

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(2008)に準拠して作成

キサンチン系気管支拡張剤

テオフルマート®L錠100mg
テオフルマート®L錠200mg
テオフルマート®L錠400mg

《テオフィリン徐放錠》

TEOFURMATE®-L TABLETS 100mg/L TABLETS 200mg/L TABLETS 400mg

	テオフルマート L錠 100mg	テオフルマート L錠 200mg	テオフルマート L錠 400mg
剤形	錠剤(素錠)		
製剤の規制区分	劇薬、処方せん医薬品 ^{注)} 劇薬：錠 100mg は除かれる。 注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること		
規格・含量	1錠中 テオフィリン (日局)100mg 含有	1錠中 テオフィリン (日局)200mg 含有	1錠中 テオフィリン (日局)400mg 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	2009 年 7 月 13 日	2008 年 3 月 7 日	2008 年 3 月 6 日
薬価基準収載年月日	2009 年 11 月 13 日	2008 年 6 月 20 日	
発売年月日	2009 年 11 月 13 日	1999 年 7 月 9 日	
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：東和薬品株式会社		
医薬情報担当者の連絡先	電話番号： FAX：		
問い合わせ窓口	東和薬品株式会社 学術部 DI センター(24 時間受付)  0120-108-932 TEL 06-6900-9108 FAX 06-6908-5797 http://www.towayakuhin.co.jp/forstaff		

本 IF は 2009 年 11 月改訂の添付文書(第 14 版、L錠 100mg の追加等)の記載に基づき作成した。
 最新の添付文書情報は医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の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薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式〕

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

〔IF の作成〕

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。

しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目 次

I. 概要に関する項目	1
II. 名称に関する項目	2
III. 有効成分に関する項目	4
IV. 製剤に関する項目	6
V. 治療に関する項目	17
VI. 薬効薬理に関する項目	19
VII. 薬物動態に関する項目	20
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	27
IX. 非臨床試験に関する項目	37
X. 管理的項目に関する項目	38
XI. 文 献	42
XII. 参考資料	42
XIII. 備 考	43

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

テオフィリン徐放錠はキサンチン系気管支拡張剤であり、本邦では 1994 年に上市されている。東和薬品株式会社が後発医薬品として、テオフルマート L 錠 200 及びテオフルマート L 錠 400 の開発を 1995 年 12 月より企画し、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、1999 年 3 月に承認を取得、1999 年 7 月にそれぞれ発売した。

その後、医療事故防止のため、2008 年 6 月にテオフルマート L 錠 200mg 及びテオフルマート L 錠 400mg とそれぞれ販売名の変更を行い、現在に至る。

テオフルマート L 錠 100mg 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 医政発第 0310001 号)により、2006 年 5 月に開発を企画し、薬食発第 0331015 号(平成 17 年 3 月 31 日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2009 年 7 月に承認を取得、2009 年 11 月に発売した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

臨床的特性

有用性：テオフルマート L 錠 100mg、テオフルマート L 錠 200mg 及びテオフルマート L 錠 400mg は、気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫に対して、通常、成人にはテオフィリンとして 400mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与することにより、有用性が認められている。

安全性：本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

副作用は、発疹、頭痛、めまい、振戦、不眠、動悸、頻脈、嘔気・嘔吐、食欲不振、下痢、腹痛、消化不良(胸やけ等)、腹部膨満感、頻尿、CK(CPK)上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇、しびれ(口、舌周囲)等が報告されている。

(32～33 頁参照)

重大な副作用は、痙攣、意識障害、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。痙攣、意識障害等に引き続き急性脳症に至ることがある。(32 頁参照)

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

テオフルマート®L錠 100mg

テオフルマート®L錠 200mg

テオフルマート®L錠 400mg

(2) 洋 名

TEOFURMATE®-L TABLETS 100mg

TEOFURMATE®-L TABLETS 200mg

TEOFURMATE®-L TABLETS 400mg

(3) 名称の由来

次のように生物学的に同等なテオフィリン製剤という意味を表現した販売名とした。

theophylline + full + mate(メイト；一致)

2. 一般名

(1) 和 名(命名法)

テオフィリン(JAN)

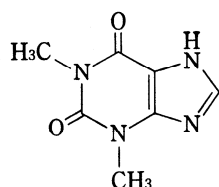
(2) 洋 名(命名法)

Theophylline(JAN)

(3) ステム

キサンチン系誘導体：-ylline

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₇H₈N₄O₂

分子量：180.16

5. 化学名(命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

7. CAS登録番号

58-55-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。においはない。

(2) 溶解性

溶 媒	溶質 1g を溶かすに要する溶媒量		溶 解 性
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	10mL 以上	30mL 未満	やや溶けやすい
水	100mL 以上	1000mL 未満	溶けにくい
エタノール(99.5)	100mL 以上	1000mL 未満	溶けにくい

本品は、0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。

本品は、ジエチルエーテルに不溶であり、クロロホルムには溶けにくい。

(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

該当資料なし

(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

(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)

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

剤形の区別：錠剤(素錠)

規格：テオフルマート L 錠 100mg ; 1 錠中 テオフィリン(日局) 100mg を含有する。

テオフルマート L 錠 200mg ; 1 錠中 テオフィリン(日局) 200mg を含有する。

テオフルマート L 錠 400mg ; 1 錠中 テオフィリン(日局) 400mg を含有する。

	テオフルマート L 錠 100mg			テオフルマート L 錠 200mg			テオフルマート L 錠 400mg		
性状	白色の素錠			白色の片面割線入りの素錠					
外形	表 	裏 	側面 	表 	裏 	側面 	表 	裏 	側面 
錠径(mm)	7.2			9.5			11.0		
厚さ(mm)	2.2			2.7			4.0		
質量(mg)	115			230			460		

(2) 製剤の物性

硬度：テオフルマート L 錠 100mg ; 約 3.3kg

テオフルマート L 錠 200mg ; 約 4.2kg

テオフルマート L 錠 400mg ; 約 9.6kg

(3) 識別コード

テオフルマート L 錠 100mg : Tw138

テオフルマート L 錠 200mg : Tw122

テオフルマート L 錠 400mg : Tw123

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1. (1) 剤形の区別、規格及び性状の項を参照

(2) 添 加 物

使用目的	添加物
賦形剤	ステアリルアルコール、セタノール
結合剤	ヒドロキシエチルセルロース
滑沢剤	ステアリン酸 Mg

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験

テオフルマート L 錠 100mg¹⁾

試験条件：PTP 包装した製品、40℃、75%RH、3 ロット (n=3)

