

－医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。－

使用上の注意改訂のお知らせ

2006年3月

グラクソ・スミスクライン株式会社

長時間作動型吸入気管支拡張剤

セレベント[®] 25・50 ロタディスク[®]
50 ディスカ[®] (一般名：キシナホ酸サルメテロール)

謹啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社医薬品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、この度、**セレベント[®] ロタディスク[®]・ディスク[®]** の【使用上の注意】を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日時を要しますので、今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

謹白

記

1. 主な改訂内容 (厚生労働省の指示 (事務連絡) に基づく改訂)

項目	内容
重要な基本的注意 [一部改訂]	抗炎症剤との併用に関する注意を変更しました。
その他の注意 [新設]	米国で実施された SMART 試験の結果について記載しました。

■ 8 頁に改訂後の「使用上の注意」全文を記載していますので、ご参照下さい。

また、ここでお知らせした内容は弊社ホームページ (<http://www.glaxosmithkline.co.jp>) でもご覧になれます。

2. 改訂内容と改訂理由

(1) 重要な基本的注意：抗炎症剤との併用に関する記載変更（事務連絡に基づく改訂）

改訂後（下線部、二重線部：改訂部分）	改訂前
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) <u>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。</u></p> <p>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、<u>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。</u></p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(3) 気管支喘息患者に本剤を使用する場合、本剤は抗炎症剤ではないので、ステロイド剤のような抗炎症剤の併用を考慮すること。特に、重症あるいは不安定な患者において、本剤のような気管支拡張剤を単独あるいは主な治療薬としないこと。本剤は経口あるいは吸入ステロイド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、医師の指示なくステロイド療法を中止したり減量したりすることのないよう、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。</p>
<p>(2) 喘息発作重積状態又は・・・（省略）</p> <p>(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。</p> <p>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、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるため、<u>吸入ステロイド剤等の開始、増量等の抗炎症療法の強化を行うこと。</u></p>	<p>(1) 喘息発作重積状態又は・・・（省略）</p> <p>(2) 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。</p> <p>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、そのような状態が見られた場合には、生命を脅かす可能性があるため、吸入・経口ステロイド剤の開始、増量等の抗炎症療法の強化を行うこと。</p>

(2) その他の注意：米国で実施された SMART 試験に関する注意の記載（事務連絡に基づく改訂）

改訂後（下線部：改訂部分）	改訂前
<p>10. その他の注意</p> <p><u>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。</u></p>	<p>(記載なし)</p>

＜改訂理由＞

本邦において、これまでも本剤は抗炎症剤ではないことから、ステロイド剤のような抗炎症剤の併用を考慮する旨記載して注意喚起をしておりました。

一方、米国で実施された喘息患者を対象としたサルメテロールの多施設共同喘息調査試験（SMART 試験：次頁参照）において、プラセボ群と比較してサルメテロール群において喘息に関連する死亡数の増加が示唆されたため、米国食品医薬品局（FDA）において、サルメテロールを含む長時間作動型 β_2 刺激薬（LABA）の安全性に関する検討が行われていました。その結果、2006年3月、米国添付文書が改訂され、喘息治療において、1) サルメテロールのようなLABAは喘息関連死のリスクを増大させる可能性があること、2) 本剤は吸入ステロイド剤（ICS）等の抗炎症剤と併用して使用すること、3) 低～中用量のICS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ICS等との併用による治療が適切と判断された場合にのみ使用すること等について記載されました。

上記の海外の状況を踏まえ、本邦においても2006年3月24日付厚生労働省の指示により、SMART試験結果について「その他の注意」の項に記載するとともに、ICS等との併用ならびに対象患者に関する注意喚起を強化すべく「重要な基本的注意」の記載を変更しました。

以下に、気管支喘息治療において本剤を投与する際の注意をまとめました。下線部が今回注意喚起を強化した箇所です。

＜処方時＞

1. 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。
本剤の使用開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。
2. 治療の基本は、ICS等の抗炎症剤であること。
3. 本剤はICS等の抗炎症剤と併用して投与し、以下の場合においてのみ使用すること。
「ICS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ICS等との併用による治療が適切と判断された場合」

