

## 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 2013 に準拠して作成



剤形	徐放錠
製剤の規制区分	劇薬(テオロング錠 200mg) 処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	錠 50mg : 1錠中テオフィリン 50mg 含有 錠 100mg : 1錠中テオフィリン 100mg 含有 錠 200mg : 1錠中テオフィリン 200mg 含有
一般名	和名: テオフィリン 洋名: Theophylline
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日: 1986年11月4日 薬価基準収載年月日: 1987年10月1日 発売年月日: 1987年10月1日
開発・製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元: エーザイ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	エーザイ株式会社 hhcホットライン フリーダイヤル 0120-419-497 FAX 03-5229-0720 <a href="https://www.eisai.co.jp">https://www.eisai.co.jp</a>

本IFは2020年1月改訂(第16版)の添付文書の記載に基づき作成した。  
最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ  
<https://www.pmda.go.jp>にてご確認ください。

## IF利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

### 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式〕

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ② IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### 〔IFの作成〕

- ① IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF記載要領 2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### 〔IFの発行〕

- ① 「IF記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領 2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 2
  - (1) 和名…………… 2
  - (2) 洋名…………… 2
  - (3) 名称の由来…………… 2
2. 一般名…………… 2
  - (1) 和名 (命名法)…………… 2
  - (2) 洋名 (命名法)…………… 2
  - (3) ステム…………… 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)…………… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 2
7. CAS登録番号…………… 2

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 3
  - (1) 外観・性状…………… 3
  - (2) 溶解性…………… 3
  - (3) 吸湿性…………… 3
  - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点…………… 3
  - (5) 酸塩基解離定数…………… 3
  - (6) 分配係数…………… 3
  - (7) その他の主な示性値…………… 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…………… 3
4. 有効成分の定量法…………… 3

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 4
  - (1) 剤形の区別、外観及び性状…………… 4
  - (2) 製剤の物性…………… 4
  - (3) 識別コード…………… 4
  - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等…………… 4
2. 製剤の組成…………… 4
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量…………… 4
  - (2) 添加物…………… 5
  - (3) その他…………… 5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 5
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 5
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 6
6. 溶出性…………… 6

7. 生物学的試験法…………… 7
8. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 7
9. 製剤中の有効成分の定量法…………… 7
10. 力価…………… 7
11. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7
12. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 7
13. その他…………… 7

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 8
2. 用法及び用量…………… 8
3. 臨床成績…………… 9
  - (1) 臨床データパッケージ…………… 9
  - (2) 臨床効果…………… 9
  - (3) 臨床薬理試験…………… 9
  - (4) 探索的試験…………… 10
  - (5) 検証的試験…………… 10
    - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 10
    - 2) 比較試験…………… 11
    - 3) 安全性試験…………… 11
    - 4) 患者・病態別試験…………… 11
    - (6) 治療的使用…………… 11
      - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)…………… 11
      - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要…………… 11

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 12
2. 薬理作用…………… 12
  - (1) 作用部位・作用機序…………… 12
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 12
  - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 12

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 13
  - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 13
  - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 13
  - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 13
  - (4) 中毒域…………… 18
  - (5) 食事・併用薬の影響…………… 18
  - (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因…………… 18
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 18
  - (1) 解析方法…………… 18



(2) 吸収速度定数	19
(3) バイオアベイラビリティ	19
(4) 消失速度定数	19
(5) クリアランス	19
(6) 分布容積	19
(7) 血漿蛋白結合率	19
3. 吸収	19
4. 分布	19
(1) 血液－脳関門通過性	19
(2) 血液－胎盤関門通過性	20
(3) 乳汁への移行性	20
(4) 髄液への移行性	21
(5) その他の組織への移行性	21
5. 代謝	22
(1) 代謝部位及び代謝経路	22
(2) 代謝に關与する酵素 (CYP450 等) の分子種	23
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	23
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	23
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	23
6. 排泄	23
(1) 排泄部位及び経路	23
(2) 排泄率	23
(3) 排泄速度	24
7. トランスポーターに関する情報	24
8. 透析等による除去率	24

## 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	25
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	25
3. 効能又は効果に關連する使用上の注意とその理由	25
4. 用法及び用量に關連する使用上の注意とその理由	25
5. 慎重投与内容とその理由	25
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	26
7. 相互作用	27
(1) 併用禁忌とその理由	27
(2) 併用注意とその理由	27
8. 副作用	28
(1) 副作用の概要	28
(2) 重大な副作用と初期症状	29
(3) その他の副作用	29

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	30
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	30
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	30
9. 高齢者への投与	31
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	31
11. 小児等への投与	31
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
13. 過量投与	31
14. 適用上の注意	32
15. その他の注意	32
16. その他	32

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	33
(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	33
(2) 副次的薬理試験	33
(3) 安全性薬理試験	33
(4) その他の薬理試験	33
2. 毒性試験	33
(1) 単回投与毒性試験	33
(2) 反復投与毒性試験	33
(3) 生殖発生毒性試験	33
(4) その他の特殊毒性	33

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	34
2. 有効期間又は使用期限	34
3. 貯法・保存条件	34
4. 薬剤取扱い上の注意点	34
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	34
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	34
5. 承認条件等	34
6. 包装	34
7. 容器の材質	34
8. 同一成分・同効薬	35
9. 国際誕生年月日	35
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	35
11. 薬価基準収載年月日	35
12. 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	35

---

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	35
14. 再審査期間	35
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	36
16. 各種コード	36
17. 保険給付上の注意	36
<b>XI. 文献</b>	
1. 引用文献	37
2. その他の参考文献	38
<b>XII. 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況	39
2. 海外における臨床支援情報	39
<b>XIII. 備考</b>	
その他の関連資料	40

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

テオフィリンは 1888 年に Kossel が茶葉から発見し、テオブロミンの異性体であることを報告した。1900 年に Traube によって合成され、茶葉からの収量はわずかであるため、専ら合成法で製造されている。

テオフィリンは、1970 年代後半からの臨床薬理学的研究の進歩により有効血中濃度域 (8~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) の概念が導入され、簡便な血中濃度測定法も次々と紹介されてきた。臨床面では、有効血中濃度域を維持し続けることで喘息発作を未然に防ぐ RTC (Round The Clock) 療法が取り入れられるようになって、再脚光を浴びている。しかし、テオフィリンは安全域が狭いうえ、クリアランスが小児と成人で異なり、同じ年齢でも患者間の個体差変動が大きいいため、有効かつ安全に使用するためには詳細な投与量の設定が必要とされているが、わが国ではこの種の総合的な検討はなされていなかった。このため、当社では薬物濃度モニタリングに応用可能な血中濃度パターンの再現性に優れる、マルチプルユニットシステムのテオフィリン徐放製剤を開発した。1986 年 11 月に承認され、1987 年 10 月に発売した。1989 年 1 月に「慢性気管支炎、肺気腫」の効能が追加された。なお、テオロング顆粒 50% は 2018 年 4 月に販売中止した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

テオロングは、使いやすさを徹底して追求した国産のテオフィリン徐放製剤である。

テオフィリンは気管支喘息治療剤として有効性は高いが、有効血中濃度域が 8~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$  と狭く、クリアランスが小児と成人で異なり、患者間のバラツキも大きいいため、至適投与量の決定が難しい薬物とされてきた。

至適投与量決定の参考のために、喘息患者において投与量と血中濃度及び臨床効果を考察し、投与量調節マニュアルが検討されている。

本剤は、溶出挙動に pH 依存性がなく、錠剤においても消化管内で速やかに崩壊し、多数の徐放顆粒に分散する。このため、血中濃度パターンの再現性にすぐれ、1 点採血での薬物濃度モニタリング (TDM) に適する。さらに、顆粒剤や小型の少含量 (50mg) 錠等が揃っているので、小児への投与量調節に便利である。

本剤はテオフィリンを含有する徐放顆粒と賦形剤からなる顆粒とを打錠して製したマルチプルユニットシステムの徐放製剤である。

本剤は消化管内で即崩壊 (1~5 分) して、多数の徐放顆粒に分散する。徐放顆粒は徐放化皮膜でコーティングされており、約 8 時間にわたりテオフィリンが徐々に溶出し、溶出速度は pH の影響をほとんど受けない。この徐放特性により血中テオフィリン濃度が有効域に保たれ、かつ血中濃度パターンの再現性に優れていることが証明されている。

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

テオロング<sup>®</sup>錠 50mg

テオロング<sup>®</sup>錠 100mg

テオロング<sup>®</sup>錠 200mg

#### (2) 洋名

Theolong<sup>®</sup> Tablets 50mg

Theolong<sup>®</sup> Tablets 100mg

Theolong<sup>®</sup> Tablets 200mg

#### (3) 名称の由来

Theophylline の long-acting (長く続く) 型であることからテオロングと命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

テオフィリン (JAN)

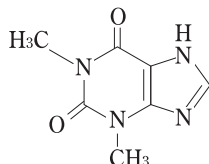
#### (2) 洋名 (命名法)

Theophylline (JAN)

#### (3) ステム

N-メチルキサンチン誘導体：-fylline

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

分子量：180.16

### 5. 化学名 (命名法)

1,3-Dimethyl-1*H*-purine-2,6 (3*H*,7*H*)-dione (IUPAC 命名法による)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：E0686

