

剤の吸入に推奨されるネブライザーシステムが限定されること等の問題点があることに加え、スプレーサーを併用した pMDI の利点（口腔内への薬剤の沈着を軽減させることにより、局所の副作用を軽減する点等）を考慮すると、5 歳未満の患児であっても、フェイスマスク付きスプレーサーやスプレ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、本剤よりも pMDI 製剤、あるいは吸気速度が十分な患児には本剤よりも DPI が推奨されると考えるが、乳幼児、小児における本剤の位置付けについては、専門協議での検討を踏まえ判断したいと考える。

なお、申請者の回答において、pMDI による吸入が可能な患児に対しても患児が非協力的な場合があるため、本剤のネブライザーによる吸入が選択肢として考慮される旨の説明がなされているが、喘息発作時や機嫌が悪い時又泣いている場合には、本剤のネブライザーによる吸入も困難であると考えられること、吸入ステロイド薬は長期管理薬としての位置付けであり、患児が吸入困難な状況を避ければ吸入できる場合もあると考えられること、及び本邦では発作時の治療薬として吸入ステロイド薬の位置付けについては一定の見解はないとされていること（JPGL2005）より、この点についての申請者の見解は妥当でないと機構は考え、製造販売後において患児の養育者、医療従事者等に適切な情報提供を行うべきであり、申請者に対しその旨を伝えている。

（3）本剤と他の吸入ステロイド剤の切り替えについて

機構は、本剤の吸入ステロイド剤としての力価評価について説明を求めた。

申請者は、喘息治療薬の力価の比較を行う場合、薬理学的効力の直接比較ではなく、吸入方法等による吸入効率なども考慮に入れた上で効力を評価する必要があること、吸入効率は、pMDI 製剤とネブライザー吸入剤等、薬物送達システムが根本的に異なる吸入方法の薬剤の比較において特に大きな影響があるため、一般的にネブライザー吸入薬の表示量は、その pMDI 製剤に比べて高く設定されていること（DSCG の 1 日用量は、吸入液が pMDI の 10 倍であり、プロピオン酸ベクロメタゾン（BDP）2 mg を pMDI とスプレーサーの併用で吸入した際の肺沈着量は、同量をネブライザー吸入した場合より 7 倍高い報告があること Dempsey OJ et al., *Eur J Clin Pharmacol*, 57: 637-641, 2001）から、喘息治療薬の力価については、臨床データに基づいて比較されるべきであるとする。pMDI やスプレーサー付 pMDI に関して、5 歳未満の気管支喘息患者における臨床データが非常に少ないこと、及び本剤の肺到達量についても、フルチカゾン（FP）や BDP の pMDI 製剤と比較した試験はこれまで行われていないため、吸入用懸濁液製剤としての本剤の力価を他の吸入ステロイドと直接比較する根拠となる臨床データは得られていないと回答した。

さらに機構は、本剤を吸入している 5 歳未満の患児が成長し、ネブライザーによる投与が不要となり、本剤から他のステロイド剤へ切り替える場合に、切り替えをどのような用法・用量、換算比で実施すべきであるのか説明するように求め、申請者は以下のように回答した。

現時点では、本剤のネブライザー吸入から他のステロイド薬への切り替え等、吸入機器の切り替えに関するコンセンサスとして特定すべきものは無く、患児の状態に応じて、JPGL に示された重症度診断基準及び治療薬選択指針を参照し、薬剤及び吸入機器の切り替えを含めた治療内容が決定されているのが現状である。海外においても同様に、GINA 2005 に沿った治療薬の選択が行われているが、吸入機器の切り替えに関するコンセンサスは得られていない。なお、GINA2005

では、本剤も含めた各種吸入ステロイド薬の 1 日用量に関する小児年齢毎の比較が示されている（機構注：12 歳未満の小児に対する本剤の 1 日用量は、低用量として 250～500 μ g、中用量として 500～1000 μ g、高用量として >1000 μ g、これと対比して FP の 1 日用量は、低用量として 100～200 μ g、中用量として 200～400 μ g、高用量として >400 μ g）。

さらに申請者は、切り替え時の情報は不足しているため、製造販売後の特定使用成績調査を実施し、使用実態、有効性及び安全性の検討を行う予定である旨を説明した。

機構は、既に本剤が臨床使用されている欧米においても、本剤の吸入ステロイド剤としての力価評価がおこなわれておらず、また本剤のネブライザー吸入から他の吸入ステロイド薬への切り替えに関するコンセンサスも得られていないことから、現時点の情報のみで最適な切り替え方法を提示することは困難であると考ええる。また、機構は本剤の切り替え方法については今後十分検討すべきと考えるが、本剤は海外において既に 75 ヶ国で承認されており、pMDI、DPI を含めた本薬の吸入用製剤の市販後経験は全世界で 140 億患者日以上あること、本邦においては吸気力の小さな乳幼児にとって有用と考えられるネブライザー吸入用のステロイド薬が存在しないため、本申請対象年齢患児における治療選択肢が限られていること等を勘案すると、患児の状態に応じて、JPGL2005 に示された重症度診断基準・治療薬選択指針及び GINA2005 に記載された小児に対する本剤を含む吸入ステロイド薬の 1 日用量を参考として治療内容を決定することについては現時点ではやむを得ないものと考えるが、本剤と他の吸入ステロイド剤の切り替え方法の妥当性及び切り替え方法の検討の必要性については、専門協議を踏まえ判断したいと考える。

（４）用法・用量について

① 年齢設定の妥当性について

機構は、用法・用量を 6 ヶ月以上 5 歳未満と設定することの妥当性について、国内外の 2 歳未満の症例の有効性及び安全性をデータに基づき検討した上で、説明するように求めたところ、申請者は以下のように説明した。

JPGL2005 において、吸入ステロイド薬は幼児（2～5 歳）及び年長児（6～15 歳）の軽症持続型以上の患者の長期管理における基本治療として位置付けられ、乳児患者（2 歳未満）（機構注：JPGL では 2 歳未満の小児の気管支喘息を乳児喘息と規定している）では、中等症持続型以上の患者の長期管理における基本治療、軽症持続型の患者における追加治療として位置付けられている。

国内臨床試験（SD-004-0765 試験）のうち、有効性評価対象とされた 2 歳未満の患児は 24/60 例（40%）であり、2 歳未満の患児における喘息発作頻度について、月齢ごと、月齢 3 ヶ月ごと、及び月齢 6 ヶ月ごとの期間で層別して集計した結果、いずれにおいても、喘息発作頻度の投与前後での変化量が月齢と関連することを示唆する傾向は認められなかった。一方、2 歳未満の患児が組み入れられた米国 12 週間プラセボ対照臨床試験（04-3069 試験、04-3100 試験、SD-004-0732 試験；1 日用量 0.25～1.0 mg）の 3 試験における、2 歳未満の有効性評価対象例数 265 例に対する夜間及び日中の喘息症状スコアについて、各試験において月齢ごと、月齢 3 ヶ月ごと、及び月齢 6 ヶ月ごとの期間で層別して集計した結果、夜間及び日中の喘息症状スコアのいずれについても、喘息発作頻度の投与前後での変化量と月齢の関連を示唆する傾向は認められなかった。

