



日本標準商品分類番号	872259・87259
------------	--------------

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**

※ **スピロペント®顆粒0.002%**

クレンプテロール塩酸塩製剤

※ **Spiropent® Tablet 10 μ g・Granule 0.002%**

	錠	顆粒
※承認番号	22100AMX01347000	22100AMX01346000
※薬価収載	2009年9月	2009年9月
販売開始	1986年6月	1998年2月
再審査結果	2003年6月	2003年6月
効能追加	1995年6月	-

【貯法】錠剤：遮光した気密容器にて室温保存

顆粒剤：室温保存

【使用期限】製造後3年（外箱に表示）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 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。〕
- 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者

※【組成・性状】

販売名	スピロペント錠10 μ g		スピロペント顆粒0.002%
剤形	錠剤		顆粒剤
有効成分	名称	クレンプテロール塩酸塩	
	含量	10 μ g/錠	20 μ g/g
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		乳糖 キシリトール ポビドン
色調・性状	片面割線入りの白色の素錠		白色粒状の顆粒剤
外形	表面	裏面	側面
	質量 約80mg		
識別コード	TJN 283		TJN 273

【効能・効果】

- 下記疾患の気道閉塞性障害に基づく呼吸困難など諸症状の緩解
気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫、急性気管支炎
- 下記疾患に伴う尿失禁
腹圧性尿失禁

【用法・用量】

- 気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫、急性気管支炎
通常、成人には1回クレンプテロール塩酸塩として20 μ gを1日2回、朝及び就寝前に経口投与する。
頓用として、通常、成人には1回クレンプテロール塩酸塩として20 μ gを経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
5歳以上の小児には、1回クレンプ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回クレンプテロール塩酸塩として0.3 μ g/kgを経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
本剤の頓用を反復しなければならない場合には、早急に医師の指示を受けさせること。
- 腹圧性尿失禁
通常、成人には1回クレンプ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。

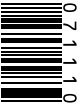
【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 甲状腺機能亢進症の患者〔症状が増悪するおそれがある。〕
- 高血圧症の患者〔血圧が上昇することがある。〕
- 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。〕
- 糖尿病の患者〔症状が増悪するおそれがある。〕
- 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- 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。
- 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。
- 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。
- 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注意すること。
- 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。
- 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。



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。
キサラン誘導体 テオフィリン アミノフィリン水和物 ジプロフィリン等	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。	キサラ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。
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		

4. 副作用

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、スピロベント錠承認時、効能・効果追加承認時、スピロベ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、スピロベント錠承認時、スピロベ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）

(1) 重大な副作用（外国症例）

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、キサラン誘導体、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

種類	頻度	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	

種類	頻度	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満
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。

5. 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ため、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。

6. 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。〕

7. 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。

8. 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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

9. その他の注意

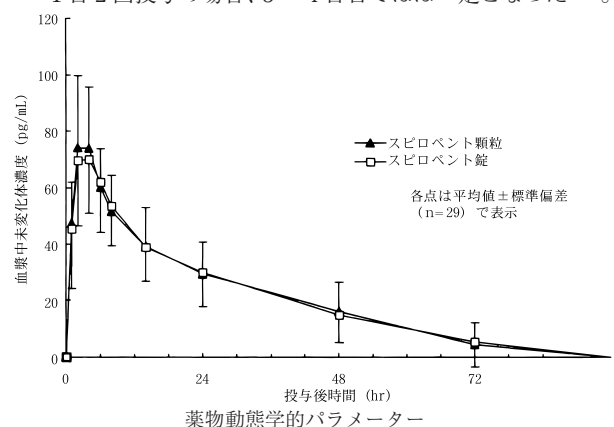
抗コリン作用、カルシウム拮抗作用を有する排尿障害治療薬との併用は使用経験が少ない。

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人男子にスピロベ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、投与後約2~5時間で最大に達した。また薬物動態学的パラメーター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ベ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日目ではほぼ一定となった^{1),2)}。



剤形	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	AUC (pg·hr/mL)	MRT (hr)
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

2. 代謝

健康成人男子にクレンプテロール塩酸塩錠を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³⁾。

注) 本剤の承認された成人の1回用量は、クレンプテロール塩酸塩として20 μ gである。

3. 尿中排泄

健康成人男子にクレンプテロール塩酸塩錠を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¹⁾。

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。

【臨床成績】

臨床効果

錠及び顆粒において、承認時までに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^{4)~8)}。

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)

