

# 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（1998年9月）に準拠して作成

抗コリン性気管支収縮抑制剤

処方せん医薬品

## テルシガン® エロゾル 100 $\mu$ g

Tersigan® Metered Aerosol 100 $\mu$ g

（一般名：オキシトロピウム臭化物）

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

®＝登録商標

剤 形	定量噴霧式エアゾール剤
規 格 ・ 含 量	1g 中オキシトロピウム臭化物として 1.78mg 含有
一 般 名	和 名 : オキシトロピウム臭化物 洋 名 : Oxitropium Bromide
製造販売承認年月日	2004年2月10日
薬価基準収載年月日	2004年7月9日
発売年月日	2004年10月5日
開発・製造販売・ 発売・提携・販売会社名	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・ 電話番号・FAX 番号	

本 IF は 2007 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

## 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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

### 2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

### 3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

### 4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販 売 名	2
(1) 和 名	2
(2) 洋 名	2
2. 一 般 名	2
(1) 和 名 (命名法)	2
(2) 洋 名 (命名法)	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	3
1. 有効成分の規制区分	3
2. 物理化学的性質	3
(1) 外観・性状	3
(2) 溶 解 性	3
(3) 吸 湿 性	3
(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点	3
(5) 酸塩基解離定数	3
(6) 分配係数	4
(7) その他の主な示性値	4
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4
4. 有効成分の確認試験法	4
5. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤 形	5
(1) 投与経路	5
(2) 剤形の区別, 規格及び性状	5
(3) 製剤の物性	5

2. 製剤の組成	5
(1) 有効成分（活性成分）の含量	5
(2) 添加物	5
3. 製剤の各種条件下における安定性	5
4. 混入する可能性のある夾雑物	5
5. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
6. 製剤中の有効成分の定量法	6
7. 容器の材質	6
V. 治療に関する項目	7
1. 効能又は効果	7
2. 用法及び用量	7
3. 臨床成績	8
(1) 臨床効果	8
(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	8
(3) 探索的試験：用量反応探索試験	9
(4) 検証的試験	9
(5) 治療的使用	11
VI. 薬効薬理に関する項目	12
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 薬理作用	12
(1) 作用部位・作用機序	12
(2) 薬効を裏付ける試験成績	12
VII. 薬物動態に関する項目	14
1. 血中濃度の推移, 測定法	14
(1) 治療上有効な血中濃度	14
(2) 最高血中濃度到達時間	14
(3) 通常用量での血漿中濃度	14
(4) 中毒症状を発現する血漿中濃度	14
2. 薬物速度論的パラメータ	14
(1) 吸収速度定数	14
(2) バイオアベイラビリティ	15
(3) 消失速度定数	15
(4) クリアランス	15
(5) 分布容積	15
(6) 血漿蛋白結合率	15

3. 吸 収	15
4. 分 布	15
(1) 血液－脳関門通過性	15
(2) 胎児への移行性	15
(3) 乳汁中への移行性	15
(4) 髄液への移行性	15
(5) その他の組織への移行性	15
5. 代 謝	16
(1) 代謝部位及び代謝経路	16
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	16
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	16
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	16
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	17
6. 排 泄	17
(1) 排泄部位	17
(2) 排泄率	17
(3) 排泄速度	17
7. 透析等による除去率	17
(1) 腹膜透析	17
(2) 血液透析	17
(3) 直接血液灌流	17
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	18
1. 警告内容とその理由	18
2. 禁忌内容とその理由	18
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	18
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	18
5. 慎重投与内容とその理由	18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
7. 相互作用	19
(1) 併用禁忌（併用しないこと）	19
(2) 併用注意（併用に注意すること）	19
8. 副作用	19
(1) 副作用の概要	19
(2) 項目別副作用発現率及び臨床検査値異常（副作用として）一覧	20
(3) 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率	22
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	22

9. 高齢者への投与	23
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	23
11. 小児等への投与	23
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
13. 過量投与	23
14. 適用上の注意及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	24
15. その他の注意	25
16. その他	25
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>26</b>
1. 一般薬理	26
(1) 中枢神経系に対する作用	26
(2) 末梢神経系に対する作用	26
(3) 呼吸器系に対する作用	26
(4) 体性神経系に対する作用	26
(5) その他	26
2. 毒性	26
(1) 単回投与毒性試験	26
(2) 反復投与毒性試験	26
(3) 生殖発生毒性試験	27
(4) その他の特殊毒性	27
<b>X. 取扱い上の注意等に関する項目</b>	<b>28</b>
1. 有効期間又は使用期限	28
2. 貯法・保存条件	28
3. 薬剤取扱い上の注意点	28
4. 承認条件	28
5. 包装	28
6. 同一成分, 同効薬	28
(1) 同一成分	28
(2) 同効薬	28
7. 国際誕生年月日	29
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	29
9. 薬価基準収載年月日	29
10. 効能・効果追加, 用法・用量変更・追加等の年月日及びその内容	29
11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	29
12. 再審査期間	29
13. 長期投与の可否	29

14. 厚生省薬価基準収載医薬品コード	29
15. 保険給付上の注意	29
XI. 文 献	30
1. 引用文献	30
2. その他の参考文献	31
XII. 参考資料	32
主な外国での発売状況	32
XIII. 備 考	33
その他の関連資料	33

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

気管支喘息，慢性気管支炎，肺気腫等の慢性閉塞性肺疾患の治療にアトロピン等の抗コリン剤は古くから使用されていたが，気道分泌抑制作用による去痰困難を生じること，口渇，散瞳，心悸亢進，便秘などの副作用が認められること等から次第に汎用されなくなり，交感神経β-刺激性気管支拡張剤による治療に変遷していった。

しかし，最近になってβ-刺激剤の循環器系への副作用や作用による感受性の低下等が懸念されるようになった。更に，最近の病態生理学的研究から従来考えられていた以上に迷走神経反射が気道閉塞に関与していることが立証され，再び迷走神経系の役割並びに抗コリン剤の有用性が注目されてきている。

このような背景のもとで，ドイツベーリンガーインゲルハイム社は，吸入適用による抗コリン性気管支拡張薬の開発を進め，アトロピン等従来の抗コリン剤による去痰困難，口渇，散瞳，心悸亢進，便秘等といった欠点を改良したアトロピン誘導体であるイプラトロピウム（商品名：アトロベント）及びフルトロピウム（商品名：フルブロン）を開発し，広く臨床の場で使用されるようになった。その後，更に研究を進め，スコポラミン誘導体からオキシトロピウム（商品名：テルシガン®エロゾル）を見出した。

その後2004年10月からは，環境保護の観点から噴射剤としてHFA134aを使用しているテルシガンエロゾル100μgを発売している。

### 2. 製品の特徴及び有用性

本剤は，スコポラミン誘導体の吸入用抗コリン剤で気道分泌を抑制することなく気管，気管支に対して，顕著な気管支痙攣緩解作用を示す。臨床試験では気管支喘息，慢性気管支炎，肺気腫等の患者を対象に国内延べ160施設，総計649例で行われ，承認された効能・効果において，効果判定のなされた542例での有効率（有効以上）は42.6%であった。

