

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

ドライパウダー吸入式気管支拡張剤
ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤
オーキシス[®]9 μ g タービューヘイラー[®]28 吸入
オーキシス[®]9 μ g タービューヘイラー[®]60 吸入
Oxis[®]9 μ g Turbuhaler[®] 28・60 doses

剤 形	ドライパウダー式吸入剤		
製 剤 の 規 制 区 分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）		
規 格 ・ 含 量	オーキシス 9 μ g タービューヘイラー28 吸入・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 μ g 含有		
一 般 名	和名：ホルモテロールフマル酸塩水和物（JAN）（日局） 洋名：Formoterol Fumarate Hydrate（JAN）（日局）		
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・販売開始年月日	オーキシス 9 μ g タービューヘイラー	28 吸入	60 吸入
	製造販売承認年月日	2012 年 6 月 29 日	2012 年 6 月 29 日
	薬価基準収載年月日	2012 年 8 月 28 日	2013 年 11 月 29 日
	販売開始年月日	2012 年 9 月 3 日	2013 年 11 月 29 日
製 造 販 売（輸 入）・提 携・ 販 売 会 社 名	製造販売元： アストラゼネカ株式会社		
	販売元： Meiji Seika ファルマ株式会社		
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先			
問 い 合 わ せ 窓 口	Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室 TEL (0120) 093-396、(03) 3273-3539 FAX (03) 3272-2438 受付時間：9 時～17 時 （土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/		

本 IF は 2024 年 1 月改訂（第 2 版）の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認す

る必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	6. 製剤の各種条件下における安定性	7
1. 開発の経緯	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	7
2. 製品の治療学的特性	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
3. 製品の製剤学的特性	1	9. 溶出性	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	10. 容器・包装	8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が 特殊な容器・包装に関する情報	8
(1) 承認条件	2	(2) 包装	8
(2) 流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	8
6. RMPの概要	2	(4) 容器の材質	8
II. 名称に関する項目	3	11. 別途提供される資材類	8
1. 販売名	3	12. その他	9
(1) 和名	3	V. 治療に関する項目	10
(2) 洋名	3	1. 効能又は効果	10
(3) 名称の由来	3	2. 効能又は効果に関連する注意	10
2. 一般名	3	3. 用法及び用量	10
(1) 和名（命名法）	3	(1) 用法及び用量の解説	10
(2) 洋名（命名法）	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
(3) ステム（stem）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	10
3. 構造式又は示性式	3	5. 臨床成績	11
4. 分子式及び分子量	3	(1) 臨床データパッケージ	11
5. 化学名（命名法）又は本質	4	(2) 臨床薬理試験	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(3) 用量反応探索試験	13
III. 有効成分に関する項目	5	(4) 検証的試験	15
1. 物理化学的性質	5	(5) 患者・病態別試験	24
(1) 外観・性状	5	(6) 治療的使用	25
(2) 溶解性	5	(7) その他	26
(3) 吸湿性	5	VI. 薬効薬理に関する項目	27
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	27
(5) 酸塩基解離定数	5	2. 薬理作用	27
(6) 分配係数	5	(1) 作用部位・作用機序	27
(7) その他の主な示性値	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(3) 作用発現時間・持続時間	30
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	VII. 薬物動態に関する項目	31
IV. 製剤に関する項目	6	1. 血中濃度の推移	31
1. 剤形	6	(1) 治療上有効な血中濃度	31
(1) 剤形の区別	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	31
(2) 製剤の外観及び性状	6	(3) 中毒域	32
(3) 識別コード	6	(4) 食事・併用薬の影響	32
(4) 製剤の物性	6	2. 薬物速度論的パラメータ	32
(5) その他	6	(1) 解析方法	32
2. 製剤の組成	6	(2) 吸収速度定数	32
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び 添加剤	6	(3) 消失速度定数	32
(2) 電解質等の濃度	7	(4) クリアランス	32
(3) 熱量	7	(5) 分布容積	32
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	(6) その他	32
4. 力価	7	3. 母集団（ポピュレーション）解析	32
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	(1) 解析方法	32
		(2) パラメータ変動要因	32

4. 吸収	33	(1) 単回投与毒性試験	47
5. 分布	33	(2) 反復投与毒性試験	47
(1) 血液－脳関門通過性	33	(3) 遺伝毒性試験	48
(2) 血液－胎盤関門通過性	33	(4) がん原性試験	48
(3) 乳汁への移行性	33	(5) 生殖発生毒性試験	48
(4) 髄液への移行性	33	(6) 局所刺激性試験	49
(5) その他の組織への移行性	34	(7) その他の特殊毒性	49
(6) 血漿蛋白結合率	34		
6. 代謝	34	X. 管理的事項に関する項目	50
(1) 代謝部位及び代謝経路	34	1. 規制区分	50
(2) 代謝に關与する酵素 (CYP 等) の分 子種、寄与率	34	2. 有効期間	50
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	35	3. 包装状態での貯法	50
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	35	4. 取扱い上の注意	50
7. 排泄	35	5. 患者向け資材	50
8. トランスポーターに関する情報	35	6. 同一成分・同効薬	50
9. 透析等による除去率	35	7. 国際誕生年月日	50
10. 特定の背景を有する患者	35	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基 準収載年月日、販売開始年月日	51
11. その他	35	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容	51
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	36	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	51
1. 警告内容とその理由	36	11. 再審査期間	51
2. 禁忌内容とその理由	36	12. 投薬期間制限に関する情報	51
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	36	13. 各種コード	51
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	36	14. 保険給付上の注意	51
5. 重要な基本的注意とその理由	36	XI. 文献	52
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	37	1. 引用文献	52
(1) 合併症・既往歴等のある患者	37	2. その他の参考文献	53
(2) 腎機能障害患者	38	XII. 参考資料	54
(3) 肝機能障害患者	38	1. 主な外国での発売状況	54
(4) 生殖能を有する者	38	2. 海外における臨床支援情報	55
(5) 妊婦	38	XIII. 備考	59
(6) 授乳婦	39	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	59
(7) 小児等	39	(1) 粉碎	59
(8) 高齢者	39	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チュー ブの通過性	59
7. 相互作用	39	2. その他の関連資料	59
(1) 併用禁忌とその理由	39		
(2) 併用注意とその理由	39		
8. 副作用	41		
(1) 重大な副作用と初期症状	41		
(2) その他の副作用	41		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	43		
10. 過量投与	44		
11. 適用上の注意	44		
12. その他の注意	44		
(1) 臨床使用に基づく情報	44		
(2) 非臨床試験に基づく情報	45		
IX. 非臨床試験に関する項目	46		
1. 薬理試験	46		
(1) 薬効薬理試験	46		
(2) 安全性薬理試験	46		
(3) その他の薬理試験	47		
2. 毒性試験	47		

略語表

略語	略語内容
bid	Bis in die : 1 日 2 回
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease : 慢性閉塞性肺疾患
ePEF	evening Peak Expiratory Flow : 夜 (就寝前) の最大呼気流速
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in one second : 1 秒量
FEV ₁ /FVC	Forced Expiratory Volume in one second/Forced vital capacity : 1 秒率
FVC	Forced vital capacity : 努力性肺活量
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease : 国際慢性閉塞性肺疾患ガイドライン
IC	Inspiratory Capacity : 最大吸気量
ICH	International Conference on Harmonisation : 日米 EU 医薬品規制調和国際会議
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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities : ICH 国際医薬用語集
mPEF	morning Peak Expiratory Flow : 朝 (起床時) の最大呼気流速
PEF	Peak Expiratory Flow : 最大呼気流速
QTcB	QTc according to Bazett' s formula : Bazett 法の補正を用いて補正された QT 間隔
QTcF	QTc according to Fridericia' s formula : Fridericia 法の補正を用いて補正された QT 間隔
SABA	Short-acting β_2 -agonists : 短時間作用性 β_2 受容体刺激薬
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

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

オーキシス®9 µg タービュヘイラー®28 吸入・60 吸入は、有効成分としてホルモテロールフマル酸塩水和物（以下、ホルモテロール）を含有する、乾燥粉末吸入器（タービュヘイラー®）を用いた吸入剤である。ホルモテロールは、 β_2 受容体刺激剤（以下、 β_2 刺激剤）であり長時間作用性 β_2 刺激剤（以下、LABA）に分類される。その作用発現は吸入投与後 5 分以内に認められ、短時間作用性 β_2 刺激剤（以下、SABA）と同程度に速やかであり、少なくともその効果は 12 時間持続する。

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 刺激剤として開発され、日本薬局方収載品目である。本邦では、1986 年に経口剤（アトック®錠 40 µg^{注）}、アトック®ドライシロップ 40 µg^{注）}）が気管支喘息、急・慢性気管支炎、喘息性気管支炎、肺気腫の治療薬としてアステラス製薬より市販された。吸入剤としては、アストラゼネカ社より、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®が開発され、気管支喘息の治療薬として 2009 年に承認されている。

ホルモテロールの吸入剤は、気管支喘息患者へ吸入投与した試験においてその長時間作用性が確認されたことから、ノバルティス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アストラ社（現アストラゼネカ社）によって開発され、1996 年にスウェーデンにて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た。また、本剤は、2002 年に慢性閉塞性肺疾患（以下、COPD）の治療薬として EU で承認された。2020 年 5 月末現在、喘息及び COPD の治療薬として 44 箇国が有効なライセンスを持っている。

今回、本邦における本剤の 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ことから、2012 年 6 月承認を取得し、同年 9 月に 28 吸入製剤、翌年 11 月に 60 吸入製剤が発売された。

注）2012 年 9 月販売中止

オーキシス®9 µg タービュヘイラー®28 吸入・60 吸入は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条の 4 第 3 項の規定による再審査が終了し、同法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないと判断された（平成 29 年 12 月 21 日付 薬生薬審発 1221 第 4 号）。

2. 製品の治療学的特性

- (1) オーキシスは長時間作用性 β_2 刺激剤（LABA）である。
- (2) 吸入 5 分後に FEV₁（1 秒量）改善効果を示す（15～19 ページ参照）。
- (3) FEV₁を長期にわたり改善し、維持する（19～24 ページ参照）。
- (4) 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（承認時）。なお、 β_2 刺激剤による重大な副作用として、重篤な血清カリウム値の低下が報告されている（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項参照）。

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 利便性の高いタービュヘイラー®をデバイスとして採用している（9、58～59 ページ参照）。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2024 年 1 月現在)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

オーキシス[®]9 μ g タービューヘイラー[®]28 吸入

オーキシス[®]9 μ g タービューヘイラー[®]60 吸入

(2) 洋名

Oxis[®]9 μ g Turbuhaler[®]28 doses

Oxis[®]9 μ g Turbuhaler[®]60 doses

(3) 名称の由来

Oxis : Oxygen の利用を促進するという意味から名付けられた。

Turbuhaler : マウスピース内で作り出される Turbulence (乱気流) の Turbu と Inhaler の haler から Turbuhaler とした。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ホルモテロールフマル酸塩水和物 (JAN) (日局)

(2) 洋名 (命名法)

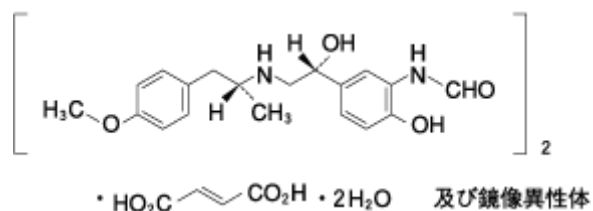
Formoterol Fumarate Hydrate (JAN) (日局)

Formoterol (INN)

(3) ステム (stem)

フェネチルアミン誘導体の気管支拡張剤 : -terol

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $(\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4)_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

分子量 : 840.91

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

オーキシスタービューヘイラー：OT(治験薬記号)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・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。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

わずかに吸湿性を示す。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 138℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa1：7.9、pKa2：9.2

(6) 分配係数

n-オクタノール/リン酸緩衝液（pH7.4）での分配係数（25℃）：2.6（イオン強度 0.2）

(7) その他の主な示性値

本品のメタノール溶液（1→100）は旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目：外観、確認試験、水分、含量、類縁物質質量

保存条件		保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH	36 箇月	アルミニウム 容器	規格内
加速試験	40℃ 75%RH	6 箇月	アルミニウム 容器	規格内

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日局「ホルモテロールフマル酸塩水和物」による。

定量法：日局「ホルモテロールフマル酸塩水和物」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

吸入剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	オーキシス 9 μ g タービュヘイラー28 吸入	オーキシス 9 μ g タービュヘイラー60 吸入
剤形	ドライパウダー式吸入剤	
性状	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	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

一般的に肺に到達させるために粒子は空気力学径 0.5～5 μ m でなければならないとされている。この条件を満たすため、ホルモテロールフマル酸塩水和物を粒子径中央値（MMD）が 3 μ m 以下になるよう微細化している。ホルモテロールフマル酸塩水和物/乳糖水和物の混合物は粉体流動性を高めるために、スフェロイド化と呼ばれる工程において造粒される。スフェロイド化するにあたり、それぞれの成分の粒子サイズは同程度でなくてはならないため乳糖の粒子径中央値（MMD）も 3 μ m 以下になるよう微細化している。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	オーキシス 9 μ g タービュヘイラー28 吸入	オーキシス 9 μ g タービュヘイラー60 吸入
有効成分	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 μ g	
添加剤	乳糖水和物 ^{注)}	

注) 夾雑物として乳蛋白を含む。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

合成過程上混入する可能性のある分解物は次のとおりである。

名称	由来
D2537	分解物

6. 製剤の各種条件下における安定性

保存形態：キャップ付きタービュヘイラー

試験	温度	湿度	光	保存期間	結果
長期保存試験*	25℃	60%RH	暗所	24 箇月	規格内
加速試験*	40℃	75%RH	暗所	6 箇月	規格内
苛酷試験（光）** （60 吸入）	—	—	総照度 120 万 lx・hr 及び 総近紫外 200W・h/m ² （キセノンランプ）		規格内

*：試験項目；性状、吸入量試験、微細粒子量試験、定量法、純度試験、微生物限度試験

**：試験項目；性状、定量法、純度試験

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

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)。
容器の材質については「IV. 10. (4) 容器の材質」の項参照のこと。

(2) 包装

〈オーキシス 9μg タービュヘイラー28 吸入〉

[1 本、乾燥剤入り]、製品封入患者用使用説明書有

〈オーキシス 9μg タービュヘイラー60 吸入〉

[1 本、乾燥剤入り]、製品封入患者用使用説明書有

※製品封入患者用使用説明書は「XIII 備考 2. その他の関連資料」の項参照

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

タービュヘイラー材質

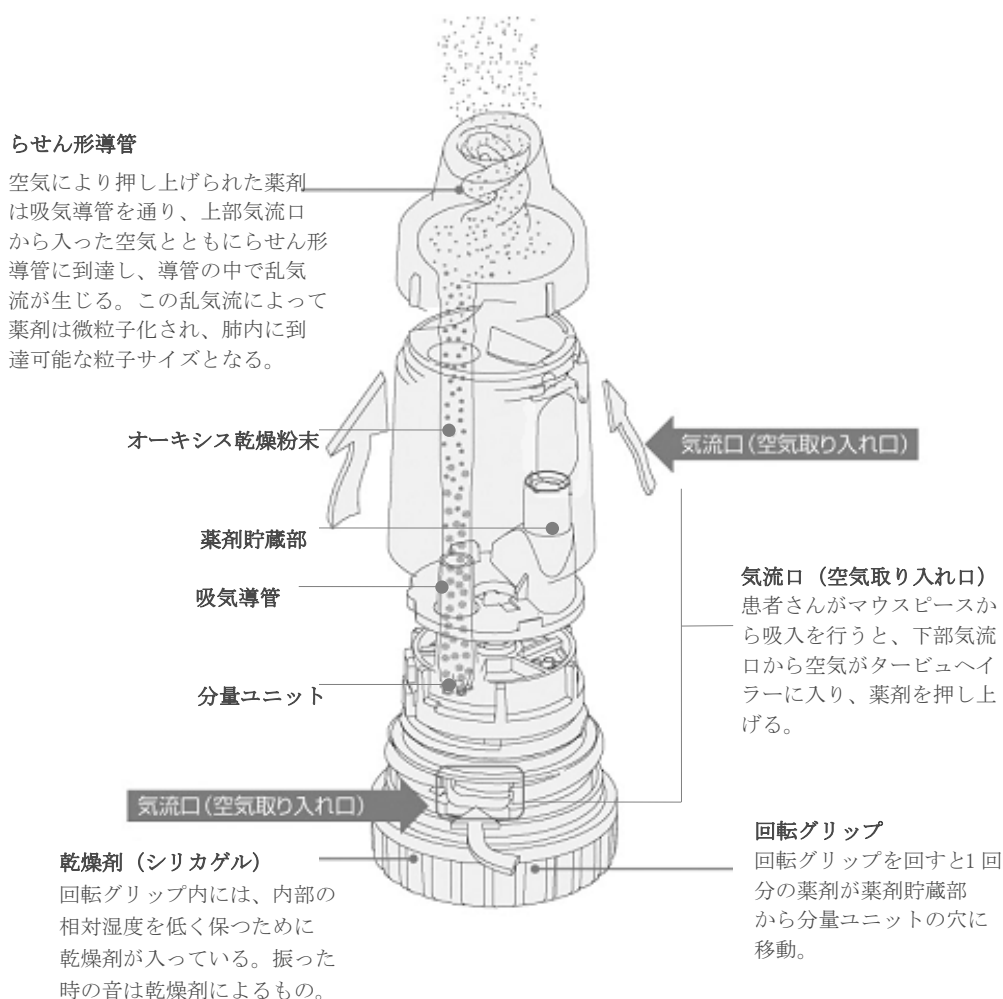
本体	ポリプロピレン、ポリカーボネート、高密度ポリエチレン、低密度ポリエチレン、ポリブチレン・テレフタレート樹脂、スチール、直鎖状低密度ポリエチレン
キャップ(カバー)	高密度ポリエチレン
乾燥剤(回転グリップ内)	シリカゲル

