

# 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

デキサメタゾン含有喘息吸入治療剤

処方せん医薬品

# ストメリン<sup>®</sup>Dエアロゾル

## Stmerin<sup>®</sup>D Aerosol

剤形	定量噴霧式エアゾール剤
規格・含量	1mL中に硫酸イソプロテレノール1.667mg、日局 デキサメタゾン0.556mg、臭化メチルアトロピン0.111mgを含有する。
一般名	和名：硫酸イソプロテレノール、デキサメタゾン、臭化メチルアトロピン 洋名：Isoprenaline Sulfate、Dexamethasone、Atropine Methylbromide
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造承認年月日：2001年3月9日 薬価基準収載年月日：2001年7月6日 発売年月日：2001年10月5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	

# 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

<b>I. 概要に関する項目</b>		<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>	
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	12
2. 製品の特徴及び有用性	1	2. 禁忌内容とその理由	12
<b>II. 名称に関する項目</b>		3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	12
1. 販売名	2	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	12
2. 一般名	2	5. 慎重投与と内容とその理由	12
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	13
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	13
5. 化学名(命名法)	2	8. 副作用	14
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	3	9. 高齢者への投与	15
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	15
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		11. 小児等への投与	16
1. 有効成分の規制区分	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	16
2. 物理化学的性質	4	13. 過量投与	16
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4	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)	16
4. 有効成分の確認試験法	4	15. その他の注意	17
5. 有効成分の定量法	4	16. その他	17
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
1. 剤形	5	1. 一般薬理	18
2. 製剤の組成	5	2. 毒性	18
3. 懸濁剤, 乳化剤の分散性に対する注意	5	<b>X. 取扱い上の注意等に関する項目</b>	
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	1. 有効期間又は使用期限	19
5. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	2. 貯法・保存条件	19
6. 製剤中の有効成分の定量法	6	3. 薬剤取扱い上の注意点	19
7. 容器の材質	6	4. 承認条件	19
8. 刺激性	6	5. 包装	19
<b>V. 治療に関する項目</b>		6. 同一成分・同効薬	19
1. 効能又は効果	7	7. 国際誕生年月日	19
2. 用法及び用量	7	8. 製造販売承認年月日及び承認番号	19
3. 臨床成績	7	9. 薬価基準収載年月日	19
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>		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	19
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	9	11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	19
2. 薬理作用	9	12. 再審査期間	19
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>		13. 長期投与の可否	19
1. 血中濃度の推移・測定法	10	14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	19
2. 薬物速度論的パラメータ	10	15. 保険給付上の注意	19
3. 吸収	10	<b>XI. 文 献</b>	
4. 分布	10	1. 引用文献	20
5. 代謝	11	2. その他の参考文献	20
6. 排泄	11	<b>XII. 参考資料</b>	
7. 透析等による除去率	11	主な外国での発売状況	21
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>		<b>XIII. 備 考</b>	
1. 警告内容とその理由	12	その他の関連資料	22
2. 禁忌内容とその理由	12		
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	12		
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	12		
5. 慎重投与と内容とその理由	12		
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	13		
7. 相互作用	13		
8. 副作用	14		
9. 高齢者への投与	15		
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	15		
11. 小児等への投与	16		
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	16		
13. 過量投与	16		
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)	16		
15. その他の注意	17		
16. その他	17		
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>			
1. 一般薬理	18		
2. 毒性	18		
<b>X. 取扱い上の注意等に関する項目</b>			
1. 有効期間又は使用期限	19		
2. 貯法・保存条件	19		
3. 薬剤取扱い上の注意点	19		
4. 承認条件	19		
5. 包装	19		
6. 同一成分・同効薬	19		
7. 国際誕生年月日	19		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	19		
9. 薬価基準収載年月日	19		
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	19		
11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	19		
12. 再審査期間	19		
13. 長期投与の可否	19		
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	19		
15. 保険給付上の注意	19		
<b>XI. 文 献</b>			
1. 引用文献	20		
2. その他の参考文献	20		
<b>XII. 参考資料</b>			
主な外国での発売状況	21		
<b>XIII. 備 考</b>			
その他の関連資料	22		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

イソプロテレノールは気管支拡張剤として気管支喘息の発作治療に用いられているが、速効性はあるものの持続性の面では十分と言えない。一方、アトロピンは抗コリン作用により気管支平滑筋を弛緩させ、持続的な気管支拡張作用を有することが知られている。また、ステロイドはイソプロテレノールと同時に噴霧吸入することにより内服量の1/10から1/20で十分な臨床効果が得られ、その持続性も良好である。そこで、藤沢薬品(現 アステラス)は硫酸イソプロテレノールに臭化メチルアトロピンを少量加えることにより気管支拡張作用の持続性を向上させ、さらにデキサメタゾンを加えることにより内服ステロイドの節減離脱を目的として定量噴霧式エアゾール剤「ストメリンD」を開発し、1967年3月に承認された。

