

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 2018（2019 年更新版）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18 μ g

Spiriva[®] Inhalation Capsules 18 μ g

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 18 μ g 含有 （チオトロピウム臭化物水和物として 22.5 μ g）
一般名	和名：チオトロピウム臭化物水和物（JAN） 洋名：Tiotropium Bromide Hydrate（JAN）
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
販売開始年月日	販売開始年月日：2004年12月10日
製造販売（輸入）・ 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 https://www.bij-kusuri.jp/

本 IF は 2022 年 6 月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、
「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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 を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目		VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	30
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	30
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	30
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	30
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	31
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	32
II. 名称に関する項目		7. 相互作用	34
1. 販売名	3	8. 副作用	34
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	37
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	37
5. 化学名（命名法）又は本質	3	12. その他の注意	40
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	IX. 非臨床試験に関する項目	
III. 有効成分に関する項目		1. 薬理試験	41
1. 物理化学的性質	4	2. 毒性試験	44
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	
3. 有効成分の確認試験法，定量法	5	1. 規制区分	48
IV. 製剤に関する項目		2. 有効期間	48
1. 剤形	6	3. 包装状態での貯法	48
2. 製剤の組成	7	4. 取扱い上の注意	48
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	5. 患者向け資材	48
4. 力価	7	6. 同一成分・同効薬	48
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	7. 国際誕生年月日	48
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	8. 製造販売承認年月日及び承認番号， 薬価基準収載年月日，販売開始年月日	48
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	9. 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	48
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及び その内容	48
9. 溶出性	8	11. 再審査期間	49
10. 容器・包装	8	12. 投薬期間制限に関する情報	49
11. 別途提供される資材類	9	13. 各種コード	49
12. その他	9	14. 保険給付上の注意	49
V. 治療に関する項目		XI. 文献	
1. 効能又は効果	10	1. 引用文献	50
2. 効能又は効果に関連する注意	10	2. その他の参考文献	50
3. 用法及び用量	11	XII. 参考資料	
4. 用法及び用量に関連する注意	11	1. 主な外国での発売状況	51
5. 臨床成績	11	2. 海外における臨床支援情報	52
VI. 薬効薬理に関する項目		XIII. 備考	
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18	1. 調剤・服薬支援に際しての臨床判断を 行うにあたっての参考情報	55
2. 薬理作用	18	2. その他の関連資料	55
VII. 薬物動態に関する項目			
1. 血中濃度の推移	21		
2. 薬物速度論的パラメータ	22		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	23		
4. 吸収	23		
5. 分布	24		
6. 代謝	25		
7. 排泄	26		
8. トランスポーターに関する情報	27		
9. 透析等による除去率	27		
10. 特定の背景を有する患者	27		
11. その他	29		

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。

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。

慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者3536例を対象とした使用成績調査及びCOPD患者384例を対象とした特別調査を実施し、2017年12月21日に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないと再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

(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を向上させる（SGRQスコア※）。

（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

(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ない。

（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

(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ある。

（「I. 1. 開発の経緯」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

(4) 重大な副作用として心不全（0.1%未満）、心房細動（0.2%）、期外収縮（0.1%未満）、イレウス（頻度不明）、閉塞隅角緑内障（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）が報告されている。

（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

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

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材, 最適使用推進ガイドライン等	有 無	参照先
RMP	無	「I. 6. RMP の概要」の項を参照すること)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
適正使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない (再審査結果に伴い RMP は削除)

II. 名称に関する項目

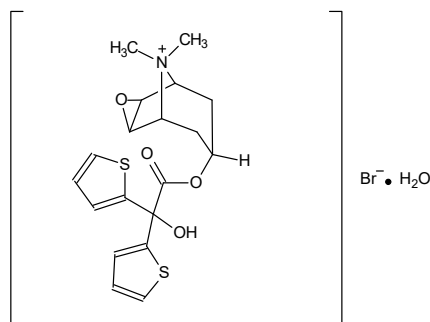
1. 販売名

- (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 (stem) 抗コリン薬：-ium
 アトロピン誘導体、第四級アンモニウム化合物：-trop-

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) 又は本質

(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

開発記号: Ba679BR

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～帯黄白色の粉末又は結晶である。

(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	日本薬局方の溶解性表記
水	やや溶けにくい
メタノール	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	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)
0.1mol/L 塩酸試液	41.8
pH 2.2	41.5
pH 3.0	41.5
pH 6.0	41.2
pH 7.0	45.0
pH 8.0	39.7
pH 12.0	33.3
0.1mol/L 水酸化ナトリウム	33.3

(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/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。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保 存 条 件		保存期間又は 光照射量	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	規格内	
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	規格内	
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	キセノンランプ 照射	495Wh/m ² , 121 万 lx·hr	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。

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験法：

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法
- (2) 臭化物の定性反応

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) 剤形の区別

吸入粉末剤（吸入用カプセル剤）

(2) 剤形の外観及び性状

販売名	スピリーバ吸入用カプセル 18 μ g
剤形	明るい緑色の不透明の硬カプセル剤
内容物	白色の粉末
外形	3号 
長さ	約 16mm
直径	約 6mm
重さ	約 0.054g
外観	

(3) 識別コード

販売名	スピリーバ吸入用カプセル 18 μ g
識別コード	 TI 01
表示部位	カプセル表面

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販 売 名	スピリーバ吸入用カプセル 18 μ g
有 効 成 分	1 カプセル中 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)
添 加 剤	乳糖水和物 ^{注)} , ゼラチン

注) 夾雑物として乳蛋白を含む

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当資料なし

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬の合成副生成物及び分解生成物が混入する可能性がある。

6. 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	保存期間又は照射量	測定項目	結果	
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	アルミ/PVC/ アルミブリスター包装	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）	規格内	
加速試験	40℃	75%RH	暗所	アルミ/PVC/ アルミブリスター包装	6 カ月		3 カ月まで規格内。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。その他の測定項目は規格内。	
中間的な試験	30℃	70%RH	暗所	アルミ/PVC/ アルミブリスター包装	12 カ月		規格内	
苛酷試験	湿度	25℃	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。その他の測定項目は規格内。
		25℃	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。定量及び類縁物質は規格内。
	光照射	35℃	—	キセノンランプ照射	ガラス容器	121 万 lx・hr	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℃	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）	水分含量が規格値を上回った。その他の測定項目は規格内。	

