

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 2013 に準拠して作成

抗コリン性気管支収縮抑制剤

処方箋医薬品^{注)}
注)注意—医師等の処方箋により使用すること

アトロVENT[®] エロゾル 20 μ g

イプラトロピウム臭化物水和物製剤

Atrovent[®] Metered Aerosol 20 μ g

剤形	エアゾール剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注)注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	10mL 中、日本薬局方イプラトロピウム臭化物水和物 4.20mg (イプラトロピウム臭化物として 4.02mg)
一般名	和名:イプラトロピウム臭化物水和物 洋名: Ipratropium Bromide Hydrate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日 : 2002年 3月 15日 薬価基準収載年月日 : 2002年 7月 5日 発売年月日 : 2002年 11月 12日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元 : 帝人ファーマ株式会社 提 携 : ベーリンガーインゲルハイムインターナショナル社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	帝人ファーマ株式会社 メディカル情報グループ TEL:0120-189-315 FAX:03-5512-6707 医療関係者向けホームページ https://medical.teijin-pharma.co.jp/

本IFは2019年7月改訂(第10版)の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(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)の位置付並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、医薬品医療機器等法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IFの様式】

- ① 規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ① IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF記載要領 2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ① 「IF記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領 2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。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、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、医薬品医療機器等法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、医薬品医療機器等法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 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. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
3. 有効成分の確認試験法 7
4. 有効成分の定量法 7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 7
2. 製剤の組成 7
3. 用時溶解して使用する製剤の調整法 8
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 8
5. 製剤の各種条件下における安定性 8
6. 溶解後の安定性 8
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 8
8. 溶出性 8
9. 生物学的試験法 9
10. 製剤中の有効成分の確認試験法 9
11. 製剤中の有効成分の定量法 9
12. 力価 9
13. 混入する可能性のある夾雑物 9
14. 注意が必要な容器・外観が
特殊な容器に関する情報 9
15. 刺激性 10
16. その他 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 11

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物
又は化合物群 17
2. 薬理作用 17

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 19
2. 薬物速度論的パラメータ 20
3. 吸収 21
4. 分布 21
5. 代謝 22
6. 排泄 23
7. トランスポーターに関する情報 24
8. 透析等による除去率 24

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由 25
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) 25
3. 効能又は効果に関連する
使用上の注意とその理由 25
4. 用法及び用量に関連する
使用上の注意とその理由 25
5. 慎重投与内容とその理由 26
6. 重要な基本的注意とその理由
及び処置方法 26
7. 相互作用 26
8. 副作用 26
9. 高齢者への投与 29
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 29
11. 小児等への投与 30
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 30
13. 過量投与 30
14. 適用上の注意 30
15. その他の注意 31
16. その他 31

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験..... 32
2. 毒性試験..... 33

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分..... 36
2. 有効期間又は使用期限..... 36
3. 貯法・保存条件..... 36
4. 薬剤取扱い上の注意点..... 36
5. 承認条件等..... 36
6. 包装..... 36
7. 容器の材質..... 37
8. 同一成分・同効薬..... 37
9. 国際誕生年月日..... 37
10. 製造販売承認年月日及び承認番号..... 37
11. 薬価基準収載年月日..... 37
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更
追加等の年月日及びその内容..... 37
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容..... 37
14. 再審査期間..... 37
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報..... 37
16. 各種コード..... 38
17. 保険給付上の注意..... 38

XI. 文献

1. 引用文献..... 39
2. その他の参考文献..... 40

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況..... 41
2. 海外における臨床支援情報..... 42

XIII. 備考

- その他の関連資料..... 43

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

副交感神経刺激が気管支収縮を起こすことが知られて以来、気管支収縮における副交感神経の役割が重要視され、アトロピンなどの副交感神経遮断剤(抗コリン剤)は、喘息の治療に多く用いられてきた。そのなかで、C.H.Boehringer Sohn 社(現、ベーリンガーインゲルハイム社)は、チオウセンアサガオなどの有効成分アトロピンから誘導される成分について研究を重ね、ブスコパンなど数多くの医薬品を開発した。

1967年、W.Schulz は、アトロピンの4級塩化した誘導体である、Ipratropium Bromide Hydrate を合成した。さらに、W.Tulmer は、この成分が、気管支平滑筋に対し選択的に作用し、吸入剤として顕著な気管支拡張作用を有することを見出した。その後、Ipratropium Bromide Hydrate は、医薬品としての評価として安全性及び有効性が確認され、1974年、海外においてCFC(クロロフルオロカーボン)を噴射剤とした定量噴霧式エアゾール剤として発売された。国内では、1973年より開発が始まり、1980年『「気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫」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』の適応症で承認を取得、1981年アトロベント[®]が発売された。

一方、アトロベント[®]の噴射剤「CFC」が、1988年5月「特定物質の規制等によるオゾン層の保護に関する法律(オゾン層保護法)」の制定により、特定フロンに該当された。また、国際的にも日本を含む160カ国による「オゾン層を破壊する物質に関するモントリオール議定書」が、1987年採択され、国内外においてフロン製造の禁止など、フロンガス規制が進んでいった。そこで、ベーリンガーインゲルハイム社は、CFC代替物の1つであるHFA134a(1,1,1,2-テトラフルオロエタン)を噴射剤とした、特定フロンを含有しない定量噴霧式エアゾール剤を開発した。

HFA134aを噴射剤とした定量噴霧式エアゾール剤は、CFC(特定フロン)噴射剤のアトロベント[®]を対照に製剤学的検討及び欧米で実施された臨床試験による有効性と安全性の比較検討結果をもとに、代替申請が行われ、2002年3月アトロベント[®]エロゾル20 μ gとして新たに承認された。なお、アトロベント[®]エロゾル20 μ gは、国内での使用経験がないことから、旧特定フロン含有製剤(CFC噴射剤)との比較臨床試験が承認条件として課せられ、市販後臨床試験が実施された。その結果、旧特定フロン含有製剤と治療学的に同等であることが認められ、2004年5月に承認条件の削除が了承された。

なお、1988年1月、薬事法(昭和35年法律第145)第14条第2項各号のいずれにも該当しないとの再審査結果を得ている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

本剤は、気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫に対し、口腔からの吸入投与により、気管支平滑筋のアセチルコリン受容体において、迷走神経末端より遊離されるアセチルコリンと拮抗し、その作用を遮断することによって気管支の収縮を抑制する。（「VI. 薬効薬理に関する項目」の項(p.17)参照）

慢性気管支炎、肺気腫の患者においては、運動時の呼吸困難の予防に有効と考えられ、重症患者では入浴時などの日常生活における呼吸困難の予防に有効と考えられる¹⁾。

(1) 臨床効果

アトロベント（特定フロン含有製剤）の承認時までに実施された二重盲検試験を含む臨床試験における有効以上の有効率は、気管支喘息 48.4% (430/889)、慢性気管支炎・肺気腫 30.5% (47/154)であった^{2),3)}。さらに、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）患者を対象とした市販後臨床試験において、本剤とアトロベント（特定フロン含有製剤）は治療学的に同等であることが証明された²⁾。

(2) 副作用

アトロベント（特定フロン含有製剤）承認時（1980年）における安全性評価対象 1,245 例中 74 例（5.9%）に 90 件、アトロベント（特定フロン含有製剤）使用成績調査における安全性評価対象 9,885 例中 140 例（1.4%）に 177 件、本剤の市販後臨床試験における安全性評価対象 47 例中 2 例（4.3%）に 3 件の副作用が認められ、安全性評価対象 11,177 例中、主な副作用は嘔気 47 件（0.4%）、口内乾燥 38 件（0.3%）、頭痛 25 件（0.2%）等であった。副作用とされた臨床検査値の変動は、血清 AST (GOT) 上昇 5 件（0.04%）、血清 ALT (GPT) 上昇 4 件（0.04%）等であった。重大な副作用として、アナフィラキシー、上室性頻脈、心房細動（いずれも頻度不明）があらわれることがある。

