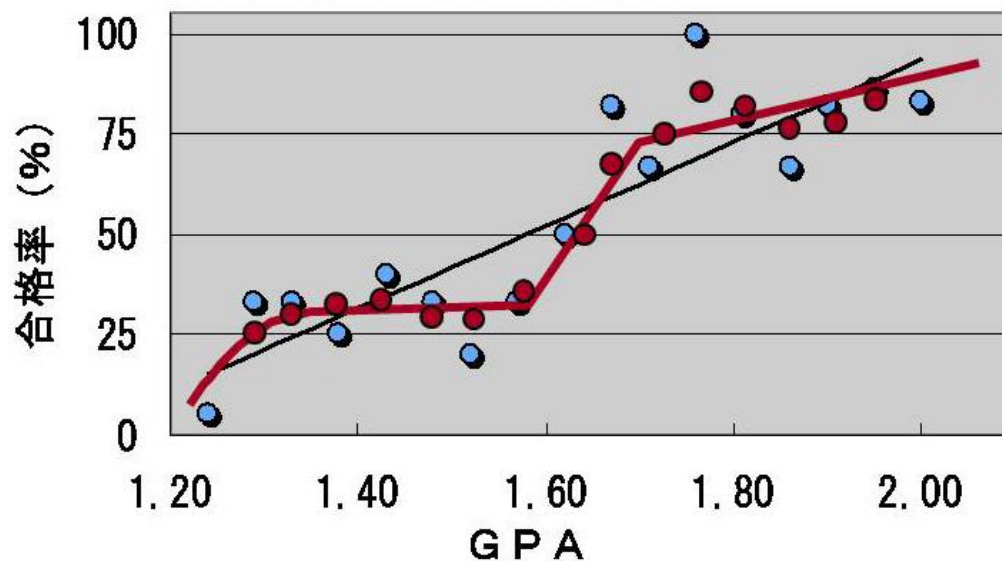


製剤関連科目

剤形・局方・薬物動態を知る	1年後期	市川、岸本、平野	製剤学入門
物質の状態Ⅰ	1年後期	山原	熱力学
物質の状態Ⅱ	2年前期	市川	物理平衡
物質の状態Ⅲ	2年後期	山原、市川	変化と移動
製剤設計Ⅰ（剤形を作るⅠ）	3年前期	市川	液状・分散系製剤
製剤設計Ⅱ（剤形を作るⅡ）	3年後期	福森	製剤材料、 固形・半固形製剤など
製剤設計Ⅲ（薬物送達システム）	4年前期	市川	ナノ粒子設計、粉体粒子設計、 薬物送達法
製剤設計Ⅳ（医用ナノテクノロジー）	6年前期	市川	ナノテクノロジー、薬物送達法、 癌治療

国家試験合格率 vs GPA (3年次の成績)



製剤設計Ⅱ（剤形をつくるⅡ）

固形製剤とは	半固形製剤とは
固形製剤を作る準備 <ul style="list-style-type: none">・粉体の性質 p.105－137	半固形製剤を作る準備 <ul style="list-style-type: none">・レオロジー（製剤設計Ⅰ）
固形製剤を作る <ul style="list-style-type: none">・製法 p.265－294・添加剤 p.351－371・試験法 p.424－436	半固形製剤を作る <ul style="list-style-type: none">・製法 p.295－308・添加剤 p.372－383・試験法 p.443－444

- ・「最新製剤学」第4版、廣川書店
- ・「HANDY INTELLIGENCE 日本薬局方」、京都廣川書店
- ・第17改正 日本薬局方
<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000066530.html>
- ・添付文書 http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html
- ・製剤ホームページ <http://www.pharm.kobegakuin.ac.jp/~seizai/>

固形製剤とは

	容器		容器
<u>経口投与する製剤</u> ・錠剤 ① 口腔内崩壊錠 ② チュアブル錠 ③ 発泡錠 ④ 分散錠 ⑤ 溶解錠 ・カプセル剤 ・顆粒剤 ① 発泡顆粒剤 ・散剤	密閉	<u>口腔内に適用する製剤</u> ・口腔内錠剤 ① トローチ剤 ② 舌下錠 ③ バッカル錠 ④ 付着錠 ⑤ ガム錠	密閉
	密閉 密閉	<u>鼻に適用する製剤</u> ・点鼻剤 ① 点鼻粉末剤	密閉
	密閉	<u>皮膚などに適用する製剤</u> ・外用固形剤 ① 外用散剤	密閉

