

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

気管支拡張剤

処方せん医薬品

ベネトリン[®]吸入液 0.5%**Venetlin[®] for Inhalation 0.5%**

サルブタモール硫酸塩吸入液

剤形	吸入液剤
規格・含量	1mL中 日局サルブタモール硫酸塩6mg (サルブタモールとして5mg)
一般名	和名：サルブタモール硫酸塩 (JAN) 洋名：Salbutamol Sulfate (JAN)
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2008年 9月25日 薬価基準収載年月日：2008年12月19日 発売年月日：1973年 9月12日
開発・製造・輸入・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	

本 I F は2008年12月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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
 - (3) 名称の由来 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 3
4. 有効成分の確認試験法 3
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、規格及び性状 5
 - (3) 製剤の物性 5
 - (4) 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. 製剤の各種条件下における安定性 5
4. 溶解後の安定性 7
5. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) 7
6. 製剤中の有効成分の確認試験法 9
7. 製剤中の有効成分の定量法 9
8. 容器の材質 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 10
 - (1) 効能・効果 10
 - (2) 効能・効果に関連する
使用上の注意 10
2. 用法及び用量 10
 - (1) 用法・用量 10
 - (2) 用法・用量に関連する
使用上の注意 10
3. 臨床成績 10
 - (1) 臨床効果 10
 - (2) 臨床薬理試験：忍容性試験 10
 - (3) 探索的試験：用量反応探索試験 10
 - (4) 検証的試験 10
 - 1) 無作為化平行用量反応試験 10
 - 2) 比較試験 11
 - 3) 安全性試験 11
 - 4) 患者・病態別試験 12
 - (5) 治療的使用 12
 - 1) 使用成績調査・特別調査・
市販後臨床試験 12
 - 2) 承認条件として実施予定の内容
又は実施した試験の概要 12

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 13
2. 薬理作用 13
 - (1) 作用部位・作用機序 13
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 13
3. 心脈管系に対する作用 16

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 17
 - (1) 治療上有効な血中濃度 17
 - (2) 最高血中濃度到達時間 17
 - (3) 通常用量での血中濃度 17
 - (4) 中毒症状を発現する血中濃度 18
2. 薬物速度論的パラメータ 18
 - (1) 吸収速度定数 18
 - (2) バイオアベイラビリティ 18
 - (3) 消失速度定数 18
 - (4) クリアランス 18
 - (5) 分布容積 18
 - (6) 血漿蛋白結合率 18
3. 吸 収 18
4. 分 布 19
 - (1) 血液-脳関門通過性 19
 - (2) 胎児への移行性 19

(3) 乳汁中への移行性	19
(4) 髄液への移行性	19
(5) その他の組織への移行性	19
5. 代謝	20
(1) 代謝部位及び代謝経路	20
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等)の分子種	20
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	20
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	20
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	20
6. 排泄	20
(1) 排泄部位	20
(2) 排泄率	21
(3) 排泄速度	21
7. 透析等による除去率	21
(1) 腹膜透析	21
(2) 血液透析	21
(3) 直接血液灌流	21

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	22
2. 禁忌内容とその理由	22
3. 効能・効果に関連する使用上の 注意とその理由	22
4. 用法・用量に関連する使用上の 注意とその理由	22
5. 慎重投与内容とその理由	22
6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法	23
7. 相互作用	24
(1) 併用禁忌とその理由	24
(2) 併用注意とその理由	24
8. 副作用	25
(1) 副作用の概要	25
1) 重大な副作用と初期症状	25
2) その他の副作用	25
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床 検査値異常一覧	26
(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	26
(4) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	26
9. 高齢者への投与	27
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	27
11. 小児等への投与	27
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
13. 過量投与	27
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)	27

15. その他の注意	27
16. その他	27

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	28
2. 毒性	29
(1) 単回投与毒性試験	29
(2) 反復投与毒性試験	29
(3) 生殖発生毒性試験	30
(4) その他の特殊毒性	30

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	31
2. 貯法・保存条件	31
3. 薬剤取扱い上の注意点	31
4. 承認条件	31
5. 包装	31
6. 同一成分・同効薬	31
7. 国際誕生年月日	31
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	31
9. 薬価基準収載年月日	31
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	31
11. 再審査結果、再評価結果公表 年月日及びその内容	31
12. 再審査期間	31
13. 長期投与の可否	31
14. 厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	31
15. 保険給付上の注意	31

XI. 文献

1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	32

XII. 参考資料

主な外国での発売状況	33
------------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ベネトリン(一般名:サルブタモール硫酸塩、Salbutamol Sulfate)は、英国のグラクソ・スミスクライン社によっ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であり、 β_2 受容体に選択的に作用する β_2 受容体刺激剤(β_2 adrenergic stimulant)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 β_2 受容体に選択的に作用し、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すぐれており、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 β_2 受容体に選択的に作用し、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、承認を取得した。

2. 製品の特徴及び有用性

1. 気管支拡張作用が強力かつ持続性である。
2. 心脈管系に対する影響は少ない。
3. β_2 受容体刺激作用が強く選択性が高い。
4. 気管支喘息、小児喘息に対する比較対照試験ですぐれた効果が認められている。
5. 総症例2,508例中、副作用が報告されたのは70例(2.79%)であり、そのうち主なものは、頭痛(1.04%)、心悸亢進(0.88%)、手指振戦(0.64%)等であった。[新開発医薬品の副作用のまとめ(その31)]¹⁾

なお、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

ベネトリン®吸入液 0.5%

(2) 洋名

Venetlin®for Inhalation 0.5%

(3) 名称の由来

不明。ベネトリンの英国での市販名はVENTOLIN™である (ventilate : 換気をする)。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

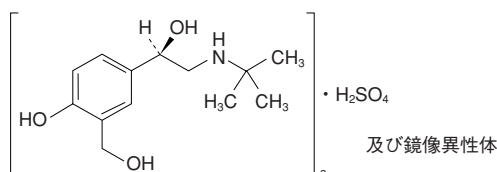
サルブタモール硫酸塩 (JAN)

(2) 洋名(命名法)

Salbutamol Sulfate (JAN)

Salbutamol (INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $(C_{13}H_{21}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$

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 (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : CS-290

7. CAS 登録番号

51022-70-9

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

本品は白色の粉末である。

(2) 溶解性

本品は水に溶けやすく、エタノール（95）又は酢酸（100）に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

臨界相対湿度 90 % RH

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

350℃以下では融解しない。

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

分配係数（log P）

pH	3.9	7.1	10.7
溶媒			
1-オクタール	-3.00	-2.15	-1.10

(7) その他の主な示性値

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

本品の水溶液（1→20）は旋光性を示さない。

3. 有効成分の各種条件下における安定性

温度	光	その他の条件	保存期間	結果
4、25℃	遮光	気密	24ヵ月	外観、含量に変化なし
30、40、50℃	遮光	気密	12ヵ月	
室温	散光	気密	6ヵ月	
40℃	—	開放・80% RH	6ヵ月	

