

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 2008 に準拠して作成

喘息治療剤

アストモリジン[®] 配合胃溶錠

Asthmolysin[®] M Tab.

喘息治療剤

アストモリジン[®] 配合腸溶錠

Asthmolysin[®] D Tab.

販 売 名	アストモリジン配合胃溶錠	アストモリジン配合腸溶錠
剤 形	錠剤(胃溶性フィルムコーティング錠)	錠剤(腸溶性フィルムコーティング錠)
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬、向精神薬、習慣性医薬品 ^{*1} 、処方箋医薬品 ^{*2} ※1 注意-習慣性あり ※2 注意-医師等の処方箋により使用すること	
規 格 ・ 含 量	1錠中 プロキシフィリン 150mg 日局エフェドリン塩酸塩 20mg 日局フェノバルビタール 20mg	
一 般 名	和名	洋名
	プロキシフィリン(JAN) エフェドリン塩酸塩(JAN) フェノバルビタール(JAN)	Proxiphylline(JAN) Ephedrine Hydrochloride(JAN) Phenobarbital(JAN)
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(販売名変更による) アストモリジン配合胃溶錠：2009年6月19日 アストモリジン配合腸溶錠：2009年6月19日 薬価基準収載年月日(販売名変更による) アストモリジン配合胃溶錠：2009年9月25日 アストモリジン配合腸溶錠：2009年9月25日 発売年月日 アストモリジン配合胃溶錠(旧販売名：アストモリジンM錠)：1994年9月1日 アストモリジン配合腸溶錠(旧販売名：アストモリジンD錠)：1994年9月1日	
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売：マルホ株式会社 提携：ドクトル・カーデ製薬会社(ドイツ・ベルリン)	
医薬情報担当者の連絡先	マルホ株式会社 _____ TEL _____ FAX _____	
問 い 合 わ せ 窓 口	マルホ株式会社 製品情報センター TEL：0120-12-2834 受付時間：9時30分～17時30分 (土、日、休日および当社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.maruho.co.jp/medical/index.html	

本 IF は 2019 年 9 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<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、I F と略す)の位置付け並びに I F 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 I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、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新たな I F 記載要領が策定された。

2. I F とは

I F 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、薬事法・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 I F 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 I F 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。

【I F の様式】

- ① 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(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 I F 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「I F 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。

【I F の作成】

- ① I F 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 I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F 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 2008」(以下、「I F 記載要領 2008」と略す)により作成された I F 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。

[I F の発行]

- ① 「 I F 記載要領 2008 」は、平成 21 年 4 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、「 I F 記載要領 2008 」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 I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「 I F 記載要領 2008 」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、 P D F 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、医療機関での I T 環境によっては必要に応じて M R に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の I F については、PMDA の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、 I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、 I F 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、 I F 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、 I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の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」に関する項目等に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

I F 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、薬事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。 I F 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、 I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事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。

(2008 年 9 月)

目次

I. 概要に関する項目	1	6. 排泄	15
1. 開発の経緯	1	7. 透析等による除去率	15
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	16
II. 名称に関する項目	2	1. 警告内容とその理由	16
1. 販売名	2	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	16
2. 一般名	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	16
3. 構造式又は示性式	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	16
4. 分子式及び分子量	2	5. 慎重投与内容とその理由	16
5. 化学名(命名法)	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	17
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	7. 相互作用	18
7. CAS登録番号	3	8. 副作用	22
III. 有効成分に関する項目	4	9. 高齢者への投与	25
1. 物理化学的性質	4	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	25
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	11. 小児等への投与	26
3. 有効成分の確認試験法	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
4. 有効成分の定量法	5	13. 過量投与	26
IV. 製剤に関する項目	6	14. 適用上の注意	26
1. 剤形	6	15. その他の注意	26
2. 製剤の組成	6	16. その他	26
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	IX. 非臨床試験に関する項目	27
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	1. 薬理試験	27
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	2. 毒性試験	27
6. 他剤との配合変化(物理学的変化)	7	X. 管理的事項に関する項目	28
7. 溶出性	7	1. 規制区分	28
8. 生物学的試験法	7	2. 有効期間又は使用期限	28
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	3. 貯法・保存条件	28
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	4. 薬剤取扱い上の注意点	28
11. 力価	8	5. 承認条件等	28
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	6. 包装	28
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	8	7. 容器の材質	28
14. その他	8	8. 同一成分・同効薬	28
V. 治療に関する項目	9	9. 国際誕生年月日	28
1. 効能又は効果	9	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	29
2. 用法及び用量	9	11. 薬価基準収載年月日	29
3. 臨床成績	9	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	29
VI. 薬効薬理に関する項目	11	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	29
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11	14. 再審査期間	29
2. 薬理作用	11	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	29
VII. 薬物動態に関する項目	12	16. 各種コード	29
1. 血中濃度の推移・測定法	12	17. 保険給付上の注意	29
2. 薬物速度論的パラメータ	13	XI. 文献	30
3. 吸収	14	1. 引用文献	30
4. 分布	14		
5. 代謝	14		

2.その他の参考文献.....	30
X II.参考資料.....	31
1.主な外国での発売状況.....	31
2.海外における臨床支援情報.....	31
X III.備考.....	32

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アストモリジン配合胃溶錠及びアストモリジン配合腸溶錠は、プロキシフィリン及びエフェドリン塩酸塩を主成分とする喘息治療剤である。

本剤は、1994年3月に承認され、1994年9月より発売している。

なお、医療事故防止のため、2009年6月に販売名をアストモリジンM錠からアストモリジン配合胃溶錠、アストモリジンD錠からアストモリジン配合腸溶錠として代替新規承認を取得し、同年9月に薬価収載された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. プロキシフィリンとエフェドリン塩酸塩の配合により、優れた気管支平滑筋弛緩作用を示す。(in vitro) (11頁参照)
2. 気管支喘息、急性・慢性気管支炎に有用である。(9頁参照)
3. 胃溶錠と腸溶錠がある。
4. 胃溶錠：総投与症例85例中、2例(2.35%)に副作用が認められ、その症状は口渇、腹部膨満感、眠気各1件であった。また、本剤の投与によると思われる臨床検査値の異常変動はみられなかった。(承認時)

