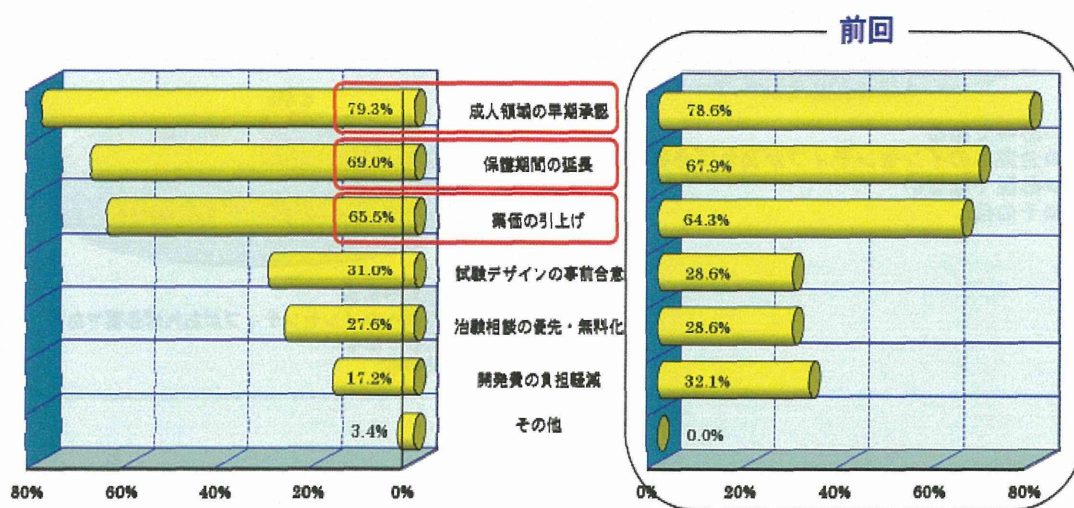


【設問 13 の関連質問】

③の場合、法制化の前提として必要と考えられる企業へのインセンティブは何ですか。(①～⑦より3つ選択)

- ① 薬価の引上げ
- ② 保護期間（再審査期間・特許期間）の延長
- ③ 小児治験を実施予定の医薬品の早期承認
- ④ 公的臨床試験などによる開発費の負担軽減
- ⑤ 試験デザインに関する当局との事前合意
- ⑥ 治験相談の優先実施や無料化
- ⑦ その他



前回と同様に、「成人領域の早期承認」、「保護期間の延長」、「薬価の引上げ」が重要である。

【設問 14】

今後、小児治験の円滑な推進のために、企業の立場から学会や行政に対する要望やコメントがあれば下記へ記載をお願いします。

<学会や行政に対する要望>

- ✓ 成人とのドラッグラグを少なくするために、小児用医薬品の承認申請資料として、積極的に製造販売後臨床試験データを活用することを検討していただきたい。
- ✓ 小児での適応外使用が問題となっている薬剤について、学会や専門家が必要と判断している場合には、速やかに小児適応を承認し、製造販売後臨床試験や市販後調査にて更なる有効性及び安全性データを構築していくことが効率的と考える。
- ✓ 既承認薬の小児適応拡大の際には、市販後のデータ（調査を含む）を申請データとして活用することについて検討いただきたい。
- ✓ 市販後に小児における症例が蓄積した場合には、再審査期間が終了していなくても公知申請ができるようにしてほしい。

平成 24 年度「小児医薬品開発のための日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE の検討」  
FDA より発行された「Guidance for Industry Exposure-Response Relationships - Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications」に、PEDIATRIC STUDY DECISION TREE が掲載されているので、図 1 にて示す。

