

審議結果報告書

平成 21 年 5 月 18 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アズマネックスツイストヘラー100 µg 60 吸入、同 200 µg 60 吸入

[一 般 名] モメタゾンフランカルボン酸エステル

[申 請 者] シェリング・プラウ株式会社

[申請年月日] 平成 18 年 11 月 24 日

[審 議 結 果]

平成 21 年 4 月 24 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 6 年とし、原体は劇薬、製剤は毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

平成 21 年 4 月 16 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	アズマネックスツイストヘラー100 µg 60 吸入、同 200 µg 60 吸入
[一 般 名]	モメタゾンフランカルボン酸エステル
[申 請 者 名]	シェリング・プラウ株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 18 年 11 月 24 日
[剤 型 ・ 含 量]	1 回噴射量中にモメタゾンフランカルボン酸エステルを 100 µg 又は 200 µg 含有する定量式吸入用散剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品(3)新投与経路医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審 査 担 当 部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 21 年 4 月 16 日

[販 売 名] アズマネックスツイストヘラー100 µg 60 吸入、同 200 µg 60 吸入
[一 般 名] モメタゾンフランカルボン酸エステル
[申 請 者 名] シェリング・プラウ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 18 年 11 月 24 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、気管支喘息に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内臨床試験の成績等から示されたと判断する。安全性については、高用量の長期使用時の全身性の影響、高齢者及び肝機能障害患者等の特殊集団における安全性等について、製造販売後調査の中でさらに検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効 能 ・ 効 果] 気管支喘息
[用 法 ・ 用 量] 通常、成人にはモメタゾンフランカルボン酸エステルとして 1 回 100 µg を 1 日 2 回吸入投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日の最大投与量は 800 µg を限度とする。

審査報告(1)

平成 21 年 3 月 13 日作成

・申請品目

[販 売 名]	アズマネックスツイストヘラー100 µg、同 200 µg (申請時)
[一 般 名]	フランカルボン酸モメタゾン
[申 請 者 名]	シェリング・プラウ株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 18 年 11 月 24 日
[剤 型 ・ 含 量]	1 回噴射量中にフランカルボン酸モメタゾンを 100 µg 又は 200 µg 含有する定量式吸入用散剤
[申 請 時 効 能 ・ 効 果]	気管支喘息
[申 請 時 用 法 ・ 用 量]	成人には、フランカルボン酸モメタゾンとして通常 1 回 100 µg を 1 日 2 回吸入投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、1 日の最大投与量は 800 µg を限度とする。

・提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構(機構)からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるフランカルボン酸モメタゾン(本薬)は、米国シェリング・プラウ社により創製された合成副腎皮質ステロイドである。

本邦においては、本薬の軟膏、クリーム及びローション(エコトーン軟膏、同クリーム、同ローション<シェリング・プラウ株式会社>、フルメタ軟膏、同クリーム、同ローション<塩野義製薬株式会社>)が、湿疹・皮膚炎等に係る効能・効果で 1993 年に承認されており¹、また、本薬の水和物については点鼻液(ナゾネックス点鼻液 50µg56 噴霧用他)がアレルギー性鼻炎の効能・効果で 2008 年 7 月に承認されている。

本剤は吸入用散剤であり、2009 年 1 月現在、「気管支喘息」に係る効能・効果で 60 ヶ国において承認されている。

本邦における本剤の臨床開発は 19██年より開始され、今般、国内臨床試験成績に基づき気管支喘息に対する有効性及び安全性が確認されたとして、新投与経路医薬品としての製造販売承認申請が行われた。

なお、本薬の一般名については、「我が国における医薬品の一般的名称の変更について(その1)」(平成 19 年 8 月 6 日、薬食審査第 0806001 号)に基づき、申請時の「フランカルボン酸モメタゾン」から「モメタゾンフランカルボン酸エステル」に変更され、また、本剤の販売名については、医療過誤防止の観点から、申請時の「アズマネックスツイストヘラー100 µg、同 200 µg」から「アズマネックスツイストヘラー100 µg 60 吸入、同 200 µg 60 吸入」に変更されている。

¹ エコトーン軟膏、同クリーム、同ローションについては、2003 年に販売戦略上の理由により承認整理されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

本薬は、既承認品目（エコトーン軟膏他）の原薬である。

原薬の製造工程は、Compound I () を出発物質とするステージ1からステージ3の工程からなる。ステージ2以外の工程が重要工程とされ、ステージ3の生成物である純Compound IVが重要中間体とされ、管理項目及び管理値が設定されている。

今般の申請にあたり、原薬の規格及び試験方法については全面的な見直しが行われている。原薬の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（IR、薄層クロマトグラフィー<TLC>）、旋光度、純度試験（重金属、類縁物質(1)<HPLC>、類縁物質(2)<HPLC>、総類縁物質、残留溶媒<GC>）、水分、強熱残分、微生物限度試験、粒子径（レーザー回折法）及び定量法（HPLC）が設定されている。類縁物質(1)では、種類別の類縁物質がそれぞれ %未満、Related Compound 3が %以下、その他の個々の類縁物質が %未満、類縁物質(2)では、Related Compound 4及びRelated Compound 5がそれぞれ %未満、類縁物質の合計として %未満の規格値が設定されている。

原薬の安定性については、実生産スケールで製造された原薬を用いて、長期保存試験（25°C/60%RH、三重低密度ポリエチレン袋（シリカゲル入り）/プラスチック容器、60ヶ月）、加速試験（40°C/75%RH、三重低密度ポリエチレン袋（シリカゲル入り）/プラスチック容器、6ヶ月）、中間的試験（30°C/60%RH、三重低密度ポリエチレン袋（シリカゲル入り）/プラスチック容器、最長48ヶ月）が実施された。これらの試験では性状、旋光度、水分、含量及び類縁物質が測定項目とされた。長期保存試験、加速試験及び中間的試験のいずれにおいても経時の変化は認められなかったことから、原薬の貯蔵方法は室温、リテスト期間はヶ月と設定されたが、審査の過程において貯蔵方法は「遮光保存」に変更された（「審査の概略」参照）。

(2) 製剤

製剤は、原薬と賦形剤である無水乳糖からなる粉末 (物質 A*) を、計量機能を有する回転式リザーバーに充てんした吸入用散剤である。外部容器はプラスチック製の上下部本体及びキャップから構成される。申請製剤は 物質 A* mg又は mgを充てんしたものであり、いずれも吸入回数として60回が設定され、1吸入あたりの原薬含量はそれぞれ100 µg及び200 µgである。

吸入用散剤の理想的な粒子径は0.5~5 µmとされているが、この範囲の粒子径では静電気の影響により良好な流動性が得られず、良好な含量均一性が得られないことから、本剤においては直径約 mmの 物質 A* を容器に充てんし、吸入準備時に 物質 A* をドーズホールに充てんし、
よう設計されている。製剤処方原薬及び日局無水乳糖からなる。製剤開発にあたり配合性評価が行われ、また、日局無水乳糖については別紙規格が設定された。

本剤の製剤設計においては、の、の製造条件、物質 A* の充てん量、の製造時の工程管理等が検討された。また、100 µg製剤の2回吸入と200 µg製剤の1回吸入の同等性についてドーズ比例性試験が検討された。製造工程の開発においては、
の特性評価、条件、保管条件の検討等が行われた。

製剤の製造は、第一工程（**■**と**■**の**■**）、第二工程（**■**の**■**）、第三工程（**■**
■の**■**）、第四工程（**■**の加工）、第五工程（リザーバー充てん）、
第六工程（バルクパウチング）、第七工程（保管）及び第八工程（パウチング/紙函包装）からなる。
第一から第五工程までが重要工程と位置づけられ、管理項目と管理値が設定されている。また、**■**
■については工程内管理が設定され、性状、確認試験、含量、水分、**■**、**■**及び
微生物限度試験が管理項目として設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（HPLC、TLC）、純度試験（HPLC）、水分、含量
均一性（HPLC）、1回吸入当たりの平均含量（HPLC）、空気動学的粒子径（カスケードインパクシ
ョン法）、内容物質量（質量測定）、異物粒子（顕微鏡測定）、微生物限度試験及び定量法（HPLC）
が設定されている。類縁物質については、**■**、**■**、Related Compound I 及び Compound
D が **■**%以下、Compound E が **■**%以下、これらの合計が **■**%以下、その他の個々の類縁物質が **■**%
未満、すべての類縁物質の合計が **■**%以下の規格値が設定されている。分解物はすべて原薬で認め
られているものであり、製剤化に伴う新たな分解生成物は認められていない。

製剤の安定性については、実生産スケールで製造された製剤を用いて、長期保存試験（25 /60%RH、
アルミニウム袋にデバイスを封入）、加速試験（40 /75%RH、アルミニウム袋にデバイスを封入、6
ヶ月）及び苛酷試験（温度/湿度<25 /75%RH、デバイス、4ヶ月>、光<白色蛍光ランプ 120 万 lx・hr
及び近紫外蛍光ランプ 200 W・h/m²、デバイス>）が実施された。これらの試験では、性状、純度試験
（分解物）、水分、含量均一性、空気動学的粒子径、異物粒子、含量及び微生物限度試験が測定項
目とされた。

100 µg 製剤については、3 ロットの長期保存試験において 24 ヶ月まで経時的変化が認められず、
加速試験において分解物（Compound E）のわずかな増加（約 **■**%）が認められた。200 µg 製剤につ
いては、2 ロットについて 36 ヶ月まで、他の 2 ロットについて 24 ヶ月までの長期保存試験が行われ、
2 ロットで 36 ヶ月保存時に分解物（Compound E）のわずかな増加（約 **■**%）が認められ、加速試験
においても分解物（Compound E）のわずかな増加（約 **■**%）が認められた。苛酷試験（温度/湿度）
においては、100 µg 製剤及び 200 µg 製剤のいずれも経時的な変化は認められず、苛酷試験（光）に
おいて 200 µg 製剤の変化は認められなかった。「安定性データの評価に関するガイドラインにつ
いて」（平成 15 年 6 月 3 日、医薬審第 0603004 号）に基づき、100 µg 製剤及び 200 µg 製剤の有効期間
については、いずれも室温で 36 ヶ月が設定された。なお、100 µg 製剤については引き続き 36 ヶ月
まで、200 µg 製剤では 1 ロットについて 36 ヶ月までの長期保存試験が実施される予定である。

< 審査の概略 >

(1) 原薬

機構は、今般新たに設定された規格及び試験方法に基づいて、「新原薬及び新製剤の光安定性試験
ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日、薬審第 422 号）に規定される曝光条件下での光安定性
試験の結果を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、白色蛍光ランプ 120 万 lx・hr 及び近紫外蛍光ランプ 215 W・h/m² の曝光下で申請試験方
法により安定性を評価したところ、**■**%程度の含量の低下、類縁物質の増加（個々：**■**%以下、類縁
物質総量：**■**%）が認められ、本薬は光の影響を受けることが示唆されたことから、原薬の保存条
件を遮光保存に変更する旨を説明した。

機構は以上の回答を了承し、原薬の規格、試験方法、貯蔵方法及びリテスト期間について妥当と判

断した。

(2) 製剤

本剤は 60 回吸入用製剤であるが、 回吸入用製剤と同量の 物質 A* が充てんされていることから、機構は、過剰な充てん量に基づく製剤設計の妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、本薬吸入散剤については、投与可能回数を制限できるロックカウンター機能を備えることにより、吸入規定回数にかかわらず同量の 物質 A* を充てんした共通のデバイスを使用する製剤開発戦略が採択されており、60 回の噴射によりカウンターが「00」を示すと、キャップのロック機構が働き薬物の噴射が物理的に不可能となることから、吸入規定回数を超えた使用を防止できることを説明した。

機構は、 が本剤の製剤特性を規定することから、その工程内管理についてどのような検討が行われたのか説明するよう求めた。

申請者は、本剤の 1 回吸入量は、 物質 A* がドーズホールに計量される量で決定されることから、 及び を管理項目として設定したこと、100 µg 製剤 ロット及び 200 µg 製剤 ロット用に製造された の実測値に基づき、性状、確認試験、含量、水分、 、 及び微生物限度試験の工程内管理値を設定したこと、 、 及び 含量についてある程度のばらつきを持つ ロットの無水乳糖を用いて を製造し、管理値が規格内であることを確認したこと等を説明し、 が適切に管理されていることを説明した。

機構は、空気動学的粒子径の規格について、Stage 1 の平均粒子径の規格値として 200 µg 製剤 (~ µm) と比較して 100 µg 製剤でわずかに 値 (~ µm) が設定されている理由を説明するよう求めた。

申請者は、 は本剤吸入時の を利用して されるが、同じ による は、100 µg 製剤の方が 200 µg 製剤より ため、100 µg 製剤でわずかに 空気動学的粒子径が得られると考えられること、各製剤のロットから得られた実測値についても、100 µg 製剤の方が 200 µg 製剤よりも 値であったことから、規格値の設定は妥当と考える旨を説明した。

機構は、本剤のような吸入剤については、製剤の開発段階から、実際の使用に供されたときの誤使用等のリスクを想定し、用法・用量から予見することができる必要期間に従った投薬量を充てん量とする等、リスクを極力軽減させる設計や製剤開発を行うべきであると考え。本剤については、充てん量が表示吸入可能回数とは乖離しているが、60 回を超える吸入ができないようロック機能が装備されており、「医療安全推進総合対策への取り組みの推進について」（平成 14 年 8 月 29 日、医薬発第 0829006 号）を踏まえて検討した結果、安全性上の大きな問題はないと考え、申請者の回答を了承した。

また機構は、製剤の規格、試験方法、貯蔵方法及び有効期間について妥当と判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

本申請においては効力を裏付ける試験として、喘息モデルにおける気道狭窄反応に対する抑制作用及び作用機序（能動感作動物における抗原惹起後の各種細胞に対する作用）が検討された。なお、局所抗炎症作用、その他の作用機序についての資料は、本薬水和物の点鼻製剤である「ナズネックス点

鼻液 50 μ g⁵⁶ 噴霧用、同 112 噴霧用」の審査時に提出されている。また、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験は新たに実施されていない。

< 提出された資料の概略 >

(1) 効力を裏付ける試験

1) 喘息モデルにおける作用 (4.2.1.1.1)

卵白アルブミン (OVA) を腹腔内投与することにより能動感作した雄性ラット (各群 11 ~ 12 例) を用いて、抗原誘発喘息反応に対する本薬及びフルチカゾンプロピオン酸エステル (FP) の作用が検討された。プレチスモグラフィにより測定される Penh 値が気道狭窄の指標とされた。感作群では非感作群と比較して、抗原誘発による気道狭窄反応 (時間 - Penh 値 AUC_{1-5h} の増加) が認められた。本薬を抗原曝露 16 及び 2 時間前に気管内投与することにより、気道狭窄反応 (AUC_{1-5h}) は抑制され、その ED_{50} 値は 0.086 mg/kg/回であった。なお、0.075 mg/kg/回の用量において、本薬の気道狭窄反応抑制率は 47%であったのに対し、FP では 91%であった。

