医薬品情報

２０１２．９．５　Ｎｏ．３４７

独立行政法人国立病院機構 盛岡病院 薬剤科

使用上の注意改訂について

１．バクトラミン配合錠

「ニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制」の効能・効果が追加されたことから、別紙のとおり添付文書が改訂されましたのでお知らせ致します。

２．プラビックス錠

「経皮的冠動脈形成術（PCI）が適応となるST上昇心筋梗塞」の効能・効果が追加されたことから、別紙のとおり添付文書が改訂されましたのでお知らせ致します。

３．シムビコートタービュヘイラー

「慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解」の効能・効果が追加されたことから、別紙のとおり添付文書が改訂されましたのでお知らせ致します。

中外製薬
ロシュ グループ

効能・効果 用法・用量 追加のご案内

合成抗菌剤

バクトラミン®配合錠
バクトラミン®配合顆粒

謹啓　時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。
平素は格別のご高配を賜り厚くお礼申し上げます。
さて、このたび弊社より販売いたしております**合成抗菌剤「バクトラミン配合錠、同配合顆粒」**につきまして、下記の通り「効能・効果」および「用法・用量」が追加となりましたのでご案内申し上げます。　謹白

記

【効能・効果】	1．一般感染症 適応菌種 ○スルファメトキサゾール／トリメトプリムに感性の腸球菌属、大腸菌、赤痢菌、チフス菌、パラチフス菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア・レットゲリ、インフルエンザ菌 適応症 ○肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス 2．ニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制 適応菌種 ○ニューモシスチス・イロベチー 適応症 ○ニューモシスチス肺炎、ニューモシスチス肺炎の発症抑制
【用法・用量】	1．一般感染症 通常、成人には1日量4錠（顆粒の場合は4g）を2回に分割し、経口投与する。 ただし、年齢、症状に応じて適宜増減する。 2．ニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制 (1) 治療に用いる場合 通常、成人には1日量9～12錠（顆粒の場合は9～12g）を3～4回に分割し、経口投与する。 通常、小児にはトリメトプリムとして1日量15～20mg/kgを3～4回に分割し、経口投与する。 ただし、年齢、症状に応じて適宜増減する。 (2) 発症抑制に用いる場合 通常、成人には1日1回1～2錠（顆粒の場合は1～2g）を連日又は週3日経口投与する。 通常、小児にはトリメトプリムとして1日量4～8mg/kgを2回に分割し、連日又は週3日経口投与する。

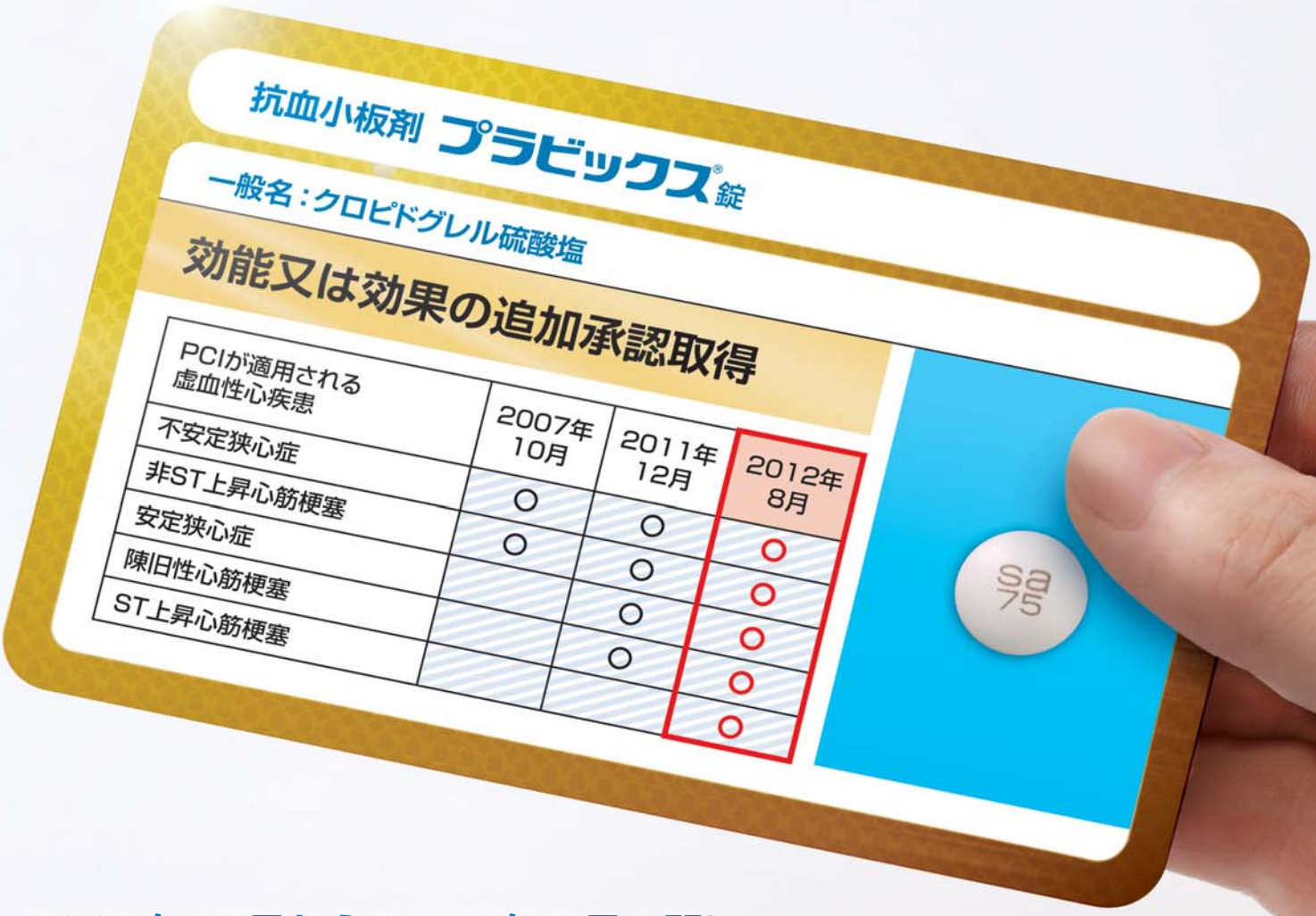
（下線＿＿＿部が今回適応追加となりました。）

「使用上の注意」等につきましては、最新の添付文書をご参照ください。

2012年8月作成

日本標準商品分類番号 873399

PCIが適用される
ST上昇心筋梗塞に対する適応追加★



2007年10月から2012年8月の間に、
PCIが適用される虚血性心疾患の適応★を取得しました

★プラビックスの効能又は効果：
○虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制
○経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患
急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞）
安定狭心症、陳旧性心筋梗塞

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
1. 出血している患者（血友病、頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、喀血、硝子体出血等）［出血を助長するおそれがある。］
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

