

表3 3～6歳の小児気管支喘息患者に本薬を静脈内投与及びネブライザーより吸入投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差、n=10）

パラメータ	静脈内投与	吸入投与
Dose (mg)	0.125	1
DTS ¹⁾ (mg)	—	0.23 ± 0.03
CL (mL/min)	546 ± 106	—
MRT (h)	1.77 ± 0.44	—
Vd (L)	107 ± 24	—
V _{ss} (L)	57.4 ± 17.8	—
AUC _{0-∞} (nmol·h/L)	8.63 ± 1.95	4.64 ± 1.56
t _{1/2} (h)	—	2.32 ± 0.49
T _{max} (min)	—	17.4 ± 5.5
C _{max} (nmol/L)	—	2.59 ± 0.88
MAT (min)	—	40.3 ± 13.7
F _{LD} ²⁾ (%)	—	6.53 ± 2.44
F _{DTS} ³⁾ (%)	—	27.9 ± 10.2

注) 吸入投与後の血漿中濃度の実測値は、静脈内投与 3 時間以降の血漿中濃度と吸入投与による血漿中濃度が重なったものであるため、吸入投与後の薬物動態パラメータは、吸入投与後の実測値より静脈内投与 3 時間以降の外挿血漿中濃度を差し引いた血漿中濃度より算出し、静脈内注入後の終末相の消失速度定数を正確に求めることはできなかったため、静脈内投与後の各種パラメータを算出する際には、吸入投与後の血漿中濃度より算出した終末相の消失速度定数を用いた。

1) ネブライザーから実際に吸入された薬物量 (Dose-To-Subject : DTS) = バッチ量－回収量 (アンプル+排気フィルター+ネブライザー+うがい液)

2) 吸入投与後の表示量に対する全身利用率、3) 吸入投与後の DTS に対する全身利用率

(2) 平均液滴径の異なる 3 種のネブライザーから吸入投与したときの薬物動態（添付資料

5.3.1.1.1: 04-3043 試験）

外国人健康成人被験者 12 例に本薬を単回静脈内投与 (0.5 mg)、単回経口投与 (4 mg カプセル)、3 種のネブライザー (Pari Inhalier Boy : エアロゾルの平均液滴径 (MMD) 7 µm、Pari LC Jet Plus : MMD 5 µm、Maxin MA-2 : MMD 3 µm) の単回吸入投与 (2 mg : 0.5 mg/mL × 2 mL × 2 アンプル) を無作為化クロスオーバー試験で実施したとき、実際に吸入された薬物量 (Dose-To-Subject : DTS) に対する全身利用率及び肺沈着率は Pari LC Jet Plus (それぞれ 64.4%及び 59.7%) 及び Maxin MA-2 (それぞれ 65.4%及び 61.1%) で、Pari Inhalier Boy (それぞれ 45.7%及び 38.3%) より高い値を示したが、ネブライザー間で全身曝露、表示量 (2 mg) に対する全身利用率 (15.5～17.6%)、肺沈着率 (14.4～16.0%) 及び薬物動態パラメータに顕著な違いは見られなかった。このことは、Pari Inhalier Boy によるエアロゾルの平均液滴径 (MMD 7 µm) が Pari LC Jet Plus (MMD 5 µm) 及び Maxin MA-2 (MMD 3 µm) より大きいため、Pari Inhalier Boy では本薬の口腔咽頭部への沈着率が高くなり、その結果、DTS に対する全身利用率及び肺沈着率が低くなったためと説明されている。なお、本試験において、ネブライザーからの吸入時にはマウスピースを使用し、被験者への薬物送達量を最大とするため、Pari 社製の 2 つのネブライザーには、吸気に合わせて同調噴霧する同調器 (Spira Elektro 4) を接続し、デバイス中の懸濁液がなくなるまで噴霧を続けたという条件で行われた。

表4 外国人健康成人被験者にブデソニドを静脈内、経口及び3種のネブライザーから吸入投与したときの薬物動態パラメータ、全身利用率及び肺沈着率（平均値±標準偏差、n=12）

パラメータ	静脈内投与	経口	吸入投与		
			Pari Inhalier Boy ⁶⁾	Pari LC Jet Plus ⁶⁾	Maxin MA-2
Dose (mg)	0.5	4	2	2	2
DTS ¹⁾ (mg)	—	—	0.79 ± 0.15	0.48 ± 0.10	0.53 ± 0.11
CL (mL/min)	1279 ± 252	—	—	—	—
MRT (h)	1.97 ± 0.40	—	—	—	—
Vd (L)	216 ± 45	—	—	—	—
V _{ss} (L)	150 ± 36	—	—	—	—
AUC _{0-∞} (nmol·h/L)	16.1 ± 4.5	15.1 ± 8.1	11.1 ± 3.9	9.90 ± 4.0	10.7 ± 3.0
t _{1/2} (h)	1.96 ± 0.29	—	—	—	—
T _{max} (h)	—	2.84 ± 1.27	0.33 ± 0.12	0.27 ± 0.04	0.44 ± 0.27
C _{max} (nmol/L)	—	2.82 ± 1.67	3.96 ± 1.71	4.02 ± 1.53	4.37 ± 0.89
MAT (h)	—	2.80 ± 0.48	1.39 ± 0.28	1.09 ± 0.29	1.12 ± 0.36
F _{LD} ²⁾ (%)	—	11.9 ± 6.0	17.6 ± 4.8	15.5 ± 4.7	17.1 ± 3.9
F _{DTS} ³⁾ (%)	—	—	45.7 ± 13.4	64.4 ± 12.4	65.4 ± 14.1
肺沈着率 ⁴⁾ (% of LD)	—	—	14.8 ± 5.5	14.4 ± 4.9	16.0 ± 4.1
肺沈着率 ⁵⁾ (% of DTS)	—	—	38.3 ± 14.7	59.7 ± 14.1	61.1 ± 15.0

1) DTS=バッチ量-回収量（アンプル+排気フィルター+ネブライザー+うがい液）

2) 吸入投与後の表示量に対する全身利用率、3) 吸入投与後の DTS に対する全身利用率

4) 吸入投与後の表示量に対する肺沈着率、5) 吸入投与後の DTS に対する肺沈着率、6) 吸入同調器使用

$$\text{肺沈着率 (\% of DTS)} = \frac{F_{\text{inhaled}} - F_{\text{oral}}}{100 - F_{\text{oral}}} \times 100$$

ここで F_{inhaled} は吸入投与後の全身利用率 (% of DTS)、F_{oral} は経口投与後の全身利用率 (% of 所定量) を示す。

(3) 吸入同調器使用の影響（添付資料 5.3.1.1.2: 04-0017 試験）

04-3043 試験（5.3.1.1.1）に参加した外国人健康成人被験者7例を対象にネブライザー（Pari LC Jet Plus）に吸入同調器を接続しない条件で、本薬 2 mg の吸入投与を行ったとき、表示量に対する全身利用率及び肺沈着率は、吸入同調器の有無に関わらず同程度であったが、DTS は吸入同調器使用時に比べ、未使用時に有意に低い値を示した。

表5 全身利用率及び肺沈着率に及ぼす吸入同調器の影響（平均値±標準偏差、n=7）

パラメータ	同調器あり ¹⁾	同調器なし
DTS ²⁾ (µg)	481 ± 126	369 ± 96
F _{LD} ³⁾ (%)	15.6 ± 5.4	13.9 ± 5.7
F _{DTS} ⁴⁾ (%)	64.2 ± 11.7	73.6 ± 14.6
肺沈着率 (% of 表示量)	14.8 ± 5.6	13.5 ± 5.9
肺沈着率 (% of DTS)	60.6 ± 13.3	71.0 ± 16.2

