

審議結果報告書

平成 22 年 12 月 1 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 オルベスコ50μgインヘラー112吸入用、同100μgインヘラー112吸入用、同200μgインヘラー56吸入用、同100μg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 22 年 3 月 30 日

〔審 議 結 果〕

平成 22 年 11 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、オルベスコ 100μg インヘラー56 吸入用を承認し、オルベスコ 50μg インヘラー112 吸入用、同 100μg インヘラー112 吸入用及び同 200μg インヘラー56 吸入用の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、再審査期間は平成 27 年 4 月 17 日までとし、同 100μg インヘラー56 吸入用は、生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、製剤は毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

平成 22 年 11 月 8 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]	①オルベスコ 50 μ g インヘラー112 吸入用、②同 100 μ g インヘラー112 吸入用、 ③同 200 μ g インヘラー56 吸入用、④同 100 μ g 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 22 年 3 月 30 日
[剤型・含量]	1 噴射物中にシクレソニドを 50 μ g、100 μ g 又は 200 μ g 含有する定量噴霧式エアゾール剤
[申 請 区 分]	①②③医療用医薬品 (6) 新用量医薬品 ④医療用医薬品 (6) 新用量医薬品、(8) 剤形追加に係る医薬品
[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 11 月 8 日

[販 売 名] ①オルベスコ 50 μ g インヘラー112 吸入用、②同 100 μ g インヘラー112 吸入用、
③同 200 μ g インヘラー56 吸入用、④同 100 μ g 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 22 年 3 月 30 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ているが、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、成人にはシクレソニドとして 100～400 μ g 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 μ g とする。

また、1 日に 800 μ g を投与する場合は、朝、夜の 1 日 2 回に分けて投与する。

小児

通常、小児にはシクレソニドとして 100～200 μ g を 1 日 1 回吸入投与する。なお、
良好に症状がコントロールされている場合は 50 μ g 1 日 1 回まで減量できる。

(実線部追加、波線部変更)

審査報告 (1)

平成 22 年 10 月 8 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	①オルベスコ 50μg インヘラー112 吸入用、②同 100μg インヘラー112 吸入用、 ③同 200μg インヘラー56 吸入用、④同 100μg 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 22 年 3 月 30 日
〔剤形・含量〕	1 噴射物中にシクレソニドを 50μg、100μg 又は 200μg 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〕	<u>通常、成人にはシクレソニドとして 100～400μg を 1 日 1 回吸入投与する。なお、</u> 症状により適宜増減するが、1 日の最大投与量は 800μg とする。 また、1 日に 800μg を投与する場合は、朝、夜の 1 日 2 回に分けて投与する。 <u>通常、小児にはシクレソニドとして 50～200μg を 1 日 1 回吸入投与する。</u> (実線部追加、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。

なお、本申請は新用量に係るものであり、「非臨床に関する資料」のうち、薬理試験成績、薬物動態試験成績は提出されていない。

また、本申請と同時に、オルベスコ 100μg インヘラー56 吸入用の剤形追加に係る製造販売承認申請も行われており、「品質に関する資料」も併せて提出されているが、本報告書では新用量に係る事項のみ記載しており、オルベスコ 100μg インヘラー56 吸入用の剤形追加に係る製造販売承認申請については、併せて審査を行った結果、大きな問題は認められず、承認して差し支えないと判断した。

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シクレソニド（本薬）は、 の 社（現 Nycomed 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 を使用する加圧式定量噴霧式エアゾール剤（pMDI）である。本邦においては 2007 年 4 月に、オルベスコ 50μg インヘラー112 吸入用、同 100μg インヘラー112 吸入用、同 200μg インヘラー56 吸入用が成人に対する気管支喘息治療薬として承認されている。

海外においては、本剤は 2010 年 9 月現在、成人における気管支喘息治療薬として欧州各国等 59 カ国、小児における気管支喘息治療薬として 16 カ国で承認されている。

本邦において、小児を対象とした本剤の臨床開発は 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。

2. 非臨床に関する資料

(i) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際して、幼若ラットにおける反復投与毒性試験成績¹が提出された。

(1) 反復投与毒性試験

幼若ラットを用いて、本薬の定量噴霧式エアゾール剤（MDI）による4及び13週間吸入投与試験が実施された。本試験においては、成熟動物を用いた毒性試験（初回申請資料）と同様に、グルココルチコイドとしての薬理作用に起因する所見、すなわち、体重増加抑制、胸腺の萎縮性の変化及び乳腺の発達などが認められた。なお、幼若動物に特異的な所見は認められず、幼若動物での毒性の増強も示されなかった。

