

日本標準商品分類番号
872259

貯 法：室温保存
有効期間：錠 3年
ドライシロップ小児用 4年

	錠1mg	ドライシロップ小児用0.1%
承認番号	22000AMX02288	22000AMX02289
販売開始	1981年9月	1981年9月

閉塞性気道疾患用剤

ツロブテロール塩酸塩錠・ドライシロップ

ベラチン錠 1mg

ベラチンドライシロップ小児用0.1%

BERACHIN tablets, dry syrup for children

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)


2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

	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
添加剤	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	白糖

3.2 性状

	ベラチン錠1mg	ベラチンドライシロップ小児用0.1%
性状・剤形	白色・素錠(割線入り)	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	

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈気管支喘息〉

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。

6. 用法及び用量

〈ベラチン錠1mg〉

通常、成人1回1錠、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	1~2g(1~2mg)

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 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、小児に使用する場合には、使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。
- 8.2 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。

〈気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫〉

- *8.3 気管支喘息、慢性気管支炎又は肺気腫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、疾患の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し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こと。

〈気管支喘息〉

- 8.4 本剤は吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の代替薬ではないため、患者が本剤の使用により症状改善を感じた場合であっても、医師の指示なく吸入ステロイド剤等を減量又は中止し、本剤を単独で用いることのないよう、患者、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。
- *8.5 短時間作動型 β_2 刺激薬等、急性発作を緩和するため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、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強化を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 甲状腺機能亢進症の患者

症状が増悪するおそれがある。

9.1.2 高血圧症の患者

血圧が上昇することがある。

9.1.3 心疾患のある患者

心悸亢進、不整脈等があらわれることがある。[10.2参照]

9.1.4 糖尿病の患者

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。

9.1.5 低酸素血症の患者

血清カリウム値をモニターすることが望ましい。低酸素血症は血清カリウム値の低下がリズムに及ぼす作用を増強することがある。[10.2、11.1.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。

9.8 高齢者

低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カテコールアミン製剤 エピネフリン イソプロテレノール等 [9.1.3参照]	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。	本剤及びカテコールアミン製剤はともに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 [9.1.3、9.1.5、11.1.1参照]	低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。	本剤及びキサンチン誘導体はともに細胞内へのカリウム移行作用を持つ。
ステロイド剤 プレドニゾン ベタメタゾン ヒドロコルチゾン等 [9.1.3、9.1.5、11.1.1参照]		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 [9.1.3、9.1.5、11.1.1参照]		

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な血清カリウム値の低下(頻度不明)

キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。[9.1.5、10.2参照]

11.2 その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症		そう痒感、発疹等
循環器	心悸亢進、顔面紅潮等	不整脈等
精神神経系	振戦、めまい、頭痛等	全身倦怠感、熱感、不眠等
消化器	嘔気・悪心、胃不快感、食欲不振等	下痢、嘔吐等
その他	口渇	CK上昇

注)発現頻度は、錠・ドライシロップに関する使用成績調査を含む。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

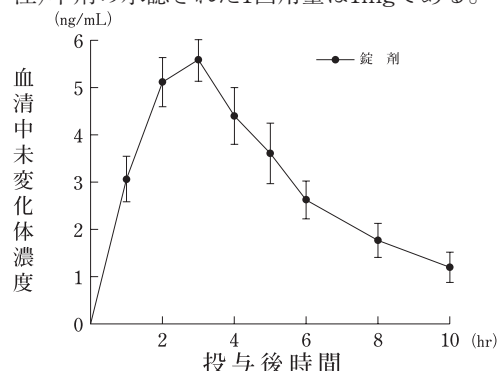
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 成人

健康成人10例に錠剤(ツロブテロール塩酸塩2mg)を単回経口投与したとき、血清中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁾。

注)本剤の承認された1回用量は1mgである。



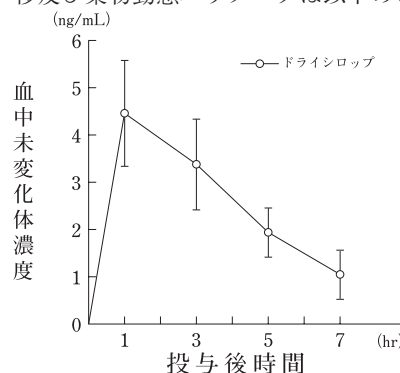
単回経口投与時の血清中未変化体濃度推移(平均±標準誤差)

単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₁₀ (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
2	6	3	30.5	3.19

16.1.2 小児

小児患者(6歳5ヵ月~11歳10ヵ月)5例にドライシロップ剤20mg/kg(ツロブテロール塩酸塩0.02mg/kg)を空腹時単回経口投与したときの血中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった²⁾。



単回経口投与時の血中未変化体濃度推移(平均±標準誤差)

単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
0.02	4.46	1	3.56

16.3 分布

16.3.1 組織内分布

¹⁴C-ツロブテロール塩酸塩10mg/kgを経口投与したとき、組織内分布は、肝臓、消化管、腎臓で高濃度であり、肺にも若干の移行が認められた。また、気管では長時間にわたり一定量が持続した(ラット)³⁾。

