

特定使用成績調査結果報告



喘息治療配合剤

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
加圧噴霧式定量吸入器 (pressurized metered dose inhaler : pMDI) 製剤

フルティフォーム[®] 50エアゾール

フルティフォーム[®] 125エアゾール

Flutiform Aerosol

今般、使用実態下で本剤を長期使用した際の安全性及び有効性を検討するため
に実施しました特定使用成績調査につきまして、安全性に関する調査結果をご報
告いたします。本剤の適正使用の一助になれば幸甚に存じます。

禁忌（次の患者には投与しないこと）

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. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
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

詳細は電子添文をご参照ください。

杏林製薬株式会社

1. 要約

[調査概要]

表 1 特定使用成績調査

目的	製造販売後の使用実態下におけるフルティフォーム®50エアゾール及びフルティフォーム®125エアゾールの長期使用症例における安全性及び有効性を検討する。
対象	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)の患者で、初めて本剤を投与し、医師が本剤の長期使用を必要と判断した症例
方法	プロスペクティブな中央登録方式
観察期間	原則として本剤投与開始から 53 週以上
調査期間	2013 年 11 月 ~ 2016 年 10 月

[結果]

安全性解析対象症例 1251 例中 131 例(10.47%)で副作用が認められました。発現割合の高かった副作用は発声障害 2.48%、喘息 1.12%、気管支炎 0.80%、上気道の炎症 0.72%、ウイルス性上気道感染及び口内炎が各 0.40%でした。これらは「使用上の注意」に記載し注意喚起を行っている副作用であり、多くは非重篤な副作用でした。重篤な副作用は 22 例 24 件発現し、肺炎、喘息、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、慢性心不全が各 2 件、うっ血性心筋症、ネフローゼ症候群、過換気、気管支炎、急性胆嚢炎、虚血性大腸炎、心筋梗塞、唾液腺新生物、胆管癌、低酸素症、突然死、脳出血、敗血症性ショック、肺結核、蜂巣炎、慢性気管支炎が各 1 件でした。

[結論]

