



## 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 ..... 4
7. CAS 登録番号 ..... 4

## III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分 ..... 5
2. 物理化学的性質 ..... 5
3. 有効成分の各種条件下における安定性 ..... 6
4. 有効成分の確認試験法 ..... 6
5. 有効成分の定量法 ..... 6

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 ..... 7
2. 製剤の組成 ..... 8
3. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 8
4. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ..... 10
5. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 10
6. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 10
7. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 10
8. 容器の材質 ..... 11

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 12
2. 用法及び用量 ..... 12
3. 臨床成績 ..... 13

## 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 ..... 28
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 30
3. 吸収 ..... 31
4. 分布 ..... 31
5. 代謝 ..... 33
6. 排泄 ..... 34
7. 透析等による除去率 ..... 34

## 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	35
2. 禁忌内容とその理由	35
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	35
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	35
5. 慎重投与内容とその理由	35
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	36
7. 相互作用	37
8. 副作用	37
9. 高齢者への投与	41
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	41
11. 小児等への投与	41
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	42
13. 過量投与	42
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）	42
15. その他の注意	43
16. その他	43

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	44
2. 毒性	44

## 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	46
2. 貯法・保存条件	46
3. 薬剤取扱い上の注意点	46
4. 承認条件	47
5. 包装	47
6. 同一成分・同効薬	47
7. 国際誕生年月日	48
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	48
9. 薬価基準収載年月日	48
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	48
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	48
12. 再審査期間	49
13. 長期投与の可否	49
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	49
15. 保険給付上の注意	49

## XI. 文献

1. 引用文献	50
2. その他の参考文献	51

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	52
---------------	----

## XIII. 備考

1. その他の関連資料	53
-------------	----

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

メプチン製剤の有効成分であるプロカテロール塩酸塩水和物<sup>注1)</sup>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た結果、合成されたβ<sub>2</sub>刺激薬である。気管支拡張剤として1980年に錠剤が承認されて以来、経口剤及び吸入剤が臨床の場で広く使用されている。

プロカテロール塩酸塩水和物の吸入剤としては1987年にメプチンエアー、メプチンキッドエアー、メプチン吸入液（2006年に医療事故防止対策の一環として販売名を「メプチン吸入液0.01%」に変更）が発売され、1996年に再審査結果が通知（「効能・効果」、「用法・用量」に変更なし）された。

2002年にはメプチン吸入液の1回使用タイプの製剤として「メプチン吸入液ユニット0.3mL・0.5mL」が承認された。

また、メプチンエアー、メプチンキッドエアーは特定フロンを含有する製剤であったため、代替フロンを噴射剤とする「メプチンエアー10μg」、「メプチンキッドエアー5μg」が開発され2003年に承認された。

更に、2005年には吸入時に薬剤の噴射と吸気と同調が不要で、地球環境に影響を及ぼす噴射剤を使用していないドライパウダー式吸入剤である「メプチンクリックヘラー10μg」が承認された。

そして、従来の定量噴霧式吸入剤では残量を正確に確認することができず、規定噴霧回数の使用後も薬剤量が減少した状態で使い続ける等の問題があることから、ドーズカウンターが装備された製剤が望まれており、ドーズカウンターを付加した「メプチン10μgエアー100吸入」、「メプチンキッド5μgエアー100吸入」を開発し、2009年7月に承認を得た。

1973年	プロカテロール塩酸塩水和物 <sup>注1)</sup> 合成
1987年 10月	メプチンエアー <sup>注2)</sup> ・メプチンキッドエアー <sup>注2)</sup> ・メプチン吸入液販売開始 (気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫)
1996年 3月	メプチンエアー <sup>注2)</sup> ・メプチンキッドエアー <sup>注2)</sup> ・メプチン吸入液が再審査を終了
2002年 9月	メプチン吸入液ユニット0.3mL・0.5mL販売開始
2003年 11月	メプチンエアー10μg <sup>注3)</sup> 販売開始
12月	メプチンキッドエアー5μg <sup>注3)</sup> 販売開始
2005年 9月	メプチンクリックヘラー10μg販売開始
2006年 9月	メプチン吸入液の販売名をメプチン吸入液0.01%に変更 <sup>注4)</sup>
2009年 9月	メプチン10μgエアー100吸入・メプチンキッド5μgエアー100吸入 販売開始

注 1)：平成 18 年 3 月 31 日 薬食審査第 0331013 号「日本薬局方の日本命名法の変更に伴う一般名称(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

注 2)：添加物としてクロロフルオロカーボン類（特定フロン）を含有

注 3)：添加物として 1,1,1,2,3,3,3-ヘptaフルオロプロパン（代替フロン：HFA-227）を含有

注 4)：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

## 2. 製品の特徴及び有用性

## (1) プロカテロール塩酸塩水和物の特徴

- 1) 微量で強い気管支拡張作用を発揮する。(イヌ、ネコ、モルモット、気管支喘息児)
- 2) 効果発現は速やかで、長時間持続する。(イヌ、ネコ、気管支喘息児)
- 3) 気管支平滑筋の $\beta_2$ 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。(ラット、モルモット、*in vitro*、気管支喘息患者)

## (2) メプチン吸入剤の製剤学的な特性

- 1) 気管支に高濃度、広範囲に分布する。(ラット、モルモット)
- 2) 吸入後速やかに効果が発現する。(モルモット、イヌ)

上記以外の製剤学的な特性について以下に示す。

1) メプチン10 $\mu$ gエア-100吸入、メプチンキッド5 $\mu$ gエア-100吸入

- 1) ドーズカウンターを備え、薬剤残存量が容易に判る。
- 2) 小型で携帯性に優れている。
- 3) 1容器で100回噴霧できる。また、残数9噴霧目から赤色の薬剤交換推奨のマークが表示される。
- 4) キャップにストッパーがついており、誤噴霧を防止できる。
- 5) 吸入口が取り外しでき、洗浄が可能である。

2) メプチンクリックヘラー10 $\mu$ g

- 1) 薬剤の肺沈着率が吸気流速に影響されにくい。
- 2) 噴射と吸気との同調が不要である。
- 3) 操作が簡便で、小児及び高齢者でも使用しやすい。
- 4) 使用回数の表示装置を備え、薬剤残存量が容易に判る。
- 5) 1容器で200吸入できる。また、200吸入を超えるとプッシュボタンがロックされるので、空投与を防止できる。
- 6) 多重投与防止構造を有するので、過量投与を防止できる。
- 7) 地球環境に悪影響を及ぼす噴射剤を使用していない。

## 3) メプチン吸入液ユニット0.3mL・0.5mL

- 1)  $\beta_2$ 刺激薬として日本初の1回使用タイプの吸入液。
- 2) 誤飲の危険性が低い。
- 3) 使用が簡便である。
- 4) ベンザルコニウム塩化物液（保存剤）を含まない。

メプチン10 $\mu$ gエア-100吸入、メプチンキッド5 $\mu$ gエア-100吸入、メプチンエア-10 $\mu$ g、メプチンキッドエア-5 $\mu$ g、メプチンクリックヘラー10 $\mu$ g、メプチン吸入液ユニット0.3mL・0.5mLは副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。なお、添加物が異なるメプチンエア、キッドエア [クロロフルオロカーボン類(特定フロン)等を含む] 及びメプチン吸入液で以下の副作用が報告されている。

副作用発現症例率は、1.52%(101/6,655)で、主な副作用は心悸亢進0.45% (30件)、振戦0.42% (28件)、頭痛・頭重感0.29%(19件)、悪心・嘔気0.14%(9件)等であった。[吸入剤：メプチンエア・キッドエア・吸入液（ユニットを除く）の承認時及び再審査終了時]

また、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

## II. 名称に関する項目

## 1. 販売名

## (1) 和名

メプチン10 $\mu$ gエア-100吸入、メプチンキッド5 $\mu$ gエア-100吸入、メプチンエア-10 $\mu$ g、  
メプチンキッドエア-5 $\mu$ g、メプチンクリックヘラー10 $\mu$ 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

## (2) 洋名

Meptin 10 $\mu$ g air 100 puffs、Meptin kid 5 $\mu$ g air 100 puffs、Meptin air 10 $\mu$ g、  
Meptin kid air 5 $\mu$ g、Meptin Clickhaler 10 $\mu$ g、Meptin inhalation solution 0.01%、Meptin  
inhalation solution unit 0.3mL、Meptin inhalation solution unit 0.5mL

## (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)

## 3. 構造式又は示性式

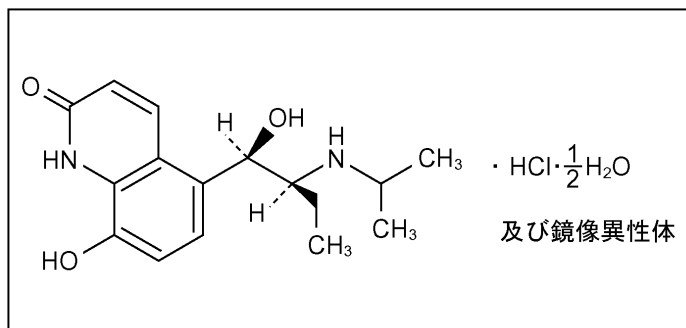


図1 プロカテロール塩酸塩水和物の構造式

## 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{16}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$

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-[(1-メチルエチル)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

pKa<sub>1</sub>=7.35

pKa<sub>2</sub>=9.37

##### (6) 分配係数

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： $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ （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～微かっ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、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、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長のところに同様の強度の吸収を認める。

(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) 投与経路  
 (2) 剤形の区別、規格及び性状  
 (3) 製剤の物性

表4 メプチン10 $\mu$ gエア-100吸入・メプチンキッド5 $\mu$ gエア-100吸入の区別及び性状等

販売名	メプチン10 $\mu$ gエア-100吸入	メプチンキッド5 $\mu$ gエア-100吸入
投与経路	吸入	
区別	エアゾール剤	
性状	エアゾール容器にカウンター付きアクチュエーターを装着した吸入型エアゾール剤である。キャップをとり、よく振り混ぜた後、プッシュボタンを押すとき、微細な霧状となり、カウンターの表示が1つ減る。	
容器	本体は白色で、キャップはうすい青色である。	本体は青色で、キャップはうすい青色である。

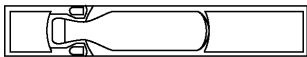
表5 メプチンエア-10 $\mu$ g・メプチンキッドエア-5 $\mu$ gの区別及び性状等

販売名	メプチンエア-10 $\mu$ g	メプチンキッドエア-5 $\mu$ g
投与経路	吸入	
区別	エアゾール剤	
性状	アダプターを取り付け、よく振り混ぜた後、噴射するとき、微細な霧状となる。	

表6 メプチンクリックヘラー10 $\mu$ gの区別及び性状等

販売名	メプチンクリックヘラー10 $\mu$ g
投与経路	吸入
区別	ドライパウダー式吸入剤
性状	白色の粉末
容器	本体が白色、プッシュボタンが青色のプラスチック製の粉末吸入用容器

表7 メプチン吸入液0.01%、メプチン吸入液ユニット0.3mL・0.5mLの区別及び性状等

販売名	メプチン吸入液0.01%	メプチン吸入液0.01% ユニット0.3mL	メプチン吸入液0.01% ユニット0.5mL
投与経路	吸入		
区別	液剤		
性状	無色澄明の液で、においはない。		
pH	3.0~4.0		
容器	褐色ガラス瓶		
		長さ約69×幅約11×厚さ約7 (mm)	青色プラスチック容器 (PE)   無色プラスチック容器 (PE)

- (4) 識別コード  
 該当しない

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量

表8 各製剤の組成等

販売名	容量等	規格・含量
メプチン 10 $\mu$ g エア-100 吸入	1回の噴射でプロカテロール塩酸塩水和物10 $\mu$ gが噴霧される。 1容器5mLで100回噴霧できる。	1g 中プロカテロール塩酸塩水和物 143 $\mu$ g
メプチンキッド 5 $\mu$ g エア-100 吸入	1回の噴射でプロカテロール塩酸塩水和物5 $\mu$ gが噴霧される。 1容器2.5mLで100回噴霧できる。	
メプチンエア-10 $\mu$ g	1回の噴射でプロカテロール塩酸塩水和物10 $\mu$ gが噴霧される。 1容器5mLで約100回噴霧できる。	
メプチンキッドエア-5 $\mu$ g	1回の噴射でプロカテロール塩酸塩水和物5 $\mu$ gが噴霧される。 1容器2.5mLで約100回噴霧できる。	
メプチンクリックヘラー10 $\mu$ g	1容器中プロカテロール塩酸塩水和物2.0mg 1容器の吸入数200吸入	1回吸入中プロカテロール塩酸塩水和物10 $\mu$ g
メプチン吸入液0.01%	30mL/瓶（プロカテロール塩酸塩水和物3mg）	1mL中プロカテロール塩酸塩水和物100 $\mu$ g
メプチン吸入液ユニット0.3mL	0.3mL/容器（プロカテロール塩酸塩水和物30 $\mu$ g）	
メプチン吸入液ユニット0.5mL	0.5mL/容器（プロカテロール塩酸塩水和物50 $\mu$ g）	

## (2) 添加物

表9 各製剤の添加物

販売名	添加物	
メプチン 10 $\mu$ g エア-100 吸入 メプチンキッド5 $\mu$ gエア-100吸入	無水エタノール、オレイン酸、 1,1,1,2,3,3,3-ヘptaフルオロプロパン（HFA-227）	
メプチンエア-10 $\mu$ g メプチンキッドエア-5 $\mu$ g		
メプチンクリックヘラー10 $\mu$ g	乳糖水和物	
メプチン吸入液0.01%	保存剤	ベンザルコニウム塩化物液
	pH調整剤	水酸化ナトリウム
	上記以外	無水クエン酸、精製水
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	保存剤	—
	pH調整剤	水酸化ナトリウム
	上記以外	無水クエン酸、精製水

## 3. 製剤の各種条件下における安定性

(1) メプチン 10 $\mu$ g エア-100 吸入、メプチンキッド 5 $\mu$ g エア-100 吸入

・メプチンエア-10 $\mu$ g、メプチンキッドエア-5 $\mu$ gの安定性結果(表10)参照

(エアゾール剤本体はメプチンエア-10 $\mu$ g、メプチンキッドエア-5 $\mu$ gと同じである。)

(2) メプチンエア-10 $\mu$ g、メプチンキッドエア-5 $\mu$ g表10 メプチンエア-10 $\mu$ g・メプチンキッドエア-5 $\mu$ g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
25 $^{\circ}$ C 60%RH	36 カ月	アルミ缶	含量低下（規格内）、他に変化なし
40 $^{\circ}$ C 75%RH	6 カ月		特記すべき変化なし

(3) メプチンリックヘラー-10 $\mu$ g表11-1 メプチンリックヘラー-10 $\mu$ g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
25 $^{\circ}$ C 60%RH	36カ月	アルミピロー包装	特記すべき変化なし
40 $^{\circ}$ C 75%RH	6カ月		含量低下（規格内）と分解物の増加、他に変化なし
60 $^{\circ}$ C	3カ月		2カ月後：粉末吸入容器と内容物の褐変 3カ月後：含量低下（規格内）と分解物の増加
25 $^{\circ}$ C 75%RH	3週	無包装	1週後：有効粒子割合の低下（規格内） 2週以降：有効粒子割合が低下（規格外）。他に変化なし

表11-2 メプチンリックヘラー-10 $\mu$ g 使用時の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果**
25 $^{\circ}$ C 75%RH	50 日	専用の保管容器*	有効粒子割合の低下（規格内）