抗血小板剤
処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）
プラビックス®錠 75mg 25mg
クロピドグレル硫酸塩製剤　●薬価基準収載

2012年8月作成

サノフィ・アベンティス株式会社
サノフィ・アベンティスはサノフィ・グループの一員です

SANOFI

プラビックスはPCIが適用される下記の虚血性心疾患の患者さんにお使いいただけます

プラビックスの効能又は効果

○虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制

○経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患
急性冠症候群
（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞）
安定狭心症、陳旧性心筋梗塞

医療実態調査（J-AMI）の結果

プラビックスのローディングドーズは、ST上昇心筋梗塞患者さんの75%に対して、PCI施行前に投与されていました。

		症例数	%
プラビックスのローディングドーズ（初回）（n=1,759）	無	153	8.7
	有	1,606	91.3
ローディングドーズのタイミング（n=1,606）	**PCI前**	1,211	**75.4**
	PCI中	73	4.5
	PCI後	322	20.0

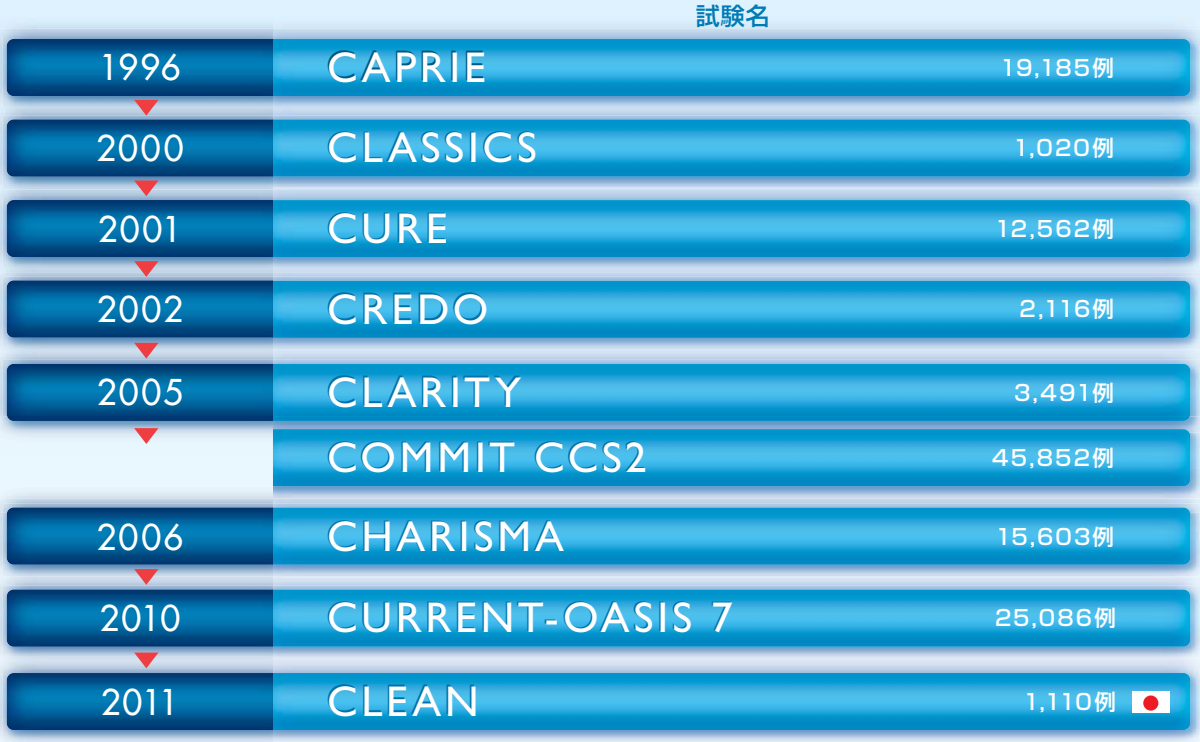
J-AMI
2011年7月～2011年9月に日本心血管インターベンション治療学会（CVIT）会員施設のうち213施設から登録されたPCIが適用されたSTEMI症例2,161例（解析対象症例2,030例）に対して、プラビックスが臨床現場で実際に使用される用量を把握することに重点を置き実施された医療実態調査

申請評価資料

★プラビックスの用法及び用量（一部抜粋）
○経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患の場合
通常、成人には、投与開始日にクロピドグレルとして300mgを1日1回経口投与し、その後、維持量として1日1回75mgを経口投与する。

★プラビックスの用法及び用量に関連する使用上の注意（一部抜粋）
○経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患の場合
3. PCI施行前にクロピドグレル75mgを少なくとも4日間投与されている場合、ローディングドーズ投与（投与開始日に300mgを投与すること）は必須ではない。

心臓領域におけるプラビックス(クロピドグレル)のエビデンス
〔大規模臨床試験(海外データを含む)〕



海外臨床試験の内容の一部に国内で承認された効能又は効果と異なるものが含まれています

抗血小板剤

プラビックス®錠75mg 錠25mg

クロピドグレル硫酸塩製剤　●薬価基準収載

処方せん医薬品
(注意―医師等の処方せんにより使用すること)

2012年8月改訂(第11版)

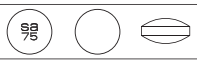
貯　　法：湿気を避けて室温保存
使用期限：外箱に表示

販売名	和名	プラビックス®錠25mg	日本標準商品分類番号	873399			
		プラビックス®錠75mg					
	洋名	PLAVIX®Tablets 25mg	承認番号	21800AMZ10009	21800AMZ10008		
		PLAVIX®Tablets 75mg	薬価基準収載年月	2006年4月	2006年4月		
一般名		クロピドグレル硫酸塩 Clopidogrel Sulfate	承認年月	2006年1月	2006年1月		
			販売開始年月	2006年5月	2006年5月		
化学名		(+)-(*S*)-Methyl 2-(2-chlorophenyl)-2-(4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridin-5-yl)acetate monosulfate					

	プラビックス®錠25mg	プラビックス®錠75mg
効能追加承認年月	2007年10月	2007年10月
	2011年12月	2011年12月
	2012年8月	2012年8月
再審査期間	虚血性脳血管障害: 8年(2014年1月満了)	虚血性脳血管障害: 8年(2014年1月満了)
	虚血性心疾患: (2014年1月満了)	虚血性心疾患: (2014年1月満了)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
1. 出血している患者(血友病、頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、喀血、硝子体出血等)[出血を助長するおそれがある。]
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

組成・性状

販売名	プラビックス錠25mg	プラビックス錠75mg
有効成分 (1錠中)	クロピドグレル25mg (クロピドグレル硫酸塩として 32.63mg)	クロピドグレル75mg (クロピドグレル硫酸塩として 97.88mg)
添加物	無水乳糖、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール、トコフェロール、硬化油、ショ糖脂肪酸エステル、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、ジメチルポリシロキサン、二酸化ケイ素、カルナウバロウ	
色・剤形	白色～微黄白色・フィルムコーティング錠	
外形		
直径(mm)	6.8	8.7
厚さ(mm)	3.7	4.9
重量(mg)	約120	約269
識別コード	sa25	sa75

