2024 年 7 月改訂（第 7 版）

日本標準商品分類番号：872115

医 薬 品 イ ン タ ビ ュ ー フ ォ ー ム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

日本薬局方　アミノフィリン注射液
アミノフィリン静注液 250mg「日医工」
Aminophylline Intravenous Solution

剤形	水性注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 管（10mL）中アミノフィリン水和物 250mg 含有
一般名	和　名：アミノフィリン水和物 洋　名：Aminophylline Hydrate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認：2006 年　1 月 30 日 薬価基準収載：2006 年　6 月　9 日 販 売 開 始：1952 年 11 月　1 日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社　お客様サポートセンター TEL：0120-517-215　　FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ　https://www.nichiiko.co.jp/

本 IF は 2024 年 5 月改訂（第 2 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目……1

1．開発の経緯……1
2．製品の治療学的特性……1
3．製品の製剤学的特性……1
4．適正使用に関して周知すべき特性……1
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項……1
6．RMP の概要……1

Ⅱ．名称に関する項目……2

1．販売名……2
2．一般名……2
3．構造式又は示性式……2
4．分子式及び分子量……2
5．化学名（命名法）又は本質……2
6．慣用名、別名、略号、記号番号……2

Ⅲ．有効成分に関する項目……3

1．物理化学的性質……3
2．有効成分の各種条件下における安定性……3
3．有効成分の確認試験法、定量法……3

Ⅳ．製剤に関する項目……5

1．剤形……5
2．製剤の組成……5
3．添付溶解液の組成及び容量……5
4．力価……5
5．混入する可能性のある夾雑物……5
6．製剤の各種条件下における安定性……6
7．調製法及び溶解後の安定性……6
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）……6
9．溶出性……8
10．容器・包装……8
11．別途提供される資材類……8
12．その他……8

Ⅴ．治療に関する項目……9

1．効能又は効果……9
2．効能又は効果に関連する注意……9
3．用法及び用量……9
4．用法及び用量に関連する注意……9
5．臨床成績……9

Ⅵ．薬効薬理に関する項目……11

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……11
2．薬理作用……11

Ⅶ．薬物動態に関する項目……12

1．血中濃度の推移……12
2．薬物速度論的パラメータ……12
3．母集団（ポピュレーション）解析……12
4．吸収……13
5．分布……13
6．代謝……13
7．排泄……14
8．トランスポーターに関する情報……14
9．透析等による除去率……14
10．特定の背景を有する患者……14
11．その他……15

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目……16

1．警告内容とその理由……16
2．禁忌内容とその理由……16
3．効能又は効果に関連する注意とその理由……16
4．用法及び用量に関連する注意とその理由……16
5．重要な基本的注意とその理由……16
6．特定の背景を有する患者に関する注意……16
7．相互作用……18
8．副作用……21
9．臨床検査結果に及ぼす影響……22
10．過量投与……22
11．適用上の注意……23
12．その他の注意……23

Ⅸ．非臨床試験に関する項目……24

1．薬理試験……24
2．毒性試験……24

Ⅹ．管理的事項に関する項目……25

1．規制区分……25
2．有効期間……25
3．包装状態での貯法……25
4．取扱い上の注意点……25
5．患者向け資材……25

６．同一成分・同効薬 25
７．国際誕生年月日 25
８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 25
９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 25
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 25
11．再審査期間 26
12．投薬期間制限に関する情報 26
13．各種コード 26
14．保険給付上の注意 26

ＸＩ．文献 27

１．引用文献 27
２．その他の参考文献 28

ＸⅡ．参考資料 29

１．主な外国での発売状況 29
２．海外における臨床支援情報 32

ＸⅢ．備考 33

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 33
２．その他の関連資料 33

略 語 表

略語	略語内容
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
$t_{1/2}$	消失半減期
Vd	分布容積
CL	クリアランス
S.E.M.	標準誤差

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

本剤は、アミノフィリン水和物を有効成分とする注射製剤である。

「静注用アネフィリン注射液」は、マルコ製薬株式会社が許可を受け、1952 年 11 月に販売を開始した。その後、1960 年 5 月 14 日に薬価収載し、局方製剤として 1984 年 5 月 11 日に製造承認された。

1998 年 3 月 12 日、再評価（薬効）指定を受け、製造（輸入）承認事項の一部を変更すれば、薬事法 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの結果を得た。

その後、2004 年 12 月 1 日より日医工株式会社から発売した。

2006 年 1 月 30 日、医療事故防止のため、販売名を「静注用アネフィリン注射液」から「アミノフィリン静注液 250mg「マルコ」」に変更の承認を得て、2006 年 6 月 9 日から販売した。

2009 年 6 月 1 日、マルコ製薬株式会社は、社名を日医工ファーマ株式会社に変更した。

2012 年 6 月 1 月、日医工ファーマ株式会社は日医工株式会社に合併され、製造販売元が日医工株式会社に承継された。同時に、販売名を「アミノフィリン静注液 250mg「マルコ」」から「アミノフィリン静注液 250mg「日医工」」に屋号変更し販売した。

２．製品の治療学的特性

（１）本剤は、アミノフィリン水和物を有効成分とする注射製剤である。

（２）重大な副作用として、ショック、アナフィラキシーショック、痙攣、意識障害、急性脳症、横紋筋融解症、消化管出血、赤芽球癆、肝機能障害、黄疸、頻呼吸、高血糖症が報告されている。（「Ⅷ．8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

