

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（1998年9月）に準拠して作成

キサンチン系気管支拡張剤

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品

テオドール[®]顆粒 20%

処方せん医薬品

テオドール[®]錠 50mg

処方せん医薬品

テオドール[®]錠 100mg

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品

テオドール[®]錠 200mg

THEODUR[®] Granules 20%, Tablets 50mg・100mg・200mg

注) テオドール顆粒 20%0.5g 分包品を除く

剤形	徐放性顆粒剤 徐放性錠剤			
規格・含量	テオドール顆粒 20% : 1g 中 日局テオフィリン 200mg 含有 テオドール錠 50mg : 1錠中 日局テオフィリン 50mg 含有 テオドール錠 100mg : 1錠中 日局テオフィリン 100mg 含有 テオドール錠 200mg : 1錠中 日局テオフィリン 200mg 含有			
一般名	和名：テオフィリン 洋名：Theophylline			
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 発売年月日	剤形	承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
	テオドール顆粒 20%	2008年9月10日 (販売名変更に伴う再承認)	2008年12月19日 (変更銘柄名での収載日)	1987年10月1日
	テオドール錠 50mg	2002年3月4日 (販売名変更に伴う再承認)	2002年7月5日 (変更銘柄名での収載日)	1987年10月1日
	テオドール錠 100mg	2002年3月4日 (販売名変更に伴う再承認)	2002年7月5日 (変更銘柄名での収載日)	1984年4月3日
	テオドール錠 200mg	2002年3月4日 (販売名変更に伴う再承認)	2002年7月5日 (変更銘柄名での収載日)	1984年4月3日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社			
担当者の連絡先・ 電話番号・ FAX番号	TEL. FAX.			

本IFは2008年12月改訂(テオドール顆粒 20%, テオドール錠 50mg)並びに2007年10月改訂(テオドール錠 100mg, 200mg)の添付文書の記載に基づき改訂した。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR と略す)等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF 利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update (医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の特徴及び有用性…………… 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 3
2. 一般名…………… 3
3. 構造式又は示性式…………… 3
4. 分子式及び分子量…………… 3
5. 化学名(命名法) …… 3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 4
7. CAS 登録番号…………… 4

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分…………… 5
2. 物理化学的性質…………… 5
3. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 5
4. 有効成分の確認試験法…………… 5
5. 有効成分の定量法…………… 6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 7
2. 製剤の組成…………… 8
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 8
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 10
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 10
7. 混入する可能性のある夾雑物…………… 12
8. 溶出試験…………… 12
9. 生物学的試験法…………… 13
10. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 13
11. 製剤中の有効成分の定量法…………… 14
12. 力価…………… 14
13. 容器の材質…………… 14
14. その他…………… 14

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 15
2. 用法及び用量…………… 15
3. 臨床成績…………… 20

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…………… 23
2. 薬理作用…………… 23

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 24
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 30
3. 吸収…………… 31
4. 分布…………… 31
5. 代謝…………… 32
6. 排泄…………… 33
7. 透析等による除去率…………… 33

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…………… 34
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 34
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 34
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 34
5. 慎重投与内容とその理由…………… 34
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 35
7. 相互作用…………… 35
8. 副作用…………… 38
9. 高齢者への投与…………… 42
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…………… 42
11. 小児等への投与…………… 42
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 44
13. 過量投与…………… 44
14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等) 45

15. その他の注意	46
16. その他	46

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	47
2. 毒性	47

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	48
2. 貯法・保存条件	48
3. 薬剤取扱い上の注意点	48
4. 承認条件	48
5. 包装	48
6. 同一成分・同効薬	48
7. 国際誕生年月日	49
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	49
9. 薬価基準収載年月日	49
10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	49
11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	49
12. 再審査期間	49
13. 長期投与の可否	50
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	50
15. 保険給付上の注意	50

X I. 文献

1. 引用文献	51
2. その他の参考文献	52

X II. 参考資料

主な外国での発売状況	53
------------	----

X III. 備考

その他の関連資料	54
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

テオドール錠 100mg 及びテオドール錠 200mg は米国キーファーマシューティカルズ(現：シェリング・プラウ)社で、テオドール顆粒 20%及びテオドール錠 50mg は国内で開発されたテオフィリン徐放性製剤である。三菱化成(株)(現：田辺三菱製薬(株))は、1976年よりテオドール錠 100mg・錠 200mg の開発に着手し、1983年に気管支喘息、喘息性(様)気管支炎の治療薬として承認を得た。更に1984年よりテオドール顆粒 20%・錠 50mg の開発に着手し、1987年に気管支喘息、喘息性(様)気管支炎の治療薬として承認を得た。更にテオドール錠 100mg・錠 200mg については、1987年、効能・効果に慢性気管支炎・肺気腫が追加承認された。また、1993年には、これら4剤形に対し、用法・用量に成人の気管支喘息に対する1日1回投与法が追加承認された。その後4剤形とも2002年3月に販売名変更に伴う再承認を受け、2002年7月に変更銘柄名で薬価収載された。なお、顆粒剤については再度2008年9月に販売名変更に伴う再承認を受け、2008年12月に変更銘柄名で薬価収載された。

2. 製品の特徴及び有用性

本剤はその優れた徐放性により1日1回又は2回の投与で上下変動幅の小さい安定したテオフィリン血中濃度推移を示し、至適血中濃度5～20 μ g/mLを24時間維持するためのRTC(Round The Clock)療法に適した製剤である。

(特徴)

- (1)RTC療法に適している。
- (2)豊富な剤形と選択幅の広い用法・用量でより多くの投与設計が可能である。
豊富な剤形(100mg錠, 200mg錠, 50mg錠, 20%顆粒, シロップ^{*}, ドライシロップ^{**})選択幅の広い用法・用量(1日1回^{**}, 1日2回投与を選択できる)
- (3)気管支拡張作用と抗炎症作用を併せ持つ薬剤である。
- (4)承認時の安全性解析対象症例939例中85例(9.05%)に副作用が認められ、主な副作用は悪心・嘔気38件(4.05%),頭痛24件(2.56%),腹痛14件(1.49%),食欲不振12件(1.28%),動悸11件(1.17%)であった。
市販後に実施した高齢者における特別調査での安全性解析対象症例3,652例中167例(4.57%)に副作用が認められ、主な副作用は悪心・嘔気40件(1.10%),食欲不振22件(0.60%),血清尿酸値上昇15件(0.41%),腹痛14件(0.38%),動悸14件(0.38%)であった。(2002年10月の集計)

なお、重大な副作用として、痙攣又はせん妄、昏睡等の意識障害、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(蕁麻疹、蒼白、発汗、血圧低下、呼吸困難等)、肝機能障害(AST(GOT), ALT(GPT)の上

昇等), 黄疸, 頻呼吸, 高血糖症があらわれることがあるので, このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また, 横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

※テオドールシロップ 2%, テオドールドライシロップ 20%についての詳細は, 別途作成のテオドールシロップ 2%・テオドールドライシロップ 20%インタビューフォーム及びそれぞれの製品添付文書等を参照。

※※テオドール顆粒 20%・錠 50mg・錠 100mg・錠 200mg は, 成人の気管支喘息では, 1日2回投与法に加えて1日1回投与法も認められている。(小児では, 1日2回投与法のみ)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

テオドール顆粒 20%

テオドール錠 50mg

テオドール錠 100mg

テオドール錠 200mg

(2) 洋名：

THEODUR Granules, Tablets

(3) 名称の由来：

Theophylline 「テオフィリン」 Duration 「長時間持続する」の意味であり「テオフィリンの効果が持続する」ことを意味している。

2. 一般名

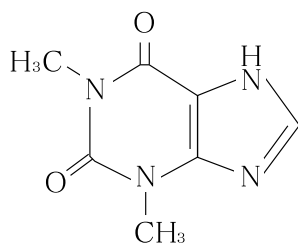
(1) 和名(命名法)：

テオフィリン(JAN)

(2) 洋名(命名法)：

Theophylline (JAN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₇H₈N₄O₂ 分子量：180.16

5. 化学名(命名法)

1,3-Dimethyl-1 *H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione(IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

MCI-8019 (治験番号)

7. CAS 登録番号

58-55-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬, 指定医薬品

2. 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：

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：271 ~ 275°C

(5) 酸塩基解離定数：

pKa = 8.77

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

該当資料なし

3. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温*1	ポリエチレン袋(二重) +ダンボール箱	3年	変化なし
	25°C, 60%RH*2	ポリエチレン袋(二重) +ミニファイバードラム	3年	変化なし

試験項目：*1 性状, 融点, 純度試験, 乾燥減量, 含量

*2 性状, 確認試験, 融点, 純度試験, 乾燥減量, 強熱残分, 含量

4. 有効成分の確認試験法

日局「テオフィリン」の確認試験による

5. 有効成分の定量法

日局「テオフィリン」の定量法による

IV. 製剤に関する項目




1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状：

テオドール顆粒 20%

有効成分 (1g 中)	日局テオフィリン 200mg
性状・剤形	白色・無臭・甘味でわずかに苦味が残る徐放性顆粒

テオドール錠

	錠 50mg	錠 100mg	錠 200mg							
有効成分 (1錠中)	日局テオフィリン 50mg	日局テオフィリン 100mg	日局テオフィリン 200mg							
性状・剤形	白色・徐放性錠剤	白色・表面が不定形の斑点状を呈する 割線入りの徐放性錠剤								
外形										
規格	直径 (mm) 6.0	厚さ (mm) 3.7	重量 (mg) 113	直径 (mm) 9.6	厚さ (mm) 3.9	重量 (mg) 300	直径 (mm) 12.4	短径 (mm) 6.9	厚さ 中心値 (mm) 5.9	重量 (mg) 420

(2) 製剤の物性：

テオドール顆粒 20%	テオフィリン徐放顆粒の公的溶出試験法 ¹⁾ に適合
テオドール錠 50mg	テオフィリン徐放錠の公的溶出試験法 ^{b2)} に適合
テオドール錠 100mg	テオフィリン徐放錠の公的溶出試験法 ^{b1)} に適合
テオドール錠 200mg	テオフィリン徐放錠の公的溶出試験法 ^{b1)} に適合

(3) 識別コード：

テオドール顆粒 20%	なし
テオドール錠 50mg	THEO-DUR 50
テオドール錠 100mg	THEO-DUR 100
テオドール錠 200mg	THEO-DUR 200

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

該当しない

(5) 酸価, ヨウ素価等：

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量：

テオドール顆粒 20%：1g 中 日局テオフィリン 200mg 含有
 テオドール錠 50mg：1 錠中 日局テオフィリン 50mg 含有
 テオドール錠 100mg：1 錠中 日局テオフィリン 100mg 含有
 テオドール錠 200mg：1 錠中 日局テオフィリン 200mg 含有

(2) 添加物：

剤形	添加物
テオドール顆粒 20%	ステアリン酸カルシウム, トウモロコシデンブ, ヒドロキシプロピルメチルセルロース, エチルセルロース, ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート, グリセリン脂肪酸エステル, 白糖
テオドール錠 50mg	エチルセルロース, 乳糖水和物, ステアリン酸カルシウム, 無水ケイ酸
テオドール錠 100mg	白糖, トウモロコシデンブ, 乳糖, ステアリン酸 Mg, アラビアゴム, 酢酸フタル酸セルロース, タルク, ラウリル硫酸 Na, ステアリン酸グリセリン, サラシミツロウ, セタノール, ミリスチルアルコール, フタル酸ジエチル
テオドール錠 200mg	白糖, トウモロコシデンブ, 乳糖, ステアリン酸 Mg, 酢酸フタル酸セルロース, ヒドロキシプロピルメチルセルロース, ステアリン酸グリセリン, サラシミツロウ, セタノール, ミリスチルアルコール, フタル酸ジエチル

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) テオドール顆粒 20%

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	室温	アルミニウムポリエチレン袋+ポリエチレンラミネートシール	5 年	変化なし
加速試験*2	40°C, 75%RH	アルミニウムポリエチレン袋	6 ヶ月	変化なし
経時変化試験*2	室温	アルミニウムポリエチレン袋	6 ヶ月	変化なし

試験項目：*1 性状, 溶出試験, 含量

*2 性状, 確認試験, 薄層クロマトグラフィー(TLC), 溶出試験, 含量

(2)テオドール錠 50mg

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温	PTP	3年	変化なし
加速試験	40℃, 75%RH	SP包装+ポリプロピレンフィルム袋	6ヵ月	変化なし
経時変化試験	室温	SP包装+ポリプロピレンフィルム袋	6ヵ月	変化なし

