

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2008に準拠して作成

劇薬

気管支拡張剤

ブリカニール[®]皮下注0.2mg

テルブタリン硫酸塩注射剤

Bricanyl[®] subcutaneous Injection 0.2mg

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

| | |
|-------------------------------|--|
| 剤形 | ブリカニール [®] 皮下注0.2mg:注射剤 |
| 製剤の規制区分 | 劇薬、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること) |
| 規格・含量 | 1管(1mL)中テルブタリン硫酸塩0.2mg含有 |
| 一般名 | 和名:テルブタリン硫酸塩(JAN) 洋名:Terbutaline Sulfate(JAN) |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日 | ブリカニール [®] 皮下注0.2mg 製造販売承認年月日:2008年3月27日 薬価基準収載年月日:2008年6月20日 発売年月:2008年6月 【医薬発第935号(平成12年9月19日付)に係る販売名変更前】 旧販売名:ブリカニール [®] 注射液 製造販売承認年月日:1973年8月8日 薬価基準収載年月日:1974年2月1日 発売年月:1974年4月 |
| 開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名 | 製造販売元:アストラゼネカ株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL:0120-189-115 医療関係者向けホームページ(MediChannel) http://med.astrazeneca.co.jp/ |

本IFは2015年1月改訂(第9版)の添付文書の記載に基づき作成した。
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/> にてご確認ください。

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

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 年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

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、薬事法・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 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、薬事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、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事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。

(2008 年 9 月)

目次

| | | | |
|-----------------------|----|------------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 | 17 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 1. 警告内容とその理由 | 17 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 | 1 | 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) | 17 |
| II. 名称に関する項目 | 2 | 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 17 |
| 1. 販売名 | 2 | 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 | 17 |
| 2. 一般名 | 2 | 5. 慎重投与内容とその理由 | 17 |
| 3. 構造式又は示性式 | 2 | 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 18 |
| 4. 分子式及び分子量 | 2 | 7. 相互作用 | 19 |
| 5. 化学名(命名法) | 3 | 8. 副作用 | 21 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 3 | 9. 高齢者への投与 | 24 |
| 7. CAS登録番号 | 3 | 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 24 |
| III. 有効成分に関する項目 | 4 | 11. 小児等への投与 | 25 |
| 1. 物理化学的性質 | 4 | 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 25 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 5 | 13. 過量投与 | 25 |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 5 | 14. 適用上の注意 | 26 |
| 4. 有効成分の定量法 | 5 | 15. その他の注意 | 26 |
| IV. 製剤に関する項目 | 6 | 16. その他 | 27 |
| 1. 剤形 | 6 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 28 |
| 2. 製剤の組成 | 6 | 1. 薬理試験 | 28 |
| 3. 注射剤の調整法 | 7 | 2. 毒性試験 | 28 |
| 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 7 | X. 管理的事項に関する項目 | 30 |
| 5. 製剤の各種条件下における安定性 | 7 | 1. 規制区分 | 30 |
| 6. 溶解後の安定性 | 7 | 2. 有効期間又は使用期限 | 30 |
| 7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) | 7 | 3. 貯法・保存条件 | 30 |
| 8. 生物学的試験法 | 7 | 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 30 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 7 | 5. 承認条件等 | 30 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 7 | 6. 包装 | 30 |
| 11. 力価 | 7 | 7. 容器の材質 | 30 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 7 | 8. 同一成分・同効薬 | 30 |
| 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 | 8 | 9. 国際誕生年月日 | 31 |
| 14. その他 | 8 | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 31 |
| V. 治療に関する項目 | 9 | 11. 薬価基準収載年月日 | 31 |
| 1. 効能又は効果 | 9 | 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 | 31 |
| 2. 用法及び用量 | 9 | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 31 |
| 3. 臨床成績 | 9 | 14. 再審査期間 | 31 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 13 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 31 |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 13 | 16. 各種コード | 31 |
| 2. 薬理作用 | 13 | 17. 保険給付上の注意 | 31 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 14 | XI. 文献 | 32 |
| 1. 血中濃度の推移・測定法 | 14 | 1. 引用文献 | 32 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 15 | 2. その他の参考文献 | 32 |
| 3. 吸収 | 15 | XII. 参考資料 | 33 |
| 4. 分布 | 15 | 1. 主な外国での発売状況 | 33 |
| 5. 代謝 | 16 | XIII. 備考 | 35 |
| 6. 排泄 | 16 | 1. その他の関連資料 | 35 |
| 7. 透析等による除去率 | 16 | | |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

Isoproterenolをはじめとするアドレナリン作動性β受容体刺激剤は、気管支喘息及び慢性気管支炎等の気道閉塞性疾患の治療として用いられてきた。これらの薬物は強い気管支攣縮の緩解作用を示すが、この量では同時に心臓に対しても強い影響を及ぼすという欠点があった。

スウェーデンのAstra(現AstraZeneca)グループのDraco研究所では、この点に着目し、1964年より心臓に対する影響が少なく気管支に選択的に作用する薬物の研究に着手した。合成された数百に及ぶ化合物について広範な薬理スクリーニングが行われ、これらの中より最も優れたものとしてTerbutalineを選び出した。本剤は、心臓作用が少なく、経口投与でも強力かつ持続的な作用を有する気管支拡張剤である。

薬理的には、Terbutalineも明らかなアドレナリン作動性β受容体刺激剤で、既存のisoproterenol、orciprenaline及びtrimetoquinol等に匹敵する気管支拡張作用を示す。しかも、同等の気管支拡張作用を示す量で心臓血管系に対する作用を比較すると、Terbutalineの作用は、isoproterenol、orciprenaline及びtrimetoquinol等よりは明らかに弱く、かつ気管支拡張作用の持続時間が長いという特長を有する。これらの薬理作用は、動物実験のみならず臨床薬理学的研究によっても確認されている。

本剤は、気管支喘息を中心とした気道閉塞性疾患を対象とした臨床試験が行われ、本剤の有効性と安全性が確認され、1970年6月にデンマークで承認され、その他諸外国で発売されている。

わが国においては、気管支喘息等を対象とした臨床試験が行われ、本剤の有効性と安全性が確認され、1973年8月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 気管支筋に対する選択性が高く、心臓に影響を与えない量で気管支拡張作用が認められる(13頁参照)。

2. 副作用

総症例965例中83例(8.6%)に副作用が認められ、主な副作用は動悸53件(5.5%)、手指の振戦23件(2.4%)であった(年次報告終了時:1978年12月)(23頁参照)。なお、重大な副作用としてアナフィラキシー様症状(0.1%未満)及び血清カリウム値の低下(頻度不明)が報告されている(21頁参照)。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ブリカニール[®]皮下注0.2mg

