

審査報告書

平成 22 年 10 月 14 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]	パルミコート吸入液 0.25mg、同吸入液 0.5mg
[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 22 年 9 月 14 日
[剤形・含量]	1 アンプル (2mL) 中にブデソニドをそれぞれ 0.25mg 又は 0.5mg 含有する吸入用懸濁剤
[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 10 月 14 日

[販 売 名] パルミコート吸入液 0.25mg、同吸入液 0.5mg
[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 22 年 9 月 14 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の成人の気管支喘息に対する有効性は示され、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。

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] 通常、成人にはブデソニドとして 0.5mg を 1 日 2 回または 1mg 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 2mg までとする。
通常、小児にはブデソニドとして 0.25mg を 1 日 2 回または 0.5mg 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 1mg までとする。

(下線部追加、波線部変更)

審査報告 (1)

平成 22 年 9 月 17 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	パルミコート吸入液 0.25mg、同吸入液 0.5mg
〔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 22 年 9 月 14 日
〔剤形・含量〕	1 アンプル (2mL) 中にブデソニドをそれぞれ 0.25mg 又は 0.5mg 含有する吸入用懸濁剤
〔申請時効能・効果〕	気管支喘息
〔申請時用法・用量〕	<u>通常、成人にはブデソニドとして 0.5mg を 1 日 2 回または 1mg 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 2mg までとする。</u> 通常、 <u>小児にはブデソニドとして 0.25mg を 1 日 2 回または 0.5mg 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 1mg までとする。</u>

(下線部追加、波線部変更)

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。

2010 年 4 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 120 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（パルミコートタービュヘイラー <PT>）が 108 カ国で、ネブライザーを介して吸入可能な懸濁液剤（パルミコート吸入液 <本剤>）が 85 カ国で承認されている。

本邦では、PT 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、5 歳以上の小児に対する用量追加が 2010 年 7 月に承認されている。

本剤は、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、本邦においては 2006 年 7 月に承認されているが、成人喘息患者においても、肺機能低下により吸入流速が低下し pMDI 及び DPI による吸入が困難な患者、pMDI 及び DPI の使用方法が理解できず適切な使用が困難な患者、吸入手技を自ら行うことができない患者が存在し、これらの成人患者、特に高齢気管支喘息患者に対するネブライザーによる吸入ステロイド（ICS）投与の有用性が考えられたことから、成人への適応拡大が計画された。

成人を対象とした本剤の本邦における臨床開発は 20■年 ■月より開始され、今般、国内臨床試験成績等から成人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、20■年 ■月に承認事項一部変

更承認申請が行われた。本申請は、[REDACTED]が、2010 年 7 月に PT の 5 歳以上の小児用量が承認され、[REDACTED]と考えられたことから、当初の申請は一旦取り下げられ、2010 年 9 月に成人及び 5 歳以上の小児用量の追加に係る新用量医薬品として再申請された。

本申請は、新用量に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

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>

参考資料として提出された、外国人気管支喘息患者を対象とした第Ⅲ相試験 (SD-004-0764<5.3.5.1.2>) において本剤の薬物動態が検討された。血漿中本薬濃度は液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析 (LC/MS/MS) で測定された (定量限界: 0.010 nmol/L)。なお、結果は、特に記載のない限り幾何平均値 (幾何変動係数 %) で示されている。

(1) 外国人患者を対象とした試験

1) 第Ⅲ相試験 (参考資料 5.3.5.1.2: SD-004-0764<20[REDACTED]年[REDACTED]月~20[REDACTED]年[REDACTED]月>)

