

**2017年2月改訂(第7版)
*2015年11月改訂
貯法: 室温保存
使用期限: 製造後5年(外箱に表示)

日本標準商品分類番号
872259

閉塞性気道疾患用剤

ホクナリン錠 1mg

(ツロブテロール塩酸塩錠)

ホクナリンドライシロップ 0.1%小児用

(ツロブテロール塩酸塩ドライシロップ)


承認番号
錠:
21700AMZ00232000
ドライシロップ:
21700AMZ00116000
薬価取載
2005年6月
販売開始
1981年9月
再審査結果
1989年3月
効能追加
1989年12月

®登録商標

Hokunalin®

■禁忌 (次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

■組成・性状

販売名	ホクナリン錠 1mg	ホクナリンドライシロップ 0.1%小児用
有効成分の名称・含量	1錠中 ツロブテロール塩酸塩 1mg	1g中 ツロブテロール塩酸塩 1mg 分包: 1包 (0.5g) 中 ツロブテロール塩酸塩 0.5mg
添加物	乳糖水和物, トウモロコシデンプン, アラビアゴム末, ステアリン酸マグネシウム, カルメロースカルシウム	精製白糖
色・剤形	白色素錠 (割線入り)	白色顆粒状シロップ
味・におい	わずかに苦い・なし	甘い・なし
外形 (実物大)		—————
大きさ	直径: 約6.0mm 厚さ: 約2.2mm	—————
平均重量	約0.08g	—————
識別コード	HC78	HC77 (分包剤ヒートシールに表示)

■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, 喘息性気管支炎,
肺気腫, 珪肺症, 塵肺症

■用法・用量

ホクナリン錠 1mg:

通常, 成人1回1錠, 1日2回経口投与する。
ただし, 年齢, 症状により適宜増減する。

ホクナリンドライシロップ0.1%小児用:

通常, 小児に対し, ドライシロップとして, 1日40mg/kg (ツロブテロール塩酸塩として0.04mg/kg) を2回に分け, 用時溶解して経口投与する。

ただし, 年齢, 症状により適宜増減する。

なお, 標準投与量は, 通常, 下記の用量を1日2回に分け, 用時溶解して経口投与する。

年齢	ドライシロップとして1日量 (ツロブテロール塩酸塩として1日量)
0.5~3歳未満	0.25~0.5g (0.25~0.5mg)
3~9歳未満	0.5~1g (0.5~1mg)
9~15歳	1~2g (1~2mg)

■使用上の注意

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 甲状腺機能亢進症の患者〔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) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 気管支喘息治療における長期管理の基本は, 吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の使用であり, 吸入ステロイド剤等により症状の改善が得られない場合, あるいは患者の重症度から吸入ステロイド剤等との併用による治療が適切と判断された場合にのみ, 本剤と吸入ステロイド剤等を併用して使用すること。本剤は吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の代替薬ではないため, 患者が本剤の使用により症状改善を感じた場合であっても, 医師の指示なく吸入ステロイド剤等を減量又は中止し, 本剤を単独で用いることのないよう, 患者, 保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。
- (2) 気管支喘息治療の長期管理において, 本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては, 短時間作動型吸入 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, ともに, そのような状態がみられた場合には, 生命を脅かす可能性があるため, 吸入ステロイド剤等の増量等の抗炎症療法強化を行うこと。
- (3) 用法・用量通り正しく使用しても効果が認められない場合は, 本剤が適当でないと考えられるので, 投与を中止すること。なお, 小児に使用する場合には, 使用法を正しく指導し, 経過の観察を十分に行うこと。
- (4) 過度に使用を続けた場合, 不整脈, 場合によっては心停止を起こすおそれがあるため, 使用が過度にならないよう注意すること。

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 エピネフリン イソプロテレンオール 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 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		

4. 副作用

承認時における安全性評価対象例1,572例中、副作用は199例（12.66%）、278件（17.68%）に認められ、その主なものは振戦102件（6.49%）、心悸亢進89件（5.66%）であった。また、本剤に起因すると考えられる臨床検査値の異常変動は認められなかった。

再審査終了時における安全性評価対象例21,986例中、副作用は505例（2.30%）、727件（3.31%）に認められ、その主なものは振戦266件（1.21%）、心悸亢進196件（0.89%）であった。また、本剤に起因すると考えられる臨床検査値の異常変動は認められなかった。

