

テオフィリン

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名（一般名・商標名）	テオフィリン・テオドリップ
b. 剤型	点滴静注用製剤
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	可能
d. 対象年齢	乳児～成人
e. 効能・効果	気管支喘息急性発作 成人と同一か否か；はい 他の適応となる効能・効果、対象疾患があるか；いいえ
f. 年間症例数の予測（5万例を超えるか？）	喘息患者数 114万6000名（厚生省統計情報平成10年より）
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売会社	日研化学株式会社
b. 国内での成人及び小児の開発状況	成人での承認 有 承認年月日；2000年5月 小児での承認 有 開発状況（製剤追加の場合も含む） すでに市販
c. 海外での開発・販売企業	Abbott 社, Baxter 社, McGan 社（いずれも米国）
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認 有 承認年月日？ 小児での承認 有 開発中であれば開発国と開発状況を記載 すでに市販
3. 日本の添付文書の記載内容〔資料1〕	
a. 商標名	テオドリップ
b. 効能・効果、対象年齢	気管支喘息，喘息性（様）気管支炎，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
c. 用法・用量	テオフィリンとして小児には1回2.4～3.2mg/kgを20分以上かけて点滴静注する。 最高用量は1日9.6mg/kgを限度とする。
d. 使用上の注意，慎重投与，禁忌等の記載内容	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 慎重投与 （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。〕 ③6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）																								
e. その他の問題点																									
f. 現在の記載でどういう現実的な問題があるのか	アミノフィリン持続点滴療法は気管支喘息急性発作に対する治療の1つとして頻用される。小児科で一般的に行われているアミノフィリン持続点滴療法では1日当たり14.4～24mg/kg（テオフィリン11.5～19.2mg/kgに相当）点滴静注される。これは小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2002でも推奨されている。しかし、テオドリップ添付文書では1日の最高用量が9.6mg/kgとなっており、実際の診療の場で使われるテオフィリン量がこの限度量を超えていることが問題である。																								
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況（できれば数ヶ国について）																									
1) 米国の状況	承認状況： 1982年にTravenol Laboratoriesより発売 添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 肺気腫、気管支喘息、慢性気管支炎、気管支痙攣疾患に関連する気管支痙攣の症状改善 用法・用量 喘息急性増悪（発作時）のテオフィリン投与スケジュール テオフィリン静注および維持投与量は静脈から間欠的もしくは持続点滴する。ともに投与速度は25mg/分を越えないようし、総テオフィリン量は患者の状態によって下記を参照する。なお、テオフィリン代謝の関係から6ヵ月未満の小児への投与は推奨されない。 I、テオフィリン製剤を投与されていない患者 <table><tr><th>患者背景</th><th>初期投与量</th><th>12時間までの持続投与量*</th><th>12時間経過後の持続投与量*</th></tr><tr><td>小児（6ヵ月～9歳）</td><td>5mg/kg</td><td>1.0mg/kg/hr</td><td>0.85mg/kg/hr</td></tr><tr><td>小児（9～16歳） 喫煙成人</td><td>5mg/kg</td><td>0.85mg/kg/hr</td><td>0.7mg/kg/hr</td></tr><tr><td>その他の非喫煙成人</td><td>5mg/kg</td><td>0.6mg/kg/hr</td><td>0.43mg/kg/hr</td></tr><tr><td>高齢者、肺疾患を併発している患者</td><td>5mg/kg</td><td>0.5mg/kg/hr</td><td>0.26mg/kg/hr</td></tr><tr><td>うつ血性心疾患患者、肝疾患患者</td><td>5mg/kg</td><td>0.4mg/kg/hr</td><td>0.1mg/kg/hr</td></tr></table> （*標準体重に基づく） II、テオフィリン製剤を投与されている患者 可能であれば患者の最後のテオフィリン製剤の投与時間、投与量、投与方法、薬物（1.0mgのテオフィリンはアミノフィリン約1.25mgに相当する）を調べる。