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

「VIII. 11. 適用上の注意」の項を参照すること。

(2) 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)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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

ハンディヘラー^{注)}：プラスチック (ABS など) 及び金属 (ステンレス) からなる

注) 金属部分とプラスチック部分を分解・分別できない。

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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注意

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の維持療法に用いること。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)

本剤は慢性閉塞性肺疾患（COPD：Chronic Obstructive Pulmonary Disease）の症状の予防、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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3)用量反応探索試験」の項を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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。[14.1.2 参照]

(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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

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。¹⁾

*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。

注）本剤の承認された用法及び用量：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。²⁾

注) 本剤の承認された用法及び用量：通常、成人には 1 回 1 カプセル（チオトロピウムとして 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) 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、27 例中、副作用が報告された症例はなかった。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。³⁾

*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

注) 本剤の承認された用法及び用量：通常、成人には 1 回 1 カプセル（チオトロピウムとして 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) 検証的試験

1) 有効性検証試験

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。⁴⁾

注) 本剤の承認された用法及び用量：通常、成人には 1 回 1 カプセル（チオトロピウムとして 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 海外第Ⅲ相試験（プラセボ対照 1 年投与）

慢性閉塞性肺疾患患者 921 例（本剤 1 日 1 回 18 μ g 吸入投与 550 例）を対象とした 1 年投与プラセボ対照二重盲検比較試験により、肺機能検査値、呼吸困難、急性増悪及び生活の質（QOL）について検討した。本剤はプラセボに比し、肺機能検査値（トラフ FEV₁）を有意に改善した。本剤はプラセボに比し、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。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を有意に遅延させ

た。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。本剤 1 日 1 回 18 μ g 吸入群 550 例中、副作用が報告された症例は 98 例 (17.8%) であった。主な副作用は、口渇 71 例 (12.9%)、嘔声 8 例 (1.5%)、めまい 6 例 (1.1%) であった。⁵⁾

本剤のトラフ FEV₁ に対する成績

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)
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	1.99 \pm 0.02	-0.04 \pm 0.01	

平均値 \pm SE

③ 海外第Ⅲ相試験 (イプラトロピウム対照 1 年投与)

慢性閉塞性肺疾患患者 535 例 (本剤 1 日 1 回 18 μ g 吸入投与 356 例) を対象とした 1 年投与によるイプラトロピウム臭化物水和物 (40 μ g 1 日 4 回吸入投与) 対照二重盲検比較試験により、肺機能検査値、呼吸困難、急性増悪及び生活の質 (QOL) について検討した。本剤は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 FEV₁) を有意に改善した。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に比し有意に高い改善を示した。本剤は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。本剤は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。St. George's Respiratory Questionnaire による QOL に関する調査において、本剤は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。本剤 1 日 1 回 18 μ g 吸入群 356 例中、副作用が報告された症例は 66 例 (18.5%) であった。主な副作用は、口渇 32 例 (9.0%)、頭痛 5 例 (1.4%)、咽頭炎、咳各 4 例 (1.1%) であった。⁶⁾

本剤のトラフ FEV₁ に対する成績

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)
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	

平均値 \pm SE

④ 海外第Ⅲ相試験 (6 カ月投与)

慢性閉塞性肺疾患患者 1,207 例 (本剤 1 日 1 回 18 μ g 吸入投与 402 例) を対象とした 6 カ月投与によるサルメテロールキシナホ酸塩 (50 μ g 1 日 2 回吸入投与) 対照二重盲検比較試験により、肺機能検査値、呼吸困難、急性増悪及び生活の質 (QOL) について検討した。本剤は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。投与後の FEV₁ の反応についても、本剤は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。本剤はサルメテロールキシナホ酸塩と比較して同程度の改善を示した。本剤はサルメテロールキシナホ酸塩と比較しても

V. 治療に関する項目

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。St. George's Respiratory Questionnaire による QOL に関する調査において、本剤は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 ヶ月目で有意に改善した。^{7,8)}本剤 1 日 1 回 18 μ g 吸入群 402 例中、副作用が報告された症例は 44 例 (10.9%) であり、主な副作用は、口渇 26 例 (6.5%)、頭痛 5 例 (1.2%)、咳、呼吸困難が各 4 例 (1.0%) であった。⁹⁾

本剤のトラフ FEV₁ に対する成績

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	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	
サルメテロール	388	1.07 \pm 0.02	0.05 \pm 0.01	P=0.0125

平均値 \pm SE

⑤ 国内第Ⅲ相試験

慢性閉塞性肺疾患患者 201 例 (本剤 1 日 1 回 18 μ g 吸入群 67 例) を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検比較試験 (4 週投与) の結果、本剤の有用性が認められた。本剤はオキシトロピウム臭化物 (200 μ g 1 日 3 回吸入投与) に比し、肺機能検査値 (トラフ FEV₁) を有意に上昇させた。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。副作用は本剤 1 日 1 回 18 μ g 吸入群 67 例中 5 例 (7.5%) で報告され、口渇、高尿酸血症、呼吸困難、喘鳴、発疹、嗅覚錯誤、血尿、夜間頻尿、NPN 上昇、好酸球増多が各 1 例 (1.5%) であった。¹⁰⁾

本剤のトラフ FEV₁ に対する成績

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)
チオトロピウム	63	0.99 \pm 0.04	0.12 \pm 0.02	P=0.0001
オキシトロピウム	67	0.97 \pm 0.05	0.02 \pm 0.02	

平均値 \pm SE

⑥ 海外第Ⅲ相試験 (朝投与と夜投与の肺機能に及ぼす影響)

