

## 使用上の注意改訂のお知らせ

喘息治療配合剤

2020年2月

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

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吸入剤

**フルティフォーム<sup>®</sup>** 50エアゾール56吸入用

**フルティフォーム<sup>®</sup>** 50エアゾール120吸入用

**フルティフォーム<sup>®</sup>** 125エアゾール56吸入用

**フルティフォーム<sup>®</sup>** 125エアゾール120吸入用

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

製造販売元

**杏林製薬株式会社**

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

このたび、弊社製造販売のフルティフォーム 50 エアゾール 56・120 吸入用、フルティフォーム 125 エアゾール 56・120 吸入用の「使用上の注意」を改訂致しましたのでご案内申し上げます。

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若干の日時を要しますので、すでにお手元にある製品のご使用に際しましては、下記の改訂内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

### 1. 改訂内容（下線部改訂箇所）

自主改訂（\_\_\_\_\_：変更、\_\_\_\_\_：削除）

改訂後	改訂前
<項目削除>	<b>15. その他の注意</b> <b>15.1 臨床使用に基づく情報</b> 他の長時間作動型吸入 $\beta_2$ 刺激剤（サルメテロール（エアゾール剤））での米国大規模プラセボ対照試験において、以下の報告がある <sup>1)</sup> 。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群とプラセボ群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。なお、吸入ステロイド剤を併用していた患者集団では、主要及び副次評価項目のいずれにおいても両群の間に有意差は認められなかった。
<b>23. 主要文献</b> 1) 社内資料：フルティフォームの第I相臨床薬理試験（2013年9月20日承認、CTD2.7.6.2.1） <以下省略>	<b>23. 主要文献</b> 1) Nelson, H.S., et al., Chest, 2006;129:15-26 2) 社内資料：フルティフォームの第I相臨床薬理試験（2013年9月20日承認、CTD2.7.6.2.1） <以下省略>

### 2. 改訂理由

#### 【自主改訂】

#### ● 「その他の注意」の項

本剤は有効成分の1つとして長時間作動型吸入 $\beta_2$ 刺激剤（LABA）を含んでいることから、LABA単独投与で喘息関連の重大な有害事象の発現リスクが上昇するとの報告に基づき、「その他の注意」の項に他のLABAで実施された臨床試験の結果を記載し注意喚起を行ってまいりました。

今般、吸入ステロイド剤（ICS）単剤とICS/LABA配合剤を比較する2つの臨床試験の結果が報告され、

ICS/LABA 併用投与は ICS 単独投与に比べ、喘息関連の重大な有害事象の発現リスクを増加させないことが示されたことを踏まえ、「15.その他の注意」の記載を削除しました。

#### <参考情報>

- 1) Stempel, D.A. et al. :N Engl J Med. 2016 ;374(19) :1822-1830
- 2) Stempel, D.A. et al. :N Engl J Med. 2016 ;375(9) :840-849

改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報No.286」に掲載される予定です。なお、改訂後の最新添付文書は弊社ホームページ (<https://www.kyorin-pharm.co.jp/>) 及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ (<https://www.pmda.go.jp/>) に掲載されています。併せてご利用ください。

## フルティフォーム 50 エアゾール 56・120 吸入用 フルティフォーム 125 エアゾール 56・120 吸入用 改訂後の使用上の注意は以下の通りです。

### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者〔ステロイドの作用により症状を増悪させるおそれがある。〕
- 2.2 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 デスマプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者〔10.1 参照〕

### 4. 効能又は効果

#### 気管支喘息

（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 $\beta_2$ 刺激剤の併用が必要な場合）

### 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 患者に対し次の注意を与えること。  
本剤は発現した発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。
- 5.2 本剤の投与開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。特に、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。

### 6. 用法及び用量

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 $\mu$ g 及びホルモテロールフマル酸塩水和物として 5 $\mu$ g）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 $\mu$ g 及びホルモテロールフマル酸塩水和物として 5 $\mu$ g）を 1 回 2~4 吸入、1 日 2 回投与する。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量を投与し、必要に応じ吸入ステロイド剤への切り替えも考慮すること。

### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は既に起きている気管支喘息の発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、毎日規則正しく使用すること。
- 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、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〕
- 8.3 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 $\beta_2$ 刺激剤等の他の適切な薬剤を使用するよう患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、あるいは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医師の治療を求めるよう患者に注意を与えること。そのような状態では患者の生命が脅かされる可能性があるため、患者の症状に応じてステロイド療法の強化（本剤のより高用量製剤への変更等）を考慮すること。

8.4 感染を伴う喘息症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法の強化と感染症の治療を考慮すること。

8.5 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起こすことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量すること。

8.6 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いですが、吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用（クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む）が発現する可能性があるため、吸入ステロイド剤の投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節すること。特に長期間、大量投与の場合には定期的に検査を行い、全身性の作用が認められた場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。

8.7 全身性ステロイド剤の減量は本剤吸入開始後症状の安定をみて徐々に行うこと。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずること。

8.8 本剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患である好酸球性多発血管炎性肉芽腫症にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の症状（しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等）に注意すること。