試験項目：性状, 確認試験, 薄層クロマトグラフィー(TLC), 溶出試験, 含量

(3)テオドール錠 100mg

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	室温		SP包装	3年3ヵ月	変化なし
			PTP	3年	変化なし
			ポリエチレンラミネート袋	3年	変化なし
苛酷試験*2	温度	40℃	SP包装	6ヵ月	変化なし
	湿度	40℃, 75%RH	SP包装	6ヵ月	変化なし
	光	直射日光	SP包装	7日	変化なし
		蛍光灯(2,000lx)	SP包装	600時間	変化なし

試験項目：*1 性状, 確認試験, 薄層クロマトグラフィー(TLC), 溶出試験, 含量

*2 性状, 薄層クロマトグラフィー(TLC), 溶出試験, 含量

(4)テオドール錠 200mg

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	室温		SP包装	3年3ヵ月	変化なし
			PTP	3年	変化なし
			ポリエチレンラミネート袋	3年	変化なし
苛酷試験*2	温度	40℃	SP包装	6ヵ月	変化なし
	湿度	40℃, 75%RH	SP包装	6ヵ月	変化なし
	光	直射日光	SP包装	7日	変化なし
		蛍光灯(2,000lx)	SP包装	600時間	変化なし

試験項目：*1 性状, 確認試験, 薄層クロマトグラフィー(TLC), 溶出試験, 含量

*2 性状, 薄層クロマトグラフィー(TLC), 溶出試験, 含量

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

(1) テオドール顆粒 20%についての配合試験成績

テオドール顆粒 20%と併用される可能性の高い薬剤 26 種類との配合試験を行った。結果、次頁表の成績が得られた。

中間条件下(20℃, 75%RH)ではテオドール顆粒 20%配合による外観上の変化はいずれの薬剤についても認められなかった。一方, 最悪条件下(30℃, 92%RH)では, 一部に固化, 湿潤, 液化などを認めたが, 調剤投与に差し支える程度の変化をきたしたものは少なかった。なお, テオドール顆粒 20%単独でも, 最悪条件下では 7 日目, 14 日目には固化の傾向が認められたが, 調剤投与上問題となるものではなかった。30 日目には固化は認められなかった。

試験条件

1) 試料の調製

テオドール顆粒 20% 0.5g と配合薬剤を混和後, グラシンポリラミネート紙で分包し試料とした。なお, 対照として配合薬剤のみを同様に分包し試料とした。

2) 試験方法

各試料を下記条件下にセットした恒温恒湿器で保存し, 配合直後を基準に 7 日目, 14 日目及び 30 日目の外観上の変化を観察した。

保存条件

	温度	湿度
中間条件	20℃	75%RH
最悪条件	30℃	92%RH

3) 判定基準

— : 変化の全く認められないもの 湿 : 湿潤
± : 変化の有無の疑わしいもの 液 : 液化
+ : 明らかに変化は認められるが, 実際 潮 : 潮解
調剤投与に差し支えない程度のもので 固 : 固化
++ : 調剤投与に差し支える程度の変化の 変 : 変色
認められるもの 臭 : 臭いに変化の認められるもの

配合試験成績一覧

上段：単独(対照)

下段：テオドール顆粒 20% 0.5g 配合後

分類	配合薬剤名	剤形及び配合量(g)	20°C 75%RH			30°C 92%RH		
			7日	14日	30日	7日	14日	30日
	テオドール顆粒 20% (田辺三菱製薬)	20%顆粒 0.5	—	—	—	+固	+固	—
呼吸器官用薬	メジコン散 10% (塩野義)	10%散 0.1	— —	— —	— —	— —	— +固	— ++湿・固
	ピソルボン細粒 (日本ペーリンガー)	2%細粒 0.2	— —	— —	— —	++液 ++湿	++液 ++湿	++液 ++湿
	アスベリン散 10% (田辺三菱製薬)	10%散 0.2	— —	— —	— —	— —	— +固	— ++湿・固
	ネオフィリン原末 (サンノーパ=エーザイ)	散 0.1	— —	— —	— —	— —	— +固	+固 ++湿・固
	イノリン散 1% (田辺三菱製薬)	1%散 0.2	— —	— —	— —	+固 +固	+固 +固	+固 ++湿・固
	メプチン顆粒 0.01% (大塚製薬)	0.01%顆粒 0.25	— —	— —	— —	— —	++液 +固	++液 ++湿・固
	リザベン細粒 10% (キッセイ)	10%細粒 0.3	— —	— —	— —	— —	— +固	— ++湿・固
	アゼプチン顆粒 0.2% (エーザイ)	0.2%顆粒 0.5	— —	— —	— —	— —	— —	— —
抗ヒスタミン剤	ボララミン散 (シェリング・プラウ)	1%散 0.1	— —	— —	— —	— —	— ++湿	— ++湿・固
	ベリアクチン散 1% (日医工)	1%散 0.2	— —	— —	— —	— +固	— +固	— ++湿・固
消化器官用薬	アルサルミン細粒 90% (中外)	90%細粒 0.5	— —	— —	— —	— —	— +固	— +固
	コランチル顆粒 (塩野義)	顆粒 0.5	— —	— —	— —	— —	— —	— +固
	マーズレン S 顆粒 (寿=ゼリア)	顆粒 0.3	— —	— —	— —	— +固	— +固	— ++湿・固
	酸化マグネシウム末 (局方品)	散 0.1	— —	— —	— —	— —	— +固	— ++湿・固
	ビオフェルミン R (ビオフェルミン=武田)	散 0.5	— —	— —	— —	— —	— —	— +固
	ビオスミン (ビオフェルミン=武田)	散 0.5	— —	— —	— —	— —	— +固	— +固
	ベリチーム顆粒 (塩野義)	顆粒 0.2	— —	— —	— —	— ++湿	— ++湿	— ++湿
	S・M 散 (第一三共)	散 0.6	— —	— —	— —	— +固	— +固	— +固
中枢神経用薬	フェノバル散 10% (藤永=第一三共)	10%散 0.5	— —	— —	— —	— ++湿・固	— ++湿・固	— —
	テグレート細粒 50% (ノバルティス)	50%細粒 0.5	— —	— —	— —	— —	— —	— —
ビタミン剤	シナール (塩野義)	顆粒 0.5	— —	— —	— —	++湿 ++湿	++湿 ++湿	— —
	調剤用パンビタン末 (武田)	散 0.5	— —	— —	— —	++湿・変 ++湿・固・変	++湿・変 ++湿・固・変	++湿・変 ++湿・固・変
酵素製剤	ダーゼン顆粒 1% (武田)	1%顆粒 0.5	— —	— —	— —	— —	— —	++湿 ++湿
	レフトーゼ顆粒 10% (日本新薬)	10%顆粒 0.2	— —	— —	— —	— —	— +固	— ++湿・固

(試験実施施設：京都大学 胸部疾患研究所附属病院 薬剤部)

7. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

8. 溶出試験

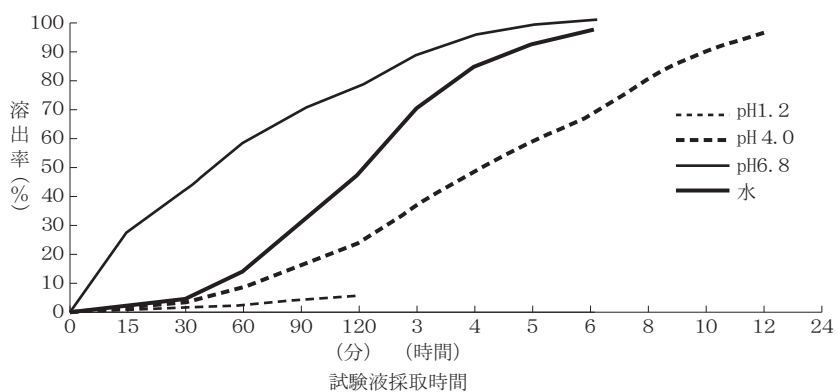
(1) テオドール顆粒 20%¹⁾

(方法) 日局溶出試験法パドル法により試験を行う。

条件：試験液 pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水

回転数：50rpm 界面活性剤使用せず

(結果)



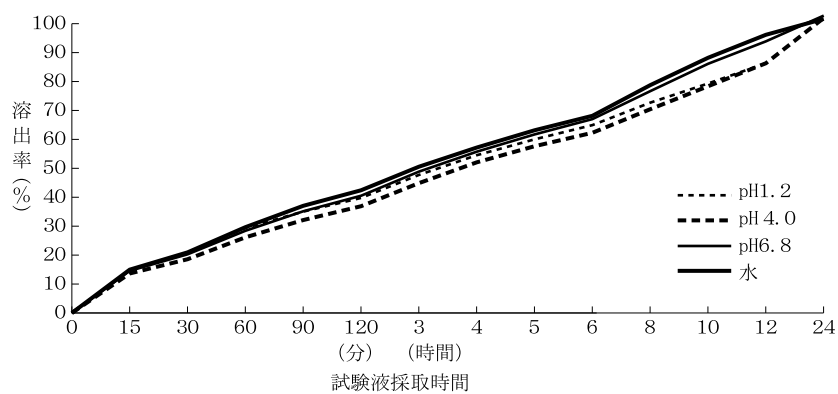
(2) テオドール錠 50mg²⁾

(方法) 日局溶出試験法パドル法により試験を行う。

条件：試験液 pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水

回転数：50rpm 界面活性剤使用せず

(結果)



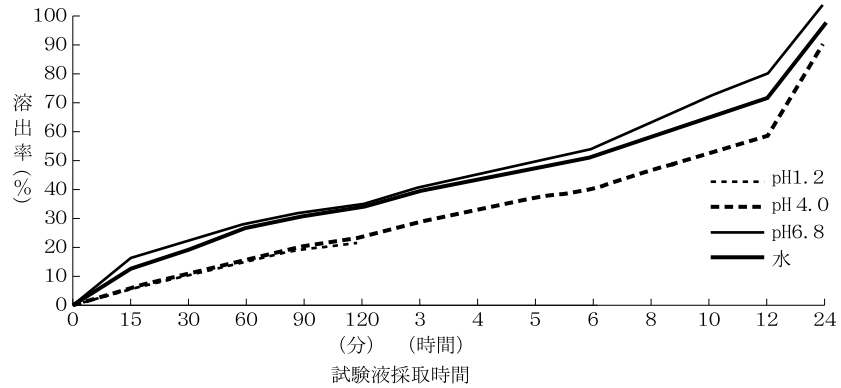
(3) テオドール錠 100mg¹⁾

(方法) 日局溶出試験法パドル法により試験を行う。

条件：試験液 pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水

回転数：50rpm 界面活性剤使用せず

(結果)



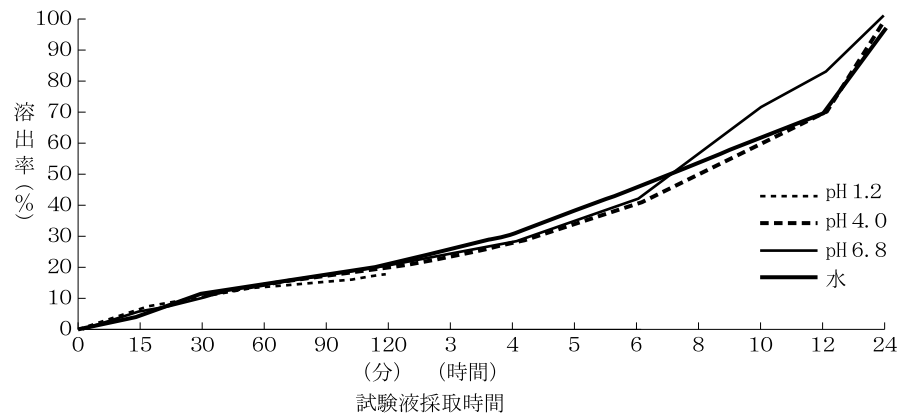
(4) テオドール錠 200mg¹⁾

(方法) 日局溶出試験法パドル法により試験を行う。

条件：試験液 pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水

回転数：50rpm 界面活性剤使用せず

(結果)



