

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2018(2019年更新版)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 ・販売開始年月日	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 販売開始年月日:1987年10月1日
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 FAX03-3811-5033 https://www.eisai.co.jp

本IFは2024年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 1
 - (1) 承認条件…………… 1
 - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 1
6. RMPの概要…………… 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)又は本質…………… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 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、定量法…………… 3

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 4
 - (1) 剤形の区別…………… 4
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 4
 - (3) 識別コード…………… 4
 - (4) 製剤の物性…………… 4
 - (5) その他…………… 4
2. 製剤の組成…………… 4
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 4

- (2) 電解質等の濃度…………… 4
- (3) 熱量…………… 5
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 5
4. 力価…………… 5
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 5
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 5
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 6
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)…………… 6
9. 溶出性…………… 6
10. 容器・包装…………… 7
 - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 7
 - (2) 包装…………… 7
 - (3) 予備容量…………… 7
 - (4) 容器の材質…………… 7
11. 別途提供される資材類…………… 7
12. その他…………… 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 8
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 8
3. 用法及び用量…………… 8
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 8
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 8
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 9
5. 臨床成績…………… 9
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 9
 - (2) 臨床薬理試験…………… 9
 - (3) 用量反応探索試験…………… 9
 - (4) 検証的試験…………… 10
 - 1) 有効性検証試験…………… 10
 - 2) 安全性試験…………… 10
 - (5) 患者・病態別試験…………… 11
 - (6) 治療的使用…………… 11
 - 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 11
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 11
 - (7) その他…………… 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……………13
 - (1) 治療上有効な血中濃度……………13
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度……………13
 - (3) 中毒域……………17
 - (4) 食事・併用薬の影響……………17
- 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……………18
 - (3) 消失速度定数……………18
 - (4) クリアランス……………18
 - (5) 分布容積……………18
 - (6) その他……………18
- 3. 母集団（ポピュレーション）解析……………19
 - (1) 解析方法……………19
 - (2) パラメータ変動要因……………19
- 4. 吸収……………19
- 5. 分布……………19
 - (1) 血液－脳関門通過性……………19
 - (2) 血液－胎盤関門通過性……………19
 - (3) 乳汁への移行性……………20
 - (4) 髄液への移行性……………20
 - (5) その他の組織への移行性……………21
 - (6) 血漿蛋白結合率……………21
- 6. 代謝……………22
 - (1) 代謝部位及び代謝経路……………22
 - (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率……………22
 - (3) 初回通過効果の有無及びその割合……………22
 - (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率……………22
- 7. 排泄……………22
- 8. トランスポーターに関する情報……………23
- 9. 透析等による除去率……………23
- 10. 特定の背景を有する患者……………24
- 11. その他……………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……………25
- 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………25
- 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………25
- 5. 重要な基本的注意とその理由……………25

- 6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………26
 - (1) 合併症・既往歴等のある患者……………26
 - (2) 腎機能障害患者……………26
 - (3) 肝機能障害患者……………26
 - (4) 生殖能を有する者……………26
 - (5) 妊婦……………27
 - (6) 授乳婦……………27
 - (7) 小児等……………27
 - (8) 高齢者……………28
- 7. 相互作用……………28
 - (1) 併用禁忌とその理由……………28
 - (2) 併用注意とその理由……………28
- 8. 副作用……………30
 - (1) 重大な副作用と初期症状……………30
 - (2) その他の副作用……………31
- 9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………32
- 10. 過量投与……………32
- 11. 適用上の注意……………32
- 12. その他の注意……………32
 - (1) 臨床使用に基づく情報……………32
 - (2) 非臨床試験に基づく情報……………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……………33
 - (2) 安全性薬理試験……………33
 - (3) 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) 遺伝毒性試験……………33
 - (4) がん原性試験……………33
 - (5) 生殖発生毒性試験……………34
 - (6) 局所刺激性試験……………34
 - (7) その他の特殊毒性……………34

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分……………35
- 2. 有効期間……………35
- 3. 包装状態での貯法……………35
- 4. 取扱い上の注意……………35
- 5. 患者向け資材……………35
- 6. 同一成分・同効薬……………35
- 7. 国際誕生年月日……………35
- 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……………36

9. 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	36
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	36
11. 再審査期間	36
12. 投薬期間制限に関する情報	36
13. 各種コード	36
14. 保険給付上の注意	36

XI. 文献

1. 引用文献	37
2. その他の参考文献	38

XII. 参考資料

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

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	40
(1) 粉碎	40
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ の通過性	40
2. その他の関連資料	40

略 語 表

略語	略語内容
TDM	Therapeutic Drug Monitoring 治療薬物モニタリング
RTC	Round the clock 薬剤の血中濃度を 24 時間一定に保つ投与法
C_{max}	Maximum plasma concentration 最高血中濃度
T_{max}	最高血中濃度到達時間
AUC	Area under the plasma concentration-time curve 血漿中濃度-時間曲線下面積
MRT	Mean residence time 平均滞留時間
$t_{1/2}$	Terminal elimination phase half-life 最終消失半減期
CL	Clearance クリアランス
Vd	Volume of distribution 分布容積
C_{ave}	Average plasma concentration 平均血中濃度

