

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

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 fumarate 水和物吸入剤

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

フルティフォーム[®] 125エアゾール56吸入用

フルティフォーム[®] 125エアゾール120吸入用

Flutiform Aerosol

剤 形	吸入エアゾール剤		
製 剤 の 規 制 区 分	処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること		
規 格 ・ 含 量	1 回噴霧量中（容器内で量り取られる量） 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 50 μ g、ホルモテロール fumarate 水和物 5 μ g 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 125 μ g、ホルモテロール fumarate 水和物 5 μ g		
一 般 名	和名：フルチカゾンプロピオン酸エステル（JAN）/ホルモテロール fumarate 水和物（JAN） 洋名：Fluticasone Propionate（JAN）/Formoterol Fumarate Hydrate（JAN）		
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 販 売 開 始 年 月 日	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	56 吸入用	120 吸入用
	製造販売承認年月日	2013年9月20日	2013年9月20日
	薬価基準収載年月日	2013年11月19日	2014年11月28日
	販売開始年月日	2013年11月19日	2014年12月1日
製 造 販 売（輸 入）・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：杏林製薬株式会社		
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先			
問 い 合 わ せ 窓 口	杏林製薬株式会社 くすり情報センター TEL 0120-409341 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.kyorin-pharm.co.jp/prodinfo/		

本 I F は 2021 年 11 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

最新の情報、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMD Aの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD Aの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
(1)承認条件	3
(2)流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
(1)和名	4
(2)洋名	4
(3)名称の由来	4
2. 一般名	4
(1)和名(命名法)	4
(2)洋名(命名法)	4
(3)ステム(stem)	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名(命名法)又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
(1)外観・性状	6
(2)溶解性	6
(3)吸湿性	6
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	6
(5)酸塩基解離定数	6
(6)分配係数	6
(7)その他の主な示性値	7
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7
IV. 製剤に関する項目	8
1. 剤形	8
(1)剤形の区別	8
(2)製剤の外観及び性状	8
(3)識別コード	8
(4)製剤の物性	8
(5)その他	9
2. 製剤の組成	9
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	9
(2)電解質等の濃度	9
(3)熱量	9
3. 添付溶解液の組成及び容量	9
4. 力価	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	10
7. 調製法及び溶解後の安定性	10
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10
9. 溶出性	11
10. 容器・包装	11
(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	11
(2)包装	12
(3)予備容量	12
(4)容器の材質	12
11. 別途提供される資材類	12
12. その他	12
V. 治療に関する項目	13
1. 効能又は効果	13
2. 効能又は効果に関連する注意	13
3. 用法及び用量	14
(1)用法及び用量の解説	14
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	15
4. 用法及び用量に関連する注意	15
5. 臨床成績	16
(1)臨床データパッケージ	16
(2)臨床薬理試験	18
(3)用量反応探索試験	18
(4)検証的試験	19
(5)患者・病態別試験	48
(6)治療的使用	48
(7)その他	55
VI. 薬効薬理に関する項目	57
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	57
2. 薬理作用	57
(1)作用部位・作用機序	57
(2)薬効を裏付ける試験成績	57
(3)作用発現時間・持続時間	58
VII. 薬物動態に関する項目	59
1. 血中濃度の推移	59
(1)治療上有効な血中濃度	59
(2)臨床試験で確認された血中濃度	59
(3)中毒域	61
(4)食事・併用薬の影響	61
2. 薬物速度論的パラメータ	61
(1)解析方法	61
(2)吸収速度定数	61
(3)消失速度定数	61
(4)クリアランス	61
(5)分布容積	61
(6)その他	61
3. 母集団(ポピュレーション)解析	62
(1)解析方法	62
(2)パラメータ変動要因	62
4. 吸収	62
5. 分布	62
(1)血液－脳関門通過性	62
(2)血液－胎盤関門通過性	62
(3)乳汁への移行性	62
(4)髄液への移行性	62
(5)その他の組織への移行性	62

(6)血漿蛋白結合率.....	63
6. 代謝.....	63
(1)代謝部位及び代謝経路.....	63
(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率.....	64
(3)初回通過効果の有無及びその割合.....	64
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	64
7. 排泄.....	64
8. トランスポーターに関する情報.....	64
9. 透析等による除去率.....	64
10. 特定の背景を有する患者.....	64
11. その他.....	64

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目65

1. 警告内容とその理由.....	65
2. 禁忌内容とその理由.....	65
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	65
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	65
5. 重要な基本的注意とその理由.....	66
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	68
(1)合併症・既往歴等のある患者.....	68
(2)腎機能障害患者.....	70
(3)肝機能障害患者.....	70
(4)生殖能を有する者.....	70
(5)妊婦.....	70
(6)授乳婦.....	70
(7)小児等.....	71
(8)高齢者.....	71
7. 相互作用.....	71
(1)併用禁忌とその理由.....	71
(2)併用注意とその理由.....	72
8. 副作用.....	73
(1)重大な副作用と初期症状.....	73
(2)その他の副作用.....	75
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	80
10. 過量投与.....	81
11. 適用上の注意.....	81
12. その他の注意.....	82
(1)臨床使用に基づく情報.....	82
(2)非臨床試験に基づく情報.....	82

IX. 非臨床試験に関する項目83

1. 薬理試験.....	83
(1)薬効薬理試験.....	83
(2)安全性薬理試験.....	83
(3)その他の薬理試験.....	83
2. 毒性試験.....	83
(1)単回投与毒性試験.....	83
(2)反復投与毒性試験.....	83
(3)遺伝毒性試験.....	85
(4)がん原性試験.....	85
(5)生殖発生毒性試験.....	85
(6)局所刺激性試験.....	85
(7)その他の特殊毒性.....	85

X. 管理的事項に関する項目 86

1. 規制区分.....	86
2. 有効期間.....	86
3. 包装状態での貯法.....	86
4. 取扱い上の注意.....	86
5. 患者向け資材.....	86
6. 同一成分・同効薬.....	86
7. 国際誕生年月日.....	87
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	87
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	87
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	87
11. 再審査期間.....	87
12. 投薬期間制限に関する情報.....	87
13. 各種コード.....	88
14. 保険給付上の注意.....	88

XI. 文献 89

1. 引用文献.....	89
2. その他の参考文献.....	89

XII. 参考資料 90

1. 主な外国での発売状況.....	90
2. 海外における臨床支援情報.....	91

XIII. 備考 96

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報.....	96
(1)粉碎.....	96
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....	96
2. その他の関連資料.....	97

略 語 集

略語	略語内容
ACQ-IA	喘息コントロールに関する質問票 (Asthma control questionnaire - Interviewer administrated)
AQLQ	喘息患者の QOL に関する調査票
ANCOVA	共分散分析 (Analysis of covariance)
AUC ₀₋₁₂	時間0から12時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
cAMP	環状アデノシンーリン酸
C _{max}	最高血漿中薬物濃度
DPI	ドライパウダー定量吸入剤 (器)
ED ₅₀	50%反应用量
ePEF	夕のピークフロー (Evening peak expiratory flow rate)
FAS	最大の解析対象集団 (Full analysis set)
FEV ₁	1 秒量
FEV ₁ %	1 秒率
%FEV ₁	FEV ₁ の正常予測値に対する割合
FM	ホルモテロールフマル酸塩水和物
FVC	努力肺活量
FP	フルチカゾンプロピオン酸エステル
GRE	グルココルチコイド応答配列
ICS	吸入ステロイド薬
IC ₅₀	50%抑制濃度
K _{e1}	消失速度定数
LABA	長時間作用性 β_2 刺激薬
mPEF	朝のピークフロー (Morning peak expiratory flow rate)
PEF	ピークフロー (Peak expiratory flow rate)
pMDI	加圧噴霧式定量吸入剤 (器)
PPS	治験実施計画書に適合した対象集団 (Per protocol set)
SABA	短時間作用性 β_2 刺激薬
SFC	フルチカゾンプロピオン酸エステル/サルメテロールキシナホ酸塩配合 (吸入) 剤
t _{1/2}	消失半減期
t _{max}	最高血漿中濃度到達時間
サルブタモール	サルブタモール硫酸塩
フルチカゾン製剤	フルチカゾンプロピオン酸エステルエアゾール (吸入剤)
フルチカゾン/サルメテロール配合剤	フルチカゾンプロピオン酸エステル/サルメテロールキシナホ酸塩配合 (吸入) 剤

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フルティフォーム®「Flutiform®」は、英国 SkyePharma 社（現 Vectura 社）により創製された気管支喘息治療薬で、吸入ステロイド薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステルと長時間作用性 β_2 刺激薬であるホルモテロールフマル酸塩水和物の 2 つの有効成分を配合した加圧噴霧式定量吸入器（pressurized metered dose inhaler：pMDI）の製剤で、吸気不足等によりドライパウダー吸入器（DPI）の使用が困難な患者でも使用することができる。

本剤は、フルチカゾンプロピオン酸エステルによる抗炎症作用とホルモテロールフマル酸塩水和物による長時間持続性の気管支拡張作用を合わせ持つことから、気管支喘息の長期管理薬として良好な喘息コントロール効果が期待される。また本剤 1 剤で、気管支喘息の病態である慢性の気道炎症と可逆性の気道狭窄に対して、薬物治療が可能となることからアドヒアランスの向上が期待され、気管支喘息患者に新たな治療薬の選択肢を提供することが可能と考えられる。

本邦においては、杏林製薬株式会社により臨床開発が進められ、2012 年 9 月に承認申請を行い、本剤の品質及び気管支喘息に対する有効性と安全性が審査され、2013 年 9 月にフルティフォーム®50 エアゾール 56 吸入用及び 120 吸入用、フルティフォーム®125 エアゾール 56 吸入用及び 120 吸入用が承認された。

小児気管支喘息における治療選択肢を増やすことを目的として小児気管支喘息患者を対象とした臨床試験を実施し、2020 年 6 月に小児に対する適応の承認を取得した。

3,543 例の使用成績調査及び 1,386 例の特性使用成績調査（長期使用に関する調査）を実施し、令和元年（2019 年）12 月 17 日に再審査申請を行った結果、令和 2 年（2020 年）12 月 9 日付通知より、薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

1. 炎症を抑えるフルチカゾンプロピオン酸エステル（*in vitro*）と、気管支を広げるホルモテロールフマル酸塩水和物（*in vitro*）を同時に吸入できる。
（「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績」及び「IV. 1. (2)製剤の外観及び性状」の項参照）
2. 成人において、朝のピークフロー値が吸入開始翌日より増加し（初回吸入前 395.34L/min、吸入開始翌日 408.11L/min）、治療期間（1 年）を通して朝のピークフロー値の改善は維持された。
（「V. 5. (4)検証的試験」の項参照）
3. 成人において、症状に応じて用量の変更が可能である。
（「V. 3. (1)用法及び用量の解説」の項参照）
4. 小児において、朝のピークフロー値のベースラインからの変化量は治療期間（24 週）を通して経時的に増加し、24 週時の変化量は 21.39L/min であった。
（「V. 5. (4)検証的試験」の項参照）
5. 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、重篤な血清カリウム値低下、肺炎（0.42%）が報告されている。
（「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

I. 概要に関する項目

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用型吸入 β_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、保護者又はそれに代わる適切な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

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 $50\mu\text{g}$ 及びホルモテロールフマル酸塩水和物として $5\mu\text{g}$ ）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 $125\mu\text{g}$ 及びホルモテロールフマル酸塩水和物として $5\mu\text{g}$ ）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 $50\mu\text{g}$ 及びホルモテロールフマル酸塩水和物として $5\mu\text{g}$ ）を1回2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。

3. 製品の製剤学的特性

1. 吸入エアゾール製剤（pMDI：加圧噴霧式定量吸入器）である。
（「IV. 1. (2)製剤の外観及び性状」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I. 6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2021年10月20日時点)

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

〈成人〉

該当しない

〈小児〉

フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用、同 50 エアゾール 120 吸入用
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(「I. 6. RMP の概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

提出年月：2021 年 6 月

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 		
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動
医薬品安全性監視計画の概要		リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動		通常のリスク最小化活動
追加の医薬品安全性監視活動		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
有効性に関する調査・試験の計画の概要		
<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 		

(2021 年 10 月 20 日時点)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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
 フルティフォーム®125 エアゾール 56 吸入用
 フルティフォーム®125 エアゾール 120 吸入用

(2) 洋名

Flutiform® 50 Aerosol 56 puffs
 Flutiform® 50 Aerosol 120 puffs
 Flutiform® 125 Aerosol 56 puffs
 Flutiform® 125 Aerosol 120 puffs

(3) 名称の由来

Flutiform (フルティフォーム) : Fluticasone (フルチカゾン) + Formoterol (ホルモテロール) から命名された。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

フルチカゾンプロピオン酸エステル (JAN)
 ホルモテロールフマル酸塩水和物 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

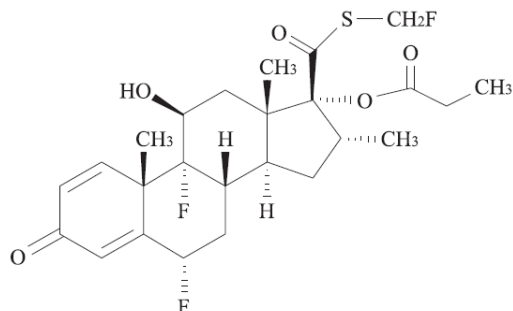
Fluticasone Propionate (JAN)、fluticasone (INN)
 Formoterol Fumarate Hydrate (JAN)、formoterol (INN)

(3) ステム (stem)

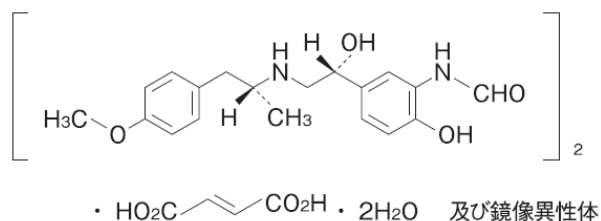
フルチカゾンプロピオン酸エステル : 該当しない
 ホルモテロールフマル酸塩水和物 : フェネチルアミン誘導体の気管支拡張薬 : -terol

3. 構造式又は示性式

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



II. 名称に関する項目

4. 分子式及び分子量

	分子式	分子量
フルチカゾンプロピオン酸エステル	$C_{25}H_{31}F_3O_5S$	500.57
ホルモテロールフマル酸塩水和物	$(C_{19}H_{24}N_2O_4)_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 2H_2O$	840.91

5. 化学名(命名法)又は本質

フルチカゾンプロピオン酸エステル

S-Fluoromethyl 6 α , 9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrost-1, 4-diene-17 β -carbothioate (IUPAC)

ホルモテロールフマル酸塩水和物

N-(2-Hydroxy-5-((1*RS*)-1-hydroxy-2-[(1*RS*)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethylamino]ethyl)phenyl)formamide hemifumarate monohydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

コード番号

〈成人〉

KRP-108

〈小児〉

KRP-108P

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

フルチカゾンプロピオン酸エステル

本品は白色又はほとんど白色の粉末である。

ホルモテロールフマル酸塩水和物

本品は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

フルチカゾンプロピオン酸エステル

N, N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトン又はジクロロメタンにやや溶けにくく、エタノール(96%)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

ホルモテロールフマル酸塩水和物

酢酸(100)に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール(95)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

フルチカゾンプロピオン酸エステル

吸湿性なし

ホルモテロールフマル酸塩水和物

吸湿性なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

フルチカゾンプロピオン酸エステル

融点：272～273℃

ホルモテロールフマル酸塩水和物

融点：約138℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

フルチカゾンプロピオン酸エステル

該当資料なし

ホルモテロールフマル酸塩水和物

$pK_{a1} = 7.9$ 及び $pK_{a2} = 9.2$

(6) 分配係数

フルチカゾンプロピオン酸エステル

$\text{Log } P = 4.6$ (pH 7.0)

ホルモテロールフマル酸塩水和物

$\text{Log } P = 0.4$ (pH 7.4)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(7) その他の主な示性値

1) 比旋光度

フルチカゾンプロピオン酸エステル

$$[\alpha]_D^{20} = +32 \sim +36^\circ \text{ (脱 waters 物及び脱溶媒物換算、100mg、ジクロロメタン、20mL、100mm)}$$

ホルモテロールフマル酸塩水和物

$$[\alpha]_D^{20} = -0.10 \sim +0.10^\circ \text{ (0.25g、メタノール、25mL、100mm)}$$

2) pH

フルチカゾンプロピオン酸エステル

該当資料なし

ホルモテロールフマル酸塩水和物

本品 20mg を水 20mL に溶かした液の pH は 5.5～6.5 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

フルチカゾンプロピオン酸エステル

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C60%RH	ポリエチレン容器	48 箇月	変化なし
加速試験	40°C75%RH	ポリエチレン容器	6 箇月	変化なし

測定項目：性状、純度試験（類縁物質）、水分、定量

ホルモテロールフマル酸塩水和物

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C60%RH	高密度ポリエチレン (HDPE) 製の瓶+黒色 低密度ポリエチレン 製袋+ペーパードラム	60 箇月	変化なし
加速試験	40°C75%RH	同上	6 箇月	変化なし

測定項目：性状、純度試験（溶状、類縁物質）、水分、定量、粒度分布

3. 有効成分の確認試験法、定量法

1) 確認試験法

フルチカゾンプロピオン酸エステル

赤外吸収スペクトル測定法（ペースト法）

液体クロマトグラフィー

ホルモテロールフマル酸塩水和物

日局「ホルモテロールフマル酸塩水和物」による。

2) 定量法

フルチカゾンプロピオン酸エステル

液体クロマトグラフィー

ホルモテロールフマル酸塩水和物

日局「ホルモテロールフマル酸塩水和物」による。

IV. 製剤に関する項目

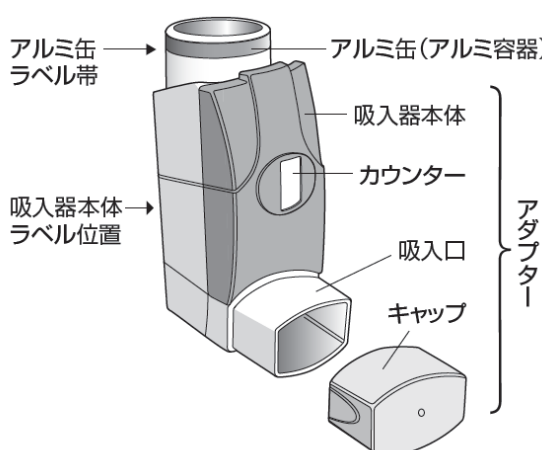
1. 剤形

(1) 剤形の区別

用時作動により一定量（1回噴霧中に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を50 μ g/5 μ g又は125 μ g/5 μ g）の薬液が噴霧される吸入エアゾール剤である。

販売名	吸入器本体ラベルの表記	吸入器本体ラベル文字の色 アルミ缶ラベル帯の色
フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用	50 μ g 56 吸入	水色
フルティフォーム 50 エアゾール 120 吸入用	50 μ g 120 吸入	水色
フルティフォーム 125 エアゾール 56 吸入用	125 μ g 56 吸入	ピンク
フルティフォーム 125 エアゾール 120 吸入用	125 μ g 120 吸入	ピンク

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	フルティフォーム	
	50 エアゾール 56 吸入用/120 吸入用	125 エアゾール 56 吸入用/120 吸入用
有効成分	フルチカゾンプロピオン酸エステル	
	1回噴霧量*中 50 μ g	1回噴霧量*中 125 μ g
有効成分	ホルモテロールフマル酸塩水和物	
	1回噴霧量*中 5 μ g	1回噴霧量*中 5 μ g
外観		
剤形・性状	用時作動により一定量の薬液が噴霧される吸入エアゾール剤である。	

※：容器内で量り取られる量

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

アルミ容器の中に懸濁液が充填されており、噴霧時フルティフォームは吸気流速 28.3L/分及び 60.0L/分相当の陰圧下において、5 μ m未満の粒子が含まれている割合が約 40%である¹⁾。

IV. 製剤に関する項目

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	フルティフォーム	
	50 エアゾール 56 吸入用/120 吸入用	125 エアゾール 56 吸入用/120 吸入用
含量(力価) (1回の噴霧による 送達量)	フルチカゾンプロピオン酸エステル	
	46 μ g	115 μ g
	ホルモテロールフマル酸塩水和物	
4.5 μ g	4.5 μ g	
添加剤	クロモグリク酸ナトリウム 無水エタノール 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン (HFA227)	

[解説]

クロモグリク酸ナトリウムの添加量は、薬効を示さない用量である。

また、無水エタノールがごく微量含まれているため、アルコールに過敏な場合には医師又は薬剤師に申し出るよう患者、保護者又はそれに代わる適切な者に説明することが望ましい。

なお、本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者には、禁忌である。

<参考>

英国 SPC (Flutiform®) の記載 (2018年10月26日改訂)

4.4 Special warnings and precautions for use (抜粋)

Patients should be advised that Flutiform inhaler contains a very small amount of ethanol (approximately 1.00 mg per actuation); however this amount of ethanol is negligible and does not pose a risk to patients. (2021年10月20日時点)

(「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」、「X II. 1. 主な外国での発売状況」及び「X III. 2. 2) 患者向け資料」の項参照)

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

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フマル酸塩水和物のそれぞれの製造工程における中間体、副生成物、分解物及びフルティフォーム製剤中の分解生成物であるホルモテロール-エタノール付加体の混在が予想される。

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

表 フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用及び 120 吸入用

試験	保存条件		保存形態	保存期間	バルブの向き	結果
	温度	湿度				
長期保存試験	25℃	60%RH	アルミラミネート袋包装	24 箇月	上向き	変化なし
					下向き	変化なし
加速試験	40℃	75%RH	アルミラミネート袋包装	6 箇月	上向き	変化なし
					下向き	変化なし
苛酷試験	温度	50℃	アルミラミネート袋包装	1 箇月	上向き	変化なし
	光	本剤は光を通さないアルミ容器に充填された製剤であることから、実施していない				

測定項目：性状、純度試験（類縁物質）、送達量均一性試験、微粒子量試験、定量法等
 苛酷試験は 56 吸入用製剤のみ実施

表 フルティフォーム 125 エアゾール 56 吸入用及び 120 吸入用

試験	保存条件		保存形態	保存期間	バルブの向き	結果
	温度	湿度				
長期保存試験	25℃	60%RH	アルミラミネート袋包装	24 箇月	上向き	変化なし
					下向き	変化なし
加速試験	40℃	75%RH	アルミラミネート袋包装	6 箇月	上向き	変化なし
					下向き	変化なし
苛酷試験	温度	50℃	アルミラミネート袋包装	1 箇月	上向き	変化なし
	光	本剤は光を通さないアルミ容器に充填された製剤であることから、実施していない				

測定項目：性状、純度試験（類縁物質）、送達量均一性試験、微粒子量試験、定量法等
 苛酷試験は 56 吸入用製剤のみ実施

〈参考〉

アルミラミネート袋開封後の安定性

フルティフォーム 50 エアゾール 120 吸入用及びフルティフォーム 125 エアゾール 120 吸入用を、長期保存試験条件で 0、6、12 又は 24 箇月間保存した後に、アルミラミネート袋から取り出し、さらに 30℃/65%RH で 3 箇月間保存した。その結果、理化学及び製剤学的特性に大きな変化を認めなかった。

注：アルミラミネート袋は、製剤の保護のために使用しており、防湿のためではない。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

1) フルティフォームの構造

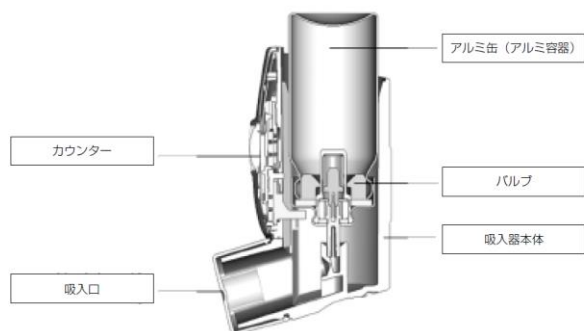


図 フルティフォームの内部構成の概略図



図 アダプターの分解組立て図

2) フルティフォームのカウンター表示

56吸入用

カウンターは、56・45・35・30・25・20・15・10・5・0と表示される。なお、初めて噴霧する場合、4回空噴霧するとカウンターの表示が「56」になる。

120吸入用

カウンターは、120・110・100・90・80・70・60・55・50・45・40・35・30・25・20・15・10・5・0と表示される。なお、初めて噴霧する場合、4回空噴霧するとカウンターの表示が「120」になる。

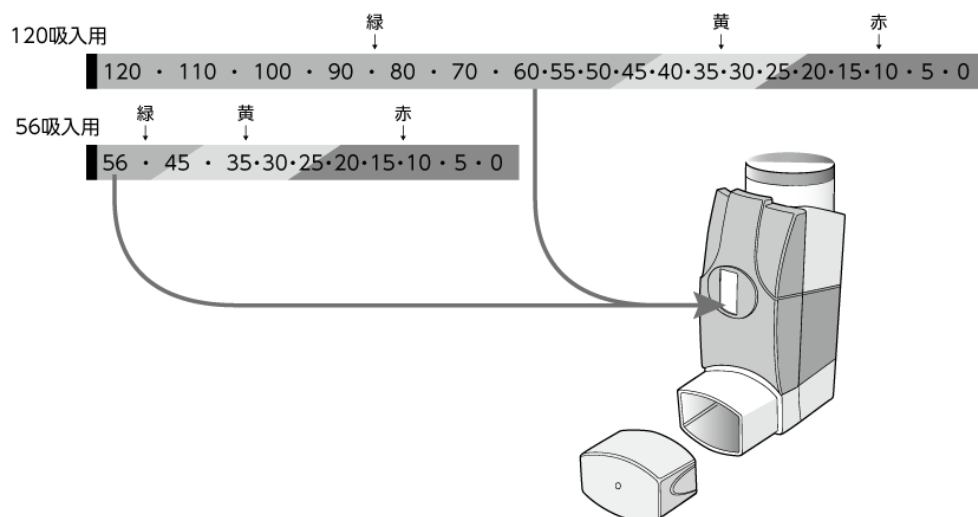


図 カウンター表示

IV. 製剤に関する項目

(2) 包装

- (フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用) 吸入器 : 1 個
- (フルティフォーム 50 エアゾール 120 吸入用) 吸入器 : 1 個
- (フルティフォーム 125 エアゾール 56 吸入用) 吸入器 : 1 個
- (フルティフォーム 125 エアゾール 120 吸入用) 吸入器 : 1 個

吸入器はアルミラミネート袋に個包装され、保存袋 1 枚と患者指導箋 1 部と共に紙箱に同梱されている。

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

- アルミ容器 : アルミニウム、ステンレススチール、ポリブチレンテレフタレート、ポリクロロブレン、高密度ポリエチレン
- アダプター : ポリプロピレン、アクリロニトリル ブタジエンスチレン (ABS) 樹脂、ポリオキシメチレン (POM)、ポリメチルメタクリレート (PMMA)
- アルミラミネート袋 : ポリエステルアルミニウム、ポリエチレンラミネート

廃棄に関して注意すべき情報

(「X. 4. 取扱い上の注意」の項参照)

11. 別途提供される資材類

アルミ容器 (アルミ缶) を押しやすくするための補助器具「フルプッシュ」を用意している。

注意 : 「フルプッシュ」は、本剤専用で、医薬品ではない。

請求先 : 弊社担当 MR、くすり情報センター (TEL 0120-409341)

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

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)

[解説]

〈成人〉

フルティフォームは、ICSであるフルチカゾンプロピオン酸エステルとLABAであるホルモテロールフマル酸塩水和物の2つの有効成分を配合した、加圧噴霧式定量吸入器(pMDI)を用いた吸入剤である。

フルチカゾン第II相治療学的同等性試験(KRP108-A202)にて、フルティフォームと同一吸入器を用いたフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤の有効性及び安全性がフルチカゾンプロピオン酸エステルエアゾールと同様であることを確認したところ、両群の治療学的同等性は検証されなかったが、有効性の差異は大きなものではないことが示唆された。また、安全性にも問題はなかった。

一方、ホルモテロール第II相用量設定試験(KRP108-A201)にて、フルティフォームと同一吸入器を用いたホルモテロールフマル酸塩水和物製剤の臨床推奨用量を検討したところ、すべてのホルモテロール投与群(5、10、20 μ g 1日2回)でプラセボ群に対して有意な改善効果が認められた。また、有害事象及び副作用の発現率は、ホルモテロール群とプラセボ群で同程度であった。

国内第III相単盲検比較試験(成人：KRP108-A301)及び国内第III相長期投与試験(成人：KRP108-A302)にて、フルティフォームの有効性と安全性が確認された。

以上より、フルティフォームは日本人気管支喘息患者に対して臨床的な有効性及び安全性に問題ないと判断した。

〈小児〉

小児気管支喘息の治療は、成人と同様に気道炎症に対する抗炎症治療を中心とした長期管理が推奨されており、ICSが基本治療となる。ICSとLABAの配合剤は、ICSでコントロール状態が良好にならない場合に使用が推奨されており、本邦ではフルチカゾンプロピオン酸エステル/サルメテロールキシナホ酸塩配合剤(以下、フルチカゾン/サルメテロール配合剤)が成人に加えて小児に対しても「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)」の効能・効果で承認されている(小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2017)^{参考文献 1)}。フルティフォームの小児気管支喘息患者に対する有効性及び安全性は、国内での第III相比較試験(KRP108P-A301)及び長期投与試験(KRP108P-A302)と、海外での第III相比較試験(FLT3506及びFLT3502 Core)及び長期投与試験(FLT3502 Extension phase)により評価した。その結果、フルティフォームのフルチカゾン製剤に対する優越性、フルチカゾン/サルメテロール配合剤に対する非劣性及びフルティフォーム長期投与時の有効性が確認された。また、フルティフォームの安全性はフルチカゾン製剤及びフルチカゾン/サルメテロール配合剤と比較して大きな違いを示さず、フルティフォームの長期投与時も安全性に問題は認められなかった。

以上より、小児に対する効能・効果を成人と同一にした。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 患者、保護者又はそれに代わる適切な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。

[解説]

本剤は発現した発作を速やかに軽減する薬剤ではない。

このため、発作発現時には、本剤は使用せず、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤等を使用するよう、患者、保護者又はそれに代わる適切な者に対して指導すること。

なお、急性増悪時の発作治療薬として用いられる薬剤は、主として短時間作動型吸入 β_2 刺激剤、テオフィリン、全身性ステロイド剤である。

V. 治療に関する項目

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。

[解説]

本剤は喘息発作が起きていない、症状が比較的安定な状態のときに投与開始すること。

なお、吸入ステロイド剤と長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の配合剤の使用が推奨される患者の状態については、学会のガイドライン等、最新の情報を参照すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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 $50\mu\text{g}$ 及びホルモテロールフマル酸塩水和物として $5\mu\text{g}$ ）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 $125\mu\text{g}$ 及びホルモテロールフマル酸塩水和物として $5\mu\text{g}$ ）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 $50\mu\text{g}$ 及びホルモテロールフマル酸塩水和物として $5\mu\text{g}$ ）を1回2吸入、1日2回投与する。

[解説]

〈成人〉

	低用量	中用量 症状に応じて 高用量		
	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		
朝	2吸入	2吸入	3吸入	4吸入
夜	2吸入	2吸入	3吸入	4吸入
1回噴霧量	FP $50\mu\text{g}$ /FM $5\mu\text{g}$	FP $125\mu\text{g}$ /FM $5\mu\text{g}$		
1回投与量	FP $100\mu\text{g}$ /FM $10\mu\text{g}$	FP $250\mu\text{g}$ /FM $10\mu\text{g}$	FP $375\mu\text{g}$ /FM $15\mu\text{g}$	FP $500\mu\text{g}$ /FM $20\mu\text{g}$
1日量	FP $200\mu\text{g}$ /FM $20\mu\text{g}$	FP $500\mu\text{g}$ /FM $20\mu\text{g}$	FP $750\mu\text{g}$ /FM $30\mu\text{g}$	FP $1000\mu\text{g}$ /FM $40\mu\text{g}$

FP：フルチカゾンプロピオン酸エステル

FM：ホルモテロールフマル酸塩水和物

〈小児〉

	フルティフォーム 50 エアゾール
朝	2吸入
夜	2吸入
1回噴霧量	FP $50\mu\text{g}$ /FM $5\mu\text{g}$
1回投与量	FP $100\mu\text{g}$ /FM $10\mu\text{g}$
1日量	FP $200\mu\text{g}$ /FM $20\mu\text{g}$

FP：フルチカゾンプロピオン酸エステル

FM：ホルモテロールフマル酸塩水和物

V. 治療に関する項目

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈成人〉

国内第Ⅲ相単盲検比較試験 (KRP108-A301) において、通常用量と設定された本剤 (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) 50/5 μ g の 1 回 2 吸入、1 日 2 回投与 (1 日量として 200/20 μ g) において既存フルチカゾンプロピオン酸エステル 50 μ g の 1 回 2 吸入、1 日 2 回投与 (1 日量として 200 μ g) に対する優越性が検証されたこと、また、国内第Ⅲ相長期投与試験 (KRP108-A302) 等において、本剤 125/5 μ g の 1 回 4 吸入、1 日 2 回投与 (1 日量として 1000/40 μ g) までの増量効果を期待し得る成績が得られていること、本剤 125/5 μ g の 1 回 4 吸入、1 日 2 回投与 (1 日量として 1000/40 μ g) までの安全性に大きな問題は示唆されていないと考えること等から、本剤の用法・用量について、「通常用量を 50/5 μ g を 1 回 2 吸入、1 日 2 回投与 (1 日量として 200/20 μ g) とし、症状に応じて 125/5 μ g を 1 回 4 吸入、1 日 2 回投与 (1 日量として 1000/40 μ g) まで増量可能」と設定した。

〈小児〉

フルティフォームの日本人小児気管支喘息患者での用法・用量は、国内試験 (成人) 及び海外試験 (成人及び小児) の各年齢区分での有効性及び薬物動態の比較により、海外と同じ申請用法・用量である 1 回 2 吸入 (100/10 μ g/回)、1 日 2 回投与を選択した。この用法・用量でフルティフォームの小児気管支喘息患者に対する有効性及び安全性を確認した結果、海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 (FLT3506) において、本剤 (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 50/5 μ g) の 1 回 2 吸入、1 日 2 回投与は、フルチカゾンプロピオン酸エステル単剤に対する優越性が検証されるとともに、海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 (FLT3506) 及び海外第Ⅲ相非盲検比較試験 (FLT3502 core) においてフルチカゾンプロピオン酸エステル/サルメテロールキシナホ酸塩配合剤 50/25 μ g の 1 回 2 吸入、1 日 2 回投与に対して非劣性を示し、主要評価項目以外の有効性評価項目についてもフルチカゾンプロピオン酸エステル/サルメテロールキシナホ酸塩配合剤と同程度の改善を示した。また、国内第Ⅲ相非盲検クロスオーバー比較試験 (KRP108P-A301) においても、海外第Ⅲ相試験と矛盾する成績は得られなかった。一方、安全性プロファイルについては、小児適応承認時で新たな懸念は示唆されていない。

以上より、小児に対する本剤の用法・用量を「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。」と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

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。

[解説]

「喘息予防・管理ガイドライン 2018」^{参考文献 2)} では、薬剤による喘息症状のコントロールが 3~6 カ月維持できた場合、良好なコントロールを維持できる最低限のステップと薬剤用量を確立する目的で治療のステップダウンを推奨している。

必要量以上の吸入ステロイド剤を漫然と使用した場合、副腎皮質系機能抑制等の副作用発現をまねくおそれがある。

症状の緩解が認められた場合、症状に応じ本剤の投与量を必要最小量に減量すること (高用量製剤に変更した成人のみ)。また、緩解の状態に応じ、低用量の吸入ステロイド剤単剤への切り替えも考慮すること。

ステロイド剤の減量、切り替えについては「喘息予防・管理ガイドライン 2018」^{参考文献 2)} 等を参考とすること。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

(成人)

1) 評価資料

Phase	試験番号	対象	症例数	主要目的	試験デザイン
ホルモテロールフマル酸塩水和物					
ホルモテロール 第Ⅱ相 用量設定試験	KRP108-A201	日本人 成人気管支喘息患者	458 例	有効性 安全性 薬物動態	盲検無作為化 プラセボ対照 並行群間比較試験
フルチカゾンプロピオン酸エステル					
フルチカゾン 第Ⅱ相治療学的 同等性試験	KRP108-A202	日本人 成人気管支喘息患者	431 例	有効性 安全性	単盲検無作為化 実薬対照 並行群間比較試験
フルティフォーム					
第Ⅰ相試験	KRP108-A101	日本人健康成人	24 例	薬物動態 安全性	非盲検非対照試験
国内第Ⅲ相 単盲検比較試験	KRP108-A301	日本人 成人気管支喘息患者	455 例	有効性 安全性	単盲検無作為化 実薬対照並行群間比較試験
国内第Ⅲ相 長期投与試験	KRP108-A302	日本人 成人気管支喘息患者	244 例	安全性 有効性	非盲検非対照試験

2) 参考資料

Phase	試験番号	対象	症例数	主要目的	試験デザイン
第Ⅰ相	AG2028-C101	外国人 健康成人	24 例	薬物動態薬力学 安全性	非盲検無作為化 実薬対照クロスオーバー
	SKY2028-1-002	外国人 健康成人	50 例	薬物動態 安全性	非盲検無作為化 実薬対照並行群間
	SKY2028-1-004	外国人 健康成人	36 例	薬物動態 安全性	非盲検無作為化 実薬対照並行群間
	SKY2028-1-003	外国人 気管支喘息患者	171 例	薬力学 安全性	二重盲検無作為化 実薬対照プラセボ対照 並行群間
	FLT1501	外国人 健康成人	48 例	薬力学 安全性 薬物動態	非盲検無作為化 実薬対照並行群間
	FLT1503	外国人 健康成人	30 例	薬物動態 安全性	非盲検無作為化 クロスオーバー
	FLT2502	外国人 気管支喘息患者	65 例	薬物動態 安全性	非盲検非対照並行群間
第Ⅱ相	SKYE2201C/ 8722/01	外国人 気管支喘息患者	45 例	薬物動態 有効性 安全性	二重盲検無作為化 実薬対照プラセボ対照 クロスオーバー
	SKY2028-2-001	外国人 気管支喘息患者	64 例	薬物動態 有効性 安全性	二重盲検無作為化 実薬対照プラセボ対照 クロスオーバー
	SKY2028-2-002	外国人 気管支喘息患者	42 例	有効性 安全性	二重盲検無作為化 プラセボ対照クロスオーバー
第Ⅲ相	SKY2028-3-001	外国人 気管支喘息患者	475 例	有効性 安全性	二重盲検無作為化 実薬対照プラセボ対照 並行群間
	SKY2028-3-002	外国人 気管支喘息患者	357 例	有効性 安全性	二重盲検無作為化 実薬対照並行群間
	SKY2028-3-004	外国人 気管支喘息患者	557 例	有効性 安全性	二重盲検無作為化 実薬対照プラセボ対照 並行群間
	SKY2028-3-005	外国人 気管支喘息患者	438 例	有効性 安全性	二重盲検無作為化 実薬対照並行群間

