

# 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2013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 50mg「日医工」

テオフィリン徐放錠 100mg「日医工」

テオフィリン徐放錠 200mg「日医工」

テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「日医工」

## Theophylline

※：注意 - 医師等の処方箋により使用すること

剤形	徐放錠 50mg/100mg/200mg：素錠（徐放錠） ドライシロップ：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※ 徐放錠 200mg, ドライシロップ：劇薬, 処方箋医薬品※		
規格・含量	徐放錠 50mg：1錠中テオフィリン 50mg 含有 徐放錠 100mg：1錠中テオフィリン 100mg 含有 徐放錠 200mg：1錠中テオフィリン 200mg 含有 ドライシロップ：1g 中テオフィリン 200mg 含有		
一般名	和名：テオフィリン 洋名：Theophylline		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		徐放錠 50mg/200mg	徐放錠 100mg, ドライシロップ
	承認年月日	2011年 1月 14日	2013年 2月 15日
	薬価基準収載	2011年 6月 24日	2013年 6月 21日
販売年月日	2011年 6月 24日	2013年 6月 21日	
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nichiiko.co.jp/">https://www.nichiiko.co.jp/</a>		

本IFは2020年1月改訂（徐放錠50mg：第3版，徐放錠100mg：第2版，ドライシロップ：第3版）及び2012年12月改訂（徐放錠200mg，第2版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ  
<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

## 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、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IF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公式サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

### 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2013」（以下、「IF記載要領2013」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2013」は、平成25年10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2013」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2013」においては、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ある。

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。

(2013年4月改訂)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	23
1. 開発の経緯 .....	1	1. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群	23
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	1	2. 薬理作用 .....	23
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	2	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	24
1. 販売名 .....	2	1. 血中濃度の推移・測定法 .....	24
2. 一般名 .....	2	2. 薬物速度論的パラメータ .....	27
3. 構造式又は示性式 .....	2	3. 吸収 .....	27
4. 分子式及び分子量 .....	2	4. 分布 .....	27
5. 化学名（命名法） .....	2	5. 代謝 .....	28
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 .....	2	6. 排泄 .....	28
7. CAS 登録番号 .....	2	7. トランスポーターに関する情報 .....	28
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	3	8. 透析等による除去率 .....	28
1. 物理化学的性質 .....	3	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	29
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	3	1. 警告内容とその理由 .....	29
3. 有効成分の確認試験法 .....	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	29
4. 有効成分の定量法 .....	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	29
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	4	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	29
1. 剤形 .....	4	5. 慎重投与内容とその理由 .....	29
2. 製剤の組成 .....	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	30
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 .....	5	7. 相互作用 .....	31
4. 製剤の各種条件下における安定性 .....	5	8. 副作用 .....	33
5. 調製法及び溶解後の安定性 .....	11	9. 高齢者への投与 .....	34
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	11	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 .....	34
7. 溶出性 .....	13	11. 小児等への投与 .....	34
8. 生物学的試験法 .....	19	12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	34
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	19	13. 過量投与 .....	34
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	20	14. 適用上の注意 .....	35
11. 力価 .....	20	15. その他の注意 .....	36
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	20	16. その他 .....	36
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 .....	20	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	37
14. その他 .....	20	1. 薬理試験 .....	37
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	21	2. 毒性試験 .....	37
1. 効能又は効果 .....	21	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	38
2. 用法及び用量 .....	21	1. 規制区分 .....	38
3. 臨床成績 .....	22		

2. 有効期間又は使用期限	38
3. 貯法・保存条件	38
4. 薬剤取扱い上の注意点	38
5. 承認条件等	38
6. 包装	38
7. 容器の材質	38
8. 同一成分・同効薬	39
9. 国際誕生年月日	39
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	39
11. 薬価基準収載年月日	39
12. 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	39
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	39
14. 再審査期間	39
15. 投与期間制限医薬品に関する情報	40
16. 各種コード	40
17. 保険給付上の注意	40
<b>X I. 文献</b>	<b>41</b>
1. 引用文献	41
2. その他の参考文献	41
<b>X II. 参考資料</b>	<b>41</b>
1. 主な外国での発売状況	41
2. 海外における臨床支援情報	41
<b>X III. 備考</b>	<b>42</b>
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	42
2. その他の関連資料	42

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

本剤は、テオフィリンを有効成分とするキサンチン系気管支拡張剤である。

テオフィリン徐放性製剤（100mg 製剤）である「セキロイド錠」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、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、1991年12月7日に承認を取得し、1992年7月10日に販売を開始した。（薬発第698号（昭和55年5月30日）に基づき承認申請）

テオフィリン徐放性製剤である「ユニコン CR ドライシロップ 20%」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、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、2001年3月15日に承認を取得し、2001年7月6日に販売を開始した。（医薬発第481号（平成11年4月8日）に基づき承認申請）

再評価（品質再評価）の結果、「セキロイド錠」は2000年2月16日、「ユニコンCRドライシロップ20%」は2003年6月24日、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再評価結果を得た。

規格揃えとして、「テオフィリン徐放錠 50mg「日医工」」及び「テオフィリン徐放錠 200mg「日医工」」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、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、2011年1月14日に承認を取得、2011年6月24日に販売を開始した。（薬食発第0331015号（平成17年3月31日）に基づき承認申請）

医療事故防止のため、以下の販売名変更を行った。

承認年月日	販売名	旧販売名
2006年7月21日	セキロイド錠 100mg	セキロイド錠
2013年2月15日	テオフィリン徐放錠 100mg「日医工」	セキロイド錠 100mg
2013年2月15日	テオフィリン徐放ドライシロップ小児用 20%「日医工」	ユニコン CR ドライシロップ 20%

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、テオフィリンを有効成分とするキサンチン系気管支拡張剤である。
- (2) マトリックス型徐放性製剤である。
- (3) ドライシロップは、香料としてピーチフレーバーを使用している。
- (4) 重大な副作用（頻度不明）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。

## 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「日医工」

テオフィリン徐放錠 100mg「日医工」

テオフィリン徐放錠 200mg「日医工」

テオフィリン徐放ドライシロップ小児用 20% 「日医工」

#### (2) 洋名

Theophylline

#### (3) 名称の由来

一般名より

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

テオフィリン (JAN)

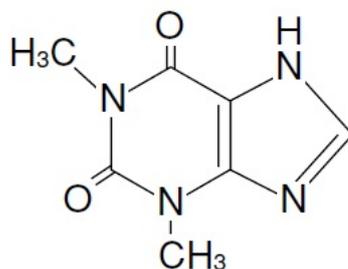
#### (2) 洋名 (命名法)

Theophylline (JAN)

#### (3) ステム

N-メチルキサンチン系中枢神経興奮薬：-fylline, -phylline

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>7</sub>H<sub>8</sub> N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

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

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

*N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、水又はエタノール(99.5)に溶けにくい。

0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

融点: 271~275°C

##### (5) 酸塩基解離定数

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

本品の塩酸試液溶液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

##### (2) 赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

#### 4. 有効成分の定量法

電位差滴定法

本品を水に溶かし硝酸銀液を加え、水酸化ナトリウム液で滴定する。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 外観及び性状

販売名	色調 剤形	形 状			本体コード 包装コード
		質量(mg)	直径(mm)	厚さ(mm)	
テオフィリン徐放錠 50mg「日医工」	白色の素錠 (徐放錠)	 113	 6.0	 3.7	本体: <b>n</b> 362 包装: <b>n</b> 362
テオフィリン徐放錠 100mg「日医工」	白色の素錠 (徐放錠)	 200	 8.0	 3.3	本体: <b>n</b> 363 包装: <b>n</b> 363
テオフィリン徐放錠 200mg「日医工」	白色の素錠 (徐放錠)	 340	 10.0	 4.9	本体: <b>n</b> 364 包装: <b>n</b> 364
テオフィリン徐放 ドライシロップ小児用 20%「日医工」		白色 粉末状又は粒状 特異な芳香			(なし)

#### (2) 製剤の物性

(「IV - 4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

#### (3) 識別コード

(「IV - 1.(1) 剤形の区別, 外観及び性状」の項参照)

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

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分 (活性成分) の含量

テオフィリン徐放錠 50mg「日医工」: 1錠中テオフィリン 50mg 含有

テオフィリン徐放錠 100mg「日医工」: 1錠中テオフィリン 100mg 含有

テオフィリン徐放錠 200mg「日医工」: 1錠中テオフィリン 200mg 含有

テオフィリン徐放ドライシロップ小児用 20%「日医工」: 1g 中テオフィリン 200mg 含有

#### (2) 添加物

販売名	添加物
テオフィリン徐放錠 50mg「日医工」	乳糖, エチルセルロース, ステアリン酸カルシウム, 無水ケイ酸
テオフィリン徐放錠 100mg「日医工」	硬化油, セルロース, ステアリン酸マグネシウム
テオフィリン徐放錠 200mg「日医工」	セルロース, 硬化油, ヒプロメロースフタル酸エステル, ステアリン酸マグネシウム, 無水ケイ酸
テオフィリン徐放 ドライシロップ小児用 20%「日医工」	タルク, エチルセルロース, ヒドロキシプロピルセルロース, D-マンニトール, セルロース, カルメロースナトリウム, サッカリンナトリウム, 酸化チタン, 無水ケイ酸, 香料

