オーキシス 9 μg タービュヘイラー28 吸入
オーキシス 9 μg タービュヘイラー60 吸入
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアストラゼネカ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アストラゼネカ株式会社

1.4　特許状況

オーキシス®タービュヘイラー®

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

本邦における特許状況は、以下の通りである。

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

オーキシス®タービュヘイラー®

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次 2
略語及び専門用語一覧表 3
1.5.1 はじめに 4
1.5.2 慢性閉塞性疾患の治療における本剤の臨床的位置づけ 4
1.5.3 開発の経緯 5
1.5.3.1 起原又は発見の経緯及び海外における開発の経緯 5
1.5.3.2 本邦における開発の経緯 6
1.5.3.2.1 開発に至った背景 8
1.5.3.2.2 品質 8
1.5.3.2.3 非臨床試験 8
1.5.3.2.4 臨床試験 9
1.5.4 申請効能以外の開発状況 11

表目次

表 1 オーキシスタービュヘイラーの欧州相互認証方式による承認の経緯 5
表 2 臨床データパッケージ 9

図目次

図 1 本投与法に関する開発の経緯図 7

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease：慢性閉塞性肺疾患
JRS	Japan Respiratory Society（日本呼吸器学会）発行「COPD 診断と治療のためのガイドライン」
LABA	Long-acting β_2-agonists：長時間作用性β_2受容体刺激薬
LAMA	Long-acting inhaled anti-cholinergics：長時間作用性吸入抗コリン薬
SABA	Short-acting β_2-agonists：短時間作用性β_2刺激薬

1.5.1　はじめに

オーキシス®タービュヘイラー®（以下、本剤）は、ホルモテロールフマル酸塩水和物（以下、ホルモテロール）を、乾燥粉末吸入器を用いて吸入投与する製剤である。ホルモテロールは、β_2受容体刺激薬（以下、β_2刺激薬）であり長時間作用性 β_2刺激薬（以下、LABA）に分類されるが、吸入投与後の作用発現は 5 分以内に認められるため、短時間作用性β_2刺激薬（以下、SABA）と同程度に速やかで、少なくとも 12 時間効果が持続する。

ホルモテロールは、日本薬局方収載品目であり、1986 年より経口製剤（アトック®錠及びアトック®ドライシロップ）が市販されている。アトック®錠は「下記疾患の気道閉塞性障害に基づく呼吸困難など諸症状の緩解。気管支喘息、急・慢性気管支炎、喘息性気管支炎、肺気腫」、アトック®ドライシロップは「下記疾患の気道閉塞性障害に基づく呼吸困難など諸症状の緩解。気管支喘息、急性気管支炎、喘息性気管支炎」を効能・効果としている。アトック®錠及びアトック®ドライシロップは投与経路が経口であるため、気管支拡張の作用発現は吸入 SABA や吸入ホルモテロールの方が早い。ホルモテロールの吸入剤は、本邦では単剤としての承認は取得していないが、ブデソニド/ホルモテロールの配合剤であるシムビコート®タービュヘイラー®が気管支喘息の治療薬として 2009 年に承認されている。

本剤は 1996 年にスウェーデンで喘息の治療薬として相互認証方式（Mutual Recognition Procedure）で欧州連合において最初に承認され、2002 年には慢性閉塞性肺疾患（以下、COPD）の治療薬として承認された。2011 年 5 月末現在、本剤は約 90 カ国で承認されている。

今回、COPD 治療薬としての適応取得を目的として開発を進めた結果、日本人 COPD 患者における本剤の有効性及び安全性が確認されたため、以下の内容で本剤の製造販売承認申請を行うに至った。申請区分は新効能医薬品に該当する。

申請品目名	オーキシス 9 μg タービュヘイラー28 吸入 オーキシス 9 μg タービュヘイラー60 吸入
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
用法・用量	通常、成人には 1 回 1 吸入（ホルモテロールフマル酸塩水和物として 9 μg）を 1 日 2 回吸入投与する。

1.5.2　慢性閉塞性疾患の治療における本剤の臨床的位置づけ

日本呼吸器学会より発行されている「COPD 診断と治療のためのガイドライン 2009 年版（以下 JRS 2009）」によれば、COPD の治療は禁煙指導、薬物療法、呼吸リハビリテーション、酸素療法、換気補助療法及び外科療法がある。薬物療法は COPD 患者の症状の軽減と増悪の予防に有用であるとされており、さらに QOL や運動耐容能の向上にも有用であるため、積極的に行われるべきであるとされている。薬物療法の中心は気管支拡張薬であり、主に SABA、LABA 及び長時間作用性吸入抗コリン薬（以下、LAMA）が使用されている。これら気管支拡張薬は患者の重症度に応じて段階的に投与される。まず、症状の軽減を目的として SABA の要時吸入が行われ、

SABA の要時吸入で症状の管理が不十分な患者では LABA 又は LAMA の単剤の定期使用、又はそれらを併用した定期使用が推奨されている。

本剤は LABA として長時間（12 時間以上）の持続作用を示すだけでなく、効果の発現が SABA と同程度に速やか（COPD 患者において 5 分以内）であることが特徴であり、国内外の臨床試験において、COPD 患者の肺機能改善に加え症状改善が報告されている。また、吸入デバイスのタービュヘイラー®は、吸気流を利用して吸入する乾燥粉末吸入器であり、使用方法が簡便で、世界的に気管支喘息及び COPD 患者に広く受け入れられている。本邦ではブデソニドの乾燥粉末剤（パルミコート®タービュヘイラー®）並びにブデソニドとホルモテロールを有効成分とした配合剤の乾燥粉末吸入器（シムビコート®タービュヘイラー®）としてタービュヘイラー®製剤が承認されており、気管支喘息患者に広く使用されている。

以上のとおり、本剤は SABA の様に速やかな作用発現並びに LABA としての長時間持続作用を示し、また吸入が簡便であることから、本邦において COPD 治療における新たな選択肢として有用な薬剤になると考えられる。

1.5.3　開発の経緯

1.5.3.1　起原又は発見の経緯及び海外における開発の経緯

ホルモテロールは山之内製薬（現アステラス製薬）によって、β_2 受容体選択性の高い経口β_2 刺激薬として開発された。本邦では 1986 年より錠剤及びドライシロップ製剤（各々アトック®錠及びアトック®ドライシロップ）として市販されており、アトック®錠は「下記疾患の気道閉塞性障害に基づく呼吸困難など諸症状の緩解。気管支喘息、急・慢性気管支炎、喘息性気管支炎、肺気腫」、アトック®ドライシロップは「下記疾患の気道閉塞性障害に基づく呼吸困難など諸症状の緩解。気管支喘息、急性気管支炎、喘息性気管支炎」を効能・効果とし、本邦にて既に広範囲な臨床使用経験がある。

吸入製剤としては、気管支喘息患者へ吸入投与した試験においてホルモテロールの長時間作用性が確認されたことから、Novartis 社によって乾燥粉末吸入製剤である Foradil® Aerolizer®が開発され、1990 年にスイスで初めて承認された。その後、乾燥粉末吸入器（タービュヘイラー）を吸入デバイスとする本剤が Astra 社（現 AstraZeneca 社）によって開発され、1996 年にスウェーデンで最初に承認された。その後、欧州においては表 1 の経緯で追加承認された。本剤は 2011 年 5 月末現在、約 90 カ国で承認されている。

表 1　オーキシスタービュヘイラーの欧州相互認証方式による承認の経緯

承認年	承認内容
1996	4.5 μg 製剤及び 9 μg 製剤が、吸入ステロイドによる治療でコントロール不良の成人喘息を適応として承認 1日最高用量は36 μg
1999	4.5μg 製剤及び 9 μg 製剤が、吸入ステロイド及び本剤による定期的治療中に症状改善のために一時的な増量が必要となった喘息患者に対して本剤を追加吸入する用法について承認

表 1　　オーキシスタービュヘイラーの欧州相互認証方式による承認の経緯

承認年	承認内容
2001	4.5 μg 製剤と 9 μg 製剤が、6 歳以上の小児患者の定期的治療薬として承認 小児における 1 日最大用量は 18 μg
2002	4.5 μg 製剤と 9 μg 製剤が、運動誘発性気管支収縮の予防を適応として承認 通常の用法用量における 1 日最高用量を超えないこと
2002	4.5 μg 製剤と 9 μg 製剤が、COPD 患者の気管支閉塞性症状の改善を適応として承認。本承認は、定期的療法とともに、本剤による定期的治療中に症状改善のために一時的な増量が必要となった COPD 患者に対して本剤を追加吸入する用法を含む
2004	4.5 μg 製剤と 9 μg 製剤が、気管支喘息患者を対象に吸入ステロイドの定期的治療に加えて、症状に応じて本剤を追加吸入する用法について承認

1.5.3.2　本邦における開発の経緯

本邦における開発の経緯図を図 1 に記載する。

図 1　　本投与法に関する開発の経緯図

	CTD 項番号	試験項目	[redacted]
品質	3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	
	3.2.P.5.4	ロット分析	
	3.2.P.8	安定性試験	
臨床	日本人患者を対象とした臨床試験（国際共同試験を含む）		
	5.3.5.1.1	国内第 II 相試験	
	5.3.5.1.2	国際共同第 III 相試験	
	5.3.5.2.1	国内長期投与試験	

図中の数字は月を示す

1.5.3.2.1　開発に至った背景

本邦における開発の背景については第 2 部 2.5.1.3 項を参照のこと。

1.5.3.2.2　品質

本剤は、有効成分であるホルモテロールを[redacted]し、賦形剤の乳糖水和物を加えて[redacted]し、タービュヘイラー®に充填した乾燥粉末吸入剤である。患者が自らの吸気で吸入することにより薬剤が肺に到達するよう設計されており、持ち運びは容易で、簡便に使用することが可能であり、容器は患者が正しく口にくわえられる形状となっている。1 本の本剤から複数回吸入可能な製剤となっている。

本剤の製剤開発は、既に海外で販売されている Oxis Turbuhaler の処方及び製造方法を基に行った。海外においては 1 吸入当たりのホルモテロールの投与量が 4.5 μg と 9 μg の 2 力価の製剤が存在している。本邦においては 9 μg の製剤の販売を目的とし、総吸入回数（表示吸入回数）が 28 回及び 60 回の 2 製剤を医薬品製造販売承認申請した。

また、海外において Oxis Turbuhaler は[redacted]のタービュヘイラーとして販売しているが、本邦においては、ホルモテロールを有効成分の 1 つとして含有するシムビコート®タービュヘイラー®が[redacted]のタービュヘイラーを使用しており、広範囲な臨床使用経験を有している。よって、本剤も[redacted]のタービュヘイラーを用いて開発を行った。

1.5.3.2.3　非臨床試験

吸入デバイスとしてタービュヘイラーを用いたホルモテロールとブデソニドとの配合剤であるシムビコートタービュヘイラーが 2009 年 10 月に本邦で承認されており、当該承認申請時にホルモテロールの非臨床試験成績については提出済みである（第 1 部 1.13 項参照）。

なお、本剤の製造販売承認申請の申請区分は新効能医薬品に該当するが、以下の理由から効力を裏付ける試験を実施しなかった。

COPD の薬物療法の中心は気管支拡張薬であり、主に SABA、LABA 及び LAMA が使用されている（1.5.2 項参照）。ホルモテロールは LABA に分類され、強力で高い選択性を有する β_2 刺激薬であり、吸入投与時に強力で持続性の気管支拡張作用を示し、作用発現も速やかである。ホルモテロールは、β_2 受容体に対してほぼ完全なアゴニストで、吸入ホルモテロールの薬効薬理作用は気道平滑筋の弛緩によるものである。

本剤は、主に白人の健康被験者、気管支喘息及び COPD 患者を対象として検討された広範な臨床試験及び臨床薬理試験で得られた試験成績に基づいて、欧州及び他の諸外国において COPD 患者の定期的治療薬として承認された。

本剤のβ_2 受容体に対する選択性及び親和性、並びに、気管支拡張作用の効力、発現及び持続性について評価した社内試験成績及び研究報告は、気管支喘息の治療薬としたシムビコートタービュヘイラーの承認申請時に「効力を裏付ける試験の成績」の項で報告した（第 1 部 1.13 項参照）。

以上より、ホルモテロールの薬効薬理作用である気道平滑筋の弛緩作用については既に報告されており、COPD の治療においても同様の作用機序に基づいている。また、臨床試験で得られた成績において非臨床試験を行って確認する必要のある懸念事項は認められていない。さらに、臨床試験及び市販後の臨床使用における本剤の多数の使用経験から、吸入ホルモテロールは、

COPD 患者で症状を軽減し、肺機能を改善するのに有効であることが示されている。したがって、本申請において、吸入ホルモテロールに関して新たに「効力を裏付ける試験」を実施する必要はないと考えた。

以上より、本申請時において新たな非臨床試験は実施していない。

1.5.3.2.4　臨床試験

今回の申請に伴う臨床データパッケージを表 2 に示した。日本人 COPD 患者を対象とした 3 つの臨床試験（うち、1 試験は国際共同試験）を評価資料として提出し、本剤の有効性及び安全性を裏付けるため海外で実施された非日本人を対象した 4 つの臨床試験を参考資料として提出する。

なお、ホルモテロールの薬物動態に関してはシムビコートタービュヘイラーの承認申請時に提出済みである（第 1 部 1.13 項参照）。よって、本申請のために新たな薬物動態試験は実施していない。

表 2　臨床データパッケージ

試験番号 CTD 番号	試験の相 提出目的	試験デザイン	対象 症例数	用法・用量 投与期間	実施 期間
評価資料					
D5892C00001 5.3.5.1.1	第 II 相 有効性/ 安全性	二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 4 期クロス オーバー	日本人 COPD 患者 36 例	被験薬： OT 4.5 μg bid (4.5 μg 1 回 1 吸入 1 日 2 回)、 OT 9 μg bid (4.5 μg 1 回 2 吸入 1 日 2 回)、 OT 18 μg bid (9 μg 1 回 2 吸入 1 日 2 回)、 対照薬：プラセボ 投与期間：4 期×7 日反復投与	20[redacted] ～ 20[redacted]
D5122C00001 5.3.5.1.2	第 III 相 有効性/ 安全性	二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間	日本人及び 欧州人 COPD 患者 613 例 ［324 例］[1)]	被験薬： OT 4.5 μg bid (4.5 μg 1 回 1 吸入 1 日 2 回)、 OT 9 μg bid (4.5 μg 1 回 2 吸入 1 日 2 回)、 対照薬：プラセボ 投与期間：12 週	2007.12 ～ 2009.4
D5122C00002 5.3.5.2.1	第 III 相 安全性/ 有効性	オープン 無作為割付 並行群間	日本人 COPD 患者 251 例	被験薬： OT 9 μg bid [2)] (9 μg 1 回 1 吸入 1 日 2 回) 比較参照薬：COPD 標準治療 投与期間：52 週	2009.12 ～ 2011.7
参考資料					
SD-037-0497 5.3.5.1.3	第 II 相 有効性/	二重盲検 無作為割付	COPD 患者	被験薬： OT 4.5 μg bid	19[redacted] ～

表 2　　臨床データパッケージ

試験番号 CTD 番号	試験の相 提出目的	試験デザイン	対象 症例数	用法・用量 投与期間	実施 期間
	安全性	実薬/ プラセボ対照 5 期クロス オーバー	35 例	(4.5 µg 1 回 1 吸入 1 日 2 回)、 OT 9 µg bid (9 µg 1 回 1 吸入 1 日 2 回)、 OT 18 µg bid (9 µg 1 回 2 吸入 1 日 2 回) 対照薬： IP 80 µg tid、 プラセボ 投与期間：5 期×7 日反復投与	19[redacted].[redacted]
SD-037-0399 5.3.5.1.4	第 III 相 有効性/ 安全性	二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間	COPD 患者 692 例	被験薬： OT 4.5 µg bid (4.5 µg 1 回 1 吸入 1 日 2 回) OT 9 µg bid (9 µg 1 回 1 吸入 1 日 2 回) OT 18 µg bid (9 µg 1 回 2 吸入 1 日 2 回) 対照薬：プラセボ 投与期間：12 週	19[redacted].[redacted] ～ 19[redacted].[redacted]
SD-037-0709 5.3.5.1.5	第 III 相 有効性/ 安全性	二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間	COPD 患者 657 例	被験薬： OT 9 µg bid (9 µg 1 回 1 吸入 1 日 2 回) 対照薬：プラセボ 投与期間：6 カ月（26 週） （+ 3 週 follow-up） 注) 投与群 [3]は以下の 3 群： OT 9 µg bid + TT 0.5 mg prn OT 9 µg bid + OT 4.5 µg prn プラセボ bid + TT 0.5 mg prn	20[redacted].[redacted] ～ 20[redacted].[redacted]
D5127C00001 5.3.5.1.6	第 II 相 有効性/ 安全性	二重盲検 無作為割付 実薬/ プラセボ対照 クロスオーバー	COPD 患者 109 例	被験薬：OT 9 µg 対照薬： SD 50 µg、 プラセボ 投与期間：単回	2010.1 ～ 2010.5

bid：1 日 2 回投与、prn：要時吸入、tid：1 日 3 回投与、
OT：オーキシス®タービュヘイラー®、TT：テルブタリンタービュヘイラー®、
IP：イプラトロピウムの加圧式定量噴霧吸入製剤、SD：サルメテロールの乾燥粉末吸入製剤
1)　当試験は国際共同試験として実施した。被験者数のうち日本人を内数で示している。
2)　全身性βアドレナリン作用による許容できない忍容性上の問題が認められた場合には、治験責任医師の判断で 4.5 µg 1 日 2 回に減量することを可能とした。

3)　各投与群における定期的治療（プラセボ又は OT 9 μg 1 日 2 回）とレスキュー薬（TT 0.5 mg 又は OT 4.5 μg 要時吸入）の組合せを示す。

1.5.4　申請効能以外の開発状況

本邦において本剤の申請効能以外の開発は特に実施していない。ホルモテロール/ブデソニドの配合剤であるシムビコートタービュヘイラー（治験成分記号 ST）について、慢性閉塞性肺疾患の効能追加及び成人気管支喘息の新用法及び新用量の追加を目的として開発中である。

1.6　外国における使用状況等に関する資料

オーキシス®タービュヘイラー®

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次 2
1.6.1　外国における使用状況 3
1.6.2　主要国の添付文書の概要 3
1.6.3　添付資料一覧 8

