



禁忌 (次の患者には投与しないでください)
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

長時間作動型吸入気管支拡張剤

薬価基準収載

指定医薬品 処方せん医薬品 (注意-医師等の処方せんにより使用すること)

セレベント[®] 50ディスク[®]
Serevent[®] Diskus[®] Rotadisk[®]
25・50 ロタディスク[®]
キシナホ酸サルメテロール
ドライパウダーインヘラー

グラクソ・スミスクライン株式会社

製造販売元 (資料請求先)

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566
東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15 GSKビル
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

セレベント®は、気管支喘息等の気道閉塞性障害の治療用に開発された長時間作動型吸入 β_2 刺激薬です。薬剤と吸入器が一体となり、60回連続して吸入できるディスクス®や専用の吸入器(ディスクヘラー®)を用いて吸入するロタディスク®があります。キシナホ酸サルメテロールはグラクソ・スミスクライン社が開発した長時間作動型 β_2 刺激薬で、特徴的な作用機序により長時間持続した気管支拡張作用を示すシンプトムコントローラー(症状をコントロールするための薬剤)です。また、気管支喘息において吸入ステロイド薬と併用することにより、さらに優れた症状改善効果が得られることを特長としています。

セレベント®は、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)に対して1日2回投与で優れた有用性を示すことが認められています。セレベント®は英国をはじめ世界110カ国以上で承認されており、このうち約90カ国で販売されています*。

*ロタディスク®、ディスクス®,エアゾール剤の3剤型の合計(2001年11月現在)

【セレベントを気管支喘息にご処方頂く際のお願い】

気管支喘息は様々な気道閉塞を伴う慢性の炎症性疾患であり、持続型喘息のコントロール達成とその維持の目的で長期管理薬(コントローラー)が使用されます。コントローラーは、大きく抗炎症薬と長時間作動型気管支拡張薬に分類されます。炎症性疾患である気管支喘息に対しては吸入ステロイド薬がベースとなる治療薬として各国の喘息治療ガイドラインにおいて推奨されており、長時間作動型気管支拡張薬であるセレベントは吸入ステロイド薬などの抗炎症薬との併用によって、症状や肺機能を更に改善することの可能な薬剤です。

気管支喘息治療に有効かつ安全にセレベントをご処方頂くために、添付文書に記載されております『重要な基本的注意』にご留意頂きますようお願い申し上げます。

使用上の注意(抜粋)

2.重要な基本的注意

(1)気管支喘息治療の基本は、吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の使用であり、吸入ステロイド剤等により症状の改善が得られない場合、あるいは患者の重症度から吸入ステロイド剤等との併用による治療が適切と判断された場合にのみ、本剤と吸入ステロイド剤等を併用して使用すること。

本剤は吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の代替薬ではないため、患者が本剤の使用により症状改善を感じた場合であっても、医師の指示なく吸入ステロイド剤等を減量又は中止し、本剤を単独で用いることのないよう、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。

(2)喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには、原則として本剤は使用しないこと。

本剤の使用開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。

(3)本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激薬等の他の適切な薬剤を使用するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。

また、その薬剤の使用量が増加したり、効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を受けるよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えると共に、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるため、吸入ステロイド剤等の増量等の抗炎症療法の強化を行うこと。

1 セレベントは長時間作動型吸入 β_2 刺激薬であり、気管支喘息・COPD^{※1}の両疾患に対して国内外のガイドライン^{※2}で長期管理薬として定期使用が推奨されています。(P54~55)

※1 慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)

※2 喘息:喘息予防・管理ガイドライン2006、GINA

COPD: COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン、GOLD

2 気管支喘息に対して、吸入ステロイド薬との併用により、肺機能や喘息症状を改善し、良好な喘息のコントロールを示します。(P16~17)

3 COPDに対して優れた肺機能改善効果、症状増悪抑制効果を示します。(P18~20)

4 長期間の定期吸入においても、気管支拡張作用の減弱や短時間作動型 β_2 刺激薬の効果減弱を認めません。(P13、20)

5 12時間以上の持続的な気管支拡張作用(参考:海外データ)と β_2 受容体に対する高い選択性を有します(*in vitro*)。(P31~32、43)

6 ディスカスは、操作が簡単で確実に吸入できるドーズカウンターつきドライパウダー製剤です。(P56~60)

7 <成人>承認時までの成人を対象とした調査症例1293例中、100例(7.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは心悸亢進23例(1.8%)、振戦11例(0.9%)、口腔咽頭刺激感(咽頭異和感、咽頭痛)10例(0.8%)であった(承認時)。

使用成績調査2896例中、48例(1.7%)に副作用が報告された。その主なものは心悸亢進12例(0.4%)、口腔咽頭刺激感(咽頭異和感、咽頭痛等)7例(0.2%)、振戦5例(0.2%)であった(第6回安全性定期報告時)。

<小児>承認時までの小児を対象とした調査症例322例中、10例(3.1%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは頭痛3例(0.9%)であった(承認時)。

使用成績調査303例中、1例(0.3%)に悪心が報告された(第6回安全性定期報告時)。

なお、重大な副作用として「重篤な血清カリウム値の低下」、「ショック、アナフィラキシー様症状」が報告されている。(P28~29)

◆本剤の「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」については5~8ページをご参照ください。

目次

| | | | | | | | |
|---|----|---|----|---|----|---|----|
| ●開発の経緯 | 1 | 6. セレベント50ディスクと セレベント50ロタディスクの同等性 | 23 | 2. 代謝 | 36 | 2) 抗原性(モルモット、ウサギ) | 50 |
| ●セレベントの特性 | 2 | (1) 臨床的同等性 | 23 | (1) 健康成人における推定代謝経路 [参考：海外データ] | 36 | 3) 変異原性(<i>in vitro</i> : <i>S.typhimurium</i> , <i>E.coli</i> , <i>Scerevisiae</i> , ヒト末梢リンパ球、ラット) | 50 |
| ●概要 | 5 | 1) 連続投与における同等性試験 [参考：海外データ] | 23 | 3. 分布 | 37 | 4) がん原性(マウス、ラット) | 50 |
| 禁忌、組成・性状、効能・効果、用法・用量 | 5 | (2) カスケードインパクション試験による 同等性比較試験 | 24 | (1) 単回経口投与時(ラット) | 37 | 5) 局所刺激性(ラット) | 50 |
| 使用上の注意 | 6 | ●その他の作用 | 25 | 4. 排泄 | 37 | 6) キシナホ酸の毒性(ラット) | 50 |
| 有効成分に関する理化学的知見 | 8 | ●その他の作用 | 25 | (1) 健康成人における排泄 [参考：海外データ] | 37 | 7) キシナホ酸の遺伝毒性(<i>in vitro</i> : <i>E.coli</i>) | 50 |
| 取扱い上の注意、包装 | 9 | ●その他の作用 | 25 | ●非臨床試験 | 38 | ●製剤学的事項 | 51 |
| ●相互作用 | 10 | ●その他の作用 | 25 | 1. 薬効薬理 | 38 | 安定性 | 51 |
| ●臨床成績 | 11 | ●その他の作用 | 25 | (1) セレベントの作用機序 | 38 | (1) セレベント50ディスク | 51 |
| 1. 臨床効果<成人気管支喘息> | 11 | ●その他の作用 | 25 | (2) セレベントと吸入ステロイド薬の 相乗作用 | 40 | (2) セレベント25ロタディスク、50ロタディスク | 51 |
| (1) 臨床効果(成人) | 11 | ●その他の作用 | 25 | (3) 効力を裏付ける薬理試験 | 41 | ●関連情報 | 52 |
| (2) ピークフロー値の推移(成人) | 11 | ●臨床試験および使用成績調査での副作用発現状況 (臨床検査値異常を含む) | 28 | 1) β_2 受容体に対する作用 | 41 | 1. 取扱い上の注意 | 52 |
| (3) 喘息点数の推移—変化量— | 12 | 1. 成人 | 28 | ① 摘出気管に対する弛緩作用(<i>in vitro</i>) | 41 | (1) 注意 | 52 |
| (4) 短時間作動型吸入 β_2 刺激薬の効果への 影響[参考：海外データ] | 13 | 2. 小児 | 29 | ② 摘出気管ヒスタミン灌流標本に対する 弛緩作用(<i>in vitro</i>) | 42 | (2) 貯法 | 52 |
| 2. 臨床効果<小児気管支喘息> | 14 | ●臨床薬理 | 30 | ③ β_2 受容体に対する結合親和性および 選択性(<i>in vitro</i>) | 43 | (3) 使用期限 | 52 |
| (1) 臨床効果(小児) | 14 | 1. 気管支拡張作用(単回投与) | 30 | 2) 抗炎症作用 | 44 | 2. 包装 | 52 |
| (2) ピークフロー値の推移(小児) | 14 | (1) 成人気管支喘息 | 30 | ① 肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制 作用(<i>in vitro</i>) | 44 | 3. 承認番号 | 52 |
| (3) 長期投与(小児)[参考：海外データ] | 15 | (2) 小児気管支喘息 | 30 | ② PAF吸入誘発好酸球集積抑制作用 (モルモット) | 45 | 4. 承認年月 | 52 |
| 3. 吸入ステロイド薬との併用 | 16 | 2. 作用発現時間と作用持続時間 | 31 | 3) 喘息抑制作用 | 46 | 5. 薬価基準収載年月 | 52 |
| (1) プロピオン酸フルチカゾンとの併用効果 [参考：海外データ] | 16 | (1) 気管支拡張作用の発現時間 [参考：海外データ] | 31 | ① ヒスタミン誘発喘息抑制作用の持続時間 (モルモット) | 46 | 6. 販売開始年月 | 52 |
| (2) 吸入ステロイド薬との併用効果 (小児)[参考：海外データ] | 17 | (2) 気管支拡張作用の持続時間 [参考：海外データ] | 32 | 4) 気道クリアランス改善作用 | 47 | 7. 再審査期間 | 52 |
| 4. 臨床効果<慢性閉塞性肺疾患> | 18 | 3. 運動誘発喘息に関する臨床試験 | 33 | ① 粘液線毛輸送に対する作用(ウズラ) | 47 | 8. 承認条件 | 52 |
| (1) 臨床効果 | 18 | (1) 成人 | 33 | 2. 一般薬理 | 48 | 9. 資料請求先 | 52 |
| (2) ピークフロー値の推移 | 18 | (2) 小児[参考：海外データ] | 34 | 3. 毒性 | 49 | ●参考 | 53 |
| (3) 症状増悪までの時間[参考：海外データ] | 19 | 4. 気道過敏性に関する臨床試験 | 35 | (1) 単回投与毒性試験(ラット、イヌ) | 49 | 1. 成人気管支喘息の評点化基準 | 53 |
| (4) FEV ₁ 値の推移[参考：海外データ] | 20 | (1) メサコリン誘発試験[参考：海外データ] | 35 | (2) 反復投与毒性試験(ラット、イヌ) | 49 | (1) 点数評価基準 | 53 |
| 5. ドライパウダー剤(ロタディスク)と エアゾール剤の同等性 | 21 | ●薬物動態 | 36 | (3) 生殖発生毒性試験(ラット、ウサギ) | 49 | (2) 最終全般改善度の評価基準 | 53 |
| (1) 臨床的同等性(成人) | 21 | 1. 血漿中濃度 | 36 | (4) その他の毒性試験 | 50 | 2. 治療ガイドライン | 54 |
| (2) 臨床的同等性(小児) | 22 | (1) 健康成人における単回吸入投与時の 血漿中濃度 | 36 | 1) 依存性 | 50 | 3. ディスカスの構造 | 56 |

概要

- 詳細は添付文書等をご参照ください。
また、禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご留意ください。

| | | | | | |
|----------------|-------------------------------|------------------|------------------|------------|------------|
| 長時間作動型吸入気管支拡張剤 | 薬価基準収載 | 日本標準商品分類番号 | 872259 | | |
| 指定医薬品 | 処方せん医薬品(注意-医師等の処方せんにより使用すること) | | ロタディスク | | ディスク |
| | | | 25 μ g | 50 μ g | 50 μ g |
| 承認番号 | 21400AMY00143000 | 21400AMY00144000 | 21600AMY00047000 | | |
| 承認年月 | 2002年4月 | | 2004年2月 | | |
| 薬価収載 | 2002年6月 | | 2004年6月 | | |
| 販売開始 | 2002年6月 | | 2004年6月 | | |
| 再審査期間 | 6年(2008年4月10日満了) | | | | |
| 国際誕生 | 1990年10月 | | | | |



禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

組成・性状

| 販売名 | セレベント25ロタディスク | セレベント50ロタディスク | セレベント50ディスク |
|-----------------------------|--|--|--|
| 1プリアスター中の キシナホ酸サルメテロール含量 | 36.3 μ g (サルメテロールとして25 μ g) | 72.5 μ g (サルメテロールとして50 μ g) | 72.5 μ g (サルメテロールとして50 μ g) |
| 添加物 | 乳 糖 ^{注)} | | |
| 性状 | 4つのプリアスターのある円形のホイルパックであり、その内容物は白色の流動性のある粉末である。 | | 定量式吸入用散剤で、プリアスターの内容物は白色の粉末である。 |

注) 夾雑物として乳蛋白を含む。

効能・効果

下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解

気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)

効能・効果に関連する使用上の注意

本剤は気管支喘息の急性症状を軽減させる薬剤ではない。急性症状を緩和するためには、短時間作動型吸入 β_2 刺激薬(例えば吸入用硫酸サルブタモール)等の他の適切な薬剤を使用するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に指導すること。

用法・用量

成人にはサルメテロールとして1回50 μ gを1日2回朝および就寝前に吸入投与する。

小児にはサルメテロールとして1回25 μ gを1日2回朝および就寝前に吸入投与する。なお、症状に応じて1回50 μ g1日2回まで増量できる。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、1日2回を超えて投与しないよう注意を与えること(本剤の気管支拡張作用は通常12時間持続するので、その間は次の投与を行わないこと)。
- (2) ディスカスは50 μ g製剤のみであるため、小児に対しては症状に応じ必要な場合にのみ投与すること。

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) 甲状腺機能亢進症の患者[甲状腺ホルモンの分泌促進により症状を悪化させるおそれがある]
- (2) 高血圧の患者[α 及び β_1 作用により血圧を上昇させるおそれがある]
- (3) 心疾患のある患者[β_1 作用により症状を悪化させるおそれがある]
- (4) 糖尿病の患者[グリコーゲン分解作用により症状を悪化させるおそれがある]

※ 2. 重要な基本的注意

- (1) 気管支喘息治療の基本は、吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の使用であり、吸入ステロイド剤等により症状の改善が得られない場合、あるいは患者の重症度から吸入ステロイド剤等との併用による治療が適切と判断された場合にのみ、本剤と吸入ステロイド剤等を併用して使用すること。本剤は吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の代替薬ではないため、患者が本剤の使用により症状改善を感じた場合であっても、医師の指示なく吸入ステロイド剤等を減量又は中止し、本剤を単独で用いることのないよう、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。
- (2) 喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには、原則として本剤は使用しないこと。本剤の使用開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。
- (3) 本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激薬等の他の適切な薬剤を使用するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。また、その薬剤の使用量が増加したり、効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を受けるよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与え、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるため、吸入ステロイド剤等の増量等の抗炎症療法の強化を行うこと。
- (4) 用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当でないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。
- (5) 過度に使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるため、使用が過度にならないよう注意すること。

3. 相互作用

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 |
|----------------------------------|---|---|
| カテコールアミン エピネフリン イソプロテレノール等 | 不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。よって、発作時に頓用で用いる場合以外は過度に併用しないよう注意すること。 | エピネフリン、塩酸イソプロテレノール等のカテコールアミン併用により、アドレナリン作動性神経刺激の増大が起る。そのため、不整脈を起こすことがある。 |
| キサンチン誘導体 ステロイド剤 利尿剤 | 低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値のモニターを行う。 | キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下を増強することがある。ステロイド剤及び利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強することが考えられる。 |

概要

※ 4.副作用

成人：承認時までの成人を対象とした調査症例1293例中、100例(7.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは心悸亢進23例(1.8%)、振戦11例(0.9%)、口腔咽頭刺激感(咽頭異和感、咽頭痛)10例(0.8%)であった(承認時)。

使用成績調査2896例中、48例(1.7%)に副作用が報告された。その主なものは心悸亢進12例(0.4%)、口腔咽頭刺激感(咽頭異和感、咽頭痛等)7例(0.2%)、振戦5例(0.2%)であった(第6回安全性定期報告時)。

小児：承認時までの小児を対象とした調査症例322例中、10例(3.1%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは頭痛3例(0.9%)であった(承認時)。

使用成績調査303例中、1例(0.3%)に悪心が報告された(第6回安全性定期報告時)。

(1) 重大な副作用

1) 本剤を含むβ₂刺激薬により「**重篤な血清カリウム値の低下**」が報告されている。また、β₂刺激薬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) ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、気管支攣縮、浮腫、血管浮腫等)があらわれることがある(頻度不明^{注1)})ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 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、症状に応じて適切な処置を行うこと。

| | 0.5%~2%未満 | 0.5%未満 | 頻度不明 ^{注1)} |
|--------------------|-----------|------------------------------|----------------------|
| 過敏症 ^{注2)} | | 発疹、血管浮腫 | 浮腫 |
| 循環器 | 心悸亢進 | 脈拍増加、血圧上昇、不整脈 ^{注3)} | |
| 精神・神経系 | | 振戦、頭痛 | |
| 消化器 | | 悪心 | |
| 呼吸器 | | 咳、口腔咽頭刺激感(咽頭異和感、咽頭痛等) | 気管支攣縮 ^{注4)} |
| その他 | | 胸痛、筋痙攣 | 関節痛、高血糖 |

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2) このような場合には投与を中止すること。

注3) 心房細動、上室性頻脈及び期外収縮を含む。

注4) 短時間作用発現型気管支拡張剤を投与する等の適切な処置を行うこと。また、過敏症が疑われる場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5.高齢者への投与

高齢者に対しては用量を調節する必要はないが、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。

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[動物試験でウサギに大量(1mg/kg/日以上)に経口投与したときに催奇形作用が報告されている]。

(2) 授乳中の婦人に対しては、本剤の使用経験が少ないので、患者に対する本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること[動物実験でラットに大量(1mg/kg)に静脈内投与したときに乳汁中への移行が報告されている]。

7.小児等への投与

(1) 使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。

(2) 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

(3) ディスカスは50μg製剤のみであるため、症状に応じ必要な場合にのみ投与すること。

8.過量投与

本剤を過量(用法・用量を超える量)投与した場合、頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等、β刺激薬の薬理学的作用による症状が増悪する可能性がある。また、重篤な症状として、低カリウム血症、高血糖、心室性不整脈あるいは心停止等が発現する可能性がある。このような場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤の解毒剤は心臓選択性β遮断薬であるが、このような薬剤の使用により気管支攣縮が発現する可能性があるため、使用にあたっては十分に注意すること。

9.適用上の注意

【ロタディスク】本剤は専用の吸入器を用いて口腔内への吸入投与にのみ使用すること(内服しても効果はみられない)。

【ディスクス】本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること(内服しても効果はみられない)。

※ 10.その他の注意

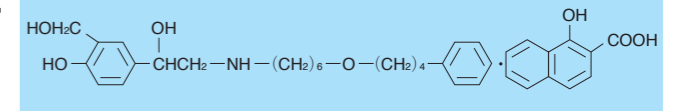
米国で実施された喘息患者を対象とした28週間のプラセボ対照多施設共同試験において、主要評価項目である呼吸器に関連する死亡と生命を脅かす事象の総数は、患者集団全体ではサルメテロール(エアゾール剤)群とプラセボ群の間に有意差は認められなかったものの、アフリカ系米国人の患者集団では、サルメテロール群に有意に多かった。また、副次評価項目の1つである喘息に関連する死亡数は、サルメテロール群に有意に多かった。

有効成分に関する理化学的知見

一般名：キシナホ酸サルメテロール(Salmeterol Xinafoate)

化学名：(±)-1-(4-hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)-2-[6-(4-phenylbutoxy)hexylamino]ethanol 1-hydroxy-2-naphthoate

構造式：



分子式：C₂₅H₃₇NO₄·C₁₁H₈O₃

分子量：603.75

性状：白色の微細な粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

本品のジメチルスルホキシド溶液(1→50)は旋光性を示さない。

分配係数(logP)：2.0(pH7.4、1-オクタノール/水系)

取扱い上の注意

1. **【ロタディスク】** 患者には添付の専用吸入器、携帯袋及び使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
【ディスクス】 患者には添付の携帯袋及び使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
2. ロタディスクのブリスターは吸入の直前に穴をあけるよう指導すること。
3. ディスクスは防湿のためアルミ包装されているので、本剤の交付時に、使用開始直前にアルミ包装を開封するよう指導すること。

包装

- セレベント25ロタディスク：(4ブリスター×14)×2
- セレベント50ロタディスク：(4ブリスター×14)×2、(4ブリスター×14)×6
- セレベント50ディスクス：60ブリスター×1、60ブリスター×10

※2006年3月改訂(第7版)

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 |
|----------------------------------|---|---|
| カテコールアミン エピネフリン イソプロテレノール等 | 不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。よって、発作時に頓用で用いる場合以外は過度に併用しないよう注意すること。 | エピネフリン、塩酸イソプロテレノール等のカテコールアミン併用により、アドレナリン作動性神経刺激の増大が起きる。そのため、不整脈を起こすことがある。 |
| キサンチン誘導体 ステロイド剤 利尿剤 | 低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値のモニターを行う。 | キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下を増強することがある。ステロイド剤及び利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強することが考えられる。 |

臨床成績

「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」については5～8ページをご参照ください。

本邦におけるセレベントの開発に際して、ドライパウダー剤(ロタディスク)とエアゾール剤^{*}の両製剤が用いられた。臨床試験は主にエアゾール剤により実施されたが、ドライパウダー剤(ロタディスク)とエアゾール剤の臨床的同等性は確認されている(21～22ページ参照)。

また、セレベント50ディスクとセレベント50ロタディスクとの生物学的同等性も確認されている(23～24ページ参照)。

※本邦未発売

1.臨床効果〈成人気管支喘息〉

(1)臨床効果(成人)

成人気管支喘息患者にセレベント(ドライパウダー剤:ロタディスクまたはエアゾール剤^{*})を吸入投与した結果、最終全般改善度(中等度改善以上)は以下のとおりであった。

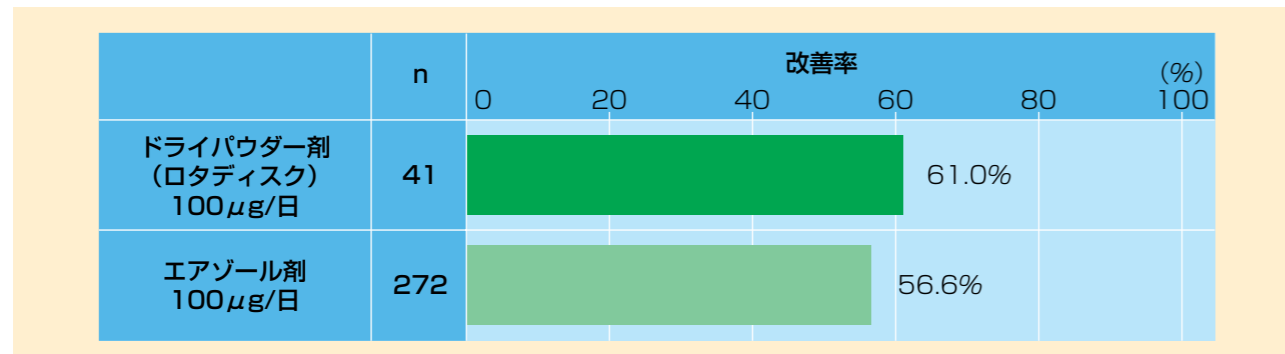
※本邦未発売

解析対象:成人気管支喘息患者313例

方 法:セレベント(ドライパウダー剤:ロタディスク)1回50 μ g・1日2回を4週間、またはセレベント(エアゾール剤)1回50 μ g・1日2回を吸入投与

評価方法:最終全般改善度の評価基準53ページ参照

●最終全般改善度(中等度改善以上)



[牧野在平:臨床医薬 18(6), 791-805(2002)]

[宮本昭正他:臨床医薬 18(3), 411-436(2002)]

[宮本昭正他:臨床医薬 9(Suppl.4), 49-79(1993)(2002年改訂)]

[宮本昭正他:臨床医薬 18(3), 461-483(2002)]

[宮本昭正他:臨床医薬 9(Suppl.4), 81-111(1993)(2002年改訂)]

[湯川龍雄他:臨床医薬 9(Suppl.4), 113-131(1993)(2002年改訂)]より社内集計

(2)ピークフロー値の推移(成人)

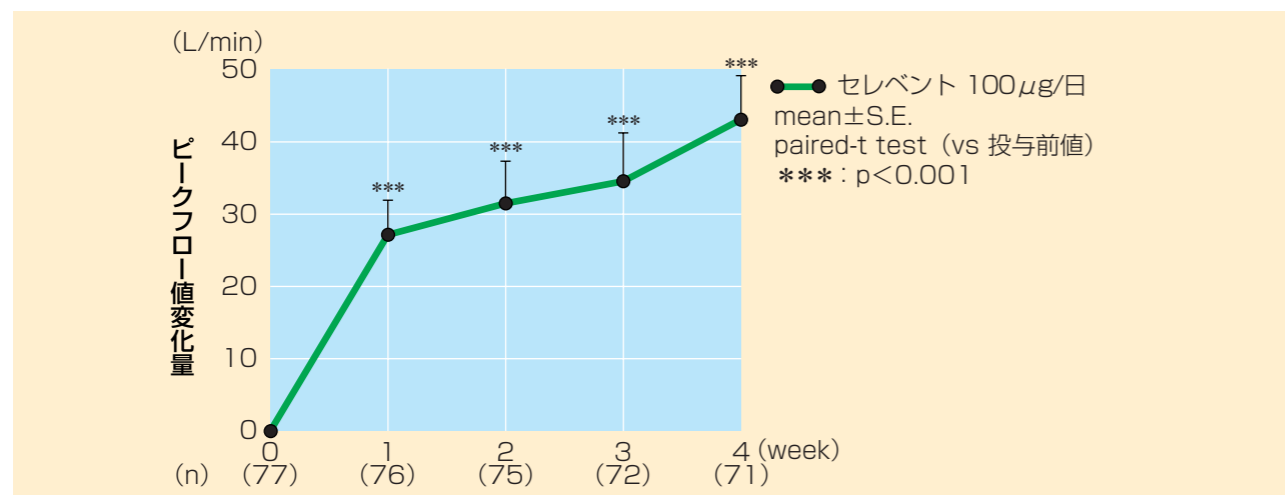
成人気管支喘息患者にセレベント(エアゾール剤^{*})を吸入投与した結果、ピークフロー値(朝)は投与1週目より有意な改善を示した。

※本邦未発売

解析対象:成人気管支喘息患者77例

方 法:セレベント(エアゾール剤)1回50 μ g・1日2回を4週間吸入投与

●ピークフロー値(朝)の推移—変化量—



[宮本昭正他:臨床医薬 18(3), 411-436(2002)一部改編]

