

承認番号	21900AMX00965000
販売開始	2008年6月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

**2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**

- 2.1 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
- \* 2.2 12時間以内にアデノシン（アデノスキャン）を使用する患者 [10.1 参照]

**3. 組成・性状****3.1 組成**

有効成分	アミノフィリン水和物 250mg (1管 (10mL) 中の分量)
添加剤	エチレンジアミン 11mg (1管 (10mL) 中の分量)

**3.2 製剤の性状**

色調	無色澄明な液
pH	8.0~10.0
浸透圧比	約0.4 (生理食塩液に対する比)

**4. 効能又は効果**

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

**6. 用法及び用量**

アミノフィリン水和物として、通常成人1回250mgを1日1~2回生理食塩液又は糖液に希釈して5~10分を要して静脈内に緩徐に注入する。必要に応じて点滴静脈内注射する。

小児には1回3~4mg/kgを静脈内注射する。投与間隔は8時間以上とし、最高用量は1日12mg/kgを限度とする。必要に応じて点滴静脈内注射する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

**7. 用法及び用量に関連する注意**

7.1 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。 [9.7.1 参照]

〈参考：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2017〉

**7.1.1 喘息の急性増悪（発作）時のアミノフィリン投与量の目安**

	投与量	
	初期投与量 (mg/kg)	維持量 (mg/kg/時)
あらかじめ経口投与されていない場合	4~5mg/kgを30分以上かけて点滴静注	0.6~0.8mg/kg/時
あらかじめ経口投与されている場合	3~4mg/kgを30分以上かけて点滴静注	

- ・初期投与量は、250mgを上限とする
- ・肥満がある場合、投与量は標準体重で計算する

**8. 重要な基本的注意****〈効能共通〉**

8.1 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 경우가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。 [16.8.1 参照]

**〈うっ血性心不全〉**

8.2 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。

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意****9.1 合併症・既往歴等のある患者****9.1.1 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。

**9.1.2 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。

**9.1.3 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。

**9.2 腎機能障害患者****9.2.1 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。

**9.3 肝機能障害患者**

血中濃度測定等の結果により減量すること。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。

**9.5 妊婦**

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。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。

**9.6 授乳婦**

授乳しないことが望ましい。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。

**9.7 小児等**

9.7.1 小児、特に乳幼児はテオフィリン血中濃度のモニタリングを行うなど、学会のガイドライン等の最新の情報も参考に、慎重に投与すること。特に次の小児にはより慎重に投与すること。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。 [7.1、16.8.1 参照]

- ・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。
- ・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。
- ・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。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。

9.7.2 低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

**9.8 高齢者**

副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。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。

**10. 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。

**10.1 併用禁忌（併用しないこと）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* アデノシン（アデノスキャン） [2.2 参照]	本剤によりアデノシンによる冠血流速度の増加及び冠血管抵抗の減少を抑制し、虚血診断に影響を及ぼすことがある。アデノシン（アデノスキャン）を投与する場合は12時間以上の間隔をあけること。	本剤はアデノシン受容体に拮抗するため、アデノシンの作用を減弱させる。

## 10.2 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 ジプロフィリン カフェイン等 中枢神経興奮薬 エフェドリン塩酸塩 マオウ等 [13.1、16.8.1 参照]	過度の中枢神経刺激作用があらわれることがある。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） インプレナリン塩酸塩 クレンプテロール塩酸塩 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。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。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。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 ピベミド酸水和物 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 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 [13.1、16.8.1 参照]	テオフィリンの中毒症状があらわれることがある。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 [13.1、16.8.1 参照]	テオフィリンの中毒症状があらわれることがある。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。
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 [13.1、16.8.1 参照]	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。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。

## 11. 副作用

次の副作用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。なお、副作用の発現に伴い、本剤を減量又は中止した場合には、テオフィリン血中濃度を測定することが望ましい。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 ショック、アナフィラキシーショック（いずれも頻度不明）

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。

#### 11.1.2 痙攣、意識障害（いずれも頻度不明）

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。

#### 11.1.3 急性脳症（頻度不明）

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。

#### 11.1.4 横紋筋融解症（頻度不明）

脱力感、筋肉痛、CK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障害の発症に注意すること。

#### 11.1.5 消化管出血（頻度不明）

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。

#### 11.1.6 赤芽球癆（頻度不明）

貧血があらわれることがある。

#### 11.1.7 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

肝機能障害（AST、ALTの上昇等）、黄疸があらわれることがある。

#### 11.1.8 頻呼吸、高血糖症（いずれも頻度不明）

### 11.2 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



	頻度不明
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の上昇等
肝臓	AST、ALT、Al-P、LDH、 $\gamma$ -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）

### 13. 過量投与

#### 13.1 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。[10.2、16.8.1 参照]

#### 13.2 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。

##### 13.2.1 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。

##### 13.2.2 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。

##### 13.2.3 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。

##### 13.2.4 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。

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤をブドウ糖及び果糖液で希釈した場合、経時的に添加物のエチレンジアミンと糖含量が低下し、黄変を認める可能性があるため、調製後は速やかに使用すること。

14.1.2 本剤は緩衝性が強く、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。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

##### 14.2.1 投与速度

本剤を急速に静脈内注射すると、上記副作用（ショック、不整脈等）や過呼吸、熱感があらわれることがあるので、生理食塩液又は糖液に希釈して、ゆっくり注射すること。

##### 14.2.2 輸液容器・輸液セット（ポリカーボネート製）の使用時

本剤はエチレンジアミンを含有しており、本剤を10倍未満で希釈して使用した場合はポリカーボネート製の三方活栓のコネクタ一部にひび割れが生じ、液漏れ等が発生する可能性がある。また、過度な締め付けが、破損の発生を助長する要因となるので注意すること。