表目次

表 1　主要国の承認状況 3
表 2　主要国の添付文書の概要 3

1.6.1　外国における使用状況

2011 年 5 月末日現在、約 90 カ国にて承認されている。主要国での承認状況の詳細を表 1 に示した。

表 1　主要国の承認状況

国名	販売名	承認年月日
スウェーデン	Oxis Turbuhaler, 9 micrograms/dose, inhalation powder	1996 年 10 月 14 日
イギリス	Oxis Turbohaler 12, inhalation powder	1997 年 3 月 26 日

1.6.2　主要国の添付文書の概要

主要国の添付文書の概要を表 2 に示す。なお、各国の添付文書原文（スウェーデンに関しては英訳版を含む）、英文、企業中核データシートは添付資料とした。

表 2　主要国の添付文書の概要

国名	スウェーデン	イギリス
販売名	Oxis Turbuhaler, 9μg/用量, 吸入用粉末	Oxis Turbohaler 12, 吸入用粉末
効能・効果	本剤は、ステロイドによる適切な治療が十分ではない喘息患者において、吸入ステロイド維持治療への追加併用療法として、気管支閉塞症状の緩解及び運動誘発性症状の予防を適応とする。また、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者における気管支閉塞症状の緩解も適応とする。	
用法・用量	1 週間に 2 日を超えて通常使用量を超える用量が必要になった場合は、疾患コントロールが最適ではない兆候であり、維持療法を再評価すること。 6 歳未満の小児では安全性及び有効性のデータが不十分であるため、本剤の使用は推奨されていない。 ***<u>喘息：</u>*** 喘息の場合、本剤は 1 日 1 回又は 1 日 2 回（定期吸入）使用可能であり、急性の気管支閉塞症状を軽減するための「発作治療薬」としても使用可能である。 ***18 歳を超える成人：*** *発作治療*：急性気管支閉塞症状の軽減には 1 吸入 *定期吸入*：1 吸入を 1 日 1 回又は 1 日 2 回。患者によっては 2 吸入 1 日 1 回又は 1 日 2 回が必要になる場合がある。 *運動誘発性気管支収縮の予防*：運動前に 1 吸入 定期吸入の 1 日用量は 4 吸入を超えないこととするが、一時的であれば 24 時間以内に最大 6 吸入まで使用可能である。 1 回あたり 3 吸入を超えて使用しないこと。 ***6 歳以上の小児及び青少年患者：*** *発作治療*：急性気管支閉塞症状の軽減には 1 吸入	

表 2　　主要国の添付文書の概要

国名	スウェーデン	イギリス
	定期吸入：1 吸入を 1 日 1 回又は 1 日 2 回。 *運動誘発性気管支収縮の予防*：運動前に 1 吸入 定期吸入の 1 日用量は 2 吸入を超えないこととするが、一時的であれば 24 時間以内に最大 4 吸入まで使用可能である。1 回あたり 1 吸入を超えて使用しないこと。 ***COPD：*** *定期吸入*：1 吸入を 1 日 1 回又は 1 日 2 回。 定期吸入の 1 日用量は 2 吸入を超えないこと。 必要な場合は、症状の緩解のために上記の定期吸入の処方量を超えて追加吸入が可能であり、その場合の 1 日最大投与量は 4 吸入（定期吸入＋追加吸入）とする。1 回あたり 2 吸入を超えて使用しないこと。 *特殊患者群*：高齢者に対する特別の用量設定はない。肝障害又は腎障害患者に対する本剤の使用についてはデータがない。 *注！*低い力価の製剤も利用可能。 本剤は吸気により放出される。すなわち患者がマウスピースを介して吸気した際に、薬剤が吸気とともに気道に放出される。 *注！*最適な用量が得られるように、患者にはマウスピースから強く深く息を吸い込むように指導することが重要である。 マウスピースを決して噛まないように、また、吸入器が損傷したりマウスピースがはずれた場合には吸入器を決して使用しないよう、患者に指導することが重要である。 放出される薬物量が少量のため、本剤使用時に患者は薬の味や使用感を感じないことがある。 詳細な使用説明は、各吸入器に同梱されている。	
禁忌	ホルモテロール又は乳糖（少量の乳蛋白を含有）に対する過敏症	
使用上の注意	本剤は喘息の初回治療として使用しないこと（初回治療としては十分ではない）。 長時間作用性β_2刺激薬が必要な喘息患者は、ステロイドによる最適な抗炎症維持療法も受けること。本剤導入後に症状が軽減しても、抗炎症療法は継続するように患者に指示すること。症状が持続する場合又はβ_2刺激薬による治療の増加が必要な場合は、原疾患の悪化が考えられ、維持療法の再評価が必要である。 吸入ステロイドで喘息症状の適切なコントロールが得られない場合に、追加療法として本剤を開始可能であるが、喘息の急性重症増悪時又は重大な悪化や急性の喘息悪化が認められる場合には本剤の投与を開始しないこと。 本剤による治療中に重篤な喘息関連の有害事象や増悪が発現することがある。患者には治療を続けるように指示するとともに、もし本剤開始後も喘息症状がコントロールされないか悪化する場合には診察を受けるように指示すること。喘息症状が一旦コントロールされたら、本剤の用量を徐々に減量することを考慮すること。治療をステップダウンする際には定期的に患者を再評価することが重要である。本剤の最小有効用量を使用すること。	

表 2　　主要国の添付文書の概要

国名	スウェーデン	イギリス
	一日最高用量を超えないこと。成人喘息患者では 36μg/日、小児喘息患者では 18μg/日及び COPD 患者では 18μg/日を超える高用量の定期吸入時の長期安全性は確立されていない。 適切な維持療法を行っているにもかかわらず、運動誘発気管支収縮の予防目的で毎週数回にわたり薬剤が頻繁に必要となる場合（予防目的、ステロイド及び長時間作用性β_2 刺激薬等）は喘息コントロールが最適ではないことが示唆されるため、喘息治療の再評価及びコンプライアンスの評価が必要である。 甲状腺中毒症、褐色細胞腫、肥大型閉塞性心筋症、特発性大動脈弁下狭窄、重症高血圧、動脈瘤、及び、虚血性心疾患、頻脈性不整脈、重症心不全等のその他の重度心血管系疾患を有する患者に投与する場合は、慎重に行うこと。 ホルモテロールが QTc 間隔を延長させるおそれがある。QTc 間隔が延長している患者及び QTc 間隔に影響する薬剤の投与をうけている患者に投与する場合は、慎重に行うこと。 β_2 刺激薬の高血糖作用により、糖尿病患者では最初に追加的な血糖モニタリングを行うことが推奨される。 β_2 刺激薬の投与により重篤な低カリウム血症が生じるおそれがある。本リスクは低酸素症により増加する可能性があるので、急性重症喘息では特に注意することが推奨される。キサンチン誘導体、ステロイド及び利尿剤との併用によりカリウム低下作用が増強するおそれがある。したがって、血清カリウム値をモニタリングすること。 他の吸入療法と同様に、気管支痙攣が発現する可能性を考慮すること。発現した場合は、投与をただちに中止し、他の治療を開始すること。 本剤は、各 delivered dose あたり 441μg（各 metered dose あたり 588μg）の乳糖水和物を含有する。通常、この含有量は乳糖不耐の患者に問題にならない。まれな遺伝子疾患であるガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症の患者は本剤を使用しないこと。 6 歳未満の小児では、十分な投与経験がないため、本剤を投与しないこと。	
薬物相互作用及びその他の相互作用	本剤を用いた相互作用試験は特に実施していない。 他のβ刺激薬やエフェドリン等の交感神経様作用薬との併用により、本剤の望ましくない作用が増強するおそれがあり、用量調整が必要になることがある。 キサンチン誘導体、ステロイド又はチアジド系利尿薬やループ利尿薬等の利尿薬との併用により、β刺激薬でまれにみられるカリウム低下作用が増強されるおそれがある。低カリウム血症は、ジギタリス配糖体を使用中の患者で不整脈発現傾向を増加させるおそれがある。 理論上、QTc 間隔を延長させることが既知の他剤との併用により、ホルモテロールとの薬力学的相互作用が生じ、心室性不整脈のリスクが増加するリスクがある。それらの薬剤には抗ヒスタミン薬（テルフェナジン、アステミゾール、ミゾラスチン等）、抗不整脈薬（キニジン、ジソピラミド、プロカイナミド等）、エリスロマイシン及び三環系抗うつ剤が含まれる。 ハロゲン化炭化水素による麻酔を併用している患者では、不整脈のリスクが高	

表 2　　主要国の添付文書の概要

国名	スウェーデン	イギリス
	まる。 抗コリン薬によりホルモテロールの気管支拡張作用が増強することがある。 β遮断薬は本剤の作用を減弱又は阻害しうるため、やむをえない理由がない限りは本剤とβ遮断薬（点眼剤を含む）の併用はしないこと。	
望ましくない作用	振戦や動悸等のβ_2刺激薬の投与による主な有害事象は概して軽度であり、投与数日以内に消失する。 ホルモテロールに関連する副作用を器官別・頻度別に下記に示す。発現頻度の定義は以下のとおり：非常に高い（1/10）、高い（1/100～<1/10）、やや低い（1/1000～<1/100）、まれ（1/10000～<1/1000）、非常にまれ（<1/10000） 心臓障害：高い：動悸 心臓障害：やや低い：頻脈 心臓障害：まれ：心房細動、上室性頻脈、 期外収縮等の心不整脈 心臓障害：非常にまれ：狭心症、QTc 間隔延長 胃腸障害：まれ：悪心 免疫系障害：まれ：気管支痙攣、発疹、蕁麻疹、そう痒症等の過敏症 代謝および栄養障害：まれ：低カリウム血症 代謝および栄養障害：非常にまれ：高血糖 筋骨格系および結合組織障害：やや低い：筋痙攣 神経系障害：高い：頭痛、振戦 神経系障害：非常にまれ：味覚障害、浮動性めまい 精神障害：やや低い：激越、落ち着きのなさ、睡眠障害 血管障害：非常にまれ：血圧の変化 他の吸入療法と同様に、非常にまれに気管支痙攣が起こることがある。 β_2刺激薬の投与により、インスリン、遊離脂肪酸、グリセロール、ケトン体の血中濃度が増加することがある。 賦形剤である乳糖には少量の乳蛋白が含まれる。これによりアレルギー反応が起こることがある。	
妊婦・授乳婦への投与	妊婦へのホルモテロールの使用については適切なデータがない。動物試験では、ホルモテロールの投与により着床数減少、出生直後の生存出生児数の減少及び出生時体重の減少が認められた。これらの影響は、本剤を臨床使用時に到達する曝露量よりも非常に高い全身曝露量で認められた。喘息コントロールが必要であり、母親にとってのベネフィットが胎児に対して考えられるいかなるリスクよりも上回る場合には、妊娠のどのステージにおいても本剤の使用を考慮することができる。ヒトに対するリスクの可能性は不明である。	

表 2　　主要国の添付文書の概要

国名	スウェーデン	イギリス
	ホルモテロールがヒトの母乳に移行するかは不明である。ラットでは、母乳に少量のホルモテロールが検出された。授乳婦への本剤の投与は、母親にとってのベネフィットが、子供に対して考えられるいかなるリスクよりも上回る場合にのみ考慮すること。	
運転・機械の操作能力への影響	本剤は運転・機械の操作能力に影響しない。	
過量投与	過量投与の管理に関する臨床経験は限られている。過量投与の場合、β_2 刺激薬に典型的な影響（振戦、頭痛、動悸）が現れると考えられる。孤立例として報告された症状は頻脈、高血糖、低カリウム血症、QTc 間隔延長、不整脈、悪心及び嘔吐であった。支持療法及び対症療法を適用する。 心選択的なβ遮断薬については、気管支痙攣が生じる可能性があるので、極めて慎重に行う場合に限り、投与を考慮してもよい。血清中カリウム値をモニタリングすること。	

1.6.3　　添付資料一覧

1. スウェーデンの添付文書（2010 年 9 月版、英訳版）
2. スウェーデンの添付文書（2010 年 9 月版、原文）
3. イギリスの添付文書（2010 年 8 月版、原文）
4. 企業中核データシート（CCDS）（20[redacted]年 [redacted]月版）

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Oxis Turbuhaler, 9 mikrogram/dos, inhalationspulver

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje avgiven dos (den dos som lämnar munstycket) från Oxis Turbuhaler innehåller 9 mikrogram formoterolfumaratdihydrat. Motsvarande uppmätta dos är 12 mikrogram.
Hjälpämne: Laktosmonohydrat 441 mikrogram per avgiven dos (motsvarande uppmätta dos är 588 mikrogram).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver.
Vitt pulver.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Oxis Turbuhaler ges som tillägg till underhållsbehandling med inhalerad kortikosteroid för lindring av bronkobstruktiva symtom och förebyggande av ansträngningsutlösta symtom till patienter med astma när adekvat behandling med kortikosteroider inte är tillräckligt. Oxis Turbuhaler ges också för lindring av bronkobstruktiva symtom till patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

4.2 Dosering och administreringssätt

Användning av högre doser än vad som vanligen behövs för en patient i mer än 2 dagar per vecka är ett tecken på suboptimal sjukdomskontroll och underhållsbehandlingen bör omvärderas.

Oxis Turbuhaler rekommenderas inte till barn under 6 år beroende på otillräckliga data avseende säkerhet.

Astma:
Vid astma kan Oxis Turbuhaler användas en eller två gånger dagligen (underhållsbehandling) och som vid behovsmedicinering för anfallskupering vid akuta bronkobstruktiva symtom.

Vuxna > 18 år:
Anfallskupering: 1 inhalation för att häva akuta bronkobstruktiva symtom.
Underhållsbehandling: 1 inhalation en eller två gånger per dygn. Vissa patienter kan behöva 2 inhalationer en eller två gånger per dygn.
Förebyggande av ansträngningsutlöst bronkkonstriktion: 1 inhalation före ansträngning.

Dygnsdosen för underhållsbehandling bör inte överstiga 4 inhalationer, men tillfälligt kan upp till maximalt 6 inhalationer tillåtas under 24 timmars period.
Mer än 3 inhalationer ska ej tas vid samma tillfälle.

Barn och ungdomar från 6 år:
Anfallskupering: 1 inhalation för att häva akuta bronkobstruktiva symtom.
Underhållsbehandling: 1 inhalation en eller två gånger per dygn.
Förebyggande av ansträngningsutlöst bronkkonstriktion: 1 inhalation före ansträngning.

Dygnsdosen för underhållsbehandling bör inte överstiga 2 inhalationer, men tillfälligt kan upp till maximalt 4 inhalationer tillåtas under en 24-timmars period. Mer än 1 inhalation ska inte tas vid samma tillfälle.

KOL:
Underhållsbehandling: 1 inhalation en eller två gånger per dygn. Dygnsdosen för underhållsbehandling bör inte överstiga 2 inhalationer.

Vid behov kan, utöver underhållsdoseringen, ytterligare inhalationer tas för lindring av symtom upp till en sammanlagd dygnsdos av 4 inhalationer (underhålls- och vid behovsdosering sammantaget). Mer än 2 inhalationer ska ej tas vid samma tillfälle.

Särskilda patientgrupper
Till äldre patienter krävs ingen dosjustering. Det finns inga data om hur Oxis Turbuhaler ska användas till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se även avsnitt 5.2).

OBS! En lägre styrka finns också tillgänglig.

Oxis Turbuhaler är inandningsdriven vilket betyder, att när patienten andas in genom munstycket följer substansen med den inandade luften ner i luftvägarna.

OBS! Det är viktigt att instruera patienten att andas in kraftfullt och djupt genom munstycket för att försäkra att dosen blir optimal.

Det är viktigt att instruera patienten att inte tugga eller bita på munstycket och att inte använda inhalatorn om den blivit skadad eller om munstycket lossats.

Det är möjligt, att patienten inte smakar eller känner någon medicin, när Oxis Turbuhaler används, vilket beror på att så liten mängd substans dispenseras.

En utförlig beskrivning finns i varje förpackning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot formoterol eller mot laktos (vilket innehåller små mängder mjölkprotein).

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Oxis Turbuhaler ska inte användas (och är inte tillräckligt) som förstahandsläkemedel vid behandling av astma. Astmapatienter, som behöver behandling med långverkande beta$_2$-

agonister, ska också ha optimal antiinflammatorisk underhållsbehandling med kortikosteroider.
Patienterna ska instrueras att fortsätta ta sin antiinflammatoriska medicin efter start av behandling med Oxis Turbuhaler, även när symtomen minskar. Om symtomen kvarstår eller behandlingen med beta$_2$-agonister behöver ökas, tyder detta på att grundsjukdomen försämrats och en omvärdering av underhållsbehandlingen ska göras. Även om behandling med Oxis Turbuhaler kan introduceras som tilläggsbehandling när inhalationskortikosteroider inte är tillräckliga för adekvat astmakontroll, ska inte behandling med Oxis Turbuhaler påbörjas under en akut svår astmaexacerbation eller vid en akut eller markant försämring av astman.

Allvarliga astmarelaterade biverkningar och exacerbationer kan inträffa under behandling med Oxis Turbuhaler. Patienter ska uppmanas att fortsätta behandlingen men samtidigt rådgöra med läkare om astmasymtomen kvarstår eller försämras efter initiering av behandling med Oxis Turbuhaler. När symtomen är under kontroll bör man överväga en gradvis nedtrappning av dosen. Regelbunden uppföljning av patienterna även under nedtrappningen är viktigt. Den lägsta effektiva dosen ska användas.

Den maximala dygnsdosen bör inte överskridas. Säkerhet vid långtidsbehandling har inte fastställts med doser högre än 36 mikrogram/dygn för vuxna astmapatienter, 18 mikrogram/dygn för barn med astma samt 18 mikrogram/dag för patienter med COPD.

Frekvent behov av medicinering (d v s profylaktisk behandling mot ansträngningsutlöst bronkkonstriktion med till exempel kortikosteroider och långverkande beta$_2$-agonister) flera gånger varje vecka, trots en adekvat underhållsbehandling, kan vara ett tecken på suboptimal astmakontroll och motivera en omvärdering av astmabehandlingen och en utvärdering av compliance.

