

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 2008 に準拠して作成

気管支拡張剤

イノリン[®]シロップ0.1%

INOLIN[®] Syrup 0.1%

剤形	シロップ剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1mL中 トリメトキノール塩酸塩水和物 1mg 含有
一般名	和名：トリメトキノール塩酸塩水和物(JAN) 洋名：Trimetoquinol Hydrochloride Hydrate(JAN)
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：2007年3月5日（販売名変更に伴う再承認） 薬価基準収載年月日：2007年6月15日（変更銘柄名での収載日） 発売年月日：1972年9月21日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ニプロ ES ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL：0120-226-898 FAX：06-6375-0177 医療関係者向けホームページ https://www.nipro-es-pharma.co.jp

本 IF は 2017 年 10 月改訂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 年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

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 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

(2008 年 9 月)

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 6

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 7
2. 一般名…………… 7
3. 構造式又は示性式…………… 7
4. 分子式及び分子量…………… 7
5. 化学名(命名法) …… 7
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 8
7. CAS 登録番号…………… 8

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 9
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 9
3. 有効成分の確認試験法…………… 9
4. 有効成分の定量法…………… 9

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 11
2. 製剤の組成…………… 11
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 11
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 11
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 12
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 12
7. 溶出性…………… 12
8. 生物学的試験法…………… 12
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 12
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 12
11. 力価…………… 12
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 12
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 13
14. その他…………… 13

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 14
2. 用法及び用量…………… 14
3. 臨床成績…………… 14

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…………… 16
2. 薬理作用…………… 16

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 17
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 17
3. 吸収…………… 18
4. 分布…………… 18
5. 代謝…………… 19
6. 排泄…………… 19
7. 透析等による除去率…………… 20

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…………… 21
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 21
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 21
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 21
5. 慎重投与内容とその理由…………… 21
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 21
7. 相互作用…………… 21
8. 副作用…………… 22
9. 高齢者への投与…………… 23
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…………… 23
11. 小児等への投与…………… 23
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 24
13. 過量投与…………… 24
14. 適用上の注意…………… 24
15. その他の注意…………… 24

16. その他	24
---------	----

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	25
2. 毒性試験	25

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	27
2. 有効期間又は使用期限	27
3. 貯法・保存条件	27
4. 薬剤取扱い上の注意点	27
5. 承認条件等	27
6. 包装	27
7. 容器の材質	27
8. 同一成分・同効薬	27
9. 国際誕生年月日	28
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	28
11. 薬価基準収載年月日	28
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	28
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	28
14. 再審査期間	28
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	28
16. 各種コード	28
17. 保険給付上の注意	28

X I. 文献

1. 引用文献	29
2. その他の参考文献	29

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	30
2. 海外における臨床支援情報	30

X III. 備考

その他の関連資料	31
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

田辺製薬株式会社(現 田辺三菱製薬株式会社)において,ある種のイソキノリン誘導体に強力な気管支拡張作用を有することを発見したことから本件に着目して系統的に誘導体を合成・検索した結果,気管支拡張作用が強く,循環器系に対する作用が弱いトリメトキノールが見出された。

本剤はシロップ剤で1972年9月より販売を開始した。その後,2007年3月に「イノリンシロップ0.1%」として販売名変更に伴う再承認を受け,2007年6月に変更銘柄名で薬価収載された。

2011年4月には田辺製薬販売株式会社(現 ニプロ ES ファーマ株式会社)が田辺三菱製薬株式会社より移管を受け販売を開始した。

2017年10月にニプロ ES ファーマ株式会社が田辺三菱製薬株式会社より製造販売承認を承継した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 気管支 β_2 受容体に選択的に作用する(ネコ)。
- (2) トリメトキノール塩酸塩の経口剤として,総症例14,415例中,副作用が報告されたのは431例(3.0%)で,主な副作用は心悸亢進(1.8%),悪心(0.4%),食欲不振(0.3%)であった。(承認時～1981年8月迄の集計)
なお, β_2 刺激剤の重大な副作用として,重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

