

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

長時間作用性吸入気管支拡張剤

スピリーバ®吸入用カプセル18μg

Spiriva® Inhalation Capsules 18μg

チオトロピウム臭化物水和物製剤

®=登録商標

剤 形	硬カプセル剤（粉末吸入剤）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1カプセル中チオトロピウム 18μg 含有 （チオトロピウム臭化物水和物として 22.5μg）
一般名	和名：チオトロピウム臭化物水和物 洋名：Tiotropium Bromide Hydrate
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2004年10月22日
薬価基準収載年月日	薬価基準収載年月日：2004年12月8日
発売年月日	発売年月日：2004年12月10日
開発・製造販売・ 提携・販売会社名	製造販売：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DIセンター TEL：0120-189-779 医療関係者向けホームページ http://www.bij-kusuri.jp/

本 IF は 2014 年 11 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、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.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 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。
- ② IF 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]

- ① IF 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。
- ② IF 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 「IF 記載要領 2008」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 「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）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

「医薬品インタビューフォーム記載要領 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の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 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

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（命名法） 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

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

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 9
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

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 17
2. 薬理作用 17

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 20
2. 薬物速度論的パラメータ 24
3. 吸収 25
4. 分布 25
5. 代謝 26
6. 排泄 27
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

1. 警告内容とその理由 29
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 29
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 29
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 29
5. 慎重投与内容とその理由 30
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 31
7. 相互作用 32
8. 副作用 32
9. 高齢者への投与 35
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 35
11. 小児等への投与 35
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 35
13. 過量投与 36
14. 適用上の注意 37
15. その他の注意 40
16. その他 40

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 41
2. 毒性試験 44

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 49
2. 有効期間又は使用期限 49
3. 貯法・保存条件 49
4. 薬剤取扱い上の注意点 49
5. 承認条件等 49
6. 包装 49
7. 容器の材質 50
8. 同一成分・同効薬 50
9. 国際誕生年月日 50
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 50
11. 薬価基準収載年月日 50
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 50
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容 50
14. 再審査期間 50
15. 投与期間制限医薬品に関する情報 50
16. 各種コード 50
17. 保険給付上の注意 50

XI. 文 献

1. 引用文献 51
2. その他の参考文献 51

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 52
2. 海外における臨床支援情報 52

XIII. 備 考

- その他の関連資料 53

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ドイツ ベーリンガーインゲルハイム社は吸入用抗コリン薬の開発に多くの経験を有し、過去にイプラトロピウム臭化物水和物（アトロベント®）、フルトロピウム臭化物（フルブロン®）、オキシトロピウム臭化物（テルシガン®）の3剤を開発している。これらの抗コリン薬は、主として呼吸器疾患である気管支喘息・慢性閉塞性肺疾患（COPD；Chronic Obstructive Pulmonary Disease）に対して定期的に投与される薬剤として開発されてきた。ドイツ ベーリンガーインゲルハイム社は、チオトロピウム臭化物水和物に注目し、1986年から薬理試験を始めとする非臨床試験を開始した。

その結果、本薬はムスカリン受容体サブタイプの中でも気管支平滑筋の収縮に関与しているムスカリンM₃受容体からの解離半減期が長いことから、「長時間作用性吸入気管支拡張剤」として吸入用カプセル剤・スピリーバ®の開発を進めた。

臨床試験は1991年から欧州を中心に開始され、その後、欧州、米国を中心とした臨床試験で本剤の臨床的な有用性が確認された。2014年11月現在、欧州各国、米国などを含む世界100カ国以上において、専用の吸入用器具であるハンディヘラー®を用いる粉末吸入剤として発売されている。

本邦においては、1998年7月から開発に着手し、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状に対して本剤の臨床的有用性が確認され2004年10月に承認を得た。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者の息切れなど臨床症状を改善し、健康関連 QOL を向上させます（SGRQ スコア*）。
- (2) 慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者の呼吸機能（トラフ FEV₁）を上昇させ、1年間の投与においても減弱しません。
- (3) 1日1回投与を可能にした初めての長時間作用性吸入気管支拡張剤です。
- (4) 承認時国内臨床試験において、177例中35例（19.77%）に副作用が報告され、主な副作用は口渇18例（10.17%）でした。

承認時までにはプラセボあるいは実薬を対照として国内及び海外で実施された比較試験において、3,696例に本剤18μgが投与され、主な副作用は口渇228例（6.17%）でした。

なお、重大な副作用として心不全、心房細動、期外収縮、イレウス、閉塞隅角緑内障、アナフィラキシーが報告されています。

※ SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) スコア

II. 名称に関する項目

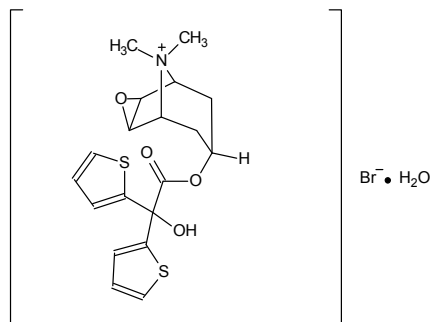
1. 販売名

- (1) 和名 スピリーバ®吸入用カプセル 18µg
- (2) 洋名 Spiriva®Inhalation Capsules 18µg
- (3) 名称の由来 「Spiriva」は，“バイタリティ，エネルギー，インスピレーション”を想起させるスピリット (Spirit) に由来している。また，「Spiriva」の「Spir」は，呼吸機能検査を意味するスパイロメトリー (Spirometry) を連想させ，呼吸機能にも関連づけている。

2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) チオトロピウム臭化物水和物 (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) Tiotropium Bromide Hydrate (JAN)
Tiotropium Bromide (INN)
- (3) ステム 吸入用抗コリン薬：-Tropium

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉H₂₂BrNO₄S₂•H₂O

分子量：490.43

5. 化学名 (命名法)

(英名) (1 α , 2 β , 4 β , 5 α , 7 β)-7-[(Hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo [3.3.1.0^{2,4}] nonane bromide monohydrate

(日本名) 臭化-(1 α , 2 β , 4 β , 5 α , 7 β)-7-[(ヒドロキシジ-2-チエニルアセチル)オキシ]-9,9-ジメチル-3-オキサ-9-アゾニアトリシクロ[3.3.1.0^{2,4}]ノナン 一水和物

(IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

チオトロピウム, 臭化チオトロピウム水和物

治験番号：Ba679BR

7. CAS 登録番号

139404-48-1

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～帯黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

本品の各種溶媒及び各種 pH 溶媒に対する溶解度を以下に示す。

溶 媒 名	本品 1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	溶 解 性
水	40.8	やや溶けにくい
メ タ ノ ー ル	29.9	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	350	溶 け に く い

溶媒名 又は pH	本品 1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	溶 解 性
0.1mol/L 塩酸試液	41.8	やや溶けにくい
pH 2.2	41.5	やや溶けにくい
pH 3.0	41.5	やや溶けにくい
pH 6.0	41.2	やや溶けにくい
pH 7.0	45.0	やや溶けにくい
pH 8.0	39.7	やや溶けにくい
pH 12.0	33.3	やや溶けにくい
0.1mol/L 水酸化ナトリウム	33.3	やや溶けにくい

(3) 吸湿性

本品の水分量は外部の湿度に影響を受けるが、その変化は緩やかである。高湿度下でも一水和物の水分量を超えて吸湿しない。

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点 : 228~231℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pH に関係なく, 常にイオン化する。

(6) 分配係数

LogP = -2.28 (1-オクタノール/水 (pH 7.4))

(7) その他の主な示性値

旋光度 : 不斉中心はない (旋光性は示さない)。

pH : 水溶液の pH はほぼ中性である。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

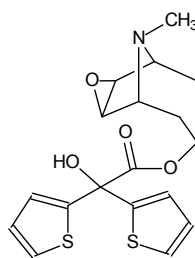
2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件		保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	25℃ 60%RH 暗所	60 カ月	ポリエチレン袋 +ステンレス容器	変化なし	
加速試験	40℃ 75%RH 暗所	12 カ月	ポリエチレン袋 +ステンレス容器	変化なし	
苛酷試験 (粉砕した原薬について試験した)	温度	110℃ (暗所)	1 日	ステンレス皿 (開封)	水分含量の低下がみられた。 規格値を超える類縁物質が生成した。
		175℃ (暗所)	10 分	ステンレス皿 (開封)	
	湿度	25℃, 70%RH (暗所)	1 日	ステンレス皿 (開封)	粉砕により減少した水分含量 が粉砕前の水分含量付近まで 戻った。
		40℃, 90%RH (暗所)	7 日	ステンレス皿 (開封)	
		室温, 乾燥剤 (暗所)	7 日	ステンレス皿 (開封)	水分含量の低下がみられた。
	光	495Wh/m ² , 121万lx・hr	22 時間	無色ガラス容器	帯黄白色に変化した。未知化合物が検出された。

苛酷試験で認められた主な反応生成物

Ba 679—スコピンエステル

2-Thiopeneacetic acid, α -2-thienyl-, 9-methyl-3-oxa-9-azatrucycle
[3.3.2.0^{2,4}]non-7-yl ester, (1 α , 2 β , 4 β , 5 α , 7 β)



3. 有効成分の確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル：ペースト法により試験を行い、チオトロピウム臭化物水和物の参照スペクトルと比較するとき、同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (2) 臭化物の定性反応：本品 50mg を水 5mL に溶かした液に 2mol/L 硝酸試液 1mL を加える。この液に硝酸銀試液 1mL を加えるとき、黄白色の沈殿を生じる。これにアンモニア水 (28) を加えるとき、沈殿は溶ける。

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

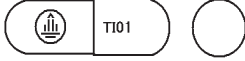
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

吸入（専用の吸入用器具を使用）

(2) 剤形の区別，規格及び性状

販売名	スピリーバ®吸入用カプセル 18µg
製剤の区分	粉末吸入剤（吸入用カプセル剤）
1回吸入量	1カプセル中チオトロピウム 18µg (チオトロピウム臭化物水和物として 22.5µg)
性状	明るい緑色の不透明の硬カプセル剤であり，内容物は，白色の粉末である。
外形	3号 
長さ	約 16mm
直径	約 6mm
重さ	約 0.054g

(3) 製剤の物性

該当資料なし

(4) 識別コード

販売名	カプセル本体	
	識別コード	表示部位
スピリーバ®吸入用カプセル 18µg	 TI01	カプセル表面

(5) pH，浸透圧比，粘度，比重，安定な pH 域等

該当資料なし

(6) 無菌の有無

該当しない

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 カプセルにチオトロピウム 18 μ g（チオトロピウム臭化物水和物として 22.5 μ g）を含有する。

(2) 添加物

乳糖水和物

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当資料なし

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	測定項目	結果	
長期保存試験	25 $^{\circ}$ C	60%RH	暗所	アルミ/PVC/ アルミブリスター包装	0, 3, 6, 9, 18, 24 カ月	性状（外観） 水分 送達量均一性試験 動力学的微粒子投与量 類縁物質（HPLC） 定量（HPLC）	変化なし。	
加速試験	40 $^{\circ}$ C	75%RH	暗所	アルミ/PVC/ アルミブリスター包装	0, 1, 3, 6 カ月		3 カ月まで変化なし。6 カ月の時点における類縁物質の量が規格値を上回った。その他の測定項目においては変化なし。	
中間的な試験	30 $^{\circ}$ C	70%RH	暗所	アルミ/PVC/ アルミブリスター包装	0, 3, 6, 9, 12 カ月		変化なし。	
苛酷試験	湿度	25 $^{\circ}$ C	60%RH	暗所	無包装	24 時間	水分 送達量均一性試験 動力学的微粒子投与量 類縁物質（HPLC） 定量（HPLC）	水分含量が規格値を上回った。その他の測定項目においては変化なし。
		25 $^{\circ}$ C	75%RH	暗所	無包装	24 時間		水分含量が規格値を上回った。送達量均一性試験、動力学的微粒子投与量は規格値を下回った。定量及び類縁物質については、変化なし。
	照射	35 $^{\circ}$ C	—	121 万 lx \cdot hr	ガラス容器	22 時間	性状（外観） 類縁物質（HPLC）	光照射により、わずかにカプセル色が薄くなった。光照射による分解は認められなかった。
その他	湿度	25 $^{\circ}$ C	60%RH	暗所	ブリスターから毎日 1 カプセル取り出し、9 日目の最後に残った 1 カプセルにつき試験を行う	水分 送達量均一性試験 動力学的微粒子投与量 類縁物質（HPLC） 定量（HPLC）	9 日間	水分含量が規格値を上回った。その他の測定項目においては変化なし。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー（主ピークのUV スペクトル）

