

審議結果報告書

平成 19 年 3 月 6 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] オルベスコ 50 μ g インヘラー112 吸入用、同 100 μ g インヘラー112 吸入用、同 200 μ g インヘラー112 吸入用、同 200 μ g インヘラー 56 吸入用

[一 般 名] シクレソニド

[申 請 者] 帝人ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 16 年 1 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 19 年 2 月 23 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

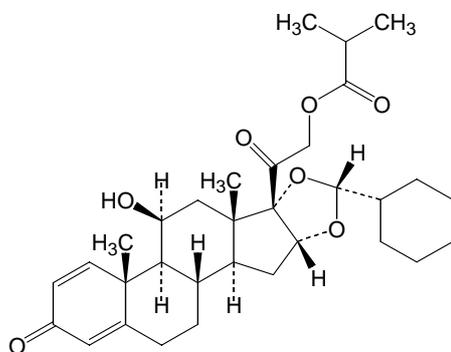
平成 19 年 2 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	オルベスコ 50 µg インヘラー112 吸入用、同 100 µg インヘラー112 吸入用、同 200 µg インヘラー112 吸入用、同 200 µg インヘラー56 吸入用
[一 般 名]	シクレソニド
[申 請 者 名]	帝人ファーマ株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 16 年 1 月 26 日
[剤 型 ・ 含 量]	1 容器中にシクレソニドを 5.6 mg、11.2 mg 又は 22.4 mg 含有する定量噴霧式エアゾール剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]	



分子式：C₃₂H₄₄O₇

分子量：540.69

化学名：

(日本名) 16 α ,17-[(1*R*)-シクロヘキシルメチリデンジオキシ]-11 β ,21-ジヒドロキシプレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン 21-(2-メチルプロピオン酸エステル)

(英名) 16 α ,17-[(1*R*)-Cyclohexylmethylidenedioxy]-11 β ,21-dihydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione 21-(2-methylpropionate)

[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 19 年 2 月 15 日

[販 売 名] オルベスコ 50 µg インヘラー112 吸入用、同 100 µg インヘラー112 吸入用、
同 200 µg インヘラー112 吸入用、同 200 µg インヘラー56 吸入用

[一 般 名] シクレソニド

[申 請 者 名] 帝人ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 16 年 1 月 26 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、気管支喘息に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験の成績等から示されたと判断する。また、安全性については、本剤の全身（副腎皮質系等）及び局所への影響等を高齢者や肝機能低下患者への投与時、長期使用時の安全性も含めて製造販売後調査の中でさらに検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 気管支喘息

[用法・用量] 成人には、通常、シクレソニドとして 100～400 µg を 1 日 1 回吸入投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日の最大投与量は 800 µg とする。また、1 日に 800 µg を投与する場合は、朝、夜の 1 日 2 回に分けて投与する。

審査報告（1）

平成 19 年 1 月 31 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	アルベスコ 50 µg インヘラー112 パフ、同 100 µg インヘラー112 パフ、同 200 µg インヘラー112 パフ、同 200 µg インヘラー56 パフ（申請時）
[一 般 名]	シクレソニド
[申 請 者 名]	帝人ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 1 月 26 日
[剤型・含量]	1 容器中にシクレソニドを 5.6 mg、11.2 mg 又は 22.4 mg 含有する定量噴霧式エアゾール剤
[申請時効能・効果]	気管支喘息
[申請時用法・用量]	成人には、通常シクレソニドとして 100~400 µg を 1 日 1 回吸入投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日の最大投与量は 800 µg とする。 また、1 日に 800 µg を投与する場合は、朝、夜の 1 日 2 回に分けて投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本品目にかかる審査は国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（審査センター）において開始されたが、平成 16 年 4 月 1 日に医薬品医療機器総合機構（機構）が設立され、その審査が移行されたことから、本報告においては、審査センターにおける照会・判断等についても機構の名称に統一し、記載している。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分シクレソニド（本薬）は、 の 社（現 社）で開発された抗炎症作用を有する合成グルココルチコイドであり、本剤は噴射剤に代替フロンの HFA-134a を使用する定量噴霧式エアゾール剤（pMDI）である。

海外においては Byk Gulden 社（現 Nycomed 社）が 19 年からドイツで本剤の開発を開始し、国内では帝人株式会社（現 帝人ファーマ株式会社）が ALTANA Pharma 社（現 Nycomed 社）から国内開発及び導入契約を締結し、19 年から気管支喘息の適応で開発が進められた。

2006 年 12 月現在、本剤はオーストラリア、欧州各国、カナダ等 41 カ国で、気管支喘息に対する効能・効果で承認されている。

今般申請者は、国内臨床試験成績等から気管支喘息で本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、「気管支喘息」を効能・効果とする輸入承認申請を行った。

なお、販売名については、リスクマネジメントの観点から、類似名称を有する医薬品と取り違え等が生じないように検討を申請者に求めたところ、申請者は「オルベスコ 50 µg インヘラー112 吸入用、同 100 µg インヘラー112 吸入用、同 200 µg インヘラー112 吸入用、及び同 200 µg インヘラー56 吸入用」に変更すると説明し、機構は了承した。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるシクレソニドは、A* 社 () により生産される。製造工程は、化合物 A* を出発物質とする 2 段階の工程である。Step 1 (反応工程、精製工程 1、精製工程 2 及び乾燥工程) において、中間体である化合物 B* を得て、Step2 (反応工程、精製工程 1、精製工程 2 及び乾燥工程) において原薬を得る。

が重要工程とされ、化合物 B* が重要中間体と規定されている。原薬の製造方法は B* 社 () により開発され、安全性試験及び初期の臨床試験に使用されたロットは同社で製造されたが、順次 A* 社に移管された。製造工程開発中に、使用溶媒の変更、使用する溶媒量の変更、反応温度と反応時間の変更及び後処理の手順の変更が行われたが、精製工程 (再結晶) で用いる溶媒は開発過程を通して変更されていない。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

原薬は、白色～黄白色の結晶性の粉末であり、その化学構造は元素分析、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル、質量スペクトル及び X 線結晶構造解析により確認されている。物理的・化学的性質については、性状、溶解性、分配係数、pKa、融点・熱分解、旋光度、結晶多形及び光安定性が検討されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状 (外観)、確認試験 (赤外吸収スペクトル、液体クロマトグラフ法)、溶状、熱分析 (融点)、旋光度、重金属、類縁物質、残留溶媒、水分、及び含量が設定されている。類縁物質については、定量限界以上の存在が認められた不純物について規格が設定され、類縁物質 A* が %以下、類縁物質 B* が %以下、類縁物質 C* が %以下、未知類縁物質 (個々) が %未満、未知類縁物質総量が %以下及び類縁物質総量 %以下と規定されている。類縁物質 A* については、これを 20%含量になるように原薬に添加した被験物質を用いて毒性試験が実施され、安全性が担保されている (「3. 非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要」の項参照)。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

原薬の安定性については、低密度ポリエチレン (LDPE) 袋 (厚さ mm) に入れ、ファイバードラムに詰めた保存形態で、長期保存試験 (25°C/60%RH 及び 30°C/70%RH、36 カ月)、加速試験 (40°C/75%RH、6 カ月)、高温保存試験 (°C 及び °C、各 カ月) が実施された。これらの試験では、性状、融点 (熱分析法)、溶状、水分、旋光度、類縁物質、含量、及び が測定項目とされた (加速試験、高温保存試験では のみ、高温保存試験では を除く)。また、苛酷試験として、熱安定性 (固体、ペトリ皿、100°C、10 日

値が検討された。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（液体クロマトグラフ法、赤外吸収スペクトル）、類縁物質（ \blacksquare %以下、 \blacksquare %以下）、噴射質量、噴射回数、微細粒子量、噴射主薬量、噴射主薬量均一性及び定量法が設定されている。水分、 \blacksquare 、 \blacksquare 、 \blacksquare 及び微生物限度試験については、検討されたが規格には設定されていない。

製剤の安定性は、120P（40 μ g）、120P（80 μ g）、120P（160 μ g）、60P（40 μ g）ⁱⁱⁱ、60P（80 μ g）ⁱⁱⁱ及び60P（160 μ g）について、正立状態、倒立状態で長期保存試験（25℃ \pm 2℃/60%RH \pm 5%RH、36 カ月）及び加速試験（40℃ \pm 2℃/75%RH \pm 5%RH、6 カ月）が実施され、120Pについては水平状態でも12 カ月までの長期保存試験が実施された。これらの試験では性状、微生物限度、水分、 \blacksquare 、 \blacksquare 、定量法、類縁物質、噴射主薬量均一性、粒子径分布、 \blacksquare 、 \blacksquare 、噴射質量、 \blacksquare 及び噴射回数が評価項目とされた。なお、本剤の内容物はアルミニウム容器により遮光されているため、光安定性試験は実施されなかった。長期保存試験、加速試験において、水分含量及び \blacksquare に経時的変化が認められたが、それぞれ製剤機能、原薬の \blacksquare や \blacksquare に影響しないレベルであった。また、 \blacksquare 及び \blacksquare については、それぞれ主に試験中のエラーによる規格外れが認められたが、散発的であり経時的な傾向は認められなかった。これらの試験結果から、本剤の有効期間は36 カ月に設定された。

<審査の概略>

（1）原薬

機構は、原薬の製造工程に粉碎の工程が記載されず、ロットによっては原薬の製造業者以外の場所での粉碎が見受けられることから、当該工程の管理の必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤の開発初期には粉末吸入剤と懸濁型の吸入剤を並行して開発していたため粉碎を行ったが、開発後期には未粉碎原薬のみが本剤の製造に供されるようになったこと、及び本剤は溶液型の吸入剤であることから、粉碎の工程は不要であり管理の必要はないと説明した。

機構は、以上の回答を了承し、原薬の規格、試験方法、貯法及びリテスト期間について妥当と判断した。

（2）製剤

機構は、製剤規格の噴射主薬量及び噴射主薬量均一性の許容誤差「 \blacksquare %（ \blacksquare ）、 \blacksquare %（ \blacksquare ）、 \blacksquare %（ \blacksquare ）」において、分布図を考慮したより狭い範囲を設定する必要性及び定量法の規格幅の妥当性について、申請者に説明を求めた。

ⁱⁱⁱ 60P（40 μ g）及び60P（80 μ g）は申請されていない。

申請者は、噴射主薬量及び噴射主薬量均一性の許容誤差は、実測値を再評価した結果、規格値をそれぞれ■%、■%、■%に再設定するものの、定量法については、エアゾール剤の品質保証では、一缶中のシクレソニド含量よりも投与量を規定する1回噴射あたりのシクレソニド含量が重要であり、上記のように噴射主薬量及び噴射主薬量均一性の規格幅を狭くすることで本剤の品質は管理されていると説明した。

機構は、長期保存試験において本剤の水分含量に増加傾向が認められること、及び定量噴霧式エアゾール剤の特性として水分が噴射性能に及ぼす影響について検討されていることから、水分含量の規格設定の必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、■及び■を評価した結果、出荷時の水分含量は■ppm以下に管理されていると考える旨を説明した上で、噴射機能を担保する試験項目として微細粒子量、噴射主薬量及び噴射主薬量均一性について既に規格が設定されていることから、水分含量については規格を設定しなくても問題はないと考えると説明した。

機構は、高温下での苛酷試験が実施されていないことから、市販後の流通過程等で予想される一時的な温度上昇時の本剤の安定性について、どのような検討が行われたのか申請者に説明を求めた。

申請者は、輸送時等に想定される一時的な温度上昇などを考慮した苛酷試験として実施された■では、■℃～■℃の温度変更（■サイクルを■日間）した後、■試験（■回数■回、■Hz下■分間）を施し、性状、■、■、■及び■について評価し、安定性を検討した結果、■では40℃/75%RH保存時と同等であったが、それ以外の試験項目については25℃/60%RH保存時と同等の成績であり、本剤の品質に影響を及ぼす変動は認められなかったと説明した。

機構は、アクチュエータの使用時の洗浄方法が検討され、原薬の性質から水洗を避けるべきと考察されていること、及び本剤の使用開始時の予備噴射について製剤特性として検討されていることから、これらの内容を添付文書等へ記載するよう申請者に求めた。

申請者は、アクチュエータの水洗を避けること及び予備噴射の必要性に関して注意喚起を行うために、添付文書の「取扱い上の注意」に、アクチュエータの水による洗浄が噴射不良の原因になることがある旨を記載すること、及び医療従事者から患者に使用方法を指導することを説明した。

機構は、以上の回答を了承し、製剤の規格、試験方法、貯法及び有効期間について妥当と判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

効力を裏付ける試験では、本薬及びその代謝物 B9207-021 の薬理作用が、*in vitro* 試験として、ヒト及びラットの各種ステロイドホルモン受容体に対する親和性、並びにリンパ球や単球等のヒ

ト由来細胞における増殖抑制及び各種サイトカイン産生に対する影響が検討された。また、*in vivo* 試験として、ラット喘息モデルにおける呼吸機能、気道炎症及びリモデリングに対する影響が検討された。さらに、副次的薬理作用として、ラットの肉芽腫形成モデル、肺浮腫モデル及び正常ラットへの反復気管内投与により局所及び全身性グルココルチコイド作用の関係が検討された。安全性薬理試験は、安全性薬理試験ガイドラインが通知された 2003 年 7 月 1 日以前に従来の一般薬理試験として実施されている。なお、薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験は実施されていない。

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 試験

① 受容体結合試験 (4.2.1.1.1~4.2.1.1.5)

ヒトのグルココルチコイド受容体 (GR) への本薬、主要代謝物 B9207-021、ブデソニド (BUD) 及びプロピオン酸フルチカゾン (FP) 結合親和性をヒトリンフォーマ細胞株 Jurkat における ^3H -デキサメタゾンに対する競合的結合阻害を用いて検討した結果、それぞれの阻害定数 (K_i) は下表のとおりであった。

ラットの GR への結合親和性を副腎摘出ラットの肺組織から調製したサイトゾールにおける ^3H -トリアムシノロンアセトニドとの競合的結合阻害を用いて検討した結果、デキサメタゾンの GR 結合親和性を 100 とした場合の本薬の相対的結合親和性は 12、B9207-021 では 1200、BUD では 900 であった。

本薬代謝物群の GR への結合親和性をマウス細胞株 L929 由来サイトゾールにおけるトリアムシノロンアセトニドとの競合性結合阻害を用いて検討した結果、B9207-021 (M1) の酸化又は還元代謝物である 6-hydroxy-M1 (M2)、24-hydroxy-M1 (M3a) 及び 4,5-dihydro-M1 (M5) の GR 結合親和性は、M1 のそれぞれ約 1/15、1/4 及び 1/18 であった。また、肺組織では、本薬の C-21 位の脂肪酸抱合代謝物群 (M4 family) が検出されることから、M1 のオレイン酸及びパルミチン酸抱合体について検討されたが、それらの GR に対する結合親和性は非常に低いか、ほとんど認められなかった。

本薬及び B9207-021 のエストロゲン受容体 (ER)、アンドロゲン受容体 (AR) 及びプロゲステロン受容体 (PR) への結合親和性をそれぞれヒト細胞株 MCF-7 のサイトゾールにおける ^3H -17 β -エストラジオール、 ^3H -R5020 及びラット前立腺サイトゾールにおける ^3H -ミボレロンとの競合的結合阻害を用いて検討した結果、それぞれの K_i は下表のとおりであった。

表 種々のステロイドホルモン受容体に対する本薬、B9207-021、BUD 及び FP の結合特性

	Ki 値 (nmol/L)			
	GR (ヒト)	PR (ヒト)	AR (ラット)	ER (ヒト)
本薬	37	2160	>10000	>10000
B9207-021 (代謝物)	0.310	179	148	>10000
BUD	0.438	72	503	>10000
FP	0.238	296	>10000	>10000
R5020	-	4.0	-	-
ミボレロン	-	-	1.5	-
17β-エストラジオール	-	-	-	0.16

>10000; 試験した最高濃度 10000 nmol/L においても阻害作用を示さなかったか、又は Ki 値を算出するのには不十分な抑制しか観察されなかった。

R5020: PR アゴニスト、ミボレロン: AR アゴニスト、17β-エストラジオール: ER アゴニスト

② 抗炎症作用 (4.2.1.1.6~4.2.1.1.10)

本薬及び B9207-021 の抗炎症作用は、ヒト末梢血由来のリンパ球、単球及び樹状細胞を用いて種々刺激による細胞増殖及びサイトカイン産生に及ぼす影響を指標に、類薬である BUD、FP、フランカルボン酸モメタゾン (MF) 及びプロピオン酸ベクロメタゾン (BDP) と比較検討された。結果は下表のとおりであった。

表 本薬及び B9207-021 の *in vitro* 抗炎症作用

評価系	本薬	B9207-021	BUD	FP	MF	BDP
抗 CD3 抗体刺激ヒト末梢血単核球の増殖反応 (IC ₅₀ , nmol/L)	-	2.39	2.23	0.27	0.25	-
ヒト CD4 陽性 T 細胞の抗 CD3/CD28 抗体刺激増殖反応 (IC ₄₀ : nmol/L) ^a	1.37 (74) ^b	0.23 (79)	1.31 (78)	0.09 (81)	0.10 (76)	-
IL-2 産生 (IC ₄₅ : nmol/L) ^a	0.71 (90)	0.17 (92)	0.23 (87)	0.05 (90)	0.06 (89)	-
IL-4 産生 (IC ₃₅ : nmol/L) ^a	0.81 (69)	0.78 (72)	0.26 (84)	0.09 (75)	0.18 (71)	-
IL-5 産生 (IC ₄₅ : nmol/L) ^a	0.53 (93)	0.19 (95)	0.20 (96)	0.04 (96)	0.04 (94)	-
IFN γ 産生 (IC ₄₅ : nmol/L) ^a	1.51 (88)	0.38 (88)	0.70 (90)	0.05 (92)	0.06 (86)	-
LPS 刺激によるヒト全血からの TNF α 産生 (IC ₃₅ : nmol/L) ^a	900 (37.2)	30 (67.4)	10 (74.5)	10 (73.6)	9 (72.2)	60 (67.7)
LPS 刺激による TNF α 産生						
ヒト単球 (IC ₃₀ : nmol/L) ^a	>1000 (10.2)	53 (53.1)	13 (66.4)	-	-	500 (42.2)
ヒト樹状細胞 (IC ₄₅ : nmol/L) ^a	80 (76.3)	12 (85.1)	5 (87.3)	-	-	50 (86.6)

a: IC₅₀ 以外の各阻害濃度は被験薬の最高抑制率を考慮し、その約半分の抑制率を示す濃度 (各種刺激による細胞増殖反応及びサイトカイン産生を 30、35、40 及び 45% 阻害する濃度) を算出した。

b: IC₅₀ 以外の阻害濃度を用いた試験系については各被験薬の最高抑制率 (%) を括弧内に示した。

本薬の作用時間の持続性を検討する目的で、本薬、B9207-021、BUD、FP 又は BDP 処置したヒト肺胞 II 型上皮細胞株 (A549 細胞) の洗浄後の TNF α と IL-1 β の併用刺激による顆粒球マクロファージ-コロニー刺激因子 (GM-CSF) 産生を被験薬処置後洗浄しない A549 細胞の GM-CSF 産生と比較した結果、本薬、B9207-021 及び BUD では、細胞洗浄処置による濃度-反応曲線の高濃度側へのシフトは認められず、細胞洗浄による作用の減弱はなかったが、FP 処置後に細胞を洗浄した場合の濃度-反応曲線は、洗浄しない場合に比較して高濃度側にシフトし、細胞洗浄による作用の減弱が認められた。なお、BDP は、用いた最高濃度 (1.0 \times 10⁻⁶ mol/L) においても抑制率が 40% 程度であり、洗浄処置による影響を検討できなかった。

