

## 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(1998年9月)に準拠して作成

気管支拡張剤

## チボリンドライシロップ

CHIBORIN Dry Syrup

&lt;硫酸サルブタモール製剤&gt;

剤形	顆粒剤
規格・含量	1g中、日局硫酸サルブタモール2.88mg(サルブタモールとして2.4mg)を含有する。
一般名	和名：硫酸サルブタモール 洋名：Salbutamol Sulfate
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造承認年月日：1980年3月6日 薬価基準収載年月日：1981年9月1日 発売年月日：1981年9月1日
開発・製造・ 輸入・発売・提携・ 販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

本IFは2003年10月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

## IF 利用の手引きの概要 - 日本病院薬剤師会 -

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

### 2. IFとは

IFは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

### 3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

### 4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update(医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

## 目 次

概要に関する項目	1
名称に関する項目	2
有効成分に関する項目	3
製剤に関する項目	4
治療に関する項目	6
薬効薬理に関する項目	7
薬物動態に関する項目	8
安全性(使用上の注意等)に関する項目	11
非臨床試験に関する項目	13
取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目	14
文献	15

## 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

硫酸サルブタモールは、1969年イギリスのAllen and Hanburys社で合成された phenyl ethanolamine系の気管支拡張剤である。類似薬であるイソプレナリンは作用時間が短く、心脈管系への刺激作用などの欠点があり、別に開発されたオルシブレナリンは持続性はあるが効力は弱いので、更に改良が加えられたものである。<sup>1)</sup>

共和薬品工業株式会社は硫酸サルブタモール製剤としてチボリンドライシロップを開発した。家兔を対象として、ベネトリンシロップを対照薬としクロスオーバー法による生物学的同等性試験を実施した。

その結果、チボリンドライシロップは、ベネトリンシロップと生物学的に同等であると判断され、共和薬品工業株式会社では1981年9月にチボリンドライシロップを上市した。

### 2. 製品の特徴及び有用性

(1) アドレナリン<sub>2</sub>受容体にかなり選択的な作用薬で、<sub>2</sub>作用が<sub>1</sub>作用よりも強い。<sup>1)</sup>

(2) 心刺激作用が少ない用量でじゅうぶんな気管支拡張作用が得られる。<sup>1)</sup>

(3) 主な副作用は、心悸亢進、頭痛、振戦等である。

(4) 重大な副作用として、重篤な血清カリウム値の低下があらわれることがある。

## 名称に関する項目

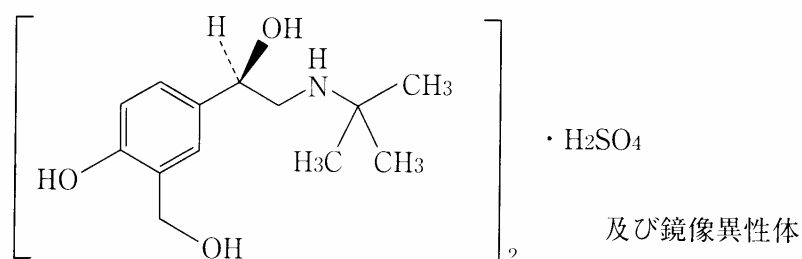
### 1. 販売名

- (1) 和名：  
チボリンドライシロップ
- (2) 洋名：  
CHIBORIN Dry Syrup
- (3) 名称の由来：  
特になし

### 2. 一般名

- (1) 和名(命名法)：硫酸サルブタモール(JAN)
- (2) 洋名(命名法)：Salbutamol Sulfate(JAN)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：(C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>  
分子量：576.70

### 5. 化学名(命名法)

(*RS*)-2-*tert*-Butylamino-1-(4-hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)ethanol hemisulfate