Försiktighet ska iakttagas vid behandling av patienter med tyreotoxikos, feokromocytom, hypertrof obstruktiv kardiomyopati, idiopatisk subvalvulär aortastenos, allvarlig hypertoni, aneurysm eller annan allvarlig hjärtsjukdom som ischemisk hjärtsjukdom, takyarytmi eller svår hjärtsvikt.

Formoterol kan orsaka förlängning av QTc-intervallet. Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med förlängt QT_c-intervall och av patienter som behandlas med läkemedel som påverkar QT_c-intervallet (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Beroende på den hyperglukemiska effekten av beta$_2$-agonister rekommenderas utökade blodglukosmätningar initialt hos patienter med diabetes.

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid beta$_2$-agonist terapi. Särskild försiktighet rekommenderas vid akut, svår astma eftersom den därmed förknippade risken kan förstärkas vid hypoxi. Hypokalemin kan potentieras vid samtidig behandling med xantinderivat, steroider och diuretika. Serumkaliumnivån ska därför hållas under uppsikt.

Som vid annan inhalationsterapi ska risken för paradoxal bronkospasm övervägas. Om det inträffar, ska behandlingen avbrytas omedelbart och alternativ terapi påbörjas (se avsnitt 4.8).

Oxis Turbuhaler innehåller laktosmonohydrat 441 mikrogram per avgiven dos (motsvarande 588 mikrogram per uppmätt dos). Denna mängd orsakar normalt inte problem hos laktosintoleranta personer. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Barn under 6 år ska inte behandlas med Oxis Turbuhaler eftersom inte tillräcklig erfarenhet finns för denna grupp.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier har utförts med Oxis Turbuhaler.

Samtidig behandling med andra sympatomimetiska substanser såsom andra $beta_2$-agonister eller efedrin kan potentiera oönskade effekter av Oxis Turbuhaler och dostitrering kan behövas.

Samtidig behandling med xantinderivat, kortikosteroider eller diuretika såsom tiazider och loopdiuretika kan potentiera en sällsynt hypokalemisk effekt av $beta_2$-agonister. Hypokalemi kan öka benägenheten för hjärtarytmi hos patienter som behandlas med digitalisglukosider.

Det finns en teoretisk risk att samtidig användning med andra läkemedel som konstaterats förlänga QTc-intervallet kan ge upphov till en farmakodynamisk interaktion med formoterol och öka en möjlig risk för ventrikulära arytmier. Exempel på sådana läkemedel är vissa antihistaminer (t ex terfenadin, astemisol, mizolastin), vissa antiarrytmika (t ex kinidin, disopyramid, prokainamid), erytromycin och tricykliska antidepressiva.

Det finns en ökad risk för arytmier hos patienter som ges anestesi med halogenerade vätekarbonater.

Den bronkdilaterande effekten av formoterol kan förstärkas genom samtidig användning av antikolinerga läkemedel.

Beta-adrenerga blockerare kan försvaga eller upphäva effekten av Oxis Turbuhaler. Oxis Turbuhaler ska därför inte ges tillsammans med beta-adrenerga blockerare (inklusive ögondroppar) såvida ej tvingande skäl föreligger.

4.6 Graviditet och amning

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med formoterol saknas. I djurförsök har formoterol orsakat implantationsförluster samt minskad tidig postnatal överlevnad och födelsevikt. Effekterna uppträdde vid betydligt högre systemexponeringar än de som uppnåtts under klinisk användning av Oxis Turbuhaler. Behandling med Oxis Turbuhaler kan övervägas under hela graviditeten om den behövs för att upprätthålla astmakontroll och om den förväntade fördelen för modern överväger eventuella risker för fostret. Risken för människa är okänd.

Det är inte känt, om formoterol passerar över i human bröstmjölk.

Hos råttor har små mängder formoterol uppmätts i bröstmjölk. Behandling med Oxis Turbuhaler av ammande kvinnor bör endast övervägas om den förväntade fördelen för modern överväger eventuella risker för barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Oxis Turbuhaler påverkar ej förmågan att köra bil eller att använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De mest frekvent rapporterade biverkningar vid beta$_2$-agonistbehandling, såsom tremor och palpitationer, är vanligtvis milda och försvinner efter några dagars behandling.
Biverkningar associerade till formoterol, klassade efter organklasser och frekvens, anges nedan. Biverkningsfrekvenser rangordnas enligt följande: Vanliga (>1/100, <1/10), Mindre vanliga (>1/1000, <1/100), Sällsynta (>1/10000, <1/1000), Mycket sällsynta (<1/10000).

Blodkärl	Mycket sällsynta	Variationer i blodtryck
Hjärtat	Vanliga	Palpitationer
	Mindre vanligaa	Takykardi
	Sällsynta	Hjärtarrytmier t ex förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi, extrasystolier
	Mycket sällsynta	Angina pectoris, förlängning av QTc-intervallet
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk, tremor
	Mycket sällsynta	Smakförändringar, yrsel
Immunsystemet	Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner t ex bronkospasm, exantem, urtikaria, klåda
Mag-tarmkanalen	Sällsynta	Illamående
Metabolism och nutrition	Sällsynta	Hypokalemi
	Mycket sällsynta	Hyperglukemi
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelkramper
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Oro, rastlöshet, sömnstörningar

Som vid all inhalationsterapi kan paradoxical bronkospasm uppträda i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.4).

Behandling med beta$_2$-agonister kan resultera i förhöjda nivåer av insulin, fria fettsyror, glycerol och ketonkroppar i blodet.

Hjälpämnet laktos innehåller små mängder mjölkprotein, vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

4.9 Överdosering

Klinisk erfarenhet av behandling av överdosering är begränsad. En överdos leder sannolikt till effekter typiska för beta$_2$-agonister: Tremor, huvudvärk och palpitationer.

Takykardi, hyperglukemi, hypokalemi, förlängt QTc-intervall, arytmi, illamående och kräkningar har rapporterats i enstaka fall.
Understödjande och symtomatisk behandling är påkallad.

Användning av kardioselektiva beta-blockerare kan övervägas, men endast med extrem försiktighet eftersom användning av beta-adrenerga blockerare kan framkalla bronkospasm. Serumkalium bör monitoreras.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: selektiv beta-2-agonist, formoterol ATC-kod: R03AC13
Formoterol är en selektiv beta$_2$-adrenoceptoragonist, som verkar avslappande på den glatta muskulaturen i bronkerna. Formoterol har sålunda en bronkdilaterande effekt hos patienter med reversibel luftvägsobstruktion. Den bronkdilaterande effekten sätter in snabbt, inom 1-3 minuter efter inhalation, och varar i genomsnitt 12 timmar efter en engångsdos.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption
Inhalerat formoterol absorberas snabbt. Maximal plasmakoncentration uppnås cirka 10 minuter efter inhalation.

I studier har visats att lungdepositionen av formoterol, inhalerat via Turbuhaler, varierar mellan 28 och 49% av avgiven dos (motsvarande 21-37% av uppmätt dos). Den totala systemiska tillgängligheten för den högre lungdepositionen var omkring 61% av avgiven dos (motsvarande 46% av uppmätt dos).

Distribution och metabolism
Plasmaproteinbindning är cirka 50%.
Formoterol metaboliseras via direkt glukuronidering och O-demetylering.
Enzymet som medför O-demetylering, har inte identifierats.
Total plasmaclearance och distributionsvolym har ej bestämts.

Eliminering
Större delen av dosen formoterol utsöndras i metaboliserad form. Efter inhalation utsöndras 8-13% av avgiven dos (motsvarande 6-10% av uppmätt dos) formoterol ometaboliserad i urinen. Cirka 20% av en i.v.-dos utsöndras oförändrad i urinen. Den terminala halveringstiden efter inhalation uppskattas till 17 timmar.

Särskilda patientgrupper

Effekten av nedsatt lever- eller njurfunktion på formoterols kinetik samt kinetiken hos äldre är inte kända. Eftersom formoterol elimineras till största delen genom levermetabolism kan en ökad exponering förväntas hos patienter med allvarlig levercirrhos.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier på råtta och hund, påverkar formoterol huvudsakligen det kardiovaskulära systemet i form av effekter som hyperemi, takykardi, arytmier och skador på myokardiet. Dessa effekter är kända farmakologiska manifestationer efter administrering av höga doser $beta_2$-agonister.

En något hämmad fertilitet hos hanråttor har iakttagits vid hög systemexponering för formoterol.

Inga genotoxiska effekter av formoterol har observerats i *in vitro* och *in vivo*-tester. Hos råttor och möss har en lätt ökning av benigna uterina leiomyom observerats. Dessa betraktas som gnagarspecifika klasseffekter som uppträder efter lång exponering av höga doser $beta_2$-agonister.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat (innehåller mjölkproteiner).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Förvara inhalatorn med skyddshylsan ordentligt påskruvad.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Oxis Turbuhaler är en inandningsdriven flerdospulverinhalator. Inhalatorn är tillverkad i plast (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). Varje inhalator innehåller 60 doser. Varje förpackning innehåller 60 doser (1 inhalator), 3x60 doser (3 inhalatorer), 10x60 doser (10 inhalatorer), 18x60 doser (18 inhalatorer) eller 20x60 doser (20 inhalatorer).
Alla förpackningsstorlekar marknadsförs ej i Sverige.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.
Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisning.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
151 85 Södertälje

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13016

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1996-10-14 / 2007-03-10

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2010-09-07

SUMMARY OF THE PRODUCT CHARACTERISTICS

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Oxis Turbuhaler, 9 micrograms/dose, inhalation powder

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each delivered dose (i.e. the dose leaving the mouthpiece) from Oxis Turbuhaler contains 9 micrograms formoterol fumarate dihydrate, which is derived from a metered dose of 12 micrograms.
Excipient: Lactose monohydrate 441 micrograms per delivered dose (corresponding to 588 micrograms per metered dose)

For a full list of excipients, see section 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Inhalation powder.
White powder.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Oxis Turbuhaler is indicated, as add on therapy to maintenance treatment with inhaled corticosteroids, for the relief of broncho-obstructive symptoms and prevention of exercise-induced symptoms in patients with asthma when adequate treatment with corticosteroids is not sufficient. Oxis Turbuhaler is also indicated for the relief of broncho-obstructive symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

4.2 Posology and method of administration

Use of doses above those normally required by the individual patient on more than 2 days per week is a sign of suboptimal disease control and maintenance treatment should be reassessed.

Oxis Turbuhaler is not recommended for use in children below 6 years due to insufficient data on safety and efficacy.

Asthma:
In asthma, Oxis Turbuhaler can be used once or twice daily (‘regular dosage’), and as ‘relief medication’ to relieve acute broncho-obstructive symptoms.

Adults aged > 18 years:
Relief medication: 1 inhalation for the relief of acute broncho-obstructive symptoms.
Regular dosage: 1 inhalation once or twice daily. Some patients may need 2 inhalations once or twice daily.
Prevention of exercise-induced bronchoconstriction: 1 inhalation before exercise.

The daily dose for regular use should not exceed 4 inhalations, however occasionally up to a maximum of 6 inhalations may be allowed within a 24-hour period. No more than 3 inhalations should be taken on any single occasion.

Children and adolescents, 6 years and older:
Relief medication: 1 inhalation for the relief of acute broncho-obstructive symptoms.
Regular dosage: 1 inhalation once or twice daily.
Prevention of exercise-induced bronchoconstriction: 1 inhalation before exercise.

The regular daily dose should not exceed 2 inhalations, however occasionally up to a maximum of 4 inhalations may be allowed within a 24-hour period. No more than 1 inhalation should be taken on any single occasion.

COPD:
Regular dosage: 1 inhalation once or twice daily.
The daily dose for regular use should not exceed 2 inhalations.
If required, additional inhalations above those prescribed for regular therapy may be used for relief of symptoms, up to a maximum total daily dose of 4inhalations, (regular plus as required). More than 2 inhalations should not be taken on any single occasion.

Special patient groups: There are no special dosing requirements for elderly patients. There are no data available for use of Oxis Turbuhaler in patients with hepatic or renal impairement (see also section 5.2).

NB! A lower strength is also available.

Oxis Turbuhaler is inspiratory flow driven which means that, when the patient inhales through the mouthpiece, the substance will follow the inspired air into the airways.

Note! It is important to instruct the patient to breathe in forcefully and deeply through the mouthpiece to ensure that an optimal dose is obtained.

It is important to instruct the patient never to chew or bite on the mouthpiece and never to use the inhaler if it has been damaged or if the mouthpiece has become detached.

The patient may not taste or feel any medication when using Oxis Turbuhaler due to the small amount of drug dispensed.

Detailed instructions for use are packed together with each inhaler.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to formoterol or to lactose (which contains small amounts of milk proteins).

4.4 Special warnings and special precautions for use

Oxis Turbuhaler should not be used (and is not sufficient) as the first treatment for asthma. Asthmatic patients who require therapy with long-acting β_2-agonists, should also receive optimal maintenance anti-inflammatory therapy with corticosteroids.

Patients must be advised to continue taking their anti-inflammatory therapy after the introduction of Oxis Turbuhaler even when symptoms decrease. Should symptoms persist, or treatment with β_2-agonists need to be increased, this indicates a worsening of the underlying condition and warrants a reassessment of the maintenance therapy. Although Oxis Turbuhaler may be introduced as add-on therapy when inhaled corticosteroids do not provide adequate control of asthma symptoms, patients should not be initiated on Oxis Turbuhaler during an acute severe asthma exacerbation, or if they have significantly worsening or acutely deteriorating asthma.

Serious asthma-related adverse events and exacerbations may occur during treatment with Oxis Turbuhaler. Patients should be asked to continue treatment but seek medical advice if asthma symptoms remain uncontrolled or worsen after initiation on Oxis Turbuhaler. Once asthma symptoms are controlled, consideration may be given to gradually reducing the dose of Oxis Turbuhaler. Regular review of patients as treatment is stepped down is important. The lowest effective dose of Oxis Turbuhaler should be used.

The maximum daily dose should not be exceeded. The long term safety of regular treatment at higher doses than 36 micrograms per day in adults with asthma, 18 micrograms per day in children with asthma and 18 micrograms per day in patients with COPD has not been established.

Frequent need of medication (i.e. prophylactic treatment e.g. corticosteroids and long-acting β_2-agonists) for the prevention of exercise-induced bronchoconstriction several times every week, despite an adequate maintenance treatment, can be a sign of suboptimal asthma control, and warrants a reassessment of the asthma therapy and an evaluation of the compliance.

Caution should be observed when treating patients with thyrotoxicosis, phaeochromocytoma, hypertrophic obstructive cardiomyopathy, idiopathic subvalvular aortic stenosis, severe hypertension, aneurysm or other severe cardiovascular disorders, such as ischaemic heart disease, tachyarrhythmias or severe heart failure.

Formoterol may induce prolongation of the QTc-interval. Caution should be observed when treating patients with prolongation of the QTc-interval and in patients treated with drugs affecting the QTc-interval (see 4.5).

Due to the hyperglycaemic effects of β_2-agonists, additional blood glucose monitoring is recommended initially in diabetic patients.

Potentially serious hypokalaemia may result from β_2-agonist therapy. Particular caution is recommended in acute severe asthma as the associated risk may be augmented by hypoxia. The hypokalaemic effect may be potentiated by concomitant treatment with xanthine-derivatives, steroids and diuretics. The serum potassium levels should therefore be monitored.

As with other inhalation therapy, the potential for paradoxial bronchospasm should be considered. If it occurs, the treatment should be discontinued immediately and alternative therapy started(Se section 4.8)

Oxis Turbuhaler contains lactose monohydrate, 441 micrograms per delivered dose (corresponding to 588 micrograms per metered dose). This amount does not normally cause

problems in lactose intolerant people. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

Children up to the age of 6 years should not be treated with Oxis Turbuhaler, as no sufficient experience is available for this group.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No specific interaction studies have been carried out with Oxis Turbuhaler.

Concomitant treatment with other sympathomimetic substances such as other β_2-agonists or ephedrine may potentiate the undesirable effects of Oxis Turbuhaler and may require titration of the dose.

Concomitant treatment with xanthine derivatives, steroids or diuretics such as thiazides and loop diuretics may potentiate a rare hypokalaemic adverse effect of β_2-agonists. Hypokalaemia may increase the disposition towards arrhythmias in patients who are treated with digitalis glycosides.

There is a theoretical risk that concomitant treatment with other drugs known to prolong the QTc-interval may give rise to a pharmacodynamic interaction with formoterol and increase the possible risk of ventricular arrhythmias. Examples of such drugs include certain antihistamines (e.g. terfenadine, astemizole, mizolastine), certain antiarrhythmics (e.g. quinidine, disopyramide, procainamide), erythromycin and tricyclic antidepressants.

There is an elevated risk of arrhythmias in patients receiving concomitant anaesthesia with halogenated hydrocarbons.

The bronchodilating effects can be enhanced by anticholinergic drugs.

Beta-adrenergic blockers can weaken or inhibit the effect of Oxis Turbuhaler. Oxis Turbuhaler should therefore not be given together with beta-adrenergic blockers (including eye drops) unless there are compelling reasons.

4.6 Pregnancy and lactation

There are no adequate data from the use of formoterol in pregnant women. In animal studies formoterol has caused implantation losses as well as decreased early postnatal survival and birth weight. The effects appeared at considerably higher systemic exposures than those reached during clinical use of Oxis Turbuhaler. Treatment with Oxis Turbuhaler may be considered at all stages of pregnancy if needed to obtain asthma control, and if the expected benefit to the mother is greater than any possible risk to the fetus. The potential risk for human is unknown.

It is not known whether formoterol passes into human breast milk. In rats, small amounts of formoterol have been detected in maternal milk. Administration of Oxis Turbuhaler to women who are breastfeeding should only be considered if the expected benefit to the mother is greater than any possible risk to the child.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Oxis Turbuhaler has no influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

The most commonly reported adverse events of β_2-agonist therapy, such as tremor and palpitations, tend to be mild and disappear within days of treatment.
Adverse reactions, which have been associated with formoterol, are given below, listed by system organ class and frequency. Frequency are defined as: very common (≥1/10), common (≥1/100) and <1/10), uncommon (≥1/1 000 and < 1/100), rare (≥1/10 000 and < 1/1000) and very rare <1/10 000).

