

# 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

長時間作用型吸入気管支拡張剤

## スピリーバ<sup>®</sup>2.5 $\mu$ gレスピマット<sup>®</sup>60吸入 Spiriva<sup>®</sup>2.5 $\mu$ gRespimat<sup>®</sup>60puffs

チオトロピウム臭化物水和物製剤

®=登録商標

剤形	吸入液製剤
製剤の規制区分	処方せん医薬品(注意-医師等の処方せんにより使用すること)
規格・含量	1噴霧中チオトロピウム2.5 $\mu$ g含有 (チオトロピウム臭化物水和物として3.124 $\mu$ g)
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: 2010年1月20日
薬価基準収載年月日	薬価基準収載年月日: 2010年4月23日
発売年月日	発売年月日: 2010年5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 販売提携: ファイザー株式会社
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, FAX: 0120-189-255 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.boehringer-ingelheim.co.jp/">http://www.boehringer-ingelheim.co.jp/</a> ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル TEL: 0120-664-467, FAX: 03-3379-3053 医療関係者のための情報サイト 医療用製品情報 <a href="http://www.pfizer.co.jp/pfizer/">http://www.pfizer.co.jp/pfizer/</a>

本IFは2011年3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 5
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法 5
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 6
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 6
8. 溶出性 6
9. 生物学的試験法 6
10. 製剤中の有効成分の確認試験法 6
11. 製剤中の有効成分の定量法 6
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 7

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 8
2. 用法及び用量 8
3. 臨床成績 9

## 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 16
2. 薬理作用 16

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 19
2. 薬物速度論的パラメータ 22
3. 吸収 23
4. 分布 24
5. 代謝 25
6. 排泄 26
7. 透析等による除去率 26

## 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 27
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 27
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 27
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 27
5. 慎重投与内容とその理由 28
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 28
7. 相互作用 29
8. 副作用 30
9. 高齢者への投与 31
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 32
11. 小児等への投与 32
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 32
13. 過量投与 32
14. 適用上の注意 33
15. その他の注意 36
16. その他 36

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 37
2. 毒性試験 40

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 44
2. 有効期間又は使用期限 44
3. 貯法・保存条件 44
4. 薬剤取扱い上の注意点 44
5. 承認条件等 44
6. 包装 44
7. 容器の材質 44
8. 同一成分・同効薬 44
9. 国際誕生年月日 45
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 45
11. 薬価基準収載年月日 45
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 45
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容 45
14. 再審査期間 45
15. 投与期間制限医薬品に関する情報 45
16. 各種コード 45
17. 保険給付上の注意 45

## XI. 文 献

1. 引用文献 46
2. その他の参考文献 46

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 47
2. 海外における臨床支援情報 47

## XIII. 備 考

- その他の関連資料 48



## 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、1日1回投与が可能で、既存の抗コリン薬よりも強力、かつ長時間作用する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M<sub>3</sub>受容体からの解離半減期が長いことから、「長時間作用型吸入気管支拡張剤」としてスピリーバ<sup>®</sup>の開発を進めた。

スピリーバ<sup>®</sup>2.5μg レスピマツト<sup>®</sup>は、スピリーバ<sup>®</sup>吸入用カプセル18μgと同一の有効成分で同じ効能・効果の吸入剤であり、吸入時の利便性を高めた製剤である。チオトロピウムの吸入液を充填したカートリッジと、その吸入液をソフトミスト化して噴霧する携帯型の吸入用器具（レスピマツト）を組み合わせたキット製品として開発された。レスピマツトによって有効成分チオトロピウムを効率よく肺へ到達させることができるため、チオトロピウム粉末吸入剤18μgの約1/4の投与量（5μg）で臨床的に同等の治療効果が得られている。

海外での本剤の製剤開発は1991年に着手され、EUにおいて2007年7月に承認が勧告された。本邦においては、2010年1月に承認された。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者の肺機能（トラフFEV<sub>1</sub>）を上昇させ、1年間の投与においても減弱しません。
- (2) 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※）。
- (3) チオトロピウム粉末吸入剤18μgの約1/4の投与量（5μg）で有効成分チオトロピウムを効率よく肺へ到達させることができ、臨床的に同等の治療効果が得られます。
- (4) チオトロピウムの吸入液を充填したカートリッジと、その吸入液をソフトミスト化して噴霧する携帯型の吸入用器具（レスピマツト）を組み合わせたキット製品で、本剤1個で30日の連続使用が可能です。
- (5) 承認時国内臨床試験において、157例の慢性閉塞性肺疾患患者を対象にチオトロピウム粉末吸入剤18μgとのクロスオーバー試験が実施され、このうち147例に本剤5μgが投与された。147例中4例（2.72%）に副作用が報告され、口渇は1例（0.68%）でした。

海外で実施されたプラセボあるいは実薬を対照とした比較試験において、849例の慢性閉塞性肺疾患患者に本剤5μgが投与され、主な副作用は口渇51例（6.01%）でした。

なお、重大な副作用として期外収縮、閉塞隅角緑内障が報告されており、またチオトロピウム粉末吸入剤18μgの投与において、心不全、心房細動、イレウス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

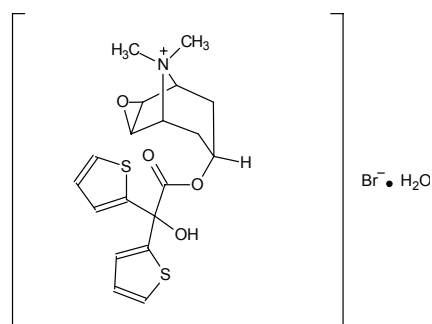
### 1. 販売名

- (1) 和名 スピリーバ<sup>®</sup>2.5 $\mu$ g レスピマツト<sup>®</sup>60 吸入
- (2) 洋名 Spiriva<sup>®</sup>2.5 $\mu$ g Respimat<sup>®</sup>60puffs
- (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、肺機能検査を意味するスパイロメトリー (Spirometry) を連想させ、肺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：C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>4</sub>S<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O

分子量：490.43

### 5. 化学名 (命名法)

(英名) (1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 4 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 7 $\beta$ )-7-[(Hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo [3.3.1.0<sup>2,4</sup>] nonane bromide monohydrate

(日本名) 臭化-(1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 4 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 7 $\beta$ )-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<sup>2,4</sup>]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 Respimat

### 7. CAS 登録番号

411207-31-3

## 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～帯黄白色の粉末である。

## (2) 溶解性

メタノールにやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。

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

## (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: 228~235℃ (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

$\text{LogP} = -2.28$  (1-オクタノール層/水層 (pH7.4))

## (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

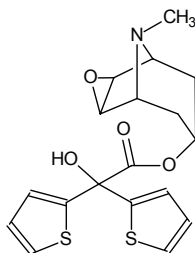
保 存 条 件		保存期間	保 存 形 態	結 果	
長期保存試験	25℃ 60%RH 暗所	60 カ月	ポリエチレン袋 +ステンレス容器	安定であった。	
加 速 試 験	40℃ 75%RH 暗所	12 カ月	ポリエチレン袋 +ステンレス容器	安定であった。	
苛酷試験 (粉碎した原薬について試験した)	温 度	110℃ (暗所)	1 日	ステンレス皿 (開封)	水分含量の低下がみられた。 規格値を超える Ba679-スコピ ンエステルが生成した。
		175℃ (暗所)	10 分	ステンレス皿 (開封)	
	湿 度	25℃, 70%RH (暗所)	1 日	ステンレス皿 (開封)	粉碎により減少した水分含量 が粉碎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	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。

安定性試験による主な生成物

Ba 679-スコピンエステル

2-Thiopeneacetic

acid,  $\alpha$ -2-thienyl-, 9-methyl-3-oxa-9-azatrucycle[3.3.2.0<sup>2,4</sup>]non-7-yl  
ester, (1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 4 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 7 $\beta$ )



#### 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法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤 形

(1) 投与経路

吸入

(2) 剤形の区別, 規格及び性状

販 売 名	スピリーバ <sup>®</sup> 2.5 $\mu$ g レスピマット 60 <sup>®</sup> 吸入
製剤の区分	吸入液製剤
1回噴霧量	2.5 $\mu$ g (チオトロピウム臭化物水和物として 3.124 $\mu$ g)
容量	1カートリッジ中 60 吸入分として 1mL
性状	無色澄明の液剤

