

再審査報告書

令和2年10月6日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	① フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用 ② フルティフォーム 125 エアゾール 56 吸入用 ③ フルティフォーム 50 エアゾール 120 吸入用 ④ フルティフォーム 125 エアゾール 120 吸入用
有効成分名	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
申請者名	杏林製薬株式会社
承認の効能・効果	<u>気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β2刺激剤の併用が必要な場合)</u>
承認の用法・用量	<p><成人>①②③④ <u>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。</u></p> <p><小児>①③ <u>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。</u></p>
承認年月日	1. 平成 25 年 9 月 20 日 2. 令和 2 年 6 月 29 日 (小児における用法・用量)
再審査期間	1. 6 年 2. 4 年
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定し、適切に実施すること。*
備考	* 承認事項一部変更承認時（令和 2 年 6 月 29 日）に承認条件が付された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（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。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用、同 125 エアゾール 56 吸入用、同 50 エアゾール 120 吸入用及び同 125 エアゾール 120 吸入用（以下、「本剤」）の今回の再審査対象の効能・効果については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査及び表 2 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討する。
重点調査項目	① ステロイドの全身性有害事象の発現状況（副腎機能への影響、血糖への影響、骨への影響、眼への影響〔白内障、緑内障〕、発声障害、肺炎） ② β_2 刺激薬に関連する有害事象の発現状況（血清カリウムへの影響、循環器への影響、振戦、筋痙攣） ③ 慎重投与症例における副作用発現状況
調査方法	中央登録方式
対象患者	気管支喘息（気管支喘息で吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）の患者で、本剤を新規に投与した患者
実施期間	平成 25 年 11 月～平成 28 年 10 月
目標症例数	3,000 例
観察期間	本剤投与開始から 8 週以上
実施施設数	663 施設
収集症例数	3,543 例
安全性解析対象症例数	2,996 例
有効性解析対象症例数	2,793 例
備考	

表 2 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
目的	使用実態下における本剤の長期使用症例における安全性及び有効性を検討する。
重点調査項目	① ステロイドの全身性有害事象の発現状況（副腎機能への影響、血糖への影響、骨への影響、眼への影響〔白内障、緑内障〕、発声障害、肺炎） ② β_2 刺激薬に関連する有害事象の発現状況（血清カリウムへの影響、循環器への影響、振戦、筋痙攣）
調査方法	中央登録方式
対象患者	気管支喘息（気管支喘息で吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）の患者で、本剤を新規に投与し、医師が本剤の長期使用を必要と判断した患者
実施期間	平成 25 年 11 月～平成 28 年 10 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	原則として本剤投与開始から 1 年（53 週）以上とする。
実施施設数	251 施設
収集症例数	1,386 例
安全性解析対象症例数	1,251 例
有効性解析対象症例数	1,162 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

今回の再審査対象の効能・効果については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 4.5% (135/2,996 例) 、発現件数は 164 件であり、基本語別で発現割合が 0.3%以上の副作用は発声障害 1.6% (49 例) 及び動悸 0.3% (10 例) のみであった。本調査における副作用発現状況は、評価方法等が異なるため直接比較はできないものの、承認時の国内臨床試験における副作用発現割合 21.4% (101/472 例) を上回らず、また、副作用の種類及び発現傾向に著しい違いはなく、特徴的な副作用は認められなかったこと及び本調査において副作用発現割合が高かった発声障害及び動悸については、添付文書の「その他の副作用」の項に記載し注意喚起を行っていることから、新たな対応は不要と考えた。

4.1.2. 重点調査項目

重点調査項目¹⁾とした有害事象及び副作用の発現状況は表 3 のとおりであった。また、調査開始時の添付文書の「使用上の注意」の「慎重投与」の項に記載された感染症、甲状腺機能亢進症、高血圧、心疾患、糖尿病、低カリウム血症、重篤な肝機能障害に該当する合併症の有無別の副作用発現割合を検討した結果、感染症なしの症例における副作用発現割合 (3.9%、98/2,489 例) と比べ、感染症ありの症例の副作用発現割合 (7.5%、35/469 例) が高かったが、特徴的な副作用はなく、感染症ありの症例に「感染症および寄生虫症」の副作用が多かった。それ以外の「慎重投与」の項に記載された合併症の有無では差は認められなかった。

