

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、その記載様式を策定した。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）がなされた時点並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

II. 名称に関する項目

1. 販売名 2
2. 一般名 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
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
2. 製剤の組成 4
3. 製剤の各種条件下における安定性 5
4. 混入する可能性のある夾雑物 5
5. 溶出試験 5
6. 製剤中の有効成分の確認試験法 5
7. 製剤中の有効成分の定量法 6
8. 容器の材質 6

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 7
2. 用法及び用量 7
3. 臨床成績 7

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 10
2. 薬理作用 10

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 12
2. 薬物速度論的パラメータ 15
3. 吸収 16
4. 分布 16
5. 代謝 17
6. 排泄 18
7. 透析等による除去率 18

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	19
2. 禁忌内容とその理由	19
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	19
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	19
5. 慎重投与内容とその理由	19
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20
7. 相互作用	21
8. 副作用	23
9. 高齢者への投与	26
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	26
11. 小児等への投与	26
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
13. 過量投与	27
14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	27
15. その他の注意	28
16. その他	28

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	29
2. 毒性	29

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	30
2. 貯法・保存条件	30
3. 薬剤取扱い上の注意点	30
4. 承認条件	30
5. 包装	30
6. 同一成分・同効薬	30
7. 国際誕生年月日	30
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	30
9. 薬価基準収載年月日	30
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	30
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	30
12. 再審査期間	31
13. 長期投与の可否	31
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	31
15. 保険給付上の注意	31

XI. 文献

1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	33

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	34
---------------	----

XIII. 備考

1. その他の関連資料	35
-------------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ユニフィルLA錠は、スイスのムンディファルマ社グループで開発された徐放システム（コンチンシステム）に基づき、製剤設計されたテオフィリンの徐放性製剤である。国内においては、1986年日本医薬品工業（株）（現日医工（株））により臨床試験が開始され、その後、大塚製薬（株）が参画し、以後共同で開発が進められた。

その結果、気管支喘息、慢性気管支炎及び肺気腫に対し有用性が確認され、1994年承認を得て、ユニフィル錠200、ユニフィル錠400の発売に至った。また、2002年7月には本剤の100mg錠であるユニフィル錠100が発売された。

2006年8月に医療事故防止対策の一環として、ユニフィルLA錠100mg・ユニフィルLA錠200mg・ユニフィルLA錠400mgへの販売名の変更が承認され、2006年12月に薬価収載された。

2. 製品の特徴及び有用性

- 1) ユニフィルLA錠は、1日1回投与のテオフィリン徐放性製剤である。
- 2) Nocturnal Asthma^{注1)}及びモーニングディップ^{注2)}の改善に対し有用性が認められている（9頁）。
- 3) 生体リズムに合わせた新しい治療法（Chronotherapy）に適している（9頁）。
- 4) 主薬の放出を長時間コントロールできるコンチンシステムを採用している。
- 5) 副作用発現症例率は6.40%（129例/2,015例）で、その主なものは嘔気（1.69%）、胸やけ（0.69%）等の消化器症状、頭痛（0.45%）等の精神神経症状及び動悸（0.90%）等の循環器症状である。

（ユニフィルLA錠200・400承認時及び市販後調査の集計）

また、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（吐血、下血等）、赤芽球癆、アナフィラキシーショック、肝機能障害、黄疸、頻呼吸及び高血糖症**が報告されている。

注1) 深夜から早朝にかけての喘息症状の悪化

注2) 早朝の呼吸機能の落込み

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ユニフィル LA 錠 100mg
 ユニフィル LA 錠 200mg
 ユニフィル LA 錠 400mg

(2) 洋名

UNIPHYL LA tablets

(3) 名称の由来

1日1回 (uni) 投与のテオフィリン (theophylline) 徐放性製剤
 LAはLong Actingの略である。

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

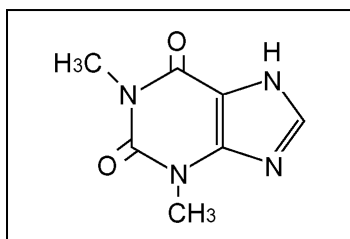


図1 テオフィリンの構造式

4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_7H_8N_4O_2$

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

1, 3-ジメチル-1 *H*-プリン-2, 6(3*H*, 7*H*)-ジオン (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : NI-102S

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

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

臨界相対湿度：約80%

(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

pKb=13.5、11.5

(6) 分配係数

クロロホルム-水：0.27 (pH2)、0.23 (pH8)

オクタノール-リン酸緩衝液：0.755 (pH7.4)

(7) その他の主な示性値

旋光性：なし

極大吸収波長：271nm（水溶液）

3. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

4. 有効成分の確認試験法

日局「テオフィリン」の確認試験法

- 1) タンニン酸塩生成による沈殿反応
- 2) ムレキシド反応
- 3) 銅錯体生成による呈色反応

5. 有効成分の定量法

日局「テオフィリン」の定量法

中和滴定法（指示薬：ブロムチモールブルー試液）










0.1mol/L水酸化ナトリウム液1mL=18.016C₇H₈N₄O₂

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区分及び性状

表1 剤形

販売名	区分	外形	性状
ユニフィル LA 錠 100mg	徐放錠	   直径：6.4mm、厚さ：2.9mm	白色 無臭 微苦味
ユニフィル LA 錠 200mg		   直径：9.5mm、厚さ：2.8mm	
ユニフィル LA 錠 400mg		   直径：11.0mm、厚さ：4.1mm	

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

表2 識別コード

販売名	識別コード	表示部位
ユニフィル LA 錠 100mg	PF	錠剤、表面
	U100	錠剤、裏面
ユニフィル LA 錠 200mg	PF	錠剤、表面
	U200	錠剤、裏面
ユニフィル LA 錠 400mg	PF	錠剤、表面
	U400	錠剤、裏面

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

表3参照

(2) 添加物

表3参照

表3

販売名	有効成分	添加物
ユニフィルLA錠100mg	1錠中テオフィリン100mg	ヒドロキシエチルセルロース、ポビドン、セトステアリルアルコール、ステアリン酸マグネシウム、タルク
ユニフィルLA錠200mg	1錠中テオフィリン200mg	
ユニフィルLA錠400mg	1錠中テオフィリン400mg	

3. 製剤の各種条件下における安定性

表4 各種条件下における安定性

販売名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
ユニフィルLA錠100mg	40℃ 75%RH	6カ月	PTP包装 ポリエチレン瓶	変化なし
ユニフィルLA錠200mg ユニフィルLA錠400mg	室温 (8~32℃) 28~90%RH	36カ月	PTP包装	変化なし
	40℃ 75%RH	6カ月	PTP包装 ポリエチレン瓶	溶出が若干遅延したが、規格の範囲内で、その他の項目には変化がなかった。
	50℃	3カ月	シャーレ* (開放)	高温では1カ月後に外観がやや黄色味を帯び、水分の減少及び溶出の遅延が認められた。 加湿により吸湿し、水分は開始時の2~3%が3カ月後には9~10%となった。 光に対しては変化がなかった。
	25℃ 90%RH			
18~25℃ 60~80%RH 照度1,000ルクス	2カ月			

* : ユニフィルLA錠400mgでの結果

4. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

5. 溶出試験

局外規第三部「テオフィリン徐放錠(3)」

試験条件：第2法（パドル法）、100rpm

試験液：水（900mL）

表5

販売名	規定時間	溶出率
ユニフィル LA 錠 100mg	4 時間	15~45%
	8 時間	35~65%
	24 時間	70%以上
ユニフィル LA 錠 200mg	4 時間	15~45%
	10 時間	35~65%
	24 時間	70%以上
ユニフィル LA 錠 400mg	8 時間	15~45%
	16 時間	30~60%
	24 時間	45~75%

〔出典：局外規第三部〕

6. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局テオフィリンの確認試験を準用する。

- 1) テオフィリンのタンニン酸塩生成の確認
- 2) プリン誘導体に共通のムレキシド反応
- 3) テオフィリンの銅錯体生成による呈色反応

7. 製剤中の有効成分の定量法

方 法：液体クロマトグラフ法

充填剤：オクタデシルシリル化シリカゲル

温 度：40℃付近の一定温度

移動相：pH3.5の酢酸・酢酸Na緩衝液・アセトニトリル混液（9：1）

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：271nm）

8. 容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

キャップ：ポリプロピレン

パッキン：ポリエチレン、ポリプロピレン

詰め物：ポリエチレン

ボトル：ポリエチレン

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫

2. 用法及び用量

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

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

国内で実施された二重盲検比較試験及び一般臨床試験を含む臨床試験の結果は次のとおりである^{1~6)}。

表6 臨床成績

疾患名 \ 改善率 (%)	改善以上	やや改善以上
気管支喘息	64.2% (366/570)	88.8% (506/570)
慢性気管支炎	44.0% (22/ 50)	82.0% (41/ 50)
肺 気 腫	53.2% (41/ 77)	83.1% (64/ 77)

