初期症状

以下の副作用は、他のキサンチン系薬剤で報告されており、早産・低出生体重児でも発現する可能性がある。

重大な副作用

- 1) **ショック、アナフィラキシーショック**（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、適切な処置を行うこと。
- 2) **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。
- 3) **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。
- 4) **横紋筋融解症**があらわれることがあるので、脱力感、筋肉痛、CK（CPK）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**急性腎不全**の発症に注意すること。
- 5) 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、適切な処置を行うこと。
- 6) **赤芽球癆**があらわれることがあるので、貧血があらわ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。
- 7) **肝機能障害**（AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等）、**黄疸**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。
- 8) **頻呼吸、高血糖症**があらわれることがある。

（解説）

早産・低出生体重児で報告された副作用及び同種同効品の使用上の注意を参考に設定した。

(3) その他の副作用

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（CPK）の上昇
肝 臓	AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、LDH、 γ -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)

早産・低出生体重児で報告された副作用及び同種同効品の使用上の注意を参考に設定した。
好酸球増多、鼻出血、しびれ（口、舌周囲）：2013年5月自主改訂に基づく（他のキサンチン系薬剤の添付文書にあわせて追記した）。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシーショック（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、適切な処置を行うこと。

その他の副作用

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（頻度不明）

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当しない

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

過量投与**(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。

(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。消化管内に残存するテオフィリンの除去として、胃洗浄、活性炭の経口投与等があり、血中テオフィリンの除去として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。

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。

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)

(1) 早産・低出生体重児で報告された副作用及び同種同効品の使用上の注意を参考に設定した。

(2) 同種同効品の使用上の注意を参考に、早産・低出生体重児に該当する処置を記載した。

また、交換輸血については、NICU マニュアル⁵⁶⁾を参考に記載した。

14. 適用上の注意

適用上の注意**(1) 保存時**

開封後はできるだけ速やかに使用する。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。)

(2) 投与経路

経口用であるため血管内に投与しないこと。

(3) 投与时

1) アミノフィリン水和物の静脈内投与から本剤に切り換える場合は、投与量を変更する必要はない。(アミノフィリン水和物はテオフィリンを80%含有するが、早産・低出生体重児にテオフィリンを経口投与したときの生物学的利用率は80%程度であると報告されている。)^{26) 27)}

2) 過量投与を避けるため、予め余分な薬液を排出後、投与することが望ましい。

3) 本剤は冷所で保存した場合、過飽和となるため、結晶を析出することがある。析出した場合は温める等の操作を行い、溶解させた後に使用すること。

(解説)

(1) (2) 本剤が保存剤を含有しない経口用製剤であることから設定した。

(3) 1) アミノフィリン水和物はテオフィリンを80%含有するという記載のみでは、アミノフィリン水和物静注からテオフィリン経口に切り替えた際低用量が投与される可能性があるため、生物学的利用率に関しても記載した。

(3) 3) テオフィリンの溶解度を考慮し設定した。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当資料なし

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) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 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、冠血管拡張作用、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⁵⁷⁾。

(4) 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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験⁵⁸⁾

ICR系妊娠マウスの器官形成期（妊娠後10～13日目）に100、150、200mg/kgを腹腔内投与した結果、100mg/kgから胚致死作用及び催奇形成が認められた。

(4) 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

製剤（アブネカット経口液 10mg）

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分（テオフィリン）

劇薬^{注)}

注) 劇薬指定はテオフィリン及びその製剤。ただし、次に掲げるものを除く。

－一個中テオフィリン 0.1g 以下を含有するもの

－容器中テオフィリン 100mg 以下を含有する経口液剤

テオフィリン 0.004%以下を含有する体外診断薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱等に表示（3年）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

取扱い上の注意

1. シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。
2. ブリスター包装内は滅菌されているので使用直前まで開封しないこと。また、開封後は速やかに使用すること。
3. 開封後の使用は1回限りとし、使用済みシリンジは速やかに廃棄し、再使用しないこと。
4. ブリスター包装の内側に水滴が付着しているものや薬液の漏出があるものは使用しないこと。
5. 注射筒が破損又は薬液が変色しているものは使用しないこと。
6. キャップ（ゴム栓）が破損又は外れているものは使用しないこと。

(1) 薬局での取り扱いについて

上記参照

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

2.5mL×10 シリンジ

7. 容器の材質

シリンジ：ガラス、ポリプロピレン、ゴム（ブチルゴム）

キャップ（ゴム栓）：ゴム（ブチルゴム）

ブリスター包装（シリンジを覆っている袋）：ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分：テオドール錠 50mg・100mg・200mg、顆粒 20%、シロップ 2%、ドライシロップ 20%
 同効薬：アミノフィリン水和物、カフェインクエン酸塩、ドキサプラム塩酸塩水和物

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2013年2月15日（旧販売名*：2004年2月27日）
 承認番号：22500AMX00039000（旧販売名*：21600AMZ00427000）
 *アブネカット経口 10mg

11. 薬価基準収載年月日

2013年6月21日（旧販売名*：2006年6月9日）
 *アブネカット経口 10mg

12. 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

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
アブネカット経口液 10mg	117272002	2251001S1036	621727202

