

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

閉塞性気道疾患用剤

ベラチン[®]錠 1mg
ベラチン[®]ドライシロップ 小児用 0.1%
BERACHIN[®] tablets 1mg, dry syrup for children 0.1%

剤形	素錠 ドライシロップ剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	錠 1mg：1錠中 日局ツロブテロール塩酸塩 1mg 含有 ドライシロップ小児用 0.1%：1g 中 日局ツロブテロール塩酸塩 1mg 含有
一般名	和名：ツロブテロール塩酸塩 洋名：Tulobuterol Hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2008年10月7日（販売名変更に伴う再承認） 薬価基準収載年月日：2008年12月19日（変更銘柄名での収載日） 発売年月日：1981年9月1日
開発・製造販売（輸 入）・提携・販売会社名	製造販売：ニプロ ES ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL：0120-226-898 FAX：06-6375-0177 医療関係者向けホームページ https://www.nipro-es-pharma.co.jp

本IFは2017年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ
<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。
- ②IF 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]

- ①IF 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。
- ②IF 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. 開発の経緯…………… 6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 6

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 7
2. 一般名…………… 7
3. 構造式又は示性式…………… 7
4. 分子式及び分子量…………… 7
5. 化学名(命名法) …… 8
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 8
7. CAS 登録番号…………… 8

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 9
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 10
3. 有効成分の確認試験法…………… 11
4. 有効成分の定量法…………… 11

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 12
2. 製剤の組成…………… 12
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 13
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 13
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 15
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 15
7. 溶出性…………… 16
8. 生物学的試験法…………… 17
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 17
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 17
11. 力価…………… 17
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 17
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 17
14. その他…………… 17

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 18
2. 用法及び用量…………… 18
3. 臨床成績…………… 19

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…………… 24
2. 薬理作用…………… 24

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 27
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 28
3. 吸収…………… 29
4. 分布…………… 29
5. 代謝…………… 30
6. 排泄…………… 31
7. 透析等による除去率…………… 32

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…………… 33
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 33
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 33
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 33
5. 慎重投与内容とその理由…………… 33
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 34
7. 相互作用…………… 34
8. 副作用…………… 35
9. 高齢者への投与…………… 43
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…………… 43
11. 小児等への投与…………… 43
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 44
13. 過量投与…………… 44
14. 適用上の注意…………… 44
15. その他の注意…………… 44

16. その他	44
---------	----

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	45
2. 毒性試験	45

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	48
2. 有効期間又は使用期限	48
3. 貯法・保存条件	48
4. 薬剤取扱い上の注意点	48
5. 承認条件等	48
6. 包装	48
7. 容器の材質	48
8. 同一成分・同効薬	49
9. 国際誕生年月日	49
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	49
11. 薬価基準収載年月日	49
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	49
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	49
14. 再審査期間	50
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	50
16. 各種コード	50
17. 保険給付上の注意	50

X I. 文献

1. 引用文献	51
2. その他の参考文献	52

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	53
2. 海外における臨床支援情報	53

X III. 備考

その他の関連資料	54
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ツロブテロール塩酸塩は、1971年わが国において合成されたフェネチルアミン誘導体で、交感神経 β 受容体刺激作用を有する気管支拡張剤である。本剤はN-アルキル基として3級ブチル基を導入することにより β_2 受容体に対する選択性を高めるとともに、芳香環に塩素原子を導入し、作用時間の延長が図られている。本剤は1975年より臨床試験を開始し、気道閉塞性障害に基づく呼吸困難などの諸症状の緩解に有用性が確認され、1981年5月1日に承認を取得して同年9月1日より発売した。1981年5月1日から1987年4月30日まで、ツロブテロール塩酸塩製剤として21,986例の使用成績調査を実施し、1987年7月に再審査申請を行った結果、1989年3月に薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

また、1989年12月18日に急性気管支炎の効能追加の承認を取得した。その後2008年10月に販売名変更に伴う再承認を受け、2008年12月に変更銘柄名で薬価収載された。

2011年4月には田辺製薬販売株式会社(現ニプロESファーマ株式会社)が田辺三菱製薬株式会社より移管を受け販売を開始した。

2017年10月にニプロESファーマ株式会社が田辺三菱製薬株式会社より製造販売承認を承継した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) β_2 選択性に優れ、心臓への負担は軽度である(モルモット, *in vitro*)。
- (2) 肺機能の改善は速やかで、持続時間は長い。
- (3) 就寝前投与は夜間、早朝発作抑制に効果を示す。
- (4) 副作用発現率は以下のとおりである。

<錠 剤>

総症例数 11,634 例中 603 例(5.18%) 849 件の副作用が報告されている。主な副作用は振戦 332 件(2.85%), 心悸亢進 250 件(2.15%), めまい 33 件(0.28%), 口渇 29 件(0.25%), 嘔気・悪心 27 件(0.23%), 胃不快感 26 件(0.22%), 顔面潮紅 26 件(0.22%) 等であった。(効能追加承認時)

<ドライシロップ剤>

総症例数 11,924 例中 101 例(0.85%) 156 件の副作用が報告されている。主な副作用は振戦 36 件(0.30%), 心悸亢進 35 件(0.29%), 嘔気・悪心 16 件(0.13%), めまい 9 件(0.08%), 顔面潮紅 8 件(0.07%), 下痢 7 件(0.06%) 等であった。(効能追加承認時)

なお、重大な副作用として、 β_2 刺激薬により重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名 :

ベラチン錠 1mg

ベラチンドライシロップ小児用 0.1%

(2) 洋名 :

BERACHIN tablets 1mg

BERACHIN dry syrup for children 0.1%

(3) 名称の由来 :

特になし

2. 一般名

(1) 和名(命名法) :

ツロブテロール塩酸塩(JAN)

(2) 洋名(命名法) :

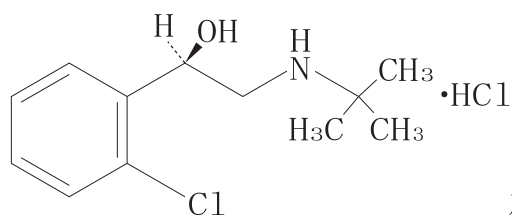
Tulobuterol Hydrochloride (JAN)

Tulobuterol (INN)

(3) ステム :

気管支拡張剤, フェネチルアミン誘導体 : -terol

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{12}H_{18}ClNO \cdot HCl$

分子量 : 264.19

5. 化学名(命名法)

(1*RS*) - 1 - (2 - Chlorophenyl) - 2 - (1,1 - dimethylethyl)aminoethanol
monohydrochloride

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

C-78 (治験番号)

7. CAS 登録番号

56776-01-3 (Tulobuterol Hydrochloride)

41570-61-0 (Tulobuterol)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

測定温度 20±5℃

溶 媒	1g を溶かすに要する 溶媒量(mL)	「日局」による 溶解性の表現
メタノール	0.8	極めて溶けやすい
水	1.4	溶けやすい
酢酸(100)	1.4	溶けやすい
エタノール(95)	2.2	溶けやすい
クロロホルム	1.9	溶けやすい
1, 2-ジクロロエタン	6.5	溶けやすい
アセトン	11	やや溶けやすい
2-プロパノール	21	やや溶けやすい
ジオキサン	23	やや溶けやすい
無水酢酸	29	やや溶けにくい
ベンゼン	43	やや溶けにくい
シクロヘキサン	10,000 以上	ほとんど溶けない
イソプロピルエーテル	10,000 以上	ほとんど溶けない
McIlvaine 緩衝液(pH4.0)	2.0	溶けやすい
Clark-Lubs 緩衝液(pH7.0)	1.6	溶けやすい
Clark-Lubs 緩衝液(pH8.0)	1.8	溶けやすい

(3) 吸湿性：

30℃における臨界相対湿度(C.R.H.)は 82%に存在する。

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：約 163℃

(5) 酸塩基解離定数：

pKa=9.80 (第二アミノ基, 滴定法)

(6) 分配係数 :

30℃におけるクロロホルムと各種 pH の緩衝液との間の分配係数

pH	緩衝液	クロロホルム/緩衝液
1.0	塩酸試液, 塩化カリウム試液	0.0216
3.0	「日局」崩壊試験法第 1 液, 第 2 液	0.0251
4.0		0.0295
6.0		0.300
7.0	水酸化ナトリウム液, リン酸二水素カリウム試液	3.08
8.0	水酸化ナトリウム液, ホウ酸・塩化カリウム試液	13.6
9.0		143
10.0		∞

(7) その他の主な示性値 :

旋光度 : 水溶液 (1→20) は旋光性を示さない (ラセミ体であるため)

吸光度 : λ max 260 ~ 263nm 及び 264 ~ 267nm (水溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 固体状態での安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃, 60%RH*1		ポリエチレン二重袋 + ミニファーバードラム	3 年	変化なし
	室温*2		褐色びん	2 年	変化なし
			シャーレ (開放)	2 年	変化なし
苛酷試験*2	温度	45℃	シャーレ (開放)	6 ヶ月	変化なし
	湿度	30℃, 75%RH	シャーレ (開放)	6 ヶ月	変化なし
		30℃, 84%RH	シャーレ (開放)	6 ヶ月	1 ヶ月頃から乾燥減量が増加した。
	光	直射日光	石英シャーレ	6 ヶ月	変化なし
			褐色シャーレ	6 ヶ月	変化なし

*1. 試験項目 : 性状, 溶状, 類縁物質, 乾燥減量, 含量

*2. 試験項目 : 外観, 比旋光度, 紫外吸収スペクトル, 赤外吸収スペクトル, 融点, 溶状, 薄層クロマトグラフィー (TLC), 乾燥減量, 含量

(2) 溶液状態での安定性

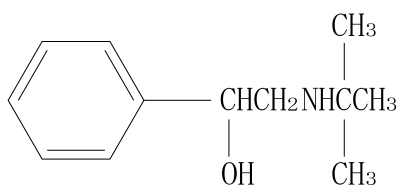
保存条件		保存形態	保存期間	結果	
溶液状態 (10mg/mL 水溶液)	酸性	110℃	—	10 時間	変化なし
	中性	80℃	—	3 週	変化なし
		110℃	—	10 時間	変化なし
	アルカリ性	110℃	—	10 時間	変化なし

試験項目：外観, 紫外吸収スペクトル, 薄層クロマトグラフィー(TLC), 含量

[強制分解による生成物]

紫外線(主波長 254nm)照射下(シャーレ開放)にて生成した分解物

化学名：1-phenyl-2-*tert*-butylaminoethanol(PTBAE)



3. 有効成分の確認試験法

日局「ツロブテロール塩酸塩」の確認試験による。

- (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) 塩化物の定性反応

4. 有効成分の定量法


日局「ツロブテロール塩酸塩」の定量法による。

電位差滴定法(0.1mol/L 過塩素酸)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状 :

