

# 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

## 1日1回型テオフィリン徐放性製剤

### テオフィリン徐放錠

ユニコン<sup>®</sup>錠 100

ユニコン<sup>®</sup>錠 200

ユニコン<sup>®</sup>錠 400

UNICON<sup>™</sup> Tablets

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 <sup>注</sup> （注）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・販売開始 年月日		錠 100	錠 200、錠 400
	製造販売承認	2001年 3月 5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
	販売開始	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 提携先：MUNDIPHAMA B.V.		
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 <a href="https://www.nichiiko.co.jp/">https://www.nichiiko.co.jp/</a>		

本IFは2023年10月改訂（第2版）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。

# 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（<https://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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>20</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ...	20
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	20
3. 製品の製剤学的特性.....	2	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>21</b>
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	1. 血中濃度の推移.....	21
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	2. 薬物速度論的パラメータ.....	27
6. RMP の概要.....	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	27
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>	4. 吸収.....	27
1. 販売名.....	3	5. 分布.....	28
2. 一般名.....	3	6. 代謝.....	28
3. 構造式又は示性式.....	3	7. 排泄.....	29
4. 分子式及び分子量.....	3	8. トランスポーターに関する情報.....	29
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	9. 透析等による除去率.....	29
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	10. 特定の背景を有する患者.....	29
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>4</b>	11. その他.....	29
1. 物理化学的性質.....	4	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>30</b>
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.....	30
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4	2. 禁忌内容とその理由.....	30
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>5</b>	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...	30
1. 剤形.....	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...	30
2. 製剤の組成.....	5	5. 重要な基本的注意とその理由.....	30
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	31
4. 力価.....	6	7. 相互作用.....	32
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	6	8. 副作用.....	36
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	39
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	12	10. 過量投与.....	39
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	12	11. 適用上の注意.....	39
9. 溶出性.....	12	12. その他の注意.....	39
10. 容器・包装.....	15	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>40</b>
11. 別途提供される資材類.....	16	1. 薬理試験.....	40
12. その他.....	16	2. 毒性試験.....	40
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>17</b>	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>42</b>
1. 効能又は効果.....	17	1. 規制区分.....	42
2. 効能又は効果に関連する注意.....	17	2. 有効期間.....	42
3. 用法及び用量.....	17	3. 包装状態での貯法.....	42
4. 用法及び用量に関連する注意.....	17	4. 取扱い上の注意点.....	42
5. 臨床成績.....	17	5. 患者向け資材.....	42

## 略語表

6. 同一成分・同効薬.....	42
7. 国際誕生年月日 .....	42
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.....	42
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.....	42
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容.....	42
11. 再審査期間 .....	42
12. 投薬期間制限に関する情報.....	43
13. 各種コード .....	43
14. 保険給付上の注意 .....	43
<b>X I. 文献.....</b>	<b>44</b>
1. 引用文献 .....	44
2. その他の参考文献.....	45
<b>X II. 参考資料.....</b>	<b>46</b>
1. 主な外国での発売状況.....	46
2. 海外における臨床支援情報 .....	49
<b>X III. 備考.....</b>	<b>50</b>
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たったの参考情報.....	50
2. その他の関連資料.....	50

略語	略語内容
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
Cmin	最小血中濃度
tmax	最高血中濃度到達時間
t <sub>1/2</sub>	消失半減期
p <i>K</i> <sub>a</sub>	酸解離定数
p <i>K</i> <sub>b</sub>	塩基解離定数
LD <sub>50</sub>	半数致死量
S.D.	標準偏差
Vd	分布容積
CL <sub>cr</sub>	クレアチニン・クリアランス
CL <sub>r</sub>	腎クリアランス
TLC	薄層クロマトグラフィー

## 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、テオフィリンを有効成分とする 1 日 1 回型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 日に販売を開始した。

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 日に販売を開始した。

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. 製品の治療学的特性

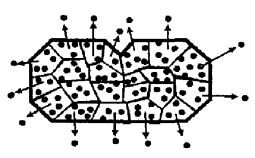
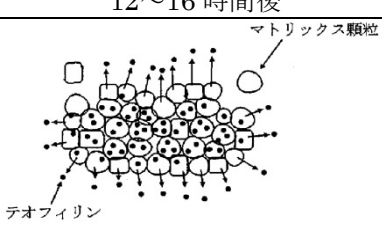
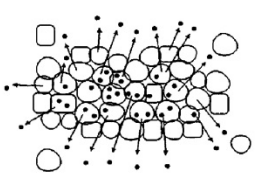
- (1) 本剤は、テオフィリンを有効成分とする 1 日 1 回型テオフィリン徐放性製剤である。
- (2) 1 日 1 回投与で、有効血中濃度（テオフィリン 5～15  $\mu\text{g/mL}$ ）を 24 時間維持する。（「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照）
- (3) 気管支喘息、慢性気管支炎及び肺気腫に対して、1 日 1 回で効果が認められている。（「V. 5. 臨床試験」の項参照）
- (4) 調査症例 2,015 例中、129 例（6.40%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。  
重大な副作用として、痙攣、意識障害、急性脳症、横紋筋融解症、消化管出血、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. 副作用」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

(1) 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。

#### ◇コンチン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。

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) PTP シートはピッチコントロールを行い、1錠ごとに販売名、含量を表示した。

### 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	タイトル、参照先
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

ユニコン錠 100

ユニコン錠 200

ユニコン錠 400

#### (2) 洋名

UNICON Tablets

#### (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)

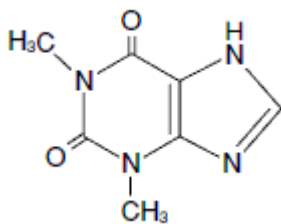
Theophylline (JAN)

#### (3) ステム (stem)

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

化学構造式 :



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_7H_8N_4O_2$

分子量 : 180.16

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

化学名 : 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



### 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。  
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℃

##### (5) 酸塩基解離定数

$pK_a$  : 8.77 (イミダゾール環)

$pK_b$  : 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

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

本品を無色ガラス瓶に入れ、温度 (45℃、6 ヶ月)、湿度 (40℃・75%RH、開放、6 ヶ月) 及び日光下 (3 ヶ月) 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、定量法

##### (1) 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。

##### (2) 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

徐放錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

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

#### (3) 識別コード

(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

#### (4) 製剤の物性

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

#### (5) その他

該当記載事項なし

### 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	ユニコン錠 100	ユニコン錠 200	ユニコン錠 400
有効成分	1錠中 テオフィリン 100mg	1錠中 テオフィリン 200mg	1錠中 テオフィリン 400mg
添加剤	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		

#### (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<sup>1)</sup>

#### (1) 加速試験

◇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	適合	適合	適合
溶出性 (%) <4 時間、15~45%>	JK030	31.4~33.0	27.7~29.4	28.3~30.4	27.2~31.7
<8 時間、35~65%>		47.3~50.2	42.3~45.1	43.9~44.7	44.2~46.9
<24 時間、70%以上>		82.7~86.4	75.7~79.7	76.2~80.4	74.3~79.9
含量 (%) ※ <93.0~107.0%>	JK030	99.0	101.1	101.3	103.0

※：表示量に対する含有率 (%)

#### (2) 長期保存試験

◇ユニコン錠 200 長期保存試験 (25℃、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 <白色の割線入り徐放錠>	HT2401	適合	適合	適合
確認試験 (沈殿反応、呈色反応、 定性反応)	HT2401	適合	適合	適合
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%>	HT2401	27~30	—	25~28
<10 時間、35~65%>		47~52	—	45~49
<24 時間、70%以上>		76~82	—	70~77
含量 (%) ※ <93.0~107.0%>	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 <白色の割線入り 徐放錠>	FP2401 IP2203 FR0803	適合	適合	適合	適合
確認試験 (沈殿反応、呈色反応、 定性反応)	FP2401 IP2203 FR0803	適合	適合	適合	適合
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	100.8	97.4	99.6	102.3
	IP2203	101.9	101.8	100.5	103.0
	FR0803	99.6	99.9	99.1	101.9

