

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

本邦で実施された薬物動態試験でバイタルサインが測定されており、その結果を示す。外国長期投与試験では、身長に対する影響が検討されており、その結果を示す。

1) 国内薬物動態臨床試験

[資料 5.3.3.2.1]

薬物動態試験における血圧、脈拍数及び体温の推移を表 2.7.4.4-1 に示す。収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温のすべての測定項目において、本剤投与前と比較し投与 24 時間後に変化は認められなかった。

表 2.7.4.4-1 血圧、脈拍数及び体温

項目	例数	事前検診時	投与前	治験薬投与 4 時間後	治験薬投与 24 時間後
収縮期血圧(mmHg)	5	94.0±4.5	101.2±8.2	102.2±4.8	109.2±5.7
拡張期血圧(mmHg)	5	52.8±4.7	59.2±5.9	50.4±3.9	54.8±3.6
脈拍数(回/分)	5	88.2±1.9	85.8±4.2	85.2±4.1	78.2±4.4
体温(°C)	5	36.72±0.23	36.82±0.07	36.78±0.12	36.70±0.22

平均値±標準誤差

2) 外国長期投与試験（試験 1195：参考資料）

[参考資料 5.3.5.2.2[†]]

吸入ステロイド薬の全身性の副作用として小児の成長抑制が考えられる。海外で実施された長期投与試験において、身長への影響が検討されており、その成績を示す。

(1) 12 ヶ月間の評価

ベースラインの平均身長は、キューバール群と CFC-BDP 群で同程度であった。キューバール群及び CFC-BDP 群ともに、身長は 12 ヶ月の投与期間中に増加した。CFC-BDP 群は、キューバール群に比べ、6 ヶ月後(p=0.011)及び 12 ヶ月後(p=0.028)で身長が有意に増加した。しかし、最終評価時では両群間に有意差は認められなかった（図 2.7.4.4-1、表 2.7.4.4-2）。

投与量別の検討では、キューバール群の 300 µg/日投与、CFC-BDP 群の 600 及び 800 µg/日投与の症例数が少なかったが、両群ともに負の用量反応傾向が認められ、この傾向は 12 ヶ月後で最も顕著であった（表 2.7.4.4-3）。

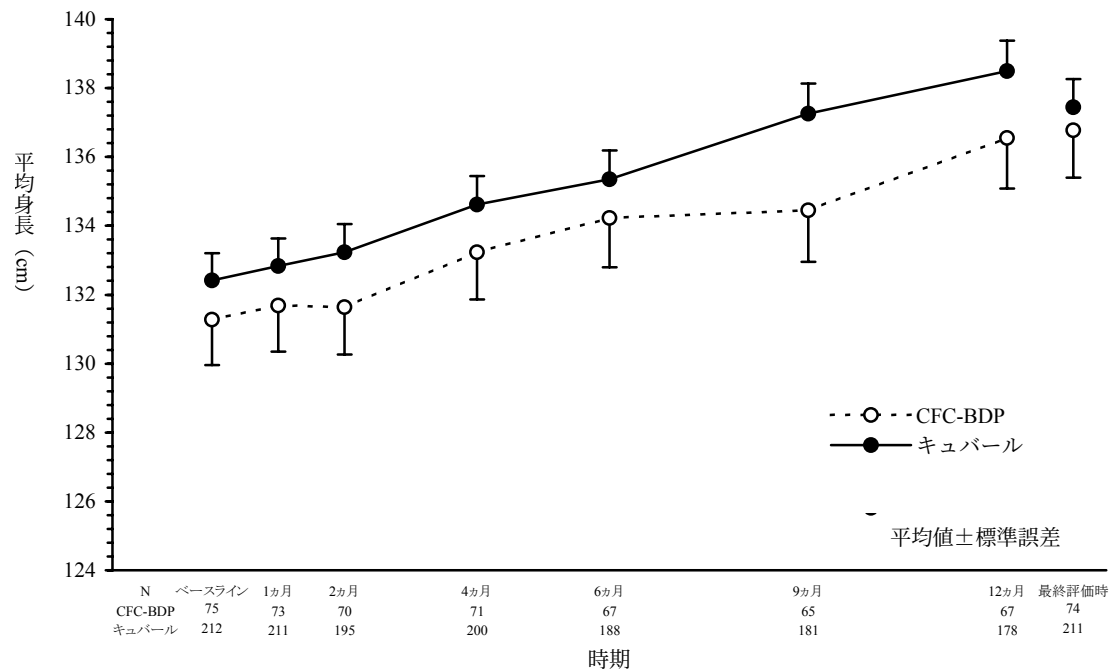


図 2.7.4.4-1 平均身長の推移 (12 ヶ月間の評価)

表 2.7.4.4-2 平均身長の補正平均変化量－12 ヶ月間の評価－

時期		薬剤	キュバール	CFC-BDP	キュバールと CFC-BDP の差の 95%信頼区間		p 値 ^{#1}
					下限値	上限値	
ベースライン の平均値 (cm)		補正平均値 標準誤差 例数	132.41 0.796 212	131.28 1.322 75	-1.907	4.169	0.464
ベースラインからの 変化量	1 ヶ月後	補正平均値 標準誤差 例数	0.39 0.058 211	0.45 0.097 73	-0.278	0.165	0.616
	2 ヶ月後	補正平均値 標準誤差 例数	0.78 0.062 195	0.83 0.104 70	-0.288	0.188	0.681
	4 ヶ月後	補正平均値 標準誤差 例数	1.62 0.076 200	1.77 0.125 71	-0.431	0.145	0.328
	6 ヶ月後	補正平均値 標準誤差 例数	2.49 0.097 188	2.98 0.167 67	-0.872	-0.113	0.011
	9 ヶ月後	補正平均値 標準誤差 例数	3.75 0.112 181	4.06 0.192 65	-0.748	0.130	0.167
	12 ヶ月後	補正平均値 標準誤差 例数	5.14 0.130 178	5.70 0.215 67	-1.051	-0.060	0.028
	最終評価時	補正平均値 標準誤差 例数	5.00 0.143 211	5.41 0.238 74	-0.952	0.142	0.146

#1：治療薬、国及び治療薬×国交互作用についての ANOVA に基づき解析。

表 2.7.4.4-3 投与量群別平均身長の補正平均変化量－12 ヶ月間の評価－

時期		統計量 ^{#1}	キュバール				CFC-BDP			
			100 µg	200 µg	300 µg	400 µg	200 µg	400 µg	600 µg	800 µg
ベースライン の平均値 (cm)		補正平均値 標準誤差 例数	131.31 1.125 96	132.80 1.182 87	139.63 3.897 8	134.17 2.405 21	130.31 1.863 35	133.03 2.047 29	136.32 4.929 5	127.43 4.499 6
ベースラインからの 変化量	1 ヶ月後	補正平均値 標準誤差 例数	0.42 0.082 96	0.31 0.087 86	0.48 0.285 8	0.43 0.176 21	0.65 0.138 34	0.30 0.150 29	0.45 0.404 4	0.43 0.330 6
	2 ヶ月後	補正平均値 標準誤差 例数	0.95 0.087 89	0.66 0.093 78	0.55 0.291 8	0.63 0.184 20	0.93 0.141 34	0.74 0.165 25	1.26 0.368 5	0.50 0.336 6
	4 ヶ月後	補正平均値 標準誤差 例数	1.83 0.104 94	1.51 0.114 78	1.43 0.356 8	1.21 0.225 20	1.81 0.176 33	1.81 0.194 27	1.94 0.451 5	1.50 0.412 6
	6 ヶ月後	補正平均値 標準誤差 例数	2.75 0.137 86	2.43 0.144 77	1.90 0.479 7	1.91 0.299 18	3.11 0.228 31	2.91 0.249 26	2.52 0.567 5	2.80 0.567 5
	9 ヶ月後	補正平均値 標準誤差 例数	4.24 0.160 80	3.70 0.163 77	2.97 0.541 7	2.91 0.347 17	4.43 0.262 30	4.00 0.286 25	3.96 0.641 5	3.36 0.641 5
	12 ヶ月後	補正平均値 標準誤差 例数	5.67 0.182 83	4.87 0.194 73	4.79 0.676 6	4.45 0.414 16	6.13 0.293 32	5.58 0.338 24	5.82 0.740 5	5.05 0.676 6
	最終評価時	補正平均値 標準誤差 例数	5.53 0.201 96	4.67 0.213 86	5.61 0.697 8	4.21 0.430 21	5.90 0.338 34	5.19 0.366 29	5.82 0.881 5	5.05 0.805 6

#1：標準誤差の算出は、初回用量についての ANOVA に基づき解析。

(2) 低用量（キュバール 100 及び 200µg/日）での検討

CFC-BDP の小児への最も一般的な投与量である 200 及び 400 µg/日を合わせた投与量群と本剤の申請用量にあたるキュバール 100 及び 200 µg/日を合わせた投与量群について検討が行われた。

ベースライン時の身長の平均値は、キュバール群が 131.79 cm、CFC-BDP 群が 131.33 cm であり、同程度であった。両群において、12 ヶ月間でともに身長が増加した。6 ヶ月後では両群間に有意差が認められたが(p=0.049)、12 ヶ月後(p=0.150)及び最終評価時(p=0.501)では有意差が認められなかった（表 2.7.4.4-4）。

表 2.7.4.4-4 平均身長の補正平均変化量－12 ヶ月間の評価－（低用量群）

時期		薬剤		キュバール		CFC-BDP		キュバールと CFC-BDP の差の 95%信頼区間		p 値 ^{#1}
								下限値	上限値	
ベースラインの平均値 (cm)		補正平均値		131.79		131.33				
		標準誤差		0.914		1.535		-3.057	3.981	0.796
		例数		183		64				
ベースラインからの変化量	1 ヶ月後	補正平均値		0.39		0.42				
		標準誤差		0.068		0.115		-0.293	0.234	0.824
		例数		182		63				
	2 ヶ月後	補正平均値		0.82		0.83				
		標準誤差		0.075		0.128		-0.298	0.288	0.972
		例数		167		59				
	4 ヶ月後	補正平均値		1.70		1.75				
		標準誤差		0.088		0.149		-0.400	0.283	0.736
		例数		172		60				
	6 ヶ月後	補正平均値		2.60		3.04				
		標準誤差		0.106		0.193		-0.871	-0.003	0.049
		例数		163		57				
	9 ヶ月後	補正平均値		3.90		4.11				
		標準誤差		0.128		0.232		-0.735	0.309	0.421
		例数		157		55				
	12 ヶ月後	補正平均値		5.23		5.66				
		標準誤差		0.146		0.260		-1.020	0.158	0.150
		例数		156		56				
	最終評価時	補正平均値		5.06		5.27				
		標準誤差		0.159		0.267		-0.822	0.403	0.501
		例数		182		63				

#1：治療薬、国及び治療薬×国交互作用についての ANOVA に基づき解析。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

〔資料 5.3.5.2.1〕

本剤の安全性に及ぼす内因性要因の影響を検討するため、国内一般臨床試験の人口統計学的特性別の副作用について検討した。なお、本試験では、重篤な合併症は実施計画書で除外基準としたため、該当症例がなく、その影響についての検討は行わなかった。

1) 日本人小児での人口統計学的特性別副作用

人口統計学的特性別副作用発現頻度を表 2.7.4.5.1 に示す。性別では、男児が 12.0%、女児が 9.4%、年齢では 11 歳以下の患児が 10.1%、12 歳以上が 16.7%、体重では 30 kg 未満の患児が 9.8%、30 kg 以上が 13.0%であり、それぞれの集団内での副作用発現頻度は同程度であった。

