

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領（1998年9月）に準拠して作成

気管支拡張剤

ベロテック[®]シロップ0.05%

Berotec[®]Syrup 0.05%

（フェノテロール臭化水素酸塩製剤）

® = 登録商標

剤 形	シロップ剤
規 格 ・ 含 量	1mL 中フェノテロール臭化水素酸塩 0.5mg 含有
一 般 名	和名：フェノテロール臭化水素酸塩 洋名：Fenoterol Hydrobromide
製造販売承認年月日	2008年9月5日
薬価基準収載年月日	2008年12月19日
発売年月日	1985年2月7日
開発・製造販売・ 発売・提携・販売会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
医薬情報担当者の 連絡先・ 電話番号・FAX 番号	

本 IF は 2010 年 4 月 作成の添付文書の記載に基づき作成した。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。

3. IF の様式・作成・発行

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

4. IF の利用にあたって

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

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。

そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
(1) 和名	2
(2) 洋名	2
(3) 名称の由来	2
2. 一般名	2
(1) 和名 (命名法)	2
(2) 洋名 (命名法)	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名 (命名法)	2
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 有効成分の規制区分	3
2. 物理化学的性質	3
(1) 外観・性状	3
(2) 溶解性	3
(3) 吸湿性	3
(4) 融点	3
(5) 酸塩基解離定数	3
(6) 分配係数	3
(7) その他の主な示性値	3
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4
4. 有効成分の確認試験法	4
5. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
(1) 剤形の区別及び性状	5
(2) 製剤の物性	5
(3) 識別コード	5
2. 製剤の組成	5
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	5
(2) 添加物	5
3. 製剤の各種条件下における安定性	5
4. 混入する可能性のある夾雑物	6
5. 溶出試験	6
6. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
7. 製剤中の有効成分の定量法	6
8. 容器の材質	6
9. その他	6

V. 治療に関する項目	7
1. 効能又は効果	7
2. 用法及び用量	7
3. 臨床成績	7
(1) 臨床効果	7
(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	7
(3) 探索的試験：用量反応探索試験	7
(4) 検証的試験	7
(5) 治療的使用	8
VI. 薬効薬理に関する項目	9
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	9
2. 薬理作用	9
(1) 作用部位・作用機序	9
(2) 薬効を裏付ける試験成績	9
VII. 薬物動態に関する項目	11
1. 血中濃度の推移・測定法	11
(1) 治療上有効な血中濃度	11
(2) 最高血中濃度到達時間	11
(3) 通常用量での血中濃度	11
1) 健康成人への投与（錠剤）	11
2) 健康成人への投与（シロップ剤）	11
(4) 中毒症状を発現する血中濃度	12
2. 薬物速度論的パラメータ	12
(1) 吸収速度定数	12
(2) バイオアベイラビリティ	12
(3) 消失速度定数	12
(4) クリアランス	12
(5) 分布容積	12
(6) 血漿蛋白結合率	12
3. 吸収	12
4. 分布	12
(1) 血液－脳関門通過性	12
(2) 胎児への移行性	12
(3) 乳汁中への移行性	12
(4) 髄液への移行性	13
(5) その他の組織への移行性	13
5. 代謝	13
(1) 代謝部位及び代謝経路	13
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	13
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	13
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	13
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	13
6. 排泄	13
(1) 排泄部位	13
(2) 排泄率	13
(3) 排泄速度	13
7. 透析等による除去率	14
(1) 腹膜透析	14

(2) 血液透析	14
(3) 直接血液灌流	14
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	15
1. 警告内容とその理由	15
2. 禁忌内容とその理由	15
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	15
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	15
5. 慎重投与内容とその理由	15
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	16
7. 相互作用	16
(1) 併用禁忌とその理由	16
(2) 併用注意とその理由	16
8. 副作用	17
(1) 副作用の概要	17
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	18
(3) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	19
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	19
9. 高齢者への投与	19
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	20
11. 小児等への投与	20
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	20
13. 過量投与	20
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	20
15. その他の注意	20
16. その他	20
IX. 非臨床試験に関する項目	21
1. 一般薬理	21
(1) 中枢神経系に対する作用	21
(2) 末梢神経系に対する作用	21
(3) 呼吸器系に対する作用	21
(4) 体性神経系に対する作用	21
(5) その他	21
2. 毒性	21
(1) 単回投与毒性試験	21
(2) 反復投与毒性試験	21
(3) 生殖発生毒性試験	22
(4) その他の特殊毒性	22
X. 取扱い上の注意等に関する項目	23
1. 有効期間又は使用期限	23
2. 貯法・保存条件	23
3. 薬剤取扱い上の注意点	23
4. 承認条件	23
5. 包装	23
6. 同一成分・同効薬	23
7. 国際誕生年月日	23
8. 製造販売承認年月日及び製造販売承認番号	23
9. 薬価基準収載年月日	23

