

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. デスモ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 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、初めて本剤の投与を開始した症例
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 8 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 2996 例中 135 例(4.51%)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 1.64%、動悸 0.33%、口腔カンジダ症 0.23%、咽頭炎及び口腔咽頭痛が各 0.20%でした。これらは、いずれも「使用上の注意」に記載し注意喚起を行っている副作用で、また全て非重篤な副作用でした。重篤な副作用は 6 例 6 件発現し、肺炎 3 例 3 件、心室性期外収縮、咳嗽、流産が各 1 例 1 件でした。

[結論]

今回の調査で使用実態下における本剤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 663 施設で実施され、3543 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 2996 例について、検討を行いました(図 1)。

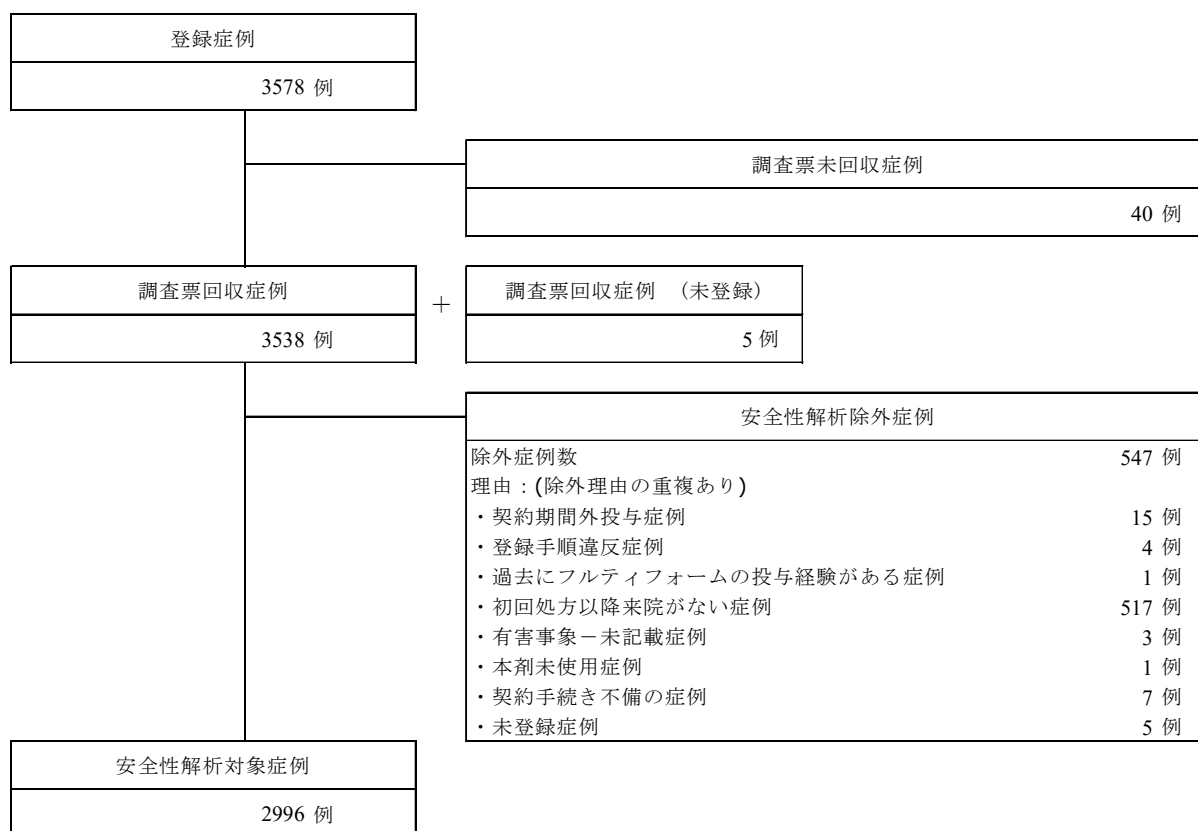


図 1 症例構成

3. 安全性

安全性解析対象症例 2996 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 4.51%(135/2996 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 1.64%(49 例)、動悸 0.33%(10 例)、口腔カンジダ症 0.23%(7 例)、咽頭炎及び口腔咽頭痛が各 0.20%(6 例)でした。