（１）包装規格として 250mg/10mL×50 管がある。

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

（１）承認条件

該当しない

（２）流通・使用上の制限事項

該当しない

６．RMP の概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

（１）和名

アミノフィリン静注液 250mg「日医工」

（２）洋名

Aminophylline Intravenous Solution

（３）名称の由来

一般名より

２．一般名

（１）和名（命名法）

アミノフィリン水和物（JAN）

（２）洋名（命名法）

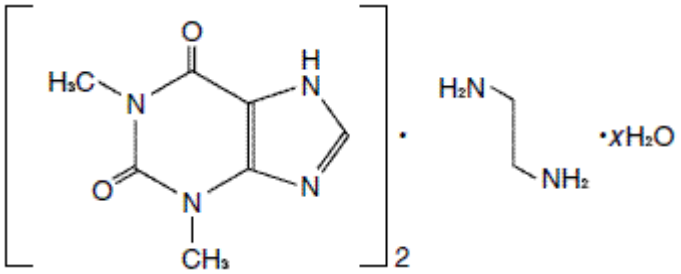
Aminophylline Hydrate（JAN）

（３）ステム（stem）

N-メチルキサンチン系中枢神経興奮薬：-fylline、-phylline

３．構造式又は示性式

化学構造式：



４．分子式及び分子量

$(C_7H_8N_4O_2)_2 \cdot C_2H_8N_2 \cdot xH_2O$

５．化学名（命名法）又は本質

1,3-Dimethyl-1*H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione hemi(ethane-1,2-diamine)hydrate（IUPAC）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

（１）外観・性状

白色～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。

（２）溶解性

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。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。

（３）吸湿性

該当資料なし

（４）融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

（５）酸塩基解離定数

該当資料なし

（６）分配係数

該当資料なし

（７）その他の主な示性値

該当資料なし

２．有効成分の各種条件下における安定性

光によって徐々に変化し、空気中に放置するとき、次第にエチレンジアミンを失う。

本品 1.0g を水 25mL に溶かした液の pH は 8.0～9.5 である。

３．有効成分の確認試験法、定量法

（１）確認試験法

１）融点測定

本品を水に溶かし試料溶液とする。希塩酸を加えるとき、徐々に沈殿を生じる。沈殿をろ取し、水から再結晶し、乾燥するとき、その融点は 271～275℃である。

２）沈殿反応

１）の結晶を水に溶かし、この液にタンニン酸試液を滴加するとき、白色の沈殿を生じ、更にタンニン酸試液を滴加するとき、沈殿は溶ける。

３）呈色反応

１）の結晶に過酸化水素試液及び塩酸を加えて水浴上で蒸発乾固するとき、残留物は黄赤色を呈する。これをアンモニア試液を入れた容器の上にかざすとき、赤紫色に変わり、その色は水酸化ナトリウム試液を加えるとき消える。

４）呈色反応

１）の結晶を水に溶かし、pH8.0 のアンモニア・塩化アンモニウム緩衝液及び硫酸銅（Ⅱ）・ピリジン試液を加えて混和した後、クロロホルムを加えて振り混ぜるとき、クロロホルム層は緑色を呈する。

５）呈色反応

１）の試料溶液に硫酸銅（Ⅱ）試液を加えるとき、液は紫色を呈し、更に硫酸銅（Ⅱ）試液を加えるとき、液は青色に変わり、放置するとき、緑色の沈殿を生じる。

（2）定量法

1）テオフィリン

酸塩基滴定：過量の硝酸銀をチオシアン酸アンモニウム液で滴定する。

（指示薬：硫酸アンモニウム鉄（Ⅲ）試液）

2）エチレンジアミン

酸塩基滴定：本品を水に溶かし、塩酸で滴定する。

（指示薬：ブロモフェノールブルー試液）

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

（１）剤形の区別

水性注射剤

（２）製剤の外観及び性状

販売名	アミノフィリン静注液 250mg「日医工」
剤形・性状	水性の注射剤 無色澄明の液 光によって徐々に変化する
pH	8.0～10.0
浸透圧比	約 0.4 （生理食塩液に対する比）

（３）識別コード

該当しない

（４）製剤の物性

（「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

（５）その他

窒素置換

２．製剤の組成

（１）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アミノフィリン静注液 250mg「日医工」
有効成分	1 管（10mL）中 アミノフィリン水和物 250mg
添加剤	1 管中 エチレンジアミン 10mg

（２）電解質等の濃度

該当資料なし

（３）熱量

該当資料なし

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

６．製剤の各種条件下における安定性[1)]

試験報告日：2015/9/10

◇長期保存試験　25℃、60%RH　［最終包装形態（ガラスアンプル包装）］

試験項目 ＜規格＞		ロット番号	保存期間			
			開始時	12 ヵ月	24 ヵ月	36 ヵ月
性状 ＜無色澄明の液＞		Y752 A152 A951	適合	適合	適合	適合
pH　n=3 ＜8.0～10.0＞		Y752 A152 A951	9.2 9.2 9.2	9.2 9.2 9.2	9.1～9.2 9.1～9.2 9.2	9.1 9.2 9.2
浸透圧比　n=3 ＜約 0.4＞		Y752 A152 A951	0.42 0.42 0.41	0.42 0.42 0.42	0.41 0.42～0.43 0.42	0.43 0.42 0.43
確認試験 （融点、沈殿反応、呈色反応）		Y752 A152 A951	適合	—	—	適合
不溶性異物 ＜澄明でたやすく検出される異物を認めない＞		Y752 A152 A951	適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子（個/容器） ＜①10μm 以上：6000 個以下/容器、②25μm 以上：600 個以下/容器＞		Y752 A152 A951	①25 ②0 ①19 ②0 ①10 ②0	①14 ②1 ①37 ②3 ①15 ②0	①18 ②0 ①13 ②0 ①15 ②0	①45 ②1 ①41 ②0 ①7　②1
採取容量試験（mL） ＜表示量以上＞		Y752 A152 A951	10.8 10.8 10.5	—	—	10.7 10.7 10.8
エンドトキシン ＜0.50EU/mL 未満＞		Y752 A152 A951	適合	—	—	適合
無菌試験 ＜菌の発育を認めない＞		Y752 A152 A951	適合	—	—	適合
含量	テオフィリン※（%）　n=3 ＜75～86%＞	Y752 A152 A951	82 80 81	82 80～81 82	82 80～81 81	82 79～80 82
含量	エチレンジアミン※（%）　n=3 ＜13～20%＞	Y752 A152 A951	18 18 18	18 18 18	18 18 18	18 17 18

