

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

剤形	テオドール顆粒：徐放性顆粒剤 テオドール錠：徐放性錠剤			
製剤の規制区分	テオドール錠 50mg、テオドール錠 100mg：処方箋薬品 テオドール顆粒 20%、テオドール錠 200mg：劇薬、処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)			
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・ 販売開始年月日	剤形	承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	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
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9 時～17 時 30 分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://medical.mt-pharma.co.jp			

本 IF は 2024 年 5 月改訂の電子化された添付文書（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。

 (01)14987128302250 テオドール顆粒・錠 50mg	 (01)14987128302298 テオドール錠 100mg・200mg	「添文ナビ（アプリ）」を使って GS1 バーコードを 読み取るにより、最新の電子化された添付文 書を閲覧いただけます。
---	---	---

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、I F 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 I F の位置付け、I F 記載様式、I F 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 I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F は P D F 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 I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F は、医薬品医療機器総合機構（以下、P M D A）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 I F 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 I F 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、「I F 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. I F とは

I F 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。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 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 I F 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 I F 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。

I F 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. I F の利用にあたって

電子媒体の I F は、P M D A 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 I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F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、I F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、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I. 概要に関する項目	7	VI. 薬効薬理に関する項目	24
1. 開発の経緯	7	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	24
2. 製品の治療学的特性	7	2. 薬理作用	24
3. 製品の製剤学的特性	7		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	7	VII. 薬物動態に関する項目	25
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	8	1. 血中濃度の推移	25
6. RMPの概要	8	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	31
II. 名称に関する項目	9	4. 吸収	31
1. 販売名	9	5. 分布	31
2. 一般名	9	6. 代謝	32
3. 構造式又は示性式	9	7. 排泄	33
4. 分子式及び分子量	9	8. トランスポーターに関する情報	34
5. 化学名（命名法）又は本質	10	9. 透析等による除去率	34
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	10	10. 特定の背景を有する患者	34
		11. その他	34
III. 有効成分に関する項目	11		
1. 物理化学的性質	11	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	35
2. 有効成分の各種条件下における安定性	11	1. 警告内容とその理由	35
3. 有効成分の確認試験法、定量法	11	2. 禁忌内容とその理由	35
		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	35
IV. 製剤に関する項目	12	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	35
1. 剤形	12	5. 重要な基本的注意とその理由	35
2. 製剤の組成	13	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	35
3. 添付溶解液の組成及び容量	13	7. 相互作用	37
4. 力価	13	8. 副作用	39
5. 混入する可能性のある夾雑物	13	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	42
6. 製剤の各種条件下における安定性	13	10. 過量投与	42
7. 調製法及び溶解後の安定性	14	11. 適用上の注意	42
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	14	12. その他の注意	43
9. 溶出性	16		
10. 容器・包装	18	IX. 非臨床試験に関する項目	44
11. 別途提供される資材類	19	1. 薬理試験	44
12. その他	19	2. 毒性試験	44
V. 治療に関する項目	20	X. 管理的事項に関する項目	45
1. 効能又は効果	20	1. 規制区分	45
2. 効能又は効果に関連する注意	20	2. 有効期間	45
3. 用法及び用量	20		
4. 用法及び用量に関連する注意	21		
5. 臨床成績	22		

3. 包装状態での貯法	45
4. 取扱い上の注意	45
5. 患者向け資材	45
6. 同一成分・同効薬	45
7. 国際誕生年月日	45
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	46
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	46
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	46
11. 再審査期間	46
12. 投薬期間制限に関する情報	46
13. 各種コード	47
14. 保険給付上の注意	47
 X I . 文 献	 48
1. 引用文献	48
2. その他の参考文献	49
 X II . 参 考 資 料	 50
1. 主な外国での発売状況	50
2. 海外における臨床支援情報	54
 X III . 備 考	 57
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	57
2. その他の関連資料	57

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

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. 製品の治療学的特性

- (1) 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。（「VII.1.（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）
- (2) 気管支拡張作用と抗炎症作用を併せ持つ薬剤である。（「VI.2.（1）作用部位・作用機序」の項参照）
- (3) 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、赤芽球瘍、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障害の発症に注意すること。（「VIII.8.（1）重大な副作用と初期症状」項参照）

3. 製品の製剤学的特性

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（20% 顆粒、50mg 錠、100mg 錠、200mg 錠）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）（「IV.1.剤形」及び「V.3.用法及び用量」の項参照）

※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）

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料、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料	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	—

I. 概要に関する項目

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 20%

THEODUR Tablets 50mg

THEODUR Tablets 100mg

THEODUR Tablets 200mg

(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）

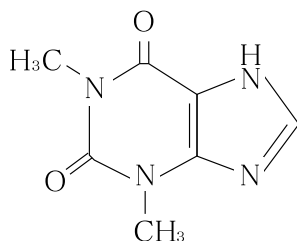
(2) 洋名（命名法）：

Theophylline（JAN）

(3) ステム（stem）：

-fylline：N-メチルキサンチン誘導体

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

Ⅱ. 名称に関する項目

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

MCI-8019（治験番号）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、水又はエタノール（99.5）に溶けにくい。
0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。

(3) 吸湿性：

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

融点：271～275℃

(5) 酸塩基解離定数：

pKa = 8.77

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

該当資料なし

2. 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	規格内
	25℃、60%RH*2	ポリエチレン袋（二重） ＋ミニファイバードラム	3 年	規格内

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

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」の確認試験による

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法

日局「テオフィリン」の定量法による

電位差滴定法（滴定液：0.1mol/L 水酸化ナトリウム液）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別：

テオドール顆粒：徐放性顆粒剤

テオドール錠：徐放性錠剤

(2) 製剤の外観及び性状：

販売名	テオドール顆粒 20%			テオドール錠 50mg		
性状・剤形	白色・無臭・甘味で僅かに苦味が残る徐放性顆粒			白色・徐放性錠剤		
外形						
規格				直径 (mm) 6.0	厚さ (mm) 3.7	重量 (mg) 113
識別コード				THEO-DUR50		
販売名	テオドール錠 100mg			テオドール錠 200mg		
性状・剤形	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			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) 9.6	厚さ (mm) 3.9	重量 (mg) 300	長径 (mm) 12.4	短径 (mm) 6.9	厚さ 中心値 (mm) 5.9 重量 (mg) 420
識別コード	THEO-DUR100			THEO-DUR200		

(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) 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

(5) その他：

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤：

販売名	テオドール顆粒 20%	テオドール錠 50mg
有効成分	日局 テオフィリン	
	1g 中 200mg	1 錠中 50mg
添加剤	ステアリン酸カルシウム、トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、エチルセルロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、白糖	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

販売名	テオドール錠 100mg	テオドール錠 200mg
有効成分	日局 テオフィリン	
	1 錠中 100mg	1 錠中 200mg
添加剤	白糖、トウモロコシデンプン、粉糖、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、アラビアゴム、セラセフェート、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム、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	白糖、トウモロコシデンプン、無水乳糖、ステアリン酸マグネシウム、セラセフェート、ヒプロメロース、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

(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

(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	規格内
加速試験*2	40℃、75%RH	アルミニウムポリエチレン袋	6 ヶ月	規格内
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	規格内

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

IV. 製剤に関する項目

(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	規格内
加速試験	40℃、75%RH	SP 包装+ポリプロピレンフィルム袋	6 ヶ月	規格内
経時変化試験	室温	SP 包装+ポリプロピレンフィルム袋	6 ヶ月	規格内

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 ヶ月	規格内
			PTP	3 年	規格内
			ポリエチレンラミネート袋	3 年	規格内
苛酷試験*2	温度	40℃	SP 包装	6 ヶ月	規格内
	湿度	40℃、75%RH	SP 包装	6 ヶ月	規格内
	光	直射日光	SP 包装	7 日	規格内
		蛍光灯 (2,000lx)	SP 包装	600 時間	規格内

