

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

処方箋医薬品 <small>注)</small>	経皮吸収型・気管支拡張剤
	日本薬局方 ツロブテロール経皮吸収型テープ
	ホクナリンテープ® 0.5 mg
	ホクナリンテープ® 1 mg
	ホクナリンテープ® 2 mg
	Hokunalin® Tape : ツロブテロール貼付剤
	注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	貼付剤		
規格・含量	ホクナリンテープ 0.5 mg	ホクナリンテープ 1 mg	ホクナリンテープ 2 mg
	1枚中 日局 ツロブテロール 0.5mg	1枚中 日局 ツロブテロール 1mg	1枚中 日局 ツロブテロール 2mg
一般名	和名：ツロブテロール(JAN) 洋名：Tulobuterol(JAN, INN)		
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：1998年9月30日 薬価基準収載：1998年11月27日 発売年月日：1998年12月14日		
開発・製造販売 (輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元：マイランEPD合同会社		
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号			

本IFは2017年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

I F 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

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、I F 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 I F 記載要領が策定された。

2. I F とは

I F 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 I F の記載事項とはならない。

3. I F の様式・作成・発行

規格は A 4 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。I F は日病薬が策定した「I F 記載要領」に従って記載するが、本 I F 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「I F 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 I F が改訂・発行される。

4. I F の利用にあたって

I F 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 I F の内容を充実させ、I F 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、非臨床成績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 I F 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	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. 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)	3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	3
7. CAS 登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 有効成分の規制区分	4
2. 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
3. 有効成分の各種条件下における安定性	5
4. 有効成分の確認試験法	5
5. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
(1) 投与経路	6
(2) 剤形の区別, 規格及び性状	6
(3) 製剤の物性	6
(4) 識別コード	6

(5)無菌の有無 -----	6
(6)酸価, ヨウ素価等 -----	6
2. 製剤の組成 -----	6
(1)有効成分(活性成分)の含量 -----	6
(2)添加物 -----	6
(3)添付溶解液の組成及び容量 -----	6
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法 -----	7
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意 -----	7
5. 製剤の各種条件下における安定性 -----	7
(1)長期保存試験 -----	7
(2)苛酷試験 -----	7
(3)加速試験 -----	8
6. 溶解後の安定性 -----	8
7. 他剤との配合変化(物理化学的变化) -----	8
8. 混入する可能性のある夾雑物 -----	8
9. 溶出試験 -----	8
10. 生物学的試験法 -----	9
11. 製剤中の有効成分の確認試験法 -----	9
12. 製剤中の有効成分の定量法 -----	9
13. 力価 -----	9
14. 容器の材質 -----	9
15. 刺激性 -----	9
16. その他 -----	9
V. 治療に関する項目 -----	10
1. 効能又は効果 -----	10
2. 用法及び用量 -----	10
3. 臨床成績 -----	10
(1)臨床効果 -----	10
(2)臨床薬理試験: 忍容性試験 -----	10
(3)探索的試験: 用量反応探索試験 -----	11
(4)検証的試験 -----	11
1)無作為化平行用量反応試験 -----	11
2)比較試験 -----	11
3)安全性試験 -----	12
4)患者・病態別試験 -----	12
(5)治療的使用 -----	12
1)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 -----	12
(1)使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験 -----	12

VI. 薬効薬理に関する項目	14
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14
2. 薬理作用	14
(1) 作用部位・作用機序	14
(2) 薬効を裏付ける試験成績	14
1) 肺機能改善作用	14
2) モーニングディップに対する抑制効果	15
3) 気管支拡張作用	16
4) 気管筋に対する作用選択性	18
5) 気管繊毛運動促進作用及び鎮咳作用	18
VII. 薬物動態に関する項目	19
1. 血中濃度の推移・測定法	19
(1) 治療上有効な血中濃度	19
(2) 最高血中濃度到達時間	19
(3) 通常用量での血中濃度	19
1) 単回投与	19
2) 反復投与	21
(4) 中毒症状を発現する血中濃度	21
2. 薬物速度論的パラメータ	21
(1) 吸収速度定数	21
(2) バイオアベイラビリティ	21
(3) 消失速度定数	21
(4) クリアランス	21
(5) 分布容積	21
(6) 血漿蛋白結合率	21
3. 吸収	22
4. 分布	22
(1) 血液-脳関門通過性	22
(2) 胎児への移行性	22
(3) 乳汁中への移行性	22
(4) 髄液への移行性	23
(5) その他の組織への移行性	23
5. 代謝	24
(1) 代謝部位及び代謝経路	24
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	24
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	24
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	24
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	24

6. 排泄	25
(1) 排泄部位	25
1) 単回投与	25
2) 反復投与	25
3) 胆汁中排泄と腸肝循環	25
(2) 排泄率	25
(3) 排泄速度	25
7. 透析等による除去率	26
(1) 腹膜透析	26
(2) 血液透析	26
(3) 直接血液灌流	26
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	27
1. 警告内容とその理由	27
2. 禁忌内容とその理由	27
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	27
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	27
5. 慎重投与内容とその理由	27
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	28
7. 相互作用	29
(1) 併用禁忌とその理由	29
(2) 併用注意とその理由	29
8. 副作用	29
(1) 副作用の概要	29
1) 重大な副作用と初期症状	30
2) その他の副作用	30
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	31
(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	33
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	37
9. 高齢者への投与	37
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	37
11. 小児等への投与	37
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
13. 過量投与	37
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）	38
15. その他の注意	38
16. その他	38

IX. 非臨床試験に関する項目	39
1. 一般薬理	39
(1) 中枢神経系に対する作用	39
(2) 末梢神経系に対する作用	39
(3) その他	39
2. 毒性	39
(1) 単回投与毒性試験	39
(2) 反復投与毒性試験	39
(3) 生殖発生毒性試験	40
(4) その他の特殊毒性	40
X. 取扱い上の注意等に関する項目	41
1. 有効期間又は使用期限	41
2. 貯法・保存条件	41
3. 薬剤取扱い上の注意点	41
4. 承認条件	41
5. 包装	41
6. 同一成分・同効薬	41
7. 国際誕生年月日	41
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	42
9. 薬価基準収載年月日	42
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	42
11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	42
12. 再審査期間	42
13. 長期投与の可否	42
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	42
15. 保険給付上の注意	42
XI. 文 献	43
1. 引用文献	43
2. その他の参考文献	44
XII. 参考資料	44
主な外国での発売状況	44
XIII. 備 考	45
その他の関連資料	45

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ホクナリンテープは、マイラン EPD 合同会社が創製した交感神経アドレナリン β_2 受容体刺激薬ツロブテロールを含有する世界で初めての長時間作用性経皮吸収型気管支拡張剤である。ツロブテロールは気管筋に対して選択的に作用し、その塩酸塩は経口剤として昭和 56 年 9 月より発売され、現在も臨床に供されている。一般に、呼吸機能にはサーカディアンリズム（日内リズム）があり、1 日のうち深夜から早朝にかけて低下することが知られている。特に気管支喘息においてはモーニングディップと呼ばれる早朝の呼吸機能の低下となつてあられ、これによって起こる早朝発作は患者や介護者の大きな負担になっている。マイラン EPD 合同会社ではこれらの問題に対して、ツロブテロールの血中濃度を必要な時間に必要な濃度にコントロールすることで解決し、かつ、全身性の副作用を回避するために、1 日 1 回貼付製剤ホクナリンテープの開発に着手した。

ホクナリンテープは持続性に優れた気管支拡張作用を示し、臨床的にはサーカディアンリズムを考慮した時間薬物治療が可能であり、気道閉塞性障害に基づく呼吸困難など諸症状の改善に有用性が認められ、平成 10 年（1998 年）9 月に承認を得た。

2. 製品の特徴及び有用性

本剤の特徴は、その基礎的・臨床的検討から以下の通りである。

- (1) TCS*により主薬の放出をコントロール

*TCS (Transdermal Chrono-delivery System) : 経皮時間制御送達システム

- (2) 持続的な気管支拡張作用（経皮投与：イヌ・モルモット）
- (3) 気管筋（ β_2 受容体）に高い選択性（*in vitro*：モルモット）
- (4) 1 日 1 回貼付で臨床効果を発揮
- (5) モーニングディップを抑制（就寝前貼付）
- (6) ピークフロー値を有意に改善
- (7) 急性・慢性気管支炎のせき・たんを改善
- (8) 経口・吸入投与が困難な患者にも投与可能
- (9) 成人の安全性評価対象例 601 例中、副作用は 75 例（12.5%）に 95 件の副作用が認められ、主な副作用は振戦 23 件（3.8%）、心悸亢進 16 件（2.7%）、そう痒症・適用部位そう痒感 15 件（2.5%）、接触性皮膚炎 15 件（2.5%）等であった。一方、小児では安全性評価対象例 401 例中 41 例（10.2%）に 57 件の副作用が認められ、主な副作用は紅斑・適用部位紅斑 21 件（5.2%）、そう痒症・適用部位そう痒感 19 件（4.7%）、接触性皮膚炎 10 件（2.5%）等であった。臨床検査値の異常変動は成人及び小児でそれぞれ 49 件、7 件認められ、その主なものは CK（CPK）上昇で、それぞれ 24 件（10.5%）、4 件（2.5%）認められた。

なお、重大な副作用としてアナフィラキシー（頻度不明）、また β_2 刺激薬による**重篤な血清カリウム値の低下**が報告されている。

- (10) 使用成績調査における成人の安全性評価対象例 1,354 例中、副作用は 50 例（3.69%）に 61 件の副作用が認められ、主な副作用は心悸亢進 9 件（0.66%）、振戦 7 件（0.52%）、接触性皮膚炎 8 件（0.59%）そう痒症・適用部位そう痒感 8 件（0.59%）、紅斑・適用部位紅斑 6 件（0.44%）等であった。一方、小児では安全性評価対象例 1,704 例中 29 例（1.70%）に 37 件の副作用が認められ、主な副作用は紅斑・適用部位紅斑 9 件（0.53%）、接触性皮膚炎 8 件（0.47%）、そう痒症・適用部位そう痒感 6 件（0.35%）等であった。

また，成人を対象に実施された市販後のC K（C P K）に関する特別調査において，安全性評価対象例 859 例中 55 例（6.40%）にC K（C P K）上昇がみられた。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ホクナリン®テープ 0.5mg

ホクナリン®テープ 1mg

ホクナリン®テープ 2mg

(2) 洋名

Hokunalin®Tape 0.5mg

Hokunalin®Tape 1mg

Hokunalin®Tape 2mg

(3) 名称の由来

北陸製薬(株) (現 マイラン EPD 合同会社) において新規に合成・開発された交感神経アドレナリン β_2 受容体刺激薬であることに由来する。

2. 一般名

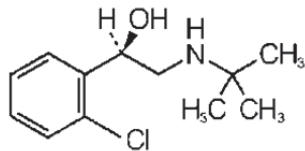
(1) 和名 (命名法)

ツロブテロール (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Tulobuterol (JAN, INN)

3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{12}H_{18}ClNO$

分子量: 227.73

5. 化学名 (命名法)

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号: HN-078

7. CAS 登録番号

41570-61-0

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

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

40℃で徐々に昇華する。

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解性 (20±5℃)

溶 媒	ツロブテロール 1g を溶かす に要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の表現
メタノール	0.9	極めて溶けやすい
エタノール (99.5)	2.0	溶けやすい
酢酸 (100)	2.1	溶けやすい
水	10000 以上	ほとんど溶けない
0.1mol/L 塩酸試液	45	溶ける

(3) 吸湿性

25℃, 0~96%RH で吸湿しない。

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点: 90~93℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=9.74

(6) 分配係数

25℃における分配係数

pH	1-オクタノール/緩衝液
2.03	0.33
4.47	0.33
6.13	0.50
8.08	23.3
9.91	∞
11.60	∞

37℃における分配係数

pH	1-オクタノール/緩衝液
7.40	6.66

(7) その他の主な示性値

比旋光度: メタノール溶液 (1→20) は旋光性を示さない。(ラセミ体)

3. 有効成分の各種条件下における安定性

粉末状態

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	36 ヶ月	ポリエチレン加工アルミニウム袋	変化なし
50℃	3 ヶ月	褐色ガラス瓶 (密栓, 暗所)	変化なし
40℃, 75%RH	6 ヶ月	褐色ガラス瓶 (ふた開放, 暗所)	変化なし
蛍光灯照射 5000Lux	30 日	無色ガラス瓶 (密栓)	変化なし

溶液・懸濁液状態 (10 mg/mL)

保存条件	保存期間	保存形態	結果
水懸濁液 50℃	30 日	褐色アンプル(暗所)	変化なし
希水酸化ナトリウム試液懸濁液 50℃	30 日	褐色アンプル(暗所)	変化なし
0.1mol/L 塩酸試液溶液 50℃	30 日	褐色アンプル(暗所)	変化なし
水懸濁液 蛍光灯照射, 5000Lux	30 日	無色アンプル	変化なし

4. 有効成分の確認試験法

- (1) テトラブロモフェノールフタレインエチルエステルカリウム塩試薬による呈色反応
- (2) 紫外吸収スペクトル
(極大吸収波長: 261~263nm, 265~267nm)
(吸収の肩: 271~273nm)
- (3) 赤外吸収スペクトル
(KBr 錠剤法, 吸収波数: 3290 cm⁻¹, 3080 cm⁻¹, 1595 cm⁻¹, 1572 cm⁻¹, 753 cm⁻¹ 付近)

5. 有効成分の定量法

非水滴定法

酢酸 (100) に溶かし, 0.1mol/L 過塩素酸で滴定する.

