

『就実論叢』第52号 抜刷

就実大学・就実短期大学 2023年2月28日 発行

添付文書情報から検討した医療用医薬品の比較検討 —ツロブテロール経皮吸収型製剤を例に—

**Comparative study of ethical drugs examined from the package insert information
- In the case of Tulobuterol transdermal formulation -**

柴 田 隆 司 ・ 吉 井 圭 佑
毎 熊 隆 誉 ・ 島 田 憲 一

添付文書情報から検討した医療用医薬品の比較検討

—ツロブテロール経皮吸収型製剤を例に—

Comparative study of ethical drugs examined from the package insert information

— In the case of Tulobuterol transdermal formulation —

柴田 隆 司 (薬学部附属薬局、薬学科医療薬学)

SHIBATA Takashi

吉井 圭 佑 (薬学部附属薬局、薬学科医療薬学)

YOSHII Keisuke

毎熊 隆 誉 (薬学科医療薬学)

MAIGUMA Takayoshi

島田 憲 一 (薬学部附属薬局長、薬学科医療薬学)

SHIMADA Kenichi

キーワード：ツロブテロール、経皮吸収型製剤、添付文書情報、先発医薬品、後発医薬品

【要旨】

ツロブテロール経皮吸収型製剤では、先発品からの後発品移行により副作用発現や発作発現など報告されてきた。これらに関して、個々の製剤の問題としてきた経過があった。しかし、薬学的に考慮すると製剤の機能に関することであり、後発品をグループ分け出来るのではないかと思われる。経皮吸収型製剤では基材組成が重要であり、それをもとに後発品を分類して血中濃度に及ぼす影響を比較してみた。経皮吸収型製剤の特徴的な項目を配慮することにより、各製剤の有用な使用法を患者に情報提供すべきことが示される。

【緒言】

後発医薬品は、その性能において、先発医薬品と同等と見做された製剤であって、外用剤にあっては薬物の放出能が先発医薬品と同等であることが求められている。標記成分の後発医薬品が上梓され始めた頃、後発医薬品への変更使用により喘息発作が発生したという報告が幾つか散見された^{1, 2)}。ドラッグデリバリーシステム (DDS) の特許などの技術的問題によることが原因であろうことが推察される。この問題に関する報告がなされているが、各製剤によってどのような使用法が望ましいかを規定するような報告は無いようである。ツロブテロール経皮吸収型製剤の開発経緯に関する報告³⁾、薬物の皮膚透過理論に関する総説⁴⁾も

あり、参照すべきであろう。また、後発医薬品として認可されるためには、標準医薬品との比較において、薬物動態パラメータが $\pm 20\%$ 以内であり、かつ、生物学的同等の許容範囲が $80\% \sim 125\%$ の範囲内にあることが求められている^{5,6)}。

今回は、添付文書に記載された情報やインタビューフォーム情報を基に、先発医薬品と後発医薬品との比較を行い、薬学的観点からの検討を加えた。ここでは、各製剤各論に拠るのではなく、経皮吸収型製剤の基剤を中心とした製剤学、血中濃度から見た薬物動態、喘息発作の発現時間帯など、体系的観点から検討して臨床に有用な使用方法について考察した。

【方法】

1) 添付文書情報の薬物動態パラメータ及びインタビューフォームに記載された添加物の比較

後発医薬品の添付文書には、先発医薬品との比較資料が記載されている場合が多く、ツロブテロール経皮吸収型製剤においては、単回貼付後の血中濃度推移が該当品目と標準品目のそれぞれの経時変化が同一図内に表示されている場合が多い。各製剤における血中濃度推移の図と体内動態パラメータを比較することにより、各製剤の使用法適正を検討した。添付文書情報及びインタビューフォームは独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの医療用医薬品情報検索のホームページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) より入手した。2022/3/25現在の掲載情報を検討資料とした。

2) 血中濃度から見た先発医薬品（ホクナリンテープ）と各後発医薬品との比較

該当情報をダウンロードした後、特に、薬物血中濃度の図は、画面上で該当する図を 350% に拡大し、Microsoft 社 Word にカットアンドペーストして、A4用紙に印刷した。各パラメータを比較する表を作成するとともに、其々の図を用いて、有効血中濃度と推定されている 1 ng/mL に到達する時間・持続時間などを定規で計測して換算した。

