

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

<p>気管支拡張剤</p> <p>メプチン錠50μg Meptin[®] tablets 50μg</p> <p>メプチンミニ錠25μg Meptin[®]-mini tablets 25μg</p> <p>メプチン顆粒0.01% Meptin[®] granules 0.01%</p> <p>メプチンシロップ5μg/mL Meptin[®] syrup 5μg/mL</p> <p>メプチンドライシロップ0.005% Meptin[®] drysyrup 0.005%</p>
--

剤形	メプチン錠 50 μ g : 素錠 メプチンミニ錠 25 μ g : 素錠 メプチン顆粒 0.01% : 顆粒剤 メプチンシロップ 5 μ g/mL : シロップ剤 メプチンドライシロップ 0.005% : ドライシロップ剤																														
規格・含量	メプチン錠 50 μ g : 1錠中 プロカテロール塩酸塩水和物 50 μ g メプチンミニ錠 25 μ g : 1錠中 プロカテロール塩酸塩水和物 25 μ g メプチン顆粒 0.01% : 1g中 プロカテロール塩酸塩水和物 100 μ g メプチンシロップ 5 μ g/mL : 1mL中 プロカテロール塩酸塩水和物 5 μ g メプチンドライシロップ 0.005% : 1g中 プロカテロール塩酸塩水和物 50 μ g																														
一般名	和名：プロカテロール塩酸塩水和物（JAN） 洋名：Procaterol Hydrochloride Hydrate（JAN）																														
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	<table border="0"> <tr> <td>メプチン錠 50μg</td> <td>: 2006年 1月 30日</td> </tr> <tr> <td>メプチンミニ錠 25μg</td> <td>: 2006年 1月 30日</td> </tr> <tr> <td>製造承認年月日：メプチン顆粒 0.01%</td> <td>: 2006年 1月 30日</td> </tr> <tr> <td>メプチンシロップ 5μg/mL</td> <td>: 2006年 2月 16日</td> </tr> <tr> <td>メプチンドライシロップ 0.005%</td> <td>: 2003年 3月 14日</td> </tr> <tr> <td>メプチン錠 50μg</td> <td>: 2006年 6月 9日</td> </tr> <tr> <td>メプチンミニ錠 25μg</td> <td>: 2006年 6月 9日</td> </tr> <tr> <td>薬価基準収載年月日：メプチン顆粒 0.01%</td> <td>: 2006年 6月 9日</td> </tr> <tr> <td>メプチンシロップ 5μg/mL</td> <td>: 2006年 6月 9日</td> </tr> <tr> <td>メプチンドライシロップ 0.005%</td> <td>: 2004年 7月 9日</td> </tr> <tr> <td>メプチン錠 50μg</td> <td>: 1980年 12月 25日（旧販売名の年月日）</td> </tr> <tr> <td>メプチンミニ錠 25μg</td> <td>: 1984年 6月 15日（旧販売名の年月日）</td> </tr> <tr> <td>発売年月日：メプチン顆粒 0.01%</td> <td>: 1984年 6月 15日（旧販売名の年月日）</td> </tr> <tr> <td>メプチンシロップ 5μg/mL</td> <td>: 1984年 3月 27日（旧販売名の年月日）</td> </tr> <tr> <td>メプチンドライシロップ 0.005%</td> <td>: 2004年 9月 7日</td> </tr> </table>	メプチン錠 50 μ g	: 2006年 1月 30日	メプチンミニ錠 25 μ g	: 2006年 1月 30日	製造承認年月日：メプチン顆粒 0.01%	: 2006年 1月 30日	メプチンシロップ 5 μ g/mL	: 2006年 2月 16日	メプチンドライシロップ 0.005%	: 2003年 3月 14日	メプチン錠 50 μ g	: 2006年 6月 9日	メプチンミニ錠 25 μ g	: 2006年 6月 9日	薬価基準収載年月日：メプチン顆粒 0.01%	: 2006年 6月 9日	メプチンシロップ 5 μ g/mL	: 2006年 6月 9日	メプチンドライシロップ 0.005%	: 2004年 7月 9日	メプチン錠 50 μ g	: 1980年 12月 25日（旧販売名の年月日）	メプチンミニ錠 25 μ g	: 1984年 6月 15日（旧販売名の年月日）	発売年月日：メプチン顆粒 0.01%	: 1984年 6月 15日（旧販売名の年月日）	メプチンシロップ 5 μ g/mL	: 1984年 3月 27日（旧販売名の年月日）	メプチンドライシロップ 0.005%	: 2004年 9月 7日
メプチン錠 50 μ g	: 2006年 1月 30日																														
メプチンミニ錠 25 μ g	: 2006年 1月 30日																														
製造承認年月日：メプチン顆粒 0.01%	: 2006年 1月 30日																														
メプチンシロップ 5 μ g/mL	: 2006年 2月 16日																														
メプチンドライシロップ 0.005%	: 2003年 3月 14日																														
メプチン錠 50 μ g	: 2006年 6月 9日																														
メプチンミニ錠 25 μ g	: 2006年 6月 9日																														
薬価基準収載年月日：メプチン顆粒 0.01%	: 2006年 6月 9日																														
メプチンシロップ 5 μ g/mL	: 2006年 6月 9日																														
メプチンドライシロップ 0.005%	: 2004年 7月 9日																														
メプチン錠 50 μ g	: 1980年 12月 25日（旧販売名の年月日）																														
メプチンミニ錠 25 μ g	: 1984年 6月 15日（旧販売名の年月日）																														
発売年月日：メプチン顆粒 0.01%	: 1984年 6月 15日（旧販売名の年月日）																														
メプチンシロップ 5 μ g/mL	: 1984年 3月 27日（旧販売名の年月日）																														
メプチンドライシロップ 0.005%	: 2004年 9月 7日																														
開発・製造・輸入・発売・提携・販売会社名	製造販売元：大塚製薬株式会社																														
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	TEL： FAX：																														

本IFはメプチン顆粒0.01%、メプチンドライシロップ0.005%、メプチン錠50 μ g、メプチンミニ錠25 μ g、メプチンシロップ5 μ g/mL：2009年6月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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。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 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名(命名法) 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3
7. CAS登録番号 3

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分 4
2. 物理化学的性質 4
3. 有効成分の各種条件下における安定性 5
4. 有効成分の確認試験法 5
5. 有効成分の定量法 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 6
2. 製剤の組成 7
3. 製剤の各種条件下における安定性 7
4. 調製法及び溶解後の安定性 8
5. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 9
6. 混入する可能性のある夾雑物 9
7. 溶出試験 9
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 10
10. 容器の材質 10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 11
2. 用法及び用量 11
3. 臨床成績 12

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 15
2. 薬理作用 15

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 26
2. 薬物速度論的パラメータ 27
3. 吸収 29
4. 分布 29
5. 代謝 30
6. 排泄 31
7. 透析等による除去率 31

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	32
2. 禁忌内容とその理由	32
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	32
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	32
5. 慎重投与内容とその理由	32
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	33
7. 相互作用	33
8. 副作用	34
9. 高齢者への投与	36
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	37
11. 小児等への投与	37
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
13. 過量投与	37
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)	37
15. その他の注意	38
16. その他	38

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	39
2. 毒性	39

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	41
2. 貯法・保存条件	41
3. 薬剤取扱い上の注意点	41
4. 承認条件	41
5. 包装	41
6. 同一成分・同効薬	41
7. 国際誕生年月日	42
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	42
9. 薬価基準収載年月日	42
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	42
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	42
12. 再審査期間	43
13. 長期投与の可否	43
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	43
15. 保険給付上の注意	43

XI. 文献

1. 引用文献	44
2. その他の参考文献	45

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	46
---------------	----

XIII. 備考

1. その他の関連資料	47
-------------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

メプチンの有効成分であるプロカテロール塩酸塩水和物^{注)}は、1973年大塚製薬において新しい骨格である2(1*H*)-キノリノンの種々の誘導体を検討し合成されたβ₂刺激薬で、1991年4月第12改正日本薬局方に収載された。

当初は、成人を対象に開発を開始し、1980年に最初の製剤であるメプチン錠が「気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫」の効能・効果で発売された。

本薬はまた、小児に対する有用性も期待されることから、メプチンミニ錠、顆粒及びシロップの開発に着手し1984年に販売を開始し、1990年にはこれらの製剤について「急性気管支炎」の効能・効果が追加された。

1988年には再審査結果として「効能・効果」、「用法・用量」に変更のないことが通知された。

さらに、2004年にはメプチンドライシロップ0.005%が発売された。

その後、2006年6月には医療事故防止対策の一環として販売名を変更した。

なお、吸入用の製剤としてメプチンクリックヘラー10μg、メプチンエアー10μg、メプチンキッドエアー5μg、メプチン吸入液0.01%、メプチン吸入液ユニット0.3mL・0.5mLが発売されている。

1973年		プロカテロール塩酸塩水和物合成
1980年	12月	メプチン錠発売 (気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫)
1984年	3月	メプチンシロップ発売 (気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫、喘息様気管支炎)
1984年	6月	メプチンミニ錠・顆粒発売 (気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫、喘息様気管支炎)
1988年	1月	メプチン錠・ミニ錠・顆粒・シロップが再審査を終了
1990年	12月	急性気管支炎の効能・効果追加 (メプチン錠・ミニ錠・顆粒・シロップ)
2004年	9月	メプチンドライシロップ0.005%発売
2006年	1月	メプチン錠の販売名をメプチン錠50μgに変更* メプチンミニ錠の販売名をメプチンミニ錠25μgに変更* メプチン顆粒の販売名をメプチン顆粒0.01%に変更*
2006年	2月	メプチンシロップの販売名をメプチンシロップ5μg/mLに変更* *：平成12年9月19日付 医薬発第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」に基づく販売名変更の承認

注) 平成18年3月31日 薬食審査発第0331013号「日本薬局方の日本名命名法変更に伴う一般的名称(JAN)の取扱いについて」に基づき、塩酸プロカテロールからプロカテロール塩酸塩水和物に変更

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発揮する。
- (2) 効果発現は速やかで長時間持続する。
- (3) 気管支平滑筋の β_2 受容体への選択性が高い。(イヌ、ネコ、モルモット)
- (4) 抗アレルギー作用を有する。
- (5) 耐性が認められていない。
- (6) インフルエンザCウイルス接種による気道過敏性亢進を抑制する。(イヌ)などの特徴を有することが認められている。

また、製剤学的な特性としてメプチンドライシロップ0.005%は、

- (1) 甘くて飲みやすい。
 - (2) 溶解性に優れた製剤。
 - (3) 調剤しやすい細粒タイプ。
 - (4) 投与量のきめ細かな調整が可能。
- などの点がある。

メプチン内服剤としての副作用発現症例率は2.83% (644例/22,757例) で、主な副作用は振戦1.68% (382件)、心悸亢進1.23% (280件) であった (内服剤：メプチン錠・ミニ錠・顆粒・シロップの承認時、再審査終了時及び効能追加時)。

重大な副作用としてショック、アナフィラキシー様症状及び重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。なお、メプチンドライシロップ0.005%は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

メプチン錠50 μ g、メプチンミニ錠25 μ g、メプチン顆粒0.01%、メプチンシロップ5 μ g/mL、
メプチンドライシロップ0.005%

(2) 洋名

Meptin tablets 50 μ g、Meptin-mini tablets 25 μ g、Meptin granules 0.01%、
Meptin syrup 5 μ g/mL、Meptin drysyrup 0.005%

(3) 名称の由来

Most Effective Pulmonary Treatment with Innovative New-Compound
(革新的な新薬による最も効果的な肺疾患の治療) の頭文字から。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

プロカテロール塩酸塩水和物 (JAN)

(2) 洋名(命名法)

Procaterol Hydrochloride Hydrate (JAN、INN)

3. 構造式又は示性式

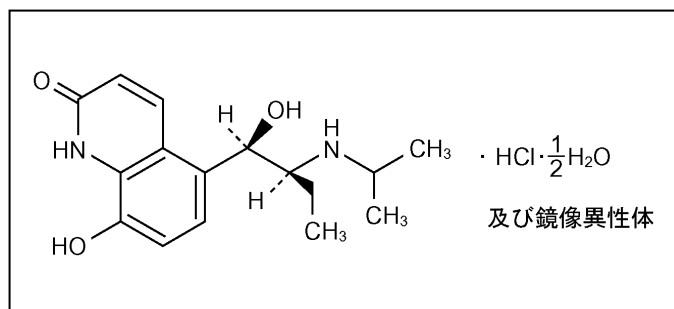


図1 プロカテロール塩酸塩水和物の構造式

4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₆H₂₂N₂O₃・HCl・ $\frac{1}{2}$ H₂O

分子量：335.83

5. 化学名(命名法)

8-Hydroxy-5-[(1*RS*,2*SR*)-1-hydroxy-2-[(1-methylethyl)amino]butyl]-quinolin-2(1*H*)-one
monohydrochloride hemihydrate

8-ヒドロキシ-5-[(1*RS*,2*SR*)-1-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノブチル]-キノリン-2(1*H*)-オン塩酸塩・
1/2水和物

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

OPC-2009 (治験番号)

7. CAS登録番号

59828-07-8 (無水物)

60443-17-6 (フリー体)

62929-91-3 (塩酸塩)

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

プロカテロール塩酸塩水和物は白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。光によって徐々に着色する。

(2) 溶解性

表1 プロカテロール塩酸塩水和物の溶解性

測定温度：20℃

溶 媒	試料1gを溶解するのに 要する溶媒の量 (mL)
水	約20
ギ 酸	約20
メタノール	約25
エタノール (95)	約200
ジエチルエーテル	10,000以上

(3) 吸湿性

吸湿性はほとんど示さない。臨界相対湿度はほぼ100%

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約195℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1}=7.35$

$pK_{a2}=9.37$

(6) 分配係数 (pH、水-オクタノール系)

表2 プロカテロール塩酸塩水和物の分配係数

pH	n-Octanol/Buffer
6.2	0.032
7.2	0.236
8.2	0.572
9.2	0.484
10.3	0.148
11.1	0.023

(7) その他の主な示性値

旋光度：水溶液 (1→20) は旋光性を示さない

吸光度： $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ (259nm)：690～730

pH：水溶液 (1→100) のpHは4.0～5.0である

3. 有効成分の各種条件下における安定性

表3 プロカテロール塩酸塩水和物の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	60カ月	(注)	変化なし
40℃	6カ月	褐色ガラス瓶 (密閉)	変化なし
50℃	3カ月		変化なし
30℃ 75%RH	6カ月	褐色ガラス瓶 (開放)	変化なし
30℃ 91%RH	3カ月		変化なし
室内散光	6カ月	プラスチックシャーレ	光に対して外観的に微黄色～微かつ色に着色することが認められたが、日光照射下で最も着色した試料についても分解物は薄層クロマトグラム及び液体クロマトグラムでも認められなかった。
直射日光下	2カ月		
キセノンランプ照射	200時間		