調査症例9,393例中（承認時620例，再審査終了時8,773例）中副作用が報告されたのは，127例（1.35%）であった。

## II. 名称に関する項目

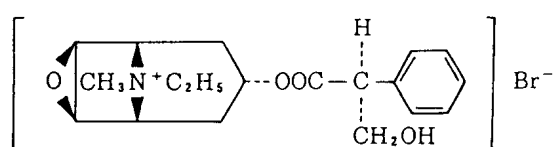
### 1. 販売名

- (1) 和名 テルシガン®エロゾル 100 $\mu$ g  
(2) 洋名 Tersigan® Metered Aerosol 100 $\mu$ g

### 2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) : オキシトロピウム臭化物 (JAN)  
(2) 洋名 (命名法) : Oxitropium Bromide (JAN, INN)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>BrNO<sub>4</sub> : 412.32

### 5. 化学名 (命名法)

化学名 : (-)-(1*R*\*, 2*R*\*, 4*S*\*, 5*S*\*, 7*S*\*, 9*S*\*)  
-9-ethyl-9-methyl-7-[(*S*)-tropoyloxy]-3-oxa  
-9-azoniatricyclo [3.3.1.0<sup>2,4</sup>] nonane bromide

IUPAC 命名法による

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

オキシトロピウム, 臭化オキシトロピウム  
治験番号 : Ba 253

### 7. CAS 登録番号

30286-75-0

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

## 1. 有効成分の規制区分

劇薬

## 2. 物理化学的性質

## (1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

## (2) 溶解性

水に極めて溶けやすく、メタノールに溶けやすく、エタノールにやや溶けにくく、氷酢酸に溶けにくく、無水酢酸又はエーテルにほとんど溶けない。

溶解性（オキシトロピウム臭化物 1g を溶かすのに要する溶媒量 mL）

溶解温度：20℃

溶 媒	溶媒量 (mL)	溶 媒	溶媒量 (mL)
水	0.8	氷 酢 酸	123～147
メタノール	7.2～7.6	エーテル	20000 以上
エタノール	33～37	無水酢酸	20000 以上

## (3) 吸湿性

認めず。しかし、95%R. H. という非常に高湿度では、水分は増加の一途を示した。

測定条件：25℃における水分増加率

保存日数	相 対 湿 度		
	75%R. H.	86%R. H.	95%R. H.
1 日	0.1%以下	0.1%以下	2.5%
7 日	0.1%以下	0.1%以下	14.6%
14 日	0.1%以下	0.1%以下	25.2%
30 日	0.1%以下	0.1%以下	55.8%

## (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 197℃（分解）

## (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### (6) 分配係数

分配係数：

K<sub>p</sub> (有機層/水層)

pH	K <sub>p</sub> (クロロホルム)	K <sub>p</sub> (n-オクタノール)
1	$2.0 \times 10^{-5}$	$1.1 \times 10^{-2}$
3	$1.9 \times 10^{-5}$	$7.0 \times 10^{-3}$
5	$3.7 \times 10^{-5}$	$7.3 \times 10^{-3}$
7	$4.5 \times 10^{-5}$	$6.9 \times 10^{-3}$
9	$4.1 \times 10^{-5}$	$7.1 \times 10^{-3}$

#### (7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{20} = -23^\circ \sim -25^\circ$  (乾燥後, 1g, 水, 20mL, 100mm)

吸光度： $E_{1cm}^{1\%}$  (257.5nm) = 4.6 (メタノール)

$E_{1cm}^{1\%}$  (257.5nm) = 4.6 (エタノール)

$E_{1cm}^{1\%}$  (257nm) = 4.6 (水)

pH：4.5～7.0 (本品 1.0g に水 10mL を加えて溶かした液)

### 3. 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	室温, 散光	36 ヶ月	無色瓶 密栓	変化なし	
加速試験	40℃, 75%R.H.	6 ヶ月	瓶 密栓	変化なし	
苛酷試験	温度	25℃, 75%R.H.	12 ヶ月	瓶 開栓	変化なし
	湿度	40℃, 75%R.H.	6 ヶ月	瓶 開栓	変化なし
	光	40℃付近 キセノンランプ照射	360 万 1x・hr	無色瓶 密栓	変化なし

### 4. 有効成分の確認試験法

(1) 呈色反応：ドラーゲンドルフ試液により, だいたい色の沈殿を生じる。

(2) 紫外吸収スペクトル：波長 249～253nm, 255～259nm 及び 261～265nm に吸収の極大を示す。

(3) 赤外吸収スペクトル：波数  $1726\text{cm}^{-1}$ ,  $1171\text{cm}^{-1}$ ,  $1052\text{cm}^{-1}$ ,  $862\text{cm}^{-1}$ , 及び  $710\text{cm}^{-1}$  付近に吸収を認める。

### 5. 有効成分の定量法

0.1N 過塩素酸で滴定する。(電位差滴定法)

## 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

定量噴霧式エアゾール剤：内容物は、無色～微黄色澄明の液で、特異なおいがある。

1g 中オキシトロピウム臭化物を 1.78mg 含有 (1 回噴霧中 0.1mg)

(3) 製剤の物性

粒子径：10  $\mu$ m を越える粒子は 1% 以下である。

## 2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

本剤 1g 中 オキシトロピウム臭化物を 1.78mg 含有 (1 回噴霧中 0.1mg)

(2) 添加物

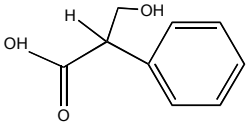
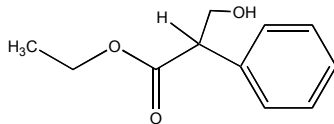
本剤は添加物として 1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン, 無水クエン酸, 無水エタノールを含有する。

## 3. 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	25°C, 60%R. H.	24 ヶ月	変化なし
加速試験	40°C, 75%R. H.	6 ヶ月	変化なし

## 4. 混入する可能性のある夾雑物

以下の化合物が製剤中の分解物として混在する可能性がある。

名称	構造式
トロパ酸	
トロパ酸エチルエステル	

**5. 製剤中の有効成分の確認試験法**

薄層クロマトグラフ法：試料溶液及び標準溶液から得たスポットの色調及びRf値は等しい。

**6. 製剤中の有効成分の定量法**

液体クロマトグラフ法により定量する。

**7. 容器の材質**

ステンレス・スチール缶

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

下記疾患の気道閉塞性障害に基づく呼吸困難など諸症状の緩解  
気管支喘息，慢性気管支炎，肺気腫

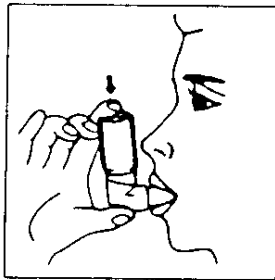
### 2. 用法及び用量

通常，1回1～2吸入（オキシトロピウム臭化物として0.1～0.2mg）を1日3回吸入投与する。  
なお，症状により適宜増減する。

（使用法）

（1）本剤の効果を十分にあらわすためには正しい使い方をすることが大切である。初めてエロゾルを使用する場合には，鏡の前で試みるのが望ましい。

次の順序で使用する。



① キャップをはずす。

なお，初めて使用する場合及び前回使用から3日間（72時間）使用していない場合には，2回噴霧し，正しく噴霧されるか確かめる。ただし，このとき顔に向け噴霧しないこと。

