

* 2023年4月改訂(第3版、用法及び用量変更)
2022年4月改訂(第2版)

貯法: 室温保存
有効期間: 2年

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

日本標準商品分類番号

872259

* **セレベント50ディスク**
Serevent Diskus

GSK

規制区分:

処方箋医薬品^(注)

(注)注意—医師等の処方箋
により使用すること

* 承認番号 21600AMY00047

販売開始 2004年6月

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

* 3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	セレベント50ディスク
有効成分	1プリスター中 サルメテロールキシナホ酸塩72.5 μ g (サルメテロールとして50 μ g)
添加剤	乳糖水和物 ^(注)

(注)夾雑物として乳蛋白を含む。

3.2 製剤の性状

販売名	セレベント50ディスク
剤形・性状	白色の吸入粉末剤

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)

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]

* 6. 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。

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。

* 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]

* 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]

(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]

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]

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]

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¹⁾。

* 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。

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。

10. 相互作用

本剤は主としてCYP3A4で代謝される。[16.4参照]

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。	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

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。

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。

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。

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]

*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)。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

(気管支喘息)

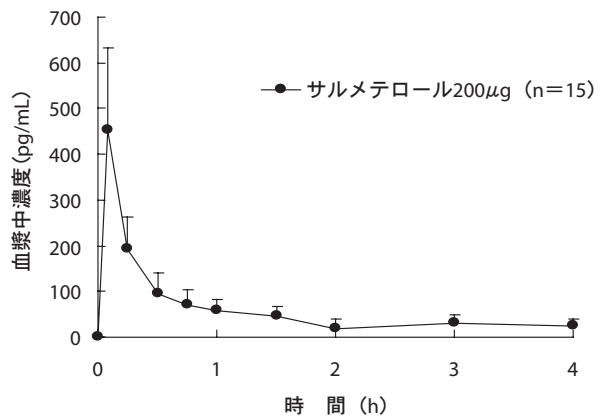
米国で実施された喘息患者を対象とした28週間のプラセボ対照多施設共同試験において、主要評価項目である呼吸器に関連する

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²⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人にサルメテロール200 μ g^{注)}を単回吸入投与した時の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、投与後4時間には定量下限(25pg/mL)付近まで減少した。



投与量	Cmax (pg/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-t} (h \cdot pg/mL)
200 μ g ^{注)}	453 \pm 181	0.08 \pm 0.01	240 \pm 119

平均値 \pm 標準偏差

16.3 分布

*In vitro*での血漿蛋白結合率は98%以上であった。

16.4 代謝

本剤は主として肝CYP3A4で代謝される。[10.参照]

糞中の主要代謝物は水酸化体、尿中ではカルボキシル体である³⁾。

*16.5 排泄

健康成人に¹⁴C-サルメテロール1mg^{注)}を経口投与した時、投与後72時間までに投与量の57%が糞中に、23%が尿中に排泄された³⁾(外国人データ)。

注)本剤の承認用量は、成人で1回50 μ gを1日2回である。

*17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(気管支喘息)

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(ドライパウダーインヘラー)

成人気管支喘息患者41例に対する非盲検試験において、サルメテロールを1回50 μ g、1日2回、4週間投与した時のサルメテロールの有効率(中等度改善以上)^{注)}は、61.0%(25/41例)であった⁴⁾。

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

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。

17.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(エアゾール)

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(中等度改善以上)^{注)}は、下表のとおりであった⁵⁾⁻⁹⁾。

表1 有効率(中等度改善以上)

1日用量	50 μ g ^{注2)}	100 μ g	200 μ g ^{注2)}
有効率(中等度改善以上症例数/対象症例数)	52.5%(53/101)	56.6%(154/272)	46.7%(43/92)

注1)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

注2)本剤の承認用量は、成人で1回50 μ gを1日2回である。

(慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫))

17.1.3 国内第Ⅲ相試験(ドライパウダーインヘラー)

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週間投与した時のサルメテロールの有効率(中等度改善以上)^{注)}は、40.0%(4/10例)であった。

また、疾患別の有効率は下表のとおりであった¹⁰⁾。

表2 疾患別の有効率

慢性気管支炎	肺気腫
66.7%(2/3)	28.6%(2/7)

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

本試験において副作用は報告されなかった。

17.1.4 国内第Ⅲ相試験(エアゾール)

慢性気管支炎及び肺気腫患者117例に対する非盲検群間比較試験において、サルメテロールの有効率(中等度改善以上)^(註1)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%(7/40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%(17/43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%(11/34例)であった^(註2)。また、疾患別の有効率は下表のとおりであった^(註1)。

表3 疾患別の有効率

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

注1)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

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^(註2)。100 μ g/日群で副作用は報告されなかった。

注2)本剤の承認用量は、成人で1回50 μ gを1日2回である。

17.2 製造販売後調査等

(気管支喘息)

17.2.1 製造販売後臨床試験(ドライパウダーインヘラー)

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50 μ g、1日2回、4週間追加投与した時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^(註1)。

表4 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) ^(註)	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)	

注)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外する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。

(慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫))

17.2.2 製造販売後臨床試験(ドライパウダーインヘラー)

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週間追加投与した時の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^(註1)。