V. 治療に関する項目

Phase	試験番号	対象	症例数	主要目的	試験デザイン
第Ⅲ相	FLT3501	外国人 気管支喘息患者	202 例	有効性 安全性	非盲検無作為化 実薬対照並行群間
	FLT3503	外国人 気管支喘息患者	1077 例	有効性 安全性	二重盲検無作為化 実薬対照並行群間
	FLT3505	外国人 気管支喘息患者	210 例	有効性 安全性	非盲検無作為化 実薬対照並行群間
	FLT3507	外国人 気管支喘息患者	279 例	有効性 安全性	二重盲検無作為化 実薬対照並行群間
	SKY2028-3-003	外国人 気管支喘息患者	472 例	安全性 有効性	非盲検非対照並行群間
	SKY2028-3-006	外国人 気管支喘息患者	280 例	安全性 有効性	非盲検非対照

〈小児〉

1) 評価資料

試験名 試験番号	対象	症例数	主要目的	試験デザイン
国内第Ⅲ相非盲検 クロスオーバー 比較試験 (小児) KRP108P-A301	日本人 小児気管支喘息患者 (5 歳以上 16 歳未満)	88 例	治療期 mPEF 値のベースラインからの 変化量を指標として、フルティフォーム 100/10 μg/回投与のフルチカゾン/ サルメテロール配合剤*1 100/50 μg/ 回投与に対する非劣性を検討する。	多施設共同 無作為化 非盲検 実薬対照 クロスオーバー
海外第Ⅲ相 非盲検比較試験 (小児) FLT3502 core	外国人 小児気管支喘息患者 (4 歳以上 12 歳以下)	211 例	平均 FEV ₁ 値を指標として、フルティ フォーム 100/10 μg/回投与のフルチ カゾン/サルメテロール配合剤*1 100/50 μg/回投与に対する非劣性を 示す。	多施設共同 無作為化 非盲検 実薬対照 並行群間
海外第Ⅲ相 二重盲検比較試験 (小児) FLT3506	外国人 小児気管支喘息患者 (5 歳以上 12 歳未満)	512 例	フルティフォーム 100/10 μg/回 1 日 2 回投与のフルチカゾンプロピオン酸 エステル 100 μg/回 1 日 2 回投与に対 する優越性を示す。	多施設共同 無作為化 二重盲検 実薬対照 並行群間
国内第Ⅲ相 長期投与試験 (小児) KRP108P-A302	日本人 小児気管支喘息患者 (5 歳以上 16 歳未満)	53 例	小児気管支喘息患者にフルティフォ ームを 24 週間投与したときの安全性 及び有効性を検討する。	多施設共同 非盲検 非対照
海外第Ⅲ相 長期投与試験 (小児) FLT3502 Extension phase*2	外国人 小児気管支喘息患者 (4 歳以上 12 歳以下)	208 例*3	小児気管支喘息患者にフルティフォ ームを長期間 (24 週間) 投与した際の 安全性データを収集する。	多施設共同 非盲検 非対照

*1: フルチカゾンプロピオン酸エステル/サルメテロールキシナホ酸塩配合吸入剤

*2: FLT3502 Core からの延長試験

*3: Extension phase 移行被験者として

2) 参考資料

Phase	試験番号	対象	症例数	主要目的	試験デザイン
第Ⅱ相	FLT2504	外国人 小児気管支喘息患者 (5 歳以上 12 歳未満)	48 例	平均下肢成長率 (LLGR) に基づき、フル ティフォーム 100/10 μg/回投与のフル チカゾンプロピオン酸エステル 100 μg/回投与に対する非劣性を確認 する。	単施設 無作為化 単盲検 実薬対照 陽性対照 クロスオーバー
第Ⅰ相	FLT1502	外国人 健康成人又は 成人気管支喘息患者	27 例	二次元ガンマシンチグラフィーによ り、フルティフォーム 500/20 μg 単回 投与時の健康被験者及び気管支喘息患 者への肺沈着を評価する。	単施設 非対照 非盲検
第Ⅱ相	FLT2503	外国人 成人気管支喘息患者	62 例	アデノシン 5' - リン酸 (AMP) 負荷に よる気道過敏反応に対する、高用量 (500/20 μg/回) 及び低用量 (100/10 μg/回) フルティフォームの作 用を比較し、用量反応関係を示す。	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー (不完全ブロック)

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験

該当資料なし

2) 反復投与試験

〈成人〉

(KRP108-A101)

健康成人 24 例に対して、フルティフォーム 50 エアゾール 1 回 2 吸入（フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μ g/ホルモテロールフマル酸塩水和物 10 μ g）及びフルティフォーム 125 エアゾール 1 回 4 吸入（フルチカゾンプロピオン酸エステル 500 μ g/ホルモテロールフマル酸塩水和物 20 μ g）の 1 日 2 回 7 日間反復投与の忍容性を検討した。

フルティフォーム 50 エアゾール 1 回 2 吸入投与群で発現した副作用はなかった。フルティフォーム 125 エアゾール 1 回 4 吸入投与群で 12 例中 2 例（16.7%）4 件の副作用が発現したが、重症度はいずれも軽度であった。重篤な副作用は認められなかった²⁾。

〈小児〉

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

配合剤における該当資料なし

〈成人〉

①ホルモテロール第Ⅱ相用量設定試験

(KRP108-A201)

成人気管支喘息患者 458 例にホルモテロールフマル酸塩水和物*5、10、20 μ g 又はプラセボを 1 日 2 回、4 週間投与した結果、FEV₁ や PEF などの呼吸機能に関する評価項目において、ホルモテロールフマル酸塩水和物はプラセボに対して有意な改善を認め、10 μ g 1 日 2 回投与で高い効果が示され、必要に応じて 20 μ g 1 日 2 回まで増量する意義が示された。また、ホルモテロールフマル酸塩水和物 5 μ g 製剤を 5~20 μ g/回の用量で 1 日 2 回吸入投与したときの忍容性は良好であった。重篤な副作用は、ホルモテロールフマル酸塩水和物 5 μ g 吸入投与群で肺炎 1 例 1 件であったが、入院加療等により回復した³⁾。

*フルティフォームと同一吸入器を用いたホルモテロールフマル酸塩水和物の吸入剤

6. 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。

②フルチカゾン第Ⅱ相治療学的同等性試験

(KRP108-A202)

成人気管支喘息患者 431 例にフルチカゾンプロピオン酸エステル*100 μ g 又はフルチカゾンプロピオン酸エステルエアゾール 100 μ g を 1 日 2 回、4 週間投与した結果、フルチカゾンプロピオン酸エステルとフルチカゾンプロピオン酸エステルエアゾールの治療学的同等性は検証されなかったが、有効性の差異は大きなものではないことが示唆された。また、フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μ g の忍容性は良好であった。重篤な副作用は認められなかった⁴⁾。

*フルティフォームと同一吸入器を用いたフルチカゾンプロピオン酸エステルの吸入剤

〈小児〉

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

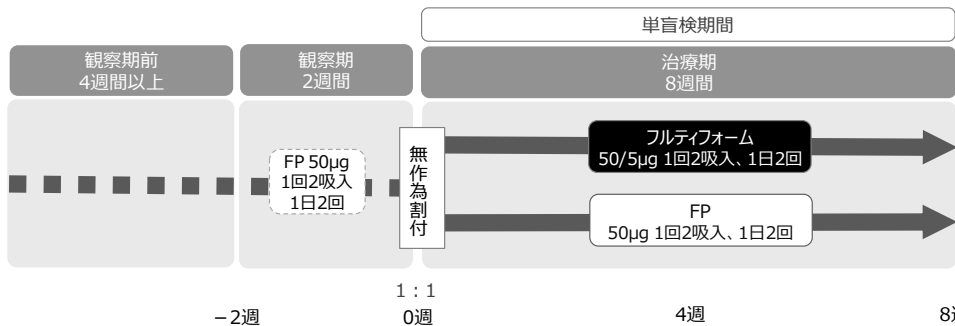
1) 有効性検証試験

(成人)

国内第Ⅲ相単盲検比較試験 (成人)

(KRP108-A301)

成人気管支喘息患者を対象として、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 50 μ g/ホルモテロールフマル酸塩水和物 5 μ g) 1回2吸入 1日2回投与の有効性及び安全性をフルチカゾン製剤 (フルチカゾンプロピオン酸エステル 50 μ g) 1回2吸入 1日2回投与との比較により検討した⁵⁾。

試験デザイン	多施設共同無作為化単盲検実薬対照並行群間比較試験
対象	成人気管支喘息患者 455 例
主な登録基準	<ol style="list-style-type: none"> (1) 16 歳以上の気管支喘息患者 (2) 気管支喘息と診断されてから 24 週間以上経過している (3) 4 週間以上前から ICS (ブデソニドは 800 μg/日以下、その他の薬剤は 400 μg/日以下) を継続して使用している (4) 以下のいずれかを満たす <ol style="list-style-type: none"> 1) %FEV₁ (1 秒量の予測値に対する割合) が 50%以上 85%未満である 2) %FEV₁ が 85%以上である場合には、過去 4 週間において、以下の可逆性気流制限が認められる・サルブタモール 2 吸入後に、FEV₁ が 12%以上かつ 200mL 以上改善する
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> (1) 重篤な心・肝・腎・肺・血液疾患又はその他の重篤な合併症を有する (2) 悪性腫瘍の合併又は既往を有する (3) 甲状腺機能亢進症、高血圧、糖尿病を合併し、治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した (4) 呼吸器感染症を合併している (5) 気管支喘息以外の閉塞性の肺疾患又は間質性肺疾患を合併している (6) 低カリウム血症を合併している (7) 過去の喫煙指数が 20 pack year 以上である (8) 過去 4 週間以内に喫煙した
試験方法	<p>2 週間の観察期 (フルチカゾン製剤 (フルチカゾンプロピオン酸エステル 50 μg) を 1回2吸入、1日2回 (朝・夜) 投与) の後、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 50 μg/ホルモテロールフマル酸塩水和物 5 μg) 又はフルチカゾン製剤 (フルチカゾンプロピオン酸エステル 50 μg) を 1回2吸入、1日2回 (朝・夜)、8 週間投与した。試験期間中は必要に応じて短時間作用性 β_2 刺激薬 (SABA) サルブタモールの使用を可能とした。</p> 
評価項目	<p>〈有効性〉</p> <p><u>主要評価項目</u> 朝のピークフロー (0-8 週の平均値) におけるベースライン (0 週直前 10 日間の平均値) からの変化量</p> <p><u>副次評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・夜のピークフロー ・呼吸機能検査 (FEV₁、FVC) ・喘息症状スコア、無症状日数、喘息症状による夜間覚醒がなかった日数、SABA の使用 (吸入頻度、未使用日数) <p>〈安全性〉</p> <p>有害事象、副作用等</p>

(KRP108-A301)

V. 治療に関する項目

<p>解析方法</p>	<p>〈有効性〉 有効性評価の主たる解析対象集団である FAS である。 <u>主要評価項目</u> 8 週の mPEF におけるベースラインからの変化量 ・投与群を固定効果、%PEF を共変量とした ANCOVA モデルを用い、フルティフォームのフルチカゾン製剤に対する優越性を検証した。 ・投与群を固定効果、mPEF のベースラインを共変量とした ANCOVA モデルを用い、フルティフォームのフルチカゾン製剤に対する優越性を検討した。 <u>副次評価項目</u> 8 週の各副次評価項目におけるベースラインからの変化量 1) FEV₁、FVC、ePEF、無症状日数の割合、SABA の未使用日数の割合 ・投与群を固定効果、各項目のベースラインを共変量とした ANCOVA を行った。FEV₁ については、%FEV₁ を共変量とした ANCOVA も併せて行った。 ・投与群と各項目のベースラインの交互作用が認められた項目 (FEV₁、FVC、無症状日数の割合、SABA の未使用日数の割合) については、Student の t 検定により群間比較を行った。 2) 喘息症状スコア、喘息症状による夜間覚醒がなかった日数の割合、SABA の 1 日あたりの平均吸入回数 ・Wilcoxon の順位和検定により群間比較を行った。</p>																																																																																																						
<p>結果</p>	<p>〈解析対象集団〉 安全性解析対象集団及び FAS: 無作為化された 456 例のうち一度も来院しなかった 1 例を除いた 455 例 (フルティフォーム群 228 例、フルチカゾンプロピオン酸エステル群 (以下 FP 群) 227 例) PPS: FAS のうち治験実施計画書からの逸脱等が認められた 26 例 (フルティフォーム群 14 例及び FP 群 12 例) を除く 429 例 (フルティフォーム群 214 例、FP 群 215 例)</p> <p>〈患者背景〉 安全性解析対象集団</p> <table border="1" data-bbox="408 969 1425 2033"> <thead> <tr> <th colspan="2">投与群</th> <th>フルティフォーム群</th> <th>FP 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">1 回投与量</td> <td>フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μg/ホルモテロールフマル酸塩水和物 10 μg</td> <td>フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μg</td> </tr> <tr> <td colspan="2">被験者数</td> <td>228</td> <td>227</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">年齢 (歳)*1</td> <td>< 65</td> <td>198 (86.8)</td> <td>192 (84.6)</td> </tr> <tr> <td>65 ≤</td> <td>30 (13.2)</td> <td>35 (15.4)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>平均値 (標準偏差)</td> <td>46.6 (15.2)</td> <td>46.0 (14.8)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>範囲</td> <td>18-78</td> <td>18-83</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">性別</td> <td>男</td> <td>97 (42.5)</td> <td>84 (37.0)</td> </tr> <tr> <td>女</td> <td>131 (57.5)</td> <td>143 (63.0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">体重 (kg)</td> <td>平均値 (標準偏差)</td> <td>60.95 (11.77)</td> <td>61.04 (13.04)</td> </tr> <tr> <td>範囲</td> <td>37.4-93.1</td> <td>34.9-101.4</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">BMI (kg/m²)*2</td> <td>< 25.0</td> <td>161 (70.6)</td> <td>164 (72.2)</td> </tr> <tr> <td>25.0 ≤</td> <td>67 (29.4)</td> <td>63 (27.8)</td> </tr> <tr> <td rowspan="7">気管支喘息罹病期間 (箇月)</td> <td>6 ≤ < 120</td> <td>79 (34.6)</td> <td>71 (31.3)</td> </tr> <tr> <td>120 ≤ < 240</td> <td>49 (21.5)</td> <td>53 (23.3)</td> </tr> <tr> <td>240 ≤ < 360</td> <td>36 (15.8)</td> <td>43 (18.9)</td> </tr> <tr> <td>360 ≤ < 480</td> <td>30 (13.2)</td> <td>24 (10.6)</td> </tr> <tr> <td>480 ≤</td> <td>23 (10.1)</td> <td>29 (12.8)</td> </tr> <tr> <td>不明</td> <td>11 (4.8)</td> <td>7 (3.1)</td> </tr> <tr> <td>平均値 (標準偏差)</td> <td>233.6 (175.8)</td> <td>236.1 (176.8)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>範囲</td> <td>14-757</td> <td>6-711</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">気管支喘息治療歴</td> <td>薬物療法 なし</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>あり</td> <td>228 (100.0)</td> <td>227 (100.0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"></td> <td>免疫療法 なし</td> <td>222 (97.4)</td> <td>223 (98.2)</td> </tr> <tr> <td>あり</td> <td>6 (2.6)</td> <td>4 (1.8)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">喫煙歴</td> <td>なし</td> <td>167 (73.2)</td> <td>160 (70.5)</td> </tr> <tr> <td>あり</td> <td>61 (26.8)</td> <td>67 (29.5)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">合併症</td> <td>なし</td> <td>32 (14.0)</td> <td>43 (18.9)</td> </tr> <tr> <td>あり</td> <td>196 (86.0)</td> <td>184 (81.1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>該当被験者数 (%: 背景因子内での割合) *1: 同意取得時 *2: BMI = 体重(kg) ÷ 身長(m)²</p>	投与群		フルティフォーム群	FP 群	1 回投与量		フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μg/ホルモテロールフマル酸塩水和物 10 μg	フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μg	被験者数		228	227	年齢 (歳)*1	< 65	198 (86.8)	192 (84.6)	65 ≤	30 (13.2)	35 (15.4)		平均値 (標準偏差)	46.6 (15.2)	46.0 (14.8)		範囲	18-78	18-83	性別	男	97 (42.5)	84 (37.0)	女	131 (57.5)	143 (63.0)	体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	60.95 (11.77)	61.04 (13.04)	範囲	37.4-93.1	34.9-101.4	BMI (kg/m ²)*2	< 25.0	161 (70.6)	164 (72.2)	25.0 ≤	67 (29.4)	63 (27.8)	気管支喘息罹病期間 (箇月)	6 ≤ < 120	79 (34.6)	71 (31.3)	120 ≤ < 240	49 (21.5)	53 (23.3)	240 ≤ < 360	36 (15.8)	43 (18.9)	360 ≤ < 480	30 (13.2)	24 (10.6)	480 ≤	23 (10.1)	29 (12.8)	不明	11 (4.8)	7 (3.1)	平均値 (標準偏差)	233.6 (175.8)	236.1 (176.8)		範囲	14-757	6-711	気管支喘息治療歴	薬物療法 なし	0 (0.0)	0 (0.0)	あり	228 (100.0)	227 (100.0)		免疫療法 なし	222 (97.4)	223 (98.2)	あり	6 (2.6)	4 (1.8)	喫煙歴	なし	167 (73.2)	160 (70.5)	あり	61 (26.8)	67 (29.5)	合併症	なし	32 (14.0)	43 (18.9)	あり	196 (86.0)	184 (81.1)
投与群		フルティフォーム群	FP 群																																																																																																				
1 回投与量		フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μg/ホルモテロールフマル酸塩水和物 10 μg	フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μg																																																																																																				
被験者数		228	227																																																																																																				
年齢 (歳)*1	< 65	198 (86.8)	192 (84.6)																																																																																																				
	65 ≤	30 (13.2)	35 (15.4)																																																																																																				
	平均値 (標準偏差)	46.6 (15.2)	46.0 (14.8)																																																																																																				
	範囲	18-78	18-83																																																																																																				
性別	男	97 (42.5)	84 (37.0)																																																																																																				
	女	131 (57.5)	143 (63.0)																																																																																																				
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	60.95 (11.77)	61.04 (13.04)																																																																																																				
	範囲	37.4-93.1	34.9-101.4																																																																																																				
BMI (kg/m ²)*2	< 25.0	161 (70.6)	164 (72.2)																																																																																																				
	25.0 ≤	67 (29.4)	63 (27.8)																																																																																																				
気管支喘息罹病期間 (箇月)	6 ≤ < 120	79 (34.6)	71 (31.3)																																																																																																				
	120 ≤ < 240	49 (21.5)	53 (23.3)																																																																																																				
	240 ≤ < 360	36 (15.8)	43 (18.9)																																																																																																				
	360 ≤ < 480	30 (13.2)	24 (10.6)																																																																																																				
	480 ≤	23 (10.1)	29 (12.8)																																																																																																				
	不明	11 (4.8)	7 (3.1)																																																																																																				
	平均値 (標準偏差)	233.6 (175.8)	236.1 (176.8)																																																																																																				
	範囲	14-757	6-711																																																																																																				
気管支喘息治療歴	薬物療法 なし	0 (0.0)	0 (0.0)																																																																																																				
	あり	228 (100.0)	227 (100.0)																																																																																																				
	免疫療法 なし	222 (97.4)	223 (98.2)																																																																																																				
	あり	6 (2.6)	4 (1.8)																																																																																																				
喫煙歴	なし	167 (73.2)	160 (70.5)																																																																																																				
	あり	61 (26.8)	67 (29.5)																																																																																																				
合併症	なし	32 (14.0)	43 (18.9)																																																																																																				
	あり	196 (86.0)	184 (81.1)																																																																																																				

(KRP108-A301)

V. 治療に関する項目

〈有効性〉
主要評価項目
 朝のピークフローの0-8週の平均値におけるベースライン(0週の来院前10日間の平均値)からの変化量について、フルティフォーム群のFP群に対する優越性が検証された。

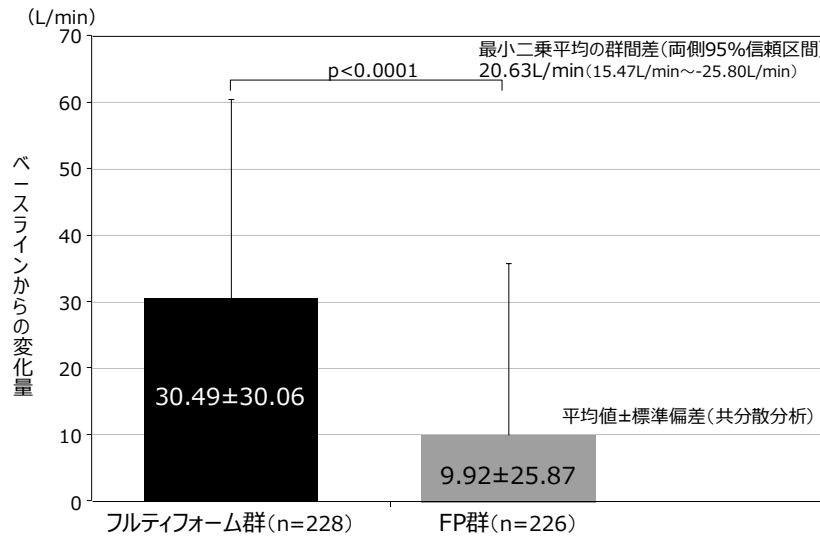


図 朝のピークフロー値のベースラインからの変化量

表 朝のピークフロー値のベースライン及び投与8週間後までの平均値

投与群	フルティフォーム群	FP群
1回投与量	フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μg/ホルモテロールマル酸塩水和物 10 μg	フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μg
ベースライン	349.72 ± 84.83 (228)	344.24 ± 80.99 (227)
投与8週間後までの平均値	380.21 ± 90.25 (228)	353.55 ± 81.14 (226)

単位: L/min
 平均値 ± 標準偏差 (例数)

(参考)

・朝のピークフローの経時的推移
 フルティフォーム群ではFP群と比較して、朝のピークフローが投与開始翌日より顕著に増加し (フルティフォーム群: 投与開始日 352.73L/min、投与開始翌日 375.27L/min、FP群: 投与開始日 342.31L/min、投与開始翌日 348.10L/min)、治療期間を通じて高値を維持した。

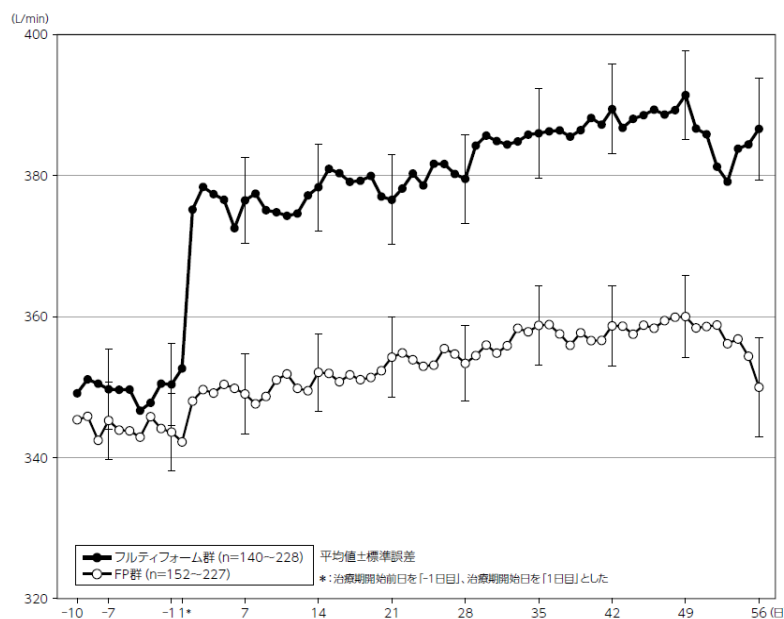
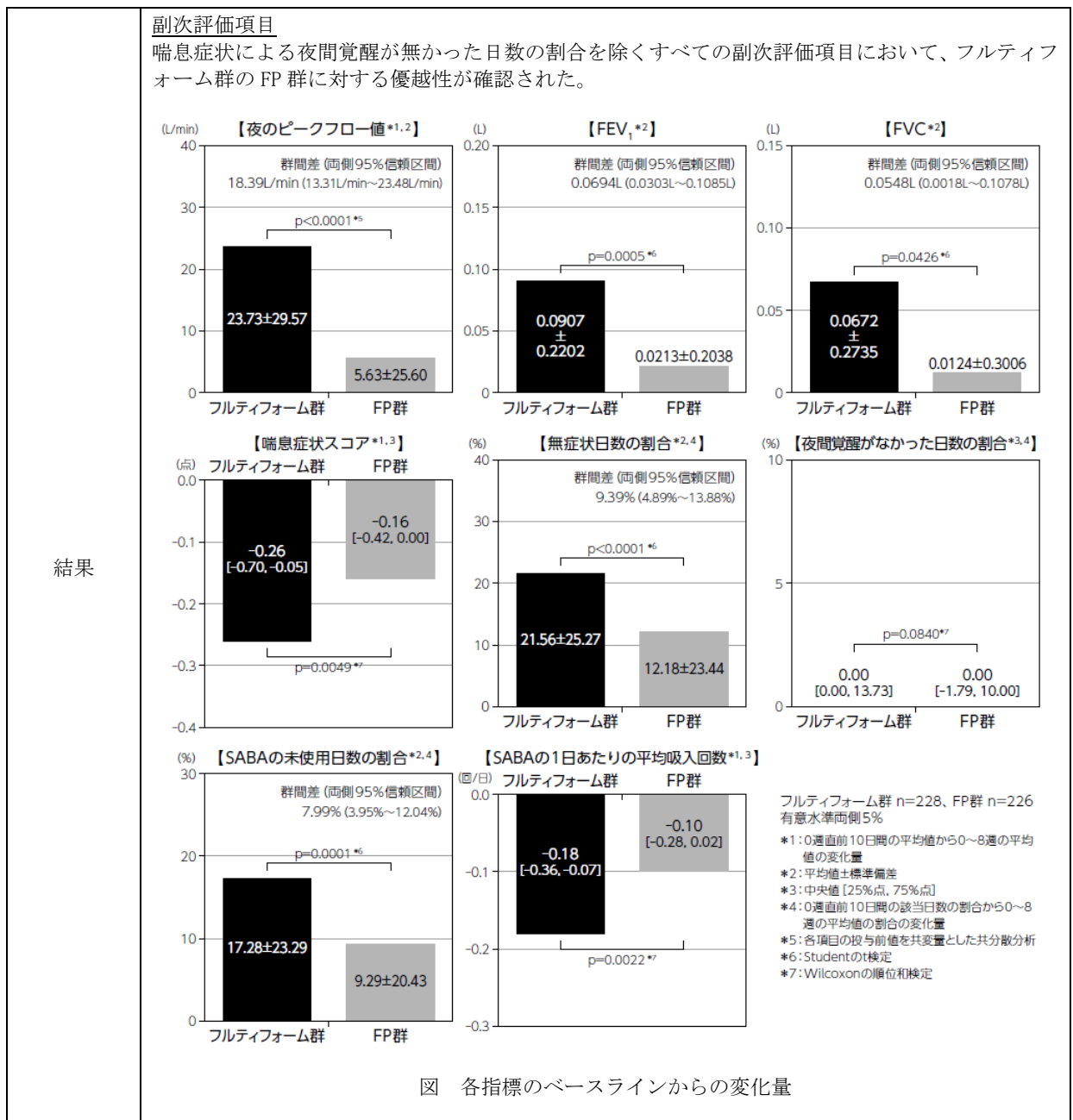


図 朝のピークフロー値の経時的推移

結果

(KRP108-A301)

V. 治療に関する項目



(KRP108-A301)

V. 治療に関する項目

<p>結果</p>	<p>〈安全性〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象 <p>有害事象の発現割合は、フルティフォーム群で36.0% (82/228例)、FP群で27.8% (63/227例)に認められた。頻度の高い有害事象 (いずれかの群で発現率が2.0%以上) はフルティフォーム群では鼻咽頭炎 (9.6%)、喘息 (増悪) (5.3%)、上気道の炎症 (3.5%)、咽頭炎 (2.2%)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (2.2%)、発声障害 (2.2%) であり、FP群では鼻咽頭炎 (8.8%) であった。重篤な有害事象がフルティフォーム群で1例 (0.4%) 1件 (発熱)、FP群で1例 (0.4%) 2件 (黄斑浮腫、白内障) に認められた。死亡例はいずれの投与群でも認められなかった。試験中止に至った有害事象はフルティフォーム群で7例 (3.1%)、FP群で3例 (1.3%) であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・副作用 <p>副作用はフルティフォーム群で9.6% (22/228例)、FP群で6.2% (14/227例)に認められた。主な副作用は、フルティフォーム群で発声障害5例 (2.2%) 5件、血中クレアチンホスホキナーゼ増加4例 (1.8%) 4件、動悸2例 (0.9%) 2件であり、FP群で発声障害2例 (0.9%) 2件であった。重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用は、フルティフォーム群には発現せず、FP群の1例2件 (顔面浮腫及び潮紅) であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・臨床検査項目 <p>本試験では、臨床検査に関する有害事象がフルティフォーム群で9例10件、FP群で7例7件に認められた。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はフルティフォーム群が7例8件 (血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各4例、血中クレアチニン増加及び血中カルシウム増加が1例、白血球数増加、血中ビリルビン増加が各1例) であり、FP群が4例4件 (血中クレアチニン増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中尿酸増加、尿 pH 上昇が各1例) であった。これら有害事象と判断された臨床検査値の異常変動を除き、臨床的に問題となる事項はみられなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・バイタルサイン及び12誘導心電図検査 <p>両群共に、試験期間を通じてバイタルサインに関する有害事象は認められなかった。また、バイタルサイン測定値について臨床的に問題となる事項はみられなかった。試験期間中、12誘導心電図検査に関する有害事象がフルティフォーム群で3例3件、FP群で1例2件に認められた。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はフルティフォーム群が2例2件 (心電図異常、右脚ブロックが各1例)、FP群が1例2件 (心室性期外収縮及び洞性頻脈が1例) であった。12誘導心電図検査に関する有害事象の重症度はいずれも軽度であった。その他、12誘導心電図異常所見が散見されたが、臨床的に問題となる事項はみられなかった。両群共に、試験期間中に500msを超えるQT/QTc間隔の延長は認められなかった。8週QTc (Bazett) の0週からの変化量が60msを超える被験者がフルティフォーム群で1例、FP群で2例認められたが、治験責任医師はいずれも臨床症状の異常は認められず、安全性に問題はないと判断した。</p>
<p>結論</p>	<p>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50μg/ホルモテロールフマル酸塩水和物5μg) 1回2吸入1日2回投与のフルチカゾン製剤 (フルチカゾンプロピオン酸エステル50μg) 1回2吸入1日2回投与に対する優越性が検証された。また、フルティフォーム50エアゾール1回2吸入1日2回投与は安全性に問題なかった。</p>

(KRP108-A301)

V. 治療に関する項目

〈小児〉

①国内第Ⅲ相非盲験クロスオーバー比較試験（小児）

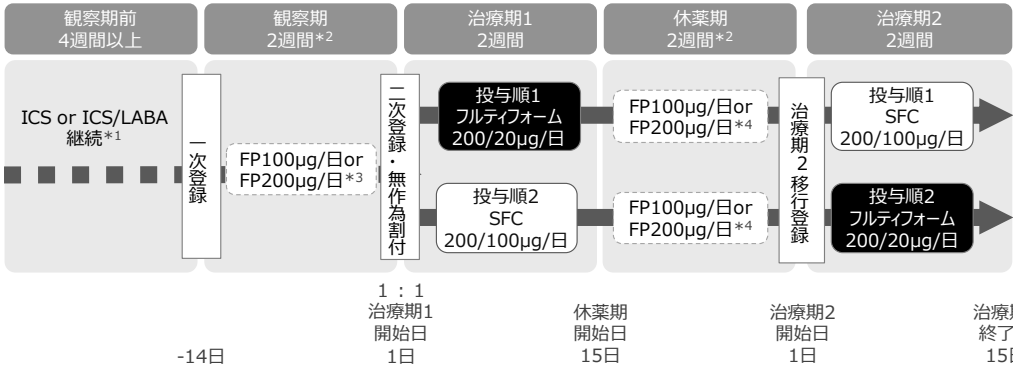
(KRP108P-A301)

日本人小児気管支喘息患者を対象として、治療期の mPEF 値(来院前 7 日間の平均値)のベースライン(治療期 1 開始日直前 7 日間の平均値)からの変化量について、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 50 μg/ホルモテロールフマル酸塩水和物 5 μg) 1 回 2 吸入 1 日 2 回投与のフルチカゾン/サルメテロール配合剤 (フルチカゾンプロピオン酸エステル 50 μg/サルメテロールキシナホ酸塩 25 μg) 1 回 2 吸入 1 日 2 回投与に対する非劣性を検討する。

試験デザイン	多施設共同無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー比較試験
対象	日本人小児気管支喘息患者 88 例
主な登録基準	<p><u>選択基準</u> 観察期開始日において、以下の条件をすべて満たす外来患者を対象とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> 同意取得時の年齢が 5 歳以上 16 歳未満の患者で性別は問わない 気管支喘息と診断されてから 12 週間以上経過している 観察期開始日の 4 週間以上前から定量吸入器を用いた ICS(ブデソニドは 400 μg/日以下、その他の薬剤は 200 μg/日以下)の用法・用量を変更せず、使用を継続している PEF 測定を適切に行うことができる 観察期開始日前 4 週間以内のサルブタモール吸入前後の PEF 測定において、サルブタモール吸入後の PEF 値に対してサルブタモール吸入前の PEF 値が 90%以下である 観察期開始日の PEF 測定において、サルブタモール吸入前の PEF 値が予測値の 60%以上である pMDI 及びスパーサーを適切に使用できる 自分自身であるいは必要に応じて代諾者等のサポートにより、患者日誌の入力が可能である <p><u>治療期 1 移行基準</u> 治療期 1 開始日において、以下の条件をすべて満たす被験者に治療期 1 の治験薬を投与する。基準を満たさない場合は、1 回に限り観察期の 2 週間の延長を可能とし、延長した期間において以下の条件をすべて満たした被験者に治療期 1 の治験薬を投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 観察期中に薬物療法*を必要とする呼吸器感染症に罹患しなかった 治療期 1 開始直前 7 日間の mPEF 平均値が、観察期開始日前 4 週間以内に測定した自己最良値(サルブタモール吸入後の PEF 値)の 90%以下である 観察期中に用法・用量を遵守してフルチカゾンプロピオン酸エステル エアゾールを 10 日以上使用した 観察期中に患者日誌を 10 日以上入力した 観察期中に併用薬・併用療法の基準を遵守した <p><u>治療期 2 移行基準</u> 治療期 2 開始日において、以下の条件をすべて満たす被験者に治療期 2 の治験薬を投与する。基準を満たさない場合は、1 回に限り休薬期の 2 週間の延長を可能とし、延長した期間において以下の条件をすべて満たした被験者に治療期 2 の治験薬を投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 休薬期に薬物療法*を必要とする呼吸器感染症に罹患しなかった 休薬期に用法・用量を遵守してフルチカゾンプロピオン酸エステル エアゾールを 10 日以上使用した 休薬期に併用薬・併用療法の基準を遵守した <p>*：上気道の局所症状(軽度の鼻汁、咽頭痛等)に対して使用される総合感冒薬等は、治療期 1 又は治療期 2 の移行日の 8 日以上前、かつ連続 3 日以内の使用を可能とする。</p>
主な除外基準	<p>観察期開始日において、以下のいずれかの条件に該当する患者は被験者として選択しない。</p> <ul style="list-style-type: none"> 過去 3 箇月 (90 日)以内に喘息の悪化により入院した、又は大発作で緊急搬送された 薬物療法*を必要とする呼吸器感染症を合併している、又は過去 2 週間以内に罹患した 気管支喘息以外の慢性肺疾患や呼吸機能に影響を与える疾患を合併している 低カリウム血症を合併している ステロイド薬、β₂刺激薬及びフルティフォームの含有成分に対して過敏症の既往歴がある 過去 4 週間以内に全身性ステロイド薬を使用、又は過去 3 箇月以内に徐放性ステロイド薬を使用した 過去 24 週間以内に抗体製剤を使用した 他の治験薬を過去 8 週間又は他の治験薬の半減期の 5 倍の期間のいずれか長い期間内に使用した 過去 8 週間以内に医療機器又は再生医療等製品を使用した治験に参加した 妊娠中、授乳中、治験期間中に妊娠を希望する、又は治験期間中に有効性の高い避妊法を実施することに同意が得られない女子

(KRP108P-A301)