2 歳未満の患児における安全性について、国内臨床試験（SD-004-0765 試験及び SD-004-0768 試

験)の2歳未満の患児25例全例に有害事象が認められ、2歳未満の患児で本剤投与後48週(通算で72週)までに報告された有害事象について、月齢ごと、月齢3ヵ月ごと、及び月齢6ヵ月ごとの期間で層別した集計した結果では、有害事象プロファイルが月齢により異なる傾向は認められず、2歳未満の患児25例に報告された有害事象498件のうち3件(月齢9ヵ月患児の口腔内カンジダ症、月齢7ヵ月患児の接触性皮膚炎、月齢13ヵ月患児の皮膚炎)を除き、全て担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判断された。治験薬との因果関係が「あり」と判断された3件の事象はいずれも重篤ではなく、治験薬の投与継続中に消失した。米国12週間プラセボ対照臨床試験(04-3069試験、04-3100試験、SD-004-0732試験)の3試験において2歳未満の患児で報告された有害事象について、3試験でプールして月齢ごと、月齢3ヵ月ごと、及び月齢6ヵ月ごとの期間で集計した結果では、若い月齢の患児群では発熱、下痢、歯牙障害、中耳炎、鼻炎、発疹等の事象が高い月齢の患児群に比べ高い頻度で認められたが、これらの事象はプラセボ群においても同様の頻度で認められており、本剤投与と関連はないと考えられた。

以上、2歳未満の患児において、本剤の有効性及び安全性が月齢により異なることを示唆する傾向等は認められず、本剤は2歳未満の患児に対しても臨床用量の範囲で有効かつ安全に投与可能な薬剤であると考えを回答した。

また、申請者は、本申請における年齢設定の妥当性について、①年齢設定の上限に関しては、一般に5歳以上の患児では他の吸入デバイスが使用可能と考えられること、②年齢設定の下限に関しては、米国で月齢6～12ヵ月の乳児患者における安全性の検討を目的とした臨床試験(SD-004-0732試験)を実施し、本剤の6～12ヵ月の患児における安全性が再確認されており(なお、商業上の理由から米国で承認年齢拡大を目的とした追加申請は行われていない)、欧州では、本剤は主に6ヵ月以上の患児に対しても承認されていること、③6ヵ月～5歳未満の患児を対象とした国内臨床試験SD-004-0765及びSD-004-0768で、本剤の1.0mg/日以下の用量における長期投与時を含む有効性及び安全性が確認されたこと、以上から今回の承認申請における対象年齢を6ヵ月～5歳未満と設定した旨を説明した。

機構は、他の吸入デバイスが使用可能と考えられる年齢である5歳を年齢上限の設定根拠としたことについては、DPIの吸入に必要な吸気力が5歳を過ぎると得られる(JPGL2005)とされており、概ね妥当であると考え。年齢下限に関しては、①米国において月齢6～12ヵ月の患児141例を対象とした臨床試験(SD-004-0732試験)、及び6ヵ月以上の患者を対象としたプラセボ対照第Ⅲ相試験(04-3069試験、04-3100試験)において、本剤の有効性及び安全性が示されていること、②提出された国内外の臨床試験成績等から本申請対象患児における本剤の有効性及び安全性について大きな差がないと考えられること、③JPGL2005において、2歳未満の小児気管支喘息(乳児喘息)の中等症持続型及び重症持続型の基本治療として吸入ステロイド薬(pMDIのマスクつき吸入器具を用いた吸入)が位置付けられているものの、乳児喘息では吸入ステロイド薬の使用は困難なことが多いと記載されていることより、吸入ステロイド薬が乳児喘息の基本治療として位置付けられているのにも関わらず、現在使用可能な吸入器具では満足な治療ができていないと考えられることから概ね妥当と考える。しかしながら、国内臨床試験では1歳未満の患児への投与経験は9例のみであり、十分な検討がされていないため、製造販売後において乳児喘息患児に対する本剤の安全性及び有効性を検討することが必要と考えるが、対象患者の年齢設定の妥当性

については、専門協議での検討を踏まえ判断したいと考える。

② 最高用量を 1.0mg と設定する妥当性について

機構は、本剤の最高用量を 1.0mg/日とする妥当性について、国内臨床試験における増量による有効性及び安全性、海外臨床試験、海外公表論文、並びに米国における市販後調査の結果に基づき、説明するように求めたところ、申請者は以下のように説明した。

国内臨床試験（SD-004-0765 試験）において、投与 6 週時に治験医師により喘息症状がコントロールされていないと判断され、1.0 mg/日に増量された症例（増量例）は 12/60 例であり、増量例では、投与 6 週時以降平均喘息発作頻度が減少し、10～12 週（LOCF）では平均喘息発作頻度は非増量例と同程度となった（表 11）。また投与 12 週時以降も平均喘息発作頻度は非増量例と概ね同程度で維持された。

表 11 国内臨床試験における喘息発作頻度及び発作頻度の平均変化量（平均±標準偏差）

最終投与量	例数 FAS	投与前 喘息発作頻度	4～6 週		10～12 週（LOCF）	
			喘息発作頻度	平均変化量	喘息発作頻度	平均変化量
0.5mg/日	48	9.99±4.62	3.84±5.62	-6.15±6.69	2.98±4.53	-7.02±5.87
1.0mg/日	12	9.64±5.82	7.54±6.82	-2.10±4.08	2.75±4.94	-6.89±5.11

