

# 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

## モノフィリン®原末 モノフィリン®錠 100mg MONOPHYLLINE®

剤形	原末：散剤 錠：素錠
製剤の規制区分	原末：劇薬 錠：なし
規格・含量	原末：1g中プロキシフィリン1g含有 錠：1錠中プロキシフィリン100mg含有
一般名	和名：プロキシフィリン 洋名：Proxyphylline
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	承認年月日：2009年7月1日 薬価基準収載：2009年9月25日 販売年月日：2009年9月25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2009年9月作成（第1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

<https://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（<https://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> .....	11
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	11
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	1	2. 薬理作用 .....	11
<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> .....	12
1. 販売名 .....	2	1. 血中濃度の推移・測定法 .....	12
2. 一般名 .....	2	2. 薬物速度論的パラメータ .....	13
3. 構造式又は示性式 .....	2	3. 吸収 .....	13
4. 分子式及び分子量 .....	2	4. 分布 .....	13
5. 化学名（命名法） .....	2	5. 代謝 .....	14
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 .....	2	6. 排泄 .....	14
7. CAS 登録番号 .....	2	7. トランスポーターに関する情報 .....	14
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	3	8. 透析等による除去率 .....	14
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> .....	15
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 .....	15
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） .....	15
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 .....	15
<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 .....	15
1. 剤形 .....	4	5. 慎重投与内容とその理由 .....	15
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 .....	15
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 .....	4	7. 相互作用 .....	15
4. 製剤の各種条件下における安定性 .....	5	8. 副作用 .....	16
5. 調製法及び溶解後の安定性 .....	6	9. 高齢者への投与 .....	16
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	6	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 .....	17
7. 溶出性 .....	7	11. 小児等への投与 .....	17
8. 生物学的試験法 .....	8	12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	17
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	9	13. 過量投与 .....	17
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	9	14. 適用上の注意 .....	17
11. 力価 .....	9	15. その他の注意 .....	17
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	9	16. その他 .....	17
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 .....	9	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	18
14. その他 .....	9	1. 薬理試験 .....	18
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	10	2. 毒性試験 .....	18
1. 効能又は効果 .....	10	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	19
2. 用法及び用量 .....	10	1. 規制区分 .....	19
3. 臨床成績 .....	10		

2. 有効期間又は使用期限 .....	19
3. 貯法・保存条件 .....	19
4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	19
5. 承認条件等 .....	19
6. 包装 .....	19
7. 容器の材質 .....	19
8. 同一成分・同効薬 .....	19
9. 国際誕生年月日 .....	19
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	20
11. 薬価基準収載年月日 .....	20
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 .....	20
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容 .....	20
14. 再審査期間 .....	21
15. 投与期間制限医薬品に関する情報 .....	21
16. 各種コード .....	21
17. 保険給付上の注意 .....	21
<b>X I. 文献</b> .....	<b>22</b>
1. 引用文献 .....	22
2. その他の参考文献 .....	22
<b>X II. 参考資料</b> .....	<b>22</b>
1. 主な外国での発売状況 .....	22
2. 海外における臨床支援情報 .....	22
<b>X III. 備考</b> .....	<b>22</b>
その他の関連資料 .....	22

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

1888年 Kossel によって単離されたテオフィリンは、医薬品として広汎な用途を期待されたが、水に難溶性であるためその臨床的使用は著しく制限されていた。

プロキシフィリンは1955年米国の Robb により合成されたテオフィリンの7-hydroxypropyl 誘導体で、テオフィリンの特性を比較的保持しながら水に可溶性のものとして開発された。

プロキシフィリンを有効成分とする「モノフィリン」及び「モノフィリン錠」は1959年7月から吉富製薬株式会社が販売した。

1975年3月5日、再評価（薬効の再評価）において、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。また、1998年3月12日の再評価（薬効の再評価）においても、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。

