

以上より申請者は、軽症から中等症の気管支喘息患者に対して、本剤 100、200 及び 400 µg/日の 1 日 1 回投与の有効性及び緩やかな用量反応性が認められ、臨床上問題となる有害事象の発現は認められないことが確認されたと説明した。

(3) BDP-CFC 対照非盲検比較第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: 試験番号 BTR-15/004<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中等症から重症とされ、BDP-CFC 800 µg/日以上又は FP 400 µg/日以上を 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 100 例、計 300 例) を対象に、本剤 (200 µg/吸入製剤) の有効性及び安全性を検討するため、BDP-CFC 対照の無作為化非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 800 µg/日を投与され、治験薬投与期間 (8 週間) に本剤 1 日 1 回夜に 2 吸入 (400 µg 群)、本剤 1 日 2 回朝夜に各 2 吸入 (800 µg 群) 又は BDP-CFC 1 日 2 回朝夜に各 4 吸入 (800 µg、BDP 群) とされ、BDP-CFC 吸入時のみにスパーサーの使用が義務づけられた。

総投与症例数 319 例 (400 µg 群 106 例、800 µg 群 107 例、BDP 群 106 例) 全例が、安全性解析対象及び有効性の FAS であり、併用薬・併用療法違反、用法・用量違反等の 19 例を除く 300 例 (400 µg 群 95 例、800 µg 群 101 例、BDP 群 104 例) が PPS であった。本試験の完了例は 299 例 (400 µg 群 100 例、800 µg 群 101 例、BDP 群 98 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、400 µg 群 16.02 ± 3.78 、800 µg 群 23.98 ± 3.74 、BDP 群 5.91 ± 3.75 であり (施設を共変量とした共分散分析)、800 µg 群と BDP 群との差と 95%信頼区間は $18.07 [6.97, 29.17]$ 、400 µg 群と BDP 群との差と 95%信頼区間は $10.11 [-1.02, 21.24]$ といずれも信頼区間の下限値が、事前に設定した非劣性の許容域 -22.4 を上回ったことから、BDP 群に対する非劣性が検証された。また、PPS においても同様の結果が認められた。なお、朝の PEF 各時点の変化量は右図のとおりであった。

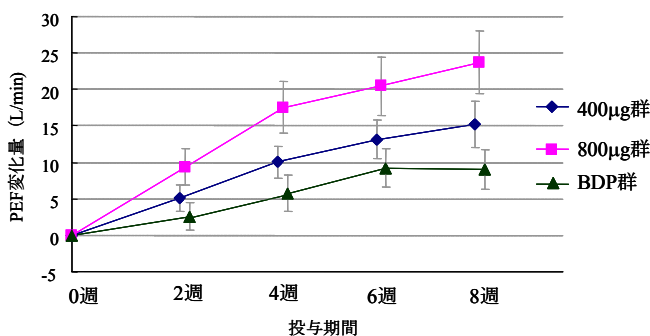


図 朝のPEF各時点の変化量 (Mean±SE)

有害事象は、400 µg 群 62.3% (66/106 例)、800 µg 群 67.3% (72/107 例)、BDP 群 56.6% (60/106 例) に認められたが、死亡例はなかった。重篤な有害事象は、400 µg 群 1 例 (肺炎 NOS)、800 µg 群 1 例 (胃がん NOS)、BDP 群 1 例 (喘息 NOS) 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。

副作用は、400 µg 群 8.5% (9/106 例)、800 µg 群 3.7% (4/107 例)、BDP 群 2.8% (3/106 例) に認められ、内訳は 400 µg 群 (頭痛/呼吸困難、嗅覚錯誤/口渇、動悸/胸部不快感、胸部不快感、呼吸困難、感覚減退、嘔声、ざ瘡 NOS、胸痛 [各 1 例])、800 µg 群 (嘔声 2 例、咽頭不快感、口腔

内不快感〔各 1 例〕)、BDP 群 (口の錯感覚、嘔声、アフタ性口内炎〔各 1 例〕)であった。

臨床検査値異常変動は、400 µg 群 11.3% (12/106 例)、800 µg 群 13.1% (14/107 例)、BDP 群 17.0% (18/106 例)に認められた。そのうち副作用は、400 µg 群 0% (0/106 例)、800 µg 群 2.8% (3/107 例)、BDP 群 2.8% (3/106 例)に認められ、その内訳は、800 µg 群 (ALT 増加/AST 増加/血中コルチゾール値上昇、尿中蛋白陽性、オステオカルシン減少〔各 1 例〕)、BDP 群 (血中コルチゾール減少 2 例、ALT 増加/AST 増加 1 例)であった。

以上より申請者は、中等症から重症の成人気管支喘息患者に対して、本剤 400 µg/日及び 800 µg/日の有効性及び安全性が確認され、BDP-CFC の半量で同等の効果を有すると考える旨を説明した。

(4) 長期投与試験 (5.3.5.2.1: 試験番号 BTR-15/005<20 年 月～20 年 月>)

気管支喘息患者 (目標症例数 120 例)を対象に、本剤の長期投与時における有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施され、承認申請時には 28 週時までのデータが、平成 16 年 7 月に 52 週までのデータが提出された。

用法・用量は、対照観察期間 (2 週間)は前治療を継続され、治験薬投与期間 (52 週)の投与開始 4 週間は本剤 800 µg/日 (200 µg/吸入製剤を 1 日 2 回朝夜に各 2 吸入)、4 週時から 28 週時又は 52 週時までは、患者の症状に応じ、本剤 200 µg/日 (100 µg/吸入製剤を 1 日 1 回夜に 2 吸入)、400 µg/日 (200 µg/吸入製剤を 1 日 1 回夜に 2 吸入)、800 µg/日の中から選択可能とされ、減量に関しては段階的に行うこととされた。なお、28 週時に被験者に対して治験参加継続について再確認が取られている。

