

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

キサンチン系気管支拡張剤

テオフィリン徐放錠

テオフィリン徐放錠50mg「サワイ」

テオフィリン徐放錠100mg「サワイ」

テオフィリン徐放錠200mg「サワイ」

テオフィリン徐放ドライシロップ

テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」

THEOPHYLLINE Sustained-release Tablets,
Sustained-release Dry Syrup for Pediatric [SAWAI]

剤形	徐放錠50mg/徐放錠200mg : 徐放性素錠 徐放錠100mg : 割線入り徐放性素錠 徐放ドライシロップ小児用20% : 徐放性ドライシロップ
製剤の規制区分	徐放錠50mg/徐放錠100mg : 処方箋医薬品 ^{注)} 徐放錠200mg/徐放ドライシロップ小児用20% : 劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	徐放錠50mg : 1錠中日局テオフィリン50mg含有 徐放錠100mg : 1錠中日局テオフィリン100mg含有 徐放錠200mg : 1錠中日局テオフィリン200mg含有 徐放ドライシロップ小児用20% : 1g中日局テオフィリン200mg含有
一般名	和名 : テオフィリン(JAN) 洋名 : Theophylline(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日 : 2012年8月7日(販売名変更) 薬価基準収載年月日 : 2012年12月14日(販売名変更) 販売開始年月日 : 2011年6月24日(徐放錠50mg/徐放錠200mg) 1990年7月13日(徐放錠100mg) 2000年7月7日(徐放ドライシロップ小児用20%)
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元 : 沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL : 0120-381-999、FAX : 06-7708-8966 医療関係者向け総合情報サイト : https://med.sawai.co.jp/

本IFは2026年4月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

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

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

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

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	33
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	33
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	33
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	33
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	33
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	33
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	33
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	34
1. 販売名	3	8. 副作用	37
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	38
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	39
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	39
5. 化学名(命名法)又は本質	3	12. その他の注意	39
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	IX. 非臨床試験に関する項目	40
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理試験	40
1. 物理化学的性質	5	2. 毒性試験	40
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	41
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	1. 規制区分	41
IV. 製剤に関する項目	6	2. 有効期間	41
1. 剤形	6	3. 包装状態での貯法	41
2. 製剤の組成	8	4. 取扱い上の注意	41
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	5. 患者向け資材	41
4. 力価	8	6. 同一成分・同効薬	41
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	7. 国際誕生年月日	41
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	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	41
7. 調製法及び溶解後の安定性	12	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
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	12	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	43
9. 溶出性	13	11. 再審査期間	43
10. 容器・包装	18	12. 投薬期間制限に関する情報	43
11. 別途提供される資材類	19	13. 各種コード	43
12. その他	19	14. 保険給付上の注意	44
V. 治療に関する項目	20	XI. 文献	45
1. 効能又は効果	20	1. 引用文献	45
2. 効能又は効果に関連する注意	20	2. その他の参考文献	46
3. 用法及び用量	20	XII. 参考資料	47
4. 用法及び用量に関連する注意	21	1. 主な外国での発売状況	47
5. 臨床成績	21	2. 海外における臨床支援情報	47
VI. 薬効薬理に関する項目	24	XIII. 備考	48
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	24	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	48
2. 薬理作用	24	2. その他の関連資料	49
VII. 薬物動態に関する項目	25		
1. 血中濃度の推移	25		
2. 薬物速度論的パラメータ	30		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	30		
4. 吸収	30		
5. 分布	31		
6. 代謝	31		
7. 排泄	32		
8. トランスポーターに関する情報	32		
9. 透析等による除去率	32		
10. 特定の背景を有する患者	32		
11. その他	32		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

テオフィリン徐放錠50mg/徐放錠100mg/徐放錠200mg/徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」は、日局テオフィリンを含有するキサンチン系気管支拡張剤である。

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法[錠50mg/錠200mg]並びに規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

	アーデフィリン 錠50/錠200(旧販売名)	アーデフィリン 錠100(旧販売名)	アーデフィリン DS20%(旧販売名)
承認申請に際し 準拠した通知名	平成17年3月31日 薬 食発第0331015号(平成 21年3月4日 薬食発 第0304004号により一 部改正)	昭和55年5月30日 薬発第698号	昭和55年5月30日 薬発第698号
承認	2011年1月	1990年3月	2000年2月
上市	2011年6月	1990年7月	2000年7月

1994年7月に成人の気管支喘息について、用法及び用量が追加された[アーデフィリン錠100(旧販売名)]。また、「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005」の記載内容を反映するため、2005年12月14日付事務連絡等に基づき、2006年6月に、用法及び用量が変更された[アーデフィリンDS20%(旧販売名)]。(X. -9. 参照)

アーデフィリン錠50/錠200(旧販売名)は、「後発医薬品の必要な規格を揃えること等について」(平成18年3月10日付 医政発第0310001号)に基づき、上市に至った。

2012年12月に「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号)に基づき、『テオフィリン徐放錠50mg「サワイ」』、『テオフィリン徐放錠100mg「サワイ」』、『テオフィリン徐放錠200mg「サワイ」』及び『テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」』に販売名を変更した。(X. -8. 参照)

2. 製品の治療学的特性

1) テオフィリンの作用機序は、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^{1~6)}。

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。(VI. -2. 参照)

2) 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. 参照)

3. 製品の製剤学的特性

「IV. 製剤に関する項目」及び沢井製薬株式会社「医療関係者向け総合情報サイト」
<https://med.sawai.co.jp/> 参照

I. 概要に関する項目

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、最適使用ガイドライン等	有無
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

(2026年4月1日時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

1) 承認条件

該当しない

2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

テオフィリン徐放錠50mg「サワイ」

テオフィリン徐放錠100mg「サワイ」

テオフィリン徐放錠200mg「サワイ」

テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」

2) 洋名

THEOPHYLLINE Sustained-release Tablets [SAWAI]

THEOPHYLLINE Sustained-release Dry Syrup for Pediatric [SAWAI]

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

テオフィリン(JAN)

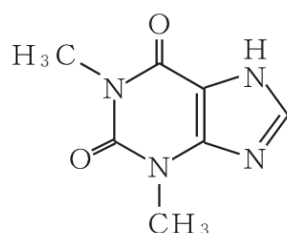
2) 洋名(命名法)

Theophylline(JAN)

3) ステム(stem)

－fylline : *N*-methylated xanthine derivatives

3. 構造式又は示性式



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

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

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号
- 特になし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………
 - 1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。
 - 2) 溶解性

N, N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、水又はエタノール(99.5)に溶けにくい。
0.1mol/L塩酸試液に溶ける。
溶解度(37℃)⁷⁾ : pH1.2 : 14mg/mL、pH4.0 : 13mg/mL、pH6.8 : 12mg/mL、水 : 12mg/mL
 - 3) 吸湿性

乾燥減量 : 0.5%以下(1g、105℃、4時間)
 - 4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点 : 271~275℃
 - 5) 酸塩基解離定数

pKa=8.77(25℃、イミダゾール環)⁷⁾
 - 6) 分配係数

該当資料なし
 - 7) その他の主な示性値

該当資料なし
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………

該当資料なし
3. 有効成分の確認試験法、定量法……………

<確認試験法>

日局「テオフィリン」の確認試験に準ずる。

 - 1) 紫外可視吸光度測定法
 - 2) 赤外吸収スペクトル測定法

<定量法>

日局「テオフィリン」の定量法に準ずる。(電位差滴定法)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別

テオフィリン徐放錠50mg/徐放錠200mg「サワイ」：徐放性素錠

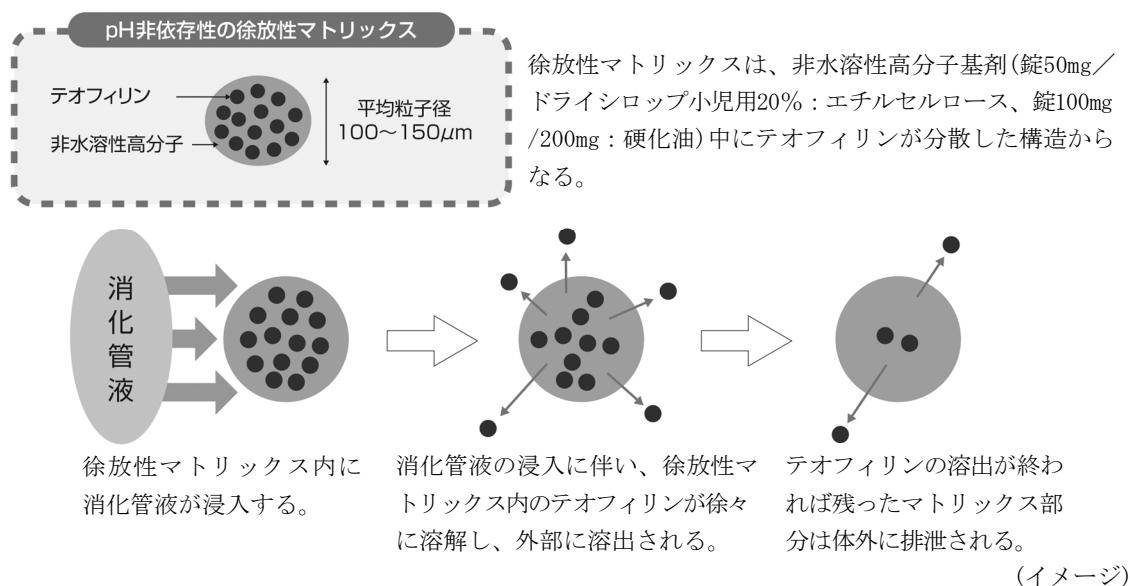
テオフィリン徐放錠100mg「サワイ」：割線入り徐放性素錠

テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」：徐放性ドライシロップ

<徐放性機構>

テオフィリン徐放錠50mg/徐放錠100mg/徐放錠200mg／徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」は、pH非依存性非水溶性マトリックス型の徐放性製剤である。

(1) 有効成分の溶出機構

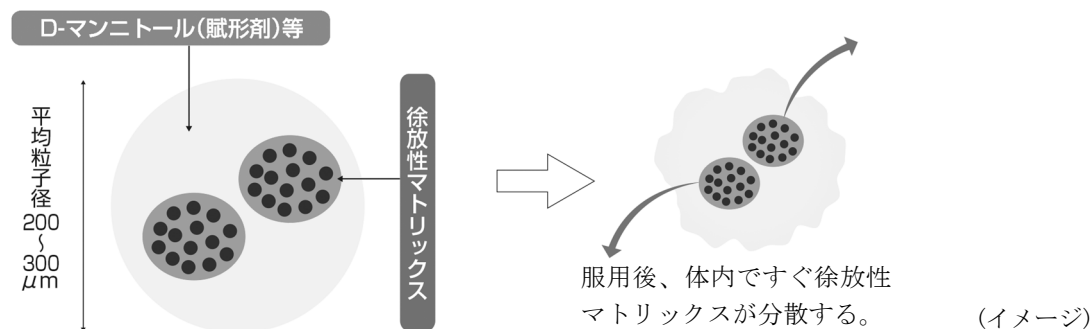


(2) 徐放性マトリックスの分散機構

●テオフィリン徐放錠50mg/徐放錠100mg/徐放錠200mg「サワイ」



●テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」



2) 製剤の外観及び性状

品 名	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性 状
テオフィリン徐放錠50mg「サワイ」	 6.0	 約113	 3.7	白 色
テオフィリン徐放錠100mg「サワイ」	 8.0	 約170	 2.8	白 色
テオフィリン徐放錠200mg「サワイ」	 10.0	 約340	 4.9	白 色
テオフィリン徐放ドライシロップ 小児用20%「サワイ」				白色の粉末状又は 粒状 ピーチ様の芳香が あり、味は甘い

