

審議結果報告書

平成 22 年 6 月 7 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 パルミコート 100 μg タービュヘイラー112 吸入、同 200 μg タービュヘイラー56 吸入、同 200 μg タービュヘイラー112 吸入

〔一 般 名〕 ブデソニド

〔申 請 者〕 アストラゼネカ株式会社

〔申請年月日〕 平成 20 年 9 月 19 日

〔審 議 結 果〕

平成 22 年 6 月 3 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請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、再審査期間は 4 年とされた。

審査報告書

平成 22 年 5 月 17 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]	パルミコート 100 µg タービュヘイラー112 吸入、同 200 µg タービュヘイラー56 吸入、同 200 µg タービュヘイラー112 吸入
[一 般 名]	ブデソニド
[申 請 者 名]	アストラゼネカ株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 9 月 19 日
[剤型・含量]	1 回噴射量中にブデソニドを 100 µg 又は 200 µg 含有する定量式吸入用散剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 22 年 5 月 17 日

[販 売 名] パルミコート 100 µg タービュヘイラー112 吸入、同 200 µg タービュヘイラー56 吸入、同 200 µg タービュヘイラー112 吸入
[一 般 名] ブデソニド
[申 請 者 名] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 9 月 19 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、小児の気管支喘息に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、安全性については、現時点では特段の問題はないものと考えるが、臨床試験で検討された症例数は限られていることから、製造販売後調査において、長期投与時の副腎皮質機能や成長への影響も含め、小児での安全性を引き続き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、以下の効能・効果及び用法・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

通常、成人には、ブデソニドとして 1 回 100～400 µg を 1 日 2 回吸入投与する。

なお、症状に応じて増減するが、1 日の最高量は 1600 µg までとする。

小児

通常、小児には、ブデソニドとして 1 回 100～200 µg を 1 日 2 回吸入投与する。

なお、症状に応じて増減するが、1 日の最高量は 800 µg までとする。

また、良好に症状がコントロールされている場合は 100 µg 1 日 1 回まで減量できる。

(下線部追加)

審査報告 (1)

平成 22 年 4 月 12 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	パルミコート 100 µg タービュヘイラー112 吸入、同 200 µg タービュヘイラー56 吸入、同 200 µg タービュヘイラー112 吸入
〔一 般 名〕	ブデソニド
〔申 請 者 名〕	アストラゼネカ株式会社
〔申請年月日〕	平成 20 年 9 月 19 日
〔剤型・含量〕	1 回噴射量中にブデソニドを 100 µg 又は 200 µg 含有する定量式吸入用散剤
〔申請時効能・効果〕	気管支喘息
〔申請時用法・用量〕	通常、成人には、ブデソニドとして 1 回 100～400 µg を 1 日 2 回吸入投与する。 なお、症状に応じて増減するが、1 日の最高量は 1600 µg までとする。 <u>通常、小児には、ブデソニドとして 1 回 100～200 µg を 1 日 2 回吸入投与する。</u> <u>なお、症状に応じて増減するが、1 日の最高量は 800 µg までとする。</u> <u>また、良好に症状がコントロールされている場合は 100 µg 1 日 1 回まで減量できる。</u>

(下線部追加)

〔特 記 事 項〕 なし

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

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

本剤の有効成分であるブデソニド（本薬）は、19■年にアストラドラコ AB 社（現アストラゼネカ社）によって合成された糖質コルチコイドである。

2009 年 6 月現在、吸入ブデソニド製剤は、成人及び又は小児における気管支喘息治療薬として、加圧式定量噴霧吸入器（pMDI）を吸入デバイスとした製剤が 113 カ国、乾燥粉末吸入器（DPI）であるタービュヘイラーを吸入デバイスとした製剤が 106 カ国、ネブライザーを介して吸入可能な懸濁液剤が 84 カ国で承認されている。

本邦では、パルミコートタービュヘイラー（本剤）が成人における気管支喘息治療薬として、1999 年 6 月に承認されており、またパルミコート吸入液も、6 ヶ月以上 5 歳未満の乳幼児における気管支喘息治療薬として、2006 年 7 月に承認されている。

本邦において、5 歳以上の小児を対象とした本剤の臨床開発は 20■年 10 月より開始され、今般、国内臨床試験成績等から小児の気管支喘息に対する有効性及び安全性が確認されたとして、小児用量追加に係る承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、「品質に関する資料」、「非臨床に関する資料」は新たに提出されていない。

2. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学及び臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の薬物動態に関する参考資料として、外国人気管支喘息患児を対象とした第Ⅳ相単回吸入投与試験(36-3023<5.3.3.2.1>)の成績が提出された。なお、結果は、特に記載のない限り平均値±標準偏差で示されている。

(1) 外国人患児を対象とした試験

1) 第Ⅳ相単回吸入投与試験(参考資料 5.3.3.2.1: 36-3023<19■■年■■月~19■■年■■月>)