(注) 実際の流通段階に則した保存形態 (ポリエチレン袋二重包装、缶入り)

・強制分解による生成物

苛酷条件下 (温度：50℃、湿度：91%RH、光：キセノンランプ、日光) においても分解生成物は認められていない。

4. 有効成分の確認試験法

- (1) 本品の水溶液 (7→1,000,000) につき、吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 232～236nm、257～261nm及び293～297nmに吸収の極大を示す。
- (2) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。
- (3) 本品の水溶液 (1→50) は塩化物の定性反応を呈する。

5. 有効成分の定量法

非水滴定法 (電位差滴定法により定量する。)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

表 4 及び 5 参照

表4 メプチン錠50 μ g・ミニ錠25 μ gの剤形の区別及び性状

販売名	区別	表面	裏面	側面	色調	識別コード
メプチン錠50 μ g	錠 (素錠)				白色	OG21
	直径：6mm、厚さ：2.1mm、重量：約80mg					
メプチンミニ錠25 μ g	錠 (素錠)				白色	OG22
	直径：5mm、厚さ：2.2mm、重量：約57mg					

表5 メプチン顆粒0.01%・シロップ5 μ g/mL・ドライシロップ0.005%の剤形の区別及び性状

販売名	区別	性状			
		色調	形状	味	におい
メプチン顆粒0.01%	顆粒	白色	顆粒	甘味	なし
メプチンシロップ5 μ g/mL	シロップ	無色澄明	やや粘稠な液	甘味	オレンジの芳香
メプチン ドライシロップ0.005%	ドライシロップ	白色	粒又は粉末	甘味	なし

(2) 製剤の物性

表 6 及び 7 参照

表6 メプチン錠50 μ g・ミニ錠25 μ gの製剤の物性

販売名	崩壊試験	硬度(kg)
メプチン錠50 μ g	日局一般試験法崩壊試験法(1)錠剤に適合	3~4
メプチンミニ錠25 μ g		約3

表7 メプチン顆粒0.01%・ドライシロップ0.005%の製剤の物性

販売名	粒度分布	安息角	逃飛率
メプチン顆粒0.01%	日局製剤総則7顆粒剤に適合	33~35°	約20%
メプチン ドライシロップ0.005%	規定なし	約35°	約16%

(3) 識別コード

IV.-1-(1)剤形の区別及び性状の項(本頁)参照

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌製剤の旨及び安定な pH 域等

メプチンシロップ5 μ g/mL

比重(20度, 20度) : 約1.13

pH : 3.5~4.5

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

表8 メプチン内用5剤の有効成分の含量

メプチン錠50 μ g	1錠中プロカテロール塩酸塩水和物50 μ g
メプチンミニ錠25 μ g	1錠中プロカテロール塩酸塩水和物25 μ g
メプチン顆粒0.01%	1g中プロカテロール塩酸塩水和物100 μ g
メプチンシロップ5 μ g/mL	1mL中プロカテロール塩酸塩水和物5 μ g
メプチン ドライシロップ0.005%	1g中プロカテロール塩酸塩水和物50 μ g

(2) 添加物

《メプチン錠50 μ g、ミニ錠25 μ g》

D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム

《メプチン顆粒0.01%》

D-マンニトール、精製白糖、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、無水クエン酸

《メプチンシロップ5 μ g/mL》

パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチル、安息香酸ナトリウム、香料、精製白糖、エタノール、無水クエン酸、クエン酸ナトリウム水和物、精製水

《メプチンドライシロップ0.005%》

精製白糖、アスコルビン酸、無水クエン酸、軽質無水ケイ酸

3. 製剤の各種条件下における安定性

表9 メプチン錠50 μ gの安定性

保存条件	保存期間	包装形態	結果
室温	36カ月	PTP・アルミピロー	変化なし
40℃	3カ月	PTP・アルミピロー	変化なし
30℃ 75%RH	3カ月	無包装 (遮光ポリ瓶開放)	含量：約20%低下(規格外)、1カ月後約10%低下 硬度：4.2~4.3→2.4~2.7kpに低下
光	60万lux・hr	無包装 (シャーレ)	性状：微黄色に変化(規格外) 含量：約4%低下

湿度及び光に対してはやや不安定なため、アルミピロー包装を開封した場合は、吸湿及び光を避けて保存する必要がある。

表10 メプチンミニ錠25 μ gの安定性

保存条件	保存期間	包装形態	結果
室温	36カ月	PTP・アルミピロー	変化なし
40℃	3カ月	PTP・アルミピロー	変化なし
30℃ 75%RH	3カ月	無包装 (遮光ポリ瓶開放)	含量：約27%低下(規格外)、1カ月後約15%低下 硬度：3.1~3.5→1.5~1.7kpに低下(規格外)
光	60万lux・hr	無包装 (シャーレ)	性状：微黄色に変化(規格外) 含量：約5%低下

湿度及び光に対してはやや不安定なため、アルミピロー包装を開封した場合は、吸湿及び光を避けて保存する必要がある。

表11 メプチン顆粒0.01%の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25℃ 60%RH	36カ月	プラスチック容器	変化なし
40℃	12カ月		変化なし
50℃	6カ月		変化なし
30℃ 75%RH	4週間	シャーレ(開放)	変化なし
室内散光下	1カ月		変化なし

表12 メプチンシロップ5 μ g/mLの安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25℃ 60%RH	36カ月	褐色ガラス瓶	変化なし
30℃	12カ月		変化なし
40℃ 75%RH	6カ月		10%程度の含量低下が認められる

光に対しては不安定である。

表13 メプチンドライシロップ0.005%の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25℃ 60%RH	36カ月	ポリエチレン瓶	変化なし
40℃ 75%RH	6カ月	ポリエチレン瓶	変化なし
60℃	3カ月	ポリエチレン瓶	1カ月後：規格内の含量低下と分解物増加 2カ月以降：含量低下と分解物増加
白色蛍光灯及び近紫外蛍光灯*	48時間	ガラスシャーレ開放	8時間後：規格内の含量低下と分解物増加 24時間以降：含量低下と分解物増加
25℃ 85%RH	7日	ガラスシャーレ開放	1日後：水分増加とこれに伴う含量低下 7日後：吸湿により溶解

*：照度3,000ルクス、強度50 μ W/cm²

4. 調製法及び溶解後の安定性

<メプチンドライシロップ0.005% 溶解後の安定性>

1gを水道水10mLに溶かし、ガラス瓶にいれて密栓し、7日間遮光保存した時の安定性。

表14 メプチンドライシロップ0.005%の溶解後の安定性

保存条件	測定項目	開始時	1日	3日	7日
25℃	性状	無色のわずかに混濁した液	無色のわずかに混濁した液	無色のわずかに混濁した液	無色のわずかに混濁した液
	pH	3.7	3.7	3.5	3.2
	残存率 (%)	100	98.0	97.6	96.2
5℃	性状	無色のわずかに混濁した液	無色のわずかに混濁した液	無色のわずかに混濁した液	無色のわずかに混濁した液
	pH	3.7	3.8	3.8	3.6
	残存率 (%)	100	100.1	98.9	97.9

(平均値 n=3)

5. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

配合変化一覧表は別資料になっております。ご入用の方は医薬情報担当者にご用命ください。

6. 混入する可能性のある夾雑物

いずれもプロカテロール塩酸塩水和物製剤の温度、湿度及び強い光条件下の苛酷条件で認められる分解物である。

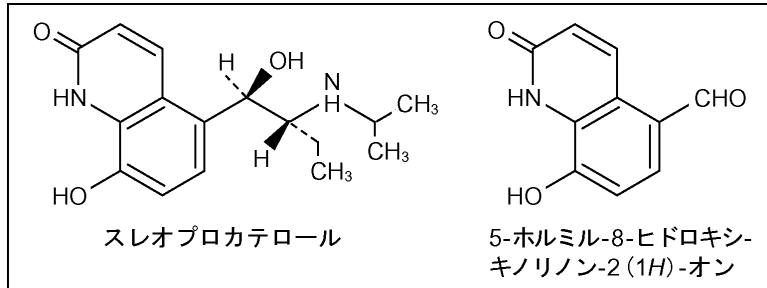


図2 混入する可能性のある夾雑物とその構造式

7. 溶出試験

《メプチン錠50 μ g、ミニ錠25 μ g、顆粒0.01%》

条件：パドル法、50rpm

試験液：水（900mL）

メプチン錠50 μ g : 15分間の溶出率は85%以上

メプチンミニ錠25 μ g : 15分間の溶出率は85%以上

メプチン顆粒0.01% : 15分間の溶出率は85%以上

[出典：局外規第三部]

8. 製剤中の有効成分の確認試験法

《メプチン錠50 μ g》

(1) ドラーゲンドルフ試液による呈色反応

だいたい色を呈する。

(2) 紫外吸収スペクトル

極大吸収波長：257～261nm、293～297nm

吸収の肩：233nm付近

《メプチンミニ錠25 μ g・顆粒0.01%》

(1) フェノール性OHの確認

N,N-ジメチル-p-フェニレンジアミンとの反応による。

(2) 紫外吸収スペクトル

極大吸収波長：257～261nm、293～297nm

吸収の肩：233nm付近

《メプチンシロップ5 μ g/mL》

(1) フェノール性OHの確認

N,N-ジメチル-p-フェニレンジアミンとの反応による。

(2) 液体クロマトグラフ法

定量法の条件で測定する。試料溶液と標準溶液のピークの保持時間は等しい。

《メプチンドライシロップ0.005%》

(1) フェノール性OHの確認

N, N-ジメチル-p-フェニレンジアミンアンモニウム二塩酸塩との反応による。

(2) 紫外吸収スペクトル

定量法の条件で操作し、フォトダイオードアレイ型紫外吸光度計で測定する。試料溶液と標準溶液のピークのスペクトルは一致する。

9. 製剤中の有効成分の定量法

表15 メプチン錠50 μ g・ミニ錠25 μ g・顆粒0.01%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 (8~10 μ m)
移 動 相	2%酢酸・メタノール・アセトニトリル混液 (16 : 3 : 1)
検 出 器	紫外吸光光度計 (測定波長254nm)

表16 メプチンシロップ5 μ g/mL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 (5 μ m)
移 動 相	2%酢酸・メタノール混液 (4 : 1)
検 出 器	紫外吸光光度計 (測定波長254nm)

表17 メプチンドライシロップ0.005%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 (8~10 μ m)
移 動 相	1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム溶液 (1→5,000)・メタノール・酢酸 (100) 混液 (81 : 15 : 4)
検 出 器	紫外吸光光度計 (測定波長 254nm)

10. 容器の材質

表18 容器の材質

メプチン錠50 μ g・ミニ錠25 μ g	PTP		ポリプロピレン、アルミ箔
	ピロー包装		ポリエチレン、アルミ箔
	プラスチックボトル	キャップ	ポリプロピレン
		パッキン	ポリエチレン
メプチン顆粒0.01%	プラスチックボトル	ボトル	ポリエチレン
		キャップ	ポリプロピレン
		パッキン	ポリエチレン
メプチンシロップ5 μ g/mL	プラスチックボトル	ボトル	ポリエチレン
		キャップ	ABS樹脂
		パッキン	ポリエチレン
	中栓	ポリエチレン	
メプチン ドライシロップ0.005%	プラスチックボトル	瓶	ガラス
		キャップ	ポリプロピレン
		パッキン	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

《メプチン錠50 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、慢性気管支炎、肺気腫、急性気管支炎

《メプチンミニ錠25 μ g、顆粒0.01%、シロップ5 μ g/mL、ドライシロップ0.005%》

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、慢性気管支炎、肺気腫、急性気管支炎、喘息様気管支炎

2. 用法及び用量

《メプチン錠50 μ g》

通常、成人にはプロカテロール塩酸塩水和物として1回50 μ g（1錠）を1日1回就寝前ないしは1日2回、朝及び就寝前に経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

《メプチンミニ錠25 μ g》

通常、成人にはプロカテロール塩酸塩水和物として1回50 μ g（2錠）を1日1回就寝前ないしは1日2回、朝及び就寝前に経口投与する。
6歳以上の小児にはプロカテロール塩酸塩水和物として1回25 μ g（1錠）を1日1回就寝前ないしは1日2回、朝及び就寝前に経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

《メプチン顆粒0.01%》

通常、成人にはプロカテロール塩酸塩水和物として1回50 μ g（顆粒として0.5g）を1日1回就寝前ないしは1日2回、朝及び就寝前に経口投与する。
6歳以上の小児にはプロカテロール塩酸塩水和物として1回25 μ g（顆粒として0.25g）を1日1回就寝前ないしは1日2回、朝及び就寝前に経口投与する。
6歳未満の乳幼児にはプロカテロール塩酸塩水和物として1回1.25 μ g/kg（顆粒として0.0125g/kg）を1日2回、朝及び就寝前ないしは1日3回、朝、昼及び就寝前に経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

[参考]メプチン顆粒0.01% 1回投与量換算表（6歳未満の乳幼児）

体 重	1回投与量	体 重	1回投与量	体 重	1回投与量
4kg	0.05g	10kg	0.125g	16kg	0.2g
6kg	0.075g	12kg	0.15g	18kg	0.225g
8kg	0.1g	14kg	0.175g	20kg	0.25g

《メプチンシロップ5 μ g/mL》

通常、成人にはプロカテロール塩酸塩水和物として1回50 μ g（シロップとして10mL）を1日1回就寝前ないしは1日2回、朝及び就寝前に経口投与する。

6歳以上の小児にはプロカテロール塩酸塩水和物として1回25 μ g（シロップとして5mL）を1日1回就寝前ないしは1日2回、朝及び就寝前に経口投与する。

6歳未満の乳幼児にはプロカテロール塩酸塩水和物として1回1.25 μ g/kg（シロップとして0.25mL/kg）を1日2回、朝及び就寝前ないしは1日3回、朝、昼及び就寝前に経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

[参考]メプチンシロップ5 μ g/mL 1回投与量換算表（6歳未満の乳幼児）

体 重	1回投与量	体 重	1回投与量	体 重	1回投与量
4kg	1.0mL	10kg	2.5mL	16kg	4.0mL
6kg	1.5mL	12kg	3.0mL	18kg	4.5mL
8kg	2.0mL	14kg	3.5mL	20kg	5.0mL

《メプチンドライシロップ0.005%》

通常、成人にはプロカテロール塩酸塩水和物として1回50 μ g（ドライシロップとして1g）を1日1回就寝前ないしは1日2回、朝及び就寝前に用時溶解して経口投与する。

6歳以上の小児にはプロカテロール塩酸塩水和物として1回25 μ g（ドライシロップとして0.5g）を1日1回就寝前ないしは1日2回、朝及び就寝前に用時溶解して経口投与する。

