

使用上の注意改訂のお知らせ

強心・利尿剤

2004年9月

日本薬局方 アミノフィリン注射液

キョーフィリン[®] 2.5%
KYOPHYLLIN[®] Injection



杏林製薬株式会社
東京都千代田区神田駿河台2-5

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）

_____：自主改訂

改訂後	改訂前
<p>【使用上の注意】 9. 適用上の注意 (1)、(2)変更なし (3)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1.0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ー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。</p>	<p>【使用上の注意】 9. 適用上の注意 (1)、(2)省略 項目追加</p>

2. 改訂理由

今回、エーザイ株式会社から「ネオフィリン注」に含有されているエチレンジアミンのポリカーボネート製三方活栓に対する影響について報告がありました。このエチレンジアミンのポリカーボネート製医療用具への影響については、医薬品・医療用具等安全性情報196号（平成15年12月）「ポリカーボネート製などの医療用具の破損(クラック)について」で報告されております。弊社の「キョーフィリン2.5%」も、エチレンジアミンを含んでおり、同様な危惧が考えられ、「適用上の注意」に追加記載し、注意喚起することと致しました。現在までに、三方活栓等の破損事故・健康被害などについて医療機関からの報告はありません。

なお、エーザイ株式会社ホームページに掲載されております自主点検の内容は、別添資料（次ページ）のとおりです。

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.132」2004年9月に掲載されます。

(別添資料)エーザイ株式会社ホームページ「ネオフィリン注使用上の注意改訂のお知らせ」より引用
ネオフィリン注についてポリカーボネート製三方活栓との併用使用により、三方活栓が破損
を引き起こす可能性について検討した。

【方法】

操作方法

各薬液を三方活栓のメスコネクター部に滴下した後、オスコネクターを接合して、ロックナット部分を締付けた。観察時期毎に、接合をはずし、同様の操作を繰り返した。

試験液：1.ネオフィリン注の原液（非希釈液）、2.5倍希釈液、5.0倍希釈液、10倍希釈液

2.エチレンジアミン溶液（原液に配合されている相当量のエチレンジアミン含有）

締付け強度：トルクメーターを用いて、以下の強度で三方活栓を締付けた。

40cN・m^注、30cN・m、15cN・m^注（2.5倍、5.0倍希釈液のみ15cN・m、30cN・m実施）

注）40cN・m：男性が強く締付けた強度に相当。

15cN・m：一般的な締付け強度に相当。

締付け頻度と観察時期：条件1 1日毎に締付けを繰り返し、7日間観察した（Table 1）

条件2 2日毎に締付けを繰り返し、6日間観察した（Table 2）

条件3 初回締付け後、7日目に観察した（Table 3）

なお、破損の確認は、次回締付け直前ならびに試験終了時に接合部の破損の有無を観察した。

【結果】

希釈濃度の影響

締付け強度40cN・mにおいて、本剤の原液、本剤に含まれるエチレンジアミン溶液、本剤の2.5倍、5倍及び10倍希釈濃度の破損に及ぼす影響を確認した。原液、エチレンジアミン溶液、2.5倍及び5倍希釈濃度において破損発生までの時間は、それぞれ1日後、1日後、2日後及び6日後であった。また、7日後における破損率は、それぞれ100%、100%、50%、20%であった。なお、10倍希釈濃度では、破損は発生しなかった。（Table 1）

以上の結果より、本剤の濃度が高いほど、三方活栓が破損しやすいことが確認された。

締付け強度の影響

締付け強度の影響を本剤の2.5倍及び5倍希釈濃度を用いて検討した。破損発生までの時間は、2.5倍希釈濃度では、40cN・mで2日後、30cN・mで4日後、5倍希釈濃度では、40cN・mで6日後、30cN・mでは破損は発生しなかった。なお、15cN・mの条件では、いずれの希釈濃度でも破損は発生しなかった。（Table 1）

以上の結果より、三方活栓の締付け強度が強いほど、三方活栓が破損しやすいことが確認された。

締付け頻度の影響

締付け頻度の影響を本剤の原液、本剤の2.5倍及び5倍希釈濃度を用いて検討した。破損率は、2.5倍希釈濃度において、締付け頻度1日1回では50%（7日後）、2日に1回では5%（6日後）、7日に1回では5%（7日後）であった。また、5倍希釈濃度においては、締付け頻度1日1回では20%（7日後）、2日に1回では10%（6日後）、7日に1回では0%（7日後）であった。なお、原液では早期より破損率が高く、締付け頻度の影響は確認できなかった。（Table 1、2、3）