(3)喘息点数の推移—変化量—

成人気管支喘息患者にセレベント(エアゾール剤^{*})を吸入投与した結果、喘息点数、治療点数、発作点数は投与1週目より有意な改善を示した。

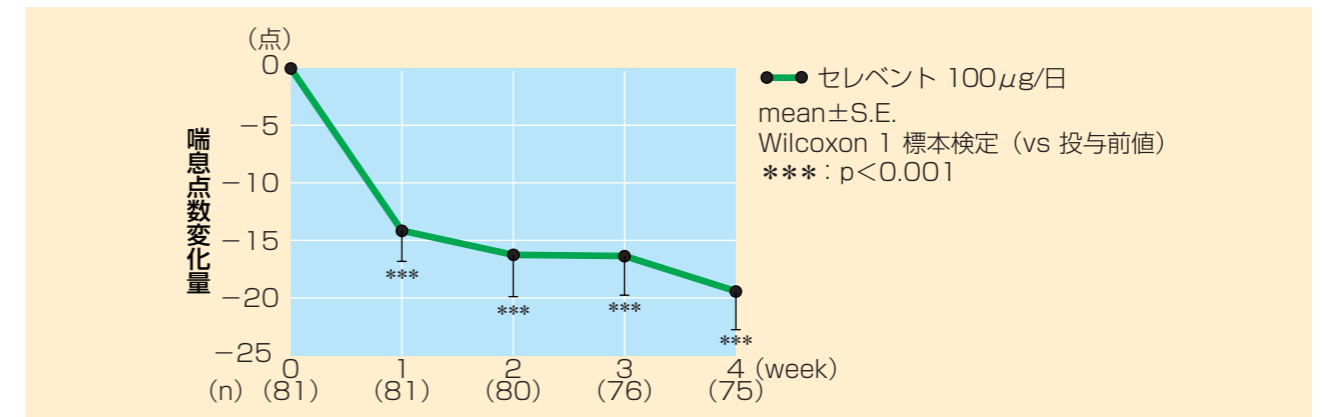
※本邦未発売

解析対象:成人気管支喘息患者81例

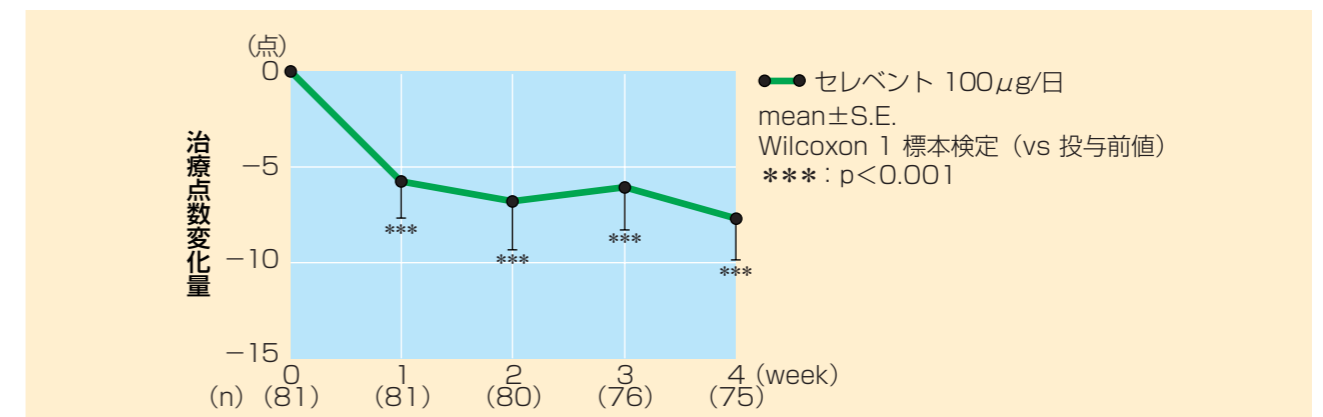
方 法:セレベント(エアゾール剤)1回50 μ g・1日2回を4週間吸入投与

評価方法:点数評価基準53ページ参照

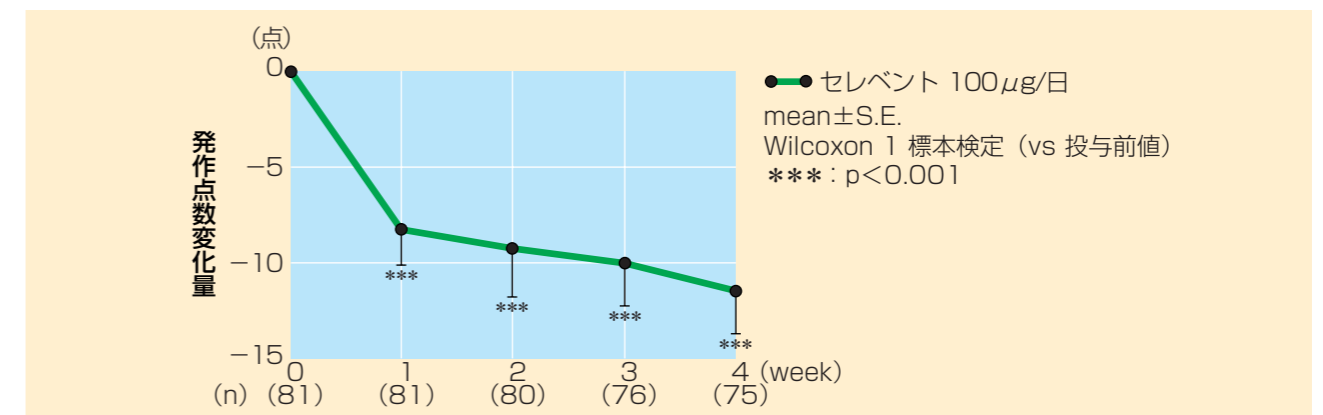
●喘息点数の推移—変化量—



●治療点数の推移—変化量—



●発作点数の推移—変化量—



[宮本昭正他:臨床医薬 18(3), 411-436(2002)一部改編]

臨床成績

(4)短時間作動型吸入β₂刺激薬の効果への影響[参考：海外データ]

成人気管支喘息患者へのセレベント(エアゾール剤^{※1})連続吸入投与による短時間作動型吸入β₂刺激薬(サルブタモール)の効果への影響を検討した。累積サルブタモール投与^{※2}に対するFEV₁値の変化は、セレベント投与第1日目と28日目で有意な差は認められず、反応性が維持されていることが示された。

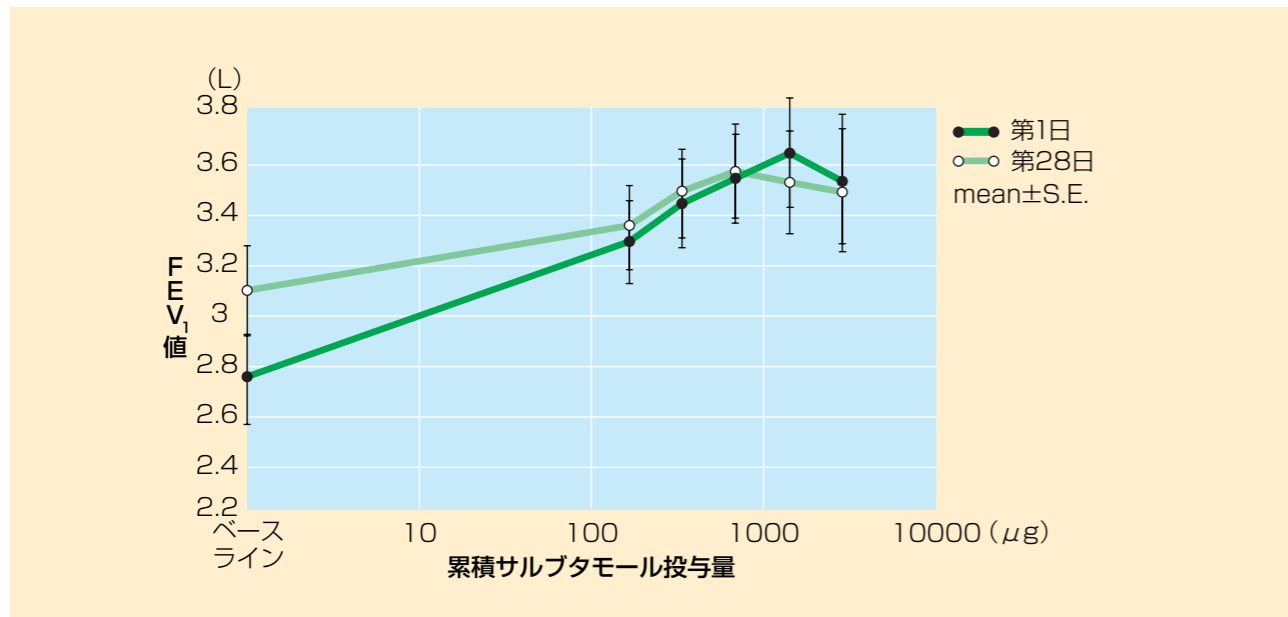
※1 本邦未発売

※2 本邦での吸入サルブタモールの成人に対する承認用量は通常1回200μgです。

解析対象：軽症～中等症の成人気管支喘息患者(吸入ステロイド薬非投与例)27例

方 法：セレベント(エアゾール剤)1回50μgを1日2回、28日間吸入投与。治療開始前および治療終了時にサルブタモール頓用を30分ごとに計5回(+200μg、+200μg、+400μg、+800μg、+1600μg)吸入投与し、FEV₁値を測定。セレベント連続投与によるサルブタモール頓用の反応性への影響を検討した。

●FEV₁値の推移



[Nelson H.S. et al.: American Journal Respiratory Critical Care Medicine 159, 1556-1561 (1999)一部改編]

2.臨床効果〈小児気管支喘息〉

(1)臨床効果(小児)

小児気管支喘息患者にセレベント(ドライパウダー剤:ロタディスクまたはエアゾール剤[※])を吸入投与した結果、最終全般改善度(中等度改善以上)は以下のとおりであった。

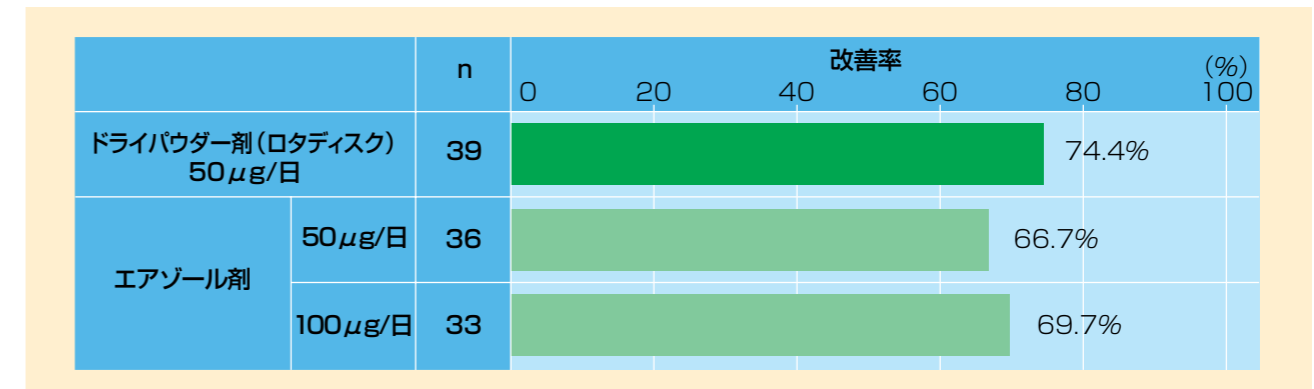
※本邦未発売

解析対象：小児気管支喘息患者108例

方 法：セレベント(ドライパウダー剤:ロタディスク)1回25μg・1日2回を2週間、またはセレベント(エアゾール剤)1回25μgあるいは50μgを1日2回・2週間吸入投与

評価方法：最終全般改善度の評価基準53ページ参照

●最終全般改善度(中等度改善以上)



[三河春樹他：臨床医薬 9 (Suppl.4), 179-199 (1993) (2002年改訂)]

[三河春樹他：臨床医薬 18 (6), 821-835 (2002)]

より社内集計

(2)ピークフロー値の推移(小児)

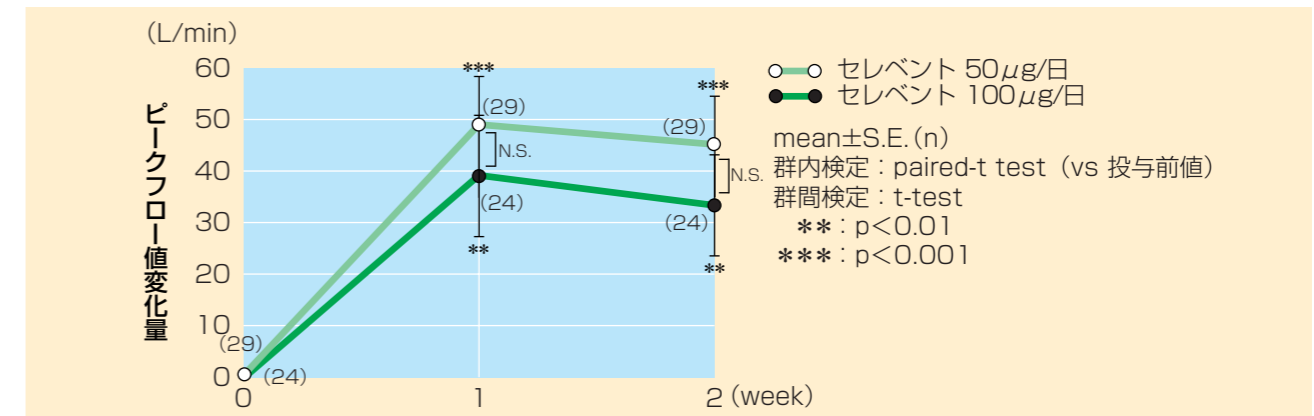
小児気管支喘息患者にセレベント(エアゾール剤[※])を吸入投与した結果、ピークフロー値(朝)は、投与前値と比較して、各週とも有意な改善を示した。

※本邦未発売

解析対象：小児気管支喘息患者69例[50μg/日群36例、100μg/日群33例]

方 法：オープン・群間比較試験。セレベント(エアゾール剤)1回25μgまたは50μg・各1日2回を2週間吸入投与

●ピークフロー値(朝)の推移—変化量—



[三河春樹他：臨床医薬 9 (Suppl.4), 179-199 (1993) (2002年改訂)]

より社内集計

使用上の注意(抜粋)

7.小児等への投与

- (1) 使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。
- (2) 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。
- (3) ディスカスは50μg製剤のみであるため、症状に応じ必要な場合にのみ投与すること。

臨床成績

(3)長期投与(小児)[参考：海外データ]

小児気管支喘息患者にセレベント(ドライパウダー剤：ロタディスクまたはエアゾール剤^{*})を吸入投与した結果、朝のピークフロー値(予測値に対する割合)は、投与1週目より改善した。

また、12カ月間を通して、用量間に安全性の差は認めなかった。

※本邦未発売

解析対象：吸入 β_2 刺激薬の投与を必要とする小児気管支喘息患者(4~16歳)569例

方 法：二重盲検並行群間比較試験

セレベント50 μ g/日群279例(ドライパウダー剤：ロタディスク157例、エアゾール剤122例)：

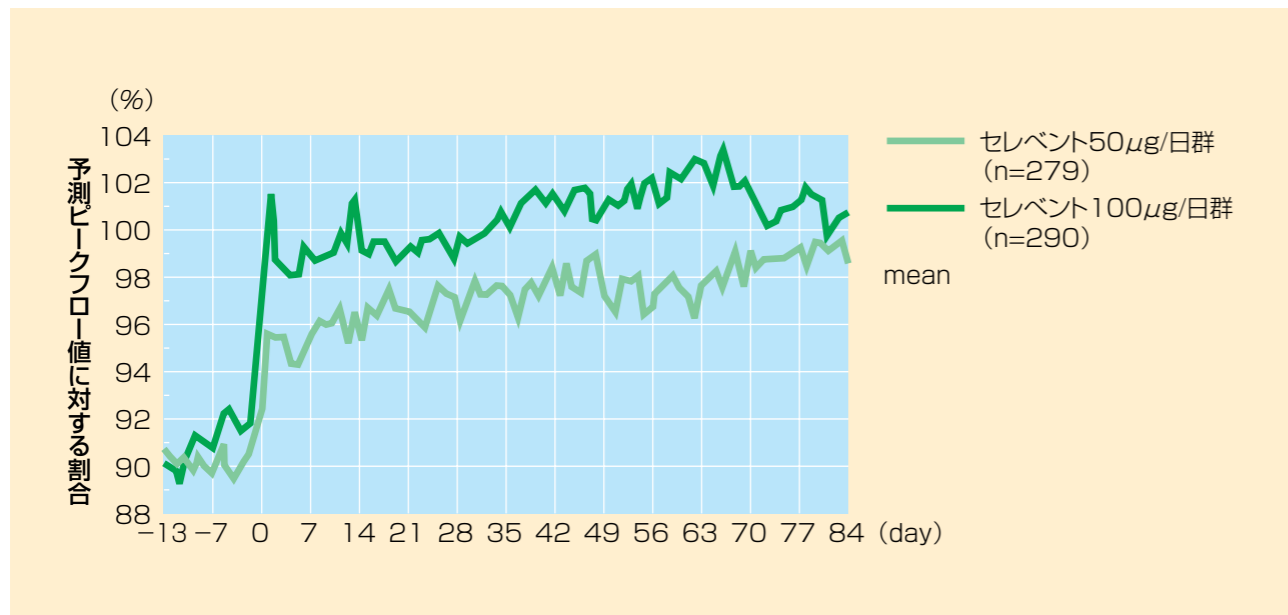
セレベント25 μ gを1日2回、12カ月間吸入投与

セレベント100 μ g/日群290例(ドライパウダー剤：ロタディスク160例、エアゾール剤130例)：

セレベント50 μ gを1日2回、12カ月間吸入投与

治療開始3カ月間におけるピークフロー値を測定

●ピークフロー値(朝)の推移—治療開始3カ月(84日)間—



[Lenney W. et al. : European Journal of Pediatrics 154, 983-990 (1995) 一部改編]

3.吸入ステロイド薬との併用

(1)プロピオン酸フルチカゾンとの併用効果[参考：海外データ]

吸入ステロイド療法(プロピオン酸フルチカゾン200 μ g/日)を行っても症状の消失しない気管支喘息患者に、セレベント・フルチカゾン併用またはフルチカゾン増量投与を行った結果、セレベント・フルチカゾン併用群ではフルチカゾン増量群に比べピークフロー値は有意に改善し、無症状日数も有意に増加した。

解析対象：気管支喘息患者(12歳以上)437例[セレベント・フルチカゾン併用群221例、フルチカゾン増量群216例]

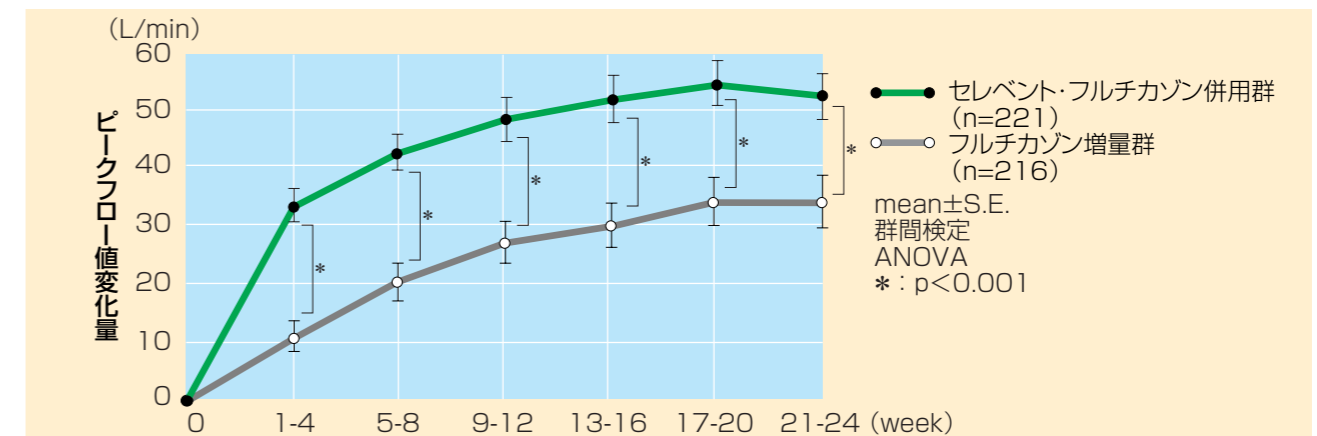
プロピオン酸フルチカゾンの継続的な吸入療法(1回100 μ g・1日2回)によっても症状が消失しない症例

方 法：ダブルダミー、二重盲検並行群間比較試験。セレベント・フルチカゾン併用群はセレベント(エアゾール剤^{*1})1回50 μ gおよびフルチカゾン(エアゾール剤)1回100 μ gを各1日2回、フルチカゾン増量群はフルチカゾン(エアゾール剤)1回250 μ gを1日2回^{*2}、それぞれ24週間吸入投与

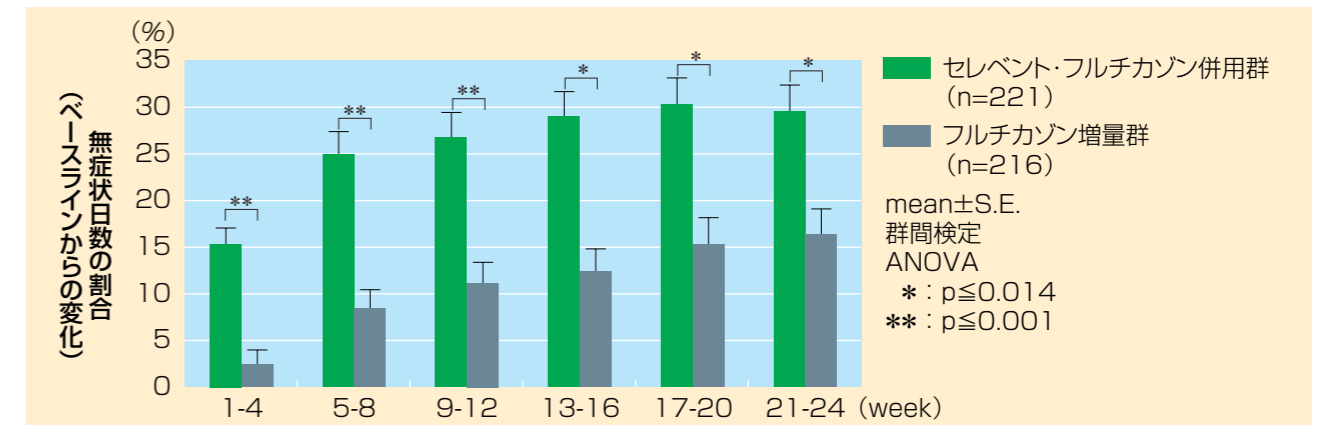
※1 本邦未発売

※2 本邦でのプロピオン酸フルチカゾンの小児に対する最大承認用量は1日200 μ gです。

●ピークフロー値(朝)の推移—変化量—



●無症状日数の割合—変化率—



[Condeemi J.J. et al. : Annals of Allergy Asthma and Immunology 82, 383-389 (1999) 一部改編]

使用上の注意(抜粋)

7.小児等への投与

- (1) 使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。
- (2) 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。
- (3) ディスカスは50 μ g製剤のみであるため、症状に応じ必要な場合にのみ投与すること。

使用上の注意(抜粋)

2.重要な基本的注意

(1) 気管支喘息治療の基本は、吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の使用であり、吸入ステロイド剤等により症状の改善が得られない場合、あるいは患者の重症度から吸入ステロイド剤等との併用による治療が適切と判断された場合にのみ、本剤と吸入ステロイド剤等を併用して使用すること。

本剤は吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の代替薬ではないため、患者が本剤の使用により症状改善を感じた場合であっても、医師の指示なく吸入ステロイド剤等を減量又は中止し、本剤を単独で用いることのないよう、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。

7.小児等への投与

- (1) 使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。
- (2) 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。
- (3) ディスカスは50 μ g製剤のみであるため、症状に応じ必要な場合にのみ投与すること。

臨床成績

(2) 吸入ステロイド薬との併用効果(小児)[参考:海外データ]

吸入ステロイド薬(プロピオン酸ベクロメタゾンまたはブデソニド)継続投与中の小児気管支喘息患者にセレベントまたはプラセボを併用投与した結果、セレベント・吸入ステロイド薬併用群では、プラセボ・吸入ステロイド薬併用群に比べ、喘息の無症状日数の割合が有意に高かった。

解析対象:小児気管支喘息患者(4~16歳)206例[セレベント・吸入ステロイド薬併用群99例、プラセボ・吸入ステロイド薬併用群107例]

プロピオン酸ベクロメタゾンまたはブデソニド(400~2,400 μ g/日・平均750 μ g/日)^{※1}継続投与中の症例

方法:多施設共同、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験

従来より投与されていた吸入ステロイド薬を継続し、セレベント(ドライパウダー剤:ロタディスク)1回50 μ g・1日2回またはプラセボをそれぞれ12週間併用投与。なお、必要に応じ、発作治療薬(リリーパー)としてサルブタモール(ドライパウダー剤^{※2})を使用することとした。

※1 本邦における承認用法・用量は以下の通りである。

プロピオン酸ベクロメタゾン(CFC製剤):

成人は、通常1回2吸入(プロピオン酸ベクロメタゾンとして100 μ g)を1日4回口腔内に噴霧吸入する。

小児は、通常1回1吸入(プロピオン酸ベクロメタゾンとして50 μ g)を1日4回口腔内に噴霧吸入する。

なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1日の最大投与量は成人では16吸入、小児では8吸入を限度とする。また、症状の緩解がみられた場合には、その後の経過を観察しながら減量する。

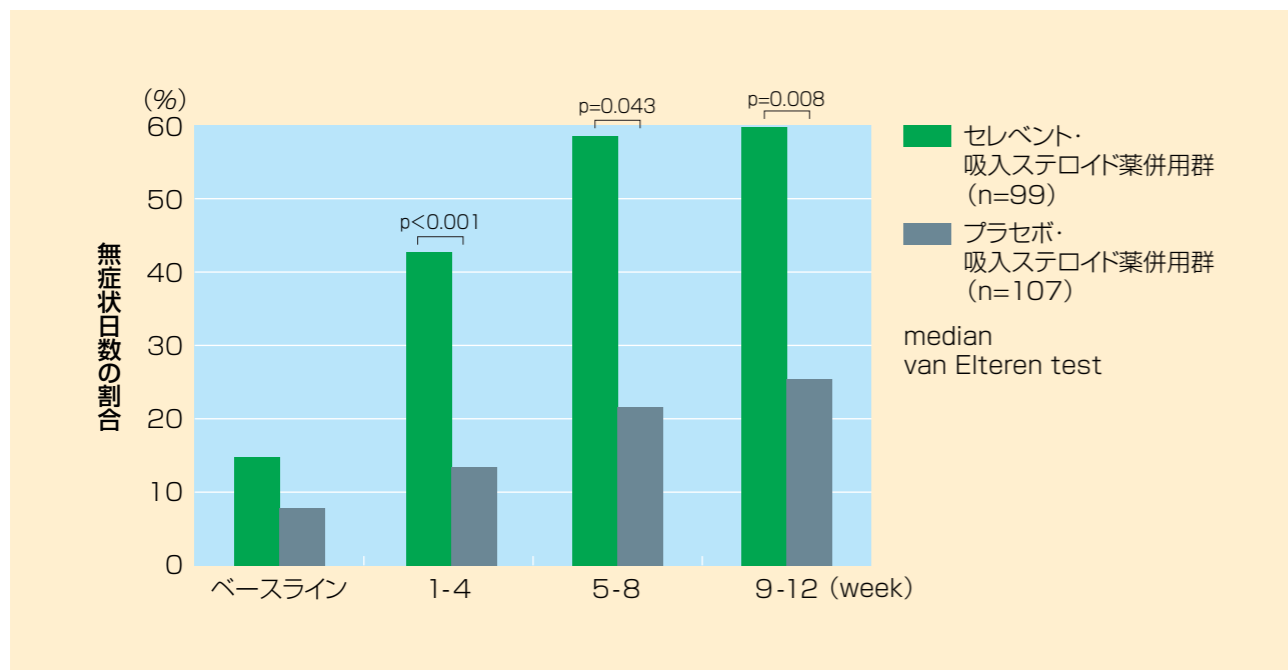
ブデソニド:

通常、成人には、ブデソニドとして1回100~400 μ gを1日2回吸入投与する。

なお、症状に応じて増減するが、1日の最高量は1,600 μ gまでとする。

※2 本邦未発売

●喘息症状がなかった日数の割合(中央値)



[Russell G. et al.: Annals of Allergy Asthma and Immunology 75(5), 423-428(1995)]

4.臨床効果<慢性閉塞性肺疾患>

(1)臨床効果

慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)患者にセレベント(ドライパウダー剤:ロタディスクまたはエアゾール剤[※])を吸入投与した結果、最終全般改善度(中等度改善以上)は以下のとおりであった。 ※本邦未発売

解析対象:慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)患者53例

方法:セレベント(ドライパウダー剤:ロタディスク)1回50 μ g・1日2回を4週間、またはセレベント(エアゾール剤)1回50 μ g・1日2回を4週間吸入投与

評価方法:最終全般改善度の評価基準53ページ参照

●最終全般改善度(中等度改善以上)

| | n | 改善率 (%) | | | | |
|--------------------------------|----|---------|----|----|----|----|
| | | 0 | 20 | 40 | 60 | 80 |
| ドライパウダー剤(ロタディスク) 100 μ g/日 | 10 | 40.0% | | | | |
| エアゾール剤 100 μ g/日 | 43 | 39.5% | | | | |

[中野均他:臨床医薬 18(6), 807-819(2002)]

[宮本昭正他:臨床医薬 18(3), 437-459(2002)]

