

# 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

処方せん医薬品<sup>注)</sup>  
注)注意- 医師等の処方せん  
により使用すること

**アトロVENT® エロゾル 20 $\mu$ g**

イプラトロピウム臭化物水和物製剤

**Atrovent® Metered Aerosol 20 $\mu$ g**

剤 形	エアゾール剤
製剤の規制区分	処方せん医薬品 <sup>注)</sup> 注)注意- 医師等の処方せん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 学術情報部 TEL: 0120-189-315 FAX: 03-5512-6707 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.teijin-pharma.co.jp/">http://www.teijin-pharma.co.jp/</a>

本IFは2009年9月改訂（第7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.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

## 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

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）の位置付け並びに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.info.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、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。

- ②IF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]

- ①IF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。
- ②IF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、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。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、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。

(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 ..... 5
3. 有効成分の確認試験法 ..... 6
4. 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 ..... 7
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法 ..... 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 ..... 8
10. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 8
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 ..... 9
16. その他 ..... 9

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 10
2. 用法及び用量 ..... 10
3. 臨床成績 ..... 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 ..... 13
2. 薬理作用 ..... 13

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ..... 15
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 16
3. 吸収 ..... 17
4. 分布 ..... 17
5. 代謝 ..... 18
6. 排泄 ..... 19
7. トランスポーターに関する情報 ..... 20
8. 透析等による除去率 ..... 20

## 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 ..... 21
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) ..... 21
3. 効能又は効果に関連する  
使用上の注意とその理由 ..... 21
4. 用法及び用量に関連する  
使用上の注意とその理由 ..... 21
5. 慎重投与内容とその理由 ..... 22
6. 重要な基本的注意とその理由  
及び処置方法 ..... 22
7. 相互作用 ..... 22
8. 副作用 ..... 22
9. 高齢者への投与 ..... 25
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ..... 25
11. 小児等への投与 ..... 25
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ..... 26
13. 過量投与 ..... 26
14. 適用上の注意 ..... 26
15. その他の注意 ..... 27
16. その他 ..... 27

## IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験 ..... 28
- 2. 毒性試験 ..... 29

## X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分 ..... 32
- 2. 有効期間又は使用期限 ..... 32
- 3. 貯法・保存条件 ..... 32
- 4. 薬剤取扱い上の注意点 ..... 32
- 5. 承認条件等 ..... 33
- 6. 包装 ..... 33
- 7. 容器の材質 ..... 33
- 8. 同一成分・同効薬 ..... 33
- 9. 国際誕生年月日 ..... 33
- 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 ..... 33
- 11. 薬価基準収載年月日 ..... 33
- 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 ..... 33
- 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日  
及びその内容 ..... 34
- 14. 再審査期間 ..... 34
- 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 ..... 34
- 16. 各種コード ..... 34
- 17. 保険給付上の注意 ..... 34

## XI. 文献

- 1. 引用文献 ..... 35
- 2. その他の参考文献 ..... 36

## XII. 参考資料

- 1. 主な外国での発売状況 ..... 37
- 2. 海外における臨床支援情報 ..... 37

## XIII. 備考

- その他の関連資料 ..... 38

# 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は、古くから重要視されてきた。実際にアトロピンなどの副交感神経遮断剤（抗コリン剤）が喘息の治療に用いられたが、分泌抑制などの好ましくない作用をきたしやすいため、広く用いられるにいたらなかった。

C.H.Boehringer Sohn社（ドイツ）は、古くよりチオウセンアサガオなどの有効成分であるアトロピンより誘導される医薬品の合成研究を行い、ブスコパンなど数多くの医薬品の合成を行ってきた。1967年、W.Schulzらにより、アトロピンを4級塩化した誘導体である、Ipratropium Bromide Hydrateが合成され、W.T.Ulmerらにより、この化合物が気管支平滑筋に対し選択的に作用し、吸入剤として用いるとき、アトロピン投与時にみられる、分泌抑制作用、散瞳作用などを起こすことなく、顕著な気管支拡張作用を示すことが見出された。その後、安全性及び有効性が確認され、1974年に海外でCFC（クロロフルオロカーボン）を噴射剤として用いた定量噴霧式エアゾール剤が発売された。国内では1973年より開発が開始され、1980年気管支喘息、慢性気管支炎及び肺気腫の適応症で承認を得、1981年アトロベント<sup>®</sup>が発売され、1988年には再審査結果を得た。