11. 別途提供される資材類

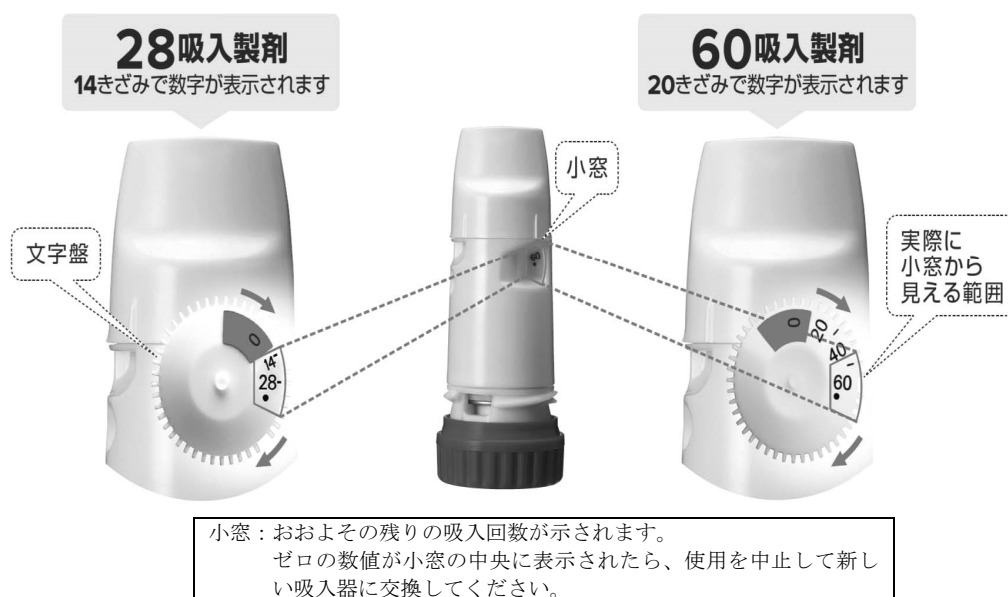
補助器具として、グリップサポーターを提供している。

12. その他

タービュヘイラーの内部構造と薬剤フローのイメージ



薬の残量・終了の目安



V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

5.1 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。

<解説>

本剤は慢性閉塞性肺疾患（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目的として毎日規則正しく使用されるべき長時間作動型 β_2 刺激剤（LABA：long-acting β_2 -agonist）であり、LABA は「COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン 2018 第 5 版（日本呼吸器学会）」において、安定期 COPD 管理で使用する薬剤として位置付けられている。COPD 増悪時における急性期治療を目的とする場合には、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤、ステロイド剤、及び抗菌剤などにより適切な治療を行うこと。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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 $9\mu\text{g}$ ）を 1 日 2 回吸入投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. 臨床成績」の項参照。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

7.1 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。

<解説>

β_2 刺激剤の一般的注意事項として記載している。

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併用した場合、 β_2 刺激作用が増強されるおそれがあるため、同時に使用しないこと。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

Phase、試験番号	試験の主要目的	対象	試験デザイン	投与期間
第Ⅰ相 ¹⁾ * 37-3032	安全性の検討	日本人 健康成人 9 例	単施設 オープン、プラセ ボ対照、 用量漸増法	単回投与
第Ⅰ相 ²⁾ * 37-3033	安全性の検討	日本人 健康成人 24 例	二重盲検、無作為 割付、プラセボ対 照、並行群間	7 日
第Ⅱ相 ^{3,4)} D5892C00001	用量反応性の検 討	日本人成人 COPD 患者 36 例	多施設共同、二重 盲検、無作為割 付、プラセボ対 照、4 期クロスオ ーバー	4 期×7 日間 反復投与
第Ⅲ相 ^{5,6)} D5122C00001	有効性の検討	外国人及び日本 人 成人 COPD 患者 613 例 [日本人 324 例]	多施設国際共同、 二重盲検、無作為 割付、 プラセボ対照、並 行群間	12 週
第Ⅲ相 ^{7,8)} D5122C00002	長期投与時の安 全性の検討	日本人成人 COPD 患者 251 例	国内、多施設共 同、オープン、無 作為割付、 並行群間	52 週

* : シムビコート®タービュヘイラー®の製造販売承認申請時提出資料

参考資料

Phase、試験番号	試験の主要目的	対象	試験デザイン	投与期間
第Ⅱ相 SD-037-0497	安全性、有効性の 検討	外国人 COPD 患者 35 例	二重盲検、無作為 割付、実薬/プラ セボ対照、5 期ク ロスオーバー	5 期×1 週間
第Ⅲ相 SD-037-0399	安全性、有効性の 検討	外国人 COPD 患者 692 例	二重盲検、無作為 割付、プラセボ対 照、並行群間	3 ヶ月間 (12 週 間)
第Ⅲ相 SD-037-0709	長期有効性の検 討	外国人 COPD 患者 657 例	二重盲検、無作為 割付、プラセボ対 照、並行群間	6 ヶ月間 (26 週 間)
第Ⅱ相 D5127C00001	気管支拡張作用 発現検討	外国人 COPD 患者 109 例	二重盲検、無作為 割付、実薬/プラ セボ対照、3 期ク ロスオーバー	単回

(2) 臨床薬理試験

1) 第Ⅰ相単回投与試験 (37-3032)¹⁾

項目	内容
試験デザイン	単施設、オープン、プラセボ対照、用量漸増法、第Ⅰ相試験
治験対象	日本人健康成人男性

項目	内容
目的	健康成人男性にホルモテロールフマル酸塩水和物 4 用量 (4.5 [*] 、9、18 [*] 及び 36 [*] μ g) をタービュヘイラーにより単回吸入したときの忍容性をプラセボを対照として検討する。またホルモテロールフマル酸塩水和物の吸入の指標として尿中排泄についても検討する。
方法	<u>使用薬剤</u> ホルモテロール 4.5 μ g タービュヘイラー (4.5 μ g/1吸入) ホルモテロール 9 μ g タービュヘイラー (9 μ g/1吸入) プラセボ タービュヘイラー <u>用法・用量[*]</u> 各投与期に以下の用量を単回投与した (各期の間の休薬期間は1週間) 第Ⅰ期：プラセボ (プラセボタービュヘイラー 4 吸入) 第Ⅱ期：ホルモテロール 4.5 μ g (4.5 μ g タービュヘイラー1吸入) 第Ⅲ期：ホルモテロール 9 μ g (9 μ g タービュヘイラー1吸入) 第Ⅳ期：ホルモテロール 18 μ g (9 μ g タービュヘイラー2吸入) 第Ⅴ期：ホルモテロール 36 μ g (9 μ g タービュヘイラー4 吸入)
評価項目	<u>安全性</u> 有害事象、バイタルサイン (血圧、脈拍数、体温)、自覚症状及び他覚所見、心電図、臨床検査、血清カリウム値 <u>薬物濃度</u> ホルモテロール未変化体の尿中排泄量
解析方法	<u>解析対象</u> 実薬投与を受けた全ての被験者を解析対象とした。 <u>統計解析法</u> 血清カリウム値のC _{max} 及びC _{min} (投与後10時間までの最大値及び最小値) については分散分析を用いた。臨床検査値はPage's testを用いて用量反応性の有無を検討した。ホルモテロール未変化体の尿中排泄量については排泄率 (%) を対数変換し分散分析を用いて用量比例性を検討した。
結果	健康成人 8 例を対象にホルモテロールフマル酸塩水和物 4 用量 (4.5、9、18 及び 36 μ g) を単回吸入投与したときの忍容性についてプラセボを対照として検討した。臨床検査値の集計において、総ビリルビン値の投与前後での変化量が用量依存的に有意な減少を示した (p=0.0086 ; Page の傾向性検定)。その他、臨床検査値において統計学的な有意差は認められなかった (Page's test)。 測定した血清カリウム値はホルモテロールフマル酸塩水和物の用量増加に伴って低下し、9 μ g 以上でプラセボ群との間に有意差が認められた (p=0.0278 (9 μ g 群)、p=0.0001 (18 μ g 群)、p<0.0001 (36 μ g 群)、症例と投与量を固定効果とした分散分析)。 ※本剤の承認された用法・用量は、「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 μ g) を 1 日 2 回吸入投与する。」である。

2) 第Ⅰ相反復投与試験 (37-3033) ²⁾

項目	内容
試験デザイン	単施設、プラセボ対照、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較法、第Ⅰ相試験
治験対象	健康成人男性
目的	健康成人男性志願者を対象に、ホルモテロールフマル酸塩水和物の2用量 (9又は18 [*] μ g) をタービュヘイラーにより1日2回7日間反復吸入投与したときの忍容性をプラセボを対照として検討する。また、最終投与後のホルモテロールの尿中排泄についても検討する。

項目	内容
方法	<u>使用薬剤</u> ホルモテロール 9μg タービュヘイラー (9μg/1吸入) プラセボ タービュヘイラー <u>用法・用量</u>[*] 各投与群に対し以下の用量を投与した。投与時間は午前8時及び午後8時とした。 Ⅰ群：プラセボ 1日2回投与 Ⅱ群：ホルモテロール 9μg 1日2回投与 Ⅲ群：ホルモテロール 18μg 1日2回投与
評価項目	<u>安全性</u> 有害事象、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、自覚症状及び他覚所見、心電図、臨床検査、血清カリウム値、CPK <u>薬力学</u> 血漿cAMP、血糖、血中乳酸、遊離脂肪酸（NEFA） <u>薬物濃度</u> ホルモテロール未変化体の尿中排泄量
解析方法	<u>解析対象</u> 治験薬投与を受けた全ての被験者を解析対象とした。 <u>統計解析法</u> ホルモテロール未変化体の尿中排泄量を除く数値データについては、治療、試験日、並びに治療と試験日の交互作用を固定効果、被験者を変動因子とした分散分析を用いた。ホルモテロール未変化体の尿中排泄量については排泄率（%）を対数変換し t 検定を用いて用量比例性を検討した。
結果	健康成人 24 例を対象にホルモテロールフマル酸塩水和物の 2 用量（9 又は 18μg）を 1 日 2 回 7 日間反復吸入投与したときの忍容性についてプラセボを対照として検討した。 自覚症状として、18μg 群の 1 例で投与終了 10 日後に軽度の味覚喪失が認められた（発現 4 日後に消失）。またプラセボ群の 1 例で喉の痛みが認められた。その他臨床検査値の異常変動が有害事象として報告されたが、検査値はいずれも正常範囲内に復した。血圧・脈拍数及び心電図に臨床問題となる異常所見は認められなかった。体温では、18μg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（$p=0.0209$；投与群、時期、及びそれらの交互作用を固定効果、症例を変量効果とした分散分析）。 測定した血清カリウム値は、得られた検査値のほとんどが基準範囲内であった。投与 7 日目において 18μg 群はプラセボ群と比較して有意に高値を示し（$p=0.0074$；投与群、時期、及びそれらの交互作用を固定効果、症例を変量効果とした分散分析）、血清カリウム値低下作用に対する耐性が示唆された。 ※本剤の承認された用法・用量は、「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 9μg）を 1 日 2 回吸入投与する。」である。

(3) 用量反応探索試験

第Ⅱ相反復投与試験（D5892C0001）^{3,4)}

項目	内容
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、4 期クロスオーバー法、第Ⅱ相試験
治験対象	日本人 COPD 患者 36 例
目的	日本人 COPD 患者 36 例を対象として、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー法により、ホルモテロールフマル酸塩水和物 4.5 [*] 、9 及び 18 [*] μ g をタービュヘイラーを用いて 1 日 2 回 7 日間反復投与した時の気管支拡張効果と安全性についてプラセボを対照として評価した。

項目	内容
主要選択基準	－40 歳以上の男性または女性 －気管支拡張薬投与前 FEV₁ が予測正常値の 40～70%の中等症～重症 COPD 患者 －気管支拡張薬投与前 1 秒率 (FEV₁/FVC) が 70%未満の患者 －10 pack year (1 pack year = 1 日 20 本を 1 年間) 以上と同等の喫煙歴を有する現喫煙者又は喫煙経験者
主要除外基準	－気管支喘息またはアレルギー性鼻炎を有する患者 －COPD 以外に臨床的に重篤な呼吸器疾患を有する患者 －重篤または不安定な虚血性心疾患、その他関連のある心血管疾患を有する患者 －患者を危険にさらす、あるいは試験結果または試験参加に影響を及ぼすその他の重篤な疾患を有する患者 －観察期間中もしくは試験登録 30 日以内に薬剤介入を必要とする COPD の増悪 －試験登録 30 日以内のステロイドの使用、β 遮断剤の使用、酸素療法の定期使用
方法	1 週間の観察期間の後、クロスオーバー法にて各投与期間に患者を以下のいずれかの治療に割り付け、タービュヘイラーを用いて 7 日間吸入投与した。 －プラセボ 1 日 2 回投与 －ホルモテロール 4.5 μg 1 日 2 回投与 －ホルモテロール 9 μg 1 日 2 回投与 －ホルモテロール 18 μg 1 日 2 回投与
主要評価項目	投与開始 7 日後の FEV ₁ (投与 60 分後)
副次的評価項目	<u>有効性</u> 朝及び夕の PEF (最大呼吸流量; mPEF 及び ePEF)、投与 60 分後の努力性肺活量 (FVC) 及び最大吸気量 (IC)、並びに SABA (サルブタモール) 使用回数 <u>安全性</u> 有害事象、血圧・脈拍数 (坐位)
解析方法	主要評価項目の FEV₁ について、ホルモテロールの各用量とプラセボとの比較には、被験者を変量効果、時期及び治療を固定効果とする分散分析モデル (乗法モデル) を用いた。有意水準は両側 5%とした。検定の多重性は「閉手順」を用いて調整した。はじめに 18 μg 1 日 2 回投与がプラセボと等しいという帰無仮説について検定をし、この帰無仮説が棄却されれば次に 9 μg 1 日 2 回投与がプラセボに等しいという帰無仮説について検定をすることとした。もしこの帰無仮説が棄却されれば最後に 4.5 μg 1 日 2 回投与がプラセボに等しいという帰無仮説について検定をすることとした。有害事象については、発現頻度を算出し、血圧・脈拍数については、記述統計量を算出した。
結果	<u>有効性</u> ＜主要評価項目＞ 7 日間投与の最終日の投与 60 分後の FEV₁ が、いずれの実薬群もプラセボに比べて有意に高かった (いずれの用量も、$p < 0.001$、分散分析モデル)。調整後の幾何学的平均は、ホルモテロールの 4.5 μg 1 日 2 回群で 1.510L、9 μg 1 日 2 回群で 1.491L、18 μg 1 日 2 回群で 1.520L、プラセボ群で 1.342L であった。 ＜副次的評価項目＞ いずれの用量群も、FVC、IC、mPEF 及び ePEF においてプラセボに比べて有意差が認められた (p 値: FVC、mPEF 及び ePEF については $p < 0.001$、IC については 4.5、9 及び 18 μg 1 日 2 回群でそれぞれ $p = 0.017$、$p = 0.005$、$p < 0.001$、分散分析モデル)。SABA の使用回数はプラセボ群と比較し、4.5 μg 1 日 2 回群及び 9 μg 1 日 2 回群で有意差が認められた (それぞれ $p = 0.007$、$p = 0.031$、分散分析モデル)。各用量間では有意な差は認められなかった。 <u>安全性</u> ホルモテロール 4.5、9 及び 18 μg 1 日 2 回投与において計 6 名で有害事象が認められた。各投与群における発現率はそれぞれ 5.7% (2/35 名)、5.6% (2/36 名) 及び 8.3% (3/36 名) であった。 報告された主な有害事象の器官分類名は感染症および寄生虫症 (4.5 μg 1 日 2 回群: 5.7% [2/35 例]、9 μg 1 日 2 回群: 2.8% [1/36 例]、18 μg 1 日 2 回群: 5.6% [2/36 例]、プラセボ群: 0%) であった。当試験でみられた主な有害事象は鼻咽頭炎であり、計 4 例で報告された (ホルモテロール 4.5 μg 1 日 2 回群: 2.9% [1/35 例]、9 μg 1 日 2 回群: 2.8% [1/36 例]、18 μg 1 日 2 回群: 5.6% [2/36 例]、プラセボ投与: 0%)。鼻咽頭炎以外の事象については、上気道感染、頭位性眩暈及び振戦が各 1 例で認められた (それぞれ、ホルモテロール 4.5 μg 1 日 2 回群:

項目	内容
	2.9%[1/35 例]、9μg 1 日 2 回群：2.8%[1/36 例]、18μg 1 日 2 回群：2.8%[1/36 例]。担当医師により治験薬（本剤 18μg 1 日 2 回群）との因果関係が否定されなかった有害事象は振戦であった。 いずれの有害事象も消失が確認された。報告された有害事象に関して用量依存性は認められなかった。 死亡を含む重篤な有害事象は認められず、また有害事象による中止例はみられなかった。 ※本剤の承認された用法・用量は、「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 9μg）を 1 日 2 回吸入投与する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第Ⅲ相試験（D5122C00001）^{5,6)}

