

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 (1998年9月) に準拠して作成

## 定量噴霧式気管支拡張剤

処方せん医薬品

# サルタノール<sup>®</sup>インヘラー-100 $\mu$ g

## Sultanol<sup>®</sup> Inhaler 100 $\mu$ g

剤 形	定量噴霧式エアゾール剤
規 格 ・ 含 量	1 缶中日局サルブタモール硫酸塩 28.92mg (サルブタモールとして24mg) 1 回噴霧中 120 $\mu$ g (サルブタモールとして100 $\mu$ g)
一 般 名	和名：サルブタモール硫酸塩 洋名：Salbutamol Sulfate
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載 ・ 発売年月日	製造承認年月日：2008年10月6日 薬価基準収載年月日：2008年12月19日 発売年月日：1978年6月12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

<b>I. 概要に関する項目</b>		
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の特徴及び有用性	1	
<b>II. 名称に関する項目</b>		
1. 販売名	2	
(1) 和名	2	
(2) 洋名	2	
(3) 名称の由来	2	
2. 一般名	2	
(1) 和名	2	
(2) 洋名	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	
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		
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(pH水-オクタノール系)	3	
(7) その他の主な示性値	3	
3. 有効成分の安定性	3	
4. 有効成分の確認試験法	4	
5. 有効成分の定量法	4	
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		
1. 剤形	5	
(1) 投与経路	5	
(2) 剤形の区別、規格及び性状	5	
(3) 製剤の物性	5	
(4) 識別コード	5	
(5) 無菌の有無	5	
2. 製剤の組成	5	
(1) 有効成分(活性成分)の含量	5	
(2) 添加物	5	
3. 懸濁剤・乳剤の分散性に対する注意	5	
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	
6. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	
7. 製剤中の有効成分の定量法	6	
8. 容器の材質	6	
9. 刺激性	6	
<b>V. 治療に関する項目</b>		
1. 効能又は効果	7	
(1) 効能・効果	7	
(2) 効能・効果に関連する使用上の注意	7	
2. 用法及び用量	7	
(1) 用法・用量	7	
(2) 用法・用量に関連する使用上の注意	7	
3. 臨床成績	8	
(1) 臨床効果	8	
(2) 臨床薬理試験	8	
(3) 探索的試験	8	
(4) 検証的試験	8	
(5) 治療的使用	8	
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>		
1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群	9	
2. 薬理作用	9	
(1) 作用部位	9	
(2) 作用機序	9	
(3) 薬効を裏付ける試験成績	9	
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>		
1. 血中濃度の推移、測定法	12	
(1) 治療上有効な血中濃度	12	
(2) 最高血中濃度到達時間	12	
(3) 通常用量での血中濃度	12	
(4) 中毒症状を発現する血中濃度	12	
2. 薬物速度論的パラメータ	12	
(1) 吸収速度定数	12	
(2) バイオアベイラビリティ	12	
(3) 消失速度定数	12	
(4) クリアランス	12	
(5) 分布容積	12	
(6) 血漿蛋白結合率	12	
3. 吸収	12	
4. 分布	13	
(1) 血液-脳関門通過性	13	
(2) 胎児への移行性	13	
(3) 乳汁中への移行性	13	

(4) 髄液への移行性	13
(5) その他の組織への移行性	13
5. 代謝	14
(1) 代謝部位及び代謝経路	14
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等)の分子種	14
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	14
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	14
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	14
6. 排泄	14
(1) 排泄部位	14
(2) 排泄率	15
(3) 排泄速度	15
7. 透析等による除去率	15

## 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	16
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	16
3. 効能・効果に関連する使用上の 注意とその理由	16
4. 用法・用量に関連する使用上の 注意とその理由	16
5. 慎重投与内容とその理由	16
6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法	17
7. 相互作用	18
8. 副作用	19
(1) 副作用の概要	19
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査 値異常(副作用として)一覧	20
(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	20
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	21
9. 高齢者への投与	21
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	21
11. 小児等への投与	21
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
13. 過量投与	21
14. 適用上の注意及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	22
15. その他の注意	22

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	23
2. 毒性	24
(1) 単回投与毒性試験	24
(2) 反復投与毒性試験	24

## 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	25
2. 貯法・保存条件	25
3. 薬剤取扱い上の注意点	25
4. 承認条件	25
5. 包装	25
6. 同一成分・同効薬	25
7. 国際誕生年月日	25
8. 製造・輸入承認年月日 及び承認番号	25
9. 薬価基準収載年月日	25
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	25
11. 再審査結果、再評価結果公表 年月日及びその内容	26
12. 再審査期間	26
13. 長期投与の可否	26
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	26
15. 保険給付上の注意	26

## Ⅺ. 文献

1. 引用文献	27
2. その他の参考文献	27

## Ⅻ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	28
2. 海外での効能・効果、用法・用量	28

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

サルタノールインヘラーは、英国グラクソ・スミスクライン社において開発されたフェニルエタノールアミン系の気管支拡張剤・サルブタモール硫酸塩の製剤（定量噴霧式エアゾール剤）である。

英国グラクソ・スミスクライン社は、気管支平滑筋の $\beta_2$ 受容体を選択的に作用し、しかもCOMT（catechol-o-methyl transferase）に対し安定な化合物の探索を行った。その結果、サルブタモールが、気管支拡張作用ならびに薬剤の持続性の点でそれまでの気管支拡張剤より優れており、しかも心脈管系に対する影響は、極めて低いことが確かめられた。

その後、サルブタモールの広範な基礎的ならびに臨床的検討を行い、英国では1968年に承認され、翌年より発売された。

一方、我が国でも1969年以来、サルブタモールの開発を行い、本剤が $\beta_2$ 受容体を選択的に作用し、心脈管系に対する作用が少なく、またその作用持続時間も従来の薬剤に比し長いなど、臨床的に有用な薬剤であることが確認され、1976年に輸入承認を取得し、1978年より発売している。

## 2. 製品の特徴及び有用性

1. 気管支平滑筋を選択的に作用し、心脈管系に対する影響は少ない。
2. 内服の1/20の用量で、速効的、強力な気管支拡張作用が得られる。
3. 気管支喘息、肺気腫をはじめとする気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解に、すぐれた効果が認められる。
4. 副作用の発現頻度は3,212例中56例（1.7％）で、その主なものは心悸亢進35例（1.1％）、気道刺激症状9例（0.3％）、悪心8例（0.2％）、脈拍増加5例（0.2％）、頭痛5例（0.2％）。重大な副作用として重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

