第 2 部 CTD の概要

JAN あるいは販売名：	チオトロピウム臭化物水和物＋オロダテロール塩酸塩
剤形・含量：	吸入剤（配合剤）・1 噴霧中チオトロピウム＋オロダテロール 2.5 μg/ 2.5 μg
文書名：	2.3 品質に関する概括資料 *

＊：新薬承認情報提供時に品質に関する内容をまとめた形に置き換えた

Proprietary confidential information
© 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

名称に関する項目

１．販売名

(1) 和　　名　　スピオルト®レスピマット®28 吸入

スピオルト®レスピマット®60 吸入

(2) 洋　　名　　Spiolto® Respimat®28 puffs

Spiolto® Respimat®60 puffs

(3) 名称の由来　　本剤は，チオトロピウム臭化物水和物及びオロダテロール塩酸塩を有効成分とする配合剤である。

「Spi」は、チオトロピウムが既に製品名「Spiriva」として上市されていることを踏まえ，“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。

「olto」は，もう一つの有効成分であるオロダテロールの INN 名「olodaterol」に由来している。

末尾の「to」は together に由来している。

２．一般名

(1) 和　　名（命名法）　チオトロピウム臭化物水和物（JAN）/オロダテロール塩酸塩（JAN）

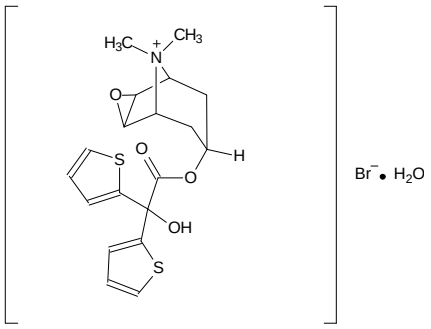
(2) 洋　　名（命名法）　Tiotropium Bromide Hydrate（JAN）/ Olodaterol Hydrochloride（JAN）
tiotropium bromide（INN）/ olodaterol（INN）

(3) ス　テ　ム　　抗コリン薬：-ium

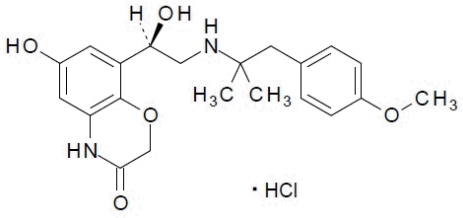
アトロピン誘導体，第四級アンモニウム化合物：-trop-
気管支拡張薬，フェネチルアミン誘導体：-terol

３．構造式又は示性式

〔チオトロピウム臭化物水和物〕



〔オロダテロール塩酸塩〕



４．分子式及び分子量

〔チオトロピウム臭化物水和物〕

分子式：$C_{19}H_{22}BrNO_4S_2 \cdot H_2O$

分子量：490.43

〔オロダテロール塩酸塩〕

分子式：$C_{21}H_{26}N_2O_5 \cdot HCl$

分子量：422.90

５．化学名（命名法）

〔チオトロピウム臭化物水和物〕

（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）

〔オロダテロール塩酸塩〕

（英　名）6-Hydroxy-8-((1*R*)-1-hydroxy-2-{[2-(4-methoxyphenyl)-1,1-dimethylethyl]amino}ethyl)-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one monohydrochloride

（日本名）6-ヒドロキシ-8-((1*R*)-1-ヒドロキシ-2-{[2-(4-メトキシフェニル)-1,1-ジメチルエチル]アミノ}エチル)-2*H*-1,4-ベンゾキサジン-3(4*H*)-オン 一塩酸塩

（IUPAC）

６．慣用名，別名，略号，記号番号

〔チオトロピウム＋オロダテロール配合剤〕

治験成分記号：Ba679＋BI1744

７．CAS 登録番号

〔チオトロピウム臭化物水和物〕

411207-31-3

〔オロダテロール塩酸塩〕

869477-96-3

有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

〔チオトロピウム臭化物水和物〕
白色～帯黄白色の粉末である。
〔オロダテロール塩酸塩〕
白色の粉末である。

(2) 溶解性

〔チオトロピウム臭化物水和物〕

溶媒名	本品 1g を溶かすのに 要する溶媒量（mL）
水	40.8
メタノール	29.9
エタノール（99.5）	350

溶媒名 又は pH	本品 1g を溶かすのに 要する溶媒量（mL）
0.1 mol/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
0.1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液	33.3

〔オロダテロール塩酸塩〕

溶媒名	溶解度（mg/mL）
水	> 20
メタノール	250
エタノール（99.5）	40

溶媒名	溶解度（mg/mL）
0.1 mol/L 塩酸試液	> 20
pH 2.2	> 20
pH 3.0	> 20
pH 6.8	11.1
pH 7.4	8.1
0.1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液	10.8

(3) 吸湿性

〔チオトロピウム臭化物水和物〕

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。

〔オロダテロール塩酸塩〕

吸湿しない。

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

〔チオトロピウム臭化物水和物〕

融点：228～231℃（分解）

〔オロダテロール塩酸塩〕

融点：210～220℃

(5) 酸塩基解離定数

〔チオトロピウム臭化物水和物〕

pH に関係なく，常にイオン化する。

〔オロダテロール塩酸塩〕

pKa_1＝9.3±0.1

pKa_2＝10.1±0.1

(6) 分配係数

〔チオトロピウム臭化物水和物〕

Log P＝-2.28（1-オクタノール／水（pH 7.4））

〔オロダテロール塩酸塩〕

log P＝3.0

log D＝1.2（pH 7.4）

(7) その他の主な示性値

〔チオトロピウム臭化物水和物〕

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。

〔オロダテロール塩酸塩〕

旋光度：1 個の不斉中心を有する。

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

〔チオトロピウム臭化物水和物〕

保存条件			保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25°C，60%RH（暗所）	60 カ月	ポリエチレン袋＋ステンレス容器	変化なし
加速試験		40°C，75%RH（暗所）	12 カ月	ポリエチレン袋＋ステンレス容器	変化なし
苛酷試験（粉砕した原薬について試験した）	温度	110°C（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°C（暗所）	10 分	ステンレス皿（開封）	
	湿度	25°C，70%RH（暗所）	1 日	ステンレス皿（開封）	粉砕により減少した水分含量が粉砕前の水分含量付近まで戻った。
		40°C，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･h	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。