※：表示量に対する含有率（%）　　—：試験未実施

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）[2)]

本項の情報に関する注意

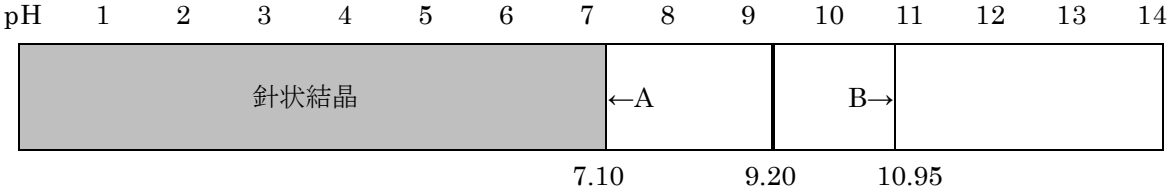
本項は、本剤の物理化学的安定性に関する情報であり、他剤と配合して使用した際の有効性・安全性についての評価は実施していない。また、配合した他剤の物理化学的安定性については検討していない。本剤を他剤と配合して使用する際には、各薬剤の添付文書を確認し、判断すること。

（１）pH 変動試験

試料	試料 pH	0.1mol/L HCl(A)mL 0.1mol/L NaOH(B)mL	最終 pH	移動指数	外観
アミノフィリン静注液 250mg「日医工」	9.20	(A) 10.0	7.10	2.10	針状結晶
		(B) 10.0	10.95	1.75	変化なし

＜残存率＞

		残存率（%）	
		最終点　到達時	最終点　24 時間後
エチレンジアミン	pH7.10	68.4	55.6
	pH10.95	94.5	96.8
テオフィリン	pH7.10	96.6	64.9
	pH10.95	99.1	101.3



A：0.1mol/L HCl　消費量 10.0mL　　B：0.1mol/L NaOH　消費量 10.0mL

（2）配合変化試験

アミノフィリン静注液 250mg「日医工」と各輸液の配合変化試験

試験条件（配合及び静置条件）：室温（25℃～26℃）、室内散光下

薬効分類	配合輸液（容量）＜成分名等＞	試験項目	配合後の経過時間				
			配合直後	4 時間	8 時間	24 時間	48 時間
糖類剤	大塚糖液 5%（500mL）＜ブドウ糖＞	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	4.68	4.75	4.75	4.80	4.74
		残存率(%)※	100	100.3	100.8	97.3	100.5
血液代用剤	大塚生食注（500mL）＜生理食塩液＞	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	6.16	6.08	6.15	6.14	6.14
		残存率(%)※	100	101.0	101.8	97.4	101.1
	ソリタ-T3 号（500mL）＜維持液＞	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.15	5.15	5.14	5.12	5.12
		残存率(%)※	100	102.6	99.6	97.7	101.1
	ソルデム 3A（500mL）＜維持液＞	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	6.06	6.05	6.06	6.02	6.02
		残存率(%)※	100	101.1	107.8	97.2	99.7
	KN 補液 3B（500mL）＜維持液＞	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.39	5.40	5.40	5.38	5.38
		残存率(%)※	100	102.3	102.1	98.4	101.5
	ポタコール R（500mL）＜ﾏﾙﾄｰｽ加乳酸ﾘﾝｹﾞﾙ＞	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	4.88	4.88	4.89	4.88	4.87
		残存率(%)※	100	99.7	100.2	96.5	102.6
	ヴィーン D（500mL）＜ﾌﾞﾄﾞｳ糖加酢酸ﾘﾝｹﾞﾙ＞	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.42	5.42	5.42	5.41	5.40
		残存率(%)※	100	103.9	101.9	97.0	100.0
	ビーフリード点滴静注用（500mL）＜ｱﾐﾉ酸･糖･電解質･ﾋﾞﾀﾐﾝ＞	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	6.76	6.76	6.77	6.76	6.75
		残存率(%)※	100	101.8	101.3	96.9	101.4
たん白アミノ酸製剤	フルカリック 2 号（1003mL）＜ｱﾐﾉ酸･糖･電解質･ﾋﾞﾀﾐﾝ＞	外観	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明
		pH	5.30	5.29	5.27	5.24	5.23
		残存率(%)※	100	101.9	100.9	98.5	102.0
	フルカリック 1 号（903mL）＜ｱﾐﾉ酸･糖･電解質･ﾋﾞﾀﾐﾝ＞	外観	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明
		pH	5.06	5.06	5.06	5.03	5.03
		残存率(%)※	100	102.4	101.5	98.1	99.8

※：テオフィリンの残存率

添付文書より抜粋

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射速度

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。

９．溶出性

該当しない

10. 容器・包装

（１）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

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。

（２）包装

10mL×50 管

（３）予備容量

該当資料なし

（４）容器の材質

アンプル：ガラス（無色）

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当記載事項なし

Ⅴ．治療に関する項目

１．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

２．効能又は効果に関連する注意

設定されていない

３．用法及び用量

（１）用法及び用量の解説

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。

（２）用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

４．用法及び用量に関連する注意

7.用法及び用量に関連する注意

〈気管支喘息〉

7.1 小児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、最新の情報を参考に投与すること。［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[3)]〉