外国人気管支喘息患者 (758 例) を対象とした部分盲検試験¹において、本剤 0.5mg 1 日 1 回 (QD)、1.0mg QD、1.0mg 1 日 2 回 (BID)、2.0mg BID 及び PT 400µg BID を 12 週間反復吸入投与した時の投与 28 日目 (定常状態) における薬物動態が検討された (薬物動態評価対象集団: 120 例、13~75 歳)。AUC² (nmol·h/L) はそれぞれ、2.64 (44.5)、4.42 (65.0)、5.98 (72.6)、10.22 (50.3) 及び 5.36 (54.5)、C_{max} (nmol/L) はそれぞれ 0.84 (60.5)、1.35 (100.8)、1.97 (70.9)、3.46 (51.7) 及び 1.71 (80.3) であり、本剤の全身曝露量は、0.5mg QD と 1.0mg QD、1.0mg BID と 2.0mg BID の比較においては用量比例性を少し下回ったが、いずれもほぼ 1 日投与量に伴って増加した。

PT 400µg BID 群と比較して、本剤 1.0mg BID 群は、C_{max} で約 15%、AUC で約 12%高い値を示し、全身曝露量はほぼ同程度と考えられた。本剤群の T_{max} (平均値): 27.1~39.9 分は、いずれも PT 400µg BID 群 (18.7 分) より長く、本剤群の T_{1/2} (幾何平均値): 3.50~3.96 時間は、PT 400µg BID 群 (4.00 時間) といずれも同様の値を示した。

<審査の概略>

機構は、本剤の成人適応においては主に吸入流速が低下した患者及び高齢患者に対する使用が想定されていることから、これらの患者において本剤の全身曝露量が減少又は増加する可能性について説明するよう求めた。

申請者は、海外 SD-004-0764 試験では、ベースラインの FEV₁ が最小値 0.81L~最大値 4.17L の患者に本剤が投与されたが、ベースラインの FEV₁ 及び用量補正した AUC との間に相関関係は認められなかつ

¹ 中等症から重症の喘息患者を対象に本剤 0.5mg QD と 2.0mg BID の有効性及び安全性の比較検討を目的として実施された無作為化部分盲検並行群間比較試験。なお、本剤の吸入にはパリ・マスターコンプレッサーに接続したパリ・LC ジェットプラスネブライザーが使用された。

² QD 群では投与 24h 後まで、BID 群では投与 12h 後までの血漿中濃度-時間曲線下面積

たこと、また、65 歳以上の患者 29 例に本剤が投与されたが、年齢及び用量補正した AUC との間に明らかな相関関係は認められなかったことから、吸入流速の低下及び加齢が全身曝露量に及ぼす影響は小さいと考えることを説明した。また申請者は、PT の臨床試験成績等も踏まえると、加齢に伴い肝機能が低下した場合にも本剤吸入後の全身曝露量が顕著に上昇する可能性は低いと考えることを併せて説明した。

機構は、本邦における本剤の臨床試験は比較的若年（平均年齢 43.9 歳、範囲 20～78 歳）で、肺機能も比較的安定した患者（平均 FEV₁2.68L、範囲 1.37～4.99L）を対象に実施されているが、以上の説明から、本剤の主な適用対象と想定される患者層においても、本剤吸入後の全身曝露量、肺移行量等が大きく異なる可能性は低いと考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の成人気管支喘息患者に対する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Ⅲ相試験（D5259C00001<5.3.5.2.1>）の成績が提出された。

国内第Ⅲ相試験は、成人気管支喘息における PT の承認用量と同様の有効性及び安全性を示す本剤の用量を確認することで、本剤の成人気管支喘息に対する用法・用量の設定が可能との考えから、対応すると予測される用量において PT から本剤へ切り替えた際の有効性及び安全性を比較検討する試験デザインにより実施された。

国内第Ⅲ相試験における本剤の用量は、① 欧米において成人気管支喘息患者に対して承認されている本剤及び PT の用量（1 日用量範囲）は、小児/乳幼児患者の概ね 2 倍量の関係にあること、② PT 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性が示唆されており、本剤及び PT は民族的要因による影響を受けにくいと考えられること、③ 本剤の乳幼児喘息患者に対する承認用量は本邦及び欧米でほぼ同範囲であり、有効性及び安全性が類似していると考えられることを踏まえ、欧米人成人患者とほぼ同範囲かつ日本人乳幼児患者の承認用量の 2 倍量である 1 日用量 1.0～2.0mg と設定された。また、PT の用量は、本邦で最もよく用いられている用量から 400µg/日又は 800µg/日が選択され、本剤及び PT の肺到達率はそれぞれ 14～16%（Dahlström K et al., *Ann Allergy Asthma Immunol* 90: 226-232, 2003）及び 30～40%（Thorsson L et al., *Br J Clin Pharmacol* 52: 529-538, 2001）と報告されていることに基づき、本剤 1.0mg の肺到達量と同程度と推定される PT の用量として 400µg（それぞれ本剤 140～160µg 及び PT 120～160µg）、同様に本剤 2.0mg に対応すると推定される PT の用量として 800µg（それぞれ本剤 280～320µg 及び PT 240～320µg）が設定された。

(1) 第Ⅲ相試験（5.3.5.2.1: D5259C00001<20 年 月～20 年 月>）

ICS による治療を受け³、FEV₁ が予測正常値の 60%を超える 16 歳以上の日本人成人気管支喘息患者（目標症例数 100 例 <各群 50 例>）を対象に、PT 400µg/日又は 800µg/日に対応する用量として、本剤 1.0mg/

³ 低用量群は、400µg/日のブデソニド又は 200µg/日のシクレソニド、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、フルチカゾンプロピオン酸エステル、高用量群は、800µg/日のブデソニド又は 400µg/日のシクレソニド、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、フルチカゾンプロピオン酸エステルを観察期間開始前 4 週間以上使用している患者とされた。

日又は2.0mg/日を投与したときの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た。

用法・用量は、観察期にPT 400 μ g/日（低用量群）又は800 μ g/日（高用量群）を4週間投与した後、本剤0.5mgを1日2回又は1.0mgを1日1回⁴（低用量群）又は本剤1.0mgを1日2回（高用量群）吸入投与することとされ、投与期間（治療期）は6週間とされた。なお、本剤の吸入にはパリ・LCプラスネブライザーが使用された。

総投与症例数108例（低用量群54例、高用量群54例）全例が安全性解析対象とされた。有効性データが欠損していた2例を除く106例（低用量群53例、高用量群53例）がFAS (Full Analysis Set) とされ、有効性の主たる解析対象とされた。

主要評価項目である朝のピークフロー値（mPEF）のベースライン（観察期の最終14日間の平均値）から投与6週時（治療期の最終14日間の平均値）の変化量は表1のとおりであり、本剤とPTの全体及び対応する各用量群のいずれの比較においても変化量は小さく、mPEFの改善が維持されていると考えられた。

表1 mPEF (L/min) のベースラインから投与6週時 (LOCF) の変化量

用量群	例数	ベースライン	投与6週時 (LOCF)	変化量 [95%信頼区間]
低用量	53	403.7 $\pm$ 108.0	407.7 $\pm$ 106.6	4.0 $\pm$ 22.2 [-2.1, 10.2]
1.0mg 1日1回投与	28	408.8 $\pm$ 104.9	412.0 $\pm$ 102.2	3.2 $\pm$ 24.1 [-6.1, 12.6]
0.5mg 1日2回投与	25	397.9 $\pm$ 113.3	402.9 $\pm$ 113.3	5.0 $\pm$ 20.4 [-3.4, 13.4]
高用量	52	371.4 $\pm$ 114.2	373.9 $\pm$ 111.4	2.5 $\pm$ 20.8 [-3.3, 8.3]
全体	105	387.7 $\pm$ 111.7	391.0 $\pm$ 109.8	3.3 $\pm$ 21.4 [-0.9, 7.4]

平均値 $\pm$ 標準偏差

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、観察期に低用量群18.5%（10/54例）、高用量群18.5%（10/54例）、治療期に低用量群37.7%（20/53例）、高用量群38.5%（20/52例）に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、治療期に高用量群2例（喘息、悪心/喘息各1例）に認められ、悪心/喘息は治験薬との因果関係が否定されなかったが、投与中止後に回復した。

因果関係の否定できない有害事象（副作用）は、観察期に高用量群3.7%（2/54例）2件（口腔真菌感染、発声障害各1件）、治療期に低用量群11.3%（6/53例）7件（口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛各2件、アフタ性口内炎、浮動性めまい、発声障害各1件）、高用量群17.3%（9/52例）11件（口腔咽頭不快感3件、喘息、カンジダ症、口内乾燥、口唇腫脹、不規則月経、悪心、動悸、振戦各1件）に認められた。

<審査の概略>

(1) 用法・用量について

1) 本剤とPTの用量対応関係について

機構は、国内第Ⅲ相試験には喘息コントロールが比較的良好な患者（%FEV₁の平均93.81%）が組み入れられており、ICSの切り替え後しばらくの間は、力価にかかわらずコントロールの維持が可能と考えられることから、当該試験成績から本剤の有効性を適切に評価可能であるのか説明するよう求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験の治療期におけるmPEFの変化量について、ベースラインの%FEV₁が80%未満、80%以上100%未満、100%以上の3群に分けて部分集団解析を実施し（表2）、患者数は限られて

⁴ 低用量群の用法は患者毎の利便性に基づいて0.5mgBID又は1.0mgQDのいずれかに決定することとされ、試験期間中は用法を変更しないこととされた。

おり厳密な解釈は困難と考えるものの、喘息コントロールが不十分な%FEV₁80%未満の患者集団におけるmPEFの変化は全体集団と概ね一貫していると考えられることから、PTと本剤間の用量関係が適切に評価されていると考えることを説明した。

表2 mPEF (L/min) のベースラインから投与6週時 (LOCF) の変化量

用量群	ベースラインの %FEV ₁	例数	ベースライン	投与6週時(LOCF)	変化量 [95%信頼区間]
全体	100%<	36	401.9±103.7	402.6±98.6	0.6±18.9 [-5.8, 7.0]
	80%≤~<100%	53	383.0±115.7	387.5±117.2	4.5±19.6 [-0.9, 9.9]
	<80%	16	371.2±119.2	376.4±112.7	5.3±31.5 [-11.5, 22]
高用量	100%<	17	386.8±115.5	386.1±103.6	-0.6±23.8 [-12.9, 11.6]
	80%≤~<100%	30	373.0±116.8	379.2±117.9	6.2±18.5 [-0.7, 13.1]
	<80%	5	309.6±90.3	301.0±83.3	-8.6±21.9 [-35.8, 18.6]
低用量	100%<	19	415.5±92.9	417.3±94.2	1.8±13.7 [-4.8, 8.4]
	80%≤~<100%	23	396.1±115.7	398.4±118.0	2.3±21.2 [-6.9, 11.5]
	<80%	11	399.2±123.6	410.7±110.2	11.5±34.0 [-11.3, 34.4]

平均値±標準偏差

また、機構は、国内第Ⅲ相試験において、観察期に使用したPTの持ち越し効果により改善効果が維持されている可能性がないか説明を求めた。

申請者は、観察期のPTの持ち越し効果が有効性評価に影響を及ぼした可能性のある症例として、治療期の本剤投与4週未満で治験を中止した4症例を除外して解析したときのmPEFのベースラインからの変化量(平均値±標準偏差 [95%信頼区間])は4.0±21.3 [-0.2, 8.2]であり、全体集団の変化量が3.3±21.4 [-0.9, 7.4]であったことを踏まえると、PTの持ち越し効果が本試験の有効性評価に影響を及ぼしている可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験において、PTと本剤の有効性について厳密な比較はなされていないが、PT 400μg/日から本剤 1.0mg/日及びPT 800μg/日から本剤 2.0mg/日への切り替えによりいずれも喘息コントロールの維持が可能であることが示唆されていること、また、PT 400μg/日と本剤 1.0mg/日及びPT 800μg/日と本剤 2.0mg/日の肺到達量が同程度と推定されていることに加え、海外 SD-004-0764 試験においてはPT 800μg/日と本剤 2.0mg/日の全身曝露量もほぼ同程度であることが示されており、上記の結果を支持するものと考えられることも踏まえ、本剤 1.0mg/日及び 2.0mg/日の有効性はそれぞれPT 400μg/日及び800μg/日にほぼ相当すると解釈することに大きな問題はないと判断した。