一方、重篤な有害事象の発現頻度が、増量例で 76.9%（10/13 例）、0.5 mg/日で投与を継続した患者（非増量例）で 29.2%（14/48 例）であり、増量例での発現率が高かったことについて、①増量例では投与 6 週時までに（0.5 mg/日で投与が行われている期間中）、上気道感染症、急性気管支炎、喘息、下痢の頻度が高かったこと、②観察期間中に発現した重篤な有害事象の 5 例 6 件（喘息 4 件、肺炎 1 件、急性扁桃腺炎 1 件）のうち、喘息 1 例を除き全て増量例で発現していたことから、増量例では投与前から喘息が増悪しやすい傾向等があったと考えられること、③重篤な有害事象のうち、投与 6 週時までに認められた事象は、増量例では 13 例中 7 例（53.8%）9 件であったのに対し、非増量例では 48 例中 6 例（12.5%）8 件であり、増量例は、増量される 6 週時点前から重篤な有害事象の頻度が高かったこと、④増量例では、増量後の重篤な有害事象は 13 例中 6 例（46.1%）12 件に認められ、増量後の投与期間が 18 週間と増量前の期間（6 週）に比べ長いことを考えると、増量により重篤な有害事象の頻度が増加したものではないと考えられること、⑤喘息治療点数が、増量例では非増量例に比べ組み入れ時、及び試験終了時（24 週投与時）いずれにおいても高く、重症度が高いと考えられたこと、以上が理由として考えられ、増量例で重篤な有害事象の発現頻度が高かった理由は患児背景の差によるものであり、副作用の発現頻度に関しては、増量例 13 例中 1 例、非増量例 48 例中 2 例であり、大きな差はないと考えられたことから、喘息症状の評価に応じて用量の増減を行い、大半の患児で 0.5 mg/日で喘息コントロールが得られ、1.0 mg/日に増量しても安全性プロファイルに変化はなく効果の増大が認められたと考える旨を説明した。

さらに申請者は、①年齢 6 ヶ月～8 歳の軽症から中等症の喘息患者を対象に米国で実施された 12 週間プラセボ対照試験 3 試験（04-3069 試験、04-3100 試験、04-3072 試験）において、用量 0.25～2.0 mg/日での有効性が確認され、1.0 mg/日と 2.0 mg/日では有効性に明らかな差は認められず、本剤の有害事象プロファイルはプラセボと同様であり、また用量間で有害事象プロファイルが異

なることを示唆する傾向はみられなかったこと、②6～12 ヶ月の乳児患者を対象とした 12 週間プラセボ対照試験 SD-004-0732 においても、0.5 mg/日及び 1.0 mg/日の安全性が確認されたこと、③海外公表論文（Wennergren G et al., *Acta Paediatr* 85:183-189, 1996）において、ステロイド以外の薬剤では喘息管理が不十分な小児患者を対象として、本剤による維持療法が検討され、本剤 0.5 mg/日の投与で十分な喘息コントロールが得られるが、コントロール不良な患者ではこれより高い用量による治療が必要であることを示唆する結果が報告されていること、④米國小児患者における市販後処方データでは、0.25mg/日から 1.0 mg/日の処方率は 99.9%であることから、日本人小児における最高用量を 1mg/日とすることは妥当であるとする旨を回答した。

機構は、国内臨床試験において認められた本剤 0.5mg/日でコントロール不十分な患児に対する 1.0mg/日への増量効果について、非盲検試験における 12 例での検討であり、吸入ステロイド薬の総投与期間の影響、喘息悪化時に頓用で経口ステロイド薬の併用が可能であったこと等を考慮すると、本剤 1.0mg/日の増量効果が示されたと評価することは困難であるが、本剤 1.0mg/日群で重篤な有害事象の発現率が高かった理由は患児背景の差によるものと考えられることから、短期的には本剤 1.0 mg/日と 0.5mg/日の安全性に大きな差はないものとする。また、GINA2005 において 12 歳未満の患児に対する本剤の投与量として、1.0 mg/日は中用量の上限値であることを目安とすると、日本人の 5 歳未満の患児の最高用量上限値として 1.0mg/日は許容できる範囲と考えられること、提出された国内外の臨床試験成績等から本申請対象患児における本剤の有効性及び安全性について大きな差がないと考えられることも踏まえると、本剤の最高用量を 1.0mg/日とすることについては、大きな問題はないと考えるが、専門協議での検討を踏まえ判断したいと考える。

（５）吸入器機について

①ネブライザーシステムについて

機構は、国内臨床試験では、パリ・LC プラスとパリ・ボーイコンプレッサーを組み合わせ（セットの製品名：パリ・ターボボーイ）を吸入デバイスとして使用しているが、現在国内で使用されているネブライザー、コンプレッサー等の種類を提示し、本剤の有効性及び安全性は、いずれの組み合わせにおいても同様であるのか、あるいは市販後における有効性及び安全性が治験時のものと同様であることを担保するためには治験で使用された組み合わせに限定すべきであるのか、データを提示しながら説明するように求めたところ、申請者は以下のように説明した。

ネブライザーにはコンプレッサーにより駆動されるジェット式、高周波によりエアロゾルを発生させる超音波式、及び高周波で振動する振動子が微細穴から薬液を押し出してエアロゾルを発生するメッシュ式ネブライザーがあるが、超音波式ネブライザーは薬液表面を高周波で振動させ霧化するため、本剤のような懸濁液の噴霧には適していない。

各種ネブライザー及びコンプレッサーを用いて本剤を噴霧した際の特徴を把握するため、JPGL2002 に掲載されている 13 種のネブライザー及びコンプレッサーの組み合わせ、並びに JPGL2005 において追加掲載されたネブライザーのうち 2 種のネブライザー及びコンプレッサーの組み合わせについて[†]、*in vitro* 吸入試験（エアロゾルの液滴径測定及びブデソニド吸入量測定）を

[†] 機構注：検討されたネブライザーシステムは（販売業者：製品名を示す）、ジェット式（ネブライザーとコンプレッサーセットの製品名）が、オムロン：NE-C16、松吉医科器械：パリ・ターボボーイ、パリ・ボーイ、パリ・

実施し、各ネブライザーシステムで噴霧した際のエアロゾルの平均液滴径を、Next generation (NGI) インパクターを用いて、水分蒸発を最小限におさえた条件下（NGI インパクターを約 5℃ に冷却し、インパクター内部の相対湿度がほぼ 100%となる条件）で測定した結果、各ネブライザーシステムから噴霧されたエアロゾルの平均液滴径は 5.3～9.9 μm であり、国際放射線防護委員会（ICRP; International Commission on Radiological Protection）における代数肺沈着モデルを用いてシミュレーションの結果から平均液滴径が 2～10 μm の範囲であれば肺沈着に大きく影響することはないと考えられることから、肺沈着に顕著な差は生じないとする旨を回答した（2. 品質に関する資料の項参照）。

さらに申請者は、各ネブライザーシステムを用いて噴霧した際の本薬吸入量（対表示%）は、ネブライザーとポンプの間にフィルターを設置し、乳幼児（1歳未満）及び小児（1～12歳）の呼吸パラメータ（Canadian Standards Association Guideline に準拠した乳幼児、及び小児の一回換気量、呼吸回数、吸気／呼気比（以下 I/E 比））に従ってポンプを作動させ、フィルターで捕集したエアロゾル中の本薬量を液体クロマトグラフ法にて測定したところ、各ジェット式ネブライザーからの本薬吸入量は、乳幼児の呼吸パターンでは表示量に対して 10%以下で、小児の呼吸パターンでは 20%以下であり、この結果の要因として、①ジェット式ネブライザーでは充てんした薬液のほぼ半量がネブライザー中に残る傾向があること、②噴霧量のうち、I/E 比で吸気の比率分のみ、すなわち小児の場合は 33%（I/E 比=1：2）、乳幼児の場合は 25%（I/E 比=1：3）が吸入され、残りは呼気時に排気されていると考えられること、③乳幼児の 1 回換気量が小児に比べて少ないため、吸入時に少量のエアロゾルしか吸入できていないこと、が考えられると説明した。