9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

テオドール錠 50mg, テオドール錠 100mg, テオドール錠 200mg,

テオドール顆粒 20%

日局「テオフィリン」の確認試験を準用

11. 製剤中の有効成分の定量法

テオドール錠 50mg, テオドール錠 100mg, テオドール錠 200mg,
テオドール顆粒 20%
紫外可視吸光度測定法

12. 力価

該当しない

13. 容器の材質

テオドール錠 50mg

PTP 包装：PTP（ポリ塩化ビニルフィルム, アルミニウム箔）＋
ポリプロピレン袋(塩化ビニリデンポリプロピレンラミネートフ
ィルム)＋紙箱

バラ包装：アルミニウムポリエチレンラミネート袋＋紙箱

テオドール錠 100mg, テオドール錠 200mg

PTP 包装：PTP（ポリ塩化ビニルフィルム, アルミニウム箔）＋
ポリエチレン袋(ポリエチレンラミネートフィルム)＋紙箱

バラ包装：ポリエチレンラミネート袋＋紙箱

テオドール顆粒 20%

バラ包装：アルミニウムポリエチレンラミネート袋＋紙箱

分包：アルミニウムポリエチレンラミネートフィルム袋＋ポリエチレン袋
(ポリエチレンラミネートフィルム)＋紙箱

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

テオドール顆粒 20% テオドール錠 50mg	気管支喘息, 喘息性(様)気管支炎
テオドール錠 100mg テオドール錠 200mg	気管支喘息, 喘息性(様)気管支炎, 慢性気管支炎, 肺気腫

<効能・効果に関連する使用上の注意>

テオドール顆粒 20%, 錠 50mg, 錠 100mg の場合

(錠 200mg は小児に対する用法・用量を有していない)

喘息性(様)気管支炎:

発熱を伴うことが多く,他の治療薬による治療の優先を考慮すること(テオフィリン投与中に発現した痙攣の報告は,発熱した乳幼児に多い)。

<解説>

喘息性(様)気管支炎は,一般的には主として2歳以下の小児にみられる低音性の喘鳴と感染徴候を伴う反復性の気管支炎とされており,発熱を伴うことが多い。小児気管支喘息治療・管理ガイドラインの改訂以後,本剤の投与により小児で発熱を伴った痙攣を発症した症例が報告され,その多くの症例で感染症の合併,投与開始後早期の痙攣発症がみられた。このため,感染徴候を伴い発熱する機会が多い喘息性(様)気管支炎への本剤の使用は,特に注意が必要である。

2. 用法及び用量

テオドール顆粒 20%	通常,テオフィリンとして,成人1回200mg(本剤1g)を,小児1回100~200mg(本剤0.5~1g)を,1日2回,朝及び就寝前に経口投与する。また,気管支喘息については,テオフィリンとして成人1回400mg(本剤2g)を,1日1回就寝前に経口投与することもできる。 なお,年齢,症状により適宜増減する。
テオドール錠 50mg	通常,テオフィリンとして,成人1回200mg(本剤4錠)を,小児1回100~200mg(本剤2~4錠)を,1日2回,朝及び就寝前に経口投与する。また,気管支喘息については,テオフィリンとして成人1回400mg(本剤8錠)を,1日1回就寝前に経口投与することもできる。 なお,年齢,症状により適宜増減する。

テオドール錠 100mg	通常、テオフィリンとして、成人 1 回 200mg（本剤 2 錠）を、小児 1 回 100 ～ 200mg（本剤 1 ～ 2 錠）を、1 日 2 回、朝及び就寝前に経口投与する。また、気管支喘息については、テオフィリンとして成人 1 回 400mg（本剤 4 錠）を、1 日 1 回就寝前に経口投与することもできる。 なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。
テオドール錠 200mg	通常、テオフィリンとして、成人 1 回 200mg（本剤 1 錠）を、1 日 2 回、朝及び就寝前に経口投与する。また、気管支喘息については、テオフィリンとして成人 1 回 400mg（本剤 2 錠）を、1 日 1 回就寝前に経口投与することもできる。 なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

テオドール顆粒 20%, 錠 50m, 錠 100mg の場合

（錠 200mg は小児に対する用法・用量を有していない）

本剤投与中は、臨床症状等の観察や血中濃度のモニタリングを行うなど慎重に投与すること。

なお、小児の気管支喘息に投与する場合の投与量、投与方法等については、学会のガイドライン*等、最新の情報を参考に投与すること。

※日本小児アレルギー学会：小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005

1. テオフィリン 1 回投与量の目安(通常の用法は、1 日 2 回投与とされている)

年 齢	テオフィリン 1 回投与量の目安
6 ヶ月未満	原則として投与しない
6 ヶ月～1 歳未満	3mg/kg
1 歳～2 歳未満	4 ～ 5mg/kg
2 歳～15 歳	4 ～ 5mg/kg

2. 注意すべき投与対象等

2 歳以上の重症持続型の患児を除き、他剤で効果不十分な場合などに、患児の状態（発熱、痙攣等）等を十分に観察するなど適用を慎重に検討し投与する。なお、2 歳未満の熱性痙攣やてんかんなどのけいれん性疾患のある児には原則として推奨されない。

<解説>

(1) 用法

- ・「朝及び就寝前」の 1 日 2 回投与について

テオフィリン血中濃度を治療域に保つため、「朝及び就寝前」の 1 日 2 回投与による臨床試験を行い有用性が確認された。

- ・成人気管支喘息の「就寝前」1日1回投与について、気管支喘息患者は夜中から朝方に症状が悪化することが多いと言われていることから、「就寝前」の1日1回投与臨床試験を行い有用性が確認された。

(2) 用法・用量に関連する使用上の注意

- ・本剤投与中は、臨床症状等の観察や血中濃度のモニタリングを行うなど、慎重に投与すること。
なお、小児の気管支喘息に投与する場合の投与量、投与方法等については、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与すること。
- ・2歳以上の重症持続型の患児を除き、他剤で効果不十分な場合などに、患児の状態（発熱、痙攣等）等を十分に観察するなど適用を慎重に検討し投与する。なお、2歳未満の熱性痙攣やてんかんなどのけいれん性疾患のある児には原則として推奨されない。

<参考>

日本小児アレルギー学会

小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005

第9章 乳児喘息の急性発作への対応と長期管理

9. 長期管理

1) 長期管理薬

(3) テオフィリン徐放製剤(128頁より抜粋)

表 9-8 乳児に対するテオフィリン徐放製剤投与量の一応の目安

年 齢	投与量(mg/kg/日)
6 ヶ月～< 1 歳	6
1 歳 ～< 2 歳	8～10

テオフィリンクリアランスは個人差が大きいため、必要に応じて適宜、血中濃度を測定し、投与量を調節する。

表 9-9 乳児喘息長期管理におけるテオフィリン徐放製剤の定期的内服の位置づけと留意点(129頁より抜粋)

- ・中等症持続型(ステップ3)以上の患者において考慮される追加治療の一つである
- ・6ヵ月未満の児は原則としてテオフィリン徐放製剤による長期管理の対象とならない
- ・6ヵ月以上でも、てんかんや熱性けいれんなどのけいれん性疾患を有する児には、原則として推奨されない
- ・発熱出現時には、一時減量あるいは中止するかどうかをあらかじめ指導しておくことが望ましい
- ・テオフィリン徐放製剤投与中は、テオフィリンクリアランスを抑制して血中濃度を上昇させる薬物(エリスロマイシン、クラリスロマイシンなど)の併用には注意が必要である
- ・けいれん閾値を下げる可能性が報告されている中枢神経系への移行性の高いヒスタミン H₁ 拮抗作用を主とする抗アレルギー薬との併用は、乳児喘息においては注意が必要であるかもしれない
- ・定期内服中の坐薬の使用は推奨できない

図 9-4 乳児喘息の長期管理に関する薬物療法(131 頁より抜粋)

	ステップ 1 間欠型	ステップ 2 軽症持続型	ステップ 3 中等症持続型*7	ステップ 4 重症持続型*7
基本治療	なし (発作の程度に応じた急性発作時治療を行う)	抗アレルギー薬*1	吸入ステロイド薬*4 (100 μ g/日)	吸入ステロイド薬*4 (150～200 μ g/日) 以下の 1 つまたは両者の併用 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・DSCG 吸入*3 (2～4 回/日)
追加治療	抗アレルギー薬*1	DSCG 吸入*2*3 吸入ステロイド薬*4 (50 μ g/日)	以下の 1 つまたは両者の併用 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・DSCG 吸入*3 (2～4 回/日) ・ β_2 刺激薬(就寝前貼付あるいは経口 2 回/日)*5 ・テオフィリン徐放製剤(考慮)*6 (血中濃度 5～10 μ g/mL)	β_2 刺激薬(就寝前貼付あるいは経口 2 回/日)*5 テオフィリン徐放製剤(考慮)*6 (血中濃度 5～10 μ g/mL)

[注意事項]

- *1. 経口抗アレルギー薬：ロイコトリエン受容体拮抗薬, ヒスタミン H₁ 拮抗薬, Th2 サイトカイン阻害薬, 化学伝達物質遊離抑制薬, 吸入抗アレルギー薬：DSCG 吸入液
- *2. 経口抗アレルギー薬を使用している場合
- *3. 吸入液をネブライザーで吸入する。必要に応じて少量(0.05～0.1mL)の β_2 刺激薬と一緒に吸入する。 β_2 刺激薬は発作がコントロールされたら中止するのを基本とする
- *4. BDP-pMDI, FP-pMDI はマスクつき吸入補助具を用いて吸入する。推奨量は BDP, FP 換算
- *5. β_2 刺激薬(貼付・経口)は症状がコントロールされたら中止するのを基本とする
- *6. 6 ヶ月未満の児は原則として対象とならない。適用を慎重にし, けいれん性疾患のある児には原則として推奨されない。発熱時には, 一時減量あるいは中止するかどうか, あらかじめ指導しておくことが望ましい
- *7. ステップ 3 以上の治療は小児アレルギー専門医の指導・管理のもとで行うことが望ましい。ステップ 4 の治療で喘息のコントロールが不十分な患者の治療は原則として専門医が行う

第 8 章 小児気管支喘息の長期管理に関する薬物療法

1. 長期管理薬(コントローラー)

3) テオフィリン徐放製剤(96 頁より抜粋)

初めてテオフィリン徐放製剤を投与する場合は, その患者の特性を知るために開始後しばらくしてから血中濃度を測定することが望ましい。特に常用量で十分な効果が得られない場合や, 副作用が疑われる場合には, 血中濃度のモニタリングをする。通常は, 8～10mg/kg/日より開始し, 臨床効果および血中濃度モニタリングを行いながら調節する。一般的には 5～15 μ g/mL の血中濃度を目標とする。

図 8-1 小児気管支喘息の長期管理に関する薬物療法プラン(幼児 2 ～ 5 歳)
(98 頁より抜粋)

	ステップ 1 間欠型	ステップ 2 軽症持続型	ステップ 3 中等症持続型	ステップ 4 重症持続型
基本治療	発作に応じた薬物治療法	抗アレルギー薬*1*5 あるいは 吸入ステロイド薬(考慮)*2 (50～100 μg/日)	吸入ステロイド薬*2 (100～150 μg/日)	吸入ステロイド薬*2*4 (150～300 μg/日) 以下の 1 つまたは複数の併用 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・DSCG*5 ・テオフィリン徐放製剤*3 ・貼付β ₂ 刺激薬 ・長時間作用性吸入β ₂ 刺激薬*6
追加治療	抗アレルギー薬*1	テオフィリン徐放製剤*3	以下の 1 つまたは複数の併用 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・DSCG*5 ・テオフィリン徐放製剤*3 ・貼付β ₂ 刺激薬 ・長時間作用性吸入β ₂ 刺激薬*6	

[注意事項]

- *1. 抗アレルギー薬：化学伝達物質遊離抑制薬，ヒスタミン H₁ 拮抗薬，ロイコトリエン受容体拮抗薬，Th2 サイトカイン阻害薬に分けられる。DSCG と経口抗アレルギー薬を含む。
- *2. 吸入ステロイド薬：力価は FP（プロピオン酸フルチカゾン）あるいは BDP（プロピオン酸ベクロメタゾン）換算とする。
- *3. テオフィリン徐放製剤の使用にあたっては，特に発熱時には血中濃度上昇に伴う副作用に注意する。
- *4. ステップ 4 の治療で症状のコントロールができないものについては，専門医の管理のもとで経ロステロイド薬の投与を含む治療を行う。
- *5. DSCG 吸入液をネブライザーで吸入する場合，必要に応じて少量(0.05～0.1mL)のβ₂刺激薬と一緒に吸入する。β₂刺激薬は発作がコントロールされたら中止するのを基本とする。
- *6. DPI が吸入できる児

