

スイッチ OTC 医薬品の候補成分の成分情報等

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	ツロブテロール
	スイッチ OTC とした際の 効能・効果	せき、喘鳴（ぜーぜー、ひゅーひゅー）をともなうせき、たん
候補成分に 対する医療 用医薬品の 情報	販売名	ホクナリンテープ 0.5 mg ホクナリンテープ 1 mg ホクナリンテープ 2 mg (投与経路：経皮) (剤形：貼付剤)
	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 2 mg、小児にはツロブテロールとして 0.5～3 才未満には 0.5 mg、3～9 才未満には 1 mg、9 才以上には 2 mg を 1 日 1 回、胸部、背部又は上腕部のいずれかに貼付する。
	会社名	ヴィアトリス製薬株式会社

2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

医療用医薬品 の特徴・概要	承認年月日	1998 年 9 月 30 日
	再審査期間	1998 年 9 月 30 日～2004 年 9 月 29 日
	再審査結果 通知日	2009 年 6 月 19 日
	再審査結果	カテゴリー1（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かった。）
	開発の経緯 （インタビュー フォーム等より）	ホクナリンテープは、マイラン EPD 合同会社が創製した交感神経アドレナリン β_2 受容体刺激薬ツロブテロールを含有する世界で初めての長時間作用性経皮吸収型気管支拡張剤である。 ツロブテロールは気管筋に対して選択的に作用し、その塩酸塩は経口剤として 1981 年 9 月より発売され、現在も臨床に供されている。一般に、呼吸機能にはサーカディアンリズム（日内リズム）があり、1 日のうち深夜から早朝にかけて低下することが知られている。特に気管支喘息においてはモーニングディップと呼ばれる早朝の呼吸機能の低下となつてあらわれ、これによって起こる早朝発作は患者や介護者の大きな負担になっている。マイラン EPD 合同会社ではこれらの問題に対して、ツロブテロールの血中濃度を必要な時間に必要な濃度にコントロールすることで解決し、かつ、全身性の副作用を回避するために、1 日 1 回貼付製剤ホクナリンテープの開発に着手した。 ホクナリンテープは持続性に優れた気管支拡張作用を示し、臨床的にはサーカディアンリズムを考慮した時間薬物治療が可能であり、気道閉塞性障害に基づく呼吸困難など諸症状の改善に有用性が認められ、1998 年 9 月に承認を得た。 2022 年 12 月、マイラン EPD 合同会社からヴィアトリス製薬株式会社へ製造販売承認の承継及び販売移管を行った。
	治療学的・製剤学的特性 （インタビュー フォーム等より）	(1) TCS*により主薬の放出をコントロール *TCS（Transdermal Chrono-delivery System）： 経皮時間制御送達システム (2) 持続的な気管支拡張作用（経皮投与：イヌ・モルモット） (3) 気管筋（β_2 受容体）に高い選択性（<i>in vitro</i>：モルモット） (4) 1 日 1 回貼付で臨床効果を発揮 (5) モーニングディップを抑制（就寝前貼付）