II. 名称に関する項目

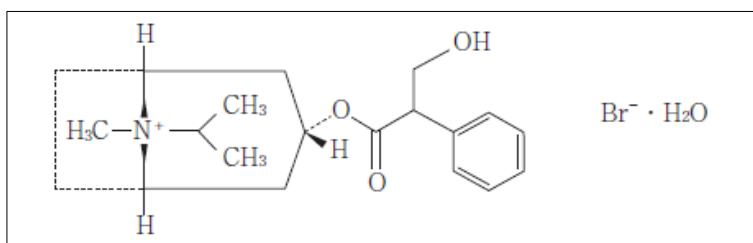
1. 販売名

- (1) 和名 : アトロベント®エロゾル 20 μg
(2) 洋名 : Atrovent® Metered Aerosol 20 μg
(3) 名称の由来 : 作用類似物質の Atropine + 通気・換気を意味する ventilation で Atrovent.

2. 一般名

- (1) 和名(命名法) : イプラトロピウム臭化物水和物(JAN)
(2) 洋名(命名法) : Ipratropium Bromide Hydrate (INN)
(3) ステム : アトロピン誘導体 atropine derivatives

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{BrNO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$
分子量 : 430.38

5. 化学名(命名法)

化学名 : (1R, 3r, 5S)-3-([2RS]-3-Hydroxy-2-phenylpropanoyloxy)-8-methyl-8-(1-methylethyl)-8-azoniabicyclo [3. 2. 1] octane bromide monohydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : Sch1000 : アトロベント承認時(1980年)

7. CAS 登録番号

22254-24-6

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

水に溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、アセトニトリル又は酢酸(100)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性はない。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

約223℃(分解、ただし乾燥後)

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

本品 1.0g を水 20mL に溶かした液の pH は 5.0～7.5 である。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

- (1) 長期保存及び苛酷試験における安定性について、性状、融点、液性、溶状、水分、含量、紫外可視吸光度測定法、薄層クロマトグラフィーの項目を検討したが、いずれの項目についても変化は認められなかった。

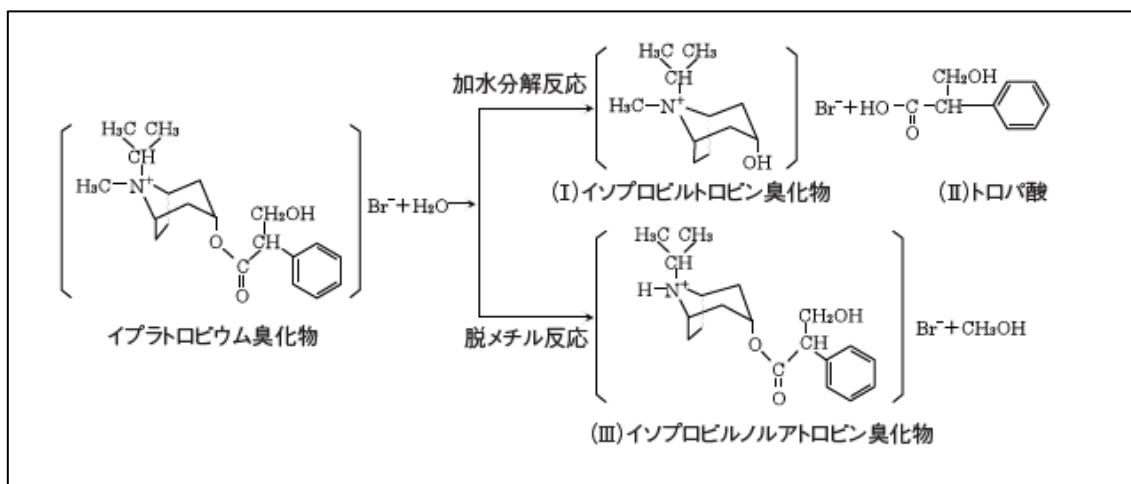
表Ⅲ-1 各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	室温	3年	褐色ガラス瓶、密栓	規格内	
苛酷試験	加熱	45℃	褐色ガラス瓶、密栓	規格内	
	加熱	25℃/50%RH	1年	褐色ガラス瓶、密栓	規格内
		25℃/85%RH		褐色ガラス瓶、密栓	
		25℃/50%RH		褐色ガラス瓶、密栓	
		25℃/85%RH		褐色ガラス瓶、密栓	
	爆光	室温、散光	1年	無色ガラス瓶、密栓	規格内
サンシャイン カーボンアーク灯照射*		9日	無色ガラス瓶、密栓		

* : 9日間の照射が屋外曝露1年間に相当

- (2) 水溶液中での安定性

- ① 室温において水溶液は酸性領域では安定であるが、pH13以上の強塩基性領域では加水分解によりイソプロピルトロピン臭化物 (I) 及びトロパ酸 (II) を生成する。
- ② 100℃の高温において、上記加水分解の他に主としてpH4~10の領域で脱メチルによりイソプロピルノルアトロピン臭化物 (III) を生成する。



3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「イプラトロピウム臭化物水和物」による。

4. 有効成分の定量法

日本薬局方「イプラトロピウム臭化物水和物」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

吸入

(2) 剤形の区別、外観及び性状

1) 区別 : エアゾール剤

2) 規格 : 1噴射中にイプラトロピウム臭化物として 20 μ g を含有する。
1容器(10mL)で 200 回噴射できる。

3) 性状 : 本品の内容物は、無色澄明の液で、エタノール臭を有する。

(3) 製剤の物性

噴射剤にHFA134a(1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン)を使用した定量噴霧式エアゾール剤である。
カスケードインパクターを用いて測定した5.8 μ m未満の微粒子分画は約32%である。

(4) 識別コード

該当しない

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

該当しない

(6) 無菌の有無

本剤は無菌製剤ではない

2. 製剤の組織

(1) 有効成分(活性成分)の含量

内容物10mL中、日本薬局方イプラトロピウム臭化物水和物4.20mg(イプラトロピウム臭化物として4.02mg)を含有する。

(2) 添加物

無水クエン酸

無水エタノール

1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調整法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験を直立状態及び倒立状態で40°C/75%RH条件下に6ヵ月保存条件で、性状、確認試験、内容物重量、粒子径、内容物1g中の主薬量、噴射回数、噴射量、1回の噴射主薬量の測定、薄層クロマトグラフィー及び液体クロマトグラフィーによる純度試験、漏洩試験及び微生物限度試験を評価の指標として行った。その結果から、加速試験において、本品は直立状態及び倒立状態ともに6ヵ月間安定であることが確認された。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

8. 溶出性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 臭化物の定性反応
- (2) 液体クロマトグラフィーにより、標準溶液の保持時間との同一性で確認する。

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

- (1) 専用のアダプターを使用すること。
- (2) 温度が50℃以上のところに置かないこと。
- (3) 容器を火の中に入れないこと。
- (4) アダプターはときどき流水または温湯で洗浄し、十分に乾燥し清潔に保管すること。
- (5) 容器はガスを出しきった状態で廃棄すること。
- (6) 容器は地方自治体により定められた方法にて廃棄すること。

15. 刺激性

該当資料なし

16. その他

該当しない

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

2. 用法及び用量

専用のアダプターを用いて、通常、1回1～2噴射(イプラトロピウム臭化物として20～40 μ g)を1日3～4回吸入投与する。なお、症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