剤形別生産高

薬事工業生産動態統計調査

	26年	25年	24年	23年	22年	21年	20年	19年	18年	17年	16年
生産金額(兆円)	6.59	6.89	6.98	6.99	6.78	6.82	6.62	6.45	6.44	6.39	6.53
剤形分類	構成割合(%)										
散剤・顆粒剤等	5.6	5.6	5.5	5.4	5.7	5.6	5.6	6.0	6.3	6.5	7.0
錠剤	49.1	50.7	51.6	52.1	53.1	52.3	51.2	49.3	48.6	46.1	44.9
丸剤	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3
カプセル剤	6.2	6.2	5.8	5.6	6.0	6.2	6.4	7.2	7.2	7.9	9.1
内用液剤	2.6	2.4	2.5	2.4	2.6	2.5	2.6	2.7	2.7	2.7	2.9
注射液剤	5.2	5.1	5.3	5.6	5.4	5.8	6.3	6.6	6.9	7.2	7.3
粉末注射剤	4.1	3.7	3.6	3.5	3.0	3.2	3.6	3.6	4.1	4.5	4.7
外用液剤	5.4	4.8	4.6	4.7	4.4	4.4	4.2	4.2	4.2	4.5	4.4
エアゾール剤	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
軟膏・クリーム剤	2.4	2.3	2.6	2.1	2.0	2.0	2.1	2.1	2.2	1.9	2.3
坐剤	0.2	0.3	0.3	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4
硬膏剤・パップ剤・ パスタ剤	3.2	3.1	3.1	3.2	2.9	3.1	3.1	3.0	3.0	3.0	2.7
その他	15.5	15.4	14.7	14.8	14.4	14.2	14.2	14.6	14.1	14.8	13.8

代表的な剤形 の品目数	散剤・顆粒剤	医療用—1020	一般用—1288	カプセル剤	医療用—641	一般用—273
	錠剤	医療用— 4528	一般用—1133	注射剤	医療用— 2304	(2016.05.10)

錠剤の要件

(口腔内崩壊錠:352品目)

1) 正確な量の薬を服用できる ・ 含量が一定である ・ 成分が化学的に安定である ・ 形状を保つ ・ 崩壊・溶解・吸収される	2) 携帯が容易	5) 区別しやすい形や色
	3) 扱いやすい大きさ	6) 安価に製造できる
	4) 飲み込みやすい大きさ	

表 1 粒度分布と平均粒子径の計算例

粒子径範囲 (μm)	中心径 d_i (μm)	n_i	$n_i/\sum n_i$ (%)	累積 (%)	$n_i d_i$ $\times 10^{-2}$	$n_i d_i^2$ $\times 10^{-4}$	$n_i d_i^3$ $\times 10^{-5}$	$n_i d_i^3/\sum n_i d_i^3$ (%)	累積 (%)	$n_i d_i^4$ $\times 10^{-7}$
0-10	5	10	2.3	2.3	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
10-20	15	24	5.5	7.8	3.6	0.5	0.8	0.1	0.1	0.1
20-30	25	45	10.4	18.2	11.3	2.8	7.0	1.0	1.1	1.8
30-40	35	68	15.7	33.9	23.8	8.3	29.2	4.0	5.1	10.2
40-50	45	89	20.5	54.4	40.1	18.0	81.1	11.1	16.2	36.5
50-60	55	78	18.0	72.4	42.9	23.6	129.8	17.8	34.0	71.4
60-70	65	57	13.1	85.5	37.1	24.1	156.5	21.5	55.5	101.7
70-80	75	39	9.0	94.5	29.3	21.9	164.5	22.6	78.1	123.4
80-90	85	19	4.4	98.8	16.2	13.7	116.7	16.0	94.1	99.2
90-100	95	5	1.2	100.0	4.8	4.5	42.9	5.9	100.0	40.7
計		434	100.0		209.3	117.6	728.5	100.0		485.0