		(6) ピークフロー値を有意に改善 (7) 急性・慢性気管支炎のせき・たんを改善 (8) 経口・吸入投与が困難な患者にも投与可能 (9) 成人の安全性評価対象例 601 例中、副作用は 75 例 (12.5%) に 95 件の副作用が認められ、主な副作用は振戦 23 件 (3.8%)、心悸亢進 16 件 (2.7%)、そう痒症・適用部位そう痒感 15 件 (2.5%)、接触性皮膚炎 15 件 (2.5%) 等であった。一方、小児では安全性評価対象例 401 例中 41 例 (10.2%) に 57 件の副作用が認められ、主な副作用は紅斑・適用部位紅斑 21 件 (5.2%)、そう痒症・適用部位そう痒感 19 件 (4.7%)、接触性皮膚炎 10 件 (2.5%) 等であった。臨床検査値の異常変動は成人及び小児でそれぞれ 49 件、7 件認められ、その主なものは CK (CPK) 上昇で、それぞれ 24 件 (10.5%)、4 件 (2.5%) 認められた。なお、重大な副作用としてアナフィラキシー (頻度不明)、また β_2 刺激薬による重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。 (10) 使用成績調査における成人の安全性評価対象例 1,354 例中、副作用は 50 例 (3.69%) に 61 件の副作用が認められ、主な副作用は心悸亢進 9 件 (0.66%)、振戦 7 件 (0.52%)、接触性皮膚炎 8 件 (0.59%)、そう痒症・適用部位そう痒感 8 件 (0.59%)、紅斑・適用部位紅斑 6 件 (0.44%) 等であった。一方、小児では安全性評価対象例 1,704 例中 29 例 (1.70%) に 37 件の副作用が認められ、主な副作用は紅斑・適用部位紅斑 9 件 (0.53%)、接触性皮膚炎 8 件 (0.47%)、そう痒症・適用部位そう痒感 6 件 (0.35%) 等であった。 また、成人を対象に実施された市販後の CK (CPK) に関する特別調査において、安全性評価対象例 859 例中 55 例 (6.40%) に CK (CPK) 上昇がみられた。
	臨床での使われ方 ^{2)~6)}	咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2019 において、β_2 刺激薬は成人の咳嗽治療薬および喀痰治療薬のひとつとして掲載されている。気管支拡張作用ならびに線毛運動を賦活化させることで粘液線毛クリアランスを促進する作用がある ²⁾。 ガイドラインおよび文献に示されている臨床における本剤の使われ方を以下に示す。 気管支喘息：喘息の長期管理薬としては、吸入ステロイド薬 (以下、ICS) が基本であり、併用薬として長時間作用性 β_2 刺激薬が使用されることがある ³⁾。小児においても β_2 刺

	激薬は喘息発作に伴う咳嗽に有効であり、長期管理薬として ICS と併用すれば、発作の部分症状としての咳嗽を予防することができる⁴⁾。なお、いずれの剤形も安全性は高いが、副作用として、振戦、動悸、頻脈、筋攣縮などが認められ、「経口薬＞貼付薬＞吸入薬」の順で出現し、訴えに応じて減量、中止が必要である³⁾。 ツロブテロール貼付薬は、吸入や内服が困難な症例に有用であり、24 時間継続的に気管支拡張作用を有する。貼付薬は後発品の使用が可能であるが、薬物貯留システムの違いから皮膚の状況によっては先発品（本剤）と経皮吸収速度が異なるため、注意が必要である³⁾。 喘鳴を伴わない咳嗽が 8 週間以上持続し、β_2 刺激薬などの気管支拡張薬が奏効すれば、喘息のひとつの型である咳喘息と診断される（3 週間未満の急性咳嗽では原則として確定診断はしない）。咳喘息と診断された後に、夜間の咳が続く場合にはホクナリンテープ等の長時間作用性の薬剤（貼付あるいは吸入）を 1～2 週間用いる²⁾。小児においても β_2 刺激薬は咳喘息の診断的治療薬として用いられ、ICS などの抗炎症薬とともに、咳嗽の予防に用いられる⁴⁾。 急性気管支炎：咳嗽の発生には気管支平滑筋の収縮が関与しており、その収縮を緩和する β_2 刺激薬は急性気管支炎における咳嗽の軽減を目的として日常の診療現場で使用され、その効果を発揮している⁵⁾。 COPD（慢性閉塞性肺疾患）：慢性気管支炎や肺気腫と呼ばれてきた病気の総称である COPD においては、薬物療法の中心として気管支拡張薬が用いられる。ごく軽度の COPD では、症状の軽減を目的として、労作などの必要時に短時間作用性気管支拡張薬の使用が推奨される。一方、中等度の気流閉塞以上の COPD 患者では、長時間作用性気管支拡張薬の定期使用が推奨される。ツロブテロール貼付薬は吸入薬に比べて気管支拡張効果は劣るが、夜間症状の改善や QOL 改善に優れている可能性があり、チオトロピウムとの併用で呼吸機能と症状の改善効果が認められている⁶⁾。				
安全性に関する情報（添付文書 ⁷⁾ より）	<副作用> <table border="1"> <tr> <th>重大な副作用</th><th>高頻度（5%以上）の副作用</th></tr> <tr> <td>アナフィラキシー、重篤な血清カリウム値の低下（頻度不明）</td><td>CK 上昇</td></tr> </table>	重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用	アナフィラキシー、重篤な血清カリウム値の低下（頻度不明）	CK 上昇
重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用				
アナフィラキシー、重篤な血清カリウム値の低下（頻度不明）	CK 上昇				
禁忌・注意事項（添付文書 ⁷⁾ より）	警告：設定されていない 禁忌：本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 効能又は効果に関連する注意とその理由：				