今回の調査で使用実態下における本剤を長期投与した際の安全性について検討した結果、使用上の注意の改訂等、新たな情報提供が必要となる知見は認められませんでした。

2. 調査対象症例

調査は 251 施設で実施され、1386 例の調査票を回収しました。そのうち安全性解析対象症例 1251 例について、検討を行いました(図 1)。

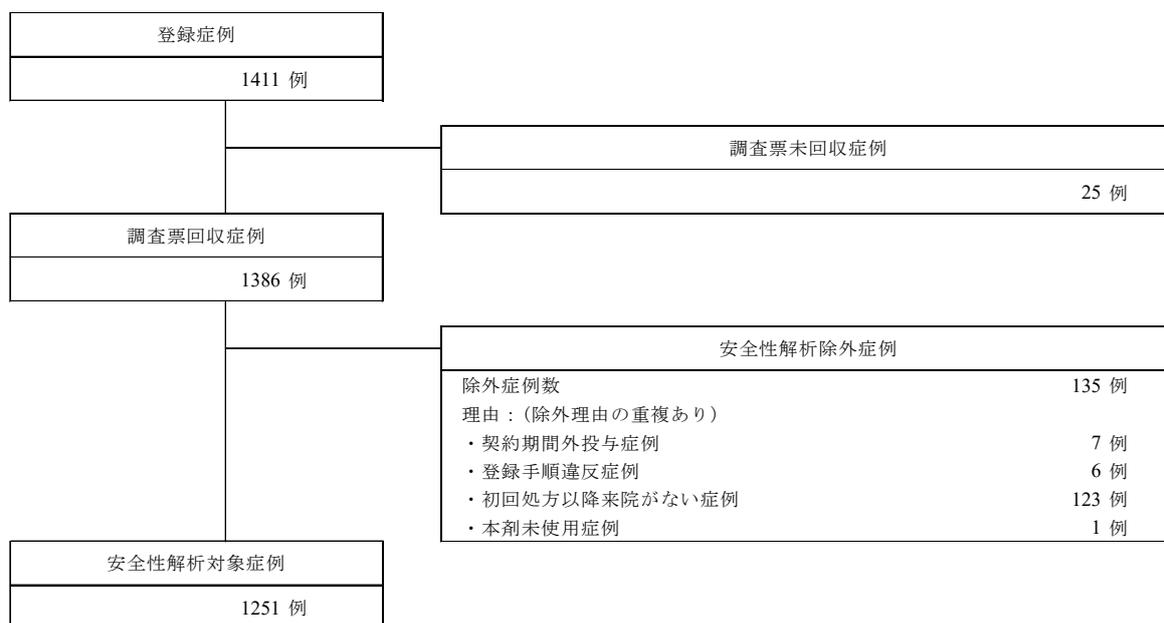


図 1 症例構成

3. 安全性

安全性解析対象症例 1251 例について検討した結果を以下に記します。

(1) 副作用発現状況

本調査で収集した副作用の発現状況を表 2 に示します。

本調査における副作用発現割合は 10.47%(131/1251 例)でした。副作用の種類別の発現割合は高い順に、発声障害 2.48%(31 例)、喘息 1.12%(14 例)、気管支炎 0.80%(10 例)、上気道の炎症 0.72%(9 例)、ウイルス性上気道感染及び口内炎が各 0.40%(5 例)でした。

安全性解析除外症例で副作用が発現した症例はありませんでした。

表2 副作用発現状況一覧

安全性解析対象症例数	1251	
副作用の発現症例数	131	
副作用の発現割合	10.47%	
副作用の種類	副作用発現症例数	副作用発現割合(%)
感染症および寄生虫症	28	2.24
気管支炎	10	0.80
蜂巣炎	1	0.08
慢性副鼻腔炎	1	0.08
带状疱疹	1	0.08
インフルエンザ	2	0.16
口腔カンジダ症	1	0.08
咽頭炎	1	0.08
肺炎	4	0.32
肺結核	1	0.08
敗血症性ショック	1	0.08
ウイルス性上気道感染	5	0.40
細菌性肺炎	1	0.08
口腔ヘルペス	1	0.08
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	0.16
胆管癌	1	0.08
唾液腺新生物	1	0.08
血液およびリンパ系障害	2	0.16
貧血	1	0.08
偽リンパ腫	1	0.08
免疫系障害	2	0.16
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	2	0.16
内分泌障害	1	0.08
自己免疫性甲状腺炎	1	0.08
代謝および栄養障害	3	0.24
高カリウム血症	1	0.08
低カリウム血症	1	0.08
2型糖尿病	1	0.08
神経系障害	9	0.72
脳出血	1	0.08
浮動性めまい	2	0.16
味覚異常	1	0.08
頭痛	1	0.08
錯感覚	1	0.08
振戦	3	0.24
眼障害	2	0.16
眼瞼浮腫	1	0.08
眼瞼下垂	1	0.08
耳および迷路障害	1	0.08
耳不快感	1	0.08
耳管狭窄	1	0.08
心臓障害	7	0.56
慢性心不全	2	0.16
心筋梗塞	1	0.08
動悸	3	0.24
うっ血性心筋症	1	0.08
呼吸器、胸郭および縦隔障害	65	5.20
喘息	14	1.12
慢性気管支炎	1	0.08
慢性閉塞性肺疾患	1	0.08
咳嗽	2	0.16
発声障害	31	2.48
呼吸困難	1	0.08
過換気	1	0.08
低酸素症	1	0.08
アレルギー性鼻炎	2	0.16
咽喉刺激感	1	0.08
上気道の炎症	9	0.72
痰貯留	1	0.08
口腔咽頭不快感	2	0.16
口腔咽頭痛	4	0.32

