

再審査報告書

令和 7 年 5 月 20 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	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
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 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<p><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。</p> <p><小児> <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. <u>令和 2 年 6 月 29 日（小児適応の追加）</u>
再 審 査 期 間	1. 6 年 2. <u>4 年</u>
承 認 条 件	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u>
備 考	

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、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）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性に関する検討、及び追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

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 吸入用及びフルティフォーム 50 エアゾール 120 吸入用（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 肺炎 ショック、アナフィラキシー 重篤な血清カリウム値の低下 	<ul style="list-style-type: none"> 心血管系事象 副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎皮質機能抑制、骨障害、眼障害等） 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（小児） 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（小児）	
目的	製造販売後の使用実態下での 15 歳未満の小児気管支喘息患者を対象とした本剤の安全性及び有効性を検討する。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> 肺炎、ショック、アナフィラキシー、重篤な血清カリウム値の低下 <重要な潜在的リスク> 心血管系事象、副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎皮質機能抑制、骨障害、眼障害等）
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	中央登録方式
対象患者	臨床試験で使用実績のない 15 歳未満の小児気管支喘息患者とし、5 歳未満の小児を一定程度組み入れる。
実施期間	令和 3 年 1 月～令和 5 年 1 月
目標症例数	40 例（安全性解析対象として）
観察期間	投与開始から 24 週まで
実施施設数	9 施設
収集症例数	46 例
安全性解析対象症例数	45 例（5 歳未満の小児 17 例）
有効性解析対象症例数	40 例※（5 歳未満の小児 15 例）
備考	※：安全性解析対象から用法用量不遵守 5 例を除外した。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

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. 安全性検討事項

特定使用成績調査の安全性解析対象症例 45 例（5 歳未満の小児 17 例）において副作用の発現は認められなかった。なお、承認時に製造販売後調査で検討することとされた、スプレーサーの使用状況について、本剤吸入時にスプレーサーを使用した症例は 18 例（5 歳未満の小児 13 例）であった。

以上の検討から、小児における使用実態下の本剤の安全性について問題は認められないと判断した。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した小児への本剤投与症例の副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 3 例 3 件（頭痛、呼吸困難及び異常感各 1 件）であり、いずれも非重篤であった。なお、重篤な副作用はなく、本剤によると疑われる感染症の報告もなかった。

いずれの予測できない副作用に関しても、本剤との関連が明確な症例が集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

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。

特定使用成績調査の有効性解析対象症例 40 例（5 歳未満の小児 15 例）における、全般改善度¹⁾及び臨床経過²⁾は表 4 及び表 5 のとおりであり、本剤による治療効果が不十分な症例は認められなかった。承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験：KRP108P-A301 試験）では投与前の朝のピークフロー（L/min）のベースラインからの変化量を主要評価項目としており、低年齢児では適切な測定が困難であることから特定使用成績調査においては収集を必須としなかったが、測定値が得られた症例において、24 週又は 24 週超時のピークフローの測定値（L/min）は投与初期から増加傾向であった。また、承認時に使用成績調査で検討することとされた、スプレーサーの使用状況については、18 例（5 歳未満の小児 13 例）が使用し、全般改善度は全症例で有効と判断された。

以上の検討から、小児における使用実態下の本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。

表 4 本剤投与後の全般改善度

有効性解析対象症例		40 例		
全般改善度（例数 [割合%]		有効率（%）		
有効（改善）	有効（維持）	無効（不変）	無効（悪化）	
37 (92.5)	3 (7.5)	0	0	100

¹⁾ 調査担当医師が本剤投与開始時から調査終了時までの臨床所見等から総合的に「有効（改善）」、「有効（維持）」、「無効（不変）」、「無効（悪化）」の 4 段階で評価された。

維持：本剤投与開始前から良好に症状がコントロールされており、本剤投与後もその状態が維持された

不変：本剤投与開始前の症状のコントロールが不十分であり、本剤投与後もその状態が持続された

²⁾ 調査担当医師が本剤からのステップダウン可否について 3 段階で評価した。3 段階の判定基準は表 5 参照。

表 5 本剤投与後の臨床経過

		評価時期（本剤投与開始からの週数）						
		4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	24 週超
評価症例数		20	26	25	31	26	30	23
臨床経過の判定	A	0	2	1	0	2	5	4
	B	20	24	24	31	24	25	19
	C	0	0	0	0	0	0	0

A：症状が改善し、ステップダウンにより本剤の投与が終了された

B：症状は改善したが、本剤中止となるようなステップダウンに至らず、本剤が継続された

C：症状の改善なく本剤を中止し他剤へ切り替えられた

6. 措置報告及び研究報告

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、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に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なく、研究報告は 16 件であった（表 6）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂の可否に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 6 研究報告の概要

研究報告	<p>① ICS 使用による以下のリスク上昇</p> <p>A) COPD 患者の TBM リスク（令和 2 年 8 月）</p> <p>B) IPD のリスク上昇（令和 3 年 3 月）</p> <p>C) COPD 患者の肺炎リスク（2 件、令和 3 年 8 月及び同年 12 月）</p> <p>D) COPD 患者の骨折及び骨粗鬆症リスク（令和 3 年 8 月）</p> <p>E) COPD 患者の肺炎、口腔カンジダ症及び発声障害リスク（令和 4 年 6 月）</p> <p>F) 用量依存的な緑膿菌感染リスク（令和 4 年 7 月）</p> <p>G) COPD 患者のマイコプラズマ感染リスク（令和 4 年 11 月）</p> <p>H) NTM-PD リスク（令和 5 年 9 月）</p> <p>② LABA 単剤投与による安定期 COPD 患者の心不全リスクの上昇（令和 2 年 7 月）</p> <p>③ ICS 使用及び高用量フルチカゾンの短期使用による COPD 患者の上気道感染リスクの上昇（令和 3 年 8 月）</p> <p>④ ICS 及び OCS 使用と喘息患者の骨粗鬆症及び脆弱性骨折リスクの関連性（令和 3 年 2 月）</p> <p>⑤ 心不全を有する ICU 患者における、本剤の成分を含む LABA 使用による院内死亡率の上昇（令和 3 年 12 月）</p> <p>⑥ 幼児期の ICS 使用と 6 歳時 BMI-z スコア増加及び AR の早期開始の関連性（令和 3 年 12 月）</p> <p>⑦ ICS の累積投与期間及び用量の NTM-LD リスクとの関連性（令和 4 年 7 月）</p> <p>⑧ COPD 患者における、ICS/LABA 使用による LAMA 単剤療法を上回る肺炎リスク上昇（令和 5 年 7 月）</p>
------	---

ICS：吸入ステロイド、COPD：慢性閉塞性肺疾患、TBM：気管・気管支軟化症、IPD：侵襲性肺炎球菌感染症、NTM-PD：非結核性抗酸菌症、LABA：長時間作用性 β_2 刺激薬、OCS：経口ステロイド、ICU：集中治療室、BMI-z スコア：Body Mass Index-z スコア（年齢、性別基準値から算出された肥満度）、AR：アディポシティリバウンド（乳児期に増加した体脂肪が幼児期に減少し、6 歳前後から再び増加する現象）、NTM-LD：非結核性抗酸菌肺疾患、LAMA：長時間作用型ムスカリン拮抗薬

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。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性に関する検討、及び追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

以上