		<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。 特定の背景を有する患者に関する注意： <合併症・既往歴等のある患者> ・甲状腺機能亢進症の患者 症状が増悪するおそれがある。 ・高血圧症の患者 血圧が上昇することがある。 ・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。 ・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。 ・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。 ・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。 <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。 <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。 <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。 <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。 相互作用： ・併用注意：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）、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)、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)
	習慣性、依存性、耽溺性について	該当しない
	毒薬、劇薬等への該当性について	該当しない
推定使用者数等	不明 <参考情報> せきやたんの出る人： 4029 千人 (厚生労働省 2022 年度国民生活基礎調査) 一般用鎮咳去痰薬 (経口剤) 販売額：約 392 億円 販売個数：約 45 百万個 (インテージ SRI+一般用医薬品鎮咳去痰薬市場 2023 年 1 月～2023 年 12 月 販売金額・個数)	
同種同効薬・類薬のスイッチ OTC 化の状況について	同種同効薬である β_2 刺激薬のスイッチ OTC 化の前例はないが、同じく β_2 刺激薬であるトリメトキノール塩酸塩水和物を始めとして、類薬の気管支拡張成分であるメチルエフェドリン塩酸塩、メトキシフェナミン塩酸塩、テオフィリン等は一般用鎮咳去痰薬 (経口剤) の気管支拡張成分として長年使用されている。	
OTC 化された際の使われ方	感冒罹患後に発熱、鼻水などの症状が治まった後も下気道症状 (せき・たん) がある方など、従来の一般用鎮咳去痰薬と同様に一時的な「せき、たん」への対処法として、本品の使用を想定しており、気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫の患者は本品の対象外と考える。使用上の注意やチェックシート等により、対象者の特定や、漫然と長期間使用しないよう注意喚起を行い、薬局や販売店、使用者に向けての情報提供資料を充実させるなどして、適正使用を図っていく。 また、本品は貼付剤の剤形として以下の特徴があり、OTC 化された際に使用者の新たな選択肢になると考えられる。 ・1 日 1 回の使用で長時間効果が持続するため、咳がぶり返しやすい睡眠時、明け方等の咳の症状も緩和させることができ、生活者の QOL が向上すると考えられる。 ・初回通過効果を受けにくいことに加えて、本品特有の安定した徐放性により、過度な血中濃度上昇を避け、全身性の副作用を低減できる。 ・嚥下力の低い小児や高齢者でも使用できる。 ・1 日 1 回の使用を目視で確認でき、服薬アドヒアランスの向上が期待	

	される。
関連するガイドライン等	日本呼吸器学会「咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2019」 ²⁾ 日本アレルギー学会「喘息予防・管理ガイドライン 2021」 ³⁾ 日本小児呼吸器学会「小児の咳嗽診療ガイドライン 2020」 ⁴⁾ 日本呼吸器学会「COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン 2018」 ⁶⁾
その他	

3. 候補成分の欧米等での承認状況

欧米等 6か国での 承認状況	一般用医薬品としての承認状況		
	☐ 英国 ☐ 仏国 ☐ 独国 ☐ 米国 ☐ 加国 ☐ 豪州		
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容（関連する箇所に下線）	
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	米国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	承認なし
効能・効果			
用法・用量			
備考			
医療用医薬品としての承認状況			
☐ 英国 ☐ 仏国 ☐ 独国 ☐ 米国 ☐ 加国 ☐ 豪州			
〔備考〕			
（参考） ・韓国 2004 年 9 月発売：「Hokunalin Patch」 ABBOTT KOREA LIMITED ・中華人民共和国 2006 年 11 月輸入承認取得： 「阿米迪® Amiaid®」 日東電工株式会社 ・インド 発売日不明：「Tulo-touch」 Sparsha Pharma			
食品、サプリメント等としての販売状況			
☐ 英国 ☐ 仏国 ☐ 独国 ☐ 米国 ☐ 加国 ☐ 豪州			
〔備考〕			
承認なし			

