

点滴専用アミノフィリン注射液

ネオフィリン[®] 注点滴用バッグ **250mg** **Neophyllin[®]**

承認番号	21600AMZ00355000
薬価収載	2004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〕 外箱又はバッグに表示の使用期限内に使用すること。
- 〔注 意〕 「取扱上の注意」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、透明なソフトバッグに充填されている。

		1 バッグ (250mL) 中の分量
有効成分	アミノフィリン水和物	250mg
添加物	エチレンジアミン	11mg
	塩化ナトリウム	2.25g
性状	本剤は、無色澄明な液体である。	
pH	8.0~10.0	
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)	
電解質組成 (mEq/L)	Na ⁺	Cl ⁻
	154	154

【効能・効果】

気管支喘息、喘息性(様)気管支炎、肺性心、うっ血性心不全、肺水腫、心臓喘息、チェーン・ストークス呼吸、閉塞性肺疾患(肺気腫、慢性気管支炎など)における呼吸困難、狭心症(発作予防)、脳卒中発作急性期

【用法・用量】

アミノフィリン水和物として、通常成人1回250mg(本剤250mL)を1日1~2回、点滴静脈内注射する。
小児には1回3~4mg/kg(本剤3~4mL/kg)を点滴静脈内注射する。投与間隔は8時間以上とし、最高用量は1日12mg/kg(本剤12mL/kg)を限度とする。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

本剤を小児の気管支喘息に投与する場合の投与量、投与方法等については、学会のガイドライン[※]等、最新の情報を参考とすること。

※日本小児アレルギー学会：小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005

1. アミノフィリン水和物投与量の目安

	年齢	テオフィリン等が経口投与されていない場合	テオフィリン等が既に経口投与されている場合
初期投与量 ^{注1)注2)}	6ヵ月~2歳未満	3~4mg/kgを30分以上かけて点滴投与	3~4mg/kgを30分以上かけて点滴投与。なお、テオフィリン等が投与されている場合は、その製剤の種類、投与後の時間、投与量などを考慮して、適宜、減量する。
	2歳~15歳未満	4~5mg/kgを30分以上かけて点滴投与	3~4mg/kgを30分以上かけて点滴投与

	年齢	投与量
維持投与量 ^{注2)}	6ヵ月~1歳未満	0.4mg/kg/時
	1歳~2歳未満	0.8mg/kg/時
	2歳~15歳未満	0.8mg/kg/時

注1) 初期投与量は、250mgを上限とする。

注2) 投与量は、標準体重で計算する。

2. 注意すべき投与対象等

2歳以上の大発作又は呼吸不全の患児を除き、他剤無効又は効果不十分な場合に、患児の状態(発熱、痙攣等)等を十分に観察するなど適用を慎重に検討し投与すること。なお、2歳未満の熱性痙攣やてんかんなどのけいれん性疾患のある児への投与は原則として推奨されない。

【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)

- 急性心筋梗塞、重篤な心筋障害のある患者
〔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。〕
- 心臓、循環器系機能障害のある患者
〔循環血流量を増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。〕
- てんかんの患者
〔中枢刺激作用によって発作を起こすことがある。〕
- 甲状腺機能亢進症の患者
〔甲状腺機能亢進に伴う代謝亢進、カテコールアミンの作用を増強することがある。〕
- 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。〕
- 腎障害のある患者
〔水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。〕
- 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。〕
- 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、産婦、授乳婦
〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- 小児

1) 小児、特に乳幼児は成人に比べて痙攣を惹起しやすく、また、テオフィリンクリアランスが変動しやすいのでテオフィリン血中濃度のモニタリングを行うなど慎重に投与すること。なお、次の小児にはより慎重に投与すること。

① てんかん及び痙攣の既往歴のある小児
〔痙攣を誘発することがある。〕

② 発熱している小児

〔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。〕

③ 6 カ月未満の乳児

〔乳児期にはテオフィリンクリアランスが一定していない。6 カ月未満の乳児ではテオフィリンクリアランスが低く、テオフィリン血中濃度が上昇することがある。〕

2) 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)

2. 重要な基本的注意

- (1) うっ血性心不全の患者に投与する場合は、テオフィリン血中濃度が上昇することがあるので注意して使用すること。
- (2) 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機会が多いことから、血中濃度のモニタリングを適切に行い、患者個人に適した投与計画を設定することが望ましい。
- (3) 副作用が発現した場合には減量又は投与を中止し、テオフィリン血中濃度を測定することが望ましい。
- (4) 本剤は、1 袋 (250mL) 中にナトリウム38.5mEq、塩素38.5mEq を含有するため、水分及び塩化ナトリウムの過剰摂取に注意して使用すること。

3. 相互作用

本剤は主として肝薬物代謝酵素 CYP1A2 で代謝される。(「薬物動態」の項参照)