10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	23
11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	23
12. 再審査期間	24
13. 長期投与の可否	24
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	24
15. 保険給付上の注意	24
XI. 文献	25
1. 引用文献	25
2. その他の参考文献	26
XII. 参考資料	27
主な外国での発売状況	27
XIII. 備考	28
その他の関連資料	28

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ドイツ ベーリンガー・インゲルハイム社は 1938 年に強い気管支拡張作用を有するイソプロテレノールの合成・開発に成功し、 β アドレナリン受容体刺激剤の発端をなすと共に、さらに研究を続け、気管支拡張作用の優れた比較的心刺激作用の弱いオルシプレナリンを開発（1956 年）した。

その後、 β_2 受容体説の提唱（1967 年）を契機として、より選択的に β_2 受容体に作用する化合物の開発の結果、1961 年に合成されたフェノテロール（ベロテック）が選択的 β_2 刺激作用を有し、かつ作用持続時間が長いことを見出した。

また、「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」（平成 16 年 6 月 2 日付薬食発第 0602009 号）による事故防止対策の観点から名称変更品（ベロテックシロップ 0.05%）が新たに承認され、2008 年 12 月に薬価基準に収載された。

2. 製品の特徴及び有用性

(1) 気管支拡張作用

イソプロテレノール、オルシプレナリン、サルブタモール、テルブタリンより強力である。

(2) 作用の持続性

イソプロテレノール、オルシプレナリン、サルブタモールより優れる。

(3) β_2 受容体選択性

イソプロテレノール、オルシプレナリン、サルブタモールより優れる。

II. 名称に関する項目

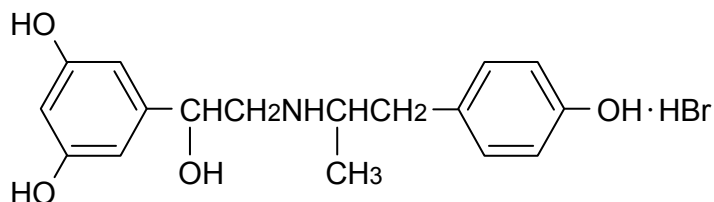
1. 販売名

- | | |
|-----------|--|
| (1) 和名 | ベロテック [®] シロップ 0.05% |
| (2) 洋名 | Berotec [®] Syrup 0.05% |
| (3) 名称の由来 | アロテックの側鎖に p-ヒドロキシベンジル基をつけたものであるため、benzyl 基の「be」を取って「ベロテック」とした。 |

2. 一般名

- | | |
|--------------|---|
| (1) 和名 (命名法) | フェノテロール臭化水素酸塩 (JAN) |
| (2) 洋名 (命名法) | Fenoterol Hydrobromide (JAN)
Fenoterol (INN) |

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

$C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr$: 384.26

5. 化学名 (命名法)

(R*, R*)-1-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-[1-(4-hydroxybenzyl)ethylamino]ethanol
hydrobromide
(IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

別名 : フェノテロール, 臭化水素酸フェノテロール
記号番号 : Th-1165a

7. CAS 登録番号

1944-12-3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

溶 媒	本品 1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	溶 解 性
メタノール	4.8~4.9	溶けやすい
エタノール (95)	14	やや溶けやすい
水	26~27	やや溶けやすい
ギ酸	48~49	やや溶けにくい
氷酢酸	10,000 以上	ほとんど溶けない
無水酢酸	10,000 以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	10,000 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

認めず

(4) 融点

融点：約 230℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 8.0 (25℃)

(6) 分配係数

分配係数 : 4.8×10^{-1} (n-オクタノール/水 pH7)

(7) その他の主な示性値

旋光性は認められない。

pH : 4.2~5.2 (本品 1.0g を水 25mL に溶かした液)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の各種条件下における安定性

		保 存 条 件	保 存 期 間	保 存 形 態	結 果
長期保存試験		室温散光下	36 ヶ月	褐色瓶 (密栓)	安定であった
苛 酷 試 験	温度	40℃	12 ヶ月	無色瓶 (密栓)	安定であった
		60℃	6 ヶ月	無色瓶 (密栓)	安定であった
	湿度	25℃, 79%R. H.	12 ヶ月	無色瓶 (開栓)	安定であった
		40℃, 75%R. H.	6 ヶ月	無色瓶 (開栓)	安定であった
	光	キセノンランプ	屋外曝光 3 ヶ月相当	褐色瓶 (密栓)	安定であった
		キセノンランプ	屋外曝光 3 週間相当	無色瓶 (密栓)	徐々に着色した