図 8-2 小児気管支喘息の長期管理に関する薬物療法プラン(年長児 6 ~ 15 歳)

(99 頁より抜粋)

	ステップ 1 間欠型	ステップ 2 軽症持続型	ステップ 3 中等症持続型	ステップ 4 重症持続型
基本治療	発作に応じた薬物療法	吸入ステロイド薬*2 (100 μ g/日) あるいは 抗アレルギー薬*1	吸入ステロイド薬*2 (100 ~ 200 μ g/日)	吸入ステロイド薬*2*3 (200 ~ 400 μ g/日) 以下の 1 つまたは複数の併用 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・テオフィリン徐放製剤 ・長時間作用性吸入 β_2 刺激薬 ・DSCG ・貼付 β_2 刺激薬
追加治療	抗アレルギー薬*1	テオフィリン徐放製剤	以下の 1 つまたは複数の併用 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・テオフィリン徐放製剤 ・長時間作用性吸入 β_2 刺激薬 ・DSCG ・貼付 β_2 刺激薬	経口ステロイド薬 (短期間・間欠考慮)

[注意事項]

*1. 抗アレルギー薬：化学伝達物質遊離抑制薬，ヒスタミン H₁ 拮抗薬，ロイコトリエン受容体拮抗薬，Th2 サイトカイン阻害薬に分けられる。DSCG と経口抗アレルギー薬を含む。

*2. 吸入ステロイド薬：力価は FP (プロピオン酸フルチカゾン)あるいは BDP (プロピオン酸ベクロメタゾン)換算とする。

*3. ステップ 4 の治療で症状のコントロールができないものについては，専門医の管理のもとで経口ステロイド薬の投与を含む治療を行う。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果：

(1 日 2 回投与) ^{4~16)}

1) テオドール顆粒 20%，錠 50mg

気管支喘息患児を対象に実施された臨床試験において 277 例中，脱落，除外例を除いた 250 例のうち，改善以上と評価されたのは 188 例 (75.2%)であった。

2) テオドール錠 100mg，200mg

気管支喘息患者を対象に実施された二重盲検比較試験を含む国内臨床症例 394 例中，脱落，除外例を除いた 348 例のうち，改善以上と評価されたのは，232 例 (66.7%)であった。

4) 西間三馨 他：小児科臨床 1987；40 (3)：685-697

- 5) 西間三馨 他：小児科臨床 1985；38 (11)：2653-2663
- 6) 馬場 実 他：小児科臨床 1986；39 (8)：2051-2059
- 7) 西間三馨 他：薬理と治療 1981；9 (12)：5029-5054
- 8) 正木拓朗 他：アレルギー 1981；30 (4)：190-196
- 9) 赤坂 徹 他：小児科臨床 1981；34 (7)：1775-1782
- 10) 四家正一郎 他：小児科診療 1981；44 (6)：1009-1014
- 11) 柏木秀雄 他：薬理と治療 1981；9 (2)：593-608
- 12) 牧野荘平 他：診療と新薬 1980；17 (11)：2935-2939
- 13) 中沢次夫 他：新薬と臨床 1980；29 (5)：790-795
- 14) 中沢次夫 他：基礎と臨床 1981；15 (4)：2065-2070
- 15) 高島宏哉 他：新薬と臨床 1981；30 (3)：2-5
- 16) 滝島 任 他：薬理と治療 1986；14 (7)：4915-4934

(1日1回投与)^{16~21)}

1日2回分割投与方法との気管支喘息患者を対象に実施された多施設二重盲検交叉比較試験の概要は下表のとおりであった。

投与方法別の全般改善度の比較

1日1回投与は1日2回投与に比べ								検定	
著明改善	改善	やや改善	同等	やや悪化	悪化	著明悪化	計	S検定	W検定
0	5	11	41	11	2	1	71	NS	NS
(0.0)	(7.0)	(15.5)	(57.7)	(15.5)	(2.8)	(1.4)			
	[7.0]	[22.5]		[19.7]	[4.2]				

()：% []：累積% S検定：符号検定 W検定：順位和検定

- 16) 滝島 任 他：薬理と治療 1986；14 (7)：4915-4934
- 17) 宮本昭正 他：薬理と治療 1991；19 (4)：1513-1544
- 18) 川合 満 他：Ther. Res. 1991；12 (3)：891-902
- 19) 田中一正 他：新薬と臨床 1991；40 (4)：802-814
- 20) 大黒道夫 他：医学と薬学 1991；25 (3)：802-814
- 21) 馬場 実 他：Prog. Med. 1991；11 (4)：981-992

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験：

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験：

該当資料なし

(4) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

2) 比較試験：

小児気管支喘息

気管支喘息患児に対してテオドール錠 100mg を 200 ～ 600mg/日又は対照薬トリメトキノール塩酸塩水和物を 3 ～ 9mg/日又は対照薬テオフィリン錠を 200 ～ 600mg/日を用いて、対照観察期間を 1 ～ 2 週間 (1 週間は必須)その後 3 週間を試験観察期間とし、二重盲検比較試験を実施し、本剤の有効性が認められた⁷⁾。

7) 西間三馨 他：薬理と治療 1981；9 (12)：5029-5054

注) 本剤の小児気管支喘息に対して承認されている用法・用量は 1 回 100 ～ 200mg, 1 日 2 回である。なお、詳細については V-2.用法及び用量の項参照。

3) 安全性試験：

該当資料なし

4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(5) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験：

製造販売後に実施した高齢者における特定使用成績調査での安全性解析対象症例 3,652 例中 167 例 (4.57%) に副作用が認められた。

VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目 -8-(1)参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アミノフィリン, コリンテオフィリン, ジプロフィリン, カフェイン, テオブロミン, エンプロフィリン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{22～28)} :

テオフィリンは, 気管支拡張, 肺血管拡張, 呼吸中枢刺激, 気道の粘液線毛輸送能の促進, 横隔膜の収縮力増強, 肥満細胞からの化学伝達物質(気管支収縮因子)の遊離抑制等の作用により, 気管支喘息, 慢性気管支炎, 肺気腫等の閉塞性肺疾患の諸症状を改善する。

また, テオフィリンは, 喘息患者の気管支生検において活性化好酸球数, 総好酸球数の減少及び CD4 陽性細胞数の減少等の抗炎症作用を示す。

In vitro においては, ヒト炎症細胞からの活性酸素及びサイトカインの産生に対する抑制作用, ヒト好酸球の接着因子発現の抑制作用, IL-5 のヒト好酸球寿命延長に対する抑制作用等が報告されている。

その作用機序は, phosphodiesterase の作用を阻害して細胞内 cyclic 3', 5'-AMP 濃度を高めることによるとされている。

このほかにも, アデノシン受容体に対する拮抗作用, 細胞内カルシウムイオンの分布調節作用, 内因性カテコールアミンの遊離促進作用及びプロスタグランジンに対する拮抗作用等が報告されており, いまだ作用機序については不明な点が多い。

(2) 薬効を裏付ける試験成績 :

1) ヒト好酸球の接着因子発現の抑制(*in vitro*)

PAF 刺激によって誘導されるヒト好酸球上の接着因子 Mac-1 の発現をテオフィリン(アミノフィリン)は用量依存的に抑制した²⁷⁾。

2) ヒト好酸球のアポトーシス誘導作用(*in vitro*)

喘息患者由来の好酸球に IL-5 の存在下で 10^{-4}M (約 $18\mu\text{g}/\text{mL}$) のテオフィリンを加え培養すると, IL-5 単独に比べて有意に好酸球の生存率が抑制された。また, テオフィリン単独ではコントロールとほぼ同じ生存率であり, テオフィリンは IL-5 によって活性化された好酸球のアポトーシスを誘導した²⁸⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

5 ~ 20 μ g/mL (血清)

(2) 最高血中濃度到達時間：

テオドール顆粒 20% 単回経口投与時：5.5 時間(300mg 単回投与) ²⁹⁾

テオドール錠 50mg 単回経口投与時：5.7 時間(300mg 単回投与) ³⁰⁾

テオドール錠 100mg 単回経口投与時：7.2 時間(200mg 単回投与) ³¹⁾

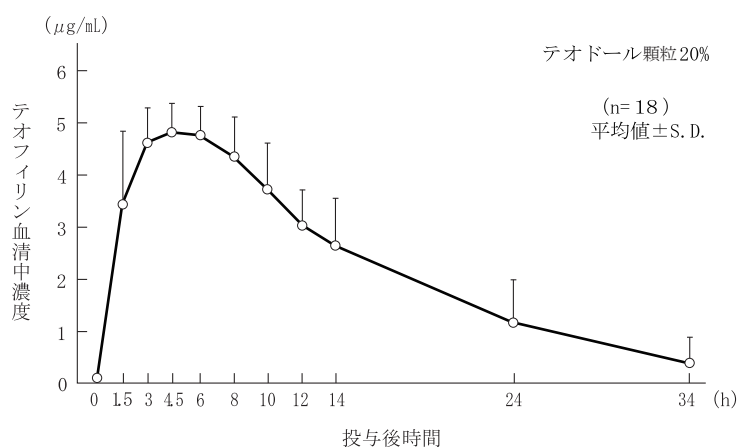
テオドール錠 200mg 単回経口投与時：7.0 時間(200mg 単回投与) ³¹⁾

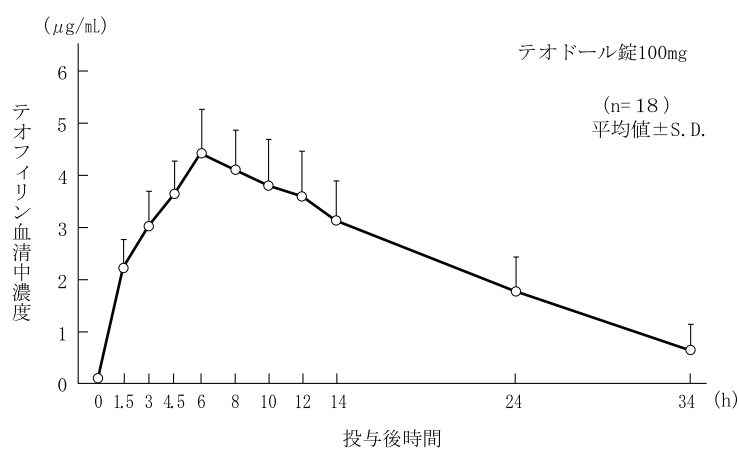
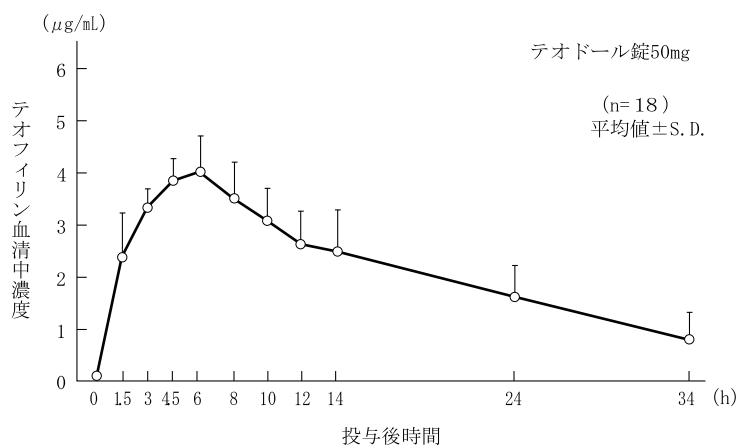
(3) 通常用量での血中濃度：

1) テオドール顆粒 20%, テオドール錠 50mg, テオドール錠 100mg (単回投与)

健常成人男子 18 名を被験者とし、12 時間の絶食後、テオドール顆粒 20%, テオドール錠 50mg, 及びテオドール錠 100mg を、各々テオフィリンとして 300mg を単回投与したときのテオフィリン血清中濃度は図 1 のように推移した。

各々の試験は同一被験者で、3 剤クロスオーバー法により実施し、各投与試験の間隔は 1 週間とした ^{29, 30)}。





	Cmax (μg/mL)	tmax (h)	AUC (μg · h/mL)
テオドール顆粒 20% (テオフィリンとして 300mg)	4.93±0.60	5.53±0.96	79.04±18.46
テオドール錠 50mg (テオフィリンとして 300mg)	4.13±0.64	5.69±0.89	74.73±18.45
テオドール錠 100mg (テオフィリンとして 300mg)	4.49±0.85	6.28±1.06	83.61±21.14

(平均値±S.D.)

