

衛 研 発 第 2 1 5 5 号
平 成 1 4 年 2 月 5 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長
事務代理 長尾 拓

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]	キューバール 50 エアゾール、キューバール 100 エアゾール
[一般名]	プロピオン酸ベクロメタゾン
[申請者名]	大日本製薬株式会社
[申請年月日]	平成 13 年 4 月 25 日
[剤型・含量]	1 回噴射量中にプロピオン酸ベクロメタゾンを 50 μ g 又は 100 μ g を含有する。
[申請区分]	医療用医薬品 (5) 新剤型医薬品
[審査担当部]	審査第二部

審査結果

平成 14 年 2 月 5 日

[販売名] キュバール 50 エアゾール、キュバール 100 エアゾール

[一般名] プロピオン酸ベクロメタゾン

[申請者名] 大日本製薬株式会社

[申請年月日] 平成 13 年 4 月 25 日

[審査結果]

提出された資料から、本剤の気管支喘息に対する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、第Ⅲ相比較試験等で示されたと判断する。安全性については、類薬と比較して問題となることはないと考えられるが、長期投与時の安全性及びスプレー使用の有無による本剤の有効性及び安全性との関連については市販後に調査が必要と考える。

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。

[効能・効果] 気管支喘息

[用法・用量] 成人には、通常 1 回 $100\mu\text{g}$ を 1 日 2 回口腔内に噴霧吸入する。なお、症状により適宜増減するが、1 日の最大投与量は $800\mu\text{g}$ を限度とする。

審査報告 (1)

平成 13 年 11 月 21 日作成

1. 品目の概要

〔販売名〕	キュバール 50 エアゾール、キュバール 100 エアゾール
〔一般名〕	プロピオン酸ベクロメタゾン
〔申請者名〕	大日本製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 13 年 4 月 25 日
〔剤型・含量〕	1 回噴射量中にプロピオン酸ベクロメタゾンを $50\mu\text{g}$ 又は $100\mu\text{g}$ を含有する。
〔申請時効能・効果〕	気管支喘息
〔申請時用法・用量〕	成人は、通常 1 回 $100\mu\text{g}$ を 1 日 2 回口腔内に噴霧吸入する。なお、症状により適宜増減するが、1 日の最大投与量は $800\mu\text{g}$ を限度とする。

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

本剤の有効成分は、プロピオン酸ベクロメタゾン (BDP、＜合成副腎皮質ステロイド薬＞) である。本邦では、噴射剤としてフロン (クロロフルオロカーボン (CFC)) を用いた定量噴霧式吸入用エアゾール剤 (CFC-BDP) が、既に他社より承認・市販されている。

今般申請者は「オゾン層保護条約 (モントリオール) 議定書」(1987 年) により、代替フロン製剤への転換が求められていることから、CFC-BDP の代替フロン製剤として、本剤の開発に着手した。本剤は、噴射剤として代替フロン・HFA-134a を用いており、3M Pharmaceuticals 社 (米国) により開発された定量噴霧式吸入用エアゾール剤である。

本剤は、2000 年 10 月現在、米国、カナダ、英国、フランス、ドイツ等 31 ケ国で承認され、19 ケ国で販売されている。類薬としては、プロピオン酸フルチカゾンがある。

本申請は、新剤型に係るものであり、二項 (毒性に関する資料) 及びホ項 (薬理作用に関する資料) については提出されていない。

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

本剤は既承認原薬の BDP を有効成分とし、噴射剤に代替フロンを用いた製剤であるため、原薬の資料は省略されている。

申請の両製剤の規格及び試験方法においては、規格値等は原則的には各ガイドライン等を参考

に設定された。粒子径試験については米国薬局方（USP）のカスケードインパクト法を採用している。また定量法については、を設定している。
類縁物質は、試験の結果いずれも 1 %以下であったこと、本品の常用量が 1 回あたり 100 μ g と低用量であることから設定されていない。

審査センターでは、実測値からみたの妥当性について申請者に照会
したところ、幅を狭めるとの回答を得た。

また、で缶を振ってから測定する旨の記載があることより、本剤の特長としてい
る「吸入前に缶を振る必要がない」との整合性について申請者に照会した。

申請者は、について、振とうの有無による影響について改めて検
討した結果を示し、振とうによる影響はないことが確認されたことを説明した。

さらに分析バリデーションの妥当性について説明を求めたところ、申請者は、輸入元と本邦での試験室間の再現精度について検討しており、良好な結果を得ている旨を回答したが、室内再現精度の妥当性について十分な回答が得られなかったため再度照会したところ、申請者は、追加試験の結果を示し、問題ない旨を回答した。

審査センターは、以上の回答について了承した。

ハ. 安定性に関する資料

製剤の安定性については、長期保存試験、加速試験、苛酷試験を行っており、いずれの結果からも概ね安定であると説明されている。長期保存試験 24 ヶ月間の安定性を確保したことより、有効期間は暫定的に 2 年を設定していたが、審査中にキュバール 50 及びキュバール 100 の両製剤について、継続して実施中であった 3 年間までの安定性試験結果を追加で提出し、両製剤とも通常的环境条件下では 3 年間安定であることが確認されたことを説明した。

審査センターは、長期保存試験の、がやや増
加していることについて、問題はないか申請者に見解を求めた。

申請者は、1 日あたりの肺到達量は、上限でも計算上米国食品医薬品庁（FDA）提案規制値（Federal Register, 63; 176-185, 1998）の 1/200 であること等より、安全性に懸念はないと回答した。

審査センターは、以上の回答について了承した。

ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

薬物動態の検討には、非標識体及び ^{99m}Tc 標識体が用いられ、ヒト血清あるいは血漿中濃度は、ベクロメタゾン、BDP、17-モノプロピオン酸ベクロメタゾン（17-BMP）、21-モノプロピオン酸ベクロメタゾン（21-BMP）及び総ベクロメタゾン（ベクロメタゾン、BDP、17-BMP、21-BMP の総濃度）として、により測定された。

