

衛 研 発 第 2911 号

平成 13 年 6 月 26 日

厚生労働省医薬局長 殿

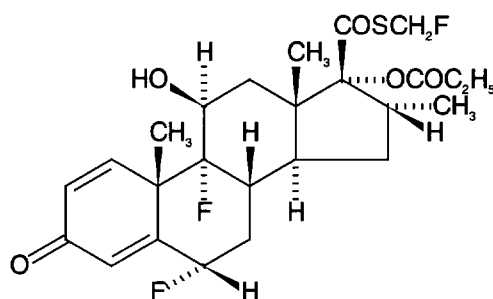
国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果
を下記のとおり報告する。

記

〔販売名〕	フルタイド 50 ディスカス、同 100 ディスカス、同 200 ディスカス、 フルタイド 50 ロタディスク、同 100 ロタディスク
〔一般名〕	プロピオン酸フルチカゾン
〔申請者名〕	グラクソ・ウエルカム株式会社 (現 グラクソ・スミスクライン株式会社)
〔申請年月日〕	平成 11 年 11 月 8 日
〔剤型・含量〕	ディスカス:1 ブリスター中にプロピオン酸フルチカゾンを 50 μ g、 100 μ g 又は 200 μ g 含有する。60 ブリスター/1 ストリップ。 ロタディスク:1 ブリスター中にプロピオン酸フルチカゾンを 50 μ g 又は 100 μ g 含有する。4 ブリスター/1 ディスク。
〔申請区分〕	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品 (ただし、フルタイド 200 ディスカ スについては医療用医薬品 (7) 剤型追加)
〔化学構造〕	



分子式: $C_{25}H_{31}F_3O_5S$

分子量: 500.58

化学名:

(日本名) (+)-6 α , 9-ジフルオロ-11 β -ヒドロキシ-16 α -メチル-3-オキソ-17-プロピオニ
ルオキシアンドロスタ-1,4-ジエン-17 β -チオカルボン酸 S-フルオロメチル
エステル

(英名) (+)-S-fluoromethyl 6 α , 9-difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17-
propionyloxyandrosta-1,4-diene-17 β -carbothioate

〔審査担当部〕 審査第二部

審査結果

平成 13 年 6 月 26 日

[販売名] フルタイド 50 ディスカス、同 100 ディスカス、同 200 ディスカス、フルタイド 50 ロタディスク、同 100 ロタディスク

[一般名] プロピオン酸フルチカゾン

[申請者名] グラクソ・ウエルカム株式会社
(現 グラクソ・スミスクライン株式会社)

[申請年月日] 平成 11 年 11 月 8 日

[審査結果]

提出された資料から、本薬のディスカス及びロタディスクの小児気管支喘息に対する有効性、安全性が示されたと判断する。また、ロタディスクとディスカスは、粒度分布等の検討結果、参考資料として提出された海外での臨床試験成績等からみて、生物学的に同等であると判断した。

本薬の小児における有効性は、ディスカスを用いて本邦で実施された第Ⅲ相試験や長期投与試験において示されていると判断する。安全性については、実施された試験で特に類薬に比して重大と考えられる副作用等は発現していないが、長期使用時の安全性（特に発育への影響）については市販後に適切な情報収集を行う必要がある。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。本件については、医薬品第一部会において審議されることが妥当と判断した。ただし、小児への適用がないフルタイド 200 ディスカスについては第一部会に報告することとする。

[効能・効果] 気管支喘息

[用法・用量] 成人は、プロピオン酸フルチカゾンとして通常 1 回 100 μ g を 1 日 2 回吸入投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日の最大投与量は 800 μ g を限度とする。

小児は、プロピオン酸フルチカゾンとして通常 1 回 50 μ g を 1 日 2 回吸入投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日の最大投与量は 200 μ g を限度とする。

(下線部今回追加。ただしフルタイド 200 ディスカスは小児適用なし。)

審査報告 (1)