② 息をはき出す。

③ 容器を左図のように持ち，吸入口を歯で軽くくわえる。このとき，容器の底は上を向く。

④ できるだけ深く息を吸い込みながら，容器の底を1回垂直に強く押す。数秒間息をとめ，その後，口からアダプターをはずしゆっくり息をはき出す。

⑤ 2吸入する場合は②～④の手順を繰り返す。

⑥ 使用後はキャップをつける。

⑦ 吸入終了後はうがいをする。

本剤の効果を十分に発揮するため，痰がからんでいるようなときは，使用前にできるだけ出しておくこと。

この装置は指でおさえ圧を加えることにより何回も使用でき，一定量が噴霧された後，自動的にもとの状態にもどるようになっている。なお，容器の底を上にして圧を加えないと薬剤が噴霧されないので，注意すること。容器1ボンベ（5mL）で84回以上吸入できるが，内容物が外から見えないので，時々容器を振って中に液があるか否かを確かめておく必要がある。

（2）本剤には散瞳作用があるので，眼に向けて噴霧しないこと。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果<sup>1)~14)</sup>

気管支喘息，慢性気管支炎，肺気腫を対象とした二重盲検法及び封筒法による比較試験の結果，本剤の有用性が認められた。これらの二重盲検比較試験を含む国内延べ 160 施設，総計 649 例について臨床試験が実施された。承認された効能・効果において，効果判定のなされた 542 例での有効率（有効以上）は 42.6%であった。

投 与 対 象	有効例数／効果判定例数	有効率 (%)
気 管 支 喘 息	172／368	46.7
	288／368	78.3
慢 性 気 管 支 炎	26／87	29.9
	64／87	73.6
肺 気 腫	33／87	37.9
	70／87	80.5
計	231／542	42.6
	422／542	77.9

注) 上段：「中等度改善以上」 下段：「軽度改善以上」

#### ・参考：テルシガンエロゾル（CFC 製剤）との同等性試験

テルシガンエロゾル（CFC 製剤）とテルシガンエロゾル 100 $\mu$ g（HFA 製剤）の生物学的同等性を検討するために，国内で気管支喘息患者 20 例を対象として，二重盲検交差法による臨床試験が実施された。本試験では，肺機能検査（投与前，投与後 30 分，1 時間，2 時間，3 時間，4 時間に測定）と他覚所見（聴診ラ音）による有効性及び安全性が評価された。

その結果，テルシガンエロゾル 100 $\mu$ g（HFA 製剤）はテルシガンエロゾル（CFC 製剤）と同等であり，安全性も特に問題のない薬剤であることが確認された。<sup>15)</sup>

#### (2) 臨床薬理試験：忍容性試験<sup>16)</sup>

健康成人男子 15 例を対象として，オキシトロピウムを単回及び連続投与（60 分間隔で 3 回投与）し，臨床症状，肺機能，Vital Signs，心電図，視力，瞳孔の状態及び臨床検査への影響について検討した。用量はドイツにおける臨床常用量が 1 回 2 吸入であることから，単回投与試験ではプラセボエロゾルをコントロールとし，初回用量 1 吸入（0.1mg）から開始し安全性を確認しながら 2 吸入（0.2mg），4 吸入（0.4mg）と投与量を漸増した。

連続投与試験は単回投与試験の安全性を確認後 6 吸入（0.6mg）：2 吸入（0.2mg） $\times$  3 回（60 分間隔）から開始し，安全性を確認後 12 吸入（1.2mg）：4 吸入（0.4mg） $\times$  3 回（60 分間隔）まで投与した。

その結果，1 回推定臨床用量である 2 吸入（0.2mg）の 6 倍量の 12 吸入（1.2mg）まで観察項目に特記すべき変化はなく安全性が確認された。

注) 本剤の気管支喘息，慢性気管支炎，肺気腫に対して承認されている用法・用量は 1 回 1～2 吸入（オキシトロピウム臭化物として 0.1～0.2mg）を 1 日 3 回吸入投与である。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験<sup>5)</sup>

気管支喘息患者 23 例を対象としてオキシトロピウムの単回投与による初期用量検討試験が実施された。

用量は、1 吸入 (0.1mg)、2 吸入 (0.2mg)、4 吸入 (0.4mg) の 3 用量を設定した。

肺機能改善効果は 1 吸入より 2 吸入が優れていたが、4 吸入は 2 吸入より明らかに優れるとは言えなかったことから、単回投与では 1 回 1~2 吸入 (0.1~0.2mg) が臨床用量として妥当と考えられた。

注) 本剤の気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫に対して承認されている用法・用量は 1 回 1~2 吸入 (オキシトロピウム臭化物として 0.1~0.2mg) を 1 日 3 回吸入投与である。

## (4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験<sup>7,8)</sup>

単回投与試験の結果を踏まえ、連続投与による用量検討試験をオキシトロピウム 1 吸入 (0.1mg)×3 回/日、及び 2 吸入 (0.2mg)×3 回/日で実施した。慢性気管支炎、肺気腫患者 85 例を対象とした試験では、全般改善度で 2 吸入群は 1 吸入群に比し優れる傾向が認められた (U-検定,  $p < 0.10$ )。

また、気管支喘息患者 97 例を対象とした試験では、オキシトロピウム 2 吸入群は 1 吸入群に比し全般改善度の改善率は高かったが有意差は認められなかった。

副作用発現率は 2 吸入群でやや高かったが、有用度では 2 吸入群の有用率が高かった。以上の結果から本剤の臨床用量として、1 回 1~2 吸入の 1 日 3 回投与が妥当と考えられた。

## 2) 比較試験

① 気管支喘息を対象とした二重盲検試験 (単回投与)<sup>14)</sup>

気管支喘息患者 64 例を対象としてオキシトロピウム 2 吸入及びイプラトロピウム 2 吸入の単回投与による臨床効果、安全性及び有用性が二重盲検交叉法により検討された。有効性 (患者印象・肺機能検査・全般改善度) 安全性及び有用性が判定された。患者印象及び肺機能検査においてオキシトロピウム 2 吸入群が有意に優れていた。また、これらを参考として判定された全般改善度においてもオキシトロピウム 2 吸入群が有意に優れていた。

一方、安全性においては両群間に有意な差は認められなかった。

有効性、安全性を総合的に判断した有用性判定において、オキシトロピウム 2 吸入群が有意に優れていた。

② 気管支喘息を対象とした二重盲検試験 (連続投与)<sup>2)</sup>

気管支喘息患者 206 例を対象に、オキシトロピウム 2 吸入×3 回/日及びイプラトロピウム 2 吸入×3 回/日の連続投与による臨床効果、安全性及び有用性が二重盲検群間比較法により検討された。観察期間は 6 週間とし、2 週間の対照観察期間ののち 4 週間の試験薬投与期間が設定された。