本試験においては、肺への沈着率を50%として曝露濃度から平均吸入投与量が求められており（Raabe OG et al., *Ann Occup Hyg* 32:53-63, 1988, Schlesinger RB, *J Toxicol Environ Health* 15:197-214, 1985）、幼若動物は体重増加が著しいことから、投与4週目までと投与4～13週に分けて算出されている。本試験における無毒性量（投与4週目まで26.0/26.2µg/kg（雄/雌）、投与4～13週：16.3/17.9µg/kg（同））と、臨床用量（200µg/日）を投与した小児（体重30kg）における本薬の活性代謝物（B9207-021）の曝露量²（C_{max}）の比³は、投与4週目で約11倍、投与13週で約9.6倍と推定されている。

1) 幼若ラットにおける4週間及び13週間MDI吸入投与毒性試験（4.2.3.2-1）

雌雄ラット（投与開始時10日齢）に本薬MDI製剤0（空気）、0（媒体）、8.4/8.5µg/kg（低用量：雄/雌、以下同様）、26.0/26.2µg/kg（中間用量）及び73.3/74.1µg/kg（高用量）を4週間吸入投与し、投与後4週間休薬群も設定された。

摂餌量の減少を伴う体重増加抑制が、高用量群で雌雄ともに認められた。器官重量測定において、中間用量以上の群で本薬の薬理作用に起因すると考えられる胸腺重量の低値が認められたが、中間用量群での変化については全身性の影響を伴わないことから、毒性所見とは判断されていない。また、空気対照群と比較して、媒体対照群及び本薬群で脾臓、副腎及び腎臓重量の低値が認められたが、軽度な変化であること、病理組織学的検査及び血液生化学的検査等で関連する異常が認められていないことから、毒性学的に意義のない変化と判断されている。血液学的検査においては、中間用量以上の群で赤血球数の増加、高用量群において赤血球関連パラメータの変化、白血球数の増加等が認められたが、軽度な変化であることから毒性学的な意義はないと判断されている。血液生化学的検査においては、媒体対照群及び中間用量以上の群で血清電解質濃度の変化、低用量以上の群で総たん白、グロブリン及び総ビリルビンの低値、中間用量以上の群でアルブミンの低値が認められたが、用量相関性を伴わない軽度な変化であること等から毒性学的な意義はないと判断された。病理組織学的検査においては、高用量群で本薬

¹ 海外での[]本薬の点鼻剤開発に当たりFDAからの助言に従い実施されたもので、本申請の対象となる小児に対しては必須の資料ではないが、本剤の成人での承認取得後に得られたため添付された。

² BTR-15K-001試験（5.3.3.2-1）

³ 本試験のトキシコキネティクス評価において、本薬の血中濃度が測定下限未満の時点が多かったために、AUCは算出されていない。

の薬理作用に起因すると考えられる胸腺のリンパ球減少並びに乳腺の分泌物の増加及び腺房の発達が認められた。学習及び記憶への影響に関する検査も実施されたが変化は認められなかった。以上より本試験の 4 週間投与の無毒性量は、体重増加抑制、胸腺及び乳腺に対する影響から、26.0/26.2 μ g/kg（中間用量）と判断されている。なお、本試験において認められた変化は、休薬期間を設けた群において回復性又は回復傾向が認められた。

雌雄ラット（投与開始時 10 日齢）に本薬 MDI 製剤 0（空気）、0（媒体）、投与 4 週目までは 4 週間試験と同様の用量で、投与 4～13 週目は 5.2/5.8 μ g/kg（低用量）、16.3/17.9 μ g/kg（中間用量）及び 46.4/51.3 μ g/kg（高用量）を 13 週間吸入投与し、投与後 4 週間休薬群も設定された。