6歳未満の乳幼児にはプロカテロール塩酸塩水和物として1回1.25 μ g/kg（ドライシロップとして0.025g/kg）を1日2回、朝及び就寝前ないしは1日3回、朝、昼及び就寝前に用時溶解して経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

[参考]メプチンドライシロップ0.005% 1回投与量換算表（6歳未満の乳幼児）

体 重	1回投与量	体 重	1回投与量	体 重	1回投与量
4kg	0.1g	10kg	0.25g	16kg	0.4g
6kg	0.15g	12kg	0.3g	18kg	0.45g
8kg	0.2g	14kg	0.35g	20kg	0.5g

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

国内で総計2,908例について実施された多施設共同二重盲検比較試験を含む臨床試験の概要は次のとおりである^{1~16)}。

表19 臨床試験の概要

製 剤	疾患名(試験法)	有効以上(%)
メプチン錠50 μ g	気 管 支 喘 息 (頓用)	310/607 (51.1)
	気 管 支 喘 息 (連用)	188/469 (40.1)
	慢性気管支炎、肺気腫 (連用)	19/ 94 (20.2)
	拘 束 性 肺 疾 患 (連用)	6/ 28 (21.4)
	急 性 気 管 支 炎 (連用)	36/ 72 (50.0)
メプチンミニ錠25 μ g	小 児 気 管 支 喘 息 (頓用)	199/335 (59.4)
	小 児 気 管 支 喘 息 (連用)	145/302 (48.0)
	小 児 急 性 気 管 支 炎 (連用)	79/ 84 (94.0)
メプチン顆粒0.01%	小 児 気 管 支 喘 息 (頓用)	29/ 32 (90.6)
	小 児 気 管 支 喘 息 (連用)	41/ 69 (59.4)
	小 児 急 性 気 管 支 炎 (連用)	80/ 96 (83.3)
	喘 息 様 気 管 支 炎 (連用)	10/ 26 (38.5)
	成人慢性閉塞性肺疾患 (頓用)	8/ 16 (50.0)
	成人慢性閉塞性肺疾患 (連用)	26/ 68 (38.2)
メプチンシロップ5 μ g/mL	小 児 気 管 支 喘 息 (頓用)	34/ 41 (82.9)
	小 児 気 管 支 喘 息 (連用)	75/141 (53.2)
	小 児 急 性 気 管 支 炎 (連用)	132/182 (72.5)
	喘 息 様 気 管 支 炎 (連用)	41/ 88 (46.6)

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

健康成人男子6例を対象にプロカテロール塩酸塩水和物0.05、0.07、0.1mgを単回投与した結果、0.1mg投与例において脈拍の増加が認められたが心機図諸量には著しい変動はみられなかった¹⁷⁾。気管支喘息患者16例を対象にプロカテロール塩酸塩水和物0.03、0.05、0.07、0.1mgを単回投与した結果、0.1mg投与例において心悸亢進と振戦が認められたがその他の用量では随伴症状は認められなかった¹⁸⁾。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験²⁾

成人気管支喘息患者を対象にプロカテロール塩酸塩水和物0.05（78例）、0.07（25例）、0.1（46例）mgを投与し呼吸機能に対する効果、臨床症状、心循環機能に対する効果を検討した。その結果、0.05mgの頓用により気道閉塞の軽減に十分作用し、0.1mgまでの範囲では心循環機能に対する影響の少ない薬剤であることが評価された²⁾。

成人気管支喘息患者15名を対象にサルブタモール硫酸塩を対照薬として二重盲検交叉比較試験でプロカテロール塩酸塩水和物の投与方法の検討（0.05mg 就寝前投与、0.05mg 朝、就寝前投与、0.05mg 夕、就寝前投与）を行った。その結果、0.05mgを朝、就寝前に投与するのがもっとも有効であった¹⁹⁾。

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験^{20~23)}

気管支喘息患者を対象とした二重盲検比較試験において、プロカテロール塩酸塩水和物 0.05mg 及び 0.1mg 頓用投与での有用性が認められた²⁰⁾。

気管支喘息患者を対象とした二重盲検比較試験において、プロカテロール塩酸塩水和物 0.05mg 錠の1回1錠、1日2回投与で有用性が認められた²¹⁾。

小児気管支喘息患児 65 例を対象とした二重盲検比較試験において、プロカテロール塩酸塩水和物 0.025mg 頓用投与での有用性が認められた²²⁾。

気管支喘息患児 161 例を対象とした二重盲検比較試験において、プロカテロール塩酸塩水和物 0.025mg 錠の1回1錠、1日2回（朝、就寝前）投与で有用性が認められた²³⁾。

2) 比較試験^{24, 25)}

急性気管支炎患者 156 例を対象としたプロカテロール塩酸塩水和物 0.05mg とホルモテロール 0.08mg との二重盲検比較試験においてメプチン錠 50 μ g の有用性がほぼ同等であると認められた²⁴⁾。

小児急性気管支炎患児 160 例を対象としてメプチンシロップ 5 μ g/mL の 0.25mL/kg とホルモテロールドライシロップの 0.05g/kg（各々1回量）を1日2回投与して二重盲検比較試験を行い、メプチンシロップ 5 μ g/mL の有用性を確認した²⁵⁾。

3) 安全性試験¹⁾

気管支喘息患者 45 例を対象にプロカテロール塩酸塩水和物 0.05mg 錠の1回1錠、1日2回（朝、就寝前）3カ月以上連続投与した結果、治療効果の低下は認められず、血液・生化学的検査、尿検査、心循環機能検査において特に異常は認められなかった。また、副作用で中止すべき症例も認められなかった。

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

① 使用成績調査（メプチン錠*）

1980年10月より1986年10月までに実施された使用成績調査の有効性については、有効性の調査と改善度の調査と2つの調査を行っている。有効性について調査した延べ症例数は4,060例、改善度について調査した延べ症例数は5,803例であった。

表20 メプチン錠*の有効性（改善度）

	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	未記載	合計
気管支喘息	511	1,214	634	230	20	10	43	2,662
	19.6	66.1	90.4	99.2	100			
慢性気管支炎	126	423	264	91	1	4	16	925
	13.9	60.7	89.8	99.9	100			
肺気腫	61	179	168	56	1	0	8	473
	13.1	51.6	87.7	99.8	100			

上段：症例数 下段：累積比率（%） 判定不能、未記載は有効性の評価から除外している。

表21 メプチン錠*の有効性（有効）

	著効	有効	やや有効	不変	悪化	判定不能	未記載	合計
気管支喘息	491	2,072	863	275	20	33	333	4,087
	13.2	68.9	92.1	99.5	100			
慢性気管支炎	83	571	269	92	2	16	145	1,178
	8.2	64.3	90.8	99.8	100			
肺気腫	35	234	166	41	1	2	59	538
	7.3	56.4	91.2	99.8	100			

上段：症例数 下段：累積比率（%） 判定不能、未記載は有効性の評価から除外している。

② 使用成績調査（メプチンシロップ*・ミニ錠*・顆粒*）

1982年10月より1986年10月までに実施された使用成績調査で、有効性について調査した症例数は3製剤あわせて延べ8,975例であった。臨床成績は表に示すとおりであった。

表22 メプチン3製剤の有効性

	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	未記載	合計
気管支喘息	777	2,991	1,069	240	15	56	5	5,153
	15.3	74.0	95.0	99.7	100			
喘息様 気管支炎	551	2,153	451	76	5	30	2	3,268
	17.0	83.6	97.5	99.8	100			
慢性気管支炎	59	221	113	21	0	4	0	418
	14.3	67.6	94.9	100	100			
肺気腫	14	68	44	8	0	2	0	136
	10.4	61.2	94.0	100	100			

上段：症例数 下段：累積比率（%） 判定不能、未記載は有効性の評価から除外している。

*：販売名変更前の製品

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

カテコールアミン群：アドレナリン、ノルアドレナリン、ドパミン、ドブタミン

β_2 刺激薬：イソプレナリン塩酸塩、オルシプレナリン硫酸塩、トリメトキノール、サルブタモール硫酸塩、フェノテロール等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

プロカテロール塩酸塩水和物は気管支平滑筋の β_2 受容体を選択的に刺激し、気管支拡張作用を発現する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 気管支拡張作用 (*in vitro*, *in situ*, イヌ、ネコ、モルモット)^{26~33)}

イヌ、ネコ及びモルモットでのヒスタミン等による気道抵抗増大に対する抑制効果でみると、プロカテロール塩酸塩水和物の気管支拡張作用は強かった。

表23 種々実験下での気管支拡張作用の効力の比較

実験項目	動物種	投与経路	プロカテロール塩酸塩水和物	イソプレナリン塩酸塩	サルブタモール硫酸塩	トリメトキノール塩酸塩水和物	オルシプレナリン硫酸塩
摘出気管平滑筋弛緩作用	モルモット	浴槽内	1	0.15	0.029		
血液灌流気管平滑筋弛緩作用	イヌ	動注	1	0.40	0.065	0.19	
気道抵抗増大抑制効果		静注	1	1.50	0.26	1.2	
		十二指腸内	1		0.10	0.11	0.026
気道抵抗増大抑制効果	ネコ	静注	1	0.78	0.076		0.0097
	モルモット		1	0.80	0.25	0.36	
ヒスタミン喘息抑制効果	モルモット	経口	1	0.54	0.60	1.76	

プロカテロール塩酸塩水和物の値を1とした時の各薬物の効力比を表示した。数値が大きい程効力が強いことを示している。

① 摘出モルモット気管標本におけるカルバコールによる高度収縮下での各種 β_2 アドレナリン受容体刺激薬の弛緩作用を比較検討した (*in vitro*)。

高度収縮下では、Full agonist群とPartial agonist群の最大弛緩作用には統計学的に有意な差が認められ (Tukey検定)、Full agonist群の方がPartial agonist群より弛緩作用は強かった³²⁾。

Full agonist 群：プロカテロール塩酸塩水和物、フェノテロール臭化水素酸塩、イソプレナリン塩酸塩、アドレナリン

Partial agonist 群：サルブタモール硫酸塩、テルブタリン硫酸塩、クレンブテロール塩酸塩、ツロブテロール塩酸塩、サロメテロールキシナホ酸塩

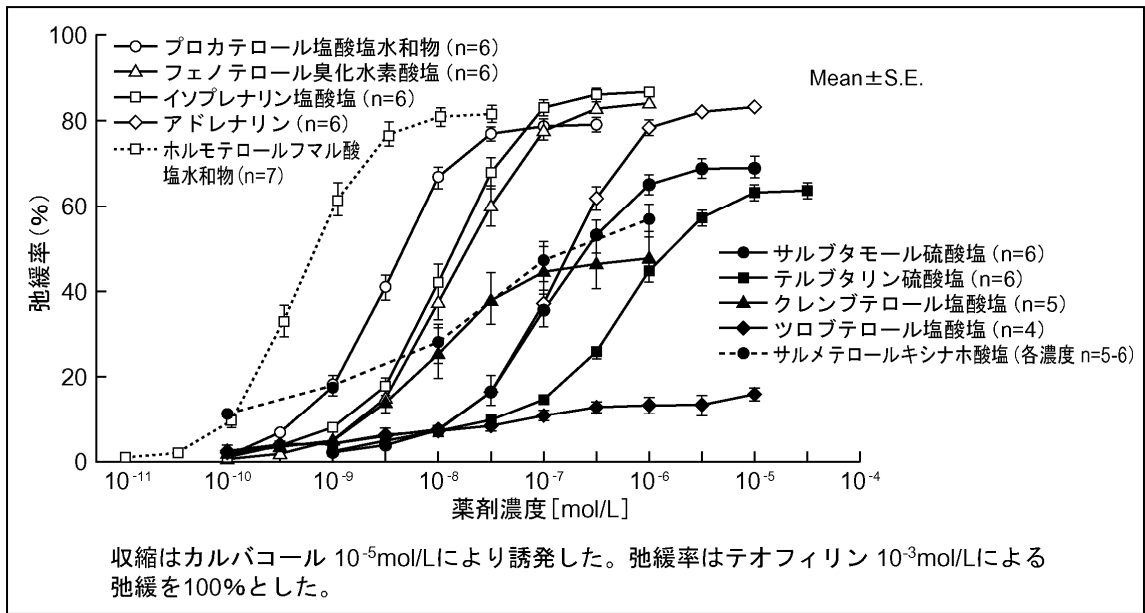


図3 摘出モルモット気管標本における高度収縮下での種々β₂アドレナリン受容体刺激薬の弛緩作用の比較

② 摘出モルモット心房標本における各種β₂刺激薬の作用 (*in vitro*)

モルモットの右心房筋標本を用い、Full agonist群の心臓自動収縮による拍動数の変化（陽性変時作用）を検討した。いずれの薬物も濃度依存的に陽性変時作用を示した。しかし、プロカテロール塩酸塩水和物の陽性変時作用は弱く最大反応率は60.8±2.5%であった³³⁾。

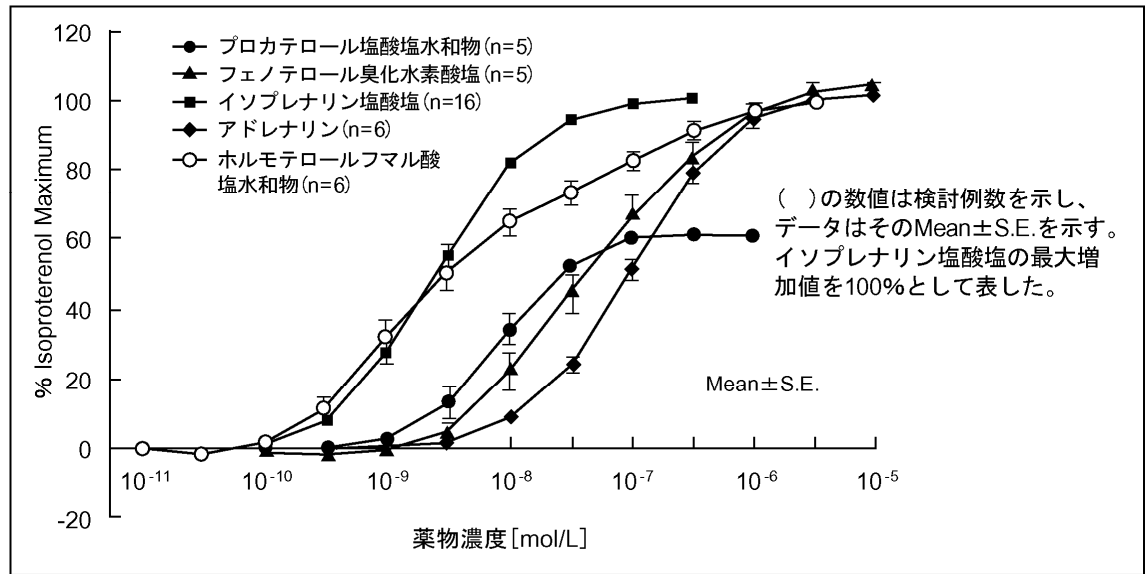


図4 拍動数の変化（右心房標本）

2) 気管支拡張作用持続時間 (イヌ、ネコ) ^{26,28,30)}

イヌでの静脈内投与¹⁾ 並びに十二指腸内投与での試験⁵⁾ 及びネコでの静脈内投与³⁾ での試験において、プロカテロール塩酸塩水和物の気管支拡張作用持続時間は長かった。

