

## 【使用上の注意】改訂のお知らせ

2007年2月

長時間作用型吸入気管支拡張剤  
指定医薬品、処方せん医薬品<sup>注)</sup>

# スピリーバ<sup>®</sup>吸入用カプセル18 $\mu$ g

## Spiriva<sup>®</sup> Inhalation Capsules 18 $\mu$ g

(臭化チオトロピウム水和物製剤)

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

®=登録商標



謹啓

時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。平素は弊社製品につきましてご愛顧を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、この度、スピリーバ<sup>®</sup>吸入用カプセル 18 $\mu$ g の添付文書の【使用上の注意】を下記のとおり改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。

つきましては、今後の使用に際しまして遵守して頂きますようお願い申し上げます。

謹言

### I. 改訂内容 (.....部 追加、.....部 削除)

改 訂 後	改 訂 前																									
<p><b>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</b></p> <p>(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]</p> <p>(2) 腎機能が高度あるいは中等度低下している患者 (クレアチンクリアランス値が 50mL/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]</p> <p>(3) <u>前立腺肥大のある患者</u> [<u>排尿障害が発現するおそれがある。</u>]</p>	<p><b>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</b></p> <p>(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]</p> <p>(2) 腎機能が高度あるいは中等度低下している患者 (クレアチンクリアランス値が 50mL/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]</p>																									
<p><b>3. 副作用</b></p> <p>(2) <b>その他の副作用</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">副作用の頻度</th> </tr> <tr> <th>1%以上</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td>霧視<sup>注)</sup>、眼圧上昇<sup>注)</sup></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹(2.26%)</td> <td>脱毛、痒痒、蕁麻疹<sup>注)</sup></td> </tr> <tr> <td>中枢神経系</td> <td>浮動性めまい(1.95%)<sup>注)</sup></td> <td>嘔声、不眠</td> </tr> </tbody> </table> <p>(以下、略)</p>		副作用の頻度		1%以上	1%未満	眼		霧視 <sup>注)</sup> 、眼圧上昇 <sup>注)</sup>	皮膚	発疹(2.26%)	脱毛、痒痒、蕁麻疹 <sup>注)</sup>	中枢神経系	浮動性めまい(1.95%) <sup>注)</sup>	嘔声、不眠	<p><b>3. 副作用</b></p> <p>(2) <b>その他の副作用</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">副作用の頻度</th> </tr> <tr> <th>1%以上</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹(2.26%)</td> <td>脱毛、痒痒、蕁麻疹<sup>注)</sup></td> </tr> <tr> <td>中枢神経系</td> <td>浮動性めまい(1.95%)<sup>注)</sup></td> <td>嘔声、不眠</td> </tr> </tbody> </table> <p>(以下、略)</p>		副作用の頻度		1%以上	1%未満	皮膚	発疹(2.26%)	脱毛、痒痒、蕁麻疹 <sup>注)</sup>	中枢神経系	浮動性めまい(1.95%) <sup>注)</sup>	嘔声、不眠
		副作用の頻度																								
	1%以上	1%未満																								
眼		霧視 <sup>注)</sup> 、眼圧上昇 <sup>注)</sup>																								
皮膚	発疹(2.26%)	脱毛、痒痒、蕁麻疹 <sup>注)</sup>																								
中枢神経系	浮動性めまい(1.95%) <sup>注)</sup>	嘔声、不眠																								
	副作用の頻度																									
	1%以上	1%未満																								
皮膚	発疹(2.26%)	脱毛、痒痒、蕁麻疹 <sup>注)</sup>																								
中枢神経系	浮動性めまい(1.95%) <sup>注)</sup>	嘔声、不眠																								
<p><b>9. その他の注意</b></p> <p>(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、急性緑内障が現れる可能性がある。</p> <p>(2)～(3) (以下、略)</p>	<p><b>9. その他の注意</b></p> <p>(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、<u>霧視及び急性緑内障</u>が現れる可能性がある。</p> <p>(2)～(3) (以下、略)</p>																									

## Ⅱ. 改訂理由

### 自主改訂

#### 〔慎重投与〕の項

「前立腺肥大のある患者」について

既に「前立腺肥大等で排尿障害のある患者」は禁忌として注意喚起しておりますが、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〔慎重投与〕の項に追記し、注意喚起を行なうことといたしました。

#### 〔その他の副作用〕の項

「霧視」について

国内外の発現症例等を評価した結果、「霧視」が CCDS (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート)\* に副作用として追記されました。そのため使用上の注意の〔その他の副作用〕の項に「霧視」を追記し、注意喚起を行うことといたしました。なお、〔その他の注意〕の項に「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。」と記載しておりましたが、〔その他の副作用〕の項に「霧視」を追記したことから、〔その他の注意〕の項の「霧視及び」を削除いたしました。