(1) 重大な副作用

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

	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注)}		そう痒感、発疹等
循環器	心悸亢進、顔面紅潮等	不整脈等
精神神経系	振戦、めまい、頭痛等	全身倦怠感、熱感、不眠等
消化器	嘔気・悪心、胃不快感、 食欲不振等	下痢、嘔吐等
その他	口渇	CK (CPK) 上昇

注) 症状が認められた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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のみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。

■薬物動態

1. 血中濃度

(1) 健康成人¹⁾

健康成人に錠剤（ツロブテロール塩酸塩 2mg）を単回経口投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを図1、表1に示す。

（注）本剤の承認された1回用量は1mgである。

図1 経口投与時の血清中濃度推移

（健康成人，mean±S. E.，n=10）

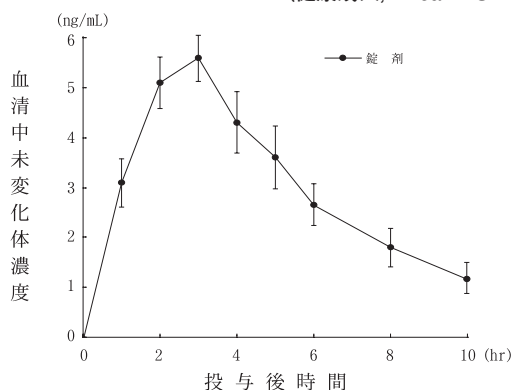


表1 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量(mg)	Cmax(ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₁₀ (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
2	6	3	30.5	3.19

(2) 小児患者²⁾

小児患者（6歳5ヵ月～11歳10ヵ月）にドライシロップ剤 20mg/kg（ツロブテロール塩酸塩0.02mg/kg）を空腹時単回経口投与したときの血漿中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 経口投与時の血漿中濃度推移

（小児患者，mean±S. E.，n=5）

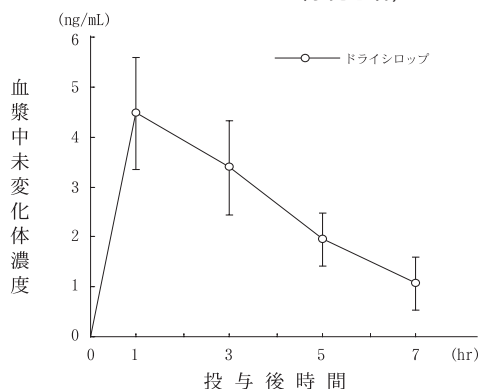


表2 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
0.02	4.46	1	3.56

2. 分布³⁾

（参考）動物実験の結果

ラットに¹⁴C-ツロブテロール塩酸塩10mg/kgを経口投与したとき、組織内分布は、肝臓、小腸、腎臓に高濃度であり、肺にも若干の移行が認められた。また、気管では長時間にわたり一定量が持続した。

3. 代謝・排泄⁴⁾

健康成人に錠剤（ツロブテロール塩酸塩 1 mg）を単回経口投与したときの尿中代謝物について検討した結果、未変化体、3-hydroxy体、4-hydroxy体、5-hydroxy体及びそれらの抱合体が認められた。なお、遊離の未変化体の尿中排泄率は最も高い値を示した。

4. 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

1. 錠剤⁵⁻⁸⁾

二重盲検比較試験を含む承認時及び効能追加時における有効性評価対象例は693例であり、その臨床成績は以下の通りであった。

疾患名	改善率 (%)	
	中等度改善以上	軽度改善以上
気管支喘息	47.5 (180/379例)	77.6 (294/379例)
急性気管支炎	72.8 (150/206例)	91.7 (189/206例)
慢性気管支炎	28.3 (17/60例)	65.0 (39/60例)
肺炎腫	33.3 (11/33例)	63.6 (21/33例)
珪肺症・塵肺症	13.3 (2/15例)	73.3 (11/15例)
計	51.9 (360/693例)	79.9 (554/693例)

2. ドライシロップ剤⁹⁻¹⁹⁾

承認時における一般臨床試験での有効性評価対象例は429例であり、その臨床成績は以下の通りであった。

疾患名	改善率 (%)	
	中等度改善以上	軽度改善以上
気管支喘息	62.2 (97/156例)	83.3 (130/156例)
急性気管支炎	61.8 (94/152例)	86.8 (132/152例)
喘息性気管支炎	69.4 (84/121例)	92.6 (112/121例)
計	64.1 (275/429例)	87.2 (374/429例)