### 7. CAS登録番号

58-55-9



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

本品は *N, N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、水又はエタノール(99.5)に溶けにくい。

本品は 0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

溶 媒	試料 1g を溶解するのに必要な溶媒の mL 数
<i>N, N</i> -ジメチルホルムアミド	25
水	152
エタノール (99.5)	134

##### (3) 吸湿性

臨界湿度：約 80%RH

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：271~275℃

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa：8.77

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

###### 1. 旋光度

旋光性を示さない。

###### 2. 吸光度

紫外可視吸収スペクトル  $\lambda$  max：271nm (水溶液)

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

本品を無色ガラスびんに入れ、温度 (45℃、6 カ月)、湿度 (40℃・75%RH 開放、6 カ月) 及び日光下 (3 カ月) に放置したところ、外観、TLC、含量に変化を認めず、温度、湿度及び光に対し安定であった。

#### 3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方テオフィリンの確認試験法による










#### 4. 有効成分の定量法

日本薬局方テオフィリンの定量法による

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	剤形 識別コード	外 形			性 状
		表	裏	側 面	
テオロング錠 50mg	徐放錠				白色 徐放顆粒による斑点模様を有する
	<b>E</b> TE50	直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 7.1            135            3.3			
テオロング錠 100mg	徐放錠				白色 徐放顆粒による斑点模様を有する
	<b>E</b> TE100	直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 8.1            235            4.2			
テオロング錠 200mg	徐放錠				白色 徐放顆粒による斑点模様を有する
	<b>E</b> TE200	直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 10.1           470            5.5			

#### (2) 製剤の物性

テオロング錠 50mg、錠 100mg、錠 200mg

硬 度：錠 50mg：20N 以上

錠 100mg、錠 200mg：29.5N 以上

#### (3) 識別コード

テオロング錠 50mg **E** TE50

テオロング錠 100mg **E** TE100

テオロング錠 200mg **E** TE200

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

テオロング錠 50mg：1 錠中にテオフィリン 50mg を含有する。

テオロング錠 100mg：1 錠中にテオフィリン 100mg を含有する。

テオロング錠 200mg：1 錠中にテオフィリン 200mg を含有する。

## IV. 製剤に関する項目

### (2) 添加物

テオロン錠 50mg : 添加物としてエチルセルロース、含水二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、硬化油、ステアリン酸カルシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロースを含有する。

テオロン錠 100mg : 添加物としてエチルセルロース、含水二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、硬化油、ステアリン酸カルシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロースを含有する。

テオロン錠 200mg : 添加物としてエチルセルロース、含水二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、硬化油、ステアリン酸カルシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロースを含有する。

### (3) その他

該当しない

## 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 4. 製剤の各種条件下における安定性

テオロン錠 50mg

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	試験項目	結果	
長期保存	25℃/60%RH	PTP+紙箱	36 カ月	性状 溶出性 含量	いずれの試験項目においても変化なし。	
		ポリエチレン容器+ 紙箱			いずれの試験項目においても変化なし。	
加速	40℃/75%RH	PTP+紙箱	6 カ月	性状 溶出性 含量	6 カ月後黄変、その他の試験項目においては変化なし。	
無包装	温度	40℃	ガラス瓶 (密栓)	3 カ月	外観 硬度 溶出性 含量	いずれの試験項目においても変化なし。
	湿度	25℃/75%RH	ガラス瓶 (開放)	3 カ月		硬度の低下が認められたが、規格の範囲内であった。その他の試験項目においては変化なし。
	光	2 万 lx	シャーレ (蓋)	60 時間*		いずれの試験項目においても変化なし。

※：キセノンランプ照射 (総照度 120 万 lx・hr + 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m<sup>2</sup>)

## IV. 製剤に関する項目

### テオロン錠 100mg

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	試験項目	結果	
長期保存	25℃/60%RH	PTP+紙箱	36 カ月	性状 溶出性 含量	いずれの試験項目においても変化なし。	
		ポリエチレン容器+ 紙箱			いずれの試験項目においても変化なし。	
加速	40℃/75%RH	PTP+紙箱	6 カ月	性状 溶出性 含量	いずれの試験項目においても変化なし。	
		ポリエチレン容器+ 紙箱			いずれの試験項目においても変化なし。	
無包装	温度	40℃	ガラス瓶 (密栓)	3 カ月	外観 硬度 溶出性 含量	いずれの試験項目においても変化なし。
	湿度	25℃/75%RH	ガラス瓶 (開放)	3 カ月		いずれの試験項目においても変化なし。
	光	2 万 lx	シャーレ (蓋)	60 時間*		いずれの試験項目においても変化なし。

※：キセノンランプ照射（総照度 120 万 lx・hr + 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m<sup>2</sup>）

### テオロン錠 200mg

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	試験項目	結果	
長期保存	25℃/60%RH	PTP+紙箱	36 カ月	性状 溶出性 含量	いずれの試験項目においても変化なし。	
		ポリエチレン容器+ 紙箱			いずれの試験項目においても変化なし。	
加速	40℃/75%RH	PTP+紙箱	6 カ月	性状 溶出性 含量	いずれの試験項目においても変化なし。	
		ポリエチレン容器+ 紙箱			いずれの試験項目においても変化なし。	
無包装	温度	40℃	ガラス瓶 (密栓)	3 カ月	外観 硬度 溶出性 含量	いずれの試験項目においても変化なし。
	湿度	25℃/75%RH	ガラス瓶 (開放)	3 カ月		硬度低下 (1 カ月後規格値外)、その他の試験項目においては変化なし
	光	2 万 lx	シャーレ (蓋)	60 時間*		いずれの試験項目においても変化なし。

※：キセノンランプ照射（総照度 120 万 lx・hr + 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m<sup>2</sup>）

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 6. 溶出性

### テオロン錠 50mg

方法：日局一般試験法、溶出試験法（パドル法）

条件：回転数 50rpm

試験液 崩壊試験法の第 1 液（リン酸塩緩衝液（pH6.8）900mL、37℃

測定法 紫外可視吸光度測定法（波長 271nm）

規格：本品の 2 時間の溶出率が 15～45%、4 時間の溶出率が 35～65% 及び 8 時間の溶出率が 70% 以上のとき適合する。

### テオロン錠 100mg

方法：日局一般試験法、溶出試験法（パドル法）

条件：回転数 50rpm

試験液 崩壊試験法の第 1 液（リン酸塩緩衝液（pH6.8）900mL、37℃

測定法 紫外可視吸光度測定法（波長 271nm）

規格：本品の 2 時間の溶出率が 15～45%、4 時間の溶出率が 35～65% 及び 10 時間の溶出率が 75% 以上のとき適合する。

## IV. 製剤に関する項目

---

テオロン錠 200mg

方 法：日局一般試験法、溶出試験法（パドル法）

条 件：回転数 50rpm

試験液 崩壊試験法の第1液（リン酸塩緩衝液（pH6.8）900mL、37°C

測定法 紫外可視吸光度測定法（波長 271nm）

規 格：本品の2時間の溶出率が10～40%、5時間の溶出率が40～70%及び10時間の溶出率が70%以上のとき適合する。

### 7. 生物学的試験法

該当しない

### 8. 製剤中の有効成分の確認試験法

#### 1. ムレキシド反応（呈色反応）

メタノール抽出液の蒸発残留物に塩酸酸性で塩素酸カリウムを加え、水浴上で蒸発乾固する。その蒸発残留物はアンモニアガスにより赤紫色を呈し、その色は水酸化ナトリウム試液を加えると消える。

#### 2. 紫外可視吸収スペクトル

メタノール抽出液につき、紫外吸収スペクトルを測定するとき、波長240～244nmに吸収の極小を、波長269～273nmに吸収の極大を示す。

### 9. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

メタノール抽出液につき波長271nmにおける吸光度を測定する。

### 10. 力価

該当しない

### 11. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

### 12. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

### 13. その他

該当しない



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

- (1) 承認を受けた効能又は効果  
気管支喘息、喘息性（様）気管支炎、慢性気管支炎、肺気腫
- (2) 効能又は効果に関連する使用上の注意

[テオロング錠 50mg・錠 100mg の場合(錠 200mg 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]。

(解説)

喘息性(様)気管支炎は、咳、痰、喘鳴等の喘息様症状を示す気管支炎であり、ウイルスや細菌感染に起因すると言われ、発熱を伴う。多くが乳幼児に発現し、発熱している乳幼児にテオフィリン製剤を投与した場合、痙攣等の症状があらわれることがある。喘息性(様)気管支炎の薬物治療については、テオフィリン製剤以外の他の治療薬による治療の優先を考慮すること。

### 2. 用法及び用量

- (1) 承認を受けた用法及び用量
- 通常テオフィリンとして成人には1回 200mg を、小児には1回 100～200mg を、1日2回、朝及び就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
- テオロング錠 50mg：通常成人には1回 4錠を、小児には1回 2～4錠を1日2回、朝及び就寝前に経口投与する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。
- テオロング錠 100mg：通常成人には1回 2錠を、小児には1回 1～2錠を1日2回、朝及び就寝前に経口投与する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。
- テオロング錠 200mg：通常成人には1回 1錠を1日2回、朝及び就寝前に経口投与する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。

(解説)