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

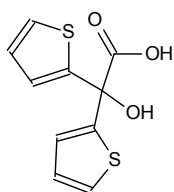
12. 力価

該当しない

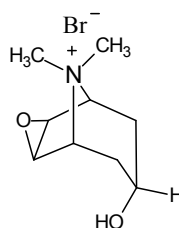
13. 混入する可能性のある夾雑物

BIIH 27 SE

2,2'-Dithenylglycolic acid



Ba 338 BR

9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo
[3.3.1.0^{2,4}]nonane-7-ol bromide

14. 治療上注意が必要な容器に関する情報

「VIII. 14. 適用上の注意」の項を参照すること。

15. 刺激性

該当資料なし

16. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

(1) 効能又は効果

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎，肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解

(2) 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

<効能・効果に関連する使用上の注意>
本剤は急性増悪の治療を目的として使用する薬剤ではない。

慢性閉塞性肺疾患（COPD：Chronic Obstructive Pulmonary Disease）については，1995年に米国胸部学会と欧州呼吸器学会からそれぞれガイドライン^{注1, 注2}が発表され，これらのガイドラインでは慢性閉塞性肺疾患は不可逆性の気道閉塞（気流制限）を主徴とする疾患で，慢性気管支炎と肺気腫を併せた病名であると定義されている。

2001年には，米国国立心臓血液研究所（NHLBI）と世界保健機関（WHO）の共同プロジェクトとして GOLD（Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease）が発表され，その後2003年に改訂版^{注3}が発表された。その後，2004年には日本呼吸器学会からもガイドライン^{注4}が発表され，これらでは慢性閉塞性肺疾患は完全に可逆的ではない気道閉塞を有する疾患と定義され，慢性気管支炎と肺気腫という用語を用いず，1つの疾患として捉えている。また，気管支拡張剤は慢性閉塞性肺疾患の症状を管理する上で中心的な役割を果たすと明記されており，本剤のような長時間作用性気管支拡張剤は短時間作用性気管支拡張剤と明確に区別され，症状の予防，軽減を目的とした定期的治療に用いることが推奨されている。

このように，本剤は症状の予防，軽減のために定期的に投与される薬剤であり，急性の気管支痙攣に対する対症療法として使用する薬剤ではない。このため，本剤と急性増悪時の救急療法として使用する薬剤を区別するために設定した。

注1) American Thoracic Society Official Statement Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease, Am J Respir Crit Care Med 152 (suppl.) 77-120, 1995

注2) European Respiratory Society Consensus Statement Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Eur Respir J 8 1398-1420, 1995

注3) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Based on an April 1998 NHLBI/WHO Workshop): Updated 2003

注4) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第2版作成委員会編集 COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン 第2版, メディカルレビュー社, 2004

2. 用法及び用量

(1) 用法及び用量

通常、成人には1回1カプセル（チオトロピウムとして18μg）を1日1回本剤専用の吸入用器具（ハンディヘラー[®]）を用いて吸入する。

(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤は吸入用カプセルであり、必ず専用の吸入用器具（ハンディヘラー[®]）を用いて吸入し、内服しないこと。[「適用上の注意」の項参照]
2. 本剤は吸入製剤であり、消化管からの吸収率は低いため、内服しても期待する効果は得られない。したがって、内服しないよう患者に十分注意を与えること。

解説：本剤は定期的に吸入することにより効果を発揮するように開発された製剤である。剤形がカプセルだが、内服しても効果は認められない。

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

1. 国内臨床試験成績

慢性閉塞性肺疾患患者27例を対象とした国内第Ⅱ相試験¹⁾及び慢性閉塞性肺疾患患者362例（本剤18μg投与177例）を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検比較試験²⁾、長期投与試験³⁾の結果、本剤の有用性が認められた。本剤の1日1回18μg吸入投与における臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

1) 呼吸機能検査値に対する成績

本剤は投与後速やかに呼吸機能検査値（FEV₁）を上昇させ、その効果は投与後24時間持続した。¹⁾ また、本剤は、オキシトロピウム臭化物に比し、呼吸機能検査値（トラフFEV₁）を有意に上昇させた。^{2, 3)}

チオトロピウムのトラフFEV₁に対する成績

試験	薬剤	症例数	FEV ₁ 投与前値 (L)	トラフFEV ₁ 変化量* (L)	P値 (分散分析)
第Ⅲ相二重盲検比較試験 (4週投与)	チオトロピウム	63	0.99±0.04	0.12±0.02	P=0.0001
	オキシトロピウム	67	0.97±0.05	0.02±0.02	
第Ⅲ相長期投与試験 (1年投与)	チオトロピウム	100	0.96±0.04	0.09±0.02	P=0.0005
	オキシトロピウム	46	0.94±0.05	-0.02±0.03	

* 前値を共変量とした分散分析により算出した調整平均（平均値±SE）

2) 呼吸困難に対する成績

本剤はオキシトロピウム臭化物に比し、呼吸困難（息切れの程度を点数化して評価）を有意に改善した。^{2, 3)}

3) 急性増悪に対する成績

本剤投与時の急性増悪の回数及び急性増悪の日数は、オキシトロピウム臭化物に比し、少なかった。³⁾ また、本剤はオキシトロピウム臭化物に比し、急性増悪が発現するまでの期間を遅延させた。³⁾

4) 生活の質（QOL）に関する成績

SGRQ による QOL に関する調査において、本剤はオキシトロピウム臭化物に比し、QOL を有意に改善した。³⁾

2. 海外臨床試験成績

慢性閉塞性肺疾患患者 2,663 例（本剤 1 日 1 回 18 μ g 吸入投与 1,308 例）を対象とした 1 年投与によるプラセボ及びイプラトロピウム臭化物水和物対照二重盲検比較試験 4 試験^{4, 5)} 及び 6 カ月投与によるサルメテロールキシナホ酸塩対照二重盲検比較試験 2 試験^{6, 7)} 等により、呼吸機能検査値、呼吸困難、急性増悪及び生活の質（QOL）について検討した。

1) 呼吸機能検査値に対する成績

本剤はプラセボ及びイプラトロピウム臭化物水和物に比し、呼吸機能検査値（トラフ FEV₁）を有意に改善した。^{4, 5)} また、サルメテロールキシナホ酸塩と比較した場合、6 カ月間の投与期間を通じトラフ FEV₁ の改善がみられ、6 カ月目で有意であった。⁶⁾ 投与後の FEV₁ の反応についても、本剤はイプラトロピウム臭化物水和物及びサルメテロールキシナホ酸塩に比し有意に高い改善を示した。^{5, 6)} 一方、慢性閉塞性肺疾患患者 121 例を対象とした二重盲検比較試験の結果、本剤の朝投与と夜投与に差はみられず、いずれもプラセボに比べ、呼吸機能検査値（FEV₁）を有意に改善した。⁸⁾

チオトロピウムのトラフ FEV₁ に対する成績

試験	薬剤	症例数	FEV ₁ 投与前値 (L)	トラフ FEV ₁ 変化量* (L)	P 値 (分散分析)
プラセボ対照 二重盲検比較試験 (1 年投与)	チオトロピウム	518	1.01 \pm 0.02	0.11 \pm 0.01	P=0.0001
	プラセボ	328	0.99 \pm 0.02	-0.04 \pm 0.01	
イプラトロピウム対照 二重盲検比較試験 (1 年投与)	チオトロピウム	329	1.21 \pm 0.02	0.12 \pm 0.01	P=0.0001
	イプラトロピウム	161	1.14 \pm 0.03	-0.03 \pm 0.02	
サルメテロール対照 二重盲検比較試験 (6 カ月投与)	プラセボ	362	1.08 \pm 0.02	-0.03 \pm 0.01	P=0.0001
	チオトロピウム	386	1.11 \pm 0.02	0.09 \pm 0.01	P=0.0125
	サルメテロール	388	1.07 \pm 0.02	0.05 \pm 0.01	

* 前値を共変量とした分散分析により算出した調整平均 (平均値 \pm SE)

2) 呼吸困難に対する成績

本剤はプラセボ及びイプラトロピウム臭化物水和物に比し、呼吸困難 (Mahler らの Baseline Dyspnea Index と Transitional Dyspnea Index を用いて評価) を有意に改善した。^{4, 5)} サルメテロールキシナホ酸塩と比較しても同程度の改善を示した。⁶⁾

3) 急性増悪に対する成績

本剤はプラセボ及びイプラトロピウム臭化物水和物に比し、急性増悪の回数を有意に減少し、最初の急性増悪が発現するまでの期間を有意に遅延させた。^{4, 5)} サルメテロールキシナホ酸塩と比較しても急性増悪の回数や入院回数は少なかったが、有意差はなかった。⁶⁾

4) 生活の質 (QOL) に関する成績

SGRQ による QOL に関する調査において、本剤はプラセボ及びイプラトロピウム臭化物水和物に比し、QOL を有意に改善した。^{4, 5)} サルメテロールキシナホ酸塩との比較では、Total スコアには有意差はなかったが、Impact スコアは6カ月目で有意に改善した。⁷⁾

[4~9) は外国人でのデータ]

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

1) 単回投与試験

外国人の健康成人 16 例に対してチオトロピウム粉末吸入剤 35.2~281.6 μ g を F02*¹ デバイスにより単回吸入投与したところ、薬剤に関連する唾液分泌、瞳孔径、心電図、血圧・脈拍数、臨床検査値の変動はみられなかった。有害事象は、味覚倒錯 (苦み) が 140.8 μ g で 3 例、281.6 μ g で 5 例にみられたが、いずれも吸入直後に発現し、2 分後には消失した。35.2 と 140.8 μ g で頭痛がそれぞれ 1 例みられたが、同一症例による訴えであった。⁹⁾

*1 粉末吸入剤 (吸入用カプセル剤) 用に開発された最初の吸入用器具。カプセルをセット後、ボタンを押し、針でカプセルに穴を開ける。ハンディヘラーと外観は異なるが、基本構造、材質、使用方法は同一。

9) Schilling J C et al. : 社内資料

注) 本剤の承認された用法・用量：通常、成人には1回1カプセル (チオトロピウムとして18 μ g) を1日1回本剤専用の吸入用器具 (ハンディヘラー[®]) を用いて吸入する。

2) 反復投与試験

外国人の健康成人 15 例に対してチオトロピウム粉末吸入剤 8.8~35.2 μ g を F02 デバイスにより1日1回、14日間反復吸入投与したところ、薬剤に関連する瞳孔径、心電図、血圧・脈拍数、臨床検査値の変動はみられなかった。有害事象のうち、最も多くみられたものは軽度の味覚倒錯 (苦み) で、吸入直後に発現し、直ちに消失した。口渇は 17.6 μ g に 1 例、35.2 μ g に 2 例みられ、いずれも投与 11~13 日後に発現し、3 日後には消失した。¹⁰⁾

10) Schilling J C et al. : 社内資料

注) 本剤の承認された用法・用量：通常、成人には1回1カプセル (チオトロピウムとして18 μ g) を1日1回本剤専用の吸入用器具 (ハンディヘラー[®]) を用いて吸入する。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

慢性閉塞性肺疾患患者 27 例を対象にチオトロピウム粉末吸入剤 9～36 μ g をハンディヘラーにより単回吸入投与し、気管支拡張効果に対する用量反応性と安全性をプラセボを対照として二重盲検 4 way crossover 法^{*2}で検討した。主要評価項目の FEV₁ の最大値は 36 μ g まで用量依存的に増加した。FEV₁ の推移をみると、途中 morning dip がみられるものの、18 μ g 以上でその効果は 24 時間以上持続した。また、安全性にも問題はなかった。チオトロピウムは単回投与で、安全かつ長時間作用する抗コリン性気管支拡張薬であることが確認された。¹⁾

*2 同一の患者が 4 種類の薬剤を一定期間の休薬期間を設け、すべての種類を服用する試験法

1) 平田一人ほか：臨床医薬 20(9), 25, 2004

注) 本剤の承認された用法・用量：通常、成人には 1 回 1 カプセル (チオトロピウムとして 18 μ g) を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具 (ハンディヘラー[®]) を用いて吸入する。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

外国人の慢性閉塞性肺疾患患者 169 例を対象にチオトロピウム粉末吸入剤 4.5～36 μ g を F02 デバイスにより 1 日 1 回 4 週間吸入投与し、用量反応性と安全性をプラセボを対照として二重盲検並行群間比較試験で検討した。投与 1 日目の FEV₁ は用量依存的に改善したが、主要評価項目であるトラフ FEV₁ は投与期間を通じ、すべての投与量において有意な改善を示した。有害事象はチオトロピウム 36 μ g 群に多くみられたが、全般的な発現率はプラセボと同程度であった。最も発現率の高い有害事象は口渇であった。¹¹⁾