1) 04-3043 試験（5.3.1.1.1）の結果（本試験と同一の被験者7例）

2) DTS=バッチ量-回収量（アンプル+排気フィルター+ネブライザー+うがい液）

3) 吸入投与後の表示量に対する全身利用率、4) 吸入投与後の DTS に対する全身利用率

$$\text{肺沈着率 (\% of DTS)} = \frac{F_{\text{inhaled}} - F_{\text{oral}}}{100 - F_{\text{oral}}} \times 100$$

ここで F_{inhaled} は吸入投与後の全身利用率 (% of DTS)、F_{oral} は経口投与後の全身利用率 (% of 所定量) を示す。

(4) ケトコナゾールとの相互作用（添付資料 5.3.3.4.1: SD-052-0342 試験）

外国人成人健康被験者 8 例に (A) 最初の投与期に、本薬 3 mg (腸溶カプセル製剤) を単回経口投与し (ケトコナゾール非併用)、(B) 次の投薬期に、ケトコナゾール 200 mg (錠剤) を 1 日 1 回 4 日間経口投与し、4 日目に本薬 3 mg をケトコナゾールと同時に経口投与し、(C) 3 回目の投薬期に、ケトコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 4 日間経口投与し、4 日目に本薬 3 mg を経口投与したとき、本薬とケトコナゾールを同時併用投与時には本薬の AUC_{0-24h} 及び C_{max} は、ブデソニド単剤投与時に比べそれぞれ 6.8 倍及び 7.7 倍上昇したものの $t_{1/2}$ に有意な変動は見られなかったが、ケトコナゾールと本薬の投与間隔を 12 時間としたとき、ブデソニドの AUC_{0-24h} 及び C_{max} はブデソニド単剤投与時に比べそれぞれ 4.0 倍及び 3.6 倍上昇し、 $t_{1/2}$ は約 2 倍に延長した。 T_{max} には 3 投与間で有意な差は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 申請対象年齢における本薬の薬物動態について

本邦の本申請対象年齢患児における薬物動態について、海外小児の本剤投与による薬物動態成績を利用することにより説明しているが、その妥当性について、機構は申請者に説明を求めた。

申請者は、国内外の健康成人被験者及び成人気管支喘息患者のタービュヘイラーを用いた本薬吸入時の臨床試験成績より、本薬の薬物動態はほぼ線形性を示すこと、治療量域が比較的広く急峻な有効性及び安全性の変化がみられないこと、代謝における人種差が薬効及び安全性に影響を受ける可能性が少ないこと等を考慮し、本薬は内因的要因の影響を受けにくい化合物と考えられること、また、国内外の申請対象年齢患児の体格にも大きな違いがみられないことから、本剤投与後の薬物動態を海外での薬物動態試験成績も基づき評価することは妥当と考えるとして説明した。

機構は、本薬静脈内投与時の 3～6 歳の投与量で補正した血漿中濃度が 10～13 歳及び成人と比べて高くなっていることから、3～6 歳の小児における安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬を 3～6 歳の小児及び成人に同用量の本薬を静脈内投与した場合、小児と成人では半減期が約 2 時間と同程度の速度で消失し、主に体重差に起因する分布容積の違いにより、小児では成人より 2～3 倍高い血漿中濃度を示すが、本薬吸入用懸濁液を小児及び成人に投与したとき、小児では口腔咽頭部が狭く、気道も小さいため、成人に比べて肺沈着率が低く (小児：表示量の 6.5%、成人：表示量の 14%)、同じ投与量 (表示量) では AUC 及び C_{max} で小児と成人で顕著な違いはみられなかったことから、本剤を小児に吸入投与後の全身曝露は同量を成人に吸入したときと同程度と考えられるとして説明した。以上の考察に加えて、申請者は本邦及び外国において実施された臨床試験成績からも、本申請用法・用量は妥当なものであると考えられるとして説明した。

機構は、本剤の日本人小児の薬物動態データが存在しないため、国内外の小児における本剤の薬物動態の民族差の有無を判断することは困難であるが、内因性民族的要因の影響の受け難さ等の本薬の薬物動態特性、国内外の本申請対象年齢患児における体格差に大きな違いがみられないこと等から、本申請にあたり、海外小児の本剤の薬物動態成績を利用することには大きな問題はないと考える。

(2) 吸入同調器使用の影響について

機構は、ネブライザーから実際に吸入された薬物量 (DTS) が吸入同調器使用時に比べ、未使

用時で有意に低い値を示したことから、本剤使用時の吸入同調器の使用に関する申請者の見解を求めた。

申請者は、吸入同調器使用時の DTS、全身利用率 (% of 表示量) 及び肺沈着率 (% of 表示量) は非使用時に比べてそれぞれ 1.3 倍、1.1 倍及び 1.1 倍大きな値を示したが、吸入同調器使用の有無により全身利用率及び肺沈着率に顕著な違いは認められないこと、本剤の用量反応性がなだらかなであることを考慮すると、吸入同調器の使用は本剤の有効性及び安全性にほとんど影響しないものと考えられることから、吸入同調器は患者の嗜好により使用の有無を選択すれば良いと考える旨を説明した。

機構は、①ネブライザーから実際に吸入された薬物量 (DTS) で有意に差がみられること、②本試験は、長い吸気や、肺への沈着を高めるために噴霧と吸気を同調させたり息止めをすることが可能な健康成人対象の試験であり、被験者への薬物送達量という点で、吸気力の小さく、安静呼吸しか行えないような乳幼児では結果が異なる可能性もあること等を考慮すると、本試験成績のみでは、本申請対象年齢患児に対して、吸入同調器の影響がないと判断するのに十分な根拠とまではならないと考えるが、この点については専門協議を踏まえ、判断することとしたい。

(3) 薬物相互作用について

機構は、ケトコナゾール併用により、本薬の血漿中濃度が上昇するとの結果が認められているが、本結果を添付文書へ反映させることの必要性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、添付文書の薬物動態の項に「5. 薬物相互作用」を新たに設け、ケトコナゾール併用時のブデソニドの薬物動態について記載すると説明した (なお、本邦で経口製剤が市販されているイトラコナゾールはケトコナゾールと同じく強力な CYP3A4 阻害剤であり、イトラコナゾールとブデソニド吸入製剤 (pMDI) との併用で血漿中ブデソニド濃度の上昇が認められていることから、イトラコナゾールについても「5. 薬物相互作用」に記載された)。また、申請者は、本邦で市販されているケトコナゾール製剤は外用剤 (クリーム剤及びローション剤) のみで、クリーム剤塗布時の血中ケトコナゾール濃度は検出限界以下 (1 ng/mL) であり、ケトコナゾール外用剤とブデソニドを併用してもブデソニドの全身曝露には大きな影響を与えないと推察されることから、相互作用の項においてはケトコナゾールを記載していないと説明した。

機構は、本邦での医療環境や気管支喘息の合併症に使用する薬剤も考慮し、本剤と併用される可能性のある薬剤との薬物相互作用について、申請者に説明を求めた。

申請者は、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤の中で併用が予想される薬剤はエリスロマイシンやクラリスロマイシンといった抗生剤・抗菌剤が考えられるが、各種抗生物質や HIV プロテアーゼ阻害剤等の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤に関して、*in vitro* 代謝阻害を検討していないため阻害定数 (K_i) を求めておらず、本剤と併用した場合の本薬血漿中濃度上昇の程度を K_i 値に基づき推定することが困難であること、また、CYP3A4 阻害剤とブデソニド製剤を併用したときの血漿中ブデソニド濃度への影響を検討した文献報告はケトコナゾールとイトラコナゾールの 2 報 (なお、この報告については添付文書の薬物動態の項に記載されている) のみである (MEDLINE、検索 key word : budesonide、interaction、CYP3A4、plasma)、ことから、添付文書では「CYP3A4 阻害剤イトラコナゾール等」と記載し、CYP3A4 阻害剤全般にわたり、本剤との併用に対して注意喚起