表 2 副作用発現状況一覧（続き）

安全性解析対象症例数	1251	
副作用の発現症例数	131	
副作用の発現割合	10.47%	
副作用の種類	副作用発現症例数	副作用発現割合(%)
胃腸障害	13	1.04
腹痛	1	0.08
虚血性大腸炎	1	0.08
口内乾燥	1	0.08
嚥下障害	1	0.08
悪心	1	0.08
口内炎	5	0.40
頬粘膜のあれ	2	0.16
口腔粘膜びらん	1	0.08
肝胆道系障害	3	0.24
急性胆嚢炎	1	0.08
肝機能異常	2	0.16
皮膚および皮下組織障害	3	0.24
湿疹	1	0.08
発疹	2	0.16
筋骨格系および結合組織障害	2	0.16
筋痙攣	2	0.16
腎および尿路障害	2	0.16
ネフローゼ症候群	1	0.08
腎機能障害	1	0.08
生殖系および乳房障害	1	0.08
前立腺炎	1	0.08
一般・全身障害および投与部位の状態	4	0.32
異常感	2	0.16
発熱	1	0.08
突然死	1	0.08
臨床検査	6	0.48
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	0.16
血中クレアチニン増加	1	0.08
血圧上昇	1	0.08
血中尿素増加	1	0.08
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	0.16
白血球数減少	1	0.08

MedDRA/J version(20.0)

(2) 重篤な副作用症例

重篤な副作用の発現状況を表 3 に示します。

使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 19 例 21 件でした。使用上の注意から予測できない重篤な副作用の転帰は、回復又は軽快が 13 件、転帰不明が 2 件、死亡が 6 件(急性胆嚢炎、胆管癌、突然死、脳出血、敗血症性ショック、肺炎)でした。このうち、敗血症性ショック及び肺炎は同一症例での発現でした。

表3 重篤な副作用発現状況一覧

	特定使用成績調査	
	未知重篤な副作用	既知重篤な副作用
安全性解析対象症例数	1251	
重篤な副作用の発現症例数	19	3
重篤な副作用の発現件数	21	3
副作用等の種類	重篤な副作用の種類別発現症例数(転帰死亡症例数)	
感染症および寄生虫症	4 (1)	1 (0)
気管支炎	1 (0)	-
蜂巣炎	1 (0)	-
肺炎	1 (1)	1 (0)
肺結核	1 (0)	-
敗血症性ショック	1 (1)	-
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	2 (1)	-
胆管癌	1 (1)	-
唾液腺新生物	1 (0)	-
免疫系障害	2 (0)	-
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	2 (0)	-
神経系障害	1 (1)	-
脳出血	1 (1)	-
心臓障害	2 (0)	2 (0)
心筋梗塞	1 (0)	-
慢性心不全	-	2 (0)
うっ血性心筋症	1 (0)	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (0)	-
喘息	2 (0)	-
慢性気管支炎	1 (0)	-
過換気	1 (0)	-
低酸素症	1 (0)	-
胃腸障害	1 (0)	-
虚血性大腸炎	1 (0)	-
肝胆道系障害	1 (1)	-
急性胆嚢炎	1 (1)	-
腎および尿路障害	1 (0)	-
ネフローゼ症候群	1 (0)	-
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1)	-
突然死	1 (1)	-

MedDRA/J version(20.0)

(3) 背景要因別副作用発現状況

患者背景要因別の副作用発現状況を表4に示します。

合併症有無、既往歴有無、前治療薬有無、総投与期間の副作用発現割合において有意差が認められましたが、発現した副作用の種類、使用した薬剤、合併していた症状等について検討した結果、いずれの背景要因に関しても特徴的な所見はなく、使用上の注意の改訂等、新たな情報提供が必要な項目は認められませんでした。

表4 患者背景要因別副作用発現状況

患者背景要因		症例数(%)	副作用発現症例数(%)	Fisherまたはχ ² 検定
安全性解析対象例		1251	131 (10.47)	
性別	男	478 (38.21)	49 (10.25)	p=0.9243
	女	773 (61.79)	82 (10.61)	
年齢別1	65歳未満	710 (56.75)	69 (9.72)	p=0.2252
	65歳以上	521 (41.65)	62 (11.90)	
	不明	20 (1.60)	0 (0.00)	
年齢別2	15歳未満	1 (0.08)	0 (0.00)	p=0.5702
	15~25歳未満	44 (3.52)	3 (6.82)	
	25~35歳未満	93 (7.43)	6 (6.45)	
	35~45歳未満	197 (15.75)	19 (9.64)	
	45~55歳未満	192 (15.35)	20 (10.42)	
	55~65歳未満	183 (14.63)	21 (11.48)	
	65~75歳未満	269 (21.50)	37 (13.75)	
	75歳以上	252 (20.14)	25 (9.92)	
不明	20 (1.60)	0 (0.00)		
入院・外来別	入院	35 (2.80)	4 (11.43)	p=0.7797
	外来	1216 (97.20)	127 (10.44)	
	不明	0 (0.00)	0 -	