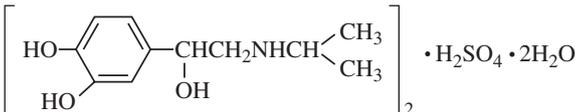
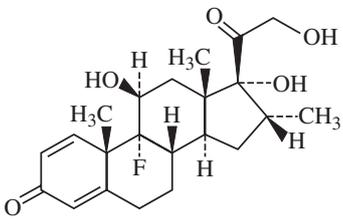
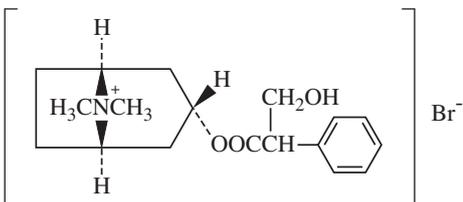
しかし、ストメリンDの添加物であるクロロフルオロカーボン類(特定フロン)は、安全性、物理的・化学的特性からみて噴射剤として理想的といえたが、成層圏のオゾン層を破壊することが指摘されており、オゾン層に悪影響を与えない噴射剤が長い間望まれていた。そこで、特定フロンに替わる噴射剤を有する定量噴霧式エアゾール剤「ストメリンDエアロゾル」が開発されるに至り、2001年3月に承認を得た。

なお、ストメリンDは再評価が実施されており、再評価結果(1981年8月公示)に伴う承認事項(効能・効果、用法・用量)の一部変更が行われ、ストメリンDエアロゾルはこの変更後のストメリンDと同一の「効能・効果」、「用法・用量」である。

### 2. 製品の特徴及び有用性

- (1) 気管支拡張作用の発現時間が速く持続性を有する。経口投与に比し少量で効果が発現する。
- (2) 本剤は硫酸イソプロテレノール、デキサメタゾン及び臭化メチルアトロピンを噴射剤中に懸濁したエアゾール剤で、一定量ずつ1容器あたり約60回吸入できる。本剤はストメリンDが含有していたオゾン層を破壊する「特定フロン」に替わる噴射剤を有しており、オゾン層に悪影響を与えない。

## II. 名称に関する項目

1. 販売名	ストメリンDエアロゾル	
(1) 和名	ストメリンDエアロゾル	
(2) 洋名	StmerinD Aerosol	
(3) 名称の由来	特になし	
2. 一般名	硫酸イソプロテレノール (JAN) デキサメタゾン (JAN) 臭化メチルアトロピン (JAN)	
(1) 和名 (命名法)	硫酸イソプロテレノール (JAN) デキサメタゾン (JAN) 臭化メチルアトロピン (JAN)	
(2) 洋名 (命名法)	Isoproterenol Sulfate (JAN)、isoprenaline (INN) Dexamethasone (JAN)、dexamethasone (INN) Atropine Methylbromide (JAN)	
3. 構造式又は示性式	硫酸イソプロテレノール  デキサメタゾン  臭化メチルアトロピン 	
4. 分子式及び分子量	硫酸イソプロテレノール 分子式: $(C_{11}H_{17}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$ デキサメタゾン 分子式: $C_{22}H_{29}FO_5$ 臭化メチルアトロピン 分子式: $C_{18}H_{26}BrNO_3$	分子量: 556.62 分子量: 392.46 分子量: 384.31
5. 化学名 (命名法)	硫酸イソプロテレノール : 1-(3, 4-Dihydroxyphenyl)-2-(isopropylamino) ethanol sulfate (2:1) (salt) dihydrate (IUPAC) デキサメタゾン : 9-Fluoro-11 $\beta$ , 17, 21-trihydroxy-16 $\alpha$ -methylpregna-1, 4-diene-3, 20-dione (IUPAC)	

## II. 名称に関する項目

---

- |                         |   |
|-------------------------|---|
| 5. 化学名(命名法)<br>(つづき)    | 臭化メチルアトロピン<br>: 3 $\alpha$ -Hydroxy-8-methyl-1 $\alpha$ H, 5 $\alpha$ H-tropanium bromide( $\pm$ )-tropate(IUPAC) |
| 6. 慣用名, 別名, 略号,<br>記号番号 | 治験番号: FK243<br>硫酸イソプロテレノール      別名: 硫酸イソプレナリン<br>デキサメタゾン                別名: デキサメサゾン                               |
| 7. CAS登録番号              | 硫酸イソプロテレノール : 6700-39-6<br>デキサメタゾン            : 50-02-2<br>臭化メチルアトロピン    : 2870-71-5                              |