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準 つづき</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・悪性腫瘍の合併又は既往歴がある ・甲状腺機能亢進症、高血圧、糖尿病を合併しており、治験責任医師等が不適当と判断した ・重篤あるいは先天性の心・肝・腎・肺・血液疾患又はその他の重篤な疾患を合併している ・喫煙習慣がある又は過去に喫煙習慣があった ・アルコール若しくは薬物を乱用している又は過去に乱用していた等 <p>*：上気道の局所症状(軽度の鼻汁、咽頭痛等)に対して使用される総合感冒薬等は、治療期1又は治療期2の移行日の8日以上前、かつ連続3日以内の使用を可能とする。</p>
<p>試験方法</p>	<p>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 50μg/ホルモテロール fumarate水和物 5μg) を1回2吸入1日2回、及びフルチカゾン/サルメテロール配合剤 (フルチカゾンプロピオン酸エステル 50μg/サルメテロールキシナホ酸塩 25μg) を1回2吸入、1日2回、各々2週間投与した。</p> <p>投与順1 (フルティフォーム→フルチカゾン/サルメテロール配合剤) 及び投与順2 (フルチカゾン/サルメテロール配合剤→フルティフォーム) の被験者背景を可能な限り均一とするため、年齢を割付因子とした動的割付けを行い、被験者に投与順を割り当てた。</p>  <p>*1: ICS の用量は 200μg/日以下 (ブデソニドは 400μg/日以下) *2: 治療期1 又は治療期2 の移行基準を満たさない場合は2週延長可能 *3: 観察期開始日前4週間以内に使用した ICS 用量に基づいてフルチカゾンプロピオン酸エステル 100μg/日又は200μg/日を投与 *4: 観察期に使用したフルチカゾン製剤と同じ用法・用量のフルチカゾン製剤を投与</p> <p>(スプレーサーの使用) 被験者がフルティフォーム及びフルチカゾンプロピオン酸エステル エアゾールを吸入する際には、スプレーサーの使用を必須とした。また、使用するスプレーサーは、エアロチャンバー (トゥルーデルメディカル社製) とし、マウスピースタイプ、又はマスクタイプのいずれかを治験責任医師等の判断で選択した。なお、サルブタモール吸入時にはスプレーサーの使用を必須としないが、可能な限り使用の有無を統一させた。</p>
<p>評価項目</p>	<p>〈有効性〉 主要評価項目: 治療期の mPEF 値 (来院前7日間の平均値) のベースライン (治療期1開始日直前7日間の平均値) からの変化量 副次評価項目: 治療期の ePEF 値 (来院前7日間の平均値) のベースライン (治療期1開始日直前7日間の平均値) からの変化量</p> <p>〈安全性〉 有害事象、臨床検査 (血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査)、バイタルサイン (血圧、脈拍数)、12 誘導心電図</p>
<p>解析方法</p>	<p>有効性の主たる解析対象集団は PPS とした。</p> <p>主要評価項目は、投与群、時期及び順序を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて、治療期の mPEF (来院前7日間の平均値) のベースライン (治療期1開始日直前7日間の平均値) からの変化量の群間差 (フルティフォーム群-フルチカゾン/サルメテロール配合剤群) の両側 95%CI を求め、非劣性を検討した。群間差の両側 95%CI の下限が -15L/min を下回らないことが示されたとき、フルティフォーム群に対するフルチカゾン/サルメテロール配合剤群の非劣性が示されたと判断することとした。また、治療期の mPEF のベースラインの要約統計量を算出した。</p> <p>非劣性マージンは、mPEF のベースラインからの変化量のフルチカゾン/サルメテロール配合剤群とプラセボ群の群間差は 44.5 又は 76.2L/min であり (参考文献 3、4)、その 1/2 よりも小さく、小児を対象とした類薬の臨床試験 (参考文献 5) で非劣性マージンとして用いられていた -15L/min と設定した。</p> <p>副次的評価項目は、投与群、時期及び順序を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて、治療期の ePEF のベースラインからの変化量の群間差 (フルティフォーム群-フルチカゾン/サルメテロール配合剤群) の両側 95%CI を求めた。また、治療期の ePEF のベースラインの要約統計量を算出した。</p>

(KRP108P-A301)

V. 治療に関する項目

結果	<p>〈解析対象集団〉 安全性解析対象集団*：無作為化された 88 例のうち、観察期に併用薬・併用療法の基準を遵守できていなかった 1 例を除く、治験薬を投与された 87 例（フルティフォーム群 81 例、フルチカゾン/サルメテロール配合剤群（以下 SFC 群） 86 例） FAS**：治験薬を投与された 87 例（フルティフォーム群 82 例、SFC 群 86 例） PPS：FAS のうち治験実施計画書からの逸脱等が認められたフルティフォーム群 6 例及び SFC 群 7 例を除くフルティフォーム群 76 例、SFC 群 79 例 * 治療期 1、治療期 2 共にフルチカゾン/サルメテロール配合剤が投与された被験者のデータは治療期 1：SFC 群、治療期 2：SFC 群で集計し、治療期 1 と治療期 2 を合わせて SFC 群で 1 例として集計した ** 治療期 1、治療期 2 共にフルチカゾン/サルメテロール配合剤が投与された被験者のデータは割り付けられた投与群（治療期 1：SFC 群、治療期 2：フルティフォーム群）で集計した</p>																																								
	<p>〈患者背景〉 安全性解析対象集団</p>																																								
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2">被験者数</th> <th>87</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center;">年齢 (歳)*1</td> <td style="text-align: center;">5 ≤ < 9</td> <td style="text-align: center;">55 (63.2)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">9 ≤ < 12</td> <td style="text-align: center;">22 (25.3)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">12 ≤ < 16</td> <td style="text-align: center;">10 (11.5)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">平均値(標準偏差) 範囲</td> <td style="text-align: center;">8.0(2.5) 5-15</td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">性別</td> <td style="text-align: center;">男</td> <td style="text-align: center;">56 (64.4)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">女</td> <td style="text-align: center;">31 (35.6)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">身長 (cm)</td> <td style="text-align: center;">平均値(標準偏差)</td> <td style="text-align: center;">128.00 (17.04)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">範囲</td> <td style="text-align: center;">103.7-171.0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">体重 (kg)</td> <td style="text-align: center;">平均値(標準偏差)</td> <td style="text-align: center;">28.93 (11.31)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">範囲</td> <td style="text-align: center;">15.4-66.8</td> </tr> <tr> <td rowspan="3" style="text-align: center;">喘息の重症度</td> <td style="text-align: center;">軽症持続型</td> <td style="text-align: center;">31 (35.6)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">中等症持続型</td> <td style="text-align: center;">54 (62.1)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">重症持続型</td> <td style="text-align: center;">2 (2.3)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">喘息罹患期間 (日)*2</td> <td style="text-align: center;">平均値(標準偏差)</td> <td style="text-align: center;">58.05 (36.77)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">範囲</td> <td style="text-align: center;">3.6-159.5</td> </tr> </tbody> </table>		被験者数		87	年齢 (歳)*1	5 ≤ < 9	55 (63.2)	9 ≤ < 12	22 (25.3)	12 ≤ < 16	10 (11.5)	平均値(標準偏差) 範囲	8.0(2.5) 5-15	性別	男	56 (64.4)	女	31 (35.6)	身長 (cm)	平均値(標準偏差)	128.00 (17.04)	範囲	103.7-171.0	体重 (kg)	平均値(標準偏差)	28.93 (11.31)	範囲	15.4-66.8	喘息の重症度	軽症持続型	31 (35.6)	中等症持続型	54 (62.1)	重症持続型	2 (2.3)	喘息罹患期間 (日)*2	平均値(標準偏差)	58.05 (36.77)	範囲	3.6-159.5
	被験者数		87																																						
	年齢 (歳)*1	5 ≤ < 9	55 (63.2)																																						
		9 ≤ < 12	22 (25.3)																																						
		12 ≤ < 16	10 (11.5)																																						
		平均値(標準偏差) 範囲	8.0(2.5) 5-15																																						
	性別	男	56 (64.4)																																						
		女	31 (35.6)																																						
	身長 (cm)	平均値(標準偏差)	128.00 (17.04)																																						
		範囲	103.7-171.0																																						
	体重 (kg)	平均値(標準偏差)	28.93 (11.31)																																						
		範囲	15.4-66.8																																						
	喘息の重症度	軽症持続型	31 (35.6)																																						
中等症持続型		54 (62.1)																																							
重症持続型		2 (2.3)																																							
喘息罹患期間 (日)*2	平均値(標準偏差)	58.05 (36.77)																																							
	範囲	3.6-159.5																																							
<p>該当被験者数 (%:背景因子内での割合) *1：同意取得時 *2：診断日から観察期開始日の来院日までの期間</p>																																									
<p>〈有効性〉 主要評価項目 ○朝のピークフロー値 (mPEF 値) ・治療期の mPEF 値(来院前 7 日間の平均値)のベースラインからの変化量(PPS) フルティフォーム群の SFC 群に対する治療期の mPEF 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均の群間差の両側 95%信頼区間の下限が-15L/min を上回っていたことから、SFC 群に対するフルティフォーム群の非劣性が示された。</p>																																									
<p>表 朝のピークフロー値のベースラインからの変化量 (PPS)</p>																																									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>フルティフォーム群</th> <th>SFC 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 回投与量</td> <td>フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μg/ホルモテロールフルマル酸塩水和物 10 μg</td> <td>フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μg/サルメテロールキシナホ酸塩 50 μg</td> </tr> <tr> <td>ベースライン^{a)}</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">215.41 ± 71.35 (81)</td> </tr> <tr> <td>投与 2 週時^{b)}</td> <td style="text-align: center;">233.53 ± 78.14 (76)</td> <td style="text-align: center;">230.97 ± 75.56 (79)</td> </tr> <tr> <td>ベースラインからの変化量^{c, d)}</td> <td style="text-align: center;">20.06 ± 3.15 (76)</td> <td style="text-align: center;">19.13 ± 3.10 (79)</td> </tr> <tr> <td>群間差 [両側 95%信頼区間]^{d)}</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">0.93 [-4.57, 6.43]^{e)}</td> </tr> </tbody> </table>		投与群	フルティフォーム群	SFC 群	1 回投与量	フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μg/ホルモテロールフルマル酸塩水和物 10 μg	フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μg/サルメテロールキシナホ酸塩 50 μg	ベースライン ^{a)}	215.41 ± 71.35 (81)		投与 2 週時 ^{b)}	233.53 ± 78.14 (76)	230.97 ± 75.56 (79)	ベースラインからの変化量 ^{c, d)}	20.06 ± 3.15 (76)	19.13 ± 3.10 (79)	群間差 [両側 95%信頼区間] ^{d)}	0.93 [-4.57, 6.43] ^{e)}																							
投与群	フルティフォーム群	SFC 群																																							
1 回投与量	フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μg/ホルモテロールフルマル酸塩水和物 10 μg	フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μg/サルメテロールキシナホ酸塩 50 μg																																							
ベースライン ^{a)}	215.41 ± 71.35 (81)																																								
投与 2 週時 ^{b)}	233.53 ± 78.14 (76)	230.97 ± 75.56 (79)																																							
ベースラインからの変化量 ^{c, d)}	20.06 ± 3.15 (76)	19.13 ± 3.10 (79)																																							
群間差 [両側 95%信頼区間] ^{d)}	0.93 [-4.57, 6.43] ^{e)}																																								
<p>単位：L/min a) 治療期 1 の開始日直前 7 日間の平均値 ± 標準偏差 (例数) b) 来院前 7 日間の平均値 ± 標準偏差 (例数) c) 最小二乗平均値 ± 標準誤差 (例数) d) 投与群、時期及び順序を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル e) 非劣性マージンは-15L/min</p>																																									

(KRP108P-A301)

V. 治療に関する項目

結果	<p>副次評価項目</p> <p>○夜のピークフロー値 (ePEF 値)</p> <p>・治療期の ePEF 値(来院前 7 日間の平均値)のベースラインからの変化量(PPS)</p> <p>治療期の ePEF 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均の群間差は、2.18L/min(95%信頼区間：-2.97~7.32L/min)であった。</p> <p>フルティフォーム群は SFC 群と同程度の改善を示した。</p> <p style="text-align: center;">表 夜のピークフロー値のベースラインからの変化量 (PPS)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>フルティフォーム群</th> <th>SFC 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 回投与量</td> <td>フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μg/ホルモテロールフルマル酸塩水和物 10 μg</td> <td>フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μg/サルメテロールキシナホ酸塩 50 μg</td> </tr> <tr> <td>ベースライン^{a)}</td> <td colspan="2">222.55±72.27 (81)</td> </tr> <tr> <td>投与 2 週時^{b)}</td> <td>241.78±79.03 (76)</td> <td>237.59±75.85 (79)</td> </tr> <tr> <td>ベースラインからの変化量^{c, d)}</td> <td>20.91±3.05 (76)</td> <td>18.74±3.01 (79)</td> </tr> <tr> <td>群間差 [両側 95%信頼区間]^{d)}</td> <td colspan="2">2.18 [-2.97, 7.32]</td> </tr> </tbody> </table> <p>単位：L/min</p> <p>a) 治療期 1 の開始日直前 7 日間の平均値±標準偏差 (例数)</p> <p>b) 来院前 7 日間の平均値±標準偏差 (例数)</p> <p>c) 最小二乗平均値±標準誤差 (例数)</p> <p>d) 投与群、時期及び順序を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル</p> <p>〈安全性〉</p> <p>・有害事象</p> <p>有害事象の発現割合はフルティフォーム群が25.9%(21/81例)、SFC群が29.1%(25/86例)であった。2%(2例)以上の被験者に発現した有害事象は、フルティフォーム群ではインフルエンザ、咽頭炎が3.7%(3/81例)、アレルギー性結膜炎、鼻出血、皮膚炎が2.5%(2/81例)であり、SFC群では胃腸炎、ウイルス性上気道感染が4.7%(4/86例)、レンサ球菌感染が3.5%(3/86例)、アレルギー性結膜炎、擦過傷、喘息、上気道の炎症、蕁麻疹が2.3%(2/86例)であった。</p> <p>死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。</p> <p>・副作用</p> <p>副作用の発現割合は、フルティフォーム群で2.5%(2/81例)、SFC群では認められなかった。主な副作用は、フルティフォーム群で頭痛及び振戦が1.2%(1/81例)であった。投与中止に至った副作用は、無かった。</p> <p>・臨床検査値</p> <p>両群共に治験期間を通して、臨床検査値(定量)の平均値及び尿検査値(定性)の変動は小さく、臨床的に特筆すべき変化は認められなかった。</p> <p>両群共に治験期間を通して、臨床検査項目に関する臨床的に問題となる重要な異常は、すべての被験者で認められなかった。</p> <p>・バイタルサイン及び12誘導心電図検査</p> <p>両群共に治験期間を通してバイタルサイン(収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数)の平均値に特筆すべき変動は認められなかった。</p> <p>両群共に治験期間を通して12誘導心電図検査に関して、臨床問題となる異常所見は認められなかった。</p>	投与群	フルティフォーム群	SFC 群	1 回投与量	フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μg/ホルモテロールフルマル酸塩水和物 10 μg	フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μg/サルメテロールキシナホ酸塩 50 μg	ベースライン ^{a)}	222.55±72.27 (81)		投与 2 週時 ^{b)}	241.78±79.03 (76)	237.59±75.85 (79)	ベースラインからの変化量 ^{c, d)}	20.91±3.05 (76)	18.74±3.01 (79)	群間差 [両側 95%信頼区間] ^{d)}	2.18 [-2.97, 7.32]	
	投与群	フルティフォーム群	SFC 群																
1 回投与量	フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μg/ホルモテロールフルマル酸塩水和物 10 μg	フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μg/サルメテロールキシナホ酸塩 50 μg																	
ベースライン ^{a)}	222.55±72.27 (81)																		
投与 2 週時 ^{b)}	241.78±79.03 (76)	237.59±75.85 (79)																	
ベースラインからの変化量 ^{c, d)}	20.91±3.05 (76)	18.74±3.01 (79)																	
群間差 [両側 95%信頼区間] ^{d)}	2.18 [-2.97, 7.32]																		
結論	<p>日本人小児気管支喘息患者を対象とし、主要評価項目である治療期の朝のピークフロー値のベースラインからの変化量より、フルチカゾン/サルメテロール配合剤(フルチカゾンプロピオン酸エステル50 μg/サルメテロールキシナホ酸塩25 μg) 1回2吸入1日2回投与に対するフルティフォーム50エアゾール(フルチカゾンプロピオン酸エステル50 μg/ホルモテロールフルマル酸塩水和物5 μg)を1回2吸入1日2回投与の非劣性が示された。副次的評価項目である治療期の夜のピークフロー値のベースラインからの変化量及びその他の評価項目に関して、フルティフォーム50エアゾールはフルチカゾン/サルメテロール配合剤と同程度の改善を示した。</p> <p>本治験ではフルティフォーム50エアゾールの安全性に臨床で大きな問題は認められず、フルチカゾン/サルメテロール配合剤と比較し安全性に特筆すべき差異は認められなかった。</p>																		

(KRP108P-A301)

V. 治療に関する項目

②海外第Ⅲ相非盲検比較試験（小児）

(FLT3502 Core)

外国人軽症から中等症持続型で可逆性の喘息症状を有する小児気管支喘息患者を対象に、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 50 μg/ホルモテロール fumarate 5 μg）1 回 2 吸入 1 日 2 回投与のフルチカゾン/サルメテロール配合剤（フルチカゾンプロピオン酸エステル 50 μg/サルメテロールキシナホ酸塩 25 μg）1 回 2 吸入 1 日 2 回投与に対する非劣性を検討した。

試験デザイン	非盲検、無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、第Ⅲ相試験
対象	可逆的で持続的な軽症から中等症の喘息症状を有する外国人小児気管支喘息患者 221 例 実施施設数：22 医療機関（ポーランド 6、チェコ共和国 5、ハンガリー 5、ルーマニア 4、フランス 1、ドイツ 1）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・観察期開始日の 6 箇月以上前から可逆的で持続的な軽症から中等症の喘息症状を有する、4～12 歳の男児又は女児（初経前）患者 ・観察期間中に、喘息治療薬（該当する場合）を休止した時の%FEV₁ が 60%以上 100%以下である患者 ・観察期検査当日の喘息治療薬による治療の取り決めは以下のとおりとする。 <ol style="list-style-type: none"> 1) β₂ 作動薬の使用は不可とする 2) 喘息治療吸入配合剤の使用は不可とする 3) 吸入ステロイドの使用は許容する ・観察期間中の FEV₁ に関して、15%以上の可逆性が認められる患者 ・pMDI 及びスプレーサーの使用に関して十分な技術がある患者 ・電子日誌の取扱いが可能である患者（親の補助も含む）
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・以下のいずれかの基準に該当する患者は本試験に登録しないこととした。 <ul style="list-style-type: none"> ・過去 1 年以内に near fatal 又は生命を脅かす（挿管が行われた）喘息の既往がある ・観察期開始前 4 週間以内に喘息により入院した又は救急外来を受診した ・観察期開始前 1 箇月以内に全身性の（注射剤による）ステロイド投与を受けた ・過去 1 週間以内にロイコトリエン受容体拮抗薬（モンテルカスト等）を使用した ・現在又は過去に臨床的に問題となる疾患又は異常（うっ血性心不全、又は不整脈、等）を認める ・観察期開始前 4 週間以内の治験責任医師等により臨床的に意味があると判断された上気道又は下気道感染 ・顕著な非可逆性の活動性肺疾患〔慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、嚢胞性線維症、気管支拡張症、結核等〕 ・ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 陽性が判明している ・観察期開始前 12 箇月以内に喫煙歴がある ・アルコール及び/又は薬物を乱用している又は観察期開始前 12 箇月以内に乱用していた ・過去 1 週間以内に β 遮断薬、三環系抗うつ薬、モノアミン酸化酵素阻害薬、アステミゾール、抗不整脈薬（キニジン製剤）、又は強力な CYP3A4 阻害薬（ケトコナゾール等）を使用した患者 ・気管支痙攣及び/又は肺機能に影響を及ぼす可能性のある薬剤を併用している ・試験対象の薬剤又は成分に対して過敏症若しくは特異体質反応がある又はその既往がある ・観察期開始前 30 日以内に何らかの治験薬の投与を受けた（経口剤又は注射剤によるステロイド投与の場合は 12 週間以内） ・他の臨床試験に参加中である等
試験方法	<p>本試験は 4～10 日間の観察期及び 12 週間の治療期（投与期間）で構成された。</p> <p>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 50 μg/ホルモテロール fumarate 5 μg）又はフルチカゾン/サルメテロール配合剤（フルチカゾンプロピオン酸エステル 50 μg/サルメテロールキシナホ酸塩 25 μg）を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、スプレーサーを用いて、12 週間投与した。</p> <p>観察期間終了後、組入れ基準を満たす被験者を 1:1 の比でフルティフォーム群とフルチカゾン/サルメテロール配合剤群（以下 SFC 群）に無作為割付けた。被験者は治療期 2 週、6 週及び 12 週時に治験実施施設に来院し、呼吸機能検査、患者日誌の確認及び安全性の確認を受けた。</p>  <p>※試験期間中は必要に応じて SABA（サルブタモール）を発作治療薬として 100 μg 1 回 1 吸入を 1 日 4 回までの使用を可能とした。</p> <p>※治験薬並びに発作治療薬を使用する際にスプレーサーを使用した。</p>

(FLT3502 Core)

V. 治療に関する項目

<p>評価項目</p>	<p>〈有効性〉 <u>主要評価項目</u>：治療期 12 週時の FEV₁ 投与前値と治療期 0 週時の FEV₁ 投与前値との差 <u>副次的評価項目</u>：FEV₁ 投与後 120 分値、治験薬投与による作用発現時間 等 〈安全性〉 有害事象(自覚症状・他覚所見)、臨床検査値(血液学的検査、生化学的検査、尿検査)、バイタルサイン[血圧、心拍数、呼吸数、体温(口腔)、体重]、12 誘導心電図検査</p>																																																	
<p>解析方法</p>	<p>有効性の主たる解析対象集団は PPS とし、投与群及び年齢区分を要因、FEV₁ のベースライン(治療期 0 週時の投与前値)を共変量、施設を変量効果とした ANCOVA を用い、フルティフォームのフルチカゾン/サルメテロール配合剤に対する非劣性を検討した。 主要評価項目(治療期 12 週時の FEV₁ 投与前値と治療期 0 週時の FEV₁ 投与前値との差)、並びに副次的評価項目のうち FEV₁ 投与後 120 分値について、ゲートキーピング法を用いて多重性を調整し検証的に解析した。すべての仮説検定は両側とし、主要評価項目については α エラーを 4.65%、他の評価項目については 5%に設定した。FEV₁ 投与後値については ANCOVA を用いて解析した。治験薬投与による作用発現時間については Wei、Lin 及び Weissfold の multiple failures time model を用いて解析した。 安全性評価項目については、記述統計量を用いて要約した。</p>																																																	
<p>結果</p>	<p>〈解析対象集団〉 安全性解析対象集団(FAS)：無作為化され治験薬を投与された全211例 (フルティフォーム群106例、SFC群105例) PPS及び有効性解析対象集団：FASのうち、重大なプロトコル逸脱がなかった201例 (フルティフォーム群102例、SFC群99例)</p> <p>〈患者背景〉 安全性解析対象集団</p> <table border="1" data-bbox="408 907 1425 1364"> <thead> <tr> <th colspan="2">投与群</th> <th>フルティフォーム群</th> <th>SFC群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">被験者数</td> <td>106</td> <td>105</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">年齢 (歳)*1</td> <td>4 ≤ <9</td> <td>46 (43.4)</td> <td>51 (48.6)</td> </tr> <tr> <td>9 ≤ ≤12</td> <td>60 (56.6)</td> <td>54 (51.4)</td> </tr> <tr> <td>平均値(標準偏差)</td> <td>8.8 (2.1)</td> <td>8.5 (2.2)</td> </tr> <tr> <td>範囲</td> <td>4-12</td> <td>4-12</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">性別</td> <td>男</td> <td>72 (67.9)</td> <td>73 (69.5)</td> </tr> <tr> <td>女</td> <td>34 (32.1)</td> <td>32 (30.5)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">身長 (cm)*2</td> <td>平均値(標準偏差)</td> <td>137.10 (12.51)</td> <td>136.41 (14.03)</td> </tr> <tr> <td>範囲</td> <td>106.0-161.0</td> <td>100.0-171.0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">体重 (kg)*2</td> <td>平均値(標準偏差)</td> <td>33.88 (9.68)</td> <td>35.59 (13.01)</td> </tr> <tr> <td>範囲</td> <td>16.0-62.0</td> <td>14.0-95.0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">喘息罹患期間 (箇月)*1</td> <td>平均値(標準偏差)</td> <td>51.78 (32.91)</td> <td>50.36 (35.77)</td> </tr> <tr> <td>範囲</td> <td>0.5-126.4</td> <td>6.6-140.3</td> </tr> </tbody> </table> <p>該当被験者数 (%:背景因子内での割合) *1：同意取得時 *2：観察期開始日</p> <p>〈有効性〉 <u>主要評価項目</u> ・治療期 12 週時の FEV₁ 投与前値と治療期 0 週時の FEV₁ 投与前値との差 (PPS) FEV₁ 投与前値は、治療期0週時から治療期12週時までにフルティフォーム群及びSFC群ともに増加した(フルティフォーム群：0.182L、SFC群：0.212L)。群間差の95.35%信頼区間下限値は-0.093Lであり、非劣性マージンの-0.1Lを上回ったことから、フルティフォーム群のSFC群に対する非劣性が示された。</p>	投与群		フルティフォーム群	SFC群	被験者数		106	105	年齢 (歳)*1	4 ≤ <9	46 (43.4)	51 (48.6)	9 ≤ ≤12	60 (56.6)	54 (51.4)	平均値(標準偏差)	8.8 (2.1)	8.5 (2.2)	範囲	4-12	4-12	性別	男	72 (67.9)	73 (69.5)	女	34 (32.1)	32 (30.5)	身長 (cm)*2	平均値(標準偏差)	137.10 (12.51)	136.41 (14.03)	範囲	106.0-161.0	100.0-171.0	体重 (kg)*2	平均値(標準偏差)	33.88 (9.68)	35.59 (13.01)	範囲	16.0-62.0	14.0-95.0	喘息罹患期間 (箇月)*1	平均値(標準偏差)	51.78 (32.91)	50.36 (35.77)	範囲	0.5-126.4	6.6-140.3
投与群		フルティフォーム群	SFC群																																															
被験者数		106	105																																															
年齢 (歳)*1	4 ≤ <9	46 (43.4)	51 (48.6)																																															
	9 ≤ ≤12	60 (56.6)	54 (51.4)																																															
	平均値(標準偏差)	8.8 (2.1)	8.5 (2.2)																																															
	範囲	4-12	4-12																																															
性別	男	72 (67.9)	73 (69.5)																																															
	女	34 (32.1)	32 (30.5)																																															
身長 (cm)*2	平均値(標準偏差)	137.10 (12.51)	136.41 (14.03)																																															
	範囲	106.0-161.0	100.0-171.0																																															
体重 (kg)*2	平均値(標準偏差)	33.88 (9.68)	35.59 (13.01)																																															
	範囲	16.0-62.0	14.0-95.0																																															
喘息罹患期間 (箇月)*1	平均値(標準偏差)	51.78 (32.91)	50.36 (35.77)																																															
	範囲	0.5-126.4	6.6-140.3																																															

(FLT3502 Core)

V. 治療に関する項目

投与群	フルティフォーム群	SFC群
1回投与量	フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μ g/ホルモテロールフマル酸塩水和物 10 μ g	フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μ g/サルメテロールキシナホ酸塩 50 μ g
ベースライン ^{a)}	1.618 \pm 0.3837 (102)	1.589 \pm 0.4589 (99)
投与12週時 ^{a)}	1.845 \pm 0.4087 (102)	1.842 \pm 0.5118 (99)
ベースラインからの変化量 ^{b)}	0.182 [0.127, 0.236]	0.212 [0.160, 0.265]
群間差 [95.35%信頼区間] ^{c)}	-0.031 [-0.093, 0.031]	
p値 ^{d)}	p=0.026	

単位: L

a) 平均値 \pm 標準偏差 (例数)

b) 最小二乗平均 [95%信頼区間]。投与群及び年齢区分を要因、施設を変量効果、治療期0週時のFEV₁投与前値を共変量としたANCOVAによる解析

c) ANCOVAによる解析で95.35%信頼区間の下限が-0.1Lを上回った場合に、フルティフォームはフルチカゾン/サルメテロール配合剤に対し非劣性であるとした。

d) 両側有意水準4.65%

副次的評価項目

- FEV₁投与後120分値 (PPS)

治療期12週時のFEV₁投与後120分値は、治療期0週時のFEV₁投与前値と比べて、両群ともに高かった (フルティフォーム群: 0.308L、SFC群: 0.325L)。群間差の95%信頼区間の下限値は-0.089Lと非劣性マージンの-0.1Lを上回った。

表 治療期12週時のFEV₁投与後120分値と治療期0週時のFEV₁投与前値との差 (PPS)

投与群	フルティフォーム群	SFC群
1回投与量	フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μ g/ホルモテロールフマル酸塩水和物 10 μ g	フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μ g/サルメテロールキシナホ酸塩 50 μ g
ベースライン ^{a)}	1.618 \pm 0.3837 (102)	1.589 \pm 0.4589 (99)
FEV ₁ 投与後120分値 ^{a)}	1.998 \pm 0.4626 (101)	1.967 \pm 0.5913 (98)
ベースラインからの変化量 ^{b)}	0.308 [0.243, 0.373]	0.325 [0.263, 0.387]
群間差 [95.35%信頼区間] ^{c)}	-0.017 [-0.089, 0.055]	
p値 ^{d)}	p=0.025	

単位: L

a) 平均値 \pm 標準偏差 (例数)

b) 最小二乗平均 [95%信頼区間]。投与群及び年齢区分を要因、施設を變量効果、治療期0週時のFEV₁投与前値を共変量としたANCOVAによる解析

c) ANCOVAによる解析で95%信頼区間の下限が-0.1Lを上回った場合に、フルティフォームはフルチカゾン/サルメテロール配合剤に対し非劣性であるとした。

d) 両側有意水準5%

・ 治験薬投与による作用発現時間
 (「VI. 2. (3) 1) 作用発現時間」の項参照)

〈安全性〉

・ 有害事象

有害事象の発現割合はフルティフォーム群が29.2%(31/106例)、SFC群が26.7%(28/105例)であった。2%以上の有害事象は、気管支炎[フルティフォーム群: 3.8%(4/106例)、SFC群: 2.9%(3/105例)]、鼻咽頭炎[フルティフォーム群: 2.8%(3/106例)、SFC群: 4.8%(5/105例)]、咽頭炎[フルティフォーム群: 3.8%(4/106例)、SFC群: 3.8%(4/105例)]、咳嗽[フルティフォーム群: 2.8%(3/106例)、SFC群: 1.0%(1/105例)]であった。重篤な有害事象はフルティフォーム群で2件(いずれも虫垂炎)、SFC群で1件(肺炎)であり、それぞれ2例及び1例の被験者に認められた。中止に至った有害事象は無かった。死亡例は認められなかった。

・ 副作用

副作用の発現割合はフルティフォーム群が2.8%(3/106例)、SFC群が1.9%(2/105例)であった。重篤な副作用は認められなかった。

(FLT3502 Core)

V. 治療に関する項目

結果	<p>・臨床検査値 両群共に、Core試験期間を通して臨床検査値(血液学的検査、生化学的検査、尿検査)について臨床的に意味のある変化は認められなかった。また、LABAの全身的作用と考えられる血清グルコース上昇及び血清カリウム低下は認められなかった。</p> <p>・バイタルサイン及び12誘導心電図検査 両群共に、バイタルサイン及び12誘導心電図検査に関して臨床的に意味のある所見は認められなかった。</p>
結論	<p>治験薬投与前及び投与120分後のFEV₁に関して、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50μg/ホルモテロール fumarate水和物5μg) 1回2吸入1日2回投与のフルチカゾン/サルメテロール配合剤(フルチカゾンプロピオン酸エステル50μg/サルメテロールキシナホ酸塩25μg) 1回2吸入1日2回投与に対する非劣性が検証された。</p> <p>本試験において、フルティフォーム50エアゾール投与による忍容性は良好であり、安全性に関する懸念事項は認められなかった。</p>

(FLT3502 Core)

③海外第Ⅲ相二重盲検比較試験(小児)

(FLT3506)

主要目的: 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 50 μ g/ホルモテロール fumarate水和物5 μ g) 1回2吸入1日2回投与のフルチカゾン製剤(フルチカゾンプロピオン酸エステル 50 μ g) 1回2吸入1日2回投与に対する優越性を示す。

重要な副次的目的: フルティフォーム 50 エアゾール 1回2吸入1日2回投与のフルチカゾン/サルメテロール配合剤(フルチカゾンプロピオン酸エステル 50 μ g/サルメテロールキシナホ酸塩 25 μ g) 1回2吸入1日2回投与に対する非劣性を示す。

試験デザイン	多施設共同無作為化二重盲検実薬対照並行群間比較試験
対象	<p>外国人小児気管支喘息患者 512 例 (可逆的で持続的な中等症から重症の喘息症状を有する) 実施施設数: 59 医療施設: ブルガリア 7、チェコ共和国 5、ハンガリー12、インド 2、ポーランド 12、ルーマニア 6、ロシア 8、ウクライナ 7。</p>
主な登録基準	<p><u>前観察期組入れ時:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・観察期開始 6 箇月以上前より可逆的で持続的な中等症から重症の喘息症状を有する、5~12 歳の患者 ・観察期開始 4 週間は固定用量の ICS 投与が可能である患者 ・観察期間中に、%FEV₁ が 60%以上 90%以下である患者(検査前に必要に応じて喘息治療薬の休薬を行う) ・観察期間中の FEV₁ に関して、15%以上の可逆性が認められる患者 ・ICS 単剤としてフルチカゾンプロピオン酸エステル換算 500μg 未満、又は ICS/LABA 配合剤としてフルチカゾンプロピオン酸エステル換算 200μg 未満の用量で喘息コントロールが不十分である患者 <p><u>無作為割付け時:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・無作為割付け時に、観察期薬剤(フルチカゾン製剤)の投与を休止した時の%FEV₁ が 90%以下である患者 ・観察期最終 7 日間のうち、少なくとも 3 日間は発作治療薬の使用があった患者 ・観察期最終 7 日間のうち、少なくとも 1 回は喘息による夜間覚醒(夜間覚醒スコアが 1 以上)、又は少なくとも 3 日間は喘息症状(喘息症状スコアが 1 以上)を呈した患者
主な除外基準	<p>以下のいずれかの基準に該当する患者は本試験から除外した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・過去 1 年以内に near fatal 又は生命を脅かす(挿管が行われた) 喘息の既往がある ・過去 6 箇月以内に喘息により入院した又は救急外来を受診した ・観察期開始前 1 箇月以内に全身性の(注射剤又は経口剤による)ステロイド投与を受けた ・現在又は過去に ICS/LABA 配合剤投与を受けて効果なし又は部分奏効のみである ・臨床的に不安定(病歴、臨床検査、及び身体検査に基づく判定)で、治験責任医師等により本試験への組入れが不可能と判断された疾患を有する ・観察期開始前 4 週間以内の治験責任医師等により臨床的に問題となると判断された上気道又は下気道感染 ・顕著な非可逆性の活動性肺疾患(嚢胞性線維症、気管支拡張症、結核等) ・ヒト免疫不全ウイルス(HIV)陽性が判明している ・観察期開始前 12 箇月以内に喫煙歴がある ・観察期開始前 12 箇月以内にアルコール又は薬物を乱用している ・観察期開始前 1 週間以内に β 遮断薬、三環系抗うつ薬、モノアミン酸化酵素阻害薬、アステミゾール、抗不整脈薬(キニジン製剤)、又は強力な CYP3A4 阻害薬(ケトコナゾール等)を使用した患者

(FLT3506)

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準 つづき</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治験責任医師等により気管支痙攣及び/又は肺機能に影響を及ぼすと判断された薬剤（治験実施計画書に許容された併用薬以外のもの）を併用している ・ 試験対象の薬剤又は成分に対して過敏症又は特異体質反応がある ・ 観察期開始前 30 日以内に何らかの治験薬の投与を受けた ・ 他の臨床試験に参加中である
<p>試験方法</p>	<p>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 50μg/ホルモテロール fumarate水和物 5μg）、フルチカゾン製剤（フルチカゾンプロピオン酸エステル 50μg）又はフルチカゾン/サルメテロール配合剤（フルチカゾンプロピオン酸エステル 50μg/サルメテロールキナホ酸塩 25μg）を 1 回 2 吸入、1 日 2 回、スプレーサーを用いて、12 週間投与した。</p> <p>観察期終了時に治療期移行基準を満たす被験者を 1:1:1 の比でフルティフォーム群、フルチカゾン/サルメテロール配合剤群（以下 SFC 群）及びフルチカゾン群（以下 FP 群）に無作為割付けした。各治療群への割当ては各年齢（5～8 歳、8～12 歳）で各群均等となるようにした。また、5～8 歳の被験者が全体の約 30%となるようにした。</p> <p>観察期及び治療期を通して、被験者はサルブタモール（100μg、1 回 1～2 吸入）を発作治療薬として 4～6 時間ごとの使用を許容された。</p> <p>二重盲検期間</p> <p>観察期前 観察期 2週間 治療期 12週間 フォローアップ期間</p> <p>フルティフォーム 50/5μg 1回2吸入、1日2回投与</p> <p>FP 50μg 1回2吸入、1日2回投与</p> <p>SFC 50/25μg 1回2吸入、1日2回投与</p> <p>無作為割付け</p> <p>1 : 1 : 1</p> <p>35～21日前 28～14日前 0日 1週 4週 8週 12週 試験終了 14日後</p>
<p>評価項目</p>	<p>有効性：</p> <p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治療期 12 週間(Overall)の FEV₁ 投与後 2 時間値のベースライン(治療期 0 週時の FEV₁ 投与前値)からの変化量 <p>副次的評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治療期 12 週時の FEV₁AUC₀₋₄ ・ 治療期 12 週間(Overall)の FEV₁ 投与前値のベースラインからの変化量等 <p>安全性：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象(自覚症状・他覚所見)、臨床検査値(血液学的検査、生化学的検査、尿検査)、バイタルサイン、尿中コルチゾール
<p>解析方法</p>	<p>フルティフォームとフルチカゾン製剤との優越性検討の主な有効性解析対象集団は FAS である。フルティフォームとフルチカゾン/サルメテロール配合剤との非劣性検討の主な有効性解析対象集団は、PPS である。</p> <p>主要評価項目 (FEV₁ 投与後 2 時間値) に対してはゲートキーピング法により階層的に解析した。まず、フルティフォームのフルチカゾン製剤に対する優越性を検討し、有意水準両側 5%で有意であった場合のみ、続けてフルティフォームのフルチカゾン/サルメテロール配合剤に対する非劣性を検討した。また、これら 2 つの比較がともに有意水準両側 5%で有意であった場合のみ、重要な副次的評価項目 (投与 12 週時の FEV₁AUC₀₋₄ 及び FEV₁ 投与前値) に対して Hochberg 法により多重性を調整した解析を行った。その他の副次的評価項目は探索的に検討した。</p> <p>主要評価項目の解析は、投与群、年齢区分、FEV₁ のベースライン並びに評価時期及び投与群と評価時期の交互作用を固定効果、施設を交差効果とし、評価時期の被験者内相関を考慮した repeated measures ANCOVA を用いた。また、重要な副次的評価項目のうち、FEV₁AUC₀₋₄ については ANCOVA にて、FEV₁ 投与前値については上記の repeated measures ANCOVA にて同様に解析を行った。</p> <p>安全性評価項目については、記述統計量を用いて要約した。クレアチニンで補正した夜間の尿中遊離コルチゾールについては、12 時間夜間尿が回収できた被験者集団にて要約統計量を算出した。</p>
<p>結果</p>	<p>〈解析対象集団〉</p> <p>安全性解析対象集団：無作為化された 512 例（フルティフォーム群 169 例、FP 群 173 例、SFC 群 170 例）のうち、治験薬が投与されなかった 3 例を除く 509 例（フルティフォーム群 168 例、FP 群 172 例、SFC 群 169 例）</p> <p>FAS：無作為化された被験者のうち、治験薬が投与されなかった 3 例及びベースライン以降の有効性データが欠測していた 3 例を除く 506 例（フルティフォーム群 167 例、FP 群 171 例、SFC 群 168 例）</p> <p>PPS：FAS のうち、重大なプロトコル逸脱等があった 16 例を除く 490 例（フルティフォーム群 164 例、FP 群 164 例、SFC 群 162 群）</p>