表4 患者背景要因別副作用発現状況（続き）

患者背景要因		症例数(%)	副作用発現症例数(%)	Fisherまたはχ ² 検定
安全性解析対象例		1251	131 (10.47)	
罹病期間別	6ヵ月未満	276 (22.06)	31 (11.23)	p=0.2238
	6ヵ月以上～1年未満	46 (3.68)	8 (17.39)	
	1年以上～5年未満	146 (11.67)	19 (13.01)	
	5年以上～10年未満	108 (8.63)	8 (7.41)	
	10年以上	218 (17.43)	18 (8.26)	
	不明	457 (36.53)	47 (10.28)	
病型別	アトピー型	472 (37.73)	41 (8.69)	p=0.2215
	非アトピー型	435 (34.77)	49 (11.26)	
	不明	344 (27.50)	41 (11.92)	
重症度別	軽症間欠型	208 (16.63)	21 (10.10)	p=0.6033
	軽症持続型	397 (31.73)	46 (11.59)	
	中等症持続型	492 (39.33)	49 (9.96)	
	重症持続型	115 (9.19)	9 (7.83)	
	最重症持続型	23 (1.84)	4 (17.39)	
	不明	16 (1.28)	2 (12.50)	
喫煙歴別	喫煙歴なし	768 (61.39)	74 (9.64)	p=0.1817
	喫煙歴あり	310 (24.78)	38 (12.26)	
	喫煙中	94 (7.51)	14 (14.89)	
	不明	79 (6.31)	5 (6.33)	
喘息による入院歴別	なし	989 (79.06)	106 (10.72)	p=0.6538
	あり	131 (10.47)	16 (12.21)	
	不明	131 (10.47)	9 (6.87)	
合併症有無別	なし	254 (20.30)	17 (6.69)	p=0.0168
	あり	958 (76.58)	114 (11.90)	
	不明	39 (3.12)	0 (0.00)	
既往歴有無別	なし	854 (68.27)	76 (8.90)	p=0.0018
	あり	310 (24.78)	48 (15.48)	
	不明	87 (6.95)	7 (8.05)	
前治療薬有無別	なし	535 (42.77)	45 (8.41)	p=0.0306
	あり	676 (54.04)	83 (12.28)	
	不明	40 (3.20)	3 (7.50)	
スプレーサー使用有無別	なし	1076 (86.01)	102 (9.48)	p=0.0693
	あり	113 (9.03)	17 (15.04)	
	不明	62 (4.96)	12 (19.35)	
1日平均使用量別 フルチカゾンプロピオン酸エステル (初回副作用発現まで)	～≦200μg	73 (5.84)	4 (5.48)	p=0.0551
	200μg<～≦500μg	1008 (80.58)	115 (11.41)	
	500μg<～<1,000μg	71 (5.68)	3 (4.23)	
	1,000μg≦～	70 (5.60)	4 (5.71)	
	不明	29 (2.32)	5 (17.24)	
	1日平均使用量別 ホルモテロールサル酸塩水和物 (初回副作用発現まで)	～≦10μg	42 (3.36)	
10μg<～≦20μg	1039 (83.05)	116 (11.16)		
20μg<～<40μg	71 (5.68)	3 (4.23)		
40μg≦～	70 (5.60)	4 (5.71)		
不明	29 (2.32)	5 (17.24)		
総投与期間別 (初回副作用発現まで)	～90日	386 (30.86)	76 (19.69)	p<0.0001
	91日～180日	133 (10.63)	21 (15.79)	
	181日～270日	81 (6.47)	17 (20.99)	
	271日～365日	173 (13.83)	12 (6.94)	
	366日～545日	415 (33.17)	2 (0.48)	
	546日～730日	42 (3.36)	0 (0.00)	
	731日～	4 (0.32)	0 (0.00)	
	不明	17 (1.36)	3 (17.65)	
併用薬剤有無別	なし	152 (12.15)	10 (6.58)	p=0.1179
	あり	1089 (87.05)	119 (10.93)	
	不明	10 (0.80)	2 (20.00)	

