

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

| | |
|--|--|
| キノリジジン系抗ムスカリン剤 チアトン[®]カプセル5mg チアトン[®]カプセル10mg 〈チキジウム臭化物カプセル〉 Thiaton [®] Capsules 5mg Thiaton [®] Capsules 10mg | |
|--|--|

| | | |
|--------------------------|---|------------------------|
| 剤形 | 硬カプセル剤 | |
| 製剤の規制区分 | 規制区分なし | |
| 規格・含量 | チアトンカプセル5mg | チアトンカプセル10mg |
| | 1カプセル中 チキジウム臭化物5mg | 1カプセル中 チキジウム臭化物10mg |
| 一般名 | 和名：チキジウム臭化物(JAN) 洋名：Tiquizium bromide(JAN, INN) | |
| 製造販売承認年月日 | 2005年2月21日 (販売名変更による) | |
| 薬価基準収載年月日 | 2005年6月10日 (販売名変更による) | |
| 発売年月日 | 1984年11月12日 | |
| 開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：マイランEPD合同会社 | |
| 医薬情報担当者の 連絡先 | | |
| 問い合わせ窓口 | マイランEPD合同会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-938-837 医療関係者向けホームページ http://www.mylan.co.jp | |

本IFは2018年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
 最新情報の添付文書情報は、[医薬品医療機器総合機構ホームページ](http://www.pmda.go.jp/)
<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

I F 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、I Fと略す）の位置付け並びにI F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I F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I F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I F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I F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I F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。

[I Fの様式]

- ①規格はA4判、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。
- ②I F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「I F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。

[I Fの作成]

- ①I F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。
- ②I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのI F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、「I F記載要領2008」と略す）により作成されたI F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。

[I F の発行]

- ①「 I F 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、「 I F 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 I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「 I F 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、 P D F 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 I T 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 I F については、医薬品医療機器総合機構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、 I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、 I F 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、 I F 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、 I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構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

I F 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。 I F 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、 I F 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 |
| 1. 開発の経緯 | 1 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 | 1 |
| II. 名称に関する項目 | 2 |
| 1. 販売名 | 2 |
| 2. 一般名 | 2 |
| 3. 構造式又は示性式 | 2 |
| 4. 分子式及び分子量 | 2 |
| 5. 化学名 | 2 |
| 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号 | 2 |
| 7. CAS 登録番号 | 2 |
| III. 有効成分に関する項目 | 3 |
| 1. 物理化学的性質 | 3 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 4 |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 4 |
| 4. 有効成分の定量法 | 4 |
| IV. 製剤に関する項目 | 5 |
| 1. 剤形 | 5 |
| 2. 製剤の組成 | 5 |
| 3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意 | 5 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性 | 6 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性 | 6 |
| 6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) | 6 |
| 7. 溶出性 | 6 |
| 8. 生物学的試験法 | 8 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 8 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 8 |
| 11. 力価 | 8 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 8 |
| 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 | 9 |
| 14. その他 | 9 |

| | |
|---------------------------------------|-----------|
| V. 治療に関する項目 | 10 |
| 1. 効能又は効果 | 10 |
| 2. 用法及び用量 | 10 |
| 3. 臨床成績 | 10 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 13 |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 13 |
| 2. 薬理作用 | 13 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 22 |
| 1. 血中濃度の推移・測定法 | 22 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 24 |
| 3. 吸収 | 24 |
| 4. 分布 | 24 |
| 5. 代謝 | 27 |
| 6. 排泄 | 28 |
| 7. 透析等による除去率 | 28 |
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 30 |
| 1. 警告内容とその理由 | 30 |
| 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） | 30 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 30 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 | 30 |
| 5. 慎重投与内容とその理由 | 31 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 32 |
| 7. 相互作用 | 32 |
| 8. 副作用 | 33 |
| 9. 高齢者への投与 | 36 |
| 10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 | 36 |
| 11. 小児等への投与 | 36 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 36 |
| 13. 過量投与 | 37 |
| 14. 適用上の注意 | 37 |
| 15. その他の注意 | 37 |
| 16. その他 | 37 |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | 38 |
| 1. 薬理試験 | 38 |
| 2. 毒性試験 | 38 |

| | | |
|--------------|--------------------------------|-----------|
| X. | 管理的事項に関する項目 | 40 |
| 1. | 規制区分 | 40 |
| 2. | 有効期間又は使用期限 | 40 |
| 3. | 貯法・保存条件 | 40 |
| 4. | 薬剤取扱い上の注意点 | 40 |
| 5. | 承認条件等 | 40 |
| 6. | 包装 | 40 |
| 7. | 容器の材質 | 41 |
| 8. | 同一成分・同効薬 | 41 |
| 9. | 国際誕生年月日 | 41 |
| 10. | 製造販売承認年月日及び承認番号 | 41 |
| 11. | 薬価基準収載年月日 | 41 |
| 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 | 42 |
| 13. | 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容 | 42 |
| 14. | 再審査期間 | 42 |
| 15. | 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 42 |
| 16. | 各種コード | 42 |
| 17. | 保険給付上の注意 | 42 |
| | | |
| XI. | 文献 | 43 |
| 1. | 引用文献 | 43 |
| 2. | その他の参考文献 | 43 |
| | | |
| XII. | 参考資料 | 44 |
| 1. | 主な外国での発売状況 | 44 |
| 2. | 海外における臨床支援情報 | 44 |
| | | |
| XIII. | 備考 | 45 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

チアトンカプセル 5 mg, チアトンカプセル 10 mgは 1976 年マイラン EPD 合同会社において独自に創製されたチキジウム臭化物を主成分とする経口剤である。

従来の抗コリン薬は消化器系臓器において、優れた抗アセチルコリン作用を示す一方で、散瞳作用（羞明）や唾液分泌抑制作用（口渇）、膀胱収縮抑制作用（排尿障害）などを有していた。そこで、副交感神経遮断剤の臓器選択性を改善する目的で、植物のアルカロイド成分の母核であるキノリジジン骨格に着目し、攣縮緩解作用と抗潰瘍作用が強く、かつ標的臓器に対する選択性に優れたチキジウム臭化物を開発するに至った。

チキジウム臭化物は、従来の 4 級抗コリン剤とは作用機序が異なり、副交感神経末端で優れた抗ムスカリン作用を示し、薬理的には胃、腸管、胆のう・胆道及び尿管に対する選択的な攣縮緩解作用と抗潰瘍作用（攻撃因子抑制作用、防御因子増強作用）を有することが認められている。

臨床的にも、胃炎、腸炎、過敏性大腸症候群などの消化器疾患に対して、高い有効性と安全性が認められ、1984 年 10 月にカプセル剤が承認された。また、尿路結石症の疼痛に対しても臨床試験の結果、有用性が認められ、1987 年 5 月に効能・効果追加の一部変更承認を受けた。

その後、再審査のための市販後調査（使用成績調査）を実施し、カプセル剤 15,891 例を収集し再審査申請を行い、カプセル剤は 1991 年 12 月にカテゴリー I との再審査結果を得た。

なお、医療事故防止対策に基づき、2005 年 2 月に販売名を「チアトン 5」、「チアトン」から「チアトンカプセル 5 mg」、「チアトンカプセル 10 mg」に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

①副交感神経末端のムスカリン受容体に選択的に作用し、特に神経節遮断作用をほとんど示さないため膀胱の収縮には影響が少ない（ネコ、ラット）。（20 頁参照）

②胃、腸管、胆のう・胆道及び尿管に対して強力かつ持続的な攣縮緩解作用を示す（ラット、モルモット、イヌ、マウス、ヒト）。（13～15 頁参照）

③消化器系疾患に基づく腹痛を主訴とした患者を対象としたブチルスコポラミン臭化物との二重盲検比較試験において、有意に優れた成績が得られている。

④過敏性大腸症候群に伴う便通異常、腹痛をはじめとした各種症状に対して有効性が認められている。

⑤承認時における安全性評価対象例 1,609 例中、副作用は 86 例（5.34%）、95 件に認められ、その主なものは口渇 37 件（2.30%）、便秘 25 件（1.55%）であった。また本剤に起因すると考えられる臨床検査値の異常変動は認められなかった。

再審査終了時における安全性評価対象例 16,937 例中、副作用は 83 例（0.49%）、101 件に認められ、その主なものは口渇 18 件（0.11%）、便秘 24 件（0.14%）であった。

重大な副作用として、**ショック**、**アナフィラキシー**、**肝機能障害**、**黄疸**（頻度不明）が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

チアトンカプセル 5 mg, チアトンカプセル 10 mg

(2) 洋名

Thiaton Capsules 5 mg, Thiaton Capsules 10 mg

(3) 名称の由来

化学名のチオフェン環を表すチ (Thi) と弛緩という意味のアトニー (atony) からチアトン (Thiaton) と命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

チキジウム臭化物 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

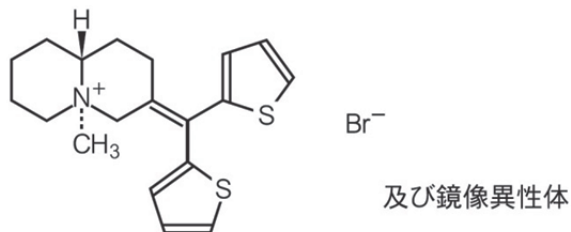
Tiquizium bromide (JAN, INN)

(3) ステム

4級アンモニウム塩製剤 (quaternary ammonium compounds) ; -ium

3. 構造式又は示性式

構造式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₉H₂₄BrNS₂

分子量 : 410.43

5. 化学名

(5*RS*, 9*aRS*)-3-(Di-2-thienylmethylene)octahydro-5-methyl-2*H*-quinolizinium bromide

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号 : HSR-902

7. CAS 登録番号

71731-58-3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

メタノール又はクロロホルムにやや溶けやすく，エタノール (95) にやや溶けにくく，水又は無水酢酸に溶けにくく，ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

30℃において吸湿性は認められない。

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

融点：約 272℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

1.00 [pH7.0, クロロホルム／緩衝液]

(7) その他の主な示性値

旋光度：クロロホルム溶液（1→40）は旋光性を示さない。

pH : 4.5～6.5（飽和水溶液）

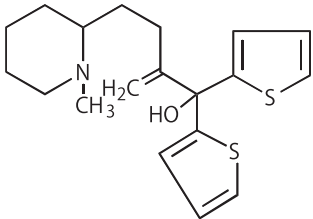
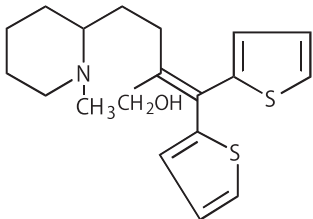
2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験区分 | 保存条件 | | 保存期間 | 保存形態 | 結果 | |
|-----------------|---------------|----------------|------------|-----------------|--------------------------------|------------------------------|
| 長期保存試験 | 室温 | | 36 ヶ月 | 無色瓶（密栓） | 変化なし | |
| | | | | 褐色瓶（密栓） | 変化なし | |
| | | | | 缶（低密度ポリエチレン製内袋） | 変化なし | |
| 苛酷試験 | 粉末状態 | 直射日光 | 6 ヶ月 | 無色瓶（密栓） | 1 ヶ月目から着色する傾向にある。その他の項目では変化なし。 | |
| | | | | 褐色瓶（密栓） | 変化なし | |
| | | 50°C, RH30~40% | 6 ヶ月 | 無色瓶（ふた開放） | 変化なし | |
| | | 50°C, RH75% | 6 ヶ月 | シャーレ（ふた開放） | 変化なし | |
| | 30°C, RH91% | 6 ヶ月 | シャーレ（ふた開放） | 変化なし | | |
| | 溶液状態 (5mg/mL) | 水溶液 | 直射日光 | 28 時間 | 無色アンプル | 14 時間後から着色する傾向にあり、分解物が確認された。 |
| | | | | | 遮光アンプル | 変化なし |
| | | 水溶液 | 110°Cの油浴 | 10 時間 | 無色なす形フラスコに入れ、還流冷却器を付け、油浴中で加熱 | 変化なし |
| 0.1N 塩酸溶液 | | | | | | |
| 0.1N 水酸化ナトリウム溶液 | | | | | | |