表 2.7.4.5.1 人口統計学的特性別副作用

層別区分 / 評価例数 n=107		有害事象評価例数	副作用発現例数
性別	男児	75	9(12.0)
	女児	32	3(9.4)
年齢 (歳)	5~11	89	9(10.1)
	12~15 未満	18	3(16.7)
体重 (kg)	<30	61	6(9.8)
	30≤	46	6(13.0)
診療	外来	102	12(11.8)
	入院	3	0
	外来→入院	1	0
	外来→入院→外来	1	0
気管支喘息の重症度	軽症	33	3(9.1)
	中等症	70	9(12.9)
	重症	4	0
罹病期間 (年)	≤ 5	34	4(11.8)
	6~≤10	58	6(10.3)
	≥11	15	2(13.3)
合併症 (アレルギー疾患)	なし	29	7(24.1)
	あり	78	5(6.4)
合併症 (その他の疾患)	なし	82	8(9.8)
	あり	25	4(16.0)

() : %

2) 小児と成人の副作用

成人気管支喘息患者を対象とした第三相比較試験³⁾の副作用発現頻度は9.3% (8/86)であった。今回の小児気管支喘息を対象とした一般臨床試験の副作用発現頻度は11.2% (12/107)であり、小児と成人で副作用の発現頻度に大きな差はなかった。また、今回の小児の臨床試験で認められた副作用は、本剤の成人又はCFC-BDPの副作用として報告されているものであった。今回の小児を対象とした臨床試験で血中コルチゾール減少は3.7% (4/107)認められた。成人申請時にはみられなかったが、ステロイド薬の薬理作用として一般に知られており、本剤においても注意が必要と考えられた。類薬のフルチカゾン¹²⁾でも、小児を対象とした臨床試験で、血中コルチゾール減少は100 µg/日で9.8% (4/41)、200 µg/日で5.3% (2/38)と同様に認められており、本剤の使用にあたって、他の吸入ステロイド薬と同様に視床下部-下垂体-副腎皮質系機能抑制には注意する必要があると考えられる。

これらのことから、本剤投与による小児特有の重大な副作用の発現は認められず、小児の安全性に特に問題はないものと考えられた。

本剤はCFC-BDPの代替製剤であることから、添付文書の使用上の注意「6. 小児等への投与」の項は、他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の添付文書に基づき以下の記載とする。

- (1) 長期、大量使用により発育障害を来すおそれがある。使用にあたっては、使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。なお、小児等に対しては1年を超える使用経験はない。
- (2) 低出生体重時、新生児、乳児又は4歳以下の幼児に対する安全性は確立していないので、慎重に投与すること。[使用経験がない。]

2.7.4.5.2 外因性要因

気管支喘息の治療薬は、本邦及び海外とも治療・管理ガイドライン^{11,13,14)}により長期管理薬と発作治療薬に分類され、重症度に基づいた治療が推奨されている。吸入ステロイド薬は本邦及び海外において気管支喘息治療の長期管理薬として位置づけられ、成人及び小児とも重症度別にCFC-BDPの維持量が記載されている。使用量は本邦及び海外ともほぼ同じである（表2.7.4.5.2）。

これらのことから気管支喘息の治療においては本邦と海外でガイドライン及び臨床用量に大きな相違はないものと考えられる。

表 2.7.4.5.2 本邦・米国の治療ガイドラインにおけるキュバールと CFC-BDP の臨床用量

薬剤	国名	重症度	成人	小児
CFC-BDP	米国	軽症間欠型 軽症持続型 中等症持続型 重症持続型	— 200-600 µg ^{#1} 600-1000 µg ^{#1} > 1000 µg ^{#1}	— 100-400 µg ^{#1} 400-800 µg ^{#1} > 800 µg ^{#1}
	日本	軽症間欠型 軽症持続型 中等症持続型 重症持続型	200 µg 200-400 µg 400-800 µg 800-1600 µg	— ≤200 µg 200-400 µg 400-800 µg
キュバール	米国	軽症間欠型 軽症持続型 中等症持続型 重症持続型	— 100-300 µg 300-600 µg > 600 µg	— 100-200 µg 200-400 µg > 400 µg

#1: 1 回噴射量がアクチュエーター外 (ex-actuator) で表示されているため、バルブ外 (ex-valve) に換算した。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物－薬物又は薬物－食事相互作用は検討されていない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

本邦での一般臨床試験では、5 歳未満の小児を対象としていないため、妊娠及び授乳時の安全性のデータは得られていない。そのため使用上の注意「5. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項においては他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の添付文書に基づき以下の記載としている。

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること〔プロピオン酸ベクロメタゾンは動物実験（マウス）で催奇作用が報告されている〕。

2.7.4.5.5 過量投与

本邦での一般臨床試験では過量投与の報告はなかった。そのため使用上の注意「7. 過量投与」の項においては他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の添付文書に基づき以下の記載としている。

過量投与により、下垂体・副腎皮質系機能抑制があらわれることがある。この抑制が長期にわたった場合、副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様な症状があらわれることがある。このような場合には、全身性ステロイド療法を中止する手順で本剤を徐々に減量すること。

2.7.4.5.6 薬物乱用

ヒト及び動物における依存性は検討されていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象は検討されていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響は検討されていない。

2.7.4.6 市販後データ

本邦では、本剤は成人気管支喘息の適応を取得し、2002 年 8 月 5 日から市販されている。2002 年 8 月 5 日から 2003 年 2 月 4 日の市販直後調査期間中に収集された副作用症例は 13 例（16 件）であった。内訳は、動悸が 5 件、倦怠感 2 件、胃潰瘍、悪心、口渇、口腔カンジダ症、尿中ブドウ糖陽性、咽頭炎、息詰まり感、嘔声、湿疹が各 1 件であった。重篤とされた副作用は湿疹の 1 件のみであった。副作用の転帰が確認できた症例は、いずれも中止・減量の処置が取られた後、又は投与継続中に回復又は軽快した。

また、成人気管支喘息患者で市販後の使用実態下における長期投与時の安全性及びスパーサー

の使用の有無による本剤の有効性及び安全性の把握を目的に、市販後調査が実施されている。

本調査は、2002 年 11 月～2005 年 4 月の 2 年 6 ヶ月とし、本調査における調査予定例数は 1,000 例で実施されている。2003 年 11 月中旬現在での途中集計を実施したのでその成績を表 2.7.4.6-1～表 2.7.4.6-7 に示す。

2003 年 11 月中旬現在、28 施設で 93 例の調査が行われ、3 例(3.23%)に副作用が認められた。その内訳は、咳嗽、喘鳴、口腔内不快感が各 1 件(1.08%)であった。重篤な有害事象は、喘息が 1 件認められたが、本剤との因果関係は否定されている。また、スパーサー使用の有無による本剤の改善率は、吸入ステロイド薬切り替えなしの症例では、スパーサー使用なしが 80.0%、スパーサーありが 100%であった。また、吸入ステロイド薬切り替えあり症例では、スパーサー使用なしの「改善」症例が 64.71%、「不変」症例が 35.29%であり、スパーサー使用ありの「改善」症例は 53.85%、「不変」症例は 46.15%であった。

一方、海外からの安全性定期報告においては、本剤の安全性評価に変化はないと結論されている。

表 2.7.4.6-1 背景要因別要約統計量（安全性解析対象）(1)

	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
年齢（歳）	93	57.9	17.2	15	61	90
発症時期（罹病期間）（日）	54	3719.4	5352.0	0	1278	21170
使用期間（日）	90	160.8	60.6	5	185	239
1 日平均使用量（μg）	90	262.414	123.857	100	200	800
総使用量（μg）	90	42714.444	27141.376	1600	37400	141600

表 2.7.4.6-2 背景要因別要約統計量（有効性解析対象 吸入ステロイド薬切り替えなし症例）(2)

	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
年齢（歳）	59	56.8	17.9	15	61	90
発症時期（罹病期間）（日）	26	2626.7	5114.5	0	365	21170
使用期間（日）	58	157.8	60.4	5	185	239
1 日平均使用量（μg）	58	225.599	83.388	100	200	400
総使用量（μg）	58	35337.931	19688.012	2000	36900	82400

表 2.7.4.6-3 背景要因別要約統計量（有効性解析対象 吸入ステロイド薬切り替えあり症例）(3)

	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
年齢（歳）	30	60.5	15.2	24	60	82
発症時期（罹病期間）（日）	26	4957.7	5606.4	0	3345	20075
使用期間（日）	29	175.8	50.2	41	190	225
1 日平均使用量（μg）	29	335.603	159.047	200	349.24	800
総使用量（μg）	29	59106.897	31924.553	9600	45000	141600

表 2.7.4.6-4 使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表

時 期	承認時迄 の状況	使 用 成 績 調 査					
		2001.12.3 ～ 2002.6.2	2002.6.3 ～ 2002.12.2	2002.12.3 ～ 2003.6.2	2003.6.3 ～ 2003.11.11	累計	合 計
調査施設数	43	0	0	0	28	28	71
調査症例数	227	0	0	0	93	93	320
副作用等の発現症例数	15	0	0	0	3	3	18
副作用等の発現件数	20	0	0	0	3	3	23
副作用等の発現症例率 (%)	6.61	0	0	0	3.23	3.23	5.63
副作用等の種類 ^{#1}	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）						
精神障害	1(0.44)				-	-	1(0.31)
不快気分	1(0.44)				-	-	1(0.31)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	5(2.20)				2(2.15)	2(2.15)	7(2.19)
咳嗽	3(1.32)				1(1.08)	1(1.08)	4(1.25)
嘔声	1(0.44)				-	-	1(0.31)
咽喉頭疼痛	1(0.44)				-	-	1(0.31)
喘鳴 ^{#2}	-				1(1.08)	1(1.08)	1(0.31)
胃腸障害	2(0.88)				1(1.08)	1(1.08)	3(0.94)
悪心	2(0.88)				-	-	2(0.63)
口腔内不快感	-				1(1.08)	1(1.08)	1(0.31)
肝胆道系障害	1(0.44)				-	-	1(0.31)
肝障害	1(0.44)				-	-	1(0.31)
全身障害及び投与局所様態	1(0.44)				-	-	1(0.31)
口渇	1(0.44)				-	-	1(0.31)
臨床検査	7(3.08)				-	-	7(2.19)
γ-グロブリン ^α ミルトランスフェラーゼ ^β 増加	2(0.88)				-	-	2(0.63)
尿中ブドウ糖陽性	3(1.32)				-	-	3(0.94)
リンパ球数減少	1(0.44)				-	-	1(0.31)
好中球数増加	1(0.44)				-	-	1(0.31)
白血球数増加	1(0.44)				-	-	1(0.31)
尿潜血陽性	1(0.44)				-	-	1(0.31)
血中アルカリホスファターゼ ^γ 増加	1(0.44)				-	-	1(0.31)

#1：副作用用語は MedDRA/J ver 6.1 を用い、副作用名は PT、器官別大分類名は SOC を用いて集計した

#2：使用上の注意から予測できない副作用

表 2.7.4.6-5 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験における
重篤な有害事象の発現状況一覧表

