

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 2013 に準拠して作成

閉塞性気道疾患用剤

ツロブテロール塩酸塩DS小児用0.1%「タカタ」

シロップ用ツロブテロール塩酸塩

TULOBUTEROL HYDROCHLORIDE

剤形	ドライシロップ剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1g 中ツロブテロール塩酸塩 1mg
一般名	和名：ツロブテロール塩酸塩 洋名：Tulobuterol Hydrochloride (JAN)、tulobuterol (INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日： 2013 年 7 月 24 日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日： 2013 年 12 月 13 日（販売名変更による） 発売年月日： 2006 年 7 月（旧販売名）
開発・製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	製造販売元：高田製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	高田製薬株式会社 TEL: 0120-989-813 FAX: 048-816-4183 医療関係者向けホームページ https://www.takata-seiyaku.co.jp

本 IF は 2020 年 5 月改訂(第 6 版)の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ <https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 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

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(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、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF 記載要領 2013」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。

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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	17
1. 開発の経緯.....	1	1. 警告内容とその理由.....	17
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	17
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	17
1. 販売名.....	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	17
2. 一般名.....	2	5. 慎重投与内容とその理由.....	17
3. 構造式又は示性式.....	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	17
4. 分子式及び分子量.....	2	7. 相互作用.....	18
5. 化学名（命名法）.....	2	8. 副作用.....	18
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	9. 高齢者への投与.....	19
7. CAS登録番号.....	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	19
III. 有効成分に関する項目	3	11. 小児等への投与.....	19
1. 物理化学的性質.....	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	3	13. 過量投与.....	20
3. 有効成分の確認試験法.....	3	14. 適用上の注意.....	20
4. 有効成分の定量法.....	3	15. その他の注意.....	20
IV. 製剤に関する項目	4	16. その他.....	20
1. 剤形.....	4	IX. 非臨床試験に関する項目	21
2. 製剤の組成.....	4	1. 薬理試験.....	21
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	5	2. 毒性試験.....	21
4. 製剤の各種条件下における安定性.....	5	X. 管理的事項に関する項目	22
5. 調製法及び溶解後の安定性.....	6	1. 規制区分.....	22
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	7	2. 有効期間又は使用期限.....	22
7. 溶出性.....	7	3. 貯法・保存条件.....	22
8. 生物学的試験法.....	8	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	22
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	8	5. 承認条件等.....	22
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	8	6. 包装.....	22
11. 力価.....	8	7. 容器の材質.....	22
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	8	8. 同一成分・同効薬.....	22
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報.....	9	9. 国際誕生日.....	23
14. その他.....	9	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	23
V. 治療に関する項目	10	11. 薬価基準収載年月日.....	23
1. 効能又は効果.....	10	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	23
2. 用法及び用量.....	10	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	23
3. 臨床成績.....	10	14. 再審査期間.....	23
VI. 薬効薬理に関する項目	12	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	23
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	12	16. 各種コード.....	23
2. 薬理作用.....	12	17. 保険給付上の注意.....	23
VII. 薬物動態に関する項目	13	XI. 文献	24
1. 血中濃度の推移・測定法.....	13	1. 引用文献.....	24
2. 薬物速度論的パラメータ.....	14	2. その他の参考文献.....	24
3. 吸収.....	14	XII. 参考資料	25
4. 分布.....	14	1. 主な外国での発売状況.....	25
5. 代謝.....	15	2. 海外における臨床支援情報.....	25
6. 排泄.....	15	XIII. 備考	26
7. トランスポーターに関する情報.....	15	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報.....	26
8. 透析等による除去率.....	16	2. その他の関連資料.....	27

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ツロブテロール塩酸塩は、 β_2 受容体刺激薬で、気管支筋に選択的に作用する作用持続にすぐれた閉塞性気道疾患用剤である。