1998年10月28日、日医工株式会社が本剤の製造販売承認を承継し、「モノフィリン錠」は1999年2月、「モノフィリン」は1999年9月より販売を開始した。

2003年2月21日、再評価（品質再評価）において、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。

その後、医療事故防止のため、2009年7月1日に販売名を「モノフィリン」から「モノフィリン原末」に、また「モノフィリン錠」から「モノフィリン錠100mg」に変更の承認を得て、2009年9月25日から販売した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤はプロキシフィリンを有効成分とするキサンチン誘導体である。
- (2) 錠剤のPTPシートはピッチコントロールを行い、1錠ごとに販売名、含量を表示した。
- (3) 重大な副作用として、類薬において、ショック、痙攣、意識障害、急性脳症、横紋筋融解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

モノフィリン®原末

モノフィリン®錠 100mg

#### (2) 洋名

MONOPHYLLINE®

#### (3) 名称の由来

1つ (mono) の-OH をもった hydroxy theophylline

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

プロキシフィリン (JAN)

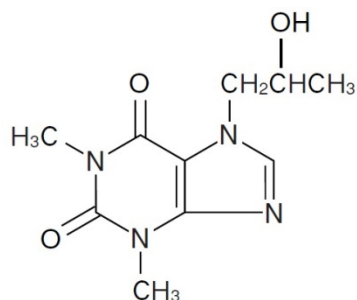
#### (2) 洋名 (命名法)

Proxiphylline (JAN)

#### (3) ステム

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

分子量：238.25

### 5. 化学名 (命名法)

7-(β-Hydroxypropyl) theophylline (IUPAC)

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

特になし

### 7. CAS 登録番号

603-00-9

### 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、においはない。

##### (2) 溶解性

水に溶けやすく、エタノール (95) にやや溶けやすく、無水酢酸又はアセトンにやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくい。

##### (3) 吸湿性

湿度には安定である。

##### (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点: 134~138°C

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa: 6.4 (イミダゾール環, 滴定法)

##### (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

室温, 気密容器中で3年間保存した結果, 外観, 純度試験, 乾燥減量, 含量に変化はみられなかった。

#### 3. 有効成分の確認試験法

##### (1) 呈色反応

本品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。

##### (2) 沈殿反応

本品の水溶液にタンニン酸試液を加えるとき, 白色の沈殿を生じる。

##### (3) 赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により測定するとき, 波数  $3490\text{cm}^{-1}$ ,  $1702\text{cm}^{-1}$ ,  $1662\text{cm}^{-1}$ ,  $1460\text{cm}^{-1}$ ,  $1289\text{cm}^{-1}$  及び  $1141\text{cm}^{-1}$  付近に吸収を認める。

#### 4. 有効成分の定量法



##### 電位差滴定法

本品を無水酢酸に溶かし, 過塩素酸で滴定する。

#### 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	モノフェリン原末	モノフィリン錠 100mg
色調・剤形	白色の結晶又は結晶性の粉末	白色の素錠
形状	—	
直径(mm)	—	9.1
厚さ(mm)	—	3.0
質量(mg)	—	250
本体表示	—	<b>n</b> MOXO
包装コード	—	 785

###### (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

販売名	モノフェリン原末	モノフィリン錠 100mg
有効成分	1g 中プロキシフィリン 1g	1 錠中プロキシフィリン 100mg
添加物	(添加物なし)	乳糖, トウモロコシデンプン, タルク, ステアリン酸マグネシウム

###### (2) 添加物

(「IV - 2.(1)有効成分 (活性成分) の含量」の項参照)