また、機種別では、ジェット式ネブライザーの中でポルタネブシステムは、乳幼児及び小児の呼吸モデルの双方において、他のジェット式ネブライザーシステムと比較して顕著に低い吸入量を示し、本剤のような懸濁液の噴霧に適していないと考えること、メッシュ式ネブライザーでは、乳幼児及び小児の呼吸モデルにおいて、本薬吸入量に差を認めず、マイクロエア-NE-U22 では表示量に対して 29%、エモーションでは表示量に対して 25～33%であり、2 種のメッシュ式ネブライザーは他の主要なジェット式ネブライザーと比較すると本薬が多量に吸入される懸念があること、上記 3 機種を除く 12 種のジェット式ネブライザーシステムについては、国内臨床試験で使用したパリ・ターボボーイシステムによる吸入量が最も多く、最小のものはその 1/2 程度であったことから、ポルタネブシステムを除く、ジェット式ネブライザーについては、本剤の用法・用量の範囲内での使用により、パリ・ターボボーイと同等の液滴径を有するエアロゾルの噴霧及び吸入量が期待される旨を回答した。

さらに機構は、国内におけるネブライザーシステムのシェア及び各ネブライザーシステムを用いて噴霧した際の本薬吸入量の相違についても踏まえ、用いるネブライザーシステムをより限定する必要はないか、説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

2002 年度の国内シェアのデータにおいて、形式別シェアでは、ジェット式ネブライザーは 52%、

ジュニアボーイ、パリ・ユニライト、東京エムアイ商会：ボヤージ、ユーロゾル、ブロムナード・ミニ、アズウェル：ネスコジェット AZ-11、日商式吸入用コンプレッサーセット、シズメメディカル：デビルピス・プロモエイド 5650N、新鋭工業：ミリコン-S 型、フジ・アールシー：ポルタネブ、及びメッシュ式（コンプレッサーなし）が、オムロン：マイクロエア-NE-U22、松吉医科器械：パリ・エモーションである。

メッシュ式を含む超音波式ネブライザーが 48%（うちメッシュ式のシェア約 28%）であり、販売業者（形式）別シェアでは、オムロンのマイクロエアーNE-U22 を含むメッシュ式ネブライザーは 27.7%、NE-C16 を含むジェット式ネブライザーは 18.5%、ミリコン-S 型を含む新鋭工業が 12.8%、国内臨床試験に用いたパリ・ターボボーイを含むパリ社が 6.0%等であり、市販後にはこれらのネブライザーシステムを用いて本剤が投与される可能性が高いと考える。また、国内シェアの最も高いメッシュ式ネブライザーであるマイクロエアーNE-U22 及び同じくメッシュ式ネブライザーであるエモーションは、*in vitro* 吸入試験において、国内臨床試験で使用したパリ・ターボボーイシステムと比較して顕著に高い本薬吸入量を示したことから、本剤の投与に用いる場合には、安全性が懸念されるが、マイクロエアーNE-U22 は吸入時間に対して本薬吸入量は、ほぼ直線性を示して増加していることから、経時的なブデソニド吸入量を見積もりやすく、乳幼児の場合 6 分で、小児の場合 10 分程度で吸入をとめることで、パリ・ターボボーイシステムと同等の本薬吸入量が得られると考えられる。しかしながら、吸入時間を調整した臨床試験は実施していないため、有効性及び安全性は確認されていないことから、マイクロエアーNE-U22 及びエモーションは推奨しないことし、添付文書中の＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び患者用説明文書「患者さんおよび保護者の皆さまへ」中に「本剤を吸入する際には、ジェット式ネブライザーを使用すること。なお、ネブライザーは機種により使用法・性能が異なるため、患者又は保護者等にその使用法をよく指導し、習熟させること。」と記載し、医療機関及び患者に対して、注意喚起を促すこととしている。更に、*in vitro* 試験の結果はインタビューフォーム及び製品情報概要に掲載し、医療機関に提供することで、適正使用を推進する旨が説明された。

機構は、本剤の使用については有効性及び安全性が確認されているジェット式ネブライザーを推奨し、*in vitro* 吸入試験の結果についても医療機関に情報提供すべきであると考え。しかしながら、検討されたジェット式ネブライザーシステムの中には、国内臨床試験において検討されたパリ・ターボボーイシステムに比し、本薬吸入量が 1/2 程度である機種も認められていることから、本薬吸入量が異なるような機種を使用することの妥当性について、専門協議での検討を踏まえ判断したい。また、*in vitro* 吸入試験が未実施であり、かつ国内において既に販売されており、実際の臨床現場において使用されることも予想されるメッシュ式ネブライザーや今後新たに国内にて発売されるネブライザーシステムに対して、本剤の適正使用を促すためにどのような対策をとるべきかについては、専門協議での検討を踏まえ判断したい。

②フェイスマスクの使用について

機構は、国内臨床試験では、フェイスマスクを必要に応じて使用とされたことに関連して、フェイスマスクの使用の有無が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響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。

本剤吸入時におけるフェイスマスク使用の有無による有効性及び安全性への影響については、米国臨床試験（04-3069 試験、04-3100 試験）の事後解析に基づく考察が既に論文として公表されており（Georgitis JW. et al. *Pediatric Asthma Allergy and Immunology* 15(1): 3-13, 2001、Mellon M. et al. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 162(2): 593-8; 2000）、低年齢の患者ではフェイスマスクの使用頻度が高く、より高齢の患者ではマウスピースの使用頻度が高い傾向が認め

られ (Georgitis らの報告では、4 歳未満の患者のフェイスマスク使用頻度 73%、4 歳以上の患者のマウスピース使用頻度 72%)、マウスピースあるいはフェイスマスクのいずれを使用した場合にも、有効性及び安全性に差は認められていない。また、国内臨床試験 SD-004-0765 試験解析対象 (FAS) とされた 60 例における、吸入器具の使用状況はフェイスマスクのみが 29 例 (48.3%)、マウスピースのみが 24 例 (40%)、フェイスマスクとマウスピースの両者の使用が 7 例 (11.7%) で、吸入器具の使用状況により層別化した解析において、有効性及び安全性に差は認められていない。

以上、国内臨床試験及び米国臨床試験のいずれにおいても、本剤の有効性プロファイル及び安全性プロファイルについて、吸入器具 (フェイスマスク又はマウスピース) の使用状況による差異は認められなかった旨が回答された。

