

経皮吸収型・気管支拡張剤

処方箋医薬品^{注1)}

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「NP」
ツロブテロールテープ1mg「NP」
ツロブテロールテープ2mg「NP」

TULOBUTEROL TAPE

貯 法：室温保存
 使用期限：容器等に記載（製造後2年）
 注 意：「取扱い上の注意」参照

| | 0.5mg | 1mg | 2mg |
|------|---------------|---------------|---------------|
| 承認番号 | 22100AMX01005 | 22100AMX01007 | 22100AMX01006 |
| 薬価収載 | 2009年11月 | 2009年11月 | 2009年11月 |
| 販売開始 | 2009年11月 | 2009年11月 | 2009年11月 |




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】

1. 組成

| 販 売 名 | ツロブテロールテープ 0.5mg「NP」 | ツロブテロールテープ 1mg「NP」 | ツロブテロールテープ 2mg「NP」 |
|---------------|--|-----------------------|-----------------------|
| 有効成分 (1枚中) | 日本薬局方 ツロブテロール | | |
| | 0.5mg | 1mg | 2mg |
| 添 加 物 | ミリスチン酸イソプロピル、アクリル酸 2-エチルヘキシル・ジアセトンアクリル アミド・メタクリル酸アセトアセトキシエ チル・メタクリル酸メチル共重合体溶液 | | |

2. 製剤の性状

| | ツロブテロールテープ 0.5mg「NP」 | ツロブテロールテープ 1mg「NP」 | ツロブテロールテープ 2mg「NP」 |
|-------|---|---|---|
| 外 形 |  |  |  |
| 大 き さ | 16mm×16mm (2.5cm) | 22.5mm×22.5mm (5cm) | 32mm×32mm (10cm) |
| 性 状 | 無色～微黄色透明の膏体を支持体に展延した四隅が丸い四角形の粘着テープ剤で、膏体面は無色透明のライナーで覆われている | | |
| 識別コード | NP-531 | NP-532 | NP-533 |

【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）

- 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〔「5. 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、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β₂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。

- ※※ 3) 気管支喘息治療において、短時間作動型β₂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の強化を行うこと。

- 4) 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

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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。

- 5)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 | 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 | 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 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 | | これらの薬剤は尿中へのカリウム排泄を増加させる。 |

4. 副作用

本剤は、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用（頻度不明）

(1) アナフィラキシー

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。更に、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

| 種類\頻度 | 頻度不明 |
|--------------------|---|
| 過敏症 ^{注2)} | 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 |

| 種類\頻度 | 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 (CPK) 上昇、血清カリウム値の低下、胸痛、浮腫、口渇、筋肉痛 |

注2) 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。

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。[動物試験（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カ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）。

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) 動物試験（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】

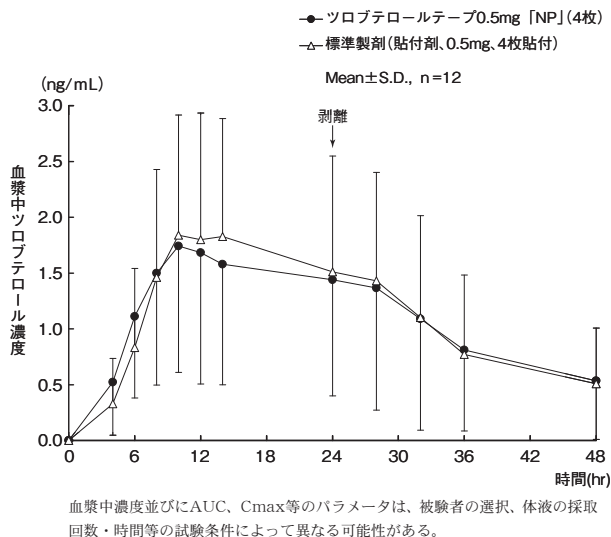
生物学的同等性試験

1. ツロブテロールテープ0.5mg「NP」

ツロブテロールテープ0.5mg「NP」と標準製剤のそれぞれ4枚（ツロブテロールとして2mg）を、クロスオーバー法により健康成人男子に絶食時に胸部単回貼付（24時間）して血漿中ツロブテロール濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（ AUC_{0-48hr} 、 C_{max} ）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。¹⁾

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|-------------------------------|------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
| | AUC_{0-48hr} (ng・hr/mL) | C_{max} (ng/mL) | T_{max} (hr) | $t_{1/2}$ (hr) |
| ツロブテロールテープ0.5mg「NP」 (4枚貼付) | 52.96±38.96 | 1.88±1.12 | 12.50±6.72 | 15.95±8.19 |
| 標準製剤 (貼付剤、0.5mg、 4枚貼付) | 53.72±36.74 | 1.99±1.11 | 13.50±6.16 | 16.05±13.50 |

(Mean±S.D.,n=12)

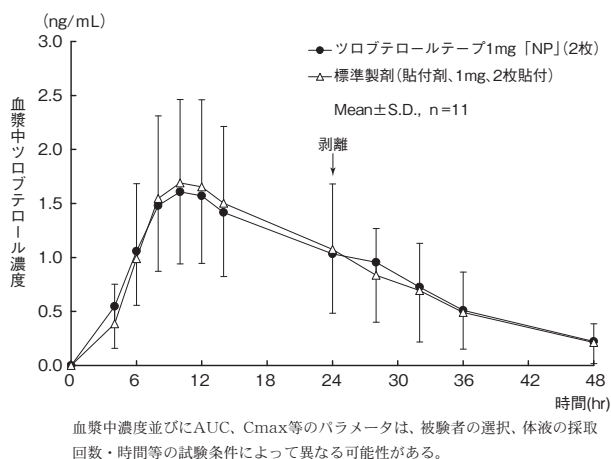


2. ツロブテロールテープ 1 mg [NP]