$$D_1 = \sum n_i d_i / \sum n_i = \mathbf{48.2}$$

$$D_4 = \sum n_i d_i^4 / \sum n_i d_i^3 = \mathbf{66.6}$$

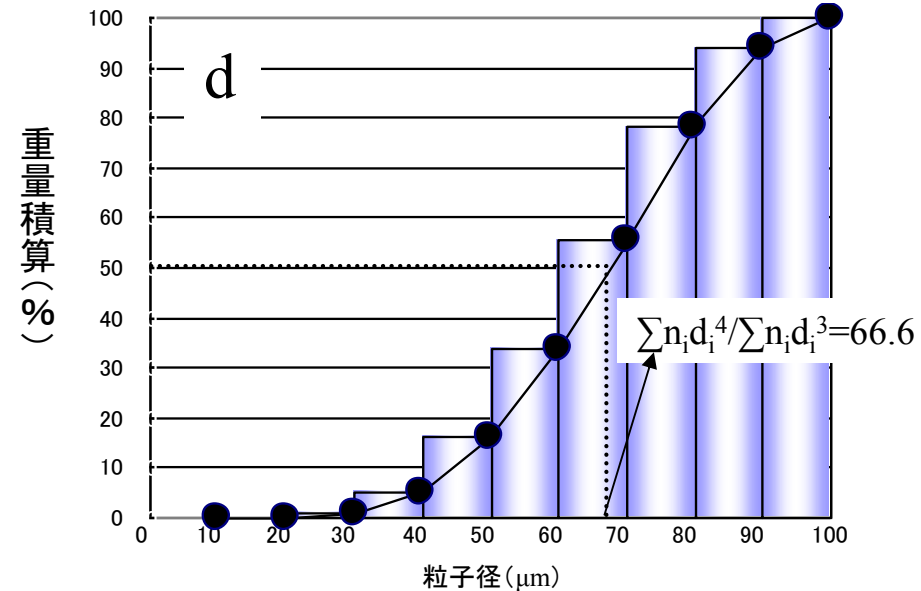
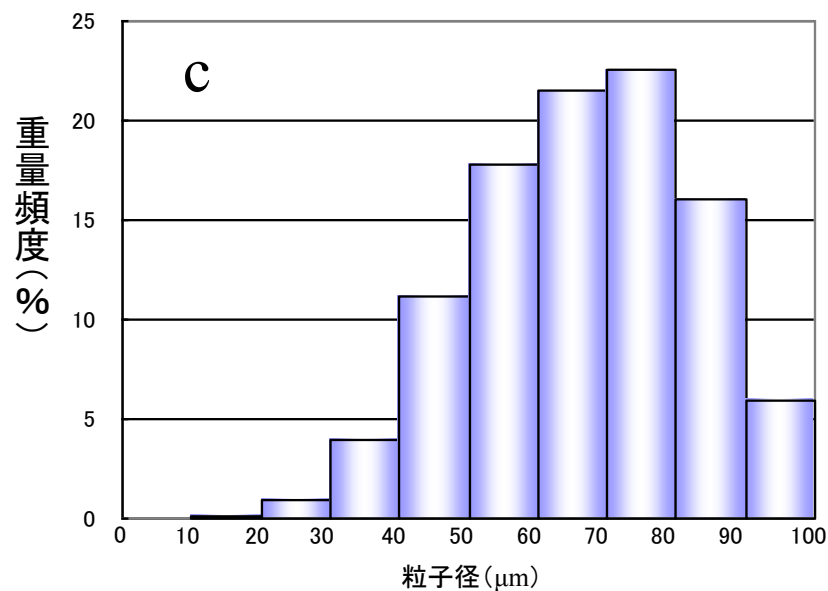
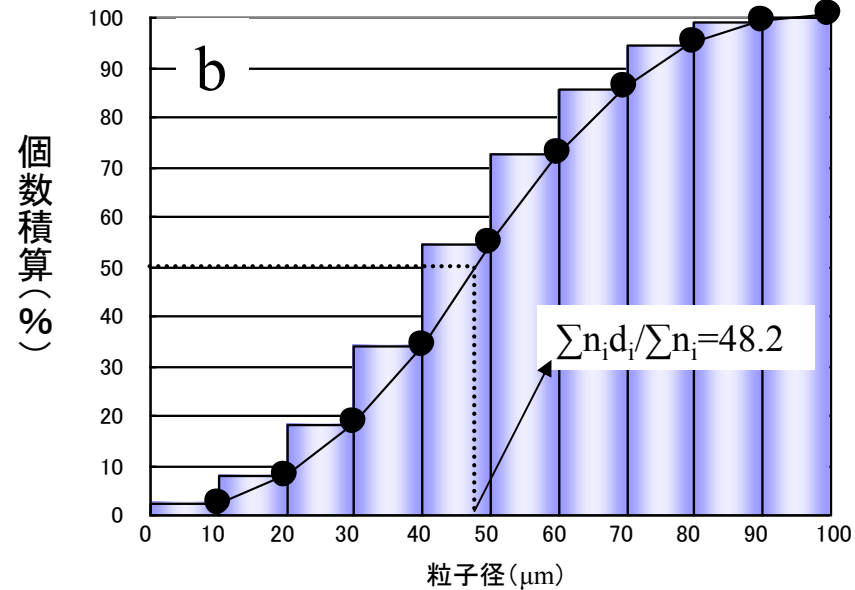
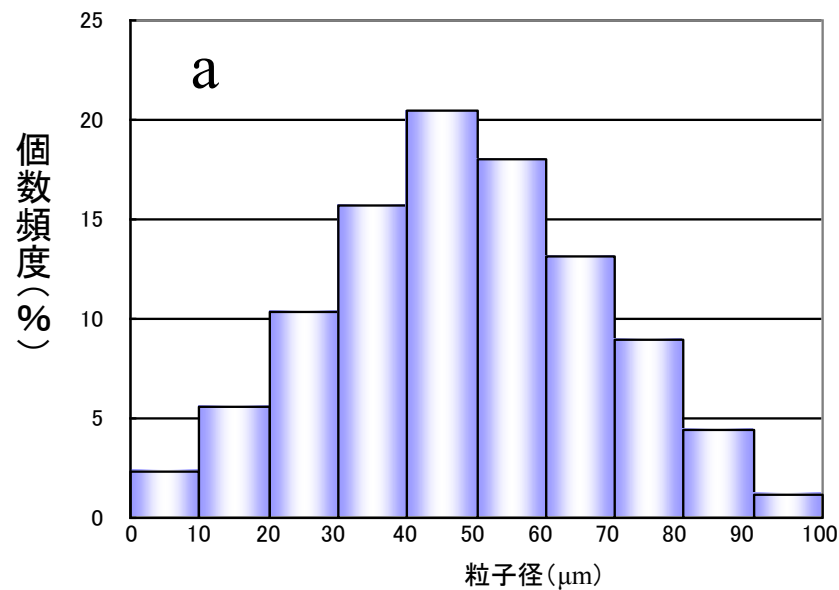


