

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

1日1回型テオフィリン徐放性製剤

ユニコン®錠 100

ユニコン®錠 200

ユニコン®錠 400

UNICON™

剤形	徐放錠		
製剤の規制区分	劇薬（ユニコン錠100を除く）， 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	ユニコン錠100：1錠中テオフィリン100mgを含有 ユニコン錠200：1錠中テオフィリン200mgを含有 ユニコン錠400：1錠中テオフィリン400mgを含有		
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		錠100	錠200, 錠400
	承認年月日	2001年 3月 15日	1994年 6月 1日
	薬価基準収載	2002年 7月 5日	1994年 12月 9日
	発売年月日	2002年 7月 5日	1994年 12月 9日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ http://www.nichiiko.co.jp/		

本IFは2012年12月改訂（第11版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

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ホームページ（<http://www.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式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。
- ②IF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】

- ①IF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。
- ②IF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、今後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	VI. 薬効薬理に関する項目	19
1. 開発の経緯	1	1. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群	19
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	2. 薬理作用	19
II. 名称に関する項目	3	VII. 薬物動態に関する項目	20
1. 販売名	3	1. 血中濃度の推移・測定法	20
2. 一般名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	25
3. 構造式又は示性式	3	3. 吸収 ^{2,4)}	25
4. 分子式及び分子量	3	4. 分布	26
5. 化学名（命名法）	3	5. 代謝	26
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	6. 排泄	27
7. CAS登録番号	3	7. トランスポーターに関する情報	27
III. 有効成分に関する項目	4	8. 透析等による除去率	27
1. 物理化学的性質	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	1. 警告内容とその理由	28
3. 有効成分の確認試験法	4	2. 禁忌内容とその理由	28
4. 有効成分の定量法	4	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	28
IV. 製剤に関する項目	5	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	28
1. 剤形	5	5. 慎重投与内容とその理由	28
2. 製剤の組成	5	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	28
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	5	7. 相互作用	29
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	8. 副作用	31
5. 調製法及び溶解後の安定性	11	9. 高齢者への投与	34
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	34
7. 溶出性	11	11. 小児等への投与	34
8. 生物学的試験法	15	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	15	13. 過量投与	35
10. 製剤中の有効成分の定量法	15	14. 適用上の注意	36
11. 力価	15	15. その他の注意	36
12. 混入する可能性のある夾雑物	15	16. その他	36
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	15	IX. 非臨床試験に関する項目	37
14. その他	15	1. 薬理試験	37
V. 治療に関する項目	16	2. 毒性試験	37
1. 効能又は効果	16	X. 管理的事項に関する項目	38
2. 用法及び用量	16	1. 規制区分	38
3. 臨床成績	16		

2.	有効期間又は使用期限	38
3.	貯法・保存条件	38
4.	薬剤取扱い上の注意点	38
5.	承認条件等	38
6.	包装	38
7.	容器の材質	38
8.	同一成分・同効薬	38
9.	国際誕生年月日	38
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	39
11.	薬価基準収載年月日	39
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	39
13.	再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	39
14.	再審査期間	39
15.	投与期間制限医薬品に関する情報	39
16.	各種コード	39
17.	保険給付上の注意	39
X I.	文献	40
1.	引用文献	40
2.	その他の参考文献	40
X II.	参考資料	41
1.	主な外国での発売状況	41
2.	海外における臨床支援情報	41
X III.	備考	42
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	42
2.	その他の関連資料	43

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ユニコン錠は、スイスのムンディファルマ社で開発された徐放システム（コンチンシステム）に基づき、米国パーデュー・フレデリック社で製剤設計されたテオフィリン徐放性製剤である。

本剤は、外国において1日1回投与で24時間にわたり有効血中濃度を維持し、気管支喘息等に対して優れた臨床効果を示すことが確認されている。また、国内においては、1986年日医工株式会社（旧 日本医薬品工業（株））により臨床試験が開始され、その後、大塚製薬（株）が参画し、以後共同で開発が進められた。

その結果、気管支喘息、慢性気管支炎及び肺気腫に対し有用性が確認され、「ユニコン錠 200」及び「ユニコン錠 400」は、1994年6月1日承認を得て、1994年12月9日に発売した。

また、投与量調節を容易にする目的で100mg製剤が開発され、2001年3月15日に「ユニコン錠 100」の承認を得て、2002年7月5日に発売した。

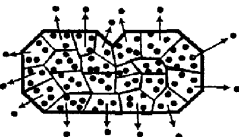
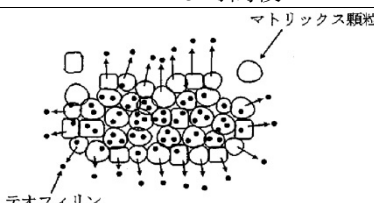
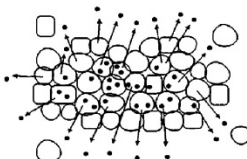
その後、2004年5月17日、再評価（品質再評価）結果が公表され、薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの結果を得た。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 1日1回投与で、有効血中濃度（テオフィリン 5～15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を24時間維持する。

◇コンチンシシステムのテオフィリン放出機構（*in vitro*）

本剤の徐放システム（コンチンシシステム）は、ヒドロキシアルキルセルロース、高級脂肪アルコール及び主薬からなる均質なマトリックス構造を構成するもので、外液が浸透するに従い錠剤が膨潤し、マトリックス壁の高級脂肪アルコールの空隙から徐々に主薬が放出される。コンチンシシステムでは薬物放出に対するpHの影響が少なく、消化管内での安定した薬物放出を期待できる利点がある。

0～2 時間後	12～16 時間後	20～24 時間後
 <p>表面部分の顆粒中のテオフィリンが溶け出す。</p>	 <p>外液の浸透により膨潤し、徐放化剤の空隙よりテオフィリンは徐々に溶出する。</p>	 <p>溶出が進むにつれ、錠剤表面の徐放顆粒は剥離して中心部の顆粒からテオフィリンが溶出する。</p>

(2) 喘息発作、とくに夜間から早朝にかけての発作を抑制し、夜間睡眠を改善する。

(3) 慢性気管支炎及び肺気腫に対して、1日1回で優れた効果が認められる。

(4) 「ユニコン錠 200」及び「ユニコン錠 400」にはウィークリー包装がある。

(5) 調査症例 2,015 例中、129 例（6.40%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。また、男女別の副作用発現率を検討したところ、男性 4.79%、女性 8.56%と女性の発現率が高かった。（ユニコン錠 200・400 承認時及び市販後調査の集計）

重大な副作用（頻度不明）として、痙攣、意識障害、急性脳症、横紋筋融解症、消化管出血、赤芽球瘍、アナフィラキシーショック、肝機能障害、黄疸、頻呼吸、高血糖症が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ユニコン錠 100

ユニコン錠 200

ユニコン錠 400

(2) 洋名

UNICON™

(3) 名称の由来

1日1回 (uni) 投与のコンチンシステム (contin system) 徐放製剤より

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

テオフィリン (JAN)

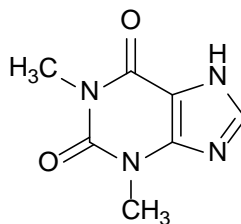
(2) 洋名 (命名法)

Theophylline (JAN)

(3) ステム

N-メチルキサンチン系中枢神経興奮薬 -phylline

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₇H₈N₄O₂

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)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号 : NI-102S

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

白色の結晶又は結晶性の粉末である。(においはない。)

(2) 溶解性

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。

(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°C

(5) 酸塩基解離定数

p*K*_a：8.77 (イミダゾール環)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

本品を無色ガラス瓶に入れ、温度(45°C, 6ヵ月)、湿度(40°C・75%RH, 開放, 6ヵ月)及び日光下(3ヵ月)に放置したところ、外観、TLC、含量に変化を認めず温度、湿度及び光に対して安定であった。

3. 有効成分の確認試験法

(1) 紫外可視吸光度測定法

本品の塩酸試液溶液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

4. 有効成分の定量法










電位差滴定法

本品を水に溶かし硝酸銀液を加え、水酸化ナトリウム液で滴定する。

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	色調 剤形	形 状			本体コード 包装コード	
		質量(mg)	直径(mm)	厚さ(mm)		
ユニコン錠 100	白色 徐放錠	  	119	6.4	2.9	本体：PF/U100 包装：㊟ 837
ユニコン錠 200	白色 徐放錠	  	238	9.5	2.8	本体：PF/U200 包装：㊟ 830
ユニコン錠 400	白色 徐放錠	  	475	11.0	4.1	本体：PF/U400 包装：㊟ 831

(2) 製剤の物性

(「IV-4.製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

(3) 識別コード

(「IV-1.(1)剤形の区別, 外観及び性状」の項参照)

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

ユニコン錠100：1錠中テオフィリン100mg含有する。

ユニコン錠200：1錠中テオフィリン200mg含有する。

ユニコン錠400：1錠中テオフィリン400mg含有する。

(2) 添加物

ユニコン錠100, ユニコン錠200, ユニコン錠400：

添加目的	添加物
賦形剤	ヒドロキシエチルセルロース
結合剤	ポビドン
コーティング剤	セトステアリルアルコール
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム, タルク

(3) その他

該当記載事項なし

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¹⁾

(1) 苛酷試験 (ユニコン錠 400)

