

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 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

クレンブテロール塩酸塩錠

クレンブテロール錠 10 μ g「ハラサワ」CLENBUTEROL Tablets 10 μ g 「HARASAWA」

剤形	素錠（割線入り）
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：2020年7月13日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2020年12月11日（販売名変更による） 販売開始年月日：1994年7月
開発・製造販売（輸入） ・提携販売会社名	製造販売元：原沢製薬工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	原沢製薬工業株式会社 信頼性保証部 TEL 03-3441-5191 FAX 03-5475-5485 受付時間 9:00～17:00（土日祝日、当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.harasawa.co.jp/index.html

本 IF は 2023 年 5 月改訂（第 1 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に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「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、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改定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、I F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「X II. 参考資料」、「X III. 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

I F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。I F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I F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、I F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	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
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	3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4

IV. 製剤に関する項目

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	10

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	13
2. 薬理作用	13

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	17
------------	----

2. 薬物速度論的パラメータ	17
3. 母集団（ポピュレーション）解析	18
4. 吸収	18
5. 分布	18
6. 代謝	19
7. 排泄	20
8. トランスポーターに関する情報	20
9. 透析等による除去率	20
10. 特定の背景を有する患者	20
11. その他	20

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	21
2. 禁忌内容とその理由	21
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	21
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	21
5. 重要な基本的注意とその理由	21
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	22
7. 相互作用	23
8. 副作用	24
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	24
10. 過量投与	24
11. 適用上の注意	24
12. その他の注意	25

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	26
2. 毒性試験	26

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	28
2. 有効期間	28
3. 包装状態での貯法	28
4. 取扱い上の注意	28
5. 患者向け資材	28
6. 同一成分・同効薬	28
7. 国際誕生年月日	28
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	28
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	29
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	29
11. 再審査期間	29
12. 投薬期間制限に関する情報	29
13. 各種コード	29
14. 保険給付上の注意	29

X I. 文献

1. 引用文献 30
2. その他の参考文献 31

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 32
2. 海外における臨床支援情報 32

X III. 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 33
2. その他の関連資料 33

略語表

略語	略語内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	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
AUC ₀₋₇₂	投与 72 時間後までの AUC
c-AMP	環状アデノシンーリン酸
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
RH	相対湿度
RMP	医薬品リスク管理計画
S. E.	標準誤差
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

原沢製薬工業(株)は、トニール錠を1999年12月に承継し、2008年3月にトニール錠10 μ gとして承認を取得した。

2009年5月に「腹圧性尿失禁に伴う尿失禁」の効能・効果及び用法・用量の追加の一部変更承認を取得した。

なお、医療事故防止対策に基づき、販売名をクレンプテロール錠10 μ g「ハラサワ」に変更し、2020年7月に承認を取得した。

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⁾。

(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

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)

〈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

クレンブテロール錠 10 μ g 「ハラサワ」

(2) 洋名

CLENBUTEROL Tablets 10 μ g 「HARASAWA」

(3) 名称の由来

有効成分の一般的名称+剤型+含量+「屋号」

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

クレンブテロール塩酸塩 (JAN)

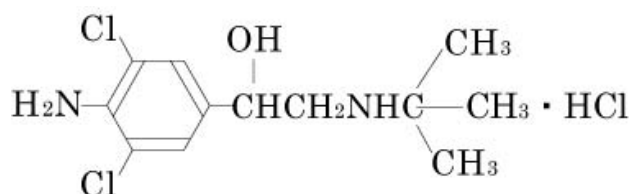
(2) 洋名(命名法)

Clenbuterol Hydrochloride (JAN, INN)

(3) ステム

フェネチルアミン系気管支拡張薬：-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

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

(命名法：IUPAC法)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

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、においはない。

(2) 溶解性

溶媒	溶解性*	溶媒	溶解性*
メタノール	溶けやすい	アセトニトリル	溶けにくい
水	やや溶けやすい	1,4-ジオキサン	溶けにくい
エタノール (99.5)	やや溶けやすい	トルエン	極めて溶けにくい
酢酸 (100)	やや溶けやすい	ジエチルエーテル	ほとんど溶けない
アセトン	溶けにくい		

※日本薬局方の溶解度表記

各種 pH 溶媒に対する溶解度及び遊離酸又は塩基の溶解度に関する資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約 170℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

本品の水溶液 (1→20) は旋光性がない。

本品の水溶液 (1→20) の pH は 5.0～6.5 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

長期保存試験 (25℃, 60%RH, 遮光) : 36 ヶ月

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

電位差滴定法

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	表面	裏面	側面	性状（色・形状）
クレンブテロール錠 10 μ g「ハラサワ」				白色の割線入り素錠
直径：6.0mm、重量：80mg、厚さ：2.2mm				

(3) 識別コード

表示部位：錠剤、PTPシート/表示内容：TI101

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分	1錠中 クレンブテロール塩酸塩 10 μ g
添加剤	ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(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

6. 製剤の各種条件下における安定性

・加速試験 (40°C、75%RH)

< 定量値は平均値 >

	規格値	開始時	3ヶ月	6ヶ月
性状	白色の割線入り素錠	白色の割線入り素錠	同左	同左
溶出性	85%以上	85.7%以上	85.2%以上	86.5%以上
定量	95.0~105.0%	97.4%	96.6%	97.8%
硬度	2kgf/cm ² 以上(管理値)	2.0~4.3	2.4~3.6	2.4~3.8

・長期試験 (25°C、60%RH)

< 定量値は平均値 >

	開始時	6ヶ月	12ヶ月	24ヶ月	36ヶ月
性状	白色の割線入り素錠	同左	同左	同左	同左
溶出性	85.7%以上	86.4%以上	86.6%以上	86.2%以上	86.7%以上
定量	97.4%	98.3%	98.7%	100.7%	100.1%
硬度	2.0~4.3	2.3~3.9	2.2~3.3	2.8~4.3	2.7~4.3

・無包装 (PTP 包装より取り出した状態)

保存条件	結果※
40°C、遮光・気密ガラス瓶	3ヵ月間安定
25°C、75%RH、遮光・開放	1日間で硬度の低下 (1日後の硬度: 1.5~2.6)
蛍光灯下 (1000Lux)、無色・気密ガラス瓶	2ヵ月間安定

※試験項目: 性状、硬度、溶出試験、定量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

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「クレン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。

クレンブテロール錠 10 μ g 「ハラサワ」 及びスピロペント錠 10 μ g (標準製剤)

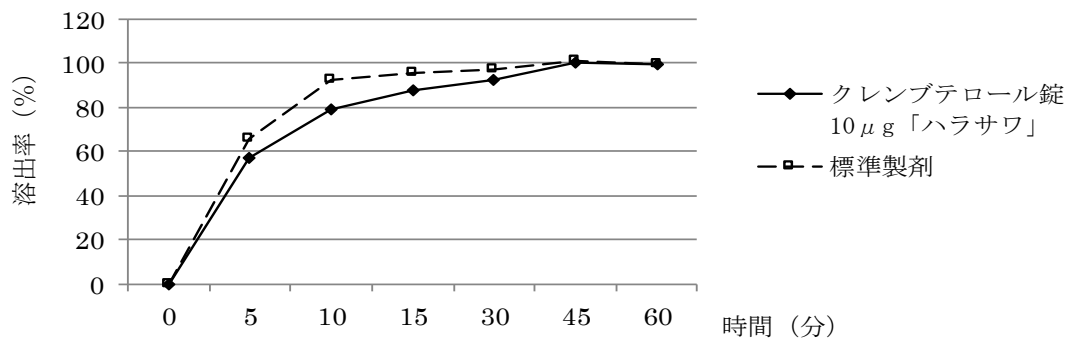
の各試験液における溶出挙動

(品質再評価の予試験データを基に作成)

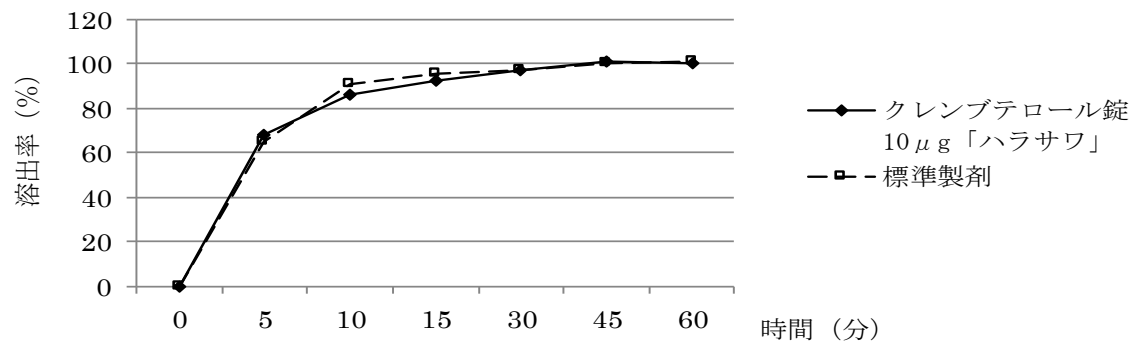
試験液	被験体	0	5	10	15	30	45	60
pH1.2	クレンブテロール錠 10 μ g 「ハラサワ」	0.0	57.4	78.9	87.8	92.2	100.5	99.7
	スピロペント錠 10 μ g	0.0	65.6	92.3	95.6	97.0	101.0	99.5
pH4.0	クレンブテロール錠 10 μ g 「ハラサワ」	0.0	68.1	86.2	92.6	97.1	101.1	100.4
	スピロペント錠 10 μ g	0.0	65.1	90.7	95.6	97.4	100.6	101.0

試験液	被験体	0	5	10	15	30	45	60
pH6.8	クレンプテロール錠 10 μ g「ハラサワ」	0.0	68.8	82.9	91.4	98.7	101.4	101.7
	スピロペント錠 10 μ g	0.0	61.6	91.5	96.0	98.1	98.1	99.9
精製水	クレンプテロール錠 10 μ g「ハラサワ」	0.0	61.0	81.5	86.6	94.6	96.8	100.0
	スピロペント錠 10 μ g	0.0	62.7	90.1	95.4	97.6	99.6	100.2

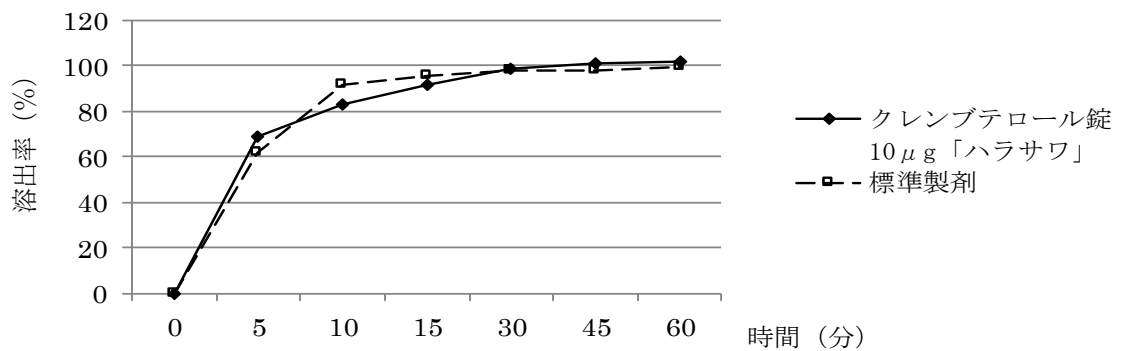
・ pH1.2 の溶出曲線



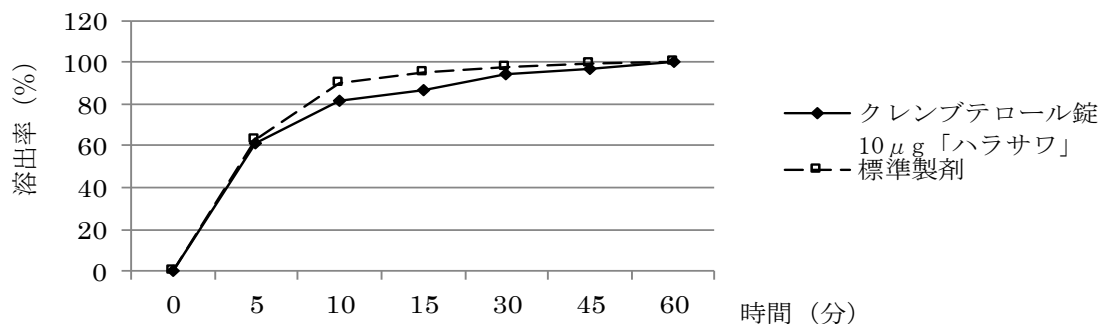
・ pH4.0 の溶出曲線



・ pH6.8 の溶出曲線



・精製水の溶出曲線



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 包装 100 錠 (10 錠×10)

(3) 予備容器

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニールフィルム、アルミニウム箔

アルミピロー：ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、アルミニウム

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能・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・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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法・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回クレムテロール塩酸塩として20 μ g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回クレムテロール塩酸塩として20 μ g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回クレムテロール塩酸塩として0.3 μ g/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回クレムテロール塩酸塩として0.3 μ g/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回クレムブテロール塩酸塩として20 μ g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 μ g/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・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 μ g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

該当資料なし

(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 μ g錠を用いて、10、20、30及び40 μ g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 μ g群36.7% (11/30例)、20 μ g群39.5% (15/38例)、30 μ g群55.6% (20/36例)、40 μ g群76.7% (23/30例)であった。

副作用発現例数は、10 μ g群15.6% (5/32例)、20 μ g群7.7% (3/39例)、30 μ g群22.2% (8/36例)、40 μ g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40 μ gと判定した⁹⁾。

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 μ g錠を1日20、40、60 μ g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 μ g群26.7% (8/30例)、40 μ g群56.0% (14/25例)、60 μ g群31.6% (6/19例)であった。副作用発現例数は、20 μ g群16.7% (5/30例)、40 μ g群25.9% (7/25例)、60 μ g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 μ gと判定された。¹⁰⁾

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 μ g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 μ g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 μ g錠を0.3~0.6 μ g/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 μ g/kg投与群が19例、0.4 μ g/kg投与群が28例、0.5 μ g/kg投与群が23例、0.6 μ g/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 μ g群36.8% (7/19例)、0.4 μ g群57.1% (16/28例)、0.5 μ g群47.8% (11/23例)、0.6 μ g群84.6% (22/26例)であった。副作用発現例数は0.3 μ g群15.8% (3/19例)、0.4 μ g群3.6% (1/28例)、0.5 μ g群8.7% (2/23例)、0.6 μ g群7.7% (2/26例)であった。主な副作用は0.3 μ g群、0.5 μ g群、0.6 μ g群で振戦、心悸亢進、0.4 μ g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 μ g/kg前後の投与量で効果が期待できると判断された¹¹⁾。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 μ g/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 μ g/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 μ g/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 μ g/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〉

該当資料なし

(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、クレブテロール塩酸塩錠1回20 μ g×1日2回(96例;C群)とサルブタモール硫酸塩錠1回4mg×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¹²⁾。

②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、クレブテロール塩酸塩錠1回20 μ g×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 μ g×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¹³⁾。

《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 μ g/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¹⁴⁾。

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、クレンプテロール塩酸塩錠を 10~60 μ g/日 (80 μ g 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 μ g 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 μ g 投与の 1 例の計 2 例 (3.0%) であった¹⁵⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人には 1 回クレンプテロール塩酸塩として 20 μ g 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 回クレンプテロール塩酸塩として 20 μ g 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》

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

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^{12~14,16)}。

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、クレンプテロール塩酸塩 10 μ g 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¹⁶⁾。

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：d1-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

クレン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、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。

〈気管及び気管支領域〉

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。さらに抗アレルギー作用も有しこれらの作用は強く、持続性を有している^{1~6,17~22)}。

〈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^{7,8,23)}。

(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ン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、d1-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^{2,17)}。

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ンブテロール塩酸塩の気管支拡張作用持続時間は、d1-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、1-イソプレナリン塩酸塩の末梢側気道（2mm以下）に対する拡張作用が中枢側気道（5~8mm）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) 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、クレンブテロール塩酸塩はd1-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ブ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^{5,18)}。また、クレンブ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¹⁹⁾。

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ブテロール塩酸塩は、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、クレンブ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、クレンブ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²³⁾。

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、クレンブテロール塩酸塩は膀胱平滑筋の静止張力に対してd1-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、クレンブテロール塩酸塩は経壁電気刺激による収縮をd1-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⁾。

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 (投与量)	試験成績
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d1-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、d1-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d1-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 ¹⁷⁾ 。
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tantalum bronchogramを用いて気道内径の変化を測定した。その結果、1-イソプレナリン塩酸塩の末梢側気道(2mm以下)に対する拡張作用が中枢側気道(5~8mm)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、クレンプテロール塩酸塩はd1-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⁾ 。
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 μ 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 μ 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 ²¹⁾ 。
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 μ g/kg)	クレンプテロール塩酸塩は 3 μ 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 μ 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 μ 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 μ 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 μ 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> (0.01~1mmol/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、1mmol/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 μ 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 μ g/kg であった ²⁴⁾ 。
9. 気道液分泌に及ぼす作用	ウサギ	経口 (10~1000 μ g/kg)	クレンプテロール塩酸塩は 100 μ 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⁾ 。

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 μ g/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。クレンプテロール塩酸塩 3 μ g/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 μ g/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。クレンプテロール塩酸塩 1 μ g/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 μ g/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 μ g/kg)	膀胱内圧は 10 μ g/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 ²³⁾ 。
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/mL)	クレンプ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 (20Hz) 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 (40Hz) 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

生物学的同等性試験

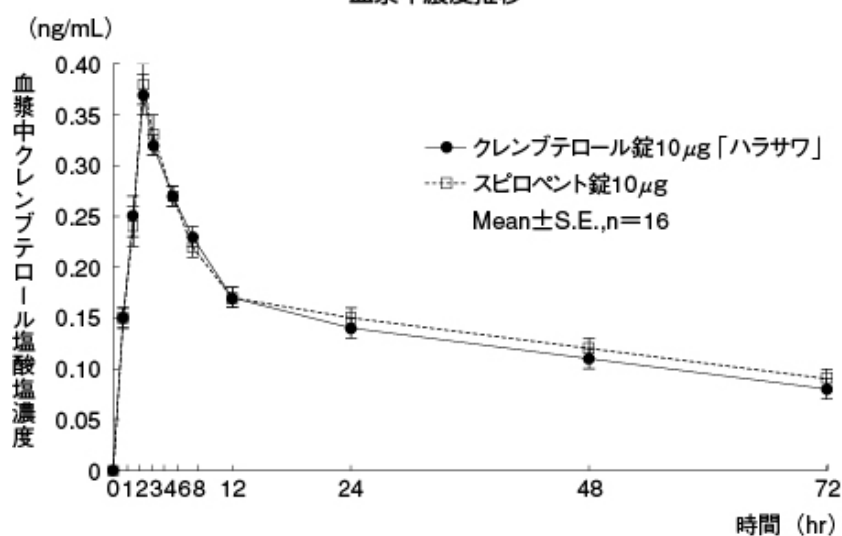
クレンプテロール錠 10 μ g 「ハラサワ」とスピロペント錠 10 μ g を、クロスオーバー法によりそれぞれ4錠（クレンプテロール塩酸塩として 40 μ g^注）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)
クレンプテロール錠 10 μ g 「ハラサワ」	9.46 \pm 0.52	0.39 \pm 0.02	3.3 \pm 0.1
スピロペント錠 10 μ g	10.23 \pm 0.82	0.41 \pm 0.02	3.3 \pm 0.1

(Mean \pm S.E., n=16)

血漿中濃度推移



血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

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 μ g 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

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

・ラットのデータ

ラットの妊娠後期に投与すると、妊娠期間の軽微な延長及び胎盤通過性を有することが報告されている²⁵⁾。

(3) 乳汁への移行性

・ラットのデータ

ラットで、乳汁への移行性が報告されている²⁵⁾。

(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

・ラットのデータ

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²⁶⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

健康男性3名に、クレンブテロール塩酸塩として80 μ gの単回投与後1～72時間の間に採血した血漿検体中、未変化体の蛋白結合率は89～98%と推定された²²⁾。

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 μ gである。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

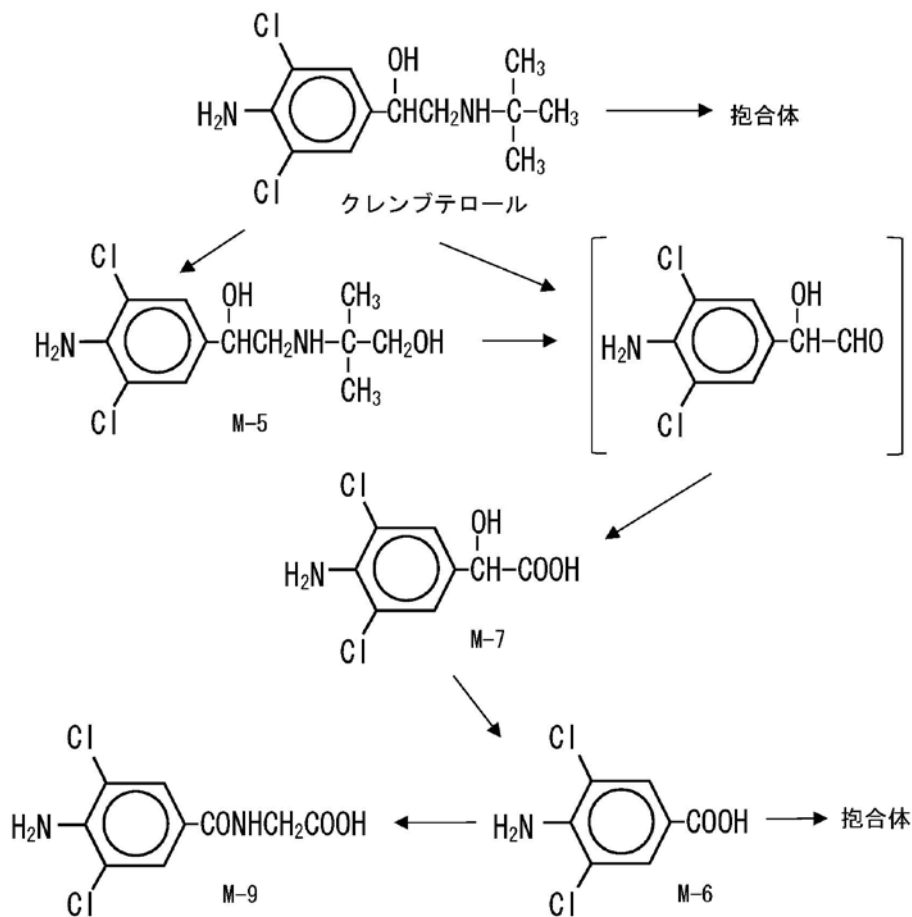
・外国人データ

健康成人男性 6 例に ^{14}C -クレムブテロールを塩酸塩として $40\ \mu\text{g}$ 、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²⁷⁾。

注) 本剤の承認された成人の用法・用量は、クレムブテロール塩酸塩として 1 回 $20\ \mu\text{g}$ を 1 日 2 回である。

・ラット、イヌのデータ

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。クレム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²⁸⁾。



(参考図) ラットとイヌにおけるクレムブテロールの推定代謝経路

(2) 代謝に関する酵素 (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

・イヌのデータ

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^{17, 29)}。

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²²⁾。

・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²⁷⁾。

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（使用上の注意等）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

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。

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

(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

(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。

(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、キサンチン誘導体、ステロイド剤、及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。さらに、低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	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。

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。

1 2. 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) 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, 17, 24, 29, 30~32}。

(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)^{33, 34} (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 ヶ月齢)	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^{34, 35}

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 ヶ月	< 0.4mg/kg/日	< 500
イヌ	経口	35 日	0.5mg/kg/日	625

慢性毒性における最大無影響量^{36, 37}

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 ヶ月	0.01mg/kg/日	12.5
イヌ	経口	6 ヶ月	0.5mg/kg/日	625

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(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³⁸⁾に2.0~50.0mg/kg/日、胎児器官形成期³⁹⁾に0.4~10.0mg/kg/日、周産期及び授乳期²⁵⁾に1.6~40.0 μ g/kg/日を、またヒマラヤ種ウサギの胎児器官形成期⁴⁰⁾に0.4~10.0mg/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10.0mg/kg/日、0.4mg/kg/日、4.0 μ g/kg/日、0.4mg/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

使用期限：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資料

該当資料なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：スピロペント錠 10 μ g（帝人）

同効薬：気管支拡張薬；ツロブテロール塩酸塩、プロカテロール塩酸塩、
サルブタモール硫酸塩、フェノテロール臭化水素酸塩 等
腹圧性尿失禁薬；なし

7. 国際誕生年月日

不明

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 トニール錠	1994年3月15日	20600AMZ00884000	1994年7月	1994年7月
製造販売承認 承継	〃	〃	〃	1999年12月14日
販売名変更 トニール錠 10 μ g	2008年3月13日 (代替新規承認)	22000AMX00894000	2008年6月20日	2008年6月20日
販売名変更 クレンブテロール錠 10 μ g 「ハラサワ」	2020年7月13日 (代替新規承認)	30200AMX00692000	2020年12月11日	2020年12月11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

効能・効果及び用法・用量の追加：2009年5月28日

追加された効能・効果：腹圧性尿失禁に伴う尿失禁

追加された用法・用量：

〈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 μ g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 μ g/日を上限とする。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

品質再評価結果公示年月日：2007年8月3日

品質再評価結果: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の結果を得た。

11. 再審査期間

該当しない

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。

13. 各種コード

包装	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 (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
PTP100錠	2259006F1012	2259006F1098	112695202	621269502

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) O' Donnell SR : Arch int Pharmacodyn Ther 1976; 224(2): 190-198.
- 2) 宮田健ほか : 日薬理誌 1978; 74(5): 573-588.
- 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.
- 7) 岸本直ほか : J Smooth Muscle Res 1989; 25(1): 13-25.
- 8) 岸本直ほか : Tohoku J Exp Med 1991; 165(3): 243-245.
- 9) 川合満ほか : 薬理と治療 1984; 12(3): 1321-1346.
- 10) 滝島任ほか : 薬理と治療 1984; 12(8): 3615-3626.
- 11) 飯倉洋治ほか : 小児科診療 1984; 47(8): 1288-1295.
- 12) 濱田朝夫ほか : 臨牀と研究 1985; 62(3): 957-972.
- 13) 高橋昭三ほか : 臨床医薬 1992; 8(5): 1149-1164.
- 14) 島崎淳ほか : 泌尿器外科 1989; 2(11): 1179-1198.
- 15) 川合満ほか : 薬理と治療 1984; 12(8): 3573-3614.
- 16) 滝島任ほか : 薬理と治療 1984; 12(8): 3627-3640.
- 17) Kato H, et al : Arzneimittelforschung 1985; 35(7): 1037-1041.
- 18) 佐藤博史ほか : アレルギーの臨牀 1984; 4(9): 736-741.
- 19) 山崎登ほか : Gen Pharmacol 1984; 15(4): 345-348.
- 20) 保科憲二ほか : 応用薬理 1984; 28(3): 523-528.
- 21) 野村利夫ほか : 日本臨牀 1976; 34(10): 3099-3103.
- 22) Yamamoto I, et al : J Pharmacobiodyn 1985; 8(5): 385-391.
- 23) 鈴木敦子ほか : 自律神経 1989; 26(4): 380-387.
- 24) 岡宮芳明ほか : 医薬品研究 1984; 15(4): 541-558.
- 25) 松沢景子ほか : 医薬品研究 1984; 15(4): 597-613.
- 26) 田辺裕史ほか : 医薬品研究 1984; 15(3): 448-460.
- 27) Zimmer A : Arzneimittelforschung 1976; 26(7): 1446-1450.
- 28) 田辺裕史ほか : 医薬品研究 1984; 15(3): 467-476.
- 29) 高柳一成ほか : 応用薬理 1981; 22(3): 345-353.
- 30) 福田英臣ほか : 応用薬理 1984; 28(1): 97-113.
- 31) 斉藤典之ほか : 医薬品研究 1984; 15(4): 614-624.
- 32) 渡辺和夫ほか : 応用薬理 1983; 26(3): 461-468.
- 33) 宇野洋ほか : 医薬品研究 1984; 15(5): 741-751.
- 34) 小山保ほか : 医薬品研究 1984; 15(5): 809-854.
- 35) 小山保ほか : 医薬品研究 1984; 15(5): 752-783.
- 36) 武田利明ほか : 医薬品研究 1984; 15(5): 784-808.
- 37) 小山保ほか : 医薬品研究 1984; 15(5): 855-905.

- 38) 松沢景子ほか : 医薬品研究 1984; 15(4): 564-570.
- 39) 松沢景子ほか : 医薬品研究 1984; 15(4): 571-589.
- 40) 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)

X II. 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

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「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する Q&A について（その 3）」（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(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

クレンブテロール錠 10 μ g「ハラサワ」（旧名：トニール錠 10 μ g にて実施）について、崩壊懸濁試験及び通過性試験を実施したので報告する。

1. 測定方法

- ①崩壊懸濁試験：ディスペンサー内に錠剤 1 個を入れ、55 $^{\circ}$ C の温湯 20mL を吸い取り 5 分間自然放置した。5 分後にディスペンサーを 90 度で 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を確認した。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後同様の操作を行った。10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、錠剤を粉碎してから同様に試験を行った。
- ②通過性試験：崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管栄養チューブの注入端より 2~3mL/秒の速度で注入し、チューブのサイズ、8、12、14、16、18 フレンチ（以下 Fr. とする）において通過する最少経管栄養チューブのサイズを確認した。

2. 試験結果

崩壊懸濁試験及び通過性試験の結果を表 1 に示す。55 $^{\circ}$ C の湯温に対して懸濁し 8Fr. のチューブを通過した。

表 1 崩壊懸濁試験及び通過性試験の結果

崩壊・懸濁状況	最少通過サイズ
5 分の時点で崩壊・懸濁した	8Fr. チューブを通過した

2. その他の関連資料

該当資料なし

製造販売元



原沢製薬工業株式会社

東京都港区高輪三丁目19番17号