Cardiac disorders	Common	Palpitations
	Uncommon	Tachycardia
	Rare	Cardiac arrhythmias, e.g. atrial fibrillation, supraventricular tachycardia, extrasystoles.
	Very rare	Angina pectoris, Prolongation of QTc interval
Gastrointestinal disorders	Rare	Nausea
Immune system disorders	Rare	Hypersensitivity reactions, e.g. bronchospasm, exanthema, urticaria, pruritus
Metabolic and nutrition disorders	Rare	Hypokalemia
	Very rare	Hyperglycemia
Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders	Uncommon	Muscle cramps
Nervous system disorders	Common	Headache, tremor
	Very rare	Taste disturbances, dizziness
Psychiatric disorders	Uncommon	Agitation, restlessness, sleep disturbances
Vascular disorders	Very rare	Variations in blood pressure

As with all inhalation therapy, paradoxical bronchospasm may occur in very rare cases.(see section 4.4)

Treatment with β_2-agonists may result in an increase in blood levels of insulin, free fatty acids, glycerol and ketone bodies.

The excipient lactose contains small amounts of milk proteins. These may cause allergic reactions.

4.9 Overdose

There is limited clinical experience on the management of overdose. An overdose would likely lead to effects that are typical of β_2-agonists: tremor, headache, palpitations.

Symptoms reported from isolated cases are tachycardia, hyperglycaemia, hypokalaemia, prolonged QTc-interval, arrythmia, nausea and vomiting. Supportive and symptomatic treatment is indicated.

Use of cardioselective beta-blockers may be considered, but only subject to extreme caution since the use of β-adrenergic blocker medication may provoke bronchospasm. Serum potassium should be monitored.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: selective β_2-agonist, formoterol, ATC code: R03A C13.
Formoterol is a selective β_2-adrenoceptor agonist that produces relaxation of bronchial smooth muscle. Formoterol thus has a bronchodilating effect in patients with reversible airways obstruction. The bronchodilating effect sets in rapidly, within 1-3 minutes after inhalation and has a mean duration of 12 hours after a single dose.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption
Inhaled formoterol is rapidly absorbed. Peak plasma concentration is reached about 10 minutes after inhalation.

In studies the mean lung deposition of formoterol after inhalation via Turbuhaler ranged from 28-49% of the delivered dose (corresponding to 21-37% of the metered dose). The total systemic availability for the higher lung deposition was around 61% of the delivered dose (corresponding to 46% of the metered dose).

Distribution and metabolism
Plasma protein binding is approximately 50%.
Formoterol is metabolised via direct glucuronidation and O-demethylation. The enzyme responsible for O-demethylation has not been identified. Total plasma clearance and volume of distribution has not been determined.

Elimination
The major part of the dose of formoterol is eliminated via metabolism. After inhalation 8-13% of the delivered dose (corresponding to 6-10% of the metered dose) of formoterol is excreted unmetabolised in the urine. About 20% of an intravenous dose is excreted unchanged in the urine. The terminal half-life after inhalation is estimated to be 17 hours.

Special populations:

The effect of decreased liver or kidney function on the pharmacokinetics of formoterol and the pharmacokinetics in the elderly is not known. As formoterol is primarily eliminated via liver metabolism an increased exposure can be expected in patients with severe liver cirrhosis.

5.3 Preclinical safety data

The effects of formoterol seen in toxicity studies in rats and dogs were mainly on the cardiovascular system and consisted of hyperaemia, tachycardia, arrhythmias and myocardial lesions. These effects are known pharmacological manifestations seen after the administration of high doses of β_2-agonists.

A somewhat reduced fertility in male rats was observed at high systemic exposure to formoterol.

No genotoxic effects of formoterol have been observed in in-vitro or in vivo tests. In rats and mice a slight increase in the incidence of benign uterine leiomyomas has been observed. This effect is looked upon as a class-effect observed in rodents after long exposure to high doses of β_2-agonists.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Lactose monohydrate (which contains milk proteins).

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf-life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Keep the container/cup tightly closed.

6.5 Nature and contents of container

Oxis Turbuhaler is a multidose, inspiratory flow driven, dry powder inhaler. The inhaler is made of plastic parts (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT).
Each inhaler contains 60 doses. Each pack contains either 60 doses (1 inhaler), 3x60 doses (3 inhalers), 10x60 doses (10 inhalers), 18x60 doses (18 inhalers) or 20x60 doses (20 inhalers). Not all pack-sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements.
Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with the local requirements.

7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB

151 85 Södertälje

8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

13016

9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 14 October 1996
Date of last renewal: 10 March 2007

10 DATE OF REVISION OF THE TEXT

2010-09-07

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Oxis Turbohaler 12, inhalation powder.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each delivered dose (i.e. the dose leaving the mouthpiece) from Oxis Turbohaler 12 contains 9 micrograms formoterol fumarate dihydrate which is derived from a metered dose of 12 micrograms.

Excipient: Lactose monohydrate 441 micrograms per delivered dose (corresponding to 588 micrograms per metered dose).

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Inhalation powder.
White powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Oxis Turbohaler is indicated as add on therapy to maintenance treatment with inhaled corticosteroids, for the relief of broncho-obstructive symptoms and prevention of exercise-induced symptoms, in patients with asthma when adequate treatment with corticosteroids is not sufficient. Oxis Turbohaler is also indicated for the relief of broncho-obstructive symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

4.2 Posology and method of administration

Use of doses above those normally required by the individual patient on more than 2 days per week, is a sign of suboptimal disease control and maintenance treatment should be reassessed.

Oxis Turbohaler is not recommended for use in children below 6 years due to insufficient data on safety and efficacy.

Asthma:
In asthma, Oxis Turbohaler can be used once or twice daily (‘regular dosage’) and as ‘relief medication’ to relieve acute broncho-obstructive symptoms.

Adults aged > 18 years:
Relief medication: 1 inhalation for the relief of acute broncho-obstructive symptoms.

Regular dosage: 1 inhalation once or twice daily. Some patients may need 2 inhalations once or twice daily.

Prevention of exercise-induced bronchoconstriction: 1 inhalation before exercise.

The daily dose for regular use should not exceed 4 inhalations, however occasionally up to a maximum of 6 inhalations may be allowed within a 24-hour period.

No more than 3 inhalations should be taken on any single occasion.

Children and adolescents 6 years and older:
Relief medication: 1 inhalation for the relief of acute broncho-obstructive symptoms.

Regular dosage: 1 inhalation once or twice daily.

Prevention of exercise-induced bronchoconstriction: 1 inhalation before exercise.

The regular daily dose should not exceed 2 inhalations, however, occasionally up to a maximum of 4 inhalations may be allowed within a 24-hour period. No more than 1 inhalation should be taken on any single occasion.

COPD:

Regular dosage: 1 inhalation once or twice daily.

The daily dose for regular use should not exceed 2 inhalations.

If required, additional inhalations above those prescribed for regular therapy may be used for relief of symptoms, up to a maximum total daily dose of 4 inhalations (regular plus as required). More than 2 inhalations should not be taken on any single occasion.

Special patient groups: There are no special dosing requirements for elderly patients. There are no data available for use of Oxis Turbohaler in patients with hepatic or renal impairment (see also section 5.2).

NB! A lower strength is also available.

Oxis Turbohaler is inspiratory flow driven which means that, when the patient inhales through the mouthpiece, the substance will follow the inspired air into the airways.

Note! It is important to instruct the patient to breathe in forcefully and deeply through the mouthpiece to ensure that an optimal dose is obtained.

It is important to instruct the patient never to chew or bite on the mouthpiece and never to use the inhaler if it has been damaged or if the mouthpiece has become detached.

The patient may not taste or feel any medication when using Oxis Turbohaler due to the small amount of drug dispensed.

Detailed instructions for use are packed together with each inhaler.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to formoterol or to lactose (which contains small amounts of milk proteins).

4.4 Special warnings and special precautions for use

Oxis Turbohaler should not be used (and is not sufficient) as the first treatment for asthma.

Asthmatic patients who require therapy with long acting β_2-agonists, should also receive optimal maintenance anti-inflammatory therapy with corticosteroids. Patients must be advised to continue taking their anti-inflammatory therapy after the introduction of Oxis Turbohaler even when symptoms decrease. Should symptoms persist, or treatment with β_2-agonists need to be increased, this indicates a worsening of the underlying condition and warrants a reassessment of the maintenance therapy.

Although Oxis Turbohaler may be introduced as add-on therapy when inhaled corticosteroids do not provide adequate control of asthma symptoms, patients should not be initiated on Oxis Turbohaler during an acute severe asthma exacerbation, or if they have significantly worsening or acutely deteriorating asthma. Serious asthma-related adverse events and exacerbations may occur during treatment with Oxis Turbohaler. Patients should be asked to continue treatment but to seek medical advice if asthma symptoms remain uncontrolled or worsen after initiation on Oxis Turbohaler. Once asthma symptoms are controlled, consideration may be given to gradually reducing the dose of Oxis Turbohaler. Regular review of patients as treatment is stepped down is important. The lowest effective dose of Oxis Turbohaler should be used.

The maximum daily dose should not be exceeded. The long-term safety of regular treatment at higher doses than 36 micrograms per day in adults with asthma, 18 micrograms per day in children with asthma and 18 micrograms per day in patients with COPD, has not been established.

Frequent need of medication (i.e. prophylactic treatment e.g. corticosteroids and long-acting β_2-agonists)for the prevention of exercise-induced bronchoconstriction several times every week, despite an adequate maintenance treatment, can be a sign of suboptimal asthma control, and warrants a reassessment of the asthma therapy and an evaluation of the compliance.

Caution should be observed when treating patients with thyrotoxicosis, phaeochromocytoma, hypertrophic obstructive cardiomyopathy, idiopathic subvalvular aortic stenosis, severe hypertension, aneurysm or other severe cardiovascular disorders, such as ischaemic heart disease, tachyarrhythmias or severe heart failure.

Formoterol may induce prolongation of the QTc-interval. Caution should be observed when treating patients with prolongation of the QTc-interval and in patients treated with drugs affecting the QTc-interval (see 4.5).

Due to the hyperglycaemic effects of β_2-agonists, additional blood glucose monitoring is recommended initially in diabetic patients.

Potentially serious hypokalaemia may result from β_2-agonist therapy. Particular caution is recommended in acute severe asthma as the associated risk may be augmented by hypoxia. The hypokalaemic effect may be potentiated by concomitant treatment with xanthine-derivatives, steroids and diuretics. The serum potassium levels should therefore be monitored.

As with other inhalation therapy, the potential for paradoxical bronchospasm should be considered. If it occurs, the treatment should be discontinued immediately and alternative therapy started (see section 4.8).

Oxis Turbohaler contains lactose monohydrate, 441 micrograms per delivered dose (corresponding to 588 micrograms per metered dose). This amount does not normally cause problems in lactose intolerant people. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

Children up to the age of 6 years should not be treated with Oxis Turbohaler, as no sufficient experience is available for this group.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No specific interaction studies have been carried out with Oxis Turbohaler.

Concomitant treatment with other sympathomimetic substances such as other β_2-agonists or ephedrine may potentiate the undesirable effects of Oxis Turbohaler and may require titration of the dose.

Concomitant treatment with xanthine derivatives, steroids or diuretics such as thiazides and loop diuretics may potentiate a rare hypokalaemic adverse effect of β_2-agonists. Hypokalaemia may increase the disposition towards arrhythmias in patients who are treated with digitalis glycosides.

There is a theoretical risk that concomitant treatment with other drugs known to prolong the QTc-interval may give rise to a pharmacodynamic interaction with formoterol and increase the possible risk of ventricular arrhythmias. Examples of such drugs include certain antihistamines (e.g. terfenadine, astemizole, mizolastine), certain antiarrhythmics (e.g. quinidine, disopyramide, procainamide), erythromycin and tricyclic antidepressants.

There is an elevated risk of arrhythmias in patients receiving concomitant anaesthesia with halogenated hydrocarbons.

The bronchodilating effects of formoterol can be enhanced by anticholinergic drugs.

Beta-adrenergic blockers can weaken or inhibit the effect of Oxis Turbohaler. Oxis Turbohaler should therefore not be given together with beta-adrenergic blockers (including eye drops) unless there are compelling reasons.

4.6 Pregnancy and lactation

There are no adequate data from the use of formoterol in pregnant women. In animal studies formoterol has caused implantation losses as well as decreased early postnatal survival and birth weight. The effects appeared at considerably higher systemic exposures than those reached during clinical use of Oxis Turbohaler. Treatment with Oxis Turbohaler may be considered at all stages of pregnancy if needed to obtain asthma control and if the expected benefit to the mother is greater than any possible risk to the foetus. The potential risk for human is unknown.

It is not known whether formoterol passes into human breast milk. In rats, small amounts of formoterol have been detected in maternal milk. Administration of Oxis Turbohaler to women who are breastfeeding should only be considered if the expected benefit to the mother is greater than any possible risk to the child.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Oxis Turbohaler has no influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

The most commonly reported adverse events of β_2-agonist therapy, such as tremor and palpitations, tend to be mild and disappear within a few days of treatment.

Adverse reactions, which have been associated with formoterol are given below, listed by system organ class and frequency. Frequency are defined as: very common

(≥1/10), common (≥1/100 and <1/10), uncommon (≥1/1 000 and <1/100), rare (≥1/10 000 and <1/1000) and very rare <1/10 000).

Cardiac disorders	Common	Palpitations
	Uncommon	Tachycardia
	Rare	Cardiac arrhythmias, e.g. atrial fibrillation, supraventricular tachycardia, extrasystoles.
	Very rare	Angina pectoris, Prolongation of QTc interval
Gastrointestinal disorders	Rare	Nausea
Immune system disorders	Rare	Hypersensitivity reactions, e.g. bronchospasm, exanthema, urticaria, pruritus
Metabolic and nutrition disorders	Rare	Hypokalemia
	Very rare	Hyperglycemia
Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders	Uncommon	Muscle cramps
Nervous system disorders	Common	Headache, tremor
	Very rare	Taste disturbances, dizziness
Psychiatric disorders	Uncommon	Agitation, restlessness, sleep disturbances
Vascular disorders	Very rare	Variations in blood pressure

As with all inhalation therapy, paradoxical bronchospasm may occur in very rare cases (see section 4.4).

Treatment with β_2-agonists may result in an increase in blood levels of insulin, free fatty acids, glycerol and ketone bodies.

The excipient lactose contains small amounts of milk proteins. These may cause allergic reactions.

4.9 Overdose

There is limited clinical experience on the management of overdose. An overdose would likely lead to effects that are typical of β_2-agonists: tremor, headache, palpitations. Symptoms reported from isolated cases are tachycardia, hyperglycaemia, hypokalaemia, prolonged QTc-interval, arrhythmia, nausea and vomiting. Supportive and symptomatic treatment is indicated.

Use of cardioselective beta-blockers may be considered, but only subject to extreme caution since the use of β-adrenergic blocker medication may provoke bronchospasm. Serum potassium should be monitored.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: selective β_2-agonist, formoterol, ATC code: R03A C13.

Formoterol is a selective β_2-adrenoceptor agonist that produces relaxation of bronchial smooth muscle. Formoterol thus has a bronchodilating effect in patients with reversible airways obstruction. The bronchodilating effect sets in rapidly, within 1-3 minutes after inhalation and has a mean duration of 12 hours after a single dose.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption
Inhaled formoterol is rapidly absorbed. Peak plasma concentration is reached about 10 minutes after inhalation.

In studies the mean lung deposition of formoterol after inhalation via Turbohaler ranged from 28-49% of the delivered dose (corresponding to 21-37% of the metered dose). The total systemic availability for the higher lung deposition was around 61% of the delivered dose (corresponding to 46% of the metered dose).

Distribution and metabolism
Plasma protein binding is approximately 50%.
Formoterol is metabolised via direct glucuronidation and O-demethylation. The enzyme responsible for O-demethylation has not been identified. Total plasma clearance and volume of distribution has not been determined.

Elimination

The major part of the dose of formoterol is eliminated via metabolism. After inhalation 8-13% of the delivered dose (corresponding to 6-10% of the metered dose) of formoterol is excreted unmetabolised in the urine. About 20% of an intravenous dose is excreted unchanged in the urine. The terminal half-life after inhalation is estimated to be 17 hours.

Special populations:

The effect of decreased liver or kidney function on the pharmacokinetics of formoterol and the pharmacokinetics in the elderly is not known. As formoterol is primarily eliminated via liver metabolism an increased exposure can be expected in patients with severe liver cirrhosis.

5.3 Preclinical safety data

The effects of formoterol seen in toxicity studies in rats and dogs were mainly on the cardiovascular system and consisted of hyperaemia, tachycardia, arrhythmias and myocardial lesions. These effects are known pharmacological manifestations seen after the administration of high doses of β_2-agonists.

A somewhat reduced fertility in male rats was observed at high systemic exposure to formoterol.

No genotoxic effects of formoterol have been observed in in-vitro or in vivo tests. In rats and mice a slight increase in the incidence of benign uterine leiomyomas has been observed. This effect is looked upon as a class-effect observed in rodents after long exposure to high doses of β_2-agonists.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Lactose monohydrate (which contains milk proteins).

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf-life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Keep the container/cap tightly closed.

6.5 Nature and contents of container

Oxis Turbohaler is a multidose, inspiratory flow driven, dry powder inhaler. The inhaler is made of plastic parts (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT).
Each inhaler contains 60 doses.
Each pack contains either 60 doses (1 inhaler), 3x60 doses (3 inhalers), 10x60 doses (10 inhalers), 18x60 doses (18 inhalers) or 20x60 doses (20 inhalers).
Not all pack-sizes may be marketed.

6.6 Special precaution for disposal and other handling

No special requirements.
Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with the local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca UK Ltd.
600 Capability Green
Luton
Bedfordshire
LU1 3LU
UK

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL17901/0153

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF AUTHORISATION

10 March 2007

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

9 August 2010

CDS	
Drug Substance	Formoterol
Date	[redacted] 20[redacted]
Supersedes	[redacted] 20[redacted]

Core Data Sheet

Oxis™ Turbuhaler™ inhalation powder, 4.5 micrograms/dose and 9 micrograms/dose

Use of this data sheet must conform to the current AstraZeneca SOP for "Development, Approval and Maintenance of Core Product Information"

This document contains trade secrets and confidential commercial information, disclosure of which is prohibited without providing advance notice to AstraZeneca and opportunity to object.