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

### 7. CAS登録番号

51022-70-9

## 有効成分に関する項目

### 1. 有効成分の規制区分

劇薬、指定医薬品

### 2. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

白色の粉末である。

#### (2) 溶解性

溶 媒	日局表現
水	溶けやすい
エタノール(95)、酢酸(100)	溶けにくい
ジエチルエーテル	ほとんど溶けない

#### (3) 吸湿性

該当資料なし

#### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

#### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

#### (6) 分配係数

該当資料なし

#### (7) その他の主な示性値

水溶液(1 20)は旋光性を示さない。

### 3. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

### 4. 有効成分の確認試験法

日局「硫酸サルブタモール」による

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

(3) 硫酸塩の定性反応

### 5. 有効成分の定量法

日局「硫酸サルブタモール」による

0.1mol/L 過塩素酸で滴定(指示薬: クリスタルバイオレット試液 3 滴)。

## 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別及び性状

販売名	剤形	色	におい・味
チボリンドライシロップ	顆粒剤	淡赤色	芳香を有し、味は甘い。

#### (2) 製剤の物性

日本薬局方外医薬品規格第三部「硫酸サルブタモールドライシロップの溶出試験」に基づき試験を実施し、以下の溶出規格に適合した。

溶出規格：

表示量*	回転数	試験液	規定時間	溶出率
2.4mg/g	50rpm	水	15分	85%以上

\*：サルブタモールとして

#### (3) 識別コード

なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

1g中、日局硫酸サルブタモール 2.88mg(サルブタモールとして 2.4mg)を含有する。

#### (2) 添加物

白糖、D-マンニトール、ポビドン、サッカリンナトリウム、安息香酸ナトリウム、香料、赤色 102 号アルミニウムレーキ

### 3. 製剤の各種条件下における安定性

安定性試験成績<sup>2)</sup>

製剤	試験区分	保存条件		保存期間	保存形態	結果
		温度	湿度			
チボリン ドライシロップ	加速試験	40±1	75±5%RH	6ヵ月	バラ包装	変化なし
	室温	直射日光のあたらない 研究室内		6ヵ月	バラ包装	変化なし

バラ包装：未包装バルク製剤をポリエチレン瓶に入れたもの

### 4. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 5. 溶出試験

品質再評価の実施基準に基づき、硫酸サルブタモール製剤、チボリンドライシロップ(標準製剤)について、溶出挙動を検討した。

試験は、日本薬局方一般試験法 溶出試験法第2法(パドル法)により、試験液量 900mL、試験液の温度  $37 \pm 0.5$  で実施した。その他の試験条件は下記の通りである。

試験液:pH1.2、pH4.0、pH6.8、水

回転数: 50rpm

本剤は、標準製剤であるため、他の同種製剤との比較は行っていない。溶出試験で使用される試験液(水)における溶出挙動を下図に示す。

50rpm、水の溶出率

(n=6)

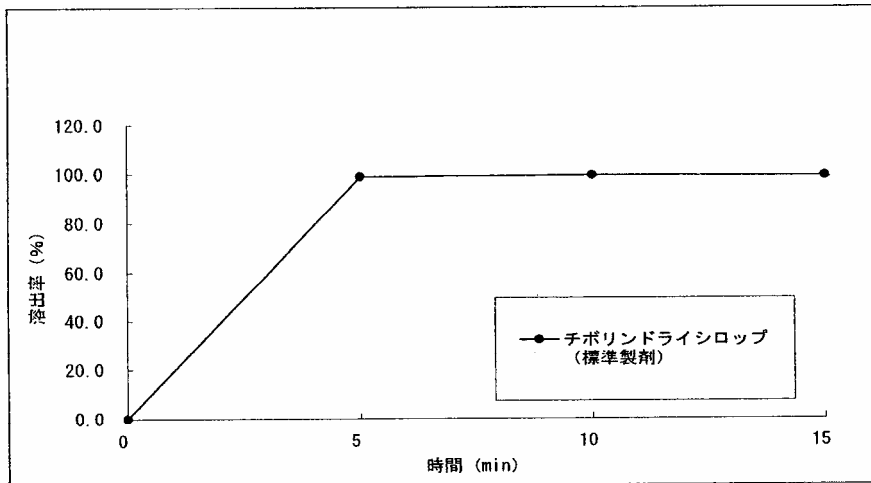


表. 溶出率

試験液	時間毎の平均溶出率 (n=6, Mean ± S.D.)			
	0分	5分	10分	15分
水	0.0%	98.8 ± 0.6%	99.3 ± 0.6%	99.1 ± 0.5%

## 6. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 呈色反応
- (2) 薄層クロマトグラフ法
- (3) 硫酸塩の定性反応

## 7. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 280nm)

カラム: オクタデシルシリル化カシルカゲル

移動相: 水・アセトニトリル・薄めたリン酸(1 100)混液 (8 : 2 : 0.3)