4. 有効成分の確認試験法

- (1) 本品の0.1mol/L塩酸試液溶液（1→12500）につき、「紫外可視吸光度測定法」により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (2) 本品を乾燥し、「赤外吸収スペクトル測定法」の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (3) 本品の水溶液（1→20）は硫酸塩の定性反応を呈する。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

5. 有効成分の定量法

本品を乾燥し、その約0.9gを精密に量り、酢酸（100）50mLを加え、加温して溶かし、冷後、0.1mol/L過塩素酸で滴定する（指示薬：クリスタルバイオレット試液3滴）。ただし、滴定の終点は液の紫色が青色を経て青緑色を呈するときとする。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L過塩素酸 1mL=57.67mg $(\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$

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

剤形：液剤

規格：1mL中 日局サルブタモール硫酸塩6mg(サルブタモールとして5mg)

性状：無色の液

(3) 製剤の物性

pH：2.3～5.0

(4) 無菌の有無

生菌数 細菌：10個以下/mL 特定菌：陰性

真菌：10個以下/mL

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1mL中 日局サルブタモール硫酸塩6mg (サルブタモールとして5mg)

(2) 添加物

濃ベンザルコニウム塩化物液50、pH調節剤

3. 製剤の各種条件下における安定性

気密容器（遮光）に入れて、4℃または25℃で保存したとき、少なくとも24ヵ月間は外観、含量ともに安定であった。

また、25℃で36ヵ月または40℃以上で6ヵ月間保存したとき、着色変化（無色→微黄色）が見られたが含量低下はほとんどみられなかった。

長期保存試験（25℃、褐色瓶/函）

試料No.	項目	経時月数				
		スタート	6M	12M	24M	36M
1	外観	適合	適合	適合	適合	適合*
	pH	3.6	3.6	3.5	3.6	3.6
	含量(w/v%)(サルブタモール硫酸塩)	0.596	0.606	0.604	0.605	0.611
2	外観	適合	適合	適合	適合	適合*
	pH	3.6	3.6	3.5	3.6	3.6
	含量(w/v%)(サルブタモール硫酸塩)	0.612	0.620	0.607	0.587	0.590
3	外観	適合	適合	適合	適合	適合*
	pH	3.6	3.5	3.5	3.6	3.4
	含量(w/v%)(サルブタモール硫酸塩)	0.610	0.601	0.604	0.599	0.600

* 液の色調：「適合」の範囲内であるが、経時3年がかすかに着色（微褐色）傾向が認められる。

IV. 製剤に関する項目

開封後の安定性

曝光試験（昼光色蛍光ランプ、25～28℃、65%RH～80%RH）

包装形態	露光量(Lux・hr)				
	試験項目	開始時	20万	40万	60万
褐色瓶	外観	適合	適合	適合	適合
	含量(w/v%)	0.592	0.603	0.590	0.602
白色瓶	外観	適合	適合	適合	適合
	含量(w/v%)	0.592	0.603	0.597	0.606

ベネトリン吸入液0.5%の投薬瓶（着色樹脂瓶）での安定性

室温（25℃）及び冷所（10℃）での投薬瓶での保管で4週までは経時による変化は認められない。

	項目	開始時	経時1週	経時2週	経時4週
室温（25℃）	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.6	3.6	3.6	3.6
	含量(%)	100	98	99	99
冷所（10℃）	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	3.6	3.6	3.6	3.6
	含量(%)	100	99	99	99

（含量：開始時のサルブタモール硫酸塩含量を100%とし、残存率で記載した）

4. 溶解後の安定性

生理食塩水にて混合直後を100とした時のサルブタモール濃度を4週間室温または冷暗所に保管しHPLC法にて測定した結果、ベネトリン吸入液調整液中のサルブタモールはどの条件下においても4週まで安定であった。

		生食にて 5倍希釈	生食にて 10倍希釈	生食にて 15倍希釈	生食にて 20倍希釈
1W	室温	103.4	99.6	102.1	102.0
	冷暗所	103.6	99.4	99.7	101.2
2W	室温	102.7	100.0	101.5	101.6
	冷暗所	102.0	98.4	100.9	100.4
3W	室温	103.1	98.6	100.0	98.8
	冷暗所	100.6	97.6	99.4	100.4
4W	室温	100.4	98.2	99.4	101.6
	冷暗所	100.6	97.6	98.8	100.4

室温 [24～25℃、蛍光灯下]、冷暗所 [4～6℃] (%)

5. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

- (1) 保存条件： 4℃（遮光）、25℃（散光）
 (2) 観察時期： 配合直後、1日後、1週・2週・3週・4週・5週間後
 (3) 観察項目： 外観（色調、性状）、pH、含量（濁り発生後中止）

配合組成 (製造販売元)	配合比	観察時期	4℃（遮光）			25℃（散光）		
			外観	pH	含量(%)	外観	pH	含量(%)
ベネトリン吸入液0.5% アレバル吸入用溶解液0.125%* (アルフレッサ ファーマ)	1	配合直後	無色透明	8.26	100.0	無色透明	8.26	100.0
		1日後	無色透明	8.35	101.3	無色透明	8.56	102.0
	3	1週間後	無色透明	8.49	101.6	無色透明	9.10	101.2
		2週間後	無色透明	8.80	102.1	無色透明	9.21	99.4
		3週間後	無色透明	8.95	100.5	無色透明	9.36	100.9
		4週間後	無色透明	8.89	102.5	無色透明	9.39	98.0
		5週間後	無色透明	8.96	99.9	無色透明	9.44	98.7
ベネトリン吸入液0.5% アレバル吸入用溶解液0.125%* (アルフレッサ ファーマ)	1	配合直後	無色透明	8.29	100.0	無色透明	8.29	100.0
		1日後	無色透明	8.40	100.7	無色透明	8.60	99.1
	10	1週間後	無色透明	8.80	99.7	無色透明	9.04	99.5
		2週間後	無色透明	8.91	104.1	無色透明	9.00	100.4
		3週間後	無色透明	9.01	98.9	無色透明	9.04	99.5
		4週間後	無色透明	8.95	100.2	無色透明	9.00	97.5
		5週間後	無色透明	9.05	100.0	無色透明	9.06	98.3