慢性閉塞性肺疾患患者 121 例 (本剤 1 日 1 回 18 μ g 吸入朝投与 38 例、夜投与 43 例) を対象とした 6 週投与二重盲検比較試験により、肺機能検査値について検討した。本剤は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、肺機能検査値 (FEV₁) を有意に改善した。本剤 1 日 1 回 18 μ g 吸入群 81 例 (朝投与 38 例、夜投与 43 例) 中、副作用が報告された症例は 8 例 (9.9%) であった。主な副作用は、口渇 4 例 (4.9%)、咳 2 例 (2.5%) であった。¹¹⁾

2) 安全性試験

国内第Ⅲ相試験（長期投与試験）

慢性閉塞性肺疾患患者 161 例（本剤 1 日 1 回 18 μ g 吸入群 110 例）を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験（1 年投与）の結果、本剤の有用性が認められた。本剤はオキシトロピウム臭化物（200 μ g 1 日 3 回吸入投与）に比し、肺機能検査値（トラフ FEV₁）を有意に上昇させた。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。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。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。St. George's Respiratory Questionnaire 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。本剤 1 日 1 回 18 μ g 吸入群 110 例中、副作用が報告された症例は 30 例（27.3%）であった。主な副作用は、口渇 17 例（15.5%）、アレルギー反応 3 例（2.7%）、便秘、消化不良、心房細動が各 2 例（1.8%）であった。¹²⁾

本剤のトラフ FEV₁ に対する成績

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)
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	

平均値±SE

(5) 患者・病態別試験

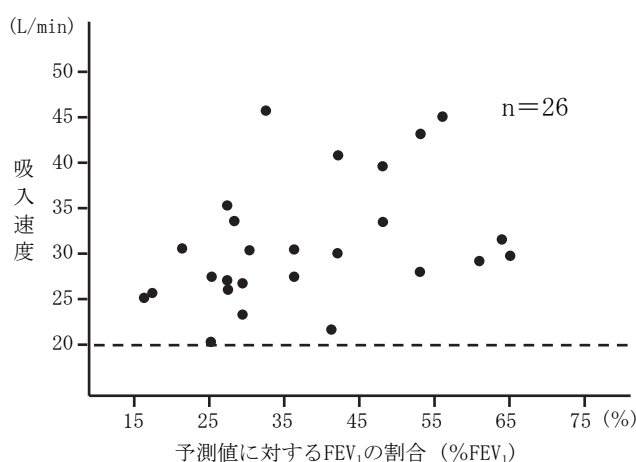
ハンディヘラー吸入時の吸入速度の検討

% 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。¹³⁾

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

(参考)



薬剤吸入速度と%FEV₁の関係

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査, 製造販売後臨床試験の内容

再審査結果通知日: 2017年12月21日

内容: 医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない (承認事項に変更なし)。

使用成績調査

慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎, 肺気腫) の患者を対象として, 本剤の市販後の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集し, 未知の副作用 (特に重要な副作用について), 本剤の使用実態下における副作用の発現状況の把握, 安全性又は有効性等に影響を与えられると考えられる要因, 重点調査事項を把握することを主な目的とし実施した。

1例あたりの観察期間 (標準使用期間) は4週, 調査予定症例数を3000例とし, 平成17年4月か

ら平成19年9月まで中央登録方式にて実施され、国内499施設から3536例の症例が収集された。安全性解析対象症例は3340例、有効性解析対象症例は3188例であった。

安全性解析対象症例における副作用発現症例率は 4.19% (140 例/3340 例) だった。主な副作用は、「口内乾燥」38 例 38 件 [1.14% (38/3340 例)]、「排尿困難」13 例 13 件 [0.39% (13/3340 例)]、「尿閉」9 例 9 件 [0.27% (9/3340 例)] で、いずれも使用上の注意から予測される既知事象であった。

本調査の有効性は、観察期間終了時（又は中止・脱落時）に、観察項目、FEV₁（測定されている場合）等の推移から、担当医師が 1.改善 2.不変 3.悪化 4.判定不能の 4 段階で判定した。

本剤の有効性は、担当医師判定例のうち、「不変」及び「悪化」とされた症例を無効例と扱い、その割合等の分析により検討を行った。有効性解析対象 3188 例のうち、「不変」及び「悪化」と判定された例数は 797 例であり、無効症例率は 25.0% (797 例/3188 例) であった。

なお、COPD 患者の病態は進行性であることが知られており、無効症例から「不変」を除いた「悪化」症例の割合は、0.5% (17 例/3188 例) であった。

特別調査（長期使用に関する調査）

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の患者を対象に、本剤の市販後の使用実態下での長期使用における安全性及び有効性に関する情報及び適正使用情報を収集することを目的とし、観察期間（使用期間）を 52 週間、調査予定症例数を 300 例として、平成 17 年 4 月から平成 20 年 8 月まで中央登録方式にて実施した。国内 72 施設から 384 例の症例が収集され、安全性解析対象症例は 373 例、有効性解析対象症例は 343 例であった。

安全性解析対象症例における副作用発現症例率は 7.24% (27 例/373 例) だった。主な副作用は、「口内乾燥」4 件、「口内炎」4 件、「排尿困難」4 件であった。

本調査の有効性は、観察期間終了時（又は中止・脱落時）に、観察項目、FEV₁（測定されている場合）等の推移から、担当医師が 1.改善 2.不変 3.悪化 4.判定不能の 4 段階で判定した。

本剤の有効性は、担当医師判定例のうち、「不変」及び「悪化」とされた症例を無効例と扱い、その割合等の分析により検討を行った。有効性解析対象症例 343 例のうち、無効例である「不変」及び「悪化」と判定された無効症例率は 31.2% (107 例/343 例) であった。