効能又は効果
○虚血性脳血管障害(心原性脳塞栓症を除く)後の再発抑制
○経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される下記の虚血性心疾患
　急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞)
　安定狭心症、陳旧性心筋梗塞

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉
○経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される虚血性心疾患の場合
　PCIが適用予定の虚血性心疾患患者への投与は可能である。冠動脈造影により、保存的治療あるいは冠動脈バイパス術が選択され、PCIを適用しない場合には、以後の投与は控えること。

用法及び用量
○虚血性脳血管障害(心原性脳塞栓症を除く)後の再発抑制の場合
　通常、成人には、クロピドグレルとして75mgを1日1回経口投与するが、年齢、体重、症状によりクロピドグレルとして50mgを1日1回経口投与する。
○経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される虚血性心疾患の場合
　通常、成人には、投与開始日にクロピドグレルとして300mgを1日1回経口投与し、その後、維持量として1日1回75mgを経口投与する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉
○虚血性脳血管障害(心原性脳塞栓症を除く)後の再発抑制の場合
　1. 出血を増強するおそれがあるので、特に出血傾向、その素因のある患者等については、50mg1日1回から投与すること。[「**1.慎重投与**」の項参照]
　2. 空腹時の投与は避けることが望ましい(国内臨床試験において絶食投与時に消化器症状がみられている)。
○経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される虚血性心疾患の場合
　1. アスピリン(81～100mg/日)と併用すること。
　2. ステント留置患者への本剤投与時には該当医療機器の添付文書を必ず参照すること。
　3. PCI施行前にクロピドグレル75mgを少なくとも4日間投与されている場合、ローディングドーズ投与(投与開始日に300mgを投与すること)は必須ではない。

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)
次の患者では出血の危険性が高くなるおそれがあるので慎重に投与すること。なお、虚血性脳血管障害(心原性脳塞栓症を除く)後の再発抑制の場合は、50mg1日1回投与などを考慮すること。
(1)出血傾向及びその素因のある患者
(2)重篤な肝障害のある患者
(3)重篤な腎障害のある患者
(4)高血圧が持続している患者
(5)高齢者

(6)低体重の患者

2. 重要な基本的注意

(1)血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用が発現することがあるので、投与開始後2ヵ月間は、2週間に1回程度の血液検査等の実施を考慮すること。[**4.副作用**]の項参照]

(2)虚血性心疾患を対象として本剤を適用するにあたっては、ローディングドーズ投与(投与開始日に300mgを投与すること)及びアスピリンとの併用によって出血のリスクが高まる可能性があることを十分考慮すること。[**臨床成績**]の項参照]

(3)本剤による血小板凝集抑制が問題となるような手術の場合には、14日以上前に投与を中止することが望ましい。なお、十分な休薬期間を設けることが出来ない場合は重大な出血のリスクが高まることが報告されているので十分に観察すること。また、投与中止期間中の血栓症や塞栓症のリスクの高い症例では、適切な発症抑制策を講じること。手術後に本剤の再投与が必要な場合には、手術部位の止血を確認してから再開すること。[**臨床成績**]、[**薬効薬理**]の項参照]

(4)他の出血の危険性を増加させる薬剤等との相互作用に注意するとともに、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、本剤投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。[「**1.慎重投与**」、「**3.相互作用**」の項参照]

(5)再発の危険性の高い虚血性脳血管障害患者において、アスピリンと併用した時、クロピドグレル単剤に比べ重大な出血の発現率の増加が海外で報告されているので、併用する場合は十分注意すること。

(6)出血の危険性及び血液学的副作用のおそれがあることから、出血を起こす危険性が高いと考えられる場合には、中止・減量等を考慮すること。また、出血を示唆する臨床症状が疑われた場合は、直ちに血球算定等の適切な検査を実施すること。[**4.副作用**]の項参照]

(7)患者には通常よりも出血しやすくなることを説明し、異常な出血が認められた場合には医師に連絡するよう注意を促すこと。また、他院(他科)を受診する際には、本剤を服用している旨を医師に必ず伝えるよう患者に注意を促すこと。[**薬効薬理**]の項参照]

3. 相互作用

本剤は、主にCYP3A4、CYP1A2、CYP2C19及びCYP2B6により活性代謝物に代謝される。

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
非ステロイド性消炎鎮痛薬(ナプロキセン等)	本剤との併用により、消化管からの出血が助長されたとの報告がある。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると消化管出血を助長すると考えられている。
抗凝固薬(ワルファリン、ヘパリン等)、血小板凝集抑制作用を有する薬剤(アスピリン等)、血栓溶解薬(ウロキナーゼ、アルテプラーゼ等)	出血した時、それを助長するおそれがある。併用時には出血等の副作用に注意すること。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。
薬物代謝酵素(CYP2C19)を阻害する薬剤 オメプラゾール	本剤の作用が減弱するおそれがある。	CYP2C19を阻害することにより、本剤の活性代謝物の血中濃度が低下する。

4. 副作用

副作用発生状況の概要

○基礎治療としてアスピリンを使用しない場合

初回承認時までの国内臨床試験1,881例中報告された副作用(臨床検査値異常を含む)は30.4%(571例)で、主な症状は、皮下出血2.2%(41例)等の出血傾向であった。主な臨床検査値異常はALT(GPT)上昇5.6%(106例)、γ-GTP上昇5.1%(96例)、AST(GOT)上昇4.5%(84例)等の肝機能障害、ヘモグロビン減少2.3%(44例)、白血球減少2.0%(38例)等の血液障害であった。

○基礎治療としてアスピリンを使用した場合

国内臨床試験1,243例中報告された副作用(臨床検査値異常を含む)は35.6%(443例)で、主な症状は、皮下出血5.7%(71例)等の出血傾向であった。主な臨床検査値異常はALT(GPT)上昇7.9%(98例)、AST(GOT)上昇5.6%(69例)、γ-GTP上昇5.1%(64例)等の肝機能障害、好中球減少0.9%(11例)等の血液障害であった。(効能追加承認時)

海外においては、17,500例以上の患者を対象として複数の臨床試験が実施された。主な副作用(頻度1%以上)は、紫斑、鼻出血等の出血傾向、消化不良、腹痛、下痢等の消化管障害等であった。

(1)重大な副作用

1)出血(頭蓋内出血、胃腸出血等の出血)

[脳出血等の頭蓋内出血(1%未満)、硬膜下血腫(0.1%未満)等]…脳出血等の頭蓋内出血(初期症状:頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等)、硬膜下血腫等があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