■薬効薬理

1. 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) 錠剤²⁰⁾

気管支喘息患者にツロブテロール塩酸塩 1 mg（錠剤 1 錠）を頓用させ、肺機能改善効果をFVC、FEV_{1.0}及びPFRにより観察したところ、効果は服用後1～4時間にかけて最高を示し、8時間後にも効果の持続がみられた。

(2) ドライシロップ剤²¹⁾

気管支喘息患児にツロブテロール塩酸塩0.02mg/kg（ドライシロップ剤20mg/kg）を頓用させ、肺機能改善効果をFVC、FEV_{1.0}及びPFRにより観察したところ、効果は服用後30分よりみられ、4～5時間で最高を示し、8時間後にも効果の持続がみられた。

3. 実験的喘息抑制作用²²⁾

ツロブテロール塩酸塩はヒスタミン、アセチルコリン噴霧による喘息及びegg albumin噴霧によるアレルギー喘息を抑制し、その効力はイソプロテレノール、サルブタモール及びククロプレナリンよりも強かった（モルモット）。

4. 気道狭窄抑制作用

ツロブテロール塩酸塩はヒスタミンによる気道狭窄を抑制し、その効力はサルブタモールと同等であった。またその作用は12時間近く持続した（イヌ）。

5. 気管筋に対する作用選択性²³⁾

ツロブテロールは気管筋弛緩作用及び心筋興奮作用を示すが、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、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*）。

6. 気管纖毛運動促進作用及び鎮咳作用²²⁾

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

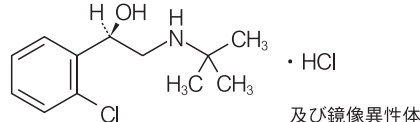
■有効成分に関する理化学的知見

一般名：ツロブテロール塩酸塩

Tulobuterol hydrochloride (JAN)

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

構造式：



分子式：C₁₂H₁₈ClNO · HCl

分子量：264.19

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

メタノールに極めて溶けやすく、水、エタノール（95）又は酢酸（100）に溶けやすく、無水酢酸にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。

水溶液（1→20）は旋光性を示さない。

融点：約163℃

■包装

ホクナリン錠 1 mg

PTP：100錠（10錠×10）

500錠（10錠×50）

1,000錠（10錠×100）

バラ：1,000錠

ホクナリンドライシロップ0.1%小児用

瓶：100g 500g

分包：0.5g×1,120包

■主要文献

- 1) K. Matsumura, et al. : J. Chromatogr. **230**, 148(1982)
- 2) 田島公夫 他：小児科臨床, **36**(2), 349(1983)
- 3) 上坂征夫 他：医薬品研究, **7**(4), 548(1976)
- 4) K. Matsumura, et al. : J. Chromatogr. **222**, 53(1981)
- 5) 塩田憲三 他：臨床と研究, **55**(3), 868(1978)
- 6) 足立 満 他：Prog. Med. **6**(10), 2850(1986)
- 7) 高瀬恵一郎 他：Prog. Med. **6**(10), 2869(1986)
- 8) 杉山幸比古 他：薬理と治療, **14**(8), 5381(1986)
- 9) 本多正直：小児科臨床, **34**(7), 1783(1981)
- 10) 野呂忠夫 他：現代の診療, **23**(6), 861(1981)
- 11) 山田耕一郎 他：基礎と臨床, **15**(12), 6017(1981)
- 12) 平谷美智夫 他：Prog. Med. **1**(1), 156(1981)
- 13) 一色保夫：小児科臨床, **35**(1), 197(1981)
- 14) 高嶋 章 他：Prog. Med. **3**(1), 113(1983)
- 15) 岡 洋瑚 他：現代の診療, **25**(6), 809(1983)
- 16) 石黒和正：Prog. Med. **6**(10), 2860(1986)
- 17) 谷口 昂 他：基礎と臨床, **23**(3), 1150(1989)
- 18) 岩崎栄作 他：Prog. Med. **6**(9), 2686(1986)
- 19) 武内可尚 他：基礎と臨床, **20**(12), 6577(1986)
- 20) 渡辺勝之延：現代の診療, **25**(2), 325(1983)
- 21) 古賀龍夫 他：医学と薬学, **6**(5), 1385(1981)
- 22) S. Kubo, et al. : Arzneimittel.-Forsch.(Drug Res.), **25**(7), 1028 (1975)
- 23) 垣内正人 他：薬理と治療, **24**(4), 779(1996)

■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

製造販売元
*** **マイランEPD合同会社**
東京都港区虎ノ門5丁目11番2号