

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。—

添付文書改訂のお知らせ

2013年5月

製造販売元 興和株式会社

販売元 興和創薬株式会社

未熟児無呼吸発作治療剤

アプネカット[®]経口10mg

Apnecut[®] Oral solution 10mg

(テオフィリン経口服液)

この度、標記製品の添付文書を下記のとおり改訂致しましたので、ご案内申し上げます。

なお、新しい添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日時を要しますので、今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

記

1. 改訂内容（下線___部：追記箇所、点線___部：削除）

使用上の注意

改訂後（2013年5月改訂）		
3. 相互作用 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
省略（現行通り）		
シメチジン	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）	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。
省略 （現行通り）		
ジスルフィラム	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。	
<u>デフェラシロクス</u>		
省略（現行通り）		



改訂前		
3.相互作用 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
省略		
シメチジン	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）	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。
省略		
ジスルフィラム	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。	
省略		

改 訂 後 (2013年5月改訂)									
<p>4. 副作用 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。</p> <p>省略（現行通り）</p> <p>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。</p> <p>(1) 重大な副作用 1)～8) 省略（現行通り）</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>頻度不明</td> </tr> <tr> <td></td> <td>省略（現行通り）</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>貧血、好酸球増多</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>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）</td> </tr> </table>			頻度不明		省略（現行通り）	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）
	頻度不明								
	省略（現行通り）								
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）								

改 訂 前									
<p>4. 副作用（頻度不明） 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。</p> <p>省略</p> <p>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。</p> <p>(1) 重大な副作用 1)～8) 省略</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>頻度不明</td> </tr> <tr> <td></td> <td>省略</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>貧血</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>むくみ、倦怠感、関節痛、四肢痛、胸痛、発汗、低カリウム血症</td> </tr> </table>			頻度不明		省略	血液	貧血	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
	頻度不明								
	省略								
血液	貧血								
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								



使用上の注意以外

改 訂 後 (2013年5月改訂)	
<p>臨床成績 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。</p> <p>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中止または終了後の経過から有効性を判定した。</p>	

改 訂 前	
<p>記載なし</p>	



2. 改訂理由

(1) 「相互作用」の項

他のキサンチン系薬剤の添付文書にあわせて追記致しました。

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により代謝されま
す。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致しました。

(2) 「副作用」の項

1) 「副作用」の概要

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*に基づき、副作
用発現状況を追記致しました。

2) 「その他の副作用」

他のキサンチン系薬剤の添付文書にあわせて追記致しました。

(3) 「臨床成績」の項

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*に基づき、有効性
に関する結果を追記致しました。

*参考文献 櫻井基一郎他：日本小児臨床薬理学会雑誌、24、111(2011)
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

今回の改訂内容につきましては医薬品安全対策情報（DSU）No. 219（2013年5月発送）に掲載
される予定です。なお、改訂後の添付文書は弊社ホームページ
<http://www.kowa-souyaku.co.jp/>及び医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>に最新添付文書が掲載されます。併せてご利用ください。

次頁より改訂後の「使用上の注意」全文が記載されていますので、併せてご参照ください。

改訂後の使用上の注意

2013年5月改訂

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

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）

【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。

用法・用量

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 mg/kg/日（本剤0.5～1.5 mL/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。

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 μg/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。

使用上の注意

1. 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。〕
- (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。〕

2. 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。

3. 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。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。

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。
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	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。	心刺激作用とともに有しており、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。
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。 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。 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。	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 エノキサシン水和物 ピペミド酸三水合物 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 バズフロキサシメシル酸塩 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	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。	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		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	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

	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。	イ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。

4. 副作用

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、動脈管閉存症、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
--

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。

(1) 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。

(2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒感、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）

5. 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。

6. 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。）

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。

（下線部：改訂箇所）

製品情報お問い合わせ先
 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）