図1 テオドール顆粒 20%, テオドール錠 50mg, 及びテオドール錠 100mg 300mg 単回投与時の平均テオフィリン血清中濃度推移

2) テオドール錠 100mg, テオドール錠 200mg

(単回投与)

健常成人男子 6 名に、10 時間の絶食後、テオドール錠 100mg² 錠, テオドール錠 200mg¹ 錠及び非徐放性テオフィリン錠 (67mg 錠×3 錠) を各々経口投与した時のテオフィリン血清中濃度は図 2, 表 1, 図 3 のように推移した。各々の実験は同一被験者で実施し、各薬剤の与間隔は 1 週間以上とした³¹⁾。

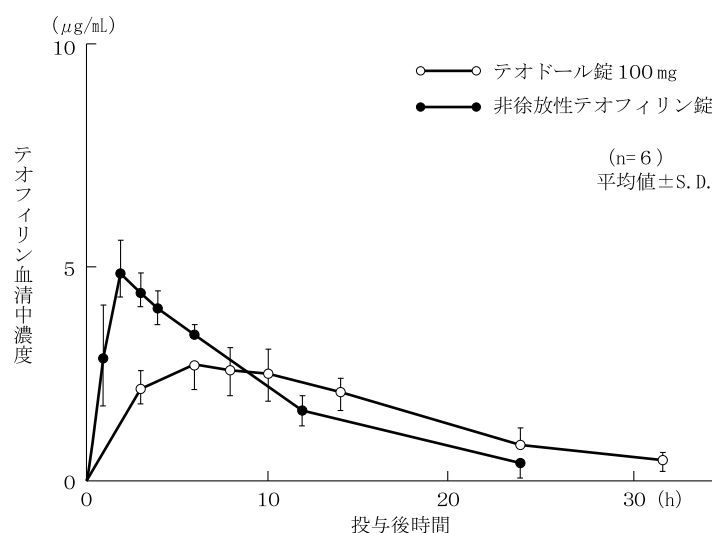


図 2 テオドール錠 100mg 及び非徐放性テオフィリン錠単回投与時のテオフィリン血清中濃度推移

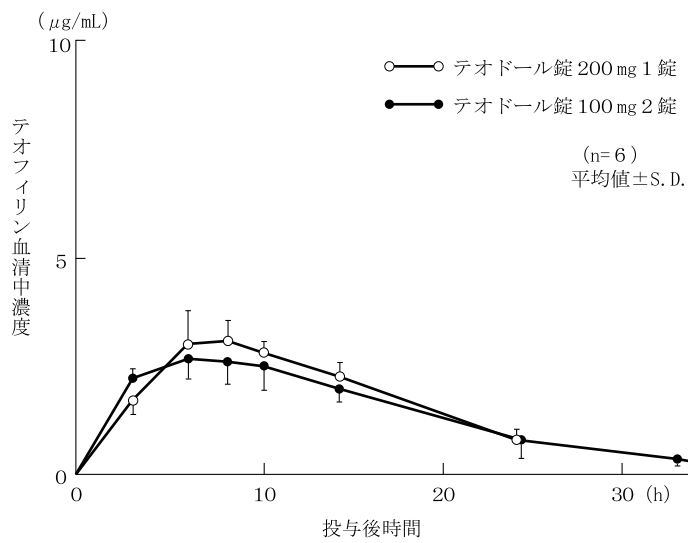
表 1 テオドール錠 100mg 及び非徐放性テオフィリン錠単回投与における薬物動態パラメータ

被験者 No.	年齢 (歳)	体重 (kg)	テオフィリン錠						テオドール錠 100mg				F _x ^{*3} (%)
			投与量 (mg/kg)	Kel ^{*1} (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)	C _{max} (µg/mL)	T _p ^{*2} (h)	AUC (µg/mL·h)	投与量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	T _p ^{*2} (h)	AUC (µg/mL·h)	
1	32	63	3.2	0.11	6.3	4.2	2	54.0	3.2	2.3	8	56.8	105
2	36	66	3.0	0.15	4.6	5.1	2	44.8	3.0	3.0	6	47.3	106
3	33	60	3.4	0.10	6.9	5.7	2	62.4	3.3	3.7	6	57.4	92
4	33	65	3.1	0.16	4.3	5.0	2	37.4	3.1	2.9	6	38.0	102
5	37	70	2.9	0.09	7.7	5.2	2	61.9	2.9	3.2	10	70.1	113
6	40	71	2.8	0.10	6.9	4.4	1	53.8	2.8	2.7	7	54.0	100
mean	35	66	3.1	0.12	6.1	4.9	1.8	52.4	3.1	3.0	7.2	53.9	103
S.D.	3	4	0.2	0.03	1.4	0.6	0.4	9.8	0.2	0.5	1.6	10.8	7

*1. Kel : 排泄速度係数

*2. T_p : テオフィリン濃度ピーク到達時間

*3. F_x = $\frac{\text{AUC テオドール錠 100mg}}{\text{AUC 非徐放性テオフィリン錠}} \times 100$



	Cmax (μg/mL)	tmax (h)	AUC (μg · h/mL)
テオドール錠 200mg (テオフィリンとして 200mg)	3.1±0.6	7.0±1.7	56.4±9.0
テオドール錠 100mg (テオフィリンとして 200mg)	3.0±0.5	7.2±1.6	53.9±10.8

(平均値±S.D.)

図3 テオドール錠 100mg, テオドール錠 200mg
200mg 単回投与時のテオフィリン血清中濃度推移

(連続投与)

テオドール錠 100mg を 400mg/日(分 2) で健常男子 6 名に連続投与したときのテオフィリン血清中濃度は図 4 のように推移した³¹⁾。

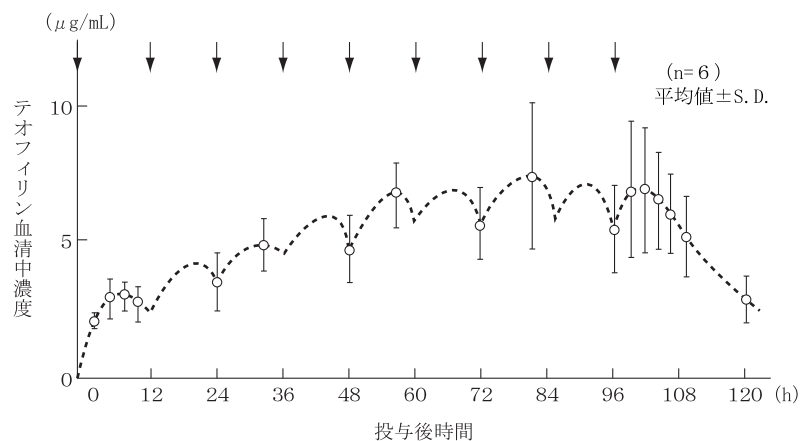


図4 テオドール連続投与における血清中テオフィリン濃度
テオドール錠(100mg 錠×2錠)を12時間毎に9回投与

テオドール錠 200mg, 2錠を健常成人男子 12 名に 1 日 1 回就寝前経口投与したときのテオフィリン血清中濃度は図 5 のように推移し, またテオドール錠 200mg, 1錠を 1 日 2 回(朝及び就寝前)クロスオーバーにて経口投与したときのテオフィリン血清中濃度は図 6 のように推移した。1 日 2 回分割投与と 1 日 1 回投与時の薬物動態パラメータの比較を表 2 に示す³²⁾。

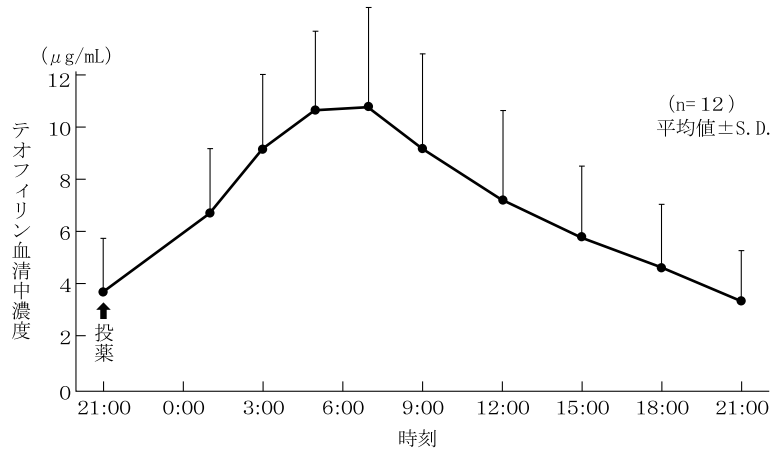


図5 1日1回(テオフィリンとして400mg)連続投与時の血清中テオフィリン濃度

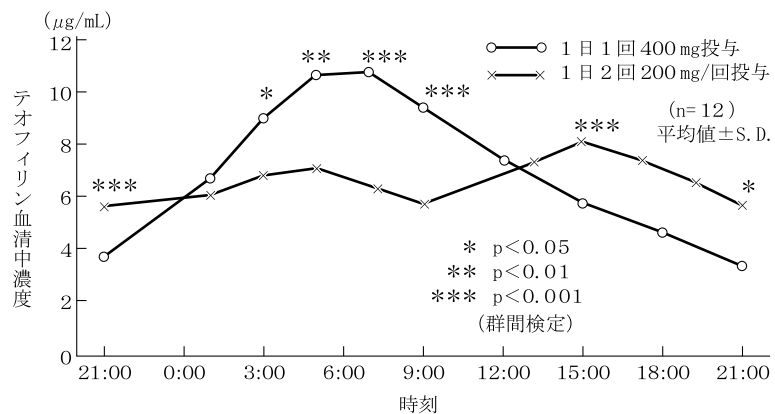


図6 1日2回投与と1日1回投与の平均血清中濃度推移

表2 1日2回分割投与時と1日1回投与時の薬物動態パラメータの比較

				1日1回	paired-t 検定	
		日中	夜間		1日1回 vs 日中	1日1回 vs 夜間
Cmax	(μg/mL)	8.2±2.5	7.8±2.5	11.4±3.1	***	***
Cmin	(μg/mL)	5.4±2.2	5.3±2.1	3.3±1.9	**	***
Cmax-Cmin	(μg/mL)	2.9±1.0	2.5±1.0	8.1±1.9	***	***
(Cmax-Cmin) / Cmin (%)		66.3±45.9	55.9±39.5	335±211	***	***
tmax	(h)	6.0±1.5	7.0±2.2	8.8±1.8	***	*
AUC _{0→12}	(μg·h/mL)	83.5±28.2	76.9±26.3	-	-	-
AUC _{0→24} ^{**1}	(μg·h/mL)	155.0±53.9		169.5±57.8	NS ^{**2}	

※1: 日中と夜間の AUC_{0→12} の和 (平均値±S.D.)