腸溶錠：総投与症例91例中、1例(1.10%)に副作用が認められ、その症状は悪心1件であった。また、本剤の投与によると思われる臨床検査値の異常変動がみられたのは、AST(GOT)の軽度上昇1件であった。(承認時)

重大な副作用として、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、紅皮症(剥脱性皮膚炎)、過敏症症候群、顆粒球減少、血小板減少、呼吸抑制、肝機能障害、重篤な血清カリウム値の低下があらわれることがある。(22~24頁参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アストモリジン® 配合胃溶錠

アストモリジン® 配合腸溶錠

(2) 洋名

Asthmolysin® M tab.

Asthmolysin® D tab.

(3) 名称の由来

ドイツ語の Asthma(喘息)と Lysis(緩解)を組み合わせたものである。

なお、胃溶錠、腸溶錠の洋名は各々magenlöslich(胃溶性)、darmlöslich(腸溶性)に由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

プロキシフィリン (JAN)

エフェドリン塩酸塩 (JAN)

フェノバルビタール (JAN)

(2) 洋名(命名法)

Proxyphylline (JAN)

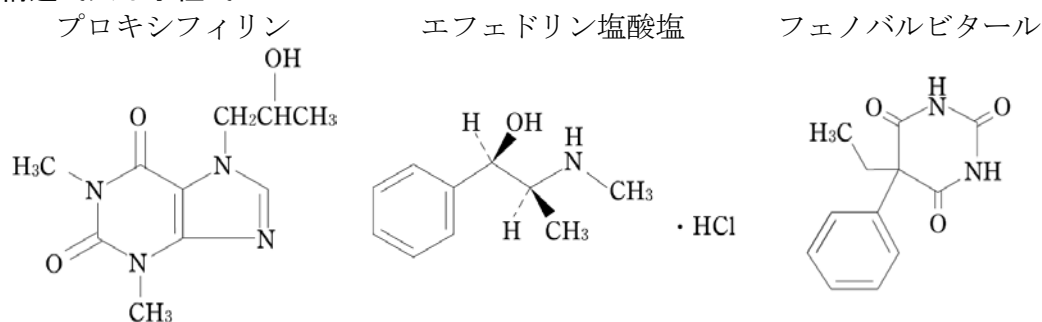
Ephedrine Hydrochloride (JAN)

Phenobarbital (JAN)

(3) ステム

Phenobarbital barb : バルビツール酸誘導体

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

	分子式	分子量
プロキシフィリン	C ₁₀ H ₁₄ N ₄ O ₃	238.24
エフェドリン塩酸塩	C ₁₀ H ₁₅ NO·HCl	201.69
フェノバルビタール	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	232.24

5.化学名(命名法)

プロキシフィリン

7-(β -Hydroxypropyl) theophylline (IUPAC)

エフェドリン塩酸塩

(1*R*, 2*S*)-2-Methylamino-1-phenylpropan-1-ol monohydrochloride (IUPAC)

フェノバルビタール

5-Ethyl-5-phenylpyrimidine-2, 4, 6(1*H*, 3*H*, 5*H*)-trione (IUPAC)

6.慣用名、別名、略号、記号番号

胃溶錠 M-1020M(治験番号)

腸溶錠 M-1020D(治験番号)

7.CAS 登録番号

プロキシフィリン 603-00-9

エフェドリン塩酸塩 50-98-6

フェノバルビタール 50-06-6

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

プロキシフィリン

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

エフェドリン塩酸塩

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

フェノバルビタール

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

プロキシフィリン

水に溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすく、無水酢酸又はアセトンにやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくい。

エフェドリン塩酸塩

水に溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすく、酢酸(100)に溶けにくく、アセトニトリル又は無水酢酸にほとんど溶けない。

フェノバルビタール

N,N-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、エタノール(95)又はアセトンに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水に極めて溶けにくい。
水酸化ナトリウム試液に溶ける。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点

プロキシフィリン 134~138°C

エフェドリン塩酸塩 218~222°C

フェノバルビタール 175~179°C

(5) 酸塩基解離定数

プロキシフィリン 該当資料なし

エフェドリン塩酸塩 pKa=9.6

フェノバルビタール pKa₁=7.3 pKa₂=11.8

(6) 分配係数

該当資料なし

(7)その他の主な示性値

旋光度

プロキシフィリン 該当資料なし

エフェドリン塩酸塩 $[\alpha]_D^{20}$: -33.0~-36.0° (乾燥後、1g、水、20mL、100mm)

フェノバルビタール 該当資料なし

pH

プロキシフィリン 水溶液(1→100)は中性である。

エフェドリン塩酸塩 1.0g を水 20mL に溶かした液の pH は 4.5~6.5 である。

フェノバルビタール 飽和水溶液の pH は 5.0~6.0 である。

2.有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3.有効成分の確認試験法

プロキシフィリン 日本薬局方外医薬品規格 2002「プロキシフィリン」の確認試験による

エフェドリン塩酸塩 日局「エフェドリン塩酸塩」の確認試験による

フェノバルビタール 日局「フェノバルビタール」の確認試験による

4.有効成分の定量法

プロキシフィリン 日本薬局方外医薬品規格 2002「プロキシフィリン」の定量法による







エフェドリン塩酸塩 日局「エフェドリン塩酸塩」の定量法による

フェノバルビタール 日局「フェノバルビタール」の定量法による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