体重増加抑制が、高用量群で雌雄ともに認められた。器官重量測定においては、高用量群で、本薬の薬理作用に起因すると考えられる胸腺重量の低値が認められた。また、中間用量群を除く本薬群で副腎重量の低値、中間用量以上の群で腎臓重量の低値、高用量群で脾臓重量の低値が認められたが、病理組織学的検査で異常所見が認められず、腎臓については血液生化学的検査でも腎機能に関連するパラメータに異常が認められていないことから、毒性学的に意義のない変化と判断されている。血液学的検査においては、中間用量以上の群において部分 tromboplastin 時間の延長が認められたが、軽度であり出血性変化を疑う所見が認められないことから、毒性学的に意義のない変化と判断された。血液生化学的検査においては、空気対照群と比較して、低用量以上の群でアルブミン及び血清電解質濃度の変化が散見され、媒体対照群及び中用量以上の群で総たん白及びグロブリンの低値、並びに中間用量群で総ビリルビンの高値が認められたが、多くは用量相関性を伴わない軽度な変化であり、病理組織学的検査で関連する変化が認められないこと等から、毒性学的意義はないと判断されている。病理組織学的検査においては、高用量群で、本薬の薬理作用に起因すると考えられる胸腺のリンパ球減少及び乳腺の分泌物の増加及び腺房の発達が認められた。学習及び記憶への影響に関する検査も実施されたが変化は認められなかった。以上より本試験の 13 週間投与の無毒性量は、体重増加抑制、胸腺及び乳腺に対する影響から、中間用量（4 週まで：26.0/26.2 μ g/kg、4～13 週：16.3/17.9 μ g/kg）と判断されている。なお、本試験において認められた変化は投与継続により毒性が増強する傾向は認められず、休薬期間を設けた群において回復性又は回復傾向が示された。

<審査の概略>

機構は、本薬の小児への適応に際して、毒性に関して特段の問題はないと判断した。

3. 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>

評価資料として、日本人患児を対象に実施された第 I 相薬物動態試験（BTR-15K-001 <5.3.3.2-1>）の結果が提出された。また、参考資料として、外国人患児を対象に実施された第 I 相臨床試験（CP-037 <5.3.3.2-3>）の結果が提出された。血清中本薬未変化体及び活性代謝物（B9207-021）濃度は液体クロマトグラフィータンデム型質量分析計（LC-MS/MS）により測定され、定量下限はともに 10pg/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 $\pm$ 標準偏差で示されている。

(1) 日本人患児を対象とした反復投与薬物動態試験 (5.3.3.2-1: BTR-15K-001<20 年 月～ 月>)

日本人気管支喘息患児 (5～15 歳、8 例) に本剤 200 μ g (スプレーサー未使用) を 1 日 1 回、7 日間反復吸入投与したとき、投与 7 日目の血清中未変化体及び活性代謝物 B9207-021 の薬物動態パラメータは、表 1 のとおりであった。血清中未変化体濃度は投与後 6 時間までに、血清中 B9207-021 濃度は投与後 24 時間までにすべての患児で定量下限 (10pg/mL) 未満となった。

表 1 日本人患児に本剤 200 μ g を反復吸入投与したときの血清中未変化体及び B9207-021 の薬物動態パラメータ (投与 7 日目)

	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _t (pg•h/mL)	AUC _{τ} (pg•h/mL)
未変化体(n=8)	98.43±76.20	0.50±0.01	0.59±0.28*	76.46±73.04	149.75±53.53*
B9207-021(n=8)	167.80±105.20	0.62±0.23	3.24±1.47	601.14±391.32	669.70±409.31

平均値±標準偏差

AUC_t: 投与後 0 時間から定量可能な最後のサンプリング時間までの AUC、AUC _{τ} : 投与後 0 時間から 24 時間までの AUC、*: n=4

(2) 外国人患児を対象とした薬物動態試験 (参考資料 5.3.3.2-3: CP-037<20 年 月～20 年 月>)

外国人気管支喘息患児 (6～11 歳、37 例) に、無作為化 3 期クロスオーバー法にて本剤 100 μ g (スプレーサー⁴使用)、200 μ g (スプレーサー使用) 及び 200 μ g (スプレーサー未使用) を 1 日 1 回、7 日間反復吸入投与したとき、投与 7 日目の未変化体及び B9207-021 の薬物動態パラメータは、表 2 のとおりであった。

表 2 外国人患児に本剤を反復吸入投与したときの未変化体及び B9207-021 の薬物動態パラメータ (投与 7 日目)