なお、以下の図表には製造販売業者が判然とする形式で作成した。製造元が同一の場合は各製剤についてまとめる形式とした。

3) ツロブテロール経皮吸収型製剤の適応症である気管支喘息の発作発現に関する情報をインターネットで検索した。発作時刻、喘息をキーワードにして、Google Scholar (<https://scholar.google.co.jp/>) で検索した。特に発作の発現時刻を中心に文献検索を行った。

【結果】

1) 添付文書情報の薬物動態パラメータ及びインタビューフォームに記載された添加物の比較

経皮吸収型製剤の基剤により主薬の放出性が規定されることが想定されるので、上記の薬

剤を製剤毎ではなく基剤の材質を基に分類した。

今回のツロブテロールの先発・後発医薬品においては、いずれもマトリックス型製剤であるため、膏体（粘着剤＋薬物）が薬物放出性に大きく影響している。インタビューフォームには、各製剤の基剤成分が記載されているが、含量の表示はない。同一基剤の製剤をひとまとめとして以下の表に利用した。それぞれの特徴を表1にまとめた。

表1 経皮吸収型製剤の基剤に関する特徴

		Hisamitsu	マルホ	
非 含 水 型	ゴ ム 系	天然 ゴ ム	天然ゴム由来アレルギー物質の除去 バランスの取れた粘着物性	優れた粘着力と適度な凝集力 耐老化性が悪く、軟化や粘着不良を起こす
		合成 ゴ ム SIS 等	スチレン含量15～20%のゴム系が主流 薬物溶解性はアクリル系より低い	耐老化性や電気特性に比較的優れており、品質も一定 親水性薬物はほとんど溶解せず、透湿性が非常に低い
	アクリル系		素材自体に粘着性がある ゴム系と比較し耐熱、耐候性に優れる	光や酸素に安定で、かぶれを起こしにくい 化学的に合成されるため、薬物や添加物との溶解性・放出性など目的に応じた特性を持たせやすい
	シリコン系		耐熱、耐寒性に優れる 耐薬品性、耐候性に優れる	耐老化性、耐熱性、耐寒性、耐薬品性に優れ、電気特性や耐水性も良好 シリコンオイルなどを添加し、粘着力を調整 薬物の溶解性が低いいため、薬物の放出性に優れる

表中の Hisamitsu 欄は <https://www.hisamitsu-pharm.jp/assets/img/tdds/pdf/pamphlet06.pdf> より、マルホ欄は <https://www.maruho.co.jp/medical/articles/penles/patch/structure.html> より記載された資料から作成した。

今回の検討では、合成ゴム系とアクリル系との比較になっている。経皮吸収型製剤では、放出性の他に皮膚刺激性、基剤中の薬物安定性、付着性、使用感などの他の因子も重要であるため、一義的な規定因子は存在しない。さらに、貼付される皮膚の状態も考慮すべき点ではあり、製剤選択において判断材料となるだろう。

上記の分類を踏まえ、上梓されたツロブテロールの経皮吸収型製剤の基剤を中心に分類してみた（表2）。基剤に関しては、この剤型では3種類のアクリル系、4種類の合成ゴム系で構成されていた。放出性、皮膚刺激性、基剤中の薬物安定性、付着性、使用感などが各製

