

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

気管支拡張剤

アトック錠[®]40 μ g

アトックドライシロップ[®]40 μ g

Atock[®] Tablets 40 μ g, Dry Syrup 40 μ g

剤	形	裸錠(片面割線入)、ドライシロップ		
規 格 ・ 含 量		アトック錠40 μ g: 1錠中に日局 ホルモテロール fumarate水和物40 μ gを含有。 アトックドライシロップ40 μ g: 1g中に日局 ホルモテロール fumarate水和物40 μ gを含有。		
一 般 名		和 名:ホルモテロール fumarate水和物 洋 名:Formoterol Fumarate Hydrate		
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日		アトック錠40 μ g	アトックドライシロップ40 μ g	
	製造販売承認年月日	1985年8月22日	2007年2月2日	
	薬価基準収載年月日	1985年12月17日	2007年6月15日	
	発売年月日	1986年3月3日	1986年3月3日	
開発・製造販売・ 発売・提携・販売会社名		製造販売:アステラス製薬株式会社		
医薬情報担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号				

 本IFは2010年8月改訂のアトック錠40 μ gの添付文書及び

 2009年8月改訂のアトックドライシロップ40 μ gの添付文書の記載に基づき改訂した。

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	4
4. 有効成分の確認試験法	4
5. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 製剤の各種条件下における安定性	6
4. 調製法及び溶解後の安定性	7
5. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	7
6. 混入する可能性のある夾雑物	7
7. 溶出試験	8
8. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
9. 製剤中の有効成分の定量法	9
10. 容器の材質	9
11. その他	9
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	10
2. 用法及び用量	10
3. 臨床成績	10
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13
2. 薬理作用	13
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	19
2. 薬物速度論的パラメータ	20
3. 吸収	21
4. 分布	22
5. 代謝	23
6. 排泄	23
7. 透析等による除去率	24
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	25
2. 禁忌内容とその理由	25
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	25
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	25
5. 慎重投与内容とその理由	25
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	25
7. 相互作用	26
8. 副作用	26
9. 高齢者への投与	28
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	29
11. 小児等への投与	29
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
13. 過量投与	29
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)	29
15. その他の注意	29
16. その他	29
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 一般薬理	30
2. 毒性	33
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	35
2. 貯法・保存条件	35
3. 薬剤取扱い上の注意点	35
4. 承認条件	35
5. 包装	35
6. 同一成分・同効薬	35
7. 国際誕生年月日	35
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	35
9. 薬価基準収載年月日	35
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	35
11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	35
12. 再審査期間	35
13. 長期投与の可否	35
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	35
15. 保険給付上の注意	35
XI. 文献	
1. 引用文献	36
2. その他の参考文献	36

XII. 参考資料

主な外国での発売状況…………… 37

XIII. 備 考

その他の関連資料…………… 38

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アドレナリン β -受容体刺激剤は、気管支拡張剤として慢性閉塞性肺疾患、中でも気管支喘息の治療に古くから用いられている。最初に気管支拡張剤として開発された β -受容体刺激剤のイソプレナリンは気管支拡張作用と共に心臓刺激作用を有し、体内で速やかに不活化されることが知られている。1967年の心臓刺激作用をつかさどる β_1 -受容体と気管支拡張作用をつかさどる β_2 -受容体が発見されたのを契機に、 β_2 -受容体への選択性が高く作用持続の長い薬剤の開発が進められ、その成果として広くサルブタモールやヘキソプレナリンが汎用されるようになったが、更に早朝発現しやすい喘息発作を防止するために持続的で、強力かつ心臓刺激作用の少ない β -受容体刺激剤が望まれた。

山之内製薬(現 アステラス製薬)では、1970年より上記の開発を目的として、フェノール性hydroxyl基をアシルアミノ基で置換した多数のカテコールアミン類似体を合成し、気管支拡張作用、 β_2 -選択性、持続性などのスクリーニングを行った結果、formamido基を有するホルモテロールフマル酸塩水和物が目的に合うことを見出し、ホルモテロールフマル酸塩水和物の錠剤、ドライシロップ剤を製剤化した。1972年より臨床試験を開始し、1985年8月には承認を取得して、1986年3月に「アトック錠40 μ g」「アトックドライシロップ」として発売した。その後、「アトックドライシロップ」は、平成12年9月19日付医薬発935号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づく販売名の製造承認を2007年2月に取得し、新販売名を「アトックドライシロップ40 μ g」とした。

なお、有効成分であるホルモテロールフマル酸塩水和物は第12改正日本薬局方第一追補(1993)により収載された。

2. 製品の特徴及び有用性

1) 微量で強い気管支拡張作用を示す。

ガンマー単位の量で強い気管支拡張作用を示す。

2) 優れた気道選択性を示す。

モルモット、イヌいずれにおいても極めて気道選択的で、ベネトリン、メプチンより β_2 選択性がすぐれている。

3) 抗アレルギー作用を有する。

気管支拡張作用を示す最小用量で、受身皮膚アナフィラキシーを抑制する。

4) 肺水腫抑制作用を有する。

気管支拡張作用を示す最小用量で肺血管透過性亢進を抑制する。

5) 吸収は早く、かつ作用は10時間以上と持続的で蓄積は認められない。

経口投与0.5~1時間後に最高血中濃度に達し、気管・肺への移行はすみやかで、投与後24時間以内にはほとんど排泄され、蓄積は認められなかった。

6) 承認時及び市販後の使用成績調査における副作用発現症例は、次のとおりだった。

〔アトック錠40 μ g〕

総症例数5,921例中、頓用試験で126例/629例(20.0%)、連用試験で473例/5,292例(8.9%)

〔アトックドライシロップ40 μ g〕

総症例数5,587例中、頓用試験で8例/136例(5.88%)、連用試験で47例/5,451例(0.86%)

主な副作用は、振戦、心悸亢進が大部分で、その他悪心・嘔吐などであり、従来の β -受容体刺激剤で見られる副作用だった。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アトック錠40 μ g、アトックドライシロップ40 μ g

(2) 洋名

Atock Tablets 40 μ g、Atock Dry Syrup 40 μ g

(3) 名称の由来

attack[ataéék]に由来する。攻撃、発作の意味がある。

β_2 受容体に選択的に攻撃し、気管支拡張作用を発揮する。また、優れた薬理特性(気管支拡張作用、抗腫脹作用、抗アレルギー作用)で喘息の発作を抑える。という意味がこめられている。

2. 一般名

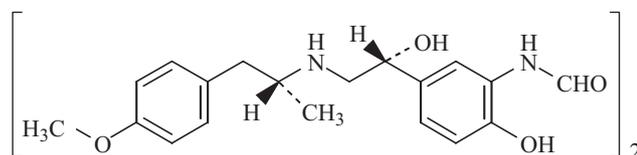
(1) 和名(命名法)

ホルモテロール fumarate 水和物(JP)

(2) 洋名(命名法)

Formoterol Fumarate Hydrate(JAN)、Formoterol(INN)

3. 構造式又は示性式



• HO₂C—CH=CH—CO₂H • 2H₂O 及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式：(C₁₉H₂₄N₂O₄)₂•C₄H₄O₄•2H₂O

分子量：840.91

5. 化学名(命名法)

化学式：*N*-(2-Hydroxy-5-{(1*RS*)-1-hydroxy-2-[(1*RS*)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethylamino]ethyl}phenyl)formamide hemifumarate monohydrate

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

BD 40A(略号)

YM-08316(治験番号)

7. CAS登録番号

43229-80-7 [Formoterol Fumarate Hydrate]

73573-87-2 [Formoterol]

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～帯黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

酢酸(100)に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール(95)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

ホルモテロールフマル酸塩水和物の溶解性(20℃)

溶 媒		溶解度 (mg/mL)	1gを溶かすに要する量 (mL)	「日局」による表現
メタノール		73.5	1.36×10^1	やや溶けやすい
水		0.980	1.02×10^3	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル		0.00139	5.41×10^5	ほとんど溶けない
リン酸緩衝液	pH 2.0	5.52	1.81×10^2	溶けにくい
	4.0	1.55	6.45×10^2	溶けにくい
	7.0	1.16	8.59×10^2	溶けにくい
	9.0	5.78	1.73×10^2	溶けにくい

(3) 吸湿性

通常の2分子の結晶水を持った形ではほとんど吸湿性を示さないが、乾燥し、無水物となった場合は速やかに吸湿し、再び2分子の結晶水をもったところで平衡に達する。

(4) 融点(分解点),
沸点, 凝固点

融点: 約138℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

pK_{a1} : 7.82

pK_{a2} : 8.53

(6) 分配係数

ホルモテロールフマル酸塩水和物は塩基性では遊離塩基として有機層に、また酸性領域では水層に移行する。

ホルモテロールフマル酸塩水和物の分配比(20℃)

水層のpH	クロロホルム/水層	酢酸エチル/水層	1-オクタール/水層
2	2.0×10^{-4}	6.4×10^{-3}	8.3×10^{-2}
4	6.0×10^{-4}	6.3×10^{-3}	6.8×10^{-2}
7	1.0×10^{-1}	1.28	1.27
9	5.1×10^{-1}	4.49	9.54

(7) その他の主な示性値

1) 吸光度: $E_{1cm}^{1\%} = \text{約}275(244\text{nm}: \text{メタノール溶解}, 25 \mu\text{g/mL})$

$E_{1cm}^{1\%} = \text{約}141(284\text{nm}: \text{メタノール溶解}, 25 \mu\text{g/mL})$

2) 本品のメタノール溶液(1→100)は施光性は示さない。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の各種
条件下における安定性

試験	保存条件					結果	
	形態	温度	光	相対湿度	期間		
長期保存試験	褐色ビン (気密)	室温			36ヵ月	変化なし	
	ポリエチレン製の袋					変化なし	
苛酷試験	温度	褐色ビン (気密)	40℃	遮光	-	変化なし	
			50℃ 60℃			6ヵ月	外観にわずかに褐色を帯びたが、他の試験項目に変化なし。
	湿度	曝気* (覆い無)	室温			84%	外観にわずかに褐色を帯びたが、他の項目に変化なし。
			40℃			75% 83%	
光	曝気* (覆い有)	室温	室内 散乱光 約300ルクス	-	36ヵ月	外観にわずかに黄色味を増したが、他の試験項目では変化なし。	
			直射日光		1ヵ月	外観にわずかに黄色味を増したが、他の試験項目では変化なし。	

* シャーレに資料の層が3mm以下となるように広げた。
覆いをする場合は、透明フィルムで覆った。

4. 有効成分の確認試験法

日局「ホルモテロールフマル酸塩水和物」の確認試験法による。

5. 有効成分の定量法

日局「ホルモテロールフマル酸塩水和物」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

〔アトック錠40 μ g〕

剤形	色	外形・大きさ・重量		
		表	裏	側面
裸錠 (片面割線入)	白色～灰白色			
		直径	厚さ	重量
		6.5mm	2.2mm	0.1g

〔アトックドライシロップ40 μ g〕

白色の粒で用時溶解して用いるシロップ剤。

味は甘く、においはない。

(2) 製剤の物性

〔アトック錠40 μ g〕 崩壊試験 平均60秒、 硬度 平均5.7kp

〔アトックドライシロップ40 μ g〕 崩壊試験 平均30秒

(3) 識別コード

〔アトック錠40 μ g〕 ▲018

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分) の含量

〔アトック錠40 μ g〕

1錠中に日局 ホルモテロールフマル酸塩水和物40 μ gを含有する。

〔アトックドライシロップ40 μ g〕

1g中に日局 ホルモテロールフマル酸塩水和物40 μ gを含有する。

(2) 添加物

「医療用医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成13年10月1日 日薬連発第712号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成14年3月13日 日薬連発第170号)に基づき全添加物について記載した。添加物は以下のとおり。

