

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（1998年9月）に準拠して作成

長時間作動型吸入気管支拡張剤

処方せん医薬品

セレベント[®] **25ロタディスク[®]**
50ロタディスク[®]
50ディスク[®]

Serevent[®] Rotadisk[®]
Diskus[®]

剤形	ドライパウダーインヘラー	
規格・含量	セレベント25ロタディスク：1ブリスター中にサルメテロールキシナホ酸塩36.3 μg (サルメテロールとして25 μg) を含有する。 セレベント50ロタディスク：1ブリスター中にサルメテロールキシナホ酸塩72.5 μg (サルメテロールとして50 μg) を含有する。 セレベント50ディスク：1ブリスター中にサルメテロールキシナホ酸塩72.5 μg (サルメテロールとして50 μg) を含有する。	
一般名	和名：サルメテロールキシナホ酸塩 (JAN) 洋名：Salmeterol Xinafoate (JAN)	
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	ロタディスク 輸入承認年月日：2002年4月11日 薬価基準収載年月日：2002年6月7日 発売年月日：2002年6月17日	ディスカス 2004年2月25日 2004年6月25日 2004年6月25日
開発・製造・輸入・発売・提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社	
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号		

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により、薬剤師等自らが加筆・整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお、適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の特徴及び有用性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 2
 - (1) 和 名 2
 - (2) 洋 名 2
2. 一般名 2
 - (1) 和名(命名法) 2
 - (2) 洋名(命名法) 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名(命名法) 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 2
7. CAS登録番号 2

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分 3
2. 物理化学的性質 3
 - (1) 外観・性状 3
 - (2) 溶解性 3
 - (3) 吸湿性 3
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 3
 - (5) 酸塩基解離定数 3
 - (6) 分配係数 3
 - (7) その他の主な示性値 3
3. 有効成分の各種条件下における安定性 4
4. 有効成分の確認試験法 4
5. 有効成分の定量法 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形 5
 - (1) 投与経路 5
 - (2) 剤形の区別及び性状 5
 - (3) 識別コード 5
2. 製剤の組成 5
3. 製剤の各種条件下における安定性 5
4. 混入する可能性のある夾雑物 6
5. 製剤中の有効成分の確認試験法 7
6. 製剤中の有効成分の定量法 7
7. 容器の材質 7
8. その他 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 8
2. 用法及び用量 9
3. 臨床成績 10
 - (1) 臨床効果 10
 - (2) 臨床薬理試験：忍容性試験 11
 - (3) 探索的試験：用量反応探索試験 11
 - (4) 検証的試験 12
 - (5) 治療的使用 13

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物
又は化合物群 14
2. 薬理作用 14
 - (1) 作用部位・作用機序 14
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 14

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 18
 - (1) 治療上有効な血中濃度 18
 - (2) 最高血中濃度到達時間 18
 - (3) 通常用量での血中濃度 19
 - (4) 中毒症状を発現する血中濃度 19
2. 薬物速度論的パラメータ 19
 - (1) 吸収速度定数 19
 - (2) バイオアベイラビリティ 19
 - (3) 消失速度定数 19
 - (4) クリアランス 19
 - (5) 分布容積 19
 - (6) 血漿蛋白結合率 19
3. 吸 収 20
4. 分 布 20
 - (1) 血液-脳関門通過性 20
 - (2) 胎児への移行性 20
 - (3) 乳汁中への移行性 20
 - (4) 髄液への移行性 21
 - (5) その他の組織への移行性 21
5. 代 謝 21
 - (1) 代謝部位及び代謝経路 21
 - (2) 代謝に関与する酵素
(CYP450等)の分子種 21
 - (3) 初回通過効果の有無及びその割合 21
 - (4) 代謝物の活性の有無及び比率 21
 - (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ 21

6. 排泄	22	(1) 単回投与毒性試験	33
(1) 排泄部位	22	(2) 反復投与毒性試験	33
(2) 排泄率	22	(3) 生殖発生毒性試験	33
(3) 排泄速度	22	(4) その他の特殊毒性	33
7. 透析等による除去率	22		
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	23		
2. 禁忌内容とその理由	23		
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	23		
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	23		
5. 慎重投与内容とその理由	23		
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	24		
7. 相互作用	26		
8. 副作用	27		
9. 高齢者への投与	29		
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	29		
11. 小児等への投与	29		
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	30		
13. 過量投与	30		
14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	30		
15. その他の注意	30		
16. その他	31		
IX. 非臨床試験に関する項目			
1. 一般薬理	32		
2. 毒性	33		
X. 取扱い上の注意等に関する項目			
1. 有効期間又は使用期限	35		
2. 貯法・保存条件	35		
3. 薬剤取扱い上の注意点	35		
4. 承認条件	35		
5. 包装	35		
6. 同一成分・同効薬	35		
7. 国際誕生年月日	35		
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	35		
9. 薬価基準収載年月日	35		
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	36		
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	36		
12. 再審査期間	36		
13. 長期投与の可否	36		
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	36		
15. 保険給付上の注意	36		
XI. 文献			
1. 引用文献	37		
2. その他の参考文献	38		
XII. 参考資料			
主な外国での発売状況	39		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

サルメテロールキシナホ酸塩（セレベント）は、英国グラクソ・スミスクライン社で開発された新しいフェニルエタノールアミン系の β_2 受容体刺激性気管支拡張剤（以下 β_2 刺激薬）であり、作用が従来の吸入 β_2 刺激薬より長時間持続し、また作用の発現が遅いことを特徴としている。セレベントロタディスクは薬剤を専用の吸入器にて吸入するドライパウダーインヘラー（吸入用散剤）で、1吸入分の被包（以下ブリスター）にサルメテロールとして25 μ gまたは50 μ gを含有する製剤である。セレベントディスクは、薬剤と吸入器が一体となり、60回連続して吸入でき、1ブリスターにサルメテロールとして50 μ gを含有する製剤である。

気管支喘息は気道の閉塞を伴う慢性炎症性疾患であるため、その治療には吸入ステロイド薬などの抗炎症薬と β_2 刺激薬などの気管支拡張薬を組み合わせ使用される。 β_2 刺激薬の使用方法には目的に応じて2種類の方法がある。1つは発現している発作等の緩解のために頓用で使用する方法、もう1つは発作の発現を抑制する目的で定期使用する方法である。作用様式から考えると、頓用使用には作用発現が即効的で作用時間が短時間である薬剤、定期使用には作用時間が長い薬剤が適している。本邦では既存の吸入剤はすべて短時間作動型であり、作用持続型の吸入剤の開発が望まれていた。

海外においては1987年に可逆性気道閉塞患者に対してサルメテロール吸入剤の臨床試験が開始され、その気管支拡張作用は12時間持続することが確認された。以降用量検討試験、第Ⅲ相試験により至適用量および優れた有用性が確認され、英国グラクソ・スミスクライン社では1990年10月に承認を取得した。本邦でも、初めての長時間作動型 β_2 吸入剤として、その導入意義は大きいと判断され、1988年からエアゾール剤にて、1989年からドライパウダーインヘラーにて臨床試験を開始し、2002年4月にドライパウダーインヘラーとして承認を取得した。さらに2004年2月にはディスク製剤が追加承認された。

2. 製品の特徴及び有用性

- (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（喘息では吸入ステロイド薬と併用）。

*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、喘息管理の国際指針（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。
 - (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。
 - (4) 長時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。
 - (5) 12時間以上の持続的な気管支拡張作用と β_2 受容体に対する高い選択性（*in vitro*）を有します。
 - (6) ディスクは、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。
 - (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）。
 - 〈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。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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 ディスカス®

(2) 洋名

Serevent® 25 Rotadisk®

Serevent® 50 Rotadisk®

Serevent® 50 Diskus®

2. 一般名

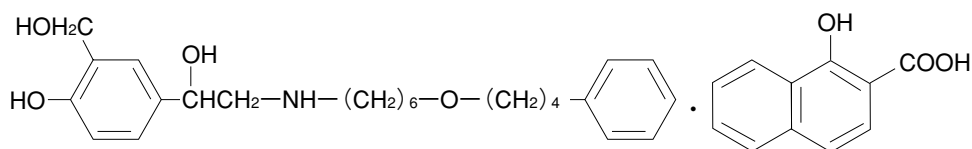
(1) 和名 (命名法)

サルメテロールキシナホ酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Salmeterol Xinafoate (JAN)、Salmeterol (INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₅H₃₇NO₄ · C₁₁H₈O₃

分子量：603.75

5. 化学名 (命名法)

(和名)：(±)-1-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチルフェニル)-2-[6-(4-フェニルブトキシ)ヘキシルアミノ]エタノール1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸塩 (IUPAC)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：SN-408 (日本)

GR33343G (英国)

7. CAS登録番号

94749-08-3 (Salmeterol Xinafoate)

89365-50-4 (Salmeterol)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の微細な粉末である。

(2) 溶解性

測定温度：23℃

溶 媒	溶解性
ジメチルスルホキシド	溶けやすい
メタノール	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	やや溶けにくい
アセトニトリル	極めて溶けにくい
水	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：123℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 9.3

(6) 分配係数

pH	分配係数 (1-オクタノール/水)
9.2	3.2
7.4	2.0
4.0	0.6

(7) その他の主な示性値

- 1) 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。
- 2) 本品の飽和水溶液のpHは約8である。

3. 有効成分の各種条件下における安定性

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	75	暗所	褐色ガラスビン (密栓)	36	変化なし
苛酷 試験	光	25	—	蛍光灯下 (1000lux)	シャーレ	1	性状（着色）の変化、 含量の低下および類 縁物質の増加が認め られた。
	温度	65	—	暗所	褐色ガラスビン (密栓)	3	変化なし
	温度 湿度	40	75	暗所	褐色ガラスビン (開栓)	6	変化なし
		40	75	暗所	褐色ガラスビン (密栓)	6	変化なし

4. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

5. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

充填剤：オクタデシルシリル化シルカゲル

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

吸入

(2) 剤形の区別及び性状

区別：ドライパウダーインヘラー

性状：ロタディスク：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。

ディスク：定量式吸入用散剤で、ブリスターの内容物は白色の粉末である。

(3) 識別コード

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

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ブリスター中のサルメテロールキシナホ酸塩含量	36.3 μg (サルメテロールとして25 μg)	72.5 μg (サルメテロールとして50 μg)	72.5 μg (サルメテロールとして50 μg)