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た。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。このテオフィリン徐放製剤であるテオロングは1986年11月に承認され、1987年10月に販売を開始した。その後、1989年1月には「慢性気管支炎、肺気腫」の効能又は効果が追加承認された。なお、テオロング顆粒50%は2018年4月に製造販売を中止している。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 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。
- (2) テオロングは、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。

3. 製品の製剤学的特性

- (1) テオロングは、テオフィリンを含有する徐放製剤と賦形剤からなる顆粒とを打錠して製造したマルチプルユニットシステムの徐放製剤である。
- (2) 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、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。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 承認条件
該当しない
- (2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

テオロング[®]錠 50mg

テオロング[®]錠 100mg

テオロング[®]錠 200mg

(2) 洋名

Theolong[®] tablets 50mg

Theolong[®] tablets 100mg

Theolong[®] 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)

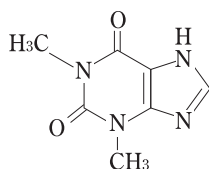
(2) 洋名 (命名法)

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：C₇H₈N₄O₂

分子量：180.16

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

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 λ 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、定量法

日本薬局方テオフィリンの確認試験法による

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

徐放錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		テオロング錠 50mg	テオロング錠 100mg	テオロング錠 200mg
外形	表			
	裏			
	側面			
直径 (mm)		7.1	8.1	10.1
質量 (mg)		135	235	470
厚さ (mm)		3.3	4.2	5.5
色		白色 徐放顆粒による斑点模様を有する	白色 徐放顆粒による斑点模様を有する	白色 徐放顆粒による斑点模様を有する

(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) 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

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	テオロング錠 50mg	テオロング錠 100mg	テオロング錠 200mg
有効成分	1 錠中にテオフィリン 50mg	1 錠中にテオフィリン 100mg	1 錠中にテオフィリン 200mg
添加剤	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	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	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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) テオロン錠 50mg

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	測定項目	結果	
長期保存	25℃/60%RH	PTP+紙箱	36 カ月	性状 溶出性 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。	
		ポリエチレン容器+紙箱			いずれの測定項目においても規格内であった。	
加速	40℃/75%RH	PTP+紙箱	6 カ月	性状 溶出性 含量	6 カ月後黄変（規格外）、その他の測定項目においては規格内であった。	
無包装	温度	40℃	ガラス瓶（密栓）	3 カ月	性状 硬度 溶出性 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
	湿度	25℃/75%RH	ガラス瓶（開放）	3 カ月		硬度低下、その他の測定項目においては規格内であった。
	光	2 万lx	シャーレ（蓋）	60 時間*		いずれの測定項目においても規格内であった。

※：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/m²）

(2) テオロン錠 100mg

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

※：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/m²）

IV. 製剤に関する項目

(3) テオロン錠 200mg

試験方法		保存条件	包装形態	保存期間	測定項目	結果
長期保存		25℃/60%RH	PTP+紙箱	36 カ月	性状 溶出性 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
			ポリエチレン容器+紙箱			いずれの測定項目においても規格内であった。
加速		40℃/75%RH	PTP+紙箱	6 カ月	性状 溶出性 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
			ポリエチレン容器+紙箱			いずれの測定項目においても規格内であった。
無包装	温度	40℃	ガラス瓶（密栓）	3 カ月	性状 硬度 溶出性 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
	湿度	25℃/75%RH	ガラス瓶（開放）	3 カ月		硬度低下、その他の測定項目においては規格内であった。
	光	2 万 lx	シャーレ（蓋）	60 時間*		いずれの測定項目においても規格内であった。

※：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/m²）

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

(1) 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。

(2) 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。

(3) 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℃

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。

IV. 製剤に関する項目

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当資料なし

(2) 包装

〈テオロング錠 50mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

〈テオロング錠 100mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]、500 錠 [10 錠 (PTP) × 50]

〈テオロング錠 200mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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

3) テオロング錠 200mg

PTP包装品

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈喘息性（様）気管支炎〉

5.1 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必要があることから設定した。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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

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.-（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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。

〈気管支喘息〉

7.2 小児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。[9.7.1 参照]

〈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 2017¹⁾〉

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)

7.1 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必要があることから設定した。

7.2 小児に投与する場合、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。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¹⁾。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 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^{注1)} はテオフィリンとして 400mg^{注2)}、300mg^{注3)} 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²⁾。

注 1) 50% 顆粒は 2018 年 4 月に製造販売を中止した。

注 2) 本剤の用法及び用量は、「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。」である。

注 3) 300mg 錠は承認されていない。

(3) 用量反応探索試験

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^{注1)} 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^{注2)}、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^{注1)} 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

V. 治療に関する項目

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⁴⁾。

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^{注3)}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⁵⁾。

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^{注3)}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^{注2)}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⁶⁾。

注1) 300mg錠は承認されていない。

注2) 本剤の用法及び用量は、「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。」である。

注3) 50%顆粒は2018年4月に製造販売を中止した。

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^{注)}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^{注)}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⁷⁾。

注) 本剤の用法及び用量は、「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。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