イノリンシロップ 0.1%

(2) 洋名：

INOLIN Syrup 0.1%

(3) 名称の由来：

化学名の Tetrahydro-----isoquinoline による。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

トリメトキノール塩酸塩水和物(JAN)

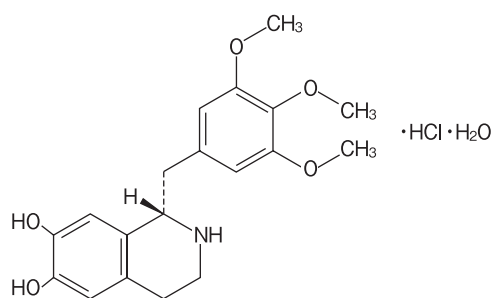
(2) 洋名(命名法)：

Trimetoquinol Hydrochloride Hydrate (JAN)

(3) ステム：

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉H₂₃NO₅ · HCl · H₂O

分子量：399.87

5. 化学名(命名法)

(1*S*)-1-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-6,7-diol monohydrochloride monohydrate (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

なし

7. CAS 登録番号

18559-59-6 (無水物)

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：

メタノールに溶けやすく、水又はエタノール(99.5)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 151°C(分解, ただし 105°Cで 4 時間減圧乾燥後)

(5) 酸塩基解離定数^{a)}：

pKa₁： 8.33 (第二アミノ基, 滴定法)

pKa₂： 9.58 (フェノール性水酸基, 滴定法)

pKa₃： 11.06 (フェノール性水酸基, 滴定法)

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値^{b)}：

旋光度：[α]_D²⁰：-16 ~ -19° (脱水物に換算したもの 0.25g, 水, 加温, 冷後, 25mL, 100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

- ・室温, 気密容器, 遮光, 12 ヶ月保存で, 外観, 含量に変化なし。
- ・苛酷試験(40°C, 79%RH, 遮光)で 12 ヶ月保存で, 外観, 含量に変化なし。
- ・太陽光線下, 20 日間でわずかに変色した。

3. 有効成分の確認試験法

日局「トリメトキノール塩酸塩水和物」の確認試験による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法(塩化カリウム錠剤法)

(3) 塩化物の定性反応(1)(硫酸および過マンガン酸カリウムによる塩素ガスの発生及び発生した塩素ガスによるヨウ化カリウムデンプン紙の青変)

4. 有効成分の定量法

日局「トリメトキノール塩酸塩水和物」の定量法による。

電位差滴定法(0.1mol/L 水酸化カリウム・エタノール液)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状 :

剤形	シロップ剤
製剤の性状	無色～淡黄褐色澄明のシロップ剤 芳香性, 甘味

(2) 製剤の物性 :

該当資料なし

(3) 識別コード :

該当しない

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

pH : 3.0 ~ 5.0

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量 :

1mL 中 日局 トリメトキノール塩酸塩水和物 1mg

(2) 添加物 :

亜硫酸ナトリウム, 安息香酸ナトリウム, イソブチルパラベン, イソプロピルパラベン, エタノール, クエン酸水和物, クエン酸ナトリウム水和物, D-ソルビトール, 白糖, プロピルパラベン, その他の添加物として香料にグリセリン, バニリン, プロピレングリコールを含有する

(3) その他 :

該当しない

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

- ・ 冷所(褐色ガラス瓶)保存 : 24 ヶ月間, 性状, 含量に変化なし。
- ・ 室温(褐色ガラス瓶)保存 : 6 ヶ月間, 含量に変化なし。

- ・苛酷試験(褐色ガラス瓶)：室温, 光 60 万 lx・hr (1,000lx 蛍光灯照射：室内散光下で 6 ヶ月間保存に相当)で, 外観, 含量に変化なし。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

イノリンシロップ 0.1%中の抗酸化剤により着色シロップとの配合で脱色した例がみられた。また, 抗生物質のドライシロップとの配合で苦み及びイオウ臭を呈した例がみられたが, これらドライシロップに水を添加しても同様の現象が認められた¹⁾。