(2) 添加物

賦形剤：乳糖水和物（夾雑物として乳蛋白を含む）

3. 製剤の各種条件下における安定性

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、空気動力学的に2つのステージに分画および捕獲される。すなわち、サルメテロールキシナホ酸塩のステージ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サルメテロールキシナホ酸塩量を推定し、本製剤の製剤学的な品質を判断することができる。

IV. 製剤に関する項目

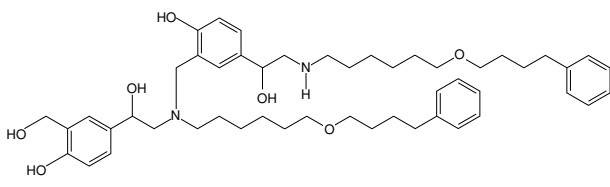
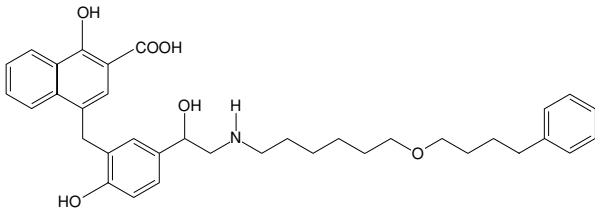
セレベント50ディスクス

試験区分	保存条件		包装形態	保存期間 (カ月)	試験結果
	温度(℃)	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、さらに専用吸入器（ディスクス）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。

4. 混入する可能性のある夾雑物

略 称	化 学 名	構 造 式
デヒドロキシ体	4-hydroxy-3-methyl- α -[[[6-(4-phenylbutoxy)hexyl]amino]methyl]benzenemethanol	
ブチル体	4-hydroxy- α -[[[4-phenylbutyl]amino]methyl]-1,3-benzenedimethanol	
エトキシ体	4-hydroxy- α -[[[6-(2-phenylethoxy)hexyl]amino]methyl]-1,3-benzenedimethanol	
プロポキシ体	4-hydroxy- α -[[[6-(3-phenylpropoxy)hexyl]amino]methyl]-1,3-benzenedimethanol	
メチル体	4-hydroxy- α -[[[6-(1-methyl-3-phenylpropoxy)hexyl]amino]methyl]-1,3-benzenedimethanol	
エーテル体	4-[2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethoxy]- α -[[[6-(4-phenylbutoxy)hexyl]amino]methyl]-1,3-benzenedimethanol	

略 称	化 学 名	構 造 式
二量体	4-hydroxy- α -1-[[[2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(4-phenylbutoxy)hexyl]amino]ethyl]phenyl]methyl][6-(4-phenylbutoxy)hexyl]amino]methyl]-1,3-benzenedimethanol	
キシナホ酸付加体	1-hydroxy-4-[[2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[6-(4-phenylbutoxy)hexyl]amino]ethyl]phenyl]methyl]-2-naphthalenecarboxylic acid	

5. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフ法

6. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

7. 容器の材質

	材 質
ディスクス	ポリアミド (ナイロン) アルミニウム ポリ塩化ビニル アクリロニトリル-ブタジエン -スチレン (ABS) ポリプロピレン ポリカーボネート ポリアセタール
ロタディスク	ポリアミド (ナイロン) アルミニウム ポリ塩化ビニル ポリウレタン ポリブチルメタクリレート
ディスクヘラー (専用吸入器)	ポリプロピレン ポリアセタール

8. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

(1) 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）

(2) 効能・効果に関連する使用上の注意

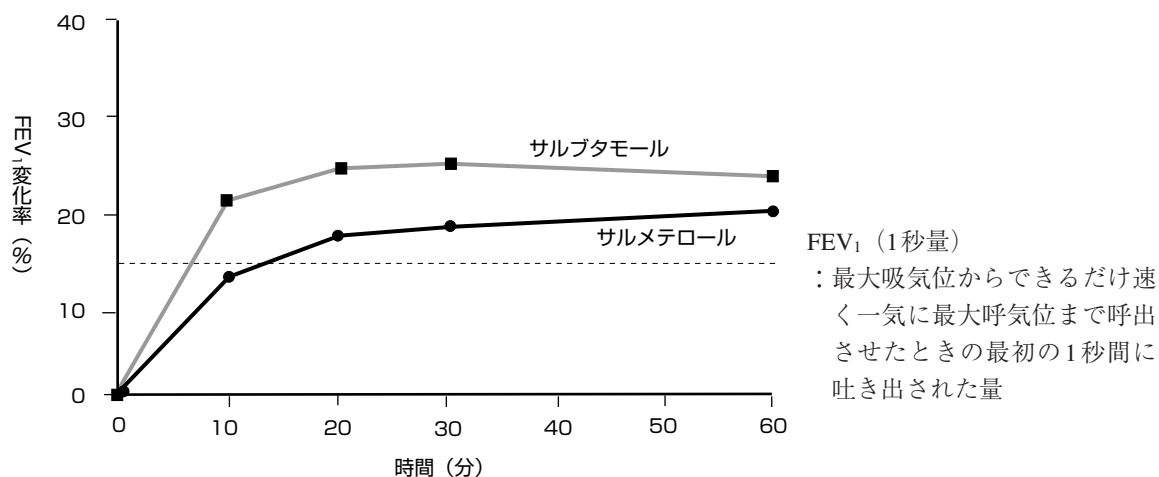
本剤は気管支喘息の急性症状を軽減させる薬剤ではない。急性症状を緩和するためには、短時間作動型吸入 β_2 刺激薬（例えば吸入用サルブタモール硫酸塩）等の他の適切な薬剤を使用するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に指導すること。

<解説>

本剤は気道閉塞を有する疾患（気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫））における諸症状をコントロールするための、**長時間作動型**気管支拡張剤です。

下図に示す通り、本剤の気管支拡張作用発現までの時間は短時間作動型 β_2 刺激薬に比べて遅いことが判ります（図ではFEV₁変化率 $\geq 15\%$ に達する時間を比較しています）。従って、本剤は既に発現している発作を速やかに軽減させる薬剤ではありませんので、**急性の発作**に対しては**短時間作動型吸入 β_2 刺激薬**（例えば吸入用サルブタモール硫酸塩）等の**発作治療薬**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人を指導して下さい。

<FEV₁値の推移（投与後0～60分）：30名の成人喘息患者におけるデータ>



図：サルメテロールとサルブタモールの作用発現までの時間の比較¹⁾

<参考>

「喘息管理の国際指針」²⁾や本邦の「喘息予防・管理ガイドライン2006」³⁾において、喘息治療薬（または抗喘息薬）は、①喘息症状の軽減・消失とその維持および呼吸機能の正常化とその維持を図るために用いられる「長期管理薬（コントローラー）」と、②喘息の発作治療のために使用する「発作治療薬」の2つに分類されています。

この分類において、抗炎症剤（吸入ステロイド剤等）や本剤のような長時間作動型気管支拡張剤は長期管理薬（コントローラー）に位置付けられています。一方、短時間作動型吸入 β_2 刺激薬は発作治療薬に位置付けられています。

2. 用法及び用量

(1) 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回朝及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。

(2) 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。

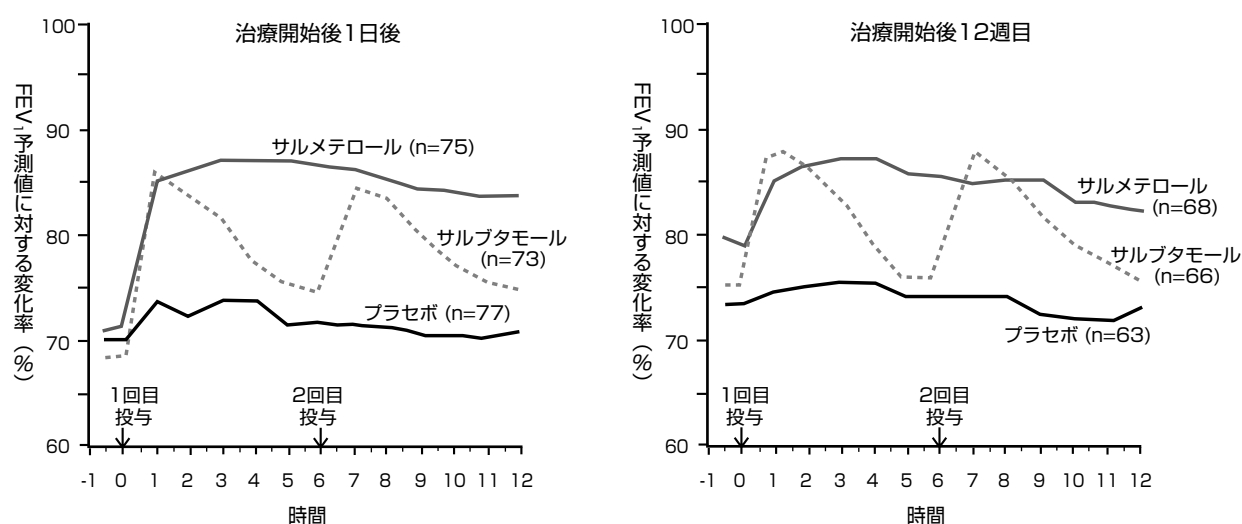
〈解説〉

本剤は、 β_2 受容体刺激による気管支拡張作用を有しており、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）による気道閉塞に対し、約12時間の気管支拡張作用を発揮します⁴⁾。（下図に示す通り、サルメテロールは1回の投与で約12時間作用が持続し、またその作用は本剤の投与継続12週間後でも変わりません。）

本剤は β_2 受容体に高い選択性^{5,6)}がありますが、 β_1 受容体にもわずかに結合するため、**過度に使用した場合には β_1 刺激作用による不整脈や心停止などの重大な心疾患の発現に至る危険性**があります。

従って、**1日の投与回数が2回を超えない**よう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な人に十分指導して下さい。また、投与間隔は作用が持続する約12時間を目安として下さい。

〈FEV₁の推移（投与後0～12時間）：12歳以上の喘息患者のデータ〉



図：サルメテロールとサルブタモールの作用持続時間の比較⁴⁾

3. 臨床成績（本剤の臨床試験はドライパウダーインヘラーもしくはエアゾールで実施されている）

(1) 臨床効果

(1) 成人気管支喘息

1) ドライパウダーインヘラーの臨床成績⁷⁾

成人気管支喘息患者41例に対する本剤の有効率（最終全般改善度における中等度改善以上の改善率^{注)}）は、本剤1回50 μ g 1日2回で61.0% (25例/41例)である。