4. 有効成分の確認試験法

(1) 呈色反応

p-ニトロベンゼンジアゾニウムフルオルボレート液を加える時、液はだいたい色を呈する。

(2) 紫外吸収スペクトル

波長 274~278nm に吸収の極大を示す。

5. 有効成分の定量法

電位差滴定法により定量する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

区別： シロップ

性状： 無色澄明の粘性の液で、あんずようのにおいがあり味は甘い。

pH： 2.7～3.7

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ベロテックシロップ 0.05%： 1mL 中フェノテロール臭化水素酸塩 0.5mg 含有

(2) 添加物

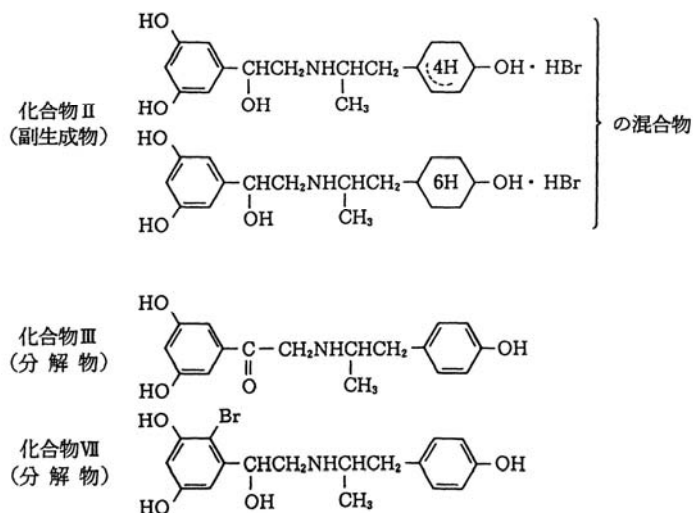
添加物としてヒドロキシエチルセルロース，D-ソルビトール液，安息香酸，塩酸，プロピレングリコール，香料を含有する。

3. 製剤の各種条件下における安定性

保 存 条 件		保存期間	保存状態	結 果	
長期保存 試験	室温散光下	36 ヶ月	褐色瓶（密栓）	安定であった	
苛 酷 試 験	温度	40℃	褐色瓶（密栓）	ごくわずかに褐色	
		60℃	褐色瓶（密栓）	ごくわずかに褐色	
	光	キセノンランプ	屋外曝光 15 日相当	褐色瓶（密栓）	安定であった
			屋外曝光 5 日相当	無色瓶（密栓）	徐々に着色（褐色）

4. 混入する可能性のある夾雑物

原薬製造工程に混入が予想される類縁物質として、また、安定性試験により生成した類縁物質として、次の化合物が検出された。



5. 溶出試験

該当しない

6. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 呈色反応

p-ニトロベンゼンジアゾニウムフルオルボレート液を加える時、液はだいたい色を呈する。

(2) 紫外吸収スペクトル

波長 274~278nm に吸収の極大を示す。

(3) 赤外吸収スペクトル

波数 3220 cm^{-1} , 1610 cm^{-1} , 1520 cm^{-1} , 1160 cm^{-1} , 860 cm^{-1} 及び 790 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

(臭化カリウム錠剤法)

(4) 臭化物の定性反応を呈する。

7. 製剤中の有効成分の定量法

電位差滴定法により定量する。

8. 容器の材質

ガラス瓶 (褐色)

9. その他

該当資料なし

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基づく呼吸困難など諸症状の緩解
 気管支喘息，喘息性気管支炎，急性気管支炎

2. 用法及び用量

通常幼小児に対し，1日 0.75mL/kg（フェノテロール臭化水素酸塩として 0.375mg/kg）を 3回に分けて経口投与する。

なお，年齢，症状により適宜増減するが，標準投与量（1日量）は通常，以下のとおりとし，1日3回に分けて経口投与する。

年 齢	1日投与量	フェノテロール臭化水素酸塩含量
0.5～1歳未満	3～6mL	1.5～3.0mg
1～3歳未満	6～9mL	3.0～4.5mg
3～5歳未満	9～15mL	4.5～7.5mg

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

気管支喘息を対象とした二重盲検比較試験の結果，本剤の有用性が認められた。これら二重盲検比較試験を含む臨床試験が国内12施設，総計565例について実施された。承認された効能・効果において，効果判定がなされた443例での有効率（有効以上）は，62.3%であった^{1～5}。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

気管支喘息患児20例を対象とした，フェノテロール0.125mg/kg，0.25mg/kgの2用量の1回投与交差試験，気管支喘息患児21例を対象とした，フェノテロール0.10mg/kg，0.15mg/kg，フェノテロール0.20mg/kgの3用量の1回投与交差試験及び気管支喘息患児22例を対象とした，フェノテロール1回量0.125mg/kgの1日3回2週間連続投与試験の結果，小児気管支喘息に対するベロテックシロップの至適用量は1回量として0.125mg/kg付近であると考えられた⁶。