2005年8月に、ツロブニスト DS0.1%は高田製薬株式会社が後発医薬品として承認を得た。DS0.1%は、高田製薬株式会社が開発を企画した。

2013年7月に、医療事故防止対策に基づき、販売名をツロブニスト DS0.1%からツロブテロール塩酸塩 DS 小児用 0.1%「タカタ」に変更し承認を得た。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) ツロブテロール塩酸塩は、気管支平滑筋の β_2 受容体を刺激し、adenyl cyclaseを活性化し、細胞内のATPをcAMPに変換し、気管支を拡張させる。
- (2) 長時間作動型の β_2 刺激薬。
- (3) 心血管系に対する影響は少ない。
- (4) 甘味を有し、服用に考慮した顆粒状のドライシロップである。
- (5) 重大な副作用として、重篤な血清カリウム値の低下があらわれることがある。（「VIII. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ツロブテロール塩酸塩DS小児用0.1%「タカタ」

(2) 洋名

Tulobuterol Hydrochloride DS 0.1% “TAKATA” for Pediatric

(3) 名称の由来

一般名による

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）

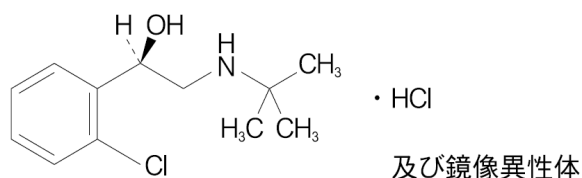
Tulobuterol Hydrochloride (JAN)

tulobuterol (INN)

(3) ステム

気管支拡張薬、フェネチルアミン系誘導体：-terol

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{12}H_{18}ClNO \cdot HCl$

分子量：264.19

5. 化学名（命名法）

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

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. 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

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い。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点:約 163℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

水溶液(1→20)は旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「ツロブテロール塩酸塩」の確認試験による。

4. 有効成分の定量法

日局「ツロブテロール塩酸塩」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

品名	ツロブテロール塩酸塩 DS 小児用 0.1% 「タカタ」
性状	白色の顆粒状で、においはなく、味は甘い。

(2) 製剤の物性¹⁾

見掛比容積 (mL/g)		ルーズ	1.90
		タップ	1.65
粒度 分布 (%)		16Mon	0.0
		18Mon	0.2
		30Mon	77.1
		42Mon	15.5
		50Mon	0.9
		60Mon	0.5
		83Mon	0.7
		100Mon	0.5
		140Mon	1.2
		200Mon	1.0
		200Mpass	2.4
	平均粒子径 (μm)		600
	水分 (%) [*]		0.27
	流動性の程度		最も良好
	粒子形状		押し出し造粒
溶解性		10%濃度	17 秒
		20%濃度	20 秒

※カールフィッシャー測定法

(3) 識別コード

該当資料なし

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1g 中 ツロブテロール塩酸塩 1mg

(2) 添加物

ヒドロキシプロピルセルロース、精製白糖

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

4. 製剤の各種条件下における安定性²⁾

(1) 経時変化試験

下記の保存条件において全て規格内であった。

表 (1ロット)

保存条件 / 保存形態	保存期間	試験項目	結果	
			試験開始時	試験終了時
室温 / バラ包装 (プラスチック瓶/紙箱)	36 箇月	性状	白色の顆粒状で、 においはなく、 味は甘い。	白色の顆粒状で、 においはなく、 味は甘い。
		確認試験	適	適
		粒度	適	適
		溶出性(%)	98.1-100.1	92.8-98.7
		定量法(%)	98.6	96.5

(2) 加速試験

下記の保存条件において全て規格内であった。

表 (3ロット)

保存条件 / 保存形態	保存期間	試験項目	結果	
			試験開始時	試験終了時
40℃ 75%RH / バラ包装 (プラスチック瓶/紙箱)	6 箇月	性状	白色の顆粒状で、 においはなく、 味は甘い。	白色の顆粒状で、 においはなく、 味は甘い。
		確認試験	適	適
		粒度	適	適
		崩壊性(分)	0.1-0.2	0.1-0.2
		定量法(%)	99.2-100.7	98.6-99.0

承認時の規格及び試験方法で試験を実施した。

(3) 苛酷試験 (製造販売後の試験結果)

