

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

気管支拡張剤

処方箋医薬品^{注)}**ベロテック®エロゾル 100****Berotec® Metered Aerosol 100**

（フェノテロール臭化水素酸塩製剤）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

®＝登録商標

剤 形	定量噴霧式エアゾール剤
製 剤 の 規 制 区 分	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	1g 中フェノテロール臭化水素酸塩 1.923mg 含有 （1 回噴霧中 0.1mg）
一 般 名	和 名：フェノテロール臭化水素酸塩（JAN） 洋 名：Fenoterol Hydrobromide（JAN），Fenoterol（INN）
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：1999 年 3 月 15 日
薬価基準収載年月日	薬価基準収載年月日：1999 年 7 月 9 日
販売開始年月日	販売開始年月日：1999 年 7 月 30 日
製造販売（輸入）・ 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	
問 い 合 わ せ 窓 口	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DI センター TEL：0120-189-779 医療関係者向けホームページ https://www.bij-kusuri.jp/

本 IF は 2022 年 2 月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

(2020 年 4 月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF 記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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 の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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 PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
(1) 承認条件	1
(2) 流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
(1) 和名	3
(2) 洋名	3
(3) 名称の由来	3
2. 一般名	3
(1) 和名（命名法）	3
(2) 洋名（命名法）	3
(3) ステム	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
(1) 外観・性状	4
(2) 溶解性	4
(3) 吸湿性	4
(4) 融点（分解点），沸点，凝固点	4
(5) 酸塩基解離定数	4
(6) 分配係数	4
(7) その他の主な示性値	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法，定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
(1) 剤形の区別	6
(2) 製剤の外観及び性状	6
(3) 識別コード	6
(4) 製剤の物性	6
(5) その他	6
2. 製剤の組成	6
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6
(2) 電解質等の濃度	6
(3) 熱量	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7

5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報	8
(2) 包装	8
(3) 予備容量	8
(4) 容器の材質	8
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
(1) 用法及び用量の解説	9
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	10
(1) 臨床データパッケージ	10
(2) 臨床薬理試験	10
(3) 用量反応探索試験	10
(4) 検証的試験	11
(5) 患者・病態別試験	11
(6) 治療的使用	11
(7) その他	12
VI. 薬効薬理に関する項目	13
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13
2. 薬理作用	13
(1) 作用部位・作用機序	13
(2) 薬効を裏付ける試験成績	13
(3) 作用発現時間・持続時間	14
VII. 薬物動態に関する項目	15
1. 血中濃度の推移	15
(1) 治療上有効な血中濃度	15
(2) 臨床試験で確認された血漿中濃度	15
(3) 中毒域	15
(4) 食事・併用薬の影響	15
2. 薬物速度論的パラメータ	16
(1) 解析方法	16
(2) 吸収速度定数	16
(3) 消失速度定数	16
(4) クリアランス	16
(5) 分布容積	16
(6) その他	16

3. 母集団（ポピュレーション）解析	16
(1) 解析方法	16
(2) パラメータ変動要因	16
4. 吸収	16
5. 分布	17
(1) 血液－脳関門通過性	17
(2) 血液－胎盤関門通過性	17
(3) 乳汁への移行性	17
(4) 髄液への移行性	17
(5) その他の組織への移行性	17
(6) 血漿蛋白結合率	17
6. 代謝	17
(1) 代謝部位及び代謝経路	17
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種，寄与率	18
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	18
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比，存在比率	18
7. 排泄	18
8. トランスポーターに関する情報	18
9. 透析等による除去率	18
10. 特定の背景を有する患者	18
11. その他	18
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19
1. 警告内容とその理由	19
2. 禁忌内容とその理由	19
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	19
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	20
5. 重要な基本的注意とその理由	20
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	21
(1) 合併症・既往歴等のある患者	21
(2) 腎機能障害患者	21
(3) 肝機能障害患者	21
(4) 生殖能を有する者	21
(5) 妊婦	22
(6) 授乳婦	22
(7) 小児等	23
(8) 高齢者	23
7. 相互作用	23
(1) 併用禁忌とその理由	23
(2) 併用注意とその理由	24
8. 副作用	24
(1) 重大な副作用と初期症状	24
(2) その他の副作用	25
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
10. 過量投与	27
11. 適用上の注意	27
12. その他の注意	28
(1) 臨床使用に基づく情報	28
(2) 非臨床試験に基づく情報	28

IX. 非臨床試験に関する項目	29
1. 薬理試験	29
(1) 薬効薬理試験	29
(2) 安全性薬理試験	29
(3) その他の薬理試験	29
2. 毒性試験	30
(1) 単回投与毒性試験	30
(2) 反復投与毒性試験	30
(3) 遺伝毒性試験	30
(4) がん原性試験	30
(5) 生殖発生毒性試験	30
(6) 局所刺激性試験	30
(7) その他の特殊毒性	30
X. 管理的事項に関する項目	31
1. 規制区分	31
2. 有効期間	31
3. 包装状態での貯法	31
4. 取扱い上の注意	31
5. 患者向け資材	31
6. 同一成分・同効薬	31
7. 国際誕生年月日	31
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日	31
9. 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	32
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	32
11. 再審査期間	32
12. 投薬期間制限に関する情報	32
13. 各種コード	32
14. 保険給付上の注意	32
XI. 文献	33
1. 引用文献	33
2. その他の参考文献	34
XII. 参考資料	35
1. 主な外国での発売状況	35
2. 海外における臨床支援情報	37
(1) 妊婦に関する海外情報	37
(2) 小児等に関する記載	37
XIII. 備考	38
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	38
(1) 粉碎	38
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	38
2. その他関連資料	38