アトロベント<sup>®</sup> エロゾル20 $\mu$ gはアトロベント<sup>®</sup>の噴射剤であるCFCが「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）：1988年5月制定」に規定される特定フロンに該当すること、国際的にも日本を含む160カ国により採択された「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（1987年）」によりフロンガス規制が進む中、ベーリンガーインゲルハイム社によりCFCの代替物の1つであるHFA134a（1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン）を噴射剤として用いた定量噴霧式エアゾール剤として開発された。本剤は、製剤学的検討及び欧米での臨床試験による有効性と安全性の比較検討により、CFCを使用した既存製剤に置き替えることが可能として代替申請を行った。国内での使用経験がないことから、比較臨床試験の実施を条件として2002年に承認され、発売された。その後、市販後臨床試験において、本剤とアトロベント<sup>®</sup>（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、2004年5月に承認条件の削除が了承された。

## 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、気管支収縮を抑制する。交感神経刺激性の気管支拡張剤とは作用機序を全く異にしており、心血管系への影響は弱く、慢性の気道閉塞性障害、特に慢性気管支炎、肺気腫に対する維持療法剤としての使用に適している。

### 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験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。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. 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。

重大な副作用として、アナフィラキシー様症状、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

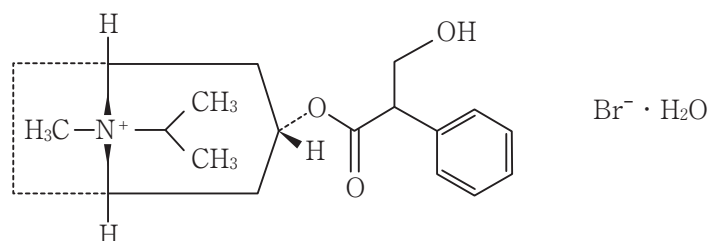
### 1. 販売名

- (1) 和名：アトロベント<sup>®</sup>エロゾル20 $\mu$ g
- (2) 洋名：Atrovent<sup>®</sup> Metered Aerosol 20 $\mu$ g
- (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) システム：アトロピン誘導体 atropine derivatives : trop

### 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：(1*R*, 3*r*, 5*S*)-3-[(2*RS*)-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。

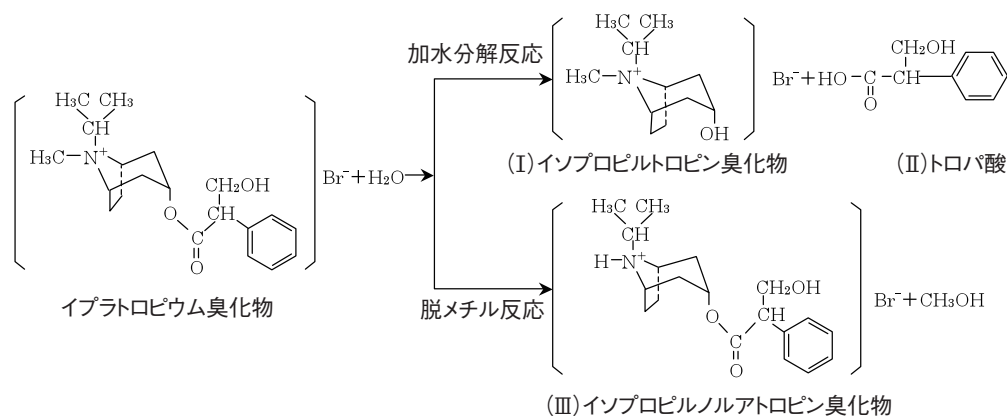
表Ⅲ-1 各種条件下における安定性

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	褐色ガラスびん、密栓	変化なし	
苛酷試験	加熱	45℃	1年	褐色ガラスびん、密栓	変化なし
	加湿	25℃-50%RH	1年	褐色ガラスびん、開栓	変化なし
		25℃-85%RH		褐色ガラスびん、開栓	
		45℃-50%RH		褐色ガラスびん、開栓	
		45℃-85%RH		褐色ガラスびん、開栓	
曝光	室温、散光	1年	無色ガラスびん、密栓	変化なし	
	サンシャイン カーボンアーク灯照射*	9日	無色ガラスびん、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)及びトロバ酸(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 $\mu$ 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。噴射時の肺の標的部位に到達可能であると考えられる5.8 $\mu$ m未満の微粒子分画は31.6 $\pm$ 2.56%であった。