## 8. 容器の材質

ポリエチレン瓶

## 9. その他



## 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

下記疾患にもとづく気管支痙攣の緩解  
気管支喘息、気管支炎、喘息様気管支炎

### 2. 用法及び用量

用時溶解し、通常乳幼児に対し、1日サルブタモールとして0.3mg/kgを3回に分けて経口投与する。  
なお、年齢、症状により適宜増減するが、標準投与量は通常、

1才未満 サルブタモールとして1.2~2.4mg

1~3才未満 サルブタモールとして2.4~3.6mg

3~5才未満 サルブタモールとして3.6~6.0mg

を1日量とし、1日3回に分けて投与する。

### 3. 臨床成績

該当資料なし

## 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

2-アドレナリン受容体刺激薬

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

サルブタモールは後シナプス  $\beta_2$  受容体に選択的に作用する交感神経作用薬で、 $\beta_1$  受容体刺激作用は弱いため、心臓に対する副作用の少ない気管支拡張薬である。更にテルブタリンと同様、硫酸抱合酵素やカテコール-O-メチルトランスフェラーゼによる代謝を受けにくいことから、作用持続は長い。<sup>3)</sup>

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

## 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<sup>2)</sup>

2.5 ± 0.5 時間(健常成人にチボリンドライシロップを 2g 投与した場合)

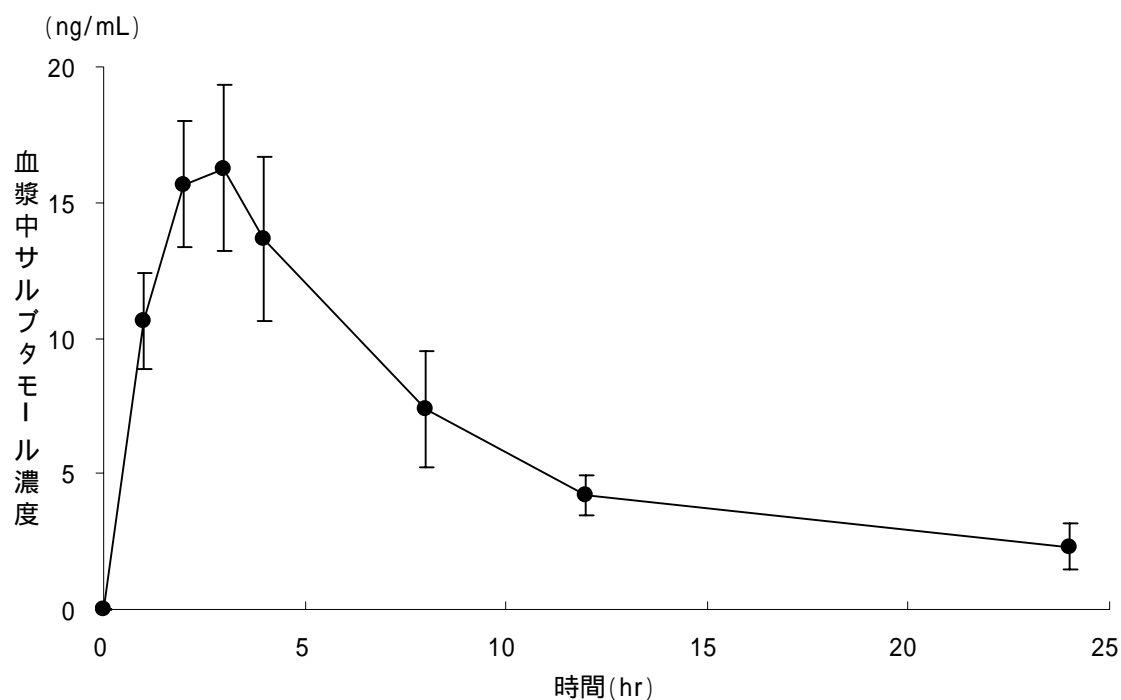
#### (3) 通常用量での血中濃度<sup>2)</sup>

健常成人にチボリンドライシロップ 2g(サルブタモールとして 4.8mg)を単回経口投与した場合の最高血中濃度到達時間(T<sub>max</sub>)、最高血中濃度(C<sub>max</sub>)、時間 - 濃度曲線下面積(AUC)、半減期(T<sub>1/2</sub>)は下記のとおりである。

#### 薬物動態パラメータ

	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
チボリン ドライシロップ	2.5 ± 0.5	17.2 ± 2.4	153.8 ± 17.4	11.4 ± 4.8

(n = 14, Mean ± S.D.)