剤で異なるであろうことが想定される。

ここでは、添付文書に記載されている、ヒトに使用した際に得られた血中濃度を指標とした比較・検討を行うこととした。

表2 経皮吸収型製剤の添加剤と商品名

	添加剤	商品名
先発	ポリイソブチレン、ポリブテン、脂環族飽和炭化水素樹脂	ホクナリンテープ
アクリル系1	アクリル酸2-エチルヘキシル・ジアセトンアクリルアミド・メタクリル酸アセトアセトキシエチル・メタクリル酸メチル共重合体溶液	ツロブテロールテープ「NP」 同「EMEC」 同「タカタ」
アクリル系2	アクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸ドデシルコポリマー	ツロブテロールテープ「トーワ」
アクリル系3	アクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸ドデシル共重合体、スクワラン、パルミチン酸イソプロピル	ツロブテロールテープ「久光」
合成ゴム系1	スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、ポリイソブレン、流動パラフィン、脂環族飽和炭化水素樹脂、ミリスチン酸イソプロピル、精製オレイン酸	ツロブテロールテープ「ファイザー」
合成ゴム系2	スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、脂環族飽和炭化水素樹脂、水素添加ロジングリセリンエステル、その他1成分	ツロブテロールテープ「YP」
合成ゴム系3	スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、軽質流動パラフィン、ポリブテン、ミリスチン酸イソプロピル、その他2成分	ツロブテロールテープ「QQ」 同「オーハラ」 同「日医工」
合成ゴム系4	スチレン・イソプレン・スチレンブロックコポリマー、脂環族飽和炭化水素樹脂、ポリブテン、ジブチルヒドロキシトルエン（BHT）、オレイン酸、流動パラフィン	ツロブテロールテープ「MED」 同「サワイ」 同「テイコク」

先発医薬品の「ホクナリンテープ」においては、「結晶レジボアシステム」と命名された膏体中に溶解した薬物と結晶が共存する。溶解している薬物が皮膚に移行すると結晶から薬物が溶解拡散して、膏体中の薬物濃度が一定に保たれ、皮膚への薬物移行が一定に保たれることになる。特許により同一内容での製剤は許可されていないようだ。

以下に、各経皮吸収型製剤の基剤別による単回投与後の体内動態パラメータ（いずれも

添付文書情報)の一覧を示す(表3)。

表3 各経皮吸収型製剤の基剤別による単回投与後の体内動態パラメータの一覧

	Tmax	Cmax	AUC	T1/2
先発	11.8±4.47	1.35±0.18	27.79±3.53	5.90±1.34
アクリル系1	11.30±5.63	1.39±0.52	32.09±15.56	8.21±3.11
標品	11.70±4.41	1.53±0.58	33.40±15.82	9.01±2.76
アクリル系1'	14.4±7.3	1.12±0.43	27.66.0±13.05	9.9±2.8
標品	13.5±5.6	1.24±0.48	28.95±15.66	10.6±3.0
アクリル系2	10.9±4.4	1.03±0.57	24.15±17.14	10.22±4.23
標品	11.3±2.0	1.10±0.43	23.92±13.18	9.39±3.20
アクリル系3	11.8±4.4	1.64±0.68	34.85±17.92	10.0±1.7
標品	13.1±3.0	1.56±0.52	34.92±15.87	10.0±1.2
合成ゴム系1	12.3±4.6	1.06±0.60	22.45±13.31	8.77±1.60
標品	12.2±4.4	1.04±0.57	23.24±12.49	9.68±2.45
合成ゴム系2	9.2±2.5	2.00±0.73	37.85±16.03	—
標品	10.8±3.4	1.82±0.48	39.24±16.03	—
合成ゴム系3	10.3±3.2	1.5±0.6	31.37±13.2	11.2±1.7
標品	—	—	—	—
合成ゴム系3'	10.5±2.1	1.49±0.96	31.21±20.97	10.4±1.7
標品	12.2±2.0	1.51±0.84	31.80±17.67	11.0±1.5
合成ゴム系4	11.0±2.7	1.29±0.60	27.62±18.77	11.0±3.4
標品	14.5±4.5	1.24±0.63	29.65±20.62	10.0±4.5

表中の Tmax は最高血中濃度に到達する時間、Cmax は最高血中濃度、AUC は血中濃度の24時間の曲線下面積、T1/2は経皮吸収型製剤を剥がした後に見られた血中濃度の半減期を示す。いずれもコンパートモデルに依存しないパラメータである。各製剤と標品(先発品)の比較として表記されている。なお、先発品のパラメータの数値は平均±標準偏差であるが、添付文書には平均±標準誤差を標記していた。そのため、標本数を確認したうえで標準誤差から標準偏差を推定して表記した。