11) Littner M R et al : Am J Respir Crit Care Med 161(4), 136, 2000

注) 本剤の承認された用法・用量：通常、成人には 1 回 1 カプセル (チオトロピウムとして 18 μ g) を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具 (ハンディヘラー[®]) を用いて吸入する。

2) 比較試験

① プラセボ対照比較試験

外国人の慢性閉塞性肺疾患患者 921 例を対象にチオトロピウム粉末吸入剤 18 μ g 1 日 1 回とプラセボ 1 日 1 回を 1 年間吸入投与し、有効性、安全性を二重盲検法で比較した。チオトロピウムは呼吸機能 (吸入後の FEV₁ やトラフ FEV₁)、呼吸困難 (TDI)、QOL (SGRQ)、急性増悪をプラセボに比べ有意に改善した。安全性については口渇の発現率がチオトロピウムで有意に高かった。しかし、多くの口渇は軽度から中等度で、チオトロピウムの投与を中止する必要はなかった。⁴⁾

② イプラトロピウム臭化物水和物対照比較試験

外国人の慢性閉塞性肺疾患患者 535 例を対象にチオトロピウム粉末吸入剤 18 μ g 1 日 1 回とイプラトロピウム臭化物水和物定量噴霧式吸入剤 40 μ g 1 日 4 回を 1 年間吸入投与し、有効性、安全性を二重盲検法で比較した。チオトロピウムは呼吸機能（吸入後の FEV₁ やトラフ FEV₁）、呼吸困難（TDI）、QOL（SGRQ）、急性増悪をイプラトロピウム臭化物水和物に比べ有意に改善した。安全性において、口渇の発現頻度のみがチオトロピウム群で有意に高かった。しかし、多くの口渇は軽度から中等度で、チオトロピウムの投与を中止する必要はなかった。本剤は慢性閉塞性肺疾患患者の呼吸機能、呼吸困難、QOL を改善し、急性増悪によるリスクを軽減するものと考えられた。⁵⁾

③ サルメテロールキシナホ酸塩対照比較試験

外国人の慢性閉塞性肺疾患患者 1,207 例を対象にチオトロピウム粉末吸入剤 18 μ g 1 日 1 回、サルメテロールキシナホ酸塩定量噴霧式吸入剤 50 μ g 1 日 2 回及びプラセボを 6 カ月間吸入投与し、有効性、安全性を二重盲検法で比較した。チオトロピウムは呼吸機能（吸入後の FEV₁ やトラフ FEV₁）をサルメテロールキシナホ酸塩に比べ有意に改善した。安全性については口渇の発現率のみがチオトロピウムで有意に高かった。⁶⁾

④ オキシトロピウム臭化物対照比較試験

慢性閉塞性肺疾患患者 201 例を対象にチオトロピウム粉末吸入剤 18 及び 36 μ g 1 日 1 回とオキシトロピウム臭化物定量噴霧式吸入剤 200 μ g 1 日 3 回を 4 週間吸入投与し、有効性と安全性を二重盲検法で比較した。チオトロピウムは呼吸機能（トラフ FEV₁）をオキシトロピウム臭化物に比べ有意に改善したが、18 μ g と 36 μ g で効果の差は認められなかった。安全性については、チオトロピウム 36 μ g 群で口渇などの有害事象の発現率が他の群に比べ高かった。チオトロピウム粉末吸入剤 18 μ g 1 日 1 回投与は、オキシトロピウム臭化物の 1 日 3 回投与より有効であると考えられた。²⁾

4) Casaburi R et al. : Eur Respir J 19(2), 217, 2002

5) Vincken W et al. : Eur Respir J 19(2), 209, 2002

6) Brusasco V et al. : Thorax 58, 399, 2003

2) 福地義之助ほか：臨床医薬 20(9), 41, 2004

注) 本剤の承認された用法・用量：通常、成人には 1 回 1 カプセル（チオトロピウムとして 18 μ g）を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具（ハンディヘラー[®]）を用いて吸入する。

3) 安全性試験

① 長期投与試験

慢性閉塞性肺疾患患者 161 例を対象にチオトロピウム粉末吸入剤 18 μ g 1 日 1 回とオキシトロピウム臭化物定量噴霧式吸入剤 200 μ g 1 日 3 回を 1 年間吸入投与し、有効性、安全性を比較した。チオトロピウムは呼吸機能（トラフ FEV₁）、臨床症状（息切れの程度）及び QOL をオキシトロピウム臭化物に比べ有意に改善した。急性増悪もオキシトロピウム臭化物群より少なかった。安全性において、口渇がチオトロピウムで多く認められた。しかし、ほとんどが軽度で、チオトロピウムの投与を中止する必要はなかった。本剤は長期投与においても安全性に問題はなく、オキシトロピウム臭化物よりも有効な薬剤であると考えられた。³⁾

3) 福地義之助ほか：臨床医薬 20(9), 61, 2004

4) 患者・病態別試験

① ハンディヘラー吸入時の吸入速度の検討

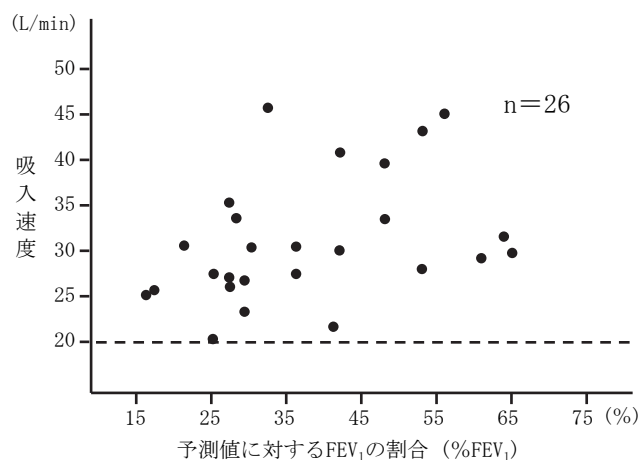
% FEV₁（予測値に対する割合）が 16～65%の外国人の慢性閉塞性肺疾患患者 26 例を対象に、ハンディヘラーを使用してチオトロピウム粉末吸入剤を吸入する時の吸入速度を測定した結果、いずれの患者においても 20L/min 以上であった。本剤の吸入に必要な吸入速度が 20L/min であることから、重症の慢性閉塞性肺疾患患者でもチオトロピウムを十分吸入できると考えられた。¹²⁾

ハンディヘラー使用時の薬剤吸入速度 (L/min)

%FEV ₁	症例数	吸入速度 (L/min)		
		最小値	最大値	中央値
27%以下	8	20.4	35.4	26.7
28～45%	10	21.6	45.6	30.3
46～65%	8	28.2	45.0	32.7

12) Chodosh S et al. : J Aerosol Med 14(3), 309, 2001

(参考)

薬剤吸入速度と%FEV₁の関係

V. 治療に関する項目

(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

ムスカリン受容体遮断薬

3級アンモニウム化合物：アトロピン，スコポラミン

4級アンモニウム化合物：イプラトロピウム，オキシトロピウム

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：肺・気道

作用機序：

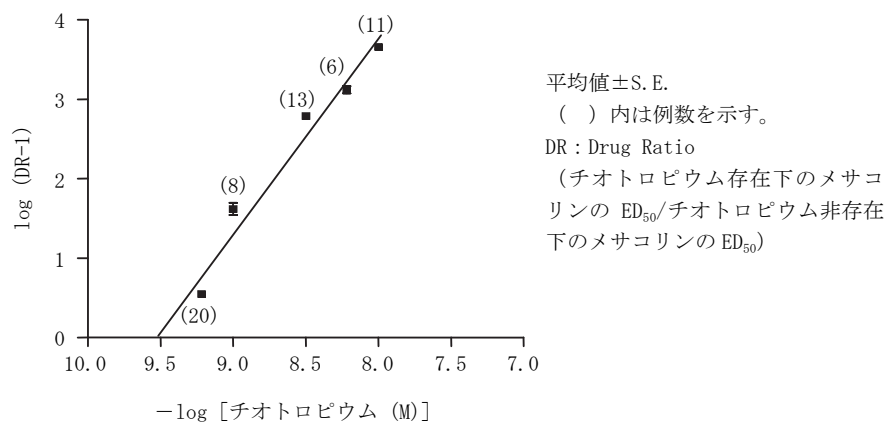
チオトロピウムは長時間持続型の選択的ムスカリン受容体拮抗薬であり、ヒト気道に存在するムスカリン受容体のサブタイプである M_1 ～ M_5 受容体にほぼ同程度の親和性を示す。¹³⁾しかし、気管支収縮に主に関与するといわれる M_1 ～ M_3 受容体のうち、特に M_3 受容体からのチオトロピウムの解離速度は非常に遅く¹⁴⁾、レセプターの解離速度の面からは M_3 受容体に対する選択性が高いと考えられる。¹⁵⁾

チオトロピウムは、気道平滑筋の M_3 受容体に対するアセチルコリンの結合を阻害して気管支収縮抑制作用を発現する。また、気管支収縮抑制作用は用量依存的であり、この作用は24時間以上持続する。^{16, 17)}

(2) 薬効を裏付ける試験成績

気管支収縮抑制作用

摘出標本（モルモット^{15, 16)}、ヒト¹⁵⁾）において、メサコリンあるいはフィールド電気刺激による収縮反応に対して、抗コリン作用によると考えられる用量依存的な気管支収縮抑制作用を示す。また、生体位（モルモット¹⁸⁾、ウサギ¹⁶⁾、イヌ¹⁶⁾）においても、アセチルコリンにより誘発した気管支収縮に対して抗コリン作用によると考えられる用量依存的な収縮抑制作用を示す。



摘出モルモット気管平滑筋のメサコリン誘発収縮に対するチオトロピウムの作用 (Schild plot)

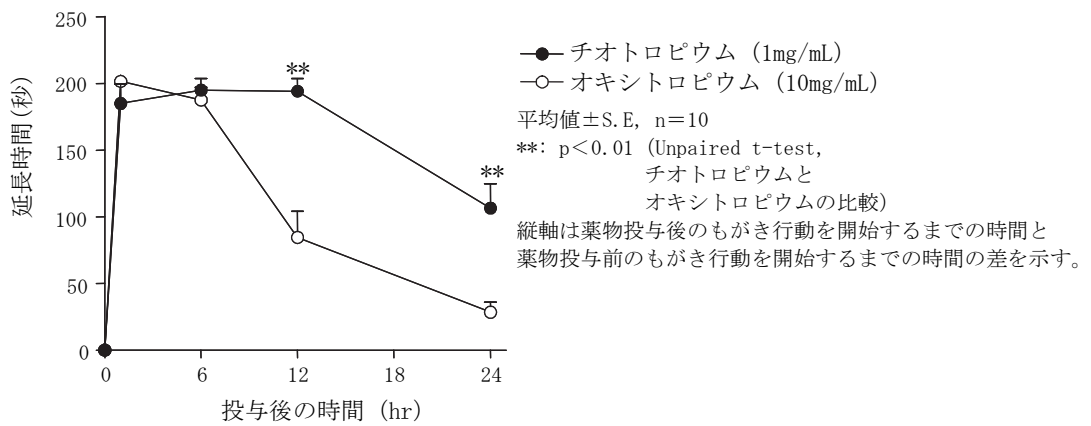
(3) 作用発現時間・持続時間

1) 作用発現時間

該当資料なし

2) 作用持続時間

摘出標本（モルモット^{15, 17)}）におけるフィールド電気刺激による収縮に対する抑制作用及び生体位（モルモット^{17, 18)}）におけるアセチルコリンによる気管収縮に対する抑制作用はイプラトロピウム臭化物水和物及びオキシトロピウム臭化物よりも持続的である。また、摘出標本（ヒト¹⁵⁾）及び生体位（イヌ¹⁶⁾）においても、気管支収縮抑制作用は持続的である。



覚醒モルモットのアセチルコリン誘発気管支収縮に対するチオトロピウムとオキシトロピウムの作用

3) ムスカリン受容体サブタイプからの解離時間

ヒトムスカリン受容体サブタイプ (Hm1, Hm2, Hm3) を発現させた CHO 細胞より作製した膜分画標本を用いて、各受容体サブタイプからの解離半減時間を測定した。Hm2 受容体に比べ、Hm1 及び Hm3 受容体からのチオトロピウム及びイプラトロピウム臭化物水和物の解離は遅かった。¹⁴⁾ Hm3 からの解離を比較すると、チオトロピウムは、オキシトロピウム臭化物及びイプラトロピウム臭化物水和物に比べ 100 倍以上遅かった。¹⁹⁾