〔オロダテロール塩酸塩〕

保存条件			保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25°C，60%RH	48 カ月	ポリエチレン製袋（二重）＋ファイバードラム	変化なし
加速試験		40°C，75%RH	12 カ月	ポリエチレン製袋（二重）＋ファイバードラム	変化なし
苛酷試験	温度	70°C	2 週間	ガラス瓶（密栓）	変化なし
	湿度	25°C，60%RH	3 カ月	ガラス瓶（開栓）	変化なし
		40°C，75%RH	3 カ月	ガラス瓶（開栓）	変化なし
	光	キセノンランプ照射	524W·h/m^2 120 万 lx·h	ガラス皿	変化なし

３．有効成分の確認試験法

〔チオトロピウム臭化物水和物〕

(1) 赤外吸収スペクトル測定法

(2) 臭化物の定性反応

〔オロダテロール塩酸塩〕

(1) 赤外吸収スペクトル測定法

(2) 塩化物の定性反応

(3) 液体クロマトグラフィー

４．有効成分の定量法

〔チオトロピウム臭化物水和物〕

液体クロマトグラフィー

〔オロダテロール塩酸塩〕

液体クロマトグラフィー

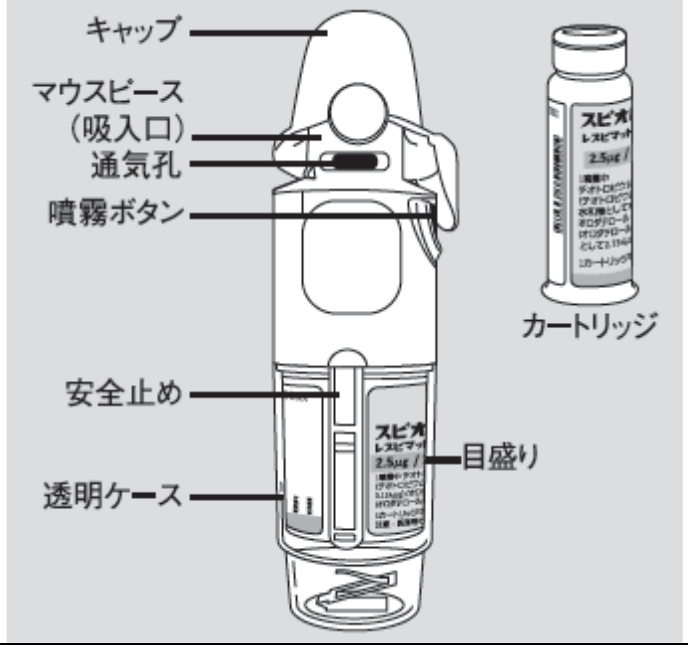
製剤に関する項目

１．剤形

(1) 投与経路

吸入

(2) 剤形の区別，外観及び性状

販　売　名	スピオルト®レスピマット®28 吸入	スピオルト®レスピマット®60 吸入
製剤の区分	吸入液製剤	
1 回噴霧量	チオトロピウム 2.5 μg（チオトロピウム臭化物水和物として 3.124 μg）及びオロダテロール 2.5 μg（オロダテロール塩酸塩として 2.736 μg）	
容　　量	1 カートリッジ中 28 吸入分として約 0.5 mL	1 カートリッジ中 60 吸入分として約 1 mL
性　　状	無色澄明の液剤	
外　　観		

(3) 製剤の物性

該当資料なし

(4) 識別コード

該当しない

(5) pH，浸透圧比，粘度，比重，安定な pH 域等

pH 2.7～3.1

(6) 無菌の有無

本剤は無菌製剤ではない。

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 噴霧中にチオトロピウム 2.5 μg（チオトロピウム臭化物水和物として 3.124 μg）及びオロダテロール 2.5 μg（オロダテロール塩酸塩として 2.736 μg）を含有する。

(2) 添加物

ベンザルコニウム塩化物，エデト酸ナトリウム水和物，精製水，塩酸

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

３．用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

４．懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意

該当しない

５．製剤の各種条件下における安定性

保　存　条　件		保存期間	保 存 形 態	結　　果
長期保存試験	25°C，60%RH	36 カ月	カートリッジ	変化なし
加 速 試 験	40°C，75%RH	6 カ月	カートリッジ	変化なし
使用中の安定性試験	25°C，40%RH	3 カ月	レスピマット®にカートリッジを挿入した状態	変化なし

６．溶解後の安定性

該当しない

７．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

８．溶出性

該当しない

９．生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

〔チオトロピウム臭化物水和物〕

液体クロマトグラフィー（主ピークの UV スペクトル）

〔オロダテロール塩酸塩〕

液体クロマトグラフィー（主ピークの UV スペクトル）

11. 製剤中の有効成分の定量法

〔チオトロピウム臭化物水和物〕

液体クロマトグラフィー

〔オロダテロール塩酸塩〕

液体クロマトグラフィー

12. 力価

該当しない

13. 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。

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

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。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。

15. 刺激性

該当資料なし

16. その他

特になし