血漿中テオフィリン濃度は1μg/mL上昇させる為の投与量は0.5mg/kg（標準体重）と予測されるので、テオフィリン投与量はこれを参考にすべきである。呼吸困難がまだ見られる場合、理想としてはテオフィリン血漿中濃度が即時に測定できるようであれば投与量を変更する。不可能な場合、効果と副作用の面から医師の判断により投与量を再設定する。5μg/mL血漿中濃度を増加するには、テオフィリン静注量として2.5mg/kgを加えるのにほぼ相当する。過去にテオフィリンによる副作用を経験していない患者では、当投与量で副作用発現の可能性は低い。	患者背景	初期投与量	12時間までの持続投与量*	12時間経過後の持続投与量*	小児（6ヵ月～9歳）	5mg/kg	1.0mg/kg/hr	0.85mg/kg/hr	小児（9～16歳） 喫煙成人	5mg/kg	0.85mg/kg/hr	0.7mg/kg/hr	その他の非喫煙成人	5mg/kg	0.6mg/kg/hr	0.43mg/kg/hr	高齢者、肺疾患を併発している患者	5mg/kg	0.5mg/kg/hr	0.26mg/kg/hr	うつ血性心疾患患者、肝疾患患者	5mg/kg	0.4mg/kg/hr	0.1mg/kg/hr
患者背景	初期投与量	12時間までの持続投与量*	12時間経過後の持続投与量*																						
小児（6ヵ月～9歳）	5mg/kg	1.0mg/kg/hr	0.85mg/kg/hr																						
小児（9～16歳） 喫煙成人	5mg/kg	0.85mg/kg/hr	0.7mg/kg/hr																						
その他の非喫煙成人	5mg/kg	0.6mg/kg/hr	0.43mg/kg/hr																						
高齢者、肺疾患を併発している患者	5mg/kg	0.5mg/kg/hr	0.26mg/kg/hr																						
うつ血性心疾患患者、肝疾患患者	5mg/kg	0.4mg/kg/hr	0.1mg/kg/hr																						

	使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容；添付文書〔資料2〕 禁忌；キサンチンに対する過敏症、冠動脈疾患、消化性潰瘍（緊急時には、医師が他の薬剤との併用でテオフィリン製剤を用いることは止むを得ない）、 警告； 急速あるいは過量な静脈内投与は中毒（消化器症状、中枢神経症状、循環器症状）を起こす恐れがあるの十分な注意が必要である。エフェドリンや交感神経刺激薬との併用は中度を引き起こしやすくする恐れがある。 うっ血性心不全や肝機能が低下した患者ではテオフィリンの血中濃度が高値になる可能性がある。 使用上の注意； 1、テオフィリンの体内代謝は個人差が大きい。 2、経口の徐放性テオフィリン製剤や類似の薬剤の投与を受けている患者には注意をして投与する必要がある。テオフィリン血中濃度を測定することが理想である。 3、重篤な心疾患、肝疾患、消化性潰瘍のある患者へは注意して投与すべき。 4、エフェドリンや交感神経刺激薬との併用は中毒の危険性を増す。 5、分光光度計や RI で血中濃度を測定する際、コーヒー、お茶、コーラ、チョコレート、アセトアミノフェンは見かけ上の高値を引き起こす。 6、長期にわたり非経口的に投与している症例では、臨床症状の評価や電解質、酸塩基平衡の定期的なチェックが望まれる。 妊婦への投与； テオフィリンは胎盤通過性であり、母乳にも移行する。妊婦への投与の安全性は確立していない。喘息をコントロールできないリスクと勘案して使用すべきである。 副作用； 1、消化器；嘔気、嘔吐、食欲不振、胃部不快感、消化性潰瘍の悪化、消化管出血、吐血 2、中枢神経系；神経過敏（興奮、不機嫌、いらいら感）、頭痛、めまい、振戦、痙攣 3、循環器；動悸、頻脈、不整脈、顔面紅潮、高血圧 4、呼吸器；頻呼吸 5、腎；アルブミン尿、利尿、血尿 6、皮膚；蕁麻疹、発疹 7、その他；高血糖、SIADH 承認状況； テオフィリン静注製剤は日本と米国のみ販売（ただし、アミノフィリンとしては多数有り）
5. エビデンスのレベル（別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存）	