3) 識別コード

●テオフィリン徐放錠50mg「サワイ」

表示部位：錠剤本体(片面)、PTPシート

表示内容：SW 121

●テオフィリン徐放錠100mg「サワイ」

表示部位：錠剤本体(片面)、PTPシート

表示内容：SW 128

●テオフィリン徐放錠200mg「サワイ」

表示部位：錠剤本体(片面)、PTPシート

表示内容：SW 131

●テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」

該当しない

4) 製剤の物性

●テオフィリン徐放錠50mg「サワイ」

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により質量偏差試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日本薬局方外医薬品規格第3部 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。

●テオフィリン徐放錠100mg「サワイ」

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により質量偏差試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日本薬局方外医薬品規格第3部 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。

IV. 製剤に関する項目

●テオフィリン徐放錠200mg「サワイ」

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により質量偏差試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日本薬局方外医薬品規格第3部 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。

●テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」

溶出性：日本薬局方外医薬品規格第3部 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。

5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

品 名	テオフィリン徐放錠 50mg「サワイ」	テオフィリン徐放錠 100mg「サワイ」	テオフィリン徐放錠 200mg「サワイ」
有効成分 [1錠中]	日局テオフィリン		
	50mg	100mg	200mg
添加剤	エチルセルロース、軽質 無水ケイ酸、ステアリン 酸Ca、乳糖、没食子酸プロピル	軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、硬化油、ステア リン酸Mg、ヒプロメロースフタル酸エステル	

品 名	テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」
有効成分 [1g中]	日局テオフィリン 200mg
添加剤	アラビアゴム、エチルセルロース、オクテニルコハク酸デンプンNa、カルメ ロースNa、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、サッカリンNa、酸化チタン、 デキストリン、トウモロコシデンプン、バニリン、ヒドロキシプロピルセルロ ース、プロピレングリコール、没食子酸プロピル、マクロゴール6000、D-マン ニトール、香料

2) 電解質等の濃度

該当資料なし

3) 熱量

該当資料なし

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

●テオフィリン徐放錠50mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)⁸⁾

テオフィリン徐放錠50mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保 存 条 件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性 状	白色の徐放性素錠であった	同左
確 認 試 験	規格に適合	同左
質 量 偏 差 試 験	規格に適合	同左
溶 出 試 験	規格に適合	同左
定 量 試 験 ※	100.5	100.7

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性試験⁹⁾

テオフィリン徐放錠50mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、以下の結果が得られた。

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3ヵ月)	湿度 (25°C75%RH 3ヵ月)	光 (総照射量 60万lx・hr)	室温 (25°C60%RH 3ヵ月)
性 状	白色の徐放性素錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
硬 度 (kg)	7.6	7.7	10.3	7.8	8.1
溶 出 試 験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	100.2	100.0	99.6	100.4

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。
※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●テオフィリン徐放錠100mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(長期保存試験)¹⁰⁾

テオフィリン徐放錠100mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(ポリエチレン袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保 存 条 件	イニシャル	室温・遮光 3年
性 状	白色の割線入り徐放性素錠であった	同左
溶 出 試 験	規格に適合	同左
定 量 試 験 ※	100.6	98.7

※：表示量に対する含有率(%)

IV. 製剤に関する項目

2) バラ包装品の安定性(長期保存試験)¹⁰⁾

テオフィリン徐放錠100mg「サワイ」をバラ包装(ポリエチレン袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保 存 条 件	イニシャル	室温・遮光 3 年
性 状	白色の割線入り徐放性素錠であった	同左
溶 出 試 験	規格に適合	同左
定 量 試 験 ※	99.8	99.8

※：表示量に対する含有率(%)

3) 無包装下の安定性試験¹¹⁾

テオフィリン徐放錠100mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、光の条件下で性状変化が観察された。

保存条件	イニシャル	温度 (40℃ 3 ヶ月)	湿度 (25℃75%RH 3 ヶ月)	光 (総照射量 120万lx・hr)
性 状	白色の割線入り徐放性素錠	変化なし	変化なし	白色～微黄白色の素錠
硬 度 (kg)	6.6	8.0	7.2	7.1
定 量 試 験 ※	100.0	100.3	103.7	101.2

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。
※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●テオフィリン徐放錠200mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)¹²⁾

テオフィリン徐放錠200mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保 存 条 件	イニシャル	40℃75%RH・遮光 6 ヶ月
性 状	白色の徐放性素錠であった	同左
確 認 試 験	規格に適合	同左
質 量 偏 差 試 験	規格に適合	同左
溶 出 試 験	規格に適合	同左
定 量 試 験 ※	100.4	101.3

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性試験¹³⁾

テオフィリン徐放錠200mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、以下の結果が得られた。

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3 ヶ月)	湿度 (25°C 75%RH 3 ヶ月)	光 (総照射量 60万lx・hr)	室温 (25°C 60%RH 3 ヶ月)
性 状	白色の徐放性 素錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
硬 度 (kg)	11.4	11.3	10.7	11.2	11.2
溶 出 試 験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定 量 試 験 ※	100.0	99.1	100.7	99.5	100.1

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。
※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」

1) バラ包装品の安定性(長期保存試験)¹⁴⁾

テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」をバラ包装(ポリエチレン瓶)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保 存 条 件	イニシャル	室温・遮光 3 年
性 状	白色の粉末又は粒状で、ピーチ様の芳香があり、味は甘い徐放性のドライシロップ剤であった	同左
確 認 試 験	規格に適合	同左
溶 出 試 験	規格に適合	同左
定 量 試 験 ※	104.2	104.4

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性試験¹⁵⁾

テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、温度及び湿度の条件下で含量低下が観察された。

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3 ヶ月)	湿度 (25°C 75%RH 3 ヶ月)	光 (総照射量 60万lx・hr)
性 状	白色の粉末又は粒状で、ピーチ様の芳香があり、味は甘い徐放性のドライシロップ剤であった	変化なし	変化なし	変化なし
溶 出 試 験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定 量 試 験 ※	100.0	94.9	90.8	110.9

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。
※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

IV. 製剤に関する項目

7. 調製法及び溶解後の安定性

●テオフィリン徐放錠50mg/徐放錠100mg/徐放錠200mg「サワイ」

該当しない

●テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」

懸濁後の安定性試験¹⁴⁾

テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」を水に懸濁(20mg/mL、10mg/mL、5mg/mL)したものについて、室温及び40℃の保存条件下で24時間保存し、安定性試験を行った。

その結果、経時的な溶出率の上昇傾向が認められ、懸濁後は速やかに使用することが望ましいことが確認された。

保存条件	試料液濃度	試験項目	試験結果		
			イニシャル	8 時間後	24 時間後
室温	20mg/mL	性 状	白色の懸濁した液で、ピーチ様の芳香があり、味は甘かった	同左	同左
		溶 出 試 験	1 時間：53.5% 2 時間：69.6% 5 時間：86.9%	1 時間：59.6% 2 時間：73.9% 5 時間：91.0%	—
		定量試験※	98.5	97.9	98.4
	10mg/mL	性 状	白色の懸濁した液で、ピーチ様の芳香があり、味は甘かった	同左	同左
		溶 出 試 験	1 時間：53.3% 2 時間：70.1% 5 時間：87.1%	1 時間：58.7% 2 時間：73.9% 5 時間：90.7%	—
		定量試験※	99.4	99.0	99.1
	5mg/mL	性 状	白色の懸濁した液で、ピーチ様の芳香があり、味は甘かった	同左	同左
		溶 出 試 験	1 時間：53.5% 2 時間：70.2% 5 時間：87.8%	1 時間：57.7% 2 時間：73.6% 5 時間：90.6%	—
		定量試験※	99.6	98.8	99.2
40℃	10mg/mL	性 状	白色の懸濁した液で、ピーチ様の芳香があり、味は甘かった	同左	同左
		溶 出 試 験	1 時間：53.6% 2 時間：70.0% 5 時間：87.7%	1 時間：61.2% 2 時間：74.8% 5 時間：91.8%	—
		定量試験※	98.7	99.2	99.1

※：表示量に対する含有率(%)

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

<配合変化試験>

●テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」

XIII. -2. 参照¹⁶⁾

9. 溶出性

<溶出挙動における同等性及び類似性>

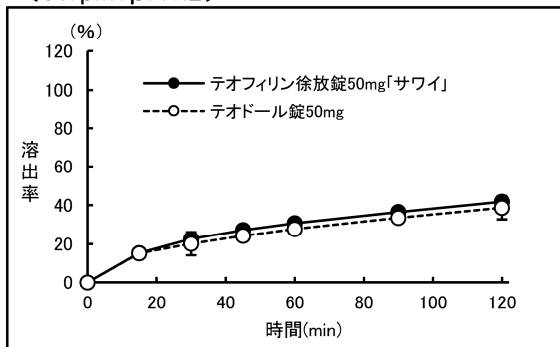
●テオフィリン徐放錠50mg「サワイ」¹⁷⁾

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、4.0、6.8、水、pH6.8ポリソルベート80 1.0%(W/V)添加)、100rpm(pH6.8)、200rpm(pH6.8)
	回転バスケット法	100rpm(pH6.8)、200rpm(pH6.8)
試験回数	12ベッセル	
試験製剤	テオフィリン徐放錠50mg「サワイ」(ロット番号：598T1S2104)	
標準製剤	テオドール錠50mg(ロット番号：P014)	
結果及び考察	パドル法 <50rpm：pH1.2> 標準製剤が規定された試験時間(120分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(30分)及び規定された試験時間(120分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。 <50rpm：pH4.0> 標準製剤の平均溶出率が30%(1時間)、50%(4時間)及び80%(14時間)付近の3時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 <50rpm：pH6.8> 標準製剤の平均溶出率が30%(1時間)、50%(4時間)及び80%(10時間)付近の3時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 <50rpm：水> 標準製剤の平均溶出率が30%(1時間)、50%(4時間)及び80%(10時間)付近の3時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 <50rpm：pH6.8ポリソルベート80 1.0%(W/V)添加> f2関数の値が50以上であった。 <100rpm：pH6.8> 標準製剤の平均溶出率が30%(1時間)、50%(2時間)及び80%(5時間)付近の3時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 <200rpm：pH6.8> 標準製剤の平均溶出率が30%(15分)、50%(45分)及び80%(90分)付近の3時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 回転バスケット法 <100rpm：pH6.8> f2関数の値が50以上であった。 <200rpm：pH6.8> 標準製剤の平均溶出率が30%(30分)、50%(60分)及び80%(120分)付近の3時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。	