項目	内容
試験デザイン	多施設国際共同、二重盲検、無作為割付、プラセボ対照、並行群間、第Ⅲ相比較試験
治験対象	外国人及び日本人、成人 COPD 患者 613 例[日本人 324 例]
解析対象	ホルモテロール 4.5 μ g 1 日 2 回群 ^{注1)} 206 例、ホルモテロール 9 μ g 1 日 2 回群：199 名、プラセボ群：208 名
目的	日本及び欧州における COPD 患者を対象としたホルモテロール 4.5 μ g 及び 9 μ g 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した。
主要な 組入れ基準	1. 年齢 40 歳以上の男性又は女性の外来患者 2. ガイドラインに従って COPD の臨床診断が行われ、現在 COPD の症状を有する者 3. 10 pack year(1 pack year=1 日 20 本を 1 年間) 以上と同等の喫煙歴を有する現喫煙者又は喫煙経験者 4. 気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC が 70%未満である者 5. 気管支拡張薬投与後の FEV₁ が予測値の 80%未満である者 また、投与期間への組入れにあたり以下の基準を満たすこと (Visit 3)。 6. 観察期間終了前 10 日間 (Visit 3 当日を除く) のうち少なくとも 6 日間において、症状スコア(呼吸困難、咳及び症状による夜間覚醒の合計) が 2 ポイント以上である者
主要な 除外基準	1. 気管支喘息の既往を有する、又は現在臨床診断を受けている者、若しくはその両方 2. アレルギー性鼻炎等のアトピー性疾患の既往を有する、又は現在臨床診断を受けている者、若しくはその両方 3. Visit 2 の前 4 週間以内に吸入ステロイドを使用した者 4. Visit 2 の前 4 週間以内若しくは観察期間内に、COPD の増悪による入院、抗生剤の投与及び／又は全身性ステロイドの投与を経験した者 5. GOLD 又は JRS のガイドラインにより COPD との鑑別診断が必要とされる疾患を含む COPD 以外の気道疾患を有しており、それが治験責任医師により臨床的に重要な状態であると判断された者 6. COPD の強化型リハビリテーションプログラムに参加中の者、又は参加を予定している者
方法	2 週間の観察期間後、以下のいずれかの治療群にて 12 週間投与する。 2 個の吸入器(タービュヘイラー[®]) から各 1 吸入(合計 2 吸入) 1 日 2 回(朝及び夜) 投与する。以下の用法・用量のいずれかに従い治験薬投与を行う。 ・ホルモテロール 4.5μg 1 日 2 回群：ホルモテロール 4.5μg 1 回 1 吸入及びプラセボ 1 回 1 吸入を 1 日 2 回 ・ホルモテロール 9μg 1 日 2 回群：ホルモテロール 4.5μg 1 回 2 吸入を 1 日 2 回 ・プラセボ群：プラセボ 1 回 2 吸入を 1 日 2 回
投与期間	12 週間

項目	内容																	
主要評価項目	有効性：ベースライン値（Visit 3 投与前）から投与期間（Visit 4～6）における投与 60 分後の FEV ₁ の平均変化量																	
副次的評価項目	【有効性】 スパイロメトリー ・ベースライン値（Visit 3 投与前）から投与期間（Visit 4～6）における投与 60 分後の FVC 及び IC における平均変化量 ・ベースライン値（Visit 3 投与前）から投与期間（Visit 4～6）における投与前の FEV₁、FVC 及び IC における平均変化量 等 患者日誌 ・短時間作用性 β_2 刺激剤（以下 SABA）の使用回数、COPD 症状スコア等 質問票 ベースライン（Visit 3）から治験終了（Visit 6 又は最終来院日）までの SGRQ 総スコア、及び各領域の SGRQ スコアの変化等 【安全性】 有害事象の種類、発現頻度及び重症度、臨床検査、12 誘導心電図、血圧及び脈拍数																	
解析方法	主要評価項目である FEV ₁ のベースライン値（投与0週〔割付け〕時における治験薬投与前の値）から投与60分後までの平均変化量に関して、国及び治療を固定効果とし、ベースライン値を共変量として含めた共分散分析モデル（乗法モデル）を用いて、ホルモテロール4.5及び9 μ g 1日2回群とプラセボ群を比較した。有意水準は両側5%とした。検定の多重性は「閉手順」によって調整した。はじめに9 μ g 1日2回投与がプラセボと等しいという帰無仮説について検定をし、この仮説が棄却された場合、次に4.5 μ g 1日2回投与とプラセボとの比較を行うこととした。安全性に関しては、有害事象の発現率を算出し、臨床検査項目、バイタルサイン及び心電図の結果に対し主に記述統計量を用いて解析した。																	
結果	【有効性】 ＜主要評価項目＞ 本剤投与 60 分後における肺機能検査値（FEV₁） 本剤（ホルモテロールフマル酸塩水和物）9 μg 1 日 2 回を 199 例（日本人患者 108 例を含む）に 12 週間投与したところ、本剤投与 60 分後における FEV₁ において、プラセボを投与された 208 例（日本人患者 110 例を含む）に比較して有意な上昇を示し（p<0.0001、共分散分析）、優越性が検証された。 表 投与 60 分後 FEV₁ のベースラインからの平均変化量（比） (9 μg 1 日 2 回、12 週) <table><tr><th>FEV₁ 値 測定時期</th><th>投与群</th><th>症例数</th><th>ベース ライン</th><th>平均変化量 (%) ^{注2)}</th><th>プラセボ群との差^{注3)} [95%信頼区間] (p 値) ^{注4)}</th></tr><tr><td rowspan="2">投与 60 分後</td><td>プラセボ</td><td>208</td><td>1.232</td><td>101.28</td><td>－</td></tr><tr><td>本剤</td><td>199</td><td>1.160</td><td>113.36</td><td>1.114 [1.083, 1.145] (p<0.0001)</td></tr></table> ベースライン：投与 0 週（割付け）時における治験薬投与前の値 注：欠損値を補完したデータで集計を行った。 ＜副次評価項目＞ 最終投与前 FEV₁ 値（トラフ FEV₁ 値）において、プラセボと比較して有意差が認められた（p=0.0015、共分散分析）。FEV₁ 値は、本剤投与 5 分後に有意差が認められた（p<0.0001、共分散分析）。また、本剤投与 60 分後の FEV₁ のベースラインからの平均変化率の推移は、治験期間を通じてプラセボ群に比べて大きかった。本剤はプラセボと比較して COPD 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）、SABA 平均使用回数並びに St. George’s Respiratory Questionnaire（SGRQ；呼吸障害に関する質問票）による健康関連の生活の質（QOL）において有意差が認められた（それぞれ p=0.0377、p=0.0020、p=0.0132、p=0.0005、p<0.0001、p=0.0002、共分散分析）。	FEV ₁ 値 測定時期	投与群	症例数	ベース ライン	平均変化量 (%) ^{注2)}	プラセボ群との差 ^{注3)} [95%信頼区間] (p 値) ^{注4)}	投与 60 分後	プラセボ	208	1.232	101.28	－	本剤	199	1.160	113.36	1.114 [1.083, 1.145] (p<0.0001)
FEV ₁ 値 測定時期	投与群	症例数	ベース ライン	平均変化量 (%) ^{注2)}	プラセボ群との差 ^{注3)} [95%信頼区間] (p 値) ^{注4)}													
投与 60 分後	プラセボ	208	1.232	101.28	－													
	本剤	199	1.160	113.36	1.114 [1.083, 1.145] (p<0.0001)													

項目	内容																							
結果	・投与前 FEV ₁ （トラフ FEV ₁ 値）及び投与 5 分後 FEV ₁ のベースラインからの平均変化量（比）																							
	(9 μg 1 日 2 回、12 週)																							
	<table><tr><th>FEV₁ 値 測定時期</th><th>投与群</th><th>症例数</th><th>平均変化量 (%) ^{注 2)}</th><th>プラセボ群との差^{注 3)} [95%信頼区間] (p 値) ^{注 4)}</th></tr><tr><td rowspan="2">投与前 (トラフ)</td><td>プラセボ</td><td>204</td><td>99.77</td><td>—</td></tr><tr><td>本剤</td><td>196</td><td>104.65</td><td>1.044 [1.017、1.072] (p=0.0015)</td></tr><tr><td rowspan="2">投与 5 分後</td><td>プラセボ</td><td>207</td><td>101.25</td><td>—</td></tr><tr><td>本剤</td><td>197</td><td>110.24</td><td>1.086 [1.069、1.103] (p<0.0001)</td></tr></table>	FEV ₁ 値 測定時期	投与群	症例数	平均変化量 (%) ^{注 2)}	プラセボ群との差 ^{注 3)} [95%信頼区間] (p 値) ^{注 4)}	投与前 (トラフ)	プラセボ	204	99.77	—	本剤	196	104.65	1.044 [1.017、1.072] (p=0.0015)	投与 5 分後	プラセボ	207	101.25	—	本剤	197	110.24	1.086 [1.069、1.103] (p<0.0001)
	FEV ₁ 値 測定時期	投与群	症例数	平均変化量 (%) ^{注 2)}	プラセボ群との差 ^{注 3)} [95%信頼区間] (p 値) ^{注 4)}																			
	投与前 (トラフ)	プラセボ	204	99.77	—																			
本剤		196	104.65	1.044 [1.017、1.072] (p=0.0015)																				
投与 5 分後	プラセボ	207	101.25	—																				
	本剤	197	110.24	1.086 [1.069、1.103] (p<0.0001)																				
ベースライン：投与 0 週（割付け）時における治験薬投与前の値																								
投与 5 分後：投与 0 週（割付け）時における治験薬投与前から投与 5 分後までの変化																								
・ベースライン値（Visit 3 投与前）から投与期間（Visit 4～6）における投与 60 分後の FEV ₁ 平均変化率の投与期間における推移																								
<table><caption>図 投与60分後のFEV₁平均変化率の投与期間における推移 (9 μg 1 日 2 回、12週)</caption><thead><tr><th>投与期間</th><th>ホルモテロール群 (n=199) (%)</th><th>プラセボ群 (n=208) (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>吸入前</td><td>100.0</td><td>100.0</td></tr><tr><td>吸入60分後</td><td>112.0</td><td>101.5</td></tr><tr><td>4週</td><td>114.0</td><td>100.5</td></tr><tr><td>8週</td><td>112.5</td><td>102.0</td></tr><tr><td>12週</td><td>113.0</td><td>101.0</td></tr></tbody></table>	投与期間	ホルモテロール群 (n=199) (%)	プラセボ群 (n=208) (%)	吸入前	100.0	100.0	吸入60分後	112.0	101.5	4週	114.0	100.5	8週	112.5	102.0	12週	113.0	101.0						
投与期間	ホルモテロール群 (n=199) (%)	プラセボ群 (n=208) (%)																						
吸入前	100.0	100.0																						
吸入60分後	112.0	101.5																						
4週	114.0	100.5																						
8週	112.5	102.0																						
12週	113.0	101.0																						
図 投与60分後のFEV ₁ 平均変化率の投与期間における推移 (9 μg 1 日 2 回、12週)																								
欠測値を補完したデータで集計（LOCF解析）																								
エラーバー：対数スケール上で算出した平均値±標準誤差を指数変換した数値																								

項目	内容					
結果	・ COPD 症状スコア、SABA 平均使用回数及び SGRQ 総スコアにおけるプラセボ群との比較					
	(9 μ g1 日 2 回、12 週)					
	評価項目		投与群	平均スコア		プラセボ群との差*2 [95%信頼区間] (p 値)
				ベース ライン *1	全投与 期間	
	COPD 症状 スコア	症 状 に よ る 夜 間 覚 醒 (/日)	ホルモ テロー ル群	0. 83	0. 66	-0. 088 [-0. 172, -0. 005] (0. 0377)
			プラセボ	0. 73	0. 68	—
		呼 吸 困 難(/日)	ホルモ テロー ル群	1. 72	1. 28	-0. 169 [-0. 276, -0. 062] (0. 0020)
			プラセボ	1. 65	1. 38	—
		咳(/日)	ホルモ テロー ル群	1. 63	1. 21	-0. 132 [-0. 236, -0. 028] (0. 0132)
			プラセボ	1. 46	1. 26	—
		症状 スコア 合計 (/日)	ホルモ テロー ル群	4. 19	3. 14	-0. 412 [-0. 641, -0. 182] (0. 0005)
			プラセボ	3. 84	3. 32	—
	SABA 平均使用回数 (/日)	ホルモ テロー ル群	2. 40	1. 50	-0. 548 [-0. 794, -0. 302] ($<0. 0001$)	
		プラセボ	1. 86	1. 63	—	
	SGRQ 総スコア (ポイ ント)	ホルモ テロー ル群	44. 0	38. 2	-4. 448 [-6. 777, -2. 118] (0. 0002)	
プラセボ		44. 9	42. 9	—		
*1：観察期間の最後の10日間の平均値						
*2：ベースライン（観察期間の最後の10日間の平均値）と投与期間の変化量の差、共分散分析 ^{注5)}						

項目	内容
結果	【安全性】 副作用発現率はホルモテロール4.5μg1日2回群2.9%（6/206例）、ホルモテロール9μg1日2回群3.5%（7/199例）、プラセボ群3.4%（7/208例）であった。主な副作用は、ホルモテロール4.5μg1日2回群で慢性閉塞性肺疾患1.0%（2/206例）、胸痛1.0%（2/206例）、ホルモテロール9μg1日2回群で慢性閉塞性肺疾患1.0%（2/199例）、狭心症、心房粗動、動悸、筋骨格系胸痛、眼瞼炎、及び不眠症が各0.5%（1例/199例）、プラセボ群で慢性閉塞性肺疾患1.0%（2/208例）、鼻咽頭炎1.0%（2/208例）であった。 ホルモテロール4.5μg1日2回群で死亡（心肺不全及び原因不明の死亡）が白人で2例報告された。いずれも担当医師により死亡と治験薬の因果関係は否定された。 死亡以外の重篤な有害事象として、ホルモテロール4.5μg1日2回群で206例中4例（1.9%）に4件（肺炎2件、前立腺癌1件、糖尿病1件）、ホルモテロール9μg1日2回群で199例中7例（3.5%）に7件（肺炎2件、大葉性肺炎1件、胃癌1件、慢性閉塞性肺疾患1件、低血糖性意識消失1件、狭心症1件）、プラセボ群で208例中4例（1.9%）に4件（慢性閉塞性肺疾患2件、膀胱癌1件、イレウス1件）認められた。なお、無作為割付け前に重篤な有害事象はみられなかった。 投与中止に至った有害事象として、ホルモテロール4.5μg1日2回群で206例中7例（3.4%）に8件（慢性閉塞性肺疾患2件、心肺不全1件、肺炎1件、振戦1件、複視1件、死亡1件、食欲不振1件）、ホルモテロール9μg1日2回群で199例中9例（4.5%）に10件（慢性閉塞性肺疾患5件、呼吸困難1件、狭心症1件、心房粗動1件、肺炎1件、気管支炎1件）、プラセボ群で208例中11例（5.3%）に11件（慢性閉塞性肺疾患9件、浮動性めまい1件、肺機能検査値低下1件）認められた。このうち慢性閉塞性肺疾患3件（プラセボ群、ホルモテロール4.5μg1日2回群、ホルモテロール9μg1日2回群、各1件）、振戦1件（ホルモテロール4.5μg1日2回群）、食欲不振1件（ホルモテロール4.5μg1日2回群）、心房粗動1件（ホルモテロール9μg1日2回群）、狭心症1件（ホルモテロール9μg1日2回群）については、担当医師により治験薬との因果関係は否定されなかった。 注 1）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人には1回1吸入（ホルモテロール fumarate水和物として9μg）を1日2回吸入投与する。」である。 注 2）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） 注 3）治験薬割付前値で調整した幾何平均の比 注 4）共分散分析：国及び治療を固定効果とし、投与前値を共変量とした乗法モデル 注 5）共分散分析：国及び治療を固定効果とし、投与前値を共変量とした加法モデル