試験項目：性状，旋光度，融点，確認試験，pH，純度試験（溶状，薄層クロマトグラフィ），乾燥減量，定量（液体クロマトグラフィ）

苛酷試験による分解生成物

直射日光下（無色瓶，無色アンプル）保存で生成した主たる分解物は，次の2種である。

| 光分解物 I | 光分解物 II |
|---|--|
| 2-[4-Hydroxy-4,4-[di-(2-thienyl)]-3-methylenebutyl]-1-methylpiperidine | 2-[4-Hydroxy-3-[di-(2-thienyl)methylene]butyl]-1-methylpiperidine |
|  |  |

3. 有効成分の確認試験法

局外規「チキジウム臭化物」の確認試験による。

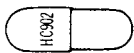

4. 有効成分の定量法

局外規「チキジウム臭化物」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状

| 販売名 | | チアトンカプセル 5 mg | チアトンカプセル 10 mg |
|------|-----|---|---|
| 色・剤形 | | 白色(キャップ, ボディ)の硬カプセル剤 | |
| 内容物 | 色 | 白色 | 白色 |
| | 味 | 苦い | 苦い |
| | におい | なし | なし |
| 外形 | |  |  |
| 大きさ | | 5号カプセル | 5号カプセル |
| 平均重量 | | 約 0.129 g | 約 0.129 g |

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

チアトンカプセル 5 mg : HC902 (カプセル本体, PTP)

チアトンカプセル 10 mg : HC903 (カプセル本体, PTP)

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安全な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

チアトンカプセル 5 mg : 1 カプセル中 チキジウム臭化物 5mg

チアトンカプセル 10 mg : 1 カプセル中 チキジウム臭化物 10mg

(2) 添加物

チアトンカプセル 5 mg, チアトンカプセル 10 mg

乳糖水和物, トウモロコシデンプン, ステアリン酸マグネシウム,
カプセル本体にゼラチン, ラウリル硫酸ナトリウム含有

(3) その他

該当資料なし

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

チアトンカプセル 5 mg, チアトンカプセル 10 mg

| 試験区分 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|----------|-----------------|-------|------------------|--|
| 長期保存試験 | 室温 | 60 ヶ月 | 褐色瓶 紙箱 | 変化なし |
| | | | P T P 包装 紙箱 | 変化なし |
| 苛酷試験 | 直射日光 | 3 ヶ月 | 無色瓶 (密栓) | 変化なし |
| | | | 褐色瓶 (密栓) | 変化なし |
| | | | P T P 包装 | 変化なし |
| | 50°C, RH30 ~40% | 6 ヶ月 | 未包装, シヤーレ (ふた開放) | 平均重量が減少する傾向がみられたが, 他の項目に変化なし |
| | | | P T P 包装 | 変化なし |
| | 40°C, RH75% | 6 ヶ月 | 未包装, シヤーレ (ふた開放) | 変化なし |
| | | | P T P 包装 | 変化なし |
| | 30°C, RH84% | 6 ヶ月 | 未包装, シヤーレ (ふた開放) | カプセル皮膜がわずかに軟化し, カプセル皮膜の癒着が一部みられ, 溶出時間もわずかに遅延した |
| P T P 包装 | | | 変化なし | |

試験項目：性状，確認試験，薄層クロマトグラフィ，質量偏差試験，崩壊試験，溶出試験，定量（液体クロマトグラフィ）

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）

チアトンカプセル 5 mg, チアトンカプセル 10 mg：該当資料なし

7. 溶出性

（参考：日本公定書協会編：医療用医薬品品質情報集 No.17 平成 15 年 10 月版）

チキジウム臭化物カプセル

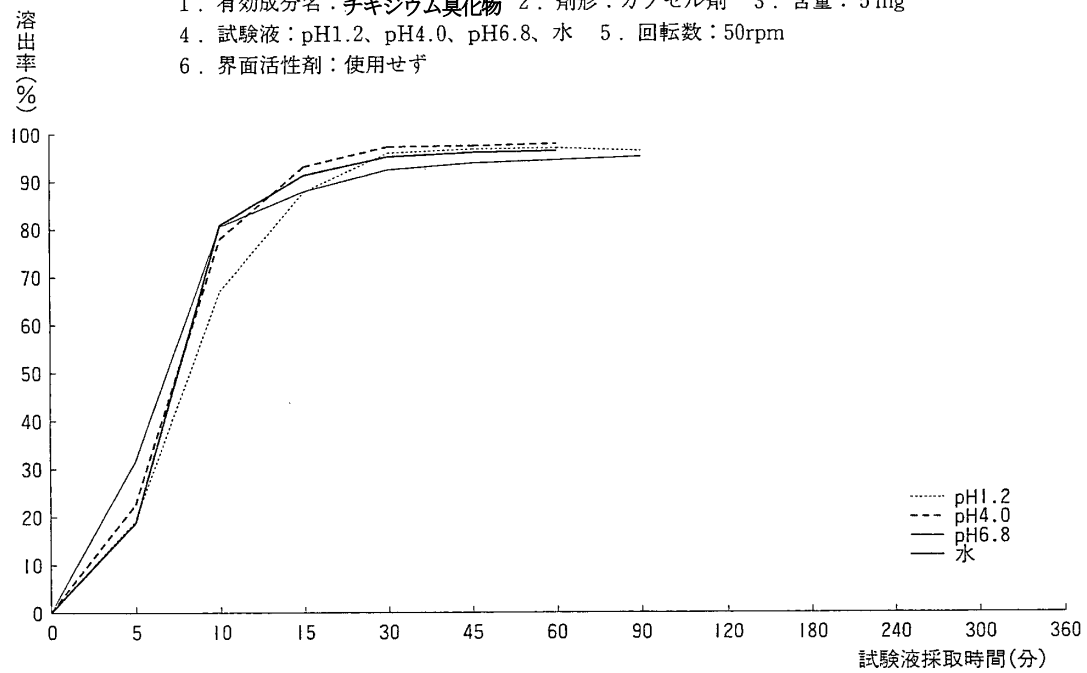
溶出規格（試験液：水）

| 表示量 | 規定時間 | 溶出率 |
|-------|------|-------|
| 5 mg | 30 分 | 85%以上 |
| 10 mg | 30 分 | 85%以上 |

溶出曲線測定例

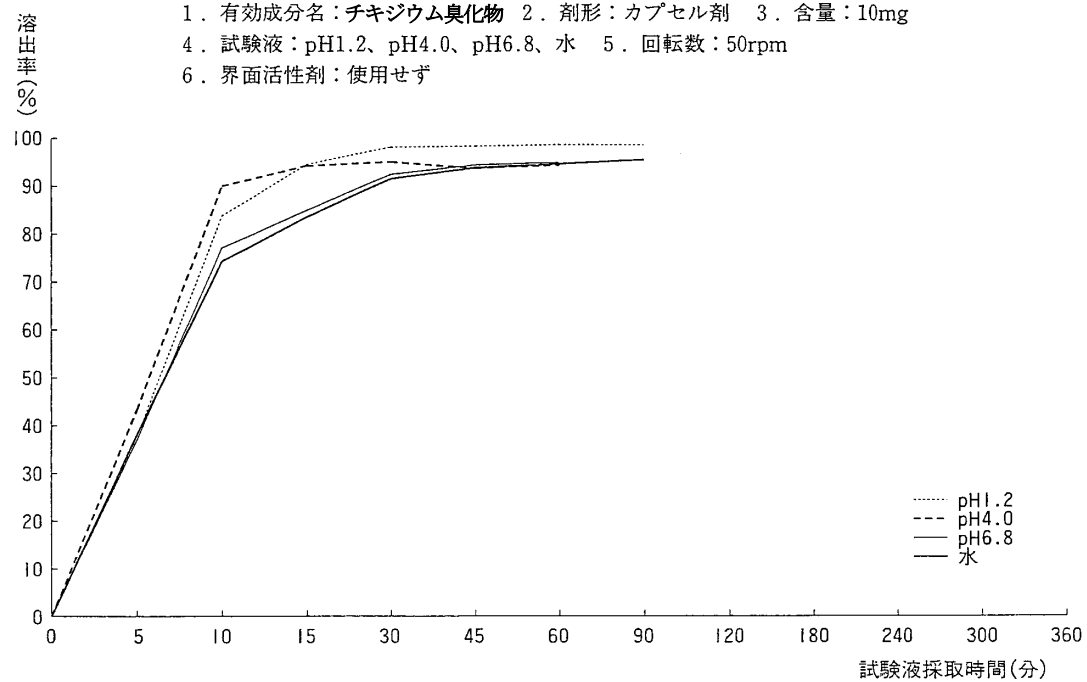
チキジウム臭化物カプセル 5 mg

1. 有効成分名：チキジウム臭化物
2. 剤形：カプセル剤
3. 含量：5 mg
4. 試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
5. 回転数：50rpm
6. 界面活性剤：使用せず



チキジウム臭化物カプセル 10 mg

1. 有効成分名：チキジウム臭化物
2. 剤形：カプセル剤
3. 含量：10mg
4. 試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
5. 回転数：50rpm
6. 界面活性剤：使用せず



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

チアトンカプセル 5 mg, チアトンカプセル 10 mg :

- (1) ライネック塩による沈殿反応
- (2) 紫外吸収スペクトル
- (3) 薄層クロマトグラフ法

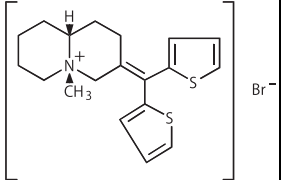
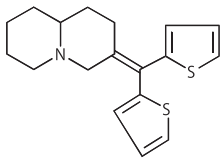
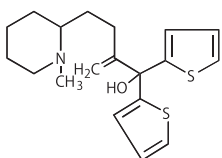
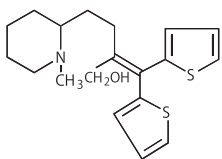
10. 製剤中の有効成分の定量法

チアトンカプセル 5 mg, チアトンカプセル 10 mg : 吸光度測定法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

| | | | |
|---------|--|--|-------|
| シス体 | <i>cis</i> -3-(Di-2-thienylmethylene) octahydro-5-methyl-2 <i>H</i> -quinolizinium bromide 分子式: C ₁₉ H ₂₄ BrNS ₂ |  | 副生物 |
| 三級アミン体 | 3-[Di-(2-thienyl)methylene] octahydro-2 <i>H</i> -quinolizine 分子式: C ₁₈ H ₂₁ NS ₂ |  | 副生物 |
| 光分解物 I | 2-[4-Hydroxy-4, 4-[di-(2-thienyl)]-3-methylenebutyl]-1-methylpiperidine 分子式: C ₁₉ H ₂₅ NOS ₂ |  | 分解生成物 |
| 光分解物 II | 2-[4-Hydroxy-3-[di-(2-thienyl)methylene]butyl]-1-methylpiperidine 分子式: C ₁₉ H ₂₅ NOS ₂ |  | 分解生成物 |

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

下記疾患における痙攣並びに運動機能亢進

胃炎，胃・十二指腸潰瘍，腸炎，過敏性大腸症候群，胆のう・胆道疾患，尿路結石症

2. 用法及び用量

チキジウム臭化物として，通常成人1回5～10mgを1日3回経口投与する．なお，年齢，症状により適宜増減する．

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

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1,363例であり，その臨床成績は以下の通りであった．

| 疾患名 | 改善率（中等度改善以上） |
|----------|------------------|
| 胃炎 | 378例中260例（68.8%） |
| 胃・十二指腸潰瘍 | 275例中173例（62.9%） |
| 腸炎 | 55例中34例（61.8%） |
| 過敏性大腸症候群 | 220例中145例（65.9%） |
| 胆のう・胆道疾患 | 99例中50例（50.5%） |
| 尿路結石症 | 336例中239例（71.1%） |

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

健康成人に対して本剤10mg，20mg，30mg，40mgを各3例に単回投与した結果，生理学的検査及び臨床検査に異常は認められなかった．また，健康成人に対して本剤10mg，20mg，30mgを各3例に1日3回5日間投与した結果，20mgで口渇，30mgで口渇，羞明が認められたが，いずれも一過性の軽度なものであった．

注）本剤の承認された成人の1回用量は5～10mgである．

(4) 探索的試験：用量反応試験

胃炎，胃・十二指腸潰瘍，腸炎，過敏性大腸症候群，胆のう・胆道疾患¹⁾

腹痛を主訴とする患者を対象に，1回5，10，20mgを1日3回，7日間投与した結果，至適投与量は1回10mgと考えられたが，1回5mg投与でも十分に有効であると考えられた．

尿路結石症²⁾

尿管に単結石を有する患者で疼痛を主訴とする患者を対象に，1回10，20mgを1日3回，7日間投与した結果，有効性，安全性について10mg群，20mg群で差は認められなかった．

