

# 市販直後調査

平成14年6月～平成14年12月

2002年6月作成

- 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 -

## 新医薬品の「使用上の注意」の解説

長時間作動型吸入気管支拡張剤

指定医薬品 要指示医薬品（注意 - 医師等の処方せん・指示により使用すること）

**セレベント<sup>®</sup>25ロタディスク<sup>®</sup>**

**セレベント<sup>®</sup>50ロタディスク<sup>®</sup>**

**Serevent<sup>®</sup> Rotadisk<sup>®</sup>**

キシナホ酸サルメテロールドライパウダーインヘラー

**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

**グラクソ・スミスクライン 株式会社**

# はじめに

セレベント®は、英国グラクソ・スミスクライン社において開発されたキシナホ酸サルメテロールを含有する長時間作動型吸入<sub>2</sub>刺激薬です。キシナホ酸サルメテロールは、作用の発現が短時間作動型<sub>2</sub>刺激薬より遅いものの、<sub>2</sub>受容体選択性が高く、かつ長時間作用が持続することを特徴としています。GINA（Global Initiative for Asthma：WHO/NIH）の喘息管理・予防ガイドラインでは、コントローラー（長期管理薬）に分類されており、本剤の使用により気管支喘息による夜間覚醒の抑制、短時間作動型吸入<sub>2</sub>刺激薬の頓用回数軽減などの効果が期待されます。セレベント®は英国や米国を始めとする諸外国で既に臨床に使用されています。

セレベント®ロタディスク®はドライパウダー剤で、薬剤を専用の吸入器（ディスクヘラー®）で吸入します。従来の定量噴霧式エアゾール製剤と異なり、吸入時の同調の必要がありません。

本冊子では、本剤の使用に際しての注意事項等を製品添付文書の使用上の注意の項目に応じて解説致しました。

本解説書が本剤の適正使用の一助となれば幸甚です。

## 目 次

禁 忌.....	1
効能・効果.....	3
効能・効果に関連する使用上の注意.....	3
用法・用量.....	5
用法・用量に関連する使用上の注意.....	5
使用上の注意	
1．慎重投与.....	7
2．重要な基本的注意.....	9
3．相互作用.....	13
4．副作用.....	15
5．高齢者への投与.....	23
6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	25
7．小児等への投与.....	27
8．過量投与.....	29
9．適用上の注意.....	29
参考文献 .....	31

## **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

## **禁忌**

医薬品全般に対する一般的な注意事項です。

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ります。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で下さい。

\* 本剤の成分：キシナホ酸サルメテロール, 乳糖

## 効能・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)

### 効能・効果に関連する使用上の注意

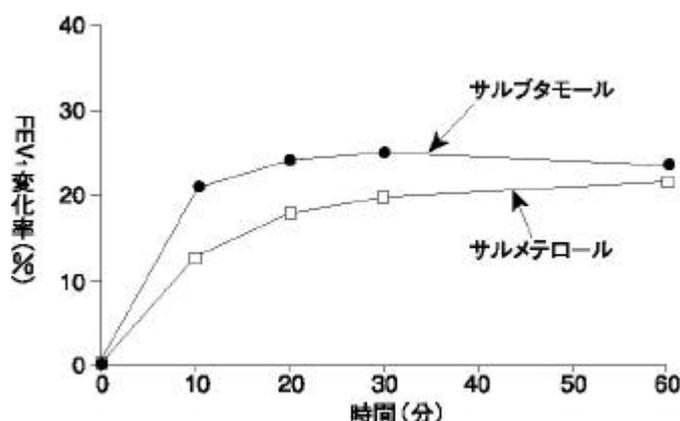
本剤は気管支喘息の急性症状を軽減させる薬剤ではない。急性症状を緩和するためには、短時間作動型吸入<sub>2</sub>刺激薬（例えば吸入用硫酸サルブタモール）等の他の適切な薬剤を使用するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に指導すること。

