

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

気管支拡張剤	
処方箋医薬品	ユニフィル® LA錠 100mg
劇薬、 処方箋医薬品	ユニフィル® LA錠 200mg
劇薬、 処方箋医薬品	ユニフィル® LA錠 400mg
UNIPHYL® LA tablets	

剤形	徐放錠
規制区分	ユニフィル LA 錠 100mg：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること） ユニフィル LA 錠 200mg：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること） ユニフィル LA 錠 400mg：劇薬、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	ユニフィル LA 錠 100mg：1錠中 テオフィリン 100mg ユニフィル LA 錠 200mg：1錠中 テオフィリン 200mg ユニフィル LA 錠 400mg：1錠中 テオフィリン 400mg
一般名	和名：テオフィリン（JAN） 洋名：Theophylline（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	ユニフィル LA 錠 100mg：2006 年 8 月 24 日 製造販売承認年月日：ユニフィル LA 錠 200mg：2006 年 8 月 24 日 ユニフィル LA 錠 400mg：2006 年 8 月 24 日 ユニフィル LA 錠 100mg：2006 年 12 月 8 日 薬価基準収載年月日：ユニフィル LA 錠 200mg：2006 年 12 月 8 日 ユニフィル LA 錠 400mg：2006 年 12 月 8 日 ユニフィル LA 錠 100mg：2002 年 7 月 15 日（旧販売名の年月日） 発売年月日：ユニフィル LA 錠 200mg：1994 年 12 月 12 日（旧販売名の年月日） ユニフィル LA 錠 400mg：1994 年 12 月 12 日（旧販売名の年月日）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：大塚製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大塚製薬株式会社 医薬情報センター TEL：0120-189-840 FAX：03-6717-1414 医療関係者向けホームページ https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/

本 I F は 2023 年 10 月改訂の電子添文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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

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、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

I F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。I F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・表現には薬機法の広告規則や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、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I F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、I Fを活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。

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
6. RMPの概要	1

II. 名称に関する項目

1. 販売名	2
2. 一般名	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
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
2. 製剤の組成	4
3. 添付溶解液の組成及び容量	4
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	5
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5
9. 溶出性	5
10. 容器・包装	5
11. 別途提供される資材類	6
12. その他	6

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	7
2. 効能又は効果に関連する注意	7
3. 用法及び用量	7
4. 用法及び用量に関連する注意	7
5. 臨床成績	7

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……………10
2. 薬理作用……………10

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………12
2. 薬物速度論的パラメータ……………14
3. 母集団（ポピュレーション）解析……………15
4. 吸収……………15
5. 分布……………15
6. 代謝……………16
7. 排泄……………16
8. トランスポーターに関する情報……………16
9. 透析等による除去率……………16
10. 特定の背景を有する患者……………16
11. その他……………16

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……………17
2. 禁忌内容とその理由……………17
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………17
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………17
5. 重要な基本的注意とその理由……………17
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………17
7. 相互作用……………19
8. 副作用……………23
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………24
10. 過量投与……………25
11. 適用上の注意……………25
12. その他の注意……………25

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………26
2. 毒性試験……………26

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………27
2. 有効期間……………27
3. 包装状態での貯法……………27
4. 取扱い上の注意……………27
5. 患者向け資材……………27
6. 同一成分・同効薬……………27
7. 国際誕生年月日……………27
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……………27

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	27
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	27
11. 再審査期間	28
12. 投薬期間制限に関する情報	28
13. 各種コード	28
14. 保険給付上の注意	28

XI. 文献

1. 引用文献	29
2. その他の参考文献	30

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	31
2. 海外における臨床支援情報	31

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	32
2. その他の関連資料	32

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ユニフィル LA 錠は、スイスのムンディファルマ社グループで開発された徐放システム（コンチンシステム）に基づき、製剤設計されたテオフィリンの徐放性製剤である。国内においては、1986 年日本医薬品工業（株）（現日医工（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、1994 年承認を得て、ユニフィル錠 200、ユニフィル錠 400 の発売に至った。また、2002 年 7 月には本剤の 100mg 錠であるユニフィル錠 100 が発売された。

2006 年 8 月に医療事故防止対策の一環として、ユニフィル LA 錠 100mg・ユニフィル LA 錠 200mg・ユニフィル LA 錠 400mg への販売名の変更が承認され、2006 年 12 月に薬価収載された。

2. 製品の治療学的特性

- 1) Nocturnal Asthma^{注1)} 及びモーニングディップ^{注2)} の改善に対し有用性が認められている。
- 2) 生体リズムに合わせた新しい治療法（Chronotherapy）に適している。
- 3) 主薬の放出を長時間コントロールできるコンチンシステムを採用している。
- 4) 重大な副作用として、痙攣、意識障害、急性脳症、横紋筋融解症、消化管出血、赤芽球癆、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。（「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

注 1) 深夜から早朝にかけての喘息症状の悪化

注 2) 早朝の呼吸機能の落込み

3. 製品の製剤学的特性

ユニフィル LA 錠は、1 日 1 回投与のテオフィリン徐放性製剤である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有 無
医薬品リスク管理計画（RMP）	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

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

ユニフィル LA 錠 100mg

ユニフィル LA 錠 200mg

ユニフィル LA 錠 400mg

(2) 洋名

UNIPHYL LA tablets 100mg

UNIPHYL LA tablets 200mg

UNIPHYL LA tablets 400mg

(3) 名称の由来

1日1回 (uni) 投与のテオフィリン (theophylline) 徐放性製剤

LAはLong Actingの略である。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

テオフィリン (JAN)

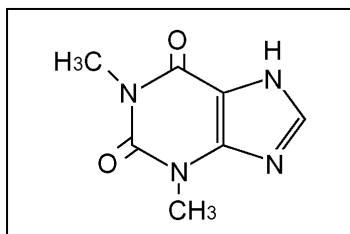
(2) 洋名 (命名法)

Theophylline (JAN)

(3) ステム (stem)

テオフィリン系医薬品 -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)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

NI-102S (治験番号)

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。

(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。
0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。

(3) 吸湿性

臨界相対湿度：約 80

(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

pKb=13.5、11.5

(6) 分配係数

クロロホルム-水：0.27 (pH2)、0.23 (pH8)

オクタノール-リン酸緩衝液：0.755 (pH7.4)

(7) その他の主な示性値

旋光性：なし

極大吸収波長：271nm（水溶液）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

日局「テオフィリン」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	区分	外形	性状
ユニフィル LA 錠 100mg	徐放錠	   直径：6.4mm、厚さ：3.0mm、重さ約119mg	白 色 無 臭 微苦味
ユニフィル LA 錠 200mg		   直径：9.5mm、厚さ：2.8mm、重さ約238mg	
ユニフィル LA 錠 400mg		   直径：11.0mm、厚さ：4.1mm、重さ約475mg	