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 ヶ月	規格内
			PTP	3 年	規格内
			ポリエチレンラミネート袋	3 年	規格内
苛酷試験*2	温度	40℃	SP 包装	6 ヶ月	規格内
	湿度	40℃、75%RH	SP 包装	6 ヶ月	規格内
	光	直射日光	SP 包装	7 日	規格内
		蛍光灯 (2,000lx)	SP 包装	600 時間	規格内

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

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）

(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 調剤投与に差し支えない程度のもの	潮	： 潮解
++	： 調剤投与に差し支える程度の変化の 認められるもの	固	： 固化
		変	： 変色
		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℃ 75%RH			30℃ 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
	ビソルボン細粒 (日本ベーリンガー)	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	－ +固	－ ++湿・固
	ネオフィリン原末 (サンノーバ=エーザイ)	散 0.1	－	－	－	－ +固	－ +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
	メブチン顆粒 0.01% (大塚製薬)	0.01%顆粒 0.25	－	－	－	－ +固	++液 +固	++液 ++湿・固
	リザベン細粒 10% (キッセイ)	10%細粒 0.3	－	－	－	－ +固	－ +固	－ ++湿・固
	アゼプチン顆粒 0.2% (エーザイ)	0.2%顆粒 0.5	－	－	－	－	－	－

IV. 製剤に関する項目

分類	配合薬剤名	剤形及び 配合量 (g)	20℃ 75%RH			30℃ 92%RH		
			7 日	14 日	30 日	7 日	14 日	30 日
抗ヒスタミン剤	ボラミン散 (シェリング・プラウ)	1%散 0.1	— —	— —	— —	— —	— ++湿	— ++湿・固
	ペリアクチン散 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
	フェノバル散 10% (藤永=第一三共)	10%散 0.5	— —	— —	— —	— ++湿・固	— ++湿・固	— —
中枢神経用薬	テグレート細粒 50% (ノバルティス)	50%細粒 0.5	— —	— —	— —	— —	— —	— —
	シナール (塩野義)	顆粒 0.5	— —	— —	— —	++湿 ++湿	++湿 ++湿	— —
ビタミン剤	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
	ダーゼン顆粒 1% (武田)	1%顆粒 0.5	— —	— —	— —	— —	— —	++湿 ++湿
酵素製剤	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)

9. 溶出性

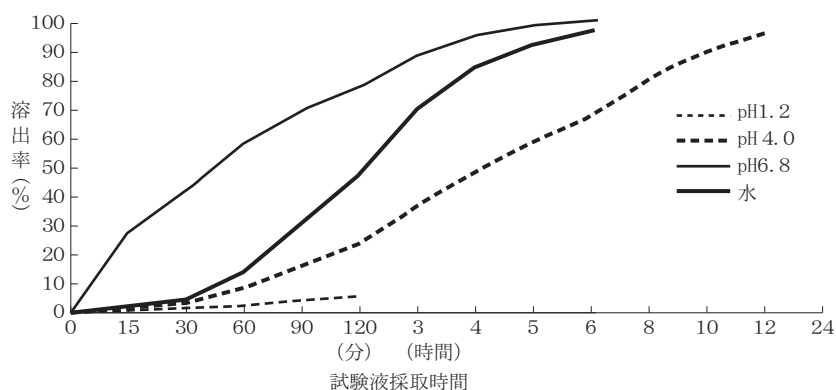
(1) テオドール顆粒 20% ¹⁾

(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)



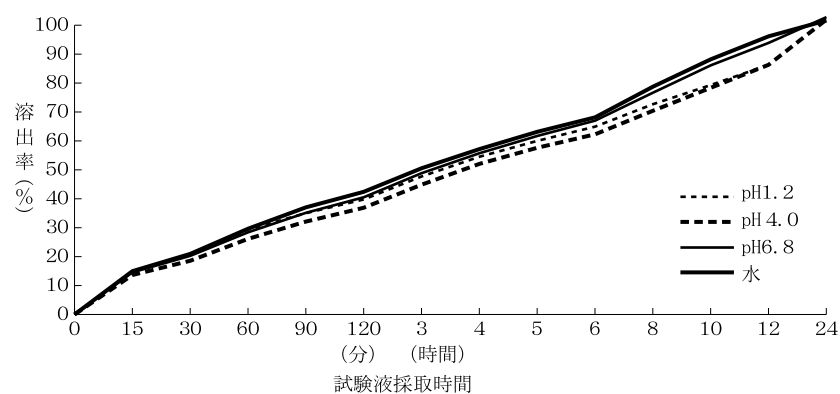
(2) テオドール錠 50mg²⁾

(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)

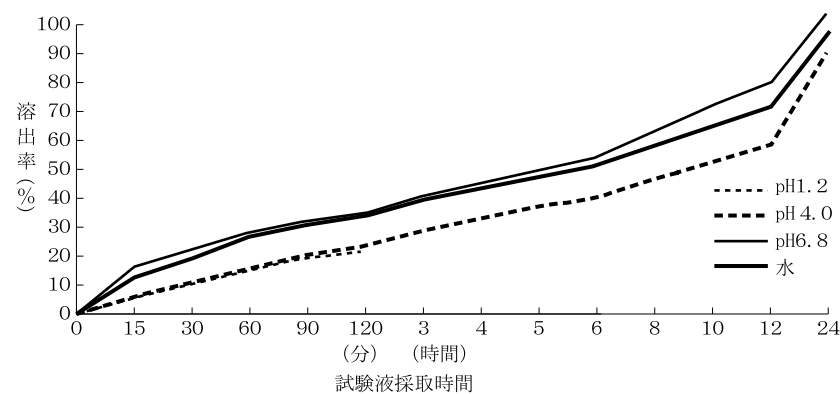
(3) テオドール錠 100mg¹⁾

(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)



IV. 製剤に関する項目

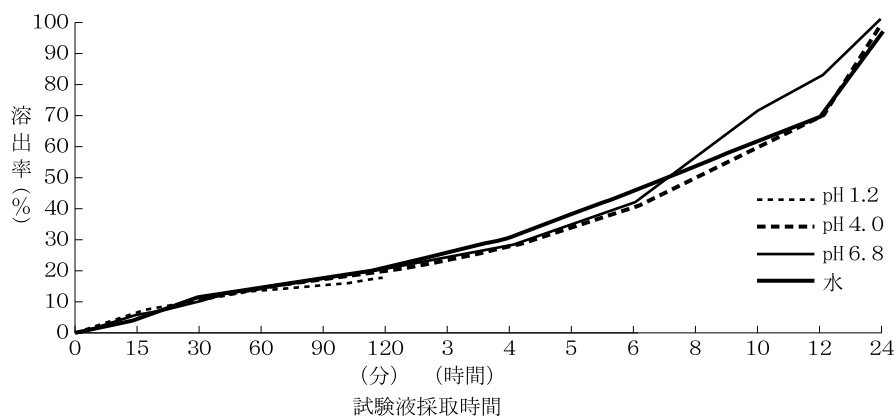
(4) テオドール錠 200mg¹⁾

(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)



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：

(2) 包装：

〈テオドール顆粒 20%〉

50g [0.5g×100包]、100g [袋、バラ]

〈テオドール錠 50mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

〈テオドール錠 100mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]、1,000錠 [10錠 (PTP) ×100]、1,000錠 [袋、バラ]

〈テオドール錠 200mg〉

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

(3) 予備容量：

該当しない

(4) 容器の材質：

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

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

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈喘息性（様）気管支炎〉

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

＜解説＞

喘息性（様）気管支炎は、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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説：

〈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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

- ・「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。

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³⁾＞

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

＜解説＞

- 7.1 本剤投与中は、臨床症状等の観察や血中濃度のモニタリングを行うなど、慎重に投与すること。
- 7.2 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³⁾等、最新の情報を参考に投与すること。

<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 2023

第5章 長期管理

2. 小児喘息の長期管理に用いられる薬剤

4) テオフィリン徐放製剤 (76 ページより抜粋)

(1) 効果：非特異的なホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害による気管支拡張作用に加えて、線毛運動の促進、肺血管拡張作用、抗炎症作用を有する。気管支拡張作用は、SABA より弱い。抗炎症作用は ICS より弱い、異なる機序であり併用効果が期待されることもある。