6) 西間三馨ほか：臨床と研究 57，3741，1980

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

2) 比較試験

原則として 10 歳以下の気管支喘息患児 111 例を対象として、フェノテロール 1 日 0.375mg/kg (0.125mg/kg×3 回) とサルブタモール 1 日 0.30mg/kg (0.10mg/kg×3 回) との二重盲検比較試験を行った結果、有用度判定でやや有用以上が、フェノテロール群で 84.3%、サルブタモール群で 71.1%であり、フェノテロール群がサルブタモール群に比し、有意に優れることが認められた¹⁾。

1) 中山喜弘ほか：新薬と臨床 29, 1855, 1980

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

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容または実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

エピネフリン及びイソプロテレンール等のカテコールアミン

オルシプレナリン硫酸塩、サルブタモール硫酸塩、クレンブテロール塩酸塩、ツロブテロール塩酸塩、プロカテロール塩酸塩、マブテロール塩酸塩、ホルモテロールフマル酸塩など

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は気管支平滑筋の β_2 受容体を刺激し、気管支を拡張させる。また、気管支平滑筋への選択性に優れている。

本剤は他に、抗アレルギー作用、気道線毛運動亢進作用、呼吸筋疲労改善作用を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 気管支拡張作用

① 摘出気管支平滑筋標本（モルモット⁷⁾）において、イソプロテレンール、サルブタモールよりも強い弛緩作用を示す。成人気管支喘息患者に吸入投与した場合、イソプロテレンールよりも強い気管支拡張作用を示すことが認められている⁸⁾。

② 生体位（イヌ⁹⁾）において、イソプロテレンール、サルブタモールに比べ、作用持続時間は長い。成人気管支喘息患者に吸入投与した場合、吸入直後より効果が発現し⁸⁾、作用は8時間以上持続することが認められている¹⁰⁾。

2) β_2 アドレナリン受容体への選択性

摘出標本（モルモット^{7),9)}）及び生体位（モルモット⁹⁾）において、気管（気管支）拡張作用（ β_2 アドレナリン受容体刺激作用）は、心拍動数増加作用（ β_1 アドレナリン受容体刺激作用）に比べ強く、 β_2 アドレナリン受容体に対する選択性は高い。

3) その他の作用

① 抗アレルギー作用

抗原—抗体反応による感作ヒト肺組織からSRS-Aの遊離¹¹⁾、及び気管支喘息患児白血球からのヒスタミン遊離を抑制することが認められている¹²⁾。なお、気管支喘息患児に経口投与した場合、ハウスダストによる皮膚反応が抑制されることが認められている¹³⁾。

② 実験的喘息防御作用

成人気管支喘息患者におけるヒスタミン、アセチルコリン、セロトニン誘発喘息¹⁴⁾及び成人気管支喘息患者のアレルゲン誘発喘息¹⁵⁾に対し、吸入投与した場合、緩解作用を示すことが認められている。

また、気管支喘息患児の運動負荷喘息に対しても、吸入投与した場合、緩解作用を示すことが認められている¹⁶⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

③ 気道線毛運動亢進作用

摘出気道標本において、線毛運動亢進作用を示す（ラット¹⁷⁾）。成人閉塞性気管支疾患患者に吸入投与した場合、気道粘液クリアランス速度の増大が認められている¹⁸⁾。

④ 呼吸筋疲労改善作用

吸気抵抗の負荷により生じた横隔膜の筋疲労に対し、筋収縮力の回復が認められている（イヌ¹⁹⁾）。

また、慢性閉塞性肺疾患患者に経口投与した場合、呼吸筋の筋収縮力の改善が認められている²⁰⁾。

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

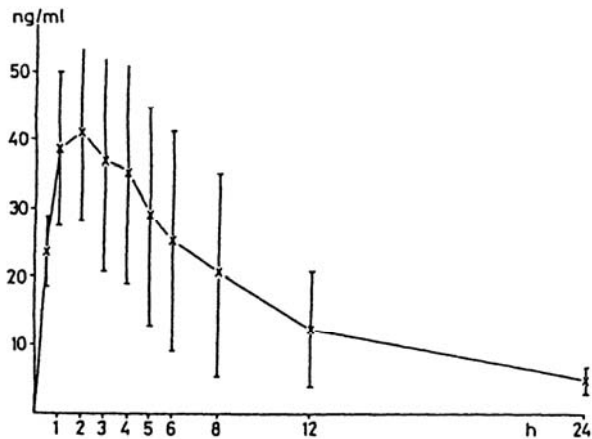
(2) 最高血中濃度到達時間

約 2 時間²¹⁾ (5mg 経口投与, 外国人のデータ)

