

審査報告（２）

平成 13 年 6 月 22 日作成

専門協議における検討を踏まえ、以下の点が確認され、必要な対応が行われた。

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

原薬の微粉化の方法、その再現性及び均一性の担保について説明するよう求めた。

申請者は、微粉化装置の概要を示した上で、粒子径のデータを基に粒度分布に再現性があること、均一性についても GMP の要求に従い適切にバリデートされていることを説明した。

賦形剤である について、原薬粒子の吸入時の解離状況、平均粒子径のコントロール手段等について説明を求めた。

申請者は、原薬及び の粒度分布を示した上で解離機構を説明し、 の平均粒子径については、データ等より均一な粒子径の が製造されている旨を説明した。

審査センターは以上の回答について了承し、最終的に設定された規格については妥当であると判断した。（なお、原薬の肺への沈着に及ぼす の粒子系の影響等については、 に記載）

ヘ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

の粒子径や比表面積の違いが原薬の肺への沈着に及ぼす影響について説明を求めた。

申請者は、本剤は 粒子に 微粉化した原薬が混合されており、直径 μm 未満の 粒子の割合が増加するほど微粒子量（肺に吸入されうる原薬の量）は すること、直径 μm 未満の 粒子数が増加するほど平均粒子径が小さくなること、粒子径と比表面積の関係は負の累乗関数で示されることを述べた。また本剤では製造に用いる について、直径 μm 未満の粒子 及び の二項目について規格を設定しており、吸入時における原薬の肺内沈着量を保証している旨、

を設定していることから管理されていると考える旨を説明した。

審査センターは回答を了承した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

(1) 小児における本剤の有効性について

1) 第Ⅲ相試験における季節性要因

第Ⅲ相試験（ ）で、本剤の有効性・安全性の評価をするにあたり季節性要因を考慮しているかについて申請者の見解を求めた。

申請者は、①薬効評価にあたっては季節による変動の比較的小さい通年型の患児のみを対象とすることが考えられるが、患児間で程度の差はあるものの通年型の患児においても季節変動があること、②季節型の患児に対しても重症の際には吸入ステロイド剤（BDP）が使用されていることから、本剤の有効性と安全性を評価するにあたり、季節型の患児も被験者として組入れることとしたと回答した。

また、申請者は季節型と通年型の層ごとの有効率の比較を行ったが、特段の差異は見出されなかったと回答した。

審査センターは回答を了承した。

2) 第Ⅲ相試験で BDP 等の対照薬を置かなかったことについて

第Ⅲ相試験（ ）で実対照薬との比較を行わなかった理由、及び、対照薬を置かずに実施された同試験により本剤の有効性が小児においても示されたと考える根拠を説明するよう求めた。

申請者は BDP 等の対照薬を設定しなかった理由として、次の 2 つを挙げた。

- ① 本剤が吸入用散剤であり、対照薬とすべき既承認のステロイド吸入用散剤がなかったこと（BDP はエアゾール剤）。
- ② 既承認の BDP エアゾール剤と本剤を盲検下で比較するためには、ダブルダミー法により各患児に 2 剤を吸入させる必要があったが、本試験の実施当時、本邦で患児を対象としてダブルダミー比較試験を実施することは實際上困難であったこと。

その上で、比較試験を実施せずとも本剤の有効性が小児においても示されていると考える根拠として、次の 3 つを挙げた。

- ① 本邦において成人気管支喘息患者を対象とした BDP エアゾール剤との比較試験が行われ、FP の有効性が既にロタディスクで確認されていたこと。
- ② 海外での小児試験成績（ ）より、BDP、クロモグリク酸ナトリウム、プラセボを対照薬とした比較試験での FP の有効性及び安全性、また、長期投与時の安全性がロタディスクあるいはエアゾール剤で確認されていたこと。
- ③ 治験担当医師による有効性評価（全般改善度）とともに投与開始前と比較した患児の肺機能、喘息症状の改善の程度を数値で示すこと、並びに長期投与時における患児に対する安全性を示すことにより、本剤が患児において有効かつ安全であることが示せるものと考えていたこと。

申請者は、第Ⅲ相試験の結果に関して、肺機能検査・PEF 値と全般改善度との関係、発作回数の推移などの検討を行い、上記の主張が支持されることを示した。

審査センターは、本試験の実施当時（ ～ 年）に患児を対象としてダブルダミー比較試験を実施することが困難であったとの申請者の見解については同意するものではないが、本剤の小児における有効性及び安全性を担保する根拠は示されており、また、間接的な議論ではあるものの試験結果も申請者の主張と齟齬がないものであったことから、申請者の回答を了承した。

3) 改善度評価の基準について

第Ⅲ相試験で改善度評価の明確な基準が設けられていなかったことについて、小児における呼吸器機能の評価は難しい点が多いものの、何らかの効果判定の基準は必要ではなかったかという点について申請者の見解を求めた。