## V. 治療に関する項目

その結果、臨床効果〔患者印象・全般改善度〕において、オキシトロピウム投与群が有意に優れていた。一方、安全性については両群間に差は認められなかった。また、これらを総合的に判断した有用性判定においてオキシトロピウム投与群が有意に優れていた。

### ③ 慢性気管支炎，肺気腫を対象とした比較試験<sup>3)</sup>

慢性気管支炎，肺気腫患者 184 例を対象にオキシトロピウム 2 吸入×3 回/日及びイプラトロピウム 2 吸入×4 回/日の連続投与による臨床効果・安全性及び有用性が，封筒法による群間比較試験により検討された。

観察期間は 6 週間とし，2 週間の対照観察期間及び 4 週間の試験薬投与期間が設定された。その結果，臨床効果〔患者印象・自覚症状に対する効果・全般改善度〕において，オキシトロピウム投与群が有意に優れていた。一方，安全性については両群間に差は認められなかった。また，これらを総合的に判断した有用性判定においては，オキシトロピウム投与群が有意に優れていた。

### 3) 安全性資料<sup>1)</sup>

オキシトロピウムの長期投与時の有効性・安全性を検討するため，成人気管支喘息患者 19 例を対象に試験が実施された。投与期間は 2 週から 72 週であり，平均投与期間は 39.0 週であった。副作用は 1 例に 1 件認められた。症状は咳の誘発であり，投与開始後 2 週間で投与中止により症状は消失した。

長期投与された他の症例については副作用を認めず，本剤の長期投与における安全性が確認された。

### 4) 患者・病態別試験

二重盲検試験，比較試験及び一般臨床試験（初期用量検討試験を含む）における気管支喘息及び肺気腫，慢性気管支炎の投与量別の臨床効果を下表に示す。

試験の種類	二重盲検試験		封筒法による比較試験	一般臨床試験（初期・用量検討試験を含む）								計
	単回	連投	連投	単回			連投					
対象疾患	気管支喘息		慢性気管支炎，肺気腫他	気管支喘息			気管支喘息，慢性気管支炎，肺気腫他			気管支喘息		
投与量	0.2mg /回	0.2mg ×3回 /日	0.2mg ×3回 /日	0.1mg /回	0.2mg /回	0.4mg /回	0.1mg ×3回 /日	0.2mg ×2~3回 /日	0.2mg ×3回 /日	0.2mg ×4回 /日		
臨床効果	「中等度改善」以上 (%)	41/58 (70.7)	35/92 (38.0)	31/88 (35.2)	19/35 (54.3)	25/37 (67.6)	5/6 (83.3)	23/83 (27.7)	6/15 (40.0)	45/133 (33.8)	1/5 (20.0)	231/552 (41.8)
	「軽度改善」以上 (%)	57/58 (98.3)	65/92 (70.7)	69/88 (78.4)	29/35 (82.9)	32/37 (86.5)	6/6 (100)	53/83 (63.9)	11/15 (73.3)	103/133 (77.4)	2/5 (40.0)	427/552 (77.4)

注) 本剤の気管支喘息，慢性気管支炎，肺気腫に対して承認されている用法・用量は 1 回 1 ~2 吸入（オキシトロピウム臭化物として 0.1~0.2mg）を 1 日 3 回吸入投与である。

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アトロピン誘導体：イプラトロピウム

スコポラミン誘導体

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位：副交感神経

作用機序：副交感神経のムスカリン受容体と結合することにより、アセチルコリンのムスカリン受容体への結合を妨げ、気管支収縮を抑制する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### ① 気道平滑筋に対する影響<sup>17)</sup>

アセチルコリン収縮を濃度依存的に抑制した。

(モルモット気管筋： $10^{-7}$ g/mL, in vitro で完全抑制)

##### ② 気管支痙攣に対する影響<sup>18)</sup>

アセチルコリン誘発痙攣を用量依存的に長時間抑制した。

(イヌ  $ED_{50}=16 \mu$ g/animal)

##### ③ 長時間持続性<sup>18)</sup>

アセチルコリン誘発気管支痙攣抑制作用はアトロピンに比べ長く、約4.3倍であった(イヌ)。

##### ④ 作用選択性<sup>18)</sup>

アセチルコリン誘発気管支痙攣抑制用量は、唾液分泌抑制用量、頻脈誘発用量に対し、1/100, 1/250 でイプラトロピウムに比べ優れていた(イヌ)。

##### ⑤ 実験喘息抑制作用<sup>19)</sup>

卵アルブミン誘発喘息を用量依存的に抑制した(モルモット)。

##### ⑥ 気道分泌及び粘液線毛輸送に対する影響<sup>20,21)</sup>

正常時の気道分泌(ウサギ)及び粘液線毛輸送(ハト)に対してほとんど影響を与えなかったが、ヒスタミン誘発による気道分泌の亢進、粘液輸送能の低下を明らかに改善した。

⑦ 抗アレルギー作用<sup>17, 22)</sup>

用量依存的に PCA を抑制し（ラット）、受動的感作モルモット肺切片からのヒスタミン遊離を抑制した。

⑧ 臨床薬理

- 1) COPD 患者に投与した場合、イソプロテノールより強い気管支収縮抑制作用を示し、その作用は 8 時間にわたり持続した<sup>23)</sup>。
- 2) COPD 患者に投与した場合、肺機能、運動耐性及び呼吸困難が、プラセボ投与時と比較し有意に改善された<sup>24)</sup>。
- 3) COPD 患者に投与した場合、夜間及び早朝の肺機能の低下が 10 時間にわたり抑制された<sup>25)</sup>。

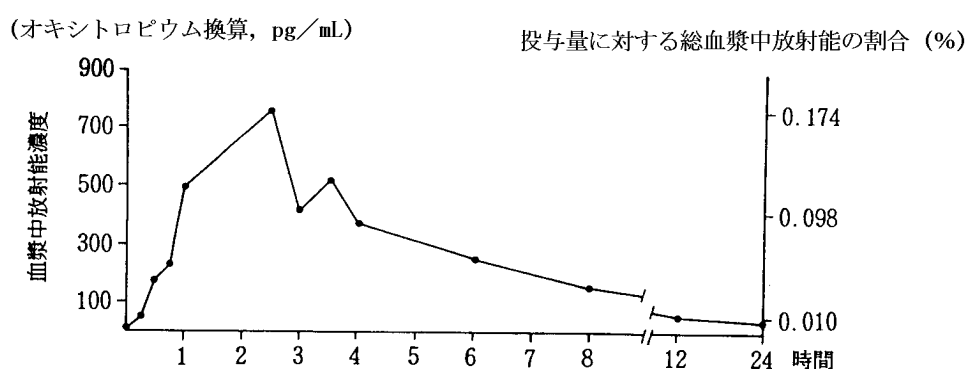
## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移, 測定法