サルタノール® インヘラー 100  $\mu\text{g}$

(2) 洋名

Sultanol® Inhaler 100  $\mu\text{g}$

(3) 名称の由来

一般名であるサルブタモールより命名

### 2. 一般名

(1) 和名

サルブタモール硫酸塩 (JAN)

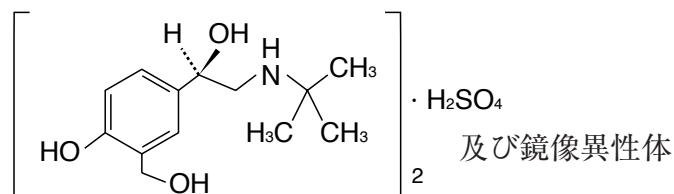
(2) 洋名

Salbutamol Sulfate (JAN)

Salbutamol (INN)

Albuterol (USAN)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式： $(\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$

分子量：576.70

### 5. 化学名 (命名法)

(1*R,S*)-2 (1, 1-Dimethylethyl) amino-1- (4-hydroxy-3-hydroxymethylphenyl) ethanol hemisulfate

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CS-290 (日本) (治験記号)

AH3365 (英国) (治験番号)

### 7. CAS 登録番号

51022-70-9 (Salbutamol Sulfate)

18559-94-9 (Salbutamol)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 有効成分の規制区分

処方せん医薬品

#### 2. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の粉末である。

##### (2) 溶解性

測定温度：20℃

溶 媒	本品1gを溶かすのに要する溶媒量 (mL)	日局による表現
エーテル	—	ほとんど溶けない
アセトン	83,300	ほとんど溶けない
クロロホルム	41,700	ほとんど溶けない
ベンゼン	41,700	ほとんど溶けない
エタノール	667	溶けにくい
メタノール	91.7	やや溶けにくい
水	3.80	溶けやすい

##### (3) 吸湿性

臨界相対湿度：90% RH

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

350℃以下で融解しない。

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数（pH、水-オクタノール系）

分配係数（log P）

pH \ 溶媒	3.9	7.1	10.7
1-オクタノール	-3.00	-2.15	-1.10

##### (7) その他の主な示性値

吸光度： $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (276nm)：56.5～60.5（日局一般試験法「紫外可視吸光度測定法」）

旋光度：水溶液（1→20）は旋光性を示さない。

#### 3. 有効成分の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果（外観、含量）
25℃、遮光	24ヵ月	気 密	変化なし
50℃、遮光	12ヵ月	気 密	変化なし
室温、散光	6ヵ月	気 密	変化なし
室温、U.V.	6ヵ月	気 密	変化なし
40℃、100% RH	6ヵ月	開 放	吸湿し、液状となる
40℃、80% RH	6ヵ月	開 放	変化なし

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 4. 有効成分の確認試験法

日局サルブタモール硫酸塩の確認試験による。

- 1) 吸光度測定法
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法
- 3) 硫酸塩の定性反応

#### 5. 有効成分の定量法

日局サルブタモール硫酸塩の定量法による。

0.1mol/L 過塩素酸での非水滴定法

溶 媒：氷酢酸

指示薬：塩化メチルロザニリン試液

終 点：液の紫色が青色を経て青緑色を呈するとき。

## 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、規格及び性状

区別 定量噴霧式エアゾール剤

規格 1噴霧中 サルブタモール 100  $\mu\text{g}$  含有。

性状 本品は耐圧アルミニウム容器に密封されたエアゾール剤で、振り混ぜた後、噴霧するとき微細な霧状になる。

#### (3) 製剤の物性

内容物の性状：白～微黄色の懸濁液である。

粒子径：ほとんどが5  $\mu\text{m}$ 以下である。

比重：1.19

#### (4) 識別コード

なし

#### (5) 無菌の有無

無菌製剤ではない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1缶中 日局サルブタモール硫酸塩 28.92mg（サルブタモールとして24mg）含有。

1噴霧中 日局サルブタモール硫酸塩 120  $\mu\text{g}$ （サルブタモールとして100  $\mu\text{g}$ ）含有。

#### (2) 添加物

噴射剤 1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン

### 3. 懸濁剤・乳剤の分散性に対する注意

用時振盪

### 4. 製剤の各種条件下における安定性

試験区分	温度	湿度	保存期間 (カ月)	性状	1g中の含量 (対表示量%)	1噴霧中の含量 ( $\mu\text{g}$ )
測定開始時				本品は噴霧するとき微細な霧となるエアゾール剤である	100 3ロット平均値	94 3ロット平均値
加速試験	40℃	75% RH	6 (倒立)	測定開始時と比較して変化は認められなかった	101 3ロット平均値	95 3ロット平均値
			6 (正立)	測定開始時と比較して変化は認められなかった	101 2ロット平均値	96 2ロット平均値
長期保存試験	30℃	60% RH	24 (倒立)	測定開始時と比較して変化は認められなかった	102 2ロット平均値	98 2ロット平均値
			24 (正立)	測定開始時と比較して変化は認められなかった	100 2ロット平均値	100 2ロット平均値

## IV. 製剤に関する項目

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

加速試験、長期保存試験の結果、分解物の生成は認められなかった。(液体クロマトグラフ法による)

### 6. 製剤中の有効成分の確認試験法

- 1) 赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法 (原薬の確認試験法に準ずる)
- 2) 硫酸塩の定性反応 (原薬の確認試験法に準ずる)

### 7. 製剤中の有効成分の定量法

- 1) 液体クロマトグラフ法 (1 缶中の含量)

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：276nm)

充填剤：Spherisorb ODS 5  $\mu$ m

展開溶媒：メタノール・0.1 mol/L 酢酸アンモニウム溶液混液 (16 : 5)

- 2) 液体クロマトグラフ法 (1 噴射物中の含量)

検出器：蛍光光度計 (励起波長：225nm, 蛍光波長：305nm) 又は、紫外吸光光度計 (測定波長：276nm)

充填剤：Spherisorb ODS 5  $\mu$ m

展開溶媒：メタノール 0.1mol/L 酢酸アンモニウム溶液混液 (16 : 5)

### 8. 容器の材質

アルミニウム

### 9. 刺激性

該当資料なし

## 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、小児喘息、肺気腫、急・慢性気管支炎、肺結核

#### (2) 効能・効果に関連する使用上の注意

##### 効能・効果に関連する使用上の注意

本剤は喘息発作に対する対症療法剤であるので、本剤の使用は発作発現時に限ること。

##### (解説)

本剤は気道閉塞性の症状改善のために投与される薬剤です。また、本剤は喘息の基本的な病態である気道炎症を抑える薬剤ではなく、気管支拡張作用により喘息の急性症状を改善させる対症療法剤ですので、発作発現時に限り本剤を使用させて下さい。

