

—— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。——

添付文書改訂のお知らせ

2016年9月

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

長時間作用性吸入気管支拡張剤
処方箋医薬品^{注)}

スピリーバ[®]1.25 μ gレスピマツト[®]60吸入
スピリーバ[®]2.5 μ gレスピマツト[®]60吸入

薬価基準未収載

薬価基準収載

Spiriva[®]1.25 μ gRespimat[®]60puffs
Spiriva[®]2.5 μ gRespimat[®]60puffs

(チオトロピウム臭化物水和物製剤)

® = 登録商標

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

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。

この度、スピリーバ[®]2.5 μ gレスピマツト[®]60吸入の製造販売承認事項一部変更とスピリーバ[®]1.25 μ gレスピマツト[®]60吸入の剤形追加が承認され、添付文書を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

改訂内容

(部 追加・変更)

改訂後	改訂前									
<p>【効能・効果】 スピリーバ[®]1.25μgレスピマツト60吸入 下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解 気管支喘息 スピリーバ[®]2.5μgレスピマツト60吸入 下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解 慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)、気管支喘息 (参考)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;"></th> <th style="width: 40%; text-align: center;">スピリーバ 1.25μg レスピマツト</th> <th style="width: 40%; text-align: center;">スピリーバ 2.5μg レスピマツト</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">気管支喘息の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解</td> <td style="text-align: center;">○</td> <td style="text-align: center;">○</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">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</td> <td style="text-align: center;">—</td> <td style="text-align: center;">○</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center; margin-top: 5px;">○: 効能あり、—: 効能なし</p>		スピリーバ 1.25 μ g レスピマツト	スピリーバ 2.5 μ g レスピマツト	気管支喘息の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解	○	○	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	—	○	<p>【効能・効果】 下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解 慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)、気管支喘息 (重症持続型の患者に限る)</p>
	スピリーバ 1.25 μ g レスピマツト	スピリーバ 2.5 μ g レスピマツト								
気管支喘息の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解	○	○								
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	—	○								

