

## ◎テオロン錠, ◎ユニフィルLA錠, ▼テオドールシロップ・▼顆粒 [内]

【重要度】 【一般製剤名】 テオフィリン (U) theophylline 【分類】 テオフィリン徐放製剤

【単位】 テオロン錠: ◎100mg/錠, ユニフィル錠: ◎200mg/錠, ▼テオドールシロップ: 2% (20mg/mL)・▼顆粒 20%

【常用量】 400mg/日 [個人差が大きく200~1500mgと幅広い]

【用法】 ■テオロン錠: 分2 [朝・寝る前] ■ユニフィル錠: 分1 [夕食後] ■シロップ: 分2

【透析患者への投与方法】 減量の必要なし (3,4,6,10,11)

【その他の報告】 HD日には常用量の125% (12)

【保存期 CKD患者への投与方法】 減量の必要なし (3,10,12)

【特徴】 気管支喘息の他に慢性気管支炎, 肺気腫, びまん性汎細気管支炎での気道攣縮にも有効. 呼吸中枢に抑制的に働くアデノシンに対しテオフィリンは競合阻害し, 呼吸中枢を刺激することにより睡眠中の中枢型無呼吸を減少させる. 心不全患者の睡眠時無呼吸障害に対し, 心機能の改善はないが中枢性無呼吸が改善したとの報告がある. ユニフィル錠はchronotherapyとして1日1回夕食後に設定されている.

【主な副作用・毒性】 不眠症, 頭痛, 嘔気・嘔吐, 興奮, 神経過敏, 心悸亢進, 呼吸促進, 胃・腸管出血, 心停止, 不整脈, けいれん, 好酸球増多, 口周囲のしびれ, 鼻出血など

【安全性に関する情報】 禁煙によるCYP1A2の活性が戻る半減期は平均38.6hrであり, 禁煙後速やかにCLは低下するので, TDMにより血中濃度上昇に注意すべき (Faber MS, et al: Clin Pharmacol Ther 76: 178-84, 2004)

【モニターすべき項目】 血清カフェイン濃度 (新生児), 肺機能, 血清テオフィリン濃度

【吸収】 消化管からほぼ100%吸収される (1)

【F】 初回通過効果を受けない (U) 96% (10,13) 90~100%, 食事摂取により吸収率低下, 日中よりも夜間服用の方が吸収が悪い (11) 95~100% (15) テオフィリンの肝抽出比はわずか10%程度で初回通過効果はほとんど受けない (1)

【tmax】 5.4hr (1) テオドール 11.5hr (13) シロップ: 3.4~7.5hr (1) ユニフィル: 12hr (1)

【Cmax】 テオドール400mgを1日2回5日間投与した時15μg/mL (13)

【代謝】 肝; CYP1A2, 3A3, 2E1で代謝 (U) CYP1A2によって代謝 [N-脱メチル化] される (9) 代謝物の3-メチルキサンチンにはテオフィリンの1/5~1/3の気管支拡張作用を有するが, 血中濃度が低いため臨床問題にならない. 1, 3-ジメチル尿酸は気管支拡張作用はない. 腎不全患者では代謝物の蓄積が起こるが投与量補正は必要ない (11) 約80%以上が肝臓で代謝され, CYP1A2, 2E1, 3A4が関与する. 主要代謝物である3-メチルキサンチンはテオフィリンの1/5~同等の効力を有するが尿酸類はほとんど効力をもちない (1)

【排泄】 尿中未変化体排泄率7~13% (U,10,11) 18% (13) 10%未満 (12) 8% [po, 48hrまで] (1) 12% [ユニフィル, 60hrまで] (1) 代謝物として尿中に約80%回収 (1)

【CL】 非喫煙者45mL/min, 喫煙常習者100mL/minで喫煙者では個体間変動が大きい (Hunt SN, et al: Clin Pharmacol Ther 19: 546-51, 1976) 50mL/min (10) 0.41 [0.21~0.61] mL/min/kg (U) 0.88mL/min/kg (9) 重度の慢性心不全や肺炎ではクリアランスが40~70%減少する (11) 0.65mL/min/kg, 肝硬変・心不全・肝障害・甲状腺機能低下症・肺性心・肺炎・肥満で低下, 喫煙・哮喘性線維症・甲状腺機能亢進症で上昇, 抗てんかん薬の併用により酵素誘導され上昇 (13) CLを理想体重, 心不全, 年齢, 飲酒習慣を含む関数で表現 (田中潤, 他: TDM研究 26: 59-65, 2009) 【非腎CL総CL】 90% (10)