###### (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

◇モノフィリン原末 加速試験 40℃・75%RH [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 <白色の結晶又は結晶性の粉末>	IK1702 IK1802 IK1902	適合	適合	適合	適合
確認試験 (定性反応, 赤外吸収スペクトル)	IK1702 IK1802 IK1902	適合	—	—	適合
融点 (°C) <134~138°C>	IK1702 IK1802 IK1902	135.4 135.2 135.9	135.9 135.9 136.3	136.0 135.8 135.7	136.2 136.2 136.1
純度試験 (溶状, 酸又はアルカリ, 重金属, ヒ素, テオフィリン)	IK1702 IK1802 IK1902	適合	—	—	適合
乾燥減量 <0.5%以下>	IK1702 IK1802 IK1902	0.02 0.09 0.05	0.14 0.07 0.02	0.05 0.08 0.07	0.11 0.09 0.26
強熱残分 <0.10%以下>	IK1702 IK1802 IK1902	-0.04 -0.03 0.01	0.08 0.05 0.02	0.05 0.07 0.06	0.09 0.08 0.09
溶出性 (%) <15 分, 85%以上>	IK1702 IK1802 IK1902	100.7~103.1 99.7~101.2 100.7~102.0	98.6~100.0 98.6~ 99.2 98.3~ 99.5	98.4~99.5 98.1~99.1 98.4~99.1	101.4~102.3 100.1~105.0 100.9~102.9
含量 (%) ※ <98.5%以上>	IK1702 IK1802 IK1902	100.0 100.1 100.2	99.9 100.1 100.3	100.4 100.1 100.5	100.4 99.7 100.0

※: 表示量に対する含有率 (%)

◇モノフィリン錠 100mg 長期保存試験 (25℃・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 <白色の素錠>	AR1401 DR0601 DR0701	適合	適合	適合	適合
確認試験 (定性反応, 赤外吸収スペクトル)	AR1401 DR0601 DR0701	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) <15 分, 85%以上>	AR1401 DR0601 DR0701	94.4~99.4 94.4~97.2 96.5~98.3	96.6~100.0 98.4~ 99.3 98.8~ 99.5	94.6~103.2 99.0~104.2 93.9~105.6	— 99.3~103.7 92.9~100.7
含量 (%) ※ <95.0~105.0%>	AR1401 DR0601 DR0701	100.2 99.9 100.6	100.6 100.9 100.5	100.9 101.0 100.7	101.0 100.5 100.6

※: 表示量に対する含有率 (%)

## (2) 無包装の安定性試験

試験期間：2010/11/26～2011/3/17

◇モノフィリン錠 100mg 無包装 40℃ [遮光, 気密容器]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	2 週	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 <白色の素錠>	KC1201	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
溶出性 (%) <15 分, 85%以上>	KC1201	92.4～100.8	97.5～100.9	91.8～101.9	91.2～99.9
含量 (%) ※ <95.0～105.0%>	KC1201	99.7	100.0	99.2	100.4
(参考値) 硬度 (N) <19.6N 以上>	KC1201	73	67	77	90

※：表示量に対する含有率 (%)

◇モノフィリン錠 100mg 無包装 25℃・75%RH [遮光, 開放]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	2 週	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 <白色の素錠>	KC1201	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
溶出性 (%) <15 分, 85%以上>	KC1201	92.4～100.8	87.7～99.1	98.7～101.0	95.6～99.9
含量 (%) ※ <95.0～105.0%>	KC1201	99.7	99.7	100.2	100.7
(参考値) 硬度 (N) <19.6N 以上>	KC1201	73	68	67	66

※：表示量に対する含有率 (%)

◇モノフィリン錠 100mg 無包装 室温, 曝光 [D65 光源, 気密容器]

測定項目 <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 <白色の素錠>	KC1201	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
溶出性 (%) <15 分, 85%以上>	KC1201	92.4～100.8	90.1～101.5	96.5～100.3	93.9～100.3
含量 (%) ※ <95.0～105.0%>	KC1201	99.7	99.7	98.8	99.4
(参考値) 硬度 (N) <19.6N 以上>	KC1201	73	91	92	89

※：表示量に対する含有率 (%)

### 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)

該当資料なし

## 7. 溶出性

### (1) 溶出規格

日本薬局方外医薬品規格第三部「プロキシフィン散」及び「プロキシフィン錠」の項に従い溶出試験を行うとき、モノフィン原末及びモノフィン錠 100mg は溶出規格に適合していることが確認されている。

(試験液に水 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
1g/g	15分	85%以上
100mg	15分	85%以上

