

「使用上の注意」改訂のお知らせ

2009年10月

大正薬品工業株式会社
滋賀県甲賀市甲賀町大原市場3番地
TEL 0748(88)3366

キサンチン系気管支拡張剤

処方せん医薬品^注

劇薬

処方せん医薬品^注

テオフィリン錠 100mg 「TYK」

テオフィリン錠 200mg 「TYK」

テオフィリン徐放製剤

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

この度、標記製品の「使用上の注意」を自主改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。流通在庫の関係から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。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。なお、標記製品は「フレムフィリン錠100・フレムフィリン錠200」を医療事故防止対策に基づき名称変更したものです。

■ 改訂内容

(_____ 自主改訂による追記箇所)

改訂後	改訂前
<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1)薬剤交付時</p> <p>1)本剤は徐放性製剤なので、かまわずに服用するよう指導すること。</p> <p>2)水とともに経口投与するよう指導すること。</p> <p>3)本剤を飲みにくい場合には、割線で2分して服用するよう指導すること。</p> <p>4)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)</p> <p>(2)製剤残渣</p> <p><u>糞便中に、まれに本剤由来の白色物質が認められることがある。</u></p>	<p>9. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時</p> <p>(1)本剤は徐放性製剤なので、かまわずに服用するよう指導すること。</p> <p>(2)水とともに経口投与するよう指導すること。</p> <p>(3)本剤を飲みにくい場合には、割線で2分して服用するよう指導すること。</p> <p>(4)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)</p>

■ 改訂理由

本製品はマトリックス基剤を用いた徐放性製剤で、体内で有効成分を放出した徐放基剤に由来する白色物質が、糞便中に認められることがあるため追記致しました。なお、この改訂は本製品のものに係るため、DRUG SAFETY UPDATE (DSU) 医薬品安全対策情報には掲載されません。

☆ 次ページ以降に改訂後の「使用上の注意」全文を記載しており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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

フレムフィリン錠 100 の場合

(錠 200 は小児に対する用法・用量を有していない)

喘息性(様)気管支炎: 発熱を伴うことが多く、他の治療薬による治療の優先を考慮すること(テオフィリン投与中に発現した痙攣の報告は、発熱した乳幼児に多い)。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

フレムフィリン錠 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。

なお、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、最新の情報を参考に投与すること。

* 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 2005

1. テオフィリン 1 回投与量の目安(通常用法は、1 日 2 回投与とされている)

年齢	テオフィリン 1 回投与量の目安
6 ヶ月未満	原則として投与しない
6 ヶ月～1 歳未満	3mg/kg
1 歳～2 歳未満	4～5mg/kg
2 歳～15 歳	4～5mg/kg

2. 注意すべき投与対象等

2 歳以上の重症持続型の患児を除き、他剤で効果不十分な場合などに、患児の状態(発熱、痙攣等)等を十分に観察するなど適用を慎重に検討し投与する。なお、2 歳未満の熱性痙攣やてんかんなどの痙攣性疾患のある児には原則として推奨されない。

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、カテコールア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機会が多いことから、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)小児、特に乳幼児に投与する場合には、保護者等に対し、発熱時には一時減量あるいは中止するなどの対応を、あらかじめ指導しておくことが望ましい。
- (4)小児では一般に自覚症状を訴える能力が劣るので、本剤の投与に際しては、保護者等に対し、患児の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに主治医に連絡するなどの適切な対応をするように注意を与えること。

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 アミフィリン水和物 コソテオフィリン ジプロピリン カフェイン水和物等 中枢神経興奮薬 エドリン塩酸塩 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) ト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 フ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。 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。
ケタミン塩酸塩	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 メシチン塩酸塩 プロパフェノン塩酸塩 アミオダロン塩酸塩 エノキサシン水和物 ピペミド酸三水和物 塩酸プロフロキサシン ルフロキサシン トスフロキサシントシル酸塩水和物 バスフロキサシンメシル酸塩 プルフロキサシン 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 チクロピジン塩酸塩 ペラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 フルボキサミンマレイン酸塩 フルオナゾール 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アシクロビル バランクロビル塩酸塩 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	前項に同じ	テオフィリン血中濃度の上昇によると考えられる。
ザフィルクアスト	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。またザフィルクア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。 ザフィルクア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。
フェイトイン 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。	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。

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。
セイヨウオキリソウ(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ので、本剤投与時はセイヨウオキリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオキ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、不整脈(心室性期外収縮等)、頻脈、顔面潮紅、顔面蒼白
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	ALT(GPT)、Al-P、LDH、AST(GOT)、 γ -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、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。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

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

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。

イ.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)薬剤交付時

1)本剤は徐放性製剤なので、かまずに服用するよう指導すること。

2)水とともに経口投与するよう指導すること。

3)本剤を飲みにくい場合には、割線で2分して服用するよう指導すること。

4)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)

(2)製剤残渣

糞便中に、まれに本剤由来の白色物質が認められることがある。

本製品の最新添付文書は、医薬品医療機器情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)に掲載されます。併せてご参照ください。