(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

本剤より内容物を取り出して、日局一般試験法微生物限度試験法により試験を行った結果、陰性であった。

### 2. 製剤の組成

(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製法

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℃/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

### 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。

## IV. 製剤に関する項目

### 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. 容器を水に入れたり、水で洗わないこと[噴霧不良の原因となることがある]。
2. 高温にすると破裂の危険があるため、温度が50℃以上になる所に置かないこと。
3. 容器は空になっても火中に投じないこと。
4. 容器は地方自治体により定められた方法で廃棄すること。

### 15. 刺激性

該当資料なし

### 16. その他

該当しない

## 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 $\mu$ 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

### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

### (2) 臨床効果

#### ● アトロベントの臨床効果

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)承認時までに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の効果判定症例1,043例における有効率は下記のとおりであった<sup>1),2)</sup>。

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、市販後臨床試験において、慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)患者40例を対象とし、クロスオーバー試験により本剤とアトロベント(特定フロン含有製剤)の1回2噴霧(イプラトロピウム臭化物として40 $\mu$ 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〔FEV<sub>1</sub>(一秒量)〕の最大変化量を指標として比較検討を行ったところ、両剤は治療学的に同等であることが証明された<sup>3)</sup>。

### (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例に対し、イプラトロピウム臭化物40 $\mu$ g(アトロベント2噴射)から320 $\mu$ g(16噴射)を単回投与し、320 $\mu$ g(16噴射)までの忍容性と安全性が確認された<sup>4)</sup>。

## V. 治療に関する項目

### (4) 探索的試験：用量反応探索試験

#### ● 気管支喘息(成人)

成人気管支喘息患者24例にイプラトロピウム臭化物20 $\mu$ g(アトロベント1噴射:n=8)、40 $\mu$ g(2噴射:n=12)、60 $\mu$ g(3噴射:n=4)の単回投与を行った。呼吸機能はいずれの群も吸入前に対し有意に改善し、改善効果は高用量群の方が良好な傾向であったが、各群間に有意な差を認めなかった。40 $\mu$ g群に2例の軽度な口渇がみられたが、いずれも一過性であった。以上の結果により至適用量は1回40 $\mu$ g(アトロベント2噴射)とされた<sup>5)</sup>。

#### ● 気管支喘息(小児)

小児気管支喘息患者9例にイプラトロピウム臭化物20 $\mu$ g(アトロベント1噴射)及び40 $\mu$ g(2噴射)を別の日に投与した。いずれの群も吸入前に対し、有意に呼吸機能を改善し、改善効果は40 $\mu$ g群の方が良好な傾向であったが、各群間に有意な差を認めなかった。また、副作用は認められなかった。以上の結果より至適用量は1回40 $\mu$ g(アトロベント2噴射)とされた<sup>6)</sup>。

### (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

##### ● 成人喘息

成人気管支喘息患者82例を対象としたdl-イソプレナリン塩酸塩との二重盲験比較試験において、イプラトロピウム臭化物1回40 $\mu$ g(アトロベント2噴射)、1日4回4週間投与した結果、成人気管支喘息に対する有用性が確認された<sup>1)</sup>。

##### ● 慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)

慢性閉塞性肺疾患患者63例を対象としたサルブタモール硫酸塩との二重盲験比較試験において、イプラトロピウム臭化物1回40 $\mu$ g(アトロベント2噴射)、1日4回8週間投与した結果、慢性閉塞性肺疾患に対する有用性が確認された<sup>2)</sup>。

##### ● 小児気管支喘息

5歳から16歳の小児気管支喘息患者54例を対象としたdl-イソプレナリン塩酸塩との交叉二重盲験比較試験において、イプラトロピウム臭化物40 $\mu$ g(アトロベント2噴射)を単回投与した結果、小児気管支喘息に対する有用性が確認された<sup>7)</sup>。



