

「使用上の注意」改訂のお知らせ

2005年1月
大正薬品工業株式会社

キサンチン系気管支拡張剤
フレムフィリン錠 100
フレムフィリン錠 200
テオフィリン徐放製剤

劇薬
指定医薬品
(いずれも100は除く)

この度、標記製品の「使用上の注意」を改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。
今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

改訂の概要

事務連絡(2005年1月12日付)により____部、自主改訂により_____部を追加しました。

参考：企業報告

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 2002

| 改 訂 後 | 改 訂 前 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|------------------|------------|----------|---------|----------|-------|--------|---|----|----|----------|-----|--|--|--|------|-----|---|-------|-----|-----|-----|------|----|----|----|-----|-------------------------------|
| <p><用法・用量に関連する使用上の注意> <u>フレムフィリン錠 100 の場合</u> (錠 200 は小児に対する用法・用量を有していない) 本剤投与中は、臨床症状等の観察や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。特に、乳幼児、発熱している小児、てんかん及び痙攣の既往歴のある小児等に投与する場合には、通常よりも低用量(ガイドライン参照)からの投与開始を考慮すること。〔「慎重投与 (8)小児」の項参照〕</p> <p>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 2002、小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2002 における 1 回投与量の目安</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">年 齢</th> <th style="text-align: center;">テオフィリン 1 回投与量の目安</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">6 か月～1 歳未満</td> <td style="text-align: center;">3～4mg/kg</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1～2 歳未満</td> <td style="text-align: center;">4～5mg/kg</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2 歳以上</td> <td style="text-align: center;">5mg/kg</td> </tr> </tbody> </table> | 年 齢 | テオフィリン 1 回投与量の目安 | 6 か月～1 歳未満 | 3～4mg/kg | 1～2 歳未満 | 4～5mg/kg | 2 歳以上 | 5mg/kg | <p style="text-align: center;">記載なし</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 年 齢 | テオフィリン 1 回投与量の目安 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 か月～1 歳未満 | 3～4mg/kg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1～2 歳未満 | 4～5mg/kg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 歳以上 | 5mg/kg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>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。 (2)その他の副作用</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="text-align: center;">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td rowspan="7" style="text-align: center; vertical-align: middle;">変更なし</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> </tr> <tr> <td>泌尿器</td> </tr> <tr> <td>代謝異常</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td style="text-align: center;">貧血、好酸球増多</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td style="text-align: center;">倦怠感、むくみ、胸痛、関節痛、四肢痛、発汗、低カリウム血症、鼻出血、しびれ(口、舌周囲)</td> </tr> </tbody> </table> | | 頻度不明 | 過敏症 | 変更なし | 精神神経系 | 循環器 | 消化器 | 泌尿器 | 代謝異常 | 肝臓 | 血液 | 貧血、好酸球増多 | その他 | 倦怠感、むくみ、胸痛、関節痛、四肢痛、発汗、低カリウム血症、鼻出血、しびれ(口、舌周囲) | <p>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。 (2)その他の副作用</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="text-align: center;">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td rowspan="7" style="text-align: center; vertical-align: middle;">略</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> </tr> <tr> <td>泌尿器</td> </tr> <tr> <td>代謝異常</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td style="text-align: center;">貧血</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td style="text-align: center;">倦怠感、むくみ、胸痛、関節痛、四肢痛、発汗、低カリウム血症</td> </tr> </tbody> </table> | | 頻度不明 | 過敏症 | 略 | 精神神経系 | 循環器 | 消化器 | 泌尿器 | 代謝異常 | 肝臓 | 血液 | 貧血 | その他 | 倦怠感、むくみ、胸痛、関節痛、四肢痛、発汗、低カリウム血症 |
| | 頻度不明 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 過敏症 | 変更なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 精神神経系 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 循環器 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 消化器 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 泌尿器 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 代謝異常 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝臓 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血液 | 貧血、好酸球増多 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| その他 | 倦怠感、むくみ、胸痛、関節痛、四肢痛、発汗、低カリウム血症、鼻出血、しびれ(口、舌周囲) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 頻度不明 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 過敏症 | 略 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 精神神経系 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 循環器 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 消化器 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 泌尿器 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 代謝異常 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝臓 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血液 | 貧血 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| その他 | 倦怠感、むくみ、胸痛、関節痛、四肢痛、発汗、低カリウム血症 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

改訂内容につきましては、日薬連発行「DSU 医薬品安全対策情報 136」に掲載されます。

次頁以降に改訂後の「使用上の注意」全文が記載されていますので、併せてご参照下さい。

禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤又は他のサチン系薬剤に対し重篤な副作用の既往歴のある患者