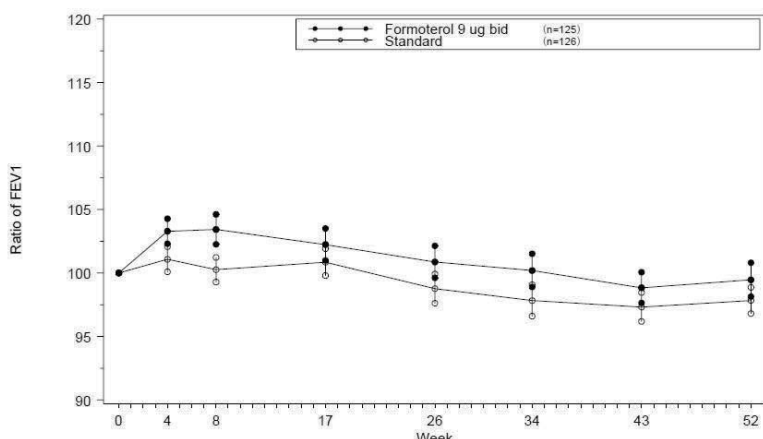
2) 安全性試験

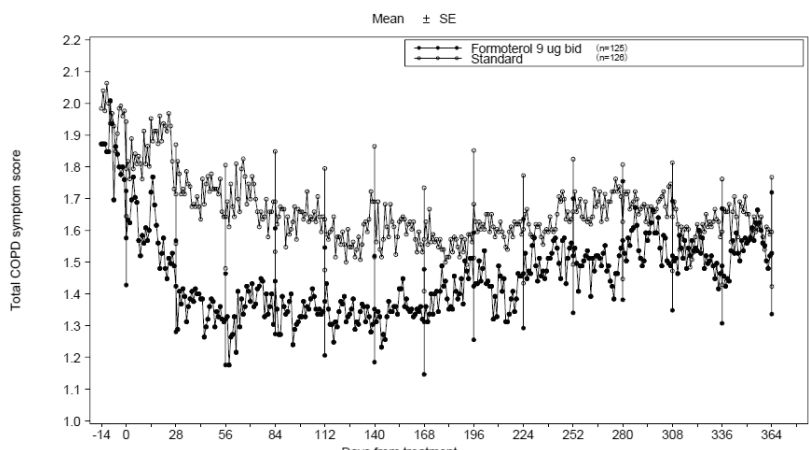
国内長期投与試験（D5122C00002）^{7,8)}

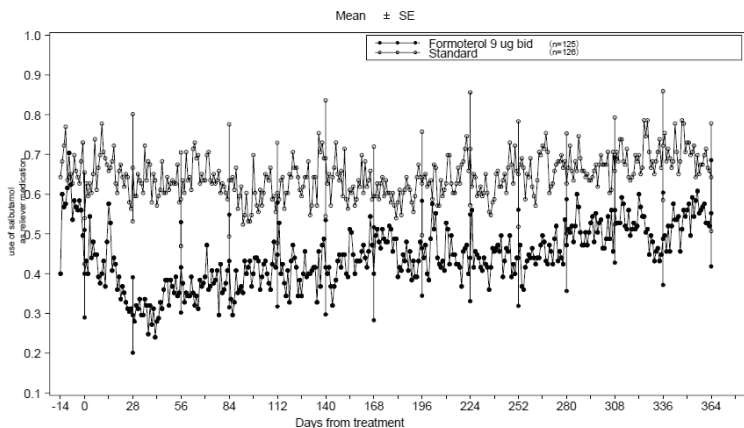
項目	内容
試験デザイン	無作為化、非盲検、並行群間、多施設共同、第Ⅲ相試験
治験対象	日本人の中等症～重症 COPD 患者 251 例
解析対象	ホルモテロール群：125 例、COPD 標準治療薬群：126 例
目的	日本人の中等症～重症 COPD 患者を対象として、本剤 9 μ g 1 回 1 吸入を 1 日 2 回 52 週間投与した時の安全性及び有効性を検討した。

項目	内容
主要な 組入れ基準	－年齢 40 歳以上の男性又は女性の外来患者 －ガイドラインに従って COPD の臨床診断が行われ、現在 COPD の症状を有する者 －10 pack year (1 pack year=1 日 20 本を 1 年間) 以上と同等の喫煙歴を有する現喫煙者又は喫煙経験者 －長時間作用型気管支拡張薬 (チオトロピウム、サルメテロール等) による治療を Visit 1 (組み入れ時) の 4 週間以上前より受けている者 －気管支拡張薬投与後の 1 秒率 (FEV₁/FVC) が 70%未満である者 －気管支拡張薬投与後の FEV₁ が予測正常値の 80%未満である者 - また、投与期間への組入れにあたり以下の基準を満たすこと (Visit 3)。 －入院又は全身性ステロイドの投与、若しくはその両方を要する COPD の増悪が Visit 1～Visit 3 (割り付け時) の間に認められない者
主要な 除外基準	－気管支喘息の既往を有する、又は現在臨床診断を受けている者、若しくはその両方 －アレルギー性鼻炎等のアトピー性疾患の既往を有する、又は現在臨床診断を受けている者、若しくはその両方 －Visit 1 の前 4 週間 (増悪のための治療終了時から 4 週間) に、COPD の増悪による入院、又は全身性ステロイドの投与、若しくはその両方を経験した者 －JRS (日本呼吸器学会) のガイドラインにより COPD との鑑別診断が必要とされる疾患を含む COPD 以外の気道疾患を有しており、それが担当医師により臨床的に重要な状態であると判断された者 －点眼薬を含む、非選択的 β 遮断薬を服用している者 －在宅酸素療法を受けている者 －COPD の強化型リハビリテーションプログラムに参加中の者、又は参加を予定している者
方法	2 週間の観察期間後、以下のいずれかの治療群にて 52 週間投与する。 ●ホルモテロール治療群：本剤 9 μg 1 回 1 吸入を 1 日 2 回投与 割り付け 4 週以降の来院時に、ホルモテロールの全身性 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は、治験責任医師の判断でホルモテロールの投与量を 4.5 μg 1 回 1 吸入、1 日 2 回に減量することが可能。ただし投与量を 4.5 μg 1 日 2 回に減量した場合、試験期間中はその投与量のままでなければならず、再び 9 μg 1 日 2 回に増量してはならない。 ●COPD 標準治療群：GOLD 及び JRS ガイドラインに基づき医師判断による適切な COPD 治療を受ける。 COPD 標準治療薬：抗コリン薬、吸入 β_2 刺激薬、喀痰調整薬、メチルキサンチン、配合薬など
投与期間	52 週間
主要評価項目	有害事象、臨床検査値、心電図及びバイタルサイン
副次的評価 項目	FEV₁、FVC 朝の PEF (以下 mPEF) 及び夕の PEF (以下 ePEF) COPD 症状スコア；症状による夜間覚醒、日中の呼吸困難、日中の咳 COPD 増悪：投与期間中の COPD 増悪の回数 SABA の使用回数 SGRQ
解析計画	臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図のデータについては、記述統計量、グラフを用いて解析した。全ての有害事象は定性的に解析した。 副次的目的である有効性評価のための解析対象集団は、オーキシス群及び COPD 標準治療群に割り付けられ少なくとも 1 回投与され、かつ割り付け後の有効性に関するデータが存在する全ての被験者とした。組み入れ時を除く全ての来院時に測定された肺機能検査値及びベースライン (割り付け時) からの変化量は、記述統計量を用いて治療群ごとに要約した。患者日誌の項目については、観察期間における割り付け直前の 10 日間 (観察期間平均) と全治療期間 (治療期間平均) において算出された 2 つの期間平均と観察期間 (ベースライン) に対する治療期間における変化量について、記述統計量を用いて治療群ごとに要約した。

項目	内容
結果	<u>安全性</u> <有害事象>（主要評価項目） 有害事象の発現率は、ホルモテロール 9 μg 投与群で 80.0% (100/125 例)、COPD 標準治療群（抗コリン薬、β_2 刺激薬 [SABA、LABA]、喀痰調整薬、メチルキサンチン、配合薬など）で 76.2% (96/126 例) であった。COPD 標準治療群で死亡（双極性障害 [65 歳]）が 1 例報告された。担当医師により双極性感情障害の悪化と当治験との因果関係はないと考えられた。 ホルモテロール群の有害事象のうち、担当医師によって因果関係が否定されなかった事象（副作用）の発現率は 5.6% (7/125 例) で、慢性閉塞性肺疾患、咽頭炎、肺炎、薬疹、尿中ブドウ糖陽性、心室性期外収縮および狭心症でそれぞれ 0.8% (1/125 例) であった。なお、COPD 標準治療群では、因果関係の判定は実施していない。 死亡以外の重篤な有害事象として、ホルモテロール 9 μg 1 日 2 回群で 125 例中 20 例 (16.0%) に 27 件（慢性閉塞性肺疾患 5 件、肺炎 4 件、呼吸困難 1 件、喀血 1 件、咽頭炎 1 件、胃癌 1 件、肺の悪性新生物 1 件、脛骨骨折 1 件、蛇昆虫の分泌毒液中毒 1 件、白内障 1 件、鼠径ヘルニア 1 件、狭心症 1 件、うつ血性心不全 1 件、心筋虚血 1 件、動悸 1 件、医療機器不具合 1 件、胸部 X 線異常 1 件、うつ病 1 件、精索障害 1 件、大動脈解離 1 件）、COPD 標準治療群で 126 例中 17 例 (13.5%) に 22 件（慢性閉塞性肺疾患 4 件、前立腺癌 2 件、労作性呼吸困難 1 件、肺炎 1 件、胃癌 1 件、骨新生物 1 件、食道扁平上皮癌第 0 期 1 件、頸椎部脊髄損傷 1 件、胸椎骨折 1 件、脳幹梗塞 1 件、脳梗塞 1 件、てんかん 1 件、意識消失 1 件、ラクナ梗塞 1 件、白内障 1 件、視力低下 1 件、鼠径ヘルニア 1 件、胃腫瘍 1 件）認められた。なお、無作為割付け前に重篤な有害事象はみられなかった。 投与中止に至った有害事象として、ホルモテロール 9 μg 1 日 2 回群で 125 例中 9 例 (7.2%) に 9 件（慢性閉塞性肺疾患 2 件、肺出血 1 件、薬疹 1 件、湿疹 1 件、潰瘍性大腸炎 1 件、胃癌 1 件、うつ病 1 件、大動脈解離 1 件）認められた。このうち慢性閉塞性肺疾患 1 件及び薬疹 1 件は担当医師により治験薬との因果関係は否定されなかった。COPD 標準治療群においては、126 例中 5 例 (4.0%) が有害事象（慢性閉塞性肺疾患 1 件、前立腺癌 1 件、双極性障害 1 件、胸椎骨折 1 件、てんかん 1 件）の発現により試験を中止した。 また、52 週間の投与期間において、忍容性上の理由によりホルモテロール 9 μg 1 日 2 回から 4.5 μg 1 日 2 回に減量した症例は報告されなかった。 <心電図>（主要評価項目） 心電図パラメータ（心拍数、QT 間隔、QTcB 間隔、QTcF 間隔、RR 間隔）において臨床特筆すべき平均値の変動はみられなかった。 <臨床検査値>（主要評価項目） いずれの検査項目においても、両治療群とも臨床的に重要な投与前後での平均値の変動傾向は示唆されなかった。 <バイタルサイン>（主要評価項目） 収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数において、いずれも臨床的に重要な投与前後での平均値の変動傾向は認められなかった。治療群間で臨床的に重要な差は認められなかった。 <u>有効性</u> FEV₁、FVC、mPEF、ePEF、COPD 症状スコア、SABA 使用回数及び SGRQ 総合スコアについて以下に示した。 本剤 9 μg 投与群における FEV₁（幾何平均）は、COPD 標準治療群に比較して高い値で推移した。

項目	内容																																																														
結果	<FEV₁>（副次評価項目）  図 FEV₁の投与前からの変化率（幾何平均）の推移 注1：欠測値を補完したデータで集計を行った。（LOCF解析） 注 2：本図では対数スケール上で算出した平均±標準誤差を指数変換した数値をエラーバーとして表示した。 表 FEV₁（L）の記述統計量 <table><tr><th rowspan="2">治療群</th><th rowspan="2">例数</th><th colspan="2">期間における幾何平均</th><th rowspan="2">ベースラインに 対する割合（%）</th></tr><tr><th>ベースライン</th><th>投与4～52 週</th></tr><tr><td>ホルモテロール群</td><td>125</td><td>1.375</td><td>1.395</td><td>101.46</td></tr><tr><td>COPD 標準治療群</td><td>126</td><td>1.307</td><td>1.299</td><td>99.42</td></tr></table> ベースライン：投与0 週（割付け）時における治療薬投与前の値 注：欠測値を補完したデータで集計を行った。（LOCF解析） <FVC>（副次評価項目） 表 FVC（L）の記述統計量 <table><tr><th rowspan="2">治療群</th><th rowspan="2">例数</th><th colspan="2">期間における幾何平均</th><th rowspan="2">ベースラインに 対する割合（%）</th></tr><tr><th>ベースライン</th><th>投与4～52 週</th></tr><tr><td>ホルモテロール群</td><td>125</td><td>2.929</td><td>2.977</td><td>101.62</td></tr><tr><td>COPD 標準治療群</td><td>126</td><td>2.827</td><td>2.802</td><td>99.13</td></tr></table> ベースライン：投与0 週（割付け）時における治療薬投与前の値 注：欠測値を補完したデータで集計を行った。（LOCF解析） <mPEF及びePEFの記述統計量>（副次評価項目） 表 mPEF（L/min）及び ePEF（L/min）の記述統計量 <table><tr><th>評価項目</th><th>治療群</th><th>例数</th><th>ベースライン</th><th>全投与期間</th><th>ベースラインから の変化量</th></tr><tr><td rowspan="2">mPEF（L/min）</td><td>ホルモテロ ール群</td><td>125</td><td>241.6±88.2</td><td>253.7±92.8</td><td>12.2±34.9</td></tr><tr><td>COPD 標準 治療群</td><td>126</td><td>223.9±87.0</td><td>231.2±91.2</td><td>7.3±26.2</td></tr><tr><td rowspan="2">ePEF（L/min）</td><td>ホルモテロ ール群</td><td>125</td><td>252.4±93.7</td><td>261.9±94.6</td><td>9.6±34.0</td></tr><tr><td>COPD 標準 治療群</td><td>126</td><td>232.1±91.2</td><td>240.0±95.6</td><td>7.9±28.2</td></tr></table> (平均値±標準偏差) ベースライン：観察期間の最後の10 日間の平均値 注：欠測値を補完したデータで集計を行った。（LOCF 解析）	治療群	例数	期間における幾何平均		ベースラインに 対する割合（%）	ベースライン	投与4～52 週	ホルモテロール群	125	1.375	1.395	101.46	COPD 標準治療群	126	1.307	1.299	99.42	治療群	例数	期間における幾何平均		ベースラインに 対する割合（%）	ベースライン	投与4～52 週	ホルモテロール群	125	2.929	2.977	101.62	COPD 標準治療群	126	2.827	2.802	99.13	評価項目	治療群	例数	ベースライン	全投与期間	ベースラインから の変化量	mPEF（L/min）	ホルモテロ ール群	125	241.6±88.2	253.7±92.8	12.2±34.9	COPD 標準 治療群	126	223.9±87.0	231.2±91.2	7.3±26.2	ePEF（L/min）	ホルモテロ ール群	125	252.4±93.7	261.9±94.6	9.6±34.0	COPD 標準 治療群	126	232.1±91.2	240.0±95.6	7.9±28.2
治療群	例数			期間における幾何平均			ベースラインに 対する割合（%）																																																								
		ベースライン	投与4～52 週																																																												
ホルモテロール群	125	1.375	1.395	101.46																																																											
COPD 標準治療群	126	1.307	1.299	99.42																																																											
治療群	例数	期間における幾何平均		ベースラインに 対する割合（%）																																																											
		ベースライン	投与4～52 週																																																												
ホルモテロール群	125	2.929	2.977	101.62																																																											
COPD 標準治療群	126	2.827	2.802	99.13																																																											
評価項目	治療群	例数	ベースライン	全投与期間	ベースラインから の変化量																																																										
mPEF（L/min）	ホルモテロ ール群	125	241.6±88.2	253.7±92.8	12.2±34.9																																																										
	COPD 標準 治療群	126	223.9±87.0	231.2±91.2	7.3±26.2																																																										
ePEF（L/min）	ホルモテロ ール群	125	252.4±93.7	261.9±94.6	9.6±34.0																																																										
	COPD 標準 治療群	126	232.1±91.2	240.0±95.6	7.9±28.2																																																										

項目	内容																																																		
結果	<COPD 症状スコア>（副次評価項目）  図 COPD 症状スコア合計の平均値（±標準誤差）の推移 注 1：欠測値を補完したデータで集計を行った。（LOCF 解析） 表 COPD 症状スコアに関する記述統計量 <table><tr><th>評価項目</th><th>治療群</th><th>例数</th><th>ベース ライン</th><th>全投与期間</th><th>ベースラインからの変 化量</th></tr><tr><td rowspan="2">症状による夜 間覚醒（/日）</td><td>ホルモテロ ール群</td><td>125</td><td>0.2±0.6</td><td>0.2±0.6</td><td>0.0±0.4</td></tr><tr><td>COPD 標準 治療群</td><td>126</td><td>0.2±0.5</td><td>0.2±0.6</td><td>-0.1±0.6</td></tr><tr><td rowspan="2">呼吸困難（/日）</td><td>ホルモテロ ール群</td><td>125</td><td>0.8±0.9</td><td>0.6±0.8</td><td>-0.2±0.7</td></tr><tr><td>COPD 標準 治療群</td><td>126</td><td>0.9±1.0</td><td>0.7±0.9</td><td>-0.2±0.8</td></tr><tr><td rowspan="2">咳（/日）</td><td>ホルモテロ ール群</td><td>125</td><td>0.8±0.9</td><td>0.6±0.8</td><td>-0.2±0.8</td></tr><tr><td>COPD 標準 治療群</td><td>126</td><td>0.8±0.8</td><td>0.7±0.8</td><td>-0.1±0.7</td></tr><tr><td rowspan="2">COPD 症状スコ ア合計（/日）</td><td>ホルモテロ ール群</td><td>125</td><td>1.9±1.9</td><td>1.4±1.8</td><td>-0.5±1.2</td></tr><tr><td>COPD 標準 治療群</td><td>126</td><td>2.0±1.6</td><td>1.6±1.8</td><td>-0.4±1.4</td></tr></table> (平均値±標準偏差) ベースライン：観察期間の最後の 10 日間の平均値 注：欠測値を補完したデータで集計を行った。（LOCF 解析）	評価項目	治療群	例数	ベース ライン	全投与期間	ベースラインからの変 化量	症状による夜 間覚醒（/日）	ホルモテロ ール群	125	0.2±0.6	0.2±0.6	0.0±0.4	COPD 標準 治療群	126	0.2±0.5	0.2±0.6	-0.1±0.6	呼吸困難（/日）	ホルモテロ ール群	125	0.8±0.9	0.6±0.8	-0.2±0.7	COPD 標準 治療群	126	0.9±1.0	0.7±0.9	-0.2±0.8	咳（/日）	ホルモテロ ール群	125	0.8±0.9	0.6±0.8	-0.2±0.8	COPD 標準 治療群	126	0.8±0.8	0.7±0.8	-0.1±0.7	COPD 症状スコ ア合計（/日）	ホルモテロ ール群	125	1.9±1.9	1.4±1.8	-0.5±1.2	COPD 標準 治療群	126	2.0±1.6	1.6±1.8	-0.4±1.4
評価項目	治療群	例数	ベース ライン	全投与期間	ベースラインからの変 化量																																														
症状による夜 間覚醒（/日）	ホルモテロ ール群	125	0.2±0.6	0.2±0.6	0.0±0.4																																														
	COPD 標準 治療群	126	0.2±0.5	0.2±0.6	-0.1±0.6																																														
呼吸困難（/日）	ホルモテロ ール群	125	0.8±0.9	0.6±0.8	-0.2±0.7																																														
	COPD 標準 治療群	126	0.9±1.0	0.7±0.9	-0.2±0.8																																														
咳（/日）	ホルモテロ ール群	125	0.8±0.9	0.6±0.8	-0.2±0.8																																														
	COPD 標準 治療群	126	0.8±0.8	0.7±0.8	-0.1±0.7																																														
COPD 症状スコ ア合計（/日）	ホルモテロ ール群	125	1.9±1.9	1.4±1.8	-0.5±1.2																																														
	COPD 標準 治療群	126	2.0±1.6	1.6±1.8	-0.4±1.4																																														