### 2. 用法及び用量

#### (1) 用法・用量

サルブタモールとして、通常成人1回200  $\mu\text{g}$  (2吸入)、小児1回100  $\mu\text{g}$  (1吸入) を吸入する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

#### (2) 用法・用量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

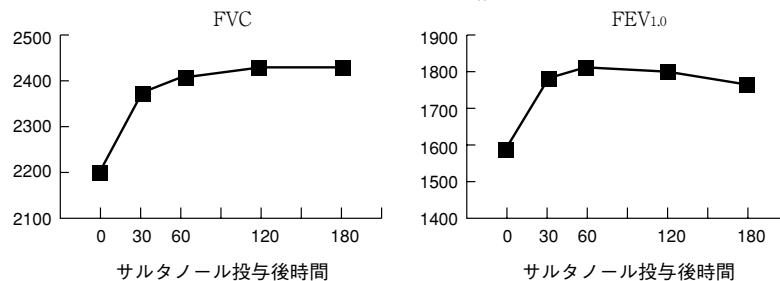
患者又は保護者に対し、本剤の過度の使用により、不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、次の事項及びその他必要と考えられる注意を与えること。

成人1回2吸入、小児1回1吸入の用法・用量を守り（本剤は、通常3時間以上効果が持続する\*<sup>1</sup>なので、その間は次の吸入を行わないこと）、1日4回\*<sup>2</sup>（原則として、成人8吸入、小児4吸入）までとすること。

##### (解説)

\*<sup>1</sup> 本剤は3時間以上効果が持続する。もし効果が3時間持続しない場合には、医師に相談するよう指示し、過度に使用しないよう指導する。

本剤投与後3時間の時点でも呼吸機能（FVC、FEV<sub>1.0</sub>）改善効果が持続してみられます<sup>1)</sup>。



\*<sup>2</sup> 1日4回までとすること。

本邦においては、厚生労働省の指示による定量噴霧式 $\beta_2$ 刺激薬共通の記載。

「喘息管理の国際指針」<sup>2)</sup>、「喘息予防・管理ガイドライン」<sup>3)</sup>に基づく。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果

国内16施設で実施された臨床試験191例中、効果判定が行われた本剤の承認適応疾患に対する疾患別有効率は頓用で以下の通りであった。

疾患名	有効率	有効以上
気管支喘息		75.0% (84/112)
小児喘息		54.2% (32/59)
肺気腫		75.0% (3/4)
急・慢性気管支炎		50.0% (6/12)
肺結核		50.0% (2/4)

#### (2) 臨床薬理試験

- 1) 単回投与試験  
該当資料なし
- 2) 反復投与試験  
該当資料なし

#### (3) 探索的試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

- 1) 無作為化平行用量反応試験  
該当資料なし
- 2) 比較試験（二重盲検等）  
該当資料なし
- 3) 安全性試験  
該当資料なし
- 4) 患者・病態別試験  
該当資料なし

#### (5) 治療的使用

該当資料なし

## 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

$\beta$ 受容体刺激薬：イソプレナリン、オルシプレナリン、プロカテロール、フェノテロール等

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位

肺・気道

#### (2) 作用機序

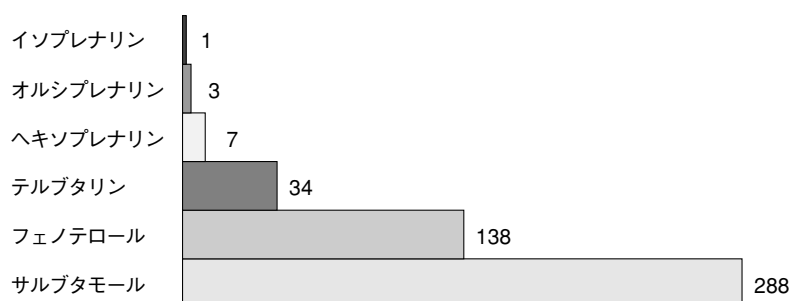
肺・気道局所において $\beta_2$ 受容体を刺激することにより、気管支平滑筋に対する弛緩作用を示す。

#### (3) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1. $\beta_2$ 受容体選択性（モルモット，in vitro）

モルモットの摘出気管筋弛緩作用（ $\beta_2$ 受容体）と、摘出心房筋刺激作用（ $\beta_1$ 受容体）の強さの比をもって $\beta_2$ 受容体に対する選択指数とし測定した結果、サルブタモールはイソプレナリンの288倍、オルシプレナリンの96倍、フェノテロールの2倍の高い $\beta_2$ 選択性を示した<sup>4)</sup>。

$\beta_2$ 受容体に対する選択指数の比較\*



\*イソプレナリンの $\beta_2$ 選択性を1とした時の比較

##### 2. 気管支拡張作用

###### (1) 気管支痙攣抑制作用（モルモット）

サルブタモールは吸入投与によりモルモットのアセチルコリン誘発気管支痙攣を抑制し、イソプレナリン、オルシプレナリンの吸入投与に比べ、その作用は優れ、かつ持続性であった<sup>5) 6)</sup>。

###### (2) 気道閉塞の抑制（喘息患者）

喘息患者にアセチルコリン、花粉、ハウスダスト（家塵）、ヒスタミン、 $\beta$ -遮断剤で誘発した気管支痙攣（気道閉塞）に対しても、サルブタモールの吸入投与により、気道抵抗の低下、FEV<sub>1</sub>の改善が認められた<sup>7) 8)</sup>。

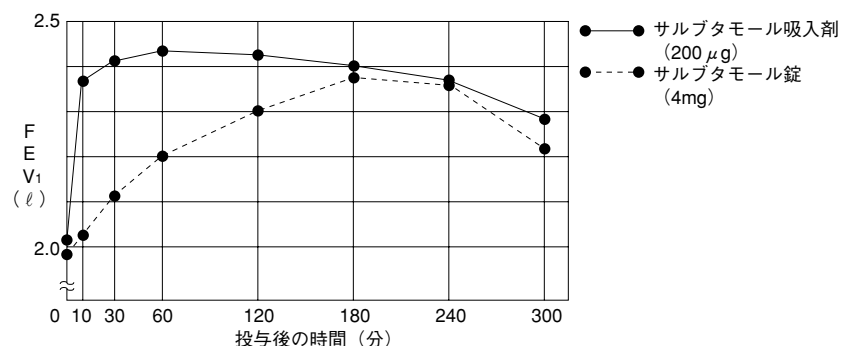
###### (3) 吸入剤と内服剤の気管支拡張作用の比較（喘息患者）

喘息患者に、サルブタモール吸入剤（サルブタモールとして200  $\mu$ g）とサルブタモール錠（サルブタモールとして4mg）をクロスオーバー法により投与し、経時的に呼吸機能（FEV<sub>1</sub>）を測定した。