【薬効薬理】

1. 気管支拡張作用

イヌ及びモルモットでのクレンプテロール塩酸塩の気管支拡張作用は、経口投与で、イソプロテレノール及びサルブタモールより強いことが確認されている^{9)・10)}。

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プテロール塩酸塩の気管支拡張作用持続時間は、イソプロテレノール、クロルプレナリン及びサルブタモールより長いことが確認されている⁹⁾。

3. 末梢気道拡張作用

イヌを用いたtantalum bronchogramによる試験で、クレンプテロール塩酸塩は細い気管支に対しイソプロテレノールより強い拡張作用を示した¹¹⁾。

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、クレンプテロール塩酸塩はイソプロテレノールより優れた β_2 選択性を示した¹²⁾。

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より強いことが確認されている^{13)・14)}。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¹⁵⁾。

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¹⁶⁾。

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¹⁷⁾。

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¹⁸⁾。

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イソプロテレノールより強い弛緩作用を示した¹⁹⁾。

10. 外尿道括約筋に対する作用

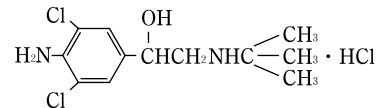
ウサギの尿道周囲に介在する外尿道括約筋を用いた試験で、クレンプテロール塩酸塩は経壁電気刺激による収縮をイソプロテレノールより強く増強することが認められている²⁰⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：クレンプテロール塩酸塩 (Clenbuterol Hydrochloride)

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

化学構造式：



分子式：C₁₂H₁₈Cl₂N₂O · HCl

分子量：313.65

融点：約170℃（分解）

性状：白色～微黄色の結晶性の粉末。メタノールに溶けやすく、水、エタノール（99.5）又は酢酸（100）にやや溶けやすく、アセトン、クロロホルム、1,4-ジオキサン又はアセトニトリルに溶けにくく、トルエンに極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。水溶液（1→20）のpHは5.0～6.5である。

【包装】

錠剤

PTP：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）、700錠（14錠×50）、1000錠（10錠×100）

瓶：1000錠（褐色ガラス瓶入り）

顆粒剤

ボトル：100g、500g（プラスチック製瓶入り）

【主要文献】

- 1) Yamamoto, I. et al.: J. Pharmacobio-Dyn., 8(5)385, 1985
- 2) 関野久之：関野病院報告（未発表）：顆粒と錠の生物学的同源性試験，1995
- 3) Zimmer, A. et al.: Arzneimittel-Forsch., 26(7)1446, 1976
- 4) 濱田朝夫ほか：臨床と研究，62(3)957, 1985
- 5) 滝島 任ほか：薬理と治療，12(8)3627, 1984
- 6) 高橋昭三ほか：臨床医薬，8(5)1149, 1992
- 7) 島崎 淳ほか：泌尿器外科，2(11)1179, 1989
- 8) 三河春樹ほか：薬理と治療，23(12)3343, 1995
- 9) 宮田 健ほか：日本薬理学雑誌，74(5)573, 1978
- 10) Kato, H. et al.: Arzneimittel-Forsch., 35(7)1037, 1985
- 11) 一ノ瀬正和ほか：呼吸，3(6)838, 1984
- 12) O'Donnell, S. R.: Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 224, 190, 1976
- 13) 小森谷恵司ほか：応用薬理，28(4)615, 1984
- 14) 山崎 登ほか：Gen. Pharmacol., 15(4)345, 1984



- 15) 佐藤博史ほか：アレルギーの臨床, 4(9)736, 1984
- 16) Iravani, J. et al.: *Arzneim.-Forsch.*, 24(6)849, 1974
- 17) 門田孝志ほか：呼吸, 11(1)66, 1992
- 18) 鈴木敦子ほか：自律神経, 26(4)380, 1989
- 19) 岸本 直ほか：*J. Smooth Muscle Res.*, 25(1)13, 1989
- 20) 岸本 直ほか：*Tohoku J. Exp. Med.*, 165(3)243, 1991

※※【文献請求先】

主要文献に記載の社内報告につきましても下記にご請求ください。

帝人ファーマ株式会社 メディカル情報グループ
〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号
フリーダイヤル 0120-189-315

製造販売元

帝人ファーマ株式会社

東京都千代田区霞が関3丁目2番1号