	ベラチン錠 1mg	ベラチンドライシロップ小児用 0.1%
有効成分	1錠中 日局ツロブテロール塩酸塩 1mg	1g中 日局ツロブテロール塩酸塩 1mg
性状・剤形	白色・素錠(割線入)	白色・シロップ(顆粒状)
外形		/
規格	直径 (mm) 6.0 厚さ (mm) 約 2.2 重量 (mg) 80	
識別コード	221	

(2) 製剤の物性 :

1) 錠 1mg

硬度45 ~ 55N

2) ドライシロップ小児用 0.1%

安息角 : 約 40°

粒度分布 : 日局「顆粒剤(3)粒度の試験」に従い試験を行うとき, これに適合する。

(3) 識別コード :

1) 錠 1mg : 221 錠剤に刻印

2) ドライシロップ小児用 0.1% : なし

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

ドライシロップ小児用 0.1% : 水溶液(1→10)の pH5.5 ~ 6.5

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量 :

錠 1mg

1錠中 日局ツロブテロール塩酸塩 1mg 含有

ドライシロップ小児用 0.1%

1g中 日局ツロブテロール塩酸塩 1mg 含有

(2) 添加物 :

錠 1mg	乳糖水和物, トウモロコシデンプン, アラビアゴム, ステアリン酸マグネシウム, カルメロースカルシウム
ドライシロップ 小児用 0.1%	白糖

(3) その他 :

該当しない

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) ベラチン錠 1mg

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温*1		PTP + アルミニウム袋 + 紙箱	3年	変化なし
			ポリエチレン瓶 + 紙箱	3年	変化なし
加速試験	40°C, 75%RH*1		PTP + アルミニウム袋 + 紙箱	6ヵ月	変化なし
			ポリエチレン瓶 + 紙箱	6ヵ月	変化なし
苛酷試験	温度	45°C	無包装	6ヵ月	変化なし
	湿度	30°C, 84%RH	無包装	6ヵ月	重量が増加し, 崩壊時間及び溶出時間の遅延がみられた。
	光	直射日光	無包装	6ヵ月	変化なし

*1. 試験項目 : 性状, 確認試験, 崩壊試験, 含量

*2. 試験項目 : 性状, 薄層クロマトグラフィー (TLC), 質量変化率, 崩壊試験, 溶出試験, 含量

(2) ベラチンドライシロップ小児用 0.1%

1) 固体状態での安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃, 60%RH		分包+アルミニウム袋+紙箱*1	5年6ヵ月	変化なし
			ポリエチレン瓶+紙箱*2	5年	変化なし
加速試験	40℃, 75%RH		分包+アルミニウム袋+紙箱*1	6ヵ月	変化なし
			ポリエチレン瓶+紙箱*2	6ヵ月	変化なし
苛酷試験*3	温度	45℃	無色びん	6ヵ月	変化なし
	湿度	30℃, 75%RH	無色びん	6ヵ月	変化なし
		30℃, 84%RH	無色びん	6ヵ月	変化なし
		30℃, 75%RH	シャーレ(開放)	6ヵ月	変化なし
		30℃, 84%RH	シャーレ(開放)	3ヵ月	部分的に固結して凝集し、流動性が低下した。
	光	直射日光下	無色びん	6ヵ月	変化なし
			褐色びん	6ヵ月	変化なし

*1. 試験項目：性状, 色差, pH, 乾燥減量, 崩壊試験, 含量

*2. 試験項目：性状, 色差, 崩壊試験, 含量

*3. 試験項目：性状, pH, 溶状, 質量変化率, 粒度, 崩壊試験, 薄層クロマトグラフィー(TLC), 含量

2) 溶液状態での安定性

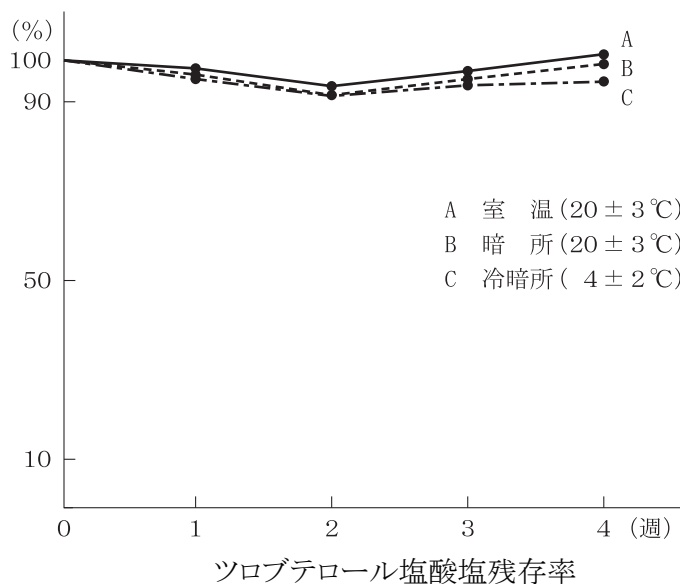
保存条件		保存形態	保存期間	結果	
溶液状態 (10mg/mL 水溶液)	温度	室温	無色びん	20日	pHのわずかな低下(規格内)がみられた。
		45℃	無色びん	20日	pHの低下(規格外)がみられた。
	光	直射日光	無色びん	20日	pHの低下(規格外)がみられた。
			褐色びん	20日	pHの低下(規格外)がみられた。

試験項目：性状, pH, 薄層クロマトグラフィー(TLC), 含量

5. 調製法及び溶解後の安定性

ベラチンドライシロップ小児用 0.1%¹⁾

2 μ g/mL の試験液(水)を調製し, 室温, 暗所, 冷暗所に 4 週間保存した結果, 4 週間後においても, それぞれの保存条件下でほぼ同率の残存率を示し, 溶解直後と 4 週間後の各残存率には有意差は認められなかった(*t*検定)。



6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

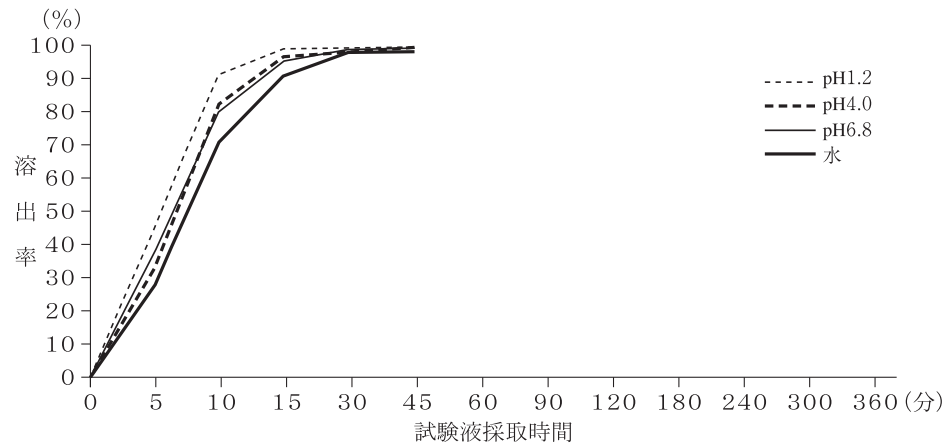
「X III.備考」の項参照

7. 溶出性

(1) ベラチン錠 1mg^{a)}

局外規「ツロブテロール塩酸塩錠」の溶出試験による。すなわち、試験液に水 900mL を用い、溶出試験法のパドル法により毎分 50 回転で試験を行うとき、30 分間の溶出率は 85%以上である。

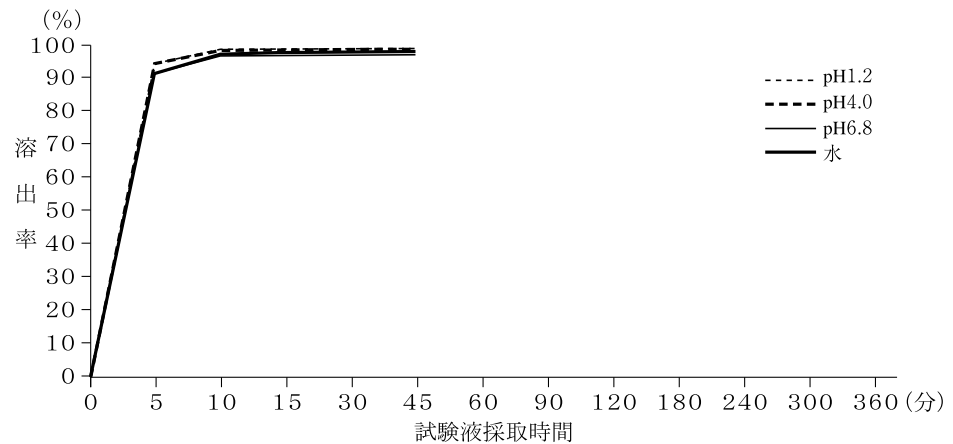
- 1.有効成分名：ツロブテロール塩酸塩
- 2.剤形：錠剤
- 3.含量：1mg
- 4.試験液：pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水
- 5.回転数：50rpm
- 6.界面活性剤：使用せず



(2) ベラチンドライシロップ小児用 0.1%^{a)}

局外規「ツロブテロール塩酸塩ドライシロップ」の溶出試験による。すなわち、試験液に水 900mL を用い、溶出試験法のパドル法により毎分 50 回転で試験を行うとき、15 分間の溶出率は 85%以上である。

- 1.有効成分名：ツロブテロール塩酸塩
- 2.剤形：ドライシロップ
- 3.含量：1mg/g
- 4.試験液：pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水
- 5.回転数：50rpm
- 6.界面活性剤：使用せず



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

錠 1mg

- (1) 呈色反応
- (2) 薄層クロマトグラフィー
- (3) 塩化物(2)の定性反応

ドライシロップ小児用 0.1%

- (1) 呈色反応
- (2) 薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

錠 1mg

紫外可視吸光度測定法

ドライシロップ小児用 0.1%

紫外可視吸光度測定法

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

該当資料なし

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

下記疾患の気道閉塞性障害にもとづく呼吸困難など諸症状の緩解
気管支喘息, 急性気管支炎, 慢性気管支炎, 喘息性気管支炎, 肺気腫, 珪肺症,
塵肺症

2. 用法及び用量

(1) ベラチン錠 1mg

通常, 成人 1 回 1 錠(ツロブテロール塩酸塩として 1mg), 1 日 2 回経口投与する。

ただし, 年齢, 症状により適宜増減する。

(2) ベラチンドライシロップ小児用 0.1%

通常, 小児に対し, ドライシロップとして, 1 日 40mg/kg (ツロブテロール塩酸塩として 0.04mg/kg) を 2 回に分け, 用時溶解して経口投与する。

ただし, 年齢, 症状により適宜増減する。なお, 標準投与量は, 通常, 下記の用量を 1 日 2 回に分け, 用時溶解して経口投与する。

年 齢	ドライシロップとして 1 日量 (ツロブテロール塩酸塩として 1 日量)
0.5 ~ 3 歳未満	0.25 ~ 0.5g (0.25 ~ 0.5mg)
3 ~ 9 歳未満	0.5 ~ 1g (0.5 ~ 1mg)
9 ~ 15 歳	1 ~ 2g (1 ~ 2mg)