改訂後	改訂前						
<p>【用法・用量】 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： 通常、成人にはスピリーバ 2.5μg レスピマツト1回2吸入(チオトロピウムとして5μg)を1日1回吸入投与する。 気管支喘息の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解： 通常、成人にはスピリーバ 1.25μg レスピマツト1回2吸入(チオトロピウムとして2.5μg)を1日1回吸入投与する。 なお、症状・重症度に応じて、スピリーバ 2.5μg レスピマツト1回2吸入(チオトロピウムとして5μg)を1日1回吸入投与する。 (参考)</p> <table border="1" data-bbox="169 510 788 600"> <thead> <tr> <th>一日量</th> <th>使用する製剤</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>チオトロピウムとして2.5μg</td> <td>スピリーバ 1.25μg レスピマツト</td> </tr> <tr> <td>チオトロピウムとして5μg</td> <td>スピリーバ 2.5μg レスピマツト</td> </tr> </tbody> </table> <p><用法・用量に関連する使用上の注意> (1)気管支喘息に対しては、吸入ステロイド剤等により症状の改善が得られない場合、あるいは患者の重症度から吸入ステロイド剤等との併用による治療が適切と判断された場合にのみ、本剤と吸入ステロイド剤等を併用して使用すること。 (2)本剤は1回2吸入で投与する製剤である。1回1吸入では1日の投与量を担保できない。 したがって、チオトロピウムとして2.5μgを投与する場合には、スピリーバ 1.25μg レスピマツトを使用すること。また、チオトロピウムとして5μgを投与する場合には、スピリーバ 2.5μg レスピマツトを使用すること。 (3)重症度の高い喘息患者には、スピリーバ 2.5μg レスピマツト1回2吸入(チオトロピウムとして5μg)を1日1回吸入投与する。(「臨床成績」の項参照)</p>	一日量	使用する製剤	チオトロピウムとして2.5 μ g	スピリーバ 1.25 μ g レスピマツト	チオトロピウムとして5 μ g	スピリーバ 2.5 μ g レスピマツト	<p>【用法・用量】 通常、成人には1回2吸入(チオトロピウムとして5μg)を1日1回吸入投与する。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意> 気管支喘息に対しては、吸入ステロイド剤等により症状の改善が得られない場合、あるいは患者の重症度から吸入ステロイド剤等との併用による治療が適切と判断された場合にのみ、本剤と吸入ステロイド剤等を併用して使用すること。</p>
一日量	使用する製剤						
チオトロピウムとして2.5 μ g	スピリーバ 1.25 μ g レスピマツト						
チオトロピウムとして5 μ g	スピリーバ 2.5 μ g レスピマツト						
<p>3. 副作用 慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫) 国内第Ⅱ相臨床試験が慢性閉塞性肺疾患患者 157 例を対象に実施され、このうち、147 例に本剤5μg が投与された。147 例中、副作用が報告された症例は 4 例(2.72%)で、口渇は1例(0.68%)であった。 海外で実施されたプラセボあるいは実薬を対照とした比較試験において 849 例の慢性閉塞性肺疾患患者に本剤5μg 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 6.01% (51 例)であった(承認時)。 気管支喘息 第Ⅲ相国際共同試験が中等症持続型喘息患者 2,100 例(日本人 240 例を含む)を対象に実施され、本剤投与群 1,036 例中 74 例(7.14%)に副作用が認められ、主な副作用は口渇 19 例(1.83%)等であった。日本人患者では、本剤投与群 120 例中 14 例(11.67%)に副作用が認められ、主な副作用は嘔声 3 例(2.50%)等であった。 第Ⅲ相国際共同試験が重症持続型喘息患者 912 例(日本人 65 例を含む)を対象に実施され、本剤 5μg 投与群 456 例中 26 例(5.70%)に副作用が認められ、主な副作用は口渇 8 例(1.75%)等であった。日本人患者では、36 例中 5 例(13.89%)に副作用が認められ、主な副作用は口渇 3 例(8.33%)等であった。 国内長期投与試験が中等症～重症持続型喘息患者 285 例を対象に実施され、本剤投与群 228 例中 16 例(7.02%)に副作用が認められ、主な副作用は口渇 4 例(1.75%)等であった(承認時)。 (中略: 現行のとおり)</p> <p>(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</p>	<p>3. 副作用 国内第Ⅱ相臨床試験が慢性閉塞性肺疾患患者 157 例を対象に実施され、このうち、147 例に本剤5μg が投与された。147 例中、副作用が報告された症例は 4 例(2.72%)で、口渇は1例(0.68%)であった。 海外で実施されたプラセボあるいは実薬を対照とした比較試験において 849 例の慢性閉塞性肺疾患患者に本剤5μg 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 6.01% (51 例)であった(承認時)。 第Ⅲ相国際共同試験が中等症持続型喘息患者 2,100 例(日本人 240 例を含む)を対象に実施され、本剤 5μg 投与群 517 例中 38 例(7.35%)に副作用が認められ、主な副作用は口渇 7 例(1.35%)等であった。日本人患者では、本剤 5μg 投与群 62 例中 6 例(9.68%)に副作用が認められ、主な副作用は浮動性めまい、嘔声及び動悸が各 2 例(3.23%)等であった。 第Ⅲ相国際共同試験が重症持続型喘息患者 912 例(日本人 65 例を含む)を対象に実施され、本剤 5μg 投与群 456 例中 26 例(5.70%)に副作用が認められ、主な副作用は喘息 7 例(1.54%)等であった。日本人患者では、36 例中 5 例(13.89%)に副作用が認められ、主な副作用は口渇 2 例(5.56%)等であった。 国内長期投与試験が中等症～重症持続型喘息患者 285 例を対象に実施され、本剤 5μg 投与群 114 例中 10 例(8.77%)に副作用が認められ、主な副作用は喘息、嘔声及び口渇各 2 例(1.75%)等であった(承認時)。 (中略: 現行のとおり)</p> <p>(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</p>						

改訂後				改訂前			
処置を行うこと。				処置を行うこと。			
	副作用の頻度				副作用の頻度		
	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注)}		1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注)}
眼			霧視、眼圧上昇	眼			霧視、眼圧上昇
皮膚		発疹、癢痒、 蕁麻疹	脱毛	皮膚		発疹、癢痒	脱毛、蕁麻疹
中枢神経系		浮動性めまい	不眠	中枢神経系		浮動性めまい	不眠
感覚器			味覚倒錯、嗅覚錯誤	感覚器			味覚倒錯、嗅覚錯誤
消化器	口渇(1.88%)		便秘、消化不良、口内炎、舌炎	消化器	口渇(2.23%)		便秘、消化不良、口内炎、舌炎
代謝			高尿酸血症	代謝			高尿酸血症
循環器		動悸、上室性頻脈	頻脈	循環器		動悸	頻脈、上室性頻脈
血液			好酸球増多、白血球減少	血液			好酸球増多、白血球減少
呼吸器		咽喉刺激感、嘔声	咳嗽、呼吸困難、喘鳴、鼻出血、咽頭炎	呼吸器	嘔声(1.11%)	咽喉刺激感	咳嗽、呼吸困難、喘鳴、鼻出血、咽頭炎
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	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)	一般的全身障害			過敏症(血管浮腫を含む)

改訂理由

<p>【効能・効果】、【用法・用量】、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 製造販売承認事項一部変更承認およびスピリーバ 1.25 μg レスピマットの剤形追加により改訂致しました。</p> <p>3. 副作用の副作用発生状況の概要 および (2) その他の副作用 スピリーバ 1.25 μg レスピマットの喘息患者での臨床試験における副作用発生状況を踏まえ改訂致しました。</p>

P. 4～6に改訂後の【使用上の注意】全文を掲載しておりますので、併せてご参照ください。

また、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)に最新添付文書が掲載されます。

スピリーバ®1.25µgレスピマット®60吸入・2.5µgレスピマット®60吸入

改訂後の【使用上の注意】()部 追加・改訂

*2016年8月改訂(第7版)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (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。]
- (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

*【効能・効果】

スピリーバ1.25µgレスピマット60吸入

下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解
気管支喘息

スピリーバ2.5µgレスピマット60吸入

下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解
慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)、気管支喘息

(参考)

	スピリーバ1.25µg レスピマット	スピリーバ2.5µg レスピマット
気管支喘息の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解	○	○
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	—	○

○：効能あり、—：効能なし

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤は慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)及び気管支喘息の維持療法に用いること。本剤は急性症状の軽減を目的とした薬剤ではない。

*【用法・用量】

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：

通常、成人にはスピリーバ2.5µgレスピマット1回2吸入(チオトロピウムとして5µg)を1日1回吸入投与する。

気管支喘息の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解：

通常、成人にはスピリーバ1.25µgレスピマット1回2吸入(チオトロピウムとして2.5µg)を1日1回吸入投与する。

なお、症状・重症度に応じて、スピリーバ2.5µgレスピマット1回2吸入(チオトロピウムとして5µg)を1日1回吸入投与する。

(参考)

1日量	使用する製剤
チオトロピウムとして2.5µg	スピリーバ1.25µgレスピマット
チオトロピウムとして5µg	スピリーバ2.5µgレスピマット

*<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1)気管支喘息に対しては、吸入ステロイド剤等により症状の改善が得られない場合、あるいは患者の重症度から吸入ステロイド剤等との併用による治療が適切と判断された場合のみ、本剤と吸入ステロイド剤等を併用して使用すること。
- (2)本剤は1回2吸入で投与する製剤である。1回1吸入では1日の投与量を担保できない。
したがって、チオトロピウムとして2.5µgを投与する場合には、スピリーバ1.25µgレスピマットを使用すること。また、チオトロピウムとして5µgを投与する場合には、スピリーバ2.5µgレスピマットを使用すること。
- (3)重症度の高い喘息患者には、スピリーバ2.5µgレスピマット1回2吸入(チオトロピウムとして5µg)を1日1回吸入投与する。〔臨床成績〕の項参照)

【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)本剤は慢性閉塞性肺疾患及び気管支喘息の急性症状の治療を目的としていない。慢性閉塞性肺疾患及び気管支喘息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)急性症状を緩和するためには、短時間作用性吸入β₂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。
また、その薬剤の使用量が増加したり、効果が十分でなくなってきた場合には、喘息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治療を受けるよう患者に注意を与えると共に、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるため、吸入ステロイド剤等の増量等の抗炎症療法の強化を行うこと。
- (3)気管支喘息治療の基本は、吸入ステロイド剤等の抗炎症剤であり、本剤は抗炎症剤ではないため、患者が本剤の使用により症状改善を感じた場合であっても、医師の指示なく吸入ステロイド剤等を減量又は中止し、本剤を単独で用いることのないよう、患者に注意を与えること。
- (4)本剤の吸入後、即時型過敏症(血管浮腫を含む)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。
- (5)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。
- (6)本剤の投与時に、本剤が眼に入らないよう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。
- (7)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

*慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)

国内第Ⅱ相臨床試験が慢性閉塞性肺疾患患者157例を対象に実施され、このうち、147例に本剤5µgが投与された。147例中、副作用が報告された症例は4例(2.72%)で、口渇は1例(0.68%)であった。
海外で実施されたプラセボあるいは実薬を対照とした比較試験において849例の慢性閉塞性肺疾患患者に本剤5µg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6.01%(51例)であった(承認時)。

気管支喘息

第Ⅲ相国際共同試験が中等症持続型喘息患者2,100例(日本人240例を含む)を対象に実施され、本剤投与群1,036例中74例(7.14%)に副作用が認められ、主な副作用は口渇19

例(1.83%)等であった。日本人患者では、本剤投与群120例中14例(11.67%)に副作用が認められ、主な副作用は嘔声3例(2.50%)等であった。

第Ⅲ相国際共同試験が重症持続型喘息患者912例(日本人65例を含む)を対象に実施され、本剤投与群456例中26例(5.70%)に副作用が認められ、主な副作用は口渇8例(1.75%)等であった。日本人患者では、36例中5例(13.89%)に副作用が認められ、主な副作用は口渇3例(8.33%)等であった。

国内長期投与試験が中等症～重症持続型喘息患者285例を対象に実施され、本剤投与群228例中16例(7.02%)に副作用が認められ、主な副作用は口渇4例(1.75%)等であった(承認時)。

(1) 重大な副作用

- 1) **心不全、心房細動、期外収縮**：心不全(頻度不明[※])、心房細動(頻度不明[※])、期外収縮(1%未満)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]
- 2) **イレウス**：イレウス(頻度不明[※])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。
- 3) **閉塞隅角緑内障(頻度不明)**：閉塞隅角緑内障を誘発することがあるので、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。
- 4) **アナフィラキシー(頻度不明)**：アナフィラキシー(蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難等)が発現することがあるので、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し、適切な処置を行うこと。

*** (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	頻度不明 [※]
眼			霧視、眼圧上昇
皮膚		発疹、痒疹、蕁麻疹	脱毛
中枢神経系		浮動性めまい	不眠
感覚器			味覚倒錯、嗅覚錯誤
消化器	口渇(1.88%)		便秘、消化不良、口内炎、舌炎
代謝			高尿酸血症
循環器		動悸、上室性頻脈	頻脈
血液			好酸球増多、白血球減少

	副作用の頻度		
	1%以上	1%未満	頻度不明 [※]
呼吸器		咽喉刺激感、嘔声	咳嗽、呼吸困難、喘鳴、鼻出血、咽頭炎
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)

注)チオトロピウム粉末吸入剤の投与による事象、又は本剤の海外のみでみられた事象を頻度不明とした。

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、チオトロピウム粉末吸入剤の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。健康成人(海外)に本剤10、20及び40μgを1日1回、14日間吸入投与したとき、用量依存的に口内、咽喉及び鼻粘膜の乾燥がみられ、40μg群で7日目以降に唾液分泌の顕著な減少がみられた。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**

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。

9. その他の注意

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。

日本ベ-リング-インゲルハム株式会社
東京都品川区大崎2丁目1番1号