

気管支拡張剤

メプチン®ドライシロップ0.005%

プロカテロール塩酸塩水和物ドライシロップ

Meptin® dry syrup 0.005%

承認番号	21500AMZ00372
薬価収載	2004年7月
販売開始	2004年9月

貯 法: 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締めること。)

使用期限: 製造後3年(外箱等に表示)

TD58X2B10

〔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

〔組成・性状〕

1. 組成

販売名	有効成分	添加物
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	精製白糖、アスコルビン酸、無水クエン酸、軽質無水ケイ酸

2. 製剤の性状

本剤は白色の粒又は粉末でにおいはなく、味は甘い。

〔効能・効果〕

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

〔用法・用量〕

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

※※〔使用上の注意〕

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)甲状腺機能亢進症[甲状腺機能亢進症が増悪することがある。]
- (2)高血圧[血圧が上昇することがある。]
- (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。]
- (4)糖尿病[糖尿病が増悪することがある。]
- (5)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (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のみ、本剤と吸入ステロイド剤等を併用して使用すること。本剤は吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の代替薬ではないため、患者が本剤の使用により症状改善を感じた場合であっても、医師の指示なく吸入ステロイド剤等を減量又は中止し、本剤を単独で用いることのないよう、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。

- (2)気管支喘息治療の長期管理において、本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激薬等の他の適切な薬剤を使用するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。

また、その薬剤の使用量が増加したり、効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受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、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。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カテコールアミン製剤 アドレナリン イソプレナリン等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。	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・血管症状等を増強させることが考えられる。低カリウム血症の増大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 プレドニゾロン 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させることが考えられる。

4. 副作用

本剤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、プロカテロール塩酸塩水和物含有の内服剤(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)で以下の副作用が報告されている。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。

(1)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。

(2) 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		痒痒感
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。

5. 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ため、減量するなど注意すること。

6. 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。]

7. 小児等への投与

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。)

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤はアレルギー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。

9. 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。

10. 適用上の注意

服用時：溶解後はできるだけ速やかに服用すること。

11. その他の注意

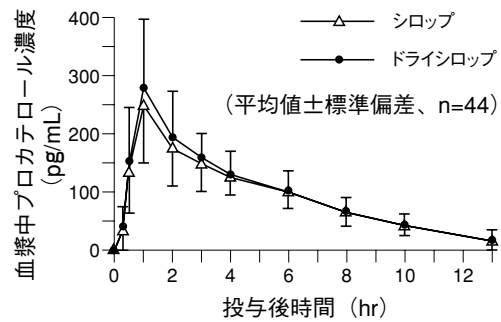
(1) ラットを用いた14週間反復投与毒性試験で30mg/kg、26週間反復投与毒性試験で10mg/kg以上の用量で心筋障害が認められた^{1, 2)}。この心筋障害はイヌにおいても認められたが、他のβ刺激薬でもラット及びイヌにおいて認められた。

(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³⁾。

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度⁴⁾

健康成人男子44例にメプチンドライシロップ0.005%あるいはメプチンシロップ5μg/mLをプロカテロール塩酸塩水和物として100μg^{注)}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。両製剤は生物学的に同等であった。



プロカテロールの薬物動態パラメータ

	t _{max} (hr)	C _{max} (pg/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-3hr} (pg·hr/mL)
メプチンドライシロップ0.005%	1.3 ± 0.7	298 ± 111	4.2 ± 1.7	1,207 ± 338
メプチンシロップ5μg/mL	1.3 ± 0.7	263 ± 104	4.1 ± 1.8	1,151 ± 288

(平均値±標準偏差、n=44)

2. 尿中排泄⁵⁾

メプチン錠50μg(プロカテロール塩酸塩水和物として50μg又は100μg^{注)})を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。

3. 薬物の肝酸化型代謝に関するチトクロームP450分子種主としてCYP3A4(in vitro)

注)本剤、メプチンシロップ5μg/mL及びメプチン錠50μgの承認された成人の用量は1回50μgである。

〔臨床成績〕

本剤での臨床試験は実施していないのでプロカテロール塩酸塩水和物含有のメプチンシロップ5μg/mLの成績を以下に示す。

〈参考〉

小児気管支喘息を対象とした頓用試験における有効率は82.9%(34/41)、小児気管支喘息、喘息様気管支炎を対象とした連用試験における有効率は50.7%(116/229)、小児急性気管支炎に対する連用試験における有効率は75.9%(104/137)であった⁶⁻⁸⁾。

※※〔薬効薬理〕

1. 気管支拡張作用⁹⁻¹³⁾

イヌ、ネコ及びモルモットでの気道抵抗増大抑制効果で見ると、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は強いことが確認されている。

2. 気管支拡張作用持続時間⁹⁻¹¹⁾

イヌ、ネコ及びモルモットで検討した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、イソプレナリン、トリメトキノール、オルシプレナリン硫酸塩及びサルブタモール硫酸塩より長いことが確認されている。

3. β₂受容体への選択性⁹⁻¹²⁾

心循環系のβ受容体と気道系のβ受容体への臓器選択性をイヌ、ネコ及びモルモットで検討したところ、プロカテロール塩酸塩水和物はイソプレナリン、トリメトキノール、オルシプレナリン硫酸塩及びサルブタモール硫酸塩よりも優れた臓器選択性を示した。

4. 抗アレルギー作用¹⁴⁻¹⁹⁾

モルモットあるいはラットでのアレルギー性の気道抵抗増大、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はイソプレナリン、オルシプレナリン硫酸塩及びサルブタモール硫酸塩より強いことが確認されている。また、プロカテロール塩酸塩水和物はアレルギー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ことが確認されている。

5. 気道分泌系に対する作用²⁰⁾

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する。

6. 運動誘発喘息発作抑制作用²¹⁾

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²²⁾

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。

8. 血管透過性亢進に対する作用^{23, 24)}

各種起炎物質によるラット背部皮下の空気嚢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、イソプレナリンとほぼ同等であることが確認されている。また、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は抑制作用を有し、その作用はサルブタモール硫酸塩より強いことが確認されている。

9. 咳に対する作用²⁵⁾

プロカテロール塩酸塩水和物はサブスタンスP吸入による急性気管支炎患者の咳の誘発を抑制する。

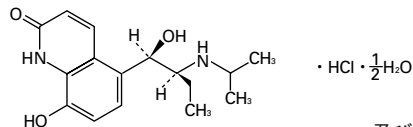
〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：プロカテロール塩酸塩水和物

[Procaterol Hydrochloride Hydrate (JAN)]

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

構造式：



分子式：C₁₆H₂₂N₂O₃ · HCl · 1/2 H₂O

分子量：335.83

性状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。水、ギ酸又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品1.0gを水100mLに溶かした液のpHは4.0～5.0である。光によって徐々に着色する。水溶液(1→20)は旋光性を示さない。融点：約195°C(分解)

〔取扱い上の注意〕

本品は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。

〔包装〕

メプチンドライシロップ0.005%：100g(プラスチックボトル入)

※※〔主要文献及び文献請求先〕

※※主要文献

- 1) 黒住正雄ほか：応用薬理, 17(5), 691-712, 1979
- 2) 河野一弥ほか：応用薬理, 17(5), 713-732, 1979
- 3) Jack, D. et al.: Toxicology, 27, 315-320, 1983
- 4) 長谷川節雄ほか：臨床医薬, 20(8), 857-866, 2004
- 5) 田代信也ほか：薬理と治療, 26(2), 185-195, 1998
- 6) 佐々木 聖ほか：薬理と治療, 8(12), 4735-4743, 1980
- 7) 三島 健ほか：小児科臨床, 34(3), 677-689, 1981
- 8) 飯倉洋治ほか：小児科臨床, 34(3), 691-697, 1981
- 9) Yabuuchi, Y. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 202(2), 326-336, 1977
- 10) Himori, N. et al.: Br. J. Pharmac., 61(1), 9-17, 1977
- 11) Yamashita, S. et al.: J. Pharm. Pharmac., 30(5), 273-279, 1978
- 12) Yabuuchi, Y.: Br. J. Pharmac., 61(4), 513-521, 1977
- 13) 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
- 14) 江田昭英ほか：アレルギー, 28(5), 417-422, 1979
- 15) 伊藤和彦ほか：新薬と臨床, 27(12), 2127-2133, 1978
- 16) 中沢次夫ほか：現代の診療, 21(1), 35-39, 1979
- 17) 伊藤和彦：基礎と臨床, 14(1), 3549-3555, 1980
- 18) 信太隆夫ほか：社内資料(即時型皮内反応に対する抑制効果), 1979
- 19) 富田有祐ほか：現代医療, 12(12), 1771-1778, 1980
- 20) 加瀬佳年ほか：応用薬理, 15(4), 705-720, 1978
- 21) 赤坂 徹ほか：小児科診療, 44(2), 239-247, 1981
- 22) Miura, M. et al.: Am. Rev. Respir. Dis., 141, A387, 1990
- 23) Ohuchi, K. et al.: Immunopharmacology, 20, 81-88, 1990
- 24) 河村公太郎ほか：基礎と臨床, 24(4), 1981-1983, 1990
- 25) Katsumata, U. et al.: Tohoku J. Exp. Med., 158, 105-106, 1989

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

大塚製薬株式会社

信頼性保証本部 医薬情報センター

〒108-8242 東京都港区港南2-16-4

品川グランドセントラルタワー

電話 0120-189-840

FAX 03-6717-1414

※



製造販売元

大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町2-9

TD58X2B10