*アレバルの適用上の注意に下記の記載がありますのでご注意ください。

配合変化（用時混合すること）

本剤は弱アルカリ性の水溶液であり、混合により他の呼吸器官用剤の成分に変化を起すことがあるので、速やかに使用すること。

IV. 製剤に関する項目

配合組成 (製造販売元)	配合比	観察時期	4℃ (遮光)			25℃ (散光)		
			外観	pH	含量(%)	外観	pH	含量(%)
ベネトリン吸入液0.5% インターール吸入液 (アステラス製薬)	1 5	配合直後	無色透明	4.93	100.0	無色透明	4.93	100.0
		1日後	無色透明	4.90	100.6	無色透明	4.90	99.5
		1週間後	無色透明	4.90	101.8	無色透明	4.74	100.8
		2週間後	無色透明	5.00	104.2	無色透明	5.15	103.7
		3週間後	無色透明	5.03	102.3	無色透明	6.12	103.2
		4週間後	無色透明	4.95	103.9	無色透明	6.76	103.9
		5週間後	無色透明	5.05	102.8	無色透明	7.23	104.0
ベネトリン吸入液0.5% インターール吸入液 (アステラス製薬)	1 10	配合直後	無色透明	5.04	100.0	無色透明	5.04	100.0
		1日後	無色透明	5.04	100.2	無色透明	5.04	100.3
		1週間後	無色透明	5.08	101.5	無色透明	4.96	101.1
		2週間後	無色透明	5.06	101.5	無色透明	5.20	102.1
		3週間後	無色透明	5.08	100.9	無色透明	5.25	103.4
		4週間後	無色透明	4.99	101.3	無色透明	5.35	100.0
		5週間後	無色透明	5.05	100.4	無色透明	6.03	100.3
ベネトリン吸入液0.5% 生理食塩液 (大塚製薬)	1 10	配合直後	無色透明	4.55	100.0	無色透明	4.55	100.0
		1日後	無色透明	4.55	100.2	無色透明	4.60	100.1
		1週間後	無色透明	4.55	101.3	無色透明	4.61	101.7
		2週間後	無色透明	4.59	102.2	無色透明	4.81	102.6
		3週間後	無色透明	4.60	101.6	無色透明	4.83	101.6
		4週間後	無色透明	4.79	102.2	無色透明	4.82	103.2
		5週間後	無色透明	4.91	101.9	無色透明	4.86	101.5
ベネトリン吸入液0.5% 注射用水 (三共エール薬品)	1 10	配合直後	無色透明	4.39	100.0	無色透明	4.39	100.0
		1日後	無色透明	4.53	97.9	無色透明	4.45	99.1
		1週間後	無色透明	4.88	98.3	無色透明	4.91	100.5
		2週間後	無色透明	5.46	100.3	無色透明	6.00	99.5
		3週間後	無色透明	5.99	100.0	無色透明	6.02	100.5
		4週間後	無色透明	5.96	100.3	無色透明	5.80	100.0
		5週間後	無色透明	6.19	100.4	無色透明	5.82	99.7
ベネトリン吸入液0.5% ビソルボン吸入液 (日本ベーリンガーイン ゲルハイム)	1 1	配合直後	無色透明	2.83	100.0	無色透明	2.83	100.0
		1日後	無色透明	2.84	100.0	無色透明	2.83	102.3
		1週間後	無色透明	2.76	100.1	無色透明	2.75	100.2
		2週間後	無色透明	2.80	103.3	無色透明	2.80	101.9
		3週間後	無色透明	2.75	99.9	無色透明	2.80	100.2
		4週間後	無色透明	2.81	100.6	無色透明	2.76	100.3
		5週間後	無色透明	2.63	100.5	無色透明	2.65	101.2
ベネトリン吸入液0.5% ビソルボン吸入液 (日本ベーリンガーイン ゲルハイム)	1 3	配合直後	無色透明	2.75	100.0	無色透明	2.75	100.0
		1日後	無色透明	2.75	98.2	無色透明	2.76	99.5
		1週間後	無色透明	2.67	100.0	無色透明	2.70	98.5
		2週間後	無色透明	2.74	99.5	無色透明	2.74	99.8
		3週間後	無色透明	2.68	100.2	無色透明	2.73	101.2
		4週間後	無色透明	2.74	99.0	無色透明	2.69	100.7
		5週間後	無色透明	2.60	99.1	無色透明	2.60	100.4
ベネトリン吸入液0.5% ビソルボン吸入液 (日本ベーリンガーイン ゲルハイム)	1 5	配合直後	無色透明	2.74	100.0	無色透明	2.74	100.0
		1日後	無色透明	2.74	99.1	無色透明	2.74	100.3
		1週間後	無色透明	2.66	99.6	無色透明	2.70	98.4
		2週間後	無色透明	2.71	101.2	無色透明	2.74	99.8
		3週間後	無色透明	2.66	99.9	無色透明	2.73	98.6
		4週間後	無色透明	2.74	99.6	無色透明	2.66	100.1
		5週間後	無色透明	2.59	98.6	無色透明	2.61	98.7

IV. 製剤に関する項目

配合組成 (製造販売元)	配合比	観察時期	4℃ (遮光)			25℃ (散光)		
			外観	pH	含量(%)	外観	pH	含量(%)
ベネトリン吸入液0.5% ピソルボン吸入液 (日本ベーリンガーイン ゲルハイム)	1	配合直後	無色透明	3.09	100.0	無色透明	3.09	100.0
		1日後	無色透明	3.09	99.5	無色透明	3.09	98.5
	3	1週間後	無色透明	3.09	101.4	無色透明	3.08	100.1
		2週間後	無色透明	3.15	101.1	無色透明	3.16	100.8
		3週間後	無色透明	3.14	100.7	無色透明	3.15	100.4
		4週間後	無色透明	3.10	100.2	無色透明	3.09	100.8
10	5週間後	無色透明	3.08	99.3	無色透明	3.08	99.7	
	生理食塩液 (大塚製薬)							
ベネトリン吸入液0.5% ピソルボン吸入液 (日本ベーリンガーイン ゲルハイム)	1	配合直後	無色透明	3.00	100.0	無色透明	3.00	100.0
		1日後	無色透明	3.01	98.3	無色透明	3.01	98.4
	3	1週間後	無色透明	2.97	99.9	無色透明	2.98	97.5
		2週間後	無色透明	3.00	100.8	無色透明	3.00	100.3
		3週間後	無色透明	2.97	98.9	無色透明	2.95	98.8
		4週間後	無色透明	2.96	99.7	無色透明	2.90	99.6
10	5週間後	無色透明	2.76	98.3	無色透明	2.85	100.0	
	注射用水 (三共エール薬品)							
ベネトリン吸入液0.5% ムコフィリン吸入液20% (サンノーバ)	1	配合直後	白濁	7.65		白濁	7.65	
		1日後	白濁	7.74		白濁	7.71	
	3	1週間後	薄い白濁	8.05	白濁の	薄い白濁	8.01	白濁の
		2週間後	薄い白濁	8.16	ため測	薄い白濁	8.00	ため測
		3週間後	無色透明	8.20	定せず	無色透明	8.06	定せず
		4週間後	無色透明	8.20		無色透明	8.10	
10	5週間後	無色透明	8.33		無色透明	8.21		

6. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1)本品にホウ酸ナトリウム溶液、4-アミノアンチピリン溶液、ヘキサシアノ鉄(Ⅲ)酸カリウム溶液およびクロロホルムを加えて振り混ぜて放置するとき、クロロホルム層は赤色～橙色を呈する。
- (2)本品に水、塩化鉄(Ⅲ)試液を加えるとき液は濃紫色を呈する。
- (3)日局一般試験法「定性反応」〔硫酸塩の定性反応(1)および(3)を呈する。〕

7. 製剤中の有効成分の定量法

日局一般試験法「紫外可視吸光度測定法」(サルブタモール標準品との比較)

8. 容器の材質

茶褐色のガラス瓶

茶色の樹脂キャップ(ポリプロピレン)

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もとづく諸症状の緩解
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

該当しない

2. 用法及び用量

(1) 用法・用量

通常成人1回0.3～0.5mL（サルブタモールとして1.5～2.5mg）、小児は1回0.1～0.3mL（サルブタモールとして0.5～1.5mg）を深呼吸しながら吸入器を用いて吸入する。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

該当しない

3. 臨床成績

(1) 臨床効果^{2～4)}

本剤の臨床試験は二重盲検比較試験を含む10施設、総症例241例について実施された。このうち、効果の判定が行われた219例の臨床成績の概要は次のとおりである。

本剤による自覚症状、肺機能検査等の改善を総合的に観察したときの疾患別有効率は気管支喘息84.6%（77/91）、小児喘息84.6%（66/78）、肺気腫64.3%（9/14）、肺結核53.1%（17/32）であった。

本剤の作用発現及び作用持続時間は吸入後5～10分からあらわれ、効果の持続は1～4時間認められた。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

〈参考〉

健康成人6例にサルブタモール200 μ g、400 μ gを単回吸入投与した試験において、心拍数及び血圧には変化は認められなかった。サルブタモールを4mg、8mgで経口投与した場合、8mgにおいて、多少の心拍数の増加と2例に振戦が報告された（外国人のデータ⁵⁾。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

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

ベネトリン吸入液による臨床試験の結果、成人において1回0.3～0.5mL（サルブタモールとして1.5～2.5mg）、小児においては1回0.1～0.3mL（サルブタモールとして0.5～1.5mg）の投与によりすぐれた有効率を示すことが示されている。

ベネトリン吸入液0.5%の年齢別・用量別効果一覧表

年 齢	1回投与量	有 効 率 (%)	
5歳未満	0.3～0.5mL	1/1	100
5～8歳未満	0.1～0.3mL	5/5	100
	0.15mL	3/3	100
	0.3～0.5mL	3/3	100
8～11歳未満	0.1～0.3mL	19/23	82.6
	0.15mL	11/13	84.6
	0.3～0.5mL	2/2	100
11～15歳未満	0.1～0.3mL	6/6	100
	0.15mL	13/14	92.9
	0.3～0.5mL	0/3	0
15～20歳未満	0.15mL	3/5	60.0
	0.5mL	0/1	0
成 人	0.3～0.5mL	13/15	86.6
	0.3mL	52/76	68.4
	0.5mL	19/21	90.5
	0.6～0.9mL	3/3	100
	0.6mL	2/2	100
	0.9mL	1/1	100
年齢不明 (7～76歳)	0.3mL	0/1	0
	0.2～0.5mL	20/26	76.9
総 計 (有 効 率 %)		176/224	78.6

2) 比較試験

二重盲検比較試験²⁾

気管支喘息、肺結核を含む慢性気管支炎、肺気腫について1秒率70%以下の閉塞状態を有する患者57例を対象に、二重盲検クロスオーバー法により、ベネトリン吸入液(0.3mL)またはオルシプレナリン硫酸塩(2%吸入液0.3mL)に蒸留水0.5mLを加え、ネブライザーを用いて1回吸入投与した。医師の総合判定では、両剤投与群の間には有意差は認められず、1秒量変化率、呼吸抵抗値、自覚的改善率、喘鳴、息ぎれ、痰のきれの改善率についても有意差は認められなかった。副作用については、ベネトリン投与群15件、オルシプレナリン投与群26件であり、主な副作用は眠気(ベネトリン6件、オルシプレナリン7件)であった。血圧、脈拍についても両群間で有意差は認められなかった。

3) 安全性試験

慢性閉塞性疾患の患者17歳より58歳までの男女14例において、0.5%のサルブタモールの0.5mLを生食3.5mLと混合して吸入させ、3または6カ月間使用した結果、他の気管支拡張剤と同様に呼吸機能改善に有効であり、振戦、動悸、口内違和感等の副作用は認められなかった⁶⁾。

V. 治療に関する項目

4) 患者・病態別試験

疾患別効果

対照試験を含む臨床成績からの疾患別効果は次のとおりである。

疾患名	有効性	有効例数/判定例数	有効率(%)
気管支喘息		77/91	84.6
小児喘息		66/78	84.6
肺気腫		9/14	64.3
慢性気管支炎		3/4	75.0
肺結核		17/32	53.1
計		172/219	78.5

症状別効果

吸入液投与例（3研究機関）の成績は次のとおりである。

症状名	有効性	有効例数/判定例数	有効率(%)
喘鳴		39/63	61.9
ラ音	乾性	33/49	67.3
	湿性	2/3	66.7
呼吸困難、絞扼感		19/25	76.0
咳		18/24	75.0
痰		23/36	63.9
発作		21/31	67.7

注) 臨床試験の報告の中から症状別に明記している症例のみを示した。

効果発現時間及び持続時間^{2), 7)}

吸入後10分頃から効果が現れ、吸入後4時間後の自覚症、肺活量等の観察でも、なお効果の維持が認められている²⁾。

肺機能に対する効果^{3), 6), 7)}

ベネトリン吸入液投与前後の肺機能については、肺活量（VC）、努力性肺活量（FVC）、1秒量（FEV_{1.0}）、1秒率（FEV_{1.0}%）等の経時的変化の測定を行い、本剤の効果の判定を行った。投与後値は投与前値に比べて明らかに増加傾向が認められた。

肺機能に対する効果

項目	投与前後の変動			検査症例数
	増加	不変	減少	
VC値	70	4	12	86
FVC値	39	10	11	60
FEV _{1.0} 値	113	5	10	128

心脈管系に対する影響

心電図について、気管支喘息患者5例にサルブタモール常用量の倍量（0.5%液0.6mL）を吸入させたところ、5例中2例に変化を認め1例を除き軽度であった⁸⁾。

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

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

β_2 アドレナリン受容体刺激薬：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
カテコールアミン群：アドレナリン、ノルアドレナリン等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