指示薬: クリスタルバイオレット試液

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

経皮

(2) 剤形の区別, 規格及び性状

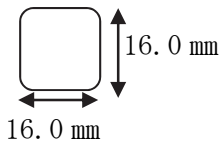
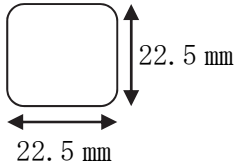
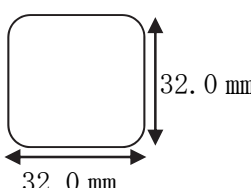
剤形の区別: 貼付剤

規格: ホクナリンテープ 0.5 mg : 1 枚中 日局 ツロブテロール 0.5 mg 含有

ホクナリンテープ 1 mg : 1 枚中 日局 ツロブテロール 1 mg 含有

ホクナリンテープ 2 mg : 1 枚中 日局 ツロブテロール 2 mg 含有

性状: 白色の四隅が丸い四角形の粘着テープ剤で、膏体面は白色のライナーで覆われている。

販売名	ホクナリンテープ 0.5mg	ホクナリンテープ 1mg	ホクナリンテープ 2mg
外形・ 大きさ	2.5 cm ²  16.0 mm	5 cm ²  22.5 mm	10 cm ²  32.0 mm

(3) 製剤の物性

粘着力: 日本薬局方絆創膏の粘着力試験を準用した粘着力試験の結果、250g 以上である。

(4) 識別コード

ホクナリンテープ 0.5 mg : HC780

ホクナリンテープ 1 mg : HC781

ホクナリンテープ 2 mg : HC782

(5) 無菌の有無

本剤は無菌製剤ではない。

(6) 酸価, ヨウ素価等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

ホクナリンテープ 0.5 mg : 1 枚中 日局 ツロブテロール 0.5 mg 含有

ホクナリンテープ 1 mg : 1 枚中 日局 ツロブテロール 1 mg 含有

ホクナリンテープ 2 mg : 1 枚中 日局 ツロブテロール 2 mg 含有

(2) 添加物

ポリイソブチレン, ポリブテン, 脂環族飽和炭化水素樹脂

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

本剤は構成成分が同一で面積のみが異なる3含量の製剤であることから、各含量での予備試験を行い、その結果、最も保存条件の影響を受けやすいと考えられるホクナリンテープ0.5mgのポリエステルラミネートフィルム包装で苛酷試験及び長期保存試験を、ホクナリンテープ2mgについてはポリエステルラミネートフィルム包装で長期保存試験を実施した。さらに各含量の製剤で加速試験を実施した。30ヵ月間の長期試験結果を考慮し、本剤の使用期限を製造後2年とした。

(1) 長期保存試験

製品名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
ホクナリンテープ 0.5 mg	25℃ 75%RH	30 ヶ月	ポリエステルラミネートフィルム包装	揮散による含量低下が認められたが規格内であった。他の項目は変化なし。
ホクナリンテープ 2 mg	25℃ 75%RH	30 ヶ月	ポリエステルラミネートフィルム包装	揮散による含量低下が認められたが規格内であった。他の項目は変化なし。

試験項目:性状, 確認試験(呈色反応, 紫外吸収スペクトル, 薄層クロマトグラフ), 純度試験, 形状試験, 粘着力試験, 放出試験, 含量, 分解物の確認

(2) 苛酷試験

製品名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
ホクナリンテープ 0.5 mg	50℃	3 ヶ月	未包装 ポリエステルラミネートフィルム包装	放出率の変化と揮散による含量低下が認められた。他の項目は変化なし。
	25℃ 90%RH	3 ヶ月	未包装	
	白色蛍光灯 (1300Lux) 25℃	50 日	未包装	変化なし

試験項目:性状, 確認試験(呈色反応, 紫外吸収スペクトル, 薄層クロマトグラフ), 純度試験, 形状試験, 粘着力試験, 放出試験, 含量, 分解物の確認

(3) 加速試験

製品名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
ホクナリンテープ 0.5 mg	40°C 75%RH	6 ヶ月	ポリエステルラミネートフィルム包装	放出率の上昇と揮散による 含量低下が認められたがい ずれも規格内であった。他 の項目は変化なし。
ホクナリンテープ 1 mg				
ホクナリンテープ 2 mg				

試験項目: 性状, 確認試験 (呈色反応, 紫外吸収スペクトル, 薄層クロマトグラフ), 純度試験, 形状試験, 粘着力試験, 放出試験, 含量, 分解物の確認

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

該当しない

8. 混入する可能性のある夾雑物

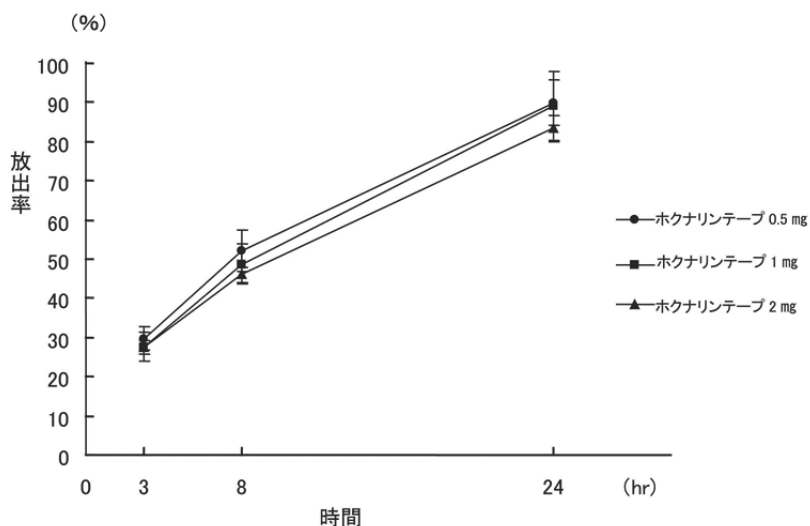
該当しない

9. 溶出試験

放出性: US P 23 の Drug Release の Transdermal Delivery Systems を準用して試験した。

放出時間	項目	放出率 (%)		
		ホクナリンテープ 0.5mg	ホクナリンテープ 1mg	ホクナリンテープ 2mg
3 時間		29.3 ± 3.0	27.2 ± 3.7	27.0 ± 1.7
8 時間		51.8 ± 5.3	48.4 ± 5.0	45.6 ± 2.1
24 時間		89.5 ± 5.8	88.7 ± 8.9	83.0 ± 3.4

(mean ± S. D., n=6)



10. 生物学的試験法

該当しない

11. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) テトラブプロフェノールフタレインエチルエステルカリウム塩試薬による呈色反応

(2) 紫外吸収スペクトル

(極大吸収波長：261～263nm, 265～267nm)

(吸収の肩：271～273nm)

(3) 薄層クロマトグラフ法

薄層板：薄層クロマトグラフ用シリカゲル（蛍光剤入り）

展開溶媒：酢酸エチル/アンモニア水（28）混液（200：9）の上層

検出法：紫外線（主波長 254nm）照射

12. 製剤中の有効成分の定量法

ガスクロマトグラフ法

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：ガスクロマトグラフ用メチルシリコーンポリマーを被覆
（厚さ：1.5 μm）した石英製カラム

カラム温度：180℃付近の一定温度

キャリアーガス：窒素

13. 力価

本剤は力価表示に該当しない

14. 容器の材質

内袋：ポリエステルラミネートフィルム

15. 刺激性

(1) モルモットを用いた皮膚一次刺激性試験、皮膚累積刺激性試験において、ツロブテロールテープで認められた刺激性はプラセボテープ、日局絆創膏、ニトログリセリンテープと同程度であった。ツロブテロールテープ保存品（アルミ袋封入、25℃、34ヵ月間）の皮膚一次刺激性試験では、長期保存による刺激性の変化は認められなかった。また、ツロブテロールテープに光毒性、皮膚感作性及び皮膚光感作性は認められなかった。

(2) 健康成人にて、ホクナリンテープ1mg及び同保存品（アルミ袋封入、25℃、34ヵ月間）につきプラセボテープ及び日局絆創膏を対照に、皮膚刺激性試験を実施した結果、本品及び同保存品、プラセボテープ、日局絆創膏の刺激性はいずれも同程度であった。また、長期保存による刺激性の変化は認められなかった。

16. 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基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， 肺気腫

2. 用法及び用量

通常， 成人にはツロブテロールとして2 mg， 小児にはツロブテロールとして0.5～3 歳未満には0.5 mg， 3～9 歳未満には1 mg， 9 歳以上には2 mgを1 日1 回， 胸部， 背部又は上腕部のいずれかに貼付する。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果^{1～12)}

二重盲検比較試験を含む承認時における有効性評価対象例は681 例であり， その臨床成績は以下の通りであった。

対象	疾患名	改善率 (%)	
		中等度改善以上	軽度改善以上
成人	気管支喘息	56.8(113/199 例)	76.9(153/199 例)
	急性気管支炎	63.0(29/ 46 例)	91.3(42/ 46 例)
	慢性気管支炎	44.8(26/ 58 例)	79.3(46/ 58 例)
	肺気腫	44.4(36/ 81 例)	67.9(55/ 81 例)
小児	気管支喘息	65.9(141/214 例)	86.4(185/214 例)
	急性気管支炎	77.1(64/ 83 例)	89.2(74/ 83 例)
	計	60.1(409/681 例)	81.5(555/681 例)

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験¹³⁾

健康成人に対して本剤 2mg， 4mg， 6mg を各 5 例に単回投与（貼付）した結果， 4mg で頭痛， 悪心， 嘔吐， 手のふるえが認められたが， 臨床検査においては本剤に起因すると考えられる異常変動は認められなかった。 また， 健康成人 6 例に対して本剤 4mg， 1 日 1 回 5 日間反復投与（貼付）した結果， 自覚症状の副作用はなく， 臨床検査においても臨床上問題となる変動は認められなかった。

[T.Uematsu et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 44, 361 (1993)]¹³⁾

注) 本剤の承認された成人の 1 回用量は 2 mg である。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験¹⁴⁾

[成人]

気管支喘息患者（n=77）を対象として本剤の2mg, 3mg, 4mgの3用量にて1日1回, 4週間投与によりオープン試験法で実施した。その結果, PEF値では3用量群とも上昇が得られ, 有用度においては3mgと4mgがほぼ同率であったことから, 本剤は3mg以下の用量で十分有用性があるものと考えられた。

[宮本昭正・他：新薬と臨床 44 (4), 555 (1995)]¹⁴⁾

注) 本剤の承認された成人の1回用量は2mgである。

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験^{1, 9)}

[成人]

気管支喘息患者（n=189）を対象に本剤の2mg及び3mg（1日1回貼付）に, ツロブテロール塩酸塩錠（2mg/日・分2）を対照薬とした3群による二重盲検群間比較試験を4週間投与にて実施した。その結果, 最終全般改善度における改善率（「中等度改善」以上）は2mg 55.1%（27/49）, 3mg 51.9%（27/52）, ツロブテロール塩酸塩錠 33.3%（14/42）であった。本剤の至適用量は低用量の2mgと考えられた。