[吐血(頻度不明[注1])、下血、胃腸出血、眼底出血(いずれも1%未満)、関節血腫(0.1%未満)等]…吐血、下血、胃腸出血、眼底出血、関節血腫、腹部血腫(0.1%未満)、後腹膜出血(頻度不明[注1])等があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)胃・十二指腸潰瘍(頻度不明[注1])…出血を伴う胃・十二指腸潰瘍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。

3)肝機能障害、黄疸…ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、AST(GOT)上昇、黄疸、急性肝不全(頻度不明[注1])、肝炎(頻度不明[注1])等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、投与を中止し、必要に応じ適切な処置を行うこと。

4)血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)(頻度不明[注1])…TTPがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、TTPの初期症状である倦怠感、食欲不振、紫斑等の出血症状、意識障害等の精神・神経症状、血小板減少、破砕赤血球の出現を認める溶血性貧血、発熱、腎機能障害等が発現した場合には、直ちに投与を中止し、血液検査(網赤血球、破砕赤血球の同定を含む)を実施し、必要に応じ血漿交換等の適切な処置を行うこと。

5)間質性肺炎(0.1%未満)…間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、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。

6)血小板減少、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症(頻度不明[注1])…血小板減少、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症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し、適切な処置を行うこと。

7)中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形滲出性紅斑(頻度不明[注1])…中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形滲出性紅斑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し、適切な処置を行うこと。

8)横紋筋融解症(頻度不明[注1])…筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注1)海外あるいは国内市販後において認められた副作用のため頻度不明。

(2)その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	国内の副作用発現頻度 〔効能追加承認時までの調査の結果〕		海外の副作用 発現頻度 〔市販後調査の結果〕
	0.1~5%未満	0.1%未満	不明[注2]
血液	皮下出血、貧血、紫斑(病)、鼻出血、止血延長、眼出血、歯肉出血、痔出血、血痰、穿刺部位出血、ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、白血球減少、好中球減少、好酸球増多	月経過多、口腔内出血、術中出血、処置後出血、カテーテル留置部位血腫、口唇出血、陰茎出血、尿道出血、好酸球減少	血清病
肝臓	AI-P上昇、LDH上昇、血清ビリルビン上昇	黄疸、胆石症、胆嚢炎	
消化器	消化器不快感、腹痛、胃腸炎、食道炎、下痢、便秘、嘔気、嘔吐、口内炎、食欲不振	耳下腺痛、歯肉(齦)炎、歯肉腫脹、唾液分泌過多、粘膜出血、腹部膨満、口渇、腸管虚血、消化不良	大腸炎(潰瘍性大腸炎、リンパ球性大腸炎)、膵炎
代謝異常	中性脂肪上昇、総コレステロール上昇、CK(CPK)上昇、総蛋白低下、アルブミン低下、K上昇	血糖上昇、アミラーゼ上昇、Cl下降、Na上昇、Na下降、K下降、血中尿酸上昇	
過敏症	発疹、そう痒感、湿疹、蕁麻疹、紅斑	光線過敏性皮膚炎、眼瞼浮腫	アナフィラキシー様反応、斑状丘疹性皮疹、血管浮腫、気管支痙攣
皮膚		脱毛、皮膚乾燥	水疱性皮疹、扁平苔癬
感覚器		眼充血、眼瞼炎、眼精疲労、視力低下、複視、嗅覚障害、結膜炎、味覚異常	
精神神経系	頭痛、めまい、高血圧	意識喪失、音声変調、低血圧、てんかん、眠気、皮膚感覚過敏、不眠症、流涙、意識障害、筋骨格硬直(肩こり、手指硬直)、気分変動、しびれ	
循環器	浮腫	胸痛、不整脈、心電図異常、脈拍数低下、徐脈、頻脈、動悸	血管炎
腎臓	BUN上昇、血中クレアチニン上昇、尿蛋白増加、血尿、尿沈渣異常、尿糖陽性	急性腎不全、尿閉、頻尿、腎機能障害、尿路感染	糸球体症
呼吸器		胸水、痰、気管支肺炎、咳	
その他	ほてり、関節炎、発熱、異常感(浮遊感、気分不良)	多発性筋炎、滑液包炎、男性乳房痛、乳汁分泌過多、乳腺炎、倦怠感、腰痛、多発性関節炎、肩痛、腱鞘炎、注射部位腫脹、CRP上昇	筋痛、関節痛

注2)海外において認められた副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

高齢者では造血機能、腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、また体重が少ない傾向があり、出血等の副作用があらわれやすいので、減量などを考慮し、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

6. 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。]

(2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等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

本剤の過量投与により凝固時間の延長及び出血が生じるおそれがある。出血が認められた場合、適切な処置を取ること。なお、特異的な解毒剤は知られていないので、緊急措置が必要な場合は血小板輸血を考慮すること。

9. 適用上の注意

薬剤交付時: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報告されている)。

10. その他の注意

(1)海外で実施された健康成人を対象とした臨床薬理試験において、本剤300mgを初回投与後24時間の5μM ADP惹起血小板凝集に対する抑制率(血小板凝集抑制率:%)は、CYP2C19の代謝能に応じて、Ultrarapid metabolizer(UM)群、Extensive metabolizer(EM)群、Intermediate metabolizer(IM)群、Poor metabolizer(PM)群の順に、40±21、39±28、37±21、24±26であり、その後4日間にわたって本剤75mg/日を投与した後の血小板凝集抑制率(%)は、それぞれ56±13、58±19、60±18、37±23と、PM群において本剤の血小板凝集抑制作用が低下した。[**薬物動態**]の項参照]

(2)海外における経皮的冠動脈形成術施行を予定した患者を対象とした臨床試験及び複数の観察研究において、CYP2C19のPMもしくはIMでは、CYP2C19のEMと比較して、本剤投与後の心血管系イベント発症率の増加が報告されている。

包装

プラビックス錠25mg:100錠[10錠(PTP)×10]、140錠[14錠(PTP)×10]、500錠[10錠(PTP)×50]、500錠(バラ)、700錠[14錠(PTP)×50]

プラビックス錠75mg:100錠[10錠(PTP)×10]、140錠[14錠(PTP)×10]、500錠[10錠(PTP)×50]、500錠(バラ)、700錠[14錠(PTP)×50]

★その他詳細は現品添付文書をご参照ください。 ★「禁忌を含む使用上の注意」の改訂には十分ご留意ください。 ★資料は当社医薬情報担当者にご請求ください。

製造販売:
サノフィ・アベンティス株式会社
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

e-MR
http://e-mr.sanofi-aventis.co.jp/

R100 VEGETABLE OIL INK

JP.CLO.12.08.18 (PLV1316A)