本臨床成績は、アトロベント(特定フロン含有製剤)の臨床成績である。
本剤(アトロベント[®]エロゾル 20 μ g)は、有効性と安全性の比較検討試験によりアトロベントと同等であることが認められている⁴⁾。

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫に対して、アトロベント(特定フロン含有製剤)の承認時まで実施された国内延べ128施設における二重盲検試験を含む臨床試験での効果判定症例1,043例であり、有効率は、下記のとおりであった^{2)、3)}。

対象疾患名	有効率(有効以上)
気管支喘息	48.4%(430/889)
慢性気管支炎、肺気腫	30.5%(47/154)

さらに、市販後臨床試験、慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)患者40例を対象に、クロスオーバー試験による本剤とアトロベント(特定フロン含有製剤) 1回2噴霧(40 μ g)吸入後における両剤の治療学的同等性について、肺機能[FEV1.0(一秒量)]の最大変化量を指標として比較検討を行い、両剤は治療学的に同等であることが認められた⁴⁾。

(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験、薬力学的試験、QT/QTc評価試験

健康成人男子12例を対象に、アトロベント(特定フロン含有製剤)および対照薬(噴射剤のみを充填)について、単回投与試験として、アトロベント40 μ g(2噴射1回、n=2)、80 μ g(4噴射1回、n=2)および対照薬80 μ g(4噴射、n=2)を、連続投与試験として、アトロベント160 μ g(4噴射2回、n=2)、320 μ g(4噴射4回、n=2)、および対照薬320 μ g(4噴射4回、n=2)を投与し、

V. 治療に関する項目

臨床観察、生理機能検査、血液生化学検査、尿検査を経時的に実施し、薬理的検討を行った。

その結果、80 μ g(4噴射1回)および160 μ g(4噴射2回)それぞれ1例、計2例に呼吸亢進が見られたが、いずれも用量相関性は示さず、本剤による薬理作用とは考えられなかった。

この結果から、40 μ gから320 μ gの忍容性および安全性が確認された^{注)}。

一方、対照薬において、アトロベントの薬理作用に拮抗する呼吸抵抗増加作用が認められたことから、一定以上の多数回投与(噴射)は、アトロベントの効果を減少させることも推察された⁵⁾。

注) 本剤の気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫に対して承認されている用法・用量は、1回1~2噴射(イプラトロピウム臭化物として20~40 μ g)を1日3~4回である。

(4) 探索的試験:用量反応探索試験

① 気管支喘息(成人)

成人気管支喘息患者 23 例(内1例、2用量で試験実施)にアトロベント(特定フロン含有製剤)20 μ g(1 噴射:n=8)、40 μ g(2 噴射:n=12)、80 μ g(4 噴射:n=4)の単回投与を行い、呼吸機能(Rr, FVC、FEV1.0、MMEF)を指標に用量設定試験を実施した。

FVCはいずれの用量においても改善の傾向は明らかでなかった(t検定、 $P>0.1$)が、Rr、FEV1.0、MMEF値では、40 μ g(2噴射:n=12)、80 μ g(4噴射:n=4)両群において、投与前値に比し各観察時点で改善が認められた(t検定、 $P<0.1$ 、 $P<0.05$ 、 $P<0.001$)。なお、20 μ g(1噴射)では、Rr、FEV1.0値は60分値に、また、MMEFにおいては、45分、60分値に有意差(t検定、 $P>0.1$)を認めることができなかった。このことから、効果の持続性に関して、

V.治療に関する項目

20 μ g (1噴射)では60分以内であるが、2噴射以上では、少なくとも120分は持続することが確認された。

また、いずれの検査項目においても、各観察時点における両群の差は認められなかった(t検定、 $P>0.1$)。

副作用は、40 μ g (2噴射)群2例に軽度な口渇が認められたが、いずれも一過性であった。以上の結果より、至適用量は1回40 μ g (2噴射)が妥当と判断された⁶⁾。

注) 本剤の気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫に対して承認されている用法・用量は、1回1～2噴射(イプラトロピウム臭化物として20～40 μ g)を1日3～4回である。

② 気管支喘息(小児)

小児気管支喘息患者19例に、アトロベント(特定フロン含有製剤)20 μ g (1噴射)単回投与および40 μ g (2噴射)単回投与を同一患者に対し、2用量で試験を実施した。なお、各患者に対する投与順序は、乱数表を用いて行った。

20 μ g (1噴射)、40 μ g (2噴射)、いずれの群も、吸入前に対し投与後15分で有意に(FEV1.0: t検定、 $P<0.05$ 、FEV1.0%、MMEF、PFR:t検定、 $P<0.01$)呼吸機能を改善していた。また、FEV1.0を除いた呼吸機能では、投与後180分まで気管支拡張効果は持続していた。また、両投与群の効果を比較した結果、全経過中、40 μ g群の方が良好な傾向であったが、各群間に統計学的な有意差(t検定: $P>0.05$)は認められなかった。

なお、副作用は、いずれの投与群においても認められなかった。

以上の結果より、小児における本剤の至適用量は、40 μ g (2噴射)が望ましいと考えられた⁷⁾。

(5) 検証的試験

① 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

② 比較試験

1)成人喘息

成人気管支喘息患者を対象に、気管支拡張薬オルシプレナリン硫酸塩を比較対照薬として、アトロベントの効果を二重盲験比較試験法により検討した。

アトロベントは、1回40 μ g (2噴射)、1日4回およびオルシプレナリン硫酸塩は1回1錠1日4回、それぞれ4週間投与とした。なお、それぞれの効果判定症例数は、82例、87例であった。

V. 治療に関する項目

検討の結果、全期間を通じての喘息症状の推移から判定された全般改善度は、アトロベントで54% (44/82例)、オルシプレナリン硫酸塩で53% (46/87例)の改善率(軽度改善以上)で、両群間に有意差(U-test, $P>0.05$)は認められなかった。なお、悪化例について、両群を比較すると、それぞれ14% (12/82例)、26% (23/87例)とアトロベントに悪化例が少ない傾向(X^2 test, $P<0.1$)が認められた。

また、中央判定では、アトロベントは、オルシプレナリン硫酸塩より有意(U-test, $P>0.05$)に優れており、また、悪化する例も少ないという傾向(X^2 test, U-test $P<0.1$)が認められた。

副作用は、アトロベントに、82例中13例、14件(痰の切れが悪い、発疹 各3件、口渇2件等)は、オルシプレナリン硫酸塩に87例中12例、17件(心悸亢進、嘔気 各3件、口渇、蕁麻疹 各2件 等)がそれぞれ認められた、

以上の結果から、アトロベントの成人気管支喘息に対する有用性が確認された²⁾。

2)慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)

慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者を対象に、 β 刺激薬であるサルブタモール硫酸塩を比較対照薬として、アトロベントの効果を二重盲験比較試験法により検討した。

アトロベントは、1回40 μ g(2噴射)、1日4回およびサルブタモール硫酸塩は1回2錠1日3回、それぞれ8週間投与とした。なお、それぞれの効果判定症例数は、63例、65例であった。

試験の結果、患者印象および全般改善度は、いずれも有意差(U-test, $P>0.05$)はなく、改善率(軽度改善以上)は、それぞれアトロベント群 58.7% (37/63例)、サルブタモール硫酸塩67.7% (44/65例)およびアトロベント群 58.7% (37/63例)、サルブタモール硫酸塩66.2% (43/65例)であった。

副作用は、アトロベントに、63例中3例(4.8%)、6件(嘔気 2件、心悸亢進 1件等) オルシプレナリン硫酸塩に65例中13例(20.0%)、18件(心悸亢進、振戦 各5件等)がそれぞれ認められた。