(3) 識別コード

販売名	識別コード	表示部位
ユニフィル LA 錠 100mg	PF	錠剤、表面
	U100	錠剤、裏面
ユニフィル LA 錠 200mg	PF	錠剤、表面
	U200	錠剤、裏面
ユニフィル LA 錠 400mg	PF	錠剤、表面
	U400	錠剤、裏面

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

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	有効成分	添加剤
ユニフィルLA錠100mg	1錠中テオフィリン100mg	ヒドロキシエチルセルロース、ポビドン、セトステアリルアルコール、ステアリン酸マグネシウム、タルク
ユニフィルLA錠200mg	1錠中テオフィリン200mg	
ユニフィルLA錠400mg	1錠中テオフィリン400mg	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(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

販売名	試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
ユニフィルLA錠100mg	加速試験	40℃ 75%RH	PTP包装 ポリエチレン瓶	6箇月	変化なし	
ユニフィルLA錠200mg ユニフィルLA錠400mg	長期保存試験	室温 (8~32℃) 28~90%RH	PTP包装	36箇月	変化なし	
	加速試験	40℃ 75%RH	PTP包装 ポリエチレン瓶	6箇月	溶出が若干遅延したが、規格の範囲内で、その他の項目には変化がなかった。	
	苛酷試験	温度	50℃	シャーレ (開放)	3箇月	高温では1箇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。加湿により吸湿し、水分は開始時の2~3%が3箇月後には9~10%となった。光に対しては変化がなかった。
		湿度	25℃ 90%RH			
光	18~25℃ 60~80%RH 照度1,000 lx	2箇月				

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）

該当しない

9. 溶出性

局外規第三部「テオフィリン徐放錠(3)」

試験条件：第2法（パドル法）、100rpm

試験液：水（900mL）

販売名	規定時間	溶出率
ユニフィルLA錠100mg	4時間	15~45%
	8時間	35~65%
	24時間	70%以上
ユニフィルLA錠200mg	4時間	15~45%
	10時間	35~65%
	24時間	70%以上
ユニフィルLA錠400mg	8時間	15~45%
	16時間	30~60%
	24時間	45~75%

〔出典：局外規第三部〕

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

該当しない

(2) 包装

ユニフィル LA錠 100mg	PTP : 100錠(10錠×10)
ユニフィル LA錠 200mg	PTP : 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)
	プラスチックボトル : 500錠
ユニフィル LA錠 400mg	PTP : 100錠(10錠×10)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP : ポリプロピレン、アルミ箔

キャップ : ポリプロピレン

パッキン : ポリエチレン、ポリプロピレン

詰め物 : ポリエチレン

ボトル : ポリエチレン

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、慢性気管支炎、肺気腫

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国内臨床試験において、有効性及び安全性が確認されたため、用法及び用量を設定した（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

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

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ことが望ましい。
[9.8 参照]

（解説）

「Ⅷ. 6. (8) 高齢者」の項参照

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

1) 単回投与試験¹⁾

健康成人男性12例を対象に、ユニフィルLA錠400mgを1錠夕食後に単回投与した結果、自覚症状、理学的検査、臨床検査、心電図及び血漿中テオフィリン濃度に異常所見は認められなかった。

2) 反復投与試験²⁾

健康成人男性8例を対象に、ユニフィルLA錠400mgをテオフィリンとして400mg（1錠）、600mg（1.5錠）、800mg（2錠）1日1回夕食後に5日間反復投与し、自覚症状、理学的症状、理学的検査、臨床検査、心電図検査及び血漿中テオフィリン濃度について検討した。

自覚症状として1名に一過性の動悸（継続投与で消失）が発現した。また、1名に600mg投与例で軟便が発現したが、継続投与が可能であったため800mgに増量し、その3日後にふらつき感、軟便及び食欲不振が発現し、投与中止した。その後症状は投与中止により消失した。

なお、その他の異常所見は認められなかった。

矢野三郎ほか：臨床医薬. 1992; 8(Suppl.5): 37-47.

矢野三郎ほか：臨床医薬. 1992; 8(Suppl.5): 3-17.

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、「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。」です。

(3) 用量反応探索試験

- ・気管支喘息³⁾

気管支喘息患者61例を対象に、初期投与量をテオフィリンとして400mg 1日1回夕食後投与とし、1週あるいは2週間隔で600mgまで増量可能とし、治療期間を3あるいは6週間とした結果、本剤の気管支喘息に対する初期投与量はテオフィリンとして400mg 1日1回夕食後投与が妥当であると考えられた。

- ・慢性閉塞性肺疾患⁴⁾

慢性閉塞性肺疾患患者47例を対象に、初期投与量をテオフィリンとして400mg 1日1回夕食後投与とし、2週間隔で600mgまで増量可能とし、治療期間を4週間とした結果、本剤の慢性閉塞性肺疾患に対する初期投与量はテオフィリンとして400mg 1日1回夕食後投与が妥当であると考えられた。

原澤道美ほか：臨床医薬. 1992; 8(Suppl.5): 49-70.

原澤道美ほか：臨床医薬. 1992; 8(Suppl.5), 71-93.

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはテオフィリンとして400mgを1日1回夕食後経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」です。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

- ・気管支喘息

気管支喘息に対して本剤をテオフィリンとして400mg 1日1回夕食後投与、また、テオフィリンとして200mg 1日2回朝食後及び就寝前経口投与（対照薬）とし、治療期間を4週間として二重盲検比較試験を実施した結果、本剤の有効性が認められた。

- ・慢性閉塞性肺疾患

慢性閉塞性肺疾患に対して本剤をテオフィリンとして400mg 1日1回夕食後投与、またテオフィリンとして200mg 1日2回朝食後及び就寝前経口投与（対照薬）とし、治療期間を4週間として二重盲検比較試験を実施した結果、本剤の有効性が認められた。

2) 安全性試験

- ・気管支喘息^{5,6)}

本剤の投与量ガイドラインを設定する目的で、気管支喘息患者215例を対象に、初期投与量をテオフィリンとして400mg 1日1回夕食後投与、1週あるいは2週間隔で800mgまで増量可能とし、治療期間を4週あるいは8週間とした投与指針検討試験を実施した。

投与指針検討試験終了後引き続き継続投与が可能な106名に対し、投与期間を24週以上とする長期投与試験を実施した。

副作用は、解析対象例105例中12例（11.4%）、18件に認められた。その内訳は、食欲不振、吐き気、胃部不快感、嘔気、胸やけ、頭痛が各2件、また、便秘、頭重感、手のふるえ、動悸、口内炎、肝機能障害〔AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等〕が各1件であったが、無処置、減量、他剤治療もしくは投与終了後に消失した。

発現時期は18件中15件が投与指針検討試験の第一治療期に、3件が長期投与試験の第2治療期に発現した。

血圧、脈拍数、心電図において異常所見は認められなかった。また、臨床検査項目の平均値の推移では、観察期終了時に比べ有意差が散見されたが、臨床上問題となるものはなかった。