<解説>

1 日 2 回投与となっているが, 他の治療薬との併用などを考慮すると, 朝, 夕又は朝, 就寝前投与が好ましい。また, 気管支喘息では, 夜間から早朝にかけて肺機能が低下し, 症状が悪化するので, 朝, 就寝前投与が好ましい。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ(2009年4月以降承認品目) :

該当しない

(2) 臨床効果 :

ベラチン錠 1mg^{2~6)}

二重盲検比較試験を含む臨床試験のうち、投与量 2mg/日以下の評価対象 693 例における改善率は次のとおりであった。

疾患名	改善率(%)	中等度改善以上	軽度改善以上
気管支喘息		47.5 (180 例/379 例)	77.6 (294 例/379 例)
急性気管支炎		72.8 (150 例/206 例)	91.7 (189 例/206 例)
慢性気管支炎		28.3 (17 例/60 例)	65.0 (39 例/60 例)
肺気腫		33.3 (11 例/33 例)	63.6 (21 例/33 例)
珪肺症・塵肺症		13.3 (2 例/15 例)	73.3 (11 例/15 例)
合計		51.9 (360 例/693 例)	79.9 (554 例/693 例)

注) 頓用試験の成績と連用試験の成績を合算して記載

2) 塩田憲三 他：臨床と研究 1978 ; 55 (3) : 868-877

3) 児玉太郎 他：現代の診療 1978 ; 20 (4) : 521-525

4) 清水卓造 他：薬物療法 1978 ; 11 (12) : 1091-1098

5) 杉山幸比古 他：薬理と治療 1986 ; 14 (8) : 5381-5387

6) 森下宗彦 他：診療と新薬 1989 ; 26 (4) : 637-641

ベラチンドライシロップ小児用 0.1%^{7~10)}

一般臨床試験の評価対象 429 例における改善率は次のとおりであった。

疾患名	改善率(%)	中等度改善以上	軽度改善以上
気管支喘息		62.2 (97 例/156 例)	83.3 (130 例/156 例)
急性気管支炎		61.8 (94 例/152 例)	86.8 (132 例/152 例)
喘息性気管支炎		69.4 (84 例/121 例)	92.6 (112 例/121 例)
合計		64.1 (275 例/429 例)	87.2 (374 例/429 例)

7) 大澤昭則 他：小児科診療 1978 ; 41 (11) : 1531-1536

8) 小林 寿：薬物療法 1978 ; 11 (5) : 507-512

9) 岩崎栄作 他：Progress in Medicine 1986 ; 6 (9) : 2686-2696

10) 武内可尚 他：基礎と臨床 1986 ; 20 (12) : 6577-6582

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験：

錠剤

目的	安全性, 忍容性の検討
対象	健康成人 10 名
使用薬剤	1 錠中にツロブテロール塩酸塩 1mg 含有する錠剤
投与方法	ツロブテロール塩酸塩 1 回 1mg を 1 日 1 回投与から開始し, 2 日おきに漸次増量。(最大 1 回 4mg を 1 日 2 回投与・累積投与量 42mg) 投与期間は 10 日間。
評価項目	体温, 呼吸数, 脈拍数, 血圧, 心電図, 臨床検査等
結果	・ 1 例が 4 日目(1 回 2mg を 1 日 1 回, 累積投与量 6mg)に高度の頭痛出現で中止。 ・ 他の 9 例は予定投薬スケジュールを完了し, 各種観察項目, 臨床検査に影響は認められなかった。

注) 本剤の承認されている用法・用量は, 成人 1 回 1 錠(ツロブテロール塩酸塩として 1mg), 1 日 2 回である。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験：

錠剤

目的	有用性, 安全性, 至適用量の検討
対象	成人気管支喘息患者 143 例
使用薬剤	1 錠中にツロブテロール塩酸塩 1mg 含有する錠剤
投与方法	ツロブテロール塩酸塩として, 1 回量 6mg, 1 日量 18mg を超えない範囲で ・ 頓用試験(95 例) ・ 連用(1 ~ 42 日間)試験(48 例)
評価項目	臨床症状, 臨床検査等
結果	・ 頓用試験 「中等度改善以上」の改善率で 1 回 2mg 投与の群に高い改善率がみられたが, 「軽度改善以上」では用量間に有意差は認められなかった。 副作用については, 5mg 投与で増加が認められたが, 他の用量間では差は認められなかった。 ・ 連用試験 改善率は用量間に有意差は認められなかった。 副作用は 1mg, 2mg 投与群で出現率が低かった。 ・ 結果として, 1 回 2mg, 1 日 2 回投与で速効的かつ確実な薬効が期待できるが, より以上の安全性を考慮した 1 回 1mg, 1 日 2 回投与でもほぼ同等の効果が得られる可能性が示唆された。

注) 本剤の承認されている用法・用量は, 成人 1 回 1 錠(ツロブテロール塩酸塩として 1mg), 1 日 2 回である。

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

錠剤²⁾

目的	有用性, 安全性, 至適用量の検討
対象	慢性閉塞性肺疾患患者 57 例
使用薬剤	1 錠中にツロブテロール塩酸塩 1mg 含有する錠剤及びプラセボ錠剤
投与方法	ツロブテロール塩酸塩 1 回 1mg を 1 日 2 回, 朝夕食後投与 (A 群) ツロブテロール塩酸塩 1 回 2mg を 1 日 2 回, 朝夕食後投与 (B 群) プラセボ錠 1 日 2 回, 朝夕食後投与 (P 群) 投与期間は各 1 週間。
評価項目	臨床所見, 副作用, 臨床検査
結果	・有用度：A 群及び B 群は P 群より有意差が認められた。 ・安全度：3 群間に有意差は認められなかった。 また, A 群と B 群の比較においては, 改善度・安全性について有意差を認めなかった。

注) 本剤の承認されている用法・用量は, 成人 1 回 1 錠(ツロブテロール塩酸塩として 1mg), 1 日 2 回である。

2) 塩田憲三 他：臨床と研究 1978 ; 55 (3) : 868-877

ドライシロップ剤^{8, 11~20)}

該当資料なし

<参考：小児における用量設定試験>

目的	有用性, 安全性, 至適用量の検討
対象	小児気管支喘息患者 156 例 気管支炎(小児)患者 18 例 喘息性気管支炎(小児)患者 121 例 計 295 例
使用薬剤	1g 中にツロブテロール塩酸塩 1mg 含有するドライシロップ剤
投与方法	ツロブテロール塩酸塩として, 1 回量は下記のとおりで 1 日 2 回投与 (成人 1 日 2mg (1 日 0.04mg/kg) を基準) ・0.5 ~ 3 歳未満 : 0.125 ~ 0.25mg ・3 ~ 9 歳未満 : 0.25 ~ 0.5mg ・9 ~ 15 歳 : 0.5 ~ 1mg
評価項目	臨床症状, 臨床検査
結果	改善率 ・小児気管支喘息 : 83.3% (130 例/156 例) ・気管支炎 : 94.4% (17 例/18 例) ・喘息性気管支炎 : 92.6% (112 例/121 例)

8) 小林 寿：薬物療法 1978 ; 11 (5) : 507-512

11) 小林文雄：現代の診療 1978 ; 20 (3) : 335-341

- 12) 広岡幸祐：現代の診療 1978；20（4）：515-520
- 13) 安田勲次：現代の診療 1978；20（4）：483-490
- 14) 江頭洋祐：現代の診療 1978；20（4）：527-535
- 15) 国分信弥：現代の診療 1978；20（3）：319-328
- 16) 南場一郎：現代の診療 1978；20（4）：509-513
- 17) 詹 幸雄：現代の診療 1978；20（4）：617-621
- 18) 稲名市郎：現代の診療 1978；20（4）：637-643
- 19) 小田良彦：現代の診療 1978；20（4）：623-627
- 20) 中川隆一：現代の診療 1978；20（4）：629-635

2) 比較試験：

錠剤^{21, 22)}

慢性閉塞性肺疾患(気管支喘息, 慢性気管支炎)に対して, 本剤及び対照薬を用いて, 1回 1mg 頓用及び1回 1mg 1日2回の連用で二重盲検比較試験を実施し, 本剤の有効性が認められた。

21) 伊藤和彦：日本胸部臨床 1979；38（4）：317-326

22) 伊藤和彦：診療と新薬 1979；16（1）：17-30

3) 安全性試験：

錠剤^{23～25)}

目的	有用性, 安全性の検討
対象	気管支喘息患者 61 例
使用薬剤	1錠中にツロブテロール塩酸塩 1mg 含有する錠剤
投与方法	ツロブテロール塩酸塩として, 1日 2mg ないし 4mg を投与 投与期間は 3～19 ヶ月(平均 8.1 ヶ月)
評価項目	副作用, 臨床症状, 臨床検査, 薬物依存性, 耐薬性
結果	副作用 ・ 61 例中 7 例(11.5%)に手指振戦, うち 1 例に心悸亢進を併発したが, いずれも減量もしくは投与中止を要するものではなかった。 臨床検査 ・ 全例に投与期間中, 一般臨床検査を数回行ったが, 本剤に起因する異常所見は認められなかった。 また, 投与終了後に薬物依存症並びに耐薬性について追跡調査した結果, 依存性や耐薬性が懸念される報告はなかった。

注) 本剤の承認されている用法・用量は, 成人 1回 1錠(ツロブテロール塩酸塩として 1mg), 1日 2回である。

23) 中沢次夫：薬理と治療 1977；5（12）：3627-3634

24) 無江季次：現代の診療 1978；20（4）：467-473

25) 谷本晋一：現代の診療 1978；20（4）：461-466

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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験
(市販後臨床試験) :

以下に示す調査は、「新医薬品の再審査の申請のために行う使用の成績等に関する調査の実施方法に関するガイドライン」(1993年6月28日薬安第54号)又は「医療用医薬品の使用成績調査等の実施方法に関するガイドライン」(1997年3月27日薬安第34号)により実施された調査ではない。

6年間(1981年5月1日～1987年4月30日)の調査症例は、錠剤5,517例、ドライシロップ剤5,618例の計11,135例であった。それぞれ剤形別に、気管支喘息、慢性気管支炎、喘息性気管支炎、肺気腫、珪肺症、塵肺症の疾患別に、年齢、1日量、総投与量、使用日数、併用薬、合併症の有無に関して解析を行った。投与量、使用日数等、有意差の認められた項目はあったものの、本剤の有効性に影響を与える因子は認められなかった。

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

β 受容体刺激薬

(イソプロテレノール, テルブタリン, サルブタモール, トリメトキノール, プロカテロール, クレンブテロール, フェノテロール, マブテロール, ホルモテロール)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