温度, 湿度	保存条件	期間	結果
50℃	シャーレ (開放)	3 ヶ月	1 ヶ月後に外観がやや黄色味を帯び, 水分の減少及び溶出の遅延が認められた。
25℃, 90%RH	シャーレ (開放)	3 ヶ月	吸湿し, 水分は開始時の 2~3%が 1 ヶ月後には 8~9%となった。
18~25℃, 60~80%RH 1000Lx	シャーレ (開放)	2 ヶ月	特記すべき変化は認められなかった。

試験項目：性状, 確認試験, 水分, 溶出試験, 定量試験

(2) 加速試験 (ユニコン錠 100) 及び長期保存試験 (ユニコン錠 200, ユニコン錠 400)

◇ユニコン錠 100 加速試験 (40℃, 75%RH) [最終包装形態 (PTP 包装)]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 <白色の徐放錠>	JK030	適合	同左	同左	同左
溶出性 (%) <4 時間, 15~45%> <8 時間, 35~65%> <24 時間, 70%以上>	JK030	31.4~33.0 47.3~50.2 82.7~86.4	27.7~29.4 42.3~45.1 75.7~79.7	28.3~30.4 43.9~44.7 76.2~80.4	27.2~31.7 44.2~46.9 74.3~79.9
含量 (%) ※ <93~107%>	JK030	99.0	101.1	101.3	103.0

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ユニコン錠 200 長期保存試験 (25°C, 60%RH) [最終包装形態 (PTP 包装)]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間		
		開始時	3年	5年
性状 <白色の徐放錠>	HT2401	適合	同左	同左
確認試験 (沈殿反応, 呈色反応, 定性反応)	HT2401	適合	同左	同左
製剤均一性試験 (質量偏差試験) (%) <15.0%以下>	HT2401	5.3	—	4.7
溶出性 (%) <4 時間, 15~45%> <10 時間, 35~65%> <24 時間, 70%以上>	HT2401	27~30 47~52 76~82	— — —	25~28 45~49 70~77
含量 (%) * <93~107%>	HT2401	98.0	100.5	98.7

※: 表示量に対する含有率 (%)

◇ユニコン錠 400 長期保存試験 (25°C, 60%RH) [最終包装形態 (PTP 包装)]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1年	3年	5年
性状 <白色の徐放錠>	FP2401 IP2203 FR0803	適合	同左	同左	同左
確認試験 (沈殿反応, 呈色反応, 定性反応)	FP2401 IP2203 FR0803	適合	同左	同左	同左
溶出性 (%) <8 時間, 15~45%> <16 時間, 30~60%> <24 時間, 45~75%>	FP2401	26.8~31.2	30.6~33.3	28.2~30.7	26.7~32.7
		42.2~48.1	47.9~51.1	42.0~47.5	38.2~48.0
		56.1~60.2	59.3~64.4	54.6~56.9	45.8~58.6
	IP2203	29.2~33.6	30.8~33.5	33.1~34.6	30.0~32.7
		44.2~48.4	47.6~50.8	49.3~50.6	45.0~48.4
		57.2~60.5	61.2~63.9	60.5~62.4	54.5~57.8
FR0803	31.8~33.9	30.5~33.0	29.4~32.1	27.7~32.0	
	48.0~51.2	47.7~50.0	45.4~46.7	40.4~46.2	
	61.5~64.9	60.3~64.1	57.1~58.2	50.5~55.4	
含量 (%) * <93~107%>	FP2401 IP2203 FR0803	100.8 101.9 99.6	97.4 101.8 99.9	99.6 100.5 99.1	102.3 103.0 101.9

※: 表示量に対する含有率 (%)

(3) 無包装の安定性

◇ユニコン錠 100 無包装 40℃ [遮光, 気密容器]

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 ＜白色の徐放錠＞	AU2501	適合	同左	同左	同左	同左
溶出性 (%) ＜4 時間, 15～45%＞ ＜8 時間, 35～65%＞ ＜24 時間, 70%以上＞	AU2501	32.9～34.2 49.5～52.6 86.9～96.6	33.2～34.3 49.8～52.1 87.5～94.8	31.9～32.2 46.8～49.5 85.5～89.0	31.7～33.8 46.4～50.1 83.6～89.8	32.3～34.0 47.6～50.2 87.3～93.0
含量 (%) ※1 ＜93.0～107.0%＞	AU2501	101.7	101.6	103.0	102.2	100.0
(参考値) 硬度 (N) ＜19.6N 以上＞	AU2501	40	25 (規格内) ※2	25 (規格内) ※2	26 (規格内) ※2	26 (規格内) ※2

※1：表示量に対する含有率 (%) ※2：30%以上の硬度変化を認めたが、参考値 (19.6N) 以上であった。
変化あり：太字

◇ユニコン錠 100 無包装 25℃・75%RH [遮光, 開放]

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 ＜白色の徐放錠＞	AU2501	適合	同左	同左	同左	同左
溶出性 (%) ＜4 時間, 15～45%＞ ＜8 時間, 35～65%＞ ＜24 時間, 70%以上＞	AU2501	32.9～34.2 49.5～52.6 86.9～96.6	31.7～34.4 49.4～52.9 90.2～94.8	27.6～32.9 44.8～51.5 86.1～93.7	32.8～36.7 49.8～55.7 86.2～93.2	33.0～36.7 50.2～55.6 85.0～94.2
含量 (%) ※ ＜93.0～107.0%＞	AU2501	101.7	100.2	102.5	102.5	100.0
(参考値) 硬度 (N) ＜19.6N 以上＞	AU2501	40	34	36	34	36

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ユニコン錠 100 無包装 室温, 曝光 [D65 光源, 気密容器]

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	40 万 Lx・hr	80 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 ＜白色の徐放錠＞	AU2501	適合	同左	同左	同左
溶出性 (%) ＜4 時間, 15～45%＞ ＜8 時間, 35～65%＞ ＜24 時間, 70%以上＞	AU2501	32.9～34.2 49.5～52.6 86.9～96.6	32.5～33.7 47.5～49.8 85.9～90.8	31.7～33.3 47.6～49.5 85.1～90.9	31.1～32.6 46.8～49.3 84.7～88.9
含量 (%) ※ ＜93.0～107.0%＞	AU2501	101.7	103.8	104.1	103.7
(参考値) 硬度 (N) ＜19.6N 以上＞	AU2501	40	27 ※2 (規格内)	27 ※2 (規格内)	28 ※2 (規格内)

※1：表示量に対する含有率 (%) ※2：30%以上の硬度変化を認めたが、参考値 (19.6N) 以上であった。
変化あり：太字

◇ユニコン錠 200 無包装 40℃ [遮光, 気密容器]

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 ＜白色の徐放錠＞	HD2001	適合	同左	同左	同左	同左
溶出性 (%) ＜4 時間, 15～45%＞ ＜10 時間, 35～65%＞ ＜24 時間, 70%以上＞	HD2001	28.9～31.5 52.1～57.6 84.4～92.4	28.5～31.1 49.0～56.3 83.1～89.7	27.4～29.5 47.2～51.4 80.7～85.1	28.6～31.1 49.5～53.1 79.9～85.3	27.2～29.9 45.0～49.9 76.4～80.4
含量 (%) ※ ＜93.0～107.0%＞	HD2001	100.4	103.1	103.9	102.4	101.7
(参考値) 硬度 (N) ＜19.6N 以上＞	HD2001	44	34	36	35	36

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ユニコン錠 200 無包装 25℃・75%RH [遮光, 開放]

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 ＜白色の徐放錠＞	HD2001	適合	同左	同左	同左	同左
溶出性 (%) ＜4 時間, 15～45%＞ ＜10 時間, 35～65%＞ ＜24 時間, 70%以上＞	HD2001	28.9～31.5 52.1～57.6 84.4～92.4	26.1～28.2 48.8～52.1 81.6～85.8	26.0～29.2 46.9～52.8 78.4～84.2	27.3～31.0 49.9～54.4 80.5～85.0	28.4～31.1 50.8～54.6 82.7～86.9
含量 (%) ※ ＜93.0～107.0%＞	HD2001	100.4	102.7	104.3	103.0	102.3
(参考値) 硬度 (N) ＜19.6N 以上＞	HD2001	44	44	47	49	53

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ユニコン錠 200 無包装 室温, 曝光 [D65 光源, 気密容器]

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	40 万 Lx・hr	80 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 ＜白色の徐放錠＞	HD2001	適合	同左	同左	同左
溶出性 (%) ＜4 時間, 15～45%＞ ＜10 時間, 35～65%＞ ＜24 時間, 70%以上＞	HD2001	28.9～31.5 52.1～57.6 84.4～92.4	29.1～30.7 50.4～54.6 81.7～87.5	28.1～29.9 49.3～52.7 81.5～84.5	26.8～29.3 47.6～51.2 77.5～82.6
含量 (%) ※ ＜93.0～107.0%＞	HD2001	100.4	102.5	101.5	103.8
(参考値) 硬度 (N) ＜19.6N 以上＞	HD2001	44	49	48	47

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ユニコン錠 400 無包装 40°C [遮光, 気密容器]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 <白色の徐放錠>	FD1301	適合	同左	同左	同左	同左
溶出性 (%) <8 時間, 15~45%> <16 時間, 35~60%> <24 時間, 45~75%>	FD1301	30.8~33.5 46.3~49.7 57.1~63.3	29.5~33.7 45.9~49.9 58.4~61.7	28.8~33.3 44.8~48.5 57.2~60.7	29.4~32.8 44.2~48.1 56.3~60.9	29.3~32.8 44.7~47.9 56.0~58.8
含量 (%) ※ <93.0~107.0%>	FD1301	98.4	101.2	104.6	101.9	99.9
(参考値) 硬度 (N) <19.6N 以上>	FD1301	68	53	53	57	56