健康成人 5 例に  $^{14}\text{C}$  で標識した本薬 1.25mg を吸入投与し, 血漿中濃度を測定した結果, 血漿中濃度は徐々に上昇し, 2.5 時間後に最高濃度 (0.8ng/mL) に達した。血漿中濃度の消失半減期は 2.4 時間である。(参考: 外国人でのデータ)<sup>26)</sup>

・承認された [用法・用量]

通常, 1 回 1~2 吸入 (オキシトロピウム臭化物として 0.1~0.2mg) を 1 日 3 回吸入投与する。なお, 症状により適宜増減する。



$^{14}\text{C}$ -オキシトロピウム吸入投与 (1.25mg) 後の  
ヒト血漿中濃度-時間曲線 (n=5)

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

2.5 時間 (参考: 外国人でのデータ)<sup>26)</sup>

(3) 通常用量での血漿中濃度

最高血漿中濃度: 0.8ng/mL

(1.25mg 吸入投与時/参考: 外国人でのデータ)<sup>26)</sup>

(4) 中毒症状を発現する血漿中濃度

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

- (2) バイオアベイラビリティ  
12.4% (参考：吸入投与／外国人でのデータ)<sup>27)</sup>
- (3) 消失速度定数  
0.29hr<sup>-1</sup> (β相) (参考：外国人でのデータ<sup>26)</sup> から換算)
- (4) クリアランス  
1874mL/min (参考：静脈内投与／外国人でのデータ)<sup>27)</sup>
- (5) 分布容積  
38.4L/kg (参考：静脈内投与／外国人でのデータ)<sup>27)</sup>
- (6) 血漿蛋白結合率  
約7% (in vitro) (参考：外国人でのデータ)<sup>28)</sup>

### 3. 吸 収

- 吸収部位：気道，肺及び消化管 (参考：ラットでのデータ)<sup>29)</sup>
- 吸 収 率：約15% (参考：外国人でのデータ)<sup>26)</sup>

### 4. 分 布

- (1) 血液－脳関門通過性  
極めてわずかしか通過しない。(参考：<sup>14</sup>C-オキシトロピウム単回経口投与／ラットでのデータ)<sup>30)</sup>
- (2) 胎児への移行性  
移行は認められるが母体の血中濃度以下 (参考：<sup>14</sup>C-オキシトロピウム単回吸入投与／妊娠ラットでのデータ)<sup>29)</sup>
- (3) 乳汁中への移行性  
該当資料なし
- (4) 髄液への移行性  
該当資料なし
- (5) その他の組織への移行性  
該当資料なし

## 5. 代 謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位

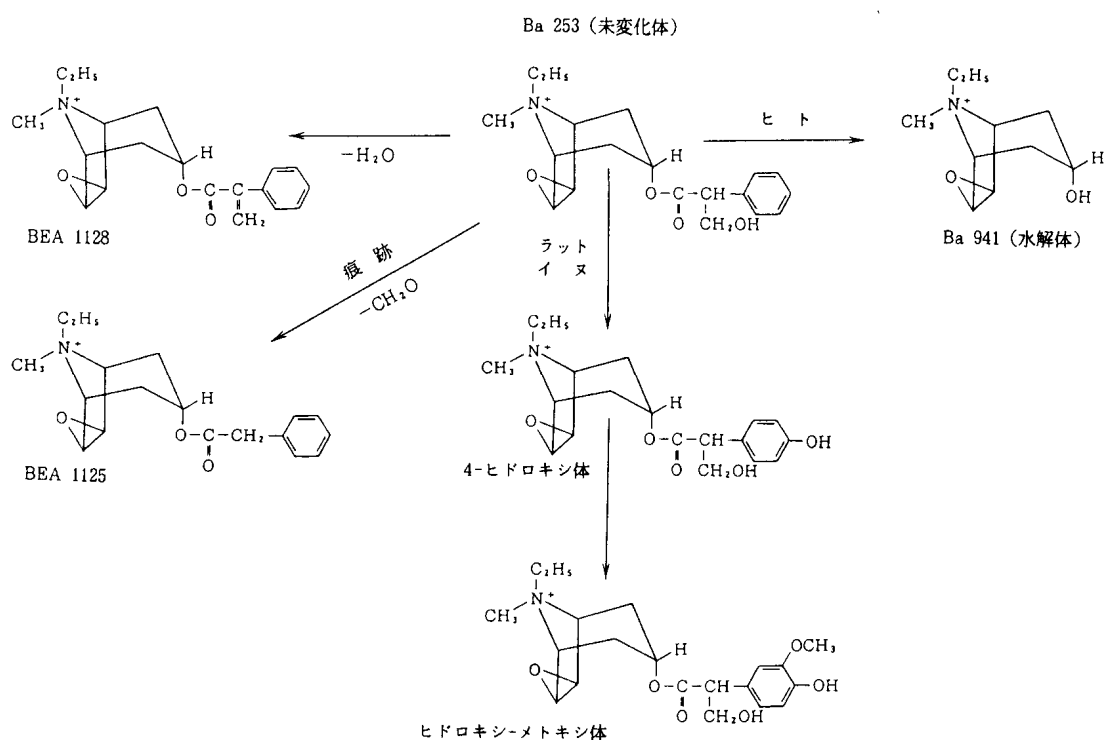
該当資料なし

代謝経路

健康成人に  $^{14}\text{C}$ -オキシトロピウムを静脈内投与したときのヒト血漿中には、投与後5分ですでに、かなりの量の Ba 941 が認められ、経口投与では、24 時間尿中放射能の 82%以上が Ba 941 として検出された。

このことは、ヒトでの主代謝経路が加水分解であることを示す。

(参考：外国人でのデータ)<sup>28, 31)</sup>



オキシトロピウムの推定代謝経路

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

主代謝物である水解体 (Ba 941) はほとんど活性を持たない<sup>32)</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

$^{14}\text{C}$ -オキシトロピウム静脈内投与後、放射能標識体は主に尿中に排泄され（68～78%）、投与量の50.2%が未変化体として尿中に排泄される。

（参考：外国人でのデータ）<sup>26,27)</sup>

- (2) 排 泄 率

$^{14}\text{C}$ -オキシトロピウムを吸入投与した場合、放射能標識体の尿中及び糞中への排泄率は、それぞれ11%及び88%であった。

（参考：外国人でのデータ）<sup>26)</sup>

- (3) 排泄速度

オキシトロピウム 1.25mg を吸入投与した場合、96 時間までの尿中及び糞中への排泄率はそれぞれ11%、88%であった。

（参考：外国人でのデータ）<sup>26)</sup>

## 7. 透析等による除去率

- (1) 腹膜透析

該当資料なし

- (2) 血液透析

該当資料なし

- (3) 直接血液灌流

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由

- |  |
|--|
| (1) 緑内障の患者<br>[眼内圧を高め、症状を悪化させるおそれがある。] |
| (2) 前立腺肥大症の患者<br>[更に尿を出にくくすることがある。]    |
| (3) スコポラミン系薬剤に対する過敏症の既往歴のある患者          |