## 効能・効果に関連する使用上の注意

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**気管支拡張剤です。

図1に示す通り、本剤の気管支拡張作用発現までの時間は短時間作動型<sub>2</sub>刺激薬に比べて遅いことが判ります（図ではFEV<sub>1</sub>変化率15%に達する時間を比較しています）。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ありませんので、**急性の発作**に対しては**短時間作動型吸入<sub>2</sub>刺激薬**（例えば吸入用硫酸サルブタモール）等の**発作治療薬**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人に指導して下さい。

図1：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<sup>1)</sup>  
 <FEV<sub>1</sub>値の推移（投与後0～60分）：30名の成人喘息患者におけるデータ>



FEV<sub>1</sub> (1秒量)

：最大吸気位からできるだけ速く一気に最大呼気位まで呼出させたときの最初の1秒間に吐き出された量

## 喘息治療薬の分類

「喘息管理の国際指針」<sup>2)</sup>や本邦の「喘息予防・管理ガイドライン」<sup>3)</sup>において、喘息治療薬は、喘息症状の軽減・消失とその維持および呼吸機能の正常化とその維持を図るために用いられるコントローラー（長期管理薬）と、即効性に気管支収縮を抑制することにより喘息の急性症状を改善するために用いられるリリーバー（発作治療薬）の2つに分類されています。

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コントローラーに位置付けられています。一方、短時間作動型吸入<sub>2</sub>刺激薬はリリーバーに位置付けられています。

## 用法・用量

成人にはサルメテロールとして1回50 µgを1日2回朝および就寝前に吸入投与する。  
小児にはサルメテロールとして1回25 µgを1日2回朝および就寝前に吸入投与する。  
なお、症状に応じて1回50 µg 1日2回まで増量できる。

### 用法・用量に関連する使用上の注意

患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、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）。

## 用法・用量に関連する使用上の注意

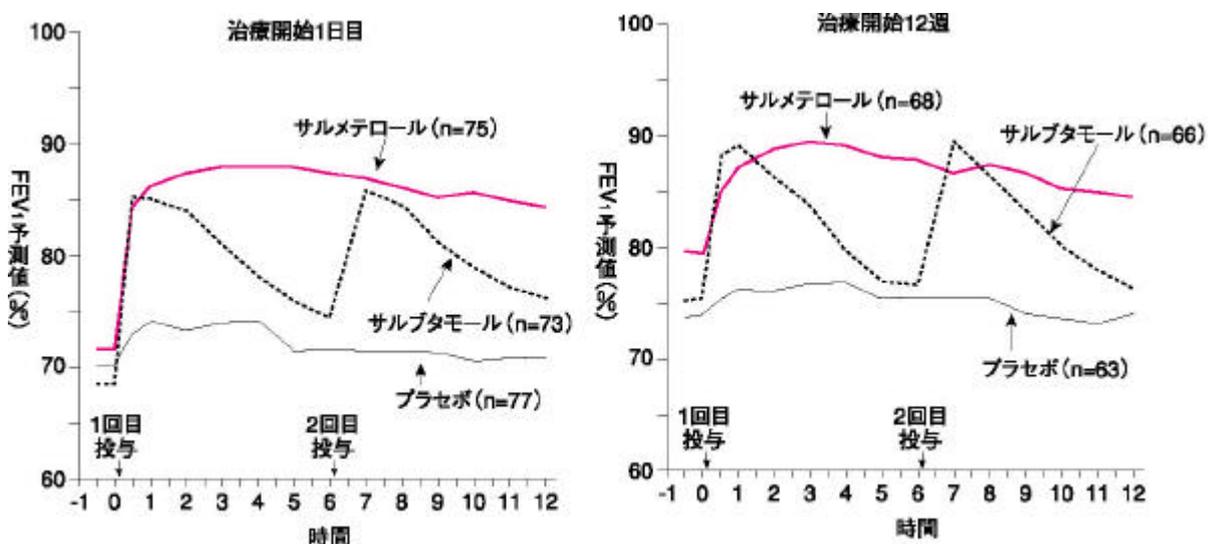
本剤は、 $\beta_2$  受容体刺激による気管支拡張作用を有しており、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）による気道閉塞に対し、約 12 時間の気管支拡張作用を発揮します<sup>4)</sup>。（図 2 に示す通り、サルメテロールは 1 回の投与で約 12 時間作用が持続し、またその作用は本剤の投与継続 12 週間後でも変わりません。）