長期投与試験中の概括安全度は、「安全性に問題なし」が投与12週間後の評価で97.1%、投与16週間後以降の評価でいずれも100%を示した。

- ・慢性閉塞性肺疾患⁷⁾

慢性閉塞性肺疾患患者41名を対象に、初期投与量をテオフィリンとして400mg 1日1回夕食後投与、1あるいは2週間隔で800mgまで増量可能とし、治療期間を24週間以上として長期投与試験を実施した。

副作用は、41例中3例（7.3%）、4件に認められた。その内訳は、動悸が2件、また、胃腸障害及び胃部不快感が各1件であり、うち1例が投与中止した。

理学的検査、心電図及び臨床検査値において異常所見は認められなかった。

長期投与試験中の概括安全度は、「安全性に問題なし」が97.6%であった。

(5) 患者・病態別試験

・小児気管支喘息

10～15歳の小児気管支喘息患児8名を対象に、本剤をテオフィリンとして400mg（ユニフィルLA錠200mg×2）単回経口投与した結果、1例に軽度の嘔吐が認められたが、薬剤との関連性はたぶんなしと判定された。

また、自覚症状、理学的検査、臨床検査、心電図及び血漿中テオフィリン濃度に異常所見は認められなかった。

10～15歳の小児気管支喘息患児24名を対象に、本剤をテオフィリンとして400mg（ユニフィルLA錠200mg×2）1日1回夕食後投与、また、テオフィリンとして200mg 1日2回朝食後及び就寝前経口投与（対照薬）として、封筒法による交叉比較試験を実施した結果本剤の有用性が認められた。

・PEFの日内変動がタイプ分類された成人気管支喘息患者

17～76歳のPEFの日内変動がタイプ分類された成人気管支喘息患者124名を対象に、1日1回ユニフィルLA錠400mgを夕食後に4週間投与し、1日4回起床時、昼、夕及び就寝前の立位PEFを測定した。

Morning dip type（MD型） n=50、 Peak type（P型） n=56

Evening dip type（ED型） n=6、 Flat type（F型） n=12

結果、MD型においては就寝前を除く測定点で改善が得られ、P型ではすべての測定点で観察期に比べ改善が得られた⁸⁾。

原澤道美ほか：臨床医薬. 1992; 8(Suppl.5): 95-129.

原澤道美ほか：臨床医薬. 1992; 8(Suppl.5): 131-160.

山木戸道郎ほか：臨床医薬. 1992; 8(Suppl.5): 161-192.

吉田象二ほか：アレルギー. 2001; 50(8), 679-688.

(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

①特別調査

ユニフィルLA錠を用い、自主的に実施した市販後調査において有効性評価症例571例についての全般改善度を表に示した。判定不能13例を除いた中等度改善以上での改善率は72.6%、無効率（不変+悪化）は12.9%であった。

全般改善度（15才未満を除く）

著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	計	改善率	無効率
161	244	81	68	4	13	571	72.58%	12.90%

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

国内で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結果は次のとおりである^{3~7,9)}。

(二重盲検試験により本剤の有用性が確認されている)

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

原澤道美ほか：臨床医薬. 1992; 8(Suppl.5): 49-70.

原澤道美ほか：臨床医薬. 1992; 8(Suppl.5): 71-93.

原澤道美ほか：臨床医薬. 1992; 8(Suppl.5): 95-129.

原澤道美ほか：臨床医薬. 1992; 8(Suppl.5): 131-160.

山木戸道郎ほか：臨床医薬. 1992; 8(Suppl.5): 161-192.

北村 諭ほか：臨床医薬. 1992; 8(Suppl.5): 193-210.

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

カフェイン水和物、テオブロミン、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
 注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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いる。気管支喘息患者において、呼吸機能の改善に加えて喀痰中の総好酸球数と活性化好酸球数の減少並びに末梢血中の細胞傷害性蛋白である ECP (eosinophil cationic protein) 値の減少等の抗炎症作用がみられている。テオフィリンは、これらの作用により優れた抗喘息効果を示す^{10~15)}。

また、本剤を投与した慢性閉塞性肺疾患患者において、喀痰中の好中球、IL-8 値及び TNF- α 値の減少が報告されている¹⁶⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