(2) 安全性：テオフィリンの有効安全域は狭く、年齢、個人差、感染症などの合併症、食事内容、使用薬剤（エリスロマイシン、クラリスロマイシンなど）などにより血中濃度が変動しやすいので、血中濃度のモニタリングが必要である。至適血中濃度は $5\sim 15\mu\text{g/mL}$ とされるが、抗炎症作用は血中濃度 $10\mu\text{g/mL}$ 以下でも発揮される。年長児では $8\sim 10\text{mg/kg/日}$ 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。

小児におけるテオフィリンの副作用は、悪心・嘔吐が最も多く、興奮、食欲不振、下痢および不眠なども報告されている。血中濃度が上昇すると頻脈や不整脈が誘発され、さらに高濃度では痙攣重積で死に至ることがある。テオフィリン使用中の痙攣は5歳以下に多く、発熱時は特に注意する。痙攣重積化の危険因子は6歳未満で血中濃度 $15\mu\text{g/mL}$ 以上もしくは神経学的素因を有することである。ただし、血中濃度が高値でなくとも難治性の痙攣が起き、重篤な後遺症を来す症例のあることが指摘されている。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

該当しない

(2) 臨床薬理試験：

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験：

該当資料なし

(4) 検証的試験：

1) 有効性検証試験：

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 $200\sim 600\text{mg/日}$ 又は対照薬トリメトキノール塩酸塩水和物を $3\sim 9\text{mg/日}$ 又は対照薬テオフィリン錠を $200\sim 600\text{mg/日}$ 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⁴⁾。

注) 本剤の小児に対して承認されている用法及び用量は1回100～200mg、1日2回である。なお、詳細については「V.3.用法及び用量」の項参照。

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：

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.8.（2）その他の副作用」の項の＜解説＞参照。

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：

臨床効果

(1日2回投与) 5～7, 4, 8～16)

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。

(1日1回投与) 16～21)

1日2回分割投与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 (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

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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

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^{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 $18\mu\text{g/mL}$ ）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⁾。

(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：

5~20 $\mu\text{g/mL}$ (血清)

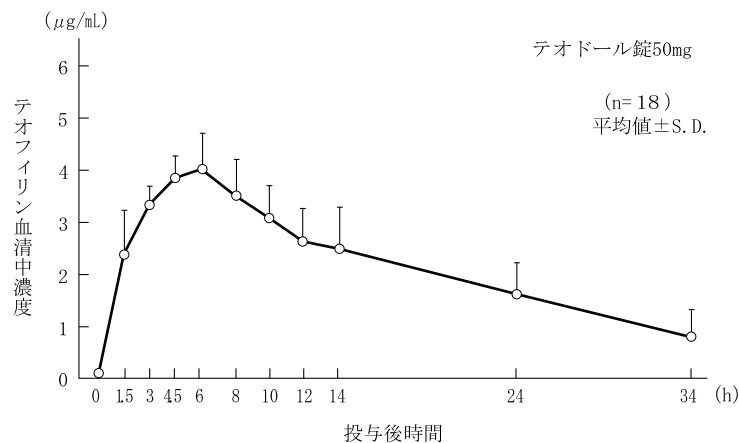
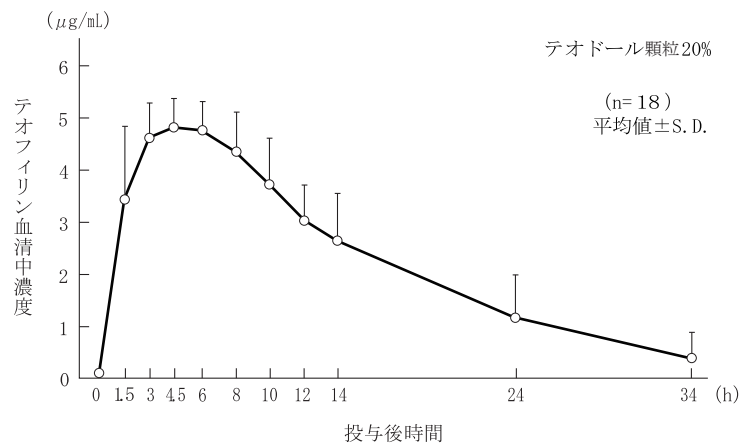
(2) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) テオドール顆粒 20%、テオドール錠 50mg、テオドール錠 100mg

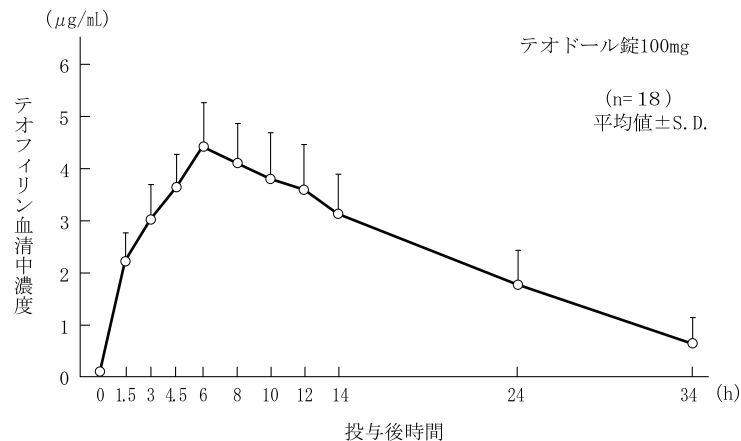
(単回投与)

健康成人男子 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)}。



VII. 薬物動態に関する項目



	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	tmax (h)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)
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)

健康成人男子 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、各薬剤の投与間隔は 1 週間以上とした³¹⁾。

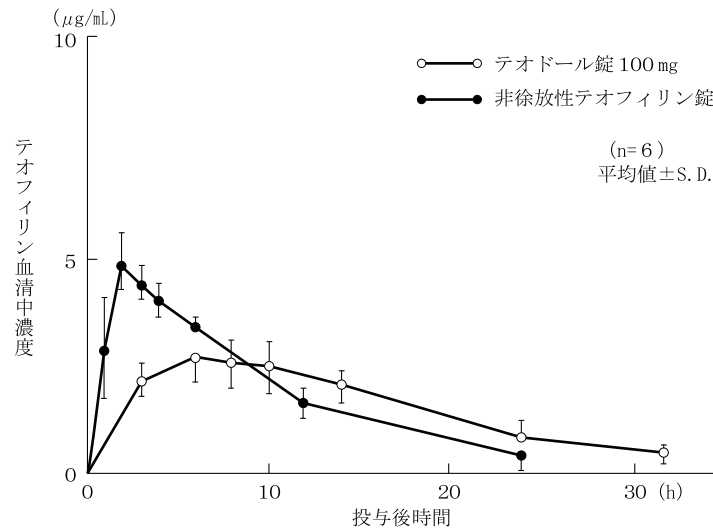


図2 テオドール錠 100mg 及び非徐放性テオフィリン錠単回投与時のテオフィリン血清中濃度推移

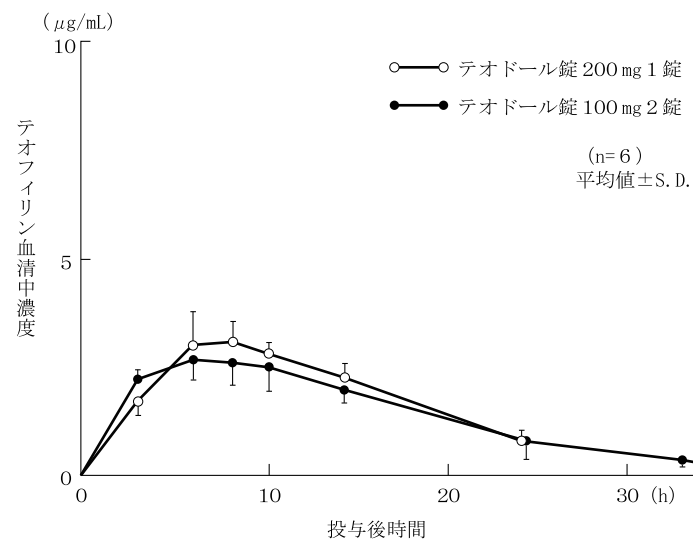
表1 テオドール錠 100mg 及び非徐放性テオフィリン錠単回投与における薬物動態パラメータ