いずれの後発品の数値は比較した標品の数値とで有意差を示していないようだ。

血中濃度の時間推移の図において特徴を示すのが平均である。この観点から、平均の比較を議論した。Tmax が標品より小さい値を示すものは8剤中6剤、Cmax が標品より小さい

値を示すものは8剤中4剤、AUCが標品より小さい値を示すものは8剤中7剤、T1/2が標品より小さい値を示すものは7剤中4剤だった。

Tmaxが標品より小さい値を示すものは、貼付後の血中濃度が早い。この時間に合わせて貼付する時刻を推定できる。Cmaxは有効血中濃度・副作用発現濃度の検討事項となる。AUCは平均血中濃度の反映として見ることができる。T1/2は次の貼付による血中濃度の立ち上がり時の最低血中濃度に影響し、発作発現の抑制に影響する。

後発品製剤ではTmaxが標品より小さい値を示すものが多く、AUCが標品より小さい値を示すものも多かった。すなわち、先発医薬品と比較して、後発品の多くは血中濃度が早く立ち上がり、平均血中濃度が低い状況を示した。

数値の比較において、別の観点から注目すべきは各パラメータの推定値が示す変動係数の大きさである。標品（先発品）と後発品におけるTmaxやT1/2の変動係数は標品と各製剤の比較において大きな差が無かった。一方、後発メーカーが示した標品のCmaxやAUCについての変動係数の数値と比べ、先発品のCmaxやAUCについての変動係数は非常に小さいものであったことは、何らかの原因があると思われる。この差異が事実としたら、先発品では血中濃度における信頼性が高いことが示されることになる。後発品メーカーが作成した資料の標品の数値が先発メーカーの数値と異なっている点は、被検者側の問題（特に皮膚の状態）、貼付部位と付着性／皮膚追従性の相違など想定される。ただ、釈然としないのは、その点について言及していないことだ。

2) 血中濃度から見た先発医薬品（ホクナリンテープ）と各後発医薬品との比較

添付文書に数値として記載されていない情報として、血中濃度推移がある。この資料から、貼付後4時間後の血中濃度（4時間値）、有効濃度1 ng/mLに達するまでの貼付後の時間（到達時間）、有効濃度1 ng/mLから低下し始める貼付後の時間（離脱時間）、有効濃度を維持している時間（持続時間）を推定した。

以下に、その比較表を示す（表4）。

4時間値についてはアクリル系では先発品より高値を示した。一方、合成ゴム系では先発品と同等か高値を示す例があった。到達時間においては当然ではあるが、いずれの基材でも4時間値が高いものは早く到達していた。離脱時間においてはアクリル系では先発品より短時間を示した。一方、合成ゴム系では同等か短時間のものに分かれた。持続時間においてはアクリル系では先発品より短時間を示した。一方、合成ゴム系では同等か短時間の値を示した。

以上の様に、アクリル系では血中濃度の早い立ち上がりと短い持続時間が示された。一方、合成ゴム系では先発品と同等かやや劣る製剤もあった。

表4 経皮吸収型製剤の血中濃度推移から見た比較

	4時間値 (ng/mL)	到達時間 (時間)	離脱時間 (時間)	持続時間 (時間)
先発	0.23	7.34	19.7	12.36
アクリル系1	0.53	6.33	17.27	10.94
	0.53	5.89	17.22	11.33
	0.39	未到達	未到達	—
アクリル系2	0.19	9.7	11	1.3
アクリル系3	0.81	5.4	20.8	15.4
合成ゴム系1	0.25	未到達	未到達	—
合成ゴム系2	0.81	4.72	21.11	16.39
合成ゴム系3	0.54	5.92	19.68	13.76
	0.58	5.69	19.02	13.33
	0.59	6.06	19.32	13.26
合成ゴム系4	0.28	7.67	16.89	9.22
	0.26	7.74	16.53	8.79
	0.28	7.44	16.81	9.37

表中の4時間値とは貼付後4時間後の血中濃度、血中濃度が有効域の1 ng/mLに達するまでの時間を到達時間、有効域から低下する時間を離脱時間、到達時間と離脱時間との差が持続時間を表している。