〔アトック錠40 μ g〕

硬化油、乳糖水和物、結晶セルロース、バレイショデンプン、ステアリン酸カルシウム

〔アトックドライシロップ40 μ g〕

クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物、安息香酸ナトリウム、ポビドン、精製白糖

IV. 製剤に関する項目

3. 製剤の各種条件下における安定性

[アトック錠40 μ g]

試験名	保 存 条 件					結 果	
	形態	温度	光	湿度	期間		
加速試験	PTP アルミピロー	40℃	遮光	75%RH	6ヵ月	ほとんど変化を認めず安定	
* 苛酷試験	温度	ポリエチレン製 白色びん(密栓)	30℃	遮光	—	6ヵ月	ほとんど変化を認めず安定
			40℃				
			50℃				
	PTP	40℃	75%RH				6ヵ月
湿度	未包装	30℃	80%RH	僅かな分解物の生成と溶出時間の変化が認められたが、他項目にほとんど変化を認めず安定			
光	PTP	室温	ウェザー メーター 照射	—	10時間	僅かな分解物の生成と溶出時間の変化が認められたが、他項目にほとんど変化を認めず安定	

[測定項目] 加速試験：性状、溶出性、含量

苛酷試験：性状、溶出性、クロマトグラフ試験、含量

* 苛酷試験：PTP品は現在アルミピロー包装を施しているが、苛酷試験はアルミピロー包装無しで実施。

[アトックドライシロップ40 μ g]

試験名	保 存 条 件					結 果	
	形態	温度	光	湿度	期間		
長期保存試験	ポリエチレン製 白色びん(密栓)	25℃	遮光	60%RH	36ヵ月	経時的な定量の減少を認めたが、規格の範囲内であった。その他の項目では経時的な変化は認められなかった。	
	アルミシート製 分包					ほとんど変化を認めず安定	
苛酷試験	温度	ポリエチレン製 白色びん(密栓)	30℃ 40℃ 50℃	遮光	—	6ヵ月	僅かな分解物の生成はみとめられるが、他項目にほとんど変化を認めず安定
	光	無色澄明 ガラスビン (密栓)	—	直射日光			僅かな分解物の生成は認められたが、他項目にほとんど変化を認めず安定

[測定項目] 性状、pH、溶状、乾燥減量、崩壊試験、クロマトグラフ試験、含量

IV. 製剤に関する項目

4. 調製法及び溶解後の安定性

[アトックドライシロップ40 μ g]

希釈率	保存条件			結 果			
	温度	光	期間	残存率(%)	性状	pH	
1/10	室温	遮光	21日	殆ど変化なし	変化なし	変化なし	
	30℃						
	40℃			95-96			
	43℃	ウェザー メーター照射	6時間				91-94
1/5	室温	室内光	21日	殆ど変化なし			経時的に上昇傾向
1/10							
1/20							

5. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

[アトックドライシロップ40 μ g]

[アステラス製薬医療関係者向けウェブサイト(astellas medical net) <http://med.astellas.jp/>]の製品のページ(会員サイト)を参照いただくか、弊社医薬情報担当者までご連絡ください。

6. 混入する可能性のある夾雑物

(副生成物) 原体、合成過程で生成する類縁物質：A-1、A-2、A-3、A-4

(分解物) 苛酷条件下で生成する分解物：A-1、A-3、A-4、A-5、A-6

類縁物質	構 造 式	副生物又は分解物の別
A-1		副生物 分解物
A-2		副生物
A-3		副生物 分解物
A-4		副生物 分解物
A-5		分解物
A-6		分解物

IV. 製剤に関する項目

7. 溶出試験

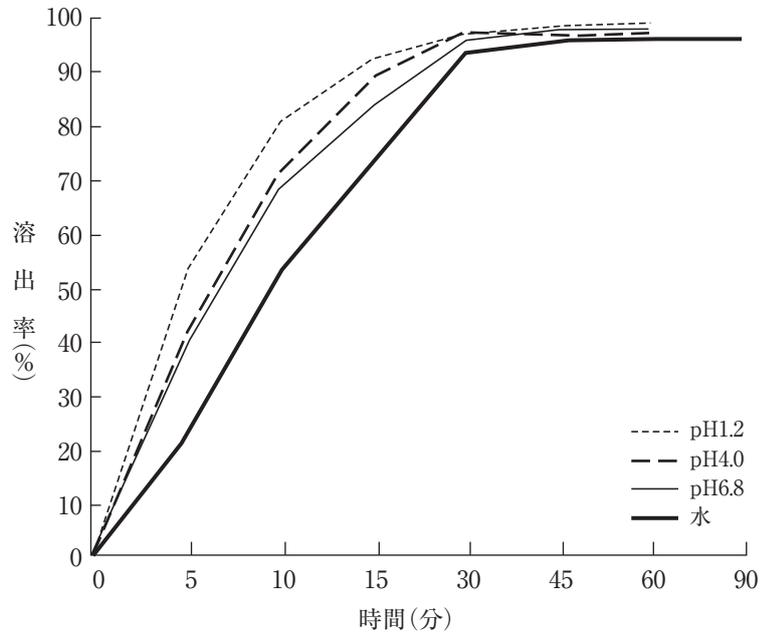
[フマル酸ホルモテロール錠40 μ g]

方 法：日局 溶出試験法第2法(パドル法)

条 件：回転数 50rpm

試験液：溶出試験第2液

溶出率：60分で80%以上で適合



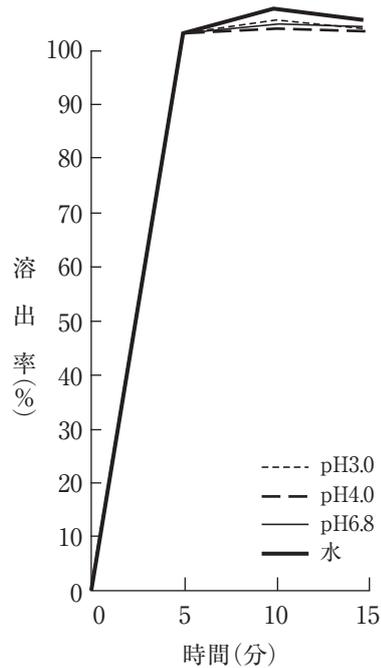
[フマル酸ホルモテロールドライシロップ0.004%]

方 法：日局 溶出試験法第2法

条 件：回転数 50rpm

試験液：溶出試験第2液

溶出率：15分で85%以上で適合



IV. 製剤に関する項目

8. 製剤中の有効成分の 確認試験法	〔アトック錠40 μ g〕 (1) フェリシアン化カリウム試液による呈色反応：帯赤だいたい色 (2) 紫外可視吸光度測定法：極大波長 242～248nm、282～286nm
	〔アトックドライシロップ40 μ g〕 (1) フェリシアン化カリウム試液による呈色反応：帯赤だいたい色 (2) 液体クロマトグラフィー
9. 製剤中の有効成分の 定量法	液体クロマトグラフィー
10. 容器の材質	〔アトック錠40 μ g〕 PTPシート：表－ポリ塩化ビニル、裏－アルミニウム ピロー：アルミニウム 〔アトックドライシロップ40 μ g〕 キャップ：ブリキ、ボトル：ポリエチレン 分 包：アルミニウム
11. その他	

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

[アトック錠40 μ g]

下記疾患の気道閉塞性障害に基づく呼吸困難など諸症状の緩解。

気管支喘息、急・慢性気管支炎、喘息性気管支炎、肺気腫

[アトックドライシロップ40 μ g]

下記疾患の気道閉塞性障害に基づく呼吸困難など諸症状の緩解。

気管支喘息、急性気管支炎、喘息性気管支炎

2. 用法及び用量

[アトック錠40 μ g]

通常、成人には、ホルモテロールフマル酸塩水和物として1日160 μ gを2回に分けて経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。

通常、小児には、ホルモテロールフマル酸塩水和物として1日4 μ g/kgを2~3回に分けて経口投与する。

なお通常、小児には、下記の1日標準投与量を2~3回に分けて経口投与する。

年 齢	1日量(ホルモテロールフマル酸塩水和物として)
0.5~ 1才未満	20~ 40 μ g
1~ 4才未満	40~ 60 μ g
4~ 7才未満	60~ 80 μ g
7~10才未満	80~120 μ g
10~12才	120~160 μ g

[アトックドライシロップ40 μ g]

通常、小児に対し、ホルモテロールフマル酸塩水和物として1日4 μ g/kg(ドライシロップとして1日0.1g/kg)を2~3回に分け、用時溶解して経口投与する。ただし、年齢、症状による適宜増減する。

なお通常、下記の1日標準投与量を2~3回に分け、用時溶解して経口投与する。

年 齢	1 日 量	
	(ホルモテロールフマル酸塩水和物として)	(ドライシロップとして)
0.5~ 1才未満	20~ 40 μ g	0.5~1 g
1~ 4才未満	40~ 60 μ g	1~1.5 g
4~ 7才未満	60~ 80 μ g	1.5~2 g
7~10才未満	80~120 μ g	2~3 g
10~12才	120~160 μ g	3~4 g

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

[アトック錠40 μ g]

アトック錠で気管支喘息、慢性気管支炎及び肺気腫等を対象に二重盲検比較試験を含む一般臨床試験が行われ、有用性が認められた。

[アトックドライシロップ40 μ g]

一般臨床試験425例の疾患別の有効率は下表のとおりであった。

疾 患 名	用法	アトック錠40 μ g	アトックドライシロップ40 μ g
		有効率(%) (改善以上)	
気 管 支 喘 息	頓用	234/ 609(38.4)	63/102(61.8)
	連用	228/ 522(43.7)	86/147(58.5)
急 性 気 管 支 炎	連用	24/ 35(68.6)	32/ 38(84.2)
慢 性 気 管 支 炎	連用	47/ 97(48.5)	-
喘 息 性 気 管 支 炎	連用	7/ 20(35.0)	104/138(75.4)
肺 気 腫	連用	10/ 29(34.5)	-
合 計		550/1,312(41.9)	285/425(67.1)

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験： 忍容性試験

健康成人男子16例を対象に本剤5～300 μ gを単回と、4例を対象に本剤40～80 μ gを1日2回3日間連続で経口投与した結果、どちらも心拍数が80 μ g以上で明らかに上昇し、血圧では単回投与において20 μ g以上で拡張期血圧の低下が認められたが、連続投与においては一定の変化は認められなかった。また、単回投与において80 μ g以上の血中乳酸値上昇と160 μ g以上の血糖値上昇以外は血液生化学検査、血液検査、尿検査及び心電図に異常は認められなかった¹⁾。

[関 隆 他：医学と薬学, 9(6)：1815, 1983]

(3) 探索的試験： 用量反応探索試験

気管喘息患者44例を対象に本剤40 μ g、80 μ g及びサルブタモール4mgを同一患者にクロスオーバー法で単回投与した結果、本剤80 μ gが他2群よりも優れた有効性を示し、副作用発現率も特に高いものがなかったことから、1回80 μ gがより有用性が高いことが認められた²⁾。気管支喘息患者79例を対象に本剤80 μ g/回を1日2回投与群と3回投与群で連続投与して比較試験を行った結果、両群間の改善率は有意差が認められなかった³⁾。

[中島 重徳 他：医学と薬学, 10(2)：571, 1983]