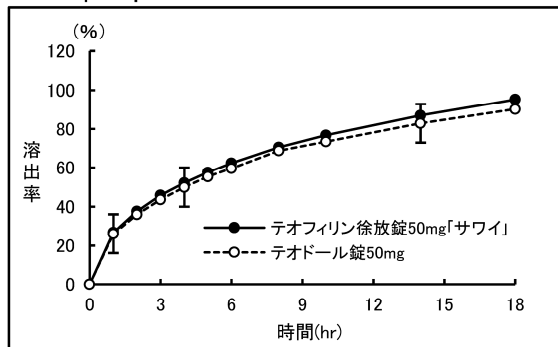
IV. 製剤に関する項目

パドル法

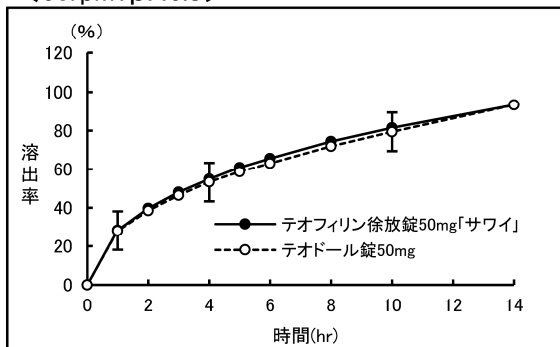
<50rpm: pH1.2>



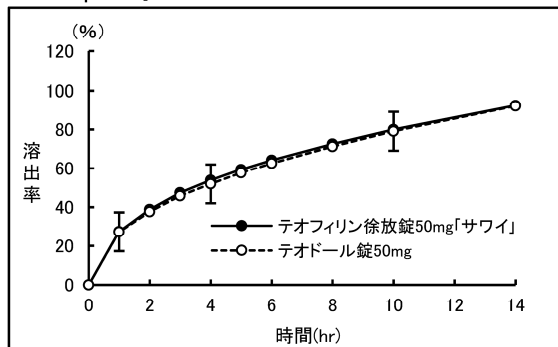
<50rpm: pH4.0>



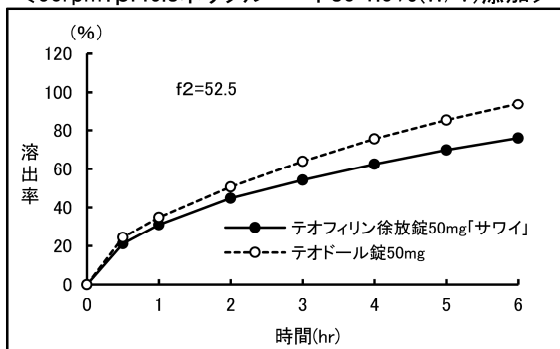
<50rpm: pH6.8>



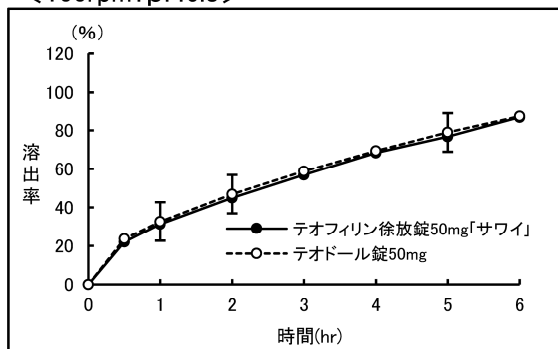
<50rpm: 水>



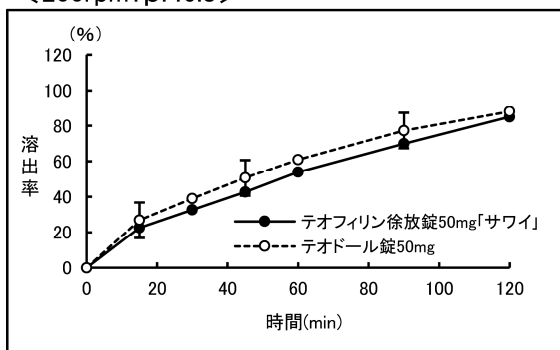
<50rpm: pH6.8ポリソルベート80 1.0%(W/V)添加>



<100rpm: pH6.8>



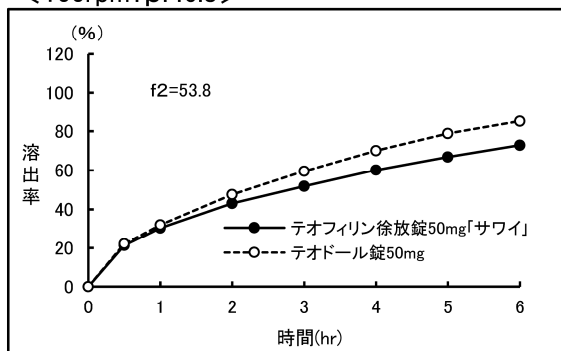
<200rpm: pH6.8>



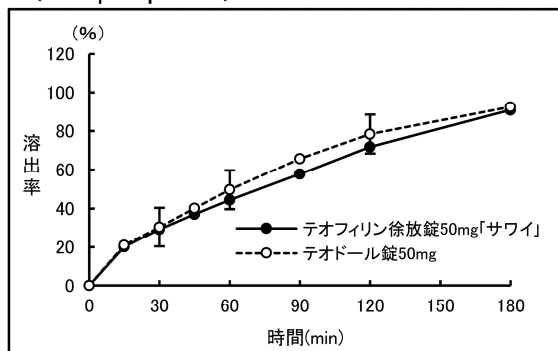
([] : 判定基準の適合範囲)

回転バスケット法

<100rpm: pH6.8>



<200rpm: pH6.8>



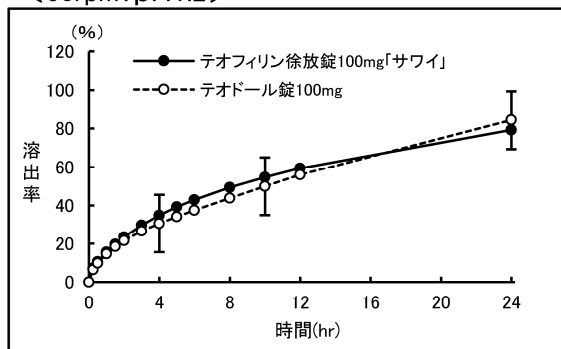
([] : 判定基準の適合範囲)

●テオフィリン徐放錠100mg「サワイ」¹⁸⁾

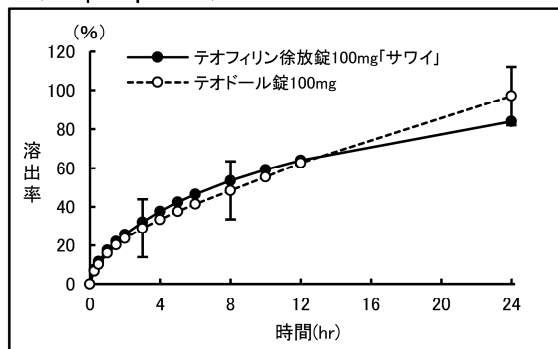
品質再評価結果通知日		2000年 2 月16日	オレンジブック掲載	No. 3
通知等	「医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験(案)等について」:平成11年 7 月15日 医薬審第1080号			
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、4.0、6.8、水)		
試験回数	6 ベッセル			
試験製剤	テオフィリン徐放錠100mg「サワイ」(ロット番号: 98601)			
標準製剤	テオドール錠100mg(ロット番号: LQF)			
結果及び考察	<50rpm: pH1.2> 標準製剤の平均溶出率が30%(4時間)、50%(10時間)及び80%(24時間)付近の3時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 <50rpm: pH4.0> 標準製剤の平均溶出率が30%(3時間)、50%(8時間)及び80%(24時間)付近の3時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 <50rpm: pH6.8> 標準製剤の平均溶出率が30%(1時間)、50%(5時間)及び80%(12時間)付近の3時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 <50rpm: 水> 標準製剤の平均溶出率が30%(1.5時間)、50%(6時間)及び80%(12時間)付近の3時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。			

IV. 製剤に関する項目

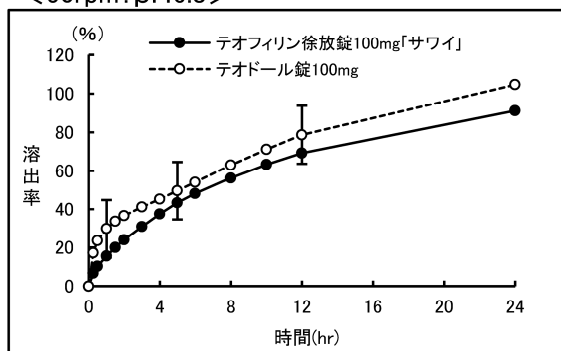
<50rpm: pH1.2>



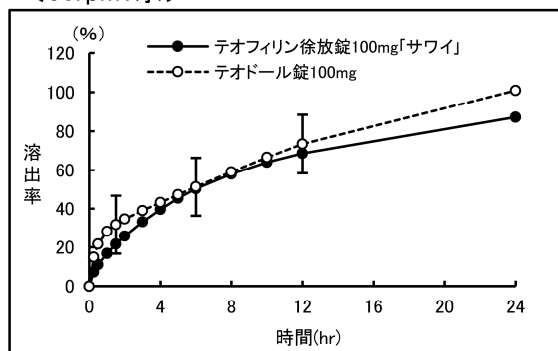
<50rpm: pH4.0>



<50rpm: pH6.8>



<50rpm: 水>

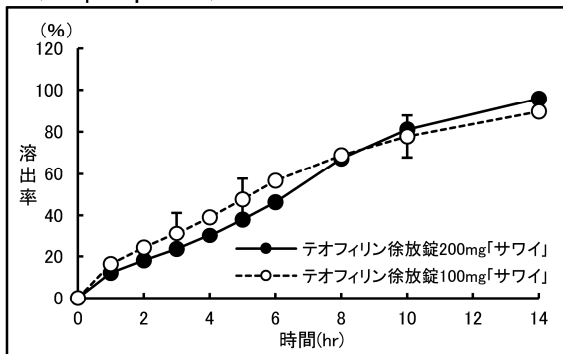


([] : 判定基準の適合範囲)

●テオフィリン徐放錠200mg「サワイ」¹⁹⁾

通知等	「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」:平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号	
試験条件	パドル法	50rpm (pH6.8)
試験回数	12ベッセル	
試験製剤	テオフィリン徐放錠200mg「サワイ」(ロット番号: 598T2S0109)	
標準製剤	テオフィリン徐放錠100mg「サワイ」(ロット番号: 08Y01)	
結果及び考察	標準製剤の平均溶出率が30% (3時間)、50% (5時間) 及び80% (10時間) 付近の3時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率$\pm 10\%$の範囲にあった。 最終比較時点(10時間)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率$\pm 15\%$の範囲を超えるものが12個中1個以下で、$\pm 25\%$の範囲を超えるものがなかった。 以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。 本剤の処方変更水準はA水準であり、両製剤の溶出挙動は同等であったことから、両製剤は生物学的に同等であるとみなした。	