安全性解析除外症例のうち 1 例で既知・非重篤の副作用として動悸が認められました。

表 2 副作用発現状況一覧

安全性解析対象症例数	2996	
副作用の発現症例数	135	
副作用の発現割合	4.51%	
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	25	0.83
気管支炎	5	0.17
食道カンジダ症	1	0.03
口腔カンジダ症	7	0.23
咽頭炎	6	0.20
肺炎	5	0.17
副鼻腔炎	1	0.03
ウイルス性上気道感染	2	0.07
カンジダ感染	1	0.03
血液およびリンパ系障害	1	0.03
貧血	1	0.03
代謝および栄養障害	3	0.10
糖尿病	1	0.03
脂質異常症	1	0.03
2型糖尿病	1	0.03
神経系障害	9	0.30
浮動性めまい	1	0.03
頭痛	2	0.07
傾眠	1	0.03
振戦	5	0.17
心臓障害	12	0.40
心房細動	1	0.03
動悸	10	0.33
頻脈	1	0.03
心室性期外収縮	1	0.03
血管障害	1	0.03
低血圧	1	0.03
呼吸器、胸郭および縦隔障害	72	2.40
喘息	5	0.17
咳嗽	4	0.13
発声障害	49	1.64
喉頭浮腫	1	0.03
アレルギー性鼻炎	1	0.03
咽喉刺激感	1	0.03
喘鳴	2	0.07
上気道の炎症	2	0.07
喉頭不快感	2	0.07
口腔咽頭不快感	3	0.10
口腔咽頭痛	6	0.20
胃腸障害	5	0.17
腹部不快感	1	0.03
腹痛	1	0.03
便秘	1	0.03
下痢	1	0.03
嘔吐	2	0.07
口の錯感覚	1	0.03
肝胆道系障害	3	0.10
肝機能異常	2	0.07
肝障害	1	0.03

表 2 副作用発現状況一覧（続き）

安全性解析対象症例数	2996	
副作用の発現症例数	135	
副作用の発現割合	4.51%	
副作用の種類	副作用発現症例数	副作用発現割合(%)
皮膚および皮下組織障害	3	0.10
発疹	2	0.07
全身性そう痒症	1	0.03
妊娠、産褥および周産期の状態	1	0.03
流産	1	0.03
一般・全身障害および投与部位の状態	4	0.13
胸部不快感	2	0.07
胸痛	1	0.03
異常感	1	0.03
末梢性浮腫	1	0.03
疼痛	1	0.03
臨床検査	8	0.27
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0.03
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.03
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.03
血中クレアチニン増加	1	0.03
血中ブドウ糖増加	1	0.03
血中乳酸脱水素酵素増加	3	0.10
赤血球数減少	1	0.03
白血球数増加	2	0.07
血小板数増加	1	0.03
肺機能検査値低下	1	0.03

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、肺炎、咳嗽及び流産が各 1 例でした。なお、転帰死亡の肺炎については、使用上の注意に致命的な転帰をたどる旨の記載がないことから、未知としました。転帰が死亡の肺炎、流産以外の重篤な副作用の転帰は、いずれも回復又は軽快でした。

表 3 重篤な副作用発現状況一覧

	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	2996	
重篤な副作用の発現症例数	3	3
重篤な副作用の発現件数	3	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	1 (1)	2 (0)
肺炎	1 (1)	2 (0)
心臓障害	-	1 (0)
心室性期外収縮	-	1 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0)	-
咳嗽	1 (0)	-
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0)	-
流産	1 (0)	-