至適投与量を求めた一般臨床試験の成績は次のとおりである^{3)~6), 8)}。

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%

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⁷⁾。

2) 安全性試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

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Ca²⁺の分布調節等の説がある^{9),10)}。

(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^{11)~13)}。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

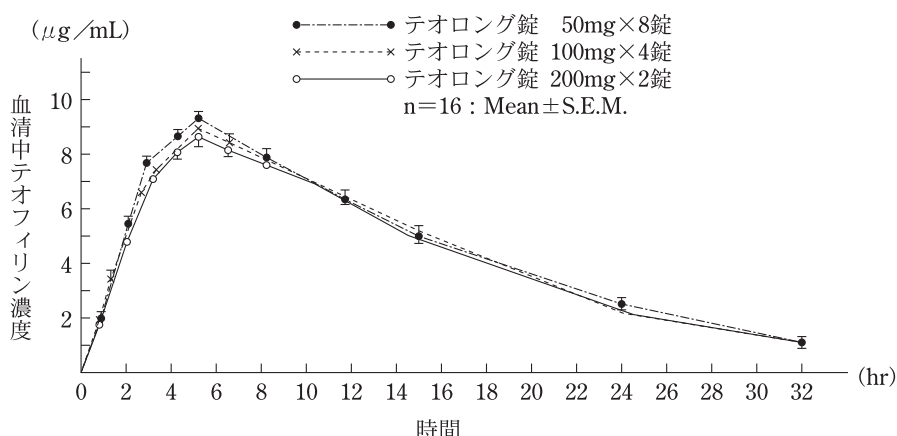
8~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (成人)

(2) 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、テオロング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_{max} 、 t_{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²⁾。



テオロング錠 50mg、100mg、200mg をテオフィリンとして 400mg^{注)} 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)

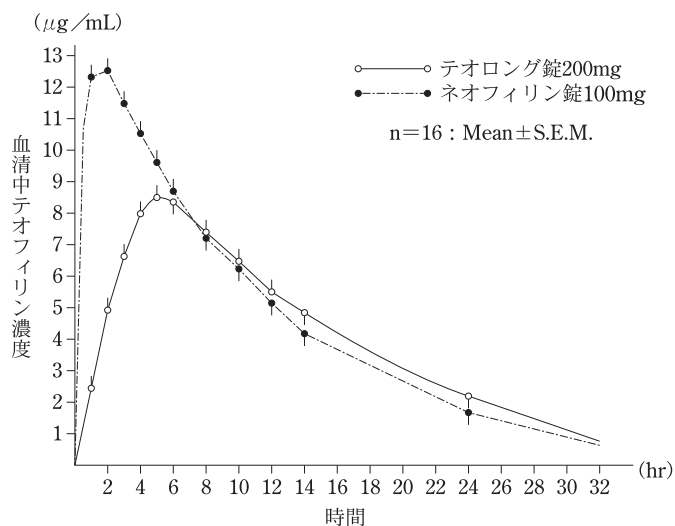
剤形	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max} (hr)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	MRT [*] (hr)
錠 50mg	8.77 \pm 0.33	5.31 \pm 0.33	146.43 \pm 7.44	14.41 \pm 0.69
錠 100mg	8.46 \pm 0.24	5.56 \pm 0.36	143.75 \pm 6.66	14.38 \pm 0.63
錠 200mg	8.21 \pm 0.27	5.31 \pm 0.25	144.48 \pm 7.09	14.85 \pm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

(Mean \pm 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) 本剤の用法及び用量は、「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。」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^{注)} 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} (μg/mL)	t _{max} (hr)	AUC (μg · hr/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) 本剤の用法及び用量は、「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。」である。
 なお、ネオフィリン錠 100mg の用法及び用量は「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($t_{1/2} = 0.693 / \text{Kel}$)²⁾。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	0.30
	<6カ月	0.33	5.4	0.042	0.81
	6~12カ月	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
成 人	18~60歳の喘息患者	0.51	6.7	0.053	(1.0)
	60歳以上の高齢喘息患者	0.37	7.4	0.035	0.66
	喫煙喘息患者	0.50	5.4	0.064	1.22
	肥満喘息患者	0.38	8.6	0.031	0.58
	慢性閉塞性肺疾患	0.45	8.0	0.039	0.74
	肺浮腫及び心臓喘息	0.56	22.9	0.017	0.28
	心不全及び強度の肺炎	0.43	17.5	0.017	0.28
	肝硬変	0.56	28.8	0.013	0.22
	妊婦	0.54	8.5	0.044	0.73
	健康成人非喫煙者	0.47	8.2	0.040	0.66
健康成人喫煙者	0.50	5.4	0.064	1.07	