以上の結果をもとに総合的に判断された主治医による有用度判定では、アトロベント群 68.3% (/63例)、サルブタモール硫酸塩69.2% (/65例)と有意差(U-test, $P>0.05$)はなく、ほぼ同等の有用性があることが認められた。

このことから、アトロベントは、 β 刺激薬とは作用機序が異なる慢性閉塞性肺疾患(COPD)に有用な薬剤であることが確認された³⁾。

3)小児気管支喘息

5~16歳の小児気管支喘息患者54例を対象に、アトロベント(特定フロン含有製剤)40 μ g(2噴射)およびイソプレナリン塩酸塩の交叉二重盲験比較試験を実施した。

両群の全般改善度は、改善以上で、アトロベント群 57.4% (31/54例)、イソプレナリン塩酸塩群 38.9% (21/54例)でアトロベントの方が良好な結果ではあったが、有意差(Utest,

V.治療に関する項目

NS)は認められなかった。

副作用は、アトロベント群で1例(1.9%)に咽頭痛が認められ、イソプレナリン塩酸塩群では、心悸亢進1件、頭痛3件、口渇1件、計4例 5件(7.4%)が認められた。

以上の結果から、アトロベントにおける小児気管支喘息に対する有用性が確認された⁹⁾。

〈参考：海外データ〉

アトロベントエロゾル20 μ gとアトロベントとの比較試験

中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者(379例)[アトロベントエロゾル20 μ g(HFA製剤)群124例、アトロベント(CFC製剤)群127例、HFA製剤プラセボ群62例、CFC製剤プラセボ群66例]に、アトロベントエロゾル20 μ g(HFA製剤)、アトロベント(CFC製剤)各1日4回、1回2噴射(40 μ g)及びそれぞれのプラセボ1日4回、1回2噴射のいずれかを85日間連続投与した。その結果、アトロベントエロゾル20 μ g(HFA製剤)1日4回、1回2噴射(40 μ g)投与1日、29日、57日、85日目の全ての測定時で、FEV_{1.0}の改善及びAUC₀₋₆、最大反応いずれにおいても、各製剤のプラセボ群に対し優れており、アトロベントエロゾル20 μ g(HFA製剤)とアトロベント(CFC製剤)との間に有意な差は認められなかった⁹⁾。(各測定時のベースライン値を共変量、群、施設、群と施設の交互作用を因子とした共分散分析。検定の多重性調整なし)。

③ 安全性試験

該当資料なし

④ 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

「V.3(.6) 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」(下記)参照

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

国内における本剤(アトロベントエロゾル20 μ g:HFA製剤)とアトロベント(特定フロン含有製剤)との比較臨床試験

市販後臨床試験において、慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)患者を対象に、クロスオーバー試験により本剤(HFA製剤)とアトロベント(特定フロン含有製剤)の1回40 μ g(2噴射)吸入後における両剤の治療学的同等性について肺機能[FEV₁(一秒量)]の最大変化量を指標として比較検討を行った。

肺機能のFEV_{1.0}の最大改善量は、調整済平均値で、本剤(HFA製剤)で330mL(改善率18.3%)、アトロベント(特定フロン含有製剤)で、332mL(改善率18.1%)であり、平均値の差

V. 治療に関する項目

の95%信頼区間は、同等性許容域(±90mL)の範囲内にあり、治療学的に両剤は同等であることが検証された⁴⁾。なお、同等性許容域Δの設定については、プラセボと実薬の有効性の差の1/2とすることが推奨されている¹⁰⁾。

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

副交感神経遮断薬

アトロピン硫酸塩水和物、チオトロピウム臭化物水和物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：気管支平滑筋

作用機序：アセチルコリン受容体において、迷走神経末端より遊離されるアセチルコリンと拮抗し、その作用を遮断することによって気管支の収縮を抑制する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

<気管支収縮予防作用>

1) 摘出気管切片における収縮抑制作用

モルモット摘出気管切片におけるアセチルコリン、セロトニン、プロスタグランジンF2 α 、ヒスタミン及びブラジキニンによる収縮反応に対して、イプラトロピウム臭化物水和物は同時投与によりその反応を減弱させ、減弱の程度はイプラトロピウム臭化物水和物の濃度の増加とともに大きくなった¹¹⁾。

2) 動物における気管支収縮抑制作用

麻酔イヌを用いて、アセチルコリン(10 μ g/kg静脈内投与)による気管支収縮に対する抑制効果を、イプラトロピウム臭化物水和物およびアトロピン硫酸塩水和物、dl-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などの β 刺激薬について検討した。その結果、吸入による50%抑制濃度(有効濃度)は、それぞれ、0.005%、0.033%、0.036%、0.198%、0.046%となり、イプラトロピウム臭化物水和物の気管支拡張作用が認められた¹²⁾。

アセチルコリン誘発気管支収縮に対する作用

薬物名	EC50 (%)*
イプラトロピウム臭化物水和物	0.005
アトロピン硫酸塩水和物	0.033
dl-イソプレナリン塩酸塩	0.036
オルシプレナリン硫酸塩	0.198
サルブタモール硫酸塩	0.046

* : 50%有効濃度

VI. 薬効薬理に関する項目

3) ヒトにおける気管支収縮抑制作用

① メタコリン誘発気管支収縮

気管支喘息患者5例(成人)にイプラトロピウム臭化物40 μ g(アトロベント2噴射)を投与し、15分後にメタコリン3 μ g/dLを吸入負荷したところ、一秒量(FEV1.0)の低下及び气道抵抗(Rr)の上昇はみられず、メタコリンによる気管支収縮は抑制された¹³⁾。

② アレルゲン誘発気管支収縮

アレルゲン(室内塵あるいはブタクサ花粉)による吸入誘発で、FEV1.0が20%以上低下する気管支喘息患者5例(成人)について、イプラトロピウム臭化物40 μ g(アトロベント2噴射)を吸入投与し、30分後にアレルゲンを吸入負荷したところ、5例中3例は明らかに、2例は軽度に、それぞれFEV1.0の低下及びRrの上昇が抑制され、アレルゲン吸入負荷による気管支収縮は抑えられた¹³⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

該当しない

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当しない

<参考:海外データ>

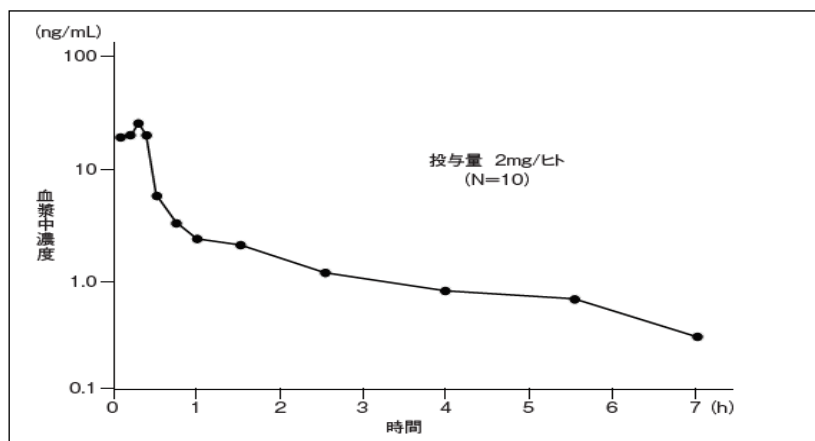
1) 吸入投与後の血漿中濃度(外国人データ)

健康成人10例に2mgのイプラトロピウム臭化物水和物を超音波ネブライザーで吸入投与したときの1時間後の血漿中濃度は、10例中6例で検出限界(500pg/mL)以上、4例は検出限界以下であった¹⁴⁾。

2) 静脈内投与後の血漿中濃度(外国人データ)