【t1/2】 非喫煙者7hr, 喫煙常習者4.3hr (Hunt SN, et al: Clin Pharmacol Ther 19: 546-51, 1976) 9hr, 喫煙・哮喘性線維症・甲状腺機能亢進症で短縮, 肝硬変・心不全・肝障害・肺性心・甲状腺機能低下症で低下, 抗てんかん薬の併用により酵素誘導され低下 (13) 8hr (10) 8.2 [6.1~12.8] hr (U,11) 4~6hr (8) 4~12hr (12) 5~9hr (15) 【透析患者のt1/2】 2.7~7.3hr (4) 5~9hr (6) 腎機能正常者と同じ (12)

【蛋白結合率】 約60% (1) 50% (10) 55% (12) 40% (U) 60% (6) 56%, 加齢・肝硬変・肥満により低下 (8,13) 50~70% (11) 肝障害, アシドーシス, 高齢者で低下 (11) CRF患者では低下 (1)

【Vd】 0.5L/kg, 肥満で低下・哮喘性線維症で上昇 (10,13) 0.45 [0.3~0.7] L/kg (U,11) 非喫煙者0.38L/kg, 喫煙常習者0.5L/kg (Hunt SN, et al: Clin Pharmacol Ther 19: 546-51, 1976) 一般に約0.45L/kg (1) 0.4~0.7L/kg (12)

【MW】 180.17

【透析性】 HD除去率40% (1) 除去率22~51% (2) 50%以上 (6) 除去率9% (15) 【透析時t1/2】 2~3hr (8) 【透析CL】 88mL/min (8) DHPではクリアランスが2~4倍になる (U) HD, PDによるクリアランスの上昇はそれぞれ50%, 30% (U) 重篤な中毒時の解毒には血液透析を推奨 (Clin Toxicol (Phila) 2015 PMID: 25715736)

【TDMのポイント】 トラフ基準値10~20μg/mL (SRL検査案内) クリアランスに個人差が大きく, かつ気管支平滑筋に対する作用濃度 (至適血中濃度は10~20μg/mLといわれているが, 5μg/mL以上で抗炎症作用があるといわれている) と中毒濃度が接近しており, 20μg/mL以上では副作用が生じる. そのため従来10~20μg/mLと言われていた気管支喘息に対する有効血中濃度はより低濃度でも抗炎症作用を示すことや, 副作用頻度を減らすために最近では5~15μg/mLとやや低く設定されている (NIH, 1997) (日本小児アレルギー学会ガイドライン, 2004) COPDに対しては10~20μg/mL必要であろう. 採血は投与開始2~3日以降の服用後4時間以降に行う

【薬物動態】 投与量の増加により非線形に血中濃度が上昇することがある. 喫煙者ではクリアランスが1.5~2倍に上昇し, 血中濃度は低下する. うっ血性心不全患者, 肺浮腫患者ではクリアランスが低下し血中濃度が上昇する. 中毒症状として悪心・嘔吐, 不整脈, 心拍数増加, 興奮, 神経過敏が現れることがある.

【pKa】 8.77 (1) 【O/W係数】 0.755 [1-オクタノール/buffer, pH7.4] (1)

【相互作用】シメチジン、ベラパミル、ジルチアゼム、インターフェロン、イプリフラボン、プロプラノロール、エリスロマイシン、メキシレチン、アロプリノール、チクロピジン、アシクロビルと併用するとテオフィリンの血中濃度が上昇する (1) 喫煙、レボチロキシシン Na、バルビツレート、フェニトイン、イソプロテレノール、テルブタリンとの併用により血中濃度は低下する (1) クラリスロマイシンとの併用により横紋筋融解症・急性腎不全が出現 (日腎会誌 41: 460-3, 1999) リファンピシン併用により経口クリアランスが 1.82 倍に上昇 (Robson RA, et al: Br J Clin Pharmacol 18:445-8, 1984) リファンピシン併用により CL が 1.26 倍に上昇 (Straughn AB, et al: TDM 6:153-6,1984) リファンピシン併用により経口投与時の AUC が 29%低下する (Gillum JG, et al: Antimicrob Agents Chemother 40:1866-9,1996) ヤーズ配合錠により CYP1A2 が阻害されテオフィリン血中濃度上昇のおそれ (1)

【肝障害患者における情報】フルボキサミンとの相互作用の程度は、肝硬変のある患者では軽減される (Orlando R, et al: Clin Pharmacol Ther 79: 489-99, 2006)

【シロップの使い方】約 30 秒間よくふってからカップにつき分ける。冷蔵庫で保管すると固化することがあるので常温で保存する。他の液剤と混合しない。

【更新日】20200421

---

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院でいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。