

キノリジジン系抗ムスカリン剤

貯法：室温保存
有効期間：3年チキジウム臭化物カプセル5mg「ツルハラ」
チキジウム臭化物カプセル10mg「ツルハラ」
チキジウム臭化物顆粒2%「ツルハラ」

Tiquizium bromide Capsules/Granules [TSURUHARA]

	カプセル5mg	カプセル10mg	顆粒2%
承認番号	22500AMX01317000	22500AMX01316000	22500AMX01318000
販売開始	2011年6月	1998年7月	1998年7月

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〔抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。〕
- 2.2 前立腺肥大による排尿障害のある患者〔膀胱平滑筋の弛緩、膀胱括約筋の緊張により排尿困難を悪化させるおそれがある。〕
- 2.3 重篤な心疾患のある患者〔心拍数を増加させ、心臓に過負荷をかけるおそれがある。〕
- 2.4 麻痺性イレウスの患者〔消化管運動を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。〕
- 2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	チキジウム臭化物カプセル5mg「ツルハラ」	チキジウム臭化物カプセル10mg「ツルハラ」	チキジウム臭化物顆粒2%「ツルハラ」
有効成分	1カプセル中チキジウム臭化物5mg	1カプセル中チキジウム臭化物10mg	1g中チキジウム臭化物20mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、含水二酸化ケイ素 〔カプセル本体中〕ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン、酸化チタン	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、含水二酸化ケイ素 〔カプセル本体中〕ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン、酸化チタン	乳糖水和物、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、タルク、マクロゴール 6000、アミノアルキルメタクリレートコポリマー-E、含水二酸化ケイ素

3.2 製剤の性状

販売名	チキジウム臭化物カプセル5mg「ツルハラ」	チキジウム臭化物カプセル10mg「ツルハラ」	チキジウム臭化物顆粒2%「ツルハラ」
剤形	4号硬カプセル剤	4号硬カプセル剤	顆粒剤
色調	頭部：白色不透明 胴部：白色不透明	頭部：白色不透明 胴部：白色不透明	微黄白色
外形	 印刷色：青緑	 印刷色：茶	—
質量	約110mg	約120mg	—
識別コード	TSU387	TSU388	—
内容物	白色の粉末で いはなく味は苦い	白色の粉末で いはなく味は苦い	—

4. 効能又は効果

下記疾患における痙攣並びに運動機能亢進

胃炎、胃・十二指腸潰瘍、腸炎、過敏性大腸症候群、胆のう・胆道疾患、尿路結石症

6. 用法及び用量

チキジウム臭化物として、通常成人1回5～10mgを1日3回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

8. 重要な基本的注意

羞明等を起こすことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に注意させること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 前立腺肥大のある患者（ただし前立腺肥大による排尿障害のある患者を除く）

膀胱平滑筋の弛緩、膀胱括約筋の緊張により排尿困難を悪化させるおそれがある。〔9.8 参照〕

9.1.2 甲状腺機能亢進症の患者

心悸亢進等の症状を悪化させるおそれがある。

9.1.3 うっ血性心不全のある患者（ただし重篤な心疾患のある患者を除く）

心拍数を増加させ、心臓に過負荷をかけるおそれがある。

9.1.4 不整脈のある患者（ただし重篤な心疾患のある患者を除く）

心拍数を増加させ、心臓に過負荷をかけるおそれがある。

9.1.5 潰瘍性大腸炎の患者

中毒性巨大結腸があらわれることがある。

9.1.6 高温環境にある患者

汗腺分泌を抑制し、体温調節を障害するおそれがある。

9.1.7 開放隅角緑内障の患者

抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。

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。

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、授乳の継続及び中止を検討すること。

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。

9.8 高齢者

一般に前立腺肥大を伴っている場合が多い。〔9.1.1 参照〕

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
三環系抗うつ剤 アミトリプチリン イミプラミン等 フェノチアジン系薬剤 プロクロルペラジン クロルプロマジン等 抗ヒスタミン剤 クロルフェニラミン ジフェンヒドラミン等	本剤の作用が増強される可能性がある。	本剤及びこれらの薬剤はともに抗コリン作用を持つ。
モノアミン酸化酵素阻害剤	本剤の作用が増強されるおそれがある。	MAO阻害剤は抗コリン作用を増強させるおそれがある。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