(2) 洋名

Bricanyl[®]Subcutaneous Injection0.2mg

(3) 名称の由来

不明

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

テルブタリン硫酸塩(JAN)(日局)

(2) 洋名 (命名法)

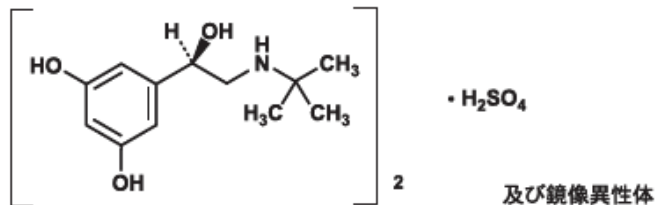
Terbutaline Sulfate(JAN)

Terbutaline (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 | 分子量 |
|--------------------------------------|--------|
| $(C_{12}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$ | 548.65 |

5. 化学名 (命名法)

5-[(1*RS*)-2-(1,1-Dimethylethylamino)-1-hydroxyethyl]benzene-1,3-diol hemisulfate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

FK-1270

7. CAS登録番号

23031-32-5

Ⅲ.有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

テルブタリン硫酸塩は白色～帯褐白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又は僅かに酢酸臭がある。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

水に溶けやすく、アセトニトリル、エタノール(95)、酢酸(100)、クロロホルム又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

該当資料なし

(3) 吸湿性

本品は37°C相対湿度96%で保存するとき、ほとんど吸湿性を示さない。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点:約255°C(分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁:約8.8(フェノール性水酸基、吸光度法)、pKa₂:約10.1(フェノール性水酸基、吸光度法)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

溶液の液性(pH) pH:約4

吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (277nm):約66(0.01mol/mL塩酸)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験 | 保存条件 | | | 保存形態 | 保存期間 | 結果 | |
|----------|----------------|-------|-------|--------------------------|-----------|-------------|------|
| | 温度 | 湿度 | 光 | | | | |
| 長期保存試験 | 25℃ | 60%RH | — | 二重ポリエチレン袋+ プラスチックコンテナ | 60ヵ月 | 変化なし | |
| 中間的試験 | 30℃ | 65%RH | — | | 60ヵ月 | 変化なし | |
| 加速試験 | 40℃ | 75%RH | — | | 6ヵ月 | 変化なし | |
| 苛酷 試験 | 温度 | 室温 | — | 褐色ガラスアンプル | 9ヵ月 | 変化なし | |
| | | 45℃ | — | | 6ヵ月 | | |
| | 温度 及び 湿度 | 30℃ | 75%RH | — | 無包装 | 3ヵ月 | 変化なし |
| | 光 | — | — | 曝光 | 無色ガラスアンプル | 室内散光 3ヵ月 | 変化なし |

3. 有効成分の確認試験法

フェノール性水酸基反応、紫外吸収スペクトル、硫酸塩反応

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

| | |
|-------|---|
| 販売名 | ブリカニール®皮下注 0.2mg |
| 剤形の区分 | 注射剤 |
| 規格 | 無色ガラス製アンプル 1 管(1mL)中、テルブタリン硫酸塩 0.2mg 含有 |
| 色・性状 | 無色澄明の液 |

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH:3.2~4.2

浸透圧比:約1(生理食塩液に対する比)

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

置換ガス:無し

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

| | |
|------|-----------------------------|
| 販売名 | ブリカニール®皮下注 0.2mg |
| 有効成分 | 1 管(1mL)中テルブタリン硫酸塩 0.2mg 含有 |

(2) 添加物

| | |
|----------------|-----------------------------------|
| 添加物(1 管(1mL)中) | 等張化剤(8.9mg)、塩酸(0.04mg)、pH 調整剤(適量) |
|----------------|-----------------------------------|

(3) 電解質の濃度

塩化ナトリウム 8.9mg/mL

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調整法

該当しない。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない。

5. 製剤の各種条件下における安定性

| 試験 | 保存条件 | | | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|----------|------|-------|---|---------------|-------------|------|
| | 温度 | 湿度 | 光 | | | |
| 長期保存試験 | 25℃ | 60%RH | — | 無色 ガラスアンプル | 48ヵ月 | 変化なし |
| 苛酷 試験 | 温度 | 35℃ | — | | 6ヵ月 | 変化なし |
| | | 100℃ | — | | 6時間 | |
| | 光 | — | — | | 室内散光 3ヵ月 | 変化なし |

試験項目：外観、pH、含量

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

該当資料なし

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

硫酸塩の定性反応、液体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

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

アンプルカット時:

ガラス微小片の混入を避けるため、エタノール綿等で清拭することが望ましい。

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) 効能・効果

下記疾患の気道閉塞性障害に基づく呼吸困難等の諸症状の緩解
気管支喘息

2. 用法及び用量

(1) 用法・用量

通常 1 回量として、下記用量を皮下注射する。
なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

| | |
|----------|---------------|
| 成人 | 1 管(0.2mg) |
| 6 歳以上の小児 | 1/2 管(0.1mg) |
| 5 歳以下の幼児 | 1/4 管(0.05mg) |

()内:テルブタリン硫酸塩としての用量

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

一般臨床試験で得られた120例の概要は次のとおりであった¹⁷⁾¹⁸⁾他社内資料。

| 疾患名 | 有効以上/効果判定例数 | 有効率(%) |
|-------------|-------------|--------|
| 気管支喘息(成人) | 32/41 | 78.0 |
| 気管支喘息(幼・小児) | 56/79 | 70.9 |