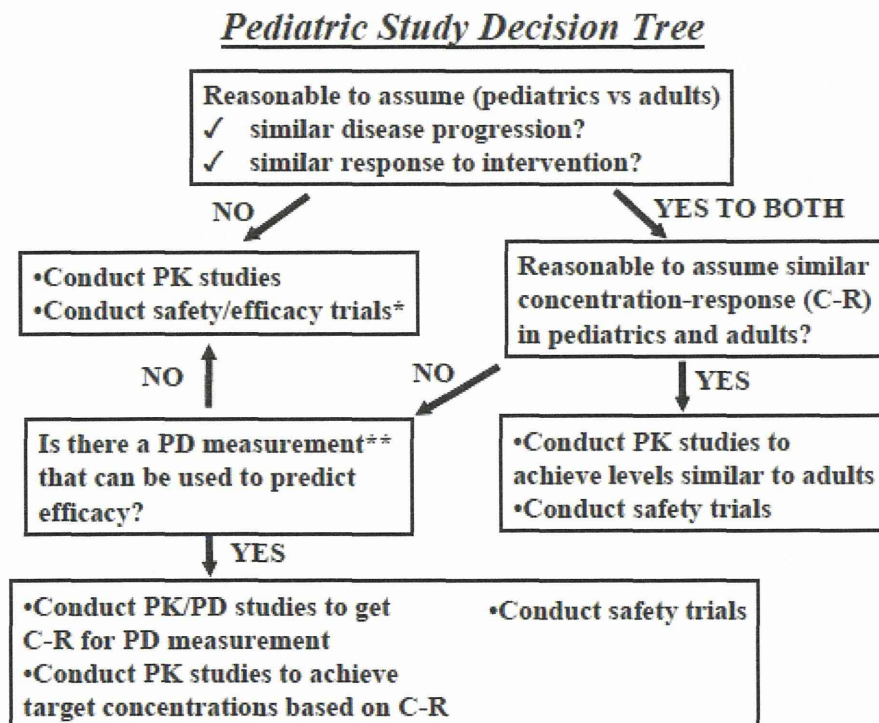


図 1 「Guidance for Industry Exposure-Response Relationships - Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications」で示されている PEDIATRIC STUDY DECISION TREE

図1で示した PEDIATRIC STUDY DECISION TREE をそのまま日本において適応できるか検討したところ、このままでは判断が難しい項目などが存在していることが明らかとなった。例えば、「小児と成人を比較して用量反応関係は同様であるのか?」という質問では、その時点で小児の用量反応性を示すようなデータが得られていないはずなので、「Yes」/「No」の判定を下すことができない。また、日本では海外データの有無が、日本で実施する臨床試験の試験デザインにも大きく影響すると考えられ、図1の PEDIATRIC STUDY DECISION TREE は日本の現状に適したものではないと考えられた。

以上のことより、幾つかの薬剤の小児用医薬品開発情報を参考に、図2のような日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE を考案した。