(3) 製剤の物性

該当資料なし

(4) 識別コード

該当しない

(5) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

pH2.7~3.1

(6) 無菌の有無

本剤は無菌製剤ではない

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

1 噴霧中にチオトロピウム 2.5 $\mu$ g (チオトロピウム臭化物水和物として 3.124 $\mu$ g) を含有する。

(2) 添 加 物

ベンザルコニウム塩化物, エデト酸ナトリウム水和物, 精製水, 塩酸

(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

#### IV. 製剤に関する項目

#### 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℃	60% RH	暗所	カートリッジ	36 カ月	性状 (外観) 微生物限度試験	規格内
加速試験	40℃	75% RH	暗所	カートリッジ	6 カ月	送達量均一性試験 空気力学的微粒子投与量 類縁物質 定量	規格内
使用中の安定性試験	25℃	40% RH	暗所	レスピマットにカートリッジを挿入した状態	0, 1, 3 カ月	性状 (外観) 類縁物質 (HPLC) 定量 (HPLC)	規格内
	30℃	45% RH	暗所	レスピマットにカートリッジを挿入した状態	0, 3 カ月	類縁物質 (HPLC) 定量 (HPLC)	規格内
	成り行き条件 (使用しない日は 25℃, 60%RH で 保存)			暗所	レスピマットにカートリッジを挿入した状態	1, 90 日	微生物限度試験 送達量均一性試験 空気力学的微粒子投与量

#### 6. 溶解後の安定性

該当しない

#### 7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

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法 (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法

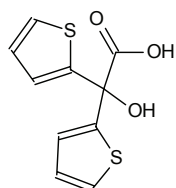
## 12. カ価

該当しない

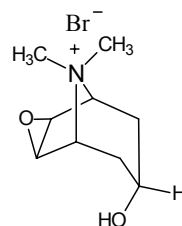
## 13. 混入する可能性のある夾雑物

BIIH 27 SE

2,2'-Dithenylglycolic acid



Ba 338 BR

9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonane-7-ol bromide

## 14. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

## 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）は、

- タバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することで生じた肺の炎症性疾患である。
  - 呼吸機能検査で正常に復すことのない気流閉塞を示す。
  - 気流閉塞は末梢気道病変と気腫性病変が様々な割合で複合的に作用することにより起こり、進行性である。
  - 臨床的には徐々に生じる体動時の呼吸困難や慢性の咳，痰を特徴とする
- と定義されている。

中高年に発症し、呼吸困難や急性増悪のために日常生活が制限されるだけでなく、きわめて長期の経過をたどる予後不良の進行性の疾患である。

2001年に、米国国立心肺血液研究所（NHLBI）と世界保健機関（WHO）が世界共通の診断，治療ガイドラインとして GOLD（Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease）を発表し，2003年以降毎年部分改定が行われている<sup>注1)</sup>。最新の国内ガイドラインは2009年6月に発表された 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3版<sup>注2)</sup>である。

国内外のガイドラインにおける治療方針はほぼ同様であり，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いる。本剤のような長時間作用型気管支拡張剤は短時間作用型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) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Available at <http://www.goldcopd.org>

注2) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第3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3版，メディカルレビュー社（2009）

### 2. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量

通常，成人には1回2吸入（チオトロピウムとして5 $\mu$ g）を1日1回吸入投与する。

## 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)

	試験区分	試験の種類	試験の概略	安全性 評価対象
海外 臨床 試験	第Ⅰ相	健康成人での反復投与薬物動態試験 (205.112 試験) <sup>1)</sup>	プラセボ対照, 群漸増法による反復投与試験 (1 施設)	36 例
	第Ⅱ相	用量反応試験 (205.127 試験) <sup>2)</sup>	無作為化, 3 週間反復投与, プラセボ対照, 二重盲検, 並行群間比較試験 (14 施設)	202 例
	第Ⅲ相	海外 12 週間投与二重盲検比較試験 (205.251 試験) <sup>3)</sup>	多施設, 無作為化, 二重盲検, ダブルダミー, プラセボおよび実薬対照, 並行群間比較試験 (39 施設)	361 例
	第Ⅲ相	海外 12 週間投与二重盲検比較試験 (205.252 試験) <sup>4)</sup>	多施設, 無作為化, 二重盲検, ダブルダミー, プラセボおよび実薬対照, 並行群間比較試験 (25 施設)	358 例
	第Ⅲ相 長期投与	海外 1 年間投与二重盲検比較試験 (205.254 試験) <sup>5)</sup>	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較試験 (77 施設)	983 例
	第Ⅲ相 長期投与	海外 1 年間投与二重盲検比較試験 (205.255 試験) <sup>6)</sup>	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較試験 (79 施設)	1007 例
国内 臨床 試験	第Ⅱ相	国内クロスオーバー試験 (205.291 試験) <sup>7, 8)</sup>	ダブルダミー法による無作為化二重盲検クロスオーバー試験 (27 施設)	157 例

## (2) 臨床効果

1. 国内臨床試験成績 (205.291 試験)<sup>7, 8)</sup>

慢性閉塞性肺疾患患者 157 例を対象とした国内クロスオーバー試験<sup>7)</sup>において, Tio R5 の Tio HH18 に対する非劣性が検証された。本剤の 1 日 1 回 5 μg 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。

Tio R5: チオトロピウム吸入液をレスピマットにより 5μg (2.5μg を 2 吸入) 吸入した群

Tio HH18: チオトロピウム粉末吸入剤をハンディヘラーにより 18μg 吸入した群

トラフ FEV<sub>1</sub> の変化量

投与 4 週後のトラフ FEV<sub>1</sub> の変化量は, Tio R5, Tio HH18 それぞれで 0.109L および 0.101L であった。Tio R5 と Tio HH18 の変化量の差は 0.008L であり, Tio R5 の Tio HH18 に対する非劣性が検証された。(p<0.001)

## V. 治療に関する項目

投与4週間後のトラフFEV<sub>1</sub>変化量(L)の差の調整平均値(SE)と検定結果

	N	トラフFEV <sub>1</sub> 変化量 Mean (SE)	95%信頼区間	p値
Tio R5	134	0.109L (0.006)	0.097-0.120	
Tio HH18	134	0.101L (0.006)	0.089-0.113	
Tio R5 - Tio HH18	134	0.008L (0.009)	-0.009-0.024	<0.001

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、Tio R5 で4/147例(2.7%)、Tio HH18で8/147例(5.4%)であった。

7) Ichinose M et al. : Respir Med 104, 228, 2010

8) Fukuchi Y et al. : 社内資料 国内クロスオーバー試験 (205.291試験) の薬物動態

### 《参考》

チオトロピウム粉末吸入剤18μgの国内臨床試験成績

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<sup>9)</sup>及び慢性閉塞性肺疾患患者362例(チオトロピウム粉末吸入剤18μg投与177例)を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検比較試験<sup>10)</sup>、長期投与試験<sup>11)</sup>の結果、チオトロピウム粉末吸入剤の有用性が認められた。チオトロピウム粉末吸入剤の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) 肺機能検査値に対する成績

チオトロピウム粉末吸入剤は投与後速やかに肺機能検査値(FEV<sub>1</sub>)を上昇させ、その効果は投与後24時間持続した。<sup>9)</sup> また、チオトロピウム粉末吸入剤は、オキシトロピウム臭化物に比し、肺機能検査値(トラフFEV<sub>1</sub>)を有意に上昇させた。<sup>10, 11)</sup>

チオトロピウムのトラフFEV<sub>1</sub>に対する成績

試験	薬剤	症例数	FEV <sub>1</sub> 投与前値(L)	トラフFEV <sub>1</sub> 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) <sup>10)</sup>	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) <sup>11)</sup>	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

チオトロピウム粉末吸入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。<sup>10, 11)</sup>

#### (3) 急性増悪に対する成績

チオトロピウム粉末吸入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。<sup>11)</sup> また、チオトロピウム粉末吸入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。<sup>11)</sup>

## (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、チオトロピウム粉末吸入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。<sup>11)</sup>

9) 平田一人ほか：臨床医薬 20(9), 25, 2004

10) 福地義之助ほか：臨床医薬 20(9), 41, 2004

11) 福地義之助ほか：臨床医薬 20(9), 61, 2004

## 2. 海外臨床試験成績

慢性閉塞性肺疾患患者 2,697 例 (本剤 1 日 1 回 5 $\mu$ g 吸入投与 849 例) を対象とした 1 年投与による二重盲検比較試験 2 試験<sup>5,6)</sup>及び 12 週投与による二重盲検比較試験 2 試験<sup>3,4)</sup>により、肺機能検査値を検討した。また、1 年投与の 2 試験では呼吸困難、急性増悪及び生活の質 (QOL) についても検討した。<sup>5, 6, 12)</sup>