[宮本昭正・他：臨床医薬 11 (4), 761 (1995)]¹⁾

注) 本剤の承認された成人の1回用量は2mgである。

[小児]

気管支喘息患児（n=181）を対象に本剤1日1回0.5mg, 1mg, 2mgの3用量によるオープン試験を1週間投与にて実施した。その結果, 全般改善度における改善率（「中等度改善」以上）は35 μ g/kg未満：40.0%（8/20）, 35 μ g/kg以上45 μ g/kg未満：60.4%（32/53）, 45 μ g/kg以上55 μ g/kg未満：67.5%（27/40）, 55 μ g/kg以上：57.4%（27/47）であった。至適用量は約50 μ g/kgと推察され, 小児の各年齢における平均体重を目安に, 体重15kg未満（0.5～3歳未満）には0.5mg, 15～30kg未満（3～9歳未満）には1mg, 30kg以上（9歳以上）には2mgで臨床効果が期待できるものと考えられた。

[馬場実・他：小児科診療 58 (6), 1141 (1995)]⁹⁾

注) 本剤の承認された小児の1回用量は0.5～3歳未満は0.5mg,

3～9歳未満は1mg, 9歳以上は2mgである。

2) 比較試験^{10, 15)}

[成人]

気管支喘息患者（n=171）を対象として, 本剤（2mg, 1日1回）及び市販の経口剤（対照薬）との二重盲検群間比較試験を4週間投与により実施した。その結果, 本剤投与群の最終全般改善度における改善率（「中等度改善」以上）は52.1%（38/73）であった。本剤投与群の副作用発現率は9.6%（8/83）であり, その内訳は動悸, 手指振戦等の全身性副作用が6.0%（5/83）であり, また, そう痒感, かぶれ等の貼

付部位の皮膚症状は 4.8% (4/83) であり、いずれも臨床上特に問題となるものはなかった。

[宮本昭正・他：臨床医薬 11 (4), 783 (1995)]¹⁵⁾

[小児]

気管支喘息患児 (n=165) を対象として、本剤 (1日1回) とツロブテロール塩酸塩ドライシロップ (対照薬：1日2回) との二重盲検群間比較試験を2週間投与により実施した。その結果、全般改善率 (「中等度改善」以上) は本剤 72.9% (51/70)、ツロブテロール塩酸塩ドライシロップ 69.1% (47/68) であった。全身性の副作用は本剤では認められず、ツロブテロール塩酸塩ドライシロップで 2.4% (2/83) に動悸、振戦が認められた。また、局所の皮膚症状は、本剤で 7.5% (6/80) にかぶれ、発赤、そう痒感が認められた。

[馬場実・他：小児科診療 58 (7), 1316 (1995)]¹⁰⁾

3) 安全性試験^{7, 8, 16, 17)}

[成人]

気管支喘息患者に本剤 2mg を 1日1回、12週以上1年以内の期間投与した症例の最終全般改善度における改善率 (「中等度改善」以上) は 85.7% (24/28) であった。また、本試験において承認外の用法・用量を含めた全体の副作用発現率は 10.1% (7/69) であり、その内訳は動悸、振戦、かぶれが各2件、そう痒感が1件であり、いずれも臨床上特に問題となるものはなかった。

[田村弦・他：臨床医薬 11 (5), 1067 (1995)]⁷⁾

[伊藤幸治・他：新薬と臨床 44 (4), 581 (1995)]⁸⁾

[小泉眞・他：診療と新薬 32 (4), 787 (1995)]¹⁶⁾

[石崎武志・他：診療と新薬 32 (4), 805 (1995)]¹⁷⁾

注) 本剤の承認された成人の1回用量は 2mg である。

4) 患者・病態別試験

(5) 治療的使用

1) 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

承認条件：1. 本剤の有効性、安全性に関する用量-反応関係を確認するため、市販後調査において、適切な計画による比較臨床試験を実施し、その結果を報告すること。

(1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

[成人]

吸入ステロイド薬による治療を受けているにもかかわらず短時間作用性吸入 β_2 刺激薬の頓用を必要とする気管支喘息患者 (n=239) を対象に、本剤 1mg または 2mg を 4週間、追加併用する二重盲検群間比較試験を実施した。その結果、1mg 群、2mg 群のいずれも、投与1週間後から朝および夜のピークフロー (PEF) が有意に改善した。また、

朝の PEF は 1~4 週のすべての時点で有意な改善が認められた。夜間の睡眠障害や短時間作用性吸入 β_2 刺激薬の使用日数についても両群ともに有意な改善がみられた。主な副作用は動悸（1mg 群：7%，2mg 群：6%），振戦（1mg 群：3%，2mg 群：6%）であり，投与量による差はみられなかった。

[G.Tamura et al. : Allergology Internatinal 54(4), 615 (2005)]¹⁸⁾

注) 本剤の承認された成人の 1 日用量は 2mg である。

承認条件：2. 市販後調査において，本剤の CK（CPK）に対する影響を調査し，その結果を報告すること。

<CK（CPK）に関する特別調査>

調査対象	気管支喘息，慢性気管支炎，肺気腫で，気道閉塞性障害に基づく呼吸困難などの諸症状を有し，本剤使用前の症状から，1 ヶ月以上本剤の使用を必要とする可能性のある成人患者。
調査期間	平成 11 年 8 月 1 日～平成 15 年 7 月 31 日
調査方法	連続調査方式
調査施設及び症例構成	調査票回収症例数は 163 施設 987 症例であった。 そのうち調査期間外等の理由により 128 例を評価除外とし，859 例を安全性評価対象とした。
結果	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性評価対象 859 例中 99 例（11.53%），123 件に副作用が報告された。 ・主な副作用は血中 CK（CPK）増加，接触性皮膚炎等であった。 ・中等度の血中 CK（CPK）増加を除き，副作用はいずれも軽微であった。 ・血中 CK（CPK）増加発現例は 55 例で，増加の程度はほとんどが正常範囲上限～500 IU/L の範囲内であった。このうち 2 例に臨床症状（胸痛 1 例，筋痙攣 1 例）がみられたが，特に問題となる事象は認められなかった。

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

フェネチルアミン誘導体

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：交感神経アドレナリン β_2 受容体（以下 β_2 受容体）

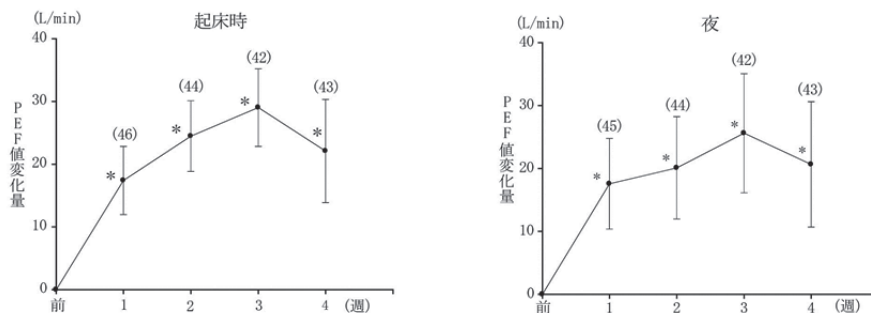
作用機序：気管支平滑筋の β_2 受容体に作用し、 β_2 受容体と密接に関係のある酵素 adenylyl cyclase を賦活化する。それにより細胞内の ATP が cyclic AMP に変化し、気管支拡張作用を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 肺機能改善作用

- ①気管支喘息患者(成人)に本剤 2 mg を就寝前に 4 週間経皮投与した試験において、起床時及び夜の PEF 値は投与前に比べ有意な上昇を示し、肺機能改善効果が認められた¹⁾。

PEF 値の変化量 (mean±S. E.)

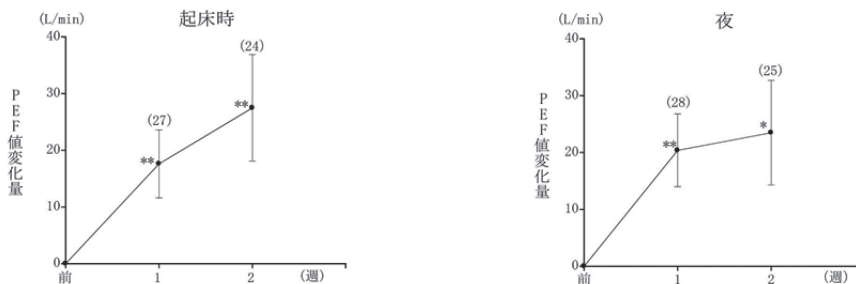


* : $p < 0.05$ (Wilcoxon 検定)

投与前値：起床時 333.98 ± 14.79 L/min (n=48), 夜 343.87 ± 13.79 L/min (n=47)

- ②気管支喘息小児患者（年齢 6 ヶ月～15 歳）に本剤 0.5, 1 mg 又は 2 mg を就寝前に 2 週間経皮投与した試験において、起床時及び夜の PEF 値は投与前に比べて有意な上昇を示した。¹⁰⁾

PEF 値の変化量 (mean±S. E.)



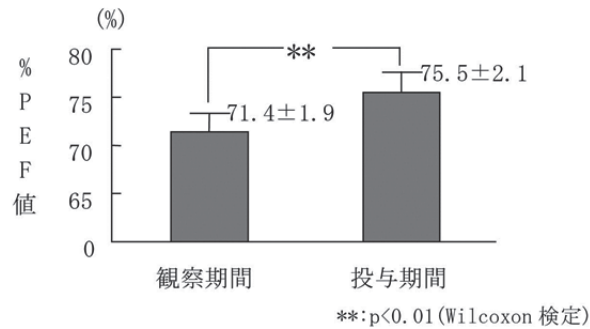
* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (Wilcoxon 検定)

投与前値：起床時 207.0 ± 21.0 L/min (n=27), 夜 218.3 ± 20.0 L/min (n=28)

2) モーニングディップに対する抑制効果^{2, 6)}

①ステロイドの大量吸入療法施行中で、観察期間中の起床時の PEF 値が自己最大値又は予測値に対して 60~80%の慢性気管支喘息患者に本剤 2 mgを 2 週間、就寝前に経皮投与した試験において、起床時の%PEF 値は投与前に比べ有意に上昇した。

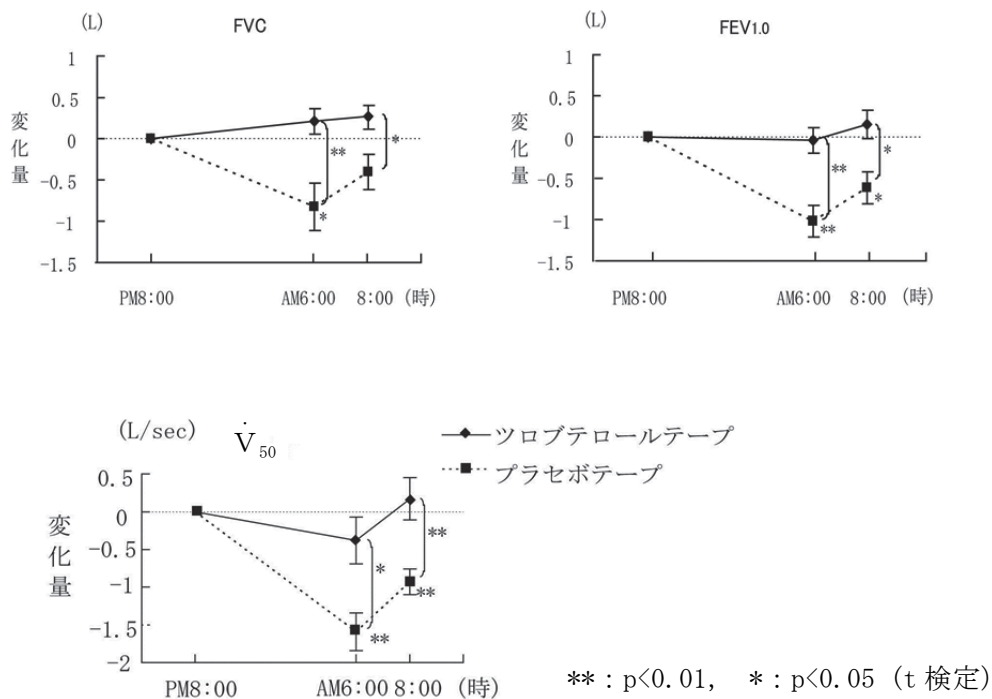
%PEF 値の推移 (mean±S. E., n=16)