を行う旨を説明した。

機構は、以上の回答を了承するが、製造販売後調査において、併用薬等の影響について、検討すべきと考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概要>

今回の申請にあたり、有効性及び安全性の評価資料として、国内第Ⅲ相 2 試験 (SD-004-0765、SD-004-0768) と海外で実施された 8 試験 (04-3069、04-3100、04-3072、SD-004-0732、04-3069b、04-3100b、04-3072b、DX-RES-2000) の結果が提出された。

(1) 国内臨床試験

1) 第Ⅲ相試験 (添付資料 5.3.5.2.5: SD-004-0765<20 年 月～20 年 月>)

吸入ステロイド治療が必要とされる (既に吸入ステロイドで治療されている、あるいは吸入ステロイド以外の治療でコントロール不良 [2～4 週間の観察期間の最後の 14 日間のうち 6 日以上で喘息症状が認められる]) 6 ヶ月～4 歳の日本人小児喘息患者 (目標症例数各群 30 例、計 60 例) を対象に、本剤 (ブデソニドとして 1 日 0.5 mg～1.0 mg) を 1 日 1 回又は 2 回分割で投与した際の有効性及び安全性を検討するため、無作為化非盲検並行群間比較試験が国内 11 施設で実施された。用法・用量は、0.125 mg/mL ブデソニド吸入用懸濁液 2 mL (以下、本剤 0.25mg) を 1 日 2 回朝夕 (0.25 mg BID)、または 0.25 mg/mL ブデソニド吸入用懸濁液 2 mL (以下、本剤 0.5mg) を 1 日 1 回朝 (0.5 mg QD) 吸入、6 週後に効果不十分な場合は 0.5 mg BID または 1.0 mg QD に増量可能とされ、投与期間は 24 週間と設定された。なお、吸入に用いたネブライザーシステムは、ドイツ・パリ社製のパリ LC ネブライザー及びパリ・ボーイコンプレッサーの組み合わせ (パリ・ターボボーイ) を使用し、必要な場合は同社製のフェイスマスクを使用して吸入することとされた。

総投与症例数 61 例 (0.25 mg BID 群 33 例、0.5 mg QD 群 28 例) 全例が、安全性解析対象とされ、GCP 違反 1 例を除く 60 例 (0.25 mg BID 群 32 例、0.5 mg QD 群 28 例) が有効性の FAS<Full Analysis Set>解析対象とされた (GCP 違反とされた 1 例は、重篤な有害事象が発現し、治験実施施設とは異なる病院に入院し、本試験に関連した検査等を受けた症例であったため、安全性解析対象に含めて評価された)。投与中止例は 4 例 (0.25 mg BID 群 1 例、0.5 mg QD 群 3 例) で認められ、0.5 mg QD 群の 3 例は 12 週以内での中止であった。

主要評価項目である投与 12 週時 (LOCF: Last Observation Carried Forward) における 1 週間当たりの喘息発作頻度<1 週間のうちの喘息発作が認められた時間帯 (朝、昼、夕) の合計数>の投与前からの変化量* (平均値±SD) は、FAS 解析対象で -6.99 ± 5.69 回/週 (95%信頼区間 [-8.46, -5.52] 回/週) であり、有意な減少が認められた ($p < 0.001$, paired t-test)。また、投与群別では、0.25 mg BID 群 -7.27 ± 4.89 回/週、0.5 mg QD 群 -6.67 ± 6.55 回/週、最終投与量別では、0.5 mg/日群 -7.02 ± 5.87 回/週、1.0 mg/日群 -6.89 ± 5.11 回/週であった。なお、FAS における投与 24 週時 (54 例) の喘息発作頻度の変化量は -6.99 ± 5.61 回/週であった。

* 投与前は観察期の最後 14 日間の平均から算出し、投与 12 週時は LOCF を行い最後 2 週間のデータから算出。

副次評価項目である 1 週当たりの咳の頻度（平均値±SD）は、投与前 12.25±5.46 回/週→投与 12 週時（LOCF）7.67±7.25 回/週、変化量は-4.59±8.59 回/週であり、1 週当たりの治療点数は、投与前 110.46±70.75→投与 12 週時（LOCF）66.03±65.11、変化量は-44.42±54.64、日常生活の障害（日常生活が「普通」とされた 1 週間当たりの日数）は、投与前 5.73±1.76 日→投与 12 週時（LOCF）6.42±1.46 日、夜間睡眠の障害（夜間「安眠」とされた 1 週間当たりの日数）は、投与前 5.21±1.88 日、投与 12 週時（LOCF）6.16±1.58 日であった。

投与開始後 24 週時までに有害事象（臨床検査値異常を含む）は 61 例全例で認められ、死亡例はなく、重篤な有害事象は 39.3%（24/61 例）41 件（喘息 [15 例]、肺炎 [5 例]、急性気管支炎 [4 例]、気管支肺炎 [3 例]、熱性痙攣 [2 例]、インフルエンザ、咽頭炎、リンパ節炎、肝機能検査値異常 [各 1 例]）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、投与開始後 12 週までに 4.9%（3/61 例）4 件（口腔カンジダ症 [2 件]、口内炎、口唇炎 [各 1 件]）に認められた。また、臨床検査値の評価（投与開始後 24 週時までの集計）において、臨床検査値の基準範囲が設定されていなかったことから、申請者側の医学専門家による判定による臨床上重要と考えられる生化学検査異常が 5 例（ALT 及び/又は AST 上昇 [3 例]、ALP 上昇 [2 例]、重篤な肝機能検査値異常の 1 例を除く）に認められ、ALP 上昇 1 例は、治験薬との因果関係は不明と判定された。血漿コルチゾール濃度は投与開始後 12 週時に 4 例低値（4μg/dL 未満）（いずれも 24 週時には基準範囲内）、24 週時に 3 例低値（このうち 2 例は投与開始前で低値）であった。平均身長は、投与前と比較して 24 週時に 4.2cm 増加し、最終投与量 1.0mg/日群で 5.1cm、0.5mg/日群で 3.9cm であった。

以上より申請者は、本剤 1 日量 0.5～1.0mg は 6 ヶ月～4 歳の日本人小児気管支喘息患者において有効であり、安全性の懸念はないと考える旨を説明した。

2）長期投与試験（添付資料 5.3.3.2.7: SD-004-0768<20 年 月～2005 年 6 月現在継続中>）

国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.5: SD-004-0765）において、原則 5 歳未満（但し、5 歳の患者も気管支喘息に対する他の有効な治療法がないと治験責任医師等に判断された場合は、本治験に組み入れ可能とする）であり、本剤の継続により臨床上利益が得られると治験責任医師等により判断され、同意が得られた小児気管支喘息患者を対象に、本剤を長期投与した時の安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施され、承認申請後に SD-004-0765 試験開始から通算 72 週時までの中間報告が提出された。用法・用量は、本剤を 1 日用量として 0.25mg～1.0mg の範囲内（QD 又は BID、0.25mg は QD のみ）で、喘息のコントロールに応じて、ステップアップ（0.25mg/日→0.5mg または 1.0mg/日、0.5mg/日→1.0mg/日）及びステップダウン（0.5mg/日→0.25mg/日、1.0mg/日→0.5mg/日）の基準に従い、治験責任医師等の判断により増減可能とされた。

総症例 54 例（月齢平均 36.3 ヶ月、範囲 13～65 ヶ月）全例が、有効性及び安全性評価の対象とされ、本試験に移行後 24 週時（SD-004-0765 試験開始から 48 週時）まで、54 例全例で本剤の投与が継続され、48 週時（SD-004-0765 試験開始から 72 週時）までに 3 例が同意撤回により本剤の投与を中止した。

有効性について、喘息コントロールに関する全般的評価が担当医により「非常に良好」、「良好」、「不良」の 3 段階で評価され、「非常に良好」が、24 週時（来院せず評価なし 1 例を評価より除