本剤は  $\beta_2$  受容体に高い選択性<sup>5)6)</sup>がありますが、 $\beta_1$  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  $\beta_1$  刺激作用による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ります。

従って、1 日の投与回数が 2 回を超えないよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な人に十分指導して下さい。また、投与間隔は作用が持続する約 12 時間を目安として下さい。

図 2：サルメテロールとサルブタモールの作用持続時間の比較<sup>4)</sup>

< FEV<sub>1</sub> の推移（投与後 0～12 時間）：12 歳以上の喘息患者のデータ >



注：2 回目投与時、サルメテロール群ではプラセボを投与

## 使用上の注意

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

（1）甲状腺機能亢進症の患者 [ 甲状腺ホルモンの分泌促進により症状を悪化させるおそれがある ]

（2）高血圧の患者 [ 及び  $\beta_1$ 作用により血圧を上昇させるおそれがある ]

（3）心疾患のある患者 [  $\beta_1$ 作用により症状を悪化させるおそれがある ]

（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 ]

## 1. 慎重投与

2 刺激薬に共通の記載です。

### 1. 慎重投与(1)

甲状腺は交感神経系の支配をうけており、一方、甲状腺ホルモンは  $\alpha_1$  受容体の数を増加させます。すなわち、甲状腺機能亢進症では  $\alpha_1$  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<sup>7)</sup>、刺激薬に過剰反応する可能性があります。

従って、甲状腺機能亢進症患者に対しては慎重に投与して下さい。

### 1. 慎重投与(2)(3)

本剤は  $\alpha_2$  受容体に非常に高い選択性<sup>5)6)</sup>を示しますが、 $\alpha_1$  受容体にもわずかに結合します。また、 $\alpha_1$  受容体刺激作用を示す可能性があります。

受容体が刺激されると、血管収縮作用により血圧が上昇します。また、 $\alpha_1$  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ります。

従って、高血圧患者や心疾患のある患者には慎重に投与して下さい。

### 1. 慎重投与(4)

$\alpha_2$  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、血中の糖および乳酸が増加する可能性があります。

糖尿病の患者には、グリコーゲン分解作用により症状を悪化させるおそれがありますので慎重に投与して下さい。

## 使用上の注意

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 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。

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。

- (2) 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<sup>2</sup>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、そのような状態が見られた場合には、生命を脅かす可能性があるため、吸入・経口ステロイド剤の開始、増量等の抗炎症療法の強化を行うこと。

## 2. 重要な基本的注意 (1)

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ありませんので、発作重積状態\*又は喘息の急激な悪化状態においては本剤の投与は行わないで下さい。このような状態の患者さんに対しては以下の治療を行うことが必要です。

### 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 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、即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す。

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して下さい。

\*発作重積状態：適切な治療をしても気道狭窄が緩解せず、24 時間以上重症発作が続く場合を示す（致命的緊急事態）。

## 2. 重要な基本的注意 (2)

本剤投与中に発現した急性の発作に対しては、短時間作動型吸入 2 刺激薬（例えば吸入用硫酸サルブタモール）等の発作治療薬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人に注意を与えて下さい。

また、短時間作動型吸入 2 刺激薬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ますので以下のような対応を取ることが必要です。

### 喘息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、保護者又はそれに代わり得る適切な人に注意を与えて下さい。
- 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ます。ステロイド剤（吸入・経口）の投与開始、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して下さい。

## 使用上の注意

### 2. 重要な基本的注意

(3) 気管支喘息患者に本剤を使用する場合、本剤は抗炎症剤ではないので、ステロイド剤のような抗炎症剤の併用を考慮すること。特に、重症あるいは不安定な患者において、本剤のような気管支拡張剤を単独のあるいは主な治療薬としないこと。

本剤は経口あるいは吸入ステロイド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、医師の指示なくステロイド療法を中止したり減量したりすることのないよう、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。

(4) 用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、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。