②気管支喘息患者にツロブテロールテープ (3 mg) を就寝前に経皮投与した試験において、起床時の FVC, FEV_{1.0}, \dot{V}_{50} は投与前 (PM8:00) と比較して有意な低下は認められず、モーニングディップを抑制することが確認された。

注) 本剤の承認された成人の 1 回用量は 2 mgである。

肺機能検査の変化量 (mean±S. E., n=6)



3) 気管支拡張作用

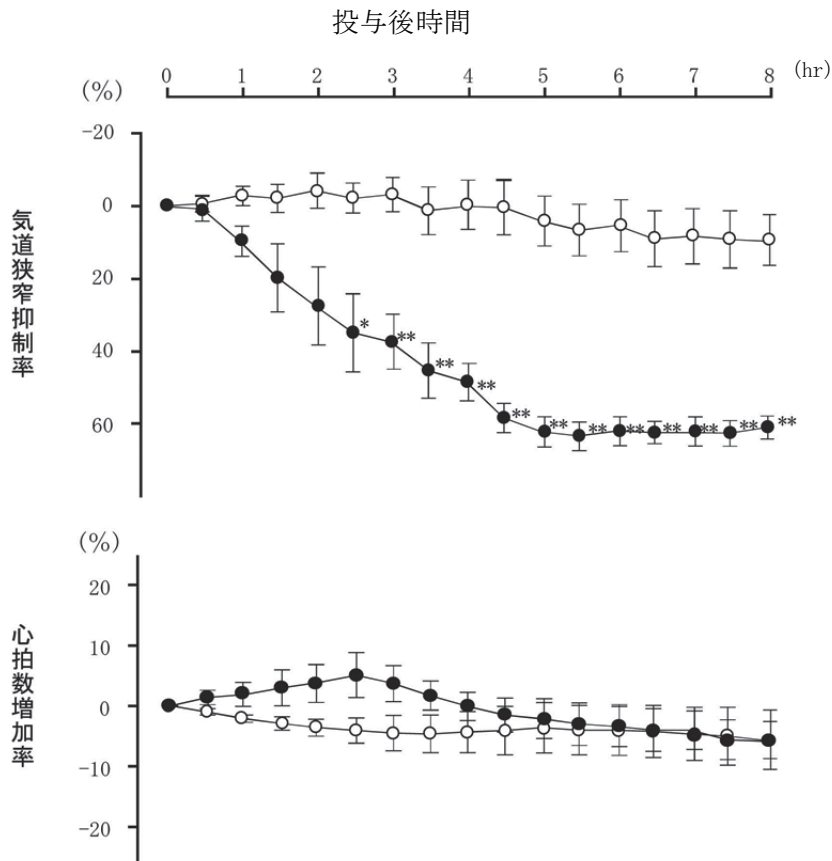
①ツロブテロールの気管支拡張作用はイソプロテレノールにより増強され、またプロプラノロールにより拮抗されることから、 β_2 受容体を刺激することにより発揮されるものと考えられる。

②気道狭窄抑制作用と持続性

i) イヌ

イヌの腹部にツロブテロールテープ (8 mg) 及びプラセボテープを経皮投与し、麻酔下にてヒスタミン誘発気道狭窄抑制作用 (気管支拡張作用) を Konzett-Rössler 法にて検討したところ、有意な気管支拡張作用が認められ、その作用は8時間後まで持続した。なお、心拍数に対する影響は認められなかった¹⁸⁾。

ヒスタミン気道狭窄抑制作用[イヌ(麻酔下), mean±S.E., n=5]



○-○ : プラセボテープ(コントロール)

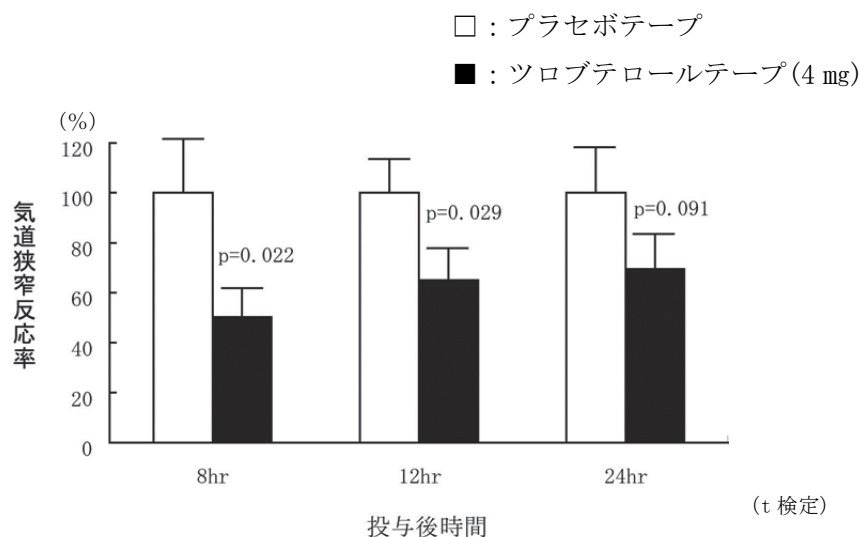
●-● : ツロブテロールテープ (8 mg)

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (Bonferroni 型の多重比較検定)

ii) モルモット

モルモットの背部にツロブテロールテープ (4 mg) 及びプラセボテープを経皮投与し、覚醒下にてヒスタミン誘発気道狭窄抑制作用 (気管支拡張作用) をダブルフロー・プレティスモグラフィ法にて検討したところ、ツロブテロールテープは 24 時間後においても作用が認められた¹⁹⁾。

ヒスタミン気道狭窄抑制作用[モルモット(覚醒下), mean±S. E., n=20]



③連続投与時の影響

モルモットの腹部にツロブテロールテープ (4 mg) (連投群) 又はプラセボテープ (対照群) を 7 日間連続経皮投与した後、8 日目に両群にツロブテロールテープ (4 mg) を投与し、麻酔下にてヒスタミン誘発気道狭窄抑制作用 (気管支拡張作用) を Konzett-Rössler 法にて検討したところ、両群とも同等の作用が認められ、連続投与によって作用は減弱しなかった¹⁸⁾。

ヒスタミン気道狭窄抑制作用[モルモット(麻酔下)]

群	1-7 日目	8 日目	気道狭窄抑制率(%) ^{注)}
対照群	プラセボテープ (0 mg)	ツロブテロールテープ (4 mg)	44.8 ± 15.3
連投群	ツロブテロールテープ (4 mg)		41.9 ± 10.2

(mean±S. E., n=7~8)

注) 気道狭窄抑制率は 8 日目のツロブテロールテープの経皮投与 4 時間後の値を用いた。

NS : p>0.05 で有意差なし(t 検定)

4) 気管筋に対する作用選択性¹⁸⁾

イヌ（麻酔下）にツロブテロールテープ（8mg）を経皮投与すると心拍数に影響することなく気道狭窄抑制作用を示した。また、モルモット摘出標本を用いてツロブテロールの気管筋弛緩作用及び右心房興奮作用を検討したところ、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の約100倍、プロカテロールの約4倍、サルブタモール、フェノテロールの約2倍高かった。

気管筋弛緩作用と右心房興奮作用との比較 (*in vitro*)

薬物名	気管筋弛緩作用 (β_2)	右心房興奮作用 (β_1)	気管筋選択性*
	$-\log(\text{EC}_{50}^{\text{a)})}$	$-\log(\text{EC}_{20}^{\text{b)})}$	右心房興奮作用 (EC_{20}) / 気管筋弛緩作用 (EC_{50})
ツロブテロール	8.07 ± 0.09	6.54 ± 0.23	34
イソプロテレノール	8.34 ± 0.08	8.83 ± 0.15	0.32
サルブタモール	8.32 ± 0.15	7.03 ± 0.22	19
プロカテロール	9.50 ± 0.10	8.58 ± 0.05	8.3
フェノテロール	9.20 ± 0.15	7.95 ± 0.18	18
クレンブテロール	9.08 ± 0.17	6.76 ± 0.15	210

(mean ± S. E., n=6~8)

- a) 気管筋弛緩作用はイソプロテレノール 10^{-6} mol/L 処置による弛緩反応を100%とし、50%の弛緩を誘発させる被験薬のモル濃度 (EC_{50})。
- b) 右心房興奮作用は被験薬処置前の拍動数値を100%とし、拍動数を20%増加させる被験薬のモル濃度 (EC_{20})。

※数値が大きいほど気管筋に対する選択性が高い。

5) 気管繊毛運動促進作用及び鎮咳作用²⁷⁾

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。

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

T_{max}:11.8±2.0 hr (健康成人に本剤 2mg 単回経皮投与)¹³⁾

T_{max}:14.0±2.0 hr (気管支喘息小児患者に本剤を年齢 4~9 歳 (体重 18.0~26.5kg) には 1mg, 年齢 9~13 歳 (体重 33.0~41.7kg) には 2mg 単回経皮投与)²¹⁾

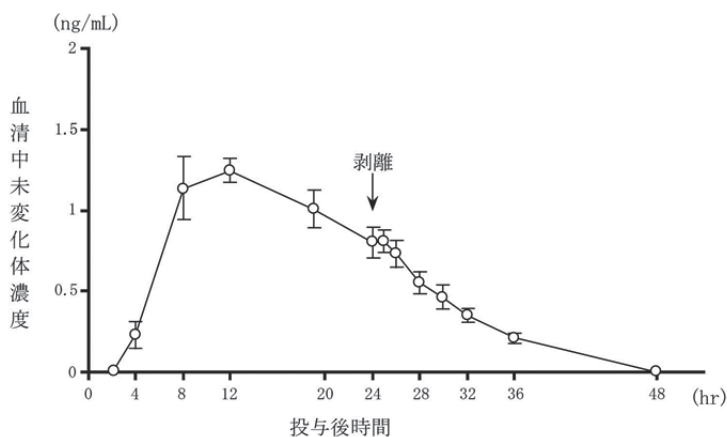
(3) 通常用量での血中濃度

1) 単回投与

①健康成人¹³⁾

健康成人に本剤 2mg を 24 時間単回経皮投与したときの血清中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータを示す。

単回経皮投与時の血清中未変化体濃度推移(健康成人, mean±S. E.)



単回経皮投与時の薬物動態パラメータ (健康成人)

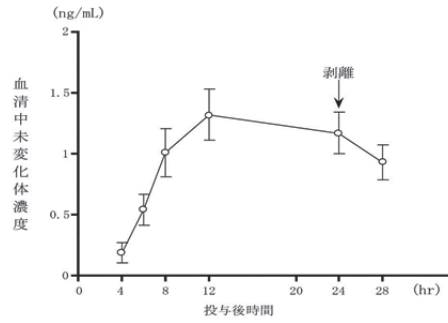
C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1.35±0.08	11.8±2.0	27.79±1.58	5.9±0.6

(mean±S. E., n=5)

②小児患者²¹⁾

気管支喘息小児患者に本剤を年齢 4~9 歳 (体重 18.0~26.5kg) には 1 mg, 年齢 9~13 歳 (体重 33.0~41.7kg) には 2 mg を 24 時間単回経皮投与したときの血清中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータを示す。

単回経皮投与時の血清中未変化体濃度推移(小児患者, mean±S.E.)