※: 表示量に対する含有率 (%)

◇ユニコン錠 400 無包装 25°C・75%RH [遮光, 開放]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 <白色の徐放錠>	FD1301	適合	同左	同左	同左	同左
溶出性 (%) <8 時間, 15~45%> <16 時間, 35~60%> <24 時間, 45~75%>	FD1301	30.8~33.5 46.3~49.7 57.1~63.3	29.1~32.8 45.7~49.4 60.1~61.3	30.2~34.4 44.4~51.8 55.9~64.6	30.5~33.8 47.6~51.2 60.7~64.7	29.2~32.4 44.8~48.5 58.6~61.9
含量 (%) ※ <93.0~107.0%>	FD1301	98.4	100.2	103.3	102.1	100.3
(参考値) 硬度 (N) <19.6N 以上>	FD1301	68	65	64	69	66

※: 表示量に対する含有率 (%)

◇ユニコン錠 400 無包装 室温, 曝光 [D65 光源, 気密容器]

測定項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	40 万 Lx・hr	80 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 <白色の徐放錠>	FD1301	適合	同左	同左	同左
溶出性 (%) <8 時間, 15~45%> <16 時間, 35~60%> <24 時間, 45~75%>	FD1301	30.8~33.5 46.3~49.7 57.1~63.3	28.4~32.8 43.7~49.1 56.0~61.9	29.5~33.8 45.3~49.4 58.2~61.2	28.1~33.9 39.8~48.8 48.0~60.3
含量 (%) ※ <93.0~107.0%>	FD1301	98.4	102.1	102.5	102.6
(参考値) 硬度 (N) <19.6N 以上>	FD1301	68	69	67	60

※: 表示量に対する含有率 (%)

本試験は、「(社)日本病院薬剤師会:錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申),平成11年8月20日」を参考に評価した。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

7. 溶出性

（1）溶出規格

ユニコン錠100，ユニコン錠200及びユニコン錠400は，日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたテオフィリン徐放錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

（試験液に水 900mL を用い，溶出試験法第 2 法により，100rpm で試験を行う。）

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
100mg	4 時間	15～45%
	8 時間	35～65%
	24 時間	70%以上
200mg	4 時間	15～45%
	10 時間	35～65%
	24 時間	70%以上
400mg	8 時間	15～45%
	16 時間	30～60%
	24 時間	45～75%

(2) 溶出試験²⁾

<ユニコン錠 100>

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

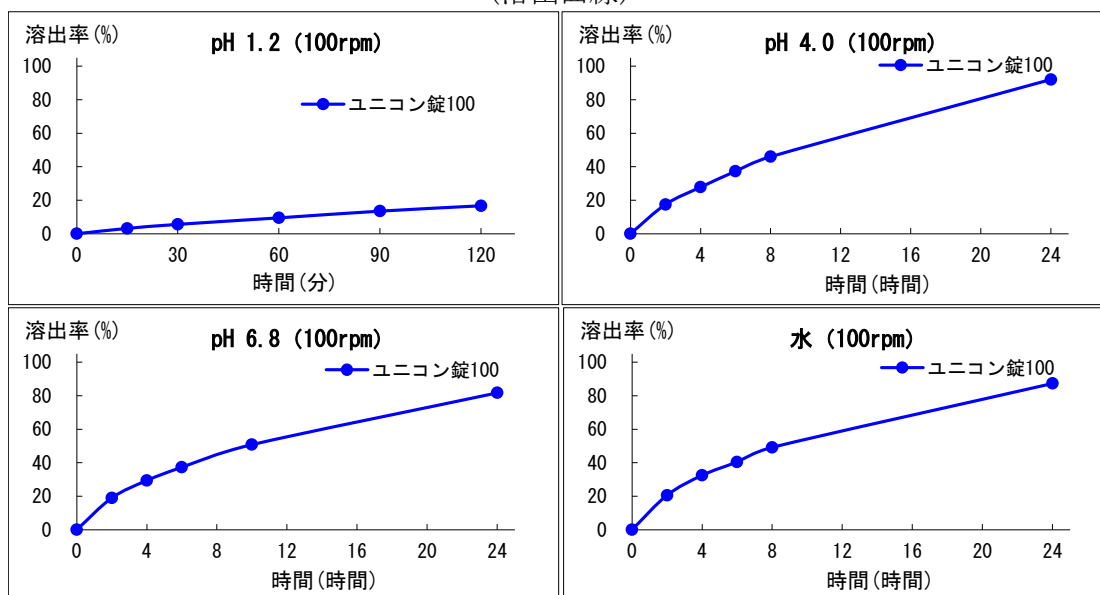
回転数及び試験液：100rpm (pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水)

[判定]

- ・ pH1.2 (100rpm) では、規定された時間における平均溶出率は 50%未満であった。
- ・ pH4.0 (100rpm) では、規定された時間における平均溶出率は 85%以上であった。
- ・ pH6.8 (100rpm) では、規定された時間における平均溶出率は 50%以上 85%未満であった。
- ・ 水 (100rpm) では、規定された時間における平均溶出率は 85%以上であった。

ユニコン錠 100 は品質再評価における「テオフィリン徐放錠 (3)」の標準製剤である。

(溶出曲線)



(n=6)

<ユニコン錠 200>

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

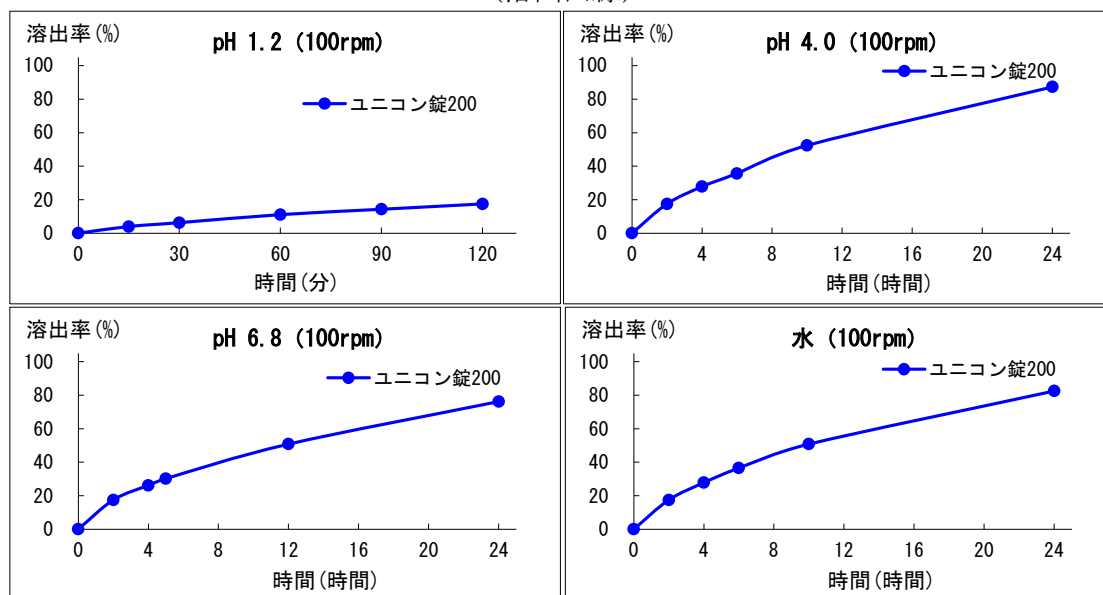
回転数及び試験液：100rpm (pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水)

[判定]

- ・ pH1.2 (100rpm) では、規定された時間における平均溶出率は 50%未満であった。
- ・ pH4.0 (100rpm) では、規定された時間における平均溶出率は 85%以上であった。
- ・ pH6.8 (100rpm) では、規定された時間における平均溶出率は 50%以上 85%未満であった。
- ・ 水 (100rpm) では、規定された時間における平均溶出率は 50%以上 85%未満であった。

ユニコン錠 200 は品質再評価における「テオフィリン徐放錠 (3)」の標準製剤である。

(溶出曲線)



(n=6)

<ユニコン錠 400>

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

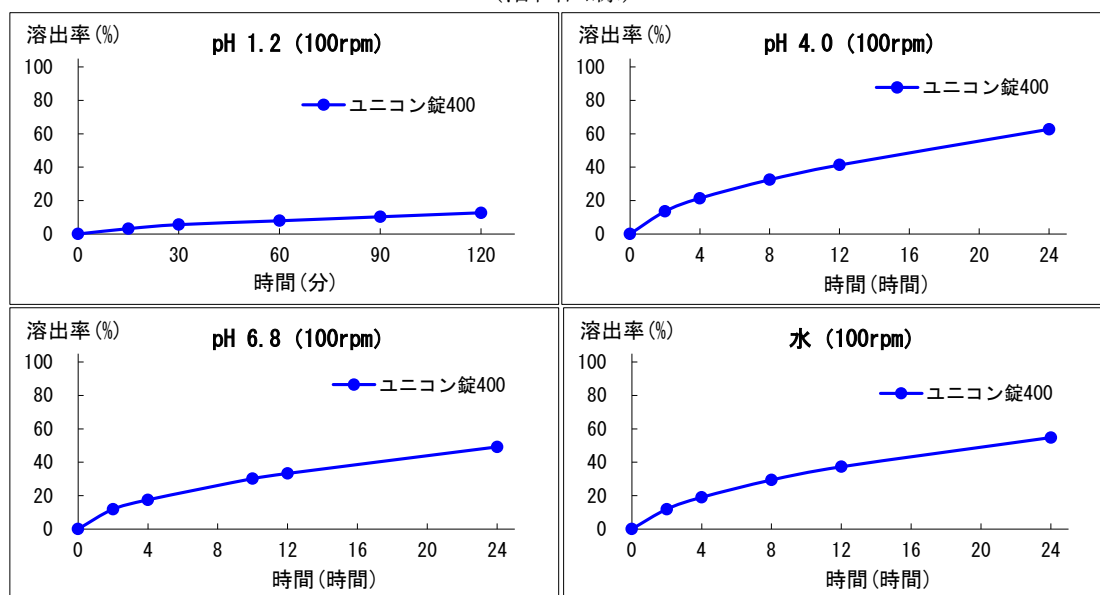
回転数及び試験液：100rpm (pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水)