時 期	承認時迄 の状況	使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験					合 計
		2001.12.3 ～ 2002.6.2	2002.6.3 ～ 2002.12.2	2002.12.3 ～ 2003.6.2	2003.6.3 ～ 2003.11.11	累計	
調査施設数	43	0	0	0	28	28	71
調査症例数	227	0	0	0	93	93	320
発現症例数	3	0	0	0	1	1	4
発現件数	3 [2]	0	0	0	1 [1]	1 [1]	4 [3]
発現症例率(%)	1.32	0	0	0	1.08	1.08	1.25
有害事象等の種類 ^{#1}	有害事象等の種類別発現症例（件数）率（%）						
感染症及び寄生虫症	1(0.44)				-	-	1(0.31)
虫垂炎 ^{#2}	1(0.44) [1]				-	-	1(0.31) [1]
良性、悪性及び詳細不明の 新生物（嚢胞及びポリープ を含む）	1(0.44)				-	-	1(0.31)
腎細胞癌、病期不明 ^{#2}	1(0.44) [1]				-	-	1(0.31) [1]
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	-				1(1.08)	1(1.08)	1(0.31)
喘息 ^{#2}	-				1(1.08) [1]	1(1.08) [1]	1(0.31) [1]
肝胆道系障害	1(0.44)				-	-	1(0.31)
肝障害	1(0.44)				-	-	1(0.31) [1]

[]：本剤との因果関係が否定されたものの件数

#1：有害事象用語は MedDRA/J ver 6.1 を用い、有害事象名は PT、器官別大分類名は SOC を用いて集計した

#2：使用上の注意から予測できない有害事象

表 2.7.4.6-6 背景要因別検討結果（有効性 吸入ステロイド薬切り替えなし症例）

要因	区分	有効性解析対象症例		「改善」以上症例		検定結果
		例数	症例比率（%）	例数	改善率（%） ^{#1}	
スプレー ー使用	なし	50	84.75	40	80.00	p=0.322 (DF=1)
	あり	9	15.25	9	100	
	計	59	100	49	83.05	

#1：「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」のうち、「改善」以上の割合

表 2.7.4.6-7 背景要因別検討結果（有効性 吸入ステロイド薬切り替えあり症例）

要因	区分	有効性解析対象症例		「改善」症例		「不変」症例	
		例数	症例比率（%）	例数	割合（%）	例数	割合（%）
スプレー ー使用	なし	17	56.67	11	64.71	6	35.29
	あり	13	43.33	7	53.85	6	46.15
	計	30	100	18	60.00	12	40.00

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7 投与量別有害事象一覧

表 2.7.4.7 投与量別有害事象一覧 (1)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	100 µg/日			200 µg/日		
		例数	件数	発現率 (%)	例数	件数	発現率 (%)
眼障害	アレルギー性結膜炎	3	3	4.5	2	2	5.0
胃腸障害	腹痛	1	1	1.5	2	3	5.0
	下痢	3	3	4.5			
	消化器不調				1	1	2.5
	悪心	1	1	1.5	2	2	5.0
	口内炎	2	2	3.0			
	嘔吐	1	1	1.5			
全身障害及び投与局所様態	倦怠感	1	1	1.5	1	1	2.5
	発熱	3	4	4.5	1	1	2.5
傷害、中毒及び処置合併症	節足動物刺傷				1	1	2.5
	関節捻挫	1	1	1.5			
	挫傷	1	1	1.5	2	2	5.0
	開放創	1	1	1.5			
感染症及び寄生虫症	急性気管支炎	1	1	1.5	1	1	2.5
	毛包炎	1	1	1.5			
	胃腸炎	3	3	4.5	2	2	5.0
	大腸菌性胃腸炎	1	1	1.5			
	膿痂疹				2	2	5.0
	伝染性軟属腫				1	1	2.5
	ムンプス	1	1	1.5			
	鼻咽頭炎	11	12	16.4	6	7	15.0
	咽頭炎	3	4	4.5	1	2	2.5
	肺炎				1	1	2.5
	膿疱性皮疹	1	1	1.5			
	扁桃炎	1	1	1.5			
	上気道感染				1	1	2.5
	水痘				1	1	2.5
	ウイルス性上気道感染	3	3	4.5			
	咽喉頭炎	1	1	1.5	1	1	2.5
筋骨格系及び結合組織障害	筋痛				1	1	2.5
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	皮膚乳頭腫	1	1	1.5			
神経系障害	頭痛	2	2	3.0	1	1	2.5
腎及び尿路障害	排尿困難	1	1	1.5			
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	喘息	6	7	9.0	7	8	17.5
	咳嗽	1	1	1.5			
	鼻出血	3	5	4.5	1	1	2.5
	嗄声	1	1	1.5			
	咽喉頭疼痛	3	3	4.5	2	2	5.0
	アレルギー性鼻炎	4	4	6.0	4	5	10.0
	上気道の炎症	4	6	6.0	5	5	12.5
皮膚及び皮下組織障害	アトピー性皮膚炎	3	4	4.5			
	湿疹	2	2	3.0			
	紅色汗疹				1	1	2.5
	そう痒症				1	1	2.5
	蕁麻疹	2	2	3.0			

表 2.7.4.7 投与量別有害事象一覧（2）

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	100 µg/日			200 µg/日		
		例数	件数	発現率 (%)	例数	件数	発現率 (%)
臨床検査	好塩基球数増加	1	1	1.5			
	血中コルチゾール減少	2	2	3.0	2	2	5.0
	血中コルチゾール増加				1	1	2.5
	血中トリグリセリド増加	2	2	3.0	1	1	2.5
	好酸球数増加	1	1	1.5			
	リンパ球数減少				1	1	2.5
	単球数増加	1	1	1.5			
	好中球数減少	1	1	1.5			
	好中球数増加				1	1	2.5
	白血球数減少	1	1	1.5			
	白血球数増加	1	1	1.5	1	1	2.5
	骨髓球数増加	1	1	1.5			
	尿潜血陽性	1	1	1.5	2	2	5.0
	尿中蛋白陽性	1	1	1.5	1	1	2.5
	尿中ウロビリルン陽性	1	1	1.5			

2.7.5 参考文献

- 1) Gross G, Thompson PJ, Chervinsky P, Vanden Burgt J, Study Group. Hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate, 400 µg, is as effective as chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate, 800 µg, for the treatment of moderate asthma. *Chest* 1999; 115(2): 343-51.
- 2) Davies RJ, Stampone P, O'Connor BJ. Hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate extrafine aerosol provides equivalent asthma control to chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate at approximately half the total daily dose. *Respiratory Medicine* 1998; 92 Suppl A: 23-31.
- 3) 宮本 昭正, 中島 重徳, 富岡 玖夫. キューバールの成人気管支喘息に対する第Ⅲ相試験ープロピオン酸ベクロメタゾンを対照とした多施設共同二重盲検比較試験ー. *アレルギー・免疫* 2002 ; 9(8) : 74-88.
- 4) 日本製薬工業協会医薬品評価委員会、PMS 部会第一分科会編集. 医療用医薬品 添付文書の用語と解説 1995. 薬業時報社; 1995.
- 5) 中山 善弘, 前田 和一, 原 朋邦, 松本 修三, 梅津 愛子, 我妻 義則ほか. 小児気管支喘息における beclomethasone dipropionate inhaler (BDI) と disodium cromoglycate (DSCG) との二重盲検法による臨床効果の検討. *小児科臨床* 1977 ; 30 : 681-690.
- 6) 藤村 政樹. 気管支喘息. *呼吸* 1997 ; 16 : 1034-1040.
- 7) 宮本 昭正. 気管支喘息に対するキューバールの第Ⅱ相試験. *アレルギー・免疫* 2002 ; 9 (9) : 100-112.
- 8) Van Noord JA, Lill H, Carrillo Diaz T, Greefhorst AP, Davies P. Clinical Equivalence of a Salmeterol/Fluticasone Propionate Combination Product (50/500 µg) Delivered via a Chlorofluorocarbon-Free Metered-Dose Inhaler with the DiskusTM in Patients with Moderate to Severe Asthma. *Clin Drug Invest* 2001; 21(4) :243-255.
- 9) Bateman ED, Silins V, Bogolubov M. Clinical equivalence of salmeterol/fluticasone propionate in combination (50/100 µg twice daily) when administered via a chlorofluorocarbon-free metered dose inhaler or dry powder inhaler to patients with mild-to-moderate asthma. *Respiratory Medicine* 2001; 95: 136-146.
- 10) Pieters WR, Stallaert RALM, Prins J, Greefhorst APM, Bosman HG, Van Uffelen R, Schreurs AJM. A Study on the Clinical Equivalence and Patient Preference of Fluticasone Propionate 250 µg Twice Daily via the DiskusTM/AccuhalerTM Inhaler or the DiskhalerTM Inhaler in Adult Asthmatic Patients. *Journal of Asthma* 1998; 35(4): 337-345.
- 11) 日本小児アレルギー学会作成. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン(2002). 協和企画 ; 2002.
- 12) 飯倉 洋治, 馬場 実, 三河 春樹, 中島 光好, 森川 昭廣, 荒川 浩一 ほか. 小児気管支喘息に対する fluticasone propionate 連用式吸入用散剤 (SN411ND) の臨床評価ー連続投与による用量検討試験ー. *アレルギー・免疫* 2000 ; 7 (5) : 653-670.

- 13) 厚生省免疫・アレルギー研究班作成. 喘息予防・管理ガイドライン(1998). 協和企画通信 ; 1998.
- 14) National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report : Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Update on Selected Topics-2002. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2002 ; 110 (5 Pt 2).

2.7.6 個々の試験のまとめ

(1) 臨床試験一覧

試験の種類	試験番号	試験の目的	デザイン 対象の 種類	1日用量	用法	被験 者数	被験者 (被験者、患者)	投与 期間	試験の進行 状況 試験期間 報告書の種類
第一相試験 (参考資料)	試験 1242	小児気管支喘息患児を対象にP&B製剤とAH製剤のBA比較試験	非盲検、3期クロスオーバー試験、	P&B 200 µg AH 200 µg AH 400 µg	単回 単回 単回	18例	小児気管支喘息患児 (外国人)	単回 投与	完了 19 年 月 ～ 19 年 月 完全なる報告書
薬物動態 試験 (評価資料)	305-4	小児気管支喘息患児を対象に薬物動態と安全性の検討	オープン 試験	200 µg	単回	5例	小児気管支喘息患児 (日本人)	単回 投与	完了 20 年 月～ 20 年 月 完全なる報告書
第三相試験 (参考資料)	試験 1167	小児気管支喘息患児を対象に有効性と安全性の検討	二重盲検 比較試験	100 µg 200 µg プラセボ	1日2回 1日2回 1日2回	108例 104例 107例	吸入ステロイド未使用の小児気管支喘息患児 (外国人)	12週間	完了 19 年 月～ 19 年 月 完全なる報告書
第三相試験 (参考資料)	試験 1343	小児気管支喘息患児を対象に有効性と安全性の検討	二重盲検 比較試験	100 µg 200 µg プラセボ	1日2回 1日2回 1日2回	120例 117例 116例	吸入ステロイド未使用の小児気管支喘息患児 (外国人)	12週間	完了 19 年 月～ 20 年 月 完全なる報告書
一般臨床 試験 (評価資料)	304-3	小児気管支喘息患児を対象に有効性と安全性の検討	オープン 試験	100 µg 200 µg	1日2回 1日2回	107例	吸入ステロイド剤で治療中の小児気管支喘息患児 (日本人)	6週間	完了 20 年 月～ 20 年 月 完全なる報告書
長期投与 試験 (参考資料)	試験 1195	小児気管支喘息患児を対象に長期投与の有効性と安全性の検討	長期投与 試験 オープン 試験	キューパール 100～ 400 µg CFC-BDP 200～ 800 µg	1日2回 1日2回	394例 126例	吸入ステロイド剤で治療を受けている小児気管支喘息患児 (外国人)	6もしくは 12ヵ月	完了 19 年 月 ～ 19 年 月 完全なる報告書