単回経皮投与時の薬物動態パラメータ (小児患者)

Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₂₈ (ng·hr/mL)
1.33±0.21	14.0±2.0	27.06±4.24

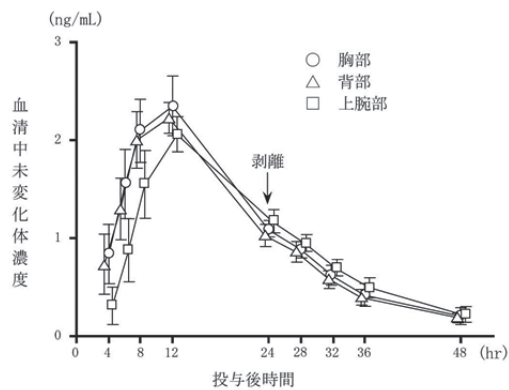
(mean±S.E., n=6)

③投与部位

健康成人にツロブテロールテープ (3 mg) を, 胸部, 背部及び上腕部に経皮投与し, 血清中未変化体濃度推移に及ぼす投与部位の影響について, 同一被験者を用いて検討した. その結果, Cmax, Tmax, AUC_{0-∞}, T_{1/2}に有意差はなく, 投与部位の違いが吸収に及ぼす影響はほとんどないと考えられた.

注) 本剤の承認された成人の1回用量は2 mgである.

投与部位別の血清中未変化体濃度推移(健康成人, mean±S.E.)



単回経皮投与時の薬物動態パラメータ (健康成人)

部 位	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
胸部	2.43±0.28	13.3±2.2	53.37±6.76	9.2±1.7
背部	2.30±0.18	11.3±0.7	49.64±3.63	9.4±1.3
上腕部	2.13±0.20	11.3±0.7	48.69±5.44	9.5±1.5

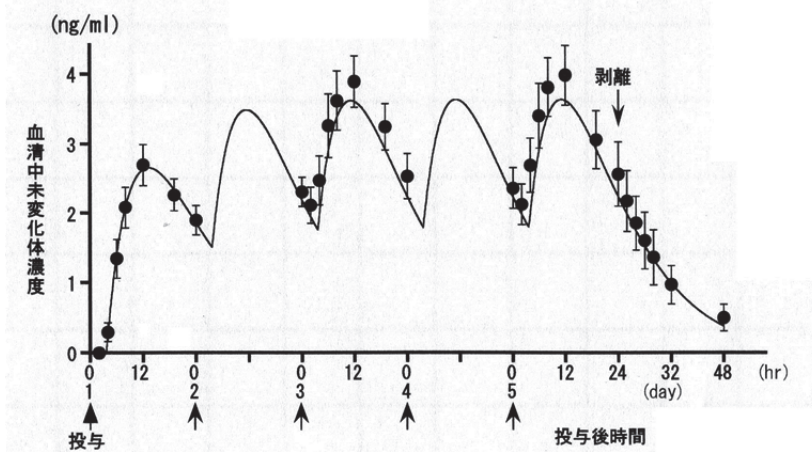
(mean±S.E., n=6)

2) 反復投与¹³⁾

健康成人にツロブテロールテープ（4 mg）を1日1回計5日間反復経皮投与したときの血清中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータを示す。3日目以降のC_{max}、T_{max}、AUC₀₋₂₄はほぼ一定となり、反復投与での血中濃度の上昇は認められなかった。

注) 本剤の承認された成人の1回用量は2 mgである。

反復経皮投与時の血清中未変化体濃度推移(健康成人, mean±S. E.)



反復経皮投与時の薬物動態パラメータ (健康成人)

投与日数	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1	2.73±0.30	13.2±1.2	42.74±4.70	—
3	3.97±0.38	11.8±1.6	76.13±7.69	—
5	4.10±0.44	10.0±0.9	77.05±8.84	10.0±0.8

(mean±S. E., n=6)

(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¹³⁾

0.22±0.08 hr⁻¹ (健康成人に2mg 単回経皮投与)

(2) バイオアベイラビリティ

VII-1 参照

(3) 消失速度定数¹³⁾

0.10±0.01 hr⁻¹ (健康成人に2mg 単回経皮投与)

(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

該当資料なし

<参考>

ヒト血清を用いた *in vitro* での¹⁴C-ツロブテロール塩酸塩の血清蛋白結合率は28.1%であった。

3. 吸 収

ツロブテロールテープ (3 mg) の各経皮投与部位における 24 時間後皮膚移行率
(健康成人, mean±S. E., n=6)

胸 部 : 86.1±2.3%

背 部 : 87.2±2.2%

上腕部 : 87.9±1.1%

※皮膚移行率 = (100 - テープ残存率)

注) 本剤の承認された成人の 1 回用量は 2 mg である.

4. 分 布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

VII-4 (5) を参照

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

<参考>

胎児・胎盤への移行²²⁾

¹⁴C-ツロブテロール塩酸塩 (10 mg/kg) を妊娠ラットに経口投与したとき, 投与後 1 時間の胎盤では母獣の血漿中濃度より高い濃度を示したが, 胎児, 羊水中は低い濃度であり, 投与後 6 時間の胎盤, 胎児, 羊水の濃度推移は母獣血漿と同様であった.

¹⁴C-ツロブテロール塩酸塩経口投与後の組織内濃度 (妊娠ラット)

組織	組織内濃度 (μg eq. /g or mL)					
	0.5hr	1hr	6hr	24hr	48hr	96hr
母獣血液	0.722±0.192	0.979±0.176	0.494±0.130	0.069±0.006	0.045±0.002	0.033±0.002
母獣血漿	0.953±0.223	1.297±0.118	0.629±0.063	0.070±0.014	0.023±0.002	0.012±0.002
胎 盤	0.738±0.087	2.374±0.310	0.473±0.030	0.133±0.003	0.049±0.001	0.036±0.001
胎 児	0.337±0.025	0.964±0.191	0.320±0.158	0.100±0.002	0.028±0.001	0.013±0.001
羊 水	0.056±0.012	0.232±0.019	0.650±0.227	0.101±0.034	0.025±0.005	0.015±0.002

(mean±S. E., n=3)

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

<参考>

乳汁中への移行

¹⁴C-ツロブテロール塩酸塩 (10 mg/kg) をラット (母獣) に経口投与した後に同居させた新生児へ乳汁を介して移行する放射能を測定した結果, 乳汁移行が認められた.

¹⁴C-ツロブテロール塩酸塩を経口投与後の乳汁移行 (新生児, μg eq. /匹)

3hr	6hr	24hr	30hr	48hr
0.162±0.031	0.547±0.095	1.733±0.101	1.841±0.287	0.824±0.113

(mean±S. E., n=6)

(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>

体内分布 ^{23~25)}

成熟及び幼若ラットに ¹⁴C-ツロブテロールテープ (10 mg/kg) を 24 時間経皮投与したとき、肝臓、腎臓、消化管等の大部分の組織で血液よりも高い放射能分布が認められた。また、標的部位と考えられる気管及び肺への移行が確認された。各組織からの消失は血液中濃度推移と同様であった。さらに、組織内濃度推移は成熟及び幼若でほぼ同様であった。成熟ラットに ¹⁴C-ツロブテロールテープを反復経皮投与したときの組織内放射能濃度推移は単回投与時と同様であり、反復投与による影響は認められず蓄積性はなかった。

¹⁴C-ツロブテロールテープ単回経皮投与後の組織内濃度 (成熟ラット)

組織	組織内濃度 (μg eq./g or mL)				
	4hr	12hr	24hr	48hr	168hr
血液	0.47 ± 0.02	0.31 ± 0.01	0.11 ± 0.01	0.02 ± 0.01	N. D.
血漿	0.50 ± 0.03	0.41 ± 0.02	0.12 ± 0.01	N. D.	N. D.
脳	1.37 ± 0.06	0.32 ± 0.03	0.14 ± 0.01	N. D.	N. D.
下垂体	3.09 ± 0.17	0.83 ± 0.06	0.23 ± 0.09	N. D.	N. D.
甲状腺	1.20 ± 0.10	0.53 ± 0.09	0.20 ± 0.03	N. D.	N. D.
眼球	0.71 ± 0.07	0.20 ± 0.00	0.07 ± 0.01	N. D.	N. D.
顎下腺	2.62 ± 0.15	0.72 ± 0.07	0.29 ± 0.05	N. D.	N. D.
気管	0.75 ± 0.07	0.45 ± 0.13	0.13 ± 0.01	N. D.	N. D.
胸腺	1.58 ± 0.07	0.51 ± 0.08	0.16 ± 0.01	N. D.	N. D.
心臓	0.79 ± 0.05	0.26 ± 0.01	0.12 ± 0.02	N. D.	N. D.
肺	3.75 ± 0.60	1.28 ± 0.14	0.60 ± 0.02	0.04 ± 0.00	N. D.
肝臓	5.38 ± 0.36	3.80 ± 0.20	1.43 ± 0.05	0.51 ± 0.04	0.07 ± 0.01
腎臓	10.30 ± 0.45	6.71 ± 0.87	3.00 ± 0.36	0.92 ± 0.14	0.12 ± 0.03
副腎	3.01 ± 0.20	1.44 ± 0.07	0.85 ± 0.10	N. D.	N. D.
脾臓	2.63 ± 0.16	0.84 ± 0.24	0.24 ± 0.03	0.01 ± 0.00	N. D.
膵臓	4.72 ± 0.09	1.45 ± 0.31	0.80 ± 0.11	0.01 ± 0.01	N. D.
脊髄	1.38 ± 0.06	0.46 ± 0.11	0.16 ± 0.02	N. D.	N. D.
脂肪	0.36 ± 0.04	0.20 ± 0.03	0.08 ± 0.01	N. D.	N. D.
前立腺	2.35 ± 0.34	0.69 ± 0.16	0.24 ± 0.03	0.03 ± 0.00	N. D.
精巣	2.09 ± 0.12	0.61 ± 0.04	0.26 ± 0.02	N. D.	N. D.
貯精のう	3.25 ± 1.04	0.90 ± 0.25	0.33 ± 0.04	0.02 ± 0.00	N. D.
膀胱	5.05 ± 1.01	2.28 ± 0.47	0.56 ± 0.09	0.04 ± 0.01	N. D.
骨	0.72 ± 0.08	0.23 ± 0.02	0.09 ± 0.02	N. D.	N. D.
筋肉	0.60 ± 0.06	0.18 ± 0.01	0.07 ± 0.01	N. D.	N. D.
投与部位筋肉	10.07 ± 1.74	1.72 ± 0.30	1.55 ± 0.21	0.01 ± 0.01	N. D.
皮膚	0.93 ± 0.07	0.44 ± 0.06	0.18 ± 0.01	0.05 ± 0.01	N. D.
投与部位皮膚	183.61 ± 21.74	102.34 ± 16.77	84.04 ± 8.23	3.82 ± 1.18	0.62 ± 0.15
坐骨神経	0.89 ± 0.18	0.34 ± 0.08	0.16 ± 0.10	N. D.	N. D.
食道	0.78 ± 0.03	0.44 ± 0.06	0.13 ± 0.02	0.01 ± 0.00	N. D.
胃	1.80 ± 0.49	0.42 ± 0.03	0.23 ± 0.04	0.02 ± 0.01	N. D.
小腸	18.49 ± 3.37	3.84 ± 0.38	2.69 ± 0.24	0.27 ± 0.05	N. D.
大腸	2.99 ± 1.72	5.43 ± 0.27	2.37 ± 0.29	0.15 ± 0.02	N. D.