※2: 1日2回分割の和と1日1回との検定

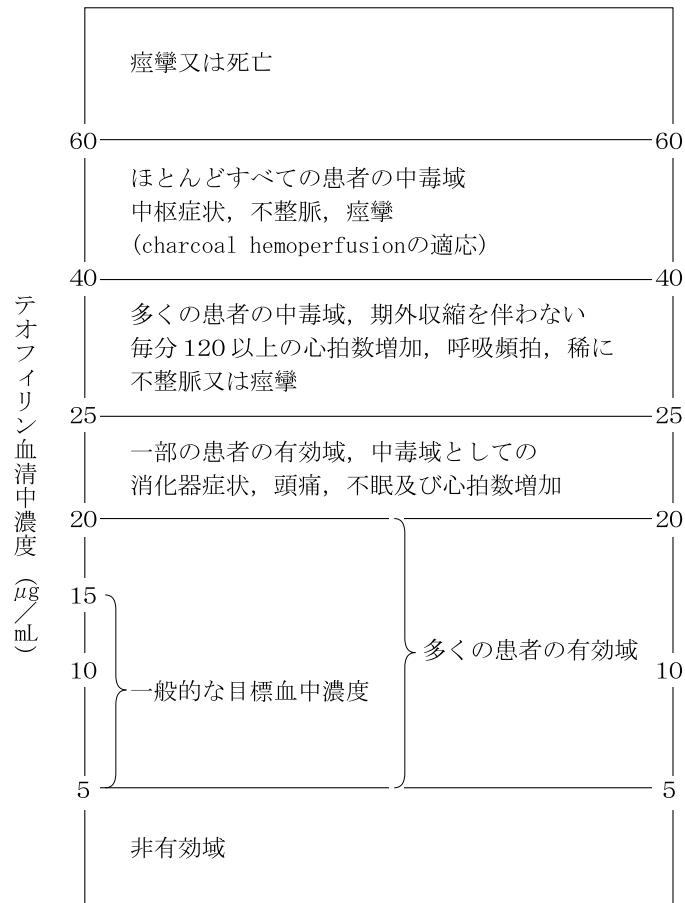
* : p < 0.05
 ** : p < 0.01
 *** : p < 0.001

3) 健常高齢者及び健常非高齢者にテオドール錠 100mg×2 錠(テオフィリンとして 200mg)を 12 時間ごとに 9 回連続経口投与した場合の薬物動態パラメータ及び血中テオフィリン濃度推移は次のとおりである³³⁾。

	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	tmax (h)	AUC _{96→108} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)
健常非高齢者 (n=16)	8.7±2.2	3.9±1.4	93.1±25.5
健常高齢者 (n=16)	10.3±2.3	4.8±1.7	111.6±24.7

(4) 中毒症状を発現する血中濃度：

テオフィリンの血中濃度が 20 $\mu\text{g/mL}$ を超えると図に示すような中毒作用が発現することがある³⁴⁾。



テオフィリン血中濃度と臨床効果及び副作用の関係

※文献 34) 一部改変

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数：

1 次の吸収速度定数(K_a)としてテオドール顆粒 20%は $0.32 \text{ (h}^{-1}\text{)}$, テオドール錠 100mg は $0.29 \text{ (h}^{-1}\text{)}$ とされている³⁵⁾。

(2) バイオアベイラビリティ：

テオドール錠 100mg 又は 200mg と, テオフィリン錠を投与した際の相対的吸収率は錠 100mg で 103%, 錠 200mg で 108%であった³¹⁾。

(3) 消失速度定数：

製剤を問わず一般に成人では $0.08 \sim 0.10 \text{ (h}^{-1}\text{)}$ とされており, 小児ではそれらの約 2 倍の値である³⁵⁾。

(4) クリアランス：

テオフィリンクリアランスは, 肝臓での代謝速度の違いに由来した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^{34, 35)}。

テオフィリンの平均的臨床薬物動態値(多くの文献からまとめたもの)の平均値³⁴⁾を以下に示す。Vd (分布容積 : L/kg), $t_{1/2}$ (半減期 : h), CL (クリアランス : L/h/kg)

		Vd	$t_{1/2}$	CL
小児	低出生体重児 (apnea)	0.69	30.2	0.018
	< 6 ヶ月	0.33	5.4	0.048
	6 ~ 12 ヶ月	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	健常人非喫煙者	0.47	8.2	0.040
	健常人喫煙者	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：

一般に約 0.45L/kg とされている³⁵⁾。詳細は, 「クリアランス」の項参照。

(6) 血漿蛋白結合率：

約 60%³⁵⁾

3. 吸収

消化管からほぼ 100%吸収される³⁵⁾。

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性：

該当資料なし

(2) 胎児への移行性：

12 例の喘息を有する母親の妊娠中の平均血清中テオフィリン濃度は 9.69 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり,同時に得られた平均臍帯血テオフィリン濃度は 10.21 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり,有意差を認めなかった³⁶⁾。

(3) 乳汁中への移行性：

5 名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³⁷⁾。

(4) 髄液への移行性：

3 名の健康成人を対象にテオフィリンの血漿中濃度と髄液中濃度を検討したところ,髄液/血漿中濃度比は平均で 0.36 であった³⁸⁾。

(5) その他の組織への移行性：

該当資料なし

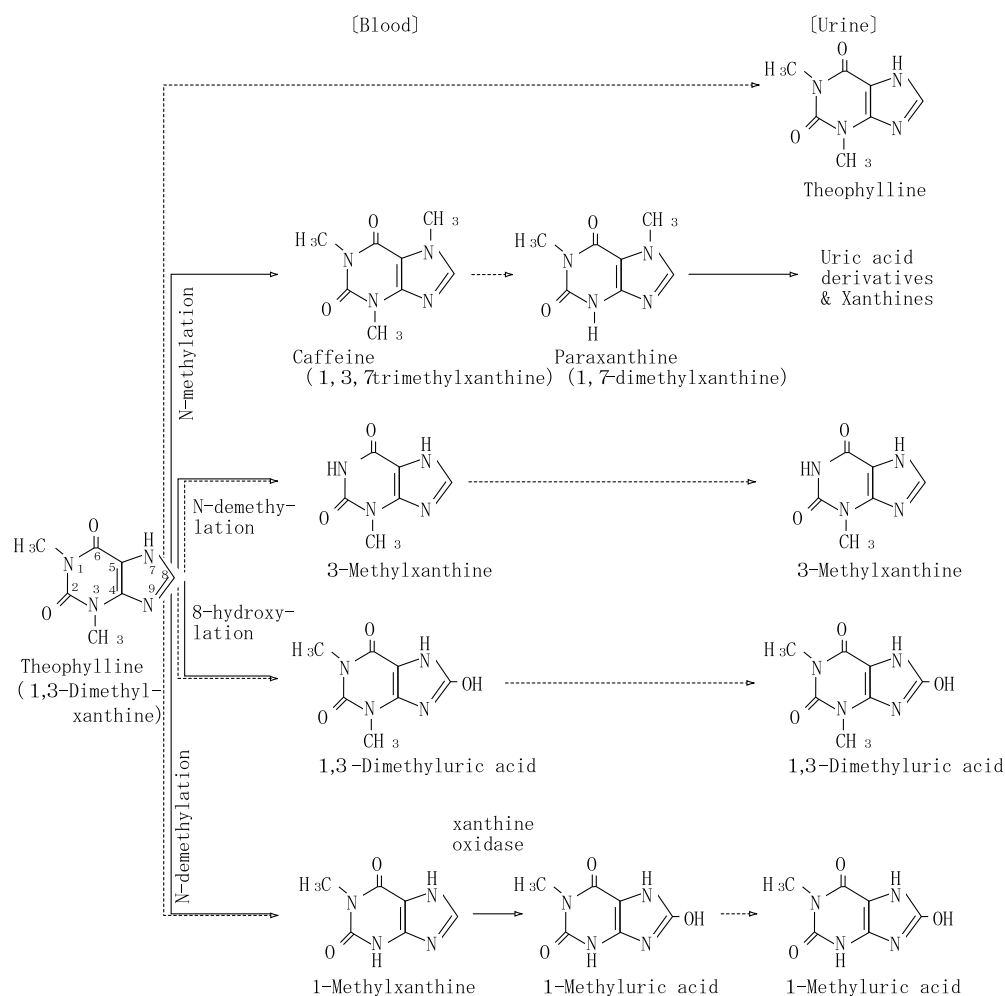
<参考>動物でのデータ(ラット)

ラットに ¹⁴C-Theophylline を経口投与した場合テオフィリン及びその代謝物が特異的に分布,蓄積する臓器は認められていない³⁹⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

約 80%以上が肝臓で代謝される。主な代謝経路としては 8 位の水酸化と側鎖の脱メチル化反応であった。前者より 1, 3-ジメチル尿酸が, 又後者の場合, 1 位の脱メチル化により, 3-メチルキサンチン, 3 位の脱メチル化により 1-メチルキサンチンが生成される。1-メチルキサンチンは更に 1-メチル尿酸へと代謝される⁴⁰⁾。



(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種：

テオフィリンの代謝には P-450 の分子種のうち CYP1A2 が主たる分子種として, 3A4 や 2E1 がマイナーな分子種として関与することが示唆されている⁴¹⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

テオフィリンの肝抽出比は 10%程度であるので, 肝の初回通過効果はほとんど受けない⁴⁰⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

主要代謝物である 3-メチルキサンチンはテオフィリンの 1/5 ～同等の効力を有するが、尿酸類はほとんど効力をもたない⁴²⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位：

主として尿中排泄

(2) 排泄率：

テオドール錠 100mg×2 錠(テオフィリンとして 200mg)を投与後 48 時間に健常成人の尿中に排泄される未変化のテオフィリンは投与量の約 8%, 代謝物は約 80%であった³¹⁾。

(3) 排泄速度：

該当資料なし

7. 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：

血中のテオフィリンを効率的に除去する⁴³⁾。

(3) 直接血液灌流：

血中のテオフィリンを効率的に除去する⁴³⁾。

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

現段階では定められていない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤又は他のキサンチン系薬剤に対し重篤な副作用の既往歴のある患者

<解説>

再投与により再び副作用を起こす危険性がある。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) てんかんの患者〔中枢刺激作用によって発作を起こすことがある。〕
- (2) 甲状腺機能亢進症の患者〔甲状腺機能亢進に伴う代謝亢進, カテコールアミンの作用を増強することがある。〕
- (3) 急性腎炎の患者〔腎臓に対する負荷を高め, 尿蛋白が増加するおそれがある。〕
- (4) うっ血性心不全の患者〔テオフィリンクリアランスが低下し, テオフィリン血中濃度が上昇することがあるので, 血中濃度測定等の結果により減量すること。〕
- (5) 肝障害のある患者〔テオフィリンクリアランスが低下し, テオフィリン血中濃度が上昇することがあるので, 血中濃度測定等の結果により減量すること。〕
- (6) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (7) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人, 産婦, 授乳婦(「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)
- (8) 小児
 - 1) 小児, 特に乳幼児は成人に比べて痙攣を惹起しやすく, また, テオフィリンクリアランスが変動しやすいのでテオフィリン血中濃度のモニタリングを行うなど慎重に投与すること。なお, 次の小児にはより慎重に投与すること。

- ① てんかん及び痙攣の既往歴のある小児〔痙攣を誘発することがある。〕
 - ② 発熱している小児〔テオフィリン血中濃度の上昇や痙攣等の症状があらわれることがある。〕
 - ③ 6ヵ月未満の乳児〔乳児期にはテオフィリンクリアランスが一定していない。6ヵ月未満の乳児ではテオフィリンクリアランスが低く、テオフィリン血中濃度が上昇することがある。〕
- 2) 低出生体重児, 新生児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) テオフィリンによる副作用の発現は、テオフィリン血中濃度の上昇に起因するケースが多いことから、血中濃度のモニタリングを適切に行い、患者個人に適した投与計画を設定することが望ましい。
- (2) 副作用が発現した場合には減量又は投与を中止し、テオフィリン血中濃度を測定することが望ましい。
- (3) 小児, 特に乳幼児に投与する場合には、保護者等に対し、発熱時には一時減量あるいは中止するなどの対応を、あらかじめ指導しておくことが望ましい。
- (4) 小児では一般に自覚症状を訴える能力が劣るので、本剤の投与に際しては、保護者等に対し、患児の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに主治医に連絡するなどの適切な対応をするように注意を与えること。

7. 相互作用

本剤は主として肝薬物代謝酵素 CYP1A2 で代謝される。(「薬物動態」の項参照)

(1) 併用禁忌とその理由：

現段階では定められていない

(2) 併用注意とその理由：

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他のキサンチン系薬剤 (アミノフィリン, コリンテオフィリン, ジプロフィリン, カフェイン等) 中枢神経興奮薬 (塩酸エフェドリン, マオウ等)	過度の中枢神経刺激作用があらわれることがある。 (「過量投与」の項参照) 副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	併用により中枢神経刺激作用が増強される。