#### 1日2回投与の理由

本剤は徐放製剤であり、1日2回投与で安定した血中濃度が得られ、また、絶食時投与と食後投与の間で血中濃度推移にほとんど変動はみられない。〔Ⅶ.-1.-(3) 臨床成績で確認された血中濃度〕の項参照)

## V. 治療に関する項目

### (2) 用法及び用量に関連する使用上の注意

[テオロング錠 50mg・錠 100mg の場合(錠 200mg 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。  
〈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 2017〉  
6～15 歳では 8～10mg/kg/日（1 回 4～5mg/kg 1 日 2 回）より開始し、臨床効果と血中濃度を確認しながら調節する。

#### (解説)

本剤をより安全に使用するため、「用法・用量に関連する使用上の注意」を記載した。  
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」等は痙攣を惹起しやすいことから、本剤をより安全に使用するために通常よりも低用量からの投与開始を考慮すること。  
〔「Ⅷ.-5.-(8) 小児」の項参照〕  
参考として、日本小児アレルギー学会の小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2017 における「テオフィリン徐放製剤投与量の目安」を記載した。

## 3. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

### (2) 臨床効果

至適投与量を求めた一般臨床試験の成績は次の通りである。

対象 (症例数)	有用度 (%)		
	有用以上	やや有用以上	
気管支喘息	小児 (284 例)	73.6%	91.2%
	成人 (242 例)	59.9%	83.9%
慢性気管支炎 (22 例)	45.5%	86.4%	
肺気腫 (5 例)	40.0%	60.0%	

(①②③④⑤)

また、成人気管支喘息患者を対象とした多施設二重盲検群間比較試験においても有用性が認められた。

(⑥)

### (3) 臨床薬理試験

健康成人男子 16 名にクロスオーバー法により各種テオフィリン徐放製剤を単回投与 (50mg 錠、100mg 錠、200mg 錠及び 50% 顆粒<sup>注1)</sup> はテオフィリンとして 400mg<sup>注2)</sup>、300mg<sup>注3)</sup> 錠は 1 錠) した。各試験の前後で臨床生化学検査に異常値は認められず、投与期間中副作用は観察されなかった。(⑦)

注 1) 50% 顆粒は 2018 年 4 月に販売中止した。

注 2) 400mg 単回投与は承認外用量である。

注 3) 300mg 錠は承認されていない。

## V. 治療に関する項目

### (4) 探索的試験

該当資料なし

### (5) 検証的試験

#### 1) 無作為化並行用量反応試験

##### ①成人気管支喘息患者での至適投与量の検討

成人気管支喘息患者に 50mg 錠、200mg 錠及び 300mg 錠<sup>注1)</sup> を投与して、至適投与量を求め、併せて血中テオフィリン濃度を測定した。解析対象例 242 例のうち、有用度がやや有用以上の 203 例の至適投与量の平均は、約 550mg/日<sup>注2)</sup>、10mg/kg/日であり、そのときの血中テオフィリン濃度の平均は、服薬後約 3 時間半で 11.6µg/mL であり、82% の患者が 8µg/mL を超えていた。最終（至適）投与量における最終判定は、有用以上 59.9%、やや有用以上 83.9% であり、本剤による RTC（Round The Clock）療法は気管支喘息の予防的治療法として有用であることが確認された。 (3)

##### ②小児気管支喘息患者での至適投与量の検討

小児気管支喘息患者に約 12mg/kg/日よりの漸増法により 50mg 錠、200mg 錠及び 300mg 錠<sup>注1)</sup> を投与して、臨床症状（効果・副作用）の観察をもとに至適投与量を求め、併せて血中テオフィリン濃度を測定した。有用度がやや有用以上の 259 例の至適投与量の平均は、体重 15~20kg では 19.5mg/kg/日、21~30kg では 17.5mg/kg/日、31~40kg では 14.6mg/kg/日、41kg 以上では 13.1mg/kg/日であった。また、その時の血中濃度は、服薬後平均 4 時間 5 分の測定で、平均 13µg/mL であり、84% の患者が 8µg/mL を超えていた。最終（至適）投与量における判定では、有用以上 73.6%、やや有用以上 91.2% であり、本剤による RTC 療法は気管支喘息の予防的治療法としてきわめて有用であることが確認された。 (2)

##### ③乳幼児気管支喘息患者での至適投与量の検討

乳幼児の気管支喘息 159 例を対象に、50% 顆粒<sup>注3)</sup> の至適投与量を臨床症状（効果・副作用）を指標にして求め、併せて血中テオフィリン濃度を測定した。1~5 歳の最終（至適）投与量は、16.9mg/kg/日であり、その時の有用度は有用以上で 86.8% と高い有用性を示した。血中テオフィリン濃度は平均で服薬後 3 時間 48 分で 10.8µg/mL であり、多くの患者の下限といわれる 8µg/mL 又は 10µg/mL 以上に、それぞれ 78.7%、58.5% の患者が含まれていた。安全かつ有効な投与量のガイドラインを設定することにより、本剤による RTC 療法は乳幼児期の喘息コントロールに高い有用性を発揮するものと思われる。 (1)

##### ④慢性肺疾患に対する臨床的有用性の検討

慢性気管支炎、慢性肺気腫、気管支拡張症、その他閉塞性障害を伴う慢性肺疾患 28 例に対して、50% 顆粒<sup>注3)</sup> を投与して、臨床的有用性を検討した。最終有用度は有用以上が 11 例 (39.3%)、やや有用以上が 23 例 (82.1%) であった。本剤の初期投与量 400mg/日は良好な効果と安全性を有し、初期投与量として妥当と考えられた。もし 400mg/日で効果不十分かつ安全性に問題がないと判断された場合は、600mg/日<sup>注2)</sup> まで増量することで効果の増大を期待できるものと判断された。 (4)

注 1) 300mg 錠は承認されていない。

注 2) 本剤の承認用量は 400mg/日である。

注 3) 50% 顆粒は 2018 年 4 月に販売中止した。

## V. 治療に関する項目

---

### 2) 比較試験

気管支喘息に対する臨床的有用性を評価するために、本剤（100mg錠）とトラニラスト（100mgカプセル、300mg／日）の二重盲検比較試験を実施した。投与期間は4週間とし、本剤の投与量は最初の2週間は400mg／日に固定し、次の2週間は効果不十分で安全性に問題がない場合には600mg／日<sup>注)</sup>まで増量した。本剤は発作改善度、全般改善度において効果が認められ、特に重篤な副作用も見られず、気管支喘息に対する有用性が確認された。600mg／日<sup>注)</sup>に増量することにより、安全性を確保しながら有効性を向上することが示された。 (6)

注) 本剤の承認用量は400mg／日である。

### 3) 安全性試験

該当資料なし

### 4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

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試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アミノフィリン水和物、ジプロフィリン

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

フォスホ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<sup>2+</sup>の分布調節等の説がある。 (8)(9)

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

気管支拡張作用

モルモットならびにヒトの気管支筋を用いた実験で、本薬により気管支筋が弛緩された。また、気管支喘息患者で呼吸抵抗が減少されることが確認されている。 (10)(11)(12)

#### (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・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

8~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$  (成人)

(16)(17)(18)

#### (2) 最高血中濃度到達時間

約 5 時間後 (400mg<sup>注)</sup> 単回投与試験)

約 4.9 時間 (1 日 400mg、3 日以上連続投与試験)

(7)

注) 400mg 単回投与は承認外用量である。

(13)

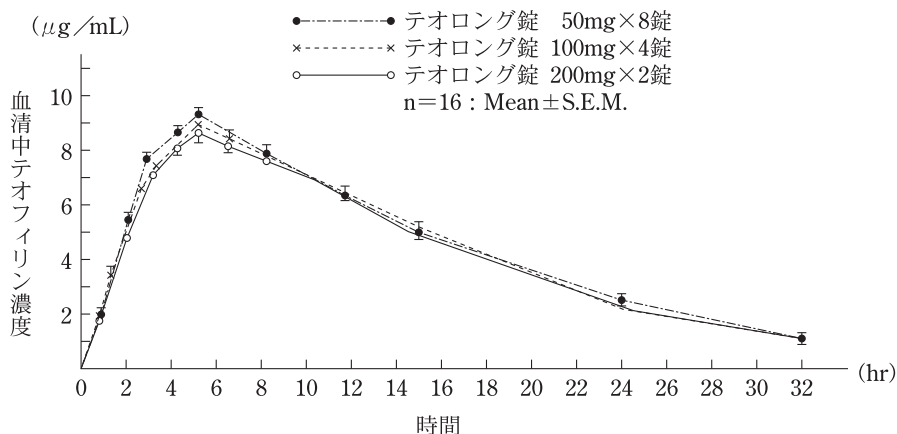
#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1. 単回投与試験

##### 1) 生物学的同等性と薬物動態

健康成人男子 16 名を対象としたクロスオーバー法による単回投与試験において、テオロン各種製剤は生物学的に同等であった。また、即放性アミノフィリン製剤であるネオフィリン錠と比較して吸収率の指標である AUC は同等であったが、 $C_{\text{max}}$ 、 $t_{\text{max}}$ 、平均滞留時間 (MRT) などの持続性の指標では有意に持続性を有することが証明された。

(7)



テオロン錠 50mg、100mg、200mg をテオフィリンとして 400mg<sup>注)</sup> 単回経口投与した時の血中テオフィリン濃度の推移 (各錠剤間の生物学的同等性)