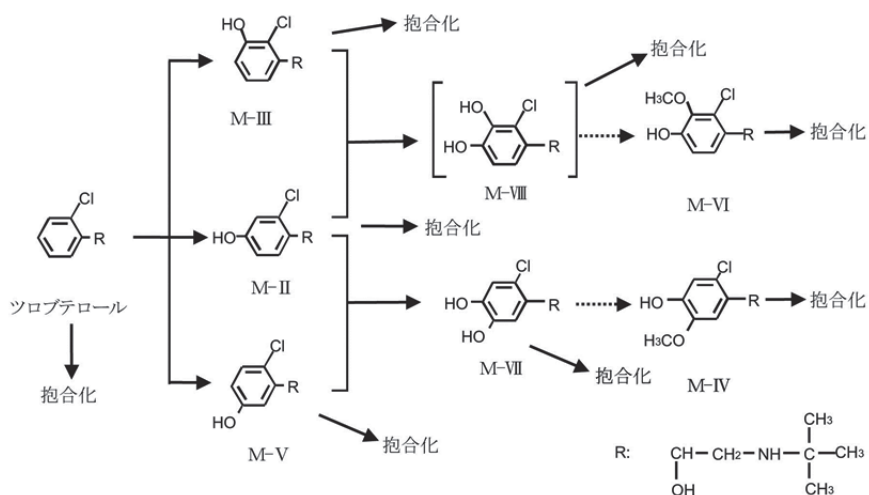
N. D. : 検出限界以下 (mean ± S. E., n=4)

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人にツロブテロールテープ（4 mg）を24時間経皮投与したとき、尿中にはツロブテロール、3-hydroxy体（M-III）、4-hydroxy体（M-II）及び5-hydroxy体（M-V）とそれらの抱合体及び4-hydroxy-5-methoxy体（M-IV）の抱合体が主に排泄された。この中でツロブテロール（未変化体）の排泄率が最も大きかった。投与後72時間までに尿中へ排泄された代謝物の排泄率は下表の通りであった。代謝の推定経路を下図に示す。

注）本剤の承認された成人の1回用量は2 mgである。



尿中(0-72hr)代謝物(健康成人)

	代謝物の排泄率(投与量に対する%)						
	ツロブテロール	M-II	M-III	M-IV	M-V	M-VI	M-VII
遊離型	5.58±0.94	0.99±0.11	0.07±0.02	N. D.	1.17±0.24	N. D.	N. D.
抱合型	0.40±0.15	2.94±0.13	2.75±0.87	2.37±0.47	1.98±0.29	N. D.	N. D.

N. D. : 検出限界 (0.04%) 未満

(mean±S. E., n=4)

(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

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

代謝物の一つである4-hydroxy体（M-II）には気管筋弛緩作用が認められている。

(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^{23~25)}

該当資料なし

<参考>

1) 単回投与

雌雄ラット（成熟及び幼若）に¹⁴C-ツロブテロールテープ（10 mg/kg）を経皮投与したときの投与量に対する放射能の尿中排泄率は50.1~52.8%、糞中排泄率は30.5~35.4%であり、尿糞中排泄率に雌雄間及び成熟と幼若間で差は認められなかった。

¹⁴C-ツロブテロールテープ経皮投与後の尿糞中排泄率(ラット)

性	週 齢	採取時間 (hr)	排泄率, 総投与量に対する%			
			尿	糞	テープ中の残存薬物	総 計
雄	7(成熟)	0-168	50.8±1.5	35.4±2.5	13.4±2.1	99.5±4.4
雌	7(成熟)	0-168	52.8±2.3	34.7±1.4	12.7±1.4	100.3±0.7
雄	3(幼若)	0-168	50.1±2.2	30.5±1.8	18.7±3.3	99.4±0.5
雌	3(幼若)	0-168	52.5±3.7	32.2±3.0	13.8±1.4	98.5±0.4

(mean±S. E., n=4)

2) 反復投与

ラットに¹⁴C-ツロブテロールテープ（10 mg/kg）を7日間反復経皮投与したときの放射能の尿糞中排泄率は、それぞれ53.8%及び36.3%で、単回投与時の結果（尿中排泄率:50.1~52.8%、糞中排泄率:30.5~35.4%）と同様であり、反復投与による体内動態への影響は認められなかった。

3) 胆汁中排泄と腸肝循環

ラットに¹⁴C-ツロブテロール塩酸塩（10 mg/kg）を経口投与したときの放射能の胆汁中排泄率は、投与後48時間までで投与量の64.7%であった。また、この胆汁を別ラットの十二指腸内に投与したところ、48時間までに投与放射能の19.6%が再度胆汁中に排泄され、その47.2%が再吸収された（胆汁19.6%、尿27.6%）²²⁾。

(2) 排泄率

健康成人に本剤2 mgを24時間経皮投与したとき投与3日目までにツロブテロール（未変化体）5.39%が尿中に排泄された。健康成人にツロブテロールテープ（4 mg）を1日1回計5日間反復投与したときのツロブテロールの累積投与量に対する排泄率は2日目以降4.42~5.65%とほぼ一定であった。また、最終回投与後3日目までの排泄率は5.65%であり、単回投与後とほぼ同じであった。

注) 本剤の承認された成人の1回用量は2 mgである。

(3) 排泄速度

該当資料なし

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

（理由）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に投与した場合、重篤な経過をたどる可能性があるため。

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使用すること）

- (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。〕
- (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〔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〔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) アトピー性皮膚炎の患者〔貼付部位にそう痒感、発赤等があらわれやすい。〕
- (6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

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) 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・用量通り正しく使用しても効果が認められない場合（目安は1～2週間程度）は、本剤が適当でないと考えられるので、使用を中止すること。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。
- (4) 用法・用量を超えて使用を続けた場合、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、用法・用量を超えて使用しないように注意すること。

<解説>

（重要な基本的注意(1)、(2)：平成18年4月28日付厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡に基づく改訂）

吸入ステロイド剤等の抗炎症剤は、気管支喘息治療の長期管理における基本治療薬としての位置付けが明確化されています。また、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おり、「重要な基本的注意」の項の記載内容を充実させるため改訂致しました。

[参考]

- 1) 喘息予防・管理ガイドライン2003（JGL1998改訂版第2版），
監修：牧野荘平/古庄巻史/宮本昭正/西間三馨，
作成：厚生省免疫・アレルギー研究班
- 2) 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005，
監修：森川昭廣/西間三馨，
作成：日本小児アレルギー学会

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(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
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	臨床症状：不整脈，場合によっては心停止を起こすおそれがある．	機序：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 アミノフィリン水和物 ジプロフィリン 等	臨床症状：低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある．	機序：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		機序：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

承認時：成人の安全性評価対象例 601 例中，副作用は 75 例（12.5%）に 95 件の副作用が認められ，主な副作用は振戦 23 件（3.8%），心悸亢進 16 件（2.7%），そう痒症・適用部位そう痒感 15 件（2.5%），接触性皮膚炎 15 件（2.5%）等であった．一方，小児では安全性評価対象例 401 例中 41 例（10.2%）に 57 件の副作用が認められ，主な副作用は紅斑・適用部位紅斑 21 件（5.2%），そう痒症・適用部位そう痒感 19 件（4.7%），接触性皮膚炎 10 件（2.5%）等であった．臨床検査値の異常変動は成人及び小児でそれぞれ 49 件，7 件認められ，その主なものはCK（CPK）上昇で，それぞれ 24 件（10.5%），4 件（2.5%）認められた^{1~12）}．

再審査終了時：使用成績調査における成人の安全性評価対象例 1,354 例中，副作用は 50 例（3.69%）に 61 件の副作用が認められ，主な副作用は心悸亢進 9 件（0.66%），振戦 7 件（0.52%），接触性皮膚炎 8 件（0.59%），そう痒症・適用部位そう痒感 8 件（0.59%），紅斑・適用部位紅斑 6 件（0.44%）等であった．一方，小児では安全性評価対象例 1,704 例中 29 例（1.70%）に 37 件の副作用が認められ，主な副作用は紅斑・適用部位紅斑 9 件（0.53%），接触性皮膚炎 8 件（0.47%），そう痒症・適用部位そう痒感 6 件（0.35%）等であった．また，成人を対象に実施された市販後の CK（CPK）に関する特別調査において，安全性評価対象例 859 例中 55 例（6.40%）に CK（CPK）上昇がみられた．

小児への長期使用時：使用成績調査並びに特別調査における小児への長期投与症例（3 ヶ月以上：170 例，6 ヶ月以上：74 例，1 年以上：33 例）において，適用部位の副作用が 5 例 6 件に認められたが，長期投与に起因すると考えられる遅発性の副作用は認められなかった．

1) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 1) **アナフィラキシー**（頻度不明）：アナフィラキシーを起こすことがあるので，観察を十分に行い，呼吸困難，全身潮紅，血管浮腫，蕁麻疹等の症状が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．
- 2) **重篤な血清カリウム値の低下**： 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．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

その他の副作用	5%以上	0.1%~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}			発疹，そう痒症	蕁麻疹
循環器		心悸亢進		顔面紅潮， 不整脈，頻脈
精神神経系		振戦，頭痛，不眠	全身倦怠感， めまい，興奮， しびれ感， 筋痙縮	熱感， こわばり感
消化器		悪心・嘔吐	食欲不振，下痢	胃部不快感
肝臓				AST (GOT) 上昇， ALT (GPT) 上昇
血液				好酸球数増加
皮膚		適用部位そう痒感， 適用部位紅斑， 接触性皮膚炎		適用部位疼痛， 適用部位変色
その他	CK (CPK) 上昇	血清カリウム値の低下	胸痛，浮腫	口渇，筋肉痛

注) 症状が認められた場合には使用を中止すること．

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況一覧（承認時社内集計）

	成人	小児	合計
安全性評価対象例数	601 例	401 例	1002 例
副作用発現例数	75 例	41 例	116 例
副作用発現件数	95 件	57 件	152 件
副作用発現症例率	12.48%	10.22%	11.58%

副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（%）		
	成人	小児	合計
全身性の副作用	47(7.82)	2(0.50)	49(4.89)
過敏症	1(0.17)	0	1(0.10)
発疹	1(0.17)	0	1(0.10)
循環器	16(2.66)	1(0.25)	17(1.70)
心悸亢進	16(2.66)	1(0.25)	17(1.70)
精神神経系	35(5.82)	1(0.25)	36(3.59)
振戦	23(3.83)	0	23(2.30)
不眠	5(0.83)	0	5(0.50)
頭痛	4(0.67)	1(0.25)	5(0.50)
こむら返り	2(0.33)	0	2(0.20)
倦怠感	2(0.33)	0	2(0.20)
しびれ感	1(0.17)	0	1(0.10)
つっぱり感	1(0.17)	0	1(0.10)
めまい	1(0.17)	0	1(0.10)
消化器	4(0.67)	1(0.25)	5(0.50)
悪心	3(0.50)	1(0.25)	4(0.40)
下痢	1(0.17)	0	1(0.10)
その他	1(0.17)	0	1(0.10)
胸部圧迫感	1(0.17)	0	1(0.10)
貼付部位の副作用	32(5.32)	40(9.98)	72(7.19)
皮膚	32(5.32)	40(9.98)	72(7.19)
そう痒感	15(2.50)	19(4.74)	34(3.39)
かぶれ	15(2.50)	10(2.49)	25(2.50)
発赤	4(0.67)	21(5.24)	25(2.50)
発赤腫脹	0	2(0.50)	2(0.20)
発疹	0	2(0.50)	2(0.20)

臨床検査値の異常変動一覧（承認時社内集計）

対象（例数）		成人（415）	小児（265）	合計（680）		
臨床検査値異常の種類		発現件数（発現率%）				
血液生化学検査	白血球数の増加	1/395 (0.25)	0/261	1/656 (0.15)		
	白血球分画	好酸球の増多	1/378 (0.26)	0/258	1/636 (0.16)	
		好中球	桿状核の増多	1/245 (0.41)	0/148	1/393 (0.25)
			分葉核の増多	1/256 (0.39)	0/161	1/417 (0.24)
		リンパ球の増多	2/378 (0.53)	0/258	2/636 (0.31)	
	AST (GOT) の上昇	4/399 (1.00)	0/254	4/653 (0.61)		
	ALT (GPT) の上昇	4/399 (1.00)	1/254 (0.39)	5/653 (0.77)		
	γ-GTP の上昇	4/351 (1.14)	0/183	4/534 (0.75)		
	Al-P の上昇	1/385 (0.26)	0/225	1/610 (0.16)		
	BUN の上昇	1/392 (0.26)	1/248 (0.40)	2/640 (0.31)		
	クレアチンの上昇	1/393 (0.25)	0/237	1/630 (0.16)		
	CK (CPK) の上昇	24/228 (10.53)	4/161 (2.48)	28/389 (7.20)		
	K ⁺ の低下	2/338 (0.59)	0/220	2/558 (0.36)		
尿検査	蛋白	1/305 (0.33)	0/202	1/507 (0.20)		
	ウロビリノゲンの増加	0/302	1/202 (0.50)	1/504 (0.20)		
	潜血	1/294 (0.34)	0/196	1/490 (0.20)		

使用成績調査における副作用発現状況一覧

	成人	小児	合計
安全性評価対象例数	1354 例	1704 例	3058 例
副作用発現例数	50 例	29 例	79 例
副作用発現件数	61 件	37 件	98 件
副作用発現症例率	3.69%	1.70%	2.58%