外) 41.5% (22/53 例)、48 週時 (中止 3 例、及びデータ中止扱い 1 例を評価より除外) 58.0% (29/50 例) であった。

本試験に移行後 48 週時まで (SD-004-0765 試験開始後 24 週から 72 週時) に、有害事象は 54 例全例に認められ、死亡例はなく、重篤な有害事象は、本試験移行後 48 週時までの集計で 35.2% (19/54 例) に、喘息 [12 例]、気管支炎、肺炎 [各 3 例]、気管支肺炎、ウイルス性胃腸炎、インフルエンザ [各 2 例]、咽頭炎、アデノイド肥大、急性扁桃腺炎、感染性クループ、中耳炎、アセトン血性嘔吐症、アトピー性皮膚炎 [各 1 例] に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

副作用は 4 例 5 件 (口内炎 [2 件]、口腔カンジダ症、皮膚炎、接触性皮膚炎 [各 1 件]) に認められたのみであった。

臨床検査値の評価において、臨床上重要と考えられる生化学検査異常は認められなかった。血漿コルチゾール濃度 (測定は 53 例で実施) は、投与開始後 24 週時 (SD-004-0765 試験開始後 48 週時)、または投与開始後 48 週時 (SD-004-0765 試験開始後 72 週時) に低値 (4 μ g/dL 未満) であった症例は 7 例で、7 例中 2 例は血漿コルチゾール値の再測定で 5 μ g/dL 以上、5 例は ACTH 負荷試験により正常 (ACTH 刺激後の血漿コルチゾール値が、刺激前の 2 倍以上に上昇、又は 10 μ g/dL 以上上昇) と判定された。厚生労働省による「平成 12 年乳幼児身体発育調査報告書」に基づいて算出された身長 Standard Deviation Score (SDS) より検討した結果、本剤使用による成長への影響は認められなかった。

以上より申請者は、本剤の 72 週間投与時の日本人小児気管支喘息患者における安全性の懸念はないと考える旨説明した。

(2) 海外臨床試験

海外臨床試験で吸入に用いたネブライザーシステムは、ネブライザーはドイツ・バリ社の国内臨床試験と同じ PARI LC-Plus 又は PARI LC-Jet Plus、コンプレッサーは、同社の Pari Master Compressor が使用された (機構注:PARI LC-Plus と PARI LC-Jet Plus は同じネブライザーであり、販売時期が異なるため商品名が異なっている)。

1) プラセボ対照比較試験

① SD-004-0732 試験 (添付資料 5.3.5.1.4 <20 年 月~20 年 月>)

軽症~中等症の小児 (月齢 6~12 ヶ月) 気管支喘息患者 (目標例数 [完了例数] 90 例) を対象に、本剤の安全性を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が米国 34 施設において実施された。用法・用量は、観察期間 2 週間後、本剤 1.0 mg、0.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回吸入、投与期間は 12 週間とされた。

総投与症例数 141 例 (本剤 1.0 mg 群 44 例、本剤 0.5 mg 群 48 例、プラセボ群 49 例) 全例が安全性及び有効性評価対象例とされた。

主要目的である副腎機能に対する影響を評価するため、ACTH 刺激試験が実施され、血漿コルチゾール値の投与前値から投与 12 週間における変化量は、ACTH 刺激前、ACTH 刺激後、刺激前後の差のいずれにおいても、各群ともほぼ同程度であった。

表 6 投与 12 週後における血漿コルチゾール値の投与前値からの変化量

ACTH 試験	投与群	例数	血漿コルチゾール値 (nmol/L)		プラセボ群の変化量との比較	
			投与前値からの変化量 (調整平均±SE)	プラセボとの差 の 95%信頼区間	共分散分析	Wilcoxon の 順位和検定
ACTH 刺激前	プラセボ群	31	-17.8±22.0	—	—	—
	0.5 mg 群	28	-6.3±23.0	-51.9~75.0	p=0.718	p=0.671
	1.0 mg 群	17	20.4±29.7	-36.0~112.5	p=0.307	p=0.168
ACTH 刺激後	プラセボ群	31	5.6±30.4	—	—	—
	0.5 mg 群	28	30.0±31.9	-63.5~112.2	p=0.582	p=0.891
	1.0 mg 群	17	24.8±41.0	-82.6~121.0	p=0.708	p=0.940
刺激後-刺激前	プラセボ群	31	19.8±36.1	—	—	—
	0.5 mg 群	28	37.9±38.0	-86.6~122.7	p=0.732	p=0.832
	1.0 mg 群	17	8.4±48.8	-13.3~109.8	p=0.852	p=0.140

また、ACTH 刺激後の血漿コルチゾール値の投与前と投与 12 週後の関係は以下の表の通りであり、ACTH 刺激後血漿コルチゾール値が投与前 500 nmol/L 以上を示した症例（プラセボ群 25 例、本剤 0.5 mg 群 25 例、本剤 1.0 mg 群 14 例）のうち、12 週後 500 nmol/L 未満となった症例は、プラセボ群 1 例、本剤 0.5 mg 群 4 例、本剤 1.0 mg 群 2 例であり、いずれの群とも少数であり、血漿コルチゾール値は 500 nmol/L を僅かに下回った程度であった。

表 7 ACTH 刺激後血漿コルチゾール値の投与前と投与 12 週後のシフトテーブル（例数）

投与群	ACTH 刺激後血漿コルチゾール値 (投与前)	例数	ACTH 刺激後血漿コルチゾール値 (投与 12 週後)	
			ACTH 刺激後 ≥ 500nmol/L	ACTH 刺激後 < 500nmol/L
プラセボ群	ACTH 刺激後 ≥ 500nmol/L	25	24	1
	ACTH 刺激後 < 500nmol/L	6	3	3
0.5mg 群	ACTH 刺激後 ≥ 500nmol/L	25	21	4
	ACTH 刺激後 < 500nmol/L	3	2	1
1.0mg 群	ACTH 刺激後 ≥ 500nmol/L	14	12	2
	ACTH 刺激後 < 500nmol/L	3	3	0

有害事象は、プラセボ群 87.8% (43/49 例)、本剤 0.5 mg 群 89.6% (43/48 例)、本剤 1.0 mg 群 97.7% (43/44 例) に認められたが、死亡例はなく、重篤な有害事象は本剤 0.5 mg 群 3 例（喘息悪化、ウイルス感染、呼吸器感染〔各 1 例〕）、本剤 1.0 mg 群 2 例（喘息悪化、肺炎〔各 1 例〕）に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

副作用は、プラセボ群 6.1% (3/49 例)、本剤 0.5 mg 群 12.5% (6/48 例)、本剤 1.0 mg 群 6.8% (3/44 例) に認められたが、2 例以上に認められた事象はなかった。

② 04-3069 試験（添付資料 5.3.5.1.1 <19 年 月～19 年 月>）

ステロイド非依存性の小児（6 ヶ月～8 歳）気管支喘息患者（目標例数 360 例）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二重盲検並行群間比較試験が米国 26 施設において実施された。用法・用量は、観察期間 2 週間後、本剤 1.0 mg、0.5 mg、0.25 mg 又はプラセボを 1 日 1 回吸入、投与期間は 12 週間とされた。

総投与症例数 359 例（本剤 1.0 mg 群 93 例、本剤 0.5 mg 群 83 例、本剤 0.25 mg 群 91 例、プラセボ群 92 例）全例が安全性解析対象とされ、追跡不能の 1 例を除く 358 例（本剤 1.0 mg 群 93 例、本剤 0.5 mg 群 82 例、本剤 0.25 mg 群 91 例、プラセボ群 92 例）が APT（All Patients Treated）解析