項目	内容																														
結果	<SABA 使用回数>（副次評価項目）  図 SABA 使用回数の平均値（±標準誤差）の推移 注 1：欠測値を補完したデータで集計を行った。（LOCF 解析） 表 SABA 使用回数 <table><tr><th>治療群</th><th>例数</th><th>ベースライン</th><th>全投与期間</th><th>ベースラインからの変化量</th></tr><tr><td>ホルモテロール群</td><td>125</td><td>0.6±1.3</td><td>0.4±1.1</td><td>-0.2±0.7</td></tr><tr><td>COPD 標準治療群</td><td>126</td><td>0.7±1.5</td><td>0.6±1.4</td><td>0.0±1.1</td></tr></table> (平均値±標準偏差) ベースライン：観察期間の最後の 10 日間の平均値 注：欠測値を補完したデータで集計を行った。（LOCF 解析） <SGRQ 総スコア>（副次評価項目） 表 SGRQ 総スコア（ポイント） <table><tr><th>治療群</th><th>例数</th><th>ベースライン</th><th>全投与期間</th><th>ベースラインからの変化量</th></tr><tr><td>ホルモテロール群</td><td>123</td><td>32.05±17.85</td><td>30.61 ±17.52¹⁾</td><td>-1.34±8.48</td></tr><tr><td>COPD 標準治療群</td><td>126</td><td>31.09±16.09</td><td>30.53 ±16.24</td><td>-0.57±7.78</td></tr></table> (平均値±標準偏差) ベースライン：投与 0 週（割付け）時、全投与期間：4～52 週の平均 1) n=125 注：欠測値を補完したデータで集計を行った。（LOCF 解析）	治療群	例数	ベースライン	全投与期間	ベースラインからの変化量	ホルモテロール群	125	0.6±1.3	0.4±1.1	-0.2±0.7	COPD 標準治療群	126	0.7±1.5	0.6±1.4	0.0±1.1	治療群	例数	ベースライン	全投与期間	ベースラインからの変化量	ホルモテロール群	123	32.05±17.85	30.61 ±17.52 ¹⁾	-1.34±8.48	COPD 標準治療群	126	31.09±16.09	30.53 ±16.24	-0.57±7.78
治療群	例数	ベースライン	全投与期間	ベースラインからの変化量																											
ホルモテロール群	125	0.6±1.3	0.4±1.1	-0.2±0.7																											
COPD 標準治療群	126	0.7±1.5	0.6±1.4	0.0±1.1																											
治療群	例数	ベースライン	全投与期間	ベースラインからの変化量																											
ホルモテロール群	123	32.05±17.85	30.61 ±17.52 ¹⁾	-1.34±8.48																											
COPD 標準治療群	126	31.09±16.09	30.53 ±16.24	-0.57±7.78																											

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

オーキシス®9 μ g タービュヘイラー®28吸入・60吸入の使用成績調査⁹⁾

項目	内容
目的	製造販売後の使用実態下における安全性を確認することを目的として、2013 年 1 月から 2015 年 3 月の期間に使用成績調査を実施した。
調査方式	プロスペクティブな中央登録方式
対象患者	COPD の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解に対し、本剤をはじめて使用する患者
調査期間	2013 年 1 月～2015 年 3 月
症例数	396 例 (安全性解析対象症例：369 例)
主な結果	[安全性] 安全性解析対象症例369例中、副作用は11例（3.0%）、13件に認められた。副作用の内訳は食欲減退及び悪心の各2例、咽頭炎、高カリウム血症、味覚異常、不安定狭心症、不整脈、動悸、咽頭不快感、倦怠感及び口渇の各1例であった。 β_2刺激薬の薬理作用に関連すると考えられる副作用は非重篤な不整脈及び動悸の各1例（0.3%）であった。各症例の転帰は、不整脈の1例が未回復、動悸の1例は回復であった。また、重篤な心血管系有害事象として不安定狭心症及び心筋梗塞の各1例（0.3%）が報告されたが、不安定狭心症については、担当医は本剤以外の要因として異型狭心症を指摘しており、心筋梗塞については、担当医は本剤と死亡との因果関係を否定している。

項目	内容
主な結果	①調査施設数 119
	②安全性解析対象例数 369
	③副作用等の発現症例数 11
	④副作用等の発現件数 ^{注)} 13
	⑤副作用等の発現症例率 (%) $[(③/②) \times 100]$ 3.0
	副作用等の種類 副作用等の種類別発現症 例数 (%)
	感染症および寄生虫症 1 (0.3)
	咽頭炎* 1 (0.3)
	代謝および栄養障害 3 (0.8)
	高カリウム血症* 1 (0.3)
	食欲減退* 2 (0.5)
	神経系障害 1 (0.3)
	味覚異常 1 (0.3)
	心臓障害 3 (0.8)
	不安定狭心症* 1 (0.3)
	不整脈 1 (0.3)
	動悸 1 (0.3)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害 1 (0.3)
	喉頭不快感* 1 (0.3)
	胃腸障害 2 (0.5)
	悪心 2 (0.5)
	一般・全身障害および投与部位の状態 2 (0.5)
	倦怠感* 1 (0.3)
	口渇* 1 (0.3)
	器官別大分類 (SOC) , 事象名 (PT) : MedDRA/J version 18.0
	例数 (%)
	*「使用上の注意」から予測できない副作用
	^{注)} 同一症例で同一の副作用 (PT レベル) が複数回認められた場合には、1 件として表示した。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

サルブタモール硫酸塩、テルブタリン硫酸塩、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等の β_2 刺激剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：肺・気管

作用機序

一般的に β 受容体刺激剤は、気管支平滑筋に存在する β_2 受容体を刺激し、Gs-アデニル酸シクラーゼ-cAMP経路を活性化し、平滑筋の緊張を低下させる。これにより、気管を拡張させる等の薬理作用を有すると考えられている。ホルメテロールは選択的な β_2 受容体刺激剤で、迅速かつ持続的な気管支平滑筋弛緩作用を示す。

β_2 刺激剤によって作用の発現時間及び持続時間が異なるが、それは各薬物の脂溶性の差によるものと考えられる。ホルメテロールの脂溶性は、サルブタモールより約160倍高く、サルメテロールの約1/25である¹⁰⁾。これらの β_2 刺激剤は、脂溶性が高い順（サルメテロール>ホルメテロール>サルブタモール）に作用発現が遅く、作用持続時間が長かった^{10, 11)}。

ホルメテロール、サルブタモール及びサルメテロールの β_2 受容体近傍の水/膜脂質との相互作用に関して提唱されている仮説を図1に示した¹²⁾。図1において、サルブタモールは、水相から速やかに拡散して受容体に到達するため作用発現は速やかであるが、細胞膜から容易に洗い流されるため作用持続時間は短くなる。逆に、サルメテロールは、その大部分が脂溶性の細胞膜に容易に取り込まれ、徐々に拡散して受容体に到達するため作用発現は緩徐で、作用持続時間が長くなる。ホルメテロールは中程度の脂溶性を有するため、一部は細胞膜に保持されるが、細胞膜外にも β_2 受容体と相互作用できる量が存在し、速やかに β_2 受容体に到達して作用発現し、さらに、細胞膜に保持された分画が徐々に水相に遊離して β_2 受容体に到達するため長時間作用性を示すと考えられる。

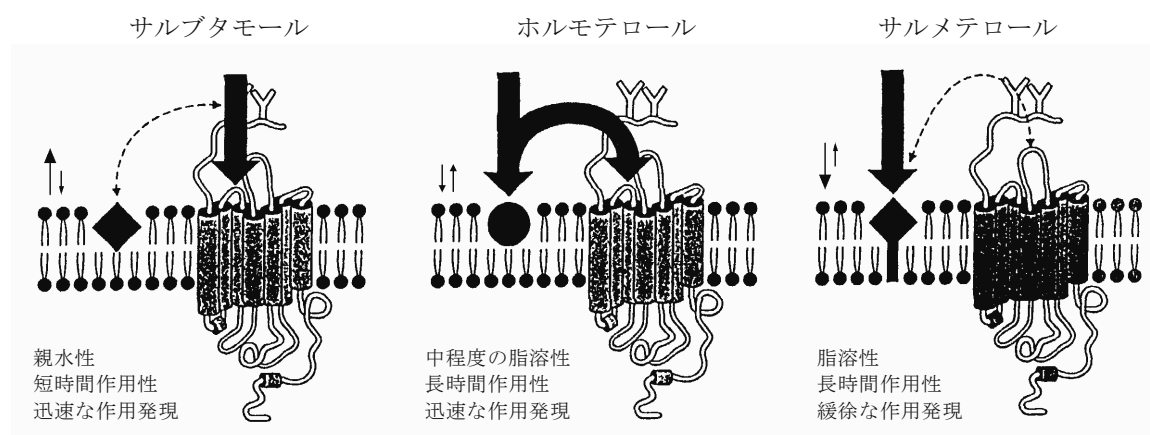


図1 β_2 受容体近傍の水/膜脂質境界面における β_2 刺激剤の仮説的動態

(Anderson 1993、一部改変)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) β_2 受容体に対する選択性 (*in vitro*)

β_1 受容体に対する β_2 受容体の*in vitro*結合選択性 (β_2 選択性： β_2/β_1 比)を調べた結果、ホルモテロールは60、サルブタモールは13、フェノテロールは5及びサルメテロールは190であった。ホルモテロールはサルブタモール及びフェノテロールよりも各々5及び12倍高く、サルメテロールの1/3であった¹³⁾。

また、モルモット摘出気管及び心房を用いてホルモテロールの β_2 選択性について検討したところ、ホルモテロールの気管拡張作用は、心拍数増加作用よりも約200倍強力であった(表1)¹⁴⁾。

表1 自発収縮気管と摘出心房に及ぼす作用

(pD₂^{a)}：平均値)

被験薬	気管拡張： β_2 作用	拍動数増加： β_1 作用	β_2 選択性 (β_2/β_1)
ホルモテロール	9.29 (9)	6.98 (8)	204
サルブタモール	7.13 (6)	5.90 (4)	17
イソプレナリン	8.57 (91)	8.62 (67)	0.9

a) pD₂：EC₅₀値の負の対数 (-logEC₅₀)を示す、()内は実験値の数

2) 気管支拡張作用 (*in vitro*)

モルモット摘出気管を用いて、ホルモテロールのカルバコール誘発収縮に対する作用を検討した。ホルモテロール、サルブタモール、フェノテロール及びイソプレナリンは、0.1 μ mol/L カルバコール誘発収縮に対して濃度依存的な弛緩作用を示した。ホルモテロールは、カルバコール誘発収縮に対してサルブタモール、フェノテロール及びイソプレナリンよりも強力な弛緩作用を示した¹⁵⁾。

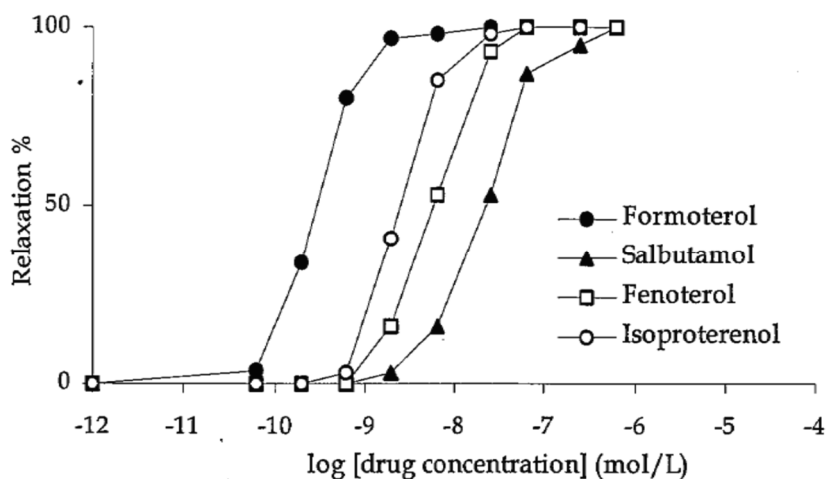


図2 モルモット摘出気管のカルバコール誘発収縮に対する各薬剤の弛緩作用

モルモット摘出気管において、ホルモテロール、サルメテロール及びサルブタモールの各被験薬について、カルバコール誘発収縮に対する作用発現及び作用持続時間を検討した。ホルモテロール及びサルブタモールはサルメテロールよりも速やかに気管収縮に対する弛緩作用を発現した。また、気管洗浄後、ホルモテロール及びサルメテロールは弛緩作用を持続したが、サルブタモールは弛緩作用の持続を示さず、ホルモテロール及びサルメテロールは共にサルブタモールよりも長時間持続する弛緩作用を示した¹¹⁾。

3) 喘息抑制作用¹⁶⁾

モルモットのヒスタミン誘発喘息において、ホルモテロールの投与経路による作用の違いを検討したところ、吸入投与によって経口投与時の約20倍強力な抗喘息作用が認められた(表2)。また、モルモットの各種喘息モデルにおいて、ホルモテロールは、吸入、経口、皮下のいずれの投与経路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、吸入投与時の抗喘息作用の持続時間はサルブタモールより長かった(図3)。

表2 各種モルモット喘息モデルにおけるホルモテロール及びサルブタモールの抗喘息作用

被験薬	ED ₅₀ 値：実験的喘息を50%抑制する用量 (μg/kg)				
	ヒスタミン誘発喘息			メタコリン誘発喘息	アナフィラキシー喘息
	吸入投与	経口投与	皮下投与	皮下投与	皮下投与
ホルモテロール	2.6 (1.5~3.1)	56 (30~102)	2.0 (1.1~3.7)	1.7 (0.92~3.1)	1.6 (0.86~3.0)
サルブタモール	8.5 (4.0~18.4)	2380 (1360~4170)	33.1 (15.6~70.3)	27.7 (15.9~48.5)	19.0 (10.8~34.0)
効力比*	4.8	61.9	24.1	24.5	17.2

結果は平均値 (n=8)、()内は範囲を示す。

*：モル比より求めたサルブタモールに対するホルモテロールの効力比

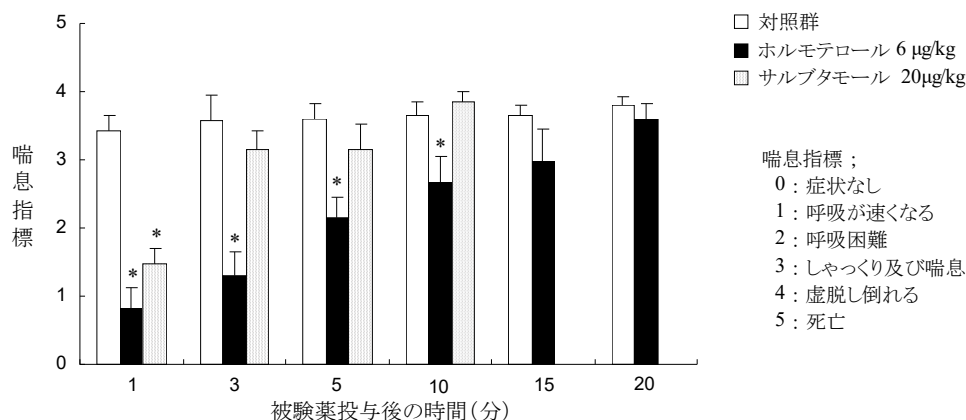


図3 ヒスタミン誘発喘息モルモットにホルモテロール及びサルブタモールの吸入投与時の抗喘息作用の持続時間

結果は0.1%ヒスタミン吸入後3分以内の喘息指標の平均値+標準誤差を示す (n=6~16)。

サルブタモールの抑制作用は投与後10分までに消失したため、15分以後測定されなかった。

*：p<0.05、対照群に対する有意差 (t検定)