7. 溶出性

該当しない

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 塩化鉄(III)試液による呈色反応(濃緑色), 引き続きアンモニア試液による呈色反応(暗褐色)
- (2) 4-ニトロベンゼンジアゾニウムフルオロボレート溶液及び水酸化ナトリウム試液による呈色反応(紫色)
- (3) 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

内標準物質：パラオキシ安息香酸メチル

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：210nm)

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. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

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基づく諸症状の緩解
気管支炎, 喘息様気管支炎, 気管支喘息

2. 用法及び用量

通常下記量を 1 日量とし, 1 日 3 ~ 4 回に分けて経口投与する。

1 歳未満 1 ~ 2mL

1 歳 ~ 3 歳未満 2 ~ 4mL

3 歳 ~ 5 歳未満 4 ~ 6mL

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ(2009 年 4 月以降承認品目) :

該当しない

(2) 臨床効果 :

17 施設 566 例についての臨床試験の結果, 気管支炎, 喘息様気管支炎, 気管支喘息に対して有用性が認められている。

(3) 臨床薬理試験 : 忍容性試験 :

該当資料なし

(4) 探索的試験 : 用量反応探索試験 :

該当資料なし

(5) 検証的試験 :

該当資料なし

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

アドレナリン作動性 β -受容体刺激剤(イソプレナリン等)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

β 受容体の刺激作用により選択的に気管支筋を拡張させる。(ネコ²⁾, モルモット³⁾)

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) 気管支拡張作用

- ・ 各種スパスモゲン(ヒスタミン, セロトニン, アセチルコリン) 静脈内投与, 又は迷走神経刺激により誘発されたネコの気管支収縮に対して, トリメトキノールはイソプレナリンと同程度の気管支拡張作用を示し, 作用持続時間はイソプレナリンより長い²⁾。
- ・ ヒスタミン又はメタコリン溶液を噴霧して誘発されたモルモットの気管支痙攣に対して, トリメトキノールはイソプレナリンの5～10倍の痙攣緩解作用を示す³⁾。

2) 気管支 β_2 受容体の選択性

ネコにおいて, トリメトキノールの気管支拡張作用(β_2 刺激作用)は心拍数増加作用(β_1 刺激作用), 拡張期血圧低下作用(β_2 刺激作用), 及びヒラメ筋に対する作用(β_2 刺激作用, 振戦の実験モデル)より強く, 気管支 β_2 受容体に対し作用選択性の高いことが認められている^{2,4)}。

3) 抗アレルギー作用

ヒスタミン遊離抑制作用(in vitro : モルモット肺臓細片)及び PCA 反応抑制作用(in vitro : ラット)を有することが認められている⁵⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間：

ヒスタミン溶液を噴霧して誘発されたモルモットの気管支痙攣に対して, トリメトキノール 0.4mg/kg 経口投与 5 時間後でも緩解作用が認められる³⁾。

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：

該当資料なし

<参考>錠剤でのデータ

健康成人男子 6 名にイノリン錠 3mg の 2 錠(6mg)を経口投与した時の最高血漿中濃度到達時間は 30 分以内であった⁶⁾。

※錠剤の承認を受けた用法・用量は「通常成人にはトリメトキノール塩酸塩水和物として 1 回 2～4mg, 1 日 2～3 回経口投与する。」である。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

該当資料なし

<参考>錠剤でのデータ

健康成人男子 6 名にイノリン錠 3mg の 2 錠(6mg)を経口投与した時の血漿中濃度は, 投与後 30 分で 10～30ng/mL であり, その後速やかに減少した⁶⁾。

※錠剤の承認を受けた用法・用量は「通常成人にはトリメトキノール塩酸塩水和物として 1 回 2～4mg, 1 日 2～3 回経口投与する。」である。

(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) コンパートメントモデル：

該当資料なし

(2) 吸収速度定数：

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ：

該当資料なし

(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 :

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

ラットに ^3H -トリメトキノールを経口投与した時の消化管からの吸収半減期は 190 分であり, 投与後 3 時間以内に 49%が消化管より消失した⁷⁾。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性 :