〈参考：海外データ〉

### アトロベントエロゾル20 $\mu$ gとアトロベントとの比較試験

中等症から重症のCOPD患者(379例)[アトロベントエロゾル20 $\mu$ 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 $\mu$ g(HFA製剤)、アトロベント(CFC製剤)各1日4回、1回2噴射(40 $\mu$ 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 $\mu$ g(HFA製剤)1日4回、1回2噴射(40 $\mu$ g)投与1日、29日、57日、85日目の全ての測定時で、FEV<sub>1.0</sub>の改善及びAUC<sub>0-6</sub>、最大反応いずれにおいても、プラセボ群に対し有意に優れていた。また、アトロベント群との間に有意な差は認められなかった<sup>8)</sup>。

### 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

#### ● 国内における本剤とフロン使用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40例を対象とし、クロスオーバー試験により本剤とアトロベント(特定フロン含有製剤)の1回2噴霧(イプラトロピウム臭化物として40 $\mu$ 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[FEV<sub>1</sub>(一秒量)]の最大変化量を指標として比較検討を行ったところ、両剤は治療学的に同等であることが証明された<sup>3)</sup>。

## 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、オキシトロピウム臭化物、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F<sub>2a</sub>、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<sup>9)</sup>。

##### 2) 動物における気管支収縮抑制作用

麻酔イヌのアセチルコリン(10 $\mu$ g/kg静脈内投与)による気管支収縮に対して、イプラトロピウム臭化物水和物は吸入投与でアトロピン硫酸塩水和物の7倍の抑制効果を示した。dl-イソプレナリン塩酸塩、オルソプレナリン硫酸塩、サルブタモール硫酸塩などの $\beta$ 刺激薬は弱い効果しか示さなかった<sup>10)</sup>(図Ⅵ-1)。

薬物名	EC <sub>50</sub> * (%)	イプラトロピウム臭化物水和物の作用を1としたときの相対比
イプラトロピウム臭化物水和物	0.005	1
アトロピン硫酸塩水和物	0.033	1/6.6
dl-イソプレナリン塩酸塩	0.035	1/7.2
オルソプレナリン硫酸塩	0.198	1/39.6
サルブタモール硫酸塩	0.046	1/9.2

\* 50%有効濃度

図Ⅵ-1 アセチルコリン誘発気管支収縮に対する作用

### 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 $\mu$ g(アトロベント2噴射)を投与し、15分後にメタコリン3 $\mu$ g/dLを吸入負荷したところ、一秒量(FEV<sub>1.0</sub>)の低下及び気道抵抗(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<sup>11)</sup>。

#### 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、FEV<sub>1.0</sub>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 $\mu$ 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FEV<sub>1.0</sub>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<sup>11)</sup>。

### (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

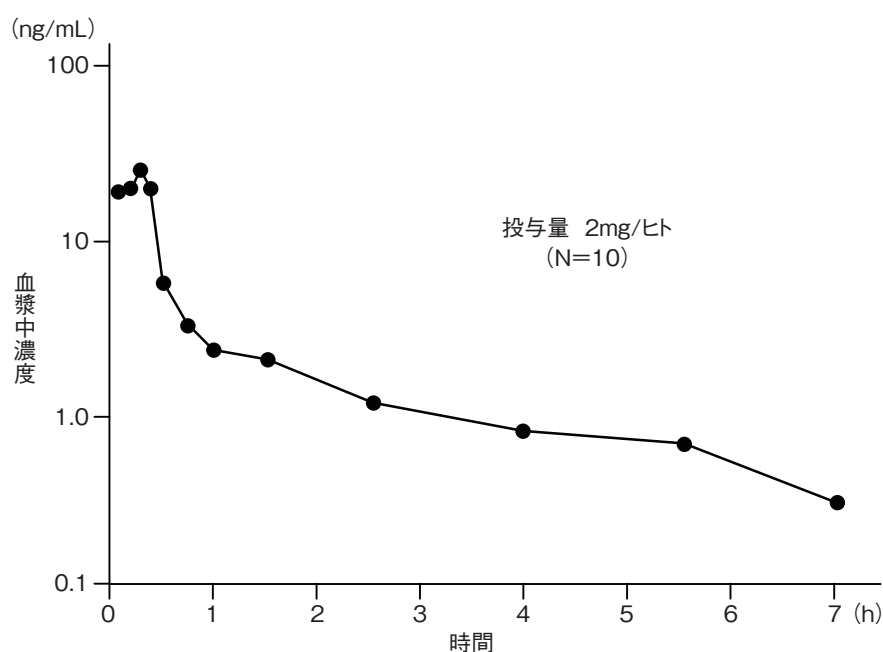
### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### ● 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<sup>12)</sup>。

