

(新聞発表用)

原体：輸入、製剤：輸入

1	販 売 名	臭化チオトロピウム水和物 スピリーバ吸入用カプセル 18 μ g
2	一 般 名	臭化チオトロピウム水和物
	本 質 ・ 構 造 式	 $C_{19}H_{22}BrNO_4S_2 \cdot H_2O : 490.43$
3	申 請 者 名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
4	成 分 ・ 分 量	臭化チオトロピウム水和物 スピリーバ吸入用カプセル 18 μ g : 1 カプセル中にチオトロピウム 18 μ g (臭化チオトロピウム水和物として 22.5 μ g) 含有
5	用 法 ・ 用 量	臭化チオトロピウム水和物 医薬品の製造原料として用いる。 スピリーバ吸入用カプセル 18 μ g 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	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
7	備 考	取扱区分：新有効成分含有医薬品 添付文書(案)を別紙として添付。 輸入先国：ドイツ 製造業者名：Boehringer Ingelheim Pharma GmbH&Co.KG. 本薬は長時間作用型気管支拡張剤である。 原体は劇薬に該当する。

2004年9月作成（新様式第00版）

日本標準商品分類番号

8 7 2 2 5 9

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。 （【取扱上の注意】の項参照）
使用期限	外箱，容器に使用期限を表示

承認番号	XXXXXXAMYXXXXXXXXXX
薬価収載	20〇〇年〇月
販売開始	20〇〇年〇月
国際誕生	2001年10月

長時間作用型吸入気管支拡張剤

指定医薬品，要指示医薬品^(注)スピリーバ[®]吸入用カプセル18 μ gSpiriva[®] Inhalation Capsules 18 μ g

（臭化チオトロピウム水和物製剤）



®=登録商標

注）注意－医師等の処方せん・指示により使用すること

【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

【組成・性状】

販売名	スピリーバ吸入用カプセル 18 μ g
成分・含量	1カプセル中 チオトロピウム 18 μ g（臭化チオトロピウム水和物として 22.5 μ g）
添加物	乳糖
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 0.055g
識別コード	 TI01

【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

<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。

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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

【使用上の注意】

1. 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]

2. 重要な基本的注意

- (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、本剤が目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もある。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]

3. 副作用

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

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

(1) 重大な副作用

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

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

(2) その他の副作用

以下のような副作用が現れた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

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

注) 国内で認められなかった副作用のため、海外の臨床試験成績の頻度に基づく。

4. 高齢者への投与

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

5. 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。]

6. 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]

7. 過量投与

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

また、海外の市販後において、過量投与例が報告されている。女性患者が2.5日間に30カプセル

(540 µg) を吸入したもので、精神状態の変化、振戦、腹痛及び重度の便秘が発現した。この患者は入院し、本剤の投与は中止された。便秘には浣腸処置が施された。患者は回復し、その日のうちに退院した。

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

8. 適用上の注意

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

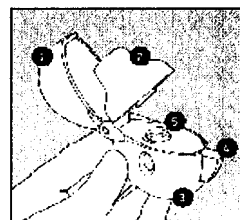
〔使用方法〕

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

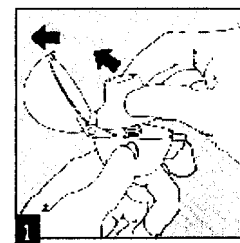
次の順序で使用する。

ハンディヘラー[®]の各部の名称

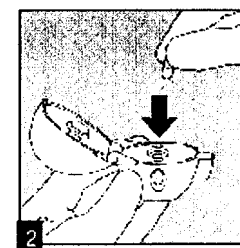
- ① キャップ
- ② マウスピース（吸入口）
- ③ 基部（本体）
- ④ ボタン
- ⑤ カプセル充填部（穴）



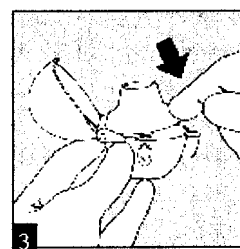
1) キャップを開け、内部にあるマウスピースを開ける。



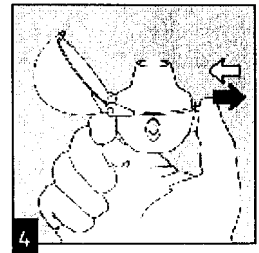
2) 吸入の直前に 1 カプセルだけブリスターから取り出し、図のようにカプセル充填部に挿入する。カプセルの方向（頭部、胴部の上下）はどちらでもよい。