なお、本剤の主な適用対象と考えられる、DPI又はpMDI等の既存の吸入デバイスの適切な使用が困難であるもののやむを得ずこれらを使用している患者では、十分な薬剤量が吸入できていない可能性があることから、本剤への切り替えに際しては、本剤とPTの用量対応関係のみならず、患者個々の重症度や合併症、併用薬等を総合的に考慮して慎重に用量を選択し、その後の経過観察により適切な維持用量に適宜増減される必要がある旨を臨床現場に周知することが重要と考える。

2) 最大用量について

機構は、本邦での成人におけるPTの最大用量は1600μg/日であること、海外では本剤の最大用量として4.0mg/日が承認されている国もあることを踏まえ、本邦においても本剤 4.0mg/日の必要性はないか説明するよう求めた。

申請者は、英国、スウェーデン等では本剤 4.0mg/日が承認されているものの、急性増悪または極めて

重症の喘息患者などの特別な集団に使用されていること、本剤の海外臨床試験成績においては、本剤の維持療法として 2.0mg/日を超える用量に増量しても用量反応性は認められていないことから、本邦における本剤の最大用量は 2.0mg/日が妥当であると判断した旨を説明した。また、本邦で実施された PT の長期使用に関する特別調査においては 1600 μ g/日が使用されている患者は全体の 2.8%と少ないこと、喘息予防・管理ガイドライン 2009 によれば、ICS を増量するよりも他の長期管理薬を追加する方が治療効果が高いとの報告があることを踏まえると、PT1600 μ g/日を使用しているような重症度の高い患者に対しては本剤 2.0mg/日と多剤併用にて治療が行われると想定されることを併せて説明した。

機構は、以上の回答を了承し、本剤の最大用量を 2.0mg/日までとすることに大きな問題はないと判断した。

(2) 安全性について

申請者は本剤の有害事象及び副作用の発現について以下のとおり説明している。

国内第Ⅲ相試験において有害事象は、観察期 (PT) 18.5% (20/108 例、鼻咽頭炎 5.6% <6/108 例>、上気道の炎症、発声障害各 1.9% <2/108 例>等)、治療期 (本剤) 38.1% (40/105 例、鼻咽頭炎 6.7% <7/105 例>、口腔咽頭不快感 4.8% <5/105 例>等) に認められた。副作用は、観察期 (PT) 1.9% (2/108 例)、治療期 (本剤) 14.3% (15/105 例) に認められ、観察期と治療期で発現頻度が異なるものの治験薬の投与期間を反映していると考えられ、臨床的に重要な差は認められていない。なお、65 歳未満における有害事象は、観察期 16.0% (15/94 例)、治療期 37.4% (34/91 例)、65 歳以上における有害事象は、観察期 35.7% (5/14 例)、治療期 42.9% (6/14 例) に認められた。

海外 SD-004-0764 試験において認められた有害事象は、本剤 0.5mgQD 群 45.0% (67/149 例)、1.0mgQD 群 53.7% (79/147 例)、1.0mgBID 群 55.0% (88/160 例)、2.0mgBID 群 44.9% (66/147 例)、PT 400 μ g BID 群 51.0% (79/155 例) であり、用量との明らかな相関関係は認められなかった。なお、17 歳以上 65 歳未満における有害事象は、本剤 0.5mgQD 群 46.4% (65/140 例)、1.0mgQD 群 57.0% (73/128 例)、1.0mgBID 群 55.0% (77/140 例)、2.0mgBID 群 45.9% (56/122 例)、PT 400 μ g BID 群 48.9% (67/137 例) に認められ、65 歳以上における有害事象は、本剤 0.5mgQD 群 20.0% (1/5 例)、1.0mgQD 群 25.0% (1/4 例)、1.0mgBID 群 44.4% (4/9 例)、2.0mgBID 群 54.5% (6/11 例)、PT 400 μ g BID 群 60.0% (3/5 例) に認められた。