### (2) 溶出試験<sup>2)</sup>

<モノフィン原末>

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

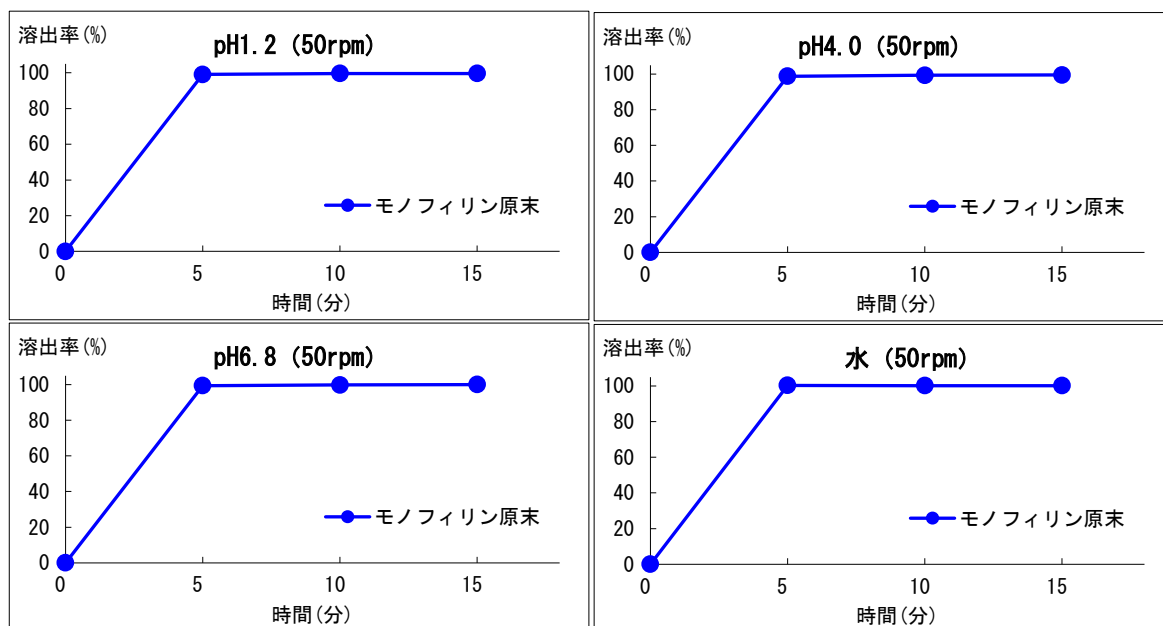
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水 (50rpm) では、15 分以内に平均 85%以上溶出した。

モノフィン原末は品質再評価における「プロキシフィン散」の標準製剤である。

(溶出曲線)



(n=6)

<モノフィリン錠 100mg>

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

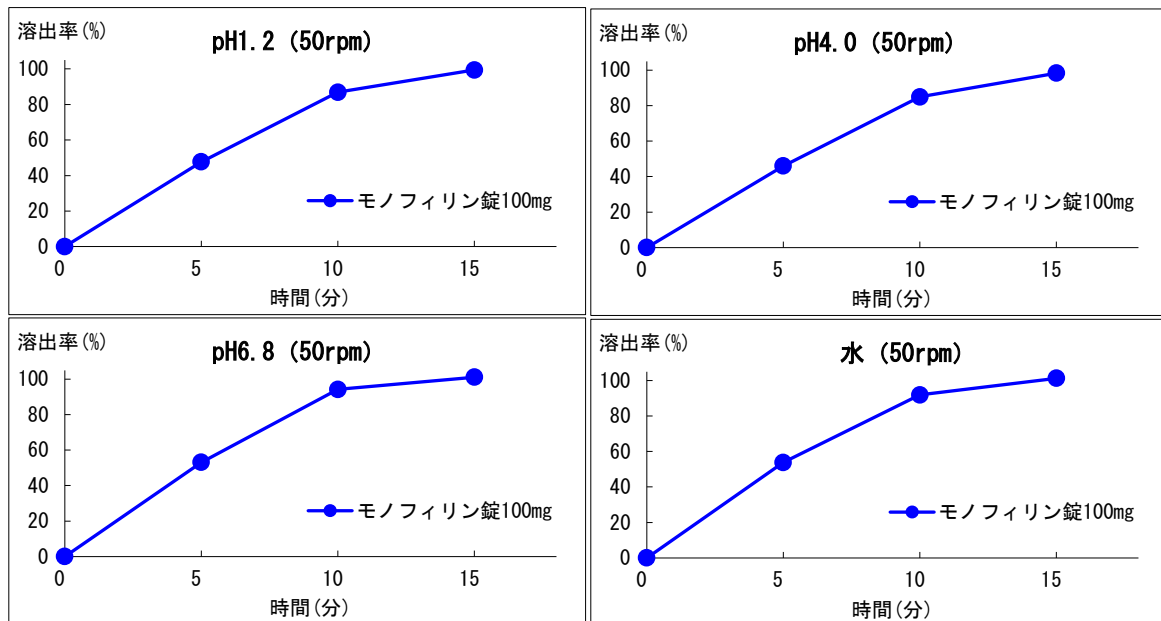
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水 (50rpm) では、15 分以内に平均 85%以上溶出した。