## (1) 肺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、肺機能検査値 (トラフ FEV<sub>1</sub>) を有意に改善した。<sup>12, 13)</sup>

本剤 (Tio R) のトラフ FEV<sub>1</sub> に対する成績

試験	薬剤	症例数	FEV <sub>1</sub> 投与前値 (L)	トラフ FEV <sub>1</sub> 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) <sup>12)</sup>	Tio R	650	1.068 $\pm$ 0.016	0.087 $\pm$ 0.009	P=0.0001
	プラセボ	603	1.067 $\pm$ 0.016	-0.040 $\pm$ 0.009	
イプラトロピウム対照 二重盲検比較試験 (12 週投与) <sup>13)</sup>	プラセボ	171	1.188 $\pm$ 0.032	-0.014 $\pm$ 0.017	P=0.0001
	Tio R	175	1.068 $\pm$ 0.030	0.104 $\pm$ 0.016	P=0.0060
	イプラトロピウム	170	1.101 $\pm$ 0.033	0.040 $\pm$ 0.017	

平均値 $\pm$ SE

(2) 呼吸困難に対する成績 (1 年間投与試験)<sup>5, 6, 12)</sup>

本剤はプラセボに比し、呼吸困難 (Transition Dyspnoea Index を用いて評価) を有意に改善した。

(3) 急性増悪に対する成績 (1 年間投与試験)<sup>5, 6, 12)</sup>

本剤はプラセボに比し、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も有意に遅延させた。

(4) 生活の質 (QOL) に関する成績 (1 年間投与試験)<sup>5, 6, 12)</sup>

St. George's Respiratory Questionnaire による QOL に関する調査において、本剤はプラセボに比し、QOL を有意に改善した。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

健康成人での反復投与薬物動態試験 (205.112 試験)<sup>1)</sup>

外国人の健康成人 36 例に対してチオトロピウム吸入液 10, 20, 40 µg (Tio R10, 20, 40) あるいはプラセボをレスピマットにより 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与した結果、血圧、脈拍数、呼吸数および心電図において、臨床的に意義のある変動はみられなかった。また、臨床検査（血液学検査、生化学検査、尿検査）において、治験薬との因果関係が否定できない変化はみられなかった。

治験薬の投与開始約 1 週間後に、口内乾燥、咽喉乾燥、鼻粘膜乾燥などの軽度から中等度の抗コリン作動性の有害事象が用量依存的に発現した。Tio R10 では 9 例中 2 例、Tio R20 では 9 例中 4 例、Tio R40 では 9 例中 8 例であった。なお、Tio R40 で 7 日目以降に唾液分泌の顕著な減少がみられた。

1) Feifel U 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 2 吸入（チオトロピウムとして 5µg）を 1 日 1 回吸入投与する。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

用量反応試験 (205.127 試験)<sup>2)</sup>

慢性閉塞性肺疾患患者 202 例を対象にチオトロピウム吸入液 1.25, 2.5, 5, 10, 20µg (Tio R1.25, 2.5, 5, 10, 20) あるいはプラセボをレスピマットにより、またチオトロピウム粉末吸入剤 18µg (Tio HH18) をハンディヘラーにより 1 日 1 回 3 週間反復吸入投与し、トラフ FEV<sub>1</sub> の変化量について解析した結果、用量反応については Tio R5, Tio R20, Tio R10 の順に観察され、Tio R5 および Tio R20 についてはプラセボ吸入に比べ、統計学的に有意な改善を示した (p<0.05)。なお、Tio HH18 のトラフ FEV<sub>1</sub> の変化量は、Tio R1.25, 2.5, 5, 10, 20 に比べ、有意ではなかったものの高い値を示した。

尿中チオトロピウム排泄に基づいた薬物動態の解析から明確な用量比例性が示された。Tio HH18 の吸入による場合と同様な排泄がみられる吸入液の用量は 10µg より若干低いことが示唆された。

有害事象のため投与を中止した患者は Tio R1.25, Tio R10, プラセボ吸入液, Tio HH18 でそれぞれ 1 例、Tio R20 で 3 例であり、脱落率はチオトロピウム群とプラセボ群で同等であった。有害事象の発現率は、Tio R1.25, 2.5, 5, 10, 20 でそれぞれ 6/25 例 (24.0%), 9/28 例 (32.1%), 7/25 例 (28.0%), 8/26 例 (30.8%), 6/26 例 (23.1%), プラセボ吸入液で 5/24 例 (20.8%) であった。Tio HH18 では 9/25 例 (36.0%), プラセボ粉末吸入剤で 6/23 例 (26.1%) であった。チオトロピウム投与群とプラセボ群では、有害事象の発現率は、ほぼ同様であった。口内乾燥の発現率はチオトロピウム投与群の方がプラセボ群よりも高く、用量比例性がみられた。すべての投与群で、臨床検査値のいずれのパラメータにも、臨床的に意義のある変動はみられなかった。臨床検査値の異常により投与を中止された患者はなかった。バイタルサインや心電図（心拍数、QTc 間隔）に臨床的に意義のある変化はみられなかった。

本試験の薬力学的評価および薬物動態の評価からチオトロピウム吸入液 5µg がレスピマットで使用される最も有効かつ安全な用量であり、ハンディヘラーによるチオトロピウム粉末吸入剤 18µg 投与に相当する用量であると考えられた。

2) Puyal 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 2 吸入（チオトロピウムとして 5µg）を 1 日 1 回吸入投与する。

## (5) 検証的試験

## 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

## 2) 比較試験

- ① イプラトロピウム臭化物水和物対照比較試験（海外12週間投与二重盲検比較試験（205.251試験）<sup>3)</sup>）慢性閉塞性肺疾患患者361例を対象にチオトロピウム吸入液5, 10 $\mu$ g (Tio R5, 10)あるいはプラセボをレスピマットにより1日1回12週間反復吸入投与した群と、イプラトロピウム臭化物水和物36 $\mu$ g (IB MDI36)あるいはプラセボをMDIにより1回2吸入(36 $\mu$ g)1日4回12週間反復吸入投与した群で比較した結果、トラフFEV<sub>1</sub>の変化量において、Tio R5およびTio R10は、すべての検査日(8, 29, 57, 85日後)でIB MDI36より高く推移した。主要評価項目である投与85日目のトラフFEV<sub>1</sub>の変化量については、Tio R10はIB MDI36およびプラセボに比べ統計学的に有意な改善を示した(それぞれ $p < 0.001$ ,  $p = 0.0015$ )。Tio R5はプラセボに比べ統計学的に有意( $p = 0.0034$ )な改善を示したが、IB MDI36に対する優越性は認められなかった( $p = 0.1897$ )。一方、Tio R5とTio R10の間に統計学的に有意な差はなかった。治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は27例(7.5%)の患者で発現した。発現率は、Tio R5 10例(11.4%)と最も多く、次いでIB MDI36で6例(6.7%)、Tio R10で6例(6.5%)そしてプラセボで5例(5.5%)の順であった。このうち、最も多く発現した有害事象は口渇であり、Tio R10で3例(3.2%)、Tio R5およびプラセボで各2例(2.3%, 2.2%)、IB MDI36で1例(1.1%)であった。

3) Van Andel A E 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2吸入(チオトロピウムとして5 $\mu$ g)を1日1回吸入投与する。

- ② イプラトロピウム臭化物水和物対照比較試験（海外12週間投与二重盲検比較試験（205.252試験）<sup>4)</sup>）慢性閉塞性肺疾患患者358例を対象にチオトロピウム吸入液5, 10 $\mu$ g (Tio R5, 10)あるいはプラセボをレスピマットにより1日1回12週間反復吸入投与した群と、イプラトロピウム臭化物水和物36 $\mu$ g (IB MDI36)あるいはプラセボをMDIにより1回2吸入(36 $\mu$ g)1日4回12週間反復吸入投与した群で、比較した結果、トラフFEV<sub>1</sub>の変化量において、Tio R5およびTio R10は、すべての検査日(8, 29, 57, 85日後)でIB MDI36およびプラセボより高く推移し、統計学的に有意な改善を示した( $p < 0.05$ )。一方、Tio R5とTio R10の間に統計学的に有意な差はなかった。治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は42例(11.7%)の患者で発現した。発現率は、3つの実薬投与群でほとんど差はなかった(Tio R5で14例(15.2%)、Tio R10で13例(14.9%)、IB MDI36で10例(11.2%))が、プラセボの5例(5.6%)よりも高かった。このうち、最も多く発現した有害事象は口渇であり、Tio R10で12例(13.8%)、Tio R5で9例(9.8%)、IB MDI36で3例(3.4%)、プラセボで各2例(2.2%)であった。

4) Van Andel A E 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2吸入(チオトロピウムとして5 $\mu$ g)を1日1回吸入投与する。

