

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 2018(2019年更新版)に準拠して作成

持続性気管支拡張剤・腹圧性尿失禁治療剤

スピロペント[®] 錠10 μ g

クレンブテロール塩酸塩製剤

Spiropent[®] Tablet 10 μ g

| | | |
|---------------------------------|--|------------|
| 剤形 | 錠剤(素錠) | |
| 製剤の規制区分 | 該当しない | |
| 規格・含量 | 1錠中クレンブテロール塩酸塩 10 μ g含有 | |
| 一般名 | 和名: クレンブテロール塩酸塩(JAN) 洋名: Clenbuterol Hydrochloride(JAN, INN) | |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日 | 製造販売承認年月日 | 2009年6月26日 |
| | 薬価基準収載年月日 | 2009年9月25日 |
| | 販売開始年月日 | 1986年6月19日 |
| 製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名 | 製造販売元: 帝人ファーマ株式会社 | |
| 医薬情報担当者の 連絡先 | | |
| 問い合わせ窓口 | 帝人ファーマ株式会社 メディカル情報グループ TEL:0120-189-315 FAX:03-5512-6707 医療関係者向けホームページ https://medical.teijin-pharma.co.jp/ | |

本IFは2024年3月改訂(第2版)の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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 PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

| | |
|----------------------|---|
| 1. 開発の経緯 | 1 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 1 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 2 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 2 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 2 |
| 6. RMPの概要 | 2 |

II. 名称に関する項目

| | |
|----------------------|---|
| 1. 販売名 | 3 |
| 2. 一般名 | 3 |
| 3. 構造式又は示性式 | 3 |
| 4. 分子式及び分子量 | 3 |
| 5. 化学名(命名法)又は本質 | 3 |
| 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号 | 4 |

III. 有効成分に関する項目

| | |
|----------------------|---|
| 1. 物理化学的性質 | 5 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 7 |
| 3. 有効成分の確認試験法, 定量法 | 8 |

IV. 製剤に関する項目

| | |
|----------------------|----|
| 1. 剤形 | 9 |
| 2. 製剤の組成 | 9 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 10 |
| 4. 力価 | 10 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 10 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 11 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 11 |
| 8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) | 12 |
| 9. 溶出性 | 12 |
| 10. 容器・包装 | 12 |
| 11. 別途提供される資材類 | 12 |
| 12. その他 | 12 |

V. 治療に関する項目

| | |
|------------------|----|
| 1. 効能又は効果 | 13 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 13 |
| 3. 用法及び用量 | 14 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 14 |
| 5. 臨床成績 | 15 |

VI. 薬効薬理に関する項目

| | |
|-----------------------|----|
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 21 |
| 2. 薬理作用 | 21 |

VII. 薬物動態に関する項目

| | |
|--------------------|----|
| 1. 血中濃度の推移 | 26 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 27 |
| 3. 母集団(ポピュレーション)解析 | 27 |
| 4. 吸収 | 27 |
| 5. 分布 | 28 |
| 6. 代謝 | 29 |
| 7. 排泄 | 31 |
| 8. トランスポーターに関する情報 | 31 |
| 9. 透析等による除去率 | 31 |
| 10. 特定の背景を有する患者 | 31 |
| 11. その他 | 31 |

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 | 32 |
| 2. 禁忌内容とその理由 | 32 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 32 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 32 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 | 33 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 33 |
| 7. 相互作用 | 34 |
| 8. 副作用 | 36 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 53 |
| 10. 過量投与 | 53 |
| 11. 適用上の注意 | 53 |
| 12. その他の注意 | 53 |

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験54
2. 毒性試験54

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分56
2. 有効期間56
3. 包装状態での貯法56
4. 取扱い上の注意56
5. 患者向け資材56
6. 同一成分・同効薬56
7. 国際誕生年月日56
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準
収載年月日, 販売開始年月日57
9. 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57
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその
内容57
11. 再審査期間57
12. 投薬期間制限に関する情報57
13. 各種コード58
14. 保険給付上の注意58

XI. 文献

1. 引用文献59
2. その他の参考文献61

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況62
2. 海外における臨床支援情報62

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって
の参考情報63
2. その他の関連資料63

略 語 表

| 略語 | 略語内容 |
|------------------|---------------------|
| ALP | アルカリホスファターゼ |
| ALT (GPT) | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST (GOT) | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | 血漿中濃度—時間曲線下面積 |
| c-AMP | 環状アデノシン—リン酸 |
| C _{max} | 最高血漿中濃度 |
| CYP | チトクローム P450 |
| EC ₅₀ | 50%効果濃度 |
| LD ₅₀ | 50%致死量 |
| MRT | 平均滞留時間 |
| PFR | 最大呼気量 |
| pK _a | 酸解離定数 |
| RH | 相対湿度 |
| RMP | 医薬品リスク管理計画 |
| t _{max} | 最高血漿中濃度到達時間 |
| WBC | 白血球 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

スピロペント®はドイツ(ドクター・カールトーマ社)で開発された気管支拡張剤である。ドイツでは1971年より研究を開始し、1976年に旧西ドイツ政府より新薬製造承認を取得し、上市した。

錠剤については日本ではベーリンガーインゲルハイム社グループで1972年より前臨床試験を開始し、その後帝人株式会社(現、帝人ファーマ株式会社)がライセンスの供与を受け、1980年に国内での研究・開発を開始した。その結果、気道閉塞性障害(気管支喘息、慢性気管支炎及び肺気腫)に基づく呼吸困難などの諸症状の緩解に有用であることが認められ、1986年3月に「スピロペント®錠」で輸入承認を取得・上市し、その後1994年3月に再審査を終了した。また上市後、その作用機序から急性気管支炎に対しても上記の気道閉塞性障害と同様の効果が得られることが臨床的に明らかになった。さらに気管支と同様に膀胱にも β_2 受容体が広く分布していることから、膀胱及び尿道に対する薬理作用の研究が行われた。その結果、臨床的に腹圧性尿失禁の治療の有効性及び安全性が確認され、1995年6月30日に急性気管支炎並びに腹圧性尿失禁の効能・効果について追加承認された。

顆粒剤については1992年8月より開発に着手した。製剤検討、規格及び試験方法の設定、安定性を確認後、1993年7月～1994年1月に生物学的同等性試験を実施し、顆粒剤と錠剤の生物学的同等性が確認された。さらに、気管支喘息(成人、小児)、腹圧性尿失禁に対する顆粒剤の有効性及び安全性が臨床的に確認されたので、1997年7月に「スピロペント®顆粒」で製造承認を得て上市するに至った。

両製剤は使用成績調査を実施し、2003年6月に薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないと再審査結果を得た。

「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて(平成12年9月19日付、医薬発第935号)」に従って、販売名変更のための代替新規申請を行い、2009年6月に承認された。これにより、「スピロペント®錠」から「スピロペント®錠 10 μ g」に、「スピロペント®顆粒」から「スピロペント®顆粒 0.002%」に販売名を変更した。

なお、「スピロペント®顆粒 0.002%」は、2020年12月に承認整理を行った。

2. 製品の治療学的特性

β_2 受容体への高い選択性と優れた持続性を持つ β 刺激剤で、気道閉塞性障害に基づく呼吸困難など諸症状の緩解並びに腹圧性尿失禁への臨床効果が認められている。

〈気管・気管支領域〉

○気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫、急性気管支炎

- (1) β_2 受容体への選択性が高く、持続性に優れている(モルモット)^{1,2)}。
- (2) 中枢気道のみならず、末梢気道においても拡張効果が期待できる(イヌ)³⁾。
- (3) 気道過敏性の亢進、気道上皮障害を改善する(イヌ)⁴⁾。

I. 概要に関する項目

(4) 線毛運動亢進作用、抗アレルギー作用を有する(ラット、モルモット)^{2,5,6)}。

(「VI.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

〈下部尿路領域〉

○腹圧性尿失禁

(1) 膀胱平滑筋を弛緩し、外尿道括約筋の収縮を増強する(ウサギ)^{7,8)}。

(「VI.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

(2) 腹圧性尿失禁において尿失禁症状(回数・量)並びに下部尿路機能などの改善効果が認められる⁹⁾。

(「V.5.(7)その他」の項参照)

〈副作用〉

重大な副作用として、重篤な血清カリウム値の低下が認められている。

主な副作用は振戦(5%以上)、発疹、筋痙直、頭痛、動悸、嘔気(0.1~5%未満)であった。

(「VIII.8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

| | |
|--------------------------|----|
| 適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等 | 有無 |
| RMP | 無 |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資材 | 無 |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 |
| 保険適用上の留意事項通知 | 無 |

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ.名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

スピロペント[®]錠 10 μg

(2) 洋名

Spiropent[®] Tablet 10 μg

(3) 名称の由来

該当資料なし

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

クレンブテロール塩酸塩 (JAN)

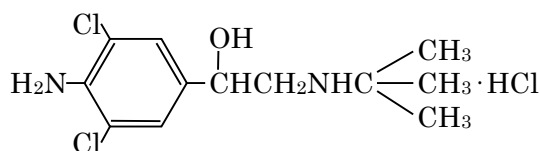
(2) 洋名(命名法)

Clenbuterol Hydrochloride (JAN, INN)

(3) ステム

フェネチルアミン誘導体、気管支拡張剤:-terol

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₁₂H₁₈Cl₂N₂O · HCl

分子量: 313.65

5. 化学名(命名法)又は本質

化学名: (±)-1-(4-amino-3, 5-dichlorophenyl)-2-(*tert*-butylamino) ethanol hydrochloride (IUPAC)

Ⅱ.名称に関する項目

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号:NAB365

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～微黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

| 溶 媒 | 日本薬局方での 溶解性表現 |
|-------------|------------------|
| メタノール | 溶けやすい |
| 水 | やや溶けやすい |
| エタノール(99.5) | やや溶けやすい |
| 酢酸(100) | やや溶けやすい |
| アセトン | 溶けにくい |
| クロロホルム | 溶けにくい |
| 1,4-ジオキサン | 溶けにくい |
| アセトニトリル | 溶けにくい |
| トルエン | 極めて溶けにくい |
| ジエチルエーテル | ほとんど溶けない |

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

該当資料なし

3) 遊離酸又は塩基の溶解度

該当資料なし

(3) 吸湿性

相対湿度 95%でほとんど吸湿性はない。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点:約 170 °C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pK_a=9.33 (滴定法)

pK_a=9.34 (分光光度法)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(6) 分配係数

| 溶 媒 | 分配係数 (クロロホルム/水性溶媒) |
|----------------|-----------------------|
| 水 | 0.04 |
| 0.1 mol/L 塩酸試液 | 0 |
| 希水酸化ナトリウム試液 | ∞ |
| pH4.0 緩衝液 | 0 |
| pH7.0 緩衝液 | 1.4 |
| pH8.0 緩衝液 | 7.4 |
| pH9.0 緩衝液 | 10.5 |
| pH10.0 緩衝液 | 129.6 |

(7) その他の主な示性値

| 溶 媒 | 吸収極大波長 (nm) | 比吸光度 ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$) |
|--------------|-------------|---------------------------------|
| 水 | 242.5 | 299.9 |
| | 295.5 | 85.6 |
| 0.1 mol/L 塩酸 | 242.5 | 279.9 |
| | 295.5 | 80.3 |

水溶液(1→20)の pH は 5.0～6.5 である。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 目的 | 保存条件 | | | | | 試験結果 | |
|--------|---------|-------|-------|--------------------------|--------------|------|---|
| | 温度 | 湿度 | 光 | 容器 | 保存期間 | | |
| 長期保存試験 | 室温 | — | 室内散光 | 褐色ガラス瓶 密栓 | 36ヵ月 | 規格内 | |
| | 25℃ | 75%RH | 遮光 | | 24ヵ月 | 規格内 | |
| 苛酷試験 | 加温試験 | 45℃ | — | 遮光 | 無色ガラス瓶 密栓 | 12ヵ月 | 規格内 |
| | 加温・加湿試験 | 27℃ | 50%RH | 遮光 | 無色ガラス瓶 開栓 | 12ヵ月 | 規格内 |
| | | 27℃ | 80%RH | | | | |
| | | 45℃ | 50%RH | | | | |
| | | 45℃ | 80%RH | | | | |
| | 曝光試験 | 室温 | — | 室内散光 | 無色ガラス瓶 密栓 | 12ヵ月 | 規格内 |
| | | 30℃ | — | サンシャイン カーボン アーク灯光* | | 6日 | 6日間照射で部分的な微黄色を認めた。その他の項目に変化は認めず、規格内であった |

*照射光の強さ: 228 Langley/day (紫外部)

(1日の照射が屋外水平面への平均日射量の約15日分に相当)

試験項目: 性状、pH、融点、確認試験、紫外可視吸光度測定法、溶液の透明性、色、純度試験、薄層クロマトグラフィー、水分、強熱残分、含量

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

〈確認試験法〉

- (1) 芳香族第一アミンの定性反応
- (2) 塩化物の定性反応(2)
- (3) 紫外可視吸光度測定法
- (4) 赤外吸収スペクトル測定法

〈定量法〉

滴定終点検出法 電位差滴定法による。



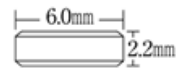
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤(素錠)

(2) 製剤の外観及び性状

| | | | |
|-------|---|---|--|
| 販売名 | スピロペント®錠 10 µg | | |
| 剤形 | 錠剤 | | |
| 色調・性状 | 片面割線入りの白色の素錠 | | |
| 外形 | 表面 | 裏面 | 側面 |
| |  |  |  |
| | 質量 約 80 mg | | |

(3) 識別コード

表示部位:錠剤

表示内容:TJN283

(4) 製剤の物性

日本薬局方、一般試験法・崩壊試験法により試験するとき、即放性製剤(錠剤)の試験に適合する(崩壊時間:2.3~4.9分)。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加物

| | | |
|------|--|-------------|
| 販売名 | スピロペント®錠 10 µg | |
| 有効成分 | 名称 | クレンブテロール塩酸塩 |
| | 含量 | 10 µg/錠 |
| 添加剤 | 乳糖 トウモロコシデンプン ポビドン ステアリン酸マグネシウム | |

(2) 電解質等の濃度

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

安定性試験結果の要約

| 目的 | 保存条件 | | | | | 試験結果 | |
|--------|------|-------|--|----------------------------|--------------------|------|-----|
| | 温度 | 湿度 | 光 | 包装形態 | 保存期間 | | |
| 長期保存試験 | 室温 | — | 室内散光 | 褐色ガラス瓶 密栓 | 36ヵ月 | 規格内 | |
| | 室温 | — | 室内散光 | PTP包装** (国内包装品) 紙箱入り | 36ヵ月 | 規格内 | |
| | 25℃ | 75%RH | 遮光 | 褐色ガラス瓶 密栓 | 24ヵ月 | 規格内 | |
| | 25℃ | 75%RH | 遮光 | PTP包装** (輸入包装品) 紙箱入り | 24ヵ月 | 規格内 | |
| 苛酷試験 | 加温試験 | 40℃ | — | 遮光 | 褐色ガラス瓶 密栓 | 12ヵ月 | 規格内 |
| | | 27℃ | 50%RH | 遮光 | 無色ガラス瓶 開栓 | 12ヵ月 | 規格内 |
| | 27℃ | 80%RH | 硬度の低下及び 摩損度の増加が 認められたが、そ の他の項目に変 化は認めず、規 格内であった | | | | |
| | 40℃ | 50%RH | 規格内 | | | | |
| | 40℃ | 80%RH | 硬度の低下及び 摩損度の増加が 認められたが、そ の他の項目に変 化は認めず、規 格内であった | | | | |
| | 曝光試験 | 室温 | — | 室内散光 | 無色ガラス瓶 密栓 | 12ヵ月 | 規格内 |
| | | 室温 | — | 室内散光 | PTP包装** (国内包装品) | 12ヵ月 | 規格内 |
| | | 30℃ | — | サンシャイン カーボン アーク灯光* | PTP包装** (国内包装品) | 6日 | 規格内 |

*: 照射光の強さ: 228 Langley/day (紫外部)

(1日の照射量が屋外水平面への平均日射量の約15日分に相当)

** : アルミ箔、ポリ塩化ビニル製

試験項目: 性状、硬度、摩損度、確認試験、重量偏差試験、崩壊試験、薄層クロマトグラフィー、乾燥減量、含量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

日本薬局方外医薬品規格「クレブテロール塩酸塩錠」に従い試験を行うとき、これに適合する。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

PTP:100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、1,000錠(10錠×100)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装

ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

- 下記疾患の気道閉塞性障害に基づく呼吸困難など諸症状の緩解
気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫、急性気管支炎
- 下記疾患に伴う尿失禁
腹圧性尿失禁

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈気管支喘息〉

- 5.1 気管支喘息治療における長期管理の基本は、吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の使用であり、吸入ステロイド剤等により症状の改善が得られない場合、あるいは患者の重症度から吸入ステロイド剤等との併用による治療が適切と判断された場合にのみ、本剤と吸入ステロイド剤等を併用して使用すること。

〈腹圧性尿失禁〉

- 5.2 本剤は、腹圧性以外の原因による尿失禁には使用しないこと。

(解説)

- 5.1 吸入ステロイド剤等の抗炎症剤は、気管支喘息治療の長期管理における基本治療薬としての位置付けが明確化されている。吸入ステロイド剤等により症状の改善が得られない場合、あるいは患者の重症度から吸入ステロイド剤等との併用による治療が適切と判断された場合にのみ、本剤と吸入ステロイド剤等を併用して使用すること。
- 5.2 腹圧性以外の尿失禁患者を対象とした有効性及び安全性を指標にした国内臨床試験は実施していないため、腹圧性以外の原因による尿失禁には使用しないこと。

V. 治療に関する項目

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫、急性気管支炎〉

通常、成人には1回クレンブテロール塩酸塩として20 µgを1日2回、朝及び就寝前に経口投与する。

頓用として、通常、成人には1回クレンブテロール塩酸塩として20 µgを経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

5歳以上の小児には、1回クレンブテロール塩酸塩として0.3 µg/kgを1日2回、朝及び就寝前に経口投与する。

頓用として、5歳以上の小児には通常、1回クレンブテロール塩酸塩として0.3 µg/kgを経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

本剤の頓用を反復しなければならない場合には、早急に医師の指示を受けさせること。

〈腹圧性尿失禁〉

通常、成人には1回クレンブテロール塩酸塩として20 µgを1日2回、朝及び夕に経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、60 µg/日を上限とする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

(解説)

〈気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫、急性気管支炎〉

健康成人を対象とした臨床薬理試験、並びに気管支喘息患者、慢性閉塞性肺疾患患者及び小児気管支喘息患者を対象とした用量反応探索試験により、有効性と安全性の観点から至適用量を設定した。

(「V.5.(2)臨床薬理試験、(3)用量反応探索試験」の項参照)

〈腹圧性尿失禁〉

腹圧性尿失禁患者を対象とした初期第II相試験、後期第II相試験の結果より用法及び用量を設定された。

(「V.5.(3)用量反応探索試験」の項参照)

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

高齢者においては、低用量(例えば1回10 µgを1日2回)から用いるなど慎重に投与すること。[9.8参照]

(解説)

一般的に高齢者では生理機能が低下していることから、投与量を低用量とするなど慎重に投与すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

健康成人男性を対象に、クレムブテロール塩酸塩 20 µg (n=3)、40 µg (n=3) 及び 80 µg (n=3) を単回経口投与、20 µg/回×2 回/日 (40 µg/日) ×5 日間 (n=3) 及び 40 µg/回×2 回/日 (80 µg/日) ×5 日間 (n=3) 連続投与し、安全性と忍容性の検討を行った。その結果、80 µg までの単回投与と 40 µg/日の連続投与では異常は認められなかった。80 µg/日の連続投与において、3 例の心拍数増加及び 2 例の振戦が認められ、うち 1 例は投与を中止し、その後速やかに消失した。その他には臨床検査結果を含めて問題となる影響は認められなかった。また、40 µg 単回投与時の最高血中濃度は、20 µg/回×2 回/日連続投与時の定常状態血中濃度とほぼ同等であった。

注) 《気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫、急性気管支炎》

通常、成人には 1 回クレムブテロール塩酸塩として 20 µg を 1 日 2 回、朝及び就寝前に経口投与する。

頓用として、通常、成人には 1 回クレムブテロール塩酸塩として 20 µg を経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(3) 用量反応探索試験

《気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫、急性気管支炎》

1) 単回投与による気管支拡張効果の用量別検討

気管支喘息患者 134 例を対象に、クレムブテロール塩酸塩 10 µg 錠を用いて、10、20、30 及び 40 µg の 4 用量の単回投与を行い、肺機能を中心とした効果及び随伴症状をオープン群間比較法により検討した。その結果、全般改善度は中等度改善以上で 10 µg 群 36.7 % (11/30 例)、20 µg 群 39.5 % (15/38 例)、30 µg 群 55.6 % (20/36 例)、40 µg 群 76.7 % (23/30 例) であった。副作用発現例数は、10 µg 群 15.6 % (5/32 例)、20 µg 群 7.7 % (3/39 例)、30 µg 群 22.2 % (8/36 例)、40 µg 群 15.6 % (5/32 例) であり、主な副作用は振戦及び心悸亢進で、特に重篤なものは認められなかった。以上の結果より、単回投与の至適用量は 40µg と判定した¹⁰⁾。

2) 慢性閉塞性肺疾患に対する用量設定試験

慢性閉塞性肺疾患患者 80 例を対象に、クレムブテロール塩酸塩 10 µg 錠を 1 日 20、40、60 µg の用量で 4 週間経口投与し、用量設定試験を実施した。その結果、全般改善度は中等度改善以上で 20 µg 群 26.7 % (8/30 例)、40 µg 群 56.0 % (14/25 例)、60 µg 群 31.6 % (6/19 例) であった。副作用発現例数は、20 µg 群 16.7 % (5/30 例)、40 µg 群 25.9 % (7/25 例)、60 µg 群 31.6 % (6/19 例) であった。主な副作用は心悸亢進、振戦で、特に重篤なものは認められなかった。以上の結果より、本剤の至適用量は 40 µg と判定された。¹¹⁾

V. 治療に関する項目

注)《気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫、急性気管支炎》

通常、成人には1回クレブテロール塩酸塩として20 µgを1日2回、朝及び就寝前に経口投与する。
頓用として、通常、成人には1回クレブテロール塩酸塩として20 µgを経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

3) 小児気管支喘息における単回用量検討

4～15歳の小児気管支喘息患者96例を対象に、クレブテロール塩酸塩10 µg錠を0.3～0.6 µg/kg単回投与し、至適用量を検討した。体重比用量別各群の例数は、0.3 µg/kg投与群が19例、0.4 µg/kg投与群が28例、0.5 µg/kg投与群が23例、0.6 µg/kg投与群が26例であった。その結果、全般改善度は中等度改善以上で0.3 µg群36.8%(7/19例)、0.4 µg群57.1%(16/28例)、0.5 µg群47.8%(11/23例)、0.6 µg群84.6%(22/26例)であった。副作用発現例数は0.3 µg群15.8%(3/19例)、0.4 µg群3.6%(1/28例)、0.5 µg群8.7%(2/23例)、0.6 µg群7.7%(2/26例)であった。主な副作用は0.3 µg群、0.5 µg群、0.6 µg群で振戦、心悸亢進、0.4 µg群で倦怠感、頭痛であった。以上の結果より、クレブテロール塩酸塩は1回0.6 µg/kg前後の投与量で効果が期待できると判断された¹²⁾。一方、単回投与及び連続投与時の血中濃度の検討の結果、0.6 µg/kg単回投与時の最高血中濃度に対応する定常状態血中濃度は、1回0.3 µg/kg、1日2回の連続投与で得られることから、小児に対する用法及び用量が設定された。

注)《気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫、急性気管支炎》

5歳以上の小児には、1回クレブテロール塩酸塩として0.3 µg/kgを1日2回、朝及び就寝前に経口投与する。
頓用として、5歳以上の小児には通常、1回クレブテロール塩酸塩として0.3 µg/kgを経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
本剤の頓用を反復しなければならない場合には、早急に医師の指示を受けさせること。

《腹圧性尿失禁》

1) 頻尿・尿失禁に対する臨床薬効評価

頻尿、尿失禁を主訴とする患者171例を対象に、クレブテロール塩酸塩錠20 µg/日、40 µg/日または60 µg/日を2週間経口投与し、その有効性並びに安全性をオープン群間比較法により検討した。その結果、全般改善度は改善以上で20 µg群23.7%(9/38例)、40 µg群31.3%(20/64例)、60 µg群27.9%(12/43例)であった。副作用発現例数は20 µg群13.3%(10/75例)、40 µg群17.1%(7/41例)、60 µg群32.7%(16/49例)だった。発現した主な副作用は手指振戦、心悸亢進で、重篤なものはなかった。以上の結果より、本剤の至適用量は40 µg/日と判定した¹³⁾。

2) 頻尿・尿失禁に対する用量設定試験

腹圧性尿失禁患者 139 例を対象に、クレムブテロール塩酸塩錠 20 µg/日または 40 µg/日を 2 週間経口投与し、用量設定試験を実施した。その結果、全般改善度は改善以上で 20 µg 群 33 % (19/58 例)、40 µg 群 62 % (34/55 例) であり、40 µg 群の方が 20 µg 群に比べ有意 (Mann-Whitney U 検定、 $p=0.002$) に優れていた。副作用発現例数は、20 µg 群 13.0% (9/69 例)、40 µg 群 14.3 % (10/70 例) であった。主な副作用は 20 µg 群で胃痛、40 µg 群で手のふるえであった。以上の結果より、本剤の至適用量は 40 µg/日と判定した⁹⁾。

注) 《腹圧性尿失禁》

通常、成人には 1 回クレムブテロール塩酸塩として 20 µg を 1 日 2 回、朝及び夕に経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、60 µg/日を上限とする。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

《気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫、急性気管支炎》

① 気管支喘息に対する二重盲検比較試験

(サルブタモール硫酸塩を対照とする連続投与試験)

気管支喘息患者を対象に、クレムブテロール塩酸塩錠 1 回 20 µg×1 日 2 回 (96 例; C 群) とサルブタモール硫酸塩錠 1 回 4 mg×1 日 3 回 (104 例; S 群) との比較試験を行った。投与期間は 4 週間とした。全般改善度は C 群が S 群より有意に優れ (Mann-Whitney U 検定、 $z=2.20$ 、 $p<0.05$)、中等度改善以上は C 群 41.4 % (29/70 例)、S 群 25.6 % (23/90 例) と有意差が認められた (Mann-Whitney U 検定、 $z=4.52$ 、 $p<0.05$)。副作用発現例数は C 群 7.7 % (7/91 例)、S 群 8.3 % (9/102 例) であった。主な副作用は C 群で心悸亢進、S 群で心悸亢進及び手指振戦であった¹⁴⁾。

