

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（2013年）に準拠して作成

気管支拡張剤

## 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
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
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）
製造販売承認年月日 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（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年12月19日（販売名変更による） 発売年月日：1973年 9月12日
開発・製造販売（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
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 カスタマー・ケア・センター TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） FAX：0120-561-047（24時間受付） 医療関係者向けホームページ <a href="https://gskpro.com">https://gskpro.com</a>

本IFは2017年12月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

# 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

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（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）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 2. IF とは

IF は「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### [IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### 【IF の作成】

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### 【IF の発行】

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	11. 製剤中の有効成分の定量法	8
1. 開発の経緯	1	12. 力価	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	13. 混入する可能性のある夾雑物	9
II. 名称に関する項目	2	14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9
1. 販売名	2	15. 刺激性	9
(1) 和名	2	16. その他	9
(2) 洋名	2	V. 治療に関する項目	10
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	10
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	10
(1) 和名 (命名法)	2	3. 臨床成績	10
(2) 洋名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	10
(3) ステム	2	(2) 臨床効果	10
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験	10
4. 分子式及び分子量	2	(4) 探索的試験	10
5. 化学名 (命名法)	2	(5) 検証的試験	10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(6) 治療的使用	13
7. CAS登録番号	3	VI. 薬効薬理に関する項目	14
III. 有効成分に関する項目	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14
1. 物理化学的性質	4	2. 薬理作用	14
(1) 外観・性状	4	(1) 作用部位・作用機序	14
(2) 溶解性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	14
(3) 吸湿性	4	(3) 作用発現時間・持続時間	17
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	4	VII. 薬物動態に関する項目	18
(5) 酸塩基解離定数	4	1. 血中濃度の推移・測定法	18
(6) 分配係数	4	(1) 治療上有効な血中濃度	18
(7) その他の主な示性値	4	(2) 最高血中濃度到達時間	18
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	18
3. 有効成分の確認試験法	5	(4) 中毒域	19
4. 有効成分の定量法	5	(5) 食事・併用薬の影響	19
(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因	19	2. 薬物速度論的パラメータ	19
IV. 製剤に関する項目	6	(1) 解析方法	19
1. 剤形	6	(2) 吸収速度定数	19
(1) 投与経路	6	(3) バイオアベイラビリティ	19
(2) 剤形の区別、外観及び性状	6	(4) 消失速度定数	19
(3) 製剤の物性	6	(5) クリアランス	19
(4) 識別コード	6	(6) 分布容積	20
(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等	6	(7) 血漿蛋白結合率	20
(6) 無菌の有無	6	3. 吸収	20
2. 製剤の組成	6	4. 分布	20
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	6	(1) 血液-脳関門通過性	20
(2) 添加物	6	(2) 血液-胎盤関門通過性	20
(3) 添付溶解液の組成及び容量	6	(3) 乳汁への移行性	20
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	6	(4) 髄液への移行性	20
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	(5) その他の組織への移行性	20
5. 製剤の各種条件下における安定性	7		
6. 溶解後の安定性	8		
7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	8		
8. 溶出性	8		
9. 生物学的試験法	8		
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	8		

5. 代謝	21	2. 毒性試験	31
(1) 代謝部位及び代謝経路	21	(1) 単回投与毒性試験	31
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	21	(2) 反復投与毒性試験	31
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	22	(3) 生殖発生毒性試験	32
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	22	(4) その他の特殊毒性	32
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	22	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>33</b>
6. 排泄	22	1. 規制区分	33
(1) 排泄部位及び経路	22	2. 有効期間又は使用期限	33
(2) 排泄率	22	3. 貯法・保存条件	33
(3) 排泄速度	23	4. 薬剤取扱い上の注意点	33
7. トランスポーターに関する情報	23	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	33
8. 透析等による除去率	23	(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	33
<b>VII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目</b>	<b>24</b>	(3) 調剤時の留意点について	33
1. 警告内容とその理由	24	5. 承認条件等	33
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	24	6. 包装	33
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	24	7. 容器の材質	33
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	24	8. 同一成分・同効薬	34
5. 慎重投与内容とその理由	24	9. 国際誕生年月日	34
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置 方法	25	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	34
7. 相互作用	25	11. 薬価基準収載年月日	34
(1) 併用禁忌とその理由	25	12. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容	34
(2) 併用注意とその理由	26	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	34
8. 副作用	26	14. 再審査期間	34
(1) 副作用の概要	26	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	34
(2) 重大な副作用と初期症状	27	16. 各種コード	34
(3) その他の副作用	27	17. 保険給付上の注意	34
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値 異常一覧	27	<b>XI. 文献</b>	<b>35</b>
(5) 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	28	1. 引用文献	35
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	28	2. その他の参考文献	35
9. 高齢者への投与	28	<b>XII. 参考資料</b>	<b>36</b>
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	28	1. 主な外国での発売状況	36
11. 小児等への投与	28	2. 海外における臨床支援情報	38
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	28	(1) 妊婦に関する海外情報	38
13. 過量投与	29	(2) 小児等に関する記載	38
14. 適用上の注意	29	<b>XIII. 備考</b>	<b>39</b>
15. その他の注意	29	その他の関連資料	39
16. その他	29		
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>30</b>		
1. 薬理試験	30		
(1) 薬効薬理試験	30		
(2) 副次的薬理試験	30		
(3) 安全性薬理試験	30		
(4) その他の薬理試験	31		

# 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、 $\beta_2$ 受容体に選択的に作用する  $\beta_2$ 受容体刺激剤（ $\beta_2$  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  $\beta_2$  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  $\beta_2$  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. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 気管支平滑筋に選択的に作用し、心脈管系に対する影響は少ない。  
（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
2.  $\beta_2$  受容体刺激作用が強く選択性が高い。  
（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
3. 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。  
（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照）
4. 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）〕<sup>1)</sup>

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。

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」の項参照）

## 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<sup>TM</sup> 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)

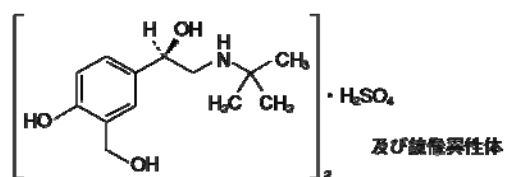
Salbutamol (INN)

Albuterol (USAN)

(3) ステム

気管支拡張薬 : sal-

### 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)

(1R)-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**

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. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の粉末である。

##### (2) 溶解性

###### 1) 各種溶媒における溶解度

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	—	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

###### 2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

該当資料なし

###### 3) 塩基（サルブタモール）の溶解度

エタノール及び水に溶けやすく、エーテルに溶けにくい。

##### (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

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： $E_{1cm}^{1\%}$  (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。

**2. 有効成分の各種条件下における安定性**

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果（外観、含量）
長期保存試験		25℃、遮光	気密	24 ヶ月	変化なし
苛酷試験	温度	4℃、遮光	気密	24 ヶ月	変化なし
		50℃、遮光	気密	12 ヶ月	変化なし
		湿度	40℃、80%RH	開放	6 ヶ月
	40℃、100%RH		開放	6 ヶ月	吸湿し、液状となる
	光	室温、散光	気密	6 ヶ月	変化なし
		室温、UV	気密	6 ヶ月	変化なし

**3. 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) 紫外可視吸光度測定法
- (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

**4. 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：酢酸（100）

指示薬：クリスタルバイオレット試液

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、外観及び性状  
剤形：吸入液剤  
性状：無色の液
- (3) 製剤の物性  
該当資料なし
- (4) 識別コード  
該当しない
- (5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等  
pH：2.3～5.0
- (6) 無菌の有無  
無菌製剤ではない  
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) 添付溶解液の組成及び容量  
該当しない

### 3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 5. 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℃又は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ヵ月又は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年でかすかに着色（微褐色）傾向が認められる。

## 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)				
	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）

#### IV. 製剤に関する項目

##### 6. 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 週間室温又は冷暗所に保管し 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℃]

(%)

##### 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

「XIII. 備考 その他の関連資料」の項参照

##### 8. 溶出性

該当しない

##### 9. 生物学的試験法

該当しない

##### 10. 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）酸カリウム溶液及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）及び（3）を呈する。〕

##### 11. 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）

##### 12. 力価

該当しない

**13. 混入する可能性のある夾雑物**

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物（合成中間体、副生成物）及び製剤由来分解生成物である。

**14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報**

該当しない

**15. 刺激性**

該当資料なし

**16. その他**

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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. 用法及び用量

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。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない（2009 年 3 月以前承認品目）

#### (2) 臨床効果<sup>2)～4)</sup>

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) 勝田満江ほか：日本胸部臨床. 1972；31（3）：247-257.

3) 三村文蔵ほか：新薬と臨牀. 1971；20（8）：1227-1231.

4) 中島春美：小児科臨床. 1976；29（8）：1303-1312.

#### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

<参考：外国人データ>

健康成人 6 例にサルブタモール 200µg、400µg 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<sup>5)</sup>。

5) Kennedy MCS & Simpson WT：Br J Dis Chest. 1969；63（3）：165-174.

#### (4) 探索的試験

該当資料なし

#### (5) 検証的試験

##### 1) 無作為化並行用量反応試験

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

※本剤の承認された用法・用量は、次のとおりである。

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) 比較試験

### 二重盲検比較試験<sup>2)</sup>

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) 又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、息切れ、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。

2) 勝田満江ほか：日本胸部臨床. 1972 ; 31 (3) : 247-257.

## 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 又は 6 ヶ月間使用した結果、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<sup>6)</sup>。

6) 西邑信男ほか：診断と治療. 1971 ; 59 (12) : 2391-2394.



## V. 治療に関する項目

### 4) 患者・病態別試験

#### a) 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

#### b) 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。

#### c) 効果発現時間及び持続時間<sup>2), 7)</sup>

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<sup>2)</sup>。

2) 勝田満江ほか：日本胸部臨床. 1972 ; 31 (3) : 247-257.

7) 松本脩三ほか：アレルギー. 1971 ; 20 (8) : 599-609.

#### d) 肺機能に対する効果<sup>3), 6), 7)</sup>

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<sub>1.0</sub>)、1 秒率 (FEV<sub>1.0</sub>%) 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。

3) 三村文蔵ほか：新薬と臨牀. 1971 ; 20 (8) : 1227-1231.

6) 西邑信男ほか：診断と治療. 1971 ; 59 (12) : 2391-2394.

7) 松本脩三ほか：アレルギー. 1971 ; 20 (8) : 599-609.

項目	肺機能に対する効果 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 <sub>1.0</sub> 値	113	5	10	128

## e) 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<sup>8)</sup>。

8) 松本脩三ほか：アレルギー，1973；22（8）：513-521.