※：表示量に対する含有率 (%)

(3) 苛酷試験

◇ユニコン錠 400

温度、湿度	保存条件	期間	結果
50°C	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°C、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°C、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

(4) 無包装状態の安定性

試験期間：2008/5/19～2008/8/21

◇ユニコン錠 100 無包装 40℃ [遮光・気密容器]

試験項目 ＜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 n=10 ＜白色の徐放錠＞	AU2501	白色の錠剤	白色の錠剤	白色の錠剤	白色の錠剤	白色の錠剤
溶出性 (%) n=6 ＜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	31.9～33.2 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 (%) * n=3 ＜93.0～107.0%＞	AU2501	101.4～101.9	101.4～101.7	102.7～103.2	101.4～103.2	99.6～100.4
(参考値) 硬度 (N) n=10	AU2501	34～49	21～29	22～27	21～30	20～35

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ユニコン錠 100 無包装 25℃、75%RH [遮光・開放]

試験項目 ＜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 n=10 ＜白色の徐放錠＞	AU2501	白色の錠剤	白色の錠剤	白色の錠剤	白色の錠剤	白色の錠剤
溶出性 (%) n=6 ＜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 (%) * n=3 ＜93.0～107.0%＞	AU2501	101.4～101.9	98.7～102.2	101.9～103.4	101.4～103.9	99.3～100.4
(参考値) 硬度 (N) n=10	AU2501	34～49	32～39	31～43	28～40	31～40

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ユニコン錠 100 無包装 室温 (25~30℃)、曝光量 120 万 Lx·hr [D65 光源・気密容器]

試験項目 <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 n=10 <白色の徐放錠>	AU2501	白色の錠剤	白色の錠剤	白色の錠剤	白色の錠剤
溶出性 (%) n=6 <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 (%) * n=3 <93.0~107.0%>	AU2501	101.4~101.9	102.5~104.9	102.8~105.6	103.2~104.3
(参考値) 硬度 (N) n=10	AU2501	34~49	24~30	25~29	26~31

※：表示量に対する含有率 (%)

試験期間：2008/5/20~2008/8/22

◇ユニコン錠 200 無包装 40℃ [遮光・気密容器]

試験項目 <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 n=10 <白色の割線入り徐放錠>	HD2001	白色の割線入り錠剤	白色の割線入り錠剤	白色の割線入り錠剤	白色の割線入り錠剤	白色の割線入り錠剤
溶出性 (%) n=6 <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 (%) * n=3 <93.0~107.0%>	HD2001	99.6~101.0	102.0~103.9	102.9~104.4	101.0~103.7	101.5~102.1
(参考値) 硬度 (N) n=10	HD2001	42~48	31~36	31~41	30~39	30~41

※：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]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2週	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状 n=10 ＜白色の割線入り徐放錠＞	HD2001	白色の割線入り錠剤	白色の割線入り錠剤	白色の割線入り錠剤	白色の割線入り錠剤	白色の割線入り錠剤
溶出性 (%) n=6 ＜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 (%) * n=3 ＜93.0～107.0%＞	HD2001	99.6～101.0	101.6～103.5	103.9～104.5	101.8～104.1	102.0～102.6
(参考値) 硬度 (N) n=10	HD2001	42～48	41～48	43～51	43～56	46～64

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ユニコン錠 200 無包装 室温 (25～30℃)、曝光量 120 万 Lx・hr [D65 光源・気密容器]

試験項目 ＜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 n=10 ＜白色の割線入り徐放錠＞	HD2001	白色の割線入り錠剤	白色の割線入り錠剤	白色の割線入り錠剤	白色の割線入り錠剤
溶出性 (%) n=6 ＜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 (%) * n=3 ＜93.0～107.0%＞	HD2001	99.6～101.0	100.1～103.7	100.1～102.7	103.0～104.8
(参考値) 硬度 (N) n=10	HD2001	42～48	40～56	46～52	42～54

※：表示量に対する含有率 (%)

試験期間：2008/5/21～2008/8/22

◇ユニコン錠 400 無包装 40℃ [遮光・気密容器]

試験項目 <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 n=10 <白色の割線入り徐放錠>	FD1301	白色の割線入り錠剤	白色の割線入り錠剤	白色の割線入り錠剤	白色の割線入り錠剤	白色の割線入り錠剤
溶出性 (%) n=6 <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 (%) * n=3 <93.0～107.0%>	FD1301	96.5～101.3	100.9～101.3	103.7～105.9	101.1～102.4	99.0～101.1
(参考値) 硬度 (N) n=10	FD1301	54～79	45～59	46～58	52～62	49～62

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ユニコン錠 400 無包装 25℃、75%RH [遮光・開放]

試験項目 <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 n=10 <白色の割線入り徐放錠>	FD1301	白色の割線入り錠剤	白色の割線入り錠剤	白色の割線入り錠剤	白色の割線入り錠剤	白色の割線入り錠剤
溶出性 (%) n=6 <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 44.4～51.4 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 (%) * n=3 <93.0～107.0%>	FD1301	96.5～101.3	99.0～101.0	102.9～104.0	101.4～103.5	99.5～101.6
(参考値) 硬度 (N) n=10	FD1301	54～79	61～70	59～70	53～78	61～72

※：表示量に対する含有率 (%)



◇ユニコン錠 400 無包装 室温 (25~30℃)、曝光量 120 万 Lx·hr [D65 光源・気密容器]

試験項目 <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 n=10 <白色の割線入り徐放錠>	FD1301	白色の割線入り錠剤	白色の割線入り錠剤	白色の割線入り錠剤	白色の割線入り錠剤
溶出性 (%) n=6 <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 (%) * n=3 <93.0~107.0%>	FD1301	96.5~101.3	101.0~103.4	101.2~103.9	101.4~103.7
(参考値) 硬度 (N) n=10	FD1301	54~79	64~77	62~73	53~69

※：表示量に対する含有率 (%)

#### 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

##### (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、パドル法により、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<sup>2)</sup>

<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

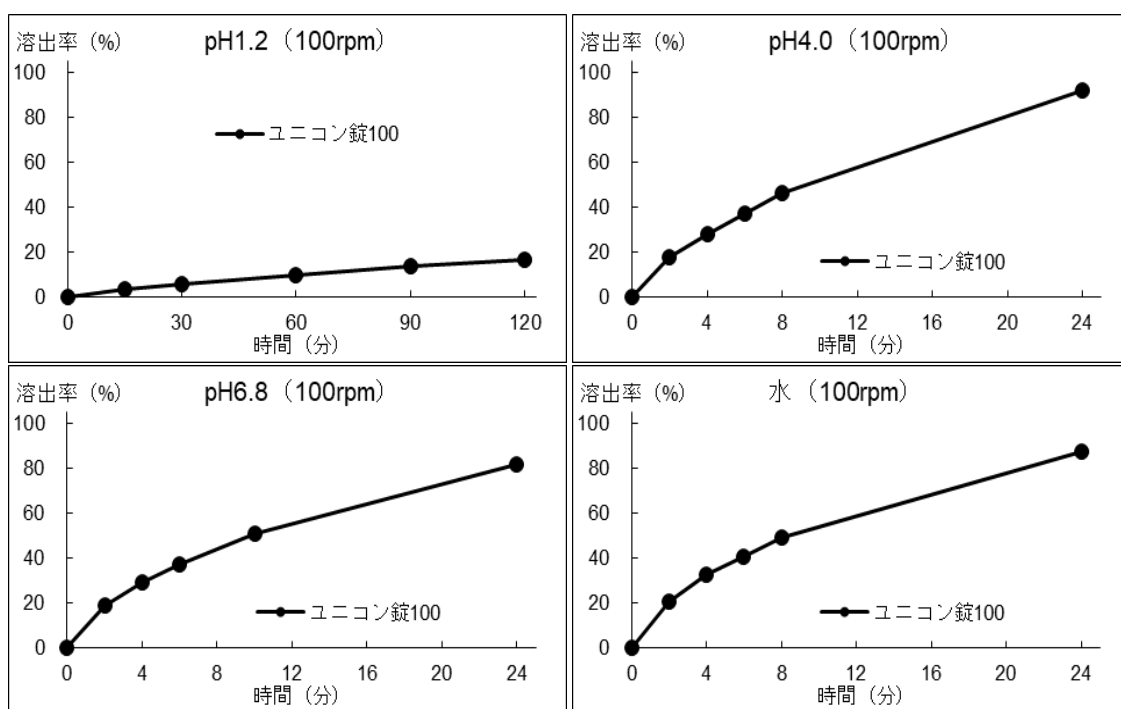
回転数及び試験液：100rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)