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い出した。

2. 製品の治療学的特性

- ・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。

（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

- ・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。

（「VI. 2. (3) 作用発現時間・持続時間」の項参照）

- ・ 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。

（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

- ・重大な副作用

重篤な血清カリウム値の低下（頻度不明）が報告されている。

（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

噴射剤として HFA 134a を使用している。

（「IV. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

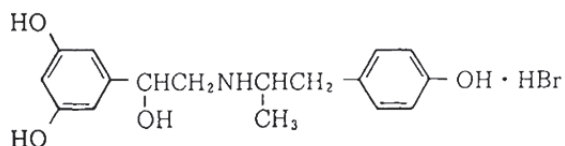
1．販売名

- (1) 和 名 ベロテック®エロゾル 100
(2) 洋 名 Berotec® Metered Aerosol 100
(3) 名称の由来 不明

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) ス テ ム -terol : フェネチルアミン系気管支拡張薬

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) 又は本質

- (英 名) (R*, R*)-1-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-[1-(4-hydroxy-benzyl)
ethylamino] ethanol hydrobromide (IUPAC)
(日本名) (R*, R*)-1-(3,5-ジヒドロキシフェニル)-2-[1-(4-ヒドロキシベンジル)
エチルアミノ] エタノール 臭化水素酸塩

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 1165, Th 1165a, Th 1165-a

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で，においはなく，苦味を呈する。

(2) 溶解性

溶 媒	本品 1g を溶かすに要する 溶媒量 (mL)	溶 解 性
水	26 ～ 27	やや溶けやすい
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
ギ酸	48 ～ 49	やや溶けにくい
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（分解点），沸点，凝固点

融点：約 230℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa： 8.0（25℃）

(6) 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

本品の水溶液（1→25）は旋光性がない。

本品 1.0g を水 25mL に溶かした液の pH は 4.2～5.2 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

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
室 温 (散 光 下)	36 カ月	褐色瓶 密 栓	規格内
40℃	12 カ月	無色瓶 密 栓	規格内
60℃	6 カ月	無色瓶 密 栓	規格内
25℃, 79% R. H.	12 カ月	無色瓶 開 栓	規格内
40℃, 75% R. H.	6 カ月	無色瓶 開 栓	規格内
キセノンランプ	屋外曝光 3 カ月相当	褐色瓶 密 栓	規格内
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。

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験法

- (1) 本品 1mg を水 2mL に溶かし, *p*-ニトロベンゼンジアゾニウムフルオルボレート溶液 (1→2000) 4 滴を加えるとき, 液はだいたい色を呈する。
- (2) 本品の 0.01mol/L 塩酸試液溶液 (1→20000) につき, 吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき, 波長 274~278nm に吸収の極大を示す。
- (3) 本品を乾燥し, 赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき, 波数 1610cm⁻¹, 1514cm⁻¹, 1160cm⁻¹, 864cm⁻¹ 及び 792cm⁻¹ 付近に吸収を認める。
- (4) 本品の水溶液 (1→25) 5mL に希硝酸 2mL を加えた液は臭化物の定性反応 (1) を呈する。

定量法

本品を乾燥し, その約 0.4g を精密に量り, ギ酸 10mL を加え, 加温して溶かし, 冷後, 無水酢酸 60mL を加え, 0.1mol/L 過塩素酸で滴定する (電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い, 補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 38.427mg C₁₇H₂₁NO₄ · HBr

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

定量噴霧式エアゾール剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ベロテックエロゾル 100
内容物	無色～微黄褐色澄明の液
におい	特異なにおい

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

空気動力学的粒子径（カスケードインパクター）

Respirable fraction（ $5.8\mu\text{m}$ 以下）：18%以上

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ベロテックエロゾル 100
有効成分	1g 中フェノテロール臭化水素酸塩 1.923mg (1 回噴霧中 0.1mg)
添加剤	無水エタノール，無水クエン酸， 1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

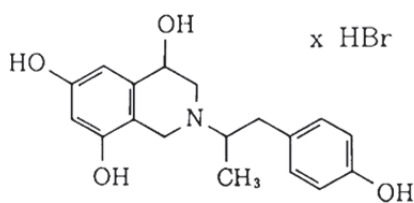
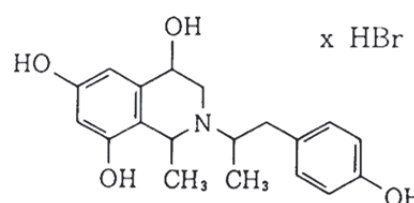
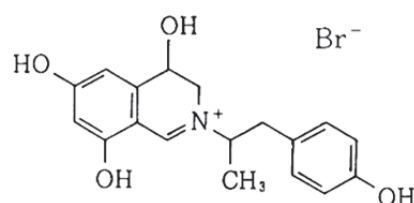
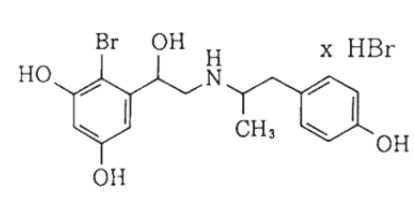
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤の保存中に類縁物質として、下記化合物が検出された。

