

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に準拠して作成（一部2018に準拠）

長時間作動型吸入気管支拡張剤
サルメテロールキシナホ酸塩ドライパウダーインヘラー

セレベント50 ディスカス

Serevent Diskus

剤 形	ドライパウダーインヘラー
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	1ブリスター中にサルメテロールキシナホ酸塩72.5μg（サルメテロールとして50μg）を含有する。
一 般 名	和名：サルメテロールキシナホ酸塩（JAN） 洋名：Salmeterol Xinafoate（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：2004年 2月25日 薬価基準収載年月日：2004年 6月25日 発売年月日：2004年 6月25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 メディカル・インフォメーション TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://gskpro.com

本IFは2023年4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	9
1. 開発の経緯	1	12. 力価	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	13. 混入する可能性のある夾雑物	9
II. 名称に関する項目	3	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	3	15. 刺激性	9
(1) 和名	3	16. その他	9
(2) 洋名	3	V. 治療に関する項目	10
(3) 名称の由来	3	1. 効能又は効果	10
2. 一般名	3	2. 用法及び用量	11
(1) 和名（命名法）	3	3. 臨床成績	11
(2) 洋名（命名法）	3	(1) 臨床データパッケージ	11
(3) ステム	3	(2) 臨床効果	11
3. 構造式又は示性式	3	(3) 臨床薬理試験	14
4. 分子式及び分子量	3	(4) 探索的試験	14
5. 化学名（命名法）	3	(5) 検証的試験	15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(6) 治療的使用	16
7. CAS登録番号	4	VI. 薬効薬理に関する項目	21
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	21
1. 物理化学的性質	5	2. 薬理作用	21
(1) 外観・性状	5	(1) 作用部位・作用機序	21
(2) 溶解性	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	21
(3) 吸湿性	5	(3) 作用発現時間・持続時間	25
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	VII. 薬物動態に関する項目	26
(5) 酸塩基解離定数	5	1. 血中濃度の推移・測定法	26
(6) 分配係数	5	(1) 治療上有効な血中濃度	26
(7) その他の主な示性値	5	(2) 最高血中濃度到達時間	26
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	26
3. 有効成分の確認試験法	6	(4) 中毒域	27
4. 有効成分の定量法	6	(5) 食事・併用薬の影響	27
IV. 製剤に関する項目	7	(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	27
1. 剤形	7	2. 薬物速度論的パラメータ	27
(1) 投与経路	7	(1) 解析方法	27
(2) 剤形の区別、外観及び性状	7	(2) 吸収速度定数	27
(3) 製剤の物性	7	(3) バイオアベイラビリティ	27
(4) 識別コード	7	(4) 消失速度定数	27
(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等	7	(5) クリアランス	27
(6) 無菌の有無	7	(6) 分布容積	28
2. 製剤の組成	7	(7) 血漿蛋白結合率	28
(1) 有効成分（活性成分）の含量	7	3. 吸収	28
(2) 添加物	7	4. 分布	28
(3) 添付溶解液の組成及び容量	7	(1) 血液－脳関門通過性	28
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	8	(2) 血液－胎盤関門通過性	28
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8	(3) 乳汁への移行性	29
5. 製剤の各種条件下における安定性	8	(4) 髄液への移行性	29
6. 溶解後の安定性	8	(5) その他の組織への移行性	29
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	29	(1) 単回投与毒性試験	46
(1) 代謝部位及び代謝経路	29	(2) 反復投与毒性試験	46
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	29	(3) 生殖発生毒性試験	46
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	29	(4) その他の特殊毒性	46
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	30		
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	30	X. 管理的事項に関する項目	48
6. 排泄	30	1. 規制区分	48
(1) 排泄部位及び経路	30	2. 有効期間又は使用期限	48
(2) 排泄率	30	3. 貯法・保存条件	48
(3) 排泄速度	30	4. 薬剤取扱い上の注意点	48
7. トランスポーターに関する情報	30	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	48
8. 透析等による除去率	30	(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)	48
(1) 腹膜透析	30	(3) 調剤時の留意点について	48
(2) 血液透析	30	5. 承認条件等	48
(3) 直接血液灌流	30	6. 包装	48
VII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	31	7. 容器の材質	49
1. 警告内容とその理由	31	8. 同一成分・同効薬	49
2. 禁忌内容とその理由	31	9. 国際誕生年月日	49
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	31	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	49
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	31	11. 薬価基準収載年月日	49
5. 重要な基本的注意とその理由	31	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	49
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	34	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	49
(1) 合併症・既往歴等のある患者	34	14. 再審査期間	49
(2) 腎機能障害患者	34	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	50
(3) 肝機能障害患者	34	16. 各種コード	50
(4) 生殖能を有する者	34	17. 保険給付上の注意	50
(5) 妊婦	35		
(6) 授乳婦	35	X I. 文献	51
(7) 小児等	35	1. 引用文献	51
(8) 高齢者	35	2. その他の参考文献	52
7. 相互作用	36		
(1) 併用禁忌とその理由	36	X II. 参考資料	53
(2) 併用注意とその理由	36	1. 主な外国での発売状況	53
8. 副作用	37	2. 海外における臨床支援情報	55
(1) 重大な副作用と初期症状	37	(1) 妊婦に関する海外情報	55
(2) その他の副作用	38	(2) 小児等に関する記載	55
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	41		
10. 過量投与	42	X III. 備考	58
11. 適用上の注意	42	その他の関連資料	58
12. その他の注意	42		
(1) 臨床使用に基づく情報	42		
(2) 非臨床試験に基づく情報	43		
IX. 非臨床試験に関する項目	44		
1. 薬理試験	44		
(1) 薬効薬理試験	44		
(2) 副次的薬理試験	44		
(3) 安全性薬理試験	44		
(4) その他の薬理試験	45		
2. 毒性試験	46		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

サルメテロールキシナホ酸塩（セレベント）は、英国グラクソ・スミスクライン社で開発されたフェニルエタノールアミン系の β_2 受容体刺激性気管支拡張剤（以下 β_2 刺激薬）であり、作用が従来の吸入 β_2 刺激薬より長時間持続し、また作用の発現が遅いことを特徴としている。セレベントディスカスは、薬剤と吸入器が一体となり、60 回連続して吸入でき、1 ブリスターにサルメテロールとして 50 μ g を含有する製剤である。

気管支喘息は気道の閉塞を伴う慢性炎症性疾患であるため、その治療には吸入ステロイド剤などの抗炎症薬と β_2 刺激薬などの気管支拡張薬を組み合わせ使用される。 β_2 刺激薬の使用方法には目的に応じて 2 種類の方法がある。1 つは発現している発作等の緩解のために頓用で使用する方法、もう 1 つは発作の発現を抑制する目的で定期使用する方法である。作用様式から考えると、頓用使用には作用発現が即効的で作用時間が短時間である薬剤、定期使用には作用時間が長い薬剤が適している。当時、本邦では既存の吸入剤はすべて短時間作動型であり、作用持続型の吸入剤の開発が望まれていた。

海外においては 1987 年に可逆性気道閉塞患者に対してサルメテロール吸入剤の臨床試験が開始され、その気管支拡張作用は 12 時間持続することが確認された。以降用量検討試験、第Ⅲ相試験により至適用量及び優れた有用性が確認され、英国グラクソ・スミスクライン社では 1990 年 10 月に承認を取得した。本邦でも、初めての長時間作動型 β_2 吸入剤として、その導入意義は大きいと判断され、1988 年からエアゾール剤（国内未承認）にて、1989 年からドライパウダーインヘラーにて臨床試験を開始し、2002 年 4 月にドライパウダーインヘラーとして承認を取得した。さらに 2004 年 2 月にはディスカス製剤が追加承認された。また、市販後の調査に基づき再審査申請を行った結果、2014 年 3 月 24 日に薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 長時間作動型吸入 β_2 刺激薬であり、気管支喘息・慢性閉塞性肺疾患（COPD）の両疾患に対して国内外のガイドライン*で長期管理薬として定期使用が推奨されている（喘息では吸入ステロイド剤と併用）。

*喘息：喘息予防・管理ガイドライン、喘息管理の国際指針（GINA）

COPD：慢性閉塞性肺疾患の診断、治療、予防に関するグローバルストラテジー（GOLD）

- (2) 気管支喘息に対して、吸入ステロイド剤との併用により肺機能及び喘息症状を改善する。
（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照）

- (3) COPD に対して、肺機能及び症状を改善する。
（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照）

- (4) 長期間の定期吸入においても、気管支拡張作用の減弱や短時間作動型 β_2 刺激薬の効果減弱を認めない。
（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照）

- (5) 12 時間以上の持続的な気管支拡張作用と β_2 受容体に対する選択性（*in vitro*）を有する。
（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用」の項参照）

- (6) ディスカスは、操作が簡単で確実に吸入できるドーズカウンターつきドライパウダー製剤である。

- (7) 承認時までの調査症例 1293 例中、100 例（7.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは心悸亢進 23 例（1.8%）、振戦 11 例（0.9%）、口腔咽頭刺激感（咽頭異和感、咽頭痛）10 例（0.8%）であった（承認時）。

使用成績調査 2896 例中、48 例（1.7%）に副作用が報告された。その主なものは心悸亢進 12 例（0.4%）、口腔咽頭刺激感（咽頭異和感、咽頭痛等）7 例（0.2%）、振戦 5 例（0.2%）であった。特定使用成績調査 2341 例中、53 例（2.3%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは口腔咽頭刺激感（咽頭異和感、咽頭痛等）7 例（0.3%）、心悸亢進 6 例（0.3%）であった。製造販売後臨床試験 447 例中、16 例（3.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは心悸亢進 4 例（0.9%）であった（再審査終了時）。

重大な副作用として重篤な血清カリウム値低下、ショック、アナフィラキシーが認められている。

（「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

セレベント 50 ディスカス

(2) 洋名

Serevent 50 Diskus

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

サルメテロールキシナホ酸塩（JAN）

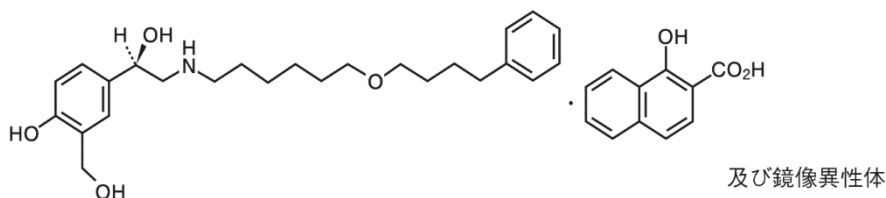
(2) 洋名（命名法）

Salmeterol Xinafoate（JAN）、salmeterol（INN）

(3) ステム

気管支拡張剤、フェネチルアミン誘導体：-terol

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{25}H_{37}NO_4 \cdot C_{11}H_8O_3$

分子量：603.75

5. 化学名（命名法）

（和名）：(RS)-1-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチルフェニル)-2-[6-(4-フェニルブトキシ)ヘキシルアミノ]エタノール 1-ヒドロキシ-2-ナフトエート（IUPAC）

（洋名）：(RS)-1-(4-Hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)-2-[6-(4-phenylbutoxy)hexylamino]ethanol 1-hydroxy-2-naphthoate（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：SN-408（日本）

GR33343G（英国）

7. CAS 登録番号

94749-08-3（Salmeterol Xinafoate）

89365-50-4（Salmeterol）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の微細な粉末である。

(2) 溶解性

測定温度：23℃

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL) *	溶解性
ジメチルスルホキシド	1.0	溶けやすい
メタノール	17～26	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	84～98	やや溶けにくい
アセトニトリル	3000～3290	極めて溶けにくい
水	>10000	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	>10000	ほとんど溶けない

*5 ロットで実施

(3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：123℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=9.3

(6) 分配係数

pH	log P (1-オクタノール／水系)
9.2	3.2
7.4	2.0
4.0	0.6

(7) その他の主な示性値

本品のジメチルスルホキシド溶液（1→50）は旋光性を示さない。

本品の飽和水溶液の pH は約 8 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

試験区分		保存条件	包装形態	保存期間	試験結果
長期保存試験		25℃/75%RH（暗所）	褐色ガラスビン（密栓）	36 ヶ月	変化なし
苛酷試験	光	25℃ 蛍光灯下 (1000lux)	シャーレ	1 ヶ月	性状（着色）の変化、含量の低下及び類縁物質の増加が認められた。
	温度	65℃（暗所）	褐色ガラスビン（密栓）	3 ヶ月	変化なし
	温度 湿度	40℃/75%RH（暗所）	褐色ガラスビン（開栓）	6 ヶ月	変化なし
		40℃/75%RH（暗所）	褐色ガラスビン（密栓）	6 ヶ月	変化なし

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

充填剤：オクタデシルシリル化シルカゲル

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

販 売 名：セレベント 50 ディスカス

剤形の区別：ドライパウダーインヘラー

規格・含量：1 ブリスター中にサルメテロールキシナホ酸塩 72.5µg
(サルメテロールとして 50µg) を含有する。

性 状：定量式吸入粉末剤で、ブリスターの内容物は白色の粉末である。

外 観：



(3) 製剤の物性

ブリスターの内容物は白色の粉末である。

(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

該当しない

(6) 無菌の有無

本剤は無菌製剤ではない。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤は、1 ブリスター中にサルメテロールキシナホ酸塩 72.5µg (サルメテロールとして 50µg) を含量する。

(2) 添加物

乳糖水和物（夾雑物として乳蛋白を含む）

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

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

試験区分	保存条件	包装形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	25°C/60%RH	アルミニウム袋（オーバーラップ包装）	24 ヶ月	変化なし
	30°C/50%RH		24 ヶ月	変化なし
中間的試験	30°C/60%RH		24 ヶ月	変化なし
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	変化なし
苛酷試験	30°C/65%RH	吸入器（アルミニウムオーバーラップ包装なし）	24 ヶ月	変化なし

測定項目：含量、性状、類縁物質、微粒子量、微生物限度（長期保存試験で実施）

本品の内容物は、両面アルミニウムの直接容器（ブリスター）に充填されており、さらに専用吸入器（ディスカス）に装填されているため、完全に遮光されることから光に対する安定性は検討しなかった。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

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

紫外可視吸光度測定法

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

サルメテロールキシナホ酸塩の製造工程における中間体、副生成物又は分解物の混在が予想される。

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

15. 刺激性

該当資料なし

16. その他

該当資料なし

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基づく諸症状の緩解

○気管支喘息

○慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈気管支喘息〉

5.1 本剤は気管支喘息の急性症状を軽減させる薬剤ではない。[8.3、8.5 参照]

5.2 本剤の使用開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには、原則として本剤は使用しないこと。

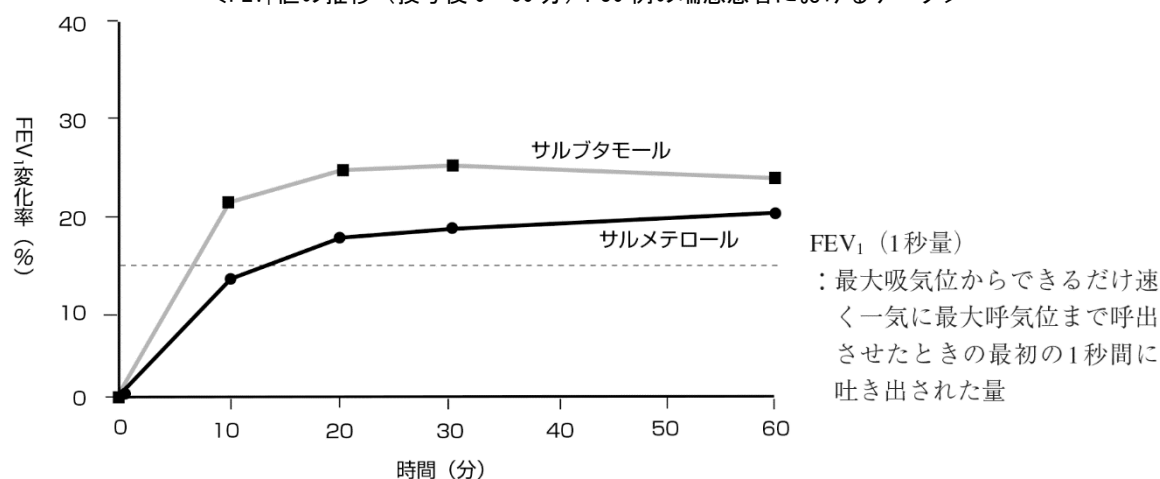
5.3 気管支喘息治療の基本は、吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の使用であり、吸入ステロイド剤等により症状の改善が得られない場合、あるいは患者の重症度から吸入ステロイド剤等との併用による治療が適切と判断された場合にのみ、本剤と吸入ステロイド剤等を併用して使用すること。[8.4 参照]

〈設定理由〉

5.1 本剤は気道閉塞を有する疾患（気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫））における諸症状をコントロールするための、長時間作動型気管支拡張剤である。

下図に示すとおり、本剤の気管支拡張作用発現までの時間は短時間作動型 β_2 刺激薬に比べて遅いことが判る（図では FEV_1 変化率 $\geq 15\%$ に達する時間を比較している）。従って、本剤は既に発現している発作を速やかに軽減させる薬剤ではないので、急性の発作に対しては短時間作動型吸入 β_2 刺激薬（例えば吸入用サルブタモール硫酸塩）等の発作治療薬を使用するよう患者に指導すること。

〈 FEV_1 値の推移（投与後 0～60 分）：30 例の喘息患者におけるデータ〉



サルメテロールとサルブタモールの作用発現までの時間の比較¹⁾

〈参考〉

「喘息管理の国際指針 (GINA)」²⁾ や本邦の「喘息予防・管理ガイドライン 2021」³⁾ において、喘息治療薬（又は抗喘息薬）は、①長期管理のために継続的に使用する薬剤「長期管理薬（コントローラー）」と、②喘息の発作治療のために使用する「発作治療薬」の2つに分類されている。

この分類において、抗炎症剤（吸入ステロイド剤等）や本剤のような長時間作動型気管支拡張剤は長期管理薬（コントローラー）に位置付けられている。一方、短時間作動型吸入 β_2 刺激薬は発作治療薬に位置付けられている。

5.2 本剤は既に発現している発作を速やかに軽減させる薬剤ではないので、発作重積状態*又は喘息の急激な悪化状態には本剤の投与は行わないこと。このような状態の患者に対しては以下の治療を行うことが必要である。

喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態にある患者への対応：

短時間作動型吸入 β_2 刺激薬あるいは全身性ステロイド剤の投与、酸素吸入、エピネフリン皮下注射等、速効性が期待される処置を行い、悪化状態を改善することが必要である。

◆本剤は、発作重積状態や急激な悪化状態が改善した後、症状が安定し、確実に吸入が行われる状態で投与を開始すること。

*発作重積状態：適切な治療をしても容易に気道狭窄が寛解せず、24 時間以上重症発作が続く場合を示す（致死的緊急事態）。

5.3 喘息の基本的な病態は慢性の気道炎症であることから、吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の使用が治療の基本であり、本剤は気管支喘息治療において、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^{4,5,6)}。

2. 用法及び用量

成人にはサルメテロールとして 1 回 50 μ g を 1 日 2 回朝および就寝前に吸入投与する。

3. 臨床成績

本剤の臨床試験はドライパウダーインヘラーもしくはエアゾール（国内未承認）で実施されている。

(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

1) 気管支喘息

a) 国内第Ⅲ相試験（ドライパウダーインヘラー）⁷⁾

成人気管支喘息患者 41 例に対する非盲検試験において、サルメテロールの有効率（最終全般改善度における中等度改善以上の改善率^{注)}）は、サルメテロール 1 回 50 μ g 1 日 2 回、4 週間投与で 61.0%（25 例/41 例）であった。

副作用発現頻度は、4.4%（2/45 例）であった。その内訳は、口渇 1 例及び咳 1 例であった。

注）最終全般改善度：臨床症状、聴診ラ音、肺機能検査、併用薬の使用状況及び患者の印象を総合的に判断し、担当医師が以下の 7 段階で判定

1. 著明改善 2. 中等度改善 3. 軽度改善 4. 不変 5. やや悪化 6. 悪化 7. 著明悪化

7) 牧野荘平：臨床医薬. 2002 ; 18 (6) : 791.

V. 治療に関する項目

b) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（エアゾール※）^{8~12)}

比較試験を含む成人気管支喘息患者 465 例に対するサルメテロールの有効率（最終全般改善度判定における中等度改善以上の改善率^{注)}）は以下の表のとおりであった。

1 日用量	50μg*	100μg	200μg*
有効率（中等度改善以上症例数／対象症例数）	52.5% (53 例/101 例)	56.6% (154 例/272 例)	46.7% (43 例/92 例)

注) 最終全般改善度：臨床症状、聴診ラ音、肺機能検査、併用薬の使用状況及び患者の印象を総合的に判断し、担当医師が以下の 7 段階で判定

1. 著明改善 2. 中等度改善 3. 軽度改善 4. 不変 5. やや悪化 6. 悪化 7. 著明悪化

*）サルメテロールの承認された用法及び用量は「成人にはサルメテロールとして 1 回 50μg を 1 日 2 回朝および就寝前に吸入投与する。」である。

※) 国内未承認

8) 宮本昭正ほか：臨床医薬. 1993 (2002年改訂) ; 9 (Suppl.4) : 49.

9) 宮本昭正ほか：臨床医薬. 1993 (2002年改訂) ; 9 (Suppl.4) : 81.

10) 宮本昭正ほか：臨床医薬. 2002 ; 18 (3) : 411.

11) 宮本昭正ほか：臨床医薬. 2002 ; 18 (3) : 461.

12) 湯川龍雄ほか：臨床医薬. 1993 (2002年改訂) ; 9 (Suppl.4) : 113.

c) 製造販売後臨床試験（ドライパウダーインヘラー）¹³⁾

吸入ステロイド剤の治療を受けている成人気管支喘息患者 341 例を対象に、ツロブテロール貼付薬を対照とした二重盲検比較試験を実施した。サルメテロールを 1 回 50μg、1 日 2 回、4 週間追加投与したときの起床時の最大呼気流量（PEF）のベースラインからの変化量は下表のとおりであった。

起床時 PEF のベースラインからの変化量 (L/min)

投与群	症例数	ベースラインの 平均値 (±SD)	投与後 4 週にお ける平均値 (±SD)	投与後 4 週にお けるベースライ ンからの変化量 (±SE) *	群間差 [95%信頼区間] p 値
サルメテロール 群	176	299.3 (99.85)	337.7 (104.93)	39.7 (2.23)	12.7 [6.66, 18.84] p<0.0001
ツロブテロール 貼付薬群	164	314.2 (100.40)	340.1 (106.48)	26.9 (2.30)	

*：調整因子：性別、年齢、ベースライン値、地域

副作用発現頻度は、試験薬貼付部位に発現した副作用を除くとサルメテロール群で 5.9% (11/186 例) であった。主な副作用は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1.6% (3/186 例) 及び動悸 1.1% (2/186 例) であった。

13) 東田有智ほか：アレルギー・免疫. 2006 ; 13 : 1154.

2) 慢性気管支炎及び肺気腫

a) 国内第Ⅲ相試験（ドライパウダーインヘラー）¹⁴⁾

慢性気管支炎及び肺気腫患者 10 例に対する非盲検試験において、サルメテロールを 1 回 50 μ g、1 日 2 回、4 週間投与したときのサルメテロールの有効率（最終全般改善度判定における中等度改善以上の改善率^{注)}）は、40.0%（4 例/10 例）であった。

また、疾患別の有効率は以下の表のとおりであった。

慢性気管支炎	肺気腫
66.7%（2 例/3 例）	28.6%（2 例/7 例）

本試験において副作用は報告されなかった。

注) 最終全般改善度：臨床症状、聴診ラ音、肺機能検査、併用薬の使用状況及び患者の印象を総合的に判断し、担当医師が以下の 7 段階で判定

1. 著明改善 2. 中等度改善 3. 軽度改善 4. 不変 5. やや悪化 6. 悪化 7. 著明悪化

14) 中野均ほか：臨床医薬. 2002 ; 18 (6) : 807.

b) 国内第Ⅲ相試験（エアゾール※）¹⁵⁾

非盲検群間比較試験における慢性気管支炎及び肺気腫患者 117 例に対するサルメテロールの有効率（最終全般改善度判定における中等度改善以上の改善率^{注)}）は、50 μ g/日群（サルメテロールを 1 回 25 μ g、1 日 2 回、4 週間投与）で 17.5%（7 例/40 例）、100 μ g/日群（サルメテロールを 1 回 50 μ g、1 日 2 回、4 週間投与）で 39.5%（17 例/43 例）、200 μ g/日群（サルメテロールを 1 回 100 μ g、1 日 2 回、4 週間投与）で 32.4%（11 例/34 例）であった。

また、疾患別の有効率は以下の表のとおりであった。

	慢性気管支炎	肺気腫	慢性気管支炎＋肺気腫
50 μ g/日*	12.5%（1 例/ 8 例）	20.0%（ 6 例/30 例）	0.0%（0 例/2 例）
100 μ g/日	54.5%（6 例/11 例）	34.5%（10 例/29 例）	33.3%（1 例/3 例）
200 μ g/日*	50.0%（6 例/12 例）	22.7%（ 5 例/22 例）	—

副作用発現頻度は、全体で 4.3%（6/138 例）であり、50 μ g/日群で 2.2%（1/45 例）及び 200 μ g/日群で 12.2%（5/41 例）であった。主な副作用は、50 μ g/日群で咽頭痛 1 例、200 μ g/日群で咳こみ 1 例であった*。100 μ g/日群で副作用は報告されなかった。

注) 最終全般改善度：臨床症状、聴診ラ音、肺機能検査、併用薬の使用状況及び患者の印象を総合的に判断し、担当医師が以下の 7 段階で判定

1. 著明改善 2. 中等度改善 3. 軽度改善 4. 不変 5. やや悪化 6. 悪化 7. 著明悪化

*) サルメテロールの承認された用法及び用量は「成人にはサルメテロールとして 1 回 50 μ g を 1 日 2 回朝および就寝前に吸入投与する。」である。

※) 国内未承認

15) 宮本昭正ほか：臨床医薬. 2002 ; 18 (3) : 437.

V. 治療に関する項目

c) 製造販売後臨床試験（ドライパウダーインヘラー）¹⁶⁾

気管支拡張剤にて治療を受けている慢性閉塞性肺疾患患者 164 例を対象に、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。サルメテロールを 1 回 50 μ g、1 日 2 回、12 週間追加投与したときの 1 秒量（FEV_{1.0}）のベースラインからの変化量は下表のとおりであった。

サルメテロール 12 週投与における FEV_{1.0} のベースラインからの変化量（mL）

投与群	症例数	ベースライン の平均値 ($\pm$ SD)	投与後 12 週にお ける平均値 ($\pm$ SD)	投与後 12 週における ベースラインからの 変化量 ($\pm$ SE) *	群間差 [95%信頼区間] p 値
サルメテ ロール群	83	1145 (546)	1221 (597)	97 (35)	73 [24.8, 120.5] p=0.003
プラセボ群	81	1118 (527)	1118 (523)	24 (34)	

*：調整因子：ベースライン値、喫煙歴、性別、年齢、地域

副作用はサルメテロール群では報告されなかった。

16) 福地義之助ほか：呼吸．2006；25：186.

(3) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験¹⁷⁾

健康成人男子 4 例に対して、サルメテロールロタディスク 50、100 μ g 及びプラセボを単回投与した結果、本剤に起因すると思われる異常所見、臨床検査値の異常変動はみられなかった。

注) サルメテロールの承認された用法及び用量は「成人にはサルメテロールとして 1 回 50 μ g を 1 日 2 回朝および就寝前に吸入投与する。」である。

17) 高嶋宏哉ほか：臨床医薬．1993（2002年改訂）；9（Suppl.4）：201.

2) 反復投与試験¹⁷⁾

健康成人男子 12 例に対して、サルメテロールロタディスク 50、100 μ g 及びプラセボをそれぞれ 1 日 2 回、7 日間連続投与した結果、200 μ g/日群で、正常値をわずかに上回るビリルビン値の上昇を 1 例に認めたが、100 μ g/日群では異常所見、臨床検査値の異常変動はみられなかった。

注) サルメテロールの承認された用法及び用量は「成人にはサルメテロールとして 1 回 50 μ g を 1 日 2 回朝および就寝前に吸入投与する。」である。

17) 高嶋宏哉ほか：臨床医薬．1993（2002年改訂）；9（Suppl.4）：201.

(4) 探索的試験¹⁸⁾

気管支喘息患者 25 例を対象に、サルメテロールロタディスク 12.5、50、100 μ g 及びプラセボの単回吸入時における用量反応性を二重盲検法により比較検討した。その結果、本剤 12.5 μ g、50 μ g 及び 100 μ g はプラセボに対し、気管支拡張作用（FEV_{1.0} の変化率に対する 12 時間までの AUC₀₋₁₂）において優越性を示し、かつ「プラセボ<12.5 μ g<50 μ g<100 μ g」の用量反応性を示すことが確認された。また、その気管支拡張作用の関係は FEV_{1.0} の変化率が 15%以上持続する時間等を総合的に勘案すると、「プラセボ<12.5 μ g<50 μ g $\leq$ 100 μ g」の用量反応関係に近いことが示唆された。さらに、気管支拡張作用の持続時間から本剤は 1 日 2 回投与に適した薬剤であることが確認された。

注) サルメテロールの承認された用法及び用量は「成人にはサルメテロールとして 1 回 50 μ g を 1 日 2 回朝および就寝前に吸入投与する。」である。

18) 川合満ほか：臨床医薬．2003；19（5）：497.

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験⁹⁾

気管支喘息患者 330 例を対象に、サルメテロールエアゾール[※]50、100、200 μ g/日の 4 週間吸入における用量反応性を二重盲検法により比較検討した。その結果、本剤 100 μ g/日群及び 200 μ g/日群では有意差はないものの 50 μ g/日群より高い改善率を示し、さらに客観的指標である PEF の推移においても同様の成績を示したことから、本剤の有効性は 100 μ g/日以上でほぼ一定に達すると考えられた。また、概括安全度において 3 群間に有意差はなく、認められた副作用はいずれも処置の必要がなかった。また、臨床検査値異常変動はいずれもわずかに正常範囲を逸脱した程度の変動であったことから、本剤の至適用量は 100 μ g/日（1 回 50 μ g、1 日 2 回）と決定した。

注) サルメテロールの承認された用法及び用量は「成人にはサルメテロールとして 1 回 50 μ g を 1 日 2 回朝および就寝前に吸入投与する。」である。

※) 国内未承認

9) 宮本昭正ほか：臨床医薬. 1993（2002年改訂）；9（Suppl.4）：81.

2) 比較試験

a) 同等性試験

ロタディスク製剤とエアゾール製剤^{※19)}

気管支喘息患者 11 例を対象に、サルメテロールロタディスク 50 μ g (50 μ g $\times$ 1 吸入) 及びエアゾール[※]50 μ g (25 μ g $\times$ 2 吸入) 単回吸入時の同等性を気管支拡張作用を指標として二重盲検法にて比較検討した。その結果、薬剤吸入後 4 時間の FEV_{1.0} 値の比較では、相対平均差は 3.35% と小さく、最小検出差は 15% 未満であり、検出力は 0.8 を超えていたことから、両剤は 15% 以内で同等であることが検証された。

※) 国内未承認

19) 佐野靖之ほか：臨床医薬. 2002；18（5）：705.

b) サルブタモールとの比較

<外国人による成績>²⁰⁾

米国で、556 例の軽症～中等症の気管支喘息患者を対象として、サルメテロールエアゾール剤[※]50 μ g 1 日 2 回又はサルブタモールエアゾール剤 200 μ g 1 日 4 回を 12 週間にわたり連続投与し、1 日目、4 週目、8 週目及び 12 週目の投与後 12 時間の FEV_{1.0} の推移、ならびに 12 週間の PEF の推移等を指標に喘息の維持療法におけるサルメテロールの有効性を評価した（二重盲検比較試験）。その結果、サルメテロールが、短時間作動型のサルブタモール及びプラセボに比べ、肺機能改善及び喘息症状のコントロールにおいて有効であることが明らかにされた。肺機能の指標は、サルメテロールではサルブタモール又はプラセボに比し投与後 12 時間を通して有意に高い値を示していた。これらの改善は全 12 週間を通じて持続しており、喘息コントロールの低下やサルメテロールに対する反応性の低下はみられなかった。

※) 国内未承認

20) Pearlman DS, et al. : Ann Allergy Asthma Immunol. 1995；75（2）：180.

c) フルチカゾンプロピオン酸エステル増量とサルメテロール追加との比較

＜外国人による成績＞²¹⁾

フルチカゾンプロピオン酸エステルエアゾール剤（以下 FP：1 回 100 μ g、1 日 2 回）の投与でも症状が消失しない気管支喘息患者 437 例を対象に、サルメテロールエアゾール剤*50 μ g を 1 日 2 回追加投与した群又は FP を 1 回 250 μ g 1 日 2 回に増量した群に無作為割り付けし 24 週間投与した。サルメテロール追加群及び FP 増量群において肺機能及び喘息症状の改善が認められ、サルメテロール追加群は FP 増量群に対して肺機能及び喘息症状の有意な改善が認められた。

※) 国内未承認

21) Condemni JJ, et al. : Ann Allergy Asthma Immunol. 1999 ; 82 (4) : 383.

3) 安全性試験²²⁾

気管支喘息に対するサルメテロールエアゾール剤*50 μ g 1 日 2 回の長期投与（4 週間以上、最長 71 週間）時の有効性と安全性を検討した。改善度は 4 週時点で 54.5%および長期投与時では 65.9%であり、長期投与による改善度の低下は認められなかった。また、副作用は 50 例中 3 例に認められた。

※) 国内未承認

22) 三河春樹ほか：臨床医薬. 2002 ; 18 (6) : 821.

4) 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・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）

セレベントの再審査期間中（ロタディスク：平成 14 年 4 月 11 日～平成 22 年 4 月 10 日、ディスクス：平成 16 年 2 月 25 日～平成 22 年 4 月 10 日）に実施された使用成績調査、特定使用成績調査（特別調査）及び製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）の結果は次のとおりであった。

a) 使用成績調査及び特定使用成績調査（特別調査）

調査項目		調査票回収 症例数	観察 期間	結果
使用成績 調査		3,473 例	4 週間	安全性 安全性解析対象 3,198 例のうち、副作用発現率は 1.5% (49/3,198 例) であり、承認時までの臨床試験の副作用発現率 6.8% (110/1,615 例) を上回る傾向は認められなかった。 有効性 有効性解析対象 3,038 例（気管支喘息 2,370 例、COPD 480 例、気管支喘息・COPD 合併 188 例）において、気管支喘息及び COPD における有効率（有効例の割合）は 95.9% (2,274/2,370 例) 及び 85.4% (410/480 例) であった。 （担当医師により本剤投与開始 4 週後もしくは本剤の投与中止・終了時に「有効、無効、判定不能」の 2 段階 3 区分で評価）
特定使用 成績調査	長期 使用	気管支喘息 179 例 COPD 142 例	1 年間	安全性 安全性解析対象 311 例（気管支喘息 173 例、COPD 138 例）のうち、副作用発現率は気管支喘息で 5.2% (9/173 例)、COPD で 5.8% (8/138 例) であり、投与期間や患者背景等は異なるものの、承認時までの臨床試験の副作用発現率 6.8% (110/1,615 例) と比較して高い傾向は認められなかった。 有効性 有効性解析対象 276 例（気管支喘息 150 例、COPD 126 例）において、気管支喘息及び COPD における有効率（改善例の割合）は 81.3% (122/150 例) 及び 61.9% (78/126 例) であった。 （担当医師により投与開始 1 年後もしくは本剤の投与中止・終了時に「改善、不変、悪化、判定不能」の 3 段階 4 区分で評価）
	FP 併用 使用	478 例	6 ヶ月間	安全性 安全性解析対象 436 例のうち、副作用発現率は 2.1% (9/436 例) であり、投与期間や患者背景等が異なるが承認時までの FP 非併用下における臨床試験の副作用発現率 6.8% (110/1,615 例) と比較して高い傾向は認められなかった。 有効性 有効性解析対象 269 例において、「いずれかの喘息エピソード*」が認められた割合は併用開始前 43.9% (118/269 例) から併用開始後には 11.5% (31/269 例) に減少し、個々の喘息エピソードも同様に併用開始後に減少した。また、「いずれかの喘息エピソード」が認められた割合は、性別、年齢、併用前重症度、罹患歴及び平均 1 日投与量（本剤と FP の組み合わせ）にかかわらず、併用開始後に減少した。また、1 症例あたりの「いずれかの喘息エピソード」が認められた回数（平均）は、併用開始前 6.0 回 (740 回/124 例) から併用開始後 1.4 回 (172 回/124 例) に減少し、個々の喘息エピソードも同様に併用開始後に減少した。 （FP 併用開始前 6 ヶ月間、FP 併用開始後 6 ヶ月間における喘息エピソードの有無及び回数より、喘息エピソードを経験した症例比率が経験率として評価された。） *「気管支喘息の悪化により入院した経験」、「気管支喘息の悪化により救急治療室で喘息治療を受けた経験」、「気管支喘息の悪化による予定外の外来受診の経験」及び「気管支喘息の悪化により職場（家事を含む）あるいは学校を 1 日中休んだ経験」の有無及び回数（日数）。

V. 治療に関する項目

特定使用成績調査	FP併用使用	1,225 例	12 週間	安全性 安全性解析対象 1,127 例のうち、副作用発現率は 0.7% (8/1,127 例) であり、投与期間、患者背景等が異なるが承認時までの FP 非併用下における臨床試験の副作用発現率 6.8% (110/1,615 例) と比較して高い傾向は認められなかった。 有効性 有効性解析対象 324 例において、ACT 合計スコア (平均値±標準偏差) は、併用開始前 14.2±3.6 から観察期間終了時は 21.6±3.2 に増加した。また、観察期間終了時の喘息コントロール状態は、「完全な状態」18.8% (61/324 例)、「良好な状態」59.6% (193/324 例)、「コントロール不十分」21.6% (70/324 例) であり、78.4% の症例で喘息状態が「良好な状態」以上であった。さらに、ACT 合計スコアは、性別、年齢、投与前重症度、罹患歴及び平均 1 日投与量にかかわらず、FP 併用開始前から観察期間終了時に増加した。 (FP 併用前及び観察期間終了時に ACT 調査が実施され、ACT 合計スコア 19 点以下が「コントロール不十分」、20～24 点が「良好な状態」、25 点が「完全な状態」とされた。)
	COPD	664 例	12 週間	安全性 安全性解析対象 645 例のうち、副作用発現率は 2.9% (19/645 例) であり、投与期間、患者背景等が異なるが承認時までの FP 非併用下における臨床試験の副作用発現率 6.8% (110/1,615 例) と比較して高い傾向は認められなかった。 有効性 有効性解析対象 582 例において、有効率 (有効例の割合) は 90.0% (524/582 例) であった。なお、評価方法や患者背景等が異なるが、承認時までに実施された COPD (慢性気管支炎及び肺気腫) を対象とした臨床試験における有効率は 30.7% (39/127 例) であった。 (担当医師により投与開始 12 週後もしくは本剤の投与中止・終了時に、「有効、無効、判定不能」の 2 段階 3 区分で評価)

b) 製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

i) COPD におけるプラセボとの比較 (セレベントロタディスク) ¹⁶⁾

試験デザイン	多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験
対象	既存治療薬 (抗コリン薬及び/又はキサンチン製剤) で治療中の COPD 患者
用法・用量	本剤 1 回 50µg、1 日 2 回吸入
投与期間	24 週間
結果	有効性 有効性解析対象 164 例 (本剤群 83 例、プラセボ群 81 例) において、投与開始 12 週後の吸入前 FEV_{1.0} のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、本剤群で 0.076±0.1740L、プラセボ群で 0.000±0.134L であり、プラセボに対する本剤の優越性が検証された (p=0.0031)。 安全性 安全性解析対象 169 例のうち、有害事象発現率は、本剤群 64.7% (55/85 例) 及びプラセボ群 73.8% (62/84 例) であった。器官別大分類別における主な有害事象発現率は、本剤群では「感染症および寄生虫症」37.6% (32/85 例)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」20.0% (17/85 例) 及び「胃腸障害」17.6% (15/85 例) 等であり、プラセボ群では「感染症および寄生虫症」33.3% (28/84 例)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」22.6% (19/84 例) 及び「胃腸障害」15.5% (13/84 例) 等であった。

16) 福地義之助ほか：呼吸。2006；25 (2)：186。

ii) 成人気管支喘息におけるツロブテロール貼付薬との比較（セレベントロタディスク）¹³⁾

試験デザイン	多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験
対象	FP400 μ g 相当/日の ICS（吸入ステロイド剤）で治療中の成人気管支喘息患者
用法・用量	本剤：1回 50 μ g、1日 2回吸入 ツロブテロール貼付薬：1回 2mg、1日 1回貼付
投与期間	4週間
結果	有効性 有効性解析対象 341 例（本剤群 176 例、ツロブテロール群 165 例）において、投与期間における起床時 PEF のベースラインからの変化量（平均値$\pm$標準偏差）は、本剤群で 38.43$\pm$31.50L/min、ツロブテロール群で 25.90$\pm$24.86L/min であり、群間差の 95%信頼区間の下限值が事前に設定された非劣性マージンである -15L/min を下回らなかったことから、ツロブテロール貼付薬に対する本剤の非劣性が検証された。 安全性 安全性解析対象 367 例のうち、有害事象発現率は、本剤群 45.2%（84/186 例）及びツロブテロール群 50.3%（91/181 例）であった。器官別大分類別における主な有害事象発現率は、本剤群では「感染症および寄生虫症」19.4%（36/186 例）及び「全身障害および投与局所様態」13.4%（25/186 例）等で、ツロブテロール群では「臨床検査」17.1%（31/181 例）、「全身障害および投与局所様態」13.8%（25/181 例）及び「感染症および寄生虫症」13.3%（24/181 例）等であった。

13) 東田有智ほか：アレルギー・免疫。2006；13（8）：1154.

iii) 成人気管支喘息（セレベントディスク）

試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験
対象	ICS 未使用あるいは低用量（FP200 μ g/日以下相当）使用患者のうち Well Controlled に達していない成人気管支喘息患者
用法・用量	ICS 未使用の患者：FP200 μ g/日及び本剤 100 μ g/日吸入（FP200/本剤投与例） FP200 μ g/日以下相当の ICS を使用中の患者：FP400 μ g/日及び本剤 100 μ g/日吸入（FP400/本剤投与例）
投与期間	12週間
結果	有効性 有効性解析対象 169 例（FP200/本剤投与例 83 例、FP400/本剤投与例 86 例）において、投与開始 12 週における Total Control に達した症例の割合は、FP200/本剤投与例及び FP400/本剤投与例でそれぞれ 21.7%（18/83 例）及び 12.8%（11/86 例）であった。 安全性 安全性解析対象 176 例（FP200/本剤投与例 86 例、FP400/本剤投与例 90 例）のうち、FP200/本剤投与例において、有害事象発現率は 79.1%（68/86 例）であり、発現した主な事象は鼻咽頭炎 26.7%（23/86 例）、上気道の炎症及びインフルエンザ各 8.1%（各 7/86 例）、急性気管支炎 7.0%（6/86 例）、急性扁桃炎及び咽喉頭炎各 4.7%（各 4/86 例）、嘔声 3.5%（3/86 例）等であり、重篤な有害事象は背部損傷及びリンパ節炎の各 1 例 1 件で、いずれも本剤及び FP との因果関係なしと判断され、転帰は回復であった。 副作用発現率は 5.8%（5/86 例）であり、発現した事象は口腔カンジダ症及び嘔声各 2.3%（各 2/86 例）及び口渇 1.2%（1/86 例）であった。嘔声 1 例は本剤及び FP と、他の事象はすべて FP と因果関係ありと判断された。 FP400/本剤投与例において、有害事象発現率は 66.7%（60/90 例）であり、発現した主な事象は鼻咽頭炎 33.3%（30/90 例）、インフルエンザ 8.9%（8/90 例）、上気道の炎症及び喘息各 5.6%（各 5/90 例）、咽喉頭炎 4.4%（4/90 例）、頭痛、下痢及び咽喉頭疼痛各 3.3%（各 3/90 例）等であり、重篤な有害事象は認められなかった。 副作用発現率は 6.7%（6/90 例）であり、発現した事象は動悸 2.2%（2/90 例）、口腔内不快感、口腔カンジダ症、嘔声及び冷汗各 1.1%（各 1/90 例）であった。動悸及び冷汗は本剤と、口腔内不快感は本剤及び FP と、口腔カンジダ症及び嘔声は FP と、それぞれ因果関係ありと判断された。なお、本試験において死亡例は認められなかった。

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

承認条件を踏まえて下記 4 つの製造販売後臨床試験を実施した。

i) ii) の試験の概要は、「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）」の項参照

- i) COPD におけるプラセボとの比較（セレベントロタディスク）
- ii) 成人気管支喘息におけるツロブテロール貼付薬との比較（セレベントロタディスク）
- iii) 小児気管支喘息（セレベントディスク）
- iv) 小児気管支喘息（セレベントロタディスク）

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

β 受容体刺激薬：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等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：肺・気道局所

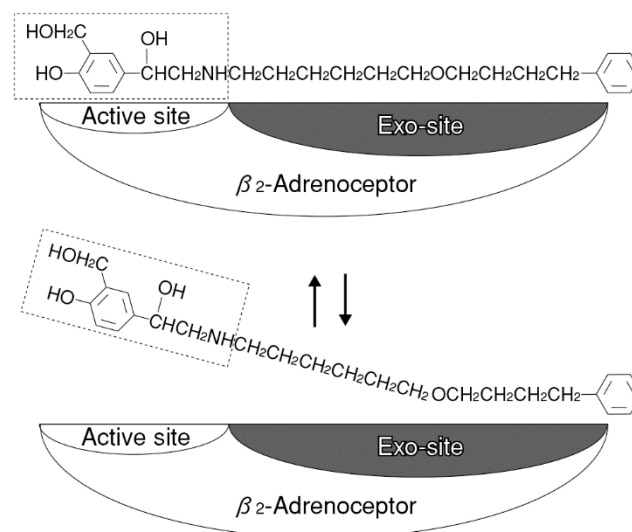
作用機序：

肺・気道局所において β_2 受容体に結合し、アデニル酸シクラーゼを活性化して cAMP を増加させる。

その結果、プロテインキナーゼ A (PKA) を活性化し、気管平滑筋の弛緩作用を示すと考えられている²³⁾。

また、サルメテロールにみられる抗炎症作用や気道クリアランス改善作用も cAMP の増加によると推定される。

サルメテロールはサルブタモールの基本骨格 (saligenin ethanolamine) の N 原子に大きな疎水性の置換基を付加させることにより、その置換基が β_2 受容体の非活性部位 (Exo-site) に結合した状態で、残りの saligenin ethanolamine 部分が β_2 受容体活性部位 (Active site) と結合及び解離を繰り返し、作用が長時間持続する²³⁾。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 気管支拡張作用

a) *In vitro* (モルモット)²⁴⁾

サルメテロールキシナホ酸塩（以下サルメテロール）はモルモット摘出気管平滑筋をイソプレナリン、サルブタモールとほぼ同等に弛緩させた。

摘出気管平滑筋のヒスタミン誘発収縮に対するサルメテロールの抑制作用は、イソプレナリンの約 2 倍、サルブタモールの約 4 倍、プロカテロールの約 1/7 であった。

また、イソプレナリン、サルブタモール及びプロカテロールに比べて作用の発現は遅いが、作用持続時間はこれら 3 剤より明らかに長く、60 分以上であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

モルモット摘出気管のヒスタミンに対する弛緩作用

化合物	N	EC ₅₀ (nM)	EC ₅₀ 比
サルメテロール	6	0.776±0.092	0.488
イソプレナリン	6	1.59±0.13	1.0
サルブタモール	5	2.96±0.58	1.858
プロカテロール	5	0.113±0.016	0.071

EC₅₀ : 最大反応の 50%を示すために必要な濃度

EC₅₀ 比 : (各薬剤の EC₅₀ との比) ÷ (イソプロテレノールの EC₅₀)

Mean±S.E.

モルモット摘出気管のヒスタミン灌流標本における弛緩作用の開始と持続

化合物	濃度 (M)	N	OT ₅₀ (min)	RT ₅₀ (min)
サルメテロール	10 ⁻⁹	5	29.2±4.42	>60
イソプレナリン	5×10 ⁻⁹	6	2.4±0.12	2.9±0.17
サルブタモール	10 ⁻⁸	6	3.2±0.33	4.1±0.50
プロカテロール	3×10 ⁻¹⁰	6	5.2±0.35	4.9±0.50

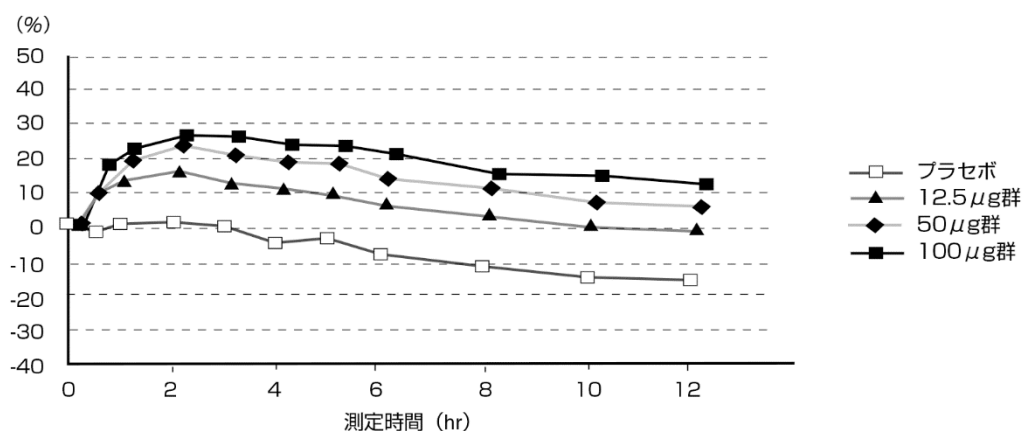
OT₅₀ : 50%弛緩までの時間

RT₅₀ : Wash out 後 50%収縮力が回復するまでの時間

Mean±S.E.

b) *In vivo* (ヒト) ^{18, 25, 26)}

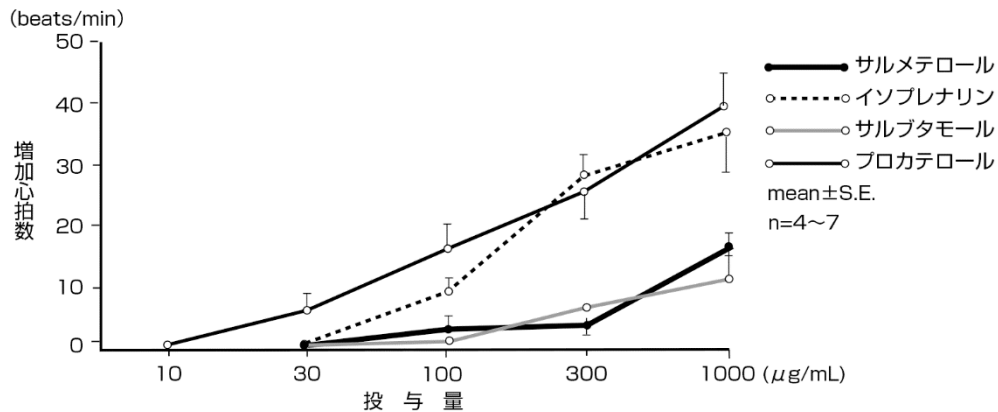
気管支喘息患者にサルメテロールとして 50μg を単回吸入投与した場合、投与 30 分後に肺機能検査値が改善し、作用は 12 時間持続した。



用量群別各測定時間における FEV_{1.0} の変化率

2) β_2 -受容体選択性—心脈管系に対する作用— (*in vivo*、モルモット) ²⁴⁾

モルモットの摘出心房に対するサルメテロールの作用は、イソプレナリン、サルブタモール及びプロカテロールより弱かった。また、吸入投与による心拍数増加はイソプレナリン、プロカテロールより弱く、サルブタモールとほぼ同等であり、 β_2 -受容体に対する選択性が高かった。



覚醒下モルモットの心拍数増加作用 (吸入投与)

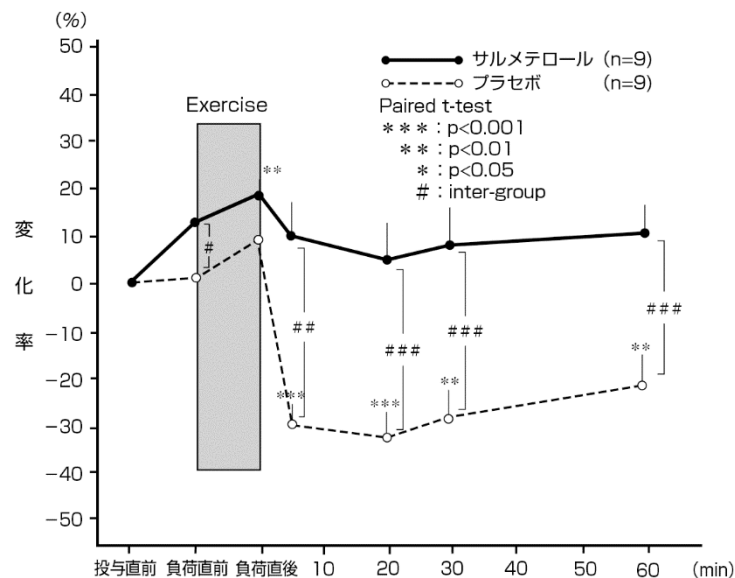
3) 喘息抑制作用

a) *In vivo* (モルモット) ²⁴⁾

サルメテロールの吸入投与により、モルモットにおけるヒスタミン誘発気道収縮を抑制し、その作用は6~10時間後に消失した。作用の持続時間は、イソプレナリン、サルブタモール及びプロカテロールより長かった。また、30日間連続吸入投与してもヒスタミン誘発気道収縮の抑制作用に耐性は認められなかった。

b) *In vivo* (ヒト) ²⁷⁾

サルメテロールはトレッドミル運動負荷により誘発した気管支喘息患者の喘息発作を抑制した。

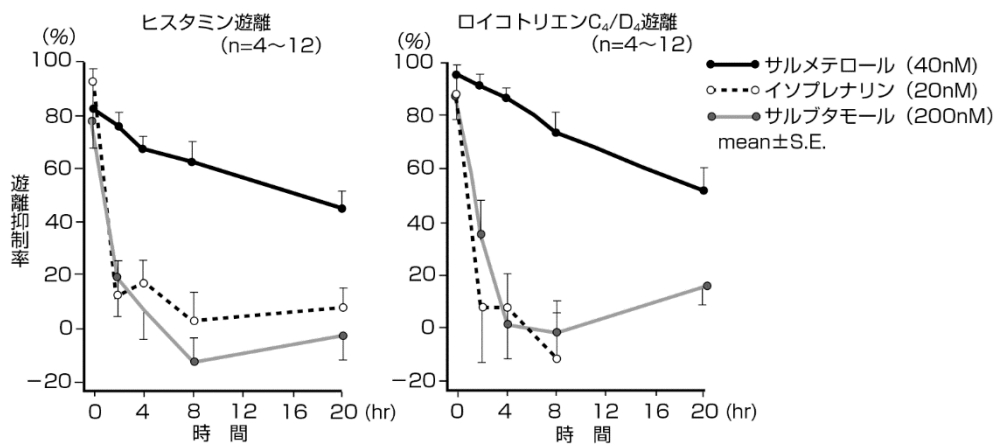


トレッドミル運動負荷によるFEV_{1.0}値の推移

4) 抗炎症作用

a) *In vitro* (ヒト)²⁸⁾

サルメテロールはヒト肺切片からのヒスタミン、ロイコトリエン C₄/D₄ の遊離を強く抑制し、その作用はイソプレナリン、サルブタモールより長く持続し、20 時間後でも高い抑制率を示した。



ヒト肺組織におけるヒスタミン、ロイコトリエン C₄/D₄ の抗原誘発性遊離の抑制作用の持続

b) *In vivo* (モルモット)²⁹⁾

モルモットにおいて、血小板活性化因子によって誘発される気管支肺胞洗浄液中の好酸球数増加を、サルメテロール吸入投与により抑制した。

c) *In vivo* (マウス)²⁴⁾

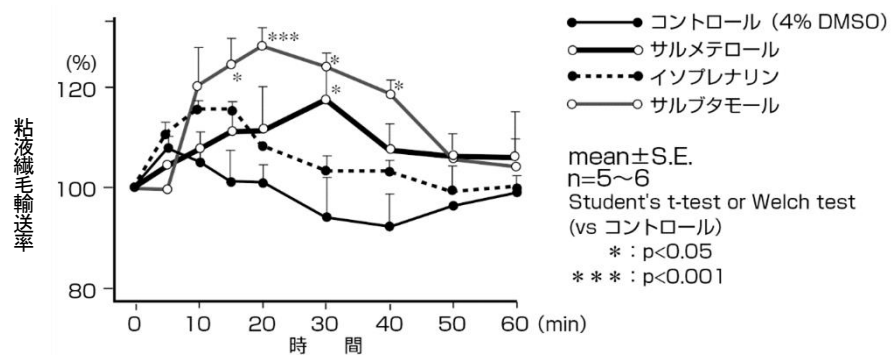
マウスにおいて、酢酸腹腔内投与によって誘発される血管透過性亢進を、サルメテロール静脈内投与により抑制した。その作用はサルブタモールと同等で、イソプレナリンの約 10 倍であった。

d) *In vivo* (ラット)³⁰⁾

ラットにおける 48 時間 PCA 反応に対して、サルメテロール静脈内投与により抑制作用を示し、その作用持続時間はイソプレナリン、サルブタモールより長いことが認められた。

5) 気道クリアランスに対する作用 (*in vivo*、ウズラ、ラット) ³¹⁾

サルメテロールは他の β_2 刺激薬と同様、ウズラ気管粘液纖毛輸送能の持続的促進作用及びラット肺表面活性物質の分泌促進作用が認められた。



ウズラ気管の粘液纖毛輸送能に対する作用

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

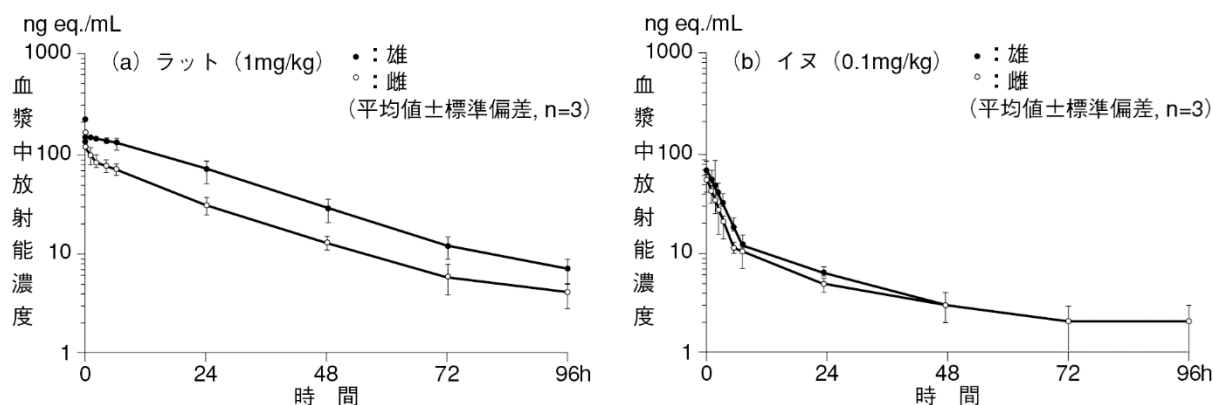
(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

<参考>

ラットあるいはイヌに ^{14}C -サルメテロールを静脈内投与した際の血漿中放射能濃度

ラットに ^{14}C -サルメテロールキシナホ酸塩（以下サルメテロール）を 1mg/kg （サルメテロールとしての投与量、以下同様）で静脈内投与した際、放射能は最初の測定時点である投与後 5 分に最高濃度 $159\sim 207\text{ng/mL}$ を示し、約 25 時間の半減期で消失した。また、未変化体は約 2.9～6.2 時間の半減期で消失し、未変化体濃度の $\text{AUC}_{0\rightarrow\infty}$ は放射能濃度の約 2～8% であり、サルメテロールの代謝は迅速であった。



ラットあるいはイヌに ^{14}C -サルメテロールを投与した際の
血漿中放射能及び未変化体濃度の薬物動態パラメータ

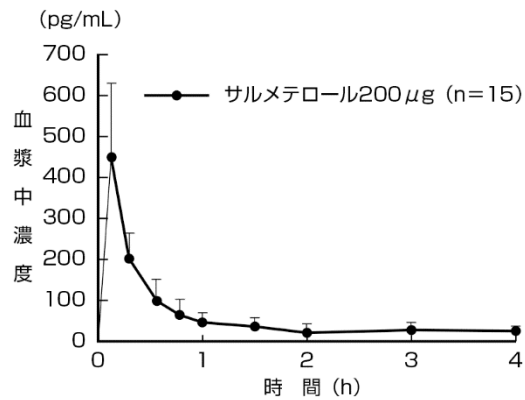
試験動物	投与経路	投与量 (mg/kg)	性別	Tmax (h)	Cmax (ng eq./mL)	T _{1/2α} (h)	T _{1/2β} (h)	AUC _{0→∞} (ng·h/mL)
ラット	静脈内投与	1	♂	—	—	0.29 ± 0.05 (0.22)	25.6 ± 0.0 (2.86)	4782 ± 652 (113)
			♀	—	—	0.41 ± 0.06 (0.13)	25.1 ± 0.7 (6.21)	2539 ± 236 (210)
イヌ	静脈内投与	0.1	♂	—	—	2.41 ± 0.45	51.1 ± 5.6	790 ± 108
			♀	—	—	2.23 ± 0.31	56.8 ± 3.1	762 ± 141

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康成人 15 例にサルメテロール $200\mu\text{g}$ （注）（セレベント 50 ディスカス 4 吸入）を単回吸入投与した場合、血漿中サルメテロール濃度の推移は下図のとおりである。投与後 5 分で最高血中濃度 (453pg/mL) に達し、投与 4 時間後には定量下限 (25pg/mL) 付近まで減少した。

注) サルメテロールの承認された用法及び用量は「成人にはサルメテロールとして 1 回 $50\mu\text{g}$ を 1 日 2 回朝および就寝前に吸入投与する。」である。



投与量	Cmax (pg/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-t} (h・pg/mL)
200µg	453 ± 181	0.08 ± 0.01	240 ± 119

(平均値±標準偏差)

2) 反復投与

該当資料なし

(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

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

In vitro におけるヒト血漿蛋白に対する結合率は添加濃度（20～1000ng/mL）に関係なく、98%以上と高い値を示した。

3. 吸収

吸収部位：気道粘膜及び消化管

一般的に吸入剤では吸入後に口腔内、咽頭部位及び肺内に付着し、咽頭部位及び口腔内に付着した薬剤は嚥下され消化管より吸収されることが考えられる。

＜参考＞吸収率（ラット）

ラットに ^{14}C -サルメテロール 1mg/kg を静脈内投与した際の血漿中放射能濃度の $\text{AUC}_{0 \rightarrow \infty}$ から算出した吸収率は経口投与では 25～37%、気管内投与では 27～69% であった。

＜参考＞腸肝循環（ラット）

ラットに ^{14}C -サルメテロール 1mg/kg を静脈内投与した際に採取した胆汁を別の胆管ろう形成ラットの十二指腸内に注入した際、注入した胆汁の 9～11% が再吸収された。このことからラットにおいてわずかに腸管循環が起きていることが推察される。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考＞脳内濃度³²⁾

雄性ラットに ^{14}C -サルメテロールを 1mg/kg で静脈内投与した際の血中及び脳内放射線濃度は以下のとおりである。

＜静脈内投与 n=3＞

組 織	濃度 (ng eq./g or mL)				
	5 分	2 時間	6 時間	24 時間	168 時間
血 液	224.5±41.2	95.7± 4.7	64.5± 0.8	24.7±1.6	2.7±0.5
大 脳	36.6±17.3	29.8±16.3	15.7± 5.1	9.8±2.2	3.5±0.2
小 脳	35.2± 6.2	38.5±17.4	46.9±31.4	13.2±3.0	3.7±0.5

(平均値±標準偏差)

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞胎児への移行性（ラット）³²⁾

妊娠 12 日目及び 18 日目のラットに ^{14}C -サルメテロールを 1mg/kg 静脈内投与し、胎児への移行を放射線濃度として測定した。妊娠 12 日目ラットに投与したとき、投与後 2 時間に最高濃度となり、胎児全身は母体血漿の 63% を示し、胎盤・胎児への移行が認められた。以降母体血漿とほぼ同様に消失し、投与後 48 時間後には最高濃度の 13% に減少した。

また、妊娠 18 日目ラットに投与したときも、投与後 2 時間に最高濃度となり、母体血漿の 26% を示した。投与後 48 時間には最高濃度の 59% 以下を示し、放射能の胎児一匹あたりの分布率はいずれの時点でも投与量の 0.02% 以下と低い値であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考＞乳汁中への移行性（ラット）³²⁾

分娩後 11 日目の哺育中ラットに ¹⁴C-サルメテロールを 1mg/kg 静脈内投与した際、乳汁中放射能濃度は投与後 8 時間に最高濃度を示したのち、72 時間まで半減期 18 時間で減少した。放射能の乳汁中移行は認められたものの、乳汁中放射能は血漿とほぼ同様の速度で消失した。

(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＞その他の組織への移行性（ラット）³²⁾

雄性ラットに ¹⁴C-サルメテロール 1mg/kg を経口投与した際、投与 15 分後に消化管及び肝臓に高い放射線濃度が認められたが、投与 168 時間後ではほとんどの組織の濃度は検出限界付近もしくはそれ以下に減少した。

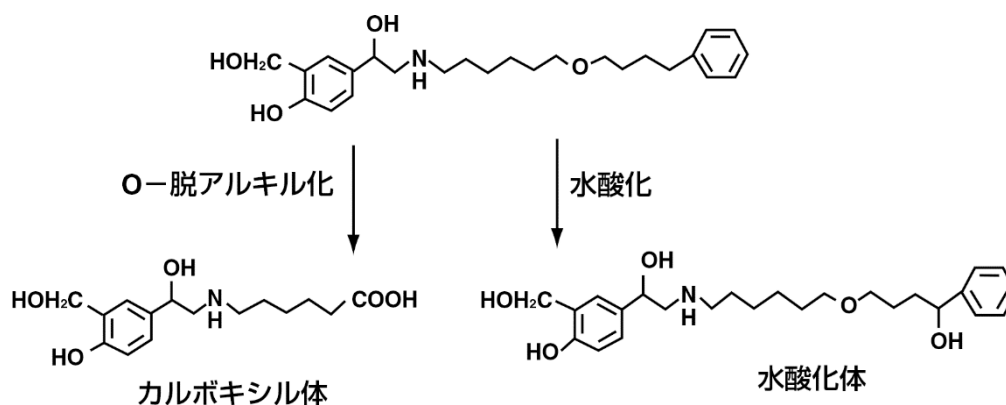
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位=主に肝臓で代謝される

＜外国人による成績＞

健康成人男子 2 例に ¹⁴C-サルメテロール 1mg を単回経口投与した際の尿及び糞中の代謝物について、HPLC 分析、GC/MS 分析等により検討した³³⁾。尿中の主要代謝物としてカルボキシル体、糞中の主要代謝物として水酸化体（ α -ヒドロキシサルメテロール）が認められた。



(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

本剤は主として肝チトクローム P-450 3A4 (CYP3A4) により、主要代謝物である α -ヒドロキシサルメテロールに代謝される³⁴⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

＜外国人による成績＞³³⁾

健康成人男子2例に¹⁴C-サルメテロール1mgを単回経口投与した際の放射能の回収率は尿で23%、糞で57%であった。糞中への排泄は尿中への排泄に比べて高く、放射能は主に胆汁を介して糞中へ排泄されることが推察された。糞中に排泄された薬剤のほとんどは投与24時間～72時間の間に採取されたサンプル中に回収された。

(2) 排泄率

「(1) 排泄部位及び経路」の項参照

(3) 排泄速度

「(1) 排泄部位及び経路」の項参照

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

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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）

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

（解説）

医薬品全般に対する一般的な注意事項である。

本剤の成分*に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により更に重篤な過敏症状が発現するおそれがある。本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤の投与を行わないこと。

*本剤の成分：サルメテロールキシナホ酸塩、乳糖水和物（夾雑物として乳蛋白を含む）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

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 用法及び用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当でないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。

（解説）

8.1 本剤を用法及び用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、その患者への治療法として本剤が適当ではないと考えられるため、他の治療法に切り替える必要がある。このような場合には漫然と本剤の投与を継続せず、医療機関を受診するよう患者を十分に指導すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

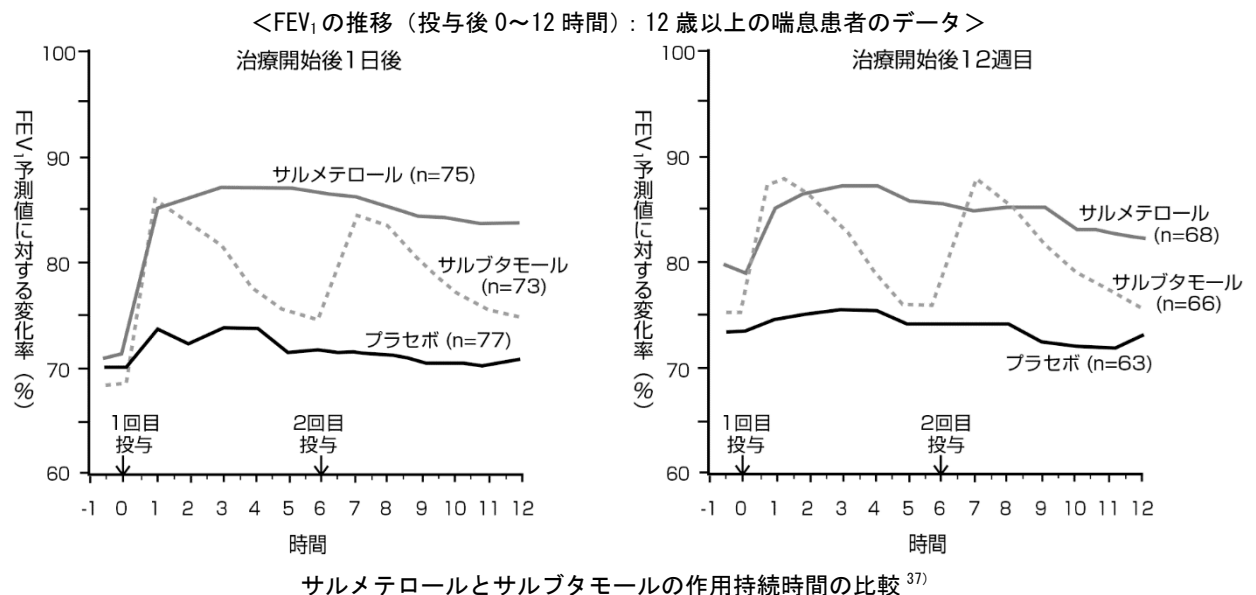
- 8.2 過度に使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、使用が過度にならないよう注意すること。患者に対し、本剤の過度の使用による危険性を理解させ、1日2回を超えて投与しないよう注意を与えること（本剤の気管支拡張作用は通常12時間持続するので、その間は次の投与を行わないこと）。[13.1、13.2 参照]

（解説）

- 8.2 本剤は β_2 受容体に高い選択性^{35,36)}があるが、 β_1 受容体にもわずかに結合するため、過度に使用した場合には β_1 刺激作用により、不整脈や心停止などの重大な心疾患の発現に至る危険性がある。

本剤は、 β_2 受容体刺激による気管支拡張作用を有しており、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）による気道閉塞に対し、約12時間の気管支拡張作用を発揮する³⁷⁾。（下図に示すとおり、サルメテロールは1回の投与で約12時間作用が持続し、またその作用は本剤の投与継続12週間後でも変わらない。）

従って、本剤の過度の使用による危険性を理解させ、1日の投与回数が2回を超えないよう患者に十分指導すること。また、投与間隔は作用が持続する約12時間を目安とすること。



8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.3 本剤の投与期間中に発現する気管支喘息の急性の発作又は慢性閉塞性肺疾患の急性増悪に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤（例えば吸入用サルブタモール硫酸塩）等の他の適切な薬剤を使用するよう患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医師の治療を求めるよう患者に注意を与えること。[5.1、8.5 参照]

（解説）

- 8.3 本剤投与中に発現した気管支喘息の急性の発作又は慢性閉塞性肺疾患の急性増悪に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤（例えば吸入用サルブタモール硫酸塩）等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。
- また、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤等の使用量が増加したり、患者がその効果を不十分と感じるようになった場合には、疾患の管理が十分でないことが考えられるので、以下のような対応を取ることが必要である。
- 喘息又は慢性閉塞性肺疾患の悪化の徴候がみられた場合の対応：**
- 可及的速やかに医療機関を受診するよう患者に注意を与えること。

8. 重要な基本的注意

〈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、患者に注意を与えること。[5.3 参照]

（解説）

- 8.4 本剤の使用により症状が改善されたと感じた場合でも、気道炎症が改善していない場合があるので、このような状態で吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の投与を中止、あるいは減量すると気道炎症が悪化し、喘息症状が急激に悪化する可能性がある。従って、症状が改善されたと感じて、医師の指示なくステロイド療法を中止、減量し、本剤を単独で使用するものがないよう、患者を十分に指導すること（「12. その他の注意 （1）臨床使用に基づく情報」の項参照）。

8. 重要な基本的注意

〈気管支喘息〉

- 8.5 本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対して、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤（例えば吸入用サルブタモール硫酸塩）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抗炎症療法の強化（吸入ステロイド剤等の増量等）を考慮すること。[5.1、8.3 参照]

（解説）

- 8.5 本剤投与中に発現した急性の発作に対して、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤（例えば吸入用サルブタモール硫酸塩）等の発作治療薬の使用量が増加したり、患者が発作治療薬の効果を不十分と感じるようになった場合には、喘息の悪化の徴候であることが考えられるので、以下のような対応を取ることが必要である。
- 喘息の悪化の徴候がみられた場合の対応：**
- 適切な処置が行われない場合には喘息が重症化し、生命を脅かす危険性が考えられる。吸入ステロイド剤等の増量等、抗炎症療法の強化を行うなど、患者に対する治療法を再検討すること。

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. 特定の背景を有する患者に関する注意

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

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。

9.1.2 高血圧の患者

α 及び β_1 作用により血圧を上昇させるおそれがある。

9.1.3 心疾患を有する患者

β_1 作用により症状を悪化させるおそれがある。

9.1.4 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。

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 β_2 刺激薬に共通の記載。

甲状腺は交感神経系の支配を受けており、一方、甲状腺ホルモンは β 受容体の数を増加させる。すなわち、甲状腺機能亢進症では β 受容体を介するシステムの感受性が高まっている状態にあり³⁸⁾、 β 刺激薬に過剰反応する可能性がある。

9.1.2、9.1.3 β_2 刺激薬に共通の記載。

本剤は β_2 受容体に非常に強い親和性^{35,36)}を示すが、 β_1 受容体にも弱い親和性があり、また、 α 受容体刺激作用を示す可能性がある。

α 受容体が刺激されると、血管収縮作用により血圧が上昇する。また、 β_1 受容体が刺激されることにより、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。

9.1.4 β_2 刺激薬に共通の記載。

β_2 受容体刺激作用により肝臓におけるグリコーゲン分解が促進される結果、血中の糖及び乳酸が増加する可能性がある。

9.1.5 β_2 刺激薬に共通の記載。

低酸素血症により低カリウム血症が心リズムに及ぼす作用を増強することがあり、このような患者に本剤を投与する場合には血中カリウム値をモニターすることが推奨される。

(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。動物試験でウサギに大量（1mg/kg/日以上）に経口投与したときに催奇形作用が報告されている。

（解説）

9.5 動物（ウサギ）への経口投与試験で、大量（1 mg/kg/日以上）の投与による胎仔の骨格系への影響が報告されている。

ヒトにおいて、胎盤通過性や催奇形等に関する報告はない。吸入剤である本剤は血中濃度が検出限界（1ng/mL）以下であり、胎盤・胎児への移行は少ないものと考えられる。

(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。動物実験でラットに大量（1mg/kg）に静脈内投与したときに乳汁中への移行が報告されている³²⁾。

（解説）

9.6 動物実験（ラット）において、大量（1mg/kg）に静脈内投与した際に乳汁中への移行が報告されている。

ヒトにおいて、乳汁中への移行や乳児への影響等に関する報告はない。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等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

患者の状態を観察しながら注意して投与すること。一般に、生理機能が低下している。

（解説）

9.8 一般的に、高齢者は生理機能が低下していることが多いため、副作用の発現頻度が増加したり、副作用の症状が重症化する傾向があるため患者の状態を観察しながら注意して投与すること。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主として CYP3A4 で代謝される。[16.4 参照]

(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
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	サルメテロールの全身曝露量が増加し、QT 延長を起こす可能性がある。ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）、リトナビル等の強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と併用する場合には、注意すること。	経口剤のケトコナゾールとサルメテロールを併用した臨床薬理試験において、サルメテロールの C _{max} が 1.4 倍、AUC が 15 倍に上昇したとの報告がある。
カテコールアミン アドレナリン イソプレナリン塩酸塩等 [13.1、13.2 参照]	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。よって、発作時に頓用で用いる場合以外は過度に併用しないよう注意すること。	アドレナリン、イソプレナリン塩酸塩等のカテコールアミン併用により、アドレナリン作動性神経刺激の増大が起きる。 そのため、不整脈を起こすことがある。
キサンチン誘導体 ステロイド剤 利尿剤 [11.1.1 参照]	低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値のモニターを行うこと。	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）

<CYP3A4 阻害作用を有する薬剤>

海外において少数の健康被験者を対象にケトコナゾール（経口剤）とサルメテロールの併用投与試験が行われた。その結果、ケトコナゾールの併用はサルメテロールの全身曝露量を増加させることが示され、β 作動薬への高曝露に関連のある副作用（頻脈、QTc 延長）が一部の被験者において認められた。

ケトコナゾールの経口製剤は国内では発売されていないが、ケトコナゾールと同様に強力な CYP3A4 阻害作用を有する薬剤（リトナビル等）については同様のリスクが考えられることから、併用する場合には注意が必要である。

<カテコールアミン>

β₂ 刺激薬に共通の記載。

本剤と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。

◆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 β₁ 刺激作用をもつため、不整脈、場合によっては心停止を引き起こすおそれがある（「5. 重要な基本的注意とその理由 8.2」ならびに「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 9.1.3 心疾患を有する患者」の項参照）。

＜キサンチン誘導体、ステロイド剤、利尿剤＞

β_2 刺激薬に共通の記載。

本剤とキサンチン誘導体、ステロイド剤あるいは利尿剤との併用により、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おそれがあるので、これらの薬剤との併用時には、必要に応じ血中のカリウム値のモニターを行うこと。

- ◆一般に β_2 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 （1）重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- ◆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-アデノシンーリン酸）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。
- ◆ステロイド剤及びチアジド系（ヒドロクロロチアジド、トリクロルメチアジド等）、ループ系（フロセミド、メフルジド等）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³⁹⁾。

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低下（0.06%）

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]

11.1.2 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、気管支攣縮、浮腫、血管性浮腫等）があらわれることがある。

（解説）

11.1.1 β_2 刺激薬に共通の記載。

- ◆一般に β_2 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^{40,41)}。これは、 β_2 受容体刺激によりアデニル酸シクラーゼ活性が増加し、それにより生成された c-AMP（サイクリック-アデノシンーリン酸）が Na/K ポンプの活性をきたすためと考えられている⁴⁰⁾。
- ◆カリウム値の低下はキサンチン誘導体、ステロイド剤、利尿剤の併用により増強されることがある（「7. 相互作用 （2）併用注意とその理由」の項参照）。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11. 2 その他の副作用

	0.5%～2%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、血管性浮腫、浮腫	
循環器	心悸亢進	脈拍増加、血圧上昇、不整脈（心房細動、上室性頻脈、期外収縮を含む）	
精神・神経系		振戦、頭痛	
消化器		悪心	
呼吸器		咳、口腔咽頭刺激感（咽頭異和感、咽頭痛等）	気管支攣縮 ^{注)}
その他		胸痛、筋痙攣	関節痛、高血糖

発現頻度にはロタディスク、エアゾール剤に係る臨床試験及びロタディスク、ディスクスに係る使用成績調査の結果を含む。

注）短時間作動型気管支拡張剤を投与する等の適切な処置を行うこと。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時迄の状況	製造販売後調査等		
		使用成績調査	特定使用成績調査	製造販売後臨床試験
調査施設数	133	503	675	14
調査症例数	1615	3198	2519	513
副作用等の発現症例数	110	49	53	16
副作用等の発現件数	143	54	73	19
副作用等の発現症例率（%）	(6.81)	(1.53)	(2.10)	(3.12)

副作用の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）			
	承認時迄の状況	使用成績調査	特定使用成績調査	製造販売後臨床試験
血液およびリンパ系障害			1 (0.04)	
貧血			1 (0.04)	
心臓障害	24 (1.49)	12 (0.38)	10 (0.40)	4 (0.78)
狭心症			1 (0.04)	
心房細動			2 (0.08)	
第一度房室ブロック				1 (0.19)
心不全			1 (0.04)	
動悸	24 (1.49)	12 (0.38)	6 (0.24)	6 (1.17)
洞性頻脈	1 (0.06)			
頻脈			1 (0.04)	
胃腸障害	7 (0.43)	7 (0.22)	7 (0.28)	2 (0.39)
下痢			1 (0.04)	
消化不良	1 (0.06)		1 (0.04)	
歯肉炎				1 (0.19)
舌炎		1 (0.03)		
舌痛		1 (0.03)		
悪心	4 (0.25)	2 (0.06)		
口腔内不快感	1 (0.06)	2 (0.06)	1 (0.04)	1 (0.19)
逆流性食道炎			1 (0.04)	
口内炎		1 (0.03)	2 (0.08)	
口の錯感覚	1 (0.06)		1 (0.04)	
全身障害および投与局所様態	7 (0.43)	6 (0.19)	6 (0.24)	
無力症	1 (0.06)			
胸部不快感	1 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.04)	
胸痛	2 (0.12)		2 (0.08)	

副作用の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）			
	承認時迄の状況	使用成績調査	特定使用成績調査	製造販売後臨床試験
不快感		1 (0.03)		
倦怠感	1 (0.06)	1 (0.03)		
多臓器不全			1 (0.04)	
浮腫			2 (0.08)	
発熱		1 (0.03)		
口渇	2 (0.12)	2 (0.06)		
肝胆道系障害		1 (0.03)		
肝障害		1 (0.03)		
感染症および寄生虫症		1 (0.03)	3 (0.12)	
気管支炎			1 (0.04)	
肺炎		1 (0.03)	3 (0.12)	
口腔ヘルペス			1 (0.04)	
臨床検査	50 (3.10)		1 (0.04)	6 (1.17)
ALT 増加	7 (0.43)			
AST 増加	9 (0.56)			1 (0.19)
好塩基球数増加	2 (0.12)			
血中ビリルビン増加	1 (0.06)			
血中コレステロール増加				1 (0.19)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加				3 (0.58)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (0.37)			
血中カリウム減少	2 (0.12)			1 (0.19)
血中カリウム増加	1 (0.06)			
血圧上昇	1 (0.06)			
心電図異常	1 (0.06)			
好酸球数増加	5 (0.31)		1 (0.04)	
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.06)			
心拍数増加	3 (0.19)			
好中球数増加	2 (0.12)			
血小板数減少	1 (0.06)			
白血球数増加	2 (0.12)			
尿中蛋白陽性	1 (0.06)			
血中 ALP 増加	5 (0.31)			
喀痰異常	1 (0.06)			
代謝および栄養障害		2 (0.06)	3 (0.12)	
高カリウム血症			1 (0.04)	
低カルシウム血症			1 (0.04)	
低クロール血症			1 (0.04)	
低コレステロール血症			1 (0.04)	
低カリウム血症		1 (0.03)	1 (0.04)	
低ナトリウム血症			1 (0.04)	
低蛋白血症			2 (0.08)	
食欲減退		1 (0.03)		
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.06)		4 (0.16)	
背部痛			1 (0.04)	
筋痙縮	1 (0.06)		2 (0.08)	
四肢痛			1 (0.04)	
筋骨格硬直			1 (0.04)	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			1 (0.04)	
胃癌			1 (0.04)	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）			
	承認時迄の状況	使用成績調査	特定使用成績調査	製造販売後臨床試験
神経系障害	26 (1.61)	6 (0.19)	6 (0.24)	
意識レベルの低下	1 (0.06)			
浮動性めまい	1 (0.06)		2 (0.08)	
体位性めまい	1 (0.06)			
味覚異常	1 (0.06)			
頭痛	9 (0.56)	1 (0.03)	1 (0.04)	
感覚鈍麻	1 (0.06)		1 (0.04)	
振戦	13 (0.80)	5 (0.16)	2 (0.08)	
腎および尿路障害			1 (0.04)	
尿閉			1 (0.04)	
生殖系および乳房障害			1 (0.04)	
不規則月経			2 (0.08)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (1.30)	15 (0.47)	15 (0.60)	2 (0.39)
急性呼吸不全			1 (0.04)	
喘息		2 (0.06)		
息詰まり	1 (0.06)			
息詰まり感		1 (0.03)	2 (0.08)	
咳嗽	8 (0.50)	4 (0.13)	2 (0.08)	
発声障害		2 (0.06)	4 (0.16)	2 (0.39)
呼吸困難	2 (0.12)			
鼻出血	1 (0.06)			
咯血		1 (0.03)		
気胸			1 (0.04)	
喀痰増加		1 (0.03)		
咽喉刺激感		1 (0.03)	1 (0.04)	
口腔咽頭不快感	5 (0.31)	3 (0.09)	4 (0.16)	
口腔咽頭痛	4 (0.25)			
皮膚および皮下組織障害		4 (0.13)	3 (0.12)	2 (0.39)
冷汗				1 (0.19)
接触性皮膚炎		1 (0.03)		
湿疹			1 (0.04)	
そう痒症			1 (0.04)	1 (0.19)
発疹		2 (0.06)	1 (0.04)	
蕁麻疹		1 (0.03)		
血管障害	4 (0.25)		1 (0.04)	
高血圧	2 (0.12)		1 (0.04)	
血管拡張	1 (0.06)			
ほてり	1 (0.06)			

※成人及び小児のデータ

◆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

使用成績調査における各背景別の副作用発現頻度は以下のとおりである。

患者背景因子		症例数	副作用発現症例数	副作用発現率（％）
合計		3,198	49	1.5
性別	男	1,716	22	1.3
	女	1,482	27	1.8
年齢（歳）	15 未満	302	1	0.3
	15 以上 65 未満	1,768	20	1.1
	65 以上	1,128	28	2.5
疾患	気管支喘息	2,471	33	1.3
	COPD	517	12	2.3
	気管支喘息・COPD	203	4	2.0
入院・外来	入院	73	1	1.4
	外来	3,043	46	1.5
	入院・外来	82	2	2.4
投与前重症度	軽症	973	10	1.0
	中等症	1,868	32	1.7
	重症	352	7	2.0
合併症	無	2,082	21	1.0
	有	1,116	28	2.5
合併症 （腎機能障害）	無	3,158	48	1.5
	有	39	1	2.6
合併症 （肝機能障害）	無	3,109	45	1.4
	有	88	4	4.5
合併症 （心疾患）	無	2,911	44	1.5
	有	287	5	1.7
併用薬剤	無	126	0	0.0
	有	3,072	49	1.6
平均 1 日投与量 （小児）	50µg 以下	227	1	0.4
	50µg 超 100µg 以下	72	0	0.0
	100µg 超 ^{注)}	2	0	0.0
平均 1 日投与量 （成人、高齢者）	50µg 以下	155	2	1.3
	50µg 超 100µg 以下	2,731	44	1.6
	100µg 超 ^{注)}	8	0	0.0

「総投与日数」及び「総投与量」については累積にて集計された。

注) サルメテロールの承認された用法及び用量は「成人にはサルメテロールとして 1 回 50µg を 1 日 2 回朝および就寝前に吸入投与する。」である。

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

13. 過量投与

13.1 症状

本剤を過量（用法及び用量を超える量）投与した場合、頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等、 β 刺激薬の薬理学的作用による症状が増悪する可能性がある。また、重篤な症状として、低カリウム血症、高血糖、心室性不整脈あるいは心停止等が発現する可能性がある。[8.2、10.2 参照]

13.2 処置

本剤の解毒剤は心臓選択性 β 遮断薬であるが、このような薬剤の使用により気管支攣縮が発現する可能性があるため、使用にあたっては十分に注意すること。[8.2、10.2 参照]

（解説）

13.1 本剤を用法・用量を超えて過量に投与した場合には、 β 刺激薬の薬理学的作用による症状（頻脈、不整脈、振戦、頭痛、筋痙攣等）が増悪する可能性がある。また、低カリウム血症、高血糖、心室性不整脈あるいは心停止等、重篤な症状が発現する可能性がある。

13.2 過量投与時の対応：本剤が過量投与された場合には、患者の状態をモニターし、適切な処置を行うこと。本剤に対する解毒剤としては、心臓選択性 β 受容体遮断薬（選択的 β_1 遮断薬：アテノロール、メトプロロール、ベタキソロール、アセブトロール等）が考えられるが、これらの薬剤の投与により気管支攣縮が発現する可能性があるため、使用にあたっては、患者の状態を観察し、十分に注意すること。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 吸入前

- （1）患者には使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
- （2）防湿のためアルミ包装されているので、使用開始直前にアルミ包装を開封するよう指導すること。

14.1.2 吸入時

本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること（内服しても効果はみられない）。

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

〈気管支喘息〉

米国で実施された喘息患者を対象とした 28 週間のプラセボ対照多施設共同試験において、主要評価項目である呼吸器に関連する死亡と生命を脅かす事象の総数は、患者集団全体ではサルメテロール（エアゾール剤）群とプラセボ群の間に有意差は認められなかったものの、アフリカ系米国人の患者集団では、サルメテロール群に有意に多かった。また、副次評価項目の 1 つである喘息に関連する死亡数は、サルメテロール群に有意に多かった⁴²⁾。

（解説）

15.1 米国で実施された喘息患者を対象としたサルメテロールの多施設共同喘息調査試験（SMART 試験）において、プラセボ群と比較してサルメテロール群で喘息に関連する死亡数の増加が示唆されたため、米国食品医薬品局（FDA）より、サルメテロールを含む長時間作動型 β_2 刺激薬（LABA）の安全性に関する検討が行われた。その結果、2006 年 3 月、米国添付文書が改訂され、喘息治療において、1) サルメテロールのような LABA は喘息関連死のリスクを増大させる可能性があること、2) 本剤は吸入ステロイド剤（ICS）等の抗炎症剤と併用して使用すること、3) 低～中用量の ICS 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 ICS 等との併用による治療が適切と判断された場合にのみ使用すること等について記載された。海外の状況を踏まえ、本邦においても 2006 年 3 月 24 日付厚生労働省の指示により、SMART 試験結果について「その他の注意」の項に記載するとともに、ICS 等との併用ならびに対象患者に関する注意喚起を強化すべく「重要な基本的注意」の記載を変更した。

■SMART 試験（Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial）⁴²⁾ の概要

米国において、喘息治療に対するサルメテロール 28 週間投与時の安全性（呼吸及び喘息関連の事象）をプラセボとの比較により評価するため、多施設共同喘息調査試験が実施された。12 歳以上の喘息患者を対象とし、長時間作動型 β_2 刺激薬（LABA）の投与歴を持つ患者は除外された。本試験では、スクリーニングのため治験医師の医療機関を 1 回受診し、同意取得後、盲検下にて治験薬（サルメテロール 42 μ g 又はプラセボを 1 日 2 回、定量噴霧式エアゾール剤により投与）を 28 週間分処方され、既に処方されている喘息治療に加えて投与した。患者は再来院する必要はなく、4 週毎に電話による追跡調査が行われた。主要評価項目は「呼吸器に関連する死亡」及び「呼吸器に関連する生命を脅かす事象（挿管及び人工呼吸器の使用と規定した）」の総数、副次評価項目は「喘息に関連する死亡」及び「喘息に関連する生命を脅かす事象」の総数、「呼吸器に関連する死亡数」及び「喘息に関連する死亡数」などの 6 項目とした。

目標症例数の半数が組み入れられた時点で 26355 例を対象に中間解析を実施した結果、予め設定していた試験中止基準には合致しないものの、アフリカ系米国人に認められた所見と登録が困難であることを理由に本試験は中止となった。

主要評価項目において、サルメテロール群とプラセボ群の両群間で有意な差は認められなかった。副次評価項目では、サルメテロール群において「喘息に関連する死亡」及び「喘息に関連する生命を脅かす事象」の総数、「呼吸器に関連する死亡数」及び「喘息に関連する死亡数」にわずかではあるが有意な増加が認められた。層別解析により、白人系米国人よりもアフリカ系米国人においてリスクが大きいことが示唆された。しかし、このリスクが生理的治療効果、遺伝的因子、効果不良の原因となる患者の行動などの要因によるものか否かは不明であった。

試験登録時に ICS を使用していた集団では、サルメテロール群とプラセボ群の両群間で主要及び副次評価項目の発現数に顕著な差は認められなかったが、試験登録時において ICS を使用していなかった集団では、サルメテロール群はプラセボ群より主要評価項目の発現数が多く、また副次評価項目の「喘息に関連する死亡」及び「喘息に関連する生命を脅かす事象」の総数は有意に多かった。

（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) 副次的薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(3) 安全性薬理試験

一般薬理作用として一般症状及び行動、中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、平滑筋・消化器系等に対する作用を検討した⁴³⁾。その結果の概略を下表に示した。

サルメテロールは高用量において下表のような作用を示す。

サルメテロールの一般薬理作用一覧（作用を示した項目のみ記載）

試験項目		動物種 (n)	投与経路	投与量	試験成績
一般症状及び行動		マウス (5)	i.v.	0.3～3mg/kg	1mg/kg 以上で軽度な自発運動の抑制、 腹臥位姿勢、呼吸促迫あるいは粗大
			p.o.	10～100mg/kg	30mg/kg 以上で軽度な腹臥位姿勢、自 発運動減少、呼吸促迫あるいは粗大
		ラット (5)	i.v.	0.3～3mg/kg	1mg/kg 以上で軽度な腹臥位姿勢、呼吸 促迫あるいは粗大、流涙
			p.o.	10～100mg/kg	30mg/kg 以上で軽度な腹臥位姿勢、自 発運動減少、呼吸促迫あるいは粗大、流涙
中 枢 神 経 系	自発運動量 Automex	マウス (10)	i.v.	0.3～3mg/kg	3mg/kg で一過性の減少
	麻酔作用 Hexobarbital	マウス (8)	p.o.	10～100mg/kg	100mg/kg で抑制
	Pentylentetrazol 痙攣	マウス (8)	p.o.	10～100mg/kg	30mg/kg で痙攣発現の減少
	鎮痛作用 酢酸 writhing 法	マウス (8)	p.o.	10～100mg/kg	100mg/kg で減少
	体温	ラット (8)	i.v.	0.01～3mg/kg	0.1mg/kg 以上で下降
呼 吸 ・ 循 環 器 系	呼吸	麻酔イヌ (3-6)	i.v. 累積	0.01～30μg/kg	1μg/kg 以上で軽度な増加
		麻酔イヌ (3-6)	i.v. 単回	1, 10μg/kg	1μg/kg 以上で拡張期血圧の低下、 10μg/kg で収縮期血圧の低下
			i.v. 累積	0.01～30μg/kg	0.1μg/kg 以上で拡張期血圧の低下、 3μg/kg 以上で収縮期血圧の低下
			i.a. 累積	0.01～10μg	3μg 以上で平均血圧の軽度な低下
	心拍数	無麻酔イヌ (4)	i.v.	0.1～10μg/kg	1μg/kg 以上で増加
			p.o.	10, 100μg/kg	100μg/kg で増加
		麻酔イヌ (3-6)	i.v. 単回	1, 10μg/kg	1μg/kg 以上で増加
			i.v. 累積	0.01～30μg/kg	0.3μg/kg 以上で増加
			i.a. 累積	0.01～10μg	3μg 以上で軽度な増加
	心電図	無麻酔イヌ (4)	i.v.	0.1～10μg/kg	1μg/kg 以上で PR 及び QT 間隔の短縮
			p.o.	10, 100μg/kg	100μg/kg で PR 及び QT 間隔のわずかな 短縮
	血流量	麻酔イヌ (3-6)	i.v. 単回	1, 10μg/kg	1μg/kg 以上で軽度な増加
			i.a. 累積	0.01～10μg	0.1μg 以上で増加

試 験 項 目		動物種 (n)	投与経路	投与量	試 験 成 績
自神 経 律系	血圧反応 頸動脈閉塞 Epi ACh His	麻酔イヌ (4)	i.v.累積	0.1～10μg/kg	10μg/kg で抑制傾向
	摘出回腸 自動運動	ウサギ (5)	<i>in vitro</i>	$10^{-9} \sim 10^{-5} \text{M}$	$3 \times 10^{-7} \text{M}$ 以上で収縮高抑制及び basal tonus の低下
平滑筋・ 消化器系	ACh 収縮 His 収縮	モルモット (5)	<i>in vitro</i>	$10^{-9} \sim 10^{-4} \text{M}$	10^{-7}M 以上で収縮抑制
	摘出妊娠・非妊娠子宮 自動運動	ラット (5)	<i>in vitro</i>	$10^{-12} \sim 10^{-9} \text{M}$	妊娠子宮では $3 \times 10^{-11} \text{M}$ 以上で収縮頻度減少、 $3 \times 10^{-10} \text{M}$ 以上で収縮高抑制 非妊娠子宮では 10^{-10}M 以上で収縮高抑制及び収縮頻度減少
	K ⁺ 収縮	ラット (5)	<i>in vitro</i>	$10^{-12} \sim 10^{-6} \text{M}$	妊娠子宮では 10^{-8}M 以上で収縮抑制 非妊娠子宮では 10^{-9}M 以上で収縮抑制
	摘出輸精管 NE 収縮	モルモット (5)	<i>in vitro</i>	$10^{-6} \sim 10^{-4} \text{M}$	10^{-5}M 以上で収縮抑制
	摘出大動脈 NE 収縮	ウサギ (5)	<i>in vitro</i>	$10^{-6} \sim 10^{-4} \text{M}$	10^{-4}M 以上で収縮抑制
	K ⁺ 収縮	ウサギ (5)	<i>in vitro</i>	$10^{-6} \sim 10^{-4} \text{M}$	$3 \times 10^{-5} \text{M}$ 以上で収縮抑制
	生体位妊娠子宮	麻酔ラット (5)	i.v.累積	0.001～ 0.01mg/kg	妊娠子宮では 0.003mg/kg 以上で自動運動抑制
	生体位非妊娠子宮	麻酔ラット (5)	i.v.累積	0.001～ 0.03mg/kg	非妊娠子宮では 0.001mg/kg 以上で自動運動抑制
	胃液分泌	ラット (8-9)	i.d.	0.03～3mg/kg	0.3mg/kg 以上で胃液量減少、1mg/kg 以上で総酸排出量減少
そ の 他	水及び電解質代謝	ラット (7-8)	i.v.	0.001～3mg/kg	0.003mg/kg 以上で尿量及び電解質排泄量減少
			p.o.	0.01～10mg/kg	0.03mg/kg 以上で尿量及び電解質排泄量減少
	抗炎症作用 (カラゲニン浮腫)	ラット (8)	i.v.	0.01～3mg/kg	0.03mg/kg 以上で抑制
			p.o.	0.3～100mg/kg	1mg/kg 以上で抑制
	糖脂質代謝	ウサギ (5)	i.v.	0.003～ 0.03mg/kg	0.003mg/kg 以上で血糖値増加、 0.01mg/kg 以上で遊離脂肪酸減少及び 乳酸の増加
			p.o.	0.03～0.3mg/kg	0.3mg/kg で血糖値増加

Epi : epinephrine, ACh : acetylcholine, His : histamine, NE : norepinephrine

(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

動物種	投与経路	LD ₅₀ 値 (mg/kg)
ラ ッ ト	経 口 ⁴⁴⁾	>600
	腹腔内 ⁴⁴⁾	♂160.8、♀106.1
	吸 入	>2.9
幼若ラット	経 口 ⁴⁴⁾	>300
	腹腔内 ⁴⁴⁾	♂71.4、♀63.6
イ ヌ	吸 入	>0.70

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与経路、期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット	吸入 3 ヶ月間	0.066, 0.423, 2.748	0.066
幼若ラット	経口 40 日間	0.01, 0.3, 10.0	0.01
イ ヌ	吸入 3 ヶ月間＋ 経口 3 ヶ月間	0.026, 0.053, 0.102	0.026 (吸入) ＋0.15 (経口)
		0.15, 0.5, 2.0	
ラット	吸入 78 週間	0.06, 0.18, 0.63	0.06
イ ヌ	吸入 12 ヶ月＋ 経口 12 ヶ月	0.022, 0.021, 0.043, 0.084	0.021 (吸入) ＋0.15 (経口)
		0, 0.15, 0.5, 2.0	

(3) 生殖発生毒性試験

ラット ⁴⁵⁾ あるいはウサギを用いて妊娠前から離乳までの各時期に経口投与した結果、親動物に体重増加、妊娠期間の延長等、さらにウサギにおける試験では次世代に眼瞼開裂、口蓋裂、肢の彎曲及び胸骨分節の癒合、前頭骨、頭頂骨の骨化遅延等が認められた。

投与時期	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	
				F ₀ (親動物)	F ₁ (次世代)
妊娠前 (Seg I)	ラット	経 口	0.15, 0.5, 2.0	2	2
器官形成期 (Seg II)	ラット	経 口	0.4, 2.0, 10.0	10	0.4
	ウサギ	経 口	0.1, 0.3, 0.6, 1.0, 3.0, 10.0	10	0.6
周産期、授乳期 (Seg III)	ラット	経 口	0.1, 1.0, 10.0	0.1	0.1

(4) その他の特殊毒性

1) 依存性

毒性及び一般臨床試験の結果から、本薬剤は中枢神経作用を有しないものと判断されたため、実施しなかった。

2) 抗原性 ⁴⁶⁾

モルモット及びウサギで抗原性を検討したが、いずれの動物においてもサルメテロール及びキシナホ酸の抗原性は認められなかった。

3) 遺伝毒性

微生物を用いた遺伝子突然変異試験、培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験ならびにラットを用いた小核試験によりサルメテロールの遺伝毒性を検討したが、いずれも陰性で遺伝毒性を認めなかった。

4) がん原性

マウスに 80 週間経口投与、ラットに 104 週間吸入及び経口併用投与試験を行った結果、マウスの試験では子宮平滑筋腫、ラットの試験では下垂体腺腫及び卵巣間膜平滑筋腫の発生率の増加がみられた。これらの変化は β_2 刺激薬投与時に出現することが知られており、いずれも推定臨床量よりかなり高用量の投与によって出現していること、また、マウスにおける変化は種特異的であることから、本薬剤の臨床試験には問題がないものと判断された。

5) 局所刺激性

ラットを用いたドライパウダー剤の 14 日間吸入投与刺激性試験では、喉頭上皮の過形成等の本薬剤の継続的な刺激による変化が認められたが、いずれも臨床吸入量よりも高濃度であったことから、臨床使用においては、刺激性は極めて弱いものと判断された。また、Draize 法による眼刺激性試験では、刺激性はないものと判断された。

6) 代謝物の毒性

本薬剤のヒトにおける主要代謝物であるカルボキシル体及び水酸化体を単回腹腔内投与した結果、カルボキシル体の毒性はサルメテロールよりも明らかに弱く、水酸化体はほぼ同等であるものと判断された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：2年

アルミ包装開封後は包装に表示の使用期限内に使用すること。

3. 貯法・保存条件

室温保存

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

適用上の注意

本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること（内服しても効果はみられない）。

(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）

1) 患者には使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。

2) 防湿のためアルミ包装されているので、使用開始直前にアルミ包装を開封するよう指導すること。

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

「IV. 製剤に関する項目 1. 剤形 (2) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照

5. 承認条件等

なし

6. 包装

60 ブリスター×1

7. 容器の材質

	材質
ディスクス	ポリアミド（ナイロン） アルミニウム ポリ塩化ビニル アクリロニトリル-ブタジエン-スチレン（ABS） ポリプロピレン ポリカーボネート ポリアセタール

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：サルブタモール硫酸塩、プロカテロール塩酸塩水和物、ソロブテロール塩酸塩、ホルモテロール
 ルフマル酸塩

9. 国際誕生年月日

1990 年 10 月 25 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	承認番号	輸入承認年月日
セレベント 50 ディスクス	21600AMY00047000	2004 年 2 月 25 日

注) セレベント 25 ロタディスク及びセレベント 50 ロタディスクは、2002 年 4 月 11 日に製造販売承認を取得し、2002 年 6 月 7 日に薬価収載されたが 2021 年 12 月に販売を終了した。2023 年 3 月 31 日に薬価基準経過措置期間が終了し薬価削除となった。

11. 薬価基準収載年月日

2004 年 6 月 25 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

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。

〔再審査結果通知年月日：2014 年 3 月 24 日〕

14. 再審査期間

8 年（2010 年 4 月 10 日満了）

X. 管理的事項に関する項目

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16. 各種コード

販 売 名	HOT 番号（9 桁）	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	GS1 コード （販売包装単位）
セレベント 50 ディスカス	116249301	2259708G3025	620001944	14987246719091

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Van Noord JA, et al. : Eur Respir J. 1996 ; 9 : 1684.
- 2) Global Initiative for Asthma (GINA) : Global strategy for asthma management and prevention. (2018 update), URL://www.ginasthma.org, 2018
- 3) 一般社団法人日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会監修, 喘息予防・管理ガイドライン2021, 協和企画, 2021
- 4) Leblanc P, et al. : Am J Respir Crit Care Med. 1996 ; 154 : 324.
- 5) Verberne AAPH, et al. : Am J Respir Crit Care Med. 1997 ; 156 : 688.
- 6) 平田一人ほか：医薬ジャーナル. 2007 ; 43 (4) : 1174.
- 7) 牧野荘平：臨床医薬. 2002 ; 18 (6) : 791.
- 8) 宮本昭正ほか：臨床医薬. 1993 (2002年改訂) ; 9 (Suppl.4) : 49.
- 9) 宮本昭正ほか：臨床医薬. 1993 (2002年改訂) ; 9 (Suppl.4) : 81.
- 10) 宮本昭正ほか：臨床医薬. 2002 ; 18 (3) : 411.
- 11) 宮本昭正ほか：臨床医薬. 2002 ; 18 (3) : 461.
- 12) 湯川龍雄ほか：臨床医薬. 1993 (2002年改訂) ; 9 (Suppl.4) : 113.
- 13) 東田有智ほか：アレルギー・免疫. 2006 ; 13 (8) : 1154.
- 14) 中野均ほか：臨床医薬. 2002 ; 18 (6) : 807.
- 15) 宮本昭正ほか：臨床医薬. 2002 ; 18 (3) : 437.
- 16) 福地義之助ほか：呼吸. 2006 ; 25 (2) : 186.
- 17) 高嶋宏哉ほか：臨床医薬. 1993 (2002年改訂) ; 9 (Suppl.4) : 201.
- 18) 川合満ほか：臨床医薬. 2003 ; 19 (5) : 497.
- 19) 佐野靖之ほか：臨床医薬. 2002 ; 18 (5) : 705.
- 20) Pearlman DS, et al. : Ann Allergy Asthma Immunol. 1995 ; 75 (2) : 180.
- 21) Condemni JJ, et al. : Ann Allergy Asthma Immunol. 1999 ; 82 (4) : 383.
- 22) 三河春樹ほか：臨床医薬. 2002 ; 18 (6) : 821.
- 23) Johnson M, et al. : Am J Respir Crit Care Med. 1998 ; 158 (Suppl) : S146.
- 24) 武田憲三ほか：基礎と臨床. 1994 ; 28 (5) : 1361.
- 25) 宮本昭正ほか：臨床医薬. 1993 (2002年改訂) ; 9 (Suppl.4) : 23.
- 26) 宮本昭正ほか：臨床医薬. 1993 (2002年改訂) ; 9 (Suppl.4) : 219.
- 27) 相良博典ほか：臨床医薬. 1993 ; 9 (11) : 2701.
- 28) Butchers PR, et al. : Br J Pharmacol. 1991 ; 104 : 672.
- 29) Whelan CJ, et al. : Br J Pharmacol. 1993 ; 110 : 613.
- 30) Yamamura H, et al. : Jpn J Allergol. 1991 ; 40 (7) : 669.
- 31) 甲斐広文ほか：応用薬理. 1993 ; 45 (2) : 119.
- 32) 江角凱夫ほか：基礎と臨床. 1993 ; 27 (11) : 4211.
- 33) Manchee GR, et al. : Drug Metab Dispos. 1993 ; 21 (6) : 1022.
- 34) Manchee GR, et al. : Drug Metab Dispos. 1996 ; 24 (5) : 555.
- 35) Lötvall J : Respir Med. 2001 ; 95 (Suppl B) : S7.
- 36) Johnson M : Springer Medicine. 1998 ; 43.
- 37) Pearlman DS, et al. : N Engl J Med. 1992 ; 327 (20) : 1420.
- 38) 山本蒔子ほか：薬理と治療. 1983 ; 11 (9) : 3975.
- 39) Gennari FJ : N Engl J Med. 1998 ; 339 (7) : 451.
- 40) 菱田明ほか：日本臨床. 1981 ; 39 (2) : 304.
- 41) 佐藤辰男：医学のあゆみ. 1984 ; 130 (3) : 188.
- 42) Nelson HS, et al. : Chest. 2006 ; 129 (1) : 15.
- 43) 西村敬治ほか：薬理と臨床. 1993 ; 3 : 1501.

- 44) 増岡桃子ほか：薬理と治療. 1993 ; 21 (8) : 2395.
- 45) 板橋正文ほか：薬理と治療. 1993 ; 21 (8) : 2403.
- 46) 武田憲三ほか：薬理と治療. 1993 ; 21 (8) : 2425.

2. その他の参考文献

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。

4. 効能又は効果

下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解

○気管支喘息

○慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）

6. 用法及び用量

成人にはサルメテロールとして1回 50μg を1日2回朝および就寝前に吸入投与する。

英国：（Evohaler）2023年8月改訂、（Accuhaler）2023年8月改訂

国名	販売名	承認年月	剤形・含量	効能・効果 用法・用量
英国	Serevent Evohaler	成人： 1990年10月 小児： 1993年12月	エアゾール 25μg/噴霧	<u>効能・効果</u> 喘息（夜間喘息を含む、ICS でコントロール不十分な喘息患者の可逆性気道閉塞に対する追加投与。運動誘発喘息の予防を含む。）、COPD <u>用法・用量</u> <u>喘息</u> 成人及び12歳以上の小児： 1回2吸入（25μg×2）を1日2回、必要に応じて1回4吸入（25μg×4）を1日2回に増量する。 4歳以上の小児： 1回2吸入（25μg×2）を1日2回。 4歳未満の小児については十分な臨床のデータなし <u>COPD</u> 18歳以上の成人： 1回2吸入（25μg×2）を1日2回。 小児：関連する適応はない
	Serevent Accuhaler		ディスカス 50μg/ブリスター	<u>効能・効果</u> 喘息（夜間喘息、運動誘発症状含む。ICS 併用。）・COPD 患者の可逆性気道閉塞 <u>用法・用量</u> <u>喘息</u> 成人（高齢者を含む）：1吸入（50μg）を1日2回、必要に応じ、2吸入（50μg×2）を1日2回に増量する。 4歳以上の小児：1吸入（50μg）を1日2回、医師の指示がある場合のみ増量可 4歳未満の小児については十分な臨床のデータなし <u>COPD</u> 成人（高齢者を含む）：1吸入（50μg）を1日2回 小児：投与は適切でない

X II. 参考資料

米国：2022 年 10 月改訂

国名	販売名	承認年月	剤形・含量	効能・効果 用法・用量
米国	SEREVENT DISKUS	成人： 1994 年 2 月 小児： 1998 年 9 月	ディスカス 50μg/ブリス ター	<u>効能・効果</u> 喘息の治療 (ICS 併用)、運動誘発性気管支れん縮の予防、 COPD に伴う気管支れん縮の維持療法 <u>用法・用量</u> <u>喘息</u> 成人及び 4 歳以上の小児は 1 吸入 (50μg) を 1 日 2 回 (お よそ 12 時間毎)。 <u>運動誘発性気管支れん縮</u> 成人及び 4 歳以上の小児は運動の少なくとも 30 分前に 1 吸入。追加投与は 12 時間あけ、1 日 2 回まで。 <u>COPD</u> 成人は 1 吸入 (50μg) を 1 日 2 回 (およそ 12 時間毎)。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

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。動物試験でウサギに大量（1mg/kg/日以上）に経口投与したときに催奇形作用が報告されている。

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。動物実験でラットに大量（1mg/kg）に静脈内投与したときに乳汁中への移行が報告されている³²⁾。

	分類
オーストラリアの分類：The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy	B3 (2024 年 10 月※ TGA* database)

※：確認した年月

*TGA：Therapeutic Goods Administration

オーストラリアの分類：The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

B3：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書及び英国の SPC とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022 年 10 月)	8.4 Pediatric Use Available data from controlled clinical trials suggest that LABA used as monotherapy increase the risk of asthma-related hospitalization in pediatric and adolescent patients. For pediatric and adolescent patients with asthma who require addition of a LABA to an ICS, a fixed-dose combination product containing both an ICS and a LABA should ordinarily be used to ensure adherence with both drugs. The safety and efficacy of SEREVENT DISKUS in adolescents (aged 12 years and older) have been established based on adequate and well-controlled trials conducted in adults and adolescents. A large 28-week placebo-controlled U.S. trial comparing salmeterol (SEREVENT Inhalation Aerosol) and placebo, each added to usual asthma therapy, showed an increase in asthma-related deaths in subjects receiving salmeterol. Post hoc analyses in pediatric subjects aged 12 to 18 years were also performed. Pediatric subjects accounted for approximately 12% of subjects in each treatment arm. Respiratory-related death or life-threatening experience occurred at a similar rate in the salmeterol group (0.12% [2/1,653]) and the placebo group (0.12% [2/1,622]; relative risk: 1.0 [95% CI: 0.1, 7.2]). All-cause hospitalization, however, was increased in the salmeterol group (2% [35/1,653]) versus the placebo group (less than 1% [16/1,622]; relative risk: 2.1 [95% CI: 1.1, 3.7]). The safety and efficacy of SEREVENT DISKUS have been evaluated in over 2,500 subjects aged 4 to 11 years with asthma, 346 of whom were administered SEREVENT DISKUS for 1 year. Based on available data, no adjustment of dosage of SEREVENT DISKUS in pediatric patients is warranted for either asthma or EIB. In 2 randomized, double-blind, controlled clinical trials of 12 weeks' duration, SEREVENT DISKUS 50 mcg was administered to 211 pediatric subjects with asthma who did and who did not receive concurrent ICS. The efficacy of SEREVENT DISKUS was demonstrated over the 12-week treatment period with respect to peak expiratory flow (PEF) and forced expiratory volume in 1 second (FEV₁). SEREVENT DISKUS was effective in demographic subgroups (gender and age) of the population. In 2 randomized trials in children aged 4 to 11 years with asthma and EIB, a single 50-mcg dose of SEREVENT DISKUS prevented EIB when dosed 30 minutes prior to exercise, with protection lasting up to 11.5 hours in repeat testing following this single dose in many subjects.

英国の SPC	Serevent Evohaler (2023 年 8 月) <i>Asthma</i> <i>Children below 4 years of age:</i> Serevent Evohaler is not recommended for use in children below four years of age due to insufficient data on safety and efficacy. <i>COPD</i> <i>Paediatric population</i> There is no relevant indication for use of Serevent Evohaler in the paediatric population in the indication for COPD. Serevent Accuhaler (2023 年 8 月) In reversible airways obstruction such as asthma There are insufficient clinical data to recommend the use of Serevent Accuhaler in children under the age of four. In chronic obstructive pulmonary disease <i>Children:</i> Not appropriate.
---------	--

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987246719091

(セレベント50ディスクス)

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