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

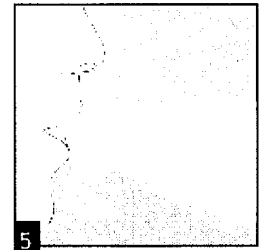


- 4) マウスピースを上向きにして、側面のボタンを確実に一度押してからはなす。これでカプセルに穴があき、薬を吸入することができるようになる。

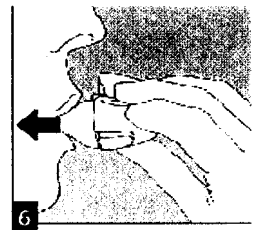


- 5) 息をはき出す。

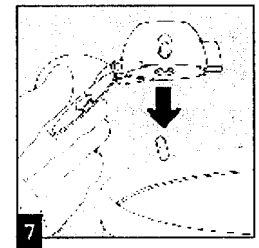
注意：マウスピースをくわえたまま息をはき出さないこと。



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

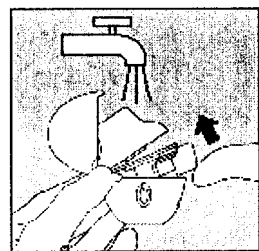


- 7) 再びマウスピースを開ける。カプセル充填部の穴を下にして、使い終わったカプセルを捨てる。マウスピース及びキャップを閉めて、ハンディヘラー[®]を保管する。



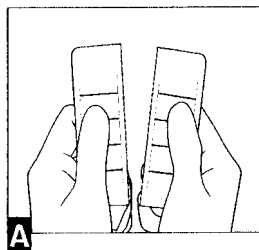
- 8) ハンディヘラー[®]は月に一度洗浄する。

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



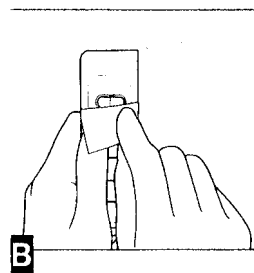
カプセルの取り出し方

ブリスターを中央のミシン目にそってふたつに切り離す。

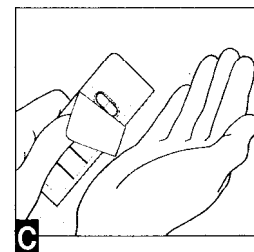


底面のアルミシートをゆっくりと1カプセルが取り出せるようになるまではがす（一度に全てはがさず、必ず使用直前に1カプセルずつ取り出す）。

誤ってアルミシートを次のカプセルまではがしたときは、そのカプセルは廃棄する（吸湿により吸入量の低下が起こる可能性がある）。



カプセルを取り出す。



9. その他の注意

- (1) 副作用の項に記載した有害事象のほか、本剤の抗コリン作用により、霧視及び急性緑内障が現れる可能性がある。
- (2) 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との報告がある。
[「重要な基本的注意」の項参照]
- (3) 本剤と短時間作用型抗コリン性気管支拡張剤（臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム等）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。

【薬物動態】

1. 吸収

健康成人（海外）にチオトロピウム108 μg ⁽¹⁾を吸入投与したときの生物学的利用率は19.5%であった。¹⁾また、健康成人（海外）にチオトロピウム64 μg を経口投与⁽²⁾したときの生物学的利用率は2~3%であり、消化管からほとんど吸収されなかった。¹⁾

慢性閉塞性肺疾患患者（海外）にチオトロピウム18 μg 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17~19 pg/mLであり、最小血漿中濃度（C_{min}）は3~4 pg/mLであった。²⁾

2. 分布

ヒト血漿蛋白との結合率（in vitro試験）は72%であった。³⁾

分布容積は32 L/kgであった（海外）。¹⁾

<参考>

¹⁴C-チオトロピウム10 mg/kgを気管内投与した場合、肺、消化管の他に肝臓、腎臓、膵臓に高い放射能濃度が認められたが、脳には移行しなかった（ラット⁴⁾）。また、乳汁中に移行した（ラット⁵⁾）。