対象とされた。

主要評価項目である APT における夜間及び日中喘息症状スコア（それぞれ 4 段階〔なし 0、軽度 1、中等度 2、重度 3〕で判定）の投与前値からの平均変化量は、夜間及び日中ともに、いずれも本剤投与群は、プラセボ群に比し有意に低下した。

表 8 喘息症状スコアの変化量（APT 対象、LVCF [Last Value Carried Forward]）

		プラセボ	ブデソニド吸入用懸濁液		
			0.25 mg QD	0.5 mg QD	1.0 mg QD
例数		92	91	82	93
夜間喘息症状スコア	平均変化量 ¹⁾	-0.16	-0.49	-0.42	-0.42
	p 値 (vs. プラセボ) ²⁾	-	0.001	0.010	0.009
日中喘息症状スコア	平均変化量 ¹⁾	-0.26	-0.57	-0.46	-0.50
	p 値 (vs. プラセボ) ²⁾	-	0.002	0.049	0.016

1) 二重盲検治療期 0～12 週の 1 日平均スコアと観察期の後半 7 日間の 1 日平均スコアの差について、施設効果で調整した平均変化量

2) 投与群、施設および投与群と施設の交互作用を説明変数とした ANOVA（分散分析）

有害事象は、プラセボ群 86%（79/92 例）、本剤 0.25 mg 群 79%（72/91 例）、本剤 0.5 mg 群 83%（69/83 例）、本剤 1.0 mg 群 83%（77/93 例）に認められたが、死亡例はなく、重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例 1 件（気管支痙攣）、本剤 0.25mg 群 3 例 3 件（気管支痙攣〔2 件〕、髄膜炎〔1 件〕）、本剤 0.5mg 群 3 例 5 件（低酸素症〔2 件〕、気管支痙攣、無気肺、蜂巣炎〔各 1 件〕）、本剤 1.0mg 群 1 例 1 件（肺炎）認められたが、いずれも因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。

副作用は、プラセボ群 13%（12/92 例）、本剤 0.25 mg 群 8.8%（8/91 例）、本剤 0.5 mg 群 10.8%（9/83 例）、本剤 1.0 mg 群 6.5%（6/93 例）に認められ、2 例以上に認められた事象は、プラセボ群で咽頭炎〔3 例〕、モニリア症、頭痛〔各 2 例〕、本剤 0.25 mg 群でモニリア症〔2 例〕、本剤 0.5 mg 群で鼻出血〔3 例〕、咳、頭痛〔各 2 例〕、本剤 1.0 mg 群で運動過多〔3 例〕であった。

ACTH 刺激試験において、12 週時における ACTH 刺激後の血漿コルチゾール値（nmol/L）の投与前からの調整変化量（施設効果で調整した平均変化量）は、プラセボ群（22 例）－32.2、本剤 0.25 mg 群（26 例）19.8、本剤 0.5 mg 群（25 例）－11.7、本剤 1.0 mg 群（30 例）1.6 で、いずれの本剤投与群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった（〔投与群、施設および投与群と施設の交互作用を説明変数とした〕ANOVA、本剤 0.25 mg 群 p=0.275、本剤 0.5 mg 群 p=0.667、本剤 1.0 mg 群 p=0.460）。

② 04-3100 試験（添付資料 5.3.5.1.2 <19 年 月～19 年 月>）

小児（6 ヶ月～8 歳）気管支喘息患者（目標例数 450 例）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二重盲検並行群間比較試験が米国 38 施設において実施された。用法・用量は、観察期間 2 週間後、本剤 1.0 mg QD、本剤 0.5 mg BID、本剤 0.25 mg BID、本剤 0.25 mg QD 又はプラセボ QD 吸入、投与期間は 12 週間とされた。

総投与症例数 480 例（本剤 1.0 mg QD 群 95 例、本剤 0.5 mg BID 群 97 例、本剤 0.25 mg BID 群 99 例、本剤 0.25 mg QD 群 94 例、プラセボ群 95 例）全例が安全性解析対象とされ、投与後のデータが無い 9 例を除く 471 例（本剤 1.0 mg QD 群 93 例、本剤 0.5 mg BID 群 96 例、本剤 0.25 mg BID

群 97 例、本剤 0.25 mg QD 群 93 例、プラセボ群 92 例) が有効性の APT 解析対象とされた。

主要評価項目である APT における夜間及び日中喘息症状スコアの投与前値からの平均変化量は、夜間及び日中ともに、本剤 0.25 mg QD 群を除く、いずれも本剤投与群でプラセボ群に比し有意に低下した。

表 9 喘息症状スコアの変化量 (APT 対象、LVCf [Last Value Carried Forward])

		プラセボ	ブデソニド吸入用懸濁液			
			0.25 mg QD	0.25 mg BID	0.5 mg BID	1.0 mg QD
夜間喘息症状スコア	例数	92	93	97	96	93
	平均変化量 ¹⁾	-0.13	-0.28	-0.49	-0.42	-0.40
	p 値 (vs. プラセボ) ²⁾	-	0.121	<0.001	0.003	0.005
日中喘息症状スコア	例数	92	92	97	96	93
	平均変化量 ¹⁾	-0.19	-0.28	-0.40	-0.46	-0.37
	p 値 (vs. プラセボ) ²⁾	-	0.337	0.019	0.003	0.047

1) 二重盲検治療期 0～12 週の 1 日平均スコアと観察期の後半 7 日間の 1 日平均スコアの差について、施設効果で調整した平均変化量

2) 投与群、施設および投与群と施設の交互作用を説明変数とした ANOVA

有害事象は、プラセボ群 77% (73/95 例)、本剤 0.25 mg QD 群 79% (74/94 例)、本剤 0.25 mg BID 群 81% (80/99 例)、本剤 0.5 mg BID 群 82% (80/97 例)、本剤 1.0 mg QD 群 80% (76/95 例) に認められたが、死亡例はなく、重篤な有害事象は、プラセボ群 4 例 4 件 (気管支痙攣 [3 件]、大葉性肺炎 [1 件])、本剤 0.25 mg QID 群 3 例 4 件 (気管支痙攣 [2 件]、中耳炎、外耳感染 [各 1 件])、本剤 0.25 mg BID 群 1 例 2 件 (気管支痙攣、肺炎 [各 1 件])、本剤 0.5 mg BID 群 1 例 1 件 (気管支痙攣)、本剤 1.0 mg QD 群 4 例 4 件 (肺炎、気管支痙攣、声門痙攣、事故又は外傷 [各 1 件]) に認められたが、声門痙攣 1 件を除いて、いずれも因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。

副作用は、プラセボ群 8.4% (8/95 例)、本剤 0.25 mg QD 群 9.6% (9/94 例)、本剤 0.25 mg BID 群 5.1% (5/99 例)、本剤 0.5 mg BID 群 5.2% (5/97 例)、本剤 1.0 mg QD 群 12.6% (12/95 例) に認められ、2 例以上に認められた事象は、モニリア症 (プラセボ群 2 例、本剤 0.25 mg QD 群 5 例、本剤 0.25 mg BID 群 2 例、本剤 0.5 mg BID 群 2 例、本剤 1.0 mg QD 群 6 例)、運動過多 (本剤 1.0 mg QD 群 2 例) であった。

ACTH 刺激試験において、12 週時における ACTH 刺激後の血漿コルチゾール値 (nmol/L) の投与前からの調整変化量 (施設効果で調整) は、プラセボ群 (27 例) -28.1、本剤 0.25 mg QD 群 (30 例) 26.2、本剤 0.25 mg BID 群 (30 例) -25.4、本剤 0.5 mg BID 群 (28 例) 1.0、本剤 1.0 mg QD 群 (22 例) -44.1 で、いずれの本剤投与群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった ([投与群、施設および投与群と施設の交互作用を説明変数とした] ANOVA、本剤 0.25 mg QD 群 p=0.158、本剤 0.25 mg BID 群 p=0.946、本剤 0.5 mg BID 群 p=0.468、本剤 1.0 mg QD 群 p=0.703)。