以上より、M₂ 受容体に比較し、M₁ 及び M₃ 受容体からのチオトロピウムの解離速度は非常に遅く (特に、M₃ 受容体)、解離速度の面からは M₃ 受容体を選択性が高いことが示された。

ヒトムスカリン受容体サブタイプからの解離 (半減時間 : hr)

標 識 体	Hm1	Hm2	Hm3
[³ H]-チオトロピウム	14.6±2.2 (5)	3.6±0.5 (4)	34.7±2.9 (4)
[³ H]-イプラトロピウム	0.11±0.005 (3)	0.035±0.005 (4)	0.26±0.02 (3)

平均値±S. D., () 内は例数を示す。

ヒトムスカリン受容体サブタイプ (Hm3) からの解離

薬 物	半減時間 (hr)
チオトロピウム	34.8±2.02
イプラトロピウム	0.21±0.01
オキシトロピウム	0.07±0.01

平均値±S. D., n=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

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

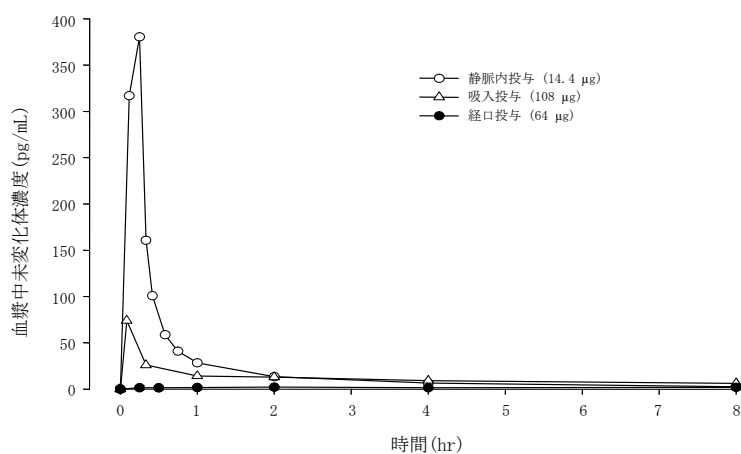
5分

(外国人の健康成人男子 12 例にチオトロピウム粉末吸入剤 108 μ g を吸入投与した場合)²⁰⁾

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人への投与（単回投与）

外国人の健康成人男子 12 例に，チオトロピウム粉末吸入剤 108 μ g を単回吸入投与，チオトロピウム溶液 14.4 μ g を単回静脈内持続投与（15 分間），又はチオトロピウム溶液 64 μ g を単回経口投与した結果，吸入投与の場合，初回採血時点である投与後 5 分に最高値（65.4pg/mL）を示し，その後速やかに消失して 1 時間後には最高値の約 20%まで低下した。静脈内投与の場合は，持続投与終了時点での血漿中未変化体濃度は 378.1pg/mL を示し，速やかに消失して 1 時間後には最高値の約 7%まで低下した。経口投与の場合は，ほとんどの試料で定量下限未満を示した。²⁰⁾



健康成人男子における血漿中未変化体濃度推移（単回投与）

健康成人男子にチオトロピウム投与後の薬物動態パラメータ値

	静脈内投与 (14.4 μ g)	吸入投与 (108 μ g)	経口投与 (64 μ g)
C_{max} (pg/mL)	378.1 ^{a)} (252.6 ~ 495.6, 11)	65.4 ^{b)} (34.7 ~ 162.4, 11)	4.41 (2.85 ~ 16.50, 5)
T_{max} (hr)	0.25 ^{c)} (0.12 ~ 0.25, 11)	0.083 ^{d)}	2 ^{c)} (1 ~ 8, 5)
$AUC_{0-8\text{ hr}}$ (pg \cdot hr/mL)	185.6 (128.1 ~ 240.4, 5)	92.6 (60.2 ~ 128.4, 11)	—

a) 持続投与終了時点, b) 最初の採血時点, c) 中央値, d) n=11, —: 算出せず
表中括弧内の数値は, 範囲及び定量下限以上を示した例数を示す。

注) 本剤の承認された用法・用量: 通常, 成人には1回1カプセル(チオトロピウムとして18 μ g)を1日1回本剤専用の吸入用器具(ハンディヘラー[®])を用いて吸入する。

2) 健康成人への投与(反復投与)

外国人の健康成人男子5例にチオトロピウム粉末吸入剤8.8 μ g, 17.6 μ g及び35.2 μ gを1日1回14日間反復吸入投与した結果, 投与1日目の C_{5min} 値はそれぞれ11.4pg/mL, 14.8pg/mL及び13.4pg/mLであった。投与後14日目の C_{5min} 値は, それぞれ7.91pg/mL, 24.6pg/mL及び32.3pg/mLであった。いずれの場合も初回採血時点である5分で最高血漿中未変化体濃度(C_{5min})を示した。投与後1時間には血漿中未変化体濃度は定量下限未満を示した。14日間の反復吸入投与によって, 吸収が遅延したり血漿からの消失が影響を受けることはないものと推察された。¹¹⁾

健康成人男子にチオトロピウムを1日1回14日間反復吸入投与したときの薬物動態パラメータ値

	投与 日数	投 与 量		
		8.8 μ g	17.6 μ g	35.2 μ g
C_{5min} (pg/mL)	1	11.4 ^{a)}	14.8 (5.1 ~ 29.1, 4)	13.4 (10.8 ~ 16.7, 2)
	14	7.91 (5.17 ~ 13.9, 4)	24.6 (16.8 ~ 35.9, 2)	32.3 (27.4 ~ 37.9, 3)
AUC_{0-2hr} (pg \cdot hr/mL)	14	—	—	32.1 (30.5 ~ 33.8, 2)

a) 1例のみ検出, —: 算出せず
表中括弧内の数値は, 範囲及び定量下限以上を示した例数を示す。

注) 本剤の承認された用法・用量: 通常, 成人には1回1カプセル(チオトロピウムとして18 μ g)を1日1回本剤専用の吸入用器具(ハンディヘラー[®])を用いて吸入する。

VII. 薬物動態に関する項目

3) 高齢者への投与（反復投与）

外国人の慢性閉塞性肺疾患患者の高齢者13例（平均74歳，範囲69～80歳）及び慢性閉塞性肺疾患患者の非高齢者12例（平均53歳，範囲45～58歳）に，チオトロピウム粉末吸入剤18μgを1日1回14日間反復吸入投与した結果，投与後1日，7日及び14日目の血漿中未変化体濃度はそれぞれ高齢者の方が高く，腎クリアランスは高齢者及び非高齢者でそれぞれ163mL/min，326mL/minであり，高齢者において低下し，これは加齢に伴う腎機能の低下によるものと考えられた。投与後14日目の高齢者及び非高齢者のAUC_{0-4hr}値はそれぞれ26.1pg・hr/mL及び18.2pg・hr/mLと，高齢者において非高齢者に比較して43%高い値を示したが，個体間変動を考慮すると，血漿中未変化体濃度に加齢による大きな差はないと考えられた。²¹⁾

高齢及び非高齢慢性閉塞性肺疾患患者にチオトロピウムカプセル 18μg を 1 日 1 回 2 週間反復吸入投与したときの薬物動態パラメータ値の比較

	投与日数	高齢者 (n=13)		非高齢者 (n=12)		高齢者/非高齢者比
		平均値	95%信頼区間	平均値	95%信頼区間	
C _{5min} (pg/mL)	1	7.06	3.68～13.6	(4.87)	2.71～8.74	(1.45)
AUC _{0-4hr} (pg・hr/mL)		(13.7)	10.4～18.0	(11.2)	9.34～13.4	(1.22)
C _{5min} (pg/mL)	7	13.2	6.76～25.8	11.6	4.86～27.7	1.14
AUC _{0-4hr} (pg・hr/mL)		21.8	14.3～33.3	17.9	10.7～29.9	1.22
C _{5min} (pg/mL)	14	15.3	9.27～25.3	9.63	3.58～25.9	1.59
AUC _{0-4hr} (pg・hr/mL)		26.1	15.5～43.9	18.2	10.1～32.8	1.43
T _{1/2} (days)		6.5	4.98～8.48	5.5	4.18～7.29	1.18

表中括弧内の値は，定量下限を示した値を定量下限の半分の値に置き換えて計算したときの値を示す。

4) 腎機能低下患者への投与

① 単回投与の場合

外国人の腎機能が軽度 (CL_{cr} 値: 50～80mL/min)，中等度 (CL_{cr} 値: 30～50mL/min)，高度 (CL_{cr} 値: 30mL/min 未満) に低下した患者 18 例と健康成人 (CL_{cr} 値: 80mL/min 以上) 6 例にチオトロピウム注射液 4.8μg を単回静脈内持続投与(15分間)した試験において，C_{max} 及び AUC_{0-4hr} 値は，腎機能の低下に伴ってそれぞれ約 1.4～1.5 倍及び約 1.4～1.9 倍増加した。²²⁾

健康成人及び腎機能低下患者にチオトロピウム静脈内投与後のクレアチニンクリアランス値別の薬物動態パラメータ値

	健康成人	腎機能低下患者		
CL _{cr} 基準値 (mL/min)	>80	軽度低下 50～80	中等度低下 30～50	高度低下 <30
C _{max} (pg/mL)	147 (103 ～ 186, 6)	200 (129 ～ 287, 5)	223 (162 ～ 314, 7)	223 (176 ～ 269, 6)
AUC _{0-4hr} (pg・hr/mL)	55.5 (43.2 ～ 69.4, 6)	77.1 (60.9 ～ 105, 5)	101 (69.4 ～ 156, 7)	108 (76.3 ～ 145, 6)

表中括弧内の数値は，範囲及び定量下限以上を示した例数を示す。

注) 本剤の承認された用法・用量：通常，成人には1回1カプセル（チオトロピウムとして18μg）を1日1回本剤専用の吸入用器具（ハンディヘラー[®]）を用いて吸入する。

② 反復投与の場合（外国人のデータ）

外国人の慢性閉塞性肺疾患患者 118 例にチオトロピウム粉末吸入剤 18 μ g を 1 日 1 回 1 年間反復吸入投与した試験において、投与 92 日目に血漿中未変化体濃度を測定した結果、クレアチニンクリアランス値の低下に伴って 5 分後及び 2 時間後の血漿中未変化体濃度の増加がみられた。

CL_{cr} 値が 50~80mL/min の患者の尿中未変化体排泄率は、CL_{cr} 値が 80mL/min 以上の患者とほぼ同じか約 20%の低下であったが、CL_{cr} 値が 30~50mL/min の患者では尿中未変化体排泄率が約 20~50%低下する傾向がみられた。²³⁾

慢性閉塞性肺疾患患者にチオトロピウム吸入投与後のクレアチニンクリアランス値別の薬物動態パラメータ値

	投与 日数	CL _{cr} (mL/min)		
		30~50	50~80	80 以上
C _{5min} (pg/mL)	92	37.1 (28.7 ~ 47.8, 4)	23.7 (6.23 ~ 56.6, 40)	14.3 (4.28 ~ 36.0, 39)
C _{2hr} (pg/mL)		10.4 (4.61 ~ 23.7, 7)	9.01 (4.66 ~ 25.1, 44)	7.10 (2.51 ~ 32.8, 49)

表中括弧内の数値は、範囲及び定量下限以上を示した例数を示す。

5) 呼吸機能低下患者への投与（反復投与）

外国人の慢性閉塞性肺疾患患者 118 例に、チオトロピウム粉末吸入剤 18 μ g を 1 日 1 回 1 年間反復吸入投与した試験において、投与後 50 日目の血漿中未変化体濃度は呼吸機能（FEV₁ 値）によって違いはみられなかった。チオトロピウムの体内動態は呼吸機能低下の影響を受けないものと推察された。²³⁾

慢性閉塞性肺疾患患者にチオトロピウム吸入投与後の FEV₁ 値別の薬物動態パラメータ値

	投与 日数	FEV ₁ (L)			
		0.80 未満	0.80 ~ 1.25	1.25 ~ 1.50	1.50 以上
C _{5min} (pg/mL)	50	16.6 (6.29 ~ 30.3, 15)	18.9 (3.47 ~ 54.9, 38)	16.3 (6.19 ~ 49.9, 14)	15.6 (6.44 ~ 36.8, 17)
C _{2hr} (pg/mL)		8.46 (5.25 ~ 24.6, 19)	9.75 (2.86 ~ 32.7, 41)	7.80 (3.70 ~ 17.5, 16)	7.79 (3.10 ~ 15.5, 20)