COPD 患者の病態は進行性であることが知られており、無効症例から「不変」を除いた「悪化」症例の割合は、1.5% (5 例/343 例) であった。

安全性及び有効性について新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

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，グリコピロニウム

長時間作用性抗コリン薬：グリコピロニウム，ウメクリジニウム，アクリジニウム

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は，最新の電子添文を参照すること。

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M₁～M₅受容体にはほぼ同程度の親和性を示す。¹⁴⁾しかし，気管支収縮に主に関与するといわれるM₁～M₃受容体のうち，特にM₃受容体からのチオトロピウムの解離速度は非常に遅い。¹⁵⁾レセプターの解離速度の面からはM₃受容体に対する選択性が高いと考えられる。¹⁶⁾

気道においては，チオトロピウムは，気道平滑筋のM₃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，非臨床試験（摘出標本及び生体位）において示され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。

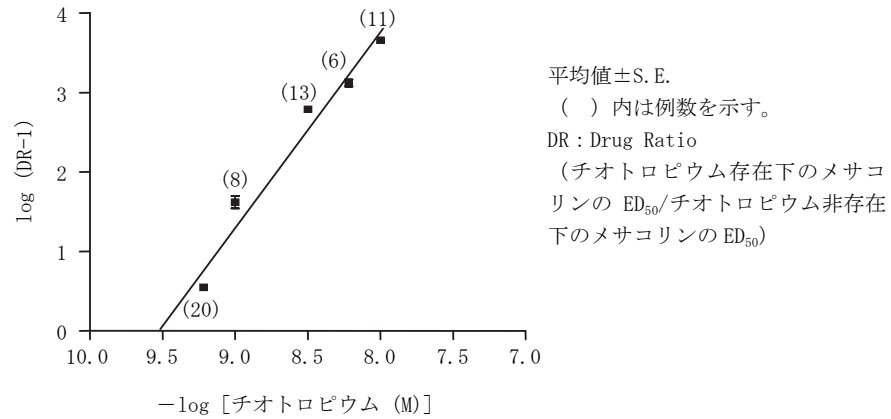
^{17, 18)}

この長時間持続する作用は本剤の受容体を用いた結合実験において得られた結果（M₃受容体からの解離がきわめて遅いこと）に基づくと考えられ，この解離はイプラトロピウム臭化物水和物よりもさらに遅い。¹⁹⁾摘出標本を用いた検討により，気管支収縮に対する抑制作用（M₃受容体拮抗作用）はアセチルコリン遊離増強作用（M₂受容体拮抗作用）に比べ持続することが明らかとなっている。このことから，M₃受容体からの解離はM₂受容体からの解離に比べて遅いと考えられ¹⁶⁾，レセプターの解離速度の面からはM₃受容体に対する選択性が高いと考えられる。

(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^{16, 17)}，ヒト¹⁶⁾）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²⁰⁾，ウサギ¹⁷⁾，イヌ¹⁷⁾）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)

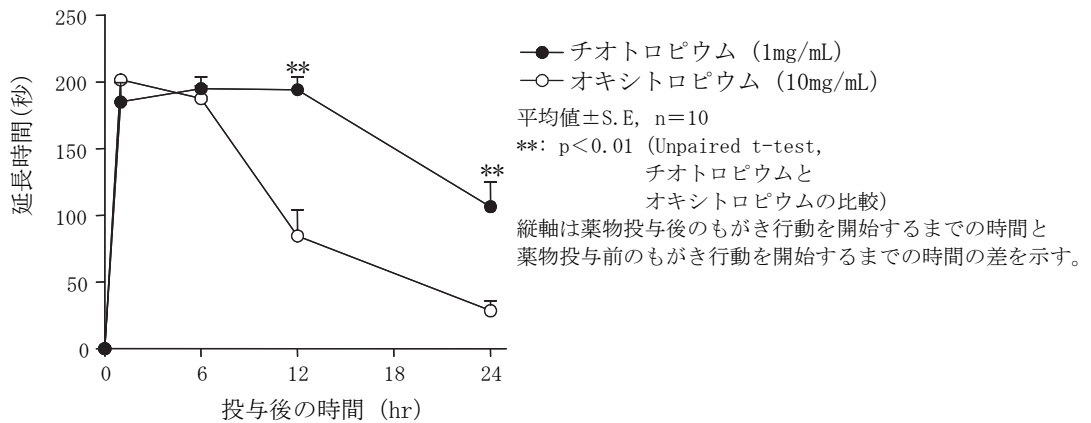
(3) 作用発現時間・持続時間

1) 作用発現時間

15 分後より FEV1 をプラセボに比較して有意に上昇³⁾

2) 作用持続時間

摘出標本 (モルモット^{16, 18)}) 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^{18, 20)}) 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¹⁶⁾) 及び生体位 (イヌ¹⁷⁾) 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。¹⁵⁾ 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 受容体に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

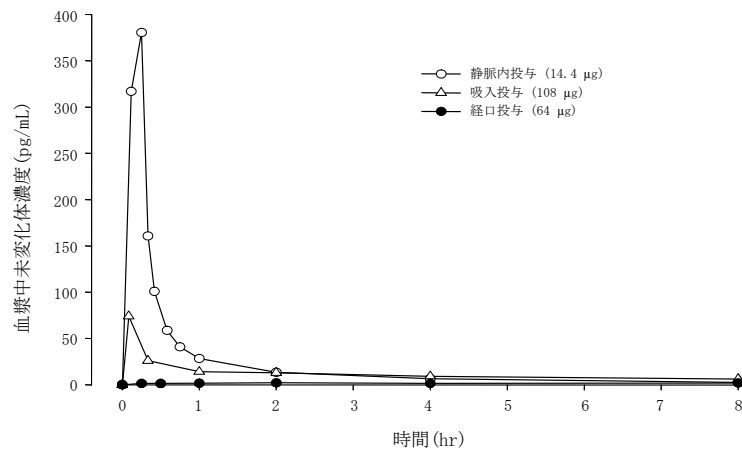
(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 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（65.4 μ g/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 378.1 μ g/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。²¹⁾



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 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