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) 塩酸ソブチロール 塩酸カンテロール 塩酸プロピテロール 硫酸アルブタリン 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 塩酸プロパフェン 塩酸アミオダロン エノキサシン ピベジ酸三水合物 塩酸シプロキサシン フルプロキサシン トルゲスプロキサシン バルバプロキサシン ブルプロキサシン エリスロマイシン クラリスロマイシン ロキシシロマイシン チアベンダゾール 塩酸チクロピジン 塩酸ベラパミル 塩酸ジルチアゼム マレイン酸フルボキサミド 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アシクロビル 塩酸パシドビル 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。

4. 副作用

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。

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

- 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 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、CK(CPK)の上昇等
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH、 γ -GTPの上昇等
血液	貧血、好酸球増多
その他	むくみ、倦怠感、関節痛、四肢痛、発汗、胸痛、低カリウム血症、鼻出血、しびれ(口、舌周囲)

(3)その他の副作用(類薬)

生理食塩液では大量を急速投与すると、血清電解質異常、うっ血性心不全、浮腫、アシドーシスを起こすことが報告されている。

5. 高齢者への投与

高齢者では副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。[高齢者では、非高齢者に比べ最高血中濃度の上昇及びAUCの増加が認められたとの報告がある。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

[動物実験(マウス、ラット、ウサギ)で催奇形作用等の生殖毒性が報告されている。また、ヒトで胎盤を通過して胎児に移行し、新生児に嘔吐、神経過敏等の症状があらわれることがある。]

(2)本剤投与中は授乳を避けさせること。

[ヒト母乳中に移行し、乳児に神経過敏を起こすことがある。]

7. 小児等への投与

小児には慎重に投与すること。[「慎重投与」の項参照]

8. 過量投与

(1)症状

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(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、テオフィリンの除去、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輸液による排泄促進、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、不整脈の発現がない場合

- ①投与を中止し、テオフィリン血中濃度をモニターする。
- ②痙攣の発現が予測されるようなら、フェノバルビタール等の投与を考慮する。ただし、フェノバルビタールは呼吸抑制作用を示すことがあるので、使用に際しては注意すること。

2)痙攣の発現がある場合

- ①気道を確保する。
- ②酸素を供給する。
- ③痙攣治療のためにジアゼパム静注等を行う。痙攣がおさまらない場合には全身麻酔薬投与を考慮する。
- ④バイタルサインをモニターする。血圧の維持及び十分な水分補給を行う。

3)痙攣後に昏睡が残った場合

- ①気道を確保し、酸素吸入を行う。
- ②テオフィリン血中濃度が低下するまでICU管理を継続し、十分な水分補給を続ける。血中濃度が下がらない場合には、活性炭による血液灌流、血液透析も考慮する。

4)不整脈の発現がある場合

- ①不整脈治療としてペーシング、直流除細動、抗不整脈薬の投与等適切な処置を行う。
- ②バイタルサインをモニターする。血圧の維持及び十分な水分補給を行う。また、電解質異常がある場合はその補正を行う。

9. 適用上の注意

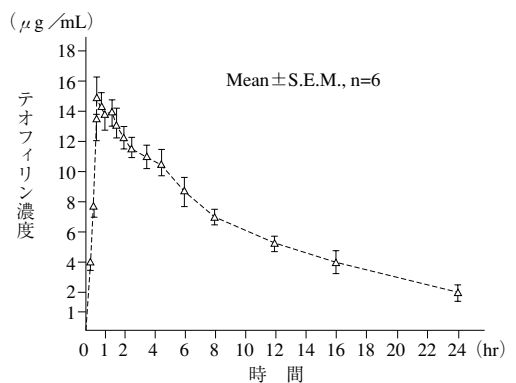
投与時：必要に応じ輸液ポンプ等の使用も考慮すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)血中濃度推移

健康成人男子(非喫煙者)6名にネオフィリン注250mg 2管^{注)}(テオフィリンとして400mg)を30分間単回点滴静注した場合、投与直後に最高血漿中濃度に達し、消失半減期9.51時間で血中より消失した。なお、非喫煙者に比べ喫煙者は、血中半減期が短縮する傾向があり、血中濃度曲線下面積は有意に低下した(p<0.05)。 (①)



健康成人(非喫煙者)にネオフィリン注250mg 2管^{注)}を単回点滴静注後のテオフィリン血漿中濃度の推移

注) ネオフィリン注250mg 2管単回点滴静注は承認外用量である。

ネオフィリン注250mgの薬物動態パラメータ

$t_{1/2}$ (hr)	Vd (L/kg)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	CL (L/hr/kg)
9.51 \pm 1.05	0.46 \pm 0.04	187.4 \pm 19.1	0.035 \pm 0.004