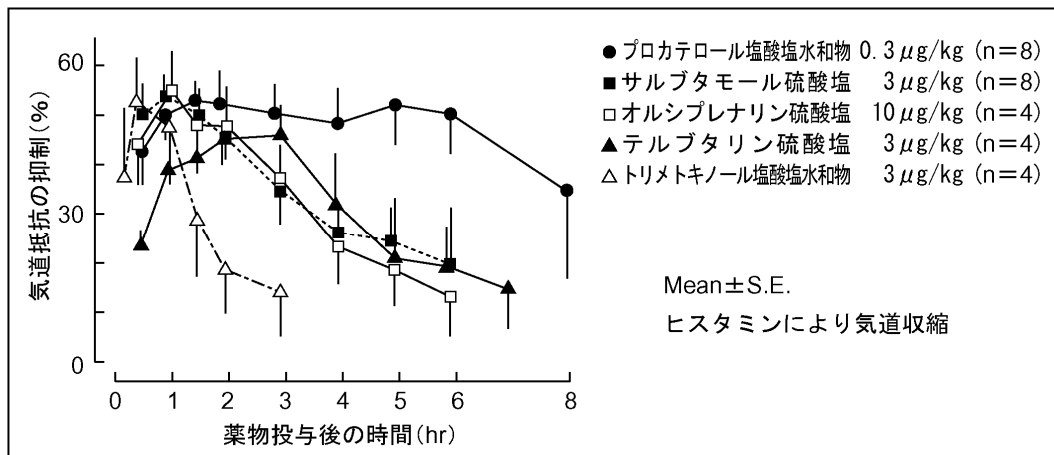


図5 麻酔イヌでの気管支拡張作用持続時間 (十二指腸内投与)

3) β_2 受容体への選択性 (*in vitro*, *in situ*, イヌ、ネコ、モルモット) ^{26~29), 31)}

① 動物における β_2 受容体への選択性

プロカテロール塩酸塩水和物の心循環系に対する作用は弱く、心循環系の β_2 受容体と比べた時の気道平滑筋の β_2 受容体へのプロカテロール塩酸塩水和物の臓器選択性は優れていた。プロカテロール塩酸塩水和物は気道平滑筋の β_2 受容体への選択性が高いことが確認された。

表24 気道平滑筋の β_2 受容体への選択性の比較

	<i>in vitro</i>		<i>in situ</i>	気道/心拍数			気道/ 心筋収縮力	気道/血管	
	気道/ 心拍数	気道/ 心筋収縮力	気道/ 心筋収縮力						
	モル モット	モルモット	イヌ	イヌ	ネコ	モル モット	イヌ	イヌ	ネコ
イソプレナリン塩酸塩	1	1	1	1	1	1	1	1	1
プロカテロール塩酸塩水和物	26	847	6,000	102	4.5	10.4	948	10	4.4
サルブタモール硫酸塩	21	137	92	84	4.3	5.5	93	3	1.3
トリメトキノール塩酸塩水和物			8.2	9.8		2.5	4.4	10	
オルシプレナリン硫酸塩					1.1				1.6

注1)数字は大きい程気道に対する選択性が高いことを示している。

注2)選択性= $\frac{\text{心拍数等でのイソプレナリン塩酸塩に対する用量比}}{\text{気道でのイソプレナリン塩酸塩に対する用量比}}$

4) 抗アレルギー作用 (ラット、モルモット、*in vitro*、気管支喘息患者) ^{34~37)}

- ① モルモットおよびラットでのPCA反応並びにモルモット肺からのヒスタミン遊離に対するプロカテロールの抑制作用が認められた³⁴⁾。

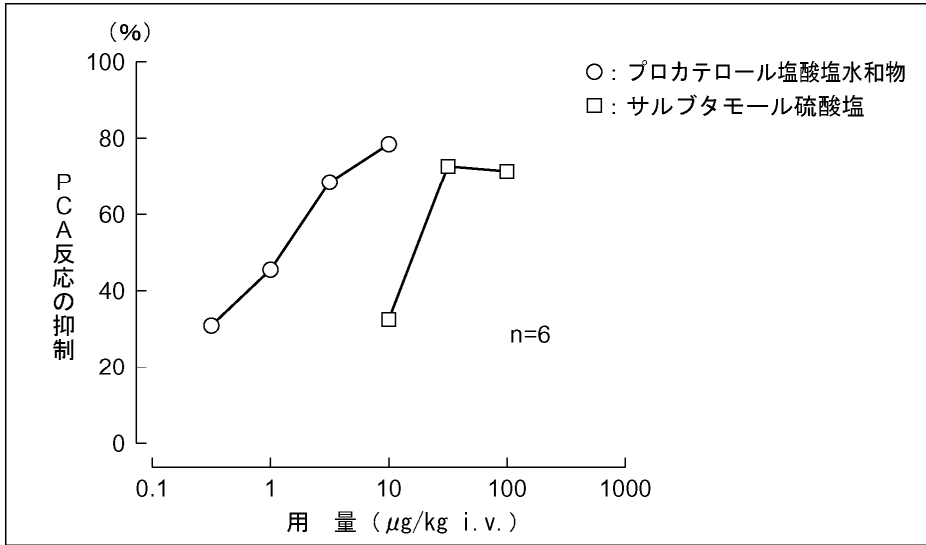


図6 ラットでのhomologous PCAに対する抑制作用 (ラット)

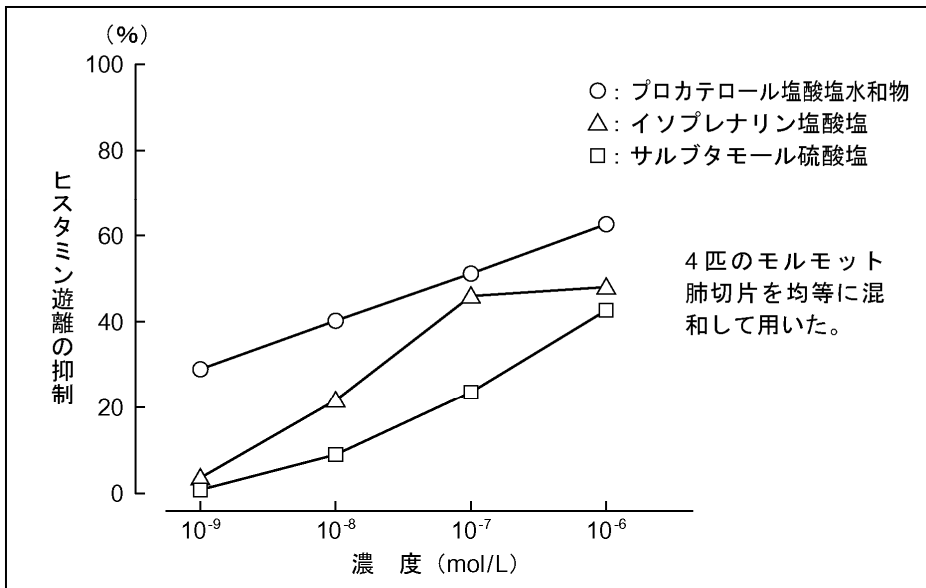


図7 感作モルモット肺切片からのヒスタミン遊離に対する抑制作用 (*in vitro*)

② 感作ヒト肺切片を用いたプロカテロール塩酸塩水和物のヒスタミン遊離抑制作用及びロイコトリエン遊離抑制作用が認められた³⁵⁾。

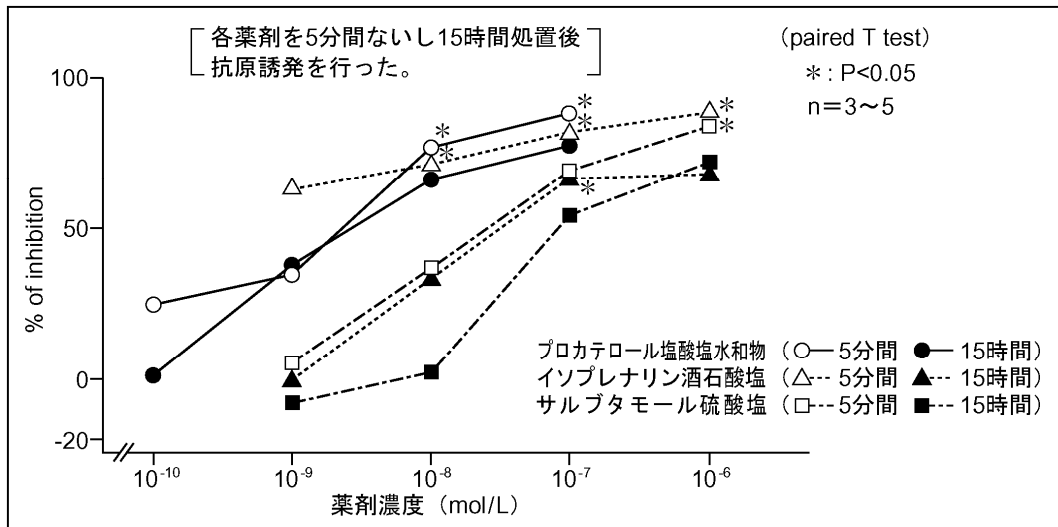


図8 受動的感作したヒト肺切片からのヒスタミン遊離に対する各種薬剤の作用 (*in vitro*)

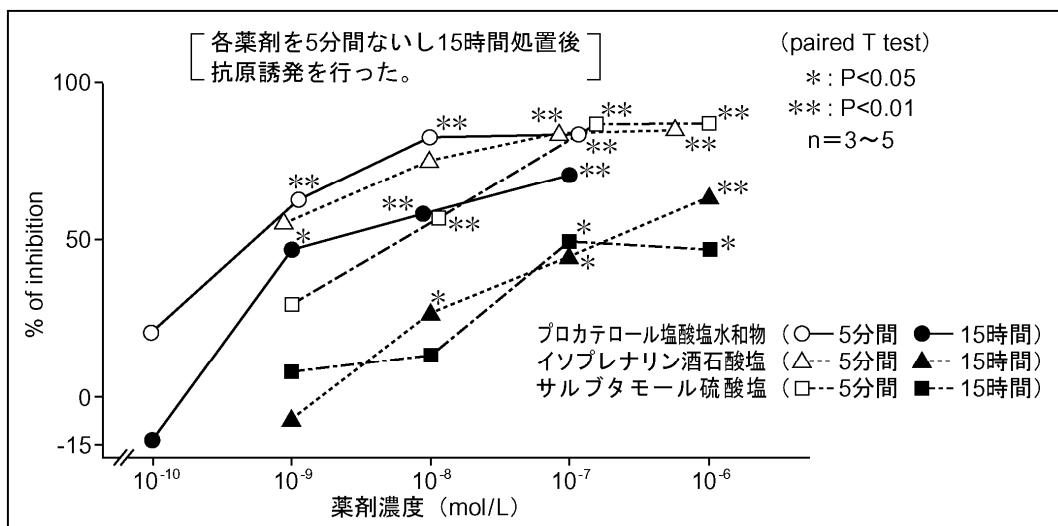


図9 受動的感作したヒト肺切片からのロイコトリエン遊離に対する各種薬剤の作用 (*in vitro*)

- ③ アトピー型気管支喘息患者8例にプロカテロール塩酸塩水和物を0.1mgあるいは0.05mgを投与し1時間および2時間目にアレルゲンの皮内反応試験を行った。抗原注射1時間前の内服で皮内反応の陰性化が認められた³⁶⁾。

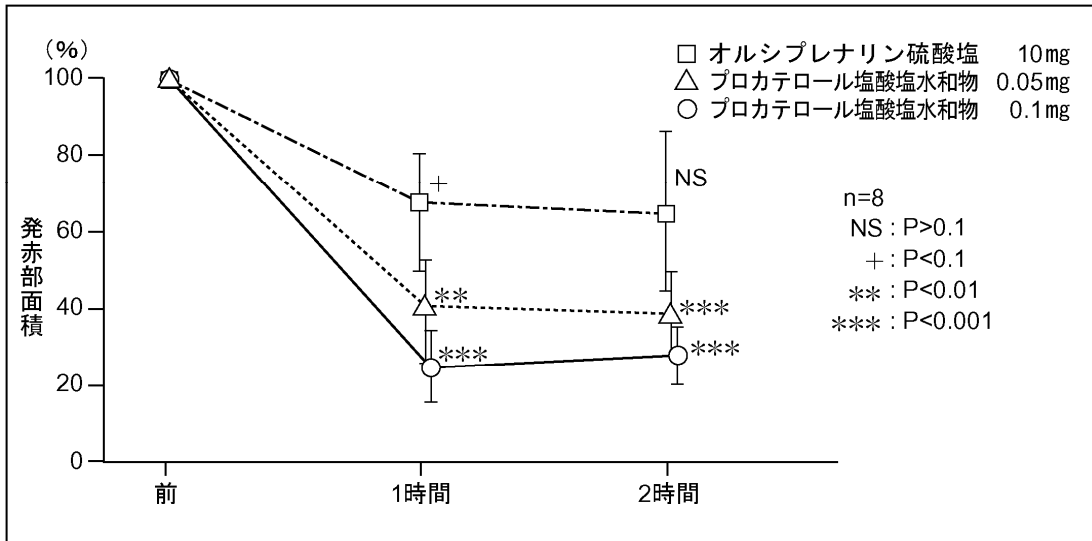


図10 平均発赤部面積の経時変化

- ④ ハウスダストRAST陽性の軽症気管支喘息患者12例にプロカテロール塩酸塩水和物の錠剤 (50 μ g)、エアゾール剤 (20 μ g) あるいは各々のプラセボを投与し、ハウスダスト吸入による即時型喘息反応及び遅発型喘息反応に対する検討を行った。錠剤、エアゾール剤ともに対照群に比して即時型喘息反応及び遅発型喘息反応のピークフロー値の低下を有意に抑制した³⁷⁾。