(3) 作用発現時間・持続時間

気管支拡張作用の発現時間及び持続時間の目安

日本人患者を含む COPD 患者を対象とした国際共同二重盲検プラセボ対照比較試験において、本剤 9 μ g1 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 (FEV₁: 1 秒量) において、プラセボに比較して有意な上昇を示した。FEV₁ 値の改善は、本剤吸入 5 分後に発現し、作用は 12 時間持続することが確認された^{5,6)}。(「V. 5. (4) 検証的試験」参照)

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与¹⁷⁾

健康成人（15例）に本剤54 μ g^注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266pmol/L）に達した。終末相の半減期は8.5時間であった。また、ホルモテロール27 μ g^注を単回静脈内投与した時の定常状態分布容積は約5L/kgであった（外国人データ）。（図1、表1）。

注）本剤の承認された用法・用量は、「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 μ g）を1日2回吸入投与する。」である。

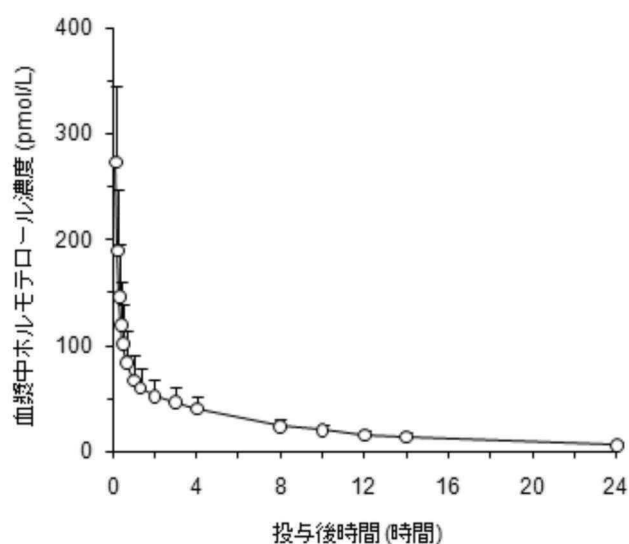


図1 単回吸入投与後の血漿中ホルモテロール濃度（15例の平均値+標準偏差）

表1 単回吸入投与後のホルモテロールの薬物動態パラメータ

ホルモテロール (μ g)	C _{max} (pmol/L)	T _{max} (min)	AUC _{0-∞} (pmol·h/L)	t _{1/2} (h)
54	266 (24.7)	8 (7-10)	669.6 (32.0)	8.46 (37.4)

各パラメータは幾何平均及び変動係数(%)、T_{max}は中央値及び範囲を示した。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響：該当しない

併用薬の影響：「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項参照。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

健康成人男子 15 例にホルモテロール $27 \mu\text{g}$ を静脈内投与したときのクリアランスは約 $1.4\text{L}/\text{min}$ であった¹⁷⁾。(外国人データ)

(5) 分布容積

健康成人男子 15 例にホルモテロール $27 \mu\text{g}$ を静脈内投与したときの分布容積は約 $5\text{L}/\text{kg}$ であった¹⁷⁾。(外国人データ)

(6) その他

該当しない

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

吸収部位：肺及び消化管

吸入投与されたホルモテロールは肺から吸収され、一部は嚥下された後、消化管から吸収される。

肺到達率：健康成人男子 15 例にホルモテロールをタービュヘイラーを用いて投与したときの肺内到達率は delivered dose (容器から放出される量) の約 50% であった¹⁷⁾。(外国人データ)

バイオアベイラビリティ：該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

雄ラットに ³H-ホルモテロール 50 μg/kg を単回気管内投与したとき、中枢神経系での放射能濃度は低かった。投与 5 分後の血液中及び脳内の放射能濃度はそれぞれ 36.7 ng eq. /mL、4.3 ng eq. /g、投与 15 分後ではそれぞれ 35.5 ng eq. /mL、3.1 ng eq. /g であった¹⁸⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

妊娠 15 日目のラットに ³H-ホルモテロール 50 μg/kg を単回経口投与したとき、胎仔及び胎盤での放射能濃度はそれぞれ投与後 6 及び 1 時間に最高値を示し、それぞれ母体最高血漿中濃度の 35%、38% であった¹⁹⁾。

(3) 乳汁への移行性

授乳中のラットに ³H-ホルモテロール 50 μg/kg を経口投与したとき、乳汁中放射能の最高濃度は血漿中放射能の最高濃度の 39% であった。授乳後の乳仔における組織中濃度は、母獣の最高血漿中濃度の 2% 未満であった¹⁹⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

雄ラットに ^3H -ホルモテロール $50\text{ }\mu\text{g/kg}$ を単回気管内投与後 5 分では、投与部位である肺及び気管に最も高い放射能濃度が認められ、放射能濃度は甲状腺、心臓、下垂体及び腎臓で高く、白色脂肪及び精巣で低かった。投与後 15 分では、腎臓、心臓、下垂体及び副腎に高い放射能濃度が認められた。投与部位である肺及び気管での放射能濃度は時間の経過とともに低下し、投与後 16 時間では、肺での放射能濃度は最高濃度の 1%未満（投与量の 0.3%）となった。放射能が特異的に残留するような組織は認められなかった¹⁸⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白質との結合率は約 50%であった（*in vitro* 試験）²⁰⁾。

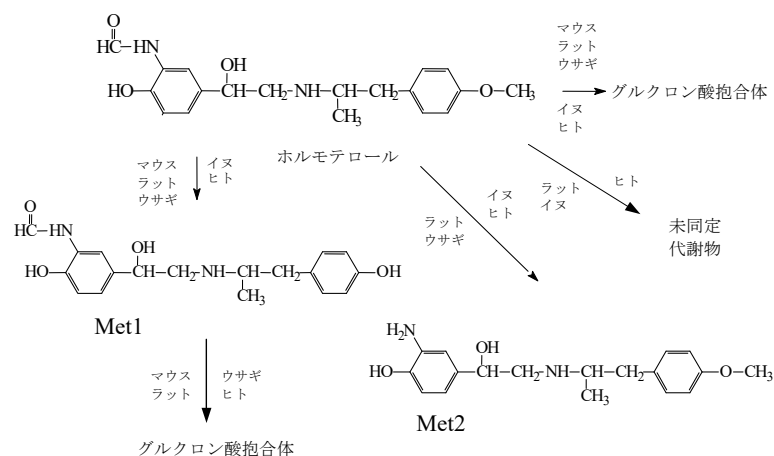
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

健康成人に ^3H -ホルモテロール $37\text{ }\mu\text{g}$ を経口投与後直ちに ^3H -ホルモテロール $16\text{ }\mu\text{g}$ を静脈内持続注入（30 分）したとき、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²¹⁾。（外国人データ）

なお、ラット、マウス、ウサギ、イヌ、ヒトにおける代謝経路（静脈内及び気管内投与、*in vitro*）は次のように推定されている（図 2）²¹⁾。



Met1：O-脱メチル化ホルモテロール

Met2：脱ホルミル化ホルモテロール

図 2 ホルモテロールの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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*）²²⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果：有

ラット及びイヌに ^3H -ホルモテロールを単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度に占める未変化体の割合はラットで 1～3%程度であり、初回通過効果を大きく受けることが示唆された。イヌでは、放射能濃度に占める未変化体の割合は投与後 15 分で 64%、0.5～12 時間で 29～21%と、ラットに比べ高かった²³⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ヒト血漿中の微量代謝物 0-脱メチル体 (Met1) は、モルモット摘出気管のカルバコール誘発収縮に対して、ホルモテロール (R, R)-体*と同程度の抑制作用を示した²⁴⁾。

(*:ホルモテロールの気管支拡張作用は主に (R, R)-体によるもので、ホルモテロールの (S, S)-体には気管支拡張作用がほとんどない。)

7. 排泄

排泄部位及び経路：尿及び糞中²¹⁾

排泄率：日本人健康成人男子 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 時間までのホルモテロールの尿中排泄率は、metered dose の約 8%、吸入量 (delivered dose 換算) の約 10%であった¹⁾。

健康成人男子 6 例に ^3H -ホルモテロール 37 μg を経口投与後直ちに ^3H -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²¹⁾。(外国人データ)

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

<解説>

一般的注意事項として記載している。

一般に、薬剤によるアレルギーを起こした患者に同じ成分を含む薬剤を再投与した場合、重篤なアレルギーを起こす可能性があることから、注意喚起のため本項を設定した。

本剤の投与に際しては、問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症既往歴のある患者には本剤を投与しないこと。

なお、本剤は有効成分であるホルモテロールフマル酸塩水和物以外に、添加剤として乳糖水和物を含んでいる。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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。また、患者に対し、本剤の過度の使用による危険性について理解させ、用法・用量を超えて使用しないよう注意を与えること。[13.1 参照]

<解説>

8.1 本剤は急性増悪の治療を目的とした薬剤ではなく、慢性閉塞性肺疾患に基づく症状の安定を目的としているため、諸症状の安定のためには、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、本剤による治療が適当ではないと考えられるので、漫然と投与を継続しないこと。

8.2 本剤は、 β_2 受容体刺激による気管支拡張作用を有しており、慢性閉塞性肺疾患による気道閉塞

に対し気管支拡張作用を発揮する。

本剤は β_2 受容体に高い選択性があるが^{13,14)}、 β_1 受容体にもわずかに結合するため、過度に使用した場合には β_1 受容体刺激作用による不整脈や心停止などの重大な心疾患の発現に至る可能性がある。

したがって、承認されている用法・用量を超えないように十分注意すること。（「Ⅷ. 10. 過量投与」の項参照）

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 高血圧の患者

血圧を上昇させるおそれがある。

9.1.3 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。

9.1.4 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。

9.1.5 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。

9.1.6 気管支喘息を合併した患者

気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。

9.1.7 低酸素血症の患者

血清カリウム値をモニターすることが望ましい。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。[11. 1. 1 参照]

<解説>

9.1.1 甲状腺機能亢進症の患者では様々な組織で β アドレナリン受容体数が増加しており、アドレナリンに対する感受性が高いことから、本剤を含むアドレナリン- β 刺激薬の作用により、甲状腺機能亢進症の症状が悪化する可能性がある。したがって、甲状腺機能亢進症の患者には慎重に投与すること。

9.1.2、9.1.3 本剤は β_2 受容体に高い選択性があるが^{13,14)}、 β_1 受容体にもわずかに結合するため、過度に使用した場合には β_1 受容体刺激作用による心拍数の増大（陽性変時作用の増強）、収縮力の増強（陽性変力作用の増強）により、収縮期圧の上昇、不整脈を起こすことがある。

したがって、高血圧患者や心疾患のある患者には慎重に投与すること。

9.1.4 本剤の β_2 受容体刺激作用により、肝臓におけるグリコーゲン分解が促進される結果、血糖値が上昇する可能性がある²⁵⁾。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ので、糖尿病の患者には慎重に投与すること。

9.1.5 本剤の β_2 受容体刺激作用により、細胞内の c-AMP 濃度を上昇させる。この c-AMP が Na^+/K^+ ATPase 活性を亢進させ、血中カリウムの細胞内への取り込みが促進され²⁶⁾、その結果、血中のカ

リウムが減少する可能性があるので、低カリウム血症の患者には慎重に投与すること。

9.1.6 承認時までに実施された国内臨床試験及び国際共同試験（日本人を含む）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おり、また、本剤は国内において気管支喘息の適応を持っていないため、気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患患者に本剤を使用する場合には、気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。

9.1.7 低酸素血症により低カリウム血症が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような患者に本剤を投与する場合には血清カリウム値をモニターすることが推奨される。（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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。

<解説>

9.3 肝機能障害患者では主に肝臓で代謝される薬物の血中濃度が上昇する可能性がある。

本剤は主に肝臓で代謝されることから、重度の肝機能障害のある患者では、本剤の曝露量が増加する可能性があるので、重度の肝機能障害のある患者には慎重に投与すること。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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 3mg/kg/日あるいは 15mg/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ことが報告されている。

<解説>

9.5 ホルモテロールフマル酸塩水和物については、十分なデータが得られていないが、生殖発生毒性試験では、ホルモテロールの非常に高い全身曝露による有害作用が認められている。ラットを用いた毒性試験では、ホルモテロール 3mg/kg/日あるいは 15mg/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、同腹児数及び同腹児重量の低下が認められているので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
ホルモテロールのヒト乳汁への移行は不明であるが、ラット乳汁への移行が報告されている。

<解説>

9.6 ホルモテロールフマル酸塩水和物がヒトの乳汁に移行するかどうかは明らかではないものの、ラットでは、少量のホルモテロールが乳汁中に検出されている。したがって、授乳中の女性には、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。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等に対する臨床試験は実施していない。

<解説>

9.7 承認時までに実施された国内臨床試験及び国際共同臨床試験（日本人患者を含む）では、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした試験は実施されておらず、使用経験がないため安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

<解説>

9.8 承認時までに実施された国内臨床試験及び国際共同臨床試験（日本人を含む）において、65歳以上の患者と65歳未満の患者を比較したところ、有害事象の発現状況に大きな差は認められなかった。しかし、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、副作用の発現頻度の増加あるいは副作用の重症化のおそれがあるので、本剤を投与する際は、患者の状態を十分観察しながら、慎重に投与すること。

7. 相互作用

10. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 [11.1.1 参照]	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 [11.1.1 参照]		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 [11.1.1 参照]		
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。

<解説>

《カテコールアミンとの相互作用》

β_2 刺激剤の一般的注意事項として記載している。

本剤とカテコールアミンとの併用時にはカテコールアミンを過度に投与しないよう注意が必要である。

アドレナリンやイソプレナリンなどのカテコールアミンを併用した場合、これらの薬剤も β 受容体刺激作用を有するため、 β_1 受容体刺激作用による不整脈、場合によっては心停止を引き起こすおそれがあるので、これらの事象の発現に注意し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）

《キサンチン誘導体、全身性ステロイド剤、利尿剤との相互作用》

β_2 刺激剤の一般的注意事項として記載している。

一般に β_2 刺激剤は、 β_2 受容体刺激作用により細胞内の c-AMP 濃度を上昇させる。この c-AMP が Na^+/K^+ ATPase 活性を亢進させ、血中カリウムの細胞内への取り込みが促進され²⁶⁾、その結果、血中のカリウムが減少する可能性がある。

テオフィリンなどのキサンチン誘導体は、ホスホジエステラーゼ活性を抑制することにより、c-AMP が増加し Na^+/K^+ ポンプの活性化をきたし、血清カリウム値を低下させる。

ステロイド剤、チアジド系（ヒドロクロロチアジド、トリクロルメチアジドなど）及びループ系（フロセミドなど）などの利尿剤は、腎の尿細管でのカリウム排泄促進作用を有するため、血清カリウム値を低下させる²⁶⁾。

したがって、本剤とキサンチン誘導体、全身性ステロイド剤あるいは利尿剤との併用により、血清カリウム値の低下が増強される可能性がある。また、重篤な低カリウム血症は不整脈などの心疾患を引き起こすおそれがあるので、これらの薬剤との併用時には、必要に応じ血清カリウム値をモニターすることが推奨される。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

《 β 遮断剤との相互作用》

β_2 刺激剤の一般的注意事項として記載している。

β 遮断剤は β 受容体に結合することにより作用を発揮する。そのため、本剤と併用した場合、 β 受容体において本剤と競合的に拮抗し、本剤の作用を減弱する可能性がある。

《QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤との相互作用》

β_2 刺激剤の一般的注意事項として記載している。

β_2 刺激剤は細胞内へのカリウム取り込みを促進させるため、QT 間隔を延長させる可能性がある。そのため、抗不整脈剤、三環系抗うつ剤等の QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤と本剤を併用すると、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。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な血清カリウム値の低下（頻度不明）

[9.1.7、10.2 参照]

<解説>

11.1.1 β_2 刺激剤共通の記載である。

承認時までに実施された国内臨床試験及び国際共同臨床試験（日本人患者を含む）では、臨床的に問題となるような血清カリウム値の低下は認められていない。しかし、 β_2 刺激剤は、 β_2 受容体刺激作用により細胞内の c-AMP 濃度を上昇させる。この c-AMP が Na^+/K^+ ATPase 活性を亢進させ、血中カリウムの細胞内への取り込みが促進され²⁶⁾、その結果、血中のカリウムが減少する可能性がある。

この血中カリウムの低下はキサンチン誘導体、ステロイド剤、利尿剤の併用により増強されることがある（「Ⅷ. 7. 相互作用」、「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）。また、低酸素血症により低カリウム血症が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような患者に本剤を投与する場合には血清カリウム値をモニターすることが推奨される。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類\頻度	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症	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)}
消化器		悪心
精神神経系	睡眠障害	頭痛、振戦、めまい、味覚障害、激越、情緒不安
循環器	動悸、不整脈（心房細動、上室性頻脈、期外収縮等）、狭心症	頻脈、血圧上昇
筋・骨格系		筋痙攣

内分泌	高血糖	
-----	-----	--

注) 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。

<解説>

国内臨床試験、国際共同臨床試験（日本人患者を含む）の発現頻度に基づき記載している。

過敏症

承認時までに実施された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、本剤による薬剤アレルギーと考えられる過敏症は、薬疹1例（0.2%）が報告されている。