Title of the document

[redacted]

[redacted]

Title of the document

[redacted]

[redacted]

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

OXIS™ TURBUHALER™ inhalation powder 4.5 micrograms/dose

OXIS™ TURBUHALER™ inhalation powder 9 micrograms/dose

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

1.7　同種同効品一覧表

オーキシス®タービュヘイラー®

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次 2
1.7.1　同種同効品一覧 3
1.7.2　構造式一覧 27

表目次

表 1　同種同効品一覧（1） 4
表 2　同種同効品一覧（2） 17

1.7.1　同種同効品一覧

同種同効品としてチオトロピウム臭化物水和物、サルメテロールキシナホ酸塩、インダカテロールマレイン酸塩を選択した。

表 1　　同種同効品一覧（1）

一般的名称	ホルモテロールフマル酸塩水和物	チオトロピウム臭化物水和物	サルメテロールキシナホ酸塩
販売名	オーキシスタービュヘイラー	スピリーバレスピマット	セレベント
製剤別販売名	オーキシス 9μg タービュヘイラー28 吸入 オーキシス 9μg タービュヘイラー60 吸入	スピリーバ 2.5 μg レスピマット 60 吸入	セレベント 25 ロタディスク セレベント 50 ロタディスク セレベント 50 ディスカス
会社名	アストラゼネカ株式会社	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社
承認年月日	－	2010 年 1 月	ロタディスク　2002 年 4 月 ディスカス　2004 年 2 月
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品	処方せん医薬品
剤型・含量	ドライパウダー式吸入剤 ホルモテロールフマル酸塩水和物 9 μg（1 回吸入量）	吸入液製剤 1 噴霧中チオトロピウム 2.5 μg（チオトロピウム臭化物水和物として 3.124 μg）	ドライパウダーインヘラー 1 ブリスター中 36.3 μg（サルメテロールとして 25 μg）又は 72.5 μg（サルメテロールとして 50 μg）
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	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	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、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）
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の症状の長期管理に用いること。本剤は慢性閉塞性肺疾患の急性増悪の治療を目的として使用する薬剤ではない。	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。	本剤は気管支喘息の急性症状を軽減させる薬剤ではない。 急性症状を緩和するためには、短時間作動型吸入β_2刺激薬（例えば吸入用サルブタモール硫酸塩）等の他の適切な薬剤を使用するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に指導すること。
用法・用量	通常、成人には 1 回 1 吸入（ホルモテロールフマル酸塩水和物として 9 μg）を 1 日 2 回吸入投与する。	通常、成人には 1 回 2 吸入（チオトロピウムとして 5 μg）を 1 日 1 回吸入投与する。	成人にはサルメテロールとして 1 回 50 μg を 1 日 2 回朝および就寝前に吸入投与する。 小児にはサルメテロールとして 1 回 25 μg を 1 日 2 回朝および就寝前に吸入投与する。なお、症状に応じて 1 日 50 μg 1 日 2 回まで増量できる。
用法・	患者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停	－	(1)患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に対

表 1　　同種同効品一覧（1）

一般的名称	ホルモテロールフマル酸塩水和物	チオトロピウム臭化物水和物	サルメテロールキシナホ酸塩
用量に関連する使用上の注意	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。		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 2 回を超えて投与しないよう注意を与えること（本剤の気管支拡張作用は通常 12 時間持続するので、その間は次の投与を行わないこと）。 (2)ディスカスは 50 μg 製剤のみであるため、小児に対しては症状に応じ必要な場合にのみ投与すること。
禁忌	本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者	(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	本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
原則禁忌	－	－	－
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)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。] (2)高血圧の患者 [血圧を上昇させるおそれがある。] (3)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。] (4)糖尿病の患者 [グリコーゲン分解作用により症状を増悪させるおそれがある。] (5)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	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 50 mL/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］	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)甲状腺機能亢進症の患者〔甲状腺ホルモンの分泌促進により症状を悪化させるおそれがある〕 (2)高血圧の患者〔α及びβ_1 の作用により血圧を上昇させるおそれがある〕 (3)心疾患のある患者〔β_1 作用により症状を悪化させるおそれがある〕 (4)糖尿病の患者〔グリコーゲン分解作用により症状を悪化させるおそれがある〕

表 1　　同種同効品一覧（1）

一般的名称	ホルモテロールフマル酸塩水和物	チオトロピウム臭化物水和物	サルメテロールキシナホ酸塩
	カリウム血症を増悪させるおそれがある。] (6)重度な肝機能障害のある患者 [本剤は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。]	(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)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)気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患患者に本剤を適用する場合には、気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。 (4)本剤を他の長時間作動型 β_2 刺激剤又は長時間作動型 β_2 刺激剤を含む配合剤と同時に使用しないこと。	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)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。 (4)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。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	2.重要な基本的注意 (1)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の使用であり、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。 本剤は吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の代替薬ではないため、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、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。 (2)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。 (3)本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激薬等の他の適切な薬剤を使用するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な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、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えると共に、そのよ

表 1　　同種同効品一覧（1）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ホルモテロールフマル酸塩水和物</th><th>チオトロピウム臭化物水和物</th><th>サルメテロールキシナホ酸塩</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>態」の項参照］</td><td>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、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。
(4)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。
(5)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ので、使用が過度にならないよう注意すること。</td></tr>
<tr><td></td><td>3.相互作用
本剤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）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>カテコールアミン
アドレナリン
イソプレナリン等</td><td>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適切な処置を行うこと。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>キサンチン誘導体
テオフィリン
アミノフィ</td><td>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</td><td>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</td></tr>
</table></td><td>－</td><td>3.相互作用
本剤は主として肝チトクローム P-450 3A4 (CYP3A4)で代謝される。
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序･危険因子</th></tr>
<tr><td>CYP3A4 阻害作用を有する薬剤
リトナビル等</td><td>サルメテロールの全身曝露量が増加し、QT 延長を起こす可能性がある。
ケトコナゾール(経口剤：国内未発売)、リトナビル等の強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と併用する場合には、注意すること。</td><td>経口剤のケトコナゾールとサルメテロールを併用した臨床薬理試験において、サルメテロールの Cmax が 1.4 倍、AUC が 15 倍に上昇したとの報告がある。</td></tr>
<tr><td>カテコール</td><td>不整脈、場合によっ</td><td>アドレナリン、イ</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

表 1　　同種同効品一覧（1）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ホルモテロールフマル酸塩水和物</th><th>チオトロピウム臭化物水和物</th><th>サルメテロールキシナホ酸塩</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>リン等</td><td rowspan="2">とが望ましい。</td><td>下を増強することがある。</td></tr>
<tr><td>全身性ステロイド剤
プレドニゾロン
ベタメタゾン等</td><td rowspan="2">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。</td></tr>
<tr><td>利尿剤
フロセミド等</td><td></td></tr>
<tr><td>β遮断剤
アテノロール等</td><td>本剤の作用を減弱する可能性がある。</td><td>β受容体において競合的に拮抗する。</td></tr>
<tr><td>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</td><td>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。</td><td>いずれも QT 間隔を延長させる可能性がある。</td></tr>
</table>
</td><td></td><td>
<table>
<tr><td>アミン
アドレナリン
イソプレナリン等</td><td>ては心停止を起こすおそれがある。よって、発作時に頻用で用いる場合以外は過度に併用しいよう注意すること。</td><td>ソプレナリン塩酸塩等のカテコールアミン併用により、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。</td></tr>
<tr><td>キサンチン誘導体
ステロイド剤
利尿剤</td><td>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。</td><td>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。
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。</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td></td><td>4.副作用
国内臨床試験及び国際共同臨床試験（日本人患者を</td><td>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</td><td>4.副作用
成人：承認時までの成人を対象とした調査症例 1293</td></tr>
</table>

表 1　　同種同効品一覧（1）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ホルモテロールフマル酸塩水和物</th><th>チオトロピウム臭化物水和物</th><th>サルメテロールキシナホ酸塩</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>含む）において、安全性評価対象 637 例中 21 例(3.3%)に副作用が認められた（申請時）。
(1)重大な副作用
重篤な血清カリウム値の低下（0.01～0.1%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。
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
<table>
<tr><th></th><th>1～10%未満</th><th>0.1～1%未満</th><th>0.01～0.1%未満</th><th>0.01%未満</th></tr>
<tr><td>過敏症[注1)]</td><td></td><td></td><td>発疹、蕁麻疹、接触性皮膚炎等の過敏症状</td><td></td></tr>
<tr><td>口腔・呼吸器</td><td></td><td></td><td>気管支痙攣[注2)]</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td></td><td>悪心</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>頭痛、振戦</td><td>激越、情緒不</td><td></td><td>味覚障害、め</td></tr>
</table>
</td>
<td>を対象に実施され、このうち、147 例に本剤 5 μg 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 5 μg 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。
(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[注)]）、心房細動（頻度不明[注)]）、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[注)]）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。
(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。
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">副作用の頻度</th></tr>
<tr><th></th><th>1%未満</th><th>頻度不明[注)]</th></tr>
<tr><td>眼</td><td></td><td>霧視、眼圧上昇</td></tr>
</table>
</td>
<td>例中、100 例(7.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは心悸亢進 23 例(1.8%)、振戦 11 例(0.9%)、口腔咽頭刺激感(咽頭異和感、咽頭痛)10 例(0.8%)であった(承認時)。
使用成績調査 2896 例中、48 例(1.7%)に副作用が報告された。その主なものは心悸亢進 12 例(0.4%)、口腔咽頭刺激感(咽頭異和感、咽頭痛等)7 例(0.2%)、振戦 5 例（0.2%）であった(第 6 回安全性定期報告時)。
小児：承認時までの小児を対象とした調査症例 322 例中、10 例(3.1%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは頭痛 3 例（0.9%）であった（承認時）。
使用成績調査 303 例中、1 例(0.3%)に悪心が報告された(第 6 回安全性定期報告時)。
(1)重大な副作用
1)本剤を含むβ_2 刺激薬により「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 刺激薬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)ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支攣縮、浮腫、血管浮腫等）があらわれることがある（頻度不明[注 1)]）ので、観察を十分に行い、異常が認められた場</td>
</tr>
</table>

表 1　　同種同効品一覧（1）

一般的名称	ホルモテロールフマル酸塩水和物	チオトロピウム臭化物水和物	サルメテロールキシナホ酸塩

<table>
<tr><td></td><td></td><td>安、睡眠障害</td><td></td><td>まい</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>動悸</td><td>頻脈</td><td>不整脈（心房細動、上室性頻脈、期外収縮等）</td><td>狭心症、血圧上昇</td></tr>
<tr><td>筋・骨格系</td><td></td><td>筋痙攣</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>内分泌</td><td></td><td></td><td></td><td>高血糖</td></tr>
</table>

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。
発現頻度は企業中核データシートに基づき記載した。

<table>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹、脱毛、瘙痒、蕁麻疹</td></tr>
<tr><td>中枢神経系</td><td></td><td>浮動性めまい、嗄声、不眠</td></tr>
<tr><td>感覚器</td><td></td><td>味覚倒錯、嗅覚錯誤</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>口渇</td><td>便秘、消化不良、口内炎、舌炎</td></tr>
<tr><td>代謝</td><td></td><td>高尿酸血症</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>頻脈、上室性頻脈、動悸</td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td>好酸球増多、白血球減少</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>咽喉刺激感</td><td>咳嗽、呼吸困難、喘鳴、鼻出血</td></tr>
<tr><td>泌尿器</td><td></td><td>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</td></tr>
<tr><td>一般的全身障害</td><td></td><td>過敏症（血管浮腫を含む）</td></tr>
</table>

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

合には本剤の投与を中止し、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あらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

<table>
<tr><td></td><td>0.5%~2%未満</td><td>0.5%未満</td><td>頻度不明注 1)</td></tr>
<tr><td>過敏症注 2)</td><td></td><td>発疹、血管浮腫</td><td>浮腫</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>心悸亢進</td><td>脈拍増加、血圧上昇、不整脈注 3)</td><td></td></tr>
<tr><td>精神・神経系</td><td></td><td>振戦、頭痛</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>悪心</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>咳、口腔咽頭刺激感(咽頭異和感、咽頭痛等)</td><td>気管支攣縮注 4)</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>胸痛、筋痙攣</td><td>関節痛、高血糖</td></tr>
</table>

注 1）自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。
注 2）このような場合には投与を中止すること。
注 3）心房細動、上室性頻脈及び期外収縮を含む。
注 4）短時間作用発現型気管支拡張剤を投与する等の適切な処置を行うこと。また、過敏症が疑われる場

表 1　　同種同効品一覧（1）

一般的名称	ホルモテロールフマル酸塩水和物	チオトロピウム臭化物水和物	サルメテロールキシナホ酸塩
			合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
	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。	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.高齢者への投与 高齢者に対しては用量を調節する必要はないが、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注意して投与すること。
	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。 ［ホルモテロール 3 mg/kg/日あるいは 15 mg/kg/日の経口投与により、ラット母動物では、着床数の減少及び吸収胚数並びに出生児損失の増加がみられ、同腹児数及び同腹児重量が低下した。］ (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。 ［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。］	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.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〔動物試験でウサギに大量（1 mg/kg/日以上）に経口投与したときに催奇形作用が報告されている〕。 (2)授乳中の婦人に対しては、本剤の使用経験が少ないので、患者に対する本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること〔動物実験でラットに大量（1 mg/kg）に静脈内投与したときに乳汁中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）。	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.小児等への投与 (1)使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。 (2)低出生体重児、新生児、乳児又は 4 歳以下の幼児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

表 1　　同種同効品一覧（1）

一般的名称	ホルモテロールフマル酸塩水和物	チオトロピウム臭化物水和物	サルメテロールキシナホ酸塩
			(3)ディスカスは 50 μg 製剤のみであるため、症状に応じ必要な場合にのみ投与すること。
	8.過量投与 本剤の過量投与により、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。	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 40 μg 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、40 μg 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.過量投与 本剤を過量（用法・用量を超える量）投与した場合、頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等、β刺激薬の薬理学的作用による症状が増悪する可能性がある。また、重篤な症状として、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。このような場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤の解毒剤は心臓選択性β遮断薬であるが、このような薬剤の使用により気管支攣縮が発現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 (1)本剤は口腔内への吸入投与のみに使用すること。 (2)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）	8.適用上の注意 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。 吸入用器具レスピマットの各部の名称	9.適用上の注意 [ロタディスク] 本剤は専用の吸入器を用いて口腔内への吸入投与にのみ使用すること（内服しても効果はみられない）。 [ディスカス] 本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること（内服しても効果はみられない）。

表 1　　同種同効品一覧（1）

一般的名称	ホルモテロールフマル酸塩水和物	チオトロピウム臭化物水和物	サルメテロールキシナホ酸塩
		  （以下、図省略） <u>カートリッジの挿入方法</u> 吸入用器具レスピマットを使用する時は、以下の 1）～7）を行う。 1)キャップを閉じた状態で、安全止めを押しながら、透明ケースをはずす。 2)カートリッジ上部の緑色の部分を吸入用器具に挿入する。 3)カートリッジを固い平面の上でゆっくり押し込んで、カチッと音がするまで確実に挿入する。 一度挿入したカートリッジは抜かないこと。 4) 1)ではずした透明ケースを装着する。 一度装着した透明ケースは取り外さないこと。 <u>スピリーバ 2.5 μgレスピマット 60 吸入を初めて吸入</u>	

表 1　　同種同効品一覧（1）

一般的名称	ホルモテロールフマル酸塩水和物	チオトロピウム臭化物水和物	サルメテロールキシナホ酸塩
		する前に必要な準備 5)キャップを閉じた状態で上向きにして持ち、透明ケースを矢印の方向にカチッと音がするまで回転させる。 6)キャップを完全に開ける。 7)下に向け、噴霧ボタンを押す。 ミスト（霧）が見えるまで 5）～7）を繰り返す。 ミスト（霧）が見えてから 5）～7）の操作をさらに３回繰り返し、噴霧が確実に行われることを確認する。 これでスピリーバ 2.5 μgレスピマット 60 吸入は吸入可能になる。 これらの準備段階における噴霧は、スピリーバ 2.5 μg レスピマット 60 吸入の利用可能な回数には含まれない。使用前の準備完了後、30 回分の吸入投与（計 60 噴霧）が可能である。 スピリーバ 2.5 μgレスピマット 60 吸入の吸入方法 1.吸入用器具レスピマットのキャップを上向きにして持ち、透明ケースを矢印の方向にカチッと音がするまで回転させる。この際、誤って噴霧ボタンを押さないように、キャップは閉じた状態にしておく。 2.キャップを完全に開き、息をゆっくり、最後まで吐き出す。マウスピースをしっかりと口にくわえる（この際、通気孔をふさがないようにすること）。 スピリーバ 2.5 μg レスピマット 60 吸入を、咽喉部へ真直ぐ向ける。吸入時に本剤が眼に入らないように	

表 1　　同種同効品一覧（1）

一般的名称	ホルモテロールフマル酸塩水和物	チオトロピウム臭化物水和物	サルメテロールキシナホ酸塩
		注意すること。 息を口からゆっくりと深く吸いながら、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、10 秒を目安に苦しくならない程度の間息を止める。 3. 1 回分の薬剤を吸入するため、1. と 2. を繰り返す。 吸入は１日１回（２吸入）行う。 次に吸入用器具レスピマットを使用するまでの間、キャップは閉じておく。吸入用器具レスピマットを７日間以上使用しなかった場合は、下に向けて 1 回噴霧した後に使用すること。 また、21 日間以上使用しなかった場合は、ミスト(霧)が見えるまで 5)～7)の吸入前に必要な準備操作を行った後、さらにミスト(霧)が見えてから 5)～7)の操作を 3 回繰り返した後に使用すること。 <u>スピリーバ 2.5 μgレスピマット 60 吸入の終了時期</u> スピリーバ 2.5 μg レスピマット 60 吸入は 30 回分の吸入投与（計 60 噴霧）が可能である。目盛りはおおよその残りの回数を示す。 目盛りの針が赤い領域に入ったら、残りは約 7 回分（14 回噴霧）であり、新しいスピリーバ 2.5 μg レスピマット 60 吸入の処方が必要である。 目盛りの針が赤い領域の端になるとスピリーバ 2.5 μg レスピマット 60 吸入は自動的にロックがかかって、透明ケースを回転させることができなくなる。 また、スピリーバ 2.5 μg レスピマット 60 吸入の使用	

