

貯 法：遮光、気密容器、室温保存  
使用期限：外箱に使用期限を表示

承認番号	22000AMX00894000
薬価収載	2008年6月
販売開始	1994年7月
効能追加	2009年5月

## 持続性気管支拡張剤 腹圧性尿失禁治療剤

# トニール錠10 $\mu$ g




## TONIL Tablets 10 $\mu$ g

### クレンブテロール塩酸塩錠

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1)下部尿路が閉塞している患者〔下部尿路の閉塞を増悪させるおそれがある。〕
- (2)本剤に対して過敏症の既往歴のある患者

#### 【組成・性状】

販売名	トニール錠10 $\mu$ g		
成分・含量 (1錠中)	クレンブテロール塩酸塩 10 $\mu$ g		
添加物	ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース		
色調・剤型	白色・割線入り素錠		
外形	表	裏	側面
			
	直径6.0(mm)	重量80(mg)	厚さ2.2(mm)
識別コード	TI101		

#### 【効能・効果】

1. 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、慢性気管支炎、肺気腫、急性気管支炎
2. 下記疾患に伴う尿失禁  
腹圧性尿失禁

#### 【用法・用量】

1. 気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫、急性気管支炎  
通常、成人には1回クレンブテロール塩酸塩として20 $\mu$ g（本剤2錠）を1日2回、朝及び就寝前に経口投与する。頓用として、通常、成人には1回クレンブテロール塩酸塩として20 $\mu$ g（本剤2錠）を経口投与する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。  
5歳以上の小児には、1回クレンブテロール塩酸塩として0.3 $\mu$ g/kgを1日2回、朝及び就寝前に経口投与する。頓用として、5歳以上の小児には通常、1回クレンブテロール塩酸塩として0.3 $\mu$ g/kgを経口投与する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。  
本剤の頓用を反復しなければならない場合には、早急に医師の指示を受けさせること。
2. 腹圧性尿失禁  
通常、成人には1回クレンブテロール塩酸塩として20 $\mu$ g（本剤2錠）を1日2回、朝及び夕に経口投与する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、60 $\mu$ g/日を上限とする。

#### 【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)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〔動悸、不整脈等があらわれることがある。〕
- (4)糖尿病の患者〔症状が増悪するおそれがある。〕
- (5)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 $\beta_2$ 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、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を強化を行うこと。
- (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、小児に投与する場合には、用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。
- (4)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ため、使用が過度にならないように注意すること。
- (5)本剤の頓用を反復しなければならない場合には、早急に医師の指示を受けるよう指導すること。
- (6)本剤は、腹圧性以外の原因による尿失禁には使用しないこと。

### 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。副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	カテコールアミン製剤の併用によりアドレナリン作動性神経刺激の増大が起こる。
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	血清カリウム値が低下し、低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激による血清カリウム値の低下を増強することが考えられる。ステロイド剤及び利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下を増強することが考えられる。
ステロイド剤 ベタメタゾン プレドニゾロン ヒドロコルチゾン コハク酸エステルナトリウム等		
利尿剤 フロセミド等		

### 4. 副作用

#### (1) 重大な副作用（外国症例）

外国において、 $\beta_2$ -刺激剤により**重篤な血清カリウム値の低下**が報告されている。また、 $\beta_2$ -刺激剤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ため、**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

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。（再審査対象外）

	頻度不明
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹、痒痒
精神神経系	振戦、筋痙直、頭痛、四肢しびれ感、興奮、不眠、めまい、眠気
循環器	動悸、頻脈、不整脈、血圧上昇
消化器	嘔気、食欲不振、腹痛、下痢、便秘、口渇、胸やけ
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇
泌尿器	排尿障害
その他	全身倦怠感、浮腫、ほてり

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

#### 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（例えば1回10 $\mu$ gを1日2回）から用いるなど慎重に投与すること。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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のみ投与すること。〔ヒト妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で、妊娠後期に投与すると子宮筋の収縮を抑制して分娩遅延を起こすこと及び胎盤通過性を有することが報告されている。〕

本剤投与中は、授乳を避けさせること。〔動物実験（ラッ

ト）で、乳汁への移行性を有することが報告されている。〕

#### 7. 小児等への投与

4歳以下の乳幼児に対する安全性は確立していない。

#### 8. 適用上の注意

**薬剤交付時：**PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

#### 9. その他の注意

抗コリン作用、カルシウム拮抗作用を有する排尿障害治療薬との併用は使用経験が少ない。

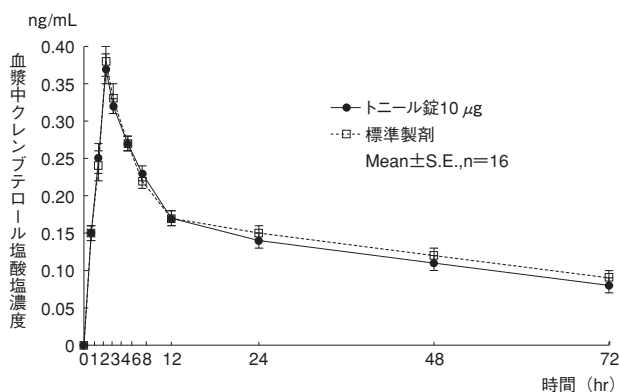
### ※※【薬物動態】

#### 1. 生物学的同等性試験

トニール錠10 $\mu$ gと標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ4錠（クレンブテロール塩酸塩40 $\mu$ g）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。<sup>1)</sup>

	AUC <sub>0-72</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)
トニール錠 10 $\mu$ g	9.46 $\pm$ 0.52	0.39 $\pm$ 0.02	3.3 $\pm$ 0.1

(Mean $\pm$ S.E., n=16)



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。

#### 2. 溶出挙動

トニール錠10 $\mu$ gは、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたクレンブテロール塩酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。<sup>2)</sup>

### 【薬効薬理】

クレンブテロール塩酸塩は、 $\beta_2$ 受容体刺激薬の第三世代に属し、持続性の気管支拡張作用を示す。<sup>3)</sup>

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：クレンブテロール塩酸塩

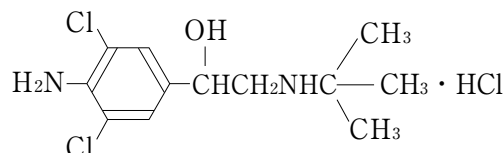
(Clenbuterol hydrochloride)

化学名：(±)-1-(4-amino-3,5-dichlorophenyl)-2-(tert-butylamino) ethanol hydrochloride

分子式：C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O·HCl

分子量：313.65

構造式：



性状：本品は白色～微黄色の結晶性の粉末で、においはない。

本品はメタノールに溶けやすく、水、エタノール(99.5)又は酢酸(100)にやや溶けやすく、アセトン、アセトニトリル又は1,4-ジオキサソランに溶けにくく、トルエンに極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

#### 【取扱い上の注意】

##### 安定性試験

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、トニール錠10 $\mu$ gは通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。<sup>4)</sup>

#### ※【包装】

トニール錠10 $\mu$ g PTP：100錠(10×10)

#### 【主要文献】

- 1) 原沢製薬工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験
- 2) 原沢製薬工業株式会社 社内資料：溶出挙動
- 3) 川根博司：薬局43(6)811～815(1992)：薬効薬理
- 4) 原沢製薬工業株式会社 社内資料：安定性試験

#### ※※【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

原沢製薬工業株式会社 開発本部

〒108-0074 東京都港区高輪三丁目19番17号

TEL 03-3441-5191

FAX 03-5475-5485