

アミノフィリン

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)	アミノフィリン・ネオフィリン注
b. 剤型	注射用アンプル製剤
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・小児
e. 効能・効果	気管支喘息急性発作 成人と同一か否か；はい 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか；なし
f. 年間症例数の予測	人口の4%程度
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	工一ザイ株式会社
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 昭和 25 年 10 月 小児での承認 有 承認 昭和 50 年 3 月
c. 海外での開発・販売企業	Abbott 社, Byk-Gulden 社 多数
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 小児での承認 有
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	ネオフィリン注
b. 効能・効果, 対象年齢	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
c. 用法・用量	アミノフィリンとして, 通常成人 1 回 250mg を 1 日 1~2 回生理食塩水または糖液に稀釈して 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 12 mg/kg を限度とする。 なお, 年齢, 症状により適宜増減する。[資料 1]
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 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)
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどのような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 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、ネオフィリン添付文書では1日の最高用量が12mg/kg となっており、実際の診療場で使われるアミノフィリン量がこの限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	FDA Labeling Guideline(添付文書の記載要綱)			
2) ドイツの状況	1) Theophylline Intravenous Dosage Form(米国) [資料2] 適応症: 気管支喘息及び他の慢性肺疾患の急性発作及び可逆的気道閉塞 (経口コルチコステロイド及び吸入 β_2 刺激薬の補助) 投与量: 小児 1～9 歳 0.8mg/kg/hr 9～12 歳 0.7mg/kg/hr 目標とする血中濃度は 10 μ g/mL 2) Euphyllong® i. v. 500-Konzentrat(ドイツ) 適応症: 気管支喘息又は閉塞性呼吸器疾患における気道閉塞(気管攣縮)による呼吸 困難に対する急性療法 推奨投与量(気管支喘息又は閉塞性呼吸器疾患における気道閉塞(気管攣縮)による 呼吸困難に対する急性療法に対して) 推奨投与量は年齢や随伴疾患によって異なってくるので下記を基準にする。 初回投与量			
		投与量(静脈内投与)		
	テオフィリンの前投薬が行われていない場合	20～30 分かけて 4～5mg/kg を静脈内投与する。		
	テオフィリンの前投薬が行われていたことが確かな場合、あるいはそれを否定できない場合	20～30 分かけて 2～2.5 mg/kg を静脈内投与する。		
	前投薬の有無が不明でテオフィリンの血漿中濃度の測定も不可能な緊急時には、初回投与量として 20～30 分かけて 2～2.5mg/kg の静脈内投与を行うことができる。こうした用量を選択すれば、過量投与症状のリスクが比較的低くなる。			
	維持投与量			
		1時間あたりのテオフィリン投与量 (mg/kg) (静脈内投与)		1日あたりのテオフィリン投与量(mg/kg) (静脈内投与)
		1～12時間まで	13時間以降	
	小児			
	6 ヶ月～9 歳	1.00	0.80	19
	9 歳～16 歳	0.80	0.65	15
	成人			
	－喫煙者	0.80	0.65	15
	－非喫煙者	0.55	0.40	9.5
	－60 歳以上の高齢者及び/又は肺性心	0.50	0.25	9.5
	－閉塞性心筋症又は重度の肝機能障害	0.40	0.10～0.15	2～4