外国人気管支喘息患児(23例、6~16歳、身長:145.7±18.1 cm、PIF<最大吸気流量>:64.7±9.3%)を対象に、本剤吸入投与時の全身及び肺局所への分布を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。タービュヘイラーを用いて、^{99m}Tc テクネチウム標識された本薬(^{99m}Tc 標識体)を総放射エネルギーが約4 MBq(200 µg/l 吸入、放射エネルギー:約2 MBq)となるよう2~4回連続吸入投与(計400~800 µg)し、ガンマシンチグラフィにより放射エネルギーを測定したところ、沈着率はそれぞれ、上気道及び胃:37.3±13.0%、肺:29.1±8.9%、マウスピース:15.4±6.1%、口腔洗浄液:12.6±5.6%、咽頭部:3.4±0.8%、うがい液:1.8±0.9%及び呼気:1.7±1.4%であった。肺沈着率は、6~8歳(6例、身長:123.7±2.4 cm、PIF:55.7±9.0 L/min)、9~12歳(8例、身長:140.6±6.0 cm、PIF:67.6±5.8 L/min)及び13~16歳(9例、身長:165.0±7.4 cm、PIF:67.4±9.3 L/min)において、それぞれ23.1±4.9%、27.7±6.8%及び34.4±10.0%であり、年齢、身長及びPIFと弱い相関が認められ(年齢: $R^2=0.24$ 、 $p=0.02$ 、身長: $R^2=0.29$ 、 $p=0.008$ 、PIF: $R^2=0.24$ 、 $p=0.02$)、%FEV₁及び%FVCとの相関は認められなかった(%FEV₁: $R^2=0.03$ 、 $p=0.5$ 、%FVC: $R^2=0.06$ 、 $p=0.3$)。肺沈着率と年齢、身長及びPIFとの間に弱い相関が認められたことについて、申請者は、発達に伴って口腔及び気道径が拡大することにより、本薬の口腔咽頭部への沈着が減少し、肺への到達が増加したものと考察している。肺末梢部/肺中心部の放射能分布比(P/C比)は1.7±0.4(6~8歳:1.5±0.3、9~12歳:1.7±0.5、13~16歳:1.8±0.3)であり、年齢、身長、%FEV₁及びPIFと相関は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 小児における本剤の全身曝露について

機構は、本剤の日本人小児における薬物動態が検討されていないことから、既承認申請資料や参考文献等を踏まえ、小児に申請用量(成人の承認用量の半量)を吸入投与した場合の全身曝露について、成人と比較しながら考察するよう求めた。

申請者は、3~6歳の年少小児に成人と同量の本薬を静脈内投与した場合、小児の体重が18.4 kgと成人体重の1/3~1/4であったにも関わらず、小児のAUCは成人の2倍程度であり(パルミコート吸入液申請資料)、成人に対するAUCの増加が体重比より小さかった理由として年少小児ほど体重に占める肝重量の割合が高いことが考えられること、また10~13歳の年長小児では成人とほぼ同様の血漿中濃度推移を示したことから、この違いは成長と共に徐々に小さくなり、10~13歳までに見かけ上の違いは認められなくなると考えられることを説明した。一方、吸入投与後には、本薬は肺及び消化管に移行し、消化管吸収された際には肝初回通過代謝により約90%が消失(ブデソン申請資料)するため、本薬の全身曝露は主に肺沈着率に依存しており、本剤を吸入投与し

たときの肺沈着率は年齢が低いほど低下する傾向があることを踏まえれば、年少小児及び成人に同量を吸入投与したときの全身曝露量の違いは静脈内投与したときよりも小さいと考えられ、本剤の小児における予定用量は成人の半量であることから、年少小児も含め小児の全身曝露量が成人を超える可能性は低いと考えられる旨を説明した。

機構は、本剤吸入投与時の日本人小児における薬物動態は明らかではないものの、以上の説明より、予定用量の範囲内においては、小児での全身曝露に伴うリスクが成人と比較して大きく増大する可能性は低いと判断した。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、日本人気管支喘息患児を対象とした第Ⅲ相試験 (D5254C00769<5.3.5.1.1>) 及び長期投与試験 (D5254C00006<5.3.5.1.8>) の成績が提出された。

(1) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: D5254C00769<20 年 月～20 年 月>)

吸入ステロイド (ICS) による治療が必要な 5 歳から 15 歳までの日本人気管支喘息患児¹ (目標症例数 240 例<各群 60 例>) を対象に、本剤 (200 及び 400 µg/日) の有効性及び安全性を検討するため、フルチカゾンプロピオン酸エステル (FP) 吸入剤 (100 及び 200 µg/日) を参照薬として、無作為化非盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、本剤 (低用量群: 100 µg、高用量群: 200 µg) 又は FP 吸入剤 (低用量群: 50µg、高用量群: 100 µg) を 1 回 1 吸入 1 日 2 回投与することとされ²、投与期間は 6 週間とされた。

総投与症例数 244 例 (本剤低用量群 58 例、本剤高用量群 62 例、FP 低用量群 64 例、FP 高用量群 60 例) 全例が FAS (Full Analysis Set) とされ、有効性及び安全性の解析対象とされた。中止例は本剤高用量群 2 例 (有害事象の発現及び同意の撤回各 1 例)、FP 低用量群及び FP 高用量群各 1 例 (有害事象の発現) であった。

有効性の主要評価項目である正常予測値に対する起床時のピークフロー値 (%) (%mPEF) の投与前 (観察期間の最終 14 日間の平均値) から投与 6 週時 (欠測値に対して Last Observation Carried Forward (LOCF) を行った投与期間の最終 14 日間における平均値) の変化量は、表 1 のとおりであった。本剤群 (低用量+高用量) の変化量は $8.04 \pm 15.07\%$ であり、投与前後で有意な変化が認められた。同様に、FP 群 (低用量+高用量) でも投与前後で有意な変化が認められた。

表 1 %mPEF の投与前後での変化量

投与群	用量別	例数	変化量 (%)	Paired-t 検定
本剤群	200µg/日	58	7.01 ± 14.20	-
	400µg/日	62	9.01 ± 15.90	-
	合計	120	8.04 ± 15.07	$p < 0.0001$
FP 群 (参照群)	100µg/日	64	4.32 ± 16.01	-
	200µg/日	60	9.79 ± 12.40	-
	合計	124	6.97 ± 14.58	$p < 0.0001$

平均値±標準偏差

¹ 観察期間の最終 14 日間において、全身発作型が小児気管支喘息治療・管理ガイドライン (JPGL) 2005 の分類に基づき、軽症持続型、中等症持続型又は重症持続型 1 に相当し、正常予測値に対する起床時のピークフロー値が 90%未満の患者。