以上より、本薬の主代謝物である B9207-021 は、本薬より GR への結合親和性が約 100 倍高い

一方で、本薬の他の代謝物の GR への結合親和性が低いこと、B9207-021 は本薬より強い細胞増殖抑制及び各種サイトカイン産生抑制作用を有することから、B9207-021 が本薬のグルココルチコイド作用発現の活性主体であると考察されている。他の合成グルココルチコイドとの比較試験により B9207-021 は、BUD や FP と同等の GR 結合親和性及びグルココルチコイド作用活性、並びに他のステロイド受容体と比較して GR に対する高い選択性を有すると説明されている。また、本薬及び B9207-021 処置細胞のサイトカイン産生抑制が、細胞の洗浄により減弱しないことから、細胞内移行後滞留して持続的にグルココルチコイド作用を発現する可能性、及び慢性的アレルギー病態において重要な Th2 サイトカインである IL-4 及び IL-5 の産生を抑制することにより抗喘息効果を発現する可能性が示唆されたと説明されている。

2) 喘息モデルにおける効果

① 気道過敏性の亢進、即時型及び遅発型の肺抵抗の上昇に対する効果 (4.2.1.1.11、4.2.1.1.12)

雄性 Brown Norway ラットに卵白アルブミン (OA) と Al(OH)₃ の皮下投与及び百日咳死菌の腹腔内投与による初回感作を行い、14 日後に OA と Al(OH)₃ の皮下投与及び OA の吸入により二次感作した後、初回感作から 21 日目に抗原チャレンジとして OA を再吸入させ気道過敏性の亢進を惹起した。抗原チャレンジの 2 日前から 1 日 1 回、3 日間本薬を吸入させることで、抗原チャレンジ翌日の気道過敏性の亢進 (肺抵抗値を baseline の 200%にするメサコリン濃度で判定) を有意に改善した。本試験の本薬の 1 日肺内投与用量理論値は、6.00 µg/kg であった。

同モデルの抗原チャレンジ 0.12 時間後の肺抵抗の上昇 (即時型喘息反応) 及びその後 3~6 時間に渡る持続的な肺抵抗の再上昇 (遅発型喘息反応) は、抗原チャレンジの 2 日前から本薬を 1 日 1 回、3 日間吸入させることで用量依存的に抑制された。また、抗原チャレンジ 6 時間後の気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の総細胞数、好中球数、好酸球数及び単核球数の増加を用量依存的に抑制した。本試験の本薬の 1 日肺内投与用量理論値は、1.00、3.29 及び 6.19 µg/kg であった。

② 炎症細胞浸潤に対する効果 (4.2.1.1.13、4.2.1.1.14)

雄性 Brown Norway ラットに OA と Al(OH)₃ の皮下投与及び百日咳死菌の腹腔内投与 (Day 1、14 及び 21) による感作を行い、抗原チャレンジとして OA を吸入 (Day 28) させ気道への炎症性細胞の浸潤を惹起した。抗原チャレンジ 24 時間前及び 1 時間前の本薬 (0.1、0.3、1、3 及び 10 mg/kg)、B9207-021 (0.1、0.3、1、3 及び 10 mg/kg) 又は BUD (0.1、1 及び 10 mg/kg) の気管内投与は、BALF 中の総細胞数、好中球数、好酸球数及び単核球数の増加、並びに蛋白及び TNFα濃度の上昇を用量依存的に抑制した。好酸球数増加に対する 50% 抑制用量 (ED₅₀) は、本薬、B9207-021 及び BUD それぞれ、0.5、0.7 及び 1.3 mg/kg であった。

同様のモデルによる本薬 (0.1、0.3、1、3 及び 10 mg/kg)、B9207-021 (0.3、1、3 及び 10 mg/kg) と FP (0.03、0.1、0.3 及び 1 mg/kg) の比較試験において、本薬は BALF 中 (ED₅₀=0.75 mg/kg) 及び肺組織中 (ED₅₀=0.49 mg/kg) の好酸球数増加を抑制したが、B9207-021 は本薬より高用量 (BALF 中; ED₅₀=1.97 mg/kg 及び肺組織中; ED₅₀=1.00 mg/kg) が抑制に必要であり、FP はより低用量 (BALF 中; ED₅₀=0.095 mg/kg 及び肺組織中; ED₅₀=0.068 mg/kg) で抑制した。

③ 気道炎症、気道過敏性及び気道リモデリングに対する効果 (4.2.1.1.15)

雄性 Brown Norway ラットに OA と Al(OH)₃ の皮下投与及び百日咳死菌の腹腔内投与 (Day 1、2 及び 3) による感作を行い、抗原チャレンジとして OA を繰り返し吸入 (Day 6、9、12、15、18 及び 21) させ、慢性的喘息モデルを作成した。各抗原チャレンジ 24 時間前及び 1 時間前に本薬 (0.01、0.03 及び 0.1 mg/kg) 又は FP (0.01、0.03 及び 0.1 mg/kg) を気管内投与することにより、肺組織中の好酸球及び T 細胞の浸潤、杯細胞の過形成、気道平滑筋細胞及び気道上皮細胞の増殖を抑制した。本薬は、用量依存性が認められないものの 0.03 及び 0.1 mg/kg の投与により気道過敏性の亢進(肺抵抗値を baseline の 200%にするアセチルコリン濃度で判定)を有意に抑制したが、FP には抑制作用を認めなかった。本薬は体重増加及び血中コルチゾールレベルに対し影響を及ぼさなかったが、FP は 0.1 mg/kg から有意な抑制を示した。

以上より、本薬の吸入及び気管内投与は感作動物の抗原誘発による即時型及び遅延型気道抵抗の増大、並びに好酸球等の炎症性細胞の気道への浸潤及び気道のリモデリングを既存の吸入ステロイド薬と同等以上に抑制することから、本薬は吸入剤として気管支喘息に対して有効であると考えられた。また、慢性的喘息モデルにおいて本薬の気管内投与により喘息様症状の抑制を認めた用量では、同用量の FP で認められた全身性グルココルチコイド作用の発現を認めなかったことから、全身作用を発現させる本薬の局所投与の用量は FP より高いと考察されている。

(2) 副次的薬理作用

1) 局所グルココルチコイド作用と全身作用の関係

① コットンペレット誘発肉芽腫形成モデル (4.2.1.2.1~4.2.1.2.3)

ラット背部皮下に 2 個の無菌ペレットを埋め込み誘発させた肉芽腫形成モデルにおいて、左側背部に薬物処置ペレットを埋め込まれた動物と無処置ペレットを埋め込まれた動物との比較により局所作用をみるとともに、全身作用として左側背部に薬物処置ペレットを埋め込まれた動物での右側背部の無処置ペレット誘発肉芽腫形成、胸腺、副腎に及ぼす影響を検討した。本薬処置ペレットによる肉芽腫形成抑制の ED₅₀ は 2.00 µg/ペレットであったが、胸腺重量減少の ED₅₀ は 302.6 µg/ペレットであった。B9207-021 及び BUD による肉芽腫形成抑制の ED₅₀ はそれぞれ 40.82 及び 33.48 µg/ペレットであり、胸腺重量減少の ED₅₀ はそれぞれ 279.1 及び 153.74 µg/ペレットであった。

② セファデックス誘発肺浮腫モデル (4.2.1.1.14)

セファデックスの気管内投与により誘発されるラット肺浮腫モデルにおいて、本薬、B9207-021 及び FP をセファデックス投与の 24 時間前及び同時に気管内投与し、肺湿重量増加に及ぼす影響から局所グルココルチコイド作用を、胸腺重量及び体重に及ぼす影響から全身性作用を検討した。本薬、B9207-021 及び FP による肺浮腫抑制の ED₅₀ は 0.72、1.08 及び 0.08 mg/kg、胸腺重量減少の ED₅₀ は 0.46、0.48 及び 0.12 mg/kg、また体重を 5%抑制する用量は 2.68、2.55 及び 0.22 mg/kg であった。

③ 全身性グルココルチコイド作用 (4.2.1.1.14)

正常ラットに本薬、B9207-021 及び FP1 日 1 回、7 日間気管内投与した時の体重増加、胸腺重量、副腎重量、大腿骨成長板幅及び血清中オステオカルシン濃度に及ぼす影響をもとに全身性グルココルチコイド作用を検討した結果は、下表のとおりであり、いずれの薬物も用量依存的に全身性グルココルチコイド作用を示した。

表 シクレソニド、B9207-021 及び FP を Sprague Dawley 系ラットに
反復気管内投与した際の全身性グルココルチコイド作用

全身作用		本薬	B9207-021 (代謝物)	FP
体重増加抑制作用	ED ₅₀ : mg/kg	0.20	0.09	0.02
胸腺重量減少作用	ED ₅₀ : mg/kg	0.32	0.16	0.05
副腎重量減少作用	ED ₂₅ : mg/kg	3.11 (43) ^a	0.99 (44)	0.07 (50)
大腿骨成長板幅減少作用	ED ₂₀ : mg/kg	0.87 (23)	0.09 (37)	0.04 (31)
血中オステオカルシン濃度低下作用	ED ₂₀ : mg/kg	2.98 (45)	5.89 (29)	0.36 (47)

薬物は 1 日 1 回、7 日間反復気管内投与した。各薬物の用量は以下のとおり：本薬: 0.01、0.1、1、10 mg/kg、B9207-021: 0.01、0.1、1、10 mg/kg、FP: 0.01、0.1、1 mg/kg。各用量について 7 又は 8 例の動物を使用した。用量-反応曲線から各パラメータに対する有効用量 (ED₅₀、ED₂₅ 又は ED₂₀) を求めた。副腎重量、大腿骨成長板幅及び血中オステオカルシン濃度については最高抑制率を考慮し、最高抑制率の約半分の抑制率を示す用量 (それぞれ 25%、20%及び 20%抑制する用量) を算出した。

a: 副腎重量、大腿骨成長板幅及び血中オステオカルシン濃度については最高抑制率 (%) を括弧内に示した。

以上より、本薬投与後の局所作用と全身作用の関係について検討した結果、①ラット肉芽腫形成モデルでは本薬による皮下投与の局所作用と全身作用の発現用量の比は BUD より優れていたこと、②セファデックス誘発肺浮腫モデルでは、本薬投与の全身作用を示す用量は FP 投与のそれより高かったこと、③慢性的喘息モデルにおいて、FP 投与で体重増加や血中コルチゾールを抑制したのに対して、本薬投与はそれらに影響することなく FP と同程度の抗喘息作用を示したこと、また、④正常動物においても、全身作用を示す本薬の気管内投与量は FP に比較して高かったこと等から、本薬を局所投与した際は抗喘息作用を示す一方で、全身作用の発現には FP より高い用量を必要とすると考察された。

2) 一般薬理試験

① 中枢神経系への影響 (4.2.1.2.4、4.2.1.2.5)

本薬 20 mg/kg の単回静脈内投与は、マウス及びラットの一般症状に影響を及ぼさなかった。

② 心血管系及び呼吸器系への影響 (4.2.1.2.6、4.2.1.2.7)

本薬 0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg の累積静脈内投与は、麻酔ネコの心血管系に影響を及ぼさなかったが、無麻酔イヌの血圧及び心拍数の低下、QT 間隔の延長及び QTc 間隔の延長又は短縮が認められた。また、6 例中 1 例に心室性期外収縮が 2 度認められた。

③ 腎機能への影響 (4.2.1.2.8)

本薬の 10 mg/kg までの単回腹腔内投与は、ラットの腎機能に影響を及ぼさなかった。

以上より、本薬は無麻酔イヌの心血管系に影響を及ぼしたがその変化は軽微又は単発的であり、本薬非投与イヌの変動範囲を超えるものではないことから、本薬の単回静脈内投与では、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に影響を及ぼさないと説明された。

<審査の概略>

(1) 本薬の作用持続性に関する薬理的考察について

機構は、類薬と比較した場合の本薬の作用持続性について、申請者に薬理的考察を求めた。

申請者は、本薬については、BUDと同様に脂肪酸抱合体への代謝が確認されていること、FPと異なり本薬とBUDでは一時的に処置した細胞を洗浄した後も、その薬理活性が持続したことから、本薬はBUDと同様に脂肪酸抱合体代謝を介した機序(Tunek A et al., *Drug Metab Dispos* 25: 1311-7, 1997、Wieslander E et al., *Am J Respir Cell Mol Biol* 19: 477-84, 1998)によって細胞内に滞留し、薬理作用の持続性を示すと考える旨を説明した。

機構は、BUDと類似する本薬の薬理作用の持続性に関する非臨床薬理試験成績での申請者の説明は否定しないが、その臨床効果については臨床試験成績を踏まえて判断すべきと考える(「4. 臨床に関する資料(ii)有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照)。

(2) 本薬の局所及び全身性副作用に関する薬理的考察について

機構は、非臨床薬理試験における本薬の局所グルココルチコイド作用と全身性作用の関係について、どのように考察したのか申請者に説明を求めた。

申請者は、コットンペレット誘発肉芽腫モデルにおける、本薬及びB9207-021の肉芽腫形成抑制作用のED₅₀値に対する胸腺重量減少作用のED₅₀値は、それぞれ約150倍及び約7倍であり局所グルココルチコイド作用と全身性作用に乖離が認められたが、セファデックス肺浮腫モデルでは、本薬、B9207-021及びFPの肺浮腫抑制作用のED₅₀値に対する胸腺重量減少作用のED₅₀値は、それぞれ約0.6倍、約0.4倍及び約1.5倍であったこと、また、慢性気管支喘息モデル動物においても本薬B9207-021及びFPの気管内反復投与時の抑制用量を正常動物に気管内反復投与した場合、全身性反応が認められることから、本薬の局所グルココルチコイド作用と全身性作用に乖離が認められず、FPと比較してもその乖離が明確に示されなかったと説明した。

機構は、非臨床薬理試験結果からは、類薬と比較して本薬の局所作用と全身作用に乖離が認められるか否かについては明確になっておらず、局所及び全身への安全性については臨床試験成績等により判断されるべきと考える(「4. 臨床に関する資料(ii)有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照)。

(3) 本薬によるQTc延長発現の可能性について

機構は、安全性薬理試験の無麻酔イヌにおいてQTc延長が認められていることから、本薬とQTc延長との関連について、現時点で得られている全試験(非臨床及び臨床)の結果を提示し、ヒトでの安全性について、申請者に考察を求めた。

申請者は、安全性薬理試験の無麻酔イヌにおいてQTc延長が認められているものの、その変化が軽微であること、本薬のラット(経口投与)及びイヌ(静脈内、経口及び吸入投与)による反復投与毒性試験、国内外で行われた臨床試験では本薬と関連付けられた心電図異常所見を認めないことから、本薬がQTc延長作用によりヒトにおいて不整脈等の重篤な心血管系の副作用を

惹起する可能性は考え難いと説明した。

機構は、以上の回答を了承するが、製造販売後調査等でさらに検討する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおける経口、静脈内、皮下、気管内又は吸入投与での薬物動態の試験成績が提出された。吸収試験(4.2.2.2.1: ██████、4.2.2.2.2: ██████、4.2.2.2.4: ██████、4.2.2.2.5: ██████、4.2.2.2.7: ██████、4.2.2.2.8: ██████、4.2.2.2.9: ██████、4.2.2.2.11: ██████、4.2.2.2.12: ██████、4.2.2.2.13: ██████、4.2.2.2.14: ██████、4.2.2.2.16: ██████、4.2.3.2.14: ██████)において、マウス、ラット及びウサギの血清、血漿試料中薬物濃度は、血清又は血漿試料中のエステラーゼ活性の影響が無視できないため、試料をエステラーゼ処理して本薬を活性代謝物 B9207-021 に変換後、本薬と代謝物 B9207-021 の総和として、高速液体クロマトグラフィー/タンデムマススペクトロメトリー (LC/MS/MS) によりバリデートされた方法で測定された。これらの試験におけるマウス及びラット血清、血漿試料中の B9207-021 の定量下限は████ pg/mL、ウサギ血清試料中の B9207-021 の定量下限は████ pg/mL であった。また、イヌ血漿試料中の B9207-021 の定量下限は████ pg/mL であった。なお、4つの吸収試験(4.2.2.2.3: ██████、4.2.2.2.6: ██████、4.2.2.2.10: ██████、4.2.2.2.15: ██████)においては、マウス、ラット及びイヌ血清、並びにウサギ血漿中の本薬(未変化体)と代謝物 B9207-021 の薬物濃度は、試料採取時にエステラーゼ阻害剤(██████)を用い、LC/MS/MS により、バリデートされた方法で分別測定された。これら試験における本薬及び代謝物 B9207-021 の定量下限はそれぞれ████ pg/mL 及び████ pg/mL であった。¹⁴C 標識化合物(本薬及び代謝物)は放射能薄層クロマトグラフィー (TLC) で検出された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で記載している。

(1) 吸収 (4.2.2.2)

雌雄ラットに pMDI を用いて本薬(雌: 169.5 µg/kg、雄: 154.9 µg/kg)を単回吸入投与したとき、血清中 B9207-021 (本薬と B9207-021 の総和)は吸入終了直後に C_{max} (13.582 ng/mL)に達し、消失半減期 (t_{1/2})は 2.00 時間であった。なお、薬物動態に性差は認められなかった。