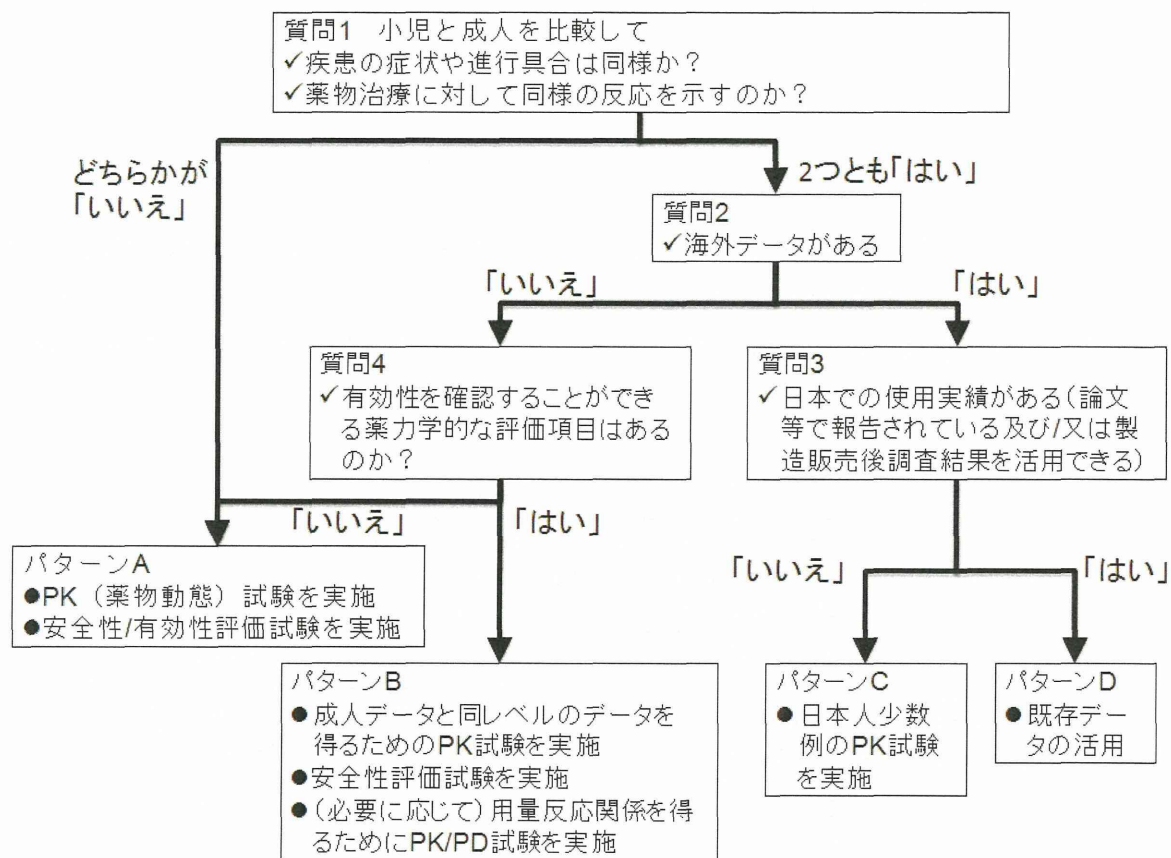


図2 日本の現状に適した日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE

図2の日本の現状に適した日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE では、質問1は、そのままとし、質問2として「海外小児データがある」、質問3「日本での使用実績がある(論文等で報告されている及び/又は製造販売後調査結果を活用できる)」、パターンC「日本人少数例のPK試験を実施」及びパターンD「既存データの活用」を日本特有のものとして追加した。また、日本では、パターンBにあたる薬剤であっても、安全性評価試験とPK試験のみを実施して申請する薬剤が多く、PK/PDの分析を行っていない事例が多いことから、パターンBの「用量反応関係を得るためにPK/PD試験を実施」に「(必要に応じて)」と追記した。パターンCにおいて、日本では海外とのデータ比較をするために日本人少数例のPKデータを求められることがあることから、「日本人少数例の」を追記した。質問4は有効性を予測することができるサロゲートエンドポイントがあ

るか否かについて判断する問として設定した。

ここで、平成 21 年度以降に小児における用法用量について承認された薬剤のうち、全パターンが網羅されるように 10 品目を抜粋し、上記の図 2 の日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE にあてはめた結果と、実際にデータパッケージに組み込まれた臨床試験の内容を参照し、比較した。ただし、他剤形等で既に有効性が確認されているような薬剤については、新剤形で有効性を評価する必要はないと考え、この場合は質問 4 を「はい」と判断した。

表1 日本の現状に適した PEDIATRIC STUDY DECISION TREE の評価結果

薬剤名	効能・効果	承認年月	図3にあてはめた結果					実際にデータパッケージに組み込まれた試験		
			質問1 <sup>a</sup>	質問2	質問3	質問4 <sup>b</sup>	パターン	PK試験	安全性評価試験	安全性/有効性評価試験 <sup>c</sup>
オゼックス細粒	感染症	H21/10	はい	いいえ	-	はい	B	実施	実施	未実施
アドエア50エア	気管支喘息	H21/1	はい	いいえ	-	はい	B	未実施	実施	未実施
アレロック顆粒0.5%	アレルギー性鼻炎等	H23/7	はい	いいえ	-	はい	B	実施	実施	未実施
ガバペン	てんかん(部分発作)	H23/7	はい	いいえ	-	はい	B	実施	実施	未実施
ヒュミラ	若年性特発性関節炎	H23/7	はい	いいえ	-	はい	B	実施	実施	未実施
オルベスコインヘラー	気管支喘息	H23/1	はい	いいえ	-	はい	B	実施	実施	未実施
ストラテラカプセル	注意欠陥/多動性障害	H21/4	いいえ	-	-	-	A	実施	実施	実施
オラペネム	感染症	H21/4	いいえ	-	-	-	A	実施	実施	実施
ザイザル	アレルギー性鼻炎等	H22/10	はい	はい	いいえ	-	C	実施	未実施	未実施
ボトックス	2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足	H21/1	はい	はい	はい	-	D	未実施	未実施	未実施