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

５．臨床成績

（１）臨床データパッケージ

該当資料なし

（２）臨床薬理試験

該当資料なし

（３）用量反応探索試験

該当資料なし

（４）検証的試験

１）有効性検証試験

該当資料なし

２）安全性試験

該当資料なし

（５）患者・病態別試験

該当資料なし

（６）治療的使用

１）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

２）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

（７）その他

該当しない

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ホスホジエステラーゼ阻害剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

２．薬理作用

（１）作用部位・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[4)－6)]。

（２）薬効を裏付ける試験成績

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、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[4)、7)、8)]。

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[8)、9)]。

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^{+}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、腎尿細管における Na^{+}及び Cl^{-}の再吸収阻害等による[4)、10)－12)]。

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[13)－15)]。

（３）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

１．血中濃度の推移

（１）治療上有効な血中濃度

該当資料なし

（２）臨床試験で確認された血中濃度

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 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（$p<0.05$）[16]。

健康成人男子にアミノフィリン水和物 500mg 注) 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 (μg・hr/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。

（３）中毒域

該当資料なし

（４）食事・併用薬の影響

（「Ⅷ．7．相互作用」の項参照）

２．薬物速度論的パラメータ

（１）解析方法

該当資料なし

（２）吸収速度定数

該当資料なし

（３）消失速度定数

該当資料なし

（４）クリアランス

該当資料なし

（５）分布容積

該当資料なし

（６）その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

（１）解析方法

該当資料なし

（２）パラメータ変動要因

該当資料なし

４．吸収

該当資料なし

５．分布

（１）血液-脳関門通過性

テオフィリンは血液-脳関門を通過する。[17)]

（２）血液-胎盤関門通過性

12 例の喘息を有する母親の妊娠中の平均血漿中テオフィリン濃度は 9.69±1.62μg/mL であり、同時に得られた平均臍帯テオフィリン濃度は 10.21±1.71μg/mL であった。[18)]

（参考）

分娩進行中の母体にアミノフィリン 250mg を静注すると、テオフィリンは母体血中とほぼ同濃度で直ちに臍帯静脈中に移行した。また、分娩直前の母親にアミノフィリンを投与したところ、新生児に嘔吐、神経過敏等の症状がみられたという報告がある。[17)]（「Ⅷ．6.（5）妊婦」の項参照）

（３）乳汁への移行性

ヒト母乳中に移行する。[19)]

（参考）

気管支喘息の産婦に対し、産後テオフィリンを 1 日 300～600mg 経口投与した。その後喘息発作のため入院した際アミノフィリンを 1 回 250mg ずつ反復点滴静注したところ、母乳中濃度は、血清中濃度をよく反映していた。また、2 名の授乳婦の産後 2～113 日の血清中テオフィリン濃度に対する母乳中濃度比（M/S 比）は 0.61 で、相関係数も r=0.971 と高い相関が得られた。乳児の血清中濃度は全て 1μg/mL 以下と微量であり、これは授乳が少なく、母親の血清中濃度が低いため、乳児の推定テオフィリン摂取量が 0.1～0.4mg/kg/day に過ぎなかったためと思われる。[17)]

乳汁中への移行性は、5 例の授乳婦を対象にテオフィリンの血清中濃度と乳汁中濃度を検討したところ、乳汁/血清中濃度比は平均で 0.7 であった。[19)]（「Ⅷ．6.（6）授乳婦」の項参照）

（４）髄液への移行性

髄液中へ移行する。[20)]

（参考）

重篤な無呼吸発作を示す低出生体重児（未熟児無呼吸発作は承認効能・効果外である）27 例に初回 6mg/kg、以後 12 時間毎 2mg/kg のテオフィリンを経口投与してテオフィリン濃度を測定したところ、血漿中濃度は 11.4mg/L（μg/mL）、髄液中濃度は 7.6mg/L（μg/mL）で、髄液中濃度が有意に低かった（p＜0.001、t 検定）。髄液/血漿中濃度比は 67%であり、両者はよく相関していた（r=0.948、p＜0.001）[17)]

（５）その他の組織への移行性

体循環に入ったテオフィリンは、脂肪組織を除く末梢組織と比較的速やかに平衡状態に達する。[21)]

（６）血漿蛋白結合率[17)]

成人：約 60%（テオフィリンとして）

低出生体重児：約 38%（テオフィリンとして）

６．代謝

（１）代謝部位及び代謝経路

テオフィリンは主として肝臓で代謝され、N－脱メチル化もしくはβ－水酸化により、3－メチルキ サンチン（3MX）、1－メチル尿酸（1MU）又は 1,3－ジメチル尿酸（DMU）に代謝される。[22)]

（参考）

外国人でのデータによると経口投与されたテオフィリンは、初回通過効果をほとんど受けず肝で代謝され、尿中にほぼ完全に（テオフィリン 12.5%、1-メチル尿酸 20.2%、3-メチルキサンチン 13.1%、1-メチルキサンチン 1.0%、1,3-ジメチル尿酸 53.2%）排泄された。[17)]

（２）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

本剤は主として肝薬物代謝酵素 CYP1A2 で代謝される。

（３）初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果を受けない。[17)]

（４）代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

1,3-ジメチル尿酸及び 1-メチル尿酸は薬理活性を示さないのに対して、3-メチルキサンチンはテオフィリンの 1/5～1 倍の薬理活性を持つ。[23)]

3-メチルキサンチンは、生成速度よりも消失速度が早いため血中にはほとんど存在しない。[17)]

７．排泄

該当資料なし

排泄部位及び経路：尿中[17)]

健康成人にユニコン錠 400 を投与した場合、投与後 60 時間までの累積尿中排泄率は約 73%であり、未変化体約 12%、代謝物約 61%であった。なお、代謝物として 1,3-ジメチル尿酸、1-メチル尿酸、3-メチルキサンチンが認められた。[24)、25)]