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。⁴⁾

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 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) 慢性閉塞性肺疾患患者への投与（反復投与）

外国人の慢性閉塞性肺疾患患者 (海外) にチオトロピウム 18 μ g を 1 日 1 回反復吸入投与したとき, 定常状態における最高血漿中濃度 (C_{max}) は 17~19pg/mL であり, 最小血漿中濃度 (C_{min}) は 3~4pg/mL であった。²²⁾

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) 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。²¹⁾

注) 本剤の承認された用法及び用量：通常、成人には 1 回 1 カプセル (チオトロピウムとして 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) 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。²¹⁾

注) 本剤の承認された用法及び用量：通常、成人には 1 回 1 カプセル (チオトロピウムとして 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。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 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%

¹⁴C-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。²³⁾

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、¹⁴C-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。²³⁾

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。²¹⁾

<参考：経口投与時のデータ>

バイオアベイラビリティ：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。²¹⁾

注) 本剤の承認された用法及び用量：通常，成人には 1 回 1 カプセル（チオトロピウムとして 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. 分 布

該当資料なし（ヒト）

<参考：ラット>

ラットに ¹⁴C-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。²⁴⁾

(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。

¹⁴C-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。²⁵⁾

(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 ¹⁴C-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。²⁶⁾

(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。²⁷⁾

(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。²⁸⁾

(6) 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。²⁹⁾

6. 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)²¹⁾ 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。³⁰⁾ 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。³⁰⁾

注) 本剤の承認された用法及び用量：通常、成人には 1 回 1 カプセル (チオトロピウムとして 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 (CYP 等) の分子種, 寄与率

CYP2D6 及び CYP3A4 がごくわずかに関与する。³¹⁾

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。^{31, 32)} 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。³¹⁾

in vitro 試験におけるチトクローム P450 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。³³⁾

(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活性比, 存在比率

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。³⁴⁾

7. 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。²¹⁾

注) 本剤の承認された用法及び用量: 通常, 成人には 1 回 1 カプセル (チオトロピウムとして 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) 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。²²⁾

<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。²³⁾

(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 μg 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 $C_{5\text{min}}$ 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 ($Ae_{0-8\text{hr}}$) 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 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。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 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 μg 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。³⁶⁾

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)
$AUC_{0-4\text{hr}}$ (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 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。

VII. 薬物動態に関する項目

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。²²⁾

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。

(2) 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 μ 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_{0-4hr} 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。³⁷⁾

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 μ 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 _{5min} (pg/mL)	1	7.06	3.68～13.6	(4.87)	2.71～8.74	(1.45)
AUC _{0-4hr} (pg \cdot 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 \cdot 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 \cdot 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。

(3) 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。²²⁾

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。

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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。] [8. 4、11. 1. 3 参照]

2.2 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。] [9. 1. 2 参照]

2.3 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)

2.1 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。

2.2 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。

2.3 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剤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注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 用法及び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。</p> <p>8.2 急性症状を緩和するためには、短時間作用性吸入β_2刺激薬等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。</p> <p>また、その薬剤の使用量が増加したり、あるいは効果が十分でなくなってきた場合には、疾患の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し医師の治療を求めるよう患者に注意を与えること。</p> <p>8.3 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。</p> <p>8.4 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。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患者に注意を与えること。</p> <p>[2.1、11.1.3 参照]</p> <p>8.5 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。</p>

(解説)

- 8.1 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。用法及び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ことが考えられるため、本剤を中止し、他の治療法を検討する必要がある。
- 8.2 の解説：本剤は慢性閉塞性肺疾患の急性症状を軽減させる薬剤ではない。本剤投与中に発現した急性症状に対しては、短時間作用性吸入 β_2 刺激剤などの発作治療薬を使用するよう患者に注意を与えること。また、短時間作用性吸入 β_2 刺激剤などの発作治療薬の使用量が増加したり、患者が発作治療薬の効果を不十分と感じるようになった場合には、疾患の管理が十分でないことによる疾患の悪化の徴候であることが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診するよう患者に注意を与えること。
- 8.3 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が発現が報告されている。
- 8.4 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。

8.5 の解説：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。

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

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[11.1.1 参照]

9.1.2 前立腺肥大（排尿障害がある場合を除く）のある患者

排尿障害が発現するおそれがある。[2.2 参照]

(解説)

9.1.1 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。

9.1.2 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」についても注意喚起を行なうこととした。チオトロピウム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、排尿障害を誘発するおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能が高度あるいは中等度低下している患者（クレアチンクリアランス値が 50mL/min 以下の患者）

血中濃度の上昇がみられる。本剤は腎排泄型である。[16.5、16.6.1 参照]

(解説)

「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項を参照すること。

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、本剤の投与における注意を喚起するために設定した。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。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。

（解説）

「VII. 5. (2) 血液－胎盤関門通過性」の項を参照すること。

妊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）では胎児へ移行が認められている。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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. 5. (3) 乳汁への移行性」の項を参照すること。

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）では乳汁へ移行が認められている。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

小児に対する本剤の臨床試験は実施されておらず、安全性及び有効性は確立していないため設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

副作用の発現に注意すること。一般に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。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。[16.6.2 参照]

（解説）

「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項を参照すること。

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

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 心不全（0.1%未満）、心房細動（0.2%）、期外収縮（0.1%未満）

[9.1.1 参照]

11.1.2 イレウス（頻度不明）

11.1.3 閉塞隅角緑内障（頻度不明）

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。[2.1、8.4 参照]

11.1.4 アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシー（じん麻疹、血管浮腫、呼吸困難等）が発現することがある。

（解説）

11.1.1 の解説：本剤の慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国内臨床試験において心不全 1 件、心房細動 2 件、期外収縮 1 件の副作用が報告されている。

【心不全】

心不全とは、先天的あるいは後天的な心臓の構造的、機能的異常により息切れ、疲労感といった臨床症状、浮腫やラ音などの臨床徴候が生じ、入院を繰り返し、QOL の低下、余命の短縮をきたす症候群である。心不全が進行すると呼吸困難はそれほど強くない活動でも起こるようになり、最終的には安静にしているでも起こるようになる（ハリソン内科学 第4版 2013年）。

急速な体重増加は体液貯留のサインと考えられるため、毎日の体重測定でのモニタリングが重要となる。7g/日以下程度の減塩食の塩分制限をする。これらの症状がみられた場合には本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。

【心房細動】

無症状で、血行動態にも明らかな変化はみられない場合もあるが、頻拍に伴う動悸や胸部圧迫感などを認める場合もある。

血行動態への影響もさまざまであり、正常な心房収縮の必要性和心室応答に依存する。高度の低血圧、肺うっ血、狭心症状が出現することもある。高血圧、肥大型心筋症、大動脈弁狭窄などの左室拡張機能障害があると、特に心拍数が速く心室充満が不十分なときには、症状が強くなりやすい。運動耐容能低下や易疲労感、運動時の心拍数コントロールが不良であることを示唆する。心房細動停止時の洞停止に伴う強いめまい、あるいは失神が唯一の症状となることもある（ハリソン内科学 第4版 2013年）。

心房細動は、脳梗塞などの動脈塞栓を引き起こす原因となるので注意が必要である。

これらの症状がみられた場合には本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。

【期外収縮】

無自覚例から動悸、結滞、前胸部不快、胸痛などがあり、連発性ではめまいの訴えもありうる（内科診断学 第2版 2008年）。

これらの症状がみられた場合には本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。

11.1.2 の解説：本剤の慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国内臨床試験では報告されていないが、慢性閉塞性肺疾患患者で、本剤の使用によりイレウスが認められている。

イレウスは、様々な原因によって腸管内容の運行が途絶されて、腸管内容が肛門方向に運ばれていかないことによって生じる病態をいう1つの症候群である。臨床的には腹痛、嘔吐、ガス及び大便の排出停止、腹部膨満などの腹部症状と重篤な全身症状が起きてきて急激に経過する。従って直ちに胃・腸管内容の吸引減圧が必要で、本症の種類によっては早期に外科手術により原因を除去する必要がある（医学書院 医学大辞典 第2版 2009年）。

これらの症状がみられた場合には本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。

11.1.3 の解説：本剤の慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国内臨床試験では報告されていないが、慢性閉塞性肺疾患患者で、本剤の使用により閉塞隅角緑内障が認められている。

閉塞隅角緑内障には急性・慢性のほか、続発性などがある。

急性の閉塞隅角緑内障では、房水の流出部である前房隅角が周辺部虹彩の接触により閉塞し、房水の流出が障害されて眼圧が急激に上昇する。失明に至ることもある。自覚症状として、「霧の中で物を見るような」視力障害（霧視）、裸電球の回りに虹が見える虹輪視に加え、激しい眼痛、頭痛を伴い、悪心・嘔吐などの症状をきたす。眼圧は40～70mmHgと著しい高眼圧を呈する。慢性の閉塞隅角緑内障は、眼圧上昇が緩徐で、急性緑内障のような激しい自覚症状を示さない。初期には自覚症状はほとんどなく、進行例で視野障害、視力障害を訴

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

える（臨床と研究 88 巻 9 号 2011 年）。

閉塞隅角緑内障が疑われる場合には、投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 の解説：本剤の慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国内臨床試験では報告されていないが、慢性閉塞性肺疾患患者で、本剤の使用によりアナフィラキシーが認められている。

アナフィラキシーの症状として、咽頭浮腫や重篤な気管支攣縮による呼吸困難が起こり、血管虚脱や先行する呼吸困難の前兆なしに、ショックが起こることもある。そう痒やじん麻疹などの皮膚症状は全身性アナフィラキシー反応の特徴であり、ときに血管性浮腫を伴う（ハリソン内科学 第4版 2013年）。これらの症状がみられた場合には本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	副作用の頻度		
	1%以上	1%未満	頻度不明
眼			霧視、眼圧上昇
皮膚		発疹、脱毛、そう痒	じん麻疹
中枢神経系		不眠、浮動性めまい	
感覚器		味覚倒錯、嗅覚錯誤	
消化器	口渇 (9.6%)	便秘、消化不良、口内炎、舌炎	
代謝		高尿酸血症	
循環器		頻脈、動悸	上室性頻脈
血液		好酸球増多、白血球減少	
呼吸器		呼吸困難、喘鳴、嘔声、鼻出血、咽頭炎、咳嗽	咽喉刺激感
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）	

(解説)

企業中核データシート，COPD 患者を対象として実施された国内外の臨床試験に基づき記した。

◆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。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

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。

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。

なお、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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 吸入前

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 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。
- (5) 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。

14.1.2 吸入時

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。[7. 参照]

(解説)

14.1.1 の解説：本剤は専用の吸入器具を用いて吸入するので、正しい使用方法を十分に理解することが必要であることから設定した。

14.1.2 の解説：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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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)

本剤と短時間作用性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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 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・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，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，*in vitro* で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。

試験項目		動物	適用経路 (n)	投与量 (mg/kg)	試験成績
呼吸器・循環器系に対する作用	呼吸パラメータに対する作用	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	腸管内輸送能に対する作用	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。
	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 =0.0032mg/kg

IX. 非臨床試験に関する項目

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。

(3) 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/日)	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/日)	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

IX. 非臨床試験に関する項目

(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70µg/kg/日未満、13週間パウダー吸入試験では90µg/kg/日未満、52週間エロゾル吸入試験では13µg/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10µg/kg/日未満、13週間パウダー吸入試験では12µg/kg/日未満、52週間エロゾル吸入試験では5µg/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, 5000µg/kg/日	無毒性量：<70µg/kg/日
	ラット	パウダー吸入・13週間	90, 600, 5600µg/kg/日	無毒性量：<90µg/kg/日
	ラット	エロゾル吸入・52週間	13, 96, 641µg/kg/日	無毒性量：<13µg/kg/日
	イヌ	エロゾル吸入・13週間	10, 112, 1307µg/kg/日	無毒性量：<10µg/kg/日
	イヌ	パウダー吸入・13週間	12, 142, 1328µg/kg/日	無毒性量：<12µg/kg/日
	イヌ	エロゾル吸入・52週間	5, 45, 448µg/kg/日	無毒性量：5µg/kg/日

(3) 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 大腸菌	直接法	10~5000µg/プレート	陰性
			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

(4) 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/日	がん原性なし
	マウス	エロゾル吸入 ♀:84週	54.2, 96.1, 180.6µg/kg/日	がん原性なし
		エロゾル吸入 ♂:94~101週	0.4→0.3µg/kg/日* 1.9→0.7µg/kg/日* 8.6→2.5µg/kg/日*	がん原性なし

* 投与63週で投与量を変更

(5) 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/日以上で摂餌量の減少がみられた。また、97µg/kg/日以上で黄体数、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/日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/日以上で肛門・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/日以上で13肋骨の発生率が有意に増加し、500µg/kg/日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/日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/日以上で増加し、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。

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/日	無毒性量 (µg/kg/日) 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/日	無毒性量 (µg/kg/日) 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/日	無毒性量 (µg/kg/日) 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/日	無毒性量 (µg/kg/日) 母動物: 一般毒性: < 10 生殖毒性: 10 次世代児: 10

(6) 局所刺激性試験

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

(7) その他の特殊毒性

・依存性

ラット及びビ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

ラット及びビ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

2年

3. 包装状態での貯法

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。

4. 取扱い上の注意**20. 取扱い上の注意**

本剤は温度 25 度を超えるところに保存しないこと。冷凍しないこと。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：スピリーバ®吸入用カプセル 18µg の吸入方法
(ハンディヘラー®の使用法)

日本ベーリンガーインゲルハイム

医療用医薬品基本情報 (<https://www.bij-kusuri.jp/>参照)

6. 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：グリコピロニウム，ウメクリジニウム，アクリジニウム

7. 国際誕生年月日

2001 年 10 月 9 日 (オランダ)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
スピリーバ®吸入用 カプセル18µg	2004年10月22日	21600AMY00131000	2004年12月8日	2004年12月10日

9. 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

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日 2017年12月21日

販売名	スピリーバ吸入用カプセル 18μg
承認の効能・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
再審査結果	医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8年間：2004年10月22日～2012年10月21日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は，投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

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

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：単回投与試験（205.102 試験）（2004年10月22日承認，申請資料概要ト 5.1.1.2）
[0004012198]
- 2) 社内資料：単回投与試験（205.104 試験）（2004年10月22日承認，申請資料概要ト 5.1.2.2）
[0004012199]
- 3) 平田一人ほか：臨床医薬. 2004；20(9)：25 [0004012309]
- 4) Littner M R et al : Am J Respir Crit Care Med. 2000；161(4)：1136 [0003007126] (PMID : 10764302)
- 5) Casaburi R et al. : Eur Respir J. 2002；19：217-24 [0004003340] (PMID : 11866001)
- 6) Vincken W et al. : Eur Respir J. 2002；19：209-16 [0004003338] (PMID : 11871363)
- 7) 社内資料：海外サルメテロール対照二重盲検比較試験（205.130 試験）（2004年10月22日承認，申請資料概要ト 12.1） [0004012197]
- 8) 社内資料：海外サルメテロール対照二重盲検比較試験（205.137 試験）（2004年10月22日承認，申請資料概要ト 12.1） [0004012197]
- 9) Brusasco V et al. : Thorax. 2003；58：399-404 [0004005267] (PMID : 12728159)
- 10) 福地義之助ほか：臨床医薬. 2004；20(9)：41-60 [0004012310]
- 11) Calverley P M A et al : Thorax. 2003；58：855-60 [0004007406] (PMID : 14514937)
- 12) 福地義之助ほか：臨床医薬. 2004；20(9)：61-75 [0004012311]
- 13) Chodosh S et al. : J Aerosol Med. 2001；14(3)：309 [0004003129] (PMID : 11693842)
- 14) Disse B et al. : Life Sci. 1999；64(6/7)：457-464 [0004006115]
- 15) Disse B et al. : Life Sci. 1993；52(5-6)：537-544 [0002995752] (PMID : 8441333)
- 16) Takahashi T et al : Am J Respir Crit Care Med. 1994；150(6)：1640-5 [0002995812] (PMID : 7952627)
- 17) 社内資料：薬効薬理試験（抗コリン作用（ウサギ，イヌ）など）（2004年10月22日承認，申請資料概要ホ 1.1.3） [0004012201]
- 18) 大村剛史ほか：医学と薬学. 2004；51(5)：711-6 [0004009832]
- 19) 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）（2004年10月22日承認，申請資料概要ホ 1.5.2） [0004012220]
- 20) 社内資料：薬効薬理試験（抗コリン作用（モルモット））（2004年10月22日承認，申請資料概要ホ 1.1.4） [0004012202]
- 21) 社内資料：健康成人でのバイオアベイラビリティ試験（2004年10月22日承認，申請資料概要へ 3.1.2） [0004012204]
- 22) 社内資料：海外1年間投与二重盲検比較試験（205.117 試験）（2004年10月22日承認，申請資料概要ト 9.1.1） [0004012206]
- 23) 社内資料：非臨床薬物動態試験（吸収，排泄（ラット））（2004年10月22日承認，申請資料概要へ 2.4） [0004012208]
- 24) 社内資料：非臨床薬物動態試験（分布：組織内濃度）（2004年10月22日承認，申請資料概要へ 2.2.2） [0004012209]
- 25) 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）（2004年10月22日承認，申請資料概要へ 2.2.1） [0004012210]
- 26) 社内資料：非臨床薬物動態試験（分布：胎児への移行）（2004年10月22日承認，申請資料概要へ 2.2.3） [0004012211]
- 27) 社内資料：非臨床薬物動態試験（排泄：乳汁中移行）（2004年10月22日承認，申請資料概要へ 2.4.3） [0004012212]
- 28) 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（ラット））（2004年10月22日承認，申請資料概要へ 2.2.1） [0004012213]
- 29) 社内資料：薬物動態試験（分布：血漿蛋白結合）（2004年10月22日承認，申請資料概要へ 2.2.5） [0004012207]

- 30) 社内資料：非臨床薬物動態試験（代謝：血漿中加水分解）（2004年10月22日承認、申請資料概要へ 2.3.2） [0004012214]
- 31) 社内資料：薬物動態試験（代謝：肝ミクロソーム）（2004年10月22日承認、申請資料概要へ 2.3.2） [0004012215]
- 32) 社内資料：薬物動態試験（代謝：肝細胞）（2004年10月22日承認、申請資料概要へ 2.3.2） [0004012216]
- 33) 社内資料：薬物動態試験（代謝：チトクローム P450 阻害）（2004年10月22日承認、申請資料概要へ 3.8.1） [0004012217]
- 34) 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）（2004年10月22日承認、申請資料概要ホ 1.5.7） [0004012218]
- 35) 社内資料：薬物動態試験（尿中排泄）（2004年10月22日承認、申請資料概要へ 3.1.4） [0004012219]
- 36) Türck D et al. : J Clin Pharmacol. 2004 ; 44 : 163-172 [0004008838] (PMID:14747425)
- 37) 社内資料：高齢者における薬物動態試験（2004年10月22日承認、申請資料概要へ 3.5） [0004012205]

* 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。

なお、本邦における承認された効能又は効果、用法及び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。

4. 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

6. 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。

外国における発売状況

国名	英国（2022年5月時点）
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18 μ g （チオトロピウム臭化物水和物として22.5 μ g）
効能又は効果	慢性閉塞性肺疾患（COPD）の諸症状の緩解を目的とした気管支拡張維持療法
用法及び用量	<p>本剤は吸入投与にのみ使用する。 1日1カプセルをハンディヘラー吸入器を用いて同じ時間に吸入する。 推奨用量を超えて使用しないこと。 吸入専用であり、経口摂取用ではない。 カプセルは内服しないこと。 ハンディヘラーを用いて吸入すること。</p> <p><u>特定の背景を有する患者</u> 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。</p>

XII. 参考資料

国名	米国（2022年5月時点）
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）
効能又は効果	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
用法及び用量	吸入投与のみ。期待する肺への効果が得られないことからカプセルを内服しないこと。カプセルは専用のハンディヘラー吸入器を用いて吸入する。 推奨用量は1日1回1カプセルをハンディヘラー吸入器を用いて2吸入する。24時間以内に1回の用量を超えて吸入しないこと。 吸入する際は、カプセルをハンディヘラー吸入器の充填部に入れる。ハンディヘラー吸入器の側面にある緑のボタンを押してから離すことで、カプセルに穴があく。マウスピースを咥えて吸い込むことで薬剤を吸入できる。 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抗コリン作用に注意し患者の状態を慎重に観察すること。

世界 85 カ国で承認されている（2022年5月時点）。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の電子添文における「9.5 妊婦」, 「9.6 授乳婦」の記載は以下のとおりであり、米国及びオーストラリアの添付文書とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年2月)	<p>Pregnancy <u>Risk Summary</u></p> <p>The limited human data with SPIRIVA HANDIHALER use during pregnancy are insufficient to inform a drug-associated risk of adverse pregnancy-related outcomes. Based on animal reproduction studies, no structural abnormalities were observed when tiotropium was administered by inhalation to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis at doses 790 and 8 times, respectively, the maximum recommended human daily inhalation dose (MRHDID). Increased post-implantation loss was observed in rats and rabbits administered tiotropium at maternally toxic doses 430 times and 40 times the MRHDID, respectively.</p>

	<p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p>Lactation <u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of tiotropium in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Tiotropium is present in milk of lactating rats; however, due to species-specific differences in lactation physiology, the clinical relevance of these data are not clear. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for SPIRIVA HANDIHALER and any potential adverse effects on the breastfed child from SPIRIVA HANDIHALER or from the underlying maternal condition.</p>
<p>オーストラリアの 添付文書 (2021年6月)</p>	<p>Use in Pregnancy (Category B1)</p> <p>There is a limited amount of data from the use of tiotropium in pregnant women. Reproductive toxicity studies with tiotropium bromide administered by inhalation to rats and rabbits at doses up to 2.0 and 0.5 mg/kg/day, respectively, produced no evidence of fetal malformations. These doses correspond to 750x and 400x the maximum recommended human daily dose of 22.5 µg based on body surface area. Animal studies do not suggest direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity at clinically relevant doses.</p> <p>As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of SPIRIVA during pregnancy.</p> <p>Use in Lactation</p> <p>Clinical data from lactating women exposed to tiotropium are not available. Based on studies in lactating rats, a small amount of tiotropium is excreted in breast milk.</p> <p>Therefore, tiotropium should not be used in lactating women unless the expected benefit outweighs any possible risk to the infant.</p> <p>(Category B1 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.)</p>

(2) 小児等に関する記載

日本の電子添文における「9.7 小児等」の記載は以下のとおりであり、米国及び英国の添付文書とは異なる。

<p>9.7 小児等</p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年2月)	SPIRIVA HANDIHALER is not indicated for use in children. The safety and effectiveness of SPIRIVA HANDIHALER in pediatric patients have not been established.
英国の添付文書 (2019年1月)	<i>COPD</i> There is no relevant use in the paediatric population (below 18 years). <i>Cystic fibrosis</i> The safety and efficacy of Spiriva 18 microgram in children and adolescents has not been established. No data are available.

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際しての臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

スピリーバ®吸入用カプセル 18μg の吸入方法（ハンディヘラー®の使用方法）

https://www.bij-kusuri.jp/products/attach/pdf/sra_hh_manual.pdf



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)