β_2 受容体-アデニレートサイクラーゼ系に作用し, 細胞内の c-AMP を増加させることにより, 気管支拡張効果を発揮するものと考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) 肺機能改善作用

① 成人(錠剤) ²⁶⁾

気管支喘息患者にツロブテロール塩酸塩 1mg 錠, 1 錠 1 回経口投与したときの肺機能改善効果を FVC, FEV_{1.0} 及び PFR を指標に検討した。効果は投与後 1～4 時間にかけて最高を示し, 8 時間後も効果は持続していた。

② 小児(ドライシロップ剤) ²⁷⁾

気管支喘息児にツロブテロール塩酸塩 20 μ g/kg, 1 回経口投与したときの肺機能改善効果を FVC, FEV_{1.0} 及び PFR を指標に検討した。効果は投与後 30 分よりみられ, 4～5 時間で最高を示し, 8 時間後も効果は持続していた。

③ c-AMP 増加作用と肺機能改善効果 ²⁸⁾

気管支喘息児にツロブテロール塩酸塩 20 μ g/kg を 1 回経口投与し, 血中薬剤濃度, 血漿中 c-AMP の推移及び肺機能改善効果について検討した。血中薬剤濃度と血漿中 c-AMP の増加率の間には相関がみられ($r=0.97$, $p < 0.01$), また, c-AMP の増加とともに %PEFR が改善する傾向がみられた。%PEFR は投与後 1 時間より明らかな改善を示し, 7 時間後も効果は持続していた。

④ 夜間・早朝の肺機能低下抑制効果 ²⁹⁾

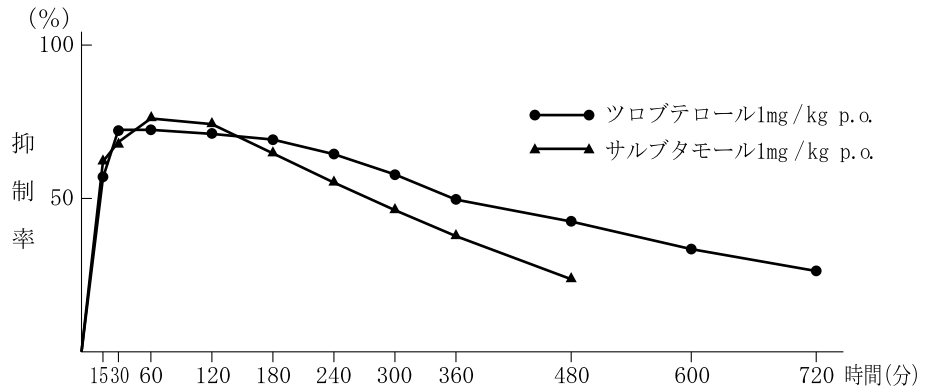
気管支喘息患者の肺機能は, 一般的に夜間から早朝にかけて低下し, 発作の起こりやすい状態になる。

%FEV_{1.0} が 67～84 の発作準備状態にある気管支喘息児 7 名に, ツロブテロール塩酸塩 20 μ g/kg を夜 8:30 に投与して経時的に肺機能を測定したところ, 夜間から早朝にかけての肺機能低下を抑制することが認められた。

2) 気管支拡張作用

イヌのヒスタミンによる気道狭窄に対し、サルブタモールとほぼ同等の抑制効果を示し、持続時間は約 1.5 倍であった。

ツロブテロール及びサルブタモールの経口投与におけるヒスタミン気道狭窄抑制効果



3) 実験的喘息に対する抑制効果³⁰⁾

モルモットの実験的喘息に対する抗喘息効果は、経口投与時イソプロテレノールの 1.54 ~ 13.5 倍であった。

モルモットのヒスタミン、アセチルコリン及びアレルギー喘息に対する抑制効果

被 検 薬	投与経路	ヒスタミン(0.25%)		アセチルコリン(0.5%)		卵白アルブミン(5%)	
		ED ₅₀ (mg/kg)	効力比(対イソプロテレノール)	ED ₅₀ (mg/kg)	効力比(対イソプロテレノール)	ED ₅₀ (mg/kg)	効力比(対イソプロテレノール)
ツロブテロール	p.o.	0.37	13.5	1.52	3.29	3.24	1.54
イソプロテレノール		5.0	1.00	5.0	1.00	5.0	1.00
サルブタモール		2.76	1.81	3.65	1.37	3.82	1.31
クロルブレンナリン		1.07	4.67	2.64	1.89	7.92	0.63

4) 気管筋に対する作用選択性³¹⁾

気管筋弛緩作用の 50%有効量(ED₅₀)と、25%心拍数増加量(ED₂₅)の比率(ED₂₅/ED₅₀)はイソプロテレノールの 26.6 倍,サルブタモールの 8.5 倍,テルブタリンの 7.7 倍であり、気管筋に対する選択性を認めた(モルモット摘出標本)。

モルモット 摘出標本での気管支拡張作用と心拍数増加作用との比較

被 検 薬	気管支 拡張作用 ED ₅₀ (M)	心拍数 増加作用 ED ₂₅ %(M)	ED ₂₅ %/ED ₅₀	気管支筋に対する選択性	
				対イソプロテ レノール	対ツロプテ ロール
ツロプテロール	3.1×10 ⁻⁸	7.4×10 ⁻⁶	239	26.6	1.00
クロルブレンナリン	2.5×10 ⁻⁷	5.3×10 ⁻⁶	21	2.33	0.09
イソプロテレノール	4.1×10 ⁻⁹	3.7×10 ⁻⁸	9	1.00	0.04
メタプロテレノール	9.2×10 ⁻⁸	3.7×10 ⁻⁷	4	0.44	0.02
テルブタリン	2.4×10 ⁻⁸	7.4×10 ⁻⁷	31	3.44	0.13
サルブタモール	6.9×10 ⁻⁹	1.9×10 ⁻⁷	28	3.11	0.12
トリメトキノール	1.1×10 ⁻⁹	2.4×10 ⁻⁸	22	2.44	0.09

5) その他の薬理作用³⁰⁾

気道繊毛運動促進作用(ハト)及び鎮咳作用(イヌ)を認めた。

(3) 作用発現時間・持続時間：

効果は投与後 30 分よりみられ、7～8 時間後も効果は持続していた^{26～28)}。

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：

1) 成人(錠剤) ³²⁾

投与後 3 時間(ツロブテロール塩酸塩 1mg 錠, 2 錠単回経口投与時, 健康成人男子 10 名)

注) 本剤の承認された 1 回用量は 1mg である。

2) 小児(ドライシロップ剤) ²⁸⁾

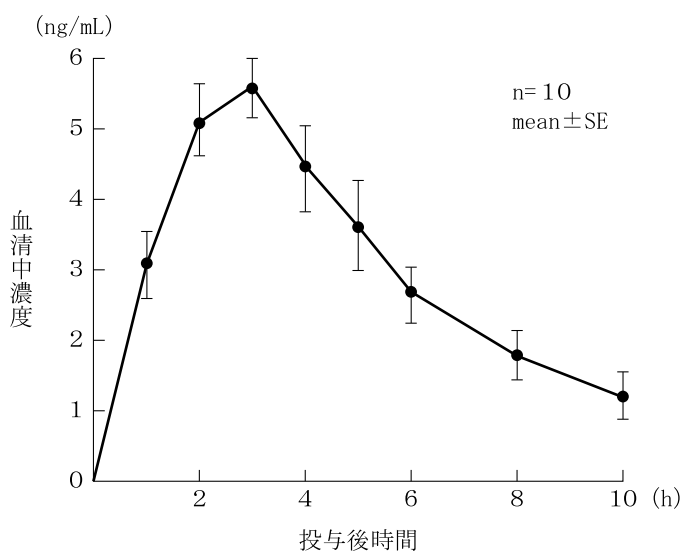
投与後 1 時間(ツロブテロール塩酸塩 20 μ g/kg 単回経口投与時, 気管支喘息児 5 名)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 成人(錠剤) ³²⁾

健康成人 10 名にツロブテロール塩酸塩 1mg 錠, 2 錠を単回経口投与した場合, 投与後 3 時間に最高血中濃度に達し, 半減期は 3.19 時間であった。

注) 本剤の承認された 1 回用量は 1mg である。

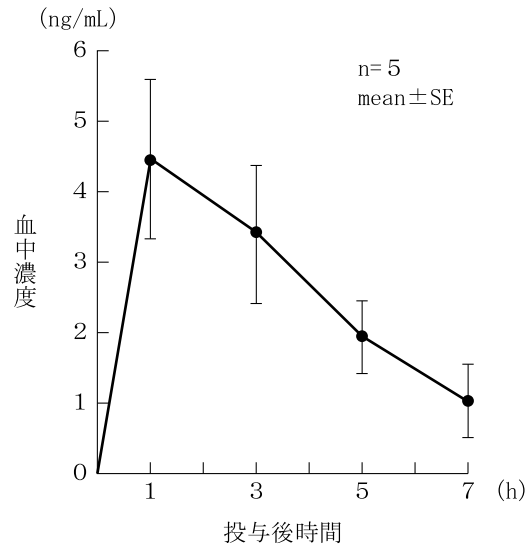


投与量(mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
2	6	3	30.5	3.19

(n=10)

2) 小児(ドライシロップ剤) ²⁸⁾

気管支喘息児 5 名(6 ~ 11 歳)にツロブテロール塩酸塩 20 μ g/kg を空腹時単回経口投与した場合, 投与後 1 時間に最高血中濃度に達し, 半減期は 3.56 時間であった。



投与量 (μ g/kg)	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	t _{1/2} (h)
20	4.46	1	3.56

(n=5)

(4) 中毒域 :

該当資料なし

(5) 食事・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」の項を参照のこと。

(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 :

ヒト血清 (*in vitro*) : 28.14±1.53% (mean±SE)

3. 吸収

健康成人 10 名にツロブテロール塩酸塩 1mg 錠, 2 錠を空腹時単回経口投与した場合, 投与後 3 時間に最高血中濃度に達し³²⁾, 気管支喘息患児 5 名 (6 ~ 11 歳) にツロブテロール塩酸塩 20 μ g/kg を空腹時単回経口投与した場合, 投与後 1 時間に最高血中濃度に達した²⁸⁾ことから, 消化管からの吸収は比較的速やかであると考えられた。

注) 本剤の承認された成人 1 回用量は 1mg である。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性 :

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

- ・ラットに ¹⁴C-ツロブテロール塩酸塩 10mg/kg を単回経口投与し, 脳内の放射能濃度を測定したところ, 投与 3 時間後に最も高い値を示し, 血漿中濃度の約 1/7 であった³³⁾。
- ・マウスに ¹⁴C-ツロブテロール塩酸塩 45mg/kg を単回経口投与し, 脳内の放射能濃度を測定したところ, 投与 0.5 時間後に最も高い値を示し, 血中濃度の約 4/5 であった。

(2) 血液-胎盤関門通過性 :