このような過敏症状が疑われる症状が発現した場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

また本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者には、本剤を投与しないよう注意すること。

（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

口腔・呼吸器

承認時までに実施された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、報告はなかった。

気管支痙攣

本剤による「気管支痙攣」の副作用は非常にまれであり、原因は「吸入過程での迷走神経反射による気管支収縮」または「薬剤によるⅠ型（即時型）アレルギー反応」であると考えられる。このような症状があらわれた場合は、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。

精神神経系

承認時までに実施された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、振戦2例（0.3%）、不眠症1例（0.2%）が報告されている。

振戦^{27, 28)}

β_2 受容体刺激作用による薬理学的副作用と考えられるが、一過性であり、継続使用しているうちに慣れ（耐性）が生じて次第に減少もしくは消失するとされている。

骨格筋はたえず軽く強縮（個々の収縮が融合して大きな収縮となること）し緊張を保っているが、筋線維の β_2 受容体を刺激すると個々の筋線維収縮の融合が抑制され、筋の張力が減少する。その結果、個々の収縮が顕在化するため、振戦が増強される。また、筋の長さを一定に保つフィードバック機構に重要な働きをもつ筋紡錘に作用し振戦を増強する。

循環器

承認時までに実施された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、狭心症2例（0.3%）、心室性期外収縮1例（0.2%）、心房粗動1例（0.2%）、動悸1例（0.2%）が報告されている。

本剤は β_2 受容体に高い選択性があるが^{13, 14)}、 β_1 受容体にもわずかに結合するため、 β_1 受容体刺激作用による心拍数の増大（陽性変時作用の増強）、収縮力の増強（陽性変力作用の増強）により、収縮期圧の上昇、不整脈を起こすことがある。（「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）

内分泌

承認時までに実施された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、尿中ブドウ糖陽性1例（0.2%）が報告されている。

β_2 受容体刺激作用によるグリコーゲン分解作用により、血糖値が上昇する可能性が考えられている。（「Ⅷ. 6. (1)合併症・既往歴等のある患者」の項参照）

◆副作用頻度一覧表

承認時まで実施された国内臨床試験及び国際共同臨床試験（日本人患者を含む）における副作用発現症例数・頻度は以下のとおり。

安全性評価対象症例数	637 例
副作用発現症例数(%)	21 例 (3.3)
副作用の種類	発現症例数(%)
心臓障害	5 (0.8)
狭心症	2 (0.3)
心房粗動	1 (0.2)
動悸	1 (0.2)
心室性期外収縮	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (0.8)
慢性閉塞性肺疾患	5 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.3)
胸痛	2 (0.3)
感染症および寄生虫症	2 (0.3)
咽頭炎	1 (0.2)
肺炎	1 (0.2)
臨床検査	2 (0.3)
心電図T波逆転	1 (0.2)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.3)
関節痛	1 (0.2)
筋骨格系胸痛	1 (0.2)
神経系障害	2 (0.3)
振戦	2 (0.3)
眼障害	1 (0.2)
眼瞼炎	1 (0.2)
代謝および栄養障害	1 (0.2)
食欲減退	1 (0.2)
精神障害	1 (0.2)
不眠症	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.2)
薬疹	1 (0.2)

(MedDRA/J version 14.0)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

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。[8.2 参照]

<解説>

本剤を過量に投与した場合には、 β 刺激剤の薬理学的作用による症状（動悸、頻脈、不整脈、振戦、頭痛、筋痙攣等）が発現する可能性がある。また、低カリウム血症、高血糖、心室性不整脈あるいは心停止など、重篤な症状が発現する可能性があるため、本剤の投与に際しては、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 吸入前

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 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。

14.1.2 吸入時

本剤は口腔内への吸入投与のみに使用すること。

14.1.3 保管時

- (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）。

<解説>

14.1.1 本剤の効果をを得るためには、吸入器の使用法、吸入法を十分に理解し、正しく吸入することが必要であるので、患者に十分注意・指導すること。

14.1.2 内服した場合、初回通過効果により肝臓で代謝されるため²⁹⁾、吸入にて投与すること。

14.1.3 薬剤交付時の患者指導内容として、保管及び手入れについて十分注意・指導すること。

12. その他の注意

1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報
設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 心血管系に及ぼす作用

ホルモテロールは、モルモット摘出右心房標本の自発拍動数を増加させたが(β_1 受容体選択性)、モルモット摘出気管のヒスタミン誘発収縮及び自発収縮に対する拡張作用(β_2 受容体選択性)と比較すると、 β_2 選択性は β_1 選択性の各々13及び204倍高かった(表1)^{14,30)}。

表1 モルモット摘出気管及び心房における β_2 刺激剤の作用

被験薬	ヒスタミン誘発収縮気管と摘出心房に 及ぼす作用 pD_2 ^{a)} : 平均値			自発収縮気管と摘出心房に及ぼす作用 pD_2 ^{a)} : 平均値		
	気管拡張 ^{a)} : β_2 作用	拍動数増加 ^{a)} : β_1 作用	β_2 選択性 (β_2/β_1)	気管拡張 ^{a)} : β_2 作用	拍動数増加 ^{a)} : β_1 作用	β_2 選択性 (β_2/β_1)
ホルモテロール	9.64 (6)	8.52 (6)	13.2	9.29 (9)	6.98 (8)	204

a) pD_2 : EC_{50} 値の負の対数 ($-\log EC_{50}$) を示す、()内は実験数

また、無麻酔モルモットにホルモテロールを皮下又は経口投与したとき、両投与経路で、心拍数は用量関連的な増加を示したが、最高用量(皮下投与: $1000 \mu g/kg$ 、経口投与: $10mg/kg$)では減少を示した¹⁶⁾。イヌにホルモテロールを経口投与したとき、 $1.0 \mu g/kg$ 以上で心拍数増加、 $10 \mu g/kg$ 以上で、さらに呼吸数増加、収縮期及び拡張期圧の低下が用量依存的に認められた³¹⁾。

2) 骨格筋に及ぼす作用

ホルモテロールは、モルモットのヒラメ筋の軽度のテタニー性収縮を抑制した³²⁾。

3) 呼吸系以外に及ぼす作用

マウスに高用量($100mg/kg$)のホルモテロールを経口投与したとき、腸内輸送速度が低下した。また、非妊娠及び妊娠ラットに臨床用量($0.1 \sim 10 \mu g/kg$)を静脈内投与したとき、いずれの場合でも子宮の自動運動が抑制された³¹⁾。

また、ラットにホルモテロール(最高用量 $10mg/kg$)を経口投与したとき、尿中カリウム値に一定の変化はみられず、イヌにホルモテロール($10 \mu g/kg$)を経口投与したとき、血糖上昇作用が認められた³¹⁾。

イヌにホルモテロール(0.63 及び $2.8 \mu g/kg/日$)を4日間反復吸入投与しホルモテロール血漿中濃度が最高に達したとき、用量依存的な頻脈、高血糖及び低カリウム血症がみられ投与6～24時間後に消失した³³⁾。

4) β_2 受容体の脱感作

モルモットにホルモテロール($200 \mu g/kg/日$)を14日間腹腔内反復投与後、肺及び心臓の β_2 受容体数の顕著な減少($43 \sim 77\%$)が認められた³⁴⁾。同試験で、ホルモテロールの反復投与により、イソ

プレナリンによる気管平滑筋弛緩作用は 1/4 に低下したが、最大弛緩作用は低下しなかったことから、気管組織には脱感作した β_2 受容体の機能を補完するような予備受容体が十分に存在する可能性が示唆された。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ホルモテロールの単回投与毒性試験は、マウス及びラットを用いて単回吸入及び経口投与にて実施した。LD₅₀ 値を表 2 に示す。観察された一般状態の変化は、自発運動低下、呼吸の異常、振戦、流涎の増加及び色素涙であった。剖検所見及び病理組織学的検査において、一般状態に重篤な変化がみられた数匹の動物では心筋に障害が認められた³⁵⁾。

表 2 マウス及びラットを用いたホルモテロール単回投与毒性試験

動物種 / 系統	投与経路	LD ₅₀ 値 (mg/kg)
マウス / CD-1	吸入	> 276
マウス / NMRI	経口	> 2000
ラット / Wistar	吸入	40-200
ラット / SD	経口	> 2000

吸入投与によるイヌ単回投与毒性試験では、投与に起因した粘膜充血と心拍数の増加を伴う頻脈が用量依存的にみられた。病理組織学的変化として、高用量群 (15 μ g/kg) で軽度から中等度の心筋壊死/線維化が認められた³⁵⁾。

(2) 反復投与毒性試験

ホルモテロールの反復投与毒性試験は、マウス、ラット及びイヌを用いて吸入あるいは経口投与経路にて実施した。

1) マウス 3 箇月間反復経口投与試験³⁶⁾

マウス 3 箇月間反復経口投与試験では、高用量群 (10mg/kg) で呼吸数の増加、自発運動低下、流涎増加及びチアノーゼがみられた。また、血清中 ALT 活性値の軽度上昇と血清中リン酸塩の軽度低下も高用量群でみられた。臓器重量の変化として、中用量 (1.0mg/kg) 及び高用量群で副腎重量の低下が、高用量の雌で脾臓及び肝臓重量の増加がみられた。これら臓器重量の変化は軽微なものであり、毒性学的に重要な所見とは考えられなかった。病理組織学的検査ではホルモテロール投与に起因する影響は認められなかった。

2) ラット 3 箇月間及び 6 箇月間反復吸入投与試験³⁶⁾

ラットでは、3 箇月間及び 6 箇月間の反復吸入投与試験を実施した。両試験でみられた所見は、頻脈 (両試験とも投与前の安静時に比べ、高用量群 (それぞれ 0.87mg/kg、0.852mg/kg) において心拍数がそれぞれ 28、21%増加)、体重増加率の上昇及び心臓重量の増加であった。また、軽度ではあるが、ヘモグロビン及び赤血球数の増加、血小板数の減少、血清グルコース量の低下、血清尿素素及び ALT 活性値の増加がみられた。6 箇月間反復吸入投与試験では、用量依存的ではないが血清カリウム値の上昇が、全てのホルモテロール投与群の雌でみられた。3 箇月間反復吸入投与試験では病理組織学的検査における変化は認められなかった。しかし 6 箇月間反復吸入投与試験では、中用量 (0.128mg/kg) 及び高用量群 (0.852mg/kg) の数例において軽微な心筋の線維化巣が認められた。

3) イヌ 1 箇月間反復吸入投与試験³⁶⁾

イヌ 1 箇月間反復吸入投与試験における最も顕著な所見は、用量依存的な頻脈であった。投与 1 時間後の心拍数は安静時と比較して、低 ($0.51 \mu\text{g/kg}$)、中 ($2.8 \mu\text{g/kg}$) 及び高用量群 ($15 \mu\text{g/kg}$) でそれぞれ 13、46 及び 76% 増加した。高用量群の雄全てに心室性不整脈がみられた。また、用量依存的な粘膜及び腹部皮膚の充血がみられた。病理組織学的検査では、高用量群において、心臓の限局性あるいは多巣性の線維化が認められた。

4) イヌ 1 箇月間及び 12 箇月間反復経口投与試験³⁶⁾

イヌ 1 箇月間及び 12 箇月間の反復経口投与試験では、頻脈、粘膜及び/または皮膚の充血並びに努力呼吸が用量依存的にみられた。また、1 箇月間反復経口投与試験では中用量群 ($15 \mu\text{g/kg}$) の 1 頭及び高用量群 ($100 \mu\text{g/kg}$) の半数に、12 箇月間反復経口投与試験では中用量群の 1 頭及び高用量群の多数の動物に心室性不整脈がみられた。1 箇月間及び 12 箇月間のいずれの試験においても用量依存的ではないが、血清尿素及びクレアチニン値の軽度な上昇がみられた。12 箇月間反復経口投与試験ではヘモグロビン濃度及び血中血球容積 (PCV) の減少等の血液学的パラメータに対する軽度な影響がみられた。さらに、高用量群 ($92 \mu\text{g/kg}$) において、血清カリウム、グルコース量及び ALT 活性値の軽度上昇が散見された。病理組織学的な変化としては、1 箇月間及び 12 箇月間のいずれの試験においても、心臓の病変 (心臓の限局性あるいは多巣性の線維化) が認められた。この変化はホルモテロール投与群と同様に対照群においても認められたが、その頻度及び程度は高用量群で高かった。

(3) 遺伝毒性試験

ホルモテロールの遺伝毒性は復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びラット小核試験にて評価した。ホルモテロールは復帰突然変異試験において変異原性をもたないと結論した。マウスリンフォーマ TK 試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びホルモテロール吸入投与によるラット小核試験において染色体異常誘発性は認められなかった。これらのことから、ホルモテロールは *in vitro*、ラットを用いた試験いずれにおいても変異原性物質ではないと結論した³⁷⁾。

(4) がん原性試験

ホルモテロールのがん原性試験はマウスでは経口投与、ラットでは吸入投与により実施した。マウスでは子宮平滑筋腫、ラットでは卵巢間膜平滑筋腫の増加が認められたが、これらは β_2 刺激剤をばげ歯類に投与したときに認められる影響であった。ホルモテロール投与に起因したその他の腫瘍性所見は認められなかった³⁸⁾。

(5) 生殖発生毒性試験

ホルモテロールの生殖発生毒性試験 (Seg I、II 及び III) は、ラット及びウサギを用い経口あるいは吸入投与により実施した。

1) 妊娠前、妊娠中及び授乳期投与毒性試験 (Seg I 試験)³⁹⁾

ラットにホルモテロールを経口投与した妊娠前、妊娠中及び授乳期投与毒性試験 (Seg I 試験) では、雄ラットの受胎能の低下 (対照群の 78% の受胎率) が高用量群 (15mg/kg) でみられた。この影響は中用量群 (3mg/kg) あるいは低用量群 (0.2mg/kg) ではみられなかった。この受胎率の低下は統計学的に有意なものではなかったが (Fisher の正確確率検定)、高用量群でみられた精巣重量の軽度低下と関連していた。精巣の病理組織学的検査では、対照群と比較して、いずれの用量においても精巣萎縮の頻度または程度の増加は認められなかった。

2) 胚・胎仔発生期への影響 (Seg II)³⁹⁾

胚・胎仔発生期への影響 (Seg II) はラットにホルモテロール (用量は $0.0039 \sim 1.2 \text{mg/kg}$) を吸入投与することにより検討した。母動物の体重が投与開始から投与期間を通して対照群と比べ、用量依存的に増加した。また、用量依存的な頻脈もみられた。平均胎盤重量は、対照群に比べ全ての用量のホルモテロール投与群で統計学的に有意に増加したが (t 検定、 $p < 0.01$)、高用量 (1.2mg/kg) まで投与してもホルモテロール投与に起因する胎仔器官形成あるいは胎仔発育に及

ばす影響はみられなかった。さらにウサギを用いた胚・胎仔発生期への影響はホルモテロールを経口投与することにより検討した (Seg II)。ホルモテロール投与に起因する母動物への影響が全ての用量 (0.20~60mg/kg) でみられた。母動物への顕著な影響は体重増加であり、特に高用量群 (60mg/kg) で著しかった。また、高用量群では胎盤重量の軽度増加及び肝臓被膜下嚢胞を伴う胎仔の発現割合も増加しさらに、投与との関係は明らかではないが、過剰肋骨、胸骨分節の減少及び胸骨分節の非対称と分割を呈した胎仔数の割合の増加がみられた。低用量群 (0.2mg/kg) あるいは中用量群 (3.5 mg/kg) 群では、胎仔発生への明らかな影響はみられなかった。

3) 出生前及び出生後の発生に対する影響 (Seg III) ³⁹⁾

出生前及び出生後の発生に対する影響 (Seg III) は、ラットにホルモテロールを 0.2~3.4mg/kg の用量で経口投与することにより検討した。一般状態の変化として、用量依存的な母動物の体重増加率の上昇がみられた。非妊娠動物数及び全胎仔死亡の母動物数 (出生生存胎仔が 1 例も存在しない妊娠母動物数) の軽度増加が中用量 (0.8mg/kg) 及び高用量 (3.4mg/kg) 群でみられた。また、交配しなかった雌ラットは多くの場合、性周期観察において発情期がみられなかった。同腹仔体重及び平均出生仔体重は全てのホルモテロール投与群で軽度な低値を示したが、明らかな用量依存性はみられなかった。出生仔の発育、反射運動あるいは機能テスト (rota-rod 試験、水迷路試験及び運動機能テスト) に影響はみられなかった。出生仔を用いた試験では生殖機能または受胎能に差はみられなかった。

(6) 局所刺激性試験

ホルモテロールの局所刺激性試験は *in vitro* 系にてヒト血液を用いて溶血性及び血液凝固性、ならびに *in vivo* 系にてイヌを用いて血管及び組織刺激性試験を実施した。溶血性及び血液凝固性に対する影響はみられなかった。ホルモテロール皮下投与に起因した刺激性/痛みの変化がみられた。病理組織学的検査では、出血、血管周囲への白血球浸潤、肉芽形成などの軽度で用量依存的な組織刺激性が認められたが、局所リンパ節の化膿性変化は認められなかった。また、本試験で用いた用量及び濃度では血管刺激性も認められなかった ⁴⁰⁾。

乾燥粉末のホルモテロールをラットでは 870 μ g/kg の用量まで (3 箇月間及び 6 箇月間) 及びイヌでは 15 μ g/kg の用量まで (1 箇月間) 反復吸入投与したが、気道に組織刺激性を示唆するような病理組織学的変化は認められなかった ⁴⁰⁾。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：オーキシス®9 μ g タービュヘイラー®28 吸入・60 吸入