3) 安全性試験

① 長期投与試験（海外1年間投与二重盲検比較試験（205.254試験）<sup>5)</sup>）

慢性閉塞性肺疾患患者 983 例を対象にチオトロピウム吸入液 5, 10 $\mu$ g (Tio R5, 10) あるいはプラセボをレスピマットにより 1 日 1 回 1 年間反復吸入投与した群で比較した結果、投与 48 週後のトラフ FEV<sub>1</sub> の変化量において、Tio R5 および Tio R10 とプラセボとの差は、それぞれ 0.142L および 0.161L であった。Tio R5 および Tio R10 は、いずれもプラセボに比べ統計学的に有意に改善した ( $p < 0.0001$ )。

安全性解析対象集団 983 例中 729 例 (74.2%) に有害事象が発現した。有害事象の発現率は 3 群間でほぼ同等であった。(Tio R5 : 240/332 例 (72.3%), Tio R10 : 253/332 例 (76.2%), プラセボ : 236/319 例 (74.0%))。

治験薬との因果関係の否定できないと判断された有害事象は、Tio R5 で 27/332 例 (8.1%), Tio R10 で 50/332 例 (15.1%), プラセボで 17/319 例 (5.3%) であった。そのうち口渇の発現率は Tio R5 で 18 例 (5.4%), Tio R10 で 49 例 (14.8%), プラセボで 4 例 (1.3%) であり、用量依存性がみられた。口渇のほとんどは軽度であった。発現までの期間は、中央値で 16~18 日目であった。約 1/3 の患者は、投薬継続中に口渇から回復した。

5) Towse LJ et al. : 社内資料

② 長期投与試験（海外1年間投与二重盲検比較試験（205.255試験）<sup>6)</sup>）

慢性閉塞性肺疾患患者 1007 例を対象にチオトロピウム吸入液 5, 10 $\mu$ g (Tio R5, 10) あるいはプラセボをレスピマットにより 1 日 1 回 1 年間反復吸入投与した群で比較した結果、投与 48 週後のトラフ FEV<sub>1</sub> の変化量において、Tio R5 および Tio R10 とプラセボとの差は、それぞれ 0.113L および 0.140L であった。Tio R5 および Tio R10 は、いずれもプラセボに比べ統計学的に有意に改善した ( $p < 0.0001$ )。

安全性解析対象集団 1007 例中 803 例 (79.7%) に有害事象が発現した。有害事象の発現率は 3 群間でほぼ同等であった。(Tio R5 : 265/338 例 (78.4%), Tio R10 : 272/335 例 (81.2%), プラセボ : 266/334 例 (79.6%))。

治験薬との因果関係の否定できないと判断された有害事象は、Tio R5 で 37/338 例 (10.9%), Tio R10 で 62/335 例 (18.5%), プラセボで 28/334 例 (8.4%) であった。そのうち口渇の発現率は Tio R5 で 30 例 (8.9%), Tio R10 で 48 例 (14.3%), プラセボで 10 例 (3.0%) であり、用量依存性がみられた。口渇のほとんどは軽度であった。発現までの期間は、中央値で 8~11 日目であった。口渇を発現した患者のうち、Tio R5 の 20% および Tio R10 の 40% の患者は、投薬継続中に回復した。

6) Towse LJ et al. : 社内資料

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

- 2) 承認条件として実施予定の内容また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

この項目は、チオトロピウム粉末吸入剤 18μg 承認時の内容に基づく

### 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：

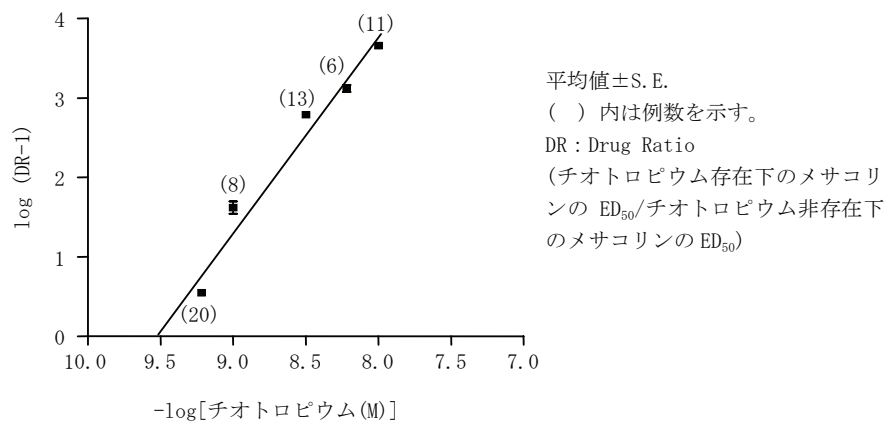
チオトロピウムは長時間持続型の選択的ムスカリン受容体拮抗薬であり、ヒト気道に存在するムスカリン受容体のサブタイプであるM<sub>1</sub>～M<sub>3</sub>受容体にほぼ同程度の親和性を示す。しかし、M<sub>2</sub>受容体に比較し、M<sub>1</sub>及びM<sub>3</sub>受容体、特にM<sub>3</sub>受容体からのチオトロピウムの解離速度は非常に遅く<sup>14)</sup>、レセプターの解離速度の面からはM<sub>3</sub>受容体に対する選択性が高いと考えられる。<sup>15)</sup>

チオトロピウムは、気道平滑筋のM<sub>3</sub>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。<sup>16, 17)</sup>

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 気管支収縮抑制作用

摘出標本（モルモット<sup>15, 16)</sup>、ヒト<sup>15)</sup>）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<sup>18)</sup>、ウサギ<sup>16)</sup>、イヌ<sup>16)</sup>）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

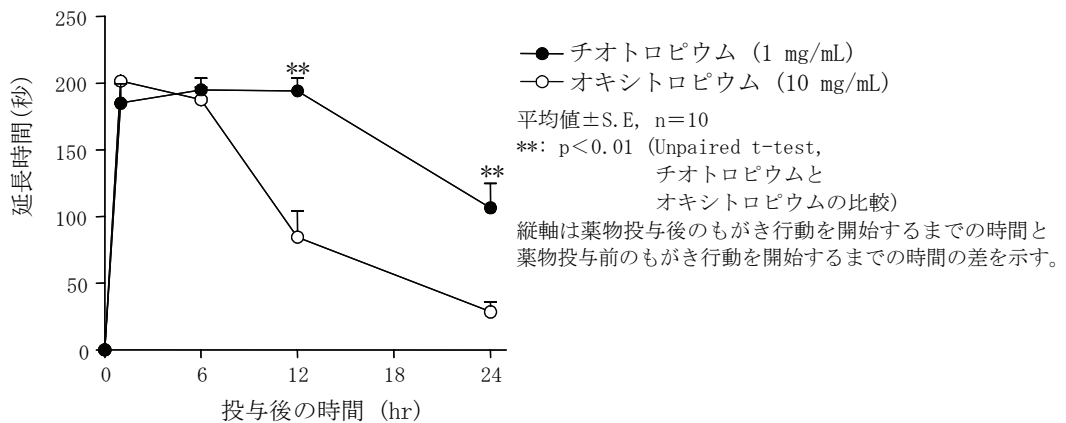
《参考》

チオトロピウム粉末吸入剤 18 $\mu$ g でのデータ

15 分後より FEV<sub>1</sub> をプラセボに比較して有意に上昇<sup>9)</sup>

2) 作用持続時間

摘出標本（モルモット<sup>15, 17)</sup>）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<sup>17, 18)</sup>）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<sup>15)</sup>）及び生体位（イヌ<sup>16)</sup>）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。<sup>14)</sup>

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。<sup>19)</sup>

以上より、M<sub>2</sub> 受容体に比較し、M<sub>1</sub> 及び M<sub>3</sub> 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、M<sub>3</sub> 受容体）、解離速度の面からは M<sub>3</sub> 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
[ <sup>3</sup> H]-チオトロピウム	14.6±2.2 (5)	3.6±0.5 (4)	34.7±2.9 (4)
[ <sup>3</sup> 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。[ ] は、それぞれの値を示す