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

- ・妊娠ラットに ¹⁴C-ツロブテロール塩酸塩 10mg/kg を単回経口投与した。胎児中の放射能濃度は投与 1 時間後が最も高く, 母獣血漿中濃度の約 3/4 であった。胎児中の放射能濃度は母獣血中濃度と比べて常に低く, ほぼ同様な消失パターンを示した³³⁾。

- ・妊娠マウスに ^{14}C -ツロブテロール塩酸塩 45mg/kg を単回経口投与した後の全身オートラジオグラフィーでは、胎児、胎盤にはほとんど放射能の移行は認められなかった。

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

母獣(ラット)に ^{14}C -ツロブテロール塩酸塩 10mg/kg を経口投与後、同居させた新生児を所定時間毎に取り出し、洗浄後ホモジナイズして放射能を測定した結果、乳汁中への移行が認められた。

(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

<参考>動物でのデータ

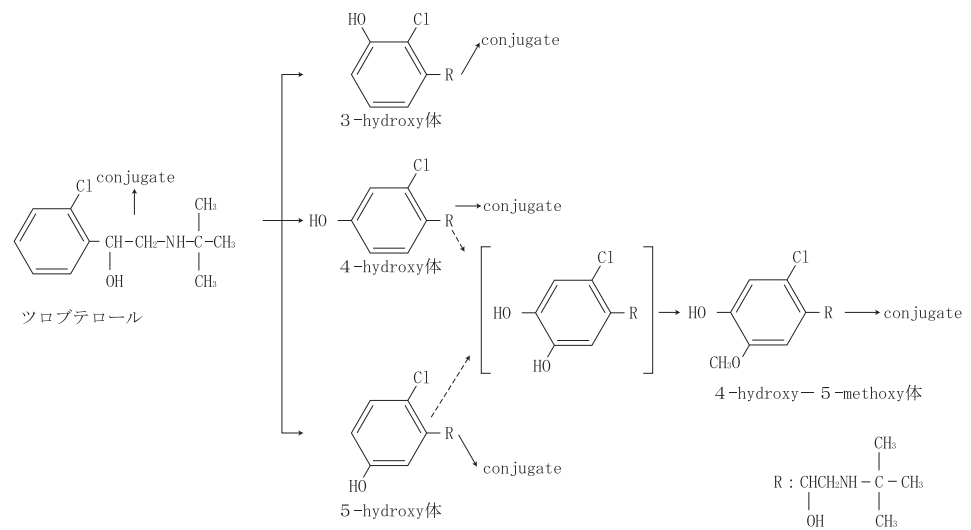
- ・マウスに ^{14}C -ツロブテロール塩酸塩 10 及び 45mg/kg を経口投与し、組織内分布を検討した。両群とも 0.5 ～ 1 時間で最高濃度に達し、また、よく似た分布を示した。肝、腎に高濃度に分布したが、肺にもかなりの分布を示した。
- ・ラットに ^{14}C -ツロブテロール塩酸塩 10mg/kg を経口投与した結果、肝、腎、消化管での放射能濃度が高く、肺、気管への分布が長時間持続した³³⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路³⁴⁾：

健康成人 3 名にツロブテロール塩酸塩 1mg を経口投与し、投与後 32 時間までの尿を GC-MS 法で分析した。検出された代謝物は未変化体 (25.8%)、3-hydroxy 体 (5.4%)、4-hydroxy 体 (4.2%)、5-hydroxy 体 (5.1%)、4-hydroxy-5-methoxy 体 (0.7%) 等の芳香環の水酸化体とそれらの抱合体であった。

推定代謝様式を示す。



(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

<参考>動物でのデータ

4-hydroxy体は原薬物よりも強い気管筋弛緩作用を3-hydroxy体はほぼ同等の気管筋弛緩作用を有する。また、4-hydroxy体は原薬物と同等の β_2 選択性を有する^{31, 35)}。

(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 :

主として尿中

(2) 排泄率 :

健康成人3名にツロブテロール塩酸塩1mgを経口投与したとき、投与後32時間までに尿中に41.2%が排泄された。

(3) 排泄速度 :

該当資料なし

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(現段階では定められていない)

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

禁忌(次の患者には使用しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

一般に薬剤による過敏症を起こした患者に再度投与すると重篤な過敏症を起こす可能性がある。

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[交感神経刺激作用により症状が増悪するおそれがある。]

(2) 高血圧症の患者[交感神経刺激作用により血圧が上昇することがある。]

(3) 心疾患のある患者[交感神経刺激作用により心悸亢進, 不整脈等があらわれることがある。]

(4) 糖尿病の患者[交感神経刺激作用により糖代謝が亢進し, 血中グルコースが増加するおそれがある。]

(5) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

<解説>

(1)～(4)類薬にならい設定した。

(5)「高齢者への投与に関する医療用医薬品の使用上の注意の記載について」(平成4年4月1日薬安第30号)に基づき設定した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 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。

(2) 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。

(3) 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。

(4) 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>

(1)、(2)本剤を含む長時間作用性 β_2 刺激薬は、気管支喘息治療の長期管理における追加治療薬又は併用薬として位置付けられてきていることから設定した。

(3)、(4)類薬にならない設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない(現段階では定められていない)

(2) 併用注意とその理由：

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。	本剤及びカテコールアミ ン製剤は交感神経刺激作 用を持つ。
キサンチン誘導体 (テオフィリン, アミノフィリン, ジプロフィリン等)	低カリウム血症による不 整脈等を起こすおそれがある。	本剤及びキサンチン誘導 体は細胞内へのカリウム 移行作用を持つ。
ステロイド剤 (プレドニゾロン, ベタメタゾン, ヒドロコルチゾン等)		ステロイド剤及び利尿剤 は尿中へのカリウム排泄 を増加させる。
利尿剤 (トリクロルメチアジド, フロセミド, アセタゾラミド等)		

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

<p><錠剤> 総症例数 11,634 例中 603 例(5.18%) 849 件の副作用が報告されている。主な副作用は振戦 332 件(2.85%), 心悸亢進 250 件(2.15%), めまい 33 件(0.28%), 口渇 29 件(0.25%), 嘔気・悪心 27 件(0.23%), 胃不快感 26 件(0.22%), 顔面潮紅 26 件(0.22%) 等であった。(効能追加承認時)</p> <p><ドライシロップ剤> 総症例数 11,924 例中 101 例(0.85%) 156 件の副作用が報告されている。主な副作用は振戦 36 件(0.30%), 心悸亢進 35 件(0.29%), 嘔気・悪心 16 件(0.13%), めまい 9 件(0.08%), 顔面潮紅 8 件(0.07%), 下痢 7 件(0.06%) 等であった。(効能追加承認時)</p>
--

(2) 重大な副作用と初期症状^{36～39)}：

<p>重篤な血清カリウム値の低下(頻度不明)：β₂ 刺激薬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、β₂ 刺激薬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。</p>
--

(3) その他の副作用：

種類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注)}		発疹, 痒痒感等
循環器	心悸亢進, 顔面潮紅	不整脈
精神神経系	振戦, めまい, 頭痛	全身倦怠感, 熱感, 不眠
消化器	嘔気・悪心, 胃不快感, 食欲不振	下痢, 嘔吐
その他	口渇	CK(CPK)上昇

注) このような場合には, 投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

承認時までの調査(効能追加申請資料を含む)及び市販後の使用成績調査(1981年5月1日～1987年4月30日まで)において得られた成績を示す(効能追加承認時)。

時 期	錠剤			ドライシロップ剤			合計
	承認時 までの 調査	使用成績調査 (1981.5.1- 1987.4.30)	小計	承認時 までの 調査	使用成績調査 (1981.5.1- 1987.4.30)	小計	
調査症例数	1,143	10,491	11,634	429	11,495	11,924	23,558
副作用発現症 例数	195	408	603	4	97	101	704
副作用発現件数	274	575	849	4	152	156	1,005
副作用発現症 例数	17.1%	3.89%	5.18%	0.93%	0.84%	0.85%	2.99%

種類	錠剤			ドライシロップ剤			合計(%)
	承認時までの調査	使用成績調査 (1981.5.1-1987.4.30)	小計(%)	承認時までの調査	使用成績調査 (1981.5.1-1987.4.30)	小計(%)	
皮膚・皮膚 付属器障害							
発疹	0	3(0.03)	3(0.03)	0	5(0.04)	5(0.04)	8(0.03)
痒痒感	1(0.09)	4(0.04)	5(0.04)	0	4(0.03)	4(0.03)	9(0.04)
蕁麻疹	0	0	0	0	2(0.02)	2(0.02)	2(0.01)
多形滲出性 紅斑	0	0	0	0	1(0.01)	1(0.01)	1(0.004)
中枢・末梢 神経系障害							
振戦	101(8.84)	231(2.20)	332(2.85)	1(0.23)	35(0.30)	36(0.30)	368(1.56)
頭痛(頭重)	12(1.05)	10(0.10)	22(0.19)	0	5(0.04)	5(0.04)	27(0.11)
めまい (ふらつき)	7(0.61)	26(0.25)	33(0.28)	0	9(0.08)	9(0.08)	42(0.18)
嗄声	1(0.09)	1(0.01)	2(0.02)	0	0	0	2(0.01)
緊張亢進	0	2(0.02)	2(0.02)	0	1(0.01)	1(0.01)	3(0.01)
知覚減退 (しびれ感)	0	1(0.01)	1(0.01)	0	1(0.01)	1(0.01)	2(0.01)
眼振	0	0	0	0	1(0.01)	1(0.01)	1(0.004)
消化管障害							
嘔気・悪心	6(0.52)	21(0.20)	27(0.23)	1(0.23)	15(0.13)	16(0.13)	43(0.18)
嘔吐	0	0	0	0	1(0.01)	1(0.01)	1(0.004)
食欲不振	4(0.35)	14(0.13)	18(0.15)	0	5(0.04)	5(0.04)	23(0.10)
下痢	2(0.17)	4(0.04)	6(0.05)	0	7(0.06)	7(0.06)	13(0.06)
胃不快感	4(0.35)	22(0.21)	26(0.22)	0	5(0.04)	5(0.04)	31(0.13)
胃膨満	1(0.09)	1(0.01)	2(0.02)	0	0	0	2(0.01)
胸やけ	1(0.09)	1(0.01)	2(0.02)	0	0	0	2(0.01)
腹痛	1(0.09)	0	1(0.01)	0	1(0.01)	1(0.01)	2(0.01)
胃腸障害	1(0.09)	0	1(0.01)	0	0	0	1(0.004)
便秘	1(0.09)	0	1(0.01)	0	0	0	1(0.004)
口唇炎	1(0.09)	0	1(0.01)	0	0	0	1(0.004)
舌痛	0	1(0.01)	1(0.01)	0	0	0	1(0.004)
心拍数・心 リズム障害							
心悸亢進	87(7.61)	163(1.55)	250(2.15)	2(0.47)	33(0.29)	35(0.29)	285(1.21)
不整脈	2(0.17)	7(0.07)	9(0.08)	0	0	0	9(0.04)
頻脈	0	1(0.01)	1(0.01)	0	2(0.02)	2(0.02)	3(0.01)