(FLT3506)

V. 治療に関する項目

結果	〈患者背景〉 安全性解析対象集団				
	投与群		フルティフォーム群	FP群	SFC群
	被験者数		168	172	169
	年齢 (歳)*1	5 ≤ < 9	85 (50.6)	90 (52.3)	80 (47.3)
		9 ≤ ≤ 12	83 (49.4)	82 (47.7)	89 (52.7)
		平均値 (標準偏差)	8.4 (1.8)	8.4 (1.9)	8.6 (1.8)
		範囲	5-11	5-11	5-11
	性別	男	110 (65.5)	117 (68.0)	113 (66.9)
		女	58 (34.5)	55 (32.0)	56 (33.1)
	身長 (cm)*2	平均値 (標準偏差)	136.14 (12.36)	135.68 (12.32)	136.89 (11.47)
		範囲	106.0-167.0	106.0-161.0	112.0-166.0
	体重 (kg)*2	平均値 (標準偏差)	33.59 (10.40)	32.85 (9.96)	34.10 (11.74)
		範囲	15.0-75.0	17.3-65.0	18.0-112.0
	喘息罹患期 間(箇月)*1	平均値 (標準偏差)	45.49 (30.72)	48.74 (32.50)	46.47 (31.72)
		範囲	6.5-137.0	7.8-148.7	6.5-133.1
該当被験者数 (%:背景因子内での割合)					
*1: 同意取得時					
*2: 観察期開始日					
〈有効性〉 主要評価項目					
・治療期12週間(Overall)のFEV ₁ 投与後2時間値のベースラインからの変化量(FAS)					
FASでのフルティフォーム群のFP群に対する治療期12週間(Overall)のFEV ₁ 投与後2時間値のベースライン(治療期0週時のFEV ₁ 投与前値)からの変化量の最小二乗平均の群間差は0.07L[95%信頼区間: 0.03~0.11L, p<0.001]であり、フルティフォーム群のFP群に対する優越性が示された。					
<p>(L)</p> <p>ベースラインからの変化量</p> <p>0.3 0.2 0.1 0</p> <p>$p<0.001^d$ 0.07 (0.03, 0.11)</p> <p>0.22^c (0.18, 0.26)</p> <p>0.15^c (0.11, 0.19)</p> <p>0.22^c (0.18, 0.26)</p> <p>最小二乗平均 (95%信頼区間)</p> <p>フルティフォーム群 (N=167^a, n=165^b) FP群 (N=171^a, n=165^b) SFC群 (N=168^a, n=165^b)</p>					
単位:L					
a: FAS被験者数					
b: 解析に用いた被験者数					
c: 投与群、年齢区分、FEV ₁ のベースライン、評価時期及び投与群と評価時期との交互作用を固定効果、施設を変量効果とし、評価時期の被験者内相関を考慮したrepeated measures ANCOVAによる解析					
d: フルティフォームとフルチカゾン製剤との比較(帰無仮説を両群間で治療効果に差はないと仮定)					
図 治療期12週間(Overall)のFEV ₁ 投与後2時間値のベースラインからの変化量(FAS)					

(FLT3506)

V. 治療に関する項目

結果	<p>・治療期12週間(Overall)のFEV₁投与後2時間値のベースラインからの変化量(PPS) PPSでのフルティフォーム群のSFC群に対する治療期12週間(Overall)のFEV₁投与後2時間値のベースラインからの変化量の最小二乗平均の群間差は0.00L(95%信頼区間:-0.04~0.04L、p<0.001)であり、両側95%信頼区間の下限値は非劣性マージン-0.1Lより大きいことから、フルティフォーム群のSFC群に対する非劣性が示された。</p>			
	表 治療期12週間(Overall)のFEV ₁ 投与後2時間値のベースラインからの変化量(PPS)			
	投与群	フルティフォーム群	SFC群	FP群
	被験者数 ^{a)}	164	162	164
	1回投与量	フルチカゾンプロピオン酸エステル100 μ g/ホルモテロールフマル酸塩水和物10 μ g	フルチカゾンプロピオン酸エステル100 μ g/サルメテロールキシナホ酸塩50 μ g	フルチカゾンプロピオン酸エステル100 μ g
	ベースライン ^{b)}	1.542 \pm 0.3947 (163)	1.545 \pm 0.3956 (160)	1.519 \pm 0.3971 (161)
	治療期12週間のFEV ₁ 投与後2時間値 ^{b)}	1.856 \pm 0.4715 (145)	1.852 \pm 0.4297 (149)	1.706 \pm 0.4418 (147)
	ベースラインからの変化量 ^{c)}	0.23 [0.19, 0.27] (162)	0.23 [0.19, 0.27] (159)	0.16 [0.12, 0.20] (159)
	フルティフォームとの群間差 [95%信頼区間] p値	/	0.00 [-0.04, 0.04] p<0.001 ^{d)}	0.07 [0.03, 0.11] p<0.001
	<p>単位: L a) PPS被験者数 b) 平均値\pm標準偏差 (例数) c) 最小二乗平均 [95%信頼区間] (例数)。投与群、年齢区分、FEV₁のベースライン、評価時期及び投与群と評価時期との交互作用を固定効果、施設を変量効果とし、評価時期の被験者内相関を考慮したrepeated measures ANCOVAによる解析 d) 帰無仮説を両群間の治療効果の群間差は-0.1Lであると仮定</p>			
<p>副次評価項目</p> <p>・治療期12週時の標準化FEV₁AUC₀₋₄(FAS) FASでのフルティフォーム群のFP群に対する治療期12週時の標準化FEV₁AUC₀₋₄の最小二乗平均の群間差は0.09L(95%信頼区間:0.04~0.13L、p<0.001)であり、フルティフォーム群のFP群に対する優越性が示された。</p>				
<p>(L)</p> <p>標準化FEV₁AUC₀₋₄</p> <p>フルティフォーム群 (N=167^a, n=149^b) FP群 (N=171^a, n=147^b) SFC群 (N=168^a, n=152^b)</p> <p>1.80^c (1.75, 1.84) 1.71^c (1.66, 1.76) 1.79^c (1.74, 1.83)</p> <p>p<0.001^d 0.09 (0.04, 0.13)</p> <p>最小二乗平均 (95%信頼区間)</p>				
<p>標準化FEV₁AUC₀₋₄ はFEV₁AUC₀₋₄(L\cdothr)を1時間あたりに換算した値、単位: L a: FAS被験者数 b: 解析に用いた被験者数 c: 投与群、年齢区分、FEV₁のベースラインを固定効果、施設を変量効果としたANCOVAによる解析 d: フルティフォームとフルチカゾン製剤との比較(帰無仮説を両群間で治療効果に差はないと仮定)</p>				
<p>図 治療期12週時の標準化FEV₁AUC₀₋₄(FAS)</p>				
<p>・治療期12週時の標準化FEV₁AUC₀₋₄(PPS) PPSでのフルティフォーム群のSFC群に対する治療期12週時の標準化FEV₁AUC₀₋₄の最小二乗平均の群間差は0.01L(95%信頼区間:-0.03~0.06L、p<0.001)であり、両側95%信頼区間の下限値は非劣性マージン-0.1Lより大きいことから、フルティフォーム群のSFC群に対する非劣性が示された。</p>				

(FLT3506)

V. 治療に関する項目

表 治療期12週時の標準化FEV₁AUC₀₋₄(PPS)

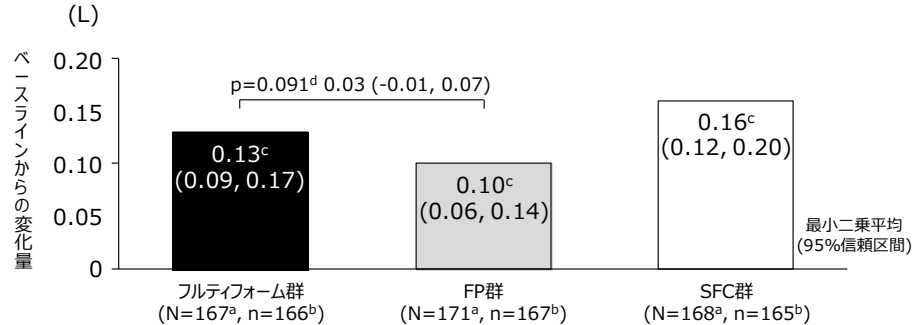
投与群	フルティフォーム群	SFC群	FP群
被験者数 ^{a)}	164	162	164
1回投与量	フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μg/ホルモテロールフマル酸塩水和物 10 μg	フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μg/サルメテロールキシナホ酸塩 50 μg	フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μg
ベースライン ^{b)}	1.717 ± 0.4518 (155)	1.733 ± 0.4343 (149)	1.637 ± 0.4121 (153)
治療期 12 週間 ^{b)}	1.849 ± 0.4625 (147)	1.832 ± 0.4259 (149)	1.697 ± 0.4345 (147)
治療期 12 週間 ^{c)}	1.81 [1.76, 1.85] (146)	1.79 [1.75, 1.84] (148)	1.72 [1.67, 1.76] (144)
フルティフォームとの群間差 [95%信頼区間] p 値		0.01 [-0.03, 0.06] p<0.001 ^{d)}	0.09 [0.04, 0.14] p<0.001

標準化FEV₁AUC₀₋₄はFEV₁AUC₀₋₄(L・hr)を1時間あたりに換算した値
単位: L

- a) PPS被験者数
- b) 平均値±標準偏差 (例数)
- c) 最小二乗平均 [95%信頼区間] (例数)。投与群、年区分、FEV₁のベースラインを固定効果、施設を変量効果としたANCOVAによる解析
- d) 帰無仮説を両群間の治療効果の群間差は-0.1Lであると仮定

・治療期12週間(Overall)のFEV₁投与前値のベースラインからの変化量(FAS)
FASでのフルティフォーム群のFP群に対する治療期12週間(Overall)のFEV₁投与前値のベースラインからの変化量の最小二乗平均の群間差は0.03L(95%信頼区間: -0.01~0.07L、p=0.091)であり、フルティフォーム群のFP群に対する優越性は示されなかった。

結果



単位: L

- a: FAS被験者数
- b: 解析に用いた被験者数
- c: 投与群、年齢区分、FEV₁のベースライン、評価時期及び投与群と評価時期との交互作用を固定効果、施設を変量効果とし、評価時期の被験者内相関を考慮したrepeated measures ANCOVAによる解析
- d: フルティフォームとフルチカゾン製剤との比較(帰無仮説を両群間で治療効果に差はないと仮定)

図 治療期12週間(Overall)のFEV₁投与前値のベースラインからの変化量(FAS)

・治療期12週間(Overall)のFEV₁投与前値のベースラインからの変化量(PPS)
PPSでのフルティフォーム群のSFC群に対する治療期12週間(Overall)のFEV₁投与前値のベースラインからの変化量の最小二乗平均の群間差は-0.02Lであった。フルティフォーム投与のフルチカゾン製剤投与に対する優越性が示されなかったため、Hochbergの多重性調整法に従い有意水準両側2.5%で判定したところ、群間差のp値はp<0.001であったことから、フルティフォーム群のSFC群に対する非劣性が示された。

(FLT3506)

V. 治療に関する項目

表 治療期12週間(Overall)のFEV ₁ 投与前値のベースラインからの変化量(PPS)			
投与群	フルティフォーム群	SFC群	FP群
被験者数 ^{a)}	164	162	164
1回投与量	フルチカゾンプロピオン酸エステル100 μ g/ホルモテロールフマル酸塩水和物10 μ g	フルチカゾンプロピオン酸エステル100 μ g/サルメテロールキシナホ酸塩50 μ g	フルチカゾンプロピオン酸エステル100 μ g
ベースライン ^{b)}	1.542 \pm 0.3947 (163)	1.545 \pm 0.3956 (160)	1.519 \pm 0.3971 (161)
治療期12週間のFEV ₁ 投与前値 ^{b)}	1.724 \pm 0.4538 (154)	1.759 \pm 0.4264 (152)	1.644 \pm 0.4295 (149)
ベースラインからの変化量 ^{c)}	0.14 [0.10, 0.18] (163)	0.16 [0.12, 0.20] (160)	0.11 [0.07, 0.15] (161)
フルティフォームとの群間差 [両側 95%信頼区間] p値		-0.02 [-0.06, 0.02] p<0.001 ^{d)}	0.03 [-0.01, 0.07] p=0.101

単位: L
a) PPS被験者数
b) 平均値 \pm 標準偏差 (例数)
c) 最小二乗平均 [95%信頼区間] (例数)。投与群、年齢区分、FEV₁のベースライン、評価時期及び投与群と評価時期との交互作用を固定効果、施設を変量効果とし、評価時期の被験者内相関を考慮したrepeated measures ANCOVAによる解析
d) 帰無仮説を両群間の治療効果の群間差は-0.1Lであると仮定

〈安全性〉
・有害事象
有害事象の発現割合は、フルティフォーム群が22.6%(38/168例)、FP群が30.2%(52/172例)、SFC群が20.7%(35/169例)であった。

結果

表 いずれかの治療群で2%以上に発現が認められた有害事象 (安全性解析対集団)

事象名	フルティフォーム群 (168例)	FP群 (172例)	SFC群 (169例)
鼻炎	8 (4.8)	4 (2.3)	4 (2.4)
鼻咽頭炎	4 (2.4)	15 (8.7)	13 (7.7)
咽頭炎	4 (2.4)	7 (4.1)	4 (2.4)
気管支炎	3 (1.8)	2 (1.2)	4 (2.4)
咳嗽	2 (1.2)	4 (2.3)	2 (1.2)
ウイルス性鼻炎	1 (0.6)	2 (1.2)	4 (2.4)

重篤な有害事象は2件[気管支炎(フルティフォーム群1例)、上肢骨折(FP群1例)]報告された。中止に至った有害事象がFP群で1例(喉頭炎)認められた。本事象は回復した。死亡例は認められなかった。

・副作用
副作用は4例の被験者に計6件{FP群:3例4件[口腔内痛、頭痛(3件)]、SFC群:1例2件[睡眠障害、発疹]}が認められた。フルティフォーム群では、副作用は認められなかった。重篤な副作用は認められなかった。中止に至った副作用は無かった。

・臨床検査
いずれの治療群も臨床検査値(血液学的検査、生化学的検査)について臨床的に意味のある変化は認められなかった。また、血中カリウム及び血中グルコースについてもいずれの治療群で臨床的に問題となる変動は認められなかった。

・バイタルサイン
いずれの治療群もバイタルサインに関して臨床的に意味のある変動は認められなかった。

結論
呼吸機能に関して、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50 μ g/ホルモテロールフマル酸塩水和物5 μ g)1回2吸入1日2回投与のフルチカゾン製剤(フルチカゾンプロピオン酸エステル50 μ g)1回2吸入1日2回投与に対する優越性、及びフルチカゾン/サルメテロール配合剤(フルチカゾンプロピオン酸エステル50 μ g/サルメテロールキシナホ酸塩25 μ g)1回2吸入1日2回投与に対する非劣性が示された。また、フルティフォーム50エアゾールによる忍容性は、フルチカゾン製剤及びフルチカゾン/サルメテロール配合剤と同様に良好であり、安全性プロファイルは治療群間で類似していた。以上の結果から、5歳以上12歳未満の小児喘息患者におけるフルティフォーム50エアゾール1回2吸入1日2回投与のリスクベネフィットバランスは良好であることが示唆された。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

〈成人〉

国内第Ⅲ相長期投与試験(成人)

(KRP108-A302)

成人気管支喘息患者を対象としてフルティフォーム 100/10 μ g/回～500/20 μ g/回の1日2回の長期投与(52週間)による安全性及び有効性を検討した⁶⁾。

試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験
対象	成人気管支喘息患者 244 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・16歳以上の気管支喘息患者 ・気管支喘息と診断されてから24週間以上経過している ・観察期4週間前から、ICS(フルチカゾンプロピオン酸エステル(以下FP)換算100～1000μg/日)の用法・用量を変更せず継続して使用している ・%FEV₁(1秒量の予測値に対する割合)が40%以上である
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・重篤な心・肝・腎・肺・血液疾患又はその他の重篤な合併症を有する ・悪性腫瘍の合併又は既往を有する ・甲状腺機能亢進症、高血圧、糖尿病を合併し、治験責任医師又は治験分担医師(以下、治験責任医師等)が不適当と判断した ・気管内挿管の実施あるいは呼吸停止、二酸化炭素過剰症、低酸素痙攣、失神を伴う喘息発作の既往があり、治験責任医師等が不適当と判断した ・呼吸器感染症を合併している ・気管支喘息以外の閉塞性の肺疾患又は間質性肺疾患を合併している ・低カリウム血症を合併している ・過去4週間以内に全身性ステロイドを使用した。ただし、経口プレドニゾン換算10mg/日以下の経口ステロイド薬の頓用(連続した7日間で2日以下)による治療は該当しない ・過去の喫煙指数が20 pack year 以上である ・過去4週間以内に喫煙した
試験方法	<p>2週間の観察期の後、観察期で使用したICSの用量を目安にフルティフォーム50エアゾール1回2吸入(フルチカゾンプロピオン酸エステル100μg/ホルモテロールフマル酸塩水和物10μg/回)、フルティフォーム125エアゾール1回2吸入(フルチカゾンプロピオン酸エステル250μg/ホルモテロールフマル酸塩水和物10μg/回)又は4吸入(フルチカゾンプロピオン酸エステル500μg/ホルモテロールフマル酸塩水和物20μg/回)を、1日2回(朝・夜)、52週間投与した。治療期間中、増量又は減量基準に合致した場合には、治験薬の増量又は減量を可能とした。試験期間中は必要に応じてSABA(サルブタモール)の使用を可能とした。</p> <p>観察期前 4週間以上 観察期 2週間 治療期 52週間</p> <p>ICS or ICS/LABA 100～1000μg/日 (FP換算) 用法・用量固定</p> <p>前治療を継続</p> <p>無作為割付</p> <p>フルティフォーム 500/20μg/回 1日2回 (高用量)</p> <p>フルティフォーム 250/10μg/回 1日2回 (中用量)</p> <p>フルティフォーム 100/10μg/回 1日2回 (低用量)</p> <p>1:1:1</p> <p>-2週 0週 52週</p> <p>増量 減量</p> <p>増量 減量</p> <p>増量 減量</p> <p>〈増量基準〉 下記のいずれかの条件に合致した場合、治験責任医師等の判断で治験薬の増量(低用量群から中用量群又は中用量群から高用量群に変更する)を可能とする。治験薬の増量は、治験責任医師等の判断で治療期間中のいずれの時期にも実施できる。 <ul style="list-style-type: none"> ・前回来院日以降で日中の喘息症状スコアが、2点以上の日が4日以上あった ・前回来院日以降で夜間の喘息症状スコアが、1点以上の日が2日以上あった ・前回来院日以降でSABAを1日4吸入以上した日が2日以上あった ・喘息症状の悪化により、予定外の来院、緊急搬送、あるいは全身性ステロイド、内服を除くキサンチン製剤を使用した <p>〈減量基準〉 下記のすべての条件に合致した場合、治験責任医師等の判断で治験薬の減量(中用量群から低用量群又は高用量群から中用量群に変更する)を可能とする。ただし、有害事象の発生により被験者の安全性を考慮する必要が生じた場合に限り、下記条件を満たさなくても治験責任医師等の判断により減量可能とする。 <ul style="list-style-type: none"> ・治療期開始後28週以降とする ・治験薬を同一用量で26週間以上、継続して吸入している ・来院直前の12週間において、治験薬及び現行の喘息治療が維持され(併用制限薬の減量及び中止は可能)、次の条件のすべてに合致する 日中の喘息症状がない、夜間の喘息症状がない、mPEFの低下(観察期のベースライン(0週直前10日間の平均値)の80%未満)がない、SABAの吸入がない </p> </p>

(KRP108-A302)

V. 治療に関する項目

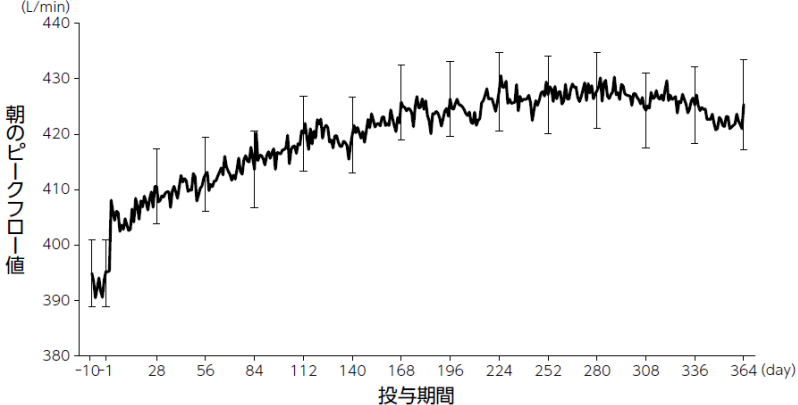
<p>評価項目</p>	<p><u>主要評価項目</u>：安全性 有害事象、副作用、血清コルチゾール値、12誘導心電図検査、バイタルサイン（血圧、脈拍数）等 <u>副次評価項目</u>：有効性 呼吸機能検査（FEV₁、FVC）、朝のピークフロー、夜のピークフロー、喘息症状スコア、無症状日数、喘息症状による夜間覚醒がなかった日数、SABAの使用（吸入頻度、未使用日数）、AQLQ（Asthma Quality of Life Questionnaire）等</p>																																																																					
<p>解析方法</p>	<p><u>有効性</u> 有効性評価の主たる解析対象集団はFASである。 ・mPEF、ePEF、FEV_{1.0}、FVC、喘息症状スコア、無症状日数の割合、喘息症状による夜間覚醒がなかった日数の割合、SABAの未使用日数の割合、SABAの1日あたりの平均吸入回数及びAQLQについて、測定値（又は算出値）及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。 ・mPEF、ePEF、喘息症状スコア、無症状日数の割合、喘息症状による夜間覚醒がなかった日数の割合、SABAの未使用日数の割合、SABAの1日あたりの平均吸入回数について、治験薬投与期間の最終2週間のベースラインに対する群内比較をWilcoxonの符号付き順位和検定により行った。 ・有効性解析対象被験者のうち、250/10μgから500/20μgに増量した被験者を対象として、mPEF、ePEF、喘息症状スコア、無症状日数の割合、喘息症状による夜間覚醒がなかった日数の割合、SABAの未使用日数の割合、SABAの1日あたりの平均吸入回数について、測定値（又は算出値）及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出し、初回増量後の増量前に対する群内比較をWilcoxonの符号付き順位和検定により行った。 <u>安全性</u> 血清コルチゾール値及び心電図パラメータ（QT、QTc Bazett）の要約統計量を算出した。</p>																																																																					
<p>結果</p>	<p>〈解析対象集団〉 安全性解析対象集団及びFAS：治療期に移行した244例 PPS：治療期に移行した244例のうち、プロトコル逸脱等があった43例を除く201例</p> <p>〈患者背景〉 安全性解析対象集団</p> <table border="1" data-bbox="491 1003 1310 1962"> <thead> <tr> <th colspan="2">治療群</th> <th>フルティフォーム群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">1回投与量 (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)</td> <td>100/10~500/20μg^{*1}</td> </tr> <tr> <td colspan="2">被験者数</td> <td>244</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">年齢 (歳)^{*2}</td> <td><65</td> <td>182 (74.6)</td> </tr> <tr> <td>65\leq</td> <td>62 (25.4)</td> </tr> <tr> <td>平均値(標準偏差) 範囲</td> <td>52.1 (14.4) 18-80</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">性別</td> <td>男</td> <td>92 (37.7)</td> </tr> <tr> <td>女</td> <td>152 (62.3)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">体重 (kg)</td> <td>平均値(標準偏差) 範囲</td> <td>61.72 (12.50) 37.6-126.5</td> </tr> <tr> <td>BMI (kg/m²)^{*3}</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="6">気管支喘息罹病期間 (箇月)</td> <td><25.0</td> <td>156 (63.9)</td> </tr> <tr> <td>25.0\leq</td> <td>88 (36.1)</td> </tr> <tr> <td>6\leq <120</td> <td>92 (37.7)</td> </tr> <tr> <td>120\leq <240</td> <td>62 (25.4)</td> </tr> <tr> <td>240\leq <360</td> <td>42 (17.2)</td> </tr> <tr> <td>360\leq <480</td> <td>22 (9.0)</td> </tr> <tr> <td>480\leq</td> <td>16 (6.6)</td> </tr> <tr> <td>不明</td> <td>10 (4.1)</td> </tr> <tr> <td>平均値(標準偏差) 範囲</td> <td>204.4 (172.4) 7-914</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">気管支喘息治療歴</td> <td>薬物療法</td> <td></td> </tr> <tr> <td>なし</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>あり</td> <td>244 (100.0)</td> </tr> <tr> <td>免疫療法</td> <td></td> </tr> <tr> <td>なし</td> <td>239 (98.0)</td> </tr> <tr> <td>あり</td> <td>5 (2.0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">喫煙歴</td> <td>なし</td> <td>173 (70.9)</td> </tr> <tr> <td>あり</td> <td>71 (29.1)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">合併症</td> <td>なし</td> <td>17 (7.0)</td> </tr> <tr> <td>あり</td> <td>227 (93.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*1：喘息コントロール状態に応じ用量を増減した症例を含む集計である *2：同意取得時 *3：BMI=体重(kg)÷身長(m)²</p>		治療群		フルティフォーム群	1回投与量 (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)		100/10~500/20 μ g ^{*1}	被験者数		244	年齢 (歳) ^{*2}	<65	182 (74.6)	65 \leq	62 (25.4)	平均値(標準偏差) 範囲	52.1 (14.4) 18-80	性別	男	92 (37.7)	女	152 (62.3)	体重 (kg)	平均値(標準偏差) 範囲	61.72 (12.50) 37.6-126.5	BMI (kg/m ²) ^{*3}		気管支喘息罹病期間 (箇月)	<25.0	156 (63.9)	25.0 \leq	88 (36.1)	6 \leq <120	92 (37.7)	120 \leq <240	62 (25.4)	240 \leq <360	42 (17.2)	360 \leq <480	22 (9.0)	480 \leq	16 (6.6)	不明	10 (4.1)	平均値(標準偏差) 範囲	204.4 (172.4) 7-914	気管支喘息治療歴	薬物療法		なし	0 (0.0)	あり	244 (100.0)	免疫療法		なし	239 (98.0)	あり	5 (2.0)	喫煙歴	なし	173 (70.9)	あり	71 (29.1)	合併症	なし	17 (7.0)	あり	227 (93.0)
治療群		フルティフォーム群																																																																				
1回投与量 (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)		100/10~500/20 μ g ^{*1}																																																																				
被験者数		244																																																																				
年齢 (歳) ^{*2}	<65	182 (74.6)																																																																				
	65 \leq	62 (25.4)																																																																				
	平均値(標準偏差) 範囲	52.1 (14.4) 18-80																																																																				
性別	男	92 (37.7)																																																																				
	女	152 (62.3)																																																																				
体重 (kg)	平均値(標準偏差) 範囲	61.72 (12.50) 37.6-126.5																																																																				
	BMI (kg/m ²) ^{*3}																																																																					
気管支喘息罹病期間 (箇月)	<25.0	156 (63.9)																																																																				
	25.0 \leq	88 (36.1)																																																																				
	6 \leq <120	92 (37.7)																																																																				
	120 \leq <240	62 (25.4)																																																																				
	240 \leq <360	42 (17.2)																																																																				
	360 \leq <480	22 (9.0)																																																																				
480 \leq	16 (6.6)																																																																					
不明	10 (4.1)																																																																					
平均値(標準偏差) 範囲	204.4 (172.4) 7-914																																																																					
気管支喘息治療歴	薬物療法																																																																					
	なし	0 (0.0)																																																																				
	あり	244 (100.0)																																																																				
	免疫療法																																																																					
なし	239 (98.0)																																																																					
あり	5 (2.0)																																																																					
喫煙歴	なし	173 (70.9)																																																																				
	あり	71 (29.1)																																																																				
合併症	なし	17 (7.0)																																																																				
	あり	227 (93.0)																																																																				

V. 治療に関する項目

結果	<p>(安全性)</p> <p>・有害事象 有害事象の発現割合は244例中225例(92.2%)であった。 比較的頻度の高い有害事象(発現率が2.0%以上)は鼻咽頭炎48.8%(119/244例)、喘息(増悪)26.2%(64/244例)、上気道の炎症13.9%(34/244例)、気管支炎12.3%(30/244例)、発声障害8.2%(20/244例)、咽頭炎及びインフルエンザ各7.8%(19/244例)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加7.0%(17/244例)、口腔咽頭痛、口内炎3.7%(9/244例)、関節痛、慢副鼻腔炎及び胃腸炎3.3%(8/244例)、帯状疱疹2.9%(7/244例)、アレルギー性鼻炎、挫傷、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び下痢各2.5%(6/244例)、湿疹、高血圧、浮動性めまい、頭痛、血中コルチゾール減少及び中耳炎各2.0%(5/244例)であった。 発現時期別の有害事象発現割合は、0~12週で61.5%(150/244例)、12~24週で50.0%(118/236例)、24~36週で49.1%(111/226例)、36~52週で59.3%(131/221例)、52週~で9.2%(14/152例)であり、投与期間の長期化に伴い有害事象の発現頻度が増加する傾向は認められなかった。 重篤な有害事象が7例(2.9%)8件(肺炎2例2件(いずれも500/20μg)、喘息(増悪)1例2件(250/10μg及び500/20μg各1件)、くも膜嚢胞1例1件(250/10μg)、橈骨骨折1例1件(250/10μg)、子宮平滑筋腫1例1件(250/10μg)、鼻茸1例1件(500/20μg)、いずれも発現時投与量)に認められた。 死亡例は認められなかった。 試験中止に至った有害事象は14例(5.7%)(100/10μg:1例、250/10μg:4例、500/20μg:9例、いずれも発現時投与量)であった。</p> <p>・副作用 副作用発現頻度は32.4%(79/244例)であった。 主な副作用は、発声障害8.2%(20/244例)、CK増加及び喘息2.5%(6/244例)、動悸、口内炎、咽頭炎及び口腔咽頭不快感1.6%(4/244例)、鼻咽頭炎、血中コルチゾール減少及びγ-GTP増加1.2%(3/244例)であった。重篤な副作用は、肺炎2例(0.8%)2件、喘息(増悪)1例(0.4%)2件であったが、いずれも入院加療等により回復した。(症例詳細は後述参照) 発現時投与量別の副作用発現頻度は100/10μg、250/10μg及び500/20μgでそれぞれ14.6%(7/48例)、27.6%(43/156例)及び36.2%(34/94例)であった。 男女別、高齢者・非高齢者別での副作用発現頻度に大きな差は認められなかった。 試験中止に至った副作用は9例(100/10μg:1例(関節リウマチ)、250/10μg:3例(発声障害、心房細動及び心房粗動、胸部不快感各1例)、500/20μg:5例(肺炎2例、喘息(増悪)、喉頭白斑症、発声障害各1例)、いずれも発現時投与量)であった。</p> <p>・臨床検査値 臨床検査に関する副作用は17例20件(中等度3例3件、軽度14例17件)であった。主な事象(2例以上発現)は血中クレアチンホスホキナーゼ増加が6例、血中コルチゾール減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各3例、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が2例であった。これら有害事象と判断された臨床検査値の異常変動を除き、臨床的に問題となる事項は認められなかった。</p> <p>・血清コルチゾール値 いずれの投与量も試験期間を通して血清コルチゾールの平均値は基準値内であり、高用量であるフルティフォーム125エアゾール1回4吸入投与時においても血清コルチゾールの低下は認められなかった。</p> <p>・12誘導心電図検査 心電図所見において副作用は5例6件で認められた。1例2件(心房細動及び心房粗動)は重症度が高度であり、当該副作用により治験が中止されたが、加療等の処置により回復した。その他の副作用はすべて軽度であった。 心電図パラメータにおいては、臨床問題となるQTc間隔の延長は認められなかった。 心電図所見及び心電図パラメータの評価では、臨床重大な問題となる傾向は認められなかった。</p> <p>・バイタルサイン(血圧、脈拍数) 臨床問題となる傾向は認められなかった。</p>
----	--

(KRP108-A302)

V. 治療に関する項目

<p>結果</p>	<p>〈有効性〉 朝のピークフローはフルティフォーム投与開始日（投与前）（395.34L/min）と比較して投与開始翌日（408.11L/min）から改善が認められ、52週間の投与期間を通して高値を維持した⁶⁾。</p>  <p style="text-align: center;">図 朝のピークフロー値の推移（平均値±標準誤差）</p> <p>夜のピークフロー、呼吸機能検査項目（FEV₁、FVC）及び喘息コントロールに関する指標（喘息症状スコア、無症状日数の割合、喘息症状による夜間覚醒がなかった日数の割合、SABAの未使用日数の割合、SABAの1日あたりの平均吸入回数）のいずれも本剤52週間投与を通して、ベースラインと比較して改善が認められ、効果が維持された。 AQLQ（全体）及び各領域（活動制限、感情機能、症状、環境刺激）のいずれもベースラインと比較して投与28週及び52週で改善が認められた。</p> <ul style="list-style-type: none"> 増量例における増量前後の各評価項目の評価 フルティフォーム125エアゾール1回2吸入1日2回投与が行われた156例のうち、125エアゾール1回4吸入1日2回投与への増量が行われた29例では、増量後に呼吸機能や喘息症状に関連した有効性評価項目が有意に改善した。
<p>結論</p>	<p>呼吸機能や喘息症状に関連した有効性評価項目において、フルティフォーム（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）100/10μg/回～500/20μg/回、1日2回投与によりベースラインからの改善が投与開始後に認められ、この改善は52週の投与期間を通じて維持された。また、喘息症状改善効果が不十分な被験者に対し、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125μg/ホルモテロールフマル酸塩水和物5μg）の1回4吸入（500/20μg/回）へと増量することにより呼吸機能や喘息症状が有意に改善した。本剤52週間投与により認められた副作用の大部分は軽度若しくは中等度で、ICS又はLABA投与により発現することが報告されている事象であり、予測可能と判断できるものであった。</p>

(KRP108-A302)

[重篤な副作用症例詳細]

副作用名	患者性・年齢	使用理由 〔合併症〕	1日投与量* 投与期間	発現時期**	投与	持続時間	転帰
肺炎	69歳 女性	喘息 〔高血圧、網膜出血、逆流性食道炎、洞性徐脈、変形性関節症〕	200 μ g/20 μ g (224日間) 1000 μ g/40 μ g (137日間)	360日	中止	27日	回復
肺炎	36歳 男性	喘息 〔アレルギー性鼻炎〕	1000 μ g/40 μ g (135日間)	133日	中止	21日	回復
喘息 (増悪)	45歳 女性	気管支喘息 〔関節リウマチ、アレルギー性鼻炎、右顔面挫創〕	200 μ g/20 μ g (28日間) 500 μ g/20 μ g (84日間) 1000 μ g/40 μ g (162日間)	喘息発作： 1回目 71日 喘息発作： 2回目 272日	継続 中止	7日 23日	回復 回復

*：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

**：投与開始を起算とする。

肺炎症例の具体例については、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項を参照のこと。

V. 治療に関する項目

〈小児〉

①国内第Ⅲ相長期投与試験（小児）

(KRP108P-A302)

日本人小児気管支喘息患者を対象として、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 50 μ g/ホルモテロールフマル酸塩水和物 5 μ g）を1回2吸入1日2回、24週間投与したときの安全性及び有効性を検討する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、長期投与試験
対象	日本人小児気管支喘息患者 53 例
主な登録基準	<p>観察期開始日において、以下の条件をすべて満たす外来患者を対象とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・同意取得時の年齢が5歳以上16歳未満の患者で性別は問わない ・気管支喘息と診断されてから12週間以上経過している ・観察期開始日の4週間以上前から定量吸入器を用いたICS（ブデソニドは400μg/日以下、その他の薬剤は200μg/日以下）の用法・用量を変更せず、使用を継続している ・PEF測定を適切に行うことができる ・観察期開始日のPEF値が予測値の60%以上である ・pMDIを適切に使用できる ・治験責任医師等により被験者にスパーサーが必要と判断された場合、スパーサーを使用することに同意が得られる ・自分自身であるいは必要に応じて代諾者等のサポートにより、患者日誌の入力が可能である <p><u>治療期移行基準</u></p> <p>治療期開始日において、以下の条件をすべて満たす被験者に治験薬を投与する。基準を満たさない場合は、1回に限り観察期の2週間の延長を可能とし、延長した期間において以下の条件をすべて満たした被験者に治験薬を投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・観察期中に薬物療法*を必要とする呼吸器感染症に罹患しなかった ・観察期中のmPEF値及びePEF値がすべて予測値の60%以上である ・観察期中に喘息症状（症状スコア1以上が2日以上、又はサルタノールの使用が1回以上）があった ・観察期中に用法・用量を遵守して観察期薬剤（ICS）を10日以上使用した ・観察期中に患者日誌に10日以上入力した ・観察期中に併用薬・併用療法の基準を遵守した ・その他、治験責任医師等により治験の対象として適切と判断された <p>*：上気道の局所症状（軽度の鼻汁、咽頭痛等）に対して使用される総合感冒薬等は、治療期開始日の8日以上前、かつ連続3日以内の使用を可能とした。</p>
主な除外基準	<p>観察期開始日において、以下のいずれかの条件に該当する患者は被験者として選択しない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・過去3箇月（90日）以内に喘息の悪化により入院した、又は大発作で緊急搬送された ・薬物療法を必要とする呼吸器感染症を合併している、又は過去2週間以内に罹患した ・気管支喘息以外の慢性肺疾患や呼吸機能に影響を与える疾患を合併している ・低カリウム血症を合併している ・ステロイド薬、β_2刺激薬及びフルティフォームの含有成分に対して過敏症の既往歴がある ・過去4週間以内に全身性ステロイド薬を使用、又は過去3箇月以内に徐放性ステロイド薬を使用した ・過去24週間以内に抗体製剤を使用した ・他の治験薬を過去8週間又は他の治験薬の半減期の5倍の期間のいずれか長い期間内に使用した ・妊娠中、授乳中、治療期間中に妊娠を希望する、又は治療期間中に有効性の高い避妊法（避妊具、経口避妊薬等）を実施することに同意が得られない女子 ・悪性腫瘍の合併又は既往歴がある ・甲状腺機能亢進症、高血圧、糖尿病を合併しており、治験責任医師等が不適当と判断した ・重篤あるいは先天性の心・肝・腎・肺・血液疾患又はその他の重篤な疾患を合併している ・喫煙習慣がある又は過去に喫煙習慣があった ・アルコール若しくは薬物を乱用している又は過去に乱用していた等
試験方法	ICSを4週間以上使用した患者について、観察期として観察期開始前と同じICSを同用量・用法・剤形で2週間継続使用した。治療期移行基準を満たした被験者に対し、治療期としてフルティフォーム 50 エアゾール（フルチカゾンプロピオン酸エステル 50 μ g/ホルモテロールフマル酸塩水和物 5 μ g）を1日2回（朝・夜）、24週間投与した。治療期移行基準を満たさない被験者は2週間の観察期延長を可能とした。