2) 作用機序

能動感作動物における抗原惹起後の各種細胞に対する作用 (4.2.1.1.11)

a) 気道における T 細胞浸潤及びサイトカイン発現

OVA 能動感作マウスに抗原を吸入することにより誘発される、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中への T 細胞の浸潤、及び肺組織におけるサイトカイン発現に及ぼす本薬の影響が検討された。T 細胞の浸潤については抗原曝露 24 時間後の $Thy1^{+}$ T 細胞及び Th 細胞数、サイトカイン発現については抗原曝露 6 時間後の mRNA 量が指標とされた。感作群では非感作群と比較して、BALF 中の $Thy1^{+}$ T 細胞及び Th 細胞の増加が認められ、肺組織中の IL-4、IL-5 及び IFN- γ の mRNA 発現量はそれぞれ 5.2 倍、11.0 倍及び 2.1 倍に増加した。抗原初回吸入の 24、18 及び 2 時間前に加圧定量噴霧器を介してエアロゾル状態の本薬 (推定総投与量 : 0.5、3、13 及び 33 μ g/kg) をそれぞれ 1 時間吸入投与したところ、33 μ g/kg で $Thy1^{+}$ T 細胞及び Th 細胞の増加が抑制され、3 μ g/kg 以上で IL-4、IL-5 及び IFN- γ の mRNA 発現量の増加が抑制された。

b) 気道における好酸球浸潤

OVA 能動感作マウスに抗原を吸入することにより誘発される BALF 中又は肺組織への好酸球浸潤に及ぼす本薬の影響が検討された。感作群では非感作群と比較して、抗原曝露 24 時間後における BALF 中の総細胞数及び好酸球数、並びに気管支及び細気管支粘膜下組織における好酸球数の増加が認められた。抗原初回吸入の 24、18 及び 2 時間前に加圧定量噴霧器を介してエアロゾル状態の本薬 (推定総投与量 : 0.5、3、13 及び 33 μ g/kg) をそれぞれ 1 時間吸入投与したところ、13 μ g/kg 以上で BALF 中の総細胞数及び好酸球数、並びに気管支及び細気管支粘膜下組織における好酸球数を減少させた。

< 審査の概略 >

機構は、本薬の *in vitro* での活性は FP とほぼ同程度であるにもかかわらず (4.2.1.1.3、4.2.1.1.6 及び 4.2.1.1.8)、ラット喘息モデル試験 (4.2.1.1.1) において、本薬 0.075 mg/kg/回群の気道狭窄反応抑制率が同用量の FP 0.075 mg/kg/回群と比較して低値を示した原因について、申請者に考察を求めた。

申請者は、臨床製剤は無水乳糖との混合粉末であり、吸入器を介して患者の吸入動作により気道局所に到達するが、本喘息モデルにおいて薬物を粉末の状態で定量的に投与することは技術的に困難であったため、懸濁液である本薬点鼻用製剤及びFP点鼻液を用いて気管内投与したことを説明した上で、詳細は不明であるものの、両点鼻用製剤の添加剤等の処方異なることにより、懸濁液として投与した際の気道の炎症局所への両薬物の分布が異なった可能性、及び気道液中での両薬物の物性（溶解性、粒子径）が異なった可能性があり、これらのことが本喘息モデルにおいて本薬の有効性がFPと比べて低い結果となった原因の一つと考えられる旨を説明した。

機構は、ラット喘息モデル試験においては本薬群とFP群で有効性に差異が認められたものの、抗原誘発喘息反応に対する本薬の用量依存的な抑制作用は示されており、本薬の薬理作用を説明する上で大きな問題はないものと判断した。

() 薬物動態試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

本申請においては、マウス又はラットに本薬の標識体（³H-標識体）を経鼻吸入投与、及びイヌに³H-標識体を経口吸入投与した際の薬物動態を検討した試験成績が提出された。吸入投与においては、臨床製剤と同様の組成（本薬：乳糖＝1:5.8）のエアロゾルが、ネブライザを使用して投与された。血漿中本薬濃度は、バリデートされた高速液体クロマトグラフィ・タンデム質量分析法（LC-MS/MS）により測定され（定量下限：約 50 pg/mL）、放射能は液体シンチレーションカウンターを用いて測定された。

(1) 吸収

1) 単回吸入投与試験（4.2.2.2.1、4.2.2.2.4、4.2.2.2.6）

雄性マウス（3～5例）及び雄性ラット（4～5例）に³H-標識体の2 µg/Lエアロゾルを1時間経鼻吸入投与、雌雄イヌ（各3例）に³H-標識体の4 µg/Lエアロゾルを30分間経口吸入投与した際の未変化体及び総放射能の薬物動態は、下表のとおりであった。

表 マウス、ラット及びイヌに³H-標識体を単回吸入投与時の薬物動態パラメータ

n	投与経路	投与量 ^{a)} (µg/kg)	未変化体			³ H			
			C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng·Eq/g)	t _{max} (hr)	AUC _{0-t} (ng·Eq·hr/g)	
マウス	3-5	経鼻吸入	187 ± 76	3.11 (70)	0.783	10.7	8.24 (17)	12	470
ラット	4-5	経鼻吸入	61.5 ± 5.8	2.15 (30)	1.03	8.66	2.52 (31)	1.03	115
イヌ	3	経口吸入	20.7 - 45.1	1.52 (93)	0.17 (173)	2.62 (84)	1.30 (31)	2.67 (43)	76.3 (36)
	3		36.0 - 46.1	0.63 (30)	0.5 (0)	1.53 (16)	1.96 (30)	3.00 (58)	110 (39)

平均値 (%CV), C_{max}: 最高血漿中濃度、t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、AUC: 血漿中濃度-時間曲線下面積。a: 推定値。

³H-標識体 0.3 mg/kg を静脈内投与した際の AUC_{0-t} (マウス: 573 ng·Eq.hr/g、ラット: 748 ng·Eq.hr/g、イヌ: 1666 ng·Eq.hr/g) との比較から、吸入投与時の投与放射能の高い全身への吸収が示唆された。申請者は、³H-標識体吸入投与時の血漿中放射能の AUC_{0-t} に対する血漿中未変化体の AUC_{0-t} の比 (AUC_{未変化体}/AUC_{放射能}) がマウス、ラット、雄性イヌ及び雌性イヌでそれぞれ 2.28、7.53、3.43 及び 1.39% であったことから、吸入投与時に³H が脱離し、また、本薬が広範な代謝を受けると考察している。

(2) 分布 (4.2.2.2.1、4.2.2.2.4)

雄性マウス (2~5 例) 及び雄性ラット (3~5 例) に ^3H -標識体の 2 $\mu\text{g/L}$ エアロゾルを 1 時間経鼻吸入投与した際の吸入終了直後 (0 時間) 吸入終了後 1、4、12、24、72 及び 144 時間における組織中放射能濃度が測定された。吸入終了直後 (0 時間) における放射能分布は、気道及び消化管が総じて高く、マウスでは、気道 (鼻腔、気管、肺) に投与量の 10%、胃 (及び内容物) に 27.1%、消化管 (舌、食道、胃、小腸、大腸、消化管内容物) に 35.6%、表皮に 17.3%、ラットでは、気道 (鼻腔、気管、肺) に 11.8%、胃 (及び内容物) に 11.2%、消化管 (舌、食道、胃、小腸、大腸、消化管内容物) に 42.6%、表皮に 14.5% が分布した。いずれの動物種とも放射能は全身の組織・臓器に広範に分布し、大部分の組織・臓器で血漿中放射能濃度より高い放射能濃度を示したが、脳及び脳下垂体では血漿中濃度より低い値であり、各臓器・組織中放射能濃度は時間とともに低下した。以上の結果より申請者は、経鼻吸入後の薬物の多くが嚥下され、全身吸収された放射能は広範に分布すると考察している。

雌性マウス (4~5 例) 及び雌性ラット (4~5 例) の吸入終了後 1 時間の分布は、雄性マウス及び雄性ラットとほぼ同様であった。

(3) 代謝 (4.2.2.2.1、4.2.2.2.4、4.2.2.2.6)

雄性マウス、雄性ラットに ^3H -標識体の 2 $\mu\text{g/L}$ エアロゾルを 1 時間経鼻吸入投与、雄性イヌに ^3H -標識体の 4 $\mu\text{g/L}$ エアロゾルを 30 分間経口吸入投与した際の、血漿、尿、糞、胆汁及び肺ホモジネート (イヌは肺ホモジネートは実施せず) における代謝物プロファイルは下表のとおりであった。マウス、ラット及びイヌにおける血漿中の主存在形態はいずれも未変化体であり、その他の代謝物組成について明らかな種差は認められなかった。

表 *In vivo* 代謝実験における試料分画試料中放射能に占める割合 (%)

		血漿	尿	糞	胆汁	肺
マウス	高極性	17.2	30.2	5.91	35.5	2.6
	極性	11.6	32.6	14.2	13.3	3.5
	中極性	26.3	28.7	37.0	44.4	12.6
	未変化体相当	35.1	6.71	41.3	5.61	80.1
	非極性	9.82	1.67	1.58	1.17	1.23
ラット	高極性	6.45	35.6	6.39	4.63	0.67
	極性	7.26	49.1	18.6	15.9	3.20
	中極性	21.8	10.3	36.0	65.3	11.4
	未変化体相当	51.6	4.16	39.0	10.6	83.4
	非極性	12.9	0.83	0.06	3.48	1.33
イヌ	高極性	5.11	52.5	13.6	15.6	
	極性	18.2	26.2	17.5	23.8	
	中極性	33.2	18.4	15.9	50.0	未実施
	未変化体相当	41.8	2.17	51.8	7.5	
	非極性	1.6	0.69	1.21	3.2	

血漿：0-4 hr、尿：0-48 hr、糞：0-24 hr 又は 0-48 hr (イヌ)、胆汁：0-4 hr 又は 0-24 hr (イヌ)、肺：0 hr。
中極性分画には 6 β 水酸化モメタゾンフランカルボン酸エステルが含まれる

(4) 排泄

1) 尿及び糞中排泄 (4.2.2.2.1、4.2.2.2.4、4.2.2.2.6)

雄性マウス (5 例)、雄性ラット (5 例) に ^3H -標識体の 2 $\mu\text{g/L}$ エアロゾルを 1 時間経鼻吸入投与、雌雄イヌ (各 3 例) に ^3H -標識体の 4 $\mu\text{g/L}$ エアロゾルを 30 分間経口吸入投与した際の糞中放射能排泄率は、投与後 0~24 時間では、マウス：25.9%、ラット：70.2%、雄イヌ：40.9%、雌イヌ：40.3%、

投与後 24～48 時間では、マウス：15.4%、ラット：15.3%、雄イヌ：6.89%、雌イヌ：10.5%であった。尿及び糞中に回収された放射能の累積排泄率は、マウス：45.4%、ラット：91.2%（以上、投与後 144 時間まで）、雄イヌ：52.4%、雌イヌ：55.2%（以上、投与後 168 時間まで）であり、大半は糞中に回収され、尿中への累積放射能排泄率は 2.0%以下であったことから、動物種によらず、吸入投与時の主排泄経路は糞中であると考えられた。

2) 胆汁中排泄 (4.2.2.2.6)

胆管カニューレ処置を施した雌雄イヌ（各 3 例）に ^3H -標識体の 4 $\mu\text{g/L}$ エアロゾルを 30 分間経口吸入投与した際の投与後 0～24 時間における放射能排泄率は、胆汁中では雄イヌ：15.8%、雌イヌ：14.7%、尿中では雄イヌ：2.5%、雌イヌ：2.1%、糞中では雄イヌ：17.7%、雌イヌ：17.5%であり、総放射能回収率は雄イヌ：30.1%、雌イヌ：34.2%であった。以上の結果から、イヌに吸入投与した際の胆汁排泄プロファイルに明らかな性差は認められず、少なくとも投与放射能の約 17～18%が全身吸収されたことが示唆された。

(5) 薬物動態学的相互作用

本項に該当する試験は実施されていない。

< 審査の概略 >

機構は、提出された薬物動態試験成績は単回吸入試験のみであったことから、トキシコキネティクス試験成績等に基づき、反復投与時の薬物動態について説明するよう求めた。

申請者は、雌雄ラット（各 3 例）に、本薬の 0.13、0.5 又は 2.0 $\mu\text{g/L}$ エアロゾルを 1 時間持続経鼻吸入により 1 日 1 回 30 日間反復投与した試験において、いずれの用量群においても初回及び最終投与時の血漿中本薬濃度推移に明らかな違いはなく、累積係数 ($\text{AUC}_{0-24 \text{ day}30} / \text{AUC}_{0-24 \text{ day}1}$) は、0.13、0.5 及び 2.0 $\mu\text{g/L}$ 投与群で、雄：0.81、1.03 及び 1.25、雌：1.48、0.98 及び 1.01 であったこと、雌雄イヌ（各 4 例）に、本薬の 0.1、0.5 又は 4.0 $\mu\text{g/L}$ エアロゾルを 30 分間持続経口吸入により 1 日 1 回 28 日間反復投与した試験において、4.0 $\mu\text{g/L}$ 投与群における最終投与時の血漿中本薬濃度推移は初回投与時と比べ明らかな上昇は認められず、累積係数は雄で 0.97、雌で 1.27 であったことから、ラット及びイヌに本薬を反復吸入投与した時の血漿中濃度の上昇はほとんど無いかがごとくわずかと考えられることを説明した。

さらに申請者は、マウス及びラットに ^3H -標識体の 2 $\mu\text{g/L}$ エアロゾルを 1 時間持続経鼻吸入投与した分布試験において、気管、肺、食道、肝臓及び胆嚢における放射能濃度が血漿中よりも高値を示したが、気管及び食道における放射能は、吸入及び嚥下された薬剤の一時的な残留に起因するものと推察され、いずれの組織においても投与 144 時間までには血漿中放射能とほぼ同レベルにまで低下していたこと、肺における放射能は、薬剤が気道を経由して肺（肺胞）にまで到達したものと考えられ、投与 144 時間後までに、マウスでは最高濃度の 1/600、ラットでは 1/67 まで低下していたこと、肝臓及び胆嚢における放射能は、全身循環に移行した放射能が高濃度に分布したと考えられ、投与 144 時間後までに、マウスでは最高濃度の 1/42、ラットでは 1/9 まで低下したことから、これらの組織において反復投与時に著しい蓄積が生じる可能性は低いと考えられ、また、毒性試験においてもこれらの組織に臨床問題となる所見はみられず、長期投与に伴う毒性の増強も示唆されていない旨を説明した。

機構は、以上の説明を了承し、本剤の反復吸入投与により特定の組織における蓄積が大きく増加し、安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

() 毒性試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

本薬の毒性試験については、本薬外用剤申請時に、単回投与毒性（経皮・経口・皮下）、反復投与毒性（経皮・皮下）、遺伝毒性、生殖発生毒性（皮下・経皮）、局所刺激性、抗原性の各試験成績が提出済みである。また、吸入投与により実施された単回、反復投与毒性試験及びがん原性試験成績、点鼻投与による反復投与毒性試験及び局所刺激性試験の成績は、本薬水和物の点鼻製剤である「ナゾネックス点鼻液50µg56噴霧用、同112噴霧用」の申請時においても提出され、既に審査済みである。

4. 臨床に関する資料

() 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

< 提出された資料の概略 >

絶対バイオアベイラビリティ測定試験（C-046）が、参考資料として提出された。また、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル（BDP）との効力比較試験（5.3.5.1.2）における本剤 100 µg 製剤と 200 µg 製剤の製剤間の同等性の検討結果が提出された。