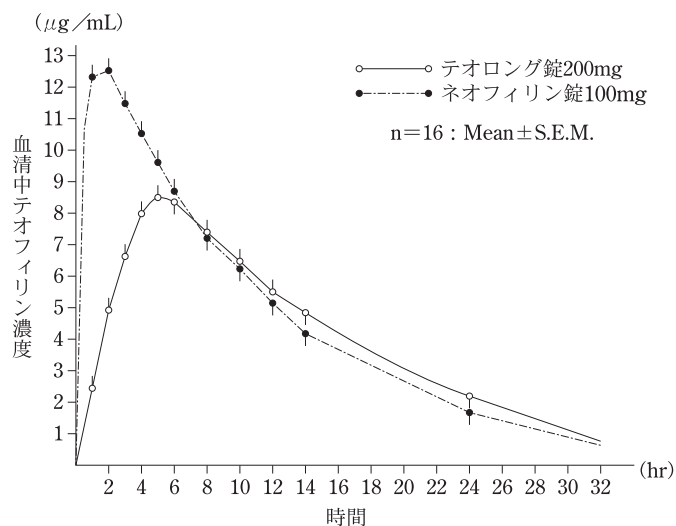
剤形	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$t_{\text{max}}$ (hr)	AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	MRT* (hr)
錠 50mg	8.77 ± 0.33	5.31 ± 0.33	146.43 ± 7.44	14.41 ± 0.69
錠 100mg	8.46 ± 0.24	5.56 ± 0.36	143.75 ± 6.66	14.38 ± 0.63
錠 200mg	8.21 ± 0.27	5.31 ± 0.25	144.48 ± 7.09	14.85 ± 0.62

(Mean ± S.E.M.)

$$* : \text{MRT (平均滞留時間)} = \frac{\int_0^{\infty} tC_p dt}{\int_0^{\infty} C_p dt}$$

注) 400mg 単回投与は承認外用量である。

## VII. 薬物動態に関する項目



テオロング製剤、ネオフィリン錠 100mg をテオフィリンとして 400mg<sup>注)</sup> 単回経口投与した時の血中テオフィリン濃度の推移 (錠と顆粒の生物学的同等性)

剤形	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$t_{max}$ (hr)	AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	MRT (hr)
ネオフィリン錠 100mg**	13.13 ± 0.50	1.50 ± 0.24	166.07 ± 10.56	11.88 ± 0.66
テオロング錠 200mg	8.51 ± 0.31	5.44 ± 0.26	152.58 ± 7.21	15.47 ± 0.59

(Mean ± S.E.M.)

\*\* : ネオフィリン錠 100mg は 5 錠 (500mg) 投与 (テオフィリン 400mg に相当)

注) 400mg 単回投与は承認外用量である。

なお、ネオフィリン錠 100mg の用法・用量は「通常成人は、1 日 3~4 錠 (アミノフィリン水和物として 1 日 300~400mg) を 3~4 回に分割経口投与する。」である。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 2) 生物学的半減期

今回の単回投与試験における生物学的半減期は平均 7.0~7.4 時間と算出された ( $t_{1/2}=0.693/Kel$ )。  
(7)

一方、テオフィリンの生物学的半減期については次表に示す報告があり、7.0~7.4 時間という値は「18~60 歳までの合併症のない喘息患者」の値と近似している。  
(14)

テオフィリンの平均的臨床薬物動態値 (多くの文献からまとめたもの)

対 象	分布容量 Vd (L/kg)	半減期 $t_{1/2}$ (hr)	クリアランス Cl		補正係数*	
			(L/kg/hr)	(mL/kg/min)		
小 児	低出生体重児	0.69	30.2	0.016	0.26	0.30
	<6 カ月	0.33	5.4	0.042	0.71	0.81
	6~12 カ月	0.34	3.4	0.069	1.15	1.31
	1~4 歳	0.48	3.4	0.098	1.63	1.85
	4~17 歳	0.40	3.0	0.092	1.54	1.75
成 人	18~60 歳の喘息患者	0.51	6.7	0.053	0.88	(1.0)
	60 歳以上の高齢喘息患者	0.37	7.4	0.035	0.58	0.66
	喫煙喘息患者	0.50	5.4	0.064	1.07	1.22
	肥満喘息患者	0.38	8.6	0.031	0.51	0.58
	慢性閉塞性肺疾患	0.45	8.0	0.039	0.65	0.74
	肺浮腫及び心臓喘息	0.56	22.9	0.017	0.28	0.32
	心不全及び強度の肺炎	0.43	17.5	0.017	0.28	0.32
	肝硬変	0.56	28.8	0.013	0.22	0.25
	妊婦	0.54	8.5	0.044	0.73	0.83
	健康成人非喫煙者	0.47	8.2	0.040	0.66	0.75
健康成人喫煙者	0.50	5.4	0.064	1.07	1.22	

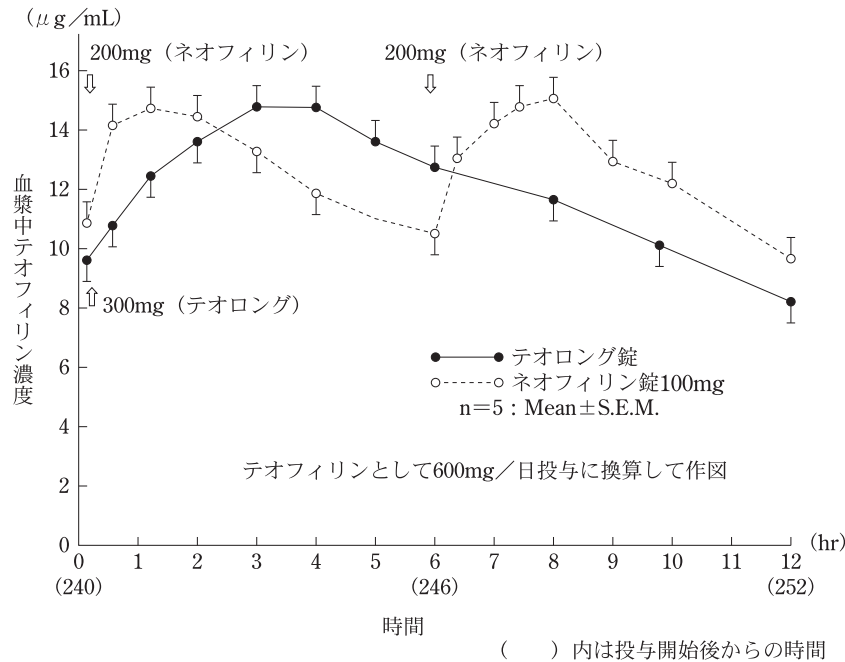
\*成人喘息患者のクリアランスを基準とした場合、慢性投与下での投与量の目安になる。  
肝硬変合併喘息患者の投与量は 1/4 でよいことになる。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 2. 連続投与試験

#### 1) 錠剤

健康成人男子にテオロング錠をテオフィリンとして1回300mg<sup>注)</sup>、12時間毎に1日2回、ネオフィリン錠はテオフィリンとして160mg<sup>注)</sup>、6時間毎に1日4回、10日間連続投与した場合、投与3日後で血漿中テオフィリン濃度はほぼ定常状態に達し、テオロング錠1日2回投与はネオフィリン錠の1日4回投与にほぼ見合う持続性を有していた。喘息患者の大部分は非喫煙者であるので、被験者のうち非喫煙者群の血中濃度推移を示した。 (15)



ネオフィリン錠 100mg、テオロング錠連続投与 10 日後の血中濃度推移 (非喫煙者)

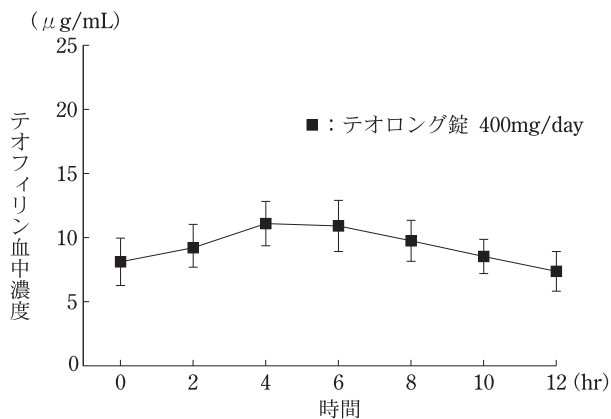
テオロング錠は1回に200mg錠1錠と50mg錠2錠 (計300mg<sup>注)</sup>)を1日2回投与、ネオフィリン錠100mgは1回2錠 (テオフィリンとして160mg<sup>注)</sup>)を1日4回投与し、1日量テオフィリン換算600mgに補正してプロットした。

注) テオロング錠1回300mg投与とネオフィリン錠100mgの1回200mg投与は承認外用量である。  
 なお、ネオフィリン錠100mgの用法・用量は「通常成人は、1日3~4錠 (アミノフィリン水和物として1日300~400mg)を3~4回に分割経口投与する。」である。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 3. 定常状態での血中濃度の推移