表中括弧内の数値は、範囲及び定量下限以上を示した例数を示す。

(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

19.5%

外国人の健康成人男子 12 例にチオトロピウム粉末吸入剤 108 μ g を単回吸入投与, チオトロピウム溶液 14.4 μ g を 15 分間単回静脈内持続投与後の尿中未変化体排泄率の比から生物学的利用率を求めた。²⁰⁾

<参考: 経口投与時のデータ>

2.6%

外国人の健康成人男子 12 例にチオトロピウム溶液 64 μ g を単回経口投与, チオトロピウム溶液 14.4 μ g を 15 分間単回静脈内持続投与後の尿中未変化体排泄率の比から生物学的利用率を求めた。²⁰⁾

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

880mL/min

外国人の健康成人男子 12 例に本剤 14.4 μ g を 15 分間単回静脈内持続投与し, クリアランスを求めた。²⁰⁾

(6) 分布容積

32L/kg

外国人の健康成人男子 12 例に本剤 14.4 μ g を 15 分間単回静脈内持続投与し, 分布容積を求めた。²⁰⁾

(7) 血漿蛋白結合率

71.4~73.0% (*in vitro*)

ヒト血漿に ³H-チオトロピウムを濃度 10, 50 及び 300pg/mL (チオトロピウム換算値) となるように添加し, 限外ろ過法により血漿蛋白結合率を求めた。²⁴⁾

注) 本剤の承認された用法・用量: 通常, 成人には 1 回 1 カプセル (チオトロピウムとして 18 μ g) を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具 (ハンディヘラー[®]) を用いて吸入する。

3. 吸 収

吸収部位：肺・気道

吸収率：該当資料なし（ヒト）

<参考：ラット>

吸収率：約76%

^{14}C -チオトロピウムをラットに単回気管内及び静脈内投与後の尿中排泄率から吸収率を求めた。²⁵⁾

腸肝循環：該当資料なし（ヒト）

<参考：ラット>

胆管カニューレを施した雄ラットに、 ^{14}C -チオトロピウム 10mg/kg を単回静脈内投与後 2 時間までに排泄された胆汁を、胆管カニューレを施した別の雄ラットの十二指腸内に投与したときの投与後 6 時間までの胆汁中排泄率は、投与した胆汁放射能の約 0.5%であった。このことから、ラットにおける腸肝循環は低いことが推察された。²⁵⁾

4. 分 布

該当資料なし（ヒト）

<参考：ラット>

ラットに ^{14}C -チオトロピウム 10mg/kg を単回気管内投与したとき、気管及び肺における放射能濃度は最初の試料採取時点である投与後 15 分で最高値を示した。肺、消化管のほかに肝臓及び腎臓で高い放射能が認められ、これらの臓器での放射能濃度の減衰は、血漿からの減衰と同様に推移し、投与後 24 時間後の体内総残存量は、投与量の 1%未満であった。肺には投与後 24 時間でも投与量の約 0.6%が存在した。また、特定組織への蓄積性はないものと考えられた。²⁶⁾

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし（ヒト）

<参考：ラット>

中枢神経系へはほとんど移行しない。

^{14}C -チオトロピウム 8.75mg/kg を単回静脈内投与したとき、脳への放射能の移行は認められなかった。²⁷⁾

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし（ヒト）

<参考：ラット>

胎児へ移行する。

妊娠 12 日目及び 18 日目のラットに ^{14}C -チオトロピウム 10mg/kg を単回静脈内投与したとき、胎児への放射能の移行は認められたが、胎児中放射能濃度は母獣血漿中放射能濃度よりも低い値であり、母獣の血漿中放射能濃度と同様に減衰し、胎児への蓄積性はないものと考えられた。²⁸⁾

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし（ヒト）

<参考：ラット>

乳汁中へ移行する。

出産後 13～14 日目の授乳中ラットに ^{14}C -チオトロピウム 10mg/kg を単回静脈内投与したとき、乳汁中への放射能の移行が認められたが、母獣の血漿中放射能濃度と同様に減衰し、乳汁中の放射能の残留性は低いものと考えられた。²⁹⁾

(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（ヒト）

<参考：ラット>

有色ラットに ^{14}C -チオトロピウムを 10mg/kg 静脈内投与したとき、メラニン含有組織（皮膚及び眼）への移行性が認められたが、投与後 24 時間ではそれらの組織に放射能は認められず、残留性はないものと考えられた。³⁰⁾

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人にチオトロピウム 14.4 μg を 15 分間単回静脈内持続投与したとき、尿中未変化体排泄率は投与量の 74%であり、チオトロピウムの代謝はわずかであった。（参考：外国人でのデータ）²⁰⁾

各種動物及びヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験より、本薬はラット及びマウスで速やかに代謝されたが、ヒト及びイヌではほとんど代謝されなかった。ヒト及びイヌでの代謝は非酵素的なものであるが、ラット及びマウスでは酵素的な代謝がその大部分を占めると考えられた。³¹⁾

主要代謝物として、血漿中において非酵素的にエステル結合が加水分解され、N-メチルスコピン及びジチニールグリコール酸の生成がみられた。³¹⁾

注) 本剤の承認された用法・用量：通常、成人には 1 回 1 カプセル（チオトロピウムとして 18 μg ）を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具（ハンディヘラー[®]）を用いて吸入する。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

CYP2D6 及び CYP3A4 がごくわずかに関与する。³²⁾

ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いた試験でチトクローム P-450 によって酸化された代謝物及びそのグルタチオン抱合体がわずかにみられた。^{32, 33)} この代謝は CYP2D6 及び 3A4 の阻害薬により抑制されたことから、チオトロピウムの消失のごく一部に CYP2D6 及び 3A4 が関与していると考えられた。³²⁾

in vitro 試験におけるチトクローム P 450 代謝酵素の阻害試験より、CYP1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 及び 3A に対してチオトロピウム 1 μ M の濃度においても阻害反応はみられなかった。³⁴⁾

(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

チオトロピウムの主要代謝物である N-メチルスコピン、ジチニールグリコール酸のナトリウム塩及び分解物のムスカリン受容体サブタイプに対する親和性は、チオトロピウムに比べ約 10,000 倍低かった。³⁵⁾

(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

健康成人にチオトロピウム 14.4 μ g を 15 分間単回静脈内持続投与したとき、尿中未変化体排泄率は 74%であった。²⁰⁾

(2) 排 泄 率

外国人の慢性閉塞性肺疾患患者 118 例にチオトロピウム粉末吸入剤 18 μ g を 1 日 1 回 1 年間反復吸入投与した試験において、投与後 50 日目以降の投与後 24 時間までの尿中未変化体排泄率 (Ae_{0-24hr}) は約 6~8%とほぼ一定の値であった。²³⁾

<参考：ラット>

尿中：約 40~46%

糞中：約 54~60%

雌雄ラットに ¹⁴C-チオトロピウム 10mg/kg 単回気管内投与後の 120 時間までの放射能の尿中及び糞中排泄率は、それぞれ投与放射能の約 40~46%及び約 54~60%であった。²⁵⁾

(3) 排泄速度

健康成人男子にチオトロピウム粉末吸入剤 70.4 及び 141 μ g を 1 日 1 回 7 日間反復吸入投与後の血漿中未変化体濃度は、いずれの投与量においても吸入直後に最も高い値を示し、その後速やかに消失して 2 時間後には C_{5min} の約 20~30% まで減少した。また、投与後 8 時間までの尿中未変化体排泄率 (Ae_{0-8hr}) は、投与 1 日目では 1.99~2.92%、投与後 7 日目では 5.57~5.82% であった。³⁵⁾

注) 本剤の承認された用法・用量：通常、成人には 1 回 1 カプセル (チオトロピウムとして 18 μ g) を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具 (ハンディヘラー[®]) を用いて吸入する。

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

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) 閉塞隅角緑内障の患者
[眼内圧を高め、症状を悪化させるおそれがある。]
- (2) 前立腺肥大等による排尿障害のある患者
[更に尿を出にくくすることがある。]
- (3) アトロピン及びその類縁物質あるいは本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

(解説)

- (1) の解説：本剤の抗コリン作用により散瞳と共に房水通路が狭くなり、眼内圧を高め、症状を悪化させるおそれがある。
- (2) の解説：本剤の抗コリン作用による膀胱括約筋の収縮と排尿筋の弛緩により、さらに尿を出にくくするおそれがある。
- (3) の解説：薬物療法の一般原則として設定した。チオトロピウムはアトロピンと類似の構造をもつため、アトロピン及びその類縁物質に過敏症のある患者には、本剤を投与すべきでない。また、本剤の成分にはチオトロピウムのほかに添加物として乳糖を含有しているため、この成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、本剤を投与すべきでない。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤は急性増悪の治療を目的として使用する薬剤ではない。

(解説)

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤は吸入用カプセルであり、必ず専用の吸入用器具（ハンディヘラー[®]）を用いて吸入し、内服しないこと。[「適用上の注意」の項参照]
2. 本剤は吸入製剤であり、消化管からの吸収率は低いため、内服しても期待する効果は得られない。したがって、内服しないよう患者に十分注意を与えること。

(解説)

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

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) 心不全、心房細動、期外収縮の患者、又はそれらの既往歴のある患者
[心不全、心房細動、期外収縮が発現することがある。「重大な副作用」の項参照]
- (2) 腎機能が高度あるいは中等度低下している患者（クレアチニンクリアランス値が 50mL/min 以下の患者）
[本剤は腎排泄型であり、腎機能低下患者では血中濃度の上昇がみられる。「薬物動態」の項参照]
- (3) 前立腺肥大のある患者 [排尿障害が発現するおそれがある。]

（解説）

- (1) の解説：国内の臨床試験において、副作用として心不全、心房細動、期外収縮が認められたことから、注意を喚起するために設定した。
- (2) の解説：「VII. 薬物動態に関する項目」を参照すること。
本剤は腎排泄型の薬剤であり、中等度～高度の腎機能低下のある患者では血漿中未変化体濃度の増加がみられたことから、慎重投与とした。
- (3) の解説：国内で報告された「尿閉」及び「排尿障害」の症例を評価した結果、前立腺肥大を有している患者が認められたことから、「前立腺肥大のある患者」についても [慎重投与] の項に追記し、注意喚起を行なうこととした。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤は急性増悪の治療を目的としておらず、慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるためには、本剤を継続して投与する必要がある。ただし、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には、本剤が適当ではないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。
- (2) 本剤の吸入後、即時型過敏症（血管浮腫を含む）が発現することがあるので、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) 吸入薬の場合、薬剤の吸入により気管支痙攣が誘発される可能性があるため、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) 本剤の投与時に、本剤が眼に入らないように患者に注意を与えること。また、結膜の充血及び角膜浮腫に伴う赤色眼とともに眼痛、眼の不快感、霧視、視覚暈輪あるいは虹輪が発現した場合、急性閉塞隅角緑内障の徴候の可能性があるので、これらの症状が発現した場合には、可及的速やかに医療機関を受診するように患者に注意を与えること。
- (5) 腎機能が低下している高齢者に対して本剤を投与する場合には、治療上の有益性と危険性を勘案して慎重に投与し、有害事象の発現に注意すること。[「慎重投与」、「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照]

(解説)

- (1) の解説：本剤の目的は定期的使用により、症状の予防・軽減、QOLの改善、運動能力の向上、急性増悪の回数を減少させることである。そのため、日々の適切な定期的・継続使用について設定した。
- (2) の解説：本剤の吸入後、即時型過敏症であるI型アレルギー反応（皮疹などの皮膚症状、血管浮腫など）が発現することがある。
- (3) の解説：吸入剤使用時の気管支への刺激を考慮して設定した。吸入剤使用時に薬剤を吸入することで気管支痙攣、咳などが一時的に起こることが報告されている^{注5)}。本剤においても吸入治療に関連した有害事象として薬剤の吸入による気管支痙攣及び咳の発現が報告されている。
- (4) の解説：本剤使用時に本剤が眼に入ると、抗コリン作用により視覚障害等の症状が発現する可能性がある。したがって、誤って眼に入れないように注意するとともに、このような症状が発現した場合には、専門医による速やかな診察が必要である。なお、他の国内の抗コリン性気管支拡張剤においても「適用上の注意」として、眼に入ると散瞳作用があるので眼に向けて噴射しないことが注意喚起されている。
- (5) の解説：本剤は高齢者に投与される場合が多い。腎機能が低下している高齢者に対して注意を喚起するために設定した。

注5) Roche N. et al : Ambulatory Inhalation Therapy in Obstructive Lung Diseases. Respiration, 64: 121-130, 1997