試験項目		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状		白色の素錠	同左	同左	同左
確認試験	(1)	白色の沈殿を生じ、更にタンニン酸試液 2mL を滴加するとき、沈殿は溶けた	同左	同左	同左
	(2)	黄赤色を呈した。また、これをアンモニア試液 2～3 滴入れた容器の上にかざすとき、赤紫色に変わり、その色は水酸化ナトリウム試液 2～3 滴を加えると、消えた	同左	同左	同左
	(3)	クロロホルム層は緑色を呈した	同左	同左	同左
溶出率 (%)	4 時間	26.7～ 37.5	23.9～ 35.5	27.6～ 35.5	26.5～ 38.5
	8 時間	39.4～ 53.3	38.3～ 50.8	40.0～ 51.7	38.1～ 54.4
	24 時間	75.2～ 89.6	74.9～ 86.9	76.9～ 85.8	76.6～ 92.3
質量偏差試験 判定値(%)		1.8～4.9	—	—	3.3～4.4
含量(%)		97.8～ 99.9	96.4～ 101.3	95.6～ 100.7	96.5～ 100.4

テオフルマート L 錠 200mg²⁾

試験条件：PTP 包装した製品、40℃、75%RH、3 ロット (n=3)

試験項目		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状		白色の片面割線入りの素錠で、においはなく、味はわずかに苦かった	同左	同左	同左
確認試験	(1)	タンニン酸試液を滴加するとき、白色の沈殿を生じ、更にタンニン酸試液を滴加するとき、沈殿はとけた	同左	同左	同左
	(2)	ムレキシド反応を示した	同左	同左	同左
	(3)	クロロホルム層は緑色を呈した	同左	同左	同左
溶出率 (%)	4 時間	16.3～ 25.8	14.7～ 22.1	15.6～ 23.0	15.8～ 22.7
	8 時間	35.2～ 42.5	30.6～ 43.3	31.2～ 44.2	32.6～ 46.7
	24 時間	76.2～ 85.9	70.5～ 86.2	71.5～ 87.9	72.6～ 89.2
質量偏差試験 判定値(%)		1.6～3.2	—	—	1.7～3.8
含量(%)		99.3～ 100.9	98.9～ 100.2	99.9～ 101.2	99.0～ 101.5

テオフルマート L 錠 400mg³⁾

試験条件：PTP 包装した製品、40℃、75%RH、3 ロット (n=3)

試験項目		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状		白色の片面割線入りの素錠で、においはなく、味はわずかに苦かった	同左	同左	同左
確認試験	(1)	タンニン酸試液を滴加するとき、白色の沈殿を生じ、更にタンニン酸試液を滴加するとき、沈殿はとけた	同左	同左	同左
	(2)	ムレキシド反応を示した	同左	同左	同左
	(3)	クロロホルム層は緑色を呈した	同左	同左	同左
溶出率 (%)	4 時間	12.9～ 16.5	11.2～ 17.5	11.0～ 17.9	10.9～ 16.8
	8 時間	26.3～ 31.5	22.6～ 31.6	23.4～ 31.2	23.7～ 30.9
	24 時間	54.7～ 65.0	51.2～ 65.3	52.0～ 65.7	50.8～ 66.5
質量偏差試験 判定値(%)		1.0～1.8	—	—	1.1～2.3
含量(%)		99.0～ 100.2	100.1～ 101.1	99.3～ 100.8	99.6～ 101.0

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月)の結果、テオフルマート L 錠 100mg、テオフルマート L 錠 200mg 及びテオフルマート L 錠 400mg は通常の市場流通下においてそれぞれ 3 年間安定であることが推測された。

(2) 長期安定性試験

テオフルマート L 錠 200mg⁴⁾

試験条件：PTP 包装しアルミピローした製品、室温保存、3 ロット

試験項目		開始時	6 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月	30 ヶ月	36 ヶ月
性状		白色の割線入りの素錠、内容物白色、無臭	同左	同左	同左	同左	同左	同左
溶出率 (%)	2 時間	19.9～20.7	22.6*	21.4～24.0	22.1*	22.3～23.9	23.5*	22.2～22.9
	4 時間	30.6～32.2	32.9*	31.1～33.9	31.8*	31.7～34.5	33.2*	32.6～32.9
	8 時間	45.7～47.7	47.3*	45.3～48.2	46.1*	45.8～49.9	47.9*	47.1～47.7
	12 時間	56.6～58.4	57.9*	55.4～58.6	56.4*	55.7～60.9	58.5*	57.6～58.6
	24 時間	79.5～83.3	78.7*	75.9～80.7	77.2*	76.0～83.4	80.5*	78.7～80.5
含量(%)		99.9～100.5	100.1*	99.2～100.8	99.3*	100.0～100.2	101.9*	100.4～101.3

* 1 ロットで実施したデータ

テオフルマート L 錠 400mg⁵⁾

試験条件：PTP 包装しアルミピローした製品、室温保存、3 ロット

試験項目		開始時	6 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月	30 ヶ月	36 ヶ月
性状		白色の割線入りの素錠、内容物は白色	同左	同左	同左	同左	同左	同左
溶出率 (%)	2 時間	14.0～14.5	16.7～17.5	16.7～17.7	16.8～18.5	14.9～15.3	16.5～17.6	17.3～18.3
	4 時間	21.8～22.3	24.5	24.2～25.0	24.0～25.9	22.9～23.4	23.5～24.4	24.5～25.5
	8 時間	32.5～33.2	34.9～35.7	34.6～36.0	34.6～36.9	34.2～34.7	34.0～35.1	34.9～36.4
	12 時間	40.6～41.5	43.0～44.3	42.5～44.3	43.1～45.1	42.7～43.2	41.7～43.1	42.7～45.2
	24 時間	57.4～58.8	59.2～61.7	59.0～61.6	59.5～62.4	59.8～60.7	57.8～60.1	59.2～62.6
含量(%)		99.2～100.4	100.5～101.4	98.1～100.0	97.1～98.9	99.1～100.1	99.2～99.8	98.7～101.3