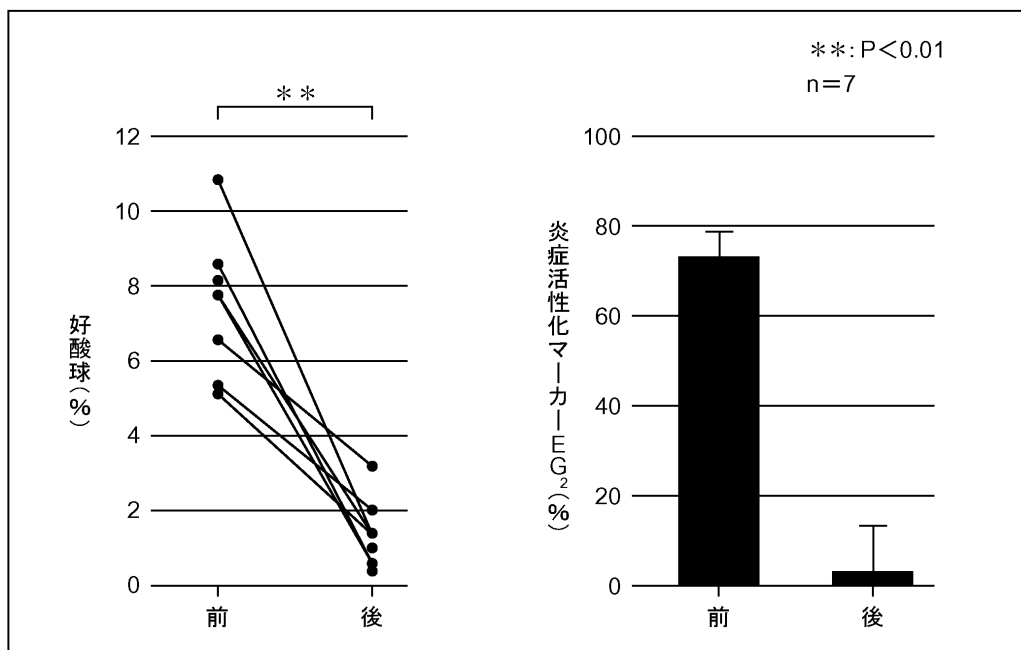
1) 臨床試験

炎症に対する作用 (1)¹⁵⁾

対象：吸入ステロイド 800 μ g 投与以内でコントロールされている気管支喘息患者 7 例（男性 4 例、女性 3 例）年齢 36~68 歳

方法：ユニフィル LA 錠 400mg を 1 日 1 回 8 週間投与し、喀痰中の好酸球及び炎症活性化マーカーの EG₂ を観察した。

結果：ユニフィル LA 錠投与で好酸球及び EG₂ 陽性細胞は投与前に比べ、有意に減少した。



〔好酸球、EG₂陽性細胞の検討〕

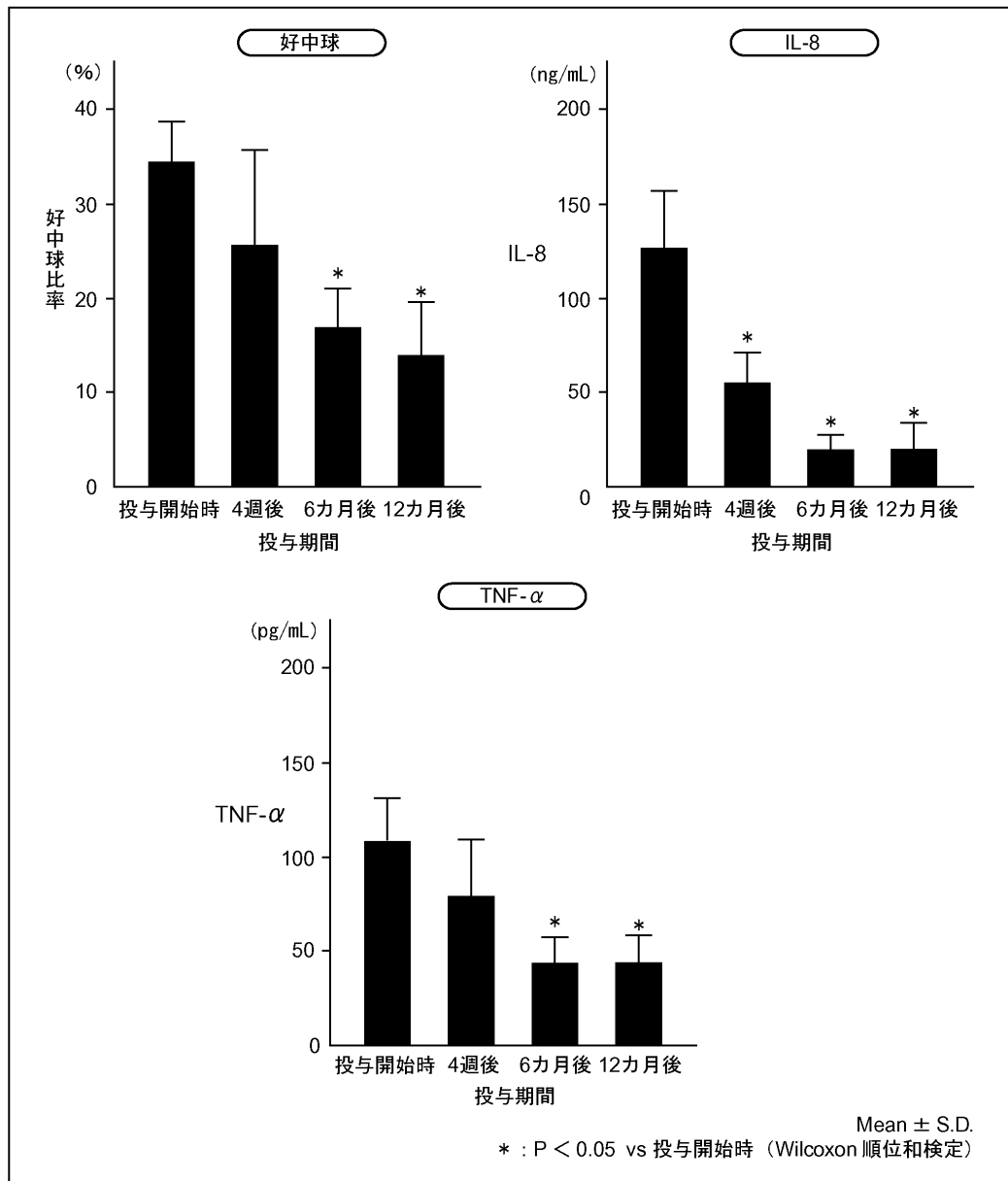
炎症に対する作用 (2)¹⁶⁾

対象：テオフィリン、 β_2 刺激薬、グルココルチコイドの投与歴がない安定期慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者 17 例 (71.6 \pm 1.2 歳)。

方法：ユニフィル LA 錠 400mg/日を 1 日 1 回夕食後に 12 カ月間服用し、投与開始時、4 週後、6 カ月後、12 カ月後の起床時に採取した喀痰中の好中球、IL-8、TNF- α の推移を調査した。

結果：投与 4 週間後から有意な IL-8 の減少が得られ、投与後 6 カ月では好中球、TNF- α のいずれも有意な減少が認められ、抗炎症作用が確認された。

有害事象：悪心、不整脈、痙攣などの有害事象はみられなかった。



〔喀痰中の好中球、IL-8、TNF- α の推移〕

注意：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してください。

(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

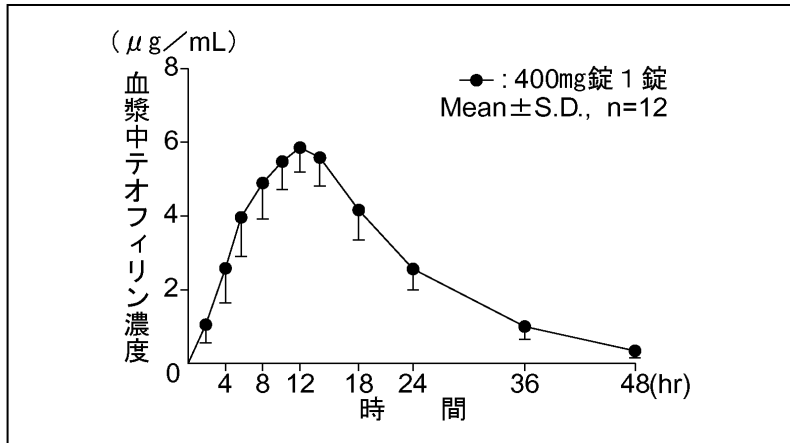
(1) 治療上有効な血中濃度

有効血漿中濃度は個体差が大きい、一般に5~20 $\mu\text{g/mL}$ とされている¹⁷⁾。

「VII. 1. (3) 中毒域」の項参照

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人男性12例を対象に、ユニフィルLA錠400mgを1錠夕食後に単回投与したところ、血漿中濃度は投与12時間後に最高値に達し、その後緩徐に減少した¹⁾。



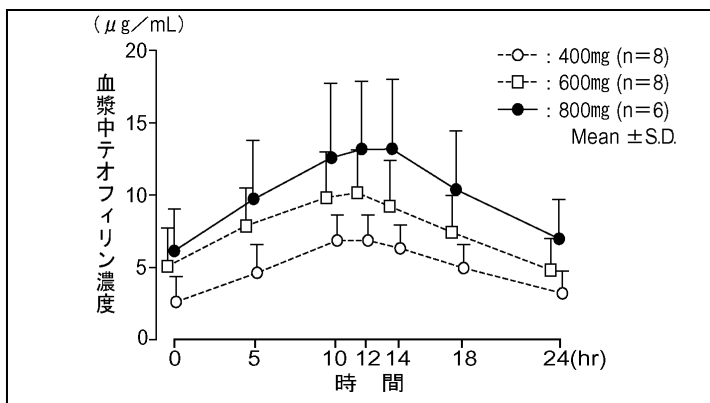
〔ユニフィルLA錠400mg単回投与後の平均血漿中テオフィリン濃度推移〕

ユニフィルLA錠単回経口投与による薬動学的パラメータ

	t_{\max} (hr)	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-48} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)
ユニフィルLA錠 400mg	12.00 ± 1.21	5.95 ± 0.71	9.72 ± 2.48	127.10 ± 22.83	135.48 ± 27.06