#### ● 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( $\beta$ 相)は約1.6時間であった<sup>12)</sup>。



図VII-1 静脈内投与後の血漿中濃度

(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

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(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)<sup>12)</sup>

(4) 消失速度定数

11.8L/h(外国人データ、n=10、静注)<sup>12)</sup>

(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)<sup>12)</sup>。

(6) 分布容積

25.9L(外国人データ、n=10、静注)<sup>12)</sup>

(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<sup>13)~15)</sup>。

〈参考〉

ラットにハロセン吸入麻酔下<sup>14</sup>C-イプラトロピウム臭化物水和物を5mg/100 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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<sup>16)</sup>。

### 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<sup>16)、17)</sup>。

#### (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<sup>17)</sup>。

#### (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<sup>18)</sup>。

#### (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

〈参考〉

ラットに<sup>14</sup>C-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<sup>16)~18)</sup>。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人に<sup>14</sup>C-イプラトロピウム臭化物水和物555 $\mu$ g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)<sup>19)</sup>。

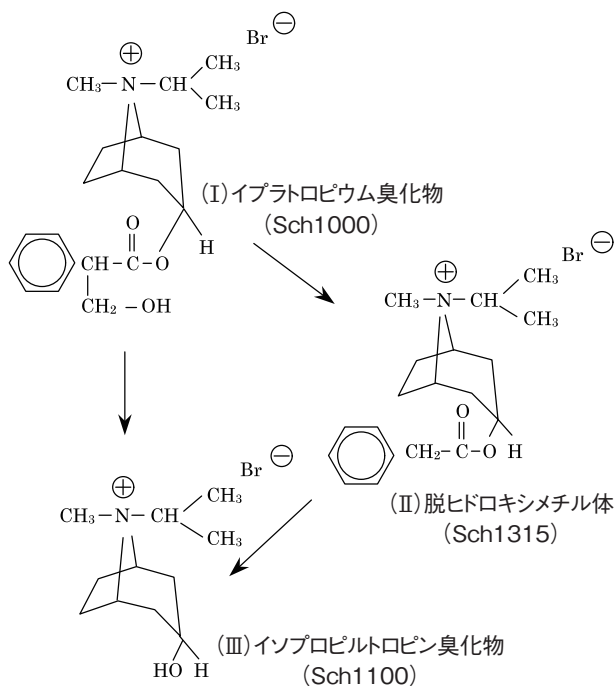
〈参考〉

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(Sch1000)とその脱ヒドロキシメチル体(Sch1315)及びそれらの加水分解物(Sch1100)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<sup>20),21)</sup>。

**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(%)		
			Sch1000	Sch1315	Sch1100
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<sup>14</sup>C-イプラトロピウム臭化物水和物555 $\mu$ g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)<sup>19)</sup>。



### (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<sup>14</sup>C-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<sup>16)</sup>。

## 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) 緑内障の患者[眼圧を上昇させるおそれがある。]
- (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) 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

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)

(解説)

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。

### 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(特定フロノン含有製剤)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(特定フロノン含有製剤)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) アナフィラキシー様症状(頻度不明)<sup>注)</sup>: アナフィラキシー様症状(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。

2) 上室性頻脈、心房細動(いずれも頻度不明)<sup>注)</sup>: 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

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (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 <sup>注)</sup>	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。