[判定]

- ・ pH1.2 (100rpm) では、規定された時間における平均溶出率は 50%未満であった。
- ・ pH4.0 (100rpm) では、規定された時間における平均溶出率は 50%以上 85%未満であった。
- ・ pH6.8 (100rpm) では、規定された時間における平均溶出率は 50%未満であった。
- ・ 水 (100rpm) では、規定された時間における平均溶出率は 50%以上 85%未満であった。

ユニコン錠 400 は品質再評価における「テオフィリン徐放錠 (3)」の標準製剤である。

(溶出曲線)



(n=6)

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 沈殿反応

本品を粉末とし水を加えてよく振り混ぜた後、ろ過する。ろ液にタンニン酸試液を加えるとき白色の沈殿を生じ、更にタンニン酸試液を加えるとき沈殿は溶ける。

(2) 呈色反応

本品を粉末としクロロホルムを加えてよく振り混ぜた後、ろ過する。ろ液を蒸発乾固する。残留物に過酸化水素試液及び塩酸を加え蒸発乾固するとき、残留物は黄赤色を呈する。また、これをアンモニア試液を入れた容器の上にかざすとき、赤紫色に変わり、その色は水酸化ナトリウム試液を加えるとき、消える。

(3) 定性反応

(2) で得た残留物を水で溶かし、アンモニア・塩化アンモニウム緩衝液及び硫酸銅(Ⅱ)・ピリジン試液を混和した後、クロロホルムを加えて振り混ぜるとき、クロロホルム層は緑色を呈する。

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液，アセトニトリル混液

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

気管支喘息，慢性気管支炎，肺気腫

2. 用法及び用量

通常，成人にはテオフィリンとして 400mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。
なお，年齢・症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果^{3)～8)}

承認時までに実施された，二重盲検比較試験及び一般臨床試験を含む臨床試験の成績は次のとおりである。

本剤は 1 日 1 回夕食後投与により臨床効果が認められる。

疾患名	改善率（改善以上）	改善率（やや改善以上）
気管支喘息	64.2% (366/570)	88.8% (506/570)
慢性気管支炎	44.0% (22/ 50)	82.0% (41/ 50)
肺気腫	53.2% (41/ 77)	83.1% (64/ 77)

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

1) 単回投与試験⁹⁾

健康成人男子 12 例を対象に，ユニコン錠 400 1 錠を夕食後単回投与した結果，各種検査項目において異常所見は認められず，忍容性は良好であった。（検査項目：自覚症状，理学的検査，臨床検査，心電図検査，血漿中テオフィリン濃度）

[矢野三郎他：日医工株式会社 社内資料]

2) 反復投与試験¹⁰⁾

健康成人男子 8 例を対象に，ユニコン錠 400 を 1 錠（400mg），1.5 錠（600mg）及び 2 錠（800mg）の各用量を漸増法によりそれぞれ 1 日 1 回夕食後に 5 日間反復投与した。その結果，2 例に自覚症状が認められ，1 例は 1.5 錠（600mg）投与により一過性の軽度の動悸が発現したが，継続投与により症状は消失した。もう 1 例は 1.5 錠（600mg）投与で軽度の軟便が認められたが，継続投与が可能であったため，2 錠（800mg）に増量し，その 3 日目にふらつき感，軟便，食欲不振が発現したため投与が中止された。なお症状は投与中止により消失した。その他の異常所見は認められず，忍容性は良好であった。また，用量依存的に血漿中テオフィリン濃度が推移した。

[矢野三郎ほか：臨床医薬 8 (Suppl.5)，3 (1992)]

注) 本剤の用法・用量は下記のとおりである。

「通常，成人にはテオフィリンとして 400mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。
なお，年齢・症状により適宜増減する。」

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

1) 気管支喘息⁵⁾

気管支喘息患者 61 例を対象に本剤の 1 日 1 回夕食後投与による有用性を検討した。なお、投与量は第 1 治療期には Fixed dose の 400mg/日、第 2 治療期及び第 3 治療期は必要により 200mg 単位で増減可能な Flexible dose とした。その結果、気管支喘息の治療には本剤初期投与量 400mg/日が妥当な量と考えられた。

[原澤道美ほか：臨床医薬 8 (Suppl.5) , 49 (1992)]

2) 慢性閉塞性肺疾患⁶⁾

慢性閉塞性肺疾患の患者 47 例を対象に、本剤の 1 日 1 回夕食後投与による有用性を検討した。なお、投与量は第 1 治療期には Fixed dose の 400mg/日、第 2 治療期には必要により 200mg 単位で増減可能な Flexible dose とした。その結果、慢性閉塞性肺疾患治療には本剤初期投与量 400mg/日が妥当な量と考えられた。

[原澤道美ほか：臨床医薬 8 (Suppl.5) , 71 (1992)]

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

①テオフィリン徐放性製剤 NI-102S の成人気管支喘息に対する臨床評価^{1 1)}

—テオフィリン (1 日 2 回投与製剤) を対照薬とした二重盲検交叉比較試験—
気管支喘息患者 151 例を対象に、本剤の 1 日 1 回投与による臨床的有用性を評価する目的で、1 日 2 回投与製剤を対照薬として二重盲検交叉比較試験を実施した。その結果、本剤の有用性が確認された。

[原澤道美ほか：臨床医薬 8 (7) , 1659 (1992)]

②テオフィリン徐放性製剤 NI-102S の慢性閉塞性肺疾患に対する臨床評価^{1 2)}

—テオフィリン (1 日 2 回投与製剤) を対照薬とした二重盲検群間比較試験—
慢性気管支炎及び肺気腫等の慢性閉塞性肺疾患の患者 101 例を対象に、本剤の 1 日 1 回投与による臨床的有用性を評価する目的で、1 日 2 回投与製剤を対照薬とした二重盲検群間比較試験を実施した。その結果、本剤の有用性が確認された。

[原澤道美他：臨床医薬 8 (12) , 2869 (1992)]

注) 本剤の用法・用量は下記のとおりである。

「通常、成人にはテオフィリンとして 400mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。」

3) 安全性試験

① 投与指針検討試験

成人気管支喘息患者 215 例を対象に本剤の投与量ガイドラインを設定する目的で、臨床効果及び副作用を指標とした漸増法により個々の症例の至適投与量を求め、あわせて血中テオフィリン濃度も測定した。その結果、本剤の気管支喘息患者に対する投与量ガイドラインが確立した。³⁾ [V-2. 用法及び用量の項参照]

[原澤道美他：臨床医薬 8 (Suppl.5) , 95 (1992)]

慢性閉塞性肺疾患患者 41 例を対象に本剤の 1 日 1 回夕食後投与における至適投与量の設定を検討した。その結果、慢性閉塞性肺疾患患者に対しても気管支喘息患者用の投与量ガイドラインを適応できることが確認された。⁴⁾

[山木戸道郎ほか：臨床医薬 8 (Suppl.5) , 161 (1992)]

② 長期投与臨床試験⁸⁾ —気管支喘息—

気管支喘息患者 106 例を対象に本剤の 24 週間以上の長期連用時における有用性を検討した。その結果、気管支喘息患者に対する投与量設定後の長期連用において、効果の減弱は認められず、臨床的に有用な製剤であると結論された。

[原澤道美ほか：臨床医薬 8 (Suppl.5) , 131 (1992)]

③ 長期投与臨床試験⁴⁾ —慢性閉塞性肺疾患—

慢性閉塞性肺疾患患者 41 例を対象に本剤の 24 週間以上の長期連用時における有用性を検討した。その結果、ガイドラインに基づいた長期連用において、安定した臨床症状の改善が得られることが確認された。

[山木戸道郎他：臨床医薬 8 (Suppl.5) , 161 (1992)]

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)

気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫などの患者 718 例に対し、本剤 1 日 1 回 200～400mg 夕食後投与した使用成績調査の結果、高い有用性が認められた。^{1 3)}

[日医工株式会社 社内資料]

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. 薬理的に関連の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，カフェイン水和物，プロキシフィリン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁴⁾、¹⁵⁾

テオフィリンの作用機序としてホスホジエステラーゼ阻害による c-AMP の増加，アデノシン受容体拮抗，細胞内 Ca^{2+} の分布調節，肥満細胞からの気管収縮因子の遊離阻害，横隔膜収縮能の増大等があげられており，これらの作用によりすぐれた抗喘息効果を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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^{1,6)}