(2) 個々の試験の概要

以下に試験の概要を示す。

なお、評価資料とした国内薬物動態試験及び国内一般臨床試験については、より詳細な記述を概要補遺として添付した。

外国薬物動態試験（試験 1242）

概要（1/2）

治験依頼者名：3M Pharmaceuticals	
商品名：キューパール	
有効成分名：プロピオン酸ベクロメタゾン	
治験の標題：可逆性閉塞性気道疾患を有する小児患者を対象とした Press and Breathe（P&B）定量吸入器と Autohaler TM （AH）吸入器により吸入投与された HFA-134a プロピオン酸ベクロメタゾンの吸収に関する比較試験	
治験責任医師名：	
治験実施施設：	
公表文献：Harrison LI, Kurup S, Chen LZ, Ekholm BP, Wighton TG, Shapiro GG. Pharmacokinetic comparison of beclomethasone dipropionate extrafine aerosol from two inhaler devices in children with asthma. Eur J Clin Pharmacol 2002; 58: 191-5	
治験期間：19 年 月 日～ 19 年 月 日	開発のフェーズ：第一相
目的：本治験は、可逆性閉塞性気道疾患を有する小児患者を対象として、1) P&B 定量吸入器と AH 吸入器により吸入投与されたプロピオン酸ベクロメタゾン（200μg）の吸収速度及び吸収量、2) AH 吸入器により吸入投与されたプロピオン酸ベクロメタゾンの 200 と 400μg との間の用量比例性、そして 3) 2 つの異なる吸入器（P&B 定量吸入器と AH 吸入器）により吸入投与された HFA-134a プロピオン酸ベクロメタゾン（キューパール）の使用に関する安全性プロファイルを比較するためにデザインされた。	
治験方法：スクリーニング及び本試験への登録後、各患者を本治験（3 期からなるクロスオーバーデザイン）に参加させた。各期の開始前において患者がすべての選択基準を満たし、かつ除外基準に抵触していない場合、投与前血液サンプルを採取した後、無作為に割り付けられた本治験薬を患者に 4 吸入分、自己投与させた。続いて、0.5、1、2、4、6、9、12 及び 24 時間後に採血を行いベクロメタゾン、17-及び 21-モノプロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸ベクロメタゾンの血漿中濃度を測定した。3 期すべての試験期間を終了した後、各患者に対して試験終了手順を実施した。安全性については、試験期間を通して継続的に評価した。	
患者数：18 例の患者をスクリーニングし、本試験に登録した。18 例の患者すべてが全試験を終了した。1 例の患者（004-AJB）では、重要な採血時点である投与後 30 分及び 1 時間での採血に問題が認められたため第 3 期投与を再度実施した。	
症例数設定の根拠：総ベクロメタゾン濃度の評価を行った過去の試験において、常用対数変換した総ベクロメタゾン AUC データを分散分析時の平均平方誤差は 0.0105（pg×hr/mL）であった。総ベクロメタゾン分画中の約 75%以上が 17-BMP であることが示されている。17-BMP の AUC のばらつきについては当時不明であったため、総ベクロメタゾンの AUC と同様のばらつきが生じると仮定して、症例数の決定を行った。これらの仮定の下で、有意水準を 0.05 とし、2 種類の吸入器について 17-BMP の平均 AUC の 20%の差を、検出率 80%以上で検出するには 18 例の患者が必要であった。	
診断及び主要な組入れ基準： 本試験には、年齢 9～12 歳、6 カ月以上の軽症持続型の閉塞性気道疾患（喘息）の既往歴を有する、その他の健康状態には異常の認められない患者を被験者として組み入れた。また患者は、喘息症状の管理のために短時間作用性の吸入 β 刺激薬を使用しており、スクリーニング前の 6 カ月間はステロイド剤を使用していないこと、また各投与期間前の最低 4 時間にわたって β 刺激薬の使用を中止した後の FEV _{1.0} が予測値の 70%以上であることとした。	

概要 (2/2)

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

以下より吸入される 4 吸入のキュパール：

1 吸入あたりバルブ外噴射量 (μg)	吸入器	用量 (μg)	ロット番号
50	P&B	200	PD3818
50	AH	200	96-112
100	AH	400	96-113

治療期間：本試験は、3 期にわたる単回投与（4 吸入）試験であり、投与後 24 時間にわたって採血を行った。

統計手法：用量比例性の解析は t 検定あるいは Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて行った。吸収速度及び吸収量については、ANOVA 解析を行った。正規性については Shapiro-Wilk 検定を用いて解析した。分散は Pitman-Morgan 検定により比較した。有害事象は Fisher の直接法を用いて解析し、その他残りの安全性パラメータについて要約した。

要約—結論：

薬物動態結果：

本小児喘息患者母集団において、P&B 及び AH 吸入器から吸入投与された力価 50μg の HFA-134a BDP は、17-BMP の吸収速度及び吸収量について同等であり、また力価 50μg の AH 吸入器と力価 100μg の AH 吸入器との間には用量比例性が認められた—以下のデータを参照のこと。

Intention-to-Treat 解析	A=200μg AH	A=400μg AH
17-BMP の AUC 解析	B=200μg P&B	B=200μg AH
A の補正した幾何平均 (pg・hr/mL)	1211	2716
B の補正した幾何平均 (pg・hr/mL)	1064	1211
補正平均の比 (A/B)	1.14	2.24
log ₁₀ の標準誤差 (比)	0.048	0.048
比の 95%信頼区間	0.91～1.43	1.79～2.81

安全性の結果：

本試験の実施中、18 例の患者のうち 12 例（66.7%）において、少なくとも 1 件の有害事象が報告されたが、治験責任医師によって「本試験薬との関連があるかもしれない」、あるいは「おそらく関連有り」と判断された有害事象はなく、有害事象に関して統計学的有意差は認められなかった。本試験では、臨床検査値に臨床的に意味のある異常は認められなかった。

有効性の結果：該当なし。

結論：

活性代謝物である 17-BMP の AUC を指標として、小児集団における P&B 吸入器及び AH 吸入器により吸入された BDP の吸収速度及び吸収量は、同程度であった。喘息小児集団において HFA-134a 噴射剤を用いた AH 吸入器から 4 回の噴霧により吸入された 200μg と 400μg の BDP 間では用量比例性が認められた。有害事象報告、併用薬使用状況、血液学的検査及び血液生化学検査、バイタルサイン並びに理学的検査の結果から、AH 吸入器(200 あるいは 400μg)あるいは P&B 定量吸入器(200μg)から 4 回の噴霧として吸入される HFA—プロピオン酸ベクロメタゾンの単回投与は、小児気管支喘息集団において安全であることが示された。

報告書の日付： 19 年 月 日

国内薬物動態試験

概要 (1/2)

治験依頼者名又は会社名：大日本製薬株式会社	
商品名：キュバール	
有効成分名：プロピオン酸ベクロメタゾン	
治験の標題：TMP-96 の小児気管支喘息患児を対象とした薬物動態試験[第三相]—単回投与試験—	
医学専門家：	
治験責任医師：	
治験実施施設：	
公表文献：なし	
治験実施期間： (最初の被験者の同意取得日) : 20 年 月 日 (最後の被験者の検査・観察終了日) : 20 年 月 日	開発のフェーズ： 第三相試験
目的：小児気管支喘息患児を対象に、TMP-96 の単回投与による 17-BMP の薬物動態及び安全性を検討する。	
治験方法： 1) 治験デザイン：オープン試験 2) 投与量及び投与方法：TMP-96 (1 吸入 50 µg) を 1 回 4 吸入する (200 µg 単回投与) ただし、吸入時にはスプレーは使用しない。	
被験者数： 目標症例数 : 6 例 組み入れ総症例数 : 5 例 総投与症例数 : 5 例 安全性及び薬物動態評価例数 : 5 例 症例数設定の根拠：実施可能な被験者数で設定した。	
診断及び主要な組み入れ基準： 小児気管支喘息と診断され、下記の選択基準を満たし、除外基準に抵触しない患児を対象とした。 1) 年齢：5 歳以上 15 歳未満 (同意取得時) 2) 性別：不問 3) 入院・外来：不問 (但し、治験薬投与前日或いは治験薬投与開始日から、投与 1 日後の検査終了までは入院とする。) 4) 定量噴霧式吸入剤 (MDI) を用いての吸入に問題がない患児 5) 患児の代諾者 (保護者) による文書同意が得られた患児	
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号： TMP-96 1 回 4 吸入 (1 吸入 50 µg) を単回投与し、吸入時にはスプレーは使用しない。 Lot No : 40072B	
投与期間： 1 日間 (単回投与)、投与時期：午前 10 時 (±2 時間)	
評価基準： 薬物動態：血漿中薬物濃度 (17-BMP)、薬動学的パラメータ (AUC_{0-t} 、 C_{max} 、 T_{max} 及び $t_{1/2}$) 安全性：有害事象及び副作用、臨床検査値、血圧、脈拍数、体温	

概要 (2/2)

統計手法：

- 1) 薬物動態の解析
 - (1) 血漿中薬物濃度
治験薬投与後の測定結果について要約統計量を算出し、経時推移について plot 図を作成した。
 - (2) 薬動学的パラメータ
治験薬投与後の薬動学的パラメータについて要約統計量を算出した。
- 2) 安全性の解析
 - (1) 有害事象及び副作用
発現した有害事象及び副作用について、頻度集計を行い、有害事象及び副作用発現率 (%) を算出した。
 - (2) 臨床検査値異常変動
臨床検査値異常変動について、頻度集計を行い、臨床検査値異常変動発現率 (%) を算出した。また、各時点における血液学的検査、血液生化学検査の測定値及び変化量について要約統計量を算出した。

要約・結論：

薬動動態：

TMP-96 を 200 µg 吸入後の血漿中 17-BMP 濃度の $T_{\max}$ は 0.5 時間で、 $C_{\max}$ は 825 ± 453 (平均値 $\pm$ 平均偏差) pg/mL に達し、その後 $t_{1/2}$ は 2.1 ± 0.7 時間を示し、投与 9 時間後には血漿中 17-BMP 濃度は検出されなくなった。また、 AUC_{0-t} は 1659 ± 850 pg·h/mL であった。

安全性：

有害事象は 5 例中 2 例 (40.0%) に 2 件 (喘鳴、喘息) 発現したが、いずれも程度は軽度であり、治験薬の関連性は否定された。

結論：

治験薬の活性代謝物である 17-BMP の血漿中濃度を測定し、日本人小児気管支喘息患児における薬物動態を検討した (結果は上記参照)。また、単回投与での安全性は特に問題となる所見はみられなかった。