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。

添付文書改訂のお知らせ

《2012 年 8 月》

ドライパウダー吸入式喘息・COPD 治療配合剤

シムビコート®タービュヘイラー®30吸入

シムビコート®タービュヘイラー®60吸入

ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤

Symbicort® Turbuhaler® 30·60doses

製造販売元
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大淀中1丁目1番88号

発売元
アステラス製薬株式会社
東京都板橋区蓮根3丁目17番1号

この度、シムビコートタービュヘイラーに関し、「慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β_2刺激剤の併用が必要な場合）」の効能・効果が追加承認されました。
なお、新しい添付文書を封入した製品をお届けするのに若干の日数を要すると存じますので、すでにお手元にございます製品のご使用に際しましては、ここにご案内申し上げます改訂内容及び最新の添付文書（2012年8月改訂）をご参照下さいますようお願い申し上げます。

記

1．改訂箇所

（1）【効能・効果】【用法・用量】の項に「慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解」の効能・効果、用法・用量を追加しました。
（2）「効能・効果に関連する使用上の注意」「用法・用量に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」の項を改訂しました。
（3）「相互作用」の項を改訂しました。
（4）「副作用」の項を改訂しました。
（5）【臨床成績】の項に「慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解」の効能・効果に関する臨床試験成績を追記しました。
（6）【薬効薬理】の項に「慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解」の効能・効果に関する試験成績を追記しました。

2．改訂内容

（1）効能・効果、用法・用量

改訂後（下線部は追記箇所）	改訂前
【効能・効果】 （略） 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β_2刺激剤の併用が必要な場合）	**【効能・効果】** （略）
【用法・用量】 1. **気管支喘息** （略） 2. **慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解** 通常、成人には、1回2吸入（ブデソニドとして320μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として9μg）を1日2回吸入投与する。	**【用法・用量】** （略）

改訂箇所のみ記載

＜改訂理由＞

平成24年８月、「慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解」の効能・効果が追加承認されましたので、上記のとおり追記致しました。

6 頁から 8 頁に改訂後の「使用上の注意」等の全文を記載していますので、併せてご参照下さい。

（2）使用上の注意

改訂後（下線部は追記箇所）	改訂前
効能・効果に関連する使用上の注意 1. 気管支喘息 （略） 2. 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解 本剤は増悪時の急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。	**効能・効果に関連する使用上の注意** （略）
用法・用量に関連する使用上の注意 1. 気管支喘息 （略） 2. 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解 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、用法・用量を超えて使用しないよう注意を与えること。	**用法・用量に関連する使用上の注意** （略）
2. 重要な基本的注意 （略） (2) 本剤の維持療法としての定期吸入は気管支喘息あるいは慢性閉塞性肺疾患の長期管理を目的としており、毎日規則正しく使用すること。 （略） (6) 本剤の投与期間中に発現する慢性閉塞性肺疾患の急性増悪に対しては、医療機関を受診するよう患者に注意を与えること。 (7) 喘息患者及び慢性閉塞性肺疾患患者において、感染を伴う症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法の強化と感染症の治療を考慮すること。 (8) 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起こすことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量すること。なお、慢性閉塞性肺疾患患者においても、投与中止により症状が悪化するおそれがあるので、観察を十分に行うこと。 （略） (12) 喘息患者において、本剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患であるChurg-Strauss症候群にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他のChurg-Strauss症候群症状（しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等）に注意すること。	**2. 重要な基本的注意** （略） (2) 本剤の維持療法としての定期吸入は気管支喘息の長期管理を目的としており、毎日規則正しく使用すること。 （略） (6) 喘息患者において、感染を伴う喘息症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法の強化と感染症の治療を考慮すること。 (7) 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起こすことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量すること。 （略） (11) 本剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患であるChurg-Strauss症候群にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他のChurg-Strauss症候群症状（しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等）に注意すること。

改訂箇所のみ記載

＜改訂理由＞

「慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解」に関する注意を追記致しました。

（3）相互作用

改訂後（下線部は追記箇所）	改訂前
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 抗不整脈剤 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。	**併用注意（併用に注意すること）** （略）

改訂箇所のみ記載

＜改訂理由＞

「QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤」を「併用注意」に追記致しました。

（4）副作用

<table>
<tr><th>改訂後（下線部は追記箇所）</th><th>改訂前</th></tr>
<tr><td>

気管支喘息
（略）
慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）
国際共同臨床試験において、安全性評価対象636例（日本人147例含む）中27例（4.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、嗄声10例（1.6%）であった。日本人患者では147例中20例（13.6%）に副作用が認められ、主な副作用は、嗄声10例（6.8%）であった（効能・効果追加承認時）。
国内臨床試験において、安全性評価対象130例中33例（25.4%）に副作用が認められた。主な副作用は嗄声5例（3.8%）、肺炎5例（3.8%）であった（効能・効果追加承認時）。

</td><td>（略）</td></tr>
<tr><td>

(2)**その他の副作用**

	1～5%未満	1%未満
口腔・呼吸器	嗄声	咽喉頭の刺激感、口腔カンジダ症、咳嗽、感染、肺炎、気管支痙攣[注2)]
循環器		動悸、不整脈（心房細動、上室性頻脈、期外収縮等）、頻脈、狭心症、血圧上昇

発現頻度は国内臨床試験及び国際共同臨床試験（国際共同臨床試験は日本人患者を含む：効能・効果追加承認時）より算出し、これらの試験で認められなかった副作用については1%未満に記載した。

</td><td>

(2)**その他の副作用**

	1～5%未満	1%未満
口腔・呼吸器	嗄声	咽喉頭の刺激感、口腔カンジダ症、咳嗽、感染、気管支痙攣[注2)]
循環器	動悸	不整脈（心房細動、上室性頻脈、期外収縮等）、頻脈、狭心症、血圧上昇

発現頻度は国内臨床試験及び国際共同臨床試験（国際共同臨床試験は日本人患者を含む：用法・用量追加承認時）より算出し、これらの試験で認められなかった副作用については1%未満に記載した。

</td></tr>
</table>

改訂箇所のみ記載

＜改訂理由＞

関連する臨床試験の副作用発現状況の概略を追記致しました。また、「その他の副作用」に「肺炎」を追記致しました。

副作用頻度は、気管支喘息および慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国内臨床試験及び国際共同臨床試験（国際共同臨床試験は日本人患者を含む）の集計結果に基づき一部変更致しました。

（5）臨床成績

<table>
<tr><th>改訂後（下線部は追記箇所）</th><th>改訂前</th></tr>
<tr><td>

気管支喘息
（略）
慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）
1. 慢性閉塞性肺疾患患者1293例（日本人患者312例を含む）を対象とした12週間の国際共同無作為化二重盲検実薬対照並行群間比較試験において、本剤2吸入1日2回投与により、ホルモテロールフマル酸塩水和物に比して肺機能が有意に改善した（表4）。