◇テオフィリン及び代謝物の尿中累積排泄率（60 時間値、n=12）

未変化体	1,3-ジメチル尿酸	1-メチル尿酸	3-メチルキサンチン
11.6%	38.9%	12.0%	10.4%

ヒトでの胆汁排泄は確認されていない[26)]

^{14}C－テオフィリンをマウスに 50μg/kg/hr、また、ラットに 38mg/kg 静脈内投与すると、糞中に投与放射能の 2～5%が排泄されることから胆汁排泄が示唆されるが、その程度は低いと考えられる。[27)、28)]

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

血液透析による除去率は約 40% [17)]（「Ⅷ．10．過量投与」の項参照）

10．特定の背景を有する患者

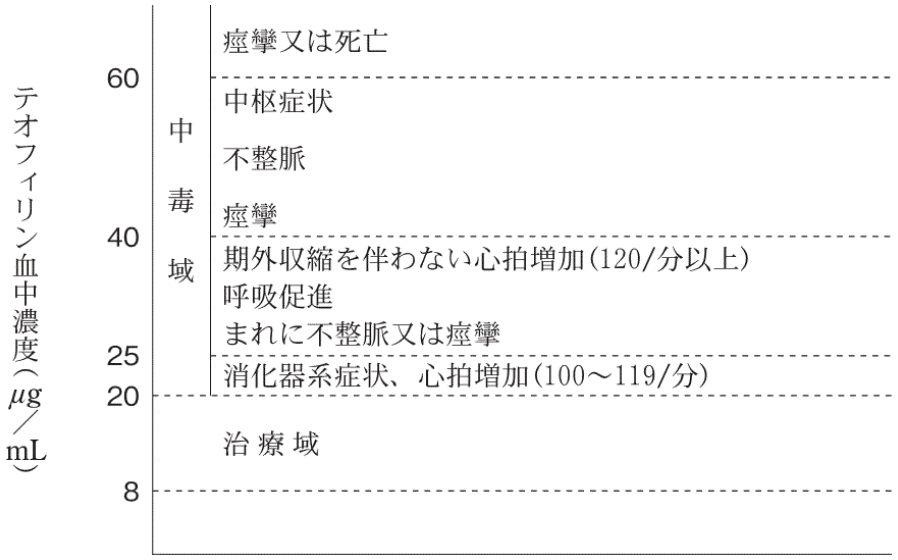
該当資料なし

11. その他

16.8.1 血中濃度と臨床効果、副作用との関係

アミノフィリン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 8～20μg/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[29)－31)]。［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



Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

設定されていない

２．禁忌内容とその理由

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］

（解説）

2.1 キサンチン系薬剤には、テオフィリン系薬剤（テオフィリン、アミノフィリン水和物）の他、カフェイン水和物、テオブロミン、ジプロフィリン、プロキシフィリンが含まれる。これらの薬剤の投与により、過去に重篤な副作用の既往歴がある患者では、再投与により再び過敏症を起こす可能性がある。また、添加剤として含まれているエチレンジアミンに対する過敏症の報告もあることから本項を設定した。

2.2 キサンチン系薬剤（テオフィリン、アミノフィリン水和物）は、アデノシン受容体に拮抗し、アデノシンの作用を減弱するため、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ことから本項を設定した。アデノシン（アデノスキャン）を使用する場合は、12 時間以上の間隔をあける必要がある。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

（「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。）

５．重要な基本的注意とその理由

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、患者個々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。

（解説）

8.1 本剤をはじめとするテオフィリン製剤は、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。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れることから、注意喚起のために本項を設定した。

8.2 うっ血性心不全の患者では、テオフィリンクリアランスが低下し、血中濃度が上昇することが知られていることから、注意喚起のために本項を設定した。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

（１）合併症・既往歴等のある患者

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。

（２）腎機能障害患者

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。

（解説）

9.2.1 キサンチン系薬剤は利尿作用があるので、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ことから、本項を設定した。

（３）肝機能障害患者

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。

（解説）

本剤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。テオフィリンは 85～90%が肝臓で代謝されるため、本項を設定した。肝機能障害等により肝薬物代謝機能が低下している場合には、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[32)]。

（４）生殖能を有する者

設定されていない

（５）妊婦

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。

（解説）

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[33)－35)]。

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[36)]。

（６）授乳婦

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。

（解説）

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[37)]。

（７）小児等

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 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。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。

（解説）

9.7.1 小児等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[38)、39)]。

〈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。

熱性痙攣の既往のある小児にキサンチン系薬剤を投与したところ、全身性痙攣を認めた症例が報告されている。痙攣の既往歴のある患者は、キサンチン系薬剤投与により痙攣が重症化（潜在因子が顕在化）することがある[40)]。

全身性強直発作の既往のある小児で、気管支喘息のためテオフィリンを投与していたところ、間代性痙攣、チアノーゼを認めた症例が報告されている。

〈発熱している小児〉

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の上昇や痙攣等の症状があらわれることがある[41)]。

また、小児において痙攣の副作用例 135 例を検討したところ、中枢神経症状の既往がない症例では半分の症例が発熱していたとの報告がある[42)]。

〈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 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[43)]。

（８）高齢者

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。

（解説）

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[44)]。

7．相互作用

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。

（1）併用禁忌とその理由

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。

（2）併用注意とその理由

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） イソプレナリン塩酸塩 クレンブテロール塩酸塩 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 ピペミド酸水和物 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 プルリフロキサシン 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	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。
デフェラシロクス ［13.1、16.8.1 参照］		
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。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 ［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。

８．副作用

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。

（１）重大な副作用と初期症状

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）

（２）その他の副作用

11.2 その他の副作用

	頻度不明
過敏症	発疹、瘙痒感、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 の上昇等
肝臓	AST、ALT、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）

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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。