機構は、国内外市販後安全性データにおいて、本剤と PT の副作用の発現傾向に差異が認められないか、また、高齢者における安全性について PT との比較に基づきながら説明するよう求めた。

申請者は、海外における承認以後、2010 年 4 月までの全世界における本剤及び PT の副作用報告症例数 (2010 年 3 月までの市販後使用実績：本剤 19 億治療日、PT 118 億治療日) は表 3 のとおりであり、本剤及び PT、16 歳以上及び 65 歳以上ともに、主な副作用は呼吸困難、発声障害等の呼吸器、胸郭及び縦隔障害であり、発現傾向に大きな違いは認められないことを説明し、また、経口ステロイド剤で知られている全身性副作用についても、PT に比べ本剤で発現が高い傾向は認められなかったことを説明した。

表3 本剤及びPTの全世界での市販後における主な副作用の報告件数

	本剤		PT	
	16歳以上	65歳以上	16歳以上	65歳以上
全副作用*	959 (140)	679 (91)	3690 (320)	1460 (115)
呼吸器、胸郭及び縦郭障害	462 (62)	329 (38)	1732 (130)	765 (42)
全身障害及び投与局所様態	275 (44)	194 (30)	896 (71)	351 (28)
胃腸障害	218 (17)	170 (11)	772 (50)	334 (18)
神経系障害	174 (21)	120 (15)	638 (68)	253 (22)
皮膚及び皮下組織障害	161 (23)	104 (13)	572 (65)	155 (14)
感染症及び寄生虫症	108 (29)	68 (17)	340 (57)	145 (21)
臨床検査	100 (21)	70 (15)	283 (27)	111 (13)
眼障害	88 (19)	70 (14)	144 (28)	62 (10)
精神障害	87 (3)	65 (2)	243 (24)	70 (6)
傷害、中毒及び処置合併症	80 (10)	63 (7)	110 (28)	34 (10)
筋骨格系及び結合組織障害	69 (13)	45 (8)	267 (48)	102 (17)

全報告件数（重篤な副作用の報告件数）。*：報告症例数

また、申請者は、国内外市販後安全性データ（表3）において、全副作用に対する重篤な副作用の割合は、16歳以上の患者では本剤14.6%（140/959例）、PT8.7%（320/3690例）、65歳以上の患者では本剤13.4%（91/679例）、PT7.9%（115/1460例）であり、年齢にかかわらずPTに比べて本剤で高い発現が認められたが、本剤を使用する症例の多くがpMDI等を適切に使用できず、十分な喘息治療及び管理を受けていなかったことが、要因として考えられることを説明した。

機構は、臨床試験成績及び市販後安全性データから、本剤の成人及び高齢者におけるリスクはPTと比較して大きく増大するものではないと考えるが、本剤の主な適用対象と想定される呼吸機能の低下した高齢者等では一般に全身状態が悪くリスクファクターを有すると考えられることも踏まえると、本剤投与後には有害事象の発現に十分に留意し、患者の状態を注意深く観察する必要があると考える。

（3）5歳以上の小児に対する本剤の適用について

機構は、① 国内第Ⅲ相試験で示された成人の維持用量における本剤とPTの用量対応関係、PTの成人（200μg/日～1600μg/日）と小児（100μg/日～800μg/日）の用量対応関係に基づけば、本剤の5歳以上の小児における用量は、成人用量の半量、すなわち乳幼児に対する用量と同範囲（0.5mg/日～1.0mg/日）と考えられること、② 本薬吸入剤の安全性のプロファイルは、本剤及びPTのいずれの臨床試験成績においても、乳幼児/小児と成人で概ね同様であると考えられることを踏まえると、5歳以上の小児における本剤の有効性は期待でき、安全性プロファイルが他の年齢層と異なる可能性も低いと考えられることから、本剤の用法・用量を5歳以上の小児に対しても適用可能となるよう整備することに大きな問題はないと判断した。

