

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%

ツロブテロール塩酸塩錠・ドライシロップ

BERACHIN® tablets 1mg, dry syrup for children 0.1%

	錠 1 mg	ドライシロップ小児用0.1%
承認番号	22000AMX02288	22000AMX02289
薬価収載	2008年12月	
販売開始	1981年9月	1981年9月
再審査結果	1989年3月	
効能追加	1989年12月	

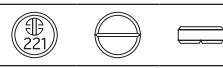
貯 法：室温保存

使用期限：外箱及びラベルに表示の使用期限内に使用すること

【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

【組成・性状】

	ベラチン錠 1 mg	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 1 mg	1 g 中 日局ツロブテロール塩酸塩 1 mg
添加物	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
** 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	

【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 1 mg〉

通常、成人 1 回 1 錠(ツロブテロール塩酸塩として 1 mg)、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	0.25～0.5 g (0.25～0.5mg)
3～9 歳未満	0.5～1 g (0.5～1 mg)
9～15 歳	1～2 g (1～2 mg)

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (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〕

2. 重要な基本的注意

- (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β₂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ため、使用が過度にならないように注意すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カテコールアミン製剤 (アドレナリン、イソプロテノール等)	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)		

4. 副作用

〈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)

(1) 重大な副作用

重篤な血清カリウム値の低下(頻度不明): 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。また、 β_2 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。

(2) 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。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(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。〕

7. 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。〕

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 成人(錠剤)¹⁾

健康成人10名にツロブテロール塩酸塩 1 mg錠、2錠を単回経口投与したときの、血清中濃度の推移及びパラメータを図1、表1に示す。

(注)本剤の承認された1回用量は1 mgである。

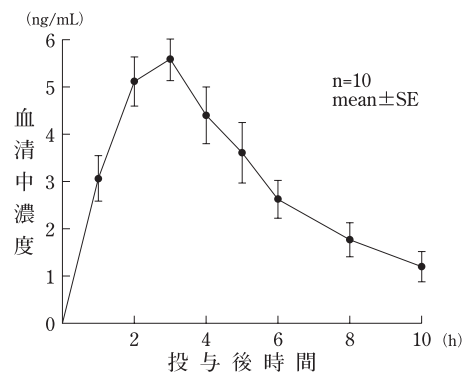


図1 経口投与時の血清中濃度推移

表1 血清中濃度パラメータ

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

(2) 小児(ドライシロップ剤)²⁾

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ときの、血中濃度の推移及びパラメータを図2、表2に示す。

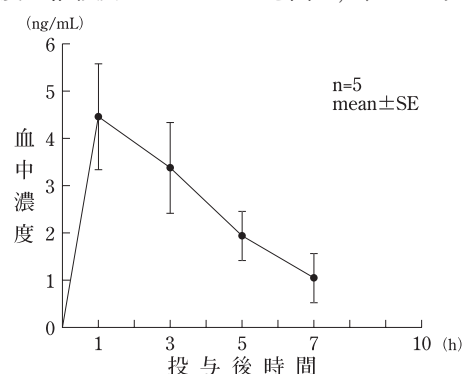


図2 経口投与時の血中濃度推移

表2 血中濃度パラメータ

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

2. 代謝・排泄³⁾

健康成人3名にツロブテロール塩酸塩 1 mgを経口投与し、尿中代謝産物について検討したところ、未変化体の他、3-hydroxy体、4-hydroxy体、5-hydroxy体などの芳香環の水酸化体が検出された。これらの尿中排泄は、投与後32時間までに41.2%であった。

3. 血清蛋白結合率

ヒト血清を用いた*in vitro*での血清蛋白結合率は28.1%であった。

【臨床成績】

ベラチン錠 1 mg⁴⁻⁸⁾

二重盲検比較試験を含む臨床試験のうち、投与量 2 mg/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)	91.7(189例/206例)
急性気管支炎	28.3(17例/60例)	65.0(39例/60例)	73.3(11例/15例)
慢性気管支炎	33.3(11例/33例)	63.6(21例/33例)	73.3(11例/15例)
肺気腫	13.3(2例/15例)	73.3(11例/15例)	
珪肺症・塵肺症			
合計	51.9(360例/693例)	79.9(554例/693例)	

ベラチンドライシロップ小児用0.1%⁹⁻¹²⁾

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)	86.8(132例/152例)
急性気管支炎	61.8(94例/152例)	86.8(132例/152例)	92.6(112例/121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)	

【薬効薬理】

1. 肺機能改善作用

(1) 成人(錠剤)¹³⁾

気管支喘息患者にツロブテロール塩酸塩 1 mg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)¹⁴⁾

気管支喘息児にツロブテロール塩酸塩20 μg/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²⁾

気管支喘息児にツロブテロール塩酸塩20 μg/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。

2. 気管支拡張作用¹⁵⁾

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。また、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。

3. 気管筋に対する作用選択性¹⁶⁾

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)。

4. その他の薬理作用¹⁵⁾

気道纖毛運動促進作用(ハト)、及び鎮咳作用(イヌ)を認めた。

5. 作用機序

β₂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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ツロブテロール塩酸塩

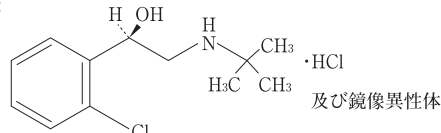
Tulobuterol Hydrochloride (JAN)

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

分子式：C₁₂H₁₈ClNO · HCl

分子量：264.19

構造式：



**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。

融点：約163℃

分配係数：3.08 [pH7.0, クロロホルム/緩衝液]

【包装】

ベラチン錠 1 mg：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

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) K. Matsumura et al. : J. Chromatogr. 1982 ; 230 : 148-153
- 2) 田島公夫 他 : 小児科臨床 1983 ; 36 : 349-356
- 3) K. Matsumura et al. : J. Chromatogr. 1981 ; 222 : 53-60
- 4) 塩田憲三 他 : 臨床と研究 1978 ; 55 : 868-877
- 5) 児玉太郎 他 : 現代の診療 1978 ; 20 : 521-525
- 6) 清水卓造 他 : 薬物療法 1978 ; 11 : 1091-1098
- 7) 杉山幸比古 他 : 薬理と治療 1986 ; 14 : 5381-5387
- 8) 森下宗彦 他 : 診療と新薬 1989 ; 26 : 637-641
- 9) 大澤昭則 他 : 小児科診療 1978 ; 41 : 1531-1536
- 10) 小林 寿 : 薬物療法 1978 ; 11 : 507-512
- 11) 岩崎栄作 他 : Progress in Medicine 1986 ; 6 : 2686-2696
- 12) 武内可尚 他 : 基礎と臨床 1986 ; 20 : 6577-6582
- 13) 渡辺勝之延 : 現代の診療 1983 ; 25 : 325-329
- 14) 古賀龍夫 他 : 医学と薬学 1981 ; 6 : 1385-1390
- 15) S. Kubo et al. : Arzneim.-Forsch. 1975 ; 25 : 1028-1037
- 16) Y. Gomi et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1979 ; 29 : 515-524

** 2. 文献請求先

ニプロ株式会社 医薬品情報室

〒531-8510 大阪市北区本庄西3丁目9番3号

TEL : 0120-226-898

FAX : 06-6375-0177



製造販売

ニプロESファーマ株式会社

大阪市北区本庄西3丁目9番3号