[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

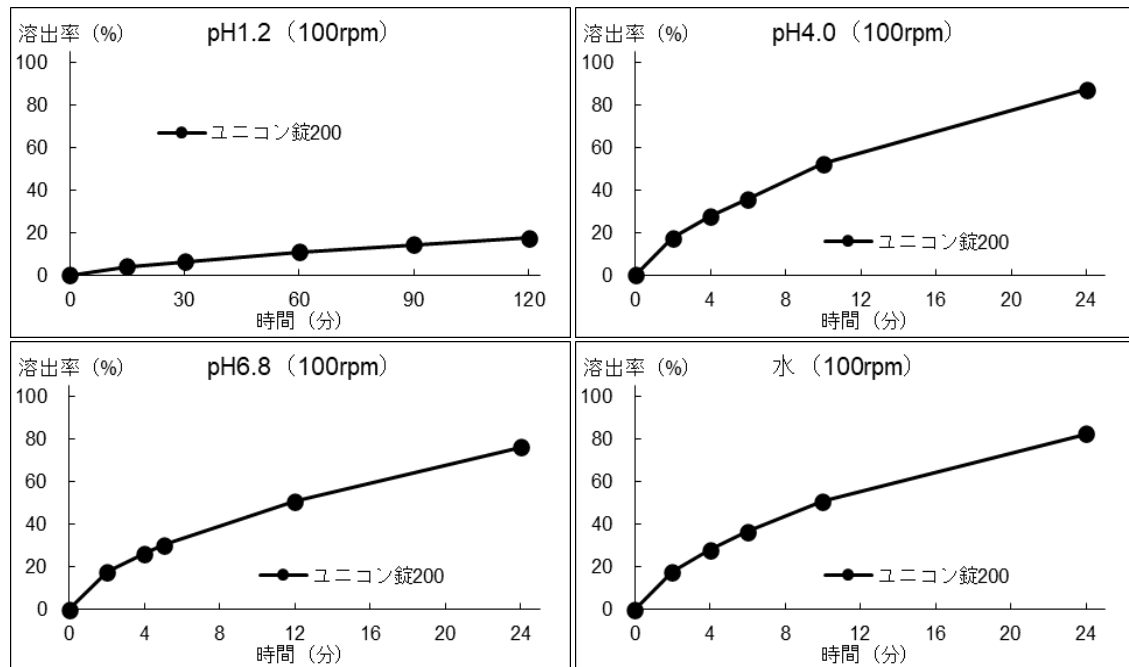
回転数及び試験液：100rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)

[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

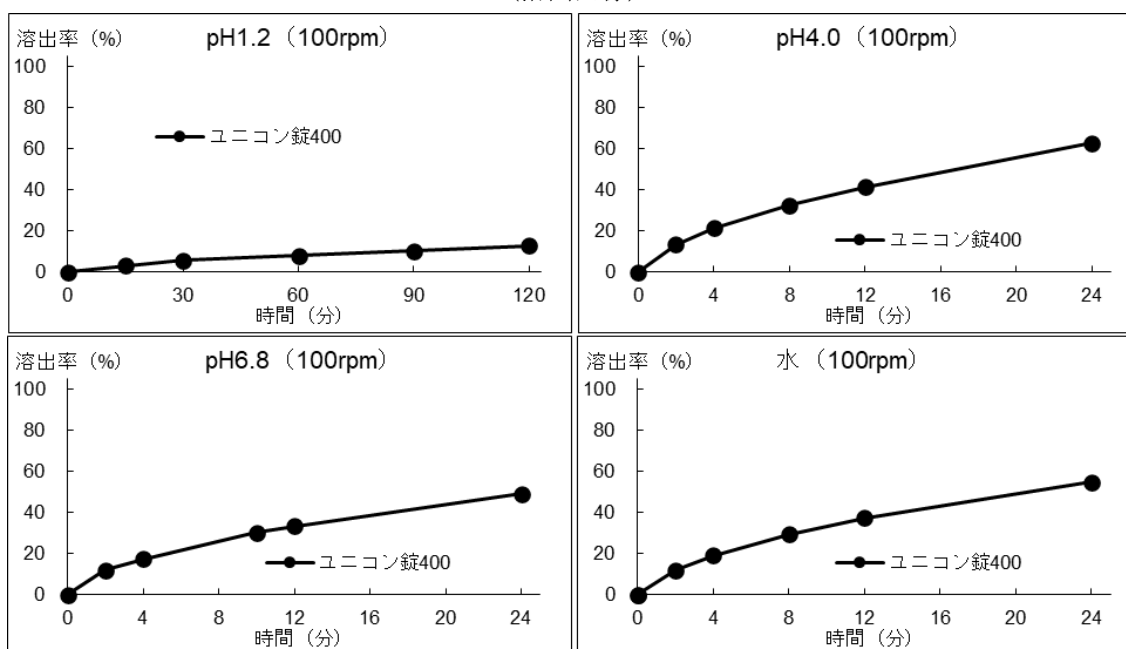
回転数及び試験液：100rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)

[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)

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

<ユニコン錠 100>

100錠 [10錠×10 ; PTP]

<ユニコン錠 200>

100錠 [10錠×10 ; PTP]

<ユニコン錠 400>

100錠 [10錠×10 ; PTP]

(3) 予備容量

該当しない

**(4) 容器の材質**

販売名	PTP 包装
ユニコン錠 100	PTP : 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	PTP : ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔

**11. 別途提供される資材類**

該当資料なし

**12. その他**

該当記載事項なし

## 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]

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

### (2) 臨床薬理試験

#### 1) 単回投与試験<sup>3)</sup>

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）

#### 2) 反復投与試験<sup>4)</sup>

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。

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) 用量反応探索試験

#### 1) 気管支喘息<sup>5)</sup>

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。

## 2) 慢性閉塞性肺疾患<sup>6)</sup>

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。

## (4) 検証的試験

### 1) 有効性検証試験

#### 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<sup>7)</sup>

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。

#### 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<sup>8)</sup>

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。

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。」

## 2) 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。<sup>9)</sup> (「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

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。<sup>10)</sup>

### ②長期投与臨床試験

#### <気管支喘息><sup>11)</sup>

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。

#### <慢性閉塞性肺疾患><sup>10)</sup>

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。

## (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 (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、自他覚症状、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、テオフィリンとして 400mg (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>

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 回テオフィリンとして 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。<sup>12)</sup>

## (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

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。<sup>13)</sup>

### 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

### 17.1.1 国内臨床試験

承認時までには実施された、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。<sup>5)、6)、9) -11)、14)</sup>

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)



## 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

キサンチン誘導体：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  
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

テオフィリンは、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を示す。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。<sup>15)-20)</sup>

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- $\alpha$  値の減少が報告されている。<sup>21)</sup>

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

<炎症に対する作用 (1) ><sup>18)</sup>

対象：吸入ステロイド 800  $\mu$ 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：テオフィリン 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 EG<sub>2</sub> を観察した。