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

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

国内において、362例の慢性閉塞性肺疾患患者を対象に第Ⅲ相臨床試験が実施され、このうち、177例に本剤18 μ gが投与された。177例中、副作用が報告された症例は35例(19.77%)であった。主な副作用は、口渇18例(10.17%)であった。

承認時までにプラセボあるいは実薬を対照として国内及び海外で実施された比較試験において3,696例の慢性閉塞性肺疾患患者に本剤18 μ gが投与された。主な副作用は、口渇であった。試験の投与期間は異なるが、全体の集計では、口渇の頻度は6.17%(228例)であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

1) **心不全、心房細動、期外収縮**：心不全(1%未満^{注)})、心房細動(1.13%^{注)})、期外収縮(1%未満^{注)})が発現することがあるので、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。[「慎重投与」の項参照]

注) 国内の臨床試験成績の頻度に基づく。なお、海外で実施された比較試験では、心不全及び期外収縮の発現率はプラセボ群と同様であった。

2) **イレウス**：イレウス(頻度不明)が発現することがあるので、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) **閉塞隅角緑内障(頻度不明)**：閉塞隅角緑内障を誘発することがあるので、視力低下、眼痛、頭痛、眼の充血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。

4) **アナフィラキシー(頻度不明)**：アナフィラキシー(蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難等)が発現することがあるので、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

以下のような副作用が現れた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	副作用の頻度	
	1%以上	1%未満
眼		霧視 ^{注)} 、眼圧上昇 ^{注)}
皮膚	発疹 (2.26%)	脱毛、掻痒、蕁麻疹 ^{注)}
中枢神経系	浮動性めまい (1.95%) ^{注)}	不眠
感覚器		味覚倒錯、嗅覚錯誤
消化器	口渇 (10.17%)、便秘 (1.13%)、消化不良 (1.13%)	口内炎、舌炎
代謝	高尿酸血症 (1.13%)	
循環器		頻脈 ^{注)} 、上室性頻脈 ^{注)} 、動悸 ^{注)}
血液		好酸球増多、白血球減少
呼吸器	咽喉刺激感 (4.27%) ^{注)} 、咳嗽 (3.57%) ^{注)}	呼吸困難、喘鳴、嘔声、鼻出血 ^{注)} 、咽頭炎
泌尿器		血尿、排尿障害、夜間頻尿、クレアチニン上昇、腎機能異常、尿閉 ^{注)}
一般的全身障害		過敏症 (血管浮腫を含む) ^{注)}

注) 海外臨床試験成績の頻度に基づき記載。(国内では自発報告のため頻度不明)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

安全性評価対象例数	177 例
副作用発現例数	35 例
副作用発現率 (%)	19.77%
副作用発現件数	48 件

副作用の種類		件数	%
一般的全身障害	アレルギー反応	3	1.69
心・血管障害（一般）	心不全	1	0.56
中枢・末梢神経系障害	発声障害	1	0.56
	不眠（症）	1	0.56
消化管障害	口渇	18	10.17
	便秘	2	1.13
	消化不良	2	1.13
	口内炎	1	0.56
心拍数・心リズム障害	心房細動	2	1.13
	期外収縮	1	0.56
代謝・栄養障害	高尿酸血症	2	1.13
呼吸器系障害（下気道）	呼吸困難	1	0.56
	喘鳴	1	0.56
皮膚・皮膚付属器障害	脱毛（症）	1	0.56
	掻痒（症）	1	0.56
	発疹	1	0.56
その他の特殊感覚障害	嗅覚錯誤	1	0.56
	味覚倒錯	1	0.56
泌尿器系障害	血尿	1	0.56
	排尿障害	1	0.56
	夜間頻尿	1	0.56
	クレアチニン [NPN] 上昇	1	0.56
	腎機能異常	1	0.56
白血球・網内系障害	好酸球増多（症）	1	0.56
	白血球減少（症）	1	0.56

注) 上記表は医師報告副作用をWHO-ARTにてコーディングしたものである。

(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

アトロピン及びその類縁物質あるいは本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者には本剤を投与しないこと。（2. 禁忌内容とその理由（29 ページ）参照）

本剤の吸入後，即時型過敏症（血管浮腫を含む）が発現したとの報告があるので，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. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（31 ページ）参照）

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎クリアランス等の生理機能が低下しており、血中濃度が上昇するおそれがあるので、副作用の発現に注意すること。また、臨床試験で口渇は高齢者でより高い発現率が認められている。[「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照]

(解説)

「VII. 薬物動態に関する項目」を参照すること。

海外の臨床試験（プラセボ対照試験，イプラトロピウム臭化物水和物対照試験）における有害事象を60歳以下，61～70歳，71歳以上で層別した場合の各試験での口渇発現率は本剤治療群で年齢に比例して増加した。

年齢別「口渇」有害事象発現率（%）

試験名	群	60歳以下	61～70歳	71歳以上
プラセボ対照試験	チオトロピウム治療群	11.3	16.1	20.5
	プラセボ群	3.0	1.9	3.5
イプラトロピウム対照試験	チオトロピウム治療群	7.7	14.5	13.7
	イプラトロピウム群	8.2	6.1	4.2

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回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。動物実験（ラット）で胎児に移行することが認められている。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが認められている。]

(解説)

「VII. 薬物動態に関する項目」を参照すること。

妊婦・授乳婦に対する臨床試験成績はなく、安全性は確立していない。動物実験（ラット）では胎児及び乳汁へ移行が認められている。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない]

(解説)

これまでに小児等（低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児）を対象とした試験は実施していないことから記載した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

本剤を高用量投与した場合、抗コリン作動性の徴候及び症状が発現する可能性がある。しかし、健康成人（海外）に本剤 282 μ g を単回吸入投与したとき、全身性の抗コリン作用による副作用は認められなかった。健康成人（海外）に本剤 1 日 1 回 141 μ g を反復吸入投与したとき、口渇とともに両眼の結膜炎が発現し、投与期間中に消失した。慢性閉塞性肺疾患患者（海外）に 1 日最大量 36 μ g を 4 週間吸入投与した反復投与試験において、本剤による副作用として用量依存的に観察されたのは口渇のみであった。

また、海外の市販後において、過量投与例が報告されている。女性患者が 2.5 日間に 30 カプセル（540 μ g）を吸入したもので、精神状態の変化、振戦、腹痛及び重度の便秘が発現した。この患者は入院し、本剤の投与は中止された。便秘には浣腸処置が施された。患者は回復し、その日のうちに退院した。

本剤の経口投与後の生物学的利用率は低いので、経口摂取による急性中毒の発現の可能性は低いと考えられる。

（解説）

海外で実施された健康成人及び慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした用量反応試験にて得られた成績及び海外での市販後報告を基に設定した。

本剤は消化管からほとんど吸収されず、健康成人の経口投与時の生物学的利用率は2～3%と低い。

14. 適用上の注意

「重要な基本的注意」より抜粋

- (1) 本剤は急性増悪の治療を目的としておらず、慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるためには、本剤を継続して投与する必要がある。ただし、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には、本剤が適当ではないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。
- (4) 本剤の投与時に、本剤が眼に入らないように患者に注意を与えること。

(解説)

(1) の解説

本剤の目的は定期的使用により、症状の予防・軽減，QOLの改善，運動能力の向上，急性増悪の回数を減少させることである。そのため，日々の適切な定期的・継続使用について設定した。

(4) の解説

本剤は吸入用カプセル剤であり，吸入後のカプセルにはわずかに薬剤が残存する。吸入後にカプセルを廃棄する際，カプセルに残存した薬剤が手に触れたあと，その手で眼をこする等，誤って本剤が眼に入らないように注意をすること。

吸入後にカプセルを廃棄する際には，手を触れずハンディヘラーから直接カプセルをゴミ箱に廃棄することが望ましい。

適用上の注意

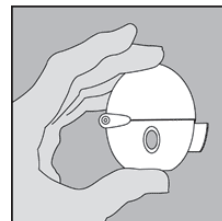
投与方法：本剤は必ず専用の吸入用器具（ハンディヘラー[®]）を用いて吸入させること。内服しても効果はみられない。本剤を処方する医師は以下の内容について正しく理解した上で、本剤を患者に交付する際には、正しい使用方法を必ず交付前に説明すること。

(解説)

本剤のカプセル基材はゼラチンであることや，本剤の胃腸管吸収率は低くその生物学的利用率は 2～3%であることから，誤飲された場合でも特別な措置を講じる必要性は低いと考えられる。

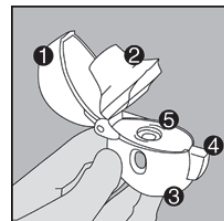
〔使用方法〕

本剤は吸入用カプセルであり，必ず専用の吸入用器具（ハンディヘラー[®]）を用いて吸入させること。内服しないよう患者に十分注意を与えること。次の順序で使用する。

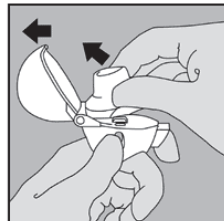


ハンディヘラー[®]の各部の名称

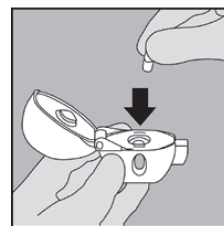
- ① キャップ
- ② マウスピース（吸入口）
- ③ 基部（本体）
- ④ ボタン
- ⑤ カプセル充填部（穴）



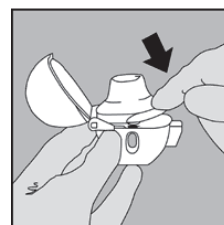
- 1) キャップを完全に開け，内部にあるマウスピースを開ける。
（キャップが開きにくい場合はボタンを押す。）



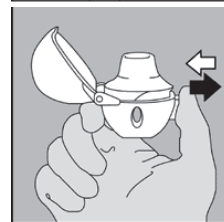
- 2) 吸入の直前に1カプセルだけブリスターから取り出し，図のようにカプセル充填部に挿入する。カプセルの方向（頭部，胴部の上下）はどちらでもよい。



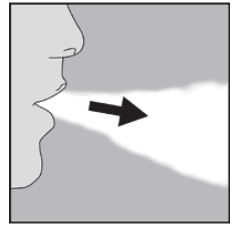
- 3) マウスピースをカチッと音がするまでしっかり閉める。キャップは開けたままにする。



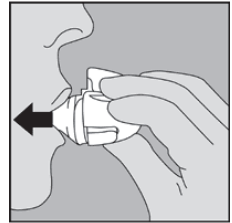
- 4) マウスピースを上向きにして，側面のボタンを確実に一度だけ押してからはなす。これでカプセルに穴があき，薬を吸入することができるようになる。



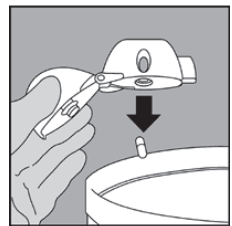
- 5) 息をはき出す。
注意：マウスピースをくわえたまま息をはき出さないこと。



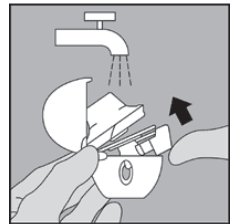
- 6) ハンディヘラー®を口元に持ち、マウスピースを唇でしっかりとくわえる。頭をあげたまま、ゆっくり、深く、カプセルがふるえる音が聞こえる、あるいはふるえを感じる程度の速さで息を吸い込む。肺いっぱい深く息を吸い込み、苦しくならない程度の間息を止め、ハンディヘラー®を口からはなす。ゆっくりと息をはき出す。カプセル内の薬を完全に吸入するため、5) と 6) の手順をもう一度繰り返す。



- 7) 再びマウスピースを開ける。カプセル充填部の穴を下にして、使い終わったカプセルを捨てる。マウスピース及びキャップを閉めて、ハンディヘラー®を保管する。

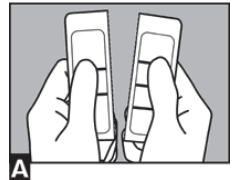


- 8) ハンディヘラー®は月に一度洗浄する。
キャップ及びマウスピースを開ける。ボタンを上へ押し上げて基部を開ける。ハンディヘラー®内部に付着している粉末を水又はぬるま湯ですすぐ。キャップ、マウスピース及び基部が開いた状態のまま、ガーゼ等の上で水をよく拭き、十分に乾燥する。24 時間置いておくと十分に乾燥するので、次の吸入に使用できる。マウスピースに付着した汚れは軽く湿らせたガーゼ等でふきとる。