テオフルマート L 錠 200mg 及びテオフルマート L 錠 400mg は、室温保存でそれぞれ 3 年間安定であった。

(3) 無包装状態における安定性 *6) 7) 8)

	条 件	結 果	
テオフルマート L 錠 100mg	温度 (40℃、3 ヲ月)	・外 観：変化なし ・硬 度：変化なし	・含 量：変化なし ・溶出性：変化なし
	湿度 (25℃、75%RH、3 ヲ月)	・外 観：変化なし ・硬 度：変化なし	・含 量：変化なし ・溶出性：変化なし
	光 (60 万 lux・hr)	・外 観：変化なし ・硬 度：変化なし	・含 量：変化なし ・溶出性：変化なし
テオフルマート L 錠 200mg	温度 (40℃、3 ヲ月)	・外 観：変化なし ・硬 度：変化なし	・含 量：変化なし ・溶出性：変化なし
	湿度 (25℃、75%RH、3 ヲ月)	・外 観：変化なし ・硬 度：変化なし	・含 量：変化なし ・溶出性：変化なし
	光 (60 万 lux・hr)	・外 観：変化なし ・硬 度：変化なし	・含 量：変化なし ・溶出性：変化なし
テオフルマート L 錠 400mg	温度 (40℃、3 ヲ月)	・外 観：変化なし ・硬 度：変化なし	・含 量：変化なし ・溶出性：変化なし
	湿度 (25℃、75%RH、3 ヲ月)	・外 観：変化なし ・硬 度：変化なし	・含 量：変化なし ・溶出性：変化なし
	光 (60 万 lux・hr)	・外 観：変化なし ・硬 度：変化なし	・含 量：変化なし ・溶出性：変化なし

*評価は「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について
(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」の評価基準による。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

7. 溶出性

(1) 規格及び試験方法

テオフルマート L 錠 100mg、テオフルマート L 錠 200mg 及びテオフルマート L 錠 400mg は、日本薬局方外医薬品規格第 3 部に定められたテオフィリン徐放錠(3)の溶出規格にそれぞれ適合していることが確認されている^{9) 10) 11)}。

テオフルマート L 錠 100mg

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：水 900mL

回転数：100rpm

測定法：紫外可視吸光度測定法

規 格：4 時間の溶出率が 15～45%、

8 時間の溶出率が 35～65%、

24 時間の溶出率が 70%以上のときは適合とする。

[出典：日本薬局方外医薬品規格第三部]

4 時間、8 時間及び 24 時間の溶出率：テオフルマート L 錠 100mg

試験槽	溶出率(%)								
	1 ロット目			2 ロット目			3 ロット目		
	4 時間	8 時間	24 時間	4 時間	8 時間	24 時間	4 時間	8 時間	24 時間
1	35.5	52.4	87.2	36.3	53.1	87.8	28.2	41.7	81.2
2	28.4	44.8	83.8	36.6	52.8	87.5	34.9	51.8	87.0
3	28.5	46.6	84.8	36.1	52.3	86.4	35.5	52.3	88.0
4	35.8	52.0	86.9	36.4	52.9	88.0	34.7	51.3	86.8
5	36.3	52.3	87.7	36.4	53.4	87.8	36.0	52.8	88.0
6	35.6	52.0	87.2	36.8	53.9	88.3	29.0	42.2	80.3

テオフルマート L 錠 200mg

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：水 900mL

回転数：100rpm

測定法：紫外可視吸光度測定法

規 格：4 時間の溶出率が 15～45%、
10 時間の溶出率が 35～65%、
24 時間の溶出率が 70%以上のときは適合とする。

〔出典：日本薬局方外医薬品規格第三部〕

4 時間、10 時間及び 24 時間の溶出率：テオフルマート L 錠 200mg

試験槽	溶出率(%)								
	1 ロット目			2 ロット目			3 ロット目		
	4 時間	10 時間	24 時間	4 時間	10 時間	24 時間	4 時間	10 時間	24 時間
1	34.5	53.3	78.7	33.6	56.8	85.0	32.4	53.8	80.4
2	34.4	53.3	79.3	34.5	57.4	85.5	31.6	53.3	79.7
3	35.3	54.3	80.9	34.4	57.9	85.8	31.8	53.8	82.2
4	34.8	54.0	80.4	34.2	58.1	85.2	32.7	54.0	81.2
5	34.0	53.2	78.8	33.9	57.6	85.5	32.7	53.8	81.0
6	33.3	52.5	79.3	33.6	56.9	84.8	32.1	53.7	81.5

テオフルマート L 錠 400mg

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：水 900mL

回転数：100rpm

測定法：紫外可視吸光度測定法

規 格：8 時間の溶出率が 15～45%、
16 時間の溶出率が 30～60%、
24 時間の溶出率が 45～75%のときは適合とする。

〔出典：日本薬局方外医薬品規格第三部〕

8 時間、16 時間及び 24 時間の溶出率：テオフルマート L 錠 400mg

試験槽	溶出率(%)								
	1 ロット目			2 ロット目			3 ロット目		
	8 時間	16 時間	24 時間	8 時間	16 時間	24 時間	8 時間	16 時間	24 時間
1	32.3	44.1	55.7	30.1	43.3	54.6	31.3	44.1	56.4
2	32.7	45.0	56.2	29.8	43.0	54.6	31.7	45.1	56.5
3	31.8	43.6	55.0	29.5	42.7	52.4	32.4	45.2	57.0
4	29.8	41.7	53.3	31.4	44.6	55.9	31.7	45.5	56.8
5	32.3	44.4	55.4	30.6	43.5	55.6	26.0	41.9	54.5
6	31.8	43.6	54.9	23.7	43.1	55.0	32.2	45.4	56.8