(3) 臨床薬理試験:忍容性試験

1) 第 I 相単回投与試験

該当資料なし

2) 第 I 相反復投与試験

該当資料なし

(4) 探索的試験:用量反応探索試験

該当資料なし

(5)検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

| 項目 | 内容 |
|--------|--|
| 試験デザイン | 無作為、二重盲検、交叉法 |
| 対象 | 気管支喘息患者 19 例(23~84 歳) |
| 主な登録基準 | 重症度が中等度以上の患者 |
| 主な除外基準 | 特になし |
| 試験方法 | ブリカニールを 0.5ml(0.1mg)、1ml(0.2mg)、2ml(0.4mg)及びオルシプレナリン 1ml(0.5mg)のいずれかを 1 日に 1 種類、計 4 回、無作為に cross-over にて皮下注射し、注射前、注射 5 分、15 分、30 分、60 分にオキシレーション法により呼吸抵抗を、同時に血圧、脈拍を、または注射前と注射後 60 分にテルブタリン 1mg、2mg をそれぞれ含有するカプセル、及び active control としてオルシプレナリン 10mg を含有するカプセルを使用した。各々 2 カプセルずつを 1 回の服用量とした。二重盲検交叉法によるため、それぞれのカプセルは 1 回投与分ずつを、別々の袋に入れ検討番号のみを付与し無作為に割り付けた。 |
| 主要評価項目 | <p>検討薬剤の服用直前、及び服用後、1、2、3、5、7 時間に 1 秒量、呼吸抵抗、血圧、脈拍を測定し、必要に応じて、胸部の聴診、自覚症状の聴取を行い、できるだけ詳細に記録した。自覚的な訴えない場合には、投与後 3 時間と 7 時間に、副作用について問診した。</p> <p>1 秒量は連続する 2 回の測定で大なるほうを、呼吸抵抗は 3-5 回の測定(吸気時)の平均値を用いた。各測定時間において、測定値につき薬剤投与前値に対する改善率(1 秒量の場合は増加率、呼吸抵抗では減少率)を計算し、著効(##)、有効(+), やや有効(±)、無効(-)のは判定方法で有効率を求めた。また、各薬剤ごとに集計し、それぞれの薬剤の投与前後の変化の比較(絶対効果)、及び各測定時間における薬剤間の比較(相対効果)を推計学的に検討した。</p> |
| 副次評価項目 | 特になし |
| 結果 | <ul style="list-style-type: none"> ・対象として 19 例の気管支喘息者を選んだが、うち 1 例は検査初日に軽い発作となったため除外し、18 例を検討対象例とした。 ・各症例ごとに投薬後 1-3 時間、5 時間、7 時間の効果を判定し、有効率を求めた。3 投与薬剤とも投薬後 1-3 時間は 70%以上の有効率であったが、5-7 時間後ではテルブタリン 2mg、4mg とも 55%以上の有効率を保つのに反し、オルシプレナリン 20mg では 5 時間で 38.9%、7 時間で 33.3%と著明に有効率が低下していた。 ・テルブタリン 2mg とオルシプレナリン 20mg とでは、1 秒量、呼吸抵抗の改善率の経時的変化において、ほぼ同様の傾向を示し、改善率の最大値は 2-3 時間にみられ、投薬後 7 時間では前値との間に有意の差をみなかった。一方、テルブタリン 4mg では、1 秒量、呼吸抵抗とも 3 時間後に最大の改善率を示し、その値も 3 投与薬剤中、最も大であった。また、5-7 時間においても、なお有意の改善率を示した。 ・脈拍及び血圧の経時的変化では、テルブタリン 4mg とオルシプレナリン 20mg で、ほぼ同様の変化を示し、収縮期血圧と拡張期血圧の若干の低下がみられたが、脈圧、脈拍のいずれの測定値にも有意の変化を認めなかった。 ・副作用としてテルブタリン 2mg 投与時に、18 例中 1 例(5.5%)に心悸亢進を、テルブタリン 4mg 投与時には 2 例に心悸亢進を、1 例にのぼせ感を認めたが、その後の検査に支障をきたすことはなかった。 ・オルシプレナリン 20mg 投与時には 1 例(5.5%)に心悸亢進を認めた。 |

千田嘉博ほか: 新薬と臨床 21,4, 615,1972

2) 比較試験

① プラセボを用いた二重盲検試験

該当しない。

② 他剤との比較

(外国人のデータ)

| 項目 | 内容 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|---|-------|--------|----|-----|----------|-----------|-------|--------|----------|-----------|-------|--------|--------|-----------|-------|--------|--------|-----------|-------|--------|
| 試験デザイン | 二重盲検法 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対象 | 気管支喘息により入院した中等度の喘息患者 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な登録基準 | 4 日間のいずれの日においても薬物の投与により到達した最大値が投与前値より少なくとも 15%は高い値を示していること | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な除外基準 | 特になし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 試験方法 | <p>テルブタリン(0.25mg/ml 含有)とオルシプレナリン(0.50mg/ml 含有)を二重盲検法で比較した。検討は、連続 4 日間でおこない、治療順序は“ラテン方格法”を用いて無作為化した。各薬剤は、下記の濃度、投与量で、1 分間かけて皮下投与した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬物</th> <th>濃度</th> <th>容量</th> <th>投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>オルシプレナリン</td> <td>0.50mg/ml</td> <td>0.5ml</td> <td>0.25mg</td> </tr> <tr> <td>オルシプレナリン</td> <td>0.50mg/ml</td> <td>1.0ml</td> <td>0.50mg</td> </tr> <tr> <td>テルブタリン</td> <td>0.50mg/ml</td> <td>0.5ml</td> <td>0.25mg</td> </tr> <tr> <td>テルブタリン</td> <td>0.25mg/ml</td> <td>1.0ml</td> <td>0.25mg</td> </tr> </tbody> </table> | 薬物 | 濃度 | 容量 | 投与量 | オルシプレナリン | 0.50mg/ml | 0.5ml | 0.25mg | オルシプレナリン | 0.50mg/ml | 1.0ml | 0.50mg | テルブタリン | 0.50mg/ml | 0.5ml | 0.25mg | テルブタリン | 0.25mg/ml | 1.0ml | 0.25mg |
| 薬物 | 濃度 | 容量 | 投与量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| オルシプレナリン | 0.50mg/ml | 0.5ml | 0.25mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| オルシプレナリン | 0.50mg/ml | 1.0ml | 0.50mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| テルブタリン | 0.50mg/ml | 0.5ml | 0.25mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| テルブタリン | 0.25mg/ml | 1.0ml | 0.25mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主要評価項目 | <p>PEFR の測定は投与前と投与後 15、30、45、60、120、180、300 分に各 5 回おこない、後半 3 回の平均値を評価に用いた。</p> <p>投与後 60 分と 300 分に、患者に問診する他、検討中患者の自発的な報告も収集対象とした。</p> <p>血圧と脈拍は PEFR の測定直前に仰臥位において測定した。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副次評価項目 | 特になし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>・対象は 24 例。平均年齢は 49 歳(22~75 歳)。</p> <p>他剤を併用したのは 3 例(2 例はジギタリス、他の 1 例は amitriptyline)であった。</p> <p>・PEFR は両剤とも全投与量において投与後 15 分で有意差が認められた(P<0.001)。投与後 30 分以内に最大効果に達し、また、効果の持続は長かった。投与後 180 分でも両剤の投与群の PEFR 増加は有意で(P<0.001)、オルシプレナリンについても同様であり、0.25mg 投与は(P<0.05)、0.50mg は(P<0.01)で有意であった。</p> <p>同じ 0.25mg という投与量において、テルブタリンはオルシプレナリンより作用が強く、すべての測定時間において PEFR の増加に有意差があった。有意差が最も大きかったのは投与後 45、60 及び 120 分であり、有意水準は P<0.001 であった。</p> <p>両剤とも用法・用量に基づく投与量において、ほぼ同程度の気管支拡張作用を示したが、効果の持続時間はテルブタリンの方が優れていた。</p> <p>投与後 2 及び 3 時間目にテルブタリンの PEFR 増加がオルシプレナリンより優れていた(P<0.05)。</p> <p>テルブタリンは注射液の高濃度ほど作用が強いと思われた。</p> <p>・循環に及ぼす影響については、脈拍は投与後多少増加した。オルシプレナリン 0.5mg が最も強く、最大平均増加は 7 拍/分であった。両剤を 0.25mg 投与後、テルブタリンは 5 拍/分、オルシプレナリンは 3 拍の増加を示した。脈拍に対する作用もテルブタリンは高濃度ほど作用が強かった。</p> <p>血圧への影響は、0.25mg 投与において両剤とも同様であった。収縮期血圧は影響を受けなかった。しかし、拡張期血圧の低下はわずかであるが、有意差が認められた(P<0.001)。減少の平均は 5mmHg を超えることはなかった。オルシプレナリンの最大量 0.5mg では注射後 15 分に約 5 mmHg の収縮期血圧の増加を認めた(P<0.01)。脈圧は両剤ともわずかな増加を示したが、オルシプレナリン 0.5mg 投与時の方がやや増加した。</p> <p>・副作用は、両剤で、心悸亢進、振戦、いらいら、疲労感、耳鳴り等がみられた。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Arner,B:Acta Medica Scandinavica suppl. 512,45,1970