注）本剤の承認された成人の1回用量は5～10mgである．

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

胃炎，胃・十二指腸潰瘍，腸炎，過敏性大腸症候群，胆のう・胆道疾患³⁾

腹痛を主訴とする患者を対象に，1回5，10，20 mgの腹痛に対する頓用効果をプラセボ（0.5 mg）を配置した二重盲検法にて比較検討した結果，5 mg以上の用量でプラセボより優れた頓用効果を示した。

尿路結石症

該当資料なし

2) 比較試験

胃炎，胃・十二指腸潰瘍，腸炎，過敏性大腸症候群，胆のう・胆道疾患^{4,5)}

消化器系疾患における腹痛及びその他の自覚症状に対する効果を，市販薬を対照とした二重盲検法にて比較検討した結果，本剤の5 mg及び10 mgの有効性が認められた。

尿路結石症²⁾

尿路結石に基づく疼痛に対する効果を，市販薬を対照とした二重盲検法にて比較検討した結果，本剤の有用性が確認された。

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）

使用成績調査

チアトンカプセル5 mg，チアトンカプセル10 mgの使用成績調査は，1984年10月から1990年10月までの6年間に，全国1,569施設（延べ）より総症例15,891例が集積された。有効性評価対象例数は13,863例であり，有効率は中等度改善以上11,279例（81.4%），軽度改善以上13,592例（98.0%）であった。

使用理由別改善度（中等度改善以上）

| 適応疾患 | チアトンカプセル 5 mg, チアトンカプセル 10 mg |
|----------|-------------------------------|
| 胃 炎 | 6,499 例中 5,226 例 (80.4%) |
| 胃・十二指腸潰瘍 | 3,219 例中 2,668 例 (82.9%) |
| 腸 炎 | 1,391 例中 1,246 例 (89.6%) |
| 過敏性大腸症候群 | 1,360 例中 1,069 例 (78.6%) |
| 胆のう・胆道疾患 | 421 例中 310 例 (73.6%) |
| 尿路結石症 | 973 例中 760 例 (78.1%) |
| 合 計 | 13,863 例中 11,279 例 (81.4%) |

特別調査・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

該当資料なし

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

副交感神経遮断剤

ブチルスコポラミン臭化物

チメピジウム臭化物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{6~9)}

作用部位：胃・腸管系，胆のう・胆道の平滑筋臓器及びその他の副交感神経支配下の各臓器に対し副交感神経遮断作用を示す。

作用機序：チキジウム臭化物は，摘出標本及び生体位において強力な抗アセチルコリン作用を有し，神経節遮断作用をほとんど示さないことから，副交感神経末端で抗ムスカリン作用をあらわすと考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 攣縮緩解作用

①胃，腸管，胆のう・胆道攣縮緩解作用 (*in vitro*: ラット，モルモット)¹¹⁾

チキジウム臭化物は，摘出標本を用いたアセチルコリン拮抗実験において強い攣縮緩解作用を示し，その作用はブチルスコポラミン臭化物及びチメピジウム臭化物よりも強かった。

攣縮緩解作用の比較 (*in vitro*: ラット，モルモット)

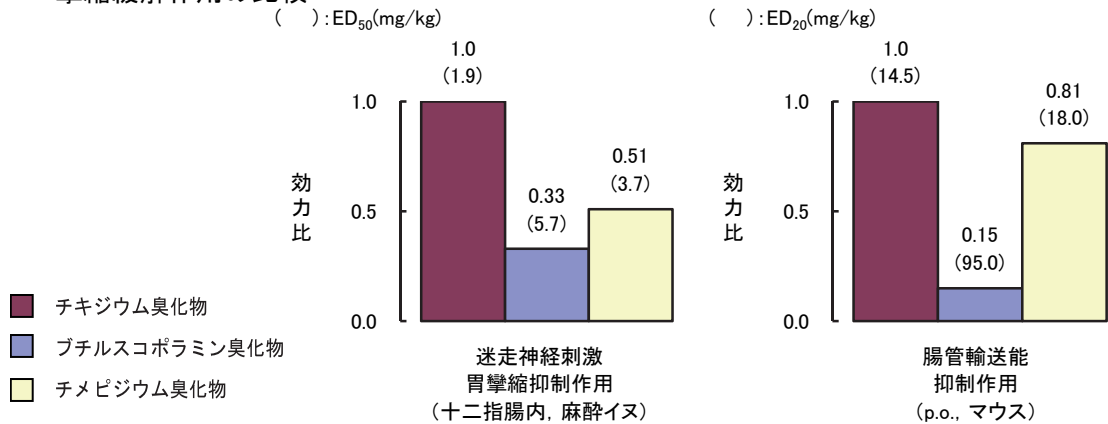
| 薬物名 | 抗アセチルコリン作用の対チキジウム臭化物比 (pA ₂ *) | | | | |
|--------------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | 胃 (ラット) | 十二指腸 (ラット) | 回腸 (モルモット) | 結腸 (ラット) | 胆のう (モルモット) |
| チキジウム臭化物 | 1 (8.81) | 1 (8.96) | 1 (9.05) | 1 (8.89) | 1 (8.55) |
| ブチルスコポラミン臭化物 | 0.02 (7.08) | 0.01 (7.06) | 0.02 (7.23) | 0.01 (7.06) | 0.02 (6.92) |
| チメピジウム臭化物 | 0.17 (8.03) | 0.15 (8.15) | 0.06 (7.85) | 0.15 (8.08) | 0.14 (7.69) |

*pA₂：アセチルコリン収縮の用量-反応曲線を2倍高用量側へ平行移動させる被検薬のモル濃度の負対数値

②胃，腸管，胆のう・胆道攣縮緩解作用（十二指腸内：麻醉イヌ，胃内：マウス，i.v.：麻醉イヌ）^{10, 11)}

チキジウム臭化物は，胃内・十二指腸内投与において強い胃・腸管攣縮緩解作用を示し，その作用はブチルスコポラミン臭化物及びチメピジウム臭化物よりも強かった。また，静脈内投与（10 μ g/kg）において麻醉イヌの胆のう・胆道系に対し，肝胆汁分泌に全く影響することなく，胆のう，Oddi 筋を弛緩させた。

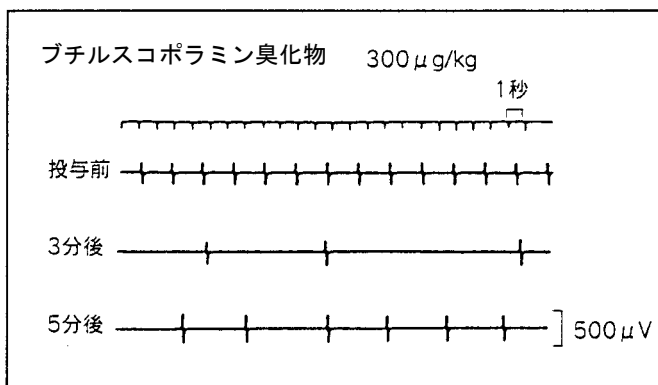
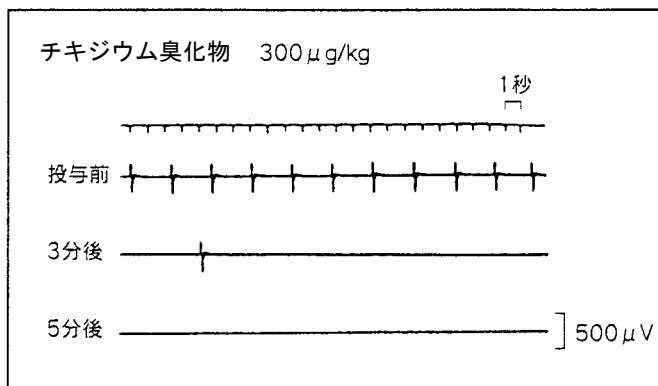
攣縮緩解作用の比較



③尿管攣縮緩解作用（i.v.：麻醉イヌ）¹²⁾

麻醉イヌの尿管筋電図を用いた検討において，チキジウム臭化物（300 μ g/kg，i.v.）は尿管の蠕動運動抑制作用を示し，その作用はブチルスコポラミン臭化物よりも強かった。

尿管の蠕動運動抑制作用



④胃蠕動運動及びバリウム排泄に対する影響 (p. o. : ヒト) ¹³⁾

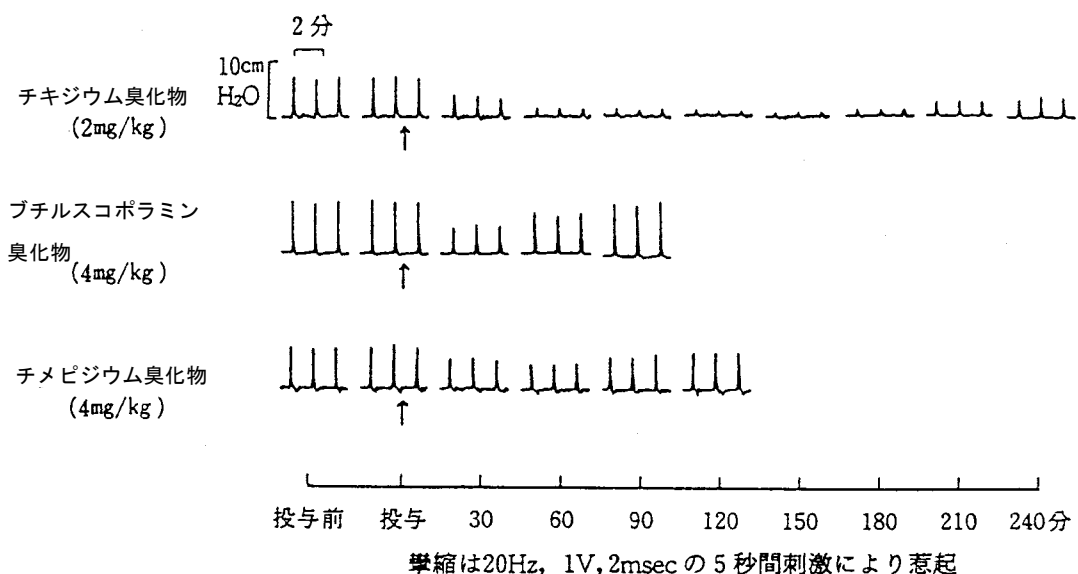
健康成人 (n=5) に本剤 (チキジウム臭化物として 10mg) を経口投与し, 胃蠕動運動及びバリウム排泄に対する影響を検討したところ, 非投与時と比較して著しい運動抑制作用を示したが, バリウムの排泄遅延は認められなかった.

⑤持続的攣縮抑制作用 (十二指腸内: 麻酔イヌ) ¹⁰⁾

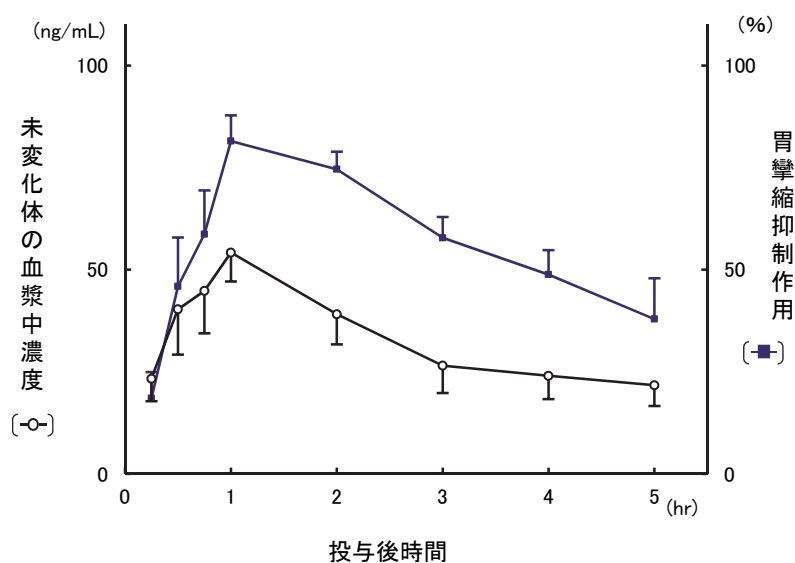
チキジウム臭化物 (2mg/kg) を十二指腸内投与した時の胃攣縮抑制作用は 4 時間以上にわたり, その作用はブチルスコポラミン臭化物 (4mg/kg) 及びチメピジウム臭化物 (4mg/kg) よりも長かった.

また, その時の胃攣縮抑制作用と未変化体血漿中濃度は相関性を示した.