血圧低下、呼吸困難、発赤、蕁麻疹、血管浮腫等があらわれることがある。

11.1.2 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、Al-Pの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		発疹	
眼	羞明		
精神神経系		頭重感、耳鳴	頭痛
消化器	口渇、便秘、下痢、悪心・嘔吐	胸やけ、胃不快感、食欲不振	腹部膨満感
循環器	心悸亢進		
泌尿器	排尿障害	頻尿	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈カプセル〉

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2 薬剤調製時の注意

〈顆粒〉

調剤時粉碎を避けること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

- * 16.1.1 健康成人12例にチキジウム臭化物カプセル（チキジウム臭化物5mg、10mg及び20mg注）を単回経口投与したときの血中薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁾。

経口投与時の薬物動態パラメータ

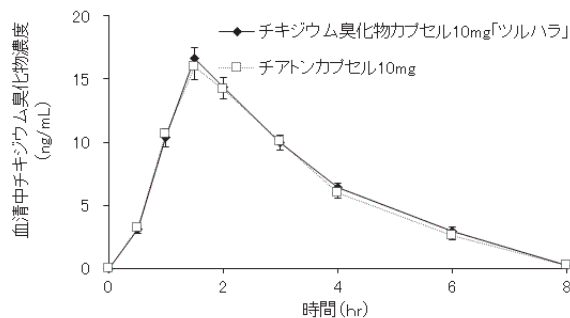
投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC (ng・hr/mL)
5mg	3.4±1.0	2.1±0.1	6.9±2.5
10mg	10.9±4.4	1.5±0.4	22.6±8.2
20mg	21.3±3.9	1.0±0.2	45.2±5.7

平均値±標準誤差、n=4

16.1.2 生物学的同源性試験

〈チキジウム臭化物カプセル10mg「ツルハラ」〉

チキジウム臭化物カプセル10mg「ツルハラ」とチアトンカプセル10mg各2カプセル（チキジウム臭化物として20mg^{注1)}）を、クロスオーバー法により健康成人男子に絶食時単回経口投与して血中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.8）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同源性が確認された²⁾。

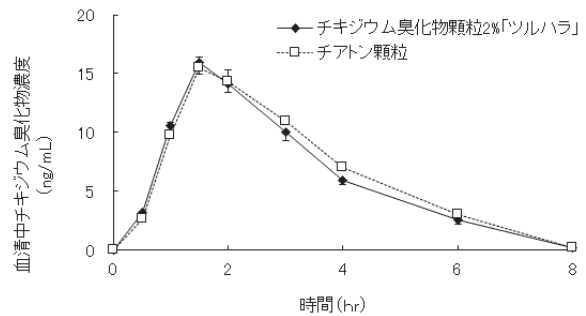


	AUC ₀₋₈ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
チキジウム臭化物カプセル10mg「ツルハラ」	51.6±1.9	17.7±0.7	1.6±0.1	1.7±0.1
チアトンカプセル10mg	53.3±2.1	18.5±0.8	1.6±0.1	1.6±0.2

(n=12, mean±S.E.)

〈チキジウム臭化物顆粒2%「ツルハラ」〉

チキジウム臭化物顆粒2%「ツルハラ」とチアトン顆粒各1g（チキジウム臭化物として20mg^{注1)}）を、クロスオーバー法により健康成人男子に絶食時単回経口投与して血中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.8）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同源性が確認された³⁾。



	AUC ₀₋₈ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
チキジウム臭化物顆粒2%「ツルハラ」	49.8±2.0	17.5±0.8	1.6±0.1	1.6±0.1
チアトン顆粒	52.5±1.7	17.7±0.7	1.6±0.1	1.7±0.2

(n=12, mean±S.E.)

血中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

* 16.3 分布

ラットに¹⁴C-チキジウム臭化物10mg/kgを経口投与したところ、小腸、胃、肝、大腸、腎などに高い分布が認められたが、時間の経過とともに速やかに各臓器より消失し、いずれの部位にも蓄積性は認められなかった。また、中枢神経系には放射活性はほとんど認められなかった⁴⁾。

* 16.5 排泄

健康成人12例にチキジウム臭化物カプセル（チキジウム臭化物5mg、10mg及び20mg注）を単回経口投与したとき、未変化体の尿中排泄は速やかであり、6時間までに総排泄量の90%以上が排泄され、24時間までの総排泄量は投与量の0.6～0.9%であった¹⁾。
注）本剤の承認された成人の1回用量は5～10mgである。