＜投与中＞

1. 急性発作に対しては、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。
2. 喘息管理が十分でない場合は、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こと。また、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるため、ICS等の増量等の抗炎症療法の強化を行うこと。
3. 本剤はICS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ICS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。

SMART 試験 (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial) ¹⁾ の概要

米国において、喘息治療に対するサルメテロール (SLM) 28 週間投与時の安全性 (呼吸および喘息関連の事象) をプラセボとの比較により評価するため、多施設共同喘息調査試験が実施された。12 歳以上の喘息患者を対象とし、長時間作動型 β_2 刺激薬 (LABA) の投与歴を持つ患者は除外された。本試験では、スクリーニングのため試験医師の医療機関を 1 回受診し、同意取得後、盲検下にて試験薬 (SLM 42 μ g*またはプラセボを 1 日 2 回、定量噴霧式エアゾール剤により投与) を 28 週間分処方され、既に処方されている喘息治療に加えて投与された。患者は再来院する必要はなく、4 週毎に電話による追跡調査が行われた (図 1 参照)。

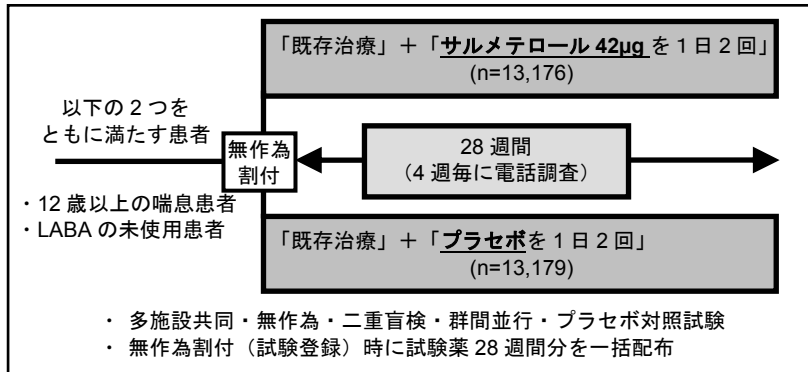


図 1：SMART 試験のデザイン

主要評価項目は「呼吸器に関連する死亡」および「呼吸器に関連する生命を脅かす事象 (挿管および人工呼吸器の使用と規定した)」の総数、副次評価項目は「喘息に関連する死亡」および「喘息に関連する生命を脅かす事象」の総数、「呼吸器に関連する死亡数」および「喘息に関連する死亡数」などの 6 項目とした。

目標症例数の半数が組み入れられた時点で中間解析を実施することが計画されており、26,355 例を対象とした中間解析を実施した。その結果、予め設定していた試験中止基準には合致しないものの、アフリカ系米国人に認められた所見と登録が困難であることを理由に本試験は中止となった。

主要評価項目である「呼吸器に関連する死亡」および「呼吸器に関連する生命を脅かす事象」の総数の発現率は低く、患者集団全体において SLM 群とプラセボ群との両群間に統計学的な有意差は認められなかった (表 1 参照)。一方、副次評価項目の「喘息に関連する死亡」および「喘息に関連する生命を脅かす事象」の総数、「呼吸器に関連する死亡数」および「喘息に関連する死亡数」において、SLM 群はプラセボ群と比較して、わずかだが有意に多かった。

表 1：主要評価項目および副次評価項目に関するプラセボ群に対するサルメテロール群の相対リスクと 95%信頼区間

主要評価項目	28 週間の生命表分析	SLM 群	プラセボ群	相対リスク	95%信頼区間
	「呼吸器に関連する死亡」および「呼吸器に関連する生命を脅かす事象」の総数				
	全体 (n=26,355)	50	36	1.40	(0.91-2.14)
	白人系米国人 (n=18,642)	29	28	1.05	(0.62-1.76)
	アフリカ系米国人 (n=4,685)	20	5	4.10	(1.54-10.90)
	「喘息に関連する死亡」および「喘息に関連する生命を脅かす事象」の総数				
	全体 (n=26,355)	37	22	1.71	(1.01-2.89)
	白人系米国人 (n=18,642)	17	16	1.08	(0.55-2.14)
	アフリカ系米国人 (n=4,685)	19	4	4.92	(1.68-14.45)
副次評価項目	「呼吸器に関連する死亡数」				
	全体 (n=26,355)	24	11	2.16	(1.06-4.41)
	白人系米国人 (n=18,642)	16	7	2.29	(0.94-5.56)
	アフリカ系米国人 (n=4,685)	8	2	3.88	(0.83-18.26)
	「喘息に関連する死亡数」				
	全体 (n=26,355)	13	3	4.37	(1.25-15.34)
	白人系米国人 (n=18,642)	6	1	5.82	(0.70-48.37)
	アフリカ系米国人 (n=4,685)	7	1	7.26	(0.89-58.94)