モノフィリン錠 100mg は品質再評価における「プロキシフィリン錠」の標準製剤である。

(溶出曲線)



(n=6)

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**

原末はそのまま錠剤は粉碎し、エタノールで抽出後ろ過し、ろ液を蒸発乾固しプロキシフィリンの確認試験を準用する。

**10. 製剤中の有効成分の定量法**

原末：プロキシフィリンの定量法を準用

錠：紫外可視吸光度測定法

**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**

記載事項なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

気管支喘息，喘息性（様）気管支炎，うっ血性心不全

### 2. 用法及び用量

プロキシフィリンとして，通常成人1日200～300mgを2～3回に分割経口投与する。  
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

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

キサンチン誘導体（テオフィリン，カフェイン等）

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

該当資料なし

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 心筋の収縮に対する作用<sup>3)</sup>

ネコの摘出乳頭筋を用いた実験で、筋収縮力の増加作用はジプロフィリンとほぼ同等であり、テオフィリンの約 0.5 倍であった。

##### 2) 気管支痙攣緩解作用<sup>4)</sup>

モルモットの摘出肺を用いた実験で、ヒスタミンによる気管支痙攣に対する抑制作用はジプロフィリンの約 1.5 倍、テオフィリンの約 0.25 倍であった。

##### 3) 利尿作用<sup>5)</sup>

ウサギを用いた実験で、200mg/kg 経口投与により 130%の尿量増加（20～60 分）が認められた。

#### (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

該当資料なし

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

<外国人のデータ>

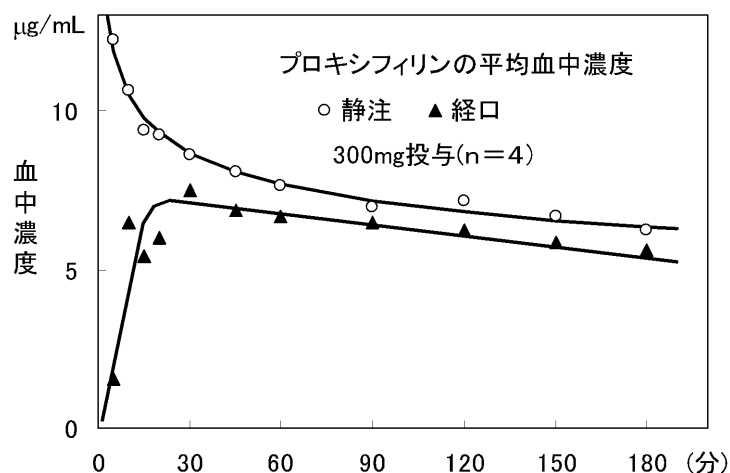
##### 1) 経口投与（単回，連投）<sup>6)</sup>

①健康成人にプロキシフィリン 5mg/kg (21 $\mu$ mol/kg) を単回経口投与した場合，速やかに吸収され，血清中未変化体の消失半減期は 8.2～11.5 時間であった。

②健康成人にプロキシフィリン 5mg/kg (21 $\mu$ mol/kg) を 1 日 3 回，3 日間反復経口投与しても薬物動態の変化は認められず，また，定常状態における血清中未変化体の消失半減期は 7.7～13.5 時間であった。

##### 2) 単回投与（経口，静注）<sup>7)</sup>

健康成人にプロキシフィリン 300mg を静注および経口で単回投与した時，分布・排泄について投与経路による差は認められなかった。



#### (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

<外国人のデータ><sup>6)</sup>

$T_{1/2}$  8.2~11.5 (hr) (5mg/kg p.o.)