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分	<p>硫酸イソプロテレノール：劇薬            デキサメタゾン：該当しない            臭化メチルアトロピン：毒薬</p>
2. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	<p>硫酸イソプロテレノール：白色の結晶性の粉末で、においはない。            デキサメタゾン：白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。            臭化メチルアトロピン：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。</p>
(2) 溶解性	<p>硫酸イソプロテレノール：水に溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けやすく、エタノール(95)に極めて溶けにくく、アセトン、ジエチルエーテル又はクロロホルムにほとんど溶けない。            デキサメタゾン：メタノール、エタノール(95)又はアセトンにやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。            臭化メチルアトロピン：水に溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けにくく、無水酢酸又はクロロホルムに極めて溶けにくい。</p>
(3) 吸湿性	該当資料なし
(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点	<p>硫酸イソプロテレノール 融点：約126℃            デキサメタゾン 融点：約245℃(分解)            臭化メチルアトロピン 融点：約217℃(分解)</p>
(5) 酸塩基解離定数	該当資料なし
(6) 分配係数	該当資料なし
(7) その他の主な示性値	<p>硫酸イソプロテレノール 吸光度 <math>E_{1\text{cm}}^{1\%}(279\text{nm})</math> : 99(水溶液)            デキサメタゾン 旋光度 <math>[\alpha]_D^{20}</math> : +86~+94°(乾燥後、0.1g、メタノール、10mL、100mm)            吸光度 <math>E_{1\text{cm}}^{1\%}(239\text{nm})</math> : 392(メタノール)            臭化メチルアトロピン 吸光度 <math>E_{1\text{cm}}^{1\%}(258\text{nm})</math> : 5(水溶液)            水溶液(1→20)のpHは6.0~7.5である。</p>
3. 有効成分の各種 条件下における安定性	<p>硫酸イソプロテレノール：空気又は光によって徐々に着色する。            デキサメタゾン、臭化メチルアトロピン：該当資料なし</p>
4. 有効成分の確認試験法	<p>硫酸イソプロテレノール：局外規「硫酸イソプロテレノール」の確認試験法による。            デキサメタゾン：日局「デキサメタゾン」の確認試験法による。            臭化メチルアトロピン：局外規「臭化メチルアトロピン」の確認試験法による。</p>
5. 有効成分の定量法	<p>硫酸イソプロテレノール：局外規「硫酸イソプロテレノール」の定量法による。            デキサメタゾン：日局「デキサメタゾン」の定量法による。            臭化メチルアトロピン：局外規「臭化メチルアトロピン」の定量法による。</p>

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 投与経路

吸入(気管支)

#### (2) 剤形の区別, 規格及び性状

剤形	容器の材質	吸入回数/1容器
定量噴霧式エアゾール剤	アルミニウム	約60回 (1容器5mL)

#### (3) 製剤の物性

粒度分布: マルチステージカスケードインパクト法により、ストメリンDエアゾルを噴霧時の粒子径分布を測定するとき、表示含量に対する $5.8\mu\text{m}$ 未満の粒子中のそれぞれの成分量は、いずれも20%以上である。

#### (4) 無菌の有無

無菌ではない。

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

有効成分	1mL中	1噴霧中[106mg(75 $\mu\text{L}$ 相当)]
硫酸イソプロテレノール	1.667mg	125 $\mu\text{g}$
日局 デキサメタゾン	0.556mg	41.7 $\mu\text{g}$
臭化メチルアトロピン	0.111mg	8.33 $\mu\text{g}$

#### (2) 添加物

「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。

分散剤: 中鎖脂肪酸トリグリセリド

噴射剤: 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘptaフルオロプロパン(HFA-227)

### 3. 懸濁剤, 乳化剤の

#### 分散性に対する注意

使用前によく振とうすること。

### 4. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目: 性状、内容物重量、噴射量、微粒子投与量、含量

		保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験	25℃ 60%RH	24ヵ月	アルミニウム製缶	変化なし。
加速試験	30℃ 60%RH	12ヵ月	アルミニウム製の耐圧性密封容器	類縁物質質量及び水分量のわずかな増加、並びに硫酸イソプロテレノールの含量のわずかな低下を認める以外、変化なし。
	40℃ 75%RH	6ヵ月		内容物の外観の着色(帯褐白色)、類縁物質量の増加及び硫酸イソプロテレノールの含量の低下、水分量の増加、 $5.8\mu\text{m}$ 未満の粒子量の低下を認める以外、変化なし。
苛酷試験	極端な温度変動 (5℃ 1週間 $\leftrightarrow$ 40℃ 1週間:2サイクル)			変化なし。

### 5. 製剤中の有効成分の確認試験法

本品をアセトン・ドライアイス中で30分間冷却した後、注意しながら容器の胴部に小さな穴をあけ、室温に放置する。噴射剤が完全に蒸発した後、注意して上蓋(バルブ付)をはずす。アセトン/水混液(4:1)4mLを用いて内容物を溶かし、試料溶液とし、薄層クロマトグラフィにより試験を行う。

硫酸イソプロテレノール: 紫外線(主波長254nm)照射

#### IV. 製剤に関する項目

5. 製剤中の有効成分の確認試験法(つづき)	デキサメタゾン：アルカリ性ブルーテトラゾリウム試液噴霧：青紫色のスポット 臭化メチルアトロピン：噴霧用ドラーゲンドルフ試液噴霧後、硫酸／エタノール(95)混液(1:1)を噴霧：だいだい色のスポット
6. 製剤中の有効成分の定量法	硫酸イソプロテレノール：液体クロマトグラフィー(測定波長：270nm) デキサメタゾン：液体クロマトグラフィー(測定波長：270nm) 臭化メチルアトロピン：液体クロマトグラフィー(測定波長：210nm)
7. 容器の材質	ボンベ－アルミニウム キャップ－ポリエチレン アダプター－ポリプロピレン
8. 刺激性	「IX-2 毒性」の項(18ページ)を参照すること。