健康成人10例に2mgのイプラトロピウム臭化物水和物を静脈内投与したときの血漿中濃度の推移をラジオレセプターアッセイ法で測定した。図VII-1のごとく、1時間後の血漿中濃度は約2ng/mL、8時間後には約0.3ng/mLであり、消失半減期(β相)は約1.6時間であった¹⁴⁾。

図VII-1. 静脈内投与後の血漿中濃度



注) 本剤の気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫に対して承認されている用法・用量は、1回1～2噴射(イプラトロピウム臭化物として20～40μg)を1日3～4回である。

4) **中毒域**

該当資料なし

5) **食事・併用薬の影響**

該当しない

6) **母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因**

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) **解析方法**

該当資料なし

(2) **吸収速度定数**

該当資料なし

(3) **バイオアベイラビリティ**

6.9% (外国人データ、n=10、吸入)

2% (外国人データ、n=10、経口)

AUC: 15.0 h・ng/mL (外国人データ、n=10、静注)¹⁴⁾

(4) **消失速度定数**

11.8L/h (外国人データ、n=10、静注)¹⁴⁾

(5) **クリアランス**

総クリアランスは2.3L/分であり、その内、腎クリアランスは0.9L/分であった(外国人データ、n=10、静注)¹⁴⁾。

(6) **分布容積**

25.9L (外国人データ、n=10、静注)¹⁴⁾

(7) **血漿蛋白結合率**

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3. 吸収

口腔粘膜、気管支粘膜より吸収される^{15)~17)}。

〈参考〉

ラットにハロセン吸入麻酔下14C-イプラトロピウム臭化物水和物を5mg/100 μ Ci/5mL/mgを経口投与したとき、投与4時間後に最高濃度0.025 μ g/mLを示した後、12時間までは比較的速やかに、それ以後は緩やかに低下し、投与後72時間には測定限界以下となった。同様に非麻酔下では投与3時間後に最高濃度0.024 μ g/mLとなり、8時間までは比較的速やかに、それ以後は緩やかに低下し、投与後48時間には測定限界以下となった¹⁸⁾。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

静脈内投与したラットの全身オートラジオグラフィーで脳への分布は認められなかった^{18)、19)}。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

妊娠末期ラット(1mg/kg、静注)の全身オートラジオグラフィーでは胎仔に殆ど移行しない。従って、イプラトロピウム臭化物水和物は胎盤を極めて通過し難いと考えられる¹⁹⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉

授乳中の母ラットに経口投与(2mg/kg)したところ、乳汁中への移行は微量であった²⁰⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考〉

ラットに¹⁴C-イプラトロピウム臭化物水和物を気道内に直接投与したとき、投与直後、肺に高濃度に分布した。その後、イプラトロピウム臭化物水和物は速やかに消失し、ほとんど小腸・大腸内容物として消化管内を移行した。

また、ラットにイプラトロピウム臭化物水和物を連続静脈内投与し、各組織への分布を検討したところ、蓄積性は認められなかった^{18)~20)}。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人に¹⁴C-イプラトロピウム臭化物水和物555μgを吸入投与後4~7時間の尿中にはイプラトロピウム臭化物水和物の未変化体11%、脱ヒドロキシメチル体36%、これらの加水分解物41%、その他約13%の割合で検出された(外国人データ²¹⁾。

〈参考〉

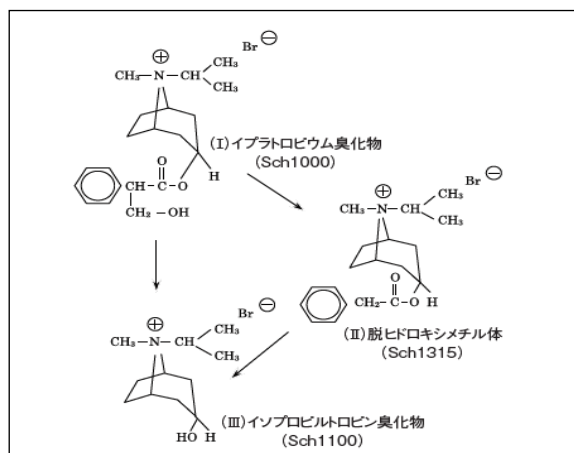
ラット、ウサギの尿中、糞中主代謝物は表VII-1のとおりで、いずれも未変化体(Sとその脱ヒドロキシメチル体及びそれらの加水分解物が共通して検出され、主代謝経路は図VII-2のとおりと推定された^{22)、23)}。

表VII-1. 尿中・糞中主代謝物の割合

動物種	投与経路	試料(採取時間)	代謝物の比率(%)		
			未変化体	脱ヒドロキシメチル体	加水分解物
ラット	静脈内	尿(0~6時間)	59.8	17.1	15.1
		糞(0~24時間)	78.4	8.1	<1
ウサギ	静脈内	尿(0~24時間)	61.8	28.8	1.8
		糞(0~24時間)	72.2	3.4	1.8
	経口	尿(0~24時間)	8.5	76.1	14.6
		糞(24~48時間)	94.0	1.8	2.4

VII. 薬物動態に関する項目

図VII-2. イプラトロピウム臭化物の推定主代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

活性は認められない

(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) 排泄部位及び経路

主として糞便中(経口)

(2) 排泄率

健康成人に¹⁴C-イプラトロピウム臭化物水和物555μgを吸入投与したとき、投与後24時間までの累積回収率は尿中に2.8%、糞中に48.1%、6日までの累積回収率は尿中に3.2%、糞中に69.4%であった(外国人データ)²¹⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

〈参考〉

ラットにハロセン吸入麻酔下¹⁴C-イプラトロピウム臭化物水和物5mg/kgを経口投与したとき、投与後168時間までに、尿中に5.9%、糞中に94.0%が排泄された。同様に非麻酔下、経口投与したとき、尿中に3.2%、糞中に93.6%が排泄された。また、エーテル麻酔下1mg/kgを静脈内投与したとき、胆汁中に投与後15分までに約20%、20時間までに26.5%が排泄された¹⁸⁾。

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 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(原則禁忌を含む)

禁忌(次の患者には使用しないこと)

- (1) 本剤の成分又はアトロピン系薬剤に対して過敏症の既往歴のある患者
- (2) 閉塞隅角緑内障の患者[抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]
- (3) 前立腺肥大症の患者[排尿障害を起こすおそれがある。]

(解説)

(1) アトロピン過敏症

イプラトロピウム臭化物水和物はアトロピンの8位窒素にイソプロピル基が導入され4級アンモニウム塩となったものである。類似化合物であるアトロピンで過敏症の既往がある患者では、イプラトロピウム臭化物水和物でも過敏症を起こす可能性が考えられる(交差感作)ことから、アトロピン過敏症の患者には本剤を使用しないこととした。

(2) 閉塞隅角緑内障

抗コリン作用を持つ薬物は瞳孔括約筋を弛緩させ、瞳孔を散大させるが、これによって房水の流出を防ぎ、眼圧を亢進させる。本剤は吸入により、気管支に直接作用するため、血中濃度は低く、全身作用も極めて弱いと考えられるが、本剤の薬理作用の本質が抗コリン作用に基づくため記載した。

(3) 前立腺肥大症

抗コリン作用により膀胱括約筋は収縮し、排尿筋が弛緩するため、結果として排尿障害を引き起こすことがある。前立腺肥大症により、すでに尿路に閉塞性障害がある患者では排尿困難や尿閉等が起こりやすい。本剤の全身作用は弱いと考えられるが、薬理作用の本質が抗コリン作用に基づくため記載した。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び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

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">(1) 上室性不整脈の患者、又はその既往歴のある患者[上室性頻脈、心房細動等が発現することがある。] (「重大な副作用」の項参照)(2) 開放隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。] |
|---|