平成 13 年 3 月 15 日作成

1. 品目の概要

[販売名]	フルタイド 50 ディスカス、同 100 ディスカス、同 200 ディスカス、フルタイド 50 ロタディスク、同 100 ロタディスク
[一般名]	プロピオン酸フルチカゾン
[申請者名]	グラクソ・ウエルカム株式会社 (現 グラクソ・スミスクライン株式会社)
[申請年月日]	平成 11 年 11 月 8 日
[剤型・含量]	ディスクス：1 ブリスター中にプロピオン酸フルチカゾンを 50 μ g、100 μ g 又は 200 μ g 含有する。60 ブリスター/1 ストリップ。 ロタディスク：1 ブリスター中にプロピオン酸フルチカゾンを 50 μ g 又は 100 μ g 含有する。4 ブリスター/1 ディスク。
[申請時効能・効果]	気管支喘息
[申請時用法・用量]	成人は、プロピオン酸フルチカゾンとして通常 1 回 100 μ g を 1 日 2 回吸入投与する。 <u>小児は、プロピオン酸フルチカゾンとして通常 1 回 50 μg を 1 日 2 回吸入投与する。</u> なお、症状により適宜増減するが、1 日の最大投与量は成人では 800 μ g、小児では 200 μ g を限度とする。

(下線部今回追加。ただしフルタイド 200 ディスカスは小児適用なし。)

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

イ. 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

プロピオン酸フルチカゾン (FP) は、英国グラクソ・ウエルカム社で開発された合成副腎皮質ステロイド薬である。本邦では、FP の 4 ブリスター (豆状の包装単位) が乗ったディスクを専用の吸入器 (ディスクヘラー) に装着して吸入を行う FP ロタディスクが、成人の気管支喘息を効能・効果として、1998 年 9 月に輸入承認されていた。

今回同社は、FP の小児気管支喘息への有効性、安全性が確認できたとして、FP ロタディスクの承認事項の一部変更 (小児適用の追加) を申請した。また、FP ロタディスクにおけるディスク詰替えの手間を省いた、簡便な連用式吸入用散剤として新たに開発された FP ディスカスについても、FP ロタディスクと同じ効能・効果、用法・用量で輸入承認申請された。ただし、FP ロタディスク、FP ディスカスともに、200 μ g 製剤については成人の適用のみで、小児適用の申請は行われていない。

海外では、FP ロタディスクは 55 ヶ国で、FP ディスカスは 45 ヶ国で承認・市販されている(1999 年 8 月現在)。なお、海外では 200 μ g 製剤はなく 250 μ g 製剤が市販されている。

今回の申請は、小児への適用拡大に伴う用量変更を主とするものであり、二項（毒性）、ホ項（薬理）に関する新たな資料は提出されていない。また、FP ロタディスクについては、剤形の変更を伴わないことから、ロ項（規格等）、ハ項（安定性）に関する新たな資料も提出されていない。

本邦において小児気管支喘息を適応として承認されている同効品としては、プロピオン酸ベクロメタゾン（BDP）がある。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

（提出された資料は FP ディスカスに関するものであり、FP ロタディスクに関しては新たな資料は提出されていない。）

FP ディスカスの原薬（プロピオン酸フルチカゾン）は、既承認の FP ロタディスクの原薬と同一であり、原薬の構造決定等の資料は省略されている。

本剤が吸入用散剤であることから、製剤の規格の項目として微粒子量が設定されている。本申請で用いているカスケードインパクション試験法は呼吸器モデルであると説明され、一般にヒトの呼吸器に入る粒子径と考えられている μ m のうち、肺内に到達して効果を示すとされている μ m を考慮し、装置の捕集板のうちほぼそれに適合する粒子径が捕集できる板に残った原薬の量を微粒子量として規格に設定した旨が説明された。

審査センターでは、既承認の FP ロタディスクは微粒子量の規格にツインインピンジャー試験法を採用しており、FP ディスカスと異なっている点について、今回変更した理由、規格としての妥当性及び同等性、FP ロタディスクの試験法を変更する必要があるか等について照会した。

申請者から、①両試験の目的は同一であり、原理も基本的には同じであること、②今回設定された規格値は、FP のロタディスク（ツインインピンジャー法、 μ m を捕集、表示量に対して %）とディスクス（カスケードインパクション法、 μ m を捕集、表示量に対して %）で類似しており、実質上の差異はないと考えられたこと、③規格値は実測値等に基づいて適切に設定されていること、④両製剤の粒度分布を同一の方法（カスケードインパクション法）で確認したところ、ほぼ同様であったこと、⑤両試験法とも英国及び欧州の薬局方に収載されていること、⑥米国薬局方では、ツインインピンジャー法が削除され、カスケードインパクション法のみが記載されており、カスケードインパクション法を用いる傾向にあること等が回答された。