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

下記疾患に基づく気管支痙攣の緩解

気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫

上記疾患の治療に使用される副腎皮質ホルモンの減量及び離脱

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

#### 気管支痙攣の緩解の場合

本剤は喘息発作に対する対症療法剤であるので、本剤の使用は発作発現時に限ること。

### 2. 用法及び用量

通常1回1吸入(硫酸イソプロテレンールとして0.1mg)する。2～5分間たって効果が不十分な場合でも、2吸入を限度とする。続けて用いる必要がある場合でも、少なくとも4～6時間の間隔をおくこと。

副腎皮質ホルモンの減量及び離脱にあたっては次のように用いる。

1. 副腎皮質ホルモンの経口投与を漸減すると同時に、併行して症状の緩解を維持しうよう症状に応じて1日数回、1回1～2吸入する。副腎皮質ホルモンの経口投与中止後は本剤の吸入回数を慎重に漸減する。
2. 本剤の投与によって副腎皮質ホルモンの経口投与の中止が可能と考えられる場合には、副腎皮質ホルモンの経口投与を中止し、本剤に切り換え1日数回、1回1～2吸入する。ついで症状の緩解を維持しつつ1回1～2吸入し、その後吸入回数を漸減する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

患者又は保護者に対し、本剤の過度の使用により、不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、次の事項及びその他必要と考えられる注意を与えること。

#### 気管支痙攣の緩解の場合

- (1) 成人の場合、1回1吸入の用法・用量を守ること。なお、吸入後2～5分を待っても十分な効果がみられない場合には、1回1吸入を限度として追加吸入できるが、それ以上の追加投与は行わないこと。続けて用いる必要がある場合でも、少なくとも4～6時間の間隔をおき、1日4回(8吸入)までとすること。
- (2) 小児の場合、投与しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には、1回1吸入を限度とし、次の発作に使用する場合、少なくとも4～6時間の間隔をおき、1日4回(4吸入)までとすること。

#### 副腎皮質ホルモンの減量及び離脱の場合

副腎皮質ホルモンの減量及び離脱の場合には定められた1日数回、1回1～2吸入の用法・用量を守ること。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果

本剤での臨床試験は実施していないので、添加物が異なるストメリンD[クロロフルオロカーボン類(特定フロン)等を含む]での成績を以下に示す。

疾患名	有効以上/効果判定例数	有効率(%)
気管支喘息	326/442	73.8
肺気腫	22/30	73.3
慢性気管支炎	19/20	95.0
計	367/492	74.6

効果の発現は疾患の重篤度によって若干異なるが、概して速効的であり20秒～5分という報告<sup>1-4)</sup>が多い。

## V. 治療に関する項目

(1) 臨床効果(つづき)	経口ステロイドからの離脱手段としての役割 16施設167例中、経口ステロイドの中止が可能となったもの79例(47.3%)、減量できたもの30例(18.0%)、計109例(65.3%)で当初の目的が達せられた <sup>2,5-12)</sup> 。
(2) 臨床薬理試験： 忍容性試験	該当資料なし
(3) 探索的試験： 用量反応探索試験	該当資料なし
(4) 検証的試験 1) 無作為化並行用量 反応試験	該当資料なし
2) 比較試験	本剤での臨床試験は実施していないので、添加物が異なるストメリンD[クロロフルオロカーボン類(特定フロン)等を含む]での文献報告による成績を以下に示す。 硫酸イソプロテレノール・デキサメタゾン・臭化メチルアトロピン配合剤である本剤と、プラセボ、硫酸イソプロテレノール単独、デキサメタゾン単独、臭化メチルアトロピン単独、硫酸イソプロテレノール及びデキサメタゾン配合、硫酸イソプロテレノール及び臭化メチルアトロピン配合について、気管支喘息患者を対象にcross-over法にて検討した結果、本剤の効果が認められた <sup>1,2,5,13)</sup> 。
3) 安全性試験	本剤での臨床試験は実施していないので、添加物が異なるストメリンD[クロロフルオロカーボン類(特定フロン)等を含む]での文献報告による成績を以下に示す。 ほぼ1年にわたってストメリンDを投与した気管支喘息患者において、デキサメタゾンによる下垂体副腎皮質機能への影響について12例に副腎皮質機能検査(17-KS、17-OHCS)を行い検討したが、一定の傾向はみられず、ステロイドに特有の副作用も特に認められなかった <sup>2,6)</sup> 。しかし、吸入であっても吸収されて全身的な作用を及ぼす可能性はあり、副腎皮質機能への影響は吸入量に依存していると考えられた <sup>14,15)</sup> 。
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	実施していない
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

硫酸イソプロテレノール：カテコールアミン  
デキサメタゾン：ステロイドホルモン  
臭化メチルアトロピン：抗コリン剤

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位：気管支、肺  
作用機序：主に $\beta_2$ 刺激作用に基づく気管支拡張作用及びステロイドホルモンによる抗炎症作用

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 本剤は硫酸イソプロテレノール、デキサメタゾン、臭化メチルアトロピンが15:5:1の比率で配合されており、次のような作用が確認されている。