### 16. 薬物動態

#### 16.1 血中濃度

##### 16.1.1 単回投与

健康成人男子（非喫煙者）6名にアミノフィリン水和物500mg<sup>(注)</sup>（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（ $p < 0.05$ ）<sup>1)</sup>。

健康成人男子にアミノフィリン水和物500mg<sup>(注)</sup>を単回点滴静注したときのテオフィリン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 ± 1.05	0.46 ± 0.04	187.4 ± 19.1	0.035 ± 0.004

Mean ± S.E.M., n=6

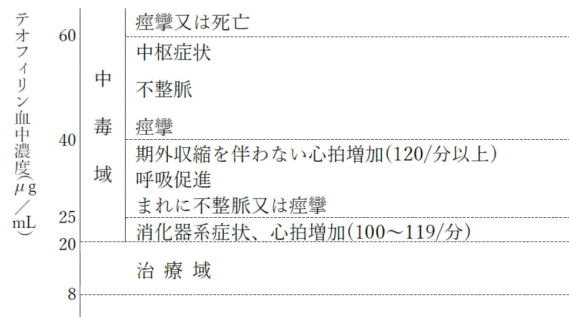
注) 本剤の成人で承認された用法及び用量は、「アミノフィリン水和物として、通常成人1回250mgを1日1~2回生理食塩液又は糖液に希釈して5~10分を要して静脈内に緩徐に注入する。必要に応じて点滴静脈内注射する。」である。

### 16.8 その他

#### 16.8.1 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及び用量から開始し、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<sup>2)~4)</sup>。[8.1、9.7.1、10.2、13.1 参照]

テオフィリンの血中濃度と効果及び副作用との関係



### 18. 薬効薬理

#### 18.1 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<sup>2+</sup>の分布調節等の説がある<sup>5)~7)</sup>。

#### 18.2 心筋刺激作用

アミノフィリンは、心筋を直接刺激し、心拍出量を増加させる。心疾患患者では、アミノフィリン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<sup>5)、8)、9)</sup>。

#### 18.3 冠拡張作用

虚血性心疾患患者に対し、アミノフィリンにより、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、アミノフィリンにより虚血部位の血流の有意な増加がみられる<sup>9)、10)</sup>。

#### 18.4 利尿作用

アミノフィリンは、イヌの実験で尿量の増加とともにNa<sup>+</sup>及びCl<sup>-</sup>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<sup>+</sup>及びCl<sup>-</sup>の再吸収阻害等による<sup>5)、11)~13)</sup>。

#### 18.5 気管支拡張作用

アミノフィリンは、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<sup>14)~16)</sup>。

### 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：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(ethane-1,2-diamine)hydrate

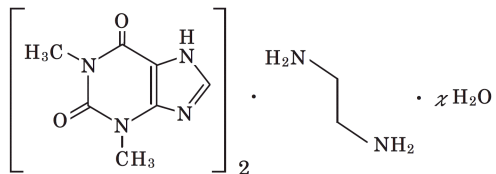
分子式：(C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub> · C<sub>2</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub> · xH<sub>2</sub>O

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、又は僅かにアンモニア様のにおいがあり、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。

#### 化学構造式：



#### 20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること（変色することがある）。

20.2 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。

#### 22. 包装

ガラスアンプル10mL×50管

#### 23. 主要文献

- 1) Horai, Y. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 1983 ; 24 (1) : 79-87
- 2) 石崎高志ら : 治療, 1979 ; 61 (1) : 99-105
- 3) Koup, J.R. et al. : Am. J. Hosp. Pharm., 1976 ; 33 (9) : 949-956
- 4) Mitenko, P.A. et al. : N. Engl. J. Med., 1973 ; 289 (12) : 600-603
- 5) Rall, T.W. : Pharmacol. Basis Ther. 7<sup>th</sup> ed., 1985 ; 589-602
- 6) Hendeles, L. et al. : Pharmacotherapy, 1983 ; 3 (1) : 2-44
- 7) 黒沢元博ら : 医学のあゆみ, 1985 ; 134 (13) : 1121-1124
- 8) Howarth, S. et al. : Clin. Sci., 1947 ; 6 (3) : 125-135
- 9) Rutherford, J.D. et al. : Am. J. Cardiol., 1981 ; 48 (6) : 1071-1076
- 10) 安田寿一 : 日本内科学会雑誌, 1958 ; 46 (10) : 1329-1339
- 11) Ludens, J.H. et al. : Clin. Res., 1966 ; 14 (3) : 447
- 12) Ludens, J.H. et al. : Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 1970 ; 185 (2) : 274-286
- 13) Nechay, B.R. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 1961 ; 132 : 339-344
- 14) Parker, J.M. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 1956 ; 118 (3) : 359-364
- 15) Segal, M.S. et al. : J. Clin. Invest., 1949 ; 28 (5) : 1190-1195
- 16) Parker, J.O. et al. : Circulation, 1967 ; 35 (2) : 365-372

#### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

鶴原製薬株式会社 医薬情報部  
〒563-0036 大阪府池田市豊島北1丁目16番1号  
TEL : 072-761-1456 (代表) FAX : 072-760-5252

#### 26. 製造販売業者等

##### 26.1 製造販売元

## 鶴原製薬株式会社

大阪府池田市豊島北1丁目16番1号