表 1　　同種同効品一覧（1）

一般的名称	ホルモテロールフマル酸塩水和物	チオトロピウム臭化物水和物	サルメテロールキシナホ酸塩
		開始から３カ月以上経過した場合は、薬剤が残っていたとしても使用しないこと。 吸入用器具レスピマットの手入れ 少なくとも週１回はマウスピースとその内側の金属部分を湿らせた布またはティッシュペーパーで拭く。 マウスピースは変色することがあるが、吸入用器具レスピマットの性能には影響はない。 また、必要に応じ、吸入用器具レスピマットの外側を湿った布で拭く。	
		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)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。	10.その他の注意 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（エアゾール剤）群とプラセボ群の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。
作成年月日	2012 年 4 月（案）作成	2011 年 3 月作成	2011 年 6 月改訂
再審査再評価年月日	－	－	－

表 2　　同種同効品一覧（2）

一般的名称	ホルモテロールフマル酸塩水和物	インダカテロールマレイン酸塩
販売名	オーキシスタービュヘイラー	オンブレス吸入用カプセル
製剤別販売名	オーキシス 9μg タービュヘイラー28 吸入 オーキシス 9μg タービュヘイラー60 吸入	オンブレス吸入用カプセル 150 μg
会社名	アストラゼネカ株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社
承認年月日	－	2011 年 7 月
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品
剤型・含量	ドライパウダー式吸入剤 ホルモテロールフマル酸塩水和物 9 μg（1 回吸入量）	吸入粉末剤 1 カプセル中インダカテロールマレイン酸塩 194 μg（インダカテロールとして 150 μg）
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	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	本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。本剤は慢性閉塞性肺疾患の急性増悪の治療を目的として使用する薬剤ではない。	本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時における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	通常、成人には 1 回 1 吸入（ホルモテロールフマル酸塩水和物として 9 μg）を 1 日 2 回吸入投与する。	通常、成人には 1 回 1 カプセル（インダカテロールとして 150 μg）を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。
用法・用量に関連する使用上の注	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。	(1)本剤は吸入用カプセルであり、必ず専用の吸入用器具（ブリーズヘラー）を用いて吸入し、内服しないこと。（「9.適用上の注意」の項参照） (2)本剤は 1 日 1 回、一定の時間帯に吸入すること。吸入できなかった場合は、翌日、通常吸入している

表 2　　同種同効品一覧（2）

一般的名称	ホルモテロールフマル酸塩水和物	インダカテロールマレイン酸塩
意		時間帯に 1 回分を吸入すること。 (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、1 日 1 回を超えて投与しないよう注意を与えること（本剤の気管支拡張作用は通常 24 時間持続するので、その間は次の投与を行わないこと）。
禁忌	本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
原則禁忌	－	－
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)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。] (2)高血圧の患者 [血圧を上昇させるおそれがある。] (3)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。] (4)糖尿病の患者 [グリコーゲン分解作用により症状を増悪させるおそれがある。] (5)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。] (6)重度な肝機能障害のある患者 [本剤は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。]	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)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。〕 (2)心血管障害（冠動脈疾患、急性心筋梗塞、不整脈、高血圧等）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。〕 (3)糖尿病の患者〔高用量のβ_2 刺激剤を投与すると、血糖値が上昇するおそれがある。血糖値をモニタリングするなど慎重に投与すること。〕 (4)てんかん等の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。〕
	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	2.重要な基本的注意 (1)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本剤を適用する場合には、気管支喘息の管理が十

表 2　　同種同効品一覧（2）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ホルモテロールフマル酸塩水和物</th><th>インダカテロールマレイン酸塩</th></tr>
<tr><td></td><td>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)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)気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患患者に本剤を適用する場合には、気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。
(4)本剤を他の長時間作動型 β_2 刺激剤又は長時間作動型 β_2 刺激剤を含む配合剤と同時に使用しないこと。</td><td>分行われるよう注意すること。
(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生命を脅かすおそれがある。気管支痙攣が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(3)本剤を他の長時間作用性β_2 刺激剤又は長時間作用性 β_2 刺激剤を含む配合剤と同時に使用しないこと。
(4)本剤の交感神経刺激作用により脈拍増加、血圧上昇等の心血管系症状があらわれるおそれがあるので、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。
(5)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。
(6)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ので、使用が過度にならないよう注意すること。</td></tr>
<tr><td></td><td>3.相互作用
本剤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）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>カテコールアミン</td><td>不整脈、場合によっては心停止を起</td><td>併用により、アドレナリン作動性神</td></tr>
</table></td><td>3.相互作用
本剤は主に代謝酵素チトクローム P450 3A4（CYP3A4）で代謝され、また P 糖蛋白（Pgp）の基質であることから、本剤の薬物動態は CYP3A4 又は Pgp を阻害する薬剤により影響を受けると考えられる。
併用注意（併用に注意すること）</td></tr>
</table>

表 2　　同種同効品一覧（2）

一般的名称	ホルモテロールフマル酸塩水和物			インダカテロールマレイン酸塩		
				薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	アドレナリン イソプレナリン等	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適切な処置を行うこと。	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。	CYP3A4 を阻害する薬剤 エリスロマイシン等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。エリスロマイシンとの併用投与により本剤の Cmax 及び AUC がそれぞれ 1.2 倍及び 1.4～1.6 倍に上昇したとの報告がある。	CYP3A4 の活性を阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。
	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。	P 糖蛋白を阻害する薬剤 ベラパミル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。ベラパミルとの併用投与により本剤の Cmax 及び AUC がそれぞれ 1.5 倍及び 1.4～2.0 倍に上昇したとの報告がある。	P 糖蛋白の活性を阻害することにより、本剤の排泄が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。
	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。	QT 間隔延長を起こすことが知られてい	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。
	利尿剤 フロセミド等					
	β遮断剤 アテノロール等	本剤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。			

表 2　　同種同効品一覧（2）

一般的名称	ホルモテロールフマル酸塩水和物			インダカテロールマレイン酸塩		
	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。	る薬剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤等		
				交感神経刺激剤	本剤の作用が増強するおそれがある。	交感神経刺激剤との併用により、アドレナリン作動性神経刺激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 利尿剤 サイアザイド系利尿剤 サイアザイド系類似利尿剤 ループ利尿剤	低カリウム血症による心血管事象（不整脈）を起こすおそれがあるため、血清カリ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動性神経刺激を増大させるため、血清カリ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可能性がある。

表 2　　同種同効品一覧（2）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ホルモテロールフマル酸塩水和物</th><th>インダカテロールマレイン酸塩</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>β 遮 断 剤 （ 点 眼 剤 を 含む）</td><td>本剤の作用が減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遮断剤が望ましいが、注意すること。</td><td>β遮断剤との併用により、本剤の作用が拮抗される可能性がある。</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td></td><td>4.副作用
国内臨床試験及び国際共同臨床試験（日本人患者を含む）において、安全性評価対象 637 例中 21 例(3.3%)に副作用が認められた（申請時）。
(1)重大な副作用
重篤な血清カリウム値の低下（0.01～0.1%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。
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
<table>
<tr><th></th><th>1～10%未満</th><th>0.1～1%未満</th><th>0.01～0.1%未満</th><th>0.01%未満</th></tr>
<tr><td>過敏症 注1)</td><td></td><td></td><td>発疹、蕁麻</td><td></td></tr>
</table>
</td><td>4.副作用
慢性閉塞性肺疾患を対象として本剤 150 μg 又は 300 μg 注1)を投与した国際共同第Ⅲ相臨床試験において、総症例 230 例（日本人 102 例含む）中 27 例（11.7%）に副作用が認められ、主な副作用は、咳嗽 10 例（4.3%）、蕁麻疹 3 例（1.3%）等であった。日本人患者では 102 例中 20 例（19.6%）に副作用が認められ、主な副作用は、咳嗽 9 例（8.8%）、蕁麻疹 2 例（2.0%）等であった。
慢性閉塞性肺疾患を対象として本剤 300 μg 注1)を投与した国内長期投与試験において、125 例中 27 例（21.6%）に副作用が認められ、主な副作用は、咳嗽 11 例（8.8%）、筋痙縮 3 例（2.4%）等であった。（承認時までの集計）
注 1）本剤の承認された用法及び用量は、1 日 1 回 150 μg の吸入投与である。
(1)重大な副作用
重篤な血清カリウム値の低下：β_2 刺激剤により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</td></tr>
</table>

表 2　　同種同効品一覧（2）

一般的名称	ホルモテロールフマル酸塩水和物	インダカテロールマレイン酸塩

			疹、接触性皮膚炎等の過敏症状	
口腔・呼吸器			気管支痙攣注2)	
消化器			悪心	
精神神経系	頭痛、振戦	激越、情緒不安、睡眠障害		味覚障害、めまい
循環器	動悸	頻脈	不整脈（心房細動、上室性頻脈、期外収縮等）	狭心症、血圧上昇
筋・骨格系		筋痙攣		
内分泌				高血糖

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。
発現頻度は企業中核データシートに基づき記載した。

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（サイアザイド系利尿剤、サイアザイド系類似利尿剤、ループ利尿剤）の併用により増強することがあるので注意すること。更に、低酸素血症により血清カリウム値の低下の心リズムに及ぼす影響が増強されることがある。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

	頻度不明注2)	5%以上	5%未満
感染症	上気道感染、副鼻腔炎	—	鼻咽頭炎
代謝及び栄養障害	糖尿病・高血糖	—	—
神経系障害	回転性めまい、錯感覚	—	頭痛
心血管障害	虚血性心疾患	—	心房細動
呼吸器障害	鼻漏	咳嗽	口腔咽頭痛
筋骨格系障害	筋肉痛、筋骨格痛	—	筋痙縮
その他	胸痛、胸部不快感、口	—	末梢性浮腫、蕁麻疹

表 2　　同種同効品一覧（2）

一般的名称	ホルモテロールフマル酸塩水和物	インダカテロールマレイン酸塩
		渇 注2）承認時までに外国でのみ認められた副作用は頻度不明とした。
	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。	5.高齢者への投与 本剤は高齢者に対して用量調節の必要はないが、臨床試験において、年齢とともに最高血中濃度及び全身暴露量が増加することが示唆されているため、高齢者に対しては患者の状態を観察しながら注意して投与すること。（【薬物動態】の項参照）
	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。 ［ホルモテロール 3 mg/kg/日あるいは 15 mg/kg/日の経口投与により、ラット母動物では、着床数の減少及び吸収胚数並びに出生児損失の増加がみられ、同腹児数及び同腹児重量が低下した。］ (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。 ［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。]	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。動物実験（ウサギ）で骨格変異の発生率増加を伴う生殖毒性が報告されている。また、動物実験（ラット）で、胎盤通過性が報告されている。〕 (2)授乳中の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。〔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 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）。	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 本剤の過量投与により、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	8.過量投与 徴候、症状：β_2 刺激剤の薬理学的作用による症状（頻脈、振戦、動悸、頭痛、悪心、嘔吐、傾眠、心

表 2　　同種同効品一覧（2）

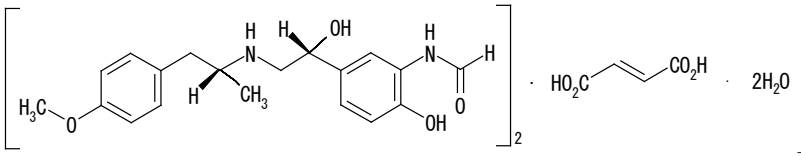
一般的名称	ホルモテロールフマル酸塩水和物	インダカテロールマレイン酸塩
	身作用が発現する可能性がある。また、重篤な症状として、血圧低下、代謝性アシドーシス、低カリウム血症、高血糖、心室性不整脈あるいは心停止等が発現する可能性がある。このような症状がみられた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。	室性不整脈、代謝性アシドーシス、低カリウム血症及び高血糖等）が過度にあらわれるおそれがある。 外国において、慢性閉塞性肺疾患患者に対する 3000 μg の単回投与で、中等度の脈拍増加、収縮期血圧上昇及び QT 間隔延長が認められた。また、本剤 1 日 1 回 600 μg を 1 年間投与した場合に認められた副作用は、推奨用量を投与した場合と全般的に類似していたが、更に振戦と貧血が認められた。 処置：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。治療剤として心選択性β遮断剤があるが、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 (1)本剤は口腔内への吸入投与のみに使用すること。 (2)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）	9.適用上の注意 本剤は必ず専用の吸入用器具（ブリーズヘラー）を用いて吸入し、内服しないこと。医療従事者は、患者に正しい使用方法を十分に説明すること。（【取扱い上の注意】の項参照）
	―	10.その他の注意 臨床試験において、本剤吸入直後の散発的な咳嗽（多くは 15 秒以内に発現し、持続時間は 10 秒程度）が平均 11.3%～23.1%観察され、227 例中 1 例（300 μg [注 3)]投与例）が咳嗽のため投与中止した。これらの咳嗽と気管支痙攣の発現や慢性閉塞性肺疾患の増悪、本剤の有効性低下との関連性は認められなかったと報告されている。 注 3）本剤の承認された用法及び用量は、1 日 1 回

表 2　　同種同効品一覧（2）

一般的名称	ホルモテロールフマル酸塩水和物	インダカテロールマレイン酸塩
		150 μg の吸入投与である。
作成年月日	2012 年 4 月（案）作成	2011 年 12 月改訂
再審査再評価年月日	－	－

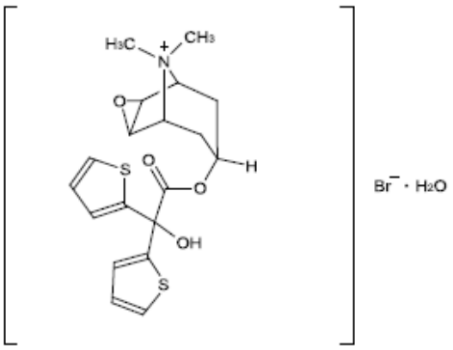
1.7.2　構造式一覧

ホルモテロールフマル酸塩水和物

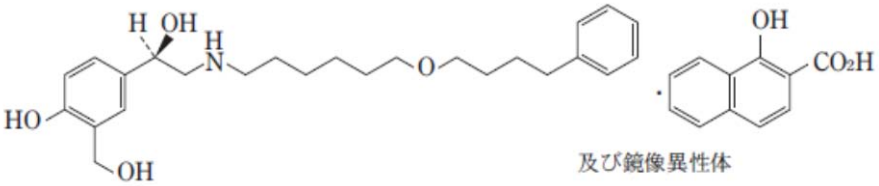


及び鏡像異性体

チオトロピウム臭化物水和物



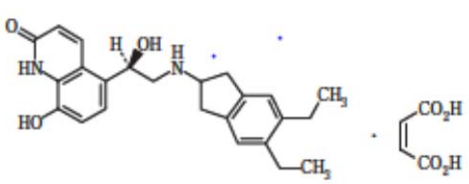
サルメテロールキシナホ酸塩



及び鏡像異性体

インダカテロールマレイン酸塩

構造式：



1.8　添付文書（案）

オーキシス®タービュヘイラー®

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次 2
略語及び専門用語一覧表 3
1.8.1　効能・効果（案）及びその設定根拠 4
1.8.1.1　効能・効果（案） 4
1.8.1.2　設定根拠 4
1.8.2　効能・効果に関連する使用上の注意及びその設定根拠 5
1.8.2.1　効能・効果に関連する使用上の注意 5
1.8.2.2　設定根拠 5
1.8.3　用法・用量（案）及びその設定根拠 5
1.8.3.1　用法・用量（案） 5
1.8.3.2　設定根拠 5
1.8.4　用法・用量に関連する使用上の注意及びその設定根拠 6
1.8.4.1　用法・用量に関連する使用上の注意 6
1.8.4.2　設定根拠 6
1.8.5　使用上の注意（案）及びその設定根拠 7
1.8.6　添付文書（案） 10

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
CCDS	Company Core Data Sheet：企業中核データシート
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease：慢性閉塞性肺疾患
FEV_1	Forced Expiratory Volume in one second：1 秒量
JRS	Japan Respiratory Society（日本呼吸器学会）発行「COPD 診断と治療のためのガイドライン」
LABA	Long-acting β_2-agonists：長時間作用性β_2 刺激薬
LAMA	Long-acting inhaled anti-cholinergics：長時間作用性吸入抗コリン薬
QOL	Quality of Life：生活の質
SABA	Short-acting β_2-agonists：短時間作用性β_2 刺激薬
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire：聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票

1.8.1　効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1　効能・効果（案）

効能・効果（案）は以下のとおり設定した。

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

1.8.1.2　設定根拠

本剤は β_2 刺激薬であるホルモテロールフマル酸塩水和物（以下、ホルモテロール）の乾燥粉末吸入製剤であり、長時間作用性 β_2 刺激薬（以下、LABA）に分類される。本剤の作用発現は吸入後 5 分以内に認められ、短時間作用性 β_2 刺激薬（以下、SABA）と同程度に速やかであり、少なくとも 12 時間効果が持続する。ホルモテロールは日本薬局方収載品目であり、1986 年より経口製剤（アトック®錠及びアトック®ドライシロップ）が市販されている。アトック®錠は「下記疾患の気道閉塞性障害に基づく呼吸困難など諸症状の緩解。気管支喘息、急・慢性気管支炎、喘息性気管支炎、肺気腫」、アトック®ドライシロップは「下記疾患の気道閉塞性障害に基づく呼吸困難など諸症状の緩解。気管支喘息、急性気管支炎、喘息性気管支炎」を効能・効果としている。アトック®錠及びアトック®ドライシロップは投与経路が経口であるため、気管支拡張の作用発現は吸入 SABA や吸入ホルモテロールの方が早い。

本邦の慢性閉塞性肺疾患（以下、COPD）のガイドライン（JRS 2009 年版）によると、COPD の治療は禁煙指導、薬物療法、呼吸リハビリテーション、酸素療法、換気補助療法、外科療法がある。薬物療法は COPD 患者の症状の軽減と増悪の予防に有用であるとされており、さらに健康関連 QOL や運動耐容能の向上にも有用であるため、積極的に行われるべきであるとされている。COPD に伴う加速的な肺機能低下に対し、長期的に効果を得る薬物療法はないため、薬物治療の目標は症状の軽減と増悪の予防により、患者の健康状態及び健康関連 QOL を改善させることに焦点が置かれている。薬物療法の中心は気管支拡張薬であり、主に SABA、LABA 及び長時間作用性吸入抗コリン薬（以下、LAMA）が使用されている。これら気管支拡張薬は患者の重症度に応じて段階的に投与される。まず、症状軽快を目的として SABA の要時吸入が行われ、SABA の要時吸入で症状の管理が不十分な患者では LABA 及び LAMA の単剤又は併用の定期使用が推奨されている。