\*：50 日間に 200 回の吸引操作（1 日 4 回相当）。吸引時以外は専用の保管容器に入れて保管。

\*\*：有効粒子割合のみ測定

表11-3 メプチンリックヘラー-10 $\mu$ g アルミピロー開封後の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果**
25 $^{\circ}$ C 60%RH	24 カ月	専用の保管容器*	有効粒子割合の低下（規格内）
25 $^{\circ}$ C 75%RH	12 カ月		有効粒子割合の低下（規格内）
30 $^{\circ}$ C 75%RH	12 カ月		6 カ月後：有効粒子割合の低下（規格内）
			12 カ月後：有効粒子割合の低下（規格外）
25 $^{\circ}$ C 60%RH	6 カ月	無包装	有効粒子割合の低下（規格内）

\*：1 カ月に 1 回、専用の保管容器から取り出した。

\*\*：有効粒子割合のみ測定

アルミピロー開封後は専用の保管容器に保管すること

## (4) メプチン吸入液 0.01%

表12-1 メプチン吸入液0.01%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
25 $^{\circ}$ C 60%RH	24 カ月	褐色ガラス瓶	変化なし
室温	36 カ月		変化なし
30 $^{\circ}$ C	24 カ月	褐色ガラス瓶	高温になるに従い含量の低下が認められた。含量の低下は 45 $^{\circ}$ Cでは 6 カ月で約 13%、37 $^{\circ}$ Cでは 12 カ月で約 8%、30 $^{\circ}$ Cでは 24 カ月後で約 6%であった。
37 $^{\circ}$ C	12 カ月		
45 $^{\circ}$ C	6 カ月		
室内散光	12 カ月		変化なし
日光照射	3 カ月		3 カ月後で約 7%の含量低下

表12-2 メプチン吸入液0.01% 希釈溶液の安定性

保存条件		保存期間	保存形態	結果
希釈溶液	室内散光	24時間	無色透明ガラス瓶	生理食塩水、注射用水の2倍、5倍、10倍及び20倍ともに変化なし

## (5) メプチン吸入液ユニット 0.3mL・0.5mL

表13 メプチン吸入液ユニット0.3mL・0.5mL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
25°C 60%RH	36カ月	低密度ポリエチレン	3~5%の含量低下と分解物の増加、他に変化なし
40°C 75%RH	6カ月	容器/アルミピロー	7~8%の含量低下と分解物の増加、他に変化なし

## 4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

メプチン吸入液0.01%の配合変化は、「メプチン吸入液0.01%配合変化結果一覧表」（別資料）をご参照ください。

## 5. 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。

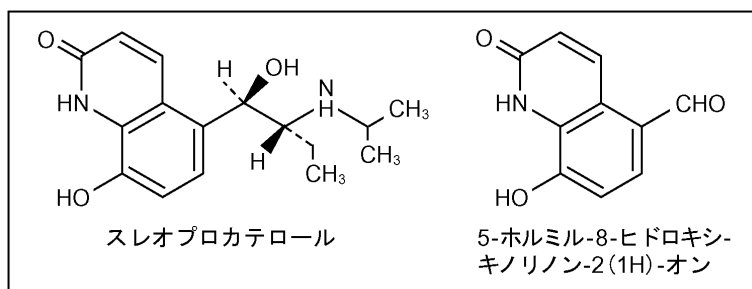


図2 混入する可能性のある夾雑物とその構造式

## 6. 製剤中の有効成分の確認試験法

## (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二塩酸塩溶液との反応による。

## (2) 紫外吸収スペクトル

極大吸収波長：256~260nm、294~298nm

## 7. 製剤中の有効成分の定量法

方法：液体クロマトグラフィー法

充填剤：オクタデシルシリル化シリカゲル（8~10 $\mu$ m）

移動相：水/メタノール/酢酸（100）混液（86：13：1）

検出器：紫外吸光光度計（測定波長254nm）

## 8. 容器の材質

表14 容器の材質

	容器包装	役割名	材質構成
メプチン10 $\mu$ gエア-100吸入 メプチンキッド5 $\mu$ gエア-100吸入	吸入器本体	スプレー	ポリプロピレン
	キャップ	キャップ	ポリプロピレン
	アルミ缶	缶	アルミニウム
メプチンエア-10 $\mu$ g メプチンキッドエア-5 $\mu$ g	アダプター本体	スプレー	ポリエチレン
	アダプターキャップ	キャップ	ポリプロピレン
	アルミ缶	缶	アルミニウム
メプチンリックヘラー10 $\mu$ g	プラスチック容器	キャップ	ABS樹脂
		本体	ABS樹脂
メプチン吸入液0.01%	キャップ	キャップ	ABS樹脂
	パッキン	パッキン	ポリエチレン
	茶瓶	瓶	ガラス
メプチン吸入液ユニット0.3mL	青色プラスチック容器	アンプル	ポリエチレン
メプチン吸入液ユニット0.5mL	無色プラスチック容器		

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解

気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫

《効能又は効果に関連する使用上の注意》

(メプチン10 $\mu$ gエア―100吸入・メプチンキッド5 $\mu$ gエア―100吸入・メプチンエア―10 $\mu$ g・キッドエア―5 $\mu$ g・メプチンクリックヘラー10 $\mu$ g)

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

#### ・メプチン10 $\mu$ gエア―100吸入・メプチンエア―10 $\mu$ g

プロカテロール塩酸塩水和物として、通常成人1回20 $\mu$ g（2吸入）、小児1回10 $\mu$ g（1吸入）を吸入する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

《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。（「**過量投与**」の項参照）成人1回2吸入、小児1回1吸入の用法・用量を守り、1日4回（原則として成人8吸入、小児4吸入）までとすること。

#### ・メプチンキッド5 $\mu$ gエア―100吸入・メプチンキッドエア―5 $\mu$ g

プロカテロール塩酸塩水和物として、通常成人1回20 $\mu$ g（4吸入）、小児1回10 $\mu$ g（2吸入）を吸入する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

《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。（「**過量投与**」の項参照）成人1回4吸入、小児1回2吸入の用法・用量を守り、1日4回（原則として成人16吸入、小児8吸入）までとすること。

#### ・メプチンクリックヘラー10 $\mu$ g

プロカテロール塩酸塩水和物として、通常成人1回20 $\mu$ g（2吸入）、小児1回10 $\mu$ g（1吸入）を吸入する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

《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。（「**過量投与**」の項参照）成人1回2吸入、小児1回1吸入の用法・用量を守り、1日4回（原則として成人8吸入、小児4吸入）までとすること。

#### ・メプチン吸入液0.01%、メプチン吸入液ユニット0.3mL・0.5mL

プロカテロール塩酸塩水和物として、通常成人1回30～50 $\mu$ g（0.3～0.5mL）、小児1回10～30 $\mu$ g（0.1～0.3mL）を深呼吸しながらネブライザーを用いて吸入する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

患者に対し、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。（「**過量投与**」の項参照）成人1回0.3～0.5mL、小児1回0.1～0.3mLを吸入する用法・用量を守ること。

## 3. 臨床成績

メプチン10 $\mu$ gエア-100吸入・メプチンキッド5 $\mu$ gエア-100吸入・メプチンエア-10 $\mu$ g・メプチンキッドエア-5 $\mu$ gでの臨床試験は実施していないので添加物が異なるメプチンエア-・メプチンキッドエア-[クロロフルオロカーボン類(特定フロン)等を含む]及びメプチン吸入液0.01%の成績を以下に示す。また、メプチンクリックヘラー10 $\mu$ g及びメプチン吸入液ユニット0.3mL・0.5mLでの臨床試験は実施していない。

## (1) 臨床効果

国内延べ253施設で総計1,202例について実施された二重盲検及び一般臨床を含む臨床成績の概要は次のとおりである<sup>19~29)</sup>。

表15 臨床試験の概要

製剤	疾患名	有効以上 (%)
メプチンエア-	気管支喘息	390/735 (53.1)
	慢性気管支炎	11/42 (26.2)
	肺気腫	7/30 (23.3)
メプチンキッドエア-	気管支喘息	102/202 (50.5)
メプチン吸入液0.01%	気管支喘息	112/193 (58.0)

## (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

気管支喘息患者を対象にプロカテロール塩酸塩水和物として14 $\mu$ g、28 $\mu$ gを単回吸入した。その結果、プロカテロール塩酸塩水和物28 $\mu$ g投与群は肺機能改善効果(MMEF変化率、 $\dot{V}_{25}$ 変化率)が認められた。

## (4) 検証的試験

## 1) 無作為化平行用量反応試験

気管支喘息患者を対象にプロカテロール塩酸塩水和物として14 $\mu$ g、20 $\mu$ gを単回吸入した。その結果、プロカテロール20 $\mu$ g投与群は肺機能検査の改善効果が認められた。また、心循環器系への影響を含めた安全性において問題は認められなかったことから、プロカテロール吸入剤の至適用量は20 $\mu$ gと考えられた。

## 2) 比較試験

気管支喘息を対象に二重盲検比較試験を実施した。その結果、本剤の有用性が確認された。

- 運動誘発喘息患者14例(9~18歳)を対象にプロカテロール塩酸塩水和物吸入液1 $\mu$ g/kgと生食を投与後、自転車エルゴメーターによる運動誘発1、4、8時間後のピークフロー値の変化を二重盲検交叉試験にてDSCG 2mLと共に検討した。その結果、いずれの運動負荷後においてもピークフロー値低下を有意に抑制した<sup>31)</sup>。
- 気管支喘息児9例(10~14歳)にプロカテロール塩酸塩水和物吸入10 $\mu$ g又はプラセボ吸入剤を単回吸入し、48時間の間隔で二重盲検交叉比較法にて検討した。プロカテロール吸入群はプラセボ吸入群と比較してFVCに有意の差はみられなかったものの、FEV<sub>1.0</sub>、 $\dot{V}_{50}$ 、 $\dot{V}_{25}$ では有意な改善がみられた。
- 慢性気管支炎及び肺気腫患者を対象に封筒法による群間比較試験を実施した。その結果、本剤の有用性が確認された。
- 中等症~重症の気管支喘息児15例(9~13歳)を対象にプロカテロール塩酸塩水和物10 $\mu$ g及びプラセボの1吸入後、運動負荷による肺機能の変化を二重盲検交叉比較法にて検討した。その結果、プロカテロール塩酸塩水和物1吸入により、30分後には換気機能は改善、FEV<sub>1.0</sub>は29.5%の上昇を示した。また、運動負荷により、もっとも低下する負荷5分後も吸入前値以下には低下しなかった<sup>32)</sup>。

## 3) 安全性試験

- ・プロカテロール塩酸塩水和物吸入剤の長期投与時の有効性・安全性を検討するため、成人気管支喘息患者、慢性気管支炎患者を対象にメプチンエアーを12週間以上連続投与した。副作用としては1例に軽度の動悸がみられたのみで、効果の減弱は認められなかった。
- ・成人気管支喘息患者172例を対象にプロカテロール塩酸塩水和物を1回2噴霧し、FEV<sub>1.0</sub>、ピークフロー値の変化を検討した。その結果、FEV<sub>1.0</sub>、ピークフロー値とも吸入後5分より有意な改善を示し、その効果は観察し得た吸入3時間後まで持続した<sup>19)</sup>。
- ・外来で1年以上安定期にある慢性閉塞性肺疾患患者12例（平均年齢67.9±5.5歳、男性）を対象にプロカテロール塩酸塩水和物吸入20 $\mu$ g×3回/日を3カ月吸入させ、吸入前後での呼吸機能の変化を比較した。その結果、吸入前後での呼吸機能（FEV<sub>1.0</sub>）の改善効果が有意に認められた<sup>30)</sup>。

注意：一般に高齢者では生理機能が低下しているので、減量するなどご注意ください。

## 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

昭和62年6月より平成5年6月までに実施された使用成績調査で収集された5,276例のうち、承認の効能・効果に単剤で使用された調査症例は吸入液（吸入液ユニット0.3mL・0.5mLを除く）1,780例、エアゾール剤〔クロロフルオロカーボン類（特定フロン）等を含む〕3,384例の計5,164例であった。

主治医判定による全般改善度の結果は表に示すとおりであった。

表16 吸入液の全般改善度

	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	合計
気管支喘息	465	976	199	19	0	0	1,659
	28.0	86.9	98.9	100	100		
慢性気管支炎	6	41	24	3	0	0	74
	8.1	63.5	95.9	100	100		
肺気腫	6	28	10	3	0	0	47
	12.8	72.3	93.6	100	100		

上段：症例数 下段：累積比率（%） 判定不能は除く

表17 エアゾール剤の全般改善度

	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	合計
気管支喘息	655	1,713	565	136	7	12	3,088
	21.2	77.0	95.4	99.8	100		
慢性気管支炎	42	73	48	11	0	2	176
	24.1	66.1	93.7	100	100		
肺気腫	7	53	51	9	0	0	120
	5.8	50.0	92.5	100	100		

上段：症例数 下段：累積比率（%） 判定不能は除く

## 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

$\beta_2$ 刺激薬：イソプレナリン塩酸塩、オルシプレナリン硫酸塩、トリメトキノール塩酸塩水和物、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 $\beta_2$ 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<sup>1~6)</sup>

##### ① 気管支拡張作用の効力の比較 (*in vitro*, *in situ*, イヌ、ネコ、モルモット)

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イソプレナリン塩酸塩と同等かそれ以上の強さで、サルブタモール硫酸塩及びオルシプレナリン硫酸塩より強かった。

表18 種々実験条件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	イヌ	静注	1	1.50	0.26	1.2	
		十二指腸内	1		0.10	0.11	0.026
	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。

##### ② 気管支拡張作用の効力の比較 (*in vivo*)<sup>6,7,33,34)</sup>

イヌ又は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を検討したところ、プロカテロール塩酸塩水和物をエアゾール又は吸入液により投与した時の気管支拡張作用は、比較対照薬と同等又はそれ以上に強かった。また、効果発現時間は吸入1~5分後と、速やかであった<sup>6,7)</sup>。

表19 経肺投与による気管支拡張作用の効力の比較

気道収縮惹起物質	動物種	薬物投与形態	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	テルブタリン硫酸塩
ヒスタミン	麻酔イヌ	エアゾール	1	0.1	0.05		
〃	無麻酔モルモット	エアゾール	1		0.1		
〃	〃	吸入液	1	0.13	0.18	0.25	
メサコリン	麻酔イヌ	〃	1	0.14			
〃	無麻酔モルモット	〃	1	0.023	0.021		0.011
卵白アルブミン	〃	エアゾール	1		0.1		

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。

### ③ 中枢気道及び末梢気道に対する作用<sup>8)</sup>

<sup>81m</sup>Kr ガスの放射能イメージから、気管支喘息児 13 名と比較的中枢気道が障害されていると考えられる A 型欠損タイプ (A 群: 8 例) と末梢気道が障害されていると考えられる B 型欠損タイプ (B 群: 5 例) に分け、プロカテロール塩酸塩水和物 10  $\mu$ g を吸入させたところ、A 群では FEV<sub>1.0</sub> を含め各パラメータの改善傾向が認められ、また、B 群では FVC の増加を認めず  $\dot{V}_{50}$ 、 $\dot{V}_{25}$  が改善された。このことから中枢気道のみでなく、末梢気道も拡張させることが示唆された。