気管支喘息患者7名にテオロング錠を1回200mg、1日2回、3日以上投与した際の定常状態時での最終服薬後12時間の血中濃度を測定した。12時間の平均血中濃度 ( $C_{ave}$ ) は  $10.16\mu\text{g}/\text{mL}$  という結果が得られ、血中濃度曲線下面積 ( $AUC_{0-12}$ )、平均滞留時間 ( $MRT_{0-12}$ )、最高血中濃度 ( $C_{max}$ )、最高血中濃度到達時間 ( $t_{max}$ ) については下表に示した。また、最高血中濃度 ( $12.58\mu\text{g}/\text{mL}$ ) と最低血中濃度 ( $7.48\mu\text{g}/\text{mL}$ ) は、いずれも有効域に収まることが確認された。(13)



テオロング錠1回200mg、1日2回反復投与時の定常状態での朝服薬後12時間までの血中濃度推移

(Mean ± S.E.M., n = 7)

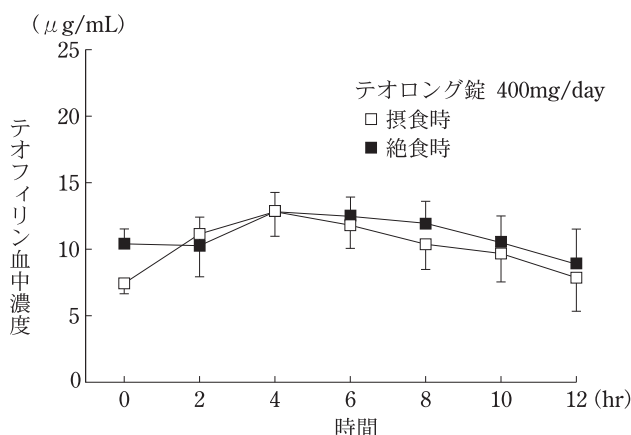
テオロング錠1回200mg 1日2回反復投与した際の定常状態時における生物学的利用性パラメータ

$AUC_{0-12}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	$MRT_{0-12}$ (hr)	$t_{max}$ (hr)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$C_{min}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$\Delta C$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$C_{ave}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
$132.7 \pm 27.4$	$5.9 \pm 0.2$	$4.9 \pm 1.5$	$12.58 \pm 2.42$	$7.48 \pm 2.23$	$5.09 \pm 0.88$	$10.16 \pm 2.07$

(Mean ± S.E.M., n = 7)

### 4. 食事効果

気管支喘息患者3名にテオロング錠を1回200mg、1日2回投与群で反復投与時における定常状態時での絶食時と摂食時の比較を行い、血中濃度推移及び各パラメータを下表に示した。(13)



テオロング錠1回200mg、1日2回反復投与時の定常状態での朝服薬後12時間までの血中濃度推移

(Mean ± S.E.M., n = 3)



## VII. 薬物動態に関する項目

テオロン錠 1回 200mg 1日 2回反復投与時の  
生物学的利用性パラメータに対する食事の影響

食事	AUC <sub>0-12</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	MRT <sub>0-12</sub> (hr)	t <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	C <sub>min</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$\Delta C$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	C <sub>ave</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
摂食時	134.9 ± 23.9	6.0 ± 0.2	4.7 ± 1.2	13.18 ± 1.75	8.42 ± 2.71	4.77 ± 0.98	10.96 ± 2.31
絶食時	126.0 ± 20.7	5.8 ± 0.3	4.7 ± 1.2	12.85 ± 1.07	7.11 ± 2.06	5.74 ± 1.03	10.08 ± 2.43

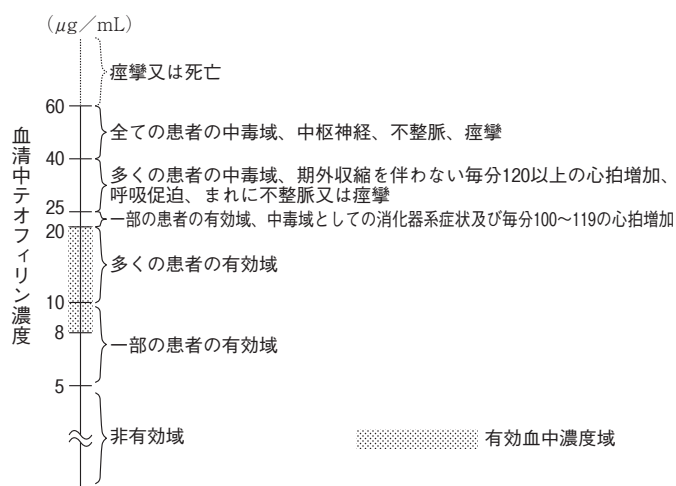
(Mean ± S.E.M., n = 3)

### 5. 血中濃度と臨床効果、副作用の関係

本剤をはじめとするテオフィリン製剤の投与にあたっては、テオフィリンの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 8~20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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・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。

(16)(17)(18)

テオフィリンの血中濃度と効果及び副作用の関係



#### (4) 中毒域

テオフィリンの血中濃度が 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上になると発現しやすい（上記参照）。

#### (5) 食事・併用薬の影響

「VIII.-7. 相互作用」の項を参照

#### (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当しない

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当しない

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### (2) 吸収速度定数

健康成人に対する 400mg<sup>注)</sup> の単回投与において 1-コンパートメントモデルを仮定し、最小二乗法、Simplex法により算出した。 (7)

	kel (1/hr)	ka (1/hr)
ネオフィリン錠	0.0941 ± 0.0031	2.5448 ± 0.2344
テオロング錠 200mg	0.0970 ± 0.0057	0.3590 ± 0.0522
錠 100mg	0.0970 ± 0.0053	0.3782 ± 0.0464
錠 50mg	0.0972 ± 0.0055	0.3486 ± 0.0474

kel：消失速度定数 ka：吸収速度定数 (Mean ± S.E.M., n = 16)

注) 400mg 単回投与は承認外用量である。

### (3) バイオアベイラビリティ

約 100% (400mg<sup>注)</sup> 単回投与) (19)

注) 400mg 単回投与は承認外用量である。

### (4) 消失速度定数

「Ⅶ.-2.- (2) 吸収速度定数」の項参照

### (5) クリアランス

成人に比べ小児が高く、体重が減少する程高くなる傾向がある。低出生体重児、高齢者は著しく低いことがあり投与量設定には注意が必要である (詳細は 15 頁参照)。 (14)

### (6) 分布容積

約 0.45L/kg (8)

### (7) 血漿蛋白結合率

成人：約 60% (テオフィリンとして) (8)

低出生体重児：約 38% (テオフィリンとして) (20)

## 3. 吸収

消化管からほぼ 100% 吸収される。 (19)

## 4. 分布

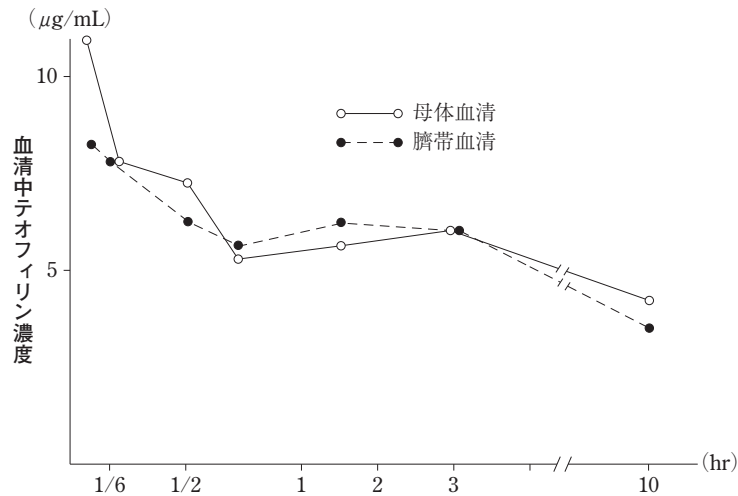
### (1) 血液-脳関門通過性

テオフィリンは血液-脳関門を通過して髄液中に移行する (「Ⅶ.-4.- (4) 髄液への移行性」の項参照)。

## VII. 薬物動態に関する項目

### (2) 血液—胎盤関門通過性

分娩進行中の母体にアミノフィリン水和物 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。(21)



アミノフィリン水和物 250mg 静注後の母体及び臍帯血清中テオフィリン濃度

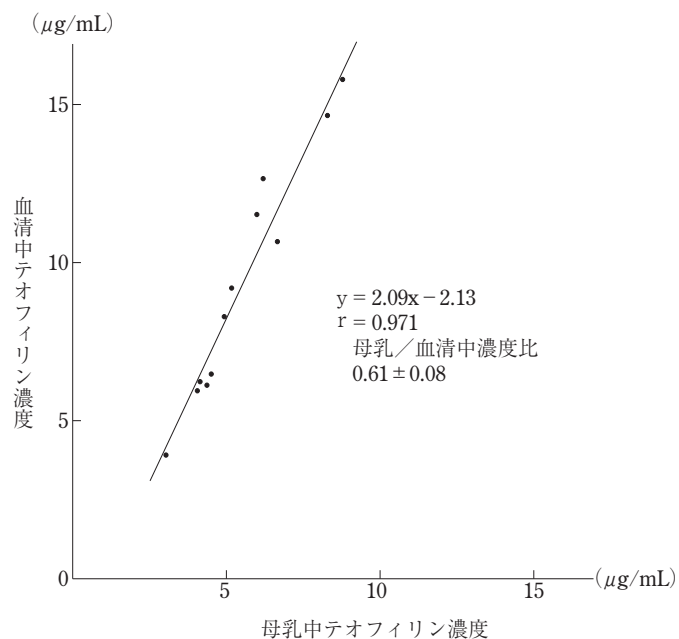
(外国人のデータ)