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

本剤は再審査制度(1980年施行)以前の薬剤であるため該当の資料はない。

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

交感神経 β 受容体刺激剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位: β_2 受容体

作用機序:交感神経 β_2 受容体を刺激することによりアデニルシクラーゼが賦活化され、細胞内のATPがc-AMPに変化し、このc-AMPの増加が気管支拡張などの効果を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 気管支平滑筋及び心筋に対する作用^{1)~3)}

テルブタリン硫酸塩はモルモット、イヌあるいはそれらの摘出器官を用いた実験で β 刺激作用、すなわち気管支平滑筋に対して弛緩作用、心筋に対して収縮力増強作用を示す。その作用は気管支平滑筋に対する方が強く、心筋に影響を与えない量での気管支平滑筋の弛緩が認められる。

2. ヒスタミンによる気道抵抗増大に対する抑制作用とその持続時間¹⁾³⁾

モルモット、ネコあるいはイヌにヒスタミンを静注して生じる気道抵抗の増大に対して、テルブタリン硫酸塩は、抑制作用を示す。同等の作用を示す投与量でのテルブタリン硫酸塩の作用持続時間は、イソプロテレノールやオルシプレナリンより長い。

3. アナフィラキシー性気道抵抗増大に対する抑制作用³⁾

テルブタリン硫酸塩は、感作ラットに抗原を静注して生じるアナフィラキシー性気道抵抗の増大に対しても抑制作用を示し、その効力は、イソプロテレノールとほぼ同等である。

(3) 作用発現時間・持続時間

中等度の強度と発作頻度を伴っている気管支喘息患者にテルブタリン0.5mg/mL濃度のもの、0.4mL (用量0.2mg)を1分以内に皮下注射した場合、最大呼気速度でみた呼吸機能は15分以内に有意な改善が認められた⁴⁾。中等度以上の気管支喘息患者にテルブタリン0.2mgを1日に4回皮下注射したところ、投与直後より呼吸抵抗は減少しはじめ、投与5分後には、有意な減少がみられた¹⁹⁾。

作用持続時間についての該当資料なし

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

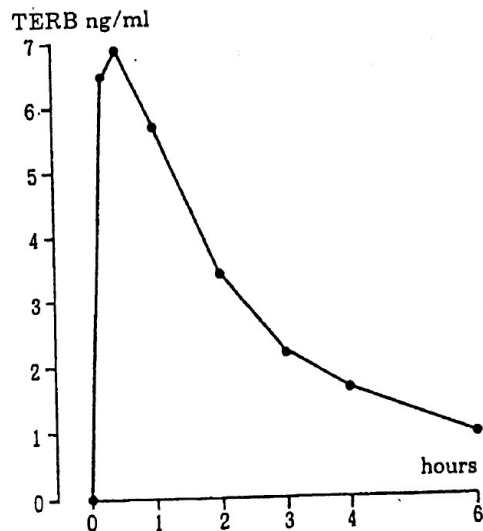
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

テルブタリン硫酸塩0.5mgを成人喘息患者8例に単回皮下投与後の血清中テルブタリン濃度は、30分で最高濃度6.9ng/mLに達した⁵⁾。(外国人のデータ)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

テルブタリン硫酸塩0.5mgを成人喘息患者8例に単回皮下投与後の血清中テルブタリン濃度は、30分で最高濃度6.9ng/mLに達した。また、生物学的半減期は約3.6時間であった。血漿中濃度推移は以下のとおりであった⁵⁾。(外国人のデータ)



(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

併用薬の影響: 「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7.相互作用」の項参照

(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) コンパートメントモデル

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

該当資料なし

3. 吸収

吸収部位:皮下注射

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

<参考>

全身オートラジオグラフィーで脳・脊髄への移行は認められない(マウス:静注)⁶⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

<参考>

全身オートラジオグラフィーで胎児への移行は認められない(マウス:静注)⁶⁾。

(3) 乳汁への移行性

経口投与したとき、投与量の平均0.7%が母乳中に認められた⁷⁾。(外国人のデータ)

「VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目 10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照。

(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>

マウスに³H-テルブタリンを静脈内及び経口投与したのちの全身オートラジオグラフィーでは、投与経路による明らかな相違はみられず、投与後1時間には、血液を中心に肝臓、肺臓、腎臓、消化管などに分布し、いずれの場合もその後は時間の経過とともに分布量は減少し、投与後48時間には分布はみられなかった⁶⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

肝臓あるいは腸粘膜で代謝される⁸⁾。(外国人のデータ)