国内薬物動態試験（概要補遺）

本試験は小児気管支喘息患児を対象に、本剤の単回投与による 17-BMP の薬物動態及び安全性を検討する目的で実施された。試験方法の概略を表 1 に示す。

表 1 試験方法の概略

項 目	内 容
試 験 の 目 的	小児気管支喘息患児を対象に、本剤の単回投与による 17-BMP の薬物動態及び安全性を検討する。
対 象	下記の選択基準をすべて満たし、かつ除外基準に抵触しない小児気管支喘息患児 【選択基準】 1) 年齢：5 歳以上 15 歳未満（同意取得時） 2) 性別：不問 3) 入院・外来：不問（但し、治験薬投与前日或いは治験薬投与開始日から、投与 1 日後の検査終了までは入院とする。） 4) 定量噴霧式吸入剤（MDI）を用いての吸入に問題がない患児 5) 患児の代諾者（保護者）による文書同意が得られた患児 【除外基準】 1) ステロイド薬に対して過敏症の既往歴のある患児 2) 持続性ステロイド薬（例えばケナコルト A）を事前検診前 4 週間以内に使用した患児 3) 発作重積状態の患児 4) 結核性疾患、呼吸器感染症又は真菌症（全身又は口腔内）を合併している患児 5) 副作用の重篤度分類基準のグレード 3 に該当する心・肝・腎・脾・血液疾患又はその他の重篤な合併症がある患児 6) 事前検診前 12 週間以内に他の治験薬の投与を受けた患児 7) 治験薬投与 1 日前にステロイド含有製剤を使用した患児 8) 事前検診後から治験薬投与開始日前日にフェノバルビタール、クロルフィブラートを使用した患児 9) その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患児
治 験 デ ザ イ ン	オープン試験
使 用 薬 剤	キューパール 50 エアゾール： 7.3 mg/缶（1 噴霧 50 µg）
投 与 量 及 び 投 与 方 法	1 回投与量：200 µg 本剤を 1 回 4 吸入する（1 吸入 50 µg）。 ただし、吸入時にはスパーサーは使用しない。
併 用 治 療	併用が認められない薬剤（併用禁止薬） 1) ステロイド含有製剤 治験薬投与 1 日前から治験薬投与 1 日後（投与翌日の臨床検査実施）まで併用を禁止する。 2) フェノバルビタール、クロルフィブラート 事前検診から治験薬投与 1 日後（投与翌日の臨床検査実施）まで併用を禁止する。 3) 開発中の他の治験薬 事前検診から事後検診終了まで併用を禁止する。

観察・検査・ 評価項目及び 実施時期	《観察・検査・評価項目及び実施時期》														
	事前 検診 前	治験期間													
		事前 ¹⁾ 検診 (7～14 日前)	1日目										1日 後	外来 ²⁾ 受診 (2又は 3日後)	事後 ³⁾ 検診 (7～14 日後)
			前	服薬	30 分後	1時 間後	2時 間後	4時 間後	6時 間後	9時 間後	12時 間後	24時 間後			
同意取得	●														
登録通知		●													
患者背景															
服 薬				●											
診 察		●	●			●		●			●	●	●	●	
身 長		●													
体 重		●	●												
血圧・脈拍・体温		●	●					●				●			●
併用薬		●													●
有害事象															
肺機能検査 ⁴⁾		●													
臨床検査 ⁵⁾			●									●			◎
血中濃度測定			●		●	●	●	●	●	●	●	●			
●：必須実施項目、◎：投与後異常変動が認められた場合実施する。 1) 事前検診：治験薬投与 7～14 日前に 1 回受診 2) 外来受診：治験薬投与 2 日後又は 3 日後に 1 回受診 3) 事後検診：治験薬投与 7～14 日後に 1 回受診 4) 肺機能検査：FEV_{1.0}、%FEV_{1.0} 5) 臨床検査 ① 血液学的検査：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画 ② 血液生化学検査：AST(GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、ALP、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、総コレステロール、トリグリセリド、BUN、クレアチニン、コルチゾール ③ 尿 検 査：糖、蛋白、ウロビリノゲン、潜血 なお、臨床検査の採血は投与前及び治験薬投与 24 時間後の血漿中薬物濃度採血時に行い、臥床安静又は座位安静（10 分を目安）後に行う。															
評 価 項 目	・薬物動態（17-BMP 血漿中濃度） ・安全性														
目 標 症 例 数	6 例（評価例数 4 例以上）														
治験実施期間	20 年 月～ 20 年 月														
医 学 専 門 家															

[試験成績]

1) 症例の内訳

スクリーニングされた患児 5 例の保護者に対し、治験の実施に先立ち本治験の内容などの必要事項を十分に説明を行った。また、患児に対してもアセント文書を用いて必要な説明を行った。

その結果、治験の説明を行った全症例の保護者ならびに患児より文書による同意を得た。これら同意が得られた患児に対する事前検診の結果、全症例について本治験への参加に適格と判定され、治験薬の投与、薬物血中濃度の採血、観察が行われた。

2) 患者背景

人口統計学的データ及び疾患データを表 2、表 3 に示した。性別は男児 3 例、女児 2 例であった。年齢は平均 9.8 歳（6 歳～14 歳）であった。重症度別では間欠型が 1 例、軽症持続型が 3 例、中等症持続型が 1 例であった。

表 2 人口統計学的データ及び疾患データ（1）

項目		分類	例数
性別		男児	3 (60.0)
		女児	2 (40.0)
診療区分		外来	5 (100)
		入院	0
気管支喘息	病型 1	アトピー型	4 (80.0)
		混合型	1 (20.0)
		感染型	0
	病型 2	発作型	4 (80.0)
		慢性型	1 (20.0)
	病型 3	季節型	1 (20.0)
		通年型	4 (80.0)
		季節型＋通年型	0
	重症度	間欠型	1 (20.0)
		軽症持続型	3 (60.0)
		中等症持続型	1 (20.0)
既往歴		なし	2 (40.0)
		あり	3 [#] (60.0)
アレルギー疾患の既往歴		なし	2 (40.0)
		あり	3 [#] (60.0)
合併症		なし	0
		あり	5 [#] (100)
定量噴霧式吸入剤を用いての吸入状況		問題なし	5 (100)
		問題あり	0
併用薬・併用療法の有無（事前検診～事後検診）		なし	0
		あり	5 (100)

[#]：全例、重篤ではなかった

()：%

表 3 人口統計学的データ及び疾患データ (2)

項目	例数	平均値	標準誤差	標準偏差	最小値	中央値	最大値
年齢[歳]	5	9.8	1.3	2.9	6	9.0	14
身長[cm]	5	139.48	7.02	15.70	126.3	134.50	163.7
体重[kg]	5	39.38	11.63	26.00	22.8	27.40	85.0
発病年齢[歳]	5	2.0	1.1	2.5	0	1.0	6
罹病期間[年]	5	8.8	1.6	3.6	4	10.0	12
FEV _{1.0} [mL]	5	1776.0	210.6	471.0	1380	1570.0	2570
%FEV _{1.0} [%]	5	85.00	3.47	7.77	77.3	82.80	96.8

3) 薬物動態

日本人小児気管支喘息患児 5 名 (6~14 歳) に本剤を 200 µg 吸入 (50 µg ずつ 4 連続吸入) 後の主たる代謝物 17-BMP の血漿中濃度を測定した結果を図 1 に示す。

いずれの患児においても、血漿中 17-BMP 濃度は投与後 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 (算術平均±標準偏差) は AUC_{0-t} が 1659±850 pg・h/mL、C_{max} が 825±453 pg/mL、t_{1/2} が 2.1±0.7 時間であった。

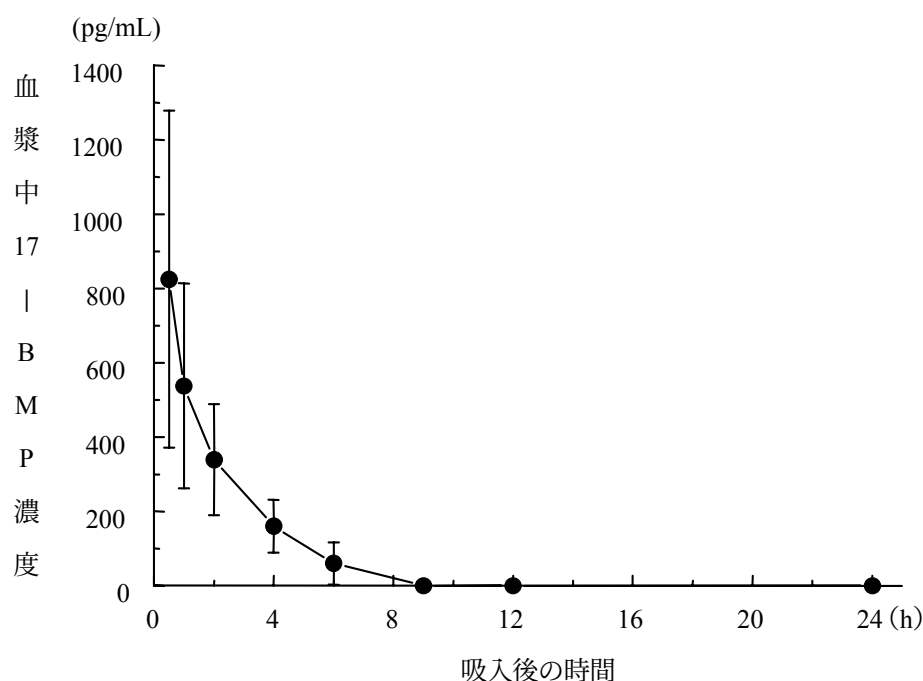


図 1 日本人小児気管支喘息患児におけるキューパール (200 µg) 吸入投与後の血漿中 17-BMP 濃度

4) 安全性

(1) 有害事象

有害事象を表 4 に示す。有害事象は 5 例中 2 例 (40.0%) に 2 件発現した。

喘息が 1 例、喘鳴が 1 例であるが、これらのいずれも重症度は「軽度」であり、治験薬との関連性は「関連なし」であった。また、2 件とも発現当日に症状は消失した。

その他、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の発現は認められなかった。

表 4 有害事象一覧

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	例数	症状の 重症度	症状の 重篤性	治験薬との関連性
呼吸器、胸郭及び 縦隔障害	喘息	1	軽度	重篤でない	関連なし
	喘鳴	1	軽度	重篤でない	関連なし

(2) 臨床検査

臨床検査値の推移を表 5 に示す。いくつかの基準外値が認められたが、いずれも生理的変動内であり異常変動とは判断されなかった。その他、臨床上問題となる変動は認められなかった。

表 5 臨床検査値での有害事象の有無

測定項目		例数	異常変動の有無		
			無 (1)	無 (2)	有
血液学的検査	白血球数 [μL]	5	5 (100)	0	0
	ヘモグロビン量 [g/dL]	5	2 (40.0)	3 (60.0)	0
	ヘマトクリット値 [%]	5	2 (40.0)	3 (60.0)	0
	赤血球数 [$\times 10^4/\mu\text{L}$]	5	5 (100)	0	0
	好中球 [%]	5	4 (80.0)	1 (20.0)	0
	リンパ球 [%]	5	5 (100)	0	0
	好酸球 [%]	5	3 (60.0)	2 (40.0)	0
	好塩基球 [%]	5	5 (100)	0	0
	単球 [%]	5	5 (100)	0	0
	血小板数 [$\times 10^4/\mu\text{L}$]	5	5 (100)	0	0
臨床生化学的検査	AST(GOT) [IU/L]	5	5 (100)	0	0
	ALT(GPT) [IU/L]	5	5 (100)	0	0
	γ -GTP [IU/L]	5	5 (100)	0	0
	ALP [IU/L]	5	4 (80.0)	1 (20.0)	0
	総ビリルビン [mg/dL]	5	5 (100)	0	0
	総蛋白 [g/dL]	5	4 (80.0)	1 (20.0)	0
	アルブミン [g/dL]	5	5 (100)	0	0
	総コレステロール [mg/dL]	5	5 (100)	0	0
	トリグリセリド [mg/dL]	5	3 (60.0)	2 (40.0)	0
	BUN [mg/dL]	5	5 (100)	0	0
尿検査	クレアチニン [mg/dL]	5	3 (60.0)	2 (40.0)	0
	コルチゾール [$\mu\text{g/dL}$]	5	4 (80.0)	1 (20.0)	0
	尿糖	5	5 (100)	0	0
	尿蛋白	5	5 (100)	0	0
	尿ウロビリノゲン	5	5 (100)	0	0
	尿潜血	5	5 (100)	0	0