結果：テオフィリン投与で好酸球及び EG<sub>2</sub> 陽性細胞は投与前に比べ、有意に減少した。

<炎症に対する作用 (2) ><sup>21)</sup>

対象：テオフィリン、 $\beta_2$  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：テオフィリン 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- $\alpha$  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- $\alpha$  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。

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

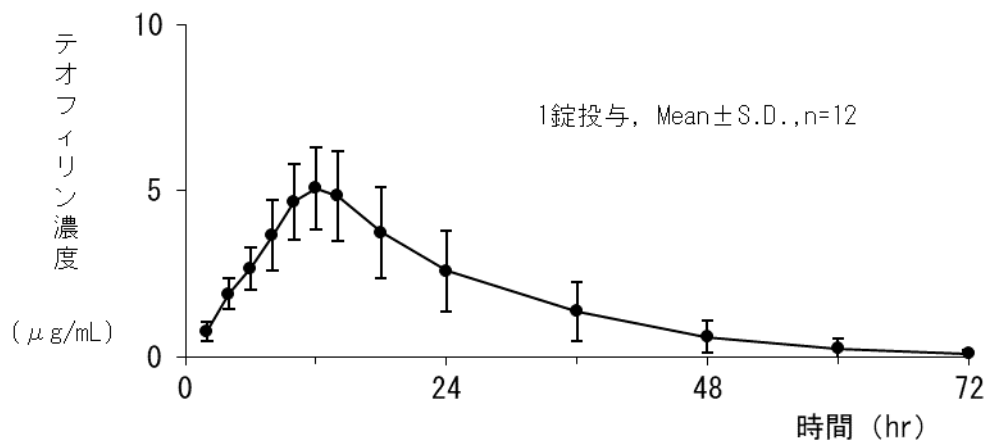
#### (1) 治療上有効な血中濃度<sup>2,2)</sup>

一般的には5~15 $\mu$ g/mLの血中濃度を目標とする。

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与<sup>3)</sup>

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]

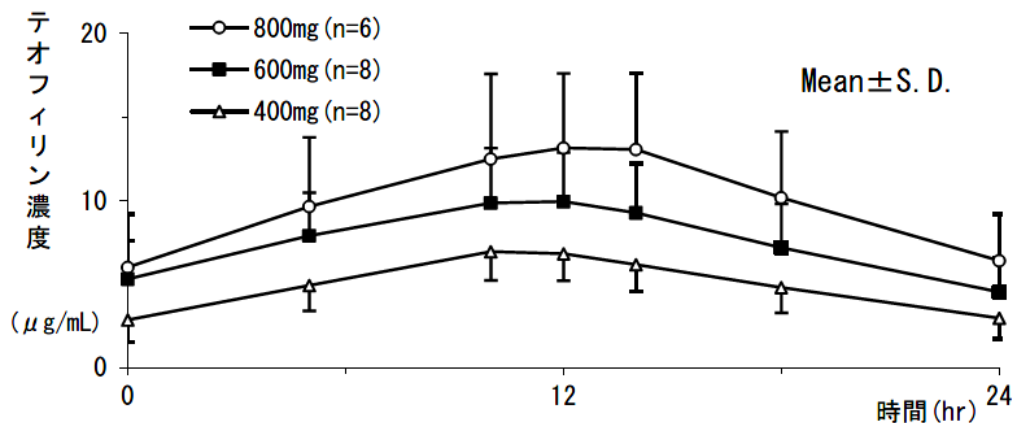
	AUCt ( $\mu$ g $\cdot$ hr/mL)	Cmax ( $\mu$ g/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ユニコン錠 400 1 錠単回投与	120.88 $\pm$ 47.42	5.27 $\pm$ 1.20	11.67 $\pm$ 1.44	9.73 $\pm$ 1.56

(1 錠投与、Mean $\pm$ S.D.、n=12)

## 2) 反復投与<sup>4)</sup>

### 16.1.1 反復投与

健康成人男性 8 例を対象としたユニコン錠 400 1 錠、1.5 錠、2 錠各 1 日 1 回の反復経口投与試験において、どの投与量でも投与 3 回目にはほぼ定常状態に達した。定常状態下の  $C_{max}$ 、 $C_{min}$ 、AUC には線形性が認められた。



健康成人へのユニコン錠400反復投与の定常状態における平均血漿中濃度推移

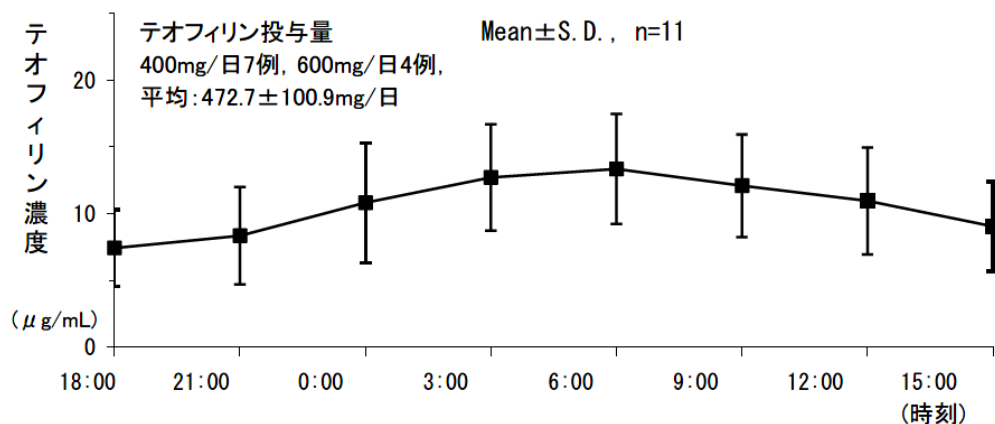
[薬物速度論的パラメータ]

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

(Mean  $\pm$  S.D.)

### 喘息患者への反復投与<sup>2,3)</sup>

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

### 3) 生物学的同等性試験

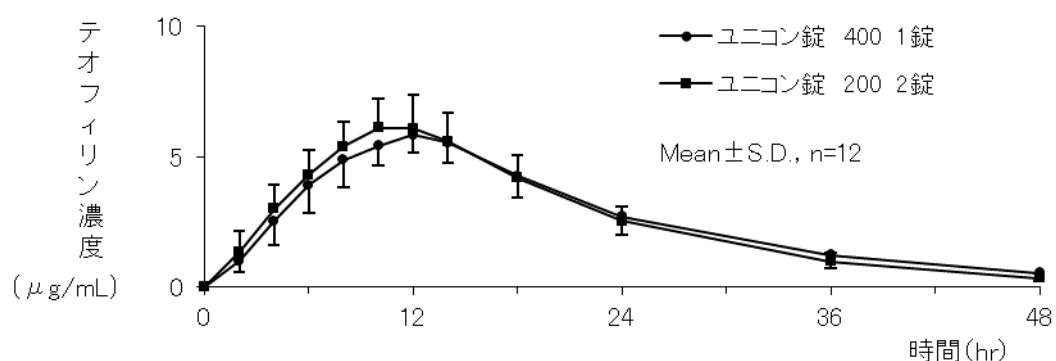
#### 16.2.2 生物学的同等性

健康成人にユニコン錠 400 1錠とユニコン錠 200 2錠を単回経口投与し、その薬物動態を検討したところ、両製剤は生物学的に同等であることが認められた。<sup>3)</sup>

また、健康成人を対象としたユニコン錠 100 2錠とユニコン錠 200 1錠の単回経口投与試験においても、同様に両剤の生物学的同等性が認められた。<sup>2,4)</sup>