参考資料一覧

- 1) ホクナリンテープ 0.5mg、同テープ 1mg、同テープ 2mg 医薬品インタビューフォーム 2022 年 12 月改訂（第 16 版）
- 2) 日本呼吸器学会,「咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2019」
- 3) 日本アレルギー学会,「喘息予防・管理ガイドライン 2021」
- 4) 日本小児呼吸器学会,「小児の咳嗽診療ガイドライン 2020」
- 5) 石岡伸一他, 診療と新薬 32 (4), p.142-150, 1995
(ホクナリンテープ インタビューフォーム (第 16 版) 引用文献)
- 6) 日本呼吸器学会,「COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン 2018」
- 7) ホクナリンテープ 0.5mg、同テープ 1mg、同テープ 2mg 添付文書 2022 年 12 月改訂 (第 2 版)

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

日本標準商品分類番号
872259

ホクナリンテープ® 0.5mg ホクナリンテープ® 1mg ホクナリンテープ® 2mg Hokunalin® Tapes

	0.5mg	1mg	2mg
承認番号	21000AMZ00792	21000AMZ00793	21000AMZ00794
販売開始	1998年12月		

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）

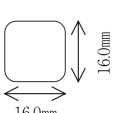
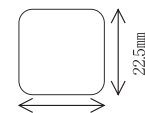
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ホクナリンテープ0.5mg	ホクナリンテープ1mg	ホクナリンテープ2mg
有効成分	1枚中 日局 ツロブテロール 0.50mg	1枚中 日局 ツロブテロール 1.00mg	1枚中 日局 ツロブテロール 2.00mg
添加剤	ポリイソブチレン、ポリブテン、脂環族飽和炭化水素樹脂		

3.2 製剤の性状

販売名	ホクナリンテープ0.5mg	ホクナリンテープ1mg	ホクナリンテープ2mg
外形・大きさ	2.5cm ² 	5cm ² 	10cm ² 
識別コード	HC780	HC781	HC782
剤形・色調等	白色の四隅が丸い四角形の粘着テープ剤で、膏体面は白色のライナーで覆われている。		

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才未満には0.5mg、3～9才未満には1mg、9才以上には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の強化を行うこと。

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
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。

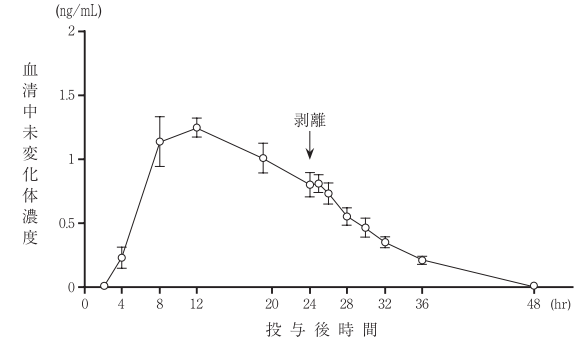
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 成人

(1) 単回経皮投与時

健康成人5例に本剤2mgを24時間単回経皮投与したときの血清中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁾。



単回経皮投与時の血清中未変化体濃度推移（平均±標準誤差）

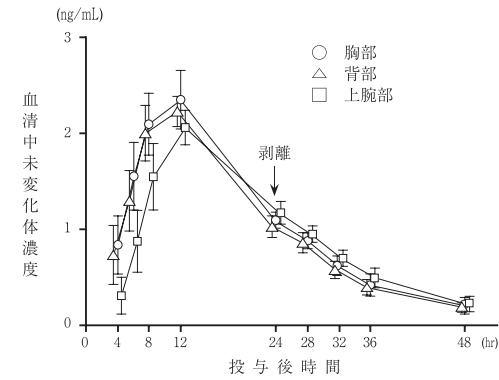
単回経皮投与時の薬物動態パラメータ

C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1.35±0.08	11.8±2.0	27.79±1.58	5.9±0.6

(平均±標準誤差)

(2) 単回経皮投与時の投与部位

健康成人6例にツロブテロールテープ（3mg）を24時間単回経皮投与したときの血清中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった²⁾。
注）本剤の承認された成人の1回用量は2mgである。



投与部位別の血清中未変化体濃度推移（平均±標準誤差）

投与部位別の薬物動態パラメータ

部位	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
胸部	2.43±0.28	13.3±2.2	53.37±6.76	9.2±1.7
背部	2.30±0.18	11.3±0.7	49.64±3.63	9.4±1.3
上腕部	2.13±0.20	11.3±0.7	48.69±5.44	9.5±1.5