一般的には 5~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の血中濃度を目標とする。

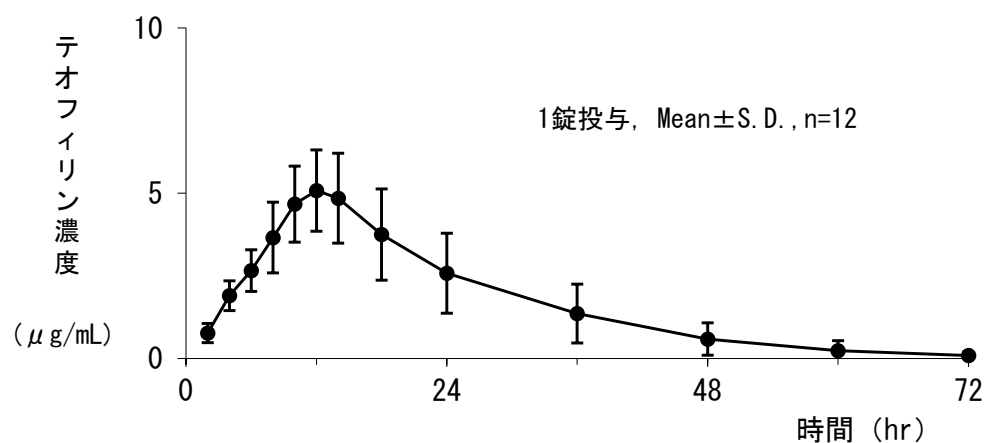
(2) 最高血中濃度到達時間

(「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与⁹⁾

健康成人男子 12 例にユニコン錠 400 を 1 錠, 夕食 30 分後に単回投与したとき, 平均血漿中テオフィリン濃度は以下のように推移した。



健康成人へのユニコン錠400(1錠)単回投与後の平均血漿中濃度推移

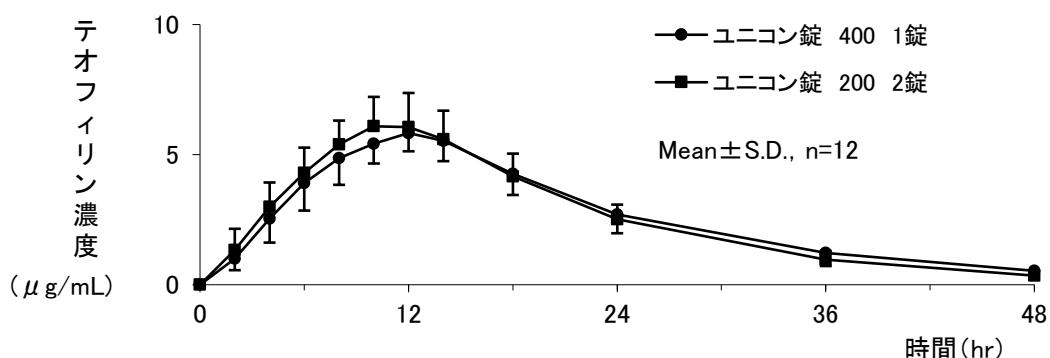
[薬物速度論的パラメータ]

	AUCt ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ユニコン錠 400 1 錠単回投与	120.88±47.42	5.27±1.20	11.67±1.44	9.73±1.56

(1 錠投与, Mean±S.D., n=12)

2) ユニコン錠 400 (1錠) とユニコン錠 200 (2錠) の投与¹⁷⁾

健康成人男子 12 例を対象として、夕食 30 分後にユニコン錠 400 (1錠)、ユニコン錠 200 (2錠) を経口単回投与し、これらの各薬物動態値を比較検討した結果、両製剤は生物学的に同等であることが認められた。



ユニコン錠 400(1錠)及びユニコン錠 200(2錠)単回投与後の血漿中テオフィリン濃度推移

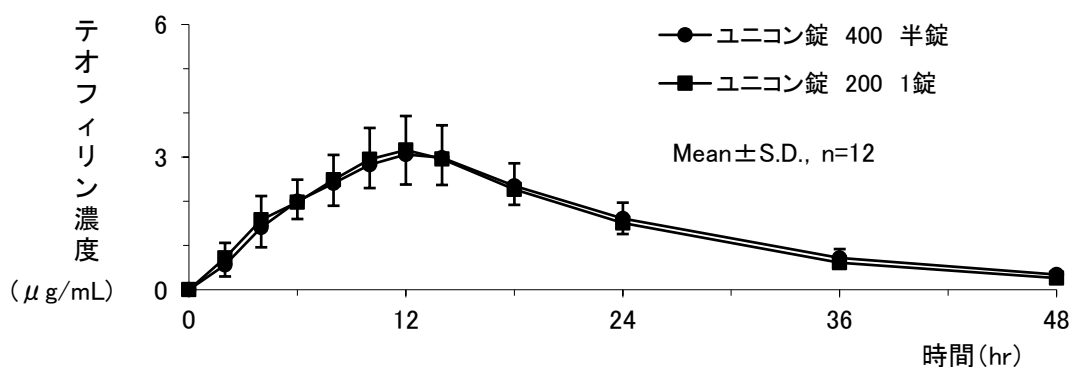
[薬物速度論的パラメータ]

	AUCt ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ユニコン錠 400 1錠単回投与	127.10 ± 22.83	5.95 ± 0.71	12.00 ± 1.21	9.72 ± 2.48
ユニコン錠 200 2錠単回投与	126.36 ± 16.47	6.46 ± 1.08	10.67 ± 1.97	8.39 ± 1.20

(Mean ± S.D., n=12)

3) ユニコン錠 400 (半錠) とユニコン錠 200 (1錠) の投与¹⁸⁾

健康成人男子 12 例を対象として、夕食 30 分後にユニコン錠 400 (半錠)、ユニコン錠 200 (1錠) を経口単回投与し、これらの各薬物動態値を比較検討した結果、両製剤は生物学的に同等であることが認められた。



ユニコン錠400(半錠)及びユニコン錠200(1錠)単回投与後の血漿中テオフィリン濃度推移

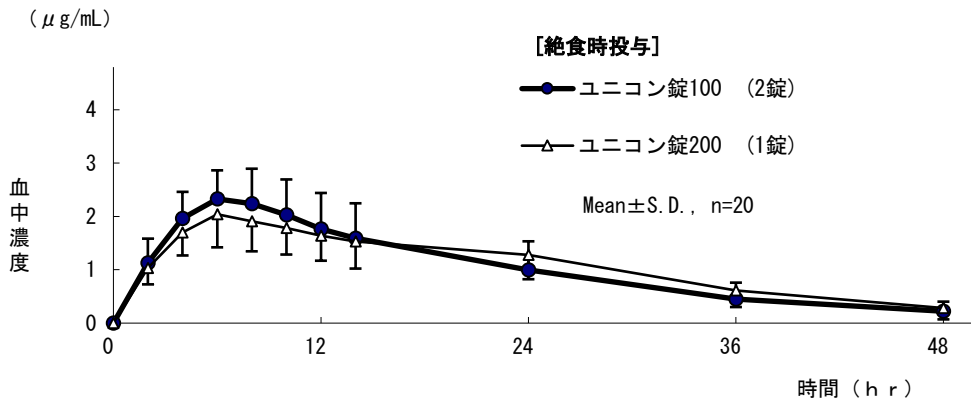
[薬物速度論的パラメータ]

	AUCt ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ユニコン錠 400 半錠単回投与	70.33 ± 13.23	3.15 ± 0.59	12.8 ± 1.3	10.44 ± 1.33
ユニコン錠 200 1錠単回投与	68.51 ± 15.86	3.27 ± 0.71	11.2 ± 2.3	9.46 ± 1.97

(Mean ± S.D., n=12)

4) ユニコン錠 100 (2錠) とユニコン錠 200 (1錠) の投与¹⁹⁾

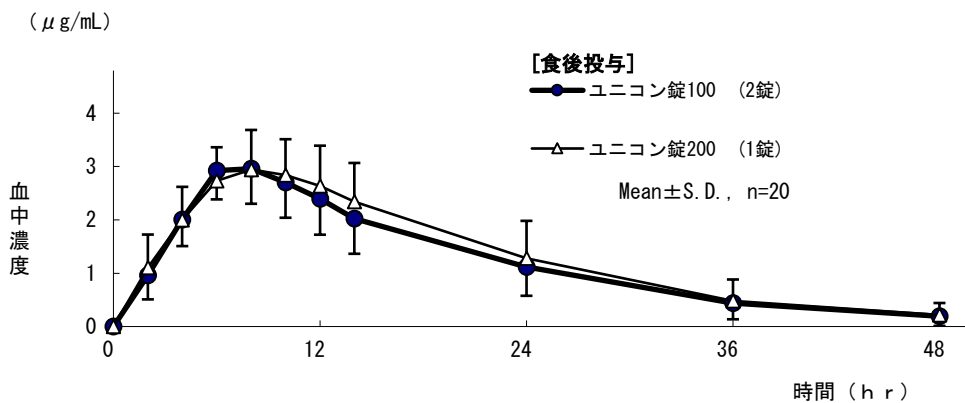
健康成人男子 20 例を対象として、ユニコン錠 100 (2錠)、ユニコン錠 200 (1錠) を経口単回投与し、これらの各薬物動態値を比較検討した結果、両製剤は生物学的に同等であることが認められた。



[薬物速度論的パラメータ]

絶食時投与	AUCt ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ユニコン錠 100(2錠)	50.16 ± 15.46	2.41 ± 0.73	5.90 ± 1.37	11.58 ± 5.94
ユニコン錠 200(1錠)	52.50 ± 14.82	2.13 ± 0.55	6.20 ± 1.82	12.63 ± 8.90