総投与症例数は 143 例であり、全例が安全性解析対象及び有効性の FAS であった。中止・脱落例は、28 週時までに 9 例 (同意撤回 4 例、有害事象等 3 例、喘息悪化 2 例)、28 週時から 52 週時までに 8 例 (同意撤回 1 例、有害事象等 5 例、喘息悪化 2 例)認められ、28 週までの完了例は 134 例、52 週までの完了例は 117 例であった。

朝 (起床時)の PEF 変化量 (平均値±標準偏差)は、2 週時に 3.84±18.56 (L/min)であり、投与前から有意な増加が認められ (対応のある t 検定、 $p=0.014$)、52 週時まで 5.58～10.45 L/min の変化量で推移した。なお、夜の PEF 変化量も同様の結果であった。

有害事象は、96.5% (138/143 例)に認められたが、死亡例はなかった。重篤な有害事象は 7 例 8 件 (喘息 NOS 4 例、結腸ポリープ/白内障による水晶体摘出、胃がん NOS、鉄欠乏性貧血〔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ている。副作用は、5.6% (8/143 例)に認められ、2 例以上に認められた事象は、呼吸困難、倦怠感〔各 2 例〕であった。

臨床検査値異常変動は、35.7% (51/143 例)に認められた。そのうち副作用は、3.5% (5/143 例)に認められ、その内訳は、リンパ球百分率減少/好中球百分率増加、ALT 増加/AST 増加、血中ビリルビン増加、尿中蛋白陽性、尿中ブドウ糖陽性〔各 1 例〕であった。

また、副腎皮質系への影響を検討するため、実施可能な施設において Corticotropin-releasing hormone (CRH) 負荷試験が実施され (治験薬開始前 41 例、投与 28 週後 38 例、投与 52 週後 31 例)、結果は下表のとおり、治験薬開始前と比較して 28 週後に血漿 ACTH 値が有意に減少し、52

週後に血漿コルチゾール値が有意に増加したが、いずれも臨床上問題となる変化ではなかった。

表 CRH 負荷試験（血漿 ACTH 値及びコルチゾール値の本剤投与開始時からの変化量）

本剤 投与期間	負荷後 時間	血漿 ACTH 値の変化量			血漿コルチゾール値の変化量		
		症例数	平均±SD (pg/mL)	検定結果*	症例数	平均±SD (μg/dL)	検定結果*
28 週	0 分	36	-2.74±11.24	p=0.241	37	0.39±3.37	p=0.679
	30 分後	36	-10.69±37.94	p=0.044	37	0.29±4.74	p=0.882
	60 分後	35	-4.02±27.71	p=0.162	37	0.06±5.00	p=0.878
52 週	0 分	26	1.89±9.09	p=0.301	27	1.83±3.24	p=0.008
	30 分後	26	-2.87±41.78	p=0.961	27	1.60±3.65	p=0.033
	60 分後	25	-2.40±26.84	p=0.907	27	1.06±4.05	p=0.171

*: Wilcoxon の符号付き順位和検定

以上より申請者は、本剤の 52 週間の長期投与における有効性及び安全性が確認されたと考える旨を説明した。

（５）海外長期投与試験 1（5.3.5.2.2: 試験番号 FK1 102（LT）＜19■■年■■月～19■■年■■月＞）

本剤のプラセボ対照比較試験（5.3.5.1.4: FK1 102（DB））を完了した軽症～中等症の外国人気管支喘息患者を対象に、本剤の長期投与時の安全性を検討するため非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、先行する FK1 102（DB）試験では、観察期間（2 週間）は前治療を継続され、二重盲検期（12 週間）はプラセボ又は本剤 200、800 μg/日とされ、本継続試験（40 週間）の最初の 4 週間は、すべての患者に本剤 800 μg/日以上投与、その後は患者の症状に応じ、1 日用量として 200～1600 μg（1600 μg/日のみ 1 日朝夜 2 回、それ以外は朝 1 回）とされた。

先行試験の総投与症例数は 329 例であり、299 例が試験完了又は効果不十分により中止し、そのうち 283 例が本継続試験に移行して、安全性評価対象とされた。本剤の 1 日平均投与量は、400<～≤800 μg/日が 60.1%（170/283 例）、800 μg/日<が 34.6%（98/283 例）、<400 μg/日が 5.3%（15/283 例）であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、78.4%（222/283 例）639 件に認められ、死亡例は 2 例（心筋梗塞、銃創〔各 1 例〕）認められたが、いずれも因果関係は否定されている。重篤な有害事象は、9/283 例 9 件（鼠径ヘルニア NOS、うつ病、鼻ポリープ切除、喘息 NOS、ウイルス性髄膜炎 NOS、不安定狭心症、膝手術、腹腔鏡検査、胃食道逆流性疾患〔各 1 例〕）に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。副作用は、6.7%（19/283 例）に認められ、主な事象は、胸部絞扼感 4 例、呼吸困難 3 例、発声障害、気管支痙攣 NOS、喘鳴音〔各 2 例〕であった。その他、バイタルサイン（血圧、心拍数）、理学的所見及び心電図に明らかな変化は認められなかった。

二重盲検試験開始から長期投与試験終了時までの血清コルチゾール値の変化量^{iv}（平均値±標準誤差）は-3±17 nmol/L（132 例、95%信頼区間[-37, 30]）、尿中コルチゾール値では 12±8 nmol/24h（151 例、95%信頼区間 [-4, 28]）であり、僅かな変動が認められたのみであった。