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

1) 単回投与試験⁷⁾

健康成人男子12名を対象に、ユニフィルLA錠400mgを1錠夕食後に単回投与した結果、自他覚症状、理学的検査、臨床検査、心電図及び血漿中テオフィリン濃度に異常所見は認められなかった。

2) 反復投与試験⁸⁾

健康成人男子8名を対象に、ユニフィルLA錠400mgをテオフィリンとして400mg（1錠）、600mg（1.5錠）、800mg（2錠）1日1回夕食後に5日間反復投与し、自他覚症状、理学的検査、理学的検査、臨床検査、心電図検査及び血漿中テオフィリン濃度について検討した。

自他覚症状として1名に一過性の動悸（継続投与で消失）が発現した。また、1名に600mg投与例で軟便が発現したが、継続投与が可能であったため800mgに増量し、その3日後にふらつき感、軟便及び食欲不振が発現し、投与中止した。その後症状は投与中止により消失した。

なお、その他の異常所見は認められなかった。

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはテオフィリンとして400mgを1日1回夕食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」です。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

・気管支喘息³⁾

気管支喘息患者61例を対象に、初期投与量をテオフィリンとして400mg 1日1回夕食後投与とし、1週あるいは2週間隔で600mgまで増量可能とし、治療期間を3あるいは6週間とした結果、本剤の気管支喘息に対する初期投与量はテオフィリンとして400mg 1日1回夕食後投与が妥当であると考えられた。

・慢性閉塞性肺疾患⁴⁾

慢性閉塞性肺疾患患者47例を対象に、初期投与量をテオフィリンとして400mg 1日1回夕食後投与とし、2週間隔で600mgまで増量可能とし、治療期間を4週間とした結果、本剤の慢性閉塞性肺疾患に対する初期投与量はテオフィリンとして400mg 1日1回夕食後投与が妥当であると考えられた。

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはテオフィリンとして400mgを1日1回夕食後経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」です。

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

・ 気管支喘息

気管支喘息に対して本剤をテオフィリンとして400mg 1日1回夕食後投与、また、テオフィリンとして200mg 1日2回朝食後及び就寝前経口投与（対照薬）とし、治療期間を4週間として二重盲検比較試験を実施した結果、本剤の有効性が認められた。

・ 慢性閉塞性肺疾患

慢性閉塞性肺疾患に対して本剤をテオフィリンとして400mg 1日1回夕食後投与、またテオフィリンとして200mg 1日2回朝食後及び就寝前経口投与（対照薬）とし、治療期間を4週間として二重盲検比較試験を実施した結果、本剤の有効性が認められた。

3) 安全性試験

・ 気管支喘息^{1,6)}

まず最初に、本剤の投与量ガイドラインを設定する目的で、気管支喘息患者215例を対象に、初期投与量をテオフィリンとして400mg 1日1回夕食後投与、1週あるいは2週間隔で800mgまで増量可能とし、治療期間を4週あるいは8週間とした投与指針検討試験を実施した。

投与指針検討試験終了後引き続き継続投与が可能な106名に対し、投与期間を24週以上とする長期投与試験を実施した。

副作用は、解析対象例105例中12例（11.4%）、18件に認められた。その内訳は、食欲不振、吐き気、胃部不快感、嘔気、胸やけ、頭痛が各2件、また、便秘、頭重感、手のふるえ、動悸、口内炎、肝機能障害〔AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等〕が各1件であったが、無処置、減量、他剤治療もしくは投与終了後に消失した。

発現時期は18件中15件が投与指針検討試験の第一治療期に、3件が長期投与試験の第2治療期に発現した。

血圧、脈拍数、心電図において異常所見は認められなかった。また、臨床検査項目の平均値の推移では、観察期終了時に比べ有意差が散見されたが、臨床上問題となるものはなかった。

長期投与試験中の概括安全度は、「安全性に問題なし」が投与12週間後の評価で97.1%、投与16週間後以降の評価でいずれも100%を示した。

・ 慢性閉塞性肺疾患²⁾

慢性閉塞性肺疾患患者41名を対象に、初期投与量をテオフィリンとして400mg 1日1回夕食後投与、1あるいは2週間隔で800mgまで増量可能とし、治療期間を24週間以上として長期投与試験を実施した。

副作用は、41例中3例（7.3%）、4件に認められた。その内訳は、動悸が2件、また、胃腸障害及び胃部不快感が各1件であり、うち1例が投与中止した。

理学的検査、心電図及び臨床検査値において異常所見は認められなかった。

長期投与試験中の概括安全度は、「安全性に問題なし」が97.6%であった。

4) 患者・病態別試験

・ 小児気管支喘息

10～15歳の小児気管支喘息患児8名を対象に、本剤をテオフィリンとして400mg（ユニフィル LA錠200mg×2）単回経口投与した結果、1例に軽度の嘔吐が認められたが、薬剤との関連性はたぶんなしと判定された。

また、自他覚症状、理学的検査、臨床検査、心電図及び血漿中テオフィリン濃度に異常所見は認められなかった。

10～15歳の小児気管支喘息患児24名を対象に、本剤をテオフィリンとして400mg（ユニフィル LA錠200mg×2）1日1回夕食後投与、また、テオフィリンとして200mg 1日2回朝食後及び就寝前経口投与（対照薬）として、封筒法による交叉比較試験を実施した結果本剤の有効性が認められた。

・ PEFの日内変動がタイプ分類された成人気管支喘息患者

17～76歳のPEFの日内変動がタイプ分類された成人気管支喘息患者124名を対象に、1日1回ユニフィルLA錠400mgを夕食後に4週間投与し、1日4回起床時、昼、夕及び就寝前の立位PEFを測定した。

Morning dip type (MD型) n=50、 Peak type (P型) n=56

Evening dip type (ED型) n=6、 Flat type (F型) n=12

結果、MD型においては就寝前を除く測定点で改善が得られ、P型ではすべての測定点で観察期に比べ改善が得られた⁹⁾。

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

①特別調査

ユニフィルLA錠を用い、自主的に実施した市販後調査において有効性評価症例571例についての全般改善度を表に示した。判定不能13例を除いた中等度改善以上での改善率は、72.6%、無効率（不変+悪化）は12.9%であった。

表7 全般改善度（15才未満を除く）

著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	計	改善率	無効率
161	244	81	68	4	13	571	72.58%	12.90%

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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、アデノシン受容体拮抗、細胞内Ca²⁺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いる。気管支喘息患者において、呼吸機能の改善に加えて喀痰中の総好酸球数と活性化好酸球数の減少並びに末梢血中の細胞傷害性蛋白であるECP (eosinophil cationic protein) 値の減少等の抗炎症作用がみられている。テオフィリンは、これらの作用により優れた抗喘息効果を示す^{10~15)}。また、本剤を投与した慢性閉塞性肺疾患患者において、喀痰中の好中球、IL-8値及びTNF- α 値の減少が報告されている¹⁶⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 臨床試験