16.8 その他

〈チキジウム臭化物カプセル5mg「ツルハラ」〉

チキジウム臭化物カプセル5mg「ツルハラ」は、チキジウム臭化物カプセル10mg「ツルハラ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた⁵⁾。

注）チキジウム臭化物の承認された成人の1回用量は5～10mgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

摘出標本及び生体位において強力な抗アセチルコリン作用を有し、神経節遮断作用をほとんど示さないことから、副交感神経末端で抗ムスカリン作用をあらわすと考えられる^{6)～9)}。

* 18.2 攣縮緩解作用

18.2.1 マウス、ラット又はイヌにチキジウム臭化物を経口投与あるいは静脈内投与したとき、迷走神経刺激による胃攣縮あるいは腸管輸送能に対して抑制作用を示した^{10)、11)}。

18.2.2 イヌにチキジウム臭化物を静脈内投与したとき、Oddi筋からの灌流量の顕著な増加並びに胆のう内圧の減少が認められ、また迷走神経刺激による胆のう攣縮に対しても抑制作用を示した¹¹⁾。

18.2.3 イヌにチキジウム臭化物を静脈内投与したとき、尿管から導出される自発筋電図に対して抑制作用を示した¹²⁾。

18.2.4 健康成人5名にチキジウム臭化物カプセル（チキジウム臭化物10mg）を経口投与し、胃の蠕動運動及びバリウム排出に及ぼす影響を検討したところ、非投与時と比較して著しい運動抑制作用を示したが、バリウムの排出遅延は認められなかった¹³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的見聞

一般的名称：チキジウム臭化物（Tiquizium bromide）

化学名：(5*R,S*,9*aRS*)-3-(Di-2-thienylmethylene)octahydro-5-methyl-2*H*-quinolizinium bromide

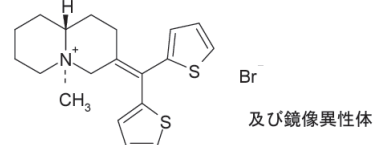
分子式：C₁₉H₂₄BrNS₂

分子量：410.43

性状：白色の結晶性の粉末である。

メタノール又はクロロホルムにやや溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けにくく、水又は無水酢酸に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。
クロロホルム溶液（1→40）は旋光性を示さない。

化学構造式：



融点：約272℃（分解）

22. 包装

〈チキジウム臭化物カプセル5mg「ツルハラ」〉

PTP：100カプセル（10カプセル×10）

〈チキジウム臭化物カプセル10mg「ツルハラ」〉

PTP：100カプセル（10カプセル×10）

1,200カプセル（10カプセル×120、乾燥剤入り）

バラ【缶】：1,200カプセル（乾燥剤入り）

〈チキジウム臭化物顆粒2%「ツルハラ」〉

バラ【缶】：100g、1,000g

23. 主要文献

- 1) 山田健久他：薬学雑誌, 1983; 103 (12) : 1319-1322
- 2) 社内資料：生物学的同等性試験（カプセル10mg）
- 3) 社内資料：生物学的同等性試験（顆粒2%）
- 4) 高原義男他：応用薬理, 1982; 23 (5) : 795-802
- 5) 社内資料：生物学的同等性試験（カプセル5mg）
- 6) 久保信治他：薬学雑誌, 1981; 101 (2) : 174-181
- 7) 山崎光雄他：応用薬理, 1982; 23 (3) : 423-431
- 8) Oshita M, et al. : Jpn J Pharmacol, 1987; 44 (2) : 222-224
- 9) 久保信治他：日薬理誌, 1981; 78 : 483-490
- 10) 久保信治他：応用薬理, 1982; 23 (3) : 461-468
- 11) 久保信治他：日薬理誌, 1981; 77 (1) : 87-98
- 12) 森川宏二他：薬理と治療, 1987; 15 (7) : 2783-2786
- 13) 中村忍他：新薬と臨牀, 1982; 31 (4) : 541-546

24. 文献請求先及び問い合わせ先

鶴原製薬株式会社 医薬情報部
〒563-0036 大阪府池田市豊島北1丁目16番1号
TEL : 072-761-1456 (代表) FAX : 072-760-5252

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

鶴原製薬株式会社

大阪府池田市豊島北1丁目16番1号