表4 全投与期間中の平均投与前FEV_1のベースラインに対する比

	本剤群			ホルモテロール群			本剤群のホルモテロール群に対する比 [95%信頼区間] p値[b)]
	例数	幾何平均値 (CV%)	中央値 (範囲)	例数	幾何平均値 (CV%)	中央値 (範囲)	
ベースライン(L)	635	0.971 (38.254)	0.980 (0.33-2.53)	657	0.945 (37.963)	0.950 (0.31-2.61)	–
全投与期間の平均[a)] (L)	619	1.021 (41.361)	1.033 (0.35-3.29)	635	0.968 (38.628)	0.967 (0.32-2.58)	
ベースラインに対する比 (%)	618	104.6 (18.7)	102.6 (37.4-311.1)	635	101.5 (16.6)	100.7 (35.1-218.5)	1.032 [1.013, 1.052] (p=0.0011)

a) 投与後4、8及び12週の投与前FEV_1の幾何平均値

b) 国及び投与群を因子、ベースライン値を共変量とした乗法分散分析モデル（対数線形モデル）

更に本剤投与によりホルモテロールに比して増悪回数が減少し（本剤93件、ホルモテロール151件）、増悪を発現した患者の割合についても小さく（本剤11.9%<76/363例>、ホルモテロール16.9%<111/657例>）、初回増悪までの期間が延長した。

2. 慢性閉塞性肺疾患患者260例を対象とした長期投与試験において、本剤2吸入1日2回を52週間投与したとき、投与前からのFEV_1の改善が維持された。
3. 外国人の慢性閉塞性肺疾患患者1022例を対象とした12ヵ月の無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤はプラセボ、ブデソニドあるいはホルモテロールに比して肺機能を有意に改善した（表5）。また本剤投与により初回の重度増悪までの期間がプラセボ、ホルモテロールあるいはブデソニドに比して有意に延長した（表6）。

</td><td>（略）</td></tr>
</table>

改訂後（下線部は追記箇所）	改訂前

表5 全投与期間中の平均投与後FEV_1のベースラインに対する比

	例数	ベースライン (L)[a]	全投与期間中の平均 (L)[a, b]	ベースラインに対する調整済み比 (%)[c]	本剤群の各群に対する比 [95%信頼区間] (%)[c]	p値[c]
本剤群	234	1.11 (0.3-3.1)	1.10 (0.4-2.8)	98.96	－	－
プラセボ群	214	1.14 (0.4-3.3)	0.98 (0.4-3.2)	86.74	114.09 [110.45, 117.84]	≤0.001
ブデソニド群	223	1.13 (0.3-3.3)	1.00 (0.4-2.8)	88.88	111.34 ［107.82, 114.97]	≤0.001
ホルモテロール群	213	1.18 (0.4-2.7)	1.09 (0.4-3.0)	93.93	105.36 ［101.99, 108.84]	0.002

a) 幾何平均値（範囲）
b) 投与後1、2、3、6、9及び12ヵ月の幾何平均値
c) 国及び投与群を因子、ベースライン値を共変量とした乗法分散分析モデル（対数線形モデル）

表6 初回の重度増悪*までの期間（日）

	中央値（日）	本剤群の各群に対するハザード比[a]［95%信頼区間］	p値[b]
本剤群	254	－	－
プラセボ群	96	0.715 [0.562, 0.910]	0.017
ブデソニド群	178	0.773 [0.611、0.980]	0.037
ホルモテロール群	154	0.705 [0.558, 0.891]	0.002

注 経口ステロイドまたは抗生物質の使用を必要とした増悪、あるいは入院を必要とした増悪と定義した
a) Cox比例ハザードモデルに基づき算出
b) ログランク検定

4. 外国人の慢性閉塞性肺疾患患者812例を対象とした12ヵ月の無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤はプラセボあるいはブデソニドに比して肺機能を有意に改善した（表7）。また本剤投与により重度増悪回数がプラセボあるいはホルモテロールに比して有意に減少した（表8）。

表7 全投与期間中の平均投与後FEV_1のベースラインに対する比

	例数	ベースライン (L)[a]	全投与期間中の平均 (L)[a, b]	ベースラインに対する調整済み比 (%)[c]	本剤群の各群に対する比 [95%信頼区間] (%)[c]	p値[c]
本剤群	201	0.96 (0.4-2.0)	1.08 (0.4-2.9)	111.52	－	－
プラセボ群	185	0.98 (0.4-2.8)	0.95 (0.4-2.3)	97.03	114.94 [110.96, 119.06]	≤0.001
ブデソニド群	182	0.98 (0.4-2.3)	1.01 (0.5-2.4)	102.14	109.18 [105.38, 113.12]	≤0.001
ホルモテロール群	191	1.00 (0.4-2.7)	1.10 (0.4-3.2)	110.15	101.25 [97.76, 104.86]	0.487

a) 幾何平均値（範囲）
b) 投与後1、2、3、6、9及び12ヵ月の幾何平均値
c) 国及び投与群を因子、ベースライン値を共変量とした乗法分散分析モデル（対数線形モデル）

表8 全投与期間中の重度増悪*回数

	例数	平均回数[a] (/人・年)	本剤群の各群に対する比 ［95%信頼区間］[a]	p値[a, b]
本剤群	204	1.42	-	-
プラセボ群	201	1.87	0.758 [0.586, 0.981]	0.035
ブデソニド群	192	1.59	0.889 [0.682, 1.159]	0.385
ホルモテロール群	199	1.84	0.771 [0.599, 0.992]	0.043

注 経口ステロイドまたは抗生物質の使用を必要とした増悪、あるいは入院を必要とした増悪と定義した
a) 国及び投与群を因子とし、観察期間（対数）をオフセット変数とし、overdispersionを調整したポアソン分布（対数連結関数）を仮定した一般化線形モデル（ポアソン回帰モデル）
b) 有意水準：両側5%、検定の多重性の調整あり

注4：ブデソニド吸入剤は慢性閉塞性肺疾患に対して本邦未承認

改訂箇所のみ記載

＜改訂理由＞
関連する臨床試験成績を追記しました。

（6）薬効薬理

改訂後（下線部は追記箇所）	改訂前
（略） 2. **ホルモテロールフマル酸塩水和物** （略） 日本人を含む慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした12週間の国際共同臨床試験において、投与開始日にホルモテロール吸入投与5分後の肺機能（FEV_1）を測定したところ、プラセボに比して有意な増加が認められた。 （略）	（略）

改訂箇所のみ記載

＜改訂理由＞

関連する試験成績を追記しました。

改訂後の使用上の注意

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者[ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。]
2. 本剤の成分に対して過敏症(接触性皮膚炎を含む)の既往歴のある患者

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

結核性疾患の患者[ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。]

【効能・効果】

気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β_2刺激剤の併用が必要な場合)

慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β_2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＞

1. **気管支喘息**
   本剤は吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β_2刺激剤の併用による治療が必要な場合に使用すること。
2. **慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解**
   本剤は増悪時の急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。