副作用の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
	成人	小児	合計
全身性の副作用	28 (2.07)	8 (0.47)	36 (1.18)
代謝および栄養障害	4 (0.30)	0	4 (0.13)
食欲不振	1 (0.07)	0	1 (0.03)
低カリウム血症	3 (0.22)	0	3 (0.10)
精神障害	0	3 (0.18)	3 (0.10)
易興奮性	0	2 (0.12)	2 (0.07)
不眠症	0	3 (0.18)	3 (0.10)
睡眠驚愕	0	1 (0.06)	1 (0.03)
神経系障害	9 (0.66)	2 (0.12)	11 (0.36)
浮動性めまい	1 (0.07)	0	1 (0.03)
頭痛	1 (0.07)	0	1 (0.03)
感覚減退	0	1 (0.06)	1 (0.03)
振戦	7 (0.52)	1 (0.06)	8 (0.26)

心臓障害	9 (0.66)	0	9 (0.29)
動悸	9 (0.66)	0	9 (0.29)
胃腸障害	2 (0.15)	3 (0.18)	5 (0.16)
上腹部痛	1 (0.07)	0	1 (0.03)
下痢	1 (0.07)	1 (0.06)	2 (0.07)
悪心	1 (0.07)	0	1 (0.03)
嘔吐	0	2 (0.12)	2 (0.07)
心窩部不快感	1 (0.07)	0	1 (0.03)
皮膚及び皮下組織障害	1 (0.07)	0	1 (0.03)
全身性そう痒症	1 (0.07)	0	1 (0.03)
胃および尿路障害	1 (0.07)	0	1 (0.03)
頻尿	1 (0.07)	0	1 (0.03)
全身障害および投与局所様態	1 (0.07)	0	1 (0.03)
胸痛	1 (0.07)	0	1 (0.03)
貼付部位の副作用	23 (1.70)	22 (1.29)	45 (1.47)
皮膚および皮下組織障害	19 (1.40)	13 (0.76)	32 (1.05)
皮膚炎	2 (0.15)	2 (0.12)	4 (0.13)
接触性皮膚炎	8 (0.59)	8 (0.47)	16 (0.52)
紅斑	5 (0.37)	2 (0.12)	7 (0.23)
発疹	1 (0.07)	0	1 (0.03)
そう痒症	6 (0.44)	4 (0.23)	10 (0.33)
全身障害および投与局所様態	4 (0.30)	10 (0.59)	14 (0.46)
適用部位紅斑	1 (0.07)	7 (0.41)	8 (0.26)
適用部位そう痒感	2 (0.15)	2 (0.12)	4 (0.13)
適用部位湿疹	1 (0.07)	0	1 (0.03)
腫脹	0	1 (0.06)	1 (0.03)
臨床検査	4 (0.30)	0	4 (0.13)
ALT (GPT) 増加	3 (0.22)	0	3 (0.10)
AST (GOT) 増加	1 (0.07)	0	1 (0.03)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.07)	0	1 (0.03)
血中尿酸増加	1 (0.07)	0	1 (0.03)

(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

成人における背景因子別副作用発現率は，性別では男 8.4% (29/346)，女 18.0% (46/255) と差がみられたが，その他の患者背景因子においては一定の傾向は認められなかった。一方，小児における背景因子別副作用発現率は，いずれの患者背景因子においても一定の傾向は認められなかった。

安全性に関する要因別解析結果
使用成績調査（成人）

項目	症例数	副作用発現			p 値	
		発現例数	発現件数	発現率 (%)		
合併症有無別	なし	647	18	23	2.78	0.089 (NS)
	あり	707	32	38	4.53	
合併症内訳						
腎機能障害有無別	なし	1329	49	60	3.69	0.613 (NS)
	あり	25	1	1	4.00	
肝機能障害有無別	なし	1288	44	54	3.42	0.031
	あり	66	6	7	9.09	
甲状腺機能亢進症有無別	なし	1351	50	61	3.70	1.000 (NS)
	あり	3	0	0	0.00	
高血圧症有無別	なし	1086	42	51	3.87	0.493 (NS)
	あり	268	8	10	2.99	
心疾患有無別	なし	1222	47	57	3.85	0.472 (NS)
	あり	132	3	4	2.27	
糖尿病有無別	なし	1282	45	55	3.51	0.184 (NS)
	あり	72	5	6	6.94	
アトピー性皮膚炎有無別	なし	1332	48	58	3.60	0.194 (NS)
	あり	22	2	3	9.09	
その他の合併症有無別	なし	901	29	36	3.22	0.192 (NS)
	あり	453	21	25	4.64	
使用期間別 ¹⁾	3日以内	35	11	12	31.43	<0.001
	4～7日	187	12	15	6.42	
	8～14日	241	12	16	4.98	
	15～30日	252	8	9	3.17	
	31～60日	215	1	2	0.47	
	61～90日	137	4	5	2.92	
	90日経過	286	1	1	0.35	
	不明	1	1	1	100.00	
総投与量別 ¹⁾	5 mg以下	22	8	9	36.36	<0.001
	5 mg超過 10 mg以下	116	9	11	7.76	
	10 mg超過 20 mg以下	243	15	20	6.17	
	20 mg超過 30 mg以下	137	4	5	2.92	
	30 mg超過 40 mg以下	52	2	2	3.85	
	40 mg超過 50 mg以下	48	2	2	4.17	
	50 mg超過 100 mg以下	249	4	5	1.61	
	100 mg超過	483	5	6	1.04	
	不明	4	1	1	25.00	

使用成績調査（小児）

項目		症例数	副作用発現			p 値
			発現例数	発現件数	発現率 (%)	
合併症有無別	なし	1271	15	18	1.18	0.004
	あり	432	14	19	3.24	
	不明	1	0	0	0.00	/
合併症内訳						
腎機能障害有無別	なし	1700	29	37	1.71	1.000 (NS)
	あり	3	0	0	0.00	
	不明	1	0	0	0.00	/
肝機能障害有無別	なし	1700	29	37	1.71	1.000 (NS)
	あり	3	0	0	0.00	
	不明	1	0	0	0.00	/
甲状腺機能亢進症有無別	なし	1704	29	37	1.70	—
	あり	0	0	0	—	
高血圧症有無別	なし	1704	29	37	1.70	—
	あり	0	0	0	—	
心疾患有無別	なし	1696	28	36	1.65	0.129 (NS)
	あり	8	1	1	12.50	
糖尿病有無別	なし	1704	29	37	1.70	—
	あり	0	0	0	—	
アトピー性皮膚炎有無別	なし	1527	20	24	1.31	0.002
	あり	177	9	13	5.08	
その他の合併症有無別	なし	1426	23	29	1.61	0.455 (NS)
	あり	278	6	8	2.16	
アレルギー歴有無別	なし	1398	17	21	1.22	0.003
	あり	304	11	15	3.62	
	不明	2	1	1	50.00	/
前投与薬有無別 ²⁾	なし	802	7	8	0.87	0.01
	あり	874	22	29	2.52	
	不明 未記載	27 1	0 0	0 0	0.00 0.00	/ /
使用期間別 ¹⁾	3日以内	120	20	25	16.67	<0.001
	4~7日	607	3	5	0.49	
	8~14日	458	3	3	0.66	
	15~30日	238	1	1	0.42	
	31~60日	121	0	0	0.00	
	61~90日	54	1	1	1.85	
	90日経過	106	1	2	0.94	

長期使用例

項目		症例数	副作用発現			p 値
			発現例数	発現件数	発現率 (%)	
合併症有無別	なし	74	2	2	2.70	0.336 (NS)
	あり	139	9	17	6.47	
合併症内訳						
腎機能障害有無別	なし	205	11	19	5.37	1.000 (NS)
	あり	8	0	0	0.00	
肝機能障害有無別	なし	192	7	10	3.65	0.015
	あり	21	4	9	19.05	
甲状腺機能亢進症有無別	なし	213	11	19	5.16	—
	あり	0	0	0	—	
高血圧症有無別	なし	165	9	15	5.45	1.000 (NS)
	あり	48	2	4	4.17	
心疾患有無別	なし	177	9	16	5.08	1.000 (NS)
	あり	36	2	3	5.56	
糖尿病有無別	なし	197	7	11	3.55	0.005
	あり	16	4	8	25.00	
アトピー性皮膚炎有無別	なし	209	11	19	5.26	1.000 (NS)
	あり	4	0	0	0.00	
その他の合併症有無別	なし	108	6	11	5.56	0.794 (NS)
	あり	105	5	8	4.76	
1日平均投与量別	0.5 mg以下	9	0	0	0.00	0.002
	0.5 mg超過 1 mg以下	26	5	8	19.23	
	1 mg超過 2 mg以下	178	6	11	3.37	
	2 mg超過	0	0	0	—	
使用期間別 ¹⁾	360日以内	10	10	17	100.00	<0.001
	361～390日	155	1	2	0.65	
	391～420日	9	0	0	0.00	
	421～450日	16	0	0	0.00	
	451～480日	5	0	0	0.00	
	480日経過	18	0	0	0.00	
総投与量別 ¹⁾	240 mg以下	14	6	12	42.86	<0.001
	240 mg超過 360 mg以下	3	1	1	33.33	
	360 mg超過 480 mg以下	19	2	2	10.53	
	480 mg超過 600 mg以下	4	1	2	25.00	
	600 mg超過 720 mg以下	1	0	0	0.00	
	720 mg超過 840 mg以下	140	1	2	0.17	
	840 mg超過 960 mg以下	19	0	0	0.00	
	960 mg超過	13	0	0	0.00	

1) 副作用発現例数→初発の副作用発現までの使用期間および総投与量

副作用発現件数→副作用発現までの使用期間および総投与量

2) 本剤投与前1ヵ月間の呼吸器系治療剤

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

重大な副作用

アナフィラキシー（頻度不明）：アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

その他の副作用（抜粋）

	5%以上	0.1%～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}			発疹， そう痒症	蕁麻疹

注) 症状が認められた場合には使用を中止すること。

その他「2. 禁忌内容とその理由」及び「8. 副作用」の項目を参照。

試験法については該当資料なし。

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、低用量から使用を開始するなど慎重に使用すること。

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使用すること。

〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。〕

(2) 授乳中の婦人には本剤使用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。〕

11. 小児等への投与

(1) 6ヵ月未満の乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

(2) 小児等における長期投与時の安全性は確立していない〔使用経験が少ない（「副作用」の項参照）〕。

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

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）

適用上の注意

貼付部位：

- (1) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。
- (2) 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えることが望ましい。
- (3) 本剤をはがす可能性がある小児には、手の届かない部位に貼付することが望ましい。
- (4) 動物実験（ラット）で損傷皮膚に貼付した場合、血中濃度の上昇が認められたので、創傷面に使用しないこと。

取扱い上の注意

使用時及び保管についての注意：


患者には本剤を内袋のまま渡し、本剤を使用するとき内袋から取り出すように指示すること。


薬剤交付時の注意

製品に添付された下記の患者用注意書を交付し、貼り方を説明すること。

（表）


（裏）

ホクナリン[®]テープの貼り方 さらに詳しい情報は  はこちらから →

- ① このテープは、胸、背中、上腕のいずれか1カ所に貼って使用します。貼る場所を乾いたタオル等でよく拭いて、きれいにします。切り口表示に従って、2カ所の切り口を両方とも切って、テープを取り出します。
0.5mg、1mg、2mgのテープがあります。使い方はいずれも同じです。
- ② 「」と表示された面を上にします。
※紫色で「ホクナリン」と表示された面が下になります。
※ライナーはテープのカバーにあたるものです。
- ③ テープを山折りにし、両方のライナーを半分ほど浮かせてから、片方のライナーをはがします。この時、テープを左右に強く引っ張らないようにして下さい。テープの接着面に指がふれないように注意して下さい。
山折り
- ④ 残りのライナーを持ってテープを胸、背中、上腕のいずれか1カ所に貼り、軽く押さえます。残りのライナーをひっくり返し、ライナーをずらしながら残りのテープを貼っていきます。
- ⑤ 貼ったあと、手のひらでしっかりとまんべんなく押さえます。