a 質問1については、小児から開発を開始している薬剤は、「いいえ」と判断した(ストラテラカプセル、オラペネム)。

b 質問4については、他剤形等で既に有効性が確認されているような薬剤は、「はい」と判断したものもある(アレロック顆粒0.5%、ガバペン)。

c パターンAにおける、安全性/有効性評価試験とは、二重盲検試験と考えて判断した。

表 1 の結果より、図 2 で提示した日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE は、現在までに日本で実施された小児医薬品の開発に整合したものであることが確認された。

なお、表 1 で示した薬剤のうち、オゼックス細粒では、特定使用成績調査より得られたデータを参考資料として添付していたり、ザイザルでは、当時既に承認されていたジルテックのラセミ体であることからザイザルとジルテックの薬物動態の同等性を示すことで、ジルテックのデータパッケージを基本パッケージと使用していたりしたことがわかった。

#### D. 考案

##### 平成 22 年度「東アジアにおける小児医薬品開発状況」

###### 1：世界での小児臨床試験登録状況

本調査の結果、中国では、企業の積極的な医薬品開発投資、韓国、台湾では欧米の法制化の影響を受けて今後も小児臨床試験は、増加するものと考えられ、近い将来、日本が東アジアの中でも小児臨床試験後進国になることが懸念される。

###### 2：東アジアでの小児臨床試験登録状況

東アジアで実施されている小児臨床試験のデザインは、各国で必要な臨床データに影響を受けていると推察された。



図 7 各国で必要な臨床データ

今後は、法制化と欧米が中心となって実施されている小児国際共同治験への積極的参加が急務であり、欧米と同じタイミングでの申請/承認を目指す必要がある。

すでに小児国際共同治験が開始されたものについては、東アジア諸国と共同で臨床試験を実施し（アジアンスタディー）、東アジアで同じタイミングで申請/承認を目指す必要がある。

##### 平成 23 年度「小児治験を取り巻く問題点と解決策に関するアンケート調査」の要旨

今回の調査結果より、企業の小児治験への対応には、ほとんど変化がなく、いまだに小児治験推進に関する問題点が残されていると考えられる。小児治験推進のためには、被験者にはサービス、企業には利益確保という、それぞれに対するインセンティブが必要であると考えられる。企業の小児治験実施上の問題点は少しずつ改善しており、前回は治験開始前の問題（開始タイミング、インフラ整備、外部データの使用方法など）が多かったが、今回は治験開始後の問題（エンドポイントや評価方法、

<sup>2</sup> 20 年度厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）研究分担報告書：小児治験を取り巻く問題点と解決策にアンケート調査結果より、「法制化の前提として必要と考えられる企業へのインセンティブは、「小児治験を実施予定の医薬品の早期承認、保護期間（再審査期間・特許期間）の延長、薬価の引き上げ」などである。

患者への治験啓発など)に変わってきている。多くの企業が、前回調査結果と同様に利益確保ができるようなインセンティブがあれば、小児治験の法制化は必要と考えていることから、小児治験を推進するためには、欧米のように企業の採算性を考慮した小児開発に法制化の検討も、必要と考えられる。

#### 平成 24 年度「小児医薬品開発のための日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE の検討」

図 1 の FDA より提示されたものと、今回新たに考案した日本特有の日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE である図 2 を比較すると、日本では海外データがあるか否かで、日本で実施する臨床試験が大きく変わってくるのがわかる。ICH E11 及び ICH E4 に基づいて理想的なデータパッケージを構築していくことも重要であるが、その時活用できるデータをふまえて、最低限必要な症例数で臨床試験を計画することも、日本で承認申請を行う際に不足しているデータを補完していくためには非常に大切なことだと考えられる。なぜならば、海外データが存在する時には、既に大きな国際共同試験は終了しており、日本が参加できるようなものは残されていない状況であり、日本単独で実施できる臨床試験は症例数の観点からも限られたものとなってしまうからである。

現在、2009 年から始まっている、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を受けて、厚生労働省より開発企業の募集又は開発要請が行われており、その中に小児用医薬品も含まれている。このような外部から要望されて開発を進めていく場合には、特に、海外データや日本