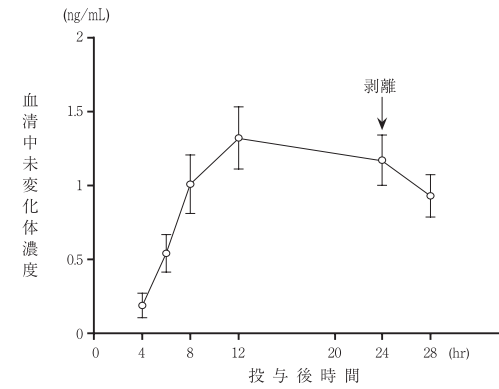
(平均±標準誤差)

(3) 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の血清中未変化体濃度の投与直前値は3回目2.31ng/mLと最終回2.37ng/mLがほぼ同じ値を示し、C_{max}については3回目投与時3.97±0.38ng/mLと最終回投与時4.10±0.44ng/mLが同様な値を示した³⁾。
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例に本剤を年齢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濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁴⁾。



単回経皮投与時の血清中未変化体濃度推移（平均±標準誤差）

C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₈ (ng・hr/mL)
1.33±0.21	14.0±2.0	27.06±4.24

(平均±標準誤差)

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^{5,6)}。

16.3.2 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⁷⁾ (*in vitro*)。

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⁸⁾。

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

健康成人に本剤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5.39%であった^{1,9)}。

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例を対象とした本剤2mg/日貼付群、3mg/日貼付群及びツロブテロール錠 (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。本剤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、こもら返り、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¹⁰⁾。

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例を対象とした本剤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、本剤貼付群で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¹¹⁾。

(2) 小児

小児気管支喘息患者165例を対象とした本剤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本剤貼付群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本剤貼付群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、本剤貼付群で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¹²⁾。

注) 本剤の承認された小児の1回用量は0.5～3才未満には0.5mg、3～9才未満には1mg、9才以上には2mgである。

〈急性気管支炎、慢性気管支炎、肺気腫〉

17.1.3 国内一般臨床試験

承認時における有効性評価の臨床成績は以下のとおりであった^{13～16)}。

対象	疾患名	改善率 (%)	
		中等度改善以上	軽度改善以上
成人	急性気管支炎	63.0 (29/46例)	91.3 (42/46例)
	慢性気管支炎	44.8 (26/58例)	79.3 (46/58例)
	肺気腫	44.4 (36/81例)	67.9 (55/81例)
小児	急性気管支炎	77.1 (64/83例)	89.2 (74/83例)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

気管支平滑筋のβ₂受容体に作用し、β₂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。

18.2 肺機能改善作用

18.2.1 成人

気管支喘息患者 (成人) に本剤2mgを就寝前に4週間経皮投与した試験において、起床時及び就寝前の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¹⁰⁾。

18.2.2 小児

気管支喘息小児患者 (年齢6ヵ月～15歳) に本剤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、起床時及び就寝前の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¹²⁾。

18.3 気管支拡張作用

イヌ及びモルモットに本剤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¹⁷⁾。

18.4 気管筋に対する作用選択性

イヌに本剤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 (β₂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¹⁷⁾ (*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¹⁸⁾。

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：C₁₂H₁₈ClNO

分子量：227.73

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

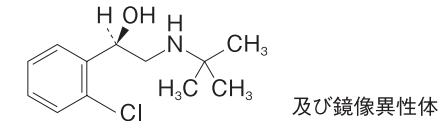
メタノールに極めて溶けやすく、エタノール (99.5) 又は酢酸 (100) に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

40℃で徐々に昇華する。

メタノール溶液 (1→20) は旋光性を示さない。

化学構造式：



融点：90～93℃

22. 包装

〈ホクナリンテープ0.5mg〉

70枚 (1枚×70)、350枚 (1枚×350)

〈ホクナリンテープ1mg〉

70枚 (1枚×70)、350枚 (1枚×350)

〈ホクナリンテープ2mg〉

70枚 (1枚×70)、350枚 (1枚×350)