雄性マウスに ¹⁴C-シクレソニド (¹⁴C 標識体) 0.45、0.9 及び 1.35 mg/kg を単回経口投与したとき、血清中総放射能及び B9207-021 は経口投与後それぞれ 0.35、0.30 及び 0.60 時間並びに 0.50、0.25 及び 0.25 時間後に C_{max} (それぞれ 31.3、60.2 及び 69.0 ng eq./mL 並びに 0.378、0.557 及び 0.657 ng/mL) に達した。血清中総放射能は、t_{1/2} 3.46~4.00 時間で消失した。B9207-021 の t_{1/2} は、血清中濃度が低く算出できなかった。

雄性マウスに ¹⁴C 標識体 0.75 mg/kg を単回経口投与したときの血清中本薬濃度はすべての測定時点で測定系の定量下限未満であり、薬物動態パラメータは算出できなかった。静脈内投与 (0.70 mg/kg) での t_{1/2} は 0.97 時間であり、全身クリアランスは 8.568 L/h/kg、分布容積は 5.13 L/kg であった。血清中 B9207-021 は経口及び静脈内投与でそれぞれ投与後 0.5 及び 0.083 時間に C_{max} (0.3304

及び 108.8 ng/mL) に達した。その後、血清中 B9207-021 はそれぞれ $t_{1/2}$ 2.54 及び 6.94 時間で消失した。静脈内投与での血清中 B9207-021 の $AUC_{0,inf}$ に基づいて算出された経口投与での B9207-021 の生物学的利用率は 1.40% であった。

雄性マウスに ^{14}C 標識体 (本薬) 0.9 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血清中総放射能及び B9207-021 の $t_{1/2}$ は 4.00 及び 1.87 時間であり、この時の $AUC_{0,sh}$ (178 ng/mL · hr) に基づいて算出された ^{14}C 標識体の経口吸収率は 24~33% (中央値) であった。

雄性マウスに本薬 1.35 mg/kg を単回経口投与、又は本薬 0.27 及び 0.9 mg/kg を単回静脈内投与したときの血清中 B9207-021 濃度を測定した結果、経口投与での B9207-021 の生物学的利用率は 0.5% であった。なお、経口投与時の消失相の血清中 B9207-021 濃度は定量できなかったため、経口投与時の AUC は本薬を静脈内投与したときの $t_{1/2}$ を用いて算出されている。

雄性ラットに ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中総放射能は投与後 2.21 時間に C_{max} (41 ng eq./mL) に到達した。その後、血漿中総放射能は終末相の $t_{1/2}$ 7.6 時間で消失した。 ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中放射能の分布容積は 7.6 L/kg と大きく、終末相の $t_{1/2}$ は 6.8 時間であった。両投与での血漿中総放射能の $AUC_{0,inf}$ から算出した ^{14}C 標識体の経口吸収率は 28% であった。

雄性ラットに本薬 1.6 mg/kg を単回経口投与したとき、血清中 B9207-021 濃度は低く一部の薬物動態パラメータしか得られなかった。本薬 0.36 mg/kg を単回静脈内投与したときの消失半減期を経口投与に外挿して算出した結果、経口投与での B9207-021 の生物学的利用率は 0.3% (中央値) であった。雄性ラットに ^{14}C 標識体 0.5 mg/kg を単回経口投与したときの血清中本薬濃度はすべての測定時点で定量下限未満であり、薬物動態パラメータは算出できなかった。同用量を静脈内投与した際の $t_{1/2}$ は 1.02 時間であり、全身クリアランスは 7.416 L/h/kg、分布容積は 4.166 L/kg であった。血清中 B9207-021 の t_{max} は両投与経路ともに投与後 0.083 時間で、 C_{max} は経口及び静脈内投与でそれぞれ 0.2889 及び 73.22 ng/mL であった。その後、血清中 B9207-021 はそれぞれ $t_{1/2}$ 3.35 及び 5.05 時間で消失した。静脈内投与での血清中 B9207-021 の $AUC_{0,inf}$ に基づいて算出された経口投与での B9207-021 の生物学的利用率は 0.95% であった。

非妊娠雌性ウサギに ^{14}C 標識体 0.1 mg/kg を単回経口投与したときの本薬及び B9207-021 の血漿中濃度はすべての測定時点で定量下限未満であり、薬物動態パラメータは算出できなかった。また ^{14}C 標識体 0.022 mg/kg を静脈内投与したときの血漿中 B9207-021 は投与後 0.083 時間に C_{max} (8.249 ng/mL) に達し、 $t_{1/2}$ 2.35 時間で消失した。

雄性イヌに ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの血清中総放射能は投与後 1.13 時間に C_{max} (151.6 ng eq./mL) に到達し、その後、放射能は $t_{1/2}$ 14.4 時間で消失した。また、 ^{14}C 標識体 0.1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、放射能の分布容積は 17.175 L/kg と大きく、血清中総放射能は $t_{1/2}$ 16.9 時間で消失した。静脈内投与時の $AUC_{0,24h}$ を基準にしたとき、 ^{14}C 標識体の経口吸収率は 66% であった。

雄性イヌに本薬を単回経口投与 (0.01、0.1 及び 1 mg/kg) 又は単回静脈内投与 (0.001、0.01 及び 0.1 mg/kg) したとき、本薬 1 mg/kg を経口投与したときの血漿中コルチゾールレベル低下作用

と 0.1 mg/kg を静脈内投与したときの低下作用がほぼ同等であったことから、イヌにおける経口投与での B9207-021 の生物学的利用率は 10%と推定された。

雄性イヌに ^{14}C 標識体 0.5 mg/kg を単回経口投与又は 0.1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、経口投与時の血清中本薬濃度は 0.42 時間後に C_{\max} (3.973 ng/mL) に到達し、血清中 B9207-021 の t_{\max} 及び C_{\max} は、それぞれ投与後 0.79 時間 (経口)、0.38 時間 (静脈内) 及び 3.764 ng/mL (経口)、17.58 ng/mL (静脈内) で、両投与経路ともに $t_{1/2}$ 3.3 時間で消失した。このとき、 $\text{AUC}_{0,\text{inf}}$ から算出した経口投与での B9207-021 の生物学的利用率は 5.856%であった。

雄性イヌに本薬又はブデソニド (BUD) 5 mg/kg を単回経口投与又は 0.5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、両投与経路で B9207-021 と BUD の血漿中薬物動態は、静脈内投与時の全身クリアランス及び分布容積を除いて類似していた。経口投与での B9207-021 及び BUD の生物学的利用率はそれぞれ 8 及び 9%と両者に差はなかった。一方、全身クリアランスに関しては、BUD の 1.7 L/h/kg に対して B9207-021 は 3.3 L/h/kg であった。また、BUD 及び B9207-021 の分布容積はそれぞれ 8.3 及び 31.2 L/kg であった。同時に血中リンパ球数に対する両化合物の作用を検討した結果、血漿中化合物濃度とリンパ球数の間に直接的な関係があることが示され、血中リンパ球数を半減させる BUD の血漿中濃度は両投与経路ともに 3.5~4.8 ng/mL、B9207-021 の血漿中濃度は両投与経路ともに 5.0~6.8 ng/mL であり、同等の薬力学的プロファイルを有することが示唆された。

雄性イヌに本薬 5.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 又は B9207-021 4.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (ともに 10 nmol/kg) を単回静脈内投与したとき、B9207-021 を投与したときの全身クリアランス及び分布容積は 2.32 L/h/kg 及び 6.02 L/kg であった。血漿中 B9207-021 濃度 (測定時間については本薬投与時: 投与終了後 0.25 時間、B9207-021 投与時: 投与終了時) は B9207-021 を静脈内投与した場合の方が 2.4 倍大きかったが、消失相は両投与において類似していた。両投与の $\text{AUC}_{0,\text{inf}}$ から、静脈内投与された本薬の 64%が生体内で B9207-021 へ変換されると申請者は考察している。なお、このときの血漿コルチゾールレベルの低下作用は、本薬投与よりも B9207-021 投与の方が顕著であった。

非妊娠雌性ウサギに本薬 0.05 mg/kg を単回静脈内投与、又は 0.025 及び 0.1 mg/kg を単回皮下投与したとき、皮下投与時の B9207-021 の生物学的利用率は 77~84%であった。

雌雄ラットに本薬 (雌: 17.26 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、雄: 15.41 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (低用量群)、雌: 50.79 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、雄: 45.07 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (中用量群)、雌: 172.41 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、雄: 152.74 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (高用量群)) を 1 日 1 回 4 週間反復吸入投与したとき、血清中 B9207-021 (本薬と B9207-021 の総和) の t_{\max} は最初の測定時点である吸入終了直後であり、 C_{\max} は投与初日及び 4 週間目ともに用量に応じて増加した。このとき、投与初日に対する 4 週目の血清中 B9207-021 の C_{\max} 比は 1.61 (低用量)、0.65 (中用量) 及び 1.36 (高用量) で反復投与による影響は認められなかった。吸入開始から 5 時間後までのデータから算出した中用量群での投与初日及び 4 週目の $\text{AUC}_{0,5\text{h}}$ はそれぞれ 5.23 及び 4.57 ng·h/mL で、投与初日に対する 4 週目の比は 0.87 であった。一方、高用量群での投与初日の $\text{AUC}_{0,\text{inf}}$ に対する 4 週目の $\text{AUC}_{0,24\text{h}}$ の比は 2.75 で、投与初日に比較して 4 週間後では曝露量が増加した。

雌雄イヌに本薬 (9.8、23.9、44.7、58.1、83.0 及び 128.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を 1 日 1 回 0.5 時間、4 週間反復吸入投与したとき、血清中 B9207-021 の C_{\max} 及び AUC は投与量に応じて増加し、投与初日と

投与 24 日目で大きな変動は認められなかった。また、B9207-021 の $t_{1/2}$ は投与量が増加するにしたがって延長する傾向にあった。このとき C_{max} については本薬の方が高い値を示したが、AUC については B9207-021 の方が大きかった。

雄性ラットに本薬 0.025、0.1 及び 0.4 mg/kg を 2 週間反復皮下投与したとき、投与 13 日目の血清中 B9207-021 (本薬と B9207-021 の総和) はそれぞれ投与後 0.58、0.75 及び 0.92 時間に C_{max} (3.810、10.513 及び 34.193 ng/mL) に到達し、その後血清中 B9207-021 は $t_{1/2}$ 1.59~1.64 時間で消失した。また、 $AUC_{0,24h}$ はそれぞれ 6.01、22.52 及び 90.23 ng·h/mL で投与量に応じて増加した。

(2) 分布 (4.2.2.2~3、5.3.2.1)

1) 組織分布

雄性ラットに ^{14}C 標識体を経口投与 (0.98~1.03 mg/kg) したとき、小腸及び腎臓を除いたほとんどの組織で投与後 1~4 時間に放射能濃度のピークが認められた。消化管以外では肝臓、腎臓及び甲状腺に高い放射能濃度が認められ、投与 1 時間後での肝臓、腎臓及び甲状腺の放射能濃度は血漿中放射能濃度のそれぞれ 14.8 倍、4.5 倍及び 2.4 倍であった。その後、大腸以外の各組織中放射能濃度は時間経過とともに低下し、投与 24 時間後では消化管以外には肝臓と血液にのみ検出可能な放射能が認められた。肺における放射能濃度の消失 $t_{1/2}$ は血漿 (7 時間) に比較して 39 時間と長く、本薬の肺への選択性が示唆された。

静脈内投与 (1 mg/kg) では、各臓器の放射能濃度の C_{max} は肺で最も高く (血漿の 7.45 倍)、放射能の肺への高い親和性が示唆された。次いで心臓及び甲状腺が高く、それぞれ血漿の 5.28 倍及び 2.73 倍であった。その後、放射能は Harder 腺、消化管及び脂肪以外の組織において投与後 10 分までにピークとなった。このとき、最も高い放射能濃度が肝臓、副腎及び腎臓に認められたことから、他の組織 (肺、心臓及び甲状腺) からこれらの組織への放射能の再分布が示唆された。その後、投与 24 時間後までに、大腸、脂肪及び Harder 腺以外のすべての組織で放射能濃度は低くなり、96 時間では大腸、脂肪及び Harder 腺の濃度も低値となった。全測定時点を通して骨髄及び骨には中程度の放射能濃度が認められ、脳、脊髄及び精巣の放射能濃度は低かった。なお、胃では投与 20 分後でピークとなったことから、放射能の血中から胃への分泌が推察された。また、小腸及び大腸における最高放射能濃度はそれぞれ投与 4 時間及び 8 時間後でかつ高濃度であることから、本薬の主排泄経路は胆汁を介したものであると考えられた。腎臓においても高い放射能濃度が認められたが、回収した尿中放射能が低かったことから、放射能の尿細管での再吸収が示唆された。また、消化管を除く各組織の放射能濃度は経口投与時に比較して高く、両投与経路の血漿中放射能濃度の AUC から ^{14}C 標識体のラットにおける経口吸収率は 24% と算出された。

気管内投与 (1 mg/kg) では、投与部位である気管及び肺に高い放射能が認められた。肺では投与 5 分後に最高値を示し、投与 4 時間後まで血液中放射能濃度に比較して約 2 倍以上の放射能濃度を維持した。投与 24 時間後では、投与放射エネルギーの 0.067% 未満が肺及び気管に、0.3% が大腸に、0.002% が甲状腺にそれぞれ残存した。なお、投与 30 分後をピークとする高い放射能濃度が投与後直後から胃に認められたが、これは投与放射エネルギーの大部分が気道のクリアランスを通じて嚥下さ

れたものと推察された。また、甲状腺にも投与直後から高い放射能濃度が認められたが、これは組織摘出時の気管からのコンタミネーションによるものと考えられた。

ラットに¹⁴C標識体1 mg/kgを単回経口又は単回静脈内投与したときの全身オートラジオグラフィから、放射能が全身に広く分布することが示され、その分布-時間プロファイルは上述の組織分布試験の成績と一致するものであった。

2) 蛋白結合及び血球への分布

雄性ラット及び雄性イヌの血液を用いた¹⁴C標識体の*in vitro*血清蛋白結合率は98.6~99.6%と高かった。同様に³H-B9207-021及びB9207-021についても、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおける*in vitro*血漿蛋白結合率は96.86~99.2%といずれの動物種においても高かった。

雄性マウス、雄性ラット、雌性ウサギ及び雄性イヌに¹⁴C標識体を単回経口投与又は単回静脈内投与したとき、投与0.083~6時間後における放射能の赤血球：血清（又は血漿）比は0.2273~3.655で、放射能の血球への移行が示唆された。

雄性ラットに¹⁴C標識体を単回静脈内投与したときの組織分布試験においても、放射能の血漿／全血濃度比が投与2分後の1.54から投与96時間後の0.02まで時間経過とともに低下したことから、放射能の血球への移行が示唆された。なお、同様の成績が単回経口投与及び単回気管内投与時にも認められた。

3) 胎盤通過試験

妊娠14及び18日目のラットに¹⁴C標識体0.9 mg/kgを単回経口投与又は0.16 mg/kgを単回静脈内投与したとき、妊娠14日目の経口投与では、すべての測定時点において母体血漿の0.3~2倍の放射能濃度が胎盤に認められたが胎児には検出されず、羊水中にはわずかな放射能が認められた。このとき、母体のほとんどの組織において放射能濃度のピークは投与後1時間で、肝臓、腎臓及び副腎で高値を示した。妊娠18日目の放射能の分布特性も同様であったが、母体各組織及び羊水の放射能濃度は妊娠14日目に比較して高値を示し、胎児においても放射能が認められた。妊娠14日目の静脈内投与では、胎盤、羊水及び胎児の最高放射能濃度は投与1時間又は8時間後に認められ、それぞれ母体血漿の約1.7、1.0及び0.3倍であった。その後、放射能濃度は時間経過とともに低下し、投与24時間後の胎児には放射能は認められなかった。このとき、放射能の大半は母体の肝臓、腎臓及び副腎で認められた。母体の肺においては投与4時間後に最も高い放射能濃度が認められ、最も低い組織は母体の脳であった。投与24時間後の母体各組織の放射能濃度は最初の濃度の約10%まで低下した。妊娠18日目の放射能の分布特性も妊娠14日目と同様であったが、放射能の最高濃度は妊娠18日の方が低値を示した。以上の放射能分布特性は、両投与経路による全身オートラジオグラフィでも確認された。

交配後18日及び29日目の2回にわたって本薬0.1 mg/kgを妊娠ウサギに皮下投与したとき、交配後29日の投与3時間後（母体血清中濃度の T_{max} ）の胎児血清中B9207-021（本薬とB9207-021の総和）濃度は母体血清中濃度の約1/6であった。

(3) 代謝 (4.2.2.4)

1) *in vitro* 代謝

① 肺における代謝

能動感作ラット喘息モデル (「3. 非臨床に関する資料 (i) 薬理試験成績の概要」の項参照) の気管支肺胞洗浄液 (BALF) 上清を用い、³H-シクレソニド (³H 標識体) の *in vitro* 代謝を検討した結果、本薬はすべての群 (無処置群、抗原感作群及び抗原感作/チャレンジ群) で B9207-021 に代謝され、抗原感作/チャレンジ群の代謝活性が最も高かった。

雄ラット及び雌雄イヌの肺ホモジネートを用い、本薬及び ³H 標識体の *in vitro* 代謝試験を実施した結果、本薬は主として B9207-021 に代謝され、性差は認められなかった。

雄ラットの肺スライスにおいて本薬は、主として B9207-021 に代謝され、次いで、M4 family (B9207-021 の C-21 位の脂肪酸抱合体群) の経時的増加がみられた (18 時間後 23.6%)。標準品とのスペクトル比較から、M4 family は B9207-021 のオレイン酸及びパルミンチン酸抱合体であった。さらに、マススペクトル分析の結果、B9207-021 のリノレン酸抱合体も検出された。B9207-021 のパルミチン酸抱合体 (BYK199393) をラット肺組織スライスとともにインキュベートした結果、B9207-021 の生成が確認されたことから、肺組織における B9207-021 の脂肪酸抱合反応は可逆的であることが示唆された。同様の脂肪酸抱合代謝物は、ヒト肺スライス及びヒト肺胞 II 型上皮細胞 (A549) でも確認された。

② 肝における代謝

ラット及びイヌの肝ホモジネート (両動物種ともに雄性) 及び腎ホモジネート (両動物種ともに雄性) を用いた本薬の *in vitro* 代謝試験の結果、両組織ホモジネートでの主代謝物として B9207-021 が生成された。本薬は、検討した組織ホモジネート (肺、肝、腎) 及び体液 (BALF、血清、血漿) の中では、肝ホモジネートでより速やかに代謝された。ラット肝ホモジネートにおいては性差が認められ、雄性ラット、雌性ラット及び雌雄イヌ肝ホモジネートの本薬の消失 $t_{1/2}$ はそれぞれ 51、6 及び 17 分であった。