		C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _t (pg•h/mL)	AUC _{τ} (pg•h/mL)
100 μ g (スプレーサー使用)	未変化体	95.6±31.9 (19)	0.53±0.11 (19)	0.42±0.13 (18)	64.7±41.7 (32)	83.7±25.2 (17)
	B9207-021	105.8±36.2 (33)	0.70±0.28 (33)	1.78±0.64 (33)	261.0±111.6 (33)	316.4±117.0 (29)
200 μ g (スプレーサー使用)	未変化体	191.9±120.2 (30)	0.50±0.00 (30)	0.58±0.43 (29)	144.8±81.8 (31)	168.2±81.2 (28)
	B9207-021	208.1±68.2 (31)	0.69±0.25 (31)	3.19±1.23 (31)	610.3±220.6 (31)	663.2±236.5 (31)
200 μ g (スプレーサー未使用)	未変化体	117.0±90.6 (23)	0.54±0.21 (23)	0.61±0.36 (19)	96.1±85.4 (32)	131.3±87.4 (17)
	B9207-021	141.0±73.6 (33)	0.73±0.31 (33)	3.02±1.21 (32)	442.5±245.2 (33)	541.9±226.7 (29)

平均値±標準偏差 (例数)

AUC_t: 投与後 0 時間から定量可能な最後のサンプリング時間までの AUC、AUC _{τ} : 投与後 0 時間から 24 時間までの AUC

投与 7 日目の未変化体及び B9207-021 の C_{max} 及び AUC _{τ} は、100 μ g (スプレーサー使用) < 200 μ g (スプレーサー未使用) < 200 μ g (スプレーサー使用) の順であり、スプレーサーを使用したとき、未変化体、B9207-021 ともに C_{max} 及び AUC _{τ} は用量に比例して増加した。本剤 200 μ g を吸入投与時の、B9207-021 の C_{max} 及び AUC _{τ} の比 (スプレーサー使用/スプレーサー未使用) [90%信頼区間] はそれぞれ、1.55 [1.32, 1.81] 及び 1.27 [1.07, 1.49] であったことから、スプレーサーの使用により曝露量が増加することが示された (スプレーサー使用の有無における安全性及び有効性への影響は、「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照)。

申請者は、BTR-15K-001 試験及び CP-037 試験における本剤 200 μ g (スプレーサー未使用) 吸入反復投与時の血清中 B9207-021 濃度の薬物動態を比較したところ、日本人患児において若干高く推移しているが、年齢、体重、身長及び BMI と C_{max} 及び AUC _{τ} の関係に一定の傾向は認められず、薬物動態に影響を及ぼしたと考えられる背景因子は認められないことを説明し、被験者毎の血清中濃度推移の個体間変動を考慮すれば、全体として日本人患児と外国患児の血中濃度推移に臨床問題となるような大きな差はないと考える旨を説明している。

<審査の概略>

⁴ 小児に対する臨床試験においては専用スプレーサーとしてエアロチャンパー・プラスTM スプレーサーが使用された。

(1) 小児における薬物動態について

機構は、本剤の小児における薬物動態について説明し、年少小児において B9207-021 の全身曝露量が増大する可能性について説明するよう求めた。

申請者は、BTR-15K-001 試験における血清中 B9207-021 濃度の薬物動態を、日本人健康成人を対象とした本剤単回投与試験（BTR-15/001 試験）と比較した結果（表 3）、本剤 200 μ g 吸入投与時の気管支喘息患児及び健康成人における薬物動態に大きな差はないことが示唆されていることを説明した。また、日本人患児（BTR-15K-001 試験）及び外国人患児（CP-037 試験）に本剤 200 μ g を吸入投与したときの年齢及び血清中 B9207-021 の薬物動態パラメータの関係を検討したところ、図 1 に示すとおり一定の傾向は認められず、年少小児における全身曝露量は年長小児と比較して大きな違いはないと考えることを説明した。