迷走神経刺激による胃攣縮抑制作用



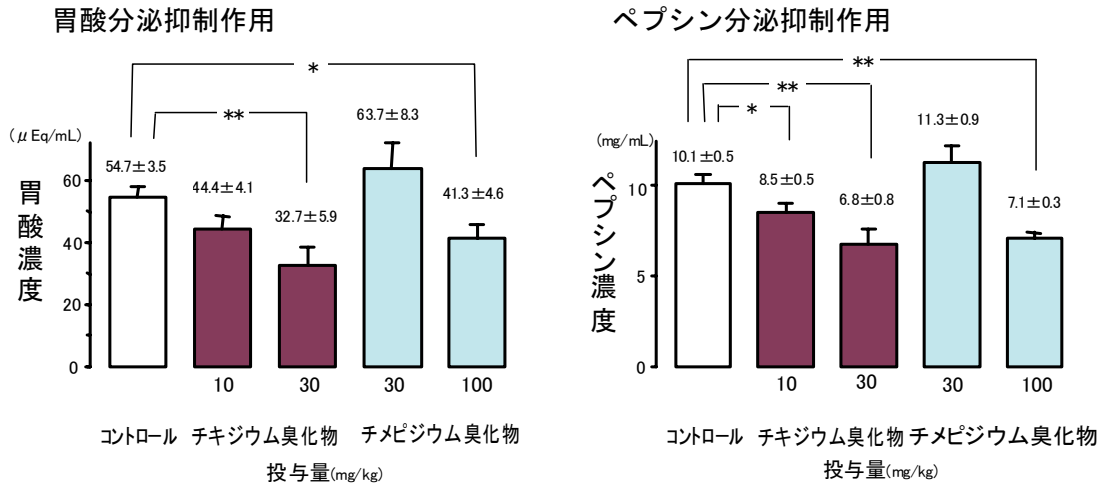
胃攣縮抑制作用と未変化体血漿中濃度との相関性 (mean ± S. E., n=7)



2) 攻撃因子抑制作用

①胃酸, ペプシン分泌抑制作用 (p. o. : ラット)¹⁴⁾

胃酸, ペプシン分泌に対する作用を検討した結果, チキジウム臭化物は優れた抑制作用を示した.



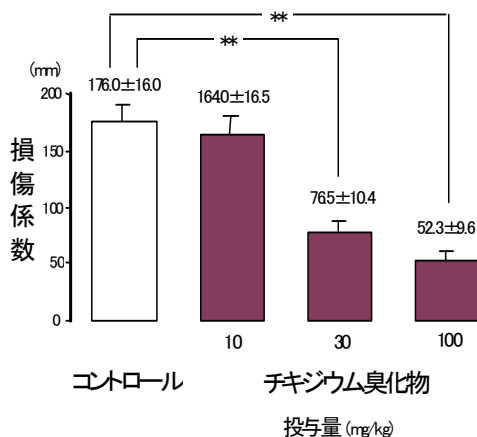
24 時間絶食後, 幽門を結紮し, 4 時間後に胃液を採取し測定した. 被験薬は, 幽門結紮 30 分前に経口投与した. (mean ± S. E., n=7~8) * : p < 0.05, ** : p < 0.01 (Student の t 検定)

3) 防御因子増強作用

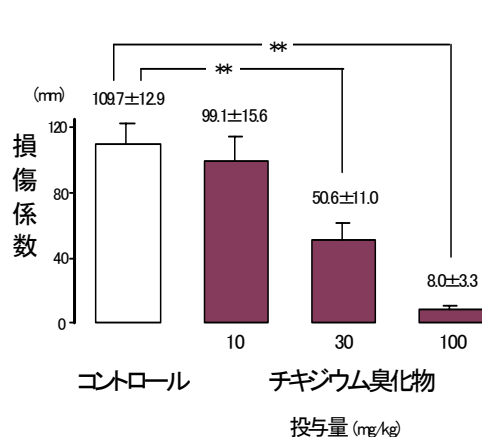
①実験的胃炎に対する作用 (Cytoprotective 作用) (p. o. : ラット)¹⁵⁾

0.6N 塩酸及び 0.2N 水酸化ナトリウムによる実験的胃炎に対する効果を検討した結果, チキジウム臭化物は優れた抑制作用を示した.

0.6N 塩酸胃粘膜損傷に対する効果



0.2N 水酸化ナトリウム胃粘膜損傷に対する効果



24 時間絶食後, 0.6N 塩酸又は 0.2N 水酸化ナトリウムを投与し, 1 時間後に胃を摘出し測定した. 被験薬は, 0.6N 塩酸又は 0.2N 水酸化ナトリウム投与の 30 分前に経口投与した.

(mean ± S. E., n=8~13) ** : p < 0.01 (Student の t 検定)

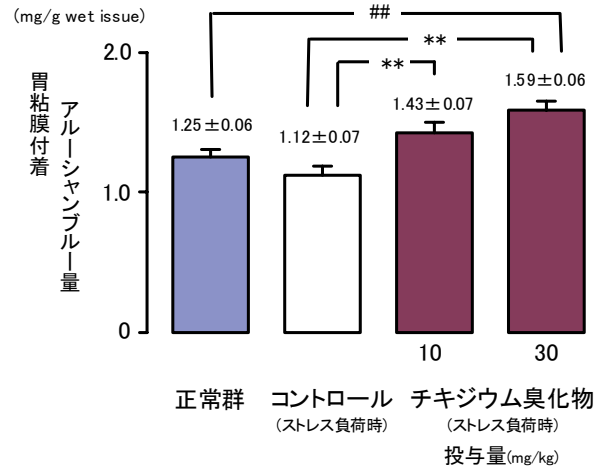
②胃粘液，アルカリ分泌促進作用(Mucus-bicarbonate barrier 増強作用)

(p. o. : ラット)¹⁵⁾

粘液分泌に対する作用を検討した結果，チキジウム臭化物は優れた胃粘膜付着粘液増加作用及び糖蛋白増加作用を示した．また，アルカリ分泌に対する作用を検討した結果，優れた分泌促進作用を示した．

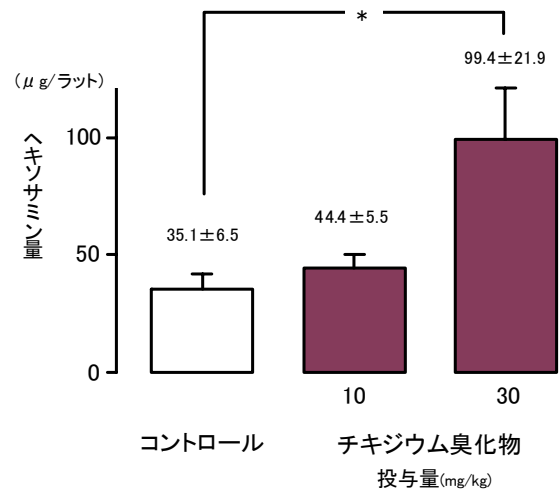
胃粘膜付着粘液増加作用

24 時間絶食後，被験薬を投与し，アレルギーブルー法により測定した．ストレスは2 時間の水浸により負荷した．(mean±S. E. , n=10~15) **, ##:p<0. 01 (Student の t 検定)



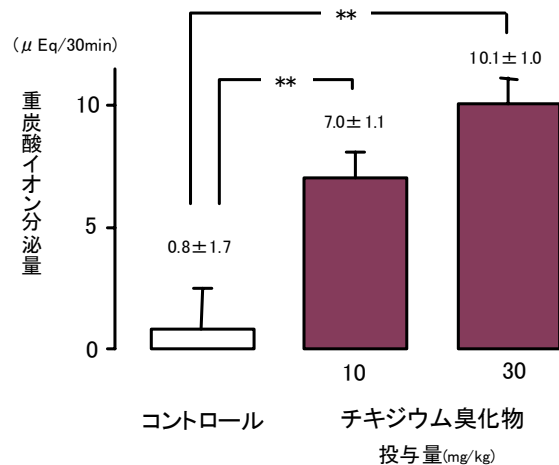
糖蛋白増加作用

24 時間絶食後，被験薬を投与し，30 分後に胃内容物を採取し測定した．(mean±S. E. , n=10) *:p<0. 05 (Student の t 検定)



アルカリ分泌促進作用

24 時間絶食後，被験薬を投与し，幽門を結紮し 30 分後に測定した．(mean±S. E. , n=14~15) **, #:p<0. 01 (Student の t 検定)

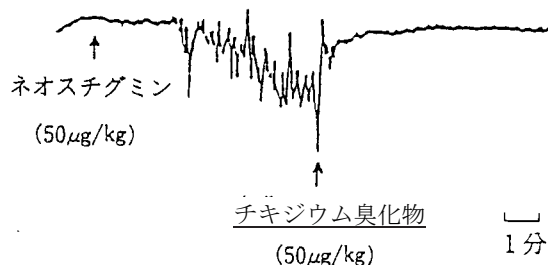


③胃粘膜微小循環改善作用 (i. v. : ウサギ) ¹⁶⁾

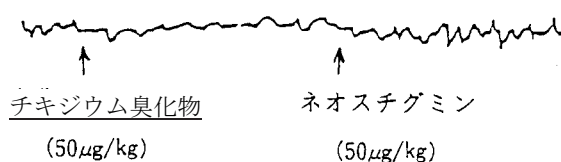
ネオスチグミンによるウサギの胃粘膜微小循環血流量減少に対する作用を検討した結果、チキジウム臭化物は優れた胃粘膜微小循環改善作用を示した。

血流改善作用

チキジウム臭化物
後投与



チキジウム臭化物
前投与



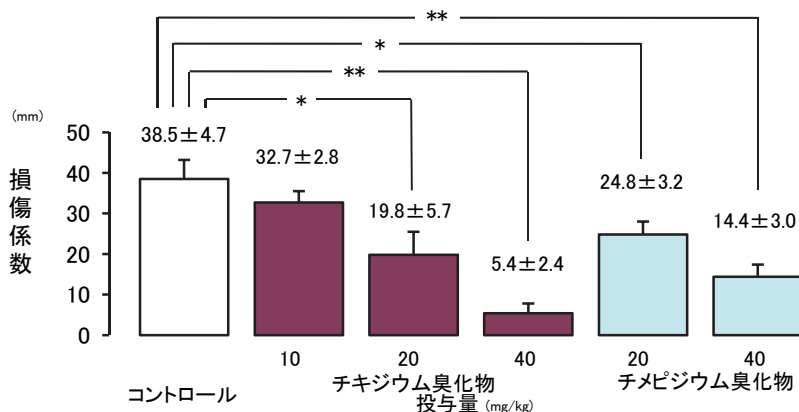
18時間絶食後、交叉熱電対法により測定した。

4) 実験潰瘍に対する作用

①ストレス潰瘍抑制作用 (p. o. : ラット) ¹⁴⁾

急性潰瘍モデルであるストレス潰瘍に対する効果を検討した結果、チキジウム臭化物は優れた抑制作用を示した。

ストレス潰瘍に対する効果



24時間絶食後、水浸によりストレスを負荷し、7時間後に胃を摘出し測定した。被験薬は、ストレス負荷の30分前に経口投与した。(mean ± S. E., n=10~14) * : p < 0.05, ** : p < 0.01 (Student の t 検定)

②薬物潰瘍抑制作用 (p. o. : ラット) ¹⁴⁾

アスピリン、インドメタシン及びレセルピンによる実験的潰瘍に対する効果を検討した結果、チキジウム臭化物は優れた抑制作用を示した。

アスピリン胃損傷に対する効果

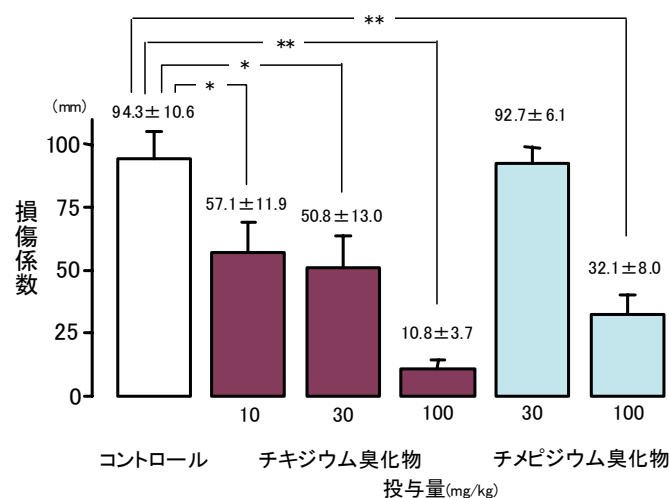
24 時間絶食後、アスピリンを投与し、5 時間後に胃を摘出し測定した。

被験薬は、アスピリン投与の 30 分前に経口投与した。

(mean±S. E., n=8~10)