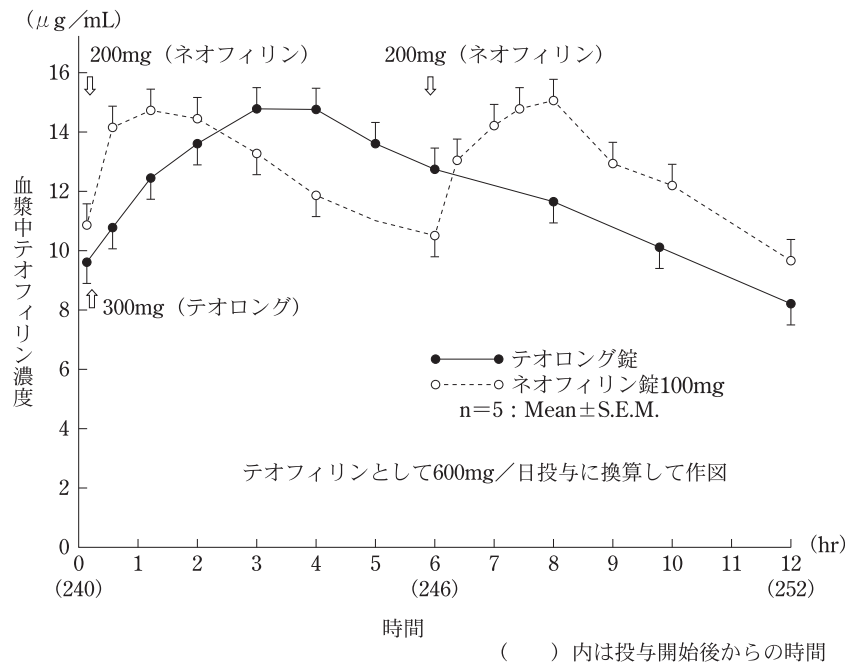
*成人喘息患者のクリアランスを基準とした場合、慢性投与下での投与量の目安になる。
肝硬変合併喘息患者の投与量は1/4でよいことになる。

VII. 薬物動態に関する項目

2) 反復投与試験

① テオロン錠とネオフィリン錠の反復投与試験

健康成人男子にテオロン錠をテオフィリンとして1回300mg^{注)}、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^{注)}、6時間毎に1日4回、10日間反復投与した場合、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、テオロン錠1日2回投与はネオフィリン錠の1日4回投与には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、テオロン錠反復投与 10 日後の血中濃度推移 (非喫煙者)

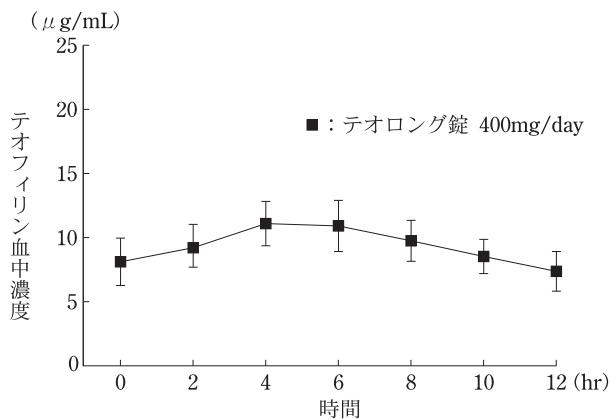
テオロン錠は1回に200mg錠1錠と50mg錠2錠(計300mg^{注)})を1日2回投与、ネオフィリン錠100mgは1回2錠(テオフィリンとして160mg^{注)})を1日4回投与し、1日量テオフィリン換算600mgに補正してプロットした。

注) 本剤の用法及び用量は、「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。」である。
なお、ネオフィリン錠100mgの用法及び用量は「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テオロング錠の反復投与試験

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¹⁶⁾。



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} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	ΔC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C_{ave} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
132.7 ± 27.4	5.9 ± 0.2	4.9 ± 1.5	12.58 ± 2.42	7.48 ± 2.23	5.09 ± 0.88	10.16 ± 2.07

(Mean ± S.E.M., n = 7)

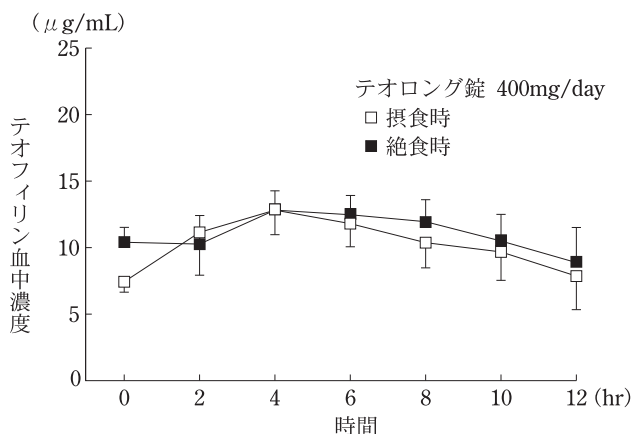
(3) 中毒域

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。

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

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¹⁶⁾。



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 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} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	ΔC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C _{ave} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
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)

2) 併用薬の影響

「VIII.-7. 相互作用」の項を参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当しない

(2) 吸収速度定数

健康成人に対する 400mg^{注)} 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²⁾。

	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) 本剤の用法及び用量は、「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。」である。

(3) 消失速度定数

「VII.-2.- (2) 吸収速度定数」の項参照

(4) 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¹⁴⁾。

(「VII.-1.- (2) 臨床試験で確認された血中濃度 1) 単回投与試験 ②生物学的半減期」の項参照)