¹⁾ 下記重点項目の定義において、標準検索式を SMQ、器官別大分類を SOC、高位語を HLT、基本語を PT とし、MedDRA は省略する。

副腎機能への影響：HLT「副腎皮質機能亢進」、「副腎皮質機能低下」、「副腎障害 NEC」及び「副腎皮質検査」のいずれかに該当する事象

血糖への影響：SMQ「高血糖／糖尿病の発症」、「低血糖」(狭域)のいずれかに該当する事象及び PT に血中ブドウ糖の文字を含む事象

骨への影響：SMQ「骨粗鬆症／骨減少症」、「骨壊死」(狭域)のいずれかに該当する事象及び PT にカルシウムの文字を含む事象

眼への影響（白内障、緑内障）：HLT「白内障状態」及び「緑内障（先天性を除く）」のいずれかに該当する事象

発声障害：PT 発声障害に該当する事象

肺炎：PT に肺炎または肺臓炎の文字を含む事象

血清カリウムへの影響：PT 高カリウム血症、低カリウム血症、低カリウム血症候群、偽高カリウム血症、血中カリウム異常、血中カリウム減少、血中カリウム増加及び低カリウム血性アルカローシスのいずれかに該当する事象

循環器への影響：SOC「心臓障害」に該当する事象及び肺高血圧症以外の PT に血圧の文字を含む事象

振戦：PT 振戦に該当する事象

筋痙攣：PT 筋痙攣に該当する事象

表3 重点調査項目における有害事象及び副作用の発現状況

安全性評価対象（2,996例）	有害事象	副作用
重点調査項目	発現割合%（発現症例数）	発現割合%（発現症例数）
ステロイドの全身性有害事象・副作用		
副腎機能への影響	0 (0)	0 (0)
血糖への影響	0.1 (3)	0.1 (3)
骨への影響	0 (0)	0 (0)
眼への影響（白内障、緑内障）	0 (0)	0 (0)
発声障害	1.6 (49)	1.6 (49)
肺炎	0.4 (11)	0.2 (5)
β ₂ 刺激薬に関する有害事象・副作用		
血清カリウムへの影響	0.03 (1)	0 (0)
循環器への影響	0.6 (18)	0.4 (13)
振戦	0.2 (5)	0.2 (5)
筋痙攣	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J version 20.0

4.2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

4.2.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例における副作用発現割合は10.5%（131/1,251例）、発現件数は167件であり、基本語別で発現割合が0.3%以上の副作用の発現状況は表4のとおりであった。副作用発現時期について、発現件数は投与開始後28日までが最も多く、43件（全発現件数の25.8%）発現し、その次の28日間では22件（13.2%）となり、その後は徐々に減少した。なお、3例以上に発現した副作用のうち、長期投与（本剤投与366日以上）において多くなった副作用は、ウイルス性上気道感染であったが、発現割合が承認時までの臨床試験における発現割合0.6%（3/472例）を上回らないこと及び添付文書の「使用上の注意」の(2)その他の副作用の項に呼吸器感染症を記載し、注意喚起を行っていることから、新たな対応は不要と判断した。

表4 特定使用成績調査における主な副作用・感染症の発現状況

副作用名	発現症例数	発現割合%
感染症および寄生虫症	28	2.2
気管支炎	10	0.8
ウイルス性上気道感染	5	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	65	5.2
喘息	14	1.1
発声障害	31	2.5
上気道の炎症	9	0.7
口腔咽頭痛	4	0.3
胃腸障害	13	1.0
口内炎	5	0.4

MedDRA/J version 20.0

4.2.2. 重点調査項目

重点調査項目とした有害事象及び副作用の発現状況は表5のとおりであり、使用成績調査と比べて、調査期間が長いことを考慮すれば、使用成績調査の結果と大きな違いはないと考えた。また、長期投与（本剤投与366日以上）における特徴的な副作用を検討するため、3例以上に発現がみられた重点調査項目について検討した結果、長期投与において発声障害の副作用が1件であり、肺炎、循環器への影響及び振戦はみられず、長期投与における特徴的な副作用はみられなかった

ことから、新たな対応は不要と判断した。

表5 重点調査項目における有害事象及び副作用の発現状況

安全性評価対象（1,251例）	有害事象	副作用	
重点調査項目	発現割合%（発現症例数）	発現割合%（発現症例数）	
ステロイドの全身性有害事象・副作用			
副腎機能への影響	0.1 (1)	0 (0)	
血糖への影響	0.2 (3)	0.1 (1)	
骨への影響	0 (0)	0 (0)	
眼への影響	0.2 (2)	0 (0)	
発声障害	2.5 (31)	2.5 (31)	
肺炎	1.0 (13)	0.4 (5)	
β ₂ 刺激薬に関連する有害事象・副作用			
血清カリウムへの影響	0.2 (2)	0.2 (2)	
循環器への影響	1.0 (12)	0.6 (7)	
振戦	0.2 (3)	0.2 (3)	
筋痙攣	0.2 (2)	0.2 (2)	