※2カテゴリーの場合はFisherの直接確率法を、3カテゴリー以上の場合はχ²検定を用いる。

※不明のカテゴリーは検定から除外する。

(4) 重点調査項目

本調査では、ステロイド剤の全身性有害事象の発現状況、β₂刺激剤に関連する有害事象の発現状況を重点調査項目として設定し、これらについて検討を行いました。

1) ステロイド剤の全身性有害事象

ステロイド剤の全身性有害事象として副腎機能への影響、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、肺炎の発現状況について検討しました。更に副作用については、本剤の高用量投与時、長期投与時、年齢による影響について精査しました。

ステロイド剤の全身性有害事象及び副作用の発現状況を表 5 に示します。

ステロイド剤の全身性副作用において、本剤の高用量投与時、長期投与時、年齢による影響に関して、使用上の注意の改訂等、新たな情報提供が必要な項目は認められませんでした。

表 5 ステロイド剤の全身性有害事象の発現状況

安全性解析対象症例数 N=1251	副腎機能への影響	血糖への影響	骨への影響	眼への影響	発声障害	肺炎	合計
有害事象の発現症例数	1	3	0	2	31	13	50
有害事象の発現件数	1	3	0	3	31	13	51
有害事象の発現割合	0.08%	0.24%	0.00%	0.16%	2.48%	1.04%	4.00%
副作用の発現症例数	0	1	0	0	31	5	37
副作用の発現件数	0	1	0	0	31	5	37
副作用の発現割合	0.00%	0.08%	0.00%	0.00%	2.48%	0.40%	2.96%

2) β_2 刺激剤に関連する有害事象の発現状況

β_2 刺激剤に関連する有害事象として、血清カリウムへの影響、循環器への影響、振戦、筋痙攣の発現状況について検討しました。更に副作用については、本剤の高用量投与時、長期投与時の年齢による影響について精査しました。

β_2 刺激剤に関連する有害事象及び副作用の発現状況を表 6 に示します。

β_2 刺激剤に関連する副作用において、血清カリウムへの影響、振戦、筋痙攣については、特に問題はありませんでした。循環器に影響する副作用は全て高齢者で発現していました。個々の症例について発現した事象、合併症、転帰、1日平均投与量、投与期間等を検討した結果、新たに問題となる知見はないと判断しました。

以上のことより、 β_2 刺激剤に関連する副作用において、本剤の高用量投与時、長期投与時、年齢による影響に関して、使用上の注意の改訂等、新たな情報提供が必要な項目は認められませんでした。

表 6 β_2 刺激剤に関連する有害事象の発現状況

安全性解析対象症例数 N=1251	血清カリウムへの影響	循環器への影響	振戦	筋痙攣	合計
有害事象の発現症例数	2	12	3	2	19
有害事象の発現件数	2	13	3	2	20
有害事象の発現割合	0.16%	0.96%	0.24%	0.16%	1.52%
副作用の発現症例数	2	7	3	2	14
副作用の発現件数	2	8	3	2	15
副作用の発現割合	0.16%	0.56%	0.24%	0.16%	1.12%

(5) 副作用の発現時期

安全性解析対象症例で認められた 131 例 167 件の副作用について、副作用発現までの期間と事象ごとの発現件数を図 2 に示します。

発現した副作用のうち 25.75%が 28 日以内の区分でした。また、169~365 日の期間では、発声障害が最も多く発現し、その他、ウイルス性上気道感染、気管支炎、上気道の炎症、喘息が 3 件以上の発現でした。これらの要因について検討した結果、ウイルス性上気道炎は 3 件中 2 件、気管支炎は 4 件中 3 件と冬季に発現している症例が多く、季節性の要因が考えられました。また、喘息については、投与前重症度が中等症以上で、コントロール状況が不良の症例において長期観察したことによるものと考えられました。なお、本剤の長期投与により、特定の事象の発現増加は認められませんでした。以上のことから、本剤の長期投与による副作用発現への影響に関して、使用上の注意の改訂等、新たな情報提供が必要な項目は認められませんでした。