種類	錠剤			ドライシロップ剤			合計(%)
	承認時までの調査	使用成績調査 (1981.5.1-1987.4.30)	小計(%)	承認時までの調査	使用成績調査 (1981.5.1-1987.4.30)	小計(%)	
一般的全身障害							
顔面潮紅	12(1.05)	14(0.13)	26(0.22)	0	8(0.07)	8(0.07)	34(0.14)
全身倦怠感	4(0.35)	11(0.10)	15(0.13)	0	5(0.04)	5(0.04)	20(0.08)
熱感	4(0.35)	5(0.05)	9(0.08)	0	1(0.01)	1(0.01)	10(0.04)
胸痛	1(0.09)	2(0.02)	3(0.03)	0	1(0.01)	1(0.01)	4(0.02)
発熱	0	1(0.01)	1(0.01)	0	0	0	1(0.004)
寒気	0	1(0.01)	1(0.01)	0	0	0	1(0.004)
その他							
口渇	12(1.05)	17(0.16)	29(0.25)	0	3(0.03)	3(0.03)	32(0.14)
不眠	2(0.17)	6(0.06)	8(0.07)	0	1(0.01)	1(0.01)	9(0.04)
発汗	1(0.09)	2(0.02)	3(0.03)	0	0	0	3(0.01)
苦味	2(0.17)	0	2(0.02)	0	0	0	2(0.01)
眠気	1(0.09)	0	1(0.01)	0	0	0	1(0.004)
神経過敏	0	1(0.01)	1(0.01)	0	0	0	1(0.004)
あくび	0	1(0.01)	1(0.01)	0	0	0	1(0.004)
鼻血	1(0.09)	1(0.01)	2(0.02)	0	0	0	2(0.01)
鼻閉	1(0.09)	0	1(0.01)	0	0	0	1(0.004)

臨床検査では成人832例, 小児135例について, 心機能(血圧, 脈拍, 心電図), 血液学的検査(赤血球・ヘマトクリット・ヘモグロビン・白血球・白血球分類・血小板・凝固時間・血沈)と血清生化学的検査(AST(GOT)・ALT(GPT)・ γ -GTP・Al-P・LDH・LAP・血糖値・総ビリルビン・黄疸指数・血清総蛋白・A/G比・ZTT・TTT・BUN・尿酸・クレアチニン・総コレステロール・TG・遊離脂肪酸・血清Na, K, Cl)及び尿検査(糖・蛋白・ウロビリノーゲン・Na, K, Cl・アセトン体・沈査)について測定を行ったが, いずれも著明な変動が認められないか, 認められても一過性のもの, 又は原疾患の推移によるものと考えられた。(承認時までの調査)

(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:

6年間(1981年5月1日～1987年4月30日)の調査症例は, ベラチン錠1mg 5,517例, ベラチンドライシロップ小児用0.1% 5,618例の計11,135例であった。錠剤の副作用は, 235例(4.26%)に認められ, 主に振戦(2.37%), 心悸亢進(1.85%)であった。ドライシロップの副作用は, 53例(0.94%)に認められ, 主に振戦(0.32%), 心悸亢進(0.39%)であった。

1) 錠剤

患者背景要因		症例数	副作用発現			検定結果
			症例数	件数	症例率(%)	
性別	男	3,369	91	124	2.70	P<0.001
	女	2,138	144	236	6.74	
	不明	10	0	0	0.00	
年齢	15歳以下	551	14	17	2.54	NS
	16～39歳	949	50	74	5.27	
	40～59歳	1,694	79	118	4.66	
	60～69歳	1,244	56	92	4.50	
	70歳以上	1,062	34	54	3.20	
	不明	17	2	5	11.76	
総投与量	20mg以下	5,348	119	189	2.23	P<0.001
	20mg超～30mg以下	4,206	11	12	0.26	
	30mg超～50mg以下	3,455	3	5	0.09	
	50mg超～100mg以下	2,928	8	9	0.27	
	100mg超～500mg以下	1,867	0	0	0.00	
	500mg超過	439	1	1	0.23	
使用期間	7日以内	5,354	113	182	2.11	P<0.001
	8～14日以内	4,173	18	20	0.43	
	15～30日以内	3,305	7	10	0.21	
	31～90日以内	2,210	4	4	0.18	
	91～180日以内	988	1	1	0.10	
	181日以上	497	1	1	0.20	

患者背景要因		症例数	副作用発現			検定結果
			症例数	件数	症例率(%)	
使用理由	気管支喘息 無	1,909	73	112	3.82	P<0.046
	合併症 有	1,058	57	94	5.39	
	慢性気管支炎 無	583	23	34	3.95	NS
	合併症 有	588	26	36	4.42	
	喘息性気管支炎 無	296	14	20	4.73	NS
	合併症 有	147	8	14	5.44	
	肺気腫 合併症 無	81	2	2	2.47	NS
	有	241	7	12	2.90	
	珪肺症 合併症 無	49	1	1	2.04	NS
	有	90	2	2	2.22	
塵肺症 合併症 無	65	1	1	1.54	NS	
有	139	1	2	0.72		
その他疾患		513	32	47	6.24	
合併症	無	2,468	97	135	3.93	NS
	有	2,069	96	156	4.64	
	甲状腺機能亢進症	15	0	0	0.00	
	高血圧	803	35	59	4.36	
	心疾患	538	37	75	6.88	
	糖尿病	167	6	8	3.59	
	腎疾患	23	1	4	4.35	
	肝疾患	81	3	4	3.70	
	その他	993	41	63	4.13	
	不明	980	42	69	4.29	

注) 層別解析データは使用成績調査資料のベラチンとしての集計

<有意差の認められた項目の説明(錠剤)>

男性より女性で副作用発現率が高かった。女性は男性に比べ、体重が軽く体重当たりの投与量が多くなるためと考えられる。総投与量 20mg 以下の群及び 7 日以内の使用期間の群で副作用発現率が高かったが、 β 刺激薬の副作用は比較的投与初期に発現し、継続投与、又は減量することにより消失もしくは軽減することが多く、また、副作用発現により投与中止に至る例が比較的多いためと考えられる。

合併症の有無別において有意差は認めなかったが、心疾患合併症例における副作用の発現率が高かった。

2) ドライシロップ剤

患者背景要因		症例数	副作用発現			検定結果
			症例数	件数	症例率(%)	
性別	男	3,330	20	30	0.60	P<0.002
	女	2,280	33	55	1.45	
	不明	8	0	0	0.00	
年齢	1歳未満	219	3	3	1.37	P<0.001
	1～2歳	1,113	4	4	0.36	
	3～5歳	1,955	8	9	0.41	
	6～8歳	1,047	9	14	0.86	
	9～15歳	612	9	18	1.47	
	16歳以上	636	20	37	3.14	
	不明	36	0	0	0.00	
総投与量	10mg 以下	5,529	19	37	0.34	NS
	10mg 超～20mg 以下	2,352	3	5	0.13	
	20mg 超～30mg 以下	1,511	2	2	0.13	
	30mg 超～50mg 以下	1,086	2	3	0.18	
	50mg 超～100mg 以下	276	3	4	0.43	
	100mg 超過	91	3	4	0.96	
使用期間	7日以内	5,569	19	38	0.34	P<0.001
	8～14日以内	3,260	1	2	0.03	
	15～30日以内	2,027	4	5	0.20	
	31～90日以内	1,063	3	4	0.28	
	91～180日以内	276	4	4	1.45	
	181日以上	91	2	3	2.20	

患者背景要因			症例数	副作用発現			検定結果	
				症例数	件数	症例率(%)		
使用理由	気管支喘息	無	2,183	22	35	1.01	NS	
	合併症	有	506	8	13	1.58		
	慢性気管支炎	無	140	4	8	2.86	NS	
	合併症	有	94	4	7	4.26		
	喘息性気管支炎	無	1,518	6	7	0.40	NS	
	合併症	有	223	2	6	0.90		
	肺気腫	合併症	無	15	0	0	0.00	NS
		有	67	2	7	2.99		
	珪肺症	合併症	無	6	0	0	0.00	
		有	8	0	0	0.00		
塵肺症	合併症	無	14	0	0	0.00		
	有	20	0	0	0.00			
その他疾患			873	6	7	0.69		
合併症	無		3,215	28	44	0.87	P<0.025	
	有		940	17	31	1.81		
	甲状腺機能亢進症		5	0	0	0.00		
	高血圧		106	3	5	2.83		
	心疾患		106	6	10	5.66		
	糖尿病		24	1	2	4.17		
	腎疾患		24	1	2	4.17		
	肝疾患		13	0	0	0.00		
	その他		745	9	16	1.21		
	不明		1,463	8	10	0.55		

注) 層別解析データは使用成績調査資料のベラチンとしての集計

<有意差の認められた項目の説明(ドライシロップ剤)>

年齢が高くなるのに伴って副作用発現率が高くなったが、幼児では副作用症状を訴えにくいためと考えられる。

錠剤同様、7日以内の副作用発現率が高かったが、投与初期に副作用が発現するためと考えられる。

合併症の有無による副作用発現率では、合併症あり群で発現率が高かった。心疾患合併症例の副作用発現率の高いことが影響していると考えられる。

(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)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

その他の副作用<抜粋>

種類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注)}		発疹, 痒感等

注) このような場合には, 投与を中止すること。

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, 低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

<解説>

年齢別の副作用発現率については「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目 -8-(5)」参照

10. 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。[安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の婦人には, 本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

<解説>

- (1) 承認時までの使用経験はなく, 使用成績調査における使用症例数も少ないため。
- (2) 「Ⅶ.薬物動態に関する項目 -4-(3)」参照

11. 小児等への投与

重要な基本的注意<抜粋>

- (3) 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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

<参考>

一般的な処置法としては、胃洗浄、強制利尿等による排泄促進、血圧の維持、心拍数のモニターが中心と考えられる。

イソプロテレノール、サルブタモールの過量投与例では、心悸亢進、振戦等を生じ、 β 遮断薬(プロプラノロール等)投与の報告がある。ただし、喘息患者では気管支収縮の危険があるため使用しない。

中枢神経系興奮症状には鎮静剤(バルビタール等)、骨格筋の刺激性亢進にはジアゼパム等が使用される^{b)}。

14. 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、更には穿孔を起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。〕

<解説>

平成8年3月27日付日薬連発第240号に基づき、PTP誤飲対策の一環として「薬剤交付時」の注意を記載している。

15. その他の注意

該当しない(現段階では定められていない)

16. その他

該当しない

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^{40, 41)} :