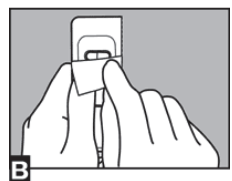


カプセルの取り出し方

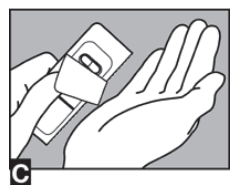
ブリスターを中央のミシン目にそってふたつに切り離す。



底面のアルミシートをゆっくりと 1 カプセルが取り出せるようになるまではがす（一度にすべてはがさず、必ず使用直前に 1 カプセルずつ取り出す）。
誤ってアルミシートを次のカプセルまではがしたときは、そのカプセルは廃棄する（吸湿により吸入量の低下が起こる可能性がある）。



カプセルを取り出す。



15. その他の注意

本剤と短時間作用型抗コリン性気管支拡張剤（イプラトロピウム臭化物水和物、オキシトロピウム臭化物等）との併用に関しては、臨床試験成績はなく、併用による有効性及び安全性は確立していないことから、併用は推奨できない。

（解説）

本剤と短時間作用型抗コリン性気管支拡張剤との併用についてはデータがなく、併用による有効性、安全性は確立していないことから、設定した。

16. その他

特になし

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) 一般症状，中枢神経系に対する作用

チオトロピウムは，0.003mg/kg（皮下）以上で抗コリン作用による汗腺分泌減少と考えられる foot hold の低下，10mg/kg（皮下）以上で運動量の減少，呼吸抑制，立毛がみられた。10mg/kg（皮下）以上でエタノール誘発性の睡眠時間を延長した。0.1mg/kg（静脈内）で正常体温をわずかに低下させた。ウサギの脳波，マウスの自発運動量及び痙攣に影響を及ぼさなかった。

試験項目	動物	適用経路 (n)	投与量 (mg/kg)	試験成績	
一般症状・ 中枢神経系に 対する作用	一般症状・行動に対する作用	マウス	皮下 (5~10)	0.001~ 100	0.003mg/kg以上で抗コリン作用による汗腺分泌減少と考えられる foot hold*の低下が認められた。10mg/kg以上で運動量の減少，呼吸抑制，立毛が認められた。
	自発運動量(夜間運動量)に対する作用	マウス	皮下 (5)	0.6, 2.5	影響を及ぼさなかった。
	エタノール誘発睡眠に対する作用	マウス	皮下 (10)	3~100	10mg/kg以上で睡眠時間を延長した。
	ヘキソバルビタール誘発睡眠に対する作用	マウス	皮下 (10)	3~300	100mg/kgで睡眠時間を延長した。
	ペンテトラゾール痙攣に対する作用	マウス	静脈内 (12~22)	0.01	影響を及ぼさなかった。
	正常体温に対する作用	マウス	静脈内 (10)	0.01, 0.1	0.1mg/kgで有意に下降した。
	脳波に対する作用	ウサギ	静脈内 (4)	0.01~ 0.1	影響を及ぼさなかった。

* マウスを金属板の上に乗せて傾けたときの体位保持能。

2) 呼吸，循環器系に対する作用

チオトロピウムは，0.0001~0.03mg/kg（静脈内）で血圧，心拍数をわずかに増加させたが，呼吸機能，血液ガスパラメーター，血流量，心収縮力及び心電図に影響を及ぼさなかった。吸入投与においても，心拍数，心収縮力，血圧，心電図に影響を及ぼさなかった。また，心筋活動電位持続時間並びに HERG 電流に影響を及ぼさなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

試験項目	動物	適用経路 (n)	投与量 (mg/kg)	試験成績	
呼吸器・循環系に対する作用	呼吸パラメーターに対する作用	イヌ (麻酔)	静脈内 (4)	0.0001～ 0.03	影響を及ぼさなかった。
	血液ガスパラメーターに対する作用	イヌ (麻酔)	静脈内 (4)	0.0001～ 0.03	影響を及ぼさなかった。
	血中電解質及び血糖値に対する作用	イヌ (麻酔)	静脈内 (4)	0.0001～ 0.03	影響を及ぼさなかった。
	血流量に対する作用	イヌ (麻酔)	静脈内 (4)	0.0001～ 0.03	影響を及ぼさなかった。
	血圧に対する作用	イヌ (麻酔)	吸入 (6)	10µg/15µL	影響を及ぼさなかった。
		イヌ (麻酔)	静脈内 (4)	0.0001～ 0.03	わずかに増加させた。
	心拍数に対する作用	イヌ (麻酔)	吸入 (6)	10µg/15µL	影響を及ぼさなかった。
		イヌ (麻酔)	静脈内 (4)	0.0001～ 0.03	増加傾向を示した。
	心収縮力に対する作用	イヌ (麻酔)	吸入 (6)	10µg/15µL	影響を及ぼさなかった。
			静脈内 (4)	0.0001～ 0.03	影響を及ぼさなかった。
	心電図に対する作用	イヌ (麻酔)	静脈内 (4)	0.0001～ 0.03	影響を及ぼさなかった。
活動電位持続時間 (APD 10, 30, 90) に対する作用	モル モット	<i>in vitro</i> (5)	100～ 10,000nM	影響を及ぼさなかった。	
HERG 電流に対する作用	HEK293 細胞	<i>in vitro</i> (3)	100～ 100,000nM	影響を及ぼさなかった。	

3) 消化器系に対する作用

チオトロピウムは、10mg/kg（経口あるいは皮下）以上で腸管内輸送能を抑制した。胃液分泌量を用量依存的に抑制した（ED₅₀=0.0032mg/kg，皮下）。これらの作用は、チオトロピウムの持つ抗コリン作用に基づく薬理作用であると考えられる。

試験項目	動物	適用経路 (n)	投与量 (mg/kg)	試験成績
消化器系に対する作用	マウス	経口 (6)	0.1～100	10mg/kg 以上で抑制した。
		皮下 (9～10)	10～300	用量依存的に抑制した。
	ラット	皮下 (7～20)	0.00001～ 0.1	用量依存的に抑制した。 ED ₅₀ =0.0032mg/kg

4) 自律神経系及び平滑筋に対する作用

チオトロピウムは、摘出直腸に対して、抗コリン作用によると考えられるカルバコール収縮及びヒスタミン収縮をそれぞれ用量依存的に抑制した。この結果は受容体結合実験で認められた結果と一致するものであった。一方、バリウム収縮に影響を及ぼさなかった。

試験項目		動物	適用経路 (n)	投与量 (nM)	試験成績
自律神経系・平滑筋 に対する作用	摘出直腸に対する作用 (カルバコール収縮)	モルモット	<i>in vitro</i> (8)	10~100	用量依存的に抑制した。
	摘出直腸に対する作用 (ヒスタミン収縮)	モルモット	<i>in vitro</i> (8)	100~ 1,000	用量依存的に抑制した。
	摘出直腸に対する作用 (塩化バリウム収縮)	モルモット	<i>in vitro</i> (8)	100~ 1,000	影響を及ぼさなかった。

5) 水及び電解質代謝に及ぼす影響

チオトロピウムは、尿量及び尿中 Na⁺、K⁺、Cl⁻濃度に影響を及ぼさなかった。

試験項目		動物	適用経路 (n)	投与量 (mg/kg)	試験成績
水・電解質代謝に 対する作用	尿量, Na ⁺ クリアランス, Cl ⁻ クリアランス, K ⁺ クリアランス	ラット	経口 (4~5)	0.3~10	影響を及ぼさなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の薬理試験

チオトロピウムは、唾液分泌を用量依存的に抑制した。0.1mg/kg（経口）以上で、涙液分泌を抑制した。また、用量依存的に散瞳作用を示した。これらの作用はいずれも抗コリン作用に基づくものであると考えられた。

また、反復投与による作用については、ピロカルピン誘発唾液分泌に対する作用において、12日間及び14日間反復投与では、単回投与に比べ抑制作用は増強したが、同時に観察した薬効の増強に比べて弱かった。一方、腸管内輸送能に対する作用は、単回投与と比べ変化は認められなかった。

試験項目		動物	適用経路 (n)	投与量 (mg/kg)	試験成績
単回投与での作用	唾液分泌に対する作用 (ピロカルピン誘発)	マウス	吸入 (4~10)	0.00023~ 0.0031	用量依存的に抑制した。
	唾液分泌に対する作用 (食反射による誘発)	イヌ	静脈内 (3~4)	0.001~ 0.03	用量依存的に抑制した。
	涙液分泌に対する作用	イヌ	経口 (6)	0.01~0.4	0.1mg/kg 以上で抑制した。
	瞳孔径に対する作用	イヌ	点眼 (4)	0.005 mg/site	散瞳作用がみられた。
反復投与での作用	ピロカルピン誘発唾液分泌に対する作用	モルモット	吸入 (3~24)	0.1~10 (mg/mL/day)	14日間反復投与では、単回投与に比べて抑制作用は増強したが、同時に観察した気管支収縮抑制作用の増強に比べて弱かった。
	腸管内輸送能に対する作用	マウス	皮下 (9~11)	0.1~10 (mg/kg/day)	単回投与と比べ変化は認められなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

チオトロピウムの概略の致死量はマウスのエロゾル吸入投与では131mg/kg、ラットのパウダー吸入投与では334.5mg/kg超、さらに、イヌのエロゾル吸入投与では3.6mg/kgを超える量であった。

試験項目	動物種	投与経路あるいは 処置, 期間	投与量	試験結果
単回投与 毒性	マウス	エロゾル吸入	131mg/kg	概略の致死量 ♂ ♀ 131mg/kg
	ラット	パウダー吸入	334.5mg/kg	概略の致死量 ♂ ♀ >334.5mg/kg
	イヌ	エロゾル吸入	0.7, 3.6mg/kg	概略の致死量 ♂ ♀ >3.6mg/kg

(2) 反復投与毒性試験

ラットにおける 13 及び 52 週間吸入投与毒性試験で、抗コリン薬に共通してみられる唾液分泌抑制に起因した摂餌量減少に伴う体重増加抑制が現れ、無毒性量は、13 週間エロゾル吸入試験で 70 μ g/kg/日未満、13 週間パウダー吸入試験では 90 μ g/kg/日未満、52 週間エロゾル吸入試験では 13 μ g/kg/日未満となった。これらのほかに散瞳、心拍数増加などがみられたが、いずれも本薬の薬理作用に関連した変化と判断した。

イヌにおける 13 及び 52 週間投与毒性試験においても、本薬の抗コリン作用によると考えられる散瞳、口腔・鼻腔粘膜乾燥、乾性角結膜炎及び摂餌量減少に伴う体重増加抑制がみられた。その結果、無毒性量は多くの試験で低用量未満の量であった。イヌの反復投与毒性試験での無毒性量は、13 週間エロゾル吸入試験で 10 μ g/kg/日未満、13 週間パウダー吸入試験では 12 μ g/kg/日未満、52 週間エロゾル吸入試験では 5 μ g/kg/日と判断した。

試験項目	動物種	投与経路あるいは 処置, 期間	投 与 量	試験結果
反復投与 毒性	ラット	エロゾル吸入・13 週間	70, 600, 5000 μ g/kg	無毒性量：<70 μ g/kg
	ラット	パウダー吸入・13 週間	90, 600, 5600 μ g/kg	無毒性量：<90 μ g/kg
	ラット	エロゾル吸入・52 週間	13, 96, 641 μ g/kg	無毒性量：<13 μ g/kg
	イヌ	エロゾル吸入・13 週間	10, 112, 1307 μ g/kg	無毒性量：<10 μ g/kg
	イヌ	パウダー吸入・13 週間	12, 142, 1328 μ g/kg	無毒性量：<12 μ g/kg
	イヌ	エロゾル吸入・52 週間	5, 45, 448 μ g/kg	無毒性量：5 μ g/kg

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験

ラットの受胎能及び一般生殖能試験では、11µg/kg 以上で摂餌量の減少がみられた。また、97µg/kg 以上で黄体数、着床数及び生存胎児数の減少が認められたが、交尾能、受胎能あるいは妊娠、分娩、哺育に影響はなかった。1980µg/kg 群では出生児の体重増加量が減少し、次々世代の出生率がわずかに低かった。雌雄親動物の一般毒性学的無毒性量は11µg/kg/日未満、親動物の生殖能に対する無毒性量は雄で1980µg/kg/日、雌では11µg/kg/日、胎児に対する無毒性量は11µg/kg/日、出生児に対する無毒性量は97µg/kg/日と判断した。