## 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

副作用の種類	副作用発現件数(%)		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 (0.40)>	< 肝臓・胆管系障害 >	< 5 (0.05)>	< 0 >
蕁 麻 疹	1 (0.01)	0	血清AST(GOT)上昇*	5 (0.05)	0
そ う 痒	4 (0.04)	1 (0.08)	血清ALT(GPT)上昇*	4 (0.04)	0
発 疹	1 (0.01)	4 (0.32)	γ - G T P 上 昇*	1 (0.01)	0
<中枢末梢神経系障害>	<19 (0.19)>	<20 (1.61)>	L A P 上 昇*	1 (0.01)	0
頭 痛	12 (0.12)	13 (1.04)	<代謝・栄養障害>	< 4 (0.04)>	< 0 >
眩 暈	1 (0.01)	2 (0.16)	A l - P 上 昇*	3 (0.03)	0
め ま い	5 (0.05)	0	呼吸性アシドーシス*	1 (0.01)	0
振 戦	3 (0.03)	4 (0.32)	<呼吸器系障害>	<39 (0.39)>	< 5 (0.40)>
舌 麻 痺*	1 (0.01)	1 (0.08)	咽 頭 炎	16 (0.16)	2 (0.16)
音 声 障 害*	1 (0.01)	0	咳	4 (0.04)	0
<自律神経系障害>	<32 (0.32)>	<25 (2.01)>	去 痰 困 難	8 (0.08)	3 (0.24)
口 内 乾 燥	22 (0.22)	16 (1.29)	呼 吸 障 害	9 (0.09)	0
心 悸 亢 進	11 (0.11)	11 (0.88)	呼 吸 困 難*	1 (0.01)	0
高 血 圧*	1 (0.01)	0	咯 痰 増 加*	1 (0.01)	0
<視覚障害>	< 2 (0.02)>	< 0 >	<泌尿器系障害>	< 6 (0.06)>	< 0 >
複 視*	1 (0.01)	0	B U N 上 昇*	2 (0.02)	0
緑 内 障*	1 (0.01)	0	排 尿 困 難*	2 (0.02)	0
<胃腸系障害>	<42 (0.42)>	<27 (2.17)>	尿 閉*	2 (0.02)	0
嘔 気	28 (0.28)	19 (1.53)	<一般的全身障害>	< 5 (0.05)>	< 2 (0.16)>
嘔 吐	4 (0.04)	0	胸 痛	4 (0.04)	1 (0.08)
腹 痛	3 (0.03)	3 (0.24)	浮 腫*	0	1 (0.08)
便 秘	2 (0.02)	3 (0.24)	倦 怠 感*	1 (0.01)	0
食 欲 不 振*	2 (0.02)	0	<適用部位障害>	< 1 (0.01)>	< 0 >
口 内 炎	5 (0.05)	1 (0.08)	接 触 皮 膚 炎*	1 (0.01)	0
舌 炎	1 (0.01)	1 (0.08)	<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

\*は「使用上の注意」に記載されていない副作用、< >内は症例数

## VII. 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

	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(%)

表Ⅷ-3 アトロベント合併症別副作用発現率

	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(%)

### (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。]

## 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

- アトロベントを使用した国内の試験では、健康成人男子12例に4噴射×4回(5分間隔、計320 $\mu$ g)まで投与されたが、用量依存の副作用はみられなかった<sup>4)</sup>。
- アトロベント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群にわけ、第1群では30分間隔で逐次に投与を行い、各回の投与量を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、報告された唯一の自覚的副作用は、1.2mgを投与された12例の被験者のうち6例がときどき訴えた口渇であった<sup>13)</sup>。

### 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こと。

#### (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 $\beta_2$ 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<sup>22)、23)</sup>。

急性閉塞隅角緑内障が発現した5例をまとめた報告<sup>22)</sup>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 $\beta$ -刺激剤であるが、抗コリン剤には散瞳作用、 $\beta$ -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<sup>22)</sup>。

アトロバントエロゾル20 $\mu$ 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

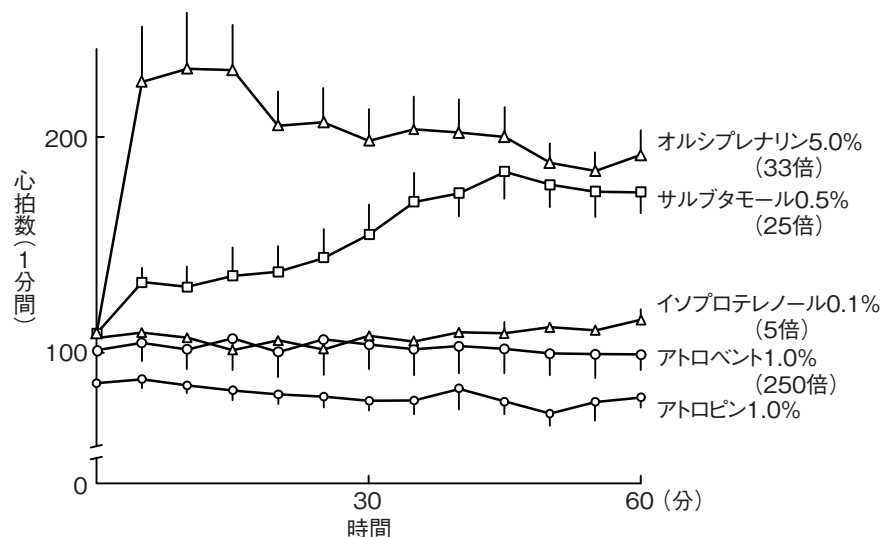
## (2) 副次的薬理試験

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<sup>24)</sup>

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)して比較した結果は図IX-1のとおりで、イプラトロピウム臭化物水和物は心拍数に全く影響を及ぼさなかった。