血漿中本薬濃度は、バリデートされた高速液体クロマトグラフィ・タンデム質量分析法（LC-MS/MS）で測定され、定量下限は約 50 pg/mL であった。

(1) バイオアベイラビリティ

1) 絶対バイオアベイラビリティの測定試験（5.3.3.1.5 : C-046 < 19 年 月 ~ 月 >）

外国人健康成人（男女各 12 例、18 ~ 50 歳）を対象に、クロスオーバー法により、本薬 400 µg を溶液として静脈内投与又は吸入用散剤（本剤）として単回投与した際の血漿中本薬濃度が測定された。静脈内投与時の血漿中本薬濃度推移は 2 相性の消失パターンを示し、 C_0 値は 6493 pg/mL、 V_{dss} は 152 L、 $t_{1/2\alpha}$ は 0.75 時間、 $t_{1/2\beta}$ は 5.02 時間、 $AUC_{0-\infty}$ は 8012 pg·hr/mL、 AUC_{0-t} （台形法）は 9491 pg·hr/mL であった。吸入投与時の血漿中本薬濃度は、多くの被験者及び大部分の測定時点で定量下限未満（< 50 pg/mL）であり、 C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値は、それぞれ 49.8 pg/mL 及び 91.6 pg·hr/mL であった。吸入投与時の AUC_{0-t} と静脈内投与時の AUC_{0-t} から算出した絶対バイオアベイラビリティは約 1% であった。

(2) BDP との効力比較試験における製剤間の効力比較（5.3.5.1.2 : JPC-343-33 < 20 年 月 ~ 月 >）

BDP-CFC から本剤への切り替え後の PEFR を比較することにより、BDP-CFC400 µg /日と本剤 200 µg /日（本剤 100 µg を 1 日 2 回各 1 吸入）並びに BDP-CFC800 µg /日と本剤 400 µg /日（本剤 200 µg を 1 日 2 回各 1 吸入）の効力を比較した BDP 効力比較試験（JPC-343-33 試験）において、本剤 100 µg 製剤と 200 µg 製剤の製剤間の同等性が事後的に検討された。本剤への切替え後、100 µg 製剤と 200 µg 製剤の全期間を通じた総括的な起床時 PEFR 変化量の調整平均の差と両側 90%信頼区間²は

² 患者を変量効果、背景因子（6 区分の年齢層、性）、製剤、時期、製剤×時期を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて算出

4.2 L/min [-5.2, 13.7] であり、事後的に設定した同等性限界値 15 L/min の範囲内とされた。また、本剤吸入直後のうがい洗浄液中の原薬回収量を求め、回収率(回収量/1回吸入量)から気道内定着率(1-回収率)を算出した時、100 µg 製剤と 200 µg 製剤の全期間を通じた総括的な平均気道内定着率の差とその両側 90%信頼区間³は 1.5% [-4.6, 7.7] であった。

() 臨床薬理の概要

< 提出された資料の概略 >

評価資料として、日本人健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験 (5.3.3.1.1 : JPC-■-343-11) 及び第 I 相連続投与試験 (5.3.3.1.2 : JPC-■-343-12)、日本人喘息患者を対象とした臨床薬理試験 (5.3.3.2.1 : JPC-■-343-13) 日本人高齢喘息患者を対象とした臨床薬理試験 (5.3.3.3.1 : JPC-■-343-14) の成績が提出され、参考資料として、外国人喘息患者を対象とした臨床薬理試験 (C■-049)、³H-標識体投与による臨床薬物動態試験 (C■-047)、ケトコナゾール併用による薬物相互作用試験 (I■-216)、抗原誘発反応試験 (I■-402) 等の成績が提出された。

血漿中本薬濃度は、バリデートされた高速液体クロマトグラフィ・タンデム質量分析法 (LC-MS/MS) で測定され、定量下限は約 50 pg/mL であった。

(1) 健康成人を対象とした試験

1) 国内第 I 相単回投与試験 (5.3.3.1.1 : JPC-■-343-11 < 19■年■月 ~ 19■年■月 >)

日本人健康成人 (各群本剤 6 例、プラセボ 3 例、20 ~ 38 歳) を対象に、本剤 100、200、400、800、1000 又は 1200 µg を単回経口吸入投与した際の血漿中本薬濃度が測定された。100 µg 投与時には、全被験者の全測定時点において定量下限未満 (< 49.8 pg/mL) であり、200 µg 投与時には、定量下限を上回る濃度値が散見されたが、連続する 2 点以上で定量が可能であった被験者は認められず、400 µg 投与時には、6 例中 2 例で定量下限を上回る濃度値が持続して観察されたが、AUC 及び $t_{1/2}$ を算出することは不可能であった。800、1000 及び 1200 µg 投与時の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、1000 µg 及び 1200 µg の 2 用量間で C_{max} の平均値がほぼ同様の値となり、800 ~ 1200 µg の用量間で用量比を上回る AUC_{0-t} の平均値の上昇が認められたが、大きな個体間変動が認められており、薬物動態の非線形性を直接的に示唆するものではないと考察されている。投与 24 時間後には、800 及び 1000 µg 投与では全例、1200 µg 投与では 6 例中 3 例が定量下限未満 (< 49.8 pg/mL) であった。

表 日本人健康成人に本剤 800、1000 又は 1200 µg を単回経口吸入時の血漿中本薬濃度の薬物動態パラメータ

投与量 (µg)	t_{max} (hr)	C_{max} (pg/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC (pg·hr/mL)	
				0-t	0-∞
800	2.50 (40)	178 (34)	6.35 (27) ^{a)}	1018 (48)	1787 (53) ^{a)}
1000	2.33 (22)	356 (48)	3.48 (13)	1993 (48)	2686 (19)
1200	2.92 (28)	342 (23)	8.70 (70)	2905 (41)	3784 (43)

平均値 (%CV), a : N=5

2) 国内第 I 相反復投与試験 (5.3.3.1.2 : JPC-■-343-12 < 19■年■月 ~ 19■年■月 >)

日本人健康成人男性 (本剤群各群 6 例、20 ~ 36 歳) を対象に、本剤 400 µg/日分 2 又は 800 µg/日分 2 (本剤 100 µg 又は 200 µg を 1 日 2 回各 2 吸入) を 14 日間反復経口吸入投与した際の血漿中本薬濃

³ 患者を变量効果、製剤、時期、製剤×時期を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて算出

度が測定された。本剤投与 1、8 及び 14 日目における薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

表 日本人健康成人に本剤 400 又は 800µg/日分 2 を反復経口吸入投与時の血漿中本薬濃度の薬物動態パラメータ

投与量	測定日 (Day)	t _{max} (hr)	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-12hr} (pg•hr/mL)	累積係数	
					C _{max}	AUC
400 µg/日分 2	1	2.42 (56)	141 (28)	561 (83)		
	8	1.42 (47)	126 (26)	360 (72)	1.02 (58)	1.04 (71)
	14	2.25 (66)	147 (22)	840 (40)	1.12 (37)	2.23 (73)
800 µg/日分 2	1	2.33 (59)	257 (18)	1674 (24)		
	8	1.83 (22)	334 (31)	2199 (33)	1.30 (29)	1.31 (19)
	14 ^a	1.60 (34)	199 (21)	1332 (39)	0.81 (31)	0.87(44)

平均値 (%CV), 累積係数: Day 8 or 14 / Day 1, a: N=5

400 µg/日分 2 投与群の C_{max} 及び AUC_{0-12hr} の累積係数の平均値は 1.02 ~ 2.23 であったが、個体ごとの経日変化に一定の増加又は減少傾向は認められなかった。また、400 µg/日分 2 投与群と 800 µg/日分 2 投与群の間で投与日ごとの C_{max} 及び AUC_{0-12hr} の平均値を比較した場合、いずれについても投与量の増加に伴う上昇が認められた。

3) ³H-標識体投与による臨床薬物動態試験 (5.3.3.1.4: C-047 <19 年 月 ~ 月 >)

外国人健康成人男性 (6 例、21 ~ 45 歳) を対象に、³H-標識体約 971 µg (200 µCi) を吸入用散剤として単回経口吸入投与した際の放射能及び本薬の薬物動態が検討された。血漿中未変化体、血漿中放射能及び全血中放射能の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、血漿中未変化体濃度は、投与後 10 時間以降では全例で定量下限未満 (<50.0 pg/mL) であった。血漿中放射能の AUC_{0-t} に対する血漿中未変化体の AUC_{0-t} の比は 0.61% であり、血漿中に存在する放射能の大部分は本薬の代謝物であると推察された。また、全血中放射能の AUC_{0-t} に対する血漿中放射能の AUC_{0-t} の比は 93.4% であった。

表 外国人健康成人に ³H-標識体約 971µg (200µCi) を単回経口吸入投与時の放射能及び未変化体の薬物動態パラメータ

	t _{max} (hr)	C _{max} (pg/mL or pg Eq/g)	AUC _{0-t} (pg•hr/mL or pg Eq•hr/g)	AUC _{0-t} 比	
				未変化体 / 放射能	血漿 / 全血
血漿中未変化体	1.75 (39)	70.5 (36)	279 (116)	0.61 (115)	93.4 (49)
血漿中放射能	13.0 (133)	837 (28)	43700 (54)		
全血中放射能	12.7 (138)	644 (31)	49700 (30)		

平均値 (%CV)

投与後 4 時間の血漿における未変化体相当画分の割合は 9.25% であり、6β 水酸化モメタゾンフランカルボン酸エステルを含む中極性画分が 47.5% と最も多かったことから、ヒト血漿中の主存在形態は 6β 水酸化モメタゾンフランカルボン酸エステルであると推定された。また、投与 168 時間後までの放射能の累積排泄率は糞中: 73.5%、尿中: 7.6% であり、大部分が糞中に排泄された。投与後 0 ~ 48 時間に排泄された糞中放射能の 65.7% は未変化体相当画分に存在しており、経口吸入後、嚥下された薬剤の大部分は未吸収のまま糞中に排泄されると推察された。一方、投与後 0 ~ 48 時間に排泄された尿中放射能の未変化体相当画分の割合は 7.2% であり、尿中放射能の 45.2% は高極性側に存在していた。

(2) 患者を対象とした試験

1) 日本人喘息患者での検討 (5.3.3.2.1: JPC-343-13 <19 年 月 ~ 19 年 月 >)

日本人喘息患者 (男性 6 例、女性 7 例、21 ~ 61 歳) を対象に、本剤 800 µg/日分 2 (本剤 200 µg を 1 日 2 回各 2 吸入) を 28 日間反復経口吸入した際の、投与 1、7、14、21 及び 28 日目における血漿

中本薬濃度推移が検討された。薬物動態パラメータは下表のとおりであり、 C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値は投与 7 日目以降明らかな上昇は認められず、定常状態にあると考えられた。また、明らかな性差は認められなかった。

表 日本人喘息患者に本剤 800 μg /日分 2 を反復経口吸入投与時の薬物動態パラメータ

測定日	t_{max} (hr)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-t} (pg·hr/mL)
1	3.00 (37)	51.3 (125)	296 (164)
7	2.62 (37)	192 (41)	1293 (56)
14	2.15 (60)	199 (42)	1449 (44)
21	2.77 (37)	222 (32)	1589 (26)
28	2.50 (36)	212 (28)	1503 (39)

平均値 (%CV)

2) 日本人高齢喘息患者における薬物動態 (5.3.3.3.1: JPC- \blacksquare -343-14 < 20 \blacksquare 年 \blacksquare 月 \blacksquare 月 >)

65 歳以上の日本人喘息患者 (男女各 3 例、66~76 歳) 及び 65 歳未満の日本人喘息患者 (男女各 3 例、29~64 歳) を対象に、本剤 400 μg /日分 2 (本剤 100 μg を 1 日 2 回各 2 吸入) を 28 日間反復経口吸入した際の、投与 1、7、14、21 及び 28 日目における血漿中本薬濃度推移が検討された。3 点以上の連続した測定点で定量下限を上回る濃度値が得られたのは 65 歳未満の 1 例のみであり、その他の被験者では定量可能な測定点は 1 測定日あたり 0~2 点であった。65 歳以上の群と 65 歳未満の群で定量可能な測定点数に明らかな違いは認められず、濃度値の分布範囲も両群間に明らかな差は認められなかった。

3) 外国人喘息患者での検討 (5.3.3.2.3: C \blacksquare -049 < 19 \blacksquare 年 \blacksquare 月 \blacksquare 月 >)

軽症から中等症の外国人喘息患者 (各群 16 例、18~47 歳) を対象に、本剤 800 μg /日分 2 又は 1600 μg /日分 2 (本剤 200 μg 又は 400 μg を 1 日 2 回各 2 吸入) を 29 日間反復経口吸入した際の、投与 7、14、21 及び 28 日目における血漿中本薬濃度推移が検討された。薬物動態パラメータは下表のとおりであり、いずれの用量群でも、 C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値は投与 14 日目以降に明らかな上昇はなく、定常状態にあると考えられた。

表 外国人喘息患者に本剤 800 又は 1600 μg /日分 2 を反復経口吸入投与時の薬物動態パラメータ

測定日	800 μg /日分 2			1600 μg /日分 2		
	t_{max} (hr)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-t} (pg·hr/mL)	t_{max} (hr)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-t} (pg·hr/mL)
7	1.08 (32)	87.8 (64)	308 (100)	1.19 (27)	149 (69)	741 (70)
14	1.69 (31)	106 (63)	473 (95)	1.57 (55)	186 (49)	977 (52)
21	2.46 (83)	93.5 (55)	364 (81)	1.73 (77)	195 (50)	1024 (64)
28	2.10 (84)	114 (52)	464 (93)	1.64 (66)	194 (56)	1029 (57)

平均値 (%CV)

(3) 薬物相互作用試験

1) ケトコナゾールとの併用試験 (5.3.3.4.1: I \blacksquare -216 < 19 \blacksquare 年 \blacksquare 月 \blacksquare 月 >)

外国人健康成人男性 (24 例、22~48 歳) を対象に、ケトコナゾール併用時の血漿中本薬濃度推移が検討された。本剤 800 μg /日分 2 (本剤 200 μg を 1 日 2 回各 2 吸入) を 9 日間反復経口吸入し、投与 4 日目からケトコナゾール 200 mg 又はプラセボを 1 日 2 回反復経口投与した時の、投与 3 日目及び 9 日目におけるケトコナゾール併用群及び非併用群 (プラセボ群) の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-t} は下表のとおりであった。申請者は、 C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値の比較ではケトコナゾール併用群で 2~3

倍高値を示したこと、また、個体別でみると、ケトコナゾール併用群では非併用群における C_{max} の最高値を明らかに上回った個体が 12 例中 4 例存在したことから、ケトコナゾールの併用によって血漿中本薬濃度が上昇する可能性は否定できず、CYP3A4 阻害剤併用による血漿中本薬濃度の上昇については注意が必要と考える旨を説明している。

表 外国人健康成人男性に本剤 800 $\mu\text{g}/\text{日分}2$ を反復投与時のケトコナゾール併用の有無別薬物動態パラメータ

	併用前（投与 3 日目）		併用後（投与 9 日目）	
	C_{max} (pg/mL)	AUC _{0-t} (pg•hr/mL)	C_{max} (pg/mL)	AUC _{0-t} (pg•hr/mL)
プラセボ	41.2 (106)	134 (128)	60.9 (106)	348 (112)
ケトコナゾール	55.0 (85)	200 (139)	125 (98)	657 (121)

