

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

閉塞性気道疾患用剤

ホクナリン錠 1mg

ホクナリンドライシロップ[®] 0.1% 小児用

Hokunalin[®] Tablet 1 mg : ツロブテロール塩酸塩錠

Hokunalin[®] Dry Syrup 0.1% pediatric : ツロブテロール塩酸塩ドライシロップ

剤 形	錠 剤 (素錠)	ドライシロップ剤
規 格 ・ 含 量	1 錠中 ツロブテロール塩酸塩 1 mg 含有	1 g 中 ツロブテロール塩酸塩 1 mg 含有
一 般 名	和 名 : ツロブテロール塩酸塩 洋 名 : Tulobuterol hydrochloride (JAN)	
製造・輸入承認年月日 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	2005年3月 2日 2005年6月10日 1981年9月 1日	2005年2月21日 2005年6月10日 1981年9月 1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		

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A4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。

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、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に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	2
1. 販売名	2
(1) 和名	2
(2) 洋名	2
(3) 名称の由来	2
2. 一般名	2
(1) 和名(命名法)	2
(2) 洋名(命名法)	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)	2
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 有効成分の規制区分	3
2. 物理化学的性質	3
(1) 外観・性状	3
(2) 溶解性	3
(3) 吸湿性	3
(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点	3
(5) 酸塩基解離定数	3
(6) 分配係数	3
(7) その他の主な示性値	3
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4
4. 有効成分の確認試験法	4
5. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
(1) 剤形の区別及び性状	5
(2) 製剤の物性	5
(3) 識別コード	5

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等	5
(5) 酸価, ヨウ素価等	5
2. 製剤の組成	5
(1) 有効成分(活性成分)の含量	5
(2) 添加物	6
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	6
4. 製剤の各種条件下における安定性	6
5. 調製法及び溶解後の安定性	7
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	7
7. 混入する可能性のある夾雑物	12
8. 溶出試験	13
9. 生物学的試験法	14
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	14
11. 製剤中の有効成分の定量法	14
12. 力価	14
13. 容器の材質	14
14. その他	14
V. 治療に関する項目	15
1. 効能又は効果	15
2. 用法及び用量	15
3. 臨床成績	15
(1) 臨床効果	15
(2) 臨床薬理試験: 忍容性試験	16
(3) 探索的試験: 用量反応探索試験	16
(4) 検証的試験	17
1) 無作為化並行用量反応試験	17
2) 比較試験	17
3) 安全性試験	18
4) 患者・病態別試験	18
(5) 治療的使用	18
1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	18
2) 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	18
VI. 薬効薬理に関する項目	19
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19
2. 薬理作用	19
(1) 作用部位・作用機序	19
(2) 薬効を裏付ける試験成績	19

1) 肺機能改善作用	19
2) 実験的喘息抑制作用	19
3) 気道狭窄抑制作用	20
4) 気管筋に対する作用選択性	20
5) 気管絨毛運動促進作用及び鎮咳作用	20
VII. 薬物動態に関する項目	21
1. 血中濃度の推移・測定法	21
(1) 治療上有効な血中濃度	21
(2) 最高血中濃度到達時間	21
(3) 通常用量での血中濃度	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	22
(3) 消失速度定数	22
(4) クリアランス	22
(5) 分布容積	22
(6) 血漿蛋白結合率	22
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	23
(1) 代謝部位及び代謝経路	23
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種	23
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	23
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	23
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	23
6. 排泄	24
(1) 排泄部位	24
(2) 排泄率	24
(3) 排泄速度	24
7. 透析等による除去率	24
(1) 腹膜透析	24
(2) 血液透析	24

(3)直接血液灌流	24
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	25
1. 警告内容とその理由	25
2. 禁忌内容とその理由	25
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	25
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	25
5. 慎重投与内容とその理由	25
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	26
7. 相互作用	27
(1)併用禁忌とその理由	27
(2)併用注意とその理由	27
8. 副作用	27
(1)副作用の概要	27
1)重大な副作用と初期症状	28
2)その他の副作用	28
(2)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	28
(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	30
(4)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	32
9. 高齢者への投与	32
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	32
11. 小児等への投与	32
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	32
13. 過量投与	32
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）	33
15. その他の注意	33
16. その他	33
IX. 非臨床試験に関する項目	34
1. 一般薬理	34
(1)中枢神経系に対する作用	34
(2)末梢神経系に対する作用	34
(3)その他	34
2. 毒性	34
(1)単回投与毒性試験	34
(2)反復投与毒性試験	34
(3)生殖発生毒性試験	34
(4)その他の特殊毒性	35

X.	取扱い上の注意等に関する項目	36
1.	有効期間又は使用期限	36
2.	貯法・保存条件	36
3.	薬剤取扱い上の注意点	36
4.	承認条件	36
5.	包装	36
6.	同一成分・同効薬	36
7.	国際誕生年月日	36
8.	製造・輸入承認年月日及び承認番号	37
9.	薬価基準収載年月日	37
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	37
11.	再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	37
12.	再審査期間	37
13.	長期投与の可否	37
14.	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	38
15.	保険給付上の注意	38
XI.	文献	39
1.	引用文献	39
2.	その他の参考文献	40
XII.	参考資料	40
	主な外国での発売状況	40
XIII.	備考	40
	その他の関連資料状況	40

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ホクナリン錠 1 mg, ホクナリンドライシロップ 0.1%小児用は, 1971 年, マイラン EPD 合同会社において新たに合成された交感神経 β_2 受容体刺激薬「ツロブテロール塩酸塩」を含有する経口剤である.

本剤は気管支筋に対して選択的に作用し, 作用持続の優れた閉塞性気道疾患用剤である.

本剤は 1975 年より臨床試験を開始し, 気道閉塞性障害に基づく呼吸困難などの諸症状の緩解に有用性が確認され, 1981 年 5 月 1 日, 承認を取得して同年 9 月 1 日より発売した. 1981 年 5 月 1 日から 1987 年 4 月 30 日まで, ツロブテロール塩酸塩製剤として 21,986 例の使用成績調査を実施し, 1987 年 7 月に再審査申請を行った結果, 1989 年 3 月, 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いとの再審査結果を得た.

また, 1989 年 12 月 18 日に急性気管支炎の効能追加の承認を取得した.

「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」(平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号) 通知に基づき, 2005 年 3 月医療事故防止対策として販売名を「ホクナリン錠」「ホクナリンドライシロップ」から「ホクナリン錠 1 mg」「ホクナリンドライシロップ 0.1%小児用」に変更した.

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) 実験的喘息に対して抑制作用を示し, この効力はイソプロテノール, サルブタモール, クロロプレナリンよりも強かった.
- (2) ヒスタミンによる気管狭窄を抑制し, その作用は 12 時間近く持続した.
- (3) 気管筋への作用選択性 (対心臓への作用) はイソプロテノール, サルブタモール, クロロプレナリンに比し, はるかに高いことが認められた.
- (4) 気管繊毛運動促進作用及び鎮咳作用が認められた.
- (5) 臨床的には肺機能 (FVC, FEV_{1.0}) の改善が認められ, 効果は服用後 1 ~ 4 時間にかけて最高を示し, 8 時間後にも持続が認められた.
- (6) 副作用発現率は以下のとおりである.

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.

なお, 重大な副作用として, 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.

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ホクナリン®錠 1 mg

ホクナリン®ドライシロップ 0.1%小児用

(2) 洋名

Hokunalin® Tablet 1 mg

Hokunalin® Dry Syrup 0.1% pediatric

(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・開発されたアドレナリン作動薬（交感神経作動薬）であることに由来する。

2. 一般名

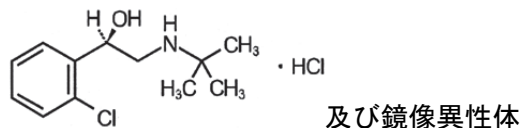
(1) 和名（命名法）

ツロブテロール塩酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Tulobuterol hydrochloride（JAN）

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₂H₁₈ClNO · HCl

分子量：264.19

5. 化学名（命名法）

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

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

治験番号：C-78

7. CAS 登録番号

56776-01-3 Tulobuterol hydrochloride

41570-61-0 Tulobuterol

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。

(2) 溶解性

溶 媒	ツロブテロール塩酸塩 1g を溶解 するに要した溶媒量 (mL)	日本薬局方の表現
メタノール	0.8	極めて溶けやすい
水	1.4	溶けやすい
氷酢酸	1.4	溶けやすい
無水エタノール	2.2	溶けやすい
クロロホルム	1.9	溶けやすい
1, 2-ジクロルエタン	6.5	溶けやすい
アセトン	11	やや溶けやすい
イソプロパノール	21	やや溶けやすい
ジオキサン	23	やや溶けやすい
無水酢酸	30	やや溶けにくい
ベンゼン	43	やや溶けにくい
エーテル	4, 220	極めて溶けにくい
シクロヘキサン	10, 000 以上	ほとんど溶けない
イソプロピルエーテル	10, 000 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

30℃における臨界相対湿度 (C. R. H) は 82% である。

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点: 約 163℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=9.80 (20℃)

(6) 分配係数

30℃における分配係数

pH	クロロホルム/緩衝液
1.022	0.0216
3.004	0.0251
4.010	0.0295
6.024	0.300
7.003	3.08
8.047	13.6
9.038	143
10.026	∞

(7) その他の主な示性値

水溶液 (1→20) は旋光性を示さない。

3. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	30 ヶ月	シャーレ (開放)	変化なし
		褐色びん	変化なし

試験項目：外観，比旋光度，UV 吸収，IR 吸収，融点，溶状，
薄層クロマトグラフ，乾燥減量，定量

(2) 苛酷試験

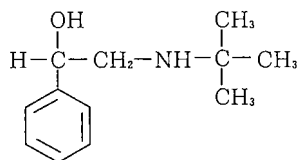
保存条件	保存期間	保存形態	結果
直射日光下	6 ヶ月	石英シャーレ	変化なし
		褐色シャーレ	変化なし
45°C	6 ヶ月	シャーレ (開放)	変化なし
30°C, 75%RH	6 ヶ月	シャーレ (開放)	変化なし
30°C, 84%RH	6 ヶ月	シャーレ (開放)	乾燥減量の増加が認められたが 定量値等は変化なし

試験項目：外観，比旋光度，UV 吸収，IR 吸収，融点，溶状，
薄層クロマトグラフ，乾燥減量，定量

(3) 強制分解試験による分解生成物

紫外線照射 (254nm) により生成した分解生成物

1-phenyl-2-*tert*-butylaminoethanol (PTBAE)



4. 有効成分の確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)
- (3) 塩化物の定性反応


5. 有効成分の定量法

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

販売名	ホクナリン錠 1 mg	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 1 mg	1 g 中 ツロブテロール塩酸塩 1 mg 分包：1包 (0.5 g) 中 ツロブテロール塩酸塩 0.5 mg
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 6.0 mm 厚さ：約 2.2 mm	————
平均重量	約 0.08 g	————
識別コード	HC78	HC77 (分包剤ヒートシールに表示)

(2) 製剤の物性

錠剤

本剤は、日本薬局方外医薬品規格のツロブテロール塩酸塩 1 mg錠の溶出試験の項により試験を行うとき、これに適合する。

ドライシロップ剤

顆粒剤 (3) 製剤の粒度の試験に適合する。

本剤は、日本薬局方外医薬品規格のツロブテロール塩酸塩 1 mg/g ドライシロップの溶出試験の項により試験を行うとき、これに適合する。

(3) 識別コード

錠剤：HC78 (錠剤本体, PTP)

ドライシロップ剤：HC77 (分包剤ヒートシール)

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

ドライシロップ剤：水溶液 (1→10) の pH5.5~6.5

(5) 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

錠剤：1錠中 ツロブテロール塩酸塩 1 mg含有

ドライシロップ剤：1 g 中 ツロブテロール塩酸塩 1 mg含有

分包：1包 (0.5 g) 中 ツロブテロール塩酸塩 0.5 mg含有

(2) 添加物

錠剤：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

ドライシロップ剤：精製白糖

3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験

錠剤

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	60 ヶ月	PTP 包装	変化なし

試験項目：性状，薄層クロマトグラフ，重量の変化率，崩壊，溶出，定量

ドライシロップ剤

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	60 ヶ月	ポリ包装	変化なし
		S P 包装	変化なし

試験項目：性状，pH，薄層クロマトグラフ，溶状*，重量の変化率*

粒度*，崩壊*，定量（※固体状態のみ）

(2) 苛酷試験

錠剤

保存条件	保存期間	保存形態	結果
直射日光下	6 ヶ月	未包装	変化なし
		PTP 包装	変化なし
45℃	6 ヶ月	未包装	変化なし
		PTP 包装	変化なし
30℃，84%RH	6 ヶ月	未包装	吸湿が認められ，崩壊時間，溶出時間が遅延したが，定量値等は変化なし。
		PTP 包装	変化なし

試験項目：性状，薄層クロマトグラフ，重量の変化率，崩壊，溶出，定量

ドライシロップ剤

保存条件		保存期間	保存形態	結果
顆粒状態	直射日光下	6 ヶ月	無色びん	変化なし
			かつ色びん	変化なし
	45℃	6 ヶ月	無色びん	変化なし
	30℃, 75%RH	6 ヶ月	シャーレ (開放)	変化なし
無色びん			変化なし	
溶液状態	直射日光下	20 日	無色びん	pH 低下が認められたが、 定量値等は変化なし
	45℃	20 日	無色びん	pH 低下が認められたが、 定量値等は変化なし
	室温	20 日	無色びん	pH 低下が認められたが、 定量値等は変化なし
	5℃暗所	20 日	無色びん	変化なし

試験項目：性状，pH，薄層クロマトグラフ，溶状^{*}，重量の変化率^{*}，粒度^{*}，崩壊^{*}，
定量（※固体状態のみ）

5. 調製法及び溶解後の安定性

(1) 調製法

溶解液の種類：水

溶解量（3才児の例）：ホクナリンドライシロップ 0.1%小児用の3才児（平均体重 15 kg）の1回服用量 0.3 g に，水を加えて 15ml とし，振り混ぜた。

(2) 溶解後の安定性

保存条件	観察期間	結果
30℃	14 日	変化なし
室温		
5℃		

試験項目：性状，pH

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

(1) 溶液の場合

試料：本剤の3歳児の1回投与量 0.3 g に対し，各種配合薬剤も同様に3歳児の1回投与量を配合し，水を加えて全量 15ml とし，振り混ぜた。

配合量：3歳児 体重 15 kg 相当の1回投与量

保存条件：室温

観察項目及び観察日：外観 1, 4, 7 及び 14 日後

pH 配合直後，4, 7 及び 14 日後

再分散性 14 日後

配合薬剤					項目	観察結果 ()内は何日目を表す	配合変化の有無
分類	薬 剤 名 (一般名)	会社名	配合量	保存期間			
225	ホクナリンドライシロップ0.1%小児用	マイラン EPD 合同会社	0.3g	14日	対照	変化なし	—
112	セルシンシロップ0.1% (ジアゼパム)	武田	2.0mL	14日	対照 配合	変化なし	○
	フェノバルエリキシル0.4% (フェノバルビタール)	藤永- 第一三共	5.0mL ^{※1}	14日	対照 配合	変化なし	○
222	フスコデシロップ (ジヒドロコデインリン酸塩, dl-メチル エフェ ドリン塩酸塩, クロルフェニラミンマレイン酸塩)	マイラン EPD 合同会社	0.7mL	14日	対照 配合	変化なし	○
223	ピソルボンシロップ0.08% (ブロムヘキシン塩酸塩)	日本 ベーリンガー	1.5mL ^{※1}	14日	対照 配合	変化なし	○
	小児用ムコソルミンシロップ0.3% (アンプロキソール塩酸塩)	帝人 ファーマ	1.5mL	14日	対照 配合	変化なし	○
224	メジコン配合シロップ (デキストロメトルフアン臭化水素類・ クレゾールスルホン酸カリウム)	塩野義	2.0mL	14日	対照 配合	変化なし	○
225	テオドールシロップ2% (テオフィリン)	田辺三菱	6.0mL	14日	対照 配合	沈殿	○ (用時振盪)
	テオドールドライシロップ20% (テオフィリン)	田辺三菱	0.6g	14日	対照 配合	沈殿	○ (用時振盪)
	メブチンシロップ5μg/mL (プロカテロール塩酸塩水和物)	大塚	5.0mL	14日	対照 配合	変化なし	○
245	セlestamin配合シロップ (ベタメゾン, dl-クロルフェニラミンマレ イン酸塩)	高田	3.0mL	14日	対照 配合	変化なし	○
	デカドロンエリキシル0.01% (デキサメタゾン)	日医工	5.0mL	14日	対照 配合	変化なし	○
	リンデロンシロップ0.01% (ベタメタゾン)	塩野義	5.0mL	14日	対照 配合	変化なし	○
395	レフトゼンシロップ0.5% (塩化リゾチーム)	シオエ- 日本新薬	2.0mL	14日	対照 配合	pH低下	○
441	アリメジンシロップ0.05% (アリメジン酒石酸塩)	ニプロバッチ -第一三共	10.0mL	14日	対照 配合	変化なし	○
	タバジールシロップ0.01% (クレマスチンフマル酸塩)	ノバルティス	2.5mL	14日	対照 配合	変化なし	○
	ベリアクチンシロップ0.04% (シプロヘプタジン塩酸塩)	日医工	3.0mL ^{※1}	14日	対照 配合	変化なし	○
449	ザジテンドライシロップ0.1% (ケトチフェンフマル酸塩)	ノバルティス	0.45g	14日	対照 配合	白色沈殿, 泥状	○ (用時振盪)
	ザジテンシロップ0.02% (ケトチフェンフマル酸塩)	ノバルティス	3.0mL	14日	対照 配合	変化なし	○
	セルテクトドライシロップ2% (オキサトミド)	協和発酵 キリン	0.375g	14日	対照 配合	白色沈殿	○ (用時振盪)
61	エリスロシンドライシロップ10% (エリスロマイシンエチルコハク酸エステル)	マイラン EPD 合同会社	1.0g	14日	対照 配合	液層透明→退色	○ (用時振盪)
	クラリスドライシロップ10%小児用 (クラリスロマイシン)	大正- 大正富山	0.625g	14日	対照 配合	沈殿	○ (用時振盪)
	ケフラル細粒小児用100mg (セファクロル)	塩野義	1.5g	14日	対照 配合	黄白色沈殿, 液層やや透明, 黄色増	○ (用時振盪)
	ケフレックスシロップ用細粒100 (セファレキシン)	塩野義	1.5g	14日	対照 配合	わずかに不快臭→ 不快臭→悪臭	○ ^{※2} (用時振盪)
	ジョサマイドライシロップ10% (ジョサマイシンプロピオン酸エステル)	アステラス	1.5g	14日	対照 配合	淡赤紫色沈殿	○ (用時振盪)
	パナンドライシロップ5% (セフポドキシムプロキセチル)	第一三共 -GSK	0.9g	14日	対照 配合	沈殿	○ (用時振盪)
	ピクシンドライシロップ10% (アンピシリン)	Meiji Seika	1.5g	14日	対照 配合	液層透明, 黄色増→不快臭	○ ^{※1} (用時振盪)
	ホスミンドライシロップ200 (ホスホマイシンカルシウム)	Meiji Seika	1.5g	14日	対照 配合	変化なし	○