炎症に対する作用 (1)¹⁵⁾

対象：吸入ステロイド 800 μ g 投与以内でコントロールされている気管支喘息患者 7 例（男性 4 例、女性 3 例）年齢 36~68 歳

方法：ユニフィル LA 錠 400mg を 1 日 1 回 8 週間投与し、喀痰中の好酸球及び炎症活性化マーカーの EG₂ を観察した。

結果：ユニフィル LA 錠投与で好酸球及び EG₂ 陽性細胞は投与前に比べ、有意に減少した。

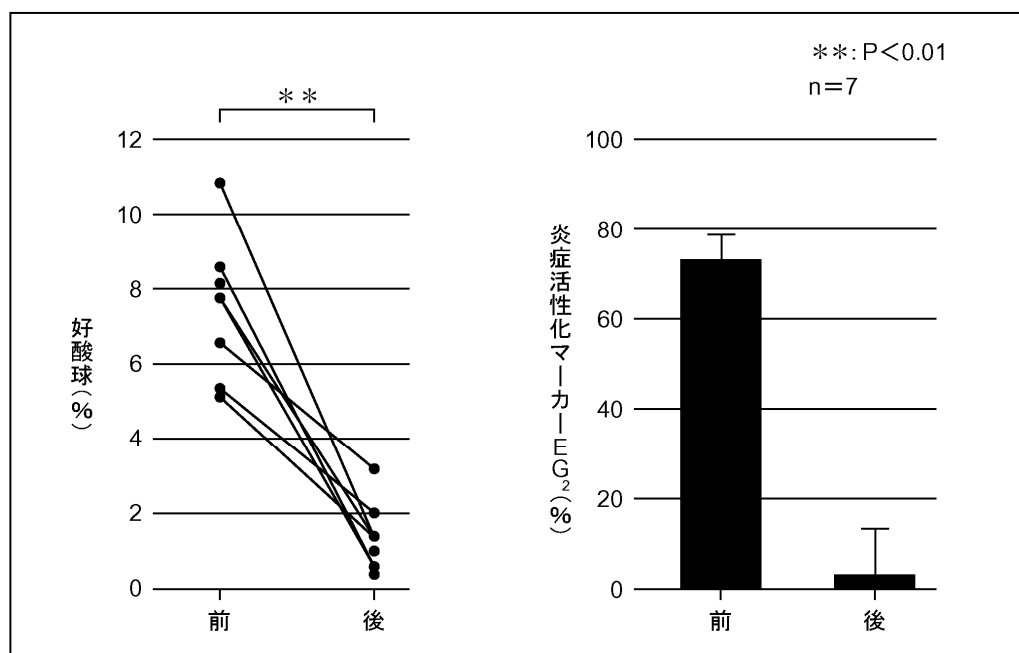


図2 好酸球、EG₂陽性細胞の検討

炎症に対する作用 (2) ¹⁶⁾

対象：テオフィリン、 β_2 刺激薬、グルココルチコイドの投与歴がない安定期慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者 17 例 (71.6±1.2 歳)。

方法：ユニフィル LA 錠 400mg/日を 1 日 1 回夕食後に 12 カ月間服用し、投与開始時、4 週後、6 カ月後、12 カ月後の起床時に採取した喀痰中の好中球、IL-8、TNF- α の推移を調査した。

結果：投与 4 週間後から有意な IL-8 の減少が得られ、投与後 6 カ月では好中球、TNF- α のいずれも有意な減少が認められ、抗炎症作用が確認された。

有害事象：悪心、不整脈、痙攣などの有害事象はみられなかった。

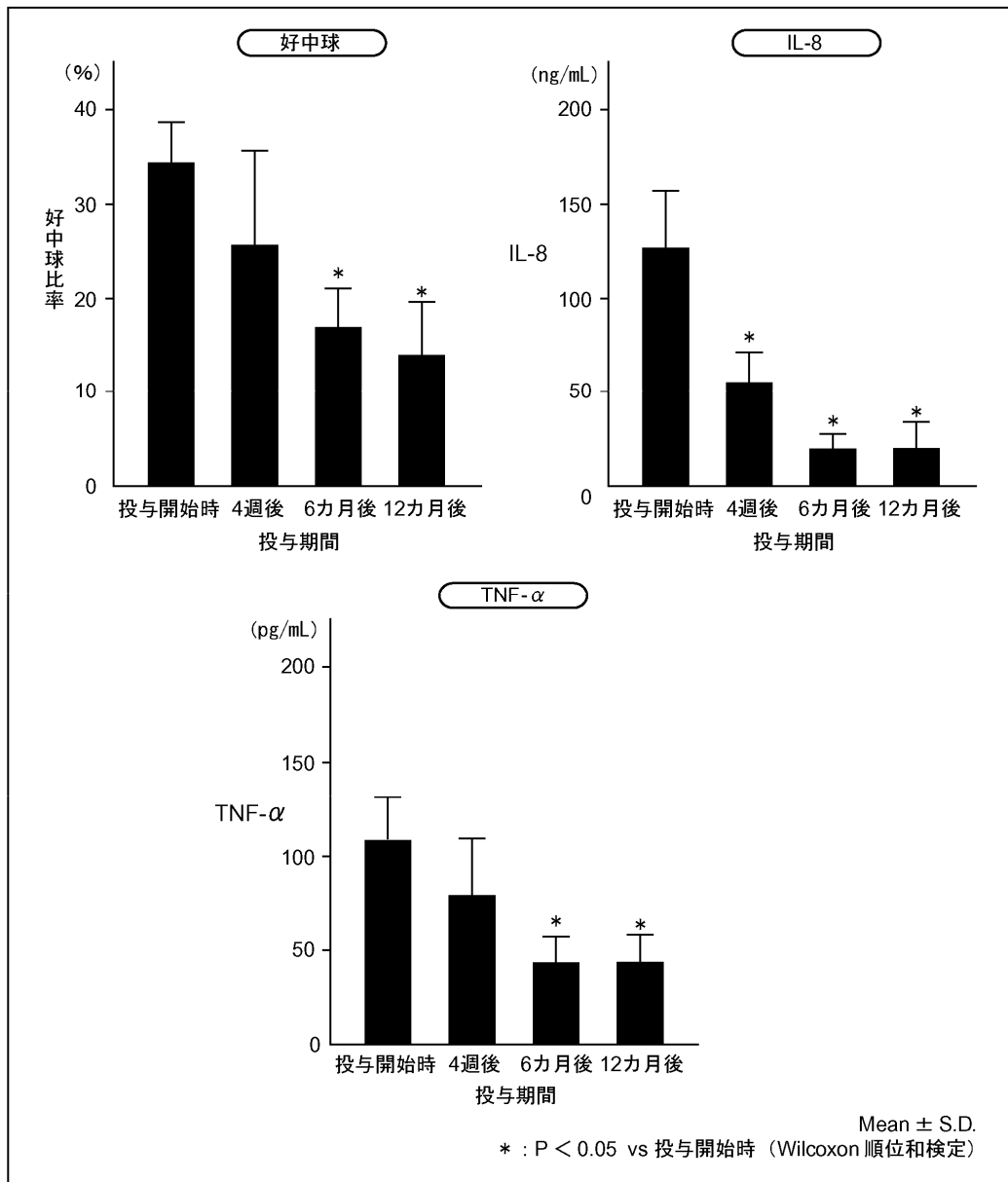


図3 喀痰中の好中球、IL-8、TNF- α の推移

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

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

有効血漿中濃度は個体差が大きい、一般に5~20 $\mu\text{g/mL}$ とされている¹⁷⁾。

VII-1. (4) 「中毒症状を発現する血漿中濃度」の項参照

(2) 最高血中濃度到達時間

単回投与：投与後約12時間⁷⁾

反復投与：投与後約12時間⁸⁾

(3) 通常用量での血漿中濃度

健康成人男子12名を対象に、ユニフィルLA錠400mgを1錠夕食後に単回投与したところ、血漿中濃度は投与12時間後に最高値に達し、その後緩徐に減少した⁷⁾。(図4)

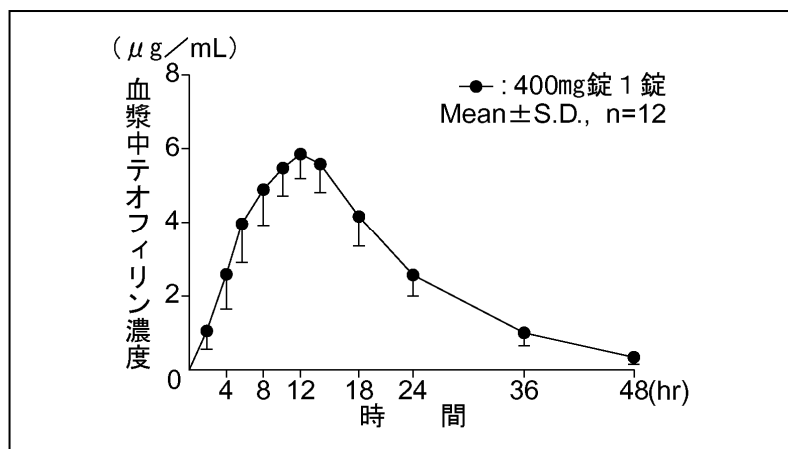


図4 ユニフィルLA錠400mg単回投与後の平均血漿中テオフィリン濃度推移

ユニフィルLA錠単回経口投与による薬動学的パラメータ

	t _{max} (hr)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0→48} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	AUC _{0→∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)
ユニフィル LA 錠 400mg	12.00±1.21	5.95±0.71	9.72±2.48	127.10±22.83	135.48±27.06