<50rpm: pH6.8>

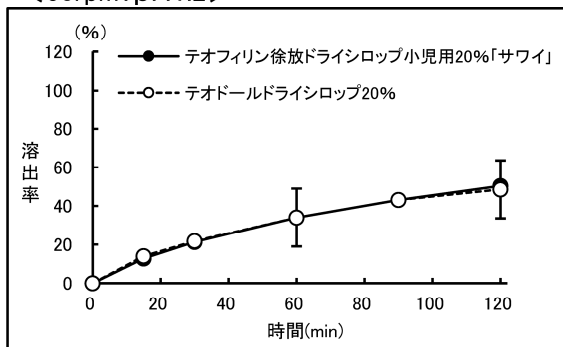


(I: 判定基準の適合範囲)

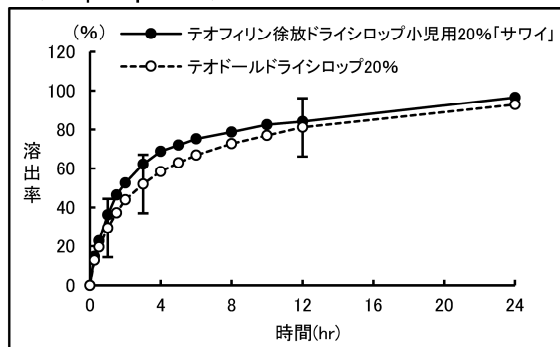
●テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」²⁰⁾

品質再評価結果通知日		2003年 6 月24日	オレンジブック収載	No. 16
通知等		「医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験(案)等について」:平成14年 8 月 2 日 医薬審発第0802001号		
試験条件		パドル法	50rpm(pH1.2、4.0、6.8、水)	
試験回数		6 ベッセル		
試験製剤		テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」(ロット番号:304S0120)		
標準製剤		テオドールドライシロップ20%(ロット番号:BP4)		
結果及び考察		<50rpm:pH1.2> 標準製剤の平均溶出率が30%(60分)及び規定された試験時間(120分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 <50rpm:pH4.0> 標準製剤の平均溶出率が30%(1時間)、50%(3時間)及び80%(12時間)付近の3時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 <50rpm:pH6.8> 標準製剤の平均溶出率が30%(1時間)、50%(3時間)及び80%(8時間)付近の3時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 <50rpm:水> 標準製剤の平均溶出率が30%(1時間)、50%(2時間)及び80%(8時間)付近の3時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。		

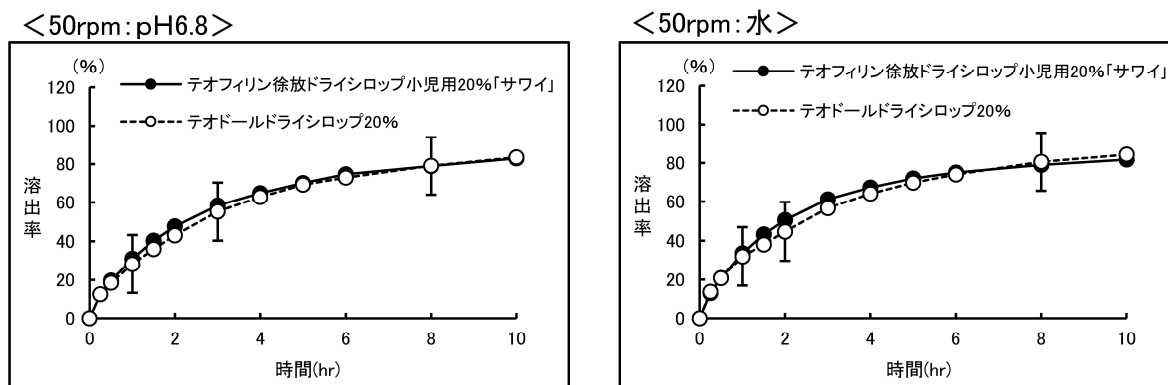
<50rpm: pH1.2>



<50rpm: pH4.0>



IV. 製剤に関する項目



([] : 判定基準の適合範囲)

10. 容器・包装

1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

2) 包装

●テオフィリン徐放錠50mg「サワイ」

22. 包装

PTP : 100錠 (10錠×10)

●テオフィリン徐放錠100mg/徐放錠200mg「サワイ」

22. 包装

<テオフィリン徐放錠100mg「サワイ」>

PTP : 100錠 (10錠×10)、1,000錠 (10錠×100)

バラ : 1,000錠

<テオフィリン徐放錠200mg「サワイ」>

PTP : 100錠 (10錠×10)

●テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」

22. 包装

バラ [乾燥剤入り] : 100g

3) 予備容量

該当しない

4) 容器の材質

●テオフィリン徐放錠50mg「サワイ」

PTP : [PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

[ピロー]ポリエチレンフィルム

●テオフィリン徐放錠100mg「サワイ」

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔
 [ピロー]ポリエチレンフィルム
 バラ：ポリエチレン袋

●テオフィリン徐放錠200mg「サワイ」

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔
 [ピロー]アルミニウム袋

●テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」

バラ：[本体]ポリエチレン瓶、[キャップ]ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

●テオフィリン徐放錠50mg/徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」

4. 効能又は効果

- 気管支喘息
- 喘息性(様)気管支炎

●テオフィリン徐放錠100mg/徐放錠200mg「サワイ」

4. 効能又は効果

- 気管支喘息
- 喘息性(様)気管支炎
- 慢性気管支炎
- 肺気腫

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

＜喘息性(様)気管支炎＞

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

3. 用法及び用量

1) 用法及び用量の解説

●テオフィリン徐放錠50mg「サワイ」

6. 用法及び用量

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。

●テオフィリン徐放錠100mg/徐放錠200mg「サワイ」

6. 用法及び用量

＜テオフィリン徐放錠100mg「サワイ」＞

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。

＜テオフィリン徐放錠200mg「サワイ」＞

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。

●テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」

6. 用法及び用量

通常、小児にテオフィリンとして、1回4～8mg/kg(本剤20～40mg/kg)を、1日2回、朝及び就寝前に経口投与する。

なお、開始用量は年齢、症状、合併症等を考慮のうえ決定し、臨床症状等を確認しながら適宜増減する。

本剤は通常、用時、水に懸濁して投与するが、顆粒のまま投与することもできる。

2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

＜効能共通＞

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

＜気管支喘息＞

7.2 小児に投与する場合の投与量、投与方法等については、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与すること。[9.7.1参照]

＜参考：日本小児アレルギー学会：小児気管支喘息治療・管理ガイドライン²¹⁾＞

6～15歳では8～10mg/kg/日(1回4～5mg/kg 1日2回)より開始し、臨床効果と血中濃度を確認しながら調節する。

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

該当資料なし

3) 用量反応探索試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

4) 検証的試験

(1) 有効性検証試験

●テオフィリン徐放錠100mg/徐放錠200mg「サワイ」

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内二重盲検比較試験

小児(6～15歳)の気管支喘息患者を対象に実施された多施設二重盲検比較試験(テオフィリン徐放錠群：錠100mgを1日2回、テオフィリン群：錠67mgを1日3回、トリメトキノール群：錠1mgを1日3回)の概要は下表のとおりであった。

全般改善度の比較

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	Kruskal test	Wilcoxon順位和検定	X ² 検定
テオフィリン徐放錠群	7	11	4	3	1	26	P<0.05 (M>I, P<0.1)	M>I, P<0.05 M:T N.S. T:I N.S.	著明～中等度以上 M>I, P<0.01 他はN.S.
テオフィリン群	5	6	6	2	4	23			
トリメトキノール群	4	1	9	8	1	23			

テオフィリン徐放錠群の副作用発現頻度は、14.3%(8例/56例)であった。主な副作用は、悪心12.5%(7/56例)、頭痛10.7%(6/56例)、食欲不振8.9%(5/56例)であった²²⁾。

注)本剤の承認最大用量は、成人400mg/回、小児200mg/回である。錠200mgは小児に対する承認用法及び用量を有していない。

(2) 安全性試験

該当資料なし

5) 患者・病態別試験

該当資料なし

6) 治療的使用

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

該当資料なし

(2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

7) その他

●テオフィリン徐放錠50mg「サワイ」

17.1.1 一般臨床試験(1日2回投与)

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^{23～25)}。

●テオフィリン徐放錠100mg/徐放錠200mg「サワイ」

17.1.2 国内二重盲検交叉比較試験(1日1回投与)

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^{26~30)}。

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 [0.0]	5 [7.0] (7.0)	11 [15.5] (22.5)	41 [57.7]	11 [15.5] (19.7)	2 [2.8] (4.2)	1 [1.4]	71	NS	NS

[] : % () : 累積% S検定 : 符号検定

W検定 : 順位和検定 NS : Not significant

注) 本剤の承認最大用量は、成人400mg/回、小児200mg/回である。錠200mgは小児に対する承認用法及び用量を有していない。

●テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」

17.1.1 国内臨床試験(1日2回投与)

テオフィリンとして8mg/kg/回、1日2回投与した国内臨床試験における改善以上の改善率は71.2%(47/66)であった^{31~33)}。

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

ホスホジエステラーゼ阻害作用：

アミノフィリン³⁴⁾

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

1) 作用部位・作用機序

18.1 作用機序

テオフィリンの作用機序は、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^{1~6)}。

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

18.2 気管支拡張作用等

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、気管支喘息等の諸症状を改善する^{1, 2)}。

18.3 抗炎症作用

喘息患者の気管支生検において活性化好酸球数、総好酸球数の減少等の抗炎症作用を示す³⁾。

18.4 その他の薬理作用 (*in vitro*)

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⁴⁾、IL-5のヒト好酸球寿命延長に対する抑制作用⁵⁾、ヒト好酸球の接着因子発現の抑制作用等⁶⁾が報告されている。

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

該当資料なし

2) 臨床試験で確認された血中濃度

●テオフィリン徐放錠50mg「サワイ」

該当資料なし

●テオフィリン徐放錠100mg/徐放錠200mg「サワイ」

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人にテオフィリン徐放錠100mg×2錠(テオフィリンとして200mg)を単回経口投与した場合の薬物動態パラメータは下表のとおりである³⁵⁾。

	健康成人(n=6)
C _{max} (μ g/mL)	3.0±0.5
t _{max} (h)	7.2±1.6
AUC _{0-∞} (μ g·h/mL)	53.9±10.8

(平均値±S.D.)

16.1.2 反復投与

健康成人6例にテオフィリン徐放錠100mg×2錠(テオフィリンとして200mg)を12時間ごとに9回連続投与した場合のテオフィリン血清中濃度は、6回目投与後ほぼ定常状態に達した³⁵⁾。

●テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

気管支喘息患児にテオフィリン徐放性ドライシロップ20%(テオフィリンとして平均8mg/kg)を単回経口投与した場合の薬物動態パラメータは下表のとおりである³⁶⁾。

	気管支喘息患児(n=8)
C _{max} (μ g/mL)	7.8±1.7
t _{max} (h)	4.9±1.6
AUC ₀₋₁₂ (μ g·h/mL)	64.9±13.5

(平均値±S.D.)