(解説)

- (1) 外国において認められたため頻度不明であるが、注意喚起のため記載した。
- (2) 「開放隅角緑内障」については、これまで添付文書において緑内障を注意喚起していたこと、及び開放隅角緑内障の患者のうち、一部の患者については、抗コリン薬を投与した場合に隅角閉塞が起き、急性緑内障発作が生じる可能性を完全には否定できない、との日本眼科学会の見解を踏まえて記載した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

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

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

アトロベント(特定フロ含有製剤)承認時(1980年)における安全性評価対象1,245例中74例(5.9%)に90件、アトロベント(特定フロ含有製剤)使用成績調査における安全性評価対象9,885例中140例(1.4%)に177件、本剤の市販後臨床試験における安全性評価対象47例中2例(4.3%)に3件の副作用が認められ、安全性評価対象総計11,177例中、主な副作用は嘔気47件(0.4%)、口内乾燥38件(0.3%)、頭痛25件(0.2%)等であった。副作用とされた臨床検査値の変動は、血清AST(GOT)上昇5件(0.04%)、血清ALT(GPT)上昇4件(0.04%)等であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **アナフィラキシー**(頻度不明)^{注)}: アナフィラキシー(蕁麻疹、血管浮腫、発疹、気管支痙攣、口腔咽頭浮腫等)が発現することがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 2) **上室性頻脈、心房細動**(いずれも頻度不明)^{注)}: 上室性頻脈、心房細動が発現することがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「慎重投与」の項参照)

注) 外国において認められた副作用のため頻度不明

(3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

頻度 種類	頻度不明 ^{注)}	0.1~5%未満	0.1%未満
精神神経系		頭痛	振戦、眩暈等
消化器		嘔気	嘔吐、腹痛、便秘等
循環器	心拍数増加	心悸亢進	
皮膚			発疹、そう痒感
口腔		口内乾燥	口内炎、にがみ、舌のしびれ、舌のあれ、咽頭不快感、咽頭閉塞感、咽頭痛等
眼	散瞳、眼圧上昇、急性閉塞隅角緑内障、眼痛、霧視、複視等		
その他	尿閉		痰の切れの悪化、気道刺激症状、咳、胸痛

注) 自発報告あるいは外国において認められた副作用のため頻度不明

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	アトロベント*承認時までの調査	アトロベント*使用成績調査
副作用調査例数	1,245例	9,885例
副作用発現例数	74例 (5.94%)	140例 (1.42%)
副作用発現件数	90件	177件

なお、本剤の市販後臨床試験における安全性評価対象47例中2例(4.3%)に3件の副作用が認められた。その内訳は咳嗽2件、咽喉頭疼痛1件であった。

*: アトロベント(特定フロン含有製剤)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

表Ⅷ-1 アトロベント項目別副作用発現頻度

アトロベント:特定フロン含有製剤

副作用の種類	副作用発現件数(%)		アトロベント 使用成績 調査	アトロベント 承認時 (1980)までの 調査
	アトロベント 使用成績 調査	アトロベント 承認時 (1980)までの 調査		
<皮膚付属器官障害>	《6(0.06)》	《5(0.04)》		
蕁麻疹	1(0.01)	0		
そう痒	4(0.04)	1(0.08)		
発疹	1(0.01)	4(0.32)		
<中枢末梢神経系障害>	《19(0.19)》	《20(1.61)》		
頭痛	12(0.12)	13(1.04)		
眩暈	1(0.01)	2(0.16)		
めまい	5(0.05)	0		
振戦	3(0.03)	4(0.32)		
舌麻痺*	1(0.01)	1(0.08)		
音声障害*	1(0.01)	0		
<自律神経系障害>	《32(0.32)》	《25(2.01)》		
口内乾燥	22(0.22)	16(1.29)		
心悸亢進	11(0.11)	11(0.88)		
高血圧*	1(0.01)	0		
<視覚障害>	《2(0.02)》	《0》		
複視	1(0.01)	0		
緑内障	1(0.01)	0		
<胃腸系障害>	《42(0.42)》	《27(2.17)》		
嘔気	28(0.28)	19(1.53)		
嘔吐	4(0.04)	0		
腹痛	3(0.03)	3(0.24)		
便秘	2(0.02)	3(0.24)		
食欲不振*	2(0.02)	0		
口内炎	5(0.05)	1(0.08)		
舌炎	1(0.01)	1(0.08)		
<肝臓・胆管系障害>	《5(0.05)》	《0》		
血清AST(GOT)上昇*	5(0.05)	0		
血清ALT(GPT) 上昇*	4(0.04)	0		
γ-GTP上昇*	1(0.01)	0		
LAP上昇*	1(0.01)	0		
<代謝・栄養障害>	《4(0.04)》	《0》		
ALP上昇*	3(0.03)	0		
呼吸性アシドーシス*	1(0.01)	0		
<呼吸器系障害>	《39(0.39)》	《5(0.40)》		
咽頭炎	16(0.16)	2(0.16)		
咳	4(0.04)	0		
去痰困難	8(0.08)	3(0.24)		
呼吸障害	9(0.09)	0		
呼吸困難*	1(0.01)	0		
喀痰増加*	1(0.01)	0		
<泌尿器系障害>	《6(0.06)》	《0》		
BUN上昇	2(0.02)	0		
排尿困難	2(0.02)	0		
尿閉	2(0.02)	0		
<一般的全身障害>	《5(0.05)》	《2(0.16)》		
胸痛	4(0.04)	1(0.08)		
浮腫	0	1(0.08)		
倦怠感	1(0.01)	0		
<適用部位障害>	《1(0.01)》	《0》		
接触皮膚炎*	1(0.01)	0		
<その他>	《1(0.01)》	《4(0.32)》		
にがみ	1(0.01)	4(0.32)		
合計	《140(1.42)》	《74(5.94)》	177	90

*:「使用上の注意」に記載されていない副作用。《 》内は症例数

本表は、再審査時点(1988年1月)の結果に基づき記載している。よって、一部、記載内容(副作用名及び新規性)が現在の副作用分類とは異なっている。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(5) 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

表Ⅷ-2 アトロベント使用理由別副作用発現率

基礎疾患	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
気管支喘息	6,504	93	1.43(%)
慢性気管支炎	1,780	13	0.73(%)
肺気腫	749	17	2.27(%)
その他	852	17	2.00(%)

アトロベント:特定フロン含有製剤

表Ⅷ-3 アトロベント合併症別副作用発現率

合併症	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
血液障害	30	1	3.33(%)
肝障害	150	2	1.33(%)
腎障害	43	1	2.33(%)
心血管系障害	1,440	32	2.22(%)
呼吸器疾患	1,667	33	1.98(%)
その他の疾患	979	21	2.15(%)
合併症あり	3,686	71	1.93(%)
合併症なし	6,104	69	1.13(%)

アトロベント:特定フロン含有製剤

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分又はアトロピン系薬剤に対して過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、用量ならびに投与間隔に留意するなど注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