気管支拡張作用の発現時間、効力および持続時間において、サルブタモール吸入剤は内服の場合の1/20の用量で優れた効果を示した<sup>9)</sup>。

## VI. 薬効薬理に関する項目

呼吸機能の変化

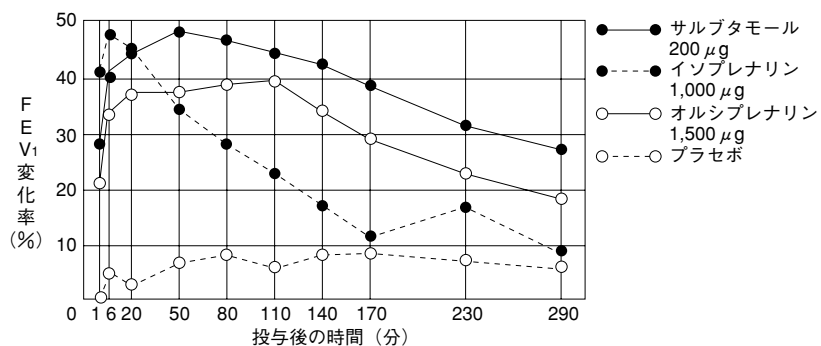


### (4) 各種吸入剤の気管支拡張作用の比較 (喘息患者)

喘息患者に、各種吸入剤をクロスオーバー法により投与し、経時的に呼吸機能 (FEV<sub>1</sub>) 変化率を検討した。

サルブタモールはイソプレナリンとFEV<sub>1</sub>の増加率が同程度であったが、作用持続時間は明らかに優れていた。また、オルシプレナリンよりも大きな増加率を示した<sup>10)</sup>。

呼吸機能変化率



### 3. 抗アレルギー作用 (ヒト in vitro)

ヒト肺切片を用いた実験で、サルブタモールは抗原抗体反応に伴って起こる肥満細胞からのヒスタミンおよびSRS-Aの遊離を抑制し、その強さはいずれもクロモグリク酸ナトリウムより優れていた<sup>11)</sup>。

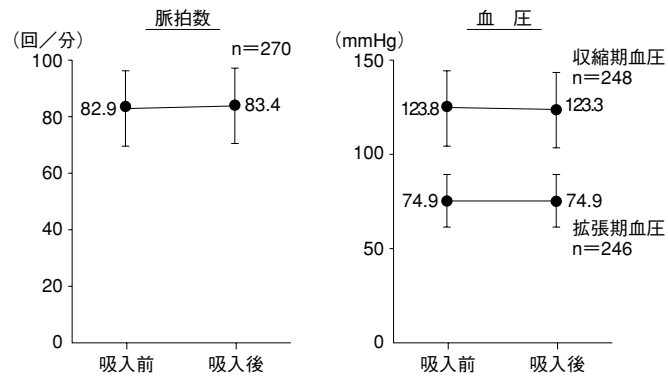
### 4. COMT (catechol-O-methyl transferase) 並びに POMT (phenyl-O- methyl transferase) による影響 (ヒト in vitro)

サルブタモールはノルエピネフリン、イソプレナリンに比してCOMT並びにPOMTの影響を受けることが少なく、したがってメチル化されにくい。よってサルブタモールの作用時間が長いことに関連していると考えられる。

### 5. 心臓系に対する影響 (喘息患者)

本剤の循環器系への影響について、喘息患者で調査した結果、脈拍数、収縮期血圧、拡張期血圧ともにサルブタモール吸入前後で変動はみられなかった。

サルブタモール吸入投与前後における脈拍数および血圧の変化



## 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

(3) 通常用量での血中濃度

該当資料なし

(参考) 外国人における検討

健康人2例に対し<sup>3</sup>H-サルブタモール 100  $\mu\text{g}$ を単回吸入投与した際、1例のみ血中にサルブタモールが検出され、投与後1分で0.67  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、5分で0.38  $\mu\text{g}/\text{dL}$ の値を示したが、投与後10分から6時間では、サルブタモールは検出されなかった<sup>12)</sup>。

(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

2.3%

(健康成人5例にサルブタモール62.5～95  $\mu\text{g}/\text{kg}$ を吸入した外国人のデータ)<sup>13)</sup>

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

6.9  $\pm$  0.32 mL/kg  $\cdot$  min

(健康成人5例にサルブタモール11～57.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈内投与した外国人のデータ)<sup>13)</sup>

(5) 分布容積

平衡状態分布容積：9.12L/kg

(健康成人5例にサルブタモール11～57.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈内投与した外国人のデータ)<sup>13)</sup>

(6) 血漿蛋白結合率

ヒトの血漿を用いたin vitroの検討では7～8%である<sup>14)</sup>。

### 3. 吸収

吸収部位：肺

## 4. 分 布

## (1) 血液—脳関門通過性

<参考>

ラットに<sup>3</sup>H-サルブタモール25mg/kgを1回経口投与し、全身オートラジオグラムを作成した結果からは、脳への移行はほとんど認められていない<sup>12)</sup>（「(5) その他の組織への移行性」の項参照）。

## (2) 胎児への移行性

妊娠19日目のラットに<sup>3</sup>H-サルブタモールを20mg/kg腹腔内投与した場合、母体血漿中濃度の10%が胎仔血漿中に回収された<sup>15)</sup>。

ヒトの胎盤小葉を用いたin vitroの検討で12%移行した<sup>16)</sup>。

## (3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

## (4) 髄液への移行性

該当資料なし

## (5) その他の組織への移行性

<参考>

吸入投与<sup>12)</sup>

ビーグル犬4匹に<sup>3</sup>H-サルブタモール1,000 $\mu$ gを吸入投与した。投与直後の肺、気管、気管支への移行については、64～70%は吸入装置であるGlass chamber中と気管導入管中に残留し、約15.2% (9.9～21.6%)は肺葉内へ分布し、気管および気管支へは約0.85% (0.38～1.54%)が保持されるにすぎなかった。

経口投与<sup>12)</sup>

ラット (Sprague-Dawley系) に、<sup>3</sup>H-サルブタモール25mg/kgを単回経口投与し、組織移行性を全身オートラジオグラフィーおよび投与量当りの臓器内百分率でみると、サルブタモールは、肝、肺、腎 (オートラジオグラフィーでは血液にも) に高く、心にはきわめて少ないかほとんど認められず、脳にはほとんど移行していない。