- ① モルモットを用いた実験で硫酸イソプロテレノールの吸入によるヒスタミン喘息抑制作用が、臭化メチルアトロピンの併用により持続性となることが認められている。また、硫酸イソプロテレノール、臭化メチルアトロピンの両者に更にデキサメタゾンを加えると、より強い喘息抑制作用が得られることが判明している<sup>16)</sup>。
- ② 気管支喘息患者の1秒肺活量を指標としたcross-over法で、イソプロテレノールの吸入による気管支拡張作用が硝酸メチルアトロピンの併用により持続性となり、かつ作用が増強することが示されている<sup>17)</sup>。

2) 本剤はストメリンDが含有するクロロフルオロカーボン類(特定フロン)等の添加物を変更した製品である。本剤とストメリンDの効力を比較するため、cross-over法によりカニクイザル(10匹)に気管カニューレを介して各々4回噴霧吸入させ、以下の成績を得た。

- ① 本剤とストメリンDが含有する硫酸イソプロテレノールの気管支拡張作用を、ヒスタミン誘発気道収縮反応の系で比較した。ヒスタミン誘発気道収縮反応に対する抑制率は、本剤で69.9%、ストメリンDで72.3%と同等の作用が認められた<sup>18)</sup>。
- ② 本剤とストメリンDが含有する臭化メチルアトロピンの気管支拡張作用を、アセチルコリン誘発気道収縮反応の系で比較した。アセチルコリン誘発気道収縮反応に対する抑制率は、本剤で62.2%、ストメリンDで63.4%と同等の作用が認められた<sup>19)</sup>。

## 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

(3) 通常用量での血中濃度

健康成人に本剤をそれぞれ1吸入させたときの最高血漿中濃度( $C_{max}$ )、最高血中濃度到達時間( $T_{max}$ )、尿中排泄量(Ae)及び最大尿中排泄速度( $U_{max}$ )等は以下のとおりである<sup>20)</sup>。

パラメータ	イソプロテレノール	デキサメタゾン	メチルアトロピン
$C_{max}^{**}$ (pg/mL)	11.08 ± 6.40	207.3 ± 84.4	測定せず
$AUC_{0-2h}^{**}$ (pg · hr/mL)	2.787 ± 1.967	263.9 ± 122.8	測定せず
$Kel^{**}$ (hr <sup>-1</sup> )	5.19 ± 1.76	0.607 ± 0.278	測定せず
$T_{max}^{**}$ (hr)	0.083 ± 0.030	0.656 ± 0.432	測定せず
$U_{max}^{***}$ (ng/hr)	87.6 ± 53.4	76.86 ± 43.94	42.1 ± 17.9
$Ae_{0-27h}^{***}$ (ng)	110.8 ± 68.1	306.03 ± 182.41	301.3 ± 120.1

※：n=23、※※：n=24

(平均値 ± 標準偏差)

(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

(2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(3) 消失速度定数

健康成人に本剤を1吸入させたときのKelは以下のとおりである<sup>20)</sup>。(上記「Ⅶ-1-(2) 最高血中濃度到達時間」の項参照)

イソプロテレノール : 5.19 ± 1.76hr<sup>-1</sup>

デキサメタゾン : 0.607 ± 0.278hr<sup>-1</sup>

メチルアトロピン : 該当資料なし

(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

該当資料なし

### 3. 吸収

該当資料なし

### 4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁中への移行性	該当資料なし
(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
5. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	該当資料なし
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種	該当資料なし
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当資料なし
(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	該当資料なし
(2) 排泄率	健康成人に本剤を1吸入させたときの吸入後27時間までの累積尿中排泄量 ( $A_{e0-27h}$ ) は以下のとおりである <sup>20)</sup> 。「Ⅶ-1-(2) 最高血中濃度到達時間」の項参照 イソプロテレノール : $110.8 \pm 68.1ng$ デキサメタゾン : $306.03 \pm 182.41ng$ メチルアトロピン : $301.3 \pm 120.1ng$
(3) 排泄速度	健康成人に本剤を1吸入させたときの最大尿中排泄速度 ( $U_{max}$ ) は以下のとおりである <sup>20)</sup> 。「Ⅶ-1-(2) 最高血中濃度到達時間」の項参照 イソプロテレノール : $87.6 \pm 53.4ng/hr$ デキサメタゾン : $76.86 \pm 43.94ng/hr$ メチルアトロピン : $42.1 \pm 17.9ng/hr$
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	該当資料なし
(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)】

- (1) カテコールアミン製剤(アドレナリン等)、エフェドリン塩酸塩、メチルエフェドリン塩酸塩を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (2) 頻脈性不整脈のある患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- (3) 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- (4) 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者

(解説)

- (1) 本剤の配合成分である硫酸イソプロテレノールと同じく心刺激作用を有するこれら薬剤との併用は、心臓に対する作用が強くあられ、不整脈や場合によっては心停止を起こすおそれがある。
- (2) 本剤の配合成分である硫酸イソプロテレノールには刺激伝導系に対する作用があり、頻脈性不整脈のある患者では症状が悪化するおそれがある。
- (3) 本剤の配合成分であるデキサメタゾンの免疫機能抑制作用により症状が悪化するおそれがある。
- (4) 一般に、ある薬剤の成分により過敏症を生じた患者に同一成分を含有する薬剤が再投与された場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショック等の重篤な副作用を生じるおそれがある。