3) 気管支喘息の発作発現について

気管支喘息の発作発現においては、交感神経系の低下時・副交感神経系の興奮期に発生するであろうことは容易に想定できる。他にも、環境温度の落差、環境中のアレルゲン量なども関与しているだろう。文献調査では、臨床報告、救急医療での状況から要約した。

まず、国内での報告では千葉県での調査があり、18時以降・翌6時までの時間帯が喘息発作好発時間帯で4時がピークだった。学会報告では午前4時、午前6時が最も多く、午前2時から6時の時間帯にピークを示したという報告があった⁷⁾。国外では、午前2時から7時までがピークだったことを示していた⁸⁾。(図1)

上記の調査から、午前4時を中心とした時間帯に有効血中濃度が維持できていたら発作を抑制することが可能となる。有効濃度に達する時間を勘案しながら貼付する時刻を設定すればよいことになる。

図1 喘息発作好発時間帯
 左 国内報告⁷⁾
 右 国外報告⁸⁾

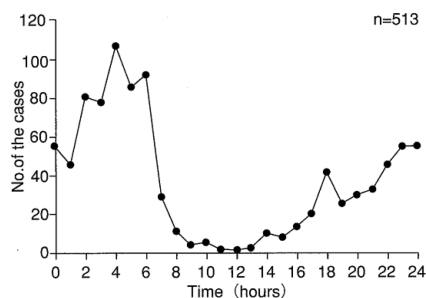
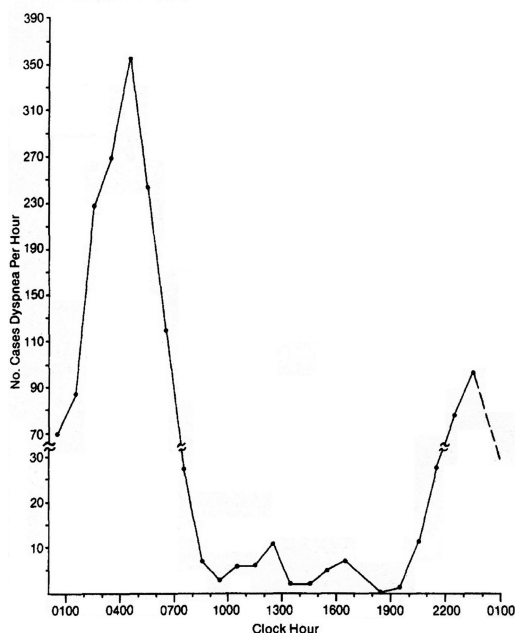


Fig. 1. Day-night variation in the occurrence of dyspnea attack in asthmatic patients.



【考察】

1) 添付文書情報の薬物動態パラメータの比較

標準医薬品との比較において、薬物動態パラメータが $\pm 20\%$ 以内であり、かつ、生物学的同等の許容範囲が $80\% \sim 125\%$ の範囲内にあることが求められている、とのことだが、各パラメータはあくまで平均の値の比較である。

しかし、血中濃度の観点からは、標品に対して $80\% \sim 125\%$ の範囲内にあることが求められている、と考えてしかるべきではないだろうか。血中濃度の在り方において、効果が無効の場合や副作用発現の場合も想定できる。今回は後発品として許可されているから、上記の範囲に収まっているのであろうと評価されたはずである。

また、先発メーカーのデータのバラツキと後発品メーカーの標品のデータのバラツキとを比較すると、明らかに相違が認められる。実験条件や測定方法の相違に基づくとしても、いささかバラツキが異なるのは異常かもしれない。

基材に基づく薬物動態パラメータの相違はある程度の傾向は認められたのかもしれない。

2) 血中濃度から見た先発医薬品（ホクナリンテープ）と各後発医薬品との比較

薬物動態パラメータの相違と関連するが、傾向として、アクリル系の基材の場合では血中濃度は標品と比較して早めの立ち上がりを示し、持続時間がやや短時間の傾向を示した。一方、合成ゴム系では標品と同等程度の血中濃度パターンを示したように思われる。ツロブテロールの皮膚吸収とアクリル系粘着剤との性能に関する報告⁹⁾では添加物としての粘着剤