図1 粒度分布の表示法

表 2 平均粒子径の定義

表1からの計算値

個数平均径 arithmetic mean diameter	$D_1 = \frac{\sum n_i d_i}{\sum n_i}$	48.2
長さ平均径 surface length mean diameter	$D_2 = \frac{\sum n_i d_i^2}{\sum n_i d_i}$	56.2
体面積平均径 volume surface mean diameter	$D_3 = \frac{\sum n_i d_i^3}{\sum n_i d_i^2}$	62.0
重量平均径 weight mean diameter	$D_4 = \frac{\sum n_i d_i^4}{\sum n_i d_i^3}$	66.6
面積平均径 surface mean diameter	$D_s = \sqrt{\sum n_i d_i^2 / \sum n_i}$	52.1
体積平均径 volume mean diameter	$D_v = \sqrt[3]{\sum n_i d_i^3 / \sum n_i}$	55.2
調和平均径 harmonic mean diameter	$D_h = \frac{\sum n_i}{\sum (n_i / d_i)}$	35.0

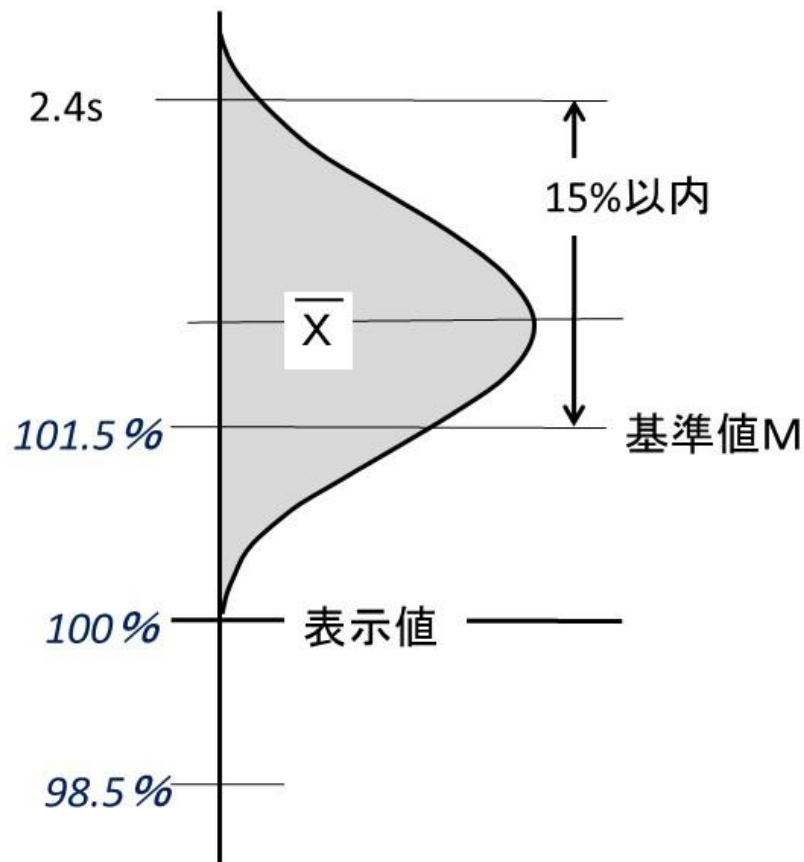
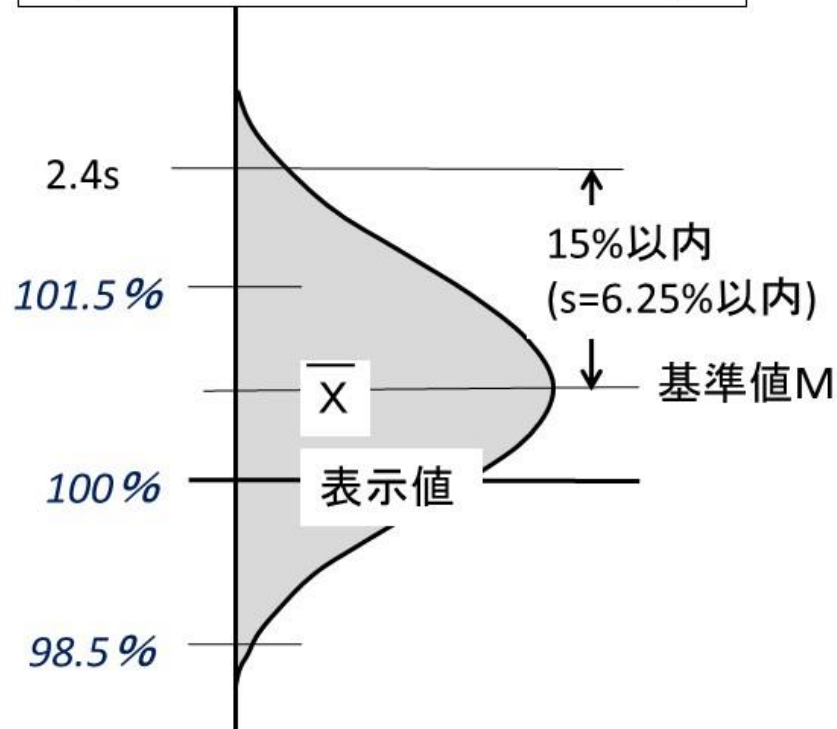
$$D_1 < D_2 < D_3 < D_4$$