580195/68

貼る時の注意

- このテープは、今のあなたの症状に合わせて出されたお薬です。主治医又は薬剤師の指示に従って正しくお使い下さい。（このテープを家族や他の人にあげてはいけません。）
- テープは1日1回、必ず貼りかえて下さい。
- 貼る場所  で示した胸、背中、上腕のいずれか1カ所に貼って下さい。
- テープをライナーからはがす時に左右に強く引っ張ると、破れるおそれがあります。
- 接着面に指がふれると粘着力が低下してうまく貼れないことがあります。
- テープは1度はがしたら、再び貼り直すことができません。
- 傷口や湿疹のあるところには貼らないで下さい。
- 汗をかきやすいところや、クリーム、軟膏等をぬった部分には貼らないで下さい。
- テープをはがしてしまう可能性のある子供には、手の届かないところに貼って下さい。
- テープが少しはがれた場合は、刺激の少ない絆創膏等で固定して下さい。
- 同じところに続けて貼ると、かゆくなったり、かぶれたりすることがありますので、新しいテープに貼りかえる時は、同じところを避けて貼って下さい。
- 使用済みのテープ及びライナーは、乳児の手が届かないところに廃棄して下さい。
- テープを使って何か変だと感じるがあった時は、主治医又は薬剤師に相談して下さい。

保管上の注意

- ◆ 使用するまでは、袋を開けず高温を避けて保管して下さい。
- ◆ 子供の手の届かないところに保管して下さい。

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

ツロブテロール塩酸塩 2.5 mg/kg (i. v.) で軽度の抑制が認められたが、1~1.5 mg/kg (i. v.) ではほとんど影響は認められなかった。(ネコ)

(2) 末梢神経系に対する作用^{20, 26, 27)}

ツロブテロール塩酸塩で摘出回腸(ウサギ, 10^{-6} g/mL)及び子宮(ラット, 10^{-7} g/mL)の自動運動抑制, 小腸自動運動(モルモット, 10mg/kg, i. v.)及び腸管輸送能(マウス, 10mg/kg, p. o.)の軽度抑制が認められたが, これらの作用は β 受容体刺激作用による腸管および子宮平滑筋弛緩の結果と考えられる。また, 軽度の局所麻酔作用(表面麻酔; 1%, 浸潤麻酔; 5%)及び摘出輸精管の軽度収縮(10^{-4} g/mL)が認められた。(モルモット)

(3) その他²⁶⁾

ツロブテロール塩酸塩で抗潰瘍作用(ラット, 25 mg/kg, i. m.), 抗炎症作用(ラット, 50 mg/kg, p. o.)及び尿量の減少(マウス, 100 mg/kg, p. o.)が認められた。血中遊離脂肪酸(2 mg/kg, i. v.)及び血糖の増加(10 mg/kg, i. v.)が認められたが, これらの作用はプロプラノロールにより抑制されることから, β 受容体刺激作用によるものと推察される。(ウサギ)胃粘膜, 血液凝固能には何ら影響は認められなかった。(ラット)

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

動物 週齢	投与 経路	投与量 (mg/kg) (投与面積)	性	例数	成績	
					LD ₅₀ 値 (mg/kg)	主な所見
成熟ラット 5週齢	経皮	60 (300 cm ² /kg)	雄	7	>60	投与部位の紅斑
			雌	7	>60	
幼若ラット 3週齢	経皮	60 (300 cm ² /kg)	雄	5	>60	投与部位の紅斑
			雌	5	>60	

(2) 反復投与毒性試験²⁸⁾

- 1) 成熟ラット3ヵ月間及び幼若ラット1ヵ月間経皮投与試験において, 5, 10, 20 mg/kg/日の用量で試験した結果, プラセボテープ群及びツロブテロールテープ群で投与部位の紅斑や表皮肥厚等が認められたが, その他の検査項目に異常は認められず, 毒性学的無影響量は最高用量の20 mg/kg/日以上と考えられた。

2) ラットにツロブテロール塩酸塩を 9~150 mg/kg/日, 12 ヶ月間連続経口投与した試験において, 毒性学的無影響量は 9 mg/kg/日 (臨床用量の約 225 倍) と推定された。途中死亡の増加, 体重増加抑制, 心筋の線維化及び肥大, 肺のうっ血, 浮腫が認められた。

(3) 生殖発生毒性試験^{29~33)}

ラットにツロブテロール塩酸塩を 5~75 mg/kg/日の用量で生殖発生毒性を経口投与により検討した試験において, 生殖能力・繁殖能力に異常はなく, 催奇形性も認められなかった。また次世代動物の発育や生殖能力にも影響は認められなかった。ウサギにツロブテロール塩酸塩 5~40 mg/kg/日の用量で器官形成期に経口投与した試験において, 催奇形性は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 身体依存性

ツロブテロール塩酸塩のラットにおける身体依存性試験において, 依存性は認められなかった。

2) 抗原性

モルモットを用いた皮膚感作性試験, 皮膚光感作性試験で, 本剤に感作性は認められなかった。

3) 突然変異原性

ツロブテロール, ツロブテロール塩酸塩の枯草菌を用いた Rec-assay, Ames 試験において, 突然変異原性は認められなかった。

4) 局所刺激性

IV-15 (1) 参照

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：製造後2年（安定性試験結果に基づく）

製品の外箱・内袋に表示

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

規制区分：処方箋医薬品^注 注）注意—医師等の処方箋により使用すること

使用時及び保管についての注意：患者には本剤を内袋のまま渡し、本剤を使用するとき内袋から取り出すように指示すること。

4. 承認条件

5. 包装

ホクナリンテープ 0.5 mg 70枚（1枚×70），350枚（1枚×350）

ホクナリンテープ 1 mg 70枚（1枚×70），350枚（1枚×350）

ホクナリンテープ 2 mg 70枚（1枚×70），350枚（1枚×350）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：本品の塩酸塩はホクナリン錠，ホクナリンドライシロップ（マイランEPD 合同会社），
ベラチン錠，ベラチンドライシロップ（製造販売：田辺三菱製薬株式会社）
として市販されている。

同効薬：イソプロテレノール塩酸塩，
クレンブテロール塩酸塩，
サルブタモール硫酸塩，サルメテロールキシナホ酸塩，
テルブタリン硫酸塩，トリメトキノール塩酸塩，
フェノテロール臭化水素酸塩，プロカテロール塩酸塩，
ホルモテロールフマル酸塩

7. 国際誕生年月日

1994年1月19日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認：平成 10 年（1998 年）9 月 30 日

承認番号：ホクナリンテープ 0.5 mg : 21000AMZ00792000

 : ホクナリンテープ 1 mg : 21000AMZ00793000

 : ホクナリンテープ 2 mg : 21000AMZ00794000

9. 薬価基準収載年月日

1998 年 11 月 27 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， 2009 年 6 月 19 日（薬食発第 0317002 号 厚生労働省医薬食品局通知

「新医薬品等の再審査結果 平成 16 年度(その 4)について」)

本剤は薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しなかった

(カテゴリー1).

12. 再審査期間

6 年：1998 年 9 月 30 日～2004 年 9 月 29 日（終了）

13. 長期投与の可否

厚生労働省告示第 99 号（平成 14 年 3 月 18 日付）で定められた「投与期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

ホクナリンテープ 0.5 mg : 2259707S1020

ホクナリンテープ 1 mg : 2259707S2027

ホクナリンテープ 2 mg : 2259707S3023

15. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 宮本昭正 他：臨床医薬 11 (4) , 761 (1995) [HOK0634]
- 2) 中島明雄 他：新薬と臨床 44 (4) , 573 (1995) [HOK0635]
- 3) 三浦 傳 他：新薬と臨床 44 (4) , 589 (1995) [HOK0637]
- 4) 石岡伸一 他：Therapeutic Research 16 (5) , 1449 (1995) [HOK0638]
- 5) 石岡伸一 他：診療と新薬 32 (4) , 834 (1995) [HOK0643]
- 6) 須甲松信：臨床医薬 11 (4) , 809 (1995) [HOK0645]
- 7) 田村 弦 他：臨床医薬 11 (5) , 1067 (1995) [HOK0647]
- 8) 伊藤幸治 他：新薬と臨床 44 (4) , 581 (1995) [HOK0648]
- 9) 馬場 実 他：小児科診療 58 (6) , 1141 (1995) [HOK0651]
- 10) 馬場 実 他：小児科診療 58 (7) , 1316 (1995) [HOK0652]
- 11) 谷内江昭宏 他：小児科臨床 48 (7) , 1889 (1995) [HOK0656]
- 12) 崎山幸雄 他：小児科臨床 48 (6) , 1351 (1995) [HOK0655]
- 13) T.Uematsu et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 44, 361 (1993) [HOK0411]
- 14) 宮本昭正 他：新薬と臨床 44 (4) , 555 (1995) [HOK0633]
- 15) 宮本昭正 他：臨床医薬 11 (4) , 783 (1995) [HOK0657]
- 16) 小泉 眞 他：診療と新薬 32 (4) , 787 (1995) [HOK0646]
- 17) 石崎武志 他：診療と新薬 32 (4) , 805 (1995) [HOK0649]
- 18) 垣内正人 他：薬理と治療 24 (4) , 779 (1996) [HOK0412]
- 19) K. Musoh et al. : Jpn. J. Pharmacol., 79 (3) , 401 (1999) [HOK0413]
- 20) S. Kubo et al. : Arzneim. -Forsch. (Drug Res.) 27 (7) , 1433 (1977) [HOK0402]
- 21) 飯倉洋治 他：医療 48 (3) , 190 (1994) [HOK0631]
- 22) 上坂征夫 他：医薬品研究 7 (4) , 548 (1976) [HOK0501]
- 23) 村田光夫 他：薬物動態 11 (6) , 614 (1996) [HOK0512]
- 24) 村田光夫 他：薬物動態 11 (6) , 634 (1996) [HOK0513]
- 25) 村田光夫 他：薬物動態 11 (6) , 627 (1996) [HOK0514]
- 26) I. Uesaka et al. : Arzneim. -Forsch. (Drug Res.) 27 (7) , 1439 (1977) [HOK0407]
- 27) S. Kubo et al. : Arzneim. -Forsch. (Drug Res.) 25 (7) , 1028 (1975) [HOK0401]
- 28) 久保信治 他：応用薬理 13 (3) , 317 (1977) [HOK0302]
- 29) 鶴崎孝男 他：基礎と臨床 11 (2) , 427 (1977) [HOK0304]
- 30) 鶴崎孝男 他：基礎と臨床 8 (10) , 3028 (1974) [HOK0305]
- 31) 鶴崎孝男 他：基礎と臨床 11 (2) , 439 (1977) [HOK0306]
- 32) 川名誠司 他：基礎と臨床 11 (4) , 1157 (1977) [HOK0307]
- 33) 鶴崎孝男 他：基礎と臨床 11 (7) , 1917 (1977) [HOK0308]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

外国における発売状況

国名	韓国
販売名	Hokunalin Patch
会社名	ABBOTT KOREA LIMITED
販売年	2004年9月
剤形	貼付剤
規格	Hokunalin Patch 0.5 mg Hokunalin Patch 1 mg Hokunalin Patch 2 mg
効能・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、急性気管支炎、慢性気管支炎、肺気腫
用法・用量	通常、成人にはツロブテロールとして2 mg、小児にはツロブテロールとして0.5～3歳未満には0.5 mg、3～9歳未満には1 mg、9歳以上には2 mgを1日1回、胸部、背部又は上腕部のいずれかに貼付する。

国名	中華人民共和国
販売名	阿米迪® Amiaid®
会社名	日東電工株式会社
販売年	2006年11月（輸入承認取得年月）
剤形	貼付剤
規格	阿米迪®Amiaid®0.5 mg 阿米迪®Amiaid® 1 mg 阿米迪®Amiaid® 2 mg
効能・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、急性気管支炎、慢性気管支炎、肺気腫
用法・用量	通常、成人にはツロブテロールとして2 mg、小児にはツロブテロールとして0.5～3歳未満には0.5 mg、3～9歳未満には1 mg、9歳以上には2 mgを1日1回、胸部、背部又は上腕部のいずれかに貼付する。

XIII. 備考

その他の関連資料
該当資料なし

文献請求先

マイランEPD合同会社 くすり相談室
〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号
フリーダイヤル 0120-938-837