における性能への影響を提供している。アクリル系の基材の場合と合成ゴム系の基材の場合とを比較した報告¹⁰⁾もあり、放出能と皮膚追随性はアクリル系が勝り、皮膚状態が与える吸収への影響は合成ゴム系の場合に大きかったことを示唆していた。先発品と後発品とで生じる薬物動態学的特徴は角質層の厚さによって挙動が異なることを示唆していた¹¹⁾。

喘息発作の発現しやすい時刻は患者によって幅があるであろう。その時間帯を聞き取って、その時間帯をカバーするような製剤を選択するか、貼付する時刻を設定するのが医師及び薬剤師が行うべき業務であろう。この点を意識した医師からの発言も認められる¹²⁾。患者の喘息発作の抑制には、一般名記載の処方箋における後発医薬品選択に薬剤師の力量が試されるように思われる。図2に示す概念図¹³⁾では、先発品のパターンが記載されているが、後発品においても血中濃度推移を意識して適応すれば、先発品と同様な効果をもたらす可能性はあるだろう。

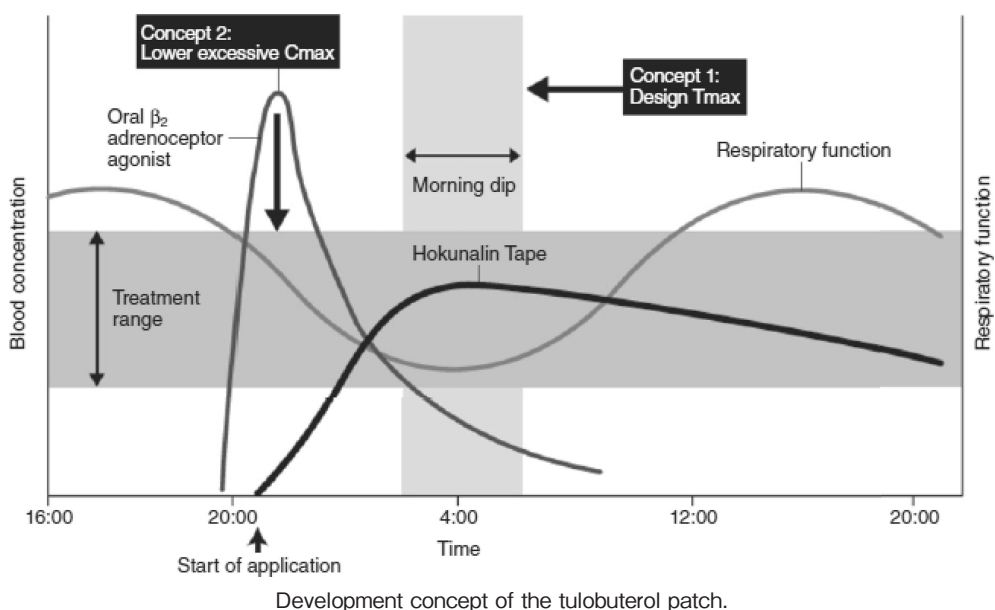


図2 ツロブテロールパッチ開発の経緯で求められた製剤性能の概念図

さらに、血中濃度への移行性に関しては、基材からの薬物放出速度、皮膚での移行性ととも、皮膚への密着度／追随性は皮膚との接触面積に影響するであろう。また、皮膚の状態の相違（健常な場合とアトピー性皮膚炎患者のような皮膚バリアが低下した状態）による移行性の違いも指摘されている。先発品では皮膚の状態によらない血中濃度推移が示唆されていた¹⁴⁾。これらをひっくるめた薬剤選択が望ましい。臨床の立場からの報告¹⁵⁾もあり、以上の問題点を指摘している。製剤の品質と医薬品適正使用の観点から検査法に言及した報告¹⁶⁾もあり、臨床での混乱を招かないようにするべきだろう。効果から考慮するならば、全身作用発現するためには薬物血中濃度が重要であり、ツロブテロールの各製剤を比較検討した報告¹⁷⁾もあり、先発品から後発品への移行により効果の低下、または副作用発現が指摘され、