(5) 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に注意すること。

## 2．重要な基本的注意（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、本剤は吸入ステロイド剤等の抗炎症剤と併用することが望まれます<sup>8)~10)</sup>。

特に**重症あるいは不安定な喘息患者**では、気管支拡張剤のみで、あるいは気管支拡張剤を主治療薬として喘息をコントロールすることは避け、**抗炎症剤を併用**して下さい。重症の喘息患者では、重度の発作を起こしたり、生命を脅かす状況に陥る危険性があります。

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ります。従って、**症状が改善されたと感じても、医師の指示なくステロイド療法を中止、減量することのないよう**、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な人に十分に指導して下さい。

## 2．重要な基本的注意（4）

本剤を用法・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ります。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、保護者又はそれに代わり得る適切な人を十分に指導して下さい。

## 2．重要な基本的注意（5）

本剤は  $\beta_2$  受容体に高い選択性がありますが、 $\beta_1$  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  $\beta_1$  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ります**

本剤を使用する際には、用法・用量通り正しく使用するよう、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者を指導して下さい。

（「用法・用量に関連する使用上の注意」参照）

## 使用上の注意

### 3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カテコールアミン エピネフリン 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。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。	エピネフリン、塩酸イソプ ロテレノール等のカテコー 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	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。	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。

## 3. 相互作用

### <カテコールアミン>

2 刺激薬に共通の記載です。

本剤とカテコールアミンとの併用時にはカテコールアミンを過度に投与しないよう注意が必要です。

- ◆ エピネフリン、イソプロテレノール等のカテコールアミンを併用した場合、これら薬剤も 刺激作用をもつため、<sup>1</sup> 刺激作用による不整脈、場合によっては心停止を引き起こすおそれがあります（1. 慎重投与(3)ならびに用法・用量に関連する使用上の注意を参照）。

### <キサンチン誘導体、ステロイド剤、利尿剤>

2 刺激薬に共通の記載です。

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ります。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りますので、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って下さい。

- ◆ 一般に <sup>2</sup> 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ります（4. 副作用（1）重大な副作用参照）。
- ◆ 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 3',5'モノホスフェイト）が増加し Na/K ポンプの活性化をきたし、血中のカリウム値を低下させます。
- ◆ 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ます<sup>11)</sup>。

## 使用上の注意

### 4．副作用

#### (1) 重大な副作用

本剤を含む<sub>2</sub>刺激剤により「重篤な血清カリウム値の低下」が報告されている。また、<sub>2</sub>刺激剤による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。さらに、低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。

## 4 . 副作用 ( 1 ) 重大な副作用

β<sub>2</sub> 刺激薬共通の記載です。

- ◆ 一般に β<sub>2</sub> 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ります<sup>12)13)</sup>。これは、β<sub>2</sub> 受容体刺激によりアデニルサイ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 3',5'モノフォスフェイト )が Na/K ポンプの活性をきたすためと考えられています<sup>11)</sup>。
- ◆ 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ります ( 3 . 相互作用 参照 )。
- ◆ また、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ます。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ます。

## 使用上の注意

### 4. 副作用

成人：承認時までの成人を対象とした調査症例 1293 例中、100 例（7.7%）に臨床検査値の変動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）。

小児：承認時までの小児を対象とした調査症例 322 例中、10 例（3.1%）に臨床検査値の変動を含む副作用が報告された。その主なものは頭痛 3 例（0.9%）であった（承認時）。

### （2）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。

	0.5%～2%未満	0.5%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>
過敏症 <sup>注1)</sup>			発疹、浮腫、血管浮腫
循環器	心悸亢進	脈拍増加、血圧上昇	不整脈 <sup>注3)</sup>
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 <sup>注4)</sup>
その他		胸痛、筋痙攣	関節痛

注1) このような場合には投与を中止すること。

注2) 自発報告または海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注3) 心房細動、上室性頻脈及び期外収縮を含む。

注4) 短時間作用発現型気管支拡張剤を投与する等の適切な処置を行うこと。また、過敏症が疑われる場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4 . 副作用 ( 2 ) その他の副作用