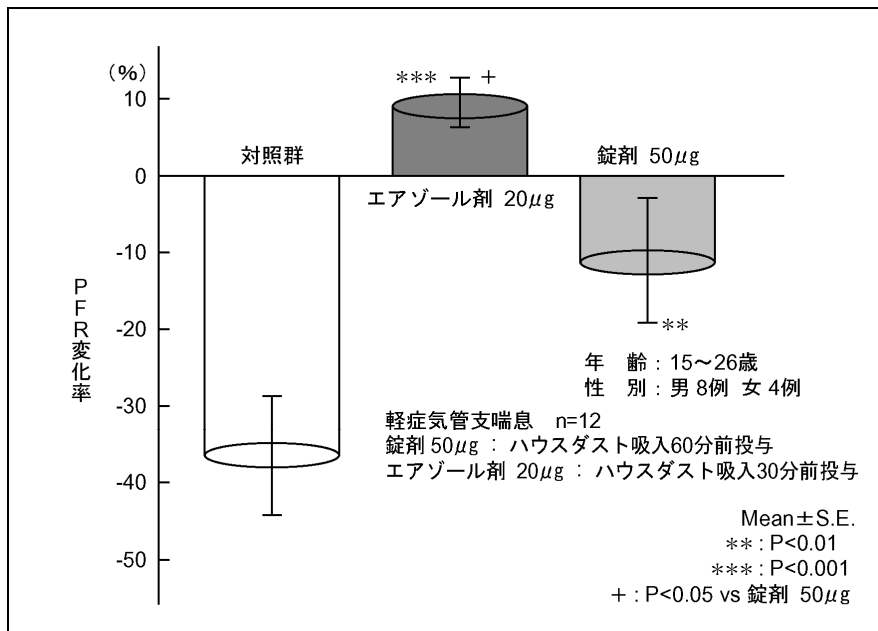


図11 即時型喘息反応への効果

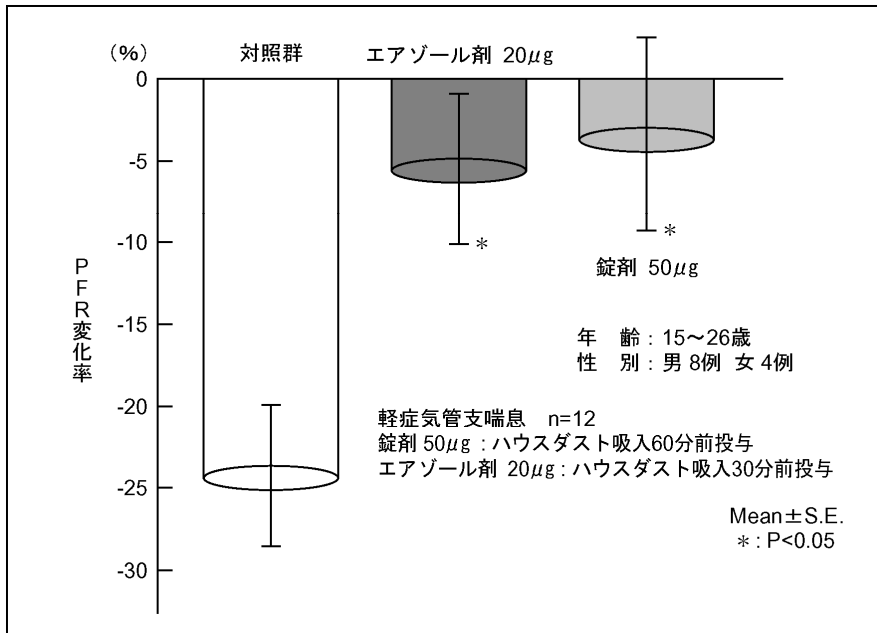


図12 遅発型喘息反応への効果

5) 気道分泌系に対する作用 (ハト) ³⁸⁾

プロカテロール塩酸塩水和物はハトの気道繊毛運動を亢進させる。

6) 運動誘発喘息発作抑制作用 (ヒト) ³⁹⁾

プロカテロール塩酸塩水和物はトレッドミル負荷により誘発された気管支喘息患児の喘息発作を抑制する。

7) 気道過敏性亢進に対する作用 (イヌ) ⁴⁰⁾

プロカテロール塩酸塩水和物はインフルエンザCウイルス接種によるイヌの気道過敏性亢進を抑制する。

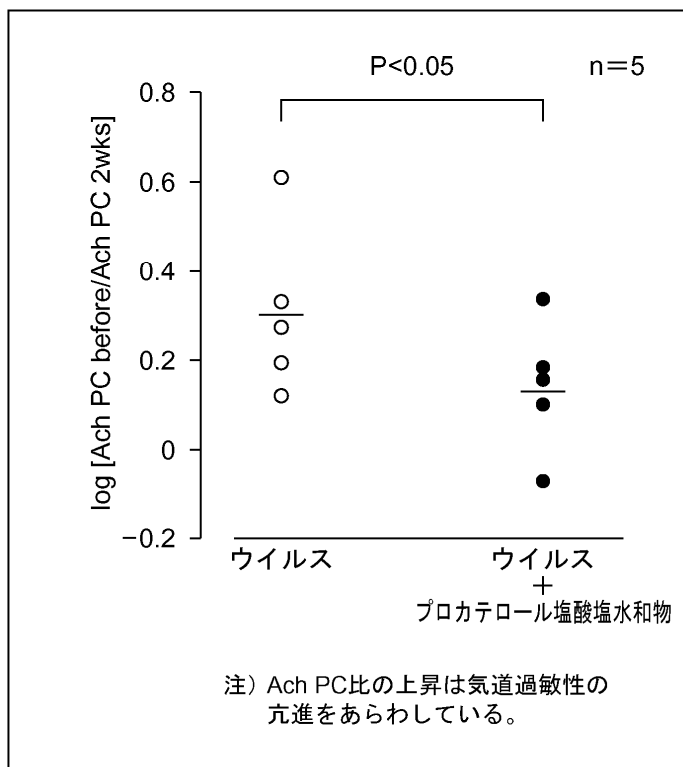


図13 ウイルス接種前と2週後のAch PCの比の比較

8) 血管透過性亢進に対する作用 (ラット、モルモット) ^{41~43)}

① 各種起炎物質によるラット背部皮下の空気囊内の血管透過性亢進及び浮腫の形成に対するプロカテロール塩酸塩水和物の抑制作用は、イソプレナリン塩酸塩とほぼ同等であることが確認されている ⁴¹⁾。

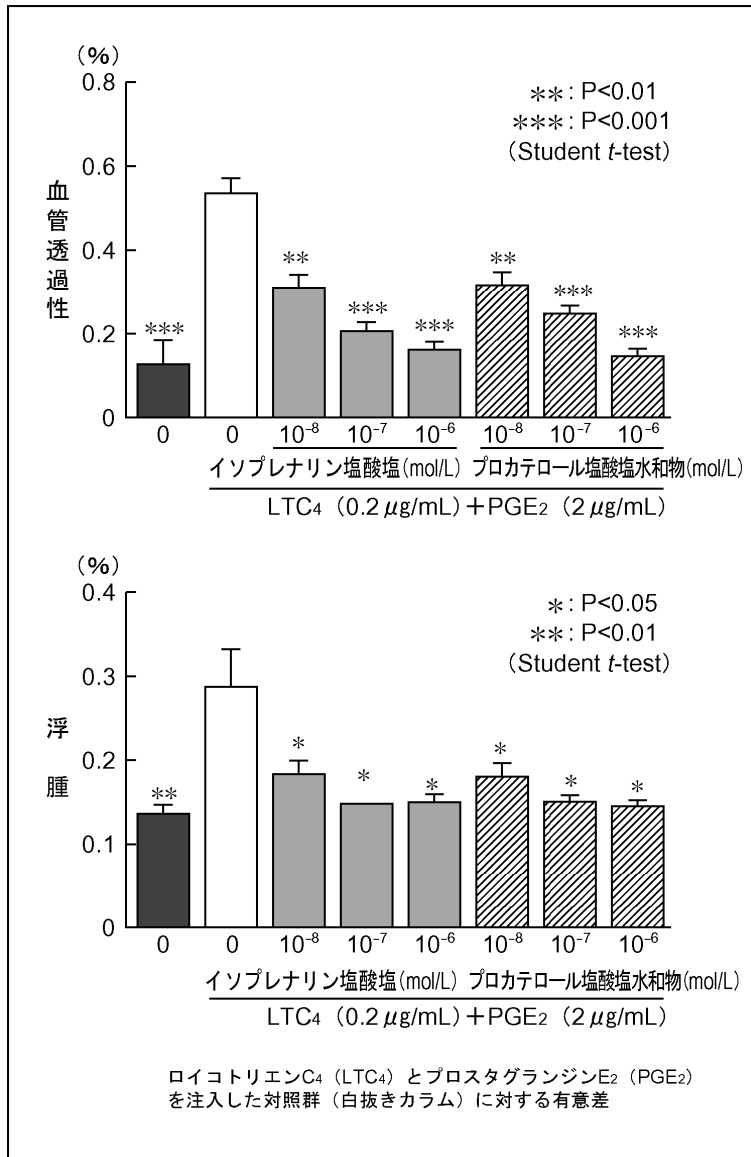


図14 ラットの背部空気囊でのロイコトリエンとプロスタグランジンによる血管透過性亢進及び浮腫に対するプロカテロール及びイソプレナリンの作用

② 各種起炎物質によるモルモットの気道微小血管からの色素漏出に対するプロカテロール塩酸塩水和物の抑制作用が確認されている⁴²⁾。

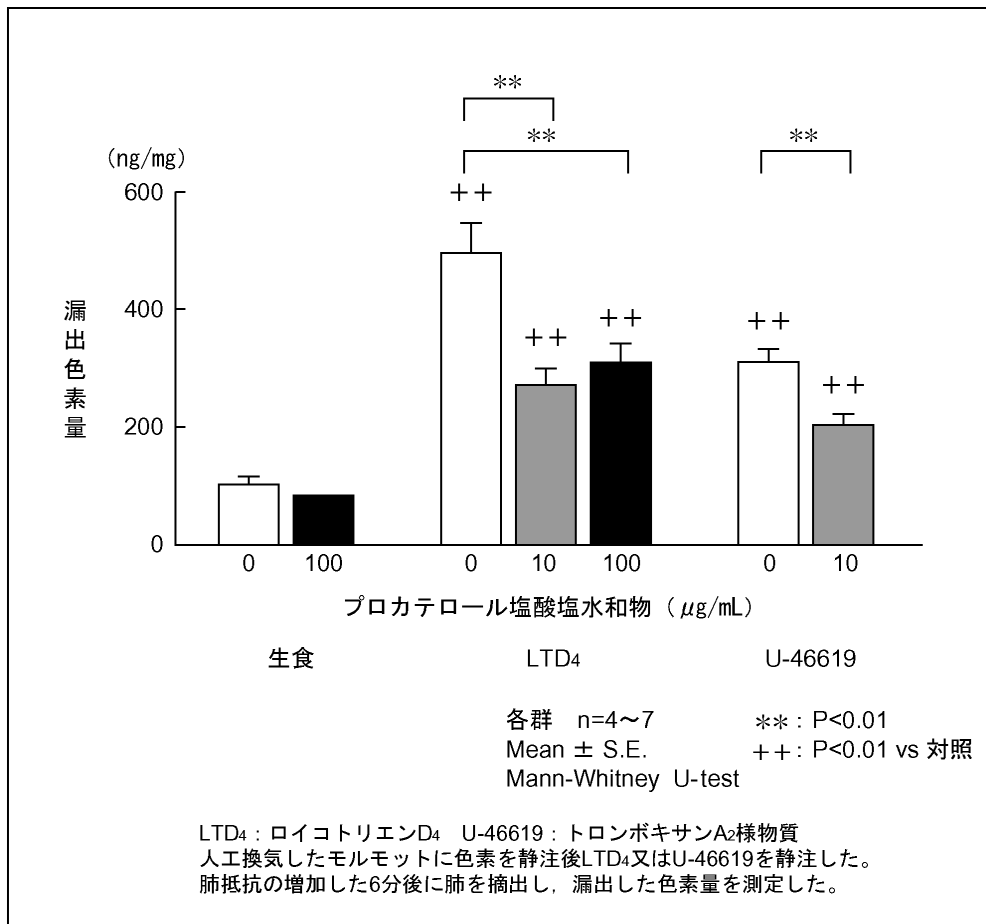


図15 LTD₄、U-46619による気道微小血管からの色素漏出に対するプロカテロール塩酸塩水和物の抑制作用

- ③ ヒスタミン吸入によるモルモット肺水腫の形成に対し、プロカテロール塩酸塩水和物の抑制作用が確認されている⁴³⁾。(モルモット)

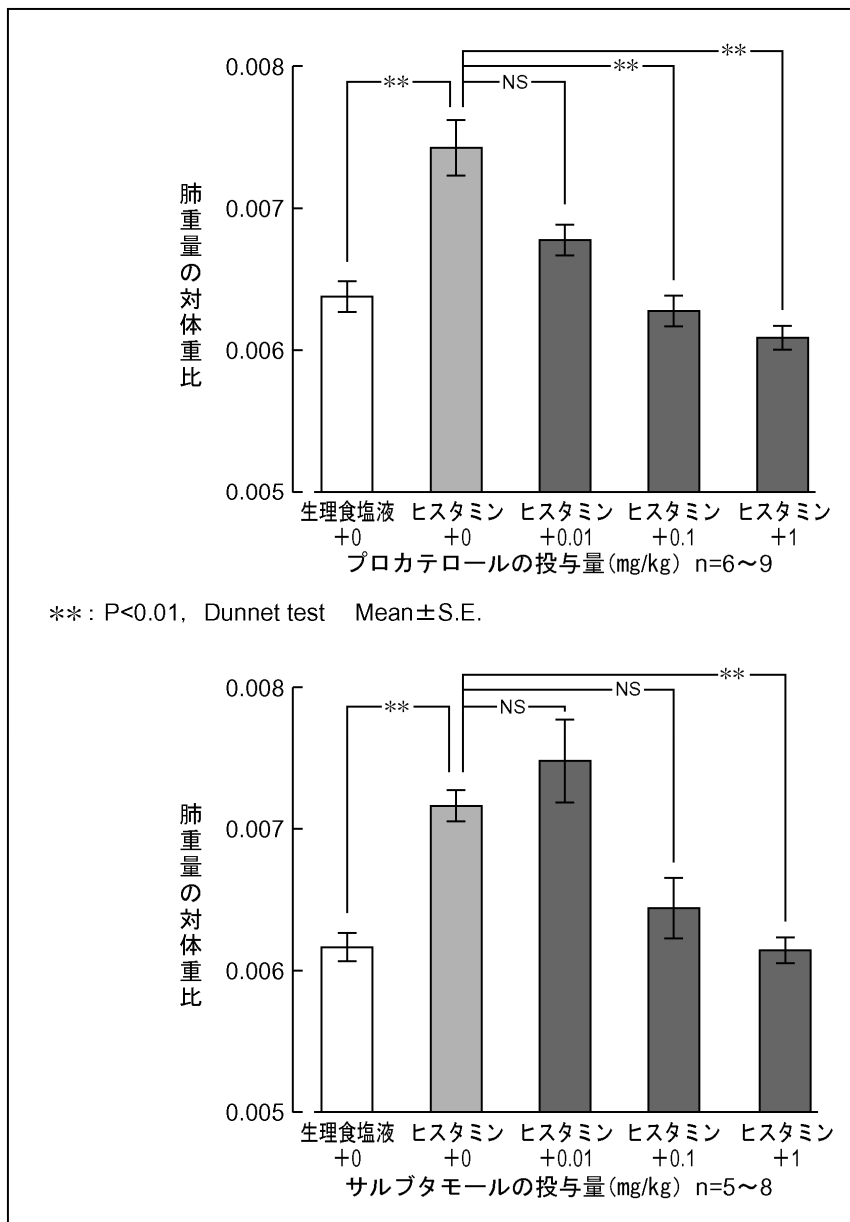


図16 モルモットでのヒスタミン吸入による肺水腫に対する作用

9) 咳に対する作用（上部気道感染者）⁴⁴⁾

プロカテロール塩酸塩水和物は上部気道感染者3例において、サブスタンスP吸入による咳の誘発を抑制する。

表25 サブスタンスP吸入による咳誘発に対する作用

患者	無投与群	プロカテロール塩酸塩水和物群
A	10^{-13}	$< 10^{-5}$
B	10^{-13}	$< 10^{-5}$
C	10^{-11}	$< 10^{-5}$
Mean±S.E.	$10^{-12.3\pm 0.7}$	$< 10^{-5}$