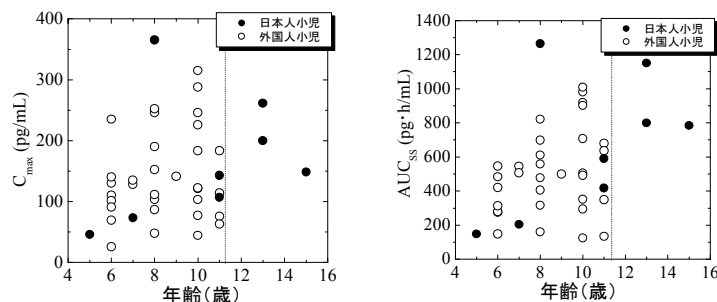


図 1 患児における年齢別血清中 B9207-021 の薬物動態パラメータ

表 3 日本人健康成人及び日本人患児に本剤 200 μ g を吸入投与したときの B9207-021 の薬物動態パラメータ

	C_{max}^a (pg/mL)	t_{max}^b (h)	$t_{1/2}^a$ (h)	AUC $_{0-24}^a$ (pg·h/mL)	AUC $_{0-24}^{a,c}$ (pg·h/mL)
健康成人(n=11)	177.3 $\pm$ 63.0 (165.8)	0.17 (0.17-2.00)	2.6 $\pm$ 1.1 (2.4)	521.4 $\pm$ 203.3 (488.6)	668.5 $\pm$ 212.6 (638.0)
気管支喘息患児(n=8)	167.8 $\pm$ 105.20 (139.4)	0.50 (0.50-1.00)	3.2 $\pm$ 1.5 (3.0)	601.1 $\pm$ 391.3 (458.5)	669.7 $\pm$ 409.3(535.7)
幾何平均の比 [90%信頼区間 ^d]	0.84 [0.55, 1.29]	-	1.24 [0.89, 1.73]	0.94 [0.56, 1.57]	0.84 [0.53, 1.32]

a: 平均値 $\pm$ 標準偏差（幾何平均値）、b: 中央値（最小値 - 最大値）、c: 健康成人は AUCinf

d: 健康成人 200 μ g 投与群に対する小児 200 μ g 投与群の比及び 90%信頼区間

機構は、提示された臨床試験成績及び上記の回答から、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国内第Ⅲ相用量確認試験（BTR-15K-002 <5.3.5.1-1>）及び第Ⅲ相継続長期投与試験（BTR-15K-002LT <5.3.5.2-1>）の 2 試験の成績が提出され、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Ⅰ相薬物動態試験（BTR-15K-001 <5.3.3.2-1>）の成績が提出された。

また、参考資料として、海外で小児気管支喘息患者を対象に実施された薬物動態試験（1 試験）、プラセボ対照用量設定試験（3 試験）、長期安全性試験（4 試験）、短期の下肢成長速度及び視床下部-下垂体-副腎皮質軸に対する影響を検討した安全性試験（3 試験）、実薬対照試験（4 試験）、並びに幼児喘息患者を対象としたプラセボ対照試験（1 試験）の 16 試験が提出された。

参考資料については、国内第Ⅲ相用量確認試験の用法・用量設定根拠とされたプラセボ対照用量設定試験（M1-209 試験 <5.3.5.1-2>）のみ以下に記載した。

<国内臨床試験>

(1) 日本人患児を対象とした反復投与薬物動態試験（5.3.3.2-1: BTR-15K-001 <20██年██月～██月>）

5 歳から 15 歳までの日本人気管支喘息患児⁵（目標症例数 8 例）を対象に、本剤の小児における薬物動態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（薬物動態については「(i) 生物薬剤学及び臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤 200 μ g（100 μ g/吸入を 2 吸入）を 1 日 1 回朝にスプレーを使用せずに吸入することとされ、投与期間は 7 日間とされた。

総投与症例数 8 例全例が安全性解析対象とされた。

有害事象は 2 例（腹痛及び喘鳴）に認められ、いずれも処置にて回復し、治験薬との因果関係は否定された。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（2）第Ⅲ相用量確認試験（5.3.5.1-1: BTR-15K-002<20 年 月～20 年 月>）

5 歳から 15 歳までの日本人持続型気管支喘息患児⁶（目標症例数 160 例<各群 40 例>）を対象に、本剤（50 μ g/日、100 μ g/日及び 200 μ g/日）の小児における有効性及び安全性を検討するため、プロピオン酸ベクロメタゾン（BDP）吸入剤（HFA-BDP）（100 μ g/日）を参照薬として、無作為化非盲検並行群間比較試験⁷が実施された。

用法・用量は、本剤群では本剤 50 μ g、100 μ g 又は 200 μ g を 1 日 1 回夜に本剤専用スプレーを用いて吸入すること、HFA-BDP 群では HFA-BDP 50 μ g を 1 日 2 回、HFA-BDP 専用スプレーを用いて朝及び夜に各 1 吸入することとされ、投与期間は 8 週間とされた。