類縁物質A (分解物)	 $\times \text{HBr}$
類縁物質B (分解物)	 $\times \text{HBr}$
類縁物質C (分解物)	 Br^-
類縁物質D (分解物)	 $\times \text{HBr}$

6. 製剤の各種条件下における安定性

エアゾール剤

保 存 条 件	保 存 期 間	結 果
40℃, 75% R. H.	6 カ月	規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当資料なし

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」，「X. 4. 取扱い上の注意」の項を参照すること。

(2) 包装

1 ボンベ（10mL）×5

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

容 器：ステンレス

アダプター：プラスチック

キャップ：プラスチック

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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

○慢性気管支炎

○肺気腫

○じん肺症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は喘息発作に対する対症療法剤であるので、本剤の使用は発作発現時に限ること。

5.2 本剤の投与は、他の β_2 刺激薬吸入剤が無効な場合に限ること。[1.2 参照]

(解説)

5.1 本剤は気管支喘息の気道炎症を改善するものではなく、喘息発作時の気道閉塞を改善するものである。

5.2 本剤は他の β_2 刺激薬吸入剤に比べて強い気管支拡張作用があることから症状に合わせた段階的な治療を行うため、本剤の使用を他剤無効な場合に限定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常 1 回 2 吸入（フェノテロール臭化水素酸塩として 0.2mg）する。成人には 2～5 分間たって効果が不十分な場合はさらに 1～2 吸入する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1 回 0.2mg あるいは 0.4mg の吸入で十分な効果が得られ、0.4mg での副作用発現頻度が若干高いため通常の吸入量は 0.2mg とし、効果が不十分な場合は 0.4mg 吸入とした。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

1 回 2 吸入を原則とするが、1 回 1 吸入からはじめ、効果を確認しながら使用すること。なお、吸入後 2～5 分を待っても十分な効果がみられない場合には、2 吸入を限度として追加吸入できるが、それ以上の追加吸入を行うときは、少なくとも 6 時間の間隔をおき、1 日 4 回までとすること。[8.1 参照]

(解説)

日本小児アレルギー学会喘息死委員会が行った調査では、1990 年から 1996 年までに登録された喘息死亡例 123 例中に薬物過剰投与が指摘されたもの 18 例、うち β_2 刺激薬定量噴霧式吸入剤は 11 例で、その中で本剤が 7 例であったことが報告されている。

本剤の承認された用法及び用量は 1 回 2 吸入であるが、1 回 1 吸入から投与をはじめ、効果を確認し、効果が認められた場合にはそれ以上の追加吸入をしないこととした。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

健康成人 11 名に対してフェノテロール臭化水素酸塩 0.6～2.4mg^{注)}を吸入投与したところ、血清カリウムは用量依存性に低下し、血糖値は用量依存性の上昇傾向を示したが、いずれも一過性の変動であった¹⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量：通常 1 回 2 吸入（フェノテロール臭化水素酸塩として 0.2mg）する。成人には 2～5 分間たって効果が不十分な場合はさらに 1～2 吸入する。

(3) 用量反応探索試験

気管支喘息患者 27 例を対象としてフェノテロール 0.05mg, 0.1mg, 0.2mg, あるいは 0.4mg^{注)}を 1 回吸入させた。0.05mg から用量依存的に気管支拡張効果が得られ、0.2～0.4mg が臨床用量として妥当と考えられた²⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量：通常 1 回 2 吸入（フェノテロール臭化水素酸塩として 0.2mg）する。成人には 2～5 分間たって効果が不十分な場合はさらに 1～2 吸入する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅱ相試験

気管支喘息，慢性気管支炎，肺気腫，じん肺症患者を対象とした臨床試験において，本剤 1 回 0.2mg あるいは 0.4mg^{注)}吸入の単回投与あるいは 4 週間投与における有効率（有効以上）は，効果判定のなされた症例で 67.0%（126/188 例）であった。

本剤 0.2mg あるいは 0.4mg^{注)}投与群での副作用発現頻度は 7.0%（14/199 例）で，主な副作用は心悸亢進 5.0%（10/199 例），手指の振戦 2.0%（4/199 例），頭痛 1.5%（3/199 例）であった。

注）本剤の承認された用法及び用量：通常 1 回 2 吸入（フェノテロール臭化水素酸塩として 0.2mg）する。成人には 2～5 分間たって効果が不十分な場合はさらに 1～2 吸入する。

国内第Ⅲ相試験³⁾

気管支喘息患者 59 例を対象とし，本剤 1 回 0.4mg^{注)}あるいはイソプロテレノール 1 回 0.2mg を単回吸入した二重盲検比較試験の結果，肺機能検査値（FEV₁）は本剤投与後に有意に増加し，イソプロテレノールと比較して有意な改善を認めた。

本剤投与群での副作用発現頻度は 27.1%（16/59 例）で，副作用は心悸亢進 20.3%（12/59 例），手指の振戦 13.6%（8/59 例），倦怠感 1.7%（1/59 例）であった。