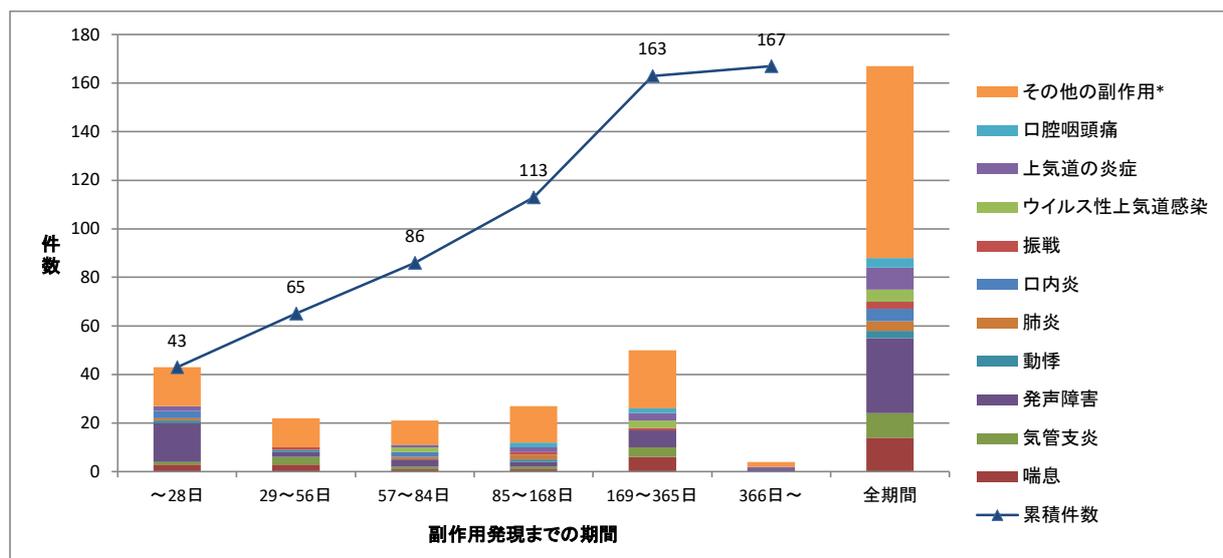


図2 発現時期別の副作用発現状況(PT 毎)

(6) 特定の背景要因を有する患者の副作用

1) 高齢者 (65 歳以上)

安全性解析対象症例のうち本剤が使用された高齢者は 521 例でした。副作用発現割合は 11.90% (62/521 例)であり、非高齢者の副作用発現割合 9.72%(69/710 例)と比較して有意な差は認められませんでした。

2) 小児 (15 歳未満)

安全性解析対象症例のうち 1 例の小児患者に本剤が使用されましたが、副作用の発現はありませんでした。

3) 妊産婦

本調査において、3 例の妊婦に本剤が使用されましたが、観察期間中の副作用の発現はなく、出産異常等に関する報告はありませんでした。

4) 腎機能障害を有する患者

安全性解析対象症例のうち 24 例の腎機能障害を有する患者に本剤が使用されました。副作用発現割合は 20.83%(5/24 例)であり、腎機能障害のない患者の副作用発現割合 10.36%(125/1207 例)と比較して有意な差は認められませんでした。

5) 肝機能障害を有する患者

安全性解析対象症例のうち 55 例の肝機能障害を有する患者に本剤が使用されました。副作用発現割合は 7.27%(4/55 例)であり、肝機能障害のない患者の副作用発現割合 10.71%(126/1176 例)と比較して有意な差は認められませんでした。

4. 結論

今回の調査で使用実態下における本剤を長期投与した際の安全性について検討した結果、使用上の注意の改訂等、新たな情報提供が必要となる知見は認められませんでした。

5. 適正使用のお願い

本調査は 2013 年 11 月から 2016 年 10 月の期間で実施されました。その後、2020 年 6 月にフルティフォーム®50 エアゾールにおいて、小児への適応が承認されています。

現在承認されている本剤の効能又は効果、用法及び用量は下記のとおりとなっておりますので、先生におかれましては、引き続き適正使用へのご協力をお願い申し上げます。

(1) 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 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)

(2) 用法及び用量

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