LABA である本剤の COPD に伴う諸症状の緩解に対する有効性及び COPD 患者における安全性を確認するため、日本人 COPD 患者を含む 3 つの国内臨床試験が実施された（内 1 つは国際共同試験として実施）。その結果、本剤は FEV_1 を始めとする肺機能の評価、COPD の症状スコア、及び健康関連 QOL 等の改善に対して有効である事が示された。さらに、本剤の気管支拡張効果は 5 分以内に速やかに発現し、かつ効果は 12 時間以上に亘り長時間持続する事が確認された。また、日本人 COPD 患者に対して、本剤の最長 52 週間投与の忍容性は良好であった。

以上より、作用発現が 5 分以内と SABA の様に速やかで、少なくとも 12 時間以上持続作用を示す LABA である本剤は、COPD 治療における新たな選択肢として有用な薬剤になると考えられ、COPD の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解に対して臨床的に有効かつ安全であると判断した。

よって、本邦における類薬の記載内容を考慮した結果、効能・効果として「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」を設定した。

1.8.2　効能・効果に関連する使用上の注意及びその設定根拠

1.8.2.1　効能・効果に関連する使用上の注意

効能・効果に関連する使用上の注意は以下のとおり設定した。

本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。本剤は慢性閉塞性肺疾患の急性増悪の治療を目的として使用する薬剤ではない。

1.8.2.2　設定根拠

1.8.1 に述べたとおり、本薬による治療は急性増悪の治療を目的としていない。本薬の企業中核データシート（以下、CCDS）及び類薬（LABA）を参考に設定した。

1.8.3　用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1　用法・用量（案）

用法・用量（案）は以下のとおり設定した。

通常、成人には 1 回 1 吸入（ホルモテロールフマル酸塩水和物として 9 μg）を 1 日 2 回吸入投与する。

1.8.3.2　設定根拠

評価資料として提出した日本人を対象とした 3 つの臨床試験（D5892C00001、D5122C00001 及び D5122C00002）より、有効性の観点からの用法・用量の設定を行った（D5122C00001 は日本人及び欧州人を対象とした国際共同試験）。国内第 II 相試験 D5892C00001 で、中等症～重症の日本人 COPD 患者において本剤 4.5、9 及び 18 μg の 1 日 2 回投与により肺機能の改善が示されたため、本剤 4.5、9 及び 18 μg 1 日 2 回投与は日本人 COPD 患者に有効であると考えられた。第 III 相比較試験 D5122C00001 では、本剤 4.5 及び 9 μg 1 日 2 回投与はプラセボ投与に比して日本人及び欧州人 COPD 患者に有効な治療であることが示された。副次的評価項目である SABA 使用の 1 日平均使用回数及び SGRQ 総スコアの変化の結果からは、本剤 4.5 μg 1 日 2 回投与よりも 9 μg 1 日 2 回投与の方がより有用であることが示唆された。また、本剤の気管支拡張効果は 5 分以内に速やかに発現し、かつ効果は 12 時間以上に亘り長時間持続することが確認された。日本人 COPD 患者に本剤 9 μg 1 日 2 回投与を行った第 III 相長期投与試験 D5122C00002 では、いずれの有効性評価項目においても、本剤 9 μg 1 日 2 回群と COPD 標準治療群でほぼ同様の有効性を示し、

52 週間の投与期間を通じ維持された。なお、参考資料として提出した海外で COPD 患者を対象に実施された臨床試験においても、上記で認められた有効性を裏付ける結果が得られている。

評価資料又は参考資料として提出した臨床試験及び海外の市販後使用経験より、安全性の観点からの用法・用量の設定を行った。本剤投与時に見られた有害事象は、COPD 患者で一般的にみられる健康上の問題、あるいは β_2 刺激薬の使用時にみられる既知の事象を反映していた。また日本人 COPD 患者に本剤 9 μg 1 日 2 回投与を行った第 III 相長期投与試験 D5122C00002 では、本剤 9 μg 1 日 2 回投与の最長 52 週間投与の忍容性は良好であった。

本邦における治療ガイドラインである「COPD 診断と治療のためのガイドライン 2009 年版」は、COPD の薬物治療の中心は吸入の気管支拡張薬であり、治療効果が不十分の場合には単剤を増量するよりも多剤併用を勧めている。また、本剤 9 μg 1 日 2 回投与は海外で承認されている通常用量であり、豊富な使用経験から有効性及び安全性が確立されている。以上より、日本人 COPD 患者における臨床用量は 9 μg 1 日 2 回投与が妥当と考えられ、用法・用量として「通常、成人には 1 回 1 吸入（ホルモテロールフマル酸塩水和物として 9 μg）を 1 日 2 回吸入投与する。」と設定した。

1.8.4　用法・用量に関連する使用上の注意及びその設定根拠

1.8.4.1　用法・用量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は以下のとおり設定した。

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。

1.8.4.2　設定根拠

類薬（β_2 刺激薬）を参考に設定した。

1.8.5　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）を以下のように設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者	禁忌 CCDS を参考に設定した。
1.　慎重投与 (1)　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。] (2)　高血圧の患者 [血圧を上昇させるおそれがある。] (3)　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。] (4)　糖尿病の患者 [グリコーゲン分解作用により症状を増悪させるおそれがある。] (5)　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。] (6)　重度な肝機能障害のある患者 [本剤は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。]	1.　慎重投与 (1)　CCDS、類薬及びシムビコート®タービュヘイラー®（ブデソニド/ホルモテロール配合剤）の使用上の注意を参考に設定した。 (2)　類薬及びシムビコート®タービュヘイラー®の使用上の注意を参考に設定した。 (3)　CCDS、類薬及びシムビコート®タービュヘイラー®の使用上の注意を参考に設定した。 (4)　CCDS、類薬及びシムビコート®タービュヘイラー®の使用上の注意を参考に設定した。 (5)　CCDS 及びシムビコート®タービュヘイラー®の使用上の注意を参考に設定した。 (6)　CCDS 及びシムビコート®タービュヘイラー®の使用上の注意を参考に設定した。
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)　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	2.　重要な基本的注意 (1)　類薬の使用上の注意を参考に設定した。 (2)　類薬及びシムビコート®タービュヘイラー®の使用上の注意を参考に設定した。

<table>
<tr>
<td>と。
(3)　気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患患者に本剤を適用する場合には、気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。
(4)　本剤を他の長時間作動型 β_2 刺激剤又は長時間作動型 β_2 刺激剤を含む配合剤と同時に使用しないこと。</td>
<td>(3)　本邦における臨床試験において気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患患者は除外されていることから、類薬の使用上の注意を参考に設定した。
(4)　類薬の使用上の注意を参考に設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>3.　相互作用
本剤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）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>カテコールアミン
アドレナリン
イソプレナリン
等</td><td>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適切な処置を行うこと。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>キサンチン誘導体
テオフィリン
アミノフィリン
等</td><td rowspan="3">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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>全身性ステロイド剤
プレドニゾロン
ベタメタゾン等</td><td rowspan="2">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。</td></tr>
<tr><td>利尿剤
フロセミド等</td></tr>
<tr><td>β遮断剤
アテノロール等</td><td>本剤の作用を減弱する可能性がある。</td><td>β受容体において競合的に拮抗する。</td></tr>
<tr><td>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</td><td>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。</td><td>いずれも QT 間隔を延長させる可能性がある。</td></tr>
</table>
</td>
<td>3.　相互作用
CCDS、類薬及びシムビコート®タービュヘイラー®の使用上の注意を参考に設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>4.　副作用</td>
<td>4.　副作用</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr>
<td>
国内臨床試験及び国際共同臨床試験（日本人患者を含む）において、安全性評価対象 637 例中 21 例(3.3%)に副作用が認められた（申請時）。

(1)　重大な副作用

重篤な血清カリウム値の低下（0.01～0.1%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。

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
<table>
<tr><td></td><td>1～10%
未満</td><td>0.1～1%
未満</td><td>0.01～0.1%
未満</td><td>0.01%
未満</td></tr>
<tr><td>過敏症
注 1)</td><td></td><td></td><td>発疹、蕁麻疹、接触性皮膚炎等の過敏症状</td><td></td></tr>
<tr><td>口腔・
呼吸器</td><td></td><td></td><td>気管支痙攣
注 2)</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td></td><td>悪心</td><td></td></tr>
<tr><td>精神
神経系</td><td>頭痛、振戦</td><td>激越、情緒不安、睡眠障害</td><td></td><td>味覚障害、めまい</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>動悸</td><td>頻脈</td><td>不整脈（心房細動、上室性頻脈、期外収縮等）</td><td>狭心症、血圧上昇</td></tr>
<tr><td>筋・
骨格系</td><td></td><td>筋痙攣</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>内分泌</td><td></td><td></td><td></td><td>高血糖</td></tr>
</table>
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。
発現頻度は企業中核データシートに基づき記載した。
</td>
<td>
(1)　重大な副作用

CCDS、類薬及びシムビコート®タービュヘイラー®の使用上の注意を参考に設定した。

(2)　その他の副作用

CCDS の使用上の注意を参考に設定した。
</td>
</tr>
<tr>
<td>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。</td>
<td>5.　高齢者への投与

類薬の使用上の注意を参考に設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>6.　妊婦、産婦、授乳婦等への投与</td>
<td>6.　妊婦、産婦、授乳婦等への投与</td>
</tr>
</table>

(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。 ［ホルモテロール 3 mg/kg/日あるいは 15 mg/kg/日の経口投与により、ラット母動物では、着床数の減少及び吸収胚数並びに出生児損失の増加がみられ、同腹児数及び同腹児重量が低下した。］ (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。 ［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。]	(1)　動物試験結果を基に設定した。 (2)　動物試験結果を基に設定した。
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）。	7.　小児等への投与 本邦において小児を対象とした臨床試験を実施していない。
8.　過量投与 本剤の過量投与により、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。	8.　過量投与 CCDS、類薬及びシムビコート®タービュヘイラー®の使用上の注意を参考に設定した。
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)　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）	9.　適用上の注意 (1)　既存の吸入剤の使用上の注意を参考に設定した。 (2)　本剤を効率的にかつ安全に使用するためには、医療従事者からの十分な説明が必要であるため設定した。

1.8.6　添付文書（案）

添付文書（案）は別添を参照のこと。

日本標準商品分類番号
872259

最新の添付文書を参照する

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1996 年 10 月

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

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること
注意：「取扱い上の注意」の項参照

ドライパウダー吸入式気管支拡張剤

オーキシス® 9 μg タービュヘイラー® 28 吸入
オーキシス® 9 μg タービュヘイラー® 60 吸入

ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤
Oxis® 9μg Turbuhaler® 28・60 doses

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）
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】

1. 組成

販売名	オーキシス 9 μg タービュヘイラー28 吸入 オーキシス 9 μg タービュヘイラー60 吸入
1 回吸入量 (容器から放出される量)	ホルモテロールフマル酸塩水和物 9 μg
添加物	乳糖水和物[注 1)]

注 1)夾雑物として乳蛋白を含む。

2. 性状

販売名	オーキシス 9 μg タービュヘイラー28 吸入 オーキシス 9 μg タービュヘイラー60 吸入
剤　形	ドライパウダー式吸入剤
色・形状	本体白色、回転グリップ青緑色の合成樹脂製の吸入器(タービュヘイラー)に充てんされた吸入剤 内容物は白色～微黄白色の粒

【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＞
本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。本剤は慢性閉塞性肺疾患の急性増悪の治療を目的として使用する薬剤ではない。

【用法・用量】

通常、成人には 1 回 1 吸入（ホルモテロールフマル酸塩水和物として 9 μg）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＞
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) 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。]
(2) 高血圧の患者 [血圧を上昇させるおそれがある。]
(3) 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。]
(4) 糖尿病の患者 [グリコーゲン分解作用により症状を増悪させるおそれがある。]
(5) 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。]
(6) 重度な肝機能障害のある患者 [本剤は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) 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) 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) 気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患患者に本剤を適用する場合には、気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。
(4) 本剤を他の長時間作動型 β_2 刺激剤又は長時間作動型 β_2 刺激剤を含む配合剤と同時に使用しないこと。

3. 相互作用

本剤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
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	本剤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

国内臨床試験及び国際共同臨床試験（日本人患者を含む）において、安全性評価対象 637 例中 21 例(3.3%)に副作用が認められた（申請時）。

(1) 重大な副作用
重篤な血清カリウム値の低下（0.01～0.1%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。
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

	1～10%未満	0.1～1%未満	0.01～0.1%未満	0.01%未満
過敏症[注1)]			発疹、蕁麻疹、接触性皮膚炎等の過敏症状	
口腔・呼吸器			気管支痙攣[注2)]	
消化器			悪心	
精神神経系	頭痛、振戦	激越、情緒不安、睡眠障害		味覚障害、めまい
循環器	動悸	頻脈	不整脈（心房細動、上室性頻脈、期外収縮等）	狭心症、血圧上昇
筋・骨格系		筋痙攣		
内分泌				高血糖

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。
発現頻度は企業中核データシートに基づき記載した。

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。
［ホルモテロール 3 mg/kg/日あるいは 15 mg/kg/日の経口投与により、ラット母動物では、着床数の減少及び吸収胚数並びに出生児損失の増加がみられ、同腹児数及び同腹児重量が低下した。］

(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。
［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

本剤の過量投与により、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) 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）

【薬物動態】

＜日本人における成績＞

健康成人男子 8 例に本剤 4.5～36 μg を単回吸入投与したときの投与後 24 時間までの尿中ホルモテロール排泄率は、吸入量の約 10%であった[1)]。
注) ホルモテロールフマル酸塩水和物の承認用量は、1 回 9 μg を 1 日 2 回である。

＜外国人における成績＞

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人への単回投与

健康成人に本剤 54 μg を活性炭の経口併用投与下で単回吸入投与したとき、ホルモテロールは速やかに吸収され、投与後 10 分以内に最高血漿中濃度（幾何平均 266 pmol/L）に達した。終末相の半減期は 8.5 時間であった[2)]。
注) ホルモテロールフマル酸塩水和物の承認用量は、1 回 9 μg を 1 日 2 回である。

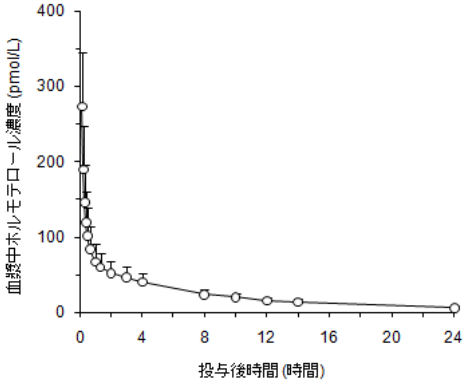


図 1　単回吸入投与後の血漿中ホルモテロール濃度（15 例の平均値±標準偏差）

2. 分布

健康成人 15 例に本剤 54 μg を単回吸入投与したときの肺内到達率は 43%であった。また、ホルモテロール 27 μg を単回静脈内投与した時の定常状態分布容積は約 5 L/kg であった[2)]。
ヒト血漿蛋白質との結合率（in vitro 試験）は約 50%であった[3)]。

3. 代謝・排泄

健康成人に ^{3}H 標識ホルモテロール 37 μg を経口投与後直ちに ^{3}H 標識ホルモテロール 16 μg を静脈内持続注入（30 分）したとき、投与後 168 時間までに投与放射能の 62%が尿中に、24%が糞中に排泄された。血漿及び尿中の主代謝物はホルモテロールのグルクロン酸抱合体であった。尿中には O-脱メチル化体のグルクロン酸抱合体も認められた[4)]。

4. 代謝酵素

ホルモテロールの O-脱メチル化反応には、主として CYP2D6 及び CYP2C 分子種が関与する（in vitro）[5)]。

【臨床成績】

1. 日本人患者を含む慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国際共同二重盲検比較試験において、本剤（ホルモテロールフマル酸塩水和物）4.5 μg 1 回 2 吸入 1 日 2 回を 12 週間投与したところ、本剤吸入 60 分後における肺機能検査値（FEV_1）において、プラセボに比較して有意な上昇を示し、本剤吸入前 FEV_1 値（トラフ FEV_1 値）においてもプラセボに比較して有意な上昇を示した。FEV_1 値の改善は本剤吸入 5 分後に発現した。また、本剤はプラセボに比較して慢性閉塞性肺疾患の症状による夜間覚醒、呼吸困難、咳（各々の程度を点数化して評価）並びに St. George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）による健康関連の生活の質（QOL）を有意に改善した[6)]。

吸入 60 分後及び吸入前（トラフ）の FEV_1 値の平均変化量（比）

FEV_1 値測定時期	投与群	症例数	平均変化量 (%)*	プラセボ群との差** [95%信頼区間] (p 値)
吸入 60 分後	プラセボ	208	101.28	－
	ホルモテロールフマル酸塩水和物	199	113.36	1.114 [1.083, 1.145] (<0.0001)
吸入前（トラフ）	プラセボ	204	99.77	－
	ホルモテロールフマル酸塩水和物	196	104.65	1.044 [1.017, 1.072] (=0.0015)

*　治験薬割付前値からの治験薬投与 12 週間の幾何平均の変化量(比)
**　治験薬割付前値で調整した幾何平均の比

2. 国内の慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした長期投与試験において、本剤の 9 μg 1 回 1 吸入 1 日 2 回を 52 週間投与したとき、投与前からの FEV_1 の改善が投与後 52 週間維持された[7]。

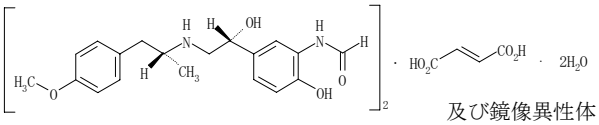
【薬効薬理】

本剤は選択的な β_2 受容体刺激剤で、迅速かつ持続的な気道平滑筋弛緩作用を示した[8]。モルモット喘息モデルにおいて、本薬は、吸入投与によって経口投与よりも低い用量で抗喘息作用を示し、経口、皮下及び吸入投与のいずれにおいてもサルブタモールより強力な抗喘息作用を示した[9]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ホルモテロールフマル酸塩水和物（Formoterol Fumarate Hydrate）（JAN）（日局）

