

## 気管支拡張剤

処方せん医薬品

劇薬、処方せん医薬品

劇薬、処方せん医薬品

注意—医師等の処方せんにより使用すること

ユニフィル<sup>®</sup> LA錠100mg  
 ユニフィル<sup>®</sup> LA錠200mg  
 ユニフィル<sup>®</sup> LA錠400mg

テオフィリン徐放錠

UNIPHYL<sup>®</sup> LA tablets

貯 法: 室温保存

使用期限: 製造後3年(外箱等に表示)

HD40J2B05

## 【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




## 【組成・性状】

## 1. 組成

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、セトステアリアルアルコール、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	

## 2. 製剤の性状

本剤は無臭、わずかに苦味を有する白色の徐放錠で、ユニフィルLA錠200mg、ユニフィルLA錠400mgは片面割線入りである。

販売名	外形	直径(mm)	厚さ(mm)	識別コード
ユニフィルLA錠100mg		6.4	2.9	PF U100
ユニフィルLA錠200mg		9.5	2.8	PF U200
ユニフィルLA錠400mg		11.0	4.1	PF U400

## 【効能・効果】

気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫

## 【用法・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。

## ※※【使用上の注意】

## 1. 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ことがある。]
- (2) 甲状腺機能亢進症の患者 [甲状腺機能亢進に伴う代謝亢進、カテコールアミンの作用を増強することがある。]
- (3) 急性腎炎の患者 [腎臓に対する負荷を高め、尿蛋白が増加するおそれがある。]
- (4) うっ血性心不全の患者 [テオフィリンクリアランスが低下し、テオフィリン血中濃度が上昇することがあるので、血中濃度測定等の結果により減量すること。]
- (5) 肝障害のある患者 [テオフィリンクリアランスが低下し、テオフィリン血中濃度が上昇することがあるので、血中濃度測定等の結果により減量すること。]
- (6) 高齢者(「5. 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(「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- (8) 小児(「7. 小児等への投与」の項参照)

## 2. 重要な基本的注意

- (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。

## 3. 相互作用

本剤は主として肝薬物代謝酵素CYP1A2で代謝される。(「薬物動態」の項参照)

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(「8. 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) インプレナリン塩酸塩 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 ビベミド酸水和物 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 ブルiproキサシン エリスロマイシン クラリスロマイシン ロキサシロマイシン 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(「8. 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 パラシクロビル塩酸塩 インターフェロン イブuproフォン シクロスポリン アロプリノール		テオフィリンの血中濃度の上昇によると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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(「8. 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(「8. 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。

#### 4. 副作用

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(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。

##### (2) 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	痒痒感等	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、いらぬ感、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	血尿酸値上昇等	
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、AI-P-LDH、 $\gamma$ -GTPの上昇等		
血液		好酸球增多等	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。

#### 5. 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。]

#### 6. 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。]

#### 7. 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。)

#### 8. 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不整脈治療としてベレーシング、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。

## 9. 適用上の注意

### (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。

## [薬物動態]

### 1. 吸収

健康成人にユニフィルLA錠400mgを絶食、低脂肪食、高脂肪食の条件下で経口投与したとき、血中テオフィリン濃度は絶食で約8時間、低脂肪食及び高脂肪食では約12時間後に最高値を示し、消失半減期はいずれも約10時間であった。

最高血中濃度及びAUC共に絶食下では摂食時に比して低値を示したが、低脂肪食と高脂肪食との間には差はみられず、食事の内容による影響は認められなかった<sup>1)</sup>。ユニフィルLA錠400mg 1錠、1.5錠、2錠各1日1回の連続投与試験において、どの投与量でも投与3回目にほぼ定常状態に達した。定常状態下のC<sub>max</sub>、C<sub>min</sub>、AUCには線形性が認められ、投与量に応じた薬物動態が得られた<sup>2)</sup>。

### 2. バイオアベイラビリティ

健康成人にユニフィルLA錠400mg 1錠とユニフィルLA錠200mg 2錠を単回投与し、その薬物動態を検討したところ、両製剤は生物学的に同等であることが認められた<sup>3)</sup>。

また、100mg錠2錠と200mg錠1錠の単回投与試験においても、同様に両剤の生物学的同等性が認められた。

### 3. 代謝・排泄

健康成人にユニフィル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、1-メチル尿酸、3-メチルキサンチンが認められた<sup>1)</sup>。

薬物の肝酸化型代謝に関するチトクロームP450分子種主としてCYP1A2

## [臨床成績]

### 臨床効果<sup>4~9)</sup>

気管支喘息に対する改善率は、改善以上64.2%(366例/570例)、やや改善以上88.8%(506例/570例)を示した。慢性気管支炎に対する改善率は、改善以上で44.0%(22例/50例)、やや改善以上で82.0%(41例/50例)を示し、肺気腫においては改善以上53.2%(41例/77例)、やや改善以上83.1%(64例/77例)であった。また、二重盲検比較試験により本剤の有用性が認められている。

## [薬効薬理]

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Ca<sup>2+</sup>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<sup>10~15)</sup>。

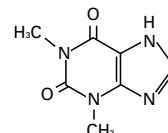
また、本剤を投与した慢性閉塞性肺疾患患者において、喀痰中の好中球、IL-8値及びTNF- $\alpha$ 値の減少が報告されている<sup>16)</sup>。

## [有効成分に関する理化学的知見]

一般名：テオフィリン (Theophylline)

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

構造式：



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

分子量：180.16

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

融点：271～275℃

#### 〔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)

#### ※※〔主要文献及び文献請求先〕

##### 主要文献

- 1) 矢野三郎ほか：臨床医薬，8 (Suppl. 5)，19-35，1992
- 2) 矢野三郎ほか：臨床医薬，8 (Suppl. 5)，3-17，1992
- 3) 矢野三郎ほか：臨床医薬，8 (Suppl. 5)，37-47，1992
- 4) 原澤道美ほか：臨床医薬，8 (Suppl. 5)，95-129，1992
- 5) 山本戸道郎ほか：臨床医薬，8 (Suppl. 5)，161-192，1992
- 6) 原澤道美ほか：臨床医薬，8 (Suppl. 5)，49-70，1992
- 7) 原澤道美ほか：臨床医薬，8 (Suppl. 5)，71-93，1992
- 8) 北村 諭ほか：臨床医薬，8 (Suppl. 5)，193-210，1992
- 9) 原澤道美ほか：臨床医薬，8 (Suppl. 5)，131-160，1992
- 10) 第十五改正日本薬局方解説書，C-2545-2549，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) Tohda, Y. et al. : J. Int. Med. Res., 29, 528-536, 2001
- 14) 寺尾一郎：アレルギー，51 (4)，364-370，2002
- 15) Aizawa, H. et al. : Int. Arch. Allergy Immunol., 121, 123-128, 2000
- 16) Iiboshi, H. et al. : Pulmonary Pharmacology & Therapeutics, 20, 46-51, 2007

##### 文献請求先

大塚製薬株式会社

信頼性保証本部 医薬情報センター

〒108-8242 東京都港区港南2-16-4

品川グランドセントラルタワー

電話 0120-189-840

FAX 03-6717-1414



製造販売元

大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町2-9