被験者 No.	年齢 (歳)	体重 (kg)	テオフィリン錠						テオドール錠 100mg				Fx*3 (%)
			投与量 (mg/kg)	Kel*1 (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)	Cmax (μg/mL)	Tp*2 (h)	AUC (μg/ mL·h)	投与量 (mg/kg)	Cmax (μg/mL)	Tp*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. Tp : テオフィリン濃度ピーク到達時間

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



VII. 薬物動態に関する項目

	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	tmax (h)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)
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 $\pm$ 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) で健康男子 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⁾。

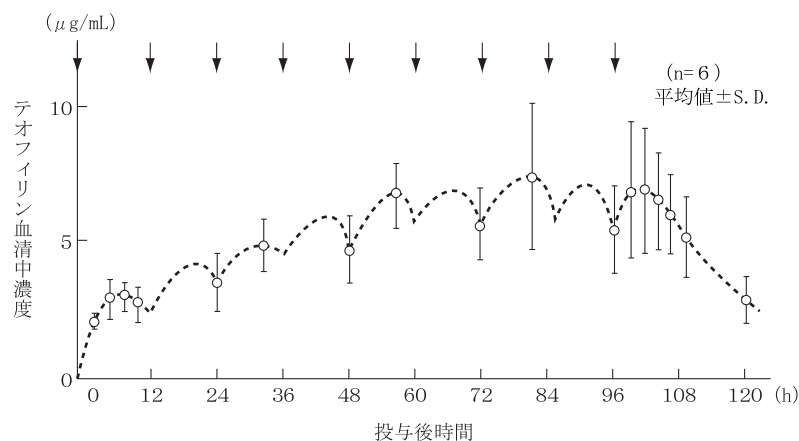


図4 テオドール連続投与における血清中テオフィリン濃度
テオドール錠 (100mg 錠 $\times$ 2 錠) を 12 時間毎に 9 回投与

テオドール錠 200mg、2 錠を健康成人男子 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⁾。

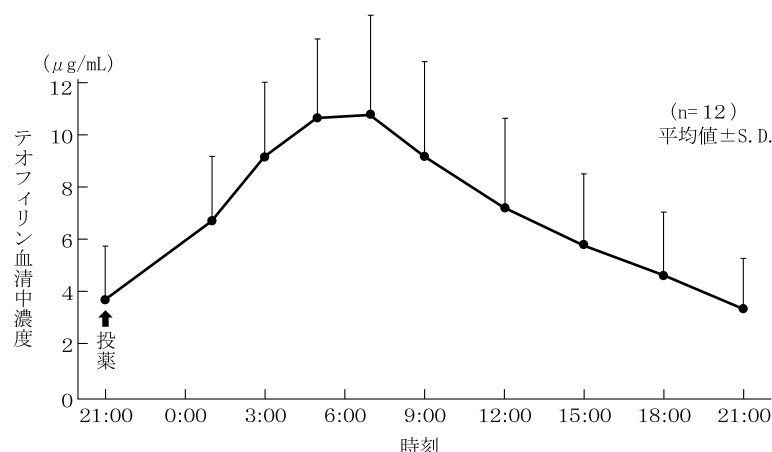


図5 1日1回（テオフィリンとして400mg）連続投与時の血清中テオフィリン濃度

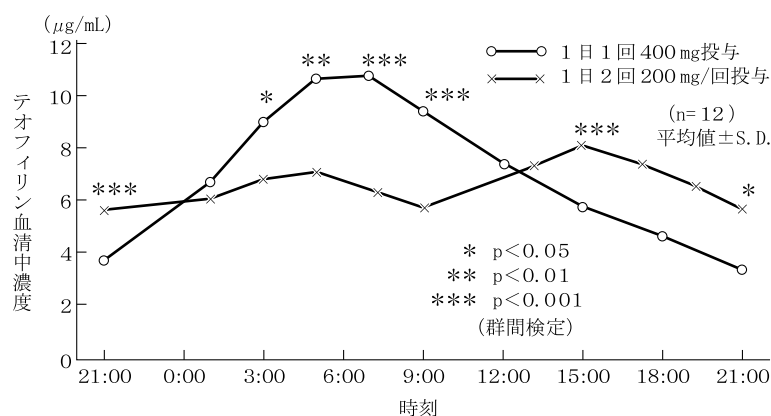


図6 1日2回投与と1日1回投与の平均血清中濃度推移

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

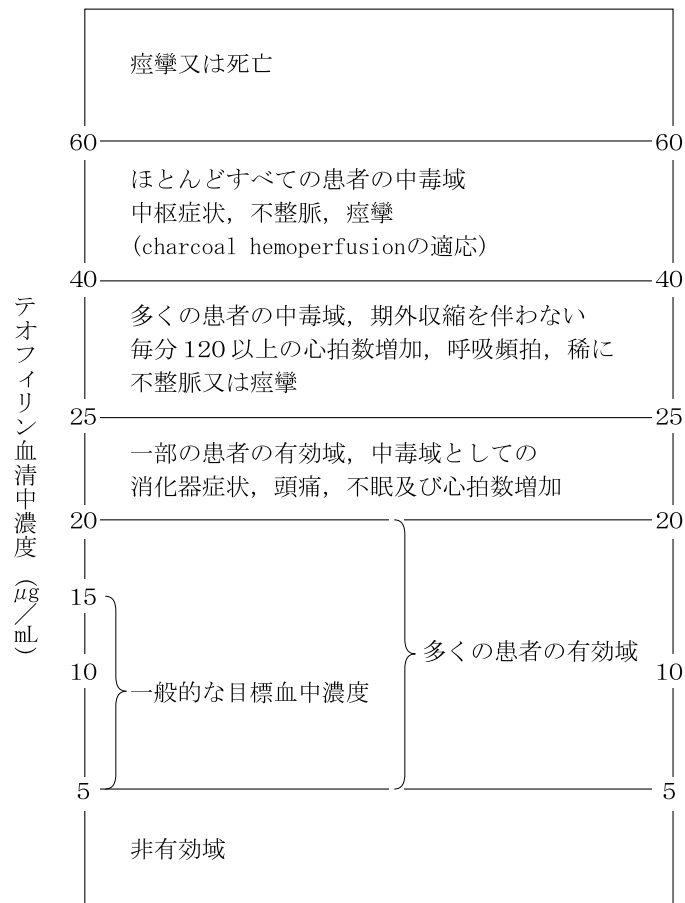
*：p < 0.05

**：p < 0.01

***：p < 0.001

(3) 中毒域：

テオフィリンの血中濃度が 20μg/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³³⁾。



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

(4) 食事・併用薬の影響：

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

該当資料なし

(2) 吸収速度定数：

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³⁴⁾。

(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³⁴⁾。

(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^{33, 34)}。

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³³⁾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 ヲ月	0.33	5.4	0.048
	6～12 ヲ月	0.34	3.4	0.069
	1～4 歳	0.48	3.4	0.100
	4～17 歳	0.40	3.0	0.093
成人	健康人非喫煙者	0.47	8.2	0.040
	健康人喫煙者	0.50	5.4	0.063
	60 歳以上の高齢者	0.37	7.4	0.035
	18～60 歳の喘息患者	0.51	6.7	0.062
	肥満喘息患者	0.38	8.6	0.033
	慢性閉塞性肺疾患	0.45	8.0	0.038
	肺浮腫（心臓喘息）	0.56	22.9	0.041
	心不全及び肺炎	0.43	17.5	0.017
	肝硬変	0.56	28.8	0.019
	妊婦	0.54	8.5	0.046