(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

該当しない。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

代謝物の大部分は硫酸抱合体である⁸⁾。(外国人のデータ)

(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) 排泄部位及び経路

尿中⁸⁾ (外国人のデータ)

(2) 排泄率

健康成人に放射能標識テルブタリン硫酸塩を皮下投与した場合の放射能の96時間累積尿中排泄率は90%以上であり、その2/3は未変化体であった⁸⁾。(外国人のデータ)

(3) 排泄速度

「(2) 排泄率」の項参照

7. 透析等による除去率

該当資料なし

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

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. 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者。

<解説>

一般にアレルギーを起こした患者に再投与すると、重篤なアレルギー症状を起こす可能性が高い。本剤によるアナフィラキシー様症状が報告されており、重篤な転帰をとる可能性があるため、本剤に対する過敏症の既往歴のある患者には投与禁忌である。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない。

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 甲状腺機能亢進症の患者 [動悸、頻脈を助長させるおそれがある。]
- (2) 高血圧のある患者 [血圧を上昇させるおそれがある。]
- (3) 心疾患のある患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- (4) 糖尿病の患者 [血糖値を上昇させるおそれがある。]

<解説>

(1)～(4)は、 β_1 、 β_2 受容体刺激による心機能、代謝、内分泌系への影響を考慮して全ての β 刺激薬に記載されている。

《 β 受容体刺激による効果》⁹⁾

| 受容体 | β_1 -生理作用 | β_2 -生理作用 | β_3 -生理作用 |
|------|----------------------------|------------------------|-----------------|
| 平滑筋 | — | 気管支拡張、血管拡張 | — |
| 骨格筋 | — | K ⁺ 細胞内取り込み | — |
| 心臓 | 心拍数増加、伝導速度亢進、自動能亢進、心筋収縮力増強 | — | — |
| 肝臓 | — | グリコーゲン分解、糖新生 | — |
| 膵臓 | — | インスリン分泌促進作用 | — |
| 脂肪組織 | — | — | 脂肪分解 |

(1)～(3)甲状腺機能亢進症患者では交感神経刺激に対する組織感受性の亢進などにより、心機能が病的に高まっている。このような患者や高血圧、心疾患(狭心症や心筋梗塞等)を有する患者に本剤を投与した場合、 β_1 受容体刺激(心機能亢進)あるいは血清カリウム低下(相互作用、副作用の項参照)を介して症状を悪化させるおそれがある。

(4) β 刺激薬はインスリン分泌を促進する一方、グリコーゲン分解、脂肪分解も促進し、血糖値を上昇させると考えられている。また、早産の予防に本剤を使用したとと、妊娠中に耐糖能低下が認められたとの報告がある。健常人ではインスリン反応性が高いため影響は少ないが、糖尿病の患者では血糖がさらに上昇するおそれがあるので慎重に投与する必要がある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。

<解説>

β 刺激薬の過剰使用による喘息死や喘息の重症化を防止するために、昭和46年、全ての β 刺激薬吸入剤に、このような使用上の注意が記載された。本剤のような気管支拡張薬は、気道平滑筋を弛緩させる薬剤であり、気道の炎症を抑制しない。本剤を用法・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気道炎症の増悪が疑われるため、本剤のような気管支拡張薬を多用するのではなく、抗炎症薬による治療を強化する必要がある。本剤の効果が認められないまま過度に使用した場合、 β_1 受容体を介して心臓刺激作用が現れ、不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。

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

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。 | 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。 |
| 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 | 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。 | キサンチン誘導体との併用により c-AMP 量が増加し、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 ベタメタゾン、 プレドニゾン、 ヒドロコルチゾンコハク酸 エステルナトリウム等 カリウム排泄型利尿剤 フロセミド、 トリクロルメチアジド、 ヒドロクロロチアジド等 | 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。 | ステロイド剤及びカリウム排泄型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。 |
| β遮断剤(β ₁ 選択性) ^{注1)} アテノロール 塩酸セリプロロール ビソプロロールフマル酸塩等 | 本剤の作用を減弱させるおそれがある。 | β遮断剤は、β ₂ 刺激剤である本剤の作用と拮抗することがある。 |

注1) β遮断剤のうち非選択性の薬剤は、気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者へは投与禁忌である。

(解説)

《カテコールアミン製剤との相互作用》

β₂刺激剤に共通の記載事項である。

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ある。

アドレナリン、イソプレナリンなどのカテコールアミンを併用した場合、これら薬剤も β 受容体刺激作用を有するため、β₁ 受容体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るので、これらの事象の発現に注意し、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の適切な処置を行うこと。

《キサンチン誘導体との相互作用》

「本項 8. 副作用 (2)重大な副作用2)血清カリウム値の低下の項」参照

《ステロイド剤、カリウム排泄型利尿剤との相互作用》

ステロイド剤及びカリウム排泄型利尿剤は、腎の尿細管でのカリウム排泄促進作用を有するため、血清カリウム値を低下させる。

したがって、ステロイド剤あるいは利尿剤との併用により、血清カリウム値の低下が増強される可能性がある。また、重篤な低カリウム血症は不整脈などの心疾患を引き起こすおそれがあるので、これらの薬剤との併用時には、必要に応じ血清カリウム値をモニターすることが推奨される。

《β遮断剤(β₁選択性)との相互作用》

β遮断剤は気管支収縮作用を示し、β₂刺激剤である本剤の気管支拡張作用と拮抗することがある。なお、非選択性β遮断剤は、気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者には投与禁忌である。β₁選択性遮断剤はこのような患者に対しては慎重投与である。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例965例中83例(8.6%)に副作用が認められ、主な副作用は動悸53件(5.5%)、手指の振戦23件(2.4%)であった。(年次報告終了時:1978年12月)

<解説>

昭和53年12月31日までに認められた副作用については、「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に示した。

(2) 重大な副作用と初期症状

1)アナフィラキシー様症状(0.1%未満):アナフィラキシー様症状(呼吸困難、血管浮腫、蕁麻疹等)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し、適切な処置を行うこと。

<解説>

アナフィラキシーは特定の原因抗原により惹起される全身性のI型アレルギーで、非常に急激(数分から30分以内)に発症し、蕁麻疹等の皮膚症状、喉頭部の血管性浮腫等の気道閉塞症状、血圧低下による四肢冷感、循環不全による意識障害等を生じる。このような過敏症状が疑われる症状が発現した場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