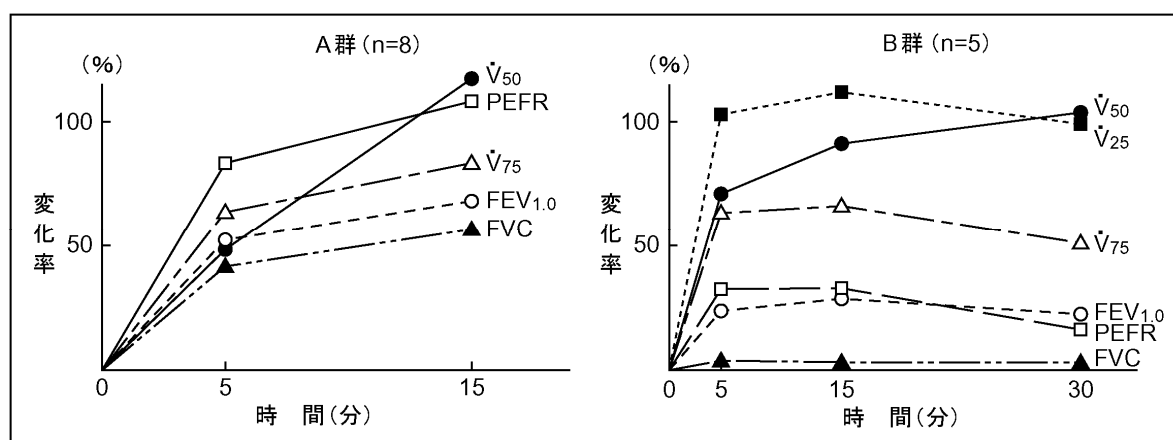


図3 プロカテロール塩酸塩水和物エアゾール吸入による各種パラメータの変化

④ 気管支拡張作用の効果の比較<sup>35)</sup>

摘出モルモット気管標本におけるカルバコール ( $10^{-5}\text{mol/L}$ ) による収縮下での各種  $\beta_2$  アドレナリン受容体刺激薬の弛緩作用を比較検討した。

高度収縮下では、Full agonist 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 群より弛緩作用効果は強かった。

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、ホルモテロールフマル酸塩水和物

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

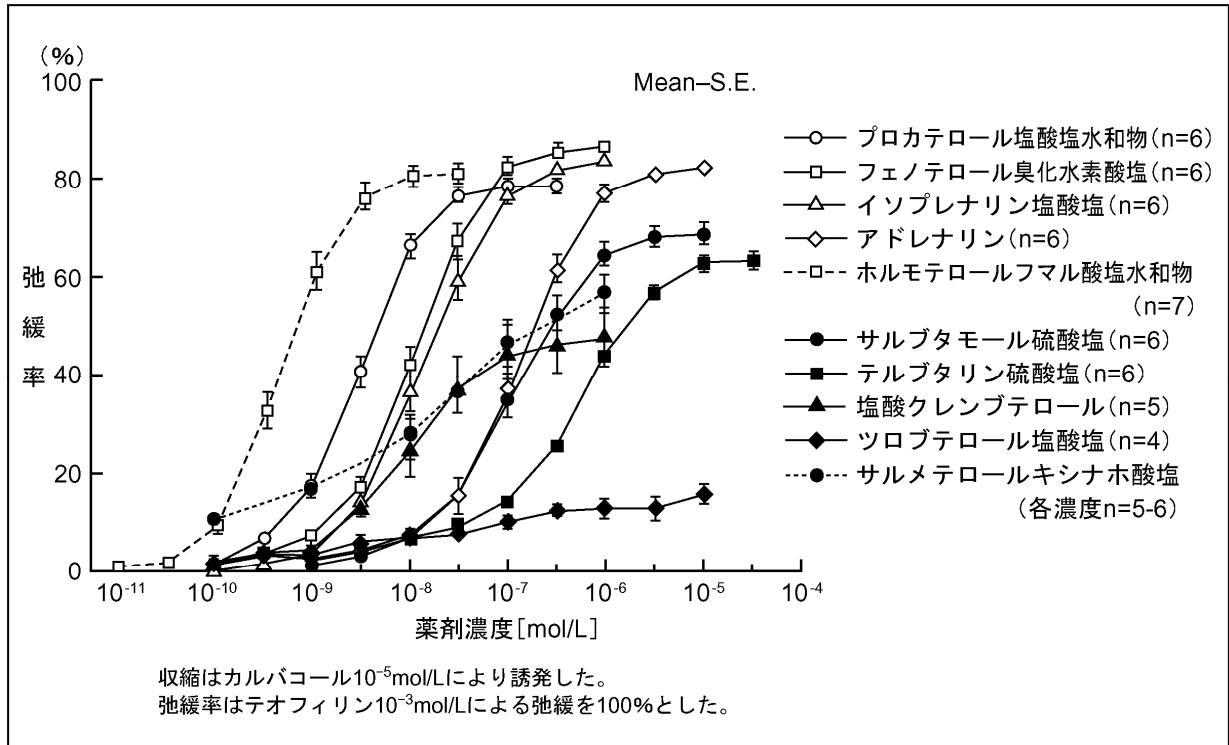


図4 摘出モルモット気管標本における高度収縮下での種々  $\beta_2$  アドレナリン受容体刺激薬の弛緩作用比較

⑤ 麻酔犬気道抵抗に対する効果 (イヌ)<sup>5)</sup>

ヒスタミン誘発による気道抵抗の増大に対する抑制作用を各種  $\beta_2$  刺激薬の十二指腸内投与で比較検討した。

プロカテロール塩酸塩水和物の作用持続時間は8時間以上持続した。

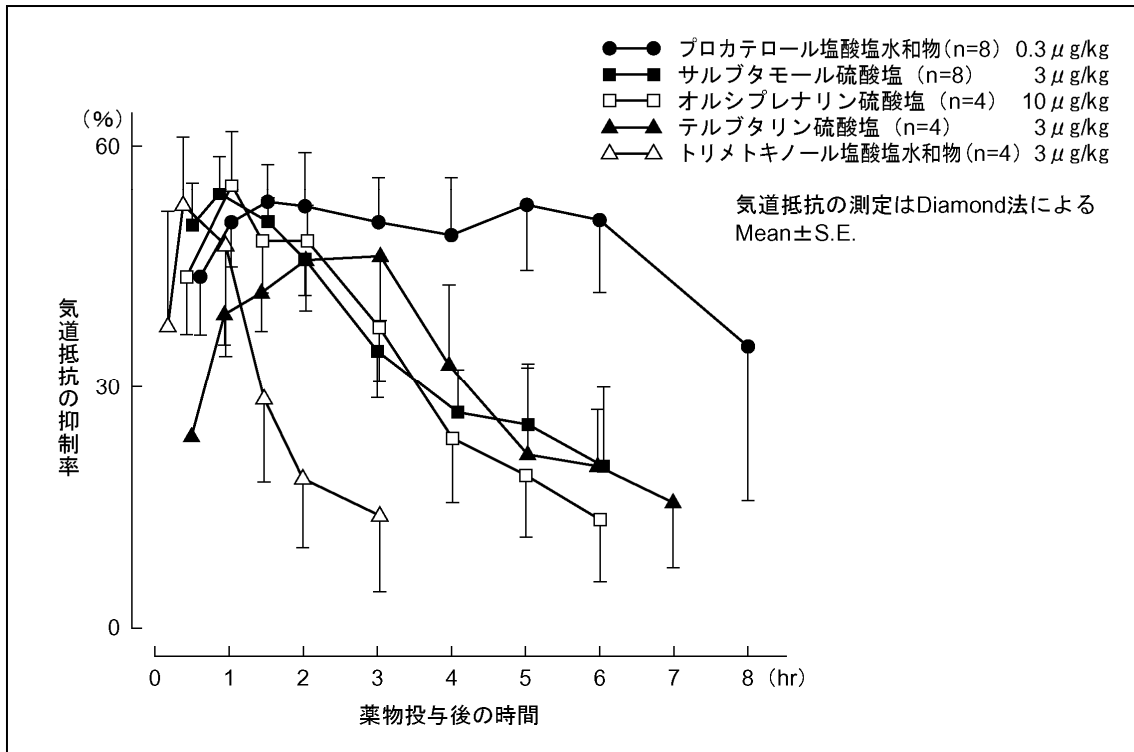


図5 麻酔イヌにおけるヒスタミン気道収縮に対するプロカテロール塩酸塩水和物及びサルブタモール硫酸塩吸入剤の抑制作用

2) 気管支拡張作用持続時間

麻酔犬の肺抵抗への作用 (イヌ) <sup>7)</sup>

ペントバルビタールで麻酔したイヌの肺抵抗を、Diamond の方法に従って、人工呼吸下に測定した。静脈内投与した一定量のヒスタミンによる肺抵抗の増大に対する吸入剤の抑制作用を、抗喘息作用として観察した。プロカテロール塩酸塩水和物の 5 及び 10  $\mu\text{g}$  吸入 5 分後から抗喘息作用が認められ、15 分後に最大作用を示した。

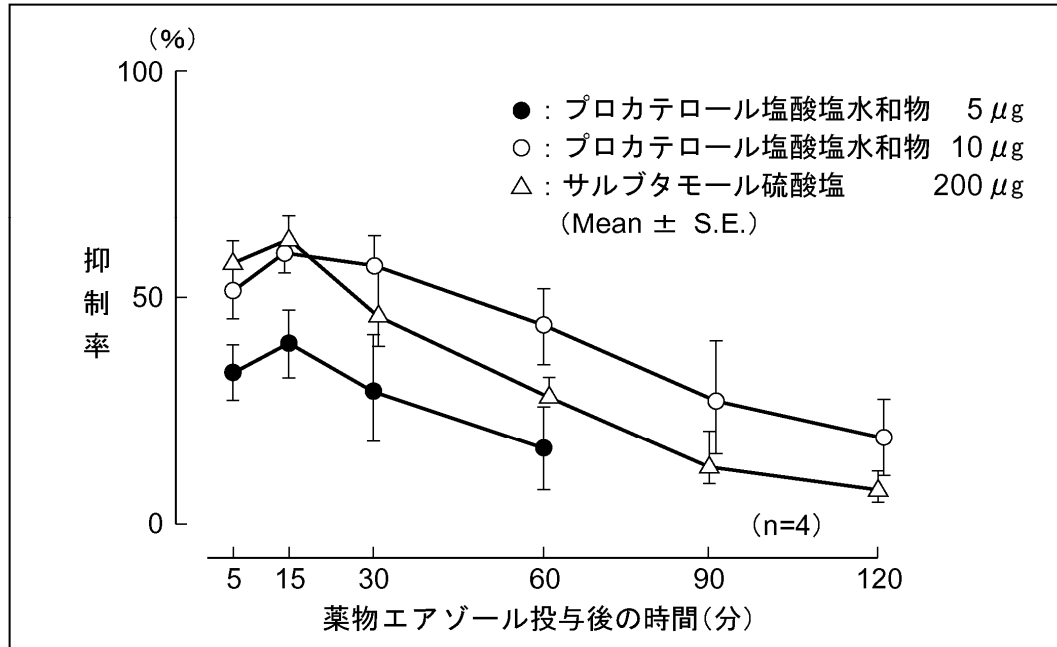


図6 麻酔イヌにおけるヒスタミン気道収縮に対するプロカテロール塩酸塩水和物及びサルブタモール硫酸塩吸入剤の抑制作用

3)  $\beta_2$ 受容体への選択性 (*in vitro*, *in situ*, イヌ, ネコ, モルモット) <sup>1~6)</sup>

① 動物における  $\beta$  受容体への選択性

各種  $\beta$  刺激薬の気道平滑筋  $\beta_2$  受容体への選択性をイヌ、ネコ及びモルモットで検討した結果を下表に示した <sup>31, 33~36)</sup>。

表20 気道平滑筋の  $\beta$  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	イヌ	ネコ	モルモット	イヌ	イヌ	ネコ
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
イソプレナリン塩酸塩	1	1	1	1	1	1	1	1	1
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 =  $\frac{\text{心拍数等でのイソプレナリンに対する用量比}}{\text{気道でのイソプレナリンに対する用量比}}$

(注) モルモット *in vitro*<sup>4)</sup>

モルモットの摘出気管及び右心房、左心房の標本を用い各種薬剤の作用について比較検討した。いずれの薬物も気管標本の弛緩、心拍数の増加、心筋収縮力の増強をもたらした。しかし、プロカテロール塩酸塩水和物の作用は心筋よりも気管平滑筋において選択性が高いことが示唆された。

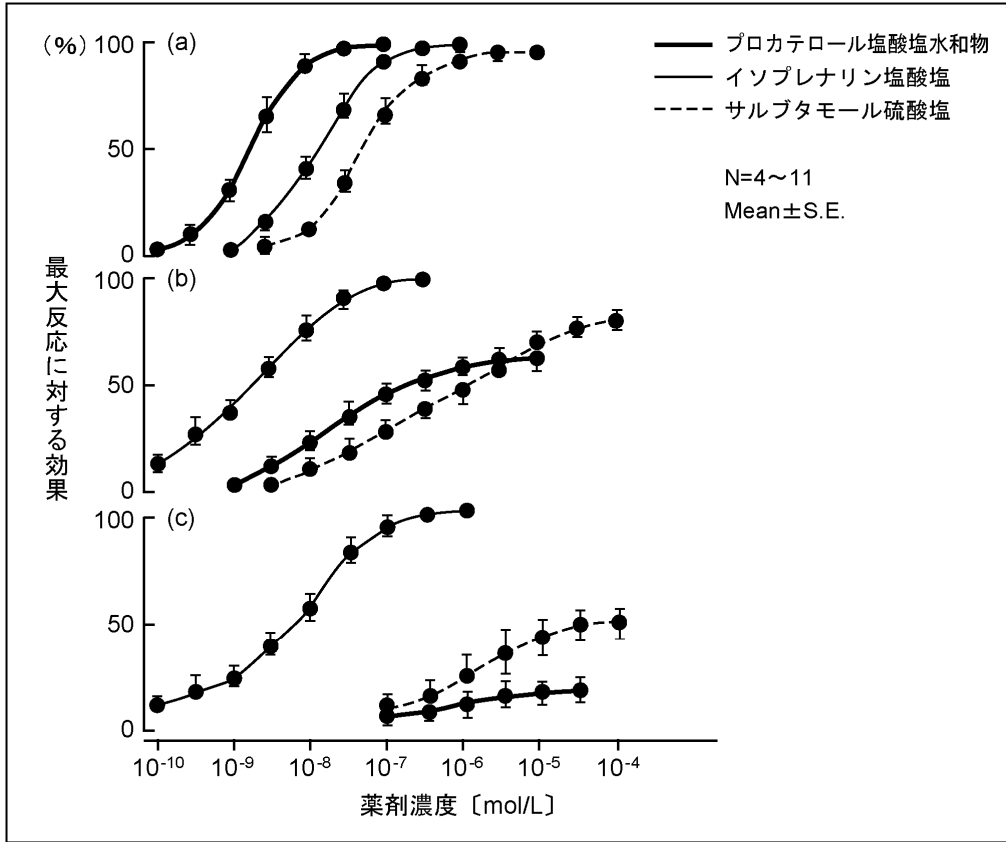


図7 モルモット摘出気管(a)、右心房(b)、左心房(c)におけるプロカテロール塩酸塩水和物、イソプレナリン塩酸塩、サルブタモール硫酸塩の作用

4) 抗アレルギー作用<sup>9~16)</sup>

モルモットあるいはラットでのレアギン性の気道抵抗増大、PCA反応及び肺からのヒスタミン遊離、成人気管支喘息患者での皮膚反応及びアレルギー吸入誘発に対する抑制を指標としたプロカテロール塩酸塩水和物の抗アレルギー作用が確認されている。