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) Kuzemko, J. A. et al. : Arch. Dis. Child., **48**, 404 (1973)
- 2) Peabody, J. L. et al. : Pediatrics, **62**, 698 (1978)
- 3) Gerhardt, T. et al. : Pediatrics, **63**, 537 (1979)
- 4) Heyman, E. et al. : Acta Paediatr. Scand., **80**, 308 (1991)
- 5) Lopes, J. M. et al. : Pediatric Research, **16**, 355A (1982)
- 6) Henderson-Smart, D. J. and Steer, P. : Methylxanthine treatment for apnea in preterm infants, The Cochrane Library Issue 4 (2002)
- 7) 小川雄之亮 : 新生児呼吸管理実践マニュアル, 91, メディカ出版 (1998)
- 8) Jordan, L. Cohen : Academic 466 (1975)
- 9) 櫻井基一郎他 : 日本小児臨床薬理学会雑誌, **24**, 111 (2011)
- 10) 興和 (株) 社内資料 : 使用実態下における安全性及び有効性に関する調査概要
- 11) Hedner, T. et al. : Eur. J. Respir. Dis., **65**, 153 (1984)
- 12) Howell, L. L. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **254**, 786 (1990)
- 13) Blanchard, P. W. et al. : Respiratory Control Disorders in Infants and Children, 352, Williams & Wilkins (1992)
- 14) Rennie, J. M. et al. : A Manual of Neonatal Intensive Care 4th ed., 216, Arnold (2002)
- 15) Riechert, M. et al. : Monatsschr. Kinderheilkd., **129**, 697 (1981)
- 16) 新生児医療連絡会 : NICU マニュアル 第3版, 127, 金原出版 (2001)
- 17) 飯島健志 : 日本新生児学会雑誌, **18**, 198 (1982)
- 18) 吉岡栄子他 : 臨床薬理, **11**, 9 (1980)
- 19) Hargreaves, D. B. et al. : J. Clin. Hosp. Pharm., **8**, 133 (1983)
- 20) Howell, J. et al. : Semin. Perinatol., **5**, 359 (1981)
- 21) O'Donnell, J. : Neonatal Netw., **13**, 35 (1994)
- 22) Aranda, J. V. et al. : Clin. Perinatol., **6**, 87 (1979)
- 23) Shannon, D. C. et al. : Pediatrics, **55**, 589 (1975)
- 24) 垣田博樹他 : 小児科臨床, **55**, 1840 (2002)
- 25) 小川雄之亮他 : 新生児学 (第2版), 482, メディカ出版 (1995)
- 26) Al-Omran, A. et al. : Am. J. Perinatol., **14**, 147 (1997)
- 27) Reese, J. et al. : Arch. Dis. Child., **71**, F51 (1994)
- 28) Young, T. E. and Mangum, B. : Neofax[®] 14th ed., 2001, 160 (2001)
- 29) 古山三和子 : 名古屋市立大学医学会雑誌, **29**, 365 (1978)
- 30) 佐藤重一他 : 臨床薬理, **16**, 393 (1985)
- 31) Dothey, C. I. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., **45**, 461 (1989)
- 32) Aranda, J. et al. : N. Engl. J. Med., **295**, 413 (1976)
- 33) Ahn, H. W. et al. : Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol., **105**, 105 (1999)
- 34) Jones, R. A. et al. : Arch. Dis. Child., **54**, 190 (1979)
- 35) Gilman, J. T. et al. : Ther. Drug Monit., **8**, 4 (1986)
- 36) 鈴鹿隆久 : 日本新生児学会雑誌, **17**, 412 (1981)
- 37) Labovitz, E. et al. : JAMA, **247**, 786 (1982)
- 38) Yurchak, A. M. et al. : Pediatrics, **57**, 518 (1976)
- 39) 飯田成宇他 : 基礎と臨床, **14**, 3767 (1980)
- 40) 川勝一雄他 : Therapeutic Research, **8**, 33 (1988)
- 41) 島田典招他 : 薬物動態, **10**, 413 (1995)

- 42) Tserng, K. -Y. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., **33**, 522 (1983)
- 43) Tserng, K. -Y. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., **29**, 594 (1981)
- 44) Bonati, M. et al. : Pediatr. Res., **15**, 304 (1981)
- 45) Onishi, S. et al. : Photomed. Photobiol., **11**, 51 (1989)
- 46) Gundert-Remy, U. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **24**, 71 (1983)
- 47) Grygiel, J. J. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., **28**, 456 (1980)
- 48) 藤井喜一郎 : 医薬品の化学と作用, 104, 薬業時報社 (1993)
- 49) Yaffe, S. J., Aranda, J. V. : Pediatric Pharmacology Therapeutic Principles in Practice 2nd ed., 193 (1992)
- 50) Steer, P. A. et al. : Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants, The Cochrane Library Issue 4 (2002)
- 51) PDR. 56ed., 1840 (2002)
- 52) Krandjan, W.A., et al. : Nephron, **32**, 40 (1982)
- 53) 小田島安平 : 小児臨床薬理研究会会誌, **4**, 22 (1997)
- 54) 野村文夫他 : 臨床病理, **39**, 1093 (1991)
- 55) 鳥羽剛他 : アレルギー, **43**, 113 (1994)
- 56) 新生児医療連絡会 : NICU マニュアル 第3版, 403, 金原出版 (2001)
- 57) Rall, T. W. : Pharmacol. Basis Ther. 7th ed., 589 (1985)
- 58) Tucci, S. M. et al. : Toxicol. Lett., **1**, 337 (1978)

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

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

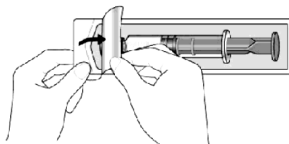
該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

アブネカット経口液 10mg の使用方法

1. ブリスター包装（シリンジを覆っている袋）のゴム栓側の未シール部から剥離して開封して下さい。



2. ゴム栓をつまんで回しながら引き抜いて下さい。



3. 予め、投与すべき薬液をシリンジ内に残し、余分な薬液を排出して下さい。
4. シリンジを経腸栄養チューブに装着し、再度、用法・用量を確認の上、ご使用下さい。