(理由)

- (1) 本剤の薬理作用が抗コリン作用であるので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) 本剤の抗コリン作用により膀胱括約筋は収縮し、排尿筋は弛緩するので更に尿を出にくくすることがある。
- (3) 本剤は、スコポラミン誘導体の化合物である。

### 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法・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

高齢者など喀痰喀出困難を伴う患者 [喀痰喀出を困難にするおそれがある。]
---

(理由)

本剤の抗コリン作用により喀痰喀出を困難にするおそれがある。

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意 定められた用量を超えて投与する場合、副作用発現の可能性が増大するので、注意すること。
--

**7. 相互作用**

- (1) 併用禁忌（併用しないこと）

該当しない

- (2) 併用注意（併用に注意すること）

該当しない

**8. 副作用**

- (1) 副作用の概要

調査症例 9,393 例（承認時 620 例，再審査終了時 8,773 例）中副作用が報告されたのは 127 例（1.35%）であった。主な副作用は口渇 24 件（0.26%），嘔気 19 件（0.20%），咳嗽 14 件（0.15%），咽頭炎 11 件（0.12%），苦味 8 件（0.09%）等であった。また，臨床検査値においては特に一定の傾向を示す変動は認められていない。

以下のような副作用があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満
精神神経系		頭痛，振戦，眩暈，めまい
消化器	嘔気	腹痛，便秘，嘔吐，舌炎
循環器		心悸亢進
皮膚 <sup>注)</sup>		発疹
口腔・呼吸器	口渇，咽頭炎，咳嗽	口腔不快感，苦味
泌尿器		排尿困難
その他		倦怠感，目のかすみ，羞明，胸痛

注)：発現した場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 項目別副作用発現率及び臨床検査値異常（副作用として）一覧

	承認時迄の調査	使用成績調査	合計
調査施設数	160	1,363	1,431
調査症例数	620	8,773	9,393
副作用発現症例数	39	88	127
副作用発現件数	43	99	142
副作用発現症例率	6.29%	1.00%	1.35%
副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（%）		
皮膚・皮膚付属器障害	—	3例（0.03）	3例（0.03）
発疹	—	3（0.03）	3（0.03）
中枢・末梢神経系障害	2例（0.32）	10例（0.11）	12例（0.13）
嘔声	—	2（0.02）	2（0.02）
振戦	—	1（0.01）	1（0.01）
手指振戦	—	1（0.01）	1（0.01）
手指振戦の増強	—	1（0.01）	1（0.01）
頭痛	2（0.32）	1（0.01）	3（0.03）
頭重（感）	—	1（0.01）	1（0.01）
舌しびれ	—	2（0.02）	2（0.02）
めまい	—	1（0.01）	1（0.01）
視覚障害	2例（0.32）	1例（0.01）	3例（0.03）
羞明	1（0.16）	—	1（0.01）
眼のかすみ	1（0.16）	—	1（0.01）
複視	—	1（0.01）	1（0.01）
その他の特殊感覚障害	2例（0.32）	8例（0.09）	10例（0.11）
無嗅覚	—	1（0.01）	1（0.01）
異味感	—	1（0.01）	1（0.01）
苦味	2（0.32）	6（0.07）	8（0.09）
精神障害	—	1例（0.01）	1例（0.01）
眠気	—	1（0.01）	1（0.01）
消化管障害	23例（3.71）	31例（0.35）	54例（0.57）
嘔気	6（0.97）	12（0.14）	18（0.19）
むかつき	—	1（0.01）	1（0.01）
嘔吐	—	1（0.01）	1（0.01）
口唇のあれ	—	1（0.01）	1（0.01）
口腔不快感	1（0.16）	5（0.06）	6（0.06）
気分不快感 <sup>注)</sup>	1（0.16）	—	1（0.01）
口内乾燥	—	1（0.01）	1（0.01）
口渇	16（2.58）	7（0.08）	23（0.24）
食欲不振	—	1（0.01）	1（0.01）
舌荒れ	—	1（0.01）	1（0.01）
腹痛	—	1（0.01）	1（0.01）
便秘	—	4（0.05）	4（0.04）

注) 口腔局所の症状

(つづく)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	承認時迄の調査	使用成績調査	合 計
心・血管障害（一般）	—	1 例 (0.01)	1 例 (0.01)
高 血 圧	—	1 (0.01)	1 (0.01)
心拍数・心リズム障害	—	6 例 (0.07)	6 例 (0.06)
心室性期外収縮の増悪	—	1 (0.01)	1 (0.01)
心悸亢進	—	4 (0.05)	4 (0.04)
動 悸	—	2 (0.02)	2 (0.02)
呼吸器系障害	11 例 (1.77)	18 例 (0.21)	29 例 (0.31)
咽 頭 炎	—	2 (0.02)	2 (0.02)
咽頭刺激感	3 (0.48)	4 (0.05)	7 (0.07)
咽 頭 痛	2 (0.32)	—	2 (0.02)
息苦しい	—	1 (0.01)	1 (0.01)
咳	—	1 (0.01)	1 (0.01)
咳 嗽	—	4 (0.05)	4 (0.04)
咳の誘発	4 (0.65)	—	4 (0.04)
む せ る	2 (0.32)	2 (0.02)	4 (0.04)
咳嗽の増強	—	1 (0.01)	1 (0.01)
くしゃみ発作	—	1 (0.01)	1 (0.01)
鼻 汁	—	1 (0.01)	1 (0.01)
喀痰排出困難	—	2 (0.02)	2 (0.02)
痰の切れの悪さ	1 (0.16)	—	1 (0.01)
泌尿器系障害	—	7 例 (0.08)	7 例 (0.07)
尿 閉	—	1 (0.01)	1 (0.01)
排尿困難	—	2 (0.02)	2 (0.02)
排尿障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
残 尿 感	—	2 (0.02)	2 (0.02)
頻 尿	—	2 (0.02)	2 (0.02)
一般的全身障害	1 例 (0.16)	6 例 (0.07)	7 例 (0.07)
胸部圧迫感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胸部不快感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胸部大動脈瘤破裂による死亡	—	1 (0.01)	1 (0.01)
不 快 感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
だ る さ	1 (0.16)	—	1 (0.01)
顔のほてり	—	1 (0.01)	1 (0.01)
顔面熱感	—	1 (0.01)	1 (0.01)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 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率

要因	区分	副作用発現症例数／解析例数	副作用発現症例率 (%)
性別	男	54／6,149	0.88
	女	34／2,624	1.30
年齢別	～14歳	0／88	0.00
	15～64歳	42／3,352	1.25
	65歳～	46／5,331	0.86
使用理由別	気管支喘息	49／3,909	1.25
	慢性気管支炎	16／2,864	0.56
	肺気腫	28／2,333	1.20
	その他	0／2	0.00
1日投与量別	1～2吸入	3／241	1.24
	3～4吸入	27／2,395	1.13
	5～6吸入	39／4,484	0.87
	7吸入以上	19／1,650	1.15
有無合併症別	有	59／4,734	1.25
	無	29／4,022	0.72
合併症種類別	呼吸器系疾患	20／1,669	1.20
	高血圧	19／1,696	1.12
	心疾患	15／1,133	1.32
	肝疾患	3／279	1.08
	腎疾患	1／106	0.94
	その他	24／1,608	1.49