8.9 全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、鼻炎、湿疹、蕁麻疹、めまい、動悸、けん怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

8.10 本剤は患者の喘息症状に応じて最適な用量を選択する必要があるため、本剤の投与期間中は患者を定期的に診察すること。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 結核性疾患の患者

ステロイドの作用により症状を増悪させるおそれがある。

##### 9.1.2 感染症（有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症を除く）の患者

ステロイドの作用により症状を増悪させるおそれがある。

##### 9.1.3 甲状腺機能亢進症の患者

甲状腺ホルモンの分泌を亢進させるおそれがある。

##### 9.1.4 高血圧の患者

血圧を上昇させるおそれがある。

##### 9.1.5 心疾患のある患者

$\beta_1$ 作用により症状を増悪させるおそれがある。

##### 9.1.6 糖尿病の患者

グリコーゲン分解作用及びステロイドの作用により症状を増悪させるおそれがある。

### 9.1.7 低カリウム血症の患者

Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> 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。[11.1.2 参照]

### 9.1.8 気管支粘液の分泌が著しい患者

本剤の肺内での作用を確実にするため、本剤の吸入に先立って、分泌がある程度減少するまで他剤を使用すること。

### 9.1.9 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者

全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。これらの患者では副腎皮質機能不全となっていることが考えられる。

### 9.1.10 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。[11.1.2 参照]

## 9.3 肝機能障害患者

### 9.3.1 重度の肝機能障害患者

本剤の成分であるフルチカゾンプロピオン酸エステル及びホルモテロールはいずれも主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する。

## 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。フルチカゾンプロピオン酸エステル 1.6 μg/kg 以上/ホルモテロールフマル酸塩水和物 0.16 μg/kg 以上をウサギに吸入投与したときに、胎児の発育抑制及び催奇形性が認められている。

## 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。ラットにおいて、フルチカゾンプロピオン酸エステル及びホルモテロールは乳汁への移行が報告されている。

## 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 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。

## 10. 相互作用

フルチカゾンプロピオン酸エステルは、主として肝チトクローム P-450 3A4 (CYP3A4) で代謝される。[16.4 参照]

### 10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デスモプレシン酢酸塩水和物 ミニリンメルト (男性における夜間多尿による夜間頻尿) [2.3 参照]	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	機序不明。

### 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
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。特に、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤の併用により、クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等が報告されている。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、フルチカゾンプロピオン酸エステルの血中濃度が上昇する可能性がある。
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減量又は投与を中止するなど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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
キサンチン誘導体 テオフィリン アミノフィリン等 [11.1.2 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。
ステロイド剤 プレドニゾン ベタメタゾン等 [11.1.2 参照]		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 [11.1.2 参照]		
β遮断剤 アテノロール等	ホルモテロール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。

## 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。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 ショック、アナフィラキシー (頻度不明)

ショック、アナフィラキシー (呼吸困難、気管支攣縮、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等) があらわれることがある。

#### 11.1.2 重篤な血清カリウム値低下 (頻度不明)

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。[9.1.7、9.1.10、10.2、13.1 参照]

#### 11.1.3 肺炎 (0.42%)

### 11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
口腔・呼吸器	嘔声	口腔・呼吸器感染症、口腔・咽喉頭症状 (疼痛、不快感)、喘息、口内炎	口腔内乾燥	咳嗽、味覚異常
循環器		不整脈、動悸	心電図異常、高血圧	
肝臓			γ-GTP 増加、ALT 増加、血中ビリルビン増加	
精神神経系			振戦、めまい	
過敏症			発疹・蕁麻疹	
その他		CK 増加	血中コルチゾール減少、白血球数増加、けん怠感、筋痙攣、胸部不快感	

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

ホルモテロールフマル酸塩水和物の過量投与により、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。

フルチカゾンプロピオン酸エステルの過量投与 (通常用法・用量を超える量等) により副腎皮質機能抑制等の全身性の作用がみられることがある。副腎皮質機能が抑制されている患者においては、外傷、手術、感染、本剤の急速な減量時等に急性副腎皮質機能不全が発現する可能性がある。[8.2、11.1.2 参照]

### 13.2 処置

過量投与後に本剤を減量する際は、患者の管理を十分に行いながら徐々に行うこと。

## 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) エアゾール剤の噴霧と吸入の同調が難しいと考えられる患者にはスパーサー（吸入用補助器）を使用させることが望ましい。

#### 14.1.2 吸入時

良く振ってから使用させること。

#### 14.1.3 吸入後

口腔カンジダ症又は嗄声の予防のため、本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること。ただし、うがいが困難な患者には、うがいではなく口腔内をすすぐよう指導すること。

#### 14.1.4 保管時

- (1) 内側のアルミ容器をアダプターから外さないこと。
- (2) 噴霧口のつまりを避けるため、少なくとも週1回以上アダプターの吸入口の外側と内側を乾いた布やティッシュペーパーでよく拭き、清潔に保管すること。
- (3) アルミ容器は絶対に濡らさないこと（噴霧口がつまる原因となる）。