より社内集計

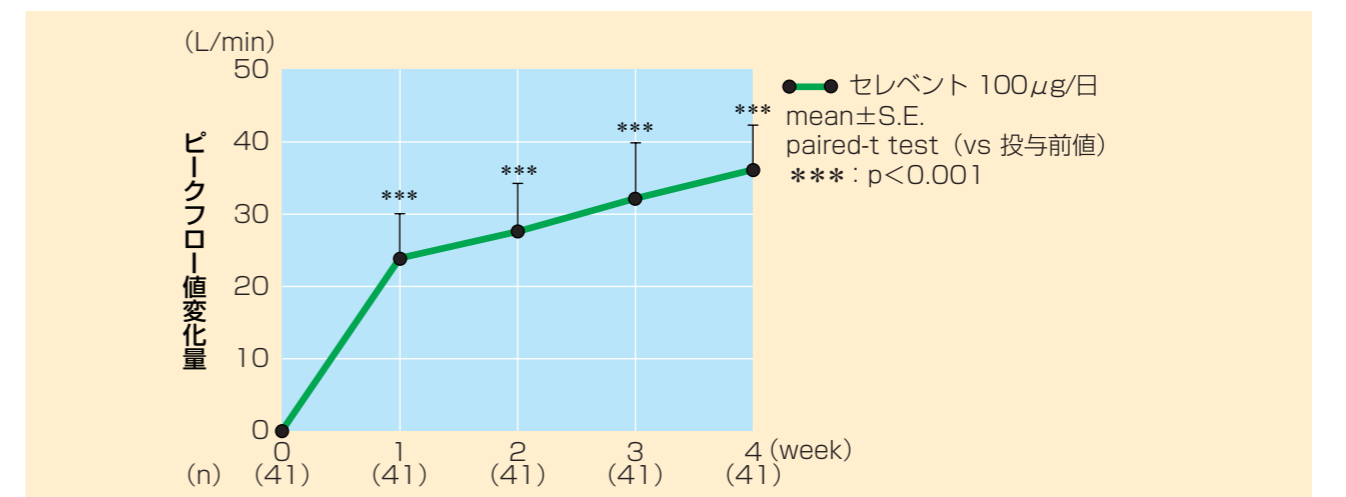
(2)ピークフロー値の推移

慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)患者にセレベント(エアゾール剤[※])を吸入投与した結果、朝のピークフロー値は投与前値に比較して投与1週目より有意な改善が認められた。 ※本邦未発売

解析対象:慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)患者43例

方法:セレベント(エアゾール剤)1回50 μ g・1日2回を4週間吸入投与

●ピークフロー値(朝)の推移—変化量—



[宮本昭正他:臨床医薬 18(3), 437-459(2002)一部改編]

使用上の注意(抜粋)

7.小児等への投与

- (1) 使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。
- (2) 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。
- (3) ディスカスは50 μ g製剤のみであるため、症状に応じ必要な場合にのみ投与すること。

臨床成績

(3) 症状増悪までの時間 [参考：海外データ]

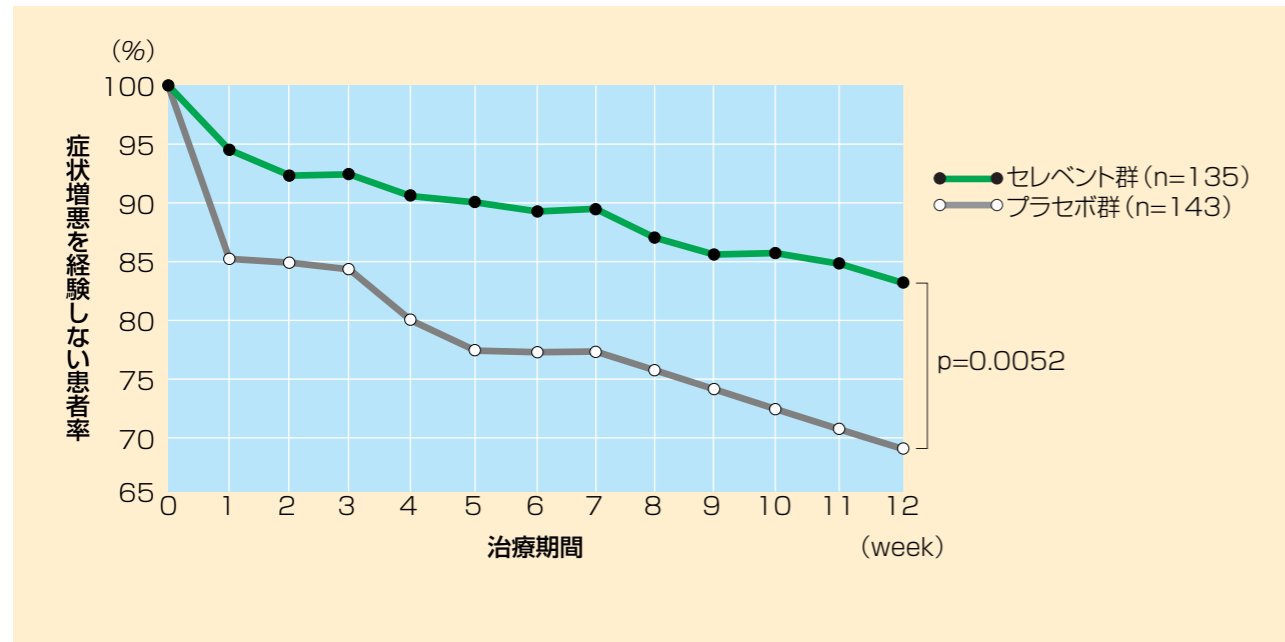
慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎、肺気腫) 患者にセレベント (エアゾール剤[®]) またはプラセボを吸入投与した結果、セレベント群はプラセボ群に比べ最初の症状増悪までの時間を有意に延長させた。 ※本邦未発売

解析対象：慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎、肺気腫) 患者 278 例

[セレベント群 135 例、プラセボ群 143 例]

方 法：プラセボ対照、ダブルブライマー、二重盲検並行群間比較試験。セレベント群はセレベント (エアゾール剤) 1 回 50 μg を 1 日 2 回、プラセボ群はプラセボを 1 日 4 回、それぞれ 12 週間吸入投与

● 最初の症状増悪までに要した時間 — Kaplan-Meier survival 分析 —



[Mahler D.A. et al. : Chest 115, 957-965 (1999) 一部改編]

(4) FEV₁ 値の推移 [参考：海外データ]

慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎、肺気腫) 患者にセレベント (ドライパウダー剤：ディスカス) またはプラセボを吸入投与した結果、セレベント群はプラセボ群に比べ投与初日より投与後 FEV₁ 値が有意に改善した。また、投与前 (朝) FEV₁ 値も有意に改善し、これらの改善効果は投与期間を通して維持された。

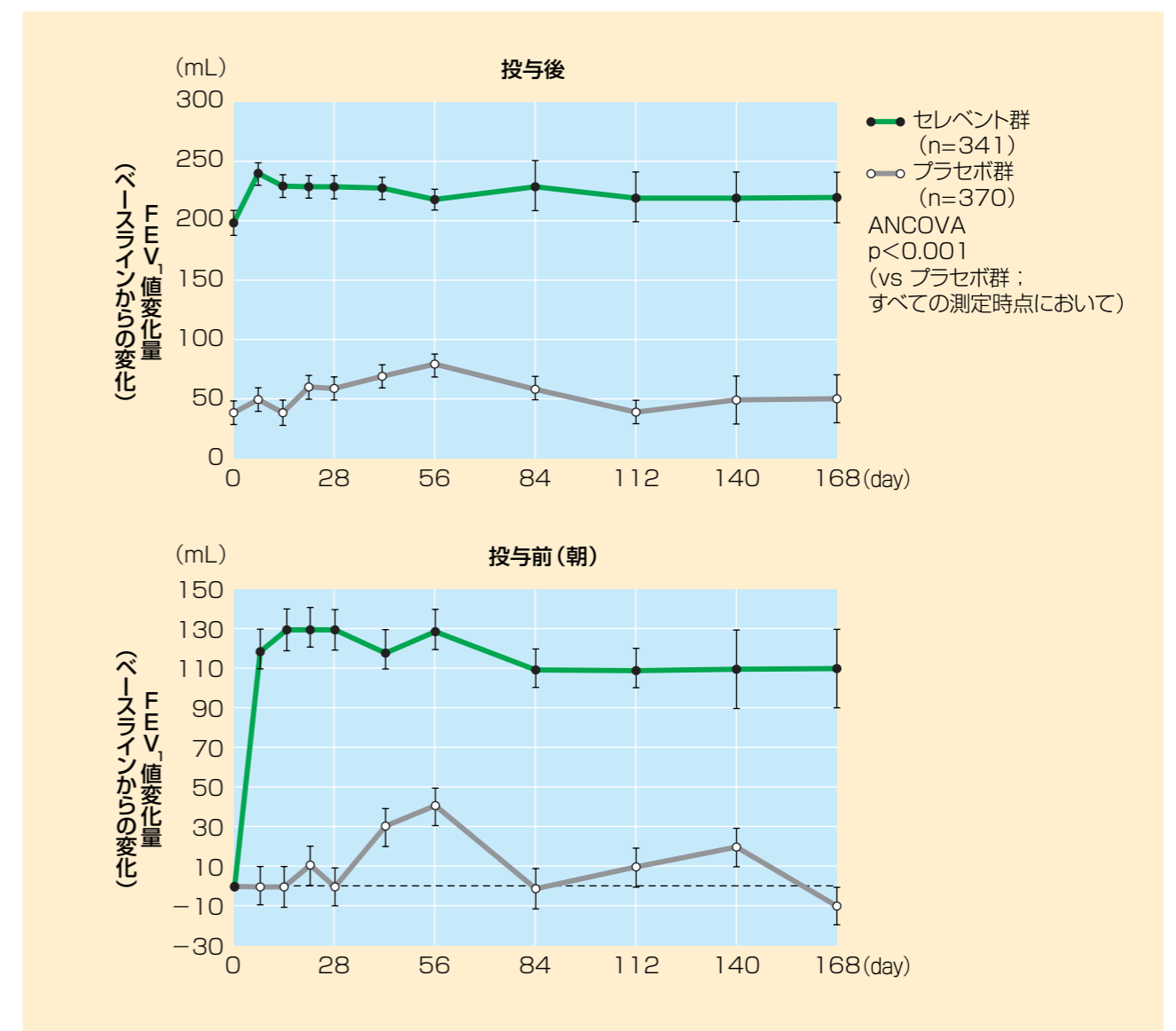
解析対象：慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎、肺気腫) 患者 (40 歳以上) 711 例 (2 試験より抽出したデータを統合)

[セレベント群 341 例、プラセボ群 370 例]

方 法：プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験

セレベント (ドライパウダー剤：ディスカス) 1 回 50 μg · 1 日 2 回またはプラセボをそれぞれ 24 週間吸入投与

● 投与後および投与前 (朝) の FEV₁ 値の推移 — 変化量 —



[Hania N.A. et al. : Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 18, 19-22 (2005) 一部改編]

臨床成績

5.ドライパウダー剤(ロタディスク)とエアゾール剤の同等性

(1)臨床的同等性(成人)

成人気管支喘息患者を対象に、セレベントのドライパウダー剤(ロタディスク)とエアゾール剤[※]の同等性を臨床薬理学的見地から気管支拡張作用を指標に検討した結果、ドライパウダー剤(ロタディスク)およびエアゾール剤でFEV₁値はいずれも良好な改善を示し、両製剤の同等性が確認された。※本邦未発売

解析対象：成人気管支喘息患者11例

方法：二重盲検交叉比較試験

ドライパウダー剤(ロタディスク)50 μ g先行群：

第1試験 セレベント〔ドライパウダー剤(ロタディスク)〕50 μ g×1吸入+プラセボ(エアゾール剤)×2吸入

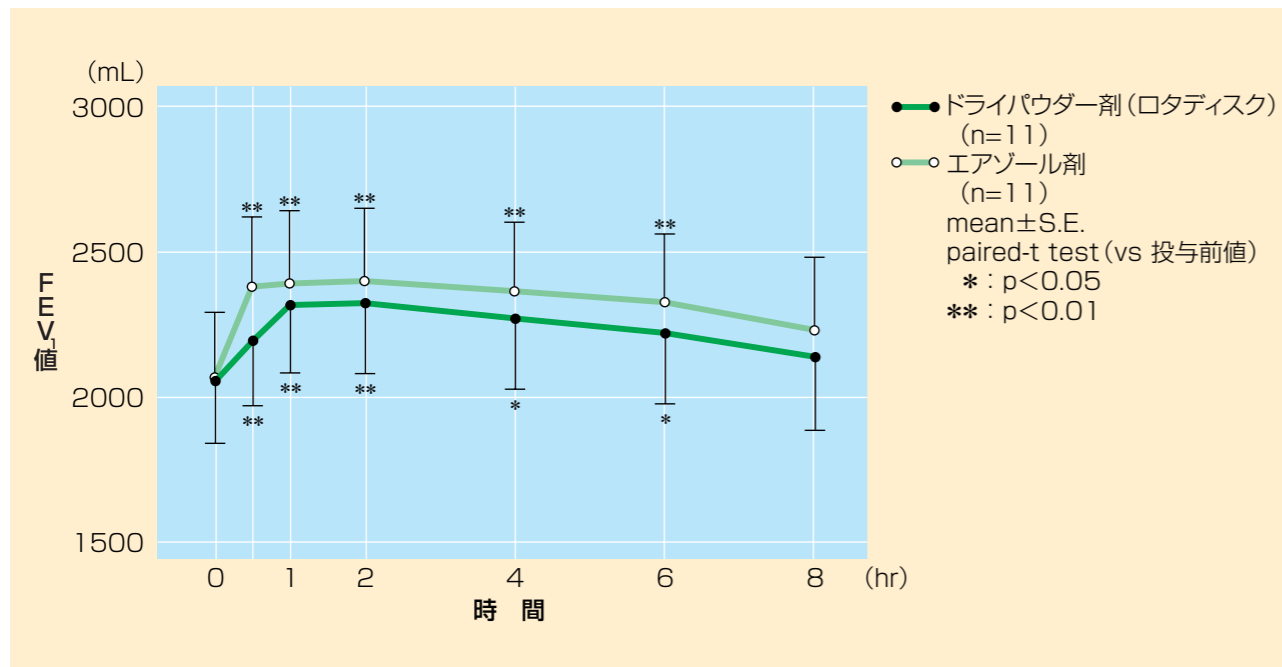
第2試験 プラセボ〔ドライパウダー剤(ロタディスク)〕×1吸入+セレベント(エアゾール剤)25 μ g×2吸入

エアゾール剤50 μ g先行群：

第1試験 プラセボ〔ドライパウダー剤(ロタディスク)〕×1吸入+セレベント(エアゾール剤)25 μ g×2吸入

第2試験 セレベント〔ドライパウダー剤(ロタディスク)〕50 μ g×1吸入+プラセボ(エアゾール剤)×2吸入

●FEV₁値の推移



(2)臨床的同等性(小児)

小児気管支喘息患者を対象に、セレベントのドライパウダー剤(ロタディスク)とエアゾール剤[※]の同等性を臨床薬理学的見地から気管支拡張作用を指標に検討した結果、ドライパウダー剤(ロタディスク)およびエアゾール剤でFEV₁値はいずれも良好な改善を示し、両製剤の同等性が確認された。※本邦未発売

解析対象：小児気管支喘息患者11例

方法：二重盲検交叉比較試験

ドライパウダー剤(ロタディスク)25 μ g先行群：

第1試験 セレベント〔ドライパウダー剤(ロタディスク)〕25 μ g×1吸入+プラセボ(エアゾール剤)×1吸入

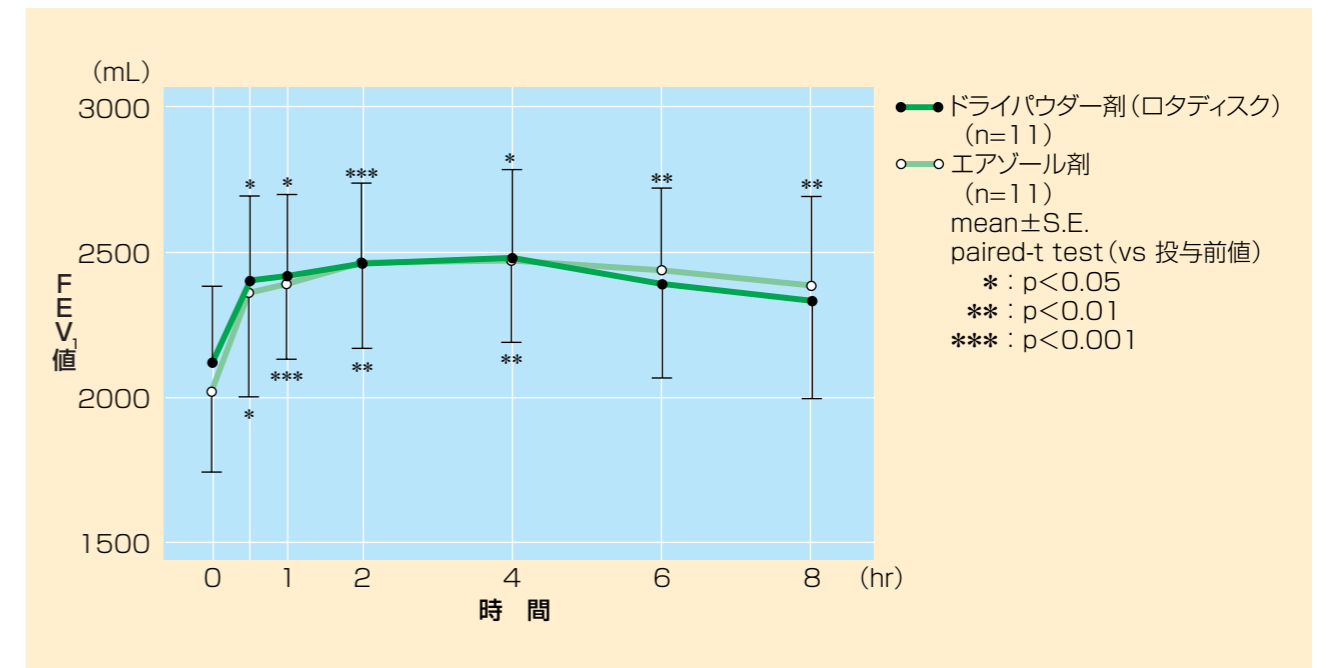
第2試験 プラセボ〔ドライパウダー剤(ロタディスク)〕×1吸入+セレベント(エアゾール剤)25 μ g×1吸入

エアゾール剤25 μ g先行群：

第1試験 プラセボ〔ドライパウダー剤(ロタディスク)〕×1吸入+セレベント(エアゾール剤)25 μ g×1吸入

第2試験 セレベント〔ドライパウダー剤(ロタディスク)〕25 μ g×1吸入+プラセボ(エアゾール剤)×1吸入

●FEV₁値の推移



使用上の注意(抜粋)

7.小児等への投与

- (1) 使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。
- (2) 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。
- (3) ディスカスは50 μ g製剤のみであるため、症状に応じ必要な場合にのみ投与すること。

6. セレベント50ディスクとセレベント50ロタディスクの同等性

ディスクとロタディスク/ディスクヘラーは製剤学的に同等であり、臨床試験による同等性・類似性も考えあわせ、両製剤間における生物学的同等性が確認された。

(1) 臨床的同等性

1) 連続投与における同等性試験[参考：海外データ]

投与1～4週における朝のピークフロー (PEF) 値の平均値を指標に両製剤の同等性を検討した結果、製剤間の平均値の差の90%信頼区間はあらかじめ定めた許容域内 (-15L/min～15L/min) に含まれ、同等性が示された。その他の項目 (症状スコア、発作時に使用する救済サルブタモールの使用回数、スパイロメータ) においても両群間に有意差は認められなかった。製剤間の利便性に関してはディスクのほうがロタディスクよりも好まれ、容易に使用できると評価された。

解析対象：気管支喘息患者 (12～70歳) 380例

使用製剤：ディスク：1吸入中にサルメテロールとして50 μ g

ロタディスク：1吸入中にサルメテロールとして50 μ g

方法：ダブルダミー、二重盲検並行群間比較試験。ディスクとロタディスクの50 μ g製剤を用いて、ディスク50 μ gとロタディスクプラセボ、またはディスクプラセボとロタディスク50 μ gを1回1吸入、1日2回、4週間投与

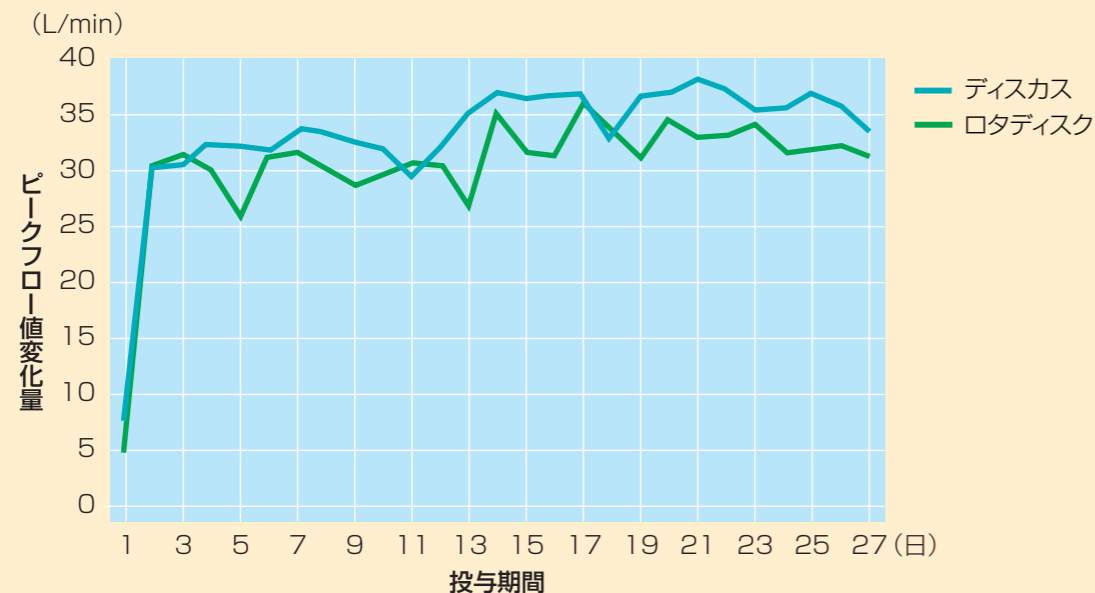
● ディスクとロタディスクの同等性の解析結果 (分散分析による解析)

| 投与群 | 症例数 | PEF値 (1～4週) の調整 ^{※1} 済み平均値 (L/min) | 製剤間の平均値の差 (L/min) | | | PEF値 (1～4週) のベースライン ^{※2} からの変化量の平均値 (L/min) |
|--------|-----|---|-------------------|-------|----------|--|
| | | | 差 (SE) | p値 | 90%信頼区間 | |
| ディスク | 187 | 420 | 3.3 (3.3) | 0.324 | -2.2～8.7 | 33 |
| ロタディスク | 188 | 417 | | | | 30 |

※1 ベースラインおよび性別により調整

※2 前観察第2週目

● ピークフロー値 (朝) の推移—変化量—



[Boulet L.P. et al. : Journal of Asthma 32(6), 429-436 (1995) 一部改編]

(2) カスケードインパクション試験による同等性比較試験

吸入器から放出されるキシナホ酸サルメテロール粒子の粒度分布は両製剤でほぼ一致しており、ディスクとロタディスク/ディスクヘラーは空気力学的に同等であった。

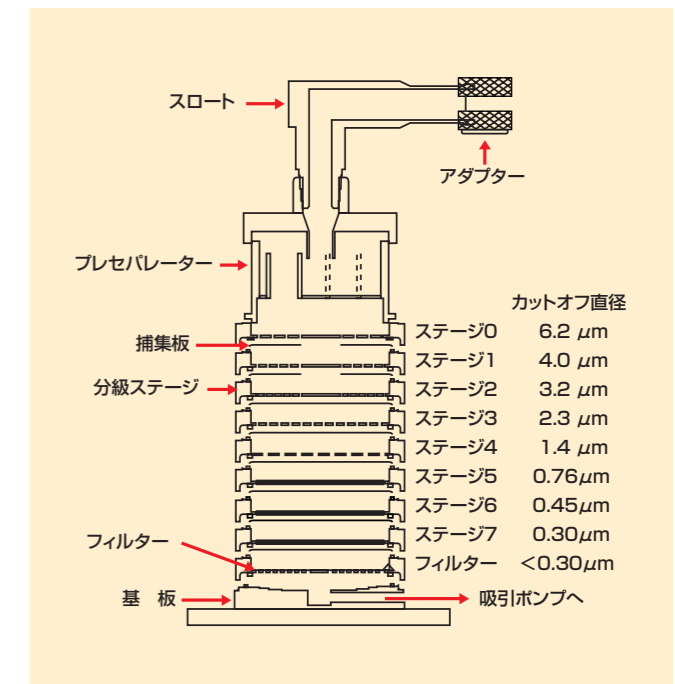
方法：ディスクとロタディスクの50 μ g製剤間の生物学的同等性について吸入器から放出される空気力学的な粒子径を推定できるカスケードインパクション試験により検討

[社内資料]

<試験方法>

カスケードインパクション試験の装置は、呼吸器モデルとして製剤から吸入される薬物の粒度分布を空気力学的な方法で測定し、薬物の肺内到達量を推定できる。各分級ステージには、多数のジェットノズル (吹き出し穴) があり、その直径は装置の下段になるに従って小さくなる。フィルター下部の吸引部から吸引すると、各分級ステージのジェット気流速度は装置の下段になるに従って増大する。ロタディスクを装着したディスクヘラーあるいはディスクからマウスピース部を通して吸入された薬物粒子は、装置のスロート部を経て、分級ステージのジェットノズルを通過して捕集板に衝突し、その一部が捕集される。ここで捕集されなかった粒径のより小さな薬物粒子は、さらに次の分級ステージへ移動する。これを繰り返すことで、薬物粒子は各ステージに対応する粒径 [カットオフ直径 (ある一定流量のもとで特定の孔径を通過する粒子の平均直径)] に分けられる。

● カスケードインパクション試験の装置



その他の作用

血圧および脈拍への影響

(1)成人気管支喘息

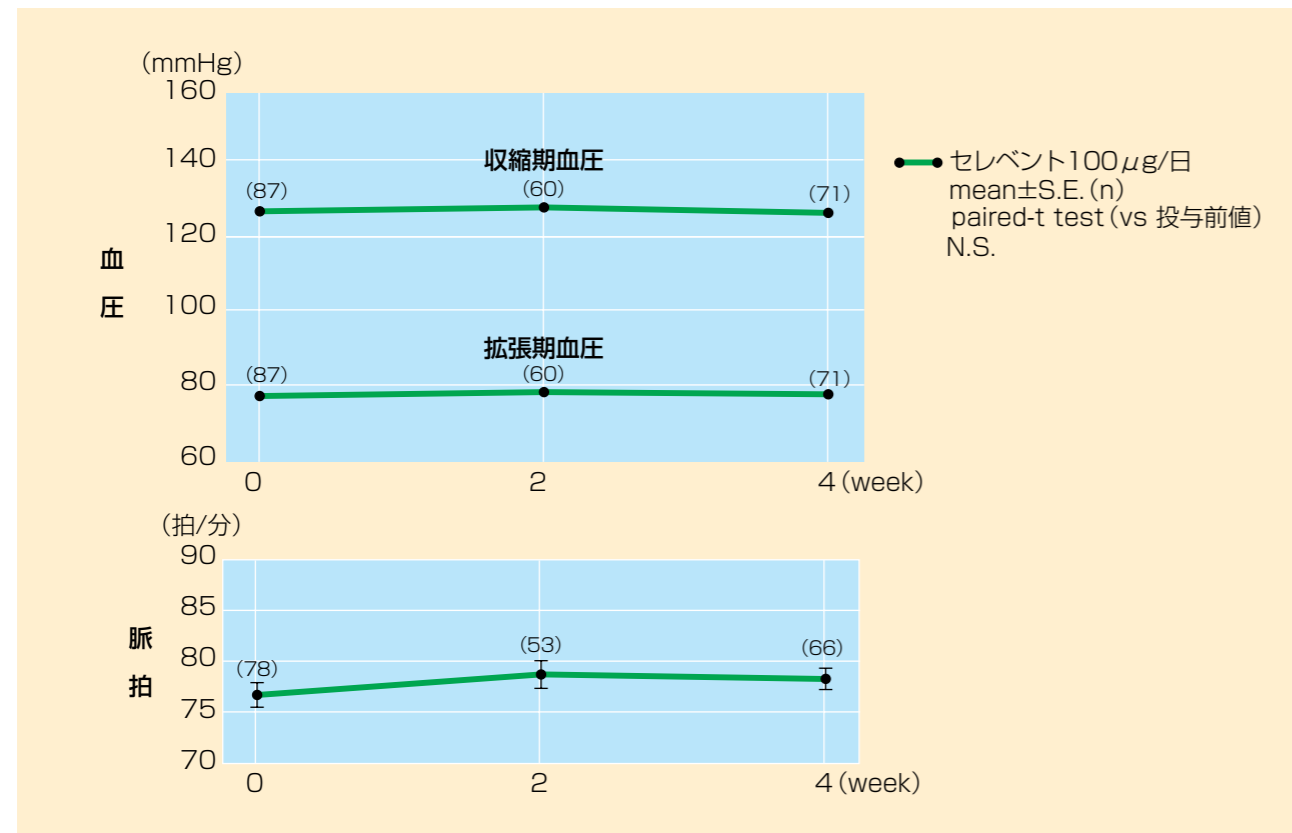
成人気管支喘息患者に対して、セレベント(エアゾール剤[※])の連続吸入投与による血圧および脈拍数への影響を検討した結果、血圧および脈拍数の有意な変化はみられなかった。