(2) 品質再評価

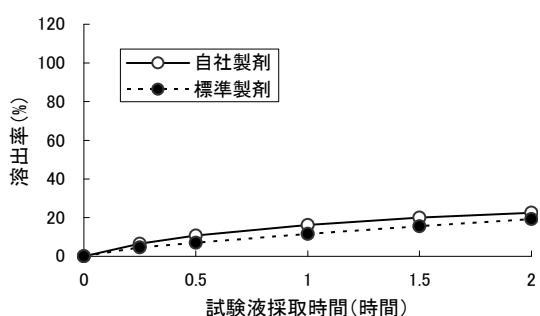
テオフルマート L 錠 200mg¹²⁾

テオフルマートL錠200mgの溶出試験

テオフルマートL錠200mgにつき、標準製剤を用いて、品質再評価(第15次)で指定された下記4種の試験液を用いて溶出試験を行った。

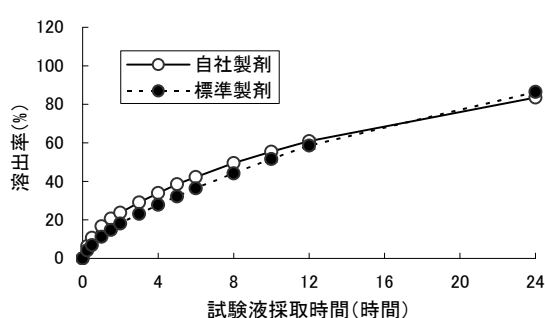
名称	販売名	テオフルマートL錠200mg		
	有効成分名	テオフィリン		
剤形		徐放性錠剤	含量	200mg
溶出試験条件	回転数	100rpm		
	界面活性剤	0.1w/v% Tween80		
	試験液	① pH1.2 : 日本薬局方崩壊試験の第1液		
		② pH4.0 : 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L)		
		③ pH6.8 : 日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液(1→2)		
	④ 水	: 日本薬局方精製水		

① pH1.2



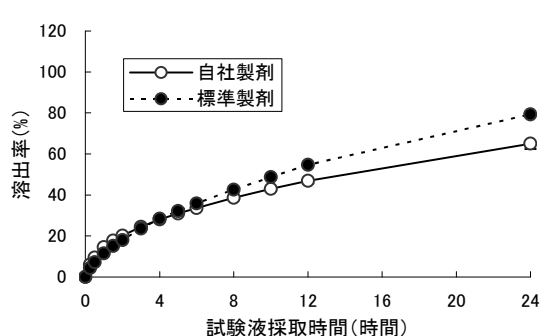
pH1.2	0	0.25	0.5	1.0	1.5	2.0
自社製剤	0	6.5	10.6	16.2	20.0	22.6
標準製剤	0	4.6	7.0	11.6	15.6	19.2

② pH4.0



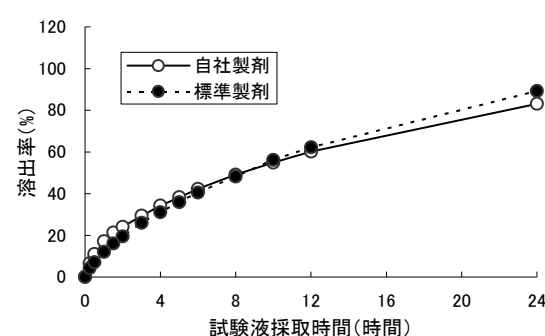
pH4.0	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	10	12	24
自社製剤	0	6.4	10.7	16.7	20.7	23.8	29.1	34.0	38.6	42.3	49.6	55.4	60.9	83.6
標準製剤	0	4.2	6.9	11.2	14.9	18.2	23.1	27.8	32.2	36.4	44.2	51.6	58.6	86.4

③ pH6.8



pH6.8	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	10	12	24
自社製剤	0	6.0	9.5	14.5	17.8	20.1	24.5	28.0	31.0	33.6	38.7	43.0	46.9	65.1
標準製剤	0	4.3	7.2	11.5	15.1	18.0	23.7	28.4	32.2	35.9	42.6	48.8	54.7	79.3

④ 水



水	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	10	12	24
自社製剤	0	6.6	11.0	17.2	21.3	24.1	29.4	34.2	38.2	42.2	49.1	54.8	60.2	83.0
標準製剤	0	4.2	7.1	12.0	16.0	19.5	26.0	31.1	35.9	40.4	48.2	56.2	62.2	89.2

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、自社製剤と標準製剤の4種の試験液における溶出挙動の同等性を判定した結果、自社製剤と標準製剤は同等であると判定された。

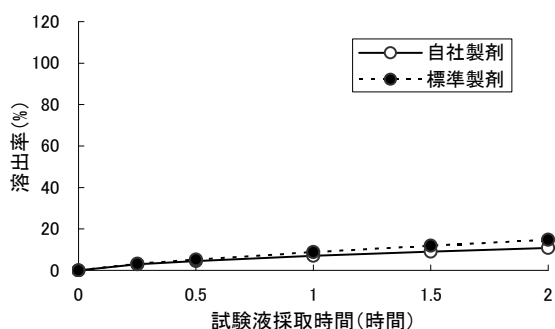
テオフルマート L 錠 400mg¹³⁾

テオフルマートL錠400mgの溶出試験

テオフルマートL錠400mgにつき、標準製剤を用いて、品質再評価(第15次)で指定された下記4種の試験液を用いて溶出試験を行った。

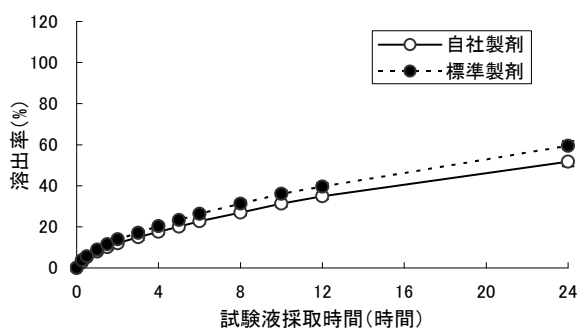
名称	販売名	テオフルマートL錠400mg		
	有効成分名	テオフィリン		
剤形	徐放性錠剤		含量	400mg
溶出試験条件	回転数	100rpm		
	界面活性剤	2.0w/v% Tween80		
	試験液	① pH1.2 : 日本薬局方崩壊試験の第1液		
		② pH4.0 : 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L)		
		③ pH6.8 : 日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液(1→2)		
	④ 水	: 日本薬局方精製水		