#### (3) その他

該当記載事項なし

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

#### (1) 加速試験及び長期保存試験

◇テオフィリン徐放錠 50mg「日医工」 加速試験 [最終包装形態 (PTP 包装)]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 <白色の徐放性素錠>	598T1S2104 598T1S2105 598T1S2106	適合	適合	適合	適合
確認試験 (呈色沈殿反応, 呈色反応, 紫外可視吸光度測定法)	598T1S2104 598T1S2105 598T1S2106	適合	—	—	適合
製剤均一性 (質量偏差試験) (%) <15%以下>	598T1S2104 598T1S2105 598T1S2106	1.0~1.9 1.0~1.4 1.4	—	—	1.3~1.9 1.2~1.8 1.5~1.8
溶出性 (%) <1 時間, 15~45%> <3 時間, 35~65%> <12 時間, 80%以上>	598T1S2104	26.4~28.5	25.9~29.1	27.0~30.3	25.9~28.8
		46.4~47.8	45.0~48.4	46.7~50.5	45.3~47.9
		84.2~86.6	80.9~87.2	84.3~94.2	83.0~86.4
	598T1S2105	26.9~28.2	26.5~28.9	26.4~29.7	26.8~29.2
		46.3~47.7	44.8~48.2	44.9~49.0	45.8~48.2
		84.5~86.8	81.3~87.4	81.1~90.7	83.3~85.7
	598T1S2106	27.2~28.3	26.7~29.4	26.8~29.8	26.8~29.2
		46.7~48.1	45.7~48.8	45.9~49.1	46.1~48.5
		84.2~86.3	81.9~86.1	82.6~89.1	83.4~87.6
含量 (%) * <95.0~105.0%>	598T1S2104 598T1S2105 598T1S2106	100.1~100.5 99.6~100.6 100.8~101.8	100.3~100.9 100.0~100.7 101.2~101.7	100.2~100.7 99.6~100.5 101.0~101.6	99.9~100.7 99.9~100.7 100.5~101.7

※: 表示量に対する含有率 (%)

◇テオフィリン徐放錠 100mg「日医工」 長期保存試験 (25°C・60%RH) [最終包装形態 (PTP 包装)]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
性状 <白色の錠剤>	JP0101 GR0601 AO1201	適合	適合	適合	適合
確認試験 (呈色沈殿反応, 呈色反応, 紫外可視吸光度測定法)	JP0101 GR0601 AO1201	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) <2 時間, 15~45%> <4 時間, 35~65%> <10 時間, 75%以上>	JP0101	35.7~39.0	37.5~39.5	40.6~43.9	37.6~43.5
		49.7~53.5	52.6~55.2	56.0~59.5	52.0~59.9
		75.5~79.3	78.4~80.7	81.3~85.2	78.6~94.7
	GR0601	38.7~44.9	40.4~44.8	36.4~41.9	40.7~42.2
		54.3~64.1	55.6~64.4	52.1~57.1	56.5~60.7
		81.0~95.1	80.9~91.7	77.3~82.4	80.2~91.2
	AO1201	40.6~42.8	37.7~44.0	42.3~45.3 <sup>※2</sup>	38.4~42.3
		57.3~61.2	51.9~61.1	58.7~64.6	54.5~58.7
		79.7~90.8	75.6~94.3	86.6~97.7	81.3~93.9
含量 (%) <sup>※1</sup> <93.0~107.0%>	JP0101 GR0601 AO1201	99.3 97.2 96.9	99.3 97.7 97.2	100.0 96.8 97.3	98.3 99.2 97.4

※1: 表示量に対する含有率 (%) ※2: 12 錠判定により, 規格に適合した。

◇テオフィリン徐放錠 200mg「日医工」 加速試験 [最終包装形態 (PTP 包装) ]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 <白色の徐放性素錠>	598T2S0108 598T2S0109 598T2S0110	適合	適合	適合	適合
確認試験 (呈色沈殿反応, 呈色反応, 紫外可視吸光度測定法)	598T2S0108 598T2S0109 598T2S0110	適合	—	—	適合
製剤均一性 (質量偏差試験) (%) <15%以下>	598T2S0108 598T2S0109 598T2S0110	1.3~1.6 0.9~1.2 0.9~1.2	—	—	1.2~1.9 1.2~1.5 0.7~1.7
溶出性 (%) <3 時間, 10~40%> <6 時間, 30~60%> <24 時間, 85%以上>	598T2S0108	23.3~24.4	23.2~25.5	22.5~23.4	23.0~23.6
		40.6~45.8	40.8~44.7	35.4~38.0	34.5~36.1
		96.6~104.6	102.1~106.6	100.0~104.6	103.6~107.1
	598T2S0109	23.5~24.7	22.6~24.0	22.6~23.5	22.8~23.9
		44.8~50.7	39.9~44.3	36.0~38.1	35.0~36.8
		102.8~105.4	100.9~105.3	102.3~106.0	105.0~107.3
	598T2S0110	23.4~24.4	22.9~23.8	22.4~24.0	22.9~23.7
		42.2~48.4	39.6~43.9	35.7~38.1	34.8~37.4
		100.9~104.3	101.0~104.6	101.6~105.2	103.8~106.8
含量 (%) * <95.0~105.0%>	598T2S0108	99.8~100.8	99.7~100.6	100.5~100.9	101.0~101.4
	598T2S0109	100.0~101.1	100.4~100.9	100.6~101.5	101.2~101.8
	598T2S0110	99.3~100.3	99.3~99.4	99.7~100.5	100.9~101.2

※：表示量に対する含有率 (%)

◇テオフィリン徐放ドライシロップ小児用 20%「日医工」 加速試験 [最終包装形態 (バラ包装) ]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 <※1>	AN1202 HN0302 CI1502	適合	適合	適合	適合
確認試験 (定性反応)	AN1202 HN0302 CI1502	適合	—	—	適合
溶出性 (%) <1 時間, 15~45%> <3 時間, 40~70%> <12 時間, 70%以上>	AN1202	31.0~32.2	31.7~34.6	33.3~35.2	33.6~35.8
		51.9~54.3	49.4~54.7	53.0~56.0	53.3~56.9
		83.6~88.4	77.8~85.7	82.6~88.6	83.5~88.0
	HN0302	34.6~35.4	36.4~37.6	35.7~38.0	36.6~38.4
		51.0~53.0	52.2~54.7	54.9~56.1	53.3~57.6
		78.3~81.7	74.9~79.8	82.7~86.6	77.5~87.4
	CI1502	34.3~36.8	37.4~39.6	36.4~40.1	38.7~40.8
		51.5~56.1	56.7~59.6	53.8~60.9	57.9~61.6
		80.0~89.9	82.2~87.8	76.4~90.0	81.2~88.3
含量 (%) ※2 <93~107%>	AN1202	101.1	98.0	97.9	97.1
	HN0302	98.8	96.8	98.3	96.0
	CI1502	98.0	102.4	97.0	99.5

※1：白色の粉末状又は粒状の徐放性ドライシロップ剤 特異な芳香がある

※2：表示量に対する含有率 (%)

## (2) 無包装の安定性試験

本資料は、本剤に関して承認を受けた品質に関する情報ではありません。  
 また、本資料は本剤の安定性に関する資料であり、無包装で保存した本剤を使用した場合の有効性・安全性についての評価は実施しておりません。  
 本剤を無包装状態で使用する場合は、医療機関の先生方の判断と責任において行っていただきますようお願いいたします。

### ◇テオフィリン徐放錠 50mg「日医工」 無包装 40℃ [遮光, 気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 ＜白色の徐放性素錠＞	598T1S2104	白色の徐放性素錠	白色の徐放性素錠	白色の徐放性素錠
溶出性 (%) n=6 ＜1 時間, 15～45%＞ ＜3 時間, 35～65%＞ ＜12 時間, 80%以上＞	598T1S2104	26.4～27.4 46.4～47.2 84.2～85.1	27.3～28.4 46.3～46.9 81.9～83.0	28.1～29.2 46.9～47.5 82.7～85.2
含量 (%) ※ n=2 ＜95.0～105.0%＞	598T1S2104	100.3	100.8	100.5
(参考値) 硬度 (kg) n=5	598T1S2104	7.6	7.8	7.7

※：表示量に対する含有率 (%)