- (1) 健康成人男子 10 例に、アトロベント(特定フロン含有製剤)を、 $40\mu\text{g}$ (2 噴射)1 回を2例、 $80\mu\text{g}$ (4 噴射)1 回($80\mu\text{g}$)を2例、 $80\mu\text{g}$ (4 噴射)2 回(5 分間隔、計 $160\mu\text{g}$)を2例、 $80\mu\text{g}$ (4 噴射)4 回(5 分間隔、計 $320\mu\text{g}$)を2例、計8例に投与した。対照として、主薬を全く含まない定量噴霧式エロゾル 4 噴射 1 回を2例、4 噴射 4 回を2例、計4例に投与した。その結果、アトロベント $80\mu\text{g}$ 1 回の1例および $80\mu\text{g}$ 2 回(計 $160\mu\text{g}$)の1例に心拍数の増加、 $40\mu\text{g}$ 1 回の2例に呼吸亢進が見られたが、用量相関性は示さず、薬物による作用とは認めがたいものであった⁵⁾。
- (2) アトロベント(特定フロン含有製剤)を使用した外国での試験では次のような報告がある。被験者を2群に分け、第1群では30分間隔で逐次に投与を行い、各回の投与量 0.02mg 、 0.04mg 、 0.08mg と段階的に増加させ、第2群では、1回が 0.2mg の投与を30分の間隔で行い、投与量の累計を 0.2mg から 1.2mg まで段階的に増加させた。その結果、自覚的副作用として 1.2mg を投与された12例中6例に口渇が認められた¹⁵⁾。

14. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は吸入投与にのみ使用すること。

(2) 投与时

- 1) 本剤には散瞳作用があるので、眼に向けて噴射しないこと。
- 2) 本容器を初めて使用する場合は2回、3日間以上使用しなかった場合は1回、容器の底を上にして予備噴射を行ってから吸入すること。
- 3) 吸入終了後はできるだけうがいをする。

(3) 使用方法の指導

患者には添付の使用説明書を渡し、使用方法を十分指導すること。

(4) 噴射回数

1容器(10mL)で200回噴射できる。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

15. その他の注意

外国において、本剤の単独投与又はネブライザーによるイプラトロピウム臭化物水和物とサルブタモール硫酸塩等の β 2刺激薬との併用により、吸入液が眼に入った場合に急性閉塞隅角緑内障があらわれたとの報告があるので、眼痛又は不快感、結膜うっ血による眼の充血と角膜浮腫を伴う霧視、光輪視又は着色像等の症状が認められた場合には、適切な処置を行い、患者に眼科医の診察を受けさせること。

定量噴霧式の吸入剤ではなく、ネブライザー(加圧気流や超音波でエアゾールを発生させる装置)によってサルブタモール硫酸塩とイプラトロピウム臭化物水和物を併用したところ、急性閉塞隅角緑内障が発現したとの報告がある²⁴⁾、²⁵⁾。

急性閉塞隅角緑内障が発現した5例をまとめた報告²⁴⁾では、ネブライザーで投与して眼症状が発現するまでの時間は1時間～9日であり、突然視力が低下し、強い眼痛、眼窩周囲の頭痛があらわれている。患者はピロカルピン、アセタゾラミド(静注)、鎮痛剤で処置されている。

イプラトロピウム臭化物水和物は抗コリン剤、サルブタモール硫酸塩は β -刺激剤であるが、抗コリン剤に散瞳作用、 β -刺激剤には房水産生を促進する作用があり、吸入中に薬物が眼に入ったことにより発症したものと推測されている²⁴⁾。

アトロVENTエロゾル20 μ gは定量噴霧式の吸入剤であり、これらの報告とは直接の関係はないが、当局の指示(平成5年7月19日付安全課事務連絡)で記載することになったものである。

16. その他

該当しない

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 心血管系に対する作用²⁶⁾

心拍数に対する影響を、無麻酔イヌに水性エアゾールで吸入投与(1分間に約1mL)して比較した結果、イプラトロピウム臭化物水和物は心拍数に影響を及ぼさなかった。

2) 中枢神経系に対する作用^{27)、28)}

自発運動(マウス、皮下)、自発脳波及び脳波覚醒反応(ウサギ、静注)、ストリキニーネ・ペンテトラゾール誘発痙攣・電気ショック(マウス、皮下)等に対してイプラトロピウム臭化物水和物は影響を及ぼさず、中枢作用はないものと考えられた。

3) 消化器系に対する作用²⁸⁾

胃腸管運動(ウサギ・バルーン法)に対してイプラトロピウム臭化物水和物は100 μ g/kg(静注)で抑制作用を示したが、10 μ g/kg(静注)以下では影響を及ぼさなかった。また、腸管炭末輸送(マウス)に対してイプラトロピウム臭化物水和物10mg/kg(皮下)は影響を及ぼさなかった。

4) 唾液分泌に対する作用²⁷⁾

イヌに静脈内投与したとき、刺激促進された唾液分泌を半分まで抑制する用量の平均値はイプラトロピウム臭化物水和物で1.5 μ g/kgあった。水性エロゾルの吸入投与では、刺激促進された唾液分泌をイプラトロピウム臭化物水和物は4%溶液で半分まで抑制した。

5) 瞳孔に対する作用²⁶⁾

イプラトロピウム臭化物水和物の散瞳作用(マウス)は、皮下投与では10 μ g/kg以上でみられ、経口投与では5mg/kg以上であった。

IX. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀(95%信頼限界)(mg/kg)^{29)~31)}

動物	性	吸入	経口	皮下	腹腔内	静脈内
マウス*1	♂	—	1,417 (1,178~2,616)	378 (165~461)	78.7 (70~87)	17.0 (15.2~19.0)
	♀	—	1,460 (862~1,916)	431 (367~526)	84.0 (74~96)	18.0 (16.2~20.0)
ラット*2	♂	*3	1,912 (1,656~2,236)	970 (866~1,170)	164 (146~335)	18.0 (17.5~24.0)
	♀		1,429 (504~1,733)	635 (408~758)	113 (106~123)	20.5 (17.5~24.0)
ウサギ (ヒマラヤ)	♂	—	1,557 (—)	—	—	—
	♀	—	2,282 (—)	—	—	—
サル (アカゲ)	♂	*4	1,557 (—)	—	—	—
	♀		2,282 (—)	—	—	—

*1： 経口、皮下及び腹腔内の動物種はdd系 (probit法)、静脈内はICR系 (Litchfield-Wilcoxon法)。

*2： 経口、皮下及び腹腔内の動物種はWistar系 (probit法)、静脈内はSD系 (Litchfield-Wilcoxon法)。

*3： 試験可能な最高用量(11.5 μg/匹×4回/日×7日間連続)で毒性症状は認められない (Behrens法)。

*4： 試験可能な最高用量(500 μg/頭×2回/日×7日間連続)で毒性症状は認められない (Behrens法)。

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性^{29), 31)}

動物	投与経路	投与期間	最大無作用
ラット(SD系)	吸入	4週	300吸入(3,000 µg)/匹/日以上*
	経口	4週	120mg/kg/日
ラット(CD系)	吸入	30日	384µg/匹/日(ヒト1日用量の約750倍)以上*
ウサギ	経口	4週	40mg/kg/日
サル	吸入	42日	800µg/頭/日(ヒト1日用量の約100倍)以上*

*その試験法で投与可能な最大用量

ラットでの4週間経口投与では、高用量群(1,200mg/kg/日)で歩行失調、立毛、腹部膨満などがみられ、過剰投与による死亡個体が認められたが、剖検所見、血液・生化学・尿検査所見、病理組織所見に異常は認められなかった。

ウサギでの4週間経口投与では、高用量群(400mg/kg/日)で歩行失調、立毛、排便量の減少などがみられ、死亡例におけるカタル性腸炎・便秘を認めたが、血液・尿検査、臓器重量、病理組織所見に何ら異常を認めなかった。

2) 慢性毒性^{29), 31)}

ラットの6カ月经口投与にて高用量群(500mg/kg/日)で体重・摂餌量の減少、自発性低下等を認めたが、血液・生化学・尿検査所見、剖検所見、病理組織所見に本剤に起因する異常は認められなかった。