健康成人男子8名を対象に、ユニフィルLA錠400mgをテオフィリンとして400mg (1錠)、600mg (1.5錠)、800mg (2錠)の各用量で1日1回夕食後に反復投与し、血漿中テオフィリン濃度を測定した。各用量における5日目の24時間平均血漿中テオフィリン濃度の経時的推移を図5に示した⁸⁾。

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはテオフィリンとして400mgを1日1回夕食後経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」です。

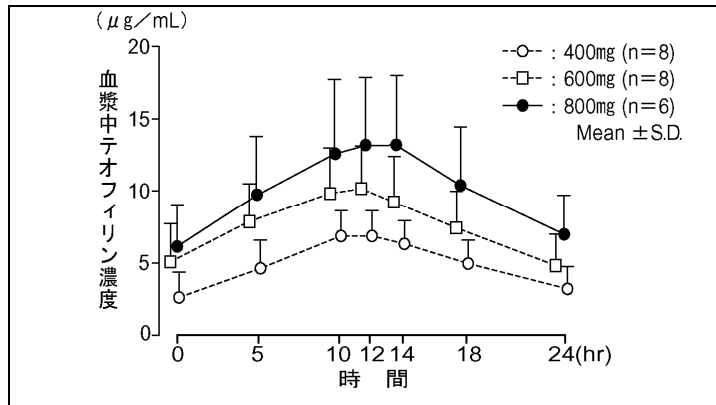


図5 ユニフィルLA錠400mg反復投与の定常状態（5日目）における平均血漿中テオフィリン濃度の推移

ユニフィル LA 錠反復経口投与による薬動学的パラメータ

	t max (hr)	Cmax (μg/mL)	t1/2 (hr)	AUC (μg · hr/mL)
400 mg	11.0 ± 1.5	7.14 ± 1.66	9.5 ± 2.6	120.9 ± 34.3
600 mg	10.6 ± 2.7	10.49 ± 2.71	9.8 ± 2.7	184.2 ± 59.7
800 mg	12.3 ± 2.0	13.94 ± 4.77	9.4 ± 1.0	242.4 ± 94.8

ユニフィルLA錠400mgを1日1回1錠、夕食後（午後6時）経口投与し、必要に応じて200mgずつ最高800mgまで増量して、成人気管支喘息患者11名個々の至適投与量を定め3週間反復投与した。血中テオフィリン濃度の最高値は早朝、投与12時間後（平均値）に認められた¹⁸⁾。（図6）

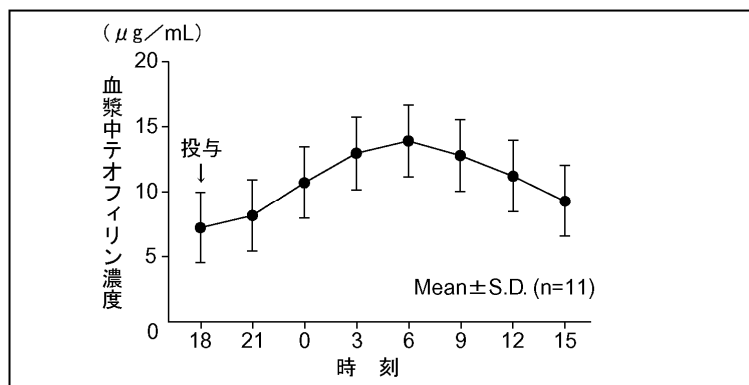


図6 成人気管支喘息患者へのユニフィルLA錠400mg至適投与量3週間反復投与後の平均血漿中テオフィリン濃度推移

(4) 中毒症状を発現する血漿中濃度

テオフィリンの血漿中濃度が $20 \mu\text{g}/\text{mL}$ を超えると図7に示すような中毒症状が発現することがある^{17, 19, 20)}。

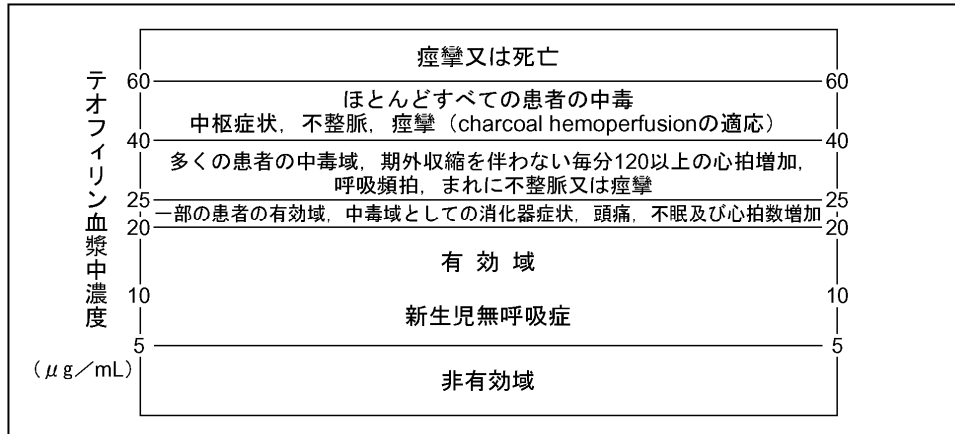


図7 テオフィリンの血漿中濃度と副作用の関係

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

(2) バイオアベイラビリティ

健康成人男子12名を被験者とし、夕食30分後にユニフィルLA錠200mg (テオフィリンとして200mg) ×2錠、ユニフィルLA錠400mg (テオフィリンとして400mg) ×1錠を経口投与し、両製剤の生物学的同等性を検討した。図8に血漿中濃度推移を示した。これらの各薬物動態値を比較検討した結果、両製剤は生物学的に同等であることが確認された⁷⁾。

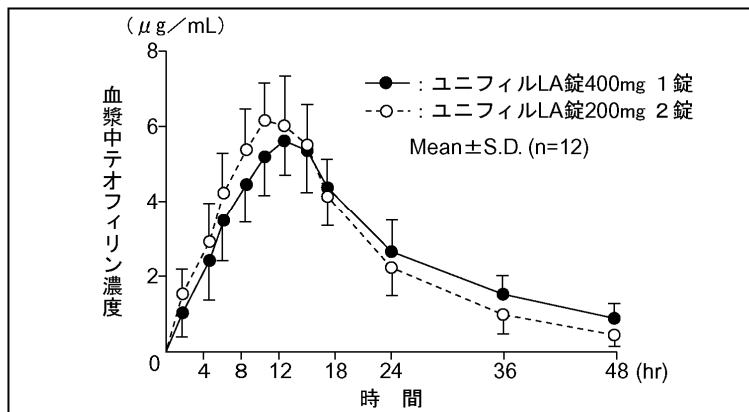


図8 ユニフィルLA錠単回投与における平均血漿中テオフィリン濃度推移

健康成人男子20名を被験者とし、テオフィリンとして200mg (ユニフィルLA錠100mg ×2錠あるいはユニフィルLA錠200mg ×1錠) を食後経口投与し、両製剤の生物学的同等性を検討した。図9に血漿中濃度推移を示した。これらの各薬物動態値を比較検討した結果、両製剤は生物学的に同等であることが確認された²¹⁾。

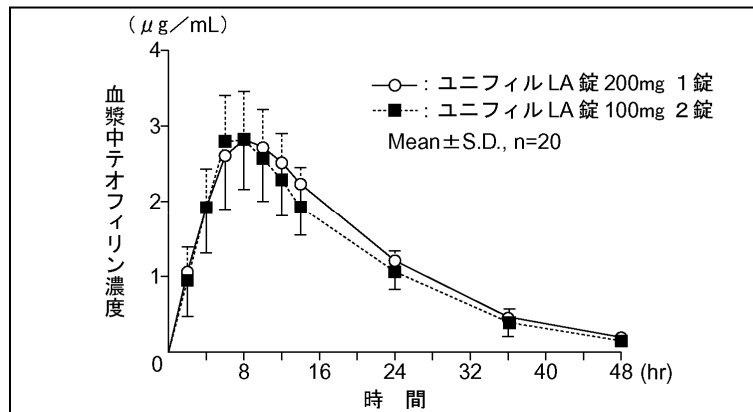


図9 単回投与における平均血漿中テオフィリン濃度推移

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「通常は、成人にはテオフィリンとして400mgを1日1回夕食後経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」です。