申請者は次の理由から、最終全般改善度評価は妥当と回答した。

- ① 確かに、実施計画書には詳細な記載はなかった。しかし、全般改善度評価は各評価時期の臨床症状、肺機能等の結果をもとに評価し、最終全般改善度はこの2週毎の全般改善度の結果等をもとに評価することは手順として記載されており、また医師はこの手順に従ったものとする。
- ② 臨床試験成績を客観的に評価する必要もあることから、副次的評価項目として PEF（起床時）、FEV_{1.0}等の肺機能検査を設定した。
- ③ 結果をみると、最終全般改善度と PEF（起床時）の変化量間での正の関連性が見られた。

審査センターは、①について、プロトコルの記載は曖昧なもので、また、医師が手順に従ったか否かの確認が行えないこと、③についてはあくまで結果論であること等、申請者の主張には問題があるとする。

しかし、従来の治験実施計画書において説明不足な項目があったことは事実であり、現在は主要評価項目として可能な限り客観的指標を採用し、評価基準を明確に記載していると申請者が回答していることも考慮して、審査センターは本事項については回答を了承した。

(2) 本剤の安全性について

1) 本剤を長期使用した場合の安全性について

本剤あるいは他のステロイド剤投与と成長抑制との関連について再度資料の整理を求め、あわせて申請者の見解を求めた。申請者の回答は以下のとおりであった。

- ① 全身性のステロイド剤は成長抑制を引き起こすことが知られている。局所投与の吸入ステロイド剤であっても種類、投与量、投与期間によっては、成長への影響がみられることがある（審査報告(1)に記載した文献、Allen, D.B. et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994; 93: 967-976）。

- ② 一方、ブデソニドについて、成長速度の低下が認められるものの長期投与時において最終身長への影響は認められていないことから、吸入ステロイド剤による成長遅延は一時的なものであり、長期的には臨床的に問題はないとの報告がある（The Childhood Asthma Management Program Research Group, *N. Engl. J. Med.*, 2000; 343: 1054-1063、Agertoft, L. & Pedersen, S., *Eur. Respir. J.*, 1997; 10: 1507-1512）。
- ③ また、本剤の成長への影響は他の吸入ステロイド剤（ブデソニド、ベクロメタゾン）と同程度か少ないとの報告がある（審査報告(1)に記載した文献、Wolthers, O.D. & Pedersen, S., *Arch. Dis. Child.*, 1993; 68(5): 673-676、Ferguson, A.C. et al., *J. Pediatr.*, 1999; 134(4): 422-427、Agertoft, L., *N. Engl. J. Med.*, 2000; 343: 1064-1069、Fitzgerald, D. et al., *Thorax*, 1998; 53(8): 656-661）。
- ④ しかし、本剤を特に長期間、大量に投与する場合に、成長に対する影響や他の全身性の副作用が発現する恐れはあるため、注意喚起が必要である。企業コア安全性情報等を参考に「使用上の注意（案）」の「重要な基本的注意」、「小児等への投与」を次のとおり変更し、より注意喚起を行いたいと考える。

重要な基本的注意

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（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。

小児等への投与

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。吸入ステロイド剤を長期間投与する場合には投与量は喘息をコントロールできる最少用量に調節することとし、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。

審査センターは本剤を長期投与したときの最終身長への影響については提出された資料から否定することはできないと考える。したがって、使用にあたり十分な注意を求めるとともに、市販後調査で適切な情報収集が必要と判断した（本節 3）参照）。

2) 血中コルチゾール値の測定について

血中コルチゾール値は日内変動及び運動負荷による変動が大きく、測定時間にずれが生じると結果を正確に評価することはできない。審査センターは、第Ⅲ相試験で血中コルチ

ゾール値の減少が濃度依存的に見られていないこと、血中コルチゾール値測定時間に多数の逸脱例が認められていることから、評価の信頼性は乏しいのではないかと尋ねた。申請者は以下のように回答した。

- ① 本プロトコルには、血中コルチゾール値測定用の採血に関して測定条件（採血前の前処置）は明記されていなかったが、治験担当医師は気管支喘息専門の小児科医であり、採血時には適切な指示がなされており、病院内という特殊環境下においては、採血前に激しい運動などはなかったと考える。
- ② 測定時間については、血中コルチゾール値がピーク付近の時間帯で採血した方が本剤の抑制作用が明らかとなることから、「朝の血中コルチゾール」を指標として設定したが、患児の就学という実行上での支障があったため、多くの被験者の採血が午後に行われた。そのため、本試験で得た血中コルチゾール値は、ピーク付近での値ではなく、本剤がどの程度視床下部-下垂体-副腎皮質（HPA）系に抑制作用を及ぼすかは定量的には検討されていない。しかし、HPA 系抑制との関連が疑われる有害事象は認められず、本邦の患児における本剤の臨床的な安全性は評価できたと考えている。

審査センターは、採血前の臥床安静等の処置をとらず漫然と採血をしているため、血中コルチゾール値は高い値をとることが十分予想されること、また、測定時間に対する配慮が不十分であることから、本試験で行われた方法でコルチゾールの抑制を検出することは困難であり、本試験成績をもとに本剤のコルチゾール抑制に関する評価はできないと判断する。今後、このような内分泌検査を行う場合は内分泌専門医を交え十分な検討をしたうえで試験を行うべきであると考えている。

3) 副腎機能への影響・成長抑制に関する市販後調査について

本剤の副腎皮質機能および成長等に与える影響を市販後に調査する必要性について申請者の回答を求めた。申請者は次のとおり回答した。

- ① 本剤の全身への影響は BDP 等の他の吸入ステロイド剤に比べ同程度または低いことを示す報告がある（本節 1）参照）。
- ② 海外と同様の投与量を均一にした無作為化・二重盲検・実薬対照・比較試験を市販後に本邦で実施することは實際上困難である。また、使用実態下において副腎皮質機能・成長抑制への影響を調査項目とした場合でも患児での対照群の成績は得られないこと、投与量や投与期間が均一な成績を得ることが困難であること等の限界はある。
- ③ 成長への長期使用に関しては特別調査において 300 例程度の情報収集を行い、レトロスペクティブに収集した BDP 長期使用例との身長と比較を行うこととする。
- ④ 副腎皮質機能への影響については、通常の使用成績調査、特別調査等において副腎機能抑制に関連する副作用を収集することで対応したい。

審査センターは提出された回答を了承した。

なお審査センターは、上記（1）3）及び（2）との関連で、申請者に対して、今後の治験計画の策定や実施の体制を改善するとともに、市販後に認められた有害事象の発生状況を踏まえて本剤の安全性をより確保するため、迅速かつ適切に対応するよう指導した。

4) 有害事象について

臨床試験でみられた重篤あるいは重度な有害事象について再度整理がなされた。

第Ⅲ相臨床試験（ ）では、死亡例はなかったが、重度と判定されたものが2例4件みられ、それらは喘息発作（1例1件）、発熱、インフルエンザ様症候群及び気管支炎（1例3件）であった。なお後者の症例は、服薬率不足のため概括安全度解析において不採用となった症例である。長期投与試験（ ）では、死亡例はなく、重度と判定されたものは6例6件みられ、それらは喘息発作（5例5件）、無菌性髄膜炎（1例1件）であった。

申請者は担当医のコメントから、感染等によるものでいずれも因果関係は否定されており、因果関係が否定できない有害事象はみられなかったと説明した。

審査センターは、今回の臨床試験でみられたこれらの事象については、本剤により直接引き起こされた可能性は低く問題はないと考える。なお、添付文書においては既に呼吸器感染症の増悪等について注意喚起する旨の記載がなされている。

(3) ディスカスとロタディスクの特長について

ディスクスとロタディスク両製剤が必要な理由について、説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

- ① ディスカス製剤の特徴としては、ディスクの詰替え作業を行わずに連続して使用でき、その操作手順はロタディスクに比べて簡単であること、ロタディスクの操作に馴染まない患者あるいは症状がコントロールされて長期間投与が可能な患者には簡便性の高いデバイスであること、残余回数を容易に把握できるよう計数機能（カウンター）も取付けられており、患者自身あるいは吸入指導者による服薬状況の確認が可能であることからコンプライアンスの向上が期待できることが挙げられる。
- ② 一方、ロタディスクは4吸入毎にディスクの詰替えが必要であり、詰替えのためにロタディスクを持ち運ぶ必要があるが、投与量や投与期間を調整する必要のある患者においては処方調節できること、ブリストア内の散剤が正しく吸入されたことを目視により確認できること、ディスクスより小型であることから携帯性があるとのメリットがある。
- ③ 両製剤には以上のような特徴があり、既にロタディスクの使用方法に習熟し、臨床効果が得られている患者、症状が不安定で細かい用量変更が必要な患者に対しては引き続きロタディスクが必要であり、ディスクスに強制的に切り替えることは医療現場での混乱を招く可能性があることから、両製剤ともに必要性が高いと判断する。

提出された回答を審査センターは了承した。

以上の審査を踏まえ、審査センターは、FP ディスカスを承認して差し支えなく、また、FP ディスカス及びFP ロタディスクの小児への適用を承認して差し支えないと判断する。これらの製剤は毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、また、再審査期間は小児への適用について4年とすることが適当である。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適当である。ただし、小児への適用を持たないFP200 ディスカスについての再審査期間は、既存のFP ロタディスクの残余期間とし、第一部会へは報告することとする。