表中の数値は吸入したサブスタンスPの濃度を示す（mol/L濃度）

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（健康成人男子）

1) 健康成人男子 6 例にメプチン錠 50 μg （プロカテロール塩酸塩水和物として 50 μg 又は 100 μg ）を経口投与した際の血漿中プロカテロール濃度推移及び薬物動態パラメーターを以下に示す⁴⁵⁾。

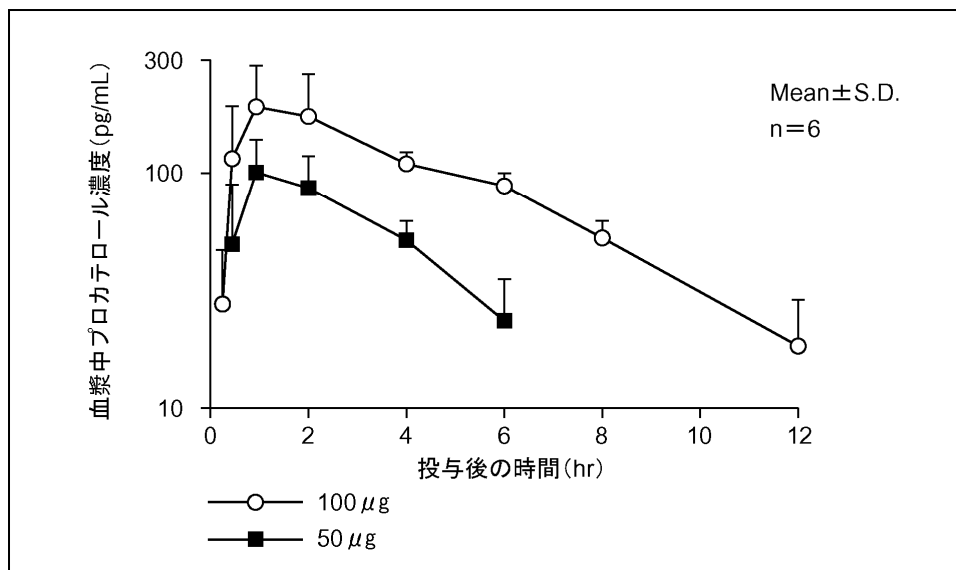


図17 メプチン錠50 μg 単回経口投与後の血漿中プロカテロール濃度

注意：メプチン錠50 μg の承認されている用法・用量は「通常、成人にはプロカテロール塩酸塩水和物として1回50 μg （1錠）を1日1回就寝前ないしは1日2回、朝及び就寝前に経口投与する」です。

表26 メプチン錠50 μg 単回経口投与による薬物動態パラメータ

投与量(μg)	T_{max} (hr)	C_{max} (pg/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC*(pg·hr/mL)
50	1.08 \pm 0.49	97 \pm 48	NC	365 \pm 157
100	1.50 \pm 0.55	226 \pm 107	3.6	1,155 \pm 300

(n=6, Mean \pm S.D.)

NC:Not calculated, *:Calculated for 24 hr

2) メプチンシロップ 5 μ g/mL とメプチンドライシロップ 0.005% の比較

健康成人男子44例にメプチンドライシロップ0.005%の2gあるいはメプチンシロップ5 μ g/mLの20mLをともにプロカテロール塩酸塩水和物として100 μ gの用量で絶食下経口投与した際の血漿中プロカテロール濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す⁵⁰⁾。両製剤投与後の血漿中薬物動態は生物学的に同等であった⁴⁶⁾。

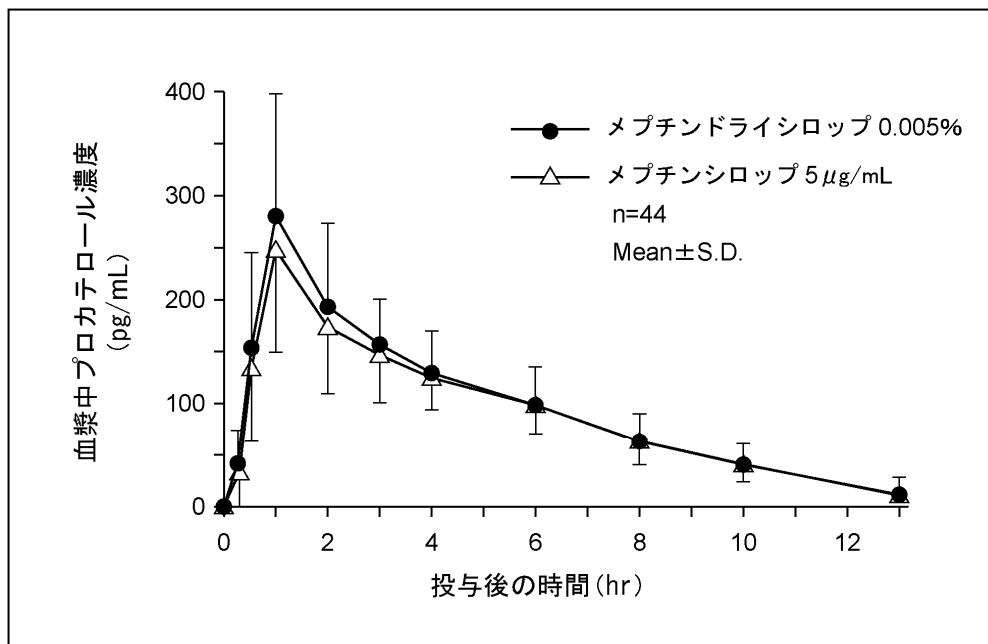


図 18 メプチンシロップ 5 μ g/mL あるいはメプチンドライシロップ 0.005%単回経口投与後の血漿中プロカテロール濃度

表27 メプチンシロップ5 μ g/mLあるいはメプチンドライシロップ0.005%単回経口投与による薬物動態パラメータ

	T _{max} (hr)	C _{max} (pg/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{13hr} (pg·hr/mL)
メプチンシロップ5 μ g/mL	1.3 \pm 0.7	263 \pm 104	4.1 \pm 1.8	1,151 \pm 288
メプチンドライシロップ0.005%	1.3 \pm 0.7	298 \pm 111	4.2 \pm 1.7	1,207 \pm 338

(Mean \pm S.D., n=44)

注意：メプチンシロップ 5 μ g/mL、メプチンドライシロップ 0.005%の承認されている用法・用量は、それぞれ「通常、成人にはプロカテロール塩酸塩水和物として 1 回 50 μ g(シロップとして 10mL)を 1 日 1 回就寝前ないしは 1 日 2 回、朝及び就寝前に経口投与する。通常、成人にはプロカテロール塩酸塩水和物として 1 回 50 μ g(ドライシロップとして 1g)を 1 日 1 回就寝前ないしは 1 日 2 回、朝及び就寝前に用時溶解して経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」

(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

(2) バイオアベイラビリティ

1) メプチン錠 50 μ g、メプチンミニ錠 25 μ g、メプチン顆粒 0.01%及びメプチンシロップ 5 μ g/mLの比較 (健康成人男子)⁴⁷⁾

健康成人男子12例を対象にメプチン錠50 μ g、メプチンミニ錠25 μ g、メプチン顆粒0.01%及びメプチンシロップ5 μ g/mLの4種製剤をプロカテロール塩酸塩水和物として100 μ g/body投与し、尿中未変化体排泄量を測定し、相対的バイオアベイラビリティを確認した。成績は図19に示すようにすべての製剤で約10%の尿中排泄率を示し、同等のバイオアベイラビリティを示した。また、尿中排泄速度の経時変化より、体内からの半減期はメプチン錠50 μ gで2.92時間、メプチンミニ錠25 μ gで3.01時間、メプチン顆粒0.01%で3.21時間、メプチンシロップ5 μ g/mLで3.02時間と4種製剤とも一致した値が得られた。(各プロットは12例の平均、24時間の垂線は標準偏差をあらわす。)⁴⁷⁾

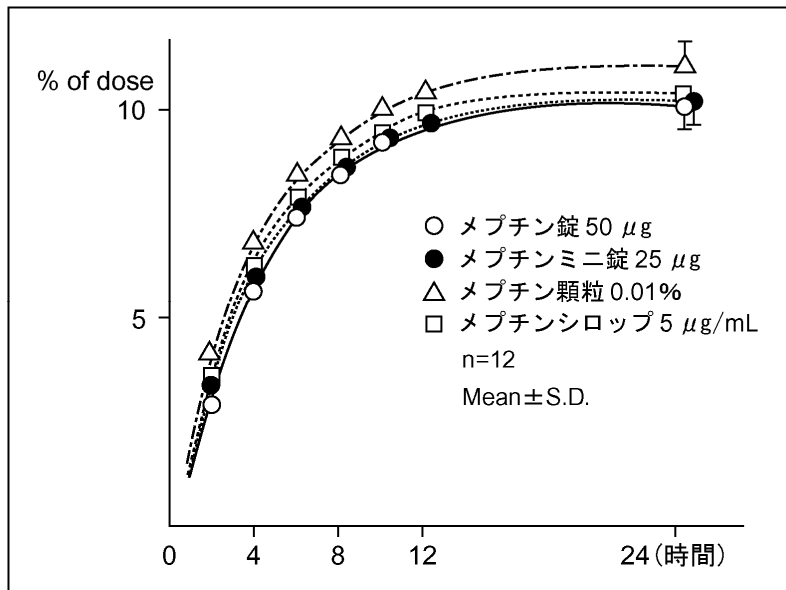


図19 4種製剤内服後の累積尿中排泄率

2) 絶対的バイオアベイラビリティ

該当資料なし

[参考：イヌ]

雄性イヌにプロカテロール塩酸塩水和物を3mg/kgの用量で単回静脈投与及び経口投与した時のAUCから算出した絶対的バイオアベイラビリティは27%であった⁴⁸⁾。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

[参考：ラット]

雄性ラット及びイヌにプロカテロール塩酸塩水和物を3mg/kgの用量で単回静脈投与したときの全身クリアランスはそれぞれ2.21及び1.01L/hr/kgであった⁴⁸⁾。

(5) 分布容積

該当資料なし

[参考：ラット、イヌ]

雄性ラット及びイヌにプロカテロール塩酸塩水和物を3mg/kgの用量で単回静脈内投与したときの β 相の分布容積はそれぞれ2.28及び2.53L/kgであった⁴⁸⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

プロカテロール塩酸塩水和物のヒト血漿蛋白結合率を*in vitro*で検討した結果0.01~1 μ g/mLの濃度範囲での結合率は14.3~15.8%であった⁴⁹⁾。

[参考：ラット]

雄性ラットに¹⁴C-プロカテロールを3mg/kgで単回経口投与したとき、投与0.5、1及び6時間後の蛋白結合率は、それぞれ6.26、4.99及び35.0%であった⁵⁰⁾。

3. 吸収

該当資料なし

[参考：ラット、イヌ]

幽門と回盲部を結紮した雄性ラットの十二指腸内にプロカテロールを3mg/kg単回投与したとき、投与30分で投与量の79%、1時間で91%が吸収された⁴⁸⁾。雄性ラット及びイヌに¹⁴C-プロカテロールを3mg/kgの用量で単回静脈あるいは経口投与したときの血漿中放射能濃度のAUCの比較より算出したAUC_{p.o.}/AUC_{i.v.}の値は、それぞれ0.78及び0.7であり、吸収は良好であった^{50~52)}。また、胆管カニューレーションした雄性ラットに¹⁴C-プロカテロールを3mg/kg単回経口投与したとき、投与後48時間までに尿中に53.41%、胆汁中に10.97%、糞中に27.56%の放射能が排泄されたことから、ラットにおける吸収率は約60%以上と推察された。排泄された胆汁の一部を別の雄性ラットの十二指腸内に投与したとき、投与後24時間に3.15%が胆汁中に、19.93%が尿中に、75.18%が糞中に排泄された⁵⁰⁾。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

[参考：ラット]

雄性ラットに¹⁴C-プロカテロールを3mg/kg単回経口投与したとき、脳内放射能濃度は投与後0.5~4時間に最高濃度を示したが、血漿中放射能濃度の1/10未満であった⁵⁰⁾。

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

[参考：ラット]

妊娠20日目の雌ラットに¹⁴C-プロカテロールを3mg/kg単回経口投与したとき、胎児中放射能濃度は投与後0.5~1時間に最高濃度を示したが、血漿中濃度の約3%と低かった⁵³⁾。

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

[参考：ラット]

授乳中ラットに¹⁴C-プロカテロールを3mg/kg単回静脈内投与したときの乳汁中放射能濃度は、投与後0.5時間には、全血中放射能濃度の8%であったが、4時間後に最高濃度を示し、全血中と同程度の放射能濃度を示した。その後は、全血中濃度からの消失より遅く、投与24時間には、全血中の2.6倍の濃度を示した⁵³⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

[参考：ラット]

雄性ラットに¹⁴C-プロカテロールを3mg/kg単回静脈内投与したときの全身オートラジオグラフィーで見る限り、移行は認められなかった⁵¹⁾。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

[参考：ラット]