① ラットでの PCA 反応に対するプロカテロール塩酸塩水和物の抑制作用がみられた。

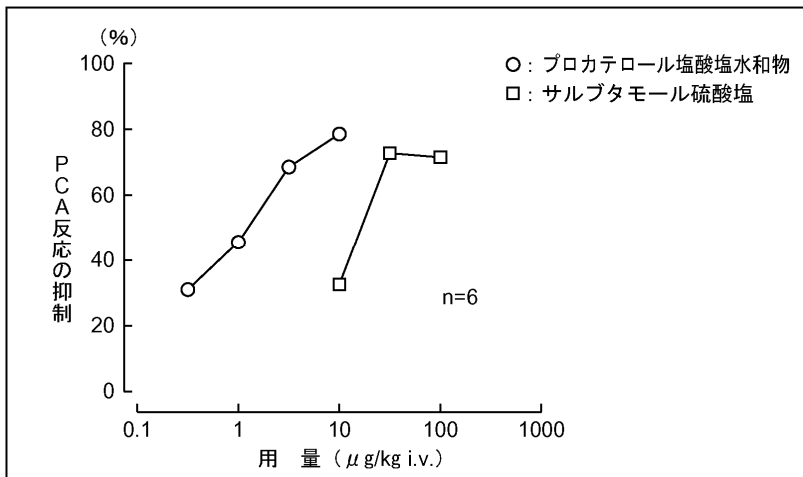


図8 ラットでのhomologous PCAに対する抑制作用 (ラット)

② モルモット

モルモットでの肺からのヒスタミン遊離に対するプロカテロール塩酸塩水和物の抑制作用がみられた。

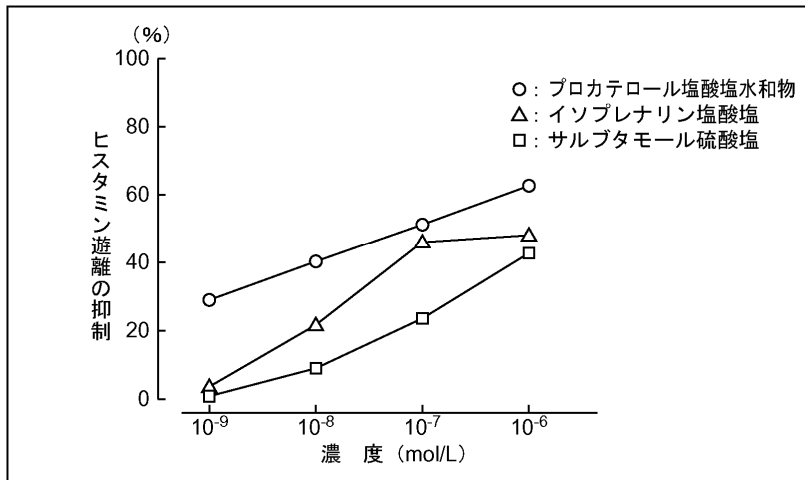


図9 感作モルモット肺切片からのヒスタミン遊離に対する抑制作用 (in vitro)

③ 気管支喘息患者

対象：アトピー型気管支喘息患者 8 例<sup>12)</sup>

方法：メプチン錠50 $\mu$ g 2錠あるいは1錠（プロカテロール塩酸塩水和物として0.1mg、0.05mg）を投与後1時間および2時間目にアレルゲン皮内反応試験を行った。

結果：プロカテロール塩酸塩水和物0.1mgおよび0.05mgの抗原注射1時間前の内服により皮内反応の陰性化を認めた。

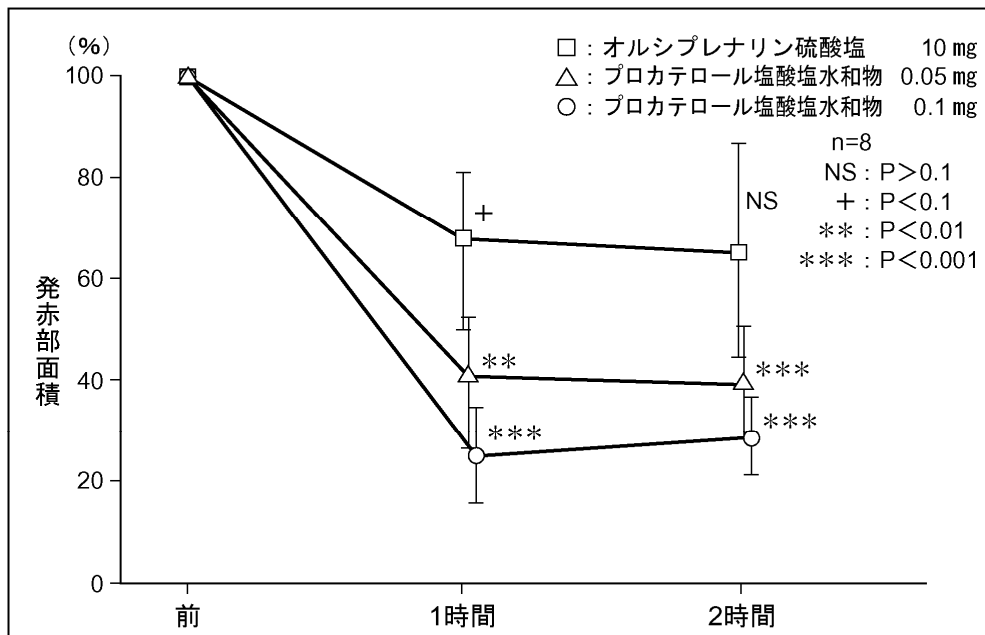


図10 平均発赤部面積の経時変化

注意：メプチン 10 $\mu$ g エア-100 吸入・メプチンキッド 5 $\mu$ g エア-100 吸入・メプチンエア-10 $\mu$ g・キッドエア-5 $\mu$ g・メプチンリックヘラー10 $\mu$ g の承認されている用量は、プロカテロール塩酸塩水和物として通常成人 1 回 20 $\mu$ g、小児 1 回 10 $\mu$ g です。

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 の承認されている用量は、プロカテロール塩酸塩水和物として通常成人 1 回 30~50 $\mu$ g、小児 1 回 10~30 $\mu$ g です。

④ 気管支喘息患者

プロカテロール塩酸塩水和物は喘息患者へのアレルゲン吸入による気管支反応に対しては即時型のみならず、遅発型にも抑制作用を有する<sup>16)</sup>。

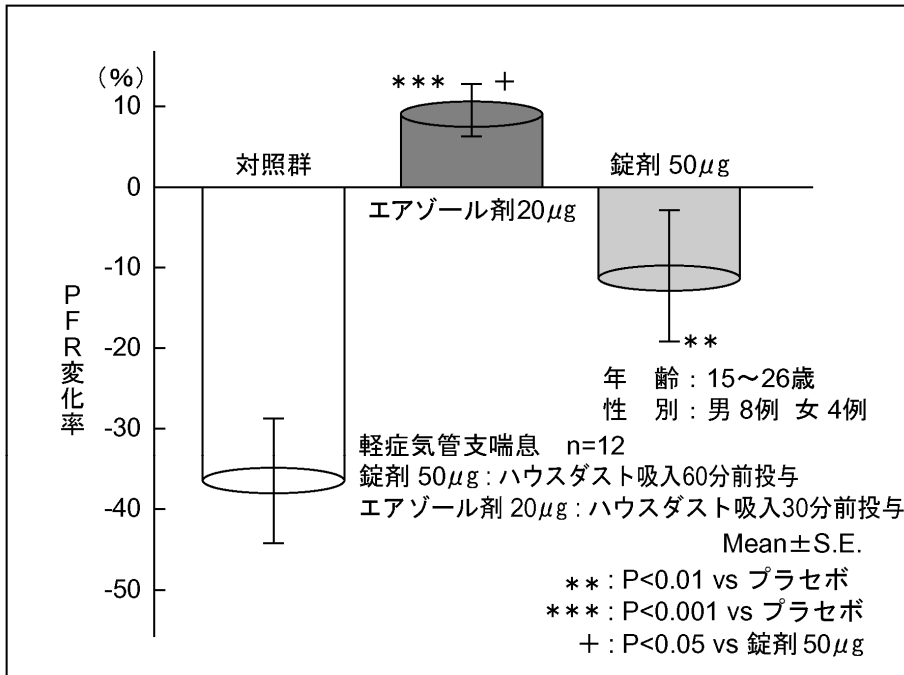


図11 即時型反応への効果

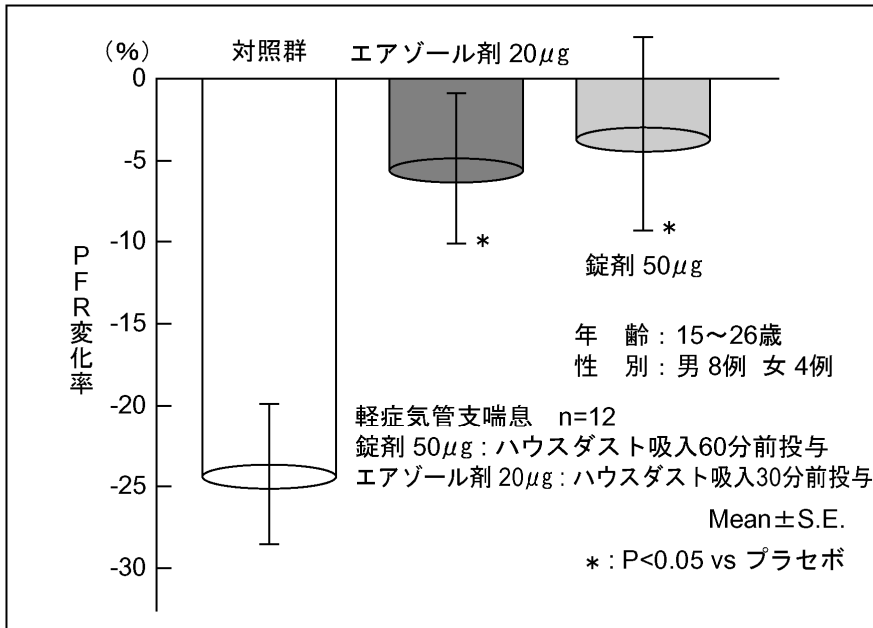


図12 遅発型反応への効果

## ⑤ ヒト切除肺切片

感作ヒト肺切片を用いた試験において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が認められた<sup>15)</sup>。

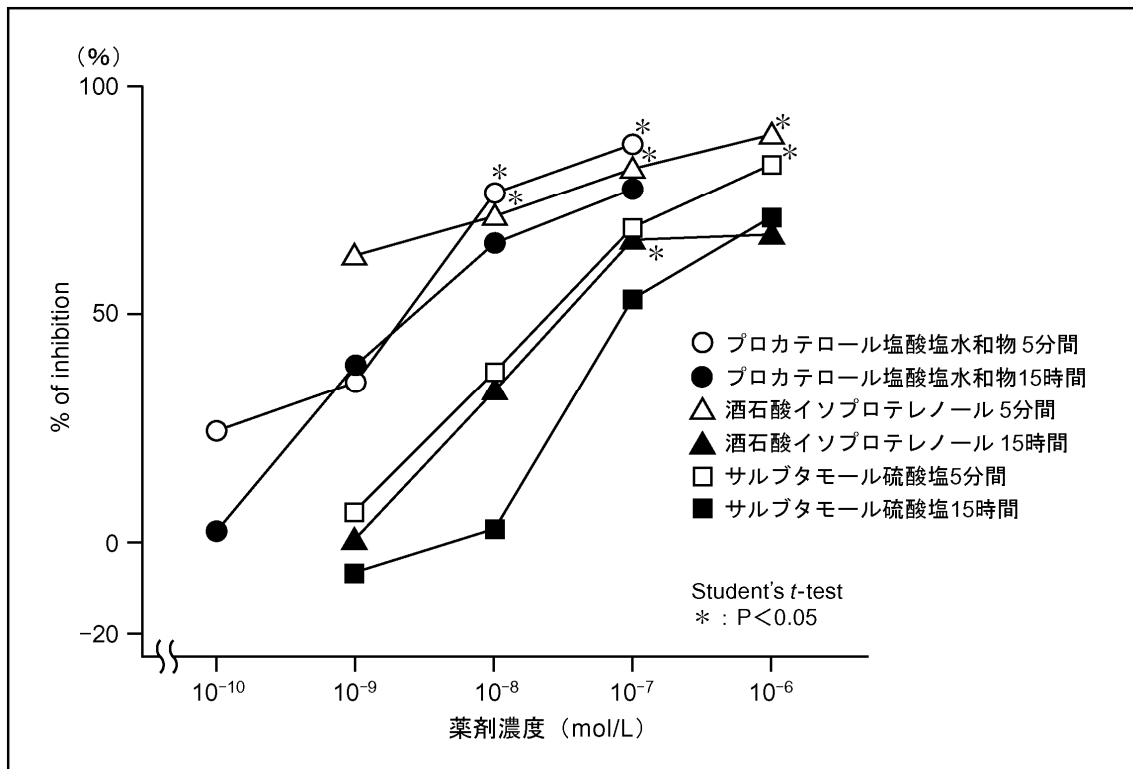


図13

また、ヒト肺肥満細胞からの抗IgE誘発ヒスタミン遊離抑制作用も認められた<sup>36)</sup>。

5) 気道分泌系に対する作用<sup>37)</sup> (ハト)

プロカテロール塩酸塩水和物200  $\mu\text{g}/\text{kg}$ を無麻酔のハトに筋肉内投与したところ気道繊毛運動は亢進され、その作用は投与直後から25分まで持続した。

6) 実験的誘発喘息発作抑制作用<sup>32, 38, 39)</sup>

プロカテロール塩酸塩水和物はトレッドミル又はエルゴメーター運動負荷やメサコリン吸入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) その他

① 血管透過性亢進に対する抑制作用 (モルモット) <sup>40)</sup>

モルモットにロイコトリエン D<sub>4</sub> (LTD<sub>4</sub>) あるいは U-46619 (トロンボキサン A<sub>2</sub> 誘導体) による気道系血管透過性亢進は、プロカテロール塩酸塩水和物の 10 および 100 μg/mL 溶液のネブライザー吸入投与によって抑制された。

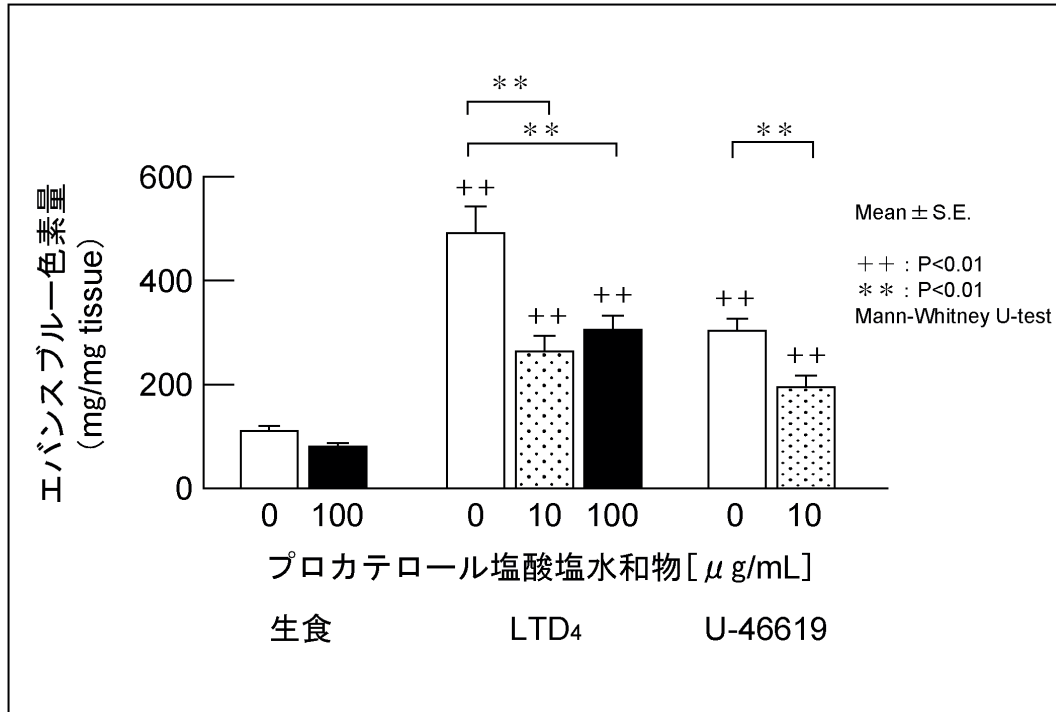


図14 遠位肺内気道における血漿滲出に対するプロカテロール塩酸塩水和物の抑制作用

② 好酸球脱顆粒に対する作用 (*in vitro*)<sup>41)</sup>

健康成人の静脈血より分離した好酸球に PAF ( $10^{-6}$ mol/L) 又は GM-CSF (10mg/mL) を添加し脱顆粒を起こさせた。脱顆粒の指標として、好酸球顆粒蛋白のひとつである EPX (EDN : eosinophil-derived neurotoxin) 量を用いた。