(Mean ± S.D., n=20)



[薬物速度論的パラメータ]

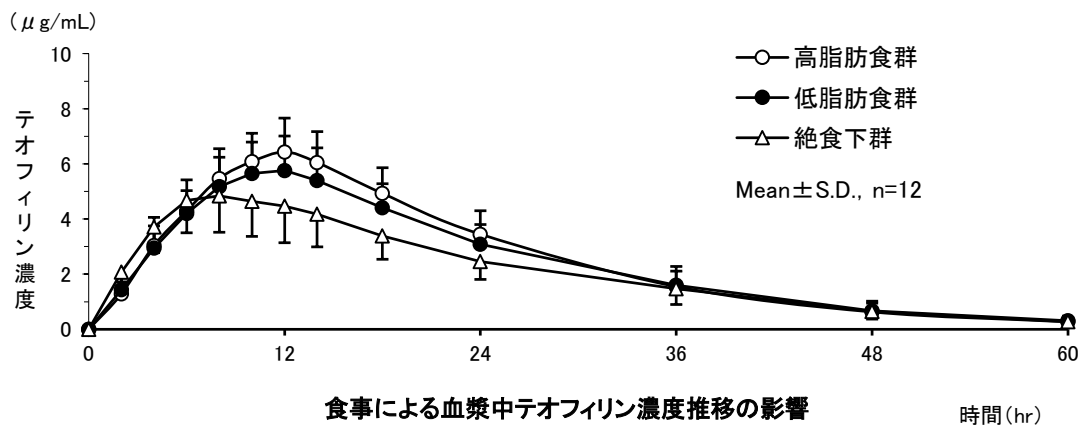
食後投与	AUCt ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ユニコン錠 100(2錠)	58.77 ± 16.64	3.24 ± 0.53	7.10 ± 2.10	8.81 ± 2.65
ユニコン錠 200(1錠)	63.72 ± 20.24	3.28 ± 0.67	8.80 ± 2.93	8.40 ± 2.78

(Mean ± S.D., n=20)

絶食時投与並びに食後投与ボランティアグループは異なる。

5) ユニコン錠 400 の食事による影響^{2 0)}

健康成人男子 12 例を対象として、絶食及び低脂肪あるいは高脂肪の夕食の各群に、ユニコン錠 400 (1 錠) を単回経口投与し、食事の有無及び食事内容によるユニコン錠 400 の体内動態への影響について検討した結果、食事内容による影響は軽微であり、いずれの投与条件においてもテオフィリンの過量放出は認められなかった。



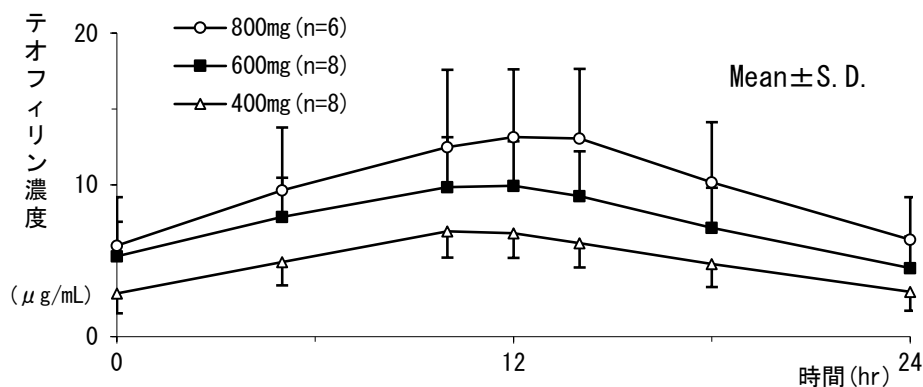
[薬物速度論的パラメータ]

	AUCt ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
高脂肪食摂取後	154.87±23.85	6.68±1.05	11.17±2.29	9.29±1.53
低脂肪食摂取後	145.43±27.53	6.02±1.10	10.67±2.15	9.90±1.89
絶食下	127.41±28.15	5.06±1.25	7.67±2.53	10.03±1.67

(Mean±S.D., n=12)

6) 反復投与^{1 0)}

健康成人男子に、ユニコン錠 400 の 2 錠 (800mg) , 1.5 錠 (600mg) , 1 錠 (400mg) を 1 日 1 回夕食 30 分後に漸増法により 5 日間反復投与したとき、各投与量において 3 日目に定常状態に達し、平均血漿中テオフィリン濃度は以下のように推移した。



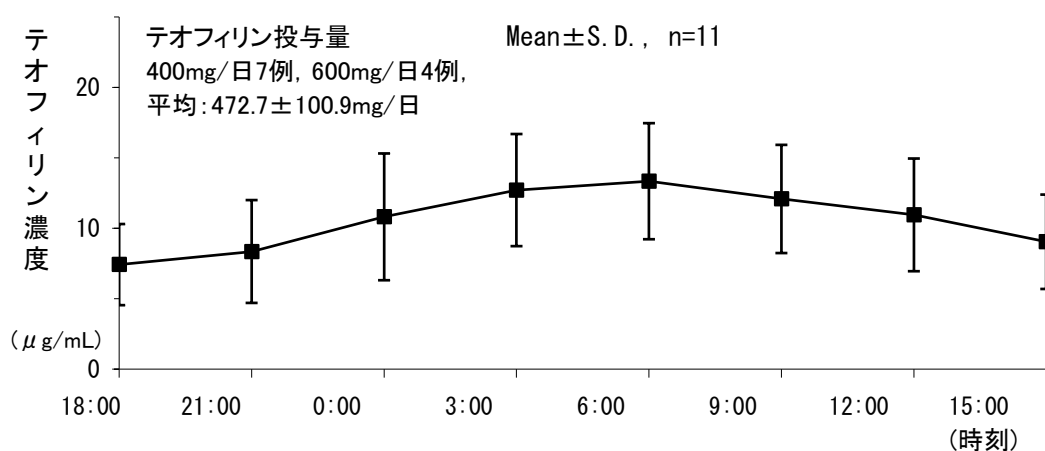
[薬物速度論的パラメータ]

	Cmax(ss) ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Cmin(ss) ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax(ss) (hr)
800mg (n=6)	13.94±4.77	6.20±2.98	12.3±2.0
600mg (n=8)	10.49±2.71	4.91±2.12	10.6±2.7
400mg (n=8)	7.14±1.66	2.91±1.28	11.0±1.5

(Mean±S.D.)

7) 喘息患者への反復投与²¹⁾

成人気管支喘息患者 11 例にユニコン錠 400 の至適投与量を 1 日 1 回夕食後 (18:00) に 3 週間反復投与した場合, 平均血漿中テオフィリン濃度は以下のように推移した。



気管支喘息患者にユニコン錠400反復投与時の平均血漿中テオフィリン濃度推移

(4) 中毒域²²⁾

テオフィリンの血中濃度が 20µg/mL を超えると以下の中毒症状が発現することがある。

テオフィリン血中濃度 (µg/mL)	効果及び副作用
60<	痙攣又は死亡
40~60	全ての患者の中毒域, 中枢症状, 不整脈, 痙攣
25~40	多くの患者の中毒域, 期外収縮を伴わない毎分 120 以上の心拍増加, 呼吸促進, まれに不整脈又は痙攣
20~25	一部の患者の有効域, 中毒域としての消化器系症状及び毎分 100~119 の心拍増加
10~20	多くの患者の有効域
5~10	一部の患者の有効域
5>	非有効域

(5) 食事・併用薬の影響

(「VIII. -7.相互作用」の項参照)

(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

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数^{2,3)}

約 0.14hr^{-1} (ユニコン錠 400 を健康成人男子に夕食後単回投与時, n=8)

(3) バイオアベイラビリティ^{2,3)}

ほぼ 100%

(4) 消失速度定数^{2,3)}

約 0.07hr^{-1} (ユニコン錠 400 を健康成人男子に夕食後単回投与時, n=8)

(5) クリアランス^{2,4)}

(次項「分布容積」の項参照)

(6) 分布容積^{2,4)}

テオフィリンクリアランスは、通常、肝臓での代謝速度の違いに由来し、個人差が大きいとされ、肝臓の薬物代謝酵素系に変化をもたらすような因子、たとえば年齢、合併疾患、喫煙、食事内容あるいは併用薬剤などがその変動要因として知られている。

【テオフィリンの平均的臨床薬物動態値】

	分布容積 (Vd L/kg)	半減期 ($T_{1/2}$ hr)	クリアランス (CL L/kg/hr)
小児	低出生体重児 (apnea)	0.69	30.2
	<6 ヶ月	0.33	5.4
	6~12 ヶ月	0.34	3.4
	1~4 歳	0.48	3.4
	4~17 歳	0.40	3.0
成人	健康成人非喫煙者	0.47	8.2
	健康成人喫煙者	0.50	5.4
	60 歳以上の高齢喘息患者	0.37	7.4
	18~60 歳の喘息患者	0.51	6.7
	肥満喘息患者	0.38	8.6
	慢性閉塞性肺疾患	0.45	8.0
	肺浮腫 (心臓喘息)	0.56	22.9
	心不全及び強度の肺炎	0.43	17.5
	肝硬変	0.56	28.8
	妊婦	0.54	8.5

(7) 血漿蛋白結合率^{2,4)}

成人：約 60% (テオフィリンとして)

低出生体重児：約 38% (テオフィリンとして)