(n = 14, Mean ± S.D.)

#### (4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

## 2．薬物速度論的パラメータ

### (1)吸収速度定数

該当資料なし

### (2)バイオアベイラビリティ

-1-(3)参照

### (3)消失速度定数

該当資料なし

### (4)クリアランス

該当資料なし

### (5)分布容積

該当資料なし

### (6)血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 3．吸 収

該当資料なし

## 4．分 布

### (1)血液 - 脳関門通過性

該当資料なし

### (2)胎児への移行性

該当資料なし

### (3)乳汁中への移行性

該当資料なし

### (4)髄液への移行性

該当資料なし

### (5)その他の組織への移行性

該当資料なし

## 5．代 謝

### (1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

### (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

該当資料なし

### (5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6．排 泄

### (1)排泄部位

該当資料なし

### (2)排泄率

該当資料なし

### (3)排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

## 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1．警告内容とその理由  
設定されていない

2．禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

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．効能・効果に関連する使用上の注意とその理由  
設定されていない

4．用法・用量に関連する使用上の注意とその理由  
設定されていない

5．慎重投与内容とその理由

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〔 $\alpha_1$ -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。〕

6．重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意  
(1)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。  
(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。

7．相互作用

(1)併用禁忌とその理由  
設定されていない

(2)併用注意とその理由

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。	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。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

#### 1) 重大な副作用と初期症状

##### 重大な副作用(頻度不明)

重篤な血清カリウム値の低下： $\beta_2$ -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 $\beta_2$ -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。更に、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

##### その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹、そう痒感
循環器	心悸亢進、脈拍増加、血圧変動、不整脈
精神神経系	頭痛、振戦、ねむけ、興奮、下肢疼痛、睡眠障害、めまい
消化器	食欲不振、悪心、嘔吐、下痢
その他	発汗、湿疹、口渇、口内炎

注)投与を中止すること。

### (2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

### (3) 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

該当資料なし

### (4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

)本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

)発疹、そう痒感等の症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

## 9. 高齢者への投与

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔一般に高齢者では生理機能が低下している。〕

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。〔動物実験(マウス)で催奇形作用が報告されている。<sup>4)</sup>〕

## 11. 小児等への投与

該当資料なし

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 13. 過量投与

該当資料なし

## 14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

該当しない

## 15. その他の注意

設定されていない

## 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理

該当資料なし

### 2. 毒性

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (4) その他の特殊毒性

該当資料なし



## 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限  
使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)
2. 貯法・保存条件  
遮光した気密容器
3. 薬剤取扱い上の注意点  
特になし
4. 承認条件  
該当しない
5. 包装  
500g(バラ包装)
6. 同一成分・同効薬  
同一成分：ベネトリン錠 2/シロップ(グラクソ・スミスクライン=三共)  
同効薬： $\beta_2$ -アドレナリン受容体刺激薬
7. 国際誕生年月日  
不明
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号  
製造承認年月日：1980年3月6日  
承認番号：15500AMZ00253000
9. 薬価基準収載年月日  
1981年9月1日
10. 効能・効果追加、用法・用量変更・追加等の年月日及びその内容  
該当しない
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容  
該当しない
12. 再審査期間  
該当しない
13. 長期投与の可否  
厚生労働省告示第99号(平成14年3月18日付)に基づき投薬期間に上限は設けられていない。
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード  
2254001R2024
15. 保険給付上の注意  
特になし

## 文 献

### 1 . 肩付きの引用文献

1)第十四改正日本薬局方解説書

2)共和薬品工業株式会社 社内資料

3)第十三改正日本薬局方解説書

4)Szabo, K.T. et al. : Proceeding of the fourth Conference of the European Teratology Society(1975)

### 2 . その他の参考文献

### 3 . 文献請求先

共和薬品工業株式会社 営業本部 マーケティング部 学術グループ

〒532-0011 大阪市淀川区西中島5丁目13番9号 新大阪MTビル1号館

