

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

ベネトリン錠2mg

Venetlin® Tablets 2mg

サルブタモール硫酸塩錠

ベネトリンシロップ0.04%

Venetlin® Syrup 0.04%

サルブタモール硫酸塩シロップ

剤	形	ベネトリン錠2mg：素錠 ベネトリンシロップ0.04%：シロップ（液剤）
規 格 ・ 含 量		ベネトリン錠2mg： 1錠中に日局サルブタモール硫酸塩を2.4mg（サルブタモールとして2mg）含有する ベネトリンシロップ0.04%： 1mL中に日局サルブタモール硫酸塩を0.48mg（サルブタモールとして0.4mg）含有する
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 4日（ベネトリン錠2mg） 2008年 9月 4日（ベネトリンシロップ0.04%） 薬価基準収載年月日：2008年12月19日（ベネトリン錠2mg） 2008年12月19日（ベネトリンシロップ0.04%） 発 売 年 月 日：1973年 9月12日（ベネトリン錠2mg） 1978年 2月24日（ベネトリンシロップ0.04%）
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（錠2mg）および2008年12月改訂（シロップ0.04%）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
 - (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 3

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形 4
 - (1) 剤形の区別及び性状 4
 - (2) 製剤の物性 4
 - (3) 識別コード 4
2. 製剤の組成 4
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 4
 - (2) 添加物 4
3. 製剤の各種条件下における安定性 4
4. 溶出試験 6
5. 製剤中の有効成分の確認試験法 6
6. 製剤中の有効成分の定量法 6
7. 容器の材質 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 8
 - (1) 効能・効果 8
 - (2) 効能・効果に関連する
使用上の注意 8
2. 用法及び用量 8
 - (1) 用法・用量 8
 - (2) 用法・用量に関連する
使用上の注意 8
3. 臨床成績 8
 - (1) 臨床効果 8
 - (2) 臨床薬理試験：忍容性試験 9
 - (3) 探索的試験：用量反応探索試験 9
 - (4) 検証的試験 9
 - 1) 無作為化平行用量反応試験 9
 - 2) 比較試験 11
 - 3) 安全性試験 12
 - 4) 患者・病態別試験 12
 - (5) 治療的使用 14
 - 1) 使用成績調査・特別調査・
市販後臨床試験 14
 - 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 14

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 15
2. 薬理作用 15
 - (1) 作用部位・作用機序 15
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 15
3. 心臓系に対する作用 18

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 19
 - (1) 治療上有効な血中濃度 19
 - (2) 最高血中濃度到達時間 19
 - (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 20
2. 薬物速度論的パラメータ 20
 - (1) 吸収速度定数 20
 - (2) バイオアベイラビリティ 20
 - (3) 消失速度定数 20
 - (4) クリアランス 20
 - (5) 分布容積 20
 - (6) 血漿蛋白結合率 20
3. 吸 収 21
4. 分 布 21
 - (1) 血液-脳関門通過性 21
 - (2) 胎児への移行性 21

(3) 乳汁中への移行性	21
(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	22
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	22
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	22
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	22
6. 排泄	22
(1) 排泄部位	22
(2) 排泄率、排泄速度	22
7. 透析等による除去率	23
(1) 腹膜透析	23
(2) 血液透析	23
(3) 直接血液灌流	23

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	24
2. 禁忌内容とその理由	24
3. 効能・効果に関連する使用上の 注意とその理由	24
4. 用法・用量に関連する使用上の 注意とその理由	24
5. 慎重投与内容とその理由	24
6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法	25
7. 相互作用	25
(1) 併用禁忌とその理由	25
(2) 併用注意とその理由	25
8. 副作用	26
(1) 副作用の概要	26
1) 重大な副作用と初期症状	26
2) その他の副作用	26
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床 検査値異常一覧	28
(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	29
(4) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	29
9. 高齢者への投与	29
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	30
11. 小児等への投与	30
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	30
---------	----

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	31
2. 毒性	32
(1) 単回投与毒性試験	32
(2) 反復投与毒性試験	32
(3) 生殖発生毒性試験	33
(4) その他の特殊毒性	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	34
2. 貯法・保存条件	34
3. 薬剤取扱い上の注意点	34
4. 承認条件	34
5. 包装	34
6. 同一成分・同効薬	34
7. 国際誕生年月日	34
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	35
11. 再審査結果、再評価結果公表 年月日及びその内容	35
12. 再審査期間	35
13. 長期投与の可否	35
14. 厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	35
15. 保険給付上の注意	35

XI. 文献

1. 引用文献	36
2. その他の参考文献	36

XII. 参考資料

主な外国での発売状況	37
------------	----

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ならびに臨床的検討を行い、英国では錠剤は1970年、シロップは1971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より持続性である。
2. 心脈管系に対する影響が少ない。
3. β_2 受容体刺激作用が強く選択性が高い。
4. 経口投与により、すみやかに吸収・排泄される。
5. 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。
6. [錠 2mg] 総症例7,654例中、副作用が報告されたのは330例(4.31%)であり、その主なものは、振戦(1.65%)、心悸亢進(1.38%)、頭痛(0.65%)等であった。[新開発医薬品の副作用のまとめ(その31)¹⁾
[シロップ0.04%] 総症例7,275例中、副作用が報告されたのは65例(0.89%)であり、その主なものは心悸亢進(0.27%)、頭痛(0.19%)、振戦(0.19%)等であった。[新開発医薬品の副作用のまとめ(その68)²⁾

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®錠2mg

ベネトリン®シロップ0.04%

(2) 洋 名

Venetlin® Tablets 2mg

Venetlin® Syrup 0.04%

(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)

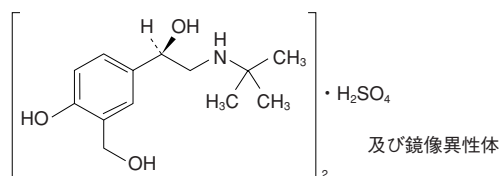
サルブタモール硫酸塩 (JAN)

(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

該当なし

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)

溶媒	pH		
	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」)

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。

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 (C₁₃H₂₁NO₃)₂ · H₂SO₄

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

ベネトリン錠2mg

本剤は片面に割線を有する白色の素錠であり、識別コード及び形状は以下のとおりである。

販売名	識別コード	表 (直径)	裏	側面 (厚さ)	質量
ベネトリン錠2mg	GS 151	 (6.4mm)		 (2.4mm)	100mg

ベネトリンシロップ0.04%

無色～淡黄色澄明、濃稠な液体で、ストロベリーの芳香を有し、味は甘い。

pH：3.0～4.0

(2) 製剤の物性

ベネトリン錠2mg 硬度：5.5kg (タテ)