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。

年齢、罹病期間、合併症有無、既往歴有無、前治療薬有無、1 日平均使用量(フルチカゾンプロピオン酸エステル)、併用薬剤有無の副作用発現割合において有意な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、合併していた疾患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		2996	135 (4.51)	
性別	男	1118 (37.32)	40 (3.58)	p=0.0682
	女	1878 (62.68)	95 (5.06)	
年齢別1	65歳未満	1909 (63.72)	75 (3.93)	p=0.0439
	65歳以上	1082 (36.11)	60 (5.55)	
	不明	5 (0.17)	0 (0.00)	
年齢別2	15歳未満	10 (0.33)	0 (0.00)	p=0.0459
	15～25歳未満	169 (5.64)	6 (3.55)	
	25～35歳未満	325 (10.85)	5 (1.54)	
	35～45歳未満	511 (17.06)	16 (3.13)	
	45～55歳未満	465 (15.52)	25 (5.38)	
	55～65歳未満	429 (14.32)	23 (5.36)	
	65～75歳未満	559 (18.66)	33 (5.90)	
	75歳以上	523 (17.46)	27 (5.16)	
	不明	5 (0.17)	0 (0.00)	
入院・外来別	入院	61 (2.04)	2 (3.28)	p=1.0000
	外来	2935 (97.96)	133 (4.53)	
	不明	0 (0.00)	0 -	
罹病期間別	6ヵ月未満	787 (26.27)	21 (2.67)	p<0.0001
	6ヵ月以上～1年未満	94 (3.14)	9 (9.57)	
	1年以上～5年未満	290 (9.68)	24 (8.28)	
	5年以上～10年未満	188 (6.28)	13 (6.91)	
	10年以上	287 (9.58)	23 (8.01)	
	不明	1350 (45.06)	45 (3.33)	
病型別	アトピー型	888 (29.64)	45 (5.07)	p=1.0000
	非アトピー型	914 (30.51)	46 (5.03)	
	不明	1194 (39.85)	44 (3.69)	
重症度別	軽症間欠型	639 (21.33)	25 (3.91)	p=0.0745
	軽症持続型	979 (32.68)	36 (3.68)	
	中等症持続型	1154 (38.52)	60 (5.20)	
	重症持続型	141 (4.71)	12 (8.51)	
	最重症持続型	19 (0.63)	1 (5.26)	
	不明	64 (2.14)	1 (1.56)	
喫煙歴別	喫煙歴なし	1970 (65.75)	93 (4.72)	p=0.3597
	喫煙歴あり	557 (18.59)	28 (5.03)	
	喫煙中	247 (8.24)	7 (2.83)	
	不明	222 (7.41)	7 (3.15)	
喘息による入院歴別	なし	2471 (82.48)	103 (4.17)	p=0.5890
	あり	206 (6.88)	10 (4.85)	
	不明	319 (10.65)	22 (6.90)	
合併症有無別	なし	684 (22.83)	21 (3.07)	p=0.0442
	あり	2214 (73.90)	109 (4.92)	
	不明	98 (3.27)	5 (5.10)	
既往歴有無別	なし	2229 (74.40)	78 (3.50)	p<0.0001
	あり	585 (19.53)	52 (8.89)	
	不明	182 (6.07)	5 (2.75)	
前治療薬有無別	なし	1754 (58.54)	52 (2.96)	p<0.0001
	あり	1149 (38.35)	76 (6.61)	
	不明	93 (3.10)	7 (7.53)	

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		2996		135 (4.51)	
スプレー使用有無別	なし	2578	(86.05)	118 (4.58)	p=1.0000
	あり	277	(9.25)	12 (4.33)	
	不明	141	(4.71)	5 (3.55)	
1日平均使用量別 フルチゾン [®] プロピオン酸エステル (初回副作用発現まで)	～≤200μg	266	(8.88)	4 (1.50)	p=0.0293
	200μg<～≤500μg	2483	(82.88)	112 (4.51)	
	500μg<～<1,000μg	128	(4.27)	10 (7.81)	
	1,000μg≤～	59	(1.97)	3 (5.08)	
	不明	60	(2.00)	6 (10.00)	
1日平均使用量別 ホルモテロール [®] フマル酸塩水和物 (初回副作用発現まで)	～≤10μg	129	(4.31)	4 (3.10)	p=0.2377
	10μg<～≤20μg	2620	(87.45)	112 (4.27)	
	20μg<～<40μg	128	(4.27)	10 (7.81)	
	40μg≤～	59	(1.97)	3 (5.08)	
	不明	60	(2.00)	6 (10.00)	
併用薬剤有無別	なし	401	(13.38)	8 (2.00)	p=0.0064
	あり	2586	(86.32)	127 (4.91)	
	不明	9	(0.30)	0 (0.00)	