また、FP ロタディスクの確認試験にあった μ m が削除され μ m のみとなっていることについてその妥当性を聞いたところ、定量法で HPLC 法を採用しており、確認試験以外

でも有効成分を特異的に確認しようとの回答があった。

その後、申請者より、FP ディスカスの微粒子量の規格について、輸入先（フランス）より規格（％）にあわないロットが認められたため、規格値を変更し、試験の測定方法を日本法とフランス法の併記としたい旨の申し出があった。

審査センターは、測定方法の併記は好ましくないため、方法を1つにすることを求めたところ、フランス法の妥当性の説明があり、そのみを採用する旨の回答があった。また、規格値については、輸入先の仏国グラクソ・ウエルカム社の試験成績（50、100、250 μ g 製剤）を参考にして、微粒子量の規格を％とし、する旨が回答された。

審査センターは、提出された回答内容は概ね了承できると考えるが、最終的に設定された規格の妥当性について専門協議において確認すべきであると判断した。

ハ．安定性に関する資料

安定性については、FP ディスカスの加速試験、苛酷試験、長期保存試験を行っている。

加速試験では、包装状態においていずれの測定項目とも変化はなかった。苛酷試験においては、無包装で 40 °C、75 % RH の条件で 6 ヶ月間保存したところ、経時的に微粒子量が低下したが、その他は変化しなかった。長期保存試験は 30 °C、50 % RH の条件で 24 ヶ月、包装状態においていずれの測定項目とも変化はなかった。

申請者は、審査センターの照会に対する回答の中で、長期保存試験は 24 ヶ月であるが、本剤は既承認品目の剤型追加で加速試験 6 ヶ月の結果が良好であったことより 3 年以上の安定性が担保できるとしており、審査センターは回答を了承した。

ヘ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

今回の申請は、FP ロタディスクの小児への適応拡大及び FP ディスカスの追加承認であり、吸収、分布、代謝、排泄に関して、カスケードインパクション試験による比較試験が添付資料として提出され、また、海外で実施された臨床試験が参考資料として提出されている。

(1) 生物学的同等性試験

FP のロタディスクとディスクスの各含量について、カスケードインパクション試験により同等性を確認した。また、本試験系により生物学的同等性を保証可能とした根拠として、FP のロタディスクとディスクスの製剤の類似性、FP の吸収特性に関する考察、海外で小児気管支喘息患者（患児）や成人気管支喘息患者を対象に実施された両製剤の臨床的同等性試験成績が提出された。

本邦において、FP のロタディスク及びディスクスについて、

50、100 及び 200 μ g の 3 製剤、各 ロットを用い、合計 ブ

リスター（50 μ g 製剤）あるいは ブリスター（100、200 μ g 製剤）の内容物をカスケードインパクション試験の装置内に吸引し、

FP の微粒子量及び粒度分布の解析を行った。各含量製剤の微粒子量の平均は両製剤間で有意な差は認められず、f2 関数による解析から両製剤の粒度分布は類似していると判断され、FP のロタディスクとディスクスの各吸入器から放出される粒子径は、50、100 及び 200 μ g 各製剤について同等であるとされた。

海外において、50 μ g 製剤は 4～11 歳の患児、100 μ g 製剤は 4 歳以上の患児と成人気管支喘息患者、250 μ g 製剤は 18 歳以上の成人気管支喘息患者を対象に、3 つの独立した二重盲検群間比較試験を実施し、FP のロタディスクとディスクスを用い、それぞれ 1 回 1 ブリスター、1 日 2 回、4 週間連続投与して、1～4 週の朝のピークフロー（PEF）値により同等性を検討した。50、100、250 μ g 製剤を用いた各試験において、両製剤間の差の 90 %信頼区間は、予め定めた許容域内（-15 L/min、15 L/min）に含まれ、同等性が示されたとされた（なお、今回の申請は 250 μ g 製剤ではなく 200 μ g 製剤である）。

これらの資料により、FP の両製剤は生物学的に同等であると判断された。

審査センターでは、主として以下の点について検討を行った。

審査センターは、FP のロタディスクとディスクスの同等性はどのような資料で保証されるのかという点に関して、提出された試験成績相互の関係について説明することを求めた。