(3) 識別コード

ベネトリン錠2mg GS 151

ベネトリンシロップ0.04% 該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

ベネトリン錠2mg

1錠中に日局サルブタモール硫酸塩を2.4mg(サルブタモールとして2mg)含有する

ベネトリンシロップ0.04%

1mL中 日局サルブタモール硫酸塩0.48mg(サルブタモールとして0.4mg)含有する

(2) 添加物

ベネトリン錠2mg

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム

ベネトリンシロップ0.04%

サッカリンナトリウム、安息香酸ナトリウム、香料、バニリン、クエン酸、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ヒプロメロース2910

3. 製剤の各種条件下における安定性

ベネトリン錠2mg

無包装(遮光)または気密容器(遮光)に入れて、室温で36ヵ月間保存したとき、無包装でもほとんど含量低下は見られなかった(含量低下1～2%、適合範囲内)。

無包装(遮光)または気密容器(遮光)に入れて、40℃・75%RHで6ヵ月間保存したとき、外観、含量ともに安定であった。

長期保存試験

(25℃、PTP包装・AL袋・函)

試料No.	項目	経時月数					
		スタート	12M	24M	36M	48M	60M
1	外観	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	崩壊試験(分)	3(3~4)	4(4~5)	3(2~4)	3(3~3)	4(3~4)	3(3~4)
	含量(%)	99.4	99.8	99.1	98.6	98.9	98.1
2	外観	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	崩壊試験(分)	1(1~1)	3(3~3)	2(2~3)	3(2~3)	3(2~3)	3(2~3)
	含量(%)	98.6	98.6	99.7	96.8	98.7	99.6
3	外観	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	崩壊試験(分)	3(2~3)	2(2~3)	3(2~3)	3(2~3)	3(3~4)	2(2~3)
	含量(%)	99.0	99.7	99.1	99.2	98.2	98.8
	硬度(kg)	5.2	5.9	5.5	5.1	5.8	4.2

(25℃、瓶・函)

試料No.	項目	経時月数					
		スタート	12M	24M	36M	48M	60M
1	外観	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	崩壊試験(分)	3(2~3)	4(3~4)	4(3~4)	3(2~3)	3(3~3)	3(3~4)
	含量(%)	100.7	99.8	99.4	99.3	99.2	99.0
2	外観	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	崩壊試験(分)	3(2~3)	2(2~3)	2(2~3)	3(3~3)	3(2~3)	3(2~3)
	含量(%)	100.2	100.6	100.5	97.6	99.1	98.5
3	外観	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	崩壊試験(分)	3(3~3)	3(2~3)	3(2~3)	3(2~3)	3(3~3)	3(2~3)
	含量(%)	99.3	99.6	98.8	98.6	99.4	100.5
	硬度(kg)	6.5	6.1	6.1	6.7	5.9	4.6

崩壊試験(分):平均(最低~最高)

無包装状態における安定性

保存条件		試験項目			
温度	保存期間	性状	含量(%)	硬度(kg)	崩壊試験(分)
40℃	3ヵ月	白色の素錠	4%低下	5	2(2~3)
安定性		◎	○	◎	◎
温度・湿度	保存期間	性状	含量(%)	硬度(kg)	崩壊試験(分)
25℃ 75%RH	3ヵ月	白色の素錠	1%低下	2	2(1~2)
安定性		◎	◎	△	◎
光	保存期間	性状	含量(%)	硬度(kg)	崩壊試験(分)
1,000Lux (室温)	120万Lux	白色の素錠	変化なし	4	2(2~3)
安定性		◎	◎	◎	◎

安定性:

[◎:変化なし]

[○:変化あるが、規格内で問題なし]

[△:変化あり、品質面で問題あり]

硬度:

[◎:変化なし]

[○:変化あるが、スタート時硬度の半分以上]

[△:変化あり、スタート時硬度の半分未満]

IV. 製剤に関する項目

ベネトリンシロップ0.04%

1. ガラス容器(遮光)に入れて、室温で42ヵ月間または40℃・75% RHで6ヵ月間保存したとき、外観、含量などいずれの項目もほとんど変化がなく安定であった。
また、合成樹脂容器(遮光)に入れて、40℃・75% RHで6ヵ月間保存したとき、同様に外観、含量などいずれの項目もほとんど変化がなく安定であった。
2. 開封後の安定性
開封状態で15℃、室温、30℃で5週間保存した時、濃縮傾向はみられるが含量変化は認められなかった。40℃5週間保存では含量は試験開始時に比して4%前後の低下を示した。

4. 溶出試験

ベネトリン錠2mg 局外規第三部「サルブタモール硫酸塩錠」

本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
2mg*	15分	85%以上

*サルブタモールとして

ベネトリンシロップ0.04% 該当資料なし

5. 製剤中の有効成分の確認試験法

ベネトリン錠2mg

局外規第二部「サルブタモール硫酸塩錠」

- (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、フェリシアン化カリウム試液およびクロロホルムを加えてよく振り混ぜ放置するとき、クロロホルム層は赤色～だいたい色を呈する。
- (2) 紫外可視吸光度測定法。

ベネトリンシロップ0.04%

局外規第二部「サルブタモール硫酸塩シロップ」

- (1) 硫酸塩の定性反応
- (2) 呈色反応
- (3) 薄層クロマトグラフ法

6. 製剤中の有効成分の定量法

ベネトリン錠2mg

局外規第二部「サルブタモール硫酸塩錠」：液体クロマトグラフ法

ベネトリンシロップ0.04%

局外規第二部「サルブタモール硫酸塩シロップ」：液体クロマトグラフ法

7. 容器の材質

ベネトリン錠2mg

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム箔

瓶：茶褐色のガラス瓶、金属キャップ

ベネトリンシロップ0.04%

瓶：茶褐色のガラス瓶、ポリプロピレンキャップ、ポリエチレン中栓

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

(1) 効能・効果

効能・効果

ベネトリン錠2mg

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、珪肺結核

ベネトリンシロップ0.04%

下記疾患にもとづく気管支痙攣の緩解

気管支喘息、気管支炎、喘息様気管支炎

(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

用法・用量

ベネトリン錠2mg

通常成人1回2錠(サルブタモールとして4mg)1日3回経口投与し、症状の激しい場合には1回4錠(サルブタモールとして8mg)1日3回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、小児の標準投与量は1日サルブタモールとして0.3mg/kgを3回に分けて経口投与する。

ベネトリンシロップ0.04%

通常、乳幼児に対し、1日0.75mL(サルブタモールとして0.3mg)/kgを3回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、標準投与量は、通常、

1歳未満 3～6mL(サルブタモールとして1.2～2.4mg)

1～3歳未満 6～9mL(サルブタモールとして2.4～3.6mg)

3～5歳未満 9～15mL(サルブタモールとして3.6～6mg)

を1日量とし、1日3回に分けて経口投与する。

(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

ベネトリン錠2mg^{3～6)}

本剤の臨床試験は二重盲検比較試験を含む48施設、総症例944例について実施された。このうち、効果の判定が行われた679例の臨床成績の概要は次のとおりである。

本剤による自他覚症状、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75.0%(277/369)、小児喘息77.9%(176/226)、肺気腫69.2%(18/26)、急・慢性気管支炎69.2%(18/26)、肺結核90.9%(10/11)、珪肺結核47.6%(10/21)であった。

本剤の作用は、投与後約10～15分からあらわれ、次第に効果が増強されて1～2時間で最高に達し、効果の持続は5～6時間認められた。

ベネトリンシロップ0.04%⁷⁻¹⁰⁾

本剤の臨床試験は二重盲検比較試験を含む総症例560例について実施された。このうち、効果の判定が行われた558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66.6% (231/347)、気管支炎76.0% (79/104)、喘息様気管支炎74.8% (80/107)であった。また、本剤を連用した場合の1日投与量は、1歳未満の患児では3～6mL未満/日に、1～3歳未満では6～9mL未満/日に、3～5歳未満では9～15mL/日に最大分布がみられ、以上の年齢・用量別の有効率は下表のとおりであった。

年齢	用量 (mL/日)	症例数	有効率 (%)
1歳未満	3～6未満	39	79.5
1～3歳未満	6～9未満	58	70.7
3～5歳未満	9～15未満	54	75.9

本剤の作用は投与後約30分であらわれ、次第に効果が増強されて、60分で最高に達した。

(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を4mg、8mgで単回経口投与した試験において、8mgにおいて、多少の心拍数の増加と振せん2例が報告された。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、心拍数及び血圧に変化は認められなかった(外国人のデータ¹¹⁾。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

ベネトリン錠2mg

該当資料なし

ベネトリンシロップ0.04%

小児気管支喘息患者(非発作時)29例(3～15歳)にベネトリンシロップ0.04%0.25mLまたは0.5mL(サルブタモールとして0.1mgまたは0.2mg)/kgを単回経口投与した試験において、0.25mL/kg群と0.5mL/kg群ともに、ピークフロー値は投与前に比べ投与後(30分および60分)に有意な上昇が認められたが、両群間に有意差は認められなかったことから、1回投与量としてベネトリンシロップ0.04%0.25mL/kg(サルブタモールとして0.1mg/kg)が適当であると考えられた。

(4) 検証的試験**1) 無作為化平行用量反応試験**

ベネトリン錠2mg

気管支喘息患者において、成人ではベネトリン錠を1回4mg、1日3回、症状の激しい例では1回8mg、1日3回投与を行った例数が多く、すぐれた有効率を示した。また小児においては通常成人用量の1/4～1/2量が使用されたが、やや高齢の小児では1回2～4mg、1日3回、低年齢層(5歳未満)では1回2～3mg、1日3回の投与量で十分な効果が得られた。

V. 治療に関する項目

ベネトリン錠2mgの成人気管支喘息における用量別効果一覧表

投与量	有効率	投与量	有効率
24mg (1回8mg 1日3回)	65/90 (72.2%)	12mg (1回4mg 1日3回)	78/99 (78.8%)
24mg (1回6mg 1日4回)	0/1 (0)	12mg (1回3mg 1日4回)	1/1 (100%)
20mg (1回5mg 1日3回)	8/9 (88.9%)	10mg (1回5mg 1日2回)	1/1 (100%)
18mg (1回6mg 1日3回)	0/1 (0)	8mg (1回4mg 1日2回)	2/3 (66.7%)
16mg (1回8mg 1日2回)	4/4 (100%)	8mg (頓服)	49/71 (69.0%)
16mg (1回4mg 1日4回)	4/6 (66.7%)	6mg (頓服)	0/1 (0)
15mg (1回5mg 1日3回)	9/11 (81.8%)	4mg (頓服)	20/28 (71.4%)
12mg (1回6mg 1日2回)	2/2 (100%)	総計	243/328 (74.1%)

注) 錠剤投与した成人気管支喘息患者339例中、投与量の不明確なもの及び同一症例で二項以上にまたがる投与量を受けた例は除外した。表中数値の分母は投与例数を、分子は著効、有効、やや有効を含む有効例数を示す。

ベネトリン錠2mgの小児喘息における用量別効果一覧表

年齢	1日投与量	有効率
1歳未満	なし	なし
1～3歳未満	4～7.5mg	4/5 (80%)
	10mg	4/4 (100%)
3～5歳未満	2mg (頓服)	1/2 (50%)
	6mg (1回2mg 1日3回)	7/8 (87.5%)
	7.5～10mg	8/10 (80%)
	15mg	1/1 (100%)
5～8歳未満	2mg (頓服)	1/2 (50%)
	4mg (頓服)	1/3 (33.3%)
	6mg (1回2mg 1日3回)	6/6 (100%)
	7.5～10mg	4/4 (100%)
	12mg (1回4mg 1日3回)	5/6 (83.3%)
8～11歳未満	15mg	14/17 (82.4%)
	4mg (頓服)	3/3 (100%)
	6mg (1回2mg 1日3回)	4/4 (100%)
	12mg (1回4mg 1日3回)	5/7 (71.4%)
	15mg	5/6 (83.3%)
11～15歳未満	20mg	1/2 (50%)
	4mg (頓服)	2/3 (66.7%)
	6mg (1回2mg 1日3回)	1/1 (100%)
	8mg	1/1 (100%)
総計	12mg (1回4mg 1日3回)	1/3 (33.3%)
総計		79/98 (80.6%)

注) 錠剤投与した小児喘息患者176例中、年齢別、用量別に明確な記載のある108例のみにつきその分布を分析した。表中数値の分母は投与例数、分子は著効、有効、やや有効を含む有効例数を示す。

注) 本剤の承認用法・用量は以下のとおりである。

通常成人1回2錠（サルブタモールとして4mg）を1日3回経口投与し、症状の激しい場合には1回4錠（サルブタモールとして8mg）を1日3回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、小児の標準投与量は1日サルブタモールとして0.3mg/kgを3回にわけて経口投与する。

ベネトリンシロップ0.04%

本剤を連用した場合の1日投与量は、1歳未満の患児では3～6mL未満/日、1～3歳未満では6～9mL未満/日、3～5歳未満では9～15mL未満/日に最大分布がみられた。年齢別最大分布用量における有効率は下表のとおりである。

年齢	用量 (mL/日)	症例数	有効率 (%)
1歳未満	3～6未満	39	79.5
1～3歳未満	6～9未満	58	70.7
3～5歳未満	9～15未満	54	75.9

2) 比較試験**ベネトリン錠2mg***二重盲検比較試験⁴⁾

気管支喘息に対するサルブタモール (4mg、65例) の効果を、硫酸オルシプレナリン (10mg、69例) およびプラセボ (66例) を対照として、6施設による二重盲検比較試験により検討した。複数医師の総合判定および気管支拡張作用において、両剤はプラセボに対して優れた薬効を示したが、両剤間には有意差は認められなかった。症状について3群判別分析を行った結果、サルブタモールは発作、喘鳴および絞扼感の3症状、特に前2症状の改善についてオルシプレナリンより優れていることが認められた。副作用に関しては、3群のいずれも著明なものはなく、サルブタモール群で報告された副作用は、動悸7例、手指の振せん5例、頭痛3例であった。

小児気管支喘息に対する二重盲検比較試験¹²⁾

小児気管支喘息 (159例) に対するサルブタモールの効果をサルブタモールまたはプラセボの3日間単独投与の群別二重盲検法により検討した結果、サルブタモールは2.5%以下の危険率で有意差を以って、プラセボ群に比べ薬効があることが認められた。副作用はサルブタモール、プラセボ間に有意差はなく、サルブタモール群で食思不振7例、食思不振・睡眠障害1例の計8例であり、循環器に及ぼす作用もみられなかった。

* カプセル剤 (国内未承認) のデータを含む。

ベネトリンシロップ0.04%二重盲検比較試験 (頓用)⁷⁾

小発作または中発作を有する小児気管支喘息患者207例 (3～15歳) にベネトリンシロップ0.04%またはベネトリン錠2mgを体重に対応させた投与量*¹にて二重盲検法により単回経口投与した。その結果、担当医による全般改善度*²の判定では、改善率 (やや改善以上) がシロップ群79.8% (83/104例)、錠群76.5% (78/102例) であり、両群間で有意差は認められなかった。また、有用性、臨床症状別 (発作の程度、喘鳴、ラ音、鼻汁、咳嗽、喀痰、発熱など) の改善効果についても両群間で有意差は認められなかった。循環系および肺機能に対する影響、副作用についても両群間に有意差は認められず、主な副作用は動悸 (シロップ群6例、錠群5例)、振せん (シロップ群3例、錠群2例) であった。

二重盲検比較試験 (連用)⁸⁾

小発作または中発作を有する小児気管支喘息患者173例 (1～15歳) にベネトリンシロップ0.04%またはベネトリン錠2mgを体重に対応させた投与量*¹にて二重盲検法により1日3回、3日間経口投与した。その結果、担当医による全般改善度*²の判定では、改善率 (やや改善以上) がシロップ群79.3% (69/87例)、錠群80.2% (69/86例) であり、両群間で有意差は認められなかった。また、有用性、臨床症状別 (発作の程度、喘鳴、ラ音、鼻汁、咳嗽、喀痰、発熱など) の改善効果についても両群間で有意差は認められなかった。循環系および肺機能に対する影響、

V. 治療に関する項目

副作用についても両群間に有意差は認められず、主な副作用は頭痛（シロップ群9件、錠群4件）、動悸および振せん（シロップ群各5件、錠群各3件）であった。

*1 1回用量

対象	シロップ	錠	サルブタモール含有量
体重10kg前後	2.5mL	0.5錠	1mg
体重20kg前後	5mL	1錠	2mg
体重30kg前後	7.5mL	1.5錠	3mg
体重40kg前後	10 mL	2錠	4mg

*2 全般改善度判定基準

著明改善…臨床諸症状が消失した場合
 中等度改善…臨床諸症状が著明に改善した場合
 やや改善…臨床諸症状がやや改善した場合
 不変…臨床諸症状の変化なし
 悪化…臨床諸症状が悪化した場合

3) 安全性試験

ベネトリン錠2mg

慢性閉塞性疾患患者（17～73歳）21例に1日3回4mgを投与し、3または6ヵ月間使用した結果、症状の経過において症状の増悪は認められず、動悸1例を除いてほとんど副作用は認められなかった¹³⁾。

また、閉塞性肺疾患患者（28～68歳）22例（気管支喘息：9例、慢性気管支炎：5例、肺気腫：8例）に12mgまたは16mgを1日3回あるいは4回に分服させ、1ヵ月以上から6ヵ月以上にわたって投与した結果、その有効率は著効および有効例をあわせて73%であり、副作用として手のふるえが22例中2例あったが、その他循環器系および消化器系に対する副作用は認められなかった¹⁴⁾。

ベネトリンシロップ0.04%

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

疾患別効果

ベネトリン錠2mg^{3~6)}

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		277/369	75.0
小児喘息		176/226	77.9
肺気腫		18/26	69.2
急性気管支炎		3/4	75.0
慢性気管支炎		15/22	68.2
肺結核		10/11	90.9
珪肺結核		10/21	47.6
計		509/679	75.0

ベネトリンシロップ0.04%⁷⁻¹⁰⁾

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	231/347	66.6
気管支炎	79/104	76.0
喘息様気管支炎	80/107	74.8
計	390/558	69.8

症状別効果

ベネトリン錠2mg³⁻⁶⁾

錠剤投与例（8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	138/212	65.0	
ラ音	乾性	131/210	62.3
	湿性	8/20	40.0
呼吸困難絞扼感	24/45	53.3	
咳	83/181	45.9	
痰	22/59	37.3	
発作	109/169	64.5	

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。

効果発現時間および持続時間

ベネトリン錠2mg

投与後10～15分頃に効果発現がみられ、1～2時間に最大効果に達する。肺活量の測定により作用時間を調べたところ、投与6時間においても効果の持続が認められた¹⁵⁾。

小児喘息発作患者22例では、投与30分以内に効果があらわれたものが約50%、1時間以内では80%以上、また6～10時間効果が持続したものは約20%であり、1回頓用で発作が終息したものが約65%であった⁶⁾。

ベネトリンシロップ0.04%

小児気管支喘息患者19例（1～8歳）において、のべ173回の喘息発作に対しベネトリンシロップ0.04%を投与したところ、効果発現は投与後30分以内が56.6%と最も多く、投与後1時間までに効果が発現した症例は86.3%であった。効果の持続時間については、発作の発現が消失した例が71.6%と最も多く、次いで2～8時間持続が14.9%、8～14時間持続が13.4%と2峰性の分布を示した¹⁶⁾。

V. 治療に関する項目

肺機能に対する効果

ベネトリン錠2mg

ベネトリン錠2mg投与前後の肺機能について、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、かつ本剤による呼吸機能の改善は長時間持続すると推測された。

項目	投与前後の変動			検査症例数
	増加	不変	減少	
VC値	49	10	11	70
FVC値	67	5	23	95
FEV _{1.0} 値	117	15	35	167

注) 投与前後の測定値が明記されている症例のみを示した。

[5, 17) ほか社内集計]

ベネトリンシロップ0.04%（ベネトリン錠2mgのデータを含む）

小発作または中発作を有する小児気管支喘息患者207例（3～15歳）にベネトリンシロップ0.04%またはベネトリン錠2mgを体重に対応させた投与量*1にて二重盲検法により単回経口投与した。その結果、努力性肺活量（FVC）、FEV₁値、ピークフロー値はいずれも投与後1時間に上昇が認められた⁷⁾。

心脈管系に対する影響

ベネトリン錠2mg

吸入例を含め32例中4例に心電図の変化がみられたが、このうちの2例(3mg、1回吸入例)は、同量投与したイソプレナリンに比べて変化が少なく、また、その他の1例は、重篤な発作の最中にみられたことから、本剤以外に起因する可能性が高いとされた。また他の1例も投与前にすでに心電図上の変化がみられていた症例であり、本剤が原因である可能性が少ないことが報告されている。

[18) ほか社内資料]

ベネトリンシロップ0.04%（ベネトリン錠2mgのデータを含む）

小発作または中発作を有する小児気管支喘息患者207例（3～15歳）にベネトリンシロップ0.04%またはベネトリン錠2mgを体重に対応させた投与量*1にて二重盲検法により単回経口投与した。その結果、収縮期血圧、拡張期血圧および脈拍数はいずれも投与前と投与後1時間で変化は認められなかった⁷⁾。

*1投与量

対象	シロップ	錠	サルブタモール含有量
体重10kg前後	2.5mL	0.5錠	1mg
体重20kg前後	5mL	1錠	2mg
体重30kg前後	7.5mL	1.5錠	3mg
体重40kg前後	10 mL	2錠	4mg

(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

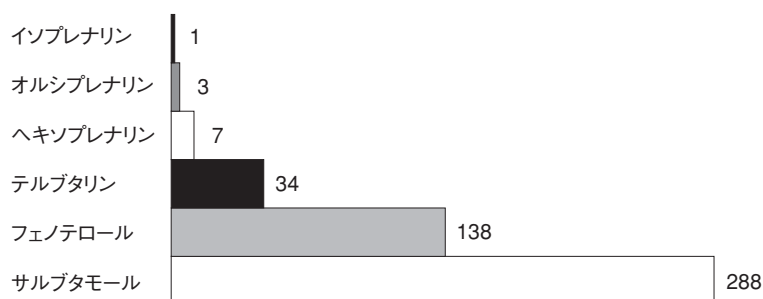
サルブタモールは β 受容体のサブタイプ $\beta_1 \sim \beta_3$ のうち、気管支平滑筋に存在する β_2 受容体をより選択的に刺激することによって気管支拡張作用を発揮する。 β_2 受容体への結合によりアデニル酸シクラーゼ (adenylate cyclase) が活性化されて細胞内サイクリックAMP (cAMP) レベルが上昇、その結果気管支平滑筋が弛緩するとともに、マスト細胞などからのメディエーター遊離が抑制される。

(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¹⁹⁾。

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)²⁰⁾

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。

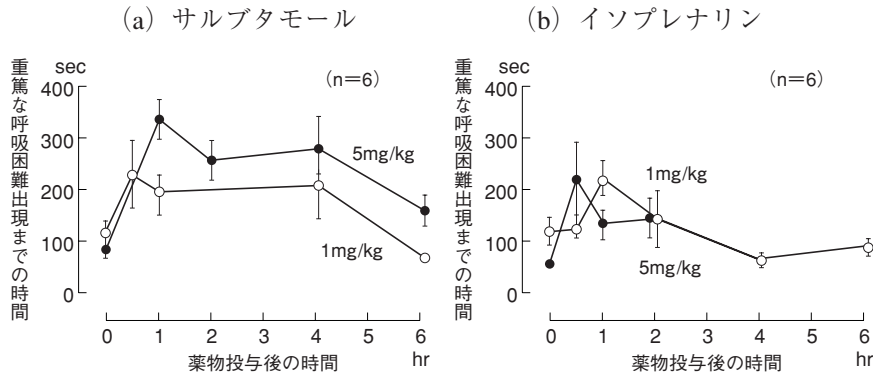
メタコリン誘発気管支痙攣に対する緩解作用（モルモット、吸入投与）

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

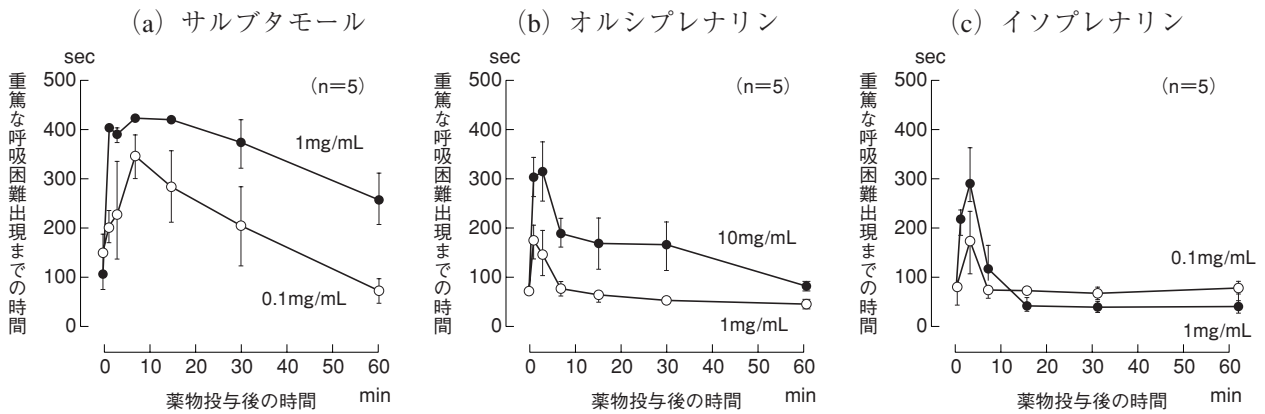
* 対照に比し有意差あり (P<0.05) ** 対照に比し有意差あり (P<0.01)

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）²¹⁾

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。



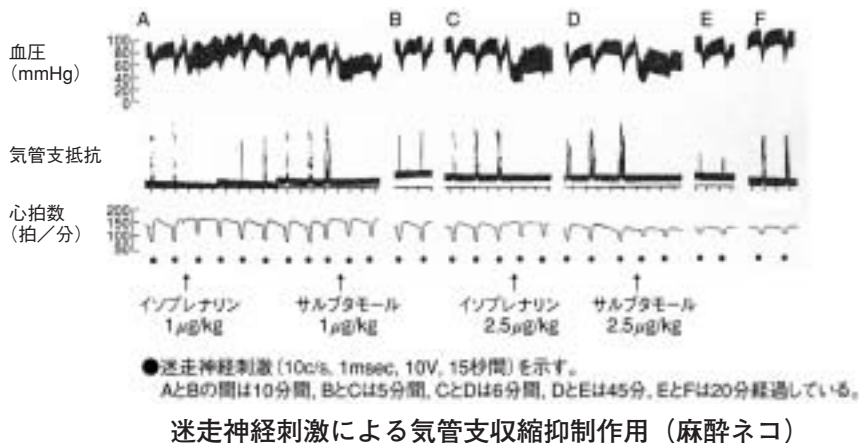
無麻酔モルモットにおける気管支痙攣抑制作用（経口投与）



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）²¹⁾

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 μ g/kg、イヌでは10～20 μ g/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。



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^{21), 22)}

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

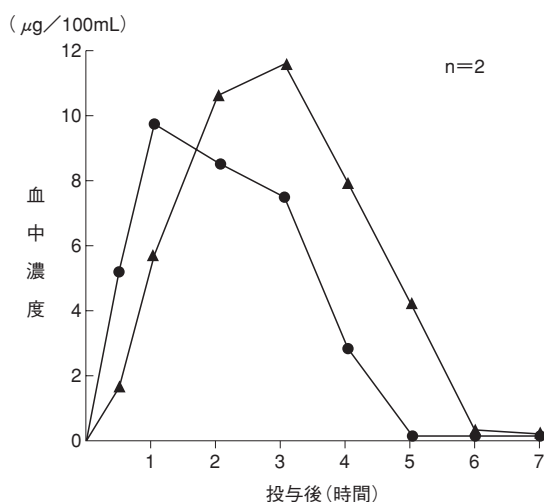
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

健康人2例に³H-サルブタモール 10mg を1回経口投与した場合：1～3時間(外国人のデータ)^{11), 23)}

(3) 通常用量での血中濃度

健康人2例に³H-サルブタモール 10mg を単回経口投与した結果、血中濃度は投与後1～2時間で約10 μ g/100mLの値でピークを示し、その後急速に減少して半減期はピークから約2時間後であった(外国人のデータ)^{11), 23)}。

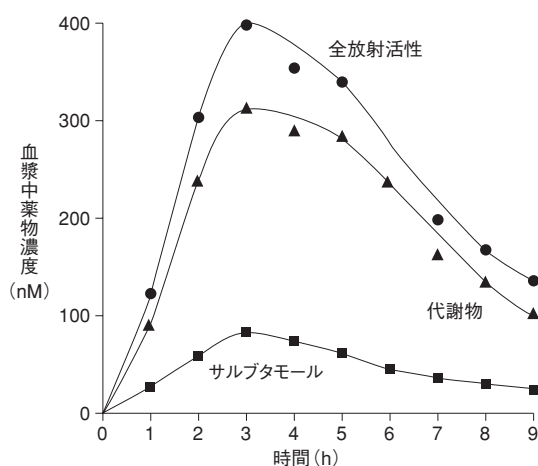


³H-サルブタモール 10mg 経口投与における血中濃度

健康成人男子12例(18～35歳)にサルブタモール錠4mgを6時間毎に5日間反復経口投与した結果²⁴⁾、最高血漿中濃度(C_{max})は初回投与時8.2ng/mL、投与開始から3日目に定常状態に達し14.7ng/mLとなった。定常状態での最小血漿中濃度(C_{min})は9.9ng/mL、また平均血漿中濃度は12ng/mLであり、定常状態AUC_τ(投与間隔における血漿中濃度曲線下面積)は72.6hr・ng/mLと初回投与時(31.1hr・ng/mL)の2.5倍となった。最終投与後の消失半減期は6.5時間であった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

喘息患者3例に³H-サルブタモール4mgを単回経口投与した時、投与後2時間30分～3時間の間にピーク血漿中濃度212nM～268nMとなった。また、別の喘息患者3例に8mgを投与した時、投与後1～3時間の間にピーク血漿中濃度402nM～489nMとなった。血漿放射活性半減期は2.7～5.0時間であり、代謝物の半減期も同様であった（外国人のデータ²⁵⁾。



³H-サルブタモール（8mg）経口投与後の血漿中薬物濃度

(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

一次吸収率： $0.034 \pm 0.006 \text{min}^{-1}$

（健康成人男子16例にサルブタモール錠4mgを経口投与した外国人のデータ）²⁶⁾

(2) バイオアベイラビリティ

$44 \pm 2.4 \%$

（健康成人男子16例にサルブタモール錠4mgを経口投与した外国人のデータ）²⁶⁾

(3) 消失速度定数

$0.048 \pm 0.003 \text{min}^{-1}$

（健康成人男子10例にサルブタモール1.5mgを静脈内投与した外国人のデータ）²⁶⁾

(4) クリアランス

$471 \pm 18.8 \text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$

（健康成人男子10例にサルブタモール1.5mgを静脈内投与した外国人のデータ）²⁶⁾

(5) 分布容積

みかけの体循環分布容積： $31 \pm 2.3 \text{L}$

（健康成人男子10例にサルブタモール1.5mgを静脈内投与した外国人のデータ）²⁶⁾

(6) 血漿蛋白結合率

7～8%（限外濾過法、外国人のデータ）²⁷⁾。

3. 吸 収

吸収部位：胃腸管

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²³⁾（「(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²⁸⁾。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²⁹⁾。

(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>

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²⁴⁾。

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³⁰⁾、胃腸管あるいは肝臓での代謝が示唆されている³¹⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

<参考>

ラットに³H標識サルブタモール25mg/kgを1回経口投与した結果、尿中には投与後48時間以内に投与量の約60%が排泄される。また、同様に100mg/kgを1日2回5日間経口投与した結果、尿中には投与量の約60～65%が排泄され、その約40%がグルクロン酸抱合体である²³⁾。

(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²⁷⁾。

(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³¹⁾。

(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²⁷⁾

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±23.5mL/min (Mean±S.D.)

尿中排泄率：48.2±7.3% (Mean±S.D.、8時間)

6. 排 泄

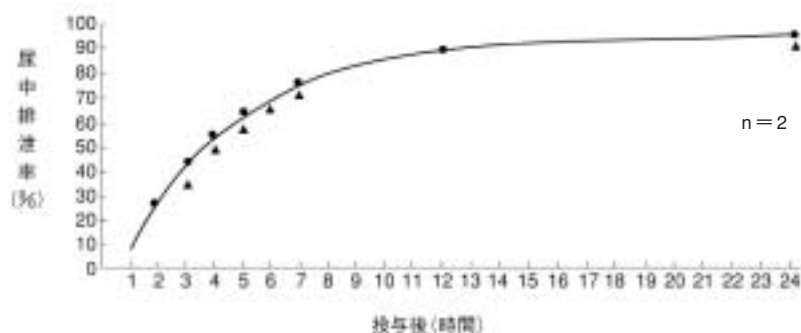
(1) 排泄部位

大部分は尿中に排泄され、糞中排泄はわずかである。

喘息患者6例に³H-サルブタモールを4mgあるいは8mg単回経口投与した場合、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²⁵⁾。

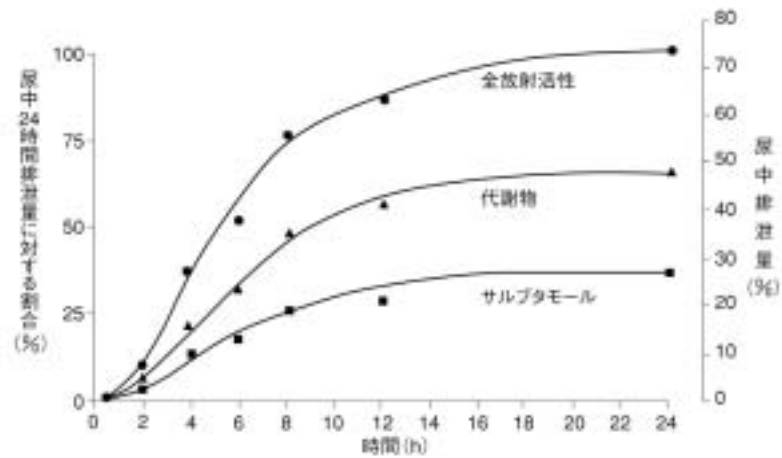
(2) 排泄率、排泄速度

健康人2例に³H-サルブタモールを10mg単回経口投与した場合、投与後24時間以内に投与量の90%が尿中に排泄された（外国人のデータ^{11), 23)}。



³H-サルブタモール10mg経口投与における尿中排泄率

喘息患者3例に8mgを投与した場合の尿中排泄率は以下のとおりであり、6時間以内に24時間排泄量の50%が排泄された（外国人のデータ²⁵⁾。



³H-サルブタモール (8mg) 経口投与後の尿中排泄パターン

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 β₁-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 [β₁-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 β₂ 受容体に強い親和性を示しますが、β₁ 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、β₁ 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 β₂ 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るので、使用が過度にならないように注意すること。

(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、必要に応じて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。

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 β 刺激剤に共通の記載です。

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

*2 β 刺激剤に共通の記載です。

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

ベネトリン錠2mg

副作用(本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。)

総症例7,654例中、副作用が報告されたのは330例(4.31%)であり、そのうち主なものは振戦(1.65%)、心悸亢進(1.38%)、頭痛(0.65%)等であった。

[新開発医薬品の副作用のまとめ(その31) 1)]

ベネトリンシロップ0.04%

副作用(本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。)

総症例7275例中、副作用が報告されたのは65例(0.89%)であり、その主なものは心悸亢進(0.27%)、頭痛(0.19%)、振戦(0.19%)等であった。

[新開発医薬品の副作用のまとめ(その68) 2)]

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

ベネトリン錠2mg

その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}		瘙痒感	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 睡眠障害	めまい、 眠気、興奮、 下肢疼痛	
消化器	食欲不振 悪心・嘔吐、 下痢		
その他	口渇、湿疹	口内炎、発汗	

注) 投与を中止すること。

ベネトリンシロップ0.04%

その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過 敏 症 ^{注)}		発疹	掻痒感
循 環 器	心悸亢進	脈拍増加、 血圧変動	不整脈
精 神 神 経 系	頭痛、振戦	眠気	興奮、下肢疼痛 睡眠障害、めまい
消 化 器		食欲不振、悪心 嘔吐、下痢	
そ の 他		発汗、湿疹	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

ベネトリン錠2mgによる副作用の種類と発生率(%)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		23	116	70	186
調査症例数		687	3,241	3,726	6,967
副作用の種類		副作用発現件数(発現率%)			
〈精神・神経系〉					
頭痛		20 (2.91)	24 (0.74)	6 (0.16)	30 (0.44)
頭重感		5 (0.73)	—	—	—
咽頭部不快感		1 (0.15)	1 (0.03)	—	1 (0.01)
下肢疼痛		—	2 (0.06)	—	2 (0.03)
手指振戦		24 (3.49)	81 (2.50)	21 (0.56)	102 (1.49)
手のしびれ		1 (0.15)	1 (0.03)	1 (0.03)	2 (0.03)
興奮		—	2 (0.06)	—	2 (0.03)
いらいら感		1 (0.15)	—	—	—
睡眠障害		3 (0.44)	7 (0.22)	—	7 (0.10)
眠気		—	3 (0.09)	—	3 (0.04)
めまい		—	3 (0.09)	1 (0.03)	4 (0.06)
時々ボーッとして 気分がよくなる		—	1 (0.03)	—	1 (0.01)
〈循環器系〉					
血圧亢進		—	1 (0.03)	—	1 (0.01)
不整脈		—	1 (0.03)	—	1 (0.01)
動悸		2 (0.29)	12 (0.37)	—	12 (0.17)
心悸亢進		33 (4.80)	50 (1.54)	23 (0.62)	73 (1.06)
脈拍増加		—	5 (0.15)	1 (0.03)	6 (0.09)
胸内苦悶		—	1 (0.03)	—	1 (0.01)
心窩部痛		—	1 (0.03)	—	1 (0.01)
顔面蒼白		—	1 (0.03)	—	1 (0.01)
〈消化器系〉					
悪心		3 (0.44)	5 (0.15)	—	5 (0.07)
嘔吐		5 (0.73)	2 (0.06)	—	2 (0.03)
悪心・嘔吐		—	5 (0.15)	4 (0.11)	9 (0.13)
食欲不振		10 (1.46)	9 (0.28)	2 (0.05)	11 (0.16)
胃痛		1 (0.15)	—	1 (0.03)	1 (0.01)
腹部膨満感		1 (0.15)	—	—	—
胃部不快感		—	1 (0.03)	—	1 (0.01)
腹痛		1 (0.15)	—	—	—
下痢		3 (0.44)	9 (0.28)	—	9 (0.13)
便秘		1 (0.15)	2 (0.06)	1 (0.03)	3 (0.04)
口内(舌)炎		3 (0.44)	14 (0.43)	2 (0.05)	16 (0.23)
口内(舌)炎		—	2 (0.06)	—	2 (0.03)
〈その他〉					
皮膚の痒疹		—	3 (0.09)	—	3 (0.04)
湿疹		2 (0.29)	9 (0.28)	2 (0.05)	11 (0.16)
顔面浮腫		1 (0.15)	—	—	—
倦怠感		—	2 (0.06)	—	2 (0.03)
呼吸困難増強		—	1 (0.03)	—	1 (0.01)
発汗		—	2 (0.06)	—	2 (0.03)
熱感		—	1 (0.03)	—	1 (0.01)