#### <ユニコン錠 400 (1錠) とユニコン錠 200 (2錠) の投与><sup>3)</sup>

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

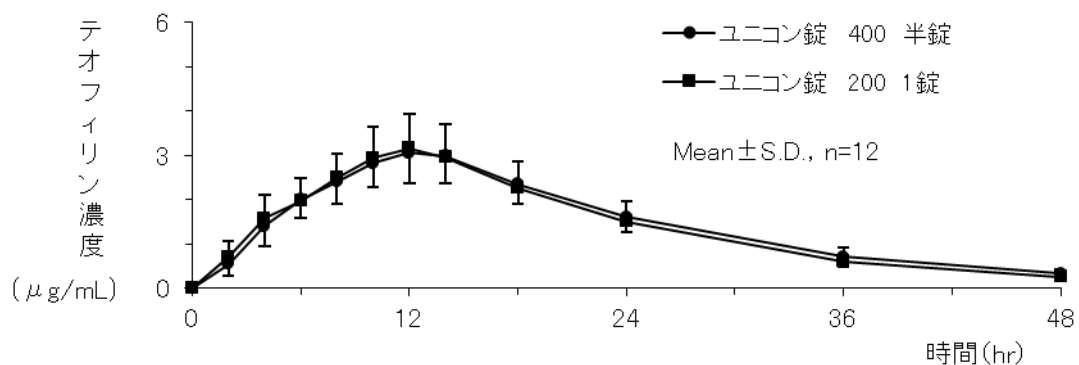
[薬物速度論的パラメータ]

	AUCt ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (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)

<ユニコン錠 400 (半錠) とユニコン錠 200 (1錠) の投与><sup>2,4)</sup>

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

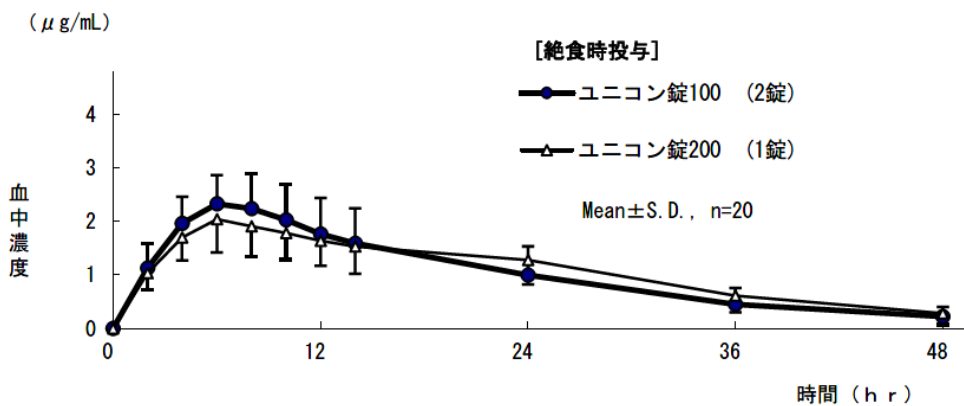
[薬物速度論的パラメータ]

	AUCt ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (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)

<ユニコン錠 100 (2錠) とユニコン錠 200 (1錠) の投与><sup>2,4)</sup>

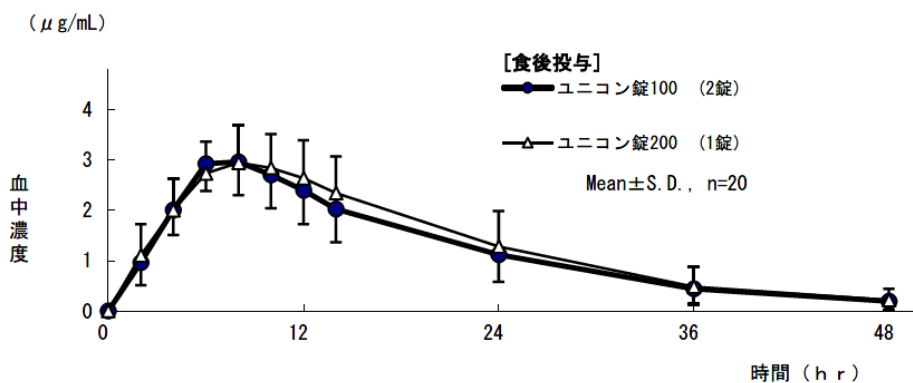
健康成人男子 20 例を対象として、ユニコン錠 100 (2錠)、ユニコン錠 200 (1錠) を経口単回投与し、これらの各薬物動態値を比較検討した結果、両製剤は生物学的に同等であることが認められた。



[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 <sub>1/2</sub> (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 <sub>1/2</sub> (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。

### (3) 中毒域<sup>25)</sup>

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

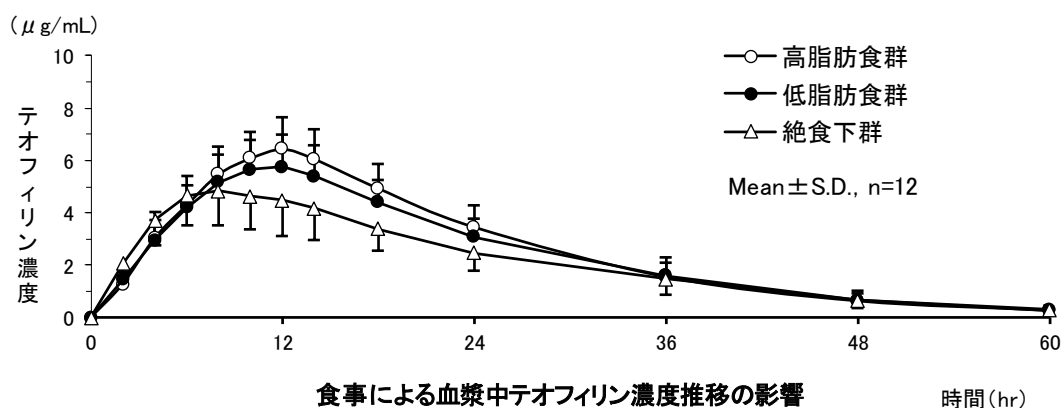
テオフィリン血中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	効果及び副作用
60<	痙攣又は死亡
40~60	全ての患者の中毒域、中枢症状、不整脈、痙攣
25~40	多くの患者の中毒域、期外収縮を伴わない毎分 120 以上の心拍増加、呼吸促進、まれに不整脈又は痙攣
20~25	一部の患者の有効域、中毒域としての消化器系症状及び毎分 100~119 の心拍増加
10~20	多くの患者の有効域
5~10	一部の患者の有効域
5>	非有効域

### (4) 食事・併用薬の影響<sup>26)</sup>

#### 16.2.1 食事の影響

健康成人にユニコン錠 400 を絶食、低脂肪食、高脂肪食の条件下で経口投与した時、血中テオフィリン濃度は絶食で約 8 時間、低脂肪食及び高脂肪食では約 12 時間後に最高値を示し、消失半減期はいずれも約 10 時間であった。

最高血中濃度及び AUC 共に絶食下では摂食時に比して低値を示したが、低脂肪食と高脂肪食との間には差はみられず、食事の内容による影響は認められなかった。



[薬物速度論的パラメータ]

	AUCt ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	Cmax ( $\mu\text{g/mL}$ )	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (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)

(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

## 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<sup>2.7)</sup>

約 0.14hr<sup>-1</sup> (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) 消失速度定数<sup>2.7)</sup>

約 0.07hr<sup>-1</sup> (ユニコン錠 400 を健康成人男子に夕食後単回投与時、n=8)

### (4) クリアランス<sup>2.8)</sup>

(「VII. 2. (4) 分布容積」の項参照)

### (5) 分布容積<sup>2.8)</sup>

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 <sub>1/2</sub> hr)	クリアランス (CL L/kg/hr)
小児			
低出生体重児 (apnea)	0.69	30.2	0.016
<6 ヲ月	0.33	5.4	0.042
6~12 ヲ月	0.34	3.4	0.069
1~4 歳	0.48	3.4	0.098
4~17 歳	0.40	3.0	0.092
成人			
健康成人非喫煙者	0.47	8.2	0.040
健康成人喫煙者	0.50	5.4	0.064
60 歳以上の高齢喘息患者	0.37	7.4	0.035
18~60 歳の喘息患者	0.51	6.7	0.053
肥満喘息患者	0.38	8.6	0.031
慢性閉塞性肺疾患	0.45	8.0	0.039
肺浮腫 (心臓喘息)	0.56	22.9	0.017
心不全及び強度の肺炎	0.43	17.5	0.017
肝硬変	0.56	28.8	0.013
妊婦	0.54	8.5	0.044