注）本剤の承認された用法及び用量：通常 1 回 2 吸入（フェノテロール臭化水素酸塩として 0.2mg）する。成人には 2～5 分間たって効果が不十分な場合はさらに 1～2 吸入する。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(7) その他

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ノール等のカテコールアミン

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, ホルモテロールフマル酸塩など

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

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を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 気管支拡張作用

摘出気管支平滑筋標本（モルモット⁴⁾）において、イソプロテレノール、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、イソプロテレノ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³⁾。

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^{4),5)}）及び生体位（モルモット⁵⁾）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) 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⁶⁾、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⁷⁾。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⁸⁾。

4) 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⁹⁾及び成人気管支喘息患者のアレルゲン誘発喘息¹⁰⁾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¹¹⁾。

5) 気道線毛運動亢進作用

摘出気管支標本において、線毛運動亢進作用を示す（ラット¹²⁾）。

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¹³⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

成人気管支喘息患者に吸入投与した場合、吸入直後より気管支拡張の効果が発現し³⁾、作用は8時間以上持続することが認められている¹⁴⁾。また、生体位（イヌ⁵⁾）において、イソプロテレノール、サルブタモールに比べ、気管支拡張の作用持続時間は長い。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

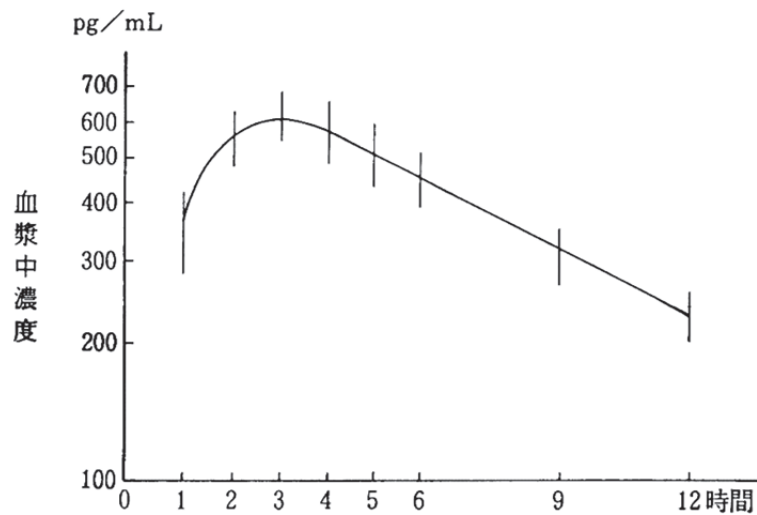
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血漿中濃度

1) 単回投与

健康成人 5 例に ^3H -フェノテロール 0.2mg を吸入投与し、血中の放射能濃度（未変化体及び代謝物濃度）を測定した結果、投与 3 時間後に最高血中濃度に達し、最高血中濃度は $617 \pm 71 \text{ pg/mL}$ （未変化体及び代謝物として）であった。また、半減期は約 6 時間であった。（外国人のデータ^{15), 16)}



ヒトに ^3H -フェノテロール 0.2mg を吸入投与後の血中放射能濃度

2) 連続投与

該当資料なし

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

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) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

吸収率：60%（外国人のデータ，経口投与^{注)}時¹⁷⁾）

バイオアベイラビリティ：

慢性閉塞性肺疾患患者に本剤 0.2mg 又は 0.4mg^{注)}を単回吸入投与した場合のバイオアベイラビリティは9～12%であった。（外国人でのデータ¹⁸⁾）

注) 本剤の承認された用法及び用量:通常1回2吸入(フェノテロール臭化水素酸塩として0.2mg)する。成人には2～5分間たって効果が不十分な場合はさらに1～2吸入する。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

ヒト該当資料なし

<参考>

ラットにおいて脳内への移行はわずかであった^{19),20)}。

(2) 血液－胎盤関門通過性

中絶前の妊婦において、³H-フェノテロール点滴静脈内投与^{注)}後の中絶後胎児臓器内放射能濃度は母体血中濃度に比べ著しく低かった。(外国人でのデータ²¹⁾)

<参考>

モルモットにおいて、胎児への移行は極めてわずかであった²²⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量：通常 1 回 2 吸入（フェノテロール臭化水素酸塩として 0.2mg）する。成人には 2～5 分間たって効果が不十分な場合はさらに 1～2 吸入する。

(3) 乳汁への移行性

ヒト該当資料なし

<参考>

ウサギにおいて乳汁中への移行が若干みられた²³⁾。

(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

ヒト該当資料なし

<参考>

ラットにおいて、吸入投与直後、肺内に高濃度に分布し、1 時間後胃内での濃度が最大となった²⁴⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

健康成人の血清蛋白に対する結合率は、本剤 2.5 μ g/mL で約 45%であった。

(外国人でのデータ¹⁶⁾)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人に経口投与^{注)}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。

(外国人でのデータ²⁵⁾)

注) 本剤の承認された用法及び用量：通常 1 回 2 吸入（フェノテロール臭化水素酸塩として 0.2mg）する。成人には 2～5 分間たって効果が不十分な場合はさらに 1～2 吸入する。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種，寄与率

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活性比，存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位