### ◇テオフィリン徐放錠 50mg「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光, 開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 ＜白色の徐放性素錠＞	598T1S2104	白色の徐放性素錠	白色の徐放性素錠	白色の徐放性素錠
溶出性 (%) n=6 ＜1 時間, 15～45%＞ ＜3 時間, 35～65%＞ ＜12 時間, 80%以上＞	598T1S2104	26.4～27.4 46.4～47.2 84.2～85.1	26.8～28.1 46.0～47.2 81.7～84.0	26.1～27.2 45.1～45.9 81.2～82.2
含量 (%) ※ n=2 ＜95.0～105.0%＞	598T1S2104	100.3	100.1	100.3
(参考値) 硬度 (kg) n=5	598T1S2104	7.6	8.7	10.3

※：表示量に対する含有率 (%)

### ◇テオフィリン徐放錠 50mg「日医工」 無包装 曝光 [開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量	
		開始時	60 万 Lx・hr
性状 ＜白色の徐放性素錠＞	598T1S2104	白色の徐放性素錠	白色の徐放性素錠
溶出性 (%) n=6 ＜1 時間, 15～45%＞ ＜3 時間, 35～65%＞ ＜12 時間, 80%以上＞	598T1S2104	26.4～27.4 46.4～47.2 84.2～85.1	26.8～28.2 46.5～47.6 84.1～86.6
含量 (%) ※ n=2 ＜95.0～105.0%＞	598T1S2104	100.3	99.9
(参考値) 硬度 (kg) n=5	598T1S2104	7.6	7.8

※：表示量に対する含有率 (%)

試験期間：2008/10/28～2009/3/4

◇テオフィリン徐放錠 100mg「日医工」 無包装 40℃ [遮光, 気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	2週	1ヵ月	3ヵ月
性状 n=10 <白色の錠剤>	IU2301	白色の錠剤	白色の錠剤	白色の錠剤	白色の錠剤
溶出性 (%) n=6 <2時間, 15~45%> <4時間, 35~65%> <10時間, 75%以上>	IU2301	38.8~44.0 53.4~60.3 79.1~89.2	<b>45.4~52.6</b> <b>65.6~72.4</b> 88.9~95.5	<b>44.3~50.1</b> <sup>※2</sup> 61.7~66.5 <sup>※3</sup> 87.9~93.2	<b>46.9~52.7</b> <b>65.3~71.9</b> 89.8~97.2
含量 (%) <sup>※1</sup> n=3 <93.0~107.0%>	IU2301	97.0~98.9	95.2~100.3	95.2~96.3	95.6~99.2
(参考値) 硬度 (N) n=10	IU2301	54~69	51~70	51~67	55~66

※1：表示量に対する含有率 (%) ※2：5/6錠が不適合のため、規格を逸脱した。 ※3：2/6錠が不適合規格外：太字

◇テオフィリン徐放錠 100mg「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光, 開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	2週	1ヵ月	3ヵ月
性状 n=10 <白色の錠剤>	IU2301	白色の錠剤	白色の錠剤	白色の錠剤	白色の錠剤
溶出性 (%) n=6 <2時間, 15~45%> <4時間, 35~65%> <10時間, 75%以上>	IU2301	38.8~44.0 53.4~60.3 79.1~89.2	31.8~41.5 44.6~58.8 77.9~86.9	34.5~38.5 48.3~54.0 78.6~83.0	27.6~37.2 41.5~53.6 <b>68.2~79.6</b> <sup>※2</sup>
含量 (%) <sup>※1</sup> n=3 <93.0~107.0%>	IU2301	97.0~98.9	96.6~99.6	95.9~99.6	97.6~100.2
(参考値) 硬度 (N) n=10	IU2301	54~69	44~52	43~55	43~50

※1：表示量に対する含有率 (%) ※2：6/12錠が不適合のため、規格を逸脱した。 規格外：太字

◇テオフィリン徐放錠 100mg「日医工」 無包装 室温, 曝光 [D65光源, 気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	40万 Lx·hr	80万 Lx·hr	120万 Lx·hr
性状 n=10 <白色の錠剤>	IU2301	白色の錠剤	白色の錠剤	白色の錠剤	白色の錠剤
溶出性 (%) n=6 <2時間, 15~45%> <4時間, 35~65%> <10時間, 75%以上>	IU2301	38.8~44.0 53.4~60.3 79.1~89.2	<b>40.7~47.3</b> <sup>※2</sup> 55.6~63.2 83.6~95.5	<b>40.8~47.9</b> <sup>※3</sup> 55.9~65.7 <sup>※4</sup> 83.4~94.4	<b>40.5~51.7</b> <sup>※5</sup> <b>57.0~68.8</b> <sup>※6</sup> 82.3~97.3
含量 (%) <sup>※1</sup> n=3 <93.0~107.0%>	IU2301	97.0~98.9	97.5~100.8	96.8~100.4	95.1~96.8
(参考値) 硬度 (N) n=10	IU2301	54~69	52~65	59~70	56~67

※1：表示量に対する含有率 (%) ※2：4/12錠が不適合のため、規格を逸脱した。 ※3：3/6錠が不適合のため、規格を逸脱した。 ※4：1/6錠が不適合 ※5：6/12錠が不適合のため、規格を逸脱した。 ※6：3/12錠が不適合のため、規格を逸脱した。 規格外：太字

◇テオフィリン徐放錠 200mg「日医工」 無包装 40℃ [遮光, 気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 ＜白色の徐放性素錠＞	598T2S0109	白色の徐放性素錠	白色の徐放性素錠	白色の徐放性素錠
溶出性 (%) n=6 ＜3 時間, 10～40%＞ ＜6 時間, 30～60%＞ ＜24 時間, 85%以上＞	598T2S0109	23.5～24.2 45.7～49.5 103.4～105.2	22.5～25.2 42.5～45.7 100.7～102.5	22.8～23.6 40.9～42.4 101.6～102.5
含量 (%) ※ n=2 ＜95.0～105.0%＞	598T2S0109	100.8	100.1	99.9
(参考値) 硬度 (kg) n=5	598T2S0109	11.4	11.2	11.3

※：表示量に対する含有率 (%)

◇テオフィリン徐放錠 200mg「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光, 開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 ＜白色の徐放性素錠＞	598T2S0109	白色の徐放性素錠	白色の徐放性素錠	白色の徐放性素錠
溶出性 (%) n=6 ＜3 時間, 10～40%＞ ＜6 時間, 30～60%＞ ＜24 時間, 85%以上＞	598T2S0109	23.5～24.2 45.7～49.5 103.4～105.2	23.6～24.3 42.5～45.1 98.7～100.2	22.8～23.5 38.8～40.5 90.8～92.3
含量 (%) ※ n=2 ＜95.0～105.0%＞	598T2S0109	100.8	101.0	101.5
(参考値) 硬度 (kg) n=5	598T2S0109	11.4	10.9	10.7

※：表示量に対する含有率 (%)

◇テオフィリン徐放錠 200mg「日医工」 無包装 曝光 [開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量	
		開始時	60 万 Lx・hr
性状 ＜白色の徐放性素錠＞	598T2S0109	白色の徐放性素錠	薄く黄味を帯びた
溶出性 (%) n=6 ＜3 時間, 10～40%＞ ＜6 時間, 30～60%＞ ＜24 時間, 85%以上＞	598T2S0109	23.5～24.2 45.7～49.5 103.4～105.2	24.7～25.8 46.0～48.6 104.7～105.7
含量 (%) ※ n=2 ＜95.0～105.0%＞	598T2S0109	100.8	100.3
(参考値) 硬度 (kg) n=5	598T2S0109	11.4	11.2

※：表示量に対する含有率 (%)

試験報告日：2012/9/11

◇テオフィリン徐放ドライシロップ小児用 20%「日医工」 無包装 40℃ [遮光, 気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	2 週	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10 <白色の粉末又は粒状>	HN0302	白色の粉末 又は粒	白色の粉末 又は粒	白色の粉末 又は粒	白色の粉末 又は粒
溶出性 (%) n=6 <1 時間, 15~45%> <3 時間, 40~70%> <12 時間, 70%以上>	HN0302	37.7~38.4 57.9~59.4 88.9~96.4	38.0~38.8 56.6~58.1 87.1~89.1	37.3~38.2 54.9~56.5 81.4~84.8	39.4~40.5 59.6~61.1 90.3~93.6
含量 (%) * n=3 <93~107%>	HN0302	105.4~105.7	99.0~99.2	95.5~95.8	101.7~103.8

※：表示量に対する含有率 (%)

◇テオフィリン徐放ドライシロップ小児用 20%「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光, 開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	2 週	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10 <白色の粉末又は粒状>	HN0302	白色の粉末 又は粒	白色の粉末 又は粒	白色の粉末 又は粒	白色の粉末 又は粒
溶出性 (%) n=6 <1 時間, 15~45%> <3 時間, 40~70%> <12 時間, 70%以上>	HN0302	37.7~38.4 57.9~59.4 88.9~96.4	35.8~36.4 54.4~55.3 84.3~85.7	37.2~37.9 56.4~59.0 87.3~93.0	35.6~36.8 52.9~54.7 78.5~82.5
含量 (%) * n=3 <93~107%>	HN0302	105.4~105.7	99.3~99.7	104.0~105.0	95.4