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

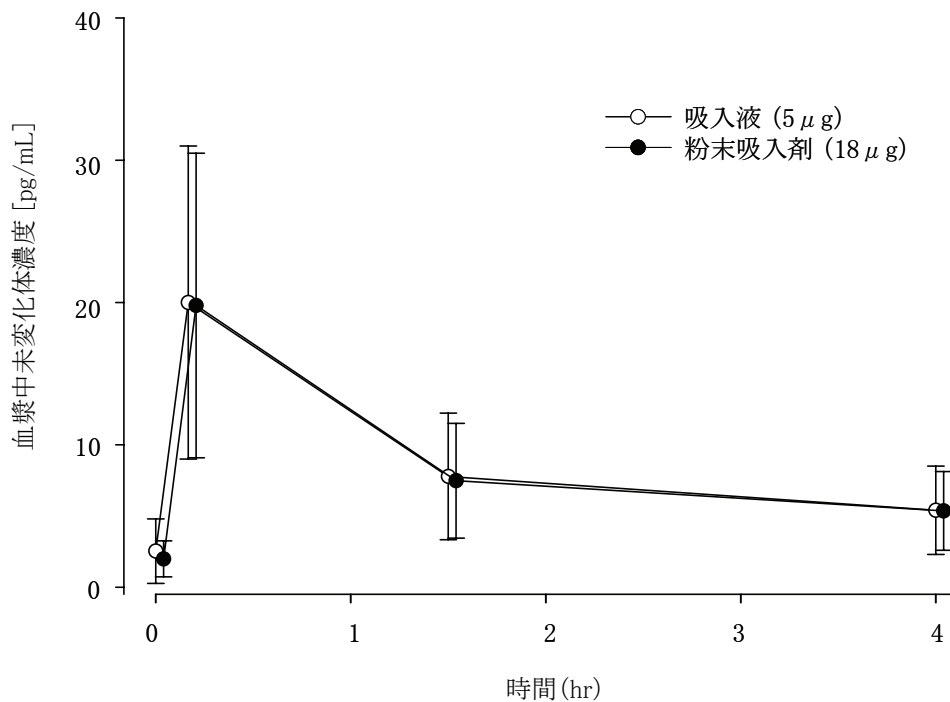
(2) 最高血中濃度到達時間

5分<sup>1)</sup> (外国人のデータ)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

COPD患者への投与 (反復投与4週後)

日本人のCOPD患者128例において、チオトロピウム吸入液5 $\mu$ gをレスピマットにより1日1回4週間反復吸入投与後と、チオトロピウム粉末吸入剤18 $\mu$ gをハンディヘラーにより1日1回4週間反復吸入投与後とで、平均血中チオトロピウム濃度は同程度であった。また、 $AUC_{\tau,ss}$ 、 $AUC_{0-4hr,ss}$ 、尿中未変化体排泄量 ( $Ae_{0-4hr,ss}$ ) についても製剤間で同程度であり、生物学的同等性の基準を満たした<sup>7, 8)</sup>。



COPD患者における血漿中濃度推移 (反復投与4週後)

VII. 薬物動態に関する項目

チオトロピウム吸入液 5 $\mu$ g およびチオトロピウム粉末吸入剤 18 $\mu$ g 吸入後の定常状態での薬物動態パラメータ値<sup>7, 8)</sup>

	例数	吸入液 5 $\mu$ g	粉末吸入剤 18 $\mu$ g
AUC <sub><math>\tau</math>, ss</sub> (pg $\cdot$ h/mL)	128	94.4 (57.7)	89.6 (52.6)
AUC <sub>0-4hr, ss</sub> (pg $\cdot$ h/mL)	128	30.2 (61.5)	29.4 (65.0)
Ae <sub>0-4hr, ss</sub> ( $\mu$ g)	122	0.342 (57.1)	0.341 (69.1)

表中の値は、幾何平均値 (変動係数 (幾何) (%))

チオトロピウム粉末吸入剤 18 $\mu$ g 吸入後に対するチオトロピウム吸入液 5 $\mu$ g 吸入後の定常状態での薬物動態パラメータの比とその 90%信頼区間<sup>7, 8)</sup>

	吸入液/粉末吸入剤比 [%]	90% 信頼区間 (%)	
		下限	上限
AUC <sub><math>\tau</math>, ss</sub>	105.60	98.004	113.778
AUC <sub>0-4hr, ss</sub>	102.90	93.936	112.711
Ae <sub>0-4hr, ss</sub>	102.22	92.499	112.959

$\tau$  : 投与間隔 (1日1回投与 : 24時間), ss : 定常状態時, Ae : 尿中排泄率

《参考》チオトロピウム粉末吸入剤 18 $\mu$ g のデータ

1) 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 18 $\mu$ g 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<sub>0-4hr</sub> 値はそれぞれ 26.1pg $\cdot$ hr/mL 及び 18.2pg $\cdot$ 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。<sup>20)</sup>

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 18 $\mu$ g 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 <sub>5min</sub> (pg/mL)	1	7.06	3.68~13.6	(4.87)	2.71~8.74	(1.45)
AUC <sub>0-4hr</sub> (pg $\cdot$ hr/mL)		(13.7)	10.4~18.0	(11.2)	9.34~13.4	(1.22)
C <sub>5min</sub> (pg/mL)	7	13.2	6.76~25.8	11.6	4.86~27.7	1.14
AUC <sub>0-4hr</sub> (pg $\cdot$ hr/mL)		21.8	14.3~33.3	17.9	10.7~29.9	1.22
C <sub>5min</sub> (pg/mL)	14	15.3	9.27~25.3	9.63	3.58~25.9	1.59
AUC <sub>0-4hr</sub> (pg $\cdot$ hr/mL)		26.1	15.5~43.9	18.2	10.1~32.8	1.43
T <sub>1/2</sub> (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。

## 2) 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 4.8 $\mu$ g 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  $AUC_{0-4\text{ hr}}$  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。<sup>21)</sup>

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  
クレアチンクリアランス値別の薬物動態パラメータ値

CL <sub>cr</sub> 基準値 (mL/min)	健康成人	腎機能低下患者		
	>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 2 吸入 (チオトロピウムとして 5 $\mu$ g) を 1 日 1 回吸入投与する。

## ② 反復投与の場合

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 $\mu$ 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。<sup>22)</sup>

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。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 3) 肺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 $\mu$ 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肺機能（FEV<sub>1</sub> 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肺機能低下の影響を受けないものと推察された。<sup>22)</sup>

慢性閉塞性肺疾患患者にチオトロピウム吸入投与後の FEV<sub>1</sub> 値別の薬物動態パラメータ値

	投与 日数	FEV <sub>1</sub> (L)			
		0.80 未満	0.80 ~ 1.25	1.25 ~ 1.50	1.50 以上
C <sub>5min</sub> (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 <sub>2hr</sub> (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

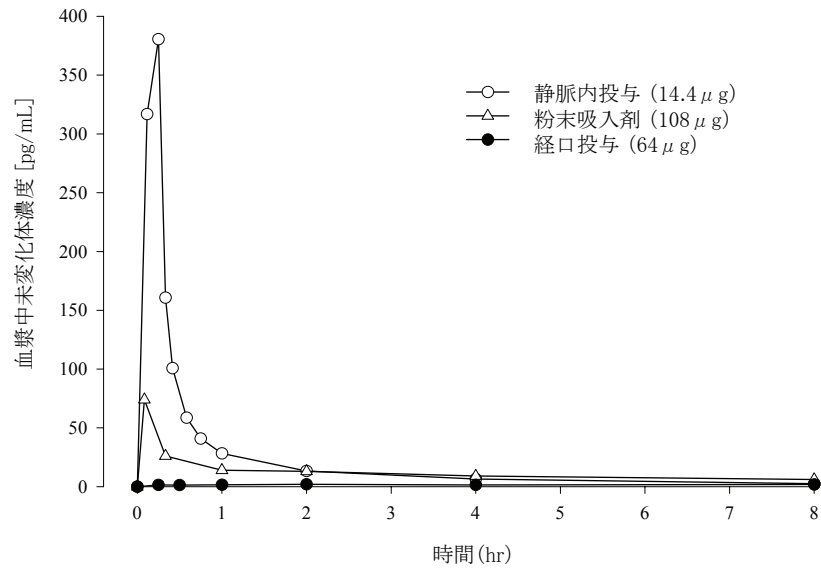
### (3) バイオアベイラビリティ

33%

外国人の健康成人男子 36 例にチオトロピウム吸入液 8 $\mu$ g, 16 $\mu$ g, 32 $\mu$ g を反復吸入投与, 外国人の健康成人男子 12 例にチオトロピウム溶液 14.4 $\mu$ 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。<sup>1, 23)</sup>

<参考：チオトロピウム粉末吸入剤および経口投与のデータ>

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 $\mu$ g を単回吸入投与, チオトロピウム溶液 64 $\mu$ g を単回経口投与およびチオトロピウム溶液 14.4 $\mu$ 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結果, 吸入投与時では 19.5%, 経口投与時では 2.6%であった。<sup>23)</sup>



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)

