

トロンボキサンA₂受容体拮抗剤

気管支喘息治療剤

セラトロダスト錠・顆粒

ブロニカ[®]錠40

ブロニカ[®]錠80

ブロニカ[®]顆粒10%

Bronica[®] Tablets & Granules

	承認番号	販売開始
錠40	20700AMZ00687	1995年12月
錠80	20700AMZ00688	
顆粒	20700AMZ00689	

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ブロニカ錠40	ブロニカ錠80	ブロニカ顆粒10%
有効成分	1錠中： セラトロダスト 40mg	1錠中： セラトロダスト 80mg	1g中： セラトロダスト 100mg
添加剤	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、トウモロコシデンプン、乳糖水和物	ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、タルク、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、乳糖水和物	ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、タルク、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、乳糖水和物

3.2 製剤の性状

販売名	ブロニカ錠40	ブロニカ錠80	ブロニカ顆粒10%
色・剤形	黄色～だいたい黄色の素錠	黄色～だいたい黄色の割線入りの素錠	淡黄色～だいたい黄色の顆粒剤
形状			-
直径(mm)	6.5	7.7	-
厚さ(mm)	2.9	3.1	-
重量(mg)	120	160	-
識別コード	△ 450	△ 451	-

4. 効能又は効果

気管支喘息

6. 用法及び用量

通常、成人にはセラトロダストとして80mgを1日1回、夕食後に経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

高齢者には低用量(40mg/日)から投与を開始するなど注意すること。[9.8 参照]

8. 重要な基本的注意

- 本剤は気管支拡張剤、ステロイド剤等と異なり、すでに起こっている発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、このことは患者に十分説明しておくこと。
- 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けること。
- 本剤を投与中、大発作をみた場合は、気管支拡張剤あるいはステロイド剤を投与すること。

8.4 本剤の使用によりステロイド維持量を減量し得た患者で、本剤の投与を中止する場合は、原疾患悪化のおそれがあるので注意すること。

8.5 黄疸、AST、ALTの上昇等を伴う重篤な肝機能障害、劇症肝炎があらわれることがあるので、定期的(1ヵ月に1回)に肝機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。[9.3、11.1.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 長期ステロイド療法を受けている患者

本剤投与によりステロイドの減量をはかる場合は、十分な管理下で徐々に行うこと。

9.3 肝機能障害患者

黄疸、肝機能異常を起こすことがある。また、まれに劇症肝炎が報告されている。[8.5、11.1.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。ラットの器官形成期投与試験において、母動物の貧血により二次的に誘発されると考えられる胎児の心室中隔欠損が対照に比較して有意に多く認められている(経口、300mg/kg/日)。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物試験(ラット)で母乳中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者での薬物動態試験で血中濃度半減期が長くなり血中濃度時間曲線下面積が大きくなる傾向が認められている。[7.、16.1.1 参照]

10. 相互作用

10.2 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
溶血性貧血が報告されている薬剤 解熱消炎鎮痛剤 セフェム系抗生物質 製剤等	ラット、イヌ及びサルにおいて、高用量(ラットでは100mg/kg/日以上、イヌ及びサルでは300mg/kg/日)で溶血性貧血がみられている ^{1)~5)} 。溶血性貧血を起こす薬剤と併用すると溶血性貧血の危険性が高まる可能性があるため、併用する場合には観察を十分に行い、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。	機序は不明である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アスピリン	ヒト血清蛋白結合に対する相互作用の検討(<i>in vitro</i>)において、アスピリンの添加により本剤の非結合型濃度が26%上昇することがある。	本剤がアスピリンと血漿蛋白結合部位で置換し、遊離型血中濃度が上昇すると考えられる。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な肝機能障害、劇症肝炎(いずれも頻度不明)

黄疸、AST、ALTの上昇等を伴う重篤な肝機能障害、劇症肝炎があらわれることがある。[8.5、9.3参照]

11.2 その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒		
肝臓	AST、ALT、Al-P、LDH、 γ -GTPの上昇		
消化器	悪心、食欲不振、胃部不快感、腹痛、下痢、便秘、口渇、味覚異常		嘔吐
血液	貧血、好酸球増多	鼻出血、皮下出血等の出血傾向	血小板減少
精神神経系	眠気、頭痛		不眠、振戦、めまい、ふらつき、しびれ
その他	動悸、倦怠感		ほてり、浮腫