雌性ラット及び雌性イヌの肝ミクロソームを用い、¹⁴C 標識体 (10 $\mu\text{mol/L}$) の *in vitro* 代謝試験を実施した結果、本薬は両動物種で主代謝物である B9207-021 に代謝され、その他に B9207-021 の C-6 位水酸化体である M2、C-23 位又は C-24 位水酸化体である M3 family に代謝された。これらに加えて、ラットでは M7 (構造未同定) が検出された。さらに、ラット肝臓ミクロソーム及びサイトゾールを用いて実施した *in vitro* 代謝試験においても、本薬 (10 $\mu\text{mol/L}$) は肝ミクロソームで B9207-021、M2 及び M3 family に代謝され、B9207-021 (50 $\mu\text{mol/L}$) は肝サイトゾールで B9207-021 の $\Delta 4$ 位二重結合還元体である M5 に代謝された。M3 family の酸素付加の位置は、C-23 位 (M3d)、C-24 位 (M3a)、C-25 位 (M3b) 及び C-26 位 (M3c) であり、M3a 及び M3d がこの代謝物群における主代謝物であった。

雄性イヌの肝組織スライス、ミクロソーム及びサイトゾールを用いた *in vitro* 代謝試験においても、本薬 (10 $\mu\text{mol/L}$ 、25 $\mu\text{mol/L}$) は B9207-021 に代謝された。このとき、肝ミクロソームでは M2 及び M3 family が、肝サイトゾールでは M5 が確認された。一方、肝スライスでは M2 及び M3

family の他に第 II 相の代謝反応が認められ、主代謝物は B9207-021 の C-21 位のグルクロン酸抱合体であり、マイナーな代謝物は M5 の C-21 位のグルクロン酸抱合体であると推定された。

雄性マウス、雄性ラット、雄性ウサギ及び雄性イヌの肝細胞を用いて ^{14}C 標識体 (10 $\mu\text{mol/L}$) の *in vitro* 代謝を検討した結果、1 時間以内に本薬の 87~100% が代謝され、4 時間後には、いずれの動物種においても少なくとも 5 種の代謝物 (B9207-021 : 主代謝物、M2、M3 family、M6 family、M16) が認められた。この他にマウスでは M8 及び M11、ラットでは M8、M13、M14 及び M15、ウサギでは M8 及び M15、イヌでは M9、M10、M11 及び M12 が認められた。これらの代謝物の構造を LC/MS にて検討した結果、M2 及び M3 family はそれぞれ B9207-021 のステロイド骨格が一箇所水酸化された代謝物及びシクロヘキサン環が一箇所水酸化された代謝物群であった。M6 family は B9207-021 のステロイド骨格とシクロヘキサン環が 1 箇所ずつ水酸化又はシクロヘキサン環が 2 箇所水酸化されたもの、M16 は B9207-021 のシクロヘキサン環ケト誘導体であった。M13 及び M14 はそれぞれ M3 family の A 環の二重結合還元体及び B9207-021 の A 環の二重結合還元体であった。M9、M10、M11、M12 はそれぞれ M3 family、M2、B9207-021 及び M14 のグルクロン酸抱合体であった。また、M15 はシクロヘキサン環が芳香族化されかつグリシン抱合を受けた馬尿酸であった。M8 の構造については同定できなかった。

③ 代謝酵素

ラットの肺及び肝における本薬から B9207-021 への代謝活性は、ミクロソームよりもサイトゾールで高かった。各種特異的エステラーゼ阻害剤を用いた検討から、本薬から B9207-021 への代謝には、ラットでは主としてカルボキシエステラーゼが関与し、コリンエステラーゼも一部関与することが示唆された。また、アリルエステラーゼの関与は低いことが示唆された。

2) *in vivo* 代謝

^{14}C 標識体 0.75 mg/kg を雄性マウスに経口又は静脈内投与したとき、経口投与時の血清中及び両投与経路での 24 時間までの尿中代謝物は、M15 (尿中では投与量の 0.81~1.08%) のみであった。静脈内投与したときの血清中にも M15 は検出されたが主代謝物は B9207-021 であった。両投与経路での 48 時間後までの糞中には B9207-021 (投与量の 0.19~0.34%) が確認された。

^{14}C 標識体 0.5 mg/kg を雄性ラットに経口又は静脈内投与したとき、両投与経路での尿中主代謝物は M15 (投与量の 1.30~1.96%) であり、この他に M3 family が検出された。経口投与後の血清中主代謝物として M15 及び M3 family が認められた他、マイナーな代謝物として B9207-021 及び M16 が検出されたが、いずれの代謝物も投与 4 時間後には検出限界以下となった。静脈内投与 1 時間後までの血清中には未変化体の他に、主代謝物として B9207-021 及び M3 family が認められ、その他に M15 及び M16 も検出された。両投与経路での糞中には微量の未変化体及び B9207-021 が認められた。

雌雄ラットに pMDI 製剤を用いて本薬 (151.0~174.6 $\mu\text{g/kg}$) を 1 日 1 回 1 時間 4 週間反復吸入投与したとき、最終吸入投与開始 2、5 及び 26~28 時間後の肺に B9207-021 及び M4 family が主代謝物として確認されたことから、ラット肺では脂肪酸抱合反応が B9207-021 の主代謝経路であ

ることが示唆された。

^{14}C 標識体を雌性ウサギに経口投与 (0.1 mg/kg) 又は静脈内投与 (0.022 mg/kg) したとき、ともに投与 48 時間後までの尿中代謝物は M15 (投与量の 1.62~2.46%) のみであった。血漿中には M3 family 及び M15 が認められ、これらに加えて静脈内投与では B9207-021 が主代謝物として検出された。投与 168 時間後までの糞中放射能の回収率は投与量の 81.60~92.48%で、両投与経路ともに M3 family (主代謝物) 及び B9207-021 が認められ、経口投与では未変化体も検出された。

^{14}C 標識体を雄性イヌに経口投与 (0.5 mg/kg) 又は静脈内投与 (0.1 mg/kg) したとき、両投与経路ともに投与 24 時間後までの尿中代謝物は M15 (投与量の 2.03~5.56%) のみであった。血清中には未変化体の他に B9207-021、M2、M3 family 及び M15 が認められ、経口投与での主代謝物は M2 及び M3 family、静脈内投与でのそれは B9207-021 であった。投与 48 時間までの糞中放射能の回収率は投与量の 71.26~84.80%で、代謝物は両投与経路ともに B9207-021、M2 及び M3 family が認められ、経口投与では未変化体も検出された。

(4) 排泄 (4.2.2.2, 4.2.2.5)

1) 尿及び糞中への排泄

雄性マウスに ^{14}C 標識体 0.75 mg/kg を経口投与したとき、投与 168 時間後までに投与放射エネルギーの 70.5%が糞中に排泄され、9.71%が尿中に排泄された。静脈内投与 (0.70 mg/kg) の場合にも、投与 168 時間後までに投与放射エネルギーの 76.3%が糞中に、9.23%が尿中に排泄された。放射能の総回収率は、経口投与及び静脈内投与でそれぞれ 94.3 及び 92.4%であった。

雄性ラットに ^{14}C 標識体 1 mg/kg を経口投与したとき、投与 72 時間後までに投与放射エネルギーの 82.1%が糞中に排泄され、9.4%が尿中に排泄された。同用量を静脈内投与した場合にも、投与 72 時間後までに投与放射エネルギーの 80.9%が糞中に、7.8%が尿中に排泄された。両投与経路での放射能の総回収率はほぼ同等であり、静脈内投与では投与量の 88.7%、経口投与では投与量の 91.5%に相当した。回収率を上げるための追加実験として、雄性ラットに ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 48 時間後までに投与放射エネルギーの大部分が排泄され、投与 168 時間後での尿、糞及び呼気中累積排泄率は投与放射エネルギーのそれぞれ 7.97、88.72 及び 0.04%であった。このとき、放射能の屍体及びケージ洗浄液での回収率は、投与放射エネルギーのそれぞれ 0.68 及び 0.01%で、投与放射エネルギーの全回収率はほぼ完全であった。

雄性ラットに ^{14}C 標識体 0.5 mg/kg を経口投与又は静脈内投与したとき、投与 168 時間後までに投与放射エネルギーの 61.0~84.7%が糞中に、7.41~8.44%が尿中に排泄された。このときの放射能の総回収率は経口投与及び静脈内投与でそれぞれ 93.5 及び 94.2%であった。

雌性ウサギに ^{14}C 標識体 0.1 mg/kg を経口投与したとき、投与 168 時間後までに投与放射エネルギーの 86.9%が糞中に排泄され、6.91%が尿中に排泄された。静脈内投与 (0.022 mg/kg) の場合にも、投与 168 時間後までに投与放射エネルギーの 82.9%が糞中に、8.84%が尿中に排泄された。放射能の総回収率は経口投与及び静脈内投与でそれぞれ 94.5 及び 93.0%であった。

雄性イヌに ^{14}C 標識体 1 mg/kg を経口投与した場合にも投与 144 時間後までに投与放射エネルギーの

80.5%が糞中に排泄され、8.5%が尿中に排泄された。静脈内投与（0.1 mg/kg）の場合にも同様の排泄が認められ、両投与経路における放射能の総回収量はほぼ同等であった。回収率を完全にするため実施した試験では、雄性イヌに¹⁴C 標識体 0.1 mg/kg を静脈内投与したとき、投与 72 時間後までに投与放射能の大部分が排泄され、投与 168 時間後での尿、糞及び呼気中累積排泄率は投与放射エネルギーのそれぞれ 10.63、85.61 及び 0.54%であった。この試験における、放射能のケージ洗浄液への回収率は投与放射エネルギーの 0.12%で、投与放射エネルギーの総回収率はほぼ完全であった。

雄性イヌに¹⁴C 標識体 0.5 mg/kg を経口投与又は 0.1 mg/kg を静脈内投与したとき、投与 168 時間後までに投与放射エネルギーの 78.8~83.3%が糞中に、8.97~10.0%が尿中に排泄された。このときの放射能の総回収率は、経口投与及び静脈内投与でそれぞれ 94.3 及び 90.5%であった。

2) 胆汁中への排泄

雄性ラットに¹⁴C 標識体 1 mg/kg を静脈内投与したとき、投与 48 時間後までに投与放射エネルギーの 83.08%が胆汁中に排泄され、胆汁排泄が本薬の主排泄経路であることが示唆された。このとき、尿及び糞中への累積排泄率はそれぞれ 8.33 及び 3.76%で、消化管内容物及び屍体の放射能回収率は、それぞれ投与放射エネルギーの 0.40 及び 3.00%であった。

3) 乳汁中への排泄

分娩 4 日後の雌性ラットに¹⁴C 標識体 0.9 mg/kg を単回経口投与又は 0.16 mg/kg を単回静脈内投与し、投与 1、4、8 及び 24 時間後に授乳新生児から採取した乳汁中の放射能を測定した。両投与経路のすべての測定時点において放射能が乳汁中へ排泄されたが、その量はごく微量で投与量の最高 0.006%（経口投与）及び 0.044%（静脈内投与）であった。

< 審査の概略 >

(1) 本薬の分布特性について

機構は、分布試験（4.2.2.3.1）で静脈内投与後早い時間（2~10 分）に心臓で、また 4 時間までに小腸や大腸で放射能濃度が高くなっていることから、それらの組織における安全性について、非臨床試験成績及び臨床試験成績等から説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、①非臨床薬理試験（安全性薬理試験）において、本薬の心機能に対する影響をイヌを用いて検討したところ、イヌにおいて本薬投与時に血圧及び心拍数の低下、QT 間隔の延長及び QTc 間隔の延長又は短縮という変化はあったものの、いずれの変化も投与前の 10%以内であり、本薬の投与を行わなかったイヌにおける変動範囲を超えるものではなかったこと、②非臨床毒性試験において、ラットでは 6 カ月まで、イヌでは 12 カ月までの本薬の反復投与試験で検討したところ、心臓、小腸及び大腸に本薬投与との関連が疑われる毒性変化は認められなかったこと、③国内外の臨床試験において、心臓、小腸及び大腸に関連すると思われる有害事象のうち、本剤投与に関連があると考えられる有害事象は 5 件（動悸 1 件、胸痛 2 件、胸部不快感 2 件）あったがいずれも軽症で、本剤投与は継続され転帰は消失であったこと、④海外の市販後の安全性データ

においても、これらの臓器に関連した本薬の安全性に問題となるものは報告されていないこと、以上よりヒトに本剤を吸入投与した際のこれらの組織における安全性に問題はないと考えている旨を説明した。

機構は、分布試験において本薬投与後に放射能濃度が高くなった組織での安全性については現時点で特段の問題はないものとするが、本剤は長期に使用することも予想されるため、これらの組織に関する安全性に関しては製造販売後調査等において確認する必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 単回投与毒性 (4.2.3.1.1~4.2.3.1.4)

単回投与毒性試験は、マウス及びラットを用いて経口及び腹腔内投与にて実施された。

マウス経口投与 (2000 mg/kg 投与) では、死亡例はなく、一般状態等に毒性学的変化は認められなかった。概略の致死量は 2000 mg/kg 以上と判断された。マウス腹腔内投与 (50、100 及び 200 mg/kg 投与) では、200 mg/kg 群の雌雄各 1 例が死亡した。200 mg/kg 投与群で胸腺等の萎縮が認められた。概略の致死量は 200 mg/kg であった。

ラット経口投与 (2000 mg/kg 投与) では、死亡例はなかったが、脾臓濾胞萎縮等が認められた。概略の致死量は 2000 mg/kg 以上であった。ラット腹腔内投与 (50、100 及び 200 mg/kg 投与) では、200 mg/kg 群の雌雄各 1 例が死亡した。200 mg/kg 投与群で胸腺の萎縮等が認められた。概略の致死量は 200 mg/kg であった。

(2) 反復投与毒性 (4.2.3.2.1、4.2.3.2.5、4.2.3.2.7、4.2.3.2.9、4.2.3.2.10、4.2.3.2.12、4.2.3.2.13、4.2.3.2.15、4.2.3.2.17、4.2.3.2.19、4.2.3.2.22、4.2.3.2.24)

反復投与毒性試験は、ラット及びイヌを用いて吸入及び経口投与により実施された。なお、吸入投与時の投与量は、曝露濃度から 50%沈着、100%吸収として平均算出吸入量が求められた (Raabe OG et al., *Ann Occup Hyg* 32: 53-63, 1988, Schlesinger RB, *J Toxicol Environ Health* 15: 197-214, 1985)。

ラット 4 週間 DPI (ドライパウダー式吸入剤) 吸入投与 (15.3、50.5 及び 156.5 µg/kg/日投与) では、156.5 µg/kg/日投与群に軽度の体重増加抑制等、50.5 及び 156.5 µg/kg/日投与群では、胸腺の萎縮及び血漿中コルチコステロン濃度の低下等が認められたが、いずれも 4 週間の休薬により回復した。50.5 µg/kg/日投与群で認められた変化は、いずれも既知のグルココルチコイド作用であり、毒性学的に重要な変化ではないと判断され、無毒性量は 50.5 µg/kg/日と考えられた。

ラット 4 週間 MDI (定量噴射式エアゾール剤) 吸入投与 (17.0/18.9、50.3/55.2 及び 155.7/171.4 µg/kg/日 (雄/雌) 投与) では、血漿中コルチコステロン濃度の低下が認められなかったのを除き、DPI 吸入投与の結果と同様であった。無毒性量は 50.3/55.2 µg/kg/日と考えられた。

ラット 6 カ月間 DPI 吸入投与 (16.2/16.5、44.5/49.6 及び 156.5/176.0 µg/kg/日 (雄/雌) 投与) では、44.5/49.6 及び 156.5/176.0 µg/kg/日投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量の減少、

全投与群の雌及び 156.5 µg/kg/日投与群の雄で白血球数の減少、49.6 µg/kg/日以上投与群の雌及び 156.5 µg/kg/日投与群の雄でリンパ球数の減少、156.5/176.0 µg/kg/日投与群でヘモグロビン量(雄)、分葉核好中球百分比の増加及びリンパ球百分比の減少(雌)、156.5 µg/kg/日投与群の雄で血中グルコースの増加等、176.0 µg/kg/日投与群の雌で ALT の増加、全投与群で尿中ナトリウム排泄量の減少、44.5/49.6 及び 156.5/176.0 µg/kg/日投与群の雄で尿中カリウム排泄量の減少、全投与群で尿中無機リン排泄量の減少、44.5 µg/kg/日以上投与群の雄で尿中ケトン体の出現、44.5 µg/kg 以上投与群の雄及び 176.0 µg/kg 投与群の雌では尿中白血球の出現、全投与群で胸腺及びその他のリンパ組織におけるリンパ球減少と関連する胸腺重量の減少等が認められたが、全て 4 週の回復期間中に回復又は回復傾向が認められた。16.2/16.5 µg/kg 投与群で認められた変化は、いずれも既知のグルココルチコイド作用であり、毒性学的に重要な変化ではないと判断され、無毒性量は 16.2/16.5 µg/kg/日であると考えられた。

ラット 4 週間経口投与 (100、450 及び 2000 µg/kg/日投与) では、450 µg/kg/日投与群の雌及び 2000 µg/kg/日投与群に体重増加抑制等、2000 µg/kg/日投与群で赤血球数、AST 等の増加、尿中カリウム濃度の減少、胸腺の退縮の頻度の増加等、450 µg/kg/日投与群及び 2000 µg/kg/日投与群で副腎及び胸腺重量の減少、2000 µg/kg/日投与群で副腎皮質の萎縮等が認められた。2000 µg/kg/日投与群でみられた皮膚の萎縮等を除き、全て 4 週の回復期間中に回復した。450 µg/kg/日投与群で認められた変化は、いずれも既知のグルココルチコイド作用であり、毒性学的に重要な変化ではないと判断され、無毒性量は 450 µg/kg/日であると考えられた。