(5) 分布容積：

一般に約 0.45L/kg とされている³⁴⁾。詳細は、「クリアランス」の項参照。

(6) その他：

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法：

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因：

該当資料なし

4. 吸収

消化管からほぼ 100%吸収される³⁴⁾。

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⁾。

5. 分布

(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：

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 $9.69\mu\text{g/mL}$ であり、同時に得られた平均臍帯血テオフィリン濃度は $10.21\mu\text{g/mL}$ であり、有意差を認めなかった³⁵⁾。

(3) 乳汁への移行性：

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³⁶⁾。

(4) 髄液への移行性：

3 例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³⁷⁾。

(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 ^{14}C -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³⁸⁾。

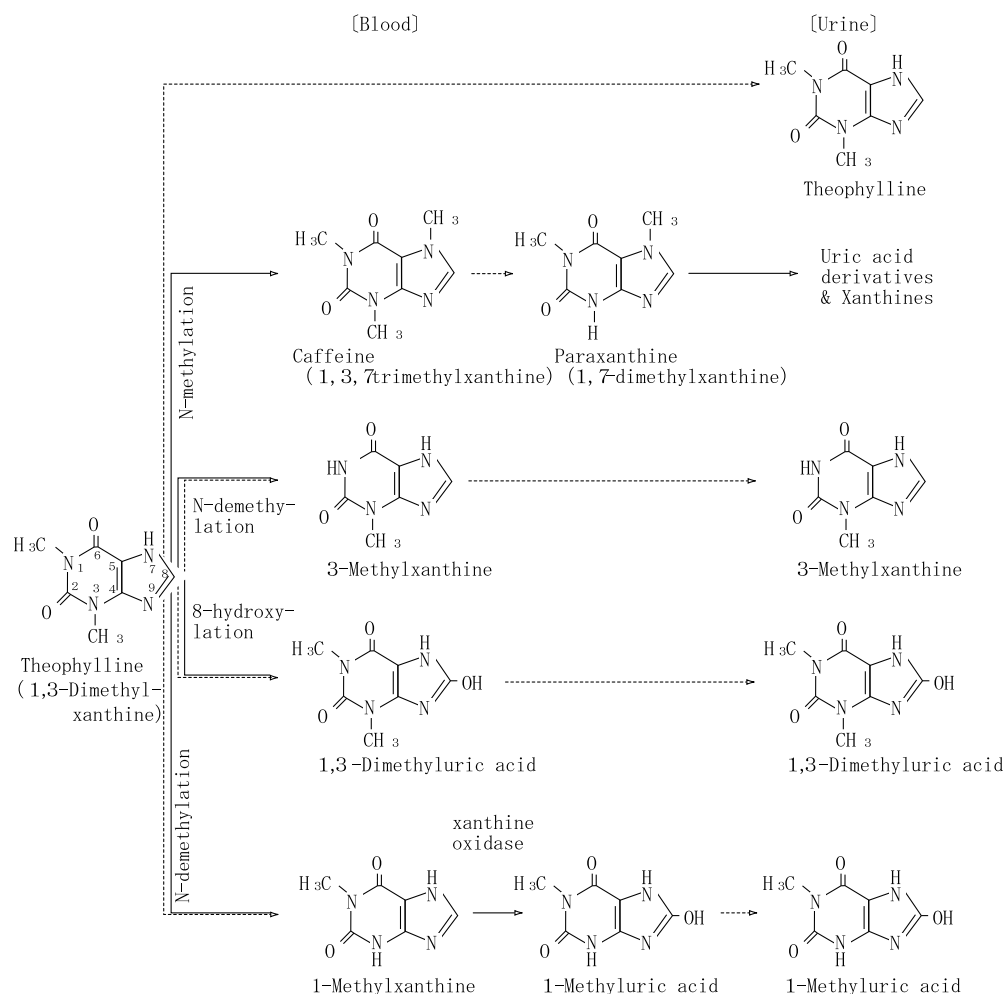
(6) 血漿蛋白結合率：

約 60%³⁴⁾

6. 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³⁹⁾。



(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⁴⁰⁾。

(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³⁹⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率：

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⁴¹⁾。

7. 排泄

排泄部位及び経路

主として尿中排泄

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³¹⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

腹膜透析：該当資料なし

血液透析：血中のテオフィリンを効率的に除去する⁴²⁾。

直接血液灌流：血中のテオフィリンを効率的に除去する⁴²⁾。

10. 特定の背景を有する患者

高齢者

健康高齢者及び健康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は次のとおりである⁴³⁾。

	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t _{max} (h)	AUC _{96→108} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)
健康非高齢者 (n=16)	8.7±2.2	3.9±1.4	93.1±25.5
健康高齢者 (n=16)	10.3±2.3	4.8±1.7	111.6±24.7

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 再投与により再び副作用を起こす危険性がある。

2.2 「VII.7.（1）併用禁忌とその理由」の項参照。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 テオフィリンによる副作用の発現は、テオフィリン血中濃度の上昇に起因する 경우가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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

(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 ヶ月未満の乳児
6 ヶ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。[16.6.1 参照]

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。

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
ケタミン塩酸塩	痙攣があらわれることがある。 痙攣の発現に注意し、異常が認められた場合には抗痙攣剤の投与など適切な処置を行うこと。	痙攣閾値が低下するためと考えられる。
シメチジン メキシレチン塩酸塩 プロパフェノン塩酸塩 アミオダロン塩酸塩 ピペミド酸水和物 シプロフロキサシン ノルフロキサシン トスフロキサシントシル酸塩水和物 パズフロキサシンメシル酸塩 プルリフロキサシン エリスロマイシン クラリスロマイシン ロキシスロマイシン チクロピジン塩酸塩 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 フルボキサミンマレイン酸塩 フルコナゾール ジスルフィラム デフェラシロクス [13.1 参照]	テオフィリンの中毒症状があらわれることがある。 副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	肝代謝酵素が阻害され、テオフィリンクリアランスが低下するため、テオフィリン血中濃度が上昇すると考えられる。
アシクロビル バラシクロビル塩酸塩 インターフェロン イブリフラボン シクロスポリン アロプリノール [13.1 参照]	テオフィリンの中毒症状があらわれることがある。 副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	テオフィリン血中濃度の上昇によると考えられる。
リファンピシン フェノバルビタール ランソプラゾール リトナビル	テオフィリンの効果が減弱することがある。 テオフィリン血中濃度が低下することがあるので、適切な処置を行うこと。	肝代謝酵素の誘導によりテオフィリンクリアランスが上昇するため、テオフィリン血中濃度が低下すると考えられる。
フェニトイン カルバマゼピン	テオフィリン及び相手薬の効果が減弱することがある。 テオフィリン血中濃度が低下することがあるので、適切な処置を行うこと。 また、相手薬の効果減弱や血中濃度の低下に注意すること。	肝代謝酵素の誘導によりテオフィリンクリアランスが上昇するため、テオフィリン血中濃度が低下すると考えられる。
ジピリダモール	ジピリダモールの作用を減弱させることがある。	アデノシン拮抗作用による。
ラマトロバン	ラマトロバンの血中濃度が上昇することがある。	ラマトロバンの血中濃度上昇についての機序は不明である。
リルゾール	リルゾールの作用を増強（副作用発現）するおそれがある。	<i>in vitro</i> 試験でリルゾールの代謝を阻害することが示唆されている。

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

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状：

11.1 重大な副作用

11.1.1 痙攣、意識障害（いずれも頻度不明）

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

11.1.2 急性脳症（頻度不明）

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

11.1.3 横紋筋融解症（頻度不明）

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

11.1.4 消化管出血（頻度不明）

潰瘍等による消化管出血（吐血、下血等）があらわれることがある。

11.1.5 赤芽球癆（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：

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。

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	痒痒感	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）
	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）
	嗄声	—	1（0.03）
	パーキンソン症候群	—	1（0.03）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類		承認時	特定使用成績調査 (高齢者)
		発現件数 (%)	
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)
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)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類		承認時	特定使用成績調査 (高齢者)
		発現件数 (%)	
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)

