
 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(1998年9月)に準拠して作成

劇薬（0.4g 分包品を除く）

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

テオフィリン徐放性ドライシロップ

テルバンス[®]DS20%
Telbans[®] dry syrup 20%

<テオフィリン徐放性ドライシロップ>

剤形	徐放性ドライシロップ
規格・含量	1g 中にテオフィリン 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	製造販売承認年月日：2001年2月14日 薬価基準収載年月日：2001年7月6日 発売年月日：2001年8月23日
開発・製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	製造販売会社名： メディサ新薬株式会社 販売会社名： エルメッド エーザイ株式会社 販売提携： エーザイ株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX 番号	

本 IF は 2016 年 7 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記帳様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考データとして、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	1
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
10. 製剤中の有効成分の定量法	6
11. 容器の材質	6
12. その他	6
II 名称に関する項目	
1. 販売名	2
(1) 和名	2
(2) 洋名	2
(3) 名称の由来	2
2. 一般名	2
(1) 和名 (命名法)	2
(2) 洋名 (命名法)	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名 (命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III 有効成分に関する項目	
1. 有効成分の規制区分	3
2. 物理化学的性質	3
(1) 外観・性状	3
(2) 溶解性	3
(3) 吸湿性	3
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	3
(5) 酸塩基解離定数	3
(6) 分配係数	3
(7) その他の主な示性値	3
3. 有効成分の各種条件下における安定性	3
4. 有効成分の確認試験法	3
5. 有効成分の定量法	3
IV 製剤に関する項目	
1. 剤形	4
(1) 剤形の区別及び性状	4
(2) 製剤の物性	4
(3) 識別コード	4
2. 製剤の組成	4
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	4
(2) 添加物	4
3. 懸濁剤、乳剤の分散性における注意	4
4. 製剤の各種条件下における安定性	4
5. 調製法及び溶解後の安定性	5
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	5
7. 混入する可能性のある夾雑物	5
8. 溶出試験	5
V 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	7
(1) 承認を受けた効能又は効果	7
(2) 効能又は効果に関連する使用上の注意	7
2. 用法及び用量	7
(1) 承認を受けた用法及び用量	7
(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意	7
(3) 服用時間とその理由	7
3. 臨床成績	7
(1) 臨床効果	7
(2) 臨床薬理試験：忍容性試験 (単回・反復)	8
(3) 探索的試験：用量反応探索試験 (用法・用量設定試験)	8
(4) 検証的試験	8
(5) 治療的使用	8
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	9
2. 薬理作用	9
(1) 作用部位・作用機序	9
(2) 薬効を裏付ける試験成績	9
VII 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	10
(1) 治療上有効な血中濃度	10
(2) 最高血中濃度到達時間	10
(3) 通常用量での血中濃度	10
(4) 中毒症状を発現する血中濃度	10
2. 薬物速度論的パラメータ	11
(1) 吸収速度定数	11
(2) バイオアベイラビリティ	11
(3) 消失速度定数	11
(4) クリアランス	11
(5) 分布容積	11
(6) 血漿蛋白結合率	11
3. 吸収	11
4. 分布	11
(1) 血液-脳関門通過性	11
(2) 胎児への移行性	12
(3) 乳汁中への移行性	12

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

テルバンス DS20%は、テオフィリンを含有するキサンチン系気管支拡張剤である。テルバンス DS20%は、メディサ新薬株式会社が2001年2月に承認を取得し、2001年8月にエルメッド エーザイ株式会社が発売した。

2. 製品の特徴及び有用性

- 1) 1日2回投与のテオフィリン徐放性ドライシロップである。
- 2) 水への分散性が良好であり、容器への付着は平均1.53%である。
- 3) 薬塵を抑えた細粒状の製剤である。
- 4) 含量均一性が良好な製剤設計を行っている。
- 5) ピーチ様の芳香があり、味は甘く服用しやすい。
- 6) 重大な副作用として痙攣、意識障害、急性脳症、横紋筋融解症、消化管出血、赤芽球癆、アナフィラキシーショック、肝機能障害、黄疸、頻呼吸、高血糖症が現れることが報告されている（頻度不明）。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

テルバンス® DS 20%

(2) 洋名

Telbans® dry syrup 20%

(3) 名称の由来

「テオフィリン」 + 「アドバンス（前進、進歩する）」で、テオフィリン療法を一步進めたい、という願いがこめられている。

2. 一般名

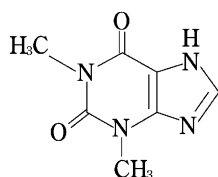
(1) 和名（命名法）

テオフィリン（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Theophylline（JAN）

3. 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

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. 有効成分の規制区分

劇薬

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

本品は 0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。

溶 媒	溶解性
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	やや溶けやすい
水	溶けにくい
エタノール(99.5)	溶けにくい

(3) 吸湿性

臨界湿度：約 80%RH

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：271～275℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=8.77

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

1) 旋光度

旋光性を示さない。

2) 吸光度

紫外外部吸収スペクトル λ_{\max} : 271nm (水溶液)

3. 有効成分の各種条件下における安定性

無色ガラス瓶に入れ、温度（45℃、6 ヶ月）、湿度（40℃、75%RH 開放、6 ヶ月）及び日光下（3 ヶ月）に放置したところ、外観、TLC、含量に変化を認めず、温度、湿度及び光に対し安定であった。

4. 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）

5. 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) 剤形の区別及び性状

剤形：徐放性ドライシロップ

性状：白色の粉末状又は粒状である。ピーチ様の芳香があり、味は甘い。

(2) 製剤の物性

質量偏差試験：本品の分包剤につき、日局 一般試験法 質量偏差試験法のカプセル剤、顆粒剤（分包）、散剤（分包）及びシロップ剤（分包）の項により試験を行うとき、これに適合する。

(3) 識別コード

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1g 中に日局 テオフィリン 200mg を含有する。

(2) 添加物

添加物としてアラビアゴム、エチルセルロース、オクテニルコハク酸デンプンナトリウム、カルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、香料、サッカリンナトリウム水和物、酸化チタン、デキストリン、トウモロコシデンプン、バニリン、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、マクロゴール 6000、D-マンニトールを含有する。

3. 懸濁剤、乳剤の分散性における注意

特になし

4. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、テルバンス DS20%（最終包装）は、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

試験方法	包装形態	保存条件	保存期間	測定項目	結果
加速試験	・分包包装品 (アルミ箱でヒートシール包装したもの)	40℃・ 75%RH	6 ヶ月	性状 確認試験 溶出試験 含量	いずれの項目とも変化は認められなかった。
加速試験－ 相対比較試験	・バラ包装品 (ポリエチレン瓶に 充填したもの) ・分包包装品 (アルミ箱でヒート シール包装したもの)	60℃・ 60%RH	4 週間	性状 溶出試験 含量	両包装形態の間で、いずれの項目とも差は認められなかった。
長期保存試験	・分包包装品 (アルミ箱でヒート シール包装したもの) ・バラ包装品 (ポリエチレン瓶に 充填したもの)	室温 (成り行き)	36 ヶ月	性状 溶出試験 含量	両包装形態の間で、いずれの項目とも差は認められなかった。