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も確認が必要と考える。

(6) 安全性について

機構は、本剤の長期投与時の安全性について、副腎機能に対する影響、及び成長への影響について、国内外の臨床試験、公表論文、市販後データ等を整理した上で説明するように求め、申請者は、以下のようにそれぞれ回答した。

① 副腎機能に対する影響について

国内臨床試験 (SD-004-0765 試験、SD-004-0768 試験) において、本剤投与開始後 12 週時、24 週時、48 週時 (SD-004-0765 試験開始時より通算) に、朝の血漿コルチゾール値を測定した結果、いずれの測定時においても平均血漿コルチゾール値が投与前と比較して低かったが、継続した低下傾向は認められなかった (表 12)。なお、国内臨床試験において、喘息発作時に経口ステロイド薬の頓用を可能としており、血漿コルチゾール値が低値 ($5\mu\text{g/dL}$ 未満) かつ投与前より低下した患者数は、本剤投与後 48 週時 8 例、72 週時 7 例であったが、投与後 48 週時の 8 例中 7 例が他のステロイド薬を併用し、72 週時の 7 例中 4 例では測定の 3 ヶ月以内に他のステロイド薬を併用していたが、いずれの症例についても副腎機能低下を示唆する徴候は認められなかった。SD-004-0768 試験における血漿コルチゾール値が $5\mu\text{g/dL}$ 未満であった患者に対して ACTH 刺激試験、又は血漿コルチゾール値の再測定を実施したが、異常を示した症例は認められなかった。

表 12 国内臨床試験における朝の血漿コルチゾール値 (平均 $\pm$ 標準偏差 ($\mu\text{g/dL}$))

試験	評価時期 ¹⁾	n	投与前値 ²⁾	投与後値	変化量
SD-004-0765	12 週 (LOCF)	59 ³⁾	11.09 $\pm$ 4.72	8.10 $\pm$ 4.34	-2.99 $\pm$ 6.21
	24 週 (LOCF)	60	11.13 $\pm$ 4.69	8.81 $\pm$ 5.36	-2.32 $\pm$ 6.61
SD-004-0768	24 週 [48 週]	52	11.02 $\pm$ 4.48	9.05 $\pm$ 4.87	-1.97 $\pm$ 6.02
	48 週 [72 週]	49	10.88 $\pm$ 4.45	7.78 $\pm$ 2.96	-3.10 $\pm$ 4.76
	中止時	3	15.57 $\pm$ 5.03	31.73 $\pm$ 29.66	16.17 $\pm$ 28.91

1) []: 試験 0765 の投与開始を起算点とした評価時期、2) 試験 0765 の組み入れ時の測定値

3) 試験 0765 でコルチゾール値が投与前及び投与後に測定された症例は 60 例であったが、投与 12 週時には 1 例の患者で検査値が欠測となり集計に含まれなかった

米国臨床試験の 12 週間プラセボ対照試験 3 試験 (04-3069 試験、04-3100 試験、04-3072 試験)

における ACTH 刺激試験の結果、本剤投与量 1.0 mg/日までの範囲において、血漿コルチゾール値は、ACTH 刺激前及び刺激後のそれぞれにおいて、本剤投与前及び投与後（12 週後）のいずれにおいても、プラセボ群と同程度であり（表 13）、ACTH 刺激試験における刺激後の血漿コルチゾール値 500nmol/L 未満を低反応と定義すると、本剤投与前に正常で投与後に低反応となった症例の比率は、本剤投与量 1.0mg/日までの症例で 7.2%（15/209 例）、プラセボ群 9.8%（6/61 例）と同程度であり、12 週間の投与期間では、本剤投与量 1.0mg/日までに於いて、用量依存的な副腎機能への影響は認められなかった。さらに、米国臨床試験の月齢 6～12 ヶ月の乳児患者を対象とした 12 週間プラセボ対照 SD-004-032 試験における ACTH 刺激試験の結果についても、同様であった（＜提出された資料の概略＞の項、表 6、表 7 参照）。

表 13 米国 12 週間プラセボ対照試験 3 試験の ACTH 刺激試験における血漿コルチゾール値の集計

	プラセボ	本剤 0.25mg/日	本剤 0.5mg/日	本剤 1.0mg/日	本剤 2.0mg/日
ACTH 刺激前	例数 61	例数 55	例数 64	例数 90	例数 13
本剤投与前	301.6±160.8	290±128.7	308.9±132.0	297.9±145.3	241.0±72.7
本剤投与後	301.8±151.0	298.3±135.3	291.0±137.3	295.5±126.7	257.5±68.6
ACTH 刺激後	例数 61	例数 55	例数 64	例数 90	例数 13
本剤投与前	668.8±143.2	649.1±128.1	675.3±152.7	659.2±148.7	602.3±95.3
本剤投与後	635.3±181.8	657.6±159.7	670.8±123.9	652.4±144.8	555.2±88.9
投与前後の差	-33.4±163.5	8.5±157.4	-4.5±147.2	-6.8±140.2	-47.2±90.5

<平均±標準偏差 (nmol/L) [1µg/dL=27.59 nmol/L]>

また、米国 52 週間試験（04-3096b 試験、04-3100b 試験、04-3072b 試験、DX-RES-2000 試験）では、本剤の最高量を 1.0 mg/日あるいは 2.0 mg/日（04-3072b 試験及び DX-RES-2000 試験）として、患者の症状に応じて治験担当医師により用量の増減が行われており、最高投与量による層別解析の結果、試験期間中に 2.0 mg/日が投与された患者層では、それ以外の患者層に比べ、ACTH 刺激後の血漿コルチゾール値の低下量が大きかったが、いずれの用量においても副腎機能に関連する有害事象は報告されなかった（表 14）。なお、ACTH 刺激試験における刺激後の血漿コルチゾール値について、本剤投与前に正常で投与後に低反応（500nmol/L 未満）となった症例の比率は、本剤投与例 16.4%（25/152 例）、対照実薬投与例 19.3%（16/83 例）と同程度であった。

表 14 米国 52 週間実薬対照オープン試験 ACTH 刺激試験における血漿コルチゾール値の集計
（最高投与量による層別解析の結果）

	本剤 0.5mg/日	本剤 1.0mg/日	本剤 2.0mg/日
ACTH 刺激前	例数 57	例数 81	例数 14
本剤投与前	308.1±152.3	293.8±130.0	270.7±128.7
本剤投与後	291.6±139.3	291.1±149.9	241.1±75.6
ACTH 刺激後	例数 57	例数 81	例数 14
本剤投与前	682.7±152.6	667.9±148.1	602.9±148.9
本剤投与後	630.5±193.0	586.9±173.8	469.8±220.7
投与前後の差	-52.2±219.6	-81.0±193.7	-133.1±206.0

<平均±標準偏差 (nmol/L) [1µg/dL=27.59 nmol/L]>

吸入ステロイドによる副腎抑制に関する公表論文として、小児患者における本薬吸入による副腎不全はほとんど報告されておらず、月齢 21 ヶ月の小児で本剤 4 mg/日を数ヶ月間投与後に、副腎不全による低血糖症の発現した症例報告がある（Dunlop KA et al., *Pediatr Pulmonol* 34: 85-86,

2002)。英国及びカナダで、吸入ステロイド投与後における重度の副腎関連の副作用発現率について調査を行った Todd らの報告 (Todd GRG et al., *Arch Dis Child* 87: 457-461, 2002) では、高用量の吸入ステロイドでの急性副腎クリーゼが英国で 33 例認められ (このうち 30 例が FP 投与、2 例が BDP、1 例が FP と本薬を併用)、英国では本薬及び BDP の使用量が FP に比べ多いことから、副腎関連の副作用の発現率は、薬剤により異なる可能性が示唆される。また、1996 年 1 月から 2002 年 9 月までカナダ保健省のデータベースで本薬に関連する副作用について検索を行った結果、副腎機能低下に関連する副作用については本薬と関連するものではなく、FP 投与例に副腎クリーゼ発現例 2 例を含む副腎抑制が計 9 例報告されている (Barton K, *Canadian Adverse Reaction Newsletter* 13: 2, 2003)。これらの疫学調査から、副腎不全/副腎クリーゼの発現頻度は吸入 FP の方が本薬吸入よりも高い傾向があると考えられる。

市販後データにおいて、本薬の吸入用製剤は 1981 年に pMDI として世界で初めて承認され、2005 年 12 月現在、全世界で吸入用製剤としての市販後使用経験は 140 億患者日を超えており、副腎不全・抑制に関する市販後報告は計 45 件 (2005 年 12 月 20 日時点)、そのうち 22 件は本薬吸入製剤と他のステロイド薬を併用した患者、9 件はイトラコナゾールとの併用、2 件は推奨用量以上の用量が投与されていた。なお、上記のうち 3 件は本邦での報告であり、このうち 2 例については前治療として FP が投与されていた症例であった。

以上、本剤が推奨される用量の範囲内で使用されている限り、副腎不全を引き起こす可能性は非常に低いと考えられるが、本剤の長期にわたる過量投与若しくは CYP3A4 阻害剤との併用によって本剤の血中濃度が増大し、副腎不全が引き起こされる可能性は否定できない。したがって、添付文書中の「重要な基本的注意」において、「本剤の高用量を長期間投与する場合には、副腎皮質機能が低下する可能性があるので、定期的に検査を行うことが望ましい。また、異常が認められた場合には、患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。」を注意喚起し、「相互作用」において、CYP3A4 阻害剤を併用注意として記載している旨を説明した。

機構は、国内臨床試験では、本剤の副腎機能に対する影響が懸念される結果は認められていないことから、現時点で大きな問題はないと考えるが、①国内臨床試験では、朝の血漿コルチゾール値の測定が中心であることから評価方法として不十分な点があり、症例数も不足していること、②米国臨床試験において実施された ACTH 刺激試験の結果からは、本剤 1.0 mg/日までの用量で 52 週間までの投与期間においては、本剤の副腎機能に対する影響は認められていないが、本剤 2.0 mg/日投与により ACTH 刺激試験に対する反応の低下傾向が認められること、③乳幼児からの吸入ステロイド薬の長期使用に関する報告は未だ少なく、高用量の使用に関してはさらなる検討が必要であるとされていること (JPGL2005) から、製造販売後に副腎機能への影響に対する調査を実施し、臨床試験において検討された期間よりも長期に本剤を投与した場合の副腎機能への影響についてはさらに検討する必要があると考えるが、専門協議での検討も踏まえ判断したい。

② 成長への影響について

国内臨床試験における本剤 72 週間投与後の 54 例の小児における個々の成長パターンの記述統計解析では、概して日本の標準成長曲線に沿った成長が認められ、厚生労働省による「平成 12 年乳幼児身体発育調査報告書」に基づいて標準身長に対する標準偏差スコア (Standard Deviation

Score: SDS)について解析した結果、投与前の身長は-0.32 SDSに対し、72 週後時点では-0.16 SDS まで上昇していた。米国臨床試験（04-3069b 試験、04-3100b 試験及び DX-RES-2000 試験）の 1 年間平均成長速度を、5 歳未満及び 5 歳以上のサブグループ解析を行った結果、対照群に比べ本剤群では成長速度が僅かに低い傾向が認められたが、この傾向は 5 歳未満の患児で特異的なものではなく、また成長速度の低下の程度が 5 歳未満の患児で大きくなることを示唆する傾向は認められず、成長パターンは、小児で通常認められると同様に、5 歳未満の小児の成長速度は 5 歳以上の小児と比べて高かったことから（表 15）、5 歳未満の患児で有意な成長抑制を認めない点では、国内臨床試験と海外臨床試験結果との相違はないと考える。

表 15 米国 52 週間実薬対照試験で 52 週間投与を完了した患者の 1 年間の
平均成長速度（cm/年）の年齢層別データ

試験番号	前治療	年齢	投与群	症例数	平均成長速度±SD
04-3069b (5.3.5.1.5)	非ステロイド性喘息 治療薬	<5 歳	本剤	79	7.46±2.09
			対照薬	28	8.89±2.56
		≥5 歳	本剤	71	5.53±1.53
			対照薬	30	5.98±1.43
04-3100b (5.3.5.1.6)	吸入ステロイド及び ／又は非ステロイド 性喘息治療薬	<5 歳	本剤	105	7.46±2.39
			対照薬	33	7.76±2.16
		≥5 歳	本剤	62	6.11±2.00
			対照薬	39	4.90±1.80
DX-RES-2000 (5.3.5.1.8)	吸入ステロイド及び ／又は非ステロイド 性喘息治療薬	<5 歳	本剤	108	6.88±2.14
			対照薬	82	7.91±2.29
		≥5 歳	本剤	45	6.25±2.53
			対照薬	48	6.94±2.40

海外公表文献において、吸入ステロイド薬投与中の成長速度に関する報告に共通して、成長速度の低下は投与初期に認められているものの（Anhøj J et al., *Pediatrics* 109: E40, 2002）、本薬については最終身長まで追跡した長期試験により、初期の成長低下は最終身長の低下に反映されない一時的な遅延であることが示されたこと（Agertoft L and Pedersen S, *Respir Med* 88:373-381,1994, *N Engl J Med* 343: 1064-1069, 2000）、疫学研究においても本薬吸入による最終身長への影響がないことを示す結果が得られていること（Norjavaara E et al., *Pharmacoepidemiol Drug Safty* 10:121-125, 2001、Larsson L et al., *Pharmacoepidemiol Drug Safty* 11:715-720,2002）、並びに国内外で他の吸入ステロイドについては最終身長に関する信頼性のあるデータはなく、吸入ステロイドの最新のレビュー（Allen DB et al., *J Allergy Clin Immunol* 112(3Suppl), S1-40, 2003）では、「喘息に対する吸入ブデソニド治療は最終成人身長に影響がないと考えられる。しかし、様々な薬剤間の力価、比較した有効性、安全性、全身曝露量及び吸入器において差があることから、他の吸入ステロイドにこの知見が該当するとは限らない。」との見解が示されている。また、小児喘息患者における吸入ステロイド薬の成長への影響は、喘息自体が患者の最終身長に影響する可能性があるため単純には評価できないとされていること（Shohat M et al., *Arch Dis Child* 62: 63-65, 1987）、並びに喘息自体が成長に対する影響を検討した最近の疫学研究では、喘息患者と非喘息患者との最終身長の差は、重症喘息患者では約 1～2 cm 低いことが示されている（Larsson L et al., *Pharmacoepidemiol Drug Safty* 11: 715-720, 2002、Norjavaara E et al., *Pharmacoepidemiol Drug Safty* 10: 121-125, 2001）。

さらに、海外市販後データにおける小児の成長遅延 45 例（1 例は下肢の成長低下のみ）の報告

について、このうち 17 例は他のステロイド薬を併用、11 例は用量が不明、2 例はイトラコナゾールを併用、1 例は本薬を推奨用量以上で使用していた。

以上より、添付文書中で「重要な基本的注意」において、「全身性ステロイド剤と比較し可能性は低い、吸入ステロイド剤の投与により小児の成長遅延をきたすおそれがある。本剤を長期にわたり投与する場合には、身長等の経過の観察を十分に行うこと。」と注意喚起し、さらに、本剤が長期間使用された場合の副腎機能及び成長への影響を検討するために長期使用に関する特定使用成績調査を実施する予定であり、その結果を踏まえて、新たな安全確保措置の要否を検討する予定である旨が説明された。

機構は、国内臨床試験において、本剤の 72 週間投与では成長に対する影響は認められていないこと、吸入ステロイド薬の成長への影響について GINA2005 には、中用量～高用量の投与により僅かな成長遅延あるいは成長抑制（平均 1 cm）が認められているが、予測される最終身長に到達することには影響しないと記載されていることから、現時点で大きな問題はないと考えるが、国内の喘息患児についての検討が不足していること、米国 52 週間実薬対照試験の結果において、4 試験中 2 試験で対照薬群に比し本剤群の平均身長速度の低下が僅かに認められること、本薬の最終身長まで追跡した長期試験において、初期の成長低下は最終身長の低下に反映されない一時的な遅延であるとの報告は 3 歳以上の小児患児が対象であり、また本剤の吸入療法に限定した報告ではないことより、本剤を長期間吸入した際の成長に対する影響に関しては、製造販売後において検討する必要があると考えるが、提示されている添付文書における成長への影響に関する注意喚起の妥当性も含め、専門協議での検討を踏まえ判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る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

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、一部に不適合があった（臨床試験での臨床検査値の取扱いに関する事項）が、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は支障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

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（試験 0765：添付資料 5.3.5.2.5）に対して GCP 実地調査が実施され、特に重大な逸脱等はなく、GCP 適合と判断した。

Ⅳ. 機構の総合評価

提出された資料から、乳幼児の気管支喘息に対する本剤の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回るものとするが、長期投与時の安全性等については、製造販売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、本剤の乳幼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 18 年 5 月 17 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1. 国内長期投与試験について

申請者は、申請後も継続中である国内長期投与試験（SD-004-0768）の 96 週時（投与期間は、先行する国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.5: SD-004-0765）開始時よりの通算の投与期間を示す）の資料（5.3.5.2.8: SD-004-0768<20 年 月～2006 年 4 月現在継続中>）を提出し、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.5）より長期投与試験（5.3.5.2.8）へ移行した 54 例のうち 72 週時までには 3 例が同意撤回により中止したため、72 週から 96 週における安全性評価対象は 51 例であり、さらに患者の状態の改善による中止、80 週以降不來院等による 13 例を除く 38 例が有効性評価対象であった。

有効性については、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、72 週時に 58.0%（29/50 例）、96 週時に 47.4%（18/38 例）が「非常に良好」とされた。

安全性について、各投与時期における有害事象は、0～24 週（国内第Ⅲ相試験）100.0%（61/61 例）、24～48 週 94.4%（51/54 例）、48～72 週 96.3%（52/54 例）、72～96 週 88.2%（45/51 例）に認められ、各時期における発現頻度は同程度であった。なお、96 週までに死亡例及び有害事象による中止例は認められなかった。重篤な有害事象は 72～96 週に 4 例（急性扁桃炎〔2 例〕、扁桃炎、ムンプス、喘息〔各 1 例〕）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。

臨床検査値では、臨床上重要と考えられる生化学検査値異常は認められなかった。なお、96 週のデータカットオフ時点において、平均血漿コルチゾール値は本剤投与開始前と比較し低く、また血漿コルチゾール値が低値（5 µg/dL 未満）の症例が 6 例認められたが、いずれの症例も ACTH 負荷試験では正常（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 µg/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）と比較した評価では、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 週時点から 96 週時点へのデータ更新により、本剤の安全性評価及び試験の結論が変わることはなかったと説明した。

機構は、以上の提出された資料を確認した上で、特に大きな問題はないと考えた。

2. 投与対象患児と最高用量について

小児気管支喘息に対するステロイド吸入療法として pMDI あるいはスプレー付 pMDI、DPI

と共に、本剤のネブライザーによる吸入療法が第一選択肢の 1 つであるとするものの、pMDI あるいはスプレー付 pMDI、DPI による薬剤吸入が可能な患児に対して、本剤を優先して使用するべきではなく、さらに、本剤によるネブライザー吸入療法を行っていた患児が成長し、他の吸入ステロイド剤（pMDI、DPI）の使用が可能となった場合では、本剤から他の吸入ステロイド剤へ切り替えを行うべきであるとする機構の判断は専門委員より支持された。

機構は申請者に対し、製造販売後において患児の保護者、医療従事者等に適切な情報提供を行うことを指示した。

申請者は、了承した。

また、申請者は、本剤の適用年齢の上限は、他の吸入デバイスを用いたステロイド薬が使用可能と考えられる 5 歳と考えるが、切り替え方法については、既に本剤が臨床使用されている欧米においても、本剤の吸入ステロイド剤としての力価評価が行われていないこと、本剤のネブライザー吸入から他の吸入ステロイド薬への切り替えに関するコンセンサスも得られていないことから、現時点では最適な切り替え方法を提示することは困難であると説明した。