3. 吸収^{2,4)}

消化管からほぼ 100%吸収される。

4. 分布

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。

(1) 血液-脳関門通過性^{2,4)}

血液-脳関門を通過する。

(2) 血液-胎盤関門通過性^{2,4)}

血液-胎盤関門を通過する。

分娩進行中の母体にアミノフィリン 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。また、分娩直前の母親にアミノフィリンを投与したところ、新生児に嘔吐、神経過敏等の症状がみられたという報告がある。

(3) 乳汁への移行性^{2,4)}

移行する。

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

(4) 髄液への移行性^{2,4)}

移行する。

重篤な無呼吸発作を示す低出生体重児 (未熟児無呼吸発作は承認効能・効果外である) 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 ($\mu\text{g/mL}$)、髄液中濃度は 7.6mg/L ($\mu\text{g/mL}$) 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、両者はよく相関していた ($r=0.948$, $p<0.001$)

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{2,4)}

外国人でのデータによると経口投与されたテオフィリンは、初回通過効果をほとんど受けず肝で代謝され、尿中にはほぼ完全に (テオフィリン 12.5%, 1-メチル尿酸 20.2%, 3-メチルキサンチン 13.1%, 1-メチルキサンチン 1.0%, 1,3-ジメチル尿酸 53.2%) 排泄された。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種^{2,5)}

主としてテオフィリンは P450CYP1A2 により主に代謝される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合^{2,4)}

テオフィリンは初回通過効果を受けない。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率^{2,6)}

1,3-ジメチル尿酸及び 1-メチル尿酸は薬理活性を示さない。

3-メチルキサンチンはテオフィリンの 1/5 の薬理活性を有する。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ²⁴⁾

3-メチルキサンチンは生成速度よりも消失速度が早いため血中にはほとんど存在しない。

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路²⁴⁾

尿中

(2) 排泄率

(次項「排泄速度」の項参照)

(3) 排泄速度²⁰⁾

健康成人男子にユニコン錠 400 (1 錠) を夕食後単回投与した場合、投与 60 時間までの累積尿中排泄率は約 73%であり、未変化体約 12%、代謝物約 61%であった。

◇テオフィリン及び代謝物の尿中累積排泄率 (60 時間値, n=12)

未変化体	1,3-ジメチル尿酸	1-メチル尿酸	3-メチルキサンチン
11.6%	38.9%	12.0%	10.4%

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

該当資料なし

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

該当記載事項なし

2. 禁忌内容とその理由

【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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

【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（「小児等への投与」の項参照）

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。
- (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。

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。（「薬物動態に関する項目」の項参照）

(1) 併用禁忌とその理由

該当記載事項なし

(2) 併用注意とその理由

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。（「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（β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。（「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。

続き

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
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。（「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。（「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	テオフィリン及びこれらの薬剤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、これらの薬剤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。
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、禁煙によりテオフィリン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ので、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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

調査症例 2,015 例中, 129 例 (6.40%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。また, 男女別の副作用発現率を検討したところ, 男性 4.79%, 女性 8.56%と女性の発現率が高かった。(ユニコン錠 200・400 承認時及び市販後調査の集計)

以下の副作用には別途市販後に報告された頻度の算出できない自発報告, 海外及び他のテオフィリン製剤で報告された副作用を含む。

(2) 重大な副作用と初期症状 (頻度不明^{注)})

- 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。

注: 自発報告, 海外又は他のテオフィリン製剤において認められた副作用のため頻度不明

続き

(3) その他の副作用

	頻度不明 ^{注)}	0.1～5%未満	0.1%未満
過 敏 症	蕁麻疹，紅斑（多形滲出性紅斑等），固定薬疹	発疹	そう痒感等
精神神経系	不安，不随意運動，筋緊張亢進	頭痛，めまい，振戦，不眠	神経過敏（興奮，いらいら感，不機嫌），耳鳴，しびれ等
循 環 器	顔面潮紅，顔面蒼白	動悸，頻脈	不整脈（心室性期外収縮等）等
消 化 器		嘔気・嘔吐，食欲不振，下痢，腹痛，消化不良（胸やけ等），腹部膨満感	しゃっくり等
泌 尿 器		頻尿	蛋白尿等
代 謝 異 常		CK(CPK)上昇	血清尿酸値上昇等
肝 臓		AST (GOT) 上昇，ALT (GPT) 上昇，Al-P 上昇，LDH 上昇， γ -GTP の上昇等	
血 液	貧血		好酸球增多等
そ の 他	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）	けん怠感

注：自発報告，海外又は他のテオフィリン製剤において認められた副作用のため頻度不明

(5) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

(ユニコン錠 200・400 承認時～2001年5月までの集計)

調査症例数	2015
副作用発現症例数	129
副作用発現件数	176
副作用発現症例率	6.40%

副作用の種類	副作用発現件数 (%)	副作用の種類	副作用発現件数 (%)
皮膚・皮膚付属器障害	6 (0.30)	心窩部痛, 心窩部の疼痛	3 (0.15)
かゆみ	1 (0.05)	胃不快感	10 (0.50)
発疹	3 (0.15)	胃痛	2 (0.10)
皮疹	2 (0.10)	胃重感	2 (0.10)
中枢・末梢神経系障害	21 (1.04)	便秘	1 (0.05)
振戦	1 (0.05)	腹部膨満感	2 (0.10)
手指のふるえ	1 (0.05)	胃腸障害	1 (0.05)
手のふるえ	4 (0.20)	胃腸症状	1 (0.05)
ふるえ	2 (0.10)	肝臓・胆管系障害	6 (0.30)
知覚減退	1 (0.05)	肝機能異常	1 (0.05)
頭痛	8 (0.40)	肝機能障害	1 (0.05)
頭重 (感)	1 (0.05)	GOT 上昇	1 (0.05)
めまい	1 (0.05)	GPT 上昇	2 (0.10)
ふらつき (感)	1 (0.05)	トランスアミナーゼ(値)上昇	1 (0.05)
攣縮	1 (0.05)	γ-GTP 上昇	1 (0.05)
舌のしびれ感	2 (0.10)	代謝・栄養障害	4 (0.20)
舌がもつれるような感じ	1 (0.05)	LDH 上昇	1 (0.05)
聴覚・前庭障害	1 (0.05)	CPK 上昇	2 (0.10)
耳鳴	1 (0.05)	高尿酸血症	1 (0.05)
精神障害	4 (0.20)	BUN 上昇	1 (0.05)
いらいら感	1 (0.05)	心拍数・心リズム障害	21 (1.04)
不眠 (症)	3 (0.15)	心悸亢進	5 (0.25)
消化管障害	78 (3.87)	動悸	13 (0.65)
嘔気	19 (0.94)	頻脈	2 (0.10)
悪心	4 (0.20)	脈拍数増加	1 (0.05)
吐き気	8 (0.40)	洞性不整脈	1 (0.05)
むかつき	2 (0.10)	呼吸器系障害	1 (0.05)
嘔吐	5 (0.25)	痰がきれにくいような感じ	1 (0.05)
嘔気・嘔吐	1 (0.05)	白血球・網内系障害	2 (0.10)
下痢	4 (0.20)	好酸球増多 (症)	1 (0.05)
軟便	2 (0.10)	白血球増多 (症)	1 (0.05)
口内炎	1 (0.05)	リンパ球増多 (症)	1 (0.05)
しゃっくり	1 (0.05)	泌尿器系障害	3 (0.15)
胃酸消化障害	1 (0.05)	腎機能障害	1 (0.05)
胃もたれ感	4 (0.20)	夜間頻尿	1 (0.05)
胸やけ	14 (0.69)	頻尿	1 (0.05)
食欲不振	9 (0.45)	一般的全身障害	1 (0.05)
舌痛	1 (0.05)	気分不良	1 (0.05)
上腹部痛	1 (0.05)		

(6) 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

承認時までには本剤を投与した総症例 665 例中，副作用発現症例 70 例（10.53%）について解析した結果，年齢，体重，疾患名，重症度，合併症の有無による副作用発現率に差は認められなかった。

(7) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- 1) **禁忌**：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には投与しないこと。
- 2) **重大な副作用**：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。
- 3) **その他の副作用**：過敏症（蕁麻疹，紅斑（多形滲出性紅斑等），固定薬疹，発疹，そう痒感等）が発現することがある。

9. 高齢者への投与

高齢者では副作用の発現に注意し，低用量（例えば 200mg/日）から投与を開始するなど，患者の状態を観察しながら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。〕

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。〔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) 授乳中の婦人には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。〕

11. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。（成人に比較し，新生児，特に早産児ではテオフィリンクリアランスが減少し，テオフィリン血中濃度が上昇する可能性があり，一方，生後 3 ヶ月以上の小児ではテオフィリンクリアランスが増加し，テオフィリン血中濃度が低下する可能性があるとの報告がある。）

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当記載事項なし

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（特に嘔気、嘔吐）、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

- 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活性炭を反復経口投与し、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) 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) 水とともに服用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。)

(2) 製剤残渣

糞便中に、まれに本剤由来の白色物質がみられることがある。

15. その他の注意

該当記載事項なし

16. その他

該当記載事項なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(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²⁴⁾

(LD₅₀ mg/kg)

		経口	静脈内	皮下
マウス	♂	410	198	256
	♀	383	202	256
ラット	♂	202	158	230
	♀	176	165	192
イヌ	♂♀	180	—	—