(3) 消失速度定数

健康成人男子8名を対象に、ユニフィルLA錠400mgを1錠夕食後に単回投与し、薬物動態を検討したところ、吸収速度定数 (K_a) は約 0.14hr^{-1} 、消失速度定数 (K_{el}) は約 0.07hr^{-1} 、また、消失半減期 ($t_{1/2}$) は約10時間であった。

(4) クリアランス

テオフィリンクリアランスは通常、肝臓での代謝速度の違いに由来し、個人差が大きいとされ、肝臓の薬物代謝酵素系に変化をもたらすような因子、たとえば年齢、合併疾患、喫煙、食事内容あるいは併用薬剤などがその変動要因として知られている²²⁾。

(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

約60%²²⁾

表8 テオフィリンの平均的臨床薬物動態値²¹⁾

	対 象	分布容積 (L/kg)	半減期 (hr)	クリアランス (L/kg/hr)
小 児	低出生体重児	0.69	30.2	0.018
	～6カ月	0.33	5.4	0.048
	6～12カ月	0.34	3.4	0.069
	1～4歳	0.48	3.4	0.100
	4～17歳	0.40	3.0	0.093
成 人	健康人非喫煙者	0.47	8.2	0.040
	健康人喫煙者	0.50	5.4	0.063
	60歳以上の高齢者	0.37	7.4	0.035
	18～60歳の喘息患者	0.51	6.7	0.062
	肥満喘息患者	0.38	8.6	0.033
	慢性閉塞性肺疾患	0.45	8.0	0.038
	肺浮腫（心臓喘息）	0.56	22.9	0.041
	心不全及び肺炎	0.43	17.5	0.017
	肝硬変	0.56	28.8	0.019
	妊婦	0.54	8.5	0.046

3. 吸収

消化管からほぼ100%吸収され²²⁾、腸肝循環はしない²³⁾。

【参考：イヌ、ウサギ】

イヌにおけるカプセル又は錠剤の絶対生物学的利用率（F）は0.93～1.4であり、経口投与されたテオフィリンの吸収はほぼ完全である²⁴⁾。

しかし、ウサギではF=0.4～1.2と変動が大きい²⁵⁾。

4. 分布

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²⁶⁾。

【参考：ウサギ、イヌ、ラット】

ウサギ（雌）にアミノフィリン30mg/kgを静脈内投与すると、投与1～4時間にわたり、血液、肝臓、腎臓、肺にほぼ同じ濃度で分布した²⁷⁾。

テオフィリンの分布容積（Vd）はイヌで0.7～0.84L/kg²³⁾、また、ラット及びウサギでは、0.44～0.49L/kg^{28, 29)}であった。

(1) 血液－脳関門通過性

テオフィリンは血液－脳関門を通過する²²⁾。

(2) 胎児への移行性

テオフィリンは血液－胎盤関門を通過する。

12例の喘息を有する母親の妊娠中の平均血漿中テオフィリン濃度は9.69±1.62 μg/mLであり、同時に得られた平均臍帯テオフィリン濃度は10.21±1.71 μg/mLであった³⁰⁾。

(3) 乳汁中への移行性

テオフィリンはヒト母乳中に移行する³¹⁾。

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

テオフィリンは髄液中へ移行する³²⁾。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

健康成人12名にユニフィルLA錠400mgを投与した場合、投与60時間までの累積尿中排泄率は約73%であり、未変化体約12%、代謝物約61%であった。なお、代謝物として1,3-ジメチル尿酸 (DMU)、1-メチル尿酸 (1MU)、3-メチルキサンチン (3MX) が認められた³³⁾。

[参考：マウス、ラット]

各種動物の尿中排泄率はヒトと同程度であるが、未変化体の排泄率には種差がみられ、ラットでは34～49%であるが、マウスでは6～20%と少なく、大部分が代謝されている³⁴⁾。

マウス、ラット及びヒトの尿中排泄形態において、1,3-ジメチル尿酸は共通して認められるが、マウスではラット及びヒトで認められる1-メチル尿酸の排泄がみられない。このように、主排泄形態はラットでは未変化体であるのに対し、マウスでは1,3-ジメチル尿酸である^{34～36)}。このことは、マウスでは1,3-ジメチル尿酸又は1-メチルキサンチンを介する1-メチル尿酸への代謝経路が存在しないことを示すものと思われる。

(1) 代謝部位及び代謝経路

テオフィリンは主として肝臓で代謝され、N-脱メチル化もしくは β -水酸化により、3-メチルキサンチン、1-メチル尿酸又は1,3-ジメチル尿酸に代謝される³⁷⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

主としてCYP1A2³⁸⁾

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

テオフィリンは初回通過効果を受けない²²⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

1,3-ジメチル尿酸及び1-メチル尿酸は薬理活性を示さないのに対して、3-メチルキサンチンはテオフィリンの1/5～1倍の薬理活性を持つ³⁹⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

3-メチルキサンチンは、生成速度よりも消失速度が早いため血中には、ほとんど存在しない⁴⁰⁾。

6. 排泄

ヒトでの胆汁排泄は確認されていない⁴⁰⁾。

[参考：マウス、ラット]

¹⁴C-テオフィリンをマウスに50 μ g/kg/hr、また、ラットに38mg/kg静脈内投与すると、糞中に投与放射能の2～5%が排泄されることから胆汁排泄が示唆されるが、その程度は低いと考えられる^{35, 36)}。

(1) 排泄部位

尿中²²⁾

(2) 排泄率

健康成人にユニフィルLA錠400mgを1錠投与した場合、投与60時間までの累積尿中排泄率は約73%であり、未変化体約12%、代謝物約61%であった⁴¹⁾。

(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

該当資料なし

(2) 血液透析

約40%²²⁾

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕

本剤又は他のキサ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

（解説）

再投与により再び過敏症を起こすおそれがあるため²²⁾。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

（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。〕

（解説）

テオフィリンの中枢刺激作用によって発作の閾値が下がり、発作を起こしやすくなるため²²⁾。

（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。〕

（解説）

キササンチン系薬剤は交感神経刺激作用を持つので、甲状腺機能亢進症に伴う代謝亢進、カテコールアミンに対する感受性を増強するおそれがあるため²²⁾。

（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。〕

（解説）

キササンチン系薬剤は利尿作用があり、腎臓に対する負荷を高めるおそれがあるため²²⁾。

（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。〕

（解説）

テオフィリンのクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがあるため²²⁾。

- (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。〕

(解説)

テオフィリンは主として肝臓で代謝されるので、肝障害のある患者ではテオフィリンのクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがあるため²²⁾。

- (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

(解説)

テオフィリンは主として肝臓で代謝される。また、高齢者では一般に肝機能が低下していることが多いので、血中濃度が上昇するおそれがあるため²²⁾。

VIII-9. 「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）

(解説)

動物実験（マウス、ラット、ウサギ）で催奇形性等の生殖毒性が報告されているため^{42~45)}。また、ヒト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り、更に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ため。また、ウサギの妊娠母体及び胎児、ヒト未熟児において蛋白結合率が低いこと、更にウサギ胎児の消失半減期（ $t_{1/2}$ ）が長い点から、分娩直前のテオフィリン投与は特に注意が必要と考えられる^{29, 30, 46~49)}。

VIII-10. 「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

- (8) 小児（「小児等への投与」の項参照）

(解説)

成人に比較し、新生児、特に早産児ではテオフィリンクリアランスが減少し、テオフィリン血中濃度が上昇する可能性があり、一方、生後3カ月以上の小児ではテオフィリンクリアランスが増加し、テオフィリン血中濃度が低下する可能性があるとの報告があるので投与量に注意する²²⁾。

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。

(解説)

(1) (2) テオフィリンによる副作用の発現は、テオフィリンの血中濃度の上昇に起因することが多いので、血中濃度のモニタリングを適切に行う旨記載した。

(3) (4) 本剤には小児への適応はないが、日本小児アレルギー学会の「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005」に基づき、小児（特に乳幼児）への投与に対する注意事項として記載した。