(KRP108P-A302)

V. 治療に関する項目

<p>試験方法 つづき</p>	<p>観察期前 4週間以上</p> <p>観察期 2週間*2</p> <p>治療期 24週間</p> <p>ICS or ICS/LABA 継続*1</p> <p>一次登録</p> <p>ICS 継続*3</p> <p>二次登録</p> <p>フルティフォーム 50/5µg 1回2吸入、1日2回投与</p> <p>-2週 -14日</p> <p>1日</p> <p>4週 29日</p> <p>8週 57日</p> <p>12週 85日</p> <p>16週 113日</p> <p>20週 141日</p> <p>24週 169日</p> <p>*1: ICS の用量は 200 µg/日以下(ブデソニドは 400 µg/日以下) *2: 治療期移行基準を満たさない場合は 2 週間延長可能 *3: 観察期前 4 週間以内と同じ用法・用量、剤形の ICS を継続使用。ただし、観察期前からフルチカゾン/サルメテロール配合剤(100/50 µg)を使用している場合は継続可能、200/100 µg を使用している場合は、フルチカゾン製剤 200 µg/日に切り替えた。</p>																																											
<p>評価項目</p>	<p><u>有効性評価項目</u> mPEF 値、ePEF 値、症状スコア、無症状日数の割合、日中の喘息症状がなかった日数の割合、喘息症状による夜間覚醒がなかった日数の割合、サルブタモールの未使用日数の割合、サルブタモールの 1 日あたりの平均吸入回数、ACQ-5 スコア</p> <p><u>安全性評価項目</u> 有害事象、臨床検査(血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査)、バイタルサイン(血圧、脈拍数)、12 誘導心電図検査</p>																																											
<p>解析方法</p>	<p>有効性評価項目については、FAS を対象として、以下の解析を行った。 ACQ-5 スコアを除く有効性評価項目は、治療期開始後 4 週(28 日)ごとの平均値とベースライン(治療期開始直前 7 日間の平均値)との差(変化量)を評価した。ACQ-5 スコアは各評価時期のスコアとベースライン(治療期開始時のスコア)との差(変化量)を評価した。 有効性評価項目について評価時期別に算出値及びベースラインからの変化量の要約統計を算出した。更に、ベースラインからの変化量を目的変数、評価時期及び当該解析項目のベースラインを固定効果とし、評価時期の被験者内相関を考慮した反復測定混合効果モデル(MMRM)を用い、ベースラインからの変化量の統計量(最小二乗平均、標準誤差、95%信頼区間)を算出した。 安全性評価項目のうち、臨床検査(定量)及びバイタルサインは要約統計量を算出した。</p>																																											
<p>結果</p>	<p>〈解析対象集団〉 安全性解析対象集団：治験薬が投与された53例 FAS：治験薬が投与された53例のうち、治験対象として不適（治験薬投与開始後に治験薬投与期の移行基準を満たしていない）とされた1例を除く52例</p> <p>〈患者背景〉 安全性解析対象集団</p> <table border="1" data-bbox="475 1317 1262 1944"> <thead> <tr> <th colspan="2">投与群</th> <th>フルティフォーム群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">1 回投与量</td> <td>フルチカゾンプロピオン酸エステル100 µg/ホルモテロールフマル酸塩水和物10 µg</td> </tr> <tr> <td colspan="2">被験者数</td> <td>53</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">年齢 (歳)*1</td> <td>5 ≤ < 9</td> <td>24 (45.3)</td> </tr> <tr> <td>9 ≤ < 12</td> <td>23 (43.4)</td> </tr> <tr> <td>12 ≤ < 16</td> <td>6 (11.3)</td> </tr> <tr> <td>平均値(標準偏差) 範囲</td> <td>8.8 (2.5) 5-15</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">性別</td> <td>男</td> <td>35 (66.0)</td> </tr> <tr> <td>女</td> <td>18 (34.0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">身長 (cm)</td> <td>平均値(標準偏差) 範囲</td> <td>132.22 (14.69) 104.5-169.0</td> </tr> <tr> <td>平均値(標準偏差) 範囲</td> <td>31.62 (10.89) 16.0-65.4</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">喘息の重症度</td> <td>軽傷持続型</td> <td>17 (32.1)</td> </tr> <tr> <td>中等症持続型</td> <td>35 (66.0)</td> </tr> <tr> <td>重症持続型</td> <td>1 (1.9)</td> </tr> <tr> <td>喘息罹患期間 (箇月)*2</td> <td>平均値(標準偏差) 範囲</td> <td>66.72 (42.01) 3.6-177.0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">スプレーの使用</td> <td>無*3</td> <td>28 (52.8)</td> </tr> <tr> <td>有*4</td> <td>25 (47.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>該当被験者数 (%:背景因子内での割合) *1: 同意取得時 *2: 診断日から観察期開始日までの期間 *3: 治療期開始日から4週までのスプレー使用率が75%未満 *4: 治療期開始日から 4 週までのスプレー使用率が 75%以上</p>	投与群		フルティフォーム群	1 回投与量		フルチカゾンプロピオン酸エステル100 µg/ホルモテロールフマル酸塩水和物10 µg	被験者数		53	年齢 (歳)*1	5 ≤ < 9	24 (45.3)	9 ≤ < 12	23 (43.4)	12 ≤ < 16	6 (11.3)	平均値(標準偏差) 範囲	8.8 (2.5) 5-15	性別	男	35 (66.0)	女	18 (34.0)	身長 (cm)	平均値(標準偏差) 範囲	132.22 (14.69) 104.5-169.0	平均値(標準偏差) 範囲	31.62 (10.89) 16.0-65.4	喘息の重症度	軽傷持続型	17 (32.1)	中等症持続型	35 (66.0)	重症持続型	1 (1.9)	喘息罹患期間 (箇月)*2	平均値(標準偏差) 範囲	66.72 (42.01) 3.6-177.0	スプレーの使用	無*3	28 (52.8)	有*4	25 (47.2)
投与群		フルティフォーム群																																										
1 回投与量		フルチカゾンプロピオン酸エステル100 µg/ホルモテロールフマル酸塩水和物10 µg																																										
被験者数		53																																										
年齢 (歳)*1	5 ≤ < 9	24 (45.3)																																										
	9 ≤ < 12	23 (43.4)																																										
	12 ≤ < 16	6 (11.3)																																										
	平均値(標準偏差) 範囲	8.8 (2.5) 5-15																																										
性別	男	35 (66.0)																																										
	女	18 (34.0)																																										
身長 (cm)	平均値(標準偏差) 範囲	132.22 (14.69) 104.5-169.0																																										
	平均値(標準偏差) 範囲	31.62 (10.89) 16.0-65.4																																										
喘息の重症度	軽傷持続型	17 (32.1)																																										
	中等症持続型	35 (66.0)																																										
	重症持続型	1 (1.9)																																										
喘息罹患期間 (箇月)*2	平均値(標準偏差) 範囲	66.72 (42.01) 3.6-177.0																																										
スプレーの使用	無*3	28 (52.8)																																										
	有*4	25 (47.2)																																										

V. 治療に関する項目

結果

〈有効性〉

○朝のピークフロー (mPEF値)

・治療期のmPEFのベースラインからの変化量 (FAS)

最終24週 (投与141日以降) 評価時のmPEFのベースライン (252.10L/min) からの変化量は21.39L/minであった。mPEFのベースラインからの変化量の平均値は最終24週評価時まで治療期を通して経時的に増加した。

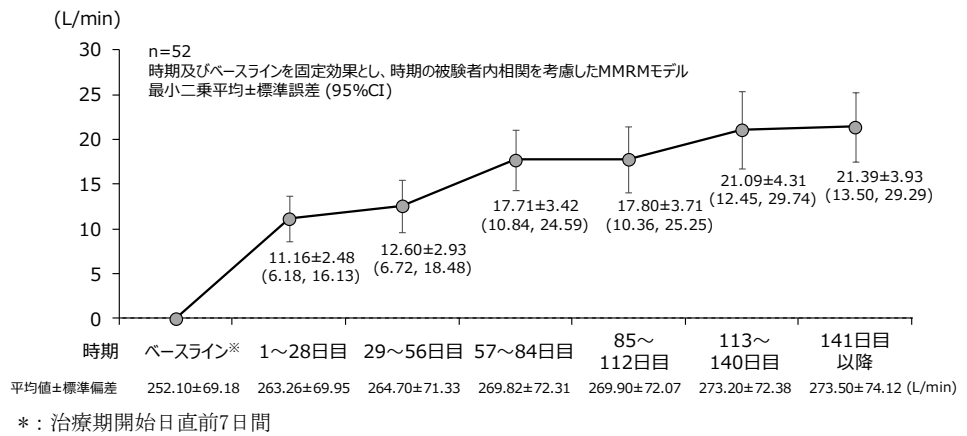


図 治療期のmPEF値のベースラインからの変化量 (FAS)

○夜のピークフロー (ePEF値)

・治療期のePEFのベースラインからの変化量 (FAS)

ePEFのベースライン (259.01L/min) からの変化量の平均値は最終24週評価時まで治療期を通して経時的に増加した。

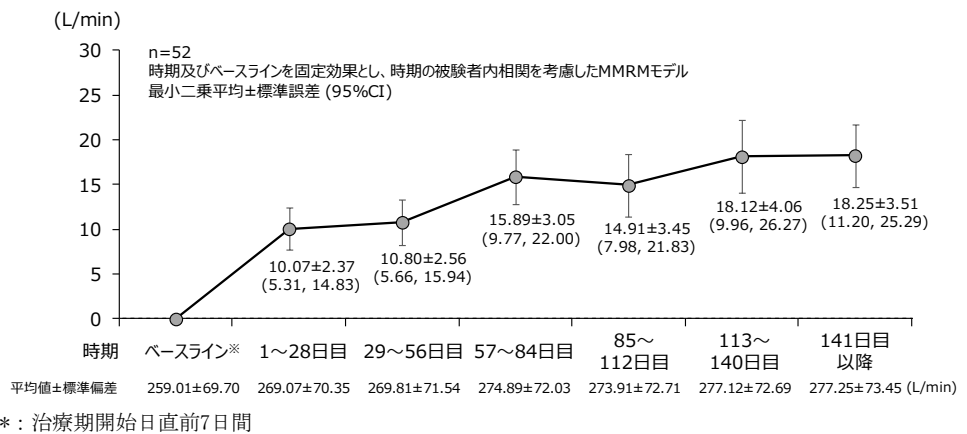


図 治療期のePEFのベースラインからの変化量 (FAS)

・症状スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

症状スコアのベースライン (0.72) からの変化量の平均値は12週 (投与57-84日) 評価時まで経時的に減少した後、最終24週評価時まで減少を維持した。最終評価時の症状スコアの平均値は0.23、ベースラインからの変化量の最小二乗平均 (95%信頼区間) は-0.49 (-0.62~-0.37) であった。

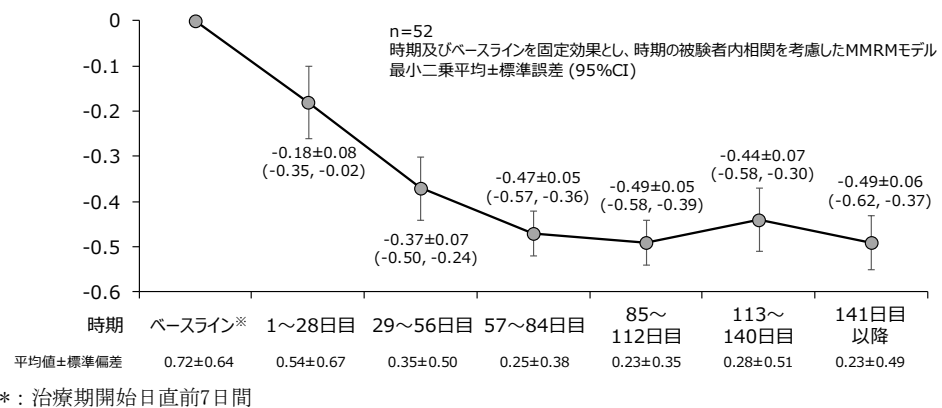


図 症状スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

(KRP108P-A302)

V. 治療に関する項目

<p>結果</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・無症状日数の割合のベースラインからの変化量 (FAS) 無症状日数の割合のベースライン (51.47%) からの変化量の平均値は12週評価時まで経時的に増加した後、最終24週評価時まで増加を維持した。最終評価時の割合の平均値は88.32%、ベースラインからの変化量の最小二乗平均 (95%信頼区間) は36.85% (31.24%~42.46%) であった。 ・日中の喘息症状がなかった日数の割合のベースラインからの変化量 (FAS) 日中の喘息症状がなかった日数の割合のベースライン (63.46%) からの変化量の平均値は12週評価時まで経時的に増加した後、最終24週評価時まで増加を維持した。最終評価時の割合の平均値は88.96%、ベースラインからの変化量の最小二乗平均 (95%信頼区間) は25.50% (20.17%~30.84%) であった。 ・喘息症状による夜間覚醒がなかった日数の割合のベースラインからの変化量 (FAS) 喘息症状による夜間覚醒がなかった日数の割合のベースライン (74.18%) からの変化量の平均値は12週評価時まで経時的に増加した後、最終24週評価時まで増加を維持した。最終評価時の割合の平均値は94.92%、ベースラインからの変化量の最小二乗平均 (95%信頼区間) は20.74% (16.51%~24.97%) であった。 ・サルブタモールの未使用日数の割合のベースラインからの変化量 (FAS) サルブタモールの未使用日数の割合のベースライン (88.92%) からの変化量の平均値は4週 (投与1-28日) 評価時に4.55%を示した後、最終24週評価時まで増加を維持した。最終評価時の割合の平均値は94.87%、ベースラインからの変化量の最小二乗平均 (95%信頼区間) は5.95% (2.10%~9.81%) であった。 ・サルブタモールの1日あたりの平均吸入回数のベースラインからの変化量 (FAS) サルブタモールの1日あたりの平均吸入回数のベースライン (0.17回) からの変化量は4週評価時に-0.06回を示した後、最終24週評価時まで減少を維持した。最終評価時の平均吸入回数は0.09回、ベースラインからの変化量の最小二乗平均 (95%信頼区間) は-0.09 (-0.15~-0.02) 回であった。 ・ACQ-5スコアのベースラインからの変化量 (FAS) 治療期開始後のACQ-5スコアのベースライン (0.96) からの変化量は最終24週評価時まで治療期を通して経時的に減少した。最終評価時のACQ-5スコアの平均値は0.24、ベースラインからの変化量の最小二乗平均 (95%信頼区間) は-0.72 (-0.82~-0.62) であった。 <p>〈安全性〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象 有害事象の発現割合は73.6% (39/53例) であった。 2例以上に発現した有害事象の発現割合は、ウイルス性上気道感染が47.2% (25/53例)、インフルエンザが24.5% (13/53例)、喘息が13.2% (7/53例)、口内炎、胃腸炎及び咽頭炎がそれぞれ7.5% (4/53例)、結膜炎及び上気道の炎症がそれぞれ5.7% (3/53例)、マイコプラズマ性肺炎、扁桃炎、擦傷及びコルチゾール減少がそれぞれ3.8% (2/53例) であった。 死亡に至った有害事象、重篤な有害事象は認められなかった ・副作用 副作用の発現割合は9.4% (5/53例) であった。内訳は、コルチゾール減少3.8% (2/53例)、口内炎、尿中蛋白陽性及び口腔咽頭不快感がそれぞれ1.9% (1/53例) であった。 投与中止に至った副作用は、認められなかった。 ・臨床検査 治験期間を通して臨床検査値 (定量) の平均値及び尿検査値 (定性) の変動は小さく、臨床的に特筆すべき変化は認められなかった。治験期間を通して、臨床検査項目に関する臨床的に問題となる重要な異常は、すべての被験者で認められなかった。 ・バイタルサイン及び12誘導心電図検査 治験期間を通してバイタルサイン (収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数) の平均値に特筆すべき変動は認められなかった。治験期間を通して12誘導心電図検査に関して臨床問題となる異常所見は認められなかった。
<p>結論</p>	<p>日本人小児気管支喘息患者にフルティフォーム50エアゾール (フルチカゾンプロピオン酸エステル 50 µg/ホルモテロールフマル酸塩水和物5 µg) を1回2吸入1日2回、24週間投与したときの有効性が確認された。また、安全性について臨床上大きな問題は認められなかった。</p>

(KRP108P-A302)

V. 治療に関する項目

②海外第Ⅲ相長期投与試験（小児）

(FLT3502 Extension phase)

主要目的：小児気管支喘息患者にフルティフォーム 50 エアゾール（フルチカゾンプロピオン酸エステル 50 μ g/ホルモテロール fumarate 5 μ g）1回2吸入1日2回を長期間投与した際の安全性データを収集する。

副次目的：フルティフォーム 50 エアゾール 1回2吸入1日2回の24週間投与による FEV₁ 投与前値、ピークフロー (PEF 値) 及び他の呼吸機能パラメータ並びに治験薬の投与遵守状況を検討する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、第Ⅲ相試験
対象	軽症から中等症持続型の可逆的な喘息症状を有する外国人小児気管支喘息患者 208 例 実施施設：22 医療施設：ポーランド 6、チェコ共和国 5、ハンガリー 5、ルーマニア 4、フランス 1、ドイツ 1
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・観察期開始日の 6 箇月以上前から可逆性で持続的な軽症から中等症の喘息症状を有する、4～12 歳の男児又は女児（初経前）患者 ・観察期間中に、喘息治療薬（該当する場合）を休止した時の %FEV₁ が 60%以上 100%以下である患者 ・観察期検査当日の喘息治療薬による治療の取り決めは以下のとおりとする。 ・β_2 作動薬の使用は不可とする。 ・喘息治療吸入配合剤の使用は不可とする。 ・吸入ステロイドの使用は許容する。 ・観察期間中の FEV₁ に関して、15%以上の可逆性が認められる患者 ・pMDI 及びスパーサーの使用に関して十分な技術がある患者 ・電子日誌の取扱いが可能である患者（親の補助も含む）
主な除外基準	<p>以下のいずれかの基準に該当する患者は本試験に登録しないこととした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・過去 1 年以内に near fatal 又は生命を脅かす（挿管が行われた）喘息の既往がある ・観察期開始前 4 週間以内に喘息により入院した又は救急外来を受診した ・観察期開始前 1 箇月以内に全身性の（注射剤による）ステロイド投与を受けた ・過去 1 週間以内にロイコトリエン受容体拮抗薬（モンテルカスト等）を使用した ・現在又は過去に臨床的に問題となる疾患又は異常（うっ血性心不全、又は不整脈、等）を認める ・観察期開始前 4 週間以内の治験責任医師等により臨床的に意味があると判断された上気道又は下気道感染 ・顕著な非可逆性の活動性肺疾患 [慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、嚢胞性線維症、気管支拡張症、結核等] ・ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 陽性が判明している ・観察期開始前 12 箇月以内に喫煙歴がある ・アルコール及び/又は薬物を乱用している又は観察期開始前 12 箇月以内に乱用していた ・過去 1 週間以内に β 遮断薬、三環系抗うつ薬、モノアミン酸化酵素阻害薬、アステミゾール、抗不整脈薬（キニジン製剤）、又は強力な CYP3A4 阻害薬（ケトコナゾール等）を使用した患者 ・気管支痙攣及び/又は肺機能に影響を及ぼす可能性のある薬剤を併用している ・試験対象の薬剤又は成分に対して過敏症若しくは特異体質反応がある又はその既往がある ・観察期開始前 30 日以内に何らかの治験薬の投与を受けた（経口剤又は注射剤によるステロイド投与の場合は 12 週間以内） ・他の臨床試験に参加中である
試験方法	<p>本試験は有効性の検証的試験 (Core 試験) の後に実施する、24 週間の Extension 試験として構成された。</p> <p>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 50 μg/ホルモテロール fumarate 5 μg）を 1回2吸入、1日2回（朝夕 12 時間おきに）、スパーサー（Aero Chamber Plus）を用いて、24 週間（FLT3502 core 試験における投与期間と合計して 36 週間）投与した。</p> <p>Core 試験を終了した被験者は引き続き 24 週間の Extension 試験に組み入れられた。Extension 試験の治験薬投与開始 8 週、16 週及び 24 週間後に来院し、呼吸機能検査及び安全性の確認を受けた。治療期間中、被験者はサルブタモール (100 μg、1回1吸入) を発作治療薬として 1日4回までの使用が許容された。本試験では、治験薬及び発作治療薬を使用する際にスパーサーを使用した。</p>

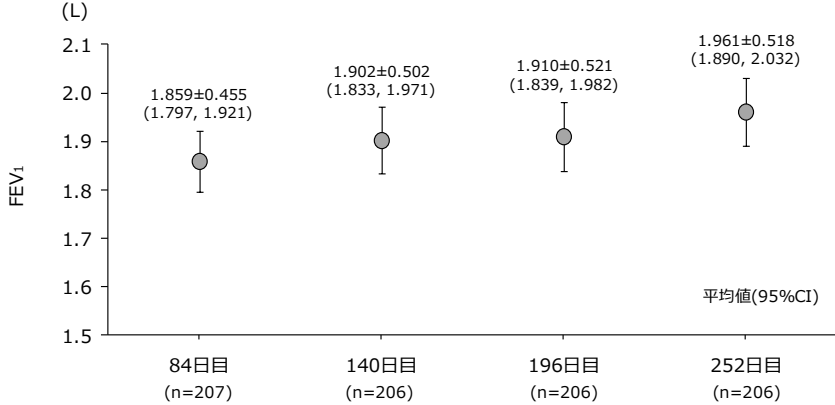
(FLT3502 Extension phase)

V. 治療に関する項目

評価項目	<p>主要評価項目：安全性 有害事象(自覚症状・他覚所見)、臨床検査値(血液学的検査、生化学的検査、尿検査、血漿コルチゾール)、身長、体重、治験薬曝露状況</p> <p>副次的評価項目：有効性 FEV₁ 投与前値、PEF 等</p>																																																				
解析方法	<p>フルティフォーム投与による安全性データは Core 試験のフルティフォーム群のデータ及び Extension 試験でフルティフォーム 50 エアゾールが投与された被験者の全データを用いて来院日ごとに要約した。定量値は記述統計量を用いて要約した。定性値は該当被験者数及び割合にて要約した。</p> <p>すべての有効性解析は FAS を対象として探索的に行った。Extension 試験では仮説検定は実施せず、記述的に要約した。</p>																																																				
結果	<p>〈解析対象集団〉 安全性解析対象集団：治験薬が投与された208例（Core試験完了被験者210例のうちCore試験でフルティフォーム群であった2例を除く208例(Core試験での投与群：フルティフォーム群104例、フルチカゾン/サルメテロール配合剤群104例) FAS：治験薬が投与された208例のうち、少なくとも1回投与前FEV₁が測定された207例</p> <p>〈患者背景〉 安全性解析対象集団</p> <table border="1" data-bbox="411 757 1406 1279"> <thead> <tr> <th colspan="2">投与群</th> <th>フルティフォーム群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">1回投与量</td> <td>フルチカゾンプロピオン酸エステル100 μg/ ホルモテロールフマル酸塩水和物10 μg</td> </tr> <tr> <td colspan="2">被験者数</td> <td>208</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">年齢 (歳)*1</td> <td>4 ≤ <9</td> <td>94 (45.2)</td> </tr> <tr> <td>9 ≤ ≤12</td> <td>114 (54.8)</td> </tr> <tr> <td>平均値(標準偏差) 範囲</td> <td>8.7 (2.1) 4-12</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">性別</td> <td>男</td> <td>142 (68.3)</td> </tr> <tr> <td>女</td> <td>66 (31.7)</td> </tr> <tr> <td>身長 (cm)*2</td> <td>平均値(標準偏差) 範囲</td> <td>136.94 (13.25) 100.0-171.0</td> </tr> <tr> <td>体重 (kg)*2</td> <td>平均値(標準偏差) 範囲</td> <td>34.86 (11.47) 14.0-95.0</td> </tr> <tr> <td>喘息罹患期間 (箇月)*1</td> <td>平均値(標準偏差) 範囲</td> <td>51.43 (34.36) 0.5-140.3</td> </tr> </tbody> </table> <p>該当被験者数(%:背景因子内での割合) *1：同意取得時 *2：観察期開始日</p> <p>〈安全性〉 ・有害事象 有害事象の発現割合は43.8%(91/208例)であった。</p> <p>表 2%以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対集団）</p> <table border="1" data-bbox="627 1559 1217 1935"> <thead> <tr> <th>事象名</th> <th>フルティフォーム群 (208例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>咽頭炎</td><td>17 (8.2)</td></tr> <tr><td>鼻咽頭炎</td><td>15 (7.2)</td></tr> <tr><td>気管支炎</td><td>11 (5.3)</td></tr> <tr><td>インフルエンザ</td><td>8 (3.8)</td></tr> <tr><td>ウイルス感染</td><td>7 (3.4)</td></tr> <tr><td>扁桃炎</td><td>6 (2.9)</td></tr> <tr><td>急性気管支炎</td><td>5 (2.4)</td></tr> <tr><td>急性扁桃炎</td><td>5 (2.4)</td></tr> <tr><td>鼻炎</td><td>5 (2.4)</td></tr> <tr><td>発熱</td><td>5 (2.4)</td></tr> </tbody> </table> <p>例数 (%)</p> <p>また、Core試験での投与群がフルティフォーム群であった被験者における有害事象の発現割合は44.2%(46/104例)であり、フルチカゾン/サルメテロール配合剤群であった被験者における有害事象の発現割合は43.3%(45/104例)であった。</p>	投与群		フルティフォーム群	1回投与量		フルチカゾンプロピオン酸エステル100 μg/ ホルモテロールフマル酸塩水和物10 μg	被験者数		208	年齢 (歳)*1	4 ≤ <9	94 (45.2)	9 ≤ ≤12	114 (54.8)	平均値(標準偏差) 範囲	8.7 (2.1) 4-12	性別	男	142 (68.3)	女	66 (31.7)	身長 (cm)*2	平均値(標準偏差) 範囲	136.94 (13.25) 100.0-171.0	体重 (kg)*2	平均値(標準偏差) 範囲	34.86 (11.47) 14.0-95.0	喘息罹患期間 (箇月)*1	平均値(標準偏差) 範囲	51.43 (34.36) 0.5-140.3	事象名	フルティフォーム群 (208例)	咽頭炎	17 (8.2)	鼻咽頭炎	15 (7.2)	気管支炎	11 (5.3)	インフルエンザ	8 (3.8)	ウイルス感染	7 (3.4)	扁桃炎	6 (2.9)	急性気管支炎	5 (2.4)	急性扁桃炎	5 (2.4)	鼻炎	5 (2.4)	発熱	5 (2.4)
投与群		フルティフォーム群																																																			
1回投与量		フルチカゾンプロピオン酸エステル100 μg/ ホルモテロールフマル酸塩水和物10 μg																																																			
被験者数		208																																																			
年齢 (歳)*1	4 ≤ <9	94 (45.2)																																																			
	9 ≤ ≤12	114 (54.8)																																																			
	平均値(標準偏差) 範囲	8.7 (2.1) 4-12																																																			
性別	男	142 (68.3)																																																			
	女	66 (31.7)																																																			
身長 (cm)*2	平均値(標準偏差) 範囲	136.94 (13.25) 100.0-171.0																																																			
体重 (kg)*2	平均値(標準偏差) 範囲	34.86 (11.47) 14.0-95.0																																																			
喘息罹患期間 (箇月)*1	平均値(標準偏差) 範囲	51.43 (34.36) 0.5-140.3																																																			
事象名	フルティフォーム群 (208例)																																																				
咽頭炎	17 (8.2)																																																				
鼻咽頭炎	15 (7.2)																																																				
気管支炎	11 (5.3)																																																				
インフルエンザ	8 (3.8)																																																				
ウイルス感染	7 (3.4)																																																				
扁桃炎	6 (2.9)																																																				
急性気管支炎	5 (2.4)																																																				
急性扁桃炎	5 (2.4)																																																				
鼻炎	5 (2.4)																																																				
発熱	5 (2.4)																																																				

(FLT3502 Extension phase)

V. 治療に関する項目

結果	<p>重篤な有害事象は1.4% (3/208例、肺炎球菌性肺炎、てんかん、虫垂炎各1例) に認められた。死亡例は認められなかった。 中止に至った有害事象は認められなかった。</p> <p>・副作用 副作用の発現割合は2.4%(5/208例)であった。 重篤な副作用は肺炎球菌性肺炎1件であった。</p> <p>[重篤な副作用症例] 事象名：肺炎球菌性肺炎 性別・年齢：女兒 (外国人)、8歳 治験薬投与158日目に、高熱(40℃)、悪寒及び戦慄、呼吸困難並びに左肩に放散する胸部激痛を認め、同日に入院した。 入院1日目に胸部X線検査等にて両側性肺底部肺炎を確認し、補液、抗生剤、解熱剤の点滴、制吐剤の投与及び酸素処置を行った。喘息増悪の症状は軽度であった。入院2日目に症状改善し、喀痰培養により <i>Streptococcus pneumoniae</i> が検出された。入院6日目に解熱剤無しで平熱になり、退院した。自宅で抗生剤を5日間服用し、入院11日目に回復したと判断された。 喘息増悪の症状はごく軽度であったため、治験薬は用量を変更せずに継続された。</p> <p>・臨床検査値 Extension試験期間を通して臨床検査値(血液学的検査、生化学的検査、尿検査)について臨床的に意味のある変化は認められなかった。</p> <p>・血漿コルチゾール値 血漿コルチゾール値の平均値及び中央値はExtension試験開始時(投与84日目)及び終了時ともに基準範囲内にあり、Extension試験期間中に基準範囲内から基準範囲下限未満に移行した被験者の割合は3%(7/208例)、基準範囲内から基準範囲上限を超えた被験者の割合は1%(2/208例)であった。</p> <p>・身長及び体重 Extension試験期間中に体重の平均値が2.1kg、身長の平均値が2.8cmそれぞれ増加した。</p> <p>〈有効性〉 ・FEV₁投与前値 フルティフォーム投与により、Extension試験終了時の全被験者のFEV₁投与前値の平均値は試験開始時と比べて0.105L増加した。また、FEV₁投与前値の平均値はExtension試験期間を通して改善した。</p>  <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Time Point</th> <th>Mean FEV₁ (L)</th> <th>95% CI (L)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>84日目 (n=207)</td> <td>1.859±0.455</td> <td>(1.797, 1.921)</td> </tr> <tr> <td>140日目 (n=206)</td> <td>1.902±0.502</td> <td>(1.833, 1.971)</td> </tr> <tr> <td>196日目 (n=206)</td> <td>1.910±0.521</td> <td>(1.839, 1.982)</td> </tr> <tr> <td>252日目 (n=206)</td> <td>1.961±0.518</td> <td>(1.890, 2.032)</td> </tr> </tbody> </table> <p>図 フルティフォーム投与被験者のFEV₁投与前値(平均値)の推移 (FAS)</p>	Time Point	Mean FEV ₁ (L)	95% CI (L)	84日目 (n=207)	1.859±0.455	(1.797, 1.921)	140日目 (n=206)	1.902±0.502	(1.833, 1.971)	196日目 (n=206)	1.910±0.521	(1.839, 1.982)	252日目 (n=206)	1.961±0.518	(1.890, 2.032)
Time Point	Mean FEV ₁ (L)	95% CI (L)														
84日目 (n=207)	1.859±0.455	(1.797, 1.921)														
140日目 (n=206)	1.902±0.502	(1.833, 1.971)														
196日目 (n=206)	1.910±0.521	(1.839, 1.982)														
252日目 (n=206)	1.961±0.518	(1.890, 2.032)														

(FLT3502 Extension phase)

V. 治療に関する項目

<p>結果</p>	<p>・朝の投与前ピークフロー (mPEF値) フルティフォーム投与により、Extension試験終了時の全被験者のmPEFの平均値は試験開始時と比べて13.7L/min増加した。また、mPEFの平均値はExtension試験期間を通して改善した。</p> <p>図 フルティフォーム投与被験者のmPEF(平均値)の推移 (FAS)</p>
<p>結論</p>	<p>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50μg/ホルモテロールフマル酸塩水和物5μg) 1回2吸入1日2回の長期間投与による忍容性は良好であり、安全性に対する懸念は認められなかった。小児において、フルティフォーム投与による血漿コルチゾール値並びに身長及び体重に対する影響は認められなかった。 フルティフォーム50エアゾール投与により、24週間のExtension試験期間を通して、FEV₁及びmPEF等、ほとんどの呼吸機能パラメータが改善した。</p>

(FLT3502 Extension phase)

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

〈成人〉

① 使用成績調査 (終了)

試験の目的	製造販売後の使用実態下における本剤 (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) の安全性及び有効性を検討した。
調査対象	本剤の効能・効果である気管支喘息 (気管支喘息で吸入ステロイド剤及び長時間作用型吸入 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成人患者
調査方式	プロスペクティブな中央登録方式 1症例あたりの観察期間は、原則として本剤投与開始から8週以上とした。なお、観察期間満了前に投与を中止した症例については、投与中止日までを観察期間とした。
調査期間	2013年11月～2016年10月
主な評価項目	<p>安全性：</p> <p>副作用の発現状況</p> <ol style="list-style-type: none"> 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) 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) 慎重投与症例における副作用発現状況 <p>有効性：</p> <p>全般改善度、喘息コントロール</p>
症例数	<p>登録症例：3,578例</p> <p>調査票回収症例：3,543例</p> <p>安全性解析対象症例：調査票回収症例から安全性解析除外症例547例を除いた2,996例</p> <p>有効性解析対象症例：安全性解析対象症例から有効性解析除外症例203例を除いた2,793例</p>

V. 治療に関する項目

<p>主な 試験結果</p>	<p>安全性</p> <p>①副作用発現状況</p> <p>安全性解析対象症例における副作用発現割合は 4.51% (135/2,996 例) であり、副作用の発現割合は高い順に、発声障害 1.64% (49 件)、動悸 0.33% (10 件)、口腔カンジダ症 0.23% (7 件)、咽頭炎及び口腔咽頭痛が各 0.20% (6 件) であった。</p> <p>②重点調査項目</p> <p>ステロイドの全身性有害事象 (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) 及び β_2 刺激薬に関連する有害事象 (血清カリウムへの影響、循環器への影響、振戦、筋痙攣) の発現状況は以下のとおりであった。</p> <p style="text-align: center;">表 重点調査項目における有害事象及び副作用の発現状況</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">安全性評価対象 (2,996 例)</th> <th colspan="2" style="text-align: center;">有害事象</th> <th colspan="2" style="text-align: center;">副作用</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">重点調査項目</th> <th colspan="2" style="text-align: center;">発現割合% (発現症例数)</th> <th colspan="2" style="text-align: center;">発現割合% (発現症例数)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ステロイドの全身性有害事象・副作用</td> <td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>副腎機能への影響</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">(0)</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">(0)</td> </tr> <tr> <td>血糖への影響</td> <td style="text-align: center;">0.1</td><td style="text-align: center;">(3)</td> <td style="text-align: center;">0.1</td><td style="text-align: center;">(3)</td> </tr> <tr> <td>骨への影響</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">(0)</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">(0)</td> </tr> <tr> <td>眼への影響 (白内障、緑内障)</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">(0)</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">(0)</td> </tr> <tr> <td>発声障害</td> <td style="text-align: center;">1.6</td><td style="text-align: center;">(49)</td> <td style="text-align: center;">1.6</td><td style="text-align: center;">(49)</td> </tr> <tr> <td>肺炎</td> <td style="text-align: center;">0.4</td><td style="text-align: center;">(11)</td> <td style="text-align: center;">0.2</td><td style="text-align: center;">(5)</td> </tr> <tr> <td>β_2 刺激薬に関連する有害事象・副作用</td> <td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>血清カリウムへの影響</td> <td style="text-align: center;">0.03</td><td style="text-align: center;">(1)</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">(0)</td> </tr> <tr> <td>循環器への影響</td> <td style="text-align: center;">0.6</td><td style="text-align: center;">(18)</td> <td style="text-align: center;">0.4</td><td style="text-align: center;">(13)</td> </tr> <tr> <td>振戦</td> <td style="text-align: center;">0.2</td><td style="text-align: center;">(5)</td> <td style="text-align: center;">0.2</td><td style="text-align: center;">(5)</td> </tr> <tr> <td>筋痙攣</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">(0)</td> <td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">(0)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">MedDRA/J version 20.0</p> <p>また、調査開始時の添付文書 (1997 年に通知された記載要領に基づく添付文書) の「使用上の注意」の「慎重投与」の項に記載されていた、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ところ、感染症の合併の有無別においてのみ副作用発現割合 (感染症なし : 3.9% ; 98/2,489 例、感染症あり : 7.5% ; 35/469 例) に有意差が認められた ($p=0.0015$、Fisher の直接確率法)。</p> <p>有効性</p> <p>①全般改善度</p> <p>全般改善度は、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「改善」、「維持」、「不変」、「悪化」の 4 段階で判定した結果を用いた。「改善」、「維持」を有効とし、「不変」、「悪化」を無効として集計し、有効率を算出した。</p> <p>有効性解析対象症例 2,793 例のうち、有効は 2,632 例、無効は 161 例であり、有効率は 94.24% (2,632/2,793 例) であった。</p> <p>②ACQ (Asthma Control Questionnaire) スコア</p> <p>ACQ スコアは、ぜんそくの管理に関するアンケート (ACQ) の 5 項目 (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) の平均値とした。5 項目中 1 項目が「不明」又は「未記載」の場合は 4 項目の平均値を算出し、2 項目以上が「不明」又は「未記載」の場合は集計から除外し、投与開始時と投与 8 週後の ACQ スコアを算出できた症例を解析対象症例とした。</p> <p>投与開始時から投与 8 週後の ACQ スコアの変化量で有意な改善を示した ($p<0.0001$、Wilcoxon 符号付順位検定)。</p>	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 刺激薬に関連する有害事象・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)
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 刺激薬に関連する有害事象・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)																																																																			