² 軽症持続型又は中等症持続型で低用量の吸入ステロイドを必要とする患者は本剤群又は FP 群の低用量群に、中等症持続型又は重症持続型 1 で高用量の吸入ステロイドを必要とする患者は本剤群又は FP 群の高用量群に割付けられた。

また、探索的解析として、本剤及び FP の各用量群間の差の推定値及び 95%信頼区間を算出した結果は表 2 のとおりであり、当該結果に基づき、申請者は、本剤 200 µg/日及び 400 µg/日投与の有効性はそれぞれ FP 吸入剤 100 µg/日及び 200 µg/日投与とほぼ同様と考えられる旨を説明している。

表 2 %mPEF の投与前後の変化量に関する本剤及び FP 各用量群間の差の推定値及び 95%信頼区間

投与群	変化量の差の推定値	両側 95%信頼区間
本剤低用量群 vs FP 低用量群	2.69	-2.58～7.95
本剤高用量群 vs FP 高用量群	-0.79	-6.05～4.47
本剤群全体 vs FP 群全体	0.95	-2.77～4.67

推定値の算出には薬剤、用量、薬剤及び用量の交互作用を含む分散分析モデルを使用

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群 50.8%（61/120 例）、FP 群 48.4%（60/124 例）に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群で 4 例（喘息、インフルエンザ、肺炎、細菌性腸炎各 1 例）、FP 群で 5 例（喘息 3 例、気管支炎・喘息、低血圧各 1 例）に認められ、転帰はいずれも回復であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、本剤群で 1 例（喘息）、FP 群で 2 例（喘息、気管支炎・喘息各 1 例）に認められ、いずれも投与中止後に回復し、治験薬との因果関係は否定された。

因果関係の否定できない有害事象（副作用）は、本剤群で 0.8%（1/120 例）1 件（発声障害）に認められ、FP 群では認められなかった。

血漿コルチゾールの平均変化量はいずれの投与群においてもわずかであり、重要な変動はみられなかった。投与 6 週後又は中止時における血漿コルチゾール値が 4 µg/dL 未満であった症例が、本剤群 11 例（低用量群 5 例、高用量群 6 例）、FP 群 7 例（低用量群 7 例、高用量群 0 例）にみられたが、追加検査では、いずれの症例も正常値であった。

(2) 長期投与試験 (5.3.5.1.8: D5254C00006<20 年 月～20 年 月>)

第Ⅲ相試験 (D5254C000769) を完了した患者を対象に、本剤 100～800µg/日を 54 週間（先行試験の投与期間 6 週間を含む）吸入投与したときの安全性及び有効性を検討するため、非盲検長期投与試験が実施された。

用法・用量は、先行する第Ⅲ相試験 (D5254C000769) において本剤群に割付けられた患者には、来院直前の 4 週間の喘息症状に応じて、本剤 100 µg を 1 回 1 吸入 1 日 1 回（100 µg/日）、100 µg を 1 回 1 吸入 1 日 2 回（200 µg/日）、200 µg を 1 回 1 吸入 1 日 2 回（400 µg/日）又は 200 µg を 1 回 2 吸入 1 日 2 回（800 µg/日）投与することとされ、治療期間中は、前回の来院以降の喘息のコントロール状況に応じて、各来院毎（4 週間毎）に用量調節が可とされた。一方、先行試験で FP 群に割付けられた患者には、小児気管支喘息治療・管理ガイドライン (JPGL) 2005 に従って適切な既存の薬物療法を実施することとされた。投与期間は 48 週間とされた。

総投与症例数 241 例（本剤群 121 例及び既存治療群 120 例）全例が有効性及び安全性の解析対象とされた。中止例は本剤群で 12 例（組み入れ基準に合致せず 4 例、有害事象の発現 2 例、同意撤回 4 例、治験実施計画書逸脱 2 例）、FP 群で 7 例（同意撤回 3 例、追跡不能 1 例、治験実施計画書逸脱 3 例）であった。

有効性の評価項目である %mPEF の投与前後での変化量は表 3 のとおりであった。

表3 %mPEF の投与前後での変化量

評価項目	投与群	例数	投与前 (%) *	投与前からの変化量 (%)		
				6 週後	26 週後	54 週後
%mPEF	本剤群	121	67.47±12.69	7.50±15.21	8.79±17.87	9.54±19.87
	既存治療群	120	67.57±14.27	6.78±14.09	5.21±17.43	5.84±17.81

平均値±標準偏差: 欠測値は線形補間及び LOCF により推定

*: 第Ⅲ相試験の投与前値を本試験の投与前値として用いた。

54 週時点までに本剤 100 µg/日に減量可能であった症例は 121 例中 15 例であり、そのうち 9 例は投与終了時まで 100 µg/日を維持した。また、本剤 800 µg/日投与が必要であった症例は 17 例であり、そのうち 8 例は症状の改善により減量が可能であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む、又、第Ⅲ相試験の 6 週間の投与期間を含む）は、本剤群 97.5% (118/121 例)、既存治療群 96.7% (116/120 例) に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群で 10 例（喘息 4 例、脛骨骨折、アデノウィルス結膜炎・喘息、虫垂炎、肺炎・胃腸炎、細菌性腸炎、インフルエンザ各 1 例）に、既存治療群で 11 例（喘息 3 例、喘息・気管支炎、肺炎各 2 例、腹痛・喘息、気管支炎、ロタウイルス胃腸炎、低血圧各 1 例）に認められ、転帰はいずれも回復であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、本剤群で 2 例（喘息 2 例）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤群で 3.3% (4/121 例) 5 件（発声障害 2 件、咽頭炎、鼻出血、血中コルチゾール減少各 1 件）に認められた。（既存治療群では因果関係の判定は行われなかった。）

血漿コルチゾールの平均変化量は本剤群、既存治療群ともにわずかであり、重要な変動はみられなかった。投与 54 週後又は中止時における血漿コルチゾール値が 4 µg/dL 未満であった症例が、本剤群 19 例、既存治療群 12 例にみられたが、追加検査では、いずれの症例も正常値であった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、第Ⅲ相試験において、主要評価項目である %mPEF の変化量は本剤群と FP 群で同程度であるものの、PEF と同様に患者の呼気努力による検査である FEV₁ については FP 群よりも本剤群で変化量が小さく有意差も認められていること（変化量：本剤群 0.070 L、FP 群 0.135 L、群間差の推定値と 95%信頼区間：-0.07[-0.14,-0.00] L）から、この原因について考察し、測定結果の信頼性に問題がないか説明するよう求めた。

申請者は、PEF と FEV₁ の結果に差がみられた原因として、① 第Ⅲ相試験において、PEF は治験薬投与期間の最終 14 日間のデータにより評価されたのに対し、FEV₁ は最終時点の 1 回のみの測定結果により評価されたことから、測定回数及び測定ポイントが影響を及ぼした可能性が考えられること、② 投与 6 週時における FEV₁ の変化量が 3.15 L と他の症例に比べて大きな増加を示した FP 群の 1 例を解析から除外した場合には、本剤と FP 間での有意差は認められなかったことから、測定データのばらつきによる影響も考えられることを説明した。さらに、小児では、患者間の体格のばらつきから FEV₁ の絶対値が大きく変動するため、FEV₁ の検討にあたっては絶対値よりも正常予測値に対する割合を検討する方がより適切であると考えられており、実際に、第Ⅲ相試験において FEV₁ を正常予測値の割合 (%FEV₁) として解析した場合には、本剤と FP 間では

意差は認められなかったことなども踏まえると、第Ⅲ相試験でみられた PEF と FEV₁ の結果の差並びに FEV₁ の群間差の臨床的意義は低いと考える旨を説明した。

機構は、上記の回答を了承した。

また機構は、第Ⅲ相試験には ICS の使用歴の有無にかかわらず症例が組み入れられており、その分布にも本剤群と FP 群でやや偏りがみられている（使用歴無しの症例の割合、低用量群：本剤 48.3%、FP 65.6%、高用量群：本剤 50.0%、FP 43.3%）ことから、当該差異が本剤群と FP 群の類似性評価に影響を及ぼしていないか説明するよう求めた。

申請者は、主要評価項目である %mPEF の変化量に関する ICS 有無別の部分集団解析結果は表 4 のとおりであり、本剤群、FP 群ともに ICS 使用歴無しの集団での変化量が大きかったが、ICS 有無別での変化量は、各用量群ともに本剤と FP で大きな差はみられなかったことを説明した。また、%mPEF の 6 週時（LOCF）における投与前値からの変化について、薬剤群、用量群（低用量及び高用量）、ICS の使用歴及びこれらの効果のすべての組み合わせの交互作用を含む分散分析モデルに基づく解析を実施したところ、群間差の推定値と 95%信頼区間は、本剤低用量群 vs FP 低用量群で 4.32[-0.90,9.54]%, 本剤高用量群 vs FP 高用量群で -1.20[-6.31,3.90]%, 本剤群 vs FP 群で 1.56[-2.09,5.21]% となり、調整前の解析結果（表 2 参照）と大きな相違はなかったことから、薬剤群間における ICS の使用歴の違いは有効性評価に大きな影響を及ぼしていないと考えられ、本剤 200 µg/日及び 400 µg/日投与の有効性は、それぞれ FP 吸入剤 100 µg/日及び 200 µg/日投与とほぼ同様との判断に問題はないと考える旨を説明した。

表 4 第Ⅲ相試験における組み入れ前の ICS 使用の有無別の %mPEF の投与前後での変化量

ICS 使用	用量別	本剤群		FP 群（参照群）	
		例数	変化量 (%)	例数	変化量 (%)
あり	低用量群	30	5.73±14.94	22	-2.36±16.39
	高用量群	31	3.17±13.65	34	7.11±12.54
	合計	61	4.43±14.23	56	3.39±14.79
なし	低用量群	28	8.37±13.49	42	7.82±14.83
	高用量群	31	14.85±16.05	26	13.31±11.50
	合計	59	11.77±15.12	68	9.92±13.83

平均値±標準偏差

機構は、国内第Ⅲ相試験においては、本剤の有効性について厳密な比較評価はなされておらず、また、試験デザインについても、ICS の使用歴による有効性への影響は事前に予測できたと考えられ、使用の有無による層別割り付けを実施するなどさらに改善の余地はあったと考えるものの、上記の回答を踏まえると、本剤 200 µg/日及び 400 µg/日投与において、医療現場で頻用されている FP 吸入剤 100 µg/日及び 200 µg/日と同程度の有効性は期待できると考えられること、さらに海外では小児対象試験においてもプラセボに対する当該用量の有効性が示されており、国内外臨床試験成績から小児における有効性・安全性に国内外で大きな相違はないと考えられることも勘案し、日本人気管支喘息患児においても本剤 200～400 µg/日の有効性は認め得ると判断した。

