

4) 実際の吸入量の確認について

臨床試験において、吸入量の確認は行われたのかについて説明を求めたところ、申請者から以下の回答がなされた。

- ① FP ロタディスクについては、ブリスター（薬剤充填部分）を吸入器から取り外し吸入後のブリスターを確認することで吸入状況の確認（目視等）が可能であるが、FP ディスカスではブリスターを吸入器から取り外すことができないため、目視による吸入状況の確認が技術的に困難であった。
- ② 一方、血中薬物濃度を測定することにより薬剤の吸入量を推定することが考えられるが、試験実施上採血が困難であったこと、本邦第Ⅰ相試験結果より最高血中濃度を示す吸入後 30 分であっても、100 μ g/日群では検出限界以下、200 μ g/日群でも検出限界付近となることが予想されたことから、血中薬物濃度測定は採用しなかった。
- ③ 結果論ではあるが、海外試験においては治験参加前に FP ロタディスクが使用できた、あるいは適切に吸入できた被験者が選択されていたこと、本邦においては治験開始前に練習用プラセボを用い、被験者に対する吸入指導が実施されていたこと、その上で臨床試験において有効性が示されていることから、効果が見られるのに十分な量の FP が吸入されていたものと考えた。

以上の回答について、審査センターでは、薬効と吸入量との関係について不明確な点は残るものの、FP の有効性は提出された資料より認められると判断できることから、回答を了承した。

5) 同等性の許容幅の設定根拠とその妥当性について

FP のロタディスクとディスクスとの臨床的同等性を検討するための試験（へ項参照、）では、PEF 値の差に関する同等性の許容幅を ± 15 L/min としたことについて設定根拠を説明するよう求めた。

英国グラクソ・ウエルカム社は、許容幅は広すぎても狭すぎてもいけないことから、過去に実施された試験成績より適切な範囲を定めることが重要であると判断し、吸入ステロイド薬の過去の臨床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 の差は 25～30 L/min であったことから、この約半分の ± 15 L/min に 2 製剤間の差の 90 %信頼区間が入れば同等としても問題ないと判断したと回答された。

審査センターは、この 15 L/min が効果のない範囲まで含まないことの確認、及びプラセボ投与群と吸入ステロイド投与群との PEF の差が 25～30 L/min であるとする主張の根拠の提示を求めた。

これに対し申請者は、提出された資料において朝の PEF において観察期間と 1～4 週間の平均の差は 15～24 L/min の範囲であり、この差は一見同等域の許容幅の下限が観察期間の

値（baseline 値）に近く、効果がない範囲まで許容域を設定しているように考えられるが、wash-out を行わず、観察期間には従前の吸入ステロイド薬を継続し、試験薬投与開始時に本剤へ切り替える試験デザインであったことから、PEF 値の変化量が正の値をとることは従前の治療をさらに改善したことを意味し、仮に本剤投与後の PEF 変化量が 0 であったとしても従来の治療と変わらない効果を維持したことになることから、±15 L/min との許容幅は妥当であったと考えると回答した。

プラセボ投与群と吸入ステロイド薬投与群との差については、±15 L/min との基準を決めた際に根拠とされた試験が特定できなかったため、申請者は、現在公表されている BDP の吸入ステロイド薬あるいは FP を用いた試験で、プラセボ群が含まれ、さらに PEF の変化量が記載されている試験を調査した。この条件を満たすものとして 4 論文あり、全て FP（エアゾール剤、ディスカス、ロタディスク（ディスクヘラー））のものではあったが、成人通常量（200 μg/日）ではプラセボ群との差が 34 L/min（Chervinsky, P. et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994; 94: 676-683）、小児通常用量（100 μg/日）では、21 及び 28 L/min（Peden, D.B. et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1998; 102: 32-38）、33 L/min（Katz, Y. et al., *Clin. Ther.*, 1998; 20: 424-437）、27 L/min（MacKenzie, C.A. et al., *Eur. J. Pediatr.*, 1993; 152: 856-860）であったとの回答がなされた。

審査センターは、以上の回答を妥当なものであると判断した。

6) 長期投与時の有効性について

本邦で行われた長期投与試験において、24 週までのデータで長期投与時の有効性を確認できると判断した根拠を示すよう求めた。

これに対し申請者は、有効性について、海外における臨床試験成績から、投与開始 4 週以降には効果がプラトーに達し（主要評価項目である PEF が投与開始 4 週以降に一定となり）、投与期間中（56 週）は効果が持続することが確認されていたこと、本邦で行った 24 週までの検討から、海外データと同様に、投与開始 4 週以降には効果がプラトーに達し、投与期間中は効果が持続することが確認されたことから、それ以降投与を継続した場合においても本剤の効果が持続されるものと推察されたと回答した。

審査センターは回答を了承した。

(2) 安全性に関する評価

1) 有害事象の評価について

審査センターは、海外第Ⅲ相臨床試験で嘔声、カンジダ症等が発現したにもかかわらず、「臨床的に意味のある有害事象は認められなかった（資料概要中の記載）」とする申請者のスタンスは必ずしも適切ではないと判断し、申請者の見解を尋ねた。

申請者は、関連があると判定された有害事象のうち、嘔声、カンジダ症の発現頻度は非常に低いため当初そのようなスタンスをとったが、薬理学的に発現が予想される有害事象であるため、発現には注意を払う必要があると考える旨が回答され、併せて資料概要中の記載が訂正された。

審査センターは回答を了承した。

2) スペーサーを使用しないことについて

審査センターは、FP ディスカスでスペーサーの使用を必要としないことについて、従来のステロイド吸入法との違いを申請者に尋ねた。

申請者は、従来のステロイド定量噴霧式エアゾール剤では、スペーサーの使用により口腔、咽喉頭カンジダ症等の局所の副作用を予防できるが、FP ディスカスではスペーサーのような吸入補助器具を用いることができないとした。その上で、FP ディスカス使用による局所的副作用の発現率は1%未満であり、海外での発現も同程度であったことから、FP ディスカスについても、既承認のFP ロタディスクと同様に、使用上の注意に「本剤吸入後にうがいを実施するよう指導すること」と記載すると回答した。

審査センターはこれを了承した。

3) 長期投与時の安全性（特に発育への影響）について

本邦で行われた長期投与試験において、24 週までのデータで長期投与時の安全性を確認できると判断した根拠を示すよう求めた。また、海外小児試験データについて特に安全性に関して詳細を提出することを求めた。申請者は次のとおり回答した。

- ① 本邦において実施された長期投与試験において、FP ディスカスとの因果関係が否定できない重篤な有害事象や本剤の投与を制限する有害事象は認められなかったことから、FP ディスカス 100~200 μ g/日の 24 週投与時の安全性には問題はないものとする。
- ② 海外小児試験（ ）においては、100 μ g/日群で 41 % (40/97)、200 μ g/日群で 43 % (43/99)の有害事象が認められた。FP ロタディスクとの因果関係を否定できないものは、100 μ g/日群で 7 例 8 件、200 μ g/日群で 11 例 16 件であり、主な有害事象は、喘息及び喘息に関連する事象、上気道感染、ウイルス感染であり、軽症から中等症のものが主であった。重篤な有害事象は 5 件報告され、このうち 1 例（喘息の増悪）は、FP ロタディスクとの因果関係が否定されず投与を中止された。また、FP ディスカスの場合と同様、嘔声が 2 例 2 件で報告された。血中コルチゾール値が測定された症例は 170 例（12 週以前に投与を中止した症例を含む。）あり、異常変動（低下）は 100 μ g/日群で 7 % (6/85)、200 μ g/日群で 8 % (7/85)に認められた（3 例を除き関連が否定された）。

以上の成績より、海外では、FP ロタディスクは 100 μ g/日又は 200 μ g/日の用量で年齢 6 ~16 歳の患児に対し安全性に特に問題はないと回答した。

なお、長期間投与に伴う問題点として、吸入ステロイド薬により、小児の身長発達が抑制されることを示唆する報告(Sharek, P.J. & Bergman, D.A., *Pediatrics*, 2000; 106(1): E8(1-7)、井上他, アレルギー, 1995; 44: 678-684)がある。この点について、申請者は次のとおり説明した。

- ① 海外において実施された FP ロタディスクの患児対象の長期投与試験(52 週間)の結果から、FP ロタディスクは 100~200 μ g/日の用量範囲内で成長抑制や副腎皮質機能への影響は認められないことが報告(Price, J.F. et al., *Pediatr. Pulmonol.*, 1997; 24: 178-186)、(Allen, DB. et al., *J. Pediatr.*, 1998; 132: 472-477)されている。一方、BDP(400 μ g/日)を使用した場合に、成長速度が有意に低下したとの報告(Rao, R. et al., *Eur. Respir. J.*, 1997; 10(suppl 25): 24S)もある。
- ② 本邦では FP の成長への影響は検討されていないが、上記のとおり海外データでは BDP に比し影響が少ないとされていること、また、BDP の影響は高用量で見られているものであることから、FP を日本人の患児に投与した場合でも、通常用量(100~200 μ g/日)であれば安全性に問題はないものと考える。
- ③ しかし、FP に関しては、小児から成人までのさらに長期(52 週以上)にわたる検討は海外でも行われていないこと、吸入ステロイド薬の投与の影響については個人差も予測されることは考慮する必要がある。これらを踏まえ、使用上の注意に「長期、大量の使用により発育障害をきたすおそれがあること、使用にあたっては経過の観察を十分に行うこと」を記載した。

以上の回答・説明に関して、審査センターは、現時点で得られている知見からみて、申請者の対応に問題はないと判断した。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び医薬品審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合があった(一部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱等)が、提出された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審査センターの判断

提出された資料(及び)に対して GCP 実地調査が行われた。特に重大な逸脱等は認められず、GCP 適合と判断した。

4. 審査センターの総合評価

提出された資料から、FP のディスク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。

FP の有効性は、ディスク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、実施された試験において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）については十分な注意を払う必要がある。

なお、FP のロタディスク（ディスクヘラー）とディスクスは、両製剤の粒度分布等の検討結果、及び参考資料として提出された海外での臨床試験成績からみて、生物学的に同等であると判断した。

専門委員の意見を参考にした上で、特に問題がないと判断できる場合には、本薬（FP）の小児への適用及び新たな吸入製剤であるディスクスを承認して差支えないと考える。