(3) 通常用量での血中濃度

1) 健康成人への投与 (錠剤)

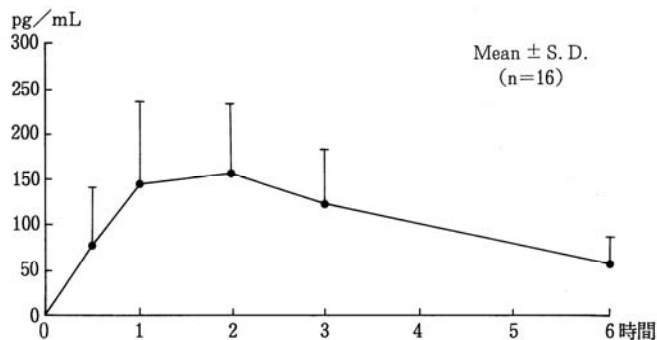
健康成人にトリチウム標識したフェノテロール臭化水素酸塩 5mg を経口投与した場合, 速やかに吸収され, 約 2 時間で最高血中濃度約 40ng/mL に達する。血中濃度の半減期は, 約 7 時間であった²¹⁾。(外国人のデータ)



ベロテック錠 5mg を 1 回経口投与後の血漿中濃度

2) 健康成人への投与 (シロップ剤)

健康成人 16 例にフェノテロールシロップ 10mL (フェノテロール臭化水素酸塩として 5mg) を絶食時に経口投与し, Rominger らの方法によりラジオイムノアッセイ (RIA) で, 血漿中代謝物 (抱合体) の影響を補正して測定した結果, 投与 1.9 時間後に最高血漿中濃度 177 ± 83 pg/mL に達した²²⁾。(外国人のデータ)



ベロテックシロップ 10mL を 1 回経口投与後の血漿中濃度

VII. 薬物動態に関する項目

- (4) 中毒症状を発現する血中濃度
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 吸収速度定数
該当資料なし
- (2) バイオアベイラビリティ
該当資料なし
- (3) 消失速度定数
該当資料なし
- (4) クリアランス
該当資料なし
- (5) 分布容積
該当資料なし
- (6) 血漿蛋白結合率
約 45%²³⁾ (外国人のデータ)

3. 吸収

吸収部位, 吸収率: 小腸上部 60%²¹⁾ (外国人のデータ)

4. 分布

- (1) 血液-脳関門通過性
ヒトでの該当資料なし
<参考>
中枢神経系へはほとんど移行しなかった²⁴⁾。(ラット)
- (2) 胎児への移行性
ヒトでの該当資料なし
<参考>
胎児への移行は極めてわずかであった²⁵⁾。(モルモット)
- (3) 乳汁中への移行性
ヒトでの該当資料なし
<参考>
乳汁中への移行は若干みられた²⁶⁾。(ウサギ)

(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

ヒトでの該当資料なし

<参考>

経口投与した場合、消化管のほか、腎、肝、肺、気管に高濃度に分布する²⁴⁾。(ラット)

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人に経口投与した場合、代謝は速やかで、主代謝産物は硫酸抱合体である²⁷⁾。

(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

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位

尿・糞中排泄²³⁾ (外国人のデータ)

(2) 排泄率

経口投与時の尿中排泄率は約 39%、糞中排泄率は約 40%であった²³⁾。(外国人のデータ)

(3) 排泄速度

トリチウムでラベルした本剤を経口投与 (5mg) した際の排泄率は、48 時間後までに尿中に約 39%、糞中に約 40%であった²³⁾。(外国人のデータ)

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

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

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) カテコールアミン（エピネフリン、イソプロテレノール等）を投与中の患者
「相互作用」の項参照
- (2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

（解説）

- (1) エピネフリン及びイソプロテレノール等のカテコールアミンとの併用により不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。

3. 効能・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・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

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
[症状を悪化させるおそれがある。]
- (2) 高血圧症の患者
[血圧が上昇することがある。]
- (3) 心疾患のある患者
[動悸、不整脈等があらわれることがある。]
- (4) 糖尿病の患者
[症状を悪化させるおそれがある。]
- (5) 高齢者
「高齢者への投与」の項参照