※本邦未発売

解析対象：成人気管支喘息患者102例

方法：セレベント(エアゾール剤)1回50 μ g・1日2回を4週間吸入投与

●血圧および脈拍数



[宮本昭正他：臨床医薬 9 (Suppl.4), 81-111 (1993) (2002年改訂) 一部改編]

使用上の注意 (抜粋)

1.慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (2) 高血圧の患者[α 及び β_1 作用により血圧を上昇させるおそれがある]
- (3) 心疾患のある患者[β_1 作用により症状を悪化させるおそれがある]

2.重要な基本的注意

- (5) 過度に使用を続けた場合、不整脈、場合により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)小児気管支喘息

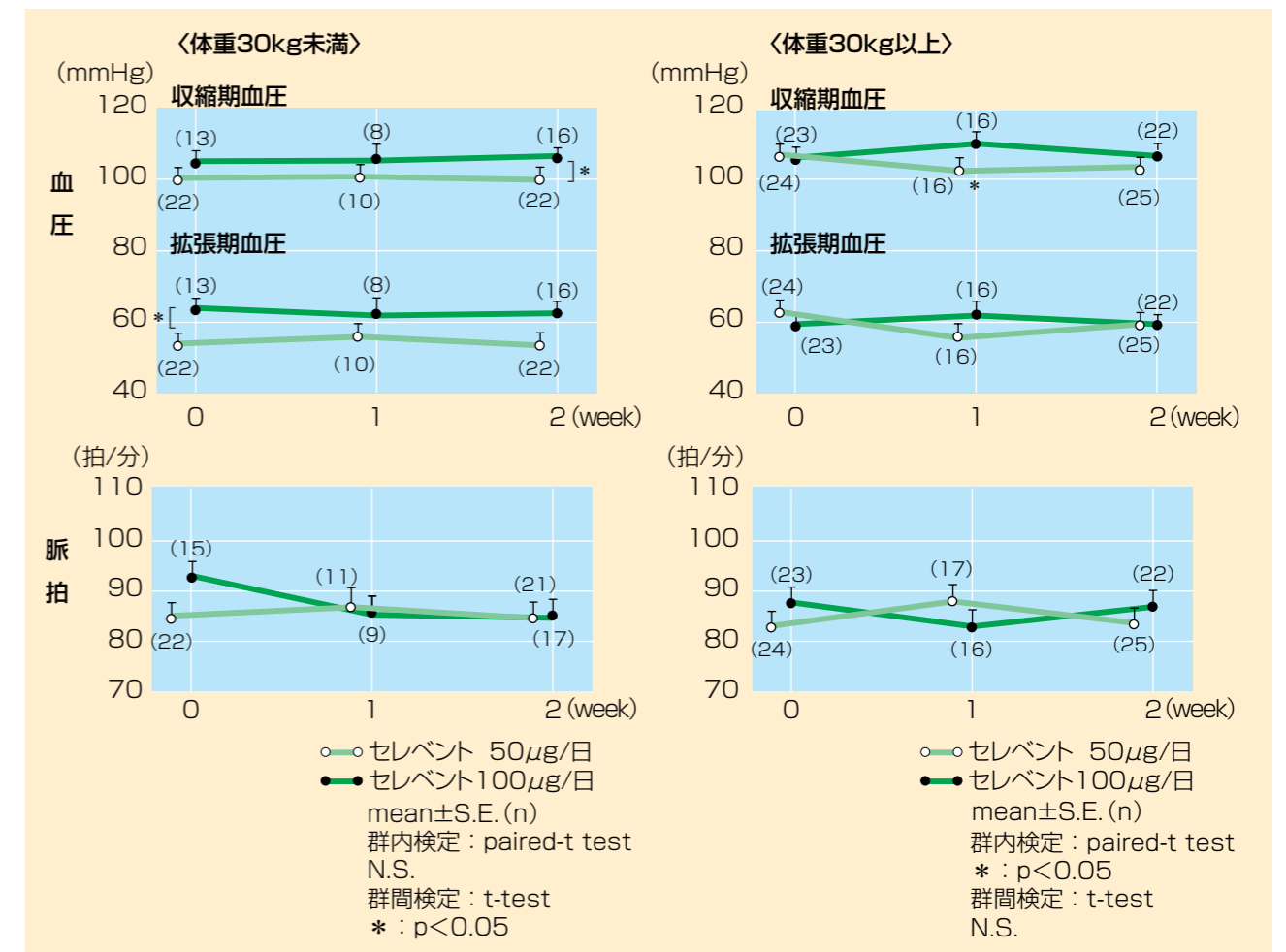
小児気管支喘息患者に対して、セレベント(エアゾール剤[※])の連続吸入投与による血圧および脈拍数への影響を検討した結果、体重30kg以上の50 μ g/日群において投与1週後の収縮期血圧が投与前と比較して有意に減少したが2週間には有意な差は認められなかった。また、群間比較では体重30kg未満の症例において投与2週後の収縮期血圧に有意な差が認められた。

※本邦未発売

解析対象：小児気管支喘息患者115例[50 μ g/日群60例、100 μ g/日群55例]

方法：セレベント(エアゾール剤)1回25 μ gまたは50 μ g・1日2回を2週間吸入投与

●血圧および脈拍数



[社内資料]

使用上の注意 (抜粋)

1.慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (2) 高血圧の患者[α 及び β_1 作用により血圧を上昇させるおそれがある]
- (3) 心疾患のある患者[β_1 作用により症状を悪化させるおそれがある]

2.重要な基本的注意

- (5) 過度に使用を続けた場合、不整脈、場合により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。

7.小児等への投与

- (1) 使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。
- (2) 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。
- (3) ディスカスは50 μ g製剤のみであるため、症状に応じ必要な場合にのみ投与すること。

その他の作用

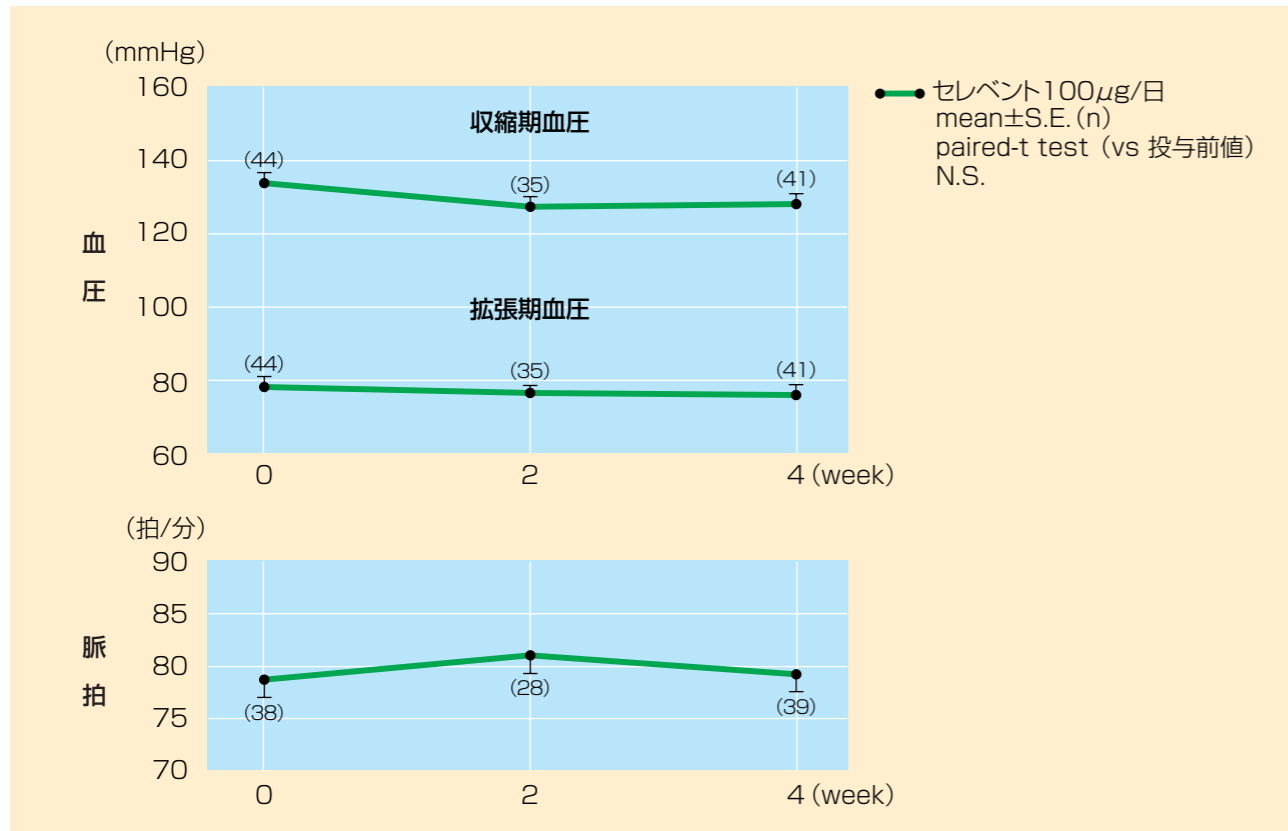
(3)慢性閉塞性肺疾患

慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)患者に対して、セレベント(エアゾール剤^{*})の連続吸入投与による血圧および脈拍数への影響を検討した結果、血圧および脈拍数への影響は認められなかった。 ※本邦未発売

解析対象：慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)患者52例

方 法：セレベント(エアゾール剤)1回50 μ g・1日2回を4週間吸入投与

●血圧および脈拍数



[宮本昭正他：臨床医薬 18(3), 437-459(2002)一部改編]

臨床試験および使用成績調査での副作用発現状況(臨床検査値異常を含む)

1.成人

承認時までの成人を対象とした調査症例1293例中、100例(7.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは心悸亢進23例(1.8%)、振戦11例(0.9%)、口腔咽頭刺激感(咽頭異和感、咽頭痛)10例(0.8%)であった(承認時)。

使用成績調査における成人2896例中、48例(1.7%)に副作用が報告された。その主なものは心悸亢進12例(0.4%)、口腔咽頭刺激感(咽頭異和感、咽頭痛等)7例(0.2%)、振戦5例(0.2%)であった(第6回安全性定期報告時)。

成人および小児の副作用発現状況(臨床検査値異常を含む)

| 副作用等の種類 | 承認時までの状況 | | 第6回安全性定期報告時 使用成績調査 | |
|---------------|----------|--------|-----------------------|--------|
| | 件数 | 率(%) | 件数 | 率(%) |
| 心臓障害 | 24 | (1.49) | 12 | (0.38) |
| 動悸 | 24 | (1.49) | 12 | (0.38) |
| 洞性頻脈 | 1 | (0.06) | 0 | (0.00) |
| 胃腸障害 | 6 | (0.37) | 7 | (0.22) |
| 消化不良 | 1 | (0.06) | 0 | (0.00) |
| 舌炎 | 0 | (0.00) | 1 | (0.03) |
| 舌痛 | 0 | (0.00) | 1 | (0.03) |
| 悪心 | 4 | (0.25) | 2 | (0.06) |
| 口腔内不快感 | 1 | (0.06) | 2 | (0.06) |
| 口内炎 | 0 | (0.00) | 1 | (0.03) |
| 全身障害および投与局所様態 | 7 | (0.43) | 6 | (0.19) |
| 無力症 | 1 | (0.06) | 0 | (0.00) |
| 胸部不快感 | 1 | (0.06) | 1 | (0.03) |
| 胸痛 | 2 | (0.12) | 0 | (0.00) |
| 不快感 | 0 | (0.00) | 1 | (0.03) |
| 倦怠感 | 1 | (0.06) | 1 | (0.03) |
| 発熱 | 0 | (0.00) | 1 | (0.03) |
| 口渴 | 2 | (0.12) | 2 | (0.06) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 21 | (1.30) | 15 | (0.47) |
| 喘息 | 0 | (0.00) | 2 | (0.06) |
| 息詰まり | 1 | (0.06) | 0 | (0.00) |
| 息詰まり感 | 0 | (0.00) | 1 | (0.03) |
| 咳嗽 | 8 | (0.50) | 4 | (0.13) |
| 発声障害 | 0 | (0.00) | 2 | (0.06) |
| 呼吸困難 | 1 | (0.06) | 0 | (0.00) |
| 呼吸困難増悪 | 1 | (0.06) | 0 | (0.00) |
| 鼻出血 | 1 | (0.06) | 0 | (0.00) |
| 咯血 | 0 | (0.00) | 1 | (0.03) |
| 咽喉頭疼痛 | 4 | (0.25) | 0 | (0.00) |
| 咽頭不快感 | 5 | (0.31) | 3 | (0.09) |
| 湿性咳嗽 | 0 | (0.00) | 1 | (0.03) |
| 咽喉刺激感 | 0 | (0.00) | 1 | (0.03) |
| 代謝および栄養障害 | 0 | (0.00) | 2 | (0.06) |
| 食欲不振 | 0 | (0.00) | 1 | (0.03) |
| 低カリウム血症 | 0 | (0.00) | 1 | (0.03) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 | (0.06) | 0 | (0.00) |
| 筋痙攣 | 1 | (0.06) | 0 | (0.00) |
| 神経系障害 | 26 | (1.61) | 6 | (0.19) |
| 意識レベルの低下 | 1 | (0.06) | 0 | (0.00) |
| 浮動性めまい | 1 | (0.06) | 0 | (0.00) |
| 体位性めまい | 1 | (0.06) | 0 | (0.00) |
| 味覚異常 | 1 | (0.06) | 0 | (0.00) |
| 頭痛 | 9 | (0.56) | 1 | (0.03) |
| 感覚減退 | 1 | (0.06) | 0 | (0.00) |
| 振戦 | 13 | (0.80) | 5 | (0.16) |
| 口の錯感覚 | 1 | (0.06) | 0 | (0.00) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | (0.00) | 4 | (0.13) |
| 接触性皮膚炎 | 0 | (0.00) | 1 | (0.03) |
| 発疹 | 0 | (0.00) | 2 | (0.06) |
| 蕁麻疹 | 0 | (0.00) | 1 | (0.03) |
| 血管障害 | 4 | (0.25) | 0 | (0.00) |
| 高血圧 | 2 | (0.12) | 0 | (0.00) |
| 血管拡張 | 1 | (0.06) | 0 | (0.00) |
| ほてり | 1 | (0.06) | 0 | (0.00) |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | (0.00) | 1 | (0.03) |
| 肺炎 | 0 | (0.00) | 1 | (0.03) |
| 肝胆道系障害 | 0 | (0.00) | 1 | (0.03) |
| 肝障害 | 0 | (0.00) | 1 | (0.03) |
| 臨床検査 | - | - | 0 | (0.00) |
| ALT増加 | 7/595 | (1.18) | 0 | (0.00) |
| AST増加 | 9/595 | (1.51) | 0 | (0.00) |
| 好塩基球数増加 | 2/559 | (0.36) | 0 | (0.00) |
| 血中ビリルビン増加 | 1/572 | (0.18) | 0 | (0.00) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 6/478 | (1.26) | 0 | (0.00) |
| 血中カリウム減少 | 2/562 | (0.36) | 0 | (0.00) |
| 血中カリウム増加 | 1/562 | (0.18) | 0 | (0.00) |
| 血圧上昇 | 1 | (0.06) | 0 | (0.00) |
| 心電図異常 | 1 | (0.06) | 0 | (0.00) |
| 好酸球数増加 | 5/559 | (0.89) | 0 | (0.00) |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 1/531 | (0.19) | 0 | (0.00) |
| 心拍数増加 | 3 | (0.19) | 0 | (0.00) |
| 好中球数増加 | 2/652 | (0.31) | 0 | (0.00) |
| 血小板数減少 | 1/586 | (0.17) | 0 | (0.00) |
| 白血球数増加 | 2/681 | (0.29) | 0 | (0.00) |
| 尿中蛋白陽性 | 1/532 | (0.19) | 0 | (0.00) |
| 血中ALP増加 | 5/584 | (0.86) | 0 | (0.00) |
| 喀痰異常 | 1 | (0.06) | 0 | (0.00) |

[承認時および第6回安全性定期報告時]

使用上の注意(抜粋)

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (2) 高血圧の患者[α 及び β_1 作用により血圧を上昇させるおそれがある]
- (3) 心疾患のある患者[β_1 作用により症状を悪化させるおそれがある]

2.重要な基本的注意

- (5) 過度に使用を続けた場合、不整脈、場合により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.小児

承認時までの小児を対象とした調査症例322例中、10例(3.1%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは頭痛3例(0.9%)であった(承認時)。
使用成績調査303例中、1例(0.3%)に悪心が報告された(第6回安全性定期報告時)。

承認時までの小児の副作用発現状況
(臨床検査値異常を含む)

| | |
|--------------|------|
| 概括安全度採用症例数 | 322 |
| 副作用等発現症例数 | 10 |
| 副作用等発現症例率(%) | 3.1% |
| 副作用等発現件数 | 15 |

副作用

| | |
|-------------|------|
| 概括安全度採用症例数 | 322 |
| 副作用発現症例数 | 9 |
| 副作用発現症例率(%) | 2.8% |
| 副作用発現件数 | 13 |

臨床検査値異常

| | |
|--------------|------|
| 臨床検査採用症例数 | 94 |
| 異常変動発現症例数 | 1 |
| 異常変動発現症例率(%) | 1.1% |
| 異常変動発現件数 | 2 |

| 副作用の種類 | 件数(%) |
|-----------|----------|
| 循環器系 | |
| 心悸亢進 | 1 (0.3%) |
| 精神神経系 | |
| 振戦 | 2 (0.6%) |
| 頭痛 | 3 (0.9%) |
| 立ちくらみ | 1 (0.3%) |
| 呼吸器系 | |
| 咳 | 1 (0.3%) |
| 咽頭異和感 | 1 (0.3%) |
| 呼吸困難の増悪 | 1 (0.3%) |
| 消化器系 | |
| 悪心 | 1 (0.3%) |
| その他 | |
| 口渇 | 1 (0.3%) |
| 左手脱力・しびれ感 | 1 (0.3%) |

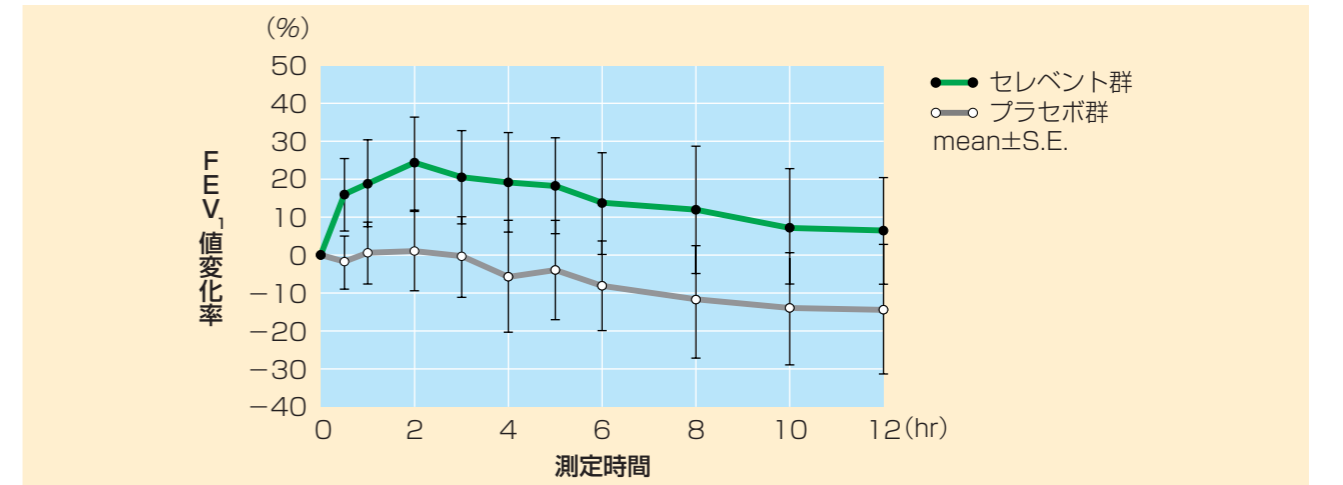
| 臨床検査項目 | 各臨床検査の測定例数 | 件数(%) |
|--------|------------|----------|
| 白血球増加 | 93 | 1 (1.1%) |
| 好中球増加 | 92 | 1 (1.1%) |

1.気管支拡張作用(単回投与)

(1)成人気管支喘息

気管支拡張作用の指標となるFEV₁値は、投与後2時間に最大となり、作用は投与後12時間まで持続した。
解析対象：成人気管支喘息患者24例
方法：プラセボ対照、ダブルブライント、二重盲検交叉比較試験。セレベント(ドライパウダー剤：ロタディスク)50 μ gまたはプラセボを1回吸入投与

●FEV₁値の推移—変化率—

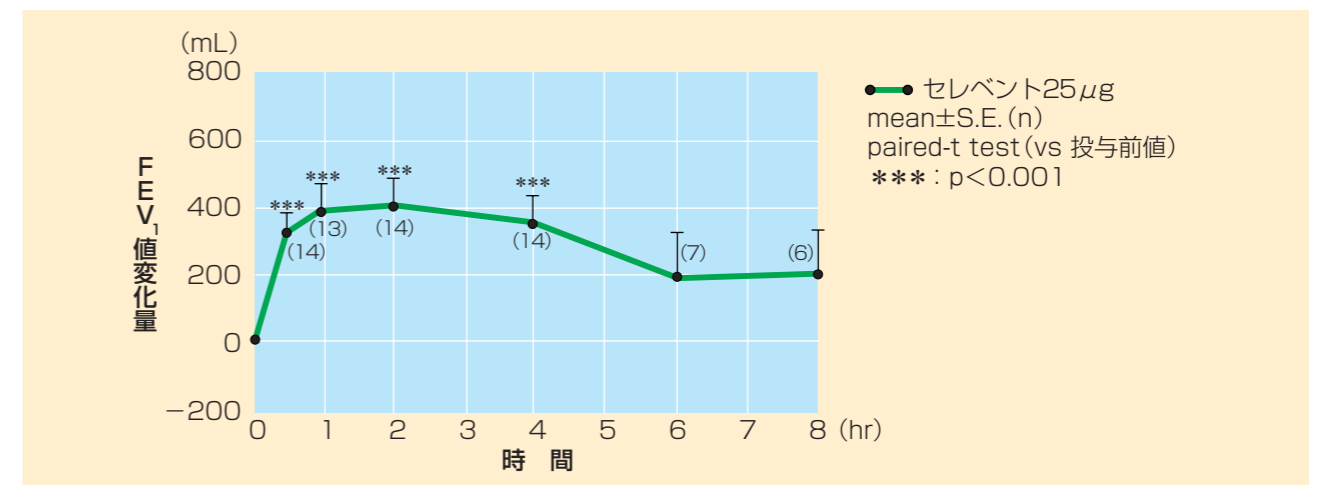


[川合満他：臨床医薬 19(5), 497-506(2003)一部改編]

(2)小児気管支喘息

気管支拡張作用の指標となるFEV₁値は、投与後30分から改善がみられ、作用は投与後8時間まで持続した。
解析対象：小児気管支喘息患者14例
方法：セレベント(ドライパウダー剤：ロタディスク)25 μ gを1回吸入投与

●FEV₁値の推移—変化量—



[栗原和幸他：臨床医薬 9(10), 2473-2489(1993)一部改編]

使用上の注意(抜粋)

7.小児等への投与

- (1) 使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。
- (2) 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。
- (3) ディスカスは50 μ g製剤のみであるため、症状に応じ必要な場合のみ投与すること。

2.作用発現時間と作用持続時間

(1)気管支拡張作用の発現時間[参考：海外データ]

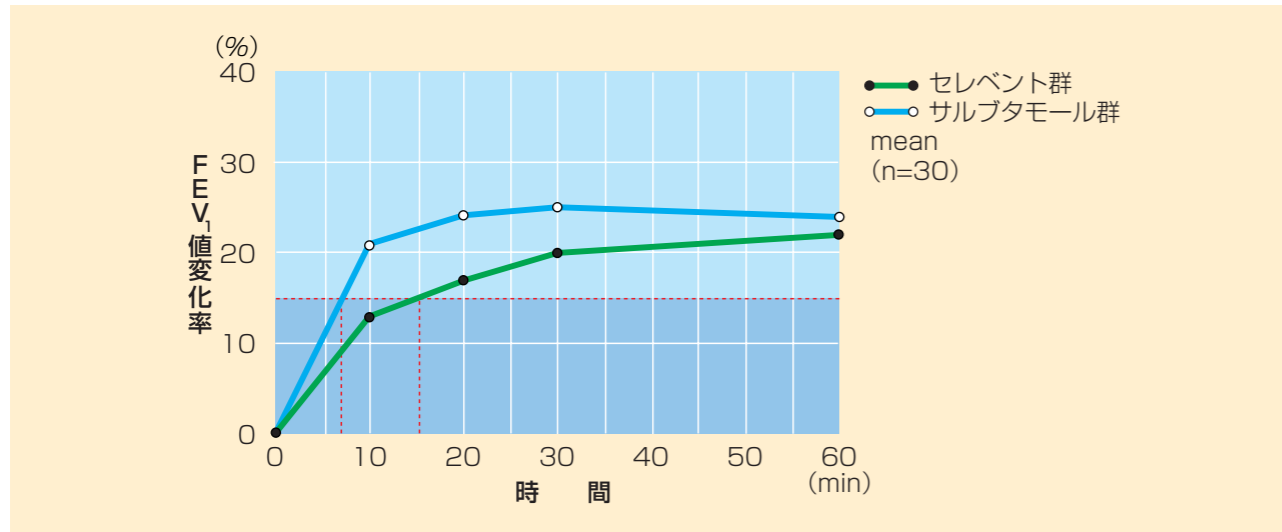
気管支拡張作用 (FEV₁値変化率 \geq 15%) 発現までの時間は、セレベント群では約15分であった。セレベント群の気管支拡張作用は、サルブタモール群に比べゆっくり発現した。

解析対象：症状の安定した中等症の気管支喘息患者(18~70歳)30例

方法：二重盲検交叉比較試験。セレベント(エアゾール剤*) 50 μ gまたはサルブタモール(エアゾール剤) 200 μ gをそれぞれ1回吸入投与

※本邦未発売

●FEV₁値の推移(投与後0~60分)―変化率―



[J.A. van Noord et al. : European Respiratory Journal 9, 1684-1688 (1996) 一部改編]

(2)気管支拡張作用の持続時間[参考：海外データ]

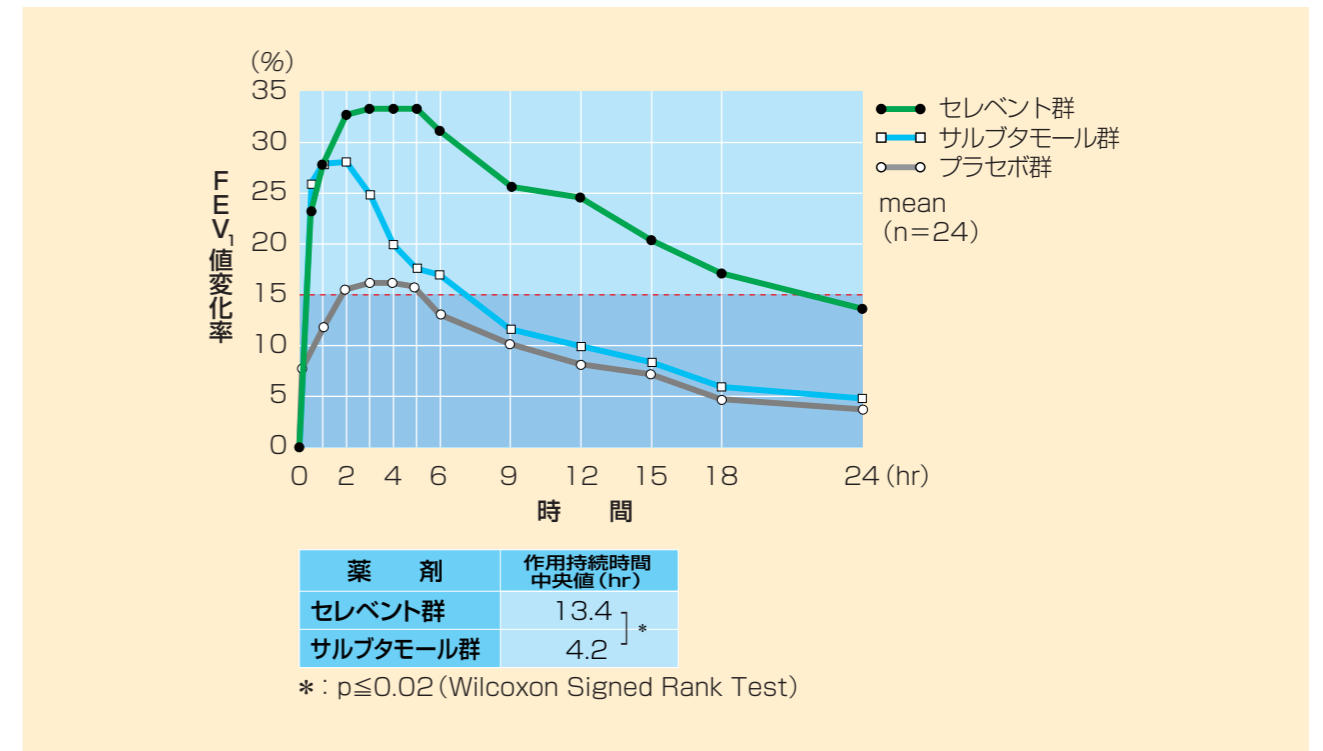
作用持続時間(中央値)は、セレベント群13.4時間、サルブタモール群4.2時間であった。セレベント群の気管支拡張作用 (FEV₁値変化率 \geq 15%) は、サルブタモール群に比べ有意に長く、12時間以上持続した。