平均値（%CV）

（４）薬力学試験

1）抗原誘発反応試験（5.3.4.1.1：I-402 < 19 年 月 ~ 月 >）

外国人軽症アレルギー性喘息患者（目標症例数 10 例）を対象に、アレルゲン誘発による即時型（0 ~ 2 時間）及び遅発型（3 ~ 7 時間）の喘息反応、メサコリン誘発による非特異的気道過敏性、並びに喀痰中総好酸球数等に対する本剤の効果を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤 100、200、800 $\mu\text{g}/\text{日分}2$ 又はプラセボ（本剤 50 μg 、100 μg 、400 μg 又はプラセボを 1 日 2 回各 1 吸入）を、各期 6 日間吸入投与（各期ウォッシュアウト：3 週間以上）とされ、各期 5 日目にアレルゲン吸入が実施された。

即時型喘息反応に伴う $\text{FEV}_{1.0}$ の低下率は、本剤 100 $\mu\text{g}/\text{日群}$ ：29.1%、本剤 200 $\mu\text{g}/\text{日群}$ ：24.3%、本剤 800 $\mu\text{g}/\text{日群}$ ：27.8%、プラセボ群：37.4%であり、本剤群はいずれもプラセボ群と比較して小さかった。また、遅発型喘息反応に伴う $\text{FEV}_{1.0}$ の低下率は、本剤 100 $\mu\text{g}/\text{日群}$ ：12.1%、本剤 200 $\mu\text{g}/\text{日群}$ ：10.9%、本剤 800 $\mu\text{g}/\text{日群}$ ：6.0%、プラセボ群：23.5%であり、本剤群はいずれもプラセボ群と比較して小さかった。投与 6 日目における $\log_{10}\text{PC}_{20}\text{FEV}_{1.0}$ （ $\text{FEV}_{1.0}$ を 20%低下させるために必要なメサコリンの用量）について、本剤 100 $\mu\text{g}/\text{日群}$ 、本剤 200 $\mu\text{g}/\text{日群}$ 及び本剤 800 $\mu\text{g}/\text{日群}$ では、プラセボ群と比較してそれぞれ 1.39、1.51 及び 1.83 倍加希釈に相当する増加が認められ、メサコリン誘発による過敏症に対する本剤の抑制作用が示された。また、アレルゲン誘発後の喀痰中総好酸球数及び EG2 陽性好酸球（活性化好酸球）数は、本剤の投与によりプラセボと比較して低下した。

< 審査の概略 >

（１）本剤の薬物動態における民族差について

機構は、日本人患者の血漿中本薬濃度が外国人患者と比較して C_{max} で約 2 倍、AUC で約 3 倍であったことを踏まえて、本剤の薬物動態の民族差の原因について説明するよう求めた。

申請者は、国内 JPC-343-13 試験及び海外 C-049 試験で得られた血漿中本薬濃度の C_{max} 及び AUC について、年齢、身長及び体重との関係を散布図等により検討した結果、体重について全体としてその増加に応じた C_{max} 及び AUC の低下傾向が認められたが、各民族群内では一定の傾向は認められず、また、日本人の平均体重（58.5kg）は外国人の平均体重（80.1kg）の 3/4 程度であったことから、体重差のみに基づき観察された全身曝露の違いを説明することはできないと考えられること、本薬の代謝過程に関わる主要な CYP 分子種（CYP3A4）の個人差は大きいものの、日本人と外国人における明確な差は報告されていないこと等から、少なくとも薬物動態学的な側面において特

定の要因に帰属させることは不可能と考えることを説明した。また、その他の可能性として、気道の長さや内径等の気道形状の民族差や吸入手技の習熟度等による吸入能力の民族差が考えられたが、血漿中本薬濃度については民族間の平均値差を上回る個体間変動及び個体内変動が認められていることから、これらの要因からも薬物動態の民族差を十分に説明することは困難であり、原因の特定には至っていない旨を説明した。

機構は、以上の説明から、本剤の薬物動態の民族差についてその要因を特定することは困難であることは理解するが、観測された全身曝露量の差異を考慮すると、本邦における本剤の上市に際しては、本剤吸入後の全身曝露量が日本人患者では高い傾向があるとの視点に立った安全対策を講じておくことが重要と考える（「有効性及び安全性試験成績の概要」参照）。

（２）肝機能障害患者における薬物動態及び安全性について

機構は、肝機能障害患者に本剤を投与した際の薬物動態及び安全性への影響について考察するとともに、当該患者への本剤の使用に関し注意喚起の必要がないか説明するよう求めた。

申請者は、Child Pugh 分類に基づく軽度（Child Pugh A）、中等度（Child Pugh B）又は重度（Child Pugh C）の外国人慢性肝機能障害患者（男女、各 4 例、39～65 歳）及び外国人健康成人（男女、8 例、44～63 歳）を対象に、本剤 400 µg を単回経口吸入投与した臨床薬物動態試験（C-291）の結果、軽度の肝障害患者では 4 例中 1 例、中等度及び重度の肝障害患者ではいずれも 4 例中 2 例、健康成人では 8 例中 1 例に定量下限（約 50 pg/mL）を上回る血漿中本薬濃度が検出され、肝機能障害の重症度に応じて検出例が増加する傾向がみられたが、観測された血漿中本薬濃度の最高値は重度肝障害患者における 105 pg/mL であり、同用量（400 µg）を日本人の健康成人に単回経口吸入投与した際の最高値（123 pg/mL、JPC-343-11 試験）より低値であったこと、当該試験で報告された有害事象は 20 例中 4 例（20%）に合計 6 件（背痛、貧血、擦過傷、消化管出血、痒み及び頭痛）であったが、いずれの事象も被験薬との因果関係は「ありそうにない」と判定されており、肝機能障害の重症度や血漿中本薬濃度との関連も認められなかったことを説明し、単回投与で実施された当該試験成績から、肝機能障害患者における本剤吸入時の血漿中本薬濃度及び安全性への影響を結論付けることはできないものの、少なくとも肝機能障害の重症度と全身曝露量及び有害事象発現との明確な関係は示唆されていない旨を説明した。さらに、海外市販後（2001 年 7 月 1 日～2008 年 5 月 22 日）の定期安全性最新報告（PSUR）によれば、肝障害を有する患者で本剤に関連した有害事象が 4 例（乳癌、薬効欠如、喘息及び薬剤誤投与、関節炎）報告されているが、いずれも肝障害と事象との関連を特定する情報は得られていないことも勘案すると、本剤の肝機能障害患者への使用に際し、特段の注意喚起の必要はないと考える旨を説明した。

機構は、以上の回答より、現時点において、肝機能障害患者に本剤を投与した際の安全性に大きな問題はないと考えるものの、本剤の血漿中濃度は日本人において高い可能性があり、日本人の肝障害患者における薬物動態及び安全性に係る情報は得られていないことから、製造販売後調査において使用実態下での肝機能障害患者における安全性をさらに検討する必要があると考える。

（３）薬物相互作用について

機構は、本剤が主に CYP3A4 で代謝され、ケトコナゾールとの併用により血漿中本薬濃度が上昇することが示唆されていることから、国内外試験成績及び海外市販後安全性情報に基づき、本剤の相互作用に係る安全性データについて申請者に説明を求め、現時点では特段の問題はみられていないこ

とを確認した。しかしながら、ケトコナゾール併用試験成績を踏まえれば、強力な CYP3A4 阻害剤併用時には本薬の全身曝露量は上昇すると考えられ、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との相互作用に関しては一定の注意喚起が必要と考える。また、本剤の相互作用に関する情報は限られているため、製造販売後調査において注意深く情報を収集する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

評価資料として、国内で実施された10試験（第Ⅰ相単回投与試験<5.3.3.1.1 : JPC-■-343-11>、第Ⅰ相連続投与試験<5.3.3.1.2 : JPC-■-343-12>、第Ⅱ相試験<5.3.5.1.1.2 : JPC-■-343-21>、喘息患者を対象とした臨床薬理試験<5.3.3.2.1 : JPC-■-343-13>、高齢喘息患者を対象とした臨床薬理試験<5.3.3.3.1 : JPC-■-343-14>、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル(BDP)効力比較試験<5.3.5.1.2 : JPC-■-343-33>、第Ⅲ相比較試験<5.3.5.1.3 : JPC-■-343-32>、ステロイド未使用患者対象試験<5.3.5.2.1 : JPC-■-343-35>、重症気管支喘息患者を対象とした高用量投与試験<5.3.5.2.2 : JPC-■-343-34>及び長期投与試験<5.3.5.2.3 : JPC-■-343-31>)の成績が提出された。

(1) 国内臨床試験

1) 第Ⅰ相単回投与試験 (5.3.3.1.1 : JPC-■-343-11 < 19■年■月 ~ 19■年■月 >)

日本人健康成人男性（目標症例数のべ54例<各本剤群6例、各プラセボ群3例>）を対象に、本剤100 ~ 1200 µg単回投与時の安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検用量漸増試験が実施された（薬物動態については「() 臨床薬理の概要」参照）。

用法・用量は、A群：本剤100 µg又はプラセボ（ステップⅠ）及び本剤800 µg又はプラセボ（ステップⅣ）、B群：本剤200 µg又はプラセボ（ステップⅡ）及び本剤1000 µg又はプラセボ（ステップⅤ）、C群：本剤400 µg又はプラセボ（ステップⅢ）及び本剤1200 µg又はプラセボ（ステップⅥ）の単回吸入とされた。

有害事象（臨床検査値異常変動を含まない）は、本剤群22.2%（8/36例14件）、プラセボ群11.1%（2/18例6件）に認められ、いずれの事象も因果関係は否定された。主な事象はプラセボ群の頭痛2件であり、死亡例及び重篤な事象は認められなかった。臨床検査値異常変動は、本剤群33.3%（12/36例14件）、プラセボ群27.8%（5/18例10件）に認められ、血中コルチゾール減少（1000 µg群及び1200 µg群各1例）、尿中遊離コルチゾール排泄量の低下（800 µg群2例、1000 µg群及び1200 µg群各3例）は因果関係が否定されなかった。

以上より申請者は、本剤1200 µgまでの単回吸入投与時の忍容性は概ね良好であったが、コルチゾールへの影響を踏まえると、本剤の標準的な臨床用量は800 µg以下が望ましいと考える旨を説明した。

2) 第Ⅰ相連続投与試験 (5.3.3.1.2 : JPC-■-343-12 < 19■年■月 ~ 19■年■月 >)

日本人健康成人男性（目標症例数18例<各本剤群6例、各プラセボ群3例>）を対象に、本剤400 µg/日及び本剤800 µg/日反復投与時の安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検用量漸増試験が実施された（薬物動態については「() 臨床薬理の概要」参照）。

用法・用量は、ステップⅠでは本剤100 µg又はプラセボを1日2回各2吸入、ステップⅡでは本剤200 µg又はプラセボを1日2回各2吸入とされ、投与期間は14日間とされた。

有害事象（臨床検査値異常変動を含まない）は、本剤400 µg/日群16.7%（1/6例1件）、本剤800 µg/

日群83.3% (5/6例10件) プラセボ群50.0% (3/6例8件) に認められ、400 µg/日群の咽頭違和感1件、800 µg/日群の頭痛及び咽頭痛各1件は、因果関係が否定されなかった。死亡例及び重篤な事象は認められなかった。臨床検査値異常変動は、本剤400 µg/日群66.7% (4/6例6件) 本剤800 µg/日群66.7% (4/6例7件) プラセボ群16.7% (1/6例1件) に認められ、血中コルチゾール減少 (800 µg/日群1例) 尿中遊離コルチゾール排泄量の低下 (400 µg/日群4例、800 µg/日群3例) は因果関係が否定されなかった。

以上より申請者は、本剤400及び800 µg/日の反復吸入投与時の忍容性は良好であるものの、本剤投与によるコルチゾール分泌低下については引き続き検討が必要と考えられる旨を説明した。

3) 喘息患者を対象とした臨床薬理試験 (5.3.3.2.1 : JPC-■-343-13 <19■年■月~19■年■月>)

アレルギー疾患治療ガイドライン (中島重徳ら, 成人喘息の診断と治療, アレルギー疾患治療ガイドライン, 1995) に基づき中等症以上とされる気管支喘息患者 (目標症例数12例) を対象に、本剤800 µg/日投与時の安全性及び薬物動態を検討するため非盲検非対照試験が実施された (薬物動態については「() 臨床薬理の概要」参照)

用法・用量は、本剤200 µgを1日2回各2吸入とされ、投与期間は4週間とされた。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、46.2% (6/13例13件) に認められ、血中コルチゾール低下2件、嘔声、血中オステオカルシン減少及び咽頭真菌検査陽性各1件は、因果関係が否定されなかった。死亡例及び重篤な事象は認められなかった。

4) 高齢喘息患者を対象とした臨床薬理試験 (5.3.3.3.1 : JPC-■-343-14 <20■年■月~20■年■月>)

喘息予防・管理ガイドライン (1998改訂版) (牧野荘平ら, 喘息予防・管理ガイドライン1998改訂版, 2000) に基づき中等症以上とされた65歳以上の高齢者を含む気管支喘息患者 (目標症例数12例<高齢者6例、非高齢者6例>) を対象に、本剤400 µg/日投与時の安全性、薬物動態等を検討するため非盲検非対照試験が実施された (薬物動態については「() 臨床薬理の概要」参照)

用法・用量は、本剤100 µgを1日2回各2吸入、投与期間は4週間とされた。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、高齢者で33.3% (2/6例3件) (発熱、鼻咽頭炎、鼻漏)、非高齢者で16.7% (1/6例1件) (嘔声) に認められ、嘔声については因果関係が否定されなかった。死亡例及び重篤な事象は認められなかった。

5) MF-DPI 第II相臨床試験 (5.3.5.1.1.2 : JPC-■-343-21 <19■年■月~19■年■月>)

アレルギー疾患治療ガイドライン (1995年版) に基づき中等症以上とされ、BDP吸入剤 (BDP-CFC) 400~800 µg/日を2ヶ月以上使用している気管支喘息患者 (目標症例数240例<各群60例>) を対象に、本剤の用量反応性を検討するため、BDP-CFCを対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤100 µgを1日2回各1吸入、本剤100 µgを1日2回各2吸入、本剤200 µgを1日2回各2吸入、BDP 50 µgを1日4回各2吸入又はBDP 50 µgを1日2回各4吸入とされ、投与期間は4週間とされた。

総投与症例数214例⁴のうちGCP不適合の2例を除いた212例 (本剤200 µg/日群47例、本剤400 µg/日群55例、本剤800 µg/日群60例、BDP-CFC群50例) が安全性解析対象及び有効性解析対象であ