① pH1.2



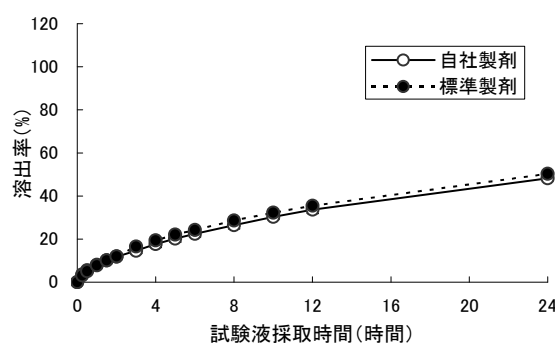
pH1.2	0	0.25	0.5	1.0	1.5	2.0
自社製剤	0	3.0	4.6	7.0	9.0	10.9
標準製剤	0	3.2	5.3	8.9	11.9	14.8

② pH4.0



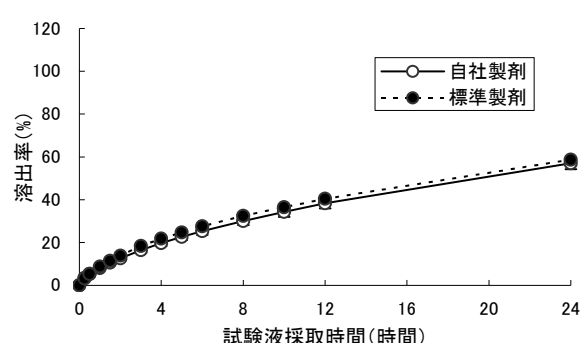
pH4.0	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	10	12	24
自社製剤	0	2.6	5.4	7.9	10.1	12.0	14.9	17.6	20.1	22.7	26.9	31.3	34.9	51.8
標準製剤	0	3.7	5.6	8.9	11.6	14.0	17.2	20.4	23.4	26.3	31.3	36.1	39.6	59.5

③ pH6.8



pH6.8	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	10	12	24
自社製剤	0	3.6	5.5	8.1	10.1	11.8	14.5	17.7	20.3	22.4	26.4	30.3	33.6	48.3
標準製剤	0	3.1	5.0	7.8	10.1	12.0	16.6	19.4	22.1	24.2	28.6	32.3	35.5	50.3

④ 水



水	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	10	12	24
自社製剤	0	3.4	5.3	8.1	10.7	12.6	16.4	19.7	22.6	25.3	30.1	34.3	38.4	57.1
標準製剤	0	3.3	5.4	8.8	11.4	13.8	18.3	21.8	24.8	27.6	32.4	36.5	40.4	58.7

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、自社製剤と標準製剤の4種の試験液における溶出挙動の同等性を判定した結果、自社製剤と標準製剤は同等であると判定された。

(3) 生物学的同等性試験

テオフルマート L 錠 100mg¹⁴⁾

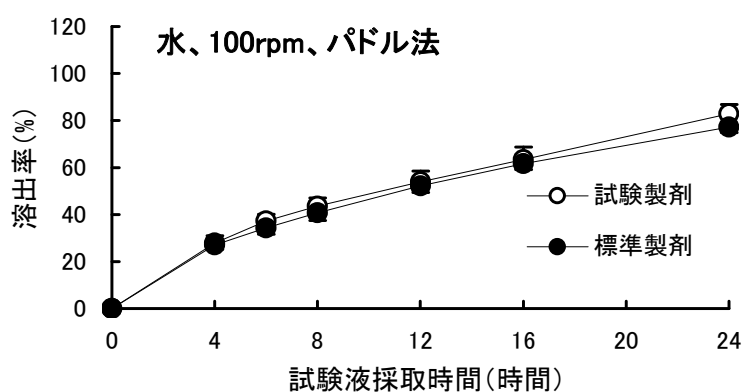
テオフルマート L 錠 100mg(以下、試験製剤)は 1 錠中テオフィリン 100mg を含有する徐放性製剤である。試験製剤の医薬品製造販売承認申請にあたり、ヒトでの生物学的同等性が確認されたテオフルマート L 錠 200mg(以下、標準製剤)を用いて、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号)(以下、ガイドライン)に従い、溶出試験を実施し生物学的同等性試験とした。

試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインにより A 水準(標準製剤に対して、全ての成分の組成比が等しい)に該当した。また、溶出挙動の同等性は標準製剤の規格及び試験方法に溶出試験が設定されていることから、当該試験条件で実施した。

試験の結果、試験製剤の平均溶出率及び個々の溶出率は判定基準を満たしており、試験製剤は標準製剤と生物学的に同等であると判断した。

測定条件

試験法	試験回数	回転数	試験液	試験液量	試験温度	サンプリング時間
パドル法	n=12	100rpm	水	900mL	37℃	4、6、8、12、16 及び 24 時間



各時間における溶出率 (%)

	4 時間	6 時間	8 時間	12 時間	16 時間	24 時間
試験製剤	27.9 ± 3.1	37.2 ± 2.9	43.5 ± 3.5	54.0 ± 4.5	63.4 ± 5.4	82.9 ± 3.9
標準製剤	27.1 ± 2.0	34.3 ± 2.7	40.7 ± 3.2	52.2 ± 2.8	61.7 ± 2.6	77.2 ± 2.3

(Mean ± S.D., n=12)

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) タンニン酸試液による沈殿反応
- (2) ムレキシド呈色反応
- (3) 硫酸銅・ピリジン試液による呈色反応

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能・効果

気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫

2. 用法・用量

通常、成人にはテオフィリンとして 400mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。
なお、年齢・症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

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試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁵⁾

気管支平滑筋に直接作用し、気管支を拡張する。また、心拍動増加・収縮力増大作用、冠血管拡張作用、利尿作用(カフェインより強い)、骨格筋収縮力増大作用などを示す。これらの作用機序として、ホスホジエステラーゼ活性を阻害して、細胞内 cyclicAMP 量を増大させること、細胞内 Ca 動態への直接・間接的な作用、アデノシン受容体の拮抗作用などが考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