（解説）

- (1) 本剤の交感神経 β 受容体刺激作用により、甲状腺機能亢進症の患者に認められる交感神経の興奮をさらに強めるおそれがある。
- (2) 本剤の交感神経 β 受容体刺激作用により、心刺激作用などで血圧のコントロールに悪影響をおよぼすことがある²⁸⁾。
- (3) 本剤の交感神経 β 受容体刺激作用により、動悸、不整脈等があらわれることがある。
- (4) 本剤の交感神経 β 受容体刺激作用により、糖代謝に影響し、血糖値のコントロールに悪影響をおよぼすおそれがある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 用法用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合は、本剤が適当でないと考えられるので、投与を中止すること。また、経過の観察を十分に行うこと。
- (2) 過度に使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、使用が過度にならないように注意すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エピネフリン製剤 エピネフリン ボスミン注 ノルエピネフリン イソプロテレノール製剤 アスプール液 メジヘラー・イソ	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。	エピネフリン、イソプロテレノール等のカテコールアミン併用により、アドレナリン作動性神経刺激の増大が起きる。そのため不整脈を起こすことが考えられる。

(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
キサンチン誘導体 テオフィリン アミノフィリン ステロイド剤 ベタメタゾン プレドニゾロン コハク酸ヒドロコルチゾン ナトリウム 利尿剤 フロセミド	血清カリウム値の低下作用を増強することがある。 血清カリウム値のモニターを行う。	キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下を増強することが考えられる。 ステロイド剤及び利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強することが考えられる。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

調査症例 7,798 例（承認時 565 例，再審査終了時 7,233 例）中副作用が報告されたのは 37 例（0.47%）であった。主な副作用は頭痛 14 件（0.18%），動悸 11 件（0.14%），口渇 7 件（0.09%）等であった。また，臨床検査値においては特に一定の傾向を示す変動は認められていない。

(1) 重大な副作用

β_2 刺激剤により重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。また， β_2 刺激剤による血清カリウム値の低下作用は，キサンチン誘導体，ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので，重症喘息患者では特に注意すること。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。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	動悸	顔のほてり，頻脈，胸痛	
精神神経系	頭痛	振戦	
消化器		口渇，嘔気，嘔吐，腹痛，食欲不振，胃部不快感，便秘	
過敏症 ^{注)}		発疹	そう痒症，蕁麻疹
その他		倦怠感，手指腫脹感	

注)：発現した場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。

(補足) 海外において本剤により血清カリウム値の低下が報告されている²⁹⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

調査症例 7,798 例（承認時 565 例，再審査終了時 7,233 例）中副作用が報告されたのは 37 例（0.47%）であった。主な副作用は頭痛 14 件（0.18%），動悸 11 件（0.14%），口渇 7 件（0.09%）等であった。また，臨床検査値においては特に一定の傾向を示す変動は認められていない。

副作用一覧表（再審査終了時までの集計：調査症例 7,798 例）

副作用の種類	副作用発現件数 (%)	
	開発時 (565 例)	市販後 (7,233 例)
皮膚・皮膚付属器障害	—	1 例 (0.01)
顔面紅斑	—	1 (0.01)
中枢・末梢神経系障害	14 例 (2.48)	2 例 (0.03)
手指振戦	1 (0.18)	1 (0.01)
頭痛	13 (2.30)	1 (0.01)
消化管障害	11 例 (1.95)	1 例 (0.01)
嘔気	3 (0.53)	—
嘔吐	1 (0.18)	—
口渇	7 (1.24)	—
腹痛	2 (0.35)	—
便秘	—	1 (0.01)
肝臓・胆管系障害	—	1 例 (0.01)
肝機能障害	—	1 (0.01)
心拍数・心リズム障害	10 例 (1.77)	1 例 (0.01)
心悸亢進	10 (1.77)	1 (0.01)
頻脈	—	1 (0.01)
一般的全身障害	1 例 (0.18)	1 例 (0.01)
倦怠(感)	1 (0.18)	—
顔のほてり	—	1 (0.01)

(3) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

要 因		症 例 数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例数(%)
性 別	男	4,072	1	3	0.02
	女	3,157	5	5	0.16
	(妊婦)	—	—	—	—
	不 明	4	0	0	0.00
患 者 年 齢 別	1ヶ月～1歳未満	1,097	1	1	0.09
	1～3歳未満	2,852	1	1	0.04
	3～5歳未満	1,836	1	1	0.05
	5～15歳	1,273	2	4	0.16
	16～59歳	61	1	1	1.64
	不 明	11	0	0	0.00
使 用 理 由 別	気管支喘息	1,303	2	4	0.15
	喘息性気管支炎	2,126	1	1	0.05
	急性気管支炎	3,406	3	3	0.09
	その他	471	0	0	0.00
投 与 前 重 症 度 別	軽 症	3,715	0	0	0.00
	中 等 症	3,313	6	8	0.18
	重 症	191	0	0	0.00
	不 明	14	0	0	0.00
合 併 症 例	甲状腺機能亢進症	—	—	—	—
	高血圧	39	0	0	0.00
	心疾患	68	0	0	0.00
	糖尿病	8	0	0	0.00
	その他	529	0	0	0.00

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

まれに発疹等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

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。

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。

[動物実験でラットに胎児骨格異常の出現頻度の増加が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人には，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。

[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ウサギ）で母乳中へ移行することが報告されている。]

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤はアレルギーによる皮膚反応に抑制的に作用する場合がありますので，注意すること。

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

(1) 中枢神経系に対する作用

脳波実験において 100mg/kg (i. v.) でも自発脳波に対する影響はみられず (ネコ³⁰⁾、また 1~100mg/kg (p. o.) でも抗痙攣作用、筋弛緩作用及び 1mg/kg (s. c.) でも鎮痛作用を示さず (マウス³⁰⁾、1mg/kg (s. c.) でも体温に対する影響も認められていない (ウサギ³⁰⁾。

(2) 末梢神経系に対する作用

瞳孔 [1%水溶液 (点眼)]、唾液分泌 [0.1~2.0mg/kg (i. v.)] (ウサギ³⁰⁾ 及び胆汁分泌 [1~10mg/kg (i. p.)] (ラット³¹⁾) などに対して作用を示さなかった。

(3) 呼吸器系に対する作用

10µg/kg (i. v.) で呼吸数の増加が認められている (ウサギ³⁰⁾。

(4) 体性神経系に対する作用

局所麻酔作用 [1%水溶液 (点眼) 表面麻酔, 1%水溶液 (i. c.) 浸潤麻酔] は認められていない (ウサギ, モルモット³⁰⁾。

(5) その他

0.1mg/kg (s. c.) で血液凝固作用は認められていない (ウサギ³⁰⁾。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ (mg/kg)³²⁾ :

動物		投与経路			
		経口	腹腔内	皮下	静脈内
マウス	♂	2,400	260	1,530	42
	♀	3,000	260	1,750	55
ラット	♂	2,300	500	1,080	70
	♀	2,200	530	1,400	76

(2) 反復投与毒性試験

ラットに 2.5~600mg/kg/日を 5 週間経口投与した試験では、高用量で唾液腺及び心臓の重量増加、心筋変性等がみられた。2.5mg/kg/日以下の用量ではすべての観察・検査項目に異常所見は認められなかった。

最大無作用量は 2.5mg/kg/日 (ラット) と推定された³³⁾。

ラットに 1.25~150mg/kg/日を 6 ヶ月間経口投与した試験では、高用量で唾液腺及び心臓の重量増加、心筋変性等がみられたが、2.5mg/kg/日以下の用量ではすべての観察・検査項目に異常所見は認められなかった。

最大無作用量は 2.5mg/kg/日 (ラット) と推定された³³⁾。

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験

経口投与による妊娠前及び妊娠初期（ラット）³⁴⁾，器官形成期（ラット，ウサギ）³⁴⁾，周産期及び授乳期（ラット）³⁴⁾において，雌雄動物の生殖能，胎児に対する催奇形性及び新生児の発育・行動への影響は認められなかった。なお，ラットの経口投与による器官形成期予備試験で，高用量投与により，胎児骨格異常の出現頻度の増加が報告されている。

(4) その他の特殊毒性

1) 依存性

該当資料なし

2) 抗原性

抗原性は認められていない（モルモット）³⁵⁾。

3) 変異原性

微生物（*B. subtilis*, *E. coli*, *S. typhimurium*）における試験で変異原性は認められていない³⁶⁾。

4) 遺伝毒性

該当資料なし

5) がん原性

がん原性は認められていない（ラット）³⁷⁾。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験の結果に基づく）

2. 貯法・保存条件

気密容器，遮光保存，開封後汚染に注意

3. 薬剤取扱い上の注意点

開封後汚染に注意

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

500mL 瓶

6. 同一成分・同効薬

(1) 同一成分

ポルボノールシロップ，エミテックスシロップ

(2) 同効薬

サルブタモール硫酸塩，プロカテロール塩酸塩等

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び製造販売承認番号

	製造販売承認年月日	承認番号
ベロテックシロップ 0.05%	平成 20 年 9 月 5 日	22000AMX02012000
参考：(旧製品) ベロテックシロップ	昭和 59 年 7 月 24 日	(59AMY) 第 116 号

9. 薬価基準収載年月日

	薬価基準収載年月日
ベロテックシロップ 0.05%	平成 20 年 12 月 19 日
参考：(旧製品) ベロテックシロップ	昭和 59 年 11 月 22 日

10. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：平成 5 年 9 月 8 日

X. 取扱い上の注意等に関する項目

12. 再審査期間

昭和 59 年 7 月 24 日～平成 2 年 7 月 23 日

13. 長期投与の可否

厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）による投与期間の制限は設けられていない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