11. 適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射速度

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。

（解説）

14.2.2 本剤を点滴静脈内注射する際、ポリカーボネート製三方活栓と併用使用する可能性があるため、ポリカーボネート製三方活栓の破損（クラック）の発生に関する自主点検を行った。その結果、本剤を 10 倍未満で希釈して使用した場合、ポリカーボネート製三方活栓の破損を引き起こす可能性が示唆されたため、本項を設定した。本剤に含まれるエチレンジアミン溶液においても破損が確認されたことから、破損はエチレンジアミンの影響によるものと考えられる。

12. その他の注意

（１）臨床使用に基づく情報

設定されていない

（２）非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

（１）薬効薬理試験

（「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」の項参照）

（２）安全性薬理試験

該当資料なし

（３）その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

（１）単回投与毒性試験

該当資料なし

（２）反復投与毒性試験

該当資料なし

（３）遺伝毒性試験

該当資料なし

（４）がん原性試験

該当資料なし

（５）生殖発生毒性試験

該当資料なし

（６）局所刺激性試験

該当資料なし

（７）その他の特殊毒性

該当資料なし

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　剤	アミノフィリン静注液 250mg 「日医工」	処方箋医薬品[注1)] 注１）注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分	アミノフィリン水和物	劇薬[注2)]

注２）１個中アミノフィリンとして 0.25g 以下を含有するものは除かれる。

２．有効期間

３年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意点

20.取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：無

６．同一成分・同効薬

同一成分：ネオフィリン注 250mg

７．国際誕生年月日

不明

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
販売開始	静注用アネフィリン注射液	1984 年 5 月 11 日	15900AMZ00315000	1960 年 5 月 14 日	1952 年 11 月
販売名変更	アミノフィリン静注液 250mg「マルコ」	2006 年 1 月 30 日	21800AMX10174000	2006 年 6 月 9 日	2006 年 6 月 9 日
承継	アミノフィリン静注液 250mg「日医工」	〃	〃	〃	2012 年 6 月 1 日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

＜再評価（薬効再評価）＞

結果公表年月日：1998 年 3 月 12 日

販売名：静注用アネフィリン注射液

内容：製造（輸入）承認事項の一部を変更すれば、薬事法 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

評価判定：効能・効果のうち、「冠硬化症（慢性虚血性心疾患、無症候性虚血性心疾患、動脈硬化性心疾患）、腎性浮腫、肝性浮腫」については提出された資料等から有用性が確認できなかったため削除した。

○効能又は効果

再評価結果	承認内容
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、慢性気管支炎等）における呼吸困難、狭心症（発作予防）、脳卒中発作急性期	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、慢性気管支炎等）における呼吸困難、狭心症（発作予防）、冠硬化症（慢性虚血性心疾患、無症候性虚血性心疾患、動脈硬化性心疾患）、脳卒中発作急性期、腎性浮腫、肝性浮腫

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
アミノフィリン静注液250mg「日医工」	2115400A1010	2115400A1258	102390917	620239017

14. 保険給付上の注意

特になし

ＸＩ．文献

１．引用文献

１）社内資料：安定性試験
２）社内資料：配合変化試験
３）滝沢琢己，手塚純一郎，長尾みづほ，吉原重美監修：一般社団法人日本小児アレルギー学会編小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2023，協和企画 2023
４）Rall T. W.：Pharmacol. Basis Ther. 7th ed. 1985；589-602
５）Hendeles L., et al.：Pharmacotherapy. 1983；3（1）：2-44（PMID：6344032）
６）黒沢元博　他：医学のあゆみ. 1985；134（13）：1121-1124
７）Howarth S., et al.：Clin. Sci. 1947；6（3）：125-135（PMID：20253862）
８）Rutherford J. D., et al.：Am. J. Cardiol. 1981；48（6）：1071-1076（PMID：7304457）
９）安田寿一：日本内科学会雑誌. 1958；46（10）：1329-1339
10）Ludens J. H., et al.：Clin. Res. 1966；14（3）：447
11）Ludens J. H., et al.：Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1970；185（2）：274-286（PMID：5473790）
12）Nechay B. R.：J. Pharmacol. Exp. Ther. 1961；132：339-344（PMID：13728082）
13）Parker J. M., et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther. 1956；118（3）；359-364（PMID：13377305）
14）Segal M. S., et al.：J. Clin. Invest. 1949；28（5）：1190-1195
15）Parker J. O., et al.：Circulation. 1967；35（2）：365-372（PMID：6022804）
16）Horai Y., et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol. 1983；24（1）：79-87（PMID：6832206）
17）じほう：日本薬局方医薬品情報 2006. 2006；1057-1063
18）Labovitz, E. et al.：JAMA. 1982；247（6）：786-788（PMID：7057554）
19）Yurchak, A. M. et al.：Pediatrics. 1976；57（4）：518-520（PMID：1264548）
20）Laursen, L. C. et al.：Ther. Drug Monit. 1989；11（2）：162-164（PMID：2718221）
21）川勝一雄　他：Therapeutic Research. 1988；8（1）：34-83
22）Gundert-Remy, U. et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol. 1983；24（1）：71-78（PMID：6832205）
23）Persson, C. G. A. et al.：Acta Pharmacol. Toxicol. 1977；40：529-536（PMID：577111）
24）矢野三郎　他：臨床医薬. 1992；8（Suppl.5）：19
25）Ogilvie, R. I.：Clin. Pharmacokin. 1978；3：267-293（PMID：354635）
26）Dan-shya T. D. et al.：Clin. pharmacol. Ther. 1982；31（3）：358-369（PMID：7060318）
27）Williams, J. F. et al.：Biochem. Pharmacol. 1979；28（19）：2935-2940（PMID：518689）
28）Betlach, C. J. et al.：Drug Metab. Dispos. 1980；8（4）：268-270（PMID：6105063）
29）石崎高志　他：治療. 1979；61（1）：99-105
30）Koup J. R., et al.：Am. J. Hosp. Pharm. 1976；33（9）：949-956（PMID：790952）
31）Mitenko P. A., et al.：N. Engl. J. Med. 1973；289（12）：600-603（PMID：4723589）
32）野村文夫　他：臨床病理，1991；39（10）：1093-1097
33）Tucci, S. M. et al.：Toxicol. Lett., 1978；1：337-341
34）Lindström, P., et al.：Fundam. Appl. Toxicol., 1990；14（1）：176-178（PMID: 2155147）
35）Shibata, M., et al：Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 2000；22（2）：101-107（PMID：10849893）
36）Yeh, T. F. et al.：Lancet, 1977；309（8017）：910（PMID: 67322）
37）Yurchak, A. M. et al.：Pediatrics, 1976；57（4）：518-520（PMID：1264548）
38）上野和行　他：病院薬学，1994；20（6）：497-501
39）市川邦男　他：日本小児アレルギー学会誌，1992；6（2）：75-81
40）小田島安平　他：日本小児臨床薬理学会雑誌，1997；10（1）：9-13