⁴ 2例は本登録が行われずに治験薬が投与された。

る FAS (Full Analysis Set) とされた。

主要評価項目⁵である起床時最大呼気速度 (PEFR) のベースラインからの変化量⁶は下表のとおりであった。投与群及び評価時期を固定効果、被験者を変量効果とし、投与群と評価時期の交互作用を含めた混合効果モデルによる解析の結果、投与群と評価時期の交互作用が認められたため (p=0.017)、評価時期別の解析が実施された。事前に設定した中用量飽和型の対比「BDP-CFC 400 µg/日群：本剤 200 µg/日群：本剤 400 µg/日群：本剤 800 µg/日群= -5：-1：3：3」を用いて評価時期別に解析した結果、いずれの評価時期においても統計学的に有意な用量反応性が認められた。また、投与 4 週時の起床時 PEFR 変化量において、本剤の各用量群と BDP-CFC 400 µg/日群の群間差とその両側 95%信頼区間は、本剤 200 µg/日群 22.58 L/min [0.34, 44.82]、400 µg/日群 36.28 L/min [14.27, 58.28]、800 µg/日群 40.29 L/min [18.93, 61.64] であった。

表 起床時 PEFR のベースラインからの変化量 (L/min)

	BDP-CFC400 µg/日		本剤 200 µg/日		本剤 400 µg/日		本剤 800 µg/日		P 値 ^{a)}
	例数	変化量	例数	変化量	例数	変化量	例数	変化量	
1 週時	45	-1.78 ± 3.61	46	10.61 ± 4.60	54	8.61 ± 4.46	56	20.98 ± 6.21	0.030
2 週時	44	-9.89 ± 5.02	46	16.04 ± 4.49	53	21.47 ± 5.15	56	30.16 ± 7.32	<0.001
3 週時	43	-9.16 ± 5.78	44	19.52 ± 5.97	49	26.49 ± 5.82	54	33.06 ± 8.80	<0.001
4 週時	41	-7.54 ± 7.27	44	17.18 ± 6.17	47	31.98 ± 6.39	53	35.32 ± 9.49	<0.001

平均値 ± 標準誤差

混合効果モデルによる解析において、投与群と測定時期の交互作用を追加したモデルにおいて交互作用が有意な場合には、測定時期別に解析を行うこととされ、その場合は投与 4 週時の解析を主解析とすることとされた。

a) 起床時 PEFR のベースライン値を共変量、投与群を固定効果とした共分散分析による中用量飽和型の対比を用いた解析

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、本剤 200 µg/日群 74.5% (35/47 例)、本剤 400 µg/日群 61.8% (34/55 例)、本剤 800 µg/日群 71.7% (43/60 例)、BDP-CFC 群 66.0% (33/50 例) に認められた。死亡例はなく、重篤な有害事象は 3 例 3 件 (本剤 200 µg/日群：喘息 1 例、本剤 400 µg/日群：白血球数低下及び流産各 1 例) に認められ、流産 1 例は因果関係が否定されなかった。

副作用は、本剤 200 µg/日群 14.9% (7/47 例)、本剤 400 µg/日群 9.1% (5/55 例)、本剤 800 µg/日群 23.3% (14/60 例)、BDP-CFC 群 8.0% (4/50 例) に認められ、主な事象は血中コルチゾール減少 (本剤 200 µg/日群 3 例、本剤 400 µg/日群 1 例、本剤 800 µg/日群 5 例、BDP-CFC 群 0 例)、嘔声 (本剤 200 µg/日群 3 例、本剤 400 µg/日群 1 例、本剤 800 µg/日群 3 例、BDP-CFC 群 1 例)、血中オステオカルシン減少 (本剤 200 µg/日群 1 例、本剤 400 µg/日群 0 例、本剤 800 µg/日群 1 例、BDP-CFC 群 2 例) であった。

以上より申請者は、本剤の有効性は用量依存的であり、安全性については本剤特有の有害事象は認められなかった旨を説明した。また、申請者は、投与 4 週時の起床時 PEFR 変化量においては、本剤群はいずれも BDP-CFC 400 µg/日群と比較して有意な改善が認められたが、副次評価項目である投与 4 週時の夜の PEFR 変化量については、本剤 200 µg/日群と BDP-CFC 400 µg/日群で有意差が認められなかったこと、投与終了時の 1 秒量 (FEV₁) 変化量についても、本剤 200 及び 400 µg/日群はいずれ

⁵ 主解析は、投与 1、2、3 及び 4 週時の測定値とベースライン値との差について、投与群及び測定時期を固定効果、被験者を変量効果とする繰り返し測定データの線形混合効果モデルを用い、投与群の効果に対比「BDP-CFC 400 µg/日群：本剤 200 µg/日群：本剤 400 µg/日群：本剤 800 µg/日群= -5：-1：3：3」をあてはめることによって、中用量飽和型の用量反応関係を検証することとされた。ただし、投与群と測定時期の交互作用を追加したモデルにおいて交互作用が有意な場合には、測定時期別 (この場合は投与 4 週時の解析が主解析) に、起床時 PEFR のベースライン値を共変量、投与群を固定効果とした共分散分析を行って用量反応関係を検証することとされた。

⁶ FAS のうち、治験薬投与前及び投与後ともに測定値があり、変化量を算出可能な症例が解析対象とされた。

も BDP-CFC 400 µg/日群と比較して有意差が認められなかったことから、本剤 200 µg/日は BDP-CFC400 µg/日と少なくとも同等の有効性を有することが示唆された旨を説明した。

6) プロピオン酸ベクロメタゾン (BDP) との効力比較試験 (5.3.5.1.2 : JPC-■■■-343-33 < 20■■■年■■■月 ~ 20■■■年■■■月 >)

喘息予防・管理ガイドライン (1998 改訂版) に基づき中等症以上とされ、BDP-CFC400 µg/日又は 800 µg/日を 4 週間以上使用し、喘息症状が安定⁷している気管支喘息患者 (目標症例数 60 例<各群 30 例>) を対象に、BDP-CFC400 µg/日と本剤 200 µg/日並びに BDP-CFC800 µg/日と本剤 400 µg/日の効力比を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、I 群では、第 1 投与期 : BDP 100 µg を 1 日 2 回各 2 吸入、第 2 投与期 : 本剤 100 µg を 1 日 2 回各 1 吸入、II 群では、第 1 投与期 : BDP 100 µg を 1 日 2 回各 4 吸入、第 2 投与期 : 本剤 200 µg を 1 日 2 回各 1 吸入とされ、投与期間は、第 1 投与期は 4 週間、第 2 投与期は 8 週間とされた。

第 2 投与期へ移行し本剤が投与された 61 例 (I 群 30 例、II 群 31 例) 全例が安全性解析対象とされ、PEFR 測定値の信頼性が乏しいと判断された 2 例を除外した 59 例 (I 群 28 例、II 群 31 例) が FAS とされ、有効性解析対象とされた。

主要評価項目である本剤投与終了時 (第 2 投与期終了時) における起床時 PEFR のベースライン (第 2 投与期開始前 1 週間<BDP-CFC 投与終了時>) からの変化量及びベースラインに対する比は下表のとおりであり、BDP-CFC400 µg/日から本剤 200 µg/日への切替え並びに BDP-CFC800 µg/日から本剤 400 µg/日への切替えにより、起床時 PEFR は悪化しないことが示唆された。

表 本剤投与終了時の起床時 PEFR のベースラインからの変化量 (L/min) 及びベースラインに対する比

投与群	例数	ベースラインからの変化量とその両側 95%信頼区間	ベースラインに対する比とその両側 95%信頼区間
I	28	8.1 ± 36.4 [-6.0, 22.2]	1.02 ± 0.09 [0.99, 1.06]
II	31	0.0 ± 24.1 [-8.9, 8.8]	1.00 ± 0.06 [0.97, 1.02]

平均値 ± 標準偏差

全投与期間において、有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、I 群 83.3% (25/30 例)、II 群 77.4% (24/31 例) に認められた。死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。試験中止に至った有害事象は、I 群及び II 群に喘息症状の悪化が各 1 件認められたが、治験薬との因果関係は否定された。副作用は、I 群 23.3% (7/30 例)、II 群 25.8% (8/31 例) に認められ、主な事象は、血中コルチゾール減少 (I 群 2 例、II 群 3 例計 5 例)、咽喉頭疼痛、嘔声及び尿中ブドウ糖陽性 (それぞれ I 群 1 例、II 群 1 例の計 2 例ずつ) であった。

以上より申請者は、本剤と BDP-CFC との効力比は 2 対 1 であることが示唆された旨を説明した。

7) 第 相比較試験 (5.3.5.1.3 : JPC-■■■-343-32 < 20■■■年■■■月 ~ 20■■■年■■■月 >)

喘息予防・管理ガイドライン (1998 改訂版) に基づき中等症以上とされ、BDP-CFC400 µg/日を 4 週間以上使用し、喘息症状が安定⁸している気管支喘息患者 (目標症例数 200 例<各群 100 例>) を対

⁷ BDP-CFC の用量が 400µg/日の場合; 第 1 投与期開始後 1 週間及び第 2 投与期開始前 1 週間の起床時 PEFR の平均値が予測値の 70% 以上、かつ PEFR の日内変動の平均値が 20%以内。BDP-CFC の用量が 800µg/日の場合; 各 1 週間の起床時 PEFR の平均値が予測値の 60%以上、かつ PEFR の日内変動の平均値が 30%以内。

⁸ 第 2 投与期開始前 1 週間の起床時 PEFR の平均値が予測値の 60%以上、かつ PEFR の日内変動の平均値が 30%以内。

象に、フルチカゾンプロピオン酸エステル吸入用散剤（FP-DPI）200 µg/日に対する本剤 200 µg/日の非劣性の検証並びに安全性を検討するため、実薬対照無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、第 1 投与期は BDP 100 µg を 1 日 2 回各 2 吸入、第 2 投与期は本剤又は FP100 µg を 1 日 2 回各 1 吸入とされ、投与期間は、第 1 投与期は 4 週間、第 2 投与期は 8 週間とされた。

第 2 投与期開始時に無作為化された 204 例（本剤群 100 例、FP-DPI 群 104 例）のうち、治験薬が適切に投与されなかった症例等 3 例を除外した 201 例（本剤群 99 例、FP-DPI 群 102 例）が安全性解析対象とされ、第 2 投与期の PEFR が適切に測定されなかった症例 1 例を除外した 200 例（本剤群 99 例、FP-DPI 群 101 例）が FAS とされ、有効性解析対象とされた。

主要評価項目である最終評価時（第 2 投与期終了時）の起床時 PEFR のベースライン（第 2 投与期開始前 1 週間）からの変化量（調整済み平均値⁹ ± 標準誤差）は、本剤群 8.18 ± 3.13 L/min、FP-DPI 群 5.53 ± 3.10 L/min、群間差の両側 95%信頼区間は [-6.05, 11.34] であり、両側 95%信頼区間の下限値が事前に設定した非劣性限界値である -20 L/min を上回ったことから、本剤群の FP-DPI 群に対する非劣性が検証された。

第 2 投与期において、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群 80.8%（80/99 例）、FP-DPI 群 73.5%（75/102 例）に認められた。死亡例はなく、重篤な有害事象は、本剤群 2 例（頸椎 C2 椎弓骨折<交通事故>及び扁桃周囲炎各 1 例）に認められ、扁桃周囲炎は因果関係が否定されなかったが、治験薬の中止及び抗菌薬投与等により消失した。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群 1 例（喘息症状の悪化）、FP-DPI 群 3 例（口腔内カンジダ症、下腿浮腫、口内炎）に認められた。

第 2 投与期において、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群 28.3%（28/99 例）、FP-DPI 群 22.5%（23/102 例）に認められ、主な事象は、血中オステオカルシン減少（本剤群 7 例、FP-DPI 群 2 例）、嘔声（本剤群 5 例、FP-DPI 群 6 例）、咽喉頭疼痛（本剤群 2 例、FP-DPI 群 5 例）、口腔カンジダ症（本剤群 2 例、FP-DPI 群 4 例）及び血中 LDH 増加（本剤群 3 例、FP-DPI 群 1 例）であった。

以上より申請者は、本剤の有効性は FP-DPI と非劣性であることが示され、安全性については、本剤と FP-DPI とで同程度であると考える旨を説明した。

8) ステロイド未使用患者対象試験（5.3.5.2.1：JPC-■■■-343-35 < 20■■■年■■■月 ~ 20■■■年■■■月 >）

喘息予防・管理ガイドライン（1998 改訂版）に基づき軽症（軽症間欠型及び軽症持続型）とされ、吸入ステロイド薬を使用していない気管支喘息患者（目標症例数 20 例）を対象に、本剤 200 µg/日投与時の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 100 µg を 1 日 2 回各 1 吸入とされ、投与期間は 8 週間とされた。

総投与症例数 20 例全例が安全性解析対象とされ、治験実施計画書から逸脱した 1 例を除外した 19 例が FAS とされ、有効性解析対象とされた。

主要評価項目である最終評価時の起床時 PEFR のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）とその両側 95%信頼区間は 29.8 ± 9.2 L/min [10.5, 49.1] であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は 90.0%（18/20 例 43 件）に認められ、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。副作用は、40.0%（8/20 例 11 件）に認められ、内訳は嘔声 3 件、口渇、咽頭カンジダ症、血中コルチゾール減少、血中オステオカルシン減少、血中 AL-P 増加、味覚減

⁹ 起床時 PEFR のベースライン値を共変量、投与群を固定効果とした共分散分析

退、咳嗽及び咽喉頭疼痛各 1 件であった。

以上より申請者は、ステロイド未治療の軽症気管支喘息患者に対する本剤の有用性が示された旨を説明した。

9) 重症気管支喘息患者を対象とした高用量投与試験 (5.3.5.2.2 : JPC- -343-34 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

喘息予防・管理ガイドライン (1998 改訂版) に基づき重症とされ、BDP-CFC を 800 µg/日以上又は FP-DPI を 400 µg/日以上で使用している気管支喘息患者 (目標症例数 70 例) を対象に、本剤 400 µg/日又は 800 µg/日の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

観察期間中に BDP-CFC 800 ~ 1200 µg/日未満又は FP-DPI 400 ~ 600 µg/日未満を使用していた被験者は本剤 400 µg/日群に、BDP-CFC 1200 ~ 1600 µg/日又は FP-DPI 600 ~ 800 µg/日を使用していた被験者は本剤 800 µg/日群に割り付けられた。用法・用量は、本剤 400 µg/日群では、本剤 200 µg を 1 日 2 回各 1 吸入、本剤 800 µg/日群では、本剤 200 µg を 1 日 2 回各 2 吸入とされ、投与期間は 12 週以上 24 週とされた。なお、本剤 400 µg/日群では、症状の悪化が認められた場合には増量基準¹⁰に従い投与開始 2、4、8 週時に 800 µg/日への増量が可とされ、12 週時以降は、400 µg/日群及び 800 µg/日群ともに症状に応じて増量又は減量が可とされた。

総投与と症例数 75 例 (本剤 400 µg/日群 42 例、本剤 800 µg/日群 33 例) 全例が安全性解析対象とされ、また、投与開始後の PEFR 測定値が得られていない 1 例を除いた 74 例 (本剤 400 µg/日群 41 例、本剤 800 µg/日群 33 例) が FAS とされ、有効性解析対象とされた。70 例が 12 週までの投与を完了、68 例が 12 週以降の投与継続を希望し、64 例が 24 週までの投与を完了した。

主要評価項目である最終評価時の起床時 PEFR のベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準誤差) とその両側 95% 信頼区間は、本剤 400 µg/日群 16.12 ± 6.55 L/min [2.89, 29.36] 及び本剤 800 µg/日群 21.97 ± 7.57 L/min [6.55, 37.39] であった。