化学名：*N*-(2-Hydroxy-5-{(1*RS*)-1-hydroxy-2-[(1*RS*)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethylamino]ethyl}phenyl) formamide hemifumarate monohydrate



及び鏡像異性体

分子式：$(C_{19}H_{24}N_2O_4)_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 2H_2O$

分子量：840.91

融点：約 138℃(分解)

性状：ホルモテロールフマル酸塩水和物は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。酢酸（100）に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール（95）に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品のメタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

【取扱い上の注意】

1. **薬剤交付時**（患者への説明）

(1) 患者に本剤を交付する際には、包装中に添付している患者用説明文書を渡し、使用方法を指導すること。

(2) 初めて本剤を投与する患者には、本剤が十分に気道に到達するよう吸入方法をよく説明したうえ、吸入の訓練をさせること。

2. **保管及び手入れ**

(1) 使用後は必ずキャップ（カバー）を閉めて保管すること。

(2) マウスピースの外側を週に 1～2 回乾燥した布で清拭すること（水洗いはしないこと）。

【包　装】

オーキシス 9μg タービュヘイラー28 吸入：1 本、10 本

オーキシス 9μg タービュヘイラー60 吸入：1 本、10 本

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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

フリーダイヤル 0120-189-115

FAX 06-6453-7376

1) 社内資料（ホルモテロール Turbuhaler の第 I 相単回投与試験, 1999）
2) 社内資料（ホルモテロール吸入投与時の肺内到達率, 2001）
3) 社内資料（血漿蛋白結合, 1996）
4) Rosenborg, J., et al. : Drug Metab. Dispos., 27, 1104, 1999
5) 社内資料（ヒトにおける *in vitro* 代謝, 1998）
6) Bogdan, MA., et al.: BMC Pulm Med., 11, 1471, 2011
7) 社内資料（日本人慢性閉塞性肺疾患患者における長期投与試験, 2011）
8) Ullman, A., et al. : Allergy, 47, 384, 1992
9) Ida, H. : Arzneim-Forsch (Drug Res), 26(7), 1337, 1976

1.9　一般的名称に係る文書

オーキシス®タービュヘイラー®

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次 2
1.9.1　JAN 3
1.9.2　INN 3

1.9.1　JAN

日本語：

ホルモテロールフマル酸塩水和物

英語：

Formoterol Fumarate Hydrate

化学名：

N-(2-Hydroxy-5-{(1*RS*)-1-hydroxy-2-[(1*RS*)-2- (4-methoxyphenyl)-1-methylethylamino]ethyl}phenyl) formamide hemifumarate monohydrate

1.9.2　INN

Formoterol

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

オーキシス®タービュヘイラー®

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

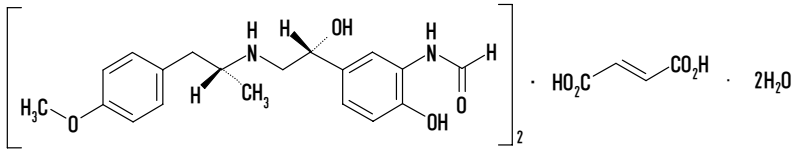
目次 2
1.10.1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

表目次

表 1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

1.10.1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>化学名・別名</td><td>化学名：N-(2-Hydroxy-5-{(1RS)-1-hydroxy-2-[(1RS)-2- (4-methoxyphenyl)-1-methylethylamino]ethyl}phenyl) formamide hemifumarate monohydrate</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td> 

及び鏡像異性体</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人には 1 回 1 吸入（ホルモテロールフマル酸塩水和物として 9 μg）を 1 日 2 回吸入投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>―</td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>オーキシス 9μg タービュヘイラー28 吸入（1 回吸入中、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 9 μg を含有）
1 吸入器で 28 回（ホルモテロールフマル酸塩水和物として 252μg）吸入できる。
オーキシス 9μg タービュヘイラー60 吸入（1 回吸入中、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 9 μg を含有）
1 吸入器で 60 回（ホルモテロールフマル酸塩水和物として 540μg）吸入できる。</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性（単回）毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>性</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td rowspan="2">マウス</td><td>♂♀</td><td>吸入投与</td><td>> 276 mg/kg</td><td rowspan="6">振戦、呼吸数減少、腹式呼吸、呼吸困難、
自発運動低下、流涎、色素涙
ラット心電図：頻脈、QRS 間隔延長、ST-T 変化、異所性拍動、房室ブロック
ラット病理組織：心筋の壊死及び線維性瘢痕</td></tr>
<tr><td>♂♀</td><td>経口投与</td><td>> 2000 mg/kg</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ラット</td><td>♂♀</td><td>吸入投与</td><td>40 – 199 mg/kg</td></tr>
<tr><td>♂♀</td><td>経口投与</td><td>雄 2000 mg/kg
雌> 2000 mg/kg</td></tr>
<tr><td>イヌ*</td><td>♂♀</td><td>吸入投与</td><td>設定できず*</td><td>頻脈、粘膜及び腹部皮膚の充血
心筋の壊死及び線維化</td></tr>
</table>
*5 日間反復吸入投与用量設定試験で雄雌各 1 頭のため</td></tr>
</table>

表 1　　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

項目	内容

亜急性毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 mg/kg/日	無毒性量 mg/kg/日	主な所見
マウス	3 カ月間	経口投与	0.1, 1.0, 10	1.0	自発運動低下、呼吸数増加、チアノーゼ、流涎、体重（雌）、摂餌量（雄）、血清尿素、ALT 活性値、肝及び脾重量（雌）の増加、副腎重量低下
ラット	3 カ月間	吸入投与	0.082, 0.26, 0.87	0.87	高用量で体重増加。ホルモテロール投与群で心拍数増加。
イヌ	1 カ月間	吸入投与	0.51 μg/kg/日 2.8 μg/kg/日 15 μg/kg/日	2.8 μg/kg/日	頻脈、粘膜及び腹部皮膚充血。高用量で心臓乳頭筋の線維化

慢性毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 mg/kg/日	無毒性量 mg/kg/日	主な所見
ラット	6 カ月間	吸入投与	0.026, 0.128, 0.852	0.026	体重増加率上昇（高用量雌）、摂餌量軽度増加、頻脈、心拍数増加、心臓重量軽度増加、心筋線維化
イヌ	12 カ月間	経口投与	0.72 μg/kg/日 8.6 μg/kg/日 92 μg/kg/日	設定できず	粘膜及び皮膚充血、頻脈、心室性期外収縮、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の軽度減少（中・高用量）、ALT 高活性値、尿素及びクレアチン値軽度上昇、心筋の線維化

表 1　　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

項目	内容
副作用	成人慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした臨床試験： 副作用発現率（臨床検査異常含む）21 例/637 例＝3.3％

副作用の種類	例数	件数
慢性閉塞性肺疾患	5	5
胸痛	2	2
振戦	2	2
狭心症	2	2
薬疹	1	1
心房粗動	1	1
動悸	1	1
心室性期外収縮	1	1
関節痛	1	1
筋骨格系胸痛	1	1
眼瞼炎	1	1
咽頭炎	1	1
心電図Ｔ波逆転	1	1
食欲減退	1	1
肺炎	1	1
尿中ブドウ糖陽性	1	1
不眠症	1	1

MedDRA 14.0

会社	アストラゼネカ株式会社（輸入）

1.12 添付資料一覧
一般名:ホルモテロールフマル酸塩水和物

版番号:[redacted]

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
第3部(モジュール3) 品質に関する文書						
3.2.S 原薬(ホルモテロールフマル酸塩水和物, [redacted]、AstraZeneca AB (Snackviken)及びAstraZeneca AB (Gartuna)又は[redacted]))						
3.2.S.1 一般情報(ホルモテロールフマル酸塩水和物, [redacted]、AstraZeneca AB (Snackviken)及びAstraZeneca AB (Gartuna)又は[redacted]))						
3.2.S.1.1	AstraZeneca	名称	―	海外	社内資料	―
3.2.S.1.2	AstraZeneca	構造	―	海外	社内資料	―
3.2.S.1.3 (該当なし)	AstraZeneca	一般特性	―	海外	社内資料	―
3.2.S.2 製造(ホルモテロールフマル酸塩水和物, [redacted]、AstraZeneca AB (Snackviken)及びAstraZeneca AB (Gartuna)又は[redacted]))						
3.2.S.2.1	AstraZeneca	製造業者	―	海外	社内資料	―
3.2.S.2.2	AstraZeneca	製造方法及びプロセス・コントロール	―	海外	社内資料	―
3.2.S.2.3	AstraZeneca	原材料の管理	―	海外	社内資料	―
3.2.S.2.4	AstraZeneca	重要工程及び重要中間体の管理	―	海外	社内資料	―
3.2.S.2.5 (該当なし)	―	プロセス・バリデーション／プロセス評価	―	―	―	―
3.2.S.2.6 (該当なし)	―	製造工程の開発の経緯	―	―	―	―
3.2.S.3 特性(ホルモテロールフマル酸塩水和物, [redacted]、AstraZeneca AB (Snackviken)及びAstraZeneca AB (Gartuna)又は[redacted])) (該当なし)						
3.2.S.4 原薬の管理(ホルモテロールフマル酸塩水和物, [redacted]、AstraZeneca AB (Snackviken)及びAstraZeneca AB (Gartuna)又は[redacted])) (該当なし)						
3.2.S.5 標準品又は標準物質(ホルモテロールフマル酸塩水和物, [redacted]、AstraZeneca AB (Snackviken)及びAstraZeneca AB (Gartuna)又は[redacted])) (該当なし)						
3.2.S.6 容器及び施栓系(ホルモテロールフマル酸塩水和物, [redacted]、AstraZeneca AB (Snackviken)及びAstraZeneca AB (Gartuna)又は[redacted])) (該当なし)						

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.S.7 安定性(ホルモテロールフマル酸塩水和物, [redacted]、AstraZeneca AB (Snackviken)及びAstraZeneca AB (Gartuna)又は[redacted])) (該当なし)						
3.2.P 製剤(オーキシスタービュヘイラー, 吸入粉末剤)						
3.2.P.1 製剤及び処方(オーキシスタービュヘイラー, 吸入粉末剤)						
3.2.P.1	AstraZeneca	製剤及び処方	—	海外	社内資料	—
3.2.P.2 製剤開発の経緯(オーキシスタービュヘイラー, 吸入粉末剤)						
3.2.P.2.1	AstraZeneca	製剤成分	—	海外	社内資料	—
3.2.P.2.2	AstraZeneca	製剤	—	海外	社内資料	—
3.2.P.2.3	AstraZeneca	製造工程の開発の経緯	—	海外	社内資料	—
3.2.P.2.4	AstraZeneca	容器及び施栓系	—	海外	社内資料	—
3.2.P.2.5	AstraZeneca	微生物学的観点からみた特徴	—	海外	社内資料	—
3.2.P.2.6	AstraZeneca	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	—	海外	社内資料	—
3.2.P.3 製造(オーキシスタービュヘイラー, 吸入粉末剤)						
3.2.P.3.1	AstraZeneca	製造者	—	海外	社内資料	—
3.2.P.3.2	AstraZeneca	製造処方	—	海外	社内資料	—
3.2.P.3.3	AstraZeneca	製造工程及びプロセス・コントロール	—	海外	社内資料	—
3.2.P.3.4	AstraZeneca	重要工程及び重要中間体の管理	—	海外	社内資料	—
3.2.P.3.5	AstraZeneca	プロセス・バリデーション／プロセス評価	—	海外	社内資料	—
3.2.P.4 添加剤の管理(オーキシスタービュヘイラー, 吸入粉末剤)						
3.2.P.4.1	AstraZeneca	規格及び試験方法	—	海外	社内資料	—
3.2.P.4.2	AstraZeneca	試験方法(分析方法)	—	海外	社内資料	—
3.2.P.4.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション	—	海外	社内資料	—

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.4.4	AstraZeneca	規格及び試験方法の妥当性	—	海外	社内資料	—
3.2.P.4.5	AstraZeneca	ヒト又は動物起源の添加剤	—	海外	社内資料	—
3.2.P.4.6 (該当なし)	—	新規添加剤	—	—	—	—
3.2.P.5 製剤の管理(オーキシスタービュヘイラー, 吸入粉末剤)						
3.2.P.5.1	AstraZeneca	規格及び試験方法	—	海外	社内資料	—
3.2.P.5.2	AstraZeneca	試験方法(分析方法)	—	海外	社内資料	—
3.2.P.5.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション	19[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	—
3.2.P.5.4	AstraZeneca	ロット分析	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	—
3.2.P.5.5	AstraZeneca	不純物の特性	—	海外	社内資料	—
3.2.P.5.6	AstraZeneca	規格及び試験方法の妥当性	—	海外	社内資料	—
3.2.P.6 標準品又は標準物質(オーキシスタービュヘイラー, 吸入粉末剤)						
3.2.P.6	AstraZeneca	標準品又は標準物質	—	海外	社内資料	—
3.2.P.7 容器及び施栓系(オーキシスタービュヘイラー, 吸入粉末剤)						
3.2.P.7	AstraZeneca	容器及び施栓系	—	海外	社内資料	—
3.2.P.8 安定性(オーキシスタービュヘイラー, 吸入粉末剤)						
3.2.P.8.1	AstraZeneca	安定性のまとめ及び結論	20[redacted]	海外	社内資料	—
3.2.P.8.2	AstraZeneca	承認後の安定性試験計画の作成及び実施		海外	社内資料	—
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ		海外	社内資料	—

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.A その他 (該当なし)						
3.2.R 各極の要求資料 (該当なし)						
3.3 参考文献 (該当なし)						
第4部(モジュール4) 非臨床試験報告書 (該当なし)						
第5部(モジュール5) 臨床試験報告書						
5.2 全臨床試験一覧表						
5.2	—	全臨床試験一覧表	—	—	—	-
5.3 臨床試験報告書						
5.3.1 生物薬剤学試験報告書 (該当なし)						
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書 (該当なし)						
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書 (該当なし)						
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書 (該当なし)						
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1.1	AstraZeneca	慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者を対象として、OT(ホルモテロールタービュヘイラー®)によるホルモテロール4.5、9、18 μg 1日2回7日間反復投与時の有効性及び安全性をプラセボと比較する無作為化、クロスオーバー、多施設共同、第II相二重盲検試験	20[redacted]- 20[redacted]	国内	社内資料	評価資料

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.5.1.2	AstraZeneca	日本及び欧州における慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者を対象としたホルモテロール4.5 μg 及び9 μg 1日2 回吸入による12 週間投与時の有効性及び安全性を検討する多施設国際共同二重盲検プラセボ対照無作為化並行群間比較第III 相臨床試験	2007.12- 2009.4	国内/海外	社内資料	評価資料
5.3.5.1.3	Astra Draco	A placebo-controlled dose-ranging study with three doses of formoterol (Oxis Turbuhaler®) b.i.d. in comparison with 80 μg ipratropium bromide t.i.d. in patients with mild to moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	19[redacted]- 19[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1.4	Astra Draco	A placebo controlled 3 month study, of the efficacy and safety of three doses of formoterol (Oxis Turbuhaler®) bid, in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	19[redacted]- 19[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1.5	AstraZeneca	A 6 month study to compare the efficacy and safety of 9 μg formoterol (Oxis®) Turbuhaler® b.i.d. with placebo b.i.d. in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Furthermore to compare formoterol 4.5 μg as needed with terbutaline 0.5 mg as needed.	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1.6	AstraZeneca	A randomised, placebo-controlled, double-blind (double-dummy technique), crossover, multi-centre study, to evaluate onset of effect in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) treated with formoterol Turbuhaler® 9 μg, compared with Serevent® Diskus® 50 μg.	2010.1- 2010.5	海外	社内資料	参考資料

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.5.2 非対照試験報告書						
5.3.5.2.1	AstraZeneca	日本人慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者を対象とした ホルモテロール1 日18 μg 吸入及びCOPD 標準治療による52 週間投与時の安全性及び有効性を検討する多施設 共同非盲検並行群間比較第III 相試験	2009.12- 2011.7	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書 (該当なし)						
5.3.5.4 その他の試験報告書 (該当なし)						
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6.1	AstraZeneca	Periodic Safety Update Report for OXIS™ (formoterol) TURBUHALER™	2010.6- 2011.5	国内/海外	社内資料	―
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1	AstraZeneca	症例一覧表	―	国内/海外	社内資料	―
5.3.7.2	AstraZeneca	有害事象一覧表	―	国内/海外	社内資料	―
5.3.7.3	AstraZeneca	重篤な有害事象一覧表	―	国内/海外	社内資料	―
5.3.7.4	AstraZeneca	臨床検査異常値一覧表	―	国内/海外	社内資料	―
5.3.7.5	AstraZeneca	臨床検査値変動図	―	国内/海外	社内資料	―
5.3.7.6	AstraZeneca	海外臨床試験における死亡例一覧表	―	海外	社内資料	―
5.4 参考文献						
5.4.1	Aalbers et al 2002	Formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled, 3- month trial.	―	海外	Eur Respir J	―

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.4.2	Bartow and Brogden 1998	Formoterol. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of asthma.	—	海外	Drugs	—
5.4.3	Campbell et al 2005	Formoterol for maintenance and as-needed treatment of chronic obstructive pulmonary disease.	—	海外	Respir Med	—
5.4.4	Cazzola et al 2008	Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers.	—	海外	Eur Respir J	—
5.4.5	Liesker JJW et al 2002	Effects of formoterol (Oxis® Turbuhaler®) and ipratropium on exercise capacity in patients with COPD.	—	海外	Respir Med	—
5.4.6	Malolepszy et al 2001	Safety of formoterol Turbuhaler® at cumulative dose of 90 µg in patients with acute bronchial obstruction.	—	海外	Eur Respir J	—
5.4.7	Partridge et al 2009	Patient insight into the impact of chronic obstructive pulmonary disease in the morning: an internet survey.	—	海外	Curr Med Res Opin	—
5.4.8	Rosenborg et al 2000	Relative systemic dose potency and tolerability of inhaled formoterol and salbutamol in healthy subjects and asthmatics.	—	海外	Eur J Clin Pharmacol	—
5.4.9	Tötterman et al 1998	Tolerability to high doses of formoterol and terbutaline *via* Turbuhaler® for 3 days in stable asthmatic patients.	—	海外	Eur Respir J	—