動物	投与経路	投与期間	最大無作用
ラット(SD系)	経口	6か月	50mg/Kg/日
ラット(CD系)	吸入	26週間	384µg/匹/日以上*
サル	吸入	6か月	800µg/頭/日以上*

*その試験法で投与可能な最大用量

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験

妊娠前及び妊娠初期投与試験 (Seg.I、ラット、経口)、器官形成期投与試験 (Seg.II、ラット・ウサギ、経口及び吸入)、周産期及び授乳期投与試験 (Seg.III、ラット、経口)の結果、生殖機能及び胎仔に対する影響ならびに催奇形性は認められなかった^{32)~34)}。

(4) その他の特殊毒性

1) 突然変異性³⁵⁾

微生物を用いたAmes testにおいて突然変異原性は認められなかった。

2) 溶血性試験²⁸⁾

ウサギの赤血球に対して、5mg/mLの濃度で溶血作用は認められなかった (in vitro)。

3) 抗原性³⁵⁾

モルモットにおける能動感作反応、Schultz-Dale 反応、PCA 試験、アレルギー性皮膚反応のいずれにおいても抗原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 : アトロベント®エロゾル20 μ g 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分: イプラトロピウム臭化物水和物

劇薬(ただし、1容器中、5.236mg以下を含有する吸入剤を除く)

2. 有効期間又は使用期限

使用期限:

製造後3年(外箱に表示)

3. 貯法・保存条件

遮光した気密容器にて室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

本剤は、ガスに代替フロンを用いたエアゾール剤である。

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

- 1) 専用のアダプターを使用すること。
- 2) 温度が50°C以上のところに置かないこと。
- 3) 容器を火の中に入れないこと。
- 4) アダプターはときどき流水または温湯で洗浄し、十分に乾燥し清潔に保管すること。
- 5) 容器はガスを出しきった状態で廃棄すること。
- 6) 容器は地方自治体により定められた方法にて廃棄すること。

(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照)

患者向け医薬品ガイド: なし

くすりのしおり: あり

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

専用アダプター付 : 10mL×5

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

本体:ステンレス
アダプター:ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : なし
同効薬 : チオトロピウム臭化物水和物、アクリジニウム臭化物、ウメクリジニウム臭化物、グリコピロニウム臭化物

9. 国際誕生年月日

1974年8月14日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日:2002年3月15日
承認番号:21400AMY00137000

11. 薬価基準収載年月日

2002年7月5日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月:気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫 1988年1月
(アトロベント特定フロン含有製剤)
内容:薬事法(昭和35年法律第145号)第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫 6年間:1980年10月25日～1986年10月24日
(アトロベント特定フロン含有製剤)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

X. 管理的事項に関する項目

16. 各種コード

販売名	包装	JANコード	GS1-RSSコード (販売包装単位)	HPT(13桁) 番号	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード
アトロベント®エロゾル 20μg	10mL ×5	49-87-294-22111-2	(01)149872941119	1149838010102	2259702G2021	660463003

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン2018(第5版) P.91
日本呼吸器学会COPDガイドライン第5版作成委員会
- 2) 川上保雄ほか:医学のあゆみ, 104(10)706, 1978
- 3) 塩田憲三ほか:医学のあゆみ, 110(11)636, 1979
- 4) 蓮沼智子ほか:日本呼吸管理学会誌, 15(2)243, 2005
- 5) 関 隆ほか:杏林医学会雑誌, 9(2)91, 1978
- 6) 光井庄太郎ほか:診療と新薬, 15(10)2513, 1978
- 7) 荒井康男ほか:診療と新薬, 15(8)1935, 1978
- 8) 荒井康男:小児科診療, 43(1)98, 1980
- 9) Taylor, J., et al.: Chest. 120(4)1253, 2001
- 10) CPMP/EMP/2158/99 Concept paper on the development of a Committee for Proprietary Medicinal Products(CPMP) Points to consider on biostatistical/methodological issues arising from recent CPMP discussions on licensing applications : choice of delta.
- 11) 石原陽子ほか:日本胸部疾患学会雑誌, 18(8)501, 1980
- 12) 柳浦才三ほか:応用薬理, 15(2)223, 1978
- 13) Nakajima, S., et al.: Acta. Medica. Kinki Univ., 4(2)153, 1979
- 14) Ensing, K., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 36(2)189, 1989
- 15) Bleichert, A.: Postgrad. Med. J., 51(Suppl.7)92, 1975
- 16) Deckers, W.: Postgrad. Med. J., 51(Suppl.7)76, 1975
- 17) 小笠原正良ほか:薬局, 32(10)1207, 1981
- 18) 太田真一ほか:薬物動態, 2(5)473, 1987
- 19) 久保順嗣ほか:医薬品研究, 9(2)368, 1978
- 20) 社内報告:薬物動態(ラット), 1977
- 21) Adlung, J., et al.: Arzneim. - Forsch (. Drug Res.), 26(5)1005, 1976
- 22) Förster, H. J., et al.: Arzneim. - Forsch (. Drug Res.), 26(5)992, 1976
- 23) 大沼規男ほか:医薬品研究, 9(2)382, 1978
- 24) Shah, P., et al.: Br. Med. J., 304(6818)40, 1992
- 25) Mulpeter, K. M., et al.: Postgrad. Med. J., 68(796)132, 1992
- 26) 柳浦才三ほか:応用薬理, 15(1)31, 1978
- 27) Bauer, R., et al.: Arzneim. - Forsch (. Drug Res.), 26(5)981, 1976
- 28) 保科憲二ほか:応用薬理, 16(5)813, 1978
- 29)アレキサンダー・カストほか:医薬品研究, 9(2)417, 1978
- 30) 小山 保ほか:医薬品研究, 10(1)176, 1979
- 31) Sarafana, L., et al.: Arzneim. - Forsch (. Drug Res.), 26(5)985, 1976
- 32) 西村美和代ほか:医薬品研究, 9(2)393, 1978
- 33) 加藤正夫ほか:医薬品研究, 9(5)971, 1978
- 34) Niggeschulze, A., et al.: Arzneim. - Forsch (. Drug Res.), 26(5)989, 1976
- 35) 保科憲二ほか:基礎と臨床, 12(3)516, 1978

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・用量は、以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【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

【用法・用量】

専用のアダプターを用いて、通常、1回1～2噴射(イプラトロピウム臭化物として20～40 μ g)を1日3～4回吸入投与する。なお、症状により適宜増減する。

【主な外国での発売状況】

国名	アメリカ
会社名	ベーリンガーインゲルハイム社
販売名	ATROVENT HFA
剤形・規格	吸入エアロゾル 1回に17 μ gの臭化イプラトロピウムがマウスピースより噴射される。 1本に、200回噴射分の臭化イプラトロピウムを含有する。
効能・効果	慢性気管支炎および肺気腫を含む閉塞性肺疾患(COPD)
用法・用量	1日4回、2吸入。24時間で12回の吸入を超えない

国名	英国
会社名	ベーリンガーインゲルハイム社
販売名	ATROVENT Inhaler CFC-Free
剤形・規格	1回量(バルブからの噴射量)は、20 μ gの臭化イプラトロピウムを含む。
効能・効果	慢性閉塞性肺疾患(COPD)および慢性気管支喘息に伴う可逆性の気管支痙攣
用法・用量	成人(高齢者を含む) : 通常1噴霧または2噴霧を1日3回または4回 子供: 6歳未満 - 通常1噴霧を1日3回 6～12歳 - 通常1または2噴霧を1日3回

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報(オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

出典	記載内容
オーストラリアの 分類: An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy (2016年9月)	B1: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.


XIII. 備考

1. その他の関連資料

該当資料なし

TEIJIN 帝人ファーマ株式会社

〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号

資料請求先：メディカル情報グループ  0120-189-315