試験項目	使用動物	検索内容	実験結果
心臓循環系	イヌ (麻醉犬)	心拍数 呼吸 血圧 末梢血流	30 ~ 300 μ g/kg 静注で用量依存的に心拍数増加 血圧下降に伴う一過性の呼吸興奮 10 ~ 1000 μ g/kg 静注で用量依存的に大腿動脈圧下降 3 ~ 100 μ g/kg 大腿動脈内注入で用量依存的に血流量増加
中枢神経系	ウサギ	自発脳波	1mg/kg 静注では影響なし 5mg/kg 静注では軽度の徐波化
消化管系	ラット	胃粘膜刺激作用	25, 50, 100mg/kg 経口投与で影響なし
その他	ラット ウサギ ウサギ マウス	血液凝固能 (プロトロンビン時間) 血中遊離脂肪酸 血糖 尿量	25, 50, 100mg/kg 経口投与で影響なし 2, 10mg/kg 静注で血中遊離脂肪酸増加 2, 10mg/kg 静注で血中グルコース増加 * (プロプラノロールにより抑制) 100mg/kg 経口投与で尿量減少 10mg/kg 以下では影響なし

(4) その他の薬理試験 :

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 :

使用動物	性別	LD ₅₀ (mg/kg)及び95%信頼限界			
		経口投与	皮下注射	腹腔内注射	静脈内注射
SLC-ICR マウス	♂	360 (321 ~ 403)	190 (166 ~ 216)	82 (78 ~ 85)	33 (28 ~ 38)
	♀	300 (268 ~ 336)	175 (155 ~ 196)	70 (64 ~ 76)	36 (33 ~ 39)
SLC-Wistar ラット	♂	1,060 (868 ~ 1,293)	530 (415 ~ 675)	128 (105 ~ 154)	48 (43 ~ 53)
	♀	850 (720 ~ 1,003)	450 (395 ~ 513)	96 (82 ~ 111)	49 (44 ~ 53)

＜一般症状及び解剖所見＞

ツロブテロール塩酸塩投与後、いずれの投与経路においても自発運動の減少、失調性歩行、流涎、腹臥姿勢、呼吸困難、散瞳、挙尾等が認められ、その程度は用量に相関していた。しかし、生存例においては遅くとも投与後7時間までには正常の状態に回復した。死亡例は間代性痙攣を呈した後死亡に至った。

剖検所見としては、死亡例にのみ肺充血を認めた他、異常は観察されなかった。

(2) 反復投与毒性試験：

1) 亜急性毒性試験

ラットにツロブテロール塩酸塩 6, 17, 50, 150 及び 450mg/kg/日を1ヵ月間経口投与し、一般症状等について観察した。

150mg/kg/日以上の高用量群において軽度の運動抑制及び急性循環不全によると思われる途中死亡例が認められた。

50mg/kg/日以下の投与群では異常は認められなかった。また、50mg/kg以上の投与群について投与終了後28日間、回復試験を行ったところ、いずれの投与群においても異常は認められなかった⁴²⁾。

2) 慢性毒性試験

イヌにツロブテロール塩酸塩 2, 10 及び 50mg/kg/日を6ヵ月連続経口投与した試験では、50mg/kgの用量でも毒性徴候は認められなかった。

ラットにツロブテロール塩酸塩 9, 18, 37, 75 及び 150mg/kgを12ヵ月連続経口投与した試験では、18mg/kg以上の用量で肺にうっ血、浮腫、気管支拡張、心筋線維の変性や肥大等が認められた。その程度は投与量の増加及び投与期間の長さ依存していた。最大無作用量は9mg/kg/日と推定された⁴³⁾。

(3) 生殖発生毒性試験：

妊娠前、妊娠初期、器官形成期、周産期及び授乳期のラット(5～75mg/kg/日)及び器官形成期のマウス(4, 40mg/kg/日)及びウサギ(5～40mg/kg/日)に経口投与した結果、ツロブテロール塩酸塩による催奇形性、胎児致死作用並びに生殖能力への影響は認められなかった^{44～48)}。

(4) その他の特殊毒性：

1) 抗原性

モルモットを用いて全身性アナフィラキシー、受身皮膚アナフィラキシー、Schultz-Dale反応及びヒトの血球を用いた凝集反応(Coombs試験)で検討したが、抗原性は認められなかった。

2) 依存性

ラットを用いた長期反復経口投与による身体依存性形成の有無について検討したが、morphine 型身体依存性形成及び morphine との交叉依存性はめられなかった。

3) 突然変異原性

細菌を用いた遺伝子突然変異誘発能を検討したが、ツロブテロール塩酸塩及び代謝産物に突然変異原性は認められなかった。

4) 局所刺激性

ウサギの結膜での局所刺激作用は認められなかった。

5) 溶血性試験

ウサギの血球 1%浮遊液との混合試験において、 10^{-5} g/mL 以下では溶血は認められなかった⁴¹⁾。

6) 心臓毒性

ラットにツロブテロール塩酸塩, サルブタモール, テルブタリンをそれぞれ 17, 50 及び 150mg/kg/日, クロルプレナリン, イソプロテレノールは 17 及び 50mg/kg/日を 1 ヶ月間連続経口投与し, 心臓毒性について比較検討した。

投与期間中イソプロテレノール投与群の心電図では, 心筋障害を示唆する波形変化が認められたが, 他の投与群では認められなかった。また, 心臓重量の増加の順序はイソプロテレノール ≧ サルブタモール ≧ テルブタリン > クロルプレナリン ≧ ツロブテロール塩酸塩の順であった⁴⁹⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

- (1) 製剤：該当しない
- (2) 有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限

錠 1mg : 3年(安定性試験結果に基づく)

ドライシロップ小児用 0.1% : 4年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて：

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)：

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目-14.適用上の注意」の項を参照のこと。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ベラチン錠 1mg : 100錠(10錠×10), 1,000錠(10錠×100)

ベラチンドライシロップ小児用 0.1% : 500g (0.5g×1,000包), 100g, 500g

7. 容器の材質

錠 1mg

PTP包装：PTP (ポリ塩化ビニルフィルム+アルミニウム箔)+アルミニウム袋(アルミニウムラミネートフィルム)+紙箱

ドライシロップ小児用 0.1%

分包：セロファンポリエチレンラミネートフィルム袋+アルミニウム袋(アルミニウムラミネート)+紙箱

瓶：ポリエチレン容器, 金属キャップ+紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

ホクナリン錠 1mg, ドライシロップ 0.1%小児用(アボットジャパン)

同効薬：

硫酸イソプロテレノール, テルブタリン硫酸塩, サルブタモール硫酸塩,
プロカテロール塩酸塩水和物, クレンブテロール塩酸塩等

9. 国際誕生年月日

1981年5月1日(国内開発)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
ベラチン錠 1mg	2008年10月7日 (販売名変更に伴う再承認)	22000AMX02288000
ベラチンドライシロップ小児用 1%	2008年10月7日 (販売名変更に伴う再承認)	22000AMX02289000
ベラチン錠(旧販売名)	1981年5月1日	(56AM)第563号
ベラチンドライシロップ(旧販売名)	1981年5月1日	(56AM)第565号

11. 薬価基準収載年月日

ベラチン錠 1mg : 2008年12月19日
(変更銘柄名での収載日)

ベラチンドライシロップ小児用 1% : 2008年12月19日
(変更銘柄名での収載日)

ベラチン錠(旧販売名) * : 1981年9月1日

ベラチンドライシロップ(旧販売名) * : 1981年9月1日

*2009年8月31日経過措置期間終了

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

効能・効果追加年月日：1989年12月18日

内容：効能・効果に「急性気管支炎」を追加

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1989年3月1日

内容：薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

14.再審査期間

1981年5月1日～1987年4月30日(終了)

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬(あるいは投与)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 (9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
ベラチン錠 1mg	104039505	2259002F1090	620008720
ベラチンドライシロップ小児用 0.1%	104043205	2259002R1100	620008721

17.保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 田中重樹：基礎と臨床 1982；16（12）：7137-7140
- 2) 塩田憲三 他：臨床と研究 1978；55（3）：868-877
- 3) 児玉太郎 他：現代の診療 1978；20（4）：521-525
- 4) 清水卓造 他：薬物療法 1978；11（12）：1091-1098
- 5) 杉山幸比古 他：薬理と治療 1986；14（8）：5381-5387
- 6) 森下宗彦 他：診療と新薬 1989；26（4）：637-641
- 7) 大澤昭則 他：小児科診療 1978；41（11）：1531-1536
- 8) 小林 寿：薬物療法 1978；11（5）：507-512
- 9) 岩崎栄作 他：Progress in Medicine 1986；6（9）：2686-2696
- 10) 武内可尚 他：基礎と臨床 1986；20（12）：6577-6582
- 11) 小林文雄：現代の診療 1978；20（3）：335-341
- 12) 広岡幸祐：現代の診療 1978；20（4）：515-520
- 13) 安田勲次：現代の診療 1978；20（4）：483-490
- 14) 江頭洋祐：現代の診療 1978；20（4）：527-535
- 15) 国分信弥：現代の診療 1978；20（3）：319-328
- 16) 南場一郎：現代の診療 1978；20（4）：509-513
- 17) 詹 幸雄：現代の診療 1978；20（4）：617-621
- 18) 稲名市郎：現代の診療 1978；20（4）：637-643
- 19) 小田良彦：現代の診療 1978；20（4）：623-627
- 20) 中川隆一：現代の診療 1978；20（4）：629-635
- 21) 伊藤和彦：日本胸部臨床 1979；38（4）：317-326
- 22) 伊藤和彦：診療と新薬 1979；16（1）：17-30
- 23) 中沢次夫：薬理と治療 1977；5（12）：3627-3634
- 24) 無江季次：現代の診療 1978；20（4）：467-473
- 25) 谷本晋一：現代の診療 1978；20（4）：461-466
- 26) 渡辺勝之延：現代の診療 1983；25（2）：325-329
- 27) 古賀龍夫 他：医学と薬学 1981；6（5）：1385-1390
- 28) 田島公夫 他：小児科臨床 1983；36（2）：349-356
- 29) 近藤信哉：小児科 1983；24（7）：821-826
- 30) S. Kubo et al. : *Arzneim.-Forsch. (Drug Res)* 1975；25（7）：1028-1037
- 31) Y. Gomi et al. : *Jpn. J. Pharmacol.* 1979；29：515-524
- 32) K. Matsumura et al. : *J. Chromatogr.* 1982；230：148-153
- 33) 上坂征夫：医薬品研究 1976；7（4）：548-557
- 34) K. Matsumura et al. : *J. Chromatogr.* 1981；222：53-60
- 35) 山本 讓：薬学雑誌 1977；97（3）：244-250
- 36) Ferlinz, R. et al. : *Int. J. Clin. Pharmacol.* 1972；Suppl.（4）：59-61