() : %

無 (1) : 検査値が「正常→正常」、「異常→正常」又は「異常→異常 (同値又は正常化傾向の場合)」に変動している。

無 (2) : 検査値が「正常→異常」又は「異常→異常 (悪化傾向の場合)」に変動しているが、臨床上問題ない変動であり、有害事象とは考えない。

有 : 検査値が「正常→異常」又は「異常→異常 (悪化傾向の場合)」に変動しており、その変動は臨床上問題となる変動であり、有害事象と考える。

(3) 生理学的検査

生理学的検査値の推移を表 6 に示した。

生理学的検査で臨床的に問題となる異常変動は認められなかった。

表 6 生理学的検査値の推移

測定項目	時期	例数	平均値	標準誤差	標準偏差	最小値	中央値	最大値
収縮期血圧 [mmHg]	事前検診時	5	94.0	4.5	10.1	83	90.0	109
	治験薬投与前	5	101.2	8.2	18.2	83	98.0	123
	治験薬投与 4 時間後	5	102.2	4.8	10.7	88	104.0	114
	治験薬投与 24 時間後	5	109.2	5.7	12.6	97	106.0	123
拡張期血圧 [mmHg]	事前検診時	5	52.8	4.7	10.6	42	55.0	66
	治験薬投与前	5	59.2	5.9	13.3	45	58.0	79
	治験薬投与 4 時間後	5	50.4	3.9	8.8	40	47.0	63
	治験薬投与 24 時間後	5	54.8	3.6	8.0	47	52.0	68
脈拍数 [回/分]	事前検診時	5	88.2	1.9	4.3	83	88.0	93
	治験薬投与前	5	85.8	4.2	9.5	72	87.0	97
	治験薬投与 4 時間後	5	85.2	4.1	9.1	75	84.0	99
	治験薬投与 24 時間後	5	78.2	4.4	9.9	64	79.0	92
体温 [°C]	事前検診時	5	36.72	0.23	0.51	36.1	36.60	37.5
	治験薬投与前	5	36.82	0.07	0.16	36.7	36.80	37.1
	治験薬投与 4 時間後	5	36.78	0.12	0.28	36.5	36.70	37.2
	治験薬投与 24 時間後	5	36.70	0.22	0.49	36.1	36.60	37.3
体重 [kg]	事前検診時	5	39.38	11.63	26.00	22.8	27.40	85.0
	治験薬投与前	5	39.56	11.79	26.37	23.3	27.08	85.9

[結論]

TMP-96 を 200 µg 吸入後の血漿中 17-BMP 濃度の $T_{\max}$ は 0.5 時間で、 $C_{\max}$ 825±453 pg/mL に達し、その後 $t_{1/2}$ 2.1±0.7 時間を示し、投与 9 時間後には血漿中 17-BMP 濃度は定量限界 (75 pg/mL) 未満の値となった。 AUC_{0-t} は 1659±850 pg・h/mL であった。また、治験薬の投与された 5 症例について有害事象が 2 例 (喘鳴と喘息) 認められたが、副作用とされた事象はなく、安全性に関して、臨床特に関心となるものはないと考えられた。

外国プラセボ対照比較試験（試験 1167）

概要（1/4）

治験依頼者名：3M Pharmaceuticals	
商品名：HFA-134a BDP Autohaler™	
有効成分名：プロピオン酸ベクロメタゾン	
治験の標題：小児気管支喘息患者における 1 日投与量 100 µg 及び 200 µg の HFA-134a プロピオン酸ベクロメタゾンのプラセボを対照とした 12 週間にわたる比較試験	
治験責任医師名：	
治験実施施設：米国	
公表文献：Ruff ME, Szeffler SJ, Meltzer EO, Berger WE. Efficacy and Safety of Extrafine Beclomethasone Dipropionate Aerosol Therapy in Children with Asthma: A Twelve-Week Placebo-Controlled Trial. <i>Pediatr Asthma Allergy Immunol</i> 2003; 16(1):1-13	
治験期間：19 年 月 日から 19 年 月 日	開発のフェーズ：第三相
目的： 本試験の主要目的は、ステロイドによる治療を受けていない小児気管支喘息患者を対象として、Autohaler™ 吸入器 (AH) から吸入される HFA-134a (HFA) を噴射剤として使用した 100 µg/日及び 200 µg/日のプロピオン酸ベクロメタゾン (BDP) が、プラセボ群と比較して 1 秒量 (FEV_{1.0}) で示される喘息管理状況を改善することを確認することであった。 また本試験では、以下の 3 つの副次目的も設定した。 1) プラセボ群、キューパール 100 µg/日群（以下 100 µg/日群）及び 200 µg/日群（以下 200 µg/日群）の用量反応性を評価する。 2) 100 µg/日群及び 200 µg/日群がプラセボ群と比較して以下の有効性の副次評価項目を改善させることができるかどうかを検討する：起床時及び午後のピークフロー値 (AM 及び PM PEF)、努力肺活量 (FVC)、肺活量の 25%～75%を超える努力呼気流量 (FEF_{25%-75%})、短時間作用性 β 刺激薬に対する可逆性、β 刺激薬の使用回数、喘息症状スコア及び夜間睡眠障害スコア及び QOL アンケート。 3) プラセボ群と比較した場合の 100 µg/日群及び 200 µg/日群の安全性を検討する。	
治験方法： 本試験は、12 週間にわたる無作為化、二重盲験、プラセボ対照、群間比較、多施設共同第三相臨床試験である。患者は 14 週間にわたって合計 8 回来院した。本試験では、短時間作用性吸入 β 刺激薬を使用しており、スクリーニング検査のための来院時にすべての選択基準を満たしていた小児喘息患者を 2 週間の導入期間に組み入れた。導入期間中、すべての患者は AM 及び PM PEF、日中の喘息症状スコア及び夜間睡眠障害スコア、β 刺激薬の噴霧回数について日誌に記録した。2 週間にわたる導入期間の開始時に、試験期間中に使用するために、その時点で使用していた吸入 β 刺激薬を提供された Maxair™ AH (ピルブテロール) に交換した。導入期間の終了時（試験 1 日目）に、日誌を評価し、スパイロメトリーによる検査を実施して患者が軽度から中等度の気管支喘息 (FEV_{1.0} が予測値の 50～85%であること、また 14 日の導入期間のうち少なくとも延べ 10 日間にわたって吸入 β 刺激薬を 1 日最低 1 回使用したと定義する) であることを確認した。適格と判断された患者は 12 週間の治療期間に 100 µg/日群（1 日 2 回、力価 50 µg/噴霧の AH により 1 噴霧する）、200 µg/日群（1 日 2 回、力価 100 µg/噴霧の AH により 1 噴霧する）、あるいはプラセボ群（1 日 2 回、AH により 1 噴霧する）に無作為割り付けされた。 患者及び治験責任医師は、治療薬（実薬 vs. プラセボ）及び実薬の用量について知らされなかった。また、患者は 12 週間の治療期間中 2 週間ごとに来院し、スパイロメトリー検査を受け、有害事象、及び日誌の確認が行われた。試験期間を通して患者は、毎日、喘息症状スコア、夜間睡眠障害スコア、AM 及び PM PEF、吸入 β 刺激薬の使用を日誌に記録した。吸入 β 刺激薬に対する可逆性については事前来院時（スクリーニング検査のための来院）及び試験 4、8 及び 12 週の最終日に測定した。クオリティ・オブ・ライフの質問調査は試験 1 日目及び試験の最終日（試験 12 週目の最終日）に実施した。事前来院及び事後来院時には、臨床検査（すなわち、血液学的検査、血清化学検査、及び尿検査）、骨マーカー測定（すなわち、血清オステオカルシン及び尿中デオキシピリジノリン）、理学的検査、午前の血漿コルチゾール測定を実施した。	

概要(2/4)

治験方法：(続き)

また、事前来院時（試験 1 日目より前）及び試験終了日（試験 12 週目の来院時）には、24 時間尿中の遊離コルチゾール（24 hr-UFC）も測定した。バイタルサインについては事前来院時（スクリーニング検査のための来院時）及び試験終了日（試験 12 週目の来院時）に測定した。

患者数：

合計 457 例の患者が本試験に登録するためのスクリーニング検査を受け、そのうち 319 例の患者が本試験の治療に無作為割り付けされた。その内訳は 100 µg/日群が 108 例、200 µg/日群が 104 例、そしてプラセボ群が 107 例であった。319 例の患者のうち、150 例が有効性評価可能とされた。その内訳は、100 µg/日群が 53 例、200 µg/日群が 42 例、プラセボ群が 55 例であった。

症例数設定の根拠：

本試験の主要評価項目は、試験終了時の%FEV_{1.0}の平均変化であった。ベースライン FEV_{1.0} は、試験 1 日目の治験薬投与前に得られた測定値とした。

主要有効性解析では以下の 2 つの帰無仮説について検定した。

- ・キューバール 100 µg/日群の%FEV_{1.0}のベースラインからの平均変化がプラセボ群の値と同等である。
- ・キューバール 200 µg/日群の%FEV_{1.0}のベースラインからの平均変化がプラセボ群の値と同等である。

対立仮説は、これら平均が同等ではないこととした。

12 週目の%FEV_{1.0}のベースラインからの平均変化は、プラセボ群では 0%、実薬投与群では+8%と推定された。%FEV_{1.0}のベースラインからの変化の標準偏差は約 14%と推定された。各投与群に 80 例の患者を組み入れると仮定し、これらの推定値を用いて $\alpha=0.025$ として算出すると、各帰無仮説の検定では少なくとも 90%の検出力が得られる。

診断及び主要な組み入れ基準：

年齢 6～12 歳のステロイドによる治療を受けていない軽度から中等度の小児気管支喘息患者のうち、14 日間の導入期間中のうち少なくとも延べ 10 日間にわたって吸入 β 刺激薬を必要時に 1 日最低 1 回は使用し、スクリーニング検査時及び試験 1 日目の FEV_{1.0} が予測値の 50～85%でかつ AH による Maxair（400 µg のピルブテロール）を 2 噴霧した際に FEV_{1.0} が 12%以上増加した患者とした。

治療期間：2 週間の導入期間と、それに続く 12 週間の治療期間

治験薬、用量及び投与方法：

バルブ外力価 50 µg /噴霧のキューバール（ロット No.961214）、1 日 2 回、各 1 吸入
 バルブ外力価 100 µg /噴霧のキューバール（ロット No.961213）、1 日 2 回、各 1 吸入
 プラセボ（ロット No.961212）、1 日 2 回、各 1 吸入
 練習用プラセボ（ロット No.961212）
 Maxair AH（ロット No.970069）、必要時に 1 吸入