さらに、副腎皮質系への影響を検討するため、一部の症例にコシントロピン試験（合成 ACTH 負荷試験）が実施され、二重盲検試験開始時に「反応なし」^vは 3/60 例、長期投与試験終了時に「反

iv 本剤以外の他のステロイド剤が併用されていない患者を対象

v コシントロピン静注 30 分後、血清コルチゾール値が 500 nmol/L 以上、又は血清コルチゾール値が静注前より 200 nmol/L 以上

応なし」は 5/55 例であった。

以上より申請者は、本剤の長期投与による安全性と忍容性が確認されたと説明した。

(6) 海外長期投与試験 2 (5.3.5.2.3: 試験番号 FK1 105<19■■年■■月~19■■年■■月>)

本剤 800、1600 µg/日の並行群間試験 (5.3.5.1.13: FK1 104 試験) を完了した中等症から重症の外国人気管支喘息患者を対象に、本剤の長期投与時の安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、先行する FK1 104 試験では、観察期間 (2 週間) は BDP-CFC 1600 µg/日を吸入、二重盲検期 (12 週間) は本剤 800 又は 1600 µg/日を吸入とされ、本継続試験 (40 週間) の最初の 4 週間は、本剤 1600 µg/日 (1 日朝夜 2 回) 投与、その後は患者の症状に応じ減量可能とされた。

先行試験の総投与症例数は 365 例であり、312 例が試験を完了し、そのうち 275 例が本試験に移行して、安全性評価対象とされた。本剤の投与期間は、≤32 週が 10.5% (29/275 例)、32<~≤40 週が 63.6% (175/275 例)、40 週<が 25.8% (71/275 例) であった。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、60.7% (167/275 例) 383 件認められ、死亡例は 2 例 (心筋梗塞、肺がん [各 1 例]) 認められたが、いずれも因果関係は否定されている。重篤な有害事象は、18/275 例 21 件 (喘息 NOS/気管支炎 NOS、喘息 NOS/インフルエンザ、下気道感染 NOS/急性腎不全、手術 NOS、喘息発作重積、複視、椎間板ヘルニア、十二指腸潰瘍、肺炎 NOS、丹毒、四肢損傷 NOS、嚥下障害、股関節形成、心筋梗塞、交感神経切除、月経過多、ホジキン病 NOS、消化器痛 NOS [各 1 例]) に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。副作用は 4.7% (13/275 例) に認められ、主な事象は、消化不良、皮膚真菌感染 NOS、嘔声 [各 2 例] であった。バイタルサイン (血圧、心拍数)、理学的所見に明らかな変化は認められなかった。心電図において、臨床的な異常所見 (心房細動、前壁心筋梗塞疑い [医師報告名、各 1 例]) が認められたが、因果関係は否定されている。

二重盲検試験開始から長期投与試験終了時までの血清コルチゾール値の変化量^{vi} (平均値±標準誤差) は 43±23 nmol/L (76 例、95%信頼区間 [-3, 88])、尿中コルチゾール値では 21±6 nmol/24h (168 例、95%信頼区間 [1.3, 3.5]) であり、尿中コルチゾール値に有意な増加が認められた。また、骨マーカーの変化量については、骨形成マーカーである血清骨型 ALP (53 例、1.8±0.8 U/L、95%信頼区間 [0.2, 3.4]) 及び血清オステオカルシン (53 例、1.4±0.3 U/L、95%信頼区間 [0.8, 2.1])、骨吸収マーカーである尿中デオキシピリジノリン (151 例、1.04±0.27 U/L、95%信頼区間 [0.50, 1.58]) で有意な増加が認められたが、他の骨マーカーに有意な変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤の長期投与による安全性が確認されたと説明した。

<審査の概略>

(1) 用法・用量について

1) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における本剤の用量反応性について

上昇する場合を「正常反応」、それ以外を「反応なし」と判定
vi 本剤以外の他のステロイド剤が併用されていない患者を対象

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: BTR-15/003）において、本剤群（100、200 及び 400 µg/日）で用量反応関係が明確にみられなかった理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1）において明確な用量反応性を示せなかった理由として、当該試験ではプラセボを対照群と設定したことから、喘息症状の有無は不問としたため、対象を軽症から中等症としていたが、結果的に臨床試験に組入れられた症例の多くは比較的症状が軽く（朝の PEF 対標準予測値%の平均値 71.9～75.3%、FEV_{1.0} の対標準予測値%の平均値 91.8～93.8%、症状点数の平均値 0.64～1.01 点/日、吸入β₂刺激薬の使用回数の平均値 0.40～0.57 回/日）、これらの症例に対する喘息症状のコントロールには本剤 100 µg/日でほぼ十分であり、用量を増加しても PEF 値が改善する余地が少なかったと考えられると説明した（いずれの用量群もプラセボ群に対する優越性は確認されている）。また、申請者は、海外における本剤のプラセボ対照用量反応試験（5.3.5.1.3: FK1 101、5.3.5.1.4: FK1 102 (DB)、5.3.5.1.17: XRP321、5.3.5.1.18: XRP322）や他の吸入ステロイド剤（FP、BUD）の用量反応性に関するメタアナリシスで示されたように、試験デザインに関わらず明確な用量反応性が認められないことが多いという吸入ステロイド剤の一般的な性質もあり（Masoli M et al., *Thorax* 59: 16-20, 2004、Masoli M et al., *Eur Respir J* 23: 552-8, 2004）、用量反応関係が明確にみられなかったと考えると説明した。さらに、申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（BTR-15/003）の結果、本剤の 3 用量（100、200 及び 400 µg/日）群では明確な用量反応性が認められなかったものの、プラセボ群を含めた用量反応性は統計学的に有意であったこと、朝の PEF が正方向へ変化した症例の割合は、それぞれ 30.4、48.7、52.1、61.4%であり、用量依存的な数値の増加がみられたことから、軽症から中等症の気管支喘息患者に対し、本剤 100～400 µg/日において、緩やかではあるが用量反応性がみられているものと考えたと説明した。