肺・気道

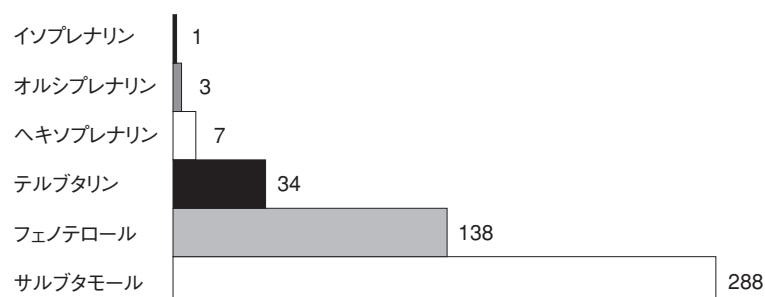
サルブタモールは β 受容体のサブタイプ $\beta_1 \sim \beta_3$ のうち、気管支平滑筋に存在する β_2 受容体をより選択的に刺激することによって気管支拡張作用を発揮する。 β_2 受容体への結合によりアデニル酸シクラーゼ (adenylate cyclase) が活性化されて細胞内サイクリックAMP (cAMP) レベルが上昇、その結果気管支平滑筋が弛緩するとともに、マスト細胞などからのメディエーター遊離が抑制される。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. β_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 (β_2 受容体) と、摘出心房筋刺激作用 (β_1 受容体) の強さの比をもって β_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 β_2 選択性を示した⁹⁾。

β_2 受容体に対する選択指数の比較*



*イソプレナリンの β_2 選択性を1とした時の比較

2. 気管支拡張作用

1) ヒスタミンおよびメタコリン誘発気管支痙攣に対する緩解作用 (モルモット)¹⁰⁾

Hartley系モルモットに、サルブタモール硫酸塩 (0.1 ~ 10.0mg/kg) またはイソプレナリン硫酸塩 (5mg/kg) を経口投与し、1時間後に1%ヒスタミン0.5mLを噴霧した際の気管支痙攣緩解作用をみたところ、サルブタモールは明らかな痙攣緩解作用を示し、喘息指数の軽減および横転を伴う窒息性痙攣の有意な減少を示した。

VI. 薬効薬理に関する項目

ヒスタミン誘発気管支痙攣に対する緩解作用（モルモット、経口投与）

薬 剤	用 量 (mg/kg)	喘息指数	窒息性痙攣の 抑制 (n)	ED ₅₀ (mg/kg)
対 照	—	11.8	1/15	—
サルブタモール	0.1	10.2	3/10	0.43 (0.11-1.7)
	0.3	8.9*	5/10	
	1.0	7.3**	6/10	
	3.0	6.0**	7/10	
	10.0	4.0**	5/5	
イソプレナリン	5 [§]	11	0/4	

§ 当薬用量で1/5が死亡 * 対照に比し有意差あり (P<0.05) ** 対照に比し有意差あり (P<0.01)

喘息指数：ヒスタミンまたはメタコリン噴霧後5分間、1分毎に症状を次のように採点した；

0：外見上変化なし、1：チアノーゼ、軽度の呼吸不整、2：頭の振盪、痙攣、3：横転を伴う痙攣、として5回の採点の和を示す。

サルブタモールまたはイソプレナリンを0.5mLずつ4回にわたり、30秒毎に噴霧して吸入投与し、2分間放置後またはさらに5分間外気中に放置したのち2%メタコリン0.5mLを噴霧したところ、気管支痙攣に対する吸入直後の最小有効濃度は、サルブタモールでは0.03%、イソプレナリンでは0.01%であった。一方、吸入5分後の最小有効濃度は、サルブタモールでは0.1%であったが、イソプレナリンの0.1%では効果がみられなかった。

メタコリン誘発気管支痙攣に対する緩解作用（モルモット、吸入投与）

薬 剤	濃度 (%)	吸入後の 時間 (分)	喘息指数	窒息性 痙攣抑制
対 照	—	—	12.5	1/12
サルブタモール	0.01	直後	11.8	1/3
	0.03	5	12.0	0/3
	0.03	直後	7.9**	2/3
	0.1	5	8.7**	2/3
	0.1	直後	7.7**	3/6
イソプレナリン	0.01	直後	9.7*	1/3
	0.03	5	12.0	1/3
	0.03	直後	9.0**	2/3
	0.1	5	11.7	0/3
	0.1	直後	5.7**	3/3

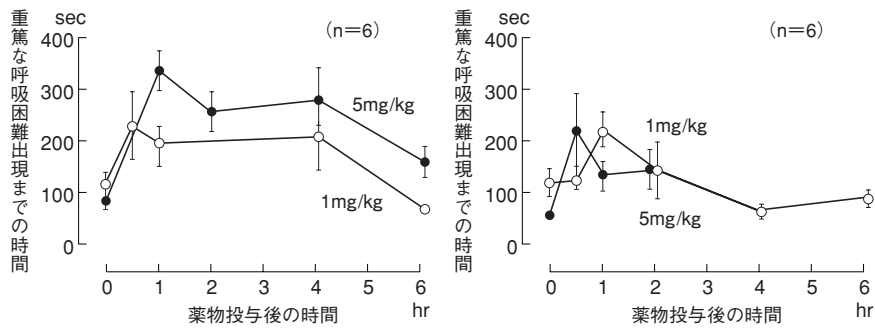
* 対照に比し有意差あり (P<0.05) ** 対照に比し有意差あり (P<0.01)

2) アセチルコリン誘発気管支痙攣に対する抑制作用（無麻酔モルモット）¹¹⁾

無麻酔モルモットにおけるアセチルコリン誘発気管支痙攣に対する抑制効果を、アセチルコリンを噴霧してから呼吸困難の発現するまでの時間で比較したところ、サルブタモールは1mg/kg経口投与の場合、30分から4時間、5mg/kg経口投与の場合は4～6時間抑制効果を示した。一方、0.1mg/mL吸入投与の場合、30分間抑制し、1mg/mL吸入投与では60分間抑制効果を示した。