におけるオフラベルでの使用経験等（製造販売後調査等で入手しているデータ）を利用していくことが、企業にとっても効率的であり、継続した小児医薬品開発の検討を可能にすると考えられる。

今回、既存データの活用に関わる質問として「日本での使用実績がある（論文等で報告されている及び/又は製造販売後調査結果を活用できる）」を設定したが、オフラベルで使用されて報告されている内容を検討するという方法だけでなく、海外データのみで承認され、日本人におけるデータは製造販売後調査で収集していくという方法があっても良いように考えられる。もちろん、その時に得られている情報で十分であるのか、精査する必要はあるであろうが、海外で使用されている薬剤（未承認薬）を日本に早期導入するためには、より多くの方法論があっても良いと考える。

一方、ここ数年で、小児医薬品領域においても、国際共同試験に参加し、欧米と同時に申請を行うような品目も増えてくると予想される。その場合には、企業は、図 2 の日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE におけるパターン A やパターン B をふまえて、日本での承認を得るために必要なデータを吟味し、欧米の担当者と議論を交わす必要があるだろう。また、数年後に海外同時申請の事例が得られた際には、その経験をふまえた枝を日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE に加えていく必要があるかもしれない。

今後、今回提示した日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE が使用されて、企業において、小児医薬品開発を行うにあたり、開発経費はどの程度かかるのか、必要なデータパッケージは何なのかを検討するための必要不可欠なツールとなることを期待し

たい。日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE を使用し、企業にとってのリスクの判断が的確に行われることで、開発を進めるか否かの決定を容易にし、その結果として、小児医薬品開発が今よりも促進されることが期待される。

## E. 結論

### 平成 22 年度「東アジアにおける小児医薬品開発状況」

東アジアでの小児臨床試験登録状況を調査した。

欧米の企業の採算性を考慮した小児開発に関する規制を参考にしながら、国内の医療制度や承認制度に合致した効果的な小児治験推進策について、法制化も視野に入れた検討が必要である。また、近年国際共同治験への参加が目覚ましい東アジア諸国と同様に欧米が中心となって実施されている小児国際共同治験への積極的参加が望まれる。

### 平成 23 年度「小児治験を取り巻く問題点と解決策に関するアンケート調査」の要旨

本調査の結果、小児患者にいち早く適正な薬剤を供給するために、製薬企業・医療機関（学会）・規制当局が協力して問題解決を行い、小児臨床試験を推進することが必要であると考えられる。

### 平成 24 年度「小児医薬品開発のための日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE の検討」

今回の調査の結果、FDA が「Guidance for Industry Exposure-Response Relationships - Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications」にて示している PEDIATRIC STUDY DECISION

TREE を基に、日本の現状に適した日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE を提案するに至った。

提案した日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE はここ数年承認を取得した 10 品目のデータパッケージにも整合していた。

今後は、海外データ、日本での論文等により報告された使用実績及び製造販売後調査をより有効に活用し、日本では最低限必要な症例数で実施される臨床試験を計画し、実施することにより、速やかに小児用医薬品の承認が取得できるようにするべきであると考えられる。

また、今後の欧米との同時申請の経験が得られた際には、現在の日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE に新たな枝を追加する必要があるかもしれない。

## F. 参考論文

### 平成 22 年度「東アジアにおける小児医薬品開発状況」

1) 尾崎雅弘、小児治験を取り巻く問題点と解決策に関するアンケート-、医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業、厚生労働科学研究「小児等の特殊患者に対する医薬品の製剤改良その他有効性及び安全性の確保のあり方に関する研究」平成 20 年度研究報告書（研究代表者：伊藤進）、p183-207、2009

### 平成 23 年度「小児治験を取り巻く問題点と解決策に関するアンケート調査」の要旨

1) 尾崎雅弘、小児治験を取り巻く問題点と解決策に関するアンケート-、医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業、厚生労働科学研究「小児等の特殊患者に対する医薬品の製剤改