※1：添付文書に小児における用法・用量の記載なし

※2：冷所保存で10日以内に使用

(2) 顆粒状の場合

試料：本剤の3歳児の1回投与量0.3gに対し、各種配合薬剤も同様に3歳児の1回投与量を配合（混合）し、分包（グラシン紙）した。

配合量：3歳児 体重15kg相当の1回投与量

保存条件：室温，30℃，75%RH，30℃，92%RH ※

観察項目及び観察日：外観 1, 2, 4, 7, 10, 14 及び 30 日後

※30℃，92%RHの条件下でホクナリンドライシロップ0.1%小児用（単味）を放置した際、液化したため、この条件での配合変化試験は行わなかった。

分類	配合薬剤					項目	観察結果 ()内は何日目を表す	配合変化の有無
	薬剤名 (一般名)	会社名	配合量	保存条件	保存期間			
225	ホクナリンドライシロップ0.1%小児用	マイラン EPD 合同会社	0.3 g	室温	30 日	対照	変化なし	—
				30℃, 75%RH	30 日	対照	変化なし	—
				30℃, 92%RH	30 日	対照	湿潤, 一部泥化(14), 液化(21)	—
112	セルシン散1% (ジアゼパム)	武田	0.16 g	室温	30 日	対照 配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	30 日	対照 配合	変化なし	○
	フェノバル散10% (フェノバルビタール)	藤永- 第一三共	0.1 g ※ ³	室温	30 日	対照 配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	30 日	対照 配合	変化なし	○
	セレナール散10% (オキサゾラム)	第一三共	0.04 g ※ ³	室温	30 日	対照 配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	30 日	対照 配合	変化なし	○
114	スルピリン (スルピリン)	(富士薬工)	0.1 g ※ ³	室温	14 日	対照 配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	14 日	対照 配合	変化なし 少湿, 一部液	×
	ボンタール細粒98.5% (メフェナム酸)	第一三共	0.1 g	室温	30 日	対照 配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	30 日	対照 配合	変化なし	○
	ボンタール散50% (メフェナム酸)	第一三共	0.2 g	室温	30 日	対照 配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	30 日	対照 配合	変化なし	○
118	幼児用PL配合顆粒 (サリチルアミド, アセトアミノフェン, 無水 カフェイン, プロメタジンメチレンジサリチル 酸塩)	塩野義	1.0 g	室温	14 日	対照 配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	14 日	対照 配合	変化なし	○
211	ネオフィリン原末 (アミノフィリン)	サンノーパ- エーザイ	0.06 g	室温	30 日	対照 配合	変化なし わずかに黄変(14), 黄変(21)	×
				30℃, 75%RH	30 日	対照 配合	変化なし 黄変(14)	×
	モノフィリン原末 (プロキシフィリン)	日医工	0.02 g ※ ³	室温	30 日	対照 配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	30 日	対照 配合	変化なし	○
222	フスタゾール散10% (クロベラスチンフェンジノ酸塩)	田辺三菱	0.05 g	室温	30 日	対照 配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	30 日	対照 配合	変化なし	○
	メジコン散10% (デキストロメトルファン臭化水素酸塩)	塩野義	0.06 g ※ ³	室温	30 日	対照 配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	30 日	対照 配合	変化なし	○
	メチエフ散10% (dL-メチルエフェドリン塩酸塩)	田辺三菱	0.1 g ※ ³	室温	30 日	対照 配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	30 日	対照 配合	変化なし	○
	dl-メチルエフェドリン塩酸塩散 10%【マルイ シ】 (dl-メチルエフェドリン塩酸塩)	丸石	0.1 g ※ ³	室温	30 日	対照 配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	30 日	対照 配合	変化なし	○

配合薬剤						項目	観察結果 ()内は何日目を表す	配合変化の有無
分類	薬剤名 (一般名)	会社名	配合量	保存条件	保存期間			
223	ピソルボン細粒2% (ブロムヘキシシン塩酸塩)	日本 ベーリンガー	0.04 g ^{※3}	室温	30日	対照 配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	30日	対照 配合	液化(4) 湿潤, 固化(4)	×
	ムコサールドライシロップ1.5% (アンプロキシソール塩酸塩)	日本 ベーリンガー	0.6 g ^{※4}	室温	30日	対照 配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	30日	対照 配合	変化なし	○
224	アスピリン散10% (チンピジンヒベンス酸塩)	田辺三菱	0.13 g	室温	30日	対照 配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	30日	対照 配合	変化なし	○
	アスピリンドライシロップ2% (チンピジンヒベンス酸塩)	田辺三菱	0.66 g	室温	30日	対照 配合	小塊	○
				30℃, 75%RH	30日	対照 配合	小塊(7), 固化(21) 小塊(4), 固化(21)	×
225	イノリン散1% (トリメトキノール塩酸塩)	田辺三菱	0.08 g ^{※3}	室温	30日	対照 配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	30日	対照 配合	変化なし	○
	テオドール顆粒20% (テオフィリン)	田辺三菱	1.0 g	室温	30日	対照 配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	30日	対照 配合	変化なし	○
	テオドールドライシロップ20% (テオフィリン)	田辺三菱	0.6 g	室温	30日	対照 配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	30日	対照 配合	変化なし	○
	テオロング顆粒50% (テオフィリン)	エーザイ	0.4 g	室温	30日	対照 配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	30日	対照 配合	変化なし	○
231	ラックビー-R散 (ビフィズス菌製剤)	興和- 興和創業	0.4 g ^{※3}	室温	30日	対照 配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	30日	対照 配合	変化なし	○
	ラックビー微粒N (ビフィズス菌製剤)	興和- 興和創業	0.4 g ^{※3}	室温	30日	対照 配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	30日	対照 配合	変化なし	○
	レベニン散 (菌株生乳酸菌配合剤)	わかもと	0.2 g	室温	30日	対照 配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	30日	対照 配合	変化なし	○
317	シナール配合顆粒 (アスコルビン酸 パントテン酸カルシウム)	塩野義	1.0 g ^{※3}	室温	30日	対照 配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	30日	対照 配合	変化なし	○
395	アクディーム細粒45% (塩化リゾチーム)	あすか製 薬 武田	0.04 g ^{※3}	室温	30日	対照 配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	30日	対照 配合	変化なし	○
	ノイチーム顆粒10% (塩化リゾチーム)	サンノーバ エーザイ	0.18 g ^{※3}	室温	30日	対照 配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	30日	対照 配合	変化なし	○
	レフトーゼ顆粒10% (塩化リゾチーム)	日本新薬	0.18 g	室温	30日	対照 配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	30日	対照 配合	変化なし	○

配合薬剤						項目	観察結果 ()内は何日目を表す	配合変化の有無
分類	薬剤名 (一般名)	会社名	配合量	保存条件	保存期間			
441	タベジール散1% (クレマスチンフマル酸塩)	ノバルティス	0.25 g	室温	14日	対照配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	14日	対照配合	変化なし	○
	テルギンGドライシロップ0.1% (クレマスチンフマル酸塩)	高田 -マルホ	0.25 g	室温	28日	対照配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	28日	対照配合	変化なし	○
	ベリアクチン散1% (シプロヘブタジン塩酸塩)	日医工	0.68 g ^{※3}	室温	14日	対照配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	14日	対照配合	変化なし	○
449	ザジテンドライシロップ0.1% (ケトチフェンフマル酸塩)	ノバルティス	0.45 g	室温	30日	対照配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	30日	対照配合	変化なし	○
	セルテクトドライシロップ2% (オキサミド)	協和発酵キリン	0.38 g	室温	30日	対照配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	30日	対照配合	変化なし	○
	リザベンドライシロップ5% (トラニラスト)	キッセイ	1.0 g ^{※4}	室温	30日	対照配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	30日	対照配合	変化なし	○
61	エリスロシンドライシロップ10% (エリスロマイシンエチルコハク酸エステル)	マイラン EPD 合同会社	1.0 g	室温	14日	対照配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	14日	対照配合	湿, 小塊	○
	クラリスドライシロップ10%小児用 (クラリスロマイシン)	大正 -大正富山	0.625 g	室温	14日	対照配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	14日	対照配合	変化なし	○
	ケフラル細粒小児用100 mg (セファクロ)	塩野義	1.5 g	室温	14日	対照配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	14日	対照配合	変化なし	○
	ケフレックスシロップ用細粒100 (セファレキシン)	塩野義	1.5 g	室温	14日	対照配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	14日	対照配合	変化なし	○
	L-ケフレックス顆粒 (セファレキシン)	塩野義	0.15 g	室温	14日	対照配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	14日	対照配合	変化なし	○
	サワシリン細粒 (アモキシシリン)	アステラス	1.5 g	室温	14日	対照配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	14日	対照配合	少湿→湿, 少塊 少湿→湿	○
	ジョサマイドドライシロップ10% (ジョサマイシンプロピオン酸エステル)	アステラス	1.5 g	室温	14日	対照配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	14日	対照配合	変化なし	○
	セフゾン細粒小児用10% (セフジニル)	アステラス	0.675 g	室温	14日	対照配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	14日	対照配合	変化なし	○
	トミロン細粒小児用10% (セフトラムピボキシル)	富山化学 -大正富山	0.675 g	室温	14日	対照配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	14日	対照配合	変化なし	○
	バナンドライシロップ5% (セフボドキシムプロキセチル)	第一三共 -GSK	0.9 g	室温	14日	対照配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	14日	対照配合	湿潤グラシン紙に付着 →更に湿潤	○ ^{※5}
フロモックス小児用細粒100 mg (セフカベンピボキシル塩酸塩)	塩野義	0.45 g	室温	14日	対照配合	湿潤, 固化	○	
			30℃, 75%RH	14日	対照配合	湿潤, 固化グラシン紙に付着(14)	×	

配合薬剤						項目	観察結果 ()内は何日目を表す	配合変化の有無
分類	薬剤名 (一般名)	会社名	配合量	保存条件	保存期間			
61	ホスミンドライシロップ200 (ホスホマイシンカルシウム)	Meiji Seika	1.5g	室温	14日	対照 配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	14日	対照 配合	変化なし	○
	ミノマイシン顆粒2% (ミノサイクリン塩酸塩)	ファイザー	1.5g	室温	14日	対照 配合	変化なし	○
				30℃, 75%RH	14日	対照 配合	変化なし	○

※3：添付文書に小児における用法・用量の記載なし

※4：配合量は、ホクナリンドライシロップおよび相手薬剤ともに体重10kg相当の小児1回投与量とした

※5：防湿保存すること

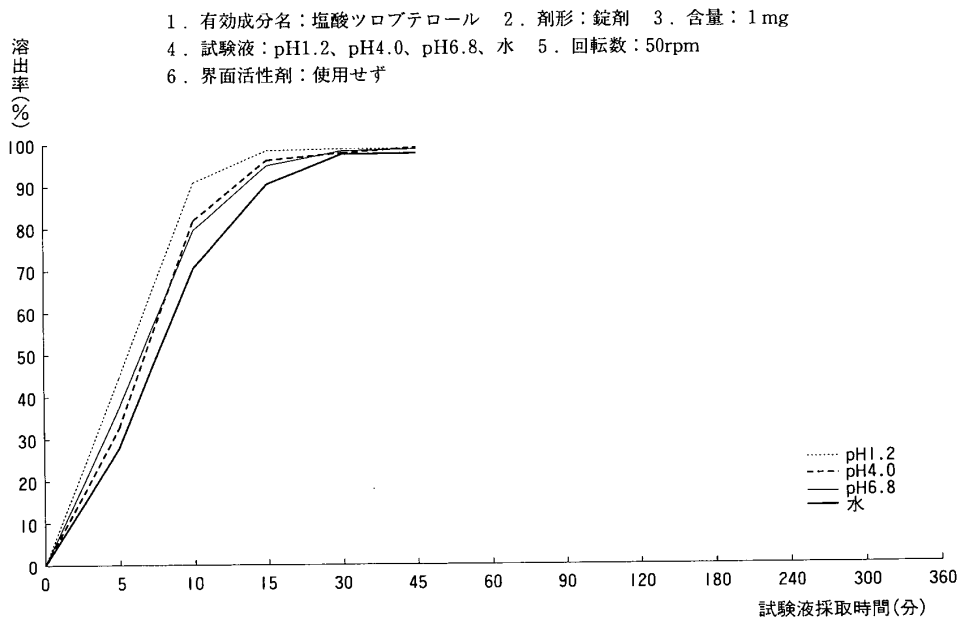
7. 混入する可能性のある夾雑物

1-phenyl-2-*tert*-butylaminoethanol (PTBAE)

8. 溶出試験

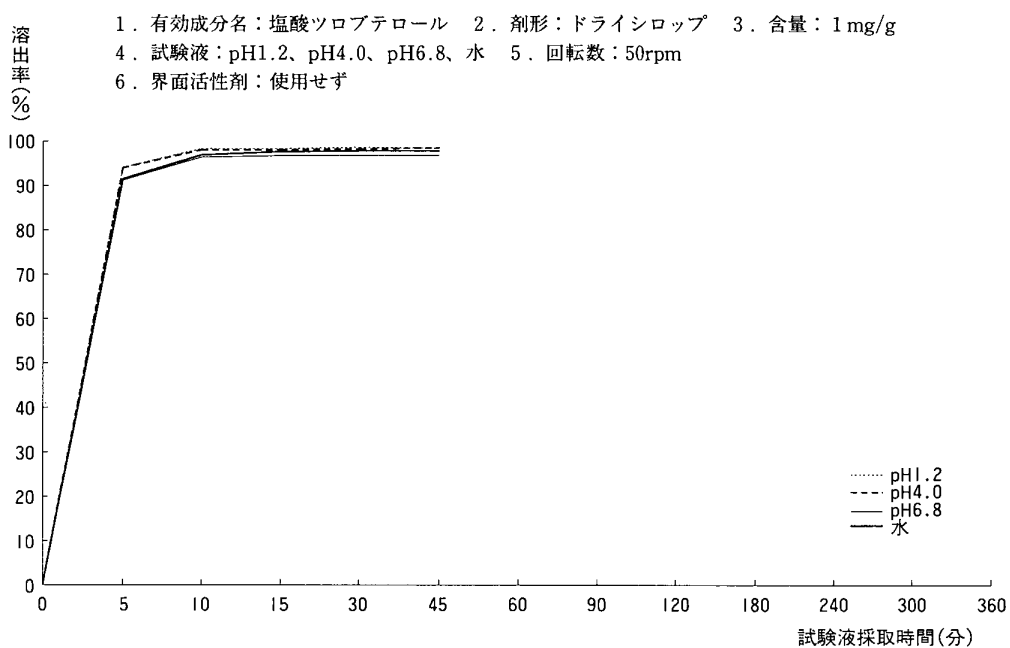
錠剤

「局外規」ツロブテロール塩酸塩錠の溶出試験による。すなわち、試験液に水 900mL を用い、溶出試験法第2法（パドル法）により毎分 50 回転で試験を行うとき、30 分間の溶出率は 85% 以上である。



ドライシロップ剤

「局外規」ツロブテロール塩酸塩ドライシロップの溶出試験による。すなわち、試験液に水 900mL を用い、溶出試験法第2法（パドル法）により毎分 50 回転で試験を行うとき、15 分間の溶出率は 85% 以上である。



9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

錠剤

- (1) 呈色反応
- (2) 薄層クロマトグラフ法
- (3) 日局 塩化物 (2) の定性反応

ドライシロップ剤

- (1) 呈色反応
- (2) 薄層クロマトグラフ法

11. 製剤中の有効成分の定量法

錠剤：HPLC 法

ドライシロップ剤：HPLC 法

12. 力価

該当しない

13. 容器の材質

錠剤

PTP 包装：PTP（ポリプロピレンフィルム＋アルミニウム箔）＋ピロシート＋紙箱

バラ包装：ガラス瓶＋ポリプロピレンキャップ＋紙箱

ドライシロップ剤

瓶：ポリエチレン瓶＋ポリエチレン中栓＋ポリプロピレンキャップ（乾燥剤付き）＋紙箱

分包：セロファンポリエチレンラミネートフィルム＋ピロシート＋紙箱

14. 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，喘息性気管支炎，肺気腫，珪肺症，塵肺症

2. 用法及び用量

ホクナリン錠 1 mg：

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40 mg/kg（ツロブテロール塩酸塩として0.04 mg/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	0.25～0.5 g (0.25～0.5 mg)
3 ～ 9歳未満	0.5 ～ 1 g (0.5 ～ 1 mg)
9 ～ 15歳	1 ～ 2 g (1 ～ 2 mg)

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

錠剤^{1～4)}

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)
肺気腫	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)

ドライシロップ剤^{5~15)}

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)

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

錠剤

目的	安全性，忍容性の検討
対象	健常成人 10 名
使用薬剤	1 錠中にツロブテロール塩酸塩 1 mg 含有する錠剤
投与方法	ツロブテロール塩酸塩 1 回 1 mg を 1 日 1 回投与から開始し，2 日おきに漸次増量（最大 1 回 4 mg を 1 日 2 回投与・累積投与量 42 mg）．投与期間は 10 日間．
評価項目	体温，呼吸数，脈拍数，血圧，心電図，臨床検査等
結果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1 例が 4 日目（1 回 2 mg を 1 日 1 回，累積投与量 6 mg）に高度の頭痛出現で中止 ・ 他の 9 例は予定投薬スケジュールを完了し，各種観察項目，臨床検査に影響は認められなかった。

注) 本剤の承認されている用法・用量は，成人 1 回 1 錠（ツロブテロール塩酸塩として 1 mg），1 日 2 回である。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

錠剤

目的	有用性，安全性，至適用量の検討
対象	成人気管支喘息患者 143 例
使用薬剤	1 錠中にツロブテロール塩酸塩 1 mg 含有する錠剤
投与方法	ツロブテロール塩酸塩として，1 回量 6 mg，1 日量 18 mg を超えない範囲で <ul style="list-style-type: none"> ・ 頓用試験（95 例） ・ 連用（1～42 日間）試験（48 例）
評価項目	臨床所見，副作用，臨床検査
結果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 頓用試験 「中等度改善以上」の改善率で 1 回 2 mg 投与の群に高い改善率がみられたが，「軽度改善以上」では用量間に大きな差は認められなかった。 副作用については，2 mg と 3 mg との間に大きな差があり，1 mg と 2 mg とでは，1 mg で低かった。脈拍および血圧については，5 mg 投与で増加が認められたが，他の用量では大きな変化は認められなかった。 ・ 連用試験 1 mg × 2 回/日投与でも良好な改善率が得られた。 副作用は 1 mg × 2 回/日，2 mg × 2 回/日投与で出現率が低かった。 ・ 結果として，1 回 2 mg，1 日 2 回投与で速効的かつ確実な薬効が期待できるが，より以上の安全性を考慮した 1 回 1 mg，1 日 2 回投与でもほぼ同等の効果が得られる可能性が示唆された。

注) 本剤の承認されている用法・用量は，成人 1 回 1 錠（ツロブテロール塩酸塩として 1 mg），1 日 2 回である。

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

錠剤¹⁾

目的	有用性, 安全性, 至適用量の検討
対象	慢性閉塞性肺疾患患者 57 例
使用薬剤	1 錠中にツロブテロール塩酸塩 1 mg 含有する錠剤及びプラセボ錠剤
投与方法	ツロブテロール塩酸塩 1 回 1 mg を 1 日 2 回, 朝夕食後投与 (A 群) ツロブテロール塩酸塩 1 回 2 mg を 1 日 2 回, 朝夕食後投与 (B 群) プラセボ錠 1 日 2 回, 朝夕食後投与 (P 群) 投与期間は各 1 週間
評価項目	臨床所見, 副作用, 臨床検査
結果	・有用度: A 群及び B 群は P 群より有意に優れていた。 ・安全度: 3 群間に有意差は認められなかった。 また, A 群と B 群の比較においては, 改善度・安全性について有意差を認めなかった。

注) 本剤の承認されている用法・用量は, 成人 1 回 1 錠 (ツロブテロール塩酸塩として 1 mg), 1 日 2 回である。

ドライシロップ剤^{16~26)}

〈参考: 小児における用量設定試験〉

目的	有用性, 安全性, 至適用量の検討
対象	小児気管支喘息患者 156 例 気管支炎 (小児) 患者 18 例 喘息性気管支炎 (小児) 患者 121 例 計 295 例
使用薬剤	1 g 中にツロブテロール塩酸塩 1 mg 含有するドライシロップ剤
投与方法	ツロブテロール塩酸塩として, 1 回量は下記のとおりで 1 日 2 回投与 (成人 1 日 2 mg (1 日 0.04 mg/kg) を基準) ・0.5~3 歳未満: 0.125~0.25 mg ・3~9 歳未満: 0.25~0.5 mg ・9~15 歳: 0.5~1 mg
評価項目	臨床所見, 副作用, 臨床検査
結果	改善率 (軽度改善以上) ・小児気管支喘息: 83.3% (130 例/156 例) ・気管支炎: 94.4% (17 例/18 例) ・喘息性気管支炎: 92.6% (112 例/121 例)

2) 比較試験^{27,28)}

錠剤

慢性閉塞性肺疾患 (気管支喘息, 慢性気管支炎) に対して, 本剤及び対照薬を用いて, 1 回 1 mg 頓用及び 1 回 1 mg 1 日 2 回の連用で二重盲検比較試験を実施し, 本剤の有効性が認められた。

3) 安全性試験^{29~31)}

錠剤

目的	有用性，安全性の検討
対象	気管支喘息患者 61 例
使用薬剤	1 錠中にツロブテロール塩酸塩 1 mg 含有する錠剤
投与方法	ツロブテロール塩酸塩として，1 日 2 mg ないし 4 mg を投与 投与期間は 3～19 ヶ月（平成 8.1 ヶ月）
評価項目	臨床所見，副作用，臨床検査，薬物依存性，耐薬性
結果	副作用 ・ 61 例中 7 例（11.5%）に手指振戦，うち 1 例に心悸亢進を併発したが，いずれも減量もしくは投与中止を要するものではなかった。 臨床検査 ・ 全例に投与期間中，一般臨床検査を数回行ったが，本剤に起因する異常所見は認められなかった。 また，投与終了後に薬物依存性及びに耐薬性について追跡調査した結果，依存性や耐薬性が懸念される報告はなかった。

注) 本剤の承認されている用法・用量は，成人 1 回 1 錠（ツロブテロール塩酸塩として 1 mg），1 日 2 回である。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

以下に示す調査は，「新医薬品の再審査の申請のために行う使用の成績等に関する調査の実施方法に関するガイドライン」（1993 年 6 月 28 日薬安第 54 号）又は「医療用医薬品の使用成績調査等の実施方法に関するガイドライン」（1997 年 3 月 27 日薬安第 34 号）により実施された調査ではない。

6 年間（1981 年 5 月 1 日～1987 年 4 月 30 日）の調査症例は，錠剤 4,974 例，ドライシロップ剤 5,877 例の計 10,851 例であった。それぞれの剤形について，気管支喘息，慢性気管支炎，喘息性気管支炎，肺気腫，珪肺症，塵肺症の疾患別に，性，年齢，1 日投与量，総投与量，使用期間，併用薬の有無に関して解析を行った。1 日投与量，使用期間等，有意差の認められた項目はあったものの，本剤の有効性に影響を与える因子は認められなかった。

2) 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

該当しない

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錠剤³²⁾

気管支喘息患者に本剤1錠（ツロブテロール塩酸塩として1mg）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³³⁾

気管支喘息患児に本剤20mg/kg（ツロブテロール塩酸塩として0.02mg/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。

2) 実験的喘息抑制作用³⁴⁾

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ロルプレナリンよりも強かった（モルモット）。

ヒスタミン、アセチルコリン及びアレルギー喘息に対する抑制効果

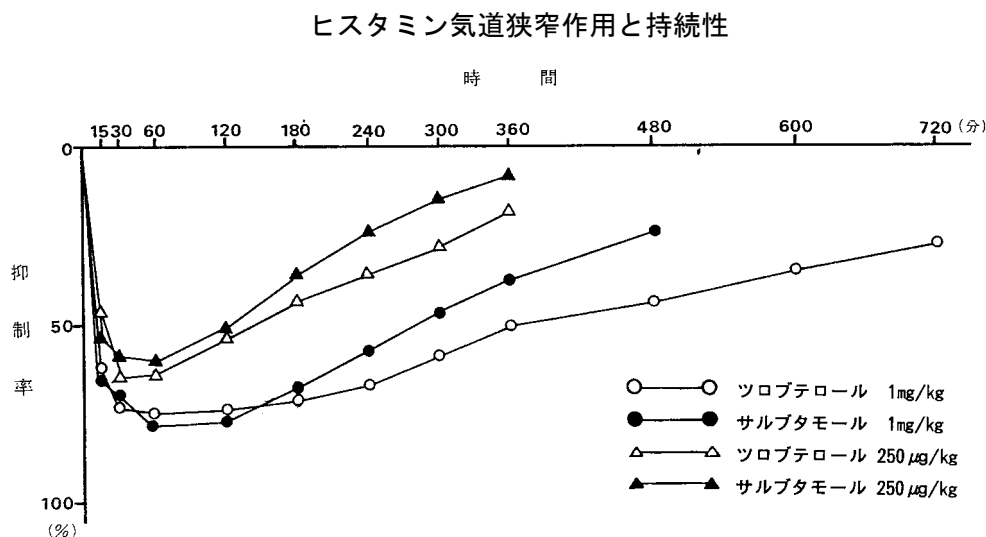
（モルモット，p.o.）

喘息誘発物質 被検薬	ヒスタミン (0.25%)		アセチルコリン (0.5%)		卵白アルブミン (5%*)	
	ED ₅₀ (mg/kg)	効力比 (対ツロブテロール)	ED ₅₀ (mg/kg)	効力比 (対ツロブテロール)	ED ₅₀ (mg/kg)	効力比 (対ツロブテロール)
ツロブテロール	0.37	1.00	1.52	1.00	3.24	1.00
イソプロテレノール	>5.0	<0.07	>5.0	<0.30	>5.0	<0.65
サルブタモール	2.76	0.13	3.65	0.42	3.82	0.85
クロルプレナリン	1.07	0.35	2.64	0.58	7.92	0.41

※5%卵白アルブミン水溶液の筋注によって感作したモルモットを用いた。

3) 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、p.o.）。



4) 気管筋に対する作用選択性³⁵⁾

β_2 作用としての気管支拡張作用と β_1 作用としての心拍数増加作用の比率はイソプロテレノールの約20倍、サルブタモールの約2倍であり、他の類似薬物に比べ、はるかに気管筋選択的であった（イヌ、i.v.）。

また、摘出標本においても、はるかに気管筋選択的であった（モルモット）。

イヌ生体内実験での気管支拡張作用と心拍数増加作用との比較

被 検 薬	気管支拡張作用 ED ₅₀ (µg/kg)	心拍数増加作用 ED ₅₀ (µg/kg)	ED ₁₀ /ED ₅₀	気管筋に対する選択性	
				対イソプロテレノール	対ツロブテロール
ツロブテロール	50	118	2.36	19.7	1.00
イソプロテレノール	0.58	0.068	0.12	1.0	0.05
サルブタモール	2.2	2.65	1.20	10.0	0.51
クロルプレナリン	160	67.0	0.42	3.5	0.18

モルモット摘出標本での気管筋弛緩効果と心臓興奮作用との比較

被 検 薬	気管筋弛緩効果		心臓興奮作用 ED ₁₅ (M)	ED ₁₀ /ED ₅₀	気管筋に対する選択性	
	ED ₅₀ (M)	pD ₂			対イソプロテレノール	対ツロブテロール
ツロブテロール	1.26 × 10 ⁻⁸	7.90	2.82 × 10 ⁻⁶	224	25.3	1.00
イソプロテレノール	1.59 × 10 ⁻⁹	8.80	1.41 × 10 ⁻⁸	8.87	1.00	0.04
サルブタモール	6.31 × 10 ⁻⁹	8.20	7.94 × 10 ⁻⁸	12.6	1.42	0.06
クロルプレナリン	2.51 × 10 ⁻⁷	6.60	8.91 × 10 ⁻⁷	3.55	0.40	0.02

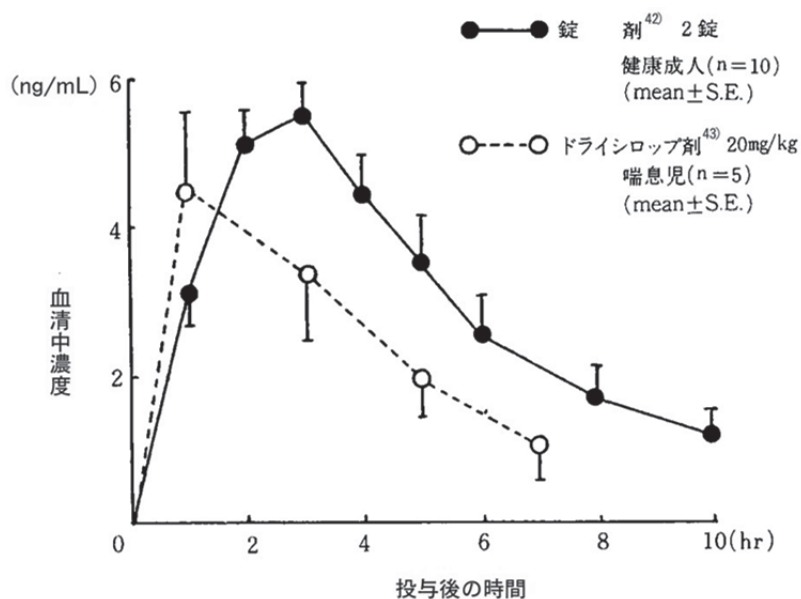
5) 気管繊毛運動促進作用及び鎮咳作用³⁴⁾

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

ホクナリン経口投与後の血清中濃度



剤形	投与量	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0~10} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
錠剤 ^{注)} (ツロブテロール塩酸塩)	2錠 (2 mg)	10	6	3	30.5	3.19
ドライシロップ剤 (ツロブテロール塩酸塩)	20 mg/kg (20 μg/kg)	5	4.46	1	—	3.56

注) 本剤の承認された1回用量は1mgである。

(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

Tmax: 3 hr (錠 2錠単回投与)

Tmax: 1 hr (ドライシロップ 20 mg/kg単回投与)

(3) 通常用量での血中濃度

Cmax: 6 ng/mL (錠 2錠単回投与)

Cmax: 4.46ng/mL (ドライシロップ 20 mg/kg単回投与)

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

VII-1 参照

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

^{14}C -ツロブテロール塩酸塩の血清蛋白(ヒト)への結合率は *in vitro* で、 $28.14 \pm 1.53\%$ (mean \pm S. E.) であった。

3. 吸収^{36,37)}

健常成人 10 名にツロブテロール塩酸塩 1 mg錠、2錠^{注)}を単回経口投与した場合、投与後 3 時間に最高血中濃度に達し、気管支喘息患児 5 名(6~11 歳)にツロブテロール塩酸塩 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回経口投与した場合、投与後 1 時間に最高血中濃度に達したことから、消化管からの吸収は比較的速やかであると考えられた。

注) 本剤の承認された成人 1 回用量は 1 mg である。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉³⁸⁾

ラットに ^{14}C -ツロブテロール塩酸塩 10 mg/kg を単回経口投与した。脳内の放射能濃度を測定したところ、投与 3 時間後に最も高い値を示し、血漿中濃度の約 1/7 であった。

マウスに ^{14}C -ツロブテロール塩酸塩 45 mg/kg を単回経口投与した。脳内の放射能濃度を測定したところ、投与 0.5 時間後に最も高い値を示し、血漿中濃度の約 4/5 であった。

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

〈参考〉³⁸⁾

妊娠ラットに ^{14}C -ツロブテロール塩酸塩 10 mg/kg を単回経口投与した。胎盤では母獣血漿より高い濃度を示したが、胎児および羊水では低く、母獣血漿と同様な濃度推移により減少した。

また、妊娠マウスの全身オートラジオグラフィーでは、胎児、胎盤にはほとんど放射能の移行は認められなかった。

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

〈参考〉

母獣(ラット)に ^{14}C -ツロブテロール塩酸塩を 10 mg/kg を経口投与後、同居させた新生仔を所定時間毎に取り出し、洗浄後ホモジナイズして放射能を測定した結果、乳汁中への移行が認められた。

(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〉³⁸⁾

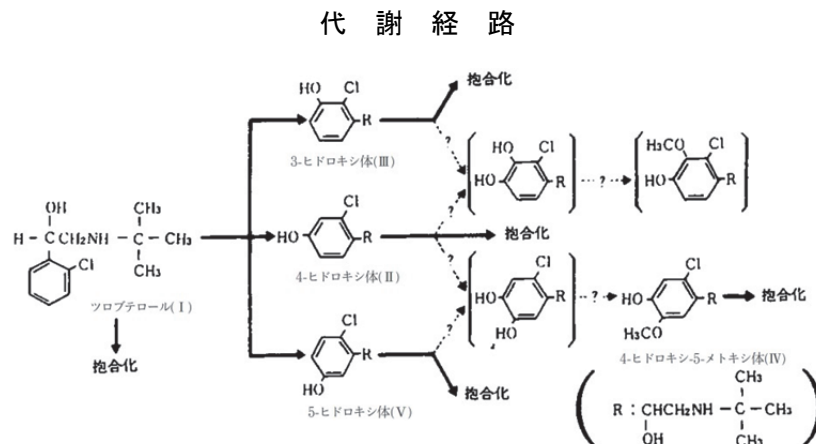
マウスに ^{14}C -ツロブテロール塩酸塩 10 及び 45 mg/kg を経口投与し、組織内分布を検討した結果、10, 45 mg/kg の経口投与群ともよく似た分布を示し、0.5~1 時間で高い濃度を示し、その後速やかに消失した。24 時間以後わずかに放射能が認められた組織として肝臓、腎臓があり、他の組織ではほとんど消失していた。

また、ラットにおいて検討したところ、いずれの時間とも肝臓、小腸、腎臓に高い放射能が認められ、他の組織としては、肺に若干の移行が認められた。また気管において長時間にわたって一定量の放射能が持続した。

5. 代謝³⁹⁾

(1) 代謝部位及び代謝経路

健常成人 3 名に本剤 1 錠（ツロブテロール塩酸塩として 1 mg）を経口投与したところ、主な尿中代謝物は未変化体、3-ヒドロキシ体、4-ヒドロキシ体、5-ヒドロキシ体、4-ヒドロキシ-5-メトキシ体またはそれらの抱合体であった。推定代謝経路を下図に示す。



(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

代謝物の一つである 4-ヒドロキシ体（II）にはツロブテロール塩酸塩以上に強力な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³⁹⁾

(1) 排泄部位

主として尿中

(2) 排泄率

健常成人3名にツロブテロール塩酸塩1mgを経口投与したとき、投与後32時間までに尿中に41.2%が排泄された。

(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

（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〕

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ので、使用が過度にならないように注意すること。

【解説】（重要な基本的注意(1)(2)部：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 エピネフリン 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 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) 重大な副作用と初期症状

<p>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。</p>

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。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までの調査, 再審査制度に基づく使用成績調査及び追加効能・効果申請資料の集計

時 期	錠 剤	ドライシロップ剤	合計
調 査 症 例 数	11,634	11,924	23,558
副 作 用 発 現 症 例 数	603	101	704
副 作 用 発 現 件 数	849	156	1,005
副 作 用 発 現 症 例 率	5.18%	0.85%	2.99%

種 類	錠 剤	ドライシロップ剤	合計 (%)
皮膚器官付属障害			
発疹	3 (0.03)	5 (0.04)	8 (0.03)
そう痒感	5 (0.04)	4 (0.03)	9 (0.04)
蕁麻疹	0	2 (0.02)	2 (0.01)
多形滲出性紅斑	0	1 (0.01)	1 (0.004)

種 類	錠 剤	ドライシロップ剤	合計 (%)
中枢・末梢神経系障害			
振戦	332 (2.85)	36 (0.30)	368 (1.56)
頭痛 (頭重)	22 (0.19)	5 (0.04)	27 (0.11)
めまい (ふらつき)	33 (0.28)	9 (0.08)	42 (0.18)
嗄声	2 (0.02)	0	2 (0.01)
眼振	0	1 (0.01)	1 (0.004)
緊張亢進	2 (0.02)	1 (0.01)	3 (0.01)
知覚減退 (しびれ感)	1 (0.01)	1 (0.01)	2 (0.01)
自律神経系障害			
口渇	29 (0.25)	3 (0.03)	32 (0.14)
発汗	3 (0.03)	0	3 (0.01)
その他の特殊感覚			
苦味	2 (0.02)	0	2 (0.01)
精神障害			
不眠	8 (0.07)	1 (0.01)	9 (0.04)
眠気	1 (0.01)	0	1 (0.004)
神経過敏	1 (0.01)	0	1 (0.004)
あくび	1 (0.01)	0	1 (0.004)
胃腸系障害			
嘔気・悪心	27 (0.23)	16 (0.13)	43 (0.18)
食欲不振	18 (0.15)	5 (0.04)	23 (0.10)
下痢	6 (0.05)	7 (0.06)	13 (0.06)
胃不快感	26 (0.22)	5 (0.04)	31 (0.13)
胃膨満	2 (0.02)	0	2 (0.01)
胸やけ	2 (0.02)	0	2 (0.01)
腹痛	1 (0.01)	1 (0.01)	2 (0.01)
胃腸障害	1 (0.01)	0	1 (0.004)
便秘	1 (0.01)	0	1 (0.004)
口唇炎	1 (0.01)	0	1 (0.004)
舌痛	1 (0.01)	0	1 (0.004)
嘔吐	0	1 (0.01)	1 (0.004)
心拍数・心リズム障害			
心悸亢進	250 (2.15)	35 (0.29)	285 (1.21)
不整脈	9 (0.08)	0	9 (0.04)
頻脈	1 (0.01)	2 (0.02)	3 (0.01)
呼吸器系障害			
鼻血	2 (0.02)	0	2 (0.01)
鼻閉	1 (0.01)	0	1 (0.004)

種 類	錠 剤	ドライシロップ剤	合計 (%)
一般的全身障害			
顔面潮紅	26 (0.22)	8 (0.07)	34 (0.14)
全身倦怠感	15 (0.13)	5 (0.04)	20 (0.08)
熱感	9 (0.08)	1 (0.01)	10 (0.04)
胸痛	3 (0.03)	1 (0.01)	4 (0.02)
発熱	1 (0.01)	0	1 (0.004)
寒気	1 (0.01)	0	1 (0.004)

(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

6年間(1981年5月1日～1987年4月30日)の調査症例は, ホクナリン錠1mg 4,974例, ホクナリンドライシロップ0.1%小児用5,877例の計10,851例であった。

錠剤では, 4,974例中副作用が報告されたのは173例(3.48%), 215件(4.32%)であり, 承認時の993例中170例(17.12%), 245件(24.67%)に対し, 発現率は約1/5であった。

ドライシロップ剤では, 5,877例中副作用が報告されたのは44例(0.75%), 67件(1.14%)であり, 承認時の295例中4例(1.36%), 4件(1.36%)に対し, 発現率は約1/2であった。

基礎疾患別副作用発現率 (錠剤)

基礎疾患	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率 (%)	検定結果
気管支喘息	1696	59	74	3.48	$\chi^2_0 = 6.959$ (d. f. = 5) N. S.
慢性気管支炎	566	20	25	3.53	
喘息性気管支炎	515	11	12	2.14	
肺気腫	75	0	0	0.00	
珪肺症	26	0	0	0.00	
塵肺症	30	0	0	0.00	
上記複合	1606	62	78	3.86	
その他	460	21	26	4.57	

基礎疾患別では, 肺気腫, 珪肺症, 塵肺症では発現率は0%であるが, 気管支喘息, 慢性気管支炎, 喘息性気管支炎では2.14～3.53%, その他の疾患では4.57%と若干高かったが, 検定の結果, 有意差は認められなかった。

合併症有無別副作用発現率 (錠剤)

合併症有無	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率 (%)	検定結果	
合併症なし	3407	115	141	3.38	$\chi^2_0 = 0.250$ (d. f. = 1) N. S.	
合併症あり	1567	58	74	3.70		
※ 内 訳	心疾患	332	16	22		4.82
	高血圧	633	26	36		4.11
	糖尿病	114	3	3		2.63
	甲状腺機能亢進症	10	1	1		10.00
その他	805	33	40	4.10		

※重複集計

合併症有無別では, 合併症なしで3.38%, ありで3.70%の発現率であり, 検定の結果,

有意差は認められなかった。また、合併症ありの内訳として慎重投与疾患と「その他」で疾患で比較すると、心疾患、高血圧、その他で約4%と同様な発現率であった。

基礎疾患別副作用発現率（ドライシロップ剤）

基礎疾患	症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率 (%)	検定結果
気管支喘息	2061	25	35	1.21	$\chi^2_0 = 18.749$ *** (d. f. = 4) 気管支喘息 > 喘息性気管支炎 慢性気管支炎 > 喘息性気管支炎
慢性気管支炎	166	3	4	1.81	
喘息性気管支炎	2001	3	4	0.15	
肺気腫	11	0	0	0.00	
珪肺症	0	0	0	0.00	
塵肺症	10	0	0	0.00	
上記複合	682	7	17	1.03	
その他	946	6	7	0.63	

基礎疾患別では、肺気腫、塵肺症では発現率は0%、喘息性気管支炎では0.15%、気管支喘息、慢性気管支炎では各々1.21%、1.81%であった。検定の結果、有意差が認められ ($P < 0.001$)、喘息性気管支炎は気管支喘息又は慢性気管支炎より有意に発現率が低かった。これは喘息性気管支炎が幼児に多いのに対して、気管支喘息、慢性気管支炎は年長児、成人が多いという年齢構成に由来するものと考えられる。即ち、小児と成人における副作用としての認識（表現能力）の相違によるものと考えられる。

合併症有無別副作用発現率（ドライシロップ剤）

合併症有無	症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率 (%)	検定結果	
合併症なし	5129	32	44	0.62	$\chi^2_0 = 7.176$ *** (d. f. = 1)	
合併症あり	748	12	23	1.60		
※内訳	心疾患	108	3	8		2.78
	高血圧	110	3	8		2.73
	糖尿病	12	0	0		0.00
	甲状腺機能亢進症	2	0	0		0.00
その他	589	9	19	1.53		

※重複集計

合併症有無別では、合併症なしで0.62%、ありで1.60%の発現率であり、検定の結果、合併症のありがなしより有意に発現率が高かった ($P < 0.01$)。また、合併症ありの内訳として慎重投与疾患と「その他」の疾患で比較すると、心疾患、高血圧が各々約2.7%、「その他」の疾患が1.5%であり、心疾患、高血圧合併患者で若干発現率が高かった。これは心疾患、高血圧合併患者のうち1例を除いて全て16才以上であり、年齢の要因が関与していると考えられる。

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

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

その他の副作用（抜粋）

	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注)}		そう痒感，発疹等

注) 症状が認められた場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

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

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

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

〔妊娠中の投与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。〕

11. 小児等への投与

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。

[「重要な基本的注意」の項 (3)より]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

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ので，使用が過度にならないように注意すること。

[「重要な基本的注意」の項 (4)より]

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

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）。

15. その他の注意

該当資料なし

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⁴⁰⁾

高用量で軽度の抑制が認められたが、低用量ではほとんど影響は認められなかった。(イヌ, ウサギ, ネコ, マウス)

(2) 末梢神経系に対する作用^{34, 35, 40)}

摘出回腸及び摘出子宮の収縮抑制, 小腸自動運動及び腸管輸送能の軽度抑制が認められたが, これらの作用は β 受容体興奮による腸管弛緩の結果と推察される(ウサギ, モルモット, ラット, マウス)。

また, 高用量では軽度の局所麻酔及び摘出輸精管の軽度収縮が認められた(モルモット)。

(3) その他⁴⁰⁾

高用量で抗潰瘍作用, 抗炎症作用(ラット)及び尿量の減少(マウス)が認められた。

一方, 血中遊離脂肪酸及び糖の増加が認められたが, 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 受容体興奮によるものと推察される(ウサギ)。

また, 胃粘膜, 血液凝固能には何ら影響は認められなかった。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験³⁴⁾

動物	系統	性	LD ₅₀ (mg/kg)			
			経口	皮下	腹腔内	静脈内
マウス	ddk	雄	305	170	97	40
		雌	243	121	76	40
ラット	Wistar	雄	850	417	117	43
		雌	780	349	104	42

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性⁴¹⁾

ラットに6~450 mg/kg/日を1ヵ月間連続経口投与した試験において, 150 mg/kg/日以上の高用量において途中死亡例, 回復性の心臓及び肺臓重量増加, 肺の軽度うっ血などが認められた。50 mg/kg/日以下の投与群では, 特記すべき症状や異常所見は認められなかった。

2) 慢性毒性⁴²⁾

ラットに9~150 mg/kg/日を12ヵ月間連続経口投与した試験において, 最大無作用量は9 mg/kg/日(臨床用量の約225倍)と推定され, 用量作用相関の認められた所見は途中死亡の増加, 回復性の心筋の繊維化及び肥大, 肺うっ血, 肺浮腫, 気管支内腔の拡張などであった。

(3) 生殖発生毒性試験^{43~47)}

妊娠マウスに4~40 mg/kg/日, 妊娠ウサギに5~40 mg/kg/日を器官形成期に経口投与し

たが催奇形性は認められなかった。

また、ラットに5～75 mg/kg/日を生殖サイクルの全段階（妊娠前，妊娠初期，器官形成期，周産期及び授乳期）にわたって投与し，その影響を検討した結果，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。

一方，次世代への生殖能力，繁殖能力にも影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 心毒性⁴⁸⁾

ラットにツロブテロール塩酸塩とその類似薬物各々17～150 mg/kg/日を1ヵ月間連続経口投与したところ，いずれにおいても心重量増加が認められ，その程度はイソプロテレノール≫サルブタモール≧テルブタリン>クロルプレナリン≧ツロブテロールであった。また，投与期間中，イソプロテレノール投与群の心電図では心筋障害を示唆する波形変化が認められたが，他の投与群では認められなかった。

2) 身体依存性

認められなかった（ラット）。

3) 抗原性

認められなかった（モルモット）。

4) 突然変異原性

認められなかった（細菌）。

5) 局所刺激性

認められなかった（ウサギ）。

6) 溶血性⁴⁰⁾

認められなかった（ウサギ）。

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：錠剤 5年

ドライシロップ剤 5年

製品の外箱に表示

これを定めた基準：製剤の安定性の項（p. 6, 7）参照

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

該当しない

4. 承認条件

該当しない

5. 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：100 g，500 g

分包：0.5 g × 1,120包

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ベラチン錠 1mg，ベラチンドライシロップ小児用 0.1%（田辺三菱）

同効薬：プロカテロール塩酸塩水和物

フェノテロール臭化水素酸塩

ホルモテロールフマル酸塩

クレンブテロール塩酸塩

テルブタリン硫酸塩

サルブタモール硫酸塩

トリメトキノール塩酸塩

サルメテロールキシナホ酸塩 等

7. 国際誕生年月日

1981年5月1日

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号）通知に基づき、2005 年 3 月医療事故防止対策として販売名を「ホクナリン錠」「ホクナリンドライシロップ」から「ホクナリン錠 1 mg」「ホクナリンドライシロップ 0.1%小児用」に変更した。

1) ホクナリン錠／ドライシロップ

ホクナリン錠

承認年月日：昭和 56 年（1981 年）5 月 1 日

承認番号：（56AM）562

ホクナリンドライシロップ

承認年月日：昭和 56 年（1981 年）5 月 1 日

承認番号：（56AM）564

2) ホクナリン錠 1 mg／ドライシロップ 0.1%小児用

ホクナリン錠 1 mg

承認年月日：平成 17 年（2005 年）3 月 2 日

承認番号：21700AMZ00232000

ホクナリンドライシロップ 0.1%小児用

承認年月日：平成 17 年（2005 年）2 月 21 日

承認番号：21700AMZ00116000

9. 薬価基準収載年月日

1) ホクナリン錠／ドライシロップ

1981 年 9 月 1 日

2) ホクナリン錠 1 mg／ドライシロップ 0.1%小児用

2005 年 6 月 10 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

効能・効果追加年月日：平成元年（1989 年）12 月 18 日

追加効能・効果：急性気管支炎

11. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：平成元年（1989 年）3 月 1 日

薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否理由）のいずれも該当しないとの結果を得た。

12. 再審査期間

1981 年 5 月 1 日～1987 年 4 月 30 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

ホクナリン錠 1 mg : 2259002F1065

ホクナリンドライシロップ 0.1%小児用 : 2259002R1061

15. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 塩田憲三 他：臨床と研究, 55 (3), 868 (1978)
- 2) 足立 満 他：Prog. Med. 6 (10), 2850 (1986)
- 3) 高瀬恵一郎 他：Prog. Med. 6 (10), 2869 (1986)
- 4) 杉山幸比古 他：薬理と治療, 14 (8), 5381 (1986)
- 5) 本多正直：小児科臨床, 34 (7), 1783 (1981)
- 6) 野呂忠夫 他：現代の診療, 23 (6), 861 (1981)
- 7) 山田耕一郎 他：基礎と臨床, 15 (12), 6017 (1981)
- 8) 平谷美智夫 他：Prog. Med. 1 (1), 156 (1981)
- 9) 一色保夫：小児科臨床, 35 (1), 197 (1982)
- 10) 高嶋 章 他：Prog. Med. 3 (1), 113 (1983)
- 11) 岡 洋瑚 他：現代の診療, 25 (6), 809 (1983)
- 12) 石黒和正：Prog. Med. 6 (10), 2860 (1986)
- 13) 谷口昂 他：基礎と臨床, 23 (3), 1150 (1989)
- 14) 岩崎栄作 他：Prog. Med. 6 (9), 2686 (1986)
- 15) 武内可尚 他：基礎と臨床, 20 (12), 6577 (1986)
- 16) 小林文雄 他：現代の診療, 20 (3), 335 (1978)
- 17) 広岡幸祐：現代の診療, 20 (4), 515 (1978)
- 18) 安田勲次：現代の診療, 20 (4), 483 (1978)
- 19) 江頭洋祐：現代の診療, 20 (4), 527 (1978)
- 20) 国分信弥：現代の診療, 20 (3), 319 (1978)
- 21) 南場一郎 他：現代の診療, 20 (4), 509 (1978)
- 22) 小林 寿：薬物療法, 11 (5), 507 (1978)
- 23) 詹 幸雄 他：現代の診療, 20 (4), 617 (1978)
- 24) 稲名市郎 他：現代の診療, 20 (4), 637 (1978)
- 25) 小田良彦 他：現代の診療, 20 (4), 623 (1978)
- 26) 中川隆一 他：現代の診療, 20 (4), 629 (1978)
- 27) 伊藤和彦 他：日本胸部臨床, 38 (4), 317 (1979)
- 28) 伊藤和彦 他：診療と新薬, 16 (1), 17 (1979)
- 29) 中沢次夫 他：薬理と治療, 5 (12), 3627 (1977)
- 30) 無江季次 他：現代の診療, 20 (4), 467 (1978)
- 31) 谷本晋一：現代の診療, 20 (4), 461 (1978)
- 32) 渡辺勝之延：現代の診療 25 (2), 325 (1983)
- 33) 古賀龍夫 他：医学と薬学 6 (5), 1385 (1981)
- 34) S.Kubo et al. : *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 25 (7), 1028 (1975)
- 35) S.Kubo et al. : *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 27 (7), 1433 (1977)
- 36) K.Matsumura et al. : *J.Chromatogr.* 230, 148 (1982)
- 37) 田島公夫 他：小児科臨床, 36 (2), 349 (1983)
- 38) 上坂征夫 他：医薬品研究, 7 (4), 548 (1976)
- 39) K.Matsumura et al. : *J.Chromatogr.* 222, 53 (1981)
- 40) I.Uesaka et al. : *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 27 (7), 1439 (1977)
- 41) 久保信治 他：応用薬理 13 (3), 297 (1977)
- 42) 久保信治 他：応用薬理 13 (3), 317 (1977) 4
- 43) 鶴崎孝男 他：基礎と臨床 11 (2), 427 (1977)
- 44) 鶴崎孝男 他：基礎と臨床 8 (10), 3028 (1974)
- 45) 鶴崎孝男 他：基礎と臨床 11 (2), 439 (1977)
- 46) 川名誠司 他：基礎と臨床 11 (4), 1157 (1977)
- 47) 鶴崎孝男 他：基礎と臨床 11 (7), 1917 (1977)
- 48) 山田 澄 他：応用薬理 13 (4), 469 (1977)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

主な外国での発売状況

国名	販売名	会社	剤型
アフガニスタン	Bremax	Abbott Laboratories (Pakistan) Ltd.	錠剤
			シロップ剤
パキスタン	Bremax	Abbott Laboratories (Pakistan) Ltd.	錠剤
			シロップ剤

X III. 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