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。（「薬物動態」の項参照）

表9 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 塩酸シプロフロキサシン ノルフロキサシン トスフロキサシントシル酸塩水和物 パズフロキサシンメシル酸塩 プルリフロキサシン エリスロマイシン クラリスロマイシン ロキシスロマイシン チアベンダゾール チクロピジン塩酸塩 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 フルボキサミンマレイン酸塩 フルコナゾール ジスルフィラム	テオフィリンの中毒症状があらわれることがある（「過量投与」の項参照）。 副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	肝薬物代謝酵素が阻害され、テオフィリンクリアランスが低下するため、テオフィリン血中濃度が上昇すると考えられる。

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
アシクロビル バラシクロビル塩酸塩 インターフェロン イプリフラボン シクロスポリン アロプリノール	テオフィリンの中毒症状があらわれることがある（「過量投与」の項参照）。 副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	テオフィリンの血中濃度の上昇によると考えられる。
ザフィルルカスト	テオフィリンの中毒症状があらわれることがある（「過量投与」の項参照）。副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 また、ザフィルルカストの血中濃度を低下させることがある。	肝薬物代謝酵素が阻害され、テオフィリンクリアランスが低下するため、テオフィリン血中濃度が上昇すると考えられる。 ザフィルルカストの血中濃度低下についての機序は不明である。
リファンピシン フェノバルビタール ランソプラゾール リトナビル	テオフィリンの効果が減弱することがある。 テオフィリン血中濃度が低下することがあるので、適切な処置を行うこと。	肝薬物代謝酵素の誘導によりテオフィリンクリアランスが上昇するため、テオフィリン血中濃度が低下すると考えられる。
フェニトイン カルバマゼピン	テオフィリン及び相手薬剤の効果が減弱することがある。 テオフィリン血中濃度が低下することがあるので、適切な処置を行うこと。 また、相手薬の効果減弱や血中濃度の低下に注意すること。	肝薬物代謝酵素の誘導によりテオフィリンクリアランスが上昇するため、テオフィリン血中濃度が低下すると考えられる。
ジピリダモール	ジピリダモールの作用を減弱させることがある。	アデノシン拮抗作用による。
ラマトロバン	ラマトロバンの血中濃度が上昇することがある。	ラマトロバンの血中濃度上昇についての機序は不明である。
リルゾール	リルゾールの作用を増強（副作用発現）するおそれがある。	<i>in vitro</i> 試験においてリルゾールの代謝を阻害することが示唆されている。
タバコ	禁煙（禁煙補助剤であるニコチン製剤使用時を含む）によりテオフィリンの中毒症状があらわれることがある（「過量投与」の項参照）。 副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	喫煙により肝薬物代謝酵素が誘導され、テオフィリンクリアランスが上昇し、テオフィリン血中濃度が低下すると考えられる。 また、禁煙によりテオフィリン血中濃度が上昇すると考えられる。
セイヨウオトギリソウ （St. John's Wort、セント・ジョンズ・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、嗜好品等による影響

健康成人にユニフィルLA錠400mgを1錠絶食、低脂肪食、高脂肪食の条件下で経口投与したとき、 t_{max} は絶食で約8時間、摂食時では約12時間であったが、 $t_{1/2}$ はいずれの場合も約10時間であった。 C_{max} 及びAUC共に絶食下では摂食時に比して低値を示したが、食事の内容による影響は認められず、いずれの投与条件下でもドーズダンピング（過量放出）は認められなかった^{40, 41}。

[参考]喫煙者・喫煙高齢者では半減期の短縮、クリアランスの増大等がみられたとの報告がある⁴⁴。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

調査症例2,015例中129例（6.40％）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。また、男女別の副作用発現率を検討したところ、男性4.79％、女性8.56％と女性の発現率が高かった。（ユニフィルLA錠200・400承認時及び市販後調査の集計）以下の副作用には別途市販後に報告された頻度の算出できない自発報告、海外及び他のテオフィリン製剤で報告された副作用を含む。

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赤芽球瘡：赤芽球瘡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。

*：自発報告、海外又は他のテオフィリン製剤において認められた副作用のため頻度不明。

2) その他の副作用

表10 その他の副作用

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

*：自発報告、海外又は他のテオフィリン製剤において認められた副作用のため頻度不明。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表11 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

対 象 \ 時 期	承 認 時	市販後調査の累計	合 計
調査症例数	665	1,350	2,015
副作用発現症例数	70	59	129
副作用発現件数	104	72	176
副作用発現症例率 (%)	10.53	4.37	6.40

副 作 用 の 種 類	副 作 用 発 現 件 数 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害			
かゆみ	—	1 (0.07)	1 (0.05)
発 疹	1 (0.15)	2 (0.15)	3 (0.15)
皮 疹	2 (0.30)	—	2 (0.10)
中枢・末梢神経系障害			
振 戦	—	1 (0.07)	1 (0.05)
手指のふるえ	1 (0.15)	—	1 (0.05)
手のふるえ	3 (0.45)	1 (0.07)	4 (0.20)
ふるえ	1 (0.15)	1 (0.07)	2 (0.10)
知覚減退	1 (0.15)	—	1 (0.05)
頭痛	7 (1.05)	1 (0.07)	8 (0.40)
頭重 (感)	1 (0.15)	—	1 (0.05)
めまい	1 (0.15)	—	1 (0.05)
ふらつき (感)	—	1 (0.07)	1 (0.05)
攣 縮	1 (0.15)	—	1 (0.05)
舌のしびれ感	—	2 (0.15)	2 (0.10)
舌がもつれるような感じ	—	1 (0.07)	1 (0.05)
聴覚・前庭障害			
耳 鳴	1 (0.15)	—	1 (0.05)
精神障害			
いらいら感	1 (0.15)	—	1 (0.05)
不眠 (症)	2 (0.30)	1 (0.07)	3 (0.15)
消化管障害			
嘔 気	13 (1.95)	6 (0.44)	19 (0.94)
悪 心	3 (0.45)	1 (0.07)	4 (0.20)
吐き気	8 (1.20)	—	8 (0.40)
むかつき	2 (0.30)	—	2 (0.10)
嘔 吐	4 (0.60)	1 (0.07)	5 (0.25)
嘔気・嘔吐	—	1 (0.07)	1 (0.05)
下 痢	4 (0.60)	—	4 (0.20)
軟 便	2 (0.30)	—	2 (0.10)
口内炎	1 (0.15)	—	1 (0.05)
しゃっくり	1 (0.15)	—	1 (0.05)
胃酸消化障害	1 (0.15)	—	1 (0.05)
胃もたれ感	4 (0.60)	—	4 (0.20)
胸やけ	7 (1.05)	7 (0.52)	14 (0.69)
食欲不振	6 (0.90)	3 (0.22)	9 (0.45)

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
舌痛	1 (0.15)	—	1 (0.05)
上腹部痛	—	1 (0.07)	1 (0.05)
心窩部痛、心窩部の疼痛	2 (0.30)	1 (0.07)	3 (0.15)
胃不快感	6 (0.90)	4 (0.30)	10 (0.50)
胃痛	1 (0.15)	1 (0.07)	2 (0.10)
胃重感	1 (0.15)	1 (0.07)	2 (0.10)
便秘	1 (0.15)	—	1 (0.05)
腹部膨満感	—	2 (0.15)	2 (0.10)
胃腸障害	1 (0.15)	—	1 (0.05)
胃腸症状	—	1 (0.07)	1 (0.05)
肝臓・胆管系障害			
肝機能異常	—	1 (0.07)	1 (0.05)
肝機能障害	1 (0.15)	—	1 (0.05)
AST (GOT) 上昇	—	1 (0.07)	1 (0.05)
ALT (GPT) 上昇	—	2 (0.15)	2 (0.10)
トランスアミナーゼ (値) 上昇	—	1 (0.07)	1 (0.05)
γ-GTP 上昇	—	1 (0.07)	1 (0.05)
代謝・栄養障害			
LDH 上昇	—	1 (0.07)	1 (0.05)
CK (CPK) 上昇	—	2 (0.15)	2 (0.10)
高尿酸血症	—	1 (0.07)	1 (0.05)
BUN 上昇	—	1 (0.07)	1 (0.05)
心拍数・心リズム障害			
心悸亢進	2 (0.30)	3 (0.22)	5 (0.25)
動悸	6 (0.90)	7 (0.52)	13 (0.65)
頻脈	1 (0.15)	1 (0.07)	2 (0.10)
脈拍数増加	1 (0.15)	—	1 (0.05)
洞性不整脈	—	1 (0.07)	1 (0.05)
呼吸器系障害			
痰がきれにくいような感じ	—	1 (0.07)	1 (0.05)
白血球・網内系障害			
好酸球増多 (症)	—	1 (0.07)	1 (0.05)
白血球増多 (症)	—	1 (0.07)	1 (0.05)
リンパ球増多 (症)	—	1 (0.07)	1 (0.05)
泌尿器系障害			
腎機能障害	1 (0.15)	—	1 (0.05)
夜間頻尿	—	1 (0.07)	1 (0.05)
頻尿	—	1 (0.07)	1 (0.05)
一般的全身障害			
気分不良	—	1 (0.07)	1 (0.05)