*本試験で使用された試験薬は、米国の製剤規格表示上 42 μ g と表記されているが、日本や欧州の規格表示であれば、50 μ g エアゾール剤に相当する。

本試験は、部分集団間または部分集団内の差について解析することを目的としてデザインされたものではなかったが、以下の層別解析が行われた。

人種別解析：主要評価項目について人種別解析を行った結果、白人系米国人の集団では SLM 群およびプラセボ群の両群間に統計学的な有意差は認められなかったが、アフリカ系米国人の集団では SLM 群において有意な増加が認められた（表 1 参照）。

試験登録時における吸入ステロイド剤（ICS）使用の有無別解析：試験登録時における ICS の使用頻度は、白人系米国人で 49%、アフリカ系米国人で 38%であった。試験登録時に ICS を使用していた集団では、SLM 群とプラセボ群の両群間で主要および副次評価項目の発現数に顕著な差は認められなかった（表 2 参照）。しかし、試験登録時において ICS を使用していなかった集団では、SLM 群はプラセボ群より主要評価項目の発現数が多く、また副次評価項目の「喘息に関連する死亡」および「喘息に関連する生命を脅かす事象」の総数は有意に多かった。

結論として、主要評価項目において、SLM 群とプラセボ群の両群間で有意な差は認められなかった。副次評価項目では、SLM 群において「喘息に関連する死亡」および「喘息に関連する生命を脅かす事象」の総数、「呼吸器に関連する死亡数」および「喘息に関連する死亡数」にわずかではあるが有意な増加が認められた。層別解析により、白人系米国人よりもアフリカ系米国人においてリスクが大きいことが示唆された。しかし、このリスクが生理的治療効果、遺伝的因子、効果不良の原因となる患者の行動などの要因によるものか否かは不明であった。

表 2：人種別および試験登録時における ICS 使用の有無別
主要評価項目および副次評価項目に関する
プラセボ群に対するサルメテロール群の相対リスクと 95%信頼区間

主要評価項目	試験登録時に ICS 使用			試験登録時に ICS 未使用		
	SLM 群	プラセボ群	相対リスク(95%信頼区間)	SLM 群	プラセボ群	相対リスク(95%信頼区間)
「呼吸器に関連する死亡」および「呼吸器に関連する生命を脅かす事象」の総数						
全体	23	19	1.21 (0.66-2.23)	27	17	1.60 (0.87-2.93)
白人系米国人	13	15	0.88 (0.42-1.84)	16	13	1.25 (0.60-2.60)
アフリカ系米国人	9	3	3.02 (0.82-11.11)	11	2	5.61 (1.25-25.26)
「喘息に関連する死亡」および「喘息に関連する生命を脅かす事象」の総数						
全体	16	13	1.24 (0.60-2.58)	21	9	2.39 (1.10-5.22)
白人系米国人	6	9	0.68 (0.24-1.90)	11	7	1.62 (0.63-4.17)
アフリカ系米国人	9	3	3.02 (0.82-11.11)	10	1	10.46 (1.34-81.58)
「呼吸器に関連する死亡数」						
全体	10	5	2.01 (0.69-5.86)	14	6	2.28 (0.88-5.94)
白人系米国人	7	3	2.31 (0.60-8.93)	9	4	2.29 (0.71-7.42)
アフリカ系米国人	3	1	3.12 (0.33-29.92)	5	1	4.43 (0.52-37.89)
「喘息に関連する死亡数」						
全体	4	3	1.35 (0.30-6.04)	9	0	
白人系米国人	1	1	0.96 (0.06-15.35)	5	0	
アフリカ系米国人	3	1	3.12 (0.33-29.92)	4	0	

1) Nelson HS, et al. Chest 2006; 129(1): 15-26.