また、分娩直前の母親にアミノフィリン水和物を投与したところ、新生児に嘔吐、神經過敏等の症状がみられたという報告がある。(22)

### (3) 乳汁への移行性

気管支喘息の産婦に対し、産後テオフィリンを 1 日 300~600mg<sup>注)</sup> 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水和物を 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 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下と微量であり、これは授乳量が少なく、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 $0.1\sim 0.4\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ に過ぎなかったためと思われる。(23)



テオフィリンの母体血清中濃度と母乳中濃度の関係

テオフィリンの母乳及び乳児への移行

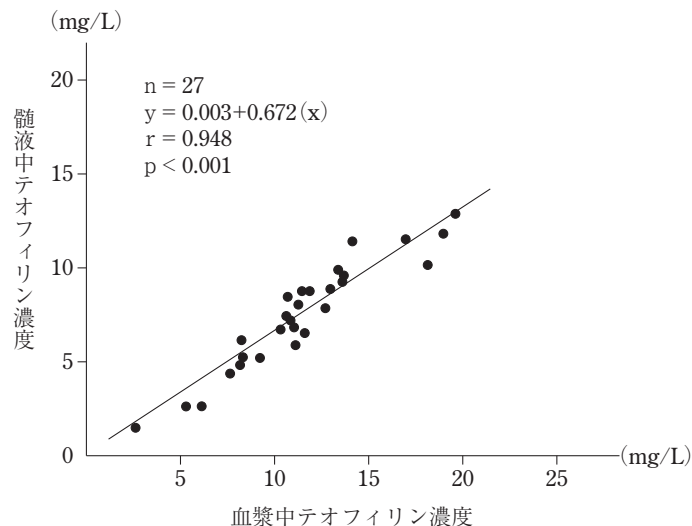
患者	N.Y.			T.I.
	8	25	113	
産後日数	8	25	113	36
テオフィリン 1 日投与量 (mg/day)	300	300	600 <sup>注)</sup>	400
推定 1 日授乳量 (mL/day)	100	150	300	600
母体血清中濃度 (μg/mL)	6.24	8.32	10.59	3.96
母乳中濃度 (μg/mL)	4.25	4.91	6.56	2.95
乳児血清中濃度 (μg/mL)	0.33	0.24	0.51	0.97

注) 本剤の承認用量は 400mg/日である。

## VII. 薬物動態に関する項目

### (4) 髄液への移行性

重篤な無呼吸発作を示す低出生体重児<sup>注)</sup> 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 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、髄液中濃度は 7.6mg/L ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 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、両者は良く相関していた ( $r = 0.948$ ,  $p < 0.001$ )。 (20)



テオフィリンの低出生体重児の血漿中濃度と髄液中濃度の関係

注) 未熟児無呼吸発作は承認効能・効果外である。

### (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。

〈参考〉

ラットに  $^{14}\text{C}$ -テオフィリン 10mg/kg を単回経口投与して組織的分布を検討した。胃内からは 5 時間後にほぼ排出され、小腸や大腸に移行して、体内に循環した。投与 1 時間後までは腎は血中より濃度が高く、次いで副腎や肝等で血中とほぼ同等の濃度であった。 (24)

## VII. 薬物動態に関する項目

ラットに<sup>14</sup>C-テオフィリン 10mg/kg経口投与後の組織内分布 (放射能活性)

	0.5 時間	1 時間	5 時間
胃 内 容 物	121.0±107.0	46.5±55.8	4.1±1.1
小腸内容物	19.7±2.5	22.7±1.4	21.5±3.5
大腸内容物	7.8±0.8	9.5±0.4	15.9±1.7
肝	10.8±1.3	10.1±0.1	3.5±0.4
腎	19.0±3.2	18.0±1.5	7.6±0.9
辜丸	4.6±1.2	6.5±0.8	2.3±0.3
全 脳	4.6±0.7	7.9±2.5	1.1±0.2
肺	9.5±1.0	†9.0±0.1	2.9±0.5
心	9.6±0.9	9.2±0.3	2.9±0.4
脾	9.8±1.0	9.3±0.3	3.2±0.4
脾	8.9±1.0	8.5±0.3	2.8±0.4
横 隔 膜	9.0±0.9	8.5±0.2	2.8±0.3
胸 腺	8.4±0.9	8.1±0.2	2.6±0.3
前 立 腺	8.8±1.0	8.3±0.3	2.9±0.8
副 辜 丸	7.8±0.9	7.9±0.5	2.8±0.5
眼	5.7±0.7	6.2±0.3	2.4±0.2
脂肪組織	1.7±0.4	1.5±0.1	0.6±0.1
骨 格 筋	9.1±0.9	8.6±0.3	2.8±0.4
甲 状 腺	10.5±1.0	9.1±0.5	2.8±0.4
脳下垂体	10.3±1.4	†8.7±0.1	2.9±0.3
副 腎	11.4±1.1	10.1±0.5	3.5±0.3
気 管 支	10.9±1.5	8.7±0.4	3.0±0.4
下顎唾液腺	9.4±1.2	9.0±0.5	2.9±0.3
舌 下 腺	9.1±1.3	8.9±0.3	2.9±0.3
血 液	11.5±1.2	10.8±0.6	3.4±0.4
血 漿	14.3±1.4	13.4±1.2	4.5±0.3

(Mean±S.D., n=3, † : n=2)

### 5. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

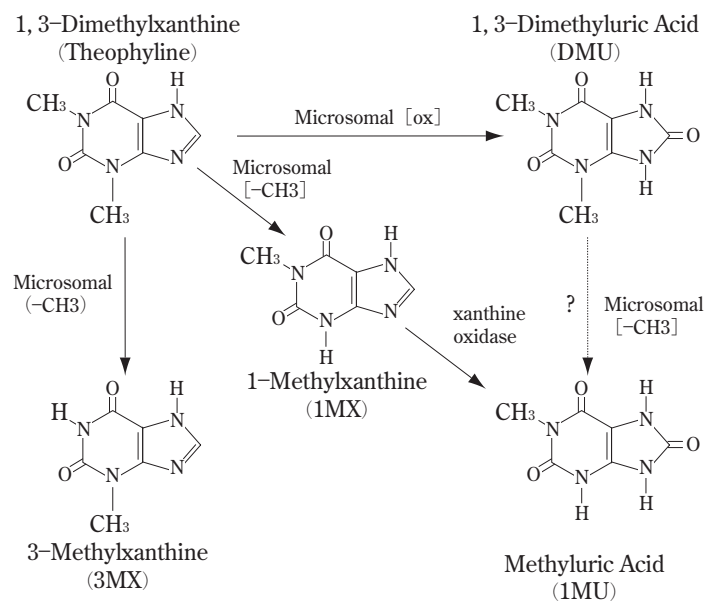
(外国人のデータ)

テオフィリンは初回通過効果をほとんど受けず、肝でおよそ 85~90%が代謝される。これはチトクローム P450 によるとされ、肝ミクロゾームに局在する mixed function oxidase system に基づくとされている。

成人と小児では代謝物に大きな差は見られないが、未熟児では約 50%が尿中に未変化体として排泄され、約 7%はメチル化をうけてカフェインとして代謝される点で異なっている。 (8)(25)



## VII. 薬物動態に関する項目



テオフィリンの肝における代謝経路

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

本剤の代謝に関与する主な P450 分子種：CYP1A2

(26)

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果をほとんどうけない。

(19)

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

3-Methylxanthine のみ薬理活性を有し、その気管支及び血管平滑筋弛緩作用はテオフィリンの 1/3～1/5 である。

(11)

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

活性代謝物 (3-Methylxanthine) は、生成速度よりも消失速度が速いために血中にはほとんど存在しない。

(27)

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

外国人のデータでは尿中にはほぼ完全に排泄された。

(25)

### (2) 排泄率

(外国人のデータ)

	例数	尿中に排泄されたテオフィリン及び代謝物 (総回収量中の%)				
		1MU	3MX	1MX	DMU	テオフィリン
単回投与試験 <sup>注1)</sup>	10	17.4 ± 0.3	13.2 ± 1.3	4.6 ± 0.3	50.4 ± 2.0	14.3 ± 1.6
連続投与試験 <sup>注2)</sup>	4	20.2 ± 1.0	13.1 ± 0.8	1.0 ± 0.1	53.2 ± 2.7	12.5 ± 1.3

Mean ± S.E.