本剤治験時の副作用発現件数・頻度は以下の通りです。

1 . 成人の開発治験時の成績

自覚症状

副作用の種類		副作用発現件数 (%)
循環器系	心悸亢進	23 ( 1.78% )
	脈拍増加	4 ( 0.31% )
	血圧上昇	3 ( 0.23% )
	心電図異常	1 ( 0.08% )
精神神経系	振戦	11 ( 0.85% )
	頭がぼーっとする	2 ( 0.15% )
	頭痛	5 ( 0.39% )
	フラフラ感	1 ( 0.08% )
呼吸器系	咳	8 ( 0.62% )
	咽頭異和感	4 ( 0.31% )
	咽頭痛	4 ( 0.31% )
	呼吸困難の増悪	1 ( 0.08% )
消化器系	悪心	3 ( 0.23% )
	胸やけ	1 ( 0.08% )
その他	胸痛	3 ( 0.23% )
	口渇	1 ( 0.08% )
	体がほてる	1 ( 0.08% )
	手のひらが赤くなる	1 ( 0.08% )
	舌のピリピリした痛み	1 ( 0.08% )
	にがみ	1 ( 0.08% )
	鼻出血	1 ( 0.08% )
	口腔内異和感	1 ( 0.08% )
	痰が固くなった	1 ( 0.08% )
	手足のひきつり	1 ( 0.08% )
	倦怠感	1 ( 0.08% )
	全身脱力	1 ( 0.08% )

臨床検査値

臨床検査項目	測定例数	副作用発現件数 (%)
白血球増加	588	1 ( 0.17% )
好塩基球増加	559	2 ( 0.36% )
好酸球増加	559	5 ( 0.89% )
好中球増加	560	1 ( 0.18% )
血小板数減少	586	1 ( 0.17% )
GOT上昇	595	9 ( 1.51% )
GPT上昇	595	7 ( 1.18% )
Al - p上昇	584	5 ( 0.86% )
LDH上昇	478	6 ( 1.26% )
総ビリルビン上昇	572	1 ( 0.18% )
K上昇	562	1 ( 0.18% )
K低下	562	2 ( 0.36% )
尿蛋白陽性	532	1 ( 0.19% )
尿糖陽性	531	1 ( 0.19% )

2 . 小児の開発治験時の成績

自他覚症状

副作用の種類		副作用発現件数 (%)
循環器系	心悸亢進	1 ( 0.31% )
精神神経系	振戦	2 ( 0.62% )
	頭痛	3 ( 0.93% )
	立ちくらみ	1 ( 0.31% )
呼吸器系	咳	1 ( 0.31% )
	咽頭異和感	1 ( 0.31% )
	呼吸困難の増悪	1 ( 0.31% )
消化器系	悪心	1 ( 0.31% )
その他	口渇	1 ( 0.31% )
	左手脱力・しびれ感	1 ( 0.31% )

臨床検査値

臨床検査値項目	測定例数	副作用発現件数 (%)
白血球増加	93	1 ( 1.08% )
好中球増加	92	1 ( 1.09% )

## 1 . 過敏症

本剤開発治験時における報告はありませんが、海外での報告等に基づき記載しています。発疹、浮腫等の過敏症が疑われる症状が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行って下さい。

## 2 . 循環器

刺激作用による薬理的副作用です。

本剤は  $\beta_2$  受容体に非常に高い選択性<sup>5)6)</sup>を示しますが、 $\beta_1$  受容体にもわずかに結合します。 $\beta_1$  受容体を刺激すると、心拍数・心拍出量が増大し収縮期圧が上昇したり、不整脈（心房細動、上室性頻脈及び期外収縮を含む）を起こす可能性があります（1 . 慎重投与 (2) , (3)を参照）。

## 3 . 精神神経系

### 1 ) 振戦

$\beta_2$  刺激作用による薬理的副作用と考えられますが、一過性であり、 $\beta_2$  刺激薬による喘息治療を継続しているうちに軽減するとされています<sup>14)</sup>。