2252006Q1055

15. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 中山喜弘ほか：新薬と臨床 29：1855, 1980
- 2) 岡本健治ほか：小児科臨床 33：2163, 1980
- 3) 荒井康男ほか：新薬と臨床 30：1095, 1981
- 4) 我妻義則：新薬と臨床 30：1409, 1981
- 5) 中山喜弘ほか：医学のあゆみ 120：926, 1982
- 6) 西間三馨ほか：臨床と研究 57：3741, 1980
- 7) 柳川孝生ほか：応用薬理 20：415, 1980
- 8) 滝島 任ほか：臨床と研究 53：197, 1976
- 9) Giles RE et al：J Pharmacol Exp Ther 186：472, 1973
- 10) Riedel-Dibbern E et al：Int J Clin Pharmacol Suppl 4：129, 1972
- 11) Hughes JM et al：Eur J Pharmacol 95：239, 1983
- 12) 富田有祐ほか：臨床薬理 12：209, 1981
- 13) 西間三馨ほか：小児科臨床 37：1911, 1984
- 14) Benjamin C：Medical Proceedings Mediese Bydraes 18：35, 1972
- 15) Woitowitz HJ et al：Respiration 29：549, 1972
- 16) 永倉俊和ほか：アレルギー 30：335, 1981
- 17) Iravani J et al：Int J Clin Pharmacol Beiheft 4：20, 1972
- 18) Felix R et al：Prax Pneumol 32：777, 1978
- 19) 鈴木俊介：Am Rev Respir Dis 137：1048, 1988
- 20) 鈴木俊介：呼吸 7：202, 1988
- 21) Rominger KL et al：Arzneimittelforsch 22：1190, 1972
- 22) 宍戸 亮ほか：社内資料
- 23) Pollmann：社内資料
- 24) Kojima S et al：応用薬理 20：55, 1980
- 25) Kords H：Z Geburtshife Perinatol 179：30, 1975
- 26) Meißner J et al：Arzneimittelforsch 24：1213, 1974
- 27) Buchelt L et al：Medical Proceedings Mediese Bydraes 18：15, 1972
- 28) Lecart C et al：Acta Therapeutica 7：197, 1981
- 29) Haalboom JRE et al：Lancet 1：1125, 1985
- 30) 東野英明ほか：社内資料
- 31) 喜多川久人ほか：社内資料
- 32) アレキサンダー・カストほか：応用薬理 10：45, 1975
- 33) アレキサンダー・カストほか：医薬品研究 11：542, 1980
- 34) 西村美知代ほか：医薬品研究 12：742, 1981
- 35) 江田昭英ほか：社内資料
- 36) 青沼 繁ほか：基礎と臨床 15：6285, 1981
- 37) Stotzer H et al：社内資料

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

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。

効能又は効果

下記疾患の気道閉塞性障害に基づく呼吸困難など諸症状の緩解
気管支喘息，喘息性気管支炎，急性気管支炎

用法及び用量

通常幼小児に対し，1日 0.75mL/kg（フェノテロール臭化水素酸塩として 0.375mg/kg）を3回に分けて経口投与する。

なお，年齢，症状により適宜増減するが，標準投与量（1日量）は通常，以下のとおりとし，1日3回に分けて経口投与する。

年齢	1日投与量	フェノテロール臭化水素酸塩含量
0.5～1歳未満	3～6mL	1.5～3.0mg
1～3歳未満	6～9mL	3.0～4.5mg
3～5歳未満	9～15mL	4.5～7.5mg

国名	イタリア
販売名	DOSBEROTEC 0,5 MG/ML SCIROPPO
剤形	シロップ剤
含量	フェノテロール臭化水素酸塩 0.5mg/mL
効能・効果	気管支喘息や慢性気管支炎などによる可逆性気道狭窄の治療
用法・用量	成人：フェノテロール臭化水素酸塩として1回 2.5mg～5.0mgを1日3回経口投与。 6～14歳（体重 22～44kg）：1回 2.5mgを1日3回経口投与。 1～6歳（体重 10kg～22kg）：1回 1.25mg～2.5mgを1日3回経口投与。 1歳以上の幼児（体重 10kg以下）：1回 1.25mgを1日2～3回経口投与。

上記を含み世界 26 カ国で発売されている。

XIII. 備考

その他の関連資料

該当しない

【資料請求先】

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

DIセンター

〒141-6017 東京都品川区大崎 2 丁目 1 番 1 号

ThinkPark Tower

フリーダイヤル：0120-189-779, FAX：0120-189-255

(受付時間) 9:00～18:00 (土・日・祝日・弊社休業日を除く)