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

[使用上の注意]

禁忌（次の患者には投与しないこと）

(3) スコポラミン系薬剤に対する過敏症の既往歴のある患者

まれに発疹等の過敏症状があらわれることがある。

## 9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので低用量（例えば1回1吸入（0.1mg）を1日3回）から用いる等慎重に投与すること。

## 10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊娠又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[妊娠中あるいは授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

## 11. 小児等への投与

未熟児，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。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

(参考)

### アトロピン，スコポラミンの過量投与時の措置

嚥下した場合：水又は生理食塩液で胃洗浄のあと吸着剤（活性炭 60g）と塩類下剤（硫酸マグネシウム 20～40g）の投与，遮光して安静に寝かせ，頭を冷やす。口渇には氷水，鼻・眼の渇きには流動パラフィンを使用。軽症であればワゴスチグミン 0.5～1mL 筋注。これを状態をみながら反復する。散瞳や眼圧上昇には塩酸ピロカルピン又はサリチル酸フィゾスチグミン（サリチル酸エゼリン）点眼。

興奮が続くとき：ガス麻酔をするか，ジアゼパム 0.1mg/kg 又はペントバルビタール 300mg を静注，あるいは 1%フェノバルビタール 1mL 又はクロルプロマジン（コントミン，ウイインタミンなど）25mg を筋注，逆に脱力のひどい場合，茶やコーヒーを与える。程度がひどいときは 10%安ナカ 5mL を筋注，更に必要であれば酸素吸入や補助呼吸を行う。

尿閉には導尿を行いつつ，多量の水分を補給する。

医学書院：「中毒マニュアル」より

鵜飼 卓，遅塚 令二，山本 保博 著

#### 14. 適用上の注意及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

##### 適用上の注意

本剤には散瞳作用があるので、眼に向けて噴射しないこと。

##### 薬剤交付時の注意

定められた用量を超えて投与する場合、副作用発現の可能性が増大するので、注意すること。

##### （使用法）

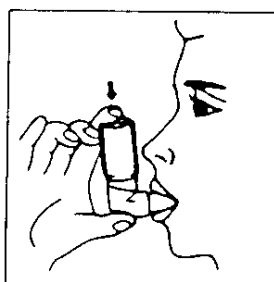
(1) 本剤の効果を十分にあらわすためには正しい使い方をするのが大切である。初めてエロゾルを使用する場合には、鏡の前で試みるのが望ましい。

次の順序で使用する。

- ① キャップをはずす。
- ② 息をはき出す。
- ③ 容器を下図のように持ち、吸入口を歯で軽くくわえる。このとき、容器の底は上を向く。
- ④ できるだけ深く息を吸い込みながら、容器の底を1回垂直に強く押す。これで1回量が噴射される。数秒間息をとめ、その後、口からアダプターをはずしゆっくり息をはき出す。
- ⑤ 2吸入する場合は②～④の手順を繰り返す。
- ⑥ 使用後はキャップをつける。
- ⑦ 吸入終了後はうがいをする。

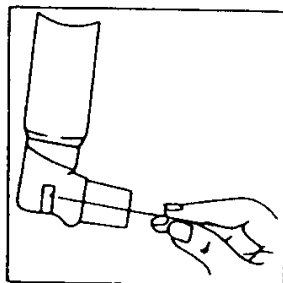
本剤の効果を十分に発揮するため、痰がからんでいるようなときは、使用前にできるだけ出しておくこと。

この装置は指でおさえ圧を加えることにより何回も使用でき、一定量が噴射された後、自動的にもとの状態にもどるようになっている。なお、容器の底を上にして圧を加えないと薬剤が噴霧されないので、注意すること。容器1ボンベ（5mL）で約100回以上吸入できるが、内容物が外から見えないので、時々容器を振って中に液があるか否かを確かめておく必要がある。

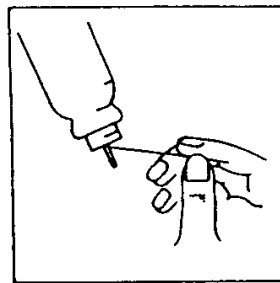


(2) 本剤には散瞳作用があるので、眼に向けて噴射しないこと。

- ・まれにゴミがつまり噴射しない場合があるので、その場合は、よく消毒した針で下図のごとく噴射孔やステム孔を掃除すること。
- ・使用後火中に投じないこと。



(噴射孔)



(ステム孔)

#### 15. その他の注意

該当資料なし

#### 16. その他

該当資料なし

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理<sup>14, 18, 20, 21, 32, 33, 34)</sup>

## (1) 中枢神経系に対する作用

中枢神経系に対する作用は、静脈内投与でアトロピンに比べ弱かった。(ラット)<sup>32)</sup>

## (2) 末梢神経系に対する作用

涙液、唾液及び胃液の分泌抑制作用、散瞳作用などの抗コリン作用が認められた。その作用は経口投与ではアトロピンと同等又はそれ以上であるが、経口投与ではアトロピンよりも弱かった(マウス, ラット)。<sup>18, 32, 33)</sup>

## (3) 呼吸器系に対する作用

呼吸器系に対しては、ほとんど影響は認めなかった(イヌ)。<sup>34)</sup>

また、ヒスタミンによる粘液輸送能障害を改善した(ハト)。<sup>21)</sup>

## (4) 体性神経系に対する作用

該当資料なし

## (5) その他

該当資料なし

## 2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験<sup>35, 36, 37)</sup>

LD<sub>50</sub> (mg/kg)

動物	投与経路		経口	静脈内
	経口	静脈内		
マウス	♂		2,848	28.22
	♀		3,136	26.33
ラット	♂		3,866	19.30
	♀		4,333	22.14

吸入投与では、12.84mg/kgでも死亡は認められなかった(ラット)。

(2) 反復投与毒性試験<sup>35, 36, 38)</sup>

ラットに0.3~3.3mg/kg/日を、サルに0.15~1.5mg/kg/日を26週間吸入投与したが薬物に起因すると考えられる異常所見は認められなかった。

最大無影響量はそれぞれ3.3mg/kg/日(ラット)、1.5mg/kg/日(サル)であった。

(3) 生殖発生毒性試験<sup>39)</sup>

妊娠前・妊娠初期投与試験（ラット）では、発情周期の黄体期延長及び着床数の減少が、周産期・授乳期投与試験（ラット）では、次世代児雄動物の自発運動の低下が、いずれも高用量の経口投与で認められたが、これは本薬の抗コリン作用に基づくものと考えられる。