### (4) 消失速度定数

該当資料なし

### (5) クリアランス

<外国人のデータ><sup>6)</sup>

全身 41~51 (L/kg) (5mg/kg p.o.)

腎 9~13 (L/kg) (5mg/kg p.o.)

### (6) 分布容積

<外国人のデータ><sup>6)</sup>

0.53~0.72 (L/kg) (5mg/kg p.o.)

### (7) 血漿蛋白結合率

血漿蛋白とは、ほとんど結合しない。

## 3. 吸収

該当資料なし

## 4. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

<参考資料><sup>8)</sup>

プロキシフィリンと同じ基本骨格 (メチルキサンチン系) を有するテオフィリン, カフェインで通過することが認められている。

### (2) 血液-胎盤関門通過性

<参考資料><sup>8)</sup>

プロキシフィリンと同じ基本骨格 (メチルキサンチン系) を有するテオフィリン, カフェインで通過することが認められている。

### (3) 乳汁への移行性

<参考資料><sup>8)</sup>

プロキシフィリンと同じ基本骨格 (メチルキサンチン系) を有するテオフィリン, カフェインで移行することが認められている。

### (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

該当資料なし

### (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

<外国人のデータ><sup>6)</sup>

健康成人にプロキシフィリン 5mg/kg (21 $\mu$ mol/kg) を単回経口投与したときの3日目までの尿中には未変化体が投与量の18~29%排泄され、腎クリアランスは9~13mL/hr $\cdot$ kgであった。

### (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

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

該当しない

### 4. 用法及び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おそれがある。]
- (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おそれがある。]
- (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) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (5) 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

該当記載事項なし

### 7. 相互作用

#### (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（テオフィリン，コリンテオフィリン，ジプロフィリン，カフェイン等）， 中枢神経興奮薬	過度の中枢神経刺激作用があらわれることがあるので，これらの薬剤とは併用しないことが望ましいが，やむをえず併用する場合には減量するなど慎重に投与すること。	キサンチン系薬剤の中枢神経興奮作用が，併用により増強されることがある。
ハロタン	頻脈，心室性細動等の不整脈を起こすおそれがある。	本剤の血中濃度が上昇することがある。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 重大な副作用（類薬）

- 1) **ショック**：類薬（アミノフィリン注射剤）でまれにショックがあらわれることが報告されている。
- 2) **痙攣，意識障害**：類薬（テオフィリン）で痙攣及びせん妄，昏睡等の意識障害があらわれることが報告されている。
- 3) **急性脳症**：類薬（テオフィリン）で痙攣，意識障害等に引き続き急性脳症に至ることが報告されているので，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。
- 4) **横紋筋融解症**：類薬（テオフィリン）で横紋筋融解症があらわれることが報告されているので，CK（CPK）上昇等に注意すること。

### (3) その他の副作用

種類 \ 頻度	頻度不明	0.1～5%未満
精神神経系		頭痛，不眠
循環器		心悸亢進
消化器		悪心・嘔吐，食欲不振，腹痛，下痢
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹	

注) 投与を中止すること。

### (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，又は他のキサントシン系薬剤に対し，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**：類薬（アミノフィリン注射剤）でまれにショックがあらわれることが報告されている。
- 3) **その他の副作用**：過敏症（発疹）があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止すること。

## 9. 高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄されるが，高齢者では腎機能が低下していることが多いため，高い血中濃度が持続するおそれがあるので，慎重に投与すること。

#### 10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

#### 11. 小児等への投与

副作用があらわれやすいので，慎重に投与すること。

#### 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

該当記載事項なし

#### 14. 適用上の注意

<モノフィリン錠 100mg>

**薬剤交付時：**PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

(PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

#### 15. その他の注意

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<sup>9)</sup>

LD<sub>50</sub> (mg/kg)