ラット 6 カ月間経口投与 (80、360 及び 1600 µg/kg/日投与) では、360 µg/kg/日以上投与群で体重増加抑制、1600 µg/kg/日投与群で赤血球数等及び胸腺退縮の増加等、360 及び 1600 µg/kg/日投与群で尿中カリウム濃度の減少、360 µg/kg/日投与群の雌及び 1600 µg/kg/日投与群で胸腺等の重量の減少、360 及び 1600 µg/kg/日投与群の雌で乳腺腺房の発達、1600 µg/kg/日投与群で副腎皮質球状体の萎縮等が認められた。乳腺腺房の発達を除き、4 週間の休薬により回復性が認められた。360 µg/kg/日投与群で認められた変化は、いずれも既知のグルココルチコイド作用であり、毒性学的に重要な変化ではないと判断され、無毒性量は、360 µg/kg/日であると考えられた。

イヌ 4 週間 DPI 吸入投与 (15、50 及び 100 µg/kg/日投与) では、50 µg/kg 以上投与群に体重減少及び胸腺のリンパ組織の萎縮、100 µg/kg/日投与群で血清コルチゾール濃度の減少が認められた。上記の所見は 4 週の回復期間中に回復傾向が認められた。50 µg/kg/日投与群で認められた変化は、回復性のある既知のグルココルチコイド作用であり、毒性学的に重要な変化ではないと判断され、無毒性量は 50 µg/kg/日であると考えられた。

イヌ 4 週間 MDI 吸入投与 (19、61、118 µg/kg/日投与) では、118 µg/kg/日投与群で胸腺リンパ組織の萎縮等が認められた。19 µg/kg/日以上投与群に副腎皮質の萎縮が認められたが、それに伴う副腎重量の減少は認められなかった。これらの所見は 118 µg/kg/日投与群中の 4 及び 8 週間回復群において回復傾向が認められた。61 µg/kg 投与群で認められた変化は、回復性のある既知のグルココルチコイド作用であり、毒性学的に重要な変化ではないと判断され、無毒性量は 61 µg/kg/日と考慮された。

イヌ 4 週間 MDI 吸入投与（低用量）（1.35、3.9、15.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与）は、副腎に対するコルチコステロイド作用に対する閾値を求めるため実施された。15.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群で副腎皮質の萎縮等が認められた。副腎に対する無作用量は 3.9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ であると考えられた。

イヌ 3 カ月間 DPI/MDI 吸入投与（15、53 及び 111（MDI）又は 113（DPI） $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与）では、MDI 製剤の 3 カ月間吸入投与及び高用量における MDI と DPI の毒性像を比較した。MDI 及び DPI の両高用量群に血清コルチゾール濃度の減少が認められた。対照群を含め全群に胸腺の萎縮が認められ、投与群で程度・頻度が高かった。全投与群に脾臓の濾胞萎縮、雌の 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群を除く全投与群で副腎皮質の萎縮が認められ、副腎重量は両高用量群で低値であった。両高用量群ではリンパ節の二次濾胞の萎縮が観察された。上記の変化は 4 週間の休薬により完全に回復又は回復傾向が認められた。53 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群で認められた変化は、回復性のある既知のグルココルチコイド作用であり、毒性学的に重要な変化ではないと判断され、無毒性量は 53 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と考えられた。MDI 及び DPI の両高用量群で毒性学的な差は認められなかった。

イヌ 12 カ月間 DPI 吸入投与（18、47 及び 92 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与）では、全投与群の雄並びに 47 及び 92 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群の雌で副腎皮質の萎縮等が認められた。全投与群の数例の雄で精巣に精子形成不全が認められたが、後にピアレビューを実施した結果、本薬に起因する変化でないことが確認された。92 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群の雌で卵巣の萎縮が認められた。これらの所見は 4 週間の休薬により明らかな回復性が認められた。また、鼻甲介に軽度の骨線維症が認められ、92 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群では 4 週間の回復期間後でも同様に認められたため、病理組織学的検討を実施した結果、当該所見は対照群にも認められ、12 カ月間吸入投与で 92 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群に同所見の頻度の増加が認められたものの、その程度は他試験の対照動物でも認められるものであることが確認された。以上の結果、47 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群で認められた変化は回復性のある既知のグルココルチコイド作用であり、毒性学的に重要な変化ではないと判断され、当該試験における無毒性量は 47 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ であると考えられた。

イヌ 4 週間経口投与（10、40 及び 400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与）では、400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群で体重及び副腎重量の減少等、40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群の雌及び 400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群で血清ビリルビンの増加、40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上投与群で血漿コルチゾールの低値が認められた。これらの所見は 4 週間の休薬により回復又は回復傾向が認められた。40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群で認められた変化は回復性のある既知のグルココルチコイド作用であり、毒性学的に重要な変化ではないと判断され、無毒性量は 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ であると考えられた。

イヌ 12 カ月間経口投与（5、30 及び 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与）では、200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群で血清コルチゾールの減少及び副腎皮質の萎縮、30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群の雌で副腎皮質の萎縮、全投与群の雄で胸腺の萎縮が認められた。全投与群の数例の雄で精巣に精子形成不全が認められ、ピアレビューを実施した結果、本薬に起因する変化でないことが確認された。200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群では卵巣の間質細胞の増生及び卵胞の閉鎖が認められた。30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群の卵巣でも間質細胞が観察されたが、卵胞の閉鎖は伴っていなかった。200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群の雄の副腎皮質の萎縮以外は 4 週間の休薬により回復傾向が認められた。30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群で認められた変化は回復性のある既知のグルココ

ルチコイド作用であり、毒性学的に重要な変化ではないと判断され、無毒性量は 30 µg/kg/日であると考えられた。

(4) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1.1~4.2.3.3.1.4、4.2.3.3.2.1~4.2.3.3.2.4)

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター由来 V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び小核試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験が実施され、いずれの結果も陰性と考えられた。また、マウス小核試験にて認められた弱い小核の誘発は、類薬に共通の作用であり、エリスロポエチンを介した造血充進作用による変化であることが示唆された。

(5) がん原性試験 (4.2.3.4.1.1、4.2.3.4.1.3~4.2.3.4.1.5、4.2.3.4.1.7)

ラット 2 年間 MDI 吸入投与 (14.0/16.2、34.9/40.4 及び 89.3/103.6 µg/kg/日 (雄/雌) 投与) では、本薬に催腫瘍性は認められなかった。

マウス 2 年間経口投与 (150、450 及び 900 µg/kg/日投与) では、胃 (幽門洞) における腺腫の統計学的に有意な増加が雌の 900 µg/kg/日投与群で認められた。当該所見は雄の 450 µg/kg/日以上投与群でも低頻度で認められたが、統計学的に有意な差はなかった。非腫瘍性病変では胃 (幽門洞/十二指腸接合部) において、雄の 450 µg/kg/日以上投与群で上皮過形成の頻度の増加が認められた。雌の 450 µg/kg/日以上投与群では、十二指腸接合部での限局性の扁平上皮化生の頻度の増加が認められた。これらの所見について、日米欧の病理専門家によるピアレビューにて過形成又は腺腫の診断に差異が認められたが、本薬の粘膜障害作用に対する反応性過形成の一形態として、腺腫様過形成を含む上皮過形成が生じた可能性が考えられること及びマウス及びラットの両試験で悪性腫瘍の増加は認められなかったこと等の理由から、本薬の臨床におけるがん原性の懸念はないと考えられた。

(6) 生殖発生毒性 (4.2.3.5.1.1、4.2.3.5.2.1~4.2.3.5.2.3、4.2.3.5.3.1)

生殖発生毒性は、ラット及びウサギを用いて経口又は皮下投与にて検討された。

ラット受胎能及び初期胚発生に関する試験 (100、300 及び 900 µg/kg/日経口投与) では、親動物の生殖機能及び胚・胎児に対する毒性は認められなかったことから、親動物の生殖機能に対する無毒性量及び胚・胎児に対する無毒性量はいずれも 900 µg/kg/日と考えられた。

ラット胚・胎児発生に関する試験 (100、300 及び 900 µg/kg/日経口投与) では、300 及び 900 µg/kg/日投与群の母動物で体重増加抑制が認められた。その他特記すべき異常は認められなかったことから、母動物に対する無毒性量は 100 µg/kg/日、胚・胎児に対する無毒性量は 900 µg/kg/日と考えられた。

妊娠ラットに ¹⁴C-シクレソニドを 160 µg/kg/日の用量で単回静脈内投与、又は 900 µg/kg/日の用量で経口投与し胎盤通過性を検討した。その結果、羊水及び胎児中には放射能はほとんど又は全く検出されなかったことから、本薬又はその代謝物は胎盤を通過するが、その量は極めて少ないことが確認された。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験では、第1試験（25、100及び400 µg/kg/日皮下投与）にて、母動物は25及び100 µg/kg/日投与群で体重の増加抑制が認められた。400 µg/kg/日では全例が流産であった。胎児は100 µg/kg/日投与群で着床後死亡率が増加した。また、25及び100 µg/kg/日投与群では、胎児体重の減少等が認められた。第1試験の結果、最低用量の25 µg/kg/日でも胚・胎児に対する影響が観察されたため、より低濃度である1、5及び25 µg/kg/日で第2試験を実施した結果、母動物への影響は認められなかった。25 µg/kg/日投与群では雌の胎児体重の減少等、5 µg/kg/日投与群では前肢強直等、5 µg/kg以上投与群では恥骨等の不完全骨化が観察された。以上の結果から、母動物に関する無毒性量は25 µg/kg/日、胚・胎児に対する無毒性量は1 µg/kg/日と考えられた。

上記のとおり、ウサギでは皮下投与時5 µg/kg/日から胚・胎児への催奇形性が観察されているが、他のコルチコステロイド剤でみられるもの又はその類似の変化であった。なお、妊娠ウサギにおいて別途実施した薬物動態試験の結果、胎児における投与後3時間後の血清中B9207-021濃度は、妊娠29日目の妊娠動物における投与後3時間後の血清中濃度の約1/6であった。

ラット出生前／出生後の発生及び母体の機能に関する試験（100、300及び900 µg/kg/日経口投与）では、900 µg/kg/日投与群のF0母動物では、妊娠期間中及び授乳期間の初期に摂餌量減少が認められた。さらに、300及び900 µg/kg/日投与群では妊娠期間中の体重増加抑制が観察された。F1出生児では、900 µg/kg投与群で体重の増加抑制が観察された。これらの変化を除き、本薬に起因すると考えられる変化はなかった。以上の結果から、母動物における無毒性量は100 µg/kg/日、F1出生児の一般毒性的無毒性量は300 µg/kg/日、F1出生児の生殖機能に対する無毒性量は900 µg/kg/日と考えられた。乳汁移行に関して、¹⁴C-シクレソニドを900 µg/kg/日の用量で分娩後4日の授乳中ラットに経口投与した試験で検討した結果、本薬又はその代謝物が乳汁に検出されたが、その量は極めて少なく、最高値においても投与量の0.006%相当であったことから、乳汁を介した出生児における曝露は極めて少ないことが確認された。

(7) その他の毒性試験 (4.2.3.7.1.1、4.2.3.7.1.2、4.2.3.7.7.1、4.2.3.7.7.3、4.2.3.7.7.4、4.2.3.7.7.6～4.2.3.7.7.16)

性ホルモン濃度への影響の検討について、ラットにMDI製剤を4週間吸入投与（15.2/17.5及び151.0/174.6（雄/雌）µg/kg/日投与）した。血漿中コルチコステロン濃度は151.0/174.6 µg/kg投与群で低下したが、性ホルモン濃度は全投与群で有意な変化は認められなかった。

抗原性試験は、モルモット抗原性試験（ASA反応、PCA反応）及びマウスラット抗原性試験（PCA反応）が実施され、いずれも陰性であった。

皮膚感作性試験は、モルモットを用いてMagnusson/Kligman maximization法で実施した結果、皮膚感作性はなかった。

イヌ2週間静脈内投与試験（20、40及び80 µg/kg/日投与）では、投与群の全動物において投与終了後6時間まで継続する重度の溶血がみられた。溶血は、媒体投与動物でもみられ、溶媒に起因する変化であることが示唆された。40及び80 µg/kg投与群並びに媒体投与群では血尿、40 µg/kg

以上投与群では胸腺萎縮等が認められた。また、溶血の原因が本薬か溶媒かを検討するため、イヌ 3 日間静脈内投与試験を実施した結果、溶血の程度及び持続時間と投与した溶媒の投与液量の間に関連が考えられ、溶血が溶媒に起因すると考えられた。さらに、*in vitro* 赤血球安定性試験における溶血スコアの評価結果からも溶血が溶媒に起因するものであることが確認された。また、各種動物の比較では、ヒト赤血球はイヌ又はラット赤血球に比較して、良好な忍容性を示し、赤血球の安定性はヒト>イヌ>ラットの順であった。

血管刺激性試験は、本薬の 0.005 w/v%エタノール/1,2-プロピレングリコール/水溶液をウサギの耳介血管静脈内、静脈周囲及び動脈内投与した結果、投与部位に対する刺激性が認められたが、本薬投与と溶媒投与とで差はなかった。

鼻腔内反復投与試験は、ラット及びイヌを用いて実施した。本薬のグルコース非添加の低張点鼻製剤を 2 週間（用量設定試験）又は 4 週間投与したが、いずれの試験においても鼻腔における刺激性は観察されなかった。

眼粘膜刺激性試験は、点鼻製剤を用いてウサギ一次刺激性試験を実施したが、本薬は、本試験条件下では刺激性はないと結論された。

R/S-ラセミ体について、本薬とその S-エピマーの混合物におけるサルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験を実施した結果、復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。

不純物の毒性について、本薬の類縁物質 A*を █████%含んだロット MG225c を用いて、イヌ 12 カ月間吸入投与毒性試験を実施した。本試験の無毒性量は 47 µg/kg/日であり、類縁物質 A*の算出投与量は █████ µg/kg/日であった。臨床での最大投与量（800 µg/日）及び原薬の規格（≤ █████%）から臨床で想定される類縁物質 A*の最大算出吸入投与量を求めると、█████ µg/kg であり、約 3.8 倍の安全域が確認されている。

さらに、類縁物質 A*を本薬に 20%添加した被験物質（47、90 及び 140 µg/kg/日投与）を用いて、イヌ 3 カ月間 DPI 吸入投与毒性試験を実施した結果、体重減少等の本薬を単独で投与した試験で認められた変化と同様の変化がみられ、4 週間の休薬による回復性が認められた。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

<審査の概略>

機構は、反復投与毒性試験の無毒性量の判断根拠について、本薬の薬理作用と毒性の区別を明確にし説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下の回答をした。本薬の反復投与試験で認められた変化は、グルココルチコイドとしての薬理作用に起因すると考えられ、個々の変化を薬理学的作用と毒性学的作用に明確に区別することは困難である。したがって、本薬の反復投与試験での無毒性量を判断する場合、単独の組織・器官における所見だけで判断するのではなく、回復性や本薬の薬理学的特性を考慮した上で、認められた所見と関連すると考えられる変化（胸腺の萎縮性の変化と末梢血のリンパ球数の変化、副腎の萎縮性の変化と血中コルチゾール/コルチコステロンの変化等）や他に認められる全身性の作用（摂餌量減少を伴う体重増加抑制や雌性生殖器への影響等）の強度や作用の多様性を併せて考察することで無毒性量を判断した。すなわち、ラットの毒性試験では、白血球数や

リンパ球数の減少又はコルチコステロン濃度の変化が認められた場合でも、関連する組織・器官である胸腺、リンパ節又は副腎の病理組織学的な影響が軽度であり、かつ他の全身作用も認められないか軽度である場合は、無毒性量であると判断した。また、体重増加抑制については、摂餌量の減少を伴わない軽度のものは、蛋白異化亢進作用に起因した薬理作用を反映した変化と考え、毒性とは判断しなかった。これに対し、摂餌量減少を伴う体重増加抑制が認められるとともに、白血球数やリンパ球数の減少を伴う胸腺やリンパ節の中等度以上の病理組織学的変化、赤血球への影響、乳腺への影響、脱毛、又は皮膚への影響などの多様な全身作用が認められた用量は、過度の薬理作用の発現があるものと考え、毒性量と判断した。イヌの反復投与試験では、副腎の病理組織学的変化を伴わないコルチゾールの軽度の変化が認められた場合や、リンパ節や副腎の病理組織学的変化が軽度であった場合は、無毒性量と判断した。胸腺の萎縮性の変化については、病理組織学的検査で重度を含めた所見が認められたが、完全な回復性が認められるとともに、末梢血でのリンパ球数等への影響及び日和見感染等はいずれの試験でも認められなかった。したがって、病理組織学的検査で中等度又は重度の胸腺の萎縮が認められた場合でも、他の全身性の影響が軽度である場合は無毒性量と判断した。これに対し、中等度以上の副腎の病理組織学的変化、副腎の病理組織学的変化を伴うコルチゾールの減少、又はリンパ節や雌性生殖器への影響等の多様な変化が認められた用量は、過度の薬理作用の発現があるものと考え、毒性量と判断した。

機構は、イヌ 12 カ月間経口投与でみられた卵巣の所見と本薬との関連性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下の回答をした。本試験にて高用量群（200 µg/kg）では卵胞嚢胞又は閉鎖卵胞の増加を伴う間質細胞（間質腺細胞）増生が認められた。また、同群では、子宮、膣及び乳腺の性周期による形態変化に軽微な同調性の乱れが認められる例もあったことから、高用量群における卵胞嚢胞及び閉鎖卵胞の増加の各変化は、本薬の投与に起因した変化と考える。これらの雌性生殖器への影響は、グルココルチコイドの有する卵胞刺激ホルモン又は黄体形成ホルモンの下垂体からの放出抑制との関連が考えられ、他の合成コルチコステロイドをイヌに投与した場合にも認められることが報告されている。なお、閉鎖卵胞の増加に伴う間質腺細胞の増生は本薬により誘発されたと考えられる閉鎖卵胞の内卵胞膜細胞由来である可能性が高いと考えるが、本試験に供したイヌが性成熟に達している年齢であることから、生理的に発生している閉鎖卵胞の内卵胞膜細胞由来又は黄体卵胞膜ルテイン細胞由来である可能性も考えられる。一方、中間用量群（30 µg/kg）の卵巣では、高用量群で認められている卵胞嚢胞又は閉鎖卵胞の増加の各変化が認められないこと、子宮、膣及び乳腺の性周期による形態変化に同調性の乱れはないことから、本薬の影響はないと考える。中間用量群の卵巣では、対照群と比較して間質腺細胞の増生が認められているが、同群では本薬の投与に起因した閉鎖卵胞の増加等の卵胞への影響が認められないこと、本試験に供したイヌが性成熟に達している年齢であることから、この間質腺細胞の由来は、生理的に発生している閉鎖卵胞の内卵胞膜細胞由来又は黄体卵胞膜ルテイン細胞由来であると考えられる。なお、間質腺細胞は、げっ歯類やイヌの卵巣において著しいことが報告されている。中間用量群の動物は、子宮、膣及び乳腺の性周期による形態変化から、いずれの例においても休止期又は休