雄性ラットに¹⁴C-プロカテロールを3mg/kg単回経口投与したとき、投与0.5～4時間に最高濃度となり、特に、胃、小腸、膀胱、腎臓、肝臓に血漿中濃度と同等以上の放射能が分布した。大部分の組織の放射能は、投与後24時間には消失した⁵⁰⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人男子6例にプロカテロール塩酸塩水和物を100 μg経口投与したとき、投与後12時間までに尿中にグルクロン酸抱合体、デスイソプロピルプロカテロール、5-ホルミル-8-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン、8-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オンが検出された(図20)⁵⁴⁾。

注意：メプチン錠50 μg・ミニ錠25 μg・顆粒0.01%・シロップ5 μg/mL・ドライシロップ0.005%の承認されている用法・用量は「通常、成人にはプロカテロール塩酸塩水和物として1回50 μgを1日1回就寝前ないしは1日2回、朝及び就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」です。

[参考：ラット]

ラットにプロカテロールを30mg/kgの用量で静脈内あるいは経口投与後の尿および糞中代謝物を検索した(図20)。ラットにおける主要代謝物はプロカテロールのグルクロン酸抱合体であり、投与量の約30%がグルクロン酸抱合体として尿中に排泄された。ラットの各組織ホモジネートを用いた*in vitro*試験でデスイソプロピルプロカテロール、5-ホルミル-8-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オンあるいは硫酸抱合体形成は肝臓で行われ、グルクロン酸抱合体形成は肝臓と小腸で行われた⁵⁵⁾。

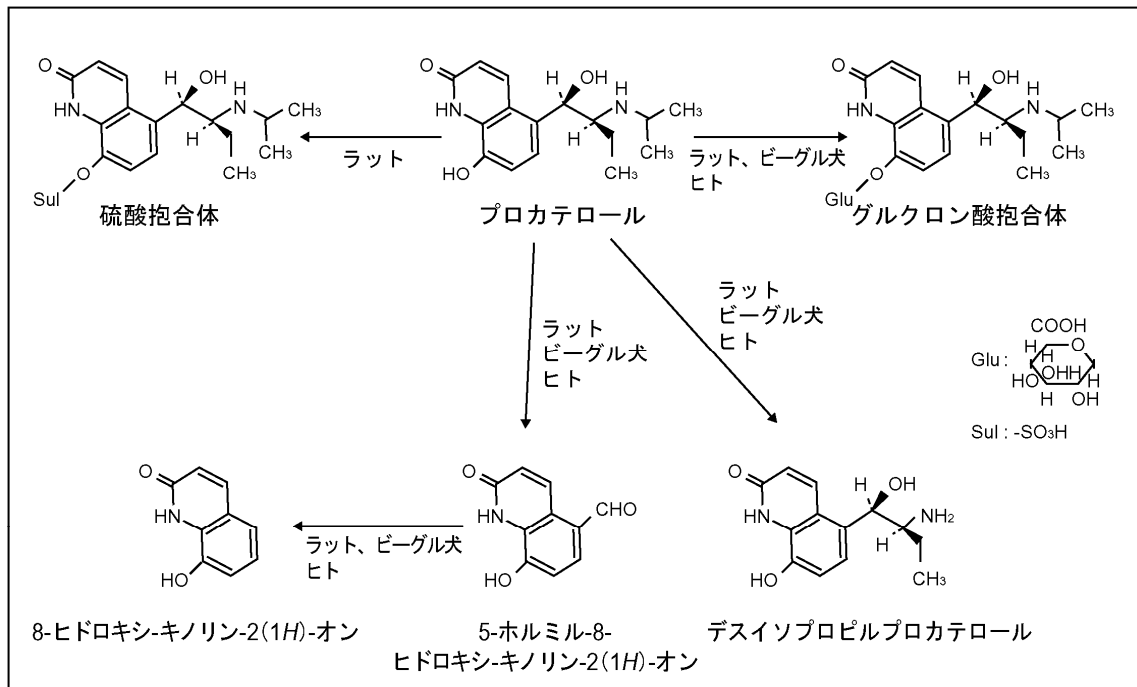


図20 プロカテロールの代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種とその比率 (*in vitro*)

発現系P450分子種を用いた*in vitro*試験で、CYP3A4が主にデスイソプロピルプロカテロールと5-ホルミル-8-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オンの生成に関与する分子種であることが示唆された⁵⁶⁾。

(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 (*in vitro*)

主要代謝産物はデスイソプロピルプロカテロールであり、本代謝物のみ β 受容体刺激作用と気道平滑筋の β 受容体に対する選択性を示した。しかしながら、その作用はプロカテロール塩酸塩水和物より弱かった⁵⁴⁾。

(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

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

健康成人6名に、プロカテロール塩酸塩水和物を50 μ g又は100 μ g経口投与した際の投与後24時間までの累積尿中プロカテロール排泄率はそれぞれ投与量の9.93%、11.65%であった⁴⁵⁾。

[参考：ラット]

雄性ラットに¹⁴C-プロカテロールを3mg/kg単回経口投与したとき投与後24時間までに投与された放射能の33.56%が尿中へ、56.70%が糞中に排泄された。尿中に排泄された放射能のうち90.94%がグルクロン酸抱合体で6.78%がプロカテロールであった。また胆管カニューレションした雄性ラットに¹⁴C-プロカテロールを3mg/kg単回経口投与したとき、投与後48時間までに、胆汁中に投与量の10.97%の放射能が排泄された⁵⁰⁾。

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) 直接血管灌流

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)〕
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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) 甲状腺機能亢進症[甲状腺機能亢進症が増悪することがある。]

(解説)

甲状腺機能亢進症の患者は過剰な甲状腺ホルモンが交感神経系の緊張を高めているため過敏反応を示すおそれがあるため。

(2) 高血圧[血圧が上昇することがある。]

(解説)

β刺激薬は血圧を上昇させる作用がある。

(3) 心疾患[動悸、不整脈、症状の増悪等があらわれることがある。]

(解説)

β刺激薬は心拍出量、心拍数を上昇させる傾向にある。

(4) 糖尿病[糖尿病が増悪することがある。]

(解説)

β刺激薬は肝臓のグリコーゲン分解を増加させ、血中のグルコースレベルを上昇させる傾向がある。また、インスリン分泌を促進する傾向もある。

(5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

(解説)

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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。

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。
- 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診し治療を受けるよう患者、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強化を行うこと。
- (3) 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。
- (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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当なし

(2) 併用注意とその理由

表 28 相互作用（併用注意）

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。	アドレナリン、イソプレナリン等のカテコールアミン製剤の併用によりアドレナリン作動性神経刺激の増大が起こる。そのため不整脈を起こすことが考えられる。
キサンチン誘導体 テオフィリン アミノフィリン水和物 ジプロフィリン等	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。	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、心・血管症状等を増強することが考えられる。低カリウム血症の増強についての機序は不明である。
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 利尿剤 フロセミド等	血清カリウム値が低下し、低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。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。	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を増強することが考えられる。

(3) 食物、嗜好品による影響

該当資料なし

8. 副作用

(1) 副作用の概要

調査症例22,757例中644例(2.83%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている(内服剤:メプチン錠・ミニ錠・顆粒・シロップの承認時、再審査終了時及び効能追加時)。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副作用を含む。

なお、メプチンドライシロップ0.005%は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(頻度不明*)

1. ショック、アナフィラキシー様症状: ショック、アナフィラキシー様症状を起こす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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2. 重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。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。更に、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。

*: 自発報告又は海外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 29 その他の副作用

種類/頻度	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明*
循環器	動悸、頻脈	ほてり等	上室性期外収縮・上室性頻拍・心室性期外収縮・心房細動等
精神神経系	振戦、頭痛	めまい、不眠、手足のしびれ感等	手指の痙縮、筋痙直、筋痙攣、神経過敏
消化器	嘔気・嘔吐	口渇、胃部不快感等	
過敏症 ^{注)}	発疹等		そう痒感
肝臓			AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH の上昇等の肝機能障害
その他		全身倦怠感、脱力感、鼻閉、耳鳴	血清カリウム値の低下、血糖上昇

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。

*: 自発報告又は海外において認められた副作用のため頻度不明。

(2) 項目別副作用発現率及び臨床検査値異常(副作用として)一覧

調査症例 22,757 例中 644 例 (2.83%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

表30 副作用一覧

時 期	承認時				市販後調査の累計				合 計
	メプチン錠	メプチンミニ錠	メプチン顆粒	メプチンシロップ	メプチン錠	メプチンミニ錠	メプチン顆粒	メプチンシロップ	合 計
調査症例数	1,362	765	329	454	10,091	2,821	1,827	5,108	22,757
副作用発現症例数	166	39	5	9	365	35	14	11	644
副作用発現件数	226	49	5	10	465	45	23	11	834
副作用発現症例率	12.19	5.10	1.52	1.98	3.62	1.24	0.77	0.22	2.83
副作用の種類	副作用発現件数 (%)								
皮膚・皮膚附属器障害									
発疹	5(0.37)	—	—	2(0.44)	11(0.11)	2(0.07)	—	3(0.06)	23(0.10)
中枢・末梢神経系障害									
振戦	103(7.56)	16(2.09)	1(0.30)	1(0.22)	226(2.24)	21(0.74)	11(0.60)	3(0.06)	382(1.68)
頭痛・頭重	3(0.22)	8(1.05)	1(0.30)	1(0.22)	9(0.09)	—	2(0.11)	—	24(0.11)
めまい・ふらつき	6(0.44)	—	—	—	10(0.10)	2(0.07)	—	—	18(0.08)
手足のしびれ	1(0.07)	—	—	—	1(0.01)	—	—	—	2(0.01)
視覚障害									
結膜炎	—	—	—	—	—	1(0.04)	—	—	1(0.004)
聴覚・前庭障害									
耳鳴	1(0.07)	—	—	—	1(0.01)	—	—	—	2(0.01)
精神障害									
不眠	1(0.07)	—	—	—	9(0.09)	—	1(0.05)	—	11(0.05)
消化管障害									
悪心・嘔気	5(0.37)	6(0.78)	—	2(0.44)	16(0.16)	2(0.07)	1(0.05)	—	32(0.14)
嘔吐	1(0.07)	—	—	1(0.22)	1(0.01)	—	—	—	3(0.01)
口渇	1(0.07)	—	—	—	7(0.07)	—	—	—	8(0.04)
下痢	—	—	—	2(0.44)	—	—	—	1(0.02)	3(0.01)
食欲不振	—	—	—	—	—	1(0.04)	—	—	1(0.004)
胃部不快感	—	6(0.78)	—	—	—	1(0.04)	—	—	7(0.03)
胃痛	—	—	—	—	—	1(0.04)	—	—	1(0.004)
心拍数・心リズム障害									
心悸亢進	94(6.90)	13(1.70)	3(0.91)	1(0.22)	151(1.50)	10(0.35)	6(0.33)	2(0.04)	280(1.23)
不整脈	—	—	—	—	1(0.01)	—	—	—	1(0.004)
呼吸器系障害									
鼻閉	2(0.15)	—	—	—	—	—	—	—	2(0.01)
呼吸障害	—	—	—	—	—	1(0.04)	—	—	1(0.004)
一般的全身障害									
熱感	1(0.07)	—	—	—	4(0.04)	—	1(0.05)	—	6(0.03)
顔面潮紅	1(0.07)	—	—	—	12(0.12)	—	—	1(0.02)	14(0.06)
脱力感	1(0.07)	—	—	—	1(0.01)	1(0.04)	—	—	3(0.01)
倦怠感	—	—	—	—	5(0.05)	2(0.07)	1(0.05)	1(0.02)	9(0.04)

社内集計：1988年1月再審査結果

承認時までの調査結果及び市販後の再審査制度に基づく使用成績調査結果を集計したものです。

上記の表に記載されている副作用のほかにも自発報告等に基づく副作用も報告されているので、添付文書の使用上の注意をご参照下さい。

なお、メプチンドライシロップ 0.005%は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(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率

表31 基礎疾患別副作用発現率 (メプチン錠50 μ g)

基礎疾患	発現率
気管支喘息	3.93% (265/6,745)
慢性気管支炎	3.52% (74/2,102)
肺気腫	3.37% (34/1,010)

表32 合併症別副作用発現率 (メプチン錠50 μ g)

合併症	発現率
心疾患	3.86% (35/906)
高血圧症	3.48% (27/776)
肝疾患	3.18% (9/283)
糖尿病	2.21% (6/271)
腎疾患	2.25% (2/89)

表33 基礎疾患別副作用発現率 (メプチンミニ錠25 μ g・顆粒0.01%・シロップ5 μ g/mL)

基礎疾患	発現率
気管支喘息	0.82% (42/5,152)
慢性気管支炎	1.44% (6/418)
肺気腫	0.74% (1/136)
喘息様気管支炎	0.24% (8/3,268)

表34 合併症別副作用発現率 (メプチンミニ錠25 μ g・顆粒0.01%・シロップ5 μ g/mL)

合併症	発現率
高血圧症	2.27% (6/264)
心疾患	0.88% (2/226)
肝疾患	0 (0/58)
糖尿病	1.79% (1/56)
腎疾患	2.78% (1/36)

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

副作用としてショック、アナフィラキシー様症状、発疹、そう痒感等が報告されている。

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、減量するなど注意すること。

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。(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。)
- (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。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

11. 小児等への投与

メプチン錠50 μ g

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

メプチンミニ錠25 μ g

低出生体重児、新生児、乳児及び幼児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

メプチン顆粒0.01%、シロップ5 μ g/mL、ドライシロップ0.005%

低出生体重児及び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

本剤はアレルゲンによる皮膚反応に抑制的に作用するので、皮膚テストを実施する場合には、12時間前より本剤の投与を中止することが望ましい。

(解説)

プロカテロール塩酸塩水和物には、皮膚反応に対する抑制効果があるため¹⁾。メプチン錠50 μ g 1錠を抗原注射1又は2時間前に投与したところ、発赤部面積が対照値に比べ有意に消退した。

13. 過量投与

過量投与により、頻脈、頻脈性不整脈、血圧低下、神経過敏、振戦、低カリウム血症、高血糖等があらわれることがある。必要に応じ胃洗浄等により薬剤の除去を行うとともに、症状に応じて救急処置や一般的維持療法を行う。重篤な頻脈性不整脈発現時には β 遮断剤(プロプラノロール塩酸塩等)が有効な場合があるが、気道抵抗を上昇させるおそれがあるので、喘息患者等への投与には十分注意すること。

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)

メプチン錠 50 μ g・メプチンミニ錠 25 μ g

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。]

メプチンシロップ 5 μ g/mL

薬剤交付時：誤飲を避けるため、小児の手の届かないところに保管するよう指導すること。

メプチンドライシロップ 0.005%

服用時：溶解後はできるだけ速やかに服用すること。

15. その他の注意

- (1) ラットを用いた14週間反復投与毒性試験で30mg/kg、26週間反復投与毒性試験で10mg/kg以上の用量で心筋障害が認められた^{57, 58)}。この心筋障害はイヌにおいても認められたが、他のβ刺激薬でもラット及びイヌにおいて認められた。
- (2) ラットを用いた104週間混餌投与試験において、薬物投与により、卵巣間膜腫が出現した。この腫瘍はラットに特異的なものであると考えられており、また、各種β刺激薬を長期間反復投与することにより発現することが報告されている⁵⁹⁾。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