*:p<0.05, **:p<0.01

(Student の t 検定)



インドメタシン胃損傷に対する効果

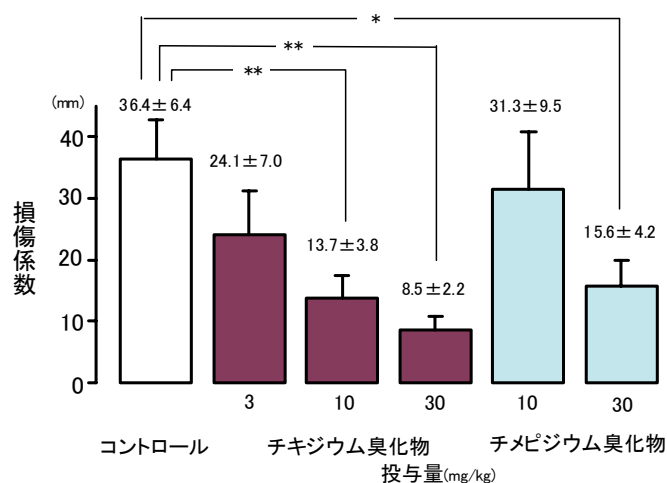
24 時間絶食後、インドメタシンを投与し、7 時間後に胃を摘出し測定した。

被験薬は、インドメタシン投与の 30 分前に経口投与した。

(mean±S. E., n=10)

*:p<0.05, **:p<0.01

(Student の t 検定)



レセルピン胃損傷に対する効果

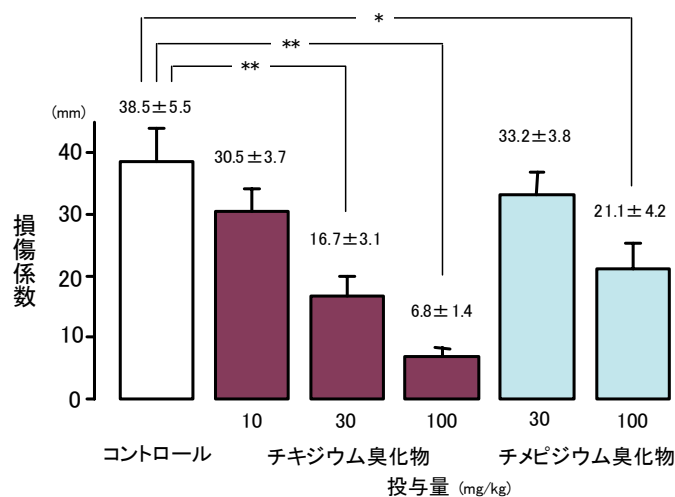
24 時間絶食後、レセルピンを投与し、18 時間後に胃を摘出し測定した。

被験薬は、レセルピン投与の 30 分前に経口投与した。

(mean±S. E., n=10~12)

*:p<0.05, **:p<0.01

(Student の t 検定)



5) 抗ムスカリン作用の選択性 (i. v. : ネコ, ラット) ¹⁰⁾

チキジウム臭化物は、標的臓器に対する作用（胃攣縮抑制作用）に比べ、膀胱収縮抑制作用及び散瞳作用が弱く、その作用選択性は、ブチルスコポラミン臭化物及びチメピジウム臭化物よりも優れていた。

胃攣縮抑制作用と膀胱収縮抑制作用との比較 (i. v. : ネコ)

| 薬物名 | 胃攣縮抑制作用 | 膀胱収縮抑制作用 | 臓器選択性* |
|--------------|--------------------------|--------------------------|--|
| | ED ₅₀ (μg/kg) | ED ₅₀ (μg/kg) | $\frac{\text{膀胱収縮抑制作用 (ED}_{50}\text{)}}{\text{胃攣縮抑制作用 (ED}_{50}\text{)}}$ |
| チキジウム臭化物 | 8.3 | 380 | 45.8 |
| ブチルスコポラミン臭化物 | 41.3 | 380 | 9.2 |
| チメピジウム臭化物 | 11.2 | 190 | 17.0 |

胃攣縮抑制作用と散瞳作用との比較 (i. v. : ラット)

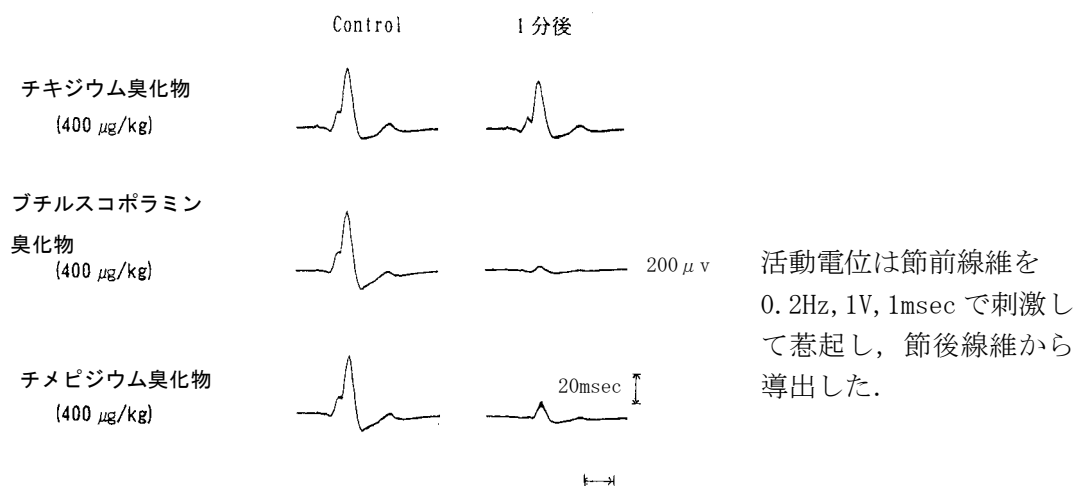
| 薬物名 | 胃攣縮抑制作用 | 散瞳作用 | 臓器選択性* |
|--------------|--------------------------|--------------------------|--|
| | ED ₅₀ (μg/kg) | ED ₅₀ (μg/kg) | $\frac{\text{散瞳作用 (ED}_{50}\text{)}}{\text{胃攣縮抑制作用 (ED}_{50}\text{)}}$ |
| チキジウム臭化物 | 9.5 | 95 | 10.0 |
| ブチルスコポラミン臭化物 | 58.1 | 210 | 3.6 |
| チメピジウム臭化物 | 15.9 | 140 | 8.8 |

*数値が大きいほど標的臓器に対する作用（胃攣縮抑制作用）が大きい。

6) 神経節遮断作用 (i. v. : ネコ) ⁸⁾

神経節遮断作用を上頸交感神経節の活動電位に対する抑制作用で検討した結果、チキジウム臭化物の神経節遮断作用はブチルスコポラミン臭化物及びチメピジウム臭化物よりもはるかに弱かった。

上頸交感神経節活動電位に対する抑制作用



7) 排尿反射に対する作用 (i. v. : モルモット)

モルモットの排尿反射に対して、0.1~1mg/kg の静脈内投与では全く抑制作用を示さなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間³⁾

消化器系疾患に起因する腹部疼痛を有する患者を対象に、本剤の頓用効果を検討して結果、効果発現時間は30分以内で10mg投与群57.9%、5mg投与群53.3%であった。

また、腹痛消失時間は2時間以内で10mg投与群59.6%、5mg投与群51.7%であった。

効果発現時間

| | 30分以内 | 1時間以内 | 2時間以内 | 5時間以内 | 効果発現せず | 計 |
|---------|---------------|---------------|--------------|-------|---------------|----|
| 10mg投与群 | 33 (57.9%) | 11 (19.3%) | 6 (10.5%) | 0 | 7 (12.3%) | 57 |
| 5mg投与群 | 32 (53.3%) | 11 (18.3%) | 4 (6.7%) | 0 | 13 (21.7%) | 60 |

※効果発現時間：腹痛の重症度が投与前より1ランク以上改善した時期

※腹痛の重症度基準

高度 (+++) : 痛くて何もできない程度

中等度 (++) : 痛い但我慢できる程度

軽度 (+) : 痛みが多少気になる程度

なし (-) : 痛みがない

腹痛消失時間

| | 30分以内 | 1時間以内 | 2時間以内 | 3時間以内 | 5時間以内 | 消失せず | 計 | 2時間以内 (%) |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|------|----|-----------|
| 10mg投与群 | 11 | 12 | 11 | 1 | 1 | 21 | 57 | 59.6 |
| 5mg投与群 | 10 | 15 | 6 | 5 | 2 | 22 | 60 | 51.7 |

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

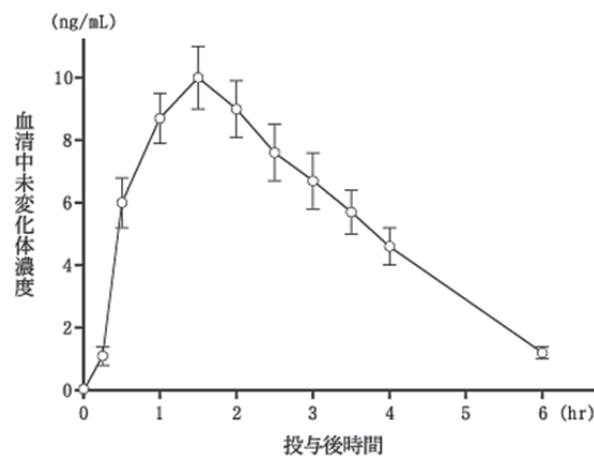
Tmax : 1.40 ± 0.10 hr (健康成人に 10mg 空腹時単回経口投与)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康成人(n=30)に本剤(チキジウム臭化物として 10mg)を空腹時単回経口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示す。

経口投与時の血清中濃度 (健康成人, mean ± S. E.)



単回経口投与時の薬物動態パラメータ

| Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | AUC _{0~∞} (ng·hr/mL) | T _{1/2} (hr) |
|--------------|-------------|-------------------------------|-----------------------|
| 11.06 ± 1.12 | 1.40 ± 0.10 | 36.00 ± 3.57 | 1.26 ± 0.10 |

(mean ± S. E., n=30)

2) 反復投与

健康成人(n=6)に本剤(チキジウム臭化物として 10mg) 1回 10mg 1日 3回を 4日間反復経口投与したところ、最終投与の未変化体の血清中濃度推移は単回投与の推移とほとんど変わらず、反復投与による蓄積性は認められなかった。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

〈参考〉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 |
|--|-------------------------|-------------------------------|
| 三環系抗うつ剤 アミトリプチリン イミプラミン等 フェノチアジン系薬剤 プロクロルペラジン クロルプロマジン等 抗ヒスタミン剤 クロルフェニラミン ジフェンヒドラミン等 | 臨床症状:本剤の作用が増強されることもある。 | 機序:本剤及びこれらの薬剤はともに抗コリン作用を持つ。 |
| モノアミン酸化酵素阻害剤 | 臨床症状:本剤の作用が増強されるおそれがある。 | 機序:MAO阻害剤は抗コリン作用を増強させるおそれがある。 |

(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

平衡透析法により測定したヒト血漿蛋白結合率は 46.5%であった。(in vitro)

3. 吸収

吸収部位：消化管

経路：該当資料なし

吸収率：該当資料なし

腸肝循環：関与する

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>動物実験(ラット)¹⁷⁾

雄ラットに ¹⁴C-チキジウム臭化物 10mg/kg を経口投与し、1~168 時間後までの組織内分布を検討した結果、脳においてはいずれの時間でも放射活性は認められなかった。

ラットにおける ¹⁴C-チキジウム臭化物経口投与後の血漿及び大脳内分布

| 組 織 | チキジウム臭化物相当量 ($\mu\text{g/g}$, mL) | | | | |
|-----|-------------------------------------|-------------------|-------------------|-------|--------|
| | 1 hr | 3 hr | 24 hr | 72 hr | 168 hr |
| 血 漿 | 0.045 \pm 0.018 | 0.038 \pm 0.006 | 0.025 \pm 0.004 | N. D. | N. D. |
| 大 脳 | N. D. | N. D. | N. D. | N. D. | N. D. |