本試験は、苛酷条件における安定性の結果 (製造販売後) です。
最終包装形態以外の保存につきましては、医療機関様にてご判断いただきますよう、お願い致します。

評価基準

【外観】

分類	評価基準	判定
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	◎
変化あり（規格内）	わずかな色調変化（退色等）等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合	○
変化あり（規格外）	形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している場合	△

【溶出性】

分類	評価基準	判定
変化なし	規格値内の場合	◎
変化あり（規格外）	規格値外の場合	△

平成 11 年 8 月 20 日付「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）」（日本病院薬剤師会）一部改変

無包装状態の安定性試験

本剤は、下記の保存条件において全て規格内であった。

表 1

(1 ロット)

保存条件 / 保存形態	測定時期	結果	
		試験開始時	14 日
25℃ 60%RH 遮光 / 開放	外観	白色の顆粒	白色の顆粒
	判定	—	◎
	溶出性(%)	100.3	99.8
	判定	—	◎
	残存率(%)	100.0	98.9
	判定	—	—

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）」（平成 11 年 8 月 20 日 日本病院薬剤師会）に準じて判定した。

—：実施せず

表 2

(1 ロット)

保存条件 / 保存形態	測定時期	結果	
		試験開始時	60 万 lx・hr
4000 lx / 開放	外観	白色の顆粒	白色の顆粒
	判定	—	◎
	溶出性(%)	100.3	100.0
	判定	—	◎
	残存率(%)	100.0	98.6
	判定	—	—

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）」（平成 11 年 8 月 20 日 日本病院薬剤師会）に準じて判定した。

—：実施せず

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性³⁾

(1) 公的溶出規格

本剤は、局外規第3部に定められたツロブテロール塩酸塩ドライシロップの溶出規格に適合していることが確認されている。

(2) 品質再評価

平成13年7月16日の再評価指定（その43）により、標準製剤との溶出挙動の比較を行ったところ、すべての試験条件において本剤と標準製剤が同等であると判定された。

1. 薬剤

- ・試験製剤：ツロブテロール塩酸塩 DS 小児用 0.1% 「タカタ」
- ・標準製剤：シロップ用剤、1mg/g

2. 試験方法

日局 一般試験法 溶出試験法(パドル法)

3. 試験条件

- ・試験液量：900mL
- ・試験液温：37±0.5℃
- ・試験液：水
pH1.2＝崩壊試験第1液
pH4.0＝酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L)
pH6.8＝リン酸塩緩衝液(1→2)
- ・回転数：50rpm
- ・試験回数：各6ベッセル

4. 試験時間

- ・5、10、15及び30分

5. 分析法

液体クロマトグラフィー

6. 判定基準

ガイドラインの判定基準より該当部分を記載。

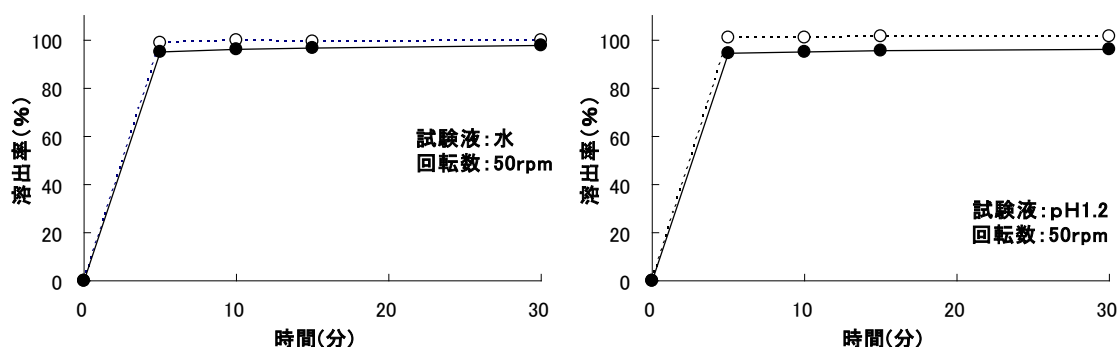
標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に85%に達する場合