注1) アミノフィリン水和物をテオフィリンとして 160mg 単回静注後 24 時間の尿中回収率

注2) テオフィリン 1 回 125 あるいは 250mg、1 日 3 回連続経口投与時の定常状態での 8 時間の尿中回収率 (1 回 250mg、1 日 3 回は承認外用量である)。

(25)

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

腹膜透析はテオフィリン除去に無効である。

(28)

### (2) 血液透析

テオフィリンはかなり効率よく透析される薬剤である。しかし、透析される量は装置、膜の種類によって異なる。

(外国人のデータ)

尿毒症患者（肝機能正常）3名にテオフィリンを7.08mg/分で30分間投与後3時間透析を行ったところ、 $t_{1/2}$ が2.0~3.2時間に減少（正常人は約6時間）し、透析液中に回収されたテオフィリンは85.7mgで投与量の約40%であった。

したがって、透析患者では透析終了時にテオフィリンを追加投与する必要があると考えられる。(29)

(低出生体重児のデータ)

患児は在胎28週で誕生し、出生体重は1220gであった。生後8日に痙攣重積状態となり、血中テオフィリン濃度は55mg/Lであった。前日、テオフィリン6mg/kgが経口投与された後、12時間毎に2mg/kgが経口投与されていた。痙攣重積状態になったのは最終テオフィリン投与1時間後であった。ロラゼパムとフェノバルビタールは無効であった。高炭酸ガス血症に対して人工呼吸管理とするとともに、ドパミン7μg/kg/minの投与を開始した。壊死性大腸炎を懸念して活性炭の投与を行わなかった。血液透析を3時間実施した。透析開始15分後、状態が改善した。血液透析2時間で血中テオフィリン濃度は75mg/Lから11.8mg/Lに低下した。透析除去率は0.67、透析クリアランスは4.86mL/kg/minであった。テオフィリンの半減期は0.80時間であった。(30)

### (3) 直接血液灌流

活性炭による血液灌流はテオフィリンクリアランスを6倍増加する。

(28)

## 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

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

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

（解説）

本剤又は他のキサンチン系薬剤の再投与により、再度重篤な副作用の出現を避けるため、テオフィリン、アミノフィリン水和物、ジプロフィリン、カフェインなどキサンチン系薬剤を投与して重篤な副作用を経験したことのある患者には禁忌である。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 5. 慎重投与内容とその理由

(1) てんかんの患者

（解説）

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

（解説）

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

（解説）

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

（解説）

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。 (31)

(5) 肝障害のある患者

（解説）

テオフィリンは85～90%が肝臓で代謝されるため、肝障害など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ので、血中濃度測定等の結果により減量すること。 (32)

(6) 高齢者

（解説）

「VIII.-9. 高齢者へ投与」の項参照

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(7) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人、産婦、授乳婦

(解説)

「VIII.-10. 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、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。なお、次の小児にはより慎重に投与すること。

(解説)

小児ではテオフィリンクリアランスが変動しやすいため、テオフィリン血中濃度のモニタリングを行い、慎重に投与すること。(33)(34)

① てんかん及び痙攣の既往歴のある小児

(解説)

痙攣を誘発することがある。(35)

② 発熱している小児

(解説)

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。(36)

③ 6カ月未満の乳児

(解説)

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。(37)

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)

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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ことが多いことから、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。
- (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。

(解説)

「VII.-1.-(3) 臨床成績で確認された血中濃度」の項参照

- (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。

(解説)

「VIII.-5.-(8) 小児」の項参照

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 7. 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（「VII.-5. 代謝」の項参照）。

#### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

#### (2) 併用注意とその理由

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 アミノフィリン水和物 コリンテオフィリン ジプロフィリン カフェイン水和物等 中枢神経興奮薬 エフェドリン塩酸塩 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。（「VIII.-13. 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 （ $\beta$ 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 $\beta$ 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、 $\beta$ 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 エノキサシン水和物 ピペミド酸水和物 塩酸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 チアベンダゾール 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 デフェラシロクス	テオフィリンの中毒症状があらわれ ることがある。（「VIII.-13. 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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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	テオフィリンの中毒症状があらわれることがある。（「VIII.-13. 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。	テオフィリン血中濃度の上昇による と考えられる。
ザフィルルカスト	テオフィリンの中毒症状があらわれることがある。（「VIII.-13. 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、ザフィルル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。 ザフィルル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。
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。	<i>in vitro</i> 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	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。（「VIII.-13. 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ため、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。

### 食物、嗜好品による影響

テオフィリンクリアランスは高蛋白食で上昇するとの報告がある。

(38)

カフェイン含有飲料はテオフィリンの作用を増強するので摂取を控えること。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

総症例 842 例中、139 例（16.51%）の副作用が報告されている。（承認時）



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (2) 重大な副作用と初期症状

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。

### (3) その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、痒痒感	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、めまい、耳鳴、振戦、しびれ	神経過敏（興奮、不機嫌、いらいら感）、不安、不随意運動、筋緊張亢進
循環器		動悸、顔面蒼白	顔面潮紅、頻脈、不整脈（心室性期外収縮等）
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振	下痢、腹痛、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(CPK)の上昇等
肝臓			AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDH、 $\gamma$ -GTPの上昇等
血液			貧血、好酸球増多
その他		倦怠感	むくみ、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）

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況			
調査症例数		842例	
発現症例数		139例	
発現件数		259件	
発現症例率(%)		16.51%	
〔皮膚・皮膚付属器障害〕	4例	食欲不振	47 (5.58)
発疹	3 (0.36)	舌炎	1 (0.12)
瘙癢	3 (0.36)	便秘	1 (0.12)
〔筋・骨格系障害〕	1例	〔心・血管障害〕	1例
筋痛	1 (0.12)	蒼白	1 (0.12)
〔中枢・末梢神経系障害〕	29例	〔心拍数・心リズム障害〕	20例
緊張亢進	1 (0.12)	心悸亢進	20 (2.28)
振戦	9 (1.07)	〔呼吸器系障害〕	1例
頭痛	20 (2.38)	息苦しい	1 (0.12)
知覚減退	1 (0.12)	〔泌尿器系障害〕	2例
めまい	1 (0.12)	顔面浮腫	1 (0.12)
〔聴覚・前庭障害〕	1例	排尿痛	1 (0.12)
耳鳴	1 (0.12)	〔一般的全身障害〕	6例
〔精神障害〕	4例	倦怠感	5 (0.59)
不眠	4 (0.48)	胸苦しい	1 (0.12)
〔消化管障害〕	108例	〔その他〕	1例
嘔気	73 (8.67)	体が宙に浮く	1 (0.12)
嘔吐	20 (2.38)		
下痢	3 (0.36)		
口内炎	1 (0.12)		
胃腸障害	29 (3.44)		
腹痛	6 (0.71)		
消化不良	2 (0.24)		
腹部膨満感	1 (0.12)		

(1985年3月エーザイ集計)

### (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

#### 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤又は他のキサントシン系薬剤に対し重篤な副作用の既往歴のある患者

#### 副作用

##### 重大な副作用

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。

#### 副作用

##### その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、瘙癢感	蕁麻疹、紅斑（多形滲出性紅斑等）、固定薬疹

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 9. 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。

(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。(39)

### 10. 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回ると判断される場合にのみ投与すること。

(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。(40)(41)(42)

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。(22)

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。

(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。(43)

### 11. 小児等への投与

小児には慎重に投与すること。

(解説)

「VIII.-5. 慎重投与内容とその理由」の項参照

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

### 13. 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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 1) 痙攣、不整脈の発現がない場合
  - ①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。
  - ②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。
  - ③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。
  - ④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
  - 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。
- 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。
  - ③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
  - 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。

## 14. 適用上の注意

- (1) 調剤時  
顆粒剤は、発熱時には一時減量あるいは中止する等、投与量の調整が必要となることがあるので、他の薬剤と配合しないことが望ましい。
- (2) 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) 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、更には穿孔を起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)
- (3) 糞便中に、まれに本剤由来の白色顆粒がみられることがある。

## 15. その他の注意

該当しない

## 16. その他

該当しない

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

気管支拡張作用以外に中枢神経刺激作用、利尿作用、心筋刺激作用、冠拡張作用、平滑筋弛緩作用、骨格筋刺激作用、胃酸分泌促進作用等の薬理作用を有する。(44)

#### (1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (4) 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

テオフィリンの単回投与毒性試験の結果は以下のとおりである。

LD<sub>50</sub> (mg/kg)

動物	性	経口	皮下	静脈内
マウス	雄	410	256	198
	雌	383	256	202
ラット	雄	202	230	158
	雌	176	192	165
*イヌ	雄雌	180		

\*イヌは最小致死量

#### (2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性

ラットに 37.5、75、150mg/kg/日を 13 週間連続強制経口投与したところ、37.5mg/kg より腸間膜リンパ節付近の動脈の動脈周囲炎の増加と MCH（平均赤血球血色素量）の増加が、75mg/kg より尿量、分葉核好中球の増加、リンパ球の減少、肝臓重量の増加が見られた。さらに、150mg/kg で雌雄各 1 例の死亡例の他、最終体重、尿比重の減少、MCV（平均赤血球容積）、MCHC（平均赤血球ヘモグロビン濃度）の増加、胸腺重量、子宮重量の減少、腎臓重量の増加が認められた。

マウスに 75、150、300mg/kg/日を 13 週間連続強制経口投与したところ、75mg/kg より肝細胞のグリコーゲンの枯渇例が増加し、150mg/kg より最終体重の減少と MCH の増加が見られた。さらに、300mg/kg では、雄の 3/10 例と雌の全例が死亡し、生存例では MCH、MCV の増加、肺重量の増加、腎臓重量の減少、精巣重量の減少が認められた。(45)

#### (3) 生殖発生毒性試験

ICR 系妊娠マウスの器官形成期（妊娠 10～13 日）の各日に 100、150、200mg/kg を単回腹腔内投与した結果、100mg/kg から胚致死作用及び催奇形性が認められた。(46)