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) (塩酸イソプレナリン, 塩酸クレンプテロール, 塩酸ツロブテロール, 硫酸テルブタリン, 塩酸プロカテロール等)	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。
塩酸ケタミン	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 塩酸メキシレチン 塩酸プロパフェノン 塩酸アミオダロン エノキサシン ピベミド酸三水合物 塩酸シプロフロキサシン ノルフロキサシン トシル酸トスフロキサシン メシル酸バズフロキサシン プルリフロキサシン エリスロマイシン クラリスロマイシン ロキシスロマイシン チアベンダゾール 塩酸チクロピジン 塩酸ベラパミル 塩酸ジルチアゼム マレイン酸フルボキサミン フルコナゾール ジスルフィラム	テオフィリンの中毒症状があらわれることがある。(「過量投与」の項参照) 副作用の発現に注意し, 異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	肝薬物代謝酵素が阻害され, テオフィリンクリアランスが低下するため, テオフィリン血中濃度が上昇すると考えられる。
アシクロビル 塩酸バラシクロビル インターフェロン イブリフラボン シクロスボリン アロプリノール		テオフィリン血中濃度の上昇によると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ザフィルルカスト	テオフィリンの中毒症状があらわれることがある。「(過量投与)」の項参照) 副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 またザフィルルカストの血中濃度を低下させることがある。	肝薬物代謝酵素が阻害され、テオフィリンクリアランスが低下するため、テオフィリン血中濃度が上昇すると考えられる。 ザフィルルカストの血中濃度低下についての機序は不明である。
リファンピシン フェノバルビタール ランソプラゾール リトナビル	テオフィリンの効果が減弱することがある。 テオフィリン血中濃度が低下することがあるので、適切な処置を行うこと。	肝薬物代謝酵素の誘導によりテオフィリンクリアランスが上昇するため、テオフィリン血中濃度が低下すると考えられる。
フェニトイン カルバマゼピン	テオフィリン及び相手薬の効果が減弱することがある。 テオフィリン血中濃度が低下することがあるので、適切な処置を行うこと。 また、相手薬の効果減弱や血中濃度の低下に注意すること。	肝薬物代謝酵素の誘導によりテオフィリンクリアランスが上昇するため、テオフィリン血中濃度が低下すると考えられる。
ジピリダモール	ジピリダモールの作用を減弱させることがある。	アデノシン拮抗作用による。
ラマトロバン	ラマトロバンの血中濃度が上昇することがある。	ラマトロバンの血中濃度上昇についての機序は不明である。
リルゾール	リルゾールの作用を増強(副作用発現)するおそれがある。	<i>in vitro</i> 試験でリルゾールの代謝を阻害することが示唆されている。
タバコ	禁煙(禁煙補助剤であるニコチン製剤使用時を含む)によりテオフィリンの中毒症状があらわれることがある。「(過量投与)」の項参照) 副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	喫煙により肝薬物代謝酵素が誘導され、テオフィリンクリアランスが上昇し、テオフィリン血中濃度が低下すると考えられる。また、禁煙により血中濃度が上昇すると考えられる。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された肝薬物代謝酵素が本剤の代謝を促進し、クリアランスを上昇させるためと考えられている。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

承認時の安全性解析対象症例^{4~21)} 939 例中 85 例(9.05%)に副作用が認められ、主な副作用は悪心・嘔気 38 件(4.05%)、頭痛 24 件(2.56%)、腹痛 14 件(1.49%)、食欲不振 12 件(1.28%)、動悸 11 件(1.17%)であった。

市販後に実施した高齢者における特別調査での安全性解析対象症例 3,652 例中 167 例(4.57%)に副作用が認められ、主な副作用は悪心・嘔気 40 件(1.10%)、食欲不振 22 件(0.60%)、血清尿酸値上昇 15 件(0.41%)、腹痛 14 件(0.38%)、動悸 14 件(0.38%)であった。

(2002 年 10 月の集計)

1) 重大な副作用と初期症状：

- 1) 痙攣, 意識障害(いずれも頻度不明)：痙攣又はせん妄, 昏睡等の意識障害があらわれることがあるので, 抗痙攣剤の投与等適切な処置を行うこと。
- 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。
- 3) 横紋筋融解症(頻度不明)：横紋筋融解症があらわれることがあるので, 脱力感, 筋肉痛, CK (CPK) 上昇等に注意し, このような症状があらわれた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うとともに横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
- 4) 消化管出血(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ので, このような症状があらわれた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 5) 赤芽球癆(頻度不明)：赤芽球癆があらわれることがあるので, 貧血があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) アナフィラキシーショック(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ので, このような症状があらわれた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 7) 肝機能障害, 黄疸(いずれも頻度不明)：肝機能障害(AST(GOT), ALT(GPT)の上昇等), 黄疸があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 8) 頻呼吸, 高血糖症(いずれも頻度不明)：頻呼吸, 高血糖症があらわれることがある。

2) その他の副作用：

頻度 種類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		癢痒感, 発疹	蕁麻疹, 固定薬疹, 紅斑 (多形滲出性紅斑等)
精神神経系	頭痛, 不眠, めまい, 振戦	しびれ, 不随意運動, 筋緊張亢進	神経過敏(興奮, 不機 嫌, いらいら感), 不安, 耳鳴
循環器	動悸, 不整脈(心室性期外収縮等)	頻脈, 顔面潮紅, 顔面蒼白	
消化器	悪心, 嘔吐, 食欲不振, 腹痛, 腹部膨 満感, 下痢, 消化不良(胸やけ等)	しゃっくり	
泌尿器	蛋白尿		頻尿
代謝異常	血清尿酸値上昇, CK (CPK) 上昇		
肝臓	ALT(GPT), Al-P, LDH の上昇	AST(GOT)の上昇	γ-GPT の上昇
血液	貧血		好酸球増多
その他		倦怠感, むくみ, 胸痛	関節痛, 四肢痛, 発汗, 低カリウム血症, 鼻出 血, しびれ(口, 舌周囲)

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

テオドール錠及び顆粒の副作用種類別発現状況

		承認時	特定使用成績調査 (高齢者)
調査症例数		939	3,652
副作用発現例数		85	167
副作用発現件数		159	240
副作用発現率(%)		9.05	4.57
副作用の種類		発現件数(%)	
皮膚・皮膚付属器障害	癢痒感	1 (0.11)	3 (0.08)
	湿疹	1 (0.11)	—
	発疹	—	1 (0.03)

副作用の種類		承認時	特定使用成績調査 (高齢者)
		発現件数(%)	
中枢・末梢神経系障害	頭痛	24 (2.56)	5 (0.14)
	めまい	7 (0.75)	5 (0.14)
	振戦	5 (0.53)	3 (0.08)

副作用の種類		承認時	特定使用成績調査 (高齢者)
		発現件数(%)	
中枢・末梢神経系障害	しびれ	2 (0.21)	1 (0.03)
	不随意運動	—	1 (0.03)
	筋緊張亢進	1 (0.11)	2 (0.05)
	嘔声	—	1 (0.03)
	パーキンソン症候群	—	1 (0.03)
精神障害	不眠	2 (0.21)	7 (0.19)
	神経過敏	—	1 (0.03)
	浮遊感	—	1 (0.03)
消化管障害	悪心・嘔気	38 (4.05)	40 (1.10)
	腹痛	14 (1.49)	14 (0.38)
	食欲不振	12 (1.28)	22 (0.60)
	嘔吐	10 (1.06)	4 (0.11)
	胃腸障害	5 (0.53)	—
	口渇	4 (0.43)	1 (0.03)
	腹部膨満感	3 (0.32)	4 (0.11)
	消化不良	3 (0.32)	4 (0.11)
	下痢	1 (0.11)	8 (0.22)
	便秘	1 (0.11)	2 (0.05)
	げっぷ	1 (0.11)	1 (0.03)
	舌炎	1 (0.11)	—
	胃潰瘍	—	2 (0.05)
	胃粘膜びらん	—	1 (0.03)
	口角炎	—	1 (0.03)
	しゃっくり	—	1 (0.03)
	十二指腸潰瘍	—	1 (0.03)
マロリー・ワイス症候群	—	1 (0.03)	
肝臓・胆管系障害	ALT(GPT)上昇	—	6 (0.16)
	AST(GOT)上昇	—	4 (0.11)
代謝・栄養障害	血清尿酸値上昇	—	15 (0.41)
	LDH 上昇	—	7 (0.19)
	Al-P 上昇	—	6 (0.16)
	CK (CPK) 上昇	—	5 (0.14)
	尿糖陽性	—	1 (0.03)

副作用の種類		承認時	特定使用成績調査 (高齢者)
		発現件数(%)	
心・血管障害	血圧上昇	—	1 (0.03)
心拍数・心リズム障害	動悸	11 (1.17)	14 (0.38)
	不整脈	2 (0.21)	7 (0.19)
	顔面蒼白	2 (0.21)	—
	頻脈	1 (0.11)	3 (0.08)
呼吸器系障害	息切れ	1 (0.11)	—
	息苦しい	—	1 (0.03)
	喘息重積状態	—	1 (0.03)
赤血球障害	貧血	—	5 (0.14)
白血球・網内系障害	白血球減少	—	3 (0.08)
	白血球増多	—	2 (0.05)
血小板・出血凝血障害	血小板減少	—	1 (0.03)
泌尿器系障害	夜尿	1 (0.11)	—
	蛋白尿	—	5 (0.14)
	血尿	—	2 (0.05)
	BUN 上昇	—	2 (0.05)
	腎不全悪化	—	1 (0.03)
一般的全身障害	倦怠感	2 (0.21)	—
	胸痛	1 (0.11)	3 (0.08)
	季肋部痛	1 (0.11)	1 (0.03)
	むくみ	1 (0.11)	1 (0.03)
	顔面潮紅	—	2 (0.05)
	体重減少	—	1 (0.03)
	疲労	—	1 (0.03)

また、臨床検査値の変動としては AST(GOT)の上昇、AST(GOT)及び ALT(GPT)の上昇、AST(GOT)、ALT(GPT)及び Al-P の上昇、血清尿酸値の上昇、洞性頻脈が各 1 例認められた。(承認時)

- (3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：
該当資料なし

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

重大な副作用<抜粋>

アナフィラキシーショック：アナフィラキシーショック（蕁麻疹，蒼白，発汗，血圧低下，呼吸困難等）があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

その他の副作用<抜粋>

種類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		痒痒感，発疹	蕁麻疹，固定薬疹，紅斑（多形滲出性紅斑等）

9. 高齢者への投与

高齢者では副作用の発現に注意し，慎重に投与すること。
〔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（「薬物動態」の項参照）。〕

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（マウス，ラット，ウサギ）で催奇形作用等の生殖毒性が報告されている。また，ヒトで胎盤を通過して胎児に移行し，新生児に嘔吐，神経過敏等の症状があらわれることがある。〕
- (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中に移行し，乳児に神経過敏を起こすことがある。〕

11. 小児等への投与

小児には慎重に投与すること。（「慎重投与」の項参照）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

テオドール顆粒 20%, 錠 50mg, 錠 100mg の場合

(錠 200mg は小児に対する用法・用量を有していない)

喘息性(様)気管支炎:

発熱を伴うことが多く,他の治療薬による治療の優先を考慮すること(テオフィリン投与中に発現した痙攣の報告は,発熱した乳幼児に多い)。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

テオドール顆粒 20%, 錠 50mg, 錠 100mg の場合

(錠 200mg は小児に対する用法・用量を有していない)

本剤投与中は,臨床症状等の観察や血中濃度のモニタリングを行うなど,慎重に投与すること。

なお,小児の気管支喘息に投与する場合の投与量,投与方法等については,学会のガイドライン*等,最新の情報を参考に投与すること。

※日本小児アレルギー学会:小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005

1. テオフィリン 1 回投与量の目安(通常用法は, 1 日 2 回投与とされている)

年 齢	テオフィリン 1 回投与量の目安
6 ヶ月未満	原則として投与しない
6 ヶ月～1 歳未満	3mg/kg
1 歳～2 歳未満	4～5mg/kg
2 歳～15 歳	4～5mg/kg

2. 注意すべき投与対象等

2 歳以上の重症持続型の患児を除き,他剤で効果不十分な場合などに,患児の状態(発熱,痙攣等)等を十分に観察するなど適用を慎重に検討し投与する。なお,2 歳未満の熱性痙攣やてんかんなどのけいれん性疾患のある児には原則として推奨されない。

慎重投与<抜粋>

(8)小児

- 1)小児,特に乳幼児は成人に比べて痙攣を惹起しやすく,また,テオフィリンクリアランスが変動しやすいのでテオフィリン血中濃度のモニタリングを行うなど慎重に投与すること。なお,次の小児にはより慎重に投与すること。
 - ①てんかん及び痙攣の既往歴のある小児[痙攣を誘発することがある。]
 - ②発熱している小児[テオフィリン血中濃度の上昇や痙攣等の症状があらわれることがある。]
 - ③6ヵ月未満の乳児[乳児期にはテオフィリンクリアランスが一定していない。6ヵ月未満の乳児ではテオフィリンクリアランスが低く,テオフィリン血中濃度が上昇することがある。]
- 2)低出生体重児,新生児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