以下の基準に適合する。

標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合、試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。又は、標準製剤の平均溶出率が85%付近の適当な時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

【本試験では、水、pH1.2、pH4.0、pH6.8が該当】

7. 結果



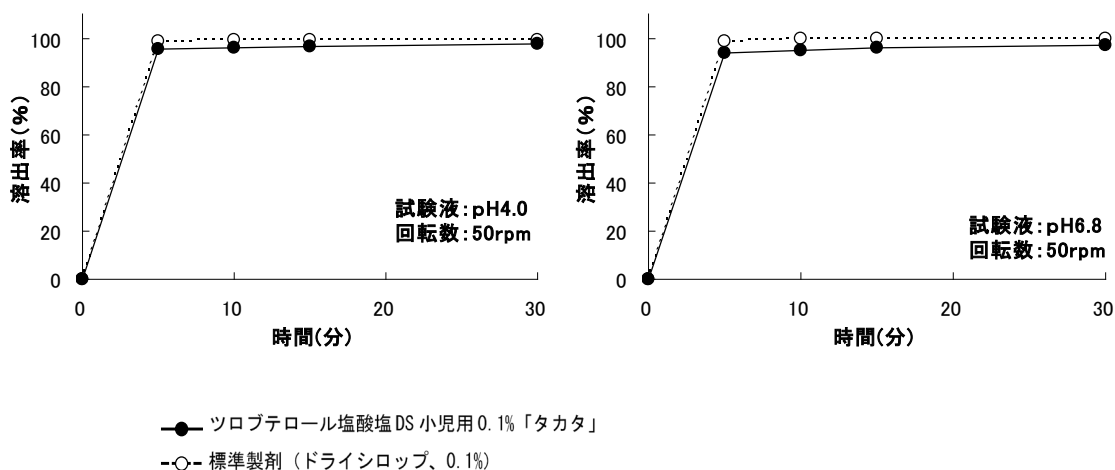


図 ツロブテロール塩酸塩 DS 小児用 0.1% 「タカタ」と標準製剤の平均溶出曲線

表 溶出挙動の類似性の判定結果

試験条件		判定基準		平均溶出率 (%)		両製剤の差 (%)	判定
回転数	試験液	溶出率	判定時間 (分)	標準製剤	試験製剤		
50rpm	水	15 分以内に平均 85% 以上溶出	15	99.3	96.7		適
	pH1.2		15	101.2	95.5		適
	pH4.0		15	99.3	96.7		適
	pH6.8		15	99.7	95.9		適

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 過マンガン酸カリウム試液による発生するガスのおい及び赤色リトマス紙の青変
- (2) ライネッケ塩試液による沈殿反応
- (3) 吸光度測定法
- (4) 薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

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もと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

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)

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

- 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

トリメキノール塩酸塩、サルブタモール硫酸塩、テルブタリン硫酸塩、クレンブテロール塩酸塩、プロカテロール塩酸塩、フェノテロール臭化水素酸塩⁴⁾

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ツロブテロール塩酸塩は、気管支平滑筋の β_2 受容体を刺激し、adenyl cyclaseを活性化し、細胞内のATPをcAMPに変換し、気管支を拡張させる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(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⁵⁾

	最高血中濃度到達時間 (hr)
ツロブテロール塩酸塩 DS 小児用 0.1%「タカタ」	1.1 ± 0.3 (n=12)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

<生物学的同等性試験>⁵⁾

本剤と標準製剤(ドライシロップ、0.1%)をクロスオーバー法により、健康成人男子12名にそれぞれ2g(ツロブテロール塩酸塩として2mg)を空腹時に単回経口投与し、投与前、投与後0.5、1、1.5、2、3、4、6、9及び24時間に採血した。液体クロマトグラフィーにより測定したツロブテロールの血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、AUC及びCmaxについて統計的評価を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