止期から発情前期の性周期状態と考える。以上のとおり、中間用量群における卵巣への影響は、本薬に起因するというよりは、本薬の投与とは因果関係がない性周期状態（休止期又は休止期から発情前期）で認められた生理的に認められる変化の一つであると考え。また、イヌ 12 カ月間 DPI 吸入投与でみられた卵巣の萎縮についても同様の変化と考える。

機構は、ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（第 2 試験）において、胚・胎児に対する無毒性量は 1 µg/kg/日となっており、臨床投与量よりも低用量で毒性が発現していることから、本薬をヒトに使用する際の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下の回答をした。ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（第 2 試験）において本薬投与により認められた所見は、他のグルココルチコイド剤で認められた所見と同様であり、本薬に特徴的に発現した所見はなかった。一般にグルココルチコイド剤の胚・胎児への影響は動物、特にウサギで強く発現することが知られており、他剤においても、動物での生殖発生毒性試験で認められている所見はウサギにおいてはいずれも臨床用量よりも低用量で発現している。また、ヒトではグルココルチコイド剤投与と胎児奇形の増加との間に、明らかな因果関係はないことが報告されている（Czeizel AE et al., *Teratology* 56: 335-40, 1997）。したがって、本剤をヒトに使用する際の安全性は、他剤と同様の安全性であると考え、添付文書案には他剤と同様に妊婦・産婦・授乳婦等への投与として、「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まわると判断される場合にのみ投与すること [動物実験で副腎皮質ステロイド剤に共通した催奇形作用が報告されている]。』と記載している。

機構は、以上の申請者の回答を了承し、毒性に関しては特段の問題はないと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物製剤学及び関連する分析法の概略

<提出された資料の概略>

バイオアベイラビリティに関する評価資料として、健康成人を対象にドイツ及びオランダで実施された試験（5.3.1.1.1: FHP015、5.3.1.1.2: FHP021）が提出された。本剤の含量違い製剤間の生物学的同等性に関する評価資料として、健康成人を対象にドイツで実施された試験（5.3.1.2.1: FHP022、5.3.1.2.2: FHP026）が提出された。ヒト血漿中未変化体及び代謝物 B9207-021 濃度は、LC/MS/MS により、バリデートされた方法で測定された。また、ヒト血漿中未変化体及び代謝物 B9207-021 濃度の定量下限はそれぞれ ■ pg/mL 又は ■ pg/mL であった。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で記載している。

(1) バイオアベイラビリティ

1) 本薬の粉末カプセル製剤経口投与、MDI 吸入投与及び Cyclohaler[®] 粉末吸入投与と静脈内投与の比較（5.3.1.1.1: FHP015<19■■年■■月～■■月>）

外国人健康成人男性（24 歳～43 歳、薬物動態評価例 12 例）に 4 期クロスオーバー法にて本薬 10 mg（粉末カプセル製剤）経口投与（400 µg/カプセル 25 個）、本剤 1600 µg 吸入（200 µg×8MDI

吸入)、本薬粉末 1600 µg 吸入 (400 µg×4 カプセル、Cyclohaler®吸入) 及び 20%ヒト血清アルブミンに溶解した本薬 800 µg を静脈内投与した際の各群の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、本薬静脈内投与を基準とした pMDI による吸入投与時の活性代謝物 B9207-021 のバイオアベイラビリティは 50%であった。また、AUC_{0,12h} における経口投与時及び粉末吸入投与時 (Cyclohaler®) の代謝物 B9207-021 のバイオアベイラビリティは、それぞれ 2%及び 13%であった。

表 外国人健康成人に本薬を種々経路で単回吸入投与したときの
血清中本薬 (未変化体) 及び代謝物 B9207-021 の薬物動態パラメータ

	用量 [µg]	本薬 (未変化体)		代謝物 B9207-021	
		C _{max} [µg/L]	AUC _{0,inf} [µg·h/L]	C _{max} [µg/L]	AUC _{0,inf} [µg·h/L]
本薬 800 µg (静脈内)	800	23.621±9.406	5.59±1.51	1.132±0.357	3.27±0.85
本剤 1600 µg (pMDI 吸入)	1600	5.618±2.590	2.19±1.03	0.834±0.531	3.67±2.27
本薬粉末 1600 µg (Cyclohaler®吸入)	1600	0.309±0.148	0.71±0.36	0.118±0.036	0.92±0.27 ^a
本薬粉末カプセル 10 mg (経口)	10000	n.a. ^c		0.203±0.217	1.18±0.89 ^b

a: AUC_{0,12h} (n = 6)、b: AUC_{0,12h} (n = 10)、c: not ascertainable

2) ¹⁴C-シクレソニドの単回静脈内投与及び経口投与後の本薬の薬物動態と代謝に関する検討 (5.3.1.1.2: FHP021<19■■年■■月～■■月>)

外国人健康成人 (19 歳～40 歳、6 例) に、2 期クロスオーバー法にて ¹⁴C-シクレソニド (¹⁴C 標識体) 6.9 mg (粉末カプセル製剤) を経口投与又は ¹⁴C 標識体 0.64 mg を静脈内投与したときの総平均回収率はそれぞれ 91.4%及び 86.0%であり、総放射能の消失 t_{1/2} は経口投与後で 25.3 時間、静脈内投与後では 44.7 時間であった。代謝物 B9207-021 の AUC における経口バイオアベイラビリティは、1 例のみで求めることができ (約 1.8%)、他の症例では 1%未満であったが、本薬 (未変化体) と代謝物 B9207-021 の AUC_{0,inf} の合計は、総放射能の AUC_{0,inf} の 19.3%に相当することが示された。

(2) 生物学的同等性

1) 含量の異なる吸入製剤を用いた本剤の 2 用法 (200 µg×4 吸入及び 50 µg×16 吸入) における生物学的同等性 (5.3.1.2.1: FHP022<19■■年■■月～■■月>)

外国人健康成人 (18～43 歳、24 例) に対し、2 期クロスオーバー法にて本剤 200 µg×4 吸入又は 50 µg×16 吸入で単回吸入投与したとき、血清中代謝物 B9207-021 の C_{max} 及び AUC_{0,inf} の比 (50 µg×16 吸入/200 µg×4 吸入) と 90%信頼区間は、それぞれ 0.99 [0.88, 1.11] 及び 1.07 [0.99, 1.16] であり、本剤 50 µg×16 吸入と 200 µg×4 吸入の生物学的同等性が示された。

2) 含量の異なる吸入製剤を用いた本剤の 2 用法 (100 µg×8 吸入及び 200 µg×4 吸入) における生物学的同等性 (5.3.1.2.2: FHP026<19■■年■■月～■■月>)

外国人健康成人 (21～44 歳、24 例) に対し、2 期クロスオーバー法にて本剤 100 µg×8 吸入又

は 200 µg×4 吸入を単回吸入投与したとき、血清中代謝物 B9207-021 の C_{max} 及び AUC_{0, inf} の比 (100 µg×8 吸入/200 µg×4 吸入) と 90%信頼区間は、それぞれ 0.95 [0.84, 1.08] 及び 0.95 [0.84, 1.08] であり、本剤 100 µg×8 吸入と 200 µg×4 吸入の生物学的同等性が示された。

(ii) 臨床薬理の概略

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内で健康成人を対象に実施された第 I 相 2 試験 (5.3.3.1.1: BTR-15/001、5.3.3.1.2: BTR-15/002) の結果が提出された。また、参考資料として、海外で健康成人を対象に実施された第 I 相試験 (5.3.3.1.3~10、5.3.4.1.1~6)、特別な集団に関する試験 (5.3.3.3.1、5.3.3.3.2)、薬物相互作用試験 (5.3.3.4.1、5.3.3.4.2)、患者を対象に海外で実施された試験 (5.3.3.2.1~4) 等の結果が提出された。

その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験成績 (5.3.2.1.1~3、5.3.2.2.1~8、5.3.2.3.1) も提出された。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

1) 血清又は血漿蛋白結合 (5.3.2.1)

外国人健康成人の血清を用い、¹⁴C 標識体 (本薬) が 10~10000 ng/mL になるように添加した *in vitro* (平衡透析法) でのヒト血清蛋白結合率は 98.9~99.4% であり、³H-B9207-021 (標識代謝物) 及び代謝物 B9207-021 が 0.5~500 ng/mL になるように添加した *in vitro* (限外濾過法及び平衡透析法) での血漿蛋白結合率は 98.1~98.8% であった。

代謝物 B9207-021 を 5.0 及び 500 ng/mL になるように添加した *in vitro* でのヒト血漿蛋白結合率に対してワルファリン (2 及び 10 µg/mL) 及びサリチル酸 (100 及び 300 µg/mL) は影響を及ぼさなかった。

外国人腎障害患者及び肝障害患者の血漿を用い、代謝物 B9207-021 が 5.0 µg/L になるように添加した *in vitro* での血漿蛋白結合率は 97.5~99.0% であり、健康成人との差は認められなかった。

ヒト赤血球及び血漿における代謝物 B9207-021 の血液/血漿比は 0.5~500 µg/L の濃度範囲で 77.9~80.8% であり、血球/血漿結合比は 24.0~41.5% であった。

代謝物 B9207-021 のヒトアルブミン及びα₁ 酸性糖蛋白への結合率は各々 92.6~94.3% 及び 90.4~95.1% と高く、両蛋白は代謝物 B9207-021 の高い血漿蛋白結合に関与することが示唆された。

2) 肝及び肺における代謝 (5.3.2.2)

本薬 (未変化体) 及び代謝物 B9207-021 の代謝については、各種阻害剤を用いた検討の結果、ヒト肝ミクロソーム、サイトゾール及び正常ヒト気管支上皮細胞 (NHBE) において、カルボキシシルエステラーゼ及びコリンエステラーゼにより B9207-021 に代謝されることが示された。

ヒト CYP 発現系細胞を用いた検討により、生成された代謝物 B9207-021 の代謝には主として CYP3A4 の関与が示唆された。

7種のCYP分子種(CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4)の特異的基質を用い、ヒト肝ミクロソームにおいて代謝物B9207-021の各種CYP酵素反応に対する阻害作用について検討した結果、代謝物B9207-021は3 µmol/L(外国人健康成人に本剤3600 µgを単回吸入投与した時のB9207-021のC_{max}である7.4 nmol/Lの約400倍に相当)までヒト肝ミクロソームのいずれのCYP酵素に対しても25%以上の阻害作用を示さなかった。

ヒト肝ミクロソームにおいて、¹⁴C標識体(未変化体)を10 µmol/Lになるように添加したところ、0.25時間で代謝物B9207-021に代謝され、さらにM2(B9207-021のC-6位水酸化体)、M3(B9207-021のC-23位又はC-24位水酸化体)及びM5(B9207-021のΔ4位二重結合還元体)に代謝された。また、ヒト肝及び肺ミクロソームにおいて代謝物B9207-021の脂肪酸抱合体が生成された。

ヒト組織スライス(肺、肝)を用いて、本薬の肺及び肝臓における代謝を検討したところ、ヒト肺では、代謝物B9207-021への加水分解とそれに続く脂肪酸抱合反応が本薬の主代謝経路であり、ヒト肝臓においては代謝物B9207-021へ加水分解され、さらに水酸化を受け代謝された。

また、¹⁴C標識体又は¹⁴C-B9207-021はヒト肝細胞においてB9207-021、M2、M3 family、M6(B9207-021のステロイド骨格とシクロヘキサン環が1箇所ずつ水酸化されたもの)及びM15(馬尿酸)に代謝された。FHP021試験(5.3.1.1.2)で採取したヒト血漿中にもB9207-021が認められ、また、HPLCにおいてM2、M3 family、M6と同じ溶出時間に複数の代謝物が認められ、尿中にはM15が排泄された。

さらに、本薬は培養ヒト鼻粘膜上皮細胞において、主としてカルボキシエステラーゼ及びコリンエステラーゼにより加水分解されることが示唆された。

(2) 健康成人における検討

<日本人における成績>

1) 単回投与試験(5.3.3.1.1: BTR-15/001<19■■年■■月■■月>)

日本人健康成人男性(20~37歳)に本剤200 µg(11例、200 µg×1吸入)、400 µg(11例、200 µg×2吸入)、800 µg(12例、200 µg×4吸入)及び1600 µg(12例、200 µg×8吸入)を単回吸入投与したときの本薬(未変化体)及び代謝物B9207-021の血清中薬物動態パラメータは、下表のとおりであった。また、12、24時間平均血清コルチゾール値及び24時間尿中コルチゾール排泄量は、プラセボ群と比較して有意な低下は認められなかった。

表 日本人健康成人に本剤を単回吸入投与したときの
血清中本薬(未変化体)の薬物動態パラメータ

用量	200 µg (n = 11)	400 µg (n = 11)	800 µg (n = 12)	1600 µg (n = 12)
C _{max} [µg/L]	1.455±0.460	2.925±1.279	4.426±2.026	9.046±2.416
t _{max} [h]	0.167±0.000	0.167±0.000	0.167±0.000	0.167±0.000
t _{1/2} [h]	0.276±0.086	0.527±0.384	0.826±0.391	1.577±1.571
AUC _{0,inf} [µg·h/L]	0.424±0.129	0.964±0.463	1.501±0.581	3.010±1.006

表 日本人健康成人に本剤を単回吸入投与したときの
血清中代謝物 B9207-021 の薬物動態パラメータ

用量	200 µg (n = 11)	400 µg (n = 11)	800 µg (n = 12)	1600 µg (n = 12)
C _{max} [µg/L]	0.177±0.063	0.384±0.106	0.638±0.310	1.149±0.398
t _{max} [h]	0.531±0.586	0.379±0.248	0.542±0.624	0.625±0.682
t _{1/2} [h]	2.634±1.075	2.839±0.803	3.040±0.430	2.914±0.822
AUC _{0,inf} [µg·h/L]	0.669±0.213	1.485±0.650	2.542±0.523	4.429±1.956

2) 反復投与試験 (5.3.3.1.2: BTR-15/002<20██年██月~██月>)

日本人健康成人男性 (20~25 歳) に本剤 400 µg (9 例、200 µg×2 吸入) 又は 800 µg (9 例、200 µg×4 吸入) を 1 日 2 回、7 日間反復吸入投与したときの本薬 (未変化体) 及び代謝物 B9207-021 の血清中薬物動態パラメータは、下表のとおりであった。各投与量とも代謝物 B9207-021 の C_{max} 及び AUC_{0,t} は、投与 1 日目に比較して、投与 4 日目で増加傾向が認められたが、投与 4 日目と投与 7 日目ではほぼ同じレベルで推移していることから、投与 4 日目までの代謝物 B9207-021 の C_{max} 及び AUC_{0,t} の上昇は累積効果であり、少なくとも投与 4 日目には定常状態に達したものと推察され、本薬 (未変化体) 及び代謝物 B9207-021 はいずれも蓄積性はないものと考えられた。また、血清コルチゾール値及び尿中コルチゾール排泄量に異常変動は認められなかった。

表 日本人健康成人に本剤を反復吸入投与したときの
血清中本薬 (未変化体) の薬物動態パラメータ

投与日	400 µg 1 日 2 回 (800 µg)			800 µg 1 日 2 回 (1600 µg)		
	1 日目 (n = 9)	4 日目 (n = 9)	7 日目 (n = 9)	1 日目 (n = 9)	4 日目 (n = 9)	7 日目 (n = 9)
C _{max} [µg/L]	2.279±1.491	2.419±1.655	2.344±1.290	4.933±1.509	6.096±1.387	4.586±0.692
t _{max} [h]	0.167±0.000	0.167±0.000	0.167±0.000	0.167±0.000	0.167±0.000	0.167±0.000
t _{1/2} [h]	0.272 ^a	0.327±0.002	0.329±0.016	0.304±0.025	0.853±1.082	0.627±0.464
AUC _{0,t} [µg·h/L]	1.311±0.779	1.293±0.927	1.247±0.726	2.664±0.845	3.375±0.796	2.620±0.392

a: n=1

表 日本人健康成人に本剤を反復吸入投与したときの
血清中代謝物 B9207-021 の薬物動態パラメータ

投与日	400 µg 1 日 2 回 (800 µg)			800 µg 1 日 2 回 (1600 µg)		
	1 日目 (n = 9)	4 日目 (n = 9)	7 日目 (n = 9)	1 日目 (n = 9)	4 日目 (n = 9)	7 日目 (n = 9)
C _{max} [µg/L]	0.281±0.148	0.395±0.209	0.390±0.188	0.704±0.143	0.854±0.133	0.830±0.085
t _{max} [h]	0.833±0.595	0.833±0.595	0.833±0.595	0.852±0.757	0.926±0.541	1.333±0.500
t _{1/2} [h]	3.131±0.483	3.410±0.345	3.567±0.226	2.967±0.266	3.694±0.615	3.645±0.462
AUC _{0,t} [µg·h/L]	1.230±0.742	2.022±1.153	2.026±0.979	3.178±0.604	4.561±0.850	4.529±0.678

<外国人における成績>

1) 本薬単回経口投与後の薬物動態に関するパイロット試験 (5.3.3.1.3: FHP007<19██年██月>)

外国人健康成人男性 (28~34 歳、6 例) に本薬 6400 µg (粉末カプセル製剤、400 µg カプセル 16 個) を単回経口投与したとき、本薬 (未変化体) 及び代謝物 B9207-021 の C_{max} は定量下限 (██ pg/mL) 付近であり、他の試験と同様に経口投与での生物学的利用率が低いことが確認された。ま

た、血漿コルチゾールの抑制は認められなかった。

2) 本薬粉末製剤の単回経口投与後の代謝物 B9207-021 の全身性作用（血清コルチゾール濃度）及び薬物動態に関するパイロット試験（5.3.3.1.4: FHP020<19■■年■■月～■■月>）

外国人健康成人（23～36歳、薬物動態評価例5例）に、本薬4mg及び10mg（粉末カプセル製剤）を漸増法により単回経口投与したとき、10mg投与時の代謝物B9207-021は投与後1.30±0.27時間にC_{max}（0.073±0.028µg/L）に到達した。また、4mg投与時の薬物動態に関しては、本薬（未変化体）及び代謝物B9207-021の血清中濃度は定量下限付近であり、薬物動態パラメータは算出できなかったことから検討されていない。なお、すべての投与量において有意な血清コルチゾール抑制は認められなかった。

3) 本剤を漸増法により単回吸入投与及び7日間反復吸入投与したときの薬物動態（5.3.3.1.5: FHP009<19■■年■■月～19■■年■■月>）

外国人健康成人（19～40歳、12例）に本剤400、1200及び3600µgを漸増法により単回吸入投与したとき又は外国人健康成人（19～39歳、12例）に本剤500µg/日（250µg1日2回）及び2000µg/日（1000µg1日2回）を漸増法により7日間反復吸入投与したときの本薬（未変化体）及び代謝物B9207-021の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。単回投与試験では、本薬（未変化体）と代謝物B9207-021のC_{max}及びAUCともに用量の増加に伴い上昇し、反復投与の場合も、両者のC_{max}及びAUCは用量に伴って上昇した。

2000µg/日の反復投与後には24時間平均血清コルチゾール値の有意な低下は認められなかったが、1200µg及び3600µgの単回投与で17%及び38%の24時間平均血清コルチゾール値の低下が認められた。

表 外国人健康成人に本剤を単回吸入投与したときの血清中本薬（未変化体）及び代謝物B9207-021の薬物動態パラメータ

用量 [µg]	本薬（未変化体）		代謝物 B9207-021		
	C _{max} [µg/L]	AUC _{0,last} [µg·h/L]	C _{max} [µg/L]	AUC _{0,inf} [µg·h/L]	t _{1/2} [h]
400	0.215±0.066	n.a. ^b	0.163±0.051	0.72±0.17 ^a	2.5±1.1
1200	1.009±0.540	1.03±0.58	0.612±0.201	2.60±1.10	2.7±0.6
3600	4.884±1.440	4.44±1.62	2.522±0.614	10.47±3.83	6.2±1.9

a: AUC_{0,12h}、b: not ascertained

表 外国人健康成人に本剤を反復吸入投与したときの血清中本薬（未変化体）及び代謝物B9207-021の薬物動態パラメータ

用量 [µg]	本薬（未変化体）		代謝物 B9207-021		
	C _{max} [µg/L]	AUC _{0,12h} [µg·h/L]	C _{max} [µg/L]	AUC _{0,12h} [µg·h/L]	t _{1/2} [h]
250 bid	0.194±0.063	0.23±0.05 ^a	0.174±0.040	0.86±0.24	4.4±2.5
1000 bid	0.874±0.299	1.14±0.45	0.744±0.212	3.37±1.02	6.4±1.1

a: n = 5

4) 本剤単回吸入投与及び反復吸入投与時の薬物動態（5.3.3.1.6: FHP027<20■■年■■月～■■月>）

外国人健康成人（22～43歳、18例）に本剤400µg（200µg×2吸入）を1日1回7日間反復吸入投与したとき、代謝物B9207-021の薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC）は、1日目（0.299±0.130

μg/L、 $1.72 \pm 0.73 \mu\text{g}\cdot\text{h/L}$) と比し、7 日目 ($0.369 \pm 0.063 \mu\text{g/L}$ 、 $2.18 \pm 0.42 \mu\text{g}\cdot\text{h/L}$) で高くなる傾向にあった。

5) 本剤反復投与後の BUD との比較 (5.3.3.1.7: FHP012<19■■年■■月～■■月>)

外国人健康成人男性 (25～43 歳、13 例) に、2 期クロスオーバー法にて本剤 800 μg 及び BUD 粉末吸入製剤 (■■■■) 800 μg を 1 日 2 回、7 日間反復吸入投与したときの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。本薬群では、12 時間平均血清コルチゾール値がプラセボ投与群と比較して 20%低下したのに対し、BUD 群では 42%低下した。しかし、尿中コルチゾールに関しては血清コルチゾールの結果と一致しなかった。この理由として、尿採取における不正確さ等の影響であると考察されている。

表 外国人健康成人男性に本剤及び BUD を反復吸入したときの血清中本薬 (未変化体)、代謝物 B9207-021 及び BUD の薬物動態パラメータ

	C_{\max} [μg/L]	$AUC_{0,12h}$ [μg·h/L]	$t_{1/2}$ [h]
本薬 (未変化体)	2.370 ± 1.077	1.89 ± 0.77^a	n.a. ^b
代謝物 B9207-021	0.570 ± 0.163	2.39 ± 0.77	3.7 ± 0.79
BUD	1.345 ± 0.607	3.16 ± 1.40	3.1 ± 0.82

a: n = 9、b: not ascertained

6) 本薬 1600 μg 吸入後の本薬のエピマー安定性の検討 (5.3.3.1.8: FHP028<20■■年■■月～■■月>)

外国人健康成人 (24～33 歳、6 例) に本剤 1600 μg (200 μg×8 吸入) を単回吸入投与後の C_{\max} (pg/mL) は、本薬 R-エピマー体で 11060 ± 4834 、本薬 S-エピマー体で■■■■±■■■■、代謝物 B9207-021 で 1195 ± 291.1 であった。本薬 S-エピマー体の代謝物である B9207-022 の C_{\max} は、すべての血清試料で定量下限 (■■■■ pg/mL) 未満であった。血清中の本薬 R-エピマー体に対する本薬 S-エピマー体の割合は■■■■%であり、この結果は、投与された本剤に使用した原薬中の本薬 S-エピマー体含量である■■■■%とほぼ同程度であった。

7) ^{99m}Tc 標識した本薬の肺沈着検討試験 (5.3.3.1.9: FHP014<20■■年■■月～■■月>)

外国人健康成人 (29～47 歳) に ^{99m}Tc 標識した本薬 50 μg を単回吸入投与 (6 例) 又は 10 吸入投与 (2 例) したとき、吸入された放射能の 52%が肺に到達し、38%が口腔咽頭に沈着することが示された。

8) 本薬、B9207-021 及び BUD の口腔咽頭沈着の比較 (5.3.3.1.10: FHP024<19■■年■■月～■■月>)

外国人健康成人 (22～55 歳、18 例) に本剤 800 μg (200 μg×4 吸入) 及び BUD (■■■■, CFC-MDI) 800 μg (pMDI による 200 μg×4 吸入) を連続して単回吸入投与した後に 50% (v/v) エタノールによるうがい (吸入から口腔洗浄開始までの時間: 直後、15、30、45 及び 60 分後) をしたとき、吸入後 1 時間までに口腔洗浄液中に検出された本薬 (未変化体) と代謝物 B9207-021 の薬物量の総和 (AUC) は、BUD の約 47%であった。また、本薬 (未変化体) 濃度 ($AUC_{0,60min}$) に対する代謝物 B9207-021 濃度 ($AUC_{0,60min}$) の比率から、口腔咽頭において本薬 (未変化体) か

ら代謝物 B9297-021 に代謝されるのは約 8% (95%信頼区間: 6~11%) であると推察された。

(3) 患者における検討

<外国人における成績>

1) 気管支喘息患者における本薬又はプロピオン酸フルチカゾンの口腔咽頭沈着に関する比較 (5.3.3.2.1: FK1 112<20 年 月~ 月>)

外国人気管支喘息患者 (23~65 歳、薬物動態評価例 18 例) に本剤 800 μg (200 μg ×4 吸入) 及びプロピオン酸フルチカゾン (FP, HFA-MDI) 1000 μg (pMDI による 250 μg ×4 吸入) を連続して単回吸入投与した後に 50% (v/v) エタノールによるうがい (吸入から口腔洗浄開始までの時間: 直後、15、30、45 及び 60 分後) をしたとき、吸入後 1 時間までに口腔洗浄液中に検出された本薬 (未変化体) と代謝物 B9207-021 の薬物量の総和 (AUC) は、FP の 53%であった。また、本薬 (未変化体) 濃度 (AUC_{0,60min}) に対する代謝物 B9207-021 濃度 (AUC_{0,60min}) の比率から、口腔咽頭において本薬 (未変化体) から代謝物 B9297-021 に代謝されるのは約 17% (95%信頼区間: 13~22%) であると推察された。

2) 気管支喘息患者と健康成人における本剤単回吸入投与後の薬物動態 (5.3.3.2.2: FHP023<19 年 月~19 年 月>)

軽症から中等症の外国人気管支喘息患者 (20~59 歳、12 例、平均 FEV_{1.0}; 予測値の 77.8%) 及び外国人健康成人 (21~60 歳、12 例、平均 FEV_{1.0}; 予測値の 110%) に本剤 1600 μg (200 μg ×8 吸入) を単回吸入投与したときの代謝物 B9207-021 の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、C_{max} 及び AUC の比 (患者/健康成人) と 90%信頼区間は、それぞれ 1.115 [0.780, 1.593] 及び 1.003 [0.815, 1.234] であり、C_{max} の 90%信頼区間は同等性の許容域 (0.80~1.25) 外であったものの、喘息患者と健康成人の代謝物 B9207-021 の薬物動態学的特性は大きく異ならないと考えられた。

表 外国人健康成人及び気管支喘息患者に本剤を単回吸入投与したときの血清中代謝物 B9207-021 の薬物動態パラメータ

	AUC _{0,inf} [$\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$]	C _{max} [$\mu\text{g/L}$]	t _{1/2} [h]
健康成人	4.11 ^a ±1.24	1.01±0.45	3.33 ^a ±0.86
気管支喘息患者	4.00±0.82	1.02±0.31	3.15±0.62

a: n = 11

3) 気管支喘息患者における ^{99m}Tc で標識した本薬の肺内分布の評価に関する試験 (5.3.3.2.3: CP-031<20 年 月~ 月>)

FEV_{1.0} が予測値の 80%以上の気管支喘息患者 (23~50 歳、12 例) に ^{99m}Tc で標識した本薬 400 μg (200 μg ×2 吸入) を単回吸入投与したときの肺に到達した本薬は、吸入された放射能に対して 52.0±9.0%であることが示された。また、本薬 (未変化体) 及び代謝物 B9207-021 の C_{max} は 1.361±0.526 及び 0.406±0.108 $\mu\text{g/L}$ 、AUC_{0,inf} は 0.68±0.26 及び 1.87±0.66 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ であり、本剤 400 μg を健康成人に吸入投与した試験結果 (5.3.3.1.6: FHP027) と類似したものであった。

4) 本剤吸入時のスプレー装着有無における薬物動態の比較 (5.3.3.2.4: CP-030<20●年●月～●月>)

FEV_{1.0}が予測値の70%以上の気管支喘息患者30例に本剤400μg(200μg×2吸入)を単回吸入投与(第1期:AeroChamber Plus™スプレー装着、第2期:非装着)したときの代謝物B9207-021のスプレー着用の有無におけるC_{max}及びAUC_{0,inf}の比(スプレー装着/非装着)と90%信頼区間は、1.05[0.94, 1.18]及び0.96[0.85, 1.07]であり、同等性の許容域(0.80~1.25)の範囲内であったことから代謝物B9207-021の薬物動態は、スプレー装着の影響を受けないことが示唆された。

(4) 内因性要因及び外因性要因の検討

1) 高齢者における薬物動態 (5.3.3.3.1: FHP025<19●年●月～●月>)

外国人健康人高齢者(65~77歳、12例)に本剤1600μg(200μg×8吸入)を単回吸入投与したときの代謝物B9207-021の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、同用量を非高齢者(24~43歳)に投与した試験(5.3.1.1.1: FHP015)における薬物動態と比較したところ、代謝物B9207-021の初期β相の消失t_{1/2}は同程度であったが、C_{max}及びAUCは高齢者では非高齢者の約2倍であった。

表 外国人健康非高齢者及び高齢者に本剤を単回吸入投与したときの血清中代謝物B9207-021の薬物動態パラメータ

	非高齢者 ^b	高齢者
C _{max} [μg/L]	0.834±0.531	1.754±0.542
t _{max} [h]	1.04±0.50	0.63±0.47
t _{1/2} [h] “early” β-phase	2.8±0.30	3.03±0.19
t _{1/2} [h] terminal β-phase		6.34±2.24
AUC _{0,inf} ^a [μg·h/L]	3.67±2.27	6.82±2.00

a: calculated by using t_{1/2} of the “early” β-phase which reflects a mixture of the distribution and terminal elimination phase

b: 非高齢者(24歳~43歳)はFHP015試験における1600μg単回吸入投与時のデータ

2) 肝機能障害患者における薬物動態 (5.3.3.3.2: FHP018<19●年●月～●月>)

Child-PughのグレードA又はBの外国人肝機能障害患者16例(重症、中等症各8例)及び健康成人8例に、本剤1600μg(200μg×8吸入)を単回吸入投与したときの代謝物B9207-021の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。健康成人に対する中等症及び重症の肝機能障害患者のB9207-021のAUCの比の点推定値と90%信頼区間は、それぞれ2.73[1.45, 5.12]及び1.77[0.88, 3.57]であり、t_{1/2}も延長していた。この上昇は肝障害の重症度とは相関していないため、申請者は肝機能障害患者でも本剤の用量の調節は特段必要ないとしているが、添付文書において肝機能障害患者における薬物動態の情報を提供している。

表 外国人健康成人及び肝機能障害患者に本剤を単回吸入投与したときの血清中代謝物B9207-021の薬物動態パラメータ

	n	C _{max} [μg/L]	AUC _{0,inf} [μg·h/L]	t _{1/2} [h]
健康成人	8	0.525±0.317	2.58±1.82	6.15±1.02
中等症肝機能障害患者	8	0.832±0.269	5.84±2.67	8.61±2.40
重症肝機能障害患者	7 ^a	0.657±0.481	4.09±3.05	10.87±2.07

a: 患者No.8(AUC_{0,inf}の推定ができなかった症例)を除く

3) エリスロマイシンとの相互作用 (5.3.3.4.1: FHP019<19■■年■■月～■■月>)

外国人健康成人 (24～39 歳、18 例) に 3 期クロスオーバー法にて本剤 800 μg (200 μg ×4 吸入) 吸入投与、エリスロマイシン錠剤 500 mg 経口投与及び併用投与を行った。代謝物 B9207-021 の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0, \text{inf}}$ の平均値の比 (併用/本剤単独投与) と 90%信頼区間 (17 例) は、1.06 [0.98, 1.15] 及び 1.16 [1.03, 1.30] であり、事前に定めた許容域 (0.67～1.50) の範囲内であったことからエリスロマイシンは本剤の薬物動態に影響を及ぼさず、また、エリスロマイシンの C_{max} 及び AUC の平均値の比 (併用/エリスロマイシン単独投与) と 90%信頼区間 (14 例) は、1.00 [0.84, 1.20] 及び 0.96 [0.79, 1.18] であったことから、本薬もエリスロマイシンの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

4) ケトコナゾールとの相互作用 (5.3.3.4.2: CP-036<20■■年■■月～■■月>)

外国人健康成人 (23～45 歳、14 例) に、第 1 期において本剤 400 μg (200 μg ×2 吸入) を 1 日 1 回 7 日間反復吸入投与し、その後休薬期間をおかずに第 2 期において本剤 400 μg 吸入投与とケトコナゾール錠剤 400 mg の経口投与を 1 日 1 回 7 日間行った。代謝物 B9207-021 の C_{max} 及び AUC_{tau} の平均値の比 (併用/本剤単独投与) と 90%信頼区間は、2.17 [1.91, 2.46] 及び 3.62 [3.15, 4.16] であり、ケトコナゾールとの併用により、血清中の代謝物 B9207-021 濃度が上昇することが示された。以上のことから、CYP3A4 阻害作用をもつ薬剤と本剤の併用には注意が必要と考えられ、添付文書においてその旨の注意喚起がなされている。

5) 日本人とコーカシアンとの薬物動態の比較 (5.3.3.3.3)

日本人とコーカシアンにおける本剤 800 μg 単回吸入投与後の代謝物 B9207-021 の薬物動態パラメータを比較したところ (日本人 2 試験 [5.3.3.1.1: BTR-15/001、5.3.3.1.2: BTR-15/002]、コーカシアン 8 試験 [5.3.3.1.5: FHP009、5.3.1.1.1: FHP015、5.3.3.3.2: FHP018、5.3.3.4.1: FHP019、5.3.1.2.1: FHP022、5.3.3.2.2: FHP023、5.3.1.2.2: FHP026、5.3.3.1.6: FHP027])、 C_{max} 及び AUC は下表のとおりであり、共に同等性の許容域 (0.80～1.25) から信頼区間の下限のみが範囲外であるが、その差は小さく、本剤 800 μg 単回吸入後の日本人及びコーカシアンの健康成人における B9207-021 の薬物動態はほぼ同様であった。

表 日本人及びコーカシアン健康成人に本剤を単回吸入投与したときの
血清中代謝物 B9207-021 の薬物動態パラメータ

	コーカシアン (n=65、FHP019、022、026)	日本人 (n=21、BTR-15/001、002)	日本人/コーカシアンの比 (90%信頼区間)
C_{max} [$\mu\text{g/L}$]	0.75±0.30	0.67±0.25	0.90 (0.77, 1.05)
AUC [$\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$]	3.43±1.06	2.91±0.71	0.87 (0.77, 0.98)

また、本剤 200～1600 μg 単回投与時の代謝物 B9207-021 の体重で補正した投与量と C_{max} 又は AUC の関係は兩人種間で大きく異ならなかった。

<審査の概略>

(1) 本剤吸入時の薬物動態の線形性について

機構は、本剤吸入時の血清中薬物動態の線形性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、日本人健康成人男性対象の本剤単回吸入投与試験 (5.3.3.1.1: BTR-15/001) において、検討されたすべての範囲 (200~1600 µg) で未変化体及び活性代謝物 B9207-021 濃度 (C_{max} 及び AUC) とともに線形性がみられ、また、反復投与試験 (5.3.3.1.2: BTR-15/002) においても 400 µg 投与時と 800 µg 投与時の投与 7 日目の C_{max} 及び AUC を比較すると用量依存的に約 2 倍に上昇していることから、本剤の 200~1600 µg において、血清中薬物動態は線形性を示すものと考えられると説明した。また、より低用量側の 100 µg 吸入投与時の薬物動態に関しては検討されていないが、吸収の飽和は起こりにくいと考えられ、本剤の消失は代謝依存的であると考えられることから、本剤の臨床用量 (100~800 µg) において、血清中薬物動態は線形性を示すものと考えられると説明した。

機構は、以上の説明を了承した。

(2) 本剤の含量違い製剤の生物学的同等性について

機構は、本剤の含量違い製剤の生物学的同等性で未変化体濃度ではなく代謝物濃度を指標としていることの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、①本薬の未変化体から代謝物 B9207-021 への変換はエステラーゼによる一次的な加水分解によるものであり、本剤の 200µg~1600µg の範囲において線形性がみられ、未変化体及び活性代謝物共に血中濃度に飽和は認められていないこと、②本薬の未変化体の消失は極めて早いこと、正確な未変化体の血清中濃度の測定が容易ではないことなどから、含量違い製剤の生物学的同等性について、代謝物濃度を指標としても大きな問題はないものと考えたと説明した。また申請者は、健康成人に各含量違い製剤 (50、100、200 µg/puff 製剤) 800 µg を投与したときの血清中未変化体濃度の C_{max} 及び $AUC_{0,inf}$ は概ね類似していたと併せて説明した。