テオフルマート L 錠 200mg

健康成人男子(n=20)に本剤1錠(テオフィリンとして200mg)を絶食単回経口投与した時のT_{max}は6.60時間であった。

健康成人男子(n=19)に本剤1錠(テオフィリンとして200mg)を食後単回経口投与した時のT_{max}は8.11時間であった。

テオフルマート L 錠 400mg

健康成人男子(n=19)に本剤1錠(テオフィリンとして400mg)を絶食単回経口投与した時のT_{max}は7.00時間であった。

健康成人男子(n=20)に本剤1錠(テオフィリンとして400mg)を食後単回経口投与した時のT_{max}は10.00時間であった。

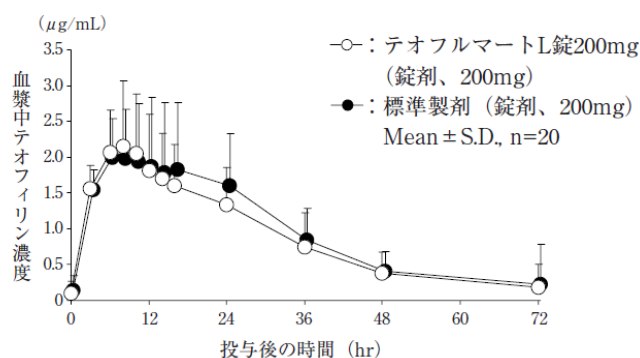
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験

テオフルマート L 錠 200mg¹⁶⁾

テオフルマート L 錠 200mg と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠(テオフィリンとして 200mg)健康成人男子に絶食(n=20)及び食後(n=19)単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})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(昭和 55 年 5 月 30 日 薬審第 718 号に基づく)。

(1) 絶食投与



薬物動態パラメータ

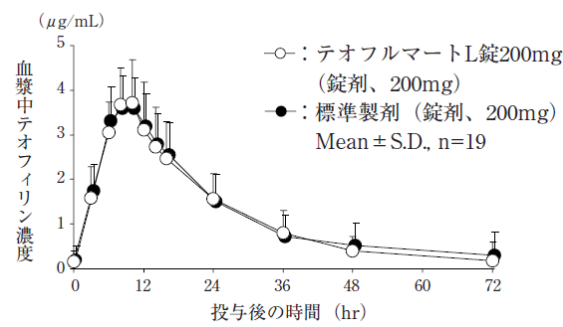
	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC ₇₂ (μg・hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	MRT* ₇₂ (hr)
テオフルマート L 錠 200mg (錠剤、200mg)	64.64±25.09	2.26±0.89	6.60±1.93	16.73±13.50	21.40±4.72
標準製剤 (錠剤、200mg)	70.16±31.76	2.28±0.92	10.50±6.48	15.98±13.54	21.93±4.86

(Mean ± S.D., n=20)

*MRT：平均血中滞留時間

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 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。

(2) 食後投与



薬 物 動 態 パ ラ メ ー タ

	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC ₇₂ (μ g · hr/mL)	C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	MRT* ₇₂ (hr)
テオフルマート L 錠 200mg (錠剤、200mg)	86.15 ± 24.54	3.99 ± 0.80	8.11 ± 2.23	11.78 ± 4.49	19.53 ± 4.89
標準製剤 (錠剤、200mg)	90.02 ± 25.75	3.87 ± 0.48	8.95 ± 2.04	13.46 ± 7.16	20.89 ± 5.63

(Mean ± S.D., n=19)

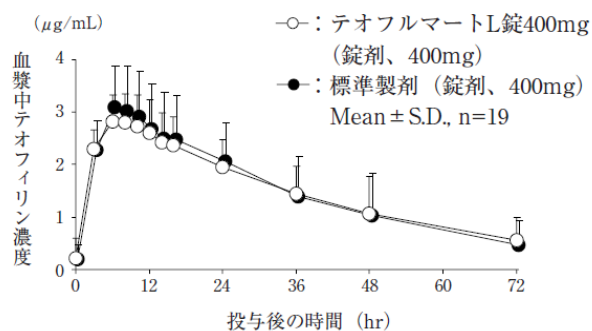
*MRT：平均血中滞留時間

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 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。

テオフルマート L 錠 400mg¹⁷⁾

テオフルマート L 錠 400mg と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠(テオフィリンとして 400mg)健康成人男子に絶食(n=19)及び食後(n=20)単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})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(昭和 55 年 5 月 30 日 薬審第 718 号に基づく)。

(1) 絶食投与



薬 物 動 態 パ ラ メ ー タ

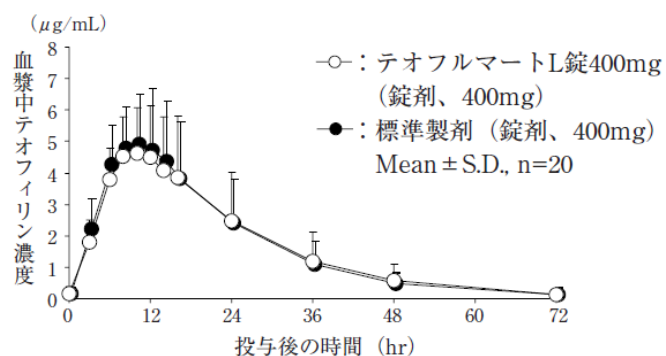
	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC ₇₂ (μg · hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	MRT* ₇₂ (hr)
テオフルマート L 錠 400mg (錠剤、400mg)	110.10 ± 32.88	2.98 ± 0.56	7.00 ± 2.13	27.12 ± 16.84	26.16 ± 4.30
標準製剤 (錠剤、400mg)	110.77 ± 45.26	3.18 ± 0.86	8.11 ± 4.40	22.13 ± 15.83	24.78 ± 5.31

(Mean ± S.D., n=19)

*MRT：平均血中滞留時間

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 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。

(2) 食後投与



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC ₇₂ (μg・hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	MRT* ₇₂ (hr)
テオフィルマート L 錠 400mg (錠剤、400mg)	120.77 ± 54.03	5.26 ± 1.54	10.00 ± 3.18	10.78 ± 3.67	19.34 ± 3.99
標準製剤 (錠剤、400mg)	121.55 ± 51.17	5.36 ± 1.65	9.40 ± 2.52	11.54 ± 7.42	18.54 ± 3.42

(Mean ± S.D., n=20)

*MRT：平均血中滞留時間

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸 収

該当資料なし

4. 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

VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 1)を参照

(3) 乳汁への移行性

VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 2)を参照

(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

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

本剤は主として肝薬物代謝酵素 CYP1A2 で代謝される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤又は他のキサンチン系薬剤に対し重篤な副作用の既往歴のある患者

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) てんかんの患者 [中枢刺激作用によって発作を起こすことがある。]
- 2) 甲状腺機能亢進症の患者 [甲状腺機能亢進に伴う代謝亢進、カテコールアミンの作用を増強することがある。]
- 3) 急性腎炎の患者 [腎臓に対する負荷を高め、尿蛋白が増加するおそれがある。]
- 4) うっ血性心不全の患者 [テオフィリンクリアランスが低下し、テオフィリン血中濃度が上昇することがあるので、血中濃度測定等の結果により減量すること。]
- 5) 肝障害のある患者 [テオフィリンクリアランスが低下し、テオフィリン血中濃度が上昇することがあるので、血中濃度測定等の結果により減量すること。]
- 6) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- 7) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性、産婦、授乳婦(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 8) 小児(「小児等への投与」の項参照)

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- 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。
- 2) 副作用が発現した場合には減量又は投与を中止し、テオフィリン血中濃度を測定することが望ましい。
- 3) 小児、特に乳幼児に投与する場合には、保護者等に対し、発熱時には一時減量あるいは中止するなどの対応を、あらかじめ指導しておくことが望ましい。
- 4) 小児では一般に自覚症状を訴える能力が劣るので、本剤の投与に際しては、保護者等に対し、患児の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに主治医に連絡するなどの適切な対応をするように注意を与えること。

7. 相互作用

本剤は主として肝薬物代謝酵素 CYP1A2 で代謝される。

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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 コリンテオフィリン ジプロフィリン カフェイン水和物等 中枢神経興奮薬 エフェドリン塩酸塩 マオウ等	過度の中枢神経刺激作用があらわれることがある。〔過量投与〕の項参照 副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	併用により中枢神経刺激作用が増強される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経刺激剤(β 刺激剤) イソプレナリン塩酸塩 クレブテロール塩酸塩 ツロブテロール塩酸塩 テルブタリン硫酸塩 プロカテロール塩酸塩 水和物等	低カリウム血症、心・血管症状(頻脈、不整脈等)等の β 刺激剤の副作用症状を増強させることがある。 副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	心刺激作用をともに有しており、 β 刺激剤の作用を増強するためと考えられる。 低カリウム血症の増強についての機序は不明である。
ハロタン	不整脈等の副作用が増強することがある。また、連続併用によりテオフィリン血中濃度が上昇することがある。 副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	テオフィリンとハロタンの心臓に対する作用の相加又は相乗効果と考えられる。
ケタミン塩酸塩	痙攣があらわれることがある。痙攣の発現に注意し、異常が認められた場合には抗痙攣剤の投与など適切な処置を行うこと。	痙攣閾値が低下するためと考えられる。

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 エノキサシン水和物 ピペミド酸水和物 塩酸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 チアベンダゾール 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	テオフィリンの中毒症状があらわれることがある。〔「過量投与」の項参照〕 副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	肝薬物代謝酵素が阻害され、テオフィリンクリアランスが低下するため、テオフィリン血中濃度が上昇すると考えられる。
アシクロビル バラシクロビル塩酸塩 インターフェロン イプリフラボン シクロスポリン アロプリノール	テオフィリンの中毒症状があらわれることがある。〔「過量投与」の項参照〕 副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	テオフィリンの血中濃度の上昇によると考えられる。
ザフィルルカスト	テオフィリンの中毒症状があらわれることがある。〔「過量投与」の項参照〕 副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 また、ザフィルルカストの血中濃度を低下させることがある。	肝薬物代謝酵素が阻害され、テオフィリンクリアランスが低下するため、テオフィリン血中濃度が上昇すると考えられる。ザフィルルカストの血中濃度低下についての機序は不明である。

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

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用(頻度不明)

- (1) **痙攣、意識障害**：痙攣又はせん妄、昏睡等の意識障害があらわれることがあるので、抗痙攣剤の投与等適切な処置を行うこと。
- (2) **急性脳症**：痙攣、意識障害等に引き続き急性脳症に至ることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、抗痙攣剤の投与等適切な処置を行うこと。
- (3) **横紋筋融解症**：横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感、筋肉痛、CK(CPK)上昇等注意到意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うとともに横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
- (4) **消化管出血**：潰瘍等による消化管出血(吐血、下血等)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) **赤芽球癆**：赤芽球癆があらわれることがあるので、貧血があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (6) **アナフィラキシーショック**：アナフィラキシーショック(蕁麻疹、蒼白、発汗、血圧低下、呼吸困難等)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (7) **肝機能障害、黄疸**：肝機能障害〔AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等〕、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (8) **頻呼吸、高血糖症**：頻呼吸、高血糖症があらわれることがある。

(3) その他の副作用

その他の副作用

	頻 度 不 明
過敏症	発疹、そう痒感、蕁麻疹、紅斑(多形滲出性紅斑等)、固定薬疹
精神神経系	頭痛、めまい、振戦、不眠、神経過敏(興奮、いらいら感、不機嫌)、耳鳴、しびれ、不安、不随意運動、筋緊張亢進
循環器	動悸、頻脈、不整脈(心室性期外収縮等)、顔面潮紅、顔面蒼白
消化器	嘔気・嘔吐、食欲不振、下痢、腹痛、消化不良(胸やけ等)、腹部膨満感、しゃっくり

	頻 度 不 明
泌尿器	頻尿、蛋白尿等
代謝異常	CK(CPK)上昇、血清尿酸値上昇
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、LDH上昇、 γ-GTP上昇
血液	好酸球増多、貧血
その他	しびれ(口、舌周囲)、けん怠感、むくみ、関節痛、四肢痛、発汗、胸痛、低カリウム血症、鼻出血

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

8. 副作用 一部抜粋

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用(頻度不明)

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

(3) その他の副作用

その他の副作用

	頻 度 不 明
過敏症	発疹、そう痒感、蕁麻疹、紅斑(多形滲出性紅斑等)、固定薬疹

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

高齢者では副作用の発現に注意し、低用量(例えば 200mg/日)から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[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。]

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。〕
- 2) 授乳中の女性には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中に移行し、乳児に神経過敏を起こすことがある。〕

11. 小児等への投与

小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験が少ない)〔成人に比較し、新生児、特に早産児ではテオフィリンクリアランスが減少し、テオフィリン血中濃度が上昇する可能性があり、一方、生後3ヵ月以上の小児ではテオフィリンクリアランスが増加し、テオフィリン血中濃度が低下する可能性があるとの報告がある。〕

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

過量投与

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

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

(1) 痙攣、不整脈の発現がない場合：

- ① 服用後短時間しか経過していないと思われる場合、嘔吐を起こさせることが有効である。服用後 1 時間以内の患者では特に有効である。
- ② 下剤を投与する。ただし、体液、電解質の異常に注意すること。
- ③ 活性炭を反復経口投与し、テオフィリン血中濃度をモニターする。
- ④ 痙攣の発現が予測されるようなら、フェノバルビタール等の投与を考慮する。ただし、フェノバルビタールは呼吸抑制作用を示すことがあるので、使用に際しては注意すること。

(2) 痙攣の発現がある場合：

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

(3) 痙攣後に昏睡が残った場合：

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

(4) 不整脈の発現がある場合：

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

14. 適用上の注意

適用上の注意

1) 薬剤交付時

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

2) 製剤残渣：糞便中に、まれに本剤由来の白色物質がみられることがある。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

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を参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) 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) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：劇薬、処方せん医薬品^{注)}

劇薬：錠 100mg は除かれる。

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

有効成分：劇薬、処方せん医薬品

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3 年(外箱に記載)

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

テオフルマート L 錠 100mg : 100 錠(PTP)

テオフルマート L 錠 200mg : 100 錠、500 錠(PTP)

テオフルマート L 錠 400mg : 100 錠、500 錠(PTP)

7. 容器の材質

PTP	ピロー
ポリ塩化ビニル・アルミ箔	ポリセロ

8. 同一成分・同効薬

同一成分：ユニフィル LA 錠 100mg、ユニフィル LA 錠 200mg、ユニフィル LA 錠 400mg
 テオフルマートドライシロップ 20%

同効薬：テオドール、テオロング、ユニコン

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

テオフルマート L 錠 100mg

製造販売承認年月日	承認番号	備考
2009 年 7 月 13 日	22100AMX01846000	

テオフルマート L 錠 200mg

製造販売承認年月日	承認番号	備考
1999 年 3 月 9 日	21100AMZ00211000	
2008 年 3 月 7 日	22000AMX00516000	販売名変更による

テオフルマート L 錠 400mg

製造販売承認年月日	承認番号	備考
1999 年 3 月 9 日	21100AMZ00212000	
2008 年 3 月 6 日	22000AMX00334000	販売名変更による

11. 薬価基準収載年月日

テオフルマート L 錠 100mg : 2009 年 11 月 13 日

テオフルマート L 錠 200mg : 1999 年 7 月 9 日

2008 年 6 月 20 日(販売名変更による)

テオフルマート L 錠 400mg : 1999 年 7 月 9 日

2008 年 6 月 20 日(販売名変更による)

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果：該当しない

テオフルマート L 錠 200mg 及びテオフルマート L 錠 400mg

品質再評価結果公表年月日：2004 年 5 月 17 日

品質再評価結果：薬事法第 14 条第 2 項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの結果を得た。

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第 97 号(平成 20 年 3 月 19 日)で定められた「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

テオフルマート L 錠 100mg

包装単位	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
100 錠(PTP)	1194593010101	2251001G3052	621945901

テオフルマート L 錠 200mg

包装単位	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
100 錠(PTP)	1126877010103	2251001G1084	620006983
500 錠(PTP)	1126877010104		

テオフルマート L 錠 400mg

包装単位	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
100 錠(PTP)	1126884010103	2251001G2072	620008320
500 錠(PTP)	1126884010104		

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI．文 献

1．引用文献

- 1) 東和薬品株式会社社内資料：加速試験(テオフルマート L 錠 100mg)
- 2) 東和薬品株式会社社内資料：加速試験(テオフルマート L 錠 200mg)
- 3) 東和薬品株式会社社内資料：加速試験(テオフルマート L 錠 400mg)
- 4) 東和薬品株式会社社内資料：長期安定性試験(テオフルマート L 錠 200mg)
- 5) 東和薬品株式会社社内資料：長期安定性試験(テオフルマート L 錠 400mg)
- 6) 東和薬品株式会社社内資料：無包装状態における安定性試験(テオフルマート L 錠 100mg)
- 7) 東和薬品株式会社社内資料：無包装状態における安定性試験(テオフルマート L 錠 200mg)
- 8) 東和薬品株式会社社内資料：無包装状態における安定性試験(テオフルマート L 錠 400mg)
- 9) 東和薬品株式会社社内資料：品質再評価；溶出試験(テオフルマート L 錠 100mg)
- 10) 東和薬品株式会社社内資料：品質再評価；溶出試験(テオフルマート L 錠 200mg)
- 11) 東和薬品株式会社社内資料：品質再評価；溶出試験(テオフルマート L 錠 400mg)
- 12) 東和薬品株式会社社内資料：品質再評価；溶出試験(テオフルマート L 錠 200mg)
- 13) 東和薬品株式会社社内資料：品質再評価；溶出試験(テオフルマート L 錠 400mg)
- 14) 東和薬品株式会社社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(テオフルマート L 錠 100mg)
- 15) 第十五改正日本薬局方解説書，C-2545～C-2549，廣川書店（2006）
- 16) 東和薬品株式会社社内資料：生物学的同等性試験；血漿中未変化体濃度(テオフルマート L 錠 200mg)
- 17) 東和薬品株式会社社内資料：生物学的同等性試験；血漿中未変化体濃度(テオフルマート L 錠 400mg)

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

該当資料なし

2．海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし



製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号