<生物学的同等性試験>

●テオフィリン徐放錠200mg「サワイ」¹⁹⁾

16.8 その他

16.8.2 生物学的同等性試験

<テオフィリン徐放錠200mg「サワイ」>

テオフィリン徐放錠200mg「サワイ」は溶出挙動に基づき、テオフィリン徐放錠100mg「サワイ」と生物学的に同等とみなされた。

IV. -9. 参照

VII. 薬物動態に関する項目

●テオフィリン徐放錠50mg「サワイ」³⁷⁾

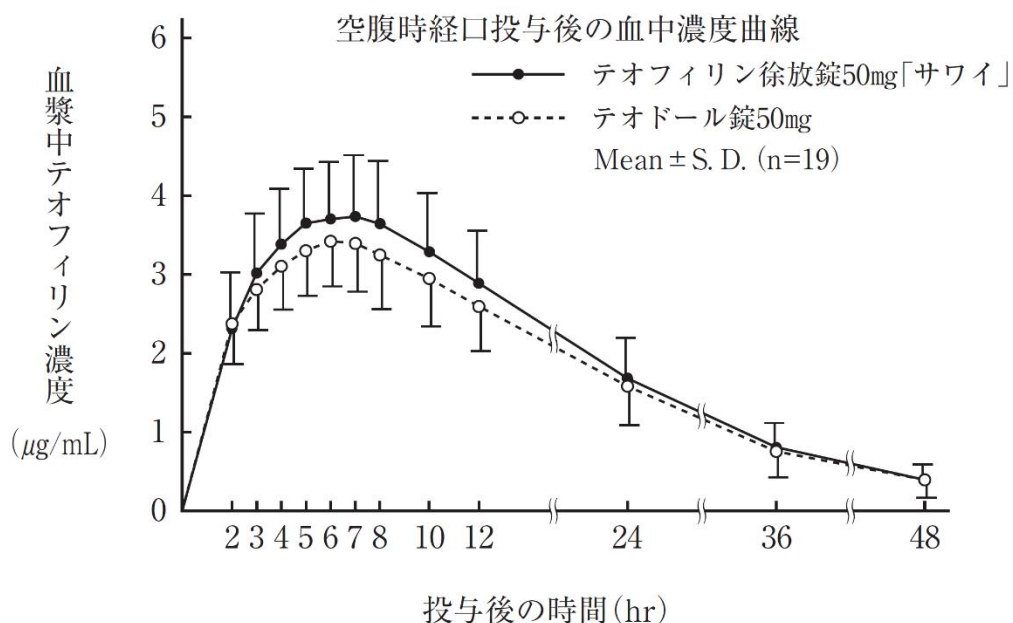
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号
採血時点	空腹時：0、2、3、4、5、6、7、8、10、12、24、36、48hr 食後：0、2、3、4、5、6、7、8、10、12、24、36、48hr
休薬期間	14日間以上
測定方法	LC/MS法
試験製剤	テオフィリン徐放錠50mg「サワイ」
標準製剤	テオドール錠50mg

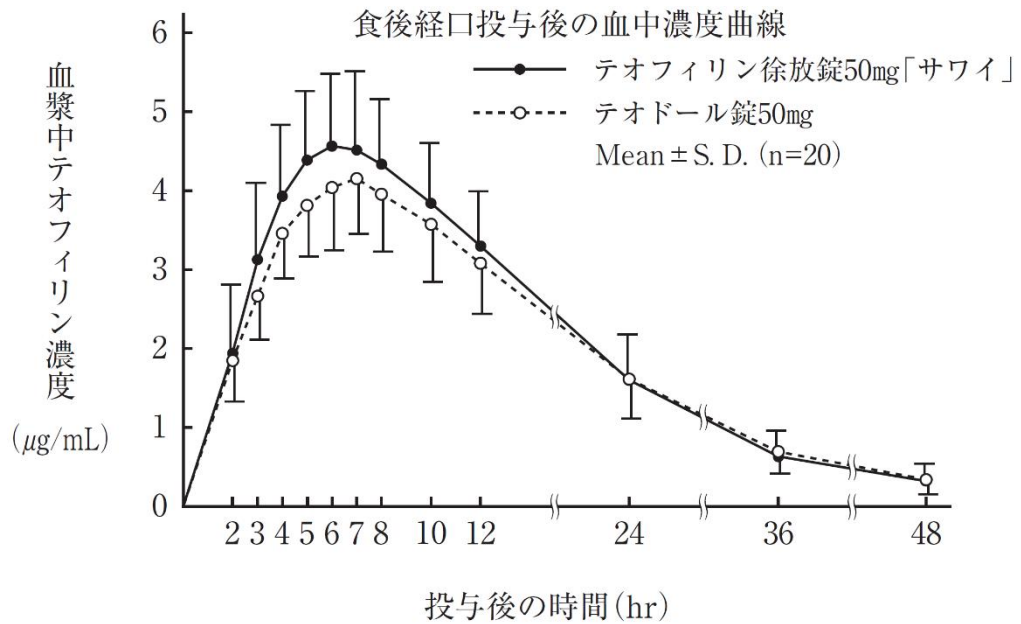
テオフィリン徐放錠50mg「サワイ」とテオドール錠50mgを健康成人男子にそれぞれ4錠(テオフィリンとして200mg)空腹時及び食後単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中テオフィリン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUCt、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤4錠投与時の薬物動態パラメータ

		Cmax (μ g/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-48hr} (μ g·hr/mL)
空腹時投与 (n=19)	テオフィリン徐放錠 50mg「サワイ」	3.83±0.78	6.3±0.9	11.3±2.0	85.41±21.05
	テオドール錠50mg	3.50±0.58	6.2±1.2	11.8±3.2	78.86±19.18
食後投与 (n=20)	テオフィリン徐放錠 50mg「サワイ」	4.73±0.84	6.4±1.3	10.0±2.2	89.42±23.02
	テオドール錠50mg	4.21±0.70	6.7±0.7	10.4±2.1	85.26±19.95

(Mean±S.D.)





血漿中濃度ならびにAUCt、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

●テオフィリン徐放錠100mg「サワイ」³⁸⁾

通知等	「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱等について」：昭和55年5月30日 薬審第718号
採血時点	0、3、6、8、10、12、24、36、48hr
休薬期間	14日間
測定方法	高速液体クロマトグラフィー
試験製剤	テオフィリン徐放錠100mg「サワイ」
標準製剤	テオドール錠100mg

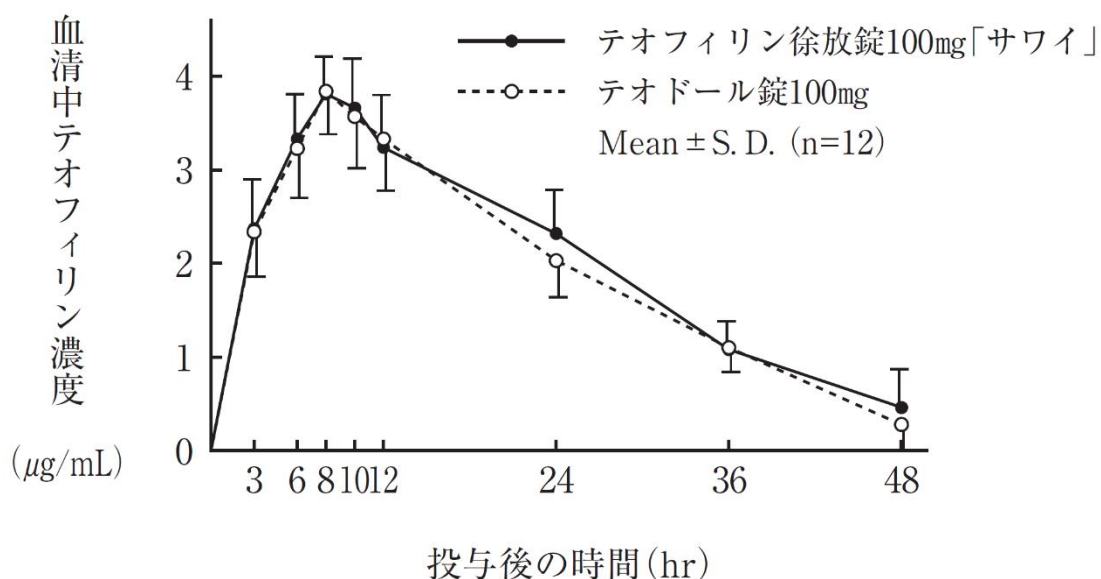
テオフィリン徐放錠100mg「サワイ」とテオドール錠100mgを健康成人男子にそれぞれ2錠(テオフィリンとして200mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血清中テオフィリン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUCt、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤2錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (μ g/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-48hr} (μ g·hr/mL)
テオフィリン徐放錠 100mg「サワイ」	3.89±0.47	8.5±1.2	14.8±2.8	96.54±14.49
テオドール錠100mg	3.87±0.45	7.8±1.0	14.4±2.4	92.49±12.06

(Mean±S.D.)