3. 代謝

健康成人（海外）にチオトロピウム14.4 μg を静脈内投与⁽³⁾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。¹⁾ 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。⁶⁾ これらの代謝物はムスカリン受容体に親和性を示さなかった。⁷⁾ また、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。^{8,9)} 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。⁸⁾ チオトロピウムは治療濃度以上であっても、CYP1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1及び3Aのいずれの活性に対しても影響を与えなかった。¹⁰⁾

4. 排泄

吸入投与後の終末相における尿中未変化体排泄速度から算出した消失半減期は5~6日であった(海外)。^{1,11)} 血漿中濃度は投与開始後2~3週間で定常状態に達し、その後の蓄積性はみられなかった(海外)。^{2,11)}

健康成人(海外)にチオトロピウム14.4 μ gを静脈内投与¹²⁾したとき、全身クリアランスは880 mL/minであった。また、尿中未変化体排泄率は74%であった。¹⁾

5. 高齢者における薬物動態

高齢者(海外)では、チオトロピウム 18 μ g を吸入投与後の腎クリアランスは低下した(腎クリアランスは 58 歳以下の慢性閉塞性肺疾患患者で 326 mL/min, 69 歳以上の慢性閉塞性肺疾患患者で 163 mL/min)が、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。¹¹⁾ 若年健康成人(平均年齢 32.1 歳, 海外)にチオトロピウム 108 μ g を吸入投与したときの尿中未変化体排泄率は 14%であったが、¹⁾ 慢性閉塞性肺疾患患者(平均年齢 63.8 歳, 海外)にチオトロピウム 18 μ g を吸入投与したときの尿中未変化体排泄率は 7%であり、²⁾ 若年健康成人に比較して低い値であった。一方、高齢者(海外)にチオトロピウム 18 μ g を 1 日 1 回反復吸入投与後の AUC_{0-4h} は非高齢者(海外)に比較して 43%高い値を示した。非高齢者及び高齢者における薬物動態パラメータは以下のとおりであり、¹¹⁾ 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。¹¹⁾

チオトロピウム反復吸入投与後の薬物動態パラメータ¹¹⁾

	例数	投与後 5 分の 血漿中未変化体濃度 (pg/mL)	AUC _{0-4 h} (pg hr/mL)	投与後 4 時間までの 尿中未変化体排泄率 (% of dose)	腎クリアランス (mL/min)
非高齢者 (45~58 歳)	12	9.63 (2.50~47.5)	18.2 (10.0~61.7)	1.97 (0.45~5.67)	326 (117~724)
高齢者 (69~80 歳)	13	15.3 (5.60~34.8)	26.1 (10.5~56.0)	1.42 (0.215~4.51)	163 (20.5~477)

幾何平均値

表中括弧内の数値は範囲を示す。

6. 腎機能低下患者における薬物動態

他の腎排泄型の薬剤と同様、腎機能低下患者(海外)においては、チオトロピウムの静脈内投与¹²⁾及び吸入投与²⁾後の血漿中未変化体濃度は上昇し、腎クリアランスは低下した。軽度の腎機能低下患者(クレアチンクリアランスが 50~80 mL/min の患者, 海外)において、チオトロピウム 4.8 μ g を静脈内投与後の AUC_{0-4h} は健康成人(海外)に比較して 39%高い値を示した。¹²⁾ また、高度あるいは中等度の腎機能低下患者(クレアチンクリアランスが 50 mL/min 未満の患者, 海外)においては血漿中未変化体濃度は約 2 倍高い値を示した(AUC_{0-4h} は 82%高かった)。¹²⁾ 健康成人及び腎機能低下患者における薬物動態パラメータは以下のとおりであった。¹²⁾

チオトロピウム単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ¹²⁾

	例数	クレアチニン クリアランス (mL/min)	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-4h} (pg hr/mL)	総尿中未変化体 排泄率 (% of dose)	腎クリアランス (mL/min)
健康成人	6	>80	147 (103~186)	55.5 (43.2~69.4)	60.1 (44.8~76.5)	435 (348~497)
腎機能低下患者	5	50~80	200 (129~287)	77.1 (60.9~105)	59.3 (49.7~74.0)	246 (150~341)
	7	30~50	223 (162~314)	101 (69.4~156)	39.9 (25.9~65.3)	124 (98.3~171)
	6	<30	223 (176~269)	108 (76.3~145)	37.4 (34.2~41.7)	85.7 (68.4~128)

幾何平均値

表中括弧内の数値は範囲を示す。

注) 本剤の承認された用法・用量は、チオトロピウムとして1日1回18μg吸入投与である。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験成績

慢性閉塞性肺疾患患者27例を対象とした国内第Ⅱ相試験¹³⁾及び慢性閉塞性肺疾患患者362例（本剤18μg投与177例）を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検比較試験¹⁴⁾、長期投与試験¹⁵⁾の結果、本剤の有用性が認められた。本剤の1日1回18μg吸入投与における臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

(1) 肺機能検査値に対する成績

本剤は投与後速やかに肺機能検査値 (FEV₁) を上昇させ、その効果は投与後24時間持続した。¹³⁾ また、本剤は臭化オキシトロピウムに比し、肺機能検査値 (トラフFEV₁) を有意に上昇させた。^{14, 15)}

チオトロピウムのトラフFEV₁に対する成績

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

平均値±SE

(2) 呼吸困難に対する成績

本剤は臭化オキシトロピウムに比し、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。^{14, 15)}

(3) 急性増悪に対する成績

本剤投与時の急性増悪の回数及び急性増悪の日数は臭化オキシトロピウムに比し、少なかった。¹⁵⁾ また、本剤は臭化オキシトロピウムに比し、急性増悪が発現するまでの期間を遅延させた。¹⁵⁾

(4) 生活の質 (QOL) に関する成績

St. George's Respiratory Questionnaire によるQOLに関する調査において、本剤は臭化オキシトロピウムに比し、QOLを有意に改善した。¹⁵⁾

2. 海外臨床試験成績

慢性閉塞性肺疾患患者 2,663 例（本剤 1 日 1 回 18 μ g 吸入投与 1,308 例）を対象とした 1 年投与によるプラセボ及び臭化イプラトロピウム対照二重盲検比較試験 4 試験^{16,17)}及び 6 ヶ月投与によるキシナホ酸サルメテロール対照二重盲検比較試験 2 試験^{18~20)}等により、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。

(1) 肺機能検査値に対する成績

本剤はプラセボ及び臭化イプラトロピウムに比し、肺機能検査値（トラフ FEV₁）を有意に改善した。^{16,17)} また、キシナホ酸サルメテロールと比較した場合、6 ヶ月間の投与期間を通じトラフ FEV₁ の改善がみられ、6 ヶ月目で有意であった。¹⁸⁾ 投与後の FEV₁ の反応についても、本剤は臭化イプラトロピウム及びキシナホ酸サルメテロールに比し有意に高い改善を示した。^{17,18)} 一方、慢性閉塞性肺疾患患者 121 例を対象とした二重盲検比較試験の結果、本剤の朝投与と夜投与に差はみられず、いずれもプラセボに比べ、肺機能検査値（FEV₁）を有意に改善した。²¹⁾

チオトロピウムのトラフ FEV₁ に対する成績

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

(2) 呼吸困難に対する成績

本剤はプラセボ及び臭化イプラトロピウムに比し、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。^{16,17)} キシナホ酸サルメテロールと比較しても同程度の改善を示した。¹⁸⁾

(3) 急性増悪に対する成績

本剤はプラセボ及び臭化イプラトロピウムに比し、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。^{16,17)} キシナホ酸サルメテロールと比較しても急性増悪の回数や入院回数は少なかったが、有意差はなかった。¹⁸⁾

(4) 生活の質（QOL）に関する成績

St. George's Respiratory Questionnaire による QOL に関する調査において、本剤はプラセボ及び臭化イプラトロピウムに比し、QOL を有意に改善した。^{16,17)} キシナホ酸サルメテロールとの比較では、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。^{19,20)}

[16~21) は外国人でのデータ]

【薬効薬理】

1. 気管支収縮抑制作用

摘出標本（モルモット²²⁾，ヒト²²⁾）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²³⁾，ウサギ²⁴⁾，イヌ²⁴⁾）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。

2. 作用持続時間

摘出標本（モルモット^{22, 25)}）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^{23, 25)}）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臭化イプラトロピウム及び臭化オキシトロピウムよりも持続的である。また，摘出標本（ヒト²²⁾）及び生体位（イヌ²⁴⁾）においても，気管支収縮抑制作用は持続的である。

3. 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，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。⁷⁾ 気道においては，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。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。^{24, 25)} 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，この解離は臭化イプラトロピウムよりもさらに遅い。²⁶⁾ 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，²²⁾ 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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：臭化チオトロピウム水和物（JAN）

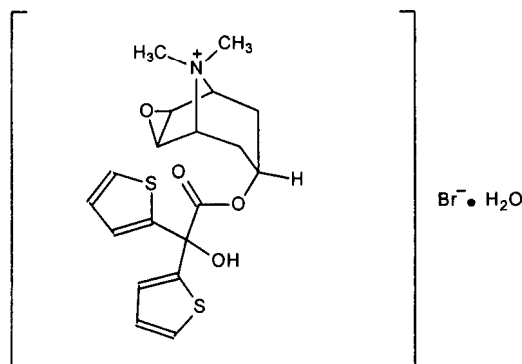
Tiotropium Bromide Hydrate（JAN）

Tiotropium Bromide（INN）

化学名：(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

化学構造式：



分子式：C₁₉H₂₂BrNO₄S₂ · H₂O

分子量：490.43

性状：白色～帯黄白色の粉末である。

メタノールにやや溶けやすく，水にやや溶けにくい。

【取扱い上の注意】

- (1) 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。
- (2) ブリスターは2列で構成されており，列の間にミシン目が入っている。ブリスターはこのミシン目にそって切り離し，吸入の直前に1カプセルだけブリスターから取り出すように指導すること。誤ってアルミシートを次のカプセルまではがしたときは，そのカプセルは廃棄するように指導すること（吸湿により吸入量の低下が起こる可能性がある）。また，カプセルを使い始めたブリスターは，残りのカプセルを続けて使い切るように指導すること（「適用上の注意」の項参照）。
- (3) 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。
- (4) 本剤は温度25度を超えるとところに保存しないこと。冷凍しないこと。

【包装】

- 10カプセル（10カプセル×1）
- 30カプセル（10カプセル×3）
- 60カプセル（10カプセル×6）

【主要文献】

- 1) Feifel U et al : 社内資料
- 2) Serby C W et al : 社内資料
- 3) Sauer A : 社内資料
- 4) Richter I et al : 社内資料
- 5) 大岩陽子ほか : 社内資料
- 6) Ludwig E : 社内資料
- 7) Speck G A et al : 社内資料
- 8) Ludwig E et al : 社内資料
- 9) Ludwig E et al : 社内資料
- 10) Ebner T et al : 社内資料
- 11) Hamilton A et al : 社内資料
- 12) Tuerck D et al : J Clin Pharmacol 44 : 163, 2004
- 13) 平田一人ほか : 臨床医薬 20(9), 2004 (投稿中)
- 14) 福地義之助ほか : 臨床医薬 20(9), 2004 (投稿中)
- 15) 福地義之助ほか : 臨床医薬 20(9), 2004 (投稿中)
- 16) Casaburi R et al : Eur Respir J 19 : 217, 2002
- 17) Vincken W et al : Eur Respir J 19 : 209, 2002
- 18) Brusasco V et al : Thorax 58 : 399, 2003
- 19) Towse L J et al : 社内資料
- 20) Towse L J et al : 社内資料
- 21) Calverley P M A et al : Thorax 58 : 855, 2003
- 22) Takahashi T et al : Am J Respir Crit Care Med 150(6) : 1640, 1994
- 23) Reichl R et al : 社内資料
- 24) Reichl R et al : 社内資料
- 25) 大村剛史ほか : 医学と薬学 51(5) : 711, 2004
- 26) Speck G A et al : 社内資料

【文献請求先】

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社メディカルアフェアーズ部D I センターグループ
〒101-0064 東京都千代田区猿樂町2丁目8番8号
住友不動産猿樂町ビル

【投薬期間制限医薬品に関する情報】

本剤は、新医薬品であるため、厚生労働省告示第99号（平成14年3月18日付）に基づき、薬価基準への収載の日の属する月の翌月の初日から起算して1年を経過するまで1回14日分を超える投薬は認められていません。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
兵庫県川西市矢問3丁目10番1号