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

マウスに ^3H -トリメトキノールを経口投与した時の生体内分布(全身オートラジオグラフィ)の検討の結果, 血液-脳関門の通過はきわめて少なかった⁸⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性 :

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

妊娠マウスに ^3H -トリメトキノールを静脈内投与したところ, 胎盤を通り, 胎児への移行が認められた。胎児の各臓器への移行量は親のそれより少なく, かつ母体よりも早く減少した⁹⁾。

(3) 乳汁への移行性 :

該当資料なし

(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 :

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

ラットに³H-トリメトキノールを経口投与した時の臓器中の放射能濃度は投与後 60 分でピークに達し、肝臓、腎臓、気管、肺臓、心臓の順に高く、脳にはほとんど移行がみられなかった⁷⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

主代謝経路は肝臓におけるメチル化及びその後直ちに受けるグルクロン酸抱合であると考えられた⁶⁾。

(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：

該当資料なし

(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

<参考>動物のデータ

ラットに³H-トリメトキノールを経口投与した場合、投与後 48 時間で放射活性の 46%が尿中に、49%が糞中に排泄された。また、投与後 7 時間で 3.3%が胆汁中に排泄された⁷⁾。

モルモットに³H-トリメトキノールを静脈内投与した場合、投与後 48 時間で放射活性の 42%が尿中に、49%が糞中に排泄された。また、投与後 2 時間でおおよそ 60%が胆汁中に排泄された¹⁰⁾。

(2) 排泄率：

該当資料なし

<参考>錠剤でのデータ

健康成人男子 6 名にイノリン錠 3mg の 2 錠(6mg)を経口投与した場合、投与後 24 時間以内に投与量の 13 ~ 33%が尿中に排泄された⁶⁾。

※錠剤の承認を受けた用法・用量は「通常成人にはトリメトキノール塩酸塩水和物として 1 回 2 ~ 4mg, 1 日 2 ~ 3 回経口投与する。年齢・症状により適宜増減する。」である。

(3) 排泄速度 :

上記(2)の項を参照

7. 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(現段階では定められていない)

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

該当しない(現段階では定められていない)

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

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1) 甲状腺機能亢進症の患者〔交感神経刺激作用により甲状腺機能亢進症を悪化させるおそれがある。〕2) 高血圧症の患者〔交感神経刺激作用により高血圧症状を悪化させるおそれがある。〕3) 心疾患のある患者〔交感神経刺激作用により心拍数が増加し、心臓に過負荷をかけることがあるため、症状を悪化させるおそれがある。〕4) 糖尿病の患者〔交感神経刺激作用により糖代謝を促進し、血中グルコースを増加させるおそれがある。〕 |
|---|

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1) 用法・用量どお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。2) 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り、特に発作発現時の吸入投与の場合には使用が過度になりやすいので十分に注意すること。 |
|--|

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない(現段階では定められていない)

(2) 併用注意とその理由：

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 (アドレナリン及びイソ プレナリン等)	不整脈, 場合によっては心停 止を起こすおそれがある。 併用する場合には過度の使用 を避け, 定期的に臨床症状を 観察し, 異常が認められた際 には減量するなど適切な処置 を行うこと。	相加的に作用(交感神 経刺激作用)を増強さ せる。
キサンチン誘導体(テオ フィリン)	血清カリウム値が低下するお それがある ^{注)} 。 併用する場合には定期的に血 清カリウム値を観察し, 用量 について注意すること。	相加的に作用(血清カ リウム値の低下作用) を増強する。 本剤は cAMP を活性 化し, Na-K ポンプ を刺激する。
ステロイド剤(プレドニ ゾロン)		
利尿剤(アミノフィリ ン)		

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

トリメトキノール塩酸塩の経口剤として, 総症例数 14,415 例中, 副作用が報告されたのは 431 例(3.0%)で, 主な副作用は心悸亢進(1.8%), 悪心(0.4%), 食欲不振(0.3%)であった。(承認時～1981年8月迄の集計)

(2) 重大な副作用と初期症状：

β_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, β_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ので, 重症喘息患者では特に注意すること。特に, 低酸素血症においては, 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定期的に血清カリウム値を観察することが望ましい。