申請者は以下のように説明した。

- ① 吸入剤中に含まれる薬物粒子の肺内到達量及び到達部位は、粒子の大小に依存すると考えられ、空気動力学的な方法で測定される粒子径は、吸入剤の品質を評価する上で最も重要な因子のひとつである。
- ② カスケードインパクション試験は、英国、欧州及び米国の薬局方に収載されている試験方法であり、本試験により微粒子量と粒度分布が同等と評価された場合には、両剤の薬物粒子の肺内到達量及び到達部位は同等であると推定される。ただし、カスケードインパクション試験では、薬物粒子が気道に付着した後、粘液層で溶解して組織に吸収されるまでの過程が同等であることの保証はできず、一般的には、吸入剤における生物学的同等性の代替試験とはならないと考えられる。
- ③ 今回の申請においては、両吸入散剤の成分はともに同一の方法で製造された FP 粒子とであり、両製剤の溶解や吸収に影響を及ぼす可能性はないと考えられることから、このような両製剤間の類似性、吸収過程に及ぼす因子等についての考察を資料概要に記載した。
- ④ カスケードインパクション試験では保証できない患者の使用方法等の影響を検討し、カスケードインパクション試験と臨床試験の関連性を評価するため、海外で実施された臨床的同等性試験を参考資料 として加えた。

以上のような考察及び資料を参考とすることで、カスケードインパクション試験を生物学的同等性の代替試験とした場合においても問題ないと結論したと申請者は述べた。

審査センターは、カスケードインパクション試験と FP ロタディスクの試験方法として設定されているツインインピンジャー試験による微粒子量について、また、これら微粒子量と臨床成績との関連性について、データを示して説明することを求めた。

申請者は、参考資料として提出した欧州における 3 つの臨床的同等性試験の他に、FP の一日投与量を $1,000\mu\text{g}$ として実施した 2 つの試験（欧州及び米国における試験）を示し、これら 5 つの臨床試験において使用された FP のロタディスクとディスクスの微粒子量と臨床成績の関係について検討し、①ツインインピンジャー試験によるディスクスとロタディスクの微粒子量は同様であったこと、②カスケードインパクション試験とツインインピンジャー試験の両試験が実施されたディスクスでは、測定法による微粒子量の相違は認められなかったこと、③微粒子量と臨床試験成績は関連性があることを述べ、これら検討結果を資料概要に反映すると回答した。

審査センターは、臨床的同等性試験における許容域設定の妥当性について説明を求めた。

申請者は、臨床的同等性試験における許容幅は、過去に実施された吸入ステロイド薬の試験においてプラセボ投与群と吸入ステロイド薬投与群との PEF 値の差に基づいて臨床的観点から設定したと述べた。また、現在公表されている比較試験について PEF の変化量を検討した結果、上記許容幅（ 15 L/min ）はプラセボと吸入ステロイド薬との PEF 変化量の差に比して小さいものであることを述べた（詳細はト項参照）。

審査センターは以上の回答について了承した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

<提出された臨床試験成績の概略>

(1) 第Ⅲ相試験

5 歳～15 歳の患児 120 例を対象に、FP ディスクス（ $100\mu\text{g/日}$ 、 $200\mu\text{g/日}$ ）の至適用量及び臨床的有用性を検討するために、電話登録法による無作為化オープン群間比較試験が行われた。用法・用量は 1 回 $50\mu\text{g}$ 又は $100\mu\text{g}$ を 1 日 2 回投与とし、対照観察期間は 1～2 週間、投与期間は 4 週間とした。最終全般改善度解析対象は 98 例（ $100\mu\text{g/日}$ 群 44 例、 $200\mu\text{g/日}$ 群 54 例）であった。

有効性について、最終全般改善度における改善率（「中等度改善」以上）は、 $100\mu\text{g/日}$ 群及び $200\mu\text{g/日}$ 群でそれぞれ 63.6 %（28/44）、74.1 %（40/54）であり、両群間に有意な差は認

められなかった。起床時及び夜の PEF の推移（変化量）に関して、投与一週後より両群ともに投与前に比し有意な PEF 値の増加が認められた（Dunnett 型多重比較、有意水準両側 5 %）。なお、投与 4 週時点での PEF の変化量の平均値±標準誤差は、起床時において 100 μ g/日群 29.3±8.4 L/min（n=34）、200 μ g/日群 53.5±7.5 L/min（n=41）、一方、夜では 100 μ g/日群 25.3±7.3 L/min（n=33）、200 μ g/日群 38.4 L/min±6.8（n=40）であった。スパイロメーターによる肺機能検査（FVC、FEV_{1.0}、FEV_{1.0}%、及び V_{peak}）の検討では全項目において投与群間に有意な差は認められなかったが、投与前値との群内比較では 200 μ g/日群の全項目において投与前と比し投与 4 週目に有意な改善が認められた。重症度別最終全般改善度では、症状の軽い患児では、両群間の改善率は同程度であったが、症状の重い患児では 100 μ g/日群と比較し 200 μ g/日群において高い改善率が認められた。

安全性については、110 例が解析対象とされ、いずれの群においても因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。主な有害事象として、かぜ症候群、発熱がそれぞれ 4 件、頭痛、咳、くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、嘔吐がそれぞれ 2 件であった。臨床検査値の異常変動として重篤なものは認められず、関連性を否定できない主なものとして、血中コルチゾール値の低下（100 μ g/日群 4 件、200 μ g/日群で 2 件）、血清 11-OH-corticosteroids（11-OHCS）値の低下（100 μ g/日群 2 件）が認められている。

以上の成績から、FP ディスカス 100 又は 200 μ g/日で 5 歳から 15 歳の患児に対する有効性が確認されたとした。また、通常用量としては、FP がステロイド薬であるという潜在的なリスクを考慮して、喘息症状のコントロールが可能であった 100 μ g/日が適切であるとし、100 μ g/日投与で効果不十分な場合 200 μ g/日に増量することが適切とされた。

（2）長期投与試験

第Ⅲ相試験 を終了し、投与継続が必要で可能と判断された患児 97 例を対象に、引き続き FP ディスカス 100～200 μ g/日の用量による長期投与試験（オープン試験）が実施され、長期投与時の有効性、安全性が検討された。投与期間は 24 週間とされ、安全性に問題が認められなかった症例については、最長 38 週間まで投与が継続された。用量は、担当医師の判断により 100 μ g/日又は 200 μ g/日が選択された。投与量を変更した症例は 100～200 μ g/日として集計された。対象の内訳は 100 μ g/日群 33 例、200 μ g/日群 41 例、100～200 μ g/日群 23 例、うち有効性及び安全性の解析対象例数はそれぞれ 30 例、38 例、22 例であった。

有効性について、最終全般改善度の改善率（「中等度改善」以上）が 100 μ g/日群、200 μ g/日群、100～200 μ g/日群でそれぞれ 86.7 % (26/30)、89.5 % (34/38)、72.7 % (16/22)であった。また、起床時の PEF（変化量）について、各投与群とも投与前に比し投与後 1～2 週目から PEF 値が上昇し、投与後 3～4 週でほぼピークに達し、24 週まで維持された。

安全性について、因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。有害事象の発現は 100 μ g/日群、200 μ g/日群、100～200 μ g/日群でそれぞれ 37 % (11/30)、55 %

(21/38)、55 % (12/22)であった。本剤との関連性を否定できない有害事象として、嘔声、右鎖骨骨折、結膜炎増悪、体重増加、胸部圧迫感、胸部不快感、口腔内カンジダ症、嘔気、落屑、両側手掌発赤、帯状疱疹が認められたがいずれも重篤なものではなく、副作用のため本剤投与を中止した症例はなかった。臨床検査値の異常変動に重篤なものは認められなかった。因果関係が否定できない主な異常変動として、血中コルチゾール値の低下（10件）、血清 11-OHCS 値の低下（5件）、尿タンパク陽性（4件）がみられた。副腎機能への影響について、血中コルチゾール値及び血清 11-OHCS 値の低下を認めた症例があるものの、臨床問題となった症例はなかったとされた。

以上の結果より、FP ディスカスが小児気管支喘息において 100 μ g/日群、200 μ g/日群のいずれの用量においても喘息症状を改善し、長期間のコントロールが可能であるとされた。

（参考）海外臨床試験（ 、 : Price, J.F. et al., *Pediatr. Pulmonol.*, 1997; 24: 178-186、 : Allen, D.A. et al., *J. Pediatr.*, 1998; 132: 472-477）

海外における第Ⅱ相試験（ ）では、6～16 歳の中等度以上の患児 196 例を対象として、FP ロタディスク 1 回 50 μ g 又は 100 μ g 1 日 2 回を 12 週間連続投与し、その有効性、安全性、至適用量が検討された。その結果、1 回 50 μ g～100 μ g 1 日 2 回投与により安定した喘息管理が可能であることが示されたとしている。

また、海外における小児臨床試験成績（ ）では、BDP を対照とした FP のエアゾール剤の有効性、クロモグリク酸ナトリウム及びプラセボを対照とした FP ロタディスクの有用性、長期投与時の安全性が示されたとしている。

<審査センターにおける審査の概略>

(1) 有効性に関する評価

1) 用量設定について

審査センターは、FP の用量設定の根拠として、BDP の承認用量との比較結果、小児用量との比較結果を示しているが、加えて海外の臨床試験成績、国内臨床試験成績を踏まえた考察を示すよう申請者に求めた。申請者は次のとおり回答した。

- ① 本邦第Ⅲ相試験、長期投与試験の結果から、最終全般改善度及び PEF（朝）の推移等の有効性の指標において、FP ディスカスは、用量 100～200 μ g/日でその効果を示し、かつ長期にわたるコントロールを可能とした。また、長期投与において安全性に問題は認められなかった。
- ② 海外で実施された臨床試験では、PEF（朝）の推移等の指標から、FP ロタディスクは 100～200 μ g/日の投与で患児の臨床症状を改善させ、かつ長期にわたり喘息症状をコントロール可能であることが確認された。また、100～200 μ g/日の用量では成長

抑制を示唆する所見は認められず、200 μ g/日以下の用量であれば患児に対し安全に投与することが可能であるとされた。

- ③ 以上の結果より、FP のディスクス及びロタディスクの小児への通常用量は、海外と同様に1回50 μ g、1日2回投与（100 μ g/日）とし、効果不十分の場合には1回100 μ g 1日2回投与（200 μ g/日）に増量することが適当である。

審査センターは回答を了承した。

2) スパイロメーターの評価について

審査センターは、国内第Ⅲ相試験における副次評価項目とされるスパイロメーターに係る評価項目について申請者に考察を求めた。また、かかる考察は有効性評価において重要であり、資料概要に明示するよう指摘した。

申請者は、スパイロメーターに関する解析より、投与前値との群内比較では、200 μ g/日群は投与2週目のFEV_{1.0}%を除いて投与前に比し、全ての評価項目で有意な差がみられたのに対し、100 μ g/日群では全ての評価項目で有意な差がみられなかったとした。

申請者は、これらの情報を資料概要中に記載すると回答した。

3) 臨床試験における患児の年齢について

生理学的機能や呼吸器系の発達との関連で、本剤を適切に使用できる最低年齢に関して、従来のステロイド吸入法との比較等から説明するよう求めたところ、申請者から次の回答がなされた。

- ① 類薬であるBDPの吸入ステロイド薬は、本邦では、患児（5歳以上）に対して、通常1回50 μ g、1日4回の用法・用量（最大用量400 μ g/日）で承認されている。
- ② FPについては、本邦での治験開始時には海外において患児（4歳以上）に対する有効性及び安全性が確認されていたこと（50～100 μ g/日、1日2回）から、最低年齢を5歳として本邦での試験を実施した。その結果、5歳の症例は8例が集積され、安全性に問題は認められず、また、有効性が評価可能な6例中2例において中等度改善以上の効果が得られた。
- ③ FP ディスクスは、患者の自発吸気により薬剤が霧状に分散され吸入されるものであることから、ある程度の吸気気流速度（Peak Inspiratory Flow, PIF）が必要となる。ディスクスの場合にはPIFが30～90 L/minであれば安定して吸入されることが確認されており、3～5歳の患児のPIFは30 L/min以上であることが報告されていること（Nielsen, K.G. et al., *Eur. Respir. J.*, 1998; 11: 350-354）から、5歳児における本剤の使用は技術的にも可能であると考えられる。

以上の回答について、審査センターでは問題ないと判断した。