サルブタモール25mg/kgを単回経口投与した時の臓器内濃度 (ラット)

臓器	投与後各時間における投与総量に対する 臓器内サルブタモールの百分率 (%)						
	1	2	4	6	24	48	96
脳	0	0.07	0	0	0	0	0
肺	0.05	0.08	0.04	0.05	0	0	0
心	0.02	0.04	0.02	0.02	0	0	0
肝	2.30	6.79	3.78	3.01	0.39	0.14	0
脾	0.01	0.02	0.01	0.01	0	0	0
腎	0.48	0.93	0.40	0.27	0.02	0.02	0

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

ヒトでの主要代謝物はサルブタモールの4'-O-硫酸エステル抱合体であり<sup>17)</sup>、健康人10例に400 $\mu$ gを吸入した場合の24時間までの尿中回収率は以下のとおりであった(外国人のデータ)<sup>18)</sup>。胃腸管あるいは肝臓での代謝が示唆されている<sup>19)</sup>。

サルブタモールとその代謝物硫酸抱合体の尿中回収率 (Mean  $\pm$  S.D.)

回収時間 (hr)	サルブタモール (%)	代謝物 (%)	サルブタモール + 代謝物 (%)
0-0.5	2.06 $\pm$ 0.76	0.45 $\pm$ 0.51	2.51 $\pm$ 0.89
0.5-1.0	1.60 $\pm$ 0.44	0.77 $\pm$ 0.45	2.37 $\pm$ 0.79
1.0-2.0	2.95 $\pm$ 1.00	3.49 $\pm$ 1.14	6.43 $\pm$ 1.91
2.0-4.0	4.19 $\pm$ 1.14	8.09 $\pm$ 1.37	12.28 $\pm$ 1.63
4.0-6.0	3.09 $\pm$ 1.07	5.25 $\pm$ 2.04	8.34 $\pm$ 2.54
6.0-10.0	3.78 $\pm$ 0.94	6.84 $\pm$ 8.18	10.62 $\pm$ 8.18
10.0-24.0	6.25 $\pm$ 3.68	8.57 $\pm$ 4.92	14.82 $\pm$ 7.30
Total	23.91 $\pm$ 5.10	33.46 $\pm$ 13.10	57.42 $\pm$ 14.90

<参考>

ラットの経口投与試験では、肝臓でグルクロン酸抱合体となることが認められている<sup>15)</sup>。

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

サルブタモールの経口投与では初回通過効果が示唆されている (外国人のデータ)<sup>14)</sup>。

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

代謝物の活性はイソプレナリンの1/2000と報告されている<sup>19)</sup>。

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

健康成人10例 (22~25歳、52~80kg) にサルブタモール錠4mgを経口投与した時 (外国人のデータ)<sup>14)</sup>

硫酸エステル抱合体

最高血漿中濃度: 49.6 ~ 120ng/mL

最高血中濃度到達時間: 1.00 ~ 5.15時間

腎クリアランス: 98.5  $\pm$  23.5mL/min (Mean  $\pm$  S.D.)

尿中排泄率: 48.2  $\pm$  7.3 % (Mean  $\pm$  S.D.、8時間)

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位

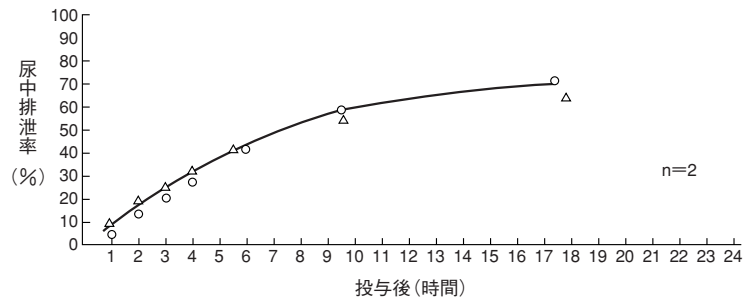
大部分は尿中に排泄され、糞中排泄はわずかである。

<参考>

喘息患者6例に<sup>3</sup>H-サルブタモールを4mgあるいは8mg経口投与した場合、24時間で投与量の58.3~78.0%が尿中に排泄され、このうちの4例では3日間で1.2~7.0%が糞中に排泄された (外国人のデータ)<sup>20)</sup>。

## (2) 排泄率

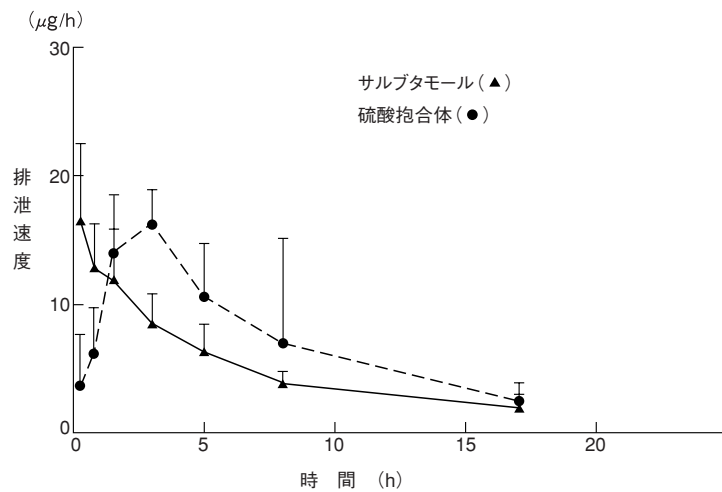
健康人各2例に<sup>3</sup>H-サルブタモールを単回吸入投与した場合、投与後17時間以内に投与量の60～70%が尿中に排泄された（外国人のデータ<sup>21)</sup>。



<sup>3</sup>H-サルブタモール吸入投与における尿中排泄率

## (3) 排泄速度

健康人10例（平均年齢29.3 ± 7.3歳、平均体重68.3 ± 10.7kg）に400 $\mu$ gを吸入した場合の尿中排泄速度は以下のとおりであった（外国人のデータ<sup>18)</sup>。



## 7. 透析等による除去率

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

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

### 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〕\*<sup>1</sup>
- (2) 高血圧の患者〔 $\alpha$ 及び $\beta_1$ 作用により血圧を上昇させるおそれがある〕\*<sup>2</sup>
- (3) 心疾患のある患者〔 $\beta_1$ 作用により症状を悪化させるおそれがある〕\*<sup>2</sup>
- (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〕\*<sup>3</sup>

（解説）

\* 1  $\beta$  刺激剤に共通の記載です。

甲状腺は交感神経系の支配をうけており、一方、甲状腺ホルモンは $\beta$ 受容体の数を増加させます。すなわち、甲状腺亢進症では $\beta$ 受容体を介するシステムのトーンが高まっている状態にあり<sup>22)</sup>、 $\beta$ 刺激剤に過剰反応する可能性があります。

甲状腺機能亢進症患者には、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もので慎重に投与して下さい。

\* 2  $\beta$  刺激剤に共通の記載です。

本剤は $\beta_2$ 受容体に強い親和性を示しますが、 $\beta_1$ 受容体にも弱い親和性があります<sup>23)</sup>。また、 $\alpha$ 受容体刺激作用を示す可能性があります。

$\alpha$ 受容体を刺激すると、血管収縮作用により血圧が上昇します。また、 $\beta_1$ 受容体を刺激すると、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ります。

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必要があります。

\* 3  $\beta$  刺激剤に共通の記載です。

$\beta_2$ 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ります。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もので慎重に投与して下さい。

## 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) 本剤の使用は、患者又は保護者が適正な使用方法について十分に理解しており、過量投与になるおそれのないことが確認されている場合に限ること。
- (2) 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り、特に発作発現時の吸入投与の場合には使用が過度になりやすいので十分に注意すること。
- (3) 投与にあたっては、過度の使用を防止するために、用法・用量を正しく指導し、経過観察を十分に行うこと。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、気道炎症の増悪が疑われ、本剤の効果が認められないままに過度の使用になる可能性があるため、本剤の投与を中止し、他の適切な治療法に切り替えること。
- (4) 発作が重篤で吸入投与の効果が不十分な場合には、可及的速やかに医療機関を受診し治療を受けるよう注意を与えること。

## (解説)

$\beta$  刺激剤共通の記載です。

本剤は気管支喘息や肺気腫等の気道閉塞性の諸症状を緩解させる**対症療法剤**です。

従って、本剤の使用回数が増加した場合には、原疾患の進行、悪化が予測されます。

この際に他の治療を併用することなく本剤の使用を過度に続けた場合には、**不整脈や心停止**などの重大な心疾患を起こすおそれがあります(1. 慎重投与 (3)を参照)。特に気管支喘息の患者においては、発作発現時に使用が過度になりやすくなるため、用法・用量を正しく指導し、経過観察を十分に行うことが重要です。**【重要な基本的注意(2)】**

しかしながら、正しく使用しても効果が不十分な場合には、他の治療に切り替える、あるいは他の治療を併用することが必要です。気管支喘息においては、基本的な病態である気道炎症の増悪が予測されるため、吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の投与が推奨されています<sup>2)3)</sup>。**【重要な基本的注意(3)】**

また、重篤な喘息発作時に本剤の効果が不十分なまま投与を続けると、受診の機会を失い喘息の悪化による呼吸停止などの重大な転帰を招くおそれがあります。本剤投与により症状が緩解しない発作の場合は、直ちに医療機関を受診し適切な治療を受けるよう患者に注意を与えて下さい。**【重要な基本的注意(4)】**

本剤の使用は、患者が上述のような適正な使用方法について十分理解し、過量投与になるおそれのないことが確認された場合のみ投与して下さい。また、小児へ投与する場合は、必要に応じ保護者に適正な使用方法を理解させて下さい。**【重要な基本的注意(1)】**

## 7. 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 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すおそれがある* <sup>1</sup> 。	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る。そのため、不整脈を起すことがある。
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すおそれがある。 血清カリウム値のモニターを行う* <sup>2</sup> 。	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）

\* 1  $\beta$  刺激剤に共通の記載です。

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を併用した場合、これら薬剤も  $\beta$  刺激作用をもつため、本剤を過量投与した時と同様な重大な心疾患を引き起こす危険性が予測されます（1. 慎重投与(3)ならびに 2. 重要な基本的注意(2)を参照）。  
これら薬剤との併用による副作用報告に基づく記載ではありませんが、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す。

\* 2  $\beta$  刺激剤に共通の記載です。

一般に  $\beta$  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ります（4. 副作用 1)重大な副作用を参照）。  
一方、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3',5'モノフォスフェイト)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ます。また、ステロイド及びチアジド系、ループ系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ます。  
従って、本剤とこれら薬剤の併用により、血中のカリウム値の低下が増強される可能性があります。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ことがありますので、必要に応じ血中のカリウム値のモニターを行って下さい。

## 8. 副作用

## (1) 副作用の概要

## 4. 副作用

総症例3212例中、56例(1.7%)に臨床検査値の変動を含む副作用が報告された。その主なものは心悸亢進35例(1.1%)、気道刺激症状9例(0.3%)、悪心8例(0.2%)、脈拍増加5例(0.2%)、頭痛5例(0.2%)であった(使用成績の調査結果)。

## 1) 重大な副作用

$\beta_2$ 刺激剤により重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。また、 $\beta_2$ 刺激剤による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。さらに、低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には、血清カリウム値をモニターすることが望ましい。

## 2) 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。

	0.1%～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注1)</sup>			発疹
循環器	心悸亢進、脈拍増加	不整脈、血圧変動	
精神神経系	頭痛	振戦	
消化器	悪心		
その他	気道刺激症状		

注1) このような場合には投与を中止すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常（副作用として）一覽

項目別副作用発現率

	承認時迄の 調 査	承認時以降の 調査(昭和56年 3月31日まで)	計
①調査施設数	15カ所	355カ所	370カ所
②調査症例数	243例	2,969例	3,212例
③副作用発現症例数	25例	31例	56例
④副作用発現件数	31件	42件	73件
⑤副作用発現症例率 (③÷②×100)	10.3%	1.0%	1.7%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
<循環器系>	22(9.1)	21(0.7)	43(1.3)
心悸亢進	19(7.8)	16(0.5)	35(1.1)
脈拍増加	1(0.4)	4(0.1)	5(0.2)
不整脈	1(0.4)	1(0.03)	2(0.06)
血圧上昇	1(0.4)	0	1(0.03)
<精神・神経系>	4(1.5)	2(0.07)	6(0.2)
頭痛	3(1.1)	2(0.07)	5(0.2)
手指振戦	1(0.4)	0	1(0.03)
<胃腸系>	2(0.8)	10(0.3)	12(0.4)
悪心	1(0.4)	7(0.2)	8(0.2)
食欲不振	0	1(0.03)	1(0.03)
胃痛	0	1(0.03)	1(0.03)
下痢	0	1(0.03)	1(0.03)
吃逆	1(0.4)	0	1(0.03)
<その他>	3(1.2)	9(0.3)	12(0.4)
気道刺激症状	1(0.4)	8(0.3)	9(0.3)
痰	1(0.4)	0	1(0.03)
前胸部不快感	0	1(0.03)	1(0.03)
頭がボーッとする	1(0.4)	0	1(0.03)