(成人) 使用成績調査

V. 治療に関する項目

主な 試験結果 つづき	表 ACQ のスコアの変化			
		症例数	ACQ スコア (平均値±標準偏差)	変化量 (平均値±標準偏差)
	投与開始時	1, 283	2. 63±1. 20	-1. 86±1. 18 p<0. 0001 [※]
	投与 8 週後		0. 77±0. 77	
	※: Wilcoxon signed-rank test			
	また、投与開始時と投与 8 週後の ACQ スコアから、平均スコア ≥ 1.5 を「コントロール不十分 (不良症例)」として集計し、投与開始時と投与後で比較したところ、本剤の 8 週間投与により、ACQ スコアはコントロール良好と定義される平均スコア ≤ 0.75 と同程度まで減少し、喘息コントロール不良率は 16. 29%まで低下した (p<0. 0001、McNemar 検定)。			
	表 喘息コントロールの不良率			
		症例数	喘息コントロール 不良症例数 (%)	検定
	投与開始時	1, 283	1, 067 (83. 16)	p<0. 0001 [※]
	投与 8 週後		209 (16. 29)	
	※: McNemar's test			
	③SABA の使用頻度			
	評価直前の 1 週間で SABA が使用された場合を「あり」、未使用の場合を「なし」とし、1 週間の SABA 使用の有無を集計した。また、評価直前の 1 週間で未使用の場合は「0 回」とし、1 週間あたりの SABA の吸入回数を算出した。			
	投与開始時と投与 8 週後の SABA 使用の有無から、SABA 使用「あり」の症例数を集計した。また、投与開始時から投与 8 週後の SABA の 1 週あたりの吸入回数の変化量を算出し、投与開始時と投与 8 週後で比較したところ、投与 8 週後の SABA 使用の有無 (p<0. 0001、McNemar 検定) 及び吸入回数 (p<0. 0001、Wilcoxon 符号付順位検定) はいずれも有意な改善を示した。			
	表 SABA 使用の有無			
		症例数	SABA 使用「あり」 の症例数 (%)	検定 [※]
	投与開始時	1, 108	163 (14. 71)	p<0. 0001
	投与 8 週後		71 (6. 41)	
	※: McNemar's test			
	表 SABA 吸入回数			
		症例数	平均吸入回数±標準偏差	検定 ^{※1}
	投与開始時	1, 108	2. 1 ± 12. 6	p<0. 0001
	投与 8 週		0. 4 ± 3. 1	
	変化量 ^{※2}		-1. 7 ± 10. 5	
	※1: Wilcoxon signed-rank test			
	※2: 各評価時期における投与開始時からの変化量			

(成人) 使用成績調査

V. 治療に関する項目

②特定使用成績調査（長期使用に関する調査）（終了）

試験の目的	製造販売後の使用実態下における本剤（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）の長期使用症例における安全性及び有効性を検討した。																																	
調査対象	本剤の効能・効果である気管支喘息（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成人患者																																	
調査方式	プロスペクティブな中央登録方式 1 症例あたりの観察期間は、原則として本剤投与開始から1年（53週）以上とした。なお、観察期間満了前に投与を中止した症例については、投与中止日までを観察期間とした。																																	
調査期間	2013年11月～2016年10月																																	
主な評価項目	安全性： 副作用の発現状況 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） 有効性： 全般改善度、喘息コントロール																																	
症例数	登録症例：1,411例 調査票回収症例：1,386例 安全性解析対象症例：調査票回収症例から安全性解析除外症例135例を除いた1,251例 有効性解析対象症例：安全性解析対象症例から有効性解析除外症例89例を除いた1,162例																																	
主な試験結果	安全性 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10.47%（131/1,251例）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以下のとおりであった。 副作用の発現割合は高い順に、発声障害2.48%（31件）、喘息1.12%（14件）、気管支炎0.80%（10件）、上気道の炎症0.72%（9件）、ウイルス性上気道感染及び口内炎が共に0.40%（5件）であった。 表 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 <table border="1" data-bbox="491 1288 1332 1646"> <thead> <tr> <th>副作用名</th> <th>発現症例数</th> <th>発現割合%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症および寄生虫症</td> <td>28</td> <td>2.2</td> </tr> <tr> <td>気管支炎</td> <td>10</td> <td>0.8</td> </tr> <tr> <td>ウイルス性上気道感染</td> <td>5</td> <td>0.4</td> </tr> <tr> <td>呼吸器、胸郭および縦隔障害</td> <td>65</td> <td>5.2</td> </tr> <tr> <td>喘息</td> <td>14</td> <td>1.1</td> </tr> <tr> <td>発声障害</td> <td>31</td> <td>2.5</td> </tr> <tr> <td>上気道の炎症</td> <td>9</td> <td>0.7</td> </tr> <tr> <td>口腔咽頭痛</td> <td>4</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>13</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>口内炎</td> <td>5</td> <td>0.4</td> </tr> </tbody> </table> MedDRA/J version 20.0 ②副作用発現時期 安全性解析対象症例に認められた131例167件の副作用のうち25.75%が28日以下の区分であった。器官別大分類毎の発現時期別は、84日超168日以下の区分までは呼吸器、胸郭および縦隔障害が最も多く、次いで感染症および寄生虫症であった。84日超168日以下の区分から168日超365日以下の区分までにかけて副作用件数は増加した。168日超365日以下の区分では、発声障害が最も多く、喘息、気管支炎、上気道の炎症、ウイルス性上気道感染が多かった。	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
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																																

〈成人〉長期使用に関する特定使用成績調査

V. 治療に関する項目

<p>主な 試験結果 つづき</p>	<p>③重点調査項目</p> <p>ステロイドの全身性有害事象（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）及びβ_2刺激薬に関連する有害事象（血清カリウムへの影響、循環器への影響、振戦、筋痙攣）の発現状況は以下のとおりであった。</p> <p>安全性解析対象症例において、吸入ステロイド薬に関連する副作用の発現割合は2.96%（37/1,251例）であった。一方、β_2刺激薬に関連する副作用の発現割合は1.12%（14/1,251例）であった。</p> <p style="text-align: center;">表 重点調査項目における有害事象及び副作用の発現状況</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">安全性評価対象（1,251例）</th> <th style="text-align: center;">有害事象</th> <th style="text-align: center;">副作用</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">重点調査項目</th> <th style="text-align: center;">発現割合%（発現症例数）</th> <th style="text-align: center;">発現割合%（発現症例数）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">ステロイドの全身性有害事象・副作用</td> </tr> <tr> <td>副腎機能への影響</td> <td style="text-align: center;">0.1 (1)</td> <td style="text-align: center;">0 (0)</td> </tr> <tr> <td>血糖への影響</td> <td style="text-align: center;">0.2 (3)</td> <td style="text-align: center;">0.1 (1)</td> </tr> <tr> <td>骨への影響</td> <td style="text-align: center;">0 (0)</td> <td style="text-align: center;">0 (0)</td> </tr> <tr> <td>眼への影響</td> <td style="text-align: center;">0.2 (2)</td> <td style="text-align: center;">0 (0)</td> </tr> <tr> <td>発声障害</td> <td style="text-align: center;">2.5 (31)</td> <td style="text-align: center;">2.5 (31)</td> </tr> <tr> <td>肺炎</td> <td style="text-align: center;">1.0 (13)</td> <td style="text-align: center;">0.4 (5)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">β_2刺激薬に関連する有害事象・副作用</td> </tr> <tr> <td>血清カリウムへの影響</td> <td style="text-align: center;">0.2 (2)</td> <td style="text-align: center;">0.2 (2)</td> </tr> <tr> <td>循環器への影響</td> <td style="text-align: center;">1.0 (12)</td> <td style="text-align: center;">0.6 (7)</td> </tr> <tr> <td>振戦</td> <td style="text-align: center;">0.2 (3)</td> <td style="text-align: center;">0.2 (3)</td> </tr> <tr> <td>筋痙攣</td> <td style="text-align: center;">0.2 (2)</td> <td style="text-align: center;">0.2 (2)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">MedDRA/J version 20.0</p> <p>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。</p> <p>有効性</p> <p>①全般改善度</p> <p>全般改善度は、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「改善」、「維持」、「不変」、「悪化」の4段階で判定した結果を用いた。「改善」、「維持」を有効とし、「不変」、「悪化」を無効として集計し、有効率を算出した。</p> <p>有効性解析対象症例1,162例のうち有効は1,052例、無効は110例であり、有効率は90.53%（1,052/1,162例）であった。</p> <p>②ACQ（Asthma Control Questionnaire）スコア</p> <p>ACQスコアは、ぜんそくの管理に関するアンケート（ACQ）の5項目（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）の平均値とした。5項目中1項目が「不明」又は「未記載」の場合は4項目の平均値を算出し、2項目以上が「不明」又は「未記載」の場合は集計から除外し、投与開始時に加えて、投与3箇月後、投与6箇月後、投与1年後のいずれか1時点のACQスコアを算出できた症例を解析対象症例とした。</p> <p>投与開始時から各評価時期（投与3箇月後、6箇月後、1年後）のACQスコアの変化量（$p < 0.0001$、Wilcoxon符号付順位検定）、喘息コントロール不良率（$p < 0.0001$、McNemar検定）でいずれも有意な改善を示した。また、投与1年後のACQスコアはコントロール良好と定義される平均スコア≤ 0.75と同程度を維持し、喘息コントロール不良率も約20%の有意な改善を維持したことから、本剤の効果は1年間持続することが示唆された。</p>	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)
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)																																									

〈成人〉長期使用に関する特定使用成績調査

V. 治療に関する項目

主な
試験結果
つづき

表 ACQ のスコアの変化

	症例数	ACQ スコア (平均値±標準偏差)	変化量 (平均値±標準偏差)
投与開始時	638	2.44±1.32	-1.35±1.32
投与3箇月後		1.08±1.02	p<0.0001 [※]
投与開始時	508	2.40±1.28	-1.49±1.31
投与6箇月後		0.91±0.96	p<0.0001 [※]
投与開始時	371	2.44±1.34	-1.64±1.38
投与1年後		0.79±0.88	p<0.0001 [※]

※: Wilcoxon signed-rank test

表 喘息コントロールの不良率

	症例数	喘息コントロール 不良症例数 (%)	検定 [※]
投与開始時	638	472 (73.98)	p<0.0001
投与3箇月後		173 (27.12)	
投与開始時	508	374 (73.62)	p<0.0001
投与6箇月後		100 (19.69)	
投与開始時	371	272 (73.32)	p<0.0001
投与1年後		72 (19.41)	

※: McNemar's test

③SABA の使用頻度

評価直前の1週間でSABAが使用された場合を「あり」、未使用の場合を「なし」とし、1週間のSABA使用の有無を集計した。

投与開始時と投与後のSABA使用の有無から、SABA使用「あり」の症例数を集計し、投与開始時と投与後で比較したところ、各評価時期(投与3箇月後、6箇月後、1年後)のSABA使用の有無(p=0.0025、p<0.0001、p<0.0001、McNemar検定)及び吸入回数(p<0.0001、Wilcoxon符号付順位検定)がいずれも有意な改善を示した。投与1年後までSABA使用の有無及び吸入回数は有意な改善を維持したことから、本剤の効果は1年間持続することが示唆された。

表 SABA 使用の有無

	症例数	SABA使用「あり」の症例数 (%)	検定 [※]
投与開始時	516	75 (14.53)	p=0.0025
投与3箇月後		54 (10.47)	
投与開始時	398	62 (15.58)	p<0.0001
投与6箇月後		31 (7.79)	
投与開始時	305	55 (18.03)	p<0.0001
投与1年後		28 (9.18)	

※: McNemar's test

表 SABA 吸入回数

	症例数	平均吸入回数±標準偏差	検定 ^{※1}
投与開始時	516	1.8 ± 5.7	p<0.0001
投与3箇月後		0.7 ± 2.9	
変化量 ^{※2}		-1.1 ± 4.5	
投与開始時	398	1.9 ± 5.9	p<0.0001
投与6箇月後		0.6 ± 2.6	
変化量 ^{※2}		-1.3 ± 4.8	
投与開始時	305	2.3 ± 6.4	p<0.0001
投与1年後		0.5 ± 2.0	
変化量 ^{※2}		-1.8 ± 5.8	

※1: Wilcoxon signed-rank test

※2: 各評価時期における投与開始時からの変化量

(成人) 長期使用に関する特定使用成績調査

V. 治療に関する項目

③再審査期間中に収集された副作用及び感染症

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、急性胆嚢炎、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。

再審査申請時点の添付文書（1997 年に通知された記載要領に基づく添付文書）の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 10 件以上の副作用の発現状況は以下のとおりであった。

表 「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。

〈小児〉

小児気管支喘息患者に関する特定使用成績調査（実施中）

小児気管支喘息患者に対して、フルティフォーム 50 エアゾールの使用実態下での安全性及び有効性を検討する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

V. 治療に関する項目

(7) その他

スプレーサーの使用の有無別の有効性及び安全性

〈有効性〉

小児気管支喘息患者を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験（小児：KRP108P-A302）におけるスプレーサーの有無別の有効性は下表のとおりであった。

なお、被験者に pMDI の使用経験が無い場合は治療期開始日よりスプレーサーの使用を必須とした。一方、pMDI の使用経験がある場合はプラセボ吸入確認を行い治験責任医師等がスプレーサーの要否を決定し、必要と判断された場合は治療期開始日よりスプレーサーの使用を必須とした。使用するスプレーサーは、エアロチャンバー（トゥルーデルメディカル社製）とし、マウスピースタイプ又はマスクタイプのいずれかを治験責任医師等の判断で選択した。ただし、治療期開始日にスプレーサーの使用が必須とされた被験者でも、その後の来院時にプラセボ吸入確認を行い、治験責任医師等がスプレーサーの使用を不要と判断した場合は、使用をやめることができることとした。

表 スプレーサー使用の有無別の被験者背景（FAS）

背景因子		治療期で一貫してスプレーサーの使用	
		あり（19例）	なし※（28例）
年齢	5-8歳	13	10
	9-11歳	6	14
	12-15歳	0	4
性別	男性	12	19
	女性	7	9
喘息の重症度	軽症	5	8
	中等症	14	20
	重症	0	0
ベースラインのmPEF	250L/min以上	3	19
	250L/min未満	16	9

※ 医師によりスプレーサー不要と判断されたにもかかわらず、28週間の投与期間中に1～5回誤ってスプレーサーを使用した8例を含む。

表 スプレーサー使用の有無別の有効性（FAS）

		治療期で一貫してスプレーサーの使用	
		あり（19例）	なし ^{c)} （28例）
mPEF（L/min）	ベースライン ^{a)}	203.7±58.9	269.9±49.8
	投与24週時 ^{b)}	232.7±68.8	286.6±59.5
	ベースラインからの変化量	29.0±32.2	16.7±26.1
ePEF（L/min）	ベースライン ^{a)}	211.0±60.4	276.4±49.5
	投与24週時 ^{b)}	236.0±69.0	290.0±57.4
	ベースラインからの変化量	25.0±29.1	13.7±23.8
無症状日数（%）	ベースライン ^{a)}	43.6±39.4	54.8±28.4
	投与24週時 ^{b)}	84.2±19.7	89.5±23.5
	ベースラインからの変化量	40.6±40.1	34.7±28.7
日中喘息症状がなかった日数（%）	ベースライン ^{a)}	50.4±43.2	72.4±30.3
	投与24週時 ^{b)}	85.4±19.6	89.9±23.2
	ベースラインからの変化量	35.0±41.7	17.4±25.1
夜間覚醒がなかった日数（%）	ベースライン ^{a)}	72.9±36.5	71.9±26.5
	投与24週時 ^{b)}	94.8±9.7	94.1±19.7
	ベースラインからの変化量	21.9±37.4	22.2±25.9
発作治療薬の未使用日数（%）	ベースライン ^{a)}	84.2±28.5	90.1±22.9
	投与24週時 ^{b)}	95.6±12.0	93.5±19.4
	ベースラインからの変化量	11.3±28.2	3.4±17.0

平均値±標準偏差

a) 治験薬投与期開始日直前7日間の平均値

b) 治験薬投与期開始日を1日目として、投与141日目以降の平均値

c) 医師によりスプレーサー不要と判断されたにもかかわらず、28週間の投与期間中に1～5回誤ってスプレーサーを使用した8例を含む。

V. 治療に関する項目

〈安全性〉

投与期間中一貫してスプレーを使用しなかった集団（28 例）で認められた局所的な有害事象は咽頭炎 3 例（10.7%）及び口内炎 2 例（7.1%）であり、投与期間中一貫してスプレーを使用した集団（20 例）で認められた局所的な有害事象は口内炎及び咽頭炎、各 1 例（5.0%）であった。局所的な有害事象の発現割合はスプレー使用の有無によって大きく異ならなかった。また、いずれの有害事象も治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判断された。

注：吸入剤使用時の局所的な有害事象はスプレー使用等により減少することが知られている（小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2017）参考文献¹⁾。

(KRP108P-A302)

(「V. 5. (4) 2)①国内第Ⅲ相長期投与試験（小児）」及び「Ⅷ. 8. (2)その他の副作用」の項参照)

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

フルチカゾンプロピオン酸エステル

副腎皮質ステロイド薬

一般名：ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、ブデソニド、シクレソニド、モメタゾンフランカルボン酸エステル、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 等

ホルモテロールフマル酸塩水和物

β_2 刺激薬

一般名：サルメテロールキシナホ酸塩、プロカテロール塩酸塩、クレンプテロール塩酸塩、ツロブテロール塩酸塩、ビランテロールトリフェニル酢酸塩 等

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：肺・気管

作用機序：

フルチカゾンは合成副腎皮質ステロイドであり、グルココルチコイド受容体を介した抗炎症作用により、気管支喘息の症状を改善する。ホルモテロールは β_2 受容体を刺激して細胞内 cAMP を上昇させ、平滑筋を弛緩させて気管支を拡張し、気管支喘息の症状を改善する。

フルチカゾンとホルモテロールの相乗作用の機序として、フルチカゾンで誘導されるグルココルチコイド応答配列 (GRE) 依存性転写活性をホルモテロールが増強することが示されている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) フルチカゾンプロピオン酸エステル

① グルココルチコイド受容体親和性

フルチカゾンプロピオン酸エステルのグルココルチコイド受容体に対するヒト肺組織での親和性は 0.5nmol/L であった (*in vitro*)^{7) 8)}。

② 抗炎症作用

フルチカゾンプロピオン酸エステルの吸入投与は、抗原 (OVA : 卵白アルブミン) を感作させ、同抗原で誘発したモルモットにおける BALF (気管支肺胞洗浄液) 中の好酸球、リンパ球及びマクロファージ増加を抑制した⁹⁾。

フルチカゾンプロピオン酸エステルの吸入投与は、抗原 (OVA) を感作させ、同抗原で誘発したモルモットにおける気管上皮の好酸球浸潤を抑制し、メサコリンによる気道収縮感度の増大を抑制した¹⁰⁾。

2) ホルモテロールフマル酸塩水和物

① β_2 受容体親和性及び選択性

ホルモテロールの β_2 受容体に対する親和性はヒト受容体発現細胞では 8.63 ($-\log K_D$) であった。

また、 β_2 受容体に対する親和性は β_1 受容体及び β_3 受容体 (それぞれの $-\log K_D$: 6.11 及び 5.82) の 331 倍及び 646 倍であった (*in vitro*)¹¹⁾。

② 喘息様症状に対する作用

ホルモテロールフマル酸塩水和物の吸入投与は、モルモットにおけるヒスタミン誘発型喘息様症状を抑制し、ED₅₀は経口投与の 1/22 であった¹²⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

③気道収縮反応に対する作用

ホルモテロールフマル酸塩水和物の吸入投与は、抗原（OVA）を感作させ、同抗原で誘発したモルモットにおける IAR（即時性の喘息様反応）及び LAR（遅発性の喘息反応）の気道のコンダクタンス（SG_{am}）低下を抑制し、BALF 中の総細胞数、マクロファージ、好酸球、好中球及びリンパ球数の増加を抑制した¹³⁾。

3) フルチカゾンプロピオン酸エステルとホルモテロールフマル酸塩水和物の相乗作用

ホルモテロールは、ヒト気管上皮細胞株（BEAS-2B）のフルチカゾンプロピオン酸エステルで誘導される GRE 依存性転写活性を増強した（*in vitro*）¹⁴⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

1) 作用発現時間（外国人データ）

〈成人〉

①フルティフォーム 50 エアゾール 1 回 2 吸入（フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μ g/ホルモテロールフマル酸塩水和物 10 μ g）及びフルティフォーム 125 エアゾール 1 回 2 吸入（フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 μ g/ホルモテロールフマル酸塩水和物 10 μ g）は、3 分までにプラセボに比べ有意に気管支拡張作用を示した。（SKY2028-2-002）

②フルティフォームの臨床効果の発現時間（最後の噴霧から計測して投与前値より 15%以上 FEV₁が上昇した時間）はフルティフォーム 50 エアゾール 1 回 2 吸入投与；6.6 分、フルティフォーム 125 エアゾール 1 回 2 吸入投与；5.9 分であった。（SKY2028-2-001）

〈小児〉

小児におけるフルティフォーム 50 エアゾール 1 回 2 吸入の臨床効果の発現時間（投与後の FEV₁ 値が投与前値と比べて 12%以上上昇した最初の時間）は、投与 5 分後が 56%、投与 10 分後が 19%であった。

表 作用発現時間（FAS）

	投与後時間	その時点で作用発現を認める可能性がある被験者数(%)*	その時点で作用発現を開始した被験者数(%)	作用発現が認められなかったため、投与120分後で打ち切りとした被験者数(%)	作用発現が認められない被験者の割合**
投与開始日		N=106	N=72	N=34	
	5分	106 (100)	40 (56)	—	0.623
	10分	66 (62)	14 (19)	—	0.491
	60分	52 (49)	8 (11)	—	0.415
	120分	44 (43)	10 (14)	34 (100)	0.321

*：実際に作用発現を開始した被験者は除く

**：Kaplan-Meier 推定値

(FLT3502 Core)

〔「V. 5. (4) 1) ②海外第Ⅲ相非盲検比較試験（小児：FLT3502 Core）」の項参照〕

2) 持続時間（外国人データ）

〈成人〉

フルティフォーム 50 エアゾール 1 回 2 吸入

（フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μ g/ホルモテロールフマル酸塩水和物 10 μ g）投与：15 時間*

フルティフォーム 125 エアゾール 1 回 2 吸入

（フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 μ g/ホルモテロールフマル酸塩水和物 10 μ g）投与：13 時間*

*：最後の噴霧から計測して投与前値より 15%以上 FEV₁が上昇していた時間

(SKY2028-2-001)

〈小児〉

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与での血漿中濃度

健康成人男子各 12 例にそれぞれ、フルティフォーム 50 エアゾール 1 回 2 吸入（フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μ g/ホルモテロールフマル酸塩水和物 10 μ g）又はフルティフォーム 125 エアゾール 1 回 4 吸入（フルチカゾンプロピオン酸エステル 500 μ g/ホルモテロールフマル酸塩水和物 20 μ g）を 1 日 2 回、7 日間反復投与したときの初回投与後の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の血漿中濃度は、いずれも速やかに最高濃度（ C_{max} ）に達した。

また、投与後 12 時間までの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁵⁾。

(KRP108-A101)

表 フルティフォーム初回吸入後の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の薬物動態パラメータ

成分名 1回投与量 (μ g)	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (hr)	AUC ₀₋₁₂ (pg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
フルティフォーム50エアゾール 1回2吸入				
フルチカゾン プロピオン酸エステル100	21.3±5.68	0.0833 (0.0833, 0.250)	92.0±40.4	7.43±2.80
ホルモテロール フマル酸塩水和物10	8.43±4.13	0.125 (0.0833, 0.167)	23.9±7.68	4.63±2.39
フルティフォーム125エアゾール 1回4吸入				
フルチカゾン プロピオン酸エステル500	70.9±19.5	0.0833 (0.0833, 0.500)	395±155	8.29±1.79
ホルモテロール フマル酸塩水和物20	26.3±15.9	0.0833 (0.0833, 0.167)	64.4±26.5	4.54±1.08

n=12 平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値(最小値, 最大値)

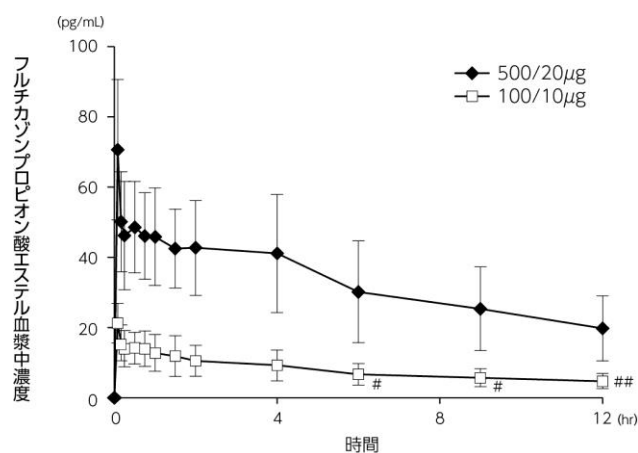


図 フルティフォームを初回吸入投与後の血漿中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度 (n=12 平均値±標準偏差 # : n=11 ## : n=9)

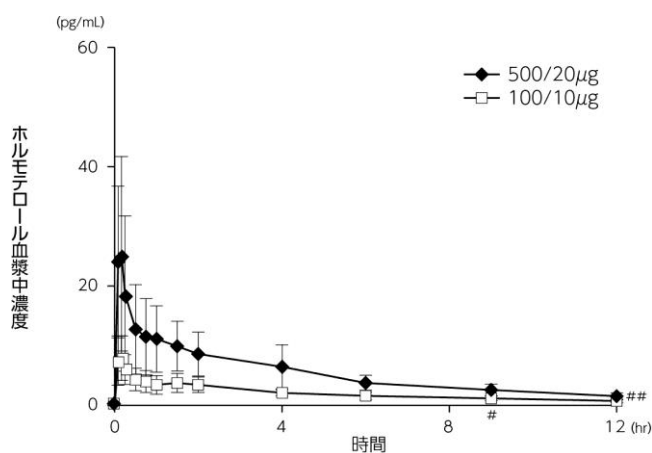


図 フルティフォームを初回吸入投与後の血漿中ホルモテロール濃度 (n=12 平均値±標準偏差 # : n=11 ## : n=10)

VII. 薬物動態に関する項目

2) 反復投与時の血漿中濃度

健康成人男子各 12 例にそれぞれ、フルティフォーム 50 エアゾール 1 回 2 吸入（フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μ g/ホルモテロールフマル酸塩水和物 10 μ g）又はフルティフォーム 125 エアゾール 1 回 4 吸入（フルチカゾンプロピオン酸エステル 500 μ g/ホルモテロールフマル酸塩水和物 20 μ g）を 1 日 2 回、7 日間反復投与したとき、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の C_{max} 及び AUC_{0-12} は、投与 7 日目には定常状態に達していると考えられ、単回投与に比べ、いずれの用量も 2~3 倍であった。

7 日間反復投与後の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の C_{max} 及び AUC_{0-12} は、ほぼ投与量に比例して増加し、また、半減期はそれぞれ約 15 時間及び約 10 時間であった。

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の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである¹⁵⁾。

(KRP108-A101)

表 フルティフォーム1日2回7日間反復吸入後の
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の薬物動態パラメータ

成分名 1回投与量(μ g)	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-12} (pg \cdot hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
フルティフォーム50エアゾール 1回2吸入				
フルチカゾン プロピオン酸エステル100	37.9 \pm 10.7	0.0833 (0.0833, 0.0833)	228 \pm 91.2	14.2 \pm 3.45
ホルモテロール フマル酸塩水和物10	13.2 \pm 4.31	0.0833 (0.0833, 1.00)	44.4 \pm 6.62	8.96 \pm 3.03
フルティフォーム125エアゾール 1回4吸入				
フルチカゾン プロピオン酸エステル500	162 \pm 67.8	0.0833 (0.0833, 0.500)	1240 \pm 681	16.7 \pm 2.98
ホルモテロール フマル酸塩水和物20	35.1 \pm 18.5	0.0833 (0.0833, 0.167)	111 \pm 33.2	11.6 \pm 3.46

n=12 平均値 \pm 標準偏差、 t_{max} は中央値(最小値, 最大値)

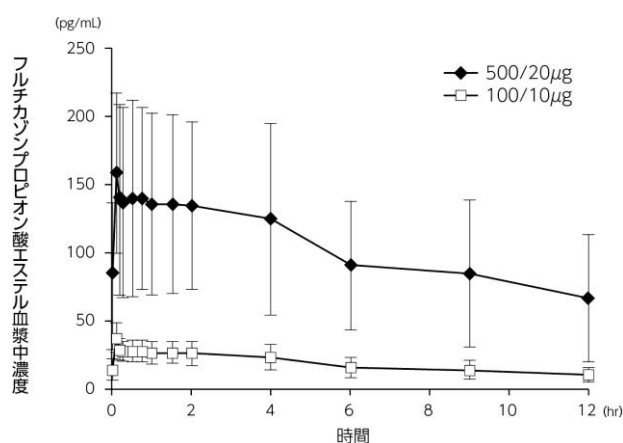


図 フルティフォームを
1日2回7日間反復吸入投与後の
血漿中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度
(n=12 平均値 \pm 標準偏差)

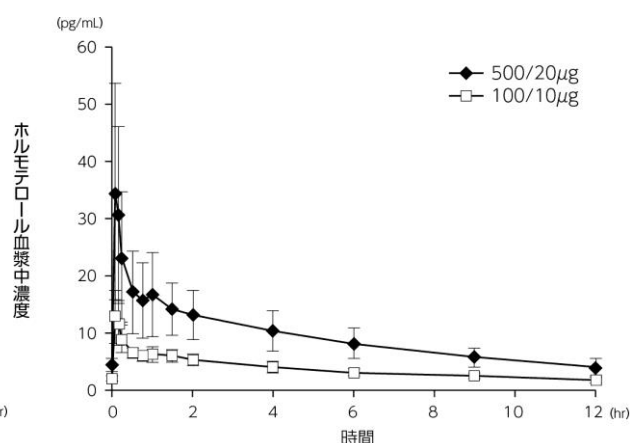


図 フルティフォームを
1日2回7日間反復吸入投与後の
血漿中ホルモテロール濃度
(n=12 平均値 \pm 標準偏差)

VII. 薬物動態に関する項目

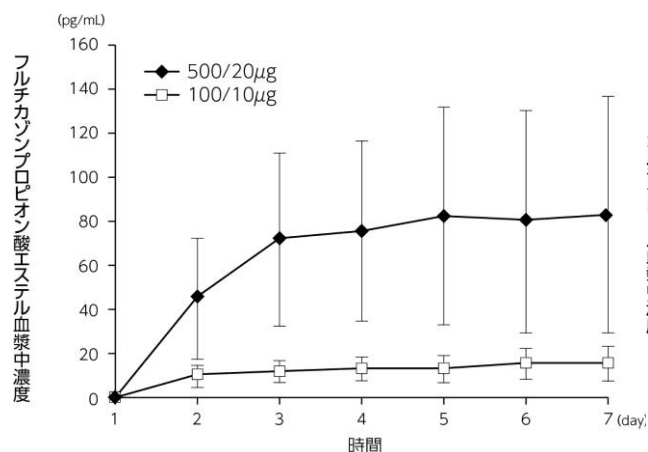


図 各投与日のトラフ
血漿中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度
(n=12 平均値±標準偏差)

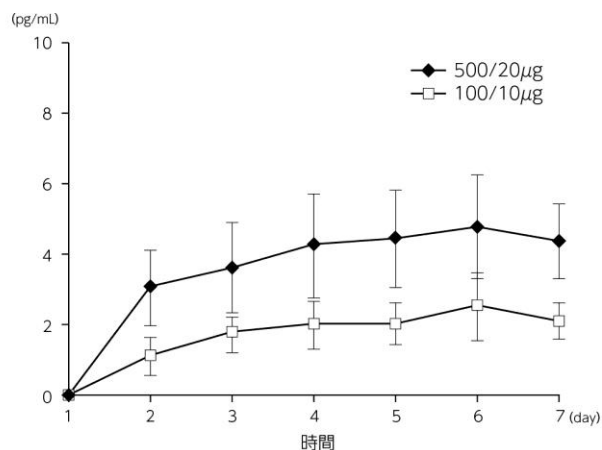


図 各投与日のトラフ
血漿中ホルモテロール濃度
(n=12 平均値±標準偏差)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

薬物動態は、モデルによらない方法にて求めた。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

表 フルティフォーム 1日2回7日間反復吸入後（7日目）の
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の消失速度定数

成分名 1回投与量 (µg)	k_{el} (1/hr)
フルティフォーム50エアゾール 1回2吸入	
フルチカゾンプロピオン酸エステル100	0.05158 ± 0.01396
ホルモテロールフマル酸塩水和物10	0.08461 ± 0.02414
フルティフォーム125エアゾール 1回4吸入	
フルチカゾンプロピオン酸エステル500	0.04287 ± 0.008454
ホルモテロールフマル酸塩水和物20	0.06502 ± 0.01912

半減期 ($t_{1/2}$) = $\ln 2 / k_{el}$, n=12 平均値±標準偏差

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

〈参考〉

一般に吸入剤では、吸入後、薬物は肺と嚥下による消化管から吸収が考えられるが、主に肺を通して吸収されることが推察される。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

ラットに ^3H 標識ホルモテロール $15\ \mu\text{g}/\text{body}$ を単回気道内噴霧投与したときのラットの脳及び小脳における放射能は、吸入後 16 時間まで血漿中放射能濃度より低く、48 時間では同程度であった。

表 ラットに ^3H 標識ホルモテロール $15\ \mu\text{g}/\text{body}$ を単回気道内噴霧投与したときの組織中放射能濃度

組織	組織中放射能濃度 (ng eq./mL or g)					
	5 分	15 分	1 時間	4 時間	16 時間	48 時間
血液	17.7	14.1	9.53	3.45	0.484	0.144
血漿	10.3	10.1	7.49	4.13	0.280	0.0752
大脳	3.32	2.18	1.56	0.819	0.168	0.115
小脳	4.44	3.01	2.60	1.01	0.141	0.130

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

(「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項を参照)

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉

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。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考〉

フルチカゾンプロピオン酸エステル：

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

ホルモテロールフマル酸塩水和物：

ラットに³H標識ホルモテロール 15 μg/body を気道内噴霧投与したとき、血漿中放射能濃度は投与後 5 分に最高濃度に達し、その後速やかに消失した。投与部位である肺及び気管には高い放射能濃度が認められた。次いで腎臓、血管、食道、心臓、甲状腺及び副腎で高い放射能が認められた。また、放射能は体内に広く分布したが、大脳、小脳、延髄では低かった。投与後 5 分から 4 時間までに、すべての組織で最高放射能濃度に達したのち、ほぼすべての組織で、血漿中放射能濃度推移と平行して組織中放射能濃度は消失した。

表 ラットに³H標識ホルモテロール15 μg/bodyを単回気道内噴霧投与したときの組織中放射能濃度

組織	組織中放射能濃度 (ng eq./mL or g)					
	5 分	15 分	1 時間	4 時間	16 時間	48 時間
血液	17.7	14.1	9.53	3.45	0.484	0.144
血漿	10.3	10.1	7.49	4.13	0.280	0.0752
大脳	3.32	2.18	1.56	0.819	0.168	0.115
小脳	4.44	3.01	2.60	1.01	0.141	0.130
延髄	4.02	2.43	2.01	0.923	0.348	0.343
甲状腺	110	105	119	31.9	3.61	1.28
気管	3810	1720	566	139	118	33.9
心臓	182	137	57.9	11.9	0.582	0.367
肺	4800	2960	843	218	15.6	4.02
肝臓	54.2	59.2	36.7	16.8	2.87	1.52
副腎	105	179	252	115	12.8	8.67
腎臓	358	529	624	56.0	14.4	6.66
膵臓	67.7	105	138	170	1.66	1.11
動脈	290	130	54.5	12.2	0.734	0.364
食道	268	199	75.8	19.0	2.13	0.607
胃	36.8	62.1	73.6	48.4	2.36	1.23
小腸	39.4	55.5	142	151	3.45	0.488

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿中におけ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の蛋白結合率は、それぞれ 81～95%¹⁶⁾ 及び 61～64%¹⁷⁾ であった (*in vitro*)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

フルチカゾンプロピオン酸エステル

代謝部位：肝臓

健康被験者に³H標識フルチカゾンプロピオン酸エステルを 1mg 又は 16mg 経口投与したとき、投与後 168 時間までの尿中に未変化体は検出されず、17β-カルボン酸体及びグルクロン酸抱合体が認められた。糞中には未変化体及び主要代謝物として 17β-カルボン酸体が認められた (外国人データ)¹⁸⁾。

ホルモテロールフマル酸塩水和物

代謝部位：肝臓

健康被験者に³H標識ホルモテロール 37 μg を経口投与後直ちに³H標識ホルモテロール 16 μg を静脈内持続注入 (30 分) したとき、投与後 168 時間までの血漿及び尿中の主代謝物はホルモテロールのグルクロン酸抱合体であり、尿中には 0-脱メチル化体のグルクロン酸抱合体も認められた (外国人データ)¹⁹⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

フルチカゾンプロピオン酸エステル

フルチカゾンプロピオン酸エステルの主代謝物である17 β -カルボン酸体への代謝には、CYP3A4が関与する(*in vitro*)²⁰⁾。

ホルモテロールフマル酸塩水和物

ホルモテロールのO-脱メチル化にはCYP2D6、2C19、2C9及び2A6が関与する(*in vitro*)¹⁷⁾。

(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

フルチカゾンプロピオン酸エステル

健康被験者に³H標識フルチカゾンプロピオン酸エステルを1mg又は16mg経口投与したとき、投与後168時間までの尿中に投与放射能の1~5%が、糞中に投与放射能の約90%以上が排泄された(外国人データ)¹⁹⁾。