### (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

バイオアベイラビリティ : ほぼ 100%<sup>2.7)</sup>

吸収部位 : 消化管<sup>2.8)</sup>

腸管循環 : しない<sup>2.9)</sup>



## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

血液-脳関門を通過する。<sup>28)</sup>

### (2) 血液-胎盤関門通過性

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。<sup>30)</sup>

(参考)

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。<sup>28)</sup>

(「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照)

### (3) 乳汁への移行性

ヒト母乳中に移行する。<sup>31)</sup>

(参考)

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。<sup>28)</sup>

乳汁中への移行性は、5例の授乳婦を対象にテオフィリンの血清中濃度と乳汁中濃度を検討したところ、乳汁/血清中濃度比は平均で0.7であった。<sup>31)</sup> (「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照)

### (4) 髄液への移行性

髄液中へ移行する。<sup>32)</sup>

(参考)

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  $6\text{mg/kg}$ 、以後12時間毎  $2\text{mg/kg}$  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  $11.4\text{mg/L}$  ( $\mu\text{g/mL}$ )、髄液中濃度は  $7.6\text{mg/L}$  ( $\mu\text{g/mL}$ ) 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 ( $r=0.948$ ,  $p<0.001$ )<sup>28)</sup>

### (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。<sup>33)</sup>

### (6) 血漿蛋白結合率<sup>28)</sup>

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)

## 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  $\beta$ -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。<sup>34)</sup>

(参考)

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。<sup>28)</sup>

## (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

テオフィリンは、ヒト肝ミクロゾームチトクローム P450 の分子種のうち、主として CYP1A2 により代謝される。<sup>35)</sup> [10. 参照]

## (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。<sup>28)</sup>

## (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。<sup>36)</sup>

3-メチルキサンチンは、生成速度よりも消失速度が早いいため血中にはほとんど存在しない。<sup>28)</sup>

## 7. 排泄

排泄部位及び経路：尿中<sup>28)</sup>

健康成人にユニコン錠 400 を投与した場合、投与後 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。なお、代謝物として 1,3-ジメチル尿酸、1-メチル尿酸、3-メチルキサンチンが認められた。<sup>26)、37)</sup>

◇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%

ヒトでの胆汁排泄は確認されていない<sup>38)</sup>

<sup>14</sup>C-テオフィリンをマウスに 50  $\mu$ 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。<sup>39)、40)</sup>

## 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

血液透析による除去率は約 40%<sup>28)</sup> (「VIII. 10. 過量投与」の項参照)

## 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 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。

28)

2.2 アデノシン（アデノスキャン）の添付文書との整合性を図り、キサンチン系薬剤（テオフィリン、アミノフィリン水和物）共通の注意事項として「禁忌」及び「相互作用」の項にアデノシン（アデノスキャン）との併用に関する注意を記載している。

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）を使用する場合は、12 時間以上の間隔をあける必要があることから本項を設定した。（「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

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

（「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

（「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。

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）

8.1 「Ⅶ. 1. 血中濃度の推移」の項参照。

8.2、8.3 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。

##### 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 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。<sup>28)</sup>

9.1.2 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。<sup>28)</sup>

9.1.3 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。<sup>28)</sup>

### (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。<sup>28)</sup>

### (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。<sup>28)</sup>

### (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。<sup>41) -44)</sup> 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

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 (t1/2) 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。<sup>30)、45) -49)</sup>

## (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)

「Ⅷ. 6. (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。<sup>28)</sup>

## 7. 相互作用

### 10.相互作用

本剤は主として肝代謝酵素 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。

(解説)

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照。

(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。
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	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。

<p>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]</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>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]</p>	<p>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。</p>	<p>テオフィリンの血中濃度の上昇によると考えられる。</p>
<p>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</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>フェニトイン カルバマゼピン</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>ジピリダモール</p>	<p>ジピリダモールの作用を減弱させることがある。</p>	<p>アデノシン拮抗作用による。</p>
<p>ラマトロバン</p>	<p>ラマトロバンの血中濃度が上昇することがある。</p>	<p>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。</p>
<p>リルゾール</p>	<p>リルゾールの作用を増強(副作用発現)するおそれがある。</p>	<p><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。</p>
<p>タバコ [13.1 参照]</p>	<p>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。</p>	<p>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、禁煙によりテオフィリン血中濃度が上昇すると考えられる。</p>
<p>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</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>

(解説)

<交感神経刺激剤 (β 刺激剤) >

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。

<ハロタン>

機序は異なるが、共に心臓に対する作用がある。

<ケタミン塩酸塩>

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<sup>50)</sup>がある。

<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>

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。

<ジピリダモール>

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。<sup>51)、52)</sup>

<リルゾール>

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。<sup>53)</sup>

<タバコ>

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。

<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>

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。<sup>54)、55)</sup>

・食物、嗜好品等による影響

健康成人にテオフィリン 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、tmax は絶食で約 8 時間、摂食時では約 12 時間であったが、t1/2 はいずれの場合も約 10 時間であった。Cmax 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。<sup>37)、38)</sup>

(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。<sup>43)</sup>



## 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（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 赤芽球癆（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			
	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、 $\gamma$ -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

◆患者背景別副作用発現頻度（承認時）

承認時までに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。性別では、女性は 245 例中 38 例（15.51%）、男性は 420 例中 32 例（7.62%）であり、女性が男性よりやや高い値を示した。

◆副作用頻度一覧表等（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 (%)
<b>皮膚・皮膚付属器障害</b>	<b>6 (0.30)</b>	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)
<b>中枢・末梢神経系障害</b>	<b>21 (1.04)</b>	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)	<b>肝臓・胆管系障害</b>	<b>6 (0.30)</b>
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)	<b>代謝・栄養障害</b>	<b>4 (0.20)</b>
舌がもつれるような感じ	1 (0.05)	LDH 上昇	1 (0.05)
<b>聴覚・前庭障害</b>	<b>1 (0.05)</b>	CPK 上昇	2 (0.10)
耳鳴	1 (0.05)	高尿酸血症	1 (0.05)
<b>精神障害</b>	<b>4 (0.20)</b>	BUN 上昇	1 (0.05)
いらいら感	1 (0.05)	<b>心拍数・心リズム障害</b>	<b>21 (1.04)</b>
不眠(症)	3 (0.15)	心悸亢進	5 (0.25)
<b>消化管障害</b>	<b>78 (3.87)</b>	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)	<b>呼吸器系障害</b>	<b>1 (0.05)</b>
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)	<b>白血球・網内系障害</b>	<b>2 (0.10)</b>
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)	<b>泌尿器系障害</b>	<b>3 (0.15)</b>
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)	<b>一般的全身障害</b>	<b>1 (0.05)</b>
舌痛	1 (0.05)	気分不良	1 (0.05)
上腹部痛	1 (0.05)		

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 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。

## 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。<sup>56)</sup>

#### (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<sup>28)</sup>

		(LD <sub>50</sub> 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

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。<sup>57)</sup>

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。<sup>58)</sup>

(参考)

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、ネフロージスが認められた。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査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。<sup>59) -61)</sup>

#### (3) 遺伝毒性試験

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。<sup>62)</sup>

**(4) がん原性試験**

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。

**(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。<sup>28)、44)</sup>

**(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	ユニコン錠 100	処方箋医薬品 <sup>注1)</sup>
	ユニコン錠 200	劇薬 <sup>注2)</sup>
	ユニコン錠 400	処方箋医薬品 <sup>注1)</sup>
有効成分	テオフィリン	劇薬