③ 04-3072 試験 (添付資料 5.3.5.1.3 <19■■年■■月～19■■年■■月>)

吸入ステロイド依存性の小児 (4～8 歳) 気管支喘息患者 (目標例数 180 例) 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二重盲検並行群間比較試験が米国 17 施設において実施された。用法・用量は、観察期間 2 週間後、本剤 1.0 mg BID、本剤 0.5 mg BID、本剤 0.25 mg BID、又はプラセボ BID 吸入、投与期間は 12 週間とされた。

総投与症例数 178 例（本剤 1.0 mg BID 群 45 例、本剤 0.5 mg BID 群 42 例、本剤 0.25 mg BID 群 47 例、プラセボ BID 群 44 例）全例が安全性及び有効性の APT 解析対象とされた。

主要評価項目である APT における夜間及び日中喘息症状スコアの投与前値からの平均変化量は、夜間及び日中ともに、いずれも本剤投与群は、プラセボ群に比し有意に低下した。

表 10 喘息症状スコアの変化量（APT 対象、LVCF [Last Value Carried Forward]）

		プラセボ	ブデソニド吸入用懸濁液		
			0.25 mg BID	0.5 mg BID	1.0 mg BID
夜間喘息症状スコア	例数	44	47	42	44
	平均変化量 ¹⁾	-0.08	-0.36	-0.37	-0.36
	p 値 (vs. プラセボ) ²⁾	-	0.022	0.021	0.026
日中喘息症状スコア	例数	44	47	42	45
	平均変化量 ¹⁾	-0.11	-0.45	-0.53	-0.55
	p 値 (vs. プラセボ) ²⁾	-	0.012	0.003	0.002

1) 二重盲検治療期 0～12 週の 1 日平均スコアと観察期の後半 7 日間の 1 日平均スコアの差について、施設効果で調整した平均変化量

2) 投与群、施設および投与群と施設の交互作用を説明変数とした ANOVA

有害事象は、プラセボ群 86% (38/44 例)、本剤 0.25 mg BID 群 81% (38/47 例)、本剤 0.5 mg BID 群 81% (34/42 例)、本剤 1.0 mg BID 群 78% (35/45 例) に認められたが、死亡例はなく、重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例（リンパ節症）、本剤 0.5mgBID 群 1 例（骨折）が認められたのみで、いずれも因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。

副作用は、プラセボ群 6.8% (3/44 例)、本剤 0.25 mg BID 群 6.4% (3/47 例)、本剤 0.5 mg BID 群 14.3% (6/42 例)、本剤 1.0 mg BID 群 8.9% (4/45 例) に認められ 2 例以上に認められた事象は、本剤 0.5 mg BID 群（モニリア症 3 例、咽頭炎 2 例）、本剤 1.0 mg BID 群（咽頭炎 2 例）であった。

ACTH 刺激試験において、12 週時における ACTH 刺激後の血漿コルチゾール値 (nmol/L) の投与前からの調整変化量（施設効果で調整した平均変化量）は、プラセボ群（8 例）－9.1、本剤 0.25 mg BID 群（14 例）41.2、本剤 0.5 mg BID 群（11 例）54.7、本剤 1.0 mg BID 群（13 例）－56.3 で、いずれの本剤群ともプラセボ群との間に有意差は認められなかった（[投与群、施設および投与群と施設の交互作用を説明変数とした] ANOVA、本剤 0.25 mg BID 群 p=0.337、本剤 0.5 mg BID 群 p=0.241、本剤 1.0 mg BID 群 p=0.390）。

2) 海外長期投与試験

① 04-3069b 試験（添付資料 5.3.5.1.5 <19■■年■■月～19■■年■■月>）

04-3069 試験（5.3.5.1.1）において、12 週間の投与を完了した患者、あるいは経口ステロイドの投与が必要となり中止した患者（目標例数 240 例）を対象に、本剤の長期投与時の安全性を検討するため、市販喘息薬（吸入ステロイド薬を除く）を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が 04-3069 試験の延長試験として、米国 26 施設において実施された。用法・用量は、本剤 0.5 mg QD 吸入にて投与を開始し、治験責任医師の判断により 1 日 1 回 1.0mg を超えない範囲で増減可能とされ、投与期間は 52 週間とされた。

04-3069 試験より 272 例が本試験に移行し、再度無作為割付され（本剤群 182 例、市販喘息薬群 90 例）、全例が安全性及び有効性評価対象とされた。

有効性について、喘息症状スコアの投与前後での平均変化量（投与期間の最後 2 週間と 04-3069 試験最後の 14 日間との平均値の差）は、本剤群（夜間 -0.09 、日中 -0.10 ）、市販喘息薬群（夜間 -0.05 、日中 -0.09 ）と、両投与群の変化量は同程度であった。

有害事象は、本剤群 92%（168/182 例）、市販喘息薬群 84%（76/90 例）に認められたが、死亡例はなく、重篤な有害事象は、本剤群 15 例 17 件（気管支痙攣〔7 件〕、痙攣〔2 件〕、髄膜炎、副鼻腔炎、喉頭障害、舌疾患、大葉性肺炎、肺炎、事故又は損傷、骨折〔各 1 件〕）、市販喘息薬群 4 例 4 件認められたが（本試験移行時に未消失であった事象を含む）、いずれも因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。

副作用は、本剤群 9.3%（17/182 例）、市販喘息薬群 2.2%（2/90 例）に認められ、本剤群で 2 例以上に認められた事象は、モニリア症 7 例 9 件のみであった。

ACTH 刺激試験において、52 週時における ACTH 刺激後の血漿コルチゾール値（nmol/L）のベースライン（先行した試験 04-3069 試験における最後の測定値）からの調整変化量（施設効果で調整した平均変化量）は、本剤群（41 例） -22.3 、市販喘息薬群（16 例） 39.1 、で、投与群間で有意差は認められなかった（〔投与群、施設および投与群と施設の交互作用を説明変数とした〕ANOVA、 $p=0.293$ ）。ACTH 刺激試験の正常反応を、①ACTH 刺激前血漿コルチゾール値が 150 nmol/L より高いこと、及び②ACTH 刺激後血漿コルチゾール値が 220 nmol/L 以上増加する、又は ACTH 刺激 60 分後の血漿コルチゾール値が 400 nmol/L より高いことを満たすことと定義した場合、ベースライン正常反応で 52 週時に異常反応と判定された症例は、本剤群 14%（5/36 例）、市販喘息薬群 0%（0/11 例）であった。

② 04-3100b 試験（添付資料 5.3.5.1.6 <19■■年■■月~19■■年■■月>）

04-3100 試験（5.3.5.1.2）において、12 週間の投与を完了した患者、あるいは経口ステロイドの投与が必要となり中止した患者（目標例数 300 例）を対象に、本剤の長期投与時の安全性を検証するため、市販喘息薬（吸入ステロイド薬を含む）を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が 04-3100 試験の延長試験として、米国 29 施設において実施された。用法・用量は、本剤 0.5 mg QD 吸入にて投与を開始し、治験責任医師の判断により 1 日 1 回 1.0 mg を超えない範囲で増減可能とされ、投与期間は 52 週間とされた。

04-3100 試験より 307 例が本試験に移行し、再度無作為割付され（本剤群 204 例、市販喘息薬群 103 例）、全例が安全性及び有効性評価対象とされた。

有効性について、喘息症状スコアの投与前後での平均変化量（投与期間の最後 2 週間と 04-3100 試験最後の 14 日間との平均値の差）は、本剤群（夜間 -0.10 、日中 -0.09 ）、市販喘息薬群（夜間 -0.08 、日中 -0.10 ）と、両投与群の変化量は同程度であった。