IV. 製剤に関する項目

試験方法	包装形態	保存条件	保存期間	測定項目	結果	
苛酷試験	光に対する安定性	・シャーレに約 5mm の厚さに入れた状態	1000 lx (60 万 lx・hr)	25 日	性状 溶出試験 含量	性状で光暴露表面で褐変傾向 [*] を認めたが、内部には変化がなく、含量低下はなく、また、不純物も認められなかったため、許容範囲内であると考え。また、若干の溶出率の増加がみられたが試験誤差範囲内である。
	湿度に対する安定性	・褐色ガラス瓶に本品を 1～2cm の厚さに入れて蓋をしない状態	25℃・ 75%RH	3 ヶ月	性状 溶出試験 含量	いずれの項目とも変化は認められなかった。

※褐変傾向 対照品と比較しなければ分からない程度

5. 調製法及び溶解後の安定性

本品を水に懸濁（テオフィリンとしてそれぞれ 20mg/mL、10mg/mL、5mg/mL）したものについて、室温及び 40℃ の保存条件下で 24 時間保存し、経時的に安定性試験を行った。その結果、経時的に溶出率の上昇傾向が認められ、懸濁後は速やかに使用することが望ましいと思われる。

試験方法	試料液濃度	保存条件	保存期間	測定項目	結果
懸濁後の安定性	・ 20mg/mL ・ 10mg/mL ・ 5mg/mL	室温	24 時間*	性状 溶出試験* 含量	性状、含量に変化は認められなかったが、経時的に溶出率の上昇傾向（1 時間後に 2%、8 時間後に 10% 程度）が認められた。
	・ 10mg/mL	40℃			

* 溶出試験については 8 時間まで測定

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

巻末の『テルバンス DS 20% 配合変化試験成績』参照

7. 混入する可能性のある夾雑物

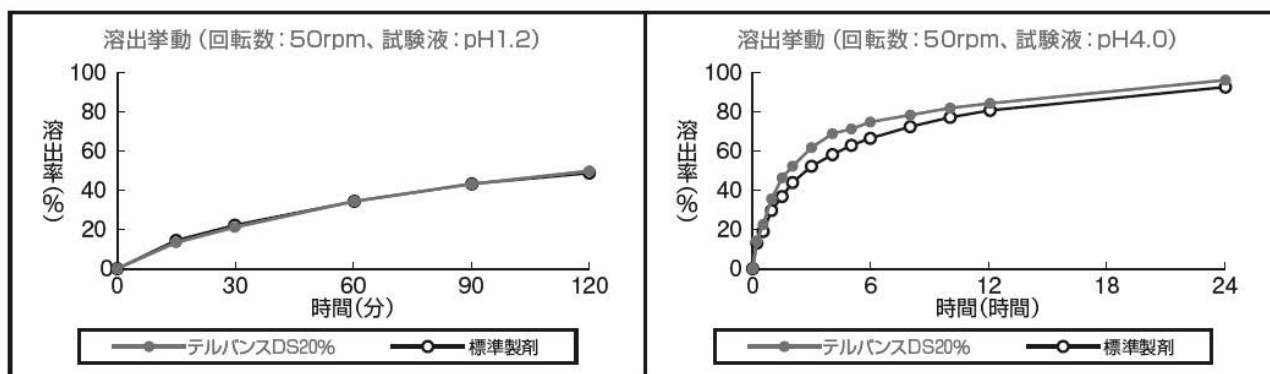
該当資料なし

8. 溶出試験

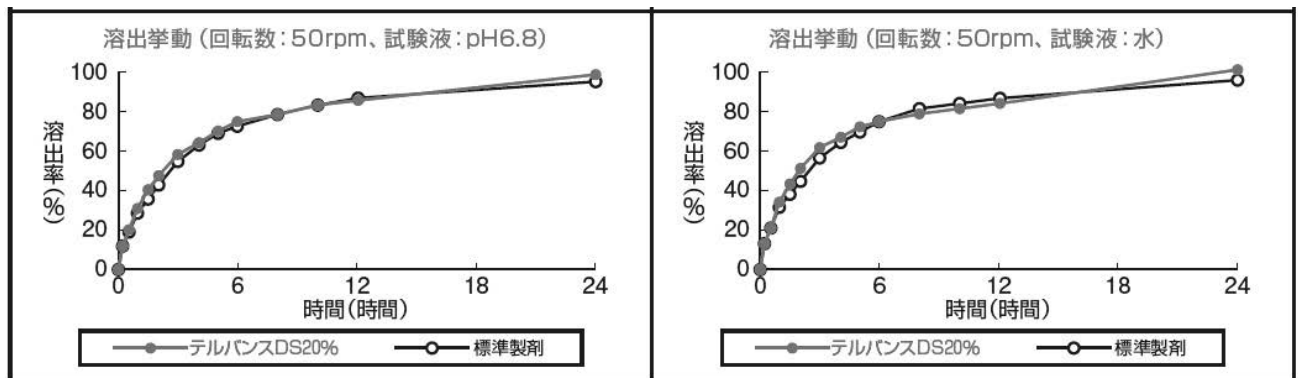
(1) 公的溶出試験への適合性

局外規第三部 テオフィリン徐放ドライシロップに従い試験するとき、1 時間後の溶出率が 15～45%、3 時間後の溶出率が 40～70%、12 時間後の溶出率が 70% 以上であった。

(2) 本剤と標準製剤の溶出挙動



IV. 製剤に関する項目



9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) タンニン酸による沈殿反応
- (2) ムレキシド反応による呈色反応
- (3) 銅錯体生成による呈色反応
- (4) 薄層クロマトグラフィー

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. 容器の材質

バラ包装: 白色ポリエチレン瓶、中ぶた (ポリエチレン)、キャップ (ポリプロピレン、ポリエチレン)
分包包装: ポリエチレン/セロハン/アルミニウム複合フィルム

12. その他

製剤の規制区分

劇薬 (0.4g 分包品を除く)

処方箋医薬品: 注意一医師等の処方箋により使用すること

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

(1) 承認を受けた効能又は効果

気管支喘息、喘息性(様)気管支炎

(2) 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）。

(解説)

喘息性(様)気管支炎は、咳、痰、喘鳴等の喘息様症状を示す気管支炎であり、ウィルスや細菌感染に起因すると言われ、発熱を伴う。多くが乳幼児に発現し、発熱している乳幼児にテオフィリン製剤を投与した場合、痙攣等の症状があらわれることがある。喘息性(様)気管支炎の薬物治療については、テオフィリン製剤以外の他の治療薬による治療の優先を考慮すること。

2. 用法及び用量

(1) 承認を受けた用法及び用量

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。

(2) 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。

*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2012

1) テオフィリン1回投与量の目安（通常の用法は、1日2回投与とされている）

年 齢	テオフィリン1回投与量の目安
6ヵ月未満	原則として投与しない
6ヵ月～1歳未満	3mg/kg
1歳～2歳未満	4～5mg/kg
2歳～15歳	4～5mg/kg

2) 注意すべき投与対象等

2歳以上の重症持続型の患児を除き、他剤で効果不十分な場合などに、患児の状態（発熱、痙攣等）等を十分に観察するなど適用を慎重に検討し投与する。なお、2歳未満の熱性痙攣やてんかんなどのけいれん性疾患のある児には原則として推奨されない。

(3) 服用時間とその理由

該当資料なし

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

該当資料なし

V. 治療に関する項目

- (2) 臨床薬理試験：忍容性試験（単回・反復）
該当資料なし

- (3) 探索的試験：用量反応探索試験（用法・用量設定試験）
該当資料なし

- (4) 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（二重盲検等）
該当資料なし

 - 3) 安全性試験（長期投与・薬物依存性試験）
該当資料なし

 - 4) 患者・病態別試験（高齢者及び様々な病態）
該当資料なし

- (5) 治療的使用
 - 1) 使用成績調査・特別調査・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