V. 治療に関する項目

② 小児気管支喘息に対する長時間持続性を検討する比較試験

(サルブタモール硫酸塩、テルブタリン硫酸塩を対照薬とした連続投与試験)

小児気管支喘息患者 127 例を対象に、クレンプテロール塩酸塩錠を 0.6 µg/kg/日 (C 群: 67 例)、サルブタモール硫酸塩錠を 0.3 mg/kg/日 (S 群: 35 例) またはテルブタリン硫酸塩錠を 6 歳以上の小児には 6 mg/日、5 歳以下の小児には 3 mg/日 (T 群: 25 例) 経口投与し、比較試験を実施した。試験期間は投与開始から発作が止まるまでとし、最長 1 週間とした。対象症例の平均年齢は、C 群 9.0 歳、S 群 9.2 歳、T 群 7.6 歳であった。その結果、朝の %PFR 値は、C 群、S 群及び T 群の全群で、全試験期間を通じて改善が見られ、気管支拡張作用の長期間持続性を示した。全般改善度については、軽度改善以上は、C 群、S 群及び T 群それぞれ、91.0 % (61/67 例)、82.9 % (29/35 例)、88.0 % (22/25 例) であった。副作用発現例数は、C 群 1.5 % (1/67 例)、S 群 2.9 % (1/35 例)、T 群 0 % (0/25 例) であった。主な副作用は C 群、S 群で蕁麻疹であった¹⁵⁾。

③ 急性気管支炎に対する一般臨床比較試験

(封筒法によるホルモテロールフマル酸塩水和物を対照とする比較試験)

成人の急性気管支炎患者 134 例を対象に、クレンプテロール塩酸塩錠 1 回 20 µg×1 日 2 回 (C 群) とホルモテロールフマル酸塩水和物錠 1 回 80 µg×1 日 2 回 (F 群) との封筒法による比較試験を行った。投与期間は原則として 7 日間とした。その結果、全般改善度は、中等度改善以上で C 群 62.5 % (35/56 例)、F 群 50.9 % (28/55 例) であり、両群間に有意差 (Mann-Whitney U 検定、 $z=1.521$ 、 $p<0.129$) は認められなかった。有用度については、有用以上で、C 群で、62.7 % (37/59 例)、F 群で、51.6 % (32/62 例) であった。副作用発現例数は C 群 30.0 % (18/60 例)、F 群 62.9 % (39/62 例) であった。主な副作用は振戦と動悸で、両群とも重篤なものはなかった¹⁶⁾。

《腹圧性尿失禁》

腹圧性尿失禁に対するプラセボを対照とした二重盲検比較試験

腹圧性尿失禁患者 205 例を対象に、クレンプテロール塩酸塩錠 40 µg/日 (C 群: 103 例) またはプラセボ錠 (P 群: 102 例) を 2 週間経口投与し、比較試験を実施した。その結果、全般改善度は改善以上で C 群 47 % (42/90 例)、P 群 23 % (21/92 例) であり、C 群の方が P 群に比べ有意に優れていた (Mantel-Haenszel 法、 $p=0.003$)。副作用発現例数は、C 群 12.6 % (13/103 例)、P 群 12.7 % (13/102 例) であった。主な副作用は C 群で手指振戦、P 群で胃部不快感であった¹⁷⁾。

2) 安全性試験

《気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫、急性気管支炎》

長期投与試験

気管支喘息患者 65 例、慢性気管支炎及び肺気腫患者各 1 例の計 67 例を対象に、クレムブテロール塩酸塩錠を 10～60 µg/日 (80 µg まで増量した 1 例を含む)、2～166 週間、平均 53 週間投与し、長期使用時の有効性及び安全性を検討した。その結果、全般改善度は中等度改善以上で 46.3 % (31/67 例)、軽度改善以上で 91.0 % (61/67 例) の改善率であった。長期間の連続投与を続けても治療効果の低下など、耐性獲得を示す症例は認められなかった。副作用は、1 日用量 80 µg 投与で一過性にみられた心悸亢進 1 例及び振戦と胸部圧迫感を訴えた 1 日用量 40 µg 投与の 1 例の計 2 例 (3.0 %) であった¹⁸⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人には 1 回クレムブテロール塩酸塩として 20 µg を 1 日 2 回朝及び就寝前に経口投与する。頓用として、通常、成人には 1 回クレムブテロール塩酸塩として 20 µg を経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

《腹圧性尿失禁》

腹圧性尿失禁に対する長期使用経験

腹圧性尿失禁患者 27 例を対象に、クレムブテロール塩酸塩錠 40 µg/日 (24 例) 及び 20 µg/日 (3 例) で、1～25 ヶ月、平均 10.2 ヶ月間投与し、長期投与による有効性及び安全性を検討した。その結果、全般改善度は、改善以上で 66.7 % (18/27 例)、やや改善以上で 96.3 % (26/27 例) であった。このことから、長期投与による治療効果の低下はなく、持続性が認められた。副作用は、22.2 % (6/27 例) にみられ、その内訳は、振戦 4 例、“手がつれる感じ”と頭痛が各 1 例で、いずれも重篤なものではなかった。なお、観察期間中、投与量に変更された症例が 5 例あった¹⁹⁾。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査, 製造販売後臨床試験の内容

《腹圧性尿失禁》

スピロペント[®]錠は連続調査方式にて使用成績調査を実施し、調査票を 2,291 例収集した。このうちの 2,085 例を安全性の集計解析対象とし、安全性の集計解析対象から 6 例を除外した 2,079 例を有効性の集計解析対象とした。

安全性の集計解析対象症例の 2,085 例において副作用は 167 例 217 件が発現し、副作用発現症例率は 8.0 % (167/2,085 例) であった。重篤度別の集計では、77.9 % (169/217 件) が軽微な副作用で重篤な副作用はなかった。また未知の副作用は 14.3 % (31/217 件) が発現し、このうち中等度の副作用は 6 件、軽微な副作用は 25 件であった。

有効性は、尿失禁回数及び尿失禁量などの自覚症状の推移を踏まえた全般改善度で評価した。使用成績調査での全般改善度の改善以上は、65.3 % (1,291/1,977 例) であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

承認時まで実施された国内延べ 361 施設における一般臨床試験での臨床改善度は次のとおりであった^{14,16,17,20)}。

| 対象疾患名 | 改善率【改善以上】 |
|------------|--------------------|
| 気管支喘息 | 45.2 % (305/675 例) |
| 小児喘息 | 58.0 % (80/138 例) |
| 慢性気管支炎・肺気腫 | 37.9 % (55/145 例) |
| 急性気管支炎 | 66.0 % (93/141 例) |
| 腹圧性尿失禁 | 48.8 % (122/250 例) |

《気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫、急性気管支炎》

気管支喘息を除く慢性閉塞性肺疾患患者 82 例を対象に、クレムブテロール塩酸塩 10 µg 錠を 1 回 2 錠、1 日 2 回、4 週間経口投与した。その結果、最終全般改善度は中等度改善以上で 34.2 % (27/79 例) であった。副作用は 20.7 % (17/82 例) に認められ、その主なものは振戦、心悸亢進であった²⁰⁾。

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

カテコールアミン誘導体

一般名: dl-イソプレナリン塩酸塩、サルブタモール硫酸塩、プロカテロール塩酸塩水和物、ツロブテロール塩酸塩、フェノテロール臭化水素酸塩、ホルモテロールフマル酸塩水和物等

注意: 関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

クレムブテロール塩酸塩は、選択的に細胞膜の β_2 アドレナリン受容体に作用し、細胞内のアデニレートサイクラーゼを活性化し、c-AMP 量を増加させることにより作用を発現する。

〈気管・気管支領域〉

気管及び気道平滑筋を弛緩させ、気管支痙攣の緩解作用並びに抗喘息作用を発現する。その作用は太い気道(中枢気道)だけでなく、より細い気道(末梢気道)に対しても有効である。さらに抗アレルギー作用、気道浄化作用並びに気道過敏性亢進・気道上皮傷害の改善作用も有している。またそれらの作用は強く、持続性を有している^{1~6,21~30)}。

〈下部尿路領域〉

膀胱、近位尿道、外尿道括約筋における β_2 アドレナリン受容体に対しても同様に作用し、膀胱平滑筋を弛緩させ、外尿道括約筋の収縮を増強することで、蓄尿機能を改善する^{7,8,31,32)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 気管支拡張作用

イヌ及びモルモットでのクレムブテロール塩酸塩の気管支拡張作用は、十二指腸内投与または経口投与で、dl-イソプレナリン塩酸塩及びサルブタモール硫酸塩より強いことが確認されている^{2,21)}。

2) 気管支拡張作用持続性

イヌ及びモルモットで検討したクレムブテロール塩酸塩の気管支拡張作用持続時間は、dl-イソプレナリン塩酸塩、クロルプレナリン及びサルブタモール硫酸塩より長いことが確認されている²⁾。

3) 末梢気道拡張作用

イヌを用いた tantalum bronchogram による試験で、l-イソプレナリン塩酸塩の末梢側気道(2 mm 以下)に対する拡張作用が中枢側気道(5~8 mm)に比べ有意に劣っていたのに対し、クレムブテロール塩酸塩は中枢側、末梢側気道ともに同程度の拡張作用を示した³⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

4) β_2 受容体への選択性

モルモットを用い、 β_1 受容体を含む標本(心房、回腸)と β_2 受容体を含む標本(気管、子宮、血管)への選択性を検討したところ、クレンプテロール塩酸塩は dl-イソプレナリン塩酸塩より優れた β_2 選択性を示した¹⁾。

5) 抗アレルギー作用

ラットでのデキストラン浮腫、PCA 反応、血管透過性及び肥満細胞からのヒスタミン遊離、並びに成人気管支喘息患者での皮内反応に対する抑制を指標としたクレンプテロール塩酸塩の抗アレルギー作用は、いずれもサルブタモール硫酸塩より強いことが確認されている^{5,22)}。また、クレンプテロール塩酸塩には、モルモット肺からの SRS-A 様物質遊離抑制作用も認められている²³⁾。

6) 気道分泌系に対する作用

ラットの気道を用いた試験でクレンプテロール塩酸塩は、気道粘膜線毛運動並びに粘液輸送速度を亢進することが認められている⁶⁾。

7) 気道過敏性亢進抑制及び気道上皮傷害抑制作用

イヌのインフルエンザ C ウイルス感染モデルにおいて、クレンプテロール塩酸塩は気道過敏性亢進及び気道上皮傷害を抑制することが認められている⁴⁾。

8) 膀胱内圧低下作用

麻酔ラットを用いた膀胱内圧測定試験で、クレンプテロール塩酸塩は静脈内投与により膀胱の内圧低下を示した³¹⁾。

9) 膀胱平滑筋弛緩作用

ウサギの摘出膀胱平滑筋を用いた試験で、クレンプテロール塩酸塩は膀胱平滑筋の静止張力に対して dl-イソプレナリン塩酸塩より強い弛緩作用を示した⁷⁾。

10) 外尿道括約筋に対する作用

ウサギの尿道周囲に存在する外尿道括約筋を用いた試験で、クレンプテロール塩酸塩は経壁電気刺激による収縮を dl-イソプレナリン塩酸塩より強く増強することが認められている⁸⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

気道閉塞性障害(気管支喘息、慢性気管支炎及び肺気腫)

に対する効力を裏付ける主な試験成績一覧表

| 試験項目 | 動物種 | 投与経路 | 試験成績 |
|--------------------|-------|--|---|
| | | (投与量) | |
| 1. 摘出気管平滑筋弛緩作用 | モルモット | <i>in vitro</i> (10^{-9} ~ 10^{-4} g/L) | クレンブテロール塩酸塩は自発性張力並びにヒスタミン、アセチルコリン及び塩化バリウムによる収縮を抑制した ²⁾ 。 |
| | モルモット | <i>in vitro</i> (10^{-11} ~ 10^{-8} mol/L) | クレンブテロール塩酸塩の前処置はヒスタミン、アセチルコリン及びプロスタグランジン F2 α による気管平滑筋の濃度-収縮曲線を抑制した ⁶⁾ 。 |
| 2. 気管支拡張作用 ・持続性 | モルモット | 経口 (2~50 μ g/kg) | ヒスタミンによる気管支収縮に対し、クレンブテロール塩酸塩は dl-イソプレナリン塩酸塩及びサルブタモール硫酸塩より強い気管支拡張作用を示し、作用持続時間も長かった ²⁾ 。 |
| | イヌ | 静脈内 (10~100 μ g/kg) | ヒスタミン、アセチルコリンによる気管支収縮に対し、クレンブテロール塩酸塩は気管支拡張作用を示し、その 50%拡張作用用量はそれぞれ 32.3、39.4 μ g/kg であった。気管支拡張作用の持続性は、dl-イソプレナリン塩酸塩で 5 分以内、サルブタモール硫酸塩で 15 分以内、クロルプレナリンは 30 分以内であったのに対し、クレンブテロール塩酸塩で 3 時間以上持続した ²⁾ 。 |
| | イヌ | 十二指腸内 (3~100 μ g/kg) | ヒスタミンによる気道抵抗の増大に対し、クレンブテロール塩酸塩は用量依存的な抑制を示し、その作用は dl-イソプレナリン塩酸塩及びサルブタモール硫酸塩より強かった ²¹⁾ 。 |
| 3. 末梢気道拡張作用 | イヌ | 静脈内 (3.2~200 μ g/kg) | セロトニン投与により肺抵抗を上昇させ、形態学的に <i>tantalum bronchogram</i> を用いて気道内径の変化を測定した。その結果、l-イソプレナリン塩酸塩の末梢側気道(2 mm 以下)に対する拡張作用が中枢側気道(5~8 mm)に比べ有意に劣っていたのに対し、クレンブテロール塩酸塩は中枢側、末梢側気道ともに同程度の拡張作用を示した ³⁾ 。 |
| 4. 抗喘息作用 | モルモット | 経口 | 正常モルモットにアセチルコリン、ヒスタミンを、感作モルモットに抗原(卵白)を噴霧して惹起した喘息様症状に対し、クレンブテロール塩酸塩は dl-イソプレナリン塩酸塩及びサルブタモール硫酸塩より強い抑制作用を示した ²⁾ 。 |

VI. 薬効薬理に関する項目

気道閉塞性障害(気管支喘息、慢性気管支炎及び肺気腫)

に対する効力を裏付ける主な試験成績一覧表(続き)

| 試験項目 | 動物種 | 投与経路 | 試験成績 |
|---------------------------------|-------|--|--|
| | | (投与量) | |
| 5. β_2 選択性 | モルモット | <i>in vitro</i> ($3 \times 10^{-12} \sim 10^{-5}$ mol/L) | クレンプテロール塩酸塩による摘出気管平滑筋弛緩作用、後肢血管灌流圧低下作用、子宮収縮抑制作用、摘出心房の拍動数増加作用、摘出回腸収縮抑制作用はすべてプロプラノロールにより拮抗された。クレンプテロール塩酸塩の効力が β_1 受容体を含む標本(心房、回腸)よりも β_2 受容体を含む標本(気管、子宮、後肢血管)において非常に高いことからクレンプテロール塩酸塩は β_2 選択性であることが示唆された ¹⁾ 。 |
| 6. c-AMP 量に対する作用 | モルモット | 腹腔内 (0.1~100 $\mu\text{g/kg}$) | クレンプテロール塩酸塩の腹腔内投与 10 分後の気管の c-AMP 量を測定した。その結果、1 $\mu\text{g/kg}$ 以上の投与量で用量に比例して気管の c-AMP 量を増加させた。この作用はプロプラノロールの前投与により抑制された ²⁷⁾ 。 |
| 7. 抗アレルギー作用 デキストラン浮腫に対する抑制作用 | ラット | 経口 (2~30 $\mu\text{g/kg}$) | クレンプテロール塩酸塩は 3 $\mu\text{g/kg}$ 以上で、用量依存的にデキストラン浮腫を抑制した ⁵⁾ 。 |
| PCA 反応抑制作用 | ラット | 経口 (10~1000 $\mu\text{g/kg}$) | クレンプテロール塩酸塩はラットの抗 OA 血清、並びにマウスの抗 DNP-KLH 血清により惹起された PCA 反応に対し、10 $\mu\text{g/kg}$ 以上で用量依存的な抑制作用を示した ⁵⁾ 。 |
| 血管透過性亢進抑制作用 | ラット | 経口 (10~100 $\mu\text{g/kg}$) | Compound48/80 による血管透過性の亢進に対し、クレンプテロール塩酸塩 30 $\mu\text{g/kg}$ 以上で用量依存的に抑制した ⁵⁾ 。 |
| 肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制作用 | ラット | <i>in vitro</i> (0.01~1 mmol/L) | Compound48/80 によるヒスタミン遊離並びに OA によるアレルギー性ヒスタミン遊離に対し、クレンプテロール塩酸塩は 0.1、1 mmol/L で濃度依存的に抑制作用を示した ⁵⁾ 。 |
| 8. 抗炎症作用 (カラゲニン浮腫抑制作用) | ラット | 経口 (10~300 $\mu\text{g/kg}$) | カラゲニン投与 1 及び 2 時間後のカラゲニン浮腫に対しクレンプテロール塩酸塩は用量依存的に抑制した。投与 1 時間後のカラゲニン浮腫を 30 %抑制する用量は 16 $\mu\text{g/kg}$ であった ³³⁾ 。 |
| 9. 気道液分泌に及ぼす作用 | ウサギ | 経口 (10~1000 $\mu\text{g/kg}$) | クレンプテロール塩酸塩は 100 $\mu\text{g/kg}$ 以上で用量依存的に気道液量を減少させ、この作用は長時間持続した ²⁾ 。 |
| 10. 粘膜線毛機能に及ぼす作用 | ラット | <i>in vitro</i> ($10^{-10} \sim 10^{-5}$ g/mL) | 摘出気道の粘膜線毛機能に対し、クレンプテロール塩酸塩は線毛運動の頻度及び粘液運搬速度を増加させた ⁶⁾ 。 |

VI. 薬効薬理に関する項目

急性気管支炎に対する効力を裏付ける試験成績一覧表

| 試験項目 | 動物種 | 投与経路 (投与量) | 試験成績 |
|------------------|-----|---------------------------|---|
| 1. 気道過敏性亢進に対する作用 | イヌ | 経口 (1, 3 µg/kg, 12 日間) | インフルエンザCウイルス接種後 14 日目に、アセチルコリンに対する気道過敏性の亢進を認めた。クレンブテロール塩酸塩 3 µg/kg 投与群は気道過敏性の亢進を有意 ($p<0.05$) に抑制した ⁴⁾ 。 |
| 2. 気道上皮傷害に対する作用 | イヌ | 経口 (1, 3 µg/kg, 12 日間) | インフルエンザCウイルス接種後 14 日目に、病理組織学的に気道上皮の傷害を認めた。クレンブテロール塩酸塩 1 µg/kg 投与群はウイルス感染に伴う気道上皮傷害を有意 ($p<0.05$) に抑制し、3 µg/kg 投与群は抑制傾向を示した ⁴⁾ 。 |

腹圧性尿失禁に対する効力を裏付ける試験成績一覧表

| 試験項目 | 動物種 | 投与経路 (投与量) | 試験成績 |
|--------------------------|-----|---|---|
| 1. 膀胱内圧に対する作用 | ラット | 静脈内 (1~1000 µg/kg) | 膀胱内圧は 10 µg/kg 以上で有意に低下し、同時に骨盤神経求心性活動も低下した ³¹⁾ 。 |
| 2. 摘出膀胱平滑筋の静止張力に対する作用 | ウサギ | <i>in vitro</i> (10^{-10} ~ 10^{-6} mol/L) | クレンブテロール塩酸塩は摘出膀胱平滑筋の静止張力を 10^{-10} mol/L より濃度依存的に弛緩させた。 EC ₅₀ = 4.7×10^{-9} mol/L しかし、摘出尿道平滑筋にはほとんど影響しなかった ⁷⁾ 。 |
| 3. 摘出膀胱平滑筋の収縮に対する作用 | ウサギ | <i>in vitro</i> (2.5×10^{-10} ~ 10^{-7} mol/L) | アセチルコリン (10^{-5} mol/L) 及び経壁刺激 (20 Hz) による摘出膀胱平滑筋の収縮反応を濃度依存的に抑制した ⁷⁾ 。 アセチルコリン: EC ₅₀ = 1.4×10^{-8} mol/L 経壁刺激: EC ₅₀ = 2.0×10^{-9} mol/L |
| 4. 摘出外尿道括約筋の経壁刺激収縮に対する作用 | ウサギ | <i>in vitro</i> (10^{-9} ~ 10^{-6} mol/L) | 摘出外尿道括約筋の経壁刺激 (40 Hz) による収縮を 10^{-9} mol/L より濃度依存的に増強した ⁸⁾ 。 |

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

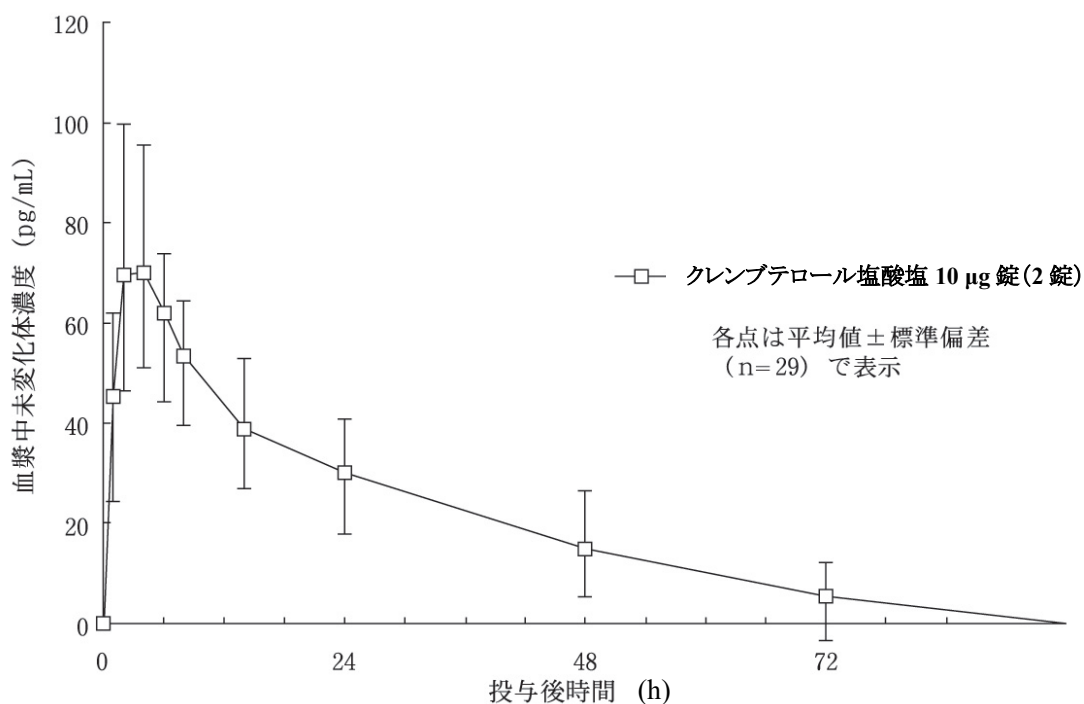
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人男性 29 例にクレブテロール塩酸塩 10 µg 錠を 2 錠(クレブテロール塩酸塩として 20 µg)単回投与したときの平均血漿中未変化体濃度推移と、個人別に算出した薬物動態パラメータの要約をそれぞれ以下に示す³⁴⁾。

健康成人男性にクレブテロール塩酸塩 10 µg 錠
2 錠を単回投与した時の血漿中未変化体濃度推移



健康成人における単回投与時の薬物動態パラメータ

| 用量 | C _{max} (pg/mL) | t _{max} (h) | AUC (pg·h/mL) | MRT (h) |
|-------------------|-----------------------------|-------------------------|------------------|------------|
| 20 µg (10 µg×2 錠) | 79.4±21.3 | 3.6±1.8 | 1935±706 | 21.92±7.10 |

(平均値±標準偏差)

健康成人男性にクレブテロール塩酸塩として 20、40 及び 80 µg を単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移の半減期は約 35 時間で、用量依存的な推移を示した。また、クレブテロール塩酸塩として 20 又は 40 µg を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与した時の血漿中濃度は 3~4 日目ではほぼ一定となった²⁸⁾。

注) 本剤の承認された成人の用法・用量は、クレブテロール塩酸塩として1回 20 µg を 1 日 2 回である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

吸収部位:小腸

VII. 薬物動態に関する項目

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

〈参考:ラット〉

ラットの妊娠後期に投与すると、子宮筋の収縮を抑制して分娩遅延をおこすこと及び胎盤通過性を有することが報告されている^{35~37)}。

(3) 乳汁への移行性

〈参考:ラット〉

ラットで、乳汁への移行性が報告されている^{35~37)}。

(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〉

ラットに経口投与したときの臓器組織への分布は、肝、副腎、腎、脾及び肺のレベルが高く、心、血漿及び脳では低レベルであった。全身オートラジオグラフィーにおいても同様な分布が認められた。また、連続投与では、ほとんどの臓器組織で7回ないし13回投与で飽和傾向を示し、投与終了後の消失を検討した結果、いずれの臓器組織においても残留性は認められなかった³⁸⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

健康成人男性3例(年齢34~43歳、体重61~68kg)に、クレンブテロール塩酸塩として80 µgを投与した時、投与後72時間まで経時的に採血した血漿試料中未変化体の蛋白結合率は89~98%であった^{28,29)}。

注)本剤の承認された成人の1回用量は、クレンブテロール塩酸塩として20 µgである。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

〈参考:外国人データ〉

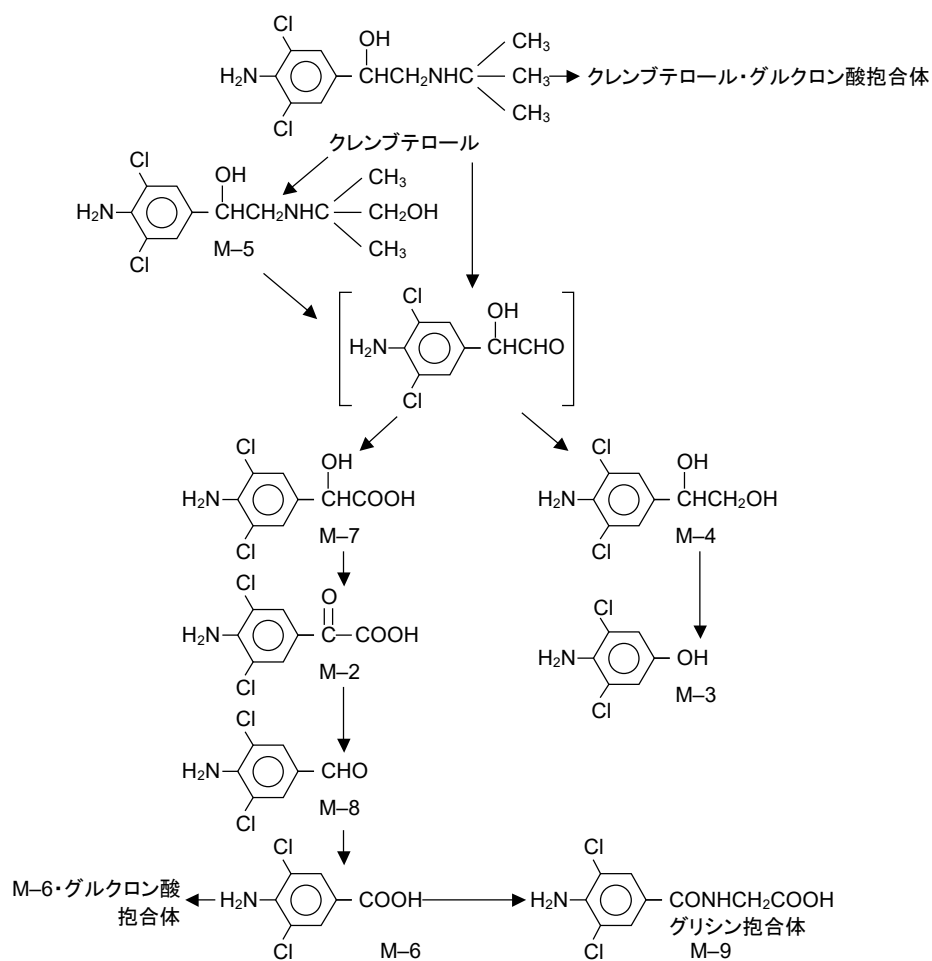
健康成人男性 6 例に ^{14}C -クレンブテロールを塩酸塩として 40 μg 、1 日 1 回 2.5 日間反復経口投与したとき、血漿中ではほとんど未変化体として存在した³⁹⁾。

注) 本剤の承認された成人の用法・用量は、クレンブテロール塩酸塩として1回 20 μg を 1 日 2 回である。

〈参考:ラット、イヌ〉

ラット及びイヌの血漿中では、主として未変化体が認められた。薬効発現部位である肺組織中では、ほとんど未変化体であった。ラット及びイヌの尿中には、主として未変化体が排泄され、その他代謝物として M-7 及び M-9 (M-6 のグリシン抱合体) が共通して認められたが、イヌではさらに未変化体及び M-6 のグルクロン酸抱合体が認められた。クレンブテロール塩酸塩は生体内において、主に未変化体として存在し、一部が側鎖の酸化的代謝または抱合を受けると考えられた。また、代謝経路は次のように推定された⁴⁰⁾。

VII. 薬物動態に関する項目



〈参考〉動物におけるクレンブテロール塩酸塩の推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

〈参考:イヌ〉

生体内では、ほとんどが未変化体として存在するが、わずかではあるが得られた代謝物 M-7 について薬効並びに一般薬理作用を検討したところ、作用は有していなかった^{21,41)}。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

排泄部位:腎臓

(2) 排泄率

健康成人男性にクレンプテロール塩酸塩として 20、40 及び 80 µg を経口投与したとき、いずれの用量においても、投与後 72 時間までの尿中に未変化体が 18～22 %排泄された²⁸⁾。

(参考:外国人データ)

健康成人男性 6 例に ¹⁴C-クレンプテロールを塩酸塩として 20 µg 経口投与したとき、尿中放射能の累積排泄率を経時的に測定した結果、投与後 168 時間で未変化体として 87 %が腎を介して尿中に排泄された³⁹⁾。

注)本剤の承認された成人の 1 回用量は、クレンプテロール塩酸塩として 20 µg である。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 下部尿路が閉塞している患者[下部尿路の閉塞を増悪させるおそれがある。]

2.2 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者

(解説)

2.1 本剤は β_2 アドレナリン受容体に作用し、膀胱平滑筋を弛緩させ、外尿道括約筋の収縮を増強する作用がある。下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)を合併している患者では、尿閉を誘発するおそれがあるので投与しないこと。

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏反応を起こすおそれがあるので投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」の項参照

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 用法及び用量通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。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。
- 8.2 過度に使用を続けた場合、不整脈、場合によっては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。[9.1.3 参照]

〈気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫〉

- 8.3 本剤の投与期間中に発現する急性増悪に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤等の他の適切な薬剤を使用するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。
また、その薬剤の使用量が増加したり、あるいは効果が十分でなくなってきた場合には、疾患の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を受けるよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。

〈気管支喘息〉

- 8.4 本剤は吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の代替薬ではないため、患者が本剤の使用により症状改善を感じた場合であっても、医師の指示なく吸入ステロイド剤等を減量又は中止し、本剤を単独で用いることのないよう、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。
- 8.5 本剤の投与期間中に発現する急性増悪に対して、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤等の薬剤の使用量が増加したり、あるいは効果が十分でなくなってきた場合には、患者の生命が脅かされる可能性があるため、患者の症状に応じて吸入ステロイド剤等の増量等の抗炎症療法の強化を行うこと。

(解説)

- 8.1~8.2 β_2 刺激剤の効果は個人差が大きいことから、 β_2 刺激剤共通の注意事項として設定した。
- 8.3 本剤の投与期間中に発現する急性増悪に対する短時間作動型吸入 β_2 刺激剤等の使用に関する注意を記載した。
- 8.4~8.5 国内では「喘息予防・管理ガイドライン 2021」において、吸入ステロイド剤等の抗炎症剤が気管支喘息治療の長期管理の基本治療薬とされ、本剤を含む長時間作用型 β_2 刺激剤は追加治療薬又は併用薬として位置付けられていることから設定した。

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 甲状腺機能亢進症の患者

症状が増悪するおそれがある。

9.1.2 高血圧症の患者

血圧が上昇することがある。

9.1.3 心疾患のある患者

動悸、不整脈等があらわれることがある。[8.2 参照]

9.1.4 糖尿病の患者

症状が増悪するおそれがある。

9.1.5 低酸素血症の患者

血清カリウム値をモニターすることが望ましい。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。[11.1.1 参照]

(解説)

9.1.1 甲状腺機能亢進症の患者は、過剰な甲状腺ホルモンが交感神経系の緊張を高めているため、過敏反応を示すおそれがあるため設定した。

9.1.2 β 刺激剤は、 β_1 作用により血圧を上昇させる作用があるため設定した。

9.1.3 β 刺激剤は、心拍出量、心拍数を上昇させる傾向があるため設定した。

9.1.4 β 刺激剤は、肝臓のグリコーゲン分解を増加させ、血中のグルコースレベルを上昇させる傾向がある。また、インスリン分泌を促進する傾向もあるため設定した。

9.1.5 「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(ラット)で、妊娠後期に投与すると子宮筋の収縮を抑制して分娩遅延をおこすこと及び胎盤通過性を有することが報告されている。

(解説)

妊娠中の投与に関する安全性が確立していないため設定した。

(「VII.5(2)血液-胎盤関門通過性」、「IX.2.(5)生殖発生毒性試験」の項参照)

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で、乳汁への移行性を有することが報告されている。

(解説)

授乳婦に関しては、国内臨床試験での使用例はなく、非臨床試験結果を考慮して設定した。

(「VII.5(3)乳汁への移行性」、「IX.2.(5)生殖発生毒性試験」の項参照)

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。[7.参照]

(解説)

一般的に高齢者では生理機能が低下していることから、投与量を低用量とするなど慎重に投与すること。

(「V.4.用法及び用量に関連する注意」の項参照)

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(2) 併用注意とその理由

| 10.2 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 |
| カテコールアミン製剤 アドレナリン イソプロテレノール等 | 不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 | カテコールアミン製剤の併用によりアドレナリン作動性神経刺激の増大が起こる。 |
| キサンチン誘導体 テオフィリン アミノフィリン水和物 ジプロフィリン 等 ステロイド剤 ベタメタゾン プレドニゾロン ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 等 利尿剤 フロセミド等 [11.1.1 参照] | 血清カリウム値が低下し、低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 | キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激による血清カリウム値の低下を増強することが考えられる。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を増強することが考えられる。 |

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な血清カリウム値の低下(頻度不明)

キササンチン誘導体、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。

[9.1.5、10.2 参照]

(解説)

外国において、 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⁴²⁾。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

| 種類 \ 頻度 | 5%以上 | 0.1~5%未満 | 0.1%未満 |
|---------|------|----------|----------------------|
| 過敏症 | | 発疹 | そう痒 |
| 精神神経系 | 振戦 | 筋痙直、頭痛 | 四肢しびれ感、興奮、不眠、めまい、眠気 |
| 循環器 | | 動悸 | 頻脈、不整脈、血圧上昇 |
| 消化器 | | 嘔気 | 食欲不振、腹痛、下痢、便秘、口渇、胸やけ |
| 肝臓 | | | AST 上昇、ALT 上昇 |
| 泌尿器 | | | 排尿障害 |
| その他 | | | 全身倦怠感、浮腫、ほてり |

注) 副作用の頻度は承認時までの臨床試験及び使用成績調査を含む。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

◆副作用頻度一覧表等

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〈呼吸器－錠剤〉(その①)

| | 呼 吸 器 | |
|---------------|-----------------|-----------------|
| | 承認時までの調査 | 使用成績調査 |
| | 錠 ¹⁾ | 錠 ²⁾ |
| 安全性評価対象例数 | 1,275 | 12,178 |
| 副作用発現例数 | 178 | 315 |
| 副作用発現件数 | 245 | 371 |
| 副作用発現例数率(%) | 13.96 | 2.59 |
| 種類別副作用発現件数(%) | | |
| 過敏症 | 1件(0.08) | 19件(0.16) |
| 発疹 | 1 (0.08) | 12 (0.10) |
| そう痒 | - | 7 (0.06) |
| 精神・神経系 | 121件(9.49) | 223件(1.83) |
| 振戦 | 104 (8.16) | 163 (1.34) |
| 筋痙直 | - | 26 (0.21) |
| 関節痛 | - | 1 (0.01) |
| 四肢しびれ感 | 2 (0.16) | 6 (0.05) |
| 口唇しびれ感 | - | 1 (0.01) |
| 手指感覚異常 | - | 1 (0.01) |
| 頭痛 | 8 (0.63) | 6 (0.05) |
| 興奮 | 3 (0.24) | 4 (0.03) |
| 不眠 | 1 (0.08) | 3 (0.02) |
| 発汗 | - | 2 (0.02) |
| 寝汗 | - | 1 (0.01) |
| めまい | 2 (0.16) | 6 (0.05) |
| 眠気 | 1 (0.08) | 3 (0.02) |
| 循環器 | 94件(7.37) | 78件(0.64) |
| 動悸 | 90 (7.06) | 67 (0.55) |
| 頻脈 | 2 (0.16) | 9 (0.07) |
| 不整脈 | 1 (0.08) | 1 (0.01) |
| 血圧上昇 | 1 (0.08) | - |
| 狭心痛 | - | 1 (0.01) |
| 消化器 | 20件(1.57) | 34件(0.28) |
| 嘔気 | 14 (1.10) | 13 (0.11) |
| 嘔吐 | - | 2 (0.02) |
| 食欲不振 | 2 (0.16) | 6 (0.05) |
| 腹痛 | 1 (0.08) | 8 (0.07) |
| 下痢 | 2 (0.16) | 1 (0.01) |
| 便秘 | 1 (0.08) | - |
| 消化管障害 | - | 1 (0.01) |
| 口唇の荒れ | - | 1 (0.01) |
| 胸やけ | - | 2 (0.02) |

1) 1986年錠承認時及び1995年急性気管支炎追加承認時集計結果の合計

2) 1994年錠呼吸器再審査終了時市販後調査集計結果

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

〈呼吸器-錠剤〉(その②)

| | 呼 吸 器 | |
|--------------------|-----------------|-----------------|
| | 承認時までの調査 | 使用成績調査 |
| | 錠 ¹⁾ | 錠 ²⁾ |
| 肝臓 | | 7件(0.06) |
| AST(GOT) 、ALT(GPT) | - | 6 (0.05) |
| 上昇 | | |
| 黄疸 | - | 1 (0.01) |
| 呼吸器系障害 | | 1件(0.01) |
| 呼吸困難 | - | 1 (0.01) |
| その他 | 9件(0.71) | 9件(0.07) |
| 全身倦怠感 | 8 (0.63) | 4 (0.03) |
| 浮腫 | 1 (0.08) | 3 (0.02) |
| 悪寒 | - | 1 (0.01) |
| 胸痛 | - | 1 (0.01) |

1) 1986年錠承認時及び1995年急性気管支炎追加承認時集計結果の合計

2) 1994年錠呼吸器再審査終了時市販後調査集計結果

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

〈尿失禁－錠剤〉(その①)

| | 錠 剤 | |
|---------------|-----------------|-----------|
| | 承認時迄の調査 | 使用成績調査の累計 |
| 調査施設数 | 49 | 418 |
| 調査症例数 | 460 | 2,085 |
| 副作用等の発現症例数 | 77 | 167 |
| 副作用等の発現件数 | 105 | 217 |
| 副作用等の発現症例率(%) | 16.74 | 8.01 |
| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現件数(%) | |
| 皮膚・皮膚付属器障害 | 1例(0.22) | 8例(0.38) |
| 紅斑性発疹 | - | 1 (0.05) |
| そう痒(症) | - | 5 (0.24) |
| 発疹 | 1 (0.22) | 4 (0.19) |
| 筋・骨格系障害 | 7例(1.52) | 3例(0.14) |
| 筋痙直 | 7 (1.52) | 3 (0.14) |
| 中枢・末梢神経系障害 | 49例(10.65) | 63例(3.02) |
| 振戦 | 37 (8.04) | 49 (2.35) |
| 頭痛 | 4 (0.87) | 4 (0.19) |
| 四肢しびれ(感) | 5 (1.09) | 4 (0.19) |
| 手指しびれ(感) | - | 2 (0.10) |
| 上肢しびれ(感) | - | 2 (0.10) |
| 上腕しびれ(感) | - | 1 (0.05) |
| 手足のしびれ(感) | - | 2 (0.10) |
| 顔面しびれ(感) | - | 1 (0.05) |
| めまい | 3 (0.65) | 3 (0.14) |
| ふらつき(感) | - | 1 (0.05) |
| ふらふら(感) | - | 1 (0.05) |
| 自律神経系障害 | 8例(1.74) | 18例(0.86) |
| 血圧上昇 | 1 (0.22) | 4 (0.19) |
| 動悸 | 4 (0.87) | 14 (0.67) |
| 冷汗 | 1 (0.22) | - |
| 頻脈 | 2 (0.43) | 2 (0.10) |
| 眼圧亢進 | - | 1 (0.05) |
| 聴覚・前庭障害 | 1例(0.22) | - |
| 耳鳴 | 1 (0.22) | - |
| 視覚障害 | - | 2例(0.10) |
| 霧視(感) | - | 1 (0.05) |
| 流涙異常 | - | 1 (0.05) |
| 精神障害 | 1例(0.22) | 1例(0.05) |
| 眠気 | - | 1 (0.05) |
| 不眠(症) | 1 (0.22) | - |

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

〈尿失禁－錠剤〉(その②)

| 副作用等の種類 | 錠 剤 | |
|------------|-----------------|-----------|
| | 承認時迄の調査 | 承認時迄の調査 |
| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現件数(%) | |
| 消化管障害 | 27例(5.87) | 56例(2.69) |
| 嘔気 | 2 (0.43) | 9 (0.43) |
| 嘔吐 | - | 1 (0.05) |
| 下痢 | - | 4 (0.19) |
| 口唇炎 | - | 1 (0.05) |
| 口唇のあれ | 1 (0.22) | - |
| 口内炎 | - | 3 (0.14) |
| 口渇 | 3 (0.65) | 18 (0.86) |
| 食欲不振 | 2 (0.43) | 3 (0.14) |
| 舌荒れ | - | 1 (0.05) |
| 腹痛 | 13 (2.83) | 11 (0.53) |
| 便秘 | 5 (1.09) | 12 (0.58) |
| 腹部膨満感 | - | 1 (0.05) |
| 便意 | 1 (0.22) | - |
| 食道異物感 | - | 1 (0.05) |
| 消化管障害 | - | 1 (0.05) |
| 肝臓・胆管系障害 | - | 3例(0.14) |
| AST(GOT)上昇 | - | 3 (0.14) |
| ALT(GPT)上昇 | - | 1 (0.05) |
| 代謝・栄養障害 | - | 3例(0.14) |
| AIP上昇 | - | 1 (0.05) |
| 血清カリウム上昇 | - | 1 (0.05) |
| 血清カリウム低下 | - | 1 (0.05) |
| 心拍数・心リズム障害 | - | 1例(0.05) |
| 不整脈 | - | 1 (0.05) |
| 呼吸器系障害 | - | 2例(0.10) |
| 空気飢餓(感) | - | 1 (0.05) |
| 呼吸困難 | - | 1 (0.05) |
| 咳嗽 | - | 1 (0.05) |
| 赤血球障害 | - | 4例(0.19) |
| 血清ビリルビン上昇 | - | 2 (0.10) |
| 貧血 | - | 1 (0.05) |
| 赤血球減少 | - | 1 (0.05) |
| ヘマトクリット値減少 | - | 1 (0.05) |
| ヘモグロビン減少 | - | 1 (0.05) |
| 白血球・網内系障害 | - | 1例(0.05) |
| 白血球減少(症) | - | 1 (0.05) |
| 血小板・出血凝血障害 | - | 1例(0.05) |
| 血小板増加 | - | 1 (0.05) |

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

〈尿失禁－錠剤〉(その③)

| 副作用等の種類 | 錠 剤 | |
|-----------|-----------------|-----------|
| | 承認時迄の調査 | 使用成績調査の累計 |
| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現件数(%) | |
| 泌尿器系障害 | 1例(0.22) | 16例(0.77) |
| 蛋白尿 | - | 1 (0.05) |
| 夜尿(症) | - | 2 (0.10) |
| 尿中 WBC 増加 | - | 1 (0.05) |
| 排尿障害 | 1 (0.22) | 12 (0.58) |
| 頻尿 | - | 1 (0.05) |
| 一般的全身障害 | 10例(2.17) | 8例(0.38) |
| 胸苦しさ | 1 (0.22) | - |
| 気分不良 | - | 3 (0.14) |
| 全身倦怠(感) | 8 (1.74) | - |
| 浮腫 | - | 2 (0.10) |
| ほてり | 1 (0.22) | 2 (0.10) |
| 脱力(感) | - | 1 (0.05) |

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

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

患者背景別副作用発現状況一覧表〈呼吸器疾患－錠剤〉(その①)

| 対 象 | | 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率(%) | |
|---------------------------|---------------|----------------|--------------|-------------|-----------------|-------|
| 要 因 | | | | | | |
| 性 別 | 男 | 6,824 | 142 | 175 | 2.08 | |
| | 女 | 5,354 | 173 | 196 | 3.23 | |
| 患 者 年 齢 (歳) | ～ 4 | 161 | - | - | - | |
| | 5 ～ 15 | 2,322 | 42 | 48 | 1.81 | |
| | 16 ～ 19 | 332 | 5 | 5 | 1.51 | |
| | 20 ～ 29 | 756 | 20 | 23 | 2.65 | |
| | 30 ～ 39 | 1,042 | 45 | 54 | 4.32 | |
| | 40 ～ 49 | 1,221 | 35 | 42 | 2.87 | |
| | 50 ～ 59 | 1,776 | 58 | 71 | 3.27 | |
| | 60 ～ 69 | 2,132 | 58 | 68 | 2.72 | |
| | 70 ～ 未記載 | 2,435 1 | 52 - | 60 - | 2.14 - | |
| 外 入 院 別 | 入 院 | 1,778 | 62 | 73 | 3.49 | |
| | 外 来 | 9,919 | 245 | 288 | 2.47 | |
| | 入院⇔外来 | 460 | 7 | 9 | 1.52 | |
| | 未 記 載 | 21 | 1 | 1 | 4.76 | |
| 罹 患 期 間 | ～ 7日 | 121 | - | - | - | |
| | 8 ～ 14日 | 38 | 1 | 2 | 2.63 | |
| | 15 ～ 29日 | 29 | 2 | 3 | 6.90 | |
| | 1 ～ 3ヵ月 | 791 | 13 | 15 | 1.64 | |
| | 4 ～ 6ヵ月 | 418 | 4 | 4 | 0.96 | |
| | 7 ～ 12ヵ月 | 249 | 4 | 4 | 1.61 | |
| | 1 ～ 3年 | 2,797 | 68 | 78 | 2.43 | |
| | 4年～ 不明・未記載 | 6,717 1,018 | 199 24 | 237 28 | 2.96 2.36 | |
| (その1) 使 用 理 由 | 気管支喘息(合併症なし) | 5,807 | 135 | 159 | 2.32 | |
| | 慢性気管支炎(合併症なし) | 1,313 | 20 | 21 | 1.52 | |
| | 肺気腫(合併症なし) | 303 | 10 | 15 | 3.30 | |
| 使 用 理 由 (その2) | 気管支喘息 | 合併症あり | 2,281 | 83 | 97 | 3.64 |
| | | 合併症なし | 5,807 | 135 | 159 | 2.32 |
| | | 未記載 | 7 | 1 | 1 | 14.29 |
| | 慢性気管支炎 | 合併症あり | 875 | 18 | 21 | 2.06 |
| | | 合併症なし | 1,313 | 20 | 21 | 1.52 |
| | | 未記載 | 3 | - | - | - |
| 肺気腫 | 合併症あり | 272 | 8 | 8 | 2.94 | |
| | 合併症なし | 303 | 10 | 15 | 3.30 | |

1994年錠呼吸器再審査終了時市販後調査集計結果

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

患者背景別副作用発現状況一覧表 (呼吸器疾患-錠剤) (その②)

| 要 因 | | 対 象 | | 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率(%) |
|---------------------------------------|--------|-------|-------|-------|--------------|-------------|-----------------|
| | | | | | | | |
| 患者 年齢別 最大一 日用量 (μ g) | ～4歳 | ～10 | | 86 | - | - | - |
| | | 11～20 | | 62 | - | - | - |
| | | 21～30 | | 11 | - | - | - |
| | | 31～40 | | - | - | - | - |
| | | 41～50 | | - | - | - | - |
| | | 51～60 | | - | - | - | - |
| | | 61～ | | - | - | - | - |
| | | 未記載 | | 2 | - | - | - |
| | | 小計 | | 161 | - | - | - |
| | 5～15歳 | ～10 | | 171 | 3 | 4 | 1.75 |
| | | 11～20 | | 1,420 | 17 | 20 | 1.20 |
| | | 21～30 | | 515 | 14 | 15 | 2.72 |
| | | 31～40 | | 200 | 8 | 9 | 4.00 |
| | | 41～50 | | 4 | - | - | - |
| | | 51～60 | | 4 | - | - | - |
| | | 61～ | | 2 | - | - | - |
| | | 未記載 | | 6 | - | - | - |
| | | 小計 | | 2,322 | 42 | 48 | 1.81 |
| | 16～60歳 | ～10 | | 44 | 2 | 3 | 4.55 |
| | | 11～20 | | 919 | 29 | 33 | 3.16 |
| | | 21～30 | | 692 | 16 | 24 | 2.31 |
| | | 31～40 | | 3,580 | 105 | 122 | 2.93 |
| | | 41～50 | | 3 | 2 | 3 | 66.67 |
| | | 51～60 | | 88 | 11 | 13 | 12.50 |
| | | 61～ | | 26 | - | - | - |
| | | 未記載 | | 6 | 1 | 1 | 16.67 |
| | | 小計 | | 5,358 | 166 | 199 | 3.10 |
| | 61歳～ | ～10 | | 52 | - | - | - |
| 11～20 | | | 846 | 23 | 25 | 2.72 | |
| 21～30 | | | 656 | 13 | 13 | 1.98 | |
| 31～40 | | | 2,680 | 68 | 81 | 2.54 | |
| 41～50 | | | - | - | - | - | |
| 51～60 | | | 84 | 3 | 5 | 3.57 | |
| 61～ | | | 17 | - | - | - | |
| 未記載 | | | 1 | - | - | - | |
| 小計 | | | 4,336 | 107 | 124 | 2.47 | |

1994年錠呼吸器再審査終了時市販後調査集計結果

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

患者背景別副作用発現状況一覧表 〈呼吸器疾患－錠剤〉(その③)

| 要 因 | | 対 象 | 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率(%) |
|---|-------|-------|-----|--------------|-------------|-----------------|
| | | | | | | |
| 患者 年 齢 別 最 大 一 日 用 量 (μ g) | 年齢未記載 | ～10 | - | - | - | - |
| | | 11～20 | - | - | - | - |
| | | 21～30 | 1 | - | - | - |
| | | 31～40 | - | - | - | - |
| | | 41～50 | - | - | - | - |
| | | 51～60 | - | - | - | - |
| | | 61～ | - | - | - | - |
| | | 小計 | 1 | - | - | - |

1994年錠呼吸器再審査終了時市販後調査集計結果

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

患者背景別副作用発現状況一覧表 〈呼吸器疾患－錠剤〉(その④)

| 要 因 | | 対 象 | 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率(%) |
|--|--------------|--------------|-------|--------------|-------------|-----------------|
| 患者 年齢別 総投与量 (μg) | ～ 4 歳 | ～ 280 | 157 | - | - | - |
| | | 281～ 560 | 40 | - | - | - |
| | | 561～ 1,120 | 22 | - | - | - |
| | | 1,121～ 3,360 | 13 | - | - | - |
| | | 3,361～ 6,720 | 2 | - | - | - |
| | | 6,721～14,600 | - | - | - | - |
| | | 14,601～ | - | - | - | - |
| | | 未記載 | 4 | - | - | - |
| | | 小計 | 161 | - | - | - |
| | 5～15 歳 | ～ 280 | 2,284 | 32 | 36 | 1.40 |
| | | 281～ 560 | 1,410 | 3 | 3 | 0.21 |
| | | 561～ 1,120 | 966 | 3 | 3 | 0.31 |
| | | 1,121～ 3,360 | 558 | 3 | 4 | 0.54 |
| | | 3,361～ 6,720 | 170 | - | - | - |
| | | 6,721～14,600 | 56 | - | - | - |
| | | 14,601～ | 10 | - | - | - |
| | | 未記載 | 38 | 1 | 2 | 2.63 |
| | | 小計 | 2,322 | 42 | 48 | 1.81 |
| | 16～60 歳 | ～ 280 | 5,351 | 120 | 144 | 2.24 |
| | | 281～ 560 | 4,793 | 19 | 24 | 0.40 |
| | | 561～ 1,120 | 3,876 | 6 | 6 | 0.15 |
| | | 1,121～ 3,360 | 2,781 | 12 | 15 | 0.43 |
| | | 3,361～ 6,720 | 1,151 | 4 | 5 | 0.35 |
| | | 6,721～14,600 | 469 | 1 | 1 | 0.21 |
| | | 14,601～ | 118 | 4 | 4 | 3.39 |
| | | 未記載 | 7 | - | - | - |
| | 小計 | 5,358 | 166 | 199 | 3.10 | |
| 61 歳～ | ～ 280 | 4,334 | 72 | 84 | 1.66 | |
| | 281～ 560 | 4,037 | 12 | 13 | 0.30 | |
| | 561～ 1,120 | 3,558 | 10 | 13 | 0.28 | |
| | 1,121～ 3,360 | 2,684 | 10 | 11 | 0.37 | |
| | 3,361～ 6,720 | 1,054 | 2 | 2 | 0.19 | |
| | 6,721～14,600 | 414 | - | - | - | |
| | 14,601～ | 104 | 1 | 1 | 0.96 | |
| | 未記載 | 2 | - | - | - | |
| | 小計 | 4,336 | 107 | 124 | 2.47 | |
| 年齢未記載 | ～ 280 | - | - | - | - | |
| | 281～ 560 | - | - | - | - | |
| | 561～ 1,120 | - | - | - | - | |
| | 1,121～ 3,360 | 1 | - | - | - | |
| | 3,361～ 6,720 | - | - | - | - | |
| | 6,721～14,600 | - | - | - | - | |
| | 14,601～ | - | - | - | - | |
| | 小計 | 1 | - | - | - | |

1994 年錠呼吸器再審査終了時市販後調査集計結果

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

患者背景別副作用発現状況一覧表 〈呼吸器疾患－錠剤〉(その⑤)

| 要 因 | 対 象 | | 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率(%) |
|-------------|----------|-----------|--------|--------------|-------------|-----------------|
| | | | | | | |
| 使用期間 (日) | | ～ 7 | 12,175 | 63 | 80 | 0.52 |
| | | 8 ～ 14 | 11,222 | 57 | 68 | 0.51 |
| | | 15 ～ 28 | 9,535 | 50 | 60 | 0.52 |
| | | 29 ～ 84 | 7,162 | 82 | 91 | 1.14 |
| | | 85 ～ 168 | 3,052 | 33 | 40 | 1.08 |
| | | 169 ～ 365 | 1,311 | 20 | 21 | 1.53 |
| | | 366 ～ | 345 | 10 | 11 | 2.90 |
| | | 不明 | 3 | - | - | - |
| 併用薬剤の 有無 | あり | | 11,202 | 301 | 357 | 2.69 |
| | なし | | 976 | 14 | 14 | 1.43 |
| 併用薬剤の 種類 | カフェイン系製剤 | あり | 879 | 42 | 56 | 4.78 |
| | | なし | 10,323 | 259 | 301 | 2.51 |
| | 鎮咳去痰剤 | あり | 5,740 | 162 | 192 | 2.82 |
| | | なし | 5,462 | 139 | 165 | 2.54 |
| | 気管支拡張剤 | あり | 7,021 | 196 | 237 | 2.79 |
| | | なし | 4,181 | 105 | 120 | 2.51 |
| | 副腎ホルモン剤 | あり | 1,121 | 67 | 87 | 5.98 |
| | | なし | 10,081 | 234 | 270 | 2.32 |
| | 酵素製剤 | あり | 1,657 | 69 | 86 | 4.16 |
| | | なし | 9,545 | 232 | 271 | 2.43 |
| | アレルギー用薬 | あり | 4,491 | 96 | 113 | 2.14 |
| | | なし | 6,711 | 205 | 244 | 3.05 |
| | 抗生物質 | あり | 1,027 | 25 | 34 | 2.43 |
| | | なし | 10,175 | 276 | 323 | 2.71 |
| 化学療法剤 | あり | 394 | 8 | 9 | 2.03 | |
| | なし | 10,808 | 293 | 348 | 2.71 | |
| 合併症の 有無 | あり | | 3,918 | 132 | 155 | 3.37 |
| | なし | | 8,248 | 182 | 215 | 2.21 |
| | 未記載 | | 12 | 1 | 1 | 8.33 |
| 合併症の 種類 | 血液疾患 | あり | 72 | 4 | 7 | 5.56 |
| | | なし | 3,846 | 128 | 148 | 3.33 |
| | 肝疾患 | あり | 202 | 11 | 12 | 5.45 |
| | | なし | 3,716 | 121 | 143 | 3.26 |
| | 腎疾患 | あり | 53 | 2 | 2 | 3.77 |
| | | なし | 3,865 | 130 | 153 | 3.36 |
| | 精神・神経系疾患 | あり | 270 | 17 | 20 | 6.30 |
| | | なし | 3,648 | 115 | 135 | 3.15 |
| | 呼吸器疾患 | あり | 1,151 | 46 | 50 | 4.00 |
| | | なし | 2,767 | 86 | 105 | 3.11 |
| | 循環器系疾患 | あり | 1,506 | 52 | 65 | 3.45 |
| | | なし | 2,412 | 80 | 90 | 3.32 |

1994年錠剤呼吸器再審査終了時市販後調査集計結果

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

患者背景別副作用発現状況一覧表 〈呼吸器疾患－錠剤〉(その⑥)

| 要 因 | 対 象 | | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率(%) |
|------|-----|-----|--------------|-------------|-----------------|
| | 軽症 | 中等症 | | | |
| 重症度別 | 軽症 | | 3,764 | 69 | 1.83 |
| | 中等症 | | 6,664 | 170 | 2.55 |
| | 重症 | | 1,058 | 45 | 4.25 |
| | 未記載 | | 692 | 31 | 4.48 |

1994年錠呼吸器再審査終了時市販後調査集計結果

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

患者背景別副作用発現状況一覧表 〈尿失禁一錠剤〉(その①)

| | 要因 | 調査症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率(%) |
|---------|------------|-------|--------------|-------------|-----------------|
| 性別 | 男 | 275 | 23 | 31 | 8.36 |
| | 女 | 1,810 | 144 | 186 | 7.96 |
| 患者年齢(歳) | 15歳未満 | 9 | 1 | 1 | 11.11 |
| | 15～25歳未満 | 17 | 1 | 3 | 5.88 |
| | 25～35歳未満 | 51 | 2 | 2 | 3.92 |
| | 35～45歳未満 | 120 | 10 | 15 | 8.33 |
| | 45～55歳未満 | 310 | 28 | 38 | 9.03 |
| | 55～65歳未満 | 389 | 34 | 45 | 8.74 |
| | 65歳以上 | 1,189 | 91 | 113 | 7.65 |
| 入院・外来 | 外来 | 1,983 | 158 | 204 | 7.97 |
| | 入院 | 53 | 2 | 3 | 3.77 |
| | 入院・外来 | 47 | 7 | 10 | 14.89 |
| | 未記載 | 2 | - | - | - |
| 体重 | 40kg未満 | 50 | 6 | 8 | 12.00 |
| | 40～50kg未満 | 318 | 22 | 32 | 6.92 |
| | 50～60kg未満 | 504 | 38 | 47 | 7.54 |
| | 60～70kg未満 | 213 | 17 | 21 | 7.98 |
| | 70～80kg未満 | 35 | 3 | 6 | 8.57 |
| | 80kg以上 | 9 | - | - | - |
| | 不明 | 852 | 73 | 92 | 8.57 |
| | 未記載 | 104 | 8 | 11 | 7.69 |
| 出産歴 | なし | 131 | 12 | 15 | 9.16 |
| | あり | 1,261 | 98 | 129 | 7.77 |
| | 不明 | 416 | 34 | 42 | 8.17 |
| | 未記載 | 2 | - | - | - |
| 使用理由 | 腹圧性尿失禁 | 2,081 | 166 | 216 | 7.98 |
| | その他 | 4 | 1 | 1 | 25.00 |
| 罹病期間 | ～1カ月間 | 187 | 19 | 27 | 10.16 |
| | 1カ月間超～6カ月間 | 384 | 22 | 27 | 5.73 |
| | 6カ月間超～1年間 | 258 | 16 | 20 | 6.20 |
| | 1年間超～3年間 | 427 | 37 | 43 | 8.67 |
| | 3年間超～5年間 | 164 | 11 | 13 | 6.71 |
| | 5年間超 | 150 | 11 | 16 | 7.33 |
| | 不明 | 509 | 51 | 71 | 10.02 |
| | 未記載 | 6 | - | - | - |

使用成績調査集計結果

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

患者背景別副作用発現状況一覧表 〈尿失禁一錠剤〉(その②)

| | 要因 | 調査症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率(%) |
|----------------|------------|-------|--------------|-------------|-----------------|
| 合併症の有無 | なし | 1,385 | 95 | 121 | 6.86 |
| | あり | 552 | 61 | 79 | 11.05 |
| | 不明 | 148 | 11 | 17 | 7.43 |
| 合併症の種類 | 肝障害又は肝機能障害 | | | | |
| | なし | 1,385 | 95 | 121 | 6.86 |
| | あり | 30 | 6 | 9 | 20.00 |
| | 腎障害又は腎機能障害 | | | | |
| | なし | 1,385 | 95 | 121 | 6.86 |
| | あり | 15 | 1 | 1 | 6.67 |
| | その他 | | | | |
| | なし | 1,385 | 95 | 121 | 6.86 |
| | あり | 463 | 50 | 64 | 10.80 |
| | 重複 | | | | |
| なし | 1,385 | 95 | 121 | 6.86 | |
| あり | 44 | 4 | 5 | 9.09 | |
| 高血圧 | なし | 1,385 | 95 | 121 | 6.86 |
| | あり | 127 | 14 | 18 | 11.02 |
| 本剤投与前 の重症度 | 軽症 | 942 | 78 | 102 | 8.28 |
| | 中等症 | 998 | 74 | 94 | 7.41 |
| | 重症 | 132 | 13 | 17 | 9.85 |
| | 判定不能 | 11 | 1 | 1 | 9.09 |
| | 未記載 | 2 | 1 | 3 | 50.00 |
| 尿失禁に関 する手術歴 | なし | 1,908 | 145 | 188 | 7.60 |
| | あり | 174 | 21 | 28 | 12.07 |
| | 未記載 | 3 | 1 | 1 | 33.33 |

使用成績調査集計結果

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

患者背景別副作用発現状況一覧表 〈尿失禁一錠剤〉(その③)

| | 要因 | 調査症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率(%) |
|---------------------|---------------|-------|--------------|-------------|-----------------|
| 最大 一日 投与 量 | 〈15歳未満〉 | | | | |
| | ~10 µg | 2 | - | - | - |
| | 10 µg 超~20 µg | 6 | 1 | 1 | 16.67 |
| | 20 µg 超~30 µg | - | - | - | - |
| | 30 µg 超~40 µg | 1 | - | - | - |
| | 40 µg 超~50 µg | - | - | - | - |
| | 50 µg 超~60 µg | - | - | - | - |
| | 60 µg 超~70 µg | - | - | - | - |
| | 70 µg 超~80 µg | - | - | - | - |
| | 80 µg 超 | - | - | - | - |
| | 〈15~65歳未満〉 | | | | |
| | ~10 µg | 12 | 2 | 2 | 16.67 |
| | 10 µg 超~20 µg | 314 | 21 | 27 | 6.69 |
| | 20 µg 超~30 µg | 55 | 3 | 3 | 5.45 |
| | 30 µg 超~40 µg | 494 | 46 | 68 | 9.31 |
| | 40 µg 超~50 µg | - | - | - | - |
| | 50 µg 超~60 µg | 12 | 3 | 3 | 25.00 |
| | 60 µg 超~70 µg | - | - | - | - |
| | 70 µg 超~80 µg | - | - | - | - |
| | 80 µg 超 | - | - | - | - |
| | 〈65歳以上〉 | | | | |
| | ~10 µg | 20 | - | - | - |
| | 10 µg 超~20 µg | 459 | 35 | 43 | 7.63 |
| | 20 µg 超~30 µg | 128 | 9 | 10 | 7.03 |
| | 30 µg 超~40 µg | 568 | 45 | 56 | 7.92 |
| 40 µg 超~50 µg | - | - | - | - | |
| 50 µg 超~60 µg | 14 | 2 | 4 | 14.29 | |
| 60 µg 超~70 µg | - | - | - | - | |
| 70 µg 超~80 µg | - | - | - | - | |
| 80 µg 超 | - | - | - | - | |

使用成績調査集計結果

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

患者背景別副作用発現状況一覧表 〈尿失禁一錠剤〉(その④)

| | 要因 | 調査症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率(%) |
|-------------------|-------------------|-------|--------------|-------------|-----------------|
| 総投与量 (累積) | 〈15歳未満〉 | | | | |
| | ～ 280 µg | 9 | 1 | 1 | 11.11 |
| | 280 µg 超～ 560 µg | 7 | - | - | - |
| | 560 µg 超～ 840 µg | 5 | - | - | - |
| | 840 µg 超～1,120 µg | 5 | - | - | - |
| | 1,120 µg 超 | 4 | - | - | - |
| | 〈15～65歳未満〉 | | | | |
| | ～ 280 µg | 887 | 41 | 57 | 4.62 |
| | 280 µg 超～ 560 µg | 815 | 14 | 17 | 1.72 |
| | 560 µg 超～ 840 µg | 718 | 3 | 4 | 0.42 |
| | 840 µg 超～1,120 µg | 609 | 3 | 6 | 0.49 |
| | 1,120 µg 超 | 546 | 14 | 19 | 2.56 |
| | 〈65歳以上〉 | | | | |
| | ～ 280 µg | 1,189 | 38 | 48 | 3.20 |
| | 280 µg 超～ 560 µg | 1,137 | 21 | 24 | 1.85 |
| 560 µg 超～ 840 µg | 1,039 | 12 | 16 | 1.15 | |
| 840 µg 超～1,120 µg | 957 | 5 | 7 | 0.52 | |
| 1,120 µg 超 | 885 | 15 | 18 | 1.69 | |
| 使用期間 (累積) | ～ 7日 | 2,085 | 57 | 78 | 2.73 |
| | 8～14日 | 2,030 | 42 | 52 | 2.07 |
| | 15～28日 | 1,903 | 30 | 37 | 1.58 |
| | 29～84日 | 1,611 | 29 | 39 | 1.80 |
| | 85～168日 | 968 | 9 | 11 | 0.93 |
| | 169～365日 | 73 | - | - | - |
| | 366日以上 | 7 | - | - | - |
| 併用薬剤の有無 | なし | 999 | 72 | 91 | 7.21 |
| | あり | 1,084 | 95 | 126 | 8.76 |
| | 不明 | 2 | - | - | - |
| 併用療法の有無 | なし | 1,951 | 155 | 202 | 7.94 |
| | あり | 131 | 12 | 15 | 9.16 |
| | 未記載 | 3 | - | - | - |

使用成績調査集計結果

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

(解説)

本剤にはPTP(Press Through Package)包装の仕様があるので、日薬連発第240号(平成8年3月27日付)及び第304号(平成8年4月18日付)「PTPの誤飲対策について」に従い設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

抗コリン作用、カルシウム拮抗作用を有する排尿障害治療薬との併用は使用経験が少ない。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床に関する項目

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) 安全性薬理試験

クレンブテロール塩酸塩は、中枢神経系に特異的な作用を及ぼさず、心循環器系、消化器系、子宮等にもβアドレナリン受容体刺激に基づく作用以外著明な影響を及ぼさなかった^{2,21,33,41,43~46)}。

(3) 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

急性毒性試験 (LD₅₀ 値)^{47,48)} (mg/kg)

| 動物種 | 性別 | 投与経路 | | | |
|--------------------|----|-----------------|-----|-----|-----|
| | | 経口 | 皮下 | 腹腔内 | 静脈内 |
| マウス (ICR系、7週齢) | 雄 | 80 | 64 | 46 | 38 |
| | 雌 | 133 | 80 | 74 | 46 |
| ラット (SD系、11週齢) | 雄 | 170 | 170 | 72 | 30 |
| | 雌 | 180 | 170 | 67 | 30 |
| イヌ (ビーグル種、5ヵ月齢) | 雄 | 250 ～ 500 | — | — | — |

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性における最大無影響量^{48,49)}

| 動物種 | 投与経路 | 投与期間 | 最大無影響量 | ヒト臨床用量と倍率 |
|-----|------|------|--------------|-----------|
| ラット | 経口 | 3ヵ月 | <0.4 mg/kg/日 | <500 |
| イヌ | 経口 | 35日 | 0.5 mg/kg/日 | 625 |

慢性毒性における最大無影響量^{50,51)}

| 動物種 | 投与経路 | 投与期間 | 最大無影響量 | ヒト臨床用量と倍率 |
|-----|------|------|--------------|-----------|
| ラット | 経口 | 12ヵ月 | 0.01 mg/kg/日 | 12.5 |
| イヌ | 経口 | 6ヵ月 | 0.5 mg/kg/日 | 625 |

(3) 遺伝毒性試験

クレンブテロール塩酸塩について細菌を用いた復帰変異試験 (Ames 法)⁵²⁾、哺乳動物培養細胞を用いた染色体異常試験⁵³⁾、マウスを用いての小核試験⁵⁴⁾を実施したが変異原性は認められなかった。

(4) がん原性試験

クレンブテロール塩酸塩のマウス、ラットに対する 2 年間のがん原性試験を実施したが、がん原性は認められなかった^{55,56)}。

(5) 生殖発生毒性試験

クレンブテロール塩酸塩を、SD 系ラットの妊娠前・妊娠初期⁵⁷⁾に 2.0～50.0 mg/kg/日、胎児器官形成期⁵⁸⁾に 0.4～10.0 mg/kg/日、周産期及び授乳期³⁵⁾に 1.6～40.0 µg/kg/日を、またヒマラヤ種ウサギの胎児器官形成期⁵⁹⁾に 0.4～10.0 mg/kg/日をそれぞれ経口投与して検討したところ、最大無影響量はそれぞれ 10.0 mg/kg/日、0.4 mg/kg/日、4.0 µg/kg/日、0.4 mg/kg/日であった。すべての試験で催奇形性は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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:該当しない(処方箋医薬品以外の医薬品である)

有効成分:劇薬

2. 有効期間

有効期間:3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(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)

「VIII.11.適用上の注意」の項参照

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド:なし

くすりのしおり:あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬:クレンブテロール錠 10 µg「ハラサワ」

同 効 薬:【β刺激性・気管支拡張薬】ホルモテロールフマル酸塩水和物、プロカテロール塩酸塩水和物、ツロブテロール塩酸塩、フェノテロール臭化水素酸塩、サルブタモール硫酸塩

【腹圧性尿失禁治療薬】 なし

7. 国際誕生年月日

1976年12月12日

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 履歴 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価収載年月日 | 販売開始年月日 |
|-------------------------|------------|------------------|------------|----------------------------|
| 旧販売名 スピロペント®錠 | 2003年3月5日 | 21500AMZ00105000 | 1986年6月19日 | 1986年6月19日 |
| 販売名変更 スピロペント®錠 10 µg | 2009年6月26日 | 22100AMX01347000 | 2009年9月25日 | (変更銘柄品での販売日) 2009年9月25日 |

9. 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

1995年6月30日「急性気管支炎」、「腹圧性尿失禁」の効能又は効果追加、用法及び用量追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

＜気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫(用法・用量の一部変更を実施)＞

再審査結果通知年月日:1994年3月4日

内容:医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない

＜腹圧性尿失禁＞

再審査結果通知年月日:2003年6月27日

内容:医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない

11. 再審査期間

＜気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫＞

6年:1986年3月1日~1992年2月28日

＜腹圧性尿失禁＞

4年:1995年6月30日~1999年6月29日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

X. 管理的事項に関する項目

13. 各種コード

| 販売名 | 規格容量 | 厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード | 個別医薬品 コード (YJコード) | HOT(13桁) 番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|-------------------|-------------|---------------------------|-------------------------|----------------|----------------------|
| スピロペント® 錠 10μg | 10 μg×100 | 2259006F1080 | 2259006F1080 | 1040951020204 | 620409501 |
| | 10 μg×500 | | | 1040951020205 | |
| | 10 μg×1,000 | | | 1040951020206 | |

14. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) O' Donnel SR : Arch int Pharmacodyn Ther 1976; 224(2): 190-198.(PMID: 13750)
- 2) 宮田健ほか : 日薬理誌 1978; 74(5): 573-588. (PMID: 700519)
- 3) 一ノ瀬正和ほか : 呼吸 1984; 3(6): 838-840.
- 4) 門田孝志ほか : 呼吸 1992; 11(1): 66-75.
- 5) 小森谷恵司ほか : 応用薬理 1984; 28(4): 615-621.
- 6) Iravani J, et al : Arzneimittelforschung (Drug Res.) 1974; 24(6): 849-855.(PMID: 4408051)
- 7) 岸本直ほか : J Smooth Muscle Res 1989; 25(1): 13-25.(PMID: 2576084)
- 8) 岸本直ほか : Tohoku J Exp Med 1991; 165(3): 243-245.(PMID: 1807013)
- 9) 島崎淳ほか : 泌尿器外科 1992; 5(10): 933-945.
- 10) 川合満ほか : 薬理と治療 1984; 12(3): 1321-1346.
- 11) 滝島任ほか : 薬理と治療 1984; 12(8): 3615-3626.
- 12) 飯倉洋治ほか : 小児科診療 1984; 47(8): 1288-1295.
- 13) 島崎淳ほか : 西日本泌尿器科 1989; 51(5): 1745-1758.
- 14) 濱田朝夫ほか : 臨牀と研究 1985; 62(3): 957-972.
- 15) 西田勝ほか : 小児科臨床 1992; 45(2): 413-424.
- 16) 高橋昭三ほか : 臨床医薬 1992; 8(5): 1149-1164.
- 17) 島崎淳ほか : 泌尿器外科 1989; 2(11): 1179-1198.
- 18) 川合満ほか : 薬理と治療 1984; 12(8): 3573-3614.
- 19) 安田耕作ほか : 西日本泌尿器科 1989; 51(6): 2129-2137.
- 20) 滝島任ほか : 薬理と治療 1984; 12(8): 3627-3640.
- 21) Kato H, et al : Arzneimittelforschung 1985; 35(7): 1037-1041.(PMID: 4052137)
- 22) 佐藤博史ほか : アレルギーの臨床 1984; 4(9): 736-741.
- 23) 山崎登ほか : Gen Pharmacol 1984; 15(4): 345-348.(PMID: 6208080)
- 24) 保科憲二ほか : 応用薬理 1984; 28(3): 523-528.
- 25) Engelhardt G, et al : Arzneimittelforschung 1976; 26(7): 1404-1420.(PMID: 12768)
- 26) Iravani J, et al : Respiration 1974; 31(4): 350-357.(PMID: 4152276)
- 27) 野村利夫ほか : 日本臨床 1976; 34(10): 3099-3103.
- 28) Yamamoto I, et al : J Pharmacobiodyn 1985; 8(5): 385-391.(PMID: 4045696)
- 29) Yamamoto I, et al : J Immunoassay 1982; 3(2): 155-171.(PMID: 6762380)
- 30) Kaik G : MMW Munch Med Wochenschr 1975; 117(22): 959-960.(PMID: 807812)
- 31) 鈴木敦子ほか : 自律神経 1989; 26(4): 380-387.
- 32) 森田隆 : 日本泌尿器科学会雑誌 1989; 80(11): 1597-1604.
- 33) 岡宮芳明ほか : 医薬品研究 1984; 15(4): 541-558.
- 34) 関野久之 : 関野病院報告(未発表) : 顆粒と錠の生物学的同等性試験 1995.

XI. 文献

- 35) 松沢景子ほか : 医薬品研究 1984; 15(4): 597-613.
- 36) 藤野明治ほか : (榊野村生物科学研究所報告(未発表): 乳汁移行性及び胎盤通過性(ラット) 1984.
- 37) 社内報告 : 胎児移行性(妊娠ラット) 1984.
- 38) 田辺裕史ほか : 医薬品研究 1984; 15(3): 448-460.
- 39) Zimmer A : Arzneimittelforschung 1976; 26(7): 1446-1450.(PMID: 1036937)
- 40) 田辺裕史ほか : 医薬品研究 1984; 15(3): 467-476.
- 41) 高柳一成ほか : 応用薬理 1981; 22(3): 345-353.
- 42) Haalboom JRE, et al: Lancet 1985; 1(8438): 1125-1127. (PMID: 2860336)
- 43) Zimmer A : Arzneimittelforschung 1976; 26(7): 1442-1445.(PMID: 1036936)
- 44) 福田英臣ほか : 応用薬理 1984; 28(1): 97-113.
- 45) 斉藤典之ほか : 医薬品研究 1984; 15(4): 614-624.
- 46) 渡辺和夫ほか : 応用薬理 1983; 26(3): 461-468.
- 47) 宇野洋ほか : 医薬品研究 1984; 15(5): 741-751.
- 48) 小山保ほか : 医薬品研究 1984; 15(5): 809-854.
- 49) 小山保ほか : 医薬品研究 1984; 15(5): 752-783.
- 50) 武田利明ほか : 医薬品研究 1984; 15(5): 784-808.
- 51) 小山保ほか : 医薬品研究 1984; 15(5): 855-905.
- 52) 社内報告 : 復帰変異試験 (in vitro) 1984.
- 53) 社内報告 : 染色体異常試験 (in vitro) 1983.
- 54) Ch Friedmann J, et al: ベーリンガーインゲルハイム社内報告(未発表)小核試験(マウス), 1982
- 55) Serbedija R, et al : Dr. Karl Thomae 社内報告(未発表):がん原性試験(ラット), 1982
- 56) 本間正雄ほか : 日本ベーリンガーインゲルハイム社内報告(未発表)がん原性試験(マウス) 1984
- 57) 松沢景子ほか : 医薬品研究 1984; 15(4): 564-570.
- 58) 松沢景子ほか : 医薬品研究 1984; 15(4): 571-589.
- 59) 松沢景子ほか : 医薬品研究 1984; 15(4): 590-596.

2. その他の参考文献

- 喘息予防・管理ガイドライン 2021 (作成/「喘息予防・管理ガイドライン 2021」作成委員)
(「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」の項の参考文献)

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

製造販売元

帝人ファーマ株式会社

東京都千代田区霞が関3丁目2番1号 ☎0120-189-315
文献請求先及び問い合わせ先：メディカル情報グループ