ホルモテロールフマル酸塩水和物

健康被験者に³H標識ホルモテロール37 μ gを経口投与後直ちに³H標識ホルモテロール16 μ gを静脈内持続注入(30分)したとき、投与後168時間までに投与放射能の62%が尿中に、24%が糞中に排泄された(外国人データ)¹⁹⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当しない

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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。〕

〔解説〕

副腎皮質ホルモン剤（以下ステロイド剤）の注意事項として設定した。

本剤の有効成分の1つであるフルチカゾンプロピオン酸エステルはステロイド剤である。

ステロイド剤は、炎症・免疫に関わるサイトカインや接着分子の発現を抑制し、白血球、単球及びマクロファージの局所への浸潤を抑える。さらに、ホスホリパーゼ A2 の発現を抑え、プロスタグランジンやロイコトリエンの産生も低下させて抗炎症・免疫作用を発揮する。この結果、易感染性をもたらすとともに、感染の非顕性化により感染が見逃されやすくなるおそれがある²¹⁾。

有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者に本剤を投与すると、症状が増悪するおそれがあるため、このような患者には投与を禁忌とした。

2.2 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

〔解説〕

一般的な注意事項として設定した。本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏症をおこすおそれがあることから、このような患者には投与を禁忌とした。

〈本剤の成分〉

有効成分	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、
添加剤	クロモグリク酸ナトリウム、無水エタノール、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘptaフルオロプロパン

（「Ⅳ. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照）

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]

〔解説〕

「男性における夜間多尿による夜間頻尿」を効能・効果として製造販売承認されたデスマプレシン酢酸塩水和物（販売名：ミニリンメルト OD錠 25 μ g、同 OD錠 50 μ g）の添付文書において、「副腎皮質ステロイド剤（注射剤、経口剤、吸入剤、注腸剤、坐剤）を投与中の患者」に対する投与が禁忌とされていることから、本剤においても整合性を図るため、令和元年7月8日付の独立行政法人医薬品医療機器総合機構からの事務連絡に基づき「禁忌」及び「相互作用（併用禁忌）」の項に「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）」を追記した。（2019年10月1日）

（「Ⅷ. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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。

[解説]

本剤は、既に起きている喘息発作を速やかに軽減する薬剤ではなく、気管支喘息の長期管理を目的とした薬剤であるため、喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態においては本剤を使用しないこと²¹⁾。

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]

[解説]

長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の注意事項として設定した。

本剤の有効成分の1つであるホルモテロールフマル酸塩水和物は長時間作動型吸入 β_2 刺激剤である。

本剤を過度に使用した場合、 β_1 受容体への作用あるいは血中カリウム濃度の減少により、不整脈(頻脈、動悸など)、場合により心停止があらわれることがある²²⁾。

患者に対して、指示された本剤の1回吸入回数と1日投与回数を守るよう、十分指導すること。

(「Ⅷ. 10. 過量投与」の項参照)

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 β_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。

[解説]

急性増悪時の発作治療薬として用いられる薬剤は、主として短時間作動型吸入 β_2 刺激剤、テオフィリン、全身性ステロイド剤である²³⁾。発作発現時には、本剤は使用せず、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤等を使用するよう、患者もしくは保護者又はそれに代わる適切な者に指導すること。

また、急性発作時に使用する短時間作動型吸入 β_2 刺激剤等の発作治療薬の使用量が増加したり、その効果が不十分になった場合は喘息の管理が不十分であることが考えられる。患者がこのような状態を自覚した場合は、可及的速やかに医療機関を受診し治療を受けるよう、患者に指導すること。また、患者がこのような状態を訴えた場合は、本剤のより高用量製剤への変更(成人のみ)、吸入ステロイド剤の増量など、ステロイド療法の強化を考慮すること²³⁾。

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。

[解説]

感染を伴う喘息症状の増悪がみられた場合には、本剤のより高用量製剤への変更(成人のみ)、吸入ステロイド剤の増量など、ステロイド療法を強化するとともに、抗菌剤等による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。

[解説]

ステロイド剤の注意事項として設定した。

吸入ステロイド剤は、気道の炎症を抑制することにより喘息症状の発現を抑える。吸入ステロイド剤を突然中止すると気道の炎症が再燃し、喘息症状が急激に悪化するおそれがある²¹⁾。

本剤を中止する場合には、患者の喘息症状を観察しながら、徐々に減量を行うこと(高用量製剤に変更した成人のみ)。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。

[解説]

ステロイド剤の注意事項として設定した。

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）が発現することが知られている。本剤は吸入剤であるため、全身性作用は低いと考えられるが、本剤投与に際しては、これら全身性の作用の発現を抑えるため、定期的な検査と患者状態の観察により、喘息症状をコントロールできる最小限の用量になるよう調節すること²¹⁾。全身性の作用が認められた場合は、徐々に減量する（高用量製剤に変更した成人のみ）など適切な処置を実施すること。

*クッシング症候群

クッシング症候群は、コルチコステロイドが過剰な状態で、通常は副腎のホルモン産生過剰によるものである。コルチコステロイドは体脂肪の量と分布を変えてしまい、背中の上部や胴周りに過剰な脂肪がつく。顔は満月様顔貌になり、腕と脚は太った胴に比べてほっそりしている。筋肉は衰え、力が弱くなり、疲れやすくなる。皮膚は薄くなり、青あざができやすく、腹部には紫の筋が現れることがある。打撲傷や切り傷は治りにくくなる。

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を行うこと。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。

[解説]

ステロイド剤の注意事項として設定した。

全身性ステロイド剤を既に投与している患者に本剤を併用する場合、全身性ステロイド剤を急激に減量又は中止すると原疾患の増悪等を招くおそれがあるため、通常は徐々に減量する必要がある。全身性ステロイド剤を減量する場合は、患者の状態を観察しながら、徐々にを行うこと。

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。

[解説]

ステロイド剤の注意事項として設定した。

吸入ステロイド剤の投与後に、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発現することがある。この症状は吸入ステロイド剤の投与により、全身性ステロイド剤を減量、離脱した際に多く発現すると考えられている。

本剤の投与中は、好酸球数の推移、しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等の発現に注意すること。

なお、薬生薬審発0424第1号／薬生安発0424第1号（平成30年4月24日付）「医薬品の効能又は効果等における血管炎に関する疾病の呼称の取扱いについて」に基づき、「Churg-Strauss症候群」を「好酸急性多発血管炎性肉芽腫症」に記載整備した。（2019年10月1日）

*好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（Churg-Strauss 症候群）

アレルギー性肉芽腫性血管炎とも呼ばれ、好酸球数の増加と組織内浸潤、全身性壊死性血管炎を特徴とする疾患である。通常、気管支喘息や他のアレルギー性疾患の発症に先行して発症する。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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、倦怠感、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。

[解説]

ステロイド剤の注意事項として設定した。

全身性ステロイド剤を減量・離脱した場合、鼻炎、湿疹、蕁麻疹、めまい、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現あるいは増悪するおそれがある。このような症状があらわれた場合には、症状に応じて、適切な治療を行うこと。

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。

[解説]

本剤を投与する際は、喘息症状に応じた最適な用量を選択すること（成人のみ）。本剤のより低用量製剤への変更（高用量製剤に変更した成人のみ）は、喘息症状が悪化するおそれがあるため、特に注意すること。そのため投与期間中は患者を定期的に診察すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(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。

[解説]

ステロイド剤の注意事項として設定した。

吸入ステロイド剤は気道局所に適用されることから、特に結核性疾患の患者に投与した場合、症状を増悪させるおそれがある。

結核性疾患の患者には慎重に投与すること。

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。

[解説]

吸入ステロイド剤は、全身性ステロイド剤に比べ発現は少ないと考えられるが、免疫抑制作用により感染症が増悪するおそれがある。

感染症の患者には慎重に投与すること。

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。

[解説]

長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の注意事項として設定した。

β 受容体刺激作用により甲状腺ホルモンの分泌を亢進させるため、甲状腺機能亢進症の症状が悪化するおそれがある。

甲状腺機能亢進症の患者には慎重に投与すること。

9.1.4 高血圧の患者

血圧を上昇させるおそれがある。

[解説]

長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の注意事項として設定した。

ホルモテロールは β_2 受容体が高い選択性があるが、 β 受容体に対する選択性は完全ではないので、 β_1 受容体刺激作用で起きる心臓興奮により血圧を上昇させるおそれがある²⁴⁾。

高血圧症の患者には慎重に投与すること。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9.1.5 心疾患のある患者

β_1 作用により症状を増悪させるおそれがある。

[解説]

長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の注意事項として設定した。

ホルモテロールは β_2 受容体に高い選択性があるが、 β 受容体に対する選択性は完全ではないので、 β_1 受容体刺激作用で起きる心臓興奮により心疾患を増悪させるおそれがある。

心疾患のある患者には慎重に投与すること。

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。

[解説]

ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤共通の注意事項として設定した。

ステロイド剤は筋肉や脂肪組織からアミノ酸、脂肪酸を放出し、また糖新生に関与する酵素合成も亢進させるため、血糖値を上昇させる²¹⁾。一方、 β_2 刺激剤は、グリコーゲン分解促進作用があり、血糖値を上昇させる²²⁾。

両成分共に血糖を上昇させる作用があるため、糖尿病の患者には慎重に投与すること。

9.1.7 低カリウム血症の患者

Na^+/K^+ 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]

[解説]

長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の注意事項として設定した。

Na^+/K^+ ATPase は細胞外のカリウムを細胞内へ移動させる²⁵⁾。ホルモテロールは β_2 受容体刺激により Na^+/K^+ ATPase を活性化させるため、血中カリウムが減少し低カリウム血症を増悪させるおそれがある。

低カリウム血症の患者には慎重に投与すること。

(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項を参照)

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。

[解説]

本剤の有効成分は、肺内に吸入され効果を発揮するが、気管支粘液の分泌が著しい患者では、粘液により肺内に到達しないおそれがある。

気管支粘液の分泌が著しい患者では、本剤の吸入に先立ち他剤を使用し、気道粘液調整剤などで粘液を減少させた後に本剤を使用すること。

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。

[解説]

ステロイド剤の注意事項として設定した。

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では、副腎皮質機能が抑制されていることが考えられる。

このような場合、ステロイド剤の急激な中止は非常に危険であり、急性副腎不全(副腎クリーゼ)をもたらし、脱力・疲労感、食欲不振、悪心・嘔吐などが出現し、さらに急速な脱水、発熱、血圧低下を来し、意識障害、ショック等に陥るおそれがある。また、ステロイド剤投与中でも、外傷、手術、重症感染症等のストレスを誘因として急性副腎不全が惹起されることがあり、特に注意が必要である²¹⁾。

血中コルチゾール値測定等の副腎皮質機能検査を行い、患者の状態に注意すること。

副腎皮質機能不全の傾向がみられた場合には、一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うなど適切な処置を行うこと。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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]

[解説]

長時間作動型吸入 β_2 刺激剤による血清カリウム値の低下が報告されている。また、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血清カリウム値の低下を増強させるおそれがある。

低酸素血症により低カリウム血症が心リズムに及ぼす作用を増強することがあるため、適時血清カリウム値を測定し、カリウム値の変動に注意すること。

(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(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。

[解説]

フルチカゾンプロピオン酸エステルとホルモテロール共に、主に肝臓で代謝される。重度の肝機能障害のある患者では、肝臓での薬物代謝機能が低下しているため、両剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

重度の肝機能障害の患者には慎重に投与すること。

(「Ⅶ. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照)

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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 μ g/kg 以上/ホルモテロールフマル酸塩水和物 0.16 μ g/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。

[解説]

動物試験の結果を基に設定した。

妊婦、産婦等に関する安全性は確立されていないことから、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。

(「Ⅸ. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

(6) 授乳婦

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。

[解説]

動物試験の結果を基に設定した。

授乳時の投与に関する安全性は確立されていないことから、授乳婦への投与は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。

(「Ⅶ. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 長期間投与する場合には、身長等の経過の観察を十分行うこと。また使用にあたっては、使用法を正しく指導すること。全身ステロイド剤と比較し可能性は低いですが、吸入ステロイド剤を特に長期間、大量に投与する場合に成長遅延をきたすおそれがある。なお、小児等に対しては国内での24週間を超える臨床試験は実施していない。

[解説]

小児におけるステロイド剤の注意事項として設定した。

一般的に、ステロイド剤は小児の成長に影響することが知られている。全身性ステロイド剤と比較した場合、可能性は低いですが吸入ステロイド剤を長期間、大量に使用した場合、成長遅延をきたすおそれがある。本剤を長期間投与する場合には身長等の経過観察を十分に行うこと。

また、承認申請時までの小児気管支喘息患者を対象とした本剤の国内臨床試験(KRP108P-A302)における投与期間を示した。

なお、海外臨床試験(FLT3502 Core+FLT3502 Extension phase)においては36週間(12週間+24週間)投与している。

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児又は5歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

[解説]

承認申請時までの小児気管支喘息患者を対象とした本剤の国内臨床試験において、低出生体重児、新生児、乳児及び5歳未満の幼児への投与経験がないため設定した。

(8) 高齢者

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。

[解説]

一般的に、高齢者は生理機能が低下していることから、副作用の発現頻度が増加したり、副作用の症状が重症化するおそれがあるので、患者の状態を観察し、慎重に投与すること。

7. 相互作用

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]

[解説]

フルチカゾンプロピオン酸エステルは主として CYP3A4 により代謝され、ホルモテロールはグルクロン酸抱合を受けることが報告されている。

(「Ⅶ. 6. 代謝」の項参照)

(1) 併用禁忌とその理由

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
デスマ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。

[解説]

男性における夜間多尿による夜間頻尿」を効能・効果として製造販売承認されたデスマプレシン酢酸塩水和物(販売名:ミニリンメルト OD錠 25 μ g、同 OD錠 50 μ g)の添付文書において、「副腎皮質ステロイド剤(注射剤、経口剤、吸入剤、注腸剤、坐剤)を投与中の患者」に対する投与が禁忌とされていることから、本剤においても整合性を図るため、令和元年7月8日付の独立行政法人医薬品医療機器総合機構からの事務連絡に基づき「禁忌」及び「相互作用(併用禁忌)」の項に「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)」を追記した。(2019年10月1日)

(「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 併用注意とその理由

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。

[解説]

リトナビルには肝薬物代謝酵素 CYP3A4 に対し強い阻害作用がある。フルチカゾンプロピオン酸エステルは主に CYP3A4 で代謝されるので、併用した場合、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おそれがある²²⁾。併用する場合はステロイドの全身性作用の発現に注意し、発現した場合は本剤を徐々に減量（高用量製剤に変更した成人のみ）又は中止するなど適切な処置を行うこと。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

[解説]

長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の注意事項として設定した。

本剤とカテコールアミンは共に β 受容体刺激作用を持つため、 β_1 刺激作用による不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある²²⁾。異常が認められた場合は本剤を減量（高用量製剤に変更した成人のみ）又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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]		

[解説]

長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の注意事項として設定した。

キサンチン誘導体、ステロイド剤は利尿作用を有しており、一般に利尿作用のある薬剤は、尿排泄の増加に伴い血清カリウム値を低下させる²²⁾。

β_2 刺激剤も血清カリウムを細胞内に導き、細胞外のカリウムを減少させる。

したがって、上記の薬剤と併用した場合、血清カリウム値低下を増強させるおそれがある。

適時血清カリウム値をモニターするなど、注意すること。

（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

[解説]

長時間作動型吸入β₂刺激剤の注意事項として設定した。

両剤共にβ受容体に働き、それぞれの作用は競合的に拮抗する。したがって、β遮断薬と併用した場合、本剤の作用が減弱するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

[解説]

長時間作動型吸入β₂刺激剤の注意事項として設定した。

QT 延長は低カリウム血症の場合に発症することが知られている²⁶⁾。β₂刺激剤は細胞外カリウムの細胞内への取り込みを促進させるため、血中カリウムが減少し、QT 間隔を延長させる可能性がある²²⁾。

したがって、抗不整脈剤や三環系抗うつ剤等のQT 間隔の延長を起こすことが知られている薬剤と併用した場合、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。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

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。

[解説]

ステロイド剤及び長時間作動型吸入β₂刺激剤を配合した類剤において、ショック、アナフィラキシーが認められている。呼吸困難、気管支攣縮、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

承認申請時までの成人気管支喘息患者を対象とした本剤の国内臨床試験の安全性解析対象症例(472 例)において、重篤な副作用としてショック、アナフィラキシーの報告はないが、非重篤な副作用として、発疹 1 例(0.2%)及び蕁麻疹 1 例(0.2%)が報告されている。

国内の市販後（成人のみ）において、因果関係の否定できない重篤な有害事象として、ショック、アナフィラキシー、薬疹、蕁麻疹等を含めた過敏症の報告がある（小児適応追加時）。

なお、承認申請時までの小児気管支喘息患者を対象とした本剤の国内臨床試験(134 例)において、ショック、アナフィラキシーの報告はない。

（「I. 6. RMP の概要」の項参照）

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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]

[解説]

長時間作動型吸入 β_2 刺激剤による血清カリウム値の低下が報告されている。また、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血清カリウム値の低下を増強させるおそれがある。適時血清カリウム値を測定し、カリウム値の変動に注意すること。

(「I. 6. RMP の概要」、「VIII. 6. (1)合併症・既往歴等のある患者」、「VIII. 7. (2)併用注意とその理由」及び「VIII. 10. 過量投与」の項参照)

11.1.3 肺炎 (0.42%)

[解説]

承認申請時までの成人気管支喘息患者に本剤を投与した国内臨床試験の安全性解析対象症例 (472 例) において、「肺炎」の副作用は2例 (0.42%) 認められた。

本剤の有効成分の1つであるステロイド剤のフルチカゾンプロピオン酸エステルは、気道局所に投与されることから、気道局所の免疫機能を抑制するため、肺炎が発現するおそれがある。

肺炎が発現した場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

なお、小児の承認申請時までの小児気管支喘息患者を対象とした、本剤の国内臨床試験の安全性解析対象症例 (134 例) において、肺炎と関連する副作用は認められていない。

(「I. 6. RMP の概要」の項参照)

副作用症例*

副作用名	患者性・年齢	使用理由 〔合併症〕	1日投与量** 投与期間	経過及び処置・転帰
肺炎	69歳 女性	喘息 〔高血圧、網膜出血、逆流性食道炎、洞性徐脈、変形性関節症〕	200 μ g/20 μ g (224日間) 1000 μ g/40 μ g (137日間)	投与開始 360 日： 肺野喘鳴あり、発熱 (37.5~37.6℃) 投与開始 361 日： 37.3℃、臥床すると胸苦・喘鳴の増強あり 喘鳴++、微熱+、SpO ₂ : 94% 胸部 X 線・CT にて両側肺門 (R<L) に肺炎陰影あり。 入院。治験薬投与中止 処置：ステロイド、抗菌剤等を点滴、SABA 吸入。 中止 10 日後： 36.4℃、SpO ₂ : 95%、呼吸苦・喘息消失し、退院。 中止 25 日後：再診にて回復を確認。
肺炎	36歳 男性	喘息 〔アレルギー性鼻炎〕	1000 μ g/40 μ g (135日間)	投与開始 133 日： けん怠感と発熱 (37.6℃) を自覚。 投与開始 135 日：胸部 X 線 (上肺野と下肺野に陰影)、喀痰検査 (肺炎球菌様 3+)、CRP:14.11、肺炎と診断、入院。 治験薬中止。 処置：抗菌剤を投与。 中止 7 日後：退院 中止 18 日後：回復

*：国内第Ⅲ相長期投与試験 (成人：KRP108-A302)

**：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

SpO₂：経皮的動脈血酸素飽和度、SABA：短時間作用型 β_2 刺激薬

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) その他の副作用

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	嗄声	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
消化器				悪心
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、倦怠感、筋痙縮、胸部不快感	

[解説]

承認申請時までの成人気管支喘息患者に本剤を投与した国内臨床試験 (KRP108-A301 及び KRP108-A302) において 2 件以上報告された副作用及び臨床検査値異常について記載した。

国内において製造販売後の自発報告として以下の副作用が集積されたことから、「頻度不明」の項に追記した。

- ・ 口腔・呼吸器：咳嗽、味覚異常 (2019年10月1日)
- ・ 消化器：悪心 (2021年11月16日)

◆副作用発現頻度一覧表

〈成人〉

- ・ 承認までの臨床試験及び製造販売後調査

表 副作用発現頻度一覧表 〈成人〉

副作用の種類	承認までの臨床試験					製造販売後調査		
	発現症例数 (%)					発現症例数 (%)		
	国内第Ⅲ相単 盲検比較試験 (成人) ^{注1)} KRP108-A301	国内長期投与試験(成人) ^{注1) 2)} KRP108-A302				承認時までの 国内臨床試験 成績 ^{注2)} 集計 ^{注1) 2)}	使用成績 調査 (2013年11月 ~2016年10 月)	特定使用成績 調査 (2013年11月 ~2016年10 月)
		フルティフォーム						
	100/10 μg	100/10 μg	250/10 μg	500/20 μg		フルティフォーム		
全症例数	228	48	156	94	472	2996	1251	
副作用発現症例数 (%)	22 例 (9.6)	7 例 (14.6)	43 例 (27.6)	34 例 (36.2)	101 例 (21.4)	135 例 (4.51)	131 例 (10.47)	
副作用発現件数	28 件	17 件	71 件	51 件	167 件	164 件	—	
感染症および寄生虫症	2 (0.9)	2 (4.2)	9 (5.8)	5 (5.3)	18 (3.8)	25 (0.83)	28 (2.24)	
気管支炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	5 (0.17)	10 (0.80)	
蜂巣炎	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
慢性副鼻腔炎	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
帯状疱疹	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.16)	
食道カンジダ症	—	—	—	—	—	1 (0.03)	0 (0.0)	
口腔カンジダ症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.1)	3 (0.6)	7 (0.23)	1 (0.08)	
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.2)	—	—	
咽頭炎	1 (0.4)	2 (4.2)	2 (1.3)	0 (0.0)	5 (1.1)	6 (0.20)	1 (0.08)	
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	2 (0.4)	5 (0.17)	4 (0.32)	
肺結核	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
敗血症性ショック	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
副鼻腔炎	—	—	—	—	—	1 (0.03)	0 (0.0)	
急性扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	—	—	
扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	—	—	
鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.6)	1 (1.1)	3 (0.6)	—	—	
ウイルス性上気道感染	—	—	—	—	—	2 (0.07)	5 (0.40)	
ヘリコバクター性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	—	—	
細菌性肺炎	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.08)	

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用の種類	承認までの臨床試験 発現症例数 (%)					製造販売後調査 発現症例数 (%)		
	国内第Ⅲ相単 盲検比較試験 (成人) ^{注1)} KRP108-A301	国内長期投与試験(成人) ^{注1) 2)} KRP108-A302				承認時までの 国内臨床試験 成績 ^{注2)} 集計 ^{注1) 2)}	使用成績 調査 (2013年11月 ～2016年10 月)	特定使用成績 調査 (2013年11月 ～2016年10 月)
		フルティフォーム						
		100/10 μ g	100/10 μ g	250/10 μ g	500/20 μ g		フルティフォーム	
真菌性喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	—	—	
カンジダ感染	—	—	—	—	—	1 (0.03)	0 (0.0)	
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)	—	—	—	—	—	0 (0.0)	2 (0.16)	
胆管癌	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
唾液腺新生物	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
血液およびリンパ系障害	—	—	—	—	—	1 (0.03)	2 (0.16)	
貧血	—	—	—	—	—	1 (0.03)	1 (0.08)	
偽リンパ腫	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
免疫系障害	—	—	—	—	—	0 (0.0)	2 (0.16)	
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	—	—	—	—	—	0 (0.0)	2 (0.16)	
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.08)	
副腎機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.2)	—	—	
自己免疫性甲状腺炎	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.10)	3 (0.24)	
糖尿病	—	—	—	—	—	1 (0.03)	0 (0.0)	
脂質異常症	—	—	—	—	—	1 (0.03)	0 (0.0)	
高カリウム血症	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
低カリウム血症	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
食欲減退	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	—	—	
2型糖尿病	—	—	—	—	—	1 (0.03)	1 (0.08)	
神経系障害	2 (0.9)	0 (0.0)	4 (2.6)	2 (2.1)	7 (1.5)	9 (0.30)	9 (0.72)	
脳出血	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.03)	2 (0.16)	
体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	—	—	
味覚異常	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
頭痛	—	—	—	—	—	2 (0.07)	1 (0.08)	
感覚鈍麻	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	—	—	
味覚減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	—	—	
錯感覚	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
傾眠	—	—	—	—	—	1 (0.03)	0 (0.0)	
振戦	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.1)	3 (0.6)	5 (0.17)	3 (0.24)	
眼障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.16)	
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.2)	—	—	
眼脂	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	—	—	
眼瞼浮腫	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
眼瞼下垂	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
耳および迷路障害	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
耳不快感	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
耳管狭窄	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
心臓障害	3 (1.3)	2 (4.2)	4 (2.6)	3 (3.2)	12 (2.5)	12 (0.40)	7 (0.56)	
心房細動	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.03)	0 (0.0)	
心房粗動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	—	—	
第一度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	—	—	
右脚ブロック	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	—	—	
慢性心不全	—	—	—	—	—	0 (0.0)	2 (0.16)	
心筋梗塞	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
動悸	2 (0.9)	1 (2.1)	1 (0.6)	2 (2.1)	6 (1.3)	10 (0.33)	3 (0.24)	
洞房ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	—	—	
洞性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.2)	—	—	
頻脈	—	—	—	—	—	1 (0.03)	0 (0.0)	
心室性期外収縮	—	—	—	—	—	1 (0.03)	0 (0.0)	
うっ血性心筋症	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.03)	0 (0.0)	
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.4)	—	—	
低血圧	—	—	—	—	—	1 (0.03)	0 (0.0)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (2.6)	1 (2.1)	19 (12.2)	15 (16.0)	39 (8.3)	72 (2.40)	65 (5.20)	
喘息	0 (0.0)	1 (2.1)	3 (1.9)	3 (3.2)	6 (1.3)	5 (0.17)	14 (1.12)	

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用の種類	承認までの臨床試験 発現症例数 (%)					製造販売後調査 発現症例数 (%)		
	国内第Ⅲ相単 盲検比較試験 (成人) ^{注1)} KRP108-A301	国内長期投与試験(成人) ^{注1) 2)} KRP108-A302				承認時までの 国内臨床試験 成績 ^{注2)} 集計 ^{注1) 2)}	使用成績 調査 (2013年11月 ～2016年10 月)	特定使用成績 調査 (2013年11月 ～2016年10 月)
		フルティフォーム						
		100/10 μ g	100/10 μ g	250/10 μ g	500/20 μ g		フルティフォーム	
慢性気管支炎	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
慢性閉塞性肺疾患	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
咳嗽	—	—	—	—	—	4 (0.13)	2 (0.16)	
咽喉乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	—	—	
発声障害*	5 (2.2)	0 (0.0)	12 (7.7)	8 (8.5)	25 (5.3)	49 (1.64)	31 (2.48)	
呼吸困難	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
過換気	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
低酸素症	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
喉頭浮腫	—	—	—	—	—	1 (0.03)	0 (0.0)	
咽頭出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	—	—	
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.03)	2 (0.16)	
咽喉刺激感	—	—	—	—	—	1 (0.03)	1 (0.08)	
喘鳴	—	—	—	—	—	2 (0.07)	0 (0.0)	
上気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	2 (0.4)	2 (0.07)	9 (0.72)	
痰貯留	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
喉頭白斑症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.2)	—	—	
喉頭不快感	—	—	—	—	—	2 (0.07)	0 (0.0)	
口腔咽頭不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (3.2)	4 (0.8)	3 (0.10)	2 (0.16)	
口腔咽頭痛	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.6)	6 (0.20)	4 (0.32)	
胃腸障害	1 (0.4)	1 (2.1)	6 (3.8)	2 (2.1)	10 (2.1)	5 (0.17)	13 (1.04)	
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.03)	0 (0.0)	
腹痛	—	—	—	—	—	1 (0.03)	1 (0.08)	
虚血性大腸炎	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
便秘	—	—	—	—	—	1 (0.03)	0 (0.0)	
下痢	—	—	—	—	—	1 (0.03)	0 (0.0)	
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.08)	
嚥下障害	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
胃ボリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	—	—	
びらん性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	—	—	
悪心	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
口腔内不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	—	—	
口内炎	1 (0.4)	1 (2.1)	1 (0.6)	2 (2.1)	5 (1.1)	0 (0.0)	5 (0.40)	
嘔吐	—	—	—	—	—	2 (0.07)	0 (0.0)	
口の錯感覚	—	—	—	—	—	1 (0.03)	0 (0.0)	
頬粘膜のあれ	—	—	—	—	—	0 (0.0)	2 (0.16)	
口腔粘膜びらん	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
肝胆道系障害	—	—	—	—	—	3 (0.10)	3 (0.24)	
急性胆嚢炎	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
肝機能異常	—	—	—	—	—	2 (0.07)	2 (0.16)	
肝障害	—	—	—	—	—	1 (0.03)	0 (0.0)	
皮膚および皮下組織障害	2 (0.9)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	4 (0.8)	3 (0.10)	3 (0.24)	
湿疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.08)	
多汗症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	—	—	
発疹	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.07)	2 (0.16)	
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.2)	—	—	
全身性そう痒症	—	—	—	—	—	1 (0.03)	0 (0.0)	
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4)	1 (2.1)	2 (1.3)	3 (3.2)	6 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.16)	
関節痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	—	—	
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (2.1)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.16)	
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	—	—	
関節リウマチ	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	—	—	
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.2)	—	—	
腎および尿路障害	—	—	—	—	—	0 (0.0)	2 (0.16)	
ネフローゼ症候群	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
腎機能障害	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
生殖系および乳房障害	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
前立腺炎	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
妊娠、産褥および周産期の状態	—	—	—	—	—	1 (0.03)	0 (0.0)	

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用の種類	承認までの臨床試験 発現症例数 (%)					製造販売後調査 発現症例数 (%)		
	国内第Ⅲ相単 盲検比較試験 (成人)注1) KRP108-A301	国内長期投与試験(成人)注1) 2) KRP108-A302				承認時までの 国内臨床試験 成績注2) 集計注1) 2)	使用成績 調査 (2013年11月 ～2016年10 月)	特定使用成績 調査 (2013年11月 ～2016年10 月)
		フルティフォーム						
		100/10μg	100/10μg	250/10μg	500/20μg		フルティフォーム	
流産	—	—	—	—	—	1 (0.03)	0 (0.0)	
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	1 (1.1)	4 (0.8)	4 (0.13)	4 (0.32)	
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.07)	0 (0.0)	
胸痛	—	—	—	—	—	1 (0.03)	0 (0.0)	
異常感	—	—	—	—	—	1 (0.03)	2 (0.16)	
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.1)	2 (0.4)	—	—	
末梢性浮腫	—	—	—	—	—	1 (0.03)	0 (0.0)	
疼痛	—	—	—	—	—	1 (0.03)	0 (0.0)	
発熱	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
突然死	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
臨床検査	8 (3.5)	1 (2.1)	10 (6.4)	6 (6.4)	25 (5.3)	8 (0.27)	6 (0.48)	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.1)	2 (0.4)	1 (0.03)	2 (0.16)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	—	—	—	—	—	1 (0.03)	0 (0.0)	
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (0.4)	—	—	
血中カルシウム増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	—	—	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (1.8)	0 (0.0)	4 (2.6)	2 (2.1)	10 (2.1)	1 (0.03)	0 (0.0)	
血中クレアチニン増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.03)	1 (0.08)	
血圧上昇	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
血中尿素増加	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
血中ブドウ糖増加	—	—	—	—	—	1 (0.03)	0 (0.0)	
血中乳酸脱水素酵素増加	—	—	—	—	—	3 (0.10)	0 (0.0)	
血中コレステロール減少	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	2 (2.1)	3 (0.6)	—	—	
心電図異常	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.4)	—	—	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.2)	—	—	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.16)	
好中球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	—	—	
赤血球数減少	—	—	—	—	—	1 (0.03)	0 (0.0)	
白血球数減少	—	—	—	—	—	0 (0.0)	1 (0.08)	
白血球数増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.07)	0 (0.0)	
血小板数増加	—	—	—	—	—	1 (0.03)	0 (0.0)	
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	—	—	
肺機能検査値低下	—	—	—	—	—	1 (0.03)	0 (0.0)	

*：嘔声 (MedDRA/J 基本語：発声障害)

注1) 同一症例で複数の副作用が発現している症例を含む

注2) 同一症例において、用量変更の前及び後でそれぞれ副作用が発現している症例を含む

注3) 国内第Ⅲ相単盲検比較試験 (成人：KRP108-A301) 及び国内長期投与試験 (成人；KRP108-A302) における本剤投与の成人気管支喘息患者の集計

(承認までの臨床試験：MedDRA/J Ver14.1)

(製造販売後調査：MedDRA/J Ver20.0)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

〈小児〉

- ・小児適応追加承認までの臨床試験

表 副作用発現頻度一覧表 〈小児〉

副作用の種類	発現症例数 (%)				
	国内第Ⅲ相非 盲験クロスオ ーバー比較試 験 (小児) KRP108P-A301	海外第Ⅲ相非 盲検比較試験 (小児) FLT3502 Core	海外第Ⅲ相二 重盲検比較 (小児) FLT3506	国内第Ⅲ相長 期投与試験 (小児) KRP108P-A302	海外第Ⅲ相長 期投与試験 (小児) FLT3502 Extension phase
	フルティフォーム 1 回投与量 (1 日 2 回)				
	100/10 μ g	100/10 μ g	100/10 μ g	100/10 μ g	100/10 μ g
全症例数	81 例	106 例	168 例	53 例	208 例
副作用発現症例数 (%)	2 例 (2.5)	3 例 (2.8)	0 例 (0)	5 例 (9.4)	5 例 (2.4)
副作用発現件数	2 件	3 件	0 件	5 件	7 件
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.4)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
肺炎球菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
気管支炎	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.7)	0 (0.0)
コルチゾール減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
神経系障害	2 (2.5)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
口腔咽頭不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)

注) 同一症例で複数の副作用が発現している症例を含む

(KRP108P-A301、KRP108P-A302 : MedDRA/J Ver20.0)

(FLT3502 Core、FLT3502 Extension phase : MedDRA/J Ver 9.1)

(FLT3506 : MedDRA/J Ver 14.1)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆患者背景別の副作用発現頻度（抜粋）

（成人）

承認までの国内臨床試験において、フルティフォームを投与された成人気管支喘息患者の背景因子別副作用発現頻度は以下のとおりである。

表 背景因子別副作用発現頻度（成人）

投与量 (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)		国内第Ⅲ相単盲検比較試験 (成人) KRP108-A301 100/10 μ g		国内第Ⅲ相長期投与試験 (成人) KRP108-A302 100/10~500/20 μ g ^{*1}	
背景因子		発現被験者数/ 各分類の被験者数	発現率 (%)	発現被験者数/ 各分類の被験者数	発現率 (%)
性別	男	11/97	11.3	25/92	27.2
	女	11/131	8.4	54/152	35.5
年齢 (歳) ^{*2}	<65	16/198	8.1	60/182	33.0
	65 \leq	6/30	20.0	19/62	30.6
BMI (kg/m ²) ^{*3}	<25.0	18/161	11.2	51/156	32.7
	25.0 \leq	4/67	6.0	28/88	31.8
気管支喘息治療歴 (薬物療法)	なし	0/0	—	0/0	—
	あり	22/228	9.6	79/244	32.4
喫煙歴	なし	17/167	10.2	58/173	33.5
	あり	5/61	8.2	21/71	29.6
合併症	なし	4/32	12.5	2/17	11.8
	あり	18/196	9.2	77/227	33.9

発現率 (%) = (発現被験者数 ÷ 各分類の被験者数) × 100

*1: 喘息コントロール状態に応じ用量を増減

*2: 同意取得時

*3: BMI = 体重(kg) ÷ 身長(m)²

（小児）

承認までの臨床試験（評価資料）において、フルティフォームを投与された小児気管支喘息患者の背景因子別副作用発現頻度は以下のとおりである。

表 背景因子別副作用発現頻度（小児）

投与量 (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)		国内第Ⅲ相非盲検 クロスオーバー比 較試験 (小児) KRP108P-A301	海外第Ⅲ相非 盲検比較試験 (小児) FLT3502 Core	海外第Ⅲ相 二重盲検比 較 (小児) FLT3506	国内第Ⅲ相長期 投与試験 (小児) KRP108P-A302	海外第Ⅲ相長期 投与試験 (小児) FLT3502 Extension phase
背景因子		100/10 μ g	100/10 μ g	100/10 μ g	100/10 μ g	100/10 μ g
		発現被験者数/各分類の被験者数 (発現率: %)				
性別	男	0/52 (0.0)	2/72 (2.8)	0/110 (0.0)	3/35 (8.6)	2/142 (1.4)
	女	2/29 (6.9)	1/34 (2.9)	0/58 (0.0)	2/18 (11.1)	3/66 (4.5)
年齢 (歳) ^{*1}	5 \leq <9	1/51 (2.0)	4 \leq <9 2/46 (4.3)	5 \leq <9 0/85 (0.0)	1/24 (4.2)	4 \leq <9 4/94 (4.3)
	9 \leq <12	0/20 (0.0)	9 \leq \leq 12 1/60 (1.7)	9 \leq \leq 12 0/83 (0.0)	3/23 (13.0)	9 \leq \leq 12 1/114 (0.9)
	12 \leq <16	1/10 (10.0)	—	—	1/6 (16.7)	—
	スプレー の使用	なし ^{*2}	—	—	—	2/28 (7.1)
	あり ^{*3}	—	—	—	1/20 (5.0)	—

発現率 (%) = (発現被験者数 ÷ 各分類の被験者数) × 100

*1: 同意取得時

*2: 時期別のスプレー使用の有無が、治療期で一貫して「なし」

*3: 時期別のスプレー使用の有無が、治療期で一貫して「あり」

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

10. 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¹⁾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。

[解説]

本剤を過量に投与した場合、ホルモテロールフマル酸塩水和物の β 刺激剤としての副作用（動悸、頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等）が発現するおそれがある。また血圧低下、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の重篤な副作用が発現するおそれもあるので、これらの症状が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

本剤を過量に投与した場合、フルチカゾンプロピオン酸エステルにより全身性ステロイド剤と同様な副作用（副腎皮質機能抑制等）があらわれるおそれがある。

また、外傷、手術、感染、本剤の急速な減量時等には副腎皮質機能不全が急速に発現・悪化する可能性がある。

本剤の過量投与後に減量する際は、患者の状態を観察しながら徐々に行うこと。

11. 適用上の注意

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プレーサー（吸入用補助器）を使用させることが望ましい。

[解説]