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

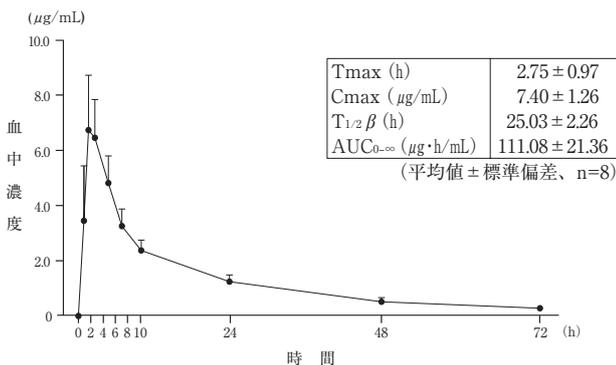
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

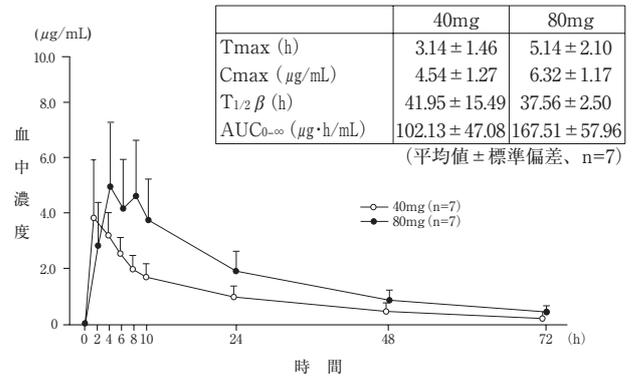
(1)健康成人

健康成人男子にセラトロダストとして1回80mgを朝食後に経口投与した場合、血中には主にセラトロダストの未変化体が検出される。未変化体の血中濃度は下図のとおりである⁶⁾。



(2)高齢者

重篤な合併症を有しない73歳以上の慢性呼吸器疾患患者にセラトロダストとして1日40mg及び80mgを投与した場合の未変化体の血中濃度は下図のとおりである。健康成人に比してAUC及び半減期は1.5~2倍増加あるいは延長し、最高血中濃度到達時間(Tmax)の遅延傾向が認められている⁶⁾。



16.1.2 反復投与

健康成人男子に1日1回セラトロダストとして80mgを7日間反復投与した場合、並びに64歳以上の気管支喘息患者に1日1回セラトロダストとして40mgから投与を開始し症状に応じて80mgまで増量した場合(12週間投与)において、いずれも蓄積性はないものと考えられる^{7),8)}。

16.5 排泄

16.5.1 健康成人

健康成人男子にセラトロダストとして1回80mgを朝食後に経口投与した場合、72時間尿中排泄率は投与量に対して約16%であり、尿中には未変化体及び代謝物の大部分が抱合体として存在する⁶⁾。

16.5.2 高齢者

重篤な合併症を有しない73歳以上の慢性呼吸器疾患患者にセラトロダストとして1日40mg及び80mgを投与した場合、投与後72時間までの尿中排泄率はいずれの投与量においても約11~12%であり、健康成人に比してやや排泄が遅れる⁶⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

気管支喘息患者を対象に1日1回セラトロダストとして80mgを主として8週間投与した一般臨床試験及び二重盲検比較対照試験、並びに高齢の気管支喘息患者を対象として1日1回セラトロダストとして40mgから投与を開始し1日80mgまで症状に応じて適宜増量した一般臨床試験(12週間投与)における最終全般改善度は下表のとおりである⁸⁾⁻¹⁶⁾。

対象	例数	中等度改善以上
65歳未満	397	203(51.1)
65歳以上	117	48(41.0)
合計	514	251(48.8)

数字は例数、()内は%

なお、気管支喘息患者を対象とした二重盲検比較対照試験の結果、本剤の有用性が認められている。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 本剤はトロンボキサンA₂受容体拮抗剤であり、即時型及び遅発型喘息反応並びに気道過敏性の亢進を抑制する。

18.1.2 ヒト由来のトロンボキサンA₂受容体遺伝子を導入したチャイニーズ・ハムスター卵巣(CHO)細胞とU-46619(トロンボキサンA₂様作用物質)との結合を阻害する¹⁷⁾ (*in vitro*)。

18.1.3 U-46619によるヒト気管支筋及びモルモット気管筋・肺実質標本の収縮反応を低濃度で競合的に抑制し、この抑制作用はβ₂受容体刺激作用に基づかない。また、ヒスタミン、ロイコトリエンD₄及び血小板活性化因子による収縮反応を抑制しない^{18),19)} (*in vitro*)。