表5 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(±SD)	投与後12週における平均値(±SD)	投与後12週におけるベースラインからの変化量(±SE) ^(註)	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)	73 [24.8, 120.5] p=0.003

注)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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

サルメテロールキシナホ酸塩は長時間作用型 β_2 刺激剤であり、アデニル酸シクラーゼを活性化し細胞内の環状アデノシンリン酸を増加させることで、気管支平滑筋を弛緩させる。

18.2 気管支拡張作用

18.2.1 モルモット摘出気管平滑筋(*in vitro*)をイソプレナリン、サルブタモールとほぼ同等に弛緩した。摘出気管平滑筋のヒスタミン誘発収縮に対する抑制作用は、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^(註1)。

18.2.2 気管支喘息患者にサルメテロールキシナホ酸塩(サルメテロールとして50 μ g)を単回吸入投与した場合、投与後30分に肺機能検査値が有意に改善し、作用は12時間持続した^{(註1)~(註7)}。

18.3 β_2 受容体選択性—心脈管系に対する作用—

モルモットの摘出心房(*in vitro*)に対する作用は、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^(註1)。

18.4 喘息抑制作用

18.4.1 サルメテロールキシナホ酸塩の吸入投与により、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^(註1)。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^(註1)。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^(註1)。

18.4.2 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する^(註8)。

18.5 抗炎症作用

18.5.1 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吸入投与により抑制する^(註9)。

18.5.2 マウスにおいて、酢酸の腹腔内投与によって誘発される血管透過性亢進を静脈内投与により抑制する。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倍である^(註1)。

18.5.3 ラットにおける48時間PCA反応に対して、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ている^(註10)。

18.5.4 *In vitro*においてヒト肺切片からのヒスタミン、LTC₄/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ている^(註1)。

18.6 気道クリアランスに対する作用

18.6.1 麻酔ウズラの気管粘液繊毛輸送能は筋肉内投与により促進される^(註2)。

18.6.2 ラット肺胞Ⅱ型上皮初代培養細胞(*in vitro*)からの肺表面活性物質の分泌を促進させる^(註2)。

*18.7 その他

サルメテロールエアゾール(2吸入)とサルメテロールドライパウダーインヘラー50 μ g(1吸入)の同等性試験^(註3)において、同等の気管支拡張作用が認められている。

19. 有効成分に関する理化学的知見

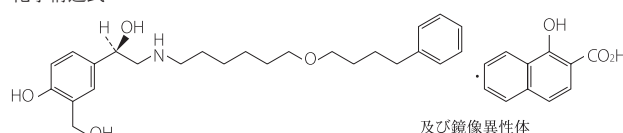
一般的名称：サルメテロールキシナホ酸塩(Salmeterol Xinafoate)

化学名：(R,S)-1-(4-Hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)-2-[6-(4-phenylbutoxy)hexylamino]ethanol 1-hydroxy-2-naphthoate

分子式：C₂₅H₃₇NO₄・C₁₁H₈O₃

分子量：603.75

化学構造式：



性状：白色の微細な粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。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。

分配係数(logP)：2.0(pH7.4、1-オクタノール/水系)

*22. 包装

60プリスター×1

* 23. 主要文献

- 1) 江角凱夫ほか：基礎と臨床. 1993；27：4211-4230
- 2) Nelson HS, et al. : Chest. 2006；129：15-26
- 3) Manchee GR, et al. : Drug Metab Dispos. 1993；21：1022-1028
- 4) 牧野壯平：臨床医薬. 2002；18：791-805
- 5) 宮本昭正ほか：臨床医薬. 1993(2002年改訂)；9(Suppl. 4)：49-79
- 6) 宮本昭正ほか：臨床医薬. 1993(2002年改訂)；9(Suppl. 4)：81-111
- 7) 宮本昭正ほか：臨床医薬. 2002；18：411-436
- 8) 宮本昭正ほか：臨床医薬. 2002；18：461-483
- 9) 湯川龍雄ほか：臨床医薬. 1993(2002年改訂)；9(Suppl. 4)：113-131
- 10) 中野均ほか：臨床医薬. 2002；18：807-819
- 11) 宮本昭正ほか：臨床医薬. 2002；18：437-459
- 12) 東田有智ほか：アレルギー・免疫. 2006；13：1154-1170
- 13) 福地義之助ほか：呼吸. 2006；25：186-199
- 14) 武田憲三ほか：基礎と臨床. 1994；28：1361-1379
- 15) 宮本昭正ほか：臨床医薬. 1993(2002年改訂)；9(Suppl. 4)：23-48
- 16) 宮本昭正ほか：臨床医薬. 1993(2002年改訂)；9(Suppl. 4)：219-241
- 17) 川合満ほか：臨床医薬. 2003；19：497-506
- 18) 相良博典ほか：臨床医薬. 1993；9：2701-2709
- 19) Whelan CJ, et al. : Br J Pharmacol. 1993；110：613-618
- 20) Yamamura H, et al. : Jpn J Allergol. 1991；40：669-679
- 21) Butchers PR, et al. : Br J Pharmacol. 1991；104：672-676
- 22) 甲斐広文ほか：応用薬理. 1993；45：119-124
- 23) 佐野靖之ほか：臨床医薬. 2002；18：705-717

24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL：0120-561-007(9：00～17：45/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX：0120-561-047(24時間受付)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

<http://jp.gsk.com>