#### 【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

- (1) 結核性疾患のある患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- (2) 呼吸器感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある。]

(解説)

本剤の配合成分であるデキサメタゾンの免疫機能抑制作用により症状が悪化するおそれがある。

### 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ 治療に関する項目」(7ページ)を参照すること。

### 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ 治療に関する項目」(7ページ)を参照すること。

### 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) 甲状腺機能亢進症の患者[動悸、頻脈を助長させるおそれがある。]
- (2) 高血圧のある患者[血圧を上昇させるおそれがある。]
- (3) 心疾患のある患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- (4) 糖尿病の患者[血糖値を上昇させるおそれがある。]
- (5) 呼吸器以外の感染症を有する患者[症状を悪化させるおそれがあるため抗生物質を投与するなど適切な処置を行うこと。]

(解説)

- (1) (2) (3) 本剤の配合成分である硫酸イソプロテレノールの心刺激作用により、これらの患者の症状が悪化するおそれがある。

VIII. 安全性に関する項目

5. 慎重投与内容とその理由(つづき)

- (4) 本剤の配合成分である硫酸イソプロテレノールは糖代謝を促進し、血中グルコースを増加させるおそれがある。
- (5) 本剤の配合成分であるデキサメタゾンの免疫機能抑制作用により症状が悪化するおそれがある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

**気管支痙攣の緩解の場合**

- (1) 本剤の使用は、患者又は保護者が適正な使用方法について十分に理解しており、過量投与になるおそれのないことが確認されている場合に限ること。
- (2) 本剤は小児に投与しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合は、他の $\beta_2$ 刺激薬吸入剤が無効な場合に限ること。
- (3) 過度に使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあり、特に発作発現時の吸入投与の場合には使用が過度になりやすいので十分に注意すること。
- (4) 投与にあたっては、過度の使用を防止するために、用法・用量を正しく指導し、経過観察を十分に行うこと。用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、気道炎症の増悪が疑われ、本剤の効果が認められないままに過度の使用になる可能性があるため、本剤の投与を中止し、他の適切な治療法に切り替えること。
- (5) 発作が重篤で吸入投与の効果が不十分な場合には、可及的速やかに医療機関を受診し治療を受けるよう注意を与えること。

**副腎皮質ホルモンの減量及び離脱の場合**

- (1) 過度に使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあり、特に発作発現時の吸入投与の場合には使用が過度になりやすいので十分に注意すること。
- (2) 用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、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。  
また、使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。
- (3) 発作が重篤で吸入投与の効果が不十分な場合には、可及的速やかに医療機関を受診し治療を受けるよう注意を与えること。
- (4) 副腎皮質ホルモンの減量並びに離脱にあたっては、副腎皮質機能検査を実施しつつ徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、離脱症状があらわれた場合には、直ちに再投与又は増量するなど適切な処置を行うこと。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

**併用禁忌(併用しないこと)**

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 (ボスミン) 等 エフェドリン塩酸塩 メチルエフェドリン塩酸塩 (メチエフ)	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。	アドレナリン作動性神経刺激の著しい増大が起きる。

VIII. 安全性に関する項目

(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
β <sub>2</sub> 刺激薬 プロカテロール塩酸塩水和物 サルブタモール硫酸塩 クレンプテロール塩酸塩 等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。	アドレナリン作動性神経刺激の増大が起きる。
強心配糖体 ジゴキシン ジギトキシン 等	不整脈を起こすおそれがある。	刺激伝導系に対する作用が増強するおそれがある。
キサンチン誘導体 テオフィリン アミノフィリン ジプロフィリン 等 ステロイド剤 ベタメタゾン プレドニゾン ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 等 カリウム排泄型利尿剤 フロセミド トリクロルメチアジド ヒドロクロロチアジド 等	低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。 血清カリウム値のモニターを行う。	キサンチン誘導体との併用によりcAMP量が増加し、血清カリウム値の低下を増強することがある。 ステロイド剤及びカリウム排泄型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考えられる。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用と初期症状

**重大な副作用**  
**血清カリウム値の低下**: β<sub>2</sub>刺激薬による重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。また、この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、低酸素血症では血清カリウム値の低下により心リズムに及ぼす作用が増強されることがある。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

	頻度不明
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹
循環器	心悸亢進、血圧変動、頻脈、顔面紅潮・蒼白
精神神経系	頭痛、振戦、めまい、神経過敏
消化器	悪心
その他	気道刺激症状、発汗

注) 発現し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

<参考>

本剤での臨床試験は実施していないので、添加物が異なるストメリンD[クロロフルオロカーボン類(特定フロン)等を含む]での成績として、再評価結果公表時(1981年8月)にストメリンD23報の文献より集計した副作用を以下に示す。ただし、発現例数の記載がない文献を含んでおり、頻度は算出していない。

対 象 症 例 数	511
副 作 用 発 現 症 例 数	48 <sup>注1)</sup>
心悸亢進(動悸)	18 <sup>注1)</sup>
頭痛	7
手指のしびれ感	1
いらいら感	1
悪心・嘔吐	7
口渇	2
味覚異常	1
舌のあれ	3 <sup>注1)</sup>
咽頭刺激感	6 <sup>注1)</sup>
咳嗽の一時的増強	— <sup>注2)</sup>
満月様顔貌	1
皮膚そう痒	1