プロカテロール塩酸塩水和物は濃度依存的に PAF による好酸球の脱顆粒を GM-CSF に比し有意に抑制した。

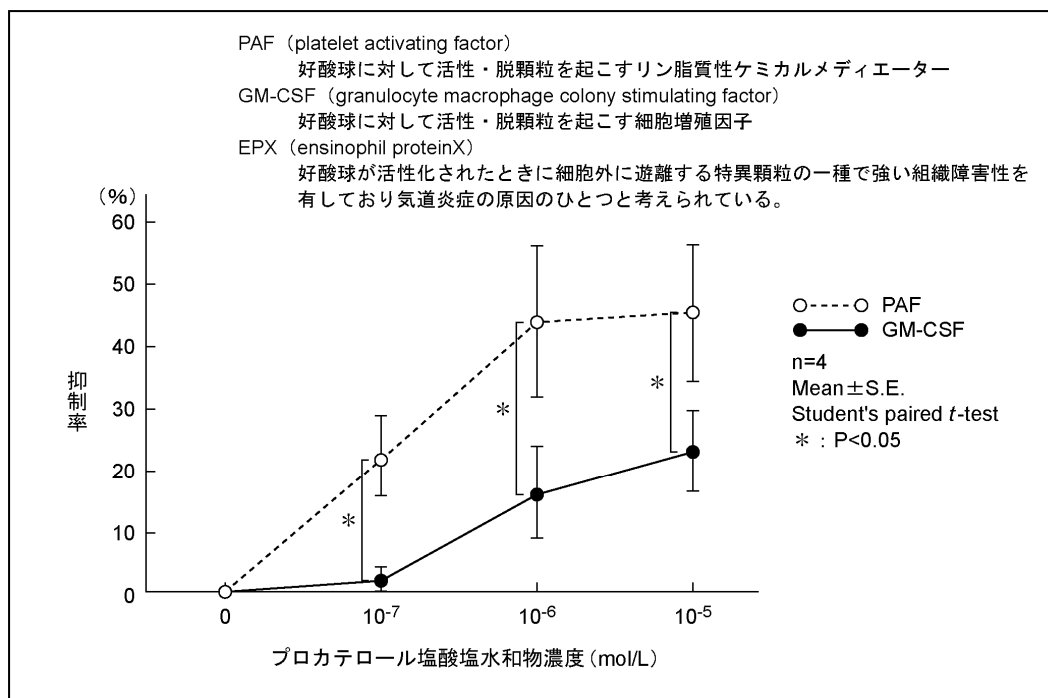


図 15 好酸球脱顆粒への作用

③ 好塩基球遊走に対する作用 (*in vitro*)<sup>42)</sup>

健康成人の静脈血より分離した好塩基球と種々の濃度のプロカテロール塩酸塩水和物を配合し、C5a ( $10^{-10}$  mol/L) 及び IL-8 ( $10^{-8}$  mol/L) による遊走能の変化をボイデンチャンバーにて測定した。

プロカテロール塩酸塩水和物  $10^{-10}$  mol/L から  $10^{-5}$  mol/L により濃度依存的に好塩基球の遊走は抑制された。

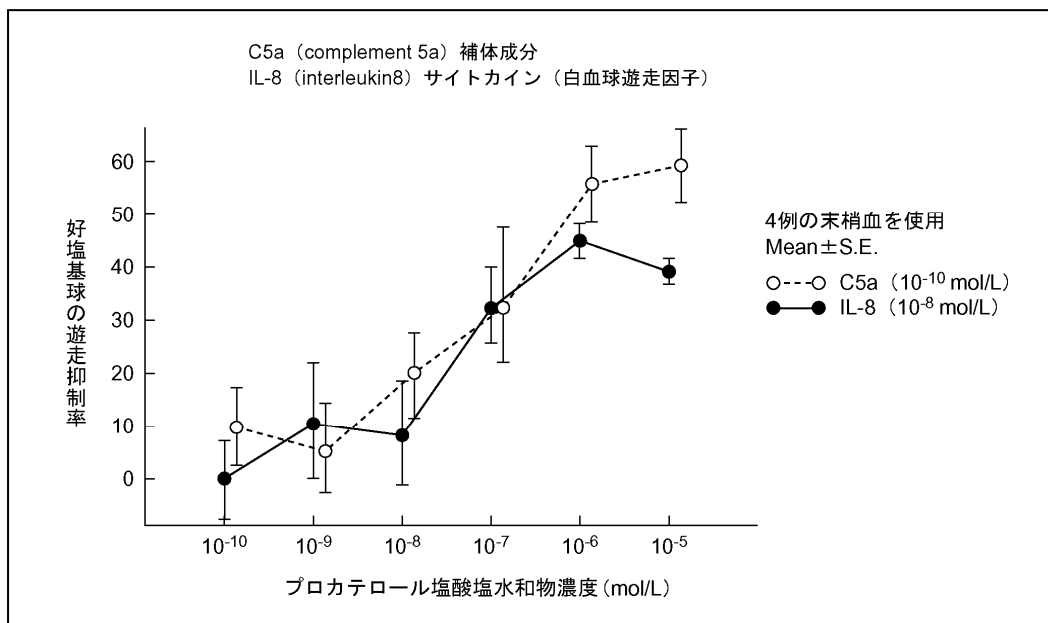


図16 C5a、IL-8による好塩基球遊走に対する作用<sup>42)</sup>

④ メプチン吸入液ユニットとメプチン吸入液 0.01%の気管支拡張作用の比較<sup>43)</sup> (モルモット)

メプチン吸入液ユニットとメプチン吸入液 0.01%を日商式ネブライザーで霧化してモルモットに吸入投与した時の気管支拡張作用を、ヒスタミン吸入誘発昏倒に対する抑制作用を指標として比較した。

その結果、メプチン吸入液ユニットはメプチン吸入液 0.01%と同様の気管支拡張作用を示した。

⑤ 代替フロン製剤 (メプチンエア- $10 \mu\text{g}$ ) の気管支拡張作用及び循環器系への影響 (イヌ)<sup>44)</sup>

代替フロン製剤 (メプチンエア- $10 \mu\text{g}$ ) と従来フロン製剤 (メプチンエア) の有効性及び安全性をイヌを用いて比較検討した。その結果、有効性を指標とした気管支拡張作用において両製剤に差は認められず、安全性の指標とした循環器系への影響についても両製剤に差は認められなかった。

- ⑥ 代替フロンの製剤（メプチンエア-10 $\mu$ g）と従来フロンの製剤（メプチンエア）の同等性<sup>45)</sup> 気管支喘息患者を対象に実施した肺機能（FEV<sub>1.0</sub>）を指標とした薬力学的試験において代替フロンの製剤（メプチンエア-10 $\mu$ g）と従来フロンの製剤（メプチンエア）〔クロロフルオロカーボン類（特定フロンの製剤）等を含む〕の気管支拡張作用は同等であった。

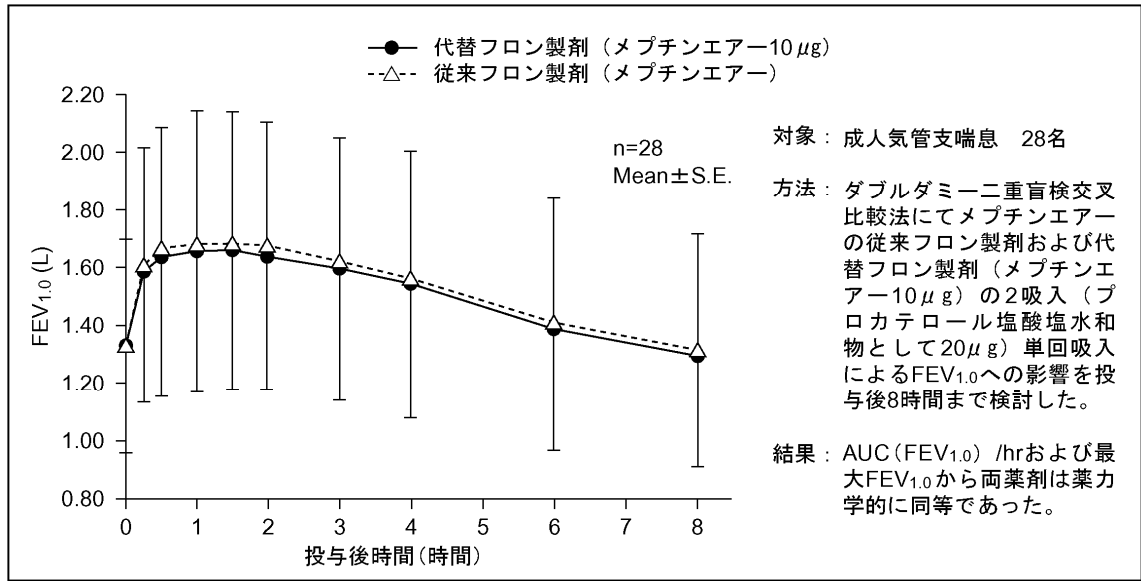


図17 代替フロンの製剤（メプチンエア-10 $\mu$ g）及び従来フロンの製剤（メプチンエア）単回投与のFEV<sub>1.0</sub>の推移

- ⑦ メプチンクリックヘラー10 $\mu$ gとメプチンエアゾール製剤の同等性<sup>46)</sup> 気管支喘息患者を対象に実施した肺機能（FEV<sub>1.0</sub>）を指標とした薬力学的試験においてメプチンクリックヘラー10 $\mu$ gとメプチンエアゾール製剤（メプチンエア）〔クロロフルオロカーボン類（特定フロンの製剤）等を含む〕の気管支拡張作用は同等であった。

対象：成人気管支喘息患者 16名

方法：ダブルダミー二重盲検交叉比較法にてメプチンクリックヘラー10 $\mu$ g及びメプチンエアゾール製剤の2吸入（プロカテロール塩酸塩水和物として20 $\mu$ g）単回吸入によるFEV<sub>1.0</sub>への影響を投与後8時間まで検討した。

結果：AUC (FEV<sub>1.0</sub>) /hrおよび最大FEV<sub>1.0</sub>から両製剤は薬力学的に同等であった。

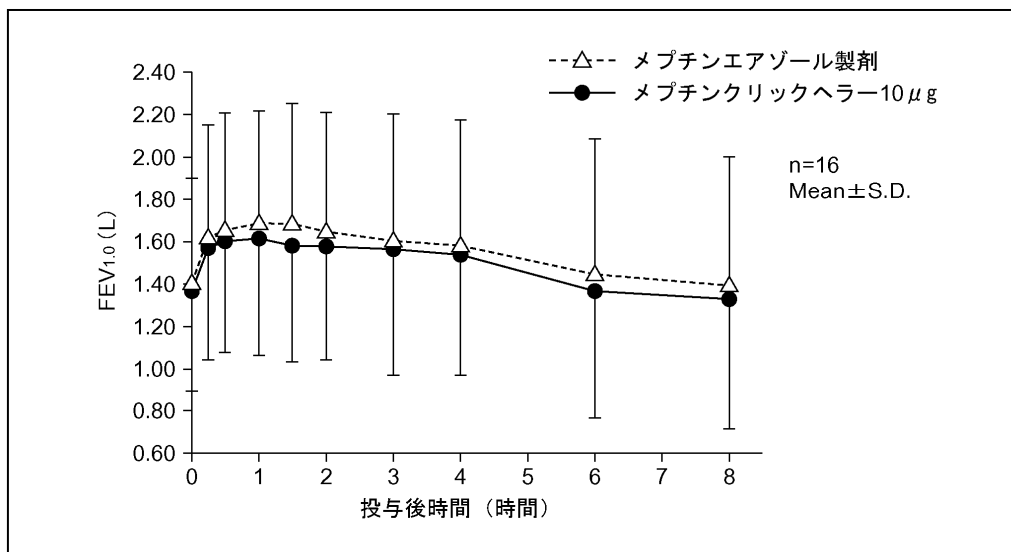


図18 メプチンクリックヘラー10 $\mu$ g及びメプチンエアゾール製剤単回投与のFEV<sub>1.0</sub>の推移

## VII. 薬物動態に関する項目

メプチン 10 $\mu$ g エアー100 吸入・メプチンキッド 5 $\mu$ g エアー100 吸入・メプチンエアー10 $\mu$ g・メプチンキッドエアー5 $\mu$ g での薬物動態は実施していないので添加物が異なるメプチンエアー・メプチンキッドエアー[クロロフルオロカーボン類（特定フロン）等を含む]メプチン吸入液 0.01%の成績を以下に示す。また、メプチンクリックヘラー10 $\mu$ g・メプチン吸入液ユニット 0.3mL・0.5mL での薬物動態は実施していない。

### 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

メプチンエアー：15～30分

#### (3) 通常用量での血中濃度

1) 健康成人男子6例にメプチンエアーを4吸入（プロカテロール塩酸塩水和物として40 $\mu$ g）投与した場合の血漿中濃度を図19に示した<sup>47)</sup>。

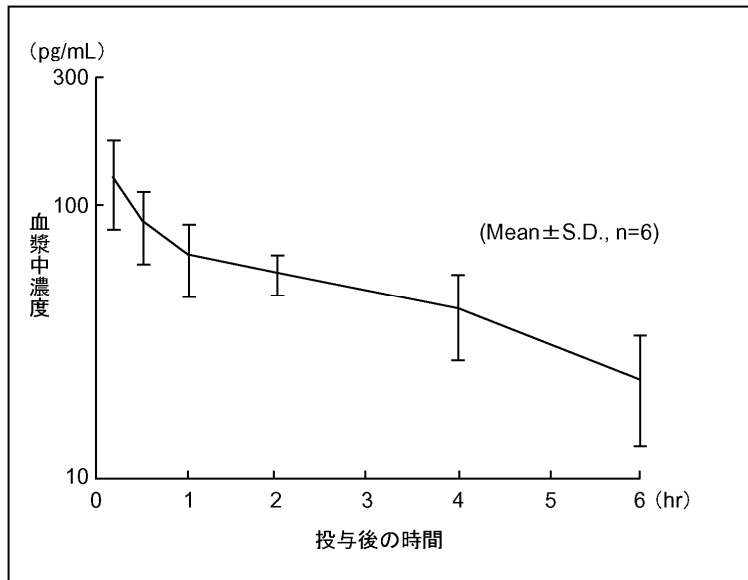


図19 メプチンエアー単回吸入投与での血漿中濃度推移

注意：メプチン 10 $\mu$ g エアー100 吸入・メプチンエアー10 $\mu$ g の承認されている用法・用量は、「プロカテロール塩酸塩水和物として、通常成人 1 回 20 $\mu$ g（2 吸入）を吸入する。」です。

## 2) 吸入補助具使用時

健康成人男子6例にメプチンエアーを4吸入（プロカテロール塩酸塩水和物として40 $\mu$ g）を吸入補助器具（インスパイアーエイド）使用のあり、なしの2方法により単回吸入投与したときの血漿中プロカテロール濃度の推移（GC/MS法）を図20に示す<sup>47)</sup>。

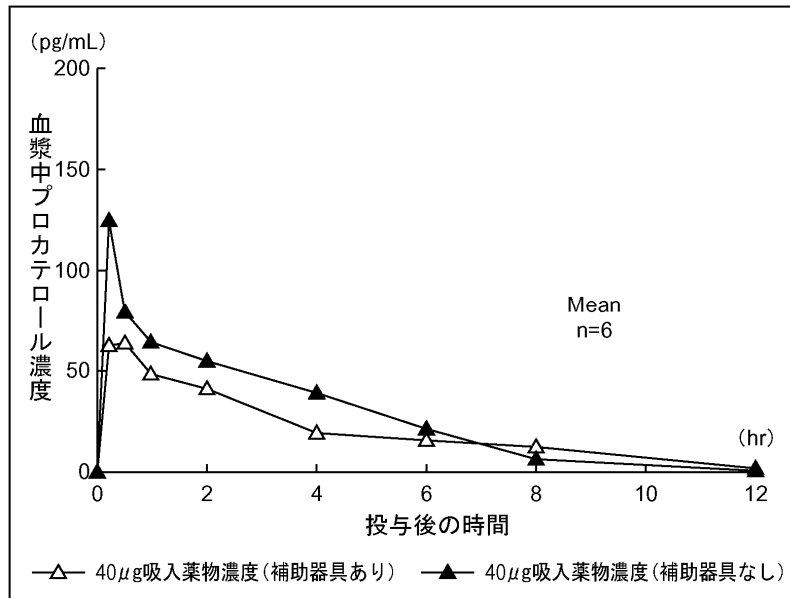


図20 メプチンエアー単回吸入投与での血漿中プロカテロール濃度推移

表21 メプチンエアー単回吸入投与による薬動学的パラメータ

投与量	C <sub>max</sub> (pg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC* (pg·hr/mL)
40 $\mu$ g吸入補助器具あり	71 $\pm$ 21	0.38 $\pm$ 0.14	NC	256 $\pm$ 96
40 $\mu$ g吸入補助器具なし	128 $\pm$ 47	0.25 $\pm$ 0	NC	361 $\pm$ 46

(n=6、Mean $\pm$ S.D.)

