

	ツロブテロール テープ0.5mg「久光」	ツロブテロール テープ1mg「久光」	ツロブテロール テープ2mg「久光」
承認番号	30100AMX00072000	30100AMX00073000	30100AMX00074000
販売開始	2006年7月		

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

ツロブテロールテープ 0.5mg「久光」 TULOBUTEROL Tapes 0.5mg「Hisamitsu」

ツロブテロールテープ 1mg「久光」 TULOBUTEROL Tapes 1mg「Hisamitsu」

ツロブテロールテープ 2mg「久光」 TULOBUTEROL Tapes 2mg「Hisamitsu」

処方箋医薬品[※]

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

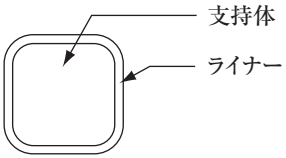
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ツロブテロール テープ0.5mg 「久光」	ツロブテロール テープ1mg 「久光」	ツロブテロール テープ2mg 「久光」
有効成分	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
添加剤	アクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸ドデシル共重合体、スクワラン、パルミチン酸イソプロピル		

3.2 製剤の性状

販売名	ツロブテロール テープ0.5mg 「久光」	ツロブテロール テープ1mg 「久光」	ツロブテロール テープ2mg 「久光」
外観・性状	白色の四隅が丸い四角形の粘着テープ剤で、膏体面は透明のライナーで覆われている。		
外形			
大きさ	1.6cm×1.6cm	2.25cm×2.25cm	3.2cm×3.2cm
識別コード	HP3140T	HP3141T	HP3142T

4. 効能又は効果

下記疾患の気道閉塞性障害に基づく呼吸困難など諸症状の緩解

気管支喘息、急性気管支炎、慢性気管支炎、肺気腫

5. 効能又は効果に関連する注意

〈気管支喘息〉

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。

6. 用法及び用量

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。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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。

8.2 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。

〈気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫〉

8.3 気管支喘息、慢性気管支炎又は肺気腫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、疾患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こと。

〈気管支喘息〉

8.4 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。

8.5 短時間作動型吸入 β_2 刺激薬等、急性発作を緩和するため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、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を強化を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 甲状腺機能亢進症の患者

症状が増悪するおそれがある。

9.1.2 高血圧症の患者

血圧が上昇することがある。

9.1.3 心疾患のある患者

心悸亢進、不整脈等があらわれることがある。[10.2参照]

9.1.4 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。

9.1.5 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。

9.1.6 低酸素血症の患者

血清カリウム値をモニターすることが望ましい。低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。[10.2、11.1.2参照]

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

低用量から使用を開始するなど慎重に使用すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 [9.1.3参照]	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。	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 [9.1.3、9.1.6、11.1.2参照]	低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。	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 プレドニゾロン ベタメタゾン ヒドロコルチゾン等 [9.1.3、9.1.6、11.1.2参照]		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 [9.1.3、9.1.6、11.1.2参照]		

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー(頻度不明)

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。

11.1.2 重篤な血清カリウム値の低下(頻度不明)

キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。[9.1.6、10.2参照]

11.2 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			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上昇、ALT上昇
血液				好酸球数増加

	5%以上	0.1%~5%未満	0.1%未満	頻度不明
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上昇	血清カリウム値の低下	胸痛、浮腫	口渇、筋肉痛

注)発現頻度は使用成績調査を含む。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 貼付前

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

14.1.2 貼付時

- (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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

* 16.1.1 成人

(1) 単回経皮投与時

健康成人5例にツロブテロールテープ2mgを24時間単回経皮投与したときの血清中未変化体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁾。

単回経皮投与時の薬物動態パラメータ

C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
1.4±0.1	11.8±2.0	27.8±1.6	5.9±0.6

(平均±標準誤差)

(2) 反復経皮投与時

健康成人6例にツロブテロールテープ(4mg)を1日1回、計5回反復経皮投与したとき、3回目投与時と最終投与時における血清中未変化体濃度の投与直前値及びC_{max}は同様な値を示した¹⁾。