(3) 副作用概要の更新 (自主改訂)

改訂後 (下線部: 改訂部分)				改訂前			
<p>4. 副作用 成人: 承認時までの・・・(省略) 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・・・(省略) 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)。</p> <p>(1) 重大な副作用 (省略) (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。</p>				<p>4. 副作用 成人: 承認時までの・・・(省略) 使用成績調査 2752 例中、44 例 (1.6%) 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) 5 例 (0.2%)、振戦 4 例 (0.1%) であった (第 5 回安全性定期報告時)。 小児: 承認時までの・・・(省略) 使用成績調査 294 例中、1 例 (0.3%) に悪心が報告された (第 5 回安全性定期報告時)。</p> <p>(1) 重大な副作用 (省略) (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。</p>			
	0.5%～ 2%未満	0.5%未満	頻度不明 ^{注1)}		0.5%～ 2%未満	0.5%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症 ^{注2)}		発疹、血管浮腫	浮腫	過敏症 ^{注2)}		発疹	浮腫、血管浮腫
循環器	心悸亢進	脈拍増加、血圧上昇、不整脈 ^{注3)}		循環器	心悸亢進	脈拍増加、血圧上昇、不整脈 ^{注3)}	
精神・神経系		振戦、頭痛		精神・神経系		振戦、頭痛	
消化器		悪心		消化器		悪心	
呼吸器		咳、口腔咽頭刺激感 (咽頭異和感、咽頭痛等)	気管支攣縮 ^{注4)}	呼吸器		咳、口腔咽頭刺激感 (咽頭異和感、咽頭痛等)	気管支攣縮 ^{注4)}
その他		胸痛、筋痙攣	関節痛、高血糖	その他		胸痛、筋痙攣	関節痛、高血糖
<p>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合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>				<p>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合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>			

<改訂理由>

第 6 回安全性定期報告時 (発売以降～2005 年 10 月 31 日) までの成人ならびに小児における使用成績調査の結果を反映し、副作用発現状況および発現頻度を変更しました。承認時ならびに使用成績調査における副作用発現状況は 7 頁目をご参照下さい。