NC : Not calculated, \* : Calculated for 24hr

注意：メプチン 10 $\mu$ g エアー100 吸入・メプチンエアー10 $\mu$ g の承認されている用法・用量は、「プロカテロール塩酸塩水和物として、通常成人 1回 20 $\mu$ g (2吸入) を吸入する。」です。

## (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) メプチンエア−に対するメプチン吸入液0.01%の相対的バイオアベイラビリティ<sup>48)</sup>

健康成人を対象にメプチンエア−とメプチン吸入液0.01%の単回吸入交叉比較試験を行った。メプチンエア−（プロカテロール塩酸塩水和物として40 $\mu$ g）投与後、24時間までの尿中への未変化体の排泄率は12.9%であった。一方、メプチン吸入液0.01%（プロカテロール塩酸塩水和物として34及び70 $\mu$ g）の尿中排泄率がそれぞれ7.8%及び7.3%であったことから、メプチン吸入液0.01%のメプチンエア−に対する相対的バイオアベイラビリティは約60%であった。

また、メプチンエア−（プロカテロール塩酸塩水和物として40 $\mu$ g）とメプチン吸入液0.01%（プロカテロール塩酸塩水和物として70 $\mu$ g）投与後の血漿中cAMP濃度は両群でほぼ同様の変動を示したことから、メプチンエア−でプロカテロール塩酸塩水和物として40 $\mu$ g吸入した場合とメプチン吸入液0.01%でプロカテロール塩酸塩水和物として70 $\mu$ g吸入した場合は同様な臨床効果を得られると推察された。

注意：メプチン10 $\mu$ gエア−100吸入・メプチンエア−10 $\mu$ gの承認されている用法・用量は、「プロカテロール塩酸塩水和物として、通常成人1回20 $\mu$ g（2吸入）、小児1回10 $\mu$ g（1吸入）を吸入する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」です。

メプチン吸入液0.01%・吸入液ユニット0.3mL・吸入液ユニット0.5mLの承認されている用法・用量は、「プロカテロール塩酸塩水和物として、通常成人1回30～50 $\mu$ g（0.3～0.5mL）、小児1回10～30 $\mu$ g（0.1～0.3mL）を深呼吸しながらネブライザーを用いて吸入する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」です。

## 2) メプチンエア−とメプチンキッドエア−の同等性

① 成人気管支喘息における検討<sup>49)</sup>

成人気管支喘息7例を対象に、メプチンエア−2吸入（プロカテロール塩酸塩水和物として20 $\mu$ g吸入）とメプチンキッドエア−4吸入（プロカテロール塩酸塩水和物として20 $\mu$ g吸入）の単回吸入交叉比較試験を行い、吸入後2時間までの肺機能成績による両剤の同等性を検討した。その結果、FVC変化率、FEV<sub>1.0</sub>変化率は、両群共傾向差もしくは有意差をもって改善がみられたが、両群間に有意な差はなかった。このことから成人気管支喘息における両剤の臨床的同等性が確認された。

② 小児気管支喘息における検討<sup>50)</sup>

小児気管支喘息22例を対象に、メプチンエア−1吸入（プロカテロール塩酸塩水和物として10 $\mu$ g吸入）とメプチンキッドエア−2吸入（プロカテロール塩酸塩水和物として10 $\mu$ g吸入）の単回吸入交叉比較試験を行い、吸入後2時間までの肺機能成績を検討した。その結果、FVC変化率、FEV<sub>1.0</sub>変化率は、両群共に有意な改善がみられたが、両群間に有意な差はみられなかった。このことから小児気管支喘息においても成人気管支喘息の場合と同様、両剤の臨床的同等性が確認された。

## (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、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<sup>51)</sup>。

## (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 $\beta$ 相の分布容積はそれぞれ2.28及び2.53L/kgであった<sup>51)</sup>。

## (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 $\mu$ g/mLの濃度範囲での結合率は14.3~15.8%であった<sup>52)</sup>。

[参考：ラット]

雄性ラットに<sup>14</sup>C-プロカテロール塩酸塩水和物を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35.03%であった<sup>53)</sup>。

## 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

[参考：ラット]

雄性ラットに<sup>14</sup>C-プロカテロール塩酸塩水和物を3mg/kgで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<sup>53)</sup>。

## (2) 胎児への移行性

該当資料なし

[参考：ラット]

妊娠20日目の雌性ラットに<sup>14</sup>C-プロカテロール塩酸塩水和物を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<sup>54)</sup>。

## (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<sup>14</sup>C-プロカテロール塩酸塩水和物を3mg/kg単回経口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<sup>54)</sup>。

## (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<sup>14</sup>C-プロカテロール塩酸塩水和物を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<sup>55)</sup>。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

[参考：ラット]

<sup>3</sup>H-プロカテロールを雄性ラット (Sprague-Dawley系) に気管内投与後の各組織中の放射能濃度推移を検討した。その結果、投与後5分で、気管支及び肺内濃度は既に高かった。また、投与後30～60分においては、肺を除く各組織中濃度はほぼ一定か、わずかに増加の傾向を示したが、その濃度は最高でも肺内濃度の1/3以下であった<sup>17)</sup>。

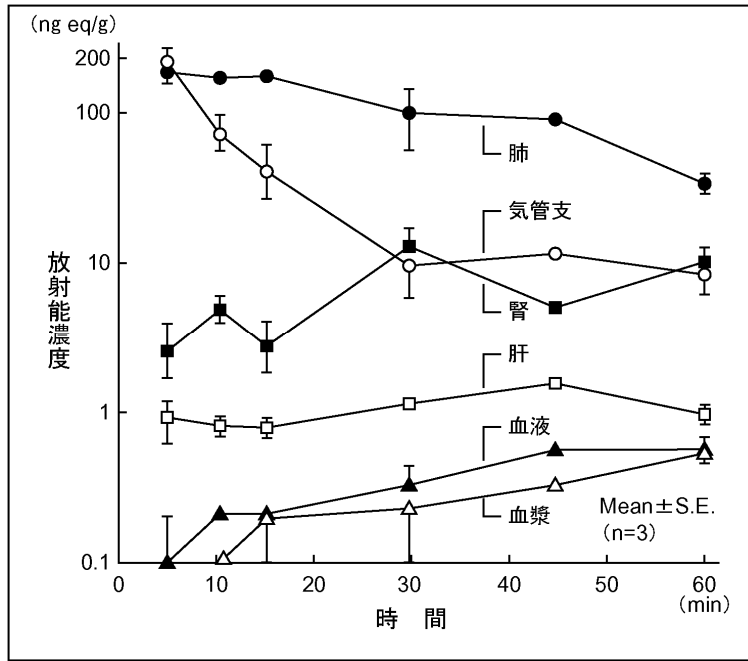


図21 <sup>3</sup>H-プロカテロール気管内投与時の組織中放射能濃度推移

正常モルモットに<sup>3</sup>H-プロカテロールをネブライザーで15秒間噴霧したところ、噴霧5分後の気管及び気管支における濃度は146.4ng eq/gと最も高く、肺内は39.2～56.3ng eq/gと比較的高い濃度を示したのに対し、血漿中濃度は0.3～0.9ng eq/gと低い値を示した<sup>18)</sup>。

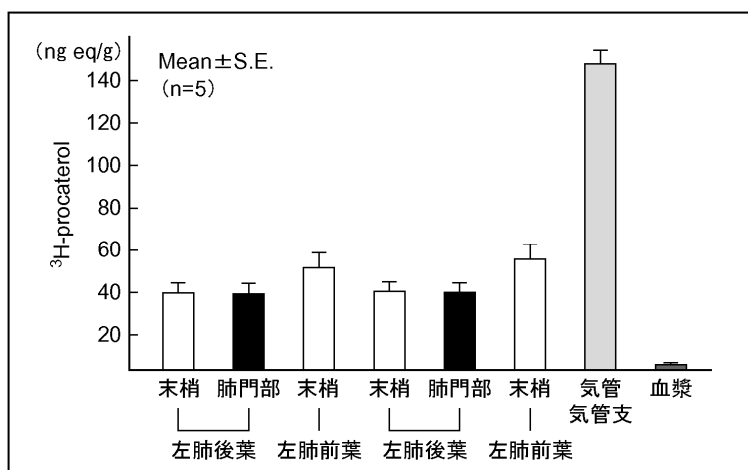


図22 <sup>3</sup>H-プロカテロール気管内投与時の放射能濃度分布

## 5. 代謝

## (1) 代謝部位及び代謝経路

プロカテロール塩酸塩水和物を100  $\mu$ g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23)。

[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23)。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<sup>56)</sup>。

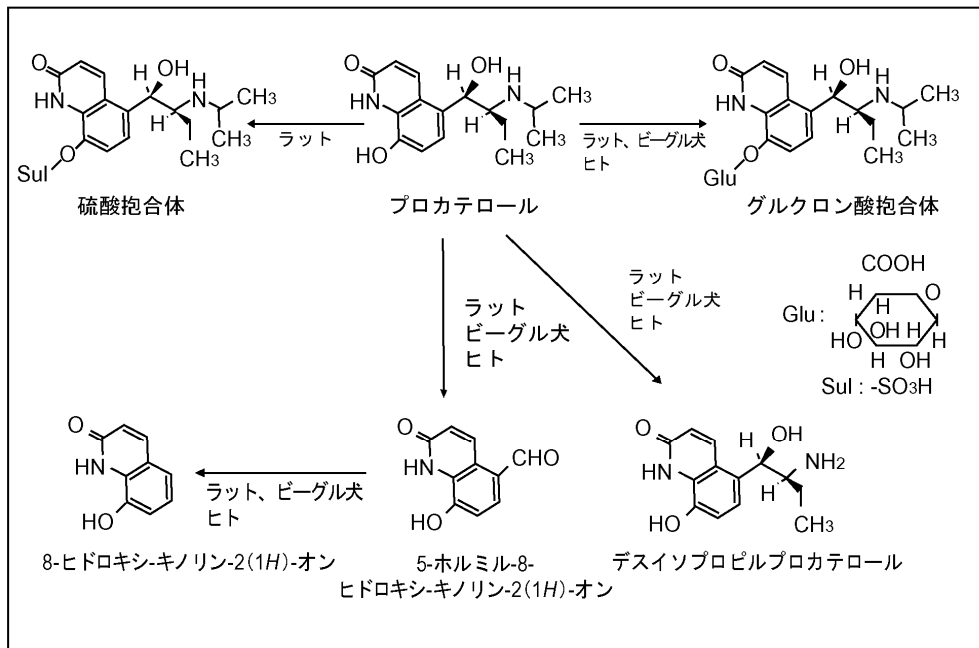


図23 プロカテロールの代謝経路

## (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

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<sup>57)</sup>。

## (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

経口投与時の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 $\beta$ 受容体刺激作用と気道平滑筋の $\beta$ 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。

[参考：ラット]

雄性ラットに $^3\text{H}$ -プロカテロール塩酸塩水和物 $1.2\ \mu\text{Ci}/0.399\ \mu\text{g}/\text{body}$ の用量で気管内投与後60分までの肺内代謝産物を検討した。全放射能の61～64%はプロカテロールであり、代謝産物としてプロカテロールの抱合体が12～15%検出された。他の代謝産物は検出されなかった<sup>17)</sup>。

## (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<sup>47)</sup>

プロカテロール塩酸塩水和物 $40\ \mu\text{g}$  (メプチンエア-4吸入) をエアゾールとして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投与量の14.36%であった。

注意：メプチン $10\ \mu\text{g}$  エア-100 吸入・メプチンエア-10 $\mu\text{g}$  の承認されている用法・用量は、「プロカテロール塩酸塩水和物として、通常成人1回 $20\ \mu\text{g}$  (2吸入) を吸入する。」です。

(3) 排泄速度<sup>48)</sup>

健康成人6例に吸入液としてプロカテロール塩酸塩水和物を34及び $70\ \mu\text{g}/\text{body}$ の用量で投与した場合、投与後6時間までにそれぞれ $2,658.7\text{ng}$  (投与量の7.8%)、 $5,122.1\text{ng}$  (投与量の7.3%) が尿中に排泄され、排泄量には投与量依存性が認められ、その排泄率はほぼ一定の値を示した。また、エアゾールとしてプロカテロール塩酸塩水和物を $40\ \mu\text{g}/\text{body}$ の用量で投与した場合、投与後6時間までに $5,156.9\text{ng}$  (投与量の12.9%) が尿中に排泄された。

## 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）〕  
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

「V. 治療に関する項目」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」を参照すること。

## 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）

$\beta$  刺激剤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）

$\beta$  刺激剤は心拍出量、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）

$\beta$  刺激剤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

メプチン10 $\mu$ gエア－100吸入・メプチンキッド5 $\mu$ gエア－100吸入・メプチンエア－10 $\mu$ g・メプチンキッドエア－5 $\mu$ g・メプチンクリックヘラー10 $\mu$ g

- (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) 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。
- (3) 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、経過の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。
- (4) 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。

メプチン吸入液0.01%・メプチン吸入液ユニット0.3mL・0.5mL

- (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。なお、小児に対する投与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。
- (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。

## 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

表22 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。

## 8. 副作用

メプチン 10 $\mu$ g エアー100 吸入、メプチンキッド 5 $\mu$ g エアー100 吸入、メプチンエアー10 $\mu$ g、メプチンキッドエアー5 $\mu$ g、メプチンクリックヘラー10 $\mu$ g、メプチン吸入液ユニット 0.3mL・0.5mL は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。なお、添加物が異なるメプチンエアー、キッドエアー〔クロロフルオロカーボン類(特定フロン)等を含む〕及びメプチン吸入液で以下の副作用が報告されている。