機構は、一般的に吸入ステロイド剤で明確な用量反応性を確認することが困難であることに理解はするものの、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（BTR-15/003）で、軽症から中等症の中でも比較的症状の軽い症例が組入れられていた点については、プラセボ対照試験ではあるが選択/除外基準等も含めた試験デザインに工夫することが可能であったと考える。また、申請者が国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（BTR-15/003）で、緩やかな用量反応性がみられたと考察している点については、本剤 3 群間では統計学的にも用量反応性は認められていない（本審査報告 p44 図参照）ため、考察としては適切ではないと機構は考えるが、いずれの用量群もプラセボに対する優越性が検証されていること、海外の用量反応試験（FK1 101、FK1 102 (DB)、5.3.5.1.13: FK1 104）においても、本剤の用量間では差が認められていないが、朝の PEF 変化量で本剤群とプラセボ群との間に有意な差が示されていること等から、軽症から中等症の患者における本剤の 100～400 µg/日の有効性については確認できるものと考える。

2) 最高用量を 800 µg とする妥当性について

機構は、海外の承認用量の上限が承認された各国で異なっているが（欧州; 100～200 µg/日、カナダ、チリ等; 100～800 µg/日、スイス; 200～1600 µg/日）、本剤の最高用量を 800µg とする妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、欧州各国における承認用量は 100～200 µg/日であるが、承認後の審査当局との協議において重症患者に対して 200 µg/日より高用量の使用が認められていること、またカナダでは、2006 年 9 月 11 日に 100～800 µg/日が、スイスでは 2006 年 11 月 16 日に 200～1600 µg/日が承認されていること、さらにチリ、ベネズエラで 100～800 µg/日、メキシコ、ブラジル、コロンビア、エクアドル、ペルーで 100～1600 µg/日が承認されていると説明した。また、申請者は、中等症から重症の気管支喘息患者を対象に実施した BDP-CFC 対照比較試験（5.3.5.1.2: BTR-15/003）において、主要評価項目である朝の PEF 最終時変化量は、本剤 400 及び 800 µg/日群でそれぞれ 16.02 及び 23.98 L/min であり、本剤 800 µg/日群は本剤 400 µg/日群に対して有意差は認められなかったが、数値的に高値を示したことから、中等症から重症の患者に対して、800 µg/日までの有効性が確認されているものとする旨を説明した。また、申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.2.1）において、本剤 800 µg/日を上限に増減して投与した結果、本剤の増減に関連した安全性上の問題は認められない旨を説明した（「4）申請用法・用量で適宜増減としている妥当性について」の項を参照）。

機構は、国内外のガイドライン及び臨床試験結果を踏まえ、類薬との効力比について、申請者に説明を求めた。

申請者は、海外で実施した FP との対照試験（5.3.5.1.11: FK1 115、5.3.5.1.12: FK1 118、5.3.5.1.23: M1-133、5.3.5.1.24: M1-134）及び軽症から重症患者を対象とした BUD ドライパウダー式吸入剤（BUD-DPI）との対照試験（5.3.5.1.7: FK1 110、5.3.5.1.8: FK1 113、5.3.5.1.9: FK1 114、5.3.5.1.10: FK1 106、M1-139（Vermeulen JH et al., *Proc Am Thorac Soc* 3: A73, 2006））の結果から、本剤と他の吸入ステロイド剤との効力関係は、FP≒本剤、BUD-DPI≦本剤であると考えられること、国内で実施した BDP-CFC 対照試験（5.3.5.1.2: BTR-15/004）の結果から、BDP-CFC と本剤の効力比は 1 : 0.5 であると考えられる旨を説明した。また、申請者は、喘息管理国際指針 Global Initiative for Asthma 2006（GINA 2006 改訂版）に記載されている既存の吸入ステロイド剤について同等量と考えられる吸入ステロイド量は下表のとおりであり、本剤の臨床試験結果（5.3.5.1.1: BTR-15/003、5.3.5.1.2 : BTR-15/004、5.3.5.1.7: FK1 110、5.3.5.1.8: FK1 113、5.3.5.1.9: FK1 114、5.3.5.1.10: FK1 106、5.3.5.1.11: FK1 115、5.3.5.1.12: FK1 118、5.3.5.1.23: M1-133、5.3.5.1.24: M1-134、M1-139（Vermeulen JH et al., *Proc Am Thorac Soc* 3: A73, 2006））と矛盾しないことを説明した（喘息予防・管理ガイドライン 2006 には本剤の記載がなされていない）。また、他の吸入ステロイド剤からの本剤への切り替えについては、下表に示す GINA2006 や国内の喘息予防・管理ガイドライン 2006 における類薬の記載を参考に治療方針が決定されたと考える旨を説明した。

表 成人喘息患者に対する同等量と考えられる吸入ステロイド量（GINA 2006 より一部抜粋・改変）

薬剤	低用量	中用量	高用量
BDP-CFC ^{vii}	200-500 µg	>500-1000 µg	>1000-2000 µg
BUD-DPI	200-400 µg	> 400-800 µg	> 800-1600 µg
FP	100-250 µg	> 250-500 µg	> 500-1000 µg
本剤*	100-200 µg	> 200-400 µg	> 400-1600 µg

*バルブからの噴射量として表示を修正

vii BDP-CFC と BDP-HFA の効力比は 1 : 0.5（Busse WW et al., *J Allergy Clin Immunol* 104: 1215-22, 1999）