解析対象：軽症~中等症の成人気管支喘息患者24例

方法：二重盲検交叉比較試験。セレベント(エアゾール剤*) 50 μ g、サルブタモール(エアゾール剤) 200 μ gまたはプラセボをそれぞれ1回吸入投与

※本邦未発売

●FEV₁値の推移(投与後0~24時間)―変化率―



| 薬 剤 | 作用持続時間 中央値 (hr) |
|----------|--------------------|
| セレベント群 | 13.4 |
| サルブタモール群 | 4.2 |

* : p \leq 0.02 (Wilcoxon Signed Rank Test)

[Kemp J.P. et al. : Annals of Allergy 70, 316-322 (1993) 一部改編]

効能・効果に関連する使用上の注意

本剤は気管支喘息の急性症状を軽減させる薬剤ではない。急性症状を緩和するためには、短時間作動型吸入 β_2 刺激薬(例えば吸入用硫酸サルブタモール)等の他の適切な薬剤を使用するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に指導すること。

使用上の注意(抜粋)

2.重要な基本的注意

- (2)喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには、原則として本剤は使用しないこと。
本剤の使用開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。
- (3)本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激薬等の他の適切な薬剤を使用するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。
また、その薬剤の使用量が増加したり、効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を受けるよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えると共に、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるため、吸入ステロイド剤等の増量等の抗炎症療法の強化を行うこと。

3.運動誘発喘息に関する臨床試験

(1)成人

セレベント群はプラセボ群に比べFEV₁値(変化率)が運動負荷直後から負荷後60分まで高い状態に保たれ、運動負荷によるFEV₁値の低下をプラセボ群に比し有意に抑制した。

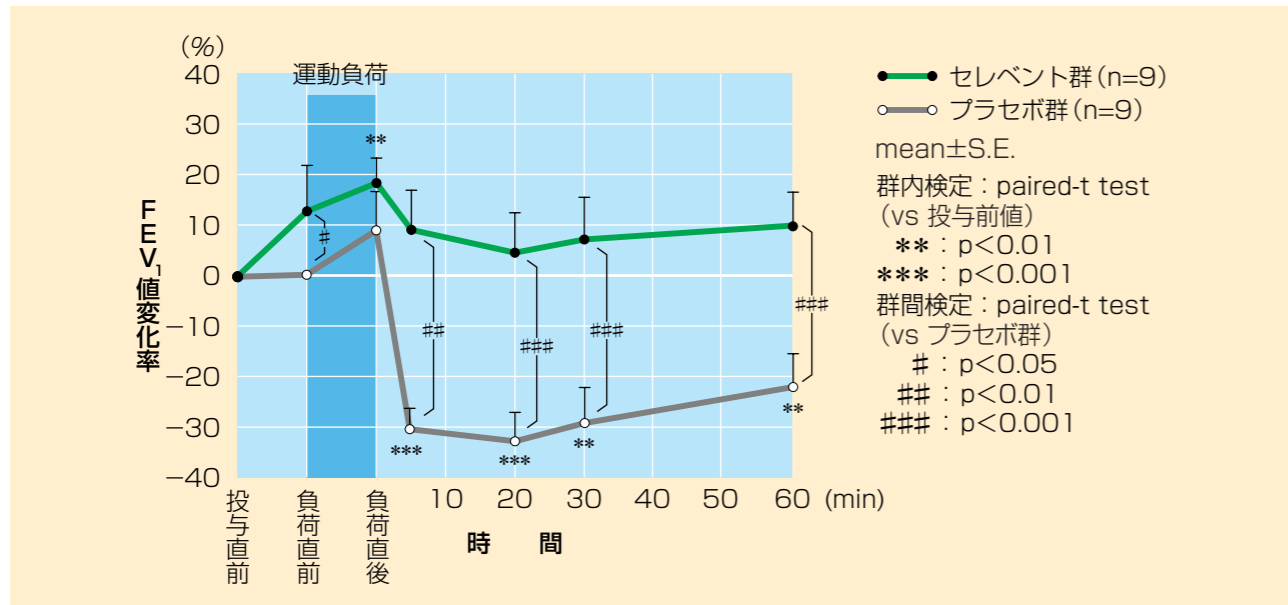
解析対象：成人気管支喘息患者9例[セレベント群9例、プラセボ群9例]

トレッドミル運動負荷後のFEV₁最大減少率が20%以上、かつ気管支拡張薬未使用時(4時間以上)のFEV₁%が原則として70%以上

方法：セレベント(エアゾール剤*)50 μ gまたはプラセボを吸入投与し、各試験とも薬剤投与後2時間に、トレッドミルによって運動負荷を実施し、FEV₁値を測定

※本邦未発売

●FEV₁値の推移—変化率—



[相良博典他：臨床医薬 9(11), 2701-2709(1993)]

(2)小児[参考：海外データ]

プラセボ群では投与後1、5、9時間のいずれの測定時においても運動負荷後のFEV₁値(変化率)が大きく低下したのに対し、セレベント群では低下はほとんど認められず、セレベントは運動により誘発される肺機能の低下を長時間抑制した。

解析対象：小児気管支喘息患者(8~15歳)13例

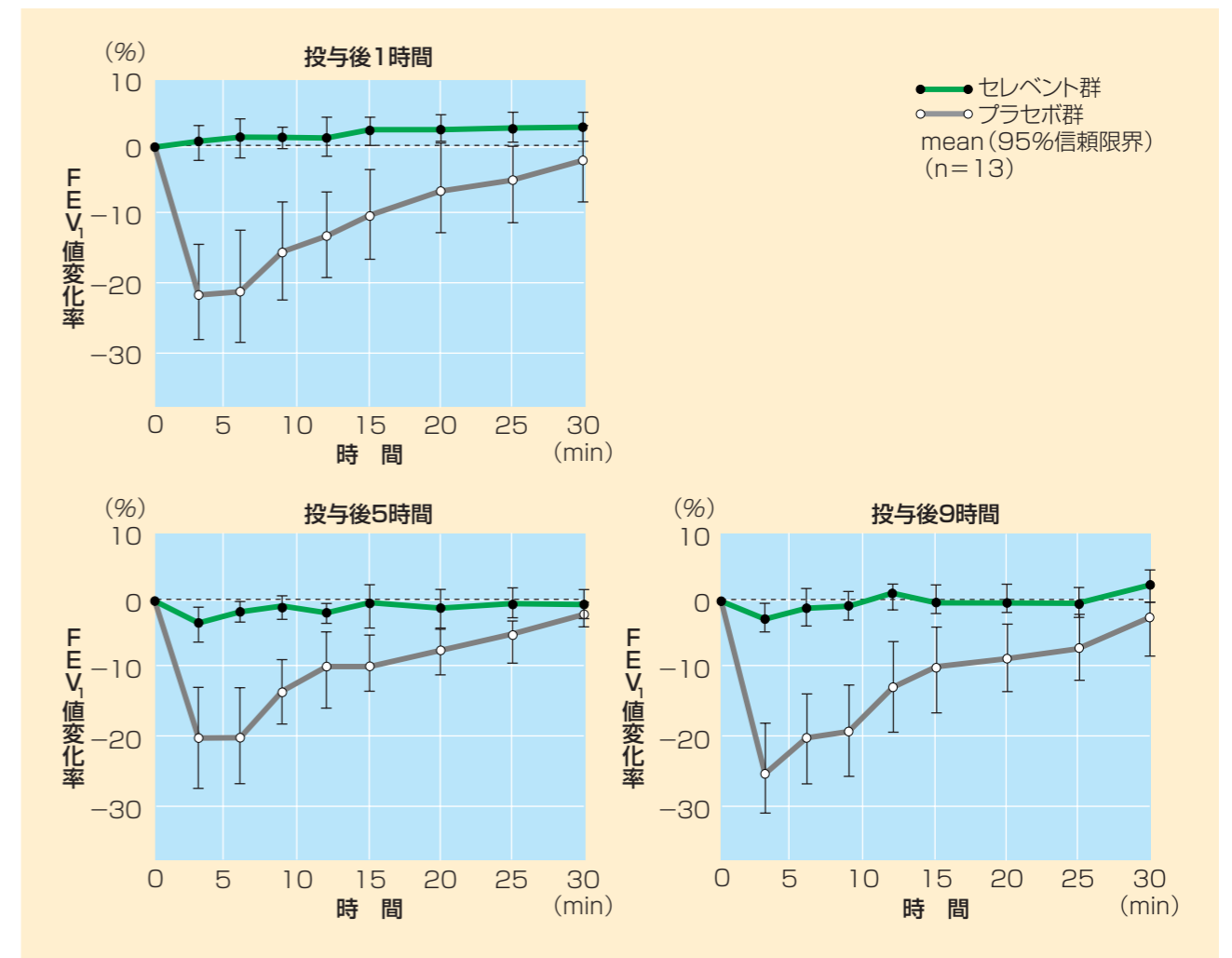
トレッドミルにおける運動負荷によりFEV₁値が15%以上低下する症例

方法：プラセボ対照、二重盲検交叉比較試験。セレベント(エアゾール剤*)50 μ gまたはプラセボのいずれかをそれぞれ1回吸入投与

評価法：薬剤投与後1、5および9時間の計3回、トレッドミルにおいて運動負荷を実施。各回の運動負荷実施直後の15分間は3分ごとに、続く15分間は5分ごとにFEV₁値を測定し、運動により誘発される肺機能低下の抑制効果を検討した。

※本邦未発売

●FEV₁値の推移—変化率—



[Green C.P. et al.: Archives of Disease in Childhood 67, 1014-1017(1992)]

使用上の注意(抜粋)

7.小児等への投与

- (1) 使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。
- (2) 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。
- (3) ディスカスは50 μ g製剤のみであるため、症状に応じ必要な場合にのみ投与すること。

4. 気道過敏性に関する臨床試験

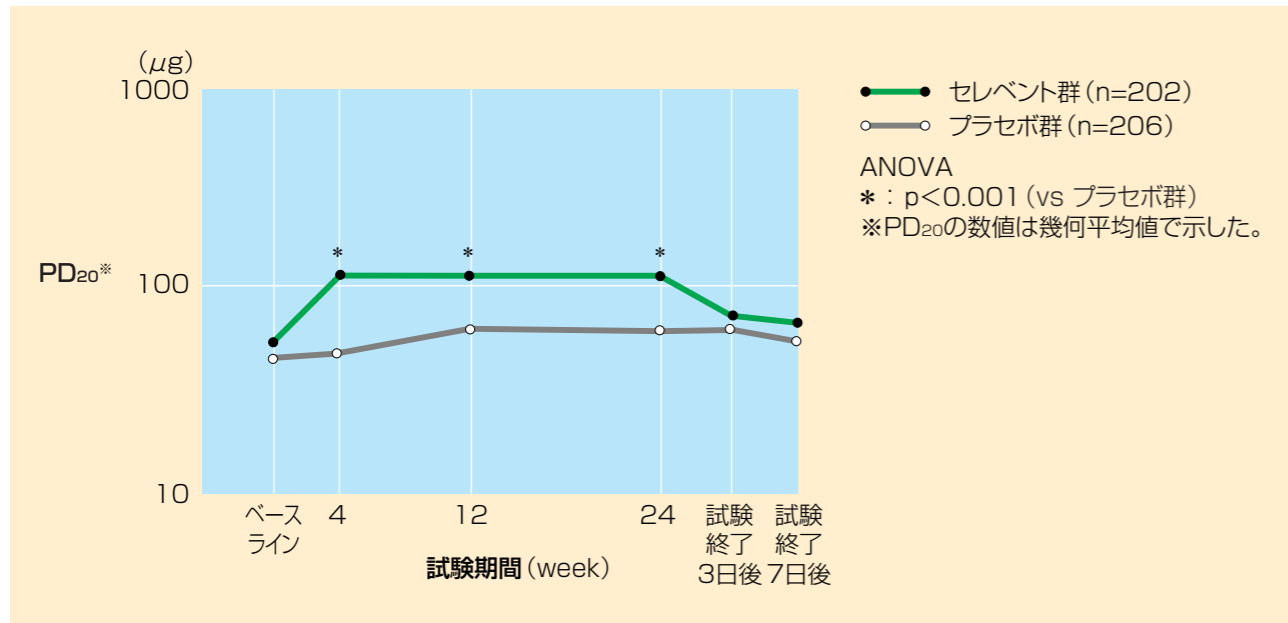
(1) メサコリン誘発試験【参考：海外データ】

試験開始4、12、24週後におけるセレベント群のPD₂₀は、プラセボ群に比べ有意な増加がみられ、セレベントの気道収縮抑制効果が確認された。また、試験終了3、7日後においてもプラセボ群に比し、気道過敏性の悪化を認めなかった。

解析対象：気管支喘息患者(12歳以上)408例[セレベント群202例、プラセボ群206例]

方法：プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験。セレベント(エアゾール剤*)50 μ gまたはプラセボを1日2回、24週間投与。試験開始4、12、24週後の試験薬投与10~14時間後、および試験終了3、7日後に、メサコリン吸入誘発PD₂₀(FEV₁値を20%低下させるのに要した累積濃度)の測定を行った。
*本邦未発売

●メサコリン誘発試験におけるPD₂₀の推移



[Rosenthal R.R. et al.: Chest 116(3), 595-602(1999)]

1. 血漿中濃度

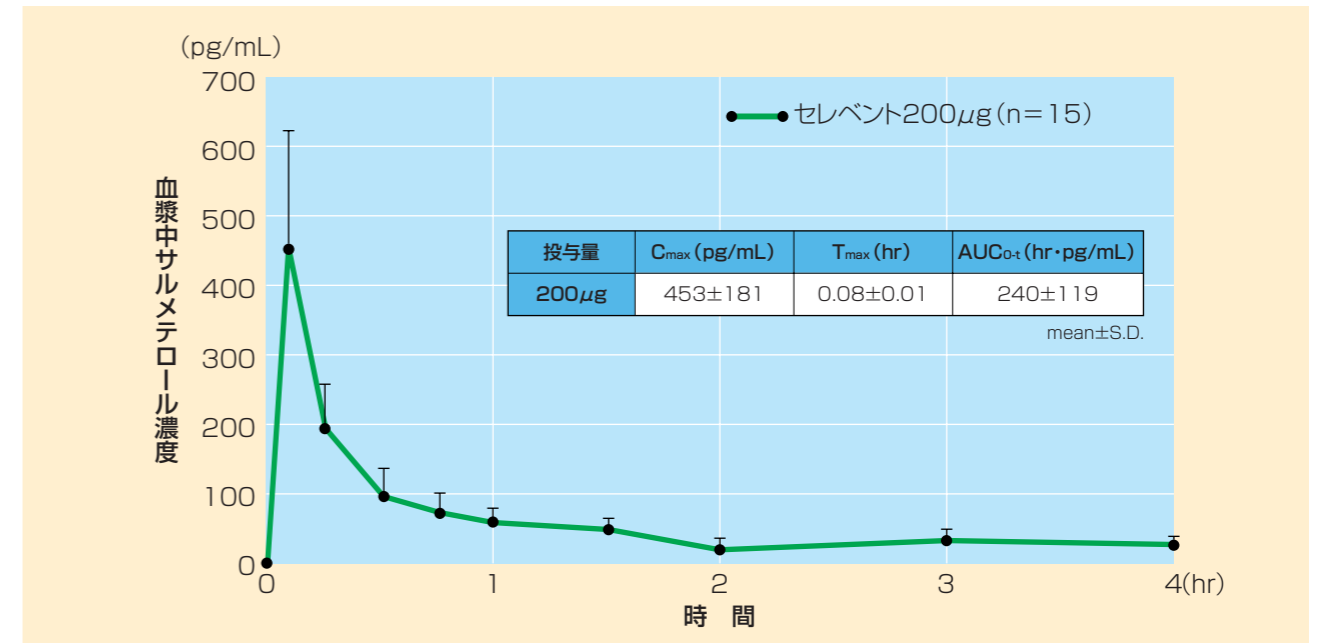
(1) 健康成人における単回吸入投与時の血漿中濃度

健康成人にセレベント200 μ gを単回吸入投与した結果、血漿中サルメテロール濃度は、投与後5分で最高血漿中濃度(453pg/mL)に達し、投与後4時間には定量下限(25pg/mL)付近まで減少した。

解析対象：健康成人男子15名

方法：セレベント200 μ gを1回吸入投与

●血漿中濃度



[社内資料]

2. 代謝

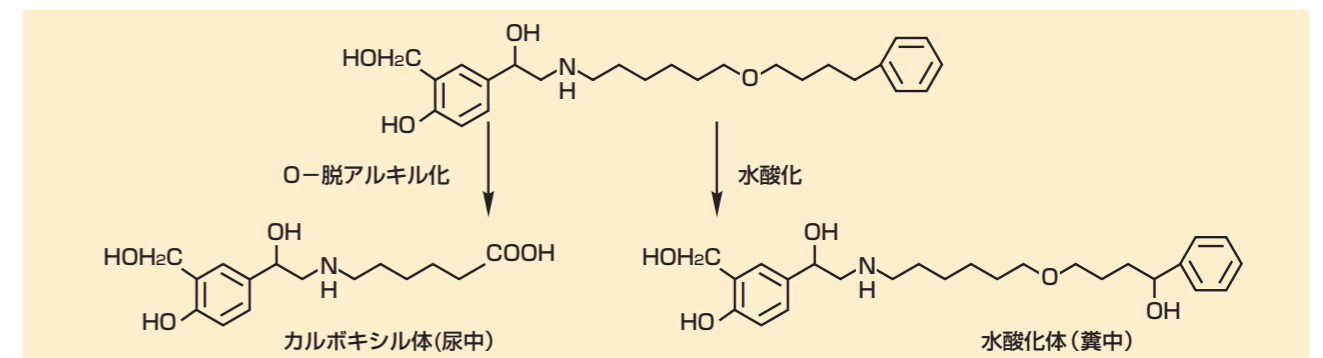
(1) 健康成人における推定代謝経路【参考：海外データ】

尿中の主代謝物としてカルボキシル体、糞中の主代謝物として水酸化体が認められた。

解析対象：健康成人男子2名

方法：¹⁴Cで標識したサルメテロール1mgを1回経口投与した際の尿および糞中の代謝物について、HPLC分析、GC/MS分析などにより検討した。

●推定代謝経路



[Manchee G.R. et al.: Drug Metabolism and Disposition 21(6), 1022-1028(1993)]

使用上の注意(抜粋)

2. 重要な基本的注意

- 気管支喘息治療の基本は、吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の使用であり、吸入ステロイド剤等により症状の改善が得られない場合、あるいは患者の重症度から吸入ステロイド剤等との併用による治療が適切と判断された場合にのみ、本剤と吸入ステロイド剤等を併用して使用すること。本剤は吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の代替薬ではないため、患者が本剤の使用により症状改善を感じた場合であっても、医師の指示なく吸入ステロイド剤等を減量又は中止し、本剤を単独で用いることのないよう、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。

7. 小児等への投与

- 使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。
- 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。
- ディスカスは50 μ g製剤のみであるため、症状に応じ必要な場合にのみ投与すること。

用法・用量

成人にはサルメテロールとして1回50 μ gを1日2回朝および就寝前に吸入投与する。

小児にはサルメテロールとして1回25 μ gを1日2回朝および就寝前に吸入投与する。なお、症状に応じて1回50 μ g1日2回まで増量できる。

3.分布

(1)単回経口投与時(ラット)

サルメテロール経口投与15分後に消化管および肝臓に高い放射能が認められた。投与後168時間では、ほとんどの組織の濃度は検出限界付近もしくはそれ以下に減少した。

方 法：雄性ラット(n=3)に¹⁴C-サルメテロール1mg/kgを経口投与し、臓器・組織内濃度を測定した。

●¹⁴C-サルメテロール1mg/kgを経口投与した際の臓器・組織内濃度

| 組 織 | 濃度 (ng eq./g or mL) | | | |
|---------|---------------------|------------|-----------|----------|
| | 15分 | 8時間 | 24時間 | 168時間 |
| 血 漿 | 106.9±68.4 | 19.4±4.5 | 6.6±1.9 | N.D. |
| 血 液 | 68.5±41.9 | 12.8±2.6 | 4.8±1.3 | N.D. |
| 大 脳 | 1.9±1.5 | 4.1±1.4 | 2.4±0.8 | 1.3±0.5 |
| 小 脳 | 2.8±1.6 | 4.6±1.1 | 2.2±0.4 | N.D. |
| 下 垂 体 | 27.3±11.7 | 91.3±37.4 | 79.5±55.7 | N.D. |
| 眼 球 | 5.7±3.4 | 7.0±1.7 | 2.8±1.2 | N.D. |
| 甲 状 腺 | 35.8±19.5 | 22.6±7.1 | N.D. | N.D. |
| 下 顎 腺 | 28.1±17.0 | 38.6±4.9 | 8.8±0.6 | 2.1±0.6 |
| 舌 下 腺 | 18.4±9.2 | 58.1±15.7 | 6.9±1.5 | N.D. |
| 胸 腺 | 11.4±6.6 | 17.0±2.2 | 12.6±4.0 | 1.7±0.5 |
| 心 臓 | 27.3±13.9 | 26.7±5.1 | 5.8±2.7 | 1.6±0.3 |
| 肺 | 68.3±38.2 | 47.1±5.0 | 13.9±5.8 | 1.9±0.3 |
| 気 管 | 21.6±12.0 | 16.1±2.2 | 7.3±0.7 | N.D. |
| 肝 臓 | 2381.4±2089.5 | 210.4±36.0 | 44.4±16.3 | 7.7±1.8 |
| 腎 臓 | 136.1±80.8 | 68.8±4.7 | 19.8±6.2 | 4.3±1.3 |
| 副 腎 | 39.3±23.2 | 50.7±7.2 | 38.8±23.7 | 5.3±1.6 |
| 脾 臓 | 26.9±15.6 | 34.7±4.0 | 11.7±3.8 | 1.8±0.6 |
| 膵 臓 | 18.9±8.9 | 92.7±14.4 | 28.8±9.2 | 2.0±0.9 |
| 脂 肪 | 7.5±4.9 | 7.2±1.5 | 6.6±2.2 | 10.6±5.8 |
| 褐色脂肪 | 28.3±16.9 | 34.7±0.7 | 15.8±1.6 | 9.1±2.2 |
| 骨 格 筋 | 11.1±7.2 | 10.5±1.4 | 3.6±1.4 | 1.4±0.9 |
| 皮 膚 | 19.5±11.9 | 13.7±1.3 | 9.5±3.9 | 4.7±1.1 |
| 骨 髄 | 22.0±15.0 | 39.4±7.1 | 18.1±6.6 | N.D. |
| 腸間膜リンパ節 | 42.4±9.1 | 59.8±11.1 | 17.2±5.0 | 2.0±0.6 |
| 精 巢 | 3.2±1.9 | 6.7±0.8 | 4.3±1.2 | 2.0±0.5 |
| 精巣上体 | 11.0±6.4 | 10.2±1.5 | 6.8±1.8 | 2.5±0.5 |
| 前 立 腺 | 12.9±9.1 | 16.8±2.2 | 8.0±1.9 | 1.3±0.3 |
| 胃 | 2288.7±243.3 | 43.8±14.9 | 10.0±1.5 | 2.0±0.7 |
| 十二指腸 | 4819.3±2735.6 | 90.6±57.9 | 14.1±6.1 | 1.9±0.8 |
| 空 腸 | 4966.2±2942.9 | 101.0±59.5 | 17.5±5.7 | 1.7±0.9 |
| 回 腸 | 47.9±16.7 | 507.1±36.7 | 46.8±19.3 | 2.7±1.4 |
| 大 腸 | 48.2±37.7 | 145.9±84.8 | 16.0±3.6 | 1.3±0.4 |

N.D.：検出限界以下 (mean±S.D.,n=3)

[江角凱夫他：基礎と臨床 27(11), 4211-4230(1993)]

4.排泄

(1)健康成人における排泄[参考：海外データ]

¹⁴Cで標識したサルメテロール1mgを1回経口投与後の放射能回収率は尿で約23%、糞で約57%であった。糞中への排泄は尿中への排泄に比べて高く、放射能は主に胆汁を介して糞中へ排泄されることが推察された。

解析対象：健康成人男子2名

方 法：¹⁴Cで標識したサルメテロール1mgを1回経口投与した際の放射能の回収率を測定した。

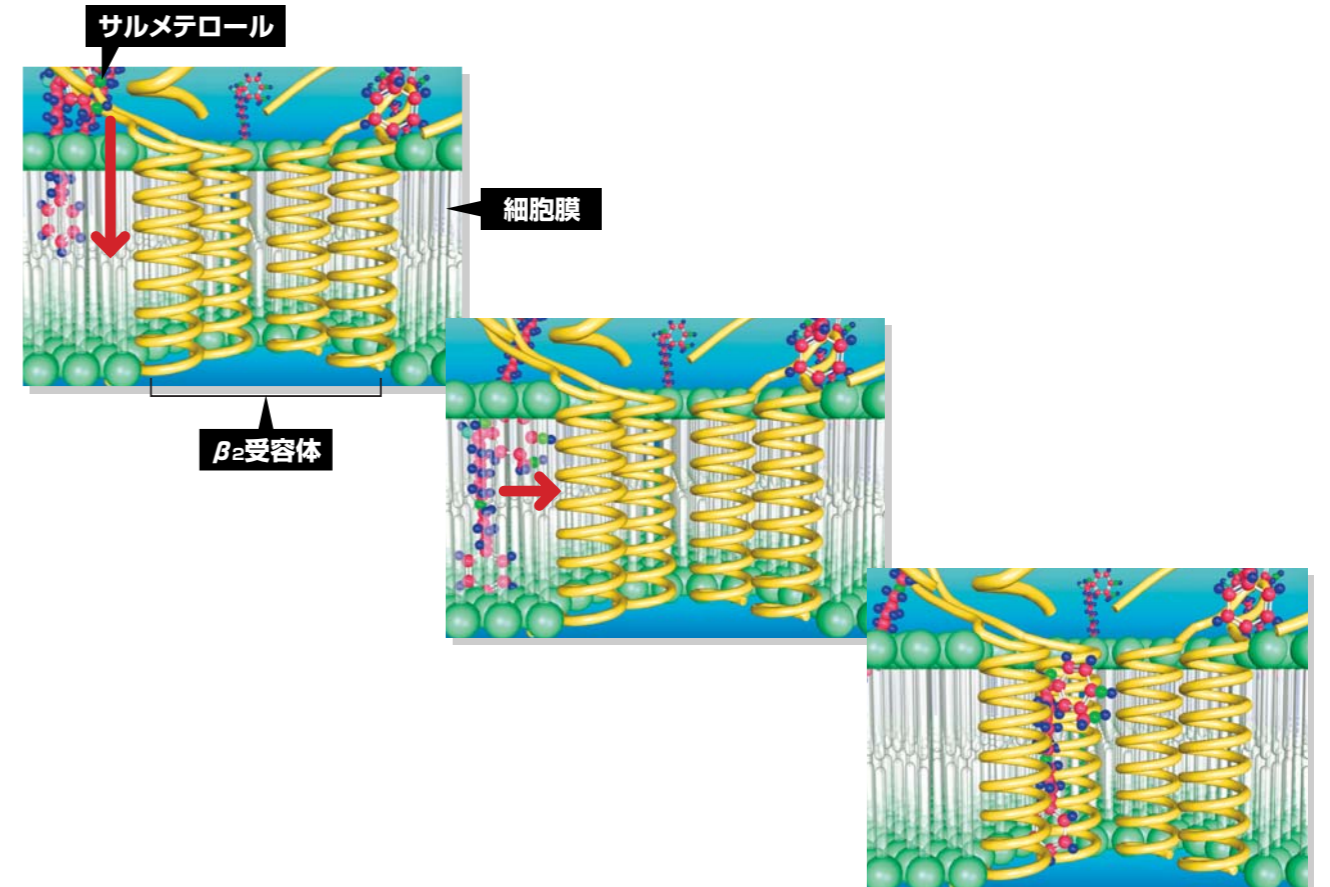
[社内資料]

