

喘息治療剤

劇薬 向精神薬  
習慣性医薬品<sup>※1</sup>  
処方せん医薬品<sup>※2</sup>

**アストモリジン® 配合腸溶錠**

**Asthmolysin®D tab.**

承認番号	22100AMX00994000
薬価収載	2009年9月
販売開始	1994年9月

貯 法：室温保存  
湿気を避けて保存すること。  
使用期限：包装箱に表示。

※1 注意-習慣性あり  
※2 注意-医師等の処方せんにより使用すること

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

- (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) ポリコナゾール、タダラフィル(アドシルカ)を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

- 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〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (13) 小児〔「小児等への投与」の項参照〕

**\*【組成・性状】**

成分・含量 (1錠中)	プロキシフィリン.....150mg エフェドリン塩酸塩..... 20mg フェノバルビタール..... 20mg		
添 加 物	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		
性 状	白色～微黄白色の腸溶性フィルムコーティング錠		
外 形	表 面	裏 面	側 面
			
サ イ ズ 質 量	直径：約 9.1mm 厚さ：約 5.1mm 質量：約 322mg		
識別コード	MA170(PTPシートに表示)		

**【効能・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

**【用法・用量】**

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。

**【使用上の注意】**

**1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

- (1) 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こ

**2. 重要な基本的注意**

- (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に注意すること。
- (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)

**3. 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(併用しないこと)**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カテコールアミン 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 (アドシルカ)	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(CYP3A4)誘導作用による。

(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
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薬との併用により、過度の中枢神経刺激作用をあらわすことがある。 <sup>注1)</sup>	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。 <sup>注1)</sup>	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。 <sup>注1)</sup>	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 甲狀腺製剤 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。 <sup>注1)</sup>	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	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。 <sup>注1)</sup>	中枢神経抑制作用の増強による。
MAO阻害剤		不明
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することがあるので、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。 <sup>注2)</sup>	(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	(1)こ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。 <sup>注1)</sup> (2)フェノバルビタールにより、バルプロ酸の血中濃度が低下することがある。 <sup>注2)</sup>	(1)バルプロ酸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。
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。 <sup>注2)</sup>	(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。
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、作用が减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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
主にCYP3A4で代謝される薬剤 アゼルニジピン 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 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 (シアリス)、 シルデナフィル、 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ることがある。 <sup>注2)</sup>	フェノバルビタールの肝薬物代謝酵素誘導作用による。
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 ドキシサイクリン トロピセトロン パロクセチン フレカイニド		
グリセオフルビン		フェノバルビタールにより腸の運動が低下し、グリセオフルビンの吸収が減少することによる。
ラモトリギン デフェラシロクス	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。 <sup>注2)</sup>	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。
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。
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、ケル病、骨軟化症をあらわしやすい。 <sup>注1)</sup>	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ケ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。

#### 4. 副作用

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)

##### (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) **皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell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)、 $\gamma$ -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**  $\beta_2$ -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、 $\beta_2$ -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不全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禁断症状があらわれるおそれがある。

##### (3) その他の副作用

	頻度不明	0.1~5%未満
過敏症 <sup>注1)</sup>		発疹等
精神神経系	アステリクス、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 <sup>注2)</sup>	黄疸、ALT(GPT)上昇、 $\gamma$ -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 <sup>注2)</sup>	血小板減少、巨赤芽球性貧血、低カルシウム血症等	
骨・歯 <sup>注3)</sup>	クル病、骨軟化症、歯牙の形成不全	
長期連用 <sup>注1)</sup>	不安、幻覚、妄想を伴う精神症状、薬物依存傾向	
その他	血清尿酸値の低下、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。

#### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、減量するなど注意すること。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合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、出産後新生児に禁断症状(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〕

#### 7. 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。

#### 8. 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  $\mu$ 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。

## 9. 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、更には穿孔をお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)

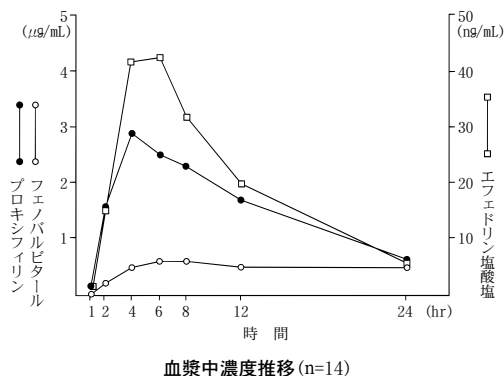
服用時：本剤は腸溶錠なので、かまずに服用させること。

## 10. 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。

## 〔薬物動態〕<sup>1)</sup>

健康成人に本剤を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。



## 〔臨床成績〕<sup>2)~5)</sup>

国内総計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。

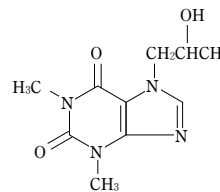
対象疾患名	改善率(%) [中等度改善以上]
気管支喘息	66.7 [30/45]
急性気管支炎	72.7 [24/33]
慢性気管支炎	61.5 [8/13]

## 〔薬効薬理〕

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<sup>6)7)</sup>。(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<sup>6)</sup>。(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<sup>6)</sup>、プロキシフィリンの気管支平滑筋弛緩作用を増強する<sup>6)7)</sup>。(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<sup>7)</sup>。(マウス)

## 〔有効成分に関する理化学的知見〕

1. 一般名：プロキシフィリン (Proxiphylline)  
化学名：7-(β-Hydroxypropyl) theophylline  
分子式：C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>  
分子量：238.24  
構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。  
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。

融点：134~138℃

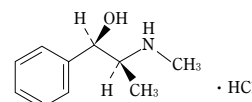
2. 一般名：エフェドリン塩酸塩 (Ephedrine Hydrochloride)

化学名：(1R, 2S)-2-Methylamino-1-phenylpropan-1-ol monohydrochloride

分子式：C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO · HCl

分子量：201.69

構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。  
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。

融点：218~222℃

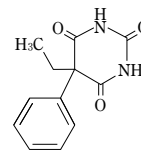
3. 一般名：フェノバルビタール (Phenobarbital)

化学名：5-Ethyl-5-phenylpyrimidine-2, 4, 6(1H, 3H, 5H)-trione

分子式：C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

分子量：232.24

構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。  
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解する。  
飽和水溶液のpHは5.0~6.0である。

融点：175~179℃

## \*\*〔包装〕

PTP：100錠(10錠×10)

## 〔主要文献〕

- 1) 入野忠芳ら：薬物動態に関する社内資料
- 2) 露口泉夫ら：薬理と治療，20(7)，2653(1992)
- 3) 渡辺勝之延ら：基礎と臨床，26(9)，3957(1992)
- 4) 佐野靖之ら：薬理と治療，20(8)，3307(1992)
- 5) 関孝一：新薬と臨牀，41(8)，1906(1992)
- 6) 鶴見介登ら：薬理と治療，6(9)，2593(1978)
- 7) 吉田 猛ら：薬物療法，11(9)，817(1978)

## 〔文献請求先・製品情報に関するお問い合わせ先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

マルホ株式会社 製品情報センター  
〒531-0071 大阪市北区中津1-5-22  
TEL：0120-12-2834

®登録商標