18.2 抗喘息作用

18.2.1 能動感作モルモットにおいて、抗原吸入誘発による即時型及び遅発型気道反応を抑制する(経口)^{20),21)}。

18.2.2 能動感作モルモットにおいて、IgG_i及びIgE関与の気道狭窄反応を顕著に抑制する(経口)^{18),21)}。

18.2.3 モルモットにおいて各種化学伝達物質(トロンボキサンA₂、ロイコトリエンD₄、血小板活性化因子)惹起気道狭窄反応を抑制する(経口)^{18),21)}。

18.2.4 回虫自然感作雑犬において、抗原吸入誘発後のアセチルコリンに対する気道反応性の亢進(静脈内)²²⁾及びオゾン暴露後のメサコリンに対する気道反応性の亢進(経口)²³⁾を抑制する。

18.2.5 気管支喘息患者の肺機能(ピークフロー値)を改善する^{8),11),13),14)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：セラトロダスト(Seratrodast)

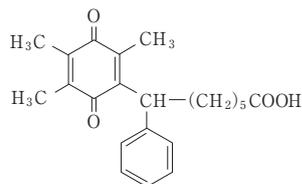
化学名：(RS)-7-(3,5,6-Trimethyl-1,4-benzoquinon-2-yl)-7-phenylheptanoic acid

分子式：C₂₂H₂₆O₄

分子量：354.44

性状：黄色～だいたい黄色の結晶性の粉末である。におい及び味はない。ジエチルエーテル、メタノール、エタノール(99.5)又はアセトニトリルにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構造式：



20. 取扱い上の注意

〈顆粒〉

ボトル開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

〈プロニカ錠40〉

100錠[10錠(PTP)×10]

〈プロニカ錠80〉

100錠[10錠(PTP)×10]

〈プロニカ顆粒10%〉

100g[プラスチックボトル]

23. 主要文献

- 1) 鈴木 剛 他：薬理と治療. 1993; 21: S1635-S1654
- 2) 鈴木 剛 他：薬理と治療. 1993; 21: S1655-S1688
- 3) 鈴木 剛 他：薬理と治療. 1993; 21: S1689-S1722
- 4) 野々山孝 他：薬理と治療. 1993; 21: S1723-S1738
- 5) 堀内顕二 他：薬理と治療. 1993; 21: S1739-S1764
- 6) 内田英二 他：臨床医薬. 1993; 9(Suppl.8): 57-76
- 7) 立野政雄 他：臨床医薬. 1993; 9(Suppl.8): 21-39
- 8) 信太隆夫 他：臨床医薬. 1993; 9(Suppl.8): 185-211
- 9) 中島重徳 他：臨床医薬. 1993; 9(Suppl.8): 77-100
- 10) 中島重徳 他：臨床医薬. 1993; 9(Suppl.8): 101-137
- 11) 山木戸道郎 他：臨床医薬. 1993; 9(Suppl.8): 139-163
- 12) 中島重徳 他：臨床医薬. 1993; 9(Suppl.8): 165-183
- 13) 中島重徳 他：医学のあゆみ. 1994; 168: 295-324
- 14) 高橋昭三 他：臨床医薬. 1993; 9(Suppl.8): 213-255
- 15) 藤村政樹 他：臨床医薬. 1993; 9(Suppl.8): 257-282
- 16) 江頭洋祐 他：臨床医薬. 1993; 9(Suppl.8): 283-303
- 17) Kurokawa T. et al.: 薬理と治療. 1993; 21: 4539-4548
- 18) Ashida Y. et al.: Prostaglandins. 1989; 38: 91-112
- 19) 伊藤 康 他：アレルギー. 1993; 42: 1670-1676
- 20) Matsumoto T. et al.: J.Pharmacol.Exp.Ther. 1994; 269: 1236-1244
- 21) 蘆田康子 他：薬理と治療. 1993; 21: S1867-S1876
- 22) Matsumoto T. et al.: Prostaglandins. 1993; 46: 301-318
- 23) 今井俊道 他：アレルギー. 1991; 40: 28-36

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田テバ薬品株式会社 武田テバDIセンター

〒453-0801 名古屋市中央区太閤一丁目24番11号

TEL 0120-923-093

受付時間 9:00~17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田テバ薬品株式会社

大阪市中央区道修町四丁目1番1号

26.2 販売

武田薬品工業株式会社

大阪市中央区道修町四丁目1番1号