[岩倉 盈 他：基礎と臨床, 17(9)：2951, 1983]

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量 反応試験

2) 比較試験

① 成人における臨床試験

気管支喘息患者を対象とし、本剤80 μ g(98例)とサルブタモール4mg(101例)の単回経口投与試験において、本剤は副作用発現率は有意に少なく、総合改善度及び有用性は有意差がなく、改善率、有用率は優れていた⁴⁾。

また、気管支喘息患者を対象とし、本剤80 μ gを2回/日投与群(86例)、3回/日投与群(83例)及びサルブタモール4mg \times 3回/日(78例)の連続経口投与試験にて比較、試験を行った。その結果、本剤2回投与群は改善率、有用率では他群との有意差はなかったが、サルブタモール群より改善の悪化率において、また本剤3回投与群より有意度で優れる傾向が認められ、3群中最も低い副作用発現率であった⁵⁾。

慢性気管支炎、肺気腫を対象とした試験において、本剤80 μ g \times 2回/日投与群(80例)とサルブタモール4mg \times 3回/日投与群(77例)との連続経口投与による比較試験でも、本剤投与群は有用性、安全性においては有意差はなかったが、全般改善度において優れる傾向を認めた⁶⁾。

気管支喘息患者28例を対象に本剤80 μ gとプロカテロール50 μ gを同一患者にクロスオーバー法での単回経口投与した結果でも作用持続性、改善度、有用性とも有意に優れていた⁷⁾。

[高橋 昭三 他：臨床評価, 12(2)：499, 1984]

[信太 隆夫 他：臨床評価, 12(2)：525, 1984]

[長野 準 他：医学のあゆみ, 129(8)：578, 1984]

[社内報告書]

② 小児における臨床試験⁸⁾

成人における臨床試験で対象薬サルブタモールと同等以上の臨床的有用性が認められ、また、サルブタモールは小児に対しても繁用されていることから二重盲検比較試験は実施していないが、本剤は小児に対しても高い臨床的有用性を有するものと考えられた。

また、小児を対象とした本剤の錠剤及びドライシロップ剤の連用試験を検討した結果、1日量が3.5 μ g/kg～4.5 μ g/kgの改善率は1日2回、3回いずれの投与も優れた値を示し、ほぼ同等な有効率であったことより、この中央値4 μ g/kgを1日投与量とした。また、1日の投与量を4.5 μ g/kg<の投与量を必要とする症例が少なくなったことと副作用の発現率は日投与量との間に相関関係が見られなかったことより、小児における用法・用量は1日4 μ g/kg、2～3回分服と設定した。

V. 治療に関する項目

1) 無作為化並行用量 反応試験	さらに体重換算して、 0.5～ 1才未満、20～ 40 μ g
2) 比較試験(つづき)	1～ 4才未満、40～ 60 μ g 4～ 7才未満、60～ 80 μ g 7～10才未満、80～120 μ g 10～12才未満、120～160 μ g と設定した。
3) 安全性試験	<p>気管支喘息患者を対象に長期投与試験を3試験行った結果、改善度においては長期投与による耐性も、薬効の減弱も認められなかった。また、安全性に関しては重篤な副作用は認められず、継続可能な副作用か投与中止により消失あるいは減量によって継続可能な副作用であった。心循環機能検査、一般臨床検査、問診による視聴覚検査においても特に問題となるものは認めず、薬物依存性も認められなかった⁹⁻¹¹⁾。</p> <p>[川合 満 他：薬理と治療, 11(10)：4381, 1983] [末次 勸 他：基礎と臨床, 10(9)：2945, 1983] [志摩 清 他：薬理と治療, 11(9)：3935, 1983]</p>
4) 患者・病態別試験	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

[社内報告書]

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

β 受容体刺激剤

サルブタモール硫酸塩、ツロブテロール塩酸塩、プロカテロール塩酸塩水和物等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

気道の β -受容体 (β_2) に作用し、adenylate cyclase の作用を活性化し、細胞内 cyclic AMP の濃度を高めることにより、気管支平滑筋の弛緩拡張作用を有すると考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 基礎薬理試験

① 気管支拡張作用¹²⁻¹⁴⁾

モルモット摘出気管平滑筋弛緩作用、肺実質弛緩作用、無麻酔モルモットの実験的喘息抑制作用及び麻酔イヌの気管支拡張作用を検討した結果、ホルモテロールフマル酸塩水和物は、強力で持続時間の長いことが確認された。

i) モルモット摘出気管平滑筋に対する弛緩作用^{12,13)}

ホルモテロールフマル酸塩水和物は、イソプレナリンの約10倍、トリメトキノールの約5倍の弛緩作用を示した。

モルモット摘出気管平滑筋に対する弛緩作用

ED₅₀ (g/mL)

薬物	ヒスタミン 収縮標本	メサコリン 収縮標本	ピロカルピン 収縮標本	塩化バリウム 収縮標本
ホルモテロールフマル酸塩水和物	2.2×10^{-10}	5.4×10^{-9}	1.8×10^{-10}	1.6×10^{-9}
イソプレナリン	4.8×10^{-9}	3.6×10^{-8}	2.2×10^{-9}	2.9×10^{-9}
オルシプレナリン	1.7×10^{-8}	9.4×10^{-7}	-	-
トリメトキノール	1.0×10^{-9}	3.7×10^{-8}	-	-
サルブタモール	8.5×10^{-9}	1.5×10^{-7}	-	-
ヘキソプレナリン	9.4×10^{-9}	4.8×10^{-7}	-	-
プロカテロール	4.4×10^{-9}	6.7×10^{-8}	-	-

ii) モルモット肺実質に対する弛緩作用(静止緊張標本)¹⁴⁾

ホルモテロールフマル酸塩水和物は、プロカテロールと同程度、イソプレナリンの約40倍の弛緩作用を示した。

モルモット肺実質に対する弛緩作用(静止緊張標本)

薬物	ED ₅₀ (M)
ホルモテロールフマル酸塩水和物	2.5×10^{-10}
イソプレナリン	1.1×10^{-8}
トリメトキノール	1.6×10^{-8}
サルブタモール	2.5×10^{-8}
ヘキソプレナリン	1.4×10^{-8}
プロカテロール	3.5×10^{-10}

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績(つづき)

iii) 無麻酔モルモットの実験的喘息抑制作用¹²⁾

ホルモテロールフマル酸塩水和物は、実験に用いた薬物のいずれの喘息に対しても強い気管支拡張作用を示し、特に経口では強力な作用を示した。

無麻酔モルモットの実験的喘息抑制作用 (ED₅₀)

薬物	ヒスタミン喘息			メサコリン喘息	アナフィラキシー喘息*
	皮下投与 (μ g/kg)	経口投与 (μ g/kg)	経気道投与 (μ g/mL)	皮下投与 (μ g/kg)	皮下投与 (μ g/kg)
ホルモテロールフマル酸塩水和物	2.0	55	2.6	1.7	1.6
イソプレナリン	15.7	1,210	4.0	11.2	10.8
オルシブレナリン	264	>100,000	250	467	333
トリメトキノール	11.3	1,110	3.1	12.4	7.8
サルブタモール	33.1	2,380	8.5	27.7	19.0
ヘキソブレナリン	2.3	385	3.9	2.2	1.8
プロカテロール	2.4	264	-	-	-

*卵白アルブミンで感作、誘発。

iv) 麻酔イヌのヒスタミンによる気道抵抗上昇に対する抑制効果の持続作用¹²⁾

ホルモテロールフマル酸塩水和物は実験に用いた薬剤の中で著しい気管支拡張作用を示し、投与10時間後においても20%以上の抑制作用を示した。

麻酔イヌのヒスタミンによる気道抵抗上昇に対する抑制効果の持続作用

薬物	持続時間(分)/投与量*(μ g/kg)
ホルモテロールフマル酸塩水和物	600/ 6
イソプレナリン	180/600
オルシブレナリン	240/120
トリメトキノール	120/ 60
サルブタモール	300/ 60
ヘキソブレナリン	180/ 20
プロカテロール	480/ 7

* 投与量は各薬物のヒスタミンによる気道抵抗上昇に対するED₅₀の約2.6倍で、ED₇₅前後に相当する。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績(つづき)

② 気道選択性¹²⁾

モルモットの摘出臓器、無麻酔モルモット及び麻酔イヌにおける気道選択性を検討した結果、心筋の β -受容体(β_1)よりも、気道の β -受容体(β_2)に特異的に作用した。

気道平滑筋の β -受容体に対する選択性の比較

薬物	モルモット			イヌ	
	摘出臓器		覚 醒	麻酔下	
	心房拍動数:気道	心房収縮力:気道	心拍数:気道	心拍数:気道	心拍数:気道
	<i>in vitro</i>	<i>in vitro</i>	po	iv	id
ホルモテロールフマル酸塩水和物	75	786	5.3	36	57
イソプレナリン	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
オルシプレナリン	18.4	28.6	-	1.1	5.4
トリメトキノール	25.5	60	1.3	2.6	3.5
サルブタモール	65	329	4.9	5.7	11.2
ヘキソプレナリン	14.5	56	0.7	11.8	33
プロカテロール	13.6	70	1.0	11.0	23

(注)

$$\text{選択性} = \frac{\text{心拍数等でのイソプレナリンに対する用量比}}{\text{ヒスタミン収縮気道でのイソプレナリンに対する用量比}}$$

(数字は大きいほど気道に対する選択性が高いことを示している。)

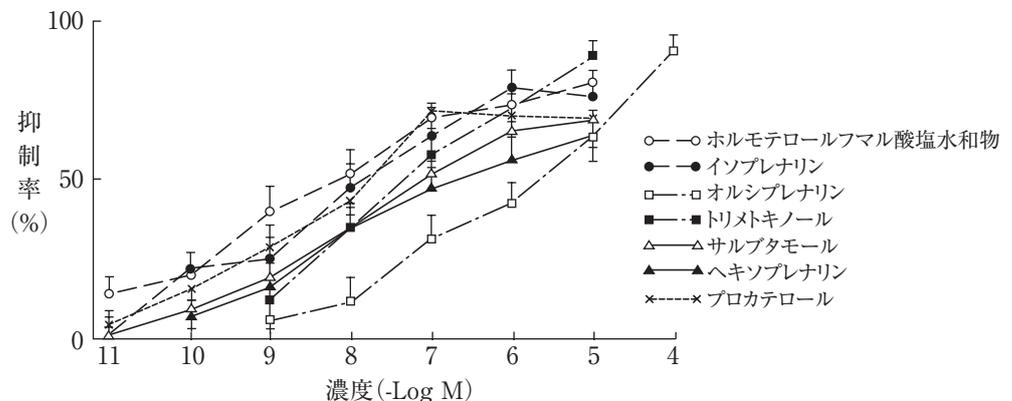
③ 抗アレルギー作用

ラット又はモルモットの肥満細胞からのケミカルメディエーター遊離抑制作用を示す。

i) ヒスタミン遊離に及ぼす影響¹²⁾

ウサギ抗BSA(ウシ血清アルブミン)IgG血清で感作したモルモットの肺切片に、抗原(BSA)を加えることにより遊離するヒスタミン量を測定した結果、ホルモテロールフマル酸塩水和物はイソプレナリン、プロカテロールの約2倍、トリメトキノールの約6倍のヒスタミン遊離抑制作用を示した。

感作モルモット肺切片からのヒスタミン遊離に対する抑制効果



VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績(つづき)

ii) SRS-A遊離抑制作用¹⁴⁾

ラットの受身腹腔アナフィラキシー(PPA)反応時の腹腔液中に遊離するSRS-A量を測定した結果、ホルモテロールフマル酸塩水和物のED₅₀値は0.02 μg/kg、サルブタモールのED₅₀値は0.8 μg/kgと、ホルモテロールフマル酸塩水和物はサルブタモールの40倍強いSAS-A遊離抑制作用を示した。