(2) 用法・用量について

機構は、第Ⅲ相試験及び長期投与試験における小児用量の設定根拠について説明するよう求めた。

申請者は、① 本剤を吸入投与したときの有効性、安全性及び薬物動態は日本人成人と欧米人成人

の間で類似していたことから、民族的要因の影響を受けにくいと考えられ、本剤の日本人気管支喘息患児における用法・用量は、欧米人患児と同範囲であると考えられたこと、② 欧米において、本剤の気管支喘息患児における1日用量範囲は成人患者のほぼ半量の関係にあること、③ 本邦において、類薬（FP 及びベクロメタゾンプロピオン酸エステル<BDP>）の小児患者における通常用量は成人患者の半量であることから、日本人気管支喘息患児における本剤の臨床用量は欧米人患児と同範囲で、日本人成人患者（200～1600 µg/日）の半量の100～800 µg/日と推定したことを説明した。その上で、第Ⅲ相試験では、軽症持続型から中等症持続型の患児を対象に、本剤100 µg～200 µg 1日2回投与（200～400 µg/日）における有効性及び安全性を確認することにより、当該用量の通常用量としての妥当性を検討し、さらに気管支喘息の治療においては喘息症状のコントロール状況により、ステップダウン又はステップアップする薬物療法プランが推奨されていることから、長期投与試験では、100 µg/日の最小用量、800 µg/日の最大用量としての妥当性を検討する計画とした旨を説明した。

機構は、800 µg/日への増量について、副腎皮質機能低下等の全身作用を含むリスク・ベネフィットバランスを踏まえて、その必要性を説明するよう求めた。

申請者は、① 国内長期投与試験では、121 例中、試験中に16 例³が800 µg/日に増量された結果、増量後には喘息コントロール状況の改善がみられ（増量前後の%*m*PEF：62.68±17.02%→71.12±20.88%）、有害事象の種類や重症度は患者全体での傾向と同様であり、いずれの症例においても臨床的に問題となる血漿コルチゾール値の変化も認められなかったこと、② 海外では、中等症から重症の患児（6～18 歳）を対象に本剤200、400 及び800 µg/日を12 週間投与したプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（04-3023A）において、800 µg/日までの用量反応性が示されており（表5）、各用量間の安全性に大きな相違はなく、いずれの用量においても本剤投与後のACTH 負荷前後の血漿中コルチゾール値に著明な低下は認められなかったこと（表6）を説明した。さらに、高用量での長期投与時の安全性についても、③ 外国人患児（5～16 歳）を対象に、ステロイド未治療例の対照群と安全性を比較した横断研究（SD-04-3010 試験）において、本剤を平均用量504 µg（189～1322 µg、平均累積用量813,092 µg）として3～6 年投与しても、ステロイドの副作用として知られている後囊下白内障、挫傷、嚔声等の発現率が増大することはなく、対照群と同程度であったこと、④ 外国人患児（3～14 歳）に本薬（221 例）又はBDP（29 例）を平均用量676 µg/日で連続（平均17 ヶ月）投与したときのレトロスペクティブな試験（Gonzalez Perez-Yarza E et al. *An Esp Pediatr*. 44: 531-6, 1996）において、24 時間の尿中遊離コルチゾール値が健康な小児の基準値の1 SDS（標準偏差スコア）を下回った65 例のうち、ACTH 試験で正常以下の結果を示したのは2 例のみであったことなどが報告されていることを説明し、以上より、本剤800 µg/日のリスク・ベネフィットバランスに問題はなく、低用量のICS でコントロールされない中等症から重症の気管支喘息患者において有用であると考える旨を説明した。

表5 海外臨床試験 04-3023A における%*m*PEF 及び%FEV₁ の投与前からの平均変化量

評価項目	プラセボ	本剤		
		200 µg/日	400 µg/日	800 µg/日
% <i>m</i> PEF (%)	-3.88 (103)	4.40* (101)	5.60* (99)	6.72* (99)
%FEV ₁ (%)	-4.6 (98)	3.1* (99)	7.7* (99)	7.3* (99)

平均値（例数）、*：p<0.001（プラセボとの比較、分散分析）

³ 国内長期投与試験において、本剤800 µg/日投与が必要であった17 例のうち、1 例は最初から本剤800 µg/日の投与が行われた。

表6 海外臨床試験 04-3023A の投与前後における ACTH 負荷前及び負荷後の平均血漿コルチゾール値 (μg/dL)

		プラセボ	本剤		
			200 μg/日	400 μg/日	800 μg/日
投与前	ACTH 負荷前	10.3 (103)	11.0 (102)	10.6 (99)	9.9 (99)
	ACTH 負荷後	19.6 (103)	19.5 (101)	19.9 (98)	19.3 (98)
投与後	ACTH 負荷前	9.1 (84)	10.3 (96)	9.6 (93)	10.1 (92)
	ACTH 負荷後	18.8 (85)	19.6 (96)	18.7 (93)	17.9 (92)
投与前後での 変化量	ACTH 負荷前	-1.5 (84)	-0.9 (96)	-1.1 (93)	0.2 (92)
	ACTH 負荷後	-0.9 (85)	0.2 (96)	-1.3 (93)	-1.5 (92)

平均値 (例数)

さらに機構は、最小用量を 100 μg 1 日 1 吸入とすることについて、喘息症状のコントロールが良好に維持されている患者では、本剤を休業した場合にも良好なコントロールが維持される可能性があることも考慮した上で、当該用量への減量の必要性について説明するよう求めた。

申請者は、① GINA (Global Initiative for Asthma 2008) 等の喘息管理ガイドラインでは、ICS の用量は最小有効用量に減量すべきであるとされていること、② 国内長期投与試験においては、121 例中 15 例が 100 μg/日に減量され、減量後も有効性が維持されており (減量前後の %mPEF : 83.11±15.19%→80.71±19.39%)、海外では、7～16 歳の軽症喘息患児を対象としたプラセボ対照二重盲検試験 (04-3084 試験) において、本剤 100 μg 1 日 1 回吸入による運動誘発性肺機能低下の予防効果が確認される (Jonasson G et al. *Eur Respir J.* 12: 1099-104, 1998) など、軽症持続型喘息患児において 100 μg/日への減量が可能であることを支持する臨床データが得られていること、③ 小児喘息は治癒する場合もあり得るが、症状が一時的に消失した患児でも、気道炎症は完全には消失していない可能性があると考えられ、喘息治療の中止時期を判断するのは容易ではなく、ICS の中止により喘息の悪化がみられることも知られていること (Waalkens H J et al. *Am Rev Respir Dis.* 148: 1252-57, 1993) などを踏まえると、本剤の 100 μg 1 日 1 吸入は有用であると考える旨を説明した。

機構は、国内長期投与試験において、100 μg/日までの減量及び 800 μg/日までの増量に係る十分な検討がなされたとは言えないものの、海外臨床試験においては軽症喘息患児における 100 μg/日の有効性、また中等症から重症患児における 100～800 μg/日の用量反応性及び忍容性が示されていること、さらに喘息の治療においては、喘息症状のコントロール状況に応じた薬物療法のステップダウン又はステップアップが推奨されていることも考慮すると、本邦においても、本剤の小児用量を 100～800 μg/日とすることは了承し得ると考える。しかしながら、国内長期投与試験において、100 μg/日の投与を受けた症例は 15 例、最高用量である 800 μg/日の投与を受けた症例は 17 例のみと限られていることから、その有効性・安全性、特に 800 μg/日の長期投与時の全身作用については製造販売後調査において引き続き慎重に検討する必要があると考える。

なお、用法・用量の妥当性については専門協議においてさらに議論することとしたい。

(3) パルミコート吸入液から本剤への切り替えについて

機構は、パルミコート吸入液から本剤に切り替える際の用量の選定方法について説明するよう求めた。

申請者は、海外において、パルミコート吸入液から本剤に切り替える際の用量の選定に関しては、喘息の各重症度に相当する本剤の推奨用量を用い、その後患者の臨床経過を観察しながら 1 日 100～800 μg の範囲で適宜増減するという方法を推奨しており、海外で実施された臨床試験成

績に基づけば、小児における喘息の各重症度に対応するパルミコート吸入液の用量は、軽症喘息に対しては 0.25～0.5 mg/日、中等症喘息に対しては 0.5～1.0 mg/日及び重症喘息に対しては 1.0～2.0 mg/日と考えられることから、海外においてパルミコート吸入液から本剤に切り替える際の用量は、以下の表 7 のように選択されていると考えられると説明した。

表 7 海外におけるパルミコート吸入液から本剤への切り替え

重症度 (海外における定義)	吸入液	タービュヘイラー
軽症	0.25～0.5 mg/日	100～200 µg/日
中等症	0.5～1.0 mg/日	200～400 µg/日
重症	1.0～2.0 mg/日	400～800 µg/日

一方、本邦においてパルミコート吸入液を 6 ヶ月から 5 歳未満の喘息患者に投与する際の用量は、「0.25 mg を 1 日 2 回または 0.5 mg を 1 日 1 回、ネブライザーを用いて吸入投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日の最高量は 1 mg までとする」であることから、パルミコート吸入液から本剤に切り替える際に患者が使用しているパルミコート吸入液の用量としては 0.25 mg × 1 回/日、0.25 mg × 2 回/日、0.5 mg × 1 回/日、0.5 mg × 2 回/日の 4 通りが考えられることを説明した上で、上記の海外での状況に加え、米国心肺血液研究所が作成した喘息管理治療ガイドライン Expert Panel Report 3 において、5 歳から 11 歳の小児では、パルミコート吸入液 0.5 mg/日に相当する本剤の用量は 200～400 µg/日、パルミコート吸入液 1.0 mg/日に相当する本剤の用量は 400～800 µg/日とされていること、また、本邦におけるパルミコート吸入液の国内第Ⅲ相試験において、0.25 mg × 2 回/日と 0.5 mg × 1 回/日で有効性、安全性に群間の差はなかったこと（西間ら、*日本小児アレルギー学会誌* 19: 273-87, 2005）などを勘案すると、本邦においてパルミコート吸入液から本剤へ切り替える際には、以下の表 8 に示した用量選択を基本とし、その後の臨床的経過を観察しながら 100～800 µg/日の範囲で適宜増減することが望ましいと考える旨を説明した。

表 8 パルミコート吸入液から本剤への切り替え時の用量

吸入液	タービュヘイラー
0.25 mg × 1 回/日を使用中	100 µg × 1～2 回/日
0.25 mg × 2 回/日を使用中	100～200 µg × 2 回/日
0.5 mg × 1 回/日を使用中	100～200 µg × 2 回/日
0.5 mg × 2 回/日を使用中	200～400 µg × 2 回/日

機構は、申請者の想定するパルミコート吸入液と本剤との用量対応関係に大きな問題はないと考えるが、両製剤投与時の肺内での本薬の分布や全身曝露等の相違は明らかではないことから、医療現場に対しては両製剤の用量対応表等を情報提供するとともに、切り替え前後には頻回に診察するなど、有効性及び安全性の推移を注意深く観察すべきである旨を周知することが重要と考える。

(4) 安全性について

1) 年齢による安全性への影響について

機構は、小児の年齢層により本剤の安全性に異なる傾向がみられていないか説明するよう求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験及び長期投与試験の本剤群における5～9歳及び10～15歳の年齢層別の全有害事象発現率は表9のとおりであり、第Ⅲ相試験においては、5～9歳で発現率が高い傾向がみられ、器官分類別でみると「感染症および寄生虫症」（5～9歳：45.1%、10～15歳：28.6%）並びに「皮膚および皮下組織障害」（5～9歳：9.9%、10～15歳：2.0%）の発現率が5～9歳で高かったが、FP群でも同様の傾向がみられていること、また、「感染症および寄生虫症」は当該年齢層の小児では一般に発現率が高い傾向にあり、「皮膚および皮下組織障害」もアレルギー性疾患を有する当該年齢層の小児では比較的よく認められる合併症と考えられること、ICSとの関連が示唆されている有害事象については5～9歳で発現率が高まる傾向はみられていないことなどを踏まえると、5～9歳の小児においても本剤の安全性に大きな問題はないと考える旨を説明した。

表9 第Ⅲ相試験及び長期投与試験の本剤投与例における年齢層別の有害事象発現頻度

組み入れ時の 年齢（歳）	第Ⅲ相試験		長期投与試験*	
	安全性評価例数	有害事象発現例	安全性評価例数	有害事象発現例
5～9	71	41 (57.7)	73	72 (98.6)
10～15	49	20 (40.8)	48	46 (95.8)

例数（%）、*：第Ⅲ相試験に参加していた時に発現した有害事象も含む

機構は、副腎皮質機能低下等の全身作用についても、年齢別での影響が示唆されていないか、小児での副腎皮質機能に対する影響についてより詳細な検討がなされた海外04-3023A試験成績、海外市販後安全性情報等に基づき説明するよう求めた。

申請者は、中等症から重症の外国人患児（6～18歳）を対象に実施されたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（04-3023A）におけるACTH負荷前後の平均血漿コルチゾール値の投与前後での変化量を6～12歳及び13～18歳の年齢層別に検討したところ、表10のように、いずれの年齢層及び投与群においても臨床的に問題となる血漿コルチゾール値の変化は認められず、副腎皮質機能抑制に関連する有害事象も認められなかったことを説明した。また、2009年4月までに収集されたブデソニド吸入剤の海外市販後安全性情報（173億治療日以上）においては、5～15歳の患児で19件の内分泌障害系有害事象（クッシング様、思春期早発症、急性副腎皮質機能不全、副腎抑制、クッシング症候群等）が報告されているが、特に低年齢層で多く発現している傾向はみられていないこと、また、承認用量を上回る本剤の投与、他のステロイドの併用投与、イトラコナゾール等のCYP3A4阻害剤との相互作用などの交絡作用が認められているものが多く、年齢層に関わらず、これらの有害事象が今般の申請用量の範囲内で発現することは極めてまれと考えられることを説明した。

表10 海外臨床試験04-3023AにおけるACTH負荷前後の平均血漿コルチゾール値（μg/dL）の投与前後での変化量を年齢で層別した結果

	6～12歳				13～18歳			
	プラセボ	200 μg/日	400 μg/日	800 μg/日	プラセボ	200 μg/日	400 μg/日	800 μg/日
ACTH 負荷前								
例数	50	57	51	54	34	39	42	38
投与前値	10.0	10.4	10.7	9.5	11.4	12.2	10.8	10.6
投与前後での変化量	-1.7	-0.6	-1.1	-0.1	-1.2	-1.3	-1.2	0.5
ACTH 負荷後								
例数	51	57	51	54	34	39	42	38
投与前値	19.9	19.9	19.8	19.7	19.5	18.7	20.3	18.9
投与前後での変化量	-0.9	-0.3	-0.9	-2.2	-0.9	0.9	-1.9	-0.4

機構は、申請資料及び以上の回答を踏まえ、現時点では、低年齢層も含めた本剤の安全性に大きな問題はないと考えるが、体重あたりの投与量が多くなる低年齢、低体重の患児における安全性については、製造販売後調査等においてより慎重に検討する必要があると考える。

2) 成長への影響について

申請者は、小児の成長に及ぼす本剤の影響について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験及び長期投与試験において、身長及び体重の変化量は、本剤群と参照群で同程度であった（表 11）。

表 11 第Ⅲ相試験及び長期投与試験の各測定時期における身長（cm）及び体重（kg）の投与前からの変化量

投与群 ¹⁾	試験	測定時期 ²⁾	身長の前からの変化量 ³⁾			体重の前からの変化量 ³⁾	
			例数	平均±標準偏差	範囲	平均±標準偏差	範囲
本剤群	第Ⅲ相	6 週時	118	0.74±0.69	-0.9～3.4	0.44±1.01	-2.5～3.7
	長期	54 週時	109	5.34±1.99	-0.1～12.9	3.78±2.77	-8.6～14.1
参照群	第Ⅲ相	6 週時	122	1.11±0.86	-0.5～5.8	0.66±0.98	-2.2～4.0
	長期	54 週時	113	6.35±1.89	-0.1～11.8	4.39±3.22	-7.2～14.6

1) 第Ⅲ相試験で本剤群に割付けられた患者は長期投与試験でも本剤群に割り当てられ、第Ⅲ相試験でFP群に割付けられた患者は長期投与試験では既存治療群に割り当てられた。本表ではFP群/既存治療群を「参照群」として表記した