#### (4) 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：テオロング錠 50mg 処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
テオロング錠 100mg 処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
テオロング錠 200mg 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること。

有効成分：テオフィリン 劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

錠バラ包装は開栓後、湿気を避けて保存すること。(湿気により硬度が低下することがある。)

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

テオロング錠 50mg …… 100錠 (PTP)

テオロング錠 100mg …… 100錠 (PTP)・140錠 (PTP14T×10)・500錠 (PTP・バラ)・1,400錠 (PTP14×100)

テオロング錠 200mg …… 100錠 (PTP)・140錠 (PTP14T×10)・500錠 (バラ)・1,000錠 (PTP)

### 7. 容器の材質

#### (1) テオロング錠 50mg

PTP包装品

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

#### (2) テオロング錠 100mg

PTP包装品

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

バラ包装品

容器：ポリエチレン

キャップ：ポリエチレン

## X. 管理的事項に関する項目

### (3) テオロング錠 200mg

PTP包装品

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

バラ包装品

容器：ポリエチレン

キャップ：ポリエチレン

緩衝材：ポリエチレン

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬

商 品 名	会 社 名
テオドール錠・顆粒・シロップ・ドライシロップ スロービッドカプセル	田辺三菱 サンド 等

同 効 薬

一般名	商品名	会社名
アミノフィリン水和物 プロキシフィリン	ネオフィリン錠・原末 モノフィリン	サンノーバーエーザイ 日医工 等

### 9. 国際誕生年月日

該当しない

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：1986年11月4日

承認番号：テオロング錠 50mg 16100AMZ04455000  
テオロング錠 100mg 16100AMZ04456000  
テオロング錠 200mg 16100AMZ04457000

### 11. 薬価基準収載年月日

1987年10月1日

### 12. 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

1989年1月27日「慢性気管支炎」「肺気腫」の効能・効果追加

### 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 14. 再審査期間

該当しない



## X. 管理的事項に関する項目

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

### 16. 各種コード

包装	HOT (13桁) 番号	薬価基準記載 医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
<b>テオロン錠 50mg</b>			
PTP 100T	1039627 01 0201	2251 001F 1011	612220503
PTP 500T	1039627 01 0202		
<b>テオロン錠 100mg</b>			
PTP 100T	1039672 01 0201	2251 001F 2050	612220504
PTP 500T	1039672 01 0202		
PTP 140T	1039672 01 0302		
PTP 1400T	1039672 01 0301		
バラ 500T	1039672 01 0101		
<b>テオロン錠 200mg</b>			
PTP 100T	1039733 01 0201	2251 001F 3049	612220505
PTP 1000T	1039733 01 0202		
PTP 140T	1039733 01 0301		
バラ 500T	1039733 01 0101		

### 17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- |   |          |             | 文献請求番号     |
|---|----------|-------------|------------|
| ① 三河春樹ら：小児科臨床,  | 38,      | 2393 (1985) | TEO - 0022 |
| ② 馬場 実ら：小児科臨床,  | 38,      | 2375 (1985) | TEO - 0023 |
| ③ 宮本昭正ら：呼吸,   | 4,       | 861 (1985)  | TEO - 0024 |
| ④ 金沢 実ら：臨牀と研究,  | 63,      | 945 (1986)  | TEO - 0027 |
| ⑤ 大塚洋久ら：薬理と治療,  | 13,      | 6021 (1985) | TEO - 0028 |
| ⑥ 宮本昭正ら：医学のあゆみ,   | 133,     | 640 (1985)  | TEO - 0025 |
| ⑦ 森下亘通ら：臨床薬理,   | 16,      | 705 (1985)  | TEO - 0012 |
| ⑧ Hendeles, L. et al. : Pharmacotherapy,                    | 3,       | 2 (1983)    | TEO - 0029 |
| ⑨ 黒沢元博ら：医学のあゆみ,   | 134,     | 1121 (1985) | N - 1597   |
| ⑩ Parker, J. M. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther.,          | 118,     | 359 (1956)  | N - 0079   |
| ⑪ Persson, C. G. A. : Eur. J. Respir. Dis.,                 | 61,      | 7 (1980)    | N - 1819   |
| ⑫ 高木健三ら：日本胸部臨床,   | 44,      | 996 (1985)  | TEO - 0014 |
| ⑬ 上島泰二ら：臨牀と研究,  | 66,      | 3659 (1989) | TEO - 0362 |
| ⑭ 洞井由紀夫ら：Pharma Medica,                                     | 5,       | 7 (1987)    | N - 2129   |
| ⑮ Ishizaki, T. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol.,           | 24,      | 361 (1983)  | TEO - 0009 |
| ⑯ 石崎高志ら：治療,   | 61,      | 99 (1979)   | N - 1083   |
| ⑰ Koup, J. R. et al. : Am. J. Hosp. Pharm.,                 | 33,      | 949 (1976)  | N - 1322   |
| ⑱ Mitenko, P. A. et al. : New Engl. J. Med.,                | 289,     | 600 (1973)  | N - 0362   |
| ⑲ Horai, Y. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol.,              | 24,      | 79 (1983)   | TEO - 0008 |
| ⑳ 鈴鹿隆久：日本新生児学会雑誌,   | 17,      | 412 (1981)  | TEO - 0760 |
| ㉑ 辻 祥雅：産婦人科の進歩,   | 36,      | 579 (1984)  | N - 1094   |
| ㉒ Yeh, T. F. et al. : Lancet,                               | 309,     | 910 (1977)  | N - 0548   |
| ㉓ 寺沢千佳子ら：TDM研究,   | 6,       | 211 (1990)  | N - 2154   |
| ㉔ 安田公夫：岐阜大学医学部紀要,   | 34,      | 1336 (1986) | N - 1155   |
| ㉕ Grygiel, J. J. et al. : Clin. Pharmacol. Ther.,           | 26,      | 660 (1979)  | N - 1491   |
| ㉖ 島田典招ら：薬物動態,   | 10,      | 413 (1995)  | N - 2295   |
| ㉗ Tang-Liu, D.D. et al. : Clin. Pharmacol. Ther.,           | 31,      | 358 (1982)  | N - 0808   |
| ㉘ PDR, 58ed.,   |          | 2853 (2004) | TEO - 0874 |
| ㉙ Lee, C. S. et al. : J. Clin. Pharmacol.,                  | 19,      | 219 (1979)  | N - 0605   |
| ㉚ Gitomer, J. J. : Pediatr. Nephrol.,                       | 16,      | 784 (2001)  | TEO - 0861 |
| ㉛ 上野和行：医薬ジャーナル,   | 26,      | 309 (1990)  | TEO - 0497 |
| ㉜ 野村文夫ら：臨床病理,   | 39,      | 1093 (1991) | N - 2142   |
| ㉝ 上野和行ら：病院薬学,   | 20,      | 497 (1994)  | N - 2297   |
| ㉞ 市川邦男ら：日本小児アレルギー学会誌,                                       | 6,       | 75 (1992)   | N - 2134   |
| ㉟ 北林 耐ら：日本小児臨床薬理学会雑誌,                                       | 11,      | 11 (1998)   | TEO - 0776 |
| ㊱ 鳥羽 剛ら：アレルギー,  | 43,      | 113 (1994)  | N - 2255   |
| ㊲ 森川みきは：日本小児アレルギー学会誌,                                       | 9,       | 46 (1995)   | N - 2303   |
| ㊳ Kappas, A. et al. : Clin. Pharmacol. Ther.,               | 20,      | 643 (1976)  | N - 1771   |
| ㊴ Kumagai, Y., et al. : Pharmacol. Toxicol.,                | 89(S.1), | 87 (2001)   | TEO - 0857 |
| ㊵ Tucci, S. M. et al. : Toxicol. Lett.,                     | 1,       | 337 (1978)  | N - 1619   |
| ㊶ Lindström, P. et al. : Fundam. Appl. Toxicol.,            | 14,      | 167 (1990)  | TEO - 0471 |
| ㊷ Shibata, M. et al. : Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol., | 22,      | 101 (2000)  | TEO - 0823 |
| ㊸ Yurchak, A. M. et al. : Pediatrics,                       | 57,      | 518 (1976)  | N - 0482   |
| ㊹ Rall, T. W. : Pharmacol. Basis Ther. 7th ed.,             |          | 589 (1985)  | N - 1231   |

## XI. 文献

---

④ Collins, J. J. et al. : Fundam. Appl. Toxicol., 11, 472 (1988) N-2258

### 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

テオフィリン製剤は世界各国で幅広く使用されている。(2015年2月現在)

### 2. 海外における臨床支援情報

国内における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項は以下のとおりである。

#### 【使用上の注意】

「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。〕
- (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。〕

米国およびオーストラリアの分類を以下に記載した。

	分類
FDAの分類：Pregnancy Category	C
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	A

(2015年2月現在)

参考：分類の概要

FDA：Pregnancy Category

C：Either studies in animals have revealed adverse effects on the fetus (teratogenic or embryocidal or other) and there are no controlled studies in women or studies in women and animals are not available. Drugs should be given only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

オーストラリアの分類

A：Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without an increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.

## XIII. 備考

---

### その他の関連資料

該当資料なし