## (1) 副作用の概要

調査症例6,655例中101例（1.52%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている〔吸入剤：メプチンエアー・キッドエアー・吸入液（ユニットを除く）の承認時及び再審査終了時〕。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。

## 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23 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	心電図異常、血圧上昇、ほてり等	上室性期外収縮・上室性頻拍・心室性期外収縮等、顔面蒼白、血圧低下
精神神経系	振戦、頭痛・頭重感	筋痙直、手のしびれ感、めまい、冷汗、眠気等	神経過敏
消化器	嘔気・嘔吐等		
呼吸器		気管・咽喉頭部異常感、鼻閉、呼吸困難等	
過敏症 <sup>注)</sup>		発疹、そう痒感等	
その他		全身倦怠感、脱力感、聴覚異常、血小板減少等	一過性（吸入後1～2時間）の血清カリウム値の低下

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) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

調査症例6,655例中101例（1.52%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

表 24 副作用一覧

対象	承認時		市販後調査の累計			合計
	エアゾール剤 <sup>1)</sup>	吸入液	エアゾール剤 <sup>1)</sup>	吸入液	剤形不明 <sup>2)</sup>	
調査症例数①	1,173	206	3,427	1,795	54	6,655
副作用発現症例②	52	12	30	7	—	101
副作用発現件数	62	13	37	10	—	122
副作用発現症率(②/①×100)(%)	4.43%	5.83%	0.88%	0.39%	—	1.52%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)					
皮膚・皮膚付属器障害						
そう痒	—	—	1(0.03)	—	—	1(0.02)
発疹	—	—	1(0.03)	—	—	1(0.02)
中枢・末梢神経系障害						
振戦	8(0.68)	3(1.46)	17(0.50)	—	—	28(0.42)
頭痛・頭重	10(0.85)	3(1.46)	2(0.06)	4(0.22)	—	19(0.29)
めまい	2(0.17)	—	1(0.03)	—	—	3(0.05)
手足のしびれ	2(0.17)	—	—	—	—	2(0.03)
筋のこわばり	—	—	1(0.03)	—	—	1(0.02)
自律神経系障害						
冷汗	1(0.09)	—	—	—	—	1(0.02)
聴覚・前庭障害						
難聴	—	1(0.49)	—	—	—	1(0.02)
精神障害						
眠気	1(0.09)	—	—	—	—	1(0.02)
消化管障害						
悪心・嘔気	2(0.17)	2(0.97)	2(0.06)	3(0.17)	—	9(0.14)
嘔吐	—	—	—	1(0.06)	—	1(0.02)
食欲不振	—	—	1(0.03)	—	—	1(0.02)
舌痛	—	—	1(0.03)	—	—	1(0.02)
心・血管障害						
心電図異常	4(0.34)	—	—	—	—	4(0.06)
血圧上昇	1(0.09)	1(0.49)	1(0.03)	—	—	3(0.05)
心拍数・心リズム障害						
心悸亢進	22(1.88)	1(0.49)	6(0.18)	1(0.06)	—	30(0.45)
呼吸器系障害						
気管・咽喉頭部異常感	3(0.26)	—	1(0.03)	1(0.06)	—	5(0.08)
鼻閉	1(0.09)	—	—	—	—	1(0.02)
呼吸困難	1(0.09)	—	—	—	—	1(0.02)
咳・痰	1(0.09)	—	1(0.03)	—	—	2(0.03)
血小板・出血凝血障害						
血小板減少	1(0.09)	—	—	—	—	1(0.02)
一般的全身障害						
熱感	1(0.09)	1(0.49)	—	—	—	2(0.03)
顔面潮紅	1(0.09)	—	—	—	—	1(0.02)
脱力感	—	1(0.49)	—	—	—	1(0.02)
倦怠感	—	—	1(0.03)	—	—	1(0.02)

1) エアゾール剤：メプチンエア、メプチンキッドエア（エアとキッドエアの両方を使用している症例を含む）

2) 不明：複数剤形（エアゾール剤と吸入液の両方を使用している症例）及び使用剤形不明

社内集計：1996年3月再審査結果

- ・この表は、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他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ください。
- ・なお、メプチン10μgエア100吸入・メプチンキッド5μgエア100吸入・メプチンエア10μg・メプチンキッドエア5μg・メプチンリックヘラー10μg・メプチン吸入液ユニット0.3mL・0.5mLは副作用発現頻度が明確となる調査を実施していません。

## (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

## 1) 男女別

表25 男女別副作用発現状況

剤形	エアゾール剤 <sup>注1)</sup>	吸入液	不明 <sup>注2)</sup>	合計	
発現率 (%)	男	0.54 (11/2,044)	0.19 (2/1,077)	0.00 (0/33)	0.41 (13/3,154)
	女	1.37 (19/1,383)	0.70 (5/718)	0.00 (0/21)	1.13 (24/2,122)
発現率の 差異	女>男 (P<0.05)	有意差なし		女>男 (P<0.01)	

注1) エアゾール剤：メプチンエア、メプチンキッドエア（エアとキッドエアの両方を使用している症例を含む）

注2) 不明：複数剤形（エアゾール剤と吸入液の両方を使用している症例）及び使用剤形不明

## 2) 年齢別

表26 年齢別副作用発現状況

剤形	エアゾール剤 <sup>注1)</sup>	吸入液	不明 <sup>注2)</sup>	合計	
16歳未満	0.46 (5/1,092)	0.36 (5/1,392)	0.00 (0/18)	0.40 (10/2,502)	
16 年 歳 未 満 の 発 現 率 (%)	1歳未満	0.00 (0/6)	—	0.00 (0/55)	
	1～7歳未満	0.32 (1/309)	0.00 (0/809)	0.00 (0/3)	0.09 (1/1,121)
	7～16歳未満	0.51 (4/777)	0.94 (5/534)	0.00 (0/15)	0.68 (9/1,326)
16～65歳未満	1.23 (22/1,789)	0.78 (2/257)	0.00 (0/24)	1.16 (24/2,070)	
65歳以上	0.55 (3/546)	0.00 (0/145)	0.00 (0/12)	0.43 (3/703)	
年齢不明	—	0.00 (0/1)	—	0.00 (0/1)	
発現率の差異	有意差なし	有意差なし		16～65歳未満群が16歳未満群より高かった。 (P<0.01)	

注1) エアゾール剤：メプチンエア、メプチンキッドエア（エアとキッドエアの両方を使用している症例を含む）

注2) 不明：複数剤形（エアゾール剤と吸入液の両方を使用している症例）及び使用剤形不明

表27 効能・効果別副作用発現状況

剤形	エアゾール剤 <sup>注1)</sup>	吸入液	不明 <sup>注2)</sup>	合計	
発現率 (%)	気管支喘息	0.93 (29/3,127 <sup>注3)</sup> )	0.42 (7/1,669 <sup>注3)</sup> )	0.00 (0/40 <sup>注3)</sup> )	0.74 (36/4,836 <sup>注3)</sup> )
	慢性気管支炎	0.00 (0/193 <sup>注3)</sup> )	0.00 (0/78 <sup>注3)</sup> )	0.00 (0/11 <sup>注3)</sup> )	0.00 (0/282 <sup>注3)</sup> )
	肺気腫	0.67 (1/150 <sup>注3)</sup> )	0.00 (0/55 <sup>注3)</sup> )	0.00 (0/5 <sup>注3)</sup> )	0.48 (1/210 <sup>注3)</sup> )
	その他	—	0.00 (0/5 <sup>注3)</sup> )	0.00 (0/0 <sup>注3)</sup> )	0.00 (0/5 <sup>注3)</sup> )
発現率の差異	有意差なし	有意差なし		有意差なし	

注1) エアゾール剤：メプチンエア、メプチンキッドエア（エアとキッドエアの両方を使用している症例を含む）

注2) 不明：複数剤形（エアゾール剤と吸入液の両方を使用している症例）及び使用剤形不明

注3) 使用目的（効能・効果）が複数の症例をそれぞれの使用目的にカウントしているため、症例数の合計は、調査症例数よりも多くなっている。

## 3) 効能・効果別

表28 過敏性素因の有無別副作用発現状況

剤形		エアゾール剤 <sup>注1)</sup>	吸入液	不明 <sup>注2)</sup>	合計
発現率(%)	過敏性素因なし	0.89 (27/3,025)	0.13 (2/1,586)	0.00 (0/46)	0.62 (29/4,657)
	過敏性素因あり	0.76 (3/394)	2.45 (5/204)	0.00 (0/8)	1.32 (8/606)
	不明	0.00 (0/8)	0.00 (0/5)	—	0.00 (0/13)
発現率の差異		有意差なし	あり>なし (P<0.01)	—	有意差なし
過敏性素因あり群 の副作用の内訳		3例 (4件)	5例 (8件)	—	8例 (12件)
		振戦：2件 動悸：1件 舌痛：1件	頭痛：3件 頭重感：1件 嘔気：2件 嘔吐：1件 動悸：1件		頭痛：3件 頭重感：1件 嘔気：2件 嘔吐：1件 振戦：2件 動悸：2件 舌痛：1件

注1) エアゾール剤：メプチンエア、メプチンキッドエア（エアとキッドエアの両方を使用している症例を含む）

注2) 不明：複数剤形（エアゾール剤と吸入液の両方を使用している症例）及び使用剤形不明

・有意差検定は、2群間比較は Fisher の直接確率法で行いました。3群以上のカテゴリーのあるものは $\chi^2$ 検定で行い、有意差が認められたものは、更に Fisher の直接確率法で行いました。

## (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10 $\mu$ gエア100吸入・メプチンキッド5 $\mu$ gエア100吸入・メプチンエア10 $\mu$ g・メプチンキッドエア5 $\mu$ g・メプチンクリックヘラー10 $\mu$ g

- (1) 小児に対する投与は、使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。
- (2) 低出生体重児、新生児及び乳児に対する安全性は確立していない。

メプチン吸入液0.01%・メプチン吸入液ユニット0.3mL・0.5mL

低出生体重児、新生児及び乳児に対する安全性は確立していない。

## 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<sup>12)</sup>。メプチン錠50 $\mu$ g1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

メプチン10 $\mu$ gエア－100吸入・メプチンキッド5 $\mu$ gエア－100吸入・メプチンエア－10 $\mu$ g・メプチンキッドエア－5 $\mu$ g・メプチンクリックヘラー10 $\mu$ g

本剤の過度の使用により心室性不整脈（心室頻拍、心室細動等）、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があるので、使用にあたっては用法・用量に注意すること（《用法・用量に関連する使用上の注意》及び「重要な基本的注意」の項参照）。

メプチン吸入液0.01%・メプチン吸入液ユニット0.3mL・0.5mL

- (1) 本剤の過度の使用により心室性不整脈（心室頻拍、心室細動等）、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があるので、使用にあたっては用法・用量に注意すること（《用法・用量に関連する使用上の注意》及び「重要な基本的注意」の項参照）。
- (2) 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。誤飲等の場合は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 $\beta$ 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10 $\mu$ gエア－100吸入

本剤の効果を十分にあらわすためには正しい使い方をするのが大切である。患者には添付の携帯袋及び使用説明書（メプチン10 $\mu$ gエア－100吸入を正しくお使いいただくために）を渡し、使用方法を指導すること。

メプチンキッド5 $\mu$ gエア－100吸入

本剤の効果を十分にあらわすためには正しい使い方をするのが大切である。患者には添付の携帯袋及び使用説明書（メプチンキッド5 $\mu$ gエア－100吸入を正しくお使いいただくために）を渡し、使用方法を指導すること。

メプチンエア－10 $\mu$ g

本剤の効果を十分にあらわすためには正しい使い方をするのが大切である。患者には添付の携帯袋及び使用説明書（メプチンエア－10 $\mu$ gを正しくお使いいただくために）を渡し、使用方法を指導すること。

メプチンキッドエア－5 $\mu$ g

本剤の効果を十分にあらわすためには正しい使い方をするのが大切である。患者には添付の携帯袋及び使用説明書（メプチンキッドエア－5 $\mu$ gを正しくお使いいただくために）を渡し、使用方法を指導すること。

メプチンクリックヘラー10 $\mu$ g

本剤の効果を十分にあらわすためには正しい使い方をするのが大切である。患者には専用の保管容器及び使用説明書（メプチンクリックヘラー10 $\mu$ gを正しくお使いいただくために）を渡し、使用方法を指導すること。

## メプチン吸入液0.01%・メプチン吸入液ユニット0.3mL・0.5mL

- (1) 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。
- (2) 本剤はベンジルペニシリンカリウムと配合すると白濁を生じるので配合を避けること。（メプチン吸入液0.01%のみ）
- (3) 本剤吸入後にうがいを実施するように指示することが望ましい。
- (4) 本剤は保存剤を含有しないので使用直前に開封すること。（メプチン吸入液ユニット0.3mL・0.5mLのみ）
- (5) 本剤は使い切り製剤であるため、1回に全量を使い切ることとし、本剤を用いて用量の調節を行わないこと。（メプチン吸入液ユニット0.3mL・0.5mLのみ）。

## 15. その他の注意

- (1) プロカテロール塩酸塩水和物の経口投与毒性試験（ラット、イヌ）において、他の $\beta$ 刺激薬と同様に心筋障害が認められた。
- (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と考えられており、また、各種 $\beta$ 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<sup>54</sup>。

## 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<sup>59, 60)</sup>

中枢神経系に対する作用は弱く、著しい高用量によってのみ行動反応に対する抑制を示した。末梢臓器に対しては、 $\beta_2$ 受容体の直接刺激作用あるいは $\beta_2$ 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<sup>61, 62)</sup>

ラットの鼻腔吸入による単回投与毒性試験（プロカテロール塩酸塩水和物濃度0.047mg/L又は0.049mg/L、1時間吸入）において死亡例はみられなかった。

表29 プロカテロール塩酸塩水和物のLD<sub>50</sub>値 (mg/kg)

動物種	性別	投与経路			
		経口	静脈内	皮下	腹腔内
ラット	雄	>11,391	151	900	550
	雌	>11,391	130	1,000	503
マウス	雄	3,350	90	370	330
	雌	3,200	83	445	330

(2) 反復投与毒性試験<sup>63~67)</sup>

SD系ラットにプロカテロール塩酸塩水和物12.8~128  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を1カ月間及び6カ月間鼻腔吸入して検討したところ、無影響量は12.8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であった。

SD系ラットにプロカテロール塩酸塩水和物の代替フロン製剤及び従来フロン製剤3~130  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を13週間鼻腔吸入して検討したところ、代替フロン製剤と従来フロン製剤の毒性的影響に明らかな差はないことが確認された。

カニクイザルにプロカテロール塩酸塩水和物12.8~128  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を1カ月間及び6カ月間吸入（咽頭部に噴射）して検討したところ、無影響量は128  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であった。

プロカテロール塩酸塩水和物の経口投与毒性試験（ラット、イヌ）において、他の $\beta$ 刺激薬と同様に心筋障害が認められた。

(3) 生殖発生毒性試験<sup>68, 69)</sup>

SD系ラット及びDutch Belted種ウサギの器官形成期にそれぞれプロカテロール塩酸塩水和物を12.8~128  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、13~134  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を鼻腔吸入して検討したところ、プロカテロール塩酸塩水和物の吸入による無影響量はラットで128  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、ウサギで母獣64.9  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、胎児134  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であった。

## (4) その他の特殊毒性

1) がん原性試験<sup>66)</sup>

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 $\beta_2$ 刺激薬を長時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<sup>70)</sup>

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<sup>71, 72)</sup>

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。

4) 局所刺激性試験<sup>73)</sup>

ウサギの眼前約10cmよりプロカテロール塩酸塩水和物として20 $\mu$ gを噴霧し、眼粘膜に及ぼす影響を調べた結果、刺激性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：製造後3年（外箱等に表示）