有害事象は、本剤群 93%（190/204 例）、市販喘息薬群 82%（84/103 例）に認められたが、死亡例はなく、重篤な有害事象は、本剤群 17 例 22 件（気管支痙攣〔13 件〕、脱水症、事故又は外傷〔各 2 件〕、大葉性肺炎、肺炎、胃腸炎、リンパ節症、尿道感染〔各 1 件〕）、市販喘息薬群 11 例 11 件認められたが（本試験移行時に未消失であった事象を含む）、いずれも因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。

副作用は、本剤群 10.8%（22/204 例）、市販喘息薬群 3.9%（4/103 例）に認められ、本剤群で 2

例以上に認められた事象は、モニリア症 10 例、運動過多 3 例、異常行動 2 例であった。

ACTH 刺激試験において、52 週時における ACTH 刺激後の血漿コルチゾール値 (nmol/L) のベースライン (先行した試験 04-3100 試験における最後の測定値) からの調整変化量 (施設効果で調整した平均変化量) は、本剤群 (68 例) -99.7、市販喘息薬群 (30 例) -53.0 で、投与群間で有意差は認められなかった ([投与群、施設および投与群と施設の交互作用を説明変数とした] ANOVA、 $p=0.278$)。ACTH 刺激試験がベースライン正常反応 (正常反応の定義は 04-3069b 試験と同じ) で 52 週時に異常反応と判定された症例は、本剤群 17% (10/59 例)、市販喘息薬群 19% (5/26 例) であった。

③ 04-3072b 試験 (添付資料 5.3.5.1.7 <19■■年■■月~19■■年■■月>)

04-3072 試験 (5.3.5.1.3) において、12 週間の投与を完了した患者、あるいは経口ステロイドの投与が必要となり中止した患者 (目標例数 120 例) を対象に、本剤の長期投与時の安全性を検討するため、市販喘息薬 (吸入ステロイド薬を含む) を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が 04-3072 試験の延長試験として、米国 14 施設において実施された。用法・用量は、本剤 0.5 mg BID 吸入にて投与を開始し、治験責任医師の判断により 1 日 1.0 mg BID を超えない範囲で増減可能とされ、投与期間は 52 週間とされた。

04-3072 試験より 91 例が本試験に移行し、再度無作為割付され (本剤群 61 例、市販喘息薬群 30 例)、全例が安全性及び有効性評価対象とされた。

有効性について、喘息症状スコアの投与前後での平均変化量 (投与期間の最後 2 週間と 04-3072 試験最後の 14 日間との平均値の差) は、本剤群 (夜間 -0.02、日中 -0.03)、市販喘息薬群 (夜間 -0.02、日中 -0.04) と、両投与群で同程度の変化量であった。

有害事象は、本剤群 95% (58/61 例)、市販喘息薬群 80% (24/30 例) に認められたが、死亡例はなく、重篤な有害事象は、本剤群 5 例 5 件 (気管支痙攣、副鼻腔炎 [各 2 件]、肺炎 [1 件])、市販喘息薬群 3 例 4 件認められたが (本試験移行時に未消失であった事象を含む)、いずれも因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。

副作用は、本剤群にのみ 19.7% (12/61 例) 認められ、2 例以上で認められた事象は、モニリア症 6 例、音声障害 2 例であった。

ACTH 刺激試験において、52 週時における ACTH 刺激後の血漿コルチゾール値 (nmol/L) のベースライン (先行した試験 04-3072 試験における最後の測定値) からの調整変化量 (施設効果で調整した平均変化量) は、本剤群 (14 例) -96.2、市販喘息薬群 (8 例) -115.0 で、投与群間で有意差は認められなかった ([投与群、施設および投与群と施設の交互作用を説明変数とした] ANOVA、 $p=0.772$)。ACTH 刺激試験がベースライン正常反応 (正常反応の定義は 04-3069b 試験と同じ) で 52 週時に異常反応と判定された症例は、本剤群 11 例中 5 例、市販喘息薬群 8 例中 2 例であった。

④ 実薬対照非盲検並行群間比較第Ⅲ相試験 (添付資料 5.3.5.1.8 : 試験番号 DX-RES-2000<19■■年■■月~19■■年■■月>)

軽症持続型~中等症持続型の小児 (2~6 歳) 気管支喘息患者 (目標例数各群 150 例、計 300 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性をクロモグリク酸ナトリウム (DSCG) と比較検討するため、

無作為化非盲検並行群間比較試験が米国 36 施設において実施された。用法・用量は、本剤群は 0.5 mg/日 (QD または BID) にて投与を開始し、治験責任医師の判断により、0.25 mg～2.0 mg/日 (2.0 mg/日の用法は BID のみ) の範囲で適宜増減、DSCG 群は 1 回 20 mg を 1 日 4 回、8 週間投与後、治験責任医師の判断で適宜増減、投与期間は 52 週間とされた。

総割付症例数 335 例のうち、同意撤回による DSCG 群 5 例を除く 330 例 (本剤群 168 例、DSCG 群 162 例) が、安全性及び有効性の APT 評価対象とされた。

主要評価項目である 52 週間の投与期間における喘息急性増悪の頻度 ([施設、投与期間で調整] 平均値±SD) は、本剤群 1.23±1.99、DSCG 群 2.41±6.13 であり、本剤群は DSCG 群に比べ、統計学的に有意に低かった ([対数変換した増悪の頻度を応答変数、試験期間を共変量、投与群、施設、投与群と施設の交互作用を説明変数とした] ANCOVA、 $p<0.001$)。

有害事象は、本剤群 93% (157/168 例)、DSCG 群 89% (144/162 例) に認められたが、死亡例はなく、重篤な有害事象は、本剤群 13 例 28 件 (喘息増悪 [10 件]、肺炎 [4 件]、脱水症 [2 件]、気管支痙攣、無気肺、虫垂炎、攻撃的反応、ウイルス感染、腸管閉塞、腎盂腎炎、気管支炎、胃腸炎、吐血、胃炎、嘔吐 [各 1 件])、DSCG 群 9 例 17 件 (喘息増悪 [5 件]、気管支痙攣 [3 件]、肺炎、無気肺 [各 2 件]、喘鳴、副鼻腔炎、脱水症、胃食道逆流、気管支炎 [各 1 件]) に認められたが、いずれも因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。

副作用は、本剤群 17.9% (30/168 例)、DSCG 群 6.8% (11/162 例) に認められ、2 例以上に認められた事象は、本剤群で呼吸器感染、モニリア症 [各 5 例]、咳、運動過多 [各 3 例]、咽頭炎、鼻炎、胃腸炎、頭痛、体重増加 [各 2 例] であり、DSCG 群で呼吸器感染 [5 例]、中耳炎 [4 例]、ウイルス感染 [3 例]、鼻炎 [2 例] であった。

ACTH 刺激試験において、52 週時における ACTH 刺激後の血漿コルチゾール値 (nmol/L) の投与前からの調整変化量 (施設効果で調整した平均変化量) は、本剤群 (33 例) -7.9、DSCG 群 (27 例) -38.0 で、本剤群と DSCG 群との間で有意差は認められなかった ([投与群、施設および投与群と施設の交互作用を説明変数とした] ANOVA、 $p=0.424$)。ACTH 刺激試験がベースライン正常反応 (正常反応の定義は 04-3069b 試験と同じ) で 52 週時に異常反応と判定された症例は、本剤群 22 例中 2 例、DSCG 群 25 例中 4 例であった。