ラットPPA反応時のSRS-A遊離に対する抑制効果 (n=4)

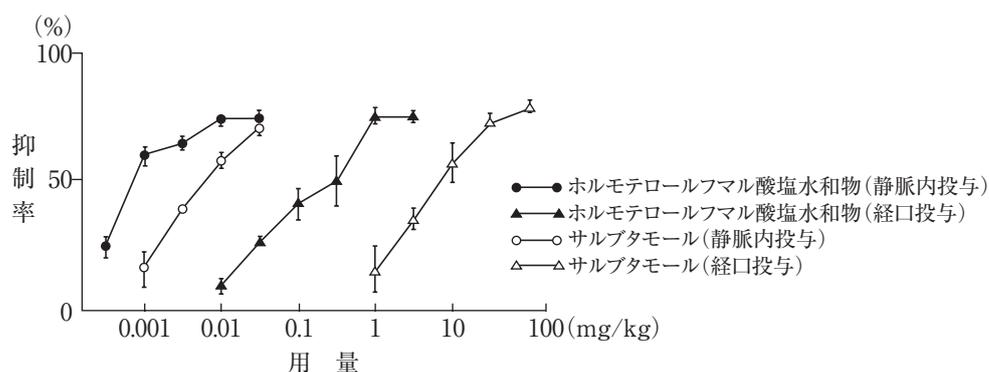
投与量 (μg/kg)	抑制率(%)	
	ホルモテロールフマル酸塩水和物	サルブタモール
0.01	42.0 ± 10.8	-
0.03	55.1 ± 5.7*	-
0.1	77.8 ± 3.3**	7.1 ± 12.7
0.3	83.0 ± 4.7**	43.5 ± 21.5
1.0	95.1 ± 1.0**	66.8 ± 8.5*
3.0	-	80.1 ± 9.2**
10.0	-	81.5 ± 6.3**

**p<0.05、*p<0.01

iii) PCA(受身皮膚アナフィラキシー)抑制作用¹⁵⁾

ラットに抗体含有血清(マウス抗DNP-OA(ジニトロフェノール-卵白アルブミン)IgE血清)を皮内注射し、24時間後に抗原(DNP-OA)と色素(エバンスブルー)を静内投与して、抗血清注射部位に漏出した色素量を測定した結果、ホルモテロールフマル酸塩水和物はサルブタモールと比較して、静脈内投与で約6倍、経口投与で約30倍のPCA抑制作用を示した。

ラットPCAに対する抑制作用



VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績(つづき)

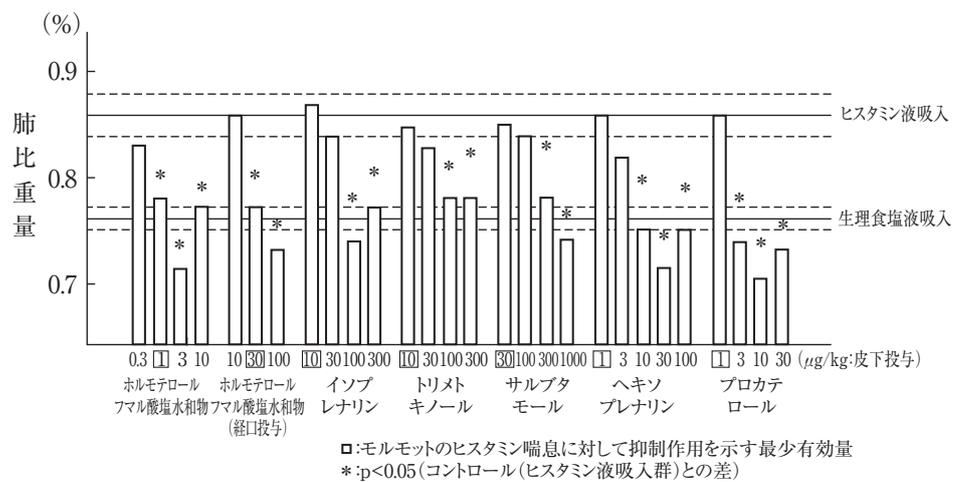
iv) 肺水腫抑制作用¹²⁾

無麻酔モルモットに喘息をおこさない程度 of ヒスタミンを吸入させて惹起する肺水腫(肺血管透過性亢進: 肺比重量増加)に対する抑制効果を検討した。

a) ホルモテロールフマル酸塩水和物は皮下投与によりプロカテロールの3倍、ヘキソプレナリンの10倍、イソプレナリン及びトリメトキノールの100倍の肺水腫抑制作用を示した。

b) 肺水腫抑制作用の最少有効量が、ホルモテロールフマル酸塩水和物は、皮下投与、経口投与とも気管支拡張作用の最少有効量と一致したが、皮下投与で実験に用いた他剤ではそれぞれの3~10倍量であった。

モルモットの肺水腫(肺血管透過性亢進)抑制作用



2) 臨床薬理試験

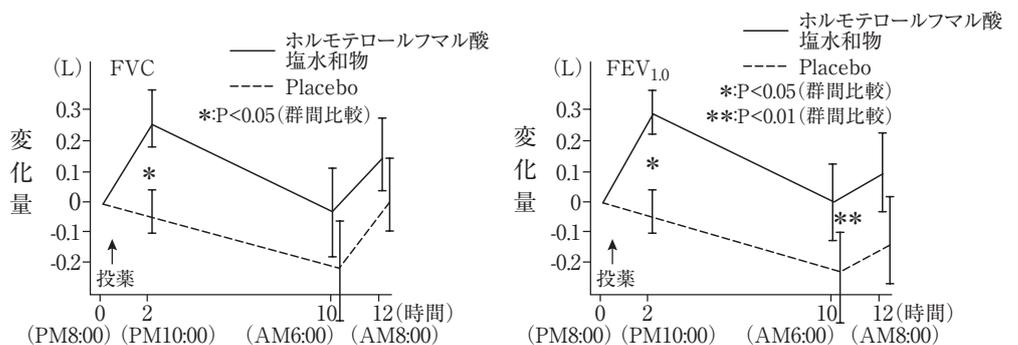
① 気管支拡張作用

成人気管支喘息患者を対象に交叉比較試験を行い、気管支拡張作用の持続性を検討した。

同一患者10例を対象に本剤80 µg (40 µg 2錠) 及びサルブタモール4mg (2mg × 2錠) を投与したところ、投与8時間後まで作用持続性が認められた¹⁶⁾。

又、同一患者に本剤80 µg (40 µg 2錠及びプラセボ2錠) を投与したところ、投与10時間後まで作用持続性が認められた¹⁷⁾。

肺機能検査値(FVC及びFEV_{1.0})の変化¹⁷⁾



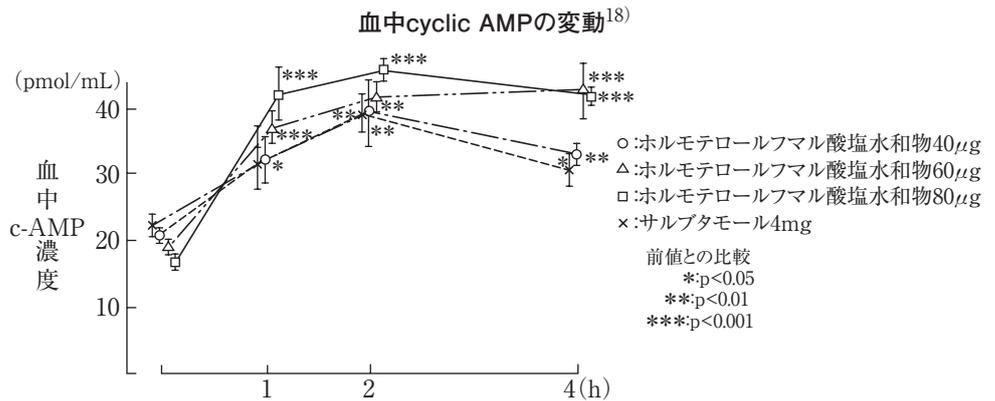
VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績(つづき)

② β_2 刺激作用

健康成人男子5例を対象に本剤及びサルブタモールを1~2週の間隔において経口投与した時の血中c-AMP濃度は用量依存的であり、本剤40 μ gとサルブタモール4mgと同程度であった¹⁸⁾。

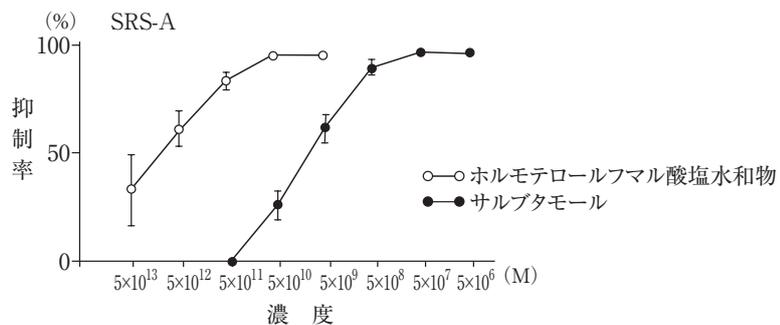
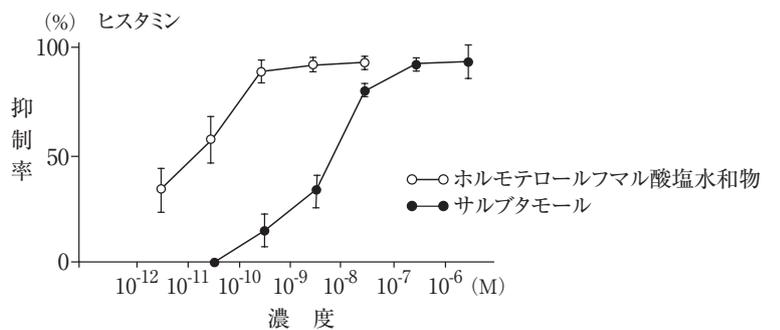
又、健康成人男子10例を対象に本剤80 μ gを経口投与した時の血中c-AMP濃度の半減期は4.8時間であった¹⁹⁾。



③ 抗アレルギー作用^{20,21)}

ヒトからの正常肺切片をアトピー性喘息患者血清で受身感作し、ダニ抗原を加えて遊離するヒスタミン量とSRS-A量を測定して、それぞれの遊離抑制作用のED₅₀値を比較すると、ホルモテロールフマル酸塩水和物はサルブタモールよりも約400倍強いヒスタミン遊離抑制作用と、約3,000倍強いSRS-A遊離抑制作用を示した。

ヒト肺切片からのヒスタミン及びSRS-A遊離に対する遊離抑制効果^{20,21)}



Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

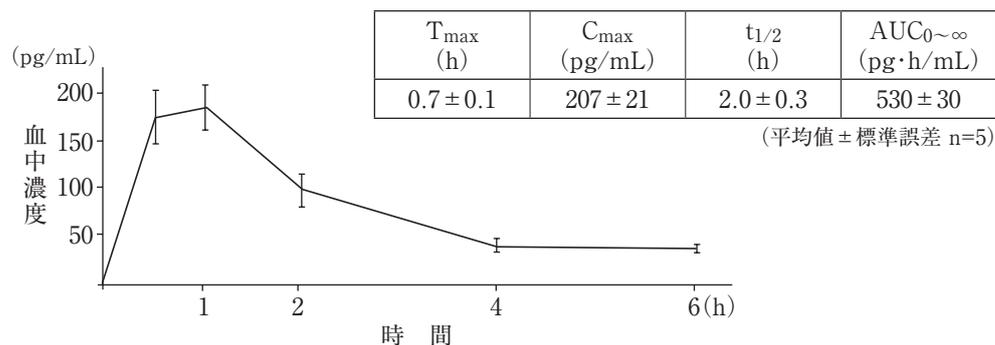
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