3. 改訂添付文書使用時期

セレベント ロタディスク	: 2006 年 5 月生産分より使用予定
セレベント ディスカス	: 2006 年 8 月輸入分より使用予定

副作用発現状況（第6回安全性定期報告時）

時期	承認時までの状況	使用成績調査
調査施設数	133	503
調査症例数	1615	3199
副作用等の発現症例数	110	49
副作用等の発現件数	143	54
副作用等の発現症例率(%)	6.81%	1.53%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)			
	承認時までの状況		使用成績調査	
心臓障害	24	(1.49)	12	(0.38)
動悸	24	(1.49)	12	(0.38)
洞性頻脈	1	(0.06)	0	(0.00)
胃腸障害	6	(0.37)	7	(0.22)
消化不良	1	(0.06)	0	(0.00)
舌炎	0	(0.00)	1	(0.03)
舌痛	0	(0.00)	1	(0.03)
悪心	4	(0.25)	2	(0.06)
口腔内不快感	1	(0.06)	2	(0.06)
口内炎	0	(0.00)	1	(0.03)
全身障害および投与局所様態	7	(0.43)	6	(0.19)
無力症	1	(0.06)	0	(0.00)
胸部不快感	1	(0.06)	1	(0.03)
胸痛	2	(0.12)	0	(0.00)
不快感	0	(0.00)	1	(0.03)
倦怠感	1	(0.06)	1	(0.03)
発熱	0	(0.00)	1	(0.03)
口渇	2	(0.12)	2	(0.06)
肝胆道系障害	0	(0.00)	1	(0.03)
肝障害	0	(0.00)	1	(0.03)
感染症および寄生虫症	0	(0.00)	1	(0.03)
肺炎	0	(0.00)	1	(0.03)
臨床検査	50	(3.10)	0	(0.00)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7	(0.43)	0	(0.00)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9	(0.56)	0	(0.00)
好塩基球数増加	2	(0.12)	0	(0.00)
血中ビリルビン増加	1	(0.06)	0	(0.00)
血中乳酸脱水素酵素増加	6	(0.37)	0	(0.00)
血中カリウム減少	2	(0.12)	0	(0.00)
血中カリウム増加	1	(0.06)	0	(0.00)
血圧上昇	1	(0.06)	0	(0.00)
心電図異常	1	(0.06)	0	(0.00)
好酸球数増加	5	(0.31)	0	(0.00)
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.06)	0	(0.00)
心拍数増加	3	(0.19)	0	(0.00)
好中球数増加	2	(0.12)	0	(0.00)
血小板数減少	1	(0.06)	0	(0.00)
白血球数増加	2	(0.12)	0	(0.00)
尿中蛋白陽性	1	(0.06)	0	(0.00)
血中アルカリホスファターゼ増加	5	(0.31)	0	(0.00)
喀痰異常	1	(0.06)	0	(0.00)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)			
	承認時までの状況		使用成績調査	
代謝および栄養障害	0	(0.00)	2	(0.06)
食欲不振	0	(0.00)	1	(0.03)
低カリウム血症	0	(0.00)	1	(0.03)
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.06)	0	(0.00)
筋痙縮	1	(0.06)	0	(0.00)
神経系障害	26	(1.61)	6	(0.19)
意識レベルの低下	1	(0.06)	0	(0.00)
浮動性めまい	1	(0.06)	0	(0.00)
体位性めまい	1	(0.06)	0	(0.00)
味覚異常	1	(0.06)	0	(0.00)
頭痛	9	(0.56)	1	(0.03)
感覚減退	1	(0.06)	0	(0.00)
振戦	13	(0.80)	5	(0.16)
口の錯感覚	1	(0.06)	0	(0.00)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21	(1.30)	15	(0.47)
喘息	0	(0.00)	2	(0.06)
息詰まり	1	(0.06)	0	(0.00)
息詰まり感	0	(0.00)	1	(0.03)
咳嗽	8	(0.50)	4	(0.13)
発声障害	0	(0.00)	2	(0.06)
呼吸困難	1	(0.06)	0	(0.00)
呼吸困難増悪	1	(0.06)	0	(0.00)
鼻出血	1	(0.06)	0	(0.00)
喀血	0	(0.00)	1	(0.03)
咽喉頭疼痛	4	(0.25)	0	(0.00)
咽頭不快感	5	(0.31)	3	(0.09)
湿性咳嗽	0	(0.00)	1	(0.03)
咽喉刺激感	0	(0.00)	1	(0.03)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.00)	4	(0.13)
接触性皮膚炎	0	(0.00)	1	(0.03)
発疹	0	(0.00)	2	(0.06)
蕁麻疹	0	(0.00)	1	(0.03)
血管障害	4	(0.25)	0	(0.00)
高血圧	2	(0.12)	0	(0.00)
血管拡張	1	(0.06)	0	(0.00)
ほてり	1	(0.06)	0	(0.00)

【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

効能・効果に関連する使用上の注意

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、短時間作用型吸入β₂刺激薬(例えば吸入用硫酸サルブタモール)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・用量に関連する使用上の注意

- (1)患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に対し、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50μg製剤のみであるため、小児に対しては症状に応じた必要の場合にのみ投与すること。

【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β₁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[β₁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]

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。
本剤の使用開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。
- (3)本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作用型吸入β₂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、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるため、吸入ステロイド剤等の増量等の抗炎症療法の強化を行うこと。
- (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。

3. 相互作用

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 エピネフリン イソプロテレノール等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。よって、発作時に頓用で用いる場合以外は過度に併用しないよう注意すること。	エピネフリン、塩酸イソプロテレノール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。
キサンチン誘導体 ステロイド剤 利尿剤	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。	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。

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β₂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、β₂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、気管支痙攣、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。

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

- 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

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ため、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[動物試験でウサギに大量(1mg/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(1mg/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

- (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)。
- (3)ディスカスは50μg製剤のみであるため、症状に応じた必要の場合にのみ投与すること。

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痙攣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

[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)。

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。