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

有効期間：(100) 3年  
(200、400) 5年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意点

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有  
くすりのしおり：有  
その他の患者向け資材：無

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：テオドール錠 50mg/100mg/200mg/細粒 20%、テオロング錠 50mg/100mg/200mg、  
ユニフィル LA 錠 100mg/200mg/400mg 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
ユニコン錠 100	2001年3月15日	21300AMY00109000	2002年7月5日	2002年7月5日
ユニコン錠 200	1994年6月1日	20600AMY00179000	1994年12月9日	1994年12月9日
ユニコン錠 400	1994年6月1日	20600AMY00180000	1994年12月9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

<再評価結果（品質再評価）>

結果公表日：2004年5月17日

販売名：ユニコン錠 100、ユニコン錠 200、ユニコン錠 400

結果：薬事法第14条第2項各号いずれにも該当しない。

**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
ユニコン錠 100	2251001G3036	2251001G3036	114728501	610463206
ユニコン錠 200	2251001G1025	2251001G1025	103975701	610406407
ユニコン錠 400	2251001G2021	2251001G2021	103978801	610406408

**14. 保険給付上の注意**

なし



## X I. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内資料：溶出試験
- 3) 矢野三郎ほか：臨床医薬. 1992； 8 (Suppl.5)：37-47
- 4) 矢野三郎ほか：臨床医薬. 1992； 8 (Suppl.5)：3-17
- 5) 原澤道美ほか：臨床医薬. 1992； 8 (Suppl.5)：49-70
- 6) 原澤道美ほか：臨床医薬. 1992； 8 (Suppl.5)：71-93
- 7) 原澤道美ほか：臨床医薬. 1992； 8 (7)：1659
- 8) 原澤道美ほか：臨床医薬. 1992； 8 (12)：2869
- 9) 原澤道美ほか：臨床医薬. 1992； 8 (Suppl.5)：95-129
- 10) 山木戸道郎ほか：臨床医薬. 1992； 8 (Suppl.5)：161-192
- 11) 原澤道美ほか：臨床医薬. 1992； 8 (Suppl.5)：131-160
- 12) 吉田象二ほか：アレルギー. 2001； 50 (8)：679-688
- 13) 社内資料：使用成績調査
- 14) 北村諭ほか：臨床医薬. 1992； 8 (Suppl.5)：193-210
- 15) 第十六改正日本薬局方解説書 C2834-C2837 廣川書店 2011
- 16) 堀内正：医学と薬学. 1983； 10 (4)：1145-1157
- 17) 黒沢元博ほか：医学のあゆみ. 1985； 134 (13)：1121-1124
- 18) Tohda, Y. et al. : J. Int. Med. Res. 2001； 29 (6)：528-536 (PMID: 11803738)
- 19) 寺尾一郎：アレルギー. 2002； 51 (4)：364-370
- 20) Aizawa, H. et al. : Int. Arch. Allergy Immunol. 2000； 121 (2)：123-128 (PMID: 10705222)
- 21) Iiboshi, H. et al. : Pulm. Pharmacol. Ther. 2007； 20 (1)：46-51 (PMID: 16413994)
- 22) 喘息予防・管理ガイドライン 2009
- 23) 久保裕一ほか：臨床医薬. 1992； 8 (7)：1701-1718
- 24) 社内資料：生物学的同等性試験
- 25) 石崎高志ほか：治療. 1979； 61 (1)、99
- 26) 矢野三郎ほか：臨床医薬. 1992； 8 (Suppl.5)、19
- 27) 矢野三郎ほか：臨床医薬. 1992； 8 (11)、2565
- 28) 日本薬局方：医薬品情報, JPDI 2006, 1057-1063, じほう, 2006
- 29) Mckinnon, R. S. et al. : J. Pharm. Pharmacol. 1987； 39 (7)：522-525 (PMID: 2886620)
- 30) Labovitz, E. et al. : JAMA. 1982； 247 (6)：786-788 (PMID: 7057554)
- 31) Yurchak, A. M. et al. : Pediatrics. 1976； 57 (4)：518-520 (PMID: 1264548)
- 32) Laursen, L. C. et al. : Ther. Drug Monit. 1989； 11 (2)：162-164 (PMID: 2718221)
- 33) 川勝一雄ほか：Therapeutic Research. 1988； 8 (1)：34-83
- 34) Gundert-Remy, U. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1983； 24 (1)：71-78 (PMID: 6832205)
- 35) 千葉 寛：呼吸. 1997； 16 (2)：189-194
- 36) Persson, C. G. A. et al. : Acta Pharmacol. Toxicol. 1977； 40: 529-536 (PMID: 577111)
- 37) Ogilvie, R. I. : Clin. Pharmacokin. 1978； 3: 267-293 (PMID: 354635)
- 38) Dan-shya T. D. et al. : Clin. pharmacol. Ther. 1982； 31 (3)：358-369 (PMID: 7060318)
- 39) Williams, J. F. et al. : Biochem. Pharmacol. 1979； 28 (19)：2935-2940 (PMID: 518689)
- 40) Betlach, C. J. et al. : Drug Metab. Dispos. 1980； 8 (4)：268-270 (PMID: 6105063)

- 41) Georges, A. et al. : Arch. Int. pharmacodyn. Ther. 1968 ; 172 (1) : 219-222 (PMID: 5650327)
- 42) Shibata, M. et al. : Methods Find Exp. Clin. Pharmacol. 2000 ; 22 (2) : 101-107 (PMID: 10849893)
- 43) Lindström, P. et al. : Fundam. Appl. Toxicol. 1990 ; 14 (1) : 167-178 (PMID: 2155147)
- 44) Tucci, S. M. et al. : Toxicol. Lett. 1978 ; 1: 337-341
- 45) Brashear, R. E. et al. : J. Lab. Clin. Med. 1982 ; 100 (1) : 15-25 (PMID: 7086267)
- 46) Cusack, B. J. : Clin. Pharmacol. Ther. 1985 ; 37 (3) : 330-336 (PMID: 3971657)
- 47) May, D. C. et al. : Life Sci. 1981 ; 29 (5) : 473-476 (PMID: 7278499)
- 48) Aranda, J. V. et al. : N. Engl. J. Med. 1976 ; 295 (8) : 413-416 (PMID: 934239)
- 49) Piafsky, K. M. et al. : N. Engl. J. Med. 1977 ; 296 (26) : 1495-1497 (PMID: 865528)
- 50) Hirshman, C. A., et al. : Anesthesiology. 1982 ; 56 (6) : 464 (PMID: 7081731)
- 51) Sollevi, A. et al. : Acta. Physiol. Scand. 1984 ; 121 (2) : 165-171 (PMID: 6475546)
- 52) Smits, P. et al. : J. Nucl. Med. 1991 ; 32 (8) : 1538-1541 (PMID: 1869975)
- 53) Sanderink, G. J. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997 ; 282 (3) : 1465-1472 (PMID: 9316860)
- 54) Fugh-Berman, A. : The Lancet. 2000 ; 355: 134-138 (PMID: 10675182)
- 55) Nebel, A. et al. : Ann. Pharmacother. 1999 ; 33 (4) : 502 (PMID: 10332544)
- 56) 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
- 57) Katial, R. K. et al. : Arch. Intern. Med. 1998 ; 158 (15) : 1713-1715 (PMID: 9701106)
- 58) Collins, J. J. et al. : Fundam. Appl. Toxicol. 1988 ; 11 (3) : 472-484 (PMID: 3220218)
- 59) Braude, M. C. et al. : Toxicol. Appl. Pharmacol. 1965 ; 7, 291 (PMID: 14298020)
- 60) Thompson, C. R. et al. : J. Lab. Clin. Med. 1946 ; 31, 1337-1343 (PMID: 20277570)
- 61) Roth, F. E. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1951 ; 121, 487 (PMID: 13492164)
- 62) USP DI (15th) 1995 (U.S. Pharmacopeial convention, Inc.)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果	用法及び用量
気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫	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。