※：表示量に対する含有率 (%)

◇テオフィリン徐放ドライシロップ小児用 20%「日医工」 無包装 室温, 曝光 [D65 光源 (約 1600Lx), 気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	40 万 Lx・hr	80 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 n=10 <白色の粉末又は粒状>	HN0302	白色の粉末 又は粒	白色の粉末 又は粒	白色の粉末 又は粒	白色の粉末 又は粒
溶出性 (%) n=6 <1 時間, 15~45%> <3 時間, 40~70%> <12 時間, 70%以上>	HN0302	37.7~38.4 57.9~59.4 88.9~96.4	36.3~37.7 53.2~56.3 78.9~86.5	37.6~38.4 58.0~59.1 90.0~95.2	36.8~37.3 55.4~56.1 85.6~88.5
含量 (%) * n=3 <93~107%>	HN0302	105.4~105.7	94.1~94.4	105.8~106.3	101.8~102.3

※：表示量に対する含有率 (%)

## 5. 調製法及び溶解後の安定性<sup>2)</sup>

テオフィリン徐放ドライシロップ小児用 20%「日医工」 0.5g (テオフィリン 100mg 相当) に水を加えて振り混ぜた懸濁液について安定性を検討した。

水の量	保存条件			結果
	温度	保存容器	保存時間	
5mL	25℃	無色 ガラス瓶 (気密)	0 時間	懸濁後, 24 時間までに溶出試験以外の各試験項目において著しい変化は認められなかった。  [溶出試験] (25℃) 8 時間まで規格内。24 時間後は規格外。 (40℃) 3 時間まで規格内。8, 24 時間後は規格外。
10mL			1 時間	
20mL			3 時間	
10mL	8 時間			
	24 時間			
	40℃			

試験項目：外観，再分散性，溶出試験，定量

## 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）<sup>3)</sup>

本資料は、本剤に関して承認を受けた情報ではありません。  
本剤の物理化学的安定性に関する資料であり、他剤と配合して使用した場合の有効性・安全性についての評価は実施しておりません。また、配合した他剤の物理化学的安定性については検討しておりません。  
本剤を他剤と配合して使用する際には、各薬剤の添付文書を確認し、御判断下さいます様、お願いいたします。

試験報告日：2001/6/11

### (1) 試料の調製

テオフィリン徐放ドライシロップ小児用 20%「日医工」 0.5g と配合薬剤を混和後，グラシンポリエチレン紙で分包し試料とした。なお，対照として試験薬剤，配合薬剤をそれぞれ単品で同様に分包し，試料とした。

### (2) 試験方法

各試料を下記保存条件に設定した恒温恒湿器で保存し，配合直後を基準に，7 日，14 日及び 30 日の外観上の変化を観察した。また，配合直後の試料を透明ガラス瓶に入れて密栓し冷蔵庫で保管し，比較用とした。

保存条件	温度・湿度
条件 I	20℃・75%RH
条件 II	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	潮	: 潮解
		固	: 固化
++	: 調剤投与に差し支える程度の変化の認められるもの	変	: 変色
		臭	: 臭いに変化の認められるもの

(4) 配合変化試験成績

上段：単独（対照）

下段：テオフィリン徐放ドライシロップ小児用 20%「日医工」0.5g 配合後

（表中記載 ドライシロップはDSと略記，-：変化なし）

薬効	配合薬剤名 [成分名]	配合薬剤 配合量	20℃・75%RH			30℃・92%RH		
			7日	14日	30日	7日	14日	30日
(試料単独)	テオフィリン徐放DS小児用 20%「日医工」	0.5g	-	-	-	-	-	-
呼吸器用剤	ビソルボン細粒 [ブロムヘキシン塩酸塩]	0.2g	-	-	±湿	++湿	++液	++液
	ムコサールDS [アンブロキシソール塩酸塩]	1.0g	-	-	-	±湿	+湿	++湿
	アスベリンDS [チペピジンヒベンズ酸塩]	1.0g	±固	+湿・固	+湿・固	++湿・固	++湿・固	++湿・固
	ホクナリンDS [ツロブテロール塩酸塩]	1.0g	-	-	-	-	++湿・液	++湿・液
	メブチン顆粒 [プロカテロール塩酸塩水和物]	0.3g	-	-	-	±湿	++湿・液	++液
	消化器用剤	ビオフェルミンR [耐性乳酸菌]	1.0g	-	-	-	±固	±固
	テプレノン細粒10%「日医工」 [テプレノン]	0.5g	-	-	-	-	-	-
抗ヒスタミン 剤	ペリアクチン100倍散	0.2g	-	-	-	±固	+固	+固
抗アレルギー 剤	セルテクトDS [オキサトミド]	0.4g	-	-	-	+湿	++湿・固	++湿・液
	オキサトミドDS小児用2%「日 医工」 [オキサトミド]	0.4g	-	-	-	+湿	++湿・固	++湿・液
	ザジテンDS [ケトチフェンフマル酸塩]	0.5g	-	-	-	++湿	++湿	++液
	ケトチフェンDS小児用0.1% 「日医工」 [ケトチフェンフマル酸塩]	0.5g	-	-	-	-	++湿・固	++液
	アレギサールDS [ペミロラストカリウム]	1.0g	-	-	-	±湿	++湿・固	++液
抗生物質	セフゾン顆粒小児用 [セフジニル]	0.5g	-	-	-	-	++湿・液	++液
		1.0g	-	-	-	±湿	++湿・液	++湿液変
	エリスロシンDS [エリスロマイシンエチルホク酸エステル]	1.0g	-	-	-	++湿	++湿・液	++液
	クラリスDS小児用 [クラリスロマイシン]	0.5g	-	-	-	-	-	-
		1.0g	-	-	-	-	-	-
制酸剤	重質酸化マグネシウム	0.5g	-	-	-	-	-	-
	炭酸水素ナトリウム	2.5g	-	-	-	±固	+固	+固
	乾燥水酸化アルミニウムゲル細粒	1.5g	-	-	-	-	-	-
	沈降炭酸カルシウム	1.0g	-	-	-	-	-	-
	合成ケイ酸アルミニウム	2.0g	-	-	-	-	-	-

## 7. 溶出性

### (1) 溶出規格

テオフィリン徐放錠50mg「日医工」、テオフィリン徐放錠100mg「日医工」及びテオフィリン徐放錠200mg「日医工」は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたテオフィリン徐放錠の溶出規格に適合することが確認されている。(試験液にpH6.8のリン酸塩緩衝液900mLを用い、溶出試験法第2法により、50rpmで試験を行う。)

#### 溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
50mg	1 時間	15～45%
	3 時間	35～65%
	12 時間	80%以上
100mg	2 時間	15～45%
	4 時間	35～65%
	10 時間	75%以上
200mg	3 時間	10～40%
	6 時間	30～60%
	24 時間	85%以上

テオフィリン徐放ドライシロップ小児用20%「日医工」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ドライシロップの溶出規格に適合することが確認されている。(試験液にpH6.8のリン酸塩緩衝液900mLを用い、溶出試験法第2法により、50rpmで試験を行う。)

#### 溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
200mg/g	1 時間	15～45%
	3 時間	40～70%
	12 時間	70%以上

## (2) 溶出試験<sup>4)</sup>

<テオフィリン徐放錠 50mg「日医工」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について (平成 18 年 11 月 24 日  
薬食審発第 1124004 号)