骨格筋はたえず軽く強縮（個々の収縮が融合して大きな収縮となること）し緊張を保っていますが、筋線維の  $\beta_2$  受容体を刺激すると個々の筋線維収縮の融合が抑制され、筋の張力が減少します。その結果、個々の収縮が顕在化するため、振戦が増強されます。また、筋の長さを一定に保つフィードバック機構に重要な働きをもつ筋紡錘に作用し振戦を増強します<sup>15)</sup>。

### 2 ) 頭痛

刺激作用による薬理的副作用と考えられていますが、一過性であり、 $\beta_2$  刺激薬による喘息治療を継続しているうちに軽減するとされています<sup>14)</sup>。

## 4 . 消化器

発現機序は不明ですが、悪心が発現することがあります。

## 5 . 呼吸器

### 1 ) 咳、口腔咽頭刺激感

吸入時の物理的な刺激によるものと考えられます。

### 2 ) 気管支攣縮

本剤は喘息治療薬ですが、投与直後に気管支の収縮（発作の誘発や呼吸機能の低下）を引き起こすことがあります。その原因としては、吸入時の物理的な刺激、吸入動作等いくつかの要因が考えられており、海外では”Paradoxical Bronchospasm”（逆説的気管支攣縮）<sup>16)</sup>として知られています。このような症状が発現した際には、本剤の投与を中止し、短時間作動型の気管支拡張剤を投与する等、速やかに適切な処置を行って下さい。

なお、皮膚症状等が同時に発現する等、過敏症機序による気管支攣縮が疑われる場合には、本剤の投与を中止し、アドレナリン、ステロイドの投与等、過敏症に対する適切な処置を行って下さい。

## 6 . その他

筋痙攣は 刺激作用による薬理的副作用と考えられています。また、発現機序は不明ですが、胸痛、関節痛が発現することがあります。



## 使用上の注意

### 5 . 高齢者への投与

高齢者に対しては用量を調節する必要はないが、一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。

## 5 . 高齢者への投与

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りますので、患者の状態を観察しながら注意して投与して下さい。

## 使用上の注意

### 6 . 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- ( 1 ) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上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 ( 1 mg/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 ]
- ( 2 ) 授乳中の婦人に対しては、本剤の使用経験が少ないので、患者に対する本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること [ 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 ]

## 6 . 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ( 1 )

動物 (ウサギ) への経口投与試験で、大量 (1mg/kg/日以上) の投与による胎子の骨格系への影響が報告されています<sup>17)</sup>。

ヒトにおいて、胎盤通過性や催奇形等に関する報告はありません。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ます。しかしながら、妊婦への安全性は確立されていないため、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本剤を投与して下さい。

## 6 . 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ( 2 )

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ます<sup>18)</sup>。

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ありません。しかしながら、授乳婦における本剤の使用経験は少ないため、授乳婦においては、母体に対する有益性と乳児への危険性を十分に考慮し、授乳の中止あるいは本剤の投与を中止して下さい。

なお、妊娠中における喘息の治療に関して「喘息管理の国際指針」<sup>2)</sup>に以下のように記載されています。

過去に遡って女性喘息患者における妊娠中の喘息の経過を調べたところ、1/3 の患者では悪化がみられ、1/3 では軽快し、残りの 1/3 では不変であることがわかった。妊娠中の薬剤の使用には懸念がもたれるが、喘息の管理が十分でないと胎児に悪い影響を及ぼし、周産期死亡率の増加や未熟児および低体重児の増加を引き起こす。このため、妊娠中の安全性が明確に証明されていない薬剤でも、喘息の最善のコントロールを目的とする使用は妥当と考えられる。 刺激薬、ブロムフェニラミンおよびエピネフリンを除けば、喘息や鼻炎の使用に使われる薬剤の多くについて胎児への悪影響の報告はほとんどない。テオフィリンの血中濃度を調節しながら投与した場合や、DSCG の投与、BDP の吸入投与、<sub>2</sub>刺激薬の吸入投与で、胎児における異常の発生頻度の増加は認められない。吸入ステロイドが特に妊娠中の喘息の増悪を防ぐことが示されている。急性発作時には、胎児の低酸素症を防ぐためにも積極的な治療が必要である。たとえば、短時間作動性<sub>2</sub>刺激薬を酸素とともに噴霧吸入投与し、必要に応じステロイドの全身投与も行うべきである。他の場合と同様、喘息治療の目標を症状のコントロールと正常な肺機能の維持におかなければならない。