(5) 分布容積

約 0.45L/kg⁹⁾

(6) その他

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

消化管からほぼ100%吸収される¹⁷⁾。

バイオアベイラビリティは約100%（400mg^{注)}単回投与¹⁷⁾

注) 本剤の用法及び用量は、「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。」である。

5. 分布

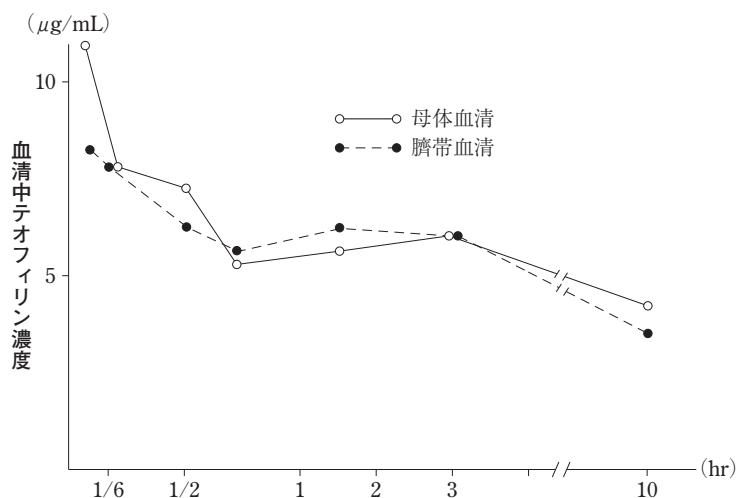
(1) 血液-脳関門通過性

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.-5.-(4) 髄液への移行性」の項参照)

(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¹⁸⁾。



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)

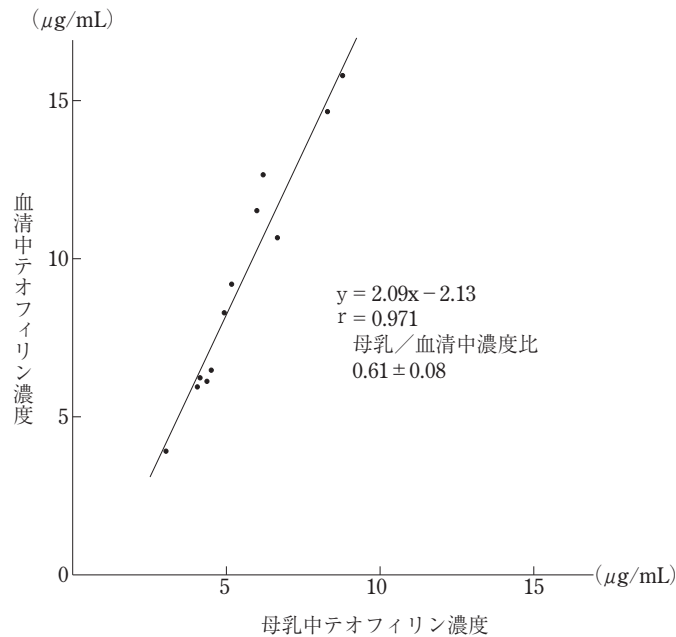
また、分娩直前の母親にアミノフィリン水和物を投与したところ、新生児に嘔吐、神経過敏等の症状がみられたという報告がある¹⁹⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(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^{注)}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²⁰⁾。



テオフィリンの母体血清中濃度と母乳中濃度の関係

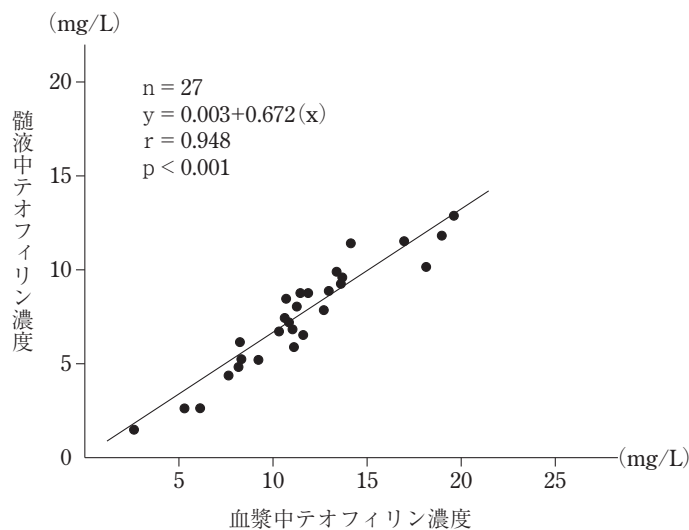
テオフィリンの母乳及び乳児への移行

患者	N.Y.			T.I.
	8	25	113	36
産後日数	8	25	113	36
テオフィリン1日投与量 (mg/day)	300	300	600 ^{注)}	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。

(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^{注)}27例に初回 $6\text{mg}/\text{kg}$ 、以後12時間毎 $2\text{mg}/\text{kg}$ 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 $11.4\text{mg}/\text{L}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)、髄液中濃度は $7.6\text{mg}/\text{L}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)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 ($r = 0.948$, $p < 0.001$)²¹⁾。



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又は効果外である。

VII. 薬物動態に関する項目

(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}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²²⁾。

ラットに ^{14}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
睾丸	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
膵	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
副睾丸	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)

(6) 血漿蛋白結合率

成人：約 60% (テオフィリンとして)⁹⁾

低出生体重児：約 38% (テオフィリンとして)²¹⁾

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

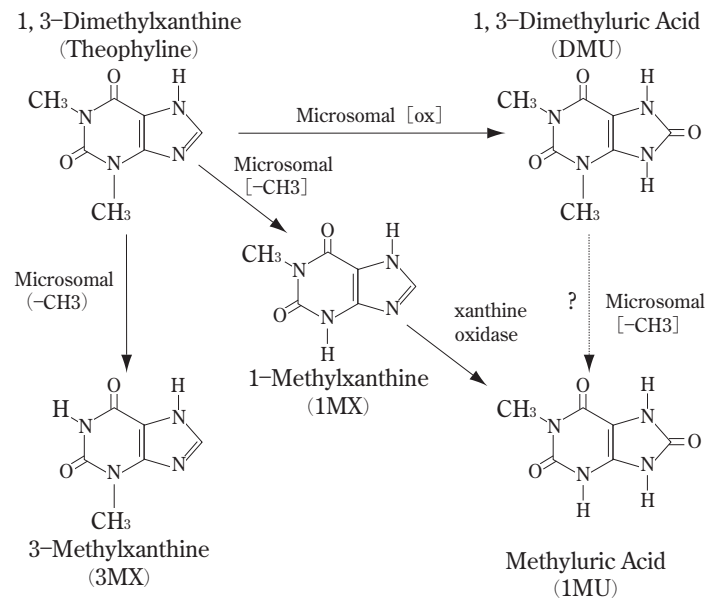
6. 代謝

(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^{9), 23)}。



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 (CYP 等) の分子種、寄与率

本剤の代謝に関与する主な P450 分子種: CYP1A2²⁴⁾

(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¹⁷⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

活性代謝物 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¹²⁾。

3-Methylxanthine は、生成速度よりも消失速度が速いため血中にはほとんど存在しない²⁵⁾。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

(外国人のデータ)

尿中にほぼ完全に排泄された²³⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 排泄率

(外国人のデータ)²³⁾

	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 ^{注1)}	10	17.4 ± 0.3	13.2 ± 1.3	4.6 ± 0.3	50.4 ± 2.0	14.3 ± 1.6
反復投与試験 ^{注2)}	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)。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 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²⁶⁾。

(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²⁷⁾。

(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 7 μ g/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 11.8 mg/L に低下した。透析除去率は 0.67、透析クリアランスは 4.86 mL/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²⁸⁾。

(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²⁶⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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

2.2 12時間以内にアデノシン（アデノスキャン）を使用する患者 [10.1 参照]

（解説）

2.1 キサンチン系薬剤には、テオフィリン系薬剤（テオフィリン、アミノフィリン水和物）の他、カフェイン水和物、テオプロミン、ジプロフィリン、プロキシフィリンが含まれる。これらの薬剤の投与により、過去に重篤な副作用の既往歴がある患者では、再投与により再び過敏症を起こす可能性があることから本項を設定した。

2.2 キサンチン系薬剤（テオフィリン、アミノフィリン水和物）は、アデノシン受容体に拮抗し、アデノシンの作用を減弱するため、アデノシンによる冠血流速度の増加及び冠血管抵抗の減少を抑制し、虚血診断に影響を及ぼすことがあることから本項を設定した。アデノシン（アデノスキャン）を使用する場合は、12時間以上の間隔をあける必要がある。

（「VIII.-7.-(1) 併用禁忌とその理由」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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ケースが多いことから、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。

8.2 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。[9.7.1 参照]

8.3 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。[9.7.1 参照]

（解説）

8.1 本剤をはじめとするテオフィリン製剤は、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。投与にあたっては、テオフィリン血中濃度を測定しながら投与量を調節することが望まれることから、注意喚起のために本項を設定した。

8.2 乳幼児に投与する場合、発熱時には痙攣等の症状があらわれることがあるので、本剤の一時減量や中止に関する保護者等への指導を本項に設定した。

（「VIII.-6.-(7) 小児等」の項参照）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 8.3 小児に投与する場合、小児は一般に自覚症状を訴える能力が劣るので、保護者等に患児の状態の観察や異常時の速やかな主治医への連絡を本項に設定した。
（「VIII.-6.-（7）小児等」の項参照）

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 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。

9.1.3 うっ血性心不全の患者

血中濃度測定等の結果により減量すること。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。

（解説）

- 9.1.1 中枢刺激作用によって発作を起こすことがあることから、本項を設定した。
- 9.1.2 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ことから、本項を設定した。
- 9.1.3 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ことから、本項を設定した²⁹⁾。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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。

（解説）

- 9.2.1 キサンチン系薬剤は利尿作用があるので、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ことから、本項を設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

血中濃度測定等の結果により減量すること。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。

（解説）

本剤の有効成分であるテオフィリンは、85～90%が肝臓で代謝されるため、本項を設定した。肝機能障害等により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³⁰⁾。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。[9.5 参照]

(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^{31)~33)}。

(「IX.-2.-(5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

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¹⁹⁾。

(「VII.-5.-(2) 血液-胎盤関門通過性」の項参照)

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。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。[9.6 参照]

(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³⁴⁾。

(「VII.-5.-(3) 乳汁への移行性」の項参照)

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 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。特に次の小児にはより慎重に投与すること。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。[7.2、8.2、8.3 参照]

・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。

・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。

・6ヵ月未満の乳児

6ヵ月未満の乳児ではテオフィリンクリアランスが低く、テオフィリン血中濃度が上昇することがある。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。

9.7.2 低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7.1 小児等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の実施及び学会のガイドライン等の最新の情報を参考にすることを、注意喚起のために本項を設定した。小児等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^{35)、36)}。

(「V.-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

(「VII.-1.-(3) 中毒域」の項参照)

(「VIII.-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

〈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。

熱性痙攣の既往のある小児にキサンチン系薬剤を投与したところ、全身性痙攣を認めた症例が報告されている。痙攣の既往歴のある患者は、キサンチン系薬剤投与により痙攣が重症化（潜在因

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

子が顕在化）することがある³⁷⁾。

全身性强直発作の既往のある小児で、気管支喘息のためテオフィリンを投与していたところ、間代性痙攣、チアノーゼを認めた症例が報告されている。

〈発熱している小児〉

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³⁸⁾。

〈6ヵ月未満の乳児〉

乳児期にはテオフィリンクリアランスが一定していない。6ヵ月未満の乳児ではテオフィリンクリアランスが低く、テオフィリン血中濃度が上昇することがある³⁹⁾。

9.7.2 低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していないことから本項を設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。高齢者では、非高齢者に比べ最高血中濃度の上昇及びAUCの増加が認められたとの報告がある。

(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⁴⁰⁾。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP1A2で代謝される。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アデノシン (アデノスキャン) [2.2 参照]	本剤によりアデノシンによる冠血流速度の増加及び冠血管抵抗の減少を抑制し、虚血診断に影響を及ぼすことがある。アデノシン（アデノスキャン）を投与する場合は12時間以上の間隔をあけること。	本剤はアデノシン受容体に拮抗するため、アデノシンの作用を減弱させる。

(2) 併用注意とその理由

10.2 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、ジプロフィリン、カフェイン等) 中枢神経興奮薬 (エフェドリン塩酸塩、マオウ等) [13.1 参照]	過度の中枢神経刺激作用があらわれることがある。 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。	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。

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
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 ピペミド酸水和物 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 [13.1 参照]	テオフィリンの中毒症状があらわれることがある。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。	肝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。
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 [13.1 参照]	テオフィリンの中毒症状があらわれることがある。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。	テオフィリン血中濃度の上昇によると考えられる。
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。

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
タバコ [13.1 参照]	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。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

11. 副作用

次の副作用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。なお、副作用の発現に伴い本剤を減量又は投与を中止した場合には、テオフィリン血中濃度を測定することが望ましい。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 痙攣、意識障害（いずれも頻度不明）

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。

11.1.2 急性脳症（頻度不明）

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

11.1.3 横紋筋融解症（頻度不明）

脱力感、筋肉痛、CK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障害の発症に注意すること。

11.1.4 消化管出血（頻度不明）

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。

11.1.5 赤芽球瘕（頻度不明）

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。

11.1.6 アナフィラキシーショック（頻度不明）

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。

11.1.7 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

肝機能障害（AST、ALTの上昇等）、黄疸があらわれることがある。

11.1.8 頻呼吸、高血糖症（いずれも頻度不明）

（解説）

製造販売後に得られた副作用報告に基づき設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、そう痒感	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			血清尿酸値上昇、CK上昇
肝臓			AST、ALT、ALP、LDH、 γ -GTPの上昇
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）

(解説)

製造販売後に得られた副作用報告に基づき設定した。

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

(1985年3月エーザイ集計)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 徴候・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。[10.2 参照]

13.2 処置

血液透析は血中のテオフィリンを効率的に除去するとの報告がある。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。

（解説）

テオフィリン製剤の過量投与時にあらわれる症状及び処置法を記載した。

（「Ⅶ.-1.-（3）中毒域」の項参照）

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 水とともに経口投与するよう指導すること。

14.1.3 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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.4 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。

（解説）

本剤を適正に使用いただくため、薬剤交付時の注意として本項を設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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⁴¹⁾。

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) 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。

LD₅₀ (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⁴²⁾。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

(5) 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³¹⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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^{注)}
テオロング錠 100mg 処方箋医薬品^{注)}
テオロング錠 200mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

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

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬

商 品 名
テオドール

等

同 効 薬

一般名	商品名
アミノフィリン水和物	ネオフィリン錠・原末
プロキシフィリン	モノフィリン

等

7. 国際誕生年月日

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
テオロング錠 50mg	1986年11月4日	16100AMZ04455000	1987年10月1日	1987年10月1日
テオロング錠 100mg		16100AMZ04456000		
テオロング錠 200mg		16100AMZ04457000		

9. 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」の効能又は効果追加

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
テオロング錠 50mg	2251 001F 1011	2251 001F 1011	1039627 01	612220503
テオロング錠 100mg	2251 001F 2050	2251 001F 2050	1039672 01	612220504
テオロング錠 200mg	2251 001F 3049	2251 001F 3049	1039733 01	612220505

14. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

文献請求番号

- 1) 荒川浩一, 足立雄一, 海老澤元宏, 藤澤隆夫監修: 日本小児アレルギー学会編
小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2017, 協和企画 2017
- 2) 森下亘通ら: 臨床薬理, 1985; 16 (4): 705-718 TEO-0012
- 3) 宮本昭正ら: 呼吸, 1985; 4 (7): 861-876 TEO-0024
- 4) 馬場 実ら: 小児科臨床, 1985; 38 (10): 2375-2392 TEO-0023
- 5) 三河春樹ら: 小児科臨床, 1985; 38 (10): 2393-2404 TEO-0022
- 6) 金沢 実ら: 臨牀と研究, 1986; 63 (3): 945-954 TEO-0027
- 7) 宮本昭正ら: 医学のあゆみ, 1985; 133 (9): 640-661 TEO-0025
- 8) 大塚洋久ら: 薬理と治療, 1985; 13 (10): 6021-6028 TEO-0028
- 9) Hendeles, L. et al.: Pharmacotherapy, 1983; 3 (1): 2-44 TEO-0029
- 10) 黒沢元博ら: 医学のあゆみ, 1985; 134 (13): 1121-1124 N-1597
- 11) Parker, J. M. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 1956; 118 (3): 359-364 N-0079
- 12) Persson, C. G. A.: Eur. J. Respir. Dis., 1980; 61 (109): 7-16 N-1819
- 13) 高木健三ら: 日本胸部臨床, 1985; 44 (12): 996-1003 TEO-0014
- 14) 洞井由紀夫ら: Pharma Medica, 1987; 5 (12): 7-13 N-2129
- 15) Ishizaki, T. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 1983; 24: 361-369 TEO-0009
- 16) 上島泰二ら: 臨牀と研究, 1989; 66 (11): 3659-3662 TEO-0362
- 17) Horai, Y. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 1983; 24 (1): 79-87 TEO-0008
- 18) 辻 祥雅: 産婦人科の進歩, 1984; 36 (6): 579-594 N-1094
- 19) Yeh, T. F. et al.: Lancet, 1977; 309 (8017): 910 N-0548
- 20) 寺沢千佳子ら: TDM研究, 1990; 6 (2): 211-216 N-2154
- 21) 鈴鹿隆久: 日本新生児学会雑誌, 1981; 17 (3): 412-418 TEO-0760
- 22) 安田公夫: 岐阜大学医学部紀要, 1986; 34 (7): 1336-1356 N-1155
- 23) Grygiel, J. J. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 1979; 26 (5): 660-667 N-1491
- 24) 島田典招ら: 薬物動態, 1995; 10 (3): 413-419 N-2295
- 25) Tang-Liu, D.D. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 1982; 31 (3): 358-369 N-0808
- 26) PDR, 58ed., 2004: 2853 TEO-0874
- 27) Lee, C. S. et al.: J. Clin. Pharmacol., 1979; 19 (4): 219-226 N-0605
- 28) Gitomer, J. J.: Pediatr. Nephrol., 2001; 16 (10): 784-786 TEO-0861
- 29) 上野和行: 医薬ジャーナル, 1990; 26 (2): 309-313 TEO-0497
- 30) 野村文夫ら: 臨床病理, 1991; 39 (10): 1093-1097 N-2142
- 31) Tucci, S. M. et al.: Toxicol. Lett., 1978; 1: 337-341 N-1619
- 32) Lindström, P. et al.: Fundam. Appl. Toxicol., 1990; 14 (1): 167-178 TEO-0471
- 33) Shibata, M. et al.: Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol., 2000; 22 (2): 101-107 TEO-0823
- 34) Yurchak, A. M. et al.: Pediatrics, 1976; 57 (4): 518-520 N-0482
- 35) 上野和行ら: 病院薬学, 1994; 20 (6): 497-501 N-2297
- 36) 市川邦男ら: 日本小児アレルギー学会誌, 1992; 6 (2): 75-81 N-2134
- 37) 北林 耐ら: 日本小児臨床薬理学会雑誌, 1998; 11 (1): 11-15 TEO-0776
- 38) 鳥羽 剛ら: アレルギー, 1994; 43 (2): 113-119 N-2255
- 39) 森川みきら: 日本小児アレルギー学会誌, 1995; 9 (1): 46-53 N-2303
- 40) Kumagai, Y., et al.: Pharmacol. Toxicol., 2001; 89 (S.1): 87 TEO-0857
- 41) Rall, T. W.: Pharmacol. Basis Ther. 7th ed., 1985: 589-602 N-1231
- 42) Collins, J. J. et al.: Fundam. Appl. Toxicol., 1988; 11: 472-484 N-2258

XI. 文献

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

(1) 妊婦等に対する海外情報

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.

国内における使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。[9.5 参照]

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。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。[9.6 参照]

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

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