有害事象は、本剤 400 µg/日群 100% (42/42 例)、本剤 800 µg/日群 97.0% (32/33 例) に認められた。死亡例はなく、重篤な有害事象は 6 例 7 件 (白内障手術 2 例、骨盤骨折、大動脈解離、前立腺癌/骨転移及び子宮頸部腺癌各 1 例) に認められたが、いずれも因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、4 例 4 件 (皮脂欠乏性湿疹、骨盤骨折、白内障手術及び子宮頸部腺癌各 1 例) に認められ、皮脂欠乏性湿疹は因果関係が否定されなかった。

副作用は、本剤 400 µg/日群 50.0% (21/42 例)、本剤 800 µg/日群 36.4% (12/33 例) に認められ、主な事象は血中コルチゾール減少 (本剤 400 µg/日群 7 例、本剤 800 µg/日群 5 例)、口腔カンジダ症 (本剤 400 µg/日群 5 例、本剤 800 µg/日群 6 例) 及び血中オステオカルシン減少 (本剤 400 µg/日群 3 例、本剤 800 µg/日群 3 例) であった。

以上より申請者は、本剤高用量投与は、重症気管支喘息患者に対して有効かつ安全であると考えられる旨を説明した。

10) 気管支喘息患者を対象とした長期投与試験 (5.3.5.2.3 : JPC- -343-31 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

¹⁰ 以下のいずれか 1 つ以上に該当する場合に増量可とされた。 直前 1 週間の起床時 PEFR の平均値が予測値の 80% 以下であった場合、 直前 1 週間の PEFR の日内変動の平均値が 20% 以上であった場合、 直前 1 週間の吸入 β₂ 刺激薬又は経口ステロイド剤の使用回数が治験薬投与開始前と比較して不変又は増加した場合、 直前 1 週間の症状点数が治験薬投与開始前と比較して不変又は増加した場合。

月>)

喘息予防・管理ガイドライン（1998 改訂版）に基づき中等症とされ、BDP-CFC400～800 µg/日、FP-DPI 200～400 µg/日、ブデソニド吸入散剤（BUD-DPI）200～400µg/日又は BDP 定量噴霧剤（BDP-HFA）200～400 µg/日を4週間以上使用している気管支喘息患者（目標症例数200例）を対象に、本剤400 µg/日（12週以降本剤200 µg/日に減量可）を52週間投与した時の安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤200 µgを1日2回各1吸入とされ、投与期間は52週間とされた。なお、12週以降はPEFR及び喘息症状に応じて、本剤200 µg/日への減量、400 µg/日への増量が可とされた。

総投与症例数203例全例が安全性解析対象とされ、投与開始後のPEFR測定値が得られていない4例を除いた199例がFASとされ、有効性解析対象とされた。52週の投与を完了した症例は164例、途中中止例は39例であり、主な中止理由は、有害事象の発現16例、喘息症状の悪化6例、患者都合6例等であった。

有効性評価項目である各評価時期における起床時PEFRのベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）とその両側95%信頼区間は、投与4週：8.0±2.1 L/min [3.9, 12.2]、投与12週：11.1±2.6 L/min [6.1, 16.2]、投与24週：17.4±3.3 L/min [10.8, 23.9]、投与36週：21.2±3.4 L/min [14.4, 28.0]、投与52週：21.0±3.7 L/min [13.7, 28.2]であった。

有害事象（臨床検査値以上変動を含む）は、98.5%（200/203例）に認められた。死亡例はなく、重篤な有害事象は24例27件に認められ、内訳は肺炎2件、網膜裂孔、子宮頸部癌第0期、靭帯損傷、乳癌、心筋梗塞、痔核、前立腺炎、腸管閉塞、喘息、肺気腫、抜歯、気道感染、手根管症候群、心不全、黄斑円孔、複視、インフルエンザ、虫垂炎、胃癌、上気道の炎症、鼻茸、リンパ腫、心室性頻脈、脳梗塞及び大腸癌各1件であり、乳癌1件は因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、23例29件に認められ、うち10件（不正子宮出血2件、発声障害、乳癌、急性気管支炎、好中球数増加、口腔カンジダ症、白血球数増加、喘息及び多形紅斑各1件）は因果関係が否定されなかった。

副作用は、40.9%（83/203例）に認められ、主な事象は口腔カンジダ症12.3%（25/203例）、発声障害7.9%（16/203例）、血中コルチゾール減少5.9%（12/203例）及び血中オステオカルシン減少5.4%（11/203例）であった。

以上より申請者は、本剤の52週間の長期投与において有効性の減弱は認められず、忍容性も良好であったと考える旨を説明した。

< 審査の概略 >

(1) 有効性について

1) 国内第 相試験における用量反応性評価の妥当性について

機構は、用量反応性を検討した国内第 相試験（JPC- -343-21 試験）におけるBDP-CFC群の起床時PEFRの反応性は、類似のデザインで実施された海外C -134 試験¹¹における結果と乖離している

¹¹ 30日以上吸入ステロイドを使用し、スクリーニングの2週間以上前からBDP-CFC252～840µg/日相当の吸入ステロイドで症状が安定している気管支喘息患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験であり、本剤200 µg/日、400 µg/日、800 µg/日とプラセボ及びBDP-CFC336µg/日を比較し、本剤の推奨用量が検討された。

こと（BDP-CFC 群の最終評価時における起床時 PEFR のベースラインからの平均変化量：JPC-343-21 試験では-9.24 L/min、C-134 試験では 20.46 L/min）、非盲検で実施された国内第 相試験においては、治験薬に対する期待感・非期待感等のバイアスが結果に影響を及ぼした可能性も考えられることを踏まえ、国内第 相試験の結果に基づき、本剤 200～800 µg/日の用量反応性を主張することの妥当性について、詳細に説明するよう求めた。

申請者は、本剤と対照薬である BDP-CFC 製剤ではデバイスが異なるため盲検化に際してはダブルダミー法が必要となるが、当該方法では、吸入回数の増加や使用方法の異なるデバイスを併用することなどの煩雑さからコンプライアンスの低下が懸念されること、2 製剤の相互の吸入により局所刺激に対する有害事象がマスクされてしまうことも懸念されること、また、主要評価項目には盲検下の有無による影響を受けにくい PEFR を採用することなどを勘案し、国内試験においては二重盲検法を採用しなかった旨を説明した上で、国内第 相試験では主要評価項目とした起床時 PEFR に加えて、同様に客観性の高い指標である FEV_{1.0} においても副次的に用量反応性を検討し、一致した結果を得ていること、さらに、PEFR 及び FEV_{1.0} ではいずれも患者の努力（意識）が測定結果に影響を及ぼす可能性があるが、本試験は患者、担当医師ともに対照観察期間が終了するまでどの薬剤が割り付けられるか知り得ない条件で実施されており、最大努力を要するこれらの指標において、対照観察期間から治験薬投与期への移行に際して測定結果の意識的な調整は困難であったと考えられることなどからも、バイアスの混入は最小限に抑制できたと考える旨を説明した。また、国内第 相試験、海外 C-134 試験ともに、症例によって前治療と試験治療期の用量関係が異なっていたことから、前治療に用いられた BDP-CFC の投与量が試験治療期の起床時 PEFR の推移に及ぼす影響を検討したところ、国内第 相試験では、BDP-CFC400 µg/日群のうち、前治療の BDP-CFC が試験治療期と同一の 400 µg/日であった部分集団（25 例）における起床時 PEFR（平均値±標準誤差）は、対照観察期（391.4±21.0 L/min）から投与 4 週後（382.5±25.5 L/min）まで有意な変化は認められなかったのに対し、前治療の BDP-CFC が 400 µg/日以外の部分集団（22 例）では、前治療 BDP-CFC の平均投与量は 761.9 µg/日と治療期の約 2 倍であり、投与 4 週後の起床時 PEFR（306.5±19.7 L/min）は対照観察期（318.3±18.1 L/min）に比べ有意な低下が認められたこと（ $p=0.025$ 、起床時 PEFR の投与前値（対照観察期）を共変量、評価時期を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル）、一方、C-134 試験では、BDP-CFC336 µg/日群で前治療が BDP-CFC であった症例のうち、前治療の用量が試験治療期と同一の 336 µg/日であった部分集団（9 例）と 336 µg/日以外であった部分集団（13 例、平均 BDP-CFC 344.9 µg/日）で前治療の平均投与量に大きな相違はなく、いずれの集団においても対照観察期から投与 12 週後までの起床時 PEFR に有意な変化は認められなかったこと（前治療 336 µg/日群；対照観察期 379.4±28.1 L/min、投与 12 週後 410.9±38.6 L/min、前治療 336µg/日以外群；対照観察期 394.4±23.4 L/min、投与 12 週後 415.1±26.5 L/min）から、層別により各層の症例数が少なくなるため解釈には注意を要するものの、国内第 相試験では前治療と比較して試験治療期の BDP-CFC 平均投与量が減少し、それに伴い起床時 PEFR が低下したことが、国内外で BDP-CFC 群の起床時 PEFR の反応性に乖離が生じた原因の一つと考えられる旨を説明した。以上より申請者は、国内第 相試験は非盲検で実施されたものの、評価に影響を及ぼすようなバイアス混入の証拠はなく、適切に試験が実施されたものと考えられ、本試験結果の解釈に問題はないと考える旨を回答した。

機構は、国内外で BDP-CFC 群の起床時 PEFR の反応性に乖離がみられた原因として、前治療の BDP-CFC の投与量が影響を及ぼしたとする申請者の考察については、特に海外の層別集団の症例数が少なく統計学的な検討は意味をなさないと考えられること、前治療と試験治療期で用量が同一であ

った症例においても PEFR の推移は国内試験では減少傾向、海外試験では上昇傾向とそれぞれ異なる傾向がみられていることなどを踏まえると、申請者の考察は科学的根拠に乏しく、また、国内第 相試験における本剤 200 µg/日と BDP-CFC400 µg/日の効力比は、BDP 効力比較試験 (JPC-■-343-33 試験) で示された効力比と異なっていることから、当該試験の BDP の反応性には何らかのバイアスが影響を及ぼした可能性は否定できないと考える。しかしながら、「国内第 相試験では、患者、担当医師ともに対象観察期間が終了するまで薬剤の割り付けを知り得ず、最大努力を要する PEFR 等の指標において、測定結果の意識的な調整は困難と考えられる」旨の申請者の説明を踏まえれば、少なくとも試験治療期に PEFR の増加がみられた本剤の各用量群については期待感等のバイアスが影響を及ぼした可能性は低いと考えられること、また、副次評価項目である夜の PEFR 及び FEV_{1.0} についても主要評価と同様の結果が得られていることも勘案し、本試験より本剤の用量反応性が示唆されているものと判断した。

2) FP との第 相比較試験について

機構は、FP との第 相比較試験 (JPC-■-343-32 試験) における非劣性マージン 20 L/min の設定根拠及びその妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、当該試験における非劣性マージンは、「臨床試験のための統計的原則」(平成 10 年 11 月 30 日、医薬審第 1047 号)において、非劣性試験における同等限界とは、「臨床的に許容できると判断しうる最大の差であり、実対照薬の有効性を立証した優越性試験において観測された差よりも小さいものであるべきである」とされていることを踏まえ、PEFR を指標とした検証試験における非劣性マージンについて、Steinijans ら (Steinijans VW et al., *Int J Clin Pharmacol Ther.*, 36; 117-25, 1998) は臨床的な観点から許容できる投与群間の差は PEFR で 10% (約 35 ~ 45 L/min) 又は FEV_{1.0} で 10% あるいは PEFR のベースライン値の約 6% としており、本剤の国内第 相試験における各群のベースライン値の 6% は約 20 L/min に相当したこと、海外用量反応性試験 (C■-134 試験) において、FP-DPI 200 µg/日とほぼ等価と考えられる BDP-CFC336 µg/日群とプラセボ群の投与 8 週後の起床時 PEFR 変化量の差は 26.8 L/min であったこと、国内で実施された FP-DPI200 µg/日と BDP-CFC400 µg/日との比較試験において、投与 4 週後の起床時 PEFR 変化量の群間差は約 27 L/min と報告されていたこと (宮本昭正ら, *臨床医薬*, 13; 1609-33, 1997) などを参考に、これらのうち最も小さい 20 L/min を選択したものであり、対照薬とプラセボの差 (effect size) の 1/2 等の設定方法が一般的ではなかった本試験計画当時としては妥当な設定であったと考える旨を説明した。一方、本照会を踏まえて再検討した結果、非劣性マージンの根拠とした国内第 相試験におけるベースライン平均値の 6% (20 ± 6 L/min) について、1 標準偏差下限値を非劣性マージンとした場合には 14 L/min となること、FP とプラセボとの海外比較試験成績に関する 3 つの公表文献 (Sheffer AL et al., *J Fam Pract*, 42; 369-75, 1996, Wolfe JD et al., *Clin Ther*, 18; 635-46, 1996, Lawrence M et al., *Am J Respir Crit Care Med*, 156; 744-51, 1997) において FP とプラセボの起床時 PEFR 変化量の群間差は 30 ~ 34 L/min と報告されており、effect size の 1/2 に基づき非劣性マージンを設定した場合には 15 ~ 17 L/min となること、また、フルタイド 50 ディスカス他の審査報告書 (平成 13 年 9 月 17 日、医薬局審査管理課) をみると、FP ロタディスクと FP ディスカスの臨床的同等性試験における同等性限界値として 15 L/min が設定されていることなどを踏まえると、本試験で設定した非劣性限界値 20 L/min は大きすぎ、15 L/min 付近がより保守的で妥当な設定であったと考えられたが、当該値を適用した場合にも、主要評価項目である最終評価時における起床時 PEFR 変化量の群間差の両側 95% 信頼区間 [-6.05, 11.34] の下限は基準を上回って

おり、本剤 200 µg/日が FP-DPI200 µg/日に対して非劣性であるとの検証結果に変わりはないことを併せて説明した。

機構は、第 1 相比較試験 (JPC-343-32 試験) において、第 1 投与期の BDP-CFC 投与終了時までに喘息症状が十分にコントロールされている場合には、第 2 投与期に投与される本剤又は FP-DPI による PEFR の改善の余地がなく、両剤の効力比が適切に評価されない可能性も考えられることから、当該試験に組み入れられた被験者の喘息コントロール状況を考慮した場合にも、本剤の FP に対する非劣性を示し得るか、説明するよう求めた。

申請者は、第 1 投与期の 7 日間ごとに起床時 PEFR の平均値を算出し、予測値に対する割合がいずれの時期も 90%以上である症例を PEFR が十分にコントロールされていた症例と定義した上で、FAS からこれらの症例を除いた集団において、起床時 PEFR について主要評価と同様の解析を行った結果、下表のとおり、FAS 集団と同様に当該集団においても本剤の非劣性が確認されたことから、喘息が十分にコントロールされていた症例の組み入れは本試験の結果に影響を及ぼしていないと考える旨を説明した。

表 JPC-343-32 試験における FAS 及び部分集団 (PEFR に改善の余地が残されていた集団) の起床時 PEFR

		例数	第 1 期終了時	第 2 期終了時	変化量 ^{a)}	変化量の差と両側 95% 信頼区間
FAS	本剤群	99	388.6 ± 11.4	396.9 ± 11.8	8.2 ± 3.1	2.6 [-6.0, 11.3]
	FP 群	101	395.4 ± 9.8	400.9 ± 10.0	5.5 ± 3.1	
部分集団	本剤群	70	364.1 ± 11.9	375.2 ± 12.3	12.4 ± 3.6	7.2 [-2.6, 17.0]
	FP 群	78	386.3 ± 11.2	392.1 ± 11.4	5.2 ± 3.4	