2) 第Ⅲ相試験の投与開始時を起算点とした投与週

3) 第Ⅲ相試験の投与前値からの変化量

一方、海外においては、本薬の吸入投与時の成長に関するデータが長期に亘り収集されており、① 新規に気管支喘息と診断された 7～11 歳の患児を対象に本剤（最初の 3 ヶ月は 200 µg 1 日 2 回、残りの 9 ヶ月は 100 µg 1 日 2 回）又は Nedocromil（4 mg 1 日 2 回）を 1 年間投与した海外 04-3064 試験では、投与開始初期には Nedocromil 群に比べ本剤群で身長の変化量が有意に低かったが、その程度は小さく、04-3064 試験を完了した患者を対象として、全患者に本剤を適宜用量調節しながら投与した 04-3064B 試験では、投与 2 年目（04-3064 試験を含む）の身長の変化量に、両試験を通じて本剤投与を受けた患者群と 04-3064 試験で Nedocromil 投与を受けた患者群とで有意差はみられなかったこと、② 新規に気管支喘息と診断された 5～10 歳の患児を対象とした海外 04-3066 試験においても、投与 18 ヶ月間での身長の平均成長速度（cm/年）はクロモグリク酸ナトリウム群（10 mg 1 日 3 回）に比べて本剤群（最初の 1 ヶ月は 400 µg 1 日 2 回、その後の 5 ヶ月は 200 µg 1 日 2 回、残りの 12 ヶ月は 100 µg 1 日 2 回）で有意に低かったが、最終 12 ヶ月間（7～18 ヶ月目）の成長速度は同程度であったことなどが示されている。また、疫学研究においても、本薬の吸入投与では最終身長への影響がないことが示唆されており（Larsson L et al. *Eur Resp J.* 16 (Suppl 31): 553S, 2000）、以上を踏まえると、本薬の吸入投与により成長速度の低下がみられる可能性があるが、一過性であり、患者の最終身長に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

機構は、成長に係る上記の知見は、他の ICS と同様であり、現時点では本剤特有の問題は示唆されていないと考えるが、日本人患児での知見は限られていることから、製造販売後調査においても本剤投与後の身長、体重等の情報をさらに収集し、より低年齢層を対象としたパルミコート吸入液での調査結果と合わせて、日本人患児における本薬吸入時の成長への影響を検討すべきと考える。

3) 肝機能障害のある患児に対する投与について

機構は、肝機能障害のある患児に対する本剤の投与について、パルミコート吸入液と同様に添付文書で注意喚起する必要はないか説明するよう求めた。

申請者は、パルミコート吸入液では、5歳未満の投与経験が国内外ともに限られていることを踏まえ、添付文書の慎重投与の項に「重度な肝機能障害のある患者（本剤は主に肝臓で代謝されるため血中濃度が上昇する可能性がある）」を記載したが、① 本邦における本剤の再審査期間中に実施された長期使用に関する特別調査において、肝機能障害を有する患者への投与例は、安全性評価対象症例 609 例中 10 例（いずれも成人）であり、いずれの症例においても副作用は報告されていないこと、② 2009 年 4 月までに収集されたブデソニド吸入剤（本剤、パルミコート吸入液、パルミコート pMDI 等）の国内外市販後安全性情報（小児を含む）において、肝機能障害を有する患者における副作用は 24 例（国内 4 例、海外 20 例）報告されているが、このうち本剤を含めたステロイドの全身曝露の徴候と考えられた症例は海外の 3 例で、本剤以外に他剤の影響の考えられる症例及び詳細不明の症例報告のみであり、肝機能障害を有する患者における本剤の作用増強を示唆する症例は集積されていないことなどから、本剤では小児も含め、肝機能障害のある患者に対する注意喚起の必要はないと考える旨を説明した。

機構は、海外におけるこれまでの使用経験において、本申請の対象年齢患児も含め肝機能障害患者への投与に関する特段の懸念は示唆されていないこと、また、本邦におけるパルミコート吸入液の製造販売後調査においてもこれまでに肝機能障害患者への投与に関連する問題は認められていないことを確認した上で、以上の回答を了承した。なお、製造販売後調査においては、肝機能障害のある患児に投与された場合の安全性についてさらに情報収集すべきと考える。

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、特に問題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支障ないものと機構は判断した。

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（5.3.5.1.1、5.3.5.1.8）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬の投与、治験薬管理の不備等）、原資料の一部（併用薬の投与記録等）が保存されていない症例等が認められた。治験依頼者において重篤で予測できない副作用等情報について情報入手から治験責任医師及び治験実施医療機関の長への通知が直ちに実施されていない事例等が認められた。しかしながら、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支障ないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、小児の気管支喘息に対する本剤の有効性が示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本申請により、乳幼児期から成人・高齢期を通してブデソニド吸入剤（本剤及びパルミコート吸入液）の使用が可能となることから、臨床的意義があると考ええる。なお、安全性については、現時点では特段の問題はないものと考ええるが、製造販売後調査において、長期投与時の副腎皮質機能や成長への影響も含め、小児での安全性を引き続き検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 22 年 5 月 17 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	パルミコート 100 µg タービュヘイラー112 吸入、同 200 µg タービュヘイラー56 吸入、同 200 µg タービュヘイラー112 吸入
〔一 般 名〕	ブデソニド
〔申 請 者 名〕	アストラゼネカ株式会社
〔申請年月日〕	平成 20 年 9 月 19 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持された。なお、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 製造販売後調査について

機構は、長期投与時の副腎皮質機能や成長への影響について検討が可能な製造販売後調査を計画するよう申請者に求めた。

申請者は、成長速度への影響、副腎皮質機能への影響、感染症の発現状況を重点調査項目とし、観察期間を 2 年間以上（継続症例においては最長 3 年間）とする長期特定使用成績調査を実施し、5 歳以上 15 歳未満の小児に対して本剤を長期に投与した場合の使用実態下での安全性（特に最高用量である 800 µg/日の長期投与時）、さらにパルミコート吸入液からの切り替え例における使用実態等についても検討することを説明した。

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供すべきと考える。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本剤の小児用量の追加を承認して差し支えないと判断する。再審査期間は 4 年とすることが適当と判断する。

〔効能・効果〕	気管支喘息
〔用法・用量〕	<u>成人</u> 通常、成人には、ブデソニドとして 1 回 100～400 µg を 1 日 2 回吸入投与する。 なお、症状に応じて増減するが、1 日の最高量は 1600 µg までとする。

小児

通常、小児には、ブデソニドとして1回 100～200 μg を1日2回吸入投与する。

なお、症状に応じて増減するが、1日の最高量は800 μg までとする。

また、良好に症状がコントロールされている場合は100 μg 1日1回まで減量できる。

(下線部追加)