<用法・用量に関連する使用上の注意>

ルムフィリン錠 100 の場合

(錠 200 は小児に対する用法・用量を有していない)

本剤投与中は、臨床症状等の観察や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。特に、乳幼児、発熱している小児、てんかん及び痙攣の既往歴のある小児等に投与する場合には、通常よりも低用量(ガイドライン参照)からの投与開始を考慮すること。【「慎重投与 (8)小児」の項参照】

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 2002 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2002 における 1 回投与量の目安

| 年 齢 | テオフィリン 1 回投与量の目安 |
|------------|------------------|
| 6 ヶ月～1 歳未満 | 3～4mg/kg |
| 1～2 歳未満 | 4～5mg/kg |
| 2 歳以上 | 5mg/kg |

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 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。]
- (2) 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、カコルミンの作用を増強することがある。]
- (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) 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。]
- (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。
 - ア. 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。]
 - イ. 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。]
 - ウ. 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) 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、患者個人にに適した投与計画を設定することが望ましい。
- (2) 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 |
|--|---|--|
| 他のサチン系薬剤 アミノフィリン コリンテオフィリン ジプロピロフィリン カエイン等 中枢神経興奮薬 塩酸エトピリマコ等 | 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 (刺激剤) 塩酸イブuprofen 塩酸カルシウム 塩酸プロピロピロfen 硫酸アルブテン 塩酸ロカドール等 | 低カルシウム血症、心・血管症状(頻脈、不整脈等)等の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。 | 心刺激作用とともに有しており、刺激剤の作用を増強するためと考えられる。 低カルシ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。 |
| 塩酸カミソ | 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 塩酸キルピピ 塩酸ロピフェン 塩酸マコド I/サリ | 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 | 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 |

| | | |
|---|---|--|
| ビヘミド酸三水和物 塩酸プロピロキサシ ルプロキサシ トル酸トスプロキサシ ナル酸パズプロキサシ プルプロキサシ エリスロマイシ ケリスロマイシ ロキサロマイシ ナベンダゾール 塩酸チロピジン 塩酸ベラパミル 塩酸ルチアテム マレイン酸カルホキサミン カルコザール ジスルファミン | 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。 | 上昇すると考えられる。 |
| アスコピル 塩酸パシクピル インターフェロン イプリキサソ 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。 |
| ギザフィニカスト | 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。またギザフィニ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。ギザフィニ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 フェバルピタル ランゴラゾール リトピル | 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。 |
| フェントイン カバマゼピン | 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。 | プロピラノール拮抗作用による。 |
| ナトロバン | ナトロバンの血中濃度が上昇することがある。 | ナ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。 |

| | | |
|---|---|---|
| ヌニコ | 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。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(頻度不明)

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 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。
- 6) アナフィラキシーショック 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。
- 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 | 痒痒感、発疹、蕁麻疹、固定薬疹、紅斑(多形滲出性紅斑等) |
| 精神神経系 | 頭痛、不眠、めまい、振戦、しびれ、不随意運動、筋緊張亢進、神経過敏(興奮、不機嫌、いらいら感)、不安、耳鳴 |
| 循環器 | 動悸、頻脈、顔面潮紅、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、腹部膨満感、下痢、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)上昇 |
| 肝臓 | AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH、-GTPの上昇 |
| 血液 | 貧血、好酸球増多 |
| その他 | 倦怠感、むくみ、胸痛、関節痛、四肢痛、発汗、低カリウム血症、鼻出血、しびれ(口、舌周囲) |

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まわ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、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。[乳汁中移行し、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。消化管内に残存するテオフィリンの除去として催吐、胃洗浄、下剤の投与、活性炭の経口投与等があり、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

ア.服用後短時間しか経過していないと思われる場合、嘔吐を起こさせることが有効である。服用後1時間以内の患者では特に有効である。

イ.下剤を投与する。ただし、体液、電解質の異常に注意すること。

ウ.活性炭を反復投与し、テオフィリン血中濃度をモニターする。

エ.痙攣の発現が予測されるようなら、フェニバルブール等の投与を考慮する。ただし、フェニバルブ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

ア.気道を確保する。

イ.酸素を供給する。

ウ.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。

エ.バルブールをモニターする。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

ア.気道を確保し、酸素吸入を行う。

イ.大口径の胃洗浄チューブを通じて下剤及び活性炭の投与を行う。

ウ.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。活性炭を反復経口投与しても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

ア.不整脈治療としてベシガ、直流除細動、抗不整脈薬の投与等適切な処置を行う。

イ.バルブールをモニターする。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)服用時

1)本剤は徐放性製剤なのでかまわずに服用するように注意すること。

2)水とともに経口投与すること。

3)本剤を飲みにくい場合には割線で2分して経口投与すること。

(2)薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)