治療としては、気道を確保し、エピネフリン注射、また、補液で血圧を維持し、抗ヒスタミン剤や副腎皮質ステロイドを投与する。

2)血清カリウム値の低下(頻度不明): β_2 刺激剤による重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。また、この作用は、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、低酸素血症では血清カリウム値の低下により心リズムに及ぼす作用が増強されることがある。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。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。

<解説>

β_2 刺激剤共通の記載である。

β_2 刺激剤は、 β_2 受容体刺激作用により細胞内のc-AMP濃度を上昇させる。このc-AMPが Na^+/K^+ ATPase活性を亢進させ、血中カリウムの細胞内への取り込みが促進され¹⁰⁾、その結果、血中のカリウムが減少する可能性がある。

血中カリウム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る(「相互作用」の項参照)。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る。このような患者に本剤を投与する場合には血清カリウム値をモニターすることが推奨される。

(3) その他の副作用

| | 5%以上 | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|-------|------|---------------|-----------------------|------|
| 循環器 | 動悸 | 頻脈、顔面蒼白 | | 不整脈 |
| 精神神経系 | | 手指の振戦、頭痛、ふらつき | 痙直、不眠、傾眠、激越、運動過多、情緒不安 | |
| 消化器 | | 悪心・嘔吐 | | |

<解説>

本剤で多くみられる副作用は β_2 受容体刺激による振戦、弱い β_1 受容体刺激による動悸である。経口投与の場合、上表の副作用の大部分が投与1週以内に発現し、通常一過性で減量または中止などの措置を必要とせず、投与継続中に消失するものが多い。経口投与で動悸、頻脈などの β_1 作用による症状がみられた場合には、過量であることを示唆しているので減量を推奨する。

《 β 刺激薬と振戦》

骨格筋にも β_2 受容体が分布しており、これに作用して振戦を生じる。通常、一過性で内服1ヶ月頃までに気管支拡張作用はほとんど失われずに振戦は軽減する(選択耐性:気管支の β_2 受容体の感受性はほとんど変わらずに、骨格筋の β_2 受容体の感受性が低下する)。振戦が強い場合は少量から開始して、耐性がみられた頃から増量する。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

昭和 53 年 12 月 31 日までの国内 90 施設, 965 症例における副作用発生頻度¹¹⁾

| 対 象 \ 時 期 | 承認時迄の調査 | 承認時以降 の 調 査 (昭和 53 年 12 月) | 計 |
|---------------------------|------------|-------------------------------------|---------|
| 調査施設数① | 10 | 80 | 90(延) |
| 調査症例数② | 221 | 744 | 965 |
| 副作用発現症例数③ | 29 | 54 | 83 |
| 副作用発現件数④ | 38 | 67 | 105 |
| 副作用発現症例率 (③ / ② × 100) | 13.1% | 7.3% | 8.6% |
| 副作用の種類 | 副作用発現件数(%) | | |
| 〈循環器系〉 | 25(11.3) | 41(5.5) | 66(6.8) |
| 動悸 | 21(9.5) | 32(4.3) | 53(5.5) |
| 頻脈 | - | 7(0.9) | 7(0.7) |
| 顔面蒼白 | 4(1.8) | 4(0.5) | 8(0.8) |
| 絞扼感 | - | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 〈精神神経系〉 | 11(5.0) | 17(2.3) | 28(2.9) |
| 手指の振せん | 7(3.2) | 16(2.2) | 23(2.4) |
| 頭痛 | 3(1.4) | 1(0.1) | 4(0.4) |
| ふらつき | 1(0.5) | 1(0.1) | 2(0.2) |
| 〈消化器系〉 | 1(0.5) | 4(0.5) | 5(0.5) |
| 悪心・嘔吐 | - | 4(0.5) | 4(0.4) |
| 心窩部痛 | 1(0.5) | - | 1(0.1) |
| 〈その他〉 | 1(0.5) | 1(0.1) | 2(0.2) |
| 倦怠感 | 1(0.5) | - | 1(0.1) |
| 不快感 | - | 1(0.1) | 1(0.1) |

(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

該当資料なし

(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)

1. 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者。

<解説>

「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」、「VIII. 8. 副作用 (2) 重大な副作用と初期症状」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減量するなど注意すること。

<解説>

高齢者は腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすい傾向があるので、常に十分な注意が必要である。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) **妊婦等**: 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。なお、妊娠 3 ヶ月以内にはやむを得ない場合を除き、本剤の投与を差し控えること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] (「その他の注意」の項参照)

<解説>

ヒト(妊婦)での安全性は確立していないので、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。

「VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目 15.その他の注意」を参照。

(2) **授乳婦**: 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[喘息をもつ授乳婦 2 例にテルブタリン硫酸塩 2.5mg を 1 日 3 回経口投与したとき、投与後 8 時間までの母乳中テルブタリン濃度は平均 3.5ng/mL であった。]

<解説>

喘息に対しテルブタリン2.5mgを 1日3回継続的に投与されている2人の授乳婦(外国人)の血中および母乳中テルブタリン濃度を測定したところ、投与後 8時間までの母乳中テルブタリン濃度は平均3.5ng/mLで、常に血中よりも母乳中濃度の方が高かった⁷⁾。1日平均授乳量を 165mL/kg/day とすると、乳児が摂取するテルブタリンは 0.58µg/kg/dayで、これは母親が服用する平均1日量の0.7%に相当する。本報告では乳児にβ受容体刺激による症状は認められなかったが、乳児における安全性は確立していないので、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせる。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

<解説>

低出生体重児、新生児に対する臨床試験成績はないため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

徴候・症状:頭痛、不安感、振戦、強直性筋痙直、心悸亢進、不整脈、血圧低下、高血糖、乳酸アシドーシス、低カリウム血症があらわれることがある。

処置:本剤の大量投与が疑われた場合は、酸塩基平衡・血糖値・電解質の測定を行い、心拍数・心リズム・血圧をモニターする。治療剤として心選択性β遮断剤があるが、気管支痙攣誘発の可能性があるので慎重に投与すること。血圧低下に対しては血漿増量剤を投与する。

<解説>

本剤はβ₂選択性の高い薬剤であるが、弱いβ₁作用を示す。本剤の過量投与時には、強いβ受容体刺激(β₂受容体刺激により細動脈、気管支、腸、子宮の平滑筋が弛緩し、肝でのグリコーゲン分解と糖新生、カリウム取り込みが促進され、骨格筋収縮が増大する。さらに、β₁受容体刺激作用により、心拍、伝導速度、収縮性、自動性が増大する。)による症状が現れる。