健康成人男性8例を対象に、ユニフィルLA錠400mgをテオフィリンとして400mg (1錠)、600mg (1.5錠)、800mg (2錠)の各用量で1日1回夕食後に反復投与し、血漿中テオフィリン濃度を測定した。各用量における5日目の24時間平均血漿中テオフィリン濃度の経時的推移を次頁図に示した²⁾。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはテオフィリンとして400mgを1日1回夕食後経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」です。

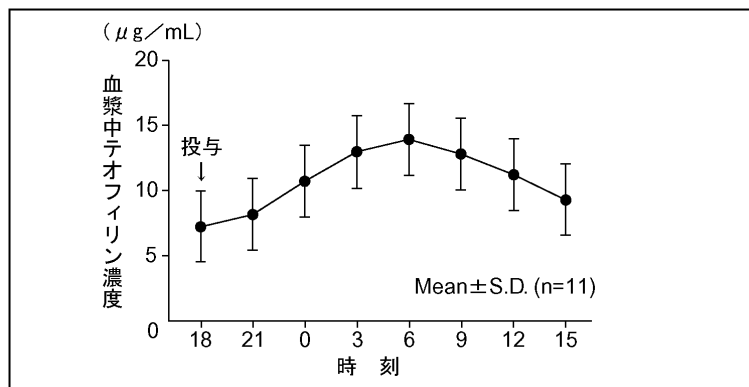


〔ユニフィルLA錠400mg反復投与の定常状態 (5日目)における平均血漿中テオフィリン濃度の推移〕

ユニフィルLA錠反復経口投与による薬動学的パラメータ

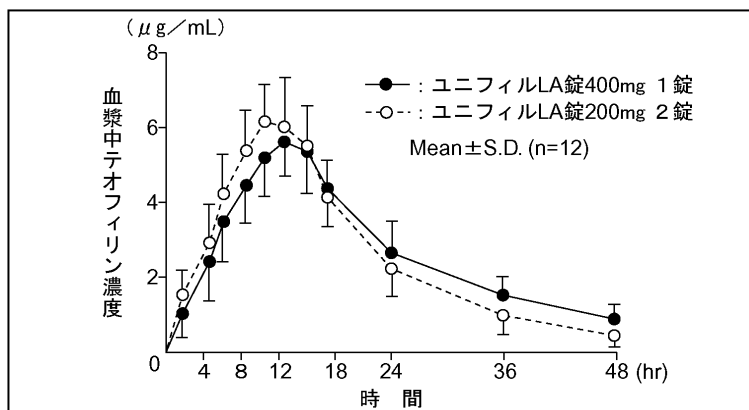
	t_{max} (hr)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
400 mg	11.0 \pm 1.5	7.14 \pm 1.66	9.5 \pm 2.6	120.9 \pm 34.3
600 mg	10.6 \pm 2.7	10.49 \pm 2.71	9.8 \pm 2.7	184.2 \pm 59.7
800 mg	12.3 \pm 2.0	13.94 \pm 4.77	9.4 \pm 1.0	242.4 \pm 94.8

ユニフィルLA錠400mgを1日1回1錠、夕食後（午後6時）経口投与し、必要に応じて200mgずつ最高800mgまで増量して、成人気管支喘息患者11名個々の至適投与量を定め3週間反復投与した。血中テオフィリン濃度の最高値は早朝、投与12時間後（平均値）に認められた¹⁸⁾。



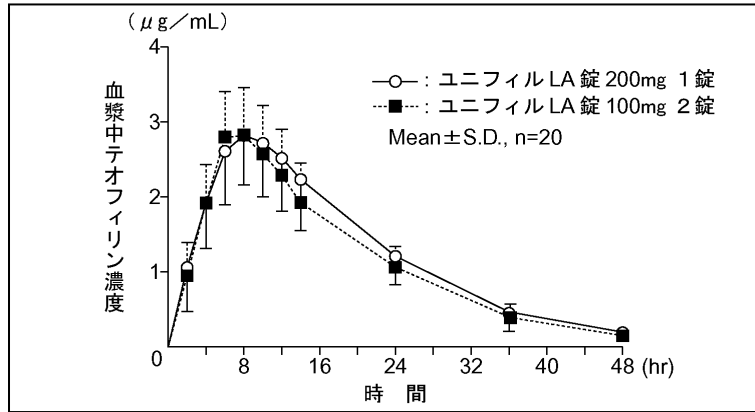
〔成人気管支喘息患者へのユニフィルLA錠400mg至適投与量3週間反復投与後の平均血漿中テオフィリン濃度推移〕

健康成人男性12例を被験者とし、夕食30分後にユニフィルLA錠200mg（テオフィリンとして200mg） \times 2錠、ユニフィルLA錠400mg（テオフィリンとして400mg） \times 1錠を経口投与し、両製剤の生物学的同等性を検討した。下図に血漿中濃度推移を示した。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確認された¹⁾。



〔ユニフィルLA錠単回投与における平均血漿中テオフィリン濃度推移〕

健康成人男性20例を被験者とし、テオフィリンとして200mg（ユニフィルLA錠100mg \times 2錠あるいはユニフィルLA錠200mg \times 1錠）を食後経口投与し、両製剤の生物学的同等性を検討した。下図に血漿中濃度推移を示した。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確認された¹⁹⁾。

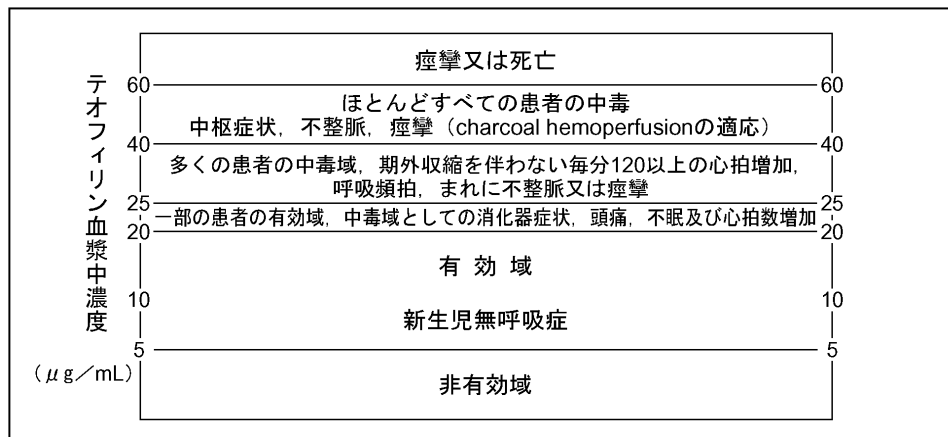


〔単回投与における平均血漿中テオフィリン濃度推移〕

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、「通常は、成人にはテオフィリンとして400mgを1日1回夕食後経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」です。