VII. 薬物動態に関する項目



血清中濃度ならびにAUCt、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

●テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」³⁹⁾

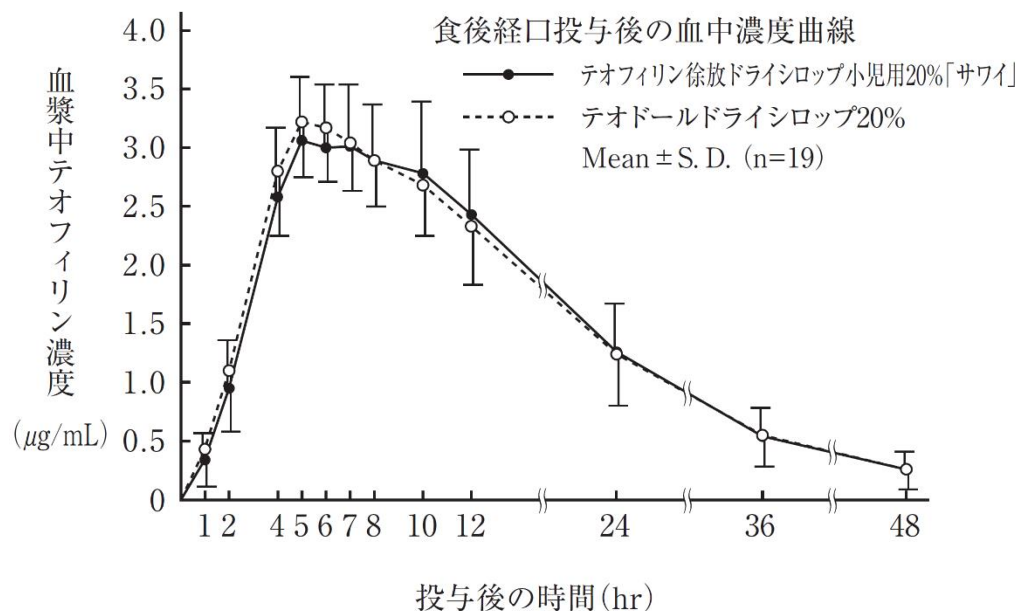
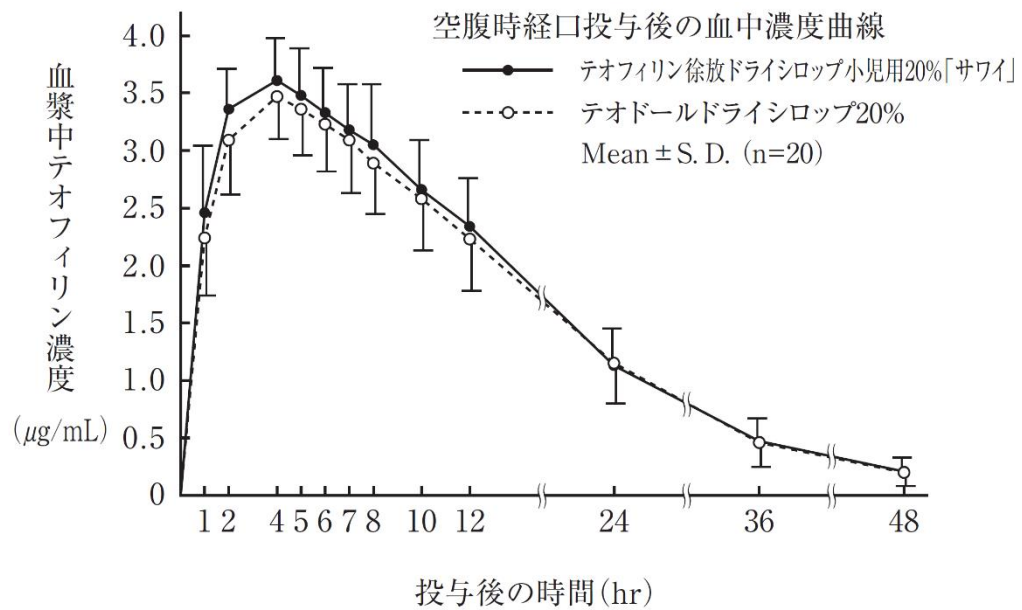
通知等	「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱等について」：昭和55年5月30日 薬審第718号
採血時点	0、1、2、4、5、6、7、8、10、12、24、36、48hr
休薬期間	14日間
測定方法	高速液体クロマトグラフィー
試験製剤	テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」
標準製剤	テオドールドライシロップ20%

テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」とテオドールドライシロップ20%を健康成人男子にそれぞれ1g(テオフィリンとして200mg)空腹時及び食後単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中テオフィリン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUCt、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1g投与時の薬物動態パラメータ

		Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-48hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
空腹時投与	テオフィリン徐放 ドライシロップ 小児用20%「サワイ」	3.70 $\pm$ 0.37	3.90 $\pm$ 1.59	10.05 $\pm$ 1.25	69.64 $\pm$ 12.50
	テオドール ドライシロップ20%	3.52 $\pm$ 0.38	4.00 $\pm$ 1.03	9.65 $\pm$ 1.65	67.38 $\pm$ 13.51
食後投与	テオフィリン徐放 ドライシロップ 小児用20%「サワイ」	3.34 $\pm$ 0.47	6.16 $\pm$ 2.14	10.41 $\pm$ 1.82	64.72 $\pm$ 14.68
	テオドール ドライシロップ20%	3.32 $\pm$ 0.44	5.63 $\pm$ 1.67	10.51 $\pm$ 2.81	64.76 $\pm$ 14.84

(Mean $\pm$ S.D.)



血漿中濃度ならびにAUCt、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

3) 中毒域

●テオフィリン徐放錠50mg/徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」

16.8 その他

テオフィリンの治療上有効な血清中濃度は5～20 $\mu\text{g/mL}$ であり、20 $\mu\text{g/mL}$ を超えると中毒作用が発現することがある⁴⁰⁾。

●テオフィリン徐放錠100mg/徐放錠200mg「サワイ」

16.8 その他

16.8.1 テオフィリンの治療上有効な血清中濃度は5～20 $\mu\text{g/mL}$ であり、20 $\mu\text{g/mL}$ を超えると中毒作用が発現することがある⁴⁰⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

4) 食事・併用薬の影響

VIII. - 7. 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

該当資料なし

3) 消失速度定数

●テオフィリン徐放錠50mg「サワイ」を健康成人男子に4錠(テオフィリンとして200mg)空腹時及び食後単回経口投与した場合の消失速度定数³⁷⁾

[空腹時] $0.063 \pm 0.010 \text{ hr}^{-1}$ 、[食後] $0.073 \pm 0.016 \text{ hr}^{-1}$

●テオフィリン徐放錠100mg「サワイ」を健康成人男子に2錠(テオフィリンとして200mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数³⁸⁾

$0.048 \pm 0.009 \text{ hr}^{-1}$

●テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」を健康成人男子に1g(テオフィリンとして200mg)空腹時及び食後単回経口投与した場合の消失速度定数³⁹⁾

[空腹時] $0.070 \pm 0.009 \text{ hr}^{-1}$ 、[食後] $0.069 \pm 0.012 \text{ hr}^{-1}$

4) クリアランス

該当資料なし

5) 分布容積

16.3.1 分布容積

一般に約0.45L/kgとされている⁴¹⁾。

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

16.2 吸収

消化管からほぼ100%吸収される⁴¹⁾。

5. 分布

16.3.3 組織への移行性

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なかった⁴²⁾。

1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

2) 血液－胎盤関門通過性

16.3.4 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 µg/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 µg/mLであり、有意差を認めなかった⁴³⁾。[9.5参照]

3) 乳汁への移行性

16.3.5 乳汁中への移行性

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⁴⁴⁾。[9.6参照]

4) 髄液への移行性

該当資料なし

5) その他の組織への移行性

該当資料なし

6) 血漿蛋白結合率

16.3.2 蛋白結合率

約60%⁴¹⁾

6. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

健康成人にテオフィリン徐放錠100mg×2錠(テオフィリンとして200mg)を経口投与した場合、テオフィリンは主として肝臓で代謝され、尿中代謝物は1,3-dimethyluric acid、1-methyluric acid及び3-methylxanthineが同定された。

テオフィリンの代謝にはP450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^{35,45)}。[10.参照]

2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

VII. -6. -1) 参照

3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

16.5 排泄

テオフィリン徐放錠100mg×2錠(テオフィリンとして200mg)を投与後48時間に健康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³⁵⁾。

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

VIII. -10. 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]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由
V. -2. 参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由
V. -4. 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場合が多いことから、血中濃度のモニタリングを適切に行い、患者個々人に適した投与計画を設定することが望ましい。
8.2 小児、特に乳幼児に投与する場合には、保護者等に対し、発熱時には一時減量あるいは中止するなどの対応を、あらかじめ指導しておくことが望ましい。[9.7.1参照]
8.3 小児では一般に自覚症状を訴える能力が劣るので、本剤の投与に際しては、保護者等に対し、患児の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに主治医に連絡するなどの適切な対応をするように注意を与えること。[9.7.1参照]

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。

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。

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。[16.3.4参照]

6) 授乳婦

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中に移行し、乳児に神経過敏を起こすことがある。[16.3.5参照]

7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 テオフィリン血中濃度のモニタリングを行うなど、学会のガイドライン等の最新の情報も参考に、慎重に投与すること。特に次の小児にはより慎重に投与すること。成人に比べて痙攣を惹起しやすく、また、テオフィリンクリアランスが変動しやすい。[7.2、8.2、8.3参照]

- ・てんかん及び痙攣の既往歴のある小児
痙攣を誘発することがある。
- ・発熱している小児
テオフィリン血中濃度の上昇や痙攣等の症状があらわれることがある。
- ・6ヵ月未満の乳児
6ヵ月未満の乳児ではテオフィリンクリアランスが低く、テオフィリン血中濃度が上昇することがある。乳児期にはテオフィリンクリアランスが一定していない。

9.7.2 低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

8) 高齢者

9.8 高齢者

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

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]

1) 併用禁忌とその理由

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

2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他のキサンチン系薬剤 (アミノフィリン水和物、ジプロフィリン、カフェイン等) 中枢神経興奮薬 (エフェドリン塩酸塩、マオウ等) [13.1参照]	過度の中枢神経刺激作用があらわれることがある。副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	併用により中枢神経刺激作用が増強される。
交感神経刺激剤 (β 刺激剤) (イソプレナリン塩酸塩、クレンブテロール塩酸塩、ツロブテロール塩酸塩、テルブタリン硫酸塩、プロカテロール塩酸塩水和物等)	低カリウム血症、心・血管症状(頻脈、不整脈等)等の β 刺激剤の副作用症状を増強させることがある。副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	心刺激作用をともに有しており、 β 刺激剤の作用を増強するためと考えられる。低カリウム血症の増強についての機序は不明である。
ハロタン	不整脈等の副作用が増強されることがある。また、連続併用によりテオフィリン血中濃度が上昇することがある。副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	テオフィリンとハロタンの心臓に対する作用の相加又は相乗効果と考えられる。
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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シメチジン メキシレチン塩酸塩 プロパフェノン塩酸塩 アミオダロン塩酸塩 ピペミド酸水和物 シプロフロキサシン ノルフロキサシン トスフロキサシントシル酸塩水和物 パズフロキサシンメシル酸塩 プルリフロキサシン エリスロマイシン クラリスロマイシン ロキシスロマイシン チクロピジン塩酸塩 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 フルボキサミンマレイン酸塩 フルコナゾール ジスルフィラム デフェラシロクス [13.1参照]	テオフィリンの中毒症状があらわれることがある。 副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	肝代謝酵素が阻害され、テオフィリンクリアランスが低下するため、テオフィリン血中濃度が上昇すると考えられる。
アシクロビル バラシクロビル塩酸塩 インターフェロン イプリフラボン シクロスポリン アロプリノール [13.1参照]		テオフィリン血中濃度の上昇によると考えられる。
リファンピシン フェノバルビタール ランソプラゾール リトナビル	テオフィリンの効果が減弱することがある。 テオフィリン血中濃度が低下することがあるので、適切な処置を行うこと。	肝代謝酵素の誘導によりテオフィリンクリアランスが上昇するため、テオフィリン血中濃度が低下すると考えられる。
フェニトイン カルバマゼピン	テオフィリン及び相手薬の効果が減弱することがある。 テオフィリン血中濃度が低下することがあるので、適切な処置を行うこと。 また、相手薬の効果減弱や血中濃度の低下に注意すること。	
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リルゾール	リルゾールの作用を増強(副作用発現)するおそれがある。	<i>in vitro</i> 試験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 [13.1参照]	禁煙(禁煙補助剤であるニコチン製剤使用時を含む)によりテオフィリンの中毒症状があらわれることがある。 副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	喫煙により肝代謝酵素が誘導され、テオフィリンクリアランスが上昇し、テオフィリン血中濃度が低下すると考えられる。また、禁煙により血中濃度が上昇すると考えられる。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された肝代謝酵素が本剤の代謝を促進し、クリアランスを上昇させるためと考えられている。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、副作用の発現に伴い本剤を減量又は投与を中止した場合には、テオフィリン血中濃度を測定することが望ましい。