総投与症例数 167 例（本剤 50 μ g/日群 43 例、本剤 100 μ g/日群 41 例、本剤 200 μ g/日群 42 例、HFA-BDP 100 μ g/日群 41 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 200 μ g/日群 1 例（有害事象発現）、HFA-BDP 100 μ g/日群 3 例（有害事象発現、中止の申し出、選択・除外基準違反各 1 例）であった。

有効性の主要評価項目である治験終了時（8 週時又は中止時）の朝のピークフロー（mPEF）のベースラインからの変化量は表 4 のとおりであり、参照群を含めたすべての投与群でベースラインと比較して統計学的に有意な改善が認められた（いずれも $p<0.05$ 、1 標本 t 検定）。

表 4 投与終了時（8 週時又は中止時）の mPEF のベースラインからの変化量

投与群	例数	変化量 (L/min)
本剤 50 μ g/日群	43	19.67 $\pm$ 30.99 [10.14, 29.21]
本剤 100 μ g/日群	41	34.26 $\pm$ 26.11 [26.02, 42.50]
本剤 200 μ g/日群	42	24.05 $\pm$ 26.04 [15.93, 32.16]
HFA-BDP 100 μ g/日群	40	19.68 $\pm$ 32.76 [9.20, 30.15]

平均値 $\pm$ 標準偏差 [95%信頼区間]

治験薬投与期間中における有害事象は、本剤 50 μ g/日群 55.8%（24/43 例）、本剤 100 μ g/日群 58.5%（24/41 例）、本剤 200 μ g/日群 61.9%（26/42 例）、HFA-BDP 100 μ g/日群 34.1%（14/41 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 200 μ g/日群で 1 例 1 件（眼窩周囲蜂巣炎）、本剤 100 μ g/日群で 1 例 4 件（マイコプラズマ性肺炎/喘息/嘔吐/腹痛）に認められたが、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 200 μ g/日群で 1 例 1 件（喘

⁵ 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005 に従い、小児気管支喘息（間欠型を除く）と診断された患児。

⁶ 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005 に従い、小児気管支喘息（間欠型を除く）と診断され、対照観察期間中に咳嗽及び喘鳴が 1 回以上認められ、かつ対照観察期間の最終 7 日間の朝のピークフロー値の平均値が自己最良値の 90%以下の患児。

⁷ 本剤の各用量群間は二重盲検とされた。

息)、HFA-BDP 100µg/日群で1例1件(蕁麻疹)に認められ、いずれも投与中止後に回復した。本剤 200µg/日群の喘息については治験薬との因果関係が否定されなかった。

因果関係の否定できない有害事象(副作用)は、本剤 200µg/日群で 4.8% (2/42 例) 2 件(喘息及び肝機能異常)、HFA-BDP 100µg/日群で 2.4% (1/41 例) 1 件(好酸球百分率増加)に認められた。

血清コルチゾールについては、治験終了時(8 週時又は中止時)における投与 0 週時から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、治験薬投与に伴う低下は認められなかった。

(3) 第Ⅲ相継続長期投与試験 (5.3.5.2-1: BTR-15K-002LT<20 年 月~20 年 月>)

第Ⅲ相用量確認試験(BTR-15K-002)を完了した被験者(目標症例数 50 例)を対象に、本剤を 28 週間吸入投与したときの安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、試験開始から 4 週間は本剤 100µg を 1 日 1 回夜に吸入投与、4 週から 28 週までは 4 週毎に被験者の喘息症状に応じて本剤 50µg、100µg 又は 200µg のいずれかの用量を選択し、1 日 1 回夜に吸入投与することとされた。また、治験担当医師がスパーサーの使用が必須と考える被験者にはスパーサーを使用して吸入投与することとされた。

総投与症例 69 例全例が安全性及び有効性の解析対象とされた。中止例は 3 例(有害事象発現 1 例、中止の申し出 2 例)であった。なお、全期間スパーサーを使用しなかった被験者が 72.5% (50/69 例)、一部期間使用した被験者が 4.3% (3/69 例)、全期間使用した被験者が 23.2% (16/69 例)であった。

有効性の評価項目である mPEF(平均値±標準偏差)のベースライン値(試験開始から 4 週時の最終 7 日間の平均値)は 268.55±106.08L/min であり、ベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は 14 及び 28 週時でそれぞれ 6.29±21.59 及び 15.91±24.81L/min であった。