尿・糞（外国人でのデータ¹⁵⁾）

(2) 排泄率

吸入投与時の尿中排泄率：約 19%（外国人でのデータ¹⁵⁾）

吸入投与時の糞中排泄率：約 63%（外国人でのデータ¹⁵⁾）

(3) 排泄速度

トリチウムでラベルした本剤を吸入投与（0.2mg）した際の排泄率は，48 時間で尿中に約 19%，糞中に約 63%であった。（外国人でのデータ¹⁵⁾）

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

1. 警告

- 1.1 本剤の使用は、患者が適正な使用方法について十分に理解しており、過量投与になるおそれのないことが確認されている場合に限ること。[8.2 参照]
- 1.2 本剤の投与は、他の β_2 刺激薬吸入剤が無効な場合に限ること。[5.2 参照]
- 1.3 小児に対しては、他の β_2 刺激薬吸入剤が無効な場合で、入院中など、医師の厳重な管理・監督下で本剤を投与する場合を除き、投与しないこと。[9.7.1 参照]

（解説）

- 1.1 日本小児アレルギー学会喘息死委員会が行った調査では、1990年から1996年までに登録された喘息死亡例123例中に薬物過剰投与が指摘されたもの18例、うち β_2 刺激薬定量噴霧式吸入剤は11例で、その中で本剤が7例であったことが報告されている。
- 1.2 本剤は他の β_2 刺激薬吸入剤に比べて強い気管支拡張作用があることから症状に合わせた段階的な治療を行うため、本剤の使用を他剤無効な場合に限定した。
- 1.3 小児は吸入回数に対する自己管理が期待しにくく過剰使用に陥り易いと考えられるので、他の β_2 刺激薬吸入剤が無効な場合で、入院中など、医師の厳重な管理・監督下でのみの使用に限定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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
[10.1 参照]
- 2.2 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者

（解説）

- 2.1 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。
- 2.2 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性があることから、一般的な注意として設定した。本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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り、特に発作発現時の吸入投与の場合には、使用が過度になりやすいので十分に注意すること。また、患者に対し、本剤の過度の使用による危険性があることを理解させ、7. の注意及びその他必要と考えられる注意を与えること。[7. 参照]
- 8.2 投与にあたっては、過度の使用を防止するために、用法用量を正しく指導し、経過観察を十分に行うこと。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には、気道炎症の増悪が疑われ、本剤の効果が認められないままに過度の使用になる可能性があるので、本剤の投与を中止し、他の適切な治療法に切り替えること。[1.1 参照]
- 8.3 発作が重篤で吸入投与の効果が不十分な場合には、可及的速やかに医療機関を受診し治療を受けるよう注意を与えること。

（解説）

- 8.1 本剤は気管支への選択性も高く、4 週間の連用例でも不整脈、心停止などの副作用報告されていないが、より慎重を期すため国内における β_2 刺激薬に共通の一般的注意を本剤にも設定した。
- 8.2 喘息患者において本剤の過度の使用が報告されているので、過剰使用にならないための注意を設定した。本剤は喘息発作に対する対症療法剤であるが、本剤の効果が認められない場合、気道炎症の増悪が疑われ、効果が認められないまま過度に使用される可能性があるため、抗炎症剤の投与など他の適切な治療法に切り替えること。
- 8.3 重篤な喘息発作時に本剤の効果が不十分なまま投与を続けると、喘息の悪化による呼吸停止などの重大な転帰を招くおそれがある。本剤投与により症状が緩解しない発作の場合は、直ちに医療機関を受診し適切な治療を受けるよう患者に注意を与えること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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

症状を悪化させるおそれがある。

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

動悸、不整脈等があらわれることがある。

9.1.4 糖尿病の患者

症状を悪化させるおそれがある。

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心リズムに及ぼす作用を増強することがある。[11.1.1 参照]

（解説）

9.1.1 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。

9.1.2 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及ぼすことがある²⁶⁾。

9.1.3 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。

9.1.4 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及ぼすおそれがある。

9.1.5 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。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) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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のみ投与すること。動物実験（ラット）で胎児骨格異常の出現頻度の増加が認められている²⁷⁾。

（解説）

「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

(6) 授乳婦

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（ウサギ）で母乳中へ移行することが報告されている²³⁾。

（解説）

動物実験（ウサギ）において、静脈内投与 2 時間後の乳汁中濃度が血漿中濃度の約 2 倍を示し、乳汁中への移行が若干みられたが、薬理作用や曝露量等からヒトで哺乳中の児における影響が不明なため、本剤による治療中は授乳の継続又は中止を検討するよう注意喚起を設定した（「VII. 5. (3) 乳汁中への移行」の項参照）。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 他の β_2 刺激薬吸入剤が無効な場合で、入院中など、医師の厳重な管理・監督下で本剤を投与する場合を除き、投与しないこと。[1.3 参照]

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児は吸入回数に対する自己管理が期待しにくく過剰使用に陥り易いと考えられるので、他の β_2 刺激薬吸入剤が無効な場合で、入院中など、医師の厳重な管理・監督下でのみの使用に限定した。また、小児に対する安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから、高齢者では減量するなど、患者の状態を観察しながら本剤を投与する必要性があると考え設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 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
カテコールアミン（エピネフリン、イソプロテレノール等） 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） [2.1 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。	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。

(解説)