非臨床試験

1.薬効薬理

(1)セレベントの作用機序

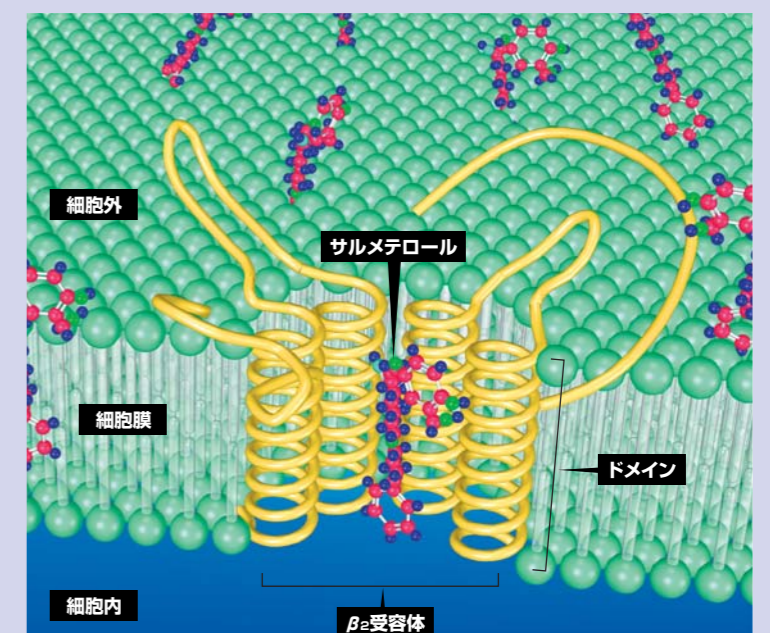
- 1 セレベントの主成分サルメテロールは、脂溶性の高い化合物で、細胞膜に取り込まれ、細胞膜内や受容体内の膜領域をゆるやかに移動しβ₂受容体に到達します。



●気管支平滑筋細胞のβ₂受容体

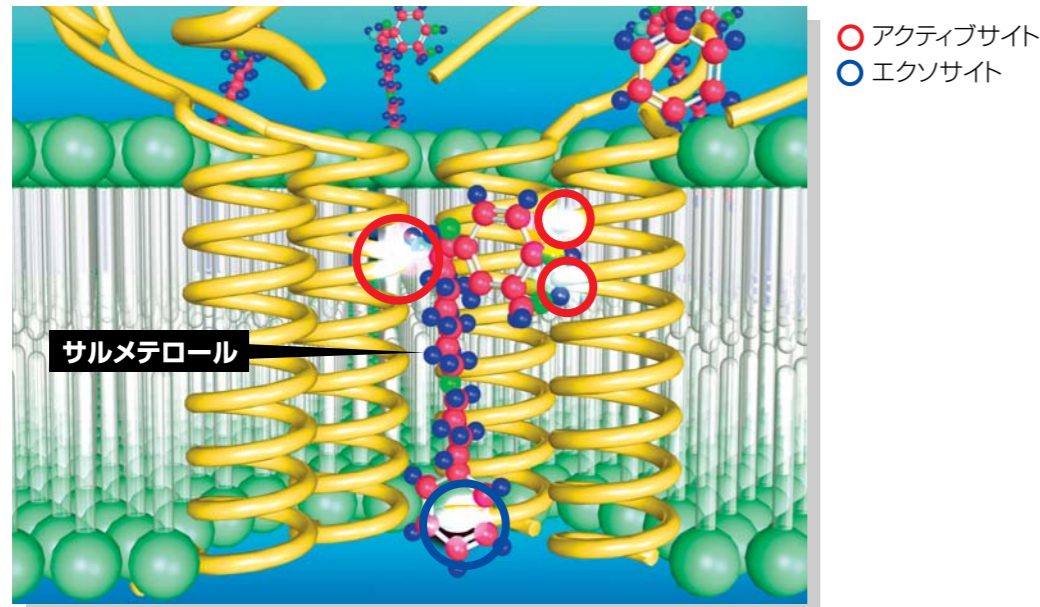
ヒトの気管支平滑筋細胞には、多数のβアドレナリン受容体が存在し、遺伝子の転写により常に再生・置換されています。

β₂受容体は細胞膜を貫く大型の蛋白分子で、らせん状の7つのドメインから成り413個のアミノ酸から構成されます。これらの7つのドメインは中心の核部分を取り囲んでいます。またβ₂受容体のエクソサイト(非活性部位)のアミノ酸配列は、心臓に多く存在するβ₁受容体の対応部位と異なるため、サルメテロールは、β₁受容体には長時間留まることはできないと考えられています。



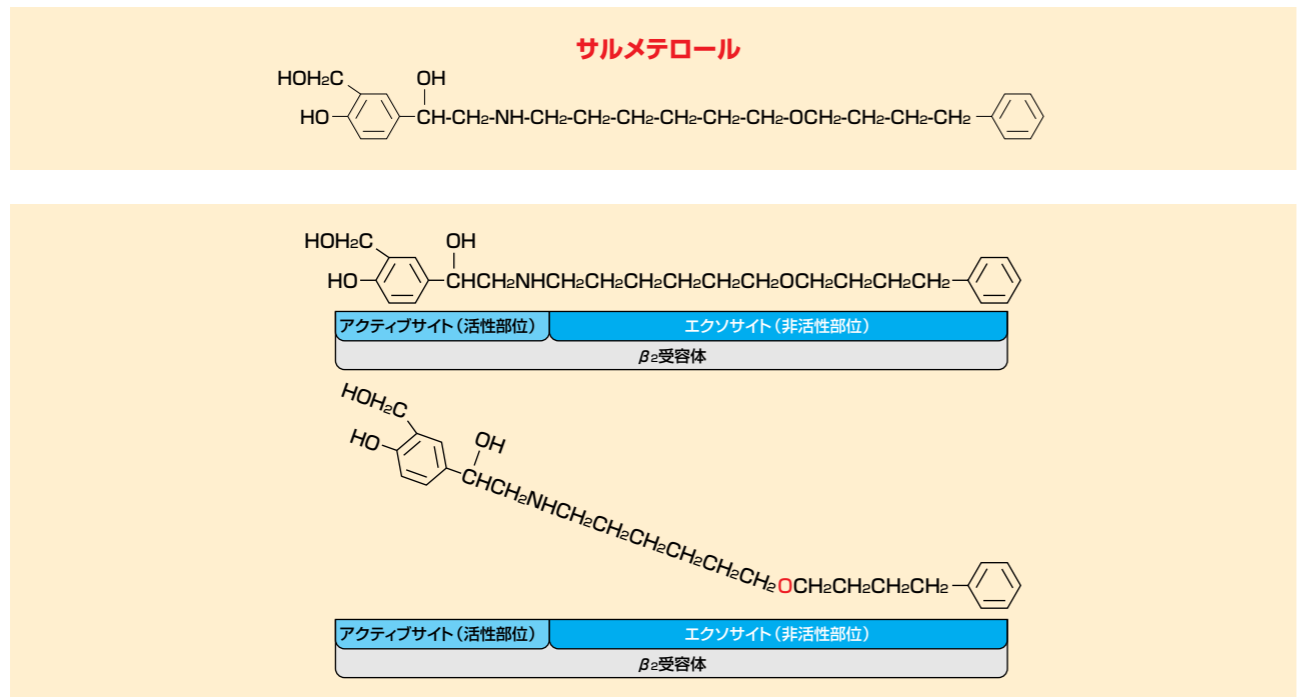
非臨床試験

2 サルメテロールは、主鎖の頭部がβ₂受容体のアクティブサイト(活性部位)に作用します。その一方で、サルメテロールの非常に長く脂溶性の高い側鎖は、β₂受容体の、特に最も脂溶性の高い領域であるエクソサイト(非活性部位)に引き寄せられ強く結合します。



[社内資料]

3 サルメテロールの酸素原子が分子のヒンジ(蝶番)の役割を果たし、主鎖頭部はアクティブサイトとの遊離・再結合を繰り返し長時間の気管支拡張作用を示します。これは、側鎖がエクソサイトにしっかり固定されているため、分子が拡散しにくいことによります。



(2) セレベントと吸入ステロイド薬の相乗作用

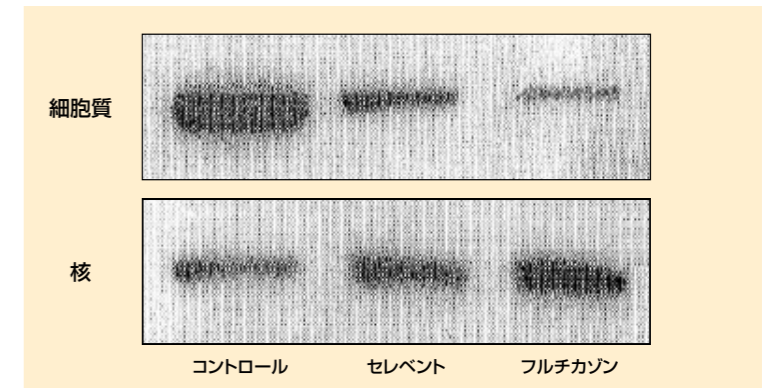
セレベントは細胞膜に存在するβ₂受容体に結合し、気管支拡張作用を示します。一方、ステロイドはステロイド受容体に結合後、ステロイド受容体複合体を形成します。ステロイド受容体複合体は2量体として細胞質から核内へ移行し、複合体が主に核内転写因子を抑制することにより抗炎症作用を示します。セレベントと吸入ステロイド薬は併用により、相互に作用し相乗効果を示します。

●相乗効果1-抗炎症作用の増強

セレベントは細胞膜に存在するβ₂受容体に結合し、細胞質にあるステロイド受容体に働いてステロイドの結合を容易にし、ステロイド受容体複合体の細胞質内から核内への移行を促進します。そのため、結果的に抗炎症作用が増強すると考えられています。

方法: セレベントによるステロイド受容体の活性化について検討するため、ヒト肺線維芽細胞を用いて、ステロイド受容体の細胞質からの消失および核内への移行をウエスタンブロット法で観察した。

●ステロイド受容体の核内移行

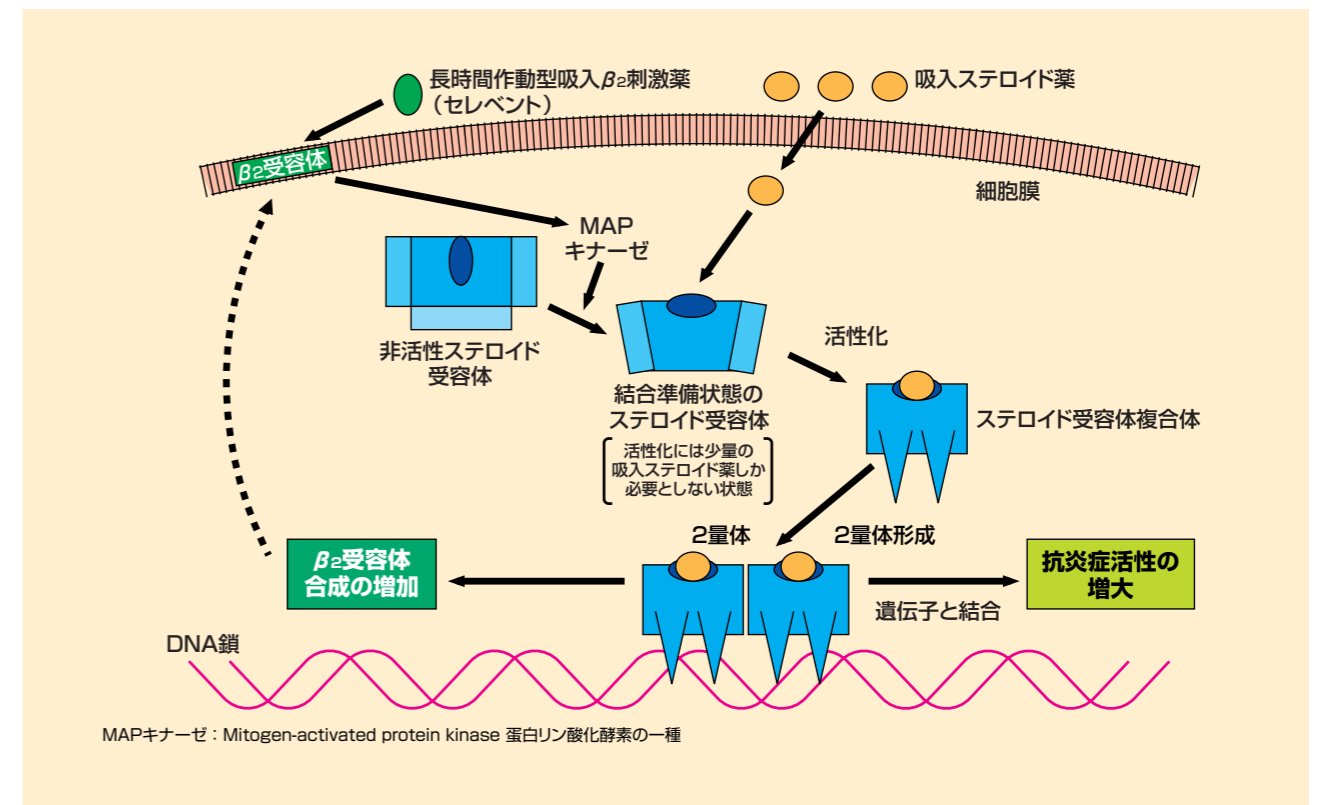


[Eickelberg O. et al.: Journal of Biological Chemistry 274(2), 1005-1010(1999)一部改題]

●相乗効果2-β₂受容体数の増加

核内に移行したステロイド受容体複合体(2量体)はβ₂受容体の合成を促進するため、β₂受容体の数は増加し、気管支拡張作用は増強します。またβ₂受容体数が増加することによりβ₂刺激薬によるダウンレギュレーション(受容体減少)が阻止されます。

●セレベントと吸入ステロイド薬の相乗作用



[Naedele-Risha R. et al.: Journal of American Osteopathic Association 101(9), 526-533(2001)一部改題]

非臨床試験

(3)効力を裏付ける薬理試験

1) β_2 受容体に対する作用

① 摘出気管に対する弛緩作用(*in vitro*)

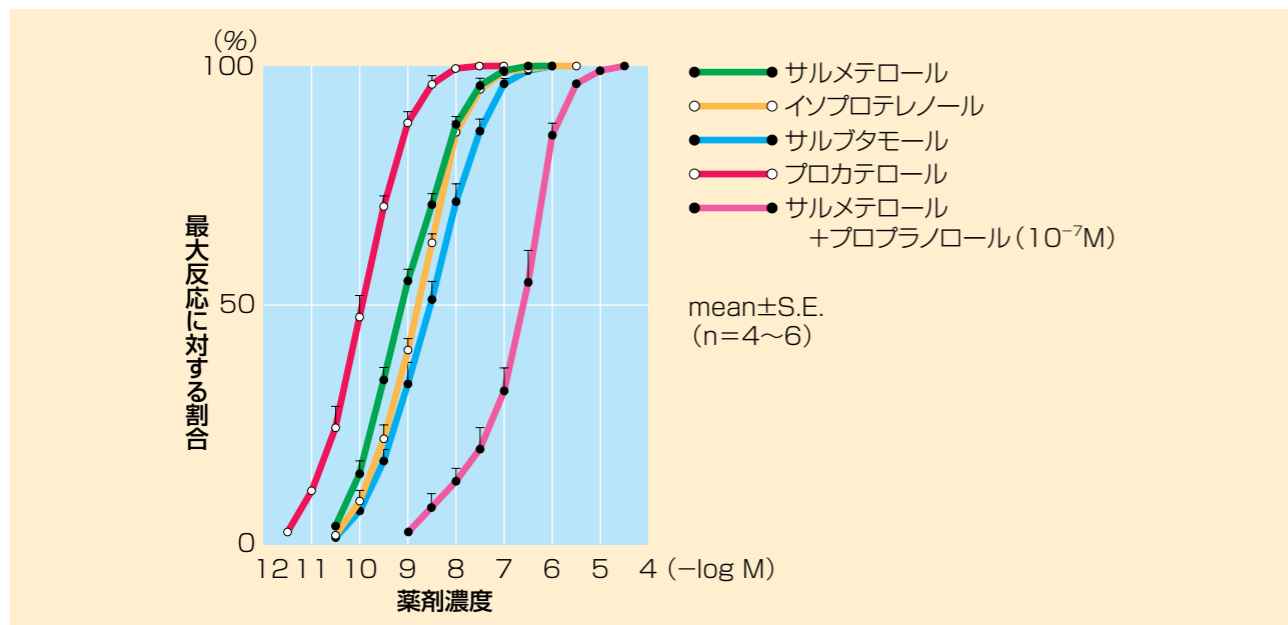
サルメテロールは、ヒスタミン、アセチルコリン、BaCl₂収縮ならびにbasal tonus^{*}に対して濃度依存的な弛緩作用を示した。ヒスタミン収縮およびbasal tonusに対するサルメテロールの弛緩作用は、プロプラノロールの10⁻⁷Mにより競合的に拮抗された。

ヒスタミン、アセチルコリン、BaCl₂収縮ならびにbasal tonusに対するサルメテロールの弛緩作用のEC₅₀値(50%抑制に要する薬剤量)はそれぞれ0.776、2.90、3.64、1.28nMであった。サルメテロールの効力はEC₅₀値で比較するとサルブタモールの1.2~3.8倍であった。

^{*}basal tonus : 収縮薬剤を作用させる前の摘出標本(気管)の緊張度

方法 : モルモット摘出気管を用い、ヒスタミン(3×10⁻⁶M)、アセチルコリン(5×10⁻⁶M)、BaCl₂(1.2×10⁻³M)収縮およびbasal tonusに対する、サルメテロールならびにイソプロテレノール、サルブタモール、プロカテロールの弛緩作用を検討した。

●モルモット摘出気管のヒスタミン収縮に対する弛緩作用



●モルモット摘出気管のヒスタミン、アセチルコリン、BaCl₂収縮およびbasal tonusに対する弛緩作用

| 収縮剤 | 薬剤 | n | EC ₅₀ (nM) |
|---|-----------|---|-----------------------|
| ヒスタミン (3×10 ⁻⁶ M) | サルメテロール | 6 | 0.776±0.092 |
| | イソプロテレノール | 6 | 1.59 ±0.13 |
| | サルブタモール | 5 | 2.96 ±0.58 |
| | プロカテロール | 5 | 0.113±0.016 |
| アセチルコリン (5×10 ⁻⁶ M) | サルメテロール | 5 | 2.90 ±0.22 |
| | イソプロテレノール | 5 | 5.44 ±1.25 |
| | サルブタモール | 5 | 9.97 ±1.90 |
| BaCl ₂ (1.2×10 ⁻³ M) | サルメテロール | 5 | 3.64 ±0.78 |
| | イソプロテレノール | 6 | 3.99 ±0.88 |
| | サルブタモール | 5 | 6.06 ±0.99 |
| basal tonus | サルメテロール | 6 | 1.28 ±0.26 |
| | イソプロテレノール | 6 | 1.06 ±0.15 |
| | サルブタモール | 5 | 1.53 ±0.17 |

EC₅₀ : 50%抑制に要する薬剤量

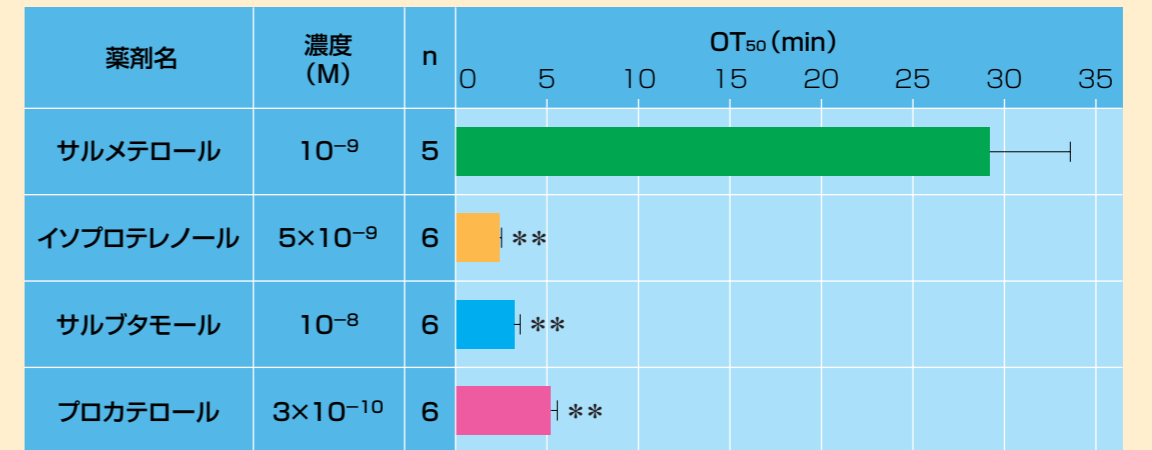
[武田憲三他 : 基礎と臨床 28, 1361-1379(1994)]

② 摘出気管ヒスタミン灌流標本に対する弛緩作用(*in vitro*)

サルメテロールは対照薬に比べOT₅₀(50%弛緩に要する時間)が遅く、29.2分であったが、RT₅₀(ヒスタミン灌流液からの薬物除去後に収縮の50%回復に要する時間)は極めて長く、標本の洗浄開始1時間後においてもヒスタミン収縮の回復は認められなかった。

方法 : モルモット摘出気管を用い、ヒスタミン灌流(3×10⁻⁶M)による収縮に対する、サルメテロールとイソプロテレノール、サルブタモール、プロカテロールのOT₅₀とRT₅₀から、作用発現時間と持続時間を比較した。薬物の濃度は各々約50%の弛緩を示す濃度を用いた。

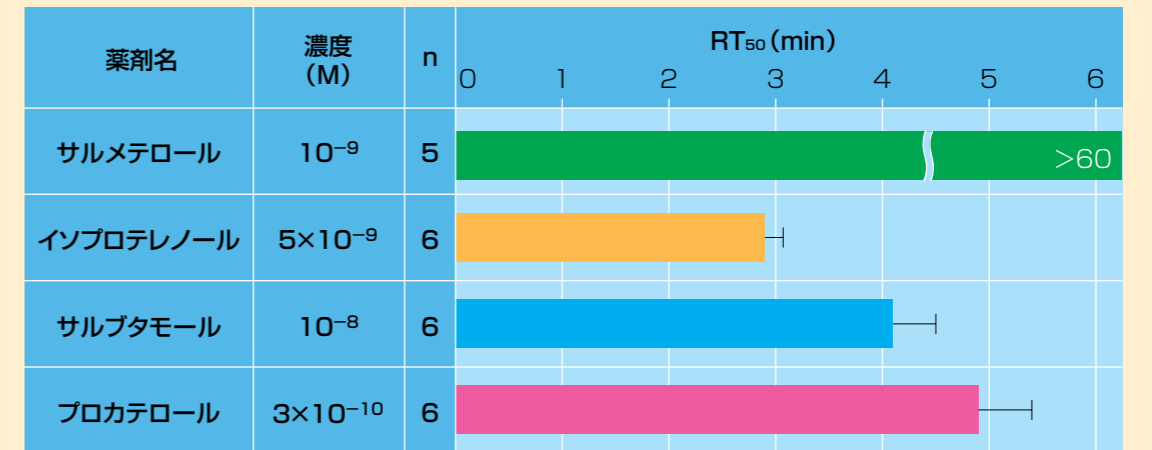
●モルモット摘出気管のヒスタミン灌流標本における弛緩作用の開始と持続



OT₅₀ : 50%弛緩に要する時間

Welch test

** : p < 0.01 (vs サルメテロール)



RT₅₀ : 薬物除去後に収縮の50%回復に要する時間

mean ± S.E.

[武田憲三他 : 基礎と臨床 28, 1361-1379(1994)の表より作成]

非臨床試験

③ β_2 受容体に対する結合親和性および選択性 (*in vitro*)

サルメテロールは β_2 受容体に対して高い親和性を示し、 β_1 受容体に対する親和性の約330倍であった。一方、サルメテロールの β_2 受容体に対する選択性はサルブタモールの約50倍であった。

方法：ヒト β_1 、 β_2 、 β_3 受容体を発現させたCOS-7細胞の膜画分を用いて、サルメテロールおよび対照薬の¹²⁵I-インドシアノピンドロール結合に対する結合阻害定数(Ki値)を算出し、 β 受容体サブタイプに対する親和性を比較した。

● β 受容体に対する結合親和性および選択性

| β_2 刺激薬 | Ki値 (nM) | | | 選択性 | |
|---------------|---------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------|-------------------|
| | β_2 | β_1 | β_3 | β_1/β_2 | β_3/β_2 |
| サルメテロール | 21.0 (5.6-78.7) | 6970** (4190-11600) | 1860** (109-31800) | 332 | 88.6 |
| サルブタモール | 3340 (1190-9380) | 22800** (14100-36800) | 34700** (4060-297000) | 6.8 | 10.4 |
| イソプロテレノール | 904 (205-3980) | 951 (629-1440) | 2890 (543-15400) | 1.1 | 3.2 |

() : 95%信頼限界
ANOVA (vs β_2 受容体に対するKi値)
** : p<0.01

[Kikkawa H. et al. : British Journal of Pharmacology 121, 1059-1064 (1997) 一部改編]

2) 抗炎症作用

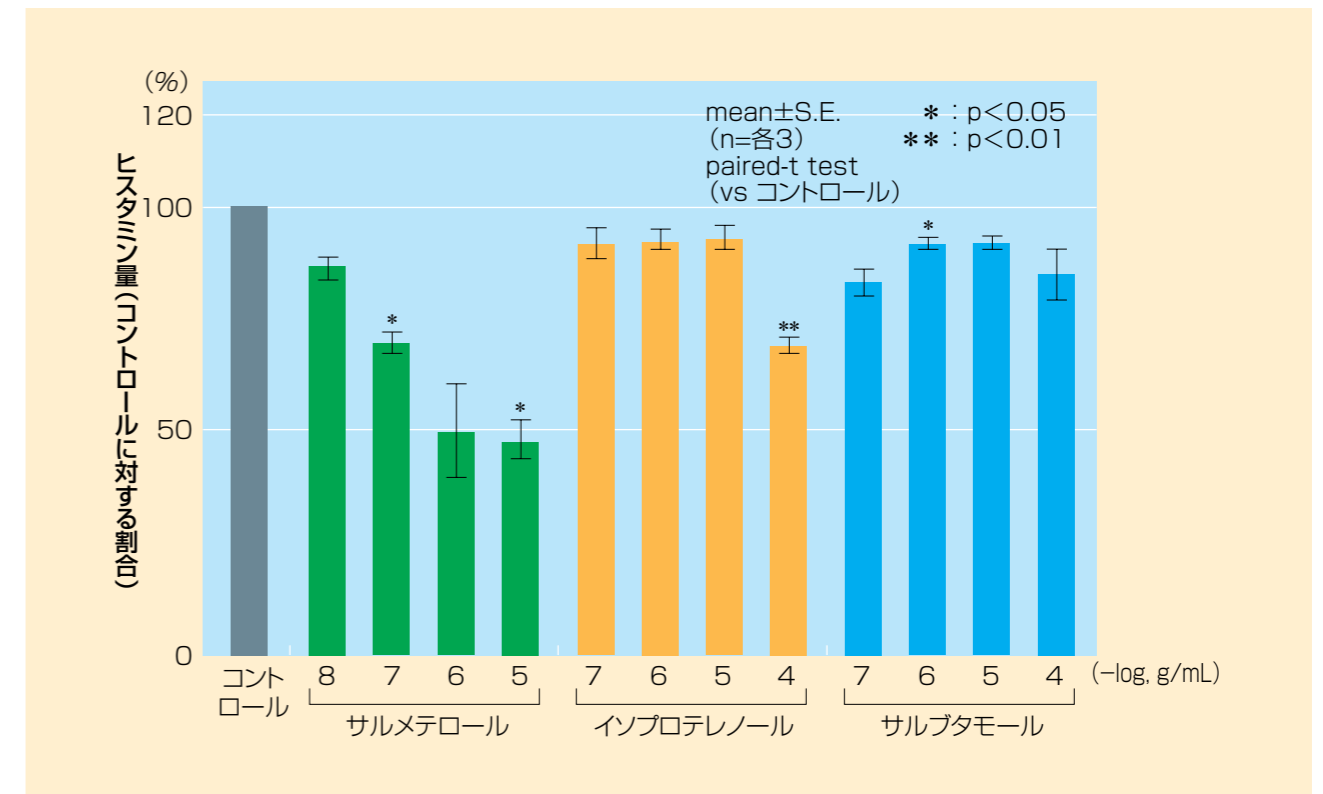
① 肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制作用 (*in vitro*)