【用法・用量】

1. **気管支喘息**

通常、成人には、維持療法として1回1吸入(ブデソニドとして160μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として4.5μg)を1日2回吸入投与する。なお、症状に応じて増減するが、維持療法としての1日の最高量は1回4吸入1日2回(合計8吸入:ブデソニドとして1280μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として36μg)までとする。

維持療法として1回1吸入あるいは2吸入を1日2回投与している患者は、発作発現時に本剤の頓用吸入を追加で行うことができる。本剤を維持療法に加えて頓用吸入する場合は、発作発現時に1吸入する。数分経過しても発作が持続する場合には、さらに追加で1吸入する。必要に応じてこれを繰り返すが、1回の発作発現につき、最大6吸入までとする。

維持療法と頓用吸入を合計した本剤の1日の最高量は、通常8吸入までとするが、一時的に1日合計12吸入(ブデソニドとして1920μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として54μg)まで増量可能である。

(参考)

維持療法として用いる場合	維持療法に加えて頓用吸入としても使用する場合(維持療法として1回1吸入あるいは2吸入を1日2回投与している患者で可能)		
用法・用量	発作発現時の頓用吸入としての用法・用量	1回の発作発現における吸入可能回数	1日最高量
通常1回1吸入1日2回、症状に応じ1回4吸入1日2回まで。	1吸入行い、数分経過しても発作が持続する場合、さらに1吸入する。必要に応じてこれを繰り返す。	6吸入まで[注1)]。	通常合計8吸入まで、一時的に合計12吸入まで[注2)]。

注1) 用法・用量に関連する使用上の注意[本剤を維持療法に加えて頓用吸入としても使用する場合](3)を参照

注2) 維持療法及び頓用吸入としての使用の合計

2. **慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解**
   通常、成人には、1回2吸入(ブデソニドとして320μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として9μg)を1日2回吸入投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. **気管支喘息**
   (1) 症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量を投与し、必要に応じ吸入ステロイド剤への切り替えも考慮すること。
   (2) 発作治療薬(本剤の頓用吸入を含む)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求めるように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ので、本剤の維持用量の増量、あるいは全身性ステロイド剤等の他の適切な薬剤の追加を考慮すること。併用薬剤は症状の軽減に合わせて徐々に減量すること。
   (3) 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、用法・用量を超えて使用しないよう注意を与えること。
   (4) β刺激剤の薬理学的作用による症状(動悸、頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等)の発現等により本剤を治療上必要な用量まで増量できない場合は、他の治療法を考慮すること。

   [本剤を維持療法として使用する場合]
   発作に対しては、短時間作動型吸入β_2刺激剤等の適切な薬剤を使用すること。

   [本剤を維持療法に加えて頓用吸入としても使用する場合]
   (1) 本剤の頓用吸入は維持療法としての使用に追加して行うこと。本剤は頓用吸入のみに使用しないこと。
   (2) 発作に対しては原則として他の発作治療薬は用いず、本剤を使用すること。
   (3) 維持療法としての吸入に引き続き頓用吸入を行う場合は、維持療法と頓用吸入の合計で最大6吸入までとすること。
   (4) 1日使用量が合計8吸入を超える場合には、医療機関を受診するよう患者に注意を与えること。またこのような患者では、喘息の状態を再度評価し、患者が受けている喘息維持治療の内容についても検討を行うこと。
   (5) 維持療法として1回2吸入1日2回を超える用量を投与している場合は、発作発現時に本剤を頓用吸入で使用しないこと(1回2吸入1日2回を超える用量を投与している時に本剤を発作治療薬として頓用吸入した臨床経験がない)。
2. **慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解**
   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、用法・用量を超えて使用しないよう注意を与えること。

【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) 感染症の患者[ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。]
   (2) 甲状腺機能亢進症の患者[甲状腺ホルモンの分泌を亢進するおそれがある。]
   (3) 高血圧の患者[血圧を上昇させるおそれがある。]
   (4) 心疾患のある患者[β_1作用により症状を増悪させるおそれがある。]
   (5) 糖尿病の患者[グリコーゲン分解作用及びステロイドの作用により症状を増悪させるおそれがある。]
   (6) 低カリウム血症の患者[Na^+/K^+ ATPaseを活性化し細胞外カリウムを細胞内へ移動させることにより低カリウム血症を増悪させるおそれがある。]
   (7) 重度な肝機能障害のある患者[本剤の成分であるブデソニド及びホルモテロールはいずれも主に肝臓で代謝されるため血中濃度が上昇する可能性がある。]
2. **重要な基本的注意**
   (1) 喘息患者を対象とした国内臨床試験における本剤の1日最高量(1回4吸入1日2回(1280/36μg/日))の使用経験は少ないため、本剤を維持療法として使用する場合の最高用量(1回4吸入1日2回)の投与は慎重に行うこと。また喘息患者を対象とした国際共同臨床試験(日本人患者を含む)において、維持療法として定期吸入することに加えて頓用吸入する場合に、本剤の通常1日最高量である合計8吸入超の使用経験、及び発作発現時に1回6吸入した使用経験は少ないため、1日最高量の投与は慎重に行うこと。
   (2) 本剤の維持療法としての定期吸入は気管支喘息あるいは慢性閉塞性肺疾患の長期管理を目的としており、毎日規則正しく使用すること。

(3) 本剤の投与開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。特に、喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには原則として本剤は使用しないこと。
(4) 喘息悪化により気管支粘液の分泌が著しい患者には、全身性ステロイド剤等の併用を考慮すること。
(5) 以下の注意喚起を患者に与えること。
1) 本剤を維持療法として定期吸入する場合は、本剤の投与期間中に発現する発作に対しては、発作治療薬として短時間作動型吸入β_2刺激剤等の他の適切な薬剤を使用すること。
2) 本剤を維持療法に加えて頓用吸入としても使用する場合は、発作に対しては、原則として他の発作治療薬は用いず、本剤を使用すること。
(6) 本剤の投与期間中に発現する慢性閉塞性肺疾患の急性増悪に対しては、医療機関を受診するよう患者に注意を与えること。
(7) 喘息患者及び慢性閉塞性肺疾患患者において、感染を伴う症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法の強化と感染症の治療を考慮すること。
(8) 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起こすことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量すること。なお、慢性閉塞性肺疾患患者においても、投与中止により症状が悪化するおそれがあるので、観察を十分に行うこと。
(9) 全身性ステロイド剤と比較して可能性は低いが、本剤の高用量を長期間投与する場合には、副腎皮質機能低下等の全身作用が発現する可能性があるので、定期的に検査を行うことが望ましい。また、異常が認められた場合には、患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。
(10) 全身性ステロイド剤の減量は本剤吸入開始後症状の安定をみて徐々に行うこと。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずること。
(11) 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。
また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。
(12) 喘息患者において、本剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患であるChurg-Strauss症候群にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他のChurg-Strauss症候群症状（しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等）に注意すること。
(13) 全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、鼻炎、湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
(14) 過度に本剤の使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、用法・用量を超えて投与しないよう注意すること。