表 成人喘息患者に対する吸入ステロイドのステップ別の推奨量 (喘息予防・管理ガイドライン 2006 より抜粋)

薬剤	ステップ 1 最低用量	ステップ 2 低用量	ステップ 3 中用量	ステップ 4 高用量
BDP-HFA**	100 µg	100-200 µg	200-400 µg	400-800 µg
FP-HFA	100 µg	100-200 µg	200-400 µg	400-800 µg
FP-DPI	100 µg	100-200 µg	200-400 µg	400-800 µg
BUD-DPI	200 µg	200-400 µg	400-800 µg	800-1600 µg

**噴射剤として HFA-134a を使用する定量式噴霧エアゾール剤

機構は、①BDP 対照比較試験 (BTR-15/004) では、中等症から重症の気管支喘息患者において朝の PEF 変化量が数値的に本剤 400 µg/日に比し 800 µg/日で高かったこと、②明確に示された用量関係ではないものの、GINA 2006 では国内における本剤の申請された最大用量である 800 µg/日は、国内で既に承認されている BDP-HFA、BUD、FP の最大承認用量とおおよそ同等の効力を持つ用量とされており、また GINA2006 の同等量と考えられる吸入ステロイド量と国内の喘息防止・管理ガイドライン 2006 の吸入ステロイド剤のステップ別の推奨用量が概ね等しいことから、本剤 400～800 µg/日は、国内の喘息防止・管理ガイドライン 2006 における喘息重症度のステップ 3～4 に対応するものであると考え、本申請用量の最大用量を 800 µg/日とすることは概ね妥当と考える。

3) 本剤の吸入回数について

機構は、本剤 100～400 µg/日の使用時には 1 日 1 回吸入であるが、800 µg/日の使用時のみ 1 日 2 回吸入投与することについて、1 日 1 回吸入投与で検討しなかった理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、一般的に吸入ステロイド薬の治療用量内では、全身性の副作用が用量に依存して増加することはないと考えられるが、高用量で用量反応性がプラトーに達する用量において急激に副作用が増すと報告されていること (Pedersen S et al., *Allergy* 52: 1-34, 1997)、本剤の製剤設計上の制約より 1 日 1 回 800 µg 投与時には、1 回 200 µg を 4 回吸入する必要がある、特に重症患者では深い呼吸や息止めなどの努力の負担が大きい上に、本剤吸入時の咽頭部に対する蒸発冷却刺激が咳誘発や気道攣縮を引き起こす可能性も想定されることから、患者負担及び上記のリスクを考慮して、1 回の吸入回数を減らすため 800 µg/日投与については 1 日 2 回の吸入と設定し、1 日 1 回投与の検討は行わなかったと説明した。

機構は、本剤の吸入回数に関して、国内外でどのような検討が行われ、1 日 2 回投与の必要がないと考えたのか申請者に説明を求めた。

申請者は、①非臨床試験の結果より本薬の作用の持続性が期待されたことから、ALTANA Pharma 社 (現 Nycomed 社) は海外において 1 日 1 回投与製剤として開発を計画したこと、②1 日 1 回と 1 日 2 回投与を直接比較した臨床試験は実施されていないが、国内外の臨床試験から 100、200、400 及び 800 µg/日では 1 日 1 回投与、400 及び 800 µg/日では 1 日 2 回投与の有効性を示すデータが確認されていることより、100～400 µg/日では 1 日 1 回投与で有効性が示されていると考え、1 日 2 回投与は必要ないものと判断したと説明した。なお、2006 年 12 月現在、海外における 100

～400 μ g/日の承認用法（吸入回数）は、すべて1日1回であると説明されている。

機構は、本剤100～400 μ g/日の用量で1日1回と1日2回投与時の臨床試験が行われていないことから、1日1回投与時と1日2回投与時の有効性、安全性について精密に比較することは困難であると考え、本剤の吸入回数を100～400 μ g/日は1日1回、800 μ g/日は1日2回投与と設定することについては提出された国内試験成績において用いられた用法・用量であり、かつ、特段の問題もみられていないことから、了承できると考える。

4) 申請用法・用量で適宜増減としている妥当性について

機構は、国内長期投与試験（5.3.5.2.1: BTR-15/005）において本剤の増減量のあった症例での喘息の管理状況と用量の変更の関連について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内長期投与試験（BTR-15/005）において本剤が投与された143例中86例で用量の増減量が行われ、組入れ時の気管支喘息重症度別及び前治療吸入ステロイド使用量別に集計した本剤の増減量状況を確認したところ、組入れ時の重症度が低い、又は前治療吸入ステロイド使用量が少ないほど、減量例が多く、かつ低用量側に分布していることから、組入れ時の重症度及び前治療吸入ステロイド使用量と本剤の用量調節には関連性が示唆されると説明した。また、申請者は、本剤の増減量が行われた86例中の70例が減量のみ行われ、これらの症例のうち有害事象に起因した減量は嗄声の認められた1例のみであり、残りの16例が一旦減量された後に増量されたが、①その際の減量の理由は有害事象に起因するものではなく、喘息症状の安定に応じて担当医師の判断に基づき行われたと考えられたこと、②再増量の理由は喘息症状の悪化もしくは本剤との因果関係のない有害事象に起因した喘息症状の悪化の可能性に対処するためと考えられ、再増量後の喘息症状も適切に管理されていたことから、本剤の増減量に関連した安全性上の問題は認められていないと説明した。さらに、本剤800 μ g/日の安全性については、国内試験（BTR-15/004、BTR-15/005）の高用量群において、有害事象及び副作用が多く発現する傾向、投与開始直後に多く発現する傾向、並びに有害事象による中止脱落例及び重篤な有害事象が多く発現する傾向は認められなかったと説明した。