12.臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13.過量投与

(1) 症状：

テオフィリン血中濃度が高値になると,血中濃度の上昇に伴い,消化器症状(特に悪心,嘔吐)や精神神経症状(頭痛,不眠,不安,興奮,痙攣,せん妄,意識障害,昏睡等),心・血管症状(頻脈,心室頻拍,心房細動,血圧低下等),低カリウム血症その他の電解質異常,呼吸促進,横紋筋融解症等の中毒症状が発現しやすくなる。なお,軽微な症状から順次発現することなしに重篤な症状が発現することがある。

(2) 処置：

過量投与時の処置には,テオフィリンの除去,出現している中毒症状に対する対症療法がある。消化管内に残存するテオフィリンの除去として催吐,胃洗浄,下剤の投与,活性炭の経口投与等があり,血中テオフィリンの除去として輸液による排泄促進,活性炭の経口投与,活性炭を吸着剤とした血液灌流,血液透析等がある。なお,テオフィリン血中濃度が低下しても,組織に分布したテオフィリンにより血中濃度が再度上昇することがある。

1) 痙攣,不整脈の発現がない場合

- ①服用後短時間しか経過していないと思われる場合,嘔吐を起こさせることが有効である。服用後1時間以内の患者では特に有効である。
- ②下剤を投与する。ただし,体液,電解質の異常に注意すること。
- ③活性炭を反復投与し,テオフィリン血中濃度をモニターする。

④痙攣の発現が予測されるようなら、フェノバルビタール等の投与を考慮する。ただし、フェノバルビタールは呼吸抑制作用を示すことがあるので、使用に際しては注意すること。

2) 痙攣の発現がある場合

- ①気道を確保する。
- ②酸素を供給する。
- ③痙攣治療のためにジアゼパム静注等を行う。痙攣がおさまらない場合には全身麻酔薬投与を考慮する。
- ④バイタルサインをモニターする。血圧の維持及び十分な水分補給を行う。

3) 痙攣後に昏睡が残った場合

- ①気道を確保し、酸素吸入を行う。
- ②大口径の胃洗浄チューブを通じて下剤及び活性炭の投与を行う。
- ③テオフィリン血中濃度が低下するまで ICU 管理を継続し、十分な水分補給を続ける。活性炭を反復経口投与しても血中濃度が下がらない場合には、活性炭による血液灌流、血液透析も考慮する。

4) 不整脈の発現がある場合

- ①不整脈治療としてペーシング、直流除細動、抗不整脈薬の投与等適切な処置を行う。
- ②バイタルサインをモニターする。血圧の維持及び十分な水分補給を行う。また、電解質異常がある場合はその補正を行う。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

適用上の注意

テオドール錠 50mg, 顆粒 20% :

(1) 調剤時 :

顆粒剤は、発熱時には一時減量あるいは中止する等、投与量の調整が必要となることがあるので、他の薬剤と配合しないことが望ましい。

(2) 薬剤交付時 :

- 1) 本剤は徐放性製剤なので、かまわずに服用するよう指導すること。
- 2) 水とともに経口投与するよう指導すること。
- 3) PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

(3) その他 :

顆粒剤を投与すると便に白色粒子が排泄されることがあるが、これは賦形剤の一部である。

テオドール錠 100mg, 200mg :

薬剤交付時 :

- (1) 本剤は徐放性製剤なので, かまずに服用するよう指導すること。
- (2) 水とともに経口投与するよう指導すること。
- (3) 本剤を飲みにくい場合には, 割線で分して服用するよう指導すること。
- (4) PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により, 硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し, 更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

15. その他の注意

現段階では定められていない

16. その他

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

該当資料なし

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験³⁵⁾ :

(LD₅₀, mg/kg)

動物	投与経路		経口	腹腔内	皮下
	性別				
マウス (JCL-ICR)	♂		420.9	196.2	210.5
	♀		434.8	176.8	176.8
ラット (Wistar)	♂		406.3	213.9	189.5
	♀		313.2	183.0	189.5

(2) 反復投与毒性試験 :

該当資料なし

(3) 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100, 150, 200mg/kgを腹腔内投与した結果, 100mg/kgから胚致死作用及び催奇形性が認められた⁴⁴⁾。

(4) その他の特殊毒性 :

該当資料なし

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年3ヵ月(安定性試験結果に基づく)

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

注意－医師等の処方せんにより使用すること。

テオドール錠 100mg 及びテオドール錠 200mg の表面の斑点は、効果を持続するための特殊製剤技術によるもので、変質によるものではない。

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

テオドール顆粒 20% :50g (0.5g×100包)
250g (0.5g×500包)
500g (0.5g×1,000包)
100g, 500g, 1,000g (500g×2)

テオドール錠 50mg :100錠(10錠×10), 500錠(10錠×50)
1,000錠(10錠×100), 500錠(バラ)

テオドール錠 100mg :100錠(10錠×10), 500錠(10錠×50),
1,000錠(10錠×100), 1,400錠(14錠×100),
1,000錠(バラ)

テオドール錠 200mg :100錠(10錠×10), 500錠(10錠×50),
1,000錠(10錠×100), 1,400錠(14錠×100),
1,000錠(バラ)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

テオドールシロップ 2%・テオドールドライシロップ 20% (田辺三菱),
テオロング(エーザイ), スロービッド(サンド)等

同効薬：

アミノフィリン, コリンテオフィリン, ジプロフィリン等

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

テオドール顆粒 20%

承認年月日：2008年9月10日(販売名変更に伴う再承認)

承認番号：22000AMX02067000

テオドール錠 50mg

承認年月日：2002年3月4日(販売名変更に伴う再承認)

承認番号：21400AMZ00132000

テオドール錠 100mg

承認年月日：2002年3月4日(販売名変更に伴う再承認)

承認番号：21400AMY00078000

テオドール錠 200mg

承認年月日：2002年3月4日(販売名変更に伴う再承認)

承認番号：21400AMY00079000

9. 薬価基準収載年月日

テオドール顆粒 20% : 2008年12月19日(変更銘柄名での収載日)

テオドール錠 50mg : 2002年7月5日(変更銘柄名での収載日)

テオドール錠 100mg : 2002年7月5日(変更銘柄名での収載日)

テオドール錠 200mg : 2002年7月5日(変更銘柄名での収載日)

10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

(効能・効果追加)

テオドール錠 100mg, 錠 200mg :

1987年9月2日(慢性気管支炎・肺気腫)

(用法・用量追加)

テオドール顆粒 20%, 錠 50mg, 錠 100mg, 錠 200mg :

1993年6月1日(成人の気管支喘息についての1日1回投与)

11. 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

12. 再審査期間

該当しない

13.長期投与の可否

14.厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

テオドール顆粒 20% : 2251001D1061

テオドール錠 50mg : 2251001F1046

テオドール錠 100mg : 2251001F2115

テオドール錠 200mg : 2251001F3081

15.保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 財団法人日本公定書協会編：医療用医薬品品質情報集 No.3, 薬事日報社 2000 ; 61-61
- 2) 財団法人日本公定書協会編：医療用医薬品品質情報集 No.15, 薬事日報社 2003 ; 129-129
- 3) 森川昭廣, 西間三馨 監修, 日本小児アレルギー学会編：小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005, 協和企画 2005
- 4) 西間三馨 他：小児科臨床 1987 ; 40 (3) : 685-697
- 5) 西間三馨 他：小児科臨床 1985 ; 38 (11) : 2653-2663
- 6) 馬場 実 他：小児科臨床 1986 ; 39 (8) : 2051-2059
- 7) 西間三馨 他：薬理と治療 1981 ; 9 (12) : 5029-5054
- 8) 正木拓朗 他：アレルギー 1981 ; 30 (4) : 190-196
- 9) 赤坂 徹 他：小児科臨床 1981 ; 34 (7) : 1775-1782
- 10) 四家正一郎 他：小児科診療 1981 ; 44 (6) : 1009-1014
- 11) 柏木秀雄 他：薬理と治療 1981 ; 9 (2) : 593-608
- 12) 牧野莊平 他：診療と新薬 1980 ; 17 (11) : 2935-2939
- 13) 中沢次夫 他：新薬と臨床 1980 ; 29 (5) : 790-795
- 14) 中沢次夫 他：基礎と臨床 1981 ; 15 (4) : 2065-2070
- 15) 高島宏哉 他：新薬と臨床 1981 ; 30 (3) : 2-5
- 16) 滝島 任 他：薬理と治療 1986 ; 14 (7) : 4915-4934
- 17) 宮本昭正 他：薬理と治療 1991 ; 19 (4) : 1513-1544
- 18) 川合 満 他：Ther. Res. 1991 ; 12 (3) : 891-902
- 19) 田中一正 他：新薬と臨床 1991 ; 40 (4) : 802-814
- 20) 大黒道夫 他：医学と薬学 1991 ; 25 (3) : 802-814
- 21) 馬場 実 他：Prog. Med. 1991 ; 11 (4) : 981-992
- 22) Rall, T. W. : Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed, The McGraw-Hill Companies Inc., 2006 ; 727-736
- 23) 第十五改正日本薬局方解説書, 廣川書店 2006 ; C-2545-C-2549
- 24) 黒沢元博 他：医学のあゆみ 1985 ; 134 (13) : 1121-1124
- 25) Sullivan, P. et al. : Lancet 1994 ; 343 (8904) : 1006-1008
- 26) Barnes, P. J., Pauwels, R. A. : Eur. Respir. J. 1994 ; 7 (3) : 579-591
- 27) Sagara, H. et al. : Clin. Exp. Allergy 1996 ; 26 (Suppl. 2) : 16-21
- 28) Ohta, K. et al. : Clin. Exp. Allergy 1996 ; 26 (Suppl. 2) : 10-15
- 29) 田辺三菱製薬(株)：テオドール顆粒 20%及び錠 100mg の薬物動態に関する資料(社内資料)
- 30) 田辺三菱製薬(株)：テオドール錠 50mg 及び錠 100mg の薬物動態に関する資料(社内資料)
- 31) 中島光好 他：薬理と治療 1981 ; 9 (1) : 17-25

- 32) 田辺三菱製薬(株) : テオドール錠 200mg の薬物動態に関わる資料(社内資料)
- 33) 田辺三菱製薬(株) : テオドール錠の高齢者における薬物動態に関わる資料(社内資料)
- 34) 洞井由紀夫, 石崎高志 : *Pharma Medica* 1988 ; 6 (10) : 55-61
- 35) 厚生省薬務局研究開発振興課監修 : 第十三改正日本薬局方医薬品情報 (JPDI), 薬業時報社 1996 ; 955-958
- 36) Labovitz E et al. : *JAMA* 1982 ; 247 (6) : 786-788
- 37) Yurchak A. M. et al : *Pediatrics* 1976 ; 57 (4) : 518-520
- 38) Laursen L. C. et al : *Ther. Drug Monit.* 1989 ; 11 (2) : 162-164
- 39) 飯田成宇 他 : 基礎と臨床 1980 ; 14 (12) : 3767-3770
- 40) 川勝一雄, 川合満 : *Therapeutic Research* 1988 ; 8 (1) : 33-83
- 41) 島田典招 他 : 薬物動態 1995 ; 10 (3) : 413-419
- 42) 小寺秀治 他 : アレルギー 1985 ; 34 (1) : 33-46
- 43) PDR. 54ed, *Medical Economics Data.* 2000 ; 1476
- 44) Tucci S. M., Skalko R. G : *Toxicol. Lett.* 1978 ; 1 : 337-341

2. その他の参考文献

X II. 参考資料

主な外国での発売状況

2007年10月現在、テオドール(テオフィリン)はイタリア、スペイン、スウェーデン等の国で発売されている。

販売国	販売会社	剤形	製品名
イタリア	DOMPÉ	錠剤 400mg, 600mg	FRIVENT
	RECORDATI	錠剤 200mg, 300mg	THEO-DUR
スペイン	VEGAL FARMACEUTICI	錠剤 100mg, 200mg, 300mg	THEO-DUR UNI-DUR
スウェーデン	ASTRAZENECA	錠剤 200mg, 300mg	THEO-DUR

XⅢ. 備考

その他の関連資料