喘息管理の国際指針<sup>2)</sup>より抜粋

## 使用上の注意

### 7. 小児等への投与

(1) 使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。

(2) 低出生体重児、新生児、乳児または4才以下の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

## 7. 小児等への投与(1)

患児のみならず、保護者又はそれに代わり得る適切な人に対し、用法・用量や吸入操作など使用法を正しく指導し、特に過度の使用とならないように注意して下さい。

## 7. 小児等への投与(2)

本剤は低出生体重児、新生児、乳児または4歳以下への幼児への使用経験がないため、これらの患者に対する安全性は確立していません。

<参考：年齢区分の目安>

低出生体重児：出生体重 2500g 未満の新生児

新生児：4 週未満

乳児：4 週以上 1 歳未満

幼児：1 歳以上 7 歳未満

小児：7 歳以上 15 歳未満

## 使用上の注意

### 8 . 過量投与

本剤を過量（用法・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、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。このような場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤の解毒剤は心臓選択性遮断薬であるが、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。

### 9 . 適用上の注意

本剤は専用の吸入器を用いて吸入投与にのみ使用すること。

## **8 . 過量投与**

本剤を用法・用量を超えて過量に投与した場合には、 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ります。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ります。

### **過量投与時の対応：**

本剤の投与を中止し、適切な処置を行って下さい。本剤に対する解毒剤としては、心臓選択的 受容体遮断薬（選択的  $\beta_1$  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）が考えられますが、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、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与する必要があります。

## **9 . 適用上の注意**

本剤は吸入用製剤です。専用の吸入器を用いて正しく吸入して下さい。

- 1) J A van Noord et.al : Eur Respir J , 9 , 1684 , 1996 .
- 2) GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. Global strategy for asthma management and prevention.NHLBI/WHO workshop report : NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH : National Heart, Lung, and Blood Institute Publication No.95-3695, Jan. 1995 Revised 2002.
- 3) 牧野莊平ほか監修，厚生省免疫・アレルギー研究班 作成：喘息予防・管理ガイドラインの診断と治療 1998 改訂版，共和企画通信，2000 .
- 4) D S Pearlman et.al : The New England Journal of Medicine , 327(20) , 1420 , 1992 .
- 5) J. Lotvall : Respir Med , 95(Suppl B) , S7 , 2001 .
- 6) M Johnson : Springer Medicine , 43 , 1998 .
- 7) 山本蒔子ほか：薬理と治療，11(9)，3975，1983 .
- 8) Leblanc P et.al : Am J Respir Crit Care Med , 154 , 324 , 1996 .
- 9) Verberne A A P H et.al : Am J Respir Crit Care Med , 156 , 688 , 1997 .
- 10) W Castle et.al : BMJ , 306 , 1034 , 1993 .
- 11) Gennari F J : The New England Journal of Medicine , 339(7) , 451 , 1998 .
- 12) 菱田明ほか：日本臨床，39(2)，304，1981 .
- 13) 佐藤辰男：医学のあゆみ，130(3)，188，1984 .
- 14) 英国添付文書
- 15) 真野健次：この薬のこの副作用（松田重三編；メディカルライフ），180，1990 .
- 16) Cocchetto DM et.al : Journal of Asthma , 28 , 49 , 1991 .
- 17) 米国添付文書
- 18) 江角凱夫ほか：基礎と臨床，27(11)，4211，1993 .