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

テオドール顆粒 20%、テオドール錠 50mg

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調整時の注意

〈顆粒 20%〉

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。

14.2 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

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。

〈顆粒 20%〉

14.2.3 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。

〈錠 50mg〉

14.2.4 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。

テオドール錠 100mg、テオドール錠 200mg

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調整時の注意

14.1.1 本剤は徐放性製剤なので、かまずに服用するよう指導すること。

14.1.2 水とともに経口投与するよう指導すること。

14.1.3 本剤を飲みにくい場合には、割線で 2 分して服用するよう指導すること。

14.1.4 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。

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：

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³⁴⁾：

		(LD ₅₀ , 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) 遺伝毒性試験：

該当資料なし

(4) がん原性試験：

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験：

ICR 系妊娠マウスの器官形成期（妊娠後 10～13 日目）に 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⁾。

(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

劇薬、指定医薬品

(1) 製剤：テオドール錠 50mg、テオドール錠 100mg：処方箋薬品^{注)}

テオドール顆粒 20%、テオドール錠 200mg：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：日局 テオフィリン：劇薬

2. 有効期間

有効期間：3 年 3 ヶ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

テオドール顆粒 20%、テオドール錠 50mg

設定されていない

テオドール錠 100mg、テオドール 200mg

20. 取扱い上の注意

錠剤表面の斑点は、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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

テオロング、ユニフィル等

7. 国際誕生年月日

不明

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
販売名変更 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)	22000AMX02067000	2008 年 12 月 19 日 (変更銘柄名での収載日)	1987 年 10 月 1 日 (旧販売名の年月日)
販売名変更 テオドール錠 50mg	2002 年 3 月 4 日 (販売名変更に伴う再承認)	21400AMZ00132000	2002 年 7 月 5 日 (変更銘柄名での収載日)	1987 年 10 月 1 日 (旧販売名の年月日)
販売名変更 テオドール錠 100mg	2002 年 3 月 4 日 (販売名変更に伴う再承認)	21400AMY00078000	2002 年 7 月 5 日 (変更銘柄名での収載日)	1984 年 4 月 3 日 (旧販売名の年月日)
販売名変更 テオドール錠 200mg	2002 年 3 月 4 日 (販売名変更に伴う再承認)	21400AMY00079000	2002 年 7 月 5 日 (変更銘柄名での収載日)	1984 年 4 月 3 日 (旧販売名の年月日)
旧販売名 テオドール G20%	2002 年 3 月 4 日 (販売名変更に伴う再承認)	21400AMZ00134000	2002 年 7 月 5 日 (変更銘柄名での収載日)	1987 年 10 月 1 日 (旧販売名の年月日)
旧販売名 テオドール G	1987 年 5 月 27 日	16200AMZ00782000	1987 年 10 月 1 日	1987 年 10 月 1 日
旧販売名 テオドール錠 50	1987 年 5 月 27 日	16200AMZ00784000	1987 年 10 月 1 日	1987 年 10 月 1 日
旧販売名 テオドール錠 100	1983 年 2 月 18 日	15800AMY00016000	1984 年 3 月 27 日	1984 年 4 月 3 日
旧販売名 テオドール錠 200	1983 年 2 月 10 日	15800AMY00008000	1984 年 3 月 27 日	1984 年 4 月 3 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

(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)

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投薬 (あるいは投与) 期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
テオドール顆粒 20%	2251001D1061	2251001D1061	103958003	620008650
テオドール錠 50mg	2251001F1046	2251001F1046	103961003	610463112
テオドール錠 100mg	2251001F2115	2251001F2115	103965803	610463113
テオドール錠 200mg	2251001F3081	2251001F3081	103972603	610463114

14. 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) 滝沢琢己, 手塚純一郎, 長尾みづほ, 吉原重美監修：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
- 4) 西間三馨 他：薬理と治療 1981 ; 9 (12) : 5029-5054
- 5) 西間三馨 他：小児科臨床 1987 ; 40 (3) : 685-697
- 6) 西間三馨 他：小児科臨床 1985 ; 38 (11) : 2653-2663
- 7) 馬場 実 他：小児科臨床 1986 ; 39 (8) : 2051-2059
- 8) 正木拓朗 他：アレルギー 1981 ; 30 (4) : 190-196 (PMID : 7337549)
- 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
- 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 (PMID : 7909049)
- 26) Barnes, P. J., Pauwels, R. A. : Eur. Respir. J. 1994 ; 7 (3) : 579-591 (PMID : 8013614)
- 27) Sagara, H. et al. : Clin. Exp. Allergy 1996 ; 26 (Suppl. 2) : 16-21 (PMID : 8963871)
- 28) Ohta, K. et al. : Clin. Exp. Allergy 1996 ; 26 (Suppl. 2) : 10-15 (PMID : 8963870)
- 29) 田辺三菱製薬 (株) : テオドール顆粒 20% 及び錠 100mg の薬物動態に関わる資料 (社内資料)
- 30) 田辺三菱製薬 (株) : テオドール錠 50mg 及び錠 100mg の薬物動態に関わる資料 (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) 洞井由紀夫, 石崎高志 : Pharma Medica 1988 ; 6 (10) : 55-61
- 34) 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
- 35) Labovitz E et al. : JAMA 1982 ; 247 (6) : 786-788
- 36) Yurchak A. M. et al : Pediatrics 1976 ; 57 (4) : 518-520 (PMID : 1264548)
- 37) Laursen L. C. et al : Ther. Drug Monit. 1989 ; 11 (2) : 162-164 (PMID : 2718221)

- 38) 飯田成宇 他：基礎と臨床 1980 ; 14 (12) : 3767-3770
- 39) 川勝一雄, 川合満：Therapeutic Research 1988 ; 8 (1) : 33-83
- 40) 島田典招 他：薬物動態 1995 ; 10 (3) : 413-419
- 41) 小寺秀治 他：アレルギー 1985 ; 34 (1) : 33-46 (PMID : 3994519)
- 42) PDR. 54ed, Medical Economics Data. 2000 ; 1476
- 43) 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)
- 44) Tucci S. M., Skalko R. G : Toxicol. Lett. 1978 ; 1 : 337-341