試験条件

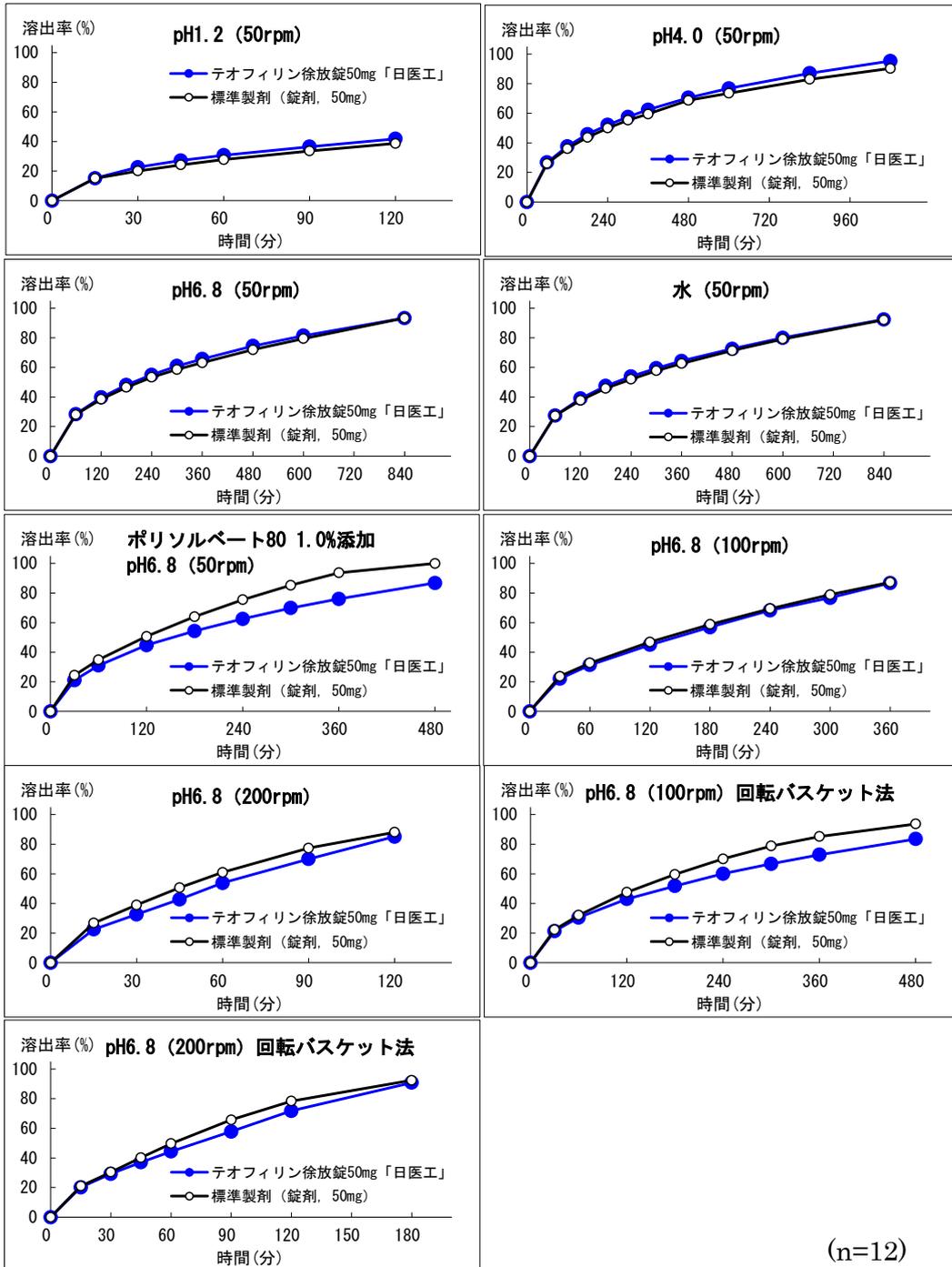
装置	rpm	試験液
パドル法	50	pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水 pH6.8 ポリソルベート 80 1.0(w/v)%添加
	100	pH6.8
	200	pH6.8
回転バスケット法	100	pH6.8
	200	pH6.8

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤が 120 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び 120 分において、本品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。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 30%、50%、80%付近の 3 時点において、本品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。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 30%、50%、80%付近の 3 時点において、本品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。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 30%、50%、80%付近の 3 時点において、本品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。
- ・ pH6.8 (50rpm, ポリソルベート 80 1.0%添加) では、f2 関数の値が 50 以上であった。
- ・ pH6.8 (100rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 30%、50%、80%付近の 3 時点において、本品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。
- ・ pH6.8 (200rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 30%、50%、80%付近の 3 時点において、本品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。
- ・ pH6.8 (100rpm, 回転バスケット法) では、f2 関数の値が 50 以上であった。
- ・ pH6.8 (200rpm, 回転バスケット法) では、標準製剤の平均溶出率が 30%、50%、80%付近の 3 時点において、本品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、本品の溶出挙動を標準製剤と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

<テオフィリン徐放錠 100mg「日医工」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成9年12月22日 医薬審第487号別添)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

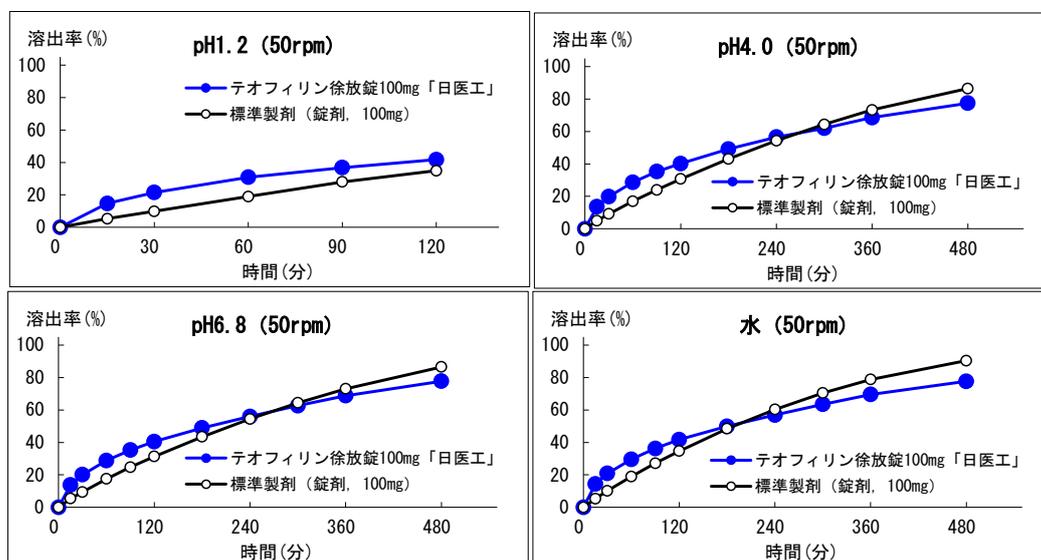
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 30%付近、及び 120 分の時点において、本品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。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 30%、50%、80%付近の 3 時点において、本品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。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 30%、50%、80%付近の 3 時点において、本品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。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 30%、50%、80%付近の 3 時点において、本品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、本品の溶出挙動を標準製剤と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=6)

<テオフィリン徐放ドライシロップ小児用 20%「日医工」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成9年12月22日 医薬審第487号別添)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

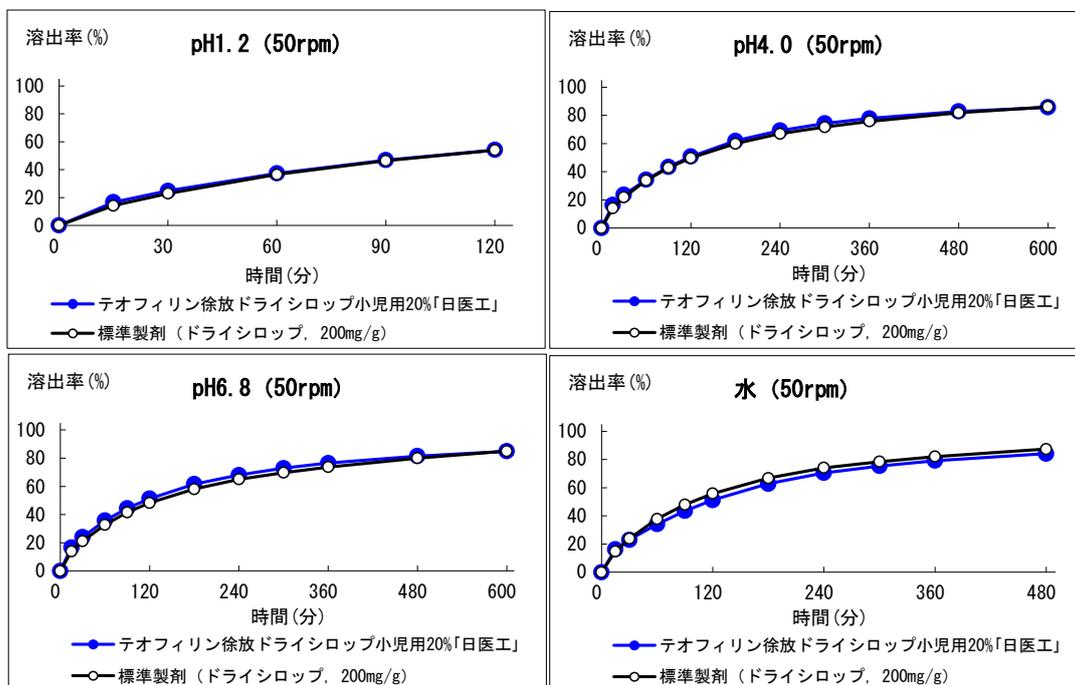
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 30%、50%付近、及び、120 分の 3 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 15%の範囲にあった。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 30%、50%、80%付近の 3 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 15%の範囲にあった。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 30%、50%、80%付近の 3 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 15%の範囲にあった。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 30%、50%、80%付近の 3 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm$ 15%の範囲にあった。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=6)

### (3) 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等試験<sup>5)</sup>

<テオフィリン徐放錠 200mg「日医工」>

テオフィリン徐放錠 200mg「日医工」は、「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)に基づき、テオフィリン徐放錠 100mg を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

回転数及び試験液：50rpm (pH6.8 のリン酸塩緩衝液(1→2))

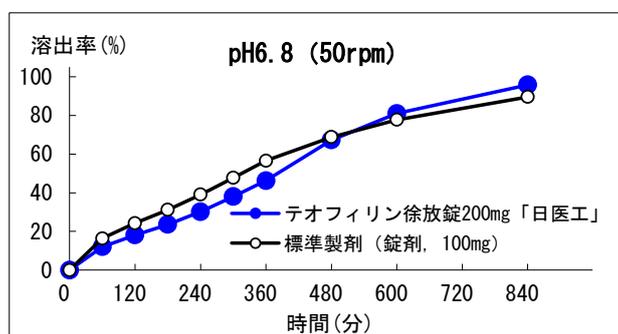
[判定]

pH6.8 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 30%, 50%, 80% 付近の 3 時点における、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲内であった。

また、最終比較時点 (600 分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率 $\pm 15\%$ 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。

テオフィリン徐放錠 200mg「日医工」の溶出挙動を標準製剤 (アデフィリン錠 100) と比較した結果、「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」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

## 8. 生物学的試験法

該当資料なし

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

テオフィリン徐放錠 50mg/200mg「日医工」	<p>(1) 呈色沈殿反応 本品を粉末とし水を加え振り混ぜてろ過する。ろ液に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、沈殿は溶ける。</p> <p>(2) 呈色反応 本品を粉末とし水を加え振り混ぜてろ過する。ろ液に過酸化水素試液及び塩酸を加えて蒸発乾固するとき、残留物は黄赤色を呈する。また、これをアンモニア試液を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を加えるとき消える。</p> <p>(3) 紫外可視吸光度測定法 本品を粉末とし塩酸試液を加え振り混ぜてろ過する。ろ液につき吸収スペクトルを測定するとき、波長 268～272nm に吸収の極大を示す。</p>
テオフィリン徐放錠 100mg「日医工」	<p>本品を粉末とし水を加えて攪拌後、遠心分離し、上層をろ過し、ろ液を試料溶液とする。</p> <p>(1) 呈色沈殿反応 試料溶液に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、沈殿は溶ける。</p> <p>(2) 呈色反応 試料溶液を蒸発乾固し、残留物に過酸化水素試液及び塩酸を加えて蒸発乾固するとき、残留物は黄赤色を呈する。また、これをアンモニア試液を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を加えるとき消える。</p> <p>(3) 呈色反応 試料溶液にアンモニア・塩化アンモニウム緩衝液及び硫酸銅・ピリジン試液を加えて混和した後、クロロホルムを加えて振り混ぜるとき、クロロホルム層は緑色を呈する。</p>
テオフィリン徐放 ドライシロップ 小児用 20%「日医工」	<p>(1) 沈殿反応 本品にクロロホルムを加えてよく振り混ぜた後遠心分離し、上澄液を蒸発乾固する。残留物に水を加えてよく振り混ぜた後遠心分離し、上澄液に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、沈殿は溶ける。</p> <p>(2) 呈色反応 (1) で得た残留物に過酸化水素試液及び塩酸を加え、蒸発乾固するとき、残留物は黄赤色を呈する。また、これをアンモニア試液を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を加えるとき、消える。</p> <p>(3) 呈色反応 (1) で得た残留物に水、アンモニア・塩化アンモニウム緩衝液及び硫酸銅・ピリジン試液を加えて混和後、クロロホルムを加えて振り混ぜるとき、クロロホルム層は緑色を呈する。</p>

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

テオフィリン徐放錠 50mg/200mg「日医工」	液体クロマトグラフィー 検出器：紫外吸光光度計 移動相：リン酸二水素ナトリウム二水和物溶液，メタノール混液
テオフィリン徐放錠 100mg「日医工」	液体クロマトグラフィー 検出器：紫外吸光光度計 移動相：酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液，アセトニトリル混液
テオフィリン徐放 ドライシロップ 小児用 20% 「日医工」	液体クロマトグラフィー 検出器：紫外吸光光度計 移動相：酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液，アセトニトリル混液

## 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. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

## 14. その他

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

徐放錠 50mg	気管支喘息, 喘息性 (様) 気管支炎
徐放錠 100mg	気管支喘息, 喘息性 (様) 気管支炎, 慢性気管支炎, 肺気腫
徐放錠 200mg	気管支喘息, 喘息性 (様) 気管支炎, 慢性気管支炎, 肺気腫
ドライシロップ	気管支喘息, 喘息性 (様) 気管支炎

[徐放錠 50mg, 徐放錠 100mg, ドライシロップ]

#### <効能又は効果に関連する使用上の注意>

##### 喘息性 (様) 気管支炎:

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

### 2. 用法及び用量

徐放錠 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。
徐放錠 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, 症状により適宜増減する。
徐放錠 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, 症状により適宜増減する。
ドライシロップ	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。

[徐放錠 50mg, 徐放錠 100mg, ドライシロップ]

#### <用法及び用量に関連する使用上の注意>

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

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

<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 2017>

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。

### **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**

該当資料なし

#### **(4) 探索的試験**

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. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

アミノフィリン水和物，ジプロフィリン，カフェイン水和物，プロキシフィリン

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>6), 7)</sup>

テオフィリンの作用機序としてホスホジエステラーゼ阻害による c - AMP の増加，アデニン受容体拮抗，細胞内  $Ca^{2+}$  の分布調節，肥満細胞からの気管収縮因子の遊離阻害，横隔膜収縮能の増大等があげられており，これらの作用によりすぐれた抗喘息効果を示す。

#### (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

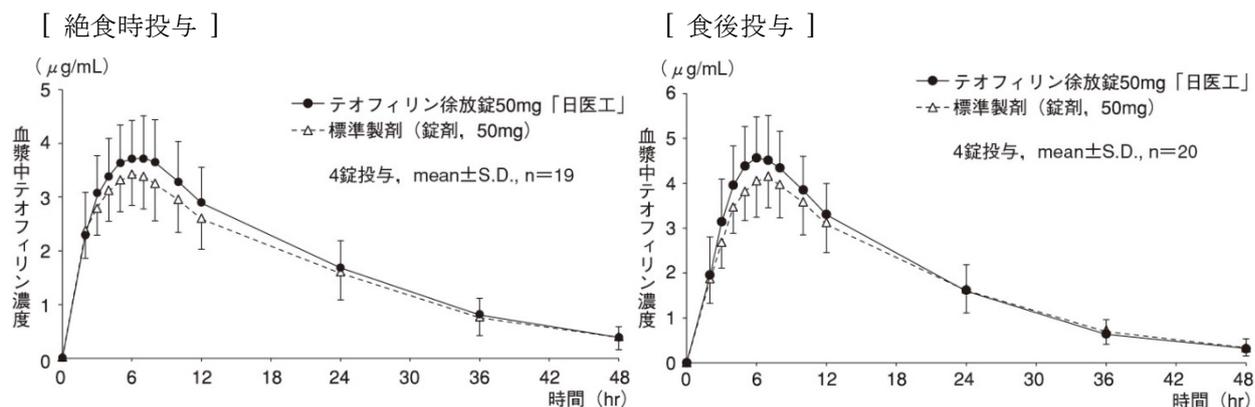
(「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>8)</sup>

<テオフィリン徐放錠 50mg「日医工」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成18年11月24日薬食審査発第1124004号)

テオフィリン徐放錠 50mg「日医工」及び標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ4錠(テオフィリンとして200mg)健康成人男子に絶食単回経口投与及び食後単回経口投与して血漿中テオフィリン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC, Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



[薬物速度論的パラメータ]

		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUCt ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Tmax (hr)	t1/2 (hr)
絶食時 投与	テオフィリン徐放錠 50mg「日医工」	85.4080±21.0484	3.8313±0.7760	6.32±0.95	11.30±2.02
	標準製剤 (錠剤, 50mg)	78.8624±19.1767	3.4979±0.5794	6.16±1.21	11.80±3.18
食後 投与	テオフィリン徐放錠 50mg「日医工」	89.4154±23.0179	4.7288±0.8359	6.35±1.35	9.99±2.21
	標準製剤 (錠剤, 50mg)	85.2589±19.9529	4.2051±0.6952	6.65±0.67	10.43±2.07

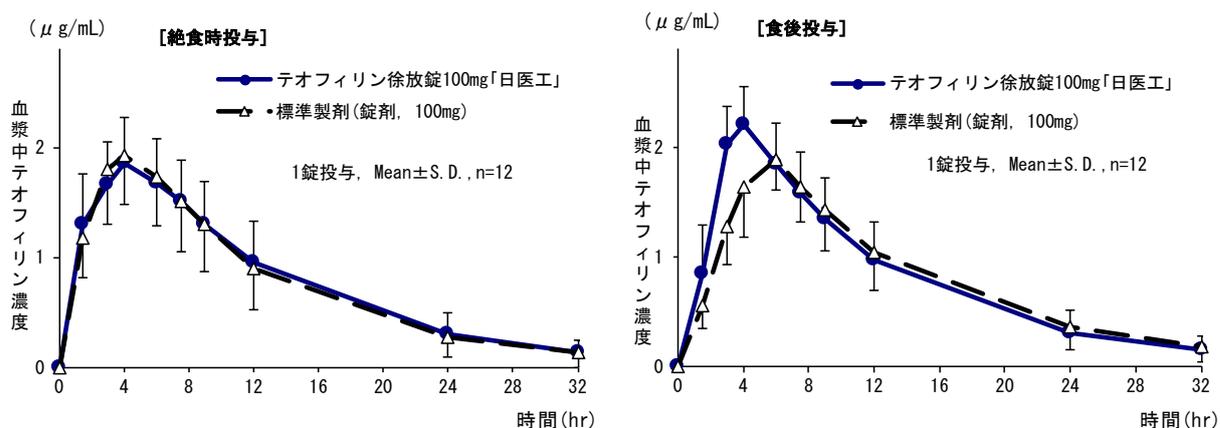
(4錠投与, Mean±S.D., n=19(絶食時投与), 20(食後投与))

血漿中濃度並びにAUC, 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「日医工」>

生物学的同等性試験に関する試験基準（昭和 55 年 5 月 30 日 薬審第 718 号）

テオフィリン徐放錠 100mg「日医工」及び標準製剤を、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 100mg）健康成人男子に絶食単回経口投与及び食後単回経口投与して血漿中テオフィリン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC, 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。



[薬物速度論的パラメータ]

※MRT：平均滞留時間

		判定パラメータ		参考パラメータ		
		AUCt ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Tmax (hr)	MRT <sup>※</sup> (hr)	t1/2 (hr)
絶食時 投与	テオフィリン徐放錠 100mg「日医工」	25.88±7.80	1.93±0.38	3.7±1.5	9.75±1.44	6.73±1.55
	標準製剤 (錠剤, 100mg)	25.37±8.44	1.99±0.46	3.9±0.8	9.50±1.30	6.52±1.93
食後 投与	テオフィリン徐放錠 100mg「日医工」	26.88±7.33	2.23±0.34	3.8±0.8	9.71±1.40	6.81±2.05
	標準製剤 (錠剤, 100mg)	25.98±7.74	1.91±0.30	5.7±0.8	10.68±1.27	7.38±2.30

(1 錠投与, Mean±S.D., n=12 (絶食時投与), 12 (食後投与))

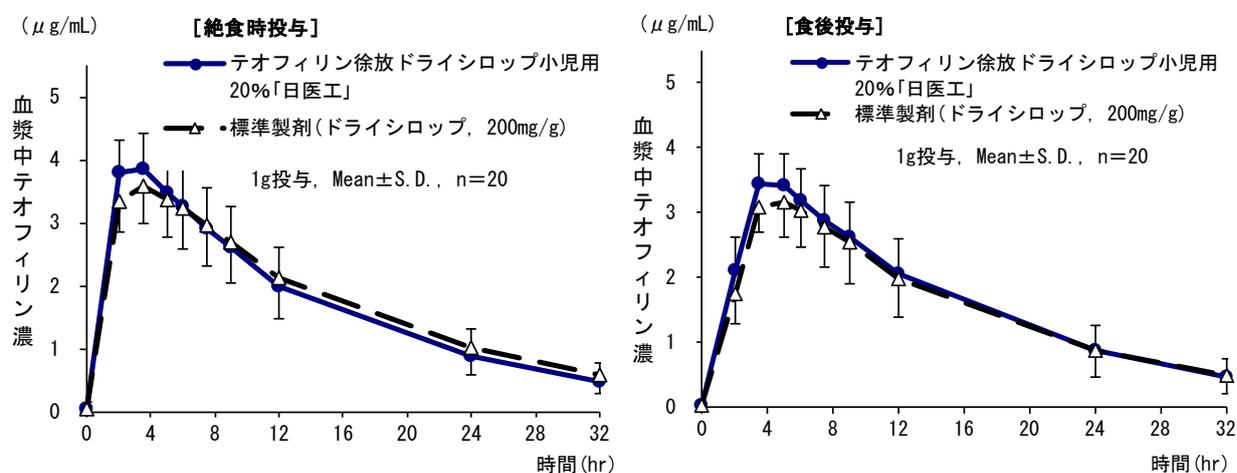
血漿中濃度並びに AUC, Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

<テオフィリン徐放ドライシロップ小児用 20%「日医工」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成9年12月22日 医薬審第487号別添)

テオフィリン徐放ドライシロップ小児用 20%「日医工」及び標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1g (テオフィリンとして 200mg) 健康成人男子に絶食単回経口投与及び食後単回経口投与して血漿中テオフィリン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC, Cmax) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、いずれの場合も  $\log(0.8) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

(注意：本剤は小児用製剤である。)



[薬物速度論的パラメータ]

		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUCt ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Tmax (hr)	t1/2 (hr)
絶食時 投与	テオフィリン徐放 ドライシロップ小児用 20%「日医工」	57.00±15.58	3.91±0.55	2.86±0.74	9.47±1.94
	標準製剤 (ドライシロップ, 200mg/g)	58.61±15.96	3.57±0.58	3.43±0.34	10.35±2.01
食後 投与	テオフィリン徐放ド ライシロップ小児用 20%「日医工」	53.35±12.93	3.53±0.44	4.30±0.85	9.16±2.53
	標準製剤 (ドライシロップ, 200mg/g)	51.02±13.98	3.24±0.48	4.38±0.84	9.71±2.29

(1g 投与, Mean±S.D., n=20 (絶食時投与), 20 (食後投与))

血漿中濃度並びに AUC, 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。

**(4) 中毒域**

該当資料なし

**(5) 食事・併用薬の影響**

(「VIII - 7. 相互作用」の項参照)

**(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) 解析方法**

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. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

（「Ⅷ - 13. 過量投与」の項参照）

## 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

該当記載事項なし

### 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. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

[徐放錠 50mg, 徐放錠 100mg, ドライシロップ]

（「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照）

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

[徐放錠 50mg, 徐放錠 100mg, ドライシロップ]

（「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照）

### 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）】

[徐放錠 50mg, 徐放錠 100mg, 徐放錠 200mg]

(1) てんかんの患者 [中枢刺激作用によって発作を起こすことがある。]

(2) 甲状腺機能亢進症の患者 [甲状腺機能亢進に伴う代謝亢進, カテコールアミンの作用を増強することがある。]

(3) 急性腎炎の患者 [腎臓に対する負荷を高め, 尿蛋白が増加するおそれがある。]

(4) うっ血性心不全の患者 [テオフィリンクリアランスが低下し, テオフィリン血中濃度が上昇することがあるので, 血中濃度測定等の結果により減量すること。]

(5) 肝障害のある患者 [テオフィリンクリアランスが低下し, テオフィリン血中濃度が上昇することがあるので, 血中濃度測定等の結果により減量すること。]

(6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

(7) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人, 産婦, 授乳婦（「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照）

(8) 小児

1) 小児, 特に乳幼児は成人に比べて痙攣を惹起しやすく, また, テオフィリンクリアランスが変動しやすいのでテオフィリン血中濃度のモニタリングを行うなど, 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。なお, 次の小児にはより慎重に投与すること。

①てんかん及び痙攣の既往歴のある小児 [痙攣を誘発することがある。]

②発熱している小児 [テオフィリン血中濃度の上昇や痙攣等の症状があらわれることがある。]

③6 ヶ月未満の乳児 [乳児期にはテオフィリンクリアランスが一定していない。6 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。]

2) 低出生体重児, 新生児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

**【慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）】**

[ドライシロップ]

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

**6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法**

- (1) テオフィリンによる副作用の発現は, テオフィリン血中濃度の上昇に起因する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。
- (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

該当記載事項なし

### (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。
交感神経刺激剤（β刺激剤） イソプレナリン塩酸塩, クレンブテロール塩酸塩, ツロブテロール塩酸塩, テルブタリン硫酸塩, プロカテロール塩酸塩水和物等	低カリウム血症、心・血管症状（頻脈、不整脈等）等のβ刺激剤の副作用症状を増強させることがある。 副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	心刺激作用をともに有しており、β刺激剤の作用を増強するためと考えられる。低カリウム血症の増強についての機序は不明である。
ハロタン	不整脈等の副作用が増強することがある。また、連続併用によりテオフィリン血中濃度が上昇することがある。 副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	テオフィリンとハロタンの心臓に対する作用の相加又は相乗効果と考えられる。
ケタミン塩酸塩	痙攣があらわれることがある。 痙攣の発現に注意し、異常が認められた場合には抗痙攣剤の投与など適切な処置を行うこと。	痙攣閾値が低下するためと考えられる。
シメチジン メキシレチン塩酸塩 プロパフェノン塩酸塩 アミオダロン塩酸塩 エノキサシン水和物 ピペミド酸水和物 シプロフロキサシン塩酸塩水和物 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 デフェラシロクス	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。

続き

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

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

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（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。
- 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

	頻度不明
過敏症	発疹，蕁麻疹，固定薬疹，紅斑（多形滲出性紅斑等），そう痒感
精神神経系	神経過敏（興奮，不機嫌，いらいら感），不安，耳鳴，不随意運動，筋緊張亢進，頭痛，不眠，めまい，振戦，しびれ
循環器	顔面潮紅，顔面蒼白，不整脈（心室性期外収縮等），動悸，頻脈
消化器	しゃっくり，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）
泌尿器	蛋白尿，頻尿
代謝異常	CK（CPK）上昇，血清尿酸値上昇
肝臓	LDH 上昇， $\gamma$ -GTP 上昇，AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，Al-P 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）

### (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

- 1) **禁忌**：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には投与しないこと。
- 2) **重大な副作用**：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**：過敏症（発疹，蕁麻疹，固定薬疹，紅斑（多形滲出性紅斑等），そう痒感）があらわれることがある。

## 9. 高齢者への投与

[徐放錠 50mg，徐放錠 100mg，徐放錠 200mg]

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

## 10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上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) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中に移行し，乳児に神経過敏を起こすことがある。]

## 11. 小児等への投与

小児には慎重に投与すること。（「慎重投与」の項参照）

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当記載事項なし

## 13. 過量投与

### (1) 症状

テオフィリン血中濃度が高値になると，血中濃度の上昇に伴い，消化器症状（特に悪心，嘔吐），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。

続き

#### 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

[徐放錠 50mg, 徐放錠 100mg, 徐放錠 200mg]

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

(2) [徐放錠 100mgのみ] 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。

続き

[ドライシロップ]

(1) **調剤時**

- 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など、投与量の調整が必要となることがある。〕
- 2) 懸濁液剤として調剤しないこと。

(2) **薬剤交付時**：懸濁後は速やかに服用するよう指導すること。

**15. その他の注意**

該当記載事項なし

**16. その他**

該当記載事項なし

## 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) 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	テオフィリン徐放錠 50mg「日医工」	処方箋医薬品（注意 - 医師等の処方箋により使用すること）
	テオフィリン徐放錠 100mg「日医工」	
	テオフィリン徐放錠 200mg「日医工」	劇薬 <sup>注)</sup> ， 処方箋医薬品（注意 - 医師等の処方箋により使用すること）
	テオフィリン徐放ドライシロップ小児用 20%「日医工」	
有効成分	テオフィリン	劇薬 <sup>注)</sup>

注：1個中 0.1g 以下を含有するもの，1容器中 100mg 以下を含有する内用液剤，0.004%以下を含有する体外診断薬は劇薬から除かれる。

### 2. 有効期間又は使用期限

外箱等に表示の使用期限内に使用すること（3年：安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

テオフィリン徐放錠 50mg「日医工」：室温保存

テオフィリン徐放錠 100mg「日医工」：気密容器で室温保存

テオフィリン徐放錠 200mg「日医工」：気密容器で室温保存

テオフィリン徐放ドライシロップ小児用 20%「日医工」：室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

（「規制区分」，「貯法・保存条件」の項参照）

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

くすりのしおり：有 患者向医薬品ガイド：有

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目を参照）

#### (3) 調剤時の留意点について

特になし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

販売名	PTP 包装	バラ包装
テオフィリン徐放錠 50mg「日医工」	100錠(10錠×10)	—
テオフィリン徐放錠 100mg「日医工」	100錠(10錠×10) 1000錠(10錠×100)	1000錠
テオフィリン徐放錠 200mg「日医工」	100錠(10錠×10)	—
テオフィリン徐放ドライシロップ小児用 20%「日医工」	—	100g, 500g

### 7. 容器の材質

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム，アルミニウム箔

バラ包装（徐放錠 100mg）：ポリエチレンテレフタレート・アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルムの袋

バラ包装（ドライシロップ）：ポリエチレン瓶，ポリプロピレンキャップ

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分：テオドール錠 50mg, テオドール錠 100mg, テオドール錠 200mg  
テオロング錠 50mg, テオロング錠 100mg, テオロング錠 200mg  
テオドールドライシロップ 20%

## 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

販売名	承認年月日	承認番号
テオフィリン徐放錠 50mg「日医工」	2011年 1月 14日	22300AMX00156000
テオフィリン徐放錠 100mg「日医工」	2013年 2月 15日	22500AMX00397000
テオフィリン徐放錠 200mg「日医工」	2011年 1月 14日	22300AMX00303000
テオフィリン徐放ドライシロップ 小児用 20%「日医工」	2013年 2月 15日	22500AMX00604000

旧販売名	承認年月日	承認番号
セキロイド錠 100mg	2006年 7月 21日	21800AMX10551000

旧販売名	承認年月日	承認番号
ユニコン CRドライシロップ 20%	2001年 3月 15日	21300AMZ00358000

旧販売名	承認年月日	承認番号
セキロイド錠	1991年 12月 7日	(3AM) 973

## 11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
テオフィリン徐放錠 50mg「日医工」	2011年 6月 24日
テオフィリン徐放錠 100mg「日医工」	2013年 6月 21日
テオフィリン徐放錠 200mg「日医工」	2011年 6月 24日
テオフィリン徐放ドライシロップ 小児用 20%「日医工」	2013年 6月 21日

旧販売名	薬価基準収載年月日
セキロイド錠 100mg	2006年 12月 8日

旧販売名	薬価基準収載年月日
ユニコン CRドライシロップ 20%	2001年 7月 6日

旧販売名	薬価基準収載年月日
セキロイド錠	1992年 7月 10日

## 12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 13. 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

## 14. 再審査期間

該当しない

## 15. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間制限の対象となる医薬品ではない。

(「Ⅷ - 5. 慎重投与」, 「Ⅷ - 6. 重要な基本的注意」の項参照)

## 16. 各種コード

販売名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9桁) コード
テオフィリン徐放錠 50mg「日医工」	2251001F1062	622072101	120721701
テオフィリン徐放錠 100mg「日医工」	2251001F2174	620396901	103969601
テオフィリン徐放錠 200mg「日医工」	2251001F3138	622072201	120722401
テオフィリン徐放ドライシロップ 小児用 20%「日医工」	2251001R1140	621407001	114070501

## 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。

## **X I. 文献**

### **1. 引用文献**

- 1) 日医工株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 2) 日医工株式会社 社内資料 (溶解後の安定性試験)
- 3) 日医工株式会社 社内資料 (配合変化試験)
- 4) 日医工株式会社 社内資料 (溶出試験 ; 徐放錠 50mg, 徐放錠 100mg, DS20%)
- 5) 日医工株式会社 社内資料 (生物学的同等性試験 ; 徐放錠 200mg)
- 6) 堀内正 : 医学と薬学, 10(4), 1145 (1983)
- 7) 黒沢元博ほか : 医学のあゆみ, 134(13), 1121 (1985)
- 8) 日医工株式会社 社内資料 (生物学的同等性試験 ; 徐放錠 50mg, 徐放錠 100mg, DS20%)

### **2. その他の参考文献**

なし

## **X II. 参考資料**

### **1. 主な外国での発売状況**

なし

### **2. 海外における臨床支援情報**

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 「日医工」

テオフィリン徐放錠 100mg 「日医工」

テオフィリン徐放錠 200mg 「日医工」

該当資料なし

#### 【注意】

本剤は徐放性製剤であり、有効成分が徐々に放出する処理を施しています。

粉碎を行う場合は、本剤の放出制御の特性が失われるおそれがあります。

そのため、本剤を粉碎した場合の安定性に関する評価は実施しておりません。

テオフィリン徐放ドライシロップ小児用 20% 「日医工」

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

テオフィリン徐放錠 50mg 「日医工」

テオフィリン徐放錠 100mg 「日医工」

テオフィリン徐放錠 200mg 「日医工」

該当資料なし

#### 【注意】

本剤は徐放性製剤であり、有効成分が徐々に放出する処理を施しています。

崩壊・懸濁あるいは粉碎を行う場合は、本剤の放出制御の特性が失われるおそれがあります。

そのため、本剤は崩壊懸濁性およびチューブ通過性の評価を行っておりません。

テオフィリン徐放ドライシロップ小児用 20% 「日医工」

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

なし