23. 主要文献

- 1) Uematsu T, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1993 ; 44 : 361-364
- 2) 社内資料：経皮吸収型気管支拡張剤HN-078の貼付部位に関する検討試験 (承認年月日：1998.9.30)
- 3) 社内資料：経皮吸収型気管支拡張剤HN-078の臨床第I相試験 (血中濃度) (承認年月日：1998.9.30)
- 4) 飯倉洋治ほか：医療. 1994 ; 48 (3) : 190-195
- 5) 村田光夫ほか：薬物動態. 1996 ; 11 (6) : 634-641
- 6) 村田光夫ほか：薬物動態. 1996 ; 11 (6) : 614-626
- 7) 社内資料：ヒトにおける蛋白結合率 (承認年月日：1998.9.30、申請資料概要IX.6)

- 8) 社内資料：経皮吸収型気管支拡張剤HN-078の臨床第I相試験（代謝）（承認年月日：1998.9.30）
- 9) 社内資料：経皮吸収型気管支拡張剤HN-078の臨床第I相試験（尿中排泄）（承認年月日：1998.9.30）
- 10) 宮本昭正ほか：臨床医薬. 1995；11（4）：761-782
- 11) 宮本昭正ほか：臨床医薬. 1995；11（4）：783-807
- 12) 馬場実ほか：小児科診療. 1995；58（7）：1316-1333
- 13) 三浦傳ほか：新薬と臨牀. 1995；44（4）：589-601
- 14) 石岡伸一ほか：Therapeutic Research. 1995；16（5）：1449-1462
- 15) 石岡伸一ほか：診療と新薬. 1995；32（4）：834-842
- 16) 崎山幸雄ほか：小児科臨床. 1995；48（6）：1351-1362
- 17) 垣内正人ほか：薬理と治療. 1996；24（4）：779-788
- 18) Kubo S,et al.：Arzneimittelforschung. 1975；25（7）：1028-1037

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部
〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号
フリーダイヤル 0120-419-043

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヴィアトリス製薬合同会社
東京都港区麻布台一丁目3番1号

< 日本呼吸器学会 見解 >

スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	ツロブテロール
	効能・効果	せき、喘鳴（ぜーぜー、ひゅーひゅー）をともしなう せき、たん

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	1. OTC とすることの妥当性について 【薬剤特性の観点から】 咳嗽の発生には気管支平滑筋の収縮が関与しており、その収縮を緩和する $\beta 2$ 刺激薬は咳嗽を改善することが期待される。一方で、喀痰症状については、$\beta 2$ 刺激薬は線毛運動を賦活化させることで粘液線毛クリアランスを促進する作用がある一方、気道粘液分泌を増加させることが知られていることから、喀痰症状の改善には必ずしも寄与するとは言えない薬剤である点が指摘されている。以上のことから、持続性 $\beta 2$ 刺激薬ツロブテロールの貼付剤である本品は咳嗽症状の改善については薬理学的に妥当性はあるが、喀痰症状の改善については必ずしも妥当性のある薬剤ではないと考える。 また、$\beta 2$ 刺激薬は「内服薬＞貼付薬＞吸入薬」の順に副作用が発現しやすく、持続性 $\beta 2$ 刺激薬の最良な投与形態は吸入薬であり、貼付薬は最適な剤型とはいえない。 【対象疾患の観点から】 喘息や COPD といった患者を対象外とし、急性気管支炎による咳嗽、喀痰に対する OTC 使用を検討していると理解するが、非医師（一般人）には咳嗽、喀痰といった呼吸器症状の悪化時に、喘息・COPD（慢性気管支炎・肺気腫）である可能性の鑑別・除外診断は困難であると考ええる。また仮に本薬剤が喘息患者（潜在患者を含む）の安定期治療において長期連用された場合、LABA 単独使用は死亡リスクが上昇することが報告されているため危険性が上昇する。また本薬剤が長期連用された際に、症状が消失あるいは軽減されることにより、喘息および COPD の診断が遅れることで患者に不利益をもたらす可能性がある。さらに未診断の喘息や COPD 患者の増悪時に対して本薬剤が使用された際に、増悪への初期治療の開始が遅延する可能性がある。さらには、LABA や LABA を含む吸入薬を服薬中の患者にホクナリンテープが上乗せになる可能性がある。各 LABA 吸入薬の添付文書にも、過量投与により、「不整

	脈、場合により心停止を起こす」との記載があり、特に、心疾患を併存している場合のリスク増加が懸念される。 以上より本薬剤のスイッチ OTC 化の妥当性は乏しいあるいは極めて限定的と考える。 【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 上記の点から、喘息・COPD の鑑別・除外診断を踏まえた OTC 販売が必須であり、販売薬局による薬剤師問診等による OTC 適正販売の体制が確保できなければ妥当性は低いと考える 〔上記と判断した根拠〕 ・ 日本呼吸器学会「咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2019」 ・ 日本アレルギー学会「喘息予防・管理ガイドライン 2021」 ・ 日本呼吸器学会「COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン 2022」 2. OTC とする際の留意事項、課題点について 上記妥当性の項目について述べたように、ツロブテロール貼付剤の OTC に関しては問題点が多く、ツロブテロール貼付剤が使用されている諸外国でも OTC 化はなされていない状況であるが、もし、日本国において OTC を推進しなくてはならない状況にあるとした場合でツロブテロール経皮貼付剤を許可する条件として： 1. 急性気管支炎の場合に期間を区切って 3 日間のみ可（3 日の理由は後述） 2. 小児喘息を含む喘息や肺気腫、慢性気管支炎、COPD の既往・罹患している個人、さらに喘息特有の変動性・反復性の咳・痰・喘鳴、COPD 患者に特徴的な持続する咳・痰・息切れなどの症状を有する個人には OTC 販売を認めない 3. 2 の病名がついていなくても、潜在患者はありうる。そこで、症状が改善しない場合、販売日を含む 3 日以内に医療機関を受診することを条件とする（金曜夜に発症して土日あけの月曜に受診することを念頭に 3 日とした）。 〔上記と判断した根拠〕 ・ 日本呼吸器学会「咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2019」 ・ 日本アレルギー学会「喘息予防・管理ガイドライン 2021」 ・ 日本呼吸器学会「COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン 2022」 3. その他 日本国において OTC を推進しなくてはならない状況にあるとした場合で製薬企業がツロブテロール経皮貼付剤を許可する条件を上記項目 2 にて記載したが、本薬剤の OTC 化のリスクについては十二分に考慮する必要があり、現段階では、OTC 化は不適切と当学
--	---

	会では考える。
備考	

< 日本臨床内科医会 見解 >

スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	ツロブテロール
	効能・効果	せき、喘鳴(ぜーぜー、ひゅーひゅー)を伴う咳、たん

2. スイッチOTC化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC化の 妥当性	1. OTCとすることの妥当性について 【薬剤特性の観点から】 β 2 刺激薬は気管支拡張作用、粘液腺毛クリアランスを促進することで咳、痰を軽減する作用がある。 【対象疾患の観点から】 気管支喘息、急性気管支炎、COPD（慢性閉塞性肺疾患）に効果がある。 【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 ・スポーツドーピング対象薬である ・self medication による医療費削減効果 〔上記と判断した根拠〕 既にβ 刺激薬のOTC薬としてトリメトキノールがある。単独薬剤として風邪薬の成分に含まれている。トリメトキノールは内服薬であるが、ツロブテロールは貼付薬でしかも単独薬剤である。貼付薬は経皮的に血中から吸収され即効性がある。 多くの医師が漫然と使用することで気管支喘息の治療の遅れ、心疾患への悪影響を懸念しOTC化には反対であった。呼吸器専門医からは気管支喘息ではβ 2 刺激薬は単独では使用せず、成人の場合はICS（ステロイド吸入）か小児の場合はLTRA（ロイコトリエン拮抗薬）が第一選択であり、β 2 刺激薬単独では使用しないので、気管支喘息病名は効能から外した方が良いのではないかと意見もあった。一方で気管支喘息で使用している薬をOTCで使用しないのはおかしいという意見もあった。小児科をみている先生は母親たちが間違った使用で喘息重積発作を見逃して命に関わることにならないかという危惧が多かった。 少数意見としてはOTCになることで海外の旅行者が使用し心疾患を発症した場合の責任問題（海外では承認されていない薬剤）、一方で医療過疎地域における治療機会の公平化に繋がるのではないかと意見もあった。