<DailyMed (USA)、2023年2月検索>

国名	米国
会社名	Purdue Pharmaceutical Products LP
販売名	UNIPHYL- theophylline anhydrous tablet
剤形・規格	400mg、600mg
<b>INDICATIONS AND USAGE</b> Theophylline is indicated for the treatment of the symptoms and reversible airflow obstruction associated with chronic asthma and other chronic lung diseases, e.g., emphysema and chronic bronchitis.	
<b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b> Uniphyl 400 or 600 mg Tablets can be taken once a day in the morning or evening. It is recommended that Uniphyl be taken with meals. Patients should be advised that if they choose to take Uniphyl with food it should be taken consistently with food and if they take it in a fasted condition it should routinely be taken fasted. It is important that the product whenever dosed be dosed consistently with or without food.  Uniphyl Tablets are not to be chewed or crushed because it may lead to a rapid release of theophylline with the potential for toxicity. The scored tablet may be split. Infrequently, patients receiving Uniphyl 400 or 600 mg Tablets may pass an intact matrix tablet in the stool or via colostomy. These matrix tablets usually contain little or no residual theophylline.  Stabilized patients, 12 years of age or older, who are taking an immediate-release or controlled-release theophylline product may be transferred to once-daily administration of 400 mg or 600 mg Uniphyl Tablets on a mg-for-mg basis.  It must be recognized that the peak and trough serum theophylline levels produced by the once-daily dosing may vary from those produced by the previous product and/or regimen.	
<b>General Considerations</b> The steady-state peak serum theophylline concentration is a function of the dose, the dosing interval, and the rate of theophylline absorption and clearance in the individual patient. Because of marked individual differences in the rate of theophylline clearance, the dose required to achieve a peak serum theophylline concentration in the 10-20 mcg/mL range varies fourfold among otherwise similar patients in the absence of factors known to alter theophylline clearance (e.g., 400-1600 mg/day in adults <60 years old and 10-36 mg/kg/day in children 1-9 years old). For a given population there is no single theophylline dose that will provide both safe and effective serum concentrations for all patients. Administration of the median theophylline dose required to achieve a therapeutic serum theophylline concentration in a given population may result in either sub-therapeutic or potentially toxic serum theophylline concentrations in individual patients. For example, at a dose of 900 mg/d in adults <60 years or 22 mg/kg/d in children 1-9 years, the steady-state peak serum theophylline concentration will be <10 mcg/mL in about 30% of patients, 10-20 mcg/mL in about 50% and 20-30 mcg/mL in about 20% of patients. <b><u>The dose of theophylline</u></b>	

**must be individualized on the basis of peak serum theophylline concentration measurements in order to achieve a dose that will provide maximum potential benefit with minimal risk of adverse effects.**

Transient caffeine-like adverse effects and excessive serum concentrations in slow metabolizers can be avoided in most patients by starting with a sufficiently low dose and slowly increasing the dose, if judged to be clinically indicated, in small increments (see **TABLE V**). Dose increases should only be made if the previous dosage is well tolerated and at intervals of no less than 3 days to allow serum theophylline concentrations to reach the new steady-state. Dosage adjustment should be guided by serum theophylline concentration measurement (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION, TABLE VI**). Healthcare providers should instruct patients and caregivers to discontinue any dosage that causes adverse effects, to withhold the medication until these symptoms are gone and to then resume therapy at a lower, previously tolerated dosage.

If the patient's symptoms are well controlled, there are no apparent adverse effects, and no intervening factors that might alter dosage requirements, serum theophylline concentrations should be monitored at 6 month intervals for rapidly growing children and at yearly intervals for all others. In acutely ill patients, serum theophylline concentrations should be monitored at frequent intervals, e.g., every 24 hours.

Theophylline distributes poorly into body fat, therefore, mg/kg dose should be calculated on the basis of ideal body weight.

Table V contains theophylline dosing titration schema recommended for patients in various age groups and clinical circumstances. Table VI contains recommendations for theophylline dosage adjustment based upon serum theophylline concentrations. **Application of these general dosing recommendations to individual patients must take into account the unique clinical characteristics of each patient. In general, these recommendations should serve as the upper limit for dosage adjustments in order to decrease the risk of potentially serious adverse events associated with unexpected large increases in serum theophylline concentration.**

**Table V. Dosing initiation and titration (as anhydrous theophylline). \***

**A. Children (12-15 years) and adults (16-60 years) without risk factors for impaired clearance.**

<b>Titration Step</b>	<b>Children &lt;45 kg</b>	<b>Children &gt;45 kg and adults</b>
1. Starting Dosage	12-14 mg/kg/day up to a maximum of 300 mg/day admin. QD*	300-400 mg/day <sup>1</sup> admin. QD*
2. After 3 days, if <u>tolerated</u> , increase dose to:	16 mg/kg/day up to a maximum of 400 mg/day admin. QD*	400-600 mg/day <sup>1</sup> admin. QD*
3. After 3 more days, if <u>tolerated</u> , and if <u>needed</u> increase dose to:	20 mg/kg/day up to a maximum of 600 mg/day admin. QD*	As with all theophylline products, doses greater than 600 mg should be titrated according to blood level (see TABLE VI)

<sup>1</sup>If caffeine-like adverse effects occur, then consideration should be given to a lower dose and titrating the dose more slowly.

**B. Patients With Risk Factors For Impaired Clearance, The Elderly (>60 Years), And Those In Whom It Is Not Feasible To Monitor Serum Theophylline Concentrations:**

In children 12-15 years of age, the theophylline dose should not exceed 16 mg/kg/day up to a maximum of 400 mg/day in the presence of risk factors for reduced theophylline clearance or if it is not feasible to monitor serum theophylline concentrations.

In adolescents  $\geq 16$  years and adults, including the elderly, the theophylline dose should not exceed 400 mg/day in the presence of risk factors for reduced theophylline clearance or if it is not feasible to monitor serum theophylline concentrations.

\*Patients with more rapid metabolism clinically identified by higher than average dose requirements, should receive a smaller dose more frequently (every 12 hours) to prevent breakthrough symptoms resulting from low trough concentrations before the next dose.

TABLE VI. Dosage adjustment guided by serum theophylline concentration.

Peak Serum Concentration	Dosage Adjustment
<9.9 mcg/mL	If symptoms are <u>not</u> controlled and current dosage is tolerated, increase dose about 25%. Recheck serum concentration after three days for further dosage adjustment.
10-14.9 mcg/mL	If symptoms are controlled and current dosage is tolerated, maintain dose and recheck serum concentration at 6-12 month intervals.¶ If symptoms are not controlled and current dosage is tolerated consider adding additional medication(s) to treatment regimen.
15-19.9 mcg/mL	Consider 10% decrease in dose to provide greater margin of safety even if current dosage is tolerated. ¶
20-24.9 mcg/mL	Decrease dose by 25% even if no adverse effects are present. Recheck serum concentration after 3 days to guide further dosage adjustment.
25-30 mcg/mL	Skip next dose and decrease subsequent doses at least 25% even if no adverse effects are present. Recheck serum concentration after 3 days to guide further dosage adjustment. If symptomatic, consider whether overdose treatment is indicated (see recommendations for chronic overdose).
>30 mcg/mL	Treat overdose as indicated (see recommendations for chronic overdose). If theophylline is subsequently resumed, decrease dose by at least 50% and recheck serum concentration after 3 days to guide further dosage adjustment.

¶Dose reduction and/or serum theophylline concentration measurement is indicated whenever adverse effects are present physiologic abnormalities that can reduce theophylline clearance occur (e.g. sustained fever), or a drug that interacts with theophylline is added or discontinued

## 2. 海外における臨床支援情報

### 妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	theophylline and derivatives	A

(2021年4月検索)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category A：

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

### **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**

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、本剤を粉碎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**

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おりません。

#### **2. その他の関連資料**

該当資料なし