<参考>

【外国症例】

| | 患者 | | 1日投与量 投与期間 | 経過及び処置 |
|-------------------------------|-----------|---------------|---------------|---|
| | 性・年齢 | 使用理由 (合併症) | | |
| 1 ¹²⁾ | 女性 35歳 | 切迫早産 (糖尿病) | 不明 | 切迫早産のためテルブタリン 0.25mg/h 静注開始。12時間後までの心拍は90~114/min。静注中止1時間後、テルブタリン 0.25mgを皮下注するところを誤って2.5mg皮下注した。その10分後、頻脈 150/min、放散しない胸部圧迫感が出現。ECGにて下側壁虚血を認め、心臓集中治療室へ移送。心臓集中治療室にて、脈拍 150/min、血圧 120/80mmHg。II/VI収縮期駆出音の雑音あり。ECGにてT波の逆転を伴うST低下を認めた。インスリン以外の薬剤の投与中止。10時間後、頻脈は改善し、2日後のECGは正常。 |
| 併用薬: インスリン、その他(詳細不明) | | | | |
| 2 ¹³⁾ | 女性 28歳 | 不明 | 225mg | テルブタリン 225mg、クロミプラミン 1750mg、オキサゼパム 150mg、抱水クロラール 5g、ワインを服用し、昏睡状態で来院した。人工呼吸、胃洗浄を施行した。収縮期血圧低下、洞性頻脈 140/min、代謝性アシドーシス、乳酸 12.4mmol/l、血清 K 2.4mmol/l、血糖 14.4mmol/l(259mg/dl)であった。重炭酸ナトリウム、低用量のインスリン、グルコース、K剤による処置を行った。来院6時間後、傾眠状態となり抜管した。 |
| 併用薬:クロミプラミン、オキサゼパム、抱水クロラール、飲酒 | | | | |

注)切迫早産への使用は本邦未承認

14. 適用上の注意

1)投与経路：

静脈内注射の安全性は確立されていないので、皮下注射にのみ使用すること。

2)アンプルカット時：

ガラス微小片の混入を避けるため、エタノール綿等で清拭することが望ましい。

15.その他の注意

(1) SD 系ラットに 50mg/kg 以上の量を 2 年間経口投与した試験で、卵巣間膜過形成、卵巣嚢胞が、また、用量依存的に卵巣間膜平滑筋腫が発現した³⁾。この腫瘍はラットに特異的なものであると考えられており、また、各種 β 刺激剤を長期間反復投与することにより発現することが報告されている。

<解説>

《テルブタリンの発癌性試験》¹⁴⁾

SD系ラットにテルブタリンを2年間経口投与したところ、下記の頻度で卵巣間膜平滑筋腫が認められた。また、卵巣間膜過形成、卵巣嚢胞の発生率もテルブタリン投与群で有意に高かった。

卵巣間膜平滑筋腫の発現頻度

| 投与群(mg/kg/日) | 対照 | 50 | 500 | 1000 | 2000 |
|--------------|------|----------|------------|------------|------------|
| 頻度(%) | 0/60 | 3/60(5%) | 17/60(28%) | 21/60(35%) | 23/60(38%) |

卵巣間膜平滑筋腫は良性腫瘍であり、Sprague Dawley 系ラットにおける卵巣間膜平滑筋腫の誘発はサルブタモールなど β 刺激薬において共通に認められているもので、長期の高用量全身投与で発現し、その進展は β 遮断薬の同時投与により抑制されることが報告されていることから、 β 刺激薬の薬理作用に起因したものと考えられた。しかし、マウスに硫酸テルブタリン(5, 50, 200 mg/kg)を21カ月投与した癌原性試験では発癌性は確認されておらず、遺伝毒性もみられていない。

(2) 適応外であるが、海外において切迫早産の治療に使用した際に、母体において重篤な循環器系の副作用や死亡が認められたとの報告がある。

<解説>

ヒトで海外において切迫早産の治療に使用した際に、母体において重篤な循環器系の副作用や死亡が認められたとの報告がある。

平成23年2月17日、米国において、テルブタリン硫酸塩の切迫早産の予防及び治療への使用禁止に関する注意喚起を添付文書の「警告」「禁忌」欄へ追記するよう、米国FDA(米国食品医薬品局)の指示¹⁵⁾が発出された。

米国での対応を受け、国内においても適応外であるが、テルブタリン硫酸塩製剤の添付文書にも切迫早産治療に関する注意喚起を記載すべきとの厚生労働省の行政指導があり、「その他の注意」の項に追記することとした。

参考：<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm243539.htm>

16.その他

なし

IX.非臨床試験に関する項目

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

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 急性毒性試験¹⁶⁾

(LD₅₀mg/kg)

| 動物類 性 | マウス | | ラット | |
|----------|-------|-------|-------|-------|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 経口経路 | | | | |
| 静脈内 | 36 | 56 | 72 | 69 |
| 腹腔内 | 164 | 130 | 270 | 220 |
| 皮下 | 260 | 280 | 580 | 620 |
| 経口 | 6,500 | 7,000 | 9,300 | 8,700 |

(2) 亜急性毒性試験

IX.-2-(3)の項参照

(3) 慢性毒性試験

SD系ラットに2,000mg/kgまでの量を1カ月及び6カ月間経口投与し、また250mg/kgまでの量を1カ月間皮下投与した試験では、心臓に急性循環不全による心筋障害から慢性化した肥大がみられたが、投与の休止により回復過程をたどることが認められている。その他の臓器には異常所見は認められていない¹⁶⁾。

(4) 生殖発生毒性試験

ICR系マウス及びSD系ラットに2,000mg/kgまでの量を妊娠感受期に経口投与した試験では、催奇形作用は認められていない¹⁶⁾。

(5) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験

該当資料なし

2) がん原性試験

SD系ラットに50mg/kg以上の量を2年間経口投与した試験で、卵巣間膜過形成、卵巣嚢胞が、また、用量依存的に卵巣間膜平滑筋腫が発現した³⁾。この腫瘍はラットに特異的なものであると考えられており、また、各種β刺激剤を長期間反復投与することにより発現することが報告されている¹⁴⁾。

3) 局所刺激性試験

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤:

ブリカニール[®]皮下注0.2mg:劇薬、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

有効成分:

テルブタリン硫酸塩:毒薬

2. 有効期間又は使用期限

ケース等に表示

ブリカニール[®]皮下注0.2mg:4年

3. 貯法・保存条件

ブリカニール[®]皮下注0.2mg:室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱いについて

該当資料なし

(2) 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

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ブリカニール[®]皮下注0.2mg:[アンプル]1 mL×50管