(a) サルブタモール

(b) イソプレナリン

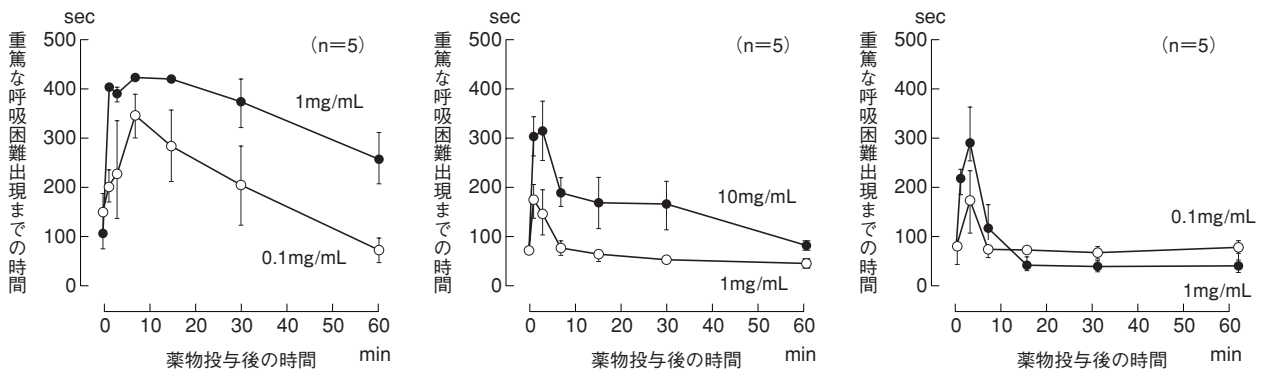


無麻酔モルモットにおける気管支痙攣抑制作用（経口投与）

(a) サルブタモール

(b) オルシプレナリン

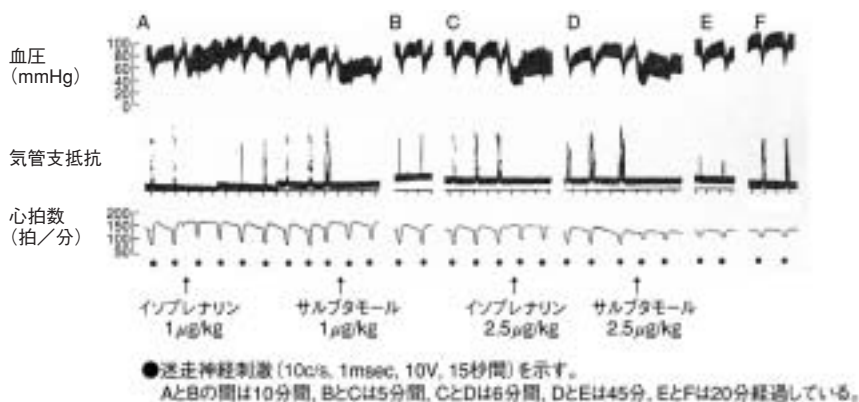
(c) イソプレナリン



無麻酔モルモットにおける気管支痙攣抑制作用（エアゾール吸入）

3) 気管支収縮抑制作用（ネコ、イヌ）¹¹⁾

クロラロースで麻酔したネコおよびペンタバルビタールで麻酔したイヌについて、迷走神経を刺激して気管支収縮を起こさせ、これに対する薬物の抑制効果を検討した結果、ネコではサルブタモールおよびイソプレナリンは1～2.5 μg/kg、イヌでは10～20 μg/kgの静注で、いずれも気管支の収縮を抑制し、抑制時間はサルブタモールのほうが長かった。



迷走神経刺激による気管支収縮抑制作用（麻酔ネコ）

VI. 薬効薬理に関する項目

3. 心脈管系に対する作用

麻酔イヌの血圧、心拍数、呼吸に対する作用^{11), 12)}

ペントバルビタール麻酔イヌ（ビーグル種）に、サルブタモールまたはイソプレナリンを静注して影響を調べた結果、イソプレナリンは、拡張期圧の低下、心拍数の増加を来し、高用量では不整脈、呼吸刺激作用が認められた。イソプレナリンの10倍量のサルブタモールは心臓に対する作用が弱く、不整脈は認められなかった。また、呼吸刺激作用は高用量でのみ認められた。なお、 β 遮断薬プロプラノロール $2\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を点滴静注するとき、両薬剤の作用はいずれも抑制された。

麻酔イヌの心臓に対する作用

薬 剤	用量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	拡張期圧の低下 (mmHg)	心拍数の増加 (拍/分)
イソプレナリン	0.1	40	28
	0.5	55	37
サルブタモール	1	20	7
	5	45	24

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

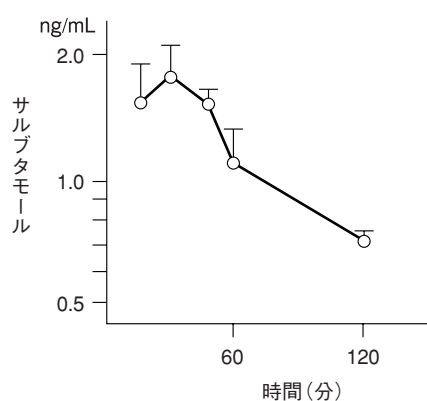
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

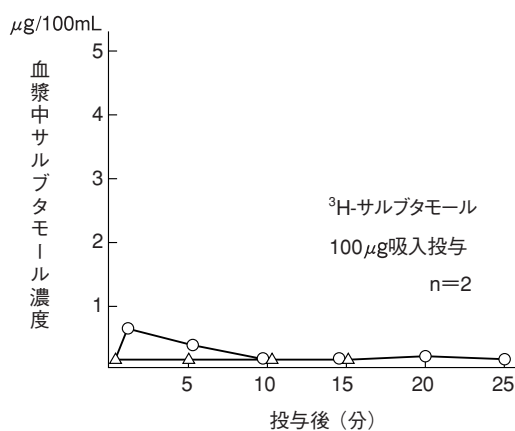
健康成人5例にサルブタモール 62.5～95 μ g/kgを吸入した場合：30分（外国人のデータ）¹³⁾

(3) 通常用量での血中濃度

健康成人5例（30.8 \pm 2歳、体重62.1 \pm 5kg）にサルブタモール（0.5%溶液1mLを3mLの生理食塩水に希釈）を吸入後、経時的に採血してHPLC法により血清中サルブタモール濃度を測定した結果、最高血中濃度到達時間（ t_{max} ）は30分、血漿中濃度曲線下面積（ $AUC_{\rightarrow\infty}$ ）は277.5 \pm 91.5ng \cdot sec/mL、消失半減期（ $t_{1/2\beta}$ ）は170 \pm 20分であった（外国人のデータ）¹³⁾。

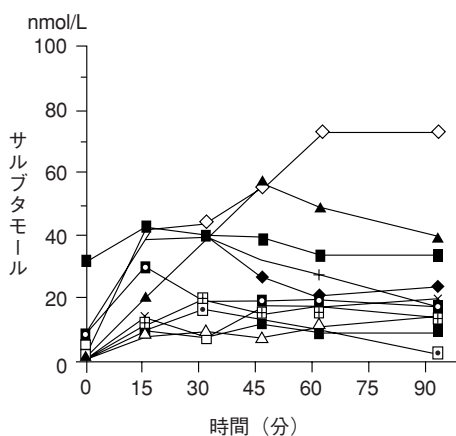


また、健康人2例に³H-サルブタモールの100 μ g 1回吸入投与した結果では、血漿中活性濃度は1例では投与後1分で0.67 μ g/mL、5分で0.38 μ g/100mLの値を示したが、10分以降では検出されなかった⁵⁾。