評価基準：

有効性の主要評価項目：

試験 2、4、6、8、10、12 週目の%FEV_{1.0}。有効性の検証的評価項目：AM 及び PM PEF 値、FVC、FEF_{25%-75%}、短時間作用型 β 刺激薬に対する FEV_{1.0}、 β 刺激薬の使用（噴霧回数）、喘息症状スコア及び夜間睡眠障害スコア、クオリティ・オブ・ライフの質問票により評価した。

安全性：

安全性は、有害事象、血圧、脈拍、口腔温、理学的検査所見、臨床検査（血液学的検査、血液化学検査、及び尿検査）、骨マーカー測定（血清オステオカルシン及び尿中デオキシピリジノリン）、午前の血漿コルチゾール値、24 hr-UFC により評価した。

概要 (3/4)

評価基準：(続き)

統計手法：

試験 2、4、6、8、10、12 週目の時点での、主要有効性評価項目である %FEV_{1.0} のベースラインからの平均変化量を、治療及び実施施設についての分散分析 (ANOVA) により投与群間で比較した。100 µg/日群とプラセボ群、及び 200 µg/日群とプラセボ群間の比較は Dunnett 検定を用いた。また、治療に対する反応性増大 (試験 12 週目の %FEV_{1.0} におけるベースラインからの変化量に基づく) については Jonckheere 検定を実施した。有効性の検証的評価項目についても、同様の解析を実施した。有害事象の発現頻度については、Fisher の直接確率により投与群間で比較した。

有効性の結果：

3 つの投与群について、人口統計学的特性は同様であり、患者の約 40% が女性で、平均年齢は約 9.5 歳であった。また、患者の約 20% が白人以外であった。ベースラインでの肺機能は 3 つの投与群間で同等であり、平均 %FEV_{1.0} は約 70% であった。症状及び睡眠障害の平均スコアはいずれの群についても導入期間中は 1 以下 (最低スコア以下) であったが、β 刺激薬の合計平均使用回数は 1 日あたり 3.5~4 噴霧であった。

治療の遵守：Intent-to-treat 集団では、100 µg/日群の治療の遵守率は 52.8% であり、一方、200 µg/日群及びプラセボ群ではそれぞれ 41.4%、52.3% であった。治療の平均遵守率は各群で低く (100 µg/日群：73.6%、200 µg/日群：73.2%、プラセボ群：72.2%)、全体で 141 例の患者が遵守不良と判定された (100 µg/日群：38.9%、200 µg/日群：53.9%、プラセボ群：40.2%)。白人以外の患者では、39.4% が治療を遵守したのみで、白人患者では 51.4% であった。

100 µg/日群の intent-to-treat 解析において試験 2、4、6、8、10、12 週目の %FEV_{1.0} の変化量はプラセボと比較して有意に大きかったが、200 µg/日群についてはプラセボ群と比較して有意差が認められたのは試験 2 週目のみであった。試験 12 週目における %FEV_{1.0} におけるベースラインからの増加率は、100 µg/日群では 7.7% であったが、200 µg/日群ではわずか 3.0% であった。用量反応性は認められなかった。試験 12 週目では 200 µg/日群のベースラインからの変化率は 6.4% であったが ($p \leq 0.10$)、有効性評価可能集団解析においても同様の結果が得られた。部分集団解析において、白人以外の患者では白人患者と比較してベースライン時の %FEV_{1.0} は低く、試験 2、4、6、8、そして 10 週目におけるベースラインからの変化量が有意に小さかった。反応性には性差は認められなかった。試験 6 及び 8 週目のベースラインからの変化量は 10~12 歳の患者と比較して 6~9 歳の患者において小さかった。

AM 及び PM PEF 値、FEF_{25%-75%}、FVC の解析において同様の結果が得られた。試験 12 週目における AM PEF の増加は 100 µg/日群で 23.3 L/分、200 µg/日群で 16.1 L/分であった。FEV_{1.0} 可逆性におけるベースラインからの変化量については投与群間で差は認められなかった。喘息症状の認められない日数 (%)、夜間に睡眠障害の認められない日数 (%)、そして β 刺激薬の 1 日あたりの使用回数について実薬投与群ではプラセボ群と比較して高い改善傾向が示されたが、統計的有意差は稀にしか認められなかった。QOL のスコアにはこれら 3 つの投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

安全性の結果：

治療への遵守状態が不良であったため、安全性データについては慎重に解釈する必要がある。

有害事象：全体的な有害事象の発現頻度に、投与群間で有意差が認められた ($p=0.029$)。有害事象を報告した患者の割合は、100 µg/日群 (51%) と比較してプラセボ群及び 200 µg/日群において高かった (それぞれ、68% 及び 63%)。呼吸器系障害の有害事象を報告した患者の割合は、プラセボ群及び 200 µg/日群 (それぞれ、50% 及び 50%) と比較して 100 µg/日群 (31%) において低かった ($p=0.006$)。また、呼吸器系障害の有害事象のうち他の 2 つの投与群と比較して 100 µg/日群において有意に発現頻度が低かった事象は、喘息症状悪化、咳及び鼻炎であった。

喘息の初回悪化までの時間については、投与群間でわずかに統計学的有意差が認められ ($p=0.069$)、他の 2 つの投与群と比較して 100 µg/日群では発現までの時間がやや延長した。

概要 (4/4)

安全性の結果：(続き)

試験から早期脱落した患者の割合は、100 µg/日群 (15.7%) 及び 200 µg/日群 (14.4%) と比較してプラセボ群 (22.4%) が高かったが、喘息悪化のため試験から早期脱落した患者の割合はプラセボ群 (13.1%) 及び 100 µg/日群 (2.8%) と比較して 200 µg/日群 (9.6%) が高かった。

これらのデータから、本試験では用量 100 µg/日での治療は、他の 2 つの治療と比較してより効果的に喘息を管理することができたことが示唆される。

治験薬に起因する有害事象はほとんど報告されず、また、試験中止の原因となった有害事象も稀にしか報告されなかった。プラセボ群の患者 1 例においては有害事象が発現したため試験が中止されたが、治験薬との関連性は認められなかった。重度と判定された有害事象の件数は少なく、投与群間で同等であった。本試験では 6 件の重篤な有害事象が認められたが、キューバールの投与に起因するものはなかった。本試験では、口腔内カンジダと診断された症例はいなかった。本試験の実施期間中を通して、血清化学検査、血液学的検査、あるいは臨床検査所見で臨床的に問題のある変化は認められなかった。

血漿コルチゾール及び 24 hr-UFC 値におけるベースラインからの変化には投与群間で有意差は認められなかった。しかし、試験終了時に血漿コルチゾール値が基準範囲の下限を下回った患者の割合は 200 µg/日群及びプラセボ群において高く、尿量が 500 mL 以上であった患者のうち試験終了時に 24 hr-UFC 値が基準範囲の下限を下回った患者の割合は 100 µg/日群において高かった。骨代謝を示すパラメータ (血清オステオカルシン、及び尿中デオキシピリジノリン) に及ぼす影響については投与群間で有意差は認められなかった。

要約—結論：

キューバールの 100 µg/日により治療を行った結果、プラセボと比較して、%FEV_{1.0} はベースラインからの変化量に有意性が認められた。また、有効性の検証的評価項目を検討した結果も、キューバールの 100 µg/日の有効性を支持するものであった。キューバールの 200 µg/日による治療では同様の結果は得られなかった。また、治療への遵守状況について、2 つの実薬投与群間で顕著な差が認められた。すなわち、治療に対して遵守不良となった患者の割合は 200 µg/日群では 53.9%であったが、100 µg/日群では 38.9%であった。吸入薬使用に関する遵守不良については、小児集団において既に認識されている問題である。安全性の結果は有効性に関する所見を反映するものであった。有害事象全体及び呼吸器系障害に分類される有害事象を報告した患者の割合は 200 µg/日群及びプラセボ群と比較して 100 µg/日群で低かった。安全性が低くなった原因としては、200 µg/日群で遵守不良の割合が高かったためと考えられる。

軽度から中等度の小児気管支喘息患者を対象とした本試験においてキューバールの 100 µg/日投与は、喘息の管理に対してプラセボと比較してより有効であることが示された。遵守不良と判定された患者の割合はキューバールの 200 µg/日投与において特に高く、有効性を判断するのに十分なデータが得られなかった。本試験では、治験薬に関連した安全性の問題は認められなかった。

報告書の日付：総括報告書— 19 年 月 日

外国プラセボ対照比較試験（追加試験）（試験 1343）

概要(1/4)

治験依頼者名：3M Pharmaceuticals	
商品名：HFA-134a BDP Autohaler™	
有効成分名：プロピオン酸ベクロメタゾン	
治験の表題：小児気管支喘息患者を対象として Autohaler™ 吸入器を用いた 1 日投与量 100 µg 及び 200 µg の HFA-134a プロピオン酸ベクロメタゾンのプラセボを対照とした 12 週間にわたる比較試験	
治験責任医師名：	
治験実施施設：多施設、米国	
公表文献（引用文献）：Nayak A, Lanier R, Weinstein S, Stampone P, Welch M. Efficacy and Safety of Beclomethasone Dipropionate Extrafine Aerosol in Childhood Asthma. A 12-Week, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. Chest 2002; 122:1956-1965	
治験期間： 最初の患者のスクリーニング実施日： 19 年 月 日 最初の患者の投与日：19 年 月 日 最後の患者の完了日：20 年 月 日	開発のフェーズ：第三相
目的：本試験の主要目的は、年齢 5～12 歳のステロイドによる治療を受けていない小児気管支喘息患者を対象として 100 µg/日及び 200 µg/日 の HFA-134a プロピオン酸ベクロメタゾン（キュバール）がプラセボと比較して 1 秒量（FEV_{1.0}）で示される喘息管理状況を改善することを確認することであった。すべての投与は Autohaler 吸入器（AH）を用いて実施された。 また本試験では、以下の 3 つの副次目的も設定した。 ・ プラセボ群、キュバール 100 µg/日群（以下 100 µg/日群）及びキュバール 200 µg/日群（以下 200 µg/日群）の用量反応性を評価する。 ・ 100 µg/日群及び 200 µg/日群がプラセボ群と比較して以下の有効性の副次評価項目を改善させることができるかどうかを検討する：起床時及び午後のピークフロー値（AM 及び PM PEF）、β 刺激薬の使用回数、喘息症状スコア及び夜間睡眠障害スコア ・ 治療期間中の有害事象を記録し、12 週間にわたる治療後のバイタルサイン、臨床検査、理学的検査、及び血漿コルチゾール値（13 ヲ所の施設で実施された低用量副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）刺激検査を含む）における変化を評価することで、プラセボ群と比較した場合の 100 µg/日群及び 200 µg/日群の安全性を検討する。	
治験方法： 本試験は、12 週間にわたる無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較、多施設共同第三相臨床試験である。患者は 14 週間にわたって合計 8 回来院した。本試験では、短時間作用型 β 刺激薬を使用しており、スクリーニング検査のための来院時にすべての選択基準を満たしていた小児気管支喘息患者を 2 週間の導入期間に組み入れた。導入期間中、すべての患者は AM 及び PM PEF、日中の喘息症状スコア及び夜間睡眠障害スコア、及び β 刺激薬の使用について日誌に記録した。2 週間にわたる導入期間の開始時に、試験期間中に使用するために、その時点で使用していた吸入 β 刺激薬を Maxair™ AH（ピルブテロール）に交換した。導入期間の終了時（試験 1 日目）に、日誌を評価し、スパイロメトリーによる検査を実施して患者が軽度から中等度の気管支喘息（FEV_{1.0} が予測値の 50～80%であること、また導入期間中の少なくとも延べ半分の期間にわたって吸入 β 刺激薬を 1 日最低 1 回使用したと定義する）であることを確認した。適格と判断された患者は 12 週間の治療期間に 100 µg/日群（1 日 2 回、力価 50 µg/噴霧の AH により 1 噴霧する）、200 µg/日群（1 日 2 回、力価 100 µg/噴霧の AH により 1 噴霧する）あるいはプラセボ群（1 日 2 回、AH により 1 噴霧する）に無作為割り付けされた。	

概要 (2/4)

治験方法：(続き)

治験期間を通して患者は、毎日、喘息症状スコア、夜間睡眠障害スコア、AM 及び PM PEF、吸入 β 刺激薬の使用回数を日誌に記録した。また、患者は 12 週間の治療期間中 2 週間ごとに来院し、スパイロメトリー検査を受け、有害事象、併用薬使用及び日誌について調査された。スクリーニング検査のための来院時及び事後來院時には、標準的な臨床検査、午前の血漿コルチゾール値及び理学的検査が実施された。13 ヶ所の施設では、スクリーニング検査のための来院時及び事後來院時に、低用量 ACTH 刺激検査が実施された。

患者数：合計 684 例の患者が本試験に登録するためのスクリーニング検査を受け、そのうち 353 例の患者が本試験に無作為割り付けされた。その内訳は 100 μg /日群が 120 例、200 μg /日群が 117 例、そしてプラセボ群が 116 例であった。353 例の患者のうち、218 例について有効性評価可能とされた。その内訳は、キュバールの 100 μg /日群が 65 例、200 μg /日群が 75 例、プラセボ群が 78 例であった。

症例数設定の根拠：本試験の主要評価項目は、試験終了時（本試験を完了した患者については 12 週目）の $\%FEV_{1.0}$ のベースラインからの平均変化であった。ベースラインの $FEV_{1.0}$ は、試験 1 日目の治験薬投与前に得られた測定値とした。12 週目の $\%FEV_{1.0}$ のベースラインからの平均変化は、プラセボ群では 0%、実薬投与群では +7.5% と推定された。 $\%FEV_{1.0}$ のベースラインからの変化の標準偏差は約 12% と推定された。各投与群に 65 例の患者を組み入れると仮定し、これらの推定値を用いて $\alpha=0.025$ として算出すると、各帰無仮説の検定では少なくとも 90% の検出力が得られる。また、中止率を 20%、不遵守率を 35% とすると、症例数は 1 群あたり 126 例と算出された。

診断及び主要な組み入れ基準：

年齢 5～12 歳で、ステロイドによる治療を受けていない軽度から中等度の小児気管支喘息患者のうち、導入期間中の少なくとも延べ半分の期間にわたって吸入 β 刺激薬を必要時に 1 日最低 1 回は使用し、スクリーニング検査時及び試験 1 日目の $FEV_{1.0}$ が予測値の 50～80% でかつ Maxair AH を 2 噴霧した際に $FEV_{1.0}$ が 12% 以上増加した患者とした。

治療期間：2 週間の導入期間と、それに続く 12 週間の治療期間

治験薬、用量及び投与方法：キュバール、AH による

治験薬	用量 (μg /噴霧)	ロット番号	有効期限
キュバール	50	CM-99-00002	2004 年 2 月 28 日
キュバール	100	CM-99-00005	2004 年 2 月 28 日

治療期間：12 週間

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号：プラセボ、AH による

治験薬	用量 (μg /噴霧)	ロット番号	有効期限
プラセボ	0	CM-99-00001 CM-99-00003 CM-99-00004	2003 年 12 月 31 日

評価基準：

有効性：主要有効性は、試験 12 週目の $\%FEV_{1.0}$ のベースラインからの平均変化量により評価した。検証的有效性は、AM 及び PM PEF 値、 β 刺激薬の使用（噴霧回数）、喘息症状スコア、夜間睡眠障害スコアにより評価した。

安全性：安全性は、有害事象、バイタルサイン測定値、理学的検査所見、臨床検査及び血漿コルチゾール値、さらに 13 ヶ所の施設においては低用量 ACTH 刺激試験により評価した。

統計手法：試験 2、4、6、8、10、12 週目の時点での、主要有効性評価項目である $\%FEV_{1.0}$ のベースラインからの平均変化量を、治療薬及び実施施設についての分散分析 (ANOVA) により投与群間で比較した。100 μg /日群とプラセボ群間、及び 200 μg /日群とプラセボ群間の比較は Dunnett 検定を用いて行った。また、治療に対する反応性増大（試験 12 週目の $\%FEV_{1.0}$ のベースラインからの変化量に基づく）について Jonckheere 検定を実施した。有効性の検証的评价項目について、同様の解析を実施した。有害事象の発現頻度、及び基準範囲以下の血漿コルチゾール値を有する患者の割合は、Fisher の直接確率法により投与群間で比較した。

概要 (3/4)

有効性の結果：

3つの投与群について、人口統計学的特性は同様であった。女性患児(36.5%)に比べて男性患児(63.5%)の割合が高かった。平均年齢は9.1歳であり、患者の約22%が白人以外であった。患児の大半(85.3%)が5年以上にわたって喘息に罹患しており、またアレルギーを有していた(85.3%)。3つの投与群間でベースラインでの肺機能は同等であり、平均FEV_{1.0}は予測値の約71%であった。症状及び睡眠障害の平均絶対スコアには、ベースラインにおいて投与群間に統計学的差は認められなかった。これらの値はすべて、この患者集団では喘息症状がほとんど認められないことを示唆するものであった。β刺激薬の平均使用回数は1日あたり2～2.5噴霧であった。

患者の約30%において治療の遵守状況が不良であり、200 µg/日群及びプラセボ群と比較して100 µg/日群においてわずかに遵守不良患者の割合が高かった(それぞれ29.9%、27.6%、37.5%)。

Intent-to-treat 解析集団においては、12週目の%FEV_{1.0}のベースラインからの平均変化量は、100 µg/日群、200 µg/日群及びプラセボ群においてそれぞれ9.19%、10.02%及び3.87%であった。100 µg/日群及び200 µg/日群における平均変化量は、プラセボ群と比較してそれぞれ有意差が認められた($p < 0.01$)。試験12週目前のすべての来院時(100 µg/日群の試験10週目を除く)には、実薬投与群における平均変化量は、プラセボ群と比較して有意差が認められ($p \leq 0.05$)、100 µg/日群と比較して200 µg/日群の平均値はわずかに高かった。試験10週目では、%FEV_{1.0}の平均変化量は、100 µg/日群、200 µg/日群及びプラセボ群においてそれぞれ7.67%、7.92%及び3.97%であった。試験10週目の200 µg/日群の平均変化量にはプラセボ群と比較して有意差が認められた($p \leq 0.05$)。有効性評価可能集団における結果には、試験12週目で、両実薬投与群にプラセボ群と比較して統計学的有意差が認められた。また、試験12週目前のすべての来院時(試験10週目を除く)には、プラセボ群と比較して有意差が認められた。ただし、この集団において、試験10週目の100 µg/日群でプラセボ群と比較して有意差が認められた($p \leq 0.05$)。

Intent-to-treat 解析集団においては、Jonckheere 検定によりキューパールの投与量の増加に伴って12週目の%FEV_{1.0}のベースラインからの変化量が大きく改善されたことが明らかにされた。

検証的評価項目の解析により、有効性の主要評価項目の結果が支持された。AM及びPM PEF、喘息症状及び睡眠障害が認められない日数の割合及びβ刺激薬の使用におけるベースラインからの変化量について、実薬投与群ではプラセボ群と比較して高い改善傾向が示された。咳、喘鳴、睡眠障害及びβ刺激薬の使用における改善について、統計的有意差は100 µg/日群とプラセボ群との間では散発的にしか認められなかったが、一方200 µg/日群とプラセボ群との間では高頻度に認められた。

安全性の結果：

少なくとも1件の有害事象を報告した患者の割合は、実薬投与群とプラセボ投与群間で同等であった。最も高頻度に報告された有害事象は呼吸器系障害であった。呼吸器系障害を報告した患者の割合は、200 µg/日群と比較してプラセボ群及び100 µg/日群において高かったが、統計学的有意差は認められなかった($p = 0.474$)。急性喘息発作及び喘息症状の増加を報告した患者の割合は、2つの実薬投与群と比較してプラセボ群において高かった。

概要 (4/4)

安全性の結果：(続き)

精神障害に分類される有害事象及び中耳炎の報告件数は、3つの投与群間で統計学的有意差が認められた（それぞれ $p=0.013$ 及び 0.041 ）。少なくともこのような有害事象を1件報告した患者の割合は、他の投与群と比較して $200\text{ }\mu\text{g/日}$ 群において高かった。本試験では、その他の有害事象の報告件数に関してこれら投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

大半の有害事象が軽度あるいは中等度と分類され、治験責任医師によって重度と判定された有害事象の割合はわずかであった（ 5.4% ）。有害事象の大半が治験責任医師によって「治験薬との関連性なし」と判断された。 $200\text{ }\mu\text{g/日}$ 群に無作為割り付けされた1例の患者において発現した1件の呼吸器系有害事象（喘息症状の増加）のみが治験責任医師によって「治験薬との関連性あり」と判断された。全体として、試験中止の割合は低かった。2例の患者において有害事象のため試験が中止された。これら有害事象のうちの1つは治験責任医師によって「治験薬との関連性があるかもしれない」と判断されたが、治験薬の投与中止後に処置することなく消失した。

重篤な有害事象が1例の患者で発現した（喘息の悪化及び呼吸器感染症のため入院となった）。治験責任医師によって治験薬との関連性があるとは考えられないと判定された。本有害事象は治験薬（ $200\text{ }\mu\text{g/日}$ ）の最終投与後17日目に発現した。

試験期間中に喘息の悪化が認められた患者の割合は、 $100\text{ }\mu\text{g/日}$ 群と比較して $200\text{ }\mu\text{g/日}$ 群の患者において低かった。また、プラセボ群と比較すると $100\text{ }\mu\text{g/日}$ 群においてこの割合は低かった。喘息の初回悪化までの時間について、3つの群間で統計学的有意差が認められた（ $p=0.041$ ）。

本試験では、血清化学検査、血液学的検査あるいは臨床評価所見に臨床的に問題のある変化は認められなかった。

副腎機能は、低用量 ACTH 刺激への反応によって評価した。低用量 ACTH 刺激検査の完全なデータを有する患者はわずかであった。これらの患者のうち、ACTH 刺激に対して異常反応を示した患者はほとんどいなかった。

副腎機能は、血漿コルチゾール値を評価することによってもモニターした。ベースライン時に基準範囲より低い血漿コルチゾール値を有する患者の割合はすべての投与群において高かった。コルチゾール値を低下させることが知られている薬剤（例、fluticasone）を使用していることを含めこの明らかな原因を解明することはできなかった。本試験への参加前に経口あるいは鼻内吸入フルチカゾンを使用していたプラセボ群の患者を評価したところ、ベースラインにおけるステロイド使用と低血漿コルチゾール値との明らかな関連性は認められなかった。

要約：

本試験で得られたデータを解析した結果、プラセボと比較してキューパールの 100 及び $200\text{ }\mu\text{g/日}$ 投与は、軽度から中等度の気管支喘息を有するステロイドによる治療を受けていない小児気管支喘息患者における喘息管理状況を改善させることが確認された。本試験では新たな安全性に関する所見は認められなかった。

報告書の日付： 20 年 月 日