

未熟児無呼吸発作治療剤

* **アプニション[®]** 静注15mg **Apnission[®]**

*〈アミノフィリン水和物注射液〉

* 承認番号	22000AMX00038000
** 薬価収載	2008年6月
販売開始	2004年7月

〔貯 法〕 室温保存

外箱開封後は光を遮り保存すること。

〔使用期限〕 外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。

〔注 意〕 「取扱い上の注意」の項参照

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

【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

【組成・性状】

本剤は、下記の成分を含有する無色澄明な注射剤で、ワンポイントカットの無色アンプルに充填されている。

		1管(3mL)中の分量
有効成分	アミノフィリン水和物	15mg
添加物	エチレンジアミン	0.66mg
	塩化ナトリウム	27.0mg
性状	本剤は、無色澄明な液体である。	
pH	8.5～9.5	
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)	

アミノフィリン水和物はテオフィリンを80%含有する。

【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】

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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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15µg/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。「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〕

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。

(裏面につづく)

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 コリンテオフィリン ジプロフィリン カフェイン等 中枢神経興奮薬 塩酸エフェドリン 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） 塩酸イブナリン 塩酸クランプテロール 塩酸プロブテロール 硫酸テルブタリン 塩酸プロカテロール等	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。
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。
塩酸ケタミン	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 塩酸メキシレチン 塩酸プロパフェノン 塩酸アミオダロン エノキサシン ピバニド酸三水合物 塩酸シプロキサシン ノルフロキサシン トルネドスフロキサシン ギルバズフロキサシン 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 ロキサシロマイシン チアベンダゾール 塩酸チクロピジン 塩酸ペラバミル 塩酸ジルチアゼム マレイン酸フルボキサミン フルコナゾール ジスルフィラム	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 塩酸バラシクロビル インターフェロン イブuprofen 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 フェニバルビタール 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

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。

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

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 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、意識障害 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) **急性脳症** 痙攣、意識障害等を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** 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) **消化管出血** 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** 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、黄疸** 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** 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、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
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

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。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。

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) アンブルカット時

本品はワンポイントカットアンブルであるが、アンブルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

(2) 開封後

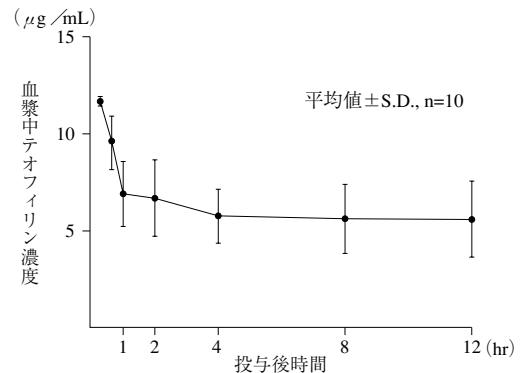
開封後はできるだけ速やかに使用する。一部を使用した残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。(本剤は保存剤を含有していない。)

【薬物動態】

1. 血中濃度

低出生体重児にアミノフィリン水和物を5 mg/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 μ g/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。(①)



低出生体重児^(注1)にアミノフィリン水和物を5 mg/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5 mg/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(①)

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.^(注2) n=9, ()内は範囲

注2) 平均値 \pm S.D.は原著の個々の値から算出した。

2. 代謝・排泄 (外国人のデータ)

早産・低出生体重児のデータによると、尿中代謝物の割合は未変化のテオフィリン43~71%、1,3-ジメチル尿酸15~34%、1-メチル尿酸7.9~14%、3-メチルキサンチン0.1~1.3%、カフェイン6.5~11%、テオプロミン2.0~3.8%である。

(裏面にづく)

小児・成人とは異なり、早産・低出生体重児では、肝薬物代謝酵素が未発達であり、未変化のテオフィリンのまま腎から排泄される割合が高い。代謝に関与する主な代謝酵素は、小児・成人と同様にCYP1A2であると推察される。その他、代謝物として、小児・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。

(②③④)

3. TDM (外国人のデータ)

有効血中濃度：5～15 $\mu\text{g}/\text{mL}$

4. 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。(①⑤⑥⑦)

(参考) 外国人のデータ

1. 胎盤通過性

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。(⑧)

2. 乳汁移行性

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。(⑨)

【薬効薬理】

1. 未熟児無呼吸発作における薬理作用

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。(⑩⑪⑫⑬)

2. 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。(⑭⑮)

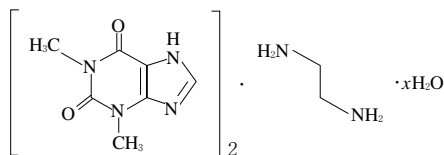
*【有効成分に関する理化学的知見】

*一般名：アミノフィリン水和物(Aminophylline Hydrate)

化学名：1,3-Dimethyl-1H-purine-2,6(3H,7H)-dione
hemi(ethylenediamine) hydrate

分子式：C₁₄H₁₆N₈O₄·C₂H₈N₂·xH₂O

構造式：



物理化学的性状：

アミノフィリン水和物は白色～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ようのにおいがあり、味は苦い。

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。

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

【取扱い上の注意】

1. 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。
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。

【包装】

アプニション静注15mg(3mL) ……………10管

【主要文献】

文献請求番号

- ① 飯島健志：日本新生児学会雑誌，
18, 198 (1982) N-0941
- ② Tserng, K.-Y. et al. : Clin. Pharmacol. Ther.,
33, 522 (1983) N-2461
- ③ Tserng, K.-Y. et al. : Clin. Pharmacol. Ther.,
29, 594 (1981) N-0748
- ④ Bonati, M. et al. : Pediatr. Res.,
15, 304 (1981) TEO-0899
- ⑤ 吉岡栄子ら：臨床薬理，
11, 9 (1980) N-0673
- ⑥ 新生児医療連絡会：NICU マニュアル (第3版)
金原出版，
127 N-2454
- ⑦ Hargreaves, D.B. et al. : J. Clin. Hosp. Pharm.,
8, 133 (1983) TEO-0954
- ⑧ Labovitz, E. et al. : JAMA, 247, 786 (1982) N-1392
- ⑨ Yurchak, A.M. et al. : Pediatrics,
57, 518 (1976) N-0482
- ⑩ Peabody, J. L. et al. : Pediatrics,
62, 698 (1978) N-2458
- ⑪ Gerhardt, T. et al. : Pediatrics,
63, 537 (1979) N-0593
- ⑫ Heyman, E. et al. : Acta. Paediatr. Scand.,
80, 308 (1991) N-2096
- ⑬ Lopes, J. M. et al : Pediatr. Res.,
16, 355A (1982) TEO-0955
- ⑭ Hedner, T. et al : Eur. J. Respir. Dis.,
65, 153 (1984) TEO-0928
- ⑮ Howell, L. L. et al : J. Pharmacol. Exp. Ther.,
254, 786 (1990) TEO-0931

【文献請求先】

エーザイ株式会社 安全管理部 FAX 03(3811)2710

【商品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 お客様ホットライン室 ☎0120(419)497

製造販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

D32438-5

CODE DI-T-AP105