良その他有効性及び安全性の確保のあり方に関する研究」平成 20 年度研究報告書（研究代表者：伊藤進）、p183-207、2009

平成 24 年度「小児医薬品開発のための日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE の検討」

- 1) 「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」医薬審第 1334 号，平成 12 年 12 月 15 日
- 2) 「新医薬品の承認に必要な用量－反応関係の検討のための指針」について，薬審第 494 号，平成 6 年 7 月 25 日
- 3) 承認審査情報：  
[http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin_index.html)
- 4) FDA: Guidance for Industry  
Exposure-Response Relationships -  
Study Design, Data Analysis, and  
Regulatory Applications, Apr 2003

#### G. 研究発表

平成 22 年度「東アジアにおける小児医薬品開発状況」

特になし

平成 23 年度「小児治験を取り巻く問題点と解決策に関するアンケート調査」の要旨

- 1) 秋山裕一、第 38 回日本小児臨床薬理学会学術集会、2011、11、3-4、大津

平成 24 年度「小児医薬品開発のための日本版 PEDIATRIC STUDY DECISION TREE の検討」

特になし

# 研究分担報告

日本小児科学会分科会の代表専門委員などで  
組織した小児医薬品調査研究報告

## 「未熟児新生児領域における適応外使用医薬品に関する研究」

研究分担者 日本未熟児新生児学会 伊藤 進 香川大学医学部 小児科

### 研究要旨

日本未熟児新生児学会薬事委員会が、日本未熟児新生児学会の下で未承認薬・適応外薬の解決のための努力により解決された品目について、薬剤の添付文書を収集し、評価を行なった。全部で 10 品目あり、日本医師会の治験促進センターによる医師主導治験 2 件、その他企業治験 8 品目である。企業治験で 6 品目は公知申請であった。その解決法の内容は、「未承認薬検討会議」による企業治験が 1 品目、「小児薬物療法検討会議」が 1 品目（公知申請）、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」が 2 品目（企業治験、公知申請各 1 品目ずつ）であった。既に、承認・認可されている医薬品は、9 品目であり、医薬品の添付文書を収集した。また、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で適応拡大が承認された新生児領域のその他薬剤として、レボカルニチン塩化物（カルニチン欠乏症）、ホスフェニトイン静注（てんかん重積状態）、アンピシリンナトリウム（新生児の用法・用量記載）、リゾネリド（12 歳未満の小児への記載）がある。

### 共同研究者

近藤 昌敏	東京都立小児総合医療センター
近藤 祐一	熊本市市民病院
平野 慎也	大阪府立総合母子医療センター
山崎 俊夫	藤田保健衛生大学医学部

### 研究協力者

日下 隆	香川大学医学部
小谷野耕佑	同上
中村 信嗣	同上
安田 真之	同上
國方 淳	同上

生省）の研究報告書を検索して、その薬剤の添付文書をインターネットで収集すると同時にその解決法を明確にする。また、最近の未熟児新生児領域の薬剤の承認動向について、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の資料より検索した。

### C. 研究結果

表に示す 10 品目が、見出された。日本医師会の治験促進センターによる医師主導治験 2 件、その他企業治験 8 品目である。企業治験で 6 品目は公知申請であった。そして、「未承認薬検討会議」による企業治験が 1 品目、「小児薬物療法検討会議」が 1 品目（公知申請）、「医療上の必要性の高い未承認薬適応外薬検討会議」が 2 品目（企業治験、公知申請各 1 品目ずつ）であった。それぞれの薬剤の添付文書については、9 品目が出されており、E. 資料に掲載した。公知申請に際し、早産児・新生児用の剤形が開

### A. 研究目的

日本未熟児新生児学会の薬事委員が関与し解決した未承認薬・適応外薬の評価をする。

### B. 研究対象と方法

日本未熟児新生児学会の薬事委員が関与し解決した未承認薬・適応外薬を厚生労働省（前厚

発されたのが3件あり、アプニション、アプネカットおよびケイツーシロップであった。前2者に関しては、開発後特定薬剤治療管理料の適応も受けていた。「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で適応拡大が承認された新生児領域のその他薬剤として、レボカルニチン塩化物(カルニチン欠乏症)、ホスフェニトイン静注(てんかん重積状態)、アンピシリンナトリウム(新生児の用法・用量記載)、リゾネリド(12歳未満の小児への記載)があった。

