

——— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 ———

使用上の注意改訂のお知らせ

2003年1月

強心・利尿剤

キョーフィリン® 2.5%



杏林製薬株式会社
東京都千代田区神田駿河台2-5

(日本薬局方 アミノフィリン注射液)

謹啓 平素は格別のご高配を賜わり厚く御礼申し上げます。

さて、この度弊社の **キョーフィリン® 2.5%** について、「使用上の注意」を改訂致しましたので、ご案内申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品が、お手元に届くまでに若干の日時を要しますので、すでにお手元にある製品のご使用に際しましては、ここにご案内致します改訂内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

敬白

1. 改訂内容(下線部改訂箇所)

改 訂 後			改 訂 前		
3. 相互作用 [併用注意] (併用に注意すること)			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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
省略			省略		
塩酸ケタミン	痙攣があらわれることがある。 <u>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。</u>	痙攣閾値が低下するためと考えられる。 <u>。</u>	項目追加		
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 トシル酸トスフロキサシン メシル酸バズフロキサシン 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。	シメチジン 塩酸メキシレチン 塩酸アミオダロン エノキサシン 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 トシル酸トスフロキサシン 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	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。
省略			省略		

改 訂 後	改 訂 前												
<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>7) 肝機能障害、<u>黄疸</u>：肝機能障害 (AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等)、<u>黄疸</u>があらわれることがあるので、<u>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。</u></p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">頻 度 不 明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="width: 20%;">精神神経系</td> <td>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、<u>筋緊張亢進</u></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>むくみ、倦怠感、関節痛、四肢痛、発汗、胸痛、<u>低カリウム血症</u></td> </tr> </tbody> </table> <p>5. 高齢者への投与</p> <p>高齢者では副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。 <u>[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。]</u></p>	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、 <u>筋緊張亢進</u>	その他	むくみ、倦怠感、関節痛、四肢痛、発汗、胸痛、 <u>低カリウム血症</u>	<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>7) 肝機能障害：肝機能障害 (AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等) 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するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">頻 度 不 明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="width: 20%;">精神神経系</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>むくみ、倦怠感、関節痛、四肢痛、発汗、胸痛</td> </tr> </tbody> </table> <p>5. 高齢者への投与</p> <p>高齢者では副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。 [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。]</p>	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	その他	むくみ、倦怠感、関節痛、四肢痛、発汗、胸痛
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、 <u>筋緊張亢進</u>												
その他	むくみ、倦怠感、関節痛、四肢痛、発汗、胸痛、 <u>低カリウム血症</u>												
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												
その他	むくみ、倦怠感、関節痛、四肢痛、発汗、胸痛												

2. 改訂理由〔自主改訂〕

- 相互作用：下記の文献報告に基づいて改訂致しました。

塩酸ケタミン

Carol, A.H., et al., *Anesthesiology*, 56(6), 464(1982).

塩酸プロパフェノン

Sarah, A.S., et al., *Pharmacotherapy*, 13(1), 68(1993).

メシル酸パズフロキサシン

Belle, L.L., et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 51(3), 353(1992).

プルリフロキサシン

Yoshihito, N., et al., *J. Infect. Chemother.*, 8(1), 33(2002).

ジスルフィラム

中林美枝子, 他, 日本化学療法学会雑誌, 44(S-1), 233(1996).

Loi, C.M., et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 45(5), 476(1989).

- 副作用：

(1) 重大な副作用：「黄疸」の追加

(2) その他の副作用：「筋緊張亢進」及び「低カリウム血症」の追加

共に他社企業の副作用報告に基づいて改訂致しました。

以上の改訂内容につきましては、日本公定書協会発行の「DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報 No. 116」（2003年1月）に掲載されます。

なお、「高齢者への投与」の項は下記の文献報告に基づいて改訂致しました。

Kumagai, Y., et al., *Pharmacol. Toxicol.*, 89(S.1), 87(2001).

★改訂後の「使用上の注意」は次の通りです。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分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

【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) 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。]
 - (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。]
 - (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。]
 - (4) 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。]
 - (5) 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。]
 - (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
 - (7) 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）
 - (8) 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 ヶ月未満の乳児
[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 ヶ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場合が多いことから、血中濃度のモニタリングを適切に行い、患者個人に適切な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。
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。
- 【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） 塩酸イソプレナリン 塩酸クレンブテロール 塩酸ソブテロール 硫酸テルブタリン 塩酸プロカテロール	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ものと考えられる。
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 ベニド酸三水和物 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 イブリファボン 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と考えられる。
ザフィールカスト	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、ザフィー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。 ザフィー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。	
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されている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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

- 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、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
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

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。]
- (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、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 不整脈治療としてベレーシング、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

(1) 投与速度：本剤を急速に静脈内注射すると、上記の副作用のほか、熱感、不整脈、過呼吸、まれにショック等があらわれることがあるので、生理食塩水又は糖液に希釈して、ゆっくり注射すること。

(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を使用しているが、アンブルの首部をエタノール綿等で清拭し、カットすること。