機構は、喘息の長期管理の薬物療法において、患者の重症度に応じて治療法を決定することが原則であると考え、国内長期投与試験（BTR-15/005）実施当時のGINA2002では、患者の重症度に応じて治療法とともに、最大限の治療を施し喘息をコントロールした後に薬剤を減量する治療法も記載されていることから、当該試験の組入れ時の重症度に関係なく全例に本剤の最高用量である800 μ g/日が投与されたことについてはやむを得ないと考え。なお、本試験結果から組入れ時の気管支喘息重症度及び前治療吸入ステロイド使用量と本剤の用量に関連性が示唆され、喘息の重症度に応じた本剤の用量調節を行うことにより、喘息の管理を行うことが可能であったことが示唆される結果であると考え。

（2）本剤の安全性について

1) 国内臨床試験における安全性評価

機構は、本剤 100～800 µg/日で安全性について用量の増加に伴い有害事象発現リスクが上昇する可能性がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、軽症から中等症の気管支喘息患者を対象とした国内Ⅱ/Ⅲ相試験（BTR-15/003）の本剤各群（100、200、400 µg/日群）はプラセボ群と比較して、また中等症から重症の気管支喘息患者を対象とした国内 BDP-CFC 対照試験（BTR-15/004）の本剤各群（400、800 µg/日群）は BDP-CFC 800 µg/日群と比較して、有害事象、臨床検査値異常及び副作用の発現率のいずれも高くなる傾向、並びに本剤の用量依存的に有害事象の発現率が増える傾向は認められなかったこと、因果関係が否定できない重篤な有害事象又は临床上問題となる有害事象の発現は認められなかったこと、軽症から重症の気管支喘息患者を対象とした国内長期投与試験（BTR-15/005）において、本剤の長期投与時に特に問題となる有害事象及び副作用は認められなかったことから、本剤 100～800 µg/日の用量範囲内であれば、気管支喘息の症状により増量しても安全性に問題ないとする旨を説明した。

機構は、有害事象の重症度、有害事象の発現時期及び患者背景との関係から、高用量でのみ認められる有害事象、又は有害事象を発現するリスクが高いと考えられる患者因子等を検討するよう申請者に求めた。

申請者は、重症又は重篤な有害事象の発現例数は極めて少なく、本剤の高用量で多く発現する傾向は認められなかったこと、投与開始直後（7 日以内）に高用量で有害事象が多く発現する傾向は認められなかったこと、高用量で長期投与時に有害事象による中止脱落例が増加する傾向は確認されなかったこと、患者背景因子（喘息重症度、年齢、性別及び体重）で層別した結果において、有害事象発現頻度分布に高用量群への偏りは認められず、本剤の高用量投与で有害事象を発現するリスクが高くなる患者背景因子は認められなかった旨を説明した。

また申請者は、個々の有害事象に対して本剤の用量依存傾向が認められないかを検討するため国内臨床試験の用量別に集計した結果、有害事象の発現頻度に用量依存傾向が認められたものは、国内Ⅱ/Ⅲ相試験で、頭痛（100 µg/日群 1.3%、200 µg/日群 2.8%、400 µg/日群 4.8%）、BDP-CFC 対照試験で、咽喉頭疼痛（400 µg/日群 0.9%、800 µg/日群 2.8%）、咽頭炎（400 µg/日群 0.9%、800 µg/日群 3.7%）、気管支炎 NOS（400 µg/日群 0.9%、800 µg/日群 2.8%）、頭痛（400 µg/日群 1.9%、800 µg/日群 5.6%）、発熱（400 µg/日群 1.9%、800 µg/日群 2.8%）、鼻咽頭炎（400 µg/日群 29.2%、800 µg/日群 37.4%）、嘔声（400 µg/日群 0.9%、800 µg/日群 2.8%）、長期投与試験で、歯痛、便秘及び倦怠感（いずれも 200 µg/日 ≤ ～400 µg/日群 0%、400 µg/日 < ～600 µg/日群で 1.9%、600 µg/日 < ～800 µg/日群で 3.8%）であり、このうち BDP-CFC 対照試験の咽頭炎 1 例、気管支炎 NOS 3 例、鼻咽頭炎 3 例及び長期投与試験の歯痛 1 例を除いて軽症であったこと、また BDP-CFC 対照試験の頭痛 1 例、嘔声 3 例、長期投与試験の倦怠感 2 例を除いて因果関係が否定されていること、BDP-CFC 対照試験の嘔声 1 例、長期投与試験の便秘 1 例を除いて消失し、これら嘔声及び便秘の症例はいずれも軽症であること等から、安全性上特に問題ないとする旨を説明した。

機構は、有害事象の重症度及び転帰等から、本剤 100～800 µg/日の投与量で、現時点で特に大きな安全性上の懸念はないとするものの、咽喉頭疼痛、嘔声等の吸入局所に関係した有害事象、

咽頭炎、鼻咽頭炎、気管支炎等の感染症、及び頭痛の発現率に関しては、本剤の用量に依存した増加傾向が否定されないことから、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。

2) 副腎機能への影響について

① 血清コルチゾール測定方法について

機構は、血清コルチゾール値の測定に際して、採血前の安静臥床の徹底、採血時間の一致等の手順の詳細及びその手順に基づく測定方法について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験の対象は外来通院患者であり、採血前の安静臥床及び採血時間の一致等を全症例に徹底することは困難であると考え、プロトコル上で厳格に規定しておらず、全例について安静臥床の徹底及び一定時間の検査の実施を確認することは出来なかったものの、「原則として午前中の一定時間に検査実施」と規定したこと、施設内での採血のため検査前は概ね安静状態にあったと考えられたこと、結果として本剤投与前後での血清コルチゾール平均値は、各試験の各用量群とも正常範囲（4～18.3 µg/dL）であり、投与前後で有意な減少も認められなかったことから、血清コルチゾール値にかかる信頼性は確保されているとともに、全体として本剤が血清コルチゾール値に対して大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明した。