無麻酔イヌに水性エアゾール約1mLを1分間吸入投与、  
平均±S.E. ( )内は臨床用量に対する倍率

図IX-1 心拍数に対する作用

2) 中枢神経系に対する作用<sup>25)、26)</sup>

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・ペンテトラゼール誘発痙攣・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<sup>26)</sup>

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及びアトロピンは100 $\mu$ g/kg(静注)で抑制作用を示したが、いずれも10 $\mu$ 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)は有意な影響を及ぼさなかった。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 4) 唾液分泌に対する作用<sup>25)</sup>

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 $\mu$ g/kg、アトロピンで2.8 $\mu$ g/kgであった。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、アトロピンは3%溶液で半分まで抑制した。

### 5) 瞳孔に対する作用<sup>24)</sup>

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 $\mu$ g/kg以上でみられアトロピンの約2倍であったが、経口投与では5mg/kg以上でみられアトロピンの1/14であった。

### (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

LD<sub>50</sub>(95%信頼限界)(mg/kg)<sup>27)~29)</sup>

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 (15.9~20.3)
	♀		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 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 $\mu$ g/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 $\mu$ g/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<sup>27), 29)</sup>

動物	投与経路	投与期間	最大無作用量
ラット(SD系)	吸入	4週	300吸入(6,000 $\mu$ g)/匹/日以上*
	経口	4週	120mg/kg/日
ラット(CD系)	吸入	30日	384 $\mu$ g/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	800 $\mu$ g/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<sup>27), 29)</sup>

動物	投与経路	投与期間	最大無作用量
ラット(SD系)	経口	6ヵ月	50mg/kg/日
ラット(CD系)	吸入	26週	384 $\mu$ g/匹/日以上*
サル	吸入	6ヵ月	800 $\mu$ g/頭/日以上*

\* その試験法で投与可能な最大用量

ラットの6ヵ月経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。

### (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<sup>30)~32)</sup>。

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 突然変異性<sup>33)</sup>

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。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 2) 溶血性試験<sup>26)</sup>

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<sup>33)</sup>

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。

### 1. 規制区分

製剤：アトロベント®エロゾル20 $\mu$ g：処方せん医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意—医師等の処方せん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以下を含有する吸収剤を除く）

### 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、ガスに特定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℃以上のところに置かないこと。
- 3) 容器を火の中に入れていないこと。
- 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）

くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

## X. 管理的事項に関する項目

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

専用アダプター付：10mL×5、10mL×10

### 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：オキシトロピウム臭化物、チオトロピウム臭化物水和物

### 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)

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)

### 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。

### 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)	HOT(13桁) 番号	厚生労働省 薬価基準記載 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 20 $\mu$ g	10mL×5	49-87-294-22111-2	(01)14987294221119	1149838010102	2259702G2021	660463003
	10mL×10	49-87-294-22112-9	(01)14987294221126	1149838010101		