## (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 例にチオトロピウム溶液 14.4μg を 15 分間単回静脈内持続投与し、クリアランスを求めた。<sup>23)</sup>

## (6) 分布容積

32L/kg

外国人の健康成人男子 12 例にチオトロピウム溶液 14.4μg を 15 分間単回静脈内持続投与し、分布容積を求めた。<sup>23)</sup>

## (7) 血漿蛋白結合率

71.4~73.0% (*in vitro*)

ヒト血漿に <sup>3</sup>H-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。<sup>24)</sup>

注) 本剤の承認された用法・用量：通常，成人には 1 回 2 吸入 (チオトロピウムとして 5μg) を 1 日 1 回吸入投与する。

## 3. 吸 収

吸収部位：肺・気道

吸収率：該当資料なし (ヒト)

&lt;参考：ラット&gt;

吸収率：約 76%

$^{14}\text{C}$ -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。<sup>25)</sup>

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、 $^{14}\text{C}$ -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。<sup>25)</sup>

#### 4. 分 布

該当資料なし（ヒト）

<参考：ラット>

ラットに  $^{14}\text{C}$ -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、消化管の他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。

<sup>26)</sup>

##### (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。

$^{14}\text{C}$ -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。<sup>27)</sup>

##### (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  $^{14}\text{C}$ -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。<sup>28)</sup>

##### (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  $^{14}\text{C}$ -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。<sup>29)</sup>

## (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  $^{14}\text{C}$ -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。<sup>30)</sup>

## 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 $\mu\text{g}$  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）<sup>23)</sup>

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。<sup>31)</sup>

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。<sup>31)</sup>

注) 本剤の承認された用法・用量：通常、成人には 1 回 2 吸入（チオトロピウムとして 5 $\mu\text{g}$ ）を 1 日 1 回吸入投与する。

## (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。<sup>32)</sup>

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。<sup>32, 33)</sup> 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。<sup>32)</sup>

*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 $\mu\text{M}$  の濃度においても阻害反応は見られなかった。<sup>34)</sup>

## (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。<sup>35)</sup>

(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) 排泄部位および経路

健康成人にチオトロピウム溶液 14.4 $\mu$ 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。<sup>23)</sup>

<参考：ラット>

排泄部位：尿中及び糞中

雌雄ラットに <sup>14</sup>C-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。<sup>25)</sup>

注) 本剤の承認された用法・用量：通常、成人には 1 回 2 吸入（チオトロピウムとして 5 $\mu$ g）を 1 日 1 回吸入投与する。

(2) 排 泄 率

外国人の健康成人男子 36 例にチオトロピウム吸入液 8 $\mu$ g, 16 $\mu$ g, 32 $\mu$ g を反復吸入投与した試験において、投与後 7 日目以降の投与後 24 時間までの尿中排泄率は 20.1~29.4%であった。<sup>1)</sup>

<参考：ラット>

尿中：約 40~46%

糞中：約 54~60%

雌雄ラットに <sup>14</sup>C-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。<sup>25)</sup>

注) 本剤の承認された用法・用量：通常、成人には 1 回 2 吸入（チオトロピウムとして 5 $\mu$ g）を 1 日 1 回吸入投与する。

(3) 排泄速度

該当資料なし

## 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) 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ので、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他に添加物としてベンザルコニウム塩化物、エデト酸ナトリウム水和物、精製水、塩酸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

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) 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 50 mL/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、副作用として期外収縮が認められ、またチオトロピウム粉末吸入剤 18 µg の国内の臨床試験において、副作用として心不全、心房細動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：チオトロピウム粉末吸入剤 18µg の国内で報告された「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。
- (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。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、急性閉塞性隅角緑内障の徴候の可能性がある。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、症状の軽減、QOL の改善、運動能力の向上である。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）が発現する可能性がある。
- (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一時的に生じる気管支痙攣、咳などが起こることが報告されている<sup>注3)</sup>。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3) 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

国内第Ⅱ相臨床試験が慢性閉塞性肺疾患患者 157 例を対象に実施され、このうち、147 例に本剤 5 $\mu$ g が投与された。147 例中、副作用が報告された症例は 4 例（2.72%）で、口渇は 1 例（0.68%）であった<sup>7)</sup>。

海外で実施されたプラセボあるいは実薬を対照とした比較試験において 849 例の慢性閉塞性肺疾患患者に本剤 5 $\mu$ 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 6.01%（51 例）であった<sup>3, 4, 5, 6)</sup>。

### (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（頻度不明<sup>注)</sup>）, 心房細動（頻度不明<sup>注)</sup>）, 期外収縮（1%未満）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]
- 2) イレウス: イレウス（頻度不明<sup>注)</sup>）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。

注) チオトロピウム粉末吸入剤の投与による事象, または本剤の海外のみでみられた事象を頻度不明とした。

### (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%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
眼		霧視, 眼圧上昇
皮膚		発疹, 脱毛, 痒痒, 蕁麻疹
中枢神経系		浮動性めまい, 嗄声, 不眠
感覚器		味覚倒錯, 嗅覚錯誤
消化器	口渇	便秘, 消化不良, 口内炎, 舌炎
代謝		高尿酸血症
循環器		頻脈, 上室性頻脈, 動悸
血液		好酸球増多, 白血球減少
呼吸器	咽喉刺激感	咳嗽, 呼吸困難, 喘鳴, 鼻出血, 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
一般的全身障害		過敏症（血管浮腫を含む）

注) チオトロピウム粉末吸入剤の投与による事象, または本剤の海外のみでみられた事象を頻度不明とした。

## (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

(国内臨床試験<sup>7)</sup>)

安全性評価対象例数	147 例
副作用発現例数	4 例
副作用発現率 (%)	2.72 %
副作用発現件数	4 件

副作用の種類	件数	%
心室性期外収縮	1	0.68
咽喉頭疼痛	1	0.68
口渇	1	0.68
末梢性浮腫	1	0.68

## (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（27 ページ）参照）

チオトロピウム粉末吸入剤の吸入後，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（28 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，チオトロピウム粉末吸入剤の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。

海外のチオトロピウム粉末吸入剤の臨床試験（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，幼児または小児）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。健康成人（海外）に本剤 10，20 及び 40 $\mu$ g を 1 日 1 回，14 日間吸入投与したとき，用量依存的に口内，咽喉及び鼻粘膜の乾燥がみられ，40 $\mu$ g 投与群で 7 日目以降に唾液分泌の顕著な減少がみられた。

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試験にて得られた成績を基に設定した。

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) 本剤が眼に入らないように患者に注意を与えること。

## (1) の解説

本剤の目的は定期的使用により、症状の軽減、QOLの改善、運動能力の向上である。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。

## 適用上の注意

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。

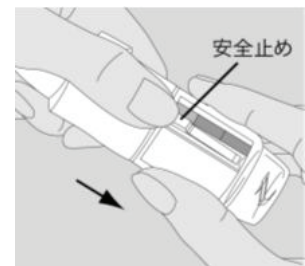
吸入用器具レスピマット<sup>®</sup>の各部の名称



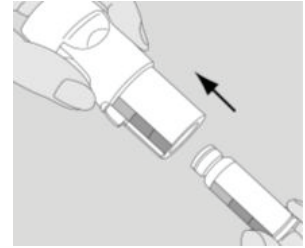
## カートリッジの挿入方法

吸入用器具レスピマット<sup>®</sup>を使用する時は、以下の1)～7)を行う。

- 1) キャップを閉じた状態で、安全止めを押しながら、透明ケースをはずす。

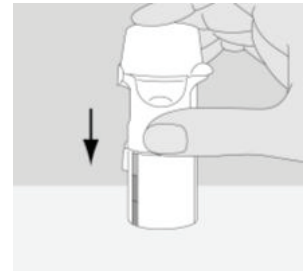


- 2) カートリッジ上部の緑色の部分を吸入用器具に挿入する。



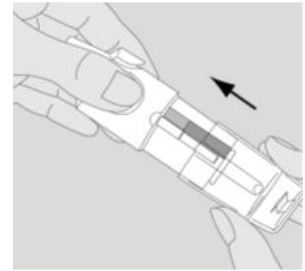
- 3) カートリッジを固い平面の上でゆっくり押し込んで、カチッと音がするまで確実に挿入する。