機構は、個々の症例についての検討も行い、血清コルチゾール値が大きく減少した症例の詳細について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験において血清コルチゾール値が正常値（4～18.3 µg/dL）範囲外の値を示した症例の中で、開始時の 50%以下又は 4 µg/dL（正常値下限）未満に減少した症例は、本剤投与群で 17 例（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（BTR-15/003）；12 例（プラセボ群 6 例、100 µg/日群 1 例、200 µg/日群 2 例、400 µg/日群 3 例）、国内 BDP-CFC 対照試験（BTR-15/004）；6 例（400 µg/日群 1 例、800 µg/日群 3 例、BDP 800 µg/日群 2 例）、国内長期投与試験（BTR-15/005）；7 例）であり、うち 14 例は異常変動と判定されず（正常範囲内の変動 9 例、全身性ステロイド併用 3 例、変動幅が小さい 1 例、採血時間のずれ 1 例）、残り 3 例は本剤との因果関係は否定されている（全身性ステロイド併用 2 例、ステロイド軟膏の全身性使用 1 例）ことを説明した。

機構は、血清コルチゾール値の単回測定値の比較による視床下部下垂体副腎系機能検査の精度は低いと考えられていること（Brown PH et al., *Respir Med* 85: 511-6, 1991）、国内臨床試験において採血時間前の安静及び採血時間の一致が徹底されていなかったことから、実施された血清コルチゾール値測定の情報のみでは、本剤の副腎機能抑制リスクを適正に評価することは困難であると考ええる。

② CRH 負荷試験について

機構は、国内長期投与試験（BTR-15/005）において、副腎皮質機能検査として、ACTH 負荷試験でなく CRH 負荷試験を選択した理由及び実施可能な限られた施設における少数の患者での検討により評価が可能であると判断した妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、ACTH 負荷試験では ACTH ショックが引き起こされる危険性があること、下垂体副

腎皮質系機能検査として CRH 負荷試験の有用性は確立されていると考えられること (Schulte HM et al., *J Clin Endocrinol Metab* 58: 1064-7, 1984、Schlaghecke R et al., *N Engl J Med* 326: 226-30, 1992)、ACTH 負荷試験に比べて CRH 負荷試験はより正確に視床下部下垂体副腎皮質系機能の評価し得るとされていること (岩崎正 他, *アレルギー* 48: 632-8, 1999) から、CRH 負荷試験を採用したことを説明した。また、負荷試験を限られた施設の少数の患者における検討により評価が可能であると判断した理由は、副腎皮質機能への影響をプライマリーエンドポイントとして実施された BUD Turbuhaler の長期投与試験の報告 (宮本昭正 他, *Allergol Immunol* 4: 72-87, 1997) における ACTH 負荷試験の対象例数が 28 例であったことを参考に、本剤の副腎皮質機能への影響を検討する際に必要な症例数をおよそ 30 例と考えたこと、採血後の適切な検体処理 (迅速な冷却遠心分離操作等) を行える ACTH 負荷試験又は CRH 負荷試験の実施経験がある施設に限定することで信頼性を高めたことによる旨を説明した。

機構は、合成 ACTH 負荷試験が副腎皮質機能検査の標準であり、検査時間、経費等、CRH 負荷試験が ACTH 負荷試験を上回る点はないとされていることから (Endocrinology 5th edition, 2006)、ACTH 負荷試験に比べて CRH 負荷試験が、より正確に視床下部下垂体副腎皮質系機能の評価し得るとの説明は妥当ではないと考えるものの、副腎皮質機能を CRH 負荷試験により評価したこと自体は問題ないとする。なお、CRH 負荷試験を実施可能な施設に限定したことはやむを得ないものの、副腎皮質機能への影響を含めて製造販売後においてさらに検討すべきと考える。

3) スペーサーの使用時の安全性及び有効性について

機構は、本剤の国内 BDP-CFC 対照試験 (BTR-15/004) においては、スペーサーを使用していないが、本剤使用時のスペーサーの必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、気管支喘息患者 (19~52 歳) を対象としたスペーサー装着有無における薬物動態の比較試験 (5.3.3.2.4 : CP-030 試験) において、本剤吸入後の代謝物 B9201-021 の薬物動態は、スペーサーによる影響を受けなかったことから、スペーサー併用の有無が有効性及び安全性に大きな影響及ぼす可能性は低いものと推察されるが、本剤は [] (BDP-HFA) と []、[] 及び製剤学的特長が同一であるため、スペーサーを使用した方が良いと考えられる患者としては、「高齢者等の本剤の噴射と吸気とを同調できない患者」であると考えられると説明した。

機構は、スペーサー使用の有無が有効性及び安全性に大きな影響及ぼす可能性は低いものと考ええるが、本剤のスペーサー使用については、本剤と同じ [] であり、本邦で既に使用されている BDP-HFA* などの pMDI 製剤に準ずるものとする。また、スペーサー使用については、製造販売後調査等においても検討が必要と考える。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

4) 局所性副作用について

申請者は、本剤が口腔内で活性代謝物に変換され難いため、口腔・咽頭カンジダ症、嗄声など局所性副作用の発現が少ないと申請者が主張しているが、気管支粘膜及び口腔咽頭粘膜における