ツロブテロールテープ 1 mg [NP]と標準製剤のそれぞれ2枚 (ツロブテロールとして2 mg) を、クロスオーバー法により健康成人男子に絶食時に胸部単回貼付 (24時間) して血漿中ツロブテロール濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ (AUC_{0→48hr}、Cmax) について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。²⁾

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|-----------------------------|-------------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| | AUC _{0→48hr} (ng·hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | t _{1/2} (hr) |
| ツロブテロールテープ 1 mg [NP] (2枚貼付) | 40.95±19.32 | 1.70±0.69 | 10.18±1.40 | 9.73±2.61 |
| 標準製剤 (貼付剤、1 mg、2枚貼付) | 40.78±19.99 | 1.86±0.79 | 10.73±2.57 | 9.86±2.34 |

(Mean±S.D., n=11)

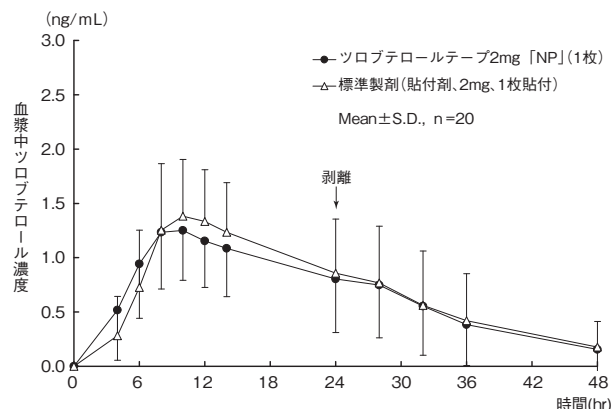


3. ツロブテロールテープ 2 mg [NP]

ツロブテロールテープ 2 mg [NP]と標準製剤のそれぞれ1枚 (ツロブテロールとして2 mg) を、クロスオーバー法により健康成人男子に絶食時に胸部単回貼付 (24時間) して血漿中ツロブテロール濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ (AUC_{0→48hr}、Cmax) について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。³⁾

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|-----------------------------|-------------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| | AUC _{0→48hr} (ng·hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | t _{1/2} (hr) |
| ツロブテロールテープ 2 mg [NP] (1枚貼付) | 32.09±15.56 | 1.39±0.52 | 11.30±5.63 | 8.22±3.12 |
| 標準製剤 (貼付剤、2 mg、1枚貼付) | 33.40±15.82 | 1.53±0.58 | 11.70±4.41 | 9.02±2.76 |

(Mean±S.D., n=20)

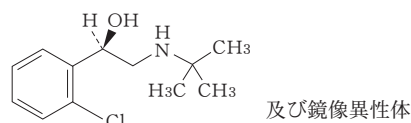


【薬効薬理】

選択的アドレナリンβ2受容体作動薬。β2受容体刺激により多くの平滑筋を弛緩させるが、β1受容体刺激による心臓促進作用は弱い。臨床的には、気管支平滑筋弛緩作用を利用して気管支拡張薬として用いられる。β受容体に対する選択性は完全ではないので、心臓興奮に由来する副作用 (不整脈など) が全く起こらないわけではない。⁴⁾

【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)
 化学名：(1RS)-1-(2-Chlorophenyl)-2-(1,1-dimethylethyl) aminoethanol
 分子式：C₁₂H₁₈ClNO
 分子量：227.73
 融点：90~93℃
 構造式：



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。
 ・0.1 mol/L塩酸試液に溶ける。
 ・40℃で徐々に昇華する。
 ・メタノール溶液 (1→20) は旋光性を示さない。

【取扱い上の注意】

1. 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は内袋から取り出すように指示すること。
2. 安定性試験
 1) ツロブテロールテープ0.5mg [NP]
 最終包装製品を用いた長期保存試験 (25℃、相対湿度60%、2年) の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、ツロブテロールテープ0.5mg [NP]は通常の市場流通下において、2年間安定であることが確認された。⁵⁾

2) ツロブテロールテープ 1 mg 「NP」

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度60%、2年）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、ツロブテロールテープ 1 mg 「NP」は通常の市場流通下において、2年間安定であることが確認された。⁶⁾

3) ツロブテロールテープ 2 mg 「NP」

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度60%、2年）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、ツロブテロールテープ 2 mg 「NP」は通常の市場流通下において、2年間安定であることが確認された。⁷⁾

※【包装】

- ※ ツロブテロールテープ 0.5mg 「NP」：70枚（1枚×70）
- ※ ツロブテロールテープ 1mg 「NP」：70枚（1枚×70）
- ※ ツロブテロールテープ 2mg 「NP」：70枚（1枚×70）

【主要文献】

- 1) ニプロ(株)：社内資料 生物学的同等性試験（テープ0.5 mg）
- 2) ニプロ(株)：社内資料 生物学的同等性試験（テープ1 mg）
- 3) ニプロ(株)：社内資料 生物学的同等性試験（テープ2 mg）
- 4) 第十七改正日本薬局方解説書
- 5) ニプロ(株)：社内資料 安定性試験（テープ0.5 mg）
- 6) ニプロ(株)：社内資料 安定性試験（テープ1 mg）
- 7) ニプロ(株)：社内資料 安定性試験（テープ2 mg）

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献欄に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ニプロ株式会社 医薬品情報室
〒531-8510 大阪市北区本庄西3丁目9番3号

☎ 0120-226-898

FAX 06-6375-0177



製造販売 ニプロ株式会社
大阪市北区本庄西3丁目9番3号