(3) 中毒域

テオフィリンの血漿中濃度が $20 \mu\text{g/mL}$ を超えると下図に示すような中毒症状が発現することがある^{17, 20, 21)}。



〔テオフィリンの血漿中濃度と副作用の関係〕

(4) 食事・併用薬の影響

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

健康成人男性 8 例を対象に、ユニフィル LA 錠 400mg を 1 錠夕食後に単回投与し、薬物動態を検討したところ、吸収速度定数 (K_a) は約 0.14hr^{-1} であった。

(3) 消失速度定数

健康成人男性 8 例を対象に、ユニフィル LA 錠 400mg を 1 錠夕食後に単回投与し、薬物動態を検討したところ、吸収速度定数 (K_a) は約 0.14hr^{-1} 、消失速度定数 (K_{el}) は約 0.07hr^{-1} 、また、消失半減期 ($t_{1/2}$) は約 10 時間であった。

(4) クリアランス

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²²⁾。

〔テオフィリンの平均的臨床薬物動態値¹⁹⁾〕

	対 象	分布容積 (L/kg)	半減期 (hr)	クリアランス (L/kg/hr)
小 児	低出生体重児	0.69	30.2	0.018
	～6カ月	0.33	5.4	0.048
	6～12カ月	0.34	3.4	0.069
	1～4歳	0.48	3.4	0.100
	4～17歳	0.40	3.0	0.093
成 人	健康人非喫煙者	0.47	8.2	0.040
	健康人喫煙者	0.50	5.4	0.063
	60歳以上の高齢者	0.37	7.4	0.035
	18～60歳の喘息患者	0.51	6.7	0.062
	肥満喘息患者	0.38	8.6	0.033
	慢性閉塞性肺疾患	0.45	8.0	0.038
	肺浮腫（心臓喘息）	0.56	22.9	0.041
	心不全及び肺炎	0.43	17.5	0.017
	肝硬変	0.56	28.8	0.019
妊婦	0.54	8.5	0.046	

(5) 分布容積

上記「(4) クリアランス」の項参照。

(6) その他

該当資料なし

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²²⁾、腸肝循環はしない²³⁾。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

テオフィリンは血液－脳関門を通過する²²⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

テオフィリンは血液－胎盤関門を通過する。

12例の喘息を有する母親の妊娠中の平均血漿中テオフィリン濃度は $9.69 \pm 1.62 \mu\text{g/mL}$ であり、同時に得られた平均臍帯テオフィリン濃度は $10.21 \pm 1.71 \mu\text{g/mL}$ であった²⁴⁾。

(3) 乳汁への移行性

テオフィリンはヒト母乳中に移行する²⁵⁾。

「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照

(4) 髄液への移行性

テオフィリンは髄液中へ移行する²⁶⁾。

(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²⁷⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

成人：約60%²²⁾ (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)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

テオフィリンは主として肝臓で代謝され、N-脱メチル化もしくは β -水酸化により、3-メチルキサンチン(3MX)、1-メチル尿酸(1MU)又は1,3-ジメチル尿酸(DMU)に代謝される²⁸⁾。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

主としてCYP1A2²⁹⁾

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

テオフィリンは初回通過効果を受けない²²⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

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のに対して、3-メチルキサンチンはテオフィリンの1/5~1倍の薬理活性を持つ³⁰⁾。

7. 排泄

排泄部位及び経路：尿中²²⁾

健康成人にユニフィルLA錠400mgを1錠投与した場合、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³¹⁾。

ヒトでの胆汁排泄は確認されていない³²⁾。

¹⁴C-テオフィリンをマウスに50 μ g/kg/hr、また、ラットに38mg/kg静脈内投与すると、糞中に投与放射能の2~5%が排泄されることから胆汁排泄が示唆されるが、その程度は低いと考えられる^{33,34)}。

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

該当資料なし

(2) 血液透析

血液透析による除去率は約40%²²⁾

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

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

（解説）

本剤の成分又は他のキサンチン系薬剤に対する重篤な既往歴がある患者に本剤を再投与した場合、再び重篤な副作用が発現する可能性が高いため、これらの患者には本剤の投与を避けること²²⁾。

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]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

7. 用法及び用量に関連する注意

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ことが望ましい。

[9.8 参照]

（解説）

「VIII. 6. (8) 高齢者」の項参照。

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。

（解説）

「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照。

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。[9.7.2 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。[9.7.2 参照]

（解説）

本剤には小児への適応はないが、2005年12月の改訂指示に基づき小児の適応の有無によらない共通の注意喚起として追記した。

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。

（解説）

テオフィリンの中枢刺激作用によって発作の閾値が下がり、発作を起こしやすくなる²²⁾。

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。

(解説)

キサンチン系薬剤は交感神経刺激作用を持つので、甲状腺機能亢進症に伴う代謝亢進、カテコールアミンに対する感受性を増強するおそれがある²²⁾。

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)

テオフィリンのクリアランスが低下し、テオフィリンの血中濃度が上昇するおそれがあるので、血中濃度測定等の結果により、必要に応じて減量すること²²⁾。

(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)

キサンチン系薬剤は利尿作用があり、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²²⁾。

(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)

テオフィリンは主として肝臓で代謝されるため、肝障害のある患者ではテオフィリンのクリアランスが低下しテオフィリンの血中濃度が上昇するおそれがあるので、血中濃度測定等の結果により必要に応じて減量すること²²⁾。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない。

(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。

(解説)

動物実験（マウス、ラット、ウサギ）で催奇形性等の生殖毒性が報告されている^{35~38)}。また、ヒト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り、更に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。ウサギの妊娠母体及び胎児、ヒト未熟児において蛋白結合率が低いこと、更にウサギ胎児の消失半減期 ($t_{1/2}$) が長い点から、分娩直前のテオフィリン投与は特に注意が必要と考えられる^{24, 39~43)}。

(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。[16.3 参照]

(解説)

上記「(5)妊婦」の項参照。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 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 カ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。[8.2、8.3 参照]

(解説)

本剤には小児への適応はない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。[7.参照]

(解説)

テオフィリンは主として肝臓で代謝されるが、高齢者では一般に肝機能が低下していることが多いので、血中濃度が上昇するおそれがある²²⁾。

7. 相互作用

10. 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。[16.4 参照]

(解説)

「VII. 6. 代謝」の項参照。

(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。

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
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。

(解説)