機構は、以上の説明を了承した。

(3) 本剤吸入時の肺における活性代謝物 B9207-021 について

機構は、代謝物 B9207-021 の $t_{1/2}$ は 3.5 時間程度であるが、1 日 1 回で有効性を示すことの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬を吸入投与したときの B9207-021 の血清中濃度の消失 $t_{1/2}$ は、初期消失相から算出された $t_{1/2}$ では約 3.5 時間あるが、終末消失相から算出した場合は約 6 時間と長いこと、また本剤に限らず類薬も含めて臨床効果を示し得る肺組織中の有効薬物濃度に関する報告はないが、肺局所と血清中の B9207-021 濃度推移が相関すると仮定し、血清中 B9207-021 と未変化体の比及び肺への薬物の沈着量から肺局所での B9207-021 濃度を予測した結果、本剤を 100~400 µg 吸入した場合の投与 24 時間後の肺局所での B9207-021 濃度は 0.795~3.442 nmol/kg と予測され、*in vitro* における B9207-021 の有効濃度 0.17~0.78 nmol/L を上回っていることから、6 時間という血清中

$t_{1/2}$ であっても1日1回で有効性を示すことに矛盾はないと考える旨を説明した。

機構は、以上の説明を概ね了承するが、作用の持続性に関しては、臨床試験の成績も合わせて判断したいと考える。

(4) 疾患の重篤度と患者での薬物動態について

日本人と外国人の本剤吸入投与時の薬物動態の類似性は健康成人のデータを基に考察されているが、患者においても同様に国内外で類似していると考えられる根拠について、機構は申請者に説明を求めた。

申請者は、①健康成人に本剤 800 μg を単回吸入投与したときの代謝物 B9207-021 の薬物動態パラメータは日本人と外国人で大きく異ならなかったこと、②外国人の健康成人と気管支喘息患者に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ で標識した本薬を吸入投与したとき、健康成人と気管支喘息患者では肺への分布・到達量に差がなく、本薬（標識化合物でのデータを含む）の血清中薬物濃度も大きく異ならなかったことから、本剤の薬物動態は患者でも国内外で大きく異なるものと考えられる旨を説明した。

機構は、口腔内での代謝物 B9207-021 の生成率が健康成人（約 8%）よりも患者（約 17%）において高くなっているが、この要因と気管支喘息患者での安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、健康成人と患者で口腔内での代謝物の生成率が異なる原因については、患者 1 例において比較的高い生成率（約 45%）を示していたことから、被験者間でのバラツキが一因と考えられることを説明した。また、気管支喘息患者を対象とした臨床試験成績より、口腔内の局所の有害事象については、国内外の各試験で本剤投与群及び対照群ともに発現例数は少なく群間で問題となる大きな差は認められず、副作用についても本剤投与群で 1%未満の発現率であったことから、気管支喘息患者での口腔内局所での安全性については、特に大きな問題はないと考えられると説明した。

機構は、健康成人との比較に用いられた気管支喘息患者の集団は比較的軽症（ $\text{FEV}_{1.0}$ が予測値の 80%以上）であったことから、患者の症状の重篤度や合併症により本剤吸入時の薬物動態が変化する可能性について考察を、申請者に求めた。

申請者は、肺機能が低下した場合には粉末吸入製剤（DPI）では低吸気流量による吸入量（肺内沈着率）の低下（大林浩幸 他、アレルギー 51: 544-51, 2002、Borgstrom L et al., *Eur Respir J* 7: 69-73, 1994）とそれに起因すると考えられる全身曝露の低下（Daley-Yates PT et al., *Clin pharmacokinet* 39 Suppl 1: 39-45, 2000）が報告されているが、本剤の場合は国内既承認薬の BDP-HFA* と同様の溶解型 pMDI（HFA-MDI）であるため、吸気流量の影響を受けにくい製剤と考えられる（Shaw RJ, *Respir Med* 93: 149-60, 1999、Leach C, *J Allergy Clin Immunol* 104: S250-2, 1999）ことなどから、肺機能低下患者における肺内分布低下の懸念は少ないと考える旨を説明した。さらに申請者は、国内における臨床試験成績を喫煙有無で層別した結果、喫煙／非喫煙による有効性に一定の傾向は認められていないこと、国内臨床試験の COPD を合併した気管支喘息患者においても有効性の低下は認められなかったことから、喫煙、喘息の難治化に伴う気道のリモデリング、COPD 合併などによりエステラーゼによる生体内活性化が低下し、本剤の有効性が低下する可能性は少ないものと

考える旨を説明した。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

機構は、以上の説明を了承するものの、疾患の重症度と本剤の安全性及び有効性に関しては製造販売後調査等の中でも検討していく必要があると考える。

(5) 高齢者及び特定の集団に対する安全性について

機構は、健康成人に比べ高齢者で代謝物 B9207-021 の血清中薬物濃度が約 2 倍になること、また肝機能障害患者で血清中濃度が高くなり、 $t_{1/2}$ が延長することから、これらの患者に対してさらに注意喚起する必要性について申請者の見解を求めた。

申請者は、海外臨床試験 (5.3.3.3.1: FHP025) において、65 歳以上の健康高齢者群の血清中 B9207-021 濃度 (C_{max} 及び $AUC_{0,inf}$) は、65 歳未満の非高齢者の約 2 倍であったが、国内臨床試験成績における有害事象の発現頻度は、高齢者と非高齢者との間に大きな差は認められず、重篤な有害事象及び中止・脱落に至った有害事象の発生頻度についても高齢者で顕著に発現頻度が高くなる傾向は認められなかったことなどから、安全性上大きな問題はないと考える旨を説明した。一方、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: BTR-15/003) では、主要評価項目である朝の PEF 変化量は高齢と非高齢にかかわらず維持又は改善されたこと、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: BTR-15/004) においても本薬 400 及び 800 μg /日投与により高齢者における朝 (起床時) の PEF 変化量が BDP の 800 μg /日と比較して増加していることなどから、有効性に関しても高齢者と非高齢者に大きな差が認められないと考える旨を説明した。以上より、リスク・ベネフィットのバランスの観点から高齢者における用量の調節は必要ないと考えるが、高齢者において血清中薬物濃度が上昇する可能性は否定できないことから添付文書の「使用上の注意」に「一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。」と記載し、また、高齢者における薬物動態試験の成績を添付文書の「薬物動態」項にて情報提供する旨を説明した。

また、申請者は、海外 FHP018 試験 (5.3.3.3.2) において、肝機能障害患者に本薬 1600 μg を単回吸入投与した時の血清中 B9207-021 平均濃度 (C_{max} 及び AUC) が高くなり、消失 $t_{1/2}$ が延長する傾向は認められたが、肝機能障害の重症度と投与によるこれらのパラメータの相関は明らかでなく、肝機能障害患者のバイタルサイン及び臨床検査値に関してもベースラインからの問題となる変動は認められていないこと、国内試験においても脂肪肝及び除外基準に該当しない程度の軽度肝機能障害を有する患者 68 例、及び試験開始時に ALT、AST 又は γ -GTP の臨床検査値に異常値 (基準値上限の 2 倍以上の値) が認められた 55 例に本薬が投与され、それぞれ 44 例及び 26 例に有害事象が発現したが、臨床的に問題となる事象は認められなかったことから、肝機能障害患者において特段の用量調節は必要ないと考えているが、肝機能障害患者における薬物動態試験の成績を添付文書の「薬物動態」項にて情報提供すると説明した。

機構は、以上の説明を概ね了承するものの、臨床試験で検討された症例は少数であるため、高齢者及び肝機能障害患者に対する安全性及び有効性については製造販売後調査において検討する必要があると考える。

(6) 薬物相互作用について

機構は、本薬と相互作用を引き起こす可能性のある薬剤並びに気管支喘息及びその合併症の治療に用いられる薬剤と本薬との薬物相互作用の可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、*in vitro* 試験で本薬は CYP3A4 で代謝されることが示唆されたことから、臨床試験において CYP3A4 阻害作用があるエリスロマイシンとケトコナゾールとの併用時の代謝物 B9207-021 の薬物動態について検討したところ、B9207-021 の C_{max} 及び AUC は、エリスロマイシンとの併用時は単独使用時とほぼ同等であったものの、ケトコナゾールとの併用時にはそれぞれ 2.17 倍及び 3.62 倍に上昇したため、ケトコナゾールについては、添付文書の「相互作用」項において CYP3A4 阻害剤との併用に関して注意喚起を行っている旨を説明した。また、申請者は、強力な CYP3A4 阻害剤（リトナビル、イトラコナゾール等）との相互作用により、B9207-021 の血漿中濃度が上昇し副腎皮質ステロイドを全身投与した場合と同じ症状が現れる可能性も否定できないことから、添付文書の「相互作用」項において CYP3A4 阻害剤との併用に関して注意喚起を行っている旨を併せて説明した。さらに、申請者は、①国内臨床試験（BTR-15/003、BTR-15/004、BTR-15/005）において CYP3A4 阻害作用を有する薬剤を併用していた患者と併用していなかった患者を層別して解析したところ、それぞれの群で有効性及び安全性に大きな違いはみられなかったこと、②気管支喘息及び合併症の治療時に用いられる併用薬には、吸入ステロイド剤、キサンチン系気管支拡張剤（テオフィリン）、ロイコトリエン受容体拮抗剤、トロンボキササン A_2 受容体拮抗剤などが考えられるが、B9207-021 の各種 CYP 酵素反応に対する阻害作用は弱く、臨床用量で本剤を投与した場合の B9207-021 の血漿中濃度においては、これらの各種代謝酵素（CYP）の反応を阻害しないと考えられること等から、本剤とこれらの薬物との代謝に起因する薬物相互作用が起こる可能性は小さいものとする旨を説明した。

機構は、以上の説明を了承するものの、併用薬の影響に関しては製造販売後調査等においてもさらに検討する必要があると考える。

(iii) 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>

有効性及び安全性の評価資料として、国内で実施された第 I 相試験 2 試験（5.3.3.1.1: BTR-15/001、5.3.3.1.2: BTR-15/002）、第 II/III 相試験（5.3.5.1.1: BTR-15/003）、第 III 相試験（5.3.5.1.2: BTR-15/004）、長期投与試験（5.3.5.2.1: BTR-15/005）、海外で実施された長期投与試験 2 試験（5.3.5.2.2: FK1 102（LT）、5.3.5.2.3: FK1 105）及び生物学的同等性試験 2 試験（5.3.1.2.1: FHP022、5.3.1.2.2: FHP026）の成績が提出された。また、海外で実施された 47 試験が参考資料として提出された。

<国内臨床試験>

(1) 第 I 相単回投与試験（5.3.3.1.1: 試験番号 BTR-15/001 <19■■年■■月～■■月>）

健康成人男性（目標症例数各群 12 例、計 48 例）を対象に、本剤の単回投与時の安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検プラセボ対照比較試験が実施された（薬物動態については、「4.

臨床に関する資料（ii）臨床薬理学に関する試験成績の概略」の項参照）。

用法・用量は、1日目にプラセボ、2日目に本剤（200 µg [200 µg×1 吸入]、400 µg [200 µg×2 吸入]、800 µg [200 µg×4 吸入]、1600 µg [200 µg×8 吸入]）を投与し（プラセボの吸入回数は、各本剤群と同じ）、安全性を確認しながら段階的に高用量群へ移行することとされた。

総投与症例数は48例であり、吸入量不足1例を除く47例が安全性解析対象とされた。

有害事象は、本剤200 µg群1例に筋痛が認められたのみで、本剤との関連性は否定されている。また、生理学的所見、咽頭検査及び臨床検査値に臨床上問題となる異常所見は認められず、血清コルチゾール値（12、24時間平均濃度）及び24時間尿中コルチゾール排泄量についても、プラセボ群と比べて有意な低下は認められなかった。

以上より申請者は、本剤1600 µgまでの単回投与の安全性について問題ないことが確認されたと説明した。

（2）第I相反復投与試験（5.3.3.1.2: 試験番号 BTR-15/002<20■■年■■月～■■月>）

健康成人男性（目標症例数各ステップで本剤群9例、プラセボ群3例、計24例）を対象に、本剤の反復吸入投与時の安全性及び薬物動態を検討するため、単盲検プラセボ対照比較試験が実施された（薬物動態については、「4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬理学に関する試験成績の概略」の項参照）。

用法・用量は、ステップ1（プラセボ又は本剤800 µg/日 [400 µgを1日2回]）、ステップ2（プラセボ又は本剤1600 µg/日 [800 µgを1日2回]）を7日間反復投与とされ、安全性を確認しながら段階的に高用量群へ移行することとされた。

総投与症例数は24例であり、全例が安全性解析対象とされた。なお、プラセボ群の1例がステップ2の2日目に個人的理由のため脱落している。

有害事象は、24例全例で認められず、また、生理学的所見、咽頭検査及び臨床検査値、血清オステオカルシン、血清コルチゾール値（12時間平均濃度）及び24時間尿中コルチゾール排泄量に臨床上問題となる所見／変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤1600 µgまでの7日間反復吸入投与の安全性について問題ないことが確認されたと説明した。

（3）プラセボ対照二重盲検用量反応第II/III相試験（5.3.5.1.1: 試験番号 BTR-15/003<20■■年■■月～20■■年■■月>）

喘息予防・管理ガイドライン（1998改訂版）での喘息重症度の分類により軽症から中等症とされ、プロピオン酸ベクロメタゾン（噴射剤としてクロロフルオロカーボン（CFC）を使用する定量噴霧式エアゾール剤、BDP-CFC）400～800 µg/日又はプロピオン酸フルチカゾン（FP）200～400 µg/日を4週間以上吸入している気管支喘息患者（目標症例数各群75例、計300例）を対象に、本剤の有効性、用量反応性及び安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、対照観察期間（4週間）にBDP-CFC 400 µg/日を投与し、治験薬投与期間（8週間）に本剤の50 µg吸入製剤（100 µg/日群）、100 µg吸入製剤（200 µg/日群）、200 µg吸入製剤（400 µg/日群）又はプラセボを1日1回、夜に2吸入とされた。

総投与症例数311例（プラセボ群79例、100 µg/日群78例、200 µg/日群71例、400 µg/日群83例）全例が、安全性解析対象及び有効性のFull Analysis Set（FAS）であり、併用薬・併用療法違反、除外基準抵触等の30例を除く281例（プラセボ群70例、100 µg/日群73例、200 µg/日群62例、400 µg/日群76例）がPer Protocol Set（PPS）であった。本治験の完了例は278例（プラセボ群62例、100 µg/日群73例、200 µg/日群67例、400 µg/日群76例）であった。

主要評価項目であるFASにおける朝（起床時）のPEFの最終時変化量（最小二乗平均±標準誤差 [L/min]）は、プラセボ群 -24.95 ± 4.34 、100 µg/日群 4.23 ± 4.79 、200 µg/日群 3.75 ± 4.80 、400 µg/日群 -0.40 ± 4.26 であり、本剤群はいずれもプラセボ群に比し有意に優れていた（いずれも $p < 0.001$ 、施設を共変量とした共分散分析）。また、PPSでも同様の結果であった。なお、用量反応関係については、プラセボ群を含めた4群では有意な用量反応性がみられなかった（ $p < 0.001$ 、Jonckheere-Terpstra法、以下同）、プラセボ群を除いた本剤3群では有意な用量反応性は認められなかった（ $p = 0.339$ ）。各評価時期における朝のPEF変化量は右図のとおりであった。

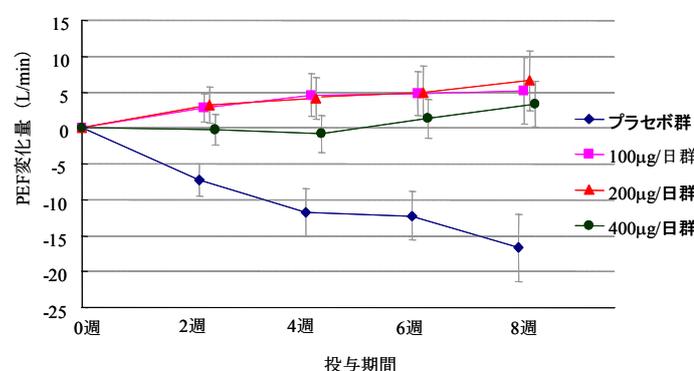


図 朝のPEF各時点の変化量 (Mean ± SE)

有害事象は、プラセボ群58.2%（46/79例）、100 µg/日群53.8%（42/78例）、200 µg/日群49.3%（35/71例）、400 µg/日群57.8%（48/83例）に認められたが、死亡例はなかった。重篤な有害事象は、4例に喘息NOS（プラセボ群2例）、胃がんNOS（200 µg/日群1例、400 µg/日群1例）が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

治験薬と因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、プラセボ群6.3%（5/79例）、100 µg/日群3.8%（3/78例）、200 µg/日群7.0%（5/71例）、400 µg/日群7.2%（6/83例）に認められ、その内訳は、プラセボ群（嘔声2例、呼吸困難、咽喉頭疼痛、アフタ性口内炎〔各1例〕）、100 µg/日群（傾眠、発疹、口渇〔各1例〕）、200 µg/日群（口腔カンジタ症、発声障害、口唇炎、発疹、発疹NOS〔各1例〕）、400 µg群（口の錯感覚、呼吸困難、嘔声、咽喉頭疼痛、異常感、浮腫NOS〔各1例〕）であった。

臨床検査値異常変動は、プラセボ群25.3%（20/79例）、100 µg/日群9.0%（7/78例）、200 µg/日群15.5%（11/71例）、400 µg/日群20.5%（17/83例）に認められた。そのうち副作用は、プラセボ群5.1%（4/79例）、100 µg/日群1.3%（1/78例）、200 µg/日群0.0%（0/71例）、400 µg/日群3.6%（3/83例）に認められ、その内訳は、プラセボ群（ALT増加、尿中ブドウ糖陽性、好酸球百分率増加、γ-GPT上昇〔各1例〕）、100 µg群（好酸球百分率増加1例）、400 µg群（血中クレアチニン増加/血小板数減少/尿中蛋白陽性、AST増加/ALT増加、尿中蛋白陽性〔各1例〕）であった。