一般薬理作用^{60, 61)}

中枢神経系に対しては作用弱く、著しい高用量によってのみ行動反応に対する抑制を起こした。末梢臓器に対しては、 β_2 受容体の直接刺激作用あるいは β_2 受容体刺激による二次的作用以外に作用は認められなかった。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験^{62, 63)}表35 プロカテロール塩酸塩水和物のLD₅₀値 (mg/kg)

動物種	性別	投与経路			
		経口	静脈内	皮下	腹腔内
SD系ラット (10日齢)	雄	> 1,000	—	—	205
	雌	> 1,000	—	—	212
SD系ラット (22日齢)	雄	> 1,000	—	—	497
	雌	> 1,000	—	—	487
SD系ラット (5週齢)	雄	>11,391	151	900	550
	雌	>11,391	130	1,000	503
ICR系 マウス	雄	3,350	90	370	330
	雌	3,200	83	445	330
日本白色種ウサギ	雄	> 5,000	83	—	—
	雌	> 5,000	83	—	—
ビーグル犬	雄	> 5,000	100-200	—	—

(2) 反復投与毒性試験^{57, 58)}

SD系ラットにプロカテロール塩酸塩水和物30~1,000mg/kgを14週間及び0.1~100mg/kgを26週間経口投与して検討したところ、プロカテロール塩酸塩水和物の経口投与による無影響量は1mg/kg/dayであった。14週間投与毒性試験で30mg/kg、26週間投与毒性試験では10mg/kg以上の用量で心筋障害が認められた。この心筋障害はイヌにおいても認められたが、他の β_2 刺激薬でもラット及びイヌにおいて認められた。

(3) 生殖発生毒性試験^{64~67)}

SD系ラットの妊娠前及び妊娠初期、器官形成期、周産期及び授乳期にプロカテロール塩酸塩水和物0.01~250mg/kgをNZW種ウサギの器官形成期に0.01~500mg/kgをそれぞれ経口投与して検討したところ、5mg/kg/day以下の投与量では明らかな異常は観察されなかった。

(4) その他の特殊毒性

① がん原性試験⁵⁹⁾

SD 系ラットを用いた 104 週間混餌投与試験において、薬物投与により、卵巣間膜腫が出現した。この腫瘍はラットに特異的なものであると考えられており、また、各種 β_2 刺激薬を長期間反復投与することにより発現することが報告されている。

② 抗原性試験⁶⁸⁾

モルモットを用いた全身アナフィラキシー試験、摘出各臓器の *in vitro* でのアナフィラキシー試験及び血清免疫学的試験においてプロカテロール塩酸塩水和物の抗原性は認められなかった。

③ 変異原性試験^{69, 70)}

Rec-assay、復帰変異試験、染色体異常試験で変異原性は認められていない。

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

メプチン錠50 μ g、ミニ錠25 μ g：湿気を避けて、遮光保存・室温保存

メプチン顆粒0.01%、シロップ5 μ g/mL：遮光・室温保存

メプチンドライシロップ 0.005%：遮光・室温保存

(湿度の影響を受けやすいので、使用の都度キャップをしっかりと締めること。)

3. 薬剤取扱い上の注意点

該当しない

メプチンドライシロップ0.005%

・湿気により凝集及び着色するおそれがあるので、使用の都度密栓すること。

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

表36 メプチン経口剤の包装

メプチン錠50 μ g、ミニ錠25 μ g	100錠・500錠・700錠 (PTP) 500錠 (プラスチックボトル入)
メプチン顆粒0.01%	100g (プラスチックボトル入)
メプチンシロップ5 μ g/mL	500mL (瓶入)
メプチンドライシロップ0.005%	100g (プラスチックボトル入)

6. 同一成分・同効薬

表37 メプチンの同一成分・同効薬

同一成分薬	メプチンリックヘラー10 μ g メプチンエアー10 μ g メプチンキッドエアー5 μ g メプチン吸入液0.01% メプチン吸入液ユニット 0.3mL メプチン吸入液ユニット 0.5mL
同効薬	イソプレナリン塩酸塩 オルシプレナリン硫酸塩 テルブタリン硫酸塩 サルブタモール硫酸塩 トリメトキノール塩酸塩水和物 クレンブテロール塩酸塩 ホルモテロールフマル酸塩水和物等

7. 国際誕生年月日

1980年10月25日（日本における製造承認年月日）

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

表38 製造承認年月日及び承認番号

販売名	製造承認年月日	承認番号
メプチン錠50 μ g	2006年 1月 30日	21800AMX10142000
メプチンミニ錠25 μ g	2006年 1月 30日	21800AMX10143000
メプチン顆粒0.01%	2006年 1月 30日	21800AMX10144000
メプチンシロップ5 μ g/mL	2006年 2月 16日	21800AMX10332000
メプチンドライシロップ0.005%	2003年 3月 14日	21500AMZ00372000

9. 薬価基準収載年月日

表39 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
メプチン錠50 μ g	2006年 6月 9日
メプチンミニ錠25 μ g	
メプチン顆粒0.01%	
メプチンシロップ5 μ g/mL	
メプチンドライシロップ0.005%	2004年 7月 9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

表40 効能・効果追加年月日及びその内容

販売名	追加年月日*	効能・効果追加内容
メプチン錠50 μ g	1990年 12月 18日	急性気管支炎
メプチンミニ錠25 μ g		
メプチン顆粒0.01%		
メプチンシロップ5 μ g/mL		

*：販売名変更前の製品についての追加年月日

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

表41 再審査結果公表年月日及びその内容

販売名	再審査結果公表年月日*	内容
メプチン錠50 μ g	1988年 1月 4日	効能・効果、用法・ 用量とも現行通り
メプチンミニ錠25 μ g		
メプチン顆粒0.01%		
メプチンシロップ5 μ g/mL		

*：販売名変更前の製品についての公表年月日

品質再評価結果公表年月日：2003年6月24日

品質再評価結果の内容：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 7. 溶出試験の項参照)

12. 再審査期間

1980年10月25日～1986年10月24日（終了）

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20年3月19日付 厚生労働省告示第97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

表 42 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

販 売 名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード
メプチン錠50 μ g	2259004F2168
メプチンミニ錠25 μ g	2259004F1110
メプチン顆粒0.01%	2259004D1047
メプチンシロップ5 μ g/mL	2259004Q1111
メプチンドライシロップ0.005%	2259004R2024

15. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 川合 満ほか：薬理と治療, 6(12), 3626-3636, 1978
- 2) 浜田 朝夫ほか：診断と治療, 67(1), 189-198, 1979
- 3) 浜田 朝夫ほか：現代医療, 11(2), 225-236, 1979
- 4) 伊藤 和彦ほか：診断と治療, 67(2), 376-388, 1979
- 5) 井上 とら夫ほか：臨床と研究, 56(6), 2003-2009, 1979
- 6) 佐々木 聖ほか：薬理と治療, 8(12), 4735-4743, 1980
- 7) 荒井 康男ほか：小児科診療, 43(11), 2367-2373, 1980
- 8) 我妻 義則ほか：薬理と治療, 8(10), 3857-3862, 1980
- 9) 中山 喜弘ほか：小児科診療, 44(1), 103-108, 1981
- 10) 馬場 実ほか：小児科臨床, 34(4), 913-924, 1981
- 11) 西間 三馨ほか：診断と治療, 69(1), 166-171, 1981
- 12) 松山 秀介ほか：小児科臨床, 43(2), 373-385, 1990
- 13) 馬場 実ほか：小児科診療, 44(3), 417-424, 1981
- 14) 佐々木 聖ほか：小児科臨床, 43(11), 2460-2466, 1990
- 15) 三島 健ほか：小児科臨床, 34(3), 677-689, 1981
- 16) 飯倉 洋治ほか：小児科臨床, 34(3), 691-697, 1981
- 17) 石山 太朗ほか：現代医療, 10(4), 449-461, 1976
- 18) 八倉 隆保ほか：現代医療, 10(11), 1499-1507, 1978
- 19) 富永 憲治ほか：診療と新薬, 15(13), 3203-3208, 1978
- 20) 八倉 隆保ほか：医学のあゆみ, 111(3), 196-216, 1979
- 21) 信太 隆夫ほか：医学のあゆみ, 111(8), 544-558, 1979
- 22) 塩田 浩政ほか：医学のあゆみ, 117(12), 1048-1060, 1981
- 23) 馬場 実ほか：医学のあゆみ, 118(4), 242-253, 1981
- 24) 宮本 昭正ほか：医学のあゆみ, 153(6), 325-346, 1990
- 25) 三河 春樹ほか：医学のあゆみ, 151(10), 629-652, 1989
- 26) Yabuuchi, Y. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 202(2), 326-336, 1977
- 27) Himori, N. et al. : Br. J. Pharmac., 61(1), 9-17, 1977
- 28) Yamashita, S. et al. : J. Pharm. Pharmac., 30(5), 273-279, 1978
- 29) Yabuuchi, Y. : Br. J. Pharmac., 61(4), 513-521, 1977
- 30) 河村 公太郎ほか：社内資料（イヌにおける気道抵抗性抑制効果）, 1979
- 31) Tei, S. et al. : Oyō Yakuri., 17(3), 335-343, 1979
- 32) 池園 勝美ほか：Therapeutic Research, 24(3), 485-493, 2003
- 33) 池園 勝美：社内資料（薬効開拓研究所）, 2004
- 34) 江田 昭英ほか：アレルギー, 28(5), 417-422, 1979
- 35) Watanabe-Kohno, S. et al. : Arzneim.-Forsch. /Drug Res., 40(I), 6, 669-674, 1990
- 36) 伊藤 和彦：基礎と臨床, 14(11), 3549-3555, 1980
- 37) 國分 二三男ほか：呼吸, 10(6), 686-693, 1991
- 38) 加瀬 佳年ほか：応用薬理, 15(4), 705-720, 1978
- 39) 赤坂 徹ほか：小児科診療, 44(2), 239-247, 1981
- 40) 三浦 元彦ほか：社内資料, 1990
- 41) Ohuchi, K. et al. : Immunopharmacology., 20, 81-88, 1990
- 42) Tokuyama, K. et al. : Clin. Exp. Allergy, 25, 371-378, 1995
- 43) 河村 公太郎ほか：基礎と臨床, 24(4), 1981-1983, 1990
- 44) Katsumata, U. et al. : Tohoku J. Exp. Med., 158, 105-106, 1989
- 45) 田代 信也ほか：薬理と治療, 26(2), 185-195, 1998
- 46) 長谷川 節雄ほか：臨床医薬, 20(8), 857-866, 2004
- 47) 小富 正昭ほか：社内資料, 1979

- 48) Ishigami, M. et al., : *Arzneim-Forsch./Drug Res.*, 29(I), 2, 266, 1979
- 49) 檜山 英二 : 社内資料, 2003
- 50) 森田 誠治ほか : 社内資料, 1977
- 51) 森田 誠治ほか : 社内資料, 1977
- 52) Yasuda, Y. et al. : *Arzneim-Forsch./Drug Res.*, 29(I), 261-265, 1979
- 53) 郡 英明ほか : 社内資料, 1977
- 54) Shimizu, T. et al. : *Xenobiotica*, 8(11), 705-710, 1978
- 55) Shimizu, T. et al : *Xenobiotica*, 8(6), 349-358, 1978
- 56) 小山 紀之 : 社内資料, 2001
- 57) 黒住 正雄ほか : *応用薬理*, 17(5), 691-712, 1979
- 58) 河野 一弥ほか : *応用薬理*, 17(5), 713-732, 1979
- 59) Jack, D. et al. : *Toxicology*, 27, 315-320, 1983
- 60) 橋本 虎六ほか : *日薬理誌*, 75, 271-289, 1979
- 61) 橋本 虎六ほか : *日薬理誌*, 75, 333-364, 1979
- 62) 西大條 亮一ほか : *応用薬理*, 22(1), 191-197, 1981
- 63) 住田 卓美ほか : *応用薬理*, 17(3), 355-362, 1979
- 64) 新開 史子ほか : *医薬品研究*, 10(1), 68-79, 1979
- 65) 南 孝則ほか : *医薬品研究*, 10(1), 80-101, 1979
- 66) 玉川 実ほか : *医薬品研究*, 10(1), 102-111, 1979
- 67) 田中 暢幸ほか : *医薬品研究*, 10(1), 112-132, 1979
- 68) 中桐 直人ほか : *応用薬理*, 17(3), 363-369, 1979
- 69) 宮内 照雄ほか : *応用薬理*, 17(3), 423-430, 1979
- 70) 辻 秀雄ほか : *応用薬理*, 17(5), 815-824, 1979

2. その他の参考文献

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
Meptin tablets	Otsuka Pharmaceutical (H. K.) Ltd.	香港	1982年
	Taiwan Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	台湾	1984年
	Korea Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	韓国	1989年
	P. T. Otsuka Indonesia	インドネシア	1982年
	Thai Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	タイ	1987年
	Otsuka Pakistan Ltd.	パキスタン	1983年
	Otsuka (Philippines) Pharmaceutical Co., Ltd.	フィリピン	1985年
Meptin mini tablets	Otsuka Pharmaceutical (H. K.) Ltd.	香港	1984年
	Taiwan Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	台湾	1984年
	Korea Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	韓国	1989年
	China Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	中国	1990年
	P. T. Otsuka Indonesia	インドネシア	1985年
	Thai Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	タイ	1992年
	Otsuka (Philippines) Pharmaceutical Co., Ltd.	フィリピン	1985年
Meptin syrup	Otsuka Pharmaceutical (H. K.) Ltd.	香港	1984年
	Taiwan Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	台湾	1985年
	China Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	中国	2000年
	P. T. Otsuka Indonesia	インドネシア	1986年
	Thai Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	タイ	1986年
	Otsuka Pakistan Ltd.	パキスタン	1990年
	Otsuka (Philippines) Pharmaceutical Co., Ltd.	フィリピン	1986年

(2007年7月現在)

XIII. 備考

1. その他の関連資料
該当資料なし

版数表示

メプチン経口 インタビューフォーム

2003年2月	7-0	(改訂第7版)
2004年7月	8-0	(改訂第8版)
2004年8月	9-0	(改訂第9版)
2005年2月	10-0	(改訂第10版)
2005年6月	11-0	(改訂第11版)
2006年8月	12-0	(改訂第12版)
2008年1月	13-0	(改訂第13版)
2008年8月	14-0	(改訂第14版)
2009年10月	15-0	(改訂第15版)