一度挿入したカートリッジは抜かないこと。



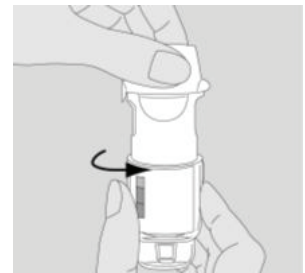
- 4) 1) ではずした透明ケースを装着する。

一度装着した透明ケースは取り外さないこと。

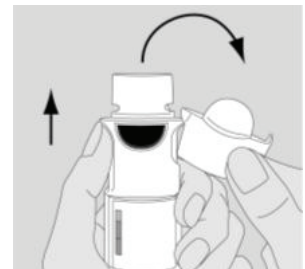


**スピリーバ<sup>®</sup>2.5 $\mu$ g レスピマット<sup>®</sup>60 吸入を初めて吸入する前に必要な準備**

- 5) キャップを閉じた状態で上向きにして持ち、透明ケースを矢印の方向にカチッと音がするまで回転させる。



- 6) キャップを完全に開ける。

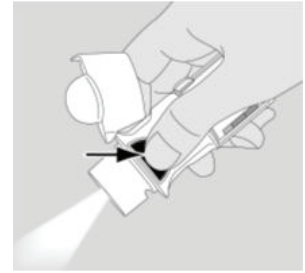


7) 下に向け、噴霧ボタンを押す。

ミスト（霧）が見えるまで 5)～7) を繰り返す。  
ミスト（霧）が見えてから 5)～7) の操作をさらに 3 回繰り返し、  
噴霧が確実にされることを確認する。

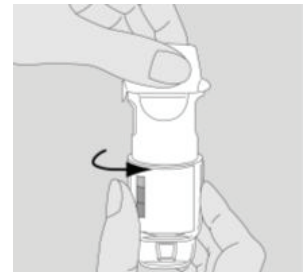
**これでスピリーバ<sup>®</sup>2.5 $\mu$ g レスピマツト<sup>®</sup>60 吸入は吸入可能になる。**

これらの準備段階における噴霧は、スピリーバ<sup>®</sup>2.5 $\mu$ g レスピマツト<sup>®</sup>60 吸入の利用可能な回数には含まれない。使用前の準備完了後、30 回分の吸入投与（計 60 噴霧）が可能である。

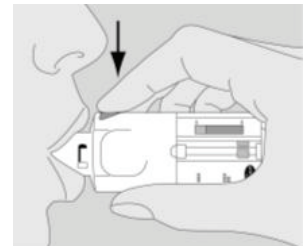


### スピリーバ<sup>®</sup>2.5 $\mu$ g レスピマツト<sup>®</sup>60 吸入の吸入方法

1. 吸入用器具レスピマツト<sup>®</sup>のキャップを上向きにして持ち、透明ケースを矢印の方向にカチッと音がするまで回転させる。この際、誤って噴霧ボタンを押さないように、キャップは閉じた状態にしておく。



2. キャップを完全に開き、息をゆっくり、最後まで吐き出す。マウスピースをしっかりと口にくわせる（この際、通気孔をふさがないようにすること）。スピリーバ<sup>®</sup>2.5 $\mu$ g レスピマツト<sup>®</sup>60 吸入を、咽喉部へ真直ぐ向ける。  
吸入時に本剤が眼に入らないように注意すること。



息を口からゆっくりと深く吸いながら、噴霧ボタンを押し、できるだけゆっくり肺いっぱい息を吸い込み、10 秒を目安に苦しくならない程度の間息を止める。

3. 1 回分の薬剤を吸入するため、1. と 2. を繰り返す。

吸入は 1 日 1 回（2 吸入）行う。

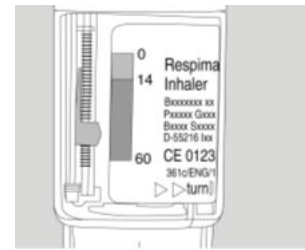
次に吸入用器具レスピマツト<sup>®</sup>を使用するまでの間、キャップは閉じておく。

吸入用器具レスピマツト<sup>®</sup>を 7 日間以上使用しなかった場合は、下に向けて 1 回噴霧した後に使用すること。

また、21 日間以上使用しなかった場合は、ミスト（霧）が見えるまで 5)～7) の吸入前に必要な準備操作を行った後、さらにミスト（霧）が見えてから 5)～7) の操作を 3 回繰り返した後に使用すること。

### スピリーバ<sup>®</sup>2.5 $\mu$ g レスピマツト<sup>®</sup>60 吸入の終了時期

スピリーバ<sup>®</sup>2.5 $\mu$ g レスピマツト<sup>®</sup>60 吸入は 30 回分の吸入投与（計 60 噴霧）が可能である。目盛りはおおよその残りの回数を示す。目盛りの針が赤い領域に入ったら、残りは約 7 回分（14 回噴霧）であり、新しいスピリーバ<sup>®</sup>2.5 $\mu$ g レスピマツト<sup>®</sup>60 吸入の処方が必要である。



目盛りの針が赤い領域の端になるとスピリーバ<sup>®</sup>2.5 $\mu$ g レスピマツト<sup>®</sup>60 吸入は自動的にロックがかかって、透明ケースを回転させることができなくなる。

また、スピリーバ<sup>®</sup>2.5 $\mu$ g レスピマツト<sup>®</sup>60 吸入の使用開始から 3 カ月以上経過した場合は、薬剤が残っていたとしても使用しないこと。

### 吸入用器具レスピマツト<sup>®</sup>の手入れ

少なくとも週 1 回はマウスピースとその内側の金属部分を湿らせた布またはティッシュペーパーで拭く。

マウスピースは変色することがあるが、吸入用器具レスピマツト<sup>®</sup>の性能には影響はない。

また、必要に応じ、吸入用器具レスピマツト<sup>®</sup>の外側を湿った布で拭く。

## 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

この項目は、チオトロピウム粉末吸入剤 18 $\mu$ g 承認時の内容に基づく

## 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

チオトロピウムの一般薬理作用を各種動物を用いて検討した。

1) 一般症状，中枢神経に対する作用

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載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ならびに ERG 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。	
ERG 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 ( $ED_{50}=0.0032\text{mg/kg}$ , 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	腸管内輸送能に対する作用	マウス	経口 (6)	0.1~100	10 mg/kg 以上で抑制した。
			皮下 (9~10)	10~300	用量依存的に抑制した。
	胃液分泌に対する作用	ラット	皮下 (7~20)	0.00001~0.1	用量依存的に抑制した。 $ED_{50}=0.0032\text{mg/kg}$

## 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<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>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 <sup>+</sup> クリアランス, Cl <sup>-</sup> クリアランス, K <sup>+</sup> 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。

## (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。

## 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
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	0.1 mg/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 $\mu$ g/kg/日未満、13 週間パウダー吸入試験では 90 $\mu$ g/kg/日未満、52 週間エロゾル吸入試験では 13 $\mu$ g/kg/日未満となった。これらの他に散瞳、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 $\mu$ g/kg/日未満、13 週間パウダー吸入試験では 12 $\mu$ g/kg/日未満、52 週間エロゾル吸入試験では 5 $\mu$ 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 $\mu$ g/kg	無毒性量：<70 $\mu$ g/kg
	ラット	パウダー吸入・13 週間	90, 600, 5600 $\mu$ g/kg	無毒性量：<90 $\mu$ g/kg
	ラット	エロゾル吸入・52 週間	13, 96, 641 $\mu$ g/kg	無毒性量：<13 $\mu$ g/kg
	イヌ	エロゾル吸入・13 週間	10, 112, 1307 $\mu$ g/kg	無毒性量：<10 $\mu$ g/kg
	イヌ	パウダー吸入・13 週間	12, 142, 1328 $\mu$ g/kg	無毒性量：<12 $\mu$ g/kg
	イヌ	エロゾル吸入・52 週間	5, 45, 448 $\mu$ g/kg	無毒性量：5 $\mu$ g/kg

## (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、11 $\mu$ g/kg 以上で摂餌量の減少がみられた。また、97 $\mu$ g/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。1980 $\mu$ g/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 11 $\mu$ g/kg/日未満、親動物の生殖能に対する無毒性量は雄で 1980 $\mu$ g/kg/日、雌では 11 $\mu$ g/kg/日、胎児に対する無毒性量は 11 $\mu$ g/kg/日、出生児に対する無毒性量は 97 $\mu$ g/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 11 $\mu$ g/kg/日未満、生殖毒性学的無毒性量は 1838 $\mu$ g/kg/日、胎児に対する無毒性量は 1838 $\mu$ g/kg/日、出生児に対する無毒性量は 100 $\mu$ g/kg/日と判断した。ウサギ胎児の器官形成期投与試験では、9 $\mu$ g/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、110 $\mu$ g/kg 以上で 13 肋骨の発生率が有意に増加し、500 $\mu$ g/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 9 $\mu$ g/kg/日未満、生殖毒性学的無毒性量は 500 $\mu$ g/kg/日、胎児に対する無毒性量は 9 $\mu$ g/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、10 $\mu$ g/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 100 $\mu$ g/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 10 $\mu$ g/kg/日未満、生殖毒性学的無毒性量は 10 $\mu$ g/kg/日、次世代児に対する無毒性量は 10 $\mu$ g/kg/日と判断した。