本剤はホスホジエステラーゼ活性を抑制することにより、サイクリック AMP が増加し、Na/K ポンプの活性化をきたし、血中のカリウム値を低下させる。

β 刺激剤は細胞内へのカリウム取り込みを上昇させるため、血中のカリウム値を低下させることがある。

本剤とこれら薬剤の併用により、血中のカリウム値の低下が増強される可能性がある。

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されることがある。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。

(解説)

機序は異なるが、共に心臓に対する作用がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

(解説)

ケタミン塩酸塩との併用により痙攣が発現したこと及び痙攣閾値の低下を示唆する動物実験の報告⁴⁴⁾がある。

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
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 バ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。

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 [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。	テオフィリンの血中濃度の上昇によると考えられる。

(解説)

テオフィリンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、テオフィリンの血中濃度が上昇し、テオフィリンの中毒症状があらわれることがある。

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン カルバマゼピン	テオフィリン及び相手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、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。

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

(解説)

ジピリダモールとの併用により、ジピリダモールの作用が減弱するとの報告がある^{45, 46)}。

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
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。

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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> 試験においてリルゾールの代謝を阻害することが示唆されている。

（解説）

テオフィリンがリルゾールの代謝を阻害し、排泄を遅延させリルゾールの作用を増強するおそれがあることの報告がある⁴⁷⁾。

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。

（解説）

喫煙（ニコチン）により肝薬物代謝酵素 CYP1A2 が誘導されることが知られている。

本剤は主に CYP1A2 で代謝されるため、本剤の代謝が亢進し、血漿中濃度が低下することが予想される。

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョンズ・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。

（解説）

セイヨウオトギリソウとの併用により、テオフィリンの代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあることの報告がある^{48,49)}。

・食物、嗜好品等による影響

健康成人にユニフィルLA錠400mgを1錠絶食、低脂肪食、高脂肪食の条件下で経口投与したとき、 t_{max} は絶食で約8時間、摂食時では約12時間であったが、 $t_{1/2}$ はいずれの場合も約10時間であった。 C_{max} 及びAUC共に絶食下では摂食時に比して低値を示したが、食事の内容による影響は認められず、いずれの投与条件下でもドーズダンピング（過量放出）は認められなかった^{32,31)}。

[参考]喫煙者・喫煙高齢者では半減期の短縮、クリアランスの増大等がみられたとの報告がある³⁷⁾。

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。

(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（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 赤芽球瘰（頻度不明）

貧血があらわれることがある。

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（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（頻度不明）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類/頻度	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹	蕁麻疹、紅斑（多形滲出性紅斑等）、固定薬疹、そう痒感
精神神経系	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	不安、不随意運動、筋緊張亢進
循環器	動悸	頻脈	顔面潮紅、顔面蒼白、不整脈（心室性期外収縮等）
消化器	嘔気・嘔吐、腹痛、消化不良（胸やけ等）	食欲不振、下痢、しゃっくり	腹部膨満感
泌尿器		蛋白尿等	頻尿
代謝異常			CK 上昇、血清尿酸値上昇
肝臓		AST、ALT 上昇	Al-P、LDH、 γ -GTP 上昇
血液			貧血、好酸球増多
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）、倦怠感

◆副作用頻度一覧表等（承認時）

調査症例数	665
副作用発現症例数	70
副作用発現件数	104
副作用発現症例率（%）	10.53

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		肝臓・胆管系障害	
発疹	1 (0.15)	肝機能障害	1 (0.15)
皮疹	2 (0.30)	心拍数・心リズム障害	
中枢・末梢神経系障害		心悸亢進	2 (0.30)
手指のふるえ	1 (0.15)	動悸	6 (0.90)
手のふるえ	3 (0.45)	頻脈	1 (0.15)
ふるえ	1 (0.15)	脈拍数増加	1 (0.15)
知覚減退	1 (0.15)	泌尿器系障害	
頭痛	7 (1.05)	腎機能障害	1 (0.15)
頭重（感）	1 (0.15)		
めまい	1 (0.15)		
攣縮	1 (0.15)		
聴覚・前庭障害			
耳鳴	1 (0.15)		
精神障害			
いらいら感	1 (0.15)		
不眠（症）	2 (0.30)		
消化管障害			
嘔気	13 (1.95)		
悪心	3 (0.45)		
吐き気	8 (1.20)		
むかつき	2 (0.30)		
嘔吐	4 (0.60)		
下痢	4 (0.60)		
軟便	2 (0.30)		
口内炎	1 (0.15)		
しゃっくり	1 (0.15)		
胃酸消化障害	1 (0.15)		
胃もたれ感	4 (0.60)		
胸やけ	7 (1.05)		
食欲不振	6 (0.90)		
舌痛	1 (0.15)		
心窩部痛、心窩部の疼痛	2 (0.30)		
胃不快感	6 (0.90)		
胃痛	1 (0.15)		
胃重感	1 (0.15)		
便秘	1 (0.15)		
胃腸障害	1 (0.15)		

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 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。[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)

過量投与の場合は、必要に応じて胃洗浄等によりテオフィリンの除去を行うとともに、患者の症状に合わせて適切な処置を行うこと。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。

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 水とともに服用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)

14.1.3

本剤の包装には一部 PTP (Press Through Package) を使用しているため、日薬連発第 54 号 (平成 31 年 1 月 17 日付) に基づき、PTP 誤飲対策の一環として記載した。

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

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

テオフィリンは、中枢神経系刺激作用（電気刺激に対する運動並びに泣鳴反応発生の閾値の低下）、心拍数・心収縮力増加作用、血管拡張作用、利尿作用等を示す⁵⁰⁾。

(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

[LD₅₀ (mg/kg)]²²⁾

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 (最小致死量)	—	—

(2) 反復投与毒性試験

Fischer344系ラットにテオフィリン37.5、75又は150mg/kg/日を13週間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、肝臓重量の増加がみられた。更に、150mg/kgで雌雄各1例の死亡例のほか、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⁵¹⁾。B6C3F1系マウスにテオフィリン75、150又は300mg/kg/日を13週間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の増加がみられた。更に、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⁵²⁾。

(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

(5) 生殖発生毒性試験

ICR系妊娠マウスの器官形成期（妊娠後10～13日目）にテオフィリン100、150又は200mg/kg/日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³⁸⁾。

(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：ユニフィルLA錠100mg 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
 ユニフィル LA 錠 200mg、ユニフィル LA 錠 400mg 劇薬、処方箋医薬品（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

36 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
 くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

テオドール、テオロング、ユニコン等

7. 国際誕生年月日

不明

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
ユニフィルLA錠100mg	2006年8月24日 (販売名変更による)	21800AMX10802000	2006年12月8日 (販売名変更による)	2002年7月15日 (旧販売名の年月日)
ユニフィルLA錠200mg		21800AMX10803000		1994年12月12日 (旧販売名の年月日)
ユニフィルLA錠400mg		21800AMX10804000		1994年12月12日 (旧販売名の年月日)