Ⅶ. 薬物動態に関する項目

安定期喘息患者12例(33～71歳)にサルブタモール0.15mg/kgを単回吸入投与後、血漿中サルブタモール濃度をGC/MS法で測定した結果では、最高血漿中濃度は11～77(Mean±S.D.; 30.2±21.0)nmol/L、 t_{max} は12～90分、AUCは8～82(Mean±S.D.; 31.5±23.2)nmol·h/Lであった(外国人のデータ)¹⁴⁾。



(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 μg/kgを吸入した外国人のデータ)¹³⁾

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

6.9 ± 0.32 mL/kg·min

(健康成人5例にサルブタモール11～57.1 μg/kgを静脈内投与した外国人のデータ)¹³⁾

(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 μg/kgを静脈内投与した外国人のデータ)¹³⁾

(6) 血漿蛋白結合率

7～8% (限外濾過法、外国人のデータ)¹⁵⁾。

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³H-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¹⁶⁾ (「(5) その他の組織への移行性」の項参照)。

(2) 胎児への移行性

<参考>

妊娠19日目のラットに³H-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¹⁷⁾。また、ヒト胎盤小葉を用いた *in vitro* 実験では12%が胎盤を通過した¹⁸⁾。

(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¹⁶⁾

ビーグル犬4匹に³H-サルブタモール 1,000 μ 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¹⁶⁾

ラット (Sprague-Dawley 系) に、³H-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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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¹⁹⁾、健康人10例に400 μ 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)²⁰⁾。胃腸管あるいは肝臓での代謝が示唆されている²¹⁾。

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¹⁷⁾。

(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)¹⁵⁾。

(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²¹⁾。

(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)¹⁵⁾

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

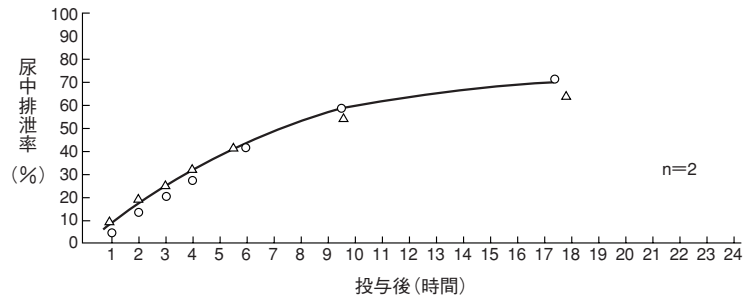
大部分は尿中に排泄され、糞中排泄はわずかである。

<参考>

喘息患者6例に³H-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)²²⁾。

(2) 排泄率

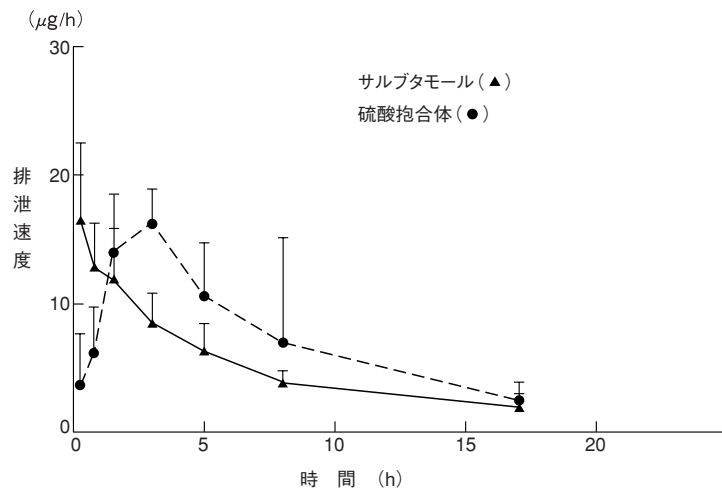
健康人各2例に³H-サルブタモールを単回吸入投与した場合、投与後17時間以内に投与量の60～70%が尿中に排泄された（外国人のデータ⁵⁾。



³H-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 μ 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²⁰⁾。



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

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

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。]*¹

(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。]*²

(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

(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。]*³

（解説）

β 刺激剤に共通の記載です。

* 1 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 β 受容体の数を増加させます。すなわち、甲状腺亢進症では β 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、 β 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ので慎重に投与して下さい。

* 2 本剤は β_2 受容体に強い親和性を示しますが、 β_1 受容体にも弱い親和性があります。また、 α 受容体刺激作用を示す可能性があります。

α 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、 β_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 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

重要な基本的注意

- (1) 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は、本剤が適当でないと考えられるので、投与を中止すること。なお、小児に投与する場合には、使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。
- (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) 患者に対し、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。
 - ア. **通常成人には1回0.3～0.5mL**、**小児には1回0.1～0.3mL**を深呼吸しながら吸入器を用いて吸入すること。
 - イ. **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求めること。

(解説)

- (1) 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に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。
- (2) 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(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。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。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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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こすおそれがある*1。	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*2。	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 刺激剤に共通の記載です。

*1 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 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 (慎重投与 (3)ならびに 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 一般に β 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 (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

副作用

総症例2,508例中、副作用が報告されたのは70例（2.79％）であり、そのうち主なものは頭痛（1.04％）、心悸亢進（0.88％）、手指振戦（0.64％）等であった。

[新開発医薬品の副作用のまとめ（その31）¹⁾]

1) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

重篤な血清カリウム値の低下（頻度不明）： β_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、 β_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

その他の副作用

	0.5～5％未満	0.5％未満	頻度不明
過 敏 症 ^{注)}			発疹
循 環 器	心悸亢進	脈拍増加 不整脈	
精 神 神 経 系	頭痛、手指振戦	眠気、めまい	
消 化 器		食欲不振 悪心・嘔吐	
そ の 他		口渇、口内炎	