1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 痙攣、意識障害(いずれも頻度不明)

痙攣又はせん妄、昏睡等の意識障害があらわれることがあるので、抗痙攣剤の投与等適切な処置を行うこと。

11.1.2 急性脳症(頻度不明)

痙攣、意識障害等に引き続き急性脳症に至ることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、抗痙攣剤の投与等適切な処置を行うこと。

11.1.3 横紋筋融解症(頻度不明)

脱力感、筋肉痛、CK上昇等に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うとともに横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.4 消化管出血(頻度不明)

潰瘍等による消化管出血(吐血、下血等)があらわれることがある。

11.1.5 赤芽球癆(頻度不明)

貧血があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.6 アナフィラキシーショック(頻度不明)

アナフィラキシーショック(蕁麻疹、蒼白、発汗、血圧低下、呼吸困難等)があらわれることがある。

11.1.7 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

肝機能障害(AST、ALTの上昇等)、黄疸があらわれることがある。

11.1.8 頻呼吸、高血糖症(いずれも頻度不明)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2) その他の副作用

●テオフィリン徐放錠50mg/徐放錠100mg/徐放錠200mg「サワイ」

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

注)発現頻度は、製造販売後調査の結果を含む。

●テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」

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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

テオフィリン血中濃度が高値になると、血中濃度の上昇に伴い、消化器症状(特に悪心、嘔吐)や精神神経症状(頭痛、不眠、不安、興奮、痙攣、せん妄、意識障害、昏睡等)、心・血管症状(頻脈、心室頻拍、心房細動、血圧低下等)、低カリウム血症その他の電解質異常、呼吸促進、横紋筋融解症等の中毒症状が発現しやすくなる。なお、軽微な症状から順次発現することなしに重篤な症状が発現することがある。[10.2参照]

13.2 処置

血液透析は血中のテオフィリンを効率的に除去するとの報告がある。なお、テオフィリン血中濃度が低下しても、組織に分布したテオフィリンにより血中濃度が再度上昇することがある。

11. 適用上の注意

●テオフィリン徐放錠50mg/徐放錠100mg/徐放錠200mg「サワイ」

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

本剤を分割・粉砕しないこと。1錠とその1/2錠で溶出挙動の同等性は示されていない。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 水とともに経口投与するよう指導すること。

14.2.3 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。

●テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 他の薬剤と配合しないことが望ましい。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。

14.1.2 懸濁液剤として調剤しないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

懸濁後は速やかに服用するよう指導すること。

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」参照
 - 2) 安全性薬理試験
該当資料なし
 - 3) その他の薬理試験
該当資料なし
2. 毒性試験
 - 1) 単回投与毒性試験
該当資料なし
 - 2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
 - 3) 遺伝毒性試験
該当資料なし
 - 4) がん原性試験
該当資料なし
 - 5) 生殖発生毒性試験
VIII. - 6. -5) 参照
 - 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

	規格/有効成分名	規制区分
製剤	徐放錠50mg/徐放錠100mg	処方箋医薬品 ^{注)}
	徐放錠200mg 徐放ドライシロップ小児用20%	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	テオフィリン	劇薬

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

その他の患者向け資料

XIII. -2. 参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：テオドール錠50mg/錠100mg/錠200mg/顆粒20%

同効薬：ホスホジエステラーゼ阻害作用：

アミノフィリン³⁴⁾

7. 国際誕生年月日

該当しない

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

●テオフィリン徐放錠50mg「サワイ」

製品名	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
旧販売名 アーデフィリン錠50	2011年1月14日	22300AMX00143000	2011年6月24日	2011年6月24日
販売名変更 テオフィリン徐放錠 50mg「サワイ」	2012年8月7日	22400AMX00939000	2012年12月14日	

X. 管理的事項に関する項目

●テオフィリン徐放錠100mg「サワイ」

製品名	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
旧販売名 アーデフィリン錠100	1990年 3 月 8 日	(02AM) 0414	1990年 7 月 13 日	1990年 7 月 13 日
販売名変更 テオフィリン徐放錠 100mg「サワイ」	2012年 8 月 7 日	22400AMX00940000	2012年12月 14 日	

●テオフィリン徐放錠200mg「サワイ」

製品名	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
旧販売名 アーデフィリン錠200	2011年 1 月 14 日	22300AMX00286000	2011年 6 月 24 日	2011年 6 月 24 日
販売名変更 テオフィリン徐放錠 200mg「サワイ」	2012年 8 月 7 日	22400AMX00941000	2012年12月 14 日	

●テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」

製品名	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
旧販売名 アーデフィリンDS 20%	2000年 2 月 14 日	21200AMZ00079000	2000年 7 月 7 日	2000年 7 月 7 日
販売名変更 テオフィリン 徐放ドライシロップ 小児用20%「サワイ」	2012年 8 月 7 日	22400AMX00938000	2012年12月 14 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

●アーデフィリン錠100(旧販売名)

承認年月日：1994年 7 月 25 日

用法及び用量内容：下記のとおり追加された。(下線部追加箇所)

	新	旧
用法 及 び 用 量	通常、 <u>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。</u> なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。	通常成人 1 回 2 錠を、小児 1 回 1～2 錠を、1 日 2 回、朝及び就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。

●アーデフィリンDS20% (旧販売名)

承認年月日：2006年6月21日

用法及び用量内容：2005年11月、日本小児アレルギー学会作成の「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005」が発刊され、その記載内容を反映するため、2005年12月14日付事務連絡等に基づき、「用法及び用量に関連する使用上の注意」等を改訂した。しかしながら、「用法及び用量」の項の投与量の記載とガイドラインの間に乖離があり、これを解消するためガイドラインに示された投与量の目安を参考に承認事項一部変更承認申請を行い、記載を変更した。

(部変更箇所、取り消し線部削除箇所)

	新	旧
用法及び用量	通常、小児にテオフィリンとして、1回 <u>4～8 mg/kg (本剤20～40mg/kg)</u> を、1日2回、朝及び就寝前に経口投与する。 <u>なお、開始用量は年齢、症状、合併症等を考慮のうえ決定し、臨床症状等を確認しながら適宜増減する。</u> 本剤は通常、用時、水に懸濁して投与するが、顆粒のまま投与することもできる。	通常、小児にテオフィリンとして、1回 8 mg/kg (本剤40mg/kg) を、1日2回、朝及び就寝前に経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。本剤は通常、用時、水に懸濁して投与するが、顆粒のまま投与することもできる。 ~~体重別の標準投与量は1回量として下記のとおりである。~~ ~~8～14kg未満 ドライシロップ 0.4g~~ ~~14～22kg未満 ドライシロップ 0.7g~~ ~~22kg以上 ドライシロップ 1g~~

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

製品名	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番号	レセプト電算処理 システム用コード
テオフィリン 徐放錠50mg「サワイ」	2251001F1011	2251001F1070	120523701	622052302
テオフィリン 徐放錠100mg「サワイ」	2251001F2018	2251001F2166	103963401	620396301
テオフィリン 徐放錠200mg「サワイ」	2251001F3014	2251001F3154	120522001	622052202
テオフィリン 徐放ドライシロップ 小児用20%「サワイ」	2251001R1123	2251001R1123	112689101	621268901

X. 管理的事項に関する項目

14. 保険給付上の注意

●テオフィリン徐放錠50mg/徐放錠100mg「サワイ」

特になし

●テオフィリン徐放錠200mg／徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」

診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文 献

1. 引用文献……………
- 1) 高折修二他監訳：グッドマン・ギルマン薬理書，第11版，廣川書店，2007；910-914
 - 2) 黒沢元博他：医学のあゆみ，1985；134(13)：1121-1124
 - 3) Sullivan, P. et al. : Lancet, 1994；343(8904)：1006-1008
 - 4) Barnes, P. J. et al. : Eur. Respir. J., 1994；7(3)：579-591
 - 5) Ohta, K. et al. : Clin. Exp. Allergy, 1996；26(Suppl. 2)：10-15
 - 6) Sagara, H. et al. : Clin. Exp. Allergy, 1996；26(Suppl. 2)：16-21
 - 7) 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，p. 156.
 - 8) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] テオフィリン徐放錠50mg「サワイ」
 - 9) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] テオフィリン徐放錠50mg「サワイ」
 - 10) 沢井製薬(株) 社内資料[長期保存試験] テオフィリン徐放錠100mg「サワイ」
 - 11) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] テオフィリン徐放錠100mg「サワイ」
 - 12) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] テオフィリン徐放錠200mg「サワイ」
 - 13) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] テオフィリン徐放錠200mg「サワイ」
 - 14) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験] テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」
 - 15) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」
 - 16) 沢井製薬(株) 社内資料[配合変化試験成績] テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」
 - 17) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] テオフィリン徐放錠50mg「サワイ」
 - 18) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] テオフィリン徐放錠100mg「サワイ」
 - 19) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] テオフィリン徐放錠200mg「サワイ」
 - 20) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」
 - 21) 滝沢琢己他監修：一般社団法人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2023，協和企画，2023
 - 22) 西間三馨他：薬理と治療，1981；9(12)：5029-5054
 - 23) 西間三馨他：小児科臨床，1987；40(3)：685-697
 - 24) 西間三馨他：小児科臨床，1985；38(11)：2653-2663
 - 25) 馬場実他：小児科臨床，1986；39(8)：2051-2059
 - 26) 宮本昭正他：薬理と治療，1991；19(4)：1513-1544
 - 27) 川合満他：Ther. Res., 1991；12(3)：891-902
 - 28) 田中一正他：新薬と臨床，1991；40(4)：802-814
 - 29) 大黒道夫他：医学と薬学，1991；25(3)：802-814
 - 30) 馬場実他：Prog. Med., 1991；11(4)：981-992
 - 31) 馬場実他：小児科臨床，1994；47(3)：567-577
 - 32) 河野陽一他：小児科臨床，1994；47(3)：579-591
 - 33) 井上寿茂他：小児科臨床，1994；47(3)：593-604
 - 34) 薬剤分類情報閲覧システム<<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2026/4/1 アクセス)
 - 35) 中島光好他：薬理と治療，1981；9(1)：17-25
 - 36) 杉本日出雄他：小児科臨床，1994；47(3)：557-566

X I . 文献

- 37) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] テオフィリン徐放錠50mg「サワイ」
- 38) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] テオフィリン徐放錠100mg「サワイ」
- 39) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」
- 40) 洞井由紀夫他 : Pharma Medica, 1988 ; 6 (10) : 55-61
- 41) 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), 1996 ; 955-958
- 42) 飯田成宇他 : 基礎と臨床, 1980 ; 14(12) : 3767-3770
- 43) Labovitz, E. et al. : JAMA, 1982 ; 247(6) : 786-788
- 44) Yurchak, A. M. et al. : Pediatrics, 1976 ; 57(4) : 518-520
- 45) 島田典招他 : 薬物動態, 1995 ; 10(3) : 413-419
- 46) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
2. 海外における臨床支援情報.....
 該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報……………