(2) 反復投与毒性試験^{27)~29)}

ラット（♂）に11日間にわたりアミノフィリン100, 200及び400mg/kgを3分し、1日3回経口投与した。200及び400mg/kg群で体重増加抑制がみられ、400mg/kg群で糸球体腫大、ネフローゼスが認められた。100mg/kg群は対照群と変わらなかった。

ラット（♂, ♀）にアミノフィリン9及び34mg/kg/日を60日間、及びイヌにアミノフィリン20mg/kg/日を12週間経口投与した後の血液像や諸臓器の病理組織学的検索に特記すべき異常はなかった。

ラット及びイヌにアミノフィリン50及び100mg/kg、5日/週を6カ月間経口投与しても一般所見及び血液、諸臓器の病理組織学的検査に異常はなかった。

(3) 生殖発生毒性試験²⁴⁾

ICR系妊娠マウスの器官形成期（妊娠後10~13日目）に100, 150, 200mg/kgを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。

(4) その他の特殊毒性³⁰⁾

- 1) 変異原性：テオフィリンは最高治療血清中濃度の約50倍の濃度でヒトの細胞を培養した場合、染色体破壊の発生が報告されている。
- 2) 発癌性試験：発癌性を評価するための動物におけるテオフィリンの長期試験は行われていない。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤	ユニコン錠 100	処方箋医薬品 ^{注1)}
	ユニコン錠 200	劇薬 ^{注2)} , 処方箋医薬品 ^{注1)}
	ユニコン錠 400	劇薬 ^{注2)} , 処方箋医薬品 ^{注1)}
有効成分	テオフィリン	劇薬 ^{注2)}

注1) 注意-医師等の処方箋により使用すること。

注2) 1個中0.1g以下を含有するもの、1容器中100mg以下を含有する内用液剤、0.004%以下を含有する体外診断薬は劇薬から除かれる。

2. 有効期間又は使用期限

外箱等に表示の使用期限内に使用すること。

(ユニコン錠 100 : 3年, ユニコン錠 200 : 5年, ユニコン錠 400 : 5年)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

(「規制区分」の項参照)

(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)

くすりのしおり : 有, 患者向医薬品ガイド : 有

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の項参照)

(3) 調剤時の留意点について

該当記載事項なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

	PTP包装	バラ
ユニコン錠 100	100錠 (10錠×10), 500錠 (10錠×50)	—
ユニコン錠 200	100錠 (10錠×10), 500錠 (10錠×50) 700錠 (14錠×50), 1000錠 (10錠×100)	500錠
ユニコン錠 400	100錠 (10錠×10), 500錠 (10錠×50) 700錠 (14錠×50), 1000錠 (10錠×100)	500錠

7. 容器の材質

	PTP包装	バラ
ユニコン錠 100	ポリ塩化ビニルフィルム, アルミニウム箔	—
ユニコン錠 200 ユニコン錠 400	ポリプロピレンフィルム, アルミニウム箔	ポリエチレン・ポリプロピレンの袋

8. 同一成分・同効薬

同一成分 : ユニフィル LA 錠 100mg, ユニフィル LA 錠 200mg, ユニフィル LA 錠 400mg
テオドール錠 100mg, テオドール錠 200mg

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	承認年月日	承認番号
ユニコン錠 100	2001年3月15日	21300AMY00109000
ユニコン錠 200	1994年6月1日	(6AM輸) 179
ユニコン錠 400	1994年6月1日	(6AM輸) 180

11. 薬価基準記載年月日

ユニコン錠 100	2002年7月5日
ユニコン錠 200	1994年12月9日
ユニコン錠 400	1994年12月9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

該当しない

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果：2004年5月17日

内容：品質再評価

14. 再審査期間

該当しない

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間制限の対象となる医薬品ではない。

16. 各種コード

	薬価基準記載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9桁) コード
ユニコン錠 100	2251001G3036	610463206	114728501
ユニコン錠 200	2251001G1025	610406407	103975701
ユニコン錠 400	2251001G2021	610406408	103978801

17. 保険給付上の注意

なし

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 日医工株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 2) 日医工株式会社 社内資料 (溶出試験)
- 3) 原澤道美ほか：臨床医薬 8 (Suppl.5) , 95 (1992)
- 4) 山木戸道郎ほか：臨床医薬 8 (Suppl.5) , 161 (1992)
- 5) 原澤道美ほか：臨床医薬 8 (Suppl.5) , 49 (1992)
- 6) 原澤道美ほか：臨床医薬 8 (Suppl.5) , 71 (1992)
- 7) 北村 諭ほか：臨床医薬 8 (Suppl.5) , 193 (1992)
- 8) 原澤道美ほか：臨床医薬 8 (Suppl.5) , 131 (1992)
- 9) 日医工株式会社 社内資料 (単回投与試験)
- 1 0) 矢野三郎ほか：臨床医薬 8 (Suppl.5) , 3 (1992)
- 1 1) 原澤道美ほか：臨床医薬 8 (7) , 1659 (1992)
- 1 2) 原澤道美ほか：臨床医薬 8 (12) , 2869 (1992)
- 1 3) 日医工株式会社 社内資料 (使用成績調査)
- 1 4) 堀内 正：医学と薬学 10 (4) , 1145 (1983)
- 1 5) 黒沢元博ほか：医学のあゆみ 134 (13) , 1121 (1985)
- 1 6) 喘息予防・管理ガイドライン 2009
- 1 7) 矢野三郎ほか：臨床医薬 8 (Suppl.5) , 37 (1992)
- 1 8) 日医工株式会社 社内資料 (生物学的同等性試験)
- 1 9) 日医工株式会社 社内資料 (生物学的同等性試験)
- 2 0) 矢野三郎ほか：臨床医薬 8 (Suppl.5) , 19 (1992)
- 2 1) 久保裕一ほか：臨床医薬 8 (7) , 1701 (1992)
- 2 2) 石崎高志ほか：治療 61 (1) , 99 (1979)
- 2 3) 矢野三郎ほか：臨床医薬 8 (11) , 2565 (1992)
- 2 4) JPDI 日本薬局方医薬品情報 (2006)
- 2 5) 千葉寛：呼吸 16 (2) , 189 (1997)
- 2 6) Persson,C.G.A et al.:Acta Pharmacol.Toxicol.40, 529 (1977)
- 2 7) Braude,M.C. et al. : Toxicol.Appl.Pharmacol. 7, 291 (1965)
- 2 8) Thompson,C.R. et al.:J.Lab.Clin.Med. 31, 1337 (1946)
- 2 9) Roth,F.E. et al.:J.Pharmacol.Exp.Ther. 121, 487 (1951)
- 3 0) USP DI (15th) 1995 (U.S.Pharmacopeial convention,Inc.)

2. その他の参考文献

なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国名	販売名	承認年月	剤型	効能・効果	用法・用量
米国	UNIPHYL	1982年 9月	錠： 400mg	慢性気管支炎及び肺気腫に伴う喘息並びに可逆性気管支痙攣の症状の予防及び改善	1日1回，朝食後又は夕食後に投与する。夕食後投与では，1日量800mgか，それ以下とする。
ポルトガル	UNICONTIN	1985年 10月	錠： 400mg	気管喘息，可逆性気管支痙攣，慢性気管支炎に伴う症状の予防及び改善	1日1回投与する。
カナダ	UNIPHYL	1987年 2月	錠： 400mg 600mg	気管喘息，慢性閉塞性肺気腫，慢性気管支炎，気管支痙攣に伴う可逆性気道狭窄の症状の改善	1日1回夕食後に投与する。 初回量は400～600mg

2. 海外における臨床支援情報

なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。
試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。
医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

ユニコン錠 100

該当資料なし

【注意】

本剤は徐放性製剤であり、有効成分が徐々に放出する処理を施しています。
粉砕を行う場合は、本剤の放出制御の特性が失われるおそれがあります。
そのため、本剤を粉砕した場合の安定性に関する評価は実施しておりません。

ユニコン錠 200

該当資料なし

【注意】

本剤は徐放性製剤であり、有効成分が徐々に放出する処理を施しています。
粉砕を行う場合は、本剤の放出制御の特性が失われるおそれがあります。
そのため、本剤を粉砕した場合の安定性に関する評価は実施しておりません。

ユニコン錠 400

該当資料なし

【注意】

本剤は徐放性製剤であり、有効成分が徐々に放出する処理を施しています。
粉砕を行う場合は、本剤の放出制御の特性が失われるおそれがあります。
そのため、本剤を粉砕した場合の安定性に関する評価は実施しておりません。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

ユニコン錠 100

該当資料なし

【注意】

本剤は徐放性製剤であり、有効成分が徐々に放出する処理を施しています。
崩壊・懸濁あるいは粉碎を行う場合は、本剤の放出制御の特性が失われるおそれがあります。
そのため、本剤は崩壊懸濁性およびチューブ通過性の評価を行っていません。

ユニコン錠 200

該当資料なし

【注意】

本剤は徐放性製剤であり、有効成分が徐々に放出する処理を施しています。
崩壊・懸濁あるいは粉碎を行う場合は、本剤の放出制御の特性が失われるおそれがあります。
そのため、本剤は崩壊懸濁性およびチューブ通過性の評価を行っていません。

ユニコン錠 400

該当資料なし

【注意】

本剤は徐放性製剤であり、有効成分が徐々に放出する処理を施しています。
崩壊・懸濁あるいは粉碎を行う場合は、本剤の放出制御の特性が失われるおそれがあります。
そのため、本剤は崩壊懸濁性およびチューブ通過性の評価を行っていません。

2. その他の関連資料

なし