- この表は、承認時までの調査結果及び自主的に実施した市販後調査を集計したものです。（当社並びに日本医薬品工業（株）（現日医工（株））が自主的に実施した市販後調査の調査期間 1996年1月～1997年4月）
- 上記の表に記載されている副作用の他にも自発報告等に基づく副作用も報告されておりますので、添付文書の使用上の注意をご参照ください。

表12 臨床検査値異常の発現率

調査症例数（延べ）		649	
臨床検査値異常発現症例数（%）		12（1.85）	
臨床検査値異常発現件数		16	
臨床検査値異常の種類		検査症例数	発現件数（%）
肝臓	AST（GOT）上昇	510	2（0.39）
	ALT（GPT）上昇	509	2（0.39）
	総ビリルビン上昇	468	1（0.21）
腎臓	尿酸値上昇	444	7（1.58）
	尿蛋白	459	1（0.22）
	BUN上昇	500	1（0.20）
その他	血清カリウム値上昇	461	1（0.22）
	赤血球数減少	507	1（0.20）

因果関係不明例を含む。

(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出現頻度

男女別の副作用発現率を検討したところ、男性4.79%、女性8.56%と女性の発現率が高かった。また、年齢、体重、疾患名、重症度、合併症の有無、併用薬剤の有無による副作用発現率に差は認められなかった。

(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。

VIII-2.「禁忌内容とその理由」の項参照

9. 高齢者への投与

高齢者では副作用の発現に注意し、低用量（例えば200mg/日）から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔高齢者では、非高齢者に比べ最高血中濃度の上昇及びAUCの増加が認められたとの報告がある。〕

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(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) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中に移行し、乳児に神経過敏を起こすことがある。〕

11. 小児等への投与

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

【参考】

1) てんかん及び痙攣の既往歴のある小児では痙攣を誘発することがある。

2) （ウイルス感染（上気道炎）に伴う）発熱時にはテオフィリンの血中濃度の上昇や、痙攣等の症状があらわれることがある。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

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（特に嘔気、嘔吐）、精神神経症状（頭痛、不眠、不安、興奮、痙攣、せん妄、意識障害、昏睡等）、心・血管症状（頻脈、心室頻拍、心房細動、血圧低下等）、低カリウム血症その他の電解質異常、呼吸促進、横紋筋融解症等の中毒症状が発現しやすくなる。なお、軽微な症状から順次発現することなしに重篤な症状が発現することがある。

(2) 処置

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

1) 痙攣、不整脈の発現がない場合

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

2) 痙攣の発現がある場合

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

3) 痙攣後に昏睡が残った場合

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

4) 不整脈の発現がある場合

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

14. 適用上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) 薬剤交付時：

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

(2) 製剤残渣：糞便中に、まれに本剤由来の白色物質がみられることがある。

15. その他の注意
 該当資料なし
16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

テオフィリンは、中枢神経系刺激作用（電気刺激に対する運動並びに泣鳴反応発生の閾値の低下）、心拍数・心収縮力増加作用、血管拡張作用、利尿作用等を示す⁵⁰⁾。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

表13 LD₅₀²²⁾ (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 (最小致死量)	—	—

(2) 反復投与毒性試験

Fischer344系ラットにテオフィリン37.5、75又は150mg/kg/日を13週間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、肝臓重量の増加がみられた。更に、150mg/kgで雌雄各1例の死亡例のほか、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⁵¹⁾。B6C3F1系マウスにテオフィリン75、150又は300mg/kg/日を13週間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の増加がみられた。更に、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⁵¹⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

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100、150又は200mg/kg/日を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⁴⁵⁾。

(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：製造後3年（外箱等に表示）

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

ユニフィルLA錠100mgは処方せん医薬品である。

ユニフィルLA錠200mg及びユニフィルLA錠400mgは劇薬、処方せん医薬品である。

注意－医師等の処方せんにより使用すること。

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

ユニフィル LA 錠 100mg：100錠・500錠・700錠（PTP）

ユニフィル LA 錠 200mg：100錠・500錠・700錠（PTP）、500錠（プラスチックボトル入）

ユニフィル LA 錠 400mg：100錠・500錠・700錠（PTP）、500錠（プラスチックボトル入）

6. 同一成分・同効薬

テオドール、テオロング、ユニコン等

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

9. 薬価基準収載年月日

表14 承認年月日等

販売名	製造承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日
ユニフィルLA錠100mg	2006年8月24日	21800AMX10802000	2006年12月8日
ユニフィルLA錠200mg		21800AMX10803000	
ユニフィルLA錠400mg		21800AMX10804000	

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

該当しない

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

品質再評価公表年月日：2004年5月17日

品質再評価結果内容：日本薬局方外医薬品規格第三部に収載

（IV. 製剤に関する項目5. 溶出試験の項参照）

12. 再審査期間

該当しない

13. 長期投与の可否

本剤は、平成 18 年 3 月 6 日付 厚生労働省告示第 107 号（改正：平成 22 年 3 月 5 日付 厚生労働省告示第 76 号）に基づき、投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しないが、投薬量は予見することができる必要期間に従ったものとする。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

ユニフィルLA錠100mg：2251001G3044

ユニフィルLA錠200mg：2251001G1076

ユニフィルLA錠400mg：2251001G2064

15. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 原澤道美ほか：臨床医薬, **8**(Suppl.5), 95-129, 1992
- 2) 山木戸道郎ほか：臨床医薬, **8**(Suppl.5), 161-192, 1992
- 3) 原澤道美ほか：臨床医薬, **8**(Suppl.5), 49-70, 1992
- 4) 原澤道美ほか：臨床医薬, **8**(Suppl.5), 71-93, 1992
- 5) 北村 諭ほか：臨床医薬, **8**(Suppl.5), 193-210, 1992
- 6) 原澤道美ほか：臨床医薬, **8**(Suppl.5), 131-160, 1992
- 7) 矢野三郎ほか：臨床医薬, **8**(Suppl.5), 37-47, 1992
- 8) 矢野三郎ほか：臨床医薬, **8**(Suppl.5), 3-17, 1992
- 9) 吉田象二ほか：アレルギー, **50**(8), 679-688, 2001
- 10) 第十五改正日本薬局方解説書, C2545-C2549, 廣川書店, 2006
- 11) 堀内 正：医学と薬学, **10**(4), 1145-1157, 1983
- 12) 黒沢元博ほか：医学のあゆみ, **134**(13), 1121-1124, 1985
- 13) 寺尾一郎：アレルギー, **51**(4), 364-370, 2002
- 14) Aizawa, H. et al. : Int. Arch. Allergy Immunol., **121**, 123-128, 2000
- 15) Tohda, Y. et al. : J. Int. Med. Res., **29**, 528-536, 2001
- 16) Iiboshi, H. et al. : Pulm. Pharmacol. Ther., **20**, 46-51, 2007
- 17) 洞井由紀夫ほか：Pharma Medica, **6**(10), 55-61, 1988
- 18) 久保裕一ほか：臨床医薬, **8**(7), 1701-1718, 1992
- 19) Sullivan, P. et al. : Lancet, **343**(23), 1006-1008, 1994
- 20) Lim, S. et al. : Am. J. Respir. Crit. Care. Med., **164**, 273-276, 2001
- 21) 中道 昇：Allergology & Immunology, **9**(10), 1225-1236, 2002
- 22) 編集/財団法人日本薬剤師研修センター：日本薬局方 医薬品情報2006, JPDI 2006, 1057-1063, じほう, 2006
- 23) Mckinnon, R. S. et al. : J. Pharm. Pharmacol. **39**, 522-525, 1987
- 24) Tse, F.L.S. et al. : J. Pharm. Sci., **71**(11), 1301-1303, 1982
- 25) El-Yazigi, A. et al. : J. Pharm. Sci., **70**(4), 452-456, 1981
- 26) 川勝一雄ほか：Therapeutic Research, **8**(1), 34-83, 1988
- 27) Schack, J.A. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **97**, 283-291, 1949
- 28) Fruncillo, R. J. et al. : J. Pharm. Pharmacol., **34**, 741-743, 1982
- 29) Brashear, R. E. et al. : J. Lab. Clin. Med., **100**, 15-25, 1982
- 30) Labovitz, E. et al. : JAMA, **247**(6), 786-788, 1982
- 31) Yurchak, A. M. et al. : Pediatrics, **57**(4), 518-520, 1976
- 32) Laursen, L. C. et al. : Ther. Drug Monit., **11**(2), 162-164, 1989
- 33) 矢野三郎ほか：臨床医薬, **8**(Suppl.5), 19-35, 1992
- 34) Van Gennip, A. H. et al. : J. Chromatogr., **163**, 351-362, 1979
- 35) Williams, J. F. et al. : Biochem. Pharmacol., **28**, 2935-2940, 1979
- 36) Betlach, C. J. et al. : Drug Metab. Dispos., **8**(4), 268-270, 1980
- 37) Gundert-Remy, U. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **24**, 71-78, 1983
- 38) 千葉 寛：呼吸, **16**(2), 189-194, 1997
- 39) Persson, C. G. A. et al. : Acta Pharmacol. Toxicol., **40**, 529-536, 1977
- 40) Dan-shya T. D. et al. : Clin. pharmacol. Ther. **31**, 358-369, 1982
- 41) Ogilvie, R. I. : Clin. Pharmacokin., **3**, 267-293, 1978
- 42) Georges, A. et al. : Arch. Int. pharmacodyn. Ther., **172**(1), 219-222, 1968
- 43) Shibata, M. et al. : Methods Find Exp. Clin. Pharmacol., **22**(2), 101-107, 2000
- 44) Lindström, P. et al. : Fundam. Appl. Toxicol., **14**, 167-178, 1990
- 45) Tucci, S. M. et al. : Toxicol. Let., **1**, 337-341, 1978
- 46) Cusack, B. J. : Clin. Pharmacol. Ther., **37**(3), 330-336, 1985
- 47) May, D. C. et al. : Life Sci., **29**(5), 473-476, 1981
- 48) Aranda, J. V. et al. : N. Engl. J. Med., **295**(8), 413-416, 1976
- 49) Piafsky, K. M. et al. : N. Engl. J. Med., **296**(26), 1495-1497, 1977