旧販売名：ユニフィル錠 100 承認年月日：2002 年 2 月 25 日
 薬価基準収載年月日：2002 年 7 月 5 日
 旧販売名：ユニフィル錠 200 承認年月日：1994 年 6 月 1 日
 薬価基準収載年月日：1994 年 12 月 9 日
 旧販売名：ユニフィル錠 400 承認年月日：1994 年 6 月 1 日
 薬価基準収載年月日：1994 年 12 月 9 日

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

該当しない

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
ユニフィルLA錠100mg	2251001G3044	2251001G3044	114727801	620004603
ユニフィルLA錠200mg	2251001G1076	2251001G1076	103976401	620004604
ユニフィルLA錠400mg	2251001G2064	2251001G2064	103979501	620004605

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 矢野三郎ほか：臨床医薬. 1992; 8(Suppl.5): 37-47.
- 2) 矢野三郎ほか：臨床医薬. 1992; 8(Suppl.5): 3-17.
- 3) 原澤道美ほか：臨床医薬. 1992; 8(Suppl.5): 49-70.
- 4) 原澤道美ほか：臨床医薬. 1992; 8(Suppl.5): 71-93.
- 5) 原澤道美ほか：臨床医薬. 1992; 8(Suppl.5): 95-129.
- 6) 原澤道美ほか：臨床医薬. 1992; 8(Suppl.5): 131-160.
- 7) 山木戸道郎ほか：臨床医薬. 1992; 8(Suppl.5): 161-192.
- 8) 吉田象二ほか：アレルギー. 2001; 50(8): 679-688.
- 9) 北村 諭ほか：臨床医薬. 1992; 8(Suppl.5): 193-210.
- 10) 第十六改正日本薬局方解説書, C2834-C2837, 廣川書店, 2011.
- 11) 堀内 正：医学と薬学. 1983; 10(4): 1145-1157.
- 12) 黒沢元博ほか：医学のあゆみ. 1985; 134(13): 1121-1124.
- 13) 寺尾一郎：アレルギー. 2002; 51(4): 364-370.
- 14) Aizawa, H. et al. : *Int Arch Allergy Immunol.* 2000; 121(2): 123-128. (PMID: 10705222)
- 15) Tohda, Y. et al. : *J Int Med Res.* 2001; 29(6): 528-536. (PMID: 11803738)
- 16) Iiboshi, H. et al. : *Pulm Pharmacol Ther.* 2007; 20(1): 46-51. (PMID: 16413994)
- 17) 洞井由紀夫ほか：Pharma Medica. 1988; 6(10): 55-61.
- 18) 久保裕一ほか：臨床医薬. 1992; 8(7): 1701-1718.
- 19) 中道 昇：Allergology & Immunology. 2002; 9(10): 1225-1236.
- 20) Sullivan, P. et al. : *Lancet.* 1994; 343(23): 1006-1008.
- 21) Lim, S. et al. : *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164(2): 273-276. (PMID: 11463600)
- 22) 編集/財団法人日本薬剤師研修センター：日本薬局方 医薬品情報 2006, JPDI 2006, 1057-1063, じほう, 2006.
- 23) Mckinnon, R. S. et al. : *J Pharm Pharmacol.* 1987; 39(7) : 522-525. (PMID: 2886620)
- 24) Labovitz, E. et al. : *JAMA.* 1982; 247(6): 786-788. (PMID: 7057554)
- 25) Yurchak, A. M. et al. : *Pediatrics.* 1976; 57(4): 518-520. (PMID: 1264548)
- 26) Laursen, L. C. et al. : *Ther Drug Monit.* 1989; 11(2): 162-164. (PMID: 2718221)
- 27) 川勝一雄ほか：Therapeutic Research. 1988; 8(1): 34-83.
- 28) Gundert-Remy, U. et al. : *Eur J Clin Pharmacol.* 1983; 24(1): 71-78. (PMID: 6832205)
- 29) 千葉 寛：呼吸. 1997; 16(2): 189-194.
- 30) Persson, C. G. A. et al. : *Acta Pharmacol Toxicol.* 1977; 40: 529-536. (PMID: 577111)
- 31) Ogilvie, R. I. : *Clin Pharmacokin.* 1978; 3: 267-293. (PMID: 354635)
- 32) Dan-shya T. D. et al. : *Clin pharmacol Ther.* 1982; 31(3): 358-369. (PMID: 7060318)
- 33) Williams, J. F. et al. : *Biochem Pharmacol.* 1979; 28(19): 2935-2940. (PMID: 518689)
- 34) Betlach, C. J. et al. : *Drug Metab Dispos.* 1980; 8(4): 268-270. (PMID: 6105063)
- 35) Georges, A. et al. : *Arch Int pharmacodyn. Ther.* 1968; 172(1): 219-222. (PMID: 5650327)
- 36) Shibata, M. et al. : *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2000; 22(2): 101-107. (PMID: 10849893)
- 37) Lindström, P. et al. : *Fundam Appl Toxicol.* 1990; 14(1): 167-178. (PMID: 2155147)
- 38) Tucci, S. M. et al. : *Toxicol Let.* 1978; 1: 337-341.
- 39) Brashear, R. E. et al. : *J Lab Clin Med.* 1982; 100(1): 15-25. (PMID: 7086267)
- 40) Cusack, B. J. : *Clin Pharmacol Ther.* 1985; 37(3): 330-336. (PMID: 3971657)
- 41) May, D. C. et al. : *Life Sci.* 1981; 29(5): 473-476. (PMID: 7278499)
- 42) Aranda, J. V. et al. : *N Engl J Med.* 1976; 295(8): 413-416. (PMID: 934239)
- 43) Piafsky, K. M. et al. : *N Engl J Med.* 1977; 296(26): 1495-1497. (PMID: 865528)
- 44) Hirshman, C. A., et al. : *Anesthesiology.* 1982; 56(6): 464. (PMID: 7081731)
- 45) Sollevi, A. et al. : *Acta Physiol Scand.* 1984; 121(2): 165-171. (PMID: 6475546)

- 46) Smits, P. et al. : J Nucl Med. 1991; 32(8): 1538-1541. (PMID: 1869975)
- 47) Sanderink, G. J. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1997; 282(3): 1465-1472. (PMID: 9316860)
- 48) Fugh-Berman, A. : The Lancet. 2000; 355: 134-138. (PMID: 10675182)
- 49) Nebel, A. et al. : Ann Pharmacother. 1999; 33(4): 502. (PMID: 10332544)
- 50) Rall, T. W. : グッドマン・ギルマン薬理書第8版・上, 749-773, 廣川書店, 1992
- 51) Katial, R. K. et al. : Arch Intern Med. 1998; 158(15): 1713-1715. (PMID: 9701106)
- 52) Collins, J. J. et al. : Fundam Appl Toxicol. 1988; 11(3): 472-484. (PMID: 3220218)

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

テオフィリンを有効成分とする錠剤は欧米を含め世界各国で販売されている。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

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

(1) 粉碎

該当資料なし

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。

「VIII. 11. 適用上の注意」を参照すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