## IX. 非臨床試験に関する項目

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

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	投与量または 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

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, 74.1 $\mu$ g/kg	がん原性なし
	マウス	エロゾル吸入 ♀:84週	54.2, 96.1, 180.6 $\mu$ g/kg	がん原性なし
		エロゾル吸入 ♂:94~101週	0.4→0.3 $\mu$ g/kg 1.9→0.7 $\mu$ g/kg 8.6→2.5 $\mu$ g/kg	がん原性なし

## 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	投与量または 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 : 処方せん医薬品 (注) 注意—医師等の処方せん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 3年 (安定性試験結果に基づく)  
外箱, 容器に使用期限を表示

### 3. 貯法・保存条件

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

本剤は処方せん医薬品に指定されている。  
(注意—医師等の処方せん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)

- 1) 患者には専用の吸入用器具レスピマット<sup>®</sup>及び使用説明書を渡し, 使用方法を指導すること。
- 2) 本剤は冷凍しないこと。
- 3) 地方自治体により定められた廃棄処理方法にしたがうこと。

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

スピリーバ<sup>®</sup>2.5 $\mu$ g レスピマット<sup>®</sup>60 吸入 :  
吸入用器具レスピマット<sup>®</sup>1 個及びカートリッジ 1 本 (1mL:60 噴霧 [30 回投与分])

### 7. 容器の材質

カートリッジ : アルミニウム, プラスチック (ポリエチレン, ポリプロピレン)  
(アルミニウム製シリンダーの中は, プラスチック製容器の入った二重構造となっている。)  
吸入用器具レスピマット : ステンレス, プラスチック (ポリエチレン, ポリプロピレン, ABS 樹脂)  
\* どちらも金属部分とプラスチック部分を分別できない。

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : スピリーバ<sup>®</sup>吸入用カプセル 18 $\mu$ g  
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：2010年1月20日

承認番号：22200AMX00227000

**11. 薬価基準収載年月日**

薬価基準収載年月日：2010年4月23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**スピリーバ吸入用カプセル 18 $\mu$ g の残余期間（平成 24 年 10 月 21 日まで）**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 <sup>®</sup> 2.5 $\mu$ g レスピマット <sup>®</sup> 60吸入	119842301	2259709G2023	621984201

**17. 保険給付上の注意**

該当しない

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) Feifel U et al. :社内資料 健康成人での反復投与薬物動態試験 (205. 112 試験) [L20091215019]
- 2) Puyal C et al. :社内資料 用量反応試験 (205. 127 試験) [L20091215020]
- 3) Van Andel A E et al. :社内資料 海外 12 週間投与二重盲検比較試験 (205. 251 試験) [L20091215021]
- 4) Van Andel A E et al. :社内資料 海外 12 週間投与二重盲検比較試験 (205. 252 試験) [L20091215022]
- 5) Towse LJ et al. :社内資料 海外 1 年間投与二重盲検比較試験 (205. 254 試験) [L20091215023]
- 6) Towse LJ et al. :社内資料 海外 1 年間投与二重盲検比較試験 (205. 255 試験) [L20091215024]
- 7) Ichinose M et al. : Respir Med 104, 228, 2010 [L20091215025]
- 8) Fukuchi Y et al. :社内資料 国内クロスオーバー試験 (205. 291 試験) の薬物動態 [L20100121002]
- 9) 平田一人ほか : 臨床医薬 20(9), 25, 2004 [L20041006099]
- 10) 福地義之助ほか : 臨床医薬 20(9), 41, 2004 [L20041006097]
- 11) 福地義之助ほか : 臨床医薬 20(9), 61, 2004 [L20041006098]
- 12) Towse LJ et al. :社内資料 海外 1 年間投与二重盲検比較試験の併合データ [L20091215026]
- 13) Voshaar T et al. :Respir Med 102(1), 32, 2008 [L20080121001]
- 14) Disse et al. :Life Science 52(5), 537, 1993 [L20040402260]
- 15) Takahashi T et al. : Am J Respir Crit Care Med 150(6), 1640, 1994 [L20040310001]
- 16) Reichl R et al. :社内資料 薬効薬理試験 (抗コリン作用 (ウサギ, イヌ) など) [L20041012022]
- 17) 大村剛史ほか : 医学と薬学 51(5), 711, 2004 [L20040726166]
- 18) Reichl R et al. :社内資料 薬効薬理試験 (抗コリン作用 (モルモット)) [L20041012023]
- 19) Speck A et al. :社内資料 薬効薬理試験 (ヒトムスカリン受容体サブタイプからの解離) [L20041012024]
- 20) Hamilton A et al. :社内資料 高齢者における薬物動態試験 [L20041012027]
- 21) Türck D et al. :J Clin Pharmacol 44(2), 163, 2004 [L20040405022]
- 22) Serby C W et al. :社内資料 COPD 患者での反復投与試験 [L20041012028]
- 23) Feifel U et al. :社内資料 健康成人でのバイオアベイラビリティ試験 [L20041012025]
- 24) Sauer A :社内資料 薬物動態試験 (分布 : 血漿蛋白結合) [L20041012029]
- 25) Leusch A et al. :社内資料 非臨床薬物動態試験 (吸収, 排泄 (ラット)) [L20041012030]
- 26) Oiwa Y et al. :社内資料 非臨床薬物動態試験 (分布 (ラット)) [L20041012031]
- 27) Richter I et al. :社内資料 非臨床薬物動態試験 (分布 : 全身オートラジオグラフィ) [L20041012032]
- 28) Oiwa Y et al. :社内資料 非臨床薬物動態試験 (分布 : 胎児への移行) [L20041012033]
- 29) Oiwa Y et al. :社内資料 非臨床薬物動態試験 (排泄 : 乳汁中移行) [L20041012034]
- 30) Imanishi R et al. :社内資料 非臨床薬物動態試験 (分布 : その他の組織への移行) [L20041012035]
- 31) Ludwig E :社内資料 非臨床薬物動態試験 (代謝 (マウス, ラット, イヌ)) [L20041012036]
- 32) Ludwig E et al. :社内資料 薬物動態試験 (代謝 : 肝ミクロソーム) [L20041012037]
- 33) Ludwig E et al. :社内資料 薬物動態試験 (代謝 : 肝細胞) [L20041012038]
- 34) Ebner T et al. :社内資料 薬物動態試験 (代謝 : チトクローム P450 阻害) [L20041012039]
- 35) Speck G A :社内資料 薬効薬理試験 (ヒトムスカリン受容体への親和性) [L20041012040]
- 36) Feifel U et al. :社内資料 海外点眼投与試験 (205. 138 試験) [L20041012026]

\* 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EUにおいて2006年8月に承認申請を行い、オランダを審査調整国とする非中央審査方式(Decentralised Procedure:DCP)で審査された。DCPによる審査は2007年7月24日に終了し、「慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者の諸症状を緩解する気管支拡張の維持療法」を効能・効果とする承認が勧告された。これは、本剤と有効成分が同一のEUで既に承認されているチオトロピウム粉末吸入剤18 $\mu$ gと同じ適応であり、本剤5 $\mu$ gがチオトロピウム粉末吸入剤18 $\mu$ gと臨床的に同等であることに基づく。

外国における発売状況

国名	EU
販売名	Spiriva <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> 2.5 microgram, solution for inhalation
剤形・含量	1噴霧中, チオトロピウム2.5 $\mu$ g (チオトロピウム臭化物水和物として3.124 $\mu$ g)
効能・効果	慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者の諸症状を緩解する気管支拡張の維持療法
用法・用量	本剤は吸入用のみである。カートリッジをレスピマツト吸入器に挿入して使用する。レスピマツト吸入器からの2回の噴霧が1投与量となる。 成人に対する推奨用量はチオトロピウム5 $\mu$ gであり、レスピマツト吸入器を用いて1回2吸入を1日1回吸入投与する。 推奨用量を超えないこと。

2010年1月現在、世界9カ国で発売されている。

### 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

2010年1月作成  
2010年5月改訂  
2011年3月改訂



## ファイザー株式会社

(文献請求先)

ファイザー株式会社 製品情報センター

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

学術情報ダイヤル: 0120-664-467, FAX: 03-3379-3053

(対応時間)9:00~17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

MIF139018C



Boehringer  
Ingelheim

## 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)