注) 最終全般改善度：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、担当医師が以下の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

2) エアゾールの臨床成績^{8~12)}

比較試験を含む成人気管支喘息患者465例に対する本剤の有効率（最終全般改善度判定における中等度改善以上の改善率^{注)}）は以下の表のとおりである。

1日用量	50 μ g	100 μ g	200 μ g
有効率（中等度改善以上症例数/対象症例数）	52.5% (53/101)	56.6% (154/272)	46.7% (43/92)

注) 最終全般改善度：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、担当医師が以下の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

(2) 小児気管支喘息

1) ドライパウダーインヘラーの臨床成績¹³⁾

小児気管支喘息患者39例に対する本剤の有効率（最終全般改善度判定における中等度改善以上の改善率^{注)}）は、本剤1回25 μ g 1日2回で74.4% (29例/39例)である。

注) 最終全般改善度：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、担当医師が以下の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) エアゾールの臨床成績¹⁴⁾

比較試験における小児気管支喘息患者69例に対する本剤の有効率（最終全般改善度判定における中等度改善以上の改善率^{注)}）は、本剤1回25 μ g 1日2回で66.7% (24例/36例)、本剤1回50 μ g 1日2回で69.7% (23例/33例)である。

また、年齢層毎の有効率は以下の表のとおりである。

	6～9歳	10～15歳
1回25 μ g 1日2回	64.7% (11例/17例)	68.4% (13例/19例)
1回50 μ g 1日2回	81.3% (13例/16例)	58.8% (10例/17例)

注) 最終全般改善度：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、担当医師が以下の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

(3) 慢性気管支炎及び肺気腫

1) ドライパウダーインヘラーの臨床成績¹⁵⁾

慢性気管支炎及び肺気腫患者10例に対する本剤の有効率（最終全般改善度判定における中等度改善以上の改善率^{注)}）は、本剤1回50 μ g 1日2回で40.0%（4例/10例）である。

また、疾患別の有効率は以下の表のとおりである。

慢性気管支炎	肺気腫
66.7% (2例/3例)	28.6% (2例/7例)

注) 最終全般改善度：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、担当医師が以下の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

2) エアゾールの臨床成績¹⁶⁾

比較試験における慢性気管支炎および肺気腫患者117例に対する本剤の有効率（最終全般改善度判定における中等度改善以上の改善率^{注)}）は、本剤1回25 μ g 1日2回で17.5%（7例/40例）、本剤1回50 μ g 1日2回で39.5%（17例/43例）、本剤1回100 μ g 1日2回で32.4%（11例/34例）である。

また、疾患別の有効率は以下の表のとおりである。

	慢性気管支炎	肺気腫	慢性気管支炎+肺気腫
1回 25 μ g 1日2回	12.5% (1/8)	20.0% (6/30)	0.0% (0/2)
1回 50 μ g 1日2回	54.5% (6/11)	34.5% (10/29)	33.3% (1/3)
1回100 μ g 1日2回	50.0% (6/12)	22.7% (5/22)	—

注) 最終全般改善度：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、担当医師が以下の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

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験¹⁷⁾

1) 単回投与試験

健常成人男子4名に対して、セレベントロタディスク50、100 μ gおよびプラセボを単回投与した結果、本剤に起因すると思われる異常所見、臨床検査値の異常変動は見られなかった。

2) 反復投与試験

健常成人男子12名に対して、セレベントロタディスク50、100 μ gおよびプラセボをそれぞれ1日2回、7日間連続投与した結果、200 μ g/日群で、正常値をわずかに上回るビリルビン値の上昇を1例に認めたが、100 μ g/日群では異常所見、臨床検査値の異常変動は見られなかった。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験¹⁸⁾

気管支喘息患者25例を対象に、サルメテロールロタディスク12.5、50、100 μ gおよびプラセボの単回吸入時における用量反応性を二重盲検法により比較検討した。その結果、本剤本薬12.5 μ g、50 μ gおよび100 μ gはプラセボに対し、気管支拡張作用（FEV_{1.0}の変化率に対する12時間までのAUC₀₋₁₂）において優越性を示し、かつ「プラセボ<12.5 μ g<50 μ g<100 μ g」の用量反応性を示すことが確認された。また、その気管支拡張作用の関係はFEV_{1.0}の変化率が15%以上持続する時間等を総合的に勘案すると、「プラセボ<12.5 μ g<50 μ g \leq 100 μ g」の用量反応関係に近いことが示唆された。さらに、気管支拡張作用の持続時間から本薬は1日2回投与に適した薬剤であることが確認された。

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験⁹⁾

気管支喘息患者330例を対象に、サルメテロールエアゾール50、100、200 μg /日の4週間吸入における用量反応性を二重盲検法により比較検討した。その結果、本剤100 μg /日群および200 μg /日群では有意差はないものの50 μg /日群より高い改善率を示し、さらに客観的指標であるPEFRの推移においても同様の成績を示したことから、本剤の有効性は100 μg /日以上でほぼ一定に達すると考えられた。また、概括安全度において3群間に有意差はなく、認められた副作用はいずれも処置の必要がなかった。また、臨床検査値異常変動はいずれもわずかに正常範囲を逸脱した程度の変動であったことから、本剤の至適用量は100 μg /日（1回50 μg 、1日2回）と決定した。

2) 比較試験

①剤形間の同等性試験¹⁹⁾

気管支喘息患者11例を対象にサルメテロールロタディスク50 μg およびエアゾール50 μg （25 $\mu\text{g} \times 2$ ）単回吸入時の同等性を気管支拡張作用を指標として二重盲検法にて比較検討した。その結果、薬剤吸入後4時間のFEV_{1.0}値の比較では、相対平均差は3.35%と小さく、最小検出差は15%未満であり、検出力は0.8を超えていたことから、両剤は15%以内で同等であることが検証された。

〈外国人による成績〉²⁰⁾

気管支喘息患者380名を対象にサルメテロールディスク50 μg およびロタディスク50 μg を1日2回、4週間投与し、1～4週の朝のPEF値を指標として二重盲検法にて同等性を検証した。その結果、両剤の有効性（PEF）で同等性が確認され、その他の有効性および安全性について類似性が示唆された。製剤間の利便性については、ディスクの方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。

②サルブタモールとの比較

〈外国人による成績〉²¹⁾

米国で、556例の軽症～中等症の気管支喘息患者を対象としてサルメテロールエアゾール剤50 μg 1日2回またはサルブタモールエアゾール剤200 μg 1日4回を12週間にわたり連続投与し、1日目、4週目、8週目および12週目の投与後12時間のFEV₁の推移、ならびに12週間のPEFRの推移等を指標に喘息の維持療法におけるサルメテロールの有効性を評価した（二重盲検比較試験）。その結果、サルメテロールが、短時間作動型サルブタモールおよびプラセボに比べ、肺機能改善および喘息症状のコントロールにおいて有効であることが明らかにされた。肺機能の指標は、サルメテロールではサルブタモールまたはプラセボに比し投与後12時間を通して有意に高い値を示していた。これらの改善は全12週間を通じて持続しており、喘息コントロールの低下やサルメテロールに対する反応性の低下は見られなかった。

③フルチカゾンプロピオン酸エステル増量療法とサルメテロール追加療法との比較

〈外国人による成績〉²²⁾

米国で、フルチカゾンプロピオン酸エステルエアゾール剤（以下FP：1回100 μg 、1日2回）の投与でも症状が消失しない気管支喘息患者437例を対象として、24週間にわたりサルメテロールエアゾール剤50 μg 1日2回の併用とFPの1回250 μg 1日2回への増量を比較検討した。その結果、低用量FP投与により症状が消失しなかった患者において、サルメテロールの追加およびFPの増量により肺機能および症状コントロールの改善もたらされた。但し、サルメテロールを追加の方がFPを増量するよりも肺機能、症状改善効果ともに優れていた。

3) 安全性試験¹³⁾

気管支喘息に対するサルメテロールエアゾール剤50 μ g 1日2回の長期投与（4週間以上、最長71週間）時の有効性と安全性を検討した。その結果、4週時点では54.5%、長期投与時では65.9%と、長期投与により改善度が低下することはなかった。また、副作用は50例中3例に認められ、いずれも15日以内に発現したもので、投与を中止する程度のもはなかった。

〈外国人による成績〉²³⁾

小児気管支喘息患者を対象として、サルメテロールエアゾール剤もしくはドライパウダー剤を1回25 μ g、50 μ g・1日2回、またはサルブタモールエアゾール剤1回200 μ g 1日2回を12ヶ月間投与し、サルメテロールの安全性を検討した。その結果、いずれの臨床検査パラメーターについても3群間に検査値の差は認めず、身長、体重および脈拍の測定値についても3群間に有意差はみられなかった。有害事象のための中止・脱落率はサルメテロール群（29例/569例、5%）がサルブタモール400 μ g/日群（21例/278例中、8%）よりやや低かった。報告された有害事象の種類にも発現頻度にも投与群間に差は認められなかった。また、3～5歳、6～8歳、9～11歳および12～16歳で層別解析した結果、有害事象の発現頻度と年齢に相関は認められなかった。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし。

(5) 治療的使用

承認条件に定められた試験（下記）を実施中である。

承認条件：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。

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

カテコールアミン群：アドレナリン、ノルアドレナリン等

β 受容体刺激薬：イソプレナリン塩酸塩、サルブタモール硫酸塩、プロカテロール塩酸塩水和物等

2. 薬理作用

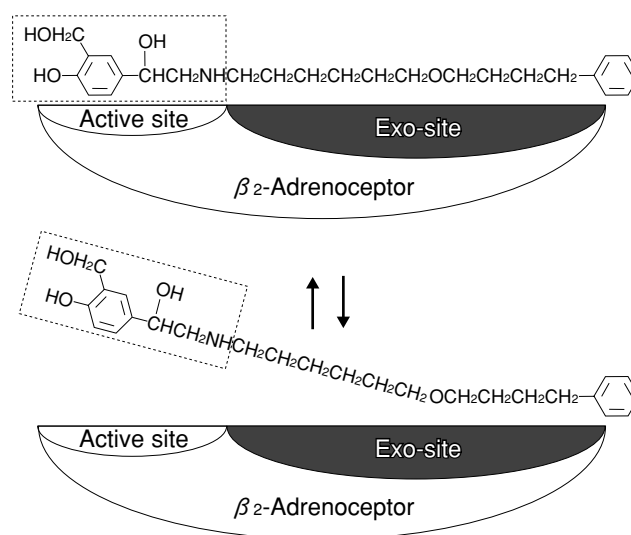
(1) 作用部位・作用機序

作用部位：肺・気道局所

作用機序：

肺・気道局所において β_2 受容体に結合し、アデニルシクラーゼを活性化して cAMP を増加させる。その結果、プロテインキナーゼ A (PKA) を活性化し、気管平滑筋の弛緩作用を示すと考えられている²⁴⁾。また、サルメテロールに見られる抗炎症作用や気道クリアランス改善作用も cAMP の増加によると推定される。