16.3.2 血清蛋白結合率

ヒト血清での血清蛋白結合率は28.1%であった(*in vitro*)⁴⁾。

16.4 代謝

健康成人3例に錠剤(ツロブテロール塩酸塩1mg)を単回経口投与したときの尿中代謝物について検討した結果、未変化体、3-hydroxy体、4-hydroxy体、4-hydroxy-5methoxy体、5-hydroxy体及びそれらの抱合体が認められた⁵⁾。

16.5 排泄

健康成人男子に本剤1mg(1例)、2mg(3例)、4mg(3例)を経口投与した後の尿中未変化体の割合は48時間までにそれぞれ2.74%、4.14%、5.18%であった⁶⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈慢性気管支炎、肺気腫、珪肺症、塵肺症〉

17.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験

気管支喘息を除く16歳以上の慢性気管支炎、肺気腫、珪肺症及び塵肺症患者57例を対象とした本剤1mg/日(本剤1mg及びプラセボ、朝夕、20例)、本剤2mg/日(1mg/回、朝夕、19例)及びプラセボ(18例)の3群での二重盲検比較試験(頓用試験(60分後、120分後に効果判定)並びに連用試験(1週間後に効果判定))における総合評価について、頓用試験で「中等度改善」以上を示した有効率はそれぞれ17.7%、21.0%、5.6%、「軽度改善」以上を示した有効率はそれぞれ70.6%、63.1%、27.8%であった。また、連用試験で「中等度改善」以上を示した有効率はそれぞれ21.1%、36.8%、5.6%、「軽度改善」以上を示した有効率はそれぞれ73.7%、63.1%、50.0%であった。

副作用発現率は、頓用試験で1mg/日群5.9%(1/17例)、2mg/日10.5%(2/19例)、連用試験で1mg/日群15.8%(3/19例)、2mg/日群10.5%(2/19例)であった。発現した事象は頓用試験1mg/日群でめまい5.9%(1/17例)、2mg/日群で心悸亢進、不整脈、全身倦怠感がそれぞれ5.3%(1/19例)、連用試験1mg/日群で心悸亢進、振戦、頭痛がそれぞれ5.3%(1/19例)、2mg/日群で心悸亢進、振戦がそれぞれ5.3%(1/19例)であった⁷⁾。

〈気管支喘息〉

17.1.2 国内第Ⅲ相臨床試験

成人気管支喘息患者178例を対象とした本剤4mg/日(2mg/回、朝夕、59例)、メタプロテレンール剤60mg/日(20mg/回、朝昼夕、60例)、及びプラセボ(59例)の3群での二重盲検比較試験(頓用試験(30分後、60分後に効果判定)並びに本剤(67例)及び他剤(76例)による連用試験(1週間後に効果判定))における全般改善度評価について、頓用試験で「中等度改善」以上を示した有効率はそれぞれ50.8%、38.3%、10.2%、「軽度改善」以上を示した有効率はそれぞれ69.5%、63.3%、35.6%であった。また、連用試験で「中等度改善」以上を示した有効率はそれぞれ26.9%、27.6%、「軽度改善」以上を示した有効率はそれぞれ61.2%、53.9%であった。

副作用発現率は、頓用試験で22.0%(13/59例)、連用試験で17.7%(11/62例)であった。発現した事象は、頓用試験で動悸15.3%(9/59例)、手指振戦5.1%(3/59例)、口渴3.4%(2/59例)、顔面紅潮、頭痛、鼻血がそれぞれ1.7%(1/59例)、連用試験で手指振戦8.1%(5/62例)、動悸6.5%(4/62例)、嗄声、頭痛、頭重、胃痛、胃部不快感、めまいがそれぞれ1.6%(1/62例)であった⁸⁾。

〈急性気管支炎〉

17.1.3 国内一般臨床試験

承認時における有効性評価の臨床成績は以下の通りであった⁹⁻¹¹⁾。

疾患名	改善率(%)	
	中等度改善以上	軽度改善以上
急性気管支炎	72.8(150/206例)	91.7(189/206例)

〈気管支喘息、急性気管支炎、喘息性気管支炎〉

17.1.4 国内一般臨床試験

15歳未満の乳幼児並びに小児を対象としたドライシロップ剤の一般臨床試験での有効性評価対象例は429例であり、その臨床成績は以下のとおりであった¹²⁻¹⁷⁾。

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(97/156例)	83.3(130/156例)
急性気管支炎	61.8(94/152例)	86.8(132/152例)
喘息性気管支炎	69.4(84/121例)	92.6(112/121例)
計	64.1(275/429例)	87.2(374/429例)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

気管支平滑筋の β_2 受容体に作用し、 β_2 受容体と密接に関係のある酵素adenyl cyclaseを賦活化する。それにより細胞内のATPがcyclic AMPに変化し、気管支拡張作用を示す。

18.2 肺機能改善作用

18.2.1 気管支喘息患者にツロブテロール塩酸塩1mg(錠剤1錠)を頓用させ、肺機能改善効果をFVC、FEV_{1.0}及びPFRにより観察したところ、効果は服用後1~4時間にかけて最高を示し、8時間後にも効果の持続がみられた¹⁸⁾。

