

フルティフォーム[®]50 エアゾール 56／120 吸入用
フルティフォーム[®]125 エアゾール 56／120 吸入用
に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は杏林製薬株式会社
にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

杏林製薬株式会社

(別紙様式2)

フルティフォーム®50エアゾール56/120吸入用、
フルティフォーム®125エアゾール56/120吸入用に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	①②：フルティフォーム®50 エアゾール 56/120 吸入用 ③④：フルティフォーム®125 エアゾール56/120吸入用	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
製造販売業者	杏林製薬株式会社	薬効分類	87229
提出年月日		令和5年4月26日	

1.1. 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】
肺炎	心血管系事象	なし
ショック、アナフィラキシー	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)	
重篤な血清カリウム値の低下		

1.2. 有効性に関する検討事項

[なし](#)

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査(小児)
3.有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名： 杏林製薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	2013年9月20日	薬効分類	87229
再審査期間	4年	承認番号	①22500AMX01797000 フルティフォーム®50エアゾール56吸入用) ②22500AMX01799000 フルティフォーム®50エアゾール120吸入用 ③22500AMX01798000 フルティフォーム®125エアゾール56吸入用 ④22500AMX01800000 フルティフォーム®125エアゾール120吸入用
国際誕生日	2012年7月10日		
販売名	①②：フルティフォーム®50 エアゾール 56/120 吸入用 ③④：フルティフォーム®125 エアゾール 56/120 吸入用		
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		
含量及び剤形	含量：1回噴霧量(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 50µg、ホルモテロールフマル酸塩水和物 5µg 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 剤形：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		
用法及び用量	<p>成人 通常、成人には、フルティフォーム®50 エアゾール(フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 50µg 及びホルモテロールフマル酸塩水和物として 5µg)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 125µg 及びホルモテロールフマル酸塩水和物として 5µg)を1回2~4吸入、1日2回投与する。</p> <p>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 50µg 及びホルモテロール</p>		

	<p>フマル酸塩水和物として 5μg) を 1 回 2 吸入、1 日 2 回投与する。</p>
<p>効能又は効果</p>	<p>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)</p>
<p>承認条件</p>	<p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p>
<p>備考</p>	<ul style="list-style-type: none"> <p>・ 初回承認 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 吸入用及びフルティフォーム[®]125 エアゾール 120 吸入用は、「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 2013 年 9 月 20 日に承認を取得した。 再審査期間： 2013 年 9 月 20 日～2019 年 9 月 19 日</p> <p>・ 小児用法及び用量の追加 フルティフォーム[®]50 エアゾール 56 吸入用及びフルティフォーム[®]50 エアゾール 120 吸入用は、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 2020 年 6 月 29 日に承認事項一部変更承認を取得した(小児)。 再審査期間： 2020 年 6 月 29 日～2024 年 6 月 28 日</p>

変更の履歴

前回提出日
令和3年6月11日

変更内容の概要：

1. 通知に基づく様式変更（軽微変更）。
2. 「添付文書」の記載を「電子添文」に変更（軽微変更）。

変更理由：

1. 「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和4年3月18日付け薬生薬
審発0318第2号・薬生安発0318第1号）に従い様式を変更したため
2. 添付文書の名称変更に伴う記載整備のため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
肺炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">成人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、因果関係の否定できない重篤な有害事象として肺炎2例(0.4%)が報告されている。小児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、肺炎と関連する因果関係の否定できない有害事象の報告はない。国内の市販後において、因果関係の否定できない重篤な有害事象が報告されている。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">通常の医薬品安全性監視活動追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施し、小児における当該有害事象発現症例を抽出して安全性を検討する。 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動において、収集された肺炎に関連する情報を評価する。本邦の小児における使用実態下の副作用発現状況を把握するため特定使用成績調査(小児)にて、情報収集・評価を行うため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>使用上の注意に関する情報を医療関係者に対し提供することにより、適正使用に関する理解を促すため。</p>
ショック、アナフィラキシー	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">成人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、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、アナフィラキシーの報告はないが、因果関係の否定できない非重篤な有害事象として、発疹1例(0.2%)及び蕁麻疹1例(0.2%)が報告されている。小児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、該当する因果関係の否定できない有害事象の報告はない。国内の市販後において、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。

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施し、小児における当該有害事象発現症例を抽出して安全性を検討する。 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動において、収集されたショック、アナフィラキシーに関連する情報を評価する。本邦の小児における使用実態下の副作用発現状況を把握するため特定使用成績調査(小児)にて、情報収集・評価を行うため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>使用上の注意に関する情報を医療関係者に対し提供することにより、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>重篤な血清カリウム値の低下</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 成人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、因果関係の否定できない重篤な有害事象として血清カリウム値の低下に関連する有害事象の報告はない。 ・ 小児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、因果関係の否定できない重篤な有害事象として重篤な血清カリウム値の低下の報告はない。 ・ ホルモテロールフマル酸塩を含む医薬品の<u>電子添文</u>の重大な副作用の項に、重篤な血清カリウム値の低下が記載されている。カリウム値の低下は、β_2刺激剤のクラスエフェクトとしてよく知られている。 ・ 国内の市販後において、因果関係の否定できない重篤な低カリウム血症が報告されている。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施し、小児における当該有害事象発現症例を抽出して安全性を検討する。 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動において、収集された重篤な血清カリウム値の低下に関連する情報を評価する。本邦の小児における使用実態下の副作用発現状況を把握するため特定使用成績調査(小児)にて、情報収集・評価を行うため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の「重大な副作用」「特定の背景を有する患者に関する注意」および「併用注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>使用上の注意に関する情報を医療関係者に対し提供することにより、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>重要な潜在的リスク</p>	
<p>心血管系事象</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の成分であるホルモテロールフマル酸塩はβ_2刺激剤であり、心臓への作用が知られており、本剤投与患者では心臓と関連する副作用のリスクが高まる可能性がある。 ・ 成人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、因果関係の否定できない非重篤な有害事象として、心房細動2例(0.4%)、高血圧2例(0.4%)、心房粗動1例(0.2%)、第一度房室ブロック1例(0.2%)、右脚ブロック1例(0.2%)、動悸6例(1.3%)、洞房ブロック1例(0.2%)、洞性頻脈1例(0.2%)、心電図異常2例(0.4%)が報告されている。 ・ 小児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、該当する因果関係の否定できない有害事象の報告はない。 <p>国内の市販後において、因果関係の否定できない重篤な有害事象が報告されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の実薬品安全性監視活動 ・ 追加の実薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施し、小児における当該有害事象発現症例を抽出して安全性を検討する。 <p>【選択理由】</p> <p>通常の実薬品安全性監視活動において、収集された心血管系事象に関連する情報を評価する。本邦の小児における使用実態下の副作用発現状況を把握するため特定使用成績調査(小児)にて、情報収集・評価を行うため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の「重要な基本的注意」「特定の背景を有する患者に関する注意」「相互作用」「過量投与」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>使用上の注意に関する情報を医療関係者に対し提供することにより、適正使用に関する理解を促すため。</p>