### 17. 保険給付上の注意

該当しない

### 1. 引用文献

- 1) 川上保雄ほか: 医学のあゆみ, 104(10)706, 1978 [D-04-1978-004]
- 2) 塩田憲三ほか: 医学のあゆみ, 110(11)636, 1979 [D-04-1979-001]
- 3) 蓮沼智子ほか: 日本呼吸管理学会誌, 15(2)243, 2005 [D-04-2005-009]
- 4) 関 隆ほか: 杏林医学会雑誌, 9(2)91, 1978 [D-04-1978-003]
- 5) 光井庄太郎ほか: 診療と新薬, 15(10)2513, 1978 [D-04-1978-029]
- 6) 荒井康男ほか: 診療と新薬, 15(8)1935, 1978 [D-04-1978-027]
- 7) 荒井康男: 小児科診療, 43(1)98, 1980 [D-04-1980-013]
- 8) Taylor, J., et al.: Chest. 120(4)1253, 2001 [F-04-2001-020]
- 9) 石原陽子ほか: 日本胸部疾患学会雑誌, 18(8)501, 1980 [D-04-1980-010]
- 10) 柳浦才三ほか: 応用薬理, 15(2)223, 1978 [D-04-1978-011]
- 11) Nakajima, S., et al.: Acta. Medica. Kinki Univ., 4(2)153, 1979 [D-04-1979-013]
- 12) Ensing, K., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 36(2)189, 1989 [F-04-1989-007]
- 13) Bleichert, A.: Postgrad. Med. J., 51(Suppl.7)92, 1975 [F-04-1975-083]
- 14) Deckers, W.: Postgrad. Med. J., 51(Suppl.7)76, 1975 [F-04-1975-059]
- 15) 小笠原正良ほか: 薬局, 32(10)1207, 1981 [D-04-1981-017]
- 16) 太田真一ほか: 薬物動態, 2(5)473, 1987 [D-04-1987-055]
- 17) 久保順嗣ほか: 医薬品研究, 9(2)368, 1978 [D-04-1978-005]
- 18) 社内報告: 薬物動態(ラット), 1977
- 19) Adlung, J., et al.: Arzneimittel. - Forsch.(Drug Res.), 26(5)1005, 1976 [F-04-1976-013]
- 20) Förster, H. J., et al.: Arzneimittel. - Forsch.(Drug Res.), 26(5)992, 1976 [F-04-1976-014]
- 21) 大沼規男ほか: 医薬品研究, 9(2)382, 1978 [D-04-1978-006]
- 22) Shah, P., et al.: Br. Med. J., 304(6818)40, 1992 [F-04-1992-001]
- 23) Mulpeter, K. M., et al.: Postgrad. Med. J., 68(796)132, 1992 [F-04-1992-013]
- 24) 柳浦才三ほか: 応用薬理, 15(1)31, 1978 [D-04-1978-010]
- 25) Bauer, R., et al.: Arzneimittel. - Forsch.(Drug Res.), 26(5)981, 1976 [F-04-1976-017]
- 26) 保科憲二ほか: 応用薬理, 16(5)813, 1978 [D-04-1978-012]
- 27) アレキサンダー・カストほか: 医薬品研究, 9(2)417, 1978 [D-04-1978-008]
- 28) 小山 保ほか: 医薬品研究, 10(1)176, 1979 [D-04-1979-002]
- 29) Sarafana, L., et al.: Arzneimittel. - Forsch.(Drug Res.), 26(5)985, 1976 [F-04-1976-016]
- 30) 西村美和代ほか: 医薬品研究, 9(2)393, 1978 [D-04-1978-007]
- 31) 加藤正夫ほか: 医薬品研究, 9(5)971, 1978 [D-04-1978-009]
- 32) Niggeschulze, A., et al.: Arzneimittel. - Forsch.(Drug Res.), 26(5)989, 1976 [F-04-1976-015]
- 33) 保科憲二ほか: 基礎と臨床, 12(3)516, 1978 [D-04-1978-013]



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

2011年1月現在

剤型／濃度	発売国数
定量噴霧式エアゾール 0.02mg/噴霧 ノンフロン(HFA)	99
定量噴霧式エアゾール 0.02mg/噴霧、CFC	44
定量噴霧式エアゾール 0.04mg/噴霧、CFC	5
吸入液 0.025%	60
UDVs 0.25mg/mL	12
UDVs 0.25mg/2mL	67
UDVs 0.5mg/mL	9
UDVs 0.5mg/2mL	84
吸入用カプセル 0.2mg/capsule	0
吸入用カプセル 0.04mg/capsule	14
スプレー式点鼻薬 0.03%	21
Nasal spray 0.06%	9

CFC=Chlorofluorocarbon; HFA=Hydrofluoroalkanes; UDV=Unit Dose Vial

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦に関する海外情報(FDA、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、米FDA、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。]

	分類
FDAの分類:Pregnancy Category	B(2012年8月)
オーストラリアの分類: An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B1(2014年3月)

#### 〈参考〉 分類の概要

FDAの分類:Pregnancy Category

B: Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women.

オーストラリアの分類: An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

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.

その他の関連資料

**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】 学術情報部 ☎ 0120-189-315