<審査の概略>

(1) データパッケージについて

機構は、海外小児データの外挿可能性も含め、本申請データパッケージについて説明するように申請者に求めた。

申請者は、本薬の吸入剤が民族的要因による影響を受けにくい薬剤であると考えた根拠は、欧米人及び日本人の成人気管支喘息患者を対象とした臨床試験において、本薬粉末をタービュヘイラーで吸入投与した結果、両民族における有効性及び安全性のプロファイルが同様であったこと、血液中における本薬の主要代謝経路である CYP3A4 の代謝活性及び蛋白発現量に両民族で有意な差はないこと、並びに日本人及び欧米人の成人被験者における本薬吸入時及び静脈内投与時の薬物動態の類似性が示唆されたことであると説明した。また、日本人小児を対象とした薬物動態試験を実施せず、海外の薬物動態成績に基づき評価することが可能と判断した根拠として、上記に

加えて、タービュヘイラーとネブライザー間の吸入効率及び吸入時間の違いは、薬物の肺沈着後の動態に影響を与えるものではないこと、海外臨床試験における小児及び成人間での本剤吸入投与後の薬物動態の違いは、呼吸パターン、口腔咽頭部及び気道の広さ、体重等の身体の発達度の違いを反映したものであると考えられたことを説明した。さらに、本薬 DPI 製剤の成人を適応とした承認用量が、欧米と本邦で同一であること、及び小児における薬物吸入後の肺への薬物到達、並びに肺を経由する薬物吸収に民族差があることを示唆する所見は報告されていないことを踏まえ、海外小児データを外挿可能と考え、米国で実施した 12 週間プラセボ対照第Ⅲ相試験（04-3069 試験、04-3100 試験、04-3072 試験、SD-004-0732 試験）の有効性・安全性に関するデータ、及び長期投与試験（04-3069b 試験、04-3100b 試験、04-3072b 試験、DX-RES-2000 試験）の安全性に関するデータを利用し、米国臨床試験の結果に基づいて推定した臨床用法・用量が日本人小児で有効かつ安全であることを確認するために、6 ヶ月～5 歳未満の日本人小児気管支喘息患者を対象に第Ⅲ相臨床試験（SD-004-0765 試験）を実施し、さらに長期投与の安全性を確認するため国内長期投与試験（SD-004-0768 試験）を実施した旨が回答された。

機構は、提出された資料から国内外の小児における本剤の薬物動態の民族差の有無を判断することは困難であるが（4. 臨床に関する資料（i）臨床薬物動態及び臨床薬力学的試験成績の概略の項参照）、吸入ステロイド薬が民族的要因に影響を受けにくいこと、国内外の本申請対象年齢患児における体格に大きな違いが認められないこと、当該患者層における臨床試験の実施可能性等から、本申請が厳密なブリッジングコンセプトに基づいたデータパッケージではないものの、国内試験成績を中心に評価を行い、海外試験成績については日本人患者における有効性及び安全性を補うための資料として評価を行った。

（2）乳幼児、小児における本剤の位置付けについて

機構は、6 ヶ月以上 5 歳未満の患児に対する吸入ステロイド治療において、本剤のネブライザーによる吸入治療と他の吸入療法とをどのように使い分けるのかについて説明するように求め、申請者は以下のように回答した。

ネブライザー投与の利点は、特別な手技を必要とせず、自発呼吸により薬剤吸入を行うため患者ごとに安定した効果が得られる点であり、「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005」（日本小児アレルギー学会作成、以下 JPGL2005）では、「ネブライザーによる吸入は患者の意識的な長い吸気や、肺への沈着を高めるために噴霧と吸気を同調させたり息止めをするなど特別な手技の習得を必要とせず、安静呼吸をしているだけでよいので乳幼児でも確実に吸入ができる。また、薬物の量を細かく調節でき、長時間に及ぶ持続吸入も可能である」と記載されている。ネブライザーの欠点としては、装置が大きく一般に携帯に不向きであること、ネブライザーを患者自身が購入しなければならないこと、及び投与完了までに時間がかかる点が挙げられる。

定量ドライパウダー式吸入器（DPI）は患者の一時の自己呼吸により薬剤を吸入するものであり、吸気速度などにより薬剤の吸入効率に影響があるとされ（Pauwels R et al., *European Respiratory Journal*, 10: 2127-2138, 1997）、乳幼児の気管支喘息患者においては第一選択肢となりえないと考えられている（Bisgaard H et al., *European Respiratory Journal*, 7: 740-742, 1994）。

加圧式定量噴霧式吸入器（pMDI）はプロペラントにより薬剤を噴出することから、原則的に患

者自身の吸気に依存せず、DPI と比べてより乳幼児患児に適していると考えられるが、薬剤の噴射と吸気を同調させる必要がある為、低年齢児ではスパーサーが必要であるが、各種のスパーサーが存在する中で個々の患者に適正な容量のスパーサーを選択するための基準が確定しておらず、容量の大きなスパーサーを用いた場合、同じ量の薬剤を吸入するために、2 歳児は 14 歳児よりも 50%多い薬剤を要したとする検討結果も示されている（西間三馨、図説：小児喘息の特徴 メディカルレビュー社 2003）。さらに、スパーサーを使用した場合でも、患者によって吸入薬物量にばらつきが生じることが報告されている（Janssens HM et al., *European Respiratory Journal*, 13: 787-791, 1999）。

機構は、本剤のようなネブライザーによる投与よりも pMDI または DPI による吸入投与の方が肺沈着率が高く、より効率的であると考えられ、本剤は乳児、幼児等でスパーサーを用いた pMDI による吸入療法が困難な症例、または DPI のような自力吸気での吸入投与が困難な場合にのみに適用すべき製剤であると考えることから、この点に関して申請者の見解を示すように求めた。

申請者は、5 歳未満であってもフェイスマスク付きスパーサーやスパーサーのみを併用することにより pMDI による薬剤吸入が可能な患児には、吸入効率や投与に要する時間を考慮すると、pMDI による治療の方が望ましいと考えられるが、スパーサー併用の吸入操作では、喘息発作時や機嫌が悪い時又泣いている場合などは、患児が非協力的なためフェイスマスクを正しく装着させることができず、多量の薬剤がフェイスマスクから漏れ出る結果、薬剤を十分に肺まで吸入することが難しい場合があること、十分な吸入ができない場合には、より多量の薬剤が口腔内や咽頭部に沈着して嚥下され、循環血中に移行する可能性があること、並びに個々の患児の手技習熟度やその時々患児の状態によっても変化することから、吸入器具の選択については患児又はその保護者等との相談に基づく主治医の判断によるところが大きいと考える旨を説明した。さらに申請者は、本剤については、5 歳未満の日本人気管支喘息患者における有効性、安全性が臨床試験により確認され、米国においても、臨床試験成績に基づいて同様の年齢層の患児に対する使用が承認されていることから、本剤は、pMDI あるいはスパーサー付 pMDI と共に、喘息治療の第一選択肢の 1 つとして重要なものであると説明した。

機構は、吸入器具に関して、世界的な喘息管理・治療のガイドラインである Global Initiative for Asthma の Pocket Guide For Asthma Management and Prevention in Children 2005 Update（GINA 2005）においては、それぞれの患児にとって最も適した吸入器具を選択すること、一般的には、4 歳未満の患児にはフェイスマスク付きスパーサーを併用した pMDI またはフェイスマスクを併用したネブライザーが、4 歳～6 歳の患児にはマウスピース付きスパーサーを併用した pMDI、DPI、必要があればフェイスマスクを併用したネブライザーを選択すると記載されていること、JPGL2005 においては、「それぞれの吸入器には特徴及び利点・欠点があり、またスパーサーについても利点・欠点がある。使用する薬剤、患児の状況（年齢、重症度、コンプライアンス、経済的因子など）を考慮して選択する。」と記載されており、特に推奨される吸入器具について年齢を目安とした記載はされていないことから、患児の状況を考慮した上で最も適した吸入器具と判断された場合、本剤は、pMDI あるいはスパーサー付 pMDI、DPI と共に、小児気管支喘息の吸入療法の第一選択肢の 1 つとなることについては妥当なものとする。

しかしながら、本剤のネブライザーによる投与には、吸入効率、投与に要する時間、費用、本