注)本剤の承認された成人の1回用量は2mgである。

* 16.1.2 小児

気管支喘息小児患者6例にツロブテロールテープを年齢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の薬物動態パラメータは以下のとおりであった²⁾。

単回経皮投与時の薬物動態パラメータ

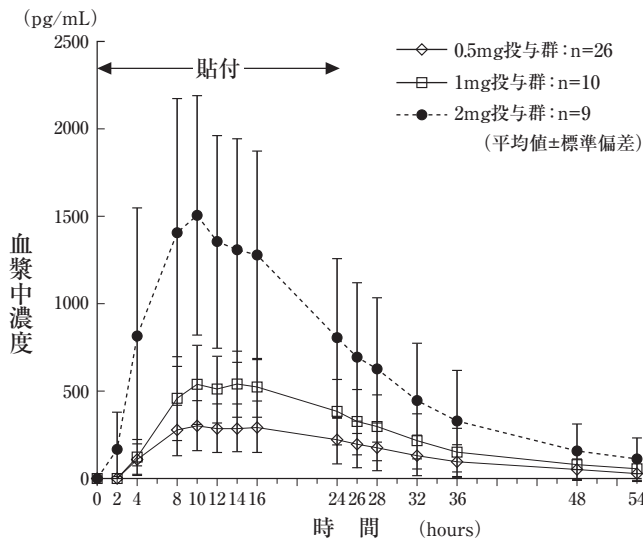
C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-t} (ng・hr/mL) ^{注)}
1.33±0.21	14.0±2.0	27.06±4.24

(平均±標準誤差)

注) AUC_{0-t}について、5例はt=28時間時点で、1例はt=30時間時点で採血した。

16.1.3 血漿中濃度

本剤(ツロブテロールとして0.5mg、1mgおよび2mgを含有)を、健康成人男性に24時間、胸部に1枚を単回経皮投与した際の血漿中薬物濃度の推移は以下のとおりであった。貼付後2時間で血中にツロブテロールが認められ、24時間後でも血漿中濃度の持続が認められた³⁾。



単回貼付時の血漿中ツロブテロール濃度推移

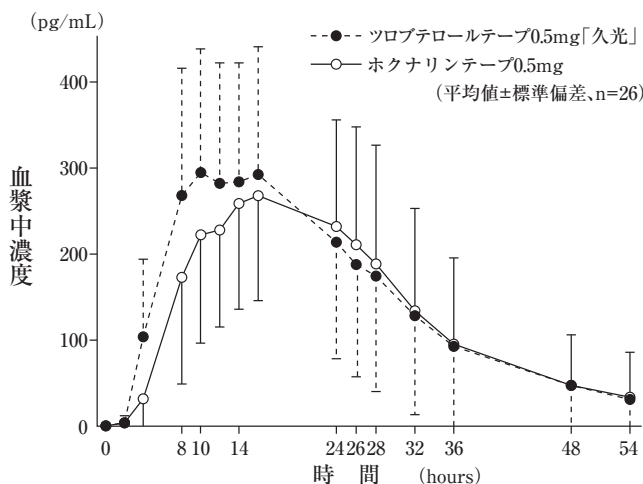
16.1.4 生物学的同等性試験

本剤(ツロブテロールとして0.5mg、1mgおよび2mgを含有)と対応するホクナリンテープを、健康成人男性に24時間、胸部に1枚を単回経皮投与した際の血漿中薬物濃度を測定した(2群2期クロスオーバー法)。これら薬物動態パラメータについて統計解析を行った結果、生物学的同等性が確認された³⁾。