国内における β_2 刺激薬に共通の相互作用を本剤にも設定した。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。

(2) 併用注意とその理由

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
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 [11.1.1 参照]	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。

（解説）

国内における β_2 刺激薬に共通の相互作用を本剤にも設定した。 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。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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]

（解説）

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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
循環器	動悸		頻脈
精神神経系		振戦、頭痛	
消化器			嘔気
呼吸器			咽喉刺激感、咳嗽
過敏症			発疹、そう痒症、蕁麻疹
その他		倦怠感	

◆ 項目別副作用発現率及び臨床検査値異常（副作用として）一覧

調査症例 4,729 例（承認時 258 例，再審査終了時 4,471 例）中副作用が報告されたのは 53 例（1.12%）であった。主な副作用は動悸 33 件（0.70%），振戦 19 件（0.40%），頭痛 3 件（0.06%），嘔気 3 件（0.06%）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。

副作用の種類	承認時	再審査終了時
	副作用発現件数（%）	
中枢・末梢神経系障害	15 例（5.81）	8 例（0.18）
振戦	—	2（0.04）
手指振戦	12（4.65）	5（0.11）
頭痛	3（1.16）	—
ふらつき（感）	—	1（0.02）
消化管障害	—	3 例（0.07）
嘔気	—	2（0.04）
吐き気	—	1（0.02）
肝臓・胆管系障害	—	1 例（0.02）
肝機能障害	—	1（0.02）
心拍数・心リズム障害	22 例（8.53）	11 例（0.25）
心悸亢進	22（8.53）	4（0.09）
動悸	—	6（0.13）
動悸の増悪	—	1（0.02）
頻脈	—	1（0.02）
一般的全身障害	1 例（0.39）	2 例（0.04）
胸痛	—	1（0.02）
倦怠（感）	1（0.39）	—
全身倦怠（感）	—	1（0.02）
その他	—	1 例（0.02）
カンジダ性口内炎	—	1（0.02）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆ 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率

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	2,654	6	7	0.23
	女	1,817	17	20	0.94
	(妊 婦)	15	0	0	0.00
	不 明	—	—	—	—
患 者 年 齢 別	1 ～ 6 歳	74	0	0	0.00
	7 ～ 15 歳	452	1	1	0.22
	16 ～ 19 歳	212	0	0	0.00
	20 ～ 29 歳	547	7	7	1.28
	30 ～ 39 歳	607	6	8	0.99
	40 ～ 49 歳	578	4	6	0.69
	50 ～ 59 歳	769	1	1	0.13
	60 ～ 69 歳	714	4	4	0.56
	70 ～ 99 歳	516	0	0	0.00
	不 明	2	0	0	0.00
使用 理由 別	気 管 支 喘 息	3,916	20	24	0.51
	慢 性 気 管 支 炎	470	0	0	0.00
	肺 気 腫	257	1	1	0.39
	塵 肺 症	69	0	0	0.00
	そ の 他	38	2	2	5.26
重 投 症 度 与 別 前	軽 症	1,518	6	8	0.40
	中 等 症	2,484	13	14	0.52
	重 症	459	4	5	0.87
	不 明	10	—	—	—
合 併 症 別	甲状腺機能亢進症	8	1	1	12.50
	高 血 圧	453	2	2	0.44
	心 疾 患	260	0	0	0.00
	糖 尿 病	82	0	0	0.00
	そ の 他 合 併 症	418	4	4	0.96
	そ の 他 合 併 症 内 訳	呼吸器系疾患	155	3	1.94
		消化器系疾患	75	0	0.00
		肝 疾 患	58	0	0.00
		皮 膚 疾 患	21	0	0.00
		腎 疾 患	11	0	0.00
		そ の 他 疾 患	126	1	0.79

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

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るので、注意すること。

（解説）

本剤は抗アレルギー作用を有することが認められている（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 吸入前

本剤の効果を十分に発揮するため、痰がからんでいるようなときは、使用前にできるだけ出しておくこと。

14.1.2 使用方法

本剤の効果を十分にあらわすためには正しい使い方をすることが大切である。

初めてエロゾルを使用する場合には、鏡の前で試みるのが望ましい。

この装置は指でおさえ圧を加えることにより何回も使用でき、一定量が噴霧された後、自動的にもとの状態にもどるようになっている。なお、容器の底を上にして圧を加えないと薬剤が噴霧されないので、この点注意すること。容器 1 ボンベ（10mL）で約 200 回吸入できるが、内容物が外から見えないので、時々容器を振って中に液があるか否かを確認しておく必要がある。

次の順序で使用する。

(1) キャップをはずす。

なお、初めて使用する場合及び前回使用から 3 日間（72 時間）使用していない場合には、2 回噴霧し、正しく噴霧されるか確かめる。ただし、このとき顔に向け噴霧しないこと。

(2) 息をはき出す。

(3) 容器を持ち、吸入口を歯で軽くくわえる。このとき、容器の底は上を向く。

(4) できるだけ深く息を吸い込みながら、容器の底を 1 回垂直に強く押す。数秒間息をとめ、その後、口からアダプターをはずしゆっくり息をはき出す。

(5) 2 吸入する場合は (2) ～ (4) の手順を繰り返す。

(6) 使用後はキャップをつける。

(7) 吸入終了後はうがいをする。

（解説）

本剤の噴射試験において、初回噴射時及び3日間以上放置後の初回噴射時の噴霧量の減少が確認されていることから、本剤の使用法として、これらの場合には正しく噴霧されるかを2回噴霧し確かめ、上記のとおり使用すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」を参照すること。

