

処方箋医薬品[㊞]処方箋医薬品[㊞]処方箋医薬品[㊞]

経皮吸収型・気管支拡張剤

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

〈ツロブテロール貼付剤〉

承認番号

0.5mg：21000AMZ00792000

1mg：21000AMZ00793000

2mg：21000AMZ00794000

薬価収載

1998年11月

販売開始

1998年12月

国際誕生

1994年1月

再審査結果

2009年6月

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

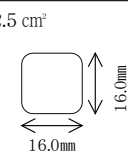
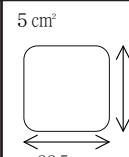
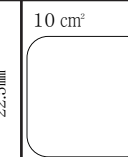
®登録商標

Hokunalin[®]

■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

■組成・性状

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
有効成分の 名称・含量	1枚中 ツロブテロール 0.5mg	1枚中 ツロブテロール 1mg	1枚中 ツロブテロール 2mg
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		
色・剤形	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。		
外形・大きさ	2.5 cm ² 	5 cm ² 	10 cm ² 
識別コード	HC780	HC781	HC782

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

■使用上の注意*

1.慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）

- 甲状腺機能亢進症の患者〔症状が増悪するおそれがある。〕
- 高血圧症の患者〔血圧が上昇することがある。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2.重要な基本的注意

- 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。

- 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強化を行うこと。

- 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。

- 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。

3.相互作用

併用注意（併用に注意すること）

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿剤 トリクロールメチアジド フロセミド アセタゾラミド等	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：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。

4.副作用*

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ヵ月以上：170例、6ヵ月以上：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

- 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

	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

	5%以上	0.1%～5%未満	0.1%未満	頻度不明
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。

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、低用量から使用を開始するなど慎重に使用すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。〔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。〕

7.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）〕。

8.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。

■薬物動態

1.血清中濃度

(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図1、表1に示す。

図1 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.)

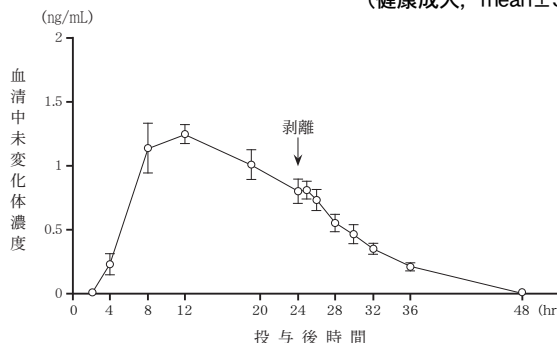


表1 単回経皮投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）

Cmax (ng/mL)	Tmax (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¹⁴⁾

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図2、表2に示す。

図2 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.)

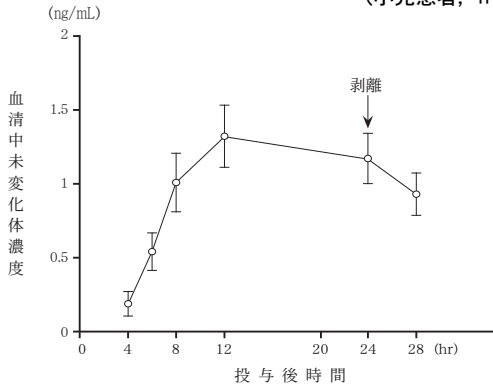


表2 単回経皮投与時の薬物動態パラメータ (小児患者)

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図3, 表3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。

図3 投与部位別の血清中未変化体濃度推移 (健康成人, mean±S.E.)

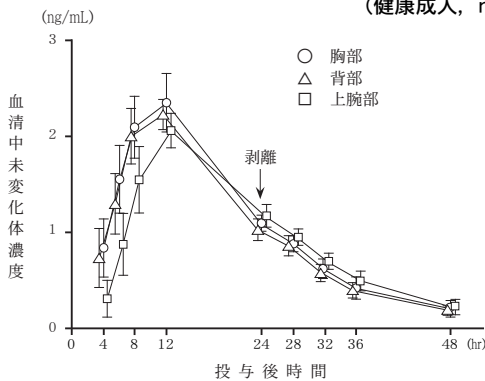


表3 投与部位別の薬物動態パラメータ (健康成人)

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.分布^{15,16)}

(参考) 動物実験の結果

成熟及び幼若ラットに¹⁴C-ツロブテロールテープ10mg/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。