N. D. : Not detected (mean \pm S. E., n=4)

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>動物実験(ラット)¹⁷⁾

妊娠 19~20 日目のラットに ¹⁴C-チキジウム臭化物 10mg/kg を経口投与し、1~24 時間後までの組織内分布を検討した結果、母獣の小腸及び胃の放射活性は比較的高く、ついで肝、腎の順であった。また、いずれの時間においても胎盤中濃度は母獣血漿中濃度とほぼ等しかった。一方、胎仔及び羊水には放射活性が極めてわずかし認められず、胎盤通過はほとんどないものと推察された。

妊娠ラットにおける ¹⁴C-チキジウム臭化物経口投与後の組織内分布

| 組 織 | チキジウム臭化物相当量(μg/g, mL) | | |
|-----|-----------------------|--------------|-------------|
| | 1 hr | 3 hr | 24 hr |
| 血 漿 | 0.037±0.003 | 0.027±0.004 | 0.008±0.001 |
| 大 腦 | 0.011±0.002 | N. D. | N. D. |
| 目 | N. D. | N. D. | N. D. |
| 唾液腺 | 0.014±0.004 | 0.019±0.003 | N. D. |
| 心 臓 | 0.020±0.003 | 0.014±0.001 | 0.006±0.001 |
| 肺 | 0.039±0.006 | 0.034±0.006 | 0.007±0.002 |
| 胸 腺 | N. D. | N. D. | N. D. |
| 肝 臓 | 0.840±0.157 | 0.594±0.030 | 0.405±0.144 |
| 腎 臓 | 0.161±0.039 | 0.106±0.014 | 0.055±0.016 |
| 副 腎 | N. D. | 0.048±0.016 | N. D. |
| 膀 胱 | 0.002±0.001 | 0.006±0.002 | 0.004±0.002 |
| 膵 臓 | 0.024±0.002 | 0.020±0.002 | 0.010±0.004 |
| 脾 臓 | 0.022±0.005 | 0.014±0.001 | 0.008±0.003 |
| 胃 | 14.751±3.248 | 8.802±1.576 | 0.285±0.052 |
| 小 腸 | 20.763±4.308 | 22.718±4.305 | 0.363±0.194 |
| 大 腸 | 0.079±0.057 | 0.072±0.041 | 0.301±0.160 |
| 筋 肉 | 0.007±0.001 | 0.018±0.012 | 0.004±0.002 |
| 卵 巢 | 0.020±0.006 | 0.045±0.015 | N. D. |
| 羊 水 | 0.002±0.001 | 0.001±0.001 | N. D. |
| 胎 盤 | 0.021±0.005 | 0.019±0.005 | 0.009±0.001 |
| 胎 仔 | N. D. | 0.006±0.001 | N. D. |

N. D. :Not detected (mean±S. E., n=4)

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

<参考>動物実験(ラット)¹⁴⁾

母ラットに ¹⁴C-チキジウム臭化物 10mg/kg を経口投与したところ、母乳中への移行はほと

んどないものと推察された。

(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>動物実験（ラット）

雄ラットに ^{14}C -チキジウム臭化物 10mg/kg を経口投与し、1～168 時間後までの組織内分布を検討した結果、組織内濃度は1及び3時間後で小腸、胃、肝にかなり高い分布が認められ、その他大腸、腎、唾液腺などにも分布が認められた。また、24 時間後ではいずれの臓器も放射活性は低く、投与後 168 時間では肝、腎にわずかな放射活性が認められたのみで、いずれの部位にも貯留性は認められなかった。

ラットにおける ^{14}C -チキジウム臭化物経口投与後の組織内分布

| 組 織 | チキジウム臭化物相当量($\mu\text{g/g}$, mL) | | | | |
|-----|------------------------------------|--------------|-------------|-------------|-------------|
| | 1 hr | 3 hr | 24 hr | 72 hr | 168 hr |
| 血 漿 | 0.045±0.018 | 0.038±0.006 | 0.025±0.004 | N. D. | N. D. |
| 大 脳 | N. D. | N. D. | N. D. | N. D. | N. D. |
| 目 | 0.014±0.005 | 0.009±0.002 | N. D. | N. D. | N. D. |
| 唾液腺 | 0.055±0.042 | 0.092±0.051 | N. D. | N. D. | N. D. |
| 心 臓 | 0.008±0.002 | 0.016±0.003 | N. D. | N. D. | N. D. |
| 肺 | 0.011±0.004 | 0.018±0.003 | 0.011±0.003 | 0.013±0.006 | N. D. |
| 胸 腺 | N. D. | N. D. | N. D. | N. D. | N. D. |
| 肝 臓 | 0.697±0.217 | 1.299±0.265 | 0.441±0.056 | 0.331±0.136 | 0.113±0.011 |
| 腎 臓 | 0.102±0.026 | 0.168±0.028 | 0.054±0.006 | 0.035±0.008 | 0.030±0.005 |
| 副 腎 | N. D. | 0.055±0.027 | 0.015±0.008 | N. D. | N. D. |
| 膀 胱 | 0.002±0.001 | 0.006±0.002 | 0.004±0.002 | N. D. | N. D. |
| 膵 臓 | 0.061±0.050 | 0.022±0.005 | 0.007±0.002 | N. D. | N. D. |
| 脾 臓 | 0.029±0.015 | 0.071±0.056 | 0.007±0.001 | N. D. | N. D. |
| 胃 | 8.011±2.545 | 8.710±2.785 | 0.100±0.020 | 0.015±0.002 | N. D. |
| 小 腸 | 31.030±11.368 | 13.314±4.774 | 0.017±0.002 | 0.011±0.001 | N. D. |
| 大 腸 | 0.234±0.097 | 1.412±1.267 | 0.162±0.078 | 0.018±0.006 | N. D. |
| 筋 肉 | 0.022±0.014 | 0.035±0.026 | 0.005±0.001 | N. D. | N. D. |
| 貯精囊 | 0.008±0.004 | 0.078±0.052 | 0.005±0.001 | N. D. | N. D. |
| 前立腺 | 0.019±0.010 | 0.046±0.015 | 0.005±0.001 | N. D. | N. D. |
| 辜 丸 | 0.016±0.009 | 0.007±0.001 | 0.008±0.002 | N. D. | N. D. |

N. D. :Not detected (mean±S. E. , n=4)

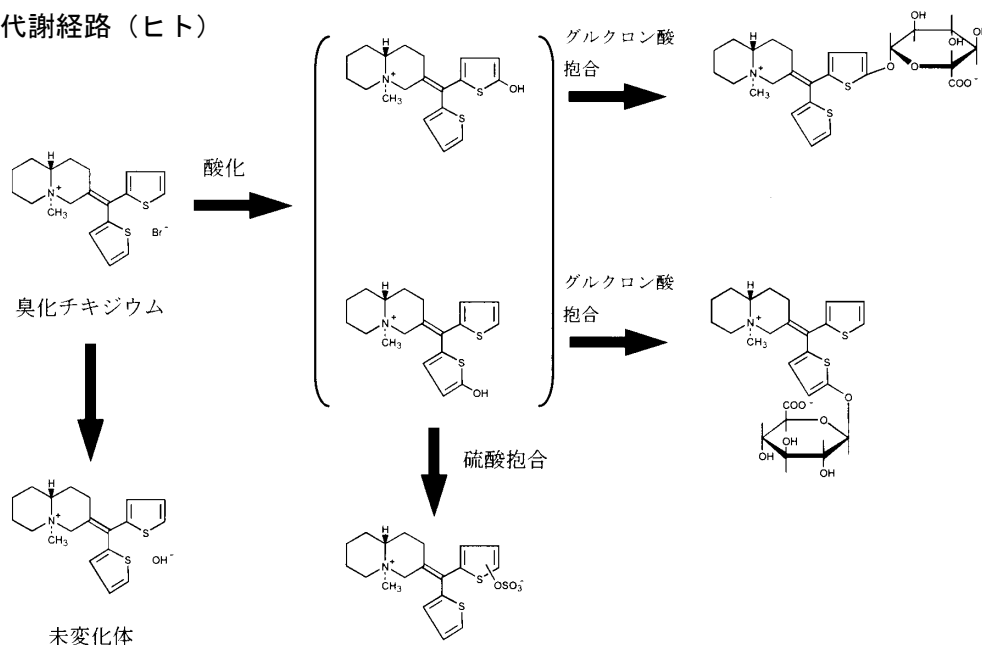
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人に本剤（チキジウム臭化物として 20mg）を 1 日 1 回 2 日間経口投与したところ、尿中には未変化体、主要代謝物としてチオフェン環-O-スルフェート、微量ながらチオフェン環-O-グルクロナイドが検出された。

注）本剤の承認された成人の 1 回用量は 5～10mg である。

代謝経路（ヒト）



(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>動物実験(ラット)¹⁸⁾

雄ラットに¹⁴C-チキジウム臭化物 10, 20, 50 及び 100mg/kg 経口投与したところ, 48 時間までに尿中に投与量の 1.1~2.1%, 糞中に 82.9~95.8%が排泄された. 性差は認められなかった.

(2) 排泄率¹⁹⁾

健康成人に本剤(チキジウム臭化物として 5, 10 及び 20mg)を空腹時単回経口投与したところ, 未変化体の尿中排泄は速やかであり, 6 時間までに総排泄量の 90%以上が排泄され, 24 時間までの総排泄量は投与量の 0.6~0.9%であった.

注) 本剤の承認された成人の 1 回用量は 5~10mg である.

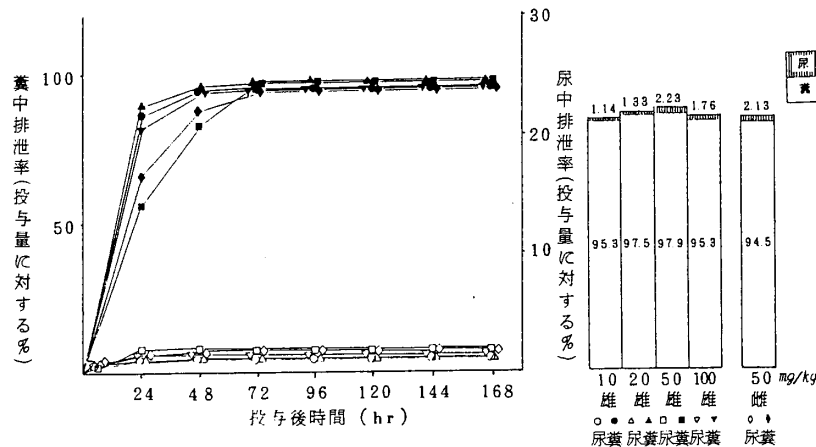
(3) 排泄速度

該当資料なし

<参考>動物実験(ラット)¹⁸⁾

¹⁴C-チキジウム臭化物を雄ラットに 10, 20, 50 及び 100mg/kg, 雌ラットに 50mg/kg 経口投与した時の投与後 168 時間までの糞尿中排泄率は以下のとおりであり, 性差は認められなかった.

糞尿中排泄率(%) (ラット, 経口投与)



7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

■禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) 緑内障の患者〔房水通路が狭くなり眼圧が上昇し、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 前立腺肥大による排尿障害のある患者〔膀胱平滑筋の弛緩、膀胱括約筋の緊張により排尿困難を悪化させるおそれがある。〕
- (3) 重篤な心疾患のある患者〔心拍数を増加させ、心臓に過負荷をかけるおそれがある。〕
- (4) 麻痺性イレウスの患者〔消化管運動を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<理由>

- (1) 鎮痙剤等、抗コリン作用を有する薬剤は、毛様体筋の弛緩により房水流出抵抗を増大させ、眼圧の上昇を来すおそれがある。理論的には散瞳により狭隅角眼に隅角閉塞を起こして急性緑内障発作を誘発する可能性がある。
- (2) 抗コリン作用を有する薬剤は、一般に膀胱排尿筋の収縮を抑制し、膀胱括約筋を収縮させる傾向にあるため排尿困難を更に悪化させるおそれがある。
- (3) 心臓に対するアセチルコリンによる迷走神経刺激は主に拍動の減少（negative chronotropic effect）を示すため、抗コリン剤はこれを抑制して心拍数を増加させるように働く。その結果、心臓の仕事量に変化し、心疾患を悪化させるおそれがある。
- (4) 抗コリン作用を有する薬剤は胃腸管の緊張、運動を抑制するので、腸管の内容物の移動が遅延すると考えられ、胃腸管内容物の停滞によって閉塞状態が強められる可能性がある。
- (5) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者への投与は重篤な症状を起す可能性がある。

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

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 前立腺肥大のある患者〔膀胱平滑筋の弛緩，膀胱括約筋の緊張により排尿困難を悪化させるおそれがある．〕
- (2) 甲状腺機能亢進症の患者〔心悸亢進等の症状を悪化させるおそれがある．〕
- (3) うっ血性心不全のある患者〔心拍数を増加させ，心臓に過負荷をかけるおそれがある．〕
- (4) 不整脈のある患者〔心拍数を増加させ，心臓に過負荷をかけるおそれがある．〕
- (5) 潰瘍性大腸炎の患者〔中毒性巨大結腸があらわれることがある．〕
- (6) 高温環境にある患者〔汗腺分泌を抑制し，体温調節を障害するおそれがある．〕
- (7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

<理由>

- (1) 抗コリン作用を有する薬剤は，一般に膀胱排尿筋の収縮を抑制し，膀胱括約筋を収縮させる傾向にあるため排尿困難を更に悪化させるおそれがある。
- (2) 甲状腺機能亢進症はホルモンの合成と分泌が増加し，そのために甲状腺ホルモン過剰の症状が出現している状態であり，臨床症状として頻脈などがあらわれる．抗コリン剤は副交感神経遮断作用により心拍数を増加させるように働くため甲状腺機能亢進症では頻脈など心血管系の諸症状を更に増悪させるおそれがある。
- (3) うっ血性心不全は心臓自身の拍出量は通常以下に減少し，血管内にたまる血液量が多くなっている．抗コリン剤は，心臓に対する迷走神経刺激による拍動の減少（negative chronotropic effect）を抑制して心拍数を増加させるように働くため禁忌とはなっていない．しかしながら，うっ血性心不全の原因となる基礎疾患に対する影響も考慮する必要がある．なお，抗コリン剤は血管平滑筋，血圧に対しては著明な効果はもたらさない。（「禁忌」の項（30頁）参照）
- (4) 抗コリン剤は，心臓に対する迷走神経刺激による拍動の減少（negative chronotropic effect）を抑制して心拍数を増加させるように働くため，不整脈のある患者では症状を悪化させるおそれがある。
- (5) 抗コリン剤は平滑筋の収縮を抑制するため，症状を悪化させるおそれがある。
- (6) 高温の環境下（炎天下やボイラー室での作業など）においては，副交感神経優位となり，アドレナリン分泌抑制，血流量の増大，発汗の増加，呼吸促進，唾液分泌増量などで熱放散の増大により生体の恒常性が保たれる．従って抗コリン剤により副交感神経が遮断されると熱放散ができなくなり，体温の上昇をきたすおそれがある。
- (7) 高齢者では一般に前立腺肥大などを伴っている場合が多い．〔「高齢者への投与」の項（36頁）参照〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

羞明等を起こすことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に注意させること。

<理由>

縮瞳筋と散瞳筋により虹彩は瞳孔の収縮（縮瞳）と散大（散瞳）を司っている。縮瞳筋は副交感神経支配の興奮により収縮し瞳孔が小さくなるが、抗コリン剤がこれを抑制するため散瞳し羞明等を起こすことがある。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

| 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 |
| 三環系抗うつ剤 アミトリプチリン イミプラミン等 フェノチアジン系薬剤 プロクロルペラジン クロルプロマジン等 抗ヒスタミン剤 クロルフェニラミン ジフェンヒドラミン等 | 臨床症状： 本剤の作用が増強されることがある。 | 機序： 本剤及びこれらの薬剤はともに抗コリン作用を持つ。 |
| モノアミン酸化酵素阻害剤 | 臨床症状： 本剤の作用が増強されるおそれがある。 | 機序： MAO阻害剤は抗コリン作用を増強させるおそれがある。 |

<理由>

動物実験で本剤と三環系抗うつ剤（イミプラミン）、フェノチアジン系薬物（クロルプロマジン）、抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン塩酸塩）、モノアミン酸化酵素阻害剤（パー吉林）と併用することによって本剤の抗コリン作用及びそれに基づく鎮痙作用、散瞳作用、唾液分泌抑制作用が増強されることが確認された。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時における安全性評価対象例 1,609 例中、副作用は 86 例 (5.34%)、95 件に認められ、その主なものは口渇 37 件 (2.30%)、便秘 25 件 (1.55%) であった。また、本剤に起因すると考えられる臨床検査値の異常変動は認められなかった。
再審査終了時における安全性評価対象例 16,937 例中、副作用は 83 例 (0.49%)、101 件に認められ、その主なものは口渇 18 件 (0.11%)、便秘 24 件 (0.14%) であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

- 1) ショック，アナフィラキシー（頻度不明）：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，血圧低下，呼吸困難，発赤，蕁麻疹，血管浮腫等の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。
- 2) 肝機能障害，黄疸（頻度不明）：AST (GOT)，ALT (GPT)，A1-P の著しい上昇等を伴う肝機能障害，黄疸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) その他の副作用

(2) その他の副作用

| | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 |
|-------------------|----------|-------------------------------|
| 過敏症 ^{注)} | | 発疹等 |
| 眼 | | 羞明等 |
| 精神神経系 | | 頭痛，頭重感，耳鳴等 |
| 消化器 | 口渇，便秘等 | 下痢，悪心・嘔吐，胸やけ，胃不快感，食欲不振，腹部膨満感等 |
| 循環器 | | 心悸亢進等 |
| 泌尿器 | | 排尿障害，頻尿等 |

注) 症状が認められた場合には投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

チキジウム臭化物の承認時及び再審査終了時における安全性評価対象例 18,546 例中、副作用は 169 例(0.91%)、196 件に認められた。

また、臨床検査値の異常変動は認められなかった。(承認時)

副作用発現状況一覧

| | 承認時迄の調査 | | 使用成績調査の累計* | | 計 |
|-----------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------|
| | チアトン (カプセル) | チアトン (顆粒) | チアトン (カプセル) | チアトン (顆粒) | |
| 調査施設数 | 90 施設 | 3 施設 | 1,569 施設 | 154 施設 | 1,816 施設 |
| 安全性評価対象例数 | 1,533 例 | 76 例 | 15,891 例 | 1,046 例 | 18,546 例 |
| 副作用発現例数 | 85 例 | 1 例 | 81 例 | 2 例 | 169 例 |
| 副作用発現件数 | 94 件 | 1 件 | 99 件 | 2 件 | 196 件 |
| 副作用発現症例率 | 5.54% | 1.32% | 0.51% | 0.19% | 0.91% |
| 副作用の種類 | 副作用発現件数 (%) | | | | |
| 眼科系障害 | 4 例 | — | 4 例 | — | 8 例 |
| 羞明 | 4(0.26) | — | 4(0.03) | — | 8(0.04) |
| 精神神経系障害 | 2 例 | — | 3 例 | — | 5 例 |
| 頭痛 | — | — | 2(0.01) | — | 2(0.01) |
| 頭重感 | 1(0.07) | — | 1(0.01) | — | 2(0.01) |
| 耳鳴 | 1(0.07) | — | — | — | 1(0.01) |
| 消化器系障害 | 73 例 | 1 例 | 62 例 | — | 136 例 |
| 口渇 | 37(2.41) | — | 18(0.11) | — | 55(0.30) |
| 便秘 | 24(1.57) | 1(1.32) | 24(0.15) | — | 49(0.26) |
| 下痢 | 6(0.39) | — | 6(0.04) | — | 12(0.06) |
| 腹部膨満感 | — | — | 9(0.06) | — | 9(0.05) |
| 悪心 | 4(0.26) | — | 5(0.03) | — | 9(0.05) |
| 嘔吐 | 3(0.20) | — | 2(0.01) | — | 5(0.03) |
| 食欲不振 | 1(0.07) | — | 3(0.02) | — | 4(0.02) |
| 胸やけ | 1(0.07) | — | 2(0.01) | — | 3(0.02) |
| 胃部不快感 | 1(0.07) | — | 1(0.01) | — | 2(0.01) |
| ゲップ | — | — | 1(0.01) | — | 1(0.01) |
| 腹鳴 | — | — | 1(0.01) | — | 1(0.01) |
| 循環器系障害 | 5 例 | — | 3 例 | — | 8 例 |
| 心悸亢進 | 5(0.33) | — | 3(0.02) | — | 8(0.04) |
| 過敏性障害 | 1 例 | — | 8 例 | 2 例 | 11 例 |
| 発疹 | 1(0.07) | — | 4(0.03) | 1(0.10) | 6(0.03) |
| そう痒感 | — | — | 2(0.01) | — | 2(0.01) |
| そう痒性皮疹 | — | — | — | 1(0.10) | 1(0.01) |
| 湿疹 | — | — | 1(0.01) | — | 1(0.01) |
| 蕁麻疹様症状 | — | — | 1(0.01) | — | 1(0.01) |
| 泌尿器系障害 | 3 例 | — | 6 例 | — | 9 例 |
| 排尿障害 | 2(0.13) | — | 5(0.03) | — | 7(0.04) |
| 頻尿 | 1(0.07) | — | 2(0.01) | — | 3(0.02) |
| その他 | 2 例 | — | 2 例 | — | 4 例 |
| 口臭 | 1(0.07) | — | — | — | 1(0.01) |
| 咽頭炎 | 1(0.07) | — | — | — | 1(0.01) |
| 倦怠感 | — | — | 1(0.01) | — | 1(0.01) |
| 寒気 | — | — | 1(0.01) | — | 1(0.01) |

*カプセル：1984年10月～1990年10月 顆粒：1990年12月～1992年12月

(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

使用成績調査における安全性評価対象例 16,937 例の背景因子別副作用発現率は，患者背景因子における副作用発現頻度及びその種類において問題とすべき差は認められなかった。

背景因子別副作用発現率（使用成績調査）

| 背景因子 | 要因 | 症例数 | 副作用発現 | | |
|--------|---------------|----------------------|------------------|-------|----|
| | | | 例数 | 率 (%) | 件数 |
| 性別 | 男 | 9,442 | 36 | 0.38 | 46 |
| | 女 | 7,450 | 47 | 0.63 | 55 |
| | 不明 | 45 | 0 | 0 | 0 |
| 年齢 | 16才未満 | 370 | 0 | 0 | 0 |
| | 16～29才 | 2,994 | 9 | 0.30 | 10 |
| | 30～49才 | 6,322 | 30 | 0.47 | 38 |
| | 50～69才 | 5,199 | 29 | 0.56 | 36 |
| | 70～79才 | 1,589 | 12 | 0.76 | 14 |
| | 80才以上 | 447 | 3 | 0.67 | 3 |
| | 不明 | 16 | 0 | 0 | 0 |
| 使用理由別* | 胃炎 | 7,965 | 35 | 0.44 | 43 |
| | 胃・十二指腸潰瘍 | 3,691 | 23 | 0.62 | 27 |
| | 腸炎 | 2,110 | 7 | 0.33 | 9 |
| | 過敏性大腸症候群 | 1,659 | 6 | 0.36 | 7 |
| | 胆のう・胆道疾患 | 578 | 4 | 0.69 | 4 |
| | 尿路結石症 | 1,079 | 8 | 0.74 | 12 |
| 1日投与量 | 15mg以下 | 525 | 4 | 0.76 | 4 |
| | 15mg超過 20mg以下 | 289 | 2 | 0.69 | 2 |
| | 20mg超過 30mg以下 | 14,907 | 69 | 0.46 | 87 |
| | 30mg超過 40mg以下 | 315 | 2 | 0.63 | 2 |
| | 40mg超過 60mg以下 | 893 | 6 | 0.67 | 6 |
| | 60mg超過 | 5 | 0 | 0 | 0 |
| | 不明 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| 使用期間 | 7日以内 | 16,937 ¹⁾ | 46 ²⁾ | 0.27 | 56 |
| | 14日以内 | 12,104 ¹⁾ | 15 ²⁾ | 0.12 | 19 |
| | 30日以内 | 8,539 ¹⁾ | 12 ²⁾ | 0.14 | 15 |
| | 90日以内 | 4,930 ¹⁾ | 3 ²⁾ | 0.06 | 4 |
| | 91日以上 | 1,560 ¹⁾ | 5 ²⁾ | 0.32 | 5 |
| | 不明 | 0 ¹⁾ | 2 ²⁾ | — | 2 |

1) : 累積症例数

2) : 初発副作用発現時までの使用期間でカウントした症例

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

禁忌（次の患者には投与しないこと）〈抜粋〉

(5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

重大な副作用〈抜粋〉

1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、発赤、蕁麻疹、血管浮腫等の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。