(2) 安全性薬理試験

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²⁸⁾), 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²⁸⁾), 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²⁸⁾)。

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²⁸⁾), 及び胆汁分泌 [1~10mg/kg (i. p.)] (ラット²⁹⁾) 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

10 μ g/kg (i. v.) で呼吸数の増加が認められている (ウサギ²⁸⁾)。

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²⁸⁾, モルモット²⁸⁾)。

5) 血液凝固作用

0. 1mg/kg (s. c.) で血液凝固作用は認められていない (ウサギ²⁸⁾)。

(3) 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

LD₅₀ (mg/kg)³⁰⁾ :

		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 0.2～20mg/日を 4 週間吸入した試験では、高用量で軽度の心臓重量の増加等がみられた³⁰⁾。

ラットに 12～72mg/日を 6 カ月間吸入投与した試験では、高用量で軽度の心臓重量の増加等がみられたが、12mg/日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³¹⁾。

(3) 遺伝毒性試験

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³²⁾。

(4) がん原性試験

がん原性は認められていない (ラット³³⁾)。

(5) 生殖発生毒性試験

吸入投与による器官形成期 (ラット³⁴⁾、ウサギ³⁵⁾) 投与試験において、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。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験

抗原性は認められていない (モルモット³⁶⁾)。

X. 管理的事項に関する項目**1. 規制区分**

製 剤：ベロテックエロゾル 100 処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用
すること

有効成分：フェノテロール臭化水素酸塩 劇薬

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意**20. 取扱い上の注意**

20.1 まれにゴミがつまり噴射しない場合があるので、その場合は、よく消毒した針でステム孔（突起の根元）を掃除すること。また、アダプターの噴射孔にゴミがつまり噴射しない場合には、アダプターを水でよく洗い、乾燥してから用いること。

20.2 使用後火中に投じないこと。

20.3 地方自治体により定められたボンベの廃棄処理法にしたがうこと。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

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承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
ベロテック® エロゾル 100	1999 年 3 月 15 日	21100AMY00104000	1999 年 7 月 9 日	1999 年 7 月 30 日

9. 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

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

（補足）

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

本剤は喘息発作に対する対症療法剤であるので，本剤の使用は発作発現時に限ること。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ベロテック® エロゾル 100	2252704G2020	2252704G2020	1040234010	660433071

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Ferlinz R et al : Int. J. Clin. Pharmacol. 1972 ; 4 : 59.
- 2) 佐々木孝夫ほか : 新薬と臨床. 1980 ; 29 : 1279.
- 3) 滝島 任ほか : 臨床と研究. 1976 ; 53 : 197.
- 4) 柳川孝生ほか : 応用薬理. 1980 ; 20 : 415.
- 5) Giles R E et al : J Pharmacol Exp Ther. 1973 ; 186 : 472. (PMID : 4147005)
- 6) Hughes J M et al : Eur J Pharmacol. 1983 ; 95 : 239. (PMID : 6197312)
- 7) 富田有祐ほか : 臨床薬理. 1981 ; 12 : 209.
- 8) 西間三馨ほか : 小児科臨床. 1984 ; 37 : 1911.
- 9) Benjamin C : Medical Proceedings Mediese Bydraes. 1972 ; 18 : 35.
- 10) Woitowitz H J et al : Respiration. 1972 ; 29 : 549. (PMID : 4405714)
- 11) 永倉俊和ほか : アレルギー. 1981 ; 30 : 335.
- 12) Iravani J et al : Int J Clin Pharmacol Beiheft. 1972 ; 4 : 20.
- 13) Felix R et al : Prax Pneumol. 1978 ; 32 : 777. (PMID : 724641)
- 14) Riedel-Dibbern E et al : Int J Clin Pharmacol. 1972 ; Suppl 4 : 129.
- 15) Seyberth H W et al : Verh Dtsch Ges Inn Med. 1973 ; 79 : 888. (PMID : 4151320)
- 16) 社内資料 : 吸収, 分布, 代謝, 排泄に関する資料
- 17) Rominger K L et al : Arzneimittelforsch. 1972 ; 22 : 1190. (PMID : 4678127)
- 18) Schmidt E W et al : Respiration. 1995 ; 62 : 190. (PMID : 8578014)
- 19) Kojima S et al : 応用薬理. 1980 ; 20 : 55.
- 20) 社内資料 : 吉田 剛ほか
- 21) Wiest W : Labour Inhibition-Betamimetic Drugs in Obstetrics. 1977 : 47.
- 22) Kords H : Z Geburtshife Perinatol. 1975 ; 179 : 30. (PMID : 1154816)
- 23) Meissner J et al : Arzneimittelforsch. 1974 ; 24 : 1213. (PMID : 4153682)
- 24) Kobayashi S et al : Arzneimittelforsch. 1985 ; 35 : 360. (PMID : 4039174)
- 25) Buchelt L et al : Medical Proceedings Mediese Bydraes. 1972 ; 18 : 15.
- 26) Lecart C et al : Acta Therapeutica. 1981 ; 7 : 197.
- 27) 社内資料 : 生殖発生毒性試験
- 28) 社内資料 : 東野英明ほか
- 29) 社内資料 : 喜多川久人ほか
- 30) アレキサンダー・カストほか : 応用薬理. 1975 ; 10 : 45.
- 31) 社内資料 : Rose P H et al
- 32) 青沼 繁ほか : 基礎と臨床. 1981 ; 15 : 6285.
- 33) 社内資料 : Teredesai A et al (1982)
- 34) 社内資料 : Palmer A K et al (1976)