機構は、現時点では、患児の状態に応じて、JPG2005 及び GINA2005 の記載を参考として治療方針が決定されるものとするが、本剤から他の吸入ステロイド剤への切り替え方法については、製造販売後調査において十分検討すべきであり、申請者に対応を求めた。

申請者は、了承した（「4. 本剤の安全性と製造販売後調査について」の項参照）。

用量に関して、①国内臨床試験において本剤 0.5 mg/日から 1.0 mg/日への増量効果が示されたと評価することは困難であるが、短期的には本剤 0.5 mg/日と 1.0 mg/日の安全性に大きな差はないものと考えられること、②GINA2005 において 12 歳未満の患児に対する本剤の投与量として、1.0 mg/日は中用量の上限値であることを目安とすると、日本人の 5 歳未満の患児の最高用量上限値として 1.0 mg/日は許容できる範囲と考えられること、③提出された国内外の臨床試験成績等から本申請対象患児における本剤の有効性及び安全性について大きな差がないと考えられることから、本剤の最高用量を米国と同じ 1.0 mg/日とすることは妥当であるとする機構の判断は専門委員より支持された。

機構は、国内において 1.0 mg/日が投与された症例が限られていることから、長期に 1.0mg/日を使用した場合の安全性および有効性については、製造販売後の調査の中で積極的に検討すべきであると考え、申請者に対応を求めた。

申請者は、了承した（「4. 本剤の安全性と製造販売後調査について」の項参照）。

3. 吸入機器等について

機構は、現時点においては、有効性及び安全性が確認されていると考えられるジェット式ネブライザーシステムを使用すべきであるとする。また、ネブライザーは機種により使用法・性能が異なるため、機構は *in vitro* 試験による検討のみならず、製造販売後調査の中で、医療実態下でネブライザーの機種と有効性、安全性の関係についても検討するように求めた。

申請者は、了承した。

機構は、吸入同調器については、提出された資料及び本邦において使用される頻度は少ないと考えられることを勘案すると、現時点で、使用の有無により大きな問題が生じる可能性は少ない

と考えられるが、本申請対象年齢患児の吸気・呼気の自己調節能等を考慮すると、製造販売後調査の中で、検討が必要であると考え。

4. 本剤の安全性と製造販売後調査等について

機構は、国内臨床試験においては、対照群が存在しないため、本邦における本剤の肺炎発現のリスクを提出された資料から評価することは困難であると考え、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.5）で、61例の患児において、本剤投与後0～24週で、肺炎7例9件（軽度3件、中等度4件、重度2件）、気管支肺炎3例3件（中等度3件）、発現していること、国内長期投与試験において投与後24週～48週で54例中肺炎2例、気管支肺炎2例、48週～72週で54例中肺炎2例、気管支肺炎1例、72週～96週で51例中肺炎1例が発現していること、米国で実施されたプラセボ対照試験（5.3.5.1.4）において、肺炎は本剤群の3.3%（3/92例）（軽度2例、中等度1例）に認められ、プラセボ群（49例）では認められなかったことから、本剤投与による肺炎発現のリスクについて、現時点で完全に否定することは出来ないと考え。また、国内外の臨床試験でみられた肺炎、気管支肺炎は、投与継続中に消失し、いずれの症例も投与中止はなかったことから、機構は、現時点において大きな問題はないと考えるが、製造販売後調査の中でも引き続き検討すべきと考え、申請者に対し、長期投与に関する特定使用成績調査において、感染症の種類別発現状況について重点調査事項として調査を行うこと、特に低年齢（6ヵ月～12ヵ月）の患児への使用に関する特定使用成績調査においては、詳細に検討することを求めた。

申請者は、了承した。また、申請者は添付文書の【使用上の注意】8. その他の注意において、国内外の臨床試験で発現した肺炎、気管支肺炎について記載し、注意喚起を行うと説明した。

機構は、国内外の臨床試験において、肺炎、気管支肺炎を発現した患児全例で本剤の投与は継続され、いずれも肺炎、気管支肺炎は治癒していることなどから、肺炎、気管支肺炎の発現には十分な注意が必要と考えるものの、本剤のベネフィットはリスクを上回るものと判断し、以上について了承した。

機構は、本剤の副腎機能に対する影響及び成長に対する影響について、提出された国内外の臨床試験成績、海外市販後データ等から、現時点において大きな問題はないと考えるが、本邦における本申請対象年齢患児に対して本剤を長期投与した場合の安全性等の情報については製造販売後においても引き続き検討する必要があると考え、申請者に製造販売後の長期使用に関する特定使用成績調査について、個々の患児に対して少なくとも2年以上調査すること、本剤の高用量に対する使用、本剤から他の吸入ステロイド剤への切り替え時等の有効性、副腎皮質への影響、成長への影響等を適切に評価できるように計画することなどを指示し、申請者は了承した（なお、重点調査事項は、副腎皮質への影響、成長への影響、感染症の種類別発現状況、本剤の高用量の使用となっている）。

提出された国内外の臨床試験成績等から、年齢下限を6ヵ月とすることの機構の考えは専門委員より支持された。また、6ヵ月～1歳の患児については、国内臨床試験での投与経験は9例のみであり、製造販売後調査の中で引き続き検討が必要であると考え、機構は、申請者に対して、低年齢（6ヵ月～12ヵ月）の患児への使用に関する特定使用成績調査を実施することを求めた。

申請者は、了承した。

その他、機構は、口腔内に残存する場合等の本剤に対する対応について、本剤が通常 6 ヶ月以上 5 歳未満の乳幼児に適用される薬剤であることから、患児自身が十分理解できる場合は多くないと考えられるため、患児以外にも保護者等に十分な説明および指導が行われるよう情報提供が必要であると考えられることから、申請者に説明を求めた。

申請者は、医療機関において、患児以外にも保護者等に十分な説明及び指導が行われるよう、添付文書、「7. 適用上の注意」の冒頭に注意文を追記し、さらに、うがいや口腔内のすすぎが困難な患者については、水分を摂取することを適用上の注意の「(2) 吸入後」に追記し、注意喚起を促すと説明した。また、申請者は、患児や患児以外の保護者等に対しては、添付文書、「適用上の注意」と同様の内容が記載されている患者用説明文書を本剤と共に添付し、医療機関における薬剤の交付時に医療従事者からも十分な説明がなされるように努めると回答した。

機構は、以上について了承した。

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量で、本剤の製造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。

〔効能・効果〕

気管支喘息

〔用法・用量〕

通常、6 ヶ月以上 5 歳未満の乳幼児には、ブデソニドとして 0.25 mg を 1 日 2 回または 0.5 mg を 1 日 1 回、ネブライザーを用いて吸入投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日の最高量は 1 mg までとする。