本剤は一回に一定量噴霧するよう設計されているため、一回分を確実に吸入する必要がある。患者に対して、吸入器の操作法、吸入方法等を十分に説明して、正しく吸入できるよう指導すること。

（「ⅤⅢ. 2. 2) 患者向け資料」の項参照）

エアゾール剤では、小児において吸入技術、患児の年齢、スプレーサーの有無等で薬剤の吸入効率が変化することが知られている（小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2017¹⁾ 参考文献¹⁾）。また、小児においては吸入導入当初は上手く吸入できても、その後、不適切な吸入をするようになることがある（小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2017¹⁾ 参考文献¹⁾）。したがって、小児への本剤投与にあたってスプレーサーの使用が必須ではないが、従前どおり継続的に吸入方法を指導するとともに、一度スプレーサーが不要と判断された患児であっても、症状等に応じて、スプレーサー使用を適宜検討することが望ましい。

（「Ⅴ. 5. (7) その他」の項参照）

14.1.2 吸入時

良く振ってから使用させること。

[解説]

アルミ容器の中の薬は、懸濁状態であるため、均一に混ざり合うようによく振る必要がある。

なお、弱い振とう及び穏やかに振とうした場合の送達量のばらつきは、強い振とうと比べて若干大きいことから、本剤使用時には吸入器の十分な振とうが必要である。

なお、初めて噴霧する場合もしくは3日間使用しなかった場合は、吸入器を良く振った後、身体から離してアルミ缶を押し4回空噴霧をしてから使用させるよう指導すること。

（「ⅤⅢ. 2. 2) 患者向け資料」の項参照）

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

14.1.3 吸入後

口腔カンジダ症又は嘔声の予防のため、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。

[解説]

口腔内や咽喉頭に付着した余剰なステロイド剤を取り除くため、吸入後にうがいを実施するよう指導すること。うがいを励行することで、ステロイドの副作用による口腔カンジダ症や嘔声の発現を少なくすることが期待される。うがいが困難な方には口腔内をすすぐよう指導すること。

(「XⅢ. 2. 2)患者向け資料」の項参照)

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)。

[解説]

アルミ容器をアダプターから外すと、カウンターが狂う恐れがある。また、一定量噴霧出来ない可能性がある。

(「XⅢ. 2. 2)患者向け資料」の項参照)

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

[補足]

本剤は有効成分の1つとして長時間作動型吸入 β_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、2019年10月改訂(第1版)までの添付文書の「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きた。しかし、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^{27, 28)}の結果が報告され、ICS/LABA併用投与はICS単剤投与に比べ、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。この結果を踏まえ、2020年2月3日に添付文書の「15. その他の注意」の項目及び本IFの下記内容を削除した。

15.1 臨床使用に基づく情報

他の長時間作動型吸入 β_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²⁹⁾。

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。

[解説]

米国で実施された喘息患者を対象としたサルメテロールの多施設共同喘息調査試験(Salmeterol Multi-Centre Asthma Research Trial: SMART試験)の結果²⁹⁾から、欧米の規制当局は長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の添付文書の改訂などを行い、使用に関する注意喚起を行った。日本においても、長時間作動型吸入 β_2 刺激剤含有製剤添付文書の「その他の注意」の項にSMART試験の概要を記載し、注意喚起するよう厚生労働省より指示(2006年3月24日付事務連絡)が発出された。それをうけて本項を掲載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

(2) 安全性薬理試験

イヌを用いた心血管及び呼吸器系に対する安全性薬理試験

イヌを用いた心血管及び呼吸器系に対する安全性薬理試験において、吸入投与による試験を実施した。なお、群構成（1群：雄4匹）は、対照群、フルティフォーム（フルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロール fumarate 水和物）pMDI 投与群（36.8/1.27 μ g/kg/day、86.1/2.90 μ g/kg/day 及び 247.3/9.82 μ g/kg/day）、ホルモテロール fumarate 水和物 pMDI 投与群（8.79 μ g/kg/day）とした。

フルティフォーム pMDI 投与群では用量依存的に収縮期、拡張期及び平均血圧の低下、心拍数増加、PQ 間隔短縮が認められ、用量依存的でないもののすべてのフルティフォーム pMDI 投与群で QTcV 延長が認められた。中用量群 2 例で単形性の心室性期外収縮を示す波形、高用量群 2 例で心室性期外収縮の心室性頻脈への進行、ホルモテロール fumarate 水和物 pMDI 投与群 1 例で二形性の心室性期外収縮が認められた。高用量群及びホルモテロール fumarate 水和物 pMDI 投与群でカリウムイオンの血漿中濃度が低下した。フルティフォーム pMDI 投与群及びホルモテロール fumarate 水和物 pMDI 投与群で、投与終了時及び投与 2 時間後の一回換気量及び分時換気量が増加した。中用量及び高用量群で、鼻漏等の臨床徴候が吸入曝露中又は直後に認められた。

心血管系に対する作用はホルモテロール等の LABA の既知の作用であり、呼吸器系に対する作用はホルモテロールの β_2 刺激作用による気管支拡張作用に、鼻漏等の症状はホルモテロールの β_2 刺激作用による鼻部の局所血管拡張に起因すると考えられ、いずれの所見もホルモテロール fumarate 水和物 pMDI 投与群で同様の頻度で認められたことから、フルチカゾンプロピオン酸エステル併用による増強作用はないと考えられた。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与経路	投与期間	投与量 μ g/kg/day (フルチカゾンプロピオン酸エステル/ ホルモテロール fumarate 水和物)	無毒性量 μ g/kg/day
ラット	吸入 (鼻部)	14 日間	114/5.9、181/9.36、417/21.9	—
		13 週間	10/1.0、34/3.5、97/9.8	10/1.0
イヌ		14 日間	79.1/3.90、151.2/7.51、305.8/15.6	151.2/7.51
		13 週間	5.99/0.63、13.11/1.39、48.73/5.40	13.11/1.39

IX. 非臨床試験に関する項目

ラットを用いた 14 日間吸入投与毒性試験

ラットを用いた 14 日間吸入投与毒性試験において、体重増加量の減少、血液学的検査（赤血球数、単球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の増加、網状赤血球数、リンパ球数、好塩基球数及び非染色細胞数の減少、トロンボプラスチン時間及び活性部分トロンボプラスチン時間の延長）及び血液生化学的検査（グルコース、中性脂肪、リン脂質、カリウム、アルブミン、グロブリン及び総蛋白の増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ活性の上昇、並びにクロール濃度の減少）の変化が認められた。また、肝臓、リンパ系器官（リンパ節、脾臓、胸腺）、副腎、骨髄、皮膚、腎臓、肺及び乳腺の形態学的変化が用量依存的に認められた。これら全ての所見は、フルティフォームにおけ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の薬理作用の過剰発現と考えられた。

ラットを用いた 13 週間吸入投与毒性試験

ラットを用いた 13 週間吸入投与毒性試験において、体重、体重増加量及び摂餌量の減少、血液学的検査（赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、赤血球分布幅、平均赤血球血色素量、ヘモグロビン分布幅及び低分化網赤血球数の軽度の増加、好中球数の中程度の増加の軽度の減少、中分化網赤血球数、総白血球数、好酸球数、好塩基球、リンパ球数及び血小板数の減少、並びにトロンボプラスチン時間の軽度の短縮）及び血液生化学的検査項目（クレアチニン及びクロールの軽度の減少、並びに総ビリルビン、中性脂肪、カリウム、ナトリウム及びカルシウム濃度、総蛋白、アルブミン及びグロブリン濃度の増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ活性の軽度の上昇）の変化、並びに副腎、リンパ系器官（リンパ節、パリエル板、脾臓及び胸腺）、骨髄、胃及び皮膚に軽度の形態学的変化が認められた。いずれの所見とも、フルティフォームにおけ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の薬理作用の過剰発現に起因したものと考えられた。

イヌを用いた 14 日間吸入投与毒性試験

イヌを用いた 14 日間吸入投与毒性試験において、体重の減少、心拍数の変化、QT 及び PQ 間隔の短縮並びに P 波振幅の増大、血液学的検査（赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の低下、リンパ球数の減少、好中球数、単球数、総白血球数の増加）及び血液生化学的検査（クレアチニン値の減少、クロール濃度及びクレアチンキナーゼ活性の低下、アルブミン、尿素、中性脂肪及び総蛋白の増加、アルカリホスファターゼ活性の上昇）の変化、並びに肝臓、副腎、胆嚢、皮膚、骨髄及びリンパ系器官（リンパ節、胸腺及びパリエル板）及び心臓の形態学的変化が認められた。いずれの所見とも、フルティフォームにおけ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の薬理作用の過剰発現に起因したものと考えられた。

イヌを用いた 13 週間吸入投与毒性試験

イヌを用いた 13 週間吸入投与毒性試験において、体重の減少、心拍数の軽度の増加、QT 及び PQ 間隔の短縮、血液学的検査（好酸球数、リンパ球数及び平均赤血球血色素濃度の減少、好中球数、非染色細胞数、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の増加）及び血液生化学的検査項目（グルコースの減少、カリウム濃度、コレステロール及びリン脂質の増加）の変化、前立腺及び子宮重量の減少、並びに副腎、リンパ系器官（リンパ節及び胸腺）、骨髄、肝臓、胆嚢、膀胱、回腸及び心臓の形態学的変化が認められた。いずれの所見とも、フルティフォームにおけ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の薬理作用の過剰発現に起因したものと考えられた。

イヌを用いた 13 週間ブリッジング試験

フルティフォームの両成分（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）の相互作用の有無を検討するため、イヌで 13 週間の吸入投与によるブリッジング試験を実施した。なお、群構成は、空気対照群、プラセボ対照群（プラセボ pMDI）、フルティフォーム（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）pMDI 投与群（37.7/4.4 μ g/kg/day 及び 36.5/1.5 μ g/kg/day）、フルチカゾンプロピオン酸エステル pMDI 投与群（58.8 μ g/kg/day）及びホルモテロールフマル酸塩水和物 pMDI 投与群（5.2 μ g/kg/day）とした。

試験の結果、フルティフォーム投与群で認められた全ての所見は、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の薬理作用を反映しており、いずれの所見とも、フルチカゾンプロピオン酸エステル pMDI 投与群又はホルモテロールフマル酸塩水和物 pMDI 投与群でも認められ、それぞれの単独投与群と同等又は単独投与群でより顕著に認められた。本試験成績から、フルティフォームのフルチカゾンプロピオン酸エステ

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

ル及びホルモテロールの相互作用による毒性は認められなかった。なお、無毒性用量は 37.7/4.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と判断した。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

動物種	投与経路	投与期間	投与量 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (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)	無毒性量 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$
ラット	吸入 (鼻部)	妊娠 6~17 日	9.7/1.0、40.3/4.5、143/15	母動物 9.7/1.0 胎児 40.3/4.5
ウサギ		妊娠 6~18 日	1.6/0.16、7.9/0.75、35/4	母動物 35/4 胎児 <1.6/ 0.16

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラットへのフルティフォーム投与により、母動物では、体重、体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。胎児では、胎児重量の減少、子宮内死亡数（着床後胚死亡）、不完全骨化及び未骨化の発現頻度の増加が認められ、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のラット胚・胎児に対する既知の作用が確認された。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギにフルティフォームを投与した場合、母動物に対する毒性は認められなかったが、胎児では、胎児重量減少、子宮内死亡数（着床後胚死亡）の増加、性比の変化、口蓋裂、全身性出血性浮腫、骨格異常及び骨化遅延が認められ、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のウサギ胚・胎児に対する既知の作用が確認された。なお、胚・胎児への影響に関する無毒性用量は求めることができなかった。

(6) 局所刺激性試験

イヌ 13 週間反復吸入（鼻部）投与試験で、フルティフォーム（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）pMDI を最高用量 48.73/5.40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ まで投与した結果、吸入投与経路において、局所刺激性を示唆する病理組織変化は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：

フルティフォーム 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：

フルチカゾンプロピオン酸エステル : 毒薬

ホルモテロールフマル酸塩水和物 : 劇薬

2. 有効期間

24 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 30℃以上の場所に保管しないこと。

20.2 アルミ容器は火中に投入しないこと。

20.3 地方自治体により定められたアルミ容器の廃棄処理法に従うこと。

[解説]

20.1：アルミ容器は密封されているので、たとえ空になったと思われるものでも破裂する危険がある。

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：フルティフォームを使用する患者の皆様へ

(「XIII. 2. 2) 患者向け資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

フルチカゾンプロピオン酸エステル：

フルタイド 50 ディスカス／フルタイド 100 ディスカス／フルタイド 200 ディスカス

フルタイド 50 μg エアゾール 120 吸入用／フルタイド 100 μg エアゾール 60 吸入用

ホルモテロールフマル酸塩水和物：

オーキシス 9 μg タービュヘイラー28 吸入／オーキシス 9 μg タービュヘイラー60 吸入

同 効 薬：

フルチカゾンプロピオン酸エステル・サルメテロールキシナホ酸塩：アドエアディスカス、エアゾール

ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物：シムビコートタービュヘイラー

グリコピロニウム臭化物・ホルモテロールフマル酸塩水和物：ビバスピエアロスフィア

X. 管理的事項に関する項目

ブデソニド・グリコピロニウム臭化物・ホルモテロールフマル酸塩水和物：ビレーズトリエアロスフィア
フルチカゾンフランカルボン酸エステル・ビランテロールトリフェニル酢酸塩：レルベアエリプタ 等

7. 国際誕生年月日

2012年7月10日 キプロス

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用	2013年9月20日	22500AMX01797000	2013年11月19日	2013年11月19日
フルティフォーム 50 エアゾール 120 吸入用	2013年9月20日	22500AMX01799000	2014年11月28日	2014年12月1日
フルティフォーム 125 エアゾール 56 吸入用	2013年9月20日	22500AMX01798000	2013年11月19日	2013年11月19日
フルティフォーム 125 エアゾール 120 吸入用	2013年9月20日	22500AMX01800000	2014年11月28日	2014年12月1日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

用法用量の追加 2020年6月29日（フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用、同 50 エアゾール 120 吸入用）
追加された用法・用量

〈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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

〈成人〉

再審査結果通知年月日 令和 2 年 12 月 9 日

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（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

〈小児〉

該当しない

11. 再審査期間

〈成人〉

6 年：2013 年 9 月 20 日～2019 年 9 月 19 日

〈小児〉

4 年：2020 年 6 月 29 日～2024 年 6 月 28 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）に基づく「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

X. 管理的事項に関する項目

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用	2290802G1023	2290802G1023	122779601	622277901
フルティフォーム 50 エアゾール 120 吸入用	2290802G3026	2290802G3026	122781901	622278101
フルティフォーム 125 エアゾール 56 吸入用	2290802G2020	2290802G2020	122780201	622278001
フルティフォーム 125 エアゾール 120 吸入用	2290802G4022	2290802G4022	122782601	622278201

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Johal, B. et al. :Comb Prod Ther. 2013 ;3 :39-51
- 2) 中村紘一, 他. :アレルギー・免疫. 2013 ;20 :1646-1656
- 3) 足立満, 他. :アレルギー・免疫. 2013 ;20 :1657-1670
- 4) フルティフォームのフルチカゾン第Ⅱ相治療学的同等性試験 (2013年9月20日承認、CTD 2.7.6.2.11)
- 5) 大田健, 他. :アレルギー・免疫. 2013 ;20 :1671-1685
- 6) 東田有智, 他. :アレルギー・免疫. 2013 ;20 :1686-1704
- 7) JOHNSON, M. ET AL. :J. ALLERGY CLIN. IMMUNOL. 1998;101:S434-439 (PMID:9563368)
- 8) Valotis, A. et al. :Respir. Res. 2007 ;8 :54 (PMID:17650349)
- 9) Johnson, M. et al. :Int. Arch. Allergy. Immunol. 1995 ;107 :439-440 (PMID:7613206)
- 10) Lawrence, T.E. et al. :J. Pharmacol. Exp. Ther. 1998 ;284 :222-227 (PMID:9435182)
- 11) Baker, J.G. :Br. J. Pharmacol. 2010 ;160 :1048-1061 (PMID:20590599)
- 12) Ida, H. :Arzneim. Forsch. 1976 ;26 :1337-1340 (PMID:12766)
- 13) Sugiyama, H. et al. :J. Allergy Clin. Immunol. 1992 ;89 :858-866 (PMID:1348516)
- 14) Kaur, M. et al. :Mol. Pharmacol. 2008 ;73 :203-214 (PMID:17901197)
- 15) 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)
- 16) Daniel, M.J. et al. :基礎と臨床. 1992 ;26 (6) :2011-2030
- 17) Cheer, S.M. et al. :Am. J. Respir. Med. 2002 ;1 (4) :285-300 (PMID:14720051)
- 18) Harding, S.M. :Respir. Med. 1990 ;84 :25-29 (PMID:2287792)
- 19) Rosenborg, J. et al. :Drug. Metab. Dispos. 1999 ;27 (10) :1104-1116 (PMID:10497135)
- 20) Pearce, R.E. et al. :Drug. Metab. Dispos. 2006 ;34 :1035-1040 (PMID:16565171)
- 21) 矢野三郎, 他. :ステロイド薬の選び方と使い方. 南江堂 1999
- 22) 第十七改正日本薬局方 解説書. 廣川書店 2016
- 23) 喘息予防・管理ガイドライン 2018. 協和企画 2018
- 24) 辻本豪三, 他. :標準医療薬学 薬理学. 医学書院 2009
- 25) 南山堂 医学大辞典 19版. 南山堂 2006
- 26) 日本臨床増刊号 医薬品副作用学. 株式会社 日本臨床社 2007
- 27) Stempel, D.A. et al. :N Engl J Med. 2016 ;374(19) :1822-1830 (PMID:26949137)
- 28) Stempel, D.A. et al. :N Engl J Med. 2016 ;375(9) :840-849 (PMID:27579634)
- 29) Nelson, H.S. et al. :Chest. 2006 ;129 :15-26 (PMID:16424409)

2. その他の参考文献

- 「V. 1. 効能又は効果」に関する参考資料 小児適応のある薬剤
- 「V. 5. (7)その他」に関する参考資料 局所的な有害事象を減少させる要因
- 「VIII. 11. 適応上の注意」に関する参考資料 吸入効率の変化の理由
参考文献 1) 日本小児アレルギー学会作成. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2017. 東京: 株式会社協和企画; 2017.
- 「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」に関する参考資料 ステロイド剤の減量、切り替え
参考文献 2) 協和企画編, 喘息予防・管理ガイドライン, 2018年版, 日本アレルギー学会; 2018. 6.
- 「V. 5. (4) ①国内第Ⅲ相非盲検クロスオーバー比較試験 (小児)」に関する資料 mPEFのベースラインからの変化量のフルチカゾン/サルメテロール配合剤群とプラセボ群の群間差
参考文献 3) Respir Med 2008; 102: 495-504 (PMID:18206361)
参考文献 4) J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 1008-16 (PMID:10808184)
- 「V. 5. (4) ①国内第Ⅲ相非盲検クロスオーバー比較試験 (小児)」に関する資料 小児を対象とした類薬の臨床試験で非劣性マージン
参考文献 5) 西間三馨, 他. 日小ア誌 2009; 23: 147-60

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)

6. 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 $50\mu\text{g}$ 及びホルモテロールフマル酸塩水和物として $5\mu\text{g}$ ）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 $125\mu\text{g}$ 及びホルモテロールフマル酸塩水和物として $5\mu\text{g}$ ）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 $50\mu\text{g}$ 及びホルモテロールフマル酸塩水和物として $5\mu\text{g}$ ）を1回2吸入、1日2回投与する。

海外での承認状況（2021年10月20日時点）

国名：イギリス（2012年8月22日承認）
会社名：Napp Pharmaceuticals Limited
販売名：flutiform
剤形・規格： Flutiform ® 50 microgram/5 microgram, 125 microgram/5 microgram and 250 microgram/10 microgram per actuation pressurised inhalation, suspension.
効能又は効果 4.1 Therapeutic indications This fixed-dose combination of fluticasone propionate and formoterol fumarate (Flutiform inhaler) is indicated in the regular treatment of asthma where the use of a combination product (an inhaled corticosteroid and a long-acting β_2 agonist) is appropriate: · For patients not adequately controlled with inhaled corticosteroids and 'as required' inhaled short-acting β_2 agonist. Or · For patients already adequately controlled on both an inhaled corticosteroid and a long-acting β_2 agonist. Flutiform 50 microgram /5 microgram inhaler is indicated in adults, adolescents and children aged 5 years and above. Flutiform 125 microgram /5 microgram inhaler is indicated in adults and adolescents aged 12 years and above. Flutiform 250 microgram /10 microgram inhaler is indicated in adults only.
用法及び用量 Flutiform 50 microgram/5 microgram inhaler -only <u>Recommended dose for adults, adolescents and children aged 5 years and above:</u> Flutiform 50 microgram/5 microgram inhaler - two inhalations (puffs) twice daily normally taken in the morning and in the evening. For adults and adolescents If the patient's asthma remains poorly controlled the total daily dose of the inhaled corticosteroid can be increased by administering a higher strength of this combination product - i.e. Flutiform 125 microgram/5 microgram inhaler - two inhalations (puffs) twice daily. This strength should not be used in children under the age of 12 years. <u>For adults only:</u> The total daily dose can be further increased if asthma still remains poorly controlled by

X II. 参考資料

administering the highest strength of this combination product - i.e. **Flutiform** 250 microgram/10 microgram inhaler - two inhalations (puffs) twice daily. This highest strength is for use in adults only; it should not be used in adolescents and children.

Children under 5 years:

Experience in children under the age of 5 years is limited (see sections 4.4, 4.8, 5.1 & 5.3). **Flutiform** inhaler in any strength is not recommended for use in children less than 5 years of age; **Flutiform inhaler should not be used in this young age group.**

Flutiform 125 microgram/5 microgram inhaler -only

Recommended dose for adults and adolescents aged 12 years and above:

Flutiform 125 microgram/5 microgram inhaler - two inhalations (puffs) twice daily normally taken in the morning and in the evening.

Patients may be transferred to the lowest strength of this combination product i.e. **Flutiform** 50 microgram/5 microgram inhaler if their asthma is adequately controlled. A patient's dose should be titrated to the lowest dose at which effective control of symptoms is maintained

For adults only:

The total daily dose can be further increased if asthma still remains poorly controlled by administering the highest strength of this combination product - i.e. **Flutiform** 250 microgram/10 microgram inhaler - two inhalations (puffs) twice daily. This highest strength is for use in adults only; it should not be used in adolescents aged 12 years and above.

Children under 12 years:

No data are available for this strength of **Flutiform** inhaler in children. Experience in children under the age of 12 years is limited to the lowest strength (50 microgram/5 microgram) (see sections 4.4, 4.8, 5.1 & 5.3). **Flutiform** inhaler in this strength (125 microgram/5 microgram) is not recommended for use in children less than 12 years of age; **Flutiform inhaler 125 microgram/5 microgram per actuation should not be used in this young age group.**

Flutiform 250 microgram/10 microgram inhaler -only

Recommended dose for adults:

Flutiform 250 microgram/10 microgram inhaler - two inhalations (puffs) twice daily normally taken in the morning and in the evening.

Patients may be transferred to a lower strength of this combination product i.e. **Flutiform** 125 microgram/5 microgram inhaler or ultimately Flutiform 50 microgram/5 microgram inhaler if their asthma is adequately controlled. A patient's dose should be titrated to the lowest dose at which effective control of symptoms is maintained.

Adolescents under 18 years and children:

No data are available for this strength of **Flutiform** inhaler in children or adolescents. Experience in children is limited to the lowest strength (50 microgram/5 microgram) (see sections 4.4, 4.8, 5.1 & 5.3). **Flutiform inhaler in this strength (250 microgram/10 microgram) is not recommended for use in adolescents or children; Flutiform inhaler 250 microgram /10 microgram per actuation should not be used in this young age group.**

Flutiform inhaler 250 microgram/10 microgram per actuation should not be used in adolescents or children. However there are lower strengths available i.e. 50 microgram/5 microgram per actuation which may be used in children or adolescents or 125 microgram/5 microgram per actuation which may be used in adolescents.

(2018年10月26日改訂)

上記を含み、2020年4月現在、キプロス、ドイツ、オランダ等、成人は、海外64カ国で承認されている。また、小児は、34の国又は地域で承認されている。

2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA (米国の添付文書)、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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

X II. 参考資料

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。

FDA (米国添付文書の記載)

fluticasone propionate Inhalation Aerosol (FLOVENT HFA 2021年8月18日改訂)

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are insufficient data on the use of FLOVENT HFA in pregnant women. There are clinical considerations with the use of FLOVENT HFA in pregnant women. (*See Clinical Considerations.*) In animals, teratogenicity characteristic of corticosteroids, decreased fetal bodyweight, and/or skeletal variations in rats, mice, and rabbits, was observed with subcutaneously administered maternal toxic doses of fluticasone propionate less than the maximum recommended human daily inhaled dose (MRHDID) on a mcg/m² basis. (*See Data.*) However, fluticasone propionate administered via inhalation to rats decreased fetal body weight, but did not induce teratogenicity at a maternal toxic dose less than the MRHDID on a mcg/m² basis. (*See Data.*) Experience with oral corticosteroids suggests that rodents are more prone to teratogenic effects from corticosteroids than humans.

The estimated risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryofetal Risk: In women with poorly or moderately controlled asthma, there is an increased risk of several perinatal outcomes such as pre-eclampsia in the mother and prematurity, low birth weight, and small for gestational age in the neonate.

Pregnant women with asthma should be closely monitored and medication adjusted as necessary to maintain optimal asthma control.

Data

Human Data: Following inhaled administration, fluticasone propionate was detected in the neonatal cord blood after delivery.

Animal Data: In embryofetal development studies with pregnant rats and mice dosed by the subcutaneous route throughout the period of organogenesis, fluticasone propionate was teratogenic in both species. Omphalocele, decreased body weight, and skeletal variations were observed in rat fetuses, in the presence of maternal toxicity, at a dose approximately 0.5 times the MRHDID (on a mcg/m² basis with a maternal subcutaneous dose of 100 mcg/kg/day). The rat no observed adverse effect level (NOAEL) was observed at approximately 0.17 times the MRHDID (on a mcg/m² basis with a maternal subcutaneous dose of 30 mcg/kg/day). Cleft palate and fetal skeletal variations were observed in mouse fetuses at a dose approximately 0.1 times the MRHDID (on a mcg/m² basis with a maternal subcutaneous dose of 45 mcg/kg/day). The mouse NOAEL was observed with a dose approximately 0.04 times the MRHDID (on a mcg/m² basis with a maternal subcutaneous dose of 15 mcg/kg/day).

In an embryofetal development study with pregnant rats dosed by the inhalation route throughout the period of organogenesis, fluticasone propionate produced decreased fetal body weights and skeletal variations, in the presence of maternal toxicity, at a dose approximately 0.14 times the MRHDID (on a mcg/m² basis with a maternal inhalation dose of 25.7 mcg/kg/day); however, there was no evidence of teratogenicity. The NOAEL was observed with a dose approximately 0.03 times the MRHDID (on a mcg/m² basis with a maternal inhalation dose of 5.5 mcg/kg/day).

In an embryofetal development study in pregnant rabbits that were dosed by the subcutaneous route throughout organogenesis, fluticasone propionate produced reductions of fetal body weights, in the presence of maternal toxicity, at doses approximately 0.006 times the MRHDID and higher (on a mcg/m² basis with a maternal subcutaneous dose of 0.57 mcg/kg/day).

Teratogenicity was evident based upon a finding of cleft palate for 1 fetus at a dose approximately 0.04

X II. 参考資料

times the MRHDID (on a mcg/m² basis with a maternal subcutaneous dose of 4 mcg/kg/day). The NOAEL was observed in rabbit fetuses with a dose approximately 0.001 times the MRHDID (on a mcg/m² basis with a maternal subcutaneous dose of 0.08 mcg/kg/day).

Fluticasone propionate crossed the placenta following subcutaneous administration to mice and rats and oral administration to rabbits.

In a pre- and post-natal development study in pregnant rats dosed from late gestation through delivery and lactation (Gestation Day 17 to Postpartum Day 22), fluticasone propionate was not associated with decreases in pup body weight, and had no effects on developmental landmarks, learning, memory, reflexes, or fertility at doses up to 0.3 times the MRHDID (on a mcg/m² basis with maternal subcutaneous doses up to 50 mcg/kg/day).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no available data on the presence of fluticasone propionate in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Other corticosteroids have been detected in human milk. However, fluticasone propionate concentrations in plasma after inhaled therapeutic doses are low and therefore concentrations in human breast milk are likely to be correspondingly low [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for FLOVENT HFA and any potential adverse effects on the breastfed child from FLOVENT HFA or from the underlying maternal condition.

Data

Animal Data: Subcutaneous administration of tritiated fluticasone propionate at a dose of 10 mcg/kg/day to lactating rats resulted in measurable levels in milk.

(2021年6月11日時点)

Formoterol fumarate inhalation Solution (PERFOROMIST:2019年5月29日改訂)

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are limited available data with PERFOROMIST Inhalation Solution use in pregnant women to inform a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. Beta-agonists may interfere with uterine contractility (see *Clinical Considerations*). In animal reproduction studies, oral administration of formoterol fumarate to pregnant rats and rabbits caused increased fetal malformations (rats and rabbits), decreased fetal weight (rats), and increased neonatal mortality (rats) following administration of doses that produced exposures approximately 730 to 29,000 times the MRHD on a mg/m² or AUC basis. These adverse effects generally occurred at large multiples of the MRHD when formoterol fumarate was administered by the oral route to achieve high systemic exposures. No effects were observed in a study with rats that received formoterol fumarate by the inhalation route at an exposure approximately 300 times the MRHD (see *Data*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Clinical Considerations

Labor or delivery

There are no adequate and well-controlled human studies that have studied the effects of PERFOROMIST Inhalation Solution during labor and delivery. Because of the potential for beta-agonists interference with uterine contractility, use of PERFOROMIST Inhalation Solution during labor should be restricted to those patients in whom the benefits clearly outweigh the risk.

Data

Animal Data

In embryofetal development studies with pregnant rats and rabbits dosed throughout the period of organogenesis, formoterol fumarate did not cause malformations in either species. However, for pregnant

X II. 参考資料

rats dosed throughout organogenesis, formoterol fumarate caused delayed fetal ossification at an exposure approximately 50 times the MRHD (on a mcg/m² basis with maternal oral doses of 200 mcg/kg and higher) and decreased fetal weight at an exposure approximately 1,500 times the MRHD (on a mcg/m² basis with maternal oral doses of 6,000 mcg/kg and above). In a pre- and post-natal development study with rats dosed during the late stage of pregnancy, formoterol fumarate caused stillbirth and neonatal mortality at an exposure approximately 1,500 times the MRHD (on a mcg/m² basis with maternal oral doses of 6,000 mcg/kg and above). However, no effects were observed in this study at an exposure approximately 50 times the MRHD (on a mcg/m² basis with a maternal oral dose of 200 mcg/kg).

In embryofetal development studies, conducted by another testing laboratory, with pregnant rats and rabbits dosed throughout the period of organogenesis, formoterol fumarate was teratogenic in both species. Umbilical hernia, a malformation, was observed in rat fetuses at exposures approximately 730 times the MRHD (on a mcg/m² basis with maternal oral doses of 3,000 mcg/kg/day and above). Brachygnathia, a skeletal malformation, was observed in rat fetuses at an exposure approximately 3,600 times the MRHD (on a mcg/m² basis with a maternal oral dose of 15,000 mcg/kg/day). In another study with rats, no teratogenic effects were observed with exposures up to approximately 300 times the MRHD (on a mcg/m² basis with a maternal inhalation dose of 1,200 mcg/kg/day). Subcapsular cysts on the liver were observed in rabbit fetuses at an exposure approximately 29,000 times the MRHD (on a mcg/m² basis with a maternal oral dose of 60,000 mcg/kg/day). No teratogenic effects were observed with exposures up to approximately 1,700 times the MRHD (on a mcg/m² basis with a maternal oral dose of 3,500 mcg/kg).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no well-controlled human studies of the use of PERFOROMIST Inhalation Solution in nursing mothers. It is not known whether formoterol fumarate is excreted in human milk, or whether there are effects on the breastfed infant or on the milk production.

In reproductive studies in rats formoterol was excreted in the milk (*see Data*).

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for PERFOROMIST Inhalation Solution and any potential adverse effects on the breastfed child from PERFOROMIST Inhalation Solution or from the underlying maternal condition.

Data

In a pharmacokinetic study in rats formoterol was excreted in the milk. The amount of radioactive labelled ³Hformoterol fumarate was less than 2% of that in the maternal plasma.

(2021年10月20日時点)

オーストラリアの分類: An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

B3 (flutiform: 2019年9月4日)

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2021年10月20日時点)

2) 小児等に関する記載

本邦の添付文書の記載は以下のとおりであり、英国のSPCとは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

9.7.1 長期間投与する場合には、身長等の経過の観察を十分行うこと。また使用にあたっては、使用法を正しく指導すること。全身ステロイド剤と比較し可能性は低いが、吸入ステロイド剤を特に長期間、大量に投与する場合に成長遅延をきたすおそれがある。なお、小児等に対しては国内での24週間を超える臨床試験は実施していない。

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児又は5歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

X II. 参考資料

出典	記載内容
英国の SPC <i>Flutiform</i> [®] 50microgram/5microgram, 125microgram/5microgram and 250microgram/10microgram per actuation pressurised inhalation, suspension (2018 年 10 月 26 日)	<p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>It is recommended that the height of children receiving prolonged treatment with inhaled corticosteroids is regularly monitored. If growth is slowed, therapy should be reviewed with the aim of reducing the dose of inhaled corticosteroid, if possible, to the lowest dose at which effective control of asthma is maintained. In addition, consideration should be given to referring the patient to a paediatric respiratory specialist.</p> <p>Possible systemic effects as reported for the individual components of <i>Flutiform</i> inhaler include Cushing's syndrome, Cushingoid features, adrenal suppression and growth retardation in children and adolescents. Children may also experience anxiety, sleep disorders and behavioural changes, including hyperactivity and irritability (see section 4.8)</p> <p>Limited data are available on the use of <i>Flutiform</i> inhaler in children under 5 years of age. <i>Flutiform</i> inhaler is NOT recommended for use in children under 5 years of age.</p>

(2021 年 10 月 20 日時点)

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

1) 弊社インターネットサイト

- ・医療従事者向けサイト（添付文書、インタビューフォーム、剤形写真、お知らせ、製品コード等）
<https://www.kyorin-pharm.co.jp/prodinfo/>

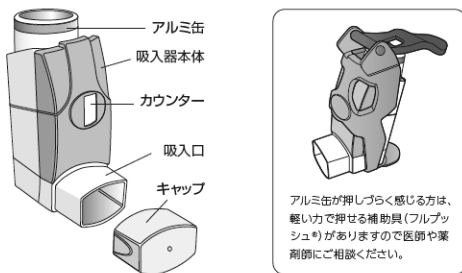
2) 患者向け資料

フルティフォーム®を使用される患者の皆様へ



本剤は気管支喘息の発作を予防するための薬です。すでに起きている発作を軽減する薬ではありません。医師の指示どおりに毎日規則正しく使用してください。

フルティフォーム®の各部名称



アルミ缶が押しづらく感じる方は、軽いついで押せる補助具（フルプッシュ）がありますので医師や薬剤師にご相談ください。

薬の残量（カウンター表示）について

- アルミ缶を押すと、自動的にカウンターが動き、最初は緑色、使っていくうちに黄色、赤色へ変わっていきます。
- 表示が「0」になりましたら、新しいフルティフォーム®と交換してください。
- カウンターは以下のように表示されます。
 56吸入用:56・45・35・30・25・20・15・10・5・0
 120吸入用:120・110・100・90・80・70・60・55・50・45・40・35・30・25・20・15・10・5・0

使用上の注意

- この薬は添加物として無水エタノールを使用しています。アルコールに過敏な方は医師・薬剤師に相談してください。
- 本剤は吸入薬で、飲み薬ではありません。
- 指示された使用量と回数を必ず守ってください。
- 症状が良くなったと思っても、自己判断で使用をやめないでください。
- 喘息の症状が抑えられない場合には、できるだけ早く医療機関を受診してください。
- 妊娠または妊娠している可能性がある人、授乳中の人は、医師に相談してください。
- 他の医療機関を受診した場合、あるいは薬局などで他の薬を購入する場合には、フルティフォーム®を使用していることを医師や薬剤師に必ず伝えてください。

保管上の注意

- 内側のアルミ缶を吸入器本体から外さないでください。
- 噴霧口のつまりを避けるため、少なくとも週1回以上吸入器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、清潔に保管してください。
- アルミ缶は絶対に濡らさないでください（噴霧口がつかまる原因となります）。
- 30℃をこえる場所に保管しないでください。
- アルミ缶は火中に投入しないでください。
- 使用後は、地方自治体で定められた処理方法に従って廃棄してください。

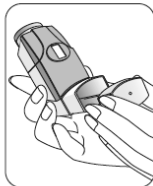
フルティフォーム®の吸入方法については、裏面をお読みください。

杏林製薬株式会社

フルティフォーム®の吸入方法

キャップの外し方

キャップの左右を持って外します。



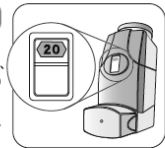
**初めて噴霧する場合
または
3日以上使用しなかった場合**

吸入器をよく振った後、体から離してアルミ缶を押し、4回空噴霧します。



赤になったら再受診

カウンターを毎日確認し、表示が赤色になりましたら、再受診して新しいお薬の準備をしてください。カウンターが「0」になったら、吸入しないでください。



●アルミ缶を押す時は、まっすぐに立てて操作してください。

吸入ステップ

- 1** 吸入器の底に親指をあて、アルミ缶を人差し指と中指で支え、よく振ってください。
アルミ缶を逆さまに持たないように注意してください。
- 2** 吸入器をくわえる前に、軽く息を吐いてください。
- 3** 吸入口を軽く歯でくわえ、息を吸いながらアルミ缶を押し、薬をゆっくり深く吸い込みます。
シュッと薬剤が出るまでしっかり押ししてください。
- 4** 薬を吸い込んだ後は、吸入口を口から離し、そのまま3秒以上、息を止めてください。
- 5** ゆっくり息を吐き出します。医師に指示された回数、①～⑥を繰り返します。
吸入が終わったら、キャップをつけて保管してください。
- 6** 吸入後には、必ずうがいをしてください。

0501A17KD
2016年9月2017.1

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