アミノフィリン、ジプロフィリン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ホスホジエステラーゼ阻害による細胞内 c-AMP の増加、アデノシン受容体拮抗、細胞内 Ca^{2+} の分布調節等の説がある。

(①, ②)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

気管支拡張作用

モルモットならびにヒトの気管支筋を用いた実験で、テオフィリンにより気管支筋が弛緩された。また、気管支喘息患者で呼吸抵抗が減少されることが確認されている。

(③, ④, ⑤)

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

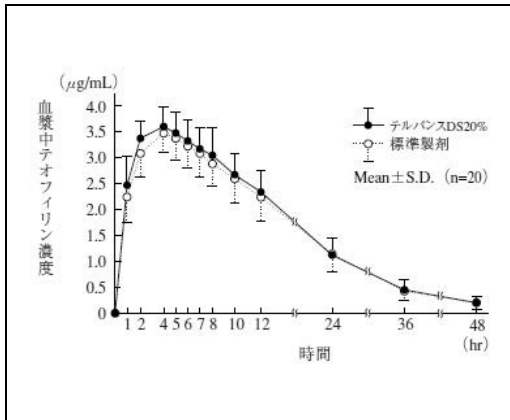
・健康成人男性 20 名にテルバンス®DS20%を 1g (テオフィリンとして 200mg) 絶食下单回投与
投与後 約 3.90 時間 (6)

・健康成人男性 19 名にテルバンス®DS20%を 1g (テオフィリンとして 200mg) 食後単回投与
投与後 約 6.16 時間 (6)

(3) 通常用量での血中濃度

テルバンス DS20%と標準製剤を、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) 健康成人男性に、絶食下及び食後に単回経口投与して血漿中のテオフィリン濃度を測定した。薬物動態パラメータを比較した結果、AUC_{0-48hr}及びC_{max}について、本剤と標準製剤間に有意な差は認められず、また試験精度も基準を満足するものであったことから、両製剤は生物学的に同等と判断した。 (6)

1) 絶食下投与

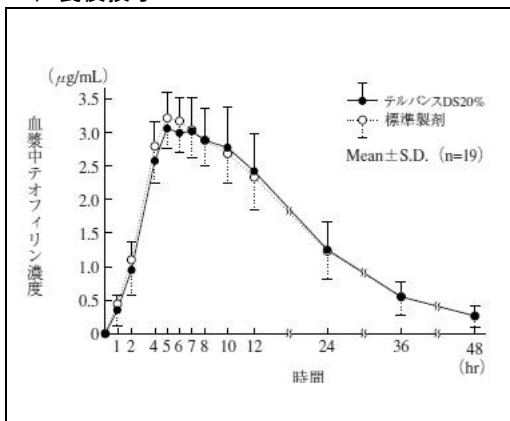


	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-48hr} (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
テルバンス DS 20%	69.64 ± 12.50	3.70 ± 0.37	3.90 ± 1.59	10.05 ± 1.25
標準製剤	67.38 ± 13.51	3.52 ± 0.38	4.00 ± 1.03	9.65 ± 1.65

(Mean±S.D., n=20)

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



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-48hr} (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
テルバンス DS 20%	64.72 ± 14.68	3.34 ± 0.47	6.16 ± 2.14	10.41 ± 1.82
標準製剤	64.76 ± 14.84	3.32 ± 0.44	5.63 ± 1.67	10.51 ± 2.81

(Mean±S.D., n=19)

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) 中毒症状を発現する血中濃度

テオフィリンの血中濃度が 20 µg/mL 以上になると発現しやすい。

(7)(8)

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

(参考)

テオフィリンの平均的臨床薬物動態値（多くの文献からまとめたもの）

対 象	分布容積 Vd (L/kg)	半減期 T _{1/2} (hr)	クリアランス Cl		補正係数 ^{注)}	
			(L/kg/hr)	(mL/kg/min)		
小 児	低出生体重児	0.69	30.2	0.016	0.26	0.30
	<6 ヲ月	0.33	5.4	0.042	0.71	0.81
	6~12 ヲ月	0.34	3.4	0.069	1.15	1.31
	1~4 歳	0.48	3.4	0.098	1.63	1.85
	4~17 歳	0.40	3.0	0.092	1.54	1.75
成 人	18~60 歳の喘息患者	0.51	6.7	0.053	0.88	(1.0)
	60 歳以上の高齢喘息患者	0.37	7.4	0.035	0.58	0.66
	喫煙喘息患者	0.50	5.4	0.064	1.07	1.22
	肥満喘息患者	0.38	8.6	0.031	0.51	0.58
	慢性閉塞性肺疾患	0.45	8.0	0.039	0.65	0.74
	肺浮腫及び心臓喘息	0.56	22.9	0.017	0.28	0.32
	心不全及び強度の肺炎	0.43	17.5	0.017	0.28	0.32
	肝硬変	0.56	28.8	0.013	0.22	0.25
	妊婦	0.54	8.5	0.044	0.73	0.83
	健康成人非喫煙者	0.47	8.2	0.040	0.66	0.75
健康成人喫煙者	0.50	5.4	0.064	1.07	1.22	

注) 成人喘息患者のクリアランスを基準とした場合、慢性投与下での投与量の目安になる。
肝硬変合併喘息患者の投与量は 1/4 でよいことになる。

(9)

(5) 分布容積

「VII.-2.-(4) クリアランス」の項参照

(6) 血漿蛋白結合率

成人：約 60% (テオフィリンとして)

(1)

未熟児：約 38% (テオフィリンとして)

(10)

3. 吸収

消化管からほぼ 100%吸収される。

(17)

4. 分布

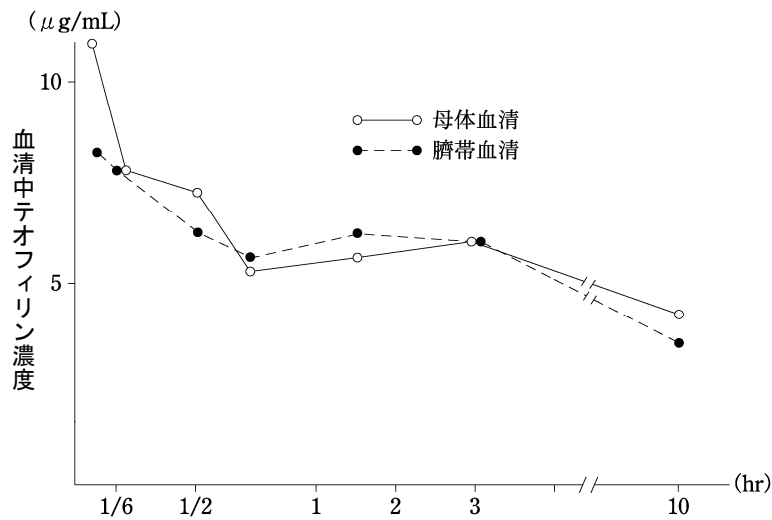
(1) 血液-脳関門通過性

テオフィリンは血液-脳関門を通過して髄液中に移行する (VII.-4.-(4)髄液への移行性の項参照。)

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 胎児への移行性

分娩進行中の母体にアミノフィリン 250mg を静注すると、テオフィリンは母体血中とほぼ同濃度で直ちに臍帯静脈中に移行した。 (11)



アミノフィリン 250mg 静注後の母体及び臍帯血清中テオフィリン濃度

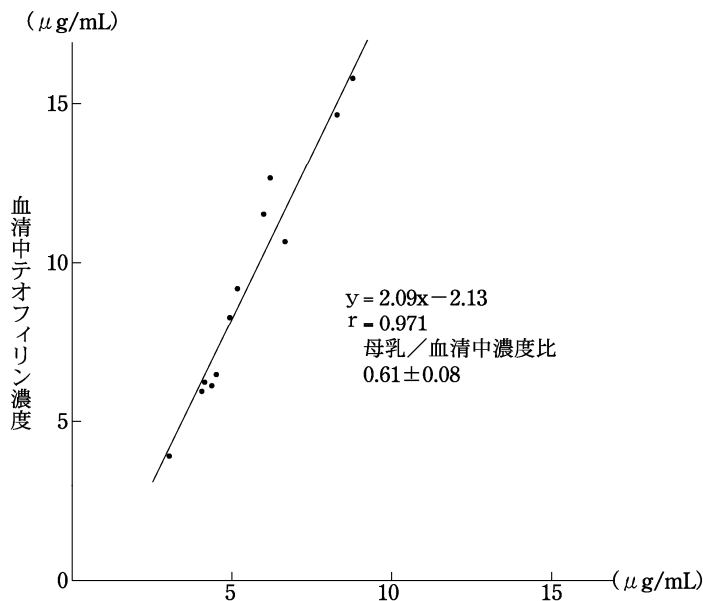
(外国人のデータ)

また、分娩直前の母親にアミノフィリンを投与したところ、新生児に嘔吐、神経過敏等の症状がみられたという報告がある。 (12)

(3) 乳汁中への移行性

気管支喘息の産婦に対し、産後テオフィリンを 1日 300~600mg 経口投与した。その後喘息発作のため入院した際アミノフィリンを 1回 250mg ずつ反復点滴静注したところ、母乳中濃度は、血清中濃度をよく反映していた。

また、2名の授乳婦の産後 2~113 日の血清中テオフィリン濃度に対する母乳中濃度比(M/S比)は 0.61 で、相関係数も $r = 0.971$ と高い相関が得られた。乳児の血清中濃度は全て $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下と微量であり、これは授乳量が少なく、母親の血清中濃度が低いため、乳児の推定テオフィリン摂取量が $0.1\sim 0.4\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ に過ぎなかったためと思われる。 (13)



テオフィリンの母乳中濃度と血清中濃度の関係

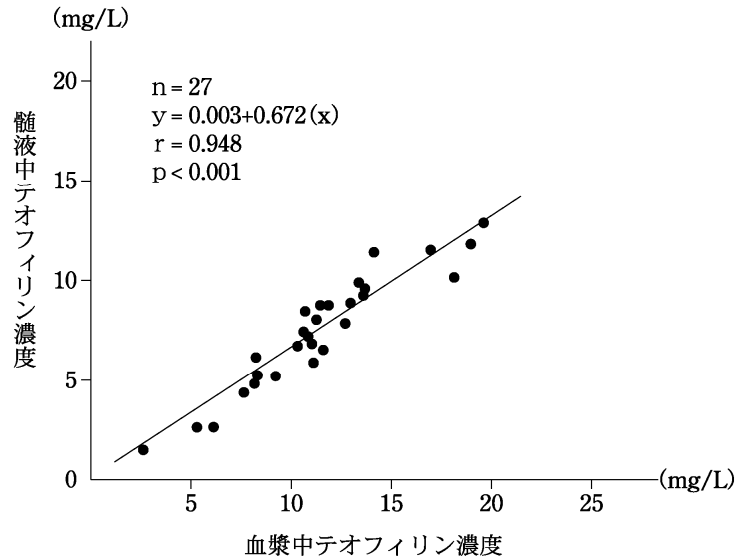
テオフィリンの母乳及び乳児への移行

患者	N.Y.			T.I.
	8	25	113	
産後日数				36
テオフィリン 1日投与量 (mg/day)	300	300	600	400
推定 1日授乳量 (mL/day)	100	150	300	600
母体血清中濃度 (μg/mL)	6.24	8.32	10.59	3.96
母乳中濃度 (μg/mL)	4.25	4.91	6.56	2.95
乳児血清中濃度 (μg/mL)	0.33	0.24	0.51	0.97

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 髄液への移行性

重篤な無呼吸発作を示す低出生体重児^{注)} 27 例に初回 6mg/kg、以後 12 時間毎 2mg/kg のテオフィリンを経口投与してテオフィリン濃度を測定したところ、血漿中濃度は 11.4mg/L($\mu\text{g/mL}$)、髄液中濃度は 7.6mg/L($\mu\text{g/mL}$)で、髄液中濃度が有意に低かった($p < 0.001$, t 検定)。髄液/血漿中濃度比は 67%であり、両者は良く相関していた($r = 0.948$, $p < 0.01$)。 (10)



テオフィリンの低出生体重児の血漿中濃度と髄液中濃度の関係

注) 未熟児無呼吸発作は承認効能・効果外である。

(5) その他の組織への移行性

体循環に入ったテオフィリンは、脂肪組織を除く末梢組織と比較的速やかに平衡状態に達する。

(参考)

ラットに ^{14}C -テオフィリン 10mg/kg を単回経口投与して組織的分布を検討した。胃内からは 5 時間後にほぼ排出され、小腸や大腸に移行して、体内に循環した。投与 1 時間後までは腎は血中より濃度が高く、次いで副腎や肝等で血中とほぼ同等の濃度であった。 (14)

ラットに ^{14}C -テオフィリン 10mg/kg 経口投与後の組織内分布(放射能活性)

	0.5 時間	1 時間	5 時間
胃 内 容 物	121.0 \pm 107.0	46.5 \pm 55.8	4.1 \pm 1.1
小腸内容物	19.7 \pm 2.5	22.7 \pm 1.4	21.5 \pm 3.5
大腸内容物	7.8 \pm 0.8	9.5 \pm 0.4	15.9 \pm 1.7
肝	10.8 \pm 1.3	10.1 \pm 0.1	3.5 \pm 0.4
腎	19.0 \pm 3.2	18.0 \pm 1.5	7.6 \pm 0.9
辜丸	4.6 \pm 1.2	6.5 \pm 0.8	2.3 \pm 0.3
全 脳	4.6 \pm 0.7	7.9 \pm 2.5	1.1 \pm 0.2
肺	9.5 \pm 1.0	†9.0 \pm 0.1	2.9 \pm 0.5
心	9.6 \pm 0.9	9.2 \pm 0.3	2.9 \pm 0.4
脾	9.8 \pm 1.0	9.3 \pm 0.3	3.2 \pm 0.4
脾	8.9 \pm 1.0	8.5 \pm 0.3	2.8 \pm 0.4
横 隔 膜	9.0 \pm 0.9	8.5 \pm 0.2	2.8 \pm 0.3

VII. 薬物動態に関する項目

胸 腺	8.4±0.9	8.1±0.2	2.6±0.3
前 立 腺	8.8±1.0	8.3±0.3	2.9±0.8
副 辜 丸	7.8±0.9	7.9±0.5	2.8±0.5
眼	5.7±0.7	6.2±0.3	2.4±0.2
脂肪組織	1.7±0.4	1.5±0.1	0.6±0.1
骨 格 筋	9.1±0.9	8.6±0.3	2.8±0.4
甲 状 腺	10.5±1.0	9.1±0.5	2.8±0.4
脳下垂体	10.3±1.4	†8.7±0.1	2.9±0.3
副 腎	11.4±1.1	10.1±0.5	3.5±0.3
気 管 支	10.9±1.5	8.7±0.4	3.0±0.4
下顎唾液腺	9.4±1.2	9.0±0.5	2.9±0.3
舌 下 腺	9.1±1.3	8.9±0.3	2.9±0.3
血 液	11.5±1.2	10.8±0.6	3.4±0.4
血 漿	14.3±1.4	13.4±1.2	4.5±0.3

(mean±S.D., n=3, †: n=2)

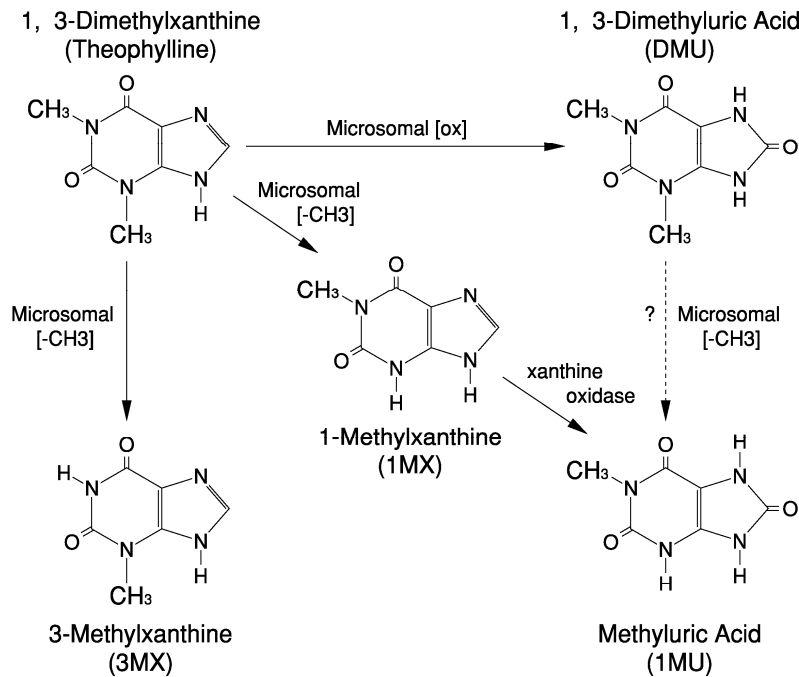
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(外国人のデータ)

テオフィリンは初回通過効果をほとんど受けず、肝でおよそ 85~90%が代謝される。これはチトクローム P450 によるとされ、肝ミクロゾームに局在する mixed function oxidase system に基づくとされている。

成人と小児では代謝物に大きな差は見られないが、未熟児では約 50%が尿中に未変化体として排泄され、約 7%はメチル化をうけてカフェインとして代謝される点で異なっている。 (①⑮)



テオフィリンの肝における代謝経路

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

本剤の代謝に関与する主な P450 分子種：CYP1A2

(16)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果をほとんど見ない。

(17)

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

3-Methylxanthine のみ薬理活性を有し、その気管支及び血管平滑筋弛緩作用はテオフィリンの 1/3～1/5 である。(4)

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

活性代謝物（3-Methylxanthine）は、生成速度よりも消失速度が速いため血中にはほとんど存在しない。

(18)

6. 排泄

(1) 排泄部位

外国人のデータでは尿中にほぼ完全に排泄された。

(15)

(2) 排泄率

(外国人のデータ)

	例数	尿中に排泄されたテオフィリン及び代謝物（総回収量中の%）				
		1MU	3MX	1MX	DMU	テオフィリン
単回投与試験 ^{注1)}	10	17.4±0.3	13.2±1.3	4.6±0.3	50.4±2.0	14.3±1.6
連続投与試験 ^{注2)}	4	20.2±1.0	13.1±0.8	1.0±0.1	53.2±2.7	12.5±1.3

mean ± S.E.

注 1) アミノフィリンをテオフィリンとして 160mg 単回静注後 24 時間の尿中回収率

注 2) テオフィリン 1 回 125 あるいは 250mg、1 日 3 回連続経口投与時の定常状態での 8 時間の尿中回収率
(1 回 250mg、1 日 3 回は承認外用量である)。

(15)

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

腹膜透析はテオフィリン除去に無効である。

(25)

(2) 血液透析

テオフィリンはかなり効率よく透析される薬剤である。しかし、透析される量は装置、膜の種類によって異なる。

(外国人のデータ)

尿毒症患者（肝機能正常）にテオフィリンを 7.08mg/分 で 30 分間投与後 3 時間透析を行ったところ、 $T_{1/2}$ が 2.0～3.2 時間に減少（正常人は約 6 時間）し、透析液中に回収されたテオフィリンは 85.7mg で投与量の約 40%であった。

したがって、透析患者では透析終了時にテオフィリンを追加投与する必要がある。

(19)

VII. 薬物動態に関する項目

(低出生体重児のデータ)

患児は在胎 28 週で誕生し、出生体重は 1220g であった。生後 8 日に痙攣重積状態となり、血中テオフィリン濃度は 55 mg/L であった。前日、テオフィリン 6mg/kg が経口投与された後、12 時間毎に 2mg/kg が経口投与されていた。痙攣重積状態になったのは最終テオフィリン投与 1 時間後であった。ロラゼパムとフェノバルビタールは無効であった。高炭酸ガス血症に対して人工呼吸管理とするとともに、ドパミン 7 μ g/kg/min の投与を開始した。壊死性大腸炎を懸念して活性炭の投与を行わなかった。血液透析を 3 時間実施した。透析開始 15 分後、状態が改善した。血液透析 2 時間で血中テオフィリン濃度は 75mg/L から 11.8mg/L に低下した。透析除去率は 0.67、透析クリアランスは 4.86 mL/kg/min であった。テオフィリンの半減期は 0.80 時間であった。 (20)

(3) 直接血液灌流

活性炭による血液灌流はテオフィリンクリアランスを 6 倍増加する。 (25)

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

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

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）。

（解説）

喘息性(様)気管支炎は、咳、痰、喘鳴等の喘息様症状を示す気管支炎であり、ウィルスや細菌感染に起因すると言われ、発熱を伴う。多くが乳幼児に発現し、発熱している乳幼児にテオフィリン製剤を投与した場合、痙攣等の症状があらわれることがある。喘息性(様)気管支炎の薬物治療については、テオフィリン製剤以外の他の治療薬による治療の優先を考慮すること。

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

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。

*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 2012

1. テオフィリン 1 回投与量の目安（通常の用法は、1 日 2 回投与とされている）

年 齢	テオフィリン 1 回投与量の目安
6 ヶ月未満	原則として投与しない
6 ヶ月～1 歳未満	3mg/kg
1 歳～2 歳未満	4～5mg/kg
2 歳～15 歳	4～5mg/kg

2. 注意すべき投与対象等

2 歳以上の重症持続型の患児を除き、他剤で効果不十分な場合などに、患児の状態（発熱、痙攣等）等を十分に観察するなど適用を慎重に検討し投与する。なお、2 歳未満の熱性痙攣やてんかんなどのけいれん性疾患のある児には原則として推奨されない。

5. 慎重投与内容とその理由

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。]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、産婦、授乳婦〔VIII.-10. 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ヵ月未満の乳児
〔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ヵ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、患者個人に適切な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

- (1) 併用禁忌とその理由
該当資料なし

- (2) 併用注意とその理由

本剤は主として肝薬物代謝酵素 CYP1A2 で代謝される。

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。（「VIII.-13. 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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 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 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。（「VIII.-13. 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。（「VIII.-13. 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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン カルバマゼピン	テオフィリン及び相手薬の効果が減弱することがある。 テオフィリン血中濃度が低下することがあるので、適切な処置を行うこと。 また、相手薬の効果減弱や血中濃度の低下に注意すること。	肝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。（「VIII.-13. 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。

食物、嗜好品による影響

テオフィリンクリアランスは高蛋白食で上昇するとの報告がある。

カフェイン含有飲料はテオフィリンの作用を増強するので摂取を控えること。

(2)

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。以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

1) 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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) その他の副作用

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

(2) 項目別副作用発現率及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(3) 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

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

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。

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。

瘙痒感、固定薬疹、紅斑（多形滲出性紅斑等）、発疹、蕁麻疹があらわれることがある。

確立した試験法はない。

9. 高齢者への投与

該当項目なし

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。〔VIII-5. 慎重投与〕の項参照

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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）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。

(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. 適用上の注意及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

(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等、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

該当項目なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

テオフィリンの非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

1. 一般薬理

気管支拡張作用以外に中枢神経刺激作用、利尿作用、心筋刺激作用、冠拡張作用、平滑筋弛緩作用、骨格筋刺激作用、胃酸分泌促進作用等の薬理作用を有する。(22)

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ (mg/kg)

動物	性	経口	皮下	静脈内
マウス	雄	410	256	198
	雌	383	256	202
ラット	雄	202	230	158
	雌	176	192	165
*イヌ	雄 雌	180		

*イヌは最小致死量

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性

ラットに 37.5、75、150mg/kg/日を 13 週間連続強制経口投与したところ、37.5mg/kg より腸間膜リンパ節付近の動脈の動脈周囲炎の増加と MCH (平均赤血球血色素量) の増加が、75mg/kg より尿量、分葉核好中球の増加、リンパ球の減少、肝臓重量の増加が見られた。さらに、150mg/kg で雌雄各 1 例の死亡例の他、最終体重、尿比重の減少、MCV (平均赤血球容積)、MCHC (平均赤血球ヘモグロビン濃度) の増加、胸腺重量、子宮重量の減少、腎臓重量の増加が認められた。

マウスに 75、150、300mg/kg/日を 13 週間連続強制経口投与したところ、75mg/kg より肝細胞のグリコーゲンの枯渇例が増加し、150mg/kg より最終体重の減少と MCH の増加が見られた。さらに、300mg/kg では、雄の 3/10 例と雌の全例が死亡し、生存例では MCH、MCV の増加、肺重量の増加、腎臓重量の減少、精巣重量の減少が認められた。(23)

(3) 生殖発生毒性試験

ICR 系妊娠マウスの器官形成期 (妊娠 10~13 日) の各日に 100、150、200mg/kg を単回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。(24)

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく。「IV.-4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

2. 貯法・保存条件

室温保存

分包以外は開封後湿気を避けて保存すること。

3. 薬剤取扱い上の注意点

開封後は速やかに使用すること。

本剤は劇薬である（0.4g 分包品を除く）。

本剤は処方箋医薬品である。

注意：医師等の処方箋により使用すること

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

100g（バラ）、80g（0.4g×200）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：テオロング顆粒 50%/錠 50mg/錠 100mg/錠 200mg（エーザイ）

テオドールドライシロップ 20%/シロップ 2%/顆粒 20%/錠 50mg/錠 100 mg/錠 200mg（田辺三菱）

同効薬：アミノフィリン等

7. 国際誕生年月日

該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2001年2月14日

承認番号：21300AMZ00112000

9. 薬価基準収載年月日

2001年7月6日

10. 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

2006年6月21日【用法・用量】の項変更

11. 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

12. 再審査期間の年数

該当しない

13. 長期投与の可否

本剤は投与期間に上限が設けられていない。（厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づく）

X. 取扱い上の注意等に関する項目

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード
2251001R1069

15. 保険給付上の注意
特になし

XI. 文献

1. 引用文献

		文献請求番号
① Hendeles、 L. et al. : Pharmacotherapy,	3, 2 (1983)	TEO-0029
② 黒沢元博ら : 医学のあゆみ,	134, 1121 (1985)	N-1597
③ Parker、 J. M. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther.,	118, 359 (1956)	N-0079
④ Persson、 C. G. A. : Eur. J. Respir. Dis.,	61 (S109) ,7 (1980)	N-1819
⑤ 高木健三ら : 日本胸部臨床,	44,996 (1985)	TEO-0014
⑥ メディサ新薬株式会社 社内資料		
⑦ 石崎高志ら : 治療,	61, 99 (1979)	N-1083
⑧ Koup、 J. R. et al. : Am. J. Hosp. Pharm.,	33,949 (1976)	N-1322
⑨ 洞井由紀夫ら : Pharma、 Medica,	5(12),7 (1987)	N-2129
⑩ 鈴鹿隆久 : 日本新生児学会雑誌,	17,412 (1981)	TEO-0760
⑪ 辻 祥雅 : 産婦人科の進歩,	36,579 (1984)	N-1094
⑫ Yeh、 T. F. et al. : Lancet,	1(8017),910 (1977)	N-0548
⑬ 寺沢千佳子ら : TDM 研究,	6,211 (1990)	N-2154
⑭ 安田公夫 : 岐阜大学医学部紀要,	34,1336 (1986)	N-1155
⑮ Grygiel、 J. J. et al. : Clin. Pharmacol. Ther.,	26,660 (1979)	N-1491
⑯ 島田典昭ら : 薬物動態,	10,413 (1995)	N-2295
⑰ Horai、 Y. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol.,	24, 79 (1983)	TEO-0008
⑱ Tang-Liu、 D. D. et al. : Clin. Pharmacol. Ther.,	31,358 (1982)	N-0808
⑲ Lee、 C. S. et al. : J.Clin. Pharmacol.,	19,219 (1979)	N-0605
⑳ Gitomer、 J. J. : Pediatr. Nephrol.,	16,784 (2001)	TEO-0861
㉑ Kappas、 A. et al. : Clin. Pharmacol. Ther.,	20,643 (1976)	N-1771
㉒ Rall、 T. W. : Pharmacol. Basis Ther. 7th ed.	589 (1985)	N-1231
㉓ Collins、 J. J. et al. : Fundam. Appl. Toxicol.,	11,472 (1998)	N-2258
㉔ Tucci、 S. M. et al. : Toxicol. Lett.,	1,337 (1978)	N-1619
㉕ PDR、 54ed.,	1840 (2002)	TEO-0874

2. その他の参考文献

第十六改正日本薬局方解説書 (廣川書店)
医療用医薬品 品質情報集 No.16

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

テルバンス®DS 20%は海外では発売されていない（テオフィリン製剤としては、海外で販売されている）。

XIII. 備考

1. 文献請求先

エルメッド エーザイ株式会社

FAX 03-3980-6634

〒170-0013 東京都豊島区東池袋 3-23-5

2. お問い合わせ先

エーザイ hhc ホットライン ☎0120-223-698

(別表) テルバンス DS20%配合変化試験成績

<配合変化試験方法>

テルバンス DS20% 2g (通常 1 日最大量) と各種配合する薬品 (通常 1 日最大量) を混合し、配合直後及び 14 日後の外観 (色、におい、湿潤、流動性) を測定した。