本剤吸入投与後の活性化に差が生じる機序及び臨床試験での局所の安全性について、機構は申請者に説明を求めた。

申請者は、ヒトの口腔咽頭粘膜における本薬の活性化酵素の推定及び酵素活性の検討は実施しておらず、同部位におけるカルボキシルエステラーゼの発現及びその活性を検討した報告もないものの、海外で実施した2つの臨床試験（5.3.3.1.10: FHP024 試験、5.3.3.2.1: FK1 112 試験）において、本剤吸入後 1 時間まで経時的にうがいを実施し、回収した口腔洗浄液中の未変化体濃度（ $AUC_{0,60min}$ ）に対する活性代謝物濃度（ $AUC_{0,60min}$ ）の比率が、それぞれ約 8%及び約 17%であったことから、ヒトの口腔内における本薬の活性化は僅かであると考えたと説明した。

また申請者は、海外では FP 対照試験（M1-133 試験、M1-134 試験）において、本剤は FP に比し局所性有害事象（口腔カンジダ症、発声障害）の発現率が低く（M1-133 試験；口腔カンジダ症〔本剤 400 μ g/日群 0%（0/233 例）、FP-DPI 400 μ g/日群 3.8%（9/239 例）〕、発声障害〔本剤 400 μ g/日群 2.1%（5/233 例）、FP-DPI 400 μ g/日群 2.5%（6/239 例）〕、M1-134 試験；口腔カンジダ症〔本薬 800 μ g/日群 2.0%（5/255 例）、FP-HFA 750 μ g/日群 4.8%（13/273 例）〕、発声障害〔本剤 800 μ g/日群 3.1%（8/255 例）、FP-HFA 750 μ g/日群 9.2%（25/273 例）〕）、国内 3 試験（BTR-15/003、BTR-15/004、BTR-15/005）において副作用とされた嗄声は、本剤群 0.9%（5/588 例）、BDP-CFC 群 0.9%（1/106 例）、プラセボ群 2.5%（2/79 例）であり、副作用とされた口腔カンジダ症は、本剤群 0.2%（1/588 例）のみに認められ、国内臨床試験では副作用の発現率が低いため、実薬対照と比べ局所性副作用の頻度が少ないことを示すことはできなかったこと説明した。

機構は、本剤が口腔内で活性代謝物に変換され難い機序を直接示す証拠は示されていないこと、*in vitro* 試験においてもヒト気管支上皮細胞と口腔粘膜上皮における本薬の活性化を直接比較したデータは示されていないことなどから、本剤が気管支上皮細胞より口腔粘膜上皮細胞で活性化されにくいとする根拠は明確でないと考える。機構は、本剤による局所有害事象の発現について現時点で大きな問題はないと考えるが、局所性有害事象（口腔カンジダ症、発声障害）の発現率について、国内臨床試験では BDP-CFC との差が認められていないこと、及び海外の BUD との比較試験（FK1 110、FK1 113、FK1 114、FK1 106）では BUD と差が認められていないことから、海外の FP との比較試験の結果のみで、本剤の局所性副作用が少ないという特徴を有すると主張することは適切ではなく、本剤使用時の局所の安全性については類薬の吸入ステロイド剤と同程度の注意喚起が必要と考える。また、機構は、本剤の局所性の安全性について、製造販売後においても検討が必要と考える。

（なお、以上を踏まえ、添付文書の使用上の注意において、本剤吸入後のうがいの実施について注意喚起が行われている。）

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、特に重大な違反は認められなかったことから、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（5.3.3.1.1：BTR-15/001、5.3.3.1.2：BTR-15/002、5.3.5.1.1：BTR-15/003、5.3.5.1.2：BTR-15/004、5.3.5.2.1：BTR-15/005）に対してGCP実地調査が行われ、治験実施計画書からの逸脱等が認められたものの、特に重大な逸脱等は認められず、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、本剤の気管支喘息に対する有効性は示されているものと判断する。また、本剤の安全性については、他の吸入ステロイド剤と同様のリスクが考えられ、全身及び口腔内等の局所の安全性、高齢者及び肝機能障害患者等の曝露量が高くなると考えられる特殊集団における安全性等については製造販売後調査等の中でも検討すべきであると考えられるものの、本剤のベネフィットはリスクを上回るものと判断する。

専門委員の検討を踏まえ特に問題がないと判断できる場合には、本剤の輸入を承認して差し支えないと考える。

審査報告（２）

平成 19 年 2 月 15 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、必要な対応が行われた。

1. 製造販売後調査等について

機構は、本剤については、提出された国内臨床試験成績等より多くの症例で安全性情報等の集積が必要と判断し、3000例を目標とした使用成績調査を実施するとともに、長期投与時及び本剤 800 µg/日投与時の安全性及び有効性について検討できるよう計画することを申請者に求めた。

申請者は、3000例を対象とした使用成績調査（観察期間8週間、8週を超えて投与されている場合は、長期投与症例として本剤投与開始から1年後まで観察）を実施し、喘息の重症度と本剤の用法・用量の関係、高齢患者（スプレーの使用の有無）、肝機能低下患者における安全性、骨代謝及び循環器系に及ぼす影響の有無、全身及び局所副作用等の情報を収集して安全性に影響を及ぼす要因等につき検討すること、併用薬や切替え前の薬剤についても調査し、安全性及び有効性等について検討することなどを説明した。さらに申請者は、使用成績調査における、長期投与症例（1000例程度を想定）の半数程度が本剤800 µg/日投与患者になるように計画し、特に本剤の高用量の長期使用における副腎皮質系に及ぼす影響等を検討すると説明した。

機構は、製造販売後調査を速やかに実施する必要があるとあり、新たに得られた情報等については、速やかに臨床現場に提供すべきであると考えた。

その他、機構は、添付文書で、高齢者への投与、うがいに関する注意喚起を適切に行うように指示し、添付文書が改定された。

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量を下記のように整備し、本剤の輸入を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、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判断する。

〔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。