薬物動態パラメータ

投与製剤	AUC ₀₋₅₄ (pg·hr/mL)	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ツロブテロールテープ0.5mg「久光」 :n=26	8048±4968	333.3±152.4	13.0±4.6	9.9±2.9
ホクナリンテープ0.5mg :n=26	7346±4524	296.9±136.8	17.3±6.5	9.6±3.4
ツロブテロールテープ1mg「久光」 :n=10	13550±5957	606.7±207.6	14.0±5.8	10.7±1.7
ホクナリンテープ1mg :n=10	12374±3565	565.5±128.2	16.0±3.4	10.3±1.8
ツロブテロールテープ2mg「久光」 :n=9	34845±17922	1636.8±675.6	11.8±4.4	10.0±1.7
ホクナリンテープ2mg :n=9	34920±15868	1564.9±519.4	13.1±3.0	10.0±1.2

(平均値±標準偏差)



血漿中ツロブテロール濃度-時間推移の比較

注) 血漿中濃度ならびにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

* 16.3 分布

16.3.1 組織内分布

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^{4,5)}。

* 16.4 代謝

健康成人にツロブテロールテープ(4mg)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⁶⁾。
注) 本剤の承認された成人の1回用量は2mgである。

* 16.5 排泄

健康成人にツロブテロールテープ2mg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%であった¹⁾。

* 17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(気管支喘息)

17.1.1 国内後期第Ⅱ相試験

(1) 成人

気管支喘息患者189例を対象としたツロブテロールテープ2mg/日貼付群、3mg/日貼付群及びツロブテロール塩酸塩錠(2mg/日)服用群の3群による二重盲検比較試験における投与4週後(または試験中止時)の最終全般改善度について、「中等度改善」以上を示した有効率はそれぞれ55.1%、51.9%、33.3%であり、「軽度改善」以上を示した有効率はそれぞれ83.7%、78.8%、66.7%であった。

副作用発現率は、2mg/日貼付群16.1%(10/62例)、3mg/日貼付群20.0%(13/65例)、ツロブテロール錠(2mg/日)服用群19.7%(12/61例)であった。ツロブテロールテープ貼付群で発現した事象は、2mg/日貼付群で振戦4.8%(3/62例)、頭痛、しびれ感がそれぞれ1.6%(1/62例)、かぶれ4.8%(3/62例)、そう痒感3.2%(2/62例)、3mg/日貼付群で動悸、振戦がそれぞれ4.6%(3/65例)、頭痛、こむら返り、倦怠感、不眠、吐き気、下痢、発疹はそれぞれ1.5%(1/65例)、そう痒感7.7%(5/65例)、かぶれ4.6%(3/65例)、発赤1.5%(1/65例)であった⁷⁾。

注) 本剤の承認された成人の1回用量は2mgである。

17.1.2 国内第Ⅲ相比較試験

(1) 成人

気管支喘息患者171例を対象としたツロブテロールテープ2mg/日貼付群並びにプロカテロール塩酸塩水和物製剤(50μg/回、1日2回)服用群の2群による二重盲検比較試験における投与4週後(または試験中止時)の最終全般改善度について、「中等度改善」以上を示した有効率はそれぞれ52.1%、32.5%であり、「軽度改善」以上を示した有効率はそれぞれ69.9%、66.2%であった。

副作用発現率は、ツロブテロールテープ貼付群で9.6%(8/83例)であった。発現した事象は、動悸、振戦がそれぞれ2.4%(2/83例)、倦怠感、悪心、吐き気がそれぞれ1.2%(1/83例)、そう痒感、かぶれがそれぞれ2.4%(2/83例)であった⁸⁾。

(2) 小児

小児気管支喘息患者165例を対象としたツロブテロールテープ0.5mg、1mg若しくは2mg/日貼付群並びにツロブテロール塩酸塩ドライシロップ製剤(0.25mg、0.5mg若しくは1.0mg/回、1日2回)服用群の2群による二重盲検比較試験における投与2週後(または試験中止時)