ヒトにおける臨床用量での血中未変化体濃度は非常に微量であるため測定困難であった。健康成人男子6例を対象に本剤200 μ gを経口投与した時、測定可能であった5例の血中未変化体濃度は0.5~1時間後に最高に達し、半減期は約2時間であった²²⁾。

ホルモテロールフマル酸塩水和物200 μ g経口投与時の血中濃度



(3) 通常用量での血中濃度

1) 単回投与²²⁾

本剤40~120 μ gを経口投与した患者での血中濃度測定を試みたところ、40 μ g投与では全く検出されず、100 μ gと120 μ g投与ではピーク濃度付近と思われる1~4時間で検出されたのみであった。

患者へのホルモテロールフマル酸塩水和物経口投与時の血中濃度

患者	投与量(μ g)	血中濃度(pg/mL)			
		1時間	2時間	4時間	8時間
A	40	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
B	40	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
C	100	180	60	N.D.	N.D.
D	120	200	160	99	-

N.D.: 50pg/mL以下

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(3) 通常用量での血中濃度
(つづき)

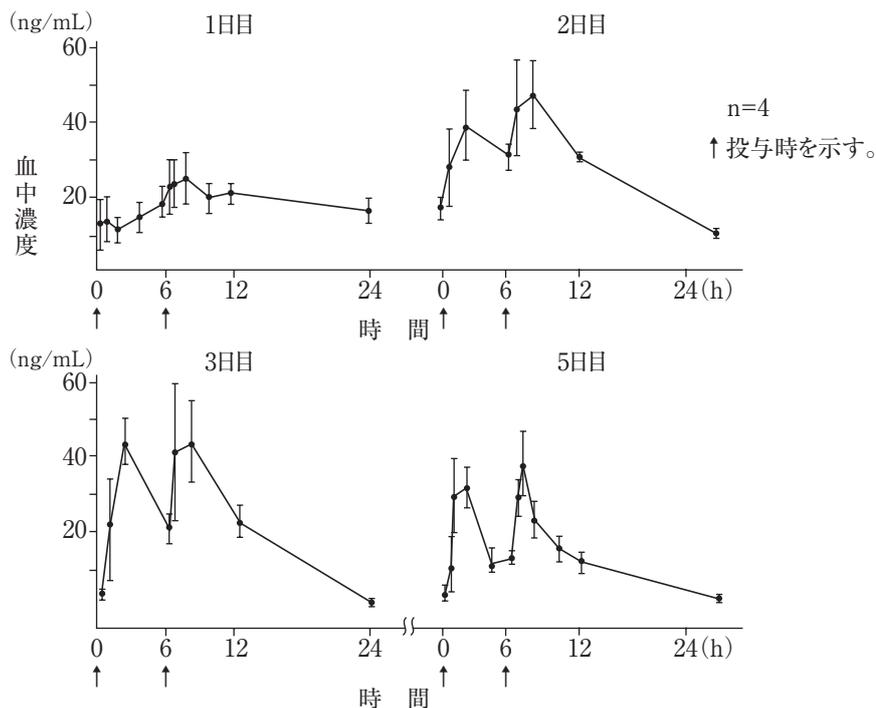
2) 反復投与

該当資料なし

<参考>(イヌ)²³⁾

イヌに1日0.5mg/kg×2回(6時間間隔)5日間連続経口投与した時の血中濃度は、投与2日目の2~3倍の値を示したが、以後一定のパターンを示し、血中からの消失速度も2日目以降ほとんど変わらず、蓄積する傾向は認められなかった。

イヌへのホルモテロールフマル酸塩水和物の連続投与時の血中濃度



3) 生物学的同等性²⁴⁾

健康成人男子10例を対象に本剤のドライシロップ80 μ gと錠剤40 μ g×2錠をクロスオーバー法で経口投与し、尿中に排泄された未変化体を指標として、両製剤のバイオアベイラビリティを比較した。その結果、いずれの製剤を投与した場合でも尿中排泄はほとんど同じ推移を示し、また、総排泄率及び最大排泄速度にも有意差は認められなかったことに加えて平均値の差がドライシロップは対照薬である錠剤の20%以下であることからドライシロップと錠剤は生物学的に同等であると判断される。

(4) 中毒症状を発現する
血中濃度

該当資料なし

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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考>(ラット、イヌ)²⁵⁾

本剤は経口投与時においてほとんど吸収されることから、ラットは初回通過効果の影響が大きく、イヌは影響を受けにくいことが示唆された。

ラット及びイヌにおけるバイオアベイラビリティ

動物種	投与量 (mg/kg)	AUC _{0→∞} (ng・h/mL)		バイオアベイラビリティ (A/B×100)%
		経口投与(A)	静脈内投与(B)	
ラット	2	7.31	319.2	2.3
イヌ	0.02	6.26	13.9	45.0

(n=3)

(3) 消失速度定数

0.347h⁻¹(ヒト、200μg経口投与時)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

61~64%(ヒト*in vitro*:測定濃度範囲0.1~100ng/mL)²⁶⁾

3. 吸収

該当資料なし

<参考>

1) 吸収部位(ラット)²⁷⁾

ラットの胃及び小腸の各部に³H-ホルモテロールフマル酸塩水和物2.5μgを0.5mLの蒸留水に溶かして注入した時の吸収率は、胃では少なく小腸で良好であった。

³H-ホルモテロールフマル酸塩水和物のラット消化管からの吸収

	吸収率(%) ^{a)}
胃	18.3±4.5
十二指腸 ^{b)}	63.5±3.8
空腸 ^{b)}	60.2±0.9
回腸	56.9±1.6

a) 注入後1時間値 (n=4)

b) 長さ10cm内の吸収を示す。

2) 吸収率(ラット、イヌ)²⁸⁾

ラット及びイヌに³H-ホルモテロールフマル酸塩水和物を経口及び静脈内投与した時の尿中及び糞中への排泄パターンより経口吸収が良好なことが認められた。

³H-ホルモテロールフマル酸塩水和物の投与量に対する尿、糞中放射能排泄

投与経路		ラット		イヌ	
		投与量(mg/kg)	排泄率(%)	投与量(mg/kg)	排泄率(%)
経口	尿糞	0.05	45.0±4.3	0.01	36.4±1.2
	糞		50.9±6.8		51.6±1.0
経口	尿糞	5	23.9±3.0	0.1	35.6*
	糞		68.2±8.0		50.4*
静脈内	尿糞	0.5	38.8±3.0	0.01	41.9±3.8
	糞		56.3±7.8		50.9±2.8

(n=3, 0-72時間値) *n=2

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3. 吸収(つづき)

3) 腸肝循環(ラット)²⁷⁾

ラットに³H-ホルモテロールフマル酸塩水和物を投与して得た胆汁を別のラットの十二指腸内に投与した時、48時間値で69%の再吸収が認められたことより、腸肝循環の存在が示唆された。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>(ラット)²⁷⁾

ラットに³H-ホルモテロールフマル酸塩水和物を経口投与した時の脳組織内濃度が低かったことより血液脳関門は通過しにくいと考えられる。

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

<参考>(ラット)²⁷⁾

妊娠15日目のラットに³H-ホルモテロールフマル酸塩水和物を経口投与した時の胎盤及び胎仔濃度は1及び6時間に最高値を示し、その値は母体最高血漿中濃度(1時間)のそれぞれ35%、38%であった。

妊娠19日目では胎仔における各臓器濃度の最高値は母体最高血中濃度の17~31%であった。以上より、ホルモテロールフマル酸塩水和物の胎児への移行性は比較的少ないことが示された。

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

<参考>(ラット)²⁷⁾

授乳中ラットに³H-ホルモテロールフマル酸塩水和物を経口投与した時の乳汁中濃度は3時間後に最高値を示し、その値は母体の最高血漿中濃度(30分)の39%であった。

一方、哺乳仔の各臓器内濃度は母体のそのいずれも2%以下であり、わずかに乳汁を介して哺乳仔に移行することが認められた。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>(ラット)

ラットに³H-ホルモテロールフマル酸塩水和物50 μ g/kgを単回経口投与した時の各臓器内最高濃度は、投与後30分に最高値を示した。

それらを比較すると腎>肝>血漿>全血>気管>肺>皮膚>副腎>心>脾>睪>筋>脳の順であった。

その後の消失は濃度の高かった腎、肝では速やかであったが、濃度の低かった脳、心、筋肉、副腎などでは緩やかであった²⁸⁾。

また、ラットに³H-ホルモテロールフマル酸塩水和物50 μ g/kg/dayを21日間連続投与した時の臓器内放射能濃度はほとんどの臓器において投与期間の増加に伴なって次第に上昇が認められたが、14日目以後ほぼ一定の値に達した。21日目の各臓器内濃度は、1回投与時と比較して1.0~5.6倍高かったが、その後の消失速度は大部分の臓器において変わらず、著しい蓄積性は認められなかった²⁹⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

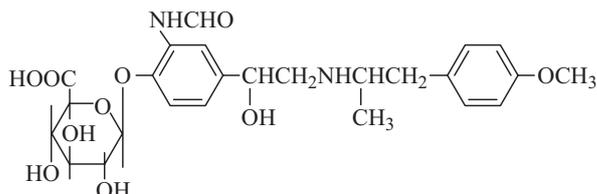
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人男子3例を対象にホルモテロールフマル酸塩水和物を経口投与した時、尿中代謝物としてグルクロン酸抱合体が認められた³⁰⁾。

ヒトにおいてもラット、イヌと同様の尿中代謝物を認めたことより代謝部位は肝臓、代謝経路は尿路及び胆汁と考えられる。

ホルモテロールフマル酸塩水和物のグルクロン酸抱合体



<参考>(ラット、イヌ)²⁸⁾

³H-ホルモテロールフマル酸塩水和物を経口投与した時のラットの尿及び胆汁とイヌの尿を検討した結果、主代謝物はホルモテロールフマル酸塩水和物のグルクロン酸抱合体であることが認められた。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等)の分子種

該当資料なし

<参考>(ラット)²⁵⁾

ラットにホルモテロールフマル酸塩水和物を14日間連続経口投与した時の尿中アスコルビン酸排泄量とペントバルビタールによる睡眠時間を測定した結果、対象群との有意差はなかったことから、ホルモテロールフマル酸塩水和物は薬物代謝酵素の誘導作用を認めない²⁹⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

<参考>(ラット)²⁵⁾

初回通過効果を受けると考えられる。

ラットにホルモテロールフマル酸塩水和物を投与した時の尿中未変化体排泄量は、経口投与時0.9~1.2%で静脈内投与時12.1%に比較して低い。ホルモテロールフマル酸塩水和物は吸収が良好であることより初回通過効果の影響によるものと考えられる。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位

尿路、胆汁

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

健康成人男子6例を対象に、臨床投与量の約2.5倍の高投与量の本剤200 μ gを経口投与した時、測定可能であった5例の投与後12時間までの総尿中排泄率は、4.67%であった²²⁾。

また、健康成人男子10例を対象に本剤80 μ gを経口投与した時、投与後10時間までの尿中未変化体排泄率は5.81%であり、未変化体とグルクロン酸抱合体の合計排泄率は13.83%であった¹⁹⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

- (2) 排泄率
(3) 排泄速度(つづき)

ヒトにおける尿中排泄率(投与量に対する%)

時 間	0-0.5	0.5-1	1-2	2-4	4-6	4-8	8-10	0-10時間
未変化体	0.83	1.24	1.08	1.29	0.65	0.43	0.30	5.81
未変化体とグルクロン酸 抱合体の合計	1.36	3.02	3.42	3.26	1.68	0.66	0.44	13.83

また、健康成人に本剤40 μ g及び80 μ gを1日2回(12時間間隔)で3日間経口投与し、尿中の未変化体及びグルクロン酸抱合体を測定した。40 μ g投与時の尿中パターンは1、2、3日目ともほぼ等しく、12時間までの投与量に対する排泄率は未変化体5~6%、グルクロン酸抱合体3~8%であった。80 μ g投与時においても、40 μ gの場合と同様に連続時の排泄パターンに変化は認められなかった³¹⁾。

7. 透析等による除去率
(1) 腹膜透析
(2) 血液透析
(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

該当しない

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

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 甲状腺機能亢進の患者[甲状腺ホルモンの分泌を亢進するおそれがある。]
- (2) 高血圧症の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- (3) 心疾患のある患者[心拍数、心拍出量を上昇させるおそれがある。]
- (4) 糖尿病の患者[糖代謝を促進し、血中グルコースが増加するおそれがある。]

6. 重要な基本的注意と
その理由及び処置方法

- (1) 気管支喘息治療における長期管理の基本は、吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の使用であり、吸入ステロイド剤等により症状の改善が得られない場合、あるいは患者の重症度から吸入ステロイド剤等との併用による治療が適切と判断された場合にのみ、本剤と吸入ステロイド剤等を併用して使用すること。
本剤は吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の代替薬ではないため、患者が本剤の使用により症状改善を感じた場合であっても、医師の指示なく吸入ステロイド剤等を減量又は中止し、本剤を単独で用いることのないよう、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。
- (2) 気管支喘息治療の長期管理において、本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激薬等の他の適切な薬剤を使用するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。
また、その薬剤の使用量が増加したり、効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受信し治療を受けるよう患者、保護者又はそれに代わる得る適切な者に注意を与えると共に、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるため、吸入ステロイド剤等の増量等の抗炎症療法の強化を行うこと。
- (3) 用法・用量のとおり正しく使用しても効果が認められない場合は、本剤が適当でないと考えられるので投与を中止すること。
なお、小児に投与する場合には、使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。
- (4) 過度に使用を続けた場合、**不整脈**、場合によっては**心停止**を起こすおそれがあるので、使用が過度にならないように注意すること。

VIII. 安全性に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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
カテコールアミン製剤 アドレナリン イソプレナリン 等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがあるので、減量するなど慎重に投与する。	併用により、アドレナリン作動性神経刺激の増大が起きる可能性があり、そのため不整脈を起こすことがある。
キサンチン誘導体 テオフィリン アミノフィリン 等	低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがあるので、血清カリウム値のモニターを行うことが望ましい。	キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下を増強することがある。
ステロイド剤 ベタメタゾン 等 利尿剤 フロセミド スピロラクトン 等		ステロイド剤及び利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強することがある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

[アトック錠40 μ g]

承認時及び市販後の使用成績調査における総症例数5,921例中、本剤との関連が疑われる副作用発現症例は、頓用試験で126例/629例(20.0%)、連用試験で473例/5,292例(8.9%)であった。その主なものは、振戦、心悸亢進、悪心・嘔吐等であった。

(再審査結果通知：1993年9月)

[アトックドライシロップ40 μ g]

承認時及び市販後の使用成績調査における総症例数5,587例中、本剤との関連が疑われる副作用発現症例は、頓用試験で8例/136例(5.88%)、連用試験で47例/5,451例(0.86%)であった。その主なものは、振戦、心悸亢進、悪心・嘔吐等であった。

(再審査結果通知：1993年9月)

1) 重大な副作用と初期症状

重篤な血清カリウム値の低下(頻度不明)： β_2 刺激剤により重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。また、 β_2 刺激剤による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。さらに、低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。

このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。

2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器	動悸、頻脈	心室性期外収縮、顔面潮紅、胸部圧迫感
精神神経系	振戦、しびれ、頭痛、興奮	筋痙直、発熱・熱感、眠気、寝汗、耳鳴、不安感、めまい
消化器	悪心・嘔吐	食欲不振、腹痛、胸やけ等
過敏症 ^{注)}		そう痒感、発疹等
その他	口渇	のぼせ、疲労・倦怠感

注)このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

Ⅷ. 安全性に関する項目

(2) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査値
異常一覧

	アトック錠40 μ g			アトックドライシロップ40 μ g		
	承認時	使用成績 調査*の累計	合計	承認時	使用成績 調査*の累計	合計
調査施設数	83	525	608	28	434	462
調査症例数	1,341	4,580	5,921	439	5,148	5,587
副作用発現症例数	249	350	599	11	44	55
副作用発現件数	404	453	857	14	48	62
副作用発現症例率(%)	18.57	7.64	10.12	2.51	0.85	0.98

	副作用発現症例数及び件数(%)					
	承認時	使用成績 調査*の累計	合計	承認時	使用成績 調査*の累計	合計
皮膚・皮膚付属器障害	5(0.37)	7(0.15)	12(0.20)	0	4(0.08)	4(0.07)
そう痒感	4(0.30)	4(0.09)	8(0.14)	0	1(0.02)	1(0.02)
発疹	1(0.07)	3(0.07)	4(0.07)	0	1(0.02)	1(0.02)
紅斑	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
蕁麻疹	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
中枢・末梢神経系障害	165(12.30)	264(5.76)	429(7.25)	6(1.37)	30(0.58)	36(0.64)
振戦	161(12.01)	247(5.39)	408(6.89)	6(1.37)	27(0.52)	33(0.59)
しびれ(感)	1(0.07)	17(0.37)	18(0.30)	0	3(0.06)	3(0.05)
舌がひりひりする	1(0.07)	0	1(0.02)	0	0	0
めまい	1(0.07)	2(0.04)	3(0.05)	0	0	0
ふらつき(感)	1(0.07)	2(0.04)	3(0.05)	0	0	0
筋硬直	1(0.07)	3(0.07)	4(0.07)	0	0	0
筋痙攣	0	4(0.09)	4(0.07)	0	0	0
不随意運動	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
自律神経系障害	2(0.15)	1(0.02)	3(0.05)	0	0	0
顔面蒼白	0	1(0.02)	1(0.02)	0	0	0
寝汗	2(0.15)	0	2(0.03)	0	0	0
聴覚・前庭障害	1(0.07)	0	1(0.02)	0	0	0
耳鳴	1(0.07)	0	1(0.02)	0	0	0
精神障害	20(1.49)	10(0.22)	30(0.51)	0	0	0
興奮	15(1.12)	1(0.02)	16(0.27)	0	0	0
眠気	4(0.30)	1(0.02)	5(0.08)	0	0	0
不安	1(0.07)	3(0.07)	4(0.07)	0	0	0
頭のふわふわ感	0	1(0.02)	1(0.02)	0	0	0
不眠(症)	0	5(0.11)	5(0.08)	0	0	0
消化管障害	48(3.58)	29(0.63)	77(1.30)	3(0.68)	4(0.08)	7(0.13)
嘔気	27(2.01)	17(0.37)	44(0.74)	3(0.68)	1(0.02)	4(0.07)
腹痛	2(0.15)	1(0.02)	3(0.05)	0	1(0.02)	1(0.02)
胸やけ	2(0.15)	1(0.02)	3(0.05)	0	0	0
嘔吐	0	5(0.11)	5(0.08)	1(0.23)	2(0.04)	3(0.05)
口渇	23(1.72)	5(0.11)	28(0.47)	0	0	0
下痢	1(0.07)	1(0.02)	2(0.03)	0	2(0.04)	2(0.04)
軟便	0	1(0.02)	1(0.02)	0	0	0
胃腸障害	2(0.15)	0	2(0.03)	0	0	0
食欲不振	1(0.07)	5(0.11)	6(0.10)	0	0	0
胃痛	0	1(0.02)	1(0.02)	0	0	0
心窩部痛、心窩部の疼痛	0	1(0.02)	1(0.02)	0	0	0
胃不快感	1(0.07)	2(0.04)	3(0.05)	0	0	0
肝臓・胆管系障害	0	4(0.09)	4(0.07)	0	1(0.02)	1(0.02)
肝機能異常	0	1(0.02)	1(0.02)	0	1(0.02)	1(0.02)
肝障害	0	2(0.04)	2(0.03)	0	0	0
GOT上昇	0	1(0.02)	1(0.02)	0	0	0

*使用成績調査期間：1985年8月22日～1991年9月21日

VIII. 安全性に関する項目

(2) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査値
異常一覧(つづき)

	副作用発現症例数及び件数(%)					
	アトック錠40 μ g			アトックドライシロップ40 μ g		
	承認時	使用成績 調査*の累計	合計	承認時	使用成績 調査*の累計	合計
代謝・栄養障害	0	2(0.04)	2(0.03)	0	0	0
Al-P上昇	0	1(0.02)	1(0.02)	0	0	0
血糖上昇	0	1(0.02)	1(0.02)	0	0	0
心・血管障害(一般)	0	1(0.02)	1(0.02)	0	0	0
高血圧	0	1(0.02)	1(0.02)	0	0	0
心拍数・心リズム障害	122(9.10)	70(1.53)	192(3.24)	3(0.68)	5(0.10)	8(0.14)
心悸亢進	118(8.80)	59(1.29)	177(2.99)	3(0.68)	3(0.06)	6(0.11)
頻脈	2(0.15)	11(0.24)	13(0.22)	0	2(0.04)	2(0.04)
心室性期外収縮	2(0.15)	5(0.11)	7(0.12)	0	0	0
不整脈	0	2(0.04)	2(0.03)	0	0	0
上室性期外収縮	0	2(0.04)	2(0.03)	0	0	0
呼吸器系障害	0	1(0.02)	1(0.02)	0	0	0
過呼吸	0	1(0.02)	1(0.02)	0	0	0
白血球・網内系障害	0	3(0.07)	3(0.05)	0	1(0.02)	1(0.02)
好酸球増多(症)	0	3(0.07)	3(0.05)	0	0	0
白血球減少(症)	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
血小板・出血凝血障害	0	1(0.02)	1(0.02)	0	0	0
鼻出血	0	1(0.02)	1(0.02)	0	0	0
泌尿器系障害	0	3(0.07)	3(0.05)	0	0	0
BUN上昇	0	1(0.02)	1(0.02)	0	0	0
排尿困難	0	1(0.02)	1(0.02)	0	0	0
クレアチニン低下	0	1(0.02)	1(0.02)	0	0	0
一般的全身障害	27(2.01)	25(0.55)	52(0.88)	1(0.23)	0	1(0.02)
顔面潮紅	2(0.15)	1(0.02)	3(0.05)	0	0	0
胸部圧迫感	2(0.15)	2(0.04)	4(0.07)	0	0	0
頭痛	15(1.12)	11(0.24)	26(0.44)	1(0.23)	0	1(0.02)
熱感	4(0.30)	1(0.02)	5(0.08)	0	0	0
倦怠(感)	1(0.07)	3(0.07)	4(0.07)	0	0	0
疲労	1(0.07)	1(0.02)	2(0.03)	0	0	0
頭重(感)	0	1(0.02)	1(0.02)	0	0	0
胸内苦悶感	0	1(0.02)	1(0.02)	0	0	0
胸部不快感	0	1(0.02)	1(0.02)	0	0	0
気分不快	0	1(0.02)	1(0.02)	0	0	0
脱力(感)	0	2(0.04)	2(0.03)	0	0	0
のぼせ	4(0.30)	0	4(0.07)	0	0	0