(保存条件) 温度: 1~30℃

期間: 14 日間

貯法: シャーレ (開放)、散光下

テルバンス DS20%	外 観			
	色	におい	湿 潤	流動性
	白色	ピーチ様の芳香	なし	良い

分類	品 名 (会社名) *1 成 分 名	配合前の外観、におい	配合量 (g)	配 合 結 果				
				外 観				
				色	におい	湿潤	流動性*2	
抗生物質 (セフェム系・テトラサイクリン系・マクロライド系)	エリスロシンドライシロップ 10% (アボット) *3 エリスロマイシンエチルコハク酸エステル	白色、顆粒、においなし	12	配合直後	白色	ほとんどなし	なし	良い
				14 日後	同上	同上	同上	同上
	オラスポア小児用ドライシロップ 10% (アルフレッサファーマ) セフロキサジン水和物	だいたい色、微細な粒子を含む粉末、オレンジ様の芳香	7.5	配合直後	混合色	オレンジ様の芳香	なし	良い
				14 日後	同上	同上	同上	同上
	クラリスドライシロップ 10% 小児用 (大正製薬-大正富山) *3 クラリスロマイシン	白色、粉末、わずかに特異な芳香	4	配合直後	白色	わずかに特異な芳香	なし	良い
				14 日後	同上	なし	同上	同上
	ケフラル細粒小児用 100mg (塩野義) セファクロル	うすい黄色、細粒、わずかにオレンジ様のにおい	7.5	配合直後	混合色	ほとんどなし	なし	良い
				14 日後	同上	同上	同上	同上
	L-ケフレックス小児用顆粒 (塩野義) セファレキシシ	うすいだいたい色、顆粒、わずかにオレンジ様のにおい	5	配合直後	混合色	わずかにオレンジ様	なし	良い
				14 日後	同上	同上	同上	同上
セフゾン細粒小児用 10% (アステラス) セフジニル	淡赤白色、細粒、芳香	3	配合直後	混合色	特異な芳香	なし	良い	
			14 日後	同上	同上	同上	同上	
バナンドライシロップ 5% (第一三共=グラクソ・スミスクライン) セフポドキシム プロキセチル	赤みのだいたい色~だいたい色、粉末を含む微細な粒子、わずかに特異な芳香	4	配合直後	混合色	わずかに特異な芳香	なし	良い	
			14 日後	同上	ほとんどなし	同上	同上	
フロモックス小児用細粒 100mg (塩野義) セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物	赤白色、細粒、芳香	4.5	配合直後	混合色	特異な芳香	なし	良い	
			14 日後	同上	同上	同上	同上	
ミノマイシン顆粒 2% (ファイザー-武田) ミノサイクリン塩酸塩	淡橙色、顆粒、ごくわずかにオレンジ様のにおい	10	配合直後	混合色	わずかにオレンジ様	なし	良い	
			14 日後	同上	同上	同上	同上	
酵素製剤	レフトーゼ顆粒 10% (日本新薬) リゾチーム塩酸塩	白色、顆粒、わずかに特異なにおい	2.7	配合直後	白色	わずかにピーチ様	なし	良い
				14 日後	同上	ほとんどなし	同上	同上

(別表) テルバンス DS20%配合変化試験成績

分類	品名 (会社名) ^{*1} 成分名	配合前の外観、におい	配合量 (g)	配合結果				
				外観				流動性 ^{*2}
				色	におい	湿潤		
混合ビタミン剤	調剤用パンビタン末 (武田) 配合剤	橙黄色、粉末、レモン 様のおい	2	配合直後	橙黄色	わずかに レモン様	なし	良い
				14日後	同上	ビタミン臭 強まる	同上	同上
	シナール配合顆粒 (塩野義) アスコルビン酸・パントテン酸カ ルシウム	淡黄色、顆粒、におい なし	9	配合直後	混合色	ほとんどなし	なし	良い
				14日後	同上	同上	同上	同上
副腎皮質 ホルモン製剤	リンデロン散 0.1% (塩野義) ベタメタゾン	白色、粉末、においな し	8	配合直後	白色	ほとんどなし	なし	良い
				14日後	同上	なし	同上	同上
解熱鎮痛 消炎剤	ポントール散 50% (第一三共=ファイザー) メフェナム酸	白色～微黄白色、微細 な粒を含む粉末、ごく わずかに特異なおい	3	配合直後	ごく微黄白色	ごくわずかに 特異な芳香	なし	良い
				14日後	同上	ほとんどなし	同上	同上
消化性潰瘍 剤	アルサルミン細粒 90% (中外) スクラルファート水和物	白色、細粒、においな し	3.6	配合直後	白色	わずかに ピーチ様	なし	良い
				14日後	同上	同上	同上	同上
	コランテル配合顆粒 (塩野義) 配合剤	白色、顆粒、においな し	8	配合直後	白色	わずかに ピーチ様	なし	良い
				14日後	同上	同上	同上	同上
	マーズレンS 配合顆粒 (寿=ゼリア) ^{*4} アズレンスルホン酸ナトリウム水和 物、L-グルタミン	淡青色、顆粒、におい なし	2	配合直後	淡青色	わずかに ピーチ様	なし	良い
				14日後	同上	同上	同上	同上
整腸 剤	ビオフェルミン配合散 (ビオフェルミン=武田) ラクトミン	白色、粉末、においな し	9	配合直後	白色	ほとんどなし	なし	良い
				14日後	同上	同上	同上	同上
	ビオフェルミンR 散 (ビオフェルミン=武田) 耐性乳酸菌	白色～わずかに淡黄 褐色、粉末状の散、に おいはないかわずか に特異なおい	3	配合直後	白色	わずかに ピーチ様	なし	良い
				14日後	同上	同上	同上	悪化
	ビオスミン配合散 (ビオフェルミン=武田) ビフィズス菌、ラクトミン	白色、粉末状の散、に おいはないかわずか に特異なおい	6	配合直後	白色	わずかに ピーチ様	なし	良い
				14日後	同上	同上	同上	悪化
ラックビーR 散 (興和=興和創薬) 耐性乳酸菌	微黄白色、散、におい なし	6	配合直後	微黄白色	わずかに ピーチ様	なし	良い	
			14日後	同上	なし	同上	同上	
健胃消化 剤	S・M配合散 (第一三共エスファ=第一三共) タカヂアスターゼ他・生薬配合剤	淡灰色～灰褐色、粉 末、 特異な芳香	3.9	配合直後	褐色	ハッカ様	なし	良い
				14日後	同上	同上	同上	少し悪化
	ベリチーム配合顆粒 (塩野義) 膵臓性消化酵素配合剤	淡褐色、顆粒、特異な におい	3	配合直後	混合色 ^{*5}	特異なおい	なし	良い
				14日後	同上	同上	同上	同上
消化器管用 剤	ナウゼリンドライシロップ 1% (協和発酵キリン) ドンペリドン	白色、細粒、においな し	3	配合直後	白色	わずかに ピーチ様	なし	良い
				14日後	同上	同上	同上	固化
制酸剤・緩下 剤	酸化マグネシウム原末「マルイ シ」(丸石) 酸化マグネシウム	白色、粉末又は粒、に おいなし	1	配合直後	白色	わずかに ピーチ様	なし	良い
				14日後	同上	同上	同上	同上

(別表) テルバンス DS20%配合変化試験成績

分類	品名 (会社名) *1 成分名	配合前の外観、におい	配合量 (g)	配合結果				
				外観				流動性*2
				色	におい	湿潤		
抗ヒスタミン剤	ペリアクチン散 1% (日医工) シプロヘプタジン塩酸塩水和物	白色、散、においなし	1.2	配合直後	白色	わずかにピーチ様	なし	良い
				14日後	同上	ほとんどなし	同上	同上
	ポララミンドライシロップ 0.2% (高田-MSD) d-クロロフェニラミンマレイン酸塩	淡黄赤色、細粒、わずかに特異な芳香	4	配合直後	混合色	わずかに特異な芳香	なし	良い
				14日後	同上	ほとんどなし	同上	同上
	ポララミン散 1% (MSD) d-クロロフェニラミンマレイン酸塩	白色、粉末、においなし	0.8	配合直後	白色	わずかにピーチ様	なし	良い
				14日後	同上	同上	同上	同上
交感神経刺激剤 (β 刺激剤) *6	アトックドライシロップ 40μg (アステラス) ホルモテロールフマル酸塩水和物	白色、粒状、においなし	4	配合直後	白色	わずかにピーチ様	なし	良い
				14日後	同上	ほとんどなし	同上	同上
	イノリン散 1% (田辺三菱-田辺製薬販売) トリメトキノール塩酸塩水和物	白色、微粒状の散、においなし	1.2	配合直後	白色	わずかにピーチ様	なし	良い
				14日後	同上	同上	同上	同上
	ベラチンドライシロップ小児用 0.1% (田辺三菱-田辺製薬販売) *6 ツロブテロール塩酸塩	白色、顆粒、ごくわずかに特異なにおい	2	配合直後	白色	ごくわずかに特異な芳香	なし	良い
				14日後	同上	ほとんどなし	同上	同上
	ホクナリンドライシロップ 0.1% 小児用 (アボットジャパン) *5 ツロブテロール塩酸塩	白色、顆粒、においなし	2	配合直後	白色	わずかにピーチ様	なし	良い
				14日後	同上	ほとんどなし	同上	同上
	ポルボノールドライシロップ 0.5% (高田=日本化薬) フェノテロール臭化水素酸塩	微黄白色、微粒を含む粉末、わずかに特異な芳香	1.5	配合直後	混合色	ごくわずかに特異な芳香	なし	良い
				14日後	同上	同上	同上	同上
メプチン顆粒 0.01% (大塚製薬) *6 プロカテロール塩酸塩水和物	白色、顆粒、においなし	1	配合直後	白色	わずかにピーチ様	なし	良い	
			14日後	同上	ほとんどなし	同上	同上	
アレルギー用剤	アイピーディドライシロップ 5% (大鵬薬品) スプラタストシル酸塩	白色、粉末を含む粒状、ストロベリー様芳香	6	配合直後	白色	わずかにストロベリー様	なし	良い
				14日後	同上	同上	同上	同上
	アレギサールドライシロップ 0.5% (田辺三菱-田辺製薬販売) ベミロラストカリウム	白色、粒状、においなし	4	配合直後	白色	わずかにピーチ様	なし	良い
				14日後	同上	ほとんどなし	同上	同上
	インタール細粒 10% (サノフィ・アベンティス) クロモグリク酸ナトリウム	白色、細粒、においなし	4	配合直後	白色	わずかにピーチ様	なし	良い
				14日後	同上	ほとんどなし	同上	同上
	オノンドライシロップ 10% (小野) プランルカスト水和物	微黄色、顆粒、においなし	4.5	配合直後	微黄色	わずかにピーチ様	なし	良い
				14日後	同上	同上	同上	同上
ザジテンドライシロップ 0.1% (ノバルティス) ケトチフェンフマル酸塩	白色、粉末を含む微細な粒子、芳香	2	配合直後	白色	わずかにストロベリー様	なし	良い	
			14日後	同上	ごくわずかにストロベリー様	同上	同上	
セルテクトドライシロップ 2% (協和発酵キリン) オキサトミド	白色、細粒、においなし	2.5	配合直後	白色	わずかにピーチ様	なし	良い	
			14日後	同上	ほとんどなし	同上	同上	

(別表) テルバンス DS20%配合変化試験成績

分類	品名 (会社名) ^{*1} 成分名	配合前の外観、におい	配合量 (g)	配合結果				
				外観				流動性 ^{*2}
				色	におい	湿潤		
アレルギー用剤	リザベン細粒 10% (キッセイ) トラニラスト	淡黄色、細粒、においなし	3	配合直後	淡黄色	わずかにピーチ様	なし	良い
				14日後	同上	同上	同上	同上
	リザベンドライシロップ 5% (キッセイ) トラニラスト	淡黄色、顆粒、においなし	6	配合直後	淡黄色	わずかにピーチ様	なし	良い
				14日後	同上	同上	同上	同上
	ロメット細粒小児用 10% (田辺三菱) レピリナスト	白色～微黄白色、散、においはない	3	配合直後	白色	わずかに特異臭	なし	良い
				14日後	同上	同上	同上	同上
去痰剤	ビスルボン細粒 2% (日本ベーリンガー) ブロムヘキシソール塩酸塩	白色、細粒、においなし	0.6	配合直後	白色	わずかにピーチ様	なし	良い
				14日後	同上	ほとんどなし	同上	同上
	ムコサールドライシロップ 1.5% (日本ベーリンガー) アンブロキシソール塩酸塩	帯黄色、粒状、ヨーグルト様のにおい	3	配合直後	混合色	ヨーグルト様	なし	良い
				14日後	同上	同上	同上	同上
	ムコダイン細粒 50% (杏林) L-カルボシステイン	白色、細粒、においなし	3	配合直後	白色	わずかにピーチ様	なし	良い
				14日後	同上	ほとんどなし	同上	同上
鎮咳去痰剤	アスピリン散 10% (田辺三菱-田辺製薬販売) チペピジンヒベンズ酸塩	だいたい色、微粒状の散、ごくわずかに特異なにおい	1.2	配合直後	混合色	わずかにピーチ様	なし	良い
				14日後	同上	ほとんどなし	同上	同上
	アスピンドライシロップ 2% (田辺三菱-田辺製薬販売) チペピジンヒベンズ酸塩	だいたい色、微粒状の散、オレンジ様の芳香	6	配合直後	だいたい色	わずかにオレンジ様	なし	良い
				14日後	同上	同上	同上	固化
	メジコン散 10% (塩野義) デキストロメトルファン臭化水素酸塩	白色、粉末、においなし	1.2	配合直後	白色	わずかにピーチ様	なし	良い
				14日後	同上	ほとんどなし	同上	同上
総合感冒剤	幼児用PL配合顆粒 (塩野義) 配合剤	うすいだいたい色、顆粒、においなし	12	配合直後	うすいだいたい色	わずかにピーチ様	なし	良い
				14日後	同上	同上	同上	同上

*1 会社名中、2社を一印で結んだものは前社が製造販売元、後社が販売元であり、=印で結んだものは前社が製造販売、両社で販売することを示す。

*2 流動性：「良い」、「少し悪化」、「悪化」、「固化」

*3 併用により、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し、テオフィリン血中濃度が上昇することがあるので、併用に注意すること。

*4 添付文書に“多少の色調幅があるが、成分等に影響はない”との記載あり。

*5 添付文書に“原料により製品間に若干の色調変動が認められることがある”との記載あり。

*6 併用により、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ので、併用に注意すること。

(社内資料)

製造販売元



メディサ新薬株式会社

大阪市淀川区宮原5丁目2-27

販売元



エルメッド エーザイ株式会社

東京都豊島区東池袋3-23-5

販売提携



エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4-6-10