MedDRA/J version 20.0

4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用 724 例 961 件（使用成績調査の対象症例で再審査期間終了後に入手した流産 1 例 1 件の副作用を含む）のうち、添付文書の「使用上の注意」から予測できない（以下、「未知」）重篤な副作用が 36 例 42 件、予測できる重篤な副作用が 11 例 11 件、未知・非重篤な副作用は 231 例 312 件であった。なお、感染症報告はなかった。転帰死亡は 7 例 8 件であり、肺炎 2 件、急性胆囊炎、死亡、胆管癌、突然死、脳出血及び敗血症性ショック各 1 件であった。いずれも件数が少なく、因果関係なし又は不明の症例で、本剤投与との因果関係を明確にすることは困難であったことから、新たな対応は不要と判断した。

再審査申請時点の未知の副作用のうち、基本語別で総数 10 件以上の副作用の発現状況は表6 のとおりであった。予測できない副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患、併用薬等の複数の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価が困難な症例で、本剤投与との因果関係を明確にすることは困難であったことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数*	症例数	件数*	症例数	件数*
合計	265	354	36	42	231	312
神経系障害	53	61	2	2	51	59
頭痛	11	11	0	0	11	11
味覚障害	10	10	0	0	10	10
呼吸器、胸郭および縦隔障害	58	67	6	9	52	58
咳嗽	19	19	2	2	17	17
呼吸困難	18	18	1	1	17	17
胃腸障害	60	75	2	2	58	73
悪心	12	12	0	0	12	12

MedDRA/J version 22.1

*同一症例において、基本語が同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の件数は 1 件と計算した。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

有効性解析対象症例において、本剤の全般改善度を指標とした有効率²⁾は94.2% (2,632/2,793例) であった。また、「ぜんそくの管理に関するアンケート、以下(ACQ5)³⁾」のスコアの変化は表7のとおりであり、本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。

表7 ACQ5のスコアの変化

	症例数	ACQ スコア*	変化量*
投与開始時	1,283	2.63±1.20	—
8週後		0.77±0.77	-1.86±1.18

* 平均値±標準偏差

5.2. 特定使用成績調査

有効性解析対象症例において、本剤の全般改善度を指標とした有効率²⁾は90.5% (1,052/1,162例) であった。また、ACQ5³⁾のスコアの変化は表8のとおりであり、本剤の1年間の長期投与によっても有効性は持続することが示唆された。

表8 ACQ5のスコアの変化

	症例数	ACQ スコア*	変化量*
投与開始時	638	2.44±1.32	—
3カ月後		1.08±1.02	-1.35±1.32
投与開始時	508	2.40±1.28	—
6カ月後		0.91±0.96	-1.49±1.31
投与開始時	371	2.44±1.34	—
1年後		0.79±0.88	-1.64±1.38

* 平均値±標準偏差

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は2件、研究報告は42件であった。その概要は表9のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点では対応中の事案はない。

²⁾ 本剤投与開始時から調査終了時までの臨床所見等から、担当医師が総合的に改善、維持、不变、悪化の4段階で判定した結果を用い、改善及び維持を有効、不变及び悪化を無効として集計し、有効率を算出した。

³⁾ ACQ5：喘息による夜間覚醒の頻度、起床時の喘息症状の程度、喘息による生活への支障の程度、喘息による息切れの程度、喘息による喘鳴の程度の5項目について、患者自身が0=障害なし～6=最大限の障害ありの範囲でスコアする。

表9 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 欧州製品概要に眼障害（視力障害、霧視）についての注意喚起が追記された（平成 30 年 10 月）。 ② 企業中核データシートに眼障害（視力障害、霧視）についての注意喚起が追記された（令和元年 7 月）。
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 急性膵炎発症リスクに関する報告（2 件） ② 吸入コルチコステロイド（ICS）投与による肺炎発症リスクに関する報告（18 件） ③ 全身性ステロイド又は ICS 投与による成長速度への影響に関する報告（5 件） ④ 全身性ステロイド又は ICS 投与によるコルチゾール産生への影響に関する報告（2 件） ⑤ ICS 投与による結核発症リスクに関する報告（3 件） ⑥ 下気道感染症、後咽頭部カンジダ症、鶫口瘡、上気道感染に関する報告（5 件） ⑦ 筋機能の低下リスクに関する報告（平成 26 年 5 月） ⑧ 全身感染（インフルエンザ）に関する報告（平成 26 年 10 月） ⑨ 全身性ステロイド又は ICS 投与による骨密度への影響及び骨折のリスクに関する報告（3 件） ⑩ 頻脈性不整脈リスクに関する報告（平成 27 年 11 月） ⑪ ICS 投与による慢性閉塞性肺疾患増悪リスクに関する報告（平成 29 年 8 月） ⑫ 高血糖リスクについての報告（平成 29 年 11 月） ⑬ ICS 投与による非定型抗酸菌性肺疾患発症リスクに関する報告（2 件）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上