#### D. 考案

日本未熟児新生児学会の薬事委員会は、未承認薬・適応外薬の解決のために、未熟児新生児領域の特有な疾患に対して効能・効果の認められた医薬品が1品目でも出来ることを前提として検討を始めた。その後、2005年には、「未承認薬使用問題検討会議」と「小児薬物療法根拠情報収集会議(小児薬物療法検討会議)」、それが2010年に「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に1元化された。それらの会議からの公募が行なわれるようになってからは、品目の選定が諸外国(米・英・独・仏→米・英・独・仏・豪・加)で承認・認可された医薬品に限定される(ガイドライン記載の品目も可能な場合もある)ようになり、この条件にあった品目の解決を中心に行なってきて10品目の解決をしてきた。また、最近、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」により、承認・認可された品目が急激に増加したのも事実である。しかし、この条件に合致しない本邦で開発された医薬品や従来から検討してきた未熟児新生児領域の特有な疾患に対して効能・効果が一般臨床で認められている医薬品に対しての解決法を今後検討する必要がある。

#### E. 資料(各薬剤の添付文書、適応症は早産児・新生児領域に限定した)

1. アプニション静注 15mg 早産・低出生体重

- 児における無呼吸発作(未熟児無呼吸発作)
  2. アプネカット経口 10mg 早産・低出生体重児における無呼吸発作(未熟児無呼吸発作)
  3. プロスタントイン 20 動脈管依存性心疾患における動脈管の開存
  4. フェンタニル注射液 0.1mg、0.25mg 鎮痛、小児における禁忌項目の削除
  5. ノーベルバル静注用 250mg 新生児けいれん
  6. ゴピラックス点滴静注用 250 新生児単純ヘルペス感染症
  7. アイノフロー吸入用 800ppm 新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善
  8. シナジス筋注用 50mg、100mg 乳児及び幼児におけるRSウイルス感染症による重篤な下気道疾患の発症抑制
  9. ケイツーシロップ 0.2% 新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防
- その他:
10. エルカルチン錠 カルニチン欠乏症  
エルカルチンFF内容液 10%  
エルカルチンFF静注 1000mg
  11. ホストイン静注 てんかん重積状態
  12. ビクシリン注射用 新生児の用法・用量記載
  13. ザイボックス錠 12歳未満の小児用量の記載  
ザイボックス注射液

#### F. 謝辞

日本の未熟児新生児領域の未承認薬・適応外薬が、品目は少ないかもしれませんが、このように解決されてきたのはひとえに先達の日本未熟児新生児学会薬事委員の皆様およびこの開発に関与された皆様の賜物と思っています。ここに、皆様方に深謝いたします。

#### G. 関連文献

1. 伊藤 進、河田 興、大久保 賢介、日本未熟児新生児薬事委員会. 未熟児新生児の薬物療法における有効性と安全性を求めて. 第28

回 日本医学会総会 2011 東京 pp 13

2. Kawada K, Itoh S, Itani Y, Kitajima H, Yoshino H, Itabashi K, Goishi K, Kondo Y, Nakamura T. A clinical trial assessing the efficacy and safety of a new injectable formula of sodium Phenobarbital containing no additive for the treatment of neonatal seizure. *Jpn J Clin Pharmacol Ther* 2011; 42: 205-210

## 企業治験、 医師主導治験或いは104号通知で解決した品目

番号	薬品名	適応疾患	解決法
1	アミノフィリン	早産児無呼吸発作	企業治験（公知申請）
2	テオフィリン	早産児無呼吸発作	企業治験（公知申請）
3	プロスタグランジンE1	動脈管依存性先天性心疾患	企業治験（公知申請）
4	アシクロビル	新生児単純ヘルペス感染症	企業治験（公知申請、小児薬物療法検討会議）
5	フェンタニル	鎮静（2歳以下禁忌）	医師主導治験
6	フェノバルビタール（静注用）	新生児けいれん（発作）	医師主導治験
7	NO	新生児遷延性肺高血圧症	企業治験（未承認薬使用問題検討会議）
8	RS virus immunoglobulin	RSウイルス感染症発症抑制	企業治験
9	クエン酸カフェイン	早産児無呼吸発作	企業治験終了
10	ビタミンK2シロップ	新生児乳児ビタミンK欠乏性 出血症の予防	企業治験（公知申請）