## (6) 治療的使用

## 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（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

カテコールアミン群：アドレナリン、ノルアドレナリン等

$\beta_2$ アドレナリン受容体刺激薬：イソプレナリン、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・作用機序

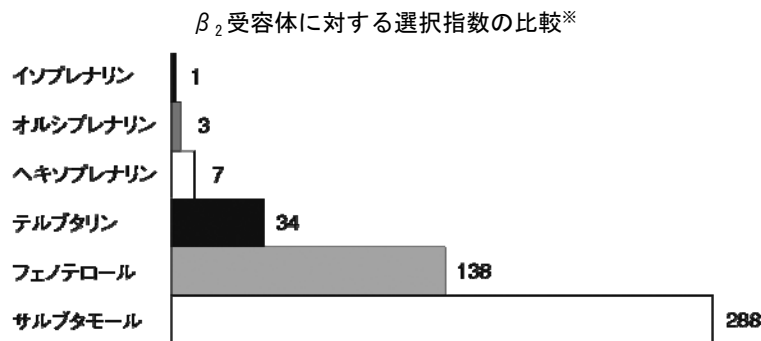
肺・気道

サルブタモールは $\beta$ 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 $\beta_2$ 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。 $\beta_2$ 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) $\beta_2$ 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>9)</sup>。



※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

###### a) ヒスタミン及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)<sup>10)</sup>

Hartley 系モルモットに、サルブタモール硫酸塩 (0.1~10.0mg/kg) 又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防禦作用をみたところ、サルブタモールは明らかな痙攣緩解作用を示し、喘息指数の軽減及び横転を伴う窒息性痙攣の有意な減少を示した。

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 <sub>50</sub> (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 <sup>§</sup>	11	0/4	

<sup>§</sup>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：ヒスタミン又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。

サルブタモール又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分間放置後又はさらに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）

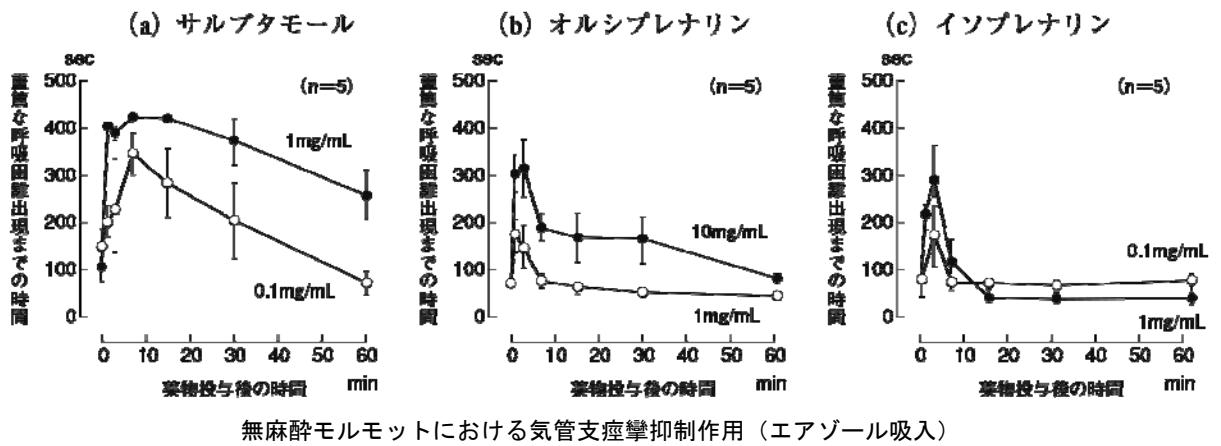
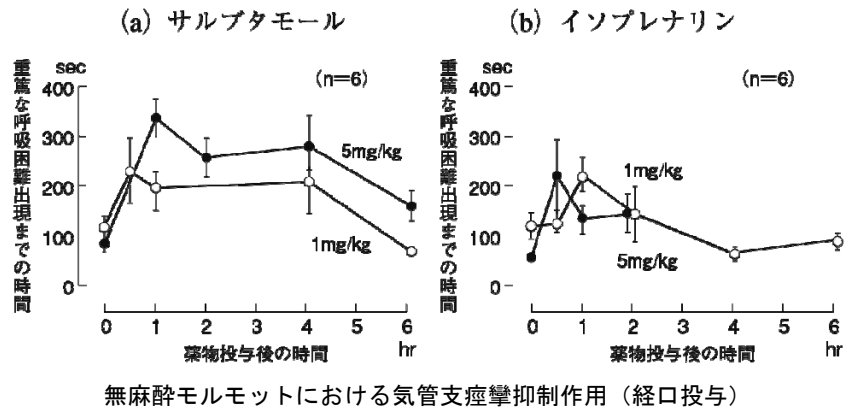
薬 剤	濃 度 (%)	吸入後の 時間 (分)	喘息指数	窒息性 痙攣抑制
対 照	—	—	12.5	1/12
サルブタモール	0.01	直後	11.8	1/3
	0.03	5	12.0	0/3
	0.03	直後	7.9**	2/3
	0.1	5	8.7**	2/3
	0.1	直後	7.7**	3/6
イソプレナリン	0.01	直後	9.7*	1/3
	0.03	5	12.0	1/3
	0.03	直後	9.0**	2/3
	0.1	5	11.7	0/3
	0.1	直後	5.7**	3/3

\*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)

b) 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）<sup>11)</sup>

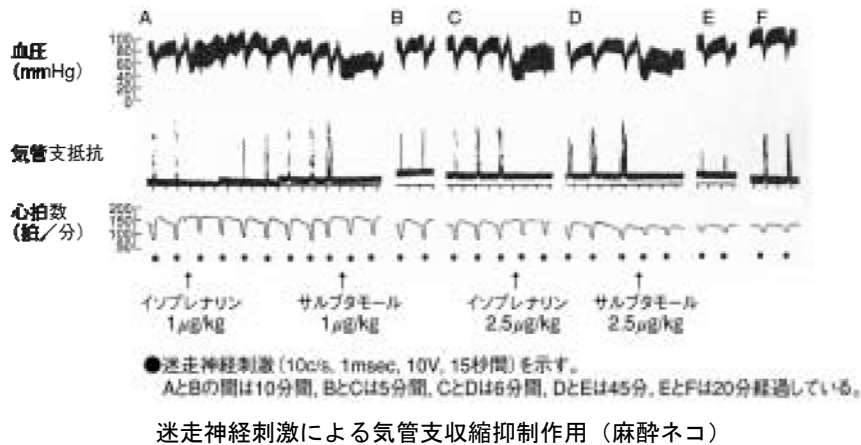
無麻酔モルモットにおけるアセチルコリン誘発気管支痙攣に対する抑制効果を、アセチルコリンを噴霧してから呼吸困難が発現するまでの時間で比較したところ、サルブタモールは1mg/kg経口投与の場合、30分から4時間、5mg/kg経口投与の場合は4～6時間抑制効果を示した。

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。



c) 気管支収縮抑制作用（ネコ、イヌ）<sup>11)</sup>

クロラロースで麻酔したネコ及びペント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及びイソプレナリンは1~2.5 $\mu$ g/kg、イヌでは10~20 $\mu$ 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。



## 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<sup>11), 12)</sup>

ペントバルビタール麻酔イヌ（ビーグル種）に、サルブタモール又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、 $\beta$  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

## (3) 作用発現時間・持続時間

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 4) 患者・病態別試験 c) 効果発現時間及び持続時間」の項参照

## 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

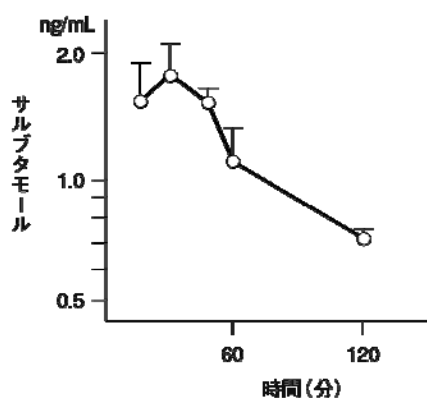
<外国人データ>

健康成人 5 例にサルブタモール 62.5~95 $\mu$ g/kg を吸入した場合：30 分<sup>13)</sup>

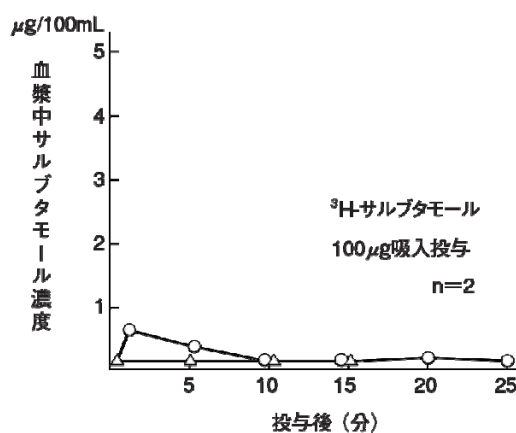
#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

<外国人データ>

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<sup>13)</sup>。

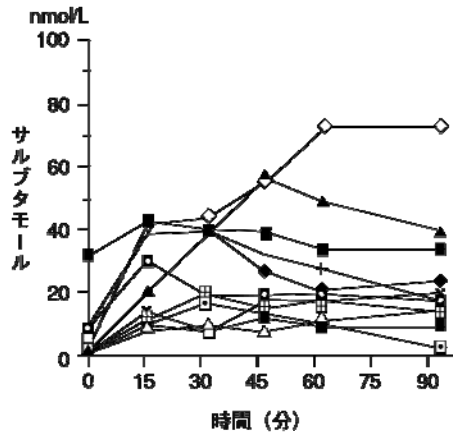


また、健康人 2 例に <sup>3</sup>H-サルブタモールを 100 $\mu$ g 1 回吸入投与した結果では、血漿中活性濃度は 1 例では投与後 1 分で 0.67 $\mu$ g/100mL、5 分で 0.38 $\mu$ g/100mL の値を示したが、10 分以降では検出されなかった<sup>5)</sup>。



本剤の承認された用法・用量：「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照

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<sup>14)</sup>。



(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

<外国人データ>

2.3%（健康成人 5 例にサルブタモール 62.5～95μg/kg を吸入）<sup>13)</sup>

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

<外国人データ>

6.9±0.32mL/kg・min

（健康成人 5 例にサルブタモール 11～57.1μg/kg を静脈内投与）<sup>13)</sup>

本剤の承認された用法・用量：「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照



## VII. 薬物動態に関する項目

### (6) 分布容積

<外国人データ>

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 11～57.1µg/kg を静脈内投与)<sup>13)</sup>

### (7) 血漿蛋白結合率

<外国人データ>

6～8% (限外濾過法)<sup>15)</sup>。

## 3. 吸収

吸収部位：気道及び消化管

## 4. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<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>16)</sup> (「(5) その他の組織への移行性」の項参照)。

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

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>17)</sup>。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<sup>18)</sup>。

### (3) 乳汁への移行性

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

該当資料なし

<参考>

吸入投与<sup>16)</sup>

ビーグル犬 4 匹に <sup>3</sup>H-サルブタモール 1,000µg 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、気管及び気管支へは約 0.85% (0.38～1.54%) が保持されるにすぎなかった。

本剤の承認された用法・用量：「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照

経口投与<sup>16)</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及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>19)</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 (外国人データ)<sup>20)</sup>。胃腸管あるいは肝臓での代謝が示唆されている<sup>21)</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

## &lt;参考&gt;

ラットに <sup>3</sup>H 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<sup>16)</sup>。

## (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

本剤の承認された用法・用量：「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照

## VII. 薬物動態に関する項目

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

<外国人データ>

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<sup>15)</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>21)</sup>。

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

<外国人データ>

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<sup>15)</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±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) 排泄部位及び経路

大部分は尿中に排泄され、糞中排泄はわずかである。

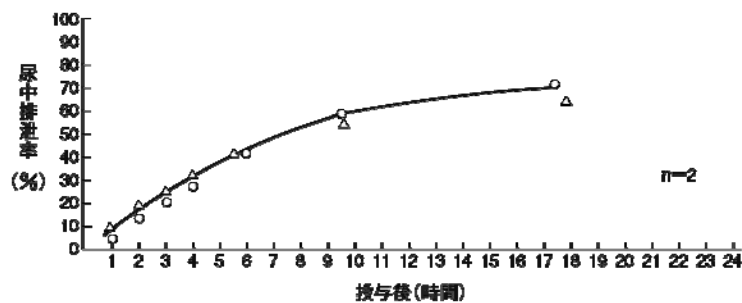
<参考：外国人データ>

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 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<sup>22)</sup>。

### (2) 排泄率

<外国人データ>

健康成人各 2 例に<sup>3</sup>H-サルブタモールを 100µg 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<sup>5)</sup>。



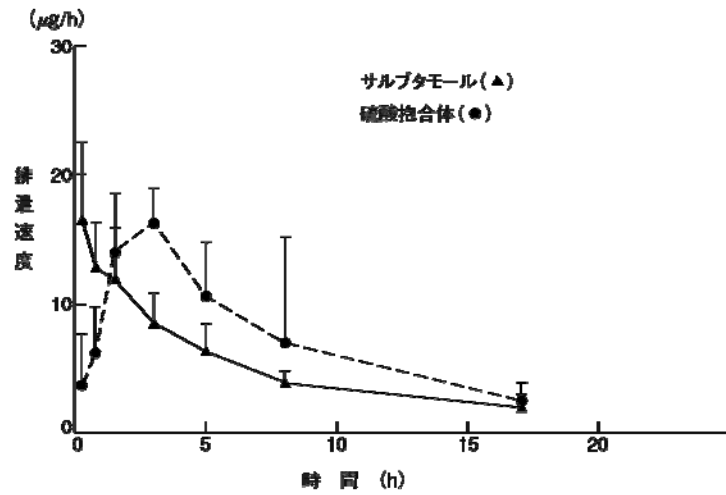
<sup>3</sup>H-サルブタモール吸入投与における尿中排泄率

本剤の承認された用法・用量：「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照

## (3) 排泄速度

＜外国人データ＞

健康成人 10 例（平均年齢  $29.3 \pm 7.3$  歳、平均体重  $68.3 \pm 10.7$ kg）に  $400\mu\text{g}$  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<sup>20)</sup>。



## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 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. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び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。] \*<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）

$\beta$  刺激剤に共通の記載である。

\*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  $\beta$  受容体の数を増加させる。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>23)</sup>、 $\beta$  刺激剤に過剰反応する可能性がある。

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すること。

\*2 本剤は  $\beta_2$  受容体に強い親和性を示すが、 $\beta_1$  受容体にも弱い親和性がある<sup>24)</sup>。また、 $\alpha$  受容体刺激作用を示す可能性がある。

$\alpha$  受容体を刺激すると、血管収縮作用により血圧が上昇する。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る。

このような作用から高血圧患者や心疾患のある患者には慎重に投与する必要がある。

\*3  $\beta_2$  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、血中の糖及び乳酸が増加する可能性がある。糖尿病の患者には、グリコーゲン分解作用により症状を悪化させるおそれがあるので慎重に投与すること。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 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すること。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ること。
- (2) (3) 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**である。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、悪化が予測される。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る（「5. 慎重投与内容とその理由 (3)」の項参照）。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ある。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ある。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る。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る。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ること。

## 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

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きる。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）

β 刺激剤に共通の記載である。

\*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る（「5. 慎重投与内容とその理由（3）」ならびに「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（2）」の項参照）。

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ないが、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ある。

\*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る（「8. 副作用（2）重大な副作用と初期症状」の項参照）。

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る。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る。

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る。また、重篤な低カリウム血症は不整脈等の心疾患を引き起こすことがあるので、必要に応じ血中のカリウム値のモニターを行うこと。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

<p><b>副作用</b>                  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）<sup>1)</sup>]</p>
---

(2) 重大な副作用と初期症状

<p><b>重大な副作用</b></p> <p><b>重篤な血清カリウム値の低下（頻度不明）</b>：β<sub>2</sub>-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<sub>2</sub>-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。</p>
--

(3) 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 <sup>注)</sup>			発疹、血管浮腫、蕁麻疹、 血圧低下
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、手指振戦	眠気、めまい	落ち着きのなさ
消化器		食欲不振、悪心・嘔吐	
呼吸器			気道刺激症状、気管支痙攣
その他		口渇、口内炎	潮紅、浮腫、筋痙攣

注) 投与を中止すること。

(4) 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 (%) <sup>1)</sup>

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)	—	—	—



## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 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

(6) 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。]。

（解説）

本剤は主として腎臓から排泄されるが、一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、本剤の排泄が抑制され、高い血中濃度が持続する恐れがある。

### 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<sup>25)</sup>。]。

（解説）

ヒト治療量の数千倍のサルブタモールを、マウスの分裂期及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<sup>25)</sup>。

### 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****過量投与**

**徴候、症状：**過量投与时にみられる最も一般的な症状は、一過性の $\beta$ 作用を介する症状である（「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照）。低カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値をモニターすること。また、海外で本剤の高用量投与により、乳酸アシドーシスを含む代謝性アシドーシスが報告されているので、呼吸状態等、患者の状態を十分に観察すること。

**処置：**本剤の投与の中止を考慮し、心血管系症状（脈拍増加、心悸亢進等）がみられる患者では心臓選択性 $\beta$ 遮断剤の投与等の適切な処置を検討すること。ただし $\beta$ 遮断剤の使用にあたっては、気管支攣縮の既往のある患者では十分に注意すること。本剤の継続投与中にみられる過量投与の症状は、通常、投与の中止により消失する。

**（解説）**

「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照

**14. 適用上の注意**

該当しない

**15. その他の注意****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。

**（解説）**

本剤の使用に際しては、眼に入らないよう注意すること。

**16. その他**

該当しない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

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	(-)	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	(-)	海馬のθ波、MCの 低振幅速波出現
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>10)</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	(-) 尿量及び電解質 排泄遅延	

作用	動物種	用量 mg/kg	投与方法	結果	備考・実験法
⑩子宮に及ぼす作用 <sup>10)</sup> (1) 摘出子宮	ラット	$1 \times 10^{-9}$ g/mL $1 \times 10^{-8}$ g/mL	添加	自発運動をやや抑制  持続的抑制	
(2) 非妊娠生体内子宮	ラット	1μg/kg 3μg/kg	静注	(-) 自発運動抑制	
⑪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

#### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>26)</sup>

マウス及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

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### (3) 生殖発生毒性試験

	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 <sup>注)</sup> 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、マウスの分裂期及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<sup>25)</sup>。

### (4) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：ベネトリン吸入液 0.5% 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：サルブタモール硫酸塩 該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：2年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存、遮光

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

開封後は、異物混入や細菌汚染がないよう注意すること。

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

小児の手の届かないところに保管すること。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照  
患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

開封後は、異物混入や細菌汚染がないよう注意すること。

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

ベネトリン吸入液 0.5% 30mL

### 7. 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）

## X. 管理的事項に関する項目

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：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100µg、  
アイロミールエアゾール 100µg 等

同 効 薬：フェノテロール臭化水素酸塩、プロカテロール塩酸塩水和物等

### 9. 国際誕生年月日

1968年11月29日（英国）

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
ベネトリン吸入液 0.5%	2008年9月25日（販売名変更による）	22000AMX02148000

注：旧販売名：ベネトリン吸入液 承認年月日：1973年1月13日

### 11. 薬価基準収載年月日

ベネトリン吸入液 0.5%（新販売名）：2008年12月19日

[注]ベネトリン吸入液（旧販売名）：1974年2月1日 経過措置期間終了：2009年8月31日

### 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 13. 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

### 14. 再審査期間

該当しない

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

### 16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ベネトリン吸入液 0.5%	104035702	2254700G2034	620009062

### 17. 保険給付上の注意

該当しない

# X I . 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. 1979 ; No.2863 : 109-111.
- 2) 勝田満江ほか : 日本胸部臨床. 1972 ; 31 (3) : 247-257.
- 3) 三村文蔵ほか : 新薬と臨牀. 1971 ; 20 (8) : 1227-1231.
- 4) 中島春美 : 小児科臨床. 1976 ; 29 (8) : 1303-1312.
- 5) Kennedy MCS & Simpson WT : Br J Dis Chest. 1969 ; 63 (3) : 165-174.
- 6) 西邑信男ほか : 診断と治療. 1971 ; 59 (12) : 2391-2394.
- 7) 松本脩三ほか : アレルギー. 1971 ; 20 (8) : 599-609.
- 8) 松本脩三ほか : アレルギー. 1973 ; 22 (8) : 513-521.
- 9) Offermeier J, et al. : Med Proc. 1972 ; 18 : 5-8.
- 10) 小林晋作ほか : 医薬品研究. 1971 ; 2 (2) : 120-127.
- 11) Cullum VA, et al. : Br J Pharmacol. 1969 ; 35 (1) : 141-151.
- 12) 大島武史ほか : 日本薬理学雑誌. 1972 ; 68 : 73-85.
- 13) Vaisman N, et al. : J Pediatr. 1987 ; 111 (6 Part1) : 914-917.
- 14) Janson C : Eur Respir J. 1991 ; 4 (5) : 544-550.
- 15) Morgan DJ, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1986 ; 22 (5) : 587-593.
- 16) Martin LE, et al. : Eur J Pharmacol. 1971 ; 14 (2) : 183-199.
- 17) Gardey-Levassort C, et al. : Dev Pharmacol Ther. 1982 ; 4 (3-4) : 151-157.
- 18) Nandakumaran M, et al. : Dev Pharmacol Ther. 1981 ; 3 (2) : 88-98.
- 19) Lin C, et al. : Drug Metab Dispos. 1977 ; 5 (3) : 234-238.
- 20) Hindle M & Chrystyn H : Br J Clin Pharmacol. 1992 ; 34 (4) : 311-315.
- 21) Evans ME, et al. : Xenobiotica. 1973 ; 3 (2) : 113-120.
- 22) Walker SR, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1972 ; 13 (6) : 861-867.
- 23) 山本蒔子ほか : 薬理と治療. 1983 ; 11 (9) : 3975-3982.
- 24) 岩浪克之 : 日本薬剤師会雑誌. 1997 ; 49 (3) : 435-440.
- 25) Szabo KT, et al. : Teratology. 1975 ; 12 : 336-337.
- 26) 増田 裕ほか : 医薬品研究. 1971 ; 2 (2) : 128-151.

## 2. その他の参考文献

該当資料なし



## X II . 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

#### 効能又は効果

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

#### 用法及び用量

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。

(英国：2015 年 7 月 9 日、米国：2010 年 6 月)

国名	英国
会社名	GlaxoSmithKline UK
販売名	Ventolin Respirator Solution
剤形・規格	吸入液：サルブタモール（サルブタモール硫酸塩 BP）5mg/mL
発売年月	2000 年 7 月（再承認）
効能又は効果	Ventolin 吸入液は、成人、青少年及び 4 歳～11 歳の小児に適応される。 Ventolin 吸入液は、標準的な治療に応の慢性気管支痙攣の日常管理及び急性重症喘息の治療に適応される。
用法及び用量	<p>Ventolin 吸入液は、吸入使用のみであり、医師の指示の下で、適切なネブライザーを用いて経口的に吸入される。吸入液を注射したり、飲み込んではいけない。Ventolin 吸入液は、間欠的又は連続的に投与できる。サルブタモールは、多くの患者で 4～6 時間効果が持続する。</p> <p>間欠投与 成人：Ventolin 吸入液 0.5mL（サルブタモールとして 2.5mg）を生理食塩液で最終量として 2mL に希釈する。1mL（サルブタモールとして 5mg）の場合は、最終量として 2.5mL に希釈できる。出来上がった溶液を適切なネブライザーで、エアロゾルの発生が止まるまで吸入する。正しく合致したネブライザー及び動力源を用いた場合、約 10 分ほど要する。 Ventolin 吸入液は、希釈せずに間欠投与できる。この場合、2mL（サルブタモールとして 10mg）の Ventolin 吸入液をネブライザーにセットし、患者は気管支拡張が得られるまで吸入する。通常 3～5 分要する。一部の成人患者では 10mg までのより高用量のサルブタモールが必要となることがあり、その場合、希釈していない溶液のエアロゾルの発生が止まるまで継続する。</p> <p>小児 同様な間欠投与の方法が小児にも適応可能である。12 歳未満の小児に対する最少開始用量は 0.5mL（サルブタモールとして 2.5mg）で、生理食塩液で 2～2.5mL に希釈する。しかしながら、一部の小児（18 ヶ月以上）は、5mg までのより高用量のサルブタモールが必要となることがある。間欠的な治療は 1 日 4 回まで反復できる。 12 歳以上の小児：成人の用量に従う。 18 ヶ月未満の乳児では、ネブライザーによるサルブタモールの臨床効果は確立していない。一過性の低酸素血症が起こることがあるので、酸素療法の追加を考慮すべきである。 4 歳未満の小児への投与では、他の剤形がより適していると考えられる。</p> <p>持続投与 Ventolin 吸入液を生理食塩液で、1mL あたりサルブタモールとして 50-100µg に希釈する（1-2mL の溶液を希釈液で 100mL にする）。希釈された溶液を、適切なネブライザーによりエアロゾルとして投与する。通常の投与速度は 1 時間当たり 1-2mg である。</p>

国名	米国														
会社名	HI-TECH PHARMACAL CO., INC.														
販売名	ALBUTEROL SULFATE INHALATION SOLUTION, 0.5%														
剤形・規格	吸入液：1mL 中アルブテロール硫酸塩をアルブテロールとして 5mg 含有する水溶液														
発売年月	—														
効能又は効果	アルブテロール硫酸塩吸入液は、可逆性の気道疾患及び気管支痙攣の急性発作を有する 2 歳以上の患者における気管支痙攣の緩解に適応される。														
用法及び用量	<p>微生物汚染を避けるため、瓶を開栓する毎に適切な無菌操作を行うこと。ネブライザーの液槽や関連した換気装置を含めて、どのような表面でもボトルのスポイトの先端の接触は避けるべきである。さらに、液が変色したり、濁っていた場合、使用するべきではない。</p> <p>2 歳～12 歳の小児：2 歳～12 歳の小児に対する開始用量は体重に基づく（1 回 0.1-0.15mg/kg）が、その後期待する臨床効果が得られるまで漸増すること。投与量は、ネブライザーにより 2.5mg、1 日 3-4 回を超えないこと。体重に基づく投与量の概略を次の表に示す。</p> <table border="1" data-bbox="375 728 1457 840"> <thead> <tr> <th>体重 (kg)</th> <th>体重 (ポンド)</th> <th>投与量 (mg)</th> <th>吸入液量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10-15</td> <td>22-33</td> <td>1.25</td> <td>0.25mL</td> </tr> <tr> <td>&gt;15</td> <td>&gt;33</td> <td>2.5</td> <td>0.5mL</td> </tr> </tbody> </table> <p>0.5%吸入液の適切な量として、ネブライザーによる投与前に生理食塩液で総量 3mL に希釈するべきである。</p> <p>成人及び 12 歳以上の小児：成人及び 12 歳以上の小児に対する通常用量は、ネブライザーによりアルブテロールとして 2.5mg を 1 日 3-4 回投与である。</p> <p>より頻回の投与やより高用量は推奨できない。2.5mg のアルブテロールの投与に際しては、0.5%吸入液 0.5mL を生理食塩液 2.5mL で希釈する。アルブテロール硫酸塩吸入液を約 5-15 分で供給するため、流量は特定のネブライザーに適するように管理される。</p> <p>気管支痙攣の発作の再発を抑えるために医学的に適応される場合、アルブテロール硫酸塩吸入液の使用は継続できる。この間、多くの患者は吸入液の規則的な使用から利益を得ることができる。</p> <p>以前の有効量での治療で、通常の緩解に失敗した場合、しばしば治療の再評価の必要がある重篤な喘息悪化の徴候として、医学的な助言を考慮すべきである。</p> <p>ネブライザーで他の薬剤と混合する場合、アルブテロール硫酸塩吸入液の適合性（物理的及び化学的）、有効性及び安全性は確立していない。</p>			体重 (kg)	体重 (ポンド)	投与量 (mg)	吸入液量	10-15	22-33	1.25	0.25mL	>15	>33	2.5	0.5mL
体重 (kg)	体重 (ポンド)	投与量 (mg)	吸入液量												
10-15	22-33	1.25	0.25mL												
>15	>33	2.5	0.5mL												

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「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。]。

	分類
FDA の分類 : Pregnancy Category	C (2019 年 4 月)
オーストラリアの分類 : An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	A (2019 年 4 月)

参考 : 分類の概要

FDA の分類 : Pregnancy Category

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類 : An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

A : Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.

(2) 小児等に関する記載

本邦においては使用上の注意「小児等への投与」の項はなく、米国の添付文書や英国の SPC とは異なる。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2010 年 6 月 : ALBUTEROL SULFATE INHALATION SOLUTION, 0.5% / HI-TECH PHARMACAL CO., INC.)	Pediatric Use: The safety and effectiveness of albuterol sulfate inhalation solution have been established in children 2 years of age and older. Use of albuterol sulfate inhalation solution in these age-groups is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of albuterol sulfate inhalation solution in adults; the likelihood that the disease course, pathophysiology, and the drug's effect in pediatric and adult patients are substantially similar; and published reports of trials in pediatric patients 3 years of age or older. The recommended dose for the pediatric population is based upon three published dose comparison studies of efficacy and safety in children 5 to 17 years, and on the safety profile in both adults and pediatric patients at doses equal to or higher than the recommended doses. The safety and effectiveness of albuterol sulfate inhalation solution in children below 2 years of age have not been established.
英国の SPC (2015 年 7 月 9 日 : Ventolin Respirator Solution)	該当項目なし

## XIII. 備考

### その他の関連資料

ベネトリン吸入液 0.5% と他剤との配合変化

- (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% アレベール吸入用溶解液 0.125%*  (アルフレッサ ファーマ)	1  3	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
		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% アレベール吸入用溶解液 0.125%*  (アルフレッサ ファーマ)	1  10	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
		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

\*アレベー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。

## XIII. 備考

配合組成 (製造販売元)	配合比	観察時期	4°C (遮光)			25°C (散光)		
			外観	pH	含量 (%)	外観	pH	含量 (%)
ベネトリン吸入液 0.5% インタール吸入液  (サノフィ)	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
ベネトリン吸入液 0.5% インタール吸入液  (サノフィ)	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
ベネトリン吸入液 0.5% 生理食塩液	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
ベネトリン吸入液 0.5% 注射用水	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
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
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
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		

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% ビソルボン吸入液 (日本ベーリンガー インゲルハイム)  生理食塩液	1 3	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
		1 週間後	無色透明	3.09	101.4	無色透明	3.08	100.1
	10	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
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)  注射用水	1 3	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
		1 週間後	無色透明	2.97	99.9	無色透明	2.98	97.5
	10	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
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 3	配合直後	白濁	7.65		白濁	7.65	
		1 日後	白濁	7.74		白濁	7.71	
		1 週間後	薄い白濁	8.05	白濁の ため測 定せず	薄い白濁	8.01	白濁の ため測 定せず
	10	2 週間後	薄い白濁	8.16		薄い白濁	8.00	
		3 週間後	無色透明	8.20		無色透明	8.06	
		4 週間後	無色透明	8.20		無色透明	8.10	
5 週間後	無色透明	8.33		無色透明	8.21			

# **グラクソ・スミスクライン株式会社**

〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1

VNIHIF01-D1904D  
改訂年月2019年4月  
(増刷年月2021年1月)