「眼圧上昇」について

国外の発現症例等を評価した結果、「眼圧上昇」が CCDS (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート)\* に副作用として追記されました。国内での発現症例はありませんが、抗コリン作用により房水通路が狭くなり眼圧上昇が起きることが知られております。このため、「眼圧上昇」を〔その他の副作用〕に追記し、注意喚起を行なうことといたしました。

\* : CCDS (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート)

CCDSには、安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学および製品に関するその他の情報が含まれています。ドイツ ベーリンガーインゲルハイム社では収集した安全性情報を評価し、必要に応じてCCDSの変更を行っております。

---

改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報 No.157 (2007年3月中旬発行予定)」に掲載されます。

---

P. 3~4 に改訂後の【使用上の注意】全文を記載しておりますので、併せてご参照ください。

**【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

**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50mL/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]

**\* (3) 前立腺肥大のある患者**  
[排尿障害が発現するおそれがある。]

**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18μg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18μg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<sup>注)</sup>)、心房細動(1.13%<sup>注)</sup>)、期外収縮(1%未満<sup>注)</sup>)が発現することがあるので、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
* 眼		霧視 <sup>注)</sup> 、眼圧上昇 <sup>注)</sup>
皮膚	発疹(2.26%)	脱毛、痒痒、蕁麻疹 <sup>注)</sup>
中枢神経系	浮動性めまい(1.95%) <sup>注)</sup>	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 <sup>注)</sup> 、上室性頻脈 <sup>注)</sup> 、動悸 <sup>注)</sup>
血液		好酸球増多、白血球減少
呼吸器	咽喉刺激感(4.27%) <sup>注)</sup> 、咳嗽(3.57%) <sup>注)</sup>	呼吸困難、喘鳴、鼻出血 <sup>注)</sup>
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 <sup>注)</sup>
一般的全身障害		過敏症(血管浮腫を含む) <sup>注)</sup>

注) 海外臨床試験成績の頻度に基づき記載。(国内では自発報告のため頻度不明)

**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ため、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282μg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141μg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36μg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(540μg)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。

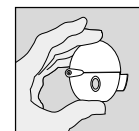
### [使用方法]

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。

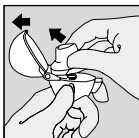
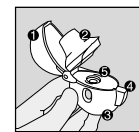
ハンディヘラー®の各部の名称

- 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)

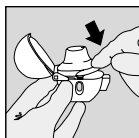
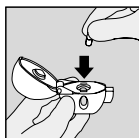
1) キャップを完全に開け、内部にあるマウスピースを開ける。(キャップが開きにくい場合はボタンを押す)



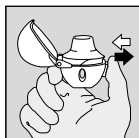
2) 吸入の直前に1カプセルだけプリスターから取り出し、図のようにカプセル充填部に挿入する。カプセルの方向(頭部、胴部の上下)はどちらでもよい。



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。



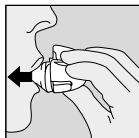
4) マウスピースを上向きにして、側面のボタンを確実に一度だけ押してからはなす。これでカプセルに穴があき、薬を吸入することができるようになる。



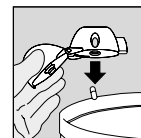
5) 息をはき出す。  
注意：マウスピースをくわえたまま息をはき出さないこと。



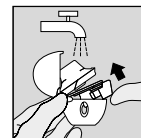
6) ハンディヘラー®を口元に持ち、マウスピースを唇でしっかりとくわえる。頭をあげたまま、ゆっくり、深く、カプセルがふるえる音が聞こえる、あるいはふるえを感じる程度の速さで息を吸い込む。肺いっぱい深く息を吸い込み、苦しくならない程度の間息を止め、ハンディヘラー®を口からはなす。ゆっくりと息をはき出す。カプセル内の薬を完全に吸入するため、5)と6)の手順をもう一度繰り返す。



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開けて、ハンディヘラー®を保管する。

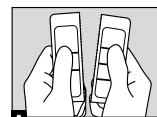


8) ハンディヘラー®は月に一度洗浄する。キャップ及びマウスピースを開ける。ボタンを上へ押し上げて基部を開ける。ハンディヘラー®内部に付着している粉末を水またはぬるま湯ですすぐ。キャップ、マウスピース及び基部が開いた状態のまま、ガーゼ等の上で水をよく拭き、十分に乾燥する。24時間置いておく十分に乾燥するので、次の吸入に使用できる。マウスピースに付着した汚れは軽く湿らせたガーゼ等でふきとる。

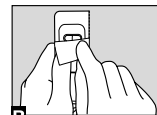


カプセルの取り出し方

プリスターを中央のミシン目にそってふたつに切り離す。

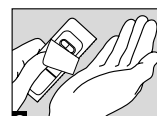


底面のアルミシートをゆっくりと1カプセルが取り出せるようになるまではがす(一度に全てはがさず、必ず使用直前に1カプセルずつ取り出す)。



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、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。

製造販売元(輸入発売元)

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

東京都千代田区猿樂町2丁目8番8号

販売提携

ファイザー株式会社

東京都渋谷区代々木3丁目22番7号