2. その他の参考文献

該当資料なし

XⅡ．参考資料

1. 主な外国での発売状況

テオフィリンは欧米を含め世界各国で販売されている。

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。

本邦での効能又は効果、用法及び用量

4. 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

6. 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。

海外での承認情報（例）

国名	米国
会社名	Alembic Pharmaceuticals Inc.
販売名	Theophylline Extended-Release Tablets
剤形	徐放性錠剤、300mg・450mg
発売年	2016 年 1 月
効能又は効果	テオフィリン徐放錠は、慢性喘息および他の慢性肺疾患（肺気腫および慢性気管支炎など）に伴う症状や可逆性気道閉塞の治療に適応である。
用法及び用量	高脂肪含有食の直後にテオフィリン徐放錠を服用すると、$C_{\max}$ および $T_{\max}$ がやや高くなり、吸収量がやや大きくなる。しかし、その差は通常は重大ではなく、本錠は食事に関係なく服用される。 テオフィリン徐放錠は、慢性または長期間の症状管理と予防が推奨され、喘息および可逆性気管支痙攣の急性症状の治療には使用できない。 考慮すべきこと： テオフィリンの定常時最高血清濃度は、用量、用量間隔、およびテオフィリン吸収率の関数であり、個々の患者のクリアランスである。テオフィリンのクリアランス速度に関する顕著な個体差のため、10～20mcg/mL の血清テオフィリン最高濃度達成に必要な用量は、テオフィリンクリアランスを変化させる既知要因がない患者とは 4 倍異なる（例：60 歳未満の成人では 400～1600mg/day、1～9 歳の小児では 10～36mg/kg/日）。特定の集団では、すべての患者に対する安全で有効な血清濃度を提供する単回テオフィリン濃度はない。特定の集団で血清テオフィリン濃度を達成するためのテオフィリン用量中央値の服用は、個々の患者において治療効果以下または潜在的毒性の血清テオフィリン濃度いずれかを生じる可能性がある。例えば、60 歳未満の成人での 900mg/日または 1～9 歳の小児での 22mg/kg/日の用量では、テオフィリンの定常時最高血清濃度は 30% の患者で 10mcg/mL 未満、約 50% で 10～20mcg/mL、および約 20% の患者で 20～30mcg/mL となるだろう。テオフィリンの用量は、有害事象のリスクを最小にして潜在的な利益を最大に提供する用量を得るために、テオフィリン血清最高濃度の測定値に基づいて個別に設定する必要がある。 一時的なカフェイン様有害事象および代謝反応が遅い患者での過度の血清濃度は、十分に低い用量、および臨床的に適応であれば少しずつ用量を増やすことによって、多くの患者で回避することができる（表 V 参照）。用量の増加は、前回の用量で忍容性が良好な場合のみ実施すること、および血清テオフィリン濃度が新たな安定状態に達することが可能になるまで、3 日以上の間隔で実施すること。用量調整は、血清テオフィリン濃度の測定によって判断すること。医療提供者は、有害事象を生じる用量を中止し、これらの症状が無くなるまで薬を控え、および以前の低い忍容用量での治療を再開するために、患者および介護者に指示すること。 患者の症状が良好に管理され、明らかな有害事象が無く、必要用量を変更するかもしれない介入因子が無い場合、血清テオフィリン濃度について、急成長する小児は 6 ヶ月間隔、他のすべての人は年 1 回の追跡調査をすること。急性疾患の患者では、血清テオフィリン濃度は高い頻度（例：24 時間毎）で追跡調査すること。 テオフィリンは、体脂肪中にはわずかしこ分布しないので、用量（mg/kg）は、標準体重をもとに算出すること。 表 V は、各種年齢層および臨床状況での患者に対して推奨される用量調整概要を示す。表 VI は、血清テオフィリン濃度に基づくテオフィリン用量調整にかんする推奨を示す。 個々の患者に対する一般的な推奨用量の利用は、各患者特有の臨床的特徴を考慮する必要がある。一般に、これらの推奨用量は、血清テオフィリン濃度の想定外の大幅な増加に伴う重篤な副作用のリスクを低下させるための用量調整の上限として提供すること。

用法及び用量

表Ⅴ 初回用量および用量調整（無水テオフィリンとして）＊
A.クリアランス障害のリスクファクターのない小児（6～15 歳） および成人（16～60 歳）

	調整段階	45kg 未満の小児	45kg 超の小児および成人
1	開始用量	12～14mg/kg/日で最大 300mg/日を 12 時間毎に分割＊	300mg/日を 12 時間毎に分割
2	3 日後に忍容性があれば増量	16mg/kg/日で最大 400mg/kg/日を 12 時間毎に分割＊	400mg/日を 12 時間毎に分割
3	3 日超後に忍容性があれば増量	20mg/kg/日で最大 600mg/日を 12 時間毎に分割＊	600mg/日を 12 時間毎に分割

B.クリアランス障害のリスク因子がある患者、高齢者（60 歳超）、および血清テオフィリンの追跡調査が不可能な患者

テオフィリンクリアランスの減退というリスク因子がある場合（警告参照）、または血清テオフィリン濃度の追跡が出来ない場合には、6～15 歳の小児では、最終テオフィリン用量は、最大 400mg/日以下で 16mg/kg/日を超えないこと。16 歳以上の青年および高齢者を含む成人では、テオフィリンクリアランスの減退というリスク因子がある場合（警告参照）または血清テオフィリン濃度の追跡が出来ない場合には、最終テオフィリン用量は 400mg/日を超えないこと。

＊臨床的に平均より高い必要用量で代謝の早い患者は、次回服用前に低いトラフ濃度による離脱症状を防ぐために低用量を高頻度で（8 時間間隔）で受けること。

表Ⅵ 血清テオフィリン濃度による用量調整

最高血清中濃度	用量調整
< 9.9mcg/mL	症状がコントロールできず、現用量で忍容性があるならば、用量を約 25%増量する。用量調整のために 3 日後に血清中濃度を再検査すること。
10～14.9mcg/mL	症状がコントロールされ、現用量で忍容性があるならば、用量を維持し、6～12 ヶ月間隔で血清中濃度の再検査すること。 症状がコントロールできず、現用量で忍容性がある場合、治療計画に薬剤の追加を考慮すること。
15～19.9mcg/mL	現用量で忍容性があっても、より高い安全性を提供するために用量の 10%減少を考慮すること。
20～24.9mcg/mL	副作用がないとしても 25%まで用量をさげること。その後の用量を導くために 3 日後に血清中濃度を再チェックすること。
25～30mcg/mL	副作用がないとしても、次回服用を省き、その後の用量は最低でも 25%下げること。その後の用量を導くために 3 日後に血清中濃度を再チェックすること。症状がある場合、過量服薬治療が適応かどうか考慮すること。
30mcg/mL 超	適応があれば過量服用を行う（慢性過剰服用の推奨参照）。その後にテオフィリンを再開するならば、最低でも 50%まで用量を下げ、その後の用量を導くために 3 日後に血清中濃度を再チェックすること。

服用量の減少および/または血清テオフィリン濃度の測定は、副作用がある場合、テオフィリンクリアランスを低下させる生理的異常が生じる場合（例：持続熱）、またはテオフィリンと相互作用を示す薬物が追加または中止となる場合には必ず指示される。

用法及び用量	一日一回服用 本剤の遅い吸収率は、適切な全身クリアランスの非喫煙成人および低用量を要求する他の患者では、一日一回服用が可能となるかもしれない。一日一回服用は、患者が 12 時間毎の服用で十分な治療効果まで徐々にかつ十分に調整された後にのみ考慮すること。一日一回服用は、12 時間毎に 2 回服用において、最後の 12 時間間隔服用終了時に開始すること。一日一回服用への変更後のトラフ濃度 (C_{min}) は、12 時間間隔での服用でのトラフ濃度よりも低く（とくに高クリアランス患者）、最高濃度 (C_{max}) は高くなるであろう（とくに低クリアランス患者）。症状が再発したならば、または毒性の兆候が一日一回服用の間に発現したならば、12 時間間隔の服用に戻すこと。 血清テオフィリン濃度は、一日一回服用への移行前後に調査すること。 1 日周期の活動に伴う変化に加え、食事および姿勢は、夜に服用した徐放薬からのテオフィリンの吸収速度および/またはクリアランス率に影響する可能性がある。夜の血清中濃度とこれらや他の要因との正確な関連性およびこのような所見の臨床的意義については、さらなる試験を必要とする。したがって、テオフィリン徐放錠の一日一回服用は夜には推奨されない。
--------	--

DailyMed [Theophylline Extended-Release Tablets (Alembic Pharmaceuticals Inc.) , 2021 年 10 月改訂
(<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=77e849b8-900b-4f0d-ac5c-1391abcd5721>)
2023 年 10 月 10 日アクセス] より

国名	英国
会社名	Ennogen Healthcare Ltd
販売名	Uniphyllin
剤形	徐放性錠剤、200mg・300mg・400mg
発売年	1979 年 8 月
効能又は効果	喘息、慢性閉塞性肺疾患および慢性気管支炎に伴う気管支痙攣の治療および予防に適応であり、左心室およびうっ血性心不全の治療にも適応である。 ユニフィリン徐放錠は、6 歳以上の成人および小児に適応である。 テオフィリンは、小児の喘息治療の第一選択薬として使用しないこと。
用法及び用量	用法 成人および高齢者 通常維持用量は 12 時間毎に 200mg である。本用量は、治療効果により 300mg または 400mg のいずれかに調整される可能性がある。 6 歳以上の小児 通常維持用量は 9mg/kg を 1 日 2 回である。慢性喘息の小児によっては、より高用量（10～16mg/kg を 1 日 2 回）に調整する場合がある。 成人患者と比較して、小児ではクリアランスが高い。小児で見られる迅速なクリアランスは、十代後半には成人の値へと低下する。従って、青少年には小児よりも低用量（成人の通常用量に基づく）が必要であろう。 本錠は、6 歳未満の小児には使用しないこと。6 歳未満の小児には他の投薬方法を用いる。 テオフィリンは体脂肪中への分布は乏しいため、体脂肪の推奨（理想）量に基づいて用量（mg/kg）を算出すること。 血漿中テオフィリン濃度は、理想的には 5～12mcg/mL で維持すること。5mcg/mL の血漿濃度は、最低限の臨床効果を示すであろう。20mcg/mL 以上の血漿テオフィリン濃度では、通常は重要な副作用が見られる。血漿テオフィリン濃度のモニタリングは以下の場合に必要なである。 ・ 高い用量を処方されている ・ クリアランス障害を生じる併存疾患を有する患者 ・ テオフィリンクリアランスを減少させる薬剤をテオフィリンと併用している