	2. OTCとする際の留意事項、課題点について 医療現場では安全に効果的に使われているので、一度処方を受けたことがある人を対象にする、かつ薬局や販売店で気管支喘息が疑われる対象者には病院受診を促す等の条件をつける。 〔上記と判断した根拠〕 小さい子供や高齢者が咳嗽で苦しんでいる時に保護者や介護者が病院受診までの待機時間に当薬剤を貼付し、即効性が得られるので安全使用すればメリットも大きいことを鑑みて判断した。 3. その他
備考	

< 日本小児科学会 見解 >

スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	ツロブテロール (医療用医薬品名：ホクナリンテープ)
	効能・効果	せき、喘鳴（ぜーぜー、ひゅーひゅー）をとともなう せき、たん

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	1. OTC とすることの妥当性について 【薬剤特性の観点から】 非常に懸念がある。 【対象疾患の観点から】 非常に懸念がある。 【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 非常に懸念がある。 〔上記と判断した根拠〕 ① 効能・効果より まず「せき」と書かれており、この薬剤が鎮咳剤と誤解される可能性が高い。実際に「せき」を主訴に受診する患児の保護者の多くは本薬剤を鎮咳剤と誤解していることが多い。本薬剤は交感神経刺激薬であり、気道の平滑筋に作用し狭窄した気道を拡張させることでせきや喘鳴の改善を図る。交感神経を刺激するため頻脈や致死性不整脈など心臓に対する副作用を呈することがあるが、調剤薬局であっても保護者に上記の説明出来ているとは考えられない。 また、「喘鳴（ぜーぜー、ひゅーひゅー）」の表記であるが、「ぜーぜー、ひゅーひゅー」の全てが喘鳴ではない。喘鳴には、呼気性、吸気性、連続性があるがその判断は専門医であっても容易ではなく、現に気管支平滑筋の収縮による気道閉塞により呼気性喘鳴が生じていると診断され長期間同薬剤を処方/使用されても症状の改善がなく、後日他の疾患であることが判明する例は少なくない。さらに、保護者が「ぜーぜー、ひゅーひゅー」と表現しても聴診で全く喘鳴を認めないことも多い。せきは「ぜーぜー、ひゅーひゅー」を伴うと考えている保護者も多く、聴診による診断がなく喘鳴を判断することは危険と考える。 ② 用法・用量より

	医療用医薬品は 0.5 歳から年齢区分応じて小児用量が設定されているが、内服薬に比較し保護者が自己判断で貼付量を調整している印象が臨床現場では強い。本来 0.5mg を貼付している年齢の患児が、同薬剤を数枚貼付されている、兄弟等に処方された薬剤を保護者の判断で分割・切断し使用されているなどかなりの頻度で経験している。医療用医薬品の添付文書には、「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」の注意記載があり、さらに「小児は使用法の指導を要する」と記載されている。本薬剤は一般市販薬に適しているとは考えにくい。 2. OTC とする際の留意事項、課題点について 医師に処方された場合でも上述のような危険な使用が行われており、OTC としての適正使用の順守は極めて困難であると考ええる。OTC 化すべきではない。複数の規格を販売することは、貼り間違いリスクに繋がる懸念があり、もし販売する場合単一規格の販売が望ましいが、それでも切断や複数貼付は防ぐことが出来ない。 最近、本薬剤が処方薬として安定供給できない状況のなかで市販薬として供給されることに違和感を感じる。 〔上記と判断した根拠〕 効能・効果の項でも記載したが、喘鳴の診断は非常に難しく、使用者または販売者で判断出来るとは考えにくい。クループ症候群・急性喉頭蓋炎への誤使用により、受診タイミングが遅れたばあい、窒息死に至る可能性がある。喘息についても同種同効薬の吸入剤の反復投与を自宅で行い受診タイミングが遅れた死亡例が過去に報告されている。本薬は、発疹、そう痒症などの軽微な副作用のみではなく、心悸亢進などの循環器症状、振戦、頭痛、不眠等の精神症状は外来診療でも観察される副作用である。さらに不整脈や心停止をきたす可能性のある薬剤であり、用法・用量を厳守する必要がある。 使用年齢の制限を設けたとしても、保護者の判断で分割・切断して使用されることや、身体診察のない薬局で過剰使用（貼付）を見つけることは困難であり、適正使用を厳守することは非常に困難と考える。 3. その他
備考	