	経口	腹腔内	静脈内
マウス	739	505	475
ラット	525	445	—

(2) 反復投与毒性試験<sup>9)</sup>

プロキシフィリン1日50, 100mg/kg をラット及びイヌに6ヶ月間経口投与した実験では、特に留意すべき毒性は認められていない。

(3) 生殖発生毒性試験

<参考資料><sup>8)</sup>

プロキシフィリンと同じ基本骨格（メチルキサンチン系）を有するテオフィリンで、催奇形性が認められている。

ICR系妊娠マウスの器官形成期（妊娠後10～13日目）にテオフィリンを100, 150, 200mg/kg 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。

(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	モノフィリン原末	劇薬
	モノフィリン錠 100mg	なし
有効成分	プロキシフィリン	劇薬

### 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。（原末・錠 3年：安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

原末・錠：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」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

（「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

該当記載事項なし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

販売名	PTP 包装	バラ包装
モノフィリン原末	—	500g
モノフィリン錠 100mg	100 錠（10 錠×10）	—

### 7. 容器の材質

バラ包装：アルミニウム・ポリエチレンラミネート袋

PTP 包装：ポリプロピレンフィルム，アルミニウム箔

### 8. 同一成分・同効薬

同効薬：キサンチン系薬剤 テオフィリン等

### 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	製造承認年月日	承認番号
モノフィリン原末	2009年7月1日	22100AMX01775000
モノフィリン錠 100mg	2009年7月1日	22100AMX01776000

旧販売名	製造承認年月日	承認番号
モノフィリン	1959年2月19日	(52AM)48
モノフィリン錠	1959年2月19日	(福薬)第1087号

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載日
モノフィリン原末	2009年9月25日
モノフィリン錠 100mg	2009年9月25日

旧販売名	薬価基準収載日
モノフィリン	1960年6月1日
モノフィリン錠	1960年6月1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

◇再評価結果公表年月日(薬効の再評価) : 1975年3月5日

内容 :

(1) 有効であることが推定できるもの 気管支喘息, 喘息性(様)気管支炎, うっ血性心不全, 腎性浮腫
(2) 有効と判定する根拠がないもの チェーン・ストークス氏呼吸, 狭心症, 冠動脈硬化症, 肺気腫, 肺水腫, 妊娠浮腫, 血圧亢進症

◇再評価結果公表年月日(薬効の再評価) : 1998年3月12日

内容 :

	承認内容	再評価結果
効能・効果	気管支喘息, 喘息性(様)気管支炎, <u>うっ血性心不全, 腎性浮腫</u>	気管支喘息, 喘息性(様)気管支炎, うっ血性心不全
用法・用量	プロキシフィリンとして, 通常成人1日200~300mgを2~3回に分割経口投与する。 なお, 年齢, 症状により適宜増減する。	(承認内容に同じ)

\_\_\_\_(下線部) : 再評価対象の効能・効果

評価判定 : 効能・効果のうち「腎性浮腫」については提出された資料から有用性が確認されなかったため削除した。

**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。

**16. 各種コード**

販売名	薬価基準記載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9桁) コード
モノフィリン原末	2115008X1033	620238801	102388602
モノフィリン錠 100mg	2115008F1038	620238701	102387902

**17. 保険給付上の注意**

特になし

## **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 (溶出試験)
- 3) Kuschinsky G. et al : *Arzneim Forsch.*, 8, 14 (1958)
- 4) Jacobi H. et al : *Arzneim. Forsch.*, 6, 41 (1956)
- 5) 北尾 : *日本薬理学雑誌* 55, 507 (1959)
- 6) Selvig K. : *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 19, 149 (1981)
- 7) *Acta Pharmaceutica Suecica*, 10(6), 425 (1973)
- 8) 日本薬局方 医薬品情報 薬業時報社 (1996)
- 9) Roth F. E., et al : *J. Pharm. Exp. Ther.*, 121, 487 (1957)

### **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

## **X III. 備考**

### **その他の関連資料**

なし