(4) その他の特殊毒性

① 抗原性試験<sup>40)</sup>

抗原性は認められなかった（ウサギ、モルモット、マウス）。

② 変異原性試験<sup>41, 42, 43, 44)</sup>

微生物（E. coli, S. typhimurium）、V79 細胞及びマウス、チャイニーズハムスターの骨髄細胞を用いた試験で変異原性は認められなかった。

③ がん原性試験<sup>35, 45, 46)</sup>

経口投与による試験でがん原性は認められなかった（マウス、ラット）。

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

### 1. 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）

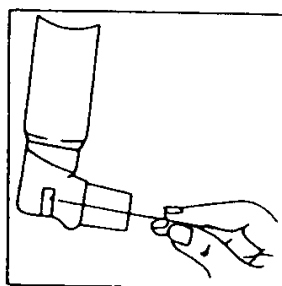
### 2. 貯法・保存条件

室温保存

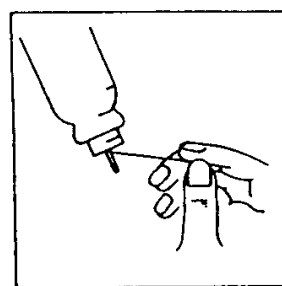
### 3. 薬剤取扱い上の注意点

保管及び注意点

- ・まれにゴミがつまり噴射しない場合があるので、その場合は、よく消毒した針で下図のごとく噴射孔やステム孔を掃除すること。
- ・使用後火中に投じないこと。
- ・地方自治体により定められたボンベの廃棄方法にしたがうこと。



(噴射孔)



(ステム孔)

### 4. 承認条件

該当しない

### 5. 包装

1 ボンベ (5mL) × 5

1 ボンベ (5mL) × 10

### 6. 同一成分, 同効薬

#### (1) 同一成分

テルシガンエロゾル

#### (2) 同効薬

イプラトロピウム

**7. 国際誕生年月日**

1982年5月4日（西ドイツにて承認）

**8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号**

輸入承認年月日：2004年2月10日

承認番号：21600AMY000 22000

**9. 薬価基準収載年月日**

2004年7月9日

**10. 効能・効果追加，用法・用量変更・追加等の年月日及びその内容**

該当しない

**11. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容**

再審査結果公表年月日：平成11年3月3日

（内容）薬事法（昭和35年法律第145号）第14条第2項各号のいずれにも該当しない。（再審査結果通知番号（101）第059号）

**12. 再審査期間**

平成2年9月28日～平成8年9月27日

**13. 長期投与の可否**

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。

**14. 厚生省薬価基準収載医薬品コード**

2259706G2020

**15. 保険給付上の注意**

該当しない

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 黒沢元博ほか：Therapeutic Research 9：1317, 1988
- 2) 滝島 任ほか：医学のあゆみ 147：789, 1988
- 3) 長野 準ほか：薬理と治療 16：3981, 1988
- 4) 田中孝夫ほか：基礎と臨床 20：8246, 1986
- 5) 滝島 任ほか：Therapeutic Research 5：1175, 1986
- 6) 滝島 任ほか：新薬と臨床 36：1735, 1987
- 7) 長野 準ほか：臨床と研究 65：1599, 1988
- 8) 滝島 任ほか：臨床医薬 4：713, 1988
- 9) 濱田朝夫ほか：薬理と治療 16：359, 1988
- 10) 末次 勤ほか：新薬と臨床 37：1630, 1988
- 11) 野田康信ほか：薬理と治療 16：167, 1988
- 12) 長野 準ほか：薬理と治療 16：1807, 1988
- 13) 山木健市ほか：臨床と研究 65：2345, 1988
- 14) 滝島 任ほか：Therapeutic Research 9：443, 1988
- 15) 浅野治彦ほか：社内資料
- 16) 重松昭生ほか：基礎と臨床 20：8246, 1986
- 17) Kohno S W et al：Jpn J Pharmacol 50：207, 1989
- 18) Bauer R：Arzneimittelforschung 35 (I)：435, 1985
- 19) 林 利浩ほか：社内資料
- 20) 雪 秀伸ほか：社内資料
- 21) Miyata T et al：Jpn J Pharmacol 51：11, 1989
- 22) 田坂賢二ほか：応用薬理 37：353, 1989
- 23) Skorodin M S et al：Ann Allergy 56：229, 1986
- 24) Hay J G et al：Thorax 43：abstr 857, 1988
- 25) Kneubuhler H R et al：Schweizis mesd Wschr 110：812, 1980
- 26) Wahl D et al：Arzneimittelforschung 35 (I)：266, 1985
- 27) Ensing K et al：Eur J Clin Pharmacol 37：507, 1989
- 28) Wahl D et al：社内資料
- 29) 柴田 勉ほか：薬理と治療 16：4795, 1988
- 30) 柴田 勉ほか：薬理と治療 16：4775, 1988
- 31) Wahl D et al：Arzneimittelforschung 35：255, 1985
- 32) Tasaka K et al：応用薬理 36 (6)：425, 1988
- 33) 喜多川久人ほか：日薬理誌 93：49, 1989
- 34) 喜多川久人ほか：日薬理誌 92：49, 1988

- 35) Kast A et al : Pharmacometrics 36 : 353, 1988
- 36) Kollmer H : 社内資料
- 37) Paul W et al : 社内資料
- 38) Collins C J et al : 社内資料
- 39) Savary M H : 社内資料
- 40) 小野 宏ほか : 社内資料
- 41) 高鳥浩介ほか : 社内資料
- 42) Miltenburger H G et al : 社内資料
- 43) Ellenberger J : 社内資料
- 44) Stotzer H et al : 社内資料
- 45) Hewett C : 社内資料
- 46) Kast A et al : 社内資料

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果，用法・用量は以下のとおりであり，外国での承認状況とは異なる。

#### 【効能・効果】

下記疾患の気道閉塞性障害に基づく呼吸困難など諸症状の緩解

気管支喘息，慢性気管支炎，肺気腫

#### 【用法・用量】

通常，1回1～2吸入（オキシトロピウム臭化物として0.1～0.2mg）を1日3回吸入投与する。

なお，症状により適宜増減する。

国名	ドイツ
販売名	Ventilat (15ml 中オキシトロピウム臭化物 30mg 含有)
剤形	エアゾール剤
含量	1回噴霧中 0.1mg 含有
効能・効果	下記の可逆的気管支痙攣を伴う慢性閉塞性気道疾患の緩解 慢性閉塞性気管支炎，気管支喘息，肺気腫
用法・用量	通常，成人及び小児（5歳以上）には1回2吸入（オキシトロピウム臭化物として0.2mg）を1日2回吸入投与する。本剤の効果は長時間継続するため，予防的に使用する場合は1日2吸入とすること。無呼吸の症状がある場合は1回2吸入を1日3回吸入することができる。本剤は $\beta_2$ 一作用薬などの気管支拡張薬との併用が可能である。

上記を含み世界12カ国で販売または承認されている。

**XIII. 備 考**

**その他の関連資料**

該当資料なし

【資料請求先】

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

DIセンター

〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号

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)