販売名	アストモリジン配合胃溶錠	アストモリジン配合腸溶錠
性状	白色の 胃溶性フィルムコーティング錠	白色～微黄白色の 腸溶性フィルムコーティング錠
表面 直径(mm)	 約 9.1	 約 9.1
裏面 厚さ(mm)	 約 5.1	 約 5.1
側面 質量(mg)	 約 310	 約 322

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

アストモリジン配合胃溶錠：MA160

アストモリジン配合腸溶錠：MA170

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

アストモリジン配合胃溶錠：1錠中 プロキシフィリン 150mg、日局エフェドリン塩酸塩 20mg、
日局フェノバルビタール 20mg 含有

アストモリジン配合腸溶錠：1錠中 プロキシフィリン 150mg、日局エフェドリン塩酸塩 20mg、
日局フェノバルビタール 20mg 含有

(2) 添加物

アストモリジン配合胃溶錠：トウモロコシデンプン、乳糖水和物、カルメロースカルシウム、
ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、
ヒプロメロース、カルナウバロウ

アストモリジン配合腸溶錠：トウモロコシデンプン、乳糖水和物、カルメロースカルシウム、
ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、
グリセリン脂肪酸エステル、ヒプロメロースフタル酸エステル、
カルナウバロウ

(3) その他

該当資料なし

3.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4.製剤の各種条件下における安定性¹⁾

長期保存試験（胃溶錠）

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25°C±2°C 60%±5%RH	43 カ月	PTP ピロー包装 (市販包装形態)	明確な品質の変化なし

試験項目：性状、溶出性（プロキシフィリン、フェノバルビタール、エフェドリン塩酸塩）、定量法（プロキシフィリン、フェノバルビタール、エフェドリン塩酸塩）

長期保存試験（腸溶錠）

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25°C±2°C 60%±5%RH	43 カ月	PTP ピロー包装 (市販包装形態)	明確な品質の変化なし

試験項目：性状、溶出性（プロキシフィリン、フェノバルビタール、エフェドリン塩酸塩）、定量法（プロキシフィリン、フェノバルビタール、エフェドリン塩酸塩）

5.調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6.他剤との配合変化(物理学的変化)

該当しない

7.溶出性

日本薬局方外医薬品規格第三部に準じて試験を行った。

溶出規格（胃溶錠）

	表示量	規定時間	溶出率
プロキシフィリン	150mg	30 分	85%以上
フェノバルビタール	20mg		75%以上
エフェドリン塩酸塩	20mg		85%以上

溶出規格（腸溶錠）

	表示量	p H	規定時間	溶出率
プロキシフィリン	150mg	1. 2	120 分	5%以下
フェノバルビタール	20mg			5%以下
エフェドリン塩酸塩	20mg			5%以下
プロキシフィリン	150mg	6. 8	45 分	80%以上
フェノバルビタール	20mg			75%以上
エフェドリン塩酸塩	20mg			80%以上

8.生物学的試験法

該当しない

9.製剤中の有効成分の確認試験法

プロキシフィリン ムレキシド反応(呈色反応)
エフェドリン塩酸塩 長井反応(呈色反応)
フェノバルビタール 硫酸銅試液による沈殿反応

10.製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11.力価

該当しない

12.混入する可能性のある夾雑物

なし

13.治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14.その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

下記疾患に伴う咳嗽及び気道閉塞症状
気管支喘息、急性気管支炎、慢性気管支炎

2. 用法及び用量

アストモリジン配合胃溶錠：通常成人1回1錠を1日1～2回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

アストモリジン配合腸溶錠：通常成人1回1錠を1日1～2回就寝前又は必要時に経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ(2009年4月以降承認品目)

該当しない

(2) 臨床効果

国内総計176例(胃溶錠85例、腸溶錠91例)を対象とした臨床試験における改善率は、次のとおりであった²⁾⁻⁹⁾。

改善率(中等度改善以上)

	胃溶錠	腸溶錠
気管支喘息	70.7% [29/41]	66.7% [30/45]
急性気管支炎	68.8% [11/16]	72.7% [24/33]
慢性気管支炎	64.3% [18/28]	61.5% [8/13]

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

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)
該当資料なし

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

キサランチン系薬剤、 β_2 刺激薬

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：気管支平滑筋に対する弛緩作用及び鎮痙作用を有する。(in vitro)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 本剤の気管支平滑筋に対する弛緩作用及び鎮痙作用は、主成分であるプロキシフィリン及びエフェドリン塩酸塩の協力作用に基づく¹⁰⁾¹¹⁾。(in vitro)
2. プロキシフィリンは、ホスホジエステラーゼを阻害して cyclic AMP の細胞内濃度を上昇させることにより、気管支平滑筋弛緩作用を示す¹⁰⁾。(in vitro)
3. エフェドリン塩酸塩は、 β 受容体を刺激して cyclic AMP の細胞内濃度を上昇させるとともに¹⁰⁾、プロキシフィリンの気管支平滑筋弛緩作用を増強する¹⁰⁾¹¹⁾。(in vitro)
4. フェノバルビタールは、プロキシフィリン及びエフェドリン塩酸塩の中樞興奮作用を抑制する¹¹⁾。(マウス)