# セレベント<sup>®</sup>ロタディスク<sup>®</sup>

(詳細は添付文書をご参照下さい)

販売名	和名	セレベント25ロタディスク	セレベント50ロタディスク
	洋名	Serevent Rotadisk	
一般名	和名	キシナホ酸サルメテロール	
	洋名	Salmeterol xinafoate	
承認番号		21400AMY00143000	21400AMY00144000
承認年月		2002年 4月	
薬価収載		2002年 6月	
販売開始		2002年 6月	
規制区分		指定医薬品、要指示医薬品	
再審査期間		6年間	

**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

組成・性状	販売名	セレベント25ロタディスク	セレベント50ロタディスク
	1プリスター中のキシナホ酸サルメテロール含量	36.3µg (サルメテロールとして25µg)	72.6µg (サルメテロールとして50µg)
	添加物	乳糖	
	性状	4つのプリスターのある円形のホイールパックであり、その内容物は白色の流動性のある粉末である。	
効能・効果	<p>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)</p> <p><b>効能・効果に関連する使用上の注意</b> 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。急性症状を緩和するためには、短時間作動型吸入<sub>2</sub>刺激薬(例えば吸入用硫酸サルブタモール)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指導すること。</p>		
用法・用量	<p>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。 小児にはサルメテロールとして1回25µgを1日2回朝および就寝前に吸入投与する。なお、症状に応じて1回50µg 1日2回まで増量できる。</p> <p><b>用法・用量に関連する使用上の注意</b> 患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、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)。</p>		
使用上の注意	<p>1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(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]</p> <p>(2)高血圧の患者[<sub>1</sub>及び<sub>2</sub>作用により血圧を上昇させるおそれがある]</p> <p>(3)心疾患のある患者[<sub>1</sub>作用により症状を悪化させるおそれがある]</p> <p>(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]</p> <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1)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。 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。</p> <p>(2)本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、</p> <p>短時間作動型吸入<sub>2</sub>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、そのような状態が見られた場合には、生命を脅かす可能性があるため、吸入・経口ステロイド剤の開始、増量等の抗炎症療法の強化を行うこと。</p> <p>(3)気管支喘息患者に本剤を使用する場合、本剤は抗炎症剤ではないので、ステロイド剤のような抗炎症剤の併用を考慮すること。特に、重症あるいは不安定な患者において、本剤のような気管支拡張剤を単独のあるいは主な治療薬としないこと。</p>		

使用上の注意

本剤は経口あるいは吸入ステロイド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、医師の指示なくステロイド療法を中止したり減量したりす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。

- (4)用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、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。
- (5)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。

3 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カテコールアミン エピネフリン インプロテレノール等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。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。	エピネフリン、塩酸イソプロテレノール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さる。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	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。	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管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。

4.副作用

成人:承認時までの成人を対象とした調査症例1293例中、100例(7.7%)に臨床検査値の変動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)。

小児:承認時までの小児を対象とした調査症例322例中、10例(3.1%)に臨床検査値の変動を含む副作用が報告された。その主なものは頭痛3例(0.9%)であった(承認時)。

(1)重大な副作用

本剤を含む<sub>2</sub>刺激剤により「重篤な血清カリウム値の低下」が報告されている。また、<sub>2</sub>刺激剤による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。さらに、低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。

(2)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。

	0.5%~2%未満	0.5%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>
過敏症 <sup>注1)</sup>			発疹、浮腫、血管浮腫
循環器	心悸亢進	脈拍増加、血圧上昇	不整脈 <sup>注3)</sup>
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 <sup>注4)</sup>
その他		胸痛、筋痙攣	関節痛

注1)このような場合には投与を中止すること。

注2)自発報告または海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注3)心房細動、上室性頻脈及び期外収縮を含む。

注4)短時間作用発現型気管支拡張剤を投与する等の適切な処置を行うこと。また、過敏症が疑われる場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5.高齢者への投与

高齢者に対しては用量を調節する必要はないが、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上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]。

(2)授乳中の婦人に対しては、本剤の使用経験が少ないので、患者に対する本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること[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]。

7.小児等への投与

(1)使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。  
(2)低出生体重児、新生児、乳児または4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8.過量投与

本剤を過量(用法・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、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。このような場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤の解毒剤は心臓選択性遮断薬であるが、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。

9.適用上の注意

本剤は専用の吸入器を用いて吸入投与にのみ使用すること。



[ 資料請求先 ]

**グラクソ・スミスクライン 株式会社**

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4 - 6 - 15 GSKビル

コールセンター : ☎ 0120 - 561007

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>