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ホルモテロールフマル酸塩水和物：劇薬

2. 有効期間

有効期間：24 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：オーキシス®9 μ g タービュヘイラー®を使用される患者さんへ
(「XIII. 備考 2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：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

7. 国際誕生年月日

1996年10月14日（スウェーデン）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
オーキンス®9 μ g ター ビューヘイラー®28 吸入	2012 年 6 月 29 日	22400AMX00739	2012 年 8 月 28 日	2012 年 9 月 3 日
オーキンス®9 μ g ター ビューヘイラー®60 吸入	2012 年 6 月 29 日	22400AMX00740	2013 年 11 月 29 日	2013 年 11 月 29 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定による再審査が終了し、同法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないと判断された（平成29年12月21日付薬生薬審発1221第4号）。

11. 再審査期間

4年間：2012年 6月29日～2016年 6月28日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
オーキンス®9 μ g ター ビューヘイラー®28 吸入	2259711G1024	2259711G1024	121809101	622180901
オーキンス®9 μ g ター ビューヘイラー®60 吸入	2259711G2020	2259711G2020	122774101	622277401

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：吸入ホルモテロールの第Ⅰ相単回投与試験(37-3032) (2009 年 10 月 16 日承認、CTD2. 7. 2. 2) 【D001803】
- 2) 社内資料：吸入ホルモテロールの第Ⅰ相反復投与試験 (37-3033) (2009 年 10 月 16 日承認、CTD2. 7. 2. 2) 【D001804】
- 3) Minakata, Y. et al. :Intern Med. 2008;47(4):217-223 (PMID : 18277020)
- 4) 社内資料：日本人慢性閉塞性肺疾患患者における第Ⅱ相臨床試験 (D5892C0001) (2012 年 6 月 29 日承認、CTD2. 7. 3. 3) 【D001816】
- 5) Bogdan, M. A. et al. : BMC Pulm Med. 2011 Nov 15;11:51 ; 1471-1479 (PMID : 22085439)
- 6) 社内資料：日本人慢性閉塞性肺疾患患者における国際共同第Ⅲ相比較試験 (D5122C0001) (2012 年 6 月 29 日承認、CTD2. 7. 3. 3) 【D001818】
- 7) 一ノ瀬正和ら. 呼吸. 2013; 32(7) : 648-659.
- 8) 社内資料：日本人慢性閉塞性肺疾患患者における国内第Ⅲ相長期投与試験 (D5122C0002) (2012 年 6 月 29 日承認、CTD2. 7. 3. 3) 【D001817】
- 9) 吉田茂ら. Jpn Pharmacol Ther. 2016; 44(2) : 183-193.
- 10) Jeppsson AB. et al. :Pulm Pharmacol. 1989;2(2):81-85 (PMID : 2577691)
- 11) Ullman A. et al. :Allergy . 1992 Aug;47(4 Pt 2):384-387 (PMID : 1360770)
- 12) Anderson GP. :Life Sci . 1993;52(26):2145-2160 (PMID : 8099696)
- 13) Roux, F. J. et al. : Am J Respir Crit Care Med. 1996 May;153(5):1489-1495 (PMID : 8630591)
- 14) Decker, N. et al. : J Pharm Pharmacol. 1982 Feb;34(2):107-112 (PMID : 6121868)
- 15) Lemoine H. et al. :J Pharmacol Exp Ther . 1992 Apr;261(1):258-270 (PMID : 1313869)
- 16) Ida H. :Arzneimittelforschung . 1976;26(7):1337-1340 (PMID : 12766)
- 17) 社内資料：ホルモテロール吸入投与時の肺内到達率(SD-037-0602) (2009 年 10 月 16 日承認、CTD2. 7. 2. 2) 【D001815】
- 18) 社内資料：ラットにおけるホルモテロールの組織内分布 (2009 年 10 月 16 日承認、CTD2. 6. 4. 4) 【D002637】
- 19) 佐々木ら. 応用薬理. 1983; 25: 981-991.
- 20) 社内資料：ホルモテロールの in vitro 血漿蛋白結合(843-RD-0354) (2009 年 10 月 16 日承認、CTD2. 7. 2. 2)
- 21) Rosenborg J. et al. :Drug Metab Dispos . 1999 Oct;27(10):1104-1116 (PMID : 10497135)
- 22) 社内資料：ホルモテロールのシトクロム P450 阻害作用の検討(843-RD-0395) (2009 年 10 月 16 日承認、CTD2. 7. 2. 2) 【D001807】
- 23) Sasaki H. et al. :Xenobiotica . 1982 Dec;12(12):803-812 (PMID : 7170790)
- 24) 社内資料：ホルモテロールの代謝物の薬理作用(2009 年 10 月 16 日承認、CTD2. 6. 2. 2) 【D001812】
- 25) NEW 薬理学 (改訂第 4 版) : 南江堂, 230, 2002
- 26) Gennari, F. J. : N Engl J Med . 1998 Aug 13;339(7):451-458 (PMID : 9700180)
- 27) 宮本昭正. 眞野健次 監修：喘息治療における β 刺激剤, 135, メディカルレビュー, 2002
- 28) 眞野健次：気管支拡張剤と振戦, この薬のこの副作用 (松田重三編), 180, メディカルライフ,

1990

- 29) Goldsmith, D.R., et al. : Drugs . 2004;64(14):1597-1618 (PMID : 15233594)
- 30) Ida H. :Arzneimittelforschung . 1976;26(5):839-842 (PMID : 9101)
- 31) 井田昶. 日薬理誌. 1980; 76: 633-654.
- 32) Trofast J. et al. :Chirality . 1991;3(6):443-450 (PMID : 1687501)
- 33) 社内資料：イヌに対する吸入ホルモテロールの作用（2009 年 10 月 16 日承認、CTD2.6.2.3）
【D001805】
- 34) Kompa AR. et al. :Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol . 1995 Jun;351(6):576-588 (PMID : 7675115)
- 35) 社内資料:ホルモテロールの単回投与毒性試験(2009 年 10 月 16 日承認、CTD2.6.6.2)【D001813】
- 36) 社内資料:ホルモテロールの反復投与毒性試験(2009 年 10 月 16 日承認、CTD2.6.6.3)【D001814】
- 37) 社内資料：ホルモテロールの遺伝毒性試験（2009 年 10 月 16 日承認、CTD2.6.6.4）【D001808】
- 38) 社内資料：ホルモテロールのがん原性試験（2009 年 10 月 16 日承認、CTD2.6.6.5）【D001806】
- 39) 社内資料:ホルモテロールの生殖発生毒性試験(2009 年 10 月 16 日承認、CTD2.6.6.6)【D001811】
- 40) 社内資料:ホルモテロールの局所刺激性試験（2009 年 10 月 16 日承認、CTD2.6.6.7）【D001809】

2. その他の参考文献

COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン 2018 第 5 版、日本呼吸器学会(JRS)発行

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

オーキシス®タービューヘイラー®は、気管支喘息治療薬として 1996 年にスウェーデンで初めて承認された。2023 年 5 月末現在、約 40 箇国が有効なライセンスを持っている。

国名	販売名	承認年月日
スウェーデン	Oxis Turbuhaler, 4.5micrograms/dose, inhalation powder	1996 年 10 月 14 日
	Oxis Turbuhaler, 9 micrograms/dose, inhalation powder	1996 年 10 月 14 日
英国*	Oxis Turbohaler 6, inhalation powder	1997 年 3 月 26 日
	Oxis Turbohaler 12, inhalation powder	1997 年 3 月 26 日

* 販売名に含まれる薬剤の配合量の表記は、英国では metered dose（容器内で量り取られる量）が使われておりスウェーデンでは delivered dose（容器から放出される量）が使われている。

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 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

6. 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 μ g）を 1 日 2 回吸入投与する。

スウェーデン/イギリスにおける効能・効果及び用法・用量

国名	スウェーデン	イギリス
販売名	Oxis Turbuhaler, 9 μ g/用量, 吸入用粉末	Oxis Turbohaler 12, 吸入用粉末
効能・効果	○喘息 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。 ○COPD 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を適応とする。	
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。 喘息： 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 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。
--	--

(スウェーデンの添付文書：2010 年 9 月、英国の添付文書：2010 年 8 月)

その他の海外での発売状況は以下の通りである。(2024 年 1 月現在)

国名	販売名	販売会社
米国	PERFOROMIST® (formoterol fumarate) Inhalation Solution	Mylan Specialty L. P.
	FORMOTEROL FUMARATE solution	Teva Pharmaceuticals USA, Inc. 等
	FORMOTEROL FUMARATE- formoterol fumarate dihydrate solution	Mylan Pharmaceuticals Inc. 等

注) 米国では オーキシス®タービューヘイラー®は販売されていない。

Mylan Specialty L. P. 社等によりホルモテロール吸入製剤が販売されている(ライセンス関係はない)。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報（米国添付文書、オーストラリア分類）

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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 3mg/kg/日あるいは 15mg/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ことが報告され

ている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

ホルモテロールのヒト乳汁への移行は不明であるが、ラット乳汁への移行が報告されている。

米国添付文書の記載（2019年5月）

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are limited available data with PERFOROMIST Inhalation Solution use in pregnant women to inform a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. Beta-agonists may interfere with uterine contractility (*see Clinical Considerations*). In animal reproduction studies, oral administration of formoterol fumarate to pregnant rats and rabbits caused increased fetal malformations (rats and rabbits), decreased fetal weight (rats), and increased neonatal mortality (rats) following administration of doses that produced exposures approximately 730 to 29,000 times the MRHD on a mg/m² or AUC basis. These adverse effects generally occurred at large multiples of the MRHD when formoterol fumarate was administered by the oral route to achieve high systemic exposures. No effects were observed in a study with rats that received formoterol fumarate by the inhalation route at an exposure approximately 300 times the MRHD (*see Data*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4 % and 15-20 %, respectively.

Clinical Considerations

Labor or delivery

There are no adequate and well-controlled human studies that have studied the effects of PERFOROMIST Inhalation Solution during labor and delivery. Because of the potential for beta-agonists interference with uterine contractility, use of PERFOROMIST Inhalation Solution during labor should be restricted to those patients in whom the benefits clearly outweigh the risk.

Data

Animal Data

In embryofetal development studies with pregnant rats and rabbits dosed throughout the period of organogenesis, formoterol fumarate did not cause malformations in either species. However, for pregnant rats dosed throughout organogenesis, formoterol fumarate caused delayed fetal ossification at an exposure approximately 50 times the MRHD (on a mcg/m² basis with maternal oral doses of 200 mcg/kg and higher) and decreased fetal weight at an exposure approximately

1,500 times the MRHD (on a mcg/m² basis with maternal oral doses of 6,000 mcg/kg and above). In a pre-and post-natal development study with rats dosed during the late stage of pregnancy, formoterol fumarate caused stillbirth and neonatal mortality at an exposure approximately 1,500 times the MRHD (on a mcg/m² basis with maternal oral doses of 6,000 mcg/kg and above). However, no effects were observed in this study at an exposure approximately 50 times the MRHD (on a mcg/m² basis with a maternal oral dose of 200 mcg/kg).

In embryofetal development studies, conducted by another testing laboratory, with pregnant rats and rabbits dosed throughout the period of organogenesis, formoterol fumarate was teratogenic in both species. Umbilical hernia, a malformation, was observed in rat fetuses at exposures approximately 730 times the MRHD (on a mcg/m² basis with maternal oral doses of 3,000 mcg/kg/day and above). Brachygnathia, a skeletal malformation, was observed in rat fetuses at an exposure approximately 3,600 times the MRHD (on a mcg/m² basis with a maternal oral dose of 15,000 mcg/kg/day). In another study with rats, no teratogenic effects were observed with exposures up to approximately 300 times the MRHD (on a mcg/m² basis with a maternal inhalation dose of 1,200 mcg/kg/day). Subcapsular cysts on the liver were observed in rabbit fetuses at an exposure approximately 29,000 times the MRHD (on a mcg/m² basis with a maternal oral dose of 60,000 mcg/kg/day). No teratogenic effects were observed with exposures up to approximately 1,700 times the MRHD (on a mcg/m² basis with a maternal oral dose of 3,500 mcg/kg).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no well-controlled human studies of the use of PERFOROMIST Inhalation Solution in nursing mothers. It is not known whether formoterol fumarate is excreted in human milk, or whether there are effects on the breastfed infant or on the milk production.

In reproductive studies in rats formoterol was excreted in the milk (*see Data*).

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for PERFOROMIST Inhalation Solution and any potential adverse effects on the breastfed child from PERFOROMIST Inhalation Solution or from the underlying maternal condition.

Data

In a pharmacokinetic study in rats formoterol was excreted in the milk. The amount of radioactive labelled ³H-formoterol fumarate was less than 2% of that in the maternal plasma.

オーストラリアの分類： (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

Category B3*

<https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database> (2024年1月15日アクセス)

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等に関する記載

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

9.7 小児等

小児等に対する臨床試験は実施していない。

米国添付文書の記載（2019 年 5 月）

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.4 Pediatric Use

PERFOROMIST Inhalation Solution is not indicated for use in children. The safety and effectiveness of PERFOROMIST Inhalation Solution in pediatric patients have not been established. The pharmacokinetics of formoterol fumarate has not been studied in pediatric patients.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

患者用使用説明書（製品封入分 表面）

オーキシス®9μgタービュヘイラー®を使用される患者さんへ

吸入器の各部名称

未使用の吸入器を初めて使用するときに関り以下の準備操作を一度だけ行ってください。

準備操作

青緑色の回転グリップを左右に回して「カチッ」と3回鳴らします。
※3回目に「カチッ」と鳴らしたところでとめてください。
(その後①に進んでください)

薬を1吸入する方法

※①～③の操作で1吸入できます。

1

右へ「クルッ」と回す
青緑色の回転グリップを「クルッ」と図の矢印の方向に、**確実にとまるまで**回します。
※マウスピースも回転しますので、片手で吸入器本体を固定し、もう一方の手で青緑色の回転グリップを動かしてください。

2

左へ「カチッ」と戻す
図の矢印の方向に「カチッ」という音がするまで回します。
この音は1吸入分の薬がセットされた合図です。

3

息を吐き、「スーッ」と深く吸い込む
薬を吸入する前に息を吐きます。息を吐いたらマウスピースをくわえ、薬を深く「スーッ」と**力強く吸い込み**ます。
その後、マウスピースから口を離してゆっくり息を吐きます。
※吸入のときに、吸入器本体を握らないでください。
※マウスピースに息を吹きかけないでください。

吸入が終わったらキャップを閉めます。

吸入についての注意事項

- ①～③の操作で1吸入できます。青緑色の回転グリップを何度回しても、薬は1吸入分しかセットされませんので、必要以上に回さないでください。
- 吸入する薬の量はごくわずかです。そのため刺激が少なく、吸った感じがしないかもしれませんが、①～③の操作が正しく行われていれば薬は吸入できています。
- 医師に指示された吸入回数を必ず守ってください。
- 吸入できなかったり不安な場合には、それ以上の操作や吸入は行わず、医師または薬剤師にご相談ください。

小窓の表示について

※ 小窓の表示はおおよその残りの吸入回数を確認するためのものです。

28吸入製剤
14きざみで数字が表示されます
(表示数字「28」「14」「0」)

60吸入製剤
20きざみで数字が表示されます
(表示数字「60」「40」「20」「0」)

青緑色の回転グリップを「クルッ」「カチッ」と一度操作すると、文字盤が少し回転し、1吸入するための薬がセットされます。

小窓には最初に**28**が表示されています。

※小窓上部に赤い印が少し見えるものもありますが、28吸入分使用いただけます。

使用開始

小窓には最初に**60**が表示されています。

「クルッ」「カチッ」の操作に連動して、小窓の表示が少し進みます。

使用を続けると、赤い印が徐々に見えてきます。

終了

「0」が小窓の中央に表示され、それ以上、下に進まなくなったら、使用を中止して新しい吸入器に交換してください。

※小窓が完全に赤色にならないことがあります

注意事項

- 28吸入製剤の小窓に表示される数字は「28」「14」「0」です。60吸入製剤の小窓に表示される数字は「60」「40」「20」「0」です。
- 小窓に表示される数字は、1きざみではありません。
- 青緑色の回転グリップは必要以上に回さないでください。必要以上に青緑色の回転グリップを回すと、吸入しなくても終了を示す「0」の表示が早く出てきます。
- 吸入器を振ると「カサカサ」と音が聞こえますが、これは乾燥剤の音です。薬の残量ではありません。

保管・手入れ・廃棄

- 使用後は必ずキャップを閉めて室温で保管してください。
- マウスピースが汚れた場合は乾燥した布などで拭き、水洗いはしないでください。
- 吸入器を分解しないでください。
(マウスピースは、カチカチと音がして回りますが外れません)
- 各自治体の廃棄方法にしたがって廃棄してください。

製造販売元
アストラゼネカ株式会社

販売元
Meiji Seika ファルマ株式会社
受付時間：月～金 9:00～17:00（土・日・祝祭日は除く）
くすり相談室
電話 (0120) 093-096 (03) 3273-3539

OX000306③
NKGYP

表示の仕組み（内部構造）

表示の進み方と交換時期（実際の見え方）

MEMO

販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

製造販売元

アストラゼネカ株式会社

大阪市北区大深町3番1号

IF0X014511