保管等については「3. 薬剤取扱い上の注意点」の項参照。

### 2. 貯法・保存条件

メプチン10 $\mu$ gエア－100吸入、メプチンキッド5 $\mu$ gエア－100吸入：室温保存

メプチンエア－10 $\mu$ g、メプチンキッドエア－5 $\mu$ g：室温保存

メプチンクリックヘラー10 $\mu$ g：室温保存

（アルミピロー開封後は専用の保管容器に保管すること。）

メプチン吸入液0.01%・メプチン吸入液ユニット0.3mL・0.5mL：遮光・室温保存

### 3. 薬剤取扱い上の注意点

本剤は処方せん医薬品である。

注意－医師等の処方せんにより使用すること。

メプチン10 $\mu$ gエア－100吸入、メプチンキッド5 $\mu$ gエア－100吸入

使用時及び保管について：

- ・よく振ってから使用すること。
- ・マウスピース（吸入口）は時々取り外し、温水でよく洗い、清潔に保管すること（本体は絶対に水洗いしないこと）。
- ・小児の手の届かない所に保管するよう注意すること。
- ・空になった容器は、火中に投じないこと。
- ・強い衝撃を与えたり、本体を分解しないこと。

メプチンエア－10 $\mu$ g、メプチンキッドエア－5 $\mu$ g

使用時及び保管について：

- ・よく振ってから使用すること。
- ・専用のアダプターを使用すること。
- ・アダプターの吸入口は時々温水でよく洗い、清潔に保管すること。
- ・小児の手の届かない所に保管するよう注意すること
- ・空になった容器（ボンベ）は、火中に投じないこと。

メプチンクリックヘラー10 $\mu$ g

#### (1) 患者への説明

- ・患者に本剤を交付する際には、専用の保管容器及び使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。特に初めて本剤を投与する患者には、吸入方法をよく説明し、確実に吸入することができるよう指導すること。
- ・本剤は防湿のためにアルミピロー包装をしているので、使用開始直前にアルミピローを開封するよう指導すること。

#### (2) 保管及び手入れ

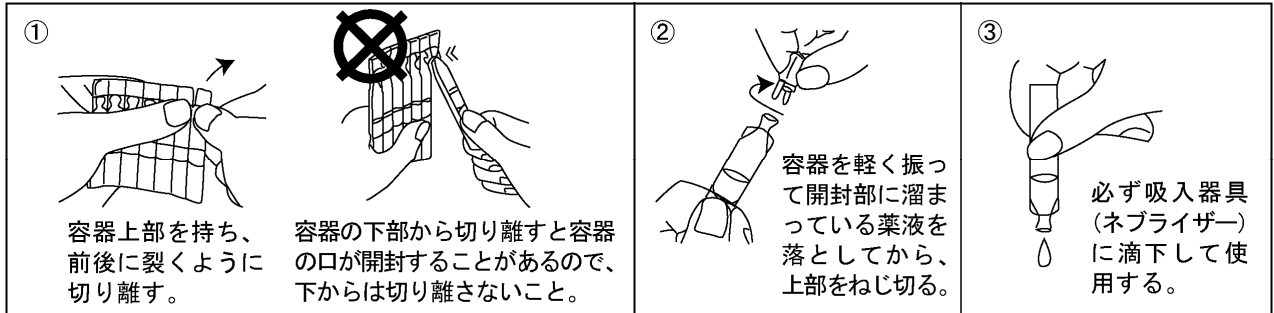
- ・使用後は必ずキャップを閉め、専用の保管容器に保管するよう指導すること。
- ・マウスピース（吸入口）が汚れた場合は、乾いたティッシュペーパー等で拭くよう指導すること。（水で洗ったり、湿った物でマウスピースを拭かないこと。）
- ・強い衝撃を与えたり、本体を分解しないよう指導すること。
- ・小児の手の届かないところに保管するよう注意すること。

メプチン吸入液0.01%

- ・開栓後は汚染防止のため、清潔に取り扱うこと。
- ・容器内に他の薬剤や異物が混入しないよう注意すること。
- ・用時必要量のみを取り出して使用し、いったん取り出した薬液はもとの容器に戻さないこと。
- ・ネブライザーに残った薬液は使用しないこと。
- ・小児の手の届かない所に保管すること。

メプチン吸入液ユニット0.3mL・0.5mL

<使用方法>



- ・目には入れないこと。
- ・使用直前に開封し、1回で使い切ること。
- ・ネブライザーに残った薬液は使用しないこと。
- ・光を避けて保管すること。
- ・小児の手の届かない所に保管すること。

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

表30 包装

メプチン10 $\mu$ gエア-100吸入	5mL $\times$ 10個
メプチンキッド5 $\mu$ gエア-100吸入	2.5mL $\times$ 10個
メプチンエア-10 $\mu$ g	5mL $\times$ 10
メプチンキッドエア-5 $\mu$ g	2.5mL $\times$ 10
メプチンクリックヘラー10 $\mu$ g	5個
メプチン吸入液0.01%	30mL $\times$ 1
メプチン吸入液ユニット0.3mL	0.3mL $\times$ 56
メプチン吸入液ユニット0.5mL	0.5mL $\times$ 56

6. 同一成分・同効薬

表31 同一成分・同効薬

同一成分	メプチン錠 50 $\mu$ g メプチンミニ錠 25 $\mu$ g メプチン顆粒 0.01% メプチンシロップ 5 $\mu$ g/mL メプチンドライシロップ 0.005%
同効薬	イソプレナリン塩酸塩 オルシプレナリン硫酸塩 サルブタモール硫酸塩 トリメトキノール塩酸塩水和物 フェノテロール等

## 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32 承認年月日等

販売名	製造承認年月日	承認番号
メプチン10 $\mu$ gエア-100吸入	2009年 7月 2日	22100AMX01805000
メプチンキッド5 $\mu$ gエア-100吸入		22100AMX01804000
メプチンエア-10 $\mu$ g	2003年 3月 6日	21500AMZ00119000
メプチンキッドエア-5 $\mu$ g		21500AMZ00120000
メプチンクリックヘラー-10 $\mu$ g	2005年 3月 9日	21700AMZ00440000
メプチン吸入液0.01%	2006年 7月 21日	21800AMX10528000
メプチン吸入液ユニット0.3mL	2002年 3月 14日	21400AMZ00342000
メプチン吸入液ユニット0.5mL		21400AMZ00343000

## 9. 薬価基準収載年月日

表33 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10 $\mu$ gエア-100吸入	2009年 9月 18日
メプチンキッド5 $\mu$ gエア-100吸入	
メプチンエア-10 $\mu$ g	2003年 7月 4日
メプチンキッドエア-5 $\mu$ g	
メプチンクリックヘラー-10 $\mu$ g	2005年 6月 10日
メプチン吸入液0.01%	2006年12月 8日
メプチン吸入液ユニット0.3mL	2002年 7月 5日
メプチン吸入液ユニット0.5mL	

## 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

表34 再審査結果等

販売名	再審査結果通知年月日	内容
メプチン10 $\mu$ gエア-100吸入		該当しない*
メプチンキッド5 $\mu$ gエア-100吸入		
メプチンエア-10 $\mu$ g		
メプチンキッドエア-5 $\mu$ g		
メプチンクリックヘラー-10 $\mu$ g		
メプチン吸入液0.01%	1996年3月7日*	「効能・効果」及び「用法・用量」に変更なし
メプチン吸入液ユニット0.3mL	該当しない	
メプチン吸入液ユニット0.5mL		

※ 添加物が異なるメプチンエア-、メプチンキッドエア- [クロロフルオロカーボン類（特定フロン）等を含む] の再審査結果は1996年3月7日に通知された。

\*：販売名変更前の製品

## 12. 再審査期間

表35 再審査期間等

販売名	再審査期間	
メプチン10 $\mu$ gエア-100吸入	該当しない	
メプチンキッド5 $\mu$ gエア-100吸入		
メプチンエア-10 $\mu$ g		
メプチンキッドエア-5 $\mu$ g		
メプチンクリックヘラー10 $\mu$ g		
メプチン吸入液0.01%	6年	1987年6月30日～1993年6月29日*
メプチン吸入液ユニット0.3mL	該当しない	
メプチン吸入液ユニット0.5mL		

\*：販売名変更前の製品

## 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36 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10 $\mu$ gエア-100吸入	2259704G9025
メプチンキッド5 $\mu$ gエア-100吸入	2259704G8029
メプチンエア-10 $\mu$ g	2259704G3043
メプチンキッドエア-5 $\mu$ g	2259704G2039
メプチンクリックヘラー10 $\mu$ g	2259704G7022
メプチン吸入液0.01%	2259704G1032
メプチン吸入液ユニット0.3mL	2259704G5020
メプチン吸入液ユニット0.5mL	2259704G6020

## 15. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) Yabuuchi, Y. et al. : J.Pharmacol.Exp.Ther., 202 (2), 326-336, 1977
- 2) Himori, N. et al. : Br.J.Pharmac., 61 (1), 9-17, 1977
- 3) Yamashita, S. et al. : J.Pharm.Pharmac., 30 (5), 273-279, 1978
- 4) Yabuuchi, Y. : Br.J.Pharmac., 61 (4), 513-521, 1977
- 5) 河村公太郎ほか：社内資料（イヌにおける気道抵抗増大抑制効果），1979
- 6) 鄭正聡ほか：応用薬理., 17 (3), 335-343, 1979
- 7) 河村公太郎ほか：薬理と治療, 14 (10), 6095-6100, 1986
- 8) 飯倉洋治ほか：小児科, 27 (9), 1219-1224, 1986
- 9) 江田昭英ほか：アレルギー, 28 (5), 417-422, 1979
- 10) 伊藤和彦ほか：新薬と臨床, 27 (12), 2127-2133, 1978
- 11) 中沢次夫ほか：現代の診療, 21 (1), 35-39, 1979
- 12) 伊藤和彦：基礎と臨床, 14 (11), 3549-3555, 1980
- 13) 徳山研一：呼吸, 12 (5), 645-649, 1993
- 14) 富田有祐ほか：現代医療, 12 (12), 1771-1778, 1980
- 15) Watanabe-Kohno, S. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., 40 (6), 669-674, 1990
- 16) 國分二三男ほか：呼吸, 10 (6), 686-693, 1991
- 17) 秋山 仁ほか：薬理と治療, 14 (10), 6089-6094, 1986
- 18) 荒井康男ほか：アレルギー, 34 (11), 999-1005, 1985
- 19) 可部順三郎ほか：現代医療, 17 (8), 1645-1660, 1985
- 20) 宮本昭正ほか：呼吸, 4 (9), 1141-1151, 1985
- 21) 露口泉夫ほか：現代医療, 18 (3), 633-643, 1986
- 22) 飯倉洋治ほか：小児科臨床, 39 (2), 449-458, 1986
- 23) Mitsuhashi, M. et al. : J.Asthma., 22 (4), 203-207, 1985
- 24) 滝沢敬夫ほか：臨床と研究, 63 (5), 1641-1652, 1986
- 25) 根本紀夫ほか：Prog.Med., 5 (11), 3015-3023, 1985
- 26) 根本俊彦ほか：Prog.Med., 5 (11), 3001-3014, 1985
- 27) 螺良英郎ほか：現代医療, 17 (10), 1991-2002, 1985
- 28) 真田幸昭ほか：現代医療, 18 (3), 667-672, 1986
- 29) 荒井康男ほか：Prog.Med., 5 (11), 3025-3037, 1985
- 30) 佐藤一洋ほか：日本呼吸管理学会誌, 12 (3), 318-325, 2003
- 31) Obata, Y. et al. : Ann. Allergy, 70, 123-126, 1993
- 32) 西間三馨ほか：小児科診療, 48 (9), 1664-1670, 1985
- 33) Finkel, M. : 社内資料, 1980
- 34) Finkel, M. : 社内資料, 1980
- 35) 池園勝美：社内資料, 2003
- 36) 森田 寛ほか：呼吸, 10 (6), 702-709, 1991
- 37) 加瀬佳年ほか：応用薬理, 15 (4), 705-720, 1978
- 38) 赤坂 徹ほか：小児科診療, 44 (2), 239-247, 1981
- 39) Adachi, M. et al. : Current Therapeutic Research, 40 (3), 624-633, 1986
- 40) Tokuyama, k. et al. : Clinical and Experimental Allergy, 25, 371-378, 1995
- 41) Okubo, Y. et al. : Internal Medicine, 36 (4), 276-282, 1997
- 42) Yamaguchi, M. et al. : Asthma, 32 (2), 125-130, 1995
- 43) 池園勝美ほか：社内資料, 2000
- 44) 池園勝美：社内資料, 2001
- 45) 浜本光生ほか：社内資料, 2003
- 46) Kawai, et al. : Methods Find Exp. Clin. Pharmacol., 27 (6), 385-389, 2005
- 47) 田代信也ほか：薬理と治療, 26 (2), 185-195, 1998

- 48) 螺良英郎ほか：薬理と治療, 13(2), 751-762, 1985
- 49) 木原令夫ほか：現代医療, 17(12), 2323-2330, 1985
- 50) 佐々木聖ほか：小児科診療, 49(3), 493-498, 1986
- 51) Ishigami, M. et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 29(1), 266-270, 1979
- 52) 樫山英二：社内資料, 2003
- 53) 森田誠治ほか：社内資料, 1977
- 54) 郡 英明ほか：社内資料, 1977
- 55) 森田誠治ほか：社内資料, 1977
- 56) Shimizu, T. et al. : *Xenobiotica*, 8(6), 349-358, 1978
- 57) 小山紀之：社内資料, 2001
- 58) Jack, D. et al. : *Toxicology*, 27, 315-320, 1983
- 59) 橋本虎六ほか：日薬理誌, 75(3), 271-289, 1979
- 60) 橋本虎六ほか：日薬理誌, 75(4), 333-364, 1979
- 61) Ulrich, C.E. : 社内資料, 1983
- 62) 住田卓美ほか：応用薬理, 17(3), 355-362, 1979
- 63) Ulrich, C.E. : 社内資料, 1984
- 64) Ulrich, C.E. : 社内資料, 1985
- 65) Coombs, D.W. : 社内資料, 2001
- 66) Blair, M. : 社内資料, 1984
- 67) Blair, M. : 社内資料, 1984
- 68) Schardein, J.L. : 社内資料, 1984
- 69) Schardein, J.L. : 社内資料, 1985
- 70) 中桐直人ほか：応用薬理, 17(3), 363-369, 1979
- 71) 宮内照雄ほか：応用薬理, 17(3), 423-430, 1979
- 72) 辻 秀雄ほか：応用薬理, 17(5), 815-824, 1979
- 73) Johnson, D.E. et al. : 社内資料, 1982

## 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 Air	Taiwan Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	台湾	1989年
Meptin Air	Thai Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	タイ	1992年
Meptin Air	Otsuka (Philippines) Pharmaceutical, Inc.	フィリピン	1993年
Meptin Air	Otsuka Pharmaceutical (H.K.) Ltd.	香港	1994年
Meptin Air	P.T. Otsuka Indonesia	インドネシア	1996年
Meptin nebulizing solution	Otsuka (Philippines) Pharmaceutical, Inc.	フィリピン	2007年

(2009年9月現在)

## XIII. 備考

---

1. その他の関連資料  
なし

## 版数表示

メプチン吸入 インタビューフォーム

---

2002年7月改訂	4-0	(改訂第4版)
2003年10月改訂	5-0	(改訂第5版)
2005年2月改訂	6-0	(改訂第6版)
2005年6月改訂	7-0	(改訂第7版)
2005年8月改訂	8-0	(改訂第8版)
2007年2月改訂	9-0	(改訂第9版)
2008年2月改訂	10-0	(改訂第10版)
2008年11月改訂	11-0	(改訂第11版)
2009年9月改訂	12-0	(改訂第12版)
2010年8月改訂	12-1	