平均値 ± 標準誤差

a)調整済み平均値 ± 標準誤差：第 1 投与期の終了時 PEFR を共変量とした共分散分析

機構は、複数の臨床試験で示された FP とプラセボの PEFR 変化量の群間差、また、患者自身が改善したと感じられる PEFR の最小値は 18.7L/min であるとの報告 (Santanello NC et al., *Eur Respir J*, 14;23-7, 1999) もあることなども踏まえると、国内第 1 相試験で設定された非劣性マージン 20 L/min については大きすぎた感があることは否めないが、上記の回答のとおり、事後的ではあるものの非劣性マージンをより保守的な 15 L/min とした場合にも非劣性は示されており、解析結果の解釈には問題はないと考える。また、本試験は、第 1 相試験と同様に非盲検下で実施されており、試験の信頼性は十分とはいえないが、上記の回答に加え、副次評価項目である夜の PEFR (最終評価時の平均変化量の群間差 (本剤群 - FP 群) とその両側 95%信頼区間: 5.75 L/min [-3.21, 14.72])、FEV_{1.0} (最終評価時の平均変化量の群間差 (本剤群 - FP 群) とその両側 95%信頼区間: 1.37 mL [-50.55, 53.30]) においても本剤群と FP 群の平均変化は同程度であったこと、また、FP-DPI 200 µg/日と等価とされている BDP-CFC400 µg/日から本剤 200 µg/日への切り替え試験 (JPC-343-33 試験) において、本剤への切り替え後に起床時 PEFR が維持され、BDP-CFC400 µg/日と本剤 200 µg/日もほぼ等価であることが示唆されていることなども勘案し、本剤の有効性は FP とほぼ同程度とみなし得るものと判断した。

(2) 用法・用量：予定最大用量 800 µg/日の妥当性について

機構は、薬物動態試験の結果より、本剤吸入投与後の日本人の全身曝露量は外国人と比較して 2~3 倍高いこと、特に予定最大用量である本剤 800 µg/日を日本人患者に長期に投与した際の情報は限られていることから、より高用量が投与された海外臨床試験成績等も踏まえた上で、日本人患者における最大用量を海外と同様に本剤 800 µg/日と設定することの妥当性について、安全性の観点から詳

細に説明するよう求めた。

申請者は、国内臨床試験成績に基づき本剤 400 µg/日群と本剤 800 µg/日群の安全性プロファイルと比較したところ、喘息患者を対象に本剤 400 µg/日及び本剤 800 µg/日が 24 週間投与された高用量投与試験（JPC-■-343-34 試験）では、本剤 400 µg/日群及び本剤 800 µg/日群における有害事象の発現率はそれぞれ 100%（42/42 例）及び 97.0%（32/33 例）と同程度であり、本剤 800 µg/日群で発現率が高かった有害事象として、鼻咽頭炎（本剤 400µg/日群 83.3%、本剤 800µg/日群 87.9%）、喘息（本剤 400 µg/日群 28.6%、本剤 800 µg/日群 48.5%）及び口腔カンジダ症（本剤 400 µg/日群 11.9%、本剤 800 µg/日群 18.2%）がみられたが、喘息については、ほとんどの症例が鼻咽頭炎に伴って発現しており、本剤との因果関係は鼻咽頭炎とともに否定されていること、また、口腔カンジダ症については、いずれも本剤の副作用とされており、本剤 800 µg/日投与時には発現率が増加する可能性が示唆されたが、各症例の発現時期に一定の傾向は認められなかったこと、喘息患者を対象とした国内臨床試験全 8 試験¹²の投与 24 週後までの併合データにおいては、本剤 400 µg/日群及び本剤 800 µg/日群における有害事象の発現率は、それぞれ 86.9%（298/343 例）及び 76.4%（81/106 例）と本剤 800 µg/日群の方がやや低く、個々の事象の比較では、血中コルチゾール減少の発現率が本剤 800 µg/日群で高かったものの（本剤 400 µg/日群 6.7%<23/343 例>、本剤 800 µg/日 12.3%<13/106 例>）、有害事象の程度別の発現率に群間で大きな相違はなく、投与期間に依存して発現率が上昇した事象も両群ともにみられなかったことなどから、日本人喘息患者における本剤 800 µg/日の最長 24 週間投与時の安全性プロファイルは、本剤 400 µg/日と比較して臨床的に重要な相違はないと考えられる旨を説明した。

また、外国人に最大 1600 µg/日まで投与した際の試験成績に基づき、曝露量の差異が安全性に及ぼす影響を検討した結果、経口コルチコステロイド依存の重症気管支喘息患者を対象に、プラセボ、本剤 800 µg/日又は本剤 1600 µg/日を 3 ヶ月間投与した海外 C■-137 試験では、プラセボ群（43 例）、本剤 800 µg/日群（46 例）及び本剤 1600 µg/日群（43 例）における有害事象発現率は、それぞれ 74%、89%及び 100%と用量依存的に増加し、個々の事象の比較でも、上気道感染（プラセボ群 14%、本剤 800 µg/日群 15%、本剤 1600 µg/日群 35%）、口腔カンジダ症（プラセボ群 9%、本剤 800 µg/日群 22%、本剤 1600 µg/日群 23%）、発声障害（プラセボ群 2%、本剤 800 µg/日群 7%、本剤 1600 µg/日群 12%）などの有害事象について用量依存的な発現率の増加が認められたが、いずれにおいても用量依存的な程度の増強は示唆されず、重篤な事象の発現はなかったこと、軽症から中等症の気管支喘息患者にプラセボ、本剤 800 µg/日、本剤 1600 µg/日又は経口プレドニゾン 10 mg/日を 29 日間投与した海外 C■-049 試験では、有害事象の発現率はプラセボ群 38%（6/16 例）、本剤 800 µg/日群 19%（3/16 例）、本剤 1600 µg/日群 50%（8/16 例）及びプレドニゾン群 13%（2/16 例）と、プラセボ群と各実薬群とで明らかな差はみられず、いずれも忍容性は良好であったこと、また、投与終了時に実施された ACTH（コートロシン）刺激試験の結果（次表）、ACTH 刺激後の血中コルチゾール値について、プラセボ群に比べ本剤 800 µg/日群では有意差は認められなかったのに対し（ $p=0.310$ 、投与群を因子とした ANOVA、以下同様）、本剤 1600 µg/日群では有意な低下が認められたが（ $p=0.019$ ）、その影響は経口プレドニゾン 10 mg/日より明らかに小さかったことなどを勘案すると、外国人患者における本剤 800 µg/日と 1600 µg/日の忍容性に明らかな違いはないと考えられ、日本人患者における本剤 800 µg/日投与時の曝露量が外国人患者における 1600 µg/日投与時と同程度であったとしても、リスク・ベネフィットを慎重に考慮することにより、本剤 800 µg/日を有用に使用することは可能と考える旨を説明し

¹² JPC-■-343-21、JPC-■-343-13、JPC-■-343-14、JPC-■-343-33、JPC-■-343-32、JPC-■-343-35、JPC-■-343-34 及び JPC-■-343-31。

た。

表 C-049 試験における ACTH 刺激前後の血中コルチゾール値 (µg/dL)

投与群	刺激前	刺激後	変化量
本剤 800 µg/日	12.96±3.76(16)	23.24±5.59(16)	10.28±3.72(16)
本剤 1600 µg/日	11.99±2.92(16)	20.81±4.30(16)	8.83±4.53(16)
プレドニン 10 mg/日	4.85±2.94(16)	14.53±4.16(16)	9.68±5.52(16)
プラセボ	12.85±4.47(15)	25.03±5.56(16)	11.75±3.61(15)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

さらに申請者は、HFA-BDP (キュバル、国内承認用量：200～800 µg/日) の使用成績調査に関する文献報告 (藪野孝ら、アレルギー・免疫, 14;96-108, 2007) では、最高用量の 800 µg/日に一時的に増量されても継続される症例は少なく、800µg/日で長期継続投与される重症持続例は約 2.5%と限られていたことが示されており、本剤においても 800 µg/日は重度の喘息患者又は喘息悪化時の一時的な処方等の経口ステロイドの代替として使用されると想定されることも考慮すると、本剤の予定最大用量である 800 µg/日は日本人患者において有用な用量であると考えを説明した。

機構は、国内臨床試験において本剤 800 µg/日が投与された 65 歳以上の高齢患者は高用量投与試験 (JPC-343-34 試験) に組み入れられた 11 例のみであることから、高齢者における 800 µg/日投与時の安全性についてさらに説明を求めた。

申請者は、高用量投与試験の安全性評価対象 75 例を、高齢者の 400 µg/日群 (15 例)、高齢者の 800 µg/日群 (11 例)、非高齢者の 400 µg/日群 (27 例) 及び非高齢者の 800 µg/日群 (22 例) に層別し、副作用の発現率を比較した結果、高齢者の 800 µg/日群における副作用全体の発現率 (45.5%) は、他の集団 (31.8～53.3%) と同程度であり、個々の事象では、高齢者の 800 µg/日群における「口腔カンジダ症」の発現率 (27.3%) が他の集団 (11.1～13.6%) に比べ上昇する傾向が認められたが、その他に高齢者の 800 µg/日群で明らかに発現率の高い事象は認められず、重篤な副作用の発現もなかったこと、また、高齢者が組み入れられた投与期間が 12 週間の海外臨床試験 3 試験 (I-111、I-112 及び I-113 試験) の併合データについても、高齢者と非高齢者を投与群毎 (高齢者の 200 µg/日群 (15 例)、400 µg/日群 (51 例)、800 µg/日群 (54 例) 及び 1200 µg/日群 (12 例)、非高齢者の 200 µg/日群 (352 例)、400 µg/日群 (476 例)、800 µg/日群 (484 例) 及び 1200 µg/日群 (161 例)) に層別し、副作用の発現率を比較した結果、高齢者の 800 µg/日群及び 1200 µg/日群における副作用全体の発現率 (それぞれ 22.2%及び 25.0%) は、他の集団 (19.6～30.4%) と同程度であり、個々の事象では「発声障害」の発現率が非高齢者 (2.3～7.5%) に比べ高齢者 (5.9～13.3%) で高い傾向がみられたが、高齢者の用量間では一定の傾向はみられず、その他に高齢者の 800 µg/日以上用量群で明らかに発現率の高い事象は認められず、重篤な副作用の発現もなかったことなどを説明した。以上より申請者は、高齢者の高用量投与で「口腔カンジダ症」や「発声障害」の発現が高くなる傾向が認められたが、これらは、呼吸機能の低下や吸気流量の低下により高齢者では非高齢者に比べて口腔咽頭内に残存する薬剤量が増加することなどに起因する可能性が考えられ、同様の傾向が FP 吸入剤の国内市販後調査結果 (佐野靖之ら、医薬ジャーナル, 42; 141-152, 2006) でも報告されており、本剤特有の事象ではないと考えられること、また、そのほとんどが軽度又は中等度であり、臨床的に問題となるものではないと考えられたことなどから、高齢者と非高齢者の安全性プロファイルに大きな相違はなく、本剤の高用量を投与された高齢者の安全性に特段の問題はないと考える旨を説明した。

機構は、日本人患者に本剤 800 µg/日を投与した際の曝露量が外国人患者に 1600 µg/日を投与した際と同程度と想定した場合には、日本人患者における本剤 800 µg/日投与時の安全性は、800 µg/日以下の用量群、あるいは外国人患者に 800 µg/日を投与した際よりも劣る可能性は否定できないが、申請者の回答からは他の用量と比較して臨床上大きな問題を生じるほどの安全性プロファイルの違いはないと考えられ、本剤 800 µg/日は主に重症患者に対して経口ステロイドの代替として短期的に使用されるとの前提においては、特に視床下部 - 下垂体 - 副腎系（HPA 系）抑制等に係る有害事象の発現に十分に留意しながら使用することにより、当該用量においてもリスクを上回るベネフィットを期待できるものと判断した。しかしながら、医療現場に対しては、本剤を同量投与した際の日本人患者における曝露量は外国人よりも上回ると推察される旨、日本人患者に最大用量である本剤 800 µg/日を長期投与した際の安全性データは限られている旨を適切に情報提供した上で、漫然と最大用量が継続されることがないよう、十分に注意喚起する必要があり、製造販売後調査においても、対象患者、投与期間等の使用実態も含め、800 µg/日投与時の安全性を重点的に調査する必要があると考える。

（３）安全性について

機構は、国内臨床試験において、血中コルチゾール減少の発現率に用量的な増加傾向が認められること、投与量別の血中オステオカルシンの変化量に用量依存的な減少傾向が認められることなども踏まえ、本剤による HPA 系機能、骨代謝、眼等の全身への影響について詳細に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

HPA 系機能への影響について

健康成人を対象に、プラセボ、本剤 100、200、400、800、1000 又は 1200 µg/回を投与した第 相単回投与試験（JPC-■-343-11 試験）において、投与直前及び投与 24 時間後の血中コルチゾール値、並びに投与前日及び投与 24 時間後の尿中遊離コルチゾール排泄量が測定され、血中コルチゾール値については、本剤 1000 µg/回までの各用量群では投与前後で有意な変動は認められず、本剤 1200 µg/回群では、投与直前 13.2 ± 3.7 µg/dL（平均値 ± 標準偏差、以下同様）から投与 24 時間後 11.0 ± 4.7 µg/dL へ有意な低下が認められたが（ $p=0.010$ 、対応のある t 検定、以下同様）、変動は小さかった。また、尿中遊離コルチゾール排泄量については、本剤 400 ~ 1200 µg/回群及びプラセボ群において投与前日と比較して投与 24 時間後で有意な減少が認められた（いずれも $p<0.05$ ）。

健康成人を対象に、本剤 400 µg/日、本剤 800 µg/日又はプラセボを 14 日間投与した第 相連続投与試験（JPC-■-343-12 試験）において、投与開始前日～投与開始日、投与 14 日目～投与終了後 1 日目及び投与終了後 7 日～8 日の尿中遊離コルチゾール排泄量が測定され、また、投与 15 日（投与終了翌日）目に Rapid ACTH 試験が実施された。尿中遊離コルチゾール排泄量については、プラセボ群では投与前後で有意な変動はみられず、本剤 400 µg/日群では、投与前に比べ第 14 日目～投与終了後 1 日目及び投与終了 7～8 日目で排泄量の有意な減少が認められ（ $p<0.001$ 及び $p=0.012$ 、Dunnett 法、以下同様）、本剤 800 µg/日群では、第 14 日目～投与終了後 1 日目で有意な減少が認められたが（ $p=0.027$ ）、投与終了 7～8 日目には投与前値まで回復していた。一方、Rapid-ACTH 試験では、ACTH 静注後の血中コルチゾール値は、各群とも正常に上昇し、本剤による反応抑制は認められなかった。

患者を対象とした国内臨床試験 8 試験¹³で測定された血中コルチゾール値を投与量毎に集計し（下表）、併合解析した結果、本剤 200 µg/日群では投与 4 週後（ $p=0.009$ 、被験者を変量効果、投与時期

¹³ JPC-■-343-21、JPC-■-343-13、JPC-■-343-14、JPC-■-343-33、JPC-■-343-32、JPC-■-343-35、JPC-■-343-34 及び JPC-■-343-31。

を固定効果とした混合効果モデル、以下同様) 本剤 400 µg/日群では投与 24 週後及び 52 週後($p < 0.001$ 及び $p = 0.041$) で投与前と比べ有意な低下が認められたが、本剤 800 µg/日群では投与 4 ~ 24 週後のいずれの時点でも有意な低下は認められず、本剤の投与量あるいは投与期間に依存した血中コルチゾール値の一定の低下傾向はみられなかった。一方、「血中コルチゾール減少」について、臨床的に意味のある変動(有害事象)と判断された事象は、本剤 200 µg/日群、400 µg/日群及び 800 µg/日群でそれぞれ 3.1%、9.3%及び 12.3%に認められ、用量依存性がみられたが、800 µg/日群では重症患者が多く、投与前値が他群に比べ低かったことから、本試験以前のステロイド使用により既に HPA 機能が悪化していた患者が組み入れられたことが影響を及ぼした可能性があり、また、有害事象の発現率を全身性ステロイド薬(経口、注射又は坐剤)の併用の有無により層別した場合には、非併用群 5.5%(28/509 例)、併用群 16.9%(23/136 例)と、併用群で 3 倍以上の発現率となったことから、全身性ステロイド薬の併用が「血中コルチゾール減少」の発現に寄与したものと考えられた。

表 国内臨床試験の各投与量における血中コルチゾール値 (µg/dL)

投与群	投与前	4 週	8 週	12 週	24 週	36 週	52 週
本剤 200 µg/日	11.29±4.58 (190)	9.16±3.47 (39)	11.14±4.84 (147)	-	-	-	-
本剤 400 µg/日 ¹	10.35±4.98 (336)	10.45±4.78 (296)	10.05±4.91 (31)	10.85±4.95 (230)	9.32±4.34 (216)	11.00±4.95 (169)	9.81±4.99 (199)
本剤 800 µg/日 ¹	8.84±3.71 (96)	7.97±4.03 (94)	-	8.17±5.20 (29)	8.75±6.44 (33)	-	-
FP-DPI 200 µg/日	11.78±4.18 (102)	-	10.88±3.90 (101)	-	-	-	-
BDP-CFC400 µg/日	13.19±20.75 (45)	10.51±3.73 (43)	-	-	-	-	-

平均値 ± 標準偏差 (例数)

¹ 投与開始時の投与量で集計。実際の 1 日平均投与量は本剤 400µg/日群で 349µg/日、800µg/日群で 774µg/日となる。

また、患者を対象とした国内臨床試験のうち Rapid ACTH 試験が実施された 4 試験¹⁴のデータを併合した結果は下表のとおりであり、本剤 400 µg/日群、本剤 800 µg/日群ともに、いずれの測定時期においても ACTH (コートロシン) 静注後の血中コルチゾール平均値の変動は正常反応内であった。

表 国内臨床試験の各投与量における ACTH 静注前後の血中コルチゾール値

投与群	測定時期	症例数	血中コルチゾール値 (µg/dL)		
			投与前	0.5 時間後	1 時間後
本剤 400µg/日	観察期間	114	9.82 ± 0.50	23.52 ± 0.57	26.90 ± 0.74
	投与 24 週時	95	9.31 ± 0.46	23.80 ± 0.66	27.06 ± 0.75
	投与 52 週時(中止時)	79	10.25 ± 0.58	24.84 ± 0.74	28.82 ± 0.88
本剤 800µg/日	観察期間	17	9.54 ± 1.28	22.10 ± 2.07	23.85 ± 2.20
	投与 24 週時	18	9.07 ± 1.85	19.02 ± 2.05	22.26 ± 2.03

平均値 ± 標準誤差

以上より、健康成人及び患者を対象とした国内臨床試験では、一部の評価時期又は投与量で血中コルチゾール値及び尿中遊離コルチゾール排泄量の有意な減少がみられたが、平均変化量と本剤の投与量又は投与期間との間に明らかな関連はみられなかったこと、また、Rapid-ACTH 試験では正常な反応性が示されたことから、本剤 800 µg/日までの用量において、本剤の HPA 系機能に及ぼす影響は小さいと考えられる。

¹⁴ JPC-343-13、JPC-343-31、JPC-343-14 及び JPC-343-34。

骨形成・代謝への影響について

患者を対象とした国内臨床試験 8 試験¹⁵で測定された血中オステオカルシン値を投与量毎に集計し併合解析した結果、下表のとおり、各測定時期における投与前値からの平均変化量は本剤 200 µg/日群では-0.005 ~ -0.19 ng/mL であったのに対し、本剤 400 µg/日群及び 800 µg/日群ではそれぞれ-0.26 ~ -0.78 ng/mL 及び-0.55 ~ -0.94 ng/mL とやや大きくなる傾向がみられた。「血中オステオカルシン減少」の有害事象発現率については、本剤 200 µg/日群、400 µg/日群及び 800 µg/日群でそれぞれ 4.6%、9.9% 及び 4.7%であり、用量依存的な発現率の上昇は認められなかった。

表 国内臨床試験の各投与量における血中オステオカルシンの投与前後の比較

投与群	比較	Difference ^a	SE	p 値	95%信頼区間	
					下限値	上限値
本剤 200 µg/日	投与前 vs 投与 4 週	-0.005	0.29	0.987	-0.58	0.57
	投与前 vs 投与 8 週	-0.19	0.15	0.216	-0.50	0.11
本剤 400 µg/日	投与前 vs 投与 4 週	-0.51	0.10	<0.001	-0.71	-0.31
	投与前 vs 投与 8 週	-0.26	0.31	0.401	-0.87	0.35
	投与前 vs 投与 12 週	-0.78	0.11	<0.001	-1.01	-0.56
	投与前 vs 投与 24 週	-0.68	0.12	<0.001	-0.91	-0.46
	投与前 vs 投与 36 週	-0.68	0.13	<0.001	-0.92	-0.43
	投与前 vs 投与 52 週	-0.57	0.12	<0.001	-0.80	-0.34
本剤 800 µg/日	投与前 vs 投与 4 週	-0.68	0.18	<0.001	-1.02	-0.32
	投与前 vs 投与 12 週	-0.55	0.28	0.056	-1.11	0.01
	投与前 vs 投与 24 週	-0.94	0.27	<0.001	-1.48	-0.41

被験者を変量効果，投与時期を固定効果とする混合効果モデル

a: Difference：投与後-投与前

患者を対象に本剤 400 µg/日又は本剤 800 µg/日を 24 週間投与した高用量投与試験（JPC-■■■-343-34 試験）及び本剤 400 µg/日を 52 週間投与した長期投与試験（JPC-■■■-343-31 試験）の一部の実施医療機関で骨塩量が測定され、いずれの試験においても、投与前値と比べ骨塩量の有意な変動は認められなかった。

また、海外では本剤 400 µg/日又は本剤 800 µg/日をそれぞれ 2 年間投与した 2 つの長期投与試験（C■■■-210 及び C■■■-302 試験）において骨密度が測定され、いずれの試験においても骨密度の平均減少率は 2%未満であった。

以上より、本剤投与による血中オステオカルシン値の低下が認められたものの、骨塩量への影響はほとんど認められなかったことから、本剤 800 µg/日までの用量において、臨床的に問題となる骨形成・代謝への影響はないと考えられる。

眼への影響について

国内臨床試験では、本剤 400 µg/日又は本剤 800 µg/日を 24 週間投与した高用量投与試験（JPC-■■■-343-34 試験）及び本剤 400 µg/日を 52 週間投与した長期投与試験（JPC-■■■-343-31 試験）において、白内障検査（細隙灯顕微鏡検査）及び緑内障検査（眼圧検査）が実施された。高用量投与試験（JPC-■■■-343-34）における白内障の有害事象は 4.0%（3/75 例）に認められたが、いずれも投与前より白内障を合併しており本剤との因果関係は否定され、緑内障検査では、両用量群ともに、投与前後の眼圧値に有意な変化は認められなかった。長期投与試験（JPC-■■■-343-31）における白内障の有害事象は 6.4%（13/203 例）に認められ、そのうち 8 例については本剤との因果関係が否定されな

¹⁵ JPC-■■■-343-21、JPC-■■■-343-13、JPC-■■■-343-14、JPC-■■■-343-33、JPC-■■■-343-32、JPC-■■■-343-35、JPC-■■■-343-34 及び JPC-■■■-343-31。

ったが、6例は本剤投与前から白内障を合併しており、残る2例も担当医師より「白内障を合併していた可能性は否定できない」、「加齢による白内障の可能性が極めて高い」とコメントされている。緑内障検査では、本剤 400 µg/日及び 800 µg/日群における投与前後の眼圧値に有意な変化はみられず、また、長期投与試験（JPC-343-31）において緑内障の有害事象が 0.5%（1/203 例）にみられたが、本剤との因果関係は否定された。

以上より、本剤 800 µg/日までの用量において、本剤投与と白内障及び緑内障との明らかな関連性は認められないと考える。

機構は、海外市販後における HPA 系機能、骨形成・代謝、眼等に関連する全身性有害事象の発現状況についてさらに説明を求めた。

申請者は、米国シエリング・ブラウ社の安全性情報データベースに 2002 年 10 月 1 日から 2009 年 1 月 25 日までに集積された本剤の全有害事象 1818 件のうち（この間の推定曝露患者数は 687135 累積患者治療年） HPA 系抑制に関連した有害事象として、クッシング症候群、副腎機能不全、副腎障害及びクッシング様各 1 例 1 件認められたが、このうち 3 例は、それぞれ吸入器の誤使用、経口副腎皮質ステロイドの併用療法及びモンテルカストナトリウム併用療法の投薬過誤を含む他の原因が疑われ、残る 1 例は過敏性反応のコーディング間違いであり、HPA 系抑制と本剤との関連性を特定する情報は得られなかったこと、骨形成・代謝に関連する有害事象として、骨粗鬆症 2 例 2 件が認められたが、当該症例はそれぞれ骨粗鬆症及び過敏性大腸炎症候群、セリアック病の既往を有しており、事象と本剤とを関連付ける明確な証拠は認められなかったこと、眼の障害に関連する有害事象は 21 例 26 件（失明、片側失明、網脈絡膜症、眼圧上昇及び黄斑変性各 1 件、緑内障、視力障害及び眼圧検査異常各 2 件、白内障 7 件、霧視 8 件）認められたが、21 例中 10 例は併用療法、既往歴等の本剤以外の原因が考えられ、4 例は報告医師により本剤との因果関係が否定され、5 例は情報不足、1 例はコーディング間違いであり、本剤との関連性が示唆されたものは本剤の投与中止後に改善した霧視の 1 例のみであったことなどを説明し、現時点では、本剤による全身性有害事象の発現リスクは低いと考える旨を説明した。

機構は、申請者の回答を概ね了承し、現時点では、本剤の全身性有害事象の発現リスクについて特段の懸念は示唆されていないものと考えるが、前述のとおり、日本人患者では本剤投与後の全身曝露量が高く、有害事象の発現リスクが高い可能性も否定できないことを念頭に置き、本剤の投与に際しては、最大投与量である 800 µg/日のみならず、長期的な投与が予想される 400 µg/日投与等についても、全身性の有害事象等の発現に十分に留意し、患者の状態を注意深く観察することが重要であり、製造販売後調査においても、全身性作用を中心とする本剤の安全性について引き続き慎重に検討する必要があると考える。

・機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、一部の試験（5.3.5.1.3）においてモニタリングが適切に実施されていない事例が散見されたが、大きな問題は認められなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないもの

と判断した。

2 . GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.3.1.1、5.3.3.1.1.1、5.3.3.1.2、5.3.3.1.2.1、5.3.3.2.1、5.3.3.2.1.1、5.3.5.1.1、5.3.5.1.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.1.2.1、5.3.5.1.3、5.3.5.1.3.1、5.3.5.2.1、5.3.5.2.1.1、5.3.5.2.2、5.3.5.2.2.1、5.3.5.2.3、5.3.5.2.3.1) に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において、5.3.5.1.1 試験の原資料 (治験期間中の診療録及び同意書) が保存されておらず試験成績の信頼性が確認できない症例 2 例について GCP 不適合と判断した。

また、当該治験実施医療機関及び他の治験実施医療機関において、治験審査委員会の運営の不備 (手順書の不遵守)、治験実施計画書からの逸脱 (選択基準を満たさない症例の組み入れ、併用禁止薬の使用等) が認められた。治験依頼者においては、重篤で予測できない副作用等の情報が、治験責任医師及び治験実施医療機関の長に速やかに通知されていない事例、手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言いがたい事例が認められたが、大きな問題はないと判断した。

以上の結果から GCP 不適合と判断した症例について承認申請資料から除外するなどをした上で、承認申請資料に基づき審査することに支障はないものと機構は判断した。

・総合評価

提出された資料から、本剤の気管支喘息に対する有効性は示されているものと判断する。本剤の安全性については、国内臨床試験において予定最大用量である本剤 800 μg /日の長期投与時のデータは限られており、日本人患者における本剤投与後の全身曝露量は外国人患者よりも高い可能性もあることから、高用量の長期使用時の全身性の影響等については製造販売後調査の中で十分に検討する必要があると考える。また、全身及び口腔内等の局所の安全性、高齢者及び肝機能障害患者等の特殊集団における安全性及び CYP3A4 阻害作用を有する薬剤併用時における安全性等についても製造販売後調査の中で検討すべきと考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと判断する。

審査報告(2)

平成 21 年 4 月 16 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構(機構)で以下の点について追加検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1. 最大用量 800 µg/日に係る注意喚起について

機構は、専門協議における検討を踏まえ、本剤を同量投与した際の日本人患者における曝露量は外国人よりも上回ると推察されること、日本人患者に最大用量である本剤 800 µg/日を長期投与した際の安全性データは限られていることから、最大用量の投与は慎重に行う旨を添付文書に記載し、注意喚起を行うよう申請者に対応を求めたところ、申請者は「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項にその旨記載すると回答した。

2. 製造販売後調査等の実施について

機構は、本剤の高用量を長期投与した際の全身性の影響、高齢者及び肝機能障害患者における安全性、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤併用時の安全性等について検討が可能な製造販売後調査を計画するよう申請者に求めた。

申請者は、副腎皮質機能、骨代謝、眼への影響等を調査項目とし、観察期間を 1 年とする長期特定使用成績調査等を実施し、本剤 800 µg/日の長期投与時の安全性、高齢者、肝機能障害患者等での安全性を検討すること、また併用薬が本剤の有効性・安全性に及ぼす影響等を検討することを説明した。

機構は、これらの調査を速やかに実施し、新たに得られた情報等については、速やかに臨床現場に提供すべきと考える。

以上の審査を踏まえ、機構は、用法・用量を下記のように整備し、本剤の製造販売を承認して差し支えないと判断する。製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、本剤の再審査期間は 6 年とすることが適当と判断する。また、本剤は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。

[用法・用量] 通常、成人にはモメタゾンフランカルボン酸エステルとして 1 回 100 µg を 1 日 2 回吸入投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日の最大投与量は 800 µg を限度とする。