41）鳥羽　剛　他：アレルギー，1994；43（2）：113-119
42）北林　耐　他：日本小児臨床薬理学会雑誌，1998；11（1）：11-15
43）森川みき　他：日本小児アレルギー学会誌，1995；9（1）：46-53
44）Kumagai, Y., et al.：Pharmacol. Toxicol., 2001；89（S.1）：87

２．その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果	用法及び用量
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	アミノフィリン水和物として、通常成人1回250mgを1日1理食塩液又は糖液に希釈して5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。

＜DailyMed（USA）、2023 年 12 月検索＞

国　名	米国
会社名	Hospira, Inc.
販売名	AMINOPHYLLINE injection, solution
剤形・規格	250mg/10mL

INDICATIONS AND USAGE

Intravenous theophylline is indicated as an adjunct to inhaled beta-2 selective agonists and systemically administered corticosteroids for the treatment of acute exacerbations of the symptoms and reversible airflow obstruction associated with asthma and other chronic lung diseases, e.g., emphysema and chronic bronchitis.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

General Considerations:

The steady-state serum theophylline concentration is a function of the infusion rate and the rate of theophylline clearance in the individual patient. Because of marked individual differences in the rate of theophylline clearance, the dose required to achieve a serum theophylline concentration in the 10-20 mcg/mL range varies fourfold among otherwise similar patients in the absence of factors known to alter theophylline clearance. For a given population there is no single theophylline dose that will provide both safe and effective serum concentrations for all patients. Administration of the median theophylline dose required to achieve a therapeutic serum theophylline concentration in a given population may result in either sub-therapeutic or potentially toxic serum theophylline concentrations in individual patients. **The dose of theophylline must be individualized on the basis of serum theophylline concentration measurements in order to achieve a dose that will provide maximum potential benefit with minimal risk of adverse effects.**

When theophylline is used as an acute bronchodilator, the goal of obtaining a therapeutic serum concentration is best accomplished with an intravenous loading dose. Because of rapid distribution into body fluids, the serum concentration (C) obtained from an initial loading dose (LD) is related primarily to the volume of distribution (V), the apparent space into which the drug diffuses:

$$C = LD/V$$

If a mean volume of distribution of about 0.5 L/kg is assumed (actual range is 0.3 to 0.7 L/kg), each mg/kg (ideal body weight) of theophylline administered as a loading dose over 30 minutes results in an average 2 mcg/mL increase in serum theophylline concentration. Therefore, in a patient who has received no theophylline in the previous 24 hours, a loading dose of intravenous theophylline of 4.6 mg/kg (5.7 mg/kg as aminophylline), calculated on the basis of ideal body weight and administered over 30 minutes, on average, will produce a maximum post-distribution serum concentration of 10 mcg/mL with a range of 6-16 mcg/mL. When a loading dose becomes necessary in the patient who has already received theophylline, estimation of the serum concentration based upon the history is unreliable, and an immediate serum level determination is indicated. The loading dose can then be determined as follows:

$$D = (\text{Desired } C - \text{Measured } C)\ (V)$$

where D is the loading dose, C is the serum theophylline concentration, and V is the volume of distribution. The mean volume of distribution can be assumed to be 0.5 L/kg and the desired serum concentration should be conservative (e.g., 10 mcg/mL) to allow for the variability in the volume of distribution. **A loading dose should not be given before obtaining a serum theophylline concentration if the patient has received any theophylline in the previous 24 hours.**

A serum concentration obtained 30 minutes after an intravenous loading dose, when distribution is complete, can be used to assess the need for and size of subsequent loading doses, if clinically indicated, and for guidance of continuing therapy. Once a serum concentration of 10 to 15 mcg/mL has been achieved with the use of a loading dose(s), a constant intravenous infusion is started. The rate of administration is based upon mean pharmacokinetic parameters for the population and calculated to achieve a target serum concentration of 10 mcg/mL (see TABLE V). For example, in non-smoking adults, initiation of a constant intravenous theophylline infusion of 0.4 mg/kg/hr (0.5 mg/kg/hr as aminophylline) at the completion of the loading dose, on average, will result in a steady-state concentration of 10 mcg/mL with a range of 7-26 mcg/mL. The mean and range of steady-state serum concentrations are similar when the average child (age 1 to 9 years) is given a loading dose of 4.6 mg/kg theophylline (5.7 mg/kg as aminophylline) followed by a constant intravenous infusion of 0.8 mg/kg/hr (1.0 mg/kg/hr as aminophylline). Since there is large interpatient variability in theophylline clearance, serum concentrations will rise or fall when the patient's clearance is significantly different from the mean population value used to calculate the initial infusion rate. Therefore, a second serum concentration should be obtained one expected half-life after starting the constant infusion (e.g., approximately 4 hours for children age 1 to 9 and 8 hours for nonsmoking adults; see TABLE I for the expected half-life in additional patient populations) to determine if the concentration is accumulating or declining from the post loading dose level. If the level is declining as a result of a higher than average clearance, an additional loading dose can be administered and/or the infusion rate increased. In contrast, if the second sample demonstrates a higher level, accumulation of the drug can be assumed, and the infusion rate should be decreased before the concentration exceeds 20 mcg/mL. An additional sample is obtained 12 to 24 hours later to determine if further adjustments are required and then at 24-hour intervals to adjust for changes, if they occur. This empiric method, based upon mean pharmacokinetic parameters, will prevent large fluctuations in serum concentration during the most critical period of the patient's course.