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

1) 粉碎

テオフィリン徐放錠50mg/100mg/200mg／徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」は、粉碎すると放出制御の特性が失われるため、粉碎不可である。

(Ⅷ. -11. 参照)

2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

＜崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験＞

●テオフィリン徐放錠50mg/徐放錠100mg/徐放錠200mg「サワイ」

【製剤上の注意】

テオフィリン徐放錠50mg/100mg/200mg「サワイ」はマトリックス型徐放性製剤である。崩壊懸濁、あるいは粉碎による経管投与法を用いる場合は、テオフィリン徐放錠50mg/100mg/200mg「サワイ」の放出制御の特性が失われる。

上記の理由から、弊社ではテオフィリン徐放錠50mg/100mg/200mg「サワイ」において簡易懸濁法に関する試験データを取得しておりません。

●テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」⁴⁷⁾

【製剤上の注意】

テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」は徐放性ドライシロップである。水へ懸濁して長時間保管すると放出制御の特性が失われる可能性があるため、懸濁後速やかに使用する等の注意が必要である。

試験方法

1. テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」(80mg/0.4g)をシリンジにとり(ピストン部を抜き取りドライシロップを入れてピストン部を戻す)、水道水を20mL採取して転倒混和し懸濁液とした。
2. 得られた液を8Fr. (外径2.7mm)フィーディングチューブに注入し、通過状態を観察した。

結 果

懸 濁 状 態	ほぼ均一に懸濁した
チューブ通過性	通過した

2. その他の関連資料

患者向け資料

●テオフィリン徐放錠50mg/徐放錠100mg「サワイ」

- ・テオフィリン徐放製剤をお飲みになるお子様の保護者の方へ(テオフィリン徐放製剤_小児に対する処方時のお願い)

●テオフィリン徐放錠200mg「サワイ」

該当資料なし

●テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」

- ・テオフィリン徐放製剤をお飲みになるお子様の保護者の方へ(テオフィリン徐放製剤_小児に対する処方時のお願い)
- ・テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」の飲ませ方

沢井製薬株式会社「医療関係者向け総合情報サイト」<https://med.sawai.co.jp/> 参照

配合変化試験成績¹⁶⁾

●テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」

<配合方法>

テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」(以下、当社製剤)と他剤を配合し、性状(外観、におい、湿潤性、流動性、再分散性)を観察し、含量を測定した。

含量は配合直後のテオフィリン量を100%とし、()に表示量に対する含有率を%で示した。

A：当社製剤を配合薬剤(粉末製剤)と混合した。

B：当社製剤を食品・飲料と混合した。

(保存条件)温度：1～30℃(室温) 期間：14日間(A)又は24時間(B)

貯法：シャーレ開放(ただしゴミが入らないようにする)・散光下[A、B(食品の場合)]

プラスチック容器・密栓・散光下[B(飲料の場合)]

流動性：「良好」、「少し悪化」、「悪化」、「固化」の4段階で評価した。

再分散性：試験液を入れた試験管を5秒間倒立させ、次いで5秒間正立する。この操作を1回として、懸濁液が均質に分散するまでの回数が9回までは良好、10回以上は不良とした。

※2012年12月作成の配合変化試験成績を掲載した。

テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「サワイ」 配合変化試験成績

【粉末製剤との配合】

分類	配 合 薬 剤			当社製剤 配合量	配合 方法	試験 項目	配 合 結 果			
	品 名 (配合前の外観、におい、湿潤性、流動性)	成 分 名	配合量				配合直後	1 日後	7 日後	14 日後
去 た ん 剤	ムコダインDS 50% 外 観：白色 におい：ごくわずかに芳香 湿潤性：なし 流動性：良好	L-カルボシ ステイン	0.5g	1 g	A	外観	白色	白色	白色	白色
						におい	芳香	芳香	芳香	芳香
						湿潤性	なし	なし	なし	なし
						流動性	良好	良好	良好	良好
						含量(%)	100.0(98.2)	－	－	101.0
	小児用ムコソルバンDS1.5% 外 観：白色 におい：ヨーグルト様の芳香 湿潤性：なし 流動性：良好	アムプロキ ソール塩酸 塩	0.5g	1 g	A	外観	白色	白色	白色	白色
						におい	芳香	芳香	芳香	芳香
						湿潤性	なし	なし	なし	なし
						流動性	良好	良好	良好	良好
						含量(%)	100.0(108.4)	－	－	95.2
気 管 支 拡 張 剤	スピロベント顆粒0.002% 外 観：白色 におい：においなし 湿潤性：なし 流動性：良好	クレンプテ ロール塩酸 塩	0.5g	1 g	A	外観	白色	白色	白色	白色
						におい	芳香	芳香	芳香	芳香
						湿潤性	なし	なし	なし	なし
						流動性	良好	良好	良好	良好
						含量(%)	100.0(105.2)	－	－	96.8
	ホクナリドライシロップ0.1%小児用 外 観：白色 におい：においなし 湿潤性：なし 流動性：良好	ツ ロ ブ テ ロール塩酸 塩	0.5g	1 g	A	外観	白色	白色	白色	白色
						におい	芳香	芳香	芳香	芳香
						湿潤性	なし	なし	なし	なし
						流動性	良好	良好	良好	良好
						含量(%)	100.0(104.3)	－	－	98.4
ア レ ル ギ ー 用 剤	メプチンドライシロップ0.005% 外 観：白色 におい：においなし 湿潤性：なし 流動性：良好	ブ ロ カ テ ロール塩酸 塩水和物	0.5g	1 g	A	外観	白色	白色	白色	白色
						におい	芳香	芳香	芳香	芳香
						湿潤性	なし	なし	なし	なし
						流動性	良好	良好	良好	良好
						含量(%)	100.0(106.4)	－	－	95.8
	リザベンドライシロップ5% 外 観：淡黄色 におい：においなし 湿潤性：なし 流動性：良好	トラニラス ト	1 g	1 g	A	外観	白色と淡黄色 の混合物	白色と淡黄色 の混合物	白色と淡黄色 の混合物	白色と淡黄色 の混合物
						におい	芳香	芳香	芳香	芳香
						湿潤性	なし	なし	なし	なし
						流動性	良好	良好	良好	良好
						含量(%)	100.0(102.7)	－	－	98.6
	ザジテンドライシロップ0.1% 外 観：白色 におい：芳香 湿潤性：なし 流動性：良好	ケトチフェ ンフマル酸 塩	1 g	1 g	A	外観	白色	白色	白色	白色
						におい	芳香	芳香	芳香	芳香
						湿潤性	なし	なし	なし	なし
						流動性	良好	良好	良好	良好
						含量(%)	100.0(111.0)	－	－	103.5
	オノンドライシロップ10% 外 観：微黄色 におい：においなし 湿潤性：なし 流動性：良好	ブランルカ スト水和物	1 g	1 g	A	外観	白色と微黄色 の混合物	白色と微黄色 の混合物	白色と微黄色 の混合物	白色と微黄色 の混合物
						におい	芳香	芳香	芳香	芳香
						湿潤性	なし	なし	なし	なし
						流動性	良好	良好	良好	良好
						含量(%)	100.0(102.1)	－	－	91.2
剤	キプレス細粒 4 mg 外 観：白色 におい：においなし 湿潤性：なし 流動性：良好	モンテルカ スト	0.5g	1 g	A	外観	白色	白色	白色	白色
						におい	芳香	芳香	芳香	芳香
						湿潤性	なし	なし	なし	なし
						流動性	良好	良好	良好	良好
						含量(%)	100.0(109.4)	－	－	93.4

【食品・飲料との配合】

分類	配 合 薬 剤		当社製剤 配合量	配合 方法	試験 項目	配 合 結 果				
	品 名 (配合前の外観、におい)	配合量				配合直後	1 時間後	3 時間後	6 時間後	24時間後
食品・飲料	グリコブッチンプリン 外 観：微赤黄色のゲル状 におい：プリンのにおい	10g	0.4g	B	外観	微赤黄色のゲル状	微赤黄色のゲル状	微赤黄色のゲル状	微赤黄色のゲル状	微赤黄色のゲル状
					におい	プリンのにおい	プリンのにおい	プリンのにおい	プリンのにおい	プリンのにおい
					含量(%)	100.0(100.6)	－	－	－	99.6
	ハーゲンダッツバニラアイスクリーム 外 観：微黄白色の液 におい：バニラ様のにおい	10g	0.4g	B	外観	微黄白色の液	微黄白色の液	微黄白色の液	微黄白色の液	微黄白色の液
					におい	バニラ様のにおい	バニラ様のにおい	バニラ様のにおい	バニラ様のにおい	バニラ様のにおい
					含量(%)	100.0(100.4)	－	－	－	100.7
	サントリー天然水 奥大山 外 観：無色澄明の液 におい：なし	10mL	0.4g	B	外観	白色の懸濁液 白色の沈殿	白色の懸濁液 白色の沈殿	白色の懸濁液 白色の沈殿	白色の懸濁液 白色の沈殿	うすい白色の懸濁液 白色の沈殿
					におい	わずかに甘いにおい	わずかに甘いにおい	わずかに甘いにおい	わずかに甘いにおい	わずかに甘いにおい
					再分散性	良好	良好	良好	良好	良好
					含量(%)	100.0(99.4)	－	－	－	101.2
	ビーンスタークポカリスエット 外 観：極微白濁の液 におい：芳香あり	10mL	0.4g	B	外観	白色の懸濁液 白色の沈殿	白色の懸濁液 白色の沈殿	白色の懸濁液 白色の沈殿	白色の懸濁液 白色の沈殿	うすい白色の懸濁液 白色の沈殿
					におい	芳香あり	芳香あり	芳香あり	芳香あり	芳香あり
					再分散性	良好	良好	良好	良好	良好
	Doleオレンジジュース100% 外 観：黄色の液 におい：オレンジのにおい	10mL	0.4g	B	外観	黄色の懸濁液	黄色の懸濁液 白色の沈殿	黄色の懸濁液 白色の沈殿	黄色の懸濁液 白色の沈殿	黄色の懸濁液 白色の沈殿
					におい	オレンジのにおい	オレンジのにおい	オレンジのにおい	オレンジのにおい	オレンジのにおい
					再分散性	良好	良好	良好	良好	良好
					含量(%)	100.0(98.3)	－	－	－	98.9
	明治おいしい牛乳 外 観：白色の液 におい：牛乳のにおい	10mL	0.4g	B	外観	白色の液	白色の液 白色の沈殿	白色の液 白色の沈殿	白色の液 白色の沈殿	白色の液 白色の沈殿
					におい	牛乳のにおい	牛乳のにおい	牛乳様のわずかに甘いにおい	甘いにおい	甘いにおい
					再分散性	良好	良好	良好	良好	良好
					含量(%)	100.0(99.0)	－	－	－	101.3