- 50) Rall, T. W. : グッドマン・ギルマン薬理書第8版・上, 749-773, 廣川書店, 1992
51) Collins, J. J. et al. : Fundam. Appl. Toxicol., **11**(3), 472-484, 1988

2. その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

発 売 名	発 売 会 社	発売国	発売年
UNIPHYLLIN minor Retardtabletten	Mundipharma GmbH	ドイツ	1984年
UNIPHYLLIN CONTINUS Tablets 200 mg	Mundipharma Dublin	アイルランド	1984年
T-PHYL 200 mg Tablets	Purdue Pharma L.P.	アメリカ	1984年
UNIPHYLLIN CONTINUS Tablets 200 mg (P)	Napp Pharmaceutical Ltd.	イギリス	1982年
UNIFYL retard 200 mg Tabletten	Mundipharma Ges.m.b.H.	オーストリア	1987年
UNIPHYL Tablets 200 mg	Mundipharma Yuhan Hoesa	韓 国	2000年
UNIFYL CONTINUS 200 mg Tabletten Retard	Mundipharma	スイス	1986年
UNIPHYLLIN CONTINUS Tablets 200 mg	Char Deh Drugs Enterprise Co., Ltd.	台 湾	1999年
UNIPHYLLIN Paediatric CONTINUS Tablets 200 mg	Wael Pharmacy	バーレーン	1994年
UNIXAN 200 mg	Norpharma A/S	デンマーク	1986年
UNIPHYLLIN CONTINUS Tablets 200 mg	Munir Sukhtian Group Co.Ltd.	ヨルダン	1999年
UNIPHYLLIN CONTINUS Tablets 300 mg	Mundipharma Dublin	アイルランド	1989年
UNIPHYLLIN CONTINUS Tablets 300 mg (P)	Napp Pharmaceutical Ltd.	イギリス	1988年
UNIFYL retard 300 mg-Tabletten	Mundipharma Ges.m.b.H.	オーストリア	1990年
UNIPHYLLIN CONTINUS Tablets 300 mg	Char Deh Drugs Enterprise Co., Ltd.	台 湾	1995年
UNIPHYLLIN Retardtabletten 300 mg	Mundipharma GmbH	ドイツ	1992年
UNIPHYLLIN CONTINUS Tablets 300 mg	Wael Pharmacy	バーレーン	1994年
UNIPHYLLIN CONTINUS Tablets 300 mg	Nile, Promoted and marketed by PSO	エジプト	1996年
UNIPHYLLIN CONTINUS Tablets 300 mg	Munir Sukhtian Group Co.Ltd.	ヨルダン	1999年
UNIPHYLLIN CONTINUS Tablets 300 mg (P)	City Pharmacy Pharmaceutical & Medical	アラブ首長国連邦	1997年
UNIPHYLLIN CONTINUS Tablets 400 mg	Mundipharma Dublin	アイルランド	1983年
UNIPHYL 400 mg Tablets	Purdue Pharma L.P.	アメリカ	1984年
UNIPHYLLIN CONTINUS Tablets 400 mg (P)	Napp Pharmaceutical Ltd.	イギリス	1983年
UNICONTIN Tablets 400 mg	Modi-Mundipharma Private Ltd.	インド	1992年
UNIFYL retard 400 mg Tabletten	Mundipharma Ges.m.b.H.	オーストリア	1985年
UNIPHYL Tablets 400 mg	Mundipharma Yuhan Hoesa	韓 国	2000年
UNIFYL CONTINUS 400 mg Tabletten Retard	Mundipharma Medical Company	スイス	1984年
UNIPHYLLIN UNICONTIN Tablet 400 mg	Char Deh Drugs Enterprise Co., Ltd.	台 湾	1984年
UNIPHYLLIN Retardtabletten 400 mg	Mundipharma GmbH	ドイツ	1982年
UNICONTIN 400	Viatrix Farmaceutica S.A.	ポルトガル	1986年
UNIPHYLLIN CONTINUS Tablets 400 mg	Wael Pharmacy	バーレーン	1994年
UNIPHYL Tablets 400 mg	Purdue Pharma	カナダ	1987年
UNIPHYL Tablets 400 mg	Mundipharma Pharmaceuticals Ltd.	キプロス共和国	1983年
UNIXAN 400 mg	Norpharma A/S	デンマーク	1984年
UNIPHYLLIN CONTINUS Tablets 400 mg	Nile, Promoted and marketed by PSO	エジプト	1991年
UNIPHYLLIN CONTINUS Tablets 400 mg	Munir Sukhtian Group Co.Ltd.	ヨルダン	1996年
UNIPHYL Tablets 400 mg (from Noristan)	Adcock Ingram Ltd.	南アフリカ共和国	1995年
UNIPHYL Tablets 600 mg	Purdue Pharma	カナダ	1987年
UNIPHYL Tablets 600 mg (from Noristan)	Adcock Ingram Ltd.	南アフリカ共和国	1995年
UNICONTIN Tablets 600 mg	Modi-Mundipharma Private Ltd.	インド	1995年
UNIFYL retard 600 mg-Tabletten	Mundipharma Ges.m.b.H.	オーストリア	1990年
UNIFYL CONTINUS 600 mg Tabletten Retard	Mundipharma Medical Company	スイス	1986年
UNIPHYLLIN Retardtabletten 600 mg	Mundipharma GmbH	ドイツ	1985年

(2007年7月現在)

XIII. 備考

1. その他の関連資料

版数表示

ユニフィル LA 錠 インタビューフォーム

2002年7月	2-0	(改訂第2版)
2003年4月	2-1	
2005年3月	3-0	(改訂第3版)
2005年7月	4-0	(改訂第4版)
2006年6月	5-0	(改訂第5版)
2007年3月	6-0	(改訂第6版)
2008年2月	7-0	(改訂第7版)
2008年9月	8-0	(改訂第8版)
2009年7月	9-0	(改訂第9版)
2010年7月	9-1	