Mean \pm S. E. M., n = 6

(2)TDM

有効血中濃度：成人 8 ~ 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$

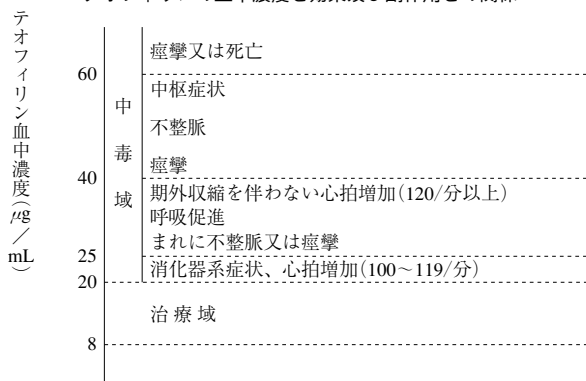
本剤の代謝に関与する主な P450分子種：CYP1A2

(裏面につづく)

2. 血中濃度と臨床効果、副作用との関係

本薬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。有効血中濃度は通常8～20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とされているが、血中濃度の上昇に伴い消化器症状等の副作用が発現しやすくなるので、投与量の設定にあたっては規定の用法・用量から開始し、症状をよく観察しながら徐々に増減するなど留意する必要がある。(②③④)

テオフィリンの血中濃度と効果及び副作用との関係



【薬効薬理】

1. 心筋刺激作用

本薬は、心筋を直接刺激し、心拍出量を増加させる。この効果は、摘出心筋で容易に認めることができる。心疾患患者では、本薬による静脈圧の低下を伴う心刺激作用により、心拍出量を増大させるため、うっ血性心不全に適する。(⑤⑥⑦)

2. 冠拡張作用

虚血性心疾患患者に対し、本薬により、冠血流の増大が認められている。また、冠動脈結紮による梗塞犬において、本薬により虚血部位の血流の有意な増加がみられる。(⑦⑧)

3. 利尿作用

本薬は、イヌの実験で尿量の増加とともに Na^+ 及び Cl^- の排泄も増加する。その作用機序は、心臓血管系の作用による腎血流の増加、腎糸球体濾過量の増加、腎尿管における Na^+ 及び Cl^- の再吸収阻害等による。(⑤⑨⑩⑪)

4. 気管支拡張作用

本薬は、摘出モルモット気管支筋の弛緩作用により気管支拡張作用を示す。この作用は喘息患者でも確認されている。また、閉塞性肺疾患患者の肺動脈圧の低下や呼吸機能の改善も認められている。(⑫⑬⑭)

5. 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、フォスフォジエステラーゼ阻害による細胞内c-AMPの増加、アデノシン受容体拮抗、細胞内 Ca^{2+} の分布調節等の説がある。(⑮⑯⑰)

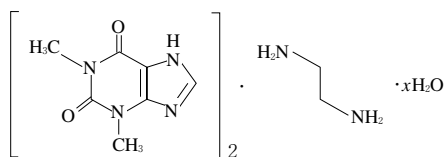
*【有効成分に関する理化学的知見】

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

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

分子式： $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_4 \cdot \text{C}_2\text{H}_8\text{N}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$

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. ソフトバッグを包んでいる外袋は使用直前まで開封しないこと。(外袋は酸素を遮断し、内容液の変色を防止している)
2. 注射針はゴム栓の○印にまっすぐ刺すこと。斜めに刺すと注射針が容器頸部を貫通し、液漏れの原因となることがある。
3. 原則として連結管(U字管)を用いたタンデム方式による投与はできない。
4. 包装内に水滴が認められるものや内容液が着色又は混濁しているものは使用しないこと。
5. 容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。

【包装】

ネオフィリン注点滴用バッグ250mg ……………250mL×10袋

【主要文献】

	文献請求番号
① Horai, Y. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol.,	24, 79 (1983) TEO-0008
② 石崎高志ら：治療,	61, 99 (1979) N-1083
③ Koup, J.R. et al. : Am. J. Hosp. Pharm.,	33, 949 (1976) N-1322
④ Mitenko, P.A. et al. : New Engl. J. Med.,	289, 600 (1973) N-0362
⑤ Rall, T.W. : Pharmacol. Basis Ther. 7th ed.,	589 (1985) N-1231
⑥ Howarth, S. et al. : Clin. Sci. Mol. Med.,	6, 125 (1947) N-0026
⑦ Rutherford, J.D. et al. : Am. J. Cardiol.,	48, 1071 (1981) N-0777
⑧ 安田寿一：日本内科学会雑誌,	46, 1329 (1958) N-1080
⑨ Ludens, J.H. et al. : Clin. Res.,	14, 447 (1966) N-0133
⑩ Ludens, J.H. et al. : Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.,	185, 274 (1970) N-0134
⑪ Nechay, B.R. : J. Pharmacol. Exp. Ther.,	132, 339 (1961) N-0136
⑫ Parker, J.M. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther.,	118, 359 (1956) N-0079
⑬ Segal, M.S. et al. : J. Clin. Invest.,	28, 1190 (1949) N-0092
⑭ Parker, J.O. et al. : Circulation,	35, 365 (1967) N-0061
⑮ Hendeles, L. et al. : Pharmacotherapy,	3, 2 (1983) TEO-0029
⑯ 黒沢元博ら：医学のあゆみ,	134, 1121 (1985) N-1597

【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

CODE DI-T-NE408