抗原刺激の1分前に処置したサルメテロールは、肥満細胞からのヒスタミン遊離に対して濃度依存的ではないが抑制作用を示した。イソプロテレノールは濃度依存的な抑制作用を、サルブタモールは10~20%の抑制傾向を示した。

抗原刺激の30分前処置においては、サルメテロールはヒスタミン遊離を濃度依存的に抑制し、その作用は1分前処置の場合よりも強かった。

方法：ラットを抗DNP-As血清の腹腔内投与によって受動感作した後、腹腔より採取した腹腔内滲出細胞(肥満細胞)を抗原刺激し、その際に遊離したヒスタミン量を蛍光法で測定した。サルメテロールまたはイソプロテレノール、サルブタモールは抗原刺激の1または30分前に反応液に加え、プレインキュベートした。

● ラット肥満細胞からの抗原誘発性ヒスタミン遊離に対する作用



[Yamamura H. et al. : Japanese Journal of Allergology 40, 669-679 (1991) 一部改編]

● 参考

β_2 受容体選択性 (*in vitro*)

サルメテロールの気道平滑筋における β_2 受容体に対する選択性は、心臓の β_1 受容体に対する選択性の約85,000倍と、顕著に高い β_2 受容体選択性が認められた。

| 薬剤名 | 受容体に対する効力比 ^{*1} | | 受容体選択性 (β_2/β_1) |
|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| | β_1 受容体 (心房筋収縮への相対活性) | β_2 受容体 (気管支弛緩への相対活性) | |
| サルメテロール | 0.0001 | 8.5 | 85,000 |
| サルブタモール | 0.0004 | 0.55 | 1,375 |
| ホルモテロール ^{*2} | 0.05 | 20.0 | 400 |
| フェノテロール | 0.005 | 0.6 | 120 |
| イソプロテレノール | 1.0 | 1.0 | 1.0 |

*1 イソプロテレノールの活性を1.0とした場合 *2 吸入薬は本邦未発売

[Johnson M. : Life Science 52, 2131-2141 (1993) 一部改編]

非臨床試験

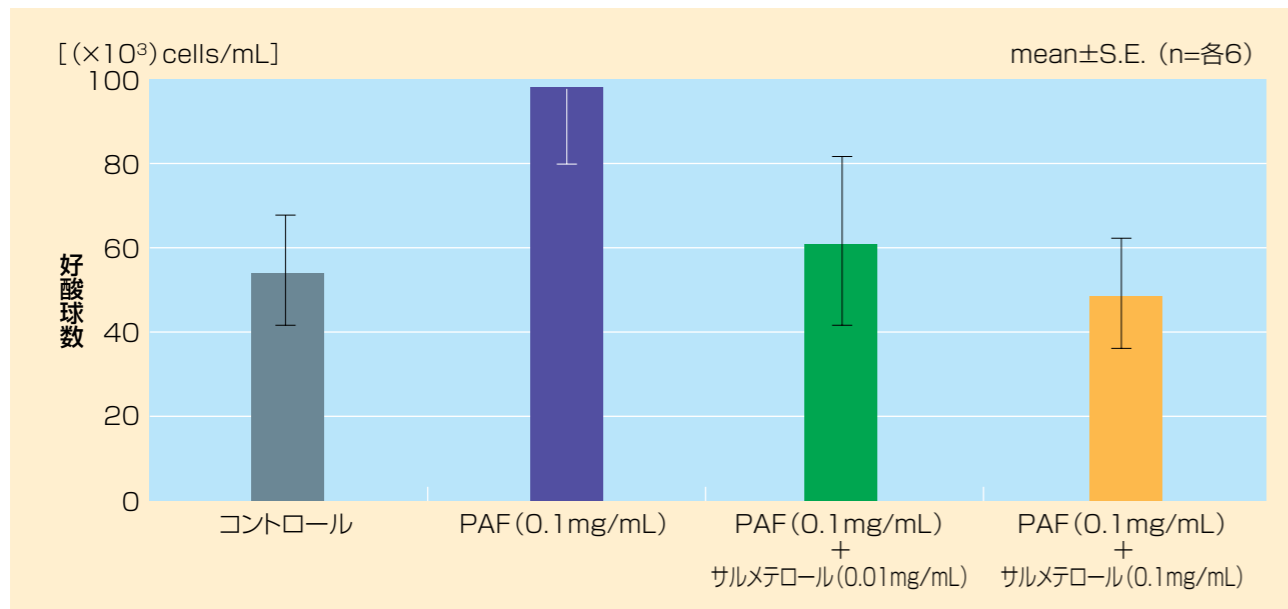
② PAF吸入誘発好酸球集積抑制作用 (モルモット)

血小板活性因子 (PAF: 0.1mg/mL) の吸入により、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の好酸球数は $53.3 \pm 12.5 (\times 10^3)$ cells/mL から $97.7 \pm 18.8 (\times 10^3)$ cells/mL へ増加を示したが、サルメテロールの 0.1mg/mL は PAF によって増加する好酸球数を $59.2 \pm 19.8 (\times 10^3)$ cells/mL に抑制し、この作用は 0.01mg/mL においても有効であった。一方、サルブタモールは PAF 誘発好酸球集積を 1.0mg/mL では抑制しなかった。

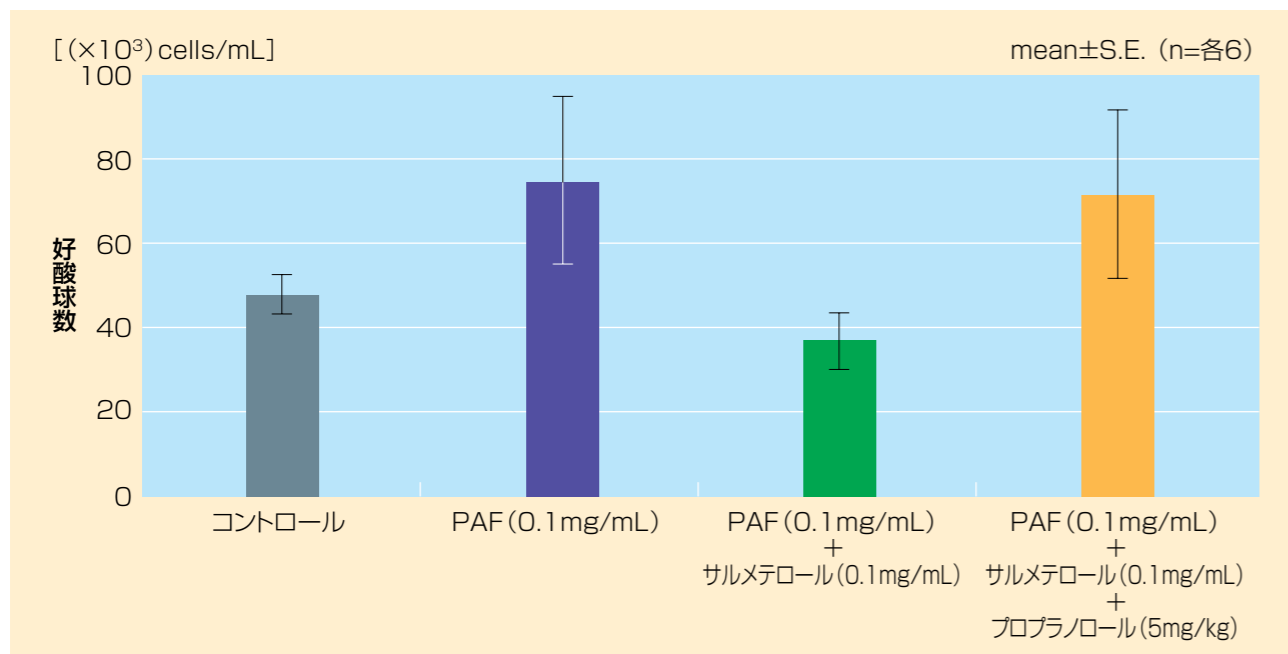
サルメテロールの好酸球集積抑制作用はプロプラノロール (5mg/kg, 皮下投与) によって拮抗された。

方法: モルモットに PAF 100 μ g/mL を吸入させ、24 時間後に屠殺し、BALF 中の好酸球数を計測した。サルメテロールまたはサルブタモールを PAF 吸入の 30 分前に吸入投与した。

● モルモット気管支肺胞洗浄液中の PAF 誘発好酸球集積に対する抑制作用



● モルモット気管支肺胞洗浄液中の PAF 誘発好酸球集積の抑制作用に対するプロプラノロールの拮抗作用



[Whelan C.J. et al.: British Journal of Pharmacology 105, 831-838 (1992)]

③ 喘息抑制作用

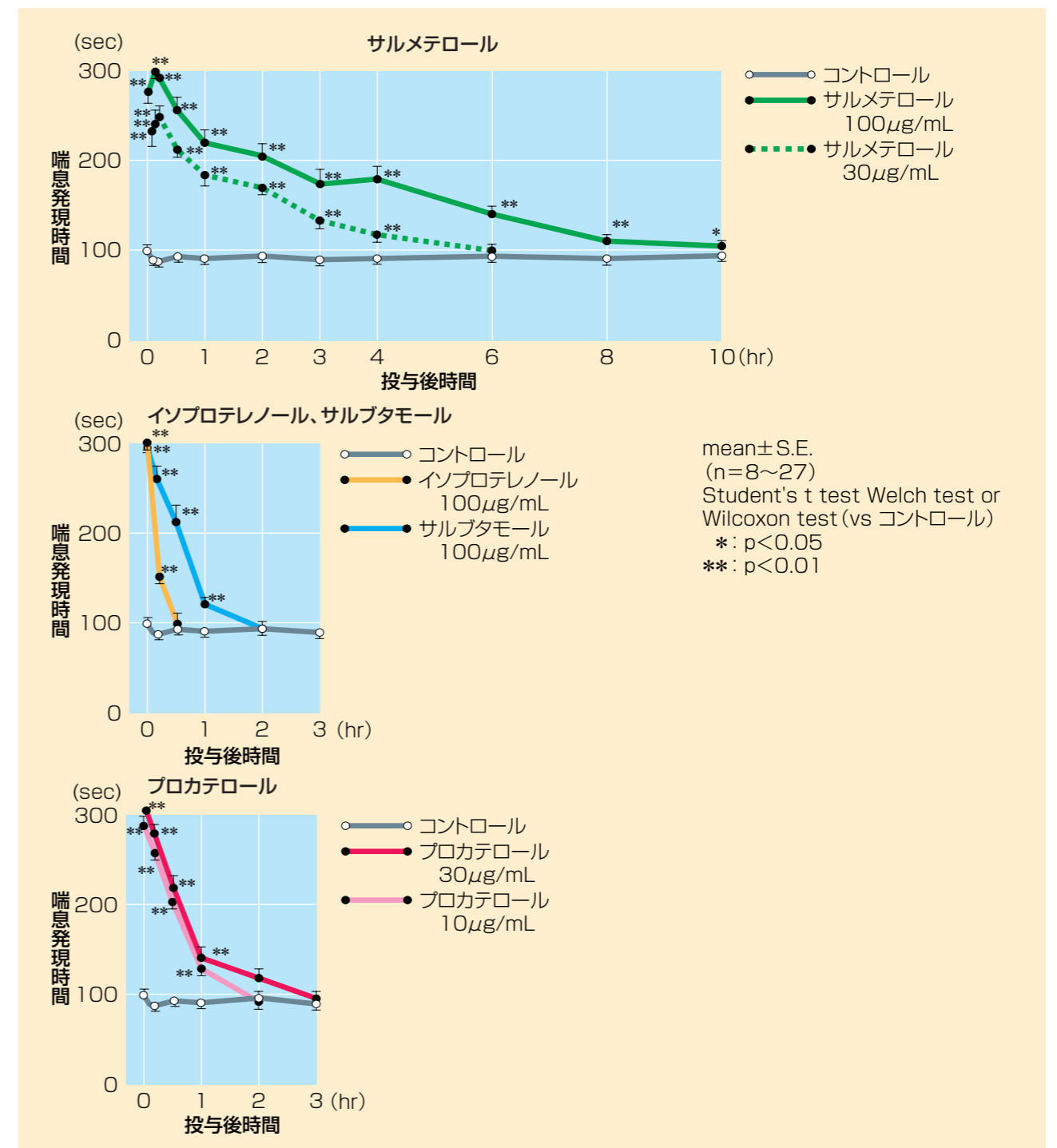
① ヒスタミン誘発喘息抑制作用の持続時間 (モルモット)

サルメテロールの吸入投与はヒスタミン誘発喘息の発現時間を長時間にわたって延長し、30 μ g/mL では投与 4 時間後まで、100 μ g/mL では 10 時間後まで有意な延長作用を示した。一方、サルブタモールは投与 2 時間後では有意な延長作用を示さなかった。

サルメテロールは 30 日間連続投与によっても喘息抑制作用に耐性を生じなかった。

方法: モルモットを用いてヒスタミン誘発喘息の惹起前の一定の時間にサルメテロールまたはイソプロテレンール、サルブタモール、プロカテロールを吸入投与 (1 mL/min で 1 分間噴霧) し、喘息発現までの時間を測定した。

● モルモットのヒスタミン誘発喘息発現時間延長作用の持続時間



[武田憲三他: 基礎と臨床 28, 1361-1379 (1994)]

非臨床試験

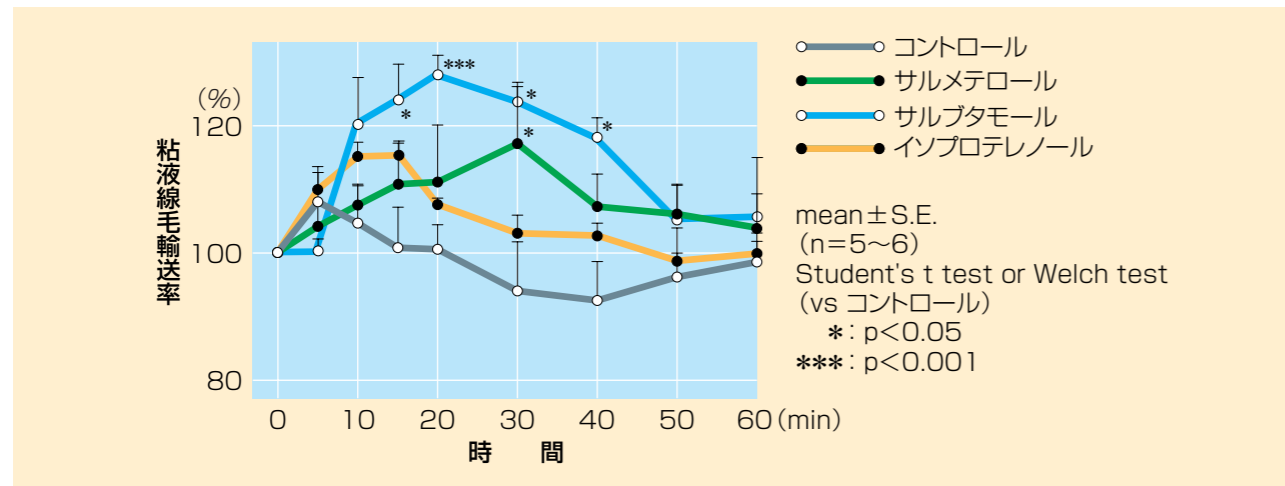
4)気道クリアランス改善作用

①粘液線毛輸送に対する作用(ウズラ)

サルメテロールはコントロール群と比較した場合、粘液線毛輸送の持続的な促進作用を示し、投与後30分に117.1%の有意な最大作用を示した。

方 法：麻酔下ウズラの気管を切開し、粘液線毛輸送機能を気道粘膜上の灰の微粒子の移動時間として測定した。サルメテロールあるいはサルブタモール、イソプロテレノールはそれぞれ200 μ g/kgを筋肉内投与した。

●ウズラ気管の粘液線毛輸送機能に対する作用



[甲斐広文他：応用薬理 45, 119-124(1993)]

2.一般薬理

サルメテロールは、経口および静脈内投与により一般症状および行動において腹臥位姿勢、呼吸の促進あるいは粗大等の変化が認められた。

中枢神経系に対する作用として、経口投与の中用量のみで抗痙攣作用、高用量で麻酔短縮作用および鎮痛作用が観察されたが、これらは静脈内投与では認められなかった。高用量の静脈内投与で自発運動量のわずかな一過性の低下が認められた。また、経口投与および静脈内投与で体温の変化が認められたが、これは血管拡張あるいは基礎代謝の亢進に起因するものであると考えられる。さらに、その他の中枢神経系に対する影響も認められなかったことから、中枢神経系に対する作用はないものと考えられる。

呼吸循環器系に対する作用として、麻酔イヌの累積および単回静脈内投与ならびに動脈内投与で血圧低下、心拍数の増加、単回静脈内投与および動脈内投与で血流量の増加、累積静脈内投与でのみ呼吸数の増加が認められた。無麻酔イヌでは、心拍数の増加とそれに伴ったPRおよびQT間隔の短縮が認められた。自律神経系に対して、高用量で血圧反応の抑制傾向が認められたが、これは血管拡張およびbasal血圧の低下によるものと考えられ、瞬膜収縮および瞳孔径には作用は示さなかったことから自律神経系には影響を示さないものと思われる。

平滑筋および消化器系において、摘出回腸の自動運動、アセチルコリン収縮およびヒスタミン収縮、摘出妊娠・非妊娠子宮の自動運動およびカリウム収縮、生体位妊娠・非妊娠子宮の自動運動に対して抑制作用を示した。高用量では摘出輸精管、摘出大動脈のノルエピネフリン収縮およびカリウム収縮に対して抑制作用を示した。また、胃液量および総酸排泄量を抑制したが、消化管輸送能、生体位胃腸管運動には影響を示さなかった。

サルメテロールは体性神経系にも影響を示さなかった。

その他の作用として、尿量および電解質排泄量の減少、血糖値および乳酸の増加、遊離脂肪酸の減少、炎症作用を示したが、血液凝固、血小板凝集能、溶血試験に対しては作用を示さなかった。

サルメテロールに認められたこれらの作用は、いずれも β_2 刺激薬に認められるものであり、サルブタモールおよびイソプロテレノールでみられた作用に比べ著しく上回るものはなかった。

[社内資料]

3. 毒性

(1) 単回投与毒性試験(ラット、イヌ)

ラット、イヌにおけるキシナホ酸サルメテロールのLD₅₀ (mg/kg)は次のとおりである。

●LD₅₀値(mg/kg/日)

| 動物種 | 投与経路 | 経口 | 腹腔内 | 吸入 |
|-----|------|------|------------------|-------|
| ラット | | >600 | ♂160.8 ♀106.1 | >2.9 |
| イヌ | | — | — | >0.70 |

[社内資料]

(2) 反復投与毒性試験(ラット、イヌ)

[成熟ラット：0.066, 0.423, 2.748mg/kg/日・吸入投与、3カ月間]

[幼若ラット：0.01, 0.3, 10.0mg/kg/日・経口投与、40日間]

[イヌ：0.15, 0.5, 2.0mg/kg/日・経口投与および500, 1000, 2000μg/dog/日・吸入投与、3カ月間]

[イヌ：0.15, 0.5, 2.0mg/kg/日・経口投与および500, 1000, 2000μg/dog/日・吸入投与、12カ月間]

共通した変化として、筋肉の発育と関連した体重増加量の増加および血中グルコースの減少が認められた。ラットの試験では脂質の減少、肝重量の減少、喉頭腹側囊上皮の過形成あるいは肥厚、幼若ラットの試験では眼瞼開裂の早期化、イヌの試験では血管拡張、頰脈とともに心乳頭筋の壊死あるいは線維化などが主として中用量以上の群に出現した。大部分はβ₂刺激薬投与時に出現することが知られている変化、あるいはこれに起因する二次的な変化であり、休薬により回復あるいは軽減した。

[社内資料]

(3) 生殖発生毒性試験(ラット、ウサギ)

受胎能および一般生殖試験：ラット(♂・♀6週齢)・0.15, 0.5, 2.0mg/kg/日・経口投与
♂交配前70日間および交配期間中
♀交配前21日間および妊娠末期観察動物については妊娠20日目まで、分娩観察群には出産後22日目まで

胎児器官形成期投与試験：ラット(♂10~11週齢、♀9~10週齢)・0.4, 2, 10mg/kg/日・経口投与、妊娠7~17日目まで
ウサギ(♀17~35週齢)・0.1, 0.3, 0.6, 1.0, 3.0, 10.0mg/kg/日・経口投与、妊娠8~20日目まで

周産期および授乳期投与試験：ラット(約9週齢)・0.1, 1.0, 10mg/kg/日・経口投与、妊娠18~分娩後22日目

親動物に体重増加量の増加、妊娠期間の延長など、さらにウサギにおける試験では次世代に眼瞼開裂、口蓋裂、肢の弯曲および胸骨分節の癒合、前頭骨、頭頂骨の骨化遅延などが認められた。これらのほとんどはβ₂刺激薬の投与により出現することが知られている変化である。

[社内資料]

(4) その他の毒性試験

1) 依存性

毒性および一般薬理試験の結果から、サルメテロールは中枢神経作用を有しないものと判断されたため、実施しなかった。

[社内資料]

2) 抗原性(モルモット、ウサギ)

いずれの動物においてもサルメテロールおよびキシナホ酸の抗原性は認められなかった。

[社内資料]

3) 変異原性(in vitro: *S.typhimurium*, *E.coli*, *S.cerevisiae*, ヒト末梢リンパ球、ラット)

微生物を用いた遺伝子突然変異試験、培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験ならびにラットを用いた小核試験によりサルメテロールの変異原性を検討したが、いずれも陰性で、変異原性を認めなかった。

[社内資料]

4) がん原性(マウス、ラット)

[マウス(♂・♀約5~6週齢)：0.2, 1.4, 10.0mg/kg/日・経口投与・80週間]

[ラット(♂・♀約6~7週齢)：0.06, 0.18, 0.58mg/kg/日・吸入投与および0.15, 0.5, 2.0mg/kg/日・経口投与・104週間]

マウスの試験では子宮平滑筋腫、ラットの試験では下垂体腺腫および卵巣間膜平滑筋腫の発生率の増加がみられた。

[社内資料]

5) 局所刺激性(ラット)

[ラット(♂約7週齢)：0.065, 0.18, 0.61mg/kg/日、(♂約6週齢)：2.4mg/kg/日と乳糖混合粉末を吸入投与、14日間]

本薬剤の連続的な刺激により、喉頭上皮の過形成等の変化が認められた。

[社内資料]

6) キシナホ酸の毒性(ラット)

[ラット(5週齢)：96, 240, 600, 1500mg/kg・経口投与、14日間]

[ラット(5週齢)：50, 100, 200mg/kg・静脈内投与、14日間]

経口投与試験では、240mg/kg以上の群で死亡例が認められ、痙攣、全身硬直、運動不活発等が認められた。静脈内投与試験では、200mg/kg群に死亡例が認められ、痙攣、呼吸促進、運動不活発等が認められた。

[社内資料]

7) キシナホ酸の遺伝毒性(in vitro: *E.coli*)

キシナホ酸について微生物を用いた遺伝子突然変異試験により遺伝毒性を検討したが、遺伝毒性は認められなかった。

[社内資料]

安定性

(1) セレベント50ディスク

| 試験区分 | 保存条件 | | 包装形態 | 保存期間 (カ月) | 試験結果 |
|--------|--------|---------|-----------------|--------------|---|
| | 温度(°C) | 湿度(%RH) | | | |
| 長期保存試験 | 25 | 60 | アルミニウムオーバーラップ包装 | 24 | 類縁物質の増加が認められたが、その他の試験項目では変化は認められなかった。 |
| | 30 | 50 | | 24 | 類縁物質の増加が認められたが、その他の試験項目では変化は認められなかった。 |
| 中間的試験 | 30 | 60 | | 24 | サルメテロールの含量がわずかに減少し、類縁物質の増加が認められたが、その他の試験項目では変化は認められなかった。 |
| 加速試験 | 40 | 75 | | 6 | 色がわずかに黄色に変化し、サルメテロールの含量が減少したほか、類縁物質の増加が認められた。その他の試験項目では変化は認められなかった。 |

本品の内容物は、両面アルミニウムの直接容器（プリスター）に充填されており、さらにディスクに装填されているため、完全に遮光されることから光に対する安定性は検討しなかった。

[社内資料]

(2) セレベント25ロタディスク、50ロタディスク

| 試験区分 | 保存条件 | | | 包装形態 | 保存期間 (カ月) | 試験結果 |
|--------|--------|---------|----|-------------|--------------|---|
| | 温度(°C) | 湿度(%RH) | 光 | | | |
| 長期保存試験 | 25 | 50 | 暗所 | 両面アルミニウムパック | 24 | 類縁物質の増加が認められたが、その他の試験項目では変化は認められなかった。 |
| | 30 | 50 | | | 24 | 類縁物質の増加が認められたが、その他の試験項目では変化は認められなかった。 |
| | 25 | 75 | | | 24 | サルメテロールのステージ2*への沈着率の低下および類縁物質の増加が認められたが、その他の試験項目では変化は認められなかった。 |
| 苛酷試験 | 40 | 25 | | | 6 | 類縁物質の増加が認められたが、その他の試験項目では変化は認められなかった。 |
| | 40 | 75 | | | 6 | サルメテロール含量およびサルメテロールのステージ2*への沈着率の低下ならびに類縁物質の増加が認められたが、その他の試験項目では変化は認められなかった。 |

本品の両面アルミニウムパックは光を通さないため、曝光条件は設定しなかった。
※ツインインピンジャー試験における肺内部モデル

ツインインピンジャー試験の原理

ツインインピンジャー試験の装置は生体をモデルとした2つのステージ、すなわち、咽頭部と肺内部をモデルとしたステージ1およびステージ2からなり、専用吸入器から吸入された粒子は粒子径の大きさに従い、空気力学的に2つのステージに分離および捕獲される。すなわち、キシナホ酸サルメテロールのステージ2への沈着率(%)を求めることにより肺内に到達する有効なキシナホ酸サルメテロール量を推定し、本製剤の製剤学的な品質を判断することができる。

[社内資料]

1. 取扱い上の注意

(1) 注意：1. [ロタディスク]

患者には添付の専用吸入器、携帯袋及び使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。

[ディスク]

患者には添付の携帯袋及び使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。

2. ロタディスクのプリスターは吸入の直前に穴をあけるよう指導すること。

3. ディスクは防湿のためアルミ包装されているので、本剤の交付時に、使用開始直前にアルミ包装を開封するよう指導すること。

(2) 貯法：室温保存

(3) 使用期限：包装に表示

2. 包装

セレベント25ロタディスク：(4プリスター×14)×2

セレベント50ロタディスク：(4プリスター×14)×2、(4プリスター×14)×6

セレベント50ディスク：60プリスター×1、60プリスター×10

3. 承認番号

セレベント25ロタディスク：21400AMY00143000

セレベント50ロタディスク：21400AMY00144000

セレベント50ディスク：21600AMY00047000

4. 承認年月

セレベント25ロタディスク、セレベント50ロタディスク：2002年4月

セレベント50ディスク：2004年2月

5. 薬価基準収載年月

セレベント25ロタディスク、セレベント50ロタディスク：2002年6月

セレベント50ディスク：2004年6月

6. 販売開始年月

セレベント25ロタディスク、セレベント50ロタディスク：2002年6月

セレベント50ディスク：2004年6月

7. 再審査期間

6年(2008年4月10日満了)

8. 承認条件

[セレベント25ロタディスク、セレベント50ロタディスク]

現在の医療環境下での本剤の臨床的位置付け並びに小児への用法・用量の適切性及び安全性について確認するための市販後臨床試験を実施すること。

9. 資料請求先

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15 GSKビル

カスタマー・ケア・センター

TEL：0120-561-007(9:00～18:00/土日祝日を除く)

FAX：0120-561-047(24時間受付)