*使用成績調査期間：1985年8月22日～1991年9月21日

(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

まれにそう痒感、発疹などの症状があらわれることがある。
このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

高齢者では、減量するなど注意すること。[一般に高齢者では生理機能が低下している。]

VIII. 安全性に関する項目

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

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。[動物実験で周産期に大量(6mg/kg/日以上)経口投与した時に死産児数の増加及び哺育率の低下が報告されている。]

11. 小児等への投与

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。)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当資料なし

<参 考>

症 状 過度に使用を続けた場合、不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがあるので、使用が過度にならないように注意する。

解毒剤 拮抗剤：β-受容体遮断薬^{参1)}

治療法 胃洗浄、吸着剤、下剤、輸液の投与、循環管理、対症療法^{参1)}

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)

[アトック錠40μg]

薬剤交付時：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。]

(解説)

日薬連発(平成8年3月27日付)及び第304号(平成8年4月18日付)「PTP誤飲対策について」に従い設定した。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理(つづき)

実験項目	動物 (n)	投与経路	実験方法 実験条件	実験成績	
II. 中枢神経に対する作用	脳波	ネコ (3)	iv ガラミン不動化 自発脳波 (皮質、深部) 覚醒反応 (中脳網様体、電気 刺激)	1mg/kgで影響なし。	
			po 無拘束、慢性電極 植込み 自発脳波(皮質) 行動覚醒反応 (音刺激)	0.03mg/kgで影響なし。	
	脊髄反射	ネコ (3)	iv 第1頸椎で切断 反射電位	0.01mg/kgで第1仙椎後根電気刺激による前根の反射電位に影響なし。	
	体温	マウス (5)	po 直腸温	1~1000mg/kgで影響なし。	
III. 呼吸・循環器系への作用	呼吸、血圧、 心拍数、心電 図(第II誘導)	イヌ (10)	id ペントバルビター ル麻酔	0.001mg/kgで呼吸数増加、心拍数増加、拡張期血圧低下。0.01mg/kgで収縮期血圧低下、心電図変化(R波高低下、ST部下降、T波の平坦化)。0.1→1→10→100mg/kgの累積投与では用量依存的で呼吸数、心拍数増加、収縮期及び拡張期血圧の低下。10mg/kgで呼吸停止により5例中(3例死亡、100mg/kgで残り2例死亡。0.1mg/kgでの呼吸数増加、心拍数増加、血圧低下はプロプラノロール0.1mg/kg(iv)で回復。	
	呼吸、血圧、 心拍数	イヌ (10)	po 無麻酔、慢性カテー テル植込み	0.001mg/kg以上で心拍数増加。0.01mg/kg以上で呼吸数増加、収縮期及び拡張期血圧が用量依存的に低下。10→100mg/kgの累積投与では3例中2例死亡。	
			iv	0.0001mg/kg以上で心拍数増加、血圧低下。0.0003mg/kg以上で呼吸数増加。	
	心拍数	ラット (6)	po	無麻酔	0.03mg/kg以上で増加。
			iv		0.0001mg/kg以上で増加。
		モルモット (6)	po		0.01mg/kg以上で増加。
		ネコ (4)	po		0.01mg/kg以上で増加。
			iv		0.0001mg/kg以上で増加。
	サル (2)	po	0.03mg/kg以上で増加。		
	心拍数、血圧 max. dp/dt、 血流量	イヌ (15)	iv ペントバルビター ル麻酔、人工呼吸	0.00003mg/kg以上で心拍数増加、max. dp/dt上昇、平均血圧低下、大腿動脈血流量増加。	
	心拍数、max. dp/dt、血圧、 冠血流量、冠 動・静脈酸素 隔差、心筋酸 素消費量、分 時心拍出量、 1回心拍出量、 心仕事量、冠 血管抵抗、全 末梢血管抵抗	イヌ (10)	iv ペントバルビター ル麻酔、開胸、人工 呼吸	0.001mg/kgで心拍数、max. dp/dt、冠血流量、心筋酸素消費量、分時心拍出量、1回心拍出量及び心仕事量の増加、平均血圧、冠動・静脈酸素隔差、冠血管抵抗及び全末梢血管抵抗の低下。	
摘出左心房	モルモット	<i>in vitro</i>	電気駆動標本の心収縮力	10 ⁻¹⁰ g/mL以上で収縮力増強作用を示し、ED ₅₀ は1.4×10 ⁻⁸ g/mLであった。	
摘出血管	モルモット	<i>in vitro</i>	ノルエピネフリンによる収縮	10 ⁻⁹ g/mL以上で弛緩作用を示し、ED ₅₀ は2.2×10 ⁻⁷ g/mLであった。	

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理(つづき)

実験項目		動物 (n)	投与経路	実験方法 実験条件	実験成績
IV. 自律神経系に対する作用	摘出平滑筋	モルモット	<i>in vitro</i>	アセチルコリン、ヒスタミンによる収縮	アセチルコリンによる収縮に対して、ED ₅₀ は 4.0×10^{-5} g/mLであった。ヒスタミンによる収縮には 10^{-4} g/mLまで影響なし。
				アセチルコリン、エピネフリン、BaCl ₂ による収縮	アセチルコリン、BaCl ₂ による収縮に対して、 10^{-5} g/mLで30~40%抑制。エピネフリンによる収縮に対しては 10^{-5} g/mLまで影響なし。
				正常標本及び脱分極標本の静止緊張	正常標本に対しては 10^{-11} ~ 10^{-7} g/mLで弛緩作用を示したが、脱分極標本に対しては 10^{-10} ~ 10^{-5} g/mLで弛緩作用を示さず。
瞬膜	ネコ(3)	id	ウレタン麻酔 エピネフリン、上頸神経節前線維電気刺激による収縮	0.01mg/kgで影響なし。	
自律反応 (血圧反応)	イヌ(4)	id	ペントバルビタール麻酔 エピネフリン及びDMPPによる昇圧、アセチルコリンによる降圧、迷走神経電気刺激による血圧変動	0.01mg/kgでエピネフリン、DMPPによる最大昇圧、アセチルコリンによる最大降圧に無影響。迷走神経刺激による血圧変動にも影響なし。	
V. 消化器系に対する作用	消化管輸送能	マウス(10)	po	炭末輸送	100mg/kg以上で抑制。
	消化管運動	イヌ	iv	ペントバルビタール麻酔 バルーン法による胃、十二指腸、回腸の運動	0.0003、0.001mg/kgで胃、十二指腸、回腸の運動抑制。0.0003mg/kgでの胃腸運動抑制作用はプロプラノロール1mg/kg(iv)で拮抗された。
	胃液分泌	ラット(7)	id	幽門結紮 胃液量酸排泄量	1mg/kgで胃酸排泄量を抑制。
		イヌ(4~5)	iv	ペントバルビタール麻酔 テトラガストリン、ヒスタミンによる酸分泌亢進	0.001mg/kgでテトラガストリンによる酸分泌亢進を抑制。プロプラノロール1mg/kg(iv)で拮抗された。 0.001mg/kgでヒスタミンによる酸分泌亢進に対する投与直後の抑制作用はなかった。
摘出回腸	モルモット	<i>in vitro</i>	自動運動	10^{-8} g/mL以上で運動抑制。	
VI. 泌尿生殖器系に対する作用	摘出子宮	ラット	<i>in vitro</i>	非妊娠、妊娠子宮の自動運動	10^{-10} g/mL以上で非妊娠子宮運動を、 10^{-9} g/mL以上で妊娠子宮運動を抑制。 10^{-8} g/mLで両子宮運動停止。
	生体位子宮	ラット(8)	po	ウレタン麻酔 非妊娠、妊娠子宮内圧	0.0001mg/kg以上で非妊娠、妊娠子宮の自動運動抑制。0.001mg/kgでの運動抑制作用はプロプラノロール0.3mg/kg(iv)で拮抗された。
	尿量・尿中電解質	ラット(5~15)	po	自然排泄尿	1.0mg/kg以上でNa ⁺ 、Cl ⁻ 排泄量を減少。尿量、pH、K ⁺ 、排泄量に対する作用は一定方向を示さなかった。
VII. その他の作用	局所麻酔作用	モルモット(4)	点眼、皮内	角膜、皮膚反射	0.1%で影響なし。
	局所刺激作用	ウサギ(4)	点眼	Draizeの方法	0.1%で刺激作用なく、瞳孔経にも無影響。
	神経筋機能	ラット(5)	id	ウレタン麻酔 坐骨神経電気刺激による腓腹筋の収縮	0.01~10mg/kgで影響なし。
	鎮咳作用	モルモット(5)	po	亜硫酸ガス吸入による発咳	0.01~10mg/kgで影響なし。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理(つづき)

実験項目	動物 (n)	投与経路	実験方法 実験条件	実験成績
祛痰作用	ウサギ (6~7)	sc	作野の方法	0.2mg/kgで影響なし。
血液凝固	ラット(7)	po	全血凝固時間 プロトロンビン時間、部分トロンボ プラスチン時間	0.1~10mg/kgで影響なし。
血液透過性亢進	マウス (11~22)	po	酢酸腹腔内投与 による色素漏出、 writhing	血液透過性亢進は0.3mg/kg以上で抑制したが、1mg/kgでも writhingに影響なし。
抗浮腫作用	ラット(6)	po	カラゲニン足浮腫	1mg/kg以上で抑制。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

1) SDラットおよびICRマウスにおける単回投与毒性試験³⁵⁾

投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)				症状
	SDラット		ICRマウス		
	雄	雌	雄	雌	
経口	3,130	5,580	6,700	8,310	心悸亢進、呼吸促進
静脈内	98	100	72	71	呼吸困難、自発運動の低下
皮下	1,000	1,100	640	670	腹臥、眼瞼下垂
腹腔内	170	210	240	210	死亡例は痙攣、呼吸麻痺
					上記の他に疼痛症状

2) ビーグル犬における単回投与毒性試験³⁵⁾

0.001mg/kg以上で心拍数増加、0.1mg/kg以上で心室性期外収縮、1mg/kg以上で腹臥、流涎、鼻水、10mg/kg以上で嘔吐。

また、雄雌各2匹うち、3000mg/kgで雄1例死亡。

(2) 反復投与毒性試験

1) SDラットにおける反復投与毒性試験³⁵⁾

0.03~60mg/kg/日を5週間連続経口投与した試験において、0.3mg/kg/日以上で心筋に限局性の線維化巣、60mg/kg/日で、顎下腺の腫大が認められた。

同様に13週間連続経口投与した試験における変化も質的には同じであった。

又、0.03~12mg/kg/日を26週間連続経口投与した試験においては、3mg/kg/日以上で心筋の線維化巣の他は問題になると考えられる毒性所見は認められなかった。

2) ビーグル犬における反復投与毒性試験³⁵⁾

0.001mg~100mg/kg/日を5週間連続投与した試験において、0.01mg/kg/日以上で心筋に限局性の線維化巣が認められた。

又、0.001~10mg/kg/日を26週間連続投与した試験においては、0.1mg/kg/日以上で線維化巣の他は問題になると考えられる毒性所見は認められなかった。

反復投与毒性試験における最大無影響量 (mg/kg)