尚、臨床検査値異常は認められなかった。

(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

原疾患別副作用発現状況

対象	原疾患							
	気管支喘息	小児喘息	肺気腫	急・慢性 気管支炎	肺結核	その他	不明	合計
調査症例数	2,256	399	160	314	32	28	4	3,193
副作用発現症例数	27	1	2	2	1	0	0	33
副作用発現件数	36	1	7	2	2	0	0	48
副作用発現症例率(%)	1.2	0.3	1.3	0.6	3.1	0	0	1.0

合併症の有無別副作用発現状況

対象 \ 合併症	有	無	不明	合計
調査症例数	686	2,271	12	2,969
副作用発現症例数	12	19	0	31
副作用発現件数	21	21	0	42
副作用発現症例率(%)	1.7	0.8	0	1.0

#### (4) 薬剤アレルギーに対する注意及び試験法

〔(1)副作用の概要 2)その他の副作用 過敏症〕参照

### 9. 高齢者への投与

#### 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

### 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

#### 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること〔動物実験（マウス）で催奇形作用が報告されている<sup>24)</sup>〕。

### 11. 小児等への投与

#### 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。

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

特になし

### 13. 過量投与

- ・本剤の使用は、患者又は保護者が適正な使用方法について十分に理解しており、過量投与になるおそれのないことが確認されている場合に限ること。
- ・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り、特に発作発現時の吸入投与の場合には使用が過度になりやすいので十分に注意すること。
- ・投与にあたっては、過度の使用を防止するために、用法・用量を正しく指導し、経過観察を十分に行うこと。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、気道炎症の増悪が疑われ、本剤の効果が認められないままに過度の使用になる可能性があるため、本剤の投与を中止し、他の適切な治療法に切り替えること。

**14. 適用上の注意及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）**

該当しない

**15. その他の注意**

外国において、ネブライザーによるサルブタモール硫酸塩とイプラトロピウム臭化物水和物の併用を行った患者で、吸入液が眼に入った場合に急性閉塞隅角緑内障があらわれたとの報告がある。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理

作用	動物種	用量 mg/kg	投与方法	結果	備考・実験法
①一般行動に与える影響	マウス	25、50 100、200	経口	(-) 軽度の運動失調、 自発運動の低下	Irwinの行動観察表による
②体温に対する作用	マウス ウサギ	100 3.2	経口 経口、静注	(-) (-)	
③抗痙攣作用	マウス	200	経口	(-)	抗電撃痙攣・抗ペンテトラゾール痙攣作用
④鎮痛作用	マウス	200	経口	(-)	Haffner変法、Stretching法
⑤自発運動に対する作用	マウス	5、50<	経口	(↑)	投与量増加により作用は増強しない
⑥回転棒、傾斜網順応性に対する作用	マウス	200	経口	(-)	
⑦慢性自発性脳波に対する作用 急性自発性脳波に対する作用	ウサギ ウサギ	5 >10 40	静注 静注 静注	(-) 海馬のθ波、MCの 低振幅速波出現 (-)	慢性電極植え込み
⑧脊髄反射に対する作用	ネコ	20μg/kg	静注	(-)	
⑨チオペンタール 麻酔増強作用	マウス	200	経口	(↑)	増強作用は比較的弱い
⑩催眠作用	マウス	400	経口	(-)	正向反射の消失
⑪局所麻酔作用	モルモット	2%	点眼	(-)	角膜刺激法
⑫瞳孔に対する作用	マウス	25	経口	(N)	
⑬催吐作用	イヌ	5	静注	(-)	
⑭摘出小腸管に対する作用 <sup>25)</sup>	モルモット	1×10 <sup>-7</sup> g/mL 1×10 <sup>-4</sup> g/mL	添加 添加	(-) 軽度抑制	アセチルコリン収縮、セロトニン収縮、 ブラジキニン収縮、ヒスタミン収縮
⑮便秘作用	マウス	25	経口	(↓)	腸管内輸送距離、白色便排泄時間
⑯利尿作用	ラット	<0.5 >2.5	経口	(-) 尿量および電解質 排泄遅延	
⑰子宮に及ぼす作用 <sup>25)</sup> (1)摘出子宮 (2)非妊娠生体内子宮	ラット ラット	1×10 <sup>-9</sup> g/mL 1×10 <sup>-8</sup> g/mL 1μg/kg 3μg/kg	添加 静注	自発運動をやや抑制 持続的抑制 (-) 自発運動抑制	
⑱抗炎症作用	ラット	1.5 >3.1	経口	(-) 抑制	カラゲニン浮腫抑制効果

<注> (-) ……影響がない (N) ……対照に比較して有意差なし  
(↑) ……対照に比較して増大 (↓) ……対照に比較して減少

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

### 2. 毒性

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>26)</sup>

マウスおよびラットに滅菌蒸留水に溶解したサルブタモール硫酸塩を投与(静脈内、皮下、経口、腹腔内)した結果、マウス・ラットに対するサルブタモールのLD<sub>50</sub> (mg/kg)は次の通りであった。(7日間観察)

マウス・ラットにおけるLD<sub>50</sub>値 (mg/kg 体重)

投与方法	マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀
静脈内	50.5(47.2～54.1)	48.7(45.9～51.6)	62.1(58.1～66.5)	59.1(56.3～62.1)
皮下	795(704～899)	737(664～819)	> 2,500	> 2,500
経口	4,620(4,160～5,130)	4,750(4,240～5,320)	> 2,500	> 2,500
腹腔内	274(247～304)	239(223～256)	320(238～361)	295(266～327)

( ) 中は95%信頼限界

#### (2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性・慢性毒性 (ラット)<sup>26)</sup>

サルブタモールの主作用に起因する気管支拡張以外に皮下に対する局所刺激等が認められた。

	投与方法	投与期間 (週)	投与量 (mg/kg)	所見
亜急性毒性	経口	5	5、25	一般症状、血液学的、臨床化学的検査にて著変はみられない
			125、500、1,000	気管支拡張、体重増加抑制(雄)、肺、肝、腎のうっ血(1,000)、甲状腺コロイドの減少(1,000)
	皮下	5	25、50	著変はみられない
			150、300、600	気管支拡張、投与部位の痂皮形成、潰瘍、心重量の増加
慢性毒性	経口	26	0.6、10	著変はみられない
			30、60	気管支拡張
	皮下	26	0.3、3	著変はみられない
			10、30	気管支拡張、心重量増加傾向(雌)、投与部位の肉芽腫形成