3. **相互作用**

ブデソニドは主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。また、ホルモテロールは主としてグルクロン酸抱合を受ける。

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
CYP3A4阻害剤 イトラコナゾール等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	CYP3A4による代謝が阻害されることにより、ブデソニドの血中濃度が上昇する可能性がある。（【薬物動態】の項参照）
カテコールアミン アドレナリン イソプレナリン等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがあるので、副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	併用により、アドレナリン作動性神経刺激の増大が起きる。そのため、不整脈を起こすことがある。
キサンチン誘導体 テオフィリン アミノフィリン等	低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値のモニターを行うことが望ましい。	キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下を増強することがある。
全身性ステロイド剤 プレドニゾロン ベタメタゾン等		全身性ステロイド剤及び利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強することが考えられる。
利尿剤 フロセミド等		
β遮断剤 アテノロール等	ホルモテロールの作用を減弱する可能性がある。	β受容体において競合的に拮抗する。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈剤 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。

4. **副作用**

気管支喘息

本剤を維持療法として定期吸入する治療法を検討した国内臨床試験において、安全性評価対象314例中58例（18.5%）に副作用が認められた。主な副作用は嗄声17例（5.4%）、筋痙攣9例（2.9%）、動悸8例（2.5%）、咽喉頭疼痛4例（1.3%）であった（承認時）。

本剤を維持療法として定期吸入することに加え、発作発現時（咳嗽、喘鳴、胸苦しさ、息切れ等の喘息症状）に頓用吸入する治療法を検討した国際共同臨床試験において、安全性評価対象1049例（日本人201例含む）中41例（3.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、口腔カンジダ症5例（0.5%）、動悸5例（0.5%）であった。日本人患者では201例中18例（9.0%）に副作用が認められ、主な副作用は、動悸3例（1.5%）、口腔咽頭痛2例（1.0%）、口腔咽頭不快感2例（1.0%）であった（用法・用量追加承認時）。

本剤の追加投与時の忍容性を検討した国内臨床試験において、安全性評価対象25例中8例（32.0%）に副作用が認められた。主な副作用は振戦3例（12.0%）、血中カリウム減少2例（8.0%）であった（用法・用量追加承認時）。

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）

国際共同臨床試験において、安全性評価対象636例（日本人147例含む）中27例（4.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、嗄声10例（1.6%）であった。日本人患者では147例中20例（13.6%）に副作用が認められ、主な副作用は、嗄声10例（6.8%）であった（効能・効果追加承認時）。

国内臨床試験において、安全性評価対象130例中33例（25.4%）に副作用が認められた。主な副作用は嗄声5例（3.8%）、肺炎5例（3.8%）であった（効能・効果追加承認時）。

(1) **重大な副作用**

1) **アナフィラキシー様症状**（1%未満）：アナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支攣縮、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等）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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2) **重篤な血清カリウム値の低下**（1%未満）：β_2刺激剤による重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。また、β_2刺激剤による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。さらに、低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。

(2) その他の副作用

	1～5%未満	1%未満
過敏症[注1)]		発疹、蕁麻疹、接触性皮膚炎、血管浮腫等の過敏症状
口腔・呼吸器	嗄声	咽喉頭の刺激感、口腔カンジダ症、咳嗽、感染、肺炎、気管支痙攣[注2)]
消化器		悪心
精神神経系		頭痛、振戦、神経過敏、激越、情緒不安、めまい、睡眠障害、抑うつ、行動障害
循環器		動悸、不整脈（心房細動、上室性頻脈、期外収縮等）、頻脈、狭心症、血圧上昇
筋・骨格系		筋痙攣
内分泌		高血糖
その他		皮膚挫傷

注1) このような症状があらわ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。

注2) 短時間作動型吸入β_2刺激剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。

発現頻度は国内臨床試験及び国際共同臨床試験（国際共同臨床試験は日本人患者を含む：効能・効果追加承認時）より算出し、これらの試験で認められなかった副作用については1%未満に記載した。

5. **高齢者への投与**

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. **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。
［ラットを用いた器官形成期毒性試験では、ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物として12/0.66μg/kg以上を吸入投与したときに、着床後胚損失率の増加、及び催奇形性作用が認められている。］

(2) 授乳中の婦人に対しては、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。
［ブデソニドはヒト乳汁に移行するが、乳児の血液中には検出されないことが報告されている。ホルモテロールはラット乳汁への移行が報告されている。］

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（国内での使用経験がない）。

8. **過量投与**

(1) ブデソニドの過量投与により副腎皮質系機能が低下することがあるので、このような場合には患者の症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。

(2) ホルモテロールフマル酸塩水和物の過量投与により、動悸、頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等、β刺激剤の薬理学的作用による全身作用が発現する可能性がある。また、重篤な症状として、血圧低下、代謝性アシドーシス、低カリウム血症、高血糖、心室性不整脈あるいは心停止等が発現する可能性がある。このような症状がみられた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9. **適用上の注意**

(1) 本剤は口腔内への吸入投与のみに使用すること。

(2) 吸入前：本剤の投与にあたって、吸入器の操作法、吸入法等を十分に説明すること。（「取扱い上の注意」の項参照）

(3) 吸入後：口腔カンジダ症又は嗄声の予防のため、本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること。ただし、うがいが困難な患者には、うがいではなく口腔内をすすぐよう指導すること。

10. **その他の注意**

(1) 他の長時間作動型吸入β_2刺激剤（サルメテロール（エアゾール剤））での米国大規模プラセボ対照試験において、以下の報告がある。
米国で実施された喘息患者を対象とした28週間のプラセボ対照多施設共同試験において、主要評価項目である呼吸器に関連する死亡と生命を脅かす事象の総数は、患者集団全体ではサルメテロール群とプラセボ群間に有意差は認められなかったものの、アフリカ系米国人の患者集団では、サルメテロール群に有意に多かった。また、副次評価項目の1つである喘息に関連する死亡数は、サルメテロール群に有意に多かった。なお、吸入ステロイド剤を併用していた患者集団では、主要及び副次評価項目のいずれにおいても両群の間に有意差は認められなかった。

(2) 外国における疫学調査で、吸入ステロイド剤投与によりまれに白内障が発現することが報告されている。

この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（DSU）医薬品安全対策情報 No.213（2012 年 10 月発行予定）」に掲載されます。
「医薬品医療機器情報提供ホームページ」（http://www.info.pmda.go.jp/）に最新添付文書並びに DSU が掲載されます。

＿下線部変更箇所

問合せ先
アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒531-0076　大阪市北区大淀中 1 丁目 1 番 88 号
0120-189-115　　Fax 06-6453-7376

アステラス製薬株式会社営業本部DIセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
0120-189-371

DI370 へ
SYM36003Z01