1.成人気管支喘息の評点化基準

(1)点数評価基準

| 項目 | 点数 |
|------|---|
| 発作点数 | 大発作(C) 9/回 中発作(B) 6/回 小発作(A) 3/回 喘鳴のみ 1/回 咳 0.5/回 |
| 治療点数 | 気管支拡張薬(キサンチン誘導体も含む) 内服(持続薬) 0.5/錠、カプセル(1/錠) 吸入 1/回 注射 皮下、筋注 1/回 静注アミノフィリン 250mg 8/回 直腸アミノフィリン 400mg 4/回 ジプロフィリン 280mg(アストモリジンも含む) 1/回 |
| | 副腎皮質ステロイド薬 内服 プレドニゾン1mg換算量 1/回 吸入 インプロテレンール、デキサメタゾン、臭化メチルアトロピン 配合剤 1.5/回 ベクロメタゾン 1/回 注射 筋注 トリアムシノロン・アセトニド 50/40mg メチルプレドニゾン(デボ型) 50/120mg 静注 ヒドロコルチゾン 8/100mg // 16/300mg // 24/500mg プレドニゾン 2/5mg // 4/10mg ベタメタゾン 4/2mg // 8/4mg デキサメタゾン 4/8mg |
| | 化学伝達物質遊離抑制薬(予防的抗アレルギー薬) 吸入 シンゾウム・クロモグリク酸ナトリウム 1/回 内服 トラニラスト 1/カプセル ケトチフェン 1.5/錠 |
| | 抗ヒスタミン薬(経路不問) 0.5/回 |
| | 鎮咳、去痰、抗生、化学療法薬(経路不問) 1/日 |
| | 抗ヒスタミン薬加入総合感冒薬 1/日 |
| | その他 特異的減感作療法(複数でも) 4/回 非特異的減感作療法 1/回 補液 5/500mL |
| | 喘息点数=発作点数+治療点数 |

[日本アレルギー学会成人気管支喘息重症度判定基準]

(2)最終全般改善度の評価基準

〈成人〉臨床症状、聴診ラ音、肺機能検査、併用薬の使用状況および患者の印象を総合的に判断し、担当医師が7段階で判定

1. 著明改善
2. 中等度改善
3. 軽度改善
4. 不変
5. やや悪化
6. 悪化
7. 著明悪化

〈小児〉臨床症状、聴診ラ音、肺機能検査、併用薬の使用状況および患者の印象を総合的に判断し、担当医師が5段階で判定

1. 著明改善
2. 中等度改善
3. 軽度改善
4. 不変
5. 悪化

2.治療ガイドライン

GINA 2006 [喘息管理の国際指針]

Global Initiative For Asthma 2006

コントロールレベルを基準にした喘息治療の管理(6歳以上の小児、成人)とその進め方

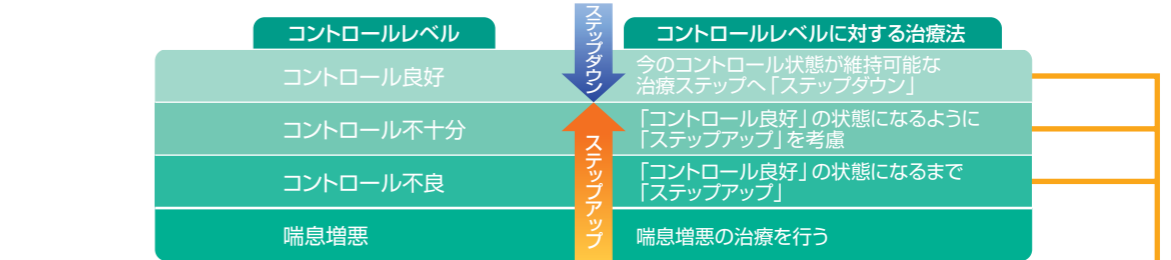
- ①「コントロールレベルの定義」(表1)に沿って喘息のコントロールレベルを把握する。
- ②把握したコントロールレベルを、「コントロールレベルを基準にした喘息治療の管理」(表2)に当てはめて、現在の治療ステップの見直し(ステップアップ、ステップダウン)を行う。
- ③コントロールレベルが「不良」と判定された場合は、現在の治療をコントロール良好に到達するまでステップアップする。「不十分」と判定された場合にもステップアップを考慮する。
- ④コントロール良好な状態が少なくとも3カ月間続いた場合、治療のステップダウンを考慮する。
- ⑤表2の黄色の部分、各治療ステップの第一選択の治療法となる。
- ⑥症状が週に1回以上認められる持続型喘息の無治療患者には、原則的に治療ステップ2から治療を始める。ただし、コントロール不良のレベルが当てはまる場合は、治療ステップ3から始める。

表1.喘息のコントロールレベルの定義

| | コントロール良好 (すべての項目が該当) | コントロール不十分 (週にいずれかの項目が該当) | コントロール不良 |
|--|-------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| 日中の症状 | なし(週に2回以下) | 週に2回超 | 「コントロール不十分」の項目が週に3つ以上当てはまる |
| 活動の制限 | なし | ある | |
| 夜間早朝の症状 | なし | ある | |
| 発作治療薬の使用 | なし(週に2回以下) | 週に2回超 | |
| 呼吸機能 [†] PEF or FEV ₁ | 正常範囲 | <80%予測値、 もしくは自己最良値 | |
| 喘息増悪 | なし | 年に1回以上* | 週に1回 [†] |

*:喘息増悪が起きた場合は、その都度治療ステップを確認することとする。 †:喘息増悪が起きた週は、「コントロール不良」とする。
‡:5歳以下の小児の呼吸機能は参考にならない。

表2.コントロールレベルを基準にした喘息治療の管理



治療ステップ

| | ステップ1 | ステップ2 | ステップ3 | ステップ4 | ステップ5 |
|-----------------------------|-------------------------------|---|---|---------------------|-------|
| 喘息治療に関する教育、環境のコントロール | | | | | |
| 短時間作用性β ₂ 刺激薬の頓用 | 短時間作用性β ₂ 刺激薬の頓用*† | | | | |
| 喘息管理薬の選択 | 1つを選択 | 1つを選択 | 1つ以上を追加 | 1つか両方を追加 | |
| | 低用量吸入ステロイド薬 | 低用量吸入ステロイド薬 + 長時間作用性β ₂ 刺激薬* | 中/高用量吸入ステロイド薬 + 長時間作用性β ₂ 刺激薬* | 経口ステロイド薬(必要最低量) | |
| | ロイコトリエン受容体拮抗薬 | 中/高用量吸入ステロイド薬 + 低用量吸入ステロイド薬 + ロイコトリエン受容体拮抗薬 | ロイコトリエン受容体拮抗薬 | 抗IgE治療 [‡] | |
| | | 低用量吸入ステロイド薬 + テオフィリン徐放製剤 | | | |

*:長時間作用性β₂刺激薬、短時間作用性β₂刺激薬は「吸入薬」が推奨されている。
†:他の発作治療薬として、吸入抗コリン薬、短時間作用性経口β₂刺激薬、一部の長時間作用性β₂刺激薬、短時間作用性テオフィリン薬がある。短時間/長時間作用性β₂刺激薬を連用する場合は、吸入ステロイド薬を併用すること。
‡:本邦では未承認

GOLD [COPD治療ガイドライン]

Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease 2006

重症度の分類(COPDのステージ)と治療法

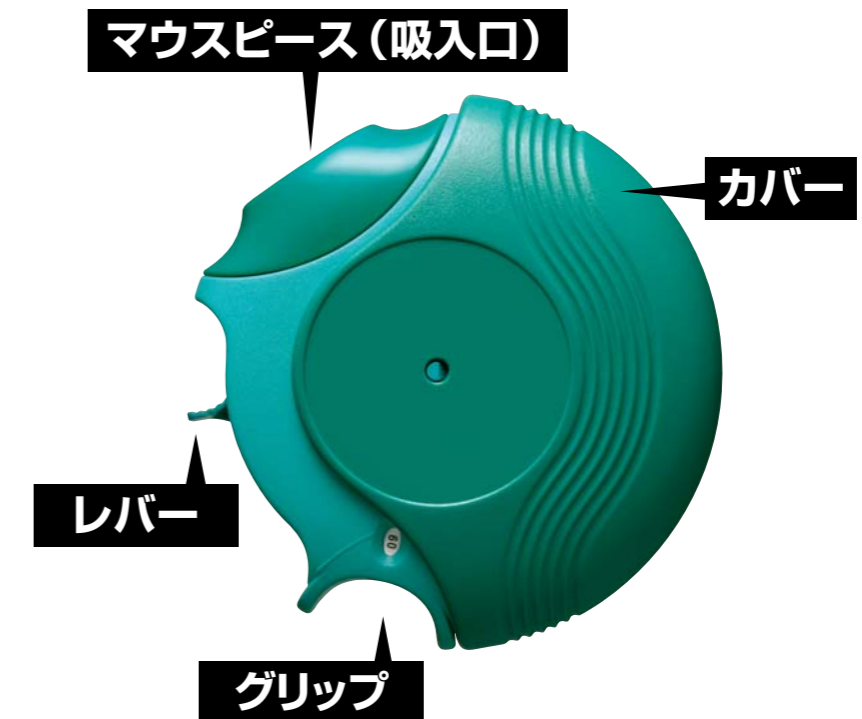
| I:軽症 | II:中等症 | III:重症 | IV:最重症 |
|--|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> FEV₁/FVC<70% FEV₁≥80%予測値 | <ul style="list-style-type: none"> FEV₁/FVC<70% 50%≤FEV₁<80%予測値 | <ul style="list-style-type: none"> FEV₁/FVC<70% 30%≤FEV₁<50%予測値 | <ul style="list-style-type: none"> FEV₁/FVC<70% FEV₁<30%予測値 または FEV₁<50%予測値で 慢性呼吸不全を伴う |
| <ul style="list-style-type: none"> リスクファクターを積極的に減らす、インフルエンザワクチン接種 短時間作用型気管支拡張薬(必要時)を追加 | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> 1剤または複数の長時間作用型気管支拡張薬による定時治療(必要時)を追加 リハビリテーションを追加 | | <ul style="list-style-type: none"> 増悪を繰り返す場合、吸入グルココルチコイドを追加 | |
| <ul style="list-style-type: none"> 慢性的呼吸不全がある場合、長時間酸素療法を追加 外科治療を考慮 | | | |

3. ディスカスの構造

<閉じた図>



<開いた図>



4. ディスカスの吸入方法

1 カバーを開けます。

片手でカバーを持ち、もう片方の手の親指をグリップにあて、グリップが止まるまで回してください(カチリと音がします)。



2 レバーを押します。

マウスピース(吸入口)を自分に向けて持ち、レバーをグリップのところまで押し付けてください(カチリと音がします)。

注)薬を吸入するとき以外はレバーを操作しないでください。



3 薬を吸います。

軽く息をはいてから吸入器をたいらに持ち、マウスピース(吸入口)を軽くくわえ、口からはやく深く息を吸い込んでください。

吸入器を口から離し、そのまま軽く息を止めてください。なお、息止めは無理をしない程度の長さにしてください。次にゆっくりと息をはきます。

注)マウスピース(吸入口)に息を吹き込まないでください。



〈カバーのとじ方〉

グリップに親指をあて、カチリと音がするところまで、回し戻して吸入器をとじてください(レバーもいっしょにもとの位置に戻ります)。



吸入の確認について

薬が吸入されると、わずかな甘味や粉の感覚を口の中に感じます。甘味や粉の感覚がない場合は、うまく吸入できていない可能性がありますので、レバーを動かさずそのまま吸入だけを1~2回繰り返してください。レバーを操作すると次の薬が準備されカウンターの数が増え、残りの薬の数を示します。なお、吸入を繰り返しても吸入感がない場合には、速やかに医師等に相談するようにご指導ください。

5. ディスカス® トレーナーの使い方

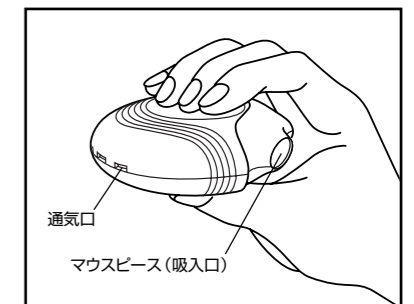
ディスクス® トレーナーは、吸入器ディスクスを正しく使用し、正確に薬剤を吸入できるように練習するための器具です。



多くの患者さんにディスクス® トレーナーをご使用いただけるよう専用マウスピースを用意しております。専用マウスピースは、使い捨てとなっております。

ビニール袋からディスクス® トレーナーを取り出してください。

1 ディスカス® トレーナーを水平に持ちます。このときディスクス® トレーナーの通気口をふさがれない様を持ってください。



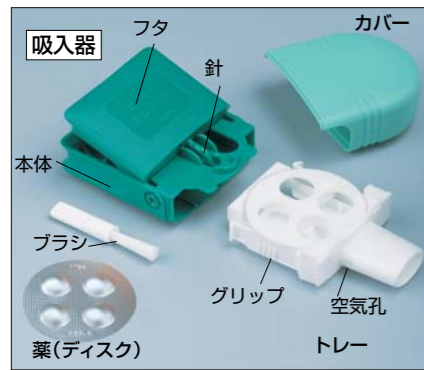
2 マウスピース(吸入口)を口にくわえ、そのままはやく深く息を吸いこんでください。



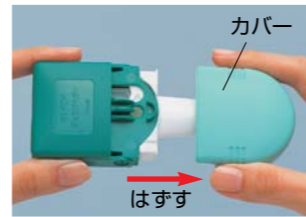
3 正しく吸入すると、「プーッ」という音が鳴ります。

4 「プーッ」という音が鳴ったら、それ以上にはやく息を吸いこむ必要はありません。

6. ロタディスクの装着方法



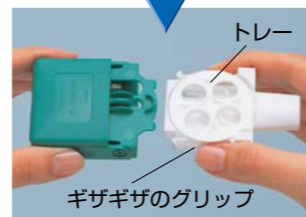
1 カバーをはずします。
「セレVENT ディスクヘラー」と書かれている面を上にして薄い緑色のカバーをはずします。



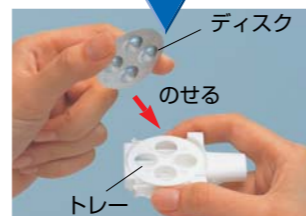
2 トレーを引き出します。
白いトレーの両端を持って、動かなくなるまで静かに引き出します。



3 トレーを取りはずします。
白いトレー側面のグリップ(ギザギザの部分)を両側から親指と人差し指でつまみながら(内側に押しながら)、本体からトレーを取りはずします。



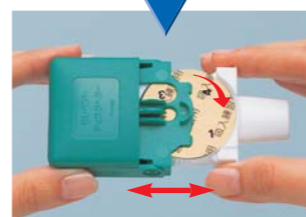
4 薬(ディスク)をのせます。
白いトレーの4つの穴にディスクの凸部分を合わせてのせます。



5 トレーをもどします。
ディスクをのせた白いトレーを本体にカチッと音がするまでしっかりと最後まで押しもどします。
(ディスク上面には数字が見えます。)



6 薬(ディスク)を回転させます。
白いトレーの両端を持って、動かなくなるまで静かに引き出し、再び押しもどします。この時、カチッという音とともにディスクが回転します。

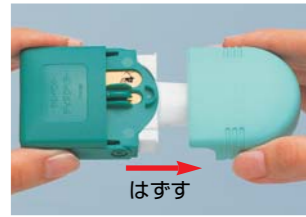


7 表示窓の番号を確認します。
6の操作を繰り返すことによってディスクが回転し、表示窓に“4”があらわれたら装着が完了します。

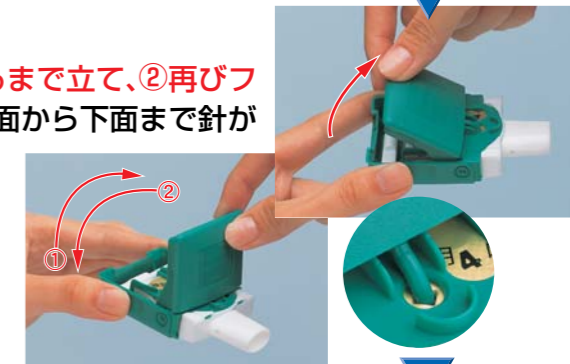


7. ロタディスクの吸入方法

1 カバーをはずします。
「セレVENT ディスクヘラー」と書かれている面を上にして薄い緑色のカバーをはずし、吸入口が汚れていないことを確かめます。



2 薬(ディスク)に穴をあけます。
吸入器をたいらに保ち、①フタを垂直になるまで立て、②再びフタを閉じます。この操作によりディスクの上面から下面まで針が貫通し、薬を吸入できる状態になります。



3 息をはき出します。
吸入器をたいらに保ち、無理をしない程度に息をはき出します。
注)薬がこぼれないように、吸入器をたいらに保ってください。
また、吸入器に向けて息をはかないでください。



4 薬を吸い込みます。
たいらに保ったまま吸入口を軽くくわえます。その際、側面にある空気孔をふさがないようにしてください。はやく深く口から息を吸い込みます。その後、吸入器を口から離し、そのまま軽く息を止めます。なお、息止めは無理をしない程度の長さにしてください。



※薬が吸入器に残るようであれば、1~2回繰り返して薬を吸い込んでください。

5 残りの回数を表示させます。
吸入が終わったら、白いトレーを動かなくなるまで引き出し、再び押しもどします。これによりディスクが回転し、次の番号が表示され、残りの吸入回数に分かります。



注意事項 この吸入器は、他の薬剤には使用しないでください。

8. 吸入器(ディスクヘラー)の掃除 注)掃除の際は、薬(ディスク)をはずしてください。

- 1 吸入器本体から白いトレーをはずします。
- 2 吸入器本体のフタをあけると中にブラシが収納されています。
- 3 白いトレーについている薬をブラシで払いおとします。
- 4 吸入口に付着した汚れはガーゼ等でふきとります。
- 5 白いトレーと薄い緑色のカバーをもとにもどします。

| | |
|----------------|-------------------------------|
| 長時間作動型吸入気管支拡張剤 | 薬価基準収載 |
| 指定医薬品 | 処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること） |

セレベント[®] 50ディスク[®] 25・50ロタディスク[®] Serevent[®] Diskus[®] Rotadisk[®] キシナホ酸サルメテロール

貯 法：室温保存

使用期限：包装に表示

注 意：「取扱い上の注意」の項参照

| |
|--|
| <p>禁忌(次の患者には投与しないこと)</p> <p>本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者</p> |
|--|

| 販売名 | 1ブリスター中のキシナホ酸サルメテロール含量 | 添加物 | 性状 |
|---------------|-------------------------|-----------------|---|
| セレベント25ロタディスク | 36.3μg (サルメテロールとして25μg) | 乳糖 [※] | 4つのブリスターのある円形のホイルパックであり、その内容物は白色の流動性のある粉末である。 |
| セレベント50ロタディスク | 72.5μg (サルメテロールとして50μg) | | 定量式吸入用散剤で、ブリスターの内容物は白色の粉末ある。 |
| セレベント50ディスクス | 72.5μg (サルメテロールとして50μg) | | |

注) 夾雑物として乳蛋白を含む。

| |
|--|
| <p>下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解 気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）</p> <p>効能・効果に関連する使用上の注意 本剤は気管支喘息の急性症状を軽減させる薬剤ではない。急性症状を緩和するためには、短時間作動型吸入β₂刺激薬（例えば吸入用硫酸サルブタモール）等の他の適切な薬剤を使用するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に指導すること。</p> |
|--|

| |
|--|
| <p>成人にはサルメテロールとして1回50μgを1日2回朝および就寝前に吸入投与する。小児にはサルメテロールとして1回25μgを1日2回朝および就寝前に吸入投与する。なお、症状に応じて1回50μg1日2回まで増量できる。</p> |
|--|

| |
|---|
| <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(1) 患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、1日2回を超えて投与しないよう注意を与えること（本剤の気管支拡張作用は通常12時間持続するので、その間は次の投与を行わないこと）。</p> <p>(2) ディスカスは50μg製剤のみであるため、小児に対しては症状に応じ必要な場合にのみ投与すること。</p> |
|---|

| |
|---|
| <p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 甲状腺機能亢進症の患者〔甲状腺ホルモンの分泌促進により症状を悪化させるおそれがある〕 (2) 高血圧の患者〔α及びβ₁作用により血圧を上昇させるおそれがある〕 (3) 心疾患のある患者〔β₁作用により症状を悪化させるおそれがある〕 (4) 糖尿病の患者〔グリコーゲン分解作用により症状を悪化させるおそれがある〕</p> |
|---|

| |
|--|
| <p>※2.重要な基本的注意</p> <p>(1) 気管支喘息治療の基本は、吸入ステロイド剤等の抗炎症剤であり、吸入ステロイド剤等により症状の改善が得られない場合、あるいは患者の重症度から吸入ステロイド剤等との併用による治療が適切と判断された場合にのみ、本剤と吸入ステロイド剤等を併用して使用すること。本剤は吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の代替薬ではないため、患者が本剤の使用により症状改善を感じた場合であっても、医師の指示なく吸入ステロイド剤等を減量又は中止し、本剤を単独で用いることのないよう、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。(2) 喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには、原則として本剤は使用しないこと。本剤の使用開始前には、患者の喘息症状を比較的稳定な状態にしておくこと。(3) 本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作動型吸入β₂刺激薬等の他の適切な薬剤を使用するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。また、その適切な使用量が増加したり、効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を受けよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えると共に、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるので、吸入ステロイド剤の増量等の抗炎症療法強化を行うこと。(4) 用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当でないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。(5) 過度に使用を続けた場合、不整脈、場合により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。</p> |
|--|

| <p>3.相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> | <table> <tbody><tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>カテコールアミン エピネフリン インプロテネロール等</td><td>不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。よって、発作時に頼用で用いる場合以外は過度に併用しないよう注意すること。</td><td>エピネフリン、塩酸インプロテネロール等のカテコールアミン併用により、アドレナリン作動性神経刺激の増大が起きる。そのため、不整脈を起こすことがある。</td></tr> <tr> <td>キサンチン誘導体 ステロイド剤 利尿剤</td><td>低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値のモニターを行う。</td><td>キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下を増強することがある。ステロイド剤及び利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強することが考えられる。</td></tr> </tbody></table> | 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 エピネフリン インプロテネロール等 | 不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。よって、発作時に頼用で用いる場合以外は過度に併用しないよう注意すること。 | エピネフリン、塩酸インプロテネロール等のカテコールアミン併用により、アドレナリン作動性神経刺激の増大が起きる。そのため、不整脈を起こすことがある。 | キサンチン誘導体 ステロイド剤 利尿剤 | 低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値のモニターを行う。 | キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下を増強することがある。ステロイド剤及び利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強することが考えられる。 |
|---|---|---|-----------|---------|----------------------------|---|---|---------------------|--|---|
| 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 エピネフリン インプロテネロール等 | 不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。よって、発作時に頼用で用いる場合以外は過度に併用しないよう注意すること。 | エピネフリン、塩酸インプロテネロール等のカテコールアミン併用により、アドレナリン作動性神経刺激の増大が起きる。そのため、不整脈を起こすことがある。 | | | | | | | | |
| キサンチン誘導体 ステロイド剤 利尿剤 | 低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値のモニターを行う。 | キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下を増強することがある。ステロイド剤及び利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強することが考えられる。 | | | | | | | | |

| |
|--|
| <p>※4.副作用</p> <p>成人:承認時までの成人を対象とした調査症例1293例中、100例(7.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは心悸亢進23例(1.8%)、振戦11例(0.9%)、口腔咽頭刺激感(咽頭異和感、咽頭痛)10例(0.8%)であった(承認時)。使用成績調査2896例中、48例(1.7%)に副作用が報告された。その主なものは心悸亢進12例(0.4%)、口腔咽頭刺激感(咽頭異和感、咽頭痛等)7例(0.2%)、振戦5例(0.2%)であった(第6回安全性定期報告時)。</p> |
|--|

- 詳細は添付文書等をご参照ください。

| | | | |
|----------------|------------------|------------------|------------------|
| 日本標準商品分類番号 | 872259 | | |
| | ロタディスク | | ディスクス |
| | 25μg | 50μg | 50μg |
| 承認番号 | 21400AMY00143000 | 21400AMY00144000 | 21600AMY00047000 |
| 承認年月 | 2002年4月 | | 2004年2月 |
| 薬価収載 | 2002年6月 | | 2004年6月 |
| 販売開始 | 2002年6月 | | 2004年6月 |
| 再審査期間 | 6年(2008年4月10日満了) | | |
| 国際誕生 | 1990年10月 | | |

| | |
|------|--|
| 承認条件 | 〔セレベント25ロタディスク、セレベント50ロタディスク〕現在の医療環境下での本剤の臨床的位置付け並びに小児への用法・用量の適切性及び安全性について確認するための市販後臨床試験を実施すること。 |
|------|--|

禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご留意ください。

小児:承認時までの小児を対象とした調査症例322例中、10例(3.1%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは頭痛3例(0.9%)であった(承認時)。使用成績調査303例中、1例(0.3%)に悪心が報告された(第6回安全性定期報告時)。

| |
|---|
| <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 本剤を含むβ₂刺激薬により「重篤な血清カリウム値の低下」が報告されている。また、β₂刺激薬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。</p> <p>2) ショック、アナフィラキシー様症状:ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、気管支痙攣、浮腫、血管浮腫等)があらわれることがある(頻度不明^{※1)})ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> |
|---|

| | 0.5%～2%未満 | 0.5%未満 | 頻度不明 ^{※1)} |
|--------------------|-----------|------------------------------|----------------------|
| 過敏症 ^{注2)} | | 発疹、血管浮腫 | 浮腫 |
| 循環器 | 心悸亢進 | 脈拍増加、血圧上昇、不整脈 ^{注3)} | |
| 精神・神経系 | | 振戦、頭痛 | |
| 消化器 | | 悪心 | |
| 呼吸器 | | 咳、口腔咽頭刺激感(咽頭異和感、咽頭痛等) | 気管支痙攣 ^{注4)} |
| その他 | | 胸痛、筋痙攣 | 関節痛、高血糖 |

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。注2) このような場合には投与を中止すること。注3) 心房細動、上室性頻脈及び期外収縮を含む。注4) 短時間作用発現型気管支拡張剤を投与する等の適切な処置を行うこと。また、過敏症が疑われる場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5.高齢者への投与
高齢者に対しては用量を調節する必要はないが、一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。

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〔動物試験でウサギに大量(1mg/kg/日以上)に経口投与したときに催奇形作用が報告されている〕。(2) 授乳中の婦人に対しては、本剤の使用経験が少ないので、患者に対する本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること〔動物実験でラットに大量(1mg/kg)に静脈内投与したときに乳汁中への移行が報告されている〕。

7.小児等への投与
(1) 用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。(2) 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。(3) ディスカスは50μg製剤のみであるため、症状に応じ必要な場合にのみ投与すること。

8.過量投与
本剤を過量(用法・用量を超える量)投与した場合、頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等、β刺激薬の薬理学的作用による症状が増悪する可能性がある。また、重篤な症状として、低カリウム血症、高血糖、心室性不整脈あるいは心停止等が発現する可能性がある。このような場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤の解毒剤は心臓選択性β遮断薬であるが、このような薬剤の使用により気管支痙攣が発現する可能性があるため、使用にあたっては十分に注意すること。

| |
|--|
| <p>9.適用上の注意</p> <p>〔ロタディスク〕本剤は専用の吸入器を用いて口腔内への吸入投与にのみ使用すること(内服しても効果はみられない)。</p> <p>〔ディスクス〕本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること(内服しても効果はみられない)。</p> |
|--|

| |
|--|
| <p>※10.その他の注意</p> <p>米国で実施された喘息患者を対象とした28週間のプラセボ対照多施設共同試験において、主要評価項目である呼吸器に関連する死亡と生命を脅かす事象の総数は、患者集団全体ではサルメテロール(エアソール群)群とプラセボ群に有意差を認めなかったものの、アフリカ系米国人の患者集団ではサルメテロール群に有意に多かった。また、副次評価項目の1つである喘息に関連した死亡数は、サルメテロール群に有意に多かった。</p> |
|--|

取扱い上の注意

- 〔ロタディスク〕患者には添付の専用吸入器、携帯袋及び使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。〔ディスクス〕患者には添付の携帯袋及び使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
- ロタディスクのブリスターは吸入の直前に穴をあけるよう指導すること。
- ディスクスは防湿のためアルミ包装されているので、本剤の交付時に、使用開始直前にアルミ包装を開封するよう指導すること。

| |
|---|
| <p>包装</p> <p>セレベント25ロタディスク:(4ブリスター×14)×2</p> <p>セレベント50ロタディスク:(4ブリスター×14)×2</p> <p>(4ブリスター×14)×6</p> <p>セレベント50ディスクス:60ブリスター×1</p> <p>60ブリスター×10</p> |
|---|

| |
|---|
| <p>資料請求先</p> <p>グラクソ・スミスクライン株式会社 〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4丁目6番15号GSKビル カスタマー・ケア・センター TEL:0120-561-007(9:00～18:00/土日祝日を除く) FAX:0120-561-047(24時間受付)</p> |
|---|

- ※2006年3月改訂(第7版)

製造販売元（資料請求先）

グラクソ・スミスクライン 株式会社
〒151-8566
東京都渋谷区千駄ヶ谷 4－6－15
GSKビル
http://www.glaxosmithkline.co.jp