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た。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の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（5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、治験依頼者において、重篤で予測できない副作用等の情報が治験責任医師及び治験実施医療機関の長に速やかに通知されていなかった。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機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の成人の気管支喘息に対する有効性は示され、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考える。本申請は、成人気管支喘息患者等に対しネブライザーを吸入デバイスとする ICS の投与を可能とし、新たな治療の選択肢を提供するものであることから、臨床的意義があると考ええる。安全性については本薬 DPI と比較して現時点では特段の問題はないものの、本剤の主な適用対象は、DPI 又は pMDI 等の既存の吸入デバイスの適切な使用が困難な患者であり、呼吸機能の低下した高齢者等が想定されることを踏まえると、有害事象の発現に十分に留意し、患者の状態を注意深く観察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 10 月 13 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	パルミコート吸入液 0.25mg、同吸入液 0.5mg
〔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 22 年 9 月 14 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が、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) 使用するネブライザーについて

機構は、成人に対する適応拡大後、国内臨床試験で使用されたパリ・LC プラスネブライザーとは異なるネブライザーが臨床現場において使用された場合に、本剤の有効性及び安全性を担保可能であるのか説明を求めた。

申請者は、ネブライザーにはコンプレッサーにより駆動されるジェット式、高周波によりエアロゾルを発生させる超音波式及び高周波で振動する振動子が微細穴から薬液を押し出してエアロゾルを発生するメッシュ式があり、本剤のような懸濁液の噴霧には超音波式及びメッシュ式は適さないこと、また小児の呼吸パターンにおける *in vitro* 吸入試験から、メッシュ式はジェット式に比べ高い吸入量を示し安全性への影響が懸念されたことから、本剤の 6 ヶ月以上 5 歳未満の乳幼児への使用に当たってはジェット式ネブライザーを使用するよう添付文書上で注意喚起を行っていることを説明した。その上で申請者は、小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2008 に掲載されている 22 機種を含む計 26 機種のネブライザー及びコンプレッサーの組み合わせ（ジェット式 22 機種、メッシュ式 4 機種）について、成人の呼吸パターン（1 回換気量：500mL、呼吸回数：15bpm、吸入/呼気比：1）における *in vitro* 吸入試験（エアロゾルの液滴径測定及びブデソニド吸入量測定）を実施したところ、噴霧されたエアロゾルの平均液滴径はジェット式ネブライザーでは 5.3～9.9 μ m（パリ・LC プラスネブライザーでは 6.2 μ m）、メッシュ式ネブライザーでは 5.6～10.6 μ m であり、国際放射線防護委員会（ICRP、International Commission on Radiological Protection）における代数肺沈着モデルを用いたシミュレーション結果において平均液滴径が 2～10 μ m の範囲であれば肺沈着に大きく影響しないことが示唆されていることを踏まえると、ジェット式ネブライザーにおいては各機種間で肺沈着に顕著な差は生じないと考えられたこと、また、本薬の吸入量はメッ

シュ式ネブライザーでは約 7～36%であり、4 機種中 3 機種は国内臨床試験で用いたパリ・LC プラスネブライザー（約 23%）よりも多かったが、ジェット式ネブライザーでは表示量の約 8～25%であったことから、小児の場合と同様に成人においても、検討したジェット式ネブライザーを使用した場合、パリ・LC プラスネブライザーを使用したときの臨床的有効性と大きく異ならないと考える旨を回答した。なお、*in vitro* 試験結果については、医療機関側より患者にネブライザーの性能及び使用法をアドバイスする上で有用な情報であることから、インタビューフォーム及び製品情報概要等に掲載し、情報提供する旨を併せて説明した。

機構は、本剤の成人への使用においても、小児の場合と同様にジェット式ネブライザーを推奨する旨注意喚起し、成人の呼吸パターンを用いた *in vitro* 吸入試験の結果についても本剤の適正使用に資するよう臨床現場に適切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、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

気管支喘息

[用法・用量]

通常、成人にはブデソニドとして 0.5mg を 1 日 2 回または 1mg 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 2mg までとする。

通常、小児にはブデソニドとして 0.25mg を 1 日 2 回または 0.5mg 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 1mg までとする。

（下線部追加、波線部変更）