含量均一性試験法

薬物含量のバラツキ

$$\text{Var}(\text{total}) = \text{Var}(\text{random}) + \text{Var}(\text{粒子径差}) + \text{Var}(\text{粒子形状}) + \text{Var}(\text{密度差}) \\ + \text{Var}(\text{粒子径分布}) + \text{Var}(\text{偏析}) + \text{Var}(\text{充填量}) + \dots$$

平均値 $\pm 2.4s$ には 98.5% が入る
(平均値 $\pm 2.0s$ には 95.4% が入る)
(平均値 $\pm 3.0s$ には 99.7% が入る)



半固形製剤とは

	容器		容器
<u>経口投与する製剤</u> ・経口ゼリー剤	気密	<u>腔に適用する製剤</u> ・腔用坐剤	密閉
<u>口腔内に適用する製剤</u> ・口腔用半固形剤	気密	<u>皮膚などに適用する製剤</u> ・(外用液剤) ①リニメント剤 ②ローション剤 ・軟膏剤 ・クリーム剤 ・ゲル剤 ・貼付剤 ①テープ剤 ②パップ剤	気密
<u>目に投与する製剤</u> ・眼軟膏剤	気密		気密
<u>耳に投与する製剤</u> ・点耳剤	気密		気密
<u>直腸に適用する製剤</u> ・坐剤 ・直腸用半固形 ・(注腸剤)	密閉 気密 気密		密閉 気密

表4.4 皮膚に適用する製剤の基剤

軟膏剤	油脂性基剤	鉱物性	ワセリン, 流動パラフィン, パラフィン, シリコン, プラスチベース
		動植物性	植物油, 豚脂, ろう類など
	水溶性基剤		マクロゴール類
クリーム剤	o/w型		親水クリーム
	w/o型		精製ラノリン, 加水ラノリン, 親水ワセリン, 吸水クリームなど
ゲル剤	ヒドロゲル		親水性高分子, ベントナイト, ビーガムなど
	リオゲル		FAPG

親水クリーム

Hydrophilic Ointment

親水軟膏

製法

白色ワセリン	250g
ステアリルアルコール	200g
プロピレングリコール	120g
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	40g
モノステアリン酸グリセリン	10g
パラオキシ安息香酸メチル	1g
パラオキシ安息香酸プロピル	1g
精製水又は精製水(容器入り)	適量
全量	1000g

本品は「白色ワセリン」，「ステアリルアルコール」，ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60及び「モノステアリン酸グリセリン」をとり，水浴上で加熱して溶かし，かき混ぜ，約75℃に保ち，これにあらかじめ「パラオキシ安息香酸メチル」及び「パラオキシ安息香酸プロピル」を「プロピレングリコール」に加え，必要ならば加温して溶かし，「精製水」又は「精製水(容器入り)」に加えて約75℃に加温した液を加え，かき混ぜて乳液とした後，冷却し，固まるまでよくかき混ぜて製する。

性状 本品は白色で，わずかに特異なおいがある。

貯法 容器 気密容器。

吸水クリーム

Absorptive Ointment

吸水軟膏

製法

白色ワセリン	400g
セタノール	100g
サラシミツロウ	50g
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	50g
ラウロマクロゴール	5g
パラオキシ安息香酸エチル	
又はパラオキシ安息香酸メチル	1g
パラオキシ安息香酸ブチル	
又はパラオキシ安息香酸プロピル	1g
精製水又は精製水(容器入り)	適量
<hr/> 全量	<hr/> 1000g

本品は「白色ワセリン」, 「セタノール」, 「サラシミツロウ」, 「ソルビタンセスキオレイン酸エステル」及び「ラウロマクロゴール」をとり, 水浴上で加熱して溶かし, かき混ぜて約75℃に保ち, これにあらかじめ「パラオキシ安息香酸エチル」又は「パラオキシ安息香酸メチル」及び「パラオキシ安息香酸ブチル」又は「パラオキシ安息香酸プロピル」を「精製水」又は「精製水(容器入り)」に加え, 80℃に加温して溶かした液を加え, かき混ぜて乳液とした後, 冷却し, 固まるまでよくかき混ぜて製する.

性状 本品は白色で光沢があり, わずかに特異なおいがある.

貯法 容器 気密容器.



日本標準商品分類番号
876132

合成セファロスポリン製剤 エポセリン[®]坐剤 125 エポセリン[®]坐剤 250

セフチゾキシムナトリウム坐剤
EPOCELIN[®] Suppositories 125・250

貯法：室温保存
【取扱上の注意】の項参照
使用期限：2年間（外箱及びラベルに表示の使用期限内に使用すること）
注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分によるショックの既往歴のある患者

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)
本剤の成分又はセフェム系抗生物質に対し、過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	エポセリン坐剤125	エポセリン坐剤250
成分・含量 (1個中)	125mg(力価)	250mg(力価)
添加物	カプリン酸ナトリウム、ハードファット	
性状・外形	白色～帯黄白色・紡錘形坐剤	
外形		
重量(mg)	750	1250
識別コード	CH 1E	CH 2E