ヒトにおける成績

外国で実施された健常人及び気管支喘息患者を対象とした薬物動態試験成績が提出されている。

気管支喘息患者に本剤 200 μg (50 $\mu\text{g} \times 4$ 吸入)、400 μg (50 $\mu\text{g} \times 8$ 吸入) 及び CFC-BDP 400 μg (50 $\mu\text{g} \times 8$ 吸入) を単回吸入投与したとき、血清中ベクロメタゾンは、吸入後 3～4 時間で C_{max} に達し、半減期 6.3～7.1 時間で消失した。血清中総ベクロメタゾンの T_{max} は、本剤投与で 0.6～0.8 時間、CFC-BDP 投与では 2 時間であった。CFC-BDP 400 μg 投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-t(\text{最終測定時点})}$ は、血清中ベクロメタゾンについて、本剤 400 μg 投与時の約 60 % 及び 54 %、血清中総ベクロメタゾンについて、本剤 400 μg 投与時の約 34 % 及び 42 % であった。

気管支喘息患者に本剤 100、200 又は 400 μg を、12 時間毎に 14 日間反復投与した時の最終投与後における血清中総ベクロメタゾン濃度は、単回投与から予測される濃度であり、反復投与による影響は認められなかった。CFC-BDP 400 μg の反復投与時の血清中総ベクロメタゾン濃度は本剤 200 μg 反復投与時と同程度であった。

気管支喘息患者を対象にプラセボ、50 μg 噴射製剤 (キュバール 50) 及び 100 μg 噴射製剤 (キュバール 100) を 1 日量 400 μg 投与し、起床時ピークフロー (PEF) 値を主要評価項目として、両製剤の同等性が検討された。投与期間は 6 週間と設定された。起床時 PEF 値の変化量 (観察期間からの変化量の平均値) の差の 90 % 信頼区間は、予め定めた許容範囲 ($\pm 25 \text{ L/min}$) 内であり、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

気管支喘息患者に本剤 400 μg (100 $\mu\text{g} \times 4$ 吸入) を単回吸入投与した時の血漿中代謝物の検討から、血清中総ベクロメタゾン濃度の大部分は、活性本体である 17-BMP 濃度とみなすことができると考えられた。健常人及び気管支喘息患者に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ で標識した本剤を単回吸入投与した時の放射能分布の検討より、投与量 (50 又は 100 μg) の 33～44 % が肺に分布することが確認された。

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、健常人及び気管支喘息患者で得られた肺への分布成績及び生物学的同等性試験成績について、粒子径分布試験で得られた成績を関連づけて説明するよう求めた。

申請者は以下のように説明した。

- ① 吸入後肺内に到達するとされる粒子径 4.7 μm 以下の粒子中薬物量の本剤 1 回投与量に対する割合は、キュバール 50 で 39.9～43.6 %、同 100 で 41.0～44.7 % であり、気管支喘息患者及び健常人を対象として本剤投与後の肺内全薬物量を評価した分布試験成績 (投与量の 33～44 %) とほぼ一致すると考えられる。
- ② 生物学的同等性試験に用いられた製剤について、治療に有効と考えられる 0.7～4.7 μm (Aerosol Consensus Statement, *Chest*, 100; 1106-1109, 1991、Holzner, P.M. & Müller, B.W., *Int. J.*

Pharmaceut., 116; 11-18, 1995) の粒子中薬物量を測定した結果、キューパール 50 で 33.0~37.4 %、同 100 で 30.6~31.3 %で、気管支喘息患者を対象とした生物学的同等性試験より、両製剤は生物学的に同等であると判断され、副作用の発生頻度にも製剤間で差は認められなかった。以上より、本剤について、粒子径分布試験における 0.7~4.7 μm の粒子中薬物量は気管支及び細気管支への移行薬物量及び臨床効果と対応するものと考えたと説明した。

審査センターは、今回の申請資料における本剤吸入投与後の血中濃度測定的位置付けについて、測定分子種の説明も含めて回答するよう求めた。

申請者は、本剤吸入投与後の血中濃度測定は、薬物の全身的な曝露量の指標を与え、安全性の観点からも本剤と CFC-BDP を比較検討する上で有用性が高いと考えることを述べた。本剤吸入投与後の薬物の吸収経路として気道及び消化管が考えられるが、薬効と強く関連を持つのは前者であり、吸入投与後における薬物の気道及び消化管への分布の割合によって、血中濃度と薬効との関係は相違することになる。気道局所に到達させ効果を期待する薬剤においては、臨床効果により同等性を評価することが妥当と考え、臨床効果により同等性を評価し、両製剤は生物学的に同等であると判断されたことを述べた。さらに、活性の主体と考えられ、かつ血清中総ベクロメタゾンの大部分を占める 17-BMP の血中濃度による評価を行い、1 回噴射量の異なる本剤 2 製剤について、活性代謝物の血中濃度による薬物曝露量の同等性が示されたこと、また、副作用の発現頻度についても製剤間で差はみられなかったことを説明した。

審査センターは、本剤と CFC-BDP 同一投与量における C_{max} 及び AUC_{0-4} の相違について説明を求めた。

申請者は、経口投与時の成績ともあわせて、全身循環への移行に及ぼす気道及び消化管からの吸収について検討し、本剤と比較して CFC-BDP では消化管の寄与が大きいこと、また、吸入投与時の両製剤の全身循環への移行量を評価し、算出された移行量は両製剤投与後の血清中ベクロメタゾン濃度の差に近い値となったことを述べた。血清中総ベクロメタゾンについても同様に考えており、本剤と CFC-BDP 投与時の血清中濃度の差は、両製剤間における BDP の気道吸収と消化管吸収との割合が異なることに起因するとの考察が示された。

審査センターは、活性の主体である 17-BMP の消失半減期と本剤の用法（1 日 2 回投与）について説明を求めた。

申請者は、本剤は肺へ良好に分布し、気道組織で速やかに代謝されて 17-BMP が生成すること、17-BMP はヒト肺グルココルチコイド受容体への親和性が高く、速やかに受容体に結合し、その解離の半減期は比較的長く 7.5 時間と報告されている (Rohdewald, P., *Arzneim.-Forsch/ Drug Res.*, 48; 789-796, 1998、Johnson, M., *J Allergy Clin. Immunol.*, 97; 169-176, 1996) ことから、気道局所においては 17-BMP の消失はより緩徐であると推察している旨を述べた。

審査センターは、生物学的同等性試験において設定した同等性の基準（起床時 PEF 値の変化量の差の 90 %信頼区間： $\pm 25 \text{ L/min}$ ）の妥当性について、本剤についての臨床試験成績及び PEF を用いた吸入ステロイド薬の臨床的同等性試験における同等性の基準を踏まえて説明を求めた。

申請者は、吸入ステロイド薬を一定期間以上使用していない軽～中等症の喘息患者を対象とし

て実施された臨床試験において、プラセボ投与群と本剤群あるいは CFC-BDP 投与群における起床時 PEF 値のベースラインからの変化量の差は、約 28~38 L/min であったことを説明し、また、公表論文における吸入ステロイド薬の臨床的同等性試験の許容域を提示した（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できるものと判断した。

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>

本剤は、国内で既に使用されている BDP を有効成分とする CFC-BDP の代替製剤であり、海外で外国人を対象として検討された本剤の体内動態を含む臨床試験成績から、本剤は CFC-BDP の半量で同等の効果を示し、有害事象の発現頻度も同程度であることが確認されていたとして、本剤の安全性を確認するための健常人を対象とした第Ⅰ相試験は実施する必要がないと判断された。

従って、国内においては 年より気管支喘息患者を対象とした第Ⅱ相試験から開始し、有効性及び安全性の検討が行われた。

1) 第Ⅱ相試験

気管支喘息患者 81 例を対象として、オープン試験（非盲検非対照試験）が実施された。用法・用量は、観察期（2 週間）に CFC-BDP を 400 μ g/日、600 μ g/日及び 800 μ g/日の用量で吸入投与し症状が安定している患者に、本剤の用量が CFC-BDP の用量の半量となるように、キューパール 50 エアゾール剤をそれぞれ 1 回 2~4 吸入で 1 日 2 回（朝及び就寝前）（それぞれ 200 μ g/日、300 μ g/日及び 400 μ g/日）4 週間吸入投与と設定された。

総症例数 81 例のうち、観察期に来院しなかった症例等を除き、最終全般改善度解析対象は 67 例、安全性解析対象は 76 例であった。

最終全般改善度の CFC-BDP と比較して「同様であった」以上の割合は 95.5 % (64/67) であった。投与量別での集計では、本剤 200 μ g/日群で 93.8 % (45/48)、300 μ g/日群で 100.0 % (9/9)、400 μ g/日群で 100.0 % (10/10) であった。また、観察期からの起床時 PEF 値の変化量は、-0.6 ~8.1 L/min であった。概括安全度は、安全性解析対象 76 例のうち、投与終了時に臨床検査が未実施であった 3 例を除く 73 例について評価され、「安全である」の割合は 90.4 % (66/73) であった。

有害事象は 11.8 % (9/76) でみられた。副作用発現率は 3.9 % (3/76) であり、口渇、気分不快、嘔声がそれぞれ 1 例 1 件であり、重篤なものはなかった。

臨床検査値異常は、23.3 % (17/73) でみられたが重篤なものはなかった。このうち、因果関係が否定できなかったものの割合は 5.5 % (4/73) であり、ALT(GPT)上昇、総ビリルビン上昇、総コレステロール上昇、トリグリセリド上昇が各 1 例 1 件で、総ビリルビン上昇 (0.6→1.1) につ

いては、「関連性あり」と判定されている。

2) 第Ⅲ相比較試験

気管支喘息患者 228 例を対象として二重盲検群間比較試験が実施された。用法・用量は、観察期は 2 週間（患者の都合等により 3 週間まで可、観察期には CFC-BDP を 400 μ g/日吸入）、本剤群（200 μ g/日：本剤の用量は CFC-BDP の半量）が朝及び就寝前にそれぞれキュバール 50 エアゾール 2 吸入＋CFC-BDP プラセボ 2 吸入、昼及び夕にそれぞれ CFC-BDP プラセボ 2 吸入、CFC-BDP 群（400 μ g/日）が朝及び就寝前にそれぞれ CFC-BDP 50 μ g 製剤 2 吸入＋キュバールプラセボ 2 吸入、昼及び夕にそれぞれ CFC-BDP 50 μ g 製剤 2 吸入（ダブルダミー法）、投与期間は 6 週間と設定された。

総症例数 228 例のうち、対象外症例と判明した 22 例など観察期で脱落した 35 症例を除く 193 例（本剤群：94 例、CFC-BDP 群：99 例）が組み入れられた。起床時 PEF 値解析対象は 165 例（本剤群：74 例、CFC-BDP 群：91 例）、安全性解析対象は 181 例（本剤群：87 例、CFC-BDP 群：94 例）であった。有効性（及び有用性）解析対象から除外された症例の割合に群間で有意差がみられたため、FAS（Full Analysis Set）解析も実施している。

主要評価項目である起床時 PEF 値の変化量（観察期からの変化量の平均値）は、本剤群で 8.64 L/min、CFC-BDP 群で 10.26 L/min であり、変化量平均値の群間差の 90 %信頼区間は-10.54～7.30 L/min であり、予め定められた許容範囲（ ± 20 L/min）内であり、本剤と CFC-BDP は同等であると考えられた。FAS 解析では、起床時 PEF 値の変化量は、本剤群で 5.01 L/min、CFC-BDP 群で 11.13 L/min であり、変化量平均値の群間差の 90 %信頼区間は-15.03～2.77 L/min であった。

概括安全度の「安全である」の割合は、本剤群で 90.8 %（79/87）、CFC-BDP 群で 83.0 %（78/94）であった。

有害事象は本剤群で 67.8 %（59/87）、CFC-BDP 群で 66.0 %（62/94）にみられた。副作用発現率は、本剤群で 9.2 %（8/87）、CFC-BDP 群で 17.0 %（16/94）であり、本剤群で 2 件以上みられたものは、嘔気（2 例 2 件）、尿糖（2 例 2 件）であった。重篤と判定されたものは本剤群で肝障害の 1 例、CFC-BDP 群で乳癌の 1 例及び A 型インフルエンザ感染症症状で入院した 1 例の計 2 例で、いずれの症例も回復している。なお、本剤群での肝障害の症例（AST(GOT) 値－投与前：144→投与後：551→投与終了 4 日後：103）については、因果関係が「関連の疑いあり」と判断されている。

臨床検査値異常は、本剤群で 11.5 %（10/87）、CFC-BDP 群で 10.8 %（10/93：安全性解析対象は 94 例であるが 1 例は投与終了 12 日後（実施計画書では投与終了 8 日後までと規定）に臨床検査が実施されており、臨床検査評価対象からは除外された。）でみられ、上記の肝障害の症例以外に重篤なものはなかった。このうち因果関係が否定できなかったものの割合は本剤群で 5.7 %（5/87）、CFC-BDP 群で 7.5 %（7/93）であり、本剤群で 2 件以上みられたものは、 γ -GTP 上昇（2 例 2 件）、尿糖陽性（2 例 2 件）であった。

3) 高用量投与試験

気管支喘息患者 74 例を対象としてオープン試験（非盲検非対照試験）が実施された。用法・用量は、観察期は 2 週間（患者の都合等により 3 週間まで可、観察期には CFC-BDP を 1200 μ g/日又は 1600 μ g/日吸入）、キューパール 100 エアゾールを 1 回 3 吸入又は 4 吸入で 1 日 2 回（朝及び就寝前）（600 μ g/日又は 800 μ g/日：本剤の用量は CFC-BDP の半量）、投与期間は 6 週間と設定された。

総症例数 74 例のうち、選択基準違反など観察期で脱落した 3 症例を除く 71 例が組み入れられた。起床時 PEF 値解析対象は 59 例、概括安全度解析対象は 65 例であった。

CFC-BDP から本剤への切り替えに伴う起床時 PEF 値の変化量（観察期 PEF 値からの変化量の平均値）は、5.94 L/min で 95 %信頼区間は -5.03～16.90 L/min であり、予め定められた許容範囲（ ± 20 L/min）内であり、本剤と CFC-BDP は同等であると考えられた。投与量別の集計では、600 μ g/日群で 8.2 L/min、800 μ g/日群で 2.1 L/min であった。また、概括安全度の「安全である」の割合は 93.8 %（61/65）であった。

有害事象は 56.9 %（37/65）でみられた。副作用発現率は、6.2 %（4/65）で両用量群の集計で 2 件以上みられたものは、吸入時咳（2 例 2 件）であった。重篤な有害事象は、腎臓癌 1 例及び虫垂炎 1 例の計 2 例がみられたが、いずれも因果関係は否定されている。

臨床検査値異常は、7.7 %（5/65）でみられたが重篤なものはなかった。このうち因果関係が否定できなかったものの割合は 3.1 %（2/65）で尿糖陽性及び尿潜血が各 1 例 1 件であった。

<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）同等性基準（同等性の許容幅）の設定根拠について

同等性の基準に関連して以下の点について申請者の見解を求めた。

- ①海外での臨床試験で臨床的同等性の基準が ± 25 L/min と設定された経緯について
- ②本邦での試験では海外の基準と異なり、 ± 20 L/min を同等性の基準としていることの根拠について

申請者は、

- ①について、米国 3M 社が本剤と CFC-BDP の第Ⅲ相比較試験（臨床的同等性、）についての治験実施計画を立案した時には、一般的に用いられている許容差はなく、FDA との相談においても明確な回答が得られなかったことから、起床時 PEF 値の変動係数（SEPCR Working Group: Guidelines for Standardization of Bronchial Challenges with (nonspecific) Bronchoconstricting Agents, *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.*, 19(5); 495-514, 1983）の約 2 倍である ± 40 L/min と設定し治験が開始されたこと、試験結果から同等性の許容差をさらに小さく設定した場合にも統計学的な同等性が示され、最小の値は ± 25 L/min と算定されたこと、予め固定したサンプルサイズ

によって検証できる差を臨床的に意味のある差と判断することは適切ではないが、同等性試験の経験が米国3M社及びFDAにもなかった当時（ 年～ 年）の状況下では試験結果を吟味して同等性の限界を設定することは妥当であると考え、それ以降の試験では±25 L/minを同等性の基準として採用した旨を説明した。

②について、本邦での第Ⅲ相比較試験 における許容差についても、当初は、米国3M社が用いた基準（±25 L/min）を採用することとしていたが、その妥当性について検討するよう医薬品機構（医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構）から指示があったため、国内の喘息治療の専門家

を訪問し、意見を求めたところ、一般に男女を問わずPEF値が20 L/min以上の増加を改善、20 L/min以上の減少を悪化と考えており、±20 L/min未満の変動は自然変動範囲であり、医学的には同等性の許容差を±20 L/minと設定することが妥当であるとの見解が得られたこと、及びこの見解を基に第Ⅱ相試験におけるデータを検討したところ、起床時PEF値の個体内変動としての標準偏差は21.2 L/minと算定され±20 L/minという許容差とほぼ一致したことから、本邦において実施した試験の同等性の許容差については±20 L/minと設定した旨を説明した。

なお、吸入ステロイド薬を一定期間以上使用していない軽～中等症の喘息患者を対象として実施されたCFC-BDP製剤の臨床試験（Nathan, R.A. et al., *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 82; 521-529, 1999、Malmstorm, K., *Ann. Inter. Med.*, 130(6); 487-495, 1999）において、CFC-BDP投与群とプラセボ投与群との間の起床時PEF値のベースラインからの変化量の差は33 L/min（投与期間26週間）、38.3 L/min（投与期間12週間）であったことについても回答された。

審査センターは、以上の回答について、「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」（平成13年2月27日付医薬審発第136号、厚生労働省医薬局審査管理課長通知）等を踏まえた現在の水準からは、申請者の回答内容に不十分な点があることが否めず、予め設定された許容差について十分に厳しいものであるとは判断できない。しかしながら、治験実施当時の状況及び有効成分であるBDPについては既に本疾患に対して適用されていることなどを鑑み、また、結果として大きな問題点が認められないことも参考とし、申請者の回答を了承して差し支えないと判断した。

（2）解析除外例が有効性評価に与える影響について

第Ⅲ相比較試験 では、有効性評価における解析除外症例が本剤群で20例、CFC-BDP群で8例ある等、本剤群とCFC-BDP群の除外症例数に差がみられたことから、その理由及び本剤の評価に与える影響について、申請者に考察を求めた。

申請者は、有効性の解析除外例について内訳を示し、不適格例は本剤群で9例、CFC-BDP群で5例、中止例は本剤群で1例、CFC-BDP群で0例、処置違反例は本剤群で8例、CFC-BDP群で3例、処置不遵守例は本剤群で1例、CFC-BDP群で0例、評価データ不完備例は本剤群で1

例、CFC-BDP 群で 0 例であったことを説明した。また、処置違反については、実施計画書において β 刺激薬、抗コリン薬、キサンチン誘導体等の併用薬の使用は認めていたものの用法・用量の変更あるいは新規投与は不可としていたため除外された症例であったこと、不適格例については、観察期に CFC-BDP を 2 週間以上投与すること、あるいは治験薬投与開始 2 週間前の起床時 PEF 値が、予測値の 80 %未満であること等の実施計画書の基準を満たすことが出来ず除外された症例であったことを述べ、これらの処置違反は薬効評価に影響があるとして除外したものであり、症例の取り扱いが妥当であるとする旨を回答し、本剤群で除外症例が多かった理由については不明であると回答した。

さらに申請者は、主要評価項目である起床時 PEF 値を PPS、FAS 及び全例について集計した結果を示し、本剤群と CFC-BDP 群との変化量平均値の差は、それぞれ -1.62 L/min (90 %信頼区間: -10.54~7.30)、-6.13 L/min (-15.03~2.77) 及び -2.93 L/min (-11.22~5.36) であり、いずれも同等性の許容値 (± 20 L/min) の範囲内にあり、これらの除外症例が本剤の評価に与える影響はないものと考えたと回答した。

審査センターは、起床時 PEF 値変化量の平均値は、PPS 採用例において本剤群 8.64 L/min (n=74)、CFC-BDP 群 10.26 L/min (n=91) であるのに対し、PPS 不採用例では本剤群 2.16 L/min (n=20) CFC-BDP 群 9.41 L/min (n=8) と、本剤群で不採用となっている症例には PEF 値の改善が不良な症例が多いといわざるを得ないことから、さらに詳細を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤群で PPS 不採用となった症例のうち併用薬の新規追加症例は 2 症例で、1 症例(症例番号:)は、合併症のアレルギー性鼻炎のため抗アレルギー剤が投与された患者であったこと、もう 1 症例(症例番号:)は、吸入 β 刺激薬を 1 週目から使用した患者であったが、起床時 PEF 値は、観察期から投与 6 週まで一定であったことを述べ、症状が悪化し併用薬を追加した症例とは考えにくいと回答した。

審査センターは、個別に症例を検討した結果、症例数が少ないこともありこれ以上の考察は困難であると考えながら、解析対象症例選択に何らかの理由から偏りがあることは否定できないが FAS における評価を確認したところ、問題となるものではないと考え、以上の回答を了承して差し支えないと判断した。

(3) プレドニン内服症例の評価について

プレドニン 5 mg/日を内服していた患者を第Ⅲ相比較試験において組み込むことの妥当性及びこのような症例が組み込まれることで本剤を評価する上で問題はないかについて、申請者に見解を求めた。

申請者は、気管支喘息に対する治験薬の薬効評価の際には、副腎皮質ステロイドの使用量が可能な限り少ない患者を対象とすることが望ましいが、気管支喘息治療の現状を考慮し、副腎皮質ステロイド薬をプレドニゾロン換算 10 mg 以下の条件下で中等症の喘息患者を対象とした臨床試験(宮本昭正, 臨床医薬, 16(8); 1181-1216, 2000、同, 17(4); 519-558, 2001)が実施されていること、日本アレルギー学会成人気管支喘息重症度判定基準によると、プレドニン 5 mg/日を内服し

ている患者は、第Ⅲ相比較試験の選択基準である「CFC-BDP 400 μ g/日を服用している患者」と同様「中等症」に相当することから、本剤の臨床試験にプレドニン 5 mg/日を内服していた患者を組み込むことに問題はないと考えた旨を回答した。

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) 血漿コルチゾール値への影響について

本剤の内因性血漿コルチゾール値への影響について、①測定法等から本項目の測定結果の信頼性に問題はないか、②本剤の副腎機能に及ぼす影響との関連等で安全性上の問題はないか、申請者の見解を求めた。

申請者は、

①について、治験責任医師及び分担医師等には、治験開始時の説明及びモニタリングの際に、日内変動による誤差を避けるため、一定時刻に採血するよう十分説明していたこと、高用量投与試験では、治験実施計画書にその旨記載していたことを述べた上で、対象症例が外来の通院患者であったことから、適切な時間に採血できなかった場合があったと考えられること、採血前の安静臥床等測定に影響を及ぼし得る要因を排除する措置については医師の判断に委ねたことを説明した。また、高用量投与試験について、投与前後の採血時刻が±60分以内であったか否かで集計した結果を示し、採血時刻が午前か午後かの違いはあるものの、おおむねの症例は±60分以内に投与前後の採血が行われていたこと（600 μ g/日群：32/32、800 μ g/日群：18/21）を説明し、採血時刻の差異がコルチゾールの変動を評価する上で大きな影響を及ぼすことはないと考え、本試験で得られたデータは信頼し得るものと判断したと回答した。

②について、本邦での各試験 いずれにおいても、投与前後の血漿コルチゾール値の変化は用量に係らず僅かであり有意差はみられず、概ね正常人の基準値とされる 5～20 μ g/dL（臨床検査法提要，金原出版，第31版；769-771，1998、田中秀樹他，日本臨床，57(増刊)；124-128，1999）の範囲にあったことを説明した。

そこで、審査センターは、血漿コルチゾール値が大きく変動した症例や異常値を示した症例について詳細な情報を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、該当する症例は、第Ⅱ相試験で2例、第Ⅲ相比較試験で5例、高用量投与試験で5例あり、その詳細及び因果関係について、

①第Ⅱ相試験で、1例は本剤投与後に低値を示した症例（7.0→<1.0 μ g/dL）で、併用していた経口ステロイド剤（プレドニゾロン換算で 1.8-11.8 mg/日を断続的に経口投与）によるもので、本剤との関連性は低いと考えられること、もう1例は投与後に低値（5.9→4.8）を示したものの生理的変動範囲内であり担当医により異常変動とは判断されていないこと

②第Ⅲ相比較試験で、1例は生理的変動範囲内（13.4→8.1）で担当医により異常変動とは判断されていないこと、他の1例（7.05→4.31）は施設基準値（5.4～22.9）を下回っているものの本剤による影響とは断定できず担当医により異常変動とは判断されていないこと、残る3例は異

常変動と考えられるが、2例（17.0→3.0、10.5→5.4）は、併用された経口ステロイド剤（前者：プレドニゾロン換算で2.5 mg/日を断続的に経口投与、後者：本剤投与後4週目にプレドニゾロン換算で30.0 mgを5日間経口投与）によると考えられること、残る1例（9.0→2.3）は喘息発作時の処置としてステロイド剤の点滴（プレドニゾロン換算で20 mgを単回静注）が施行されたためと考えられ、いずれも本剤との関連性は低いと考えられること

③高用量投与試験で、3例（12.7→1.4、11.6→3.0、11.6→2.8）は、併用された経口ステロイド剤（前2者：プレドニン換算で10-25 mgを継続して経口投与、後者：本剤投与後6週目にプレドニン換算で5-15 mgを6日間経口投与）によるもので、本剤との関連性は低いと考えられること、残る2例（7.0→4.2、8.9→2.9）は施設基準値（各々5.6～21.3、4～18.3）を下回っているものの本剤による影響とは断定できず担当医により異常変動とは判断されていないこと

を説明した。

審査センターは、採血前の安静臥床等の徹底について確証はなく、午前と午後のデータを併せて論ずることには無理があること、各症例のばらつきが大きいため平均値で差がないことをもって本剤の作用は評価できないことなどから、血漿コルチゾール値のデータの信頼性は低いと考えるが、個々の症例についての変動は、概ね正常人の基準値の範囲内にあり、現時点で本剤が副腎機能に大きな影響を及ぼす可能性は低いと判断した。

（2）長期投与時の安全性について

本邦での臨床試験が6週間で実施されていることから、本剤が長期投与された場合の安全性について申請者に見解を求めた。

申請者は、本邦での臨床試験において、本剤の安全性は既に安全性が確認されている CFC-BDP と同等であると考えられたこと、本剤の有効成分である BDP については、国内外のガイドライン（「GINA ガイドライン」（Global Initiative for Asthma, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, NHLBI/WHO Workshop Report, 1998 年改訂版）、「喘息・予防管理ガイドライン」（牧野荘平他監修、厚生省免疫・アレルギー研究班, 1998 年改訂版））で気管支喘息患者に長期にわたり使用しても安全で有用な薬剤であると記載されていることを説明した。また、本剤吸入後の薬物動態の類似性に関して、日本人と欧米人とを比較した成績がないため、欧米人での成績から日本人での長期の安全性を推測することは出来ないとした上で、海外で実施された長期投与試験では、投与開始 1～2 ヶ月とそれ以降の長期にわたる期間（12 ヶ月まで）で、副作用の種類及び頻度は同様であったこと、この海外長期投与試験初期（1～2 ヶ月）における副作用発現率は、本邦での臨床試験における発現率と大きく変わることはなかったことを説明し、本剤は CFC-BDP の代替製剤であり、長期にわたり使用しても CFC-BDP と同様に安全であると考えられると回答した。

審査センターは、本剤の長期投与時の安全性については、市販後に調査する必要があると考えるが、既に市販されている BDP と本剤の安全性が大きく異なる可能性は低いと判断した。

3) 本剤吸入時のスパーサーの使用について

今回の臨床試験ではスパーサーの使用例と非使用例が混在しており、スパーサー使用の有無が本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼすことがないか、申請者に検討を求めた。

申請者は、第Ⅱ相試験の結果をスパーサー使用の有無により層別した結果を示し、CFC-BDP と比較して最終全般改善度の「同様であった」以上の割合は、スパーサーの使用無群で 90.6 % (29/32)、スパーサー使用有群で 100 % (35/35)、概括安全度の「安全である」の割合は、スパーサーの使用無群で 93.9 % (31/33)、スパーサー使用有群で 87.5 % (35/40)、副作用発現率は、スパーサーの使用無群で 2.9 % (1/35、口渇 1 例 1 件)、スパーサー使用有群で 4.9 % (2/41、気分不快及び嘔声が各 1 例 1 件)、有用度の CFC-BDP と比較して「同様である」以上の割合は、スパーサーの使用無群で 87.1 % (27/31)、スパーサー使用有群で 97.1 % (33/34) であり、いずれも群間に有意差は認められなかったことを説明した。また、観察期からの PEF 値の変化量についても、スパーサーの有無で差がなかったことを示した。

また、口腔咽頭感染症等の副作用との関連について、申請者は、本剤の噴射時粒子径は既存の CFC-BDP に比べて小粒子の割合が高いこと、外国での臨床試験

において、スパーサーを用いず ^{99m}Tc で標識した本剤を健常人へ吸入させた場合の口腔咽頭部への沈着は、約 20 %であったとの結果（へ項参照）が得られていることから、本剤の口腔咽頭への沈着は従来の定量噴霧式吸入製剤と比較して低いと考えられ、前述のスパーサー有無別による副作用発現率から考えても、本剤による口腔咽頭感染症の発現は類薬と比較して特に危惧するものではないと考える旨を回答し、その他の適用局所の副作用発現頻度についても類薬と同程度であることを示した。

さらに審査センターは、スパーサーの必要性及び市販後の配布計画等につき、申請者の見解を求めた。

申請者は、上記の理由から、通常本剤を使用する際には、スパーサーの使用は特に必要ないと考えるが、高齢者等の本剤の噴射と吸気とを同調できない患者については、スパーサーを使用すべきであること、本剤の口腔への沈着により口腔内カンジダ症の発現が考えられるが、本剤吸入後に嗽をすることにより予防が可能であること（うがいの実施については添付文書の使用上の注意「8. 適用上の注意」に記載されている）、市販後にはコンプライアンスの低下を防止するため、必要に応じて無償でスパーサーを提供する予定であることを回答した。

審査センターは以上の回答を了承するが、「喘息・予防管理ガイドライン」（牧野荘平他監修、厚生省免疫・アレルギー研究班、1998 年改訂版）において、吸入ステロイド剤についてはスパーサーの使用が推奨されていること、本邦において実施された第Ⅲ相比較試験及び高用量投与試験では、スパーサーの使用を必須としていたことから、本剤の使用において、スパーサーの使用を考慮する必要があると判断し、臨床医や患者等からスパーサー使用について要望があった場合には速やかに対応するよう申請者を指導した。また、スパーサーの使用の有無を調査項目とした市販後の調査が必要と考える。

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

4. 審査センターの総合評価

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、本剤の輸入を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 14 年 1 月 31 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。

1. 審査の概略について

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

製剤の純度試験について、申請者が主薬原薬の純度試験が設定されていれば製剤での試験は必要ないと主張していることに対して、審査センターは、製剤での主薬の安定性は個々の製剤の処方や製法に依存することを確認し、その上で再度、純度試験において類縁物質の規定が必要ないか説明するよう求めた。

申請者は、主薬原薬の純度試験が設定されていれば製剤での試験は必要ないと主張は説明不足であったこと、また個々の類縁物質については製剤における含量や 1 日摂取量等より、主薬原薬で規定することで、製剤の品質は保証できるものと考えており、製剤での純度試験は必要ないと考える旨を回答した。

審査センターは了承した。

ハ. 安定性に関する資料

製剤の長期保存試験において、倒立状態での安定性を検討した理由及び品質の変化に対する規格設定の必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、海外での試験等で正立状態に比べて類縁物質やアルミニウム溶出量等が増大することが明らかとなっていたため、品質への影響を確認するために倒立状態での試験を実施したことを述べ、得られた結果より本剤の使用による安全性の懸念はないと考えられ（審査報告（1）参照）、倒立による品質の変化について規格を設定する必要性はないと考えられることを回答した。

なお、申請者は、アルミニウム溶出量の増大について、輸入する際の受け入れ規格を厳しく設定し、管理することで、本剤の安全性をさらに担保すると説明した。

さらに、倒立状態で類縁物質の増加に見合う含量変化がないように見受けられることについて、申請者に説明を求めたところ、分析法バリデーションの室内再現精度との比較等より、試験による変動の範囲と考えられる旨の回答があった。

審査センターは了承した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

1) 臨床的同等性の基準（許容幅） ± 20 L/min の妥当性について

本剤の本邦での臨床試験で、有効性に関する同等性の基準（許容幅）を ± 20 L/min に設定していることについて、類薬での基準、ICH(International Committee on Harmonization)-E10 ガイドライン（平成 13 年 2 月 27 日付医薬審発第 136 号、審査管理課長通知）等を踏まえ再度整理し説明するよう申請者に求めた。

申請者は、臨床試験の結果、CFC-BDP のプラセボ対照臨床比較試験についての文献（Robert A et al, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 82: 521-529, 1999、Kerstin M et al, *Ann Intern Med*, 130(6): 487-495, 1999）を整理して提示し、軽～中等症の喘息患者を対照した試験で、プラセボ群と吸入ステロイド群との PEF 変化量の差（吸入ステロイド投与群における PEF 変化量－プラセボ群における PEF 変化量）は 28～58 L/min であり、吸入ステロイド投与により有意な改善がみられたこと、ICH-E10 ガイドラインでは「プラセボに対して確実に優越性を示す証拠」及び「許容差（限界値）は確実に期待できる実対照薬の効果の大きさの最小値より大きな値であってはならない」ことが求められているが、同等性の基準（許容幅）を ± 20 L/min と設定した場合にもこれらの条件は満たされていると考えられることを説明し、本剤の臨床試験立案時（ 年）には、同等性に関する標準的な基準等はなく、本剤の臨床試験において同等性の基準（許容幅）を ± 20 L/min と設定したことは妥当であるとする旨を回答した。

また申請者は、最近ではより厳しい基準（例えばプロピオン酸フルチカゾンの臨床試験（van Noord JA et al, *Clin Drug Invest*, 21: 243-255, 2001 等）で採用された ± 15 L/min）を設定しているものもあり、今後の臨床試験においては、同等性の基準として ± 15 L/min を考慮する必要があると考えること、同等性の基準を ± 15 L/min として本剤の第Ⅲ相比較試験 の成績を評価した場合にも、本剤と CFC-BDP の同等性は認められたことを併せて回答した。

審査センターは、 ± 20 L/min が同等性の基準として十分に狭いものとは言えず、今後の臨床試験実施にあたっては、同等性の基準をより狭く設定することを検討する必要があると判断するが、本剤の臨床試験が実施された時の状況等から、同等性の基準が ± 20 L/min と設定されたことについては了承して差し支えないと判断した。また、第Ⅲ相比較試験 の PPS 解析対象における本剤群と CFC-BDP 群の PEF 変化量における実際の差（平均値の差：-1.62 L/min、90 % 信頼区間：-10.54～7.30）から、本剤と CFC-BDP の同等性は確認されていると考える。

また、審査センターは、本剤の 2 つの規格製剤（キュバール 50 とキュバール 100：1 回噴射量中にプロピオン酸ベクロメタゾンをキュバール 50 は 50 μ g、キュバール 100 は 100 μ g 含有する）の生物学的同等性試験の基準として、臨床試験で採用された基準（ ± 25 L/min：海外で実施された臨床試験（ ：プロトコル番号： ）での基準）を用いている点については、生物学的同等性試験の同等の許容域として十分に厳しいものであるとは判断できず、今後実施する同様な生物学的同等性試験にあたっては、薬剤の特性、試験内容を考慮の上、適切な許容域を設定することが必要であるとするが、試験当時の状況等を考慮し申請者の回答を了承して差し支えないものと判断した。

2) 気道吸収と消化管吸収での割合の違いについて

CFC-BDP と本剤では、気道と消化管での吸収割合が異なることから（審査報告（1）へ項参照）、本剤の安全性を評価する上で問題がないか、CFC-BDP と比較しながら説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本邦第Ⅲ相比較試験における副作用発現率及び臨床検査値異常発現率（因果関係が否定できないもの）は、本剤群で 9.3 % (8/86) 及び 5.8 % (5/86)、CFC-BDP 群で 17.0 % (16/94) 及び 7.5 % (7/93) であり有意差はみられなかったこと（数値は GCP 実地調査により不適格例となった 1 症例（下記 2. 参照）を除いて集計）、海外で実施された長期投与試験での副作用発現率も本剤群（16.7 % (59/354)）と CFC-BDP 群（20.2 % (24/119)）で有意差はみられなかったこと等を説明した。その上で申請者は、①CFC-BDP と比して本剤の方が消化管よりも気道局所へ分布する割合が大きく、BDP は消化管よりも気道から吸収されたときの方が全身血中へ移行する割合が大きいため（審査報告（1）へ項参照）、本剤と CFC-BDP を同用量吸入投与した場合、本剤投与時に血清（漿）中総ベクロメタゾン濃度はより高くなること、②副作用の発現は、主として血清（漿）中総ベクロメタゾン濃度と関係すると考えられること、③本剤の臨床用量（200 μ g/日）は、CFC-BDP の臨床用量（400 μ g/日）の半量であり、当該臨床用量での血清中総ベクロメタゾン濃度の AUC は、本剤投与時で 2,339 pg $\cdot$ hr/mL、CFC-BDP 投与時で 2,092 pg $\cdot$ hr/mL であったこと等を説明し、本剤は CFC-BDP の半量で同等の効果を示し、本剤の臨床用量（200 μ g/日）における副作用発現率も CFC-BDP の臨床用量（400 μ g/日）における発現率と大きな差異はなく、本剤あるいは CFC-BDP を投与した場合の気道や消化管における吸収割合の差異が、これら両製剤の安全性に違いを生じさせることはないとする旨を回答した。

審査センターは、本剤の安全性について市販後に更なる調査が必要と考えるが、現時点で本剤を承認することには問題ないと判断した。

2. 医薬品機構による 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 に対して GCP 実地調査が実施され、第Ⅲ相比較試験

における症例（症例番号 ）については、不適格例と考えられることから、当該症例については全解析対象から削除するという条件のもとに GCP 適合と判断された。

審査センターは、当該症例の削除が、本剤の有効性及び安全性の評価に及ぼす影響について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、本症例は、服薬不遵守により、既に有効性解析対象から除外されていること、有害事象としてかぜ症候群がみられたが、因果関係は否定されていることを説明し、有害事象発現率等において、一部変更があるものの、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼすものではないと考える旨を回答した。

審査センターは、本症例の全解析対象からの除外が、本剤の有効性及び安全性を否定するものではないと判断した。

以上の審査を踏まえ、審査センターは、用法・用量を下記のように整備した上で、本剤の輸入、

気管支喘息への適応について、承認して差し支えないと判断した。製剤は毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、本剤の再審査期間は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妥当である。

〔用法・用量〕

成人には、通常1回100 μ gを1日2回口腔内に噴霧吸入する。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。