18.2.2 気管支喘息児にツロブテロール塩酸塩0.02mg/kg(ドライシロップ剤20mg/kg)を頓用させ、肺機能改善効果をFVC、FEV_{1.0}及びPFRにより観察したところ、効果は服用後30分よりみられ、4~5時間で最高を示し、8時間後にも効果の持続がみられた¹⁹⁾。

18.3 実験的喘息抑制作用

ツロブテロール塩酸塩はヒスタミン、アセチルコリン噴霧による喘息及びegg albumin噴霧によるアレルギー喘息を抑制し、その効力はイソプロテレノール、サルブタモール及びクロールプレナリンよりも強かった(モルモット)²⁰⁾。

18.4 気道狭窄抑制作用

ツロブテロール塩酸塩はヒスタミンによる気道狭窄を抑制し、その効力はサルブタモールと同等であった。またその作用は12時間近く持続した(イヌ)。

18.5 気管筋に対する作用選択性

ツロブテロールは気管筋弛緩作用及び心筋興奮作用を示すが、その気管筋に対する作用選択性(β_2 受容体に対する選択性)はイソプロテレノール、サルブタモール、プロカテロール、フェノテロールに比し高いことが認められた(*in vitro*)²¹⁾。

18.6 気管繊毛運動促進作用及び鎮咳作用

ツロブテロール塩酸塩は気管繊毛運動促進作用(ハト)及び鎮咳作用(イヌ)を示した²⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ツロブテロール塩酸塩、

TulobuterolHydrochloride(JAN)

化学名：(1RS)-1-(2-Chlorophenyl)-2-(1-

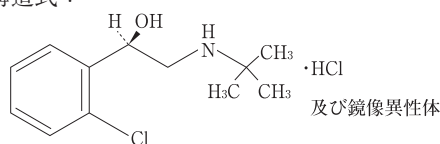
1-dimethylethyl)aminoethanolmonohydrochloride

分子式：C₁₂H₁₈ClNO・HCl

分子量：264.19

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノールに極めて溶けやすく、水、エタノール(95)又は酢酸(100)に溶けやすく、無水酢酸にやや溶けにくい。水溶液(1→20)は旋光性を示さない。

構造式：



融点：約163°C

22. 包装

〈ベラチン錠1mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]

1,000錠[10錠(PTP)×100]

〈ベラチンドライシロップ小児用0.1%〉

100g[プラスチック瓶、バラ、乾燥剤入り]

500g[プラスチック瓶、バラ、乾燥剤入り]

23. 主要文献

- 1) Matsumura K, et al. : J Chromatogr. 1982 ; 230:148-153
- 2) 田島公夫 他 : 小児科臨床. 1983 ; 36(2) : 349-356
- 3) 上坂征夫 他 : 医薬品研究. 1976 ; 7(4) : 548-557
- 4) 社内資料 : ヒトにおける蛋白結合率(承認年月日 : 1981年5月1日、申請資料概要Ⅸ.6)
- 5) Matsumura K, et al. : J Chromatogr. 1981 ; 222 : 53-60
- 6) 社内資料 : ヒトにおける尿中排泄(承認年月日 : 1981年5月1日、申請資料概要Ⅸ.4.(1)③)
- 7) 塩田憲三 他 : 臨床と研究. 1978 ; 55(3) : 868-878
- 8) 川上保雄 他 : 薬理と治療. 1978 ; 6(3) : 835-853
- 9) 足立 満 他 : Prog Med. 1986 ; 6(10) : 2850-2859
- 10) 高瀬恵一郎 他 : Prog Med. 1986 ; 6(10) : 2869-2876
- 11) 杉山幸比古 他 : 薬理と治療. 1986 ; 14(8) : 5381-5387
- 12) 野呂忠夫 他 : 現代の診療. 1981 ; 23(6) : 861-867
- 13) 山田耕一郎 他 : 基礎と臨床. 1981 ; 15(12) : 6017-6020
- 14) 平谷美智夫 他 : Prog Med. 1981 ; 1(1) : 156-160
- 15) 一色保夫 : 小児科臨床. 1982 ; 35(1) : 197-202
- 16) 高嶋 章 他 : Prog Med. 1983 ; 3(1) : 113-119
- 17) 岡 洋瑚 他 : 現代の診療. 1983 ; 25(6) : 809-813
- 18) 渡辺勝之延 : 現代の診療. 1983 ; 25(2) : 325-329
- 19) 古賀龍夫 他 : 医学と薬学. 1981 ; 6(5) : 1385-1390
- 20) Kubo S, et al. : Arzneimittelforschung. 1975 ; 25(7) : 1028-1037
- 21) 垣内正人 他 : 薬理と治療. 1996 ; 24(4) : 779-788

** 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ニプロ株式会社 医薬品情報室
〒566-8510 大阪府摂津市千里丘新町3番26号
TEL : 0120-226-898
FAX : 050-3535-8939

** 26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



NIPRO

ニプロESファーマ株式会社
大阪府摂津市千里丘新町3番26号