【効能・効果】

＜適応菌種＞
セフチゾキシムに感性的レンサ球菌属、肺炎球菌属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、ペプトストربتコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ・メラニोजェニカ

＜適応症＞
急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎

【用法・用量】

通常、小児に体重kg当りセフチゾキシムとして1日20～70mg(力価)を、3～4回に分けて肛門内に挿入する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
(1)本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
(2)高度の腎障害のある患者では、血中濃度が持続するので、腎障害の程度に応じて投与量を減量し、投与の間隔をあけて使用すること。

	125	250
承認番号	16100EMZ01723	16100EMZ01724
薬師収載	1986年8月	
販売開始	1986年10月	
再審査結果	1994年3月	
再評価結果	2004年9月	

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
(1)ペニシリン系抗生物質に対し、過敏症の既往歴のある患者
(2)本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
(3)高度の腎障害のある患者(用法・用量に関連する使用上の注意)の項参照)
(4)経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者[ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。]
2. 重要な基本的注意
本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
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
フルファリンカリウム	フルファリンカリウムの作用が増強されるおそれがある。ただし、本剤に関する症例報告はない。	腸内細菌によるビタミンKの産生を抑制することがある。
利尿剤 フロセミド等	腎障害が増強されるおそれがある。	機序は明らかではないが、他のセフェム系抗生物質で、腎障害が増強されるとの報告がある。

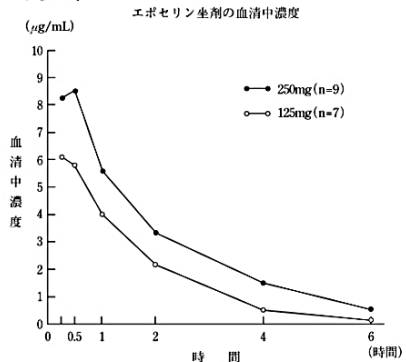
4. 副作用
承認時及び市販後の調査における総症例数4,595例中本剤によるものとして224例(4.87%)に256件の副作用及び臨床検査値の変動が報告された。副作用は下痢・軟便150件(3.26%)が最も多く、その他には肛門部痛24件(0.52%)、腹痛15件(0.33%)等がみられた。また、主な臨床検査値の変動は、AST(GOT)上昇18件(0.39%)、ALT(GPT)上昇15件(0.33%)等であった¹⁾。
(再審査結果通知：1994年3月)

- (1) 重大な副作用
1) ショック：ショック(0.1%未満)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、嘔吐、眩暈、便意、耳鳴、発汗等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2) アナフィラキシー様症状：アナフィラキシー様症状(呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)(0.1%未満)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し、適切な処置を行うこと。

- 3) 血液障害：汎血球減少(0.1%未満)、無顆粒球症(0.1%未満、初期症状：発熱、咽頭痛、頭痛、倦怠感等)、溶血性貧血(0.1%未満、初期症状：発熱、ヘモグロビン尿、貧血症状等)、血小板減少(0.1%未満、初期症状：点状出血、紫斑等)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
4) 肝障害：黄疸(0.1%未満)、AST(GOT)、ALT(GPT)、ALPの上昇(各0.1～5%未満)等があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
5) 腎障害：急性腎不全等の重篤な腎障害(0.1%未満)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
6) 大腸炎：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(0.1%未満)があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
7) 間質性肺炎、PIE症候群：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE症候群(各0.1%未満)等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

【薬物動態】

1. 血清中濃度
患児に本剤125mg(平均11.1mg/kg)、250mg(平均15.8mg/kg)を直腸内に投与したとき、血清中濃度ピーク値はそれぞれ6.01 μ g/mL(投与15分後)、8.59 μ g/mL(投与30分後)を示した。また、血清中濃度半減期は1.21時間(125mg投与時)、1.33時間(250mg投与時)であった²⁾。



2. 組織内移行
患児に本剤250mg(平均10.4mg/kg)を直腸内投与したときの扁桃組織内濃度は2.73 μ g/g(投与30分後)であった³⁾。
3. 尿中排泄
患児に本剤125mg(平均5.2mg/kg)、250mg(平均9.2mg/kg)を直腸内投与したときの尿中回収率(投与後6時間までは)、それぞれ31.4%、32.2%であった。また、投与後2時間までの尿中濃度は270.8 μ g/mL(125mg投与時)、622.7 μ g/mL(250mg投与時)であった⁴⁾。

(3) その他の副作用

種別	頻度	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 ¹⁾		発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒、発熱	リンパ腺腫脹、しびれ
血液		顆粒球減少、好酸球増多	貧血
消化器		下痢、排便感、腹痛	悪心、嘔吐
菌交代症			口内炎、カンジダ症
ビタミン欠乏症		ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビンは血、出血傾向等)、ビタミンB群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)	
その他		投与局所の疼痛	投与局所のびらん、頭痛

- 注) 発現した場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
5. 小児等への投与
低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。(使用経験が少ない。)
6. 臨床検査結果に及ぼす影響
(1) テステープ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬、クリニテストによる尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。
(2) 直接クームス試験陽性を示すことがあるので注意すること。
7. 適用上の注意
(1) 投与経路：
本剤は直腸投与にのみ使用し、経口投与しないこと。
(2) 投与時：
本剤はできるだけ排便後に用いること。