7. 容器の材質

ブリカニール[®]皮下注 0.2mg

| | |
|------|-----|
| アンプル | ガラス |
|------|-----|

8. 同一成分・同効薬

同一成分:ブリカニール錠、ブリカニールシロップ

同効薬:ジプロフィリン注射液、プロキシフィリン注射液

9. 国際誕生年月日

1970年6月30日(デンマーク)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

| | 製造販売承認年月日 | 承認番号 |
|------------------|----------------------|---------------|
| ブリカニール®皮下注 0.2mg | 2008年3月27日(販売名変更による) | 22000AMX01464 |

注:旧販売名:ブリカニール®注射液 製造販売承認年月日:1973年8月8日

11. 薬価基準収載年月日

ブリカニール®皮下注 0.2mg :2008年6月20日

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

該当しない。

13. 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。

14. 再審査期間

該当しない。

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬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 | HOT (13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 |
|------------------|---------------|-----------------------|---------------|
| ブリカニール®皮下注 0.2mg | 1040159020202 | 2252401A1030 | 620007478 |

17. 保険給付上の注意

該当しない。

XI.文献

1. 引用文献

- 1) Persson,H., et al.:Acta Med. Scand., 188(Suppl.512), 11, 1970 (ML-3003-JP-0001)
- 2) Persson,H., et al.:Acta Med. Scand., 188(Suppl.512), 21, 1970 (ML-3001-JP-0001)
- 3) 内田精一 他:基礎と臨床 6,4, 770,1972 (ML-3001-JP-0684)
- 4) 黒川伝太郎他:臨床と研究 48,11, 2969,1971 (ML-3003-JP-0012)
- 5) Van den Berg,W.et al.:Eur.J.Resp.Dis.65(Suppl.134),181,1984 (ML-3003-JP-0002)
- 6) Bodin,N.O.et al.:Acta Physiol.Scand.84 40,1972 (ML-3003-JP-0008)
- 7) Boreus,L.O.et al.:Brit.J.Clin.Pharmacol.13,5,731,1982 (ML-3001-JP-0686)
- 8) Tegner,K.et al.:Eur.J.Resp.Dis.65(Suppl.134)93,1984 (ML-3001-JP-0685)
- 9) 河野 了:日本臨牀 65(5) 増刊号 91,2007 (ML-1008-JP-0765)
- 10) Zetterstrom O. et al. :Eur Respir J. 18, 262,2001 (ML-3010-JP-0436)
- 11) 厚生省薬務局(現厚生労働省医薬食品局):医薬品副作用情報 III(旧中外製薬発行) 86,1980 (ML-3003-JP-0011)
- 12) Brandstetter RD et al. : Lancet, 1,8166,485,1980 (ML-3003-JP-0026)
- 13) Fahlen M et al. : BMJ 281,6236,390,1980 (ML-3003-JP-0025)
- 14) 社内資料(テルブタリンのがん原性の検討),1983 (ML-3003-JP-0005)
- 15) FDA:FDA Drugs, (-)1-2(2011) (ML-3003-JP-0020)
- 16) 渡辺信夫他:基礎と臨床 6,4,757,1972 (ML-3001-JP-0002)
- 17) 室本仁他:臨牀と研究 49,8, 2340,1972 (ML-3003-JP-0013)
- 18) 三河春樹:小児科臨牀 25,7,945,1972 (ML-3003-JP-0015)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2016年12月現在、約65ヶ国で承認されている。一例として、イギリスでは、ブリカニール製剤として、注射剤・錠剤・吸入液・タービューヘイラーが発売されている。うち、注射剤の効能効果・用法用量等を以下に紹介する。

なお、国内では承認されていない効能効果・用法用量が含まれるので、注意すること。それらを推奨していない。

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

下記疾患の気道閉塞性障害に基づく呼吸困難等の諸症状の緩解

気管支喘息

通常 1 回量として、下記用量を皮下注射する。

なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。

| | |
|----------|---------------|
| 成人 | 1 管(0.2mg) |
| 6 歳以上の小児 | 1/2 管(0.1mg) |
| 5 歳以下の幼児 | 1/4 管(0.05mg) |

()内:テルブタリン硫酸塩としての用量

| 国名 | イギリス | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|---|---|----|------|---------------|----|----|-----|---|----|------|---|----|-----|---|----|------|-----|-----|-----|
| 会社名 | AstraZeneca UK Limited | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 販売名 | Bricanyl Injection,0.5mg/ml,solution for injection or infusion | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 剤形・規格 | ブリカニール注 0.5mg/mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 発売年 | Bricanyl Injection,0.5mg/ml,solution for injection or infusion : 1971 年 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 効能・効果 | ブリカニール注 0.5mg/mL ・気管支拡張 ・合併症のない早産の短期管理(妊娠 22-37 週の早産管理) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 用法・用量 (気管支拡張剤としての使用について抜粋) | 投与方法 | 皮下注、筋注、静注 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 早急に治療効果を得る必要がある場合には皮下注・筋注・静注のいずれでも投与可能であるが、好ましいのは皮下注または筋注である。 静注する場合は、患者の反応を観察しながら徐々に行うこと。 <投与量> ●成人:テルブタリンとして 0.25-0.5mg を 1 日最大 4 回まで。 ●2-15 歳の小児:0.01mg/kg を合計最大 0.3mg まで。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>平均体重</th> <th>mg(テルブタリンとして)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><3</td> <td>10</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>15</td> <td>0.15</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>20</td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>25</td> <td>0.25</td> </tr> <tr> <td>10+</td> <td>30+</td> <td>0.3</td> </tr> </tbody> </table> | 年齢 | 平均体重 | mg(テルブタリンとして) | <3 | 10 | 0.1 | 3 | 15 | 0.15 | 6 | 20 | 0.2 | 8 | 25 | 0.25 | 10+ | 30+ | 0.3 |
| 年齢 | 平均体重 | mg(テルブタリンとして) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <3 | 10 | 0.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | 15 | 0.15 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | 20 | 0.2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | 25 | 0.25 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10+ | 30+ | 0.3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | |
|--|--|---|
| | | 点滴静注:テルブタリンとして 1.5-2.5mg を 500mL の 5%ブドウ糖、生食、またはブドウ糖/生食に溶解し、10-20 滴(0.5-1mL)/分、8-10 時間投与する。 |
|--|--|---|

(2017年4月の情報にて確認)

XIII.備考

1. その他の関連資料