Cochrane Review の評価 〔資料3〕	タイトル：吸入気管支拡張剤を使用している2歳以上の小児の急性重症喘息に対するアミノフィリンの静脈内投与 レビューワーズの結論（評価者：Mitra A, Bassler D, Ducharme FM）：急性重症喘息で入院における初期の治療において吸入気管支拡張剤があまり有効でなかった例にはアミノフィリンの追加静脈内投与を考慮すべきである。しかし、その効果は24時間持続するものの、明確な入院期間の短縮や吸入β_2刺激薬の吸入回数の減少はない。アミノフィリンによる治療は嘔吐の危険性の増加を伴う。
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
小児気管支喘息治療・管理ガイドライン（2002）〔資料4〕	中発作ではβ刺激薬、アミノフィリン点滴静注で反応が不十分な時、アミノフィリン持続点滴を実施 また大発作時にはアミノフィリン持続点滴を実施
GINA ガイドライン 2002 P. 137〔資料5〕	大発作時にメチルキサンチン静注を考慮。 中発作、大発作治療後でも効果不十分の場合、メチルキサンチン静注を考慮。
EBMに基づいた喘息治療ガイドライン（2001） P. 114, P115〔資料6〕	中発作以上の喘息発作に対してはアミノフィリン静注または、点滴静注を単独またはβ_2刺激薬吸入を併用して行うことを推奨。発作が軽快しないなら、入院管理の条件でアミノフィリンの持続点滴による維持療法に移る。

NIH ガイドライン 第2版 (和版) (1999) P. 120 [資料7]	テオフィリン/アミノフィリンは適切なβ2 刺激薬吸入治療が行われていれば相可的な効果をもたらさず、副作用を増やす可能性があるため、推奨されない。
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容 (カテゴリーについては適宜変えて可)	
対象とする年齢の小児のPKデータ	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
市川邦男、日本小児アレルギー学会誌 6 (2) 75-81, 1992 [資料8]	乳幼児におけるテオフィリンクリアランスの変化及び、テオフィリン持続点滴量を検討するため、2カ月～6才の161例のデータを測定。血中濃度が10-20μg/mLに入る様な推奨投与量を算出
2重盲検等の対照薬を用いた比較試験	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
J. Pediatrics, 76 (5) P. 777 (1970) [資料9]	タイトル: Pharmacologic effects of intravenously administered aminophylline in asthmatic children. 方法: 重篤な喘息患者にアミノフィリンを投与し、有効性 (FEV1. 0) を確認した。 ①アミノフィリン 4mg/kg 静脈内投与群 (5分), 38例 ②アミノフィリン 4mg/kg 点滴静脈内投与群 (8時間), 11例 ③生理食塩水投与群, 10例 結果: ①は全員が臨床的に改善が認められた。②は投与2時間後より効果が認められたが、8時間後でも①の改善度まで達しなかった。③は気管支拡張剤による治療を必要とした。
Yung M Arch Dis Child 79 (5) 405-410, 1998 [資料10]	ツルブタモール吸入、イプラトロビウム吸入、ステロイド静注でも改善しない患児163例にアミノフィリンまたはプラセボを投与 (二重盲検)。アミノフィリン群で呼吸機能が早期より改善。
その他の試験 (国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入)	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか	
臨床現場の必要性	アミノフィリン持続点滴療法は気管支喘息急性発作に対する治療の1つとして頻用される。小児科で一般的に行われているアミノフィリン持続点滴療法では1日当たり14.4～24mg/kg (テオフィリン11.5～19.2mg/kgに相当) 点滴静注される。これは小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2002でも推奨されている。しかし、テオドリップ添付文書では1日の最高用量が9.6mg/kgとなっており、実際の診療の場で使われるテオフィリン量がこの限度量を超えていることが問題である。添付文書は訴訟の際の重要な証拠となる。現状の使用量では訴訟の際に不利になる恐れがある。
開発が行われなかった理由	
7. どのような開発が適切であると考えられるか	
開発へのアプローチ法	その根拠
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応	
誰 (どこ) が	誰 (どこ) に