【臨床成績】

比較試験(肺炎)を含む総計321例の臨床試験の概要は以下のとおりであった²⁾⁵⁾。

1. 呼吸器感染症
肺炎球菌、インフルエンザ菌等による気管支炎、肺炎に対する有効率はそれぞれ94.3%(50/53例)、96.1%(74/77例)であった。また、小児細菌性肺炎を対象としてセフチゾキシムナトリウム静注剤を対照薬にした比較試験で、本剤は静注剤と同等の有効性が確認された。
2. 尿路感染症
大腸菌、クレブシエラ属等による尿路感染症(腎盂腎炎、膀胱炎)に対する有効率は92.2%(47/51例)であった。

【薬効薬理】

1. 抗菌作用
(1) 抗菌スペクトルはグラム陽性菌、グラム陰性菌の広範囲にわたっており、特にグラム陽性球菌ではレンサ球菌属、肺炎球菌、グラム陰性桿菌では大腸菌、クレブシエラ属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌等に対して強い抗菌力を示すほか、シトロバクター属、エンテロバクター属、セラチア属、ペプトストربتコッカス属、バクテロイデス属及びプレボテラ・メラニोजェニカを含む嫌気性菌に対しても優れた抗菌力を示す。作用形式は殺菌的である⁶⁾⁹⁾。

経皮吸収型・気管支拡張剤
ホクナリンテープ 0.5mg
ホクナリンテープ 1 mg
ホクナリンテープ 2 mg

処方せん医薬品®

Hokunalin® Tape

ツロブテロール貼付剤

日本標準商品分類番号	
8 7 2 2 5 9	
承認番号	0.5 mg 21000AMZ00792000 1 mg 21000AMZ00793000 2 mg 21000AMZ00794000
薬価収載	1998年11月
販売開始	1998年12月
国際薬生	1994年1月
再審査結果	2009年6月

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

貯 法: 室温保存
 使用期限: 製造後 2年 (外箱、内袋に表示)

【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〕

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
成分・含量 (1枚中)	ツロブテロール 0.5 mg	ツロブテロール 1 mg	ツロブテロール 2 mg
添加物	ポリイソブチレン、ポリブテン、 脂環族飽和炭化水素樹脂		
性状	白色の四隅が丸い四角形の粘着テープ剤で、膏体面は白色のライナーで覆われている。		
外形・大きさ	2.5 cft	5 cft	10 cft
	16.0mm	22.5mm	32.0mm
識別コード	HC780	HC781	HC782

【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 (「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的は、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ことと共に、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 (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。

(4)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
カテコロールアミン製剤 アドレナリン 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: 本剤及びカテコロ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 ジプロピリン 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 プレドニロン 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 アセタソラミド 等		

*4.副作用

承認時: 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^{1)~12)}。
 再審査終了時: 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。
 小児への長期投与時: 使用成績調査並びに特別調査における小児への長期投与症例 (3ヵ月以上: 170例、6ヵ月以上: 74例、1年以上: 33例) において、適用部位の副作用が5例6件に認められたが、長期投与に起因すると考えられる選発性の副作用は認められなかった。

(1)重大な副作用

- 1)アナフィラキシー様症状 (頻度不明): アナフィラキシー様症状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: β₂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、β₂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。

(2)その他の副作用

	5%以上	0.1〜5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症等			発疹、そう痒症	蕁麻疹
循環器	心悸亢進			顔面紅潮、不整脈、顔脈
神経精神系	振戦、頭痛、不眠		全身倦怠感、めまい、興奮、しびれ感、筋痙攣	熱感、こわばり感
消化器	悪心・嘔吐	食欲不振		胃部不快感
肝臓				AST(GOT)上昇、ALT(GPT)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(CPK)上昇	血清カリウム値の低下	胸痛、浮腫	口渇、筋内瘻

注) 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ため、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投与中は授乳を避けさせること。(動物実験(ラット)で乳汁への移行が報告されている。)

*7.小児等への投与

- (1)6ヵ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 (副作用) の項参照)。

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。

〔薬物動態〕

1.血清中濃度

(1)健康成人¹³⁾

健康成人に本剤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を図1、表1に示す。

図1 単回経皮投与時の血清中未変化体濃度推移 (健康成人, mean±SE.)

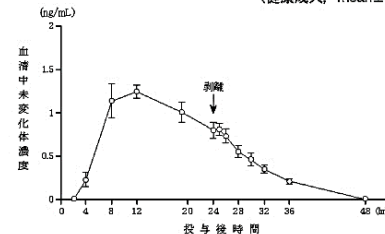


表1 単回経皮投与時の薬物動態パラメータ (健康成人)

C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1.35±0.08	11.8±2.0	27.79±1.58	5.9±0.6
mean±SE, n=5			

(2)小児患者¹⁴⁾

気管支喘息小児患者に本剤を年齢4〜9歳 (体重18.0〜26.5 kg) には1mg、年齢9〜13歳 (体重33.0〜41.7 kg) 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を図2、表2に示す。

図2 単回経皮投与時の血清中未変化体濃度推移 (小児患者, mean±SE.)

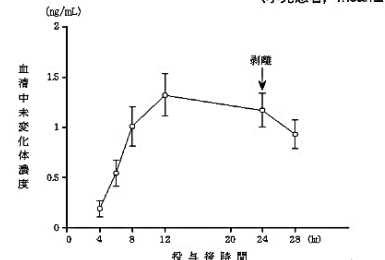


表2 単回経皮投与時の薬物動態パラメータ (小児患者)

Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)
1.33±0.21	14.0±2.0	27.06±4.24

mean±SE, n=6

③投与部位

健康成人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を図3、表3に示す。

(注) 本剤の承認された成人の1回用量は2mgである。

図3 投与部位別の血清中未変化体濃度推移

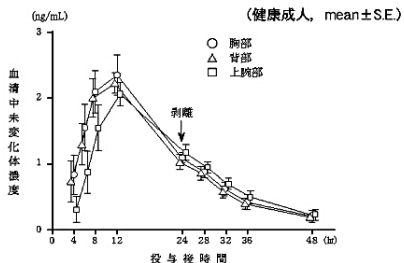


表3 投与部位別の薬物動態パラメータ (健康成人)

部位	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₂₄ (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

mean±SE, n=6

2.分布¹⁵⁾

(参考) 動物実験の結果

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。

3.代謝¹³⁾

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。

(注) 本剤の承認された成人の1回用量は2mgである。

4.排泄¹³⁾

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。

5.その他

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 (in vitro)。

〔臨床成績〕

二重盲検比較試験を含む承認時における有効性評価対象例は681例であり、その臨床成績は以下の通りであった¹⁻¹²⁾。

対象	疾患名	改善率 (%)	
		中等度改善以上	軽度改善以上
成人	気管支喘息	56.8 (113/199例)	76.9 (153/199例)
	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)
小児	肺気腫	44.4 (36/81例)	67.9 (55/81例)
	気管支喘息	65.9 (141/214例)	86.4 (185/214例)
	急性気管支炎	77.1 (64/83例)	89.2 (74/83例)
計		60.1 (409/681例)	81.5 (555/681例)

*〔薬効薬理〕

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。

2.肺機能改善作用

- 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⁹⁾。
- 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¹⁰⁾。

3.気管支拡張作用¹⁷⁾

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特効的に抑制された。

4.気管筋に対する作用選択性¹⁷⁾

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 (in vitro)。

5.気管絨毛運動促進作用及び鎮咳作用¹⁰⁾

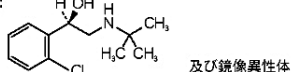
ツロブテロール塩酸塩は気管絨毛運動促進作用 (ハト) 及び鎮咳作用 (イヌ) を示した。

〔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 (JAN)

化学名: (RS)-2-tert-Butylamino-1-(2-chlorophenyl)ethanol

構造式:



分子式: C₁₂H₁₉ClNO

分子量: 227.73

性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

メタノールに種めて溶けやすく、エタノール (95)、酢酸 (100)、ジエチルエーテル又はイソプロピルエーテルに溶けやすく、ヘキサンにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

旋光性を示さない。

融点: 90~93℃

分配係数: 6.66 [pH7.4, 1-オクタノール/緩衝液]

〔取扱い上の注意〕

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内袋から取り出すように指示すること。

〔包装〕

70枚 (1枚×70)、350枚 (1枚×350)

〔主要文献〕

- 宮本正ら: 臨床医薬, 11(4), 761(1995)
- 中島明雄ら: 新薬と臨床, 44(4), 573(1995)
- 三浦 博ら: 新薬と臨床, 44(4), 589(1995)
- 石岡伸一ら: Therapeutic Research, 16(5), 1449(1995)
- 石岡伸一ら: 診療と新薬, 32(4), 834(1995)
- 須甲松信: 臨床医薬, 11(4), 809(1995)
- 田村 稔ら: 臨床医薬, 11(5), 1067(1995)
- 伊藤幸治、須甲松信: 新薬と臨床, 44(4), 581(1995)
- 馬場 実、三河春樹: 小児科診療, 58(6), 1141(1995)
- 馬場 実ら: 小児科診療, 58(7), 1316(1995)
- 谷内江昭宏ら: 小児科臨床, 48(7), 1889(1995)
- 崎山幸雄ら: 小児科臨床, 48(6), 1351(1995)
- T.Uematsu et al.: Eur.J.Clin-Pharmacol., 44, 361(1993)
- 飯倉洋治ら: 医療, 48(3), 190(1994)
- 村田光夫ら: 薬物動態, 11(6), 614(1996)
- 村田光夫ら: 薬物動態, 11(6), 634(1996)
- 垣内正人ら: 薬理と治療, 24(4), 779(1996)
- S.Kubo et al.: Arzneim.-Forsch.(Drug Res.), 25(7), 1028(1975)

〔文献請求先・製品情報に関するお問い合わせ先〕

マルホ株式会社 製品情報センター
〒531-0071 大阪市北区中津1-5-22

TEL: 0120-12-2834



©登録商標

販売 maruho マルホ株式会社
大阪市北区中津1-5-22

Abbott
アボット ジャパン株式会社
製造販売元 東京都港区三田3-5-27

S912031R17