XI. 文 献

35) 社内資料：Palmer A K et al (1975)

36) 社内資料：江田昭英ほか

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

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。

4. 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

○慢性気管支炎

○肺気腫

○じん肺症

6. 用法及び用量

通常 1 回 2 吸入（フェノテロール臭化水素酸塩として 0.2mg）する。成人には 2～5 分間たって効果が不十分な場合はさらに 1～2 吸入する。

外国における発売状況（2022 年 1 月時点）

国名	ドイツ
販売名	Berotec® N 100 μ g Dosier-Aerosol
剤形	エアゾール剤
含量	1 回噴霧中 100 μ g フェノテロール臭化水素酸塩 含有
効能又は効果	・急性喘息発作の症状改善 ・運動誘発気管支喘息の予防 ・アレルギー/非アレルギー性の気管支喘息の症状改善かつ/又は慢性閉塞性気管支炎（肺気腫合併/非合併）等による可逆性気道閉塞に伴う状態の症状改善
用法及び用量	用量は疾患の性質，重症度による。特段の指示がない限り，次の用法・用量が，成人及び 6 歳以上の小児に推奨される。 ・急性気管支痙攣及び呼吸困難発作の急性治療では本剤（1 噴霧）を 1 回 1 吸入する。 呼吸困難の急性発作には 1 回噴霧の吸入で即時に十分な緩解が得られる。1 回噴霧の吸入後 5 分経過しても顕著な改善がみられない場合は，2 回目の噴霧を吸入する。2 回目の噴霧を吸入しても呼吸困難が改善しない場合は，さらにもう 1 回噴霧し吸入する。このような場合には直ちに医療機関を受診する。 ・β_2 刺激薬での長期間治療が必要な場合には，1 回 1～2 回噴霧の吸入を 1 日 3～4 回行う。本剤の各吸入の時間と用量は呼吸困難の頻度と重症度により選択する。特に気管支喘息では，抗炎症治療を長期併用すること。各吸入には少なくとも 3 時間以

	上の時間を空けること。1日の用量として8回噴霧の吸入を超えないこと。また、1回の吸入において4回噴霧を超える吸入はしないこと。 ・運動誘発喘息や、アレルゲンへの曝露が予測される際の予防には、本剤を1～2回噴霧し吸入する。可能であれば、事象の10～15分前に吸入する。 特段の指示がない限り、次の用法・用量が、4歳から6歳の小児に推奨される。 ・急性気管支痙攣及び呼吸困難発作の急性治療では本剤(1噴霧)を1回1吸入する。 ・長期間の治療あるいは発作予防には、1日4回吸入する。本剤の各吸入の時間と用量は呼吸困難の頻度と重症度により選択する。特に気管支喘息では、抗炎症治療を長期併用すること。各吸入には少なくとも3時間以上の時間を空けること。1日の用量として4回噴霧の吸入を超えないこと。また、1回の吸入において2回噴霧を超える吸入はしないこと。 ・運動誘発喘息や、アレルゲンへの曝露が予測される際の予防には、本剤を1回噴霧し吸入する。可能であれば、事象の10～15分前に吸入する。 一般的に、この処方4歳未満の子供には適していない。
--	---

上記を含み、世界23カ国で販売又は承認されている。(2022年1月現在)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、ドイツの添付文書とは異なる。

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のみ投与すること。動物実験（ラット）で胎児骨格異常の出現頻度の増加が認められている²⁷⁾。

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（ウサギ）で母乳中へ移行することが報告されている²³⁾。

出典	記載内容
ドイツの添付文書 (2021 年 3 月)	<u>Pregnancy</u> Fenoterol crosses the placental barrier. Although no harmful effects on the embryo have been observed in animal studies, fenoterol should be used during pregnancy only after careful benefit-risk assessment, particularly during the first 3 months of pregnancy. The active substance is unlikely to have a tocolytic effect following inhalation use, although this cannot be ruled out completely. <u>Lactation</u> It is not known if fenoterol has adverse effects on the newborn infant. Since fenoterol enters the breast milk, use during breast-feeding is recommended only after careful benefit-risk assessment. <u>Fertility</u> Clinical data on fertility are not available for fenoterol hydrobromide. Nonclinical studies performed with fenoterol hydrobromide showed no adverse effects on fertility.

(2) 小児等に関する記載

日本の電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、ドイツの添付文書とは異なる。

9.7 小児等

9.7.1 他の β_2 刺激薬吸入剤が無効な場合で、入院中など、医師の厳重な管理・監督下で本剤を投与する場合を除き、投与しないこと。[1.3 参照]

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
ドイツの添付文書 (2021 年 3 月)	Children should only use this medicinal product under adult supervision and as instructed by the physician.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

【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

TEL : 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)