(3) その他の副作用：

副作用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。

種類 \ 頻度	5%以上又は 頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器		心悸亢進	血圧変動, 胸部圧迫感
精神神経系		頭痛	振戦, 眩暈, 熱感
消化器		悪心, 食欲不振	
過敏症	発疹		
その他		口渇	

(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：

その他の副作用<抜粋> 副作用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。			
種類 \ 頻度	5%以上又は 頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症	発疹		

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ので減量するなど注意すること。

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まわ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) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが, やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当しない(現段階では定められていない)

<参考資料>

症状 : 一般に交感神経刺激作用による心悸亢進, 頻脈等の症状の発現の可能性が考えられる。

処置法 : 薬理的に拮抗するものとして β 遮断薬があるが, 喘息の場合は, 激しい発作を誘発する危険性があり, 慎重に用いる必要がある¹¹⁾。頻脈があまりにも高度であったり, 心拍異常, 胸部苦悶感等の症状が強ければ, 症状に応じてジギタリス製剤, 冠血管拡張剤等の注射, 更に状況により心室性不整脈に有効とされているリドカイン塩酸塩の注射を試みる¹⁾。

14. 適用上の注意

該当しない(現段階では定められていない)

15. その他の注意

該当しない(現段階では定められていない)

16. その他

該当資料なし

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 :

1) 中枢神経系に対する作用

マウスにおいて 100mg/kg の腹腔内投与または 1,000mg/kg の経口投与で睡眠時間に影響を与えず, 協調運動障害, 鎮痛, 抗痙攣, 抗鬱などの作用を示さない。

2) 心循環系に対する作用

イヌにおいて 0.25 μ g/kg 以上の静脈内投与で用量依存的な降圧作用と心拍数増加作用を示し, 0.025 μ g/kg の動脈内投与で末梢血流増加作用を示す^{12, 13)}。イヌ, ラットおよびモルモットにおいて静脈内投与で心電図の ST 波および T 波の変化を生じるが, その変化はイソプレナリンに比べて軽度である¹³⁾。

3) 消化器系に対する作用

マウスの消化管運動に対して 0.25mg/kg の皮下投与では影響を与えず, 5mg/kg (抗喘息作用を示す量の 100 倍) で抑制する^{3, 12)}。

4) 生殖・泌尿器系に対する作用

モルモット摘出輸精管標本において 100 μ M でも影響を与えない³⁾。

5) その他の作用

・ 抗血液凝固作用

マウスにおいて 50mg/kg の静脈内投与または 1000mg/kg の経口投与で血液凝固時間に影響を与えない¹³⁾。

(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 :

ラット及びマウスを用いてトリメトキノールの急性毒性を経口及び静脈内投与で検討したところ, 表に示す結果が得られた¹²⁾。

		LD ₅₀ (mg/kg)	
動物	投与方法	静脈内	経口
	ddy 系マウス 雄		120
Wistar 系ラット 雄		173	> 2,000

(2) 反復投与毒性試験：

- 1) ラット, イヌにそれぞれ 800 および 100mg/kg/日 30 日間経口投与したところ, 気管支環状筋の弛緩, 各臓器における末梢血管拡張, 門脈系の拡張心臓における変化など, 薬理作用との関係が十分考えられる変化が見られたが, イソプレナリンのそれより弱かった。
- 2) モルモットに 200 ~ 800mg/kg/日 30 日間経口投与したところ, 200mg/kg/日で死亡率, 血液所見及び臓器重量について対照群と比べて有意差はみられなかった。病理組織学的所見では, イソプロテレノール投与群と同様に気管支環状筋線維の弛緩と肺中小静脈及び肝門脈の拡張がみられた。
- 3) ラットに 0.2 ~ 20mg/kg/日 6 ヶ月間経口投与した場合, 5mg/kg/日以上で一般症状及び病理組織学的検査に, 20mg/kg/日で血液検査に所見が得られた。なお, 死亡した動物はいなかった¹⁴⁾。
- 4) モルモットに 1mg/kg/日 6 ヶ月間皮下投与, 20mg/kg/日 6 ヶ月間経口投与したところ, 一般症状及び血液, 尿, 病理組織学的所見において対照群と比べて有意な変化はみられなかった¹⁴⁾。