ベネトリンシロップ0.04%による副作用の種類と発現率(%)²⁾

対象 \ 時期	承認時迄の調査	承認時～ 1981年3月9日迄 の調査	合 計
調査施設数	41	367	408
調査症例数	560	6,715	7,275
副作用の種類	副作用発現件数(発現率%)		
<循環器系>			
心 悸 亢 進	16 (2.86)	4 (0.06)	20 (0.27)
脈 拍 増 加	3 (0.54)	3 (0.04)	6 (0.08)
血 圧 上 昇	2 (0.30)	—	2 (0.03)
軽度血圧下降	1 (0.18)	—	1 (0.01)
<精神・神経系>			
頭 痛	13 (2.32)	1 (0.01)	14 (0.19)
手 指 振 戦	10 (1.79)	4 (0.06)	14 (0.19)
頭 重	1 (0.18)	—	1 (0.01)
眠 気	1 (0.18)	—	1 (0.01)
<胃腸系>			
食 欲 不 振	2 (0.30)	3 (0.04)	5 (0.07)
悪 心	1 (0.18)	—	1 (0.01)
嘔 吐	—	3 (0.04)	3 (0.04)
下 痢	—	2 (0.03)	2 (0.03)
便 秘	—	1 (0.01)	1 (0.01)
<過 敏 症 >			
発 疹	1 (0.18)	—	1 (0.01)
<そ の 他 >			
顔 面 紅 潮	1 (0.18)	2 (0.03)	3 (0.04)
発 汗	1 (0.18)	1 (0.01)	2 (0.03)
鼻 出 血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
湿 疹	—	2 (0.03)	2 (0.03)

(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

ベネトリン錠2mg

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。]。

ベネトリンシロップ0.04% 該当しない

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³²⁾。]。

(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³²⁾。

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るので、使用が過度にならないよう注意すること。

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)

ベネトリン錠2mg

適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

ベネトリンシロップ0.04% 該当しない

15. その他の注意

該当しない

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	ウサギ	5 >10	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
急性自発性脳波に対する作用	ウサギ	40	静注	(-)	
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	モルモット	1×10 ⁻⁷ g/mL 1×10 ⁻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	1×10 ⁻⁹ g/mL 1×10 ⁻⁸ 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

(社内資料)

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験³³⁾

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)³³⁾

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

(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³²⁾。

(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

ベネトリン錠2mg 室温保存、遮光

ベネトリンシロップ0.04% 室温保存、遮光

3. 薬剤取扱い上の注意点

ベネトリン錠2mg 該当しない

ベネトリンシロップ0.04% 本剤を他の薬剤と配合する必要がある場合には、配合変化を起こすことがあるので注意すること。

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

ベネトリン錠2mg 100錠 (PTP)、500錠 (PTP・瓶)、1,000錠 (PTP)

ベネトリンシロップ0.04% 500mL

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ベネトリン吸入液0.5%、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、塩酸プロカテロール、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

ベネトリン錠2mg	製造承認年月日：2008年9月4日
	承認番号：22000AMX01956
ベネトリンシロップ0.04%	製造承認年月日：2008年9月4日
	承認番号：22000AMX01955

9. 薬価基準収載年月日

ベネトリン錠2mg	2008年12月19日
ベネトリンシロップ0.04%	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

ベネトリン錠2mg	2254001F1099
ベネトリンシロップ0.04%	2254001Q1073

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) 医薬品副作用情報 No.76 厚生省薬務局(1985)
- 3) 工藤康之ほか：診療と保険 **13**(8), 1084-1085(1971)
- 4) 川上保雄：アレルギー **20**(3), 233-245(1971)
- 5) 井上四郎：小児科臨床 **25**(5), 689-692(1972)
- 6) 中島春美：小児科臨床 **25**(12), 1614-1620(1972)
- 7) 中山喜弘ほか：小児科臨床 **29**(5), 816-822(1976)
- 8) 松本脩三ほか：小児科診療 **39**(10), 1290-1299(1976)
- 9) 松本脩三ほか：小児科臨床 **29**(6), 998-1004(1976)
- 10) 栃木亮太郎ほか：小児科臨床 **28**(8), 1111-1114(1975)
- 11) Kennedy, M. C. S. & Simpson, W. T. : Br. J. Dis. Chest. **63**(3), 165-174(1969)
- 12) 村上勝美ほか：小児科 **12**(7), 776-784(1971)
- 13) 西邑信男ほか：診断と治療 **59**(12), 2391-2394(1971)
- 14) 稲葉宣男ほか：診療と保険 **15**(6), 783-787(1973)
- 15) 信太隆夫ほか：ベネトリン文献集 三共株式会社, 96-103(1974)
- 16) 中島春美ほか：小児科臨床 **29**(1), 106-113(1976)
- 17) 城 智彦ほか：ベネトリン文献集 三共株式会社, 108-114(1974)
- 18) 松本脩三ほか：アレルギー **22**(8), 513-521(1973)
- 19) Offermeier, J. et al. : Med Proc., **18**, 5-8(1972)
- 20) 小林晋作ほか：医薬品研究 **2**(2), 120-127(1971)
- 21) Cullum, V. A. et al. : Br. J. Pharmacol. **35**(1), 141-151(1969)
- 22) 大島武史ほか：日本薬理学雑誌 **68**, 73-85 (1972)
- 23) Martin, L. E. et al. : Eur. J. Pharmacol. **14**(2), 183-199(1971)
- 24) Powell, M. L. et al. : J. Clin. Pharmacol. **26**(8), 643-646(1986)
- 25) Walker, S. R. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. **13**(6), 861-867(1972)
- 26) Goldstein, D. A. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. **32**(6), 631-634(1987)
- 27) Morgan, D. J. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. **22**(5), 587-593(1986)
- 28) Gardey-Levassort, C. et al. : Dev. Pharmacol. Ther. **4**(3-4), 151-157(1982)
- 29) Nandakumaran, M. et al. : Dev. Pharmacol. Ther. **3**(2), 88-98(1981)
- 30) Lin, C. et al. : Drug Metab. Dispos. **5**(3), 234-238(1977)
- 31) Evans, M. E. et al. : Xenobiotica **3**(2), 113-120(1973)
- 32) Szabo, K. T. et al. : Teratology **12**, 336-337(1975)
- 33) 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)