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 (The Cochrane Library Issue 1, 2002) [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 レビューワーカーの結論(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 一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]	アミノフィリン投与量の目安			
	年齢(歳)	投与量		
		初期投与(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	2～15	4～6	0.8～1.0
		15以上	4～6	0.6～0.8
	あらかじめ経口投与されている場合	2～15	3～4	0.8～1.0
		15以上	3～4	0.6～0.8
	初期投与；維持液などに希釈して30分以上かけて点滴静注する。			
	2)乳児			
	年齢	アミノフィリン投与量 (mg/kg/時)		
	6ヵ月～＜1歳	0.6		
	1歳～＜2歳	0.8		
	アミノフィリンの初期投与は4～5mg/kgを30分以上かけて静脈内投与する。			
AHFS Drug Information 2002 Respiratory Smooth Muscle Relaxants:Theophyllines [資料 5]	急性気管支収縮に対するアミノフィリンの静脈内投与の目安			
		維持量(初回12時間)	維持量(12時間以後)	
	6ヵ月～9歳	1.2mg/kg/hr	1.0mg/kg/hr	
	9歳～16歳	1.0mg/kg/hr	0.8mg/kg/hr	
Martindale (2002) Bronchodilators and Anti-asthma Drugs P783 [資料 6]	急性重症気管支収縮の治療(小児;経口キサンチン製剤を服用していない場合) 初回投与;4～5mg/kgを20～30分かけて静脈内投与する、 維持量: 1～9歳;0.8mg/kg/hr 9歳以上;0.6～0.7mg/kg/hr			
USP-DI(2002) Bronchodilators, Theophylline P698 [資料 7]	気管支拡張剤 小児用量(16歳まで) 初回投与量(現在,テオフィリン製剤を受けていない患者) 5mg/kg(標準体重)を20～30分かけて静脈内投与する。平均血中濃度10μg/mL(5～15μg/mL)とする。 維持投与量 投与する前に血中テオフィリン濃度を測定することを推奨する。テオフィリン血中濃度が確認できれば、初回投与量は標準体重1kgあたり0.5mgのテオフィリン投与によって。原則として血中濃度が1μg/mL上昇するものとして計算することができる。 *国際的に認められた教科書については調査できなかった。			

エビデンスとして重要な論文名と記載内容

対象とする小児のPKデータ		分布容積 Vd(L/kg)	半減期 t _{1/2} (hr)	クリアランス (L/kg/hr)	補正係数
	<6ヵ月	0.33	5.4	0.042	0.81
	6~12ヵ月	0.34	3.4	0.069	1.31
	1~4歳	0.48	3.4	0.098	1.85
	4~17歳	0.40	3.0	0.092	1.75
Horai,Y et al:Eur J.Clin.Pharmacol.,23,111(1982) [資料 8]					
洞井由紀夫、石崎高志;Pharma Medica 6,55-61,1988. [資料 9]					

2重盲検等の対照薬を用いた比較試験

J.Pediatrics, 76(5)P. 777(1970) [資料 10]	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。
Pediatrics. 48.P. 642(1971) [資料 11]	タイトル: Double-blind trial of aminophylline in status severe asthmaticus. 要旨: 平均年齢 12 歳の重症喘息患者 23 例に対して, 生理食塩水投与群と比較した。アミノフィリン投与群において, 投与初日の投与開始 1 時間後に FEV1 予測値の有意な改善が認められた($p < 0.01$)。

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）		
日本小児アレルギー学会雑誌. 13 巻 4 号. P. 43(1999) [資料 12]	タイトル: 小児気管支喘息発作時の外来初期治療におけるアミノフィリン点滴静注と β_2 刺激剤吸入の併用効果についての比較検討 要旨: 小児の喘息急性発作について、外来治療が可能な発作例 62 例を対象に β_2 刺激剤吸入とアミノフィリン点滴静注との効果を比較した。1) アミノフィリン点滴単独群, 2) β_2 吸入単独群, 3) 併用群とした。臨床スコアでは 3 群間に差は認められなかったが、併用により、末梢気道の早期の改善が認められた。	
Acta Paediatr Jpn. 29 巻 P. 827(1987) [資料 13]	タイトル: Effect of single dose intravenous aminophylline in asthma. 要旨: 急性喘息発作を伴う 55 例の小児について、アミノフィリンの静脈内投与(平均 5.2mg/kg; 1~3 時間かけて投与)後の血中濃度と肺機能の関係について検討した。投与後の血中濃度が 10~15 $\mu\text{g/mL}$ で有意に肺機能を改善した。	
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 つとして頻用されている。小児科領域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 14.4~24.0mg/kg 点滴静注される。この投与量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、ネオフィリン添付文書では 1 日の最高用量が 12mg/kg となっており、診療の場で実際に使われるアミノフィリン量がこの限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対応		
誰（どこ）が	誰（どこ）に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況