(3) 生殖発生毒性試験：

マウス及びラットにトリメトキノールを経口投与(マウス：500, 1000mg/kg, ラット：250, 500mg/kg)及び皮下投与(マウス：50, 75, 250mg/kg, ラット：125, 250mg/kg)して検討した結果, 催奇形性は認められなかった¹⁵⁾。

(4) その他の特殊毒性：

局所刺激性試験

- 1) モルモットを用いて Evans blue 法により局所刺激作用を検討したところ, 刺激作用はほとんど認められなかった¹³⁾。
- 2) ウサギの眼を用いて粘膜に対する刺激作用を検討したところ, 刺激作用は認められなかった¹³⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

- (1) 製剤：該当しない
- (2) 有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

冷所保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

- (1) 薬局での取り扱いについて：
冷所保存するよう注意すること。
- (2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)：
 - (1) 冷所保存するよう注意すること。
 - (2) 開栓後は汚染防止のため、清潔に取扱うこと。

5. 承認条件等

該当事項なし

6. 包装

500mL

7. 容器の材質

瓶：褐色ガラス瓶, ポリプロピレンキャップ+紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分：

トリメトキノール塩酸塩シロップ小児用 0.1% 「TCK」(辰巳)

同効薬：

イソプレナリン等の β -受容体刺激剤

9. 国際誕生年月日

1968年12月12日(国内開発)

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
イノリンシロップ 0.1%	2007年3月5日 (販売名変更に伴う再承認)	21900AMX00212
イノリンシロップ (旧販売名)	1971年9月9日	(46AM)第1929号

11. 薬価基準収載年月日

イノリンシロップ 0.1% : 2007年6月15日

イノリンシロップ(旧販売名) : 1972年11月1日

(2008年3月31日経過措置期間終了)

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

本剤は, 投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	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
イノリンシロップ 0.1%	104055502	2259003Q1095	620004934

17. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 吉田正紀 他：薬剂学 1979; 39 (3) : 152-160
- 2) 佐藤匡徳 他：応用薬理 1980 ; 19 (2) : 269-276
- 3) Kiyomoto A. et al. : *Arzneim. Forsh.* 1970 ; 20 : 46-52
- 4) 池沢一郎 他：応用薬理 1981 ; 21 (5) : 847-854
- 5) Tsuzurahara K. et al. : *Chem. Pharm. Bull.* 1979 ; 27 (8) : 1715-1724
- 6) 鈴木利一 他：田辺製薬研究報告 1983 : 1-9
- 7) Sugihara J. et al. : *Radioisotopes* 1971 ; 20 (10) : 525-531
- 8) Otsuka M. et al. : *Radioisotopes* 1972 ; 21 (2) : 102-109
- 9) Takahashi T. et al. : *Radioisotopes* 1968 ; 17 (8) : 374-381
- 10) Meshi T. et al. : *Biochem. Pharmacol.* 1970 ; 19 (12) : 2937-2948
- 11) 萩原忠文 他：総合臨床 1972 ; 21 (13) : 3019-3024
- 12) 佐藤匡徳 他：日薬理誌 1968 ; 64 : 268-278
- 13) Kiyomoto A. et al. : *Europ. J. Pharmacol.* 1969 ; 5 : 303-312
- 14) 藤田哲男 他：田辺製薬研究報告 1977 : 197-217
- 15) 甲和良夫 他：応用薬理 1968 ; 2 (4) : 383-396

2. その他の参考文献

- a) 日本公定書協会 編：医療用医薬品 品質情報集(オレンジブック), 薬業日報社 2003 ; 15 : 151-151
- b) 第十六改正 日本薬局方解説書, 東京廣川書店 2011: C3167-C3171
- c) 荒木英斉 他：日本医事新報 1972 (No.2537) : 139-140

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は 2014 年 1 月現在, インドネシアで発売されている (欧米では発売されていない)。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし