

その進化は、  
揺るぎなき礎の上に。

これまでのCOPD治療の経験から生まれた、  
新しい選択肢。



2016年  
12月1日より  
投薬期間制限  
解除



COPD治療配合剤

LABA + LAMA 合計

薬価基準収載

**スピオルト**® レスピマツト®  
28吸入/60吸入

+ 50円

チオトロピウム臭化物水和物/オロダテロール塩酸塩製剤

**SPIOLTO**®  
RESPIMAT®

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

2B/10  
10/10  
元引

【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

25011-1120214  
同U

# COPD治療薬

## スピオルト® レスピマット®

スピオルト® レスピマット®は  
スピリーバ®をベースに  
オロダテロール\*が加わった  
COPD治療薬です。

### スピリーバ®

- COPD治療薬として  
世界で延べ4,000万人以上の患者に処方されている<sup>1)</sup>
- 幅広い重症度のCOPD患者を対象に  
世界で200以上の臨床試験を実施<sup>2)</sup>

### オロダテロール

- 投与5分後から効果を発現する長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬<sup>3)</sup>
- スピリーバ®との併用で、有効性・安全性が示されている<sup>4)</sup>



スピリーバ®の国内で承認された効能・効果、効能・効果に関連する使用上の注意、用法・用量、用法・用量に関連する使用上の注意、使用上の注意につきましては最新の添付文書をご参照ください。

\*オロダテロール単剤は国内未承認です。

1) Boehringer Ingelheim GmbH, Data on File, 2014.

2) www.clinicaltrials.gov. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02172495?term=tiotropium+COPD&rank=62>. Accessed November 2014. (tiotropium + COPD yields 243 results)

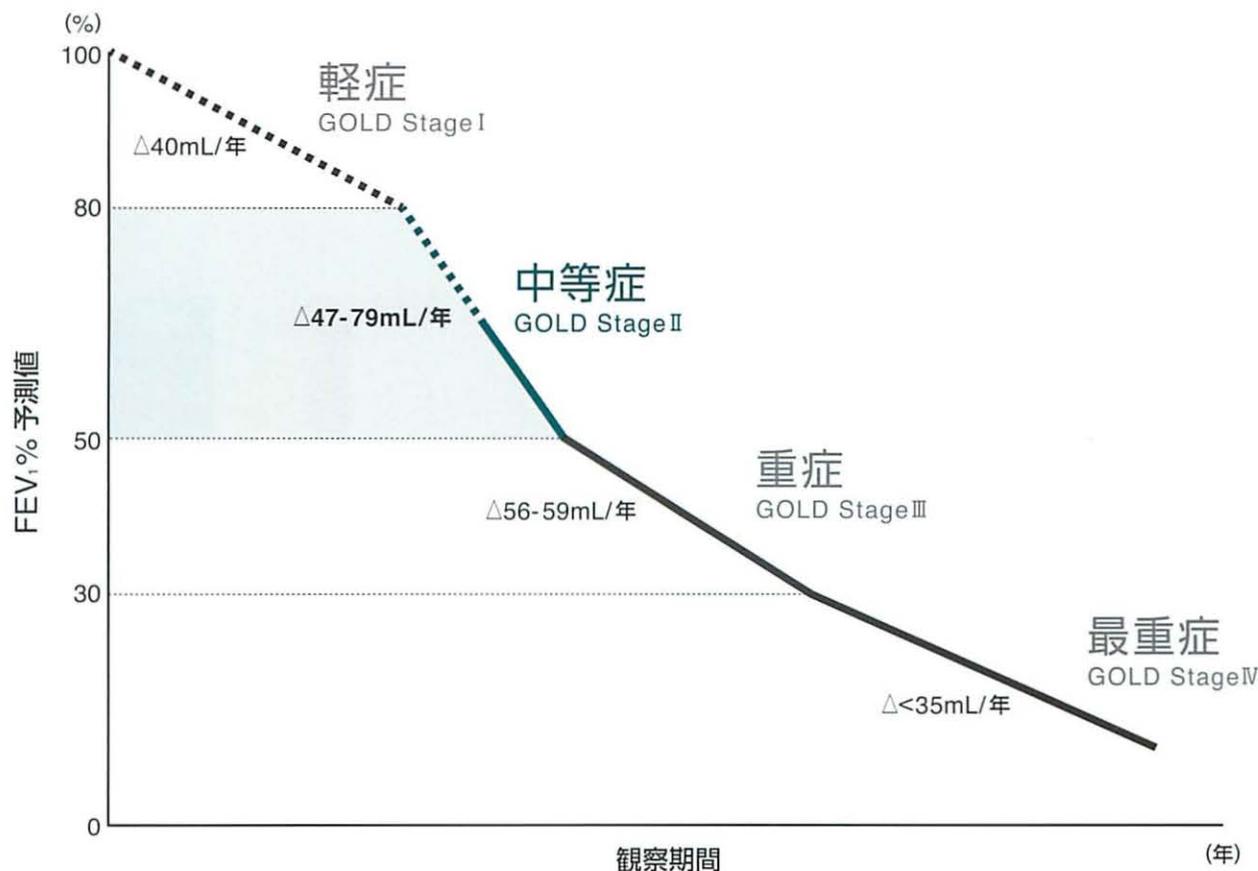
3) Hart L, et al. 承認時評価資料: COPD患者対象48週間有効性安全性試験 (1222.13/14試験併合解析)

4) ZuWallack R et al. Int J COPD 2014;9: 1133-1144.†

†本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。

# 中等症 (GOLD Stage II) のCOPDでは、呼吸機能が急速に低下することが報告されています。

重症度別年間FEV<sub>1</sub>低下率<sup>1)</sup>



※グラフ破線部：GOLD Stage I 及び II の一部では、整合性のとれたデータが不十分であった。

**中等症の患者では、重症度が高い患者よりも急速に呼吸機能が低下します<sup>1)</sup>。**

**FEV<sub>1</sub>の低下だけでなく、症状の程度や増悪の頻度を加味したうえで治療法を選択することが推奨されています<sup>2)</sup>。**

対象：PubMedの検索により集められた、1990年以降のプラセボ対照かつ3年以上追跡した大規模臨床試験 (TORCH試験、UPLIFT試験を含む14試験) においてプラセボ群に割り付けられたCOPD患者9,976例

方法：測定可能なデータを集積し、GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) Stageごとの年間FEV<sub>1</sub>低下率を求めた。

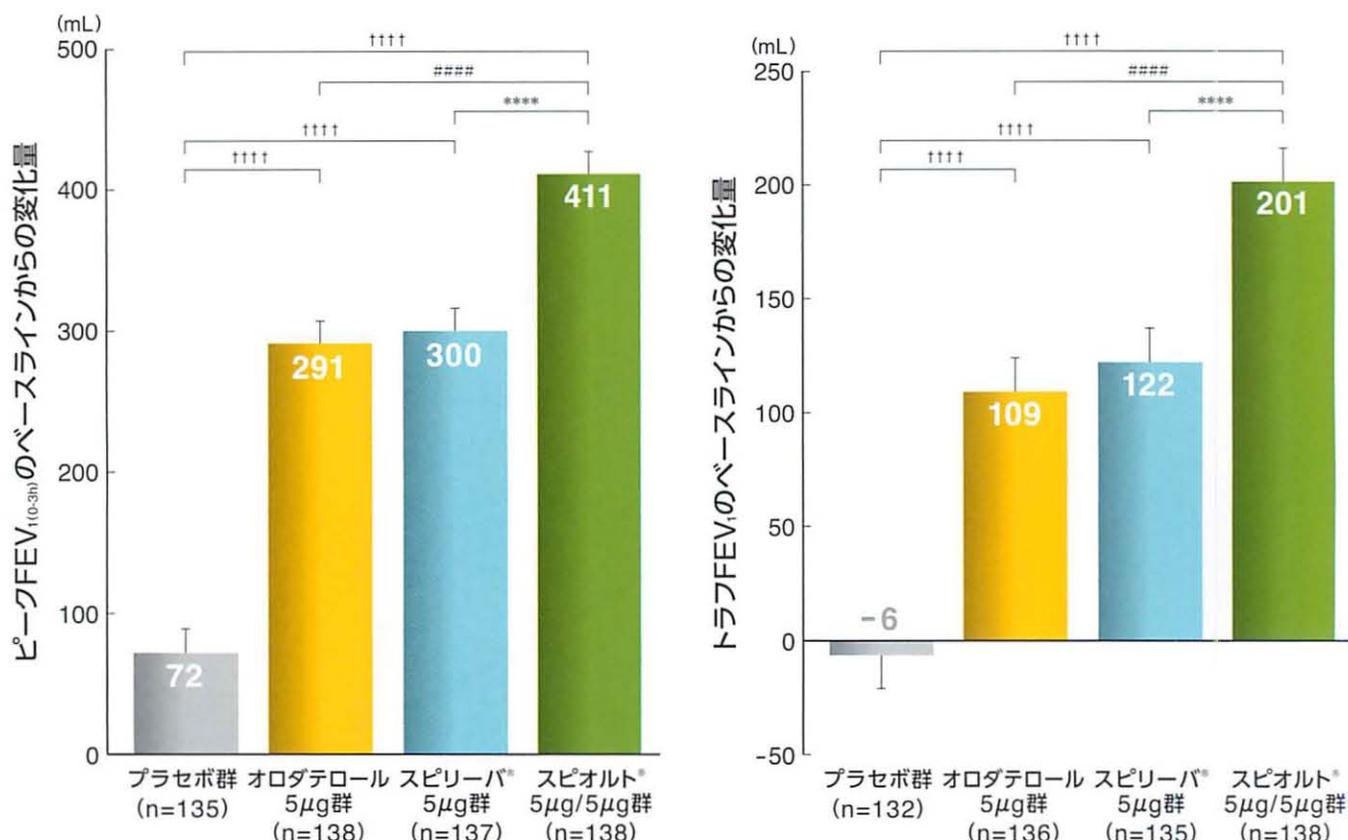
1) Tantucci C, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2012; 7: 95-99.

2) 日本呼吸器学会COPD診断と治療のためのガイドライン第4版 参考

# スピオルト® レスピマット®はスピリーバ®<sup>※1</sup>と比較し、有意な



## ピークFEV<sub>1(0-3h)</sub>及びトラフFEV<sub>1</sub>の変化量(6週間後、海外データ)<sup>1),2)</sup> [副次評価項目]



調整平均値(混合効果反復測定モデル)\* 投与前の共通ベースライン±SE: 1.301±0.030(L)  
 ††††: p<0.0001 vs. プラセボ投与、####: p<0.0001 vs. オロダテロール5µg投与、\*\*\*\*: p<0.0001 vs. スピリーバ®5µg投与  
 ※投与及び投与期を固定効果、患者を交差効果、投与期のベースライン及び患者のベースラインを共変量として調整  
 †チオトロピウム+オロダテロール配合剤2.5µg/5µg、チオトロピウム2.5µgは承認外用量のため削除した。

**スピオルト®の投与6週間後におけるピークFEV<sub>1(0-3h)</sub>のベースラインからの変化量は411mLであり、スピリーバ®と比較して有意に改善しました。**

目的: COPD患者を対象に、チオトロピウム+オロダテロール配合剤2用量(2.5µg/5µg、5µg/5µg)を、1日1回6週間吸入投与したときの24時間呼吸機能プロフィールを検討する。

対象: 中等症から最重症(GOLD Stage II/III/IV) COPD患者219例

方法: 第III相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ・実薬対照、6群4期不完備型クロスオーバー試験

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5µg/5µg<sup>※2</sup>、チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5µg/5µg(スピオルト®5µg/5µg)、チオトロピウム 2.5µg<sup>※2</sup>、チオトロピウム5µg(スピリーバ®5µg)、オロダテロール5µg<sup>※2</sup>及びプラセボを、レスピマット®を用いて1日1回6週間吸入投与した。

主要評価項目: FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-24h</sub>のベースラインからの変化量(6週間後)

副次評価項目: FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-12h</sub>のベースラインからの変化量(6週間後)、FEV<sub>1</sub>AUC<sub>12-24h</sub>のベースラインからの変化量(6週間後)など

安全性: 副作用<sup>※3</sup>は、スピオルト®5µg/5µg投与139例中3例(2.2%)、スピリーバ®5µg投与138例中8例(5.8%)、オロダテロール5µg投与138例中6例(4.3%)及びプラセボ投与138例中9例(6.5%)に認められた。主な副作用は、スピオルト®5µg/5µgでは口内乾燥2例(1.4%)、咽頭乾燥1例(0.7%)、上気道分泌増加1例(0.7%)、スピリーバ®5µgでは頭痛3例(2.2%)、浮動性めまい2例(1.4%)、鼻咽喉炎1例(0.7%)、オロダテロール5µgでは鼻咽喉炎、頭痛、不整脈が各1例(0.7%)及びプラセボ群では発声障害3例(2.2%)、咳嗽2例(1.4%)、鼻咽喉炎1例(0.7%)であった。

※1: スピリーバ® レスピマット®

※2: チオトロピウム+オロダテロール配合剤2.5µg/5µg、チオトロピウム2.5µg、オロダテロール5µgは国内未承認です

※3: 医師の判定による

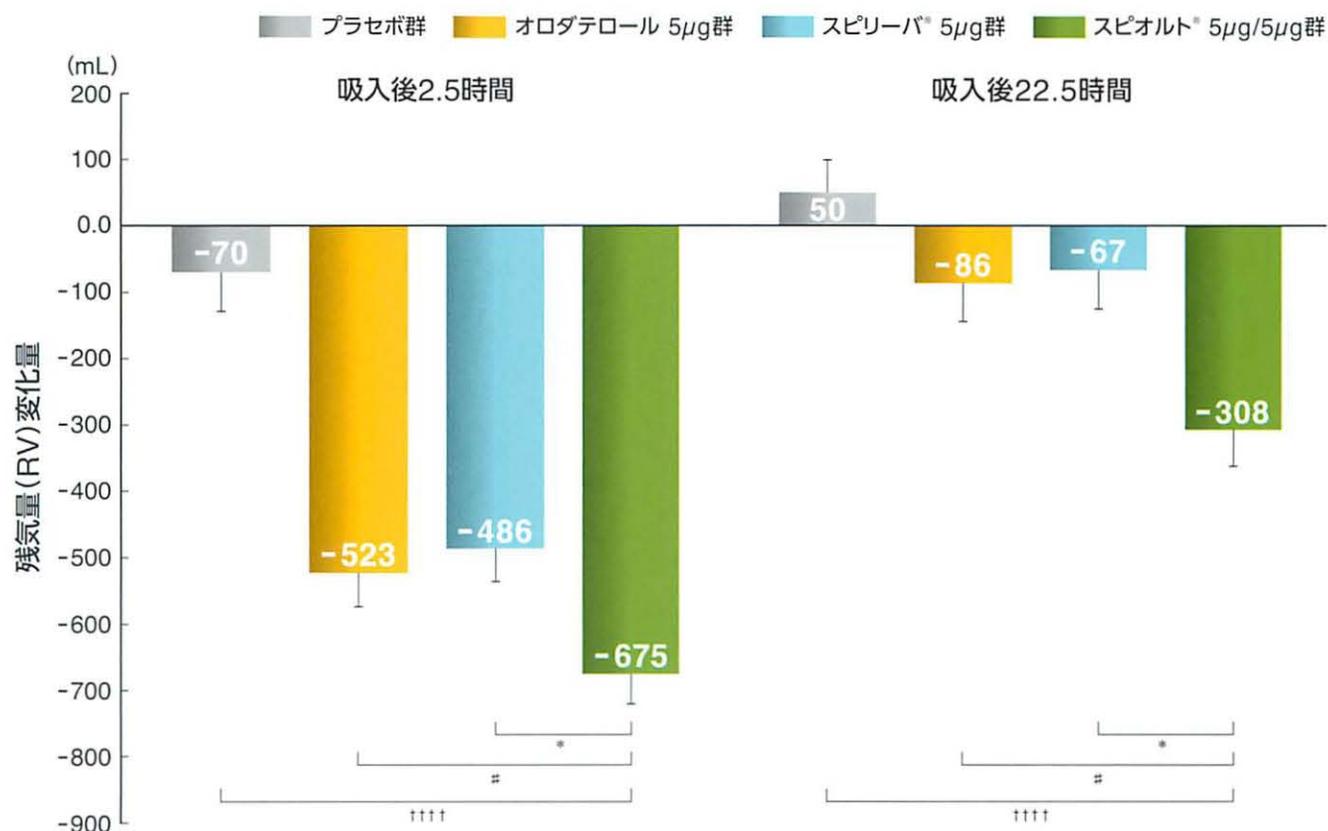
1) Sauter W, et al. 承認時評価資料: COPD患者対象プラセボ対照24時間呼吸機能試験(1237.20試験)より改変

2) Beeh KM, et al. Pulm Pharmacol Ther 2015; 32: 53-59. 本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。

# 呼吸機能 (FEV<sub>1</sub>、残気量) の改善を示しました。



## 残気量 (RV) の変化量 (6週間後、海外データ)<sup>1),2)</sup> [副次評価項目]



調整平均値 (混合効果反復測定モデル)\* 投与前の共通ベースライン±SE: 3.835±0.091 (L)  
 ††††: p<0.0001 vs. プラセボ投与, \*: p<0.05 vs. スピリーバ®5µg投与, #: p<0.05 vs. オロダテロール5µg投与  
 ※投与及び投与期を固定効果、患者を変量効果、投与期のベースライン及び患者のベースラインを共変量として調整  
 チオトロピウム+オロダテロール配合剤2.5µg/5µg、チオトロピウム2.5µgは承認外用量のため削除した。

**スピオルト®の投与6週間後における残気量 (RV) の変化量は吸入後2.5時間で675mLであり、スピリーバ®と比較して有意に改善しました。**

1) Sauter W, et al. 承認時評価資料: COPD患者対象プラセボ対照24時間呼吸機能試験 (1237.20試験) より改変  
 2) Beeh KM, et al. Pulm Pharmacol Ther 2015; 32: 53-59. 本試験はバーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。

スピオルト® レスピマツ®の【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 (長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入β<sub>2</sub>刺激剤の併用が必要な場合)

<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 (COPD:慢性気管支炎、肺気腫) 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。

スピオルト® レスピマツ®の【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及びオロダテロールとして5µg) を1日1回吸入投与する。

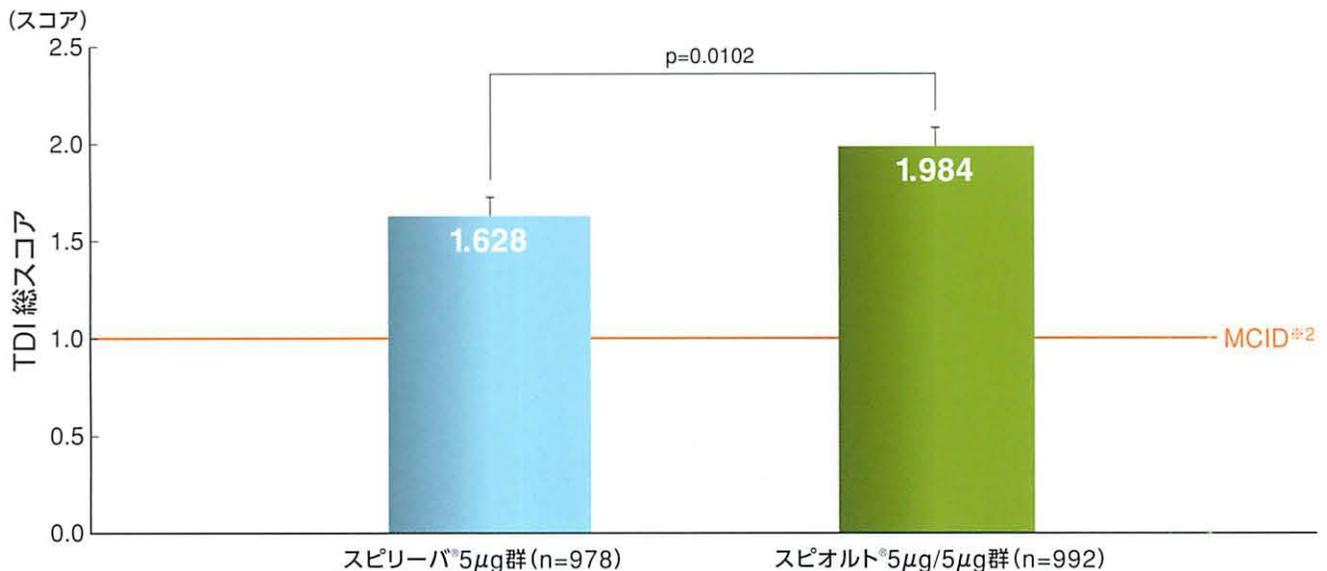
<用法・用量に関連する使用上の注意> 本剤は1日1回、できるだけ同じ時間帯に吸入すること。患者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、1日1回を超えて投与しないよう注意を与えること。(「重要な基本的注意」、「過量投与」の項参照)

●オロダテロール単剤は国内未承認です。 ●スピリーバ®の効能・効果及び用法・用量につきましては、最新の添付文書をご参照ください。

# スピオルト® レスピマット®はスピリーバ®<sup>※1</sup>と比較し、有意なQOL (SGRQ総スコア)の改善を示しました。

TONADO®

## 息切れ (TDI総スコア)の変化 (24週間後) (海外データを含む)<sup>1,2)</sup> [副次評価項目]



24週間後のスピリーバ®群、スピオルト®群のTDI総スコアは、それぞれ1.628、1.984で、52週後はそれぞれ1.736、2.058でした。

スピオルト® レスピマット®はスピリーバ®と比較して、息切れの指標であるTDI総スコアを24週間後及び52週間後において有意に改善しました。

### 息切れ (TDI総スコア) :

息切れはTDI (Transition Dyspnea Index) にて評価した。TDIとは右記の3つの構成要素について、投与前値からの変化を測定するものである。変化は「-3 (大きく悪化)」から「+3 (大きく改善)」の7段階でスコア化し、ベースラインと比較する。総スコアとは各構成要素のスコアの合計。TDI総スコア「1」以上の改善は、臨床的意義があるとされている。

### ●構成要素

機能障害	患者に息切れを起こす何らかの活動があるかどうかを評価
仕事量	どのような行動をしたら息切れを起こすかを評価
労力の程度	どのくらいの労力で息切れを起こすかを評価

目的: COPD患者を対象に、チオトロピウム+オロダテロール配合剤2用量 (2.5µg/5µg、5µg/5µg) を、1日1回52週間吸入投与したときの有効性・安全性を、単剤 (チオトロピウム2.5µg又は5µg、及びオロダテロール5µg) と比較検討する。

対象: 中等症から最重症 (GOLD Stage II/III/IV) COPD患者5,162例 (日本人413例を含む)

試験: 第Ⅲ相、国際共同、多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験 (同じデザインで実施した2試験)

方法: チオトロピウム+オロダテロール配合剤2.5µg/5µg<sup>※3</sup>、チオトロピウム+オロダテロール配合剤5µg/5µg (スピオルト®5µg/5µg)、チオトロピウム2.5µg<sup>※3</sup>、チオトロピウム5µg (スピリーバ®5µg) 及びオロダテロール5µg<sup>※3</sup>を、レスピマット®を用いて1日1回52週間吸入投与した。

主要評価項目: FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-3h</sub>のベースラインからの変化量 (24週間後)、トラフFEV<sub>1</sub>のベースラインからの変化量 (24週間後)、SGRQ総スコア<sup>※4</sup>のベースラインからの変化量 (24週間後)

副次評価項目: 息切れの評価 (Mahler Transitional Dyspnea Index (TDI) 総スコア<sup>※4</sup>のベースラインからの変化量 (24週間後))

安全性: 副作用<sup>※5</sup>はスピオルト®5µg/5µg群1,029例中73例 (7.1%)、スピリーバ®5µg群1,033例中63例 (6.1%) 及びオロダテロール5µg群1,038例中69例 (6.6%) に認められた。最も多くみられた副作用は口内乾燥 (全体で1.0%) であり、スピオルト®5µg/5µg群1.3%、スピリーバ®5µg群1.3%及びオロダテロール5µg群0.8%であった。

※1: スピリーバ® レスピマット®

※2: Minimum Clinically Important Difference (臨床的に意味のある最小の差)

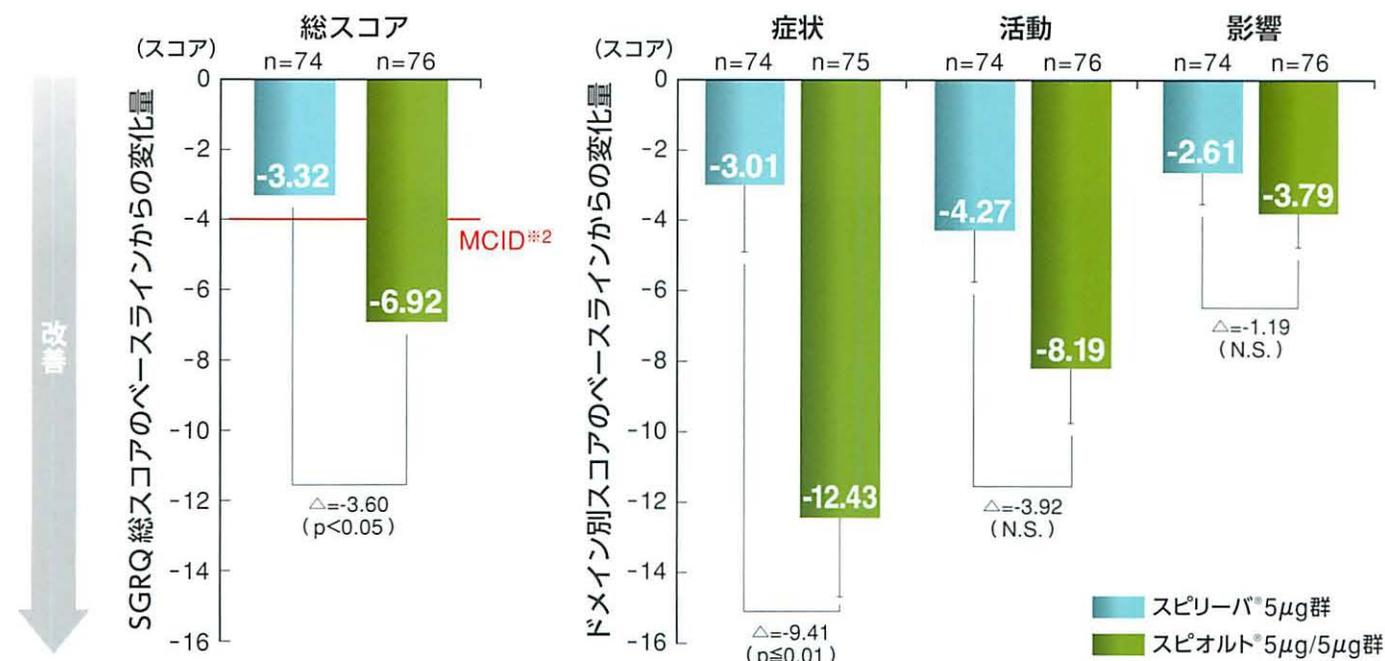
※3: チオトロピウム+オロダテロール配合剤2.5µg/5µg、チオトロピウム2.5µg、オロダテロール5µgは国内未承認です

※4: TONADO®1試験及びTONADO®2試験の併合データとして

※5: 医師の判定による

1) Sauter W, et al. 承認時評価資料: 国際共同COPD患者対象52週間有効性安全性試験 (1237.5/6試験併合解析) より作成  
 2) Buhl R, et al. Eur Respir J 2015; 45 (4): 969-979. 本試験はベリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。

## 日本人部分集団におけるQOL (SGRQ総スコア)の改善(24週間後)<sup>1,2)</sup> [主要評価項目:サブグループ解析]



N.S.:有意差なし 共通ベースライン調整平均値(SE):33.71(0.79) 混合効果反復測定モデル:投与群、来院、投与群×来院、ベースライン値、ベースライン値×来院を固定効果、患者を用量効果とするスピリーバ®レスピマット®チオトロピウム+オロダテロール配合剤2.5µg/5µg及びチオトロピウム2.5µg、オロダテロール5µgは承認外用量、国内未承認のため削除した。

### SGRQ質問票：呼吸器症状に関する質問(例)

この4週間の間に、咳あるいは痰が出たのは?	<input type="checkbox"/> 1週間のうち、ほとんど毎日 <input type="checkbox"/> 1週間のうち数日 <input type="checkbox"/> 1か月のうち数日 <input type="checkbox"/> 呼吸器感染症(風邪、肺炎など)の時だけ <input type="checkbox"/> 全然ない
この4週間の間に、息切れを感じたのは?	

**スピオルト®群の投与24週間後におけるQOL (SGRQ総スコア)のベースラインからの変化量は-6.92と臨床的に意味のある「4」以上のスコアの改善が示され、スピリーバ®群と比較して有意差が認められました。**

**ドメイン別解析の症状スコアでは、スピオルト®群で-12.43の改善が認められました。**

解析計画: COPD患者を対象に、レスピマット®ソフトミスト吸入器を用いてチオトロピウム+オロダテロール配合剤を1日1回、52週間吸入投与した際の有効性及び安全性を日本人部分集団と全集団で比較検討するため、事前に計画されたサブグループ解析を行った。

1) Sauter W, et al. 承認時評価資料: 国際共同COPD患者対象52週間有効性安全性試験 (1237.5/6試験併合解析)  
 2) Ichinose M, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016; 11: 2017-2027. より作図 本試験はベリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。

**スピオルト® レスピマット®の【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(長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入β<sub>2</sub>刺激剤の併用が必要な場合)

<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(COPD:慢性気管支炎、肺気腫)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。

**スピオルト® レスピマット®の【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及びオロダテロールとして5µg)を1日1回吸入投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意> 本剤は1日1回、できるだけ同じ時間帯に吸入すること。患者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、1日1回を超えて投与しないよう注意を与えること。〔重要な基本的注意〕、〔過量投与〕の項参照

### スピオルト® レスピマット®の【使用上の注意】(抜粋)

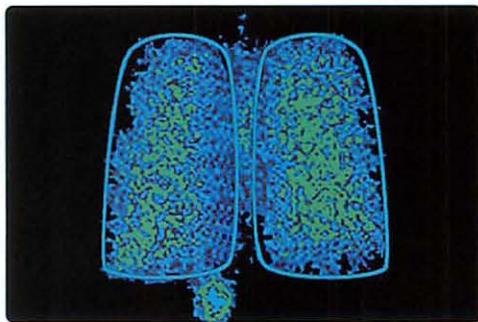
#### 2. 重要な基本的注意

(1) 本剤はCOPDの急性増悪の治療を目的としていない。COPD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。

# レスピマット®は薬剤の肺への沈着率が高く、患者さんの吸入

## 各デバイスを用いた場合の吸入ステロイドの肺への沈着率※ (γシンチグラフィのイメージ) (海外データ)<sup>1)</sup>

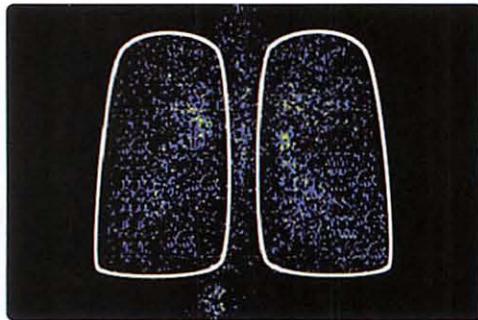
※レスピマット®を用いたブデソニドの投与は国内未承認です。  
ブデソニドの国内における「用法・用量」は、DPIにて「成人には、ブデソニドとして1回100～400μgを1日2回吸入投与する」です。



SMI(レスピマット®)



pMDI



DPI(fast)



DPI(slow)

## 各デバイスを用いた場合の吸入ステロイドの沈着率※ (%)

	レスピマット®	pMDI	DPI(fast)	DPI(slow)
肺	51.6(46-57)	8.9(6-12)	28.5(24-33)	17.8(14-22)
咽頭	19.3(15-24)	82.2(78-86)	49.3(44-55)	40.5(35-46)
デバイス	17.7(14-22)	8.5(6-12)	21.2(17-26)	40.4(35-46)

対象：喘息患者14例  
 方法：吸入ステロイドと放射性物質を各デバイスを用いてクロスオーバー法にて投与し、薬剤の沈着率をγシンチグラフィにより測定した。吸入ステロイドには、レスピマット®及びタービュヘイラー®にブデソニドを、pMDI®にベクロメタゾンを用いた。タービュヘイラー®では、最大吸気速度が60L/min (=fast) と30L/min (=slow) の2パターンで測定した。

§：本試験のベクロメタゾンpMDIは、HFA製剤ではなく、CFC製剤である。

1) Pitcairn G, et al. J Aerosol Med 2005; 18 (3): 264-272. より改変 本試験はバーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。

# 速度に関係なく使用できるデバイスです。

## 患者特性より分類した適切な吸入デバイス<sup>1)</sup>

	吸入同調が良好な患者		吸入同調がうまくできない患者	
	吸入速度 >30L/min	吸入速度 <30L/min	吸入速度 >30L/min	吸入速度 <30L/min
pMDI	●	●	● (スパーサー使用)	● (スパーサー使用)
呼吸動作型定量噴霧吸入器	●		●	
ドライパウダー吸入器	●		●	
ネブライザー	● (平均的な患者)	● (重症の気流閉塞患者)	● (高齢者、小児)	● (幼児)
レスピマット®	●	●	●	●

1) Chapman KR, et al. Eur Respir Rev 2005; 14 (96): 117-122. より作表

## レスピマット®の吸入方法

1日1回  
2吸入

### Step ① 回す



キャップを閉じた状態で  
上向きにし、透明ケースを  
カチッと音がするまで  
右に180度回転させます。

### Step ② 開ける



キャップを完全に開け、  
息をゆっくり 最後まで  
吐き出します。

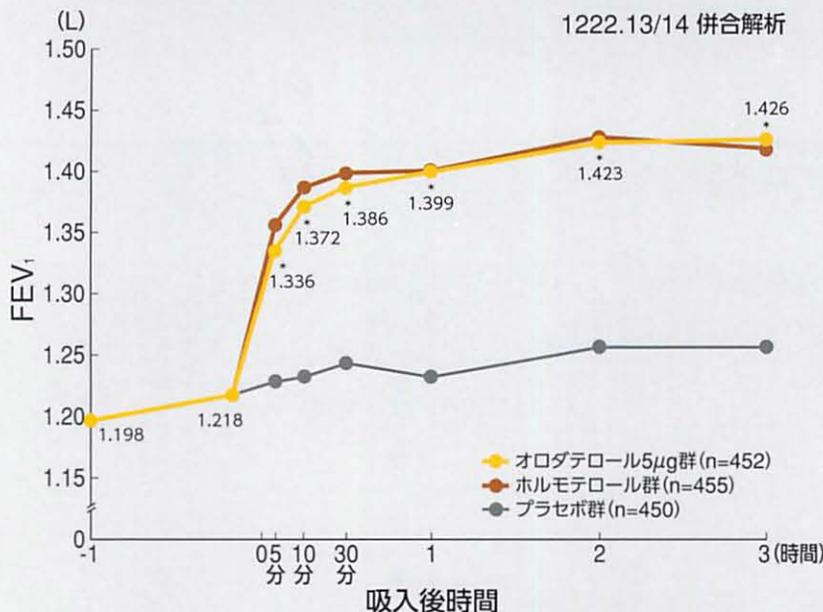
### Step ③ ゆっくり吸う



マウスピース(吸入口)をしっかり  
口にくわえ、息を口からゆっくりと  
吸いながら、噴霧ボタンを押し、  
できるだけゆっくり肺いっぱい  
に息を吸い込みます。苦しくなら  
ない程度、息を止めます。

キャップを閉じもう一度  
**Step ①** ~ **Step ③** を繰り返します。  
吸入は1日1回**2吸入**行います。

**オロダテロールは投与5分後から有意な気管支拡張効果を示しました。**  
**【吸入後3時間のFEV<sub>1</sub>の推移(投与1日目)(海外データ)】** [副次評価項目]



**目的:** COPD患者を対象に、オロダテロール5µg及び10µgを48週間吸入投与したときの有効性・安全性を評価する。

**対象:** 中等症から最重症 (GOLD Stage II/III/IV) のCOPD患者1,843例 (1222.13試験: 906例、1222.14試験: 937例)

**方法:** 無作為化二重盲検プラセボ・実薬対照並行群間比較試験。オロダテロール5µg及び10µgをレスピマット®を用いて1日1回、又はホルモテロール12µg®をAerolizer®を用いて1日2回、又はそれぞれのプラセボを48週間吸入投与した。  
 #デバイスの違いから、本試験のホルモテロール12µgは国内用量の9µgに相当します。

**主要評価項目:** FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-3h</sub>及びトランプFEV<sub>1</sub>のベースラインからの変化量 (24週間後)、呼吸困難の程度 (TDI総スコア) (24週間後)

**副次評価項目:** 健康関連QOL (SGRQ総スコア) (24週間後) など

**安全性:** COPD患者を対象とした48週間にわたる海外第Ⅲ相臨床試験 (1222.11/12/13/14試験) において、有害事象は、オロダテロール5µg群71.0% (622例/876例)、オロダテロール10µg群72.7% (642例/883例)、ホルモテロール群69.1% (318例/460例)、プラセボ群70.8% (627例/885例) に認められた。また、主な有害事象はCOPD増悪、鼻咽頭炎、及び上気道感染であった。

調整平均値 (混合効果反復測定モデル)\* 共通ベースライン±SE: 1.208±0.011 (L) \* : p<0.0001 vs. プラセボ群  
 ※投与群、チオトロピウム使用の有無、来院日、投与群と来院日の交互作用、ベースライン、ベースラインと来院日の交互作用、患者で調整  
 オロダテロール10µgは承認外用量のため削除しました。  
 オロダテロール単剤は国内未承認です。

Hart L, et al, 承認時評価資料: COPD患者対象48週間有効性安全性試験 (1222.13/14試験併合解析)

**スピオルト® レスピマット®はスピリーバ®と比較し**

- 有意な息切れ (TDI総スコア) 改善効果を示しました
- 有意な呼吸機能 (FEV<sub>1</sub>) 改善効果を示しました

**デバイスであるレスピマット®は  
 薬剤の肺への沈着率が高いことが示されました**

スピリーバ®2.5µgレスピマット®の【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

<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。

スピリーバ®吸入用カプセル18µgの【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。

COPD治療の新たな選択肢として  
スピオルト® レスピマット®の  
処方をご検討ください。

息切れのある患者さん

---

呼吸機能が低下している患者さん

---

ゴルフや山登りなど、  
活動的な生活を望む患者さん





貯法	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		
日本標準商品分類番号	872259		
承認番号	28吸入	22700AMX01001000	*60吸入 22700AMX01002000
承認年月	28吸入	2015年9月	*60吸入 2015年9月
薬価収載	28吸入	2015年11月	*60吸入 2016年11月
販売開始	28吸入	2015年12月	*60吸入 2016年12月
国際誕生	28吸入	2015年5月	*60吸入 2015年5月

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

- 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。〕
- 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。〕
- 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	スピオルト レスピマツト28吸入	スピオルト レスピマツト60吸入
成分・含量	1噴霧中チオトロピウム2.5μg(チオトロピウム臭化水和物として3.124μg)及びオロダテロール2.5μg(オロダテロール塩酸塩として2.736μg)	
添加物	ベンザルコニウム塩化物、エドテナトリウム水和物、精製水、塩酸	
内容物	カートリッジの内容物は無色澄明の液である。	

**【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(長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入β<sub>2</sub>刺激剤の併用が必要な場合)

＜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(COPD:慢性気管支炎、肺気腫)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】**

通常、成人には1回2吸入(チオトロピウムとして5μg及びオロダテロールとして5μg)を1日1回吸入投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞  
本剤は1日1回、できるだけ同じ時間帯に吸入すること。患者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、1日1回を超えて投与しないよう注意を与えること。〔「重要な基本的注意」,「過量投与」の項参照〕

**【使用上の注意】**

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - 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〕
  - 心血管障害(冠不全、不整脈、肥大型閉塞性心筋症)のある患者〔交感神経刺激作用により症状を悪化させるおそれがある。また、QT延長があらわれるおそれがある。〕
  - 高血圧の患者〔血圧を上昇させるおそれがある。〕
  - 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)〔チオトロピウムは腎排泄型であり、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〕
  - 痙攣性疾患のある患者〔痙攣の症状を悪化させるおそれがある。〕
  - 糖尿病の患者〔高用量のβ<sub>2</sub>刺激薬を投与すると、血糖値が上昇するおそれがある。〕
  - 甲状腺機能亢進症の患者〔甲状腺機能亢進症の症状を悪化させるおそれがある。〕
  - 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。〕
- 重要な基本的注意
  - 本剤はCOPDの急性増悪の治療を目的としていない。COPD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。
  - 本剤は気管支喘息治療を目的とした薬剤ではないため、気管支喘息治療の目的には使用しないこと。なお、気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患患者に投与する場合には、気管支喘息の治療が適切に行われるよう注意すること。
  - 本剤を他の長時間作用性抗コリン薬、長時間作用性β<sub>2</sub>刺激薬又はこれらを含む配合剤と同時に使用しないこと。本剤の投与中に短時間作用性吸入β<sub>2</sub>刺激薬を使用する場合は、急性の気管支痙攣等、急性呼吸器症状の緩和のみで使用する場合に注意すること。〔「その他の注意」の項参照〕
  - 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。
  - 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。
  - 本剤の投与時に、本剤が眼に入らないように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、視覚異常あるいは虹彩が可視した場合、急性閉塞隅角緑内障の徴候の可能性が認められる。これらの症状が発現した場合には、発現の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。
  - 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〕
  - 過度に使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるため、使用が過度にならないよう注意すること。
- 相互作用
 

オロダテロールは主にグルクロン酸抱合及びO<sub>2</sub>脱メチル化により代謝される。  
〔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
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 MAO阻害剤 三環系抗うつ剤等	QT間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれもQT間隔を延長させる可能性がある。
交感神経刺激剤	オロダテロールの交感神経刺激作用が増強され、心拍数増加、血圧上昇等がみられるおそれがある。	交感神経刺激剤との併用により、アドレナリン作用性神経刺激剤が増大する可能性がある。
キサンチン誘導体 ステロイド剤 非カルウム保持性利尿剤	低カルウム血症による心血管事象を起こすおそれがあるため、血清カルウム値に注意すること。	キサンチン誘導体はアドレナリン作用性神経刺激を増大させるため、血清カルウム値の低下が増強する可能性がある。ステロイド剤及びこれらの利尿剤は尿管でのカルウム排泄促進作用があるため、血清カルウム値の低下が増強する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β <sub>2</sub> 遮断剤	オロダテロールの作用が减弱するおそれがある。やむを得ず併用する場合には、心選択性β <sub>2</sub> 遮断剤が望ましいが、注意すること。	β <sub>2</sub> 遮断剤との併用により、オロダテロールの作用が拮抗される可能性がある。

**4. 副作用**

COPD患者を対象として、本剤を52週間投与した第Ⅲ相国際共同試験及び国内長期投与試験にて、1070例(日本人120例を含む)中76例(7.1%)に副作用が認められ、主な副作用は口渇14例(1.3%)であった。(承認時)

**(1) 重大な副作用**

- 心不全、心房細動、期外収縮:心不全(頻度不明<sup>注1)</sup>)、心房細動(1%未満)、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〕
- イレウス(頻度不明<sup>注1)</sup>):イレウス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。
- 閉塞隅角緑内障(頻度不明<sup>注1)</sup>):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、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。
- アナフィラキシー(頻度不明<sup>注1)</sup>):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。注)チオトロピウム、オロダテロール単剤でのみ認められた事象は頻度不明とした。

**(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 <sup>注1)</sup>	1%未満 <sup>注1)</sup>	頻度不明 <sup>注2)</sup>
眼	霧視		眼圧上昇
皮膚	痒疹、蕁麻疹、脱毛		発疹、皮膚感染、皮膚潰瘍、皮膚乾燥
中枢神経系	浮動性めまい、不眠		
感覚器	味覚倒錯		嗅覚錯乱
消化器	口渇(1.3%)	便秘	消化不良、口内炎、舌炎、嚥下障害、胃食道逆流性疾患、歯肉炎
代謝		高尿酸血症	脱水
循環器	動悸、頻脈、上室性頻脈、高血圧		好酸球増多、白血球減少
血液		発声障害、咳嗽、鼻出血、咽頭炎、鼻咽喉炎、喉頭炎、中咽頭カンジダ症、咽喉刺激感、呼吸困難	喘鳴、副鼻腔炎、気管支痙攣
呼吸器		排尿障害、尿閉	血尿、夜間頻尿、クレアチニン上昇、腎機能異常、尿路感染
泌尿器		関節痛、背部痛	関節腫脹
筋骨格系		過敏症(血管浮腫を含む)	
一般的全身障害			

注1) 第Ⅲ相国際共同試験及び国内長期投与試験において外国又は国内で認められた事象

注2) チオトロピウム又はオロダテロール単剤でのみ認められた事象は頻度不明とした。

**5. 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。〔「重要な基本的注意」,「薬物動態」の項参照〕

**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

- 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。高用量オロダテロール(2489μg/kg/日)の妊娠ウサギへの吸入投与により、その胎児に骨格、眼及び心血管の発生異常が報告されている。チオトロピウム及びオロダテロールいずれも、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。〕
- 授乳中の婦人に投与することや、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。〔チオトロピウム及びオロダテロールいずれも、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。〕

**7. 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〕

**8. 過量投与**

徴候及び症状:本剤を高用量投与した場合、抗コリン作用薬の徴候及び症状(口渇、動悸、排尿困難等)並びにβ<sub>2</sub>刺激薬の徴候及び症状(心筋虚血、高血圧、低血圧、頻脈、不整脈、頭痛、振戦、口渇、筋痙攣、悪心、疲労、倦怠、低カルウム血症、高血糖、代謝性アシドーシス等)が発現する可能性がある。健康成人(海外)にチオトロピウム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日以降に唾液分泌の顕著な減少がみられた。健康成人(海外)にオロダテロール(10、20、30、50μg)を単回吸入投与したとき、20μg以上で用量依存的にQT間隔延長がみられた。〔「薬物動態」の項参照〕

健康成人(海外)にチオトロピウム+オロダテロール5μg/2μg、5μg/10μg、及び10μg/40μg<sup>注1)</sup>を1日1回、14日間吸入投与したとき、検討した最高投与量(10μg/40μg)では、β<sub>2</sub>刺激薬又は抗コリン薬の薬理学的作用による症状と考えられる有害事象(頭痛、落ち着きのなさ、口内乾燥)が認められた。注)本剤の承認された用法・用量は、1回2吸入(チオトロピウムとして5μg及びオロダテロールとして5μg)を1日1回投与である。

処置:本剤の投与を中止し、支持療法、対症療法を行うこと。また、症状が重篤な場合には入院させること。心選択性β<sub>2</sub>遮断剤を使用する際は、気管支痙攣を誘発する可能性があるため、使用にあたっては十分に注意すること。

**9. 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。

**10. その他の注意**

本剤と短時間作用性抗コリン薬支拡張剤(イプラトロピウム臭化水和物、オキシトロピウム臭化水和物)との併用については、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。

**【取扱上の注意】**

- 患者には専用の吸入器具レスピマツト<sup>®</sup>及び使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
- 本剤は冷凍しないこと。
- 地方自治体により定められた廃棄処理方法に従うこと。

**【承認条件】**

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

**【包装】**

スピオルト<sup>®</sup>レスピマツト<sup>®</sup>28吸入:  
吸入器具レスピマツト<sup>®</sup>1個及びカートリッジ1本(0.5mL:28噴霧〔14回投与分〕)  
\*スピオルト<sup>®</sup>レスピマツト<sup>®</sup>60吸入:  
吸入器具レスピマツト<sup>®</sup>1個及びカートリッジ1本(1mL:60噴霧〔30回投与分〕)

- 禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分にご留意ください。
- その他の詳細は製品添付文書をご参照ください。

製造販売元(輸入販売元)

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社  
東京都品川区大崎2丁目1番1号  
資料請求先:DIセンター

\*2016年11月改訂(第2版)



作成:2017年4月  
013614-B