投与期間(週)	5	13	26
SDラット	0.03	0.03	0.03
ビーグル犬	0.001	-	0.01*

* 連続投与により、心筋が虚血性変化に対する抵抗性を獲得するという現象の為5週間の毒性試験の無影響量より大きくなったものと思われる。

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験 (つづき)

3) SDラットにおける回復試験
3~60mg/kg/日の5週間連続投与によりみられた変化は、心筋の線維化巣を除いてすべて5週間の休薬による回復した。

(3) 生殖発生毒性試験

- 1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(SD雌ラット)³⁶⁾
0.2、6、30、60mg/kg/日経口投与で繁殖能および胎仔に対する影響は認めなかった。
- 2) 出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験(SD雌ラット)^{37,38)}
周産期・授乳期投与試験6mg/kg/日以上経口投与で、母ラットの心重量増加、死産仔数増加、出生仔の生存率の低下および出生仔体重の軽度増加抑制が認められた。
- 3) 胚・胎仔発生に関する試験(SD雌ラット、日本白色ウサギ)^{39,40)}
ラットの器官形成期投与試験において、6mg/kg/日以上経口投与で母ラットの心重量の増加、胎仔ラットの体重減少が認められたが催奇形成は認められなかった。
又、ウサギの器官形成期投与試験において、500mg/kg/日の経口投与で母ラットの心重量の増加及び胎仔の24時間後の生存率低下が認められたが、催奇形成は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

- 1) 依存性試験
一般薬理試験で中枢試験に対する影響を検討した結果、他の β -刺激剤同様殆ど影響を与えないと判断し、依存性試験は実施しなかった。
- 2) 抗原性試験(Hartley系雄モルモットBALB/c系雄マウス)
モルモットにおける全身アナフィラキシー、受身皮内アナフィラキシー及びマウスにおけるIgE抗体産性のいずれ試験でも抗原性を示唆する変化は認められなかった。
- 3) 変異原性試験(*in vitro*、CD-1雄マウス)
*in vitro*における細菌による修復試験、復帰変異試験およびマウスにおける小核試験で変異原性は認められなかった。
- 4) 癌原性試験(SD雄雌ラット、B6C3 F₁雄雌マウス)
0.125~0.5mg/mLの濃度で飲料水に混入し(およそ10~120mg/kg)104週間連続投与した結果、雌の卵巣間膜平滑筋腫が認められた。これは、 β -受容体刺激作用によりラット(特にSDラット)に特異的に発現することが知られている。又、雌ラットの高用量投与(臨床量の7,500~15,000倍)において乳腺腺癌の増加が認められ、雄ラットの高用量投与(臨床量の10,000~20,000倍)において甲状腺C細胞腫瘍の増加が認められた。
マウスに0.25~1.00mg/mLの濃度で飲料水に混入し104週間連続投与した結果、雄マウスの高用量投与(臨床量の50,000~87,500倍)に副腎皮膜下細胞腫瘍の増加が認められた。

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：ケース等に表示(製造後3年) 〔使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること〕																
2. 貯法・保存条件	〔アトック錠40 μ g〕 室温保存〔開封後は湿気を避けて保存すること。〕 〔アトックドライシロップ40 μ g〕 気密容器、室温保存〔開封後は密栓して保存〕																
3. 薬剤取扱い上の注意点	【取扱い上の注意】 本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。																
4. 承認条件	該当しない																
5. 包装	〔アトック錠40 μ g〕 100錠(10錠×10) 〔アトックドライシロップ40 μ g〕 100g、500g、0.5g×600包																
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同 効 薬： β -受容体刺激剤 (サルブタモール硫酸塩、オルシプレナリン硫酸塩、プロカテロール塩酸塩、 テルブタリン硫酸塩、ツロブテロール塩酸塩、フェノテロール臭化水素酸塩など)																
7. 国際誕生年月日	1985年8月22日																
8. 製造販売承認年月日 及び承認番号	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>製造販売承認年月日</th> <th>承認番号</th> <th>薬価基準収載年月日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アトック錠40μg</td> <td>1985年8月22日*</td> <td>16000AMZ04130</td> <td>1985年12月17日</td> </tr> <tr> <td>アトックドライシロップ40μg</td> <td>2007年2月 2日</td> <td>21900AMX00061</td> <td>2007年 6月15日</td> </tr> <tr> <td>(旧販売名)アトックドライシロップ</td> <td>1985年8月22日*</td> <td>16000AMZ04131</td> <td>1985年12月17日</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	アトック錠40 μ g	1985年8月22日*	16000AMZ04130	1985年12月17日	アトックドライシロップ40 μ g	2007年2月 2日	21900AMX00061	2007年 6月15日	(旧販売名)アトックドライシロップ	1985年8月22日*	16000AMZ04131	1985年12月17日
販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日														
アトック錠40 μ g	1985年8月22日*	16000AMZ04130	1985年12月17日														
アトックドライシロップ40 μ g	2007年2月 2日	21900AMX00061	2007年 6月15日														
(旧販売名)アトックドライシロップ	1985年8月22日*	16000AMZ04131	1985年12月17日														
9. 薬価基準収載年月日	*製造承認年月日																
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	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	再審査結果公表年月日：1993年9月8日 再審査結果内容：薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。																
12. 再審査期間	6年：1985年8月22日～1991年8月21日(終了)																
13. 長期投与の可否	「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等」(厚生労働省告示第107号：平成18年3月6日付)とその一部改正(厚生労働省告示第97号：平成20年3月19日付)により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。																
14. 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	〔アトック錠40 μ g〕 2259005F1026 〔アトックドライシロップ40 μ g〕 2259005R1030																
15. 保険給付上の注意	該当しない																

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 関 隆 他: 医薬と薬学, **9**(6): 1815, 1983 [AC-0068]
- 2) 中島 重徳 他: 医薬と薬学, **10**(2): 571, 1983 [AC-0014]
- 3) 岩倉 盈 他: 基礎と臨床, **17**(9): 2951, 1983 [AC-0067]
- 4) 高橋 昭三 他: 臨床評価, **12**(2): 499, 1984 [AC-0006]
- 5) 信太 隆夫 他: 臨床評価, **12**(2): 525, 1984 [AC-0063]
- 6) 長野 準 他: 医学のあゆみ, **129**(8): 578, 1984 [AC-0062]
- 7) 社内報告書(D199601867-01.00)
- 8) 社内報告書(D199601762-03.00)
- 9) 川合 満 他: 薬理と治療, **11**(10): 4381, 1983 [AC-0066]
- 10) 末次 勸 他: 基礎と臨床, **10**(9): 2945, 1983 [AC-0041]
- 11) 志摩 清 他: 薬理と治療, **11**(9): 3935, 1983 [AC-0011]
- 12) 井田 昶 他: 応用薬理, **21**(2): 201, 1981 [AC-0079]
- 13) 社内報告書(D199501600-01.00)
- 14) Tomioka, K. et al.: Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., **267**, 91, 1984 [AC-0080]
- 15) Tomioka, K. et al.: Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., **250**(2): 279, 1981 [AC-0072]
- 16) 高納 修 他: 薬理と治療, **11**(10): 4405, 1983 [AC-0052]
- 17) 中島 重徳 他: 基礎と臨床, **17**(11): 3629, 1983 [AC-0053]
- 18) 稲水 惇 他: 臨床と研究, **61**(1): 251, 1984 [AC-0058]
- 19) 社内報告書(D199501604-01.00)
- 20) 三田 晴久 他: アレルギーの臨床, **16**(2): 59, 1982 [AC-0039]
- 21) 梶田 俊行 他: アレルギー, **33**(1): 43, 1984 [AC-0059]
- 22) 社内報告書(D199501603-01.00)
- 23) 社内報告書(D199601823-01.00)
- 24) 社内報告書(D199601831-01.00)
- 25) 社内報告書(D199501601-01.00)
- 26) 社内報告書(D199601822-01.00)
- 27) 円城寺 四方弘 他: 応用薬理, **25**(6): 981, 1983 [AC-0050]
- 28) Esumi, Y. et al.: Xenobiotica, **12**(12): 803, 1982 [AC-0084]
- 29) 塩原 有一 他: 応用薬理, **26**(1): 47, 1983 [AC-0122]
- 30) Kamimura, H. et al.: J. Chromatogr. **229**, 337, 1982 [AC-0073]
- 31) 社内報告書(D199601827-01.00)
- 32) 井田 昶 他: 日薬理誌, **76**, 633, 1980 [AC-0051]
- 33) 社内報告書(D199601817-01.00)
- 34) 竹田 正明 他: 日薬理誌, **76**, 185, 1980 [AC-0064]
- 35) 塩原 有一 他: 応用薬理, **26**(5): 811, 1983 [AC-0054]
- 36) 佐藤 利和 他: 応用薬理, **27**(2): 257, 1984 [AC-0055]
- 37) 佐藤 利和 他: 応用薬理, **27**(3): 375, 1984 [AC-0075]
- 38) 社内報告書(D199501987-03.00)
- 39) 佐藤 利和 他: 応用薬理, **27**(2): 239, 1984 [AC-0056]
- 40) 佐藤 利和 他: 応用薬理, **27**(2): 251, 1984 [AC-0057]

2. その他の参考文献

- 参1) 吉村 正一郎 他: 急性中毒ファイル, P.480, 廣川書店, 1998

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

世界60ヵ国以上で販売されている。

主な発売国

(2007年6月現在)

国名	販売名	会社名	販売年月	剤形・規格	効能・効果	用法・用量
アメリカ	Foradil	Novartis	2001年 5月	DP	可逆性気道閉塞症の気管支狭窄の維持療法及び治療	通常は1~2パフまたは1~2カプセルを1日2回
カナダ	Foradil	Novartis	1997年 6月	DP		
イギリス	Foradil	Novartis	1995年 9月	DP		
フランス	Foradil	Novartis	1996年 4月	DP		
ドイツ	Foradil	Novartis	1997年 1月	DP		
イタリア	Foradil	Novartis	1995年 9月	So		
	Foradil	Novartis	1997年 6月	DP		
	Eolus	Sigma-Tau	1995年 9月	So		
スペイン	Foradil	Novartis	1995年 4月	So		
	Foradil	Novartis	1998年10月	DP		
	Neblik	Astellas Spain	1995年	So		
スウェーデン	Foradil	Novartis	1996年 9月	DP		
南アフリカ	Foradil	Novartis	1994年 1月	So		
エジプト	Foradil	Novartis	1995年10月	So		
アルゼンチン	Foradil	Novartis	1998年 7月	DP/So		
ブラジル	Foradil	Novartis	1997年 6月	DP/So		
コロンビア	Foradil	Novartis	1997年10月	DP		
メキシコ	Foradil	Novartis	1996年 8月	DP/So		
オーストラリア	Foradil	Novartis	1997年 5月	DP		
韓国	Atock	Sam-A	1988年 7月	Tab	気管支喘息、急性気管支炎、喘息性気管支炎等の気道閉塞性障害に基づく呼吸困難などの諸症状の緩解	通常は160 μ g/日分2、小児は4 μ g/日分2~3
	Atock	Sam-A	1989年 1月	DS		
中国	Atock	Yamanouchi China	1997年10月	Tab		
フィリピン	Atock	Astellas Philippines	2000年 9月	Tab		
台湾	Atock	Taiwan Yamanouchi	1995年11月	Tab		

* DP/Dry Powder Capsules, So/Solution Aerosol, Tab/Tablet, DS/Dry Syrup

XIII. 備 考

その他の関連資料

製造販売 **アステラス製薬株式会社**

東京都板橋区蓮根3-17-1

[資料請求先] 本社 / 東京都中央区日本橋本町2-3-11