サルメテロールはサルブタモールの基本骨格 (saligenin ethanolamine) の N 原子に大きな疎水性の置換基を付加させることにより、その置換基が β_2 受容体の非活性部位 (Exo-site) に結合した状態で、残りの saligenin ethanolamine 部分が β_2 受容体活性部位 (Active site) と結合および解離を繰り返し、作用が長時間持続する²⁴⁾。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 気管支拡張作用

① in vitro (モルモット)²⁵⁾

サルメテロールキシナホ酸塩 (以下サルメテロール) はモルモット摘出気管平滑筋をイソプレナリン、サルブタモールとほぼ同等に弛緩させた。

摘出気管平滑筋のヒスタミン誘発収縮に対するサルメテロールの抑制作用は、イソプレナリンの約2倍、サルブタモールの約4倍、プロカテロールの約1/7であった。

また、イソプレナリン、サルブタモール及びプロカテロールに比べて作用の発現は遅いが、作用持続時間はこれら3剤より明らかに長く、60分以上であった。

モルモット摘出気管のヒスタミンに対する弛緩作用

化合物	N	EC ₅₀ (nM)	EC ₅₀ 比
サルメテロール	6	0.776 ± 0.092	0.488
イソプレナリン	6	1.59 ± 0.13	1.0
サルブタモール	5	2.96 ± 0.58	1.858
プロカテロール	5	0.113 ± 0.016	0.071

EC₅₀ : 最大反応の50%を示すために必要な濃度
 EC₅₀比: (各薬剤のEC₅₀との比) ÷ (イソプロテレノールのEC₅₀)
 Mean ± S.E.

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

化合物	濃度 (M)	N	OT ₅₀ (min)	RT ₅₀ (min)
サルメテロール	10 ⁻⁹	5	29.2 ± 4.42	>60
イソプレナリン	5 × 10 ⁻⁹	6	2.4 ± 0.12	2.9 ± 0.17
サルブタモール	10 ⁻⁸	6	3.2 ± 0.33	4.1 ± 0.50
プロカテロール	3 × 10 ⁻¹⁰	6	5.2 ± 0.35	4.9 ± 0.50

OT₅₀ : 50%弛緩までの時間
 RT₅₀ : Wash out後50%収縮力が回復するまでの時間
 Mean ± S.E.

②in vivo (ヒト)^{18, 26, 27)}

気管支喘息患者にサルメテロールキシナホ酸塩 (サルメテロールとして50 μg) を単回吸入投与した場合、投与30分後に肺機能検査値が改善し、作用は12時間持続した。

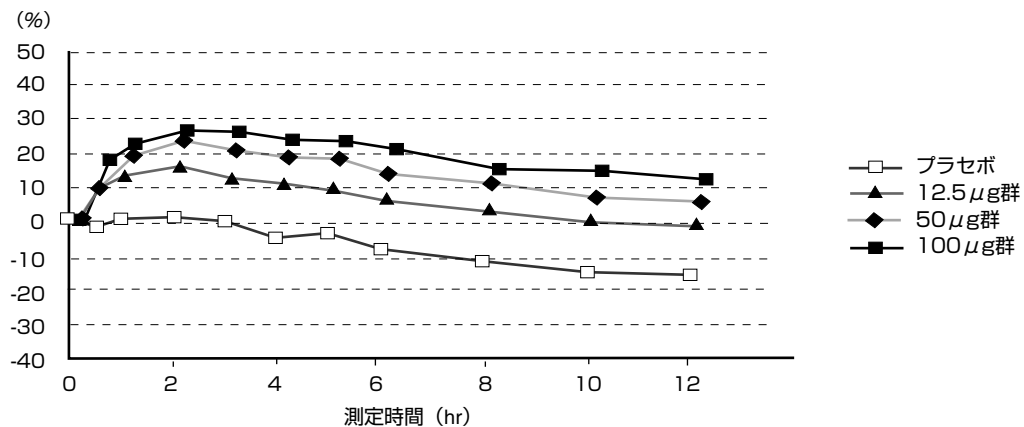


図 用量群別各測定時間におけるFEV_{1.0}の変化率

2) β₂-受容体選択性 —心脈管系に対する作用— (in vivo、モルモット)²⁵⁾

モルモットの摘出心房に対するサルメテロールの作用は、イソプレナリン、サルブタモール及びプロカテロールより弱かった。また、吸入投与による心拍数増加はイソプレナリン、プロカテロールより弱く、サルブタモールとほぼ同等であり、β₂-受容体に対する選択性が高かった。

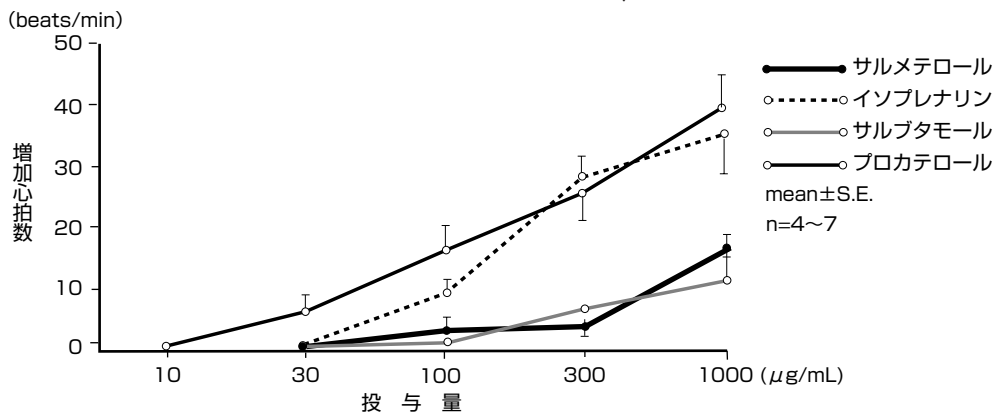


図 覚醒下モルモットの心拍数増加作用 (吸入投与)

VI. 薬効薬理に関する項目

3) 喘息抑制作用

① in vivo (モルモット)²⁵⁾

サルメテロールキシナホ酸塩吸入投与によりモルモットにおけるヒスタミン誘発気道収縮を抑制し、その作用は6~10時間後に消失した。作用の持続時間は、イソプレナリン、サルブタモール及びプロカテロールより長かった。また、30日間連続吸入投与してもヒスタミン誘発気道収縮抑制作用に耐性は認められなかった。

② in vivo (ヒト)²⁸⁾

サルメテロールはトレッドミル運動負荷により誘発した気管支喘息患者の喘息発作を抑制した。

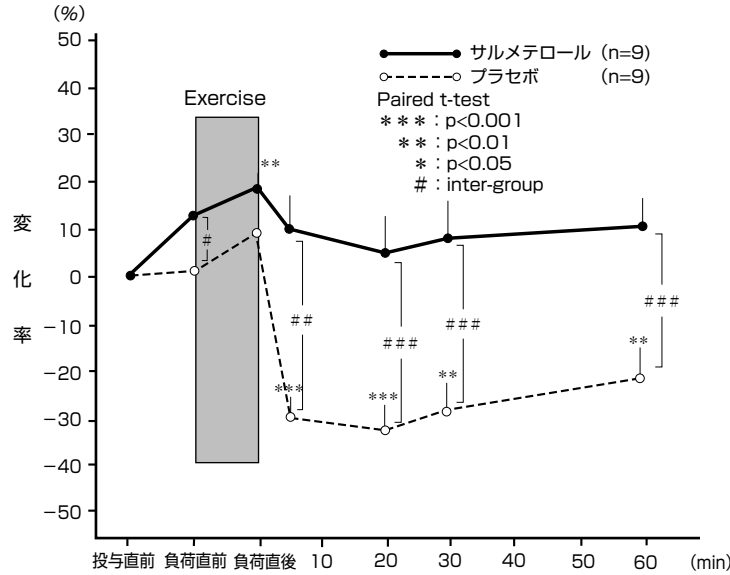


図 トレッドミル運動負荷によるFEV_{1.0}値の推移

4) 抗炎症作用

① in vitro (ヒト)²⁹⁾

サルメテロールはヒト肺切片からのヒスタミン、ロイコトリエンC₄/D₄の遊離を強く抑制し、その作用はイソプレナリン、サルブタモールより長く持続し、20時間後でも高い抑制率を示した。

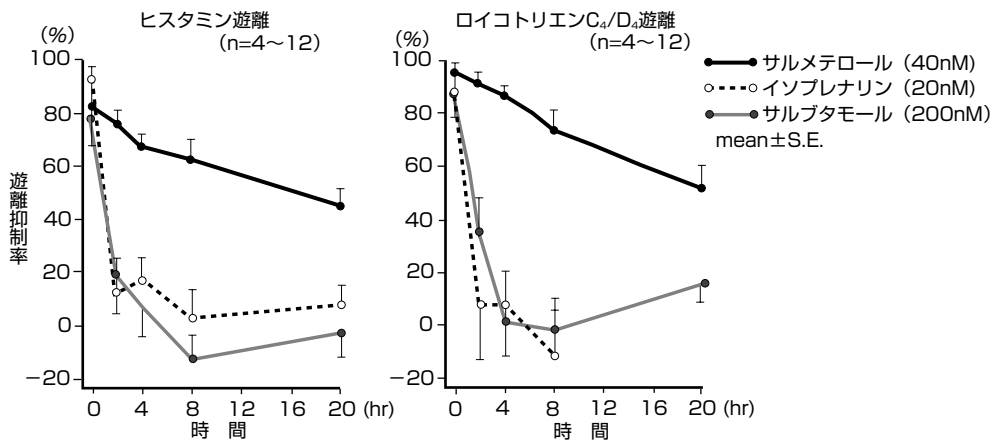


図 ヒト肺組織におけるヒスタミン、ロイコトリエンC₄/D₄の抗原誘発性遊離の抑制作用の持続

② in vivo (モルモット)³⁰⁾

モルモットに血小板活性化因子 (PAF) を吸入させ、誘発される気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の好酸球増加に対し、サルメテロールは抑制作用を示した。サルブタモール (1.0mg/mL) は好酸球の増加を抑制しなかった。