以上の結果より、三方活栓の締付け頻度が高いほど、三方活栓が破損しやすくなる傾向が確認された。

Table 1 . ポリカーボネート製三方活栓の破損結果 (締付け頻度：1回/日)

試験液	エチレンジアミン濃度 (w/v%) (括弧内は溶液中の配合量)	締付け強度 ^{注2)}	1日後	2日後	3日後	4日後	5日後	6日後	7日後
エチレンジアミン溶液 ^{注1)}	0.44% (44mg/10mL)	40cN・m	2 / 20 (10%)	12 / 20 (60%)	20 / 20 (100%)	-	-	20 / 20 (100%)	-
ネオフィリン注	0.44% (44mg/10mL)	40cN・m	8 / 20 (40%)	16 / 20 (80%)	20 / 20 (100%)	20 / 20 (100%)	20 / 20 (100%)	20 / 20 (100%)	20 / 20 (100%)
ネオフィリン注 2.5倍希釈	0.176% (17.6mg/10mL)	40cN・m	0 / 20 (0%)	1 / 20 (5%)	3 / 20 (15%)	6 / 20 (30%)	7 / 20 (35%)	8 / 20 (40%)	10 / 20 (50%)
		30cN・m	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	3 / 20 (15%)	4 / 20 (20%)	5 / 20 (25%)	11 / 20 (55%)
		15cN・m	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)
ネオフィリン注 5.0倍希釈	0.088% (8.8mg/10mL)	40cN・m	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	2 / 20 (10%)	4 / 20 (20%)
		30cN・m	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)
		15cN・m	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)
ネオフィリン注 10倍希釈	0.044% (4.4mg/10mL)	40cN・m	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)

Table 2 .
ポリカーボネート製三方活栓の破損結果
(締付け頻度：1回/2日)

試験液	締付け強度 ^{注2)}	2日後	4日後	6日後
ネオフィリン注	40cN・m	9 / 20 (45%)	19 / 20 (95%)	20 / 20 (100%)
ネオフィリン注 2.5倍希釈	40cN・m	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	1 / 20 (5%)
	30cN・m	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)
	15cN・m	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)
ネオフィリン注 5.0倍希釈	40cN・m	0 / 20 (0%)	2 / 20 (10%)	2 / 20 (10%)
	30cN・m	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)
	15cN・m	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)
ネオフィリン注 10倍希釈	40cN・m	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)	0 / 20 (0%)

Table 3 .
ポリカーボネート製三方活栓の破損結果
(締付け頻度：1回/7日)

試験液	締付け強度 ^{注2)}	7日後
ネオフィリン注	40cN・m	16 / 20 (80%)
ネオフィリン注 2.5倍希釈	40cN・m	1 / 20 (5%)
	30cN・m	0 / 20 (0%)
	15cN・m	0 / 20 (0%)
ネオフィリン注 5.0倍希釈	40cN・m	0 / 20 (0%)
	30cN・m	0 / 20 (0%)
	15cN・m	0 / 20 (0%)
ネオフィリン注 10倍希釈	40cN・m	0 / 20 (0%)

破損が認められた検体数/検体数、(): 破損率

注1) 1日後、2日後、3日後、6日後のみ測定
 注2) 40cN・m：男性が強く締付けた強度に相当する。
 15cN・m：一般的な締付け強度に相当する。

改訂後の使用上の注意は以下の通りです。（下線部改訂箇所）

【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ヵ月未満の乳児
 [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ヵ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、患者個人に合わせ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。

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。

(1) 【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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 塩酸ツロブテロール 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 ピベミド酸三水和物 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 フルリフロキサシン 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 塩酸シルチアゼム 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
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

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、意識障害等により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、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

- (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。
- (2) **アンプルカット時**：本品はワンポイントカットアンプルを使用しているが、アンプルの首部をエタノール綿等で清拭し、カットすること。
- (3) **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ー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。