

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

持続性気管支拡張剤・腹圧性尿失禁治療剤

スピロペント[®] 錠10 μ g

クレンブテロール塩酸塩製剤

Spiropent[®] Tablet 10 μ g

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

本 IF は 2019 年 4 月改訂 (第 12 版) 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/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

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/safety/info-services/drugs/0001.html>)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、医薬品医療機器等法・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。
- ② IF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]

- ① IF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。
- ② IF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、医薬品医療機器等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、医薬品医療機器等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. 開発の経緯.....1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....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).....3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....3
7. CAS登録番号.....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.....6
3. 有効成分の確認試験法.....7
4. 有効成分の定量法.....7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形.....8
2. 製剤の組成.....8
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....8
4. 製剤の各種条件下における安定性.....9
5. 調製法及び溶解後の安定性.....10
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化).....10
7. 溶出性.....10
8. 生物学的試験法.....10
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....10
10. 製剤中の有効成分の定量法.....10
11. 力価.....10
12. 混入する可能性のある夾雑物.....10
13. 注意が必要な容器・外観が
特殊な容器に関する情報.....10
14. その他.....10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果.....11
2. 用法及び用量.....11
3. 臨床成績.....11

VI. 薬効薬理に関する項目

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

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法.....25
2. 薬物速度論的パラメータ.....26
3. 吸収.....26
4. 分布.....27
5. 代謝.....27
6. 排泄.....29
7. トランスポーターに関する情報.....29
8. 透析等による除去率.....29

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.....30
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む).....30
3. 効能又は効果に関連する
使用上の注意とその理由.....30
4. 用法及び用量に関連する
使用上の注意とその理由.....30
5. 慎重投与内容とその理由.....30
6. 重要な基本的注意とその理由
及び処置方法.....31
7. 相互作用.....32
8. 副作用.....33
9. 高齢者への投与.....48
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....48
11. 小児等への投与.....48
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....48
13. 過量投与.....48
14. 適用上の注意.....49
15. その他の注意.....49
16. その他.....49

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験.....50
2. 毒性試験.....50

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分.....52
2. 有効期間又は使用期限.....52
3. 貯法・保存条件.....52
4. 薬剤取扱い上の注意点.....52
5. 承認条件等.....52
6. 包装.....52
7. 容器の材質.....53
8. 同一成分・同効薬.....53
9. 国際誕生年月日.....53
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....53
11. 薬価基準収載年月日.....53
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.....53
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容.....54
14. 再審査期間.....54
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....54
16. 各種コード.....54
17. 保険給付上の注意.....54

XI. 文献

1. 引用文献.....55
2. その他の参考文献.....56

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況.....57
2. 海外における臨床支援情報.....57

XIII. 備考

- その他の関連資料.....58

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

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

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

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

また、「スピロペント®顆粒0.002%」は、2019年3月31日をもって薬価基準から削除となっている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

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寛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) 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）²⁾。
- (3) 気道過敏性の亢進、気道上皮障害を改善する（イヌ）³⁾。
- (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）^{4)~6)}。

（「VI.-2.-(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

〈下部尿路領域〉

○腹圧性尿失禁

- (1) 腹圧性尿失禁の適応を有する β_2 刺激剤である。（「VI.-2.-(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (2) 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）
- (3) 腹圧性尿失禁において尿失禁症状（回数・量）並びに下部尿路機能などの改善効果が認められる⁹⁾。（「V.-3.-(2)臨床効果」の項参照）

〈副作用発現率〉

- (1) 効能・効果が気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫、急性気管支炎の気道閉塞性障害に基づく呼吸困難など諸症状の緩解では、スピロペント錠承認時、効能・効果追加承認時、スピロペント顆粒*承認時及び使用成績調査における安全性評価対象 13,517 例中 499 例（3.7%）に 624 件の副作用が認められた。主な症状は振戦 270 件（2.0%）、動悸 158 件（1.2%）等であり、副作用とされた臨床検査値の変動は、AST（GOT）上昇 3 件（0.02%）、ALT（GPT）上昇 3 件（0.02%）等であった。（再審査終了時）
- (2) 効能・効果が腹圧性尿失禁では、スピロペント錠承認時、スピロペント顆粒*承認時及び使用成績調査における安全性評価対象 2,674 例中 265 例（9.9%）に 352 件の副作用が認められた。主な症状は振戦 96 件（3.6%）、腹痛 24 件（0.9%）等であり、副作用とされた臨床検査値の変動は、血圧上昇 6 件（0.2%）、AST（GOT）上昇 3 件（0.1%）等であった。（再審査終了時）
（「VIII.-8.副作用」の項参照）

*：スピロペント顆粒は、2019年3月31日をもって薬価基準から削除となっている。

Ⅱ. 名称に関する項目

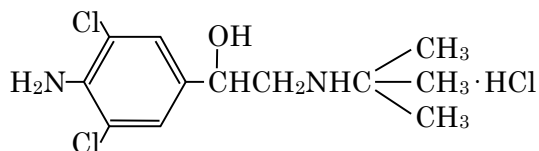
1. 販売名

- (1) 和名：スピロペント®錠 10 μ g
- (2) 洋名：Spiropent® Tablet 10 μ g
- (3) 名称の由来：特になし

2. 一般名

- (1) 和名(命名法)：クレンブテロール塩酸塩 (JAN)
- (2) 洋名(命名法)：Clenbuterol Hydrochloride (JAN, INN)
- (3) ステム：不明

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)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号

錠剤：NAB365

顆粒剤：なし

7. CAS 登録番号

Clenbuterol : 18683-91-5

Clenbuterol Hydrochloride : 21898-19-1

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

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

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

該当資料なし

3) 遊離酸又は塩基の溶解度

該当資料なし

(3) 吸湿性

相対湿度 95% でほとんど吸湿性はない。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約 170℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

$Pka=9.33$ (滴定法)

$Pka=9.34$ (分光光度法)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(6) 分配係数

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

(7) その他の主な示性値

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

水溶液 (1→20) の pH は 5.0～6.5 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

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

目的	保存条件					試験結果	
	温度	湿度	光	容器	保存期間		
長期保存試験	室温	—	室内散光	褐色ガラス瓶 密栓	36 ヶ月	36 ヶ月間安定	
	25℃	75%RH	遮光		24 ヶ月	24 ヶ月間安定	
苛酷試験	加温試験	45℃	—	遮光	無色ガラス瓶 密栓	12 ヶ月	12 ヶ月間安定
	加温・加湿試験	27℃	50%RH	遮光	無色ガラス瓶 開栓	12 ヶ月	12 ヶ月間安定
		27℃	80%RH				
		45℃	50%RH				
		45℃	80%RH				
	曝光試験	室温	—	室内散光	無色ガラス瓶 密栓	12 ヶ月	12 ヶ月間安定
30℃		—	サンシャイン カーボン アーク灯光*	6 日		性状は 6 日間照射で部分的な微黄色の着色が認められたが、他の試験項目は 6 日間変化なく、分解生成物も検出されない。	

* 照射光の強さ：228Langley/day (紫外部)

(1 日の照射が屋外水平面への平均日射量の約 15 日分に相当)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法



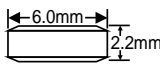
- (1) 芳香族第一アミンの定性反応
- (2) 塩化物の定性反応 (2)
- (3) 紫外可視吸光度測定法
- (4) 赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

滴定終点検出法 電位差滴定法による。

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

規格	色調・性状	外形			剤形
		表面	裏面	側面	
10 μ g/錠	片面割線入りの 白色の素錠				錠剤 (素錠)
質量 約 80mg					

(2) 製剤の物性

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

(3) 識別コード

TJN283

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1 錠中クレンプテロール塩酸塩 10 μ g を含有する。

(2) 添加物

乳糖、トウモロコシデンプン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

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

安定性試験結果の要約

目的	保存条件					試験結果	
	温度	湿度	光	包装形態	保存期間		
長期保存試験	室温	—	室内散光	褐色ガラス瓶 密栓	36 ヶ月	36 ヶ月間安定	
	室温	—	室内散光	PTP 包装** (国内包装品) 紙箱入り	36 ヶ月	36 ヶ月間安定	
	25℃	75%RH	遮光	褐色ガラス瓶 密栓	24 ヶ月	24 ヶ月間安定	
	25℃	75%RH	遮光	PTP 包装** (輸入包装品) 紙箱入り	24 ヶ月	24 ヶ月間安定	
苛酷試験	加温試験	40℃	—	遮光	褐色ガラス瓶 密栓	12 ヶ月	12 ヶ月間安定
	加温・加湿試験	27℃	50%RH	遮光	無色ガラス瓶 開栓	12 ヶ月	12 ヶ月間安定
		27℃	80%RH				吸湿のため硬度の低下及び摩損度の増加が認められたが、他の試験項目は 12 ヶ月間変化なし。
		40℃	50%RH				12 ヶ月間安定
		40℃	80%RH				吸湿のため硬度の低下及び摩損度の増加が認められたが、他の試験項目は 12 ヶ月間変化なし。
	曝光試験	室温	—	室内散光	無色ガラス瓶 密栓	12 ヶ月	12 ヶ月間安定
		室温	—	室内散光	PTP 包装** (国内包装品)	12 ヶ月	12 ヶ月間安定
30℃		—	サンシャイン カーボン アーク灯光*	PTP 包装** (国内包装品)	6 日	6 日間安定	

* : 照射光の強さ：228Langley/day (紫外部)

(1 日の照射量が屋外水平面への平均日射量の約 15 日分に相当)

** : アルミ箔、ポリ塩化ビニル製

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

7. 溶出性

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

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 芳香族第一アミンの定性反応
- (2) 薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- (1) 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
- (2) 下記疾患に伴う尿失禁
腹圧性尿失禁

2. 用法及び用量

- (1) 気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫、急性気管支炎
通常、成人には1回クレムブテロール塩酸塩として20 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。
5歳以上の小児には、1回クレム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回クレム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。
- (2) 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。

3. 臨床成績

- (1) 臨床データパッケージ
該当しない

(2) 臨床効果

錠及び顆粒*において、承認時まで実施された国内延べ398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^{10)~14)}。

対象疾患名	改善率【改善以上】		
	錠	顆粒*	計
気管支喘息	45.2% (305/675)	62.1% (18/29)	45.9% (323/704)
小児喘息	58.0% (80/138)	57.1% (16/28)	57.8% (96/166)
慢性気管支炎・肺気腫	37.9% (55/145)	—	37.9% (55/145)
急性気管支炎	66.0% (93/141)	—	66.0% (93/141)
腹圧性尿失禁	48.8% (122/250)	60.0% (33/55)	50.8% (155/305)

〔濱田朝夫ほか：臨床と研究 1985; 62(3): 957-972.〕

〔高橋昭三ほか：臨床医薬 1992; 8(5): 1149-1164.〕

〔島崎 淳ほか：泌尿器外科 1989; 2(11): 1179-1198.〕

〔滝島 任ほか：薬理と治療 1984; 12(8): 3627-3640.〕

〔三河春樹ほか：薬理と治療 1995; 23(12): 3343-3360.〕

*：スピロペント顆粒は、2019年3月31日をもって薬価基準から削除となっている。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験、薬理学的試験、QT/QTc評価試験

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

注)本剤の承認された用法・用量は、「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。」である。

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験: 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

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 1 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¹⁵⁾。

[川合 満ほか：薬理と治療 1984; 12(3): 1321-1346.]

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。副作用発現率は用量依存的に高かったが、主な副作用としては β 刺激剤に共通して認められる心悸亢進、振戦であった。以上の結果より、本剤の至適用量は 40 μ g/日が適当と判断された¹⁶⁾。

[滝島 任ほか：薬理と治療 1984; 12(8): 3615-3626.]

3) 小児気管支喘息における単回用量検討

小児気管支喘息患者 96 例を対象に、クレムブテロール塩酸塩 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) であり、ほぼ用量依存性が認められた。副作用の発現例数は 0.3 μ g 群で 3 例 (3 件)、0.4 μ g 群で 1 例 (2 件)、0.5 μ g 群で 2 例 (2 件)、0.6 μ g 群で 2 例 (2 件) であり、用量依存性は認められなかった。以上の結果より、クレム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¹⁷⁾。

[飯倉 洋治ほか：小児科診療 1984; 47(8): 1288-1295.]

《腹圧性尿失禁》

1) 頻尿・尿失禁に対する臨床薬効評価

頻尿、尿失禁を主訴とする患者 171 例を対象に、クレムブテロール塩酸塩錠 20 μ g/日、40 μ g/日または 60 μ g/日を 2 週間経口投与し、その有効性並びに安全性をオープン群間比較法により検討した。その結果、全般改善度は改善以上で 20 μ g 群 23.7% (9/38 例)、40 μ g 群 31.3% (20/64 例)、60 μ g 群 27.9% (12/43 例) であった。副作用発現率は 60 μ g 群で 32.7% (16/49 例) であり、20 μ g 群 13.3% (10/75 例) 及び 40 μ g 群 17.1% (7/41 例) に比べて高かった。発現した副作用は β_2 刺激剤に共通の手指振戦、心悸亢進が主なもので、重篤なものはなかった。以上の結果より、本剤の適正投与量は 40 μ g/日と判定した。また、本剤は神経性膀胱、不安定膀胱、神経性頻尿などの疾患群に比べて腹圧性尿失禁に対し高い有効性を示した¹⁸⁾。

[島崎 淳ほか：西日本泌尿器科 1989; 51(5): 1745-1758.]

2) 腹圧性尿失禁に対する用量設定試験

腹圧性尿失禁患者 139 例を対象に、クレムブテロール塩酸塩錠 20 μ g/日または 40 μ g/日を 2 週間経口投与し、用量設定試験を実施した。その結果、全般改善度は改善以上で 20 μ g 群 33% (19/58 例)、40 μ g 群 62% (34/55 例) であり、40 μ g 群の方が 20 μ g 群に比べ有意 (Mann-Whitney U 検定、 $p=0.002$) に優れていた。副作用発現例数は、20 μ g 群 13.0% (9/69 例)、40 μ g 群 14.3% (10/70 例) であった。以上の結果より、本剤の至適用量は 40 μ g/日と判断された⁹⁾。
〔島崎 淳ほか：泌尿器外科 1992; 5(10): 933-945.〕

注)本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人には 1 回クレムブテロール塩酸塩として 20 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。5 歳以上の小児には、1 回クレム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 回クレム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。」である。

(5) 検証的試験

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単回投与試験)

気管支喘息患者を対象に、単回至適用量であるクレムブテロール塩酸塩錠 40 μ g (104 例; C40 群) とサルブタモール硫酸塩錠 4mg (105 例; Sa 群) との比較試験を行い、続いて、連続投与時の 1 回用量であるクレムブテロール塩酸塩錠 20 μ g (C20 群) とサルブタモール硫酸塩錠 4mg (Sa 群) との単回投与比較試験 (両群各 32 例) を行った。その結果、全般改善度 (Mann-Whitney U 検定、 $z=2.05$ 、 $p<0.05$)、有用度 (Mann-Whitney U 検定、 $z=2.28$ 、 $p<0.05$)、患者印象 (Mann-Whitney U 検定、 $z=2.13$ 、 $p<0.05$) は C40 群が Sa 群より有意に優れていたが、C20 群と Sa 群との比較では、全般改善度 (Mann-Whitney U 検定、 $z=0.86$ 、NS)、有用度 (Mann-Whitney U 検定、 $z=0.14$ 、NS)、患者印象 (Mann-Whitney U 検定、 $z=0.18$ 、NS) いずれにおいても両群間に有意差が認められなかった。両試験における肺機能成績からみて、クレムブテロール塩酸塩が最大限効果を発揮しうる単回投与量は 40 μ g であることが確認された。安全性については、C40 群、Sa 群で、それぞれ、104 例中 16 例 (15.4%)、20 件の副作用、105 例中 22 例 (21.0%)、24 件の副作用が認められた。なお、C20 群 (35 例) には副作用は認められなかった¹⁹⁾。

〔高納 修ほか：医学のあゆみ 1984; 131(7): 494-513.〕

注)本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人には 1 回クレムブテロール塩酸塩として 20 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。」である。

V. 治療に関する項目

② 気管支喘息に対する二重盲検比較試験

(サルブタモール硫酸塩を対照とする連続投与試験)

気管支喘息患者を対象に、クレムブテロール塩酸塩錠 1回 20 μ g \times 1日 2回 (96例; C群) とサルブタモール硫酸塩錠 1回 4mg \times 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、 $z=4.52$ 、 $p<0.05$)。副作用発生率はC群 7.7%、S群 8.3%であった。以上の結果より、クレムブテロール塩酸塩は 1回 20 μ g、1日 2回という少量の経口投与により、成人気管支喘息に対して高い有用性を期待しうる新しい β 刺激薬であると考えられた¹⁰⁾。

[濱田 朝夫ほか：臨牀と研究 1985; 62(3): 957-972.]

③ 気管支喘息に対する一般臨床比較試験

(プロカテロール塩酸塩水和物を対照とする連続投与試験 (Well Controlled Study))

成人気管支喘息患者 86例を対象に、クレムブテロール塩酸塩錠 1回 20 μ g \times 1日 2回 (C群: 41例) とプロカテロール塩酸塩水和物錠 1回 50 μ g \times 1日 2回 (P群: 45例) との4週間連続投与による比較試験を実施した。その結果、最終全般改善度はC群がP群より有意に優れており (Mann-Whitney U 検定、 $z=3.33$ 、 $p<0.01$)、中等度改善以上でC群 60.6% (20/33例)、P群 16.7% (6/36例) であった。安全性については、C群、P群で、それぞれ、40例中 8例 (20.0%)、9件の副作用、44例中 4例 (9.1%)、6件の副作用が認められた。以上の結果より、クレムブテロール塩酸塩は気管支喘息に対し、1回 20 μ g、1日 2回の少量経口連続投与により、プロカテロール塩酸塩水和物に比較して優れた成績が認められ、その有用性が期待できる新しい β 刺激薬と考えられた²⁰⁾。

[江頭 洋祐ほか：臨牀と研究 1985; 62(3): 1001-1014.]

④ 小児気管支喘息に対する長時間持続性を検討する比較試験

(サルブタモール硫酸塩、テルブタリン硫酸塩を対照薬とした連続投与試験)

小児気管支喘息患者 127例を対象に、クレムブテロール塩酸塩錠を0.6 μ g/kg/日

(C群: 67例)、サルブタモール硫酸塩錠を0.3mg/kg/日 (S群: 35例) またはテルブタリン硫酸塩錠を6歳以上の小児には6mg/日、5歳以下の小児には3mg/日 (T群: 25例) 経口投与し、比較試験を実施した。試験期間は投与開始から発作が止まるまでとし、最長1週間とした。その結果、朝の%PFR値は、C群、S群およびT群の全群で、全試験期間を通じて改善が見られ、気管支拡張作用の長期間持続性を示した。全般改善度については、軽度改善以上は、C群、S群およびT群それぞれ、67例中 61例 (91.0%)、35例中 29例

(82.9%) 25例中 22例 (88.0%) であった。副作用発現例数は、C群、S群およびT群それぞれ、1.5% (1/67例)、2.9% (1/35例)、0% (0/25例) であった。以上の結果より、クレムブテロール塩酸塩は重症小児気管支喘息の治療において重要な morning dipping の抑制に特に有用な薬剤であると考えられた²¹⁾。

[西田 勝ほか：小児科臨床 1992; 45(2): 413-424.]

⑤ 急性気管支炎に対する一般臨床比較試験

(封筒法によるホルモテロールフマル酸塩水和物を対照とする比較試験)

成人の急性気管支炎患者 134 例を対象に、クレンプテロール塩酸塩錠 1 回 20 μ g \times 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 \times 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。安全性については、C 群で、60 例中 18 例 (30.0%)、23 件の副作用、F 群で、62 例中 39 例 (62.9%)、57 件の副作用が認められ、両群とも重篤なものはなかった。有用度については、有用以上で、C 群で、59 例中 37 例 (62.7%)、F 群で、62 例中 32 例 (51.6%) であった。以上の結果より、クレンプテロール塩酸塩は急性気管支炎に対して有用な薬剤であることが確認された¹¹⁾。

〔高橋 昭三ほか：臨床医薬 1992; 8(5): 1149-1164.〕

⑥ 気管支喘息に対する一般臨床比較試験

(サルブタモール硫酸塩、プラセボを対照薬とした、morning dipping に対する影響の比較臨床試験)

気管支喘息患者に特徴的に認められる夜間～早朝にかけての morning dipping に対する β 刺激剤の影響を検討するため、25 例の気管支喘息患者をクレンプテロール塩酸塩投与群 (C 群：9 例)、サルブタモール硫酸塩群 (S 群：9 例)、プラセボ群 (P 群：7 例) に分け、各薬剤を午後 9 時に投与し、その前後の自覚症状、理学的所見、肺機能について、翌朝午前 8 時まで追跡観察した。その結果、早朝の FEV₁ や PEFR の肺機能の増減量をみると、FEV₁ では、各群の薬剤投与 1 時間後、2 時間後、9 時間後、11 時間後の平均値は、C 群 +108、+209、+83、+139、S 群 +164、+183、-71、-62、P 群 -189、-167、-436、-78 で、C 群では、薬剤投与後 11 時間にわたって、改善を保持していたが、P 群では、観察期間を通じて減少する結果であった。また、PEFR では、C 群 +0.35、+0.57、-0.17、-0.18、S 群では、+0.50、+0.51、-0.32、-0.17、P 群では、-0.71、-0.68、-1.41、-0.38 であり、P 群は、投与 11 時間後まで減少しているが、C 群、S 群では、投与後 2 時間までは増加して、9 時間以降は減少する結果となった。副作用は、C 群において、1 例に振戦、S 群に、心悸亢進、不整脈が各 1 例認められた。喘息発作については、午後 9 時からの喘息発作点数で各群で 1 時間後、2 時間後、9 時間後、11 時間後で比較すると、C 群で、-0.28、-0.22、 ± 0 、-0.44、S 群で、+0.06、-0.06、+0.61、+0.11、P 群で、+1.00、+0.71、+1.71、+0.58 となり、P 群では観察期間をとおして、発作点数が増加していたが、C 群においては、投与後、発作点数が増加することはなかった。夜間睡眠に対する影響は、P 群で 7 例中 5 例 (71.9%) に睡眠障害が認められたが、C 群では、9 例中 1 例 (11.1%)、S 群では、9 例中 2 例 (22.2%) に睡眠障害が認められた²²⁾。

〔笛木 隆三ほか：アレルギーの臨床 1984; 4(13): 1016-1022.〕

V. 治療に関する項目

《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、クレムテロール塩酸塩錠 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、 $p=0.003$ ）。副作用発生例数は、C 群で 12.6%

（13/103 例）、12.7%（13/102 例）であった。以上の結果より、クレムテロール塩酸塩は腹圧性尿失禁に対して優れた薬剤であることが確認された¹²⁾。

[島崎 淳ほか：泌尿器外科 1989; 2(11): 1179-1198.]

3) 安全性試験

《気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫、急性気管支炎》

長期投与試験

気管支喘息患者 65 例、慢性気管支炎及び肺気腫患者各 1 例の計 67 例を対象に、クレム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%、軽度改善以上で 91.0% 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%）3 件であった。以上の結果より、クレムテロール塩酸塩は長期投与しても有用な薬剤であると考えられた²³⁾。

[川合 満ほか：薬理と治療 1984; 12(8): 3573-3614.]

注)本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人には 1 回クレム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。」である。

《腹圧性尿失禁》

腹圧性尿失禁に対する長期使用経験

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

[安田 耕作ほか：西日本泌尿器科 1989; 51(6): 2129-2137.]

4) 患者・病態別試験

《気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫、急性気管支炎》

- ① 気管支喘息患者 238 例を対象に、クレンプテロール塩酸塩錠を 1 回 10 μ g、20 μ g 及び 30 μ g、1 日 2 回、4 週間連続経口投与し、その臨床効果及び安全性の検討、並びに至適用量の再検討を行った。その結果、最終全般改善度は中等度改善以上で 41.0%、軽度改善以上で 73.1% であった。副作用は 238 例中 47 例 (19.7%) に 68 件認められ、その主なものは振戦、心悸亢進であった。用量別の全般改善度は、軽度改善以上で 1 回 10 μ g 群 68.7% (46/67 例)、20 μ g 群 74.4% (96/129 例)、30 μ g 群 86.4% (19/22 例) の結果であった。なお、患者背景をみると、高用量群において、重症患者が多い傾向があったが、病態別の詳細な検討は実施していない。以上の結果より、本剤の気管支喘息に対する連続投与の有効性が示され、1 回 20 μ g、1 日 2 回の投与方法が連続投与には適しているものと考えられた²⁵⁾。

〔栗原 直嗣ほか：薬理と治療 1984; 12(5): 2015-2035.〕

- ② 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 82 例中 17 例 (20.7%) に認められ、その主なものは振戦、心悸亢進であった。以上の結果より、本剤は慢性閉塞性肺疾患に対する効果が示された¹³⁾。

〔滝島 任ほか：薬理と治療 1984; 12(8): 3627-3640.〕

- ③ 小児気管支喘息患者 43 例を対象に、クレンプテロール塩酸塩錠を 0.74 \pm 0.18 μ g/kg/日 (平均 \pm 標準偏差) を 1 日 2 回に分け、1 週間連続経口投与した。その結果、全般改善度は中等度改善以上で 57.1% (24/42 例)、軽度改善以上で 85.7% (36/42 例) であった。副作用は 1 例に振戦、嘔気を認めた。以上の結果より、本剤は気管支喘息に対し臨床効果を期待できる薬剤である²⁶⁾。

〔飯倉 洋治ほか：小児科診療 1984; 47(9): 1446-1452.〕

- ④ 小児の急性気管支炎 32 例、喘息性気管支炎 29 例を対象に、クレンプテロール塩酸塩錠を 0.71 \pm 0.21 μ g/kg/日 (平均 \pm 標準偏差) を 1 日 2 回に分け、1~2 週間連続経口投与した。その結果、全般改善度は中等度改善以上が、急性気管支炎で 71.9% (23/32 例)、喘息性気管支炎で 86.2% (25/29 例) であった。副作用及び臨床検査値異常は認められなかった。以上の結果より、本剤は小児の急性気管支炎及び喘息性気管支炎に対して、有用性が確認された²⁷⁾。

〔山田 政功ほか：小児科臨床 1989; 42(6): 1384-1398.〕

- ⑤ 咳嗽を主訴とする成人の急性気管支炎患者 53 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、7 日間経口投与した。その結果、全般改善度は中等度改善以上で 66.0% (35/53 例)、軽度改善以上で 90.6% (48/53 例) であった。副作用は 53 例中 15 例 (28.3%) に認められ、その主な症状は振戦及び動悸であった。以上の結果より、本剤は急性気管支炎の諸症状の緩解に有用な薬剤であることが確認された²⁸⁾。

〔足立 満ほか：臨床医薬 1989; 5(5): 961-981.〕

V. 治療に関する項目

- ⑥ 成人の気管支喘息患者 34 例を対象に、クレンプテロール塩酸塩顆粒剤^{*}を 1 日 2 回（朝・就寝前、40 μ g/日）4 週間経口投与した。その結果、解析対象 29 例における全般改善度は中等度改善以上で 62.1%（18/29 例）であった。副作用は 32 例中 5 例（15.6%）に 6 件認められたが、いずれも症状は軽度であり、自然軽快あるいは減量または投与中止後に消失した。以上の結果より、成人の気管支喘息に対してクレンプテロール塩酸塩顆粒剤^{*}は、症状に応じて微量調整が容易な有用な薬剤と考えられた²⁹⁾。

〔足立 満ほか：薬理と治療 1995; 23(12): 3325-3342.〕

- ⑦ 小児の気管支喘息患者 32 例を対象に、クレンプテロール塩酸塩顆粒剤^{*}を 1 日 2 回（朝・就寝前、0.6 μ g/kg/日）1 週間経口投与した。その結果、解析対象 28 例における全般改善度は中等度改善以上で 57.1%（16/28 例）であった。副作用は 32 例中 1 例（3.1%）に軽度の嘔気及びふらふら感が認められたが、投与中止後に消失した。以上の結果より、小児の気管支喘息に対してクレンプテロール塩酸塩顆粒剤^{*}は、体重に見合った用量の調整も容易な有用な薬剤と考えられた¹⁴⁾。

〔三河 春樹ほか：薬理と治療 1995; 23(12): 3343-3360.〕

《腹圧性尿失禁》

- ① 腹圧性尿失禁患者 33 例を対象に、クレンプテロール塩酸塩顆粒剤^{*}を 1 回 20 μ g、1 日 2 回（朝・夕食後）2 週間経口投与した。その結果、解析対象 28 例における全般改善度は中等度改善以上で 60.7%（17/28 例）であった。副作用は解析対象 29 例中 5 例（17.2%）に 7 件発生し、その内訳は軽度の動悸 1 件、手指のふるえ 2 件及び両足のひきつれ感 1 件、中等度の手のふるえ 2 件及び血圧上昇 1 件であり、いずれも自然軽快あるいは減量または投与中止後消失した。以上の結果より、腹圧性尿失禁に対してクレンプテロール塩酸塩顆粒剤^{*}は、症状に応じて投与量の調整が容易な有用な薬剤と考えられた³⁰⁾。

〔河邊 香月ほか：薬理と治療 1995; 23(12): 3361-3377.〕

- ② 腹圧性尿失禁患者 32 例を対象に、クレンプテロール塩酸塩顆粒剤^{*}を 1 回 20 μ g、1 日 2 回（朝・夕食後）2 週間経口投与した。その結果、解析対象 27 例における全般改善度は中等度改善以上で 59.3%（16/27 例）であった。副作用は解析対象 31 例中 10 例（32.3%）に 17 件発生し、その内訳は循環器系（動悸）が 1 件、消化器系（下痢、下腹部不快感、腹部膨満感、胸やけ、口渇）が 6 件、精神・神経系（振戦、手のふるえ、手のこわばり、足先の痙攣、頭痛）が 8 件、その他（脱力感、目のかすみ）が 2 件であった。いずれも特別の処置を必要とせず、投与継続中あるいは投与終了後または投与中止後に消失した。以上の結果より、腹圧性尿失禁に対してクレンプテロール塩酸塩顆粒剤^{*}は、必要に応じて投与量の調整も容易な有用な薬剤と考えられた³¹⁾。

〔島崎 淳ほか：薬理と治療 1995; 23(12): 3379-3395.〕

*：スピロペント顆粒（クレンプテロール塩酸塩顆粒剤）は、2019年3月31日をもって薬価基準から削除となっている。

(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)

《腹圧性尿失禁》

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

安全性の集計解析対象症例の 2,085 例において副作用は 167 例 217 件が発現し、副作用発現症例率は 8.01% (167/2,085) であった。重篤度別の集計では、77.9% (169/217) が軽微な副作用で重篤な副作用はなかった。また未知の副作用は 14.3% (31/217) が発現し、このうち中等度の副作用は 6 件、軽微な副作用は 25 件であった。

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

スピロペント顆粒*の使用成績調査は連続調査方式で実施し、調査票を 75 例収集した。このうちの 69 例を安全性の集計解析対象及び有効性の集計解析対象として集計解析を実施した。

安全性の集計解析対象症例の 69 例において副作用は 6 例 6 件が発現した。副作用発現症例率は 8.70% (6/69) であった。重篤な副作用が発現した症例はなく、中等度が 1 件、軽微が 5 件であった。

有効性は、尿失禁回数及び尿失禁量などの自覚症状の推移を踏まえた全般改善度で評価した。有効性の集計解析対象 69 例での全般改善度の「改善」以上は、64.2% (43/67) であった。

* : スピロペント顆粒は、2019 年 3 月 31 日をもって薬価基準から削除となっている。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

カテコールアミン誘導体（dl-イソプレナリン塩酸塩、オルシプレナリン硫酸塩、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）

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、 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・気管支領域〉

気管及び気道平滑筋を弛緩させ、気管支痙攣の緩解作用並びに抗喘息作用を発現する。その作用は太い気道（中枢気道）だけでなく、より細い気道（末梢気道）に対しても有効である。さらに抗アレルギー作用、気道浄化作用並びに気道過敏性亢進・気道上皮傷害の改善作用も有している。またそれらの作用は強く、持続性を有している^{2)~6)、32)~42)}。

〈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、畜尿機能を改善する^{7)~8)、43)、44)}。

(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、経口投与で、dl-イソプレナリン塩酸塩及びサルブタモール硫酸塩より強いことが確認されている^{4)、32)}。

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、dl-イソプレナリン塩酸塩、クロルプレナリン及びサルブタモール硫酸塩より長いことが確認されている⁴⁾。

3) 末梢気道拡張作用

イヌを用いた tantalum bronchogram による試験で、クレンブテロール塩酸塩は細い気管支に対し dl-イソプレナリン塩酸塩より強い拡張作用を示した²⁾。

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 dl-イソプレナリン塩酸塩より優れた β_2 選択性を示した¹⁾。

5) 抗アレルギー作用

ラットでのデキストラン浮腫、PCA 反応、血管透過性及び肥満細胞からのヒスタミン遊離、並びに成人気管支喘息患者での皮内反応に対する抑制を指標としたクレンプテロール塩酸塩の抗アレルギー作用は、いずれもサルブタモール硫酸塩より強いことが確認されている^{5), 33)}。また、クレンプテロール塩酸塩には、モルモット肺からの SRS-A 様物質遊離抑制作用も認められている³⁴⁾。

6) 気道分泌系に対する作用

ラットの気道を用いた試験でクレンプテロール塩酸塩は、気道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³⁵⁾。

7) 気道過敏性亢進抑制及び気道上皮傷害抑制作用

イヌのインフルエンザ C ウイルス感染モデルにおいて、クレンプテロール塩酸塩は気道過敏性亢進及び気道上皮傷害を抑制することが認められている³⁾。

8) 膀胱内圧低下作用

麻酔ラットを用いた膀胱内圧測定試験で、クレンプテロール塩酸塩は静脈内投与により膀胱の内圧低下を示した⁴³⁾。

9) 膀胱平滑筋弛緩作用

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

10) 外尿道括約筋に対する作用

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

摘出気管平滑筋標本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> ($10^{-10} \sim 10^{-8} \text{mol/L}$)	クレンプテロール塩酸塩は 10^{-10}mol/L 以上の濃度で、自発性張力及びヒスタミン、アセチルコリン及びプロスタグランジン F 2α による収縮を抑制した ⁴⁾ 。
2. 気管支痙攣緩解作用	イヌ	i.v. (10~100 $\mu\text{g/kg}$)	ヒスタミン、アセチルコリンによる気管支痙攣に対し、クレンプテロール塩酸塩は緩解作用を示し、その 50% 緩解作用用量はそれぞれ 32.3、39.4 $\mu\text{g/kg}$ であった ⁴⁾ 。
3. 抗喘息作用	モルモット	p.o.	アセチルコリン、ヒスタミン、卵白抗原等の痙攣誘発物質による喘息様症状に対し、強力な抑制作用を示した ⁴⁾ 。
4. 作用の持続時間	イヌ	i.v.	ヒスタミン及びアセチルコリンによる気管支痙攣の緩解作用の持続性は、イソプロテレノールは 5 分以内、サルブタモールは 15 分以内、クロルプレナリンは 30 分以内であるが、クレンプテロール塩酸塩は 3 時間以上持続した ⁴⁾ 。

VI. 薬効薬理に関する項目

試験項目	動物種	投与経路 (投与量)	試験成績
5. β_2 選択性	モルモット	<i>in vitro</i>	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る ^り 。
6. c-AMP 量に対する作用	モルモット	i.v. (10~100 μ g/kg)	クレンプテロール塩酸塩は気管のc-AMP量を1 μ g/kg以上の投与量で用量に比例して増加させた。この作用はプロプラノロールにより抑制された ³⁹⁾ 。
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	p.o. (1~30 μ g/kg)	クレンプテロール塩酸塩は3 μ g/kg以上で、用量依存性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	p.o. (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	p.o. (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で用量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	p.o. (10~300 μ g/kg)	カラゲニン浮腫に対しクレンプテロール塩酸塩はその1時間値及び2時間値を用量依存的に抑制した。1時間値の30%抑制用量はクレンプテロール塩酸塩で16 μ g/kgであった ⁴⁵⁾ 。
9. 気道液分泌に及ぼす作用	ウサギ	p.o. (10~1000 μ g/kg)	クレンプテロール塩酸塩は100 μ g/kg以上で用量に依存して気道液量を減少させ、この作用は長時間持続した ⁴⁾ 。
10. 線毛運動に及ぼす作用	ハト	i.m. (20~100 μ g/kg)	クレンプテロール塩酸塩は100 μ g/kg投与により有意な線毛運動の亢進を示した ⁴⁾ 。

VI. 薬効薬理に関する項目

急性気管支炎に対する効力を裏付ける試験成績一覧表

試験項目	動物種	投与経路 (投与量)	試験成績
気道過敏性亢進に対する作用	イヌ	p.o. (1.3μg/kg)	ウイルス接種後 14 日目に、気道過敏性の亢進を認めた。これに対し、クレンプテロール塩酸塩の 3μg/kg 投与群で、有意 (p<0.05) な気道過敏性の抑制を認めた ³⁾ 。
気道上皮傷害に対する作用	イヌ	p.o. (1.3μg/kg)	ウイルス接種後 14 日目に、気道上皮の傷害を認めた。これに対し、クレンプテロール塩酸塩の 1μg/kg 投与群では気道上皮傷害の有意 (p<0.05) な抑制を認め、3μg/kg 投与群では抑制傾向 (p<0.1) を認めた ³⁾ 。

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	i.v. (1~1000μg/kg)	膀胱内圧は 10μg/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 ⁴³⁾ 。
2. 膀胱平滑筋の静止張力に対する作用	ウサギ	摘出 (10 ⁻¹⁰ ~10 ⁻⁷ mol/L)	膀胱平滑筋は 10 ⁻¹⁰ mol/L より濃度依存的に弛緩した。 EC50=4.7×10 ⁻⁸ mol/L しかし、尿道平滑筋にはほとんど影響しなかった ⁷⁾ 。
3. 膀胱平滑筋の収縮に対する作用	ウサギ	摘出 (10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁷ mol/L)	アセチルコリン (10 ⁻⁵ mol/L) 及び経壁刺激 (20Hz) による膀胱の収縮反応を濃度依存的に抑制した ⁷⁾ 。 アセチルコリン: EC50=1.4×10 ⁻⁸ mol/L 経壁刺激: EC50=2.0×10 ⁻⁹ mol/L
4. 外尿道括約筋の経壁刺激収縮に対する作用	ウサギ	摘出 (10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁶ mol/L)	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・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

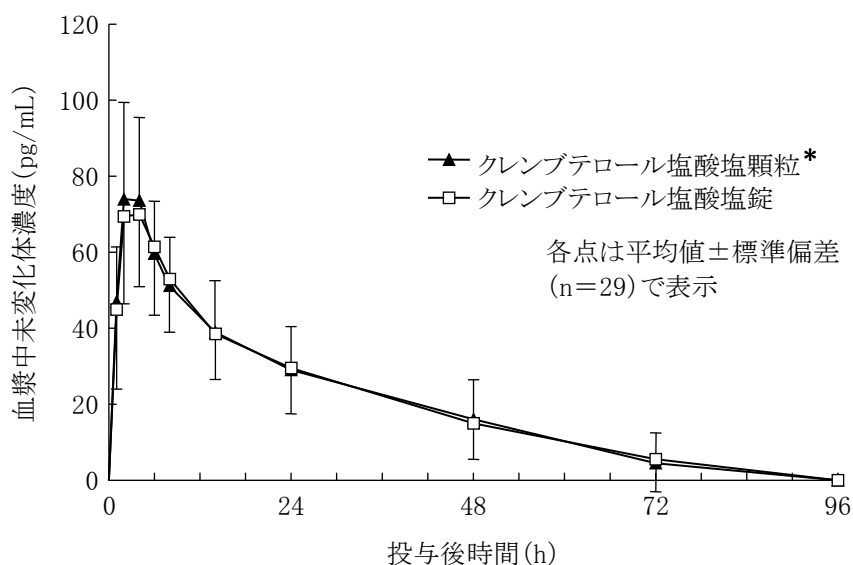
投与後 2～5 時間^{40), 46)}

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人男子にスピロペント錠又は顆粒*をクレンプテロール塩酸塩として 20 μ g 経口投与したときの血漿中未変化体濃度は、投与後 2～5 時間で最大に達した。また薬物動態学的パラメータを比較すると両剤に有意な差は認められなかった。

なお、健康成人男子にスピロペント錠を経口投与したときの血中半減期は約 35 時間で、連続投与時の血中濃度は 1 日 2 回投与の場合、3～4 日目でほぼ一定となった^{40), 46)}。

健康成人男子にクレンプテロール塩酸塩顆粒* 1g または
クレンプテロール塩酸塩錠 2錠を単回服用させた時の血漿中未変化体濃度の経時的推移



薬物動態学的パラメータ

	Cmax (pg/mL)	Tmax (h)	AUC (pg · h/mL)	MRT (h)
錠	79.4±21.3	3.6±1.8	1935±706	21.92±7.10
顆粒	80.3±25.0	3.5±1.4	1939±696	21.81±6.25

* : スピロペント顆粒 (クレンプテロール塩酸塩顆粒) は、2019年3月31日をもって薬価基準から削除となっている。

(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

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

健康成人男子 3 例 (年齢 34~43 歳、体重 61~68kg) に、クレンブテロール塩酸塩錠剤 80 μ g を服用させ、投与後 72 時間まで経時的に採血した血漿試料を用いて、遠心限外ろ過法により血漿中未変化体のたん白結合率を求めた。未変化体濃度の測定は酵素免疫測定法により行った。このときのたん白結合率は投与後 72 時間まで 89~98%であった^{40)~41)}。

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。

3. 吸収

吸収部位：小腸

VII. 薬物動態に関する項目

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

〈参考：ラット〉

ラットの妊娠後期に投与すると、子宮筋の収縮を抑制して分娩遅延をおこすこと及び胎盤通過性を有することが報告されている^{47)~49)}。

(3) 乳汁への移行性

〈参考：ラット〉

ラットで、乳汁への移行性が報告されている^{47)~49)}。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

〈参考：ラット〉

ラットに経口投与したときの臓器組織への分布は、肝、副腎、腎、脾及び肺のレベルが高く、心、血漿及び脳では低レベルであった。全身オートラジオグラフィーにおいても同様な分布が認められた。また、連続投与では、ほとんどの臓器組織で7回ないし13回投与で飽和傾向を示し、投与終了後の消失を検討した結果、いずれの臓器組織においても残留性は認められなかった⁵⁰⁾。

5. 代謝

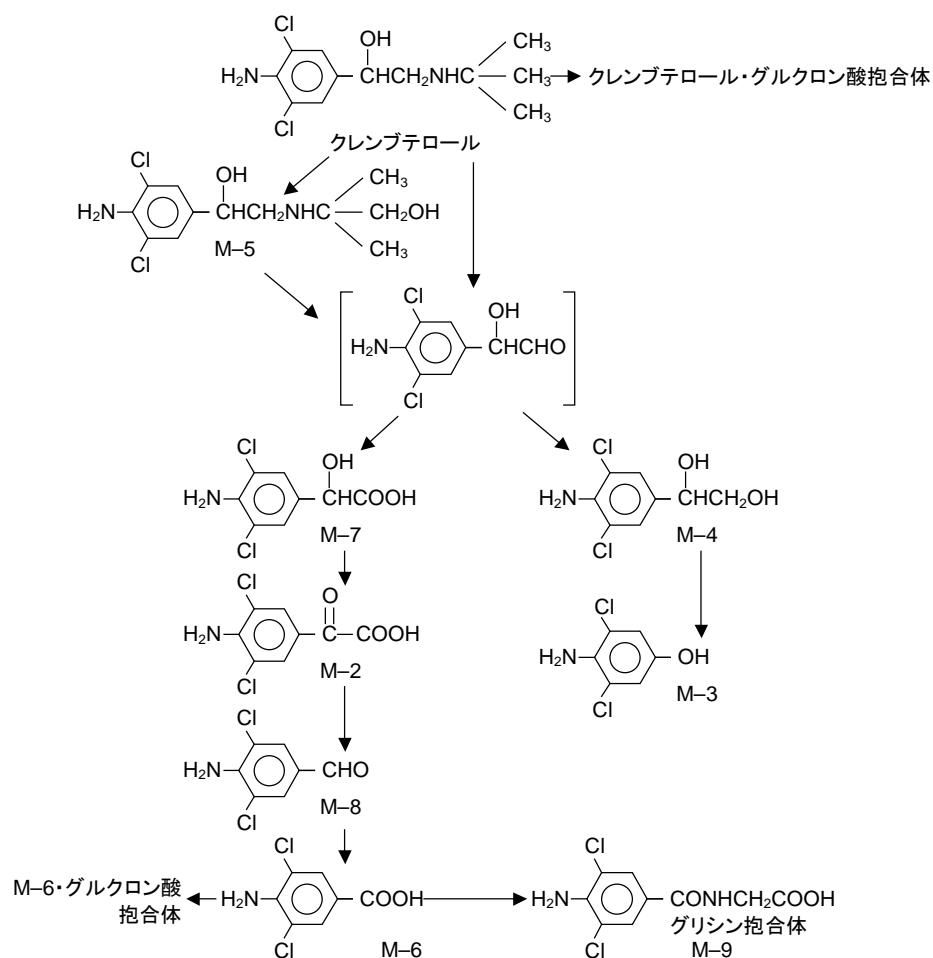
(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人男子にクレンプテロール塩酸塩錠剤を40 μ g 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⁵¹⁾。

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。

〈参考：ラット、イヌ〉

ラット及びイヌの血漿中では、主として未変化体が認められた。薬効発現部位である肺組織中では、ほとんど未変化体であった。ラット及びイヌの尿中には、主として未変化体が排泄され、その他代謝物としてM-7及びM-9 (M-6のグリシン抱合体) が共通して認められたが、イヌではさらに未変化体及びM-6のグルクロン酸抱合体が認められた。クレンプ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かると考えられた。また、代謝経路は次のように推定された⁵²⁾。



〈参考〉動物におけるクレンブテロール塩酸塩の推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

〈参考：イヌ〉

生体内では、ほとんどが未変化体として存在するが、わずかではあるが得られた代謝物 M-7 について薬効なら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^{32), 53)}。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

排泄部位：腎臓

(2) 排泄率

健康成人男子にクレンブテロール塩酸塩錠剤を 20、40 及び 80 μ g 経口投与したとき、いずれの用量においても、投与後 72 時間までに未変化体が 18~22%尿中に排泄された⁴⁰⁾。また、健康成人 6 例に対し ¹⁴C-クレンブテロール塩酸塩 20 μ g を経口投与後、尿中放射能の累積排泄（投与量に対する%）を経時的に測定した結果、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⁵¹⁾。

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。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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. 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者

(解説)

1. 本剤の薬理作用から下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)を合併している患者では、尿閉を誘発する可能性があることから設定した。
2. 本剤に含まれる成分に対し過敏症の既往歴のある患者について、副作用の再発を防止するために設定した。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

5. 慎重投与内容とその理由

- (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。]
- (2) 高血圧症の患者 [血圧が上昇することがある。]
- (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。]
- (4) 糖尿病の患者 [症状が増悪するおそれがある。]
- (5) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

(解説)

- (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。
- (2) β 刺激薬は、 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。
- (3) β 刺激薬は、心拍出量、心拍数を上昇させる傾向にあるため設定した。
- (4) β 刺激薬は、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。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。
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。
- (2) 気管支喘息治療の長期管理において、本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激薬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、効果が十分でなくなってきた場合には、喘息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と共に、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるため、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。
- (3) 用法・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。なお、小児に投与する場合には、使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。
- (4) 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。
- (5) 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るよう指導すること。
- (6) 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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カテコールアミン製剤 アドレナリン イソプロテレノール等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	カテコールアミン製剤の併用によりアドレナリン作動性神経刺激の増大が起こる。
キサンチン誘導体 テオフィリン アミノフィリン水和物 ジプロフィリン等 ステロイド剤 ベタメタゾン プレドニゾロン ヒドロコルチゾンコハク酸 エステルナトリウム等 利尿剤 フロセミド等	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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

効能・効果が気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫、急性気管支炎の気道閉塞性障害に基づく呼吸困難など諸症状の緩解では、スピロペント錠承認時、効能・効果追加承認時、スピロペント顆粒*承認時及び使用成績調査における安全性評価対象13,517例中499例（3.7%）に624件の副作用が認められた。主な症状は振戦270件（2.0%）、動悸158件（1.2%）等であり、副作用とされた臨床検査値の変動は、AST（GOT）上昇3件（0.02%）、ALT（GPT）上昇3件（0.02%）等であった。（再審査終了時）

効能・効果が腹圧性尿失禁では、スピロペント錠承認時、スピロペント顆粒*承認時及び使用成績調査における安全性評価対象2,674例中265例（9.9%）に352件の副作用が認められた。主な症状は振戦96件（3.6%）、腹痛24件（0.9%）等であり、副作用とされた臨床検査値の変動は、血圧上昇6件（0.2%）、AST（GOT）上昇3件（0.1%）等であった。（再審査終了時）

*：スピロペント顆粒は、2019年3月31日をもって薬価基準から削除となっている

(2) 重大な副作用と初期症状

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、キサンチン誘導體、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。

〈参考文献〉

Haalboom, JRE, et al : Lancet 1985; 1(8438): 1125-1127.

(3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

頻度 種類	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注)}		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（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇
泌尿器			排尿障害
その他			全身倦怠感、浮腫、ほてり

注)このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〈呼吸器－錠剤・顆粒剤*〉(その①)

	呼 吸 器			
	承認時までの調査		使用成績調査	計
	錠 ¹⁾	顆粒 ²⁾ *	錠 ³⁾	
安全性評価対象例数	1,275	64	12,178	13,517
副作用発現例数	178	6	315	499
副作用発現件数	245	8	371	624
副作用発現例数率 (%)	13.96	9.38	2.59	3.69
種類別副作用発現件数 (%)				
過敏症	1件 (0.08)	1件 (1.56)	19件 (0.16)	21件 (0.16)
発疹	1 (0.08)	1 (1.56)	12 (0.10)	14 (0.10)
そう痒	-	-	7 (0.06)	7 (0.05)
精神・神経系	121件 (9.49)	5件 (7.82)	223件 (1.83)	349件 (2.58)
振戦	104 (8.16)	3 (4.69)	163 (1.34)	270 (2.00)
筋痙直	-	-	26 (0.21)	26 (0.19)
関節痛	-	-	1 (0.01)	1 (0.01)
四肢しびれ感	2 (0.16)	1 (1.56)	6 (0.05)	9 (0.07)
口唇しびれ感	-	-	1 (0.01)	1 (0.01)
手指感覚異常	-	-	1 (0.01)	1 (0.01)
頭痛	8 (0.63)	-	6 (0.05)	14 (0.10)
興奮	3 (0.24)	-	4 (0.03)	7 (0.05)
不眠	1 (0.08)	-	3 (0.02)	4 (0.03)
発汗	-	-	2 (0.02)	2 (0.01)
寝汗	-	-	1 (0.01)	1 (0.01)
眼圧亢進	-	-	-	-
めまい	2 (0.16)	1 (1.56)	6 (0.05)	9 (0.07)
目のかすみ	-	-	-	-
耳鳴り	-	-	-	-
眠気	1 (0.08)	-	3 (0.02)	4 (0.03)
ほてり	-	-	-	-
循環器	94件 (7.37)	1件 (1.56)	78件 (0.64)	173件 (1.28)
動悸	90 (7.06)	1 (1.56)	67 (0.55)	158 (1.17)
頻脈	2 (0.16)	-	9 (0.07)	11 (0.08)
不整脈	1 (0.08)	-	1 (0.01)	2 (0.01)
血圧上昇	1 (0.08)	-	-	1 (0.01)
狭心痛	-	-	1 (0.01)	1 (0.01)
消化器	20件 (1.57)	1件 (1.56)	34件 (0.28)	55件 (0.41)
嘔気	14 (1.10)	1 (1.56)	13 (0.11)	28 (0.21)
嘔吐	-	-	2 (0.02)	2 (0.01)
食欲不振	2 (0.16)	-	6 (0.05)	8 (0.06)
食道異物感	-	-	-	-
腹痛	1 (0.08)	-	8 (0.07)	9 (0.07)
腹部膨満感	-	-	-	-
下痢	2 (0.16)	-	1 (0.01)	3 (0.02)
便秘	1 (0.08)	-	-	1 (0.01)
便意増強	-	-	-	-
消化管障害	-	-	1 (0.01)	1 (0.01)
口渇	-	-	-	-
口唇の荒れ	-	-	1 (0.01)	1 (0.01)
口内炎	-	-	-	-
舌荒れ	-	-	-	-
胸やけ	-	-	2 (0.02)	2 (0.01)

1) 1986年錠承認時および1995年急性気管支炎追加承認時集計結果の合計

2) 1997年顆粒*追加承認時集計結果、

3) 1994年錠,呼吸器再審査終了時市販後調査集計結果

* : スピロペント顆粒は、2019年3月31日をもって薬価基準から削除となっている

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

〈呼吸器-錠剤・顆粒剤*〉(その②)

	呼 吸 器			
	承認時までの調査		使用成績調査	計
	錠 ¹⁾	顆粒 ²⁾ *	錠 ³⁾	
肝臓			7件 (0.06)	7件 (0.05)
AST (GOT)、ALT (GPT) 上昇	-	-	6 (0.05)	6 (0.04)
黄疸	-	-	1 (0.01)	1 (0.01)
泌尿器系障害				
排尿障害	-	-	-	-
夜尿	-	-	-	-
頻尿	-	-	-	-
蛋白尿	-	-	-	-
尿中 WBC 増加	-	-	-	-
呼吸器系障害			1件 (0.01)	1件 (0.01)
呼吸困難	-	-	1 (0.01)	1 (0.01)
空気飢餓感	-	-	-	-
咳嗽	-	-	-	-
代謝・栄養障害				
ALP 上昇	-	-	-	-
血清カリウム上昇	-	-	-	-
血球・血小板障害				
血清ビリルビン上昇	-	-	-	-
白血球減少	-	-	-	-
血小板増加	-	-	-	-
その他	9件 (0.71)		9件 (0.07)	18件 (0.13)
全身倦怠感	8 (0.63)	-	4 (0.03)	12 (0.09)
浮腫	1 (0.08)	-	3 (0.02)	4 (0.03)
悪寒	-	-	1 (0.01)	1 (0.01)
胸痛	-	-	1 (0.01)	1 (0.01)
胸苦しさ	-	-	-	-

1) 1986年錠承認時および1995年急性気管支炎追加承認時集計結果の合計

2) 1997年顆粒*追加承認時集計結果

3) 1994年錠呼吸器再審査終了時市販後調査集計結果

*：スピロペント顆粒は、2019年3月31日をもって薬価基準から削除となっている

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

〈尿失禁－錠剤〉(その①)

	錠 剤		
	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	計
調査施設数	49	418	461
調査症例数	460	2,085	2,545
副作用等の発現症例数	77	167	244
副作用等の発現件数	105	217	322
副作用等の発現症例率 (%)	16.74	8.01	9.59
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害	1例 (0.22)	8例 (0.38)	9例 (0.35)
紅斑性発疹	-	1 (0.05)	1 (0.04)
そう痒 (症)	-	5 (0.24)	5 (0.20)
発疹	1 (0.22)	4 (0.19)	5 (0.20)
筋・骨格系障害	7例 (1.52)	3例 (0.14)	10例 (0.39)
筋痙直	7 (1.52)	3 (0.14)	10 (0.39)
中枢・末梢神経系障害	49例 (10.65)	63例 (3.02)	112例 (4.40)
振戦	37 (8.04)	49 (2.35)	86 (3.38)
頭痛	4 (0.87)	4 (0.19)	8 (0.31)
四肢しびれ (感)	5 (1.09)	4 (0.19)	9 (0.35)
手指しびれ (感)	-	2 (0.10)	2 (0.08)
上肢しびれ (感)	-	2 (0.10)	2 (0.08)
上腕しびれ (感)	-	1 (0.05)	1 (0.04)
手足のしびれ (感)	-	2 (0.10)	2 (0.08)
顔面しびれ (感)	-	1 (0.05)	1 (0.04)
めまい	3 (0.65)	3 (0.14)	6 (0.24)
ふらつき (感)	-	1 (0.05)	1 (0.04)
ふらふら (感)	-	1 (0.05)	1 (0.04)
自律神経系障害	8例 (1.74)	18例 (0.86)	26例 (1.02)
血圧上昇	1 (0.22)	4 (0.19)	5 (0.20)
動悸	4 (0.87)	14 (0.67)	18 (0.71)
冷汗	1 (0.22)	-	1 (0.04)
頻脈	2 (0.43)	2 (0.10)	4 (0.16)
眼圧亢進	-	1 (0.05)	1 (0.04)
聴覚・前庭障害	1例 (0.22)	-	1例 (0.04)
耳鳴	1 (0.22)	-	1 (0.04)
視覚障害	-	2例 (0.10)	2例 (0.08)
霧視 (感)	-	1 (0.05)	1 (0.04)
流涙異常	-	1 (0.05)	1 (0.04)
精神障害	1例 (0.22)	1例 (0.05)	2例 (0.08)
眠気	-	1 (0.05)	1 (0.04)
不眠 (症)	1 (0.22)	-	1 (0.04)
消化管障害	27例 (5.87)	56例 (2.69)	83例 (3.26)
嘔気	2 (0.43)	9 (0.43)	11 (0.43)
嘔吐	-	1 (0.05)	1 (0.04)
下痢	-	4 (0.19)	4 (0.16)
口唇炎	-	1 (0.05)	1 (0.04)
口唇のあれ	1 (0.22)	-	1 (0.04)
口内炎	-	3 (0.14)	3 (0.12)
口渴	3 (0.65)	18 (0.86)	21 (0.83)
食欲不振	2 (0.43)	3 (0.14)	5 (0.20)
舌荒れ	-	1 (0.05)	1 (0.04)
腹痛	13 (2.83)	11 (0.53)	24 (0.94)
便秘	5 (1.09)	12 (0.58)	17 (0.67)
腹部膨満感	-	1 (0.05)	1 (0.04)
便意	1 (0.22)	-	1 (0.04)
食道異物感	-	1 (0.05)	1 (0.04)
消化管障害	-	1 (0.05)	1 (0.04)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

〈尿失禁－錠剤〉(その②)

	錠 剤		
	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数 (%)		
肝臓・胆管系障害	-	3例 (0.14)	3例 (0.12)
AST (GOT) 上昇	-	3 (0.14)	3 (0.12)
ALT (GPT) 上昇	-	1 (0.05)	1 (0.04)
代謝・栄養障害	-	3例 (0.14)	3例 (0.12)
AIP 上昇	-	1 (0.05)	1 (0.04)
血清カリウム上昇	-	1 (0.05)	1 (0.04)
血清カリウム低下	-	1 (0.05)	1 (0.04)
心拍数・心リズム障害	-	1例 (0.05)	1例 (0.04)
不整脈	-	1 (0.05)	1 (0.04)
呼吸器系障害	-	2例 (0.10)	2例 (0.08)
空気飢餓 (感)	-	1 (0.05)	1 (0.04)
呼吸困難	-	1 (0.05)	1 (0.04)
咳嗽	-	1 (0.05)	1 (0.04)
赤血球障害	-	4例 (0.19)	4例 (0.16)
血清ビリルビン上昇	-	2 (0.10)	2 (0.08)
貧血	-	1 (0.05)	1 (0.04)
赤血球減少	-	1 (0.05)	1 (0.04)
ヘマトクリット値減少	-	1 (0.05)	1 (0.04)
ヘモグロビン減少	-	1 (0.05)	1 (0.04)
白血球・網内系障害	-	1例 (0.05)	1例 (0.04)
白血球減少 (症)	-	1 (0.05)	1 (0.04)
血小板・出血凝血障害	-	1例 (0.05)	1例 (0.04)
血小板増加	-	1 (0.05)	1 (0.04)
泌尿器系障害	1例 (0.22)	16例 (0.77)	17例 (0.67)
蛋白尿	-	1 (0.05)	1 (0.04)
夜尿 (症)	-	2 (0.10)	2 (0.08)
尿中 WBC 増加	-	1 (0.05)	1 (0.04)
排尿障害	1 (0.22)	12 (0.58)	13 (0.51)
頻尿	-	1 (0.05)	1 (0.04)
一般的全身障害	10例 (2.17)	8例 (0.38)	18例 (0.71)
胸苦しさ	1 (0.22)	-	1 (0.04)
気分不良	-	3 (0.14)	3 (0.12)
全身倦怠 (感)	8 (1.74)	-	8 (0.31)
浮腫	-	2 (0.10)	2 (0.08)
ほてり	1 (0.22)	2 (0.10)	3 (0.12)
脱力 (感)	-	1 (0.05)	1 (0.04)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

〈尿失禁－顆粒剤*〉

	顆粒剤*		
	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	計
調査施設数	23	30	53
調査症例数	60	69	129
副作用等の発現症例数	15	6	21
副作用等の発現件数	24	6	30
副作用等の発現症例率 (%)	25.00	8.70	16.28
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数 (%)		
筋・骨格系障害	3例 (5.00)	-	3例 (2.33)
筋痙直	3 (5.00)	-	3 (2.33)
中枢・末梢神経系障害	10例 (16.67)	3例 (4.35)	13例 (10.08)
振戦	9 (15.00)	1 (1.45)	10 (7.75)
頭痛	1 (1.67)	-	1 (0.78)
手指しびれ (感)	-	1 (1.45)	1 (0.78)
めまい	-	1 (1.45)	1 (0.78)
自律神経系障害	3例 (5.00)	1例 (1.45)	4例 (3.10)
血圧上昇	1 (1.67)	-	1 (0.78)
動悸	2 (3.33)	1 (1.45)	3 (2.33)
視覚障害	1例 (1.67)	-	1例 (0.78)
視力異常	1 (1.67)	-	1 (0.78)
精神障害	-	1例 (1.45)	1例 (0.78)
眠気	-	1 (1.45)	1 (0.78)
消化管障害	4例 (6.67)	-	4例 (3.10)
口渇	1 (1.67)	-	1 (0.78)
下痢	2 (3.33)	-	2 (1.55)
胸やけ	1 (1.67)	-	1 (0.78)
腹部不快感	1 (1.67)	-	1 (0.78)
腹部膨満感	1 (1.67)	-	1 (0.78)
一般的全身障害	1例 (1.67)	1例 (1.45)	2例 (1.55)
全身倦怠 (感)	-	1 (1.45)	1 (0.78)
脱力 (感)	1 (1.67)	-	1 (0.78)

* : スピロペント顆粒は、2019年3月31日をもって薬価基準から削除となっている

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

患者背景別副作用発現状況一覧表〈呼吸器疾患－錠剤〉(その①)

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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

患者背景別副作用発現状況一覧表〈呼吸器疾患一錠剤〉(その②)

	対 象		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率 (%)
	要 因					
患者年齢別最大一日用量 (μg)	～ 4 歳	～10	86	-	-	-
		11～20	62	-	-	-
		21～30	11	-	-	-
		31～40	-	-	-	-
		41～50	-	-	-	-
		51～60	-	-	-	-
		61～	-	-	-	-
		未記載	2	-	-	-
		小計	161	-	-	-
	5 ～ 15 歳	～10	171	3	4	1.75
		11～20	1,420	17	20	1.20
		21～30	515	14	15	2.72
		31～40	200	8	9	4.00
		41～50	4	-	-	-
		51～60	4	-	-	-
		61～	2	-	-	-
		未記載	6	-	-	-
		小計	2,322	42	48	1.81
	16 ～ 60 歳	～10	44	2	3	4.55
		11～20	919	29	33	3.16
		21～30	692	16	24	2.31
		31～40	3,580	105	122	2.93
		41～50	3	2	3	66.67
		51～60	88	11	13	12.50
		61～	26	-	-	-
		未記載	6	1	1	16.67
		小計	5,358	166	199	3.10
	61 歳 ～	～10	52	-	-	-
11～20		846	23	25	2.72	
21～30		656	13	13	1.98	
31～40		2,680	68	81	2.54	
41～50		-	-	-	-	
51～60		84	3	5	3.57	
61～		17	-	-	-	
未記載		1	-	-	-	
小計		4,336	107	124	2.47	
年齢未記載	～10	-	-	-	-	
	11～20	-	-	-	-	
	21～30	1	-	-	-	
	31～40	-	-	-	-	
	41～50	-	-	-	-	
	51～60	-	-	-	-	
	61～	-	-	-	-	
	小計	1	-	-	-	

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

患者背景別副作用発現状況一覧表 〈呼吸器疾患－錠剤〉(その③)

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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

患者背景別副作用発現状況一覧表〈呼吸器疾患－錠剤〉(その④)

要 因		対 象	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率 (%)
使用期間 (日)		～ 7	12,175	63	80	0.52
		8 ～ 14	11,222	57	68	0.51
		15 ～ 28	9,535	50	60	0.52
		29 ～ 84	7,162	82	91	1.14
		85 ～ 168	3,052	33	40	1.08
		169 ～ 365	1,311	20	21	1.53
		366 ～	345	10	11	2.90
		不明	3	-	-	-
併用薬剤 の有無	あり		11,202	301	357	2.69
	なし		976	14	14	1.43
併用薬剤 の種類	カフェイン系製剤	あり	879	42	56	4.78
		なし	10,323	259	301	2.51
	鎮咳去痰剤	あり	5,740	162	192	2.82
		なし	5,462	139	165	2.54
	気管支拡張剤	あり	7,021	196	237	2.79
		なし	4,181	105	120	2.51
	副腎ホルモン剤	あり	1,121	67	87	5.98
		なし	10,081	234	270	2.32
	酵素製剤	あり	1,657	69	86	4.16
		なし	9,545	232	271	2.43
アレルギー用薬	あり	4,491	96	113	2.14	
	なし	6,711	205	244	3.05	
抗生物質	あり	1,027	25	34	2.43	
	なし	10,175	276	323	2.71	
化学療法剤	あり	394	8	9	2.03	
	なし	10,808	293	348	2.71	
合併症の 有無	あり		3,918	132	155	3.37
	なし		8,248	182	215	2.21
	未記載		12	1	1	8.33
合併症の 種類	血液疾患	あり	72	4	7	5.56
		なし	3,846	128	148	3.33
	肝疾患	あり	202	11	12	5.45
		なし	3,716	121	143	3.26
	腎疾患	あり	53	2	2	3.77
		なし	3,865	130	153	3.36
	精神・神経系疾患	あり	270	17	20	6.30
		なし	3,648	115	135	3.15
呼吸器疾患	あり	1,151	46	50	4.00	
	なし	2,767	86	105	3.11	
循環器系疾患	あり	1,506	52	65	3.45	
	なし	2,412	80	90	3.32	
重症度別	軽症		3,764	69	80	1.83
	中等症		6,664	170	198	2.55
	重症		1,058	45	54	4.25
	未記載		692	31	39	4.48

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

患者背景別副作用発現状況一覧表 〈尿失禁－錠剤〉(その①)

	要因	調査症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率 (%)
性別	男	275	23	31	8.36
	女	1,810	144	186	7.96
患者年齢 (歳)	15歳未満	9	1	1	11.11
	15～25歳未満	17	1	3	5.88
	25～35歳未満	51	2	2	3.92
	35～45歳未満	120	10	15	8.33
	45～55歳未満	310	28	38	9.03
	55～65歳未満	389	34	45	8.74
	65歳以上	1,189	91	113	7.65
入院・外来	外来	1,983	158	204	7.97
	入院	53	2	3	3.77
	入院・外来	47	7	10	14.89
	未記載	2	-	-	-
体重	40kg未満	50	6	8	12.00
	40～50kg未満	318	22	32	6.92
	50～60kg未満	504	38	47	7.54
	60～70kg未満	213	17	21	7.98
	70～80kg未満	35	3	6	8.57
	80kg以上	9	-	-	-
	不明	852	73	92	8.57
	未記載	104	8	11	7.69
出産歴	なし	131	12	15	9.16
	あり	1,261	98	129	7.77
	不明	416	34	42	8.17
	未記載	2	-	-	-
使用理由	腹圧性尿失禁	2,081	166	216	7.98
	その他	4	1	1	25.00
罹病期間	～1ヵ月間	187	19	27	10.16
	1ヵ月間超～6ヵ月間	384	22	27	5.73
	6ヵ月間超～1年間	258	16	20	6.20
	1年間超～3年間	427	37	43	8.67
	3年間超～5年間	164	11	13	6.71
	5年間超	150	11	16	7.33
	不明 未記載	509 6	51 -	71 -	10.02 -
合併症の有無	なし	1,385	95	121	6.86
	あり	552	61	79	11.05
	不明	148	11	17	7.43
合併症の種類	肝障害又は肝機能障害				
	なし	1,385	95	121	6.86
	あり	30	6	9	20.00
	腎障害又は腎機能障害				
	なし	1,385	95	121	6.86
	あり	15	1	1	6.67
	その他				
	なし	1,385	95	121	6.86
	あり	463	50	64	10.80
	重複				
なし	1,385	95	121	6.86	
あり	44	4	5	9.09	
高血圧					
なし	1,385	95	121	6.86	
あり	127	14	18	11.02	

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

患者背景別副作用発現状況一覧表 〈尿失禁－錠剤〉(その②)

	要因	調査症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率 (%)
本剤投与前の 重症度	軽症	942	78	102	8.28
	中等症	998	74	94	7.41
	重症	132	13	17	9.85
	判定不能	11	1	1	9.09
	未記載	2	1	3	50.00
尿失禁に 関する手術歴	なし	1,908	145	188	7.60
	あり	174	21	28	12.07
	未記載	3	1	1	33.33
最大 一日 投与 量	15歳未満				
	～10μg	2	-	-	-
	10μg超～20μg	6	1	1	16.67
	20μg超～30μg	-	-	-	-
	30μg超～40μg	1	-	-	-
	40μg超～50μg	-	-	-	-
	50μg超～60μg	-	-	-	-
	60μg超～70μg	-	-	-	-
	70μg超～80μg	-	-	-	-
	80μg超	-	-	-	-
	15～65歳未満				
	～10μg	12	2	2	16.67
	10μg超～20μg	314	21	27	6.69
	20μg超～30μg	55	3	3	5.45
	30μg超～40μg	494	46	68	9.31
	40μg超～50μg	-	-	-	-
	50μg超～60μg	12	3	3	25.00
	60μg超～70μg	-	-	-	-
	70μg超～80μg	-	-	-	-
	80μg超	-	-	-	-
	65歳以上				
	～10μg	20	-	-	-
	10μg超～20μg	459	35	43	7.63
	20μg超～30μg	128	9	10	7.03
	30μg超～40μg	568	45	56	7.92
40μg超～50μg	-	-	-	-	
50μg超～60μg	14	2	4	14.29	
60μg超～70μg	-	-	-	-	
70μg超～80μg	-	-	-	-	
80μg超	-	-	-	-	

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

患者背景別副作用発現状況一覧表 〈尿失禁－錠剤〉(その③)

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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

患者背景別副作用発現状況一覧表 〈尿失禁－顆粒剤*〉(その①)

	要因	調査症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率 (%)
性別	男	6	-	-	-
	女	63	6	6	9.52
年齢	15歳未満	-	-	-	-
	15～25歳未満	-	-	-	-
	25～35歳未満	3	-	-	-
	35～45歳未満	2	-	-	-
	45～55歳未満	11	4	4	36.36
	55～65歳未満	12	-	-	-
	65歳以上	41	2	2	4.88
入院・外来	外来	68	6	6	8.82
	入院	-	-	-	-
	入院・外来	1	-	-	-
体重	40kg未満	3	-	-	-
	40～50kg未満	13	1	1	7.69
	50～60kg未満	14	2	2	14.29
	60～70kg未満	7	1	1	14.29
	70～80kg未満	3	-	-	-
	80kg以上	1	-	-	-
	不明	28	2	2	7.14
出産歴	なし	4	-	-	-
	あり	45	5	5	11.11
	不明	14	1	1	7.14
使用理由	腹圧性尿失禁	69	6	6	8.70
罹病期間	～1ヵ月間	5	-	-	-
	1ヵ月間超～6ヵ月間	9	1	1	11.11
	6ヵ月間超～1年間	6	-	-	-
	1年間超～3年間	11	2	2	18.18
	3年間超～5年間	1	-	-	-
	5年間超	5	2	2	40.00
	不明 未記載	31 1	1 -	1 -	3.23 -
合併症の有無	なし	44	5	5	11.36
	あり	22	1	1	4.55
	不明	3	-	-	-
本剤投与前の重症度	軽症	35	2	2	5.71
	中等症	32	2	2	6.25
	重症	2	2	2	100.00
尿失禁に関する手術歴	なし	63	6	6	9.52
	あり	6	-	-	-

*：スピロペント顆粒は、2019年3月31日をもって薬価基準から削除となっている

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

患者背景別副作用発現状況一覧表 〈尿失禁－顆粒剤*〉(その②)

	要因	調査症例数	副作用発現 症例数	副作用 発現件数	副作用発現 症例率 (%)
最大一日 投与量	15～65 歳未満				
	～10μg	-	-	-	-
	10μg 超～20μg	2	-	-	-
	20μg 超～30μg	-	-	-	-
	30μg 超～40μg	25	4	4	16.00
	40μg 超～50μg	-	-	-	-
	50μg 超～60μg	1	-	-	-
	60μg 超～70μg	-	-	-	-
	70μg 超～80μg	-	-	-	-
	80μg 超	-	-	-	-
	65 歳以上				
	～10μg	-	-	-	-
	10μg 超～20μg	5	-	-	-
	20μg 超～30μg	2	-	-	-
	30μg 超～40μg	34	2	2	5.88
	40μg 超～50μg	-	-	-	-
50μg 超～60μg	-	-	-	-	
60μg 超～70μg	-	-	-	-	
70μg 超～80μg	-	-	-	-	
80μg 超	-	-	-	-	
総投与量 (累積)	15～65 歳未満				
	～280μg	28	2	2	7.14
	280μg 超～560μg	25	1	1	4.00
	560μg 超～840μg	22	-	-	-
	840μg 超～1,120μg	21	1	1	4.76
	1,120μg 超	19	-	-	-
	65 歳以上				
	～280μg	41	2	2	4.88
	280μg 超～560μg	40	-	-	-
	560μg 超～840μg	37	-	-	-
840μg 超～1,120μg	32	-	-	-	
1,120μg 超	30	-	-	-	
使用期間 (累積)	～ 7 日	69	4	4	5.80
	8～14 日	65	1	1	1.54
	15～28 日	60	1	1	1.67
	29～84 日	51	-	-	-
	85～168 日	38	-	-	-
	169～365 日	-	-	-	-
	366 日以上	-	-	-	-
併用薬剤の 有無	なし	35	2	2	5.71
	あり	34	4	4	11.76
併用療法の 有無	なし	67	6	6	8.96
	あり	2	-	-	-

* : スピロペント顆粒は、2019年3月31日をもって薬価基準から削除となっている。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

2. 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者

(解説)

2. 「VIII. -2 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」の項参照

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、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。

(解説)

高齢者では一般に腎機能、肝機能などの生理機能が低下していることから設定した。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦または妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[ヒト妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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。]

本剤投与中は、授乳を避けさせること。[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)

- (1) 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。
- 2) 「VII.-4.-(2)血液-胎盤関門通過性」、「VII.-4.-(3)乳汁への移行性」の項参照。

11. 小児等への投与

4歳以下の乳幼児に対する安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

14. 適用上の注意

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

(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。

15. その他の注意

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。

16. その他

該当しない

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

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^{4)、32)、45)、53)~57)}。

(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

急性毒性試験(LD₅₀値)^{58)~59)}

(mg/kg)

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

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性における最大無影響量^{59)~60)}

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

Ⅸ.非臨床試験に関する項目

慢性毒性における最大無影響量^{61)~62)}

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) 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⁶³⁾に2.0~50.0mg/kg/日、胎児器官形成期⁶⁴⁾に0.4~10.0mg/kg/日、周産期及び授乳期⁴⁷⁾に1.6~40.0µg/kg/日を、またヒマラヤ種ウサギの胎児器官形成期⁶⁵⁾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、4.0µg/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。

(4) その他の特殊毒性

1) 変異原性試験

クレンブテロール塩酸塩について細菌を用いた復帰変異試験（Ames法）⁶⁶⁾、哺乳動物培養細胞を用いた染色体異常試験⁶⁷⁾、マウスを用いての小核試験⁶⁸⁾を実施したが変異原性は認められなかった。

2) がん原性試験

クレンブテロール塩酸塩のマウス、ラットに対する2年間のがん原性試験を実施したが、がん原性は認められなかった^{69)~70)}。

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. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後3年（外箱に表示）

3. 貯法・保存条件

遮光した気密容器にて室温保存

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

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ.-14 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

特になし

6. 包装

PTP：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）、

700錠（14錠×50）、1,000錠（10錠×100）

瓶：1,000錠（褐色ガラス瓶入り）

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

PTP 包装

ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔

瓶包装(褐色ガラス瓶)

・瓶：ガラス

・キャップ：金属

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬： トニール錠 10 μ g

同効薬：

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

【腹圧性尿失禁治療薬】 なし

9. 国際誕生年月日

1976年12月12日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

2003年3月5日 21500AMZ00105000 (スピロペント錠として)

※輸入承認(旧法)年月日：1986年3月1日

〔本剤は輸入承認を1986年に取得後、薬価収載を得て発売している。その後、2003年に製造を国内に切り替えたときに輸入承認から製造承認を取り直している。〕

2009年6月26日 22100AMX01347000 (スピロペント錠 10 μ g として)

11. 薬価基準収載年月日

1986年6月19日 (スピロペント錠として)

2009年9月25日 (スピロペント錠 10 μ g として)

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

効能又は効果追加：1995年6月30日 急性気管支炎、腹圧性尿失禁

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

<再審査結果>

気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫（用法・用量の一部変更を実施）

公表年月日：1994年3月4日

内 容：薬事法第14条第2項第3号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない

腹圧性尿失禁

公表年月日：2003年6月27日

内 容：薬事法第14条第2項第3号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない

14. 再審査期間

- 1) 気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫：6年間（1986年3月1日~1992年2月28日）
- 2) 腹圧性尿失禁：4年間（1995年6月30日~1999年6月29日）

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	包装	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
スピロペント錠 10 μ g	10 μ g \times 100錠	1040951020204	2259006F1080	620409501
	10 μ g \times 500錠	1040951020205		
	10 μ g \times 700錠	1040951020102		
	10 μ g \times 1000錠	1040951020206		
	10 μ g \times 1000錠バラ	1040951020302		

17. 保険給付上の注意

特になし

1. 引用文献

- 1) O' Donnel SR : Arch int Pharmacodyn Ther 1976; 224(2): 190-198.
- 2) 一ノ瀬正和ほか : 呼吸 1984; 3(6): 838-840.
- 3) 門田孝志ほか : 呼吸 1992; 11(1): 66-75.
- 4) 宮田 健ほか : 日薬理誌 1978; 74(5): 573-588.
- 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) 島崎 淳ほか : 泌尿器外科 1992; 5(10): 933-945.
- 10) 濱田朝夫ほか : 臨牀と研究 1985; 62(3): 957-972.
- 11) 高橋昭三ほか : 臨牀医薬 1992; 8(5): 1149-1164.
- 12) 島崎 淳ほか : 泌尿器外科 1989; 2(11): 1179-1198.
- 13) 滝島 任ほか : 薬理と治療 1984; 12(8): 3627-3640.
- 14) 三河春樹ほか : 薬理と治療 1995; 23(12): 3343-3360.
- 15) 川合 満ほか : 薬理と治療 1984; 12(3): 1321-1346.
- 16) 滝島 任ほか : 薬理と治療 1984; 12(8): 3615-3626.
- 17) 飯倉洋治ほか : 小児科診療 1984; 47(8): 1288-1295.
- 18) 島崎 淳ほか : 西日本泌尿器科 1989; 51(5): 1745-1758.
- 19) 高納 修ほか : 医学のあゆみ 1984; 131(7): 494-513.
- 20) 江頭洋祐ほか : 臨牀と研究 1985; 62(3): 1001-1014.
- 21) 西田 勝ほか : 小児科臨牀 1992; 45(2): 413-424.
- 22) 笛木隆三ほか : アレルギーの臨牀 1984; 4(13): 1016-1022.
- 23) 川合 満ほか : 薬理と治療 1984; 12(8): 3573-3614.
- 24) 安田耕作ほか : 西日本泌尿器科 1989; 51(6): 2129-2137.
- 25) 栗原直嗣ほか : 薬理と治療 1984; 12(5): 2015-2035.
- 26) 飯倉洋治ほか : 小児科診療 1984; 47(9): 1446-1452.
- 27) 山田政功ほか : 小児科臨牀 1989; 42(6): 1384-1398.
- 28) 足立 満ほか : 臨牀医薬 1989; 5(5): 961-981.
- 29) 足立 満ほか : 薬理と治療 1995; 23(12): 3325-3342.
- 30) 河邊香月ほか : 薬理と治療 1995; 23(12): 3361-3377.
- 31) 島崎 淳ほか : 薬理と治療 1995; 23(12): 3379-3395.
- 32) Kato H, et al : Arzneimittelforschung 1985; 35(7): 1037-1041
- 33) 山崎 登ほか : Gen Pharmacol 1984; 15(4): 345-348.
- 34) 佐藤博史ほか : アレルギーの臨牀 1984; 4(9): 736-741.
- 35) Iravani J, et al : Arzneimittelforschung 1974; 24(6): 849-855.
- 36) 保科憲二ほか : 応用薬理 1984; 28(3): 523-528.
- 37) Engelhardt G, et al : Arzneimittelforschung 1976; 26(7): 1404-1420.

- 38) Iravani J : Respiration 1974; 31(4): 350-357.
- 39) 野村利夫ほか : 日本臨床 1976; 34(10): 3099-3103.
- 40) Yamamoto I, et al : J Pharmacobiodyn 1985; 8(5): 385-391.
- 41) Yamamoto I, et al : J Immunoassay 1982; 3(2): 155-171.
- 42) Kaik G : MMW Munch Med Wochenschr 1975; 117(22): 959-960.
- 43) 鈴木敦子ほか : 自律神経 1989; 26(4): 380-387.
- 44) 森田 隆 : 日本泌尿器科学会雑誌 1989; 80(11): 1597-1604.
- 45) 岡宮芳明ほか : 医薬品研究 1984; 15(4): 541-558.
- 46) 関野久之 : 関野病院報告 (未発表) : 顆粒と錠の生物学的同等性試験 1995.
- 47) 松沢景子ほか : 医薬品研究 1984; 15(4): 597-613.
- 48) 藤野明治ほか : 榊野村生物科学研究所報告 (未発表)
: 乳汁移行性及び胎盤通過性 (ラット) 1984.
- 49) 社内報告 : 胎児移行性 (妊娠ラット) 1984.
- 50) 田辺裕史ほか : 医薬品研究 1984; 15(3): 448-460.
- 51) Zimmer A, et al : Arzneimittelforschung 1976; 26(7): 1446-1450.
- 52) 田辺裕史ほか : 医薬品研究 1984; 15(3): 467-476.
- 53) 高柳一成ほか : 応用薬理 1981; 22(3): 345-353.
- 54) Zimmer A, et al : Arzneimittelforschung 1976; 26(7): 1442-1445.
- 55) 福田英臣ほか : 応用薬理 1984; 28(1): 97-113.
- 56) 斉藤典之ほか : 医薬品研究 1984; 15(4): 614-624.
- 57) 渡辺和夫ほか : 応用薬理 1983; 26(3): 461-468.
- 58) 宇野 洋ほか : 医薬品研究 1984; 15(5): 741-751.
- 59) 小山 保ほか : 医薬品研究 1984; 15(5): 809-854.
- 60) 小山 保ほか : 医薬品研究 1984; 15(5): 752-783.
- 61) 武田利明ほか : 医薬品研究 1984; 15(5): 784-808.
- 62) 小山 保ほか : 医薬品研究 1984; 15(5): 855-905.
- 63) 松沢 景子ほか : 医薬品研究 1984; 15(4): 564-570.
- 64) 松沢 景子ほか : 医薬品研究 1984; 15(4): 571-589.
- 65) 松沢 景子ほか : 医薬品研究 1984; 15(4): 590-596.
- 66) 社内報告 : 復帰変異試験 (in vitro) 1984.
- 67) 社内報告 : 染色体異常試験 (in vitro) 1983.
- 68) Ch Friedmann J, et al : ベーリンガーインゲルハイム社内報告 (未発表) 小核試験(マウス), 1982
- 69) Serbedija R, et al : Dr. Karl Thomae 社内報告(未発表) : がん原性試験(ラット), 1982
- 70) 本間正雄ほか : 日本ベーリンガーインゲルハイム社内報告 (未発表) がん原性試験(マウス), 1984

2. その他の参考文献

Haalboom JRE, et al : Lancet 1985; 1(8438): 1125-1127.

(「Ⅷ.8.(2) 重大な副作用と初期症状」の項の参考文献

; フェノテロールの吸入による低カリウム血症)

1. 主な外国での発売状況

ドイツ、イタリア、オーストリア等 10カ国 (2005年9月現在)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

その他の関連資料

該当資料なし

TEIJIN 帝人ファーマ株式会社

〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号
資料請求先：メディカル情報グループ ☎0120-189-315