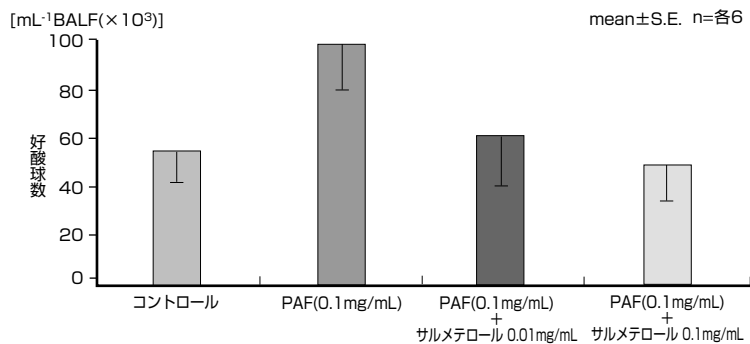


図 モルモット気管支肺胞洗浄液中のPAF誘発好酸球集積に対する抑制作用

③ in vivo (マウス)²⁵⁾

マウスにおいて、酢酸腹腔内投与によって誘発される血管透過性亢進を、サルタノール静脈内投与により抑制した。その作用はサルブタモールと同等で、イソプレナリンの約10倍であった。

④ in vivo (ラット)³¹⁾

ラットにおける48時間PCA反応に対して、静脈内投与により抑制作用を示し、その作用持続時間はイソプレナリン、サルブタモールより長いことが認められた。

5) 気道クリアランスに対する作用 (in vivo、ウズラ、ラット)³²⁾

サルメテロールは他のβ₂刺激薬と同様、ウズラ気管粘液線毛輸送の持続的促進作用およびラット肺表面活性物質の分泌促進作用が認められた。

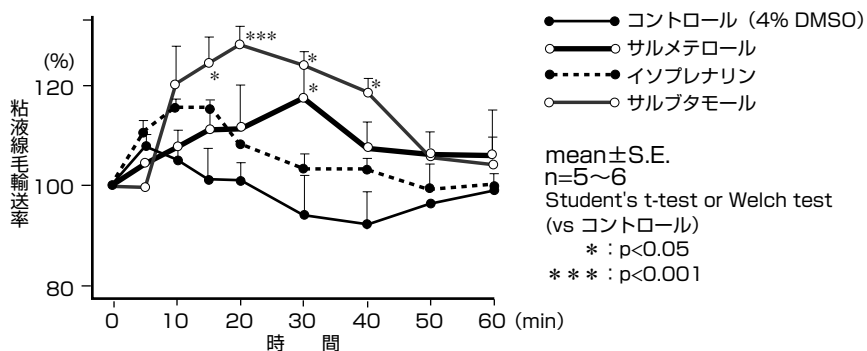


図 ウズラ気管の粘液線毛輸送能に対する作用

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし。

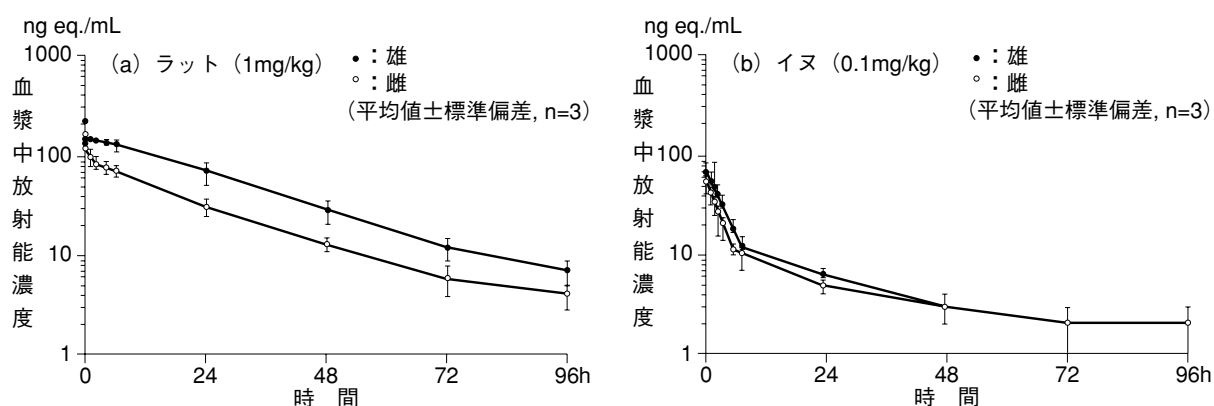
(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし。

<参考>

ラットあるいはイヌに¹⁴C-サルメテロールを静脈内投与した際の血漿中放射能濃度

ラットに¹⁴C-サルメテロールキシナホ酸塩（以下サルメテロール）を1mg/kg（サルメテロールとしての投与量、以下同様）で静脈内投与した際、放射能は最初の測定時点である投与後5分に最高濃度159～207ng/mLを示し、約25時間の半減期で消失した。また、未変化体は約2.9～6.2時間の半減期で消失し、未変化体濃度のAUC_{0→∞}は放射能濃度の約2～8%であり、サルメテロールの代謝は迅速であった。



ラットあるいはイヌに¹⁴C-サルメテロールを投与した際の血漿中放射能および未変化体濃度の薬物動態パラメータ

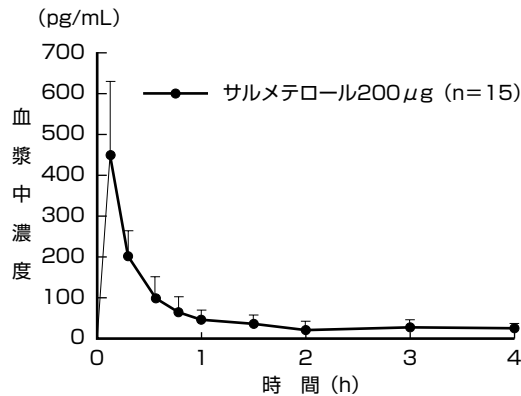
試験動物	投与経路	投与量 (mg/kg)	性別	T _{max} (hr)	C _{max} (ng eq./mL)	T _{1/2 α} (hr)	T _{1/2 β} (hr)	AUC _{0→∞} (ng·hr/mL)
ラット	静脈内投与	1	♂	—	—	0.29 ± 0.05 (0.22)	25.6 ± 0.0 (2.86)	4782 ± 652 (113)
			♀	—	—	0.41 ± 0.06 (0.13)	25.1 ± 0.7 (6.21)	2539 ± 236 (210)
イヌ		0.1	♂	—	—	2.41 ± 0.45	51.1 ± 5.6	790 ± 108
			♀	—	—	2.23 ± 0.31	56.8 ± 3.1	762 ± 141

(3) 通常用量での血中濃度

1) 単回投与

健常成人15名にサルメテロール200 μ g（セレベント50ディスカス4吸入）を単回投与した場合、血漿中サルメテロール濃度の推移は下図のとおりである。投与後5分で最高血中濃度（453pg/mL）に達し、投与4時間後には定量下限（25pg/mL）付近まで減少した。

注) サルメテロールの承認用量は成人では1回50 μ g、小児では1回25～50 μ gをそれぞれ1日2回である。



投与量	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (h·pg/mL)
200 μ g	453±181	0.08±0.01	240±119

(平均値±標準偏差)

2) 反復投与

該当資料なし。

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし。

(2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし。

(3) 消失速度定数

該当資料なし。

(4) クリアランス

該当資料なし。

(5) 分布容積

該当資料なし。

(6) 血漿蛋白結合率

in vitroにおけるヒト血漿蛋白に対する結合率は添加濃度 (20～1000ng/mL) に関係なく、98%以上と高い値を示した。

3. 吸 収

吸収部位：気道粘膜および消化管

一般的に吸入剤では吸入後に口腔内、咽頭部位および肺内に付着し、咽頭部位および口腔内に付着した薬剤は嚥下され消化管より吸収されることが考えられる。

〈参考〉吸収率（ラット）

ラットに¹⁴C-サルメテロール 1mg/kg を静脈内投与した際の血漿中放射能濃度のAUC_{0→∞}から算出した吸収率は経口投与では25～37%、気管内投与では27～69%であった。

〈参考〉腸肝循環（ラット）

ラットに¹⁴C-サルメテロール 1mg/kg を静脈内投与した際に採取した胆汁を別の胆管ろう形成ラットの十二指腸内に注入した際、注入した胆汁の9～11%が再吸収された。このことからラットにおいてわずかに腸管循環が起きていることが推察される。

4. 分 布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし。

〈参考〉脳内濃度³³⁾

雄性ラットに¹⁴C-サルメテロールを 1mg/kg で静脈内投与した際の血中および脳内放射線濃度は以下の通りである。

〈静脈内投与 n=3〉

組 織	濃 度 (ng eq./g or mL)				
	5分	2時間	6時間	24時間	168時間
血 液	224.5±41.2	95.7± 4.7	64.5± 0.8	24.7± 1.6	2.7± 0.5
大 脳	36.6±17.3	29.8±16.3	15.7± 5.1	9.8± 2.2	3.5± 0.2
小 脳	35.2± 6.2	38.5±17.4	46.9±31.4	13.2± 3.0	3.7± 0.5

(平均値±標準偏差)

(2) 胎児への移行性

該当資料なし。

〈参考〉胎児への移行性（ラット）³³⁾

妊娠12日目および18日目のラットに¹⁴C-サルメテロールを 1mg/kg 静脈投与し、胎児への移行を放射線濃度として測定した。妊娠12日目ラットに投与したとき、投与後2時間に最高濃度となり、胎児全身は母体血漿の63%を示し、胎盤・胎児への移行が認められた。以降母体血漿とほぼ同様に消失し、投与後48時間後には最高濃度の13%に減少した。