先発品への移行により改善したというものであった。添付文書上の単回投与の血中濃度の一覧は医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）からも検索できる（http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/bluebook/t/e_Tulobuterol_Tap_01.pdf）。ジェネリック医薬品品質情報検討会による資料では、文献調査の結果が集計されており、後発品における問題点が閲覧できる。

薬剤師としては、これらの問題点を踏まえて、患者の生活実情に合わせた服薬指導が望まれる。換言すれば、有効血中濃度以上の時間帯と発作が生じやすい時間帯とを重複させることが肝要であろう。さらに、これらツロブテロール経皮吸収型製剤の各製剤の適用法においては、貼付の位置、貼り方・剥がし方などに関する注意点の指摘を行わなければならないであろう。

（利益相反）開示すべき利益相反状態はない。

【参考文献】

1. 宮崎淳一、大竹洋一郎、他、後発品ツロブテロールテープへの変更により症状の悪化をみた気管支喘息の2例、第20回日本アレルギー学会春季臨床大会、講演要旨集 P46, 2008
2. 泉 太郎、堀 里子、他、ツロブテロールテープ製剤の銘柄間切り替えに伴う喘息症状、副作用、製剤使用感の変化に関する実態調査、YAKUGAKU ZASSHI vol.132, p.617～627, 2012
3. 加藤日出男、永田治、他、気管支喘息治療薬ツロブテロールの経皮吸収型製剤の開発、YAKUGAKU ZASSHI vol.122, p.57～69, 2002
4. 渡邊哲也、皮膚適用製剤の現状と展望 Global な視点から、Drug Delivery System, vol.22, p.450～457, 2007
5. 小島肇夫、経皮吸収型製剤の安全性を考える、ファルマシア vol.45, p.415～419, 2007
6. 国立医薬品衛生研究所、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（2020/03/19 改正）、D. 非経口製剤 p.20～21, A. 経口即放製剤 2）生物学的同等の許容域、p.8, https://www.nihs.go.jp/drug/be-uide/GL200319_BE.pdf
7. 鏡味 勝、富岡玖夫、他、サーカディアンリズムから見た気管支喘息へのクロノセラピーの応用 第1報：気管支喘息患者における喘息症状 好発時間帯の調査、アレルギー、vol.50, p.528～534 2001
8. M. H. Smolensky, G. E. D'Alonzo, Biologic Rhythms and Medicine, The American J. of Medicine vol. 85 (suppl 1B) p.34～46, 1988
9. 山内仁史、半固形製剤と経皮 Drug Delivery System -局所作用や全身作用を目的とした貼付剤の有用性-、オレオサイエンス vol.17, p.559～566, 2017

10. Y. Takizawa, T. Goto, et al, Skin permeability of tulobuterol in two transdermal formulations and their followability, Drug Discoveries & Therapeutics Advance Publication, Released online in J-STAGE as advance publication October 11, 2017
11. TOJO and T. HIKIMA , Bioequivalence of Marketed Transdermal Delivery Systems for Tulobuterol, Biol. Pharm. Bull. Vol.30 p.1576~1579 2007
12. ホクナリンテープとジェネリックを比較、《ジェネリック薬品を考える 第4回》、2013年06月18日、<https://jushinkai.doorblog.jp/archives/28493912.html>, 20220424 アクセス
13. G. Tamura, M. Ichinose, et al. Transdermal Tulobuterol Patch, a Long -Acting β 2-Agonist, Allergology International. vol.61,p.219-229 2012
14. S.YOSHIHARA, H.FUKUDA, et al, Comparative Study of Skin Permeation Profiles between Brand and Generic Tulobuterol Patches, Biol. Pharm. Bull. vol.33 p.1763~1765, 2010
15. 大谷道輝、経皮吸収型製剤_臨床現場における利用と課題、ファルマシア vol.49, p.395~399, 2013
16. 宮本悦子、製剤の品質と医薬品適正使用、YAKUGAKU ZASSHI vol.134, p.867~877, 2014 ツロブテロール関連 p.872~874
17. 渡邊哲夫、佐藤宏樹、他、ツロブテロール貼付後の血漿中濃度に及ぼす製剤特性と皮膚透過性の影響に関する薬物動態学的解析、YAKUGAKU ZASSHI vol.131, p.1483~1492, 2011