(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

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

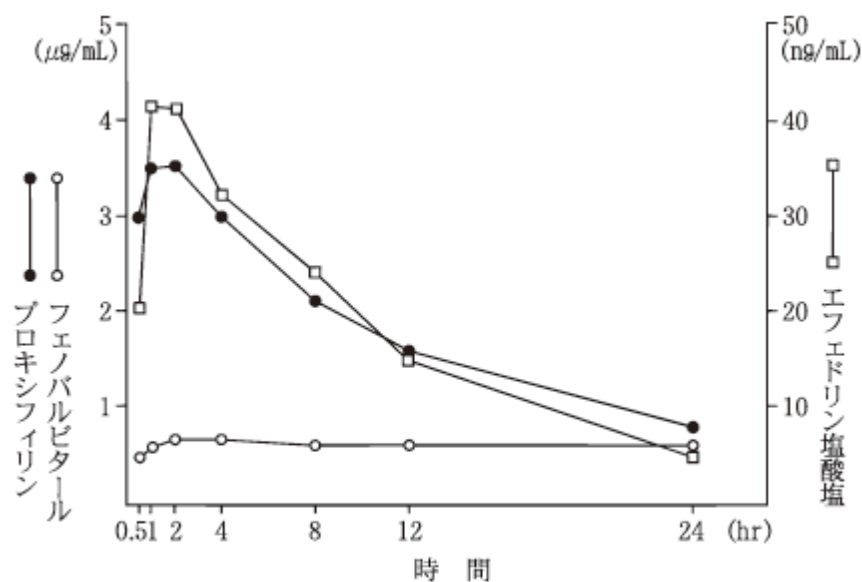
「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3)」参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

アストモリジン配合胃溶錠

健康成人に1回1錠空腹時に経口投与し、血漿中のプロキシフィリン、エフェドリン塩酸塩、フェノバルビタールの濃度を経時的に測定したときの血漿中濃度の推移、薬物動態パラメータは以下のとおりである¹²⁾。

健康成人におけるアストモリジン配合胃溶錠単回投与時の血漿中濃度の推移



血漿中濃度推移 (n=13)

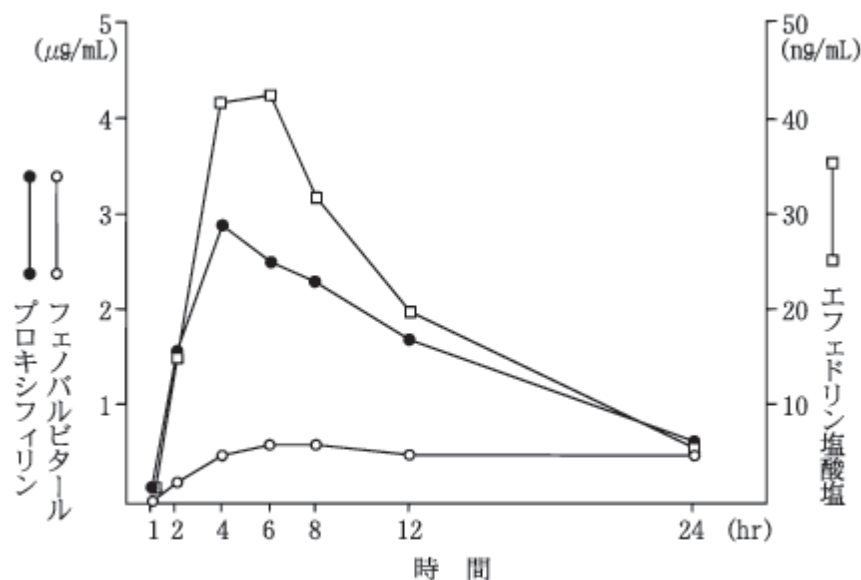
健康成人におけるアストモリジン配合胃溶錠単回投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax	Tmax	AUC _(0-∞)
プロキシフィリン	3.946 µg/mL	1.4 hr	59.57 µg/mL·hr
エフェドリン塩酸塩	49.92 ng/mL	1.8 hr	509.7 ng/mL·hr
フェノバルビタール	0.764 µg/mL	3.5 hr	100.83 µg/mL·hr

アストロリジン配合腸溶錠

健康成人に1回1錠空腹時に経口投与し、血漿中のプロキシフィリン、エフェドリン塩酸塩、フェノバルビタールの濃度を経時的に測定したときの血漿中濃度の推移、薬物動態パラメータは以下のとおりである¹³⁾。

健康成人におけるアストロリジン配合腸溶錠単回投与時の血漿中濃度の推移



血漿中濃度推移 (n=14)

健康成人におけるアストロリジン配合腸溶錠単回投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax	Tmax	AUC _(0-∞)
プロキシフィリン	3.588 μg/mL	3.9 hr	46.38 μg/mL·hr
エフェドリン塩酸塩	53.91 ng/mL	4.9 hr	534.4 ng/mL·hr
フェノバルビタール	0.705 μg/mL	7.0 hr	84.05 μg/mL·hr

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

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
アルコール	フェノバルビタールにより、相互に作用が増強されることがある。 ^{注)}	中枢神経抑制作用の増強による。

注) 臨床経過を注意深く観察し、それに応じて本剤又は併用薬剤の投与量を変更するなど必要な処置を行うこと。

(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)コンパートメントモデル

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

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3)」参照

(4)消失速度定数

該当資料なし

(5)クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積

該当資料なし

(7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

3.吸収

該当資料なし

4.分布

(1)血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

5.代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2)代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

該当資料なし

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6.排泄

(1)排泄部位及び経路

該当資料なし

(2)排泄率

該当資料なし

(3)排泄速度

該当資料なし

7.透析等による除去率

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)

- (1) キサンチン系薬剤の投与により、重篤な副作用がみられた患者〔本剤にプロキシフィリンが含まれているため〕
- (2) バルビツール酸系化合物に対して過敏症の既往歴のある患者
- (3) アドレナリン及びイソプロテレノール等のカテコールアミンを投与中の患者〔不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある「相互作用」の項参照〕
- (4) 急性間欠性ポルフィリン症の患者〔本剤に含まれるフェノバルビタールにより、ポルフィリン合成が増加し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (5) ボリコナゾール、タダラフィル(肺高血圧症を適応とする場合)、マシテンタン、チカグレロル、アルテメテル・ルメファントリン、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル、アスナプレビル、ダクラタスビル塩酸塩、バニプレビル、エルバスビル、グラゾプレビル水和物、ダクラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩、ダルナビル エタノール付加物・コビシスタット、リルピビリン塩酸塩、リルピビリン塩酸塩・テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩・エムトリシタビン、リルピビリン塩酸塩・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩・エムトリシタビン、エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩、エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩、ソホスビル・ベルパタスビル、ビクテグラビルナトリウム・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩、ドルテグラビルナトリウム・リルピビリン塩酸塩を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