また、妊娠18日目ラットに投与したときも、投与後2時間に最高濃度となり、母体血漿の26%を示した。投与後48時間には最高濃度の59%以下を示し、放射能の胎児一匹あたりの分布率はいずれの時点でも投与量の0.02%以下と低い値であった。

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし。

〈参考〉乳汁中への移行性（ラット）³³⁾

分娩後11日目の哺育中ラットに¹⁴C-サルメテロールを 1mg/kg 静脈内投与した際、乳汁中放射能濃

6. 排泄

- (1) 排泄部位
- (2) 排泄率
- (3) 排泄速度

〈外国人による成績〉³⁴⁾

健常成人男子2名に¹⁴C-サルメテロール1mgを単回経口投与した際の放射能の回収率は尿で約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。糞中に排泄された薬剤のほとんどは投与24時間～72時間の間に採取されたサンプル中に回収された。

7. 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

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈解説〉

医薬品全般に対する一般的な注意事項。

本剤の成分*に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により更に重篤な過敏症状が発現するおそれがある。本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤の投与を行わないこと。

*本剤の成分：サルメテロールキシナホ酸塩、乳糖水和物（夾雑物として乳蛋白を含む）

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

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]

〈解説〉 β_2 刺激薬に共通の記載。

- (1) 甲状腺は交感神経系の支配を受けており、甲状腺ホルモンは β 受容体の数を増加させる。すなわち、甲状腺機能亢進症では β 受容体を介するシステムの感受性が高まっている状態にあり³⁶⁾、 β 刺激薬に過剰反応する可能性がある。
従って、甲状腺機能亢進症患者に対しては慎重に投与すること。
- (2)(3) 本剤は β_2 受容体に非常に強い親和性^{5,6)}を示すが、 β_1 受容体にも弱い親和性があり、また、 α 受容体刺激作用を示す可能性がある。
 α 受容体が刺激されると、血管収縮作用により血圧が上昇する。また、 β_1 受容体が刺激されることにより、心拍数・心拍出量が増大し収縮期圧が上昇したり、心室性不整脈を起こすことがある。このような作用から高血圧患者や心疾患のある患者には慎重に投与すること。

- (4) β_2 受容体刺激作用により肝臓におけるグリコーゲン分解が促進される結果、血中の糖および乳酸が増加する可能性がある。糖尿病の患者には、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ので慎重に投与すること。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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、そのような状態が見られた場合には、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ので、使用が過度にならないよう注意すること。

〈解説〉

- (1) 喘息の基本的な病態は慢性の気道炎症であることから、吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の使用が治療の基本であり、本剤は気管支喘息治療において、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。^{37, 38, 39)}

本剤の使用により症状が改善されたと感じた場合でも、気道炎症が改善していない場合があるので、このような状態で吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の投与を中止、あるいは減量すると気道炎症が悪化し、喘息症状が急激に悪化する可能性がある。従って、症状が改善されたと感じても、医師の指示なくステロイド療法を中止、減量し、本剤を単独で使用することのないよう、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者を十分に指導すること(「15. その他の注意」参照)。

- (2) 本剤は既に発現している発作を速やかに軽減させる薬剤ではないので、発作重積状態*又は喘息の急激な悪化状態には本剤の投与は行わないこと。このような状態の患者に対しては以下の治療を行うことが必要である。

喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態にある患者への対応：

短時間作動型吸入 β_2 刺激薬あるいは全身性ステロイド剤の投与、酸素吸入、エピネフリン皮下注射等、速効性が期待される処置を行い、悪化状態を改善することが必要である。

◆ 本剤は、発作重積状態や急激な悪化状態が改善した後、症状が安定し、確実に吸入が行われる状態で投与を開始すること。

*発作重積状態：適切な治療をしても容易に気道狭窄が寛解せず、24時間以上重症発作が続く場合を示す(致死的緊急事態)。

- (3) 本剤投与中に発現した急性の発作に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激薬(例えば吸入用サルブタモール硫酸)等の発作治療薬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、短時間作動型吸入 β_2 刺激薬等の発作治療薬の使用量が増加したり、患者が発作治療薬の効果を不十分と感じるようになった場合には、喘息の悪化の徴候であることが考えられるので、以下のような対応を取ることが必要である。

喘息の悪化の徴候がみられた場合の対応：

可及的速やかに医療機関を受診するよう患者、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。適切な処置が行われない場合には喘息が重症化し、生命を脅かす危険性が考えられる。吸入ステロイド剤等の増量等、抗炎症療法の強化を行うなど、患者に対する治療法を再検討すること。

- (4) 本剤を用法・用量通り正しく使用しても効果が認められない場合には、その患者への治療法として本剤が適当ではないと考えられるため、他の治療法に切り替える必要がある。このような場合には漫然と本剤の投与を継続せず、医療機関を受診するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者を十分に指導すること。
- (5) 本剤は β_2 受容体に高い選択性があるが、 β_1 受容体にもわずかに結合するため、過度に使用した場合には β_1 刺激作用により、不整脈や心停止などの重大な心疾患の発現に至る危険性がある。本剤を使用する際には、用法・用量通り正しく使用するよう、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者を指導すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」参照)。

7. 相互作用

併用注意とその理由

3. 相互作用

本剤は主として肝チトクロームP-450 3A4 (CYP3A4) で代謝される (*in vitro*)。

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 アドレナリン イソプレナリン等	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。	アドレナリン、イソプレナリン塩酸塩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。

〈解説〉 β_2 刺激薬に共通の記載。

〈カテコールアミン〉

本剤とカテコールアミンとの併用時には総量として過量投与とならないよう注意が必要である。

- ◆ アドレナリン、イソプレナリン等のカテコールアミンを併用した場合、これら薬剤も β_1 刺激作用をもつため、不整脈、場合によっては心停止を引き起こすおそれがある (P23 1. 「慎重投与(3)」ならびに「用法・用量に関連する使用上の注意」を参照)。

〈キサンチン誘導体、ステロイド剤、利尿剤〉

β_2 刺激薬に共通の記載。

本剤とキサンチン誘導体、ステロイド剤あるいは利尿剤との併用により、血中のカリウム値の低下が増強される可能性がある。また、重篤な低カリウム血症は不整脈等の心疾患を引き起こすおそれがあるので、これらの薬剤との併用時には、必要に応じ血中のカリウム値のモニターを行うこと。

- ◆ 一般に β_2 刺激薬は細胞内へのカリウム取り込みを上昇させるため、血中のカリウム値を低下させることがある (P27 「4. 副作用」 1) 重大な副作用参照)。
- ◆ テオフィリン等のキサンチン誘導体はホスホジエステラーゼ活性を抑制することにより、c-AMP (サイクリック-アデノシン-リン酸) が増加しNa/Kポンプの活性化をきたし、血中のカリウム値を低下させる。
- ◆ ステロイド剤及びチアジド系 (ヒドロクロロチアジド、トリクロルメチアジド等)、ループ系 (フロセミド、メフルジド等) などの利尿剤は腎の尿細管でのカリウム排泄促進作用を有するため、血中のカリウム値を低下させる⁴⁰⁾。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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 β_2 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、 β_2 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。

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。

〈1)解説〉 β_2 刺激薬に共通の記載。

- ◆ 一般に β_2 刺激薬は細胞内へのカリウム取り込みを上昇させるため、血中のカリウム値を低下させることがある^{41,42)}。これは、 β_2 受容体刺激によりアデニルサイクラーゼ活性が増加し、それにより生成されたc-AMP（サイクリック-アデノシン-リン酸）がNa/Kポンプの活性をきたすためと考えられている⁴¹⁾。
- ◆ カリウム値の低下はキサンチン誘導体、ステロイド剤、利尿剤の併用により増強されることがある（P26 「3. 相互作用」参照）。
- ◆ また、低酸素血症により低カリウム血症が心リズムに及ぼす作用を増強することがあり、このような患者に本剤を投与する場合には血中カリウム値をモニターすることが推奨される。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時ならびに使用成績調査における副作用(第6回安全性定期報告時)の発現状況を下表に示す。

	承認時迄の状況	使用成績調査
調査症例数	1615例	3199例
副作用等の発現症例数	110例	49例
副作用等の発現件数	143件	54件
副作用等の発現率	6.81%	1.53%

副作用の種類	副作用等の発現症例(件数)(%)	
	承認時	使用成績
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)
肝胆道系障害	0 (0.00)	1 (0.03)
肝障害	0 (0.00)	1 (0.03)
感染症および寄生虫症	0 (0.00)	1 (0.03)
肺炎	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)

副作用の種類	副作用等の発現症例(件数)(%)	
	承認時	使用成績
血中ALP増加	5/584 (0.86)	0 (0.00)
喀痰異常	1 (0.06)	0 (0.00)
代謝及び栄養障害	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)
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)
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)

※成人及び小児のデータ

MedDRA ver. 8.1

(3) 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
再審査結果通知後に記載予定。

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】

(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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]。

11. 小児等への投与

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 µg 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。

本剤の承認時までの小児322例ならびに使用成績調査303例 (第6回安全性定期報告時) における
副作用の発現状況を下表に示す。

	承認時迄の状況	使用成績調査
調査症例数	322例	303例
副作用等の発現症例数	10例	1例
副作用等の発現件数	15件	1件
副作用等の発現率	3.11%	0.33%
副作用の種類	症例数 (%)	
胃腸障害		
悪心	1 (0.31)	1 (0.33)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咽喉頭疼痛	1 (0.31)	0 (0.00)
咳嗽	1 (0.31)	0 (0.00)
呼吸困難増悪	1 (0.31)	0 (0.00)
心臓障害		
動悸	1 (0.31)	0 (0.00)
神経系障害		
感覚減退	1 (0.31)	0 (0.00)
振戦	2 (0.62)	0 (0.00)
体位性めまい	1 (0.31)	0 (0.00)
頭痛	3 (0.93)	0 (0.00)
全身障害および投与局所様態		
口渇	1 (0.31)	0 (0.00)
臨床検査		
好中球数増加	1/92 (1.09)	0 (0.00)
白血球数増加	1/93 (1.08)	0 (0.00)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない。

13. 過量投与

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。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