※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 χ^2 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、 β_2 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、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、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=2996	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	0	3	0	0	49	11	63
有害事象の発現件数	0	3	0	0	49	11	63
有害事象の発現割合	0.00%	0.10%	0.00%	0.00%	1.64%	0.37%	2.10%
副作用の発現症例数	0	3	0	0	49	5	57
副作用の発現件数	0	3	0	0	49	5	57
副作用の発現割合	0.00%	0.10%	0.00%	0.00%	1.64%	0.17%	1.90%

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、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、本剤の高用量投与時、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=2996	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	1	18	5	0	24
有害事象の発現件数	1	19	5	0	25
有害事象の発現割合	0.03%	0.63%	0.17%	0.00%	0.80%
副作用の発現症例数	0	13	5	0	18
副作用の発現件数	0	14	5	0	19
副作用の発現割合	0.00%	0.43%	0.17%	0.00%	0.60%

(5) 副作用の発現時期

安全性解析対象症例で、発現日が不明であった流産 1 例 1 件を除いた 134 例 163 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。

副作用の 49.69%が 28 日以内に発現しました。

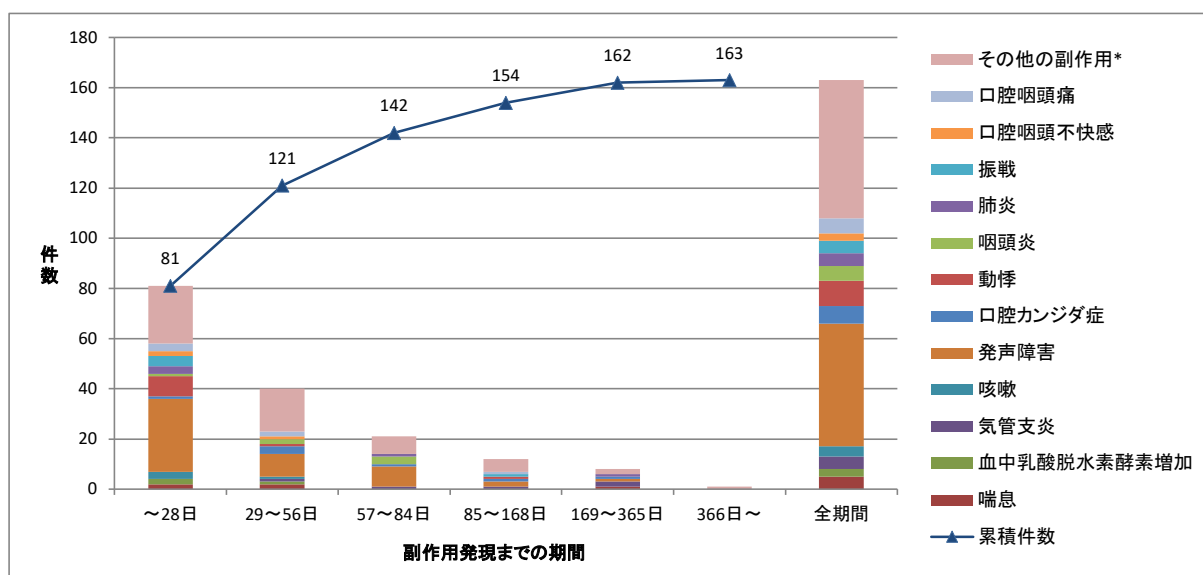


図 2 発現時期別の副作用発現状況(PT 毎)

(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 1082 例でした。副作用発現割合は 5.55% (60/1082 例)であり、非高齢者の副作用発現割合 3.93% (75/1909 例)と比較して有意な差が認められました。発現した副作用の発現状況等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な項目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 10 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7例の妊婦に本剤が使用され、このうち1例は流産となりました。当該症例は妊娠の判明後、本剤の投与を中止しましたが、流産の時期は不明でした。

4) 腎機能障害を有する患者

安全性解析対象症例のうち49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4.08%(2/49例)であり、腎機能障害のない患者の副作用発現割合4.50%(131/2909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86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9.30%(8/86例)であり、肝機能障害のない患者の副作用発現割合4.35%(125/2872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。