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)

重要な潜在的リスクとした理由：

- ・ 成人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、因果関係の否定できない非重篤な有害事象としてコルチゾール減少3例(0.6%)、副腎機能不全1例(0.2%)が報告されている。
- ・ 小児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、因果関係の否定できない非重篤な有害事象としてコルチゾール減少2例(1.5%)が報告されている。
- ・ 小児喘息患者を対象とした海外臨床試験(48例)で各成分を14日間投与した試験において、本剤100/10 µgを1日2回投与した際の下肢成長率は、フルチカゾン100 µgの1日2回投与と比較して大きな違いは認められず、ベクロメタゾン100 µgの1日2回投与と比較して有意に高かった。また、小児喘息患者を対象とした海外臨床試験(208例)において、本剤100/10 µgを1日2回、24週投与した際の体重及び身長の変化量は、小児での一般的な成長速度と同程度であった。以上より、本剤が成長へ影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。
- ・ 一方で、全身性ステロイド剤と比較して可能性は低いですが、当該リスクはステロイド全般の潜在的リスクであり、本剤において当該リスクの可能性を否定できない。
- ・ 国内の市販後において、因果関係の否定できない重篤な有害事象として副腎機能抑制が報告されている。

吸入ステロイド剤の全身への吸収は経口ステロイド剤に比べて低いですが、フルチカゾンプロピオン酸エステル¹⁾の全身作用が副腎皮質機能、骨、眼等へ影響を与える可能性は否定できない。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施し、小児における当該有害事象発現症例を抽出して安全性を検討する。

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動において、収集された副腎皮質ステロイド剤の全身作用に関連する情報を評価する。本邦の小児における使用実態下の副作用発現状況を把握するため特定使用成績調査(小児)にて、情報収集・評価を行うため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「過量投与」の項に記載し注意喚起する。

【選択理由】

使用上の注意に関する情報を医療関係者に対し提供することにより、適正使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報

(該当なし)

1. 2 有効性に関する検討事項

(該当なし)

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行	
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査(小児)	
<p>【安全性検討事項】 重要な特定されたリスク：肺炎、ショック、アナフィラキシー、重篤な血清カリウム値の低下 重要な潜在的リスク：心血管系事象、副腎皮質ステロイド剤の全身作用(副腎皮質機能抑制、骨障害、眼障害等)</p> <p>【目的】 使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集、評価する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施期間：2年間 ・目標症例：40例(安全性解析対象) ・実施方法：中央登録方式 ・観察期間：24週まで <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・目標症例数：本剤は吸入ステロイド剤と長時間作動型吸入β_2刺激剤の配合吸入剤による治療が必要な患者における長期管理薬である。5歳以上の小児患者の24週間の長期投与の国内臨床試験(KRP108P-A302試験)の人口統計学的特徴では、小児の中でも低年齢層の割合が高かった。しかしながら、国内臨床試験においては副作用の発現率が極めて低かったことから、年齢を限定せず、小児気管支喘息患者の情報を広く収集するため、実施の可能性を考慮し、目標症例数として40例と設定した。 ・小児患者の24週間の長期投与の国内臨床試験において(KRP108P-A302試験)、長期投与による小児患者特有の副作用の発現はなく、また、特定の事象の発現割合の増加は認められなかった。本剤の臨床の位置づけは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気管支喘息である。本調査では年齢を限定せず小児気管支喘息患者の情報を広く収集するため、実施の可能性を考慮し、観察期間をKRP108P-A302試験と同じ24週までとした。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本特定使用成績調査の計画内容の変更 	

	<p>要否について検討を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の策定要否について検討を行う。 ・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更の要否について検討を行う。
--	---

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

(該当なし)

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
<p>通常のリスク最小化活動の概要：</p> <p><u>電子添文</u>及び患者向医薬品ガイドによる情報提供</p>
追加のリスク最小化活動
(該当なし)

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定 日
市販直後調査	該当せず	販売開始から6 ヵ月後	終了	作成済み (令和3年 2月提出)
特定使用成績調査 (小児)	40例	安全性定期報告 時	実施中	安全性定期報告時

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

(該当なし)

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常 of リスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加 of リスク最小化活動		
追加 of リスク最小化活動 of 名称	節目となる 予定 of 時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	実施期間：販売開始後6ヵ月 間	終了