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)。

【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。

15. その他の注意

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⁴³⁾。

〈解説〉

米国で実施された喘息患者を対象としたサルメテロールの多施設共同喘息調査試験(SMART試験)において、プラセボ群と比較してサルメテロール群で喘息に関連する死亡数の増加が示唆されたため、米国食品医薬品局(FDA)より、サルメテロールを含む長時間作動型 β_2 刺激薬(LABA)の安全性に関する検討が行われた。その結果、2006年3月、米国添付文書が改訂され、喘息治療において、1)サルメテロールのようなLABAは喘息関連死のリスクを増大させる可能性があること、2)

本剤は吸入ステロイド剤（ICS）等の抗炎症剤と併用して使用すること、3）低～中用量のICS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ICS等との併用による治療が適切と判断された場合にのみ使用すること等について記載された。海外の状況を踏まえ、本邦においても2006年3月24日付厚生労働省の指示により、SMART試験結果について「その他の注意」の項に記載するとともに、ICS等との併用ならびに対象患者に関する注意喚起を強化すべく「重要な基本的注意」の記載を変更した。

■ SMART試験（Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial）⁴³⁾ の概要

米国において、喘息治療に対するサルメテロール28週間投与時の安全性（呼吸及び喘息関連の事象）をプラセボとの比較により評価するため、多施設共同喘息調査試験が実施された。12歳以上の喘息患者を対象とし、長時間作動型 β_2 刺激剤（LABA）の投与歴を持つ患者は除外された。本試験では、スクリーニングのため治験医師の医療機関を1回受診し、同意取得後、盲検下にて治験薬（サルメテロール42 μ g又はプラセボを1日2回、定量噴霧式エアゾール剤により投与）を28週間分処方され、既に処方されている喘息治療に加えて投与した。患者は再来院する必要はなく、4週毎に電話による追跡調査が行われた。

主要評価項目は「呼吸器に関連する死亡」及び「呼吸器に関連する生命を脅かす事象（挿管及び人工呼吸器の使用と規定した）」の総数、副次評価項目は「喘息に関連する死亡」及び「喘息に関連する生命を脅かす事象」の総数、「呼吸器に関連する死亡数」及び「喘息に関連する死亡数」などの6項目とした。

目標症例数の半数が組み入れられた時点で26355例を対象に中間解析を実施した結果、予め設定していた試験中止基準には合致しないものの、アフリカ系米国人に認められた所見と登録が困難であることを理由に本試験は中止となった。

主要評価項目において、サルメテロール群とプラセボ群の両群間で有意な差は認められなかったものの、層別解析により、白人系米国人よりもアフリカ系米国人においてリスクが大きいことが示唆された。しかし、このリスクが生理的治療効果、遺伝的因子、効果不良の原因となる患者の行動などの要因によるものか否かは不明であった。副次評価項目では、サルメテロール群において「喘息に関連する死亡」及び「喘息に関連する生命を脅かす事象」の総数、「呼吸器に関連する死亡数」及び「喘息に関連する死亡数」にわずかではあるが有意な増加が認められた。

試験登録時にICSを使用していた集団では、サルメテロール群とプラセボ群の両群間で主要および副次評価項目の発現数に顕著な差は認められなかったが、試験登録時においてICSを使用していなかった集団では、サルメテロール群はプラセボ群より主要評価項目の発現数が多く、また副次評価項目の「喘息に関連する死亡」および「喘息に関連する生命を脅かす事象」の総数は有意に多かった。

16. その他

なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

一般薬理作用として一般症状および行動、中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、平滑筋・消化器系等に対する作用を検討した⁴⁴⁾。その結果の概略を下表に示した。

サルメテロールは高用量において下表のような軽微な作用を示すが、臨床使用上問題となるような重篤な作用の発現に關与する可能性は少ないと考えられた。

サルメテロールの一般薬理作用一覧（作用を示した項目のみ記載）

試験項目		動物種 (n)	投与経路	投与量	試験成績
一般症状および行動	マウス (5)		i.v.	0.3～3 mg/kg	1 mg/kg以上で軽度な自発運動の抑制、腹臥位姿勢、呼吸促進あるいは粗大
			p.o.	10～100 mg/kg	30mg/kg以上で軽度な腹臥位姿勢、自発運動減少、呼吸促進あるいは粗大
	ラット (5)		i.v.	0.3～3 mg/kg	1 mg/kg以上で軽度な腹臥位姿勢、呼吸促進あるいは粗大、流涙
			p.o.	10～100 mg/kg	30mg/kg以上で軽度な腹臥位姿勢、自発運動減少、呼吸促進あるいは粗大、流涙
中枢神経系	自発運動量 Automex	マウス (10)	i.v.	0.3～3 mg/kg	3mg/kgで一過性の減少
	麻酔作用 Hexobarbital	マウス (8)	p.o.	10～100 mg/kg	100mg/kgで抑制
	Pentylentetrazol 痙攣	マウス (8)	p.o.	10～100 mg/kg	30mg/kgで痙攣発現の減少
	鎮痛作用 酢酸wringing法	マウス (8)	p.o.	10～100 mg/kg	100mg/kgで減少
	体温	ラット (8)	i.v.	0.01～3 mg/kg	0.1mg/kg以上で下降
			p.o.	10～100 mg/kg	100mg/kgで下降と上昇
呼吸・循環器系	呼吸	麻酔イス (3-6)	i.v.累積	0.01～30 μg/kg	1 μg/kg以上で軽度な増加
	血圧	麻酔イス (3-6)	i.v.単回	1, 10 μg/kg	1 μg/kg以上で拡張期血圧の低下、10 μg/kgで収縮期血圧の低下
			i.v.累積	0.01～30 μg/kg	0.1 μg/kg以上で拡張期血圧の低下、3 μg/kg以上で収縮期血圧の低下
			i.a.累積	0.01～10 μg	3 μg以上で平均血圧の軽度な低下
	心拍数	無麻酔イス (4)	i.v.	0.1～10 μg/kg	1 μg/kg以上で増加
			p.o.	10, 100 μg/kg	100 μg/kgで増加
		麻酔イス (3-6)	i.v.単回	1, 10 μg/kg	1 μg/kg以上で増加
			i.v.累積	0.01～30 μg/kg	0.3 μg/kg以上で増加
			i.a.累積	0.01～10 μg	3 μg以上で軽度な増加
	心電図	無麻酔イス (4)	i.v.	0.1～10 μg/kg	1 μg/kg以上でPRおよびQT間隔の短縮
		p.o.	10, 100 μg/kg	100 μg/kgでPRおよびQT間隔のわずかな短縮	
血流量	麻酔イス (3-6)	i.v.単回	1, 10 μg/kg	1 μg/kg以上で軽度な増加	
		i.a.累積	0.01～10 μg	0.1 μg以上で増加	
自律神経系	血圧反応 頸動脈閉塞 Epi ACh His	麻酔イス (4)	i.v.累積	0.1～10 μg/kg	10 μg/kgで抑制傾向
平滑筋・消化器系	摘出回腸 自動運動	ウサギ (5)	in vitro	10 ⁹ ～10 ⁸ M	3×10 ⁷ M以上で収縮高抑制およびbasal tonusの低下
	ACh収縮 His収縮	モルモット (5)	in vitro	10 ⁹ ～10 ⁸ M	10 ⁷ M以上で収縮抑制
	摘出妊娠・非妊娠子宮 自動運動	ラット (5)	in vitro	10 ¹² ～10 ⁹ M	妊娠子宮では3×10 ¹⁴ M以上で収縮頻度減少、3×10 ¹⁰ M以上で収縮高抑制
					非妊娠子宮では10 ¹⁰ M以上で収縮高抑制および収縮頻度減少
	K ⁺ 収縮	ラット (5)	in vitro	10 ¹² ～10 ⁸ M	妊娠子宮では10 ⁸ M以上で収縮抑制 非妊娠子宮では10 ⁹ M以上で収縮抑制
	摘出輸精管 NE収縮	モルモット (5)	in vitro	10 ⁶ ～10 ⁴ M	10 ⁶ M以上で収縮抑制
	摘出大動脈 NE収縮	ウサギ (5)	in vitro	10 ⁶ ～10 ⁴ M	10 ⁴ M以上で収縮抑制
					K ⁺ 収縮
	生体位妊娠子宮	麻酔ラット (5)	i.v.累積	0.001～0.01mg/kg	妊娠子宮では0.003mg/kg以上で自動運動抑制
	生体位非妊娠子宮	麻酔ラット (5)	i.v.累積	0.001～0.03mg/kg	非妊娠子宮では0.001mg/kg以上で自動運動抑制
胃液分泌	ラット (8-9)	i.d.	0.03～3 mg/kg	0.3mg/kg以上で胃液量減少、1mg/kg以上で総酸排出量減少	
その他	水および電解質代謝	ラット (7-8)	i.v.	0.001～3 mg/kg	0.003mg/kg以上で尿量および電解質排泄量減少
			p.o.	0.01～10 mg/kg	0.03mg/kg以上で尿量および電解質排泄量減少
	抗炎症作用 (カラゲニン浮腫)	ラット (8)	i.v.	0.01～3 mg/kg	0.03mg/kg以上で抑制
			p.o.	0.3～100 mg/kg	1mg/kg以上で抑制
	糖脂質代謝	ウサギ (5)	i.v.	0.003～0.03mg/kg	0.003mg/kg以上で血糖値増加、0.01mg/kg以上で遊離脂肪酸減少および乳酸の増加
		p.o.	0.03～0.3 mg/kg	0.3mg/kgで血糖値増加	

Epi : epinephrine, ACh : acetylcholine, His : histamine, NE : norepinephrine

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

動物種	投与経路	LD ₅₀ 値 (mg/kg)
ラット	経口 ⁴⁵⁾	>600
	腹腔内 ⁴⁵⁾	♂160.8、♀106.1
	吸入	>2.9
幼若ラット	経口 ⁴⁵⁾	>300
	腹腔内 ⁴⁵⁾	♂71.4、♀63.6
イヌ	吸入	>0.70

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与経路、期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット	吸入3ヶ月間	0.066, 0.423, 2.748	0.066
幼若ラット	経口40日間	0.01, 0.3, 10.0	0.01
イヌ	吸入3ヶ月間＋ 経口3ヶ月間	0.026, 0.053, 0.102 0.15, 0.5, 2.0	0.026 (吸入) ＋0.15 (経口)
ラット	吸入78週間	0.06, 0.18, 0.63	0.06
イヌ	吸入12ヶ月＋ 経口12ヶ月	0.022, 0.021, 0.043, 0.084 0, 0.15, 0.5, 2.0	0.021 (吸入) ＋0.15(経口)