用法及び用量	患者によりキサンチンに対する反応は様々なので、個々に用量を調整する必要がある。 患者によっては、例えば、肺機能の朝の低下時に最も重度の症状がある場合、最適な治療効果を得るために、夕方または午前中に用量を増やすのが適切である。 他の療法やテオフィリンを現在服用せず、夜間または日中に症状が続く患者では、本錠の一日総必要量（前記の通り）を夕方または朝に1回の投与レジメンに加えてもよい。 <u>用法</u> 経口 本錠は、毒性の可能性を有するテオフィリンの急速な放出をきたすかもしれないので、砕いたり、押しつぶしたり、噛んだりせずに、丸ごと飲み込みこむこと。 <u>服用忘れ</u> 患者が服用するのを忘れ、服用予定の4時間以内に思い出した場合、すぐに服用できる。次の服用は通常時間に行うこと。4時間を超えると、処方者は次の服用までに代替療法を考える必要がある。
--------	---

eMC [INVOKANA (Napp Pharmaceuticals Limited)、2023年1月〈<https://www.medicines.org.uk/emc/product/14511/smcp>〉2023年10月10日アクセス] より

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における「妊婦」、「授乳婦」の項の記載並びに米国の添付文書の記載は以下のとおりである。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（マウス、ラット、ウサギ）で催奇形作用等の生殖毒性が報告されている。また、ヒトで胎盤を通過して胎児に移行し、新生児に嘔吐、神経過敏等の症状があらわれることがある。[16.3.4 参照]

9.6 授乳婦

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

米国における承認情報

出典	記載内容（抜粋）
米国の添付文書*1	Pregnancy: Teratogenic Effects: Category C: In studies in which pregnant mice, rats and rabbits were dosed during the period of organogenesis, theophylline produced teratogenic effects. In studies with mice, a single intraperitoneal dose at and above 100 mg/kg (approximately equal to the maximum recommended oral dose for adults on a mg/m² basis) during organogenesis produced cleft palate and digital abnormalities. Micromelia, micrognathia, clubfoot, subcutaneous hematoma, open eyelids, and embryoletality were observed at doses that are approximately 2 times the maximum recommended oral dose for adults on a mg/m² basis. In a study with rats dosed from conception through organogenesis, an oral dose of 150 mg/kg/day (approximately 2 times the maximum recommended oral dose for adults on a mg/m² basis) produced digital abnormalities. Embryoletality was observed with a subcutaneous dose of 200 mg/kg/day (approximately 4 times the maximum recommended oral dose for adults on a mg/m² basis).

出典	記載内容（抜粋）
米国の添付文書 ^{*1}	In a study in which pregnant rabbits were dosed throughout organogenesis, an intravenous dose of 60 mg/kg/day (approximately 2 times the maximum recommended oral dose for adults on a mg/m² basis), which caused the death of one doe and clinical signs in others, produced cleft palate and was embryolethal. Doses at and above 15 mg/kg/day (less than the maximum recommended oral dose for adults on a mg/m² basis) increased the incidence of skeletal variations. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Theophylline should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. Nursing Mothers: Theophylline is excreted into breast milk and may cause irritability or other signs of mild toxicity in nursing human infants. The concentration of theophylline in breast milk is about equivalent to the maternal serum concentration. An infant ingesting a liter of breast milk containing 10–20 mcg/mL of theophylline per day is likely to receive 10–20 mg of theophylline per day. Serious adverse effects in the infant are unlikely unless the mother has toxic serum theophylline concentrations.
英国の SPC ^{*2}	4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u> There are no adequate data from well controlled studies of the use of theophylline in pregnant women. Theophylline has been reported to give rise to teratogenic effects in mice, rats and rabbits (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Theophylline should not be administered during pregnancy unless clearly necessary. <u>Breastfeeding</u> Theophylline is secreted in breast milk, and may be associated with irritability in the infant, therefore it should only be given to breastfeeding women when the anticipated benefits outweigh the risk to the child.

*1. DailyMed [Theophylline Extended-Release Tablets (Alembic Pharmaceuticals Inc.) , 2021 年 10 月改訂 〈<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=77e849b8-900b-4f0d-ac5c-1391abcd5721>〉 2023 年 10 月 10 日アクセス] より

*2. eMC [INVOKANA (Napp Pharmaceuticals Limited)、2023 年 1 月 〈<https://www.medicines.org.uk/emc/product/14511/smpc>〉 2023 年 10 月 10 日アクセス] より

出典	分類
オーストラリアの分類 Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy	A (2023 年 10 月)

Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government) 〈<http://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm>〉 2023 年 10 月 10 日アクセスより

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：A

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

(2) 小児への投与に関する情報

本邦における「小児等」の項の記載並びに米国の添付文書の記載は以下のとおりである。

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 ヶ月未満の乳児
6 ヶ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。

海外情報

出典	記載内容（抜粋）
米国の添付文書 ^{*1}	Pediatric Use: Theophylline is safe and effective for the approved indications in pediatric patients. The maintenance dose of theophylline must be selected with caution in pediatric patients since the rate of theophylline clearance is highly variable across the pediatric age range
英国の SPC ^{*2}	4. Clinical particulars 4.2 Posology and method of administration <i>Paediatric population aged 6 years and above</i> The usual paediatric maintenance dose is 9 mg/kg twice daily. Some children with chronic asthma require and tolerate much higher doses (10–16 mg/kg twice daily). Clearance is increased in children compared to values observed in adult subjects. The rapid clearance observed in children decreases towards adult values in late teens. Therefore, lower dosages (based on usual adult dose) may be required for adolescents. UNIPHYLLIN CONTINUS tablets should not be used in children below 6 years of age. Other dosage forms are available that are more suitable for children aged less than 6 years. Theophylline distributes poorly into body fat, therefore mg/kg doses should be calculated on the basis of lean (ideal) bodyweight. Plasma theophylline concentrations should ideally be maintained between 5 and 12 micrograms/ml. A plasma level of 5 micrograms/ml probably represents the lower level of clinical effectiveness. Significant adverse reactions are usually seen at plasma theophylline levels greater than 20 micrograms/ml. Monitoring of plasma theophylline concentrations may be required when: ・ higher dosages are prescribed; ・ patients have co-morbidities resulting in impaired clearance; ・ theophylline is co-administered with medication that reduces theophylline clearance. Patients vary in their response to xanthines and it may be necessary to titrate the dose on an individual basis. It may be appropriate to administer a larger evening or morning dose in some patients, in order to achieve optimum therapeutic effect when symptoms are most severe e.g. at the time of the 'morning dip' in lung function. In patients whose night time or day time symptoms persist despite other therapy and who are not currently receiving theophylline, then the total daily requirement of UNIPHYLLIN CONTINUS tablets (as specified above) may be added to their treatment regimen as either a single evening or morning dose.

*1. DailyMed [Theophylline Extended-Release Tablets (Alembic Pharmaceuticals Inc.)], 2021 年 10 月改訂 (https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=77e849b8-900b-4f0d-ac5c-1391abcd5721) 2023 年 10 月 10 日アクセス] より

*2. eMC [INVOKANA (Napp Pharmaceuticals Limited)], 2023 年 1 月 (https://www.medicines.org.uk/emc/product/14511/smpc) 2023 年 10 月 10 日アクセス] より

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎：

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし