

貯法：室温保存
有効期間：3年

キサンチン系気管支拡張剤

処方箋医薬品^{注)}

テオフィリン徐放錠100mg「ツルハラ」

劇薬
処方箋医薬品^{注)}

テオフィリン徐放錠200mg「ツルハラ」

Theophylline SR Tablets [TSURUHARA]

	錠100mg	錠200mg
承認番号	23100AMX 00106000	23100AMX 00108000
販売開始	1992年7月	2012年1月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤又は他のキサンチン系薬剤に対し重篤な副作用の既往歴のある患者
- 2.2 12時間以内にアデノシン（アデノスキャン）を使用する患者 [10.1 参照]

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	テオフィリン徐放錠 100mg「ツルハラ」	テオフィリン徐放錠 200mg「ツルハラ」
有効成分	1錠中テオフィリン 100mg	1錠中テオフィリン 200mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、硬化油、軽質無水ケイ酸、エチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム	乳糖水和物、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

販売名	テオフィリン徐放錠 100mg「ツルハラ」	テオフィリン徐放錠 200mg「ツルハラ」
剤形	片面割線入り徐放錠	片面割線入り徐放錠
色調	白色（表面が不定形の斑点状を呈する）	白色
外形		
大きさ	直径	約8.5mm
	厚さ	約4.2mm
質量	約240mg	約270mg
識別コード	TSU 383	CY 200

4. 効能又は効果

- 気管支喘息
- 喘息性（様）気管支炎
- 慢性気管支炎
- 肺気腫

5. 効能又は効果に関連する注意**〈喘息性（様）気管支炎〉**

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

6. 用法及び用量**〈テオフィリン徐放錠100mg「ツルハラ」〉**

通常成人1回テオフィリンとして200mgを、小児1回テオフィリンとして100～200mg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を、1日1回就寝前に経口投与することもできる。

なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。

〈テオフィリン徐放錠200mg「ツルハラ」〉

通常、テオフィリンとして、成人1回200mg（本剤1錠）を、1日2回、朝及び就寝前に経口投与する。また、気管支喘息については、テオフィリンとして成人1回400mg（本剤2錠）を、1日1回就寝前に経口投与することもできる。

なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。

7. 用法及び用量に関連する注意**〈効能共通〉**

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

〈気管支喘息〉

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

〈参考：日本小児アレルギー学会：小児気管支喘息治療・管理ガイドライン¹⁾〉

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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 テオフィリンによる副作用の発現は、テオフィリン血中濃度の上昇に起因するケースが多いことから、血中濃度のモニタリングを適切に行い、患者個々に適した投与計画を設定することが望ましい。
- 8.2 小児、特に乳幼児に投与する場合には、保護者等に対し、発熱時には一時減量あるいは中止するなどの対応を、あらかじめ指導しておくことが望ましい。 [9.7.1 参照]
- 8.3 小児では一般に自覚症状を訴える能力が劣るので、本剤の投与に際しては、保護者等に対し、患児の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに主治医に連絡するなどの適切な対応をするように注意を与えること。 [9.7.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**9.1 合併症・既往歴等のある患者****9.1.1 てんかんの患者**

中枢刺激作用によって発作を起こすことがある。

9.1.2 甲状腺機能亢進症の患者

甲状腺機能亢進に伴う代謝亢進、カテコールアミンの作用を増強することがある。

9.1.3 うっ血性心不全の患者

血中濃度測定等の結果により減量すること。テオフィリンクリアランスが低下し、テオフィリン血中濃度が上昇することがある。

9.2 腎機能障害患者**9.2.1 急性腎炎の患者**

腎臓に対する負荷を高め、尿蛋白が増加するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

血中濃度測定等の結果により減量すること。テオフィリンクリアランスが低下し、テオフィリン血中濃度が上昇することがある。

9.5 妊婦

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

[16.3.1 参照]

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中に移行し、乳児に神経過敏を起こすことがある。 [16.3.2 参照]

9.7 小児等

- 9.7.1 テオフィリン血中濃度のモニタリングを行うなど、学会のガイドライン等の最新の情報も参考に、慎重に投与すること。特に次の小児にはより慎重に投与すること。成人に比べて痙攣を

惹起しやすく、また、テオフィリンクリアランスが変動しやすい。[7.2、8.2、8.3 参照]

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

9.7.2 低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素CYP1A2で代謝される。[16.4 参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他のキサンチン系薬剤 (アミノフィリン水和物、ジプロフィリン、カフェイン等) 中枢神経興奮薬 (エフェドリン塩酸塩、マオウ等) [13.1 参照]	過度の中枢神経刺激作用があらわれることがある。副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	併用により中枢神経刺激作用が増強される。
交感神経刺激剤 (β刺激剤) (イソプレナリン塩酸塩、クレンブテロール塩酸塩、ツロブテロール塩酸塩、テルブタリン硫酸塩、プロカテロール塩酸塩水和物等)	低カリウム血症、心・血管症状(頻脈、不整脈等)等のβ刺激剤の副作用症状を増強させることがある。副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	心刺激作用をともに有しており、β刺激剤の作用を増強するためと考えられる。低カリウム血症の増強についての機序は不明である。
ハロタン	不整脈等の副作用が増強することがある。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 ピベミド酸水和物 シプロフロキサシン ノルフロキサシン トスフロキサシントシル酸塩水和物 パズフロキサシメシル酸塩 プルリフロキサシン エリスロマイシン クラリスロマイシン ロキシスロマイシン チクロピジン塩酸塩 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 フルボキサミンマレイン酸塩 フルコナゾール ジスルフィラム デフェラシロクス [13.1 参照]	テオフィリンの中毒症状があらわれることがある。副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	肝代謝酵素が阻害され、テオフィリンクリアランスが低下するため、テオフィリン血中濃度が上昇すると考えられる。
アシクロビル バラシクロビル塩酸塩 インターフェロンイプリフラボン シクロスポリン アロプリノール [13.1 参照]	テオフィリンの中毒症状があらわれることがある。副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	テオフィリン血中濃度の上昇によると考えられる。
リファンピシン フェノバルビタール ランソプラゾール リトナビル	テオフィリンの効果が減弱することがある。テオフィリン血中濃度が低下することがあるので、適切な処置を行うこと。	肝代謝酵素の誘導によりテオフィリンクリアランスが上昇するため、テオフィリン血中濃度が低下すると考えられる。
フェニトイン カルバマゼピン	テオフィリン及び相手薬の効果が減弱することがある。テオフィリン血中濃度が低下することがあるので、適切な処置を行うこと。また、相手薬の効果減弱や血中濃度の低下に注意すること。	
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 [13.1 参照]	禁煙(禁煙補助剤であるニコチン製剤使用時を含む)によりテオフィリンの中毒症状があらわれることがある。副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	喫煙により肝代謝酵素が誘導され、テオフィリンクリアランスが上昇し、テオフィリン血中濃度が低下すると考えられる。また、禁煙により血中濃度が上昇すると考えられる。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがある。本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された肝代謝酵素が本剤の代謝を促進し、クリアランスを上昇させるためと考えられている。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 痙攣、意識障害（いずれも頻度不明）

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

11.1.2 急性脳症（頻度不明）

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

11.1.3 横紋筋融解症（頻度不明）

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

11.1.4 消化管出血（頻度不明）

潰瘍等による消化管出血（吐血、下血等）があらわれることがある。

11.1.5 赤芽球癆（頻度不明）

貧血があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.6 アナフィラキシーショック（頻度不明）

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

11.1.7 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

肝機能障害（AST、ALTの上昇等）、黄疸があらわれることがある。

11.1.8 頻呼吸、高血糖症（いずれも頻度不明）

11.2 その他の副作用

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

注) 発現頻度は、製造販売後調査の結果を含む。

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

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

14. 適用上の注意

** 14.1 薬剤調整時の注意

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

14.2 薬剤交付時の注意

（製剤共通）

14.2.1 本剤は徐放性製剤なので、かまわずに服用するよう指導すること。

14.2.2 水とともに経口投与するよう指導すること。

14.2.3 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

（徐放錠200mg）

14.2.4 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。

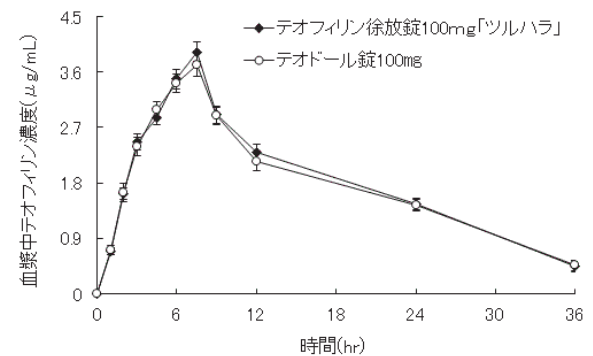
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 生物学的同等性試験

（テオフィリン徐放錠 100mg「ツルハラ」）

テオフィリン徐放錠 100mg「ツルハラ」とテオドール錠100mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ2錠（それぞれテオフィリンとして200mg）を健康成人男子に絶食時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90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.8）～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²⁾。

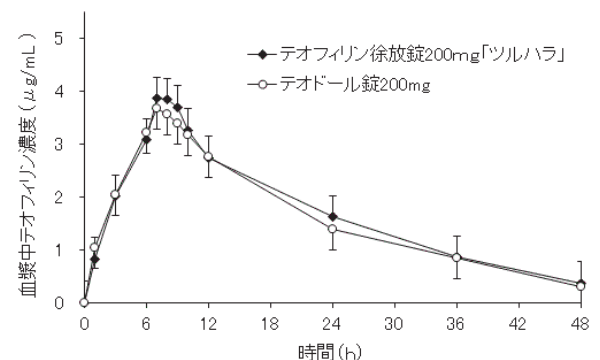


	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₃₆ (μg・hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hour)	t _{1/2} (hour)
テオフィリン徐放錠 100mg「ツルハラ」	64.8 ± 2.5	4.0 ± 0.2	7.0 ± 0.2	約 10.5
テオドール錠100mg	63.2 ± 2.9	3.8 ± 0.2	7.1 ± 0.2	約 10.9

(n=12, mean ± S.E.)

（テオフィリン徐放錠200mg「ツルハラ」）

テオフィリン徐放錠 200mg「ツルハラ」とテオドール錠200mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ2錠（それぞれテオフィリンとして200mg）を健康成人男子に絶食時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90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、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³⁾。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} (hour)	t _{1/2} (hour)
テオフィリン徐放錠 200mg「ツルハラ」	79.8±3.9	4.0±0.4	7.3±0.1	17.5±4.9
テオドール錠200mg	76.4±3.8	3.8±0.4	7.4±0.1	11.7±1.6

(n=12, mean±S.E.)

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、血液の採取回数・時間等の試験条件により異なる可能性がある。

16.3 分布

16.3.1 胎児への移行性

12例の喘息を有する母親の妊娠中の平均血清中テオフィリン濃度は9.69 $\mu\text{g/mL}$ であり、同時に得られた平均臍帯血テオフィリン濃度は10.21 $\mu\text{g/mL}$ であり、有意差を認めなかった⁴⁾。[9.5 参照]

16.3.2 乳汁中への移行性

5例の授乳婦を対象にテオフィリンの血清中濃度と乳汁中濃度を検討したところ、乳汁/血清中濃度比は平均で0.7であった⁵⁾。[9.6 参照]

16.4 代謝

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

テオフィリンの代謝にはP450の分子種のうちCYP1A2が主たる分子種として、3A4や2E1がマイナーな分子種として関与することが示唆されている^{6)、7)}。[10. 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

テオフィリンの作用機序は、phosphodiesteraseの作用を阻害して細胞内cyclic 3',5'-AMP濃度を高めることによるとされている^{8) -13)}。

このほかにも、アデノシン受容体に対する拮抗作用、細胞内カルシウムイオンの分布調節作用、内因性カテコールアミンの遊離促進作用及びプロスタグランジンに対する拮抗作用等が報告されており、いまだ作用機序については不明な点が多い。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：テオフィリン (Theophylline)

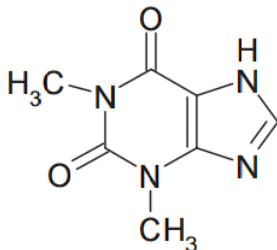
化学名：1,3-Dimethyl-1*H*-purine-2,6(3*H*,7*H*)-dione

分子式：C₇H₈N₄O₂

分子量：180.16

性状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。
本品は*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。

化学構造式：



融点：271~275℃

20. 取扱い上の注意

〈徐放錠100mg〉

錠剤表面の斑点は、効果を持続するための特殊製剤技術によるもので、変質によるものではない。

22. 包装

〈テオフィリン徐放錠100mg「ツルハラ」〉

PTP：100錠（10錠×10）、1,000錠（10錠×100、乾燥剤入り）

バラ【缶】：1,000錠

〈テオフィリン徐放錠200mg「ツルハラ」〉

PTP：100錠（10錠×10）

23. 主要文献

- * 1) 滝沢琢己, 手塚純一郎, 長尾みづほ, 吉原重美監修：一般社団法人日本小児アレルギー学会編 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2023, 協和企画2023
- 2) 社内資料：生物学的同等性試験（錠100mg）
- 3) 社内資料：生物学的同等性試験（錠200mg）
- 4) Labovitz E, et al.: JAMA 1982; 247 (6) : 786-788
- 5) Yurchak AM, et al.: Pediatrics 1976; 57 (4) : 518-520
- 6) 中島光好, 他: 薬理と治療. 1981; 9 (1) : 17-25
- 7) 島田典招, 他: 薬物動態. 1995; 10 (3) : 413-419
- 8) Rall, T. W.: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (eds by Gilman A. G. et al.), 11th ed, The McGraw-Hill Companies Inc., New York 2006: 727-736
- 9) 黒沢元博, 他: 医学のあゆみ. 1985; 134 (13) : 1121-1124
- 10) Sullivan P, et al.: Lancet. 1994; 343 (8904) : 1006-1008
- 11) Barnes PJ, et al.: Eur. Respir. J. 1994; 7 (3) : 579-591
- 12) Ohta K, et al.: Clin. Exp. Allergy. 1996; 26 (Suppl. 2) : 10-15
- 13) Sagara H, et al.: Clin. Exp. Allergy. 1996; 26 (Suppl. 2) : 16-21

24. 文献請求先及び問い合わせ先

鶴原製薬株式会社 医薬情報部
〒563-0036 大阪府池田市豊島北1丁目16番1号
TEL：072-761-1456（代表） FAX：072-760-5252

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

鶴原製薬株式会社

大阪府池田市豊島北1丁目16番1号