9, 10は、Priority medicine for mothers and children 2011(WHO) になっている。

\*\*2008年6月改訂(第4版)

\*2008年2月改訂

処方せん医薬品<sup>(注)</sup>

日本標準商品分類番号

872115

未熟児無呼吸発作治療剤

\* **アプニション<sup>®</sup> 静注15mg Apnission<sup>®</sup>**

\*〈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 ジプロピリン 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 塩酸クシブテロール 塩酸ロブテロール 硫酸アルブタリン 塩酸プロゲロール等	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 ピバシ酸三水合物 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 バル酸バクソキサシン プリフロキサシン 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 塩酸チクロピジン 塩酸ペラパミル 塩酸ソルチアゼム マレイン酸フルボキサミン フルコナゾール ジスルフィアム	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。

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、相手薬の効果が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ため、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

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)アンプルカット時

本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプ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

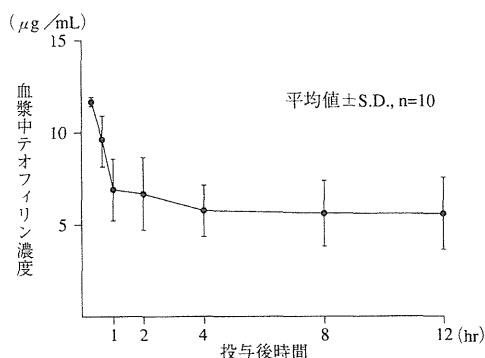
開封後はできるだけ速やかに使用する。一部を使用した残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。(本剤は保存剤を含有していない。)

【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5mg/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記に示す。

投与直後に平均11.7μg/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<sub>1/2</sub>、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<sup>注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±3.6週、出生体重は1325±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(①)

在胎週数 (weeks)	出生体重 (g)	修正週数 (weeks)	t <sub>1/2</sub> (hr)	Vd (L/kg)	CL (mL/kg/hr)
29.2±3.2 (25-35)	1203±362 (705-1750)	31.9±2.7 (27-35)	20.6±8.0 (7.7-34.0)	0.57±0.15 (0.35-0.82)	23.5±14.2 (9.3-51.8)

平均値±S.D.,<sup>②)</sup> n=9, ( )内は範囲

注2) 平均値±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。

(裏面につづく)

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 $\mu$ g/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 $\mu$ g/mL (中毒域：20 $\mu$ 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 $\mu$ g/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 $\mu$ g/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CO<sub>2</sub>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)

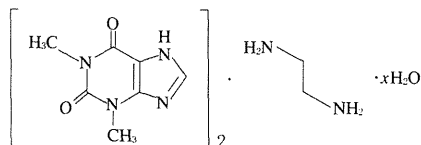
## \*【有効成分に関する理化学的知見】

\*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：C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>·C<sub>2</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>·xH<sub>2</sub>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. 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、裸のアンブ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】

アプニシオン 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



未熟児無呼吸発作治療剤

# アプネカット<sup>®</sup>経口10mg

## Apnecut<sup>®</sup> Oral solution 10mg

(テオフィリン内用液剤)

規制区分：処方せん医薬品  
注意－医師等の処方せん  
により使用すること

貯 法：室温保存  
使用期限：外箱等に表示

承認番号	21600AMZ00427000
薬価収載	2006年6月
販売開始	2006年8月

### 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1シリンジ (2.5mL) 中にテオフィリン10mgを含有する。

剤 形	内用液剤
性 状	無色澄明の無菌の液で、においはなく、味は苦い。

### 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4～6mg/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<sup>1,2)</sup>

#### 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。

#### 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 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) 塩酸イソプレナリン 塩酸クレンブテロール 塩酸ソロブテロール 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 ピベミド酸三水合物 塩酸シプロフロキサシン ノルフロキサシン トシル酸トスフロキサシン メシル酸パズフロキサシン 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 ロキシスロマイシン 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 イブリフラボン シクロスボリン アロプリノール		テオフィリン血中濃度の上昇によるものと考えられる。
ザフィレルカスト	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、ザフィレ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。ザフィレ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。

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、相手薬の効果が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。	in vitro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ため、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
---

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。