注1) この例数の他に発現例数不明の文献あり

注2) 発現例数不明  
(文献より集計)

(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

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

(4) 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者

**その他の副作用**

**過敏症：発疹(頻度不明)**

注) 発現した場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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(マウス、ハムスター)で催奇形作用が報告<sup>21,22)</sup>されている。〕

## VIII. 安全性に関する項目

### 11. 小児等への投与

#### 気管支痙攣の緩解の場合

投与しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には、1回1吸入を限度とする。なお、経過観察を十分に行い副作用の発現や過度の使用に注意し、保護者の監督のもとで使用させること。

### 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) 硫酸イソプロテロールによる症状

**症状：**副作用症状(頻脈、心悸亢進、神経過敏、悪心等の交感神経過剰興奮症状)が強くなる。また、過度の使用により、心停止、気管支拡張作用の消失あるいは重篤な気道抵抗の上昇を起こすことがある。

**処置：**直ちに本剤の投与を中止し、症状に応じて救急処置や一般的維持療法を行うこと。

#### (2) デキサメタゾンによる症状

**症状：**過量かつ長期にわたる投与により、下垂体・副腎皮質系機能の抑制、クッシング様症状がみられることがある。

**処置：**患者の症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。

### 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)

#### 適用上の注意

##### 投与方法：

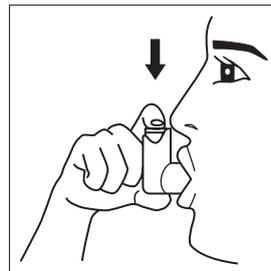
(1) 新しいボンベは初回使用時から一定の薬物噴霧量を得ることは難しいので、最初の2噴霧分は吸入せず空気中に試し噴霧しておくよう指導すること。

(2) 十分な効果を得るため、次の使用方法を守らせること。

1) アダプターの吸入口についているキャップをはずし、2～3回よく振る。

2) 息をはきだした後、図のように吸入口を口にくわえ、ついで口から深く息を吸いこむと同時に図の矢印の方向に押す。

3) そのまましばらく息をとめて、その後ゆっくりと息をはきだす。



(3) 口腔カンジダ症を防ぐため、本剤吸入後にうがいをするよう指示すること。

## Ⅷ. 安全性に関する項目

### 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) (つづき)

#### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

患者又は保護者に対し、本剤の過度の使用により、不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、次の事項及びその他必要と考えられる注意を与えること。

#### 気管支痙攣の緩解の場合

- (1) 成人の場合、1回1吸入の用法・用量を守る。なお、吸入後2～5分を待っても十分な効果がみられない場合には、1回1吸入を限度として追加吸入できるが、それ以上の追加投与は行わないこと。続けて用いる必要がある場合でも、少なくとも4～6時間の間隔をおき、1日4回(8吸入)までとすること。
- (2) 小児の場合、投与しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には、1回1吸入を限度とし、次の発作に使用する場合、少なくとも4～6時間の間隔をおき、1日4回(4吸入)までとすること。

#### 副腎皮質ホルモンの減量及び離脱の場合

副腎皮質ホルモンの減量及び離脱の場合には定められた1日回数、1回1～2吸入の用法・用量を守る。

#### 重要な基本的注意

#### 気管支痙攣の緩解の場合

- (5) 発作が重篤で吸入投与の効果が不十分な場合には、可及的速やかに医療機関を受診し治療を受けるよう注意を与えること。

#### 副腎皮質ホルモンの減量及び離脱の場合

- (3) 発作が重篤で吸入投与の効果が不十分な場合には、可及的速やかに医療機関を受診し治療を受けるよう注意を与えること。

#### 小児等への投与

#### 気管支痙攣の緩解の場合

投与しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には、1回1吸入を限度とする。なお、経過観察を十分に行い副作用の発現や過度の使用に注意し、保護者の監督のもとで使用させること。

#### 保管上の注意(携帯袋に記載)

- (1) 室温で保管してください(高温な場所、日の当たる場所には置かないでください)。
- (2) 火の中に入れてください。
- (3) ガスを出し切った状態で捨ててください。
- (4) 使用後は吸入口にキャップをし、容器が汚染されるのを防ぐため、添付の袋に入れて保管してください。
- (5) 清潔に保つため、ときどき、アダプターの吸入口を温湯で浸したガーゼなどでよくふいてください。

### 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

本剤での試験は実施していないので、添加物が異なるストメリンD[クロロフルオロカーボン類(特定フロン)等を含む]での成績を以下に示す。

バルビタール麻酔犬に気管カニューレを通じて直接気管内に薬物を噴霧して全身血圧に及ぼす影響を検討したところ、イソプロテレノールでは10回の噴霧(1.1~1.3mg:約120 $\mu$ g/kg)により、ごく軽度の血圧下降(約5mmHg)をきたした。一方、静脈内に投与したイソプロテレノールは1 $\mu$ g/kgで30mmHg前後の血圧下降をきたした。ストメリンDでは5回までの連続噴霧では血圧に影響せず、10回の連続噴霧後にはじめて20mmHgの血圧下降が認められた。

### 2. 毒性

#### (1) 単回投与毒性試験

本剤での試験は実施していないので、添加物が異なるストメリンD[クロロフルオロカーボン類(特定フロン)等を含む]での成績を以下に示す。

単回投与毒性LD<sub>50</sub><sup>23)</sup>(mg/kg、dd系雄マウス)

投与経路	投与薬剤	ストメリンD
腹腔内		446
皮下		686

注: 投与後48時間観察

エアゾール形式では、dd系雄マウスに800回噴霧に相当する量のストメリンDを噴霧吸入させても何の異常も認められていない<sup>24)</sup>。

#### (2) 反復投与毒性試験

本剤での試験は実施していないので、添加物が異なるストメリンD[クロロフルオロカーボン類(特定フロン)等を含む]での成績を以下に示す。

Wistar系ラットにストメリンDを1日当たり0.042mg/kg、0.42mg/kgで3ヵ月間吸入させた試験では、全身状態に特に異常は認められず、1日当たり4.2mg/kgで3ヵ月間吸入させた試験では、試験期間中に死亡例が認められた。

#### (3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (4) その他の特殊毒性

本剤での試験は実施していないので、添加物が異なるストメリンD[クロロフルオロカーボン類(特定フロン)等を含む]での成績を以下に示す。

粘膜刺激性: ウサギの眼にストメリンDを定量噴霧用アダプターで10回又は20回続けて噴霧した後、48時間にわたり眼粘膜の局所症状を観察したが、いずれの場合もまったく異常は認められなかった。

## 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2年)
2. 貯法・保存条件	室温保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	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。 注意：(1) 火の中に入れていないこと。 (2) ガスを出し切った状態で捨てること。
4. 承認条件	該当しない
5. 包装	ストメリンDエアロゾル(1本5mL、アダプター付)：5本、10本
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同 効 薬：オルシプレナリン硫酸塩 等
7. 国際誕生年月日	不明
8. 製造販売承認年月日 及び承認番号	製造承認年月日：2001年3月9日 承認番号：21300AMZ00191
9. 薬価基準収載年月日	2001年7月6日
10. 効能・効果追加， 用法・用量変更追加等 の年月日及びその内容	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	該当しない <参考> 再評価結果公表年月日：1981年8月7日(添加物が異なるストメリンD[クロロフルオロカーボン類(特定フロン)等を含む]) 内容：再評価結果に伴う承認事項(「効能・効果」、「用法・用量」)の一部変更が行われ、ストメリンDエアロゾルはこの変更後のストメリンDと同一の「効能・効果」、「用法・用量」である。
12. 再審査期間	該当しない
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。 ただし、患者が無意識に過量投与する危険性を鑑み、弊社では長期投与を推奨していない。
14. 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	2259803X1036
15. 保険給付上の注意	該当しない

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 高橋 昭三 他:新薬と臨床 16(5):643-645, 1967 [SM01001]
- 2) 光井 庄太郎 他:診療 21(7):1143-1153, 1968 [SM01004]
- 3) 山村 雄一 他:新薬と臨床 16(5):637-639, 1967 [SM01010]
- 4) 萩原 忠文 他:日大医学雑誌 25(7):830, 1966 [SM01020]
- 5) 北原 静夫:診療と新薬 4(6):937-941, 1967 [SM01005]
- 6) 前川 暢夫 他:臨床と研究 48(9):2361-2363, 1971 [SM01016]
- 7) 山本 博章 他:診療と新薬 5(4):657-660, 1968 [SM01002]
- 8) 中嶋 英彦 他:診療と新薬 5(5):860-864, 1968 [SM01003]
- 9) 伊藤 和彦 他:日本胸部臨床 26(5):361-365, 1967 [SM01008]
- 10) 徳田 良一 他:診療と新薬 5(8):1461-1463, 1968 [SM01014]
- 11) 滝島 任 他:日本胸部臨床 28(7):497-502, 1969 [SM01018]
- 12) 吉田 全次 他:治療 49(8):1585-1587, 1967 [SM01006]
- 13) 大塚 舜一 他:新薬と臨床 16(5):640-642, 1967 [SM01013]
- 14) 丸本 晋 他:診療 20(10):1766-1777, 1967 [SM01009]
- 15) 梅田 博道 他:日本胸部臨床 26(9):670-674, 1967 [SM01012]
- 16) 熊田 重敦 他:薬学研究 39(5):157-164, 1968 [SM01019]
- 17) Chamberlain, D. A. et al.: Lancet 2(7264):1019-1021, 1962 [SM01029]
- 18) 社内報告書(DIR010005)
- 19) 社内報告書(DIR010006)
- 20) 社内報告書(DIR010004)
- 21) Szabo, K. T. et al.: Teratology 12:336-337, 1975 [SM01022]
- 22) Geber, W. F. et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 130:1168-1170, 1969 [SM01021]
- 23) 社内報告書(DIR080020)
- 24) 社内報告書(DIR080019)

### 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

---

主な外国での発売状況

該当しない

## 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**  
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号