注) 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一覧

ベネトリン吸入液0.5%による副作用の種類と発現率 (%)¹⁾

対象	時期	承認時迄	承認時～1976年 7月18日迄の 調査	1976年7月19日 ～1977年1月31 日迄の調査	承認後合計 1977年1月31 日迄
調査施設数		10	71	6	77
調査症例数		241	2,160	107	2,267
副作用の種類		副作用発現件数 (発現率%)			
〈精神・神経系〉					
頭痛		10 (4.15)	16 (0.74)	—	16 (0.71)
眠気		7 (2.90)	2 (0.09)	—	2 (0.09)
ふらつき		3 (1.24)	—	—	—
めまい		—	1 (0.05)	—	1 (0.04)
手指振戦		6 (2.49)	10 (0.46)	—	10 (0.44)
こわばり		4 (1.66)	—	—	—
〈循環器系〉					
血圧上昇		—	1 (0.05)	—	1 (0.04)
心悸亢進		7 (2.90)	15 (0.69)	—	15 (0.66)
脈拍増加		—	4 (0.19)	—	4 (0.18)
不整脈		—	3 (0.14)	—	3 (0.13)
〈消化器系〉					
悪心		—	7 (0.32)	—	7 (0.31)
嘔吐		—	2 (0.09)	—	2 (0.09)
食欲不振		—	1 (0.05)	—	1 (0.04)
口渇		—	4 (0.19)	—	4 (0.18)
口内炎		2 (0.82)	—	—	—

(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

該当資料なし

(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)
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

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

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まわ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²³⁾]。

(解説)

ヒト治療量の数千倍のサルブタモールを、マウスの分裂期および器官形成期に皮下投与し、胎児の総重量、骨格、内臓の異常について検査した。主として口蓋裂等の奇形が発生し、その発症率はコントロール1%に対しサルブタモールでは10%であった²³⁾。

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

重要な基本的注意

- (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) 患者に対し、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。
 - ア. 通常成人には1回0.3～0.5mL、小児には1回0.1～0.3mLを深呼吸しながら吸入器を用いて吸入すること。
 - イ. 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求めること。

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)

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。

16. その他

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	20 μ g/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	モルモット	1 \times 10 ⁻⁷ g/mL 1 \times 10 ⁻⁴ 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 (1)摘出子宮 (2)非妊娠生体内子宮	ラット ラット	1 \times 10 ⁻⁹ g/mL 1 \times 10 ⁻⁸ g/mL 1 μ g/kg 3 μ g/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

(社内資料)

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験²⁴⁾

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LD₅₀ (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LD₅₀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)²⁴⁾

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

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験

催奇形性

	マウス (90～100日齢)		ラット (80～90日齢)	
投与期間	妊娠7～12日の6日間連続		妊娠9～14日の6日間連続	
投与経路	経口	皮下	経口	皮下
投与量	200、20、1mg/kg	200、10、0.1mg/kg	200、20、1mg/kg	100、5、0.1mg/kg
胚胎仔への影響	影響なし	投与量に並行して胚に対する発育抑制作用が認められた		
胎仔の骨格系への影響	大量投与すれば第14肋骨 ^{注)} の成立頻度を上昇させる傾向にある		ほとんど影響なし	

注) 正常動物では第14肋骨は存在しないが、マウスでは第14肋骨の自然発生が比較的しばしばみられる。

ヒト治療量の数千倍のサルブタモールを、マウスの分裂期および器官形成期に皮下投与し、胎児の総重量、骨格、内臓の異常について検査した。主として口蓋裂等の奇形が発生し、その発症率はコントロール1%に対しサルブタモールでは10%であった²³⁾。

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

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、遮光

開封後は、異物混入や細菌汚染がないよう注意すること。

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。

開封後は、異物混入や細菌汚染がないよう注意すること

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

ベネトリン吸入液0.5% 30mL

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%、サルタノールインヘラー100 μ g等

同効薬（ β_2 -アドレナリン受容体刺激薬）：イソプレナリン塩酸塩、オルシプレナリン硫酸塩、
プロカテロール塩酸塩、フェノテロール臭化水素酸塩等

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9月25日

承認番号：22000AMX02148

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

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

可

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

2254700G2034

15. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 医薬品副作用情報 No.35 厚生省薬務局 (1979)
日本医事新報 No.2863, 109-111 (1979)
- 2) 勝田満江ほか：日本胸部臨床 **31**(3), 247-257 (1972)
- 3) 三村文蔵、上芝幸雄：新薬と臨牀 **20**(8), 1227-1231 (1971)
- 4) 中島春美：小児科臨床 **29**(8), 1303-1312 (1976)
- 5) Kennedy, M.C.S. & Simpson, W.T.: Br. J. Dis. Chest. **63**(3), 165-174 (1969)
- 6) 西邑信男ほか：診断と治療 **59**(12), 2391-2394 (1971)
- 7) 松本脩三ほか：アレルギー **20**(8), 599-609 (1971)
- 8) 松本脩三ほか：アレルギー **22**(8), 513-521 (1973)
- 9) Offermeier J et al.: Med Proc, **18**,5-8 (1972)
- 10) 小林晋作ほか：医薬品研究 **2**(2), 120-127 (1971)
- 11) Cullum, V.A. et al.: Br. J. Pharmacol. **35**(1), 141-151 (1969)
- 12) 大島武史ほか：日本薬理学雑誌 **68**, 73-85 (1972)
- 13) Vaisman, N. et al.: J. Pediatr. **111**(6Part1), 914-917 (1987)
- 14) Janson, C.: Eur. Respir. J. **4**(5), 544-550 (1991)
- 15) Morgan, D.J. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. **22** (5), 587-593 (1986)
- 16) Martin, L.E. et al.: Eur. J. Pharmacol. **14**(2), 183-199 (1971)
- 17) Gardey-Levassort, C. et al.: Dev. Pharmacol. Ther. **4**(3-4), 151-157 (1982)
- 18) Nandakumaran, M. et al.: Dev. Pharmacol. Ther. **3**(2), 88-98 (1981)
- 19) Lin, C. et al.: Drug Metab. Dispos. **5**(3), 234-238 (1977)
- 20) Hindle, M. & Chrystyn, H.: Br. J. Clin. Pharmacol. **34**(4), 311-315 (1992)
- 21) Evans, M.E. et al.: Xenobiotica **3**(2), 113-120 (1973)
- 22) Walker, S.R. et al.: Clin. Pharmacol. Ther. **13**(6), 861-867 (1972)
- 23) Szabo, K.T. et al.: Teratology **12**, 336-337 (1975)
- 24) 増田 裕ほか：医薬品研究 **2**(2), 128-151 (1971)

2. その他の参考文献

- 山本蒔子ほか：薬理と治療 **11**(9), 3975-3982 (1983)
岩波克之：日本薬剤師会雑誌 **49**(3), 435-441 (1989)

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

主な発売国

アイルランド、アメリカ、アラブ首長国連邦、イギリス、イスラエル、イタリア、オーストラリア、オーストリア、オランダ、カナダ、シンガポール、スイス、スウェーデン、スペイン、タイ、デンマーク、ドイツ、ニュージーランド、ノルウェー、フィンランド、フランス、ブラジル、ベルギー、ホンコン、南アフリカ、メキシコ。

サルブタモールは各国で注射剤、吸入液、経口液剤、錠剤として市販されている。

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)