## 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：包装に表示

### 2. 貯法・保存条件

室温保存

### 3. 薬剤取扱い上の注意点

1. 患者には使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
2. 用時振盪
3. 保管上の注意
  - (1) アダプターは噴霧を良好に保つため、少なくとも週1回以上流水か温湯でよく洗い、十分に乾燥し清潔に保管すること（洗浄・乾燥が不十分だと噴霧不良の原因となる）。
  - (2) ボンベは絶対に濡らさないこと（噴射口がつまる原因となる）。
  - (3) 30℃以上の場所に保管しないこと。
  - (4) ボンベは火中に投入しないこと。
  - (5) 地方自治体により定められたボンベの廃棄処理方法に従うこと。
  - (6) ボンベに穴を開けるときは空にしてから開けること。

### 4. 承認条件

該当しない

### 5. 包装

サルタノールインヘラー 100  $\mu$ g：13.5mL×5（専用アダプター付）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：ベネトリン錠2mg、ベネトリンシロップ0.04%、ベネトリン吸入液0.5%

同効薬：イソプレナリン塩酸塩、オルシプレナリン硫酸塩、フェノテロール臭化水素酸塩、塩酸ブ  
ロロテロール等

### 7. 国際誕生年月日

1968年11月29日

### 8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：2008年10月6日

承認番号：22000AMX02177

### 9. 薬価基準収載年月日

2008年12月19日

### 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

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

### 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

該当しない

### 13. 長期投与の可否

本剤は厚生労働省告示第107号第10条（平成18年3月6日付）に基づく、「投与期間の上限が設けられている医薬品」には該当しないが、投薬量は予見できる必要期間に従うこと。

### 14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

2254700G4037

### 15. 保険給付上の注意

該当しない

# XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 信太隆夫他：医学のあゆみ, **81** (13); 856, 1972
- 2) GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. Global strategy for asthma management and prevention 2006 : National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute Publication  
www.ginasthma.org
- 3) 社団法人日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会：喘息予防・管理ガイドライン2006, 協和企画, 2006
- 4) Offermeier, J. et al : Med. Proc., **18** ; 5, 1972
- 5) Cullum, V.A. et al : Br. J. Pharmacol., **35** ; 141, 1969
- 6) Brittain, R.T. : Postgrad. Med. J., **47** (Suppl.); 11, 1971
- 7) Gayrard, P. et al : Postgrad. Med. J., **47** (Suppl.); 46, 1971
- 8) Trindade, J.C. et al : Allergol. Immunopathol., **1** ; 401, 1973
- 9) Webb, J. et al : Br. J. Dis. Chest, **76** ; 351, 1982
- 10) Choo-Kang, Y.F.J. et al : B.M.J., **2** ; 287, 1969
- 11) Butchers, P.R. et al : Br. J. Pharmacol., **67** ; 23, 1979
- 12) Martin, L.E. et al : Eur. J. Pharmacol., **14** ; 183, 1971
- 13) Vaisman, N. et al : J. Pediatr. **111** (6 Part1), 914, 1987
- 14) Morgan, D. J. et al : Br. J. Clin. Pharmacol., **22** ; 587, 1986
- 15) Gardey-Levassort, C. et al : Dev. Pharmacol. Ther. **4** (3-4); 151, 1982
- 16) Nandakumarau, M. et al : Dev. Pharmacol. Ther., **3** ; 88, 1981
- 17) Lin, C. et al : Drug Metab. Dispos **5** (3), 234, 1977
- 18) Hindle, M & Chrystyn, H. : Br. J. Clin. Pharmacol. **34** (4), 311, 1992
- 19) Evans, M.E. et al : Xenobiotica, **3** (2); 113, 1973
- 20) Walker, S.R. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. **13** (6), 861, 1972
- 21) Kennedy, M. C. S. & Simpson, W. T. : Br. J. Dis. Chest. **63** (3), 165, 1969
- 22) 山本蒔子他：薬理と治療, **11** ; 3975, 1983
- 23) 岩波克之：日本薬剤師会雑誌, **49** ; 435, 1997
- 24) Szabo, K.T. et al : Teratology, **12** ; 336, 1975
- 25) 小林晋作他：医薬品研究, **2** (2); 120, 1971
- 26) 増田 裕他：医薬品研究, **2** (2); 128, 1971

## 2. その他の参考文献

なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

販売名	国名	発売年月 (CFC 製剤)	発売年月 (HFA 製剤)
Ventolin	イギリス	1969年 1月	1998年 10月
Ventoline	ノルウェー	1970年 7月	1998年 3月
Ventolin	スイス	1971年 5月	1997年 10月
Sultanol	ドイツ	1971年 7月	1997年 5月
Ventolin	アメリカ	1981年 5月	2001年 11月

※日本におけるサルタノール (HFA 製剤) の発売年月は1998年12月

### 2. 海外での効能・効果、用法・用量

国名	イギリス	アメリカ
販売名	VENTOLIN INHALER	VENTLIN INHALATION
効能・効果	<u>成人・小児とも</u> <u>急性気管支収縮の緩解</u> <u>運動誘発喘息の予防</u>	<u>4歳以上</u> <u>急性気管支収縮の予防と可</u> <u>逆性気管支閉塞障害の緩解、</u> <u>運動誘発喘息の予防</u>
許可年月日	1969年 1月	1981年 5月
剤型・含量	定量噴霧式吸入剤 100 $\mu$ g/shot	定量噴霧式吸入剤 90 $\mu$ g/shot (アルブテロールとして)
用法・用量	<u>成人・小児とも</u> <u>サルブタモールとして通常1回1</u> <u>~2吸入。</u>	<u>4歳以上で通常1回2吸入</u>

※但し、日本における効能・効果は

「下記疾患の気道閉塞障害に基づく諸症状の緩解

気管支喘息、小児喘息、肺気腫、急・慢性気管支炎、肺結核」

用法・用量は

「サルブタモールとして、通常成人1回200 $\mu$ g (2吸入)、小児1回100 $\mu$ g (1吸入) を吸入する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。」であり、外国のアンダーラインの効能・効果、用法・用量については本邦の承認事項と異なる。

製造販売元

**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

グラクソ・スミスクラインの製品に関するお問い合わせ・資料請求先

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)