(3) 生殖発生毒性試験

ラット⁴⁶⁾あるいはウサギを用いて妊娠前から離乳までの各時期に経口投与した結果、親動物に体重増加、妊娠期間の延長等、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、肢の彎曲および胸骨分節の癒合、前頭骨、頭頂骨の骨化遅延等が認められたが、これらのほとんどは β_2 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。

投与時期	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)	
				F ₀ (親動物)	F ₁ (次世代)
妊娠前 (Seg I)	ラット	経口	0.15, 0.5, 2.0	2	2
器官形成期 (Seg II)	ラット	経口	0.4, 2.0, 10.0	10	0.4
	ウサギ	経口	0.1, 0.3, 0.6, 1.0, 3.0, 10.0	10	0.6
周産期、授乳期 (Seg III)	ラット	経口	0.1, 1.0, 10.0	0.1	0.1

(4) その他の特殊毒性

1) 依存性

毒性および一般臨床試験の結果から、本薬剤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。

2) 抗原性⁴⁷⁾

モルモットおよびウサギで抗原性を検討したが、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。

3) 遺伝毒性

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

IX. 非臨床試験に関する項目

トを用いた小核試験によりサルメテロールの遺伝毒性を検討したが、いずれも陰性で遺伝毒性を認めなかった。

4) がん原性

マウスに80週間経口投与、ラットに104週間吸入および経口併用投与試験を行った結果、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見られた。これらの変化は β_2 刺激薬投与時に出現することが知られており、いずれも推定臨床量よりかなり高用量の投与によって出現していること、また、マウスにおける変化は種特異的であることから、本薬剤の臨床試験には問題がないものと判断された。

5) 局所刺激性

ラットを用いたドライパウダー剤の14日間吸入投与刺激性試験では、喉頭上皮の過形成等の本薬剤の連続的な刺激による変化が認められたが、いずれも臨床吸入量よりも高濃度であったことから、臨床使用においては、刺激性は極めて弱いものと判断された。また、Draize法による眼刺激性試験では、刺激性はないものと判断された。

6) 代謝物の毒性

本薬剤のヒトにおける主代謝物であるカルボキシル体および水酸化体を単回腹腔内投与した結果、カルボキシル体の毒性はサルメテロールよりも明らかに弱く、水酸化体はほぼ同等であるものと判断された。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：2年（包装に使用期限を表示）

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

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。）

取扱い上の注意

1. 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。
2. ブリスターは吸入の直前に穴をあけること。

4. 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〉

1. 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。

5. 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

6. 同一成分・同効薬

同 効 薬：サルブタモール硫酸塩（錠）、プロカテロール塩酸塩水和物（錠）、
ツロブテロール塩酸塩（貼付剤）等

7. 国際誕生年月日

1990年10月25日

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

	承認番号	輸入承認年月日
セレベント25ロタディスク	21400AMY00143000	2002年4月11日
セレベント50ロタディスク	21400AMY00144000	
セレベント50ディスクス	21600AMY00047000	2004年2月25日

9. 薬価基準収載年月日

ロタディスク：2002年6月7日

ディスクス：2004年6月25日

X. 取扱い上の注意等に関する項目

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない。

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない。

12. 再審査期間

8年（2010年4月10日満了）

13. 長期投与の可否

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）による「投与期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

セレベント25ロタディスク	2259708G1022
セレベント50ロタディスク	2259708G2029
セレベント50ディスカス	2259708G3025

15. 保険給付上の注意

該当しない。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Van Noord J A et al. : Eur Respir J, 9, 1684, 1996.
- 2) Global Initiative for Asthma (GINA) : Global strategy for asthma management and prevention.(revised 2006), URL://www.ginasthma.org, 2006
- 3) 「喘息予防・管理ガイドライン2006」作成委員：喘息予防・管理ガイドライン2006 協和企画, 2006.
- 4) Pearlman DS et al. : N Engl J Med, 327(20), 1420, 1992
- 5) Lötvall J : Respir Med, 95(Suppl B), S7, 2001
- 6) Johnson M : Springer Medicine, 43, 1998
- 7) 牧野荘平ほか：臨床医薬, 18(6)：791, 2002
- 8) 宮本昭正ほか：臨床医薬, 9(Suppl.4)：49, 1993 (2002年改訂)
- 9) 宮本昭正ほか：臨床医薬, 9(Suppl.4)：81, 1993 (2002年改訂)
- 10) 宮本昭正ほか：臨床医薬, 18(3)：411, 2002
- 11) 宮本昭正ほか：臨床医薬, 18(3)：461, 2002
- 12) 湯川龍雄ほか：臨床医薬, 9(Suppl.4)：113, 1993 (2002年改訂)
- 13) 三河春樹ほか：臨床医薬, 18(6)：821, 2002
- 14) 三河春樹ほか：臨床医薬, 9(Suppl.4)：179, 1993 (2002年改訂)
- 15) 中野均ほか：臨床医薬, 18(6)：807, 2002
- 16) 宮本昭正ほか：臨床医薬, 18(3)：437, 2002
- 17) 高嶋宏哉ほか：臨床医薬, 9(Suppl.4)：201, 1993 (2002年改訂)
- 18) 川合満ほか：臨床医薬, 19(5)：497, 2003
- 19) 佐野靖之ほか：臨床医薬, 18(5)：705, 2002
- 20) Boulet LP et al. : J Asthma, 32(6)：429, 1995
- 21) Pearlman DS et al. : Ann Allergy Asthma Immunol, 75(8)：180, 1995
- 22) Condemi JJ et al. : Ann Allergy Asthma Immunol, 82(4)：383, 1999
- 23) Lenney W et al. : Eur J Pediatr, 154 : 983, 1995
- 24) Johnson M et al. : Am J Respir Crit Care Med, 158(Suppl)：S146, 1998
- 25) 武田憲三ほか：基礎と臨床, 28(5)：1361, 1994
- 26) 宮本昭正ほか：臨床医薬, 9(Suppl.4)：23, 1993 (2002年改訂)
- 27) 宮本昭正ほか：臨床医薬, 9(Suppl.4)：219, 1993 (2002年改訂)
- 28) 相良博典ほか：臨床医薬, 9(11)：2701, 1993
- 29) Butchers PR et al. : Br. J. Pharmacol., 104 : 672, 1991
- 30) Whelan CJ et al. : Br. J. Pharmacol., 105 : 831, 1992
- 31) Yamamura H et al. : Jpn. J. Allergol., 40(7)：669, 1991
- 32) 甲斐広文ほか：応用薬理, 45(2)：119, 1993
- 33) 江角凱夫ほか：基礎と臨床, 27(11)：4211, 1993
- 34) Manchee GR et al. : Drug Metab Dispos ; 21(6)：1022, 1993
- 35) Manchee GR et al. : Drug Metab Dispos ; 24(5)：555, 1996
- 36) 山本蒔子ほか：薬理と治療, 11(9), 3975, 1983

XI. 文 献

- 37) Leblanc P et al. : Am J Respir Crit Care Med, 154, 324, 1996
- 38) Verberne A A P H et al. : Am J Respir Crit Care Med, 156, 688, 1997
- 39) 平田一人ほか：医薬ジャーナル, 43(4), 1174, 2007
- 40) Gennari F J : N Engl J Med, 339(7), 451, 1998
- 41) 菱田明ほか：日本臨床, 39(2), 304, 1981
- 42) 佐藤辰男：医学のあゆみ, 130(3), 188, 1984
- 43) Nelson H S et al. : Chest, 129(1) : 15, 2006
- 44) 西村敬治ほか：薬理と臨床, 3 : 1501, 1993
- 45) 増岡桃子ほか：薬理と治療, 21(8) : 2395, 1993
- 46) 板橋正文ほか：薬理と治療, 21(8) : 2403, 1993
- 47) 武田憲三ほか：薬理と治療, 21(8) : 2425, 1993

2. その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

国名	販売名	許可年月	剤形 含量	効能・効果	用法・用量
英 国	SEREVENT EVOHALER	成人： 1990年10月	エアゾール 25 μg/噴霧	喘息患者、慢性気道閉塞症（COPD）患者を含む気管支拡張剤の長期的定期使用を必要とする患者における可逆性気道閉塞（夜間喘息、運動誘発性喘息を含む）の治療	<u>喘息等の可逆性気道閉塞症：</u> 成人(高齢者を含む)：2吸入 (25 μg×2) を1日2回、必要に応じ、4吸入 (25 μg×4) を1日2回に増量。 4歳以上の小児：2吸入 (25 μg×2) を1日2回、医師の指示がある場合のみ増量可。 4歳未満の小児については十分な臨床のデータなし <u>慢性気道閉塞症：</u> 成人(高齢者を含む)：2吸入 (25 μg×2) を1日2回。 小児：投与は適切でない
	SEREVENT DISKHALER	小児： 1993年12月	ロタディスク 50 μg/プリスター		<u>喘息等の可逆性気道閉塞症：</u> 成人(高齢者を含む)：1プリスター (50 μg) を1日2回、必要に応じ、2プリスター (50 μg×2) を1日2回に増量 4歳以上の小児：1プリスター (50 μg) を1日2回、医師の指示がある場合のみ増量可 4歳未満の小児については十分な臨床のデータなし <u>慢性気道閉塞症：</u> 成人(高齢者を含む)：1プリスター (50 μg) を1日2回 小児：投与は適切でない
	SEREVENT ACCUHALER		ディスクス 50 μg/プリスター		
米 国	SEREVENT DISKUS	成人： 1994年2月 小児： 1998年9月	ディスクス 50 μg/プリスター	喘息の長期定期治療、4歳以上の可逆性気道閉塞患者、夜間喘息患者における気管支攣縮の予防、運動誘発性喘息の予防 肺気腫、慢性気管支炎を含む慢性閉塞性肺疾患（COPD）の長期定期治療	<u>喘息：</u> 通常、成人および4歳以上の小児は1吸入 (50 μg) を1日2回（朝、夕）。運動誘発性喘息には、運動の少なくとも30分前に1吸入。 <u>慢性閉塞性肺疾患（COPD）：</u> 通常、成人は1吸入を1日2回（朝、夕）。



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
TEL : 0120-561-007 (9:00~18:00 / 土日祝日および当社休業日を除く)
FAX : 0120-561-047 (24 時間受付)
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>