その他の副作用〈抜粋〉

| | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 |
|-------------------|----------|--------|
| 過敏症 ^{注)} | | 発疹等 |

注) 症状が認められた場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では前立腺肥大を伴っている場合が多いので慎重に投与すること。

使用成績調査において80才以上の高齢者は16,937例中447例(2.64%)であり、副作用は3例(0.67%)に下痢(2件)、口渇(1件)が認められた。

10. 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及び授乳中の婦人には、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投与すること。〔妊娠中及び授乳中の婦人への投与に関する安全性は確立していない。〕

動物実験において、催奇形性は認められていない。（「生殖発生毒性試験」の項（39頁）参照）

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

使用成績調査において16才未満の小児への投与例は370例である。これらの症例で副作用は認められていない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

34頁参照

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

薬剤交付時：P T P包装の薬剤はP T Pシートから取り出して服用するよう指導すること
(P T P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)．

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

該当しない

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) 中枢神経系に及ぼす影響²⁰⁾

マウス, ラットの一般行動に対して 100mg/kg(p. o.) より散瞳作用が認められ, 1000mg/kg(p. o.) では自発運動の減少が認められた。

運動協調性に対する作用 (マウス, ラット, 300 mg/kg, p. o.), 正常体温に対する作用 (ウサギ, 600 mg/kg, p. o.), 鎮痛作用 (マウス, 300 mg/kg, p. o., ラット, 600 mg/kg, p. o.), 睡眠増強作用 (マウス, 300 mg/kg, p. o.), 抗痙攣作用 (マウス, 300 mg/kg, p. o.), 脊髓反射に対する作用 (ネコ, 3 mg/kg, i. v.), 自発脳波に対する作用 (ウサギ, 3 mg/kg, i. v.), は認められなかった。

2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響⁷⁾

麻酔イヌ 0.3mg/kg(i. v.) において血圧下降, 心拍数減少が認められ, また 1mg/kg(i. v.) で一過性に呼吸数の増加が認められた。

3) 末梢神経系に及ぼす影響^{7, 8, 11, 20)}

摘出モルモット気管, 膀胱及び精管において強い抗ムスカリン作用を示し, また摘出モルモット精管及び大動脈において軽度な抗アドレナリン作用が認められた。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²¹⁾

| 動物 | 性 | 例数 | LD ₅₀ 値 (mg/kg) | | | |
|-----------------------------------|----|-------|----------------------------|-------|-------|-------|
| | | | 経口投与 | 皮下投与 | 腹腔内投与 | 静脈内投与 |
| ddY 系マウス ^{a)} 3 週齢 | 雄 | 10 | 693.4 | 82.1 | 83.7 | 10.3 |
| | 雌 | 10 | 578.1 | 89.4 | 85.0 | 10.5 |
| JCL-SD 系ラット ^{a)} 4 週齢 | 雄 | 10 | 1,418 | 202.3 | 70.5 | 11.4 |
| | 雌 | 10 | 1,177 | 168.6 | 83.6 | 12.6 |
| 雑系イヌ ^{b)} — | 雌雄 | 10~11 | 662.1 | 128.7 | 56.7 | 14.2 |

a) Probit 法

b) up and down 法

(2) 反復投与毒性試験^{22~24)}

1) ラット (JCL-SD 系, 雌雄) に 35 日間連続経口投与 (50, 100, 250, 500mg/kg/日) した試験において, 250mg/kg/日以上以上の群で死亡例が, 雄では軽度な体重増加抑制も認められ, また 500mg/kg/日群の数例に軽微な肝障害がみられたが, いずれも回復性のものであった。なお, チキジウム臭化物の最大無作用量は 100mg/kg/日と推定された。

- 2) イヌ(ビーグル, 雌雄)に 30 日間連続経口投与(10, 25, 50mg/kg/日)した試験において, 50mg/kg/日群で体重減少が認められ, また 25mg/kg/日以上群で軽微な肝障害がみられたが, いずれも回復性のものであった. なお, チキジウム臭化物の最大無作用量は 10mg/kg/日と推定された.
- 3) ラット(JCL-SD 系, 雌雄)に 6 ヶ月間連続経口投与(25, 50, 100, 250mg/kg/日)した試験において, 100mg/kg/日以上群で散発的な下痢, 軽度な体重増加抑制及び死亡例がみられ, AST (GOT), ALT (GPT) の軽度上昇が瀕死例で認められた. また 250mg/kg/日群の一部に軽微な肝障害がみられたが, いずれも回復性のものであった. なお, チキジウム臭化物の最大無作用量は 50mg/kg/日と推定された.

(3) 生殖発生毒性試験^{25~28)}

- 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験: ラット(JCL-SD 系, 雌雄)に連続経口投与(25, 50, 100, 250mg/kg/日)した試験において, 死亡例の認められる 250mg/kg/日群で交配遅延が認められた以外, 雌雄の生殖能力及び胎仔に異常は認められなかった.
- 2) 胎仔の器官形成期投与試験: ラット(JCL-SD 系, 雌雄)に連続経口投与(50, 100, 250, 500mg/kg/日)した試験において, 母体の生殖機能及び胎仔の発育に異常はみられず, 催奇形成も認められなかった.
- 3) 胎仔の器官形成期投与試験: ウサギ(日本白色ウサギ, 雌雄)に連続経口投与(50, 100, 200, 300mg/kg/日)した試験において, 最大投与量である 300mg/kg/日群で軽度の胎仔体重増加抑制傾向が認められたが, その他胎仔に対する影響はなく, 催奇形成も認められなかった.
- 4) 周産期及び授乳期投与試験: ラット(JCL-SD 系, 雌雄)に連続経口投与(25, 50, 100, 250mg/kg/日)した試験において, 母体の分娩能力・哺育能力及び仔の発育・生殖能力に影響は認められなかった.

(4) その他の特殊毒性

- 1) 依存性
該当資料なし
- 2) 抗原性
全身アナフィラキシー反応, Arthus 型及び遅延型皮内反応, PCA 反応及び Schultz-Dale 反応において抗原性は認められなかった(モルモット).
- 3) 変異原性
Rec-assay(細菌), 復帰突然変異誘発試験(ネズミチフス菌)において変異原性は認められなかった.
- 4) がん原性
該当資料なし
- 5) 局所刺激性
眼粘膜刺激性試験及び皮膚刺激性試験において局所刺激性は認められなかった(ウサギ). また光毒性も認められなかった(モルモット, ラット).

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：チアトンカプセル 5 mg, チアトンカプセル 10 mg ; 規制区分なし

有効成分：チキジウム臭化物 ; 毒薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：チアトンカプセル 5 mg, チアトンカプセル 10 mg : 製造後 5 年 (外箱に表示)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

廃棄の際には、医療廃棄物として処理することが望ましい。

(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」, 「14. 適用上の注意」 参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

チアトンカプセル 5 mg :

P T P : 100 カプセル (10 カプセル×10) , 500 カプセル (10 カプセル×50)

1,000 カプセル (10 カプセル×100)

チアトンカプセル 10 mg :

P T P : 100 カプセル (10 カプセル×10) , 500 カプセル (10 カプセル×50)

1,000 カプセル (10 カプセル×100) , 2,100 カプセル (21 カプセル×100)

バ ラ : 1,000 カプセル

7. 容器の材質

チアトンカプセル 5 mg, チアトンカプセル 10 mg

P T P : ポリプロピレン (PP) , アルミ箔

瓶 : 褐色硝子瓶

キャップ : ポリプロピレン (PP)

中 栓 : ポリエチレン (PE)

詰め物 : ポリエチレン (PE)

8. 同一成分・同効薬

5 mgカプセル : チワンカプセル 5 (沢井) , チキジウム臭化物カプセル 5m g 「ツルハラ」 (鶴原) , チキジウム臭化物カプセル 5m g 「サワイ」 (沢井) , チキジウム臭化物カプセル 5m g 「トーワ」 (東和薬品)

10 mgカプセル : チワンカプセル 10 (沢井) , チキジウム臭化物カプセル 10m g 「ツルハラ」 (鶴原) , チキジウム臭化物カプセル 10m g 「サワイ」 (沢井) , チキジウム臭化物カプセル 10m g 「トーワ」 (東和薬品)

同 効 薬 : ブチルスコポラミン臭化物, チメピジウム臭化物, ブトロピウム臭化物 等

9. 国際誕生年月日

1984 年 10 月 23 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

(販売名変更前)

承認年月日／承認番号 :

チアトン 5 : 1984 年 10 月 23 日／59AM1058

チアトン : 1984 年 10 月 23 日／59AM1057

(販売名変更後)

承認年月日／承認番号 :

チアトンカプセル 5 mg : 2005 年 2 月 21 日／21700AMZ00114000

チアトンカプセル 10 mg : 2005 年 2 月 21 日／21700AMZ00113000

11. 薬価基準収載年月日

(販売名変更前)

チアトン 5 : 1984 年 11 月 22 日

チアトン : 1984 年 11 月 22 日

(販売名変更後)

チアトンカプセル 5 mg : 2005 年 6 月 10 日

チアトンカプセル 10 mg : 2005 年 6 月 10 日

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

効能追加年月日 : 1987 年 5 月 29 日 (尿路結石症)

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日 :

チアトンカプセル 5 mg, チアトンカプセル 10 mg : 1991 年 12 月 12 日

(薬事法 (昭和 35 年法律第 145 号) 第 14 条第 2 項各号 (承認拒否事由)

のいずれにも該当しない.)

14. 再審査期間

チアトンカプセル 5 mg, チアトンカプセル 10 mg : 1984 年 10 月 23 日 ~ 1990 年 10 月 22 日
(終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤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 |
|----------------|----------------|-----------------------|-----------|
| チアトンカプセル 5 mg | 101761803 | 1231013M1040 | 620002525 |
| チアトンカプセル 10 mg | 101763203 | 1231013M2179 | 620002526 |

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 近藤元治 他：基礎と臨床 15 (12) :5995-6003, 1981
- 2) 内藤克輔 他：泌尿器科紀要 32 (11) :1735-1745, 1986
- 3) 中沢三郎 他：臨床と研究 59 (10) :3503-3509, 1982
- 4) 上野敏男 他：基礎と臨床 16 (3) :1331-1340, 1982
- 5) 安部井徹 他：薬理と治療 10 (10) :5909-5925, 1982
- 6) 久保信治 他：薬学雑誌 101 (2) :174-181, 1981
- 7) 山崎光男 他：応用薬理 23 (3) :423-431, 1982
- 8) 久保信治 他：日本薬理学雑誌 78 (5) :483-490, 1981
- 9) M. Oshita et al. : Japan. J. Pharmacol. 44:222-224, 1987
- 10) 久保信治 他：応用薬理 23 (3) :461-468, 1982
- 11) 久保信治 他：日本薬理学雑誌 77 (1) :87-98, 1981
- 12) 森川宏二 他：薬理と治療 15 (7) :2783-2786, 1987
- 13) 中村 忍 他：新薬と臨床 31 (4) :541-546, 1982
- 14) 森川宏二 他：日本薬理学雑誌 90 (5) :273-283, 1987
- 15) 森川宏二 他：日本薬理学雑誌 90 (5) :285-293, 1987
- 16) 北川晴雄 他：薬学雑誌 103 (4) :449-454, 1983
- 17) 高原義男 他：応用薬理 23 (5) :795-802, 1982
- 18) 高原義男 他：応用薬理 23 (5) :789-794, 1982
- 19) 山田健久 他：薬学雑誌 103 (12) :1319-1322, 1983
- 20) 山崎光雄 他：応用薬理 23 (3) :417-422, 1982
- 21) 久保信治 他：応用薬理 23 (1) :1-8, 1982
- 22) 下 武男 他：応用薬理 23 (1) :9-32, 1982
- 23) R. Heywood et al. : Toxicol. Lett. 9 (1) :5-10, 1981
- 24) 下 武男 他：応用薬理 23 (2) :231-251, 1982
- 25) 鶴崎孝男 他：基礎と臨床 15 (13) :6183-6193, 1981
- 26) 鶴崎孝男 他：基礎と臨床 15 (13) :6194-6214, 1981
- 27) Y. Takayama et al. : Acta Med. Biol. 28 (1) :7-16, 1980
- 28) 鶴崎孝男 他：基礎と臨床 15 (13) :6215-6233, 1981

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外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

文献請求先

マイランEPD合同会社 くすり相談室

〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

フリーダイヤル 0120-938-837

