

審査報告書

平成 16 年 11 月 5 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〕	キューバル 50 エアゾール、キューバル 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 15 年 12 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 50 µg 又は 100 µg を含有する。
〔申請区分〕	医療用医薬品（6）新用量医薬品
〔特記事項〕	迅速審査（平成 16 年 9 月 21 日付薬食審査発第 0921001 号：厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
〔審査担当部〕	新薬審査第三部

審査結果

平成 16 年 11 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 15 年 12 月 25 日
[審査結果]

提出された資料から小児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、国内臨床試験の結果等から示されたと判断する。安全性については、本剤の小児成長への影響、下垂体・副腎皮質系に対する影響等、長期使用時の安全性について、市販後調査の中でさらに検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器審査センター及び医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は下記の効能・効果及び用法・用量のもと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] 成人には、通常 1 回 100 µg を 1 日 2 回口腔内に噴霧吸入する。
 小児には、通常 1 回 50 µg を 1 日 2 回口腔内に噴霧吸入する。
 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日の最大投与量は成人では 800 µg、小児では 200 µgを限度とする。

(下線部今回追加)

審査報告 (1)

平成 16 年 10 月 4 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 15 年 12 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 µg 又は 100 µg を含有する。
〔申請時効能・効果〕	気管支喘息
〔申請時用法・用量〕	成人には、通常 1 回 100 µg を 1 日 2 回口腔内に噴霧吸入する。 <u>小児には、通常 1 回 50 µg を 1 日 2 回口腔内に噴霧吸入する。</u> なお、症状により適宜増減するが、1 日の最大投与量は <u>成人では 800 µg、小児では 200 µg を限度とする。</u>

(下線部今回追加)

2. 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国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（以下「審査センター」）（平成 16 年 3 月末日まで）、若しくは独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」）（平成 16 年 4 月 1 日以降）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。

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

本剤は、米国 3M Pharmaceuticals 社(3M 社)において開発され、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＞)を有効成分とし、噴射剤として代替フロン HFA-134a を用いた定量噴霧式吸入剤(MDI)であり、噴射剤としてクロロフルオロカーボン(CFC)を用いた製剤(CFC-BDP)の代替製剤である。

「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おり、現在 CFC 製剤の使用は例外的に認められているものの、2005 年までには代替製剤へ転換することが求められている（CFC 含有定量噴霧吸入製剤を廃止するための日本の転換施策の骨子＜1998 年 12 月＞）。このような状況を踏まえ、本申請は、迅速に処理するよう厚生労働省から通知が発出されている（平成 16 年 9 月 21 日付薬食審査発第 0921001 号：厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）。

本邦で本剤はすでに成人気管支喘息に対して承認されているが、小児に対する用量は承認されておらず、今般申請者は、小児に使用可能な CFC-BDP の代替製剤として、本剤を開発し臨床試験等を実施して、小児用量追加に関する承認事項一部変更承認申請を行った。

本剤は、2004 年 9 月現在、米国、カナダ、英国、フランス、ドイツ等 53 カ国で承認されており、このうち 22 カ国で小児に対する適応が承認されている。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、新用量に係るものであり、ロ項（物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料）、ハ項（安定性に関する資料）、ニ項（毒性に関する資料）及びホ項（薬理作用に関する資料）については新たに提出されていない。

ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本申請では、日本人小児気管支喘息患児における薬物動態試験（添付資料 5.3.3.2.1）、外国人（米国）小児気管支喘息患児における薬物動態試験（参考資料 5.3.1.2.1）及び本邦で行った一般臨床試験における血漿中 17-モノプロピオン酸ベクロメタゾン（17-BMP）濃度測定結果（添付資料 5.3.5.2.1）が提出された。

（１）臨床薬物動態

日本人小児気管支喘息患児 5 名（6～14 歳）に本剤 200 µg（50 µg×4 吸入）を単回投与したとき、活性本体の主代謝物 17-BMP の血漿中濃度は、いずれの患児においても、投与後 0.5 時間に最高値に達し、一相性で消失した。薬物動態パラメータ（平均±標準偏差）は AUC_{0-t} が 1659 ± 850 pg·h/mL、最高血漿中濃度（ C_{max} ）が 825 ± 453 pg/mL、 $t_{1/2}$ が 2.1 ± 0.7 時間であった（添付資料 5.3.3.2.1）。

外国人（米国）気管支喘息患児 18 名（9～12 歳）に本剤 200 µg（50 µg×4 吸入）を単回投与したとき、本剤投与後の血漿中には主に 17-BMP が検出され、投与後 0.56 時間で C_{max} 787 pg/mL に達し、 $t_{1/2}$ 1.5 時間で減少した。血漿中ベクロメタゾン濃度は投与後 2～6 時間に最高値を示したが、その濃度は低く、17-BMP の 1/10 以下であり、21-モノプロピオン酸ベクロメタゾン（21-BMP）はいずれの時点においても定量限界（50 pg/mL）以下であった（参考資料 5.3.1.2.1）。

薬物動態パラメータにおいて、日本人小児喘息患児の外国人小児喘息患児に対する比（幾何平均（90%信頼区間））を算出すると、 AUC_{0-t} が 1.36（0.870～2.13）、 C_{max} が 1.04（0.671～1.62）、 $t_{1/2}$ が 1.4（0.96～1.9）となり、大きな違いは認められず、最高血漿中濃度到達時間（ T_{max} ）についてはいずれも中央値が 0.5 時間で同様であった。

以上より申請者は、活性代謝物により評価した日本人小児と外国人（米国）小児の血漿中動態はほぼ同様で、本剤投与時の薬物暴露量についての類似性が示されたと説明した。

日本人小児気管支喘息を対象とした一般臨床試験において、治験薬投与期間終了時（投与開始 6 週後）に同意が得られた患児より、吸入投与後 0.5、1、2、4 時間のいずれか 1 時点について採血を行い、血漿中 17-BMP 濃度を測定したところ、本剤の投与量の増加に伴う血漿中 17-BMP 濃度の上昇が認められたが、申請者は、50 µg 及び 100 µg のいずれの投与量においても、血漿中 17-BMP 濃度は個体差が大きかったこと、50 µg 投与時では定量限界（75 pg/mL）以下である患児が多かったこと、100 µg 投与時では投与後 0.5 時間の採血例に比べて、投与後 1、2、4 時間の採血例が少なかったことから、濃度推移に関する評価は出来なかったと説明した（添付資料 5.3.5.2.1）。

＜審査の概略＞

審査センターは、日本人と外国人（米国）の薬物動態パラメータを比較すると、 AUC_{0-t} 及び $t_{1/2}$ が日本人で大きくなる傾向が認められるが、被験者の年齢の違い等も踏まえた上で、その要因について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤 200 μ g 単回投与時の血漿中 17-BMP 濃度推移が得られた米国人小児患児（17 症例、参考資料 5.3.1.2.1）及び日本人小児患児（5 症例、添付資料 5.3.3.2.1）の両群の年齢及び体重の平均値はほぼ等しかったこと、米国人小児の $t_{1/2}$ と年齢に負の相関傾向が認められるものの、同様の傾向は日本人小児や小児全体では認められず、 AUC_{0-t} 及び $t_{1/2}$ が日本人で大きくなる傾向に、年齢や体重は関与していないと考えられたことを説明した。その上で申請者は、これら試験での被験者数が少なく、別時期に別施設で実施した 2 試験の結果の比較であること、 $t_{1/2}$ はすべての症例で数時間以内と短いこと（最大値 2.8 時間）から、当該結果は、偶然に生じたばらつきの結果であり、安全性に影響を及ぼすことはないとする旨を説明した。

審査センターは、小児の薬物動態を成人と比較し、小児における本剤の安全性について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人患児（5 症例、添付資料 5.3.3.2.1）及び米国人患児（17 症例、参考資料 5.3.1.2.1）の用量換算を行った米国人成人患者（30 症例、成人承認申請時 参考資料へー2）に対する C_{max} 比（90%信頼区間）は 1.07（0.769～1.49）及び 1.03（0.835～1.27）、 AUC 比は 0.773（0.561～1.07）及び 0.568（0.464～0.696）であり、小児における C_{max} は成人とほぼ同等、 AUC は成人よりも小児で低いことが示唆され、薬物動態の面からは、成人と比較して、小児における本剤の安全性に特に問題はないと考えられることを説明した。

審査センターは、有害事象が起こった被験者の薬物動態特性を考察し、薬物動態と有害事象との関連について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

日本人小児患児（5 症例）における試験での有害事象は、治験薬投与 24 時間後からの軽度の喘鳴（1 例）、及び治験薬投与 20 分後の軽度の喘息小発作（1 例）である。いずれの被験者においても治験薬投与 24 時間後には本剤の主たる活性代謝物である 17-BMP は定量限界（75 μ g/mL）未満であり、血漿中にほとんど存在しないことから、本剤投与 24 時間後の喘鳴は本剤に起因するものではないと推定される。また、軽度の喘息小発作発現時の治験薬投与 20 分後は本剤の T_{max} 付近であるが、本症例における 17-BMP の C_{max} は他の 4 例の被験者と比較すると中程度であり、本剤に起因して喘息小発作が生じたとは考えにくい。したがって、いずれの有害事象も原疾患によるもので、治験薬との関連性はなしと判定された。

審査センターは、小児気管支喘息患児に本剤を反復投与した際の血漿中 17-BMP 濃度推移を説明し、蓄積性の有無を踏まえて本剤の有効性及び安全性について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

日本人小児気管支喘息患児で本剤 200 μ g 単回投与後の血漿中 17-BMP 濃度推移が測定された 5 症例（添付資料 5.3.3.2.1）について、血漿中 17-BMP 濃度推移を 1 - コンパートメントモデル（可能であれば 2 - コンパートメントモデル）で解析し、その薬物動態パラメータを用いて、本剤を 1 日 2 回（12 時間ごと）5 日間反復投与時の血漿中 17-BMP 濃度推移を推定した。投与初日と 5 日目投与時の

推定 Cmax 及び AUC はいずれも初回投与時の 1.05 倍未満であり、本剤反復投与による血漿中 17-BMP 推定濃度の蓄積性は認められない。したがって、本剤反復投与時において血漿中 17-BMP 濃度の上昇に伴う有効性及び安全性への影響は生じないと考える。

機構は、以上について了承した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

<提出された資料の概略>

本剤の小児適応取得のため、小児気管支喘息患児を対象に本剤の有効性及び安全性を確認することを目的として国内で一般臨床試験が行われた。また申請者は、医薬品機構（医薬品副作用被害救済・振興調査機構）との相談等を経て、日本人小児での薬物動態試験を実施し、外国人小児の血中薬物濃度データと類似していることを示し、海外で実施された小児における長期投与試験の結果等を参考として提出した。

（１） 国内一般臨床試験（添付資料 5.3.5.2.1: 試験番号 304-3< 20 年 月～ 月>）

CFC-BDP 製剤 200 又は 400 µg/日で治療されている年齢 5 歳以上 15 歳未満の小児気管支喘息患児（目標症例 90 例）を対象に、本剤 100 又は 200 µg/日の有効性と安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。投与前観察期間は 2 週間で、用法・用量は前治療薬である CFC-BDP 製剤 200 及び 400 µg/日を投与している患者が、それぞれ本剤 100 及び 200 µg/日に切替えて朝及び就寝前 2 回に分けて吸入投与（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。なお、有効性は、CFC-BDP の場合に 4 週間投与で評価されており、本剤の外国小児における成績では、投与 2～4 週でプラセボとの間に有意差が認められていたことから、本剤投与開始 4 週間後で評価された。また、スプレーの有効性への影響を検討するため 2 週間の追加投与期間が設定された。

総投与症例数 107 例全例が FAS（Full Analysis Set）解析対象であり、用法・用量違反、併用薬違反、観察項目違反等 14 例を除く 93 例が PPS（Per Protocol Set）解析対象であった。

主要評価項目である投与後 4 週時における起床時ピークフロー値の変化量（平均値±標準偏差）は、PPS 解析対象集団で 5.4 ± 20.5 L/min、その両側 95 %信頼区間は 0.9～9.9 L/min であり、予め設定した同等性の許容範囲（両側 95 %信頼区間、許容差±15 L/min）内で、本剤と CFC-BDP の同等性が検証された（なお、FAS 解析対象集団では 4.1 ± 21.0 L/min、両側 95%信頼区間は 0.0～8.2 L/min であった）。

その他の項目として、スプレー使用の有無別で投与後 4 週時における起床時ピークフロー値の変化量（平均値±標準偏差）をみると、観察期よりスプレーを使用していた 74 例では 6.4 ± 21.3 L/min、スプレー未使用 10 例では -2.0 ± 11.3 L/min であり、スプレー使用の有無により大きな違いは認められなかった。また、スプレー未使用のうち 8 例について、投与 4 週後からスプレーを使用し、4 週後から 6 週後までの起床時ピークフロー値の変化量（平均値±標準偏差）をみると 20.0 ± 28.8 L/min であった。申請者は、症例数が 8 例と少ないため、スプレーの有無による影響を明確にすることはできなかったと説明した。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 100 µg/日群で 65.7 %（44/67 例）、200 µg/日群で 72.5 %（29/40 例）で認められ、死亡例はなく、重篤な症例として 100 µg/日群で急性胃腸炎 1 例、200 µg/日群で気

管支喘息発作 1 例の計 2 例が認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

因果関係が否定できなかった有害事象は、100 µg/日群で 13.4 % (9/67 例)、200 µg/日群で 7.5 % (3/40 例) で認められ、主な事象は、血中コルチゾール減少 4 例 (各群 2 例)、咽喉頭疼痛 2 例 (各群 1 例)、鼻出血 2 例 (100 µg/日群のみ) 等であった。なお、血中コルチゾールは、患児毎に一定時刻に、10 分間座位安静後に採血し測定された。

以上から申請者は、小児気管支喘息患者において、本剤は CFC-BDP の半量で同程度の有効性を示し、安全性上も問題はないと考える旨を説明した。

(2) その他海外での臨床試験成績

1) 外国(米国)プラセボ対照比較試験(参考資料 5.3.5.1.2: 試験番号 1343< 19 年 月～ 20 年 月 >)

吸入ステロイド薬未使用の軽度から中等度の小児気管支喘息患児(目標症例各群 126 例計 378 例: 5～12 歳)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化プラセボ対照並行群間比較試験が実施された。投与前観察期間は 2 週間で、用法・用量は、本剤 100 µg/日又は 200 µg/日、あるいはプラセボを 12 週間吸入投与と設定された。なお、試験 1343 は、試験 1167 で認められたコンプライアンス不良を改善し、1167 試験の結果(本剤 100µg/日投与時にのみプラセボに対する優越性が認められ、200µg/日投与時の有効性は確認できなかった)を補足し、本剤 200 µg/日投与時の有効性を確認するために実施された。

総投与症例数 353 例(100µg/日群: 120 例、200µg/日群: 117 例、プラセボ群: 116 例)全例が ITT (Intent-To-Treat) 解析対象であった。

主要評価項目である 12 週目の%FEV_{1.0}のベースラインからの補正平均変化量は、100 µg/日投与群で 9.19 %、200 µg/日群で 10.02 %、プラセボ群で 3.87%であり、用量反応性が認められた(p=0.001 Jonckheere の傾向検定)。

有害事象は、100 µg/日群で 70.0 % (84/120)、200 µg/日群で 70.9 % (83/117)、プラセボ群で 70.7 % (82/116) に認められたが、死亡例はなく、重篤な症例として喘息増悪及び呼吸器感染による入院 1 例(200 µg/日群)が認められたが、本剤との因果関係は否定されている。

因果関係が否定できない有害事象は、100 µg/日群で 2.5 % (3/120)、200 µg/日群で 7.7 % (9/117)、プラセボ群で 1.7 % (2/116) に認められ、主な事象は、頭痛 3 例、体重増加 3 例、情動不安定 2 例(以上は 200 µg/日群のみ)、消化不良 2 例(本剤各群で 1 例)等であった。

臨床検査値異常は、100 µg/日群で 84.0 % (89/106 例)、200 µg/日群で 83.7 % (87/104 例)、プラセボ群で 91.1 % (92/101 例) に認められ、主な事象は白血球減少、好酸球上昇、リンパ球減少、ヘマトクリット値上昇等であったが、発現率はプラセボ群と同様であり特に臨床的に問題となる変化は認められないと考えられている(因果関係は判定されていない)。なお、血中コルチゾール濃度の変動については、プラセボ群と本剤群とで有意な差は認められなかった。

以上から申請者は、本剤 100 µg/日及び 200 µg/日投与時の有効性が確認され、安全性上も問題はないと考える旨を説明した。

2) 外国長期投与試験(参考資料 5.3.5.2.2: 試験番号 1195< 19 年 月～ 19 年 月>)

吸入ステロイド薬を使用し症状の安定している小児気管支喘息患児を対象に、本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。投与前観察期間は4週間、用法・用量はCFC-BDPの半分の量にあたる本剤（100～400 µg/日）へ切替える群（本剤群）又はCFC-BDPを同用量（200～800 µg/日）で継続吸入する群（CFC-BDP群）と設定され、投与期間は6ヶ月又は1年間と設定された。

総投与症例数は520例（本剤群394例、CFC-BDP群126例）であり、データの信頼性に問題があるとされた1施設13例を除く507例（本剤群385例、CFC-BDP群122例）が有効性及び安全性解析対象であった。

有効性について、起床時ピークフロー値の補正平均変化量（治療薬、国及び治療薬と国の交互作用についてのANOVAに基づく解析）は、投与後6ヶ月、12ヶ月のいずれの時点においても、両群で同様に推移し、群間差の95%信頼区間は、いずれも±15 L/min 以内であった。

平均身長は、両群とも用量の増加とともに変化量が小さくなり、本剤群の高用量（400 µg/日）ではCFC-BDP群よりも変化量が小さかったが、本剤100～200 µg/日投与とCFC-BDP200～400 µg/日投与の間で有意な差はないと考えられている。

有害事象は、投与6ヶ月までの評価では、本剤群で90%（346/385例）、CFC-BDP群で89%（108/122例）、投与6～12ヶ月後までの評価では、本剤群で93%（198/212例）、CFC-BDP群で92%（69/75例）に認められ、死亡例はなく、重篤な事象として、喘息増悪等による入院11例、肺炎、急性上気道狭窄、腹痛・発熱、扁桃摘出手術等による入院、アレルギーによる入院、蜂巣炎による入院が各1例の計17例が認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

因果関係が否定できなかった事象は、投与6ヶ月までの評価では、本剤群で8%（32/385例）、CFC-BDP群で7%（8/122例）、投与6～12ヶ月後までの評価では、本剤群で10%（21/212例）、CFC-BDP群で8%（6/75例）に認められ、主な事象は、発声障害（6ヶ月までの評価で10例＜本剤群9例、CFC-BDP群1例＞、6～12ヶ月までの評価で6例＜本剤群5例、CFC-BDP群1例＞）、咽頭炎（6及び6～12ヶ月までの評価でいずれも8例＜本剤群6例、CFC-BDP群2例＞）、頭痛（6ヶ月までの評価で5例＜本剤群4例、CFC-BDP群1例＞、6～12ヶ月までの評価で4例＜本剤群3例、CFC-BDP群1例＞）等であった。

臨床検査値異常は、投与6ヶ月後までの評価では、本剤群で64.9%（224/345例）、CFC-BDP群で66.7%（74/111例）に認められ、主な事象は好酸球上昇、好中球減少、リンパ球上昇、白血球減少、投与6～12ヶ月後までの評価では、本剤群で62.4%（123/197例）、CFC-BDP群で50.7%（36/71例）に認められ、主な事象は好酸球上昇、好中球減少、リンパ球上昇、白血球減少であり、特に臨床的に問題となる変化は認められなかった（本試験ではプロトコル上因果関係は判定されていないが、AST(GOT)上昇の1例については本剤との関連ありと治験責任医師がコメントしている）。なお、血中コルチゾール濃度は、投与6ヶ月後及び6～12ヶ月後のベースラインからの補正平均変化率（%）において、両群間で有意な差は認められなかった。

以上から申請者は、本剤を長期投与した場合の安全性についてCFC-BDPと大きな相違はなく、有効性も維持されると考える旨を説明した。

<審査の概略>

（１）本剤の位置付けについて

１）吸入ステロイド剤における本剤の位置付けについて

本剤の臨床的位置付け、特に吸入用散剤（DPI）との使い分けについて、小児の年齢を層別した上で説明するよう申請者に求めた。

申請者は、喘息管理の国際指針（Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention:<GINA>, NHLBI/WHO, 2002）及び本邦での小児気管支喘息治療・管理ガイドライン、喘息予防・管理ガイドライン（日本小児アレルギー学会, 2002、厚生労働省免疫・アレルギー研究班, 2003）では、3～4 歳以下ではマスク付きスパーサーを用いて定量噴霧式吸入剤（MDI）を吸入、それ以上の年齢ではスパーサーを用いて MDI を吸入あるいは DPI を吸入することが推奨されており、DPI は吸気作動式であり低年齢（概ね 4 歳以下）の能動的吸入力が十分でない患者では、使用が難しく、吸入困難と考えられていること、一方、MDI は患者個々の吸入量にかかわらず適切な用量を投与することができ、必要に応じて各種スパーサーを用いることで、幅広い年齢層に使用可能な製剤であり、DPI が使用できない患者にも投与可能と考えていることを説明した。

審査センターは、国内小児臨床試験での対象は 5 歳以上であり、4 歳以下の乳児・幼児での本剤の有効性及び安全性について申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、4 歳以下の小児では客観的な評価が難しく、臨床試験を実施していないが、本邦でのガイドラインでは 4 歳以下の幼児、乳児に対しても、ステップ 2（軽症持続型）から吸入ステロイドの使用を考慮することが推奨されており、本剤も CFC-BDP と同様に慎重に投与することで、4 歳以下の乳児・幼児においても適応は可能と考えることを説明した。また申請者は、市販後には小児の長期特別調査を実施する予定であり、この中で、4 歳以下の患児への投与に関する情報も収集すること、本剤の情報については日本小児アレルギー学会や医療機関に提供していくことなども併せて説明した。なお、添付文書（案）の使用上の注意、「小児への投与」の項で、4 歳以下の小児に対する安全性は確立されておらず、慎重に投与する旨が記載されている。

審査センターは、本剤吸入時にスパーサーを使用する必要性について、国内小児臨床試験成績（添付資料 5.3.5.2.1: 304-3）の結果も踏まえて見解を示すよう申請者に求めた。

申請者は、国内小児臨床試験（添付資料 5.3.5.2.1: 304-3）では、観察期からスパーサー未使用の症例が少なく、スパーサー使用の有無による本剤吸入効果への影響は明確に出来なかったものの、本剤噴霧時の粒子径は既存の CFC-BDP に比べ小さく、口腔咽頭への沈着は少なく肺への移行が良好で、吸入技術の影響を比較的受けにくいことから、本剤の使用に際してスパーサーの使用は特に必要ないと考え、しかしながら、小児ではうまく吸入できない患児については、スパーサーの使用を考慮すべきと考えることを説明した。

審査センターは、本剤の吸入方法に関する医療現場への情報提供及び患児教育資料の提供について、申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、ホームページで、吸入器具の使用法も含め本剤の正しい吸入方法について情報提供を行っていること、患児及び保護者に対しても、患児向けの患者指導箋、吸入指導に関するビデオの作成等を考えており、噴霧と吸入を同調できない患児に対してはデュオパーサーを無償で提供し、デュオパーサーへのコネクターの装着及びマスクの作成についても検討していることを説明した。

機構は、国内小児臨床試験の結果から、少人数の検討であり、明確に結論付けることは困難であ

るが、スプレーを使用することで、より適切に本剤を使用することが可能になると考えられ、本剤を小児特に比較的低年齢の小児に使用する場合には、スプレーの使用を考慮する必要があると考える。

（２）国内一般臨床試験（添付資料 5.3.5.2.1: 304-3）に関して

1）症例選択の妥当性について

試験登録前の吸入ステロイドの使用状況及びコントロール状況を示し、本来、吸入ステロイドの適応とならない患者群（軽症間欠型）が登録されていないか説明するように求めた。

申請者は、試験登録前の吸入ステロイドの使用状況及びコントロール状況について、CFC-BDP の投与量は、PPS 解析対象集団 93 例のうち 200 µg/日投与が 58 例 (62.4 %)、400µg/日投与が 35 例 (37.6 %)、CFC-BDP の使用期間は、平均投与日数が 325.7 日、中央値が 137.0 日、最小値が 12 日、最大値が 2831 日であったこと、試験登録前の喘息症状は、PPS 解析対象集団 93 例全例が「コントロールされている」と評価されていたことより、「症例選択基準」における「市販の CFC-BDP 製剤 200 又は 400µg/日の投与で、症状がコントロールされている患児である」条件は満たされていたと説明した。

また、本試験計画時には日本小児アレルギー学会の判定基準（1996 年）による重症度判定基準を用いており、PPS 解析対象集団 93 例の重症度は、軽症が 30.1 % (28/93)、中等症が 66.7 % (62/93)、重症が 3.2 % (3/93) であったが、直近の小児気管支喘息治療・管理ガイドライン、喘息予防・管理ガイドライン（日本小児アレルギー学会, 2002、厚生労働省免疫・アレルギー研究班, 2003）の重症度判定基準に基づけば、全例が軽症持続型又は中等症持続型に相当する症例であり、吸入ステロイド剤の適応とならない患者群（軽症間欠型）は、登録されていないものとする旨を説明した。

機構は、以上について了承した。

2）評価方法の妥当性について

機構は、起床時ピークフロー値が主要評価項目として設定されているが、年少児で測定したピークフロー値の信頼性について、試験結果も踏まえて説明し申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、観察期-2 週と 0 週における全例の起床時ピークフロー値は、年齢に関係なくほぼ一致し ($R = 0.972$)、観察期の起床時ピークフロー値の-2 週と 0 週で再現性があったこと、小児気管支喘息治療・管理ガイドライン（2002）によれば、ピークフロー値の測定は、小児では 6 歳以上、訓練すれば 4 歳以上で信頼に足るピークフロー値が測定できると記載されていること、国内で行われた 5～6 歳以上の小児気管支喘息患者を対象としたピークフロー値の検討結果（山本崇晴他, *小児科臨床*, 50: 1983-1990, 1997、鳥越克己他, *小児科臨床*, 49: 1815, 1996、月岡一治他, *日本小児アレルギー学会誌*, 15(3): 297- 310, 2001）からも、年少児におけるピークフロー値の測定に問題ないものと考えられたことを説明し、今回の臨床試験で測定されたピークフロー値の信頼性に、特に問題はないと考える旨を説明した。

審査センターは、小児領域におけるピークフロー値測定等の管理の現状を調査し説明するように求めた。

申請者は、最近のアンケート調査結果（井上壽茂他, *新薬と臨床*, 53(1): 2-10, 2004、古庄巻史, *日本小児アレルギー学会誌*, 16(1): 8-16, 2002、西田光宏他, *小児科臨床*, 54(9): 107-111, 2001）から、小

児気管支喘息治療・管理ガイドラインを診療に利用している割合が高く、ピークフローの使用についても普及してきていると考えられる旨を説明した。

機構は、以上について了承するが、小児気管支喘息治療・管理ガイドライン及びピークフロー測定の普及が、本剤の適正使用にもつながるものと考えられ、本剤の使用に際して、より積極的な情報提供がなされるべきであるとする。

(3) 小児の用法・用量設定に関して

成人における本剤の一日用量が CFC-BDP の半量であることを根拠に、小児においても本剤の用量を CFC-BDP の半量と設定することの妥当性について、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CFC-BDP の承認用量は、日米において成人及び小児ともほぼ同用量で、小児の用量は成人の半量であること、成人気管支喘息を対象とした国内外の臨床試験で、本剤は CFC-BDP の半量で有効性及び安全性が確認されていること、海外における小児気管支喘息を対象とした臨床試験（試験番号 1343）で、本剤 100 及び 200 µg/日の有効性及び安全性が確認されていることなどから、本邦で本剤の用量を CFC-BDP の半量として小児臨床試験（添付資料 5.3.5.2.1: 304-3）を実施し、有効性及び安全性が確認されており、本剤の 1 日用量を CFC-BDP の半量と設定することは妥当と考える旨を説明した。また申請者は、1 日 2 回吸入の用法の妥当性についてもこれら臨床試験で確認されていると考える旨を説明した。

機構は、以上について了承した。

(4) 安全性に関して

1) 海外臨床試験で認められた本剤と CFC-BDP での成長に対する影響の差について

海外長期投与試験（試験番号 1195）で、身長ベースラインからの変化量において、CFC-BDP 群と本剤群で差が認められた理由について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、海外長期投与試験での服薬率を、配布時及び返却時の容器重量に基づいて求めると平均値（治療薬、国、国と治療薬の交互作用についての ANOVA に基づいて補正）は、投与開始～2 ヶ月において、本剤群が 111.9 %、CFC-BDP 群が 85.5 %、投与 5～6 ヶ月において、本剤群が 101.5 %、CFC-BDP 群が 83.5 %、投与 10～12 ヶ月において、本剤群が 106.5 %、CFC-BDP 群が 80.8 %であり、CFC-BDP 群での服薬率が低かったこと、吸入デバイスは、本剤がオートヘラー（吸入により自動的に薬剤を吸入）に対し、CFC-BDP は P&B MDI 製剤でスプレーが使用されており、5 µm 以上の大きい粒子はスプレー内壁に吸着し、適正サイズの粒子のみが吸入されるため、口腔咽頭への沈着及び BDP の二次的な全身吸収が低減されることが考えられ、GINA2002 においても、吸入デバイスによる成長遅延の相違が記載されていることを述べ、服薬率及びデバイスの違いが結果に影響している可能性があることを説明した。また、申請者は、GINA2002 では、100～200 µg/日の吸入ステロイド薬の使用では、成長に対する統計学的又は臨床的に有意な副作用は報告されていないと記載されているが、海外長期投与試験での投与量は、本剤群が 100～400 µg/日、CFC-BDP 群が 200～800 µg/日であり、比較的高用量が投与されていたことも影響している可能性があることを説明した。

審査センターは、今回の申請用量である本剤 1 日投与量 100～200 µg では、CFC-BDP 1 日投与量 200～400 µg と比較して、身長の変化量で有意差が認められなかったとの主張について、詳細を説明

するよう申請者に求めた。

申請者は、外国長期投与試験（試験番号 1195）における身長ベースラインからの変化量の平均（治療薬、国及び治療薬と国の交互作用についての ANOVA に基づく解析）について、12 ヶ月後の本剤群（178 例）の CFC-BDP 群(67 例)に対する変化量の差は- 0.56 cm（P = 0.028）、最終評価時の本剤群（211 例）の CFC-BDP 群（74 例）に対する変化量の差は- 0.41 cm（P = 0.146）であったが、今回の申請用量である本剤 1 日投与量 100～200 µg 及び CFC-BDP 1 日投与量 200～400 µg の低用量での検討では、12 ヶ月後の本剤群（156 例）の CFC-BDP 群（56 例）に対する変化量の差は- 0.43 cm（P = 0.150）、最終評価時の本剤群（182 例）の CFC-BDP 群（63 例）に対する変化量の差は- 0.21 cm（P = 0.501）となり、症例数は減少しているものの有意差は認められず、群間差が小さくなっていることから、本剤低用量では CFC-BDP との間で違いはないと考える旨を説明した。

審査センターは、高用量投与例で身長の変化量の差が広がっていないかについても検討するよう求めた。

申請者は、本剤 1 日投与量 300～400 µg 及び CFC-BDP 1 日投与量 600～800 µg の高用量群において、12 ヶ月後の本剤群（22 例）の CFC-BDP 群（11 例）に対する変化量の差は- 0.56 cm(P = 0.469)、最終評価時の本剤群（29 例）の CFC-BDP 群（11 例）に対する変化量の差は-0.64 cm(P = 0.526)であり、本剤群における身長の変化量は用量の如何に関わらず CFC-BDP 群より小さく、高用量群では例数が少なかったものの、その差が増大する傾向がみられたことを説明した。

機構は、ステロイド吸入薬が喘息の長期管理薬として位置付けられていることから、今回提出された臨床試験（国内 6 週間、海外 6 ヶ月と 1 年）より長い期間で本剤が使用される可能性があると考ええる。本剤の小児の成長に関するデータの提示と市販後の調査の予定の説明を求めた。

申請者は、より長期で本剤を使用したときの小児成長に関するデータは有していないが、小児の成長に関しては、特別調査において 300 例程度の情報収集を行い、身長の伸びを平均身長増加曲線と比較する予定であること、本剤を特に長期間、大量に投与する場合には、成長に対する影響が認められる可能性もあり、添付文書案、使用上の注意、「6. 小児等への投与」の項でその旨を記載していることを説明した。

機構は、本剤の小児身長に及ぼす影響を否定することは困難であり、市販後に十分に調査する必要があるが、GINA2002 では「1 日投与量 100～200 µg 吸入ステロイド薬の使用では、成長に対する統計学的又は臨床的に有意な副作用は報告されていない」及び「吸入ステロイド薬を使用していた喘息患児は、最終的には健常成人と同じ身長になる」といった記載もあり、現時点で大きな問題はないと考えるが、詳細については専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

2) コルチゾールに対する影響について

機構は、本剤における下垂体・副腎皮質系に対する影響について国内外の臨床試験における有害事象および Periodic Safety Update Report (PSUR) を整理し、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、下垂体・副腎皮質系に対する影響について、国内の小児を対象とした一般臨床試験（添付資料 5.3.5.2.1: 304-3）の結果、副作用として血中コルチゾール減少が 3.7 %（4/107）の頻度で見られたが、いずれも重症度は「軽度」であり臨床上問題はないと考えられたこと、投与 6 週間後の血中コルチゾール変化量は、100 µg/日、200 µg/日の各用量とも同程度であり、全体としても大き

な変動は認められなかったこと、外国での小児における 1 年間の長期投与試験（参考資料 5.3.5.2.2: 1195）の結果においても、血中コルチゾール値の推移は CFC-BDP と有意差は認められなかったこと、PSUR（2000 年 7 月 1 日～2004 年 1 月 23 日: CFC-BDP のデータも含む）での情報では、本薬の推定使用患者数は約 596 百万人・日であるが、「副腎抑制」1 例、「副腎皮質機能亢進症及び副腎機能不全」1 例及び「副腎機能不全」1 例の計 3 例のみが外国で認められており、前者 2 例については成人、後者の副腎機能不全については小児での発現例であり、小児での症例は、ベクロメタゾンからフルチカゾンへ切り替えた後 7 ヶ月以上が経過した後に発現しており、本剤との関連性は否定されなかったが、フルチカゾンの関与も疑われた症例で、本剤との因果関係は不明であることを説明した。

また申請者は、本剤を大量に投与する場合には、視床下部-下垂体-副腎皮質系機能抑制が発現するおそれがあることから、添付文書案、「2. 重要な基本的注意」の項で、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延等を含む全身性の有害事象について、「7. 過量投与」の項で下垂体・副腎皮質系機能抑制の発現について記載し注意を喚起していること、市販後には特別調査として 300 例程度の小児におけるデータを収集し、その中でコルチゾールについても測定して、副腎皮質機能への影響についてさらに検討する予定である旨を説明した。

機構は、現時点で特に問題はないと考えるが、注意喚起が適切かといった点については専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

3) 中耳炎や慢性副鼻腔炎を合併している患児に対する安全性について

機構は、中耳炎や慢性副鼻腔炎を合併している患児に対する安全性について、海外における市販後の成績も踏まえて説明し、注意喚起の必要性について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、国内小児臨床試験（添付資料 5.3.5.2.1: 304-3）で、107 例の患児に本剤が投与され、副鼻腔炎及び中耳炎の有害事象は認められず、副鼻腔炎を合併していた患児 2 例、中耳炎を合併していた患児 1 例のいずれの症例においても、本剤投与による合併症の悪化は認められなかったこと、海外で実施された小児気管支喘息を対象とした臨床試験（試験番号 1167 及び 1343）において、本剤との因果関係が否定できなかった有害事象として、副鼻腔炎及び中耳炎の報告はなかったこと、海外長期投与試験（試験番号 1195）において、本剤 100～400 µg/日又は CFC-BDP 200～800 µg/日 が 12 ヶ月間投与され、6 ヶ月投与時における副鼻腔炎の発現率は、本剤群が 9 % (34/346)、CFC-BDP 群が 8 % (10/122)、中耳炎の発現率は本剤群が 10 % (39/346)、CFC-BDP 群が 15 % (18/122) であったが、治験薬との因果関係が否定できなかったのは CFC-BDP 群の中耳炎 1 例のみであったこと、また、12 ヶ月投与時での副鼻腔炎の発現率は本剤群が 11 % (24/212)、CFC-BDP 群が 12 % (9/75) で、中耳炎の発現率は本剤群が 16 % (34/212)、CFC-BDP 群が 24 % (18/75) であったが、治験薬との因果関係が否定できなかったのは CFC-BDP 群の中耳炎 1 例（6 ヶ月での症例と同一）のみであったことを説明した。さらに申請者は、PSUR（2000 年 7 月 1 日～2004 年 1 月 23 日: 推定使用患者数は 596 百万人・日）では、成人患者で副鼻腔炎 1 例が報告されているのみであること、本邦で成人を対象とした本剤の市販後調査（2002 年 4 月 11 日～2004 年 8 月 31 日現在）において、副鼻腔炎及び中耳炎の報告はないことなどから、小児で本剤の投与により副鼻腔炎及び中耳炎が発現又は増悪した例は認められていないことを説明した。なお、添付文書案、使用上の注意「慎重投与」の項では、「呼吸器以外の感染症のある患者（抗生物質を投与するなど適切な処置を行うこと）〔症状を増悪するおそれがある〕」と記載されている。

ある]」と記載し、呼吸器以外の感染症のある患者への使用に対しても注意を喚起しており、副鼻腔炎及び中耳炎はこの記載の範囲に含まれると考えることを説明した。

機構は、以上について了承した。

4) 本剤使用後のうがいの実施について

機構は、小児における本剤使用後のうがいの実施について、臨床試験における実施状況を説明した上で、市販後の注意喚起の方法について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験（添付資料 5.3.5.2.1: 304-3）では、観察期及び治験薬投与期とも、吸入後に必ずうがいをする 것과実施計画書に規定し、治験の実施に際しては、患児とその保護者に対して、同意説明文書に「吸入後はうがいをする」と記載し注意の喚起を行ったこと、治験責任医師、治験分担医師及び治験コーディネーター等へのモニタリングに際しては、患者及び保護者へ、うがいの実施の注意を喚起するよう要請したこと、結果として本試験においては、副作用で口腔カンジダの発現は認められなかったことから、適切にうがいを実施されていたものと考えたことを説明した。

また申請者は、現在、本剤の市販製剤では、患者に対して薬剤と共に携帯袋と使用説明書を渡し、携帯袋には「本剤吸入直後にうがいをする」と、使用説明書には「吸入が終わったら必ずうがいをしてください」と記載し、うがいについての注意喚起を行っていること、また、添付文書、使用上の注意「8. 適用上の注意」の項では、吸入後に、うがいを実施する旨を記載し注意を喚起している旨を説明した。

さらに申請者は、小児への適応拡大に伴い、保護者及び患児用の教育資料として、平易な文章で記載した使用説明書を作成すること、添付文書、「8.適用上の注意」の項の記載を以下の様に改訂して、患者指導を徹底することを説明した。

8. 適用上の注意（下線部：修正）

吸入後 本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること。

機構は、うがいの実施について、今後とも徹底した指導を行っていく必要があり、情報提供を行うことは了承するが、具体的な記載方法については、専門協議での検討を踏まえて判断することとした。

3. 資料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

医薬品機構により薬事法第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、特に問題は認められず、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、支障は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

提出された資料に対して GCP 実地調査が行われており、現在検討中である。

4. 機構の総合評価

提出された資料から、本剤の小児気管支喘息に対する有効性は示されていると判断する。安全性については、現時点で重大な問題はなく、本剤によるベネフィットはリスクを上まわるものと考えているが、長期投与時の安全性等については、市販後に調査が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえ、特に問題がないと判断できる場合には、本剤の小児への適用について承認して差し支えないと考える。

審査報告（２）

平成 16 年 10 月 29 日作成

1. 審査の概要

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。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

（１）成長、副腎皮質機能への影響について

本剤長期投与時の安全性について、公表文献等も参考に、現時点での知見を整理して、本剤の成長、副腎皮質機能への影響について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、成長については、日本人で CFC-BDP を長期使用（5 年以上）した際に、成長に対する大きな影響は認められなかったとの報告（林田道昭他, アレルギー, 42: 1-8, 1993、Inoue T et al, *J Asthma*, 36: 159-164, 1999 など）があり、海外でも同様の結果が報告（Graff-Lonnevig V, *Allergy*, 34: 57-61, 1979 など）されており、近年ブデソニドについては、影響は一時的で最終身長には影響しないとの結果が報告（The childhood asthma management program research group, *N Engl J Med*, 343: 1054-1063, 2000、Agertoft L et al, *N Engl J Med*, 343: 1064-1069, 2000）されていること、これまでの PSUR（1992 年 3 月～2004 年 1 月 23 日）では、推定使用患者数は約 1050 百万人・日であるが、成長遅延は 2 例（9 歳及び 13 歳）でのみ報告されていることを説明した。

また申請者は、副腎皮質機能との関連について、日本人において、CFC-BDP による機能抑制を示唆する報告（阿部裕樹他, *日本小児アレルギー学会誌*, 13: 38-43, 1999）や機能抑制作用は認められなかったとする報告（林田道昭他, アレルギー, 42: 1-8, 1993、伊東道夫他, *アレルギーの臨床*, 15: 55-57, 1995）があり、海外でも同様であること（Rao R et al, *Eur Respir J*, 13: 87-94, 1999 など）、本剤の国内市販後では 1 例（64 歳）（推定使用患者数: 73.4 万人）で、これまでの PSUR（1992 年 3 月～2004 年 1 月 23 日）では 3 例（いずれも審査報告（１）で記載の症例）でのみ副腎機能に関連した副作用が報告されていることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤の成長あるいは副腎皮質機能への影響が、現時点で臨床的に大きな問題となることはないと考える旨を述べた上で、市販後調査の中で引き続き検討するとともに、添付文書、「重要な基本的注意」の項で、成長、副腎皮質機能抑制を含む吸入ステロイド剤投与による全身性の作用について記載し、長期間あるいは高用量を投与する場合には、定期的な検査を行う必要がある旨を記載し、注意喚起していることを説明した。

機構は、以上について了承した。

（２）スプレーの使用、うがいの励行等、本剤の適正使用推進について

本剤の適正使用を推進するための措置について、申請者に説明を求めた。

申請者は、デュオペーサーに直接マスクを接続する形態で作成が可能となったので、これを無償で医療機関に提供すること、疾患あるいは吸入方法を教育するために患者指導箋、ビデオ等の作成とともに、PEF の重要性を啓発するためにアレルギー講演会等の実施を検討していることを説明した。

また機構は、添付文書、「8. 適用上の注意」の項について、うがいの必要性をより具体的に記載し、保護者等への指導についても明記するよう求めたところ、申請者は以下のように記載を変更すると回答した。

8. 適用上の注意（下線部：修正）

吸入後 局所的な副作用（口腔カンジダ症等）を予防するため、本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること。ただし、うがいが困難な患者には、うがいではなく、口腔内をすすぐよう指導すること。なお、小児への投与にあたっては、保護者又はそれに代わり得る適切な者に対しても十分に指導すること。

機構は、以上について了承した。

その他、申請者が実施予定の市販後長期特別調査について、少なくとも2年以上は各症例について調査すること、高用量あるいは低年齢に対する本剤の使用については重点調査項目とすること、有効性についても検討すること、コルチゾール値への影響、成長への影響等を適切に評価できるよう計画することなどを指示し、申請者は了承した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

提出された資料（添付資料 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査が行われ、一部で逸脱等が認められたが特に重大な事項はなく、GCP 適合と判断した。

以上の審査を踏まえ、機構は、本剤の小児への適用追加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4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。