(解説)

- (4) バルビツール酸類はポルフィリン合成酵素を誘導することにより、ポルフィリン症の症状を悪化させることがある¹⁴⁾¹⁵⁾ため。
- (5) 本剤に含まれるフェノバルビタールは、肝薬物代謝酵素(CYP3A等)及びP糖蛋白誘導作用等を有する。このため、本剤との併用により、これらの製剤の血中濃度が低下するおそれがあること、本剤とこれらの製剤の併用される可能性が否定できないこと、また、これらの製剤の添付文書の「禁忌」にフェノバルビタールとの相互作用の記載があることから、記載した。〔「相互作用」の項参照〕

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

- (1) てんかんの患者〔本剤に含まれるプロキシフィリンの中樞刺激作用により、発作が誘発されるおそれがある〕
- (2) 甲状腺機能亢進症の患者〔甲状腺機能亢進症の患者においては、頻脈、動悸等の循環器系の症状を呈することが多く、本剤に含まれるプロキシフィリン及びエフェドリン塩酸塩の心筋に対する興奮作用により、これらの症状が悪化するおそれがある〕
- (3) 腎疾患(特に急性期)のある患者〔副作用があらわれやすい〕

- (4) 心疾患のある患者〔本剤に含まれるプロキシフィリン及びエフェドリン塩酸塩の心筋に対する興奮作用により、症状が悪化するおそれがある〕
- (5) 肝疾患のある患者〔副作用があらわれやすい〕
- (6) 高血圧の患者〔本剤に含まれるエフェドリン塩酸塩の β 受容体刺激作用により、症状が悪化するおそれがある〕
- (7) 糖尿病の患者〔本剤に含まれるエフェドリン塩酸塩により血糖が上昇し、症状が悪化するおそれがある〕
- (8) 緑内障の患者〔本剤に含まれるエフェドリン塩酸塩により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある〕
- (9) 前立腺肥大症の患者〔本剤に含まれるエフェドリン塩酸塩により、排尿困難が生じるおそれがある〕
- (10) 頭部外傷後遺症の患者〔本剤に含まれるフェノバルビタールにより、意識障害等が増強されるおそれがある〕
- (11) 進行した動脈硬化症の患者〔本剤に含まれるフェノバルビタールにより、意識障害等が増強されるおそれがある〕
- (12) 高齢者（「高齢者への使用に関する注意」の項参照）
- (13) 小児（「未熟児、新生児、乳児、幼児、小児への使用に関する注意」の項参照）

6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 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注意すること。
- (2) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (3) 連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。
- (4) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。（「副作用」の項参照）

7.相互作用

本剤に含まれるフェノバルビタールは薬物代謝酵素 CYP3A 等の誘導作用を有する。

(1)併用禁忌とその理由

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 アドレナリン (ボスミン) イソプロテレノール (プロタノール) 等	エフェドリン塩酸塩はカテコールアミンとの併用により不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがあるので併用しないこと。	アドレナリン作動性神経活性を亢進させ、不整脈を起こす。
ポリコナゾール (ブイフェンド) タダラフィル (肺高血圧症を適応とする場合： アドシルカ) マシテンタン (オプスミット) チカグレロル (ブリリンタ) アルテメテル・ルメファントリン (リアメット配合錠) オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル (ヴィキラックス配合錠) アスナプレビル (スンベプラ) ダクラタスビル塩酸塩 (ダクルインザ) バニプレビル (バニヘップ) エルバスビル (エレルサ) グラゾプレビル水和物 (グラジナ) ダクラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩 (ジメンシー配合錠) ダルナビル エタノール付加物・コビシスタット (プレジコビックス配合錠)	フェノバルビタールにより、これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。	フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素(CYP3A)誘導作用による。
リルピビリン塩酸塩 (エジュラント) リルピビリン塩酸塩・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩・エムトリシタビン (コムプレラ配合錠)	フェノバルビタールにより、リルピビリン塩酸塩の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リルピビリン塩酸塩・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩・エムトリシタビン (オデフシィ配合錠)	フェノバルビタールにより、リルピビリン塩酸塩及びテノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下するおそれがある。	フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素 (CYP3A) 及び P 糖蛋白誘導作用による。
エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 (スタリビルド配合錠)	フェノバルビタールにより、エルビテグラビル及びコビシスタットの血中濃度が著しく低下するおそれがある。	
エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 (ゲンボイヤ配合錠)	フェノバルビタールにより、エルビテグラビル及びコビシスタットの血中濃度が著しく低下するおそれがある。また、テノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下するおそれがある。	
ソホスブビル・ベルパタスビル (エプクルーサ配合錠)	フェノバルビタールにより、ソホスブビル及びベルパタスビルの血中濃度が低下するおそれがある。	
ビクテグラビルナトリウム・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 (ビクタルビ配合錠)	フェノバルビタールにより、ビクテグラビル及びテノホビル アラフェナミドの血漿中濃度が低下するため、この薬剤の効果が減弱し、この薬剤に対する耐性が発現する可能性がある。	
ドルテグラビルナトリウム・リルピビリン塩酸塩 (ジャルカ配合錠)	フェノバルビタールにより、ドルテグラビル及びリルピビリン塩酸塩の血中濃度が低下するおそれがある。	フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素 (CYP3A) 及びUGT1A1誘導作用による。

