フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用
フルティフォーム 50 エアゾール 120 吸入用

(フルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸塩水和物)

第 2 部　CTD の概要(サマリー)

2.2　緒言

杏林製薬株式会社

目次

2.2.1 緒言 3
2.2.2 参考文献 4

2.2.1 緒言

小児気管支喘息は発作性に起こる気道狭窄によって、喘鳴や咳嗽、呼気延長、呼吸困難を繰り返す疾患である。これらの臨床症状は自然ないし治療により軽快、消失するが、ごく稀に致死的となる。その基本病態は慢性の気道炎症と気道過敏性の亢進であり、小児でも成人と同様に気道の線維化、平滑筋肥厚等の不可逆な構造変化(リモデリング)が関与することもある。小児気管支喘息の発症には特定の遺伝因子と環境因子の両者が相互に作用し合って関与すると考えられる。乳児及び幼児では自覚症状を表現することができないため、喘息症状のコントロールが不十分な状態となり、夜間睡眠や日常生活が妨げられ、生活の質(QOL)が著しく低下する。また、成人喘息への移行の可能性や慢性閉塞性肺疾患(COPD)の危険因子となる等将来への影響も懸念される。さらに、保護者を含む家族の日常活動が制限され、学校生活では患児に係わる教職員が疾患についての理解を深める等、本人以外への影響も考慮する必要がある [1)]。

小児気管支喘息では臨床症状から重症度を判定し、重症度に応じた治療ステップによる長期管理を開始する。長期管理薬は基本的に気道炎症に対する抗炎症治療が中心となり、吸入ステロイド薬(ICS)は治療ステップ 2 以上から基本治療としての使用が推奨されている。治療ステップ 2 では、ICS 単剤の基本治療でコントロール状態が改善しない場合は追加治療としてロイコトリエン受容体拮抗薬の併用が推奨されており、追加治療でもコントロール状態が良好にならない場合は治療のステップアップを考慮する。治療ステップ 3 及び 4 は、両薬剤の相乗効果が認められている ICS と長時間作用性β_2刺激薬(LABA)の配合剤であるフルチカゾン/サルメテロール配合剤(SFC)が基本治療として位置付けられている。2011 年に実施された喘息患者実態電話調査(Asthma Insights and Reality in Japan 2011)によると、治療ステップ 3 及び 4 の治療が必要な患者(調査時の重症度分類で「中等症持続型」又は「重症持続型」)は小児気管支喘息患者の約 19%であった [2)]。

フルティフォームは SkyePharma 社(現 Vectura 社)によって創製された、ICS であるフルチカゾンと LABA であるホルモテロールの 2 つの有効成分を配合した、加圧噴霧式定量吸入器(pMDI)を用いた吸入剤である。フルティフォームは、フルチカゾンによる抗炎症作用及び良好な喘息管理効果、ホルモテロールによる迅速かつ長時間持続性の気管支拡張作用を合わせ持つ配合剤であり、喘息の長期管理薬としての効果が確認されている。本邦では成人を対象に「気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)」を効能・効果として、2013 年 9 月に 100/10 μg/回(以下、用量はフルチカゾン/ホルモテロールの順で記載する)、250/10 μg/回から 500/20 μg/回の 1 日 2 回の用法・用量で承認された。海外では気管支喘息を適応として、欧州を含む 54 の国や地域で承認されている(2018 年 11 月時点)。また、小児に対してもイギリス、ドイツ、フランス等を含む欧州 14 箇国で承認されている(2019 年 5 月時点)。

現在小児気管支喘息患者に対して本邦で承認されている ICS/LABA 配合剤は SFC のみであり、新たな ICS/LABA 配合剤を開発することは小児気管支喘息治療の選択肢を増やすことにつながる。フルティフォームはフルチカゾンとホルモテロールの配合剤で、1 回の吸入で ICS と LABA を同時に吸入することができる。加えてホルモテロールは、SFC に含有されるサルメテロールよりも気管支拡張効果の発現が早いことが知られている [3)]。したがって、服薬時の負担を軽減できると共に、患者がホルモテロールの気管支拡張作用を早期に実感できることから、フルティフォームは服薬アドヒアランスの改善に寄与することが期待される。吸入器に関しては、フルティフォームは pMDI 製剤であるため、吸気流量が十分でなく、かつ DPI 製剤の吸入操作が自身では困難な小児気管支喘息患者でも使用可能である。また、吸入器に残量確認のカウンターが付いているため、保証噴霧回数を超えた使用や十分な残量がある状況での新しい薬剤の使用を防ぐことができる。

以上より、1 剤で抗炎症作用と迅速かつ持続的な気管支拡張作用を有するフルティフォームの

特性を小児気管支喘息患者の治療に生かすことにより、気管支喘息のコントロールに重要な服薬アドヒアランスの改善や吸入剤の適切な使用に寄与することができると考え、臨床開発を進めた。国内の小児気管支喘息患者を対象とした第 III 相試験を実施し、有効性及び安全性が確認されたと判断したことから、製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

申請品目：
フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用
フルティフォーム 50 エアゾール 120 吸入用

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

用法・用量(案) (下線部を追加)：
成人
通常、成人には、フルティフォーム 50 エアゾール(フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 50 μg 及びホルモテロールフマル酸塩水和物として 5 μg)を 1 回 2 吸入、1 日 2 回投与する。
なお、症状に応じてフルティフォーム 125 エアゾール(フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 125 μg 及びホルモテロールフマル酸塩水和物として 5 μg)を 1 回 2～4 吸入、1 日 2 回投与する。
小児
通常、小児には、フルティフォーム 50 エアゾール(フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 50 μg 及びホルモテロールフマル酸塩水和物として 5 μg)を 1 回 2 吸入、1 日 2 回投与する。

2.2.2 参考文献

1) 日本小児アレルギー学会作成．小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2017．東京：株式会社協和企画；2017.
2) 足立満、大田健、東田有智、森川昭廣、西間三馨、向井功． 日本における喘息患者実態電話調査 2011－Asthma Insights and Reality in Japan : AIRJ2011－． アレルギー・免疫． 2012；19： 1562 -70.
3) Palmqvist M, Persson G, Lazer L, Rosenborg J, Larsson P, Lötvall J. Inhaled dry-powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency. Eur Respir J. 1997; 10: 2484-9.