ラット胎児の器官形成期投与試験では、母動物に体重増加抑制や摂餌量の減少が用量依存的にみられたが、胎児及び出生児の生存に影響はみられず、催奇形性も認められなかった。母動物に対する一般毒性学的無毒性量は11µg/kg/日未満、生殖毒性学的無毒性量は1838µg/kg/日、胎児に対する無毒性量は1838µg/kg/日、出生児に対する無毒性量は100µg/kg/日と判断した。ウサギ胎児の器官形成期投与試験では、9µg/kg 以上で肛門・性器周囲の汚れ及び糞量の減少がみられた。胎児では、110µg/kg 以上で13肋骨の発生率が有意に増加し、500µg/kg 群で胎児体重の低下がみられたが、催奇形性は認められなかった。母動物に対する一般毒性学的無毒性量は9µg/kg/日未満、生殖毒性学的無毒性量は500µg/kg/日、胎児に対する無毒性量は9µg/kg/日と判断した。

ラットの周産期及び授乳期投与試験では、10µg/kg 以上で母動物の体重増加抑制及び摂餌量が用量依存的に減少した。出生児の死亡率が100µg/kg 以上で増加し、出生児の体重発達も停滞して反射機能の発達及び性成熟に遅れがみられたが、機能・行動及び生殖能に影響は認められなかった。母動物に対する一般毒性学的無毒性量は10µg/kg/日未満、生殖毒性学的無毒性量は10µg/kg/日、次世代児に対する無毒性量は10µg/kg/日と判断した。

試験項目	動物種	投与経路あるいは処置、期間	投与量	試験結果	
生殖発生毒性	受胎能 生殖能	ラット	エロゾル吸入 ♂ 交配前9週間 ～交配期間 ♀ 交配前2週間 ～分娩後20日	11, 97, 1980µg/kg	無毒性量 (µg/kg) 親動物： 一般毒性：♂♀<11 生殖能：♂1980, ♀11 胎児：11, 出生児：97
	器 官 形 成 期	ラット	エロゾル吸入 妊娠6～17日	11, 100, 1838µg/kg	無毒性量 (µg/kg) 母動物： 一般毒性：<11 生殖毒性：1838 胎児：1838, 出生児：100
		ウサギ	エロゾル吸入 妊娠6～18日	9, 110, 500µg/kg	無毒性量 (µg/kg) 母動物： 一般毒性：<9 生殖毒性：500 胎児：9
	周産期 授乳期	ラット	エロゾル吸入 妊娠17日～離乳	10, 100, 2111µg/kg	無毒性量 (µg/kg) 母動物： 一般毒性：<10 生殖毒性：10 次世代児：10

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験

細菌あるいは哺乳類の培養細胞を用いた *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であり、本薬に遺伝毒性は認められなかった。

試験項目	動物種	投与経路あるいは 処置, 期間	投与量又は 処理濃度	試験結果	
遺伝 毒性	復帰突然 変異	ネズミチフス菌	直接法	10~5000µg/プレート	陰性
		大腸菌	代謝活性化法	10~5000µg/プレート	
	前進突然 変異	チャイニーズハムスター 肺培養細胞	直接法	100~5000µg/mL	陰性
			代謝活性化法	100~5000µg/mL	
	<i>in vitro</i> 染色体異常	ヒトリンパ球 培養細胞	直接法	625~5000µg/mL	陰性
代謝活性化法			625~5000µg/mL		
不定期DNA 合成	ラット 肝培養細胞	灌流法	20~5000µg/mL	陰性	
小核	マウス骨髄細胞	静脈内, 単回	8mg/kg	陰性	

2) がん原性試験

ラット及びマウスのいずれにおいても、がん原性は認められなかった。

試験項目	動物種	投与経路あるいは 処置, 期間	投与量	試験結果
がん原性	ラット	エロゾル吸入 104週	9.3, 21.7, 74.1µg/kg	がん原性なし
	マウス	エロゾル吸入 ♀:84週	54.2, 96.1, 180.6µg/kg	がん原性なし
		エロゾル吸入 ♂:94~101週	0.4→0.3µg/kg* 1.9→0.7µg/kg* 8.6→2.5µg/kg*	がん原性なし

* 投与63週で投与量を変更

IX. 非臨床試験に関する項目

3) その他の毒性

・局所刺激性

ウサギを用いて単回及び 14 日間反復点眼投与による眼刺激性試験を実施したが、刺激性は認められなかった。

試験項目	動物種	投与経路あるいは処置, 期間	投与量又は処理濃度	試験結果
局所刺激性	ウサギ	点眼, 単回	20mg	刺激性なし
	ウサギ	点眼, 14日間	0.001%, 0.003%	刺激性なし

・依存性

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験で依存性を示唆するような異常行動は観察されなかったこと、一般薬理試験で中枢神経系及び一般行動に影響が認められた用量は薬効用量と比較して極めて高用量であったこと、さらに、組織内分布の検討では脳への移行はわずかであったことなどから、本薬に依存性形成作用はないと判断し、依存性試験は実施しなかった。

・抗原性

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では抗原性を示唆するような毒性変化は認められなかったことから、抗原性試験は実施しなかった。

・類縁物質の安全性

原薬及び製剤における類縁物質について実施した単回投与毒性、反復投与毒性及び遺伝毒性試験では、各種の類縁物質についてヒトへの曝露以上のレベルにおける安全性が確認された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 : 処方箋医薬品 (注) 注意—医師等の処方箋により使用すること
有効成分 : 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限 2年
外箱, 容器に使用期限を表示

3. 貯法・保存条件

温度 25 度を超えるところに保存しないこと。
冷凍しないこと。
(次項【取扱い上の注意】を参照)

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

本剤は処方箋医薬品に指定されている。
(注意—医師等の処方箋により使用すること)

(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)

患者には専用の吸入用器具 (ハンディヘラー[®]) 及び使用説明書を渡し, 使用方法を指導すること。1 ブリスター (7 カプセル) は 2 列で構成されており, 列の間にミシン目が入っている。ミシン目以外の場所で切り離さないこと。カプセルを取り出す際は, ブリスターをミシン目にそって切り離し, 吸入の直前に 1 カプセルだけブリスターから取り出すように指導すること。誤ってアルミシートを次のカプセルまではがしたときは, そのカプセルは廃棄するように指導すること (吸湿により吸入量の低下が起こる可能性がある)。また, カプセルを使い始めたブリスターは, 残りのカプセルを続けて使い切るように指導すること (「適用上の注意」の項参照)。
本剤のカプセル内容物は少量であり, カプセル全体に充填されていない。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

14 カプセル (7 カプセル×2, ハンディヘラー[®] 1 個)
28 カプセル (7 カプセル×4)
28 カプセル (7 カプセル×4, ハンディヘラー[®] 1 個)

7. 容器の材質

ブリスター包装：ポリ塩化ビニルフィルム，アルミ箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：スピリーバ®2.5µg レスピマット®60 吸入

同効薬：イプラトロピウム，オキシトロピウム

9. 国際誕生年月日

2001年10月9日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2004年10月22日

製造販売承認番号：21600AMY00131000

11. 薬価基準収載年月日

薬価基準収載年月日：2004年12月8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

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

2004年10月22日～2012年10月21日：終了

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による投与期間の制限は設けられていない。

16. 各種コード

	HOT番号（9桁）	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理 コード
スピリーバ®吸入用 カプセル18µg	116579101	2259709G1027	620002421

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 平田一人ほか：臨床医薬 20(9), 25, 2004 [0004012309]
- 2) 福地義之助ほか：臨床医薬 20(9), 41, 2004 [0004012310]
- 3) 福地義之助ほか：臨床医薬 20(9), 61, 2004 [0004012311]
- 4) Casaburi R et al. : Eur Respir J 19(2), 217, 2002 [0004003340]
- 5) Vincken W et al. : Eur Respir J 19(2), 209, 2002 [0004003338]
- 6) Brusasco V et al. : Thorax 58, 399, 2003 [0004005267]
- 7) Towse L J et al : 社内資料 [0004012197]
- 8) Calverley P M A et al. : Thorax 58, 855, 2003 [0004007406]
- 9) Schilling J C et al. : 社内資料 [0004012198]
- 10) Schilling J C et al. : 社内資料 [0004012199]
- 11) Littner M R et al : Am J Respir Crit Care Med 161(4), 1136, 2000 [0003007126]
- 12) Chodosh S et al. : J Aerosol Med 14(3), 309, 2001 [0004003129]
- 13) Speck G A : 社内資料 [0004012218]
- 14) Disse B et al. : Life Science 52(5), 537, 1993 [0002995752]
- 15) Takahashi T et al : Am J Respir Crit Care Med 150(6) : 1640, 1994 [0002995812]
- 16) Reichl R et al : 社内資料 [0004012201]
- 17) 大村剛史ほか：医学と薬学 51(5) : 711, 2004 [0004009832]
- 18) Reichl R et al : 社内資料 [0004012202]
- 19) Speck G A et al : 社内資料 [0004012203]
- 20) Feifel U et al : 社内資料 [0004012204]
- 21) Hamilton A et al : 社内資料 [0004012205]
- 22) Türck D et al. : J Clin Pharmacol 44(2) : 163, 2004 [0004008838]
- 23) Serby C W et al. : 社内資料 [0004012206]
- 24) Sauer A : 社内資料 [0004012207]
- 25) Leusch A et al. : 社内資料 [0004012208]
- 26) Oiwa Y et al. : 社内資料 [0004012209]
- 27) Richter I et al. : 社内資料 [0004012210]
- 28) Oiwa Y et al. : 社内資料 [0004012211]
- 29) Oiwa Y et al. : 社内資料 [0004012212]
- 30) Imanishi R et al. : 社内資料 [0004012213]
- 31) Ludwig E et al. : 社内資料 [0004012214]
- 32) Ludwig E et al. : 社内資料 [0004012215]
- 33) Ludwig E et al. : 社内資料 [0004012216]
- 34) Ebner T et al. : 社内資料 [0004012217]
- 35) Schilling J C et al. : 社内資料 [0004012219]

* 社内資料：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社社内資料

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は欧州においては2000年12月にオランダを審査調整国（Reference Member State）とする相互認証方式により承認申請が行われ、オランダでは2001年10月に承認された。欧州関係加盟国（Concerned Member State）においては2001年12月から承認申請が行われ、2002年4月に相互認証方式の手続きが終了した。米国では2001年12月に承認申請が行われ、2004年1月に承認された。本剤は2001年にオランダで承認されて以降、世界各国で承認又は販売されている。

外国における発売状況

国名	欧 州
販売名	Spiriva® 18 microgram Inhalation Powder, Hard Capsules
剤形	硬カプセル剤（粉末吸入剤）
含量	1カプセル中チオトロピウム 18µg （チオトロピウム臭化物水和物として 22.5µg）
効能・効果	慢性閉塞性肺疾患（COPD）の維持療法のための気管支拡張剤
用法・用量	1日1カプセルをハンディヘラーデバイスを用いて同じ時間に吸入する。 ハンディヘラーを用いて吸入すること。 推奨用量を超えて使用しないこと。 カプセルは内服しないこと。 特殊な患者： 高齢者に対しても推奨用量を使用することができる。 腎機能低下患者に対しても推奨用量を使用することができる。高度あるいは中等度の腎機能低下患者（クレアチニンクリアランス 50mL/min 以下）については、警告及び注意、薬物動態の項を参照すること。 肝機能障害患者に対しても推奨用量を使用することができる。 小児への投与：チオトロピウムの小児への安全性及び有効性は確立されていないので、18歳未満の患者に対しては使用しないこと。

国名	米 国
販売名	Spiriva® HandiHalar®
剤形	硬カプセル剤（粉末吸入剤）
含量	1カプセル中チオトロピウム 18µg （チオトロピウム臭化物水和物として 22.5µg）
効能・効果	慢性気管支炎及び肺気腫を含む慢性閉塞性肺疾患（COPD）に基づく気管支痙攣に対する1日1回投与による長期間維持療法と、COPD増悪の抑制
用法・用量	1日1カプセルをハンディヘラーデバイスを用いて吸入する。 高齢者、肝機能障害患者及び腎機能低下患者に対して用量調節は必要としない。しかし、高度あるいは中等度の腎機能低下患者に対しては慎重に投与すること。 カプセルは吸入用であるので、内服しないこと。

上記を含み 世界約 100 カ国以上で販売されている。

2. 海外における臨床支援情報

特になし

XIII. 備 考

その他の関連資料

特になし

2004年10月作成
2004年12月改訂
2005年7月改訂
2006年1月改訂
2007年2月改訂
2007年10月改訂
2008年7月改訂
2009年7月改訂
2009年12月改訂
2011年3月改訂
2013年4月改訂
2014年9月改訂
2014年11月改訂



日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

(文献請求先)

DI センター

〒141-6017 東京都品川区大崎 2-1-1

ThinkPark Tower

フリーダイヤル: 0120-189-779, FAX: 0120-189-255

(受付時間) 9:00~18:00 (土・日・祝日・弊社休業日を除く)