In patients with cor pulmonale, cardiac decompensation, or liver dysfunction, or in those taking drugs that markedly reduce theophylline clearance (e.g., cimetidine), the initial theophylline infusion rate should not exceed 17 mg/hr (21 mg/hr as aminophylline) unless serum concentrations can be monitored at 24-hour intervals. In these patients, 5 days may be required before steady-state is reached.

Theophylline distributes poorly into body fat, therefore, mg/kg dose should be calculated on the basis of ideal body weight.

TABLE V contains initial theophylline infusion rates following an appropriate loading dose recommended for patients in various age groups and clinical circumstances. TABLE VI contains recommendations for final theophylline dosage adjustment based upon serum theophylline concentrations. **Application of these general dosing recommendations to individual patients must take into account the unique clinical characteristics of each patient. In general, these recommendations should serve as the upper limit for dosage adjustments in order to decrease the risk of potentially serious adverse events associated with unexpected large increases in serum theophylline concentration.**

Table V. Initial Theophylline Infusion Rates Following an Appropriate Loading Dose.

Patient population	Age	Theophylline infusion rate (mg/kg/hr)*†
Neonates	Postnatal age up to 24 days Postnatal age beyond 24 days	1 mg/kg q12h/‡ 1.5 mg/kg q12h/‡
Infants	6-52 weeks old	mg/kg/hr= (0.008)(age in weeks) + 0.21
Young children	1-9 years	0.8
Older children	9-12 years	0.7
Adolescents (cigarette or marijuana smokers)	12-16 years	0.7
Adolescents (nonsmokers)	12-16 years	0.5 §
Adults (otherwise healthy nonsmokers)	16-60 years	0.4 §
Elderly	>60 years	0.3 ı
Cardiac decompensation, cor pulmonale, liver dysfunction, sepsis with multiorgan failure,or shock		0.2 ı

* To achieve a target concentration of 10 mcg/mL Aminophylline=theophylline/0.8. Use ideal body weight for obese patients.

† Lower initial dosage may be required for patients receiving other drugs that decrease theophylline clearance (e.g., cimetidine).

‡ To achieve a target concentration of 7.5 mcg/mL for neonatal apnea.

§ Not to exceed 900 mg/day, unless serum levels indicate the need for a larger dose.

ı Not to exceed 400 mg/day, unless serum levels indicate the need for a larger dose.

Table VI. Final Dosage Adjustment Guided by Serum Theophylline Concentration

Peak Serum Concentration	Dosage Adjustment
<9.9 mcg/mL	If symptoms are not controlled and current dosage is tolerated, increase infusion rate about 25%. Recheck serum concentration after 12 hours in children and 24 hours in adults for further dosage adjustment.
10 to 14.9 mcg/mL	If symptoms are controlled and current dosage is tolerated, maintain infusion rate and recheck serum concentration at 24 hour intervals.¶ If symptoms are not controlled and current dosage is tolerated consider adding additional medication(s) to treatment regimen.
15-19.9 mcg/mL	Consider 10% decrease in infusion rate to provide greater margin of safety even if current dosage is tolerated.¶
20-24.9 mcg/mL	Decrease infusion rate by 25% even if no adverse effects are present. Recheck serum concentration after 12 hours in children and 24 hours in adults to guide further dosage adjustment.
25-30 mcg/mL	Stop infusion for 12 hours in children and 24 hours in adults and decrease subsequent infusion rate at least 25% even if no adverse effects are present. Recheck serum concentration after 12 hours in children and 24 hours in adults to guide further dosage adjustment. If symptomatic, stop infusion and consider whether overdose treatment is indicated (see recommendations for chronic overdosage).
>30 mcg/mL	Stop the infusion and treat overdose as indicated (see recommendations for chronic overdosage). If theophylline is subsequently resumed, decrease infusion rate by at least 50% and recheck serum concentration after 12 hours in children and 24 hours in adults to guide further dosage adjustment.

¶ Dose reduction and/or serum theophylline concentration measurement is indicated whenever adverse effects are present, physiologic abnormalities that can reduce theophylline clearance occur (e.g., sustained fever), or a drug that interacts with theophylline is added or discontinued.

Intravenous Admixture Incompatibility:
Although there have been reports of aminophylline precipitating in acidic media, these reports do not apply to the dilute solutions found in intravenous infusions. Aminophylline injection should not be mixed in a syringe with other drugs but should be added separately to the intravenous solution.

When an intravenous solution containing aminophylline is given "piggyback", the intravenous system already in place should be turned off while the aminophylline is infused if there is a potential problem with admixture incompatibility.

Because of the alkalinity of aminophylline containing solutions, drugs known to be alkali labile should be avoided in admixtures. These include epinephrine HCl, norepinephrine bitartrate, isoproterenol HCl and penicillin G potassium. It is suggested that specialized literature be consulted before preparing admixtures with aminophylline and other drugs.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Do not administer unless solution is clear and container is undamaged. Discard unused portion. Do not use if crystals have separated from solution.

２．海外における臨床支援情報

なし

ＸⅢ．備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

（１）粉砕

該当しない

（２）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

該当しない

２．その他の関連資料

該当資料なし