(2)併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他のキサンチン系薬剤 テオフィリン等 中枢神経興奮薬	プロキシフィリンは他のキサンチン系薬剤や中枢神経興奮剤との併用により、過度の中枢神経刺激作用をあらわすことがある。 ^{注1)}	中枢刺激作用の増強による。
ハロタン	不整脈等の副作用の増強及び反復併用によりプロキシフィリンの血中濃度の上昇をきたすことがある。 ^{注1)}	不明(心臓に対する作用の相加あるいは相乗効果と考えられている)
チクロピジン塩酸塩 パナルジン等	この薬剤はテオフィリン、フェノバルビタールの血中濃度を上昇させることがある。 ^{注1)}	チクロピジンにより、プロキシフィリンとフェノバルビタールの肝における代謝が阻害されることによる。
MAO阻害剤 甲状腺製剤 チロキシン、リオチロニン等	エフェドリン塩酸塩の作用が増強され、血圧上昇や心拍数増加をきたすことがある。 ^{注1)}	アドレナリン作動性神経活性の亢進による。
キサンチン誘導体 テオフィリン、ジプロフィリン等	エフェドリン塩酸塩との併用により、血清カリウム値が低下するおそれがあるので、血清カリウム値をモニターするとともに、減量するなど注意すること。	エフェドリン塩酸塩及びキサンチン誘導体はともに細胞内へのカリウム移行作用を持つ。
ステロイド剤 プレドニゾロン、ベタメタゾン等 利尿剤 フロセミド、ヒドロクロチアジド等		ステロイド剤及び利尿剤は尿中へのカリウム排泄を増加させる。
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体、トランキライザー、トピラマート等 抗ヒスタミン剤 ジフェンヒドラミン等 アルコール MAO阻害剤	フェノバルビタールにより、相互に作用が増強されることがある。 ^{注1)}	中枢神経抑制作用の増強による。
三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等	(1)相互に中枢神経抑制作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。 (2)これらの抗うつ剤の血中濃度が低下することがある。 ^{注2)}	(1)本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。 (2)フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素誘導作用による。
メチルフェニデート	フェノバルビタールの血中濃度が上昇することがあるので、減量するなど注意すること。	メチルフェニデートが肝代謝を抑制すると考えられている。
バルプロ酸ナトリウム スチリペントール	(1)これらの薬剤はフェノバルビタールの血中濃度を上昇させ、作用を増強させるおそれがある。 ^{注1)} (2)フェノバルビタールにより、これらの薬剤の血中濃度が低下することがある。 ^{注2)}	(1)これらの薬剤が肝でのフェノバルビタールの代謝を抑制し、その血中濃度を上昇させることによる。 (2)フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素誘導作用による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クロバザム	(1)フェノバルビタールの血中濃度が上昇することがある。 (2)クロバザムの血中濃度が低下することがある。 ^{注2)}	(1)機序不明 (2)フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素誘導作用による。
ソホスブビル レジパスビル・ソホスブビル グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル テノホビル アラフェナミド フマル酸塩	フェノバルビタールにより、これらの薬剤の血中濃度が低下することがある。	フェノバルビタールの P 糖蛋白誘導作用による。
イリノテカン	フェノバルビタールにより、イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、併用を避けることが望ましい。	フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素誘導作用による。
主に CYP3A4 で代謝される薬剤 アゼルニジピン イグラチモド イマチニブ インジナビル カルバマゼピン サキナビル シクロスポリン ゾニサミド タクロリムス フェロジピン ベラパミル モンテルカスト 等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤 ノルゲストレル・エチニルエストラジオール等 PDE5 阻害剤 タダラフィル(勃起不全、前立腺肥大症に伴う排尿障害を適応とする場合：シアリス、ザルティア)、シルденаフィル、バルデナフィル	フェノバルビタールは、これらの薬剤の血中濃度を低下させ、作用を減弱させることがあるので、用量に注意すること。 ^{注2)}	
アミノフィリン水和物 クロラムフェニコール テオフィリン トロピセトロン パロキセチン フレカイニド		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ラモトリギン デフェラシロクス カナグリフロジン水和物	フェノバルビタールにより、これらの薬剤の血中濃度が低下することがある。 ^{注2)}	フェノバルビタールがこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。
ルフィナミド アピキサバン		機序不明 フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素（CYP3A）及びP糖蛋白誘導作用による。
ドキシサイクリン	フェノバルビタールにより、ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素誘導作用による。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン等	フェノバルビタールは、クマリン系抗凝血剤の作用を減弱させることがあるので、通常より頻回に血液凝固時間を調べ、それに応じて、クマリン系抗凝血剤の投与量を決定する必要がある。	フェノバルビタールが肝の薬物代謝酵素を誘導してクマリン系抗凝血剤の代謝を促進させ、その血中濃度を低下させることによる。
アルベンダゾール	フェノバルビタールにより、アルベンダゾールの活性代謝物の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある。	機序不明
利尿剤 チアジド系降圧利尿剤 等	フェノバルビタールにより、起立性低血圧が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。	不明 (高用量のフェノバルビタールは血圧を低下させることがある)
アセタゾラミド	この薬剤はフェノバルビタールの骨代謝障害作用を増強させ、クル病、骨軟化症をあらわしやすい。 ^{注1)}	不明 (アセタゾラミドによる腎尿細管障害、代謝性アシドーシスがクル病発症の要因として重視されている)
アセトアミノフェン	フェノバルビタールの長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる。	フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進されると考えられている。

注1) 臨床経過を注意深く観察し、それに応じて本剤又は併用薬剤の投与量を変更するなど必要な処置を行うこと。

注2) 本剤を減量又は中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。

8.副作用

(1)副作用の概要

<p>胃溶錠：総投与症例 85 例中、2 例 (2.35%) に副作用が認められ、その症状は口渇 1 件 (1.18%)、腹部膨満感 1 件 (1.18%)、眠気 1 件 (1.18%) であった。また、本剤の投与によると思われる臨床検査値の異常変動はみられなかった。(承認時)</p> <p>腸溶錠：総投与症例 91 例中、1 例 (1.10%) に副作用が認められ、その症状は悪心 1 件 (1.10%) であった。また、本剤の投与によると思われる臨床検査値の異常変動がみられたのは、AST(GOT)の軽度上昇 1 件 (1/47、2.13%) であった。(承認時)</p>

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

(本剤に含まれるフェノバルビタールについて)

- 1) **中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、紅皮症 (剥脱性皮膚炎)** 観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 2) **過敏症症候群** 初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。
- 3) **顆粒球減少、血小板減少** 観察を十分に行い、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。
- 4) **呼吸抑制** 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) **肝機能障害** AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(本剤に含まれるエフェドリン塩酸塩について)

重篤な血清カリウム値の低下 β_2 刺激剤により重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。また、 β_2 刺激剤によ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。さらに、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) 重大な副作用 (類薬)

(本剤に含まれるプロキシフィリンについて)

- 1) **ショック、アナフィラキシーショック** 類薬 (アミノフィリン水和物) でショック、アナフィラキシーショック (蕁麻疹、蒼白、発汗、血圧低下、呼吸困難等) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **痙攣、意識障害** 類薬 (テオフィリン) で痙攣及びせん妄、昏睡等の意識障害があらわれることが報告されている。
- 3) **急性脳症** 類薬 (テオフィリン) で痙攣、意識障害等に引き続き急性脳症に至ることが報告されているので、このような症状があらわれた場合は、投与を中止し、抗痙攣剤の投与等適切な処置を行うこと。
- 4) **横紋筋融解症** 類薬 (テオフィリン) で横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感、筋肉痛、CK (CPK) 上昇等に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うとともに横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。
- 5) **肝機能障害** 類薬 (アミノフィリン水和物) で肝機能障害 (AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(本剤に含まれるフェノバルビタールについて)

依存性 類薬 (フェノバルビタール) の連用により、薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。また、投与中止により、不安、不眠、痙攣、悪心、幻覚、妄想、興奮、錯乱又は抑うつ状態等の離脱症状があらわれるおそれがある。

(解説)

(1) 重大な副作用

(本剤に含まれるフェノバルビタールについて)

- 2) 過敏症症候群：2002年3月27日付事務連絡のフェノバルビタールに対する措置に基づく
 - 3) 顆粒球減少、血小板減少：2001年3月26日付事務連絡のフェノバルビタールに対する措置に基づく
 - 5) 肝機能障害：2001年3月26日付事務連絡のフェノバルビタールに対する措置に基づく
- (本剤に含まれるエフェドリン塩酸塩について)
- 重篤な血清カリウム値の低下：1998年7月3日付医薬安第71号のエフェドリン塩酸塩に対する措置に基づく

(2) 重大な副作用(類薬)

(本剤に含まれるプロキシフィリンについて)

- 1) ショック、アナフィラキシーショック：1998年3月12日付事務連絡のプロキシフィリンに対する措置及び2000年4月27日付医薬安第60号のアミノフィリンに対する措置に基づく
 - 2) 痙攣、意識障害：1998年3月12日付事務連絡のプロキシフィリンに対する措置に基づく
 - 3) 急性脳症：1998年3月12日付事務連絡のプロキシフィリンに対する措置に基づく
 - 4) 横紋筋融解症：1996年1月25日付事務連絡及び2000年4月27日付医薬安第60号のアミノフィリンに対する措置に基づく
 - 5) 肝機能障害：2000年4月27日付医薬安第60号のアミノフィリンに対する措置に基づく
- (本剤に含まれるフェノバルビタールについて)

依存性

類薬(フェノバルビタール)で、承認用量の範囲内でも連用により依存性が生じることが報告されていることから、用量及び使用期間に注意して慎重に投与する旨を追記した。

(3) その他の副作用

	頻度不明	0.1~5%未満
過 敏 症 ^{注1)}		発疹等
精 神 神 経 系	アステリクシス、めまい、発汗、神経過敏、脱力感、知覚異常、振戦、精神機能低下、興奮、多動等	眠気、睡眠障害、頭痛等
循 環 器	血圧上昇等	心悸亢進、動悸等
消 化 器	腹痛、下痢等	胃腸障害、胃部膨満感、悪心・嘔吐、食欲不振、胃部不快感、口渇等
肝 臓 ^{注2)}	黄疸、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP 上昇等	AST(GOT) 上昇等
腎 臓	排尿困難、蛋白尿等の腎機能障害	頻尿等
血 液 ^{注2)}	血小板減少、巨赤芽球性貧血、低カルシウム血症等	
骨 ・ 歯 ^{注3)}	クル病、骨軟化症、歯牙の形成不全	
長期連用 ^{注1)}	不安、幻覚、妄想を伴う精神症状、薬物依存傾向	
そ の 他	血清葉酸値の低下、ヘマトポルフィリン尿、発熱	

注1) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2) 異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注3) 異常(血清Al-P値の上昇、血清カルシウム・無機リンの低下等)があらわれた場合には、減量又はビタミンDの投与など適切な処置を行うこと。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時

調査症例数		胃溶錠	腸溶錠
		85	91
発現例数（発現率；％）		2（2.35）	1（1.10）
発現件数（発現率；％）		3（3.53）	1（1.10）
精神神経系	眠気	1（1.18）	—
消化器	口渇	1（1.18）	—
	腹部膨満感	1（1.18）	—
	悪心	—	1（1.10）
血液生化学検査	AST(GOT)の上昇	—	1（2.13） ^{注)}

注) 47 症例中 1 例

(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

該当資料なし

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

バルビツール酸系化合物に対して過敏症の既往歴のある患者

【その他の副作用】

	0.1～5%未満
過敏症 ^{注)}	発疹等

注) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

試験法については該当資料なし。

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。〔妊娠中に本剤に含まれるフェノバルビタールを単独又は併用投与された患者の中に、奇形を有する児(口唇裂、口蓋裂、心奇形、大動脈縮窄症等)を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある〕
- (2) 本剤に含まれるフェノバルビタールを妊娠中に投与することにより、新生児に出血傾向、呼吸抑制等を起こすことがある。
- (3) 本剤に含まれるフェノバルビタールを分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状(多動、振戦、反射亢進、過緊張等)があらわれることがある。
- (4) 本剤に含まれるフェノバルビタールを妊娠中に投与することにより、葉酸低下が生じるとの報告がある。
- (5) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること。〔本剤に含まれるフェノバルビタールは、ヒト母乳中へ移行し、新生児、乳児に傾眠、哺乳量低下を起こすことがある〕

11.小児等への投与

小児に投与する場合には副作用があらわれやすいので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。

12.臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13.過量投与

(本剤に含まれるフェノバルビタールについて)

症状：中枢神経系及び心血管系抑制。血中濃度 40～45 $\mu\text{g/mL}$ 以上で眠気、眼振、運動失調が起り、重症の中毒では昏睡状態となる。呼吸は早期より抑制され、脈拍は弱く、皮膚には冷汗があり、体温は下降する。肺の合併症や腎障害の危険性もある。

処置：呼吸管理。消化管に薬物が残留している場合は、胃洗浄、活性炭投与を行う。また、炭酸水素ナトリウム投与による尿アルカリ化、利尿剤投与により薬物の排泄を促進させる。重症の場合は血液透析や血液灌流を考慮すること。

14.適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。
(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

《腸溶錠》

服用時：本剤は腸溶錠なので、かまずに服用させること。

15.その他の注意

- (1)本剤に含まれるフェノバルビタールは、ラット及びマウスに長期間大量投与(ラット：25mg/kg、マウス：75mg/kg)したところ、対照群に比較して肝腫瘍の発生が有意に増加したとの報告がある。
- (2)本剤に含まれるフェノバルビタールにより、血清免疫グロブリン(IgA、IgG 等)の異常があらわれることがある。
- (3)本剤に含まれるフェノバルビタールと抗てんかん薬(フェニトイン、カルバマゼピン)との間に交差過敏症(過敏症候群を含む皮膚過敏症)を起こしたとの報告がある。

16.その他

特になし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

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

該当資料なし

(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

急性毒性¹¹⁾

マウス(経口)雄1120mg/kg 雌1040mg/kg (アストモリジン各有効成分の製剤比混合物)

ラット(経口)雄 940mg/kg 雌 910mg/kg (アストモリジン各有効成分の製剤比混合物)

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性¹¹⁾

ラットにアストモリジン各有効成分の製剤比混合物350、500及び650mg/kg/day を31日間経口投与した結果、中毒症状は自発運動の低下及び立毛が認められた。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：劇薬、向精神薬、習慣性医薬品^{※1}、処方箋医薬品^{※2}

有効成分：プロキシフィリン 劇薬

エフェドリン塩酸塩 劇薬、覚せい剤原料、処方箋医薬品^{※2}

フェノバルビタール 劇薬、向精神薬、習慣性医薬品^{※1}、処方箋医薬品^{※2}

※1 注意-習慣性あり

※2 注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年6カ月（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存。湿気を避けて保存すること。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14. 適用上の注意」参照

習慣性あり

医師等の処方箋により使用すること

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14. 適用上の注意」参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

胃溶錠 PTP：100錠(10錠×10)

腸溶錠 PTP：100錠(10錠×10)

7. 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニルフィルム・アルミ箔、アルミピロー

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：喘息治療薬

9. 国際誕生年月日

不明

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：2009年6月19日

承認番号：アストモリジン配合胃溶錠 22100AMX00993000

アストモリジン配合腸溶錠 22100AMX00994000

旧販売名製造承認年月日

アストモリジンM錠 1994年3月12日

アストモリジンD錠 1994年3月12日

旧販売名承認番号

アストモリジンM錠 (06AM)341

アストモリジンD錠 (06AM)342

11.薬価基準収載年月日

2009年9月25日

旧販売名：1994年7月8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

該当しない

14.再審査期間

該当しない

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付け)に基づき、投薬量は1回30日分を限度とされている。

16.各種コード

	HOT(9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
アストモリジン配合胃溶錠	103811801	2229112F1033	620381101
アストモリジン配合腸溶錠	103812501	2229112H2030	620381201

17.保険給付上の注意

特になし

X I. 文献

1.引用文献

- 1) 社内資料：アストモリジン配合錠安定性試験
- 2) 露口泉夫ら：薬理と治療, 20(7), 2639(1992)
- 3) 高光義博ら：基礎と臨床, 26(8), 3611(1992)
- 4) 田野正夫：基礎と臨床, 26(8), 3629(1992)
- 5) 高橋 亨ら：基礎と臨床, 26(9), 3946(1992)
- 6) 露口泉夫ら：薬理と治療, 20(7), 2653(1992)
- 7) 渡辺勝之延ら：基礎と臨床, 26(9), 3957(1992)
- 8) 佐野靖之ら：薬理と治療, 20(8), 3307(1992)
- 9) 関 孝一：新薬と臨床, 41(8), 1906(1992)
- 10) 鶴見介登ら：薬理と治療, 6(9), 2593(1978)
- 11) 吉田 猛ら：薬物療法, 11(9), 817(1978)
- 12) 入野忠芳ら：マルホ(株)社内資料(1991)
- 13) 入野忠芳ら：マルホ(株)社内資料(1991)
- 14) グッドマン・ギルマン薬理書, 薬物治療の基礎と臨床, 第 11 版, 508(2007)
- 15) メルクマニュアル, 第 18 版, 日本語版, 1288(2006)

2.その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

外国では発売されていない。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料
該当資料なし