- 37) Haalboom, J. R. E. et al. : Lancet 1985 ; 8438 (May18) : 1125-1127
- 38) Struthers, A. D. et al. : Lancet 1983 ; 8338 (June18) : 1358-1360
- 39) Smith, S. R. et al. : Lancet 1983 ; 8343 (July23) : 218-218
- 40) S. Kubo et al. : Arzneim.-Forsch. (Drug Res) 1977 ; 27 (11) :
1433-1439
- 41) I. Uesaka et al. : Arzneim.-Forsch. (Drug Res) 1977 ; 27 (11) :
1439-1445
- 42) 久保信治 : 応用薬理 1977 ; 13 (3) : 297-316
- 43) 久保信治 : 応用薬理 1977 ; 13 (3) : 317-351
- 44) 鶴崎孝男 : 基礎と臨床 1977 ; 11 (2) : 427-438
- 45) 鶴崎孝男 : 基礎と臨床 1974 ; 8 (10) : 3028-3055
- 46) 鶴崎孝男 : 基礎と臨床 1977 ; 11 (2) : 439-453
- 47) 川名誠司 : 基礎と臨床 1977 ; 11 (4) : 1157-1162
- 48) 鶴崎孝男 : 基礎と臨床 1977 ; 11 (7) : 1917-1930
- 49) 山田 澄 : 応用薬理 1977 ; 13 (4) : 469-496
- 50) 土屋雅勇 : 病院薬学 1987 ; 13 (1) : 34-42

2. その他の参考文献

- a) 日本公定書協会 編 : 医療用医薬品 品質情報集 (オレンジブック), 薬事日報社 2003 ; 15 : 117-118
- b) 清藤英一 編 : 過量投与時の症状と治療 第2版, 東洋書店 1990 ; 6-9

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない(本剤は外国では発売していない)

<参考>

ツロブテロール塩酸塩として Brelomax (Abbott, ドイツ)などが発売されている。

なお、本邦における効能又は効果, 用法及び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。

【効能・効果】

下記疾患の気道閉塞性障害にもとづく呼吸困難など諸症状の緩解

気管支喘息, 急性気管支炎, 慢性気管支炎, 喘息性気管支炎, 肺気腫, 珪肺症, 塵肺症

【用法・用量】

<ベラチン錠 1mg >

通常, 成人 1 回 1 錠(ツロブテロール塩酸塩として 1mg), 1 日 2 回経口投与する。

ただし, 年齢, 症状により適宜増減する。

<ベラチンドライシロップ小児用 0.1% >

通常, 小児に対し, ドライシロップとして, 1 日 40mg/kg (ツロブテロール塩酸塩として 0.04mg/kg) を 2 回に分け, 用時溶解して経口投与する。

ただし, 年齢, 症状により適宜増減する。なお, 標準投与量は, 通常下記の用量を 1 日 2 回に分け, 用時溶解して経口投与する。

年 齢	ドライシロップとして 1 日量 (ツロブテロール塩酸塩として 1 日量)
0.5 ~ 3 歳未満	0.25 ~ 0.5g (0.25 ~ 0.5mg)
3 ~ 9 歳未満	0.5 ~ 1g (0.5 ~ 1mg)
9 ~ 15 歳未満	1 ~ 2g (1 ~ 2g)

ドイツにおける発売状況

販売名	Brelomax Sirup
会社名	Abbott
発売年	不明
剤形・規格	シロップ剤・2.5mL/ピペット, 150mL
効能・効果	気管支喘息, 慢性閉塞性気管支炎, 気管支痙攣を伴う気管支肺疾患, 例えば肺気腫などにおける呼吸困難の治療及び予防
用法・用量	14 歳を超える場合及び成人: ピペット 4 本(10mL)を 2 回 1 歳を超える 6 歳までの幼児: ピペット 1/2 ~ 1 本を 1 日 2 回 6 ~ 10 歳の小児: ピペット 1 ~ 2 本を 1 日 2 回 10 ~ 14 歳の小児: ピペット 2 ~ 3 本を 1 日 2 回

ROTE LISTE 2010 [Brelomax Sirup (Abbott)]より

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

ベラチンドライシロップ(旧販売名)の配合変化試験

(1) 試験方法

日本薬剤師会調剤技術委員会の報告に準拠して実施した。

(2) 配合方法

ベラチンドライシロップの常用量と各種配合薬剤の常用量を配合し、顆粒状の場合並びに溶液の場合について観察した。

(3) 保存条件

	顆粒状の場合	溶液の場合
試験成績 I	25℃, 75%RH	20℃
試験成績 II	室温	室温

(4) 観察期間

試験成績 I 配合直後, 1, 3, 7, 10 及び 14 日後

試験成績 II 配合直後, 1, 2, 4, 7, 10 及び 14 日後

(5) 観察項目

試験成績 I

顆粒状の場合：外観変化(変色, 湿気)

溶液の場合：外観変化・性状(味, におい), 粘度, pH, 再分散性
(試料調製時に懸濁状態にある薬剤について実施)

試験成績 II

顆粒状の場合：外観変化(変色, 湿潤, 固化), 重量変化率

溶液の場合：外観変化・性状, pH, 再分散性

(6) 判定基準

下記の基準にて判定した(試験成績では, -, ±, +, ++などの記号を順位スコア化し, 訓練された調剤経験者 5 名の評価したスコアの平均値を求め判定した)。

外観変化 - : 変化の全く認められないもの

± : 変化の有無の疑わしいもの

+ : 明らかに変化は認められるが, 実際の調剤投与に差し支えない程度のも

++ : 調剤投与に差し支える程度の変化が認められるもの

再分散性 - : $n \leq 9$ の場合

+ : $n \geq 10$ の場合

*n は倒立法に基づき実施し, 懸濁液が均質に分散するまでの回数
(試験成績では再分散性測定器を用いた)

- ・本資料はベラチンドライシロップを他剤と混和した時のベラチンドライシロップの物理化学的安定性を試験したものであり, 他剤の物理化学的安定性については検討していない。
- ・記載した薬剤の中にはベラチンドライシロップと用法等が異なる薬剤もあるので, 他剤との併用に際しては各薬剤の添付文書を確認すること。

(7) 結果

試験成績 I
 顆粒状の場合 (20°C, 75%RH) 50)

分類	薬剤名*	変色		湿気		備考 〔変:変色, 湿:湿気, 単:単味, 配:配合〕 ○内の数字: 配合後の日数
		単味	配合	単味	配合	
鎮咳去痰剤	ベラチンドライシロップ	—		—		
	アストミン散	—	—	—	—	
	ビソルボン細粒	—	—	±	±	湿: 単⑦, 配⑩
	フスタギン末	—	—	±	±	湿: 単⑭, 配⑩
	ブロチン末	+	+	+	+	変・湿: 単・配⑦
	リザベン細粒	—	—	—	—	
	レスプレン細粒	—	—	—	—	
酵素製剤	ノイチーム顆粒	—	—	—	—	
抗生物質	オラスポアドライシロップ	—	—	±	—	湿: 単⑩
	ケフラーレ細粒小児用 100mg	—	—	—	—	
	ジョサマイドドライシロップ	—	—	—	—	
	ホスミシンドライシロップ 200	—	—	—	—	
抗ヒスタミン剤	ポララミン散	—	—	—	—	
解熱鎮痛消炎剤	ポントール細粒	—	—	—	—	
精神神経用剤	アタラックス-P ドライシロップ	—	—	—	—	
整腸剤	ラックビー微粒	—	—	—	—	
消化器官用薬	ナウゼリンドライシロップ	—	—	±	—	湿: 単⑩
	プリンペラン細粒	—	—	—	—	
止血剤	トランサミン G	—	—	—	—	

* 引用文献に基づく

溶液の場合(20℃) 50)

分類	薬剤名*	変色		再分散性		備考 〔変：変色、湿：湿気、 単：単味、配：配合〕 ○内の数字：配合後の日数
		単味	配合	単味	配合	
鎮咳去痰剤	ベラチンドライシロップ	—				
	アストミンシロップ	—	—			
	イノリンシロップ**	—	—			
	ザジテンシロップ	—	—			
	濃厚プロチンコデイン液	—	—			
	フスタギン液	—	—			
	プロチン液	—	—			
	ムコダインシロップ	—	—			
	メジコンシロップ	—	—			
酵素製剤	レフトーゼシロップ	—	—			
抗生物質	ジョサマイシロップ	—	—	—	—	
抗ヒスタミン剤	アリメジンシロップ	—	—			
	ポララミンシロップ	—	—			
解熱鎮痛消炎剤	ポンタールシロップ	—	—	—	—	
精神神経用剤	アタラックス-P シロップ	—	—	+	+	再：単・配①
副腎皮質 ホルモン剤**	セレスタミンシロップ	—	—			
	デカドロンエリキシル	—	—			
	リンデロンシロップ	—	—			
消化器官用薬	プリンペランシロップ	—	—			
止血剤	トランサミンシロップ	—	—			

* 引用文献に基づく

** 本剤とカテコールアミン製剤, ステロイド製剤の併用は注意すること (VIII-7 参照)。

試験成績Ⅱ(室温)

分類	薬剤名*	顆粒状の場合				溶液の場合				備考 (変:変色, 湿:湿気, 単:単味, 配:配合 ①内の数字:配合後の日数)
		外観		重量変化率		外観・性状		再分散性		
		単味	配合	単味	配合	単味	配合	単味	配合	
鎮咳 去痰剤	ベラチンドライシロップ	-		-		-				
	アスピンドライシロップ	-	-	-	-					
	アスピリンシロップ					-	-			
	フスタゾール散	-	-	-	-					
	フスタゾールシロップ					±	±	-	-	単・配(直後)懸濁①液層透明, 沈殿, 分離
	メチエフ 10 倍散**	-	-	-	-					
酵素製剤	レフトーゼ顆粒	-	-	-	-					
	レフトーゼシロップ					-	+			配④pH 低下
抗生物質	エリスロシンドライシロップ	-	-	-	-	±	±	-	-	単・配(直後)懸濁⑦液層透明, 退色, 沈殿, 分離
	ケフレックスシロップ用細粒	-	-	-	-	+	+			単・配⑩わずかに不快臭
	サワシリン細粒	-	-	-	-	+	+	-	-	単・配(直後)懸濁②液層黄色透明, 沈殿, 分離⑩わずかに不快臭⑭不快臭
	ビクシリンドライシロップ	-	-	-	-	+	+	-	-	単・配⑦わずかに不快臭, 液層透明, 黄色濃くなる, 沈殿, 分離⑩不快臭
抗ヒスタミン剤	タベジール散 0.1%	-	-	-	-					
	タベジールシロップ					-	-			
	ペリアクチン 100 倍散	-	-	-	-					
	ペリアクチンシロップ					-	-			
精神神経用剤	セルシン 100 倍散	-	-	-	-					
	セルシンシロップ					-	-			
催眠鎮静剤	フェノバル 10 倍散	-	-	-	-					
	フェノバルエリキシル					-	-			
ビタミン剤	チョコラ A 滴					+	+			単・配⑦わずかに不快臭

* 試験実施当時(1978年1～6月)の販売名である。