3.代謝¹³⁾

健康成人にツロブテロールテープ (4 mg) を24時間単回経皮投与したとき、尿中にはツロブテロール, 3-hydroxy体, 4-hydroxy体及び5-hydroxy体とそれらの抱合体及び4-hydroxy-5-methoxy体の抱合体が主に排泄された。この中でツロブテロールの排泄率が最も大きかった。

(注) 本剤の承認された成人の1回用量は2 mgである。

4.排泄¹³⁾

健康成人に本剤2 mgを24時間単回経皮投与したときの尿中排泄率は使用後3日間まででツロブテロールが5.39%であった。

5.その他

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

■臨床成績

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^{1~12)}。

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)

■薬効薬理

1.作用機序

気管支平滑筋のβ₂受容体に作用し、β₂受容体と密接に関係のある酵素adenyl cyclaseを賦活化する。それにより細胞内のATPがcyclic AMPに変化し、気管支拡張作用を示す。

2.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、起床時及び就寝前のPEF値は使用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⁾。

(2)気管支喘息小児患者 (年齢6ヵ月~15歳) に本剤0.5 mg, 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、起床時及び就寝前のPEF値は使用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¹⁰⁾。

3.気管支拡張作用¹⁷⁾

イヌ及びモルモットに本剤を経皮投与するとヒスタミンによる気道狭窄が持続的に抑制された。

4.気管筋に対する作用選択性¹⁷⁾

イヌに本剤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、ツロブテロールは気管筋弛緩作用及び心房興奮作用を示すが、その気管筋に対する作用選択性 (β₂受容体に対する選択性) はイソプロテレノール, サルブタモール, プロカテロール, フェノテロールに比し高いことが認められた (*in vitro*)。

5.気管絨毛運動促進作用及び鎮咳作用¹⁸⁾

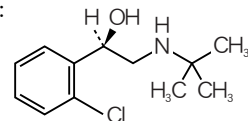
ツロブテロール塩酸塩は気管絨毛運動促進作用 (ハト) 及び鎮咳作用 (イヌ) を示した。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名: ツロブテロール Tulobuterol [JAN]

化学名: (RS)-2-tert-Butylamino-1-(2-chlorophenyl)ethanol

構造式:



及び鏡像異性体

分子式: C₁₂H₁₈ClNO

分子量: 227.73

性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

メタノールに極めて溶けやすく、エタノール (95)、酢酸 (100)、ジエチルエーテル又はイソプロピルエーテルに溶けやすく、ヘキサンにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

旋光性を示さない。

融 点：90～93℃

分配係数：6.66 [pH7.4, 1-オクタノール／緩衝液]

■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に内袋から取り出すように指示すること。

■包装

ホクナリンテープ0.5mg 70枚（1枚×70）、350枚（1枚×350）

ホクナリンテープ 1mg 70枚（1枚×70）、350枚（1枚×350）

ホクナリンテープ 2mg 70枚（1枚×70）、350枚（1枚×350）

■主要文献

- 1)宮本昭正 他：臨床医薬, 11(4), 761(1995)
- 2)中島明雄 他：新薬と臨牀, 44(4), 573(1995)
- 3)三浦 傳 他：新薬と臨牀, 44(4), 589(1995)
- 4)石岡伸一 他：Therapeutic Research, 16(5), 1449(1995)
- 5)石岡伸一 他：診療と新薬, 32(4), 834(1995)
- 6)須甲松信：臨床医薬, 11(4), 809(1995)
- 7)田村 弦 他：臨床医薬, 11(5), 1067(1995)
- 8)伊藤幸治 他：新薬と臨牀, 44(4), 581(1995)
- 9)馬場 実 他：小児科診療, 58(6), 1141(1995)
- 10)馬場 実 他：小児科診療, 58(7), 1316(1995)
- 11)谷内江昭宏 他：小児科臨牀, 48(7), 1889(1995)
- 12)崎山幸雄 他：小児科臨牀, 48(6), 1351(1995)
- 13)T.Uematsu et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 44, 361(1993)
- 14)飯倉洋治 他：医療, 48(3), 190(1994)
- 15)村田光夫 他：薬物動態, 11(6), 614(1996)
- 16)村田光夫 他：薬物動態, 11(6), 634(1996)
- 17)垣内正人 他：薬理と治療, 24(4), 779(1996)
- 18)S.Kubo et al. : Arzneim-Forsch.(Drug Res.), 25(7), 1028(1975)

■文献請求先**,*

マイランEPD合同会社 くすり相談室

〒108-6306 東京都港区三田3-5-27

フリーダイヤル 0120-938-837

製造販売元
** **マイランEPD合同会社**
東京都港区三田3丁目5番27号