の最終全般改善度について、「中等度改善」以上を示した有効率はツロブテロールテープ貼付群72.9%、ツロブテロール塩酸塩ドライシロップ製剤投与群69.1%であり、「軽度改善」以上を示した有効率はツロブテロールテープ貼付群90.0%、ツロブテロール塩酸塩ドライシロップ製剤投与群88.2%であった。副作用発現率は、ツロブテロールテープ貼付群で7.5%(6/80例)であった。発現した事象は、そう痒感5.0%(4/80例)、発赤、かぶれがそれぞれ2.5%(2/80例)であった⁹⁾。

注) 本剤の承認された小児の1回用量は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である。

18. 薬効薬理

18.1 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¹⁰⁾。

* 18.2 肺機能改善作用

18.2.1 成人

気管支喘息患者(成人)にツロブテロールテープ2mg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⁷⁾。

18.2.2 小児

気管支喘息小児患者(年齢6ヵ月～15歳)にツロブテロールテープ0.5mg、1mg又は2mg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⁹⁾。

* 18.3 気管支拡張作用

イヌ及びモルモットにツロブテロールテープ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¹¹⁾。

* 18.4 気管筋に対する作用選択性

イヌにツロブテロールテープ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(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¹¹⁾ (*in vitro*)。

* 18.5 気管纖毛運動促進作用及び鎮咳作用

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¹²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

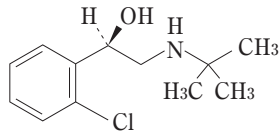
一般的名称: ツロブテロール(Tulobuterol)

化学名: (1*R*S)-1-(2-Chlorophenyl)-2-(1,1-dimethylethyl)aminoethanol

分子式: $C_{12}H_{18}ClNO$

分子量: 227.73

構造式:



及び鏡像異性体

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、エタノール(99.5)又は酢酸(100)に溶けやすく、水にほとんど溶けない。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。40℃で徐々に昇華する。本品のメタノール溶液(1→20)は旋光性を示さない。

融点: 90～93℃

22. 包装

〈ツロブテロールテープ0.5mg「久光」〉

70枚[(1枚/1袋)×70袋]

350枚[(1枚/1袋)×350袋]

〈ツロブテロールテープ1mg「久光」〉

70枚[(1枚/1袋)×70袋]

350枚[(1枚/1袋)×350袋]

〈ツロブテロールテープ2mg「久光」〉

70枚[(1枚/1袋)×70袋]

350枚[(1枚/1袋)×350袋]

23. 主要文献

- 1) Uematsu T, et al.: Eur J Clin Pharmacol 1993; 44(4): 361-4.
- 2) 飯倉洋治 ほか: 医療 1994; 48(3): 190-5.
- 3) 久光製薬社内資料. 生物学的同等性試験.
- 4) 村田光夫 ほか: 薬物動態 1996; 11(6): 634-41.
- 5) 村田光夫 ほか: 薬物動態 1996; 11(6): 614-26.
- 6) 第十八改正日本薬局方解説書, 廣川書店; 2021. C3279-81.
- 7) 宮本昭正 ほか: 臨床医薬 1995; 11(4): 761-82.
- 8) 宮本昭正 ほか: 臨床医薬 1995; 11(4): 783-807.
- 9) 馬場実 ほか: 小児科診療 1995; 58(7): 1316-33.
- 10) 橋本敬太郎 ほか: グッドマン・ギルマン薬理書 上 第13版. 廣川書店 2022. p. 1192-7.
- 11) 垣内正人 ほか: 薬理と治療 1996; 24(4): 779-88.
- 12) Kubo S, et al.: Arzneimittelforschung 1975; 25(7): 1028-37.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

久光製薬株式会社 お客様相談室

〒135-6008 東京都江東区豊洲三丁目3番3号

TEL. 0120-381332

FAX. (03)5293-1723

受付時間/9:00-17:50(土日・祝日・会社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

久光製薬株式会社

〒841-0017 鳥栖市田代大官町408番地

製造販売元

 久光製薬株式会社

〒841-0017 鳥栖市田代大官町408番地