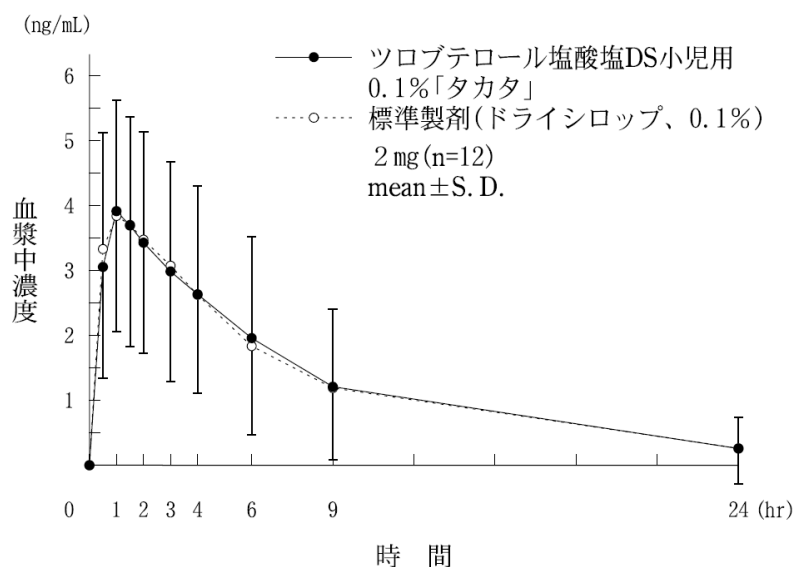


図 ツロブテロール塩酸塩 DS 小児用 0.1%「タカタ」と標準製剤の平均血漿中濃度推移

表 薬物動態パラメータ

製剤	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ツロブテロール塩酸塩 DS 小児用 0.1%「タカタ」	32.57 ± 26.13	4.06 ± 1.82	1.1 ± 0.3	4.7 ± 2.8
標準製剤 (ドライシロップ、0.1%)	32.32 ± 23.97	4.01 ± 1.83	1.2 ± 0.5	4.9 ± 2.8

(mean ± S.D.)

※血漿中濃度並びに AUC、Cmax 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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

血漿タンパク結合率は28%である⁶⁾。

3. 吸収

該当しない

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」参照

<参考>

出産後 1 週間前後の親ラット 3 匹に ^{14}C -ツロブテロール塩酸塩 10mg/kg を経口投与後、新生仔中に移行する放射能は 30 時間目までは徐々に増加し（最高 1.841 $\mu\text{g}/\text{animal}$ ）、48 時間では 0.824 $\mu\text{g}/\text{animal}$ と減少した⁷⁾。

(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

ラットに ^{14}C 体を経口投与した試験において、組織内分布は、肝、小腸、腎に高濃度であった。また、気管及び肺では長時間にわたり血中濃度の 5~10 倍の濃度が持続した。⁶⁾(ラットによるデータ)

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(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

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(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

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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（原則禁忌を含む）

【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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び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（「VIII. 9. 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、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。
- (3) 気管支喘息治療において、短時間作動型 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。
- (5) 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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当記載事項なし

(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 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		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

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用(頻度不明)

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。

(3) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	痒痒感、発疹等
循環器	心悸亢進、顔面紅潮、不整脈等
精神神経系	振戦、めまい、頭痛、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、下痢、嘔吐等
その他	口渇、CK(CPK)上昇

注)症状があらわれた場合には、使用を中止すること。(太字)

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」に以下の記載あり。

【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

「Ⅷ. 8. (3) その他の副作用」に以下の記載あり。

過敏症^{注)}：痒痒感、発疹等

注)症状があらわれた場合には、使用を中止すること。(太字)

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ため、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

該当資料なし

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

該当資料なし

15. その他の注意

該当記載事項なし

16. その他

該当記載事項なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)
- (2) 副次的薬理試験
該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験
該当資料なし
- (4) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
- (3) 生殖発生毒性試験
該当資料なし
- (4) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤: ツロブテロール塩酸塩 DS 小児用 0.1%「タカタ」: 該当しない
有効成分: ツロブテロール塩酸塩: 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限: 外箱等に表示(3年)

3. 貯法・保存条件

気密容器に入れ、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

該当しない

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

バラ包装: 100g(プラスチック瓶)

500g(プラスチック瓶)

7. 容器の材質

バラ包装	瓶: ポリエチレン 中栓 キャップ: ポリプロピレン(乾燥剤入り) 個装箱: 紙
------	---

8. 同一成分・同効薬

同一成分: ホクナリン錠 1mg/ドライシロップ 0.1%小児用、ベラチン錠 1mg/ドライシロップ小児用 0.1%

同効薬: トリメトキノール塩酸塩、サルブタモール硫酸塩、プロカテロール塩酸塩、フェノテロール臭化水素酸塩、テオフィリン等⁴⁾

9. 国際誕生年月日

1981年5月1日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
ツロブテロール塩酸塩 DS 小児用 0.1%「タカタ」 ^{注)}	2013年7月24日 (販売名変更による)	25500AMX01336

注) 旧販売名:ツロブニスト DS0.1% 承認年月日:2005年8月24日

11. 薬価基準収載年月日

ツロブテロール塩酸塩 DS 小児用 0.1%「タカタ」(新販売名):2013年12月13日

[注]ツロブニスト DS0.1%(旧販売名):2006年7月7日 経過措置期間終了:2014年3月31日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)で定められた「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOTコード(9桁)	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ツロブテロール塩酸塩 DS 小児用 0.1%「タカタ」	117456401	2259002R1010	621745601

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 高田製薬(株)社内資料 (物性)
- 2) 高田製薬(株)社内資料 (安定性)
- 3) 高田製薬(株)社内資料 (溶出性)
- 4) 薬剤分類情報閲覧システム
<<http://www.iryohoken.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2022/6/9 アクセス)
- 5) 高田製薬(株)社内資料 (生物学的同等性)
- 6) 日本薬局方解説書編集委員会編：第十八改正 日本薬局方解説書 (廣川書店) C-3281, 2021.
- 7) 菅原和信, 豊口禎子：薬剤の母乳への移行第4版 (南山堂) : 272, 2008.
- 8) 高田製薬(株)社内資料 (崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性⁸⁾

1. 試験方法

(1) 崩壊懸濁試験

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に本剤（1錠をそのまま又は1回量の粉末製剤）を入れてピストンを戻しディスペンサーに55℃の温湯20mLを吸い取り、筒先の蓋をして5分間自然放置後、崩壊・懸濁の状況を観察した。その後、ディスペンサーを手で90度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。5分後に崩壊しない場合、さらに5分間放置後、同様の操作を行うこととした。10分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、この方法を中止することとした。中止した場合、錠剤は粉碎又はコーティングを破壊してから、ディスペンサー内に入れて同様に実験を行うこととした。錠剤の粉碎又はコーティングの破壊は薬包紙の上から錠剤を乳棒で数回叩いて行うこととした。

(2) チューブ通過性試験

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を、経管栄養チューブの注入端より約2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは、ベッド上の患者様を想定し、体内挿入端から2/3を水平に、他端（注入端）を30cmの高さにセットした。サイズは8Fr.（フレンチ）を用いて通過性を観察した。8Fr.のチューブ通過性に問題がある場合、チューブのサイズを18Fr.に替えて注入し、通過性を観察することとした。実施後、ディスペンサー内の状況を観察した。懸濁液を注入した後に適量の水を注入してチューブ内を洗う時、ディスペンサー内・チューブ内に薬剤が残存していなければ通過性に問題なしとした。

2. 試験製剤

ツロブテロール塩酸塩 DS 小児用 0.1%「タカタ」（製剤として1g）

3. 試験時期

2006年7月

4. 試験結果

(1) 崩壊懸濁試験

5分以内に崩壊・懸濁した。

(2) チューブ通過性試験

8Fr.のチューブを通過した。

2. その他の関連資料

該当資料なし

製造販売

高田製薬株式会社

さいたま市西区宮前町203番地1