有害事象は 82.6% (57/69 例)に認められたが、死亡例及びその他の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、1 例(歯牙脱臼)に認められ、治験薬吸入及び PEF メーターの使用が出来なくなったために治験が中止された。主な有害事象は、咽頭炎 20.3% (14/69 例)、胃腸炎、鼻咽頭炎各 18.8% (13/69 例)、インフルエンザ 17.4% (12/69 例)、上気道の炎症 14.5% (10/69 例)、アレルギー性結膜炎 13.0% (9/69 例)、湿疹 8.7% (6/69 例)、慢性副鼻腔炎、β 溶血性連鎖球菌感染各 7.2% (5/69 例)、齲歯、膿痂疹、中耳炎各 5.8% (4/69 例)であった。なお、すべての有害事象について治験薬との因果関係は否定された。

血清コルチゾールについては、12 週時及び治験終了時(28 週時又は中止時)における 0 週時からの平均変化量はわずかであり、治験薬の長期投与に伴う低下は認められなかった。血清コルチゾールの異常変動は 2.9% (2/69 例)に認められたが、いずれも一過性であり、追跡調査で回復がみられた。なお、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

<海外臨床試験>

(4) 外国人小児喘息患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照比較試験 (5.3.5.1-2: M1-209<20 年 月~20 年 月>) <参考資料>

6 歳から 11 歳までの持続型気管支喘息患児⁸(目標症例数: 1050 例(本剤各群 300 例、プラセボ群 150

⁸ GINA2004 分類による定義に基づき少なくとも 6 ヶ月間の持続型気管支喘息とされ、無作為割付基準は mPEF 値が予測値の 40~90%、かつ FEV_{1.0}の可逆性が 12%以上の患児

例)を対象に、本剤の小児における有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 50 μ g、100 μ g、200 μ g 又はプラセボを 1 日 1 回夜に吸入投与することとされ、投与期間は 12 週間とされた。なお、スプレー使用又は不使用での投与が各投与群で 1:1 となるよう無作為に割り付けられ、スプレー使用例については全期間使用することとされた。

総投与症例数 1073 例（本剤 50 μ g/日群 305 例、本剤 100 μ g/日群 312 例、本剤 200 μ g/日群 310 例、プラセボ群 146 例）全例が FAS とされ安全性解析対象とされた。また、FAS 本剤 200 μ g/日群への割付例で誤って本剤 50 μ g/日を投与された 1 例が存在し、当該症例を本剤 200 μ g/日群として扱った Intention-To-Treat (ITT)（本剤 50 μ g/日群 304 例、本剤 100 μ g/日群 312 例、本剤 200 μ g/日群 311 例、プラセボ群 146 例）が有効性の主な解析対象とされた。中止脱落例は、本剤 50 μ g/日群 50 例、本剤 100 μ g/日群 57 例、本剤 200 μ g/日群 55 例、プラセボ群 36 例であり、主な理由は「Lack of efficacy (LOE)」及び「中止基準に合致」であった。

有効性の主要評価項目である投与終了時の mPEF 値のベースラインからの変化量は表 5 のとおりであった。主要解析では本剤 100 μ g/日及び 200 μ g/日のプラセボに対する優越性が示された。なお、重要な副次評価項目である「最初の LOE までの期間」においてプラセボに対する本剤 100 μ g/日及び 200 μ g/日の優越性が認められなかったため、閉手順解析に従い、本剤 50 μ g/日のプラセボに対する優越性の検定は主要解析としては実施されず、探索的な解析として行われた。なお、探索的な解析ではあるが、主要評価項目について本剤 50 μ g/日のプラセボに対する優越性が示された。

表 5 投与終了時（8 週時又は中止時）の mPEF のベースラインからの変化量

投与群	例数	変化量 (L/min)	プラセボ群との群間差	片側 p 値 ^a
本剤 50 μ g/日群	304	15.2 $\pm$ 2.7 [10.0, 20.5]	9.8 $\pm$ 4.3 [1.4, 18.3]	0.0116
本剤 100 μ g/日群	312	14.8 $\pm$ 2.6 [9.7, 19.9]	9.4 $\pm$ 4.3 [0.9, 17.8]	0.0148
本剤 200 μ g/日群	311	17.4 $\pm$ 2.7 [12.1, 22.6]	12.0 $\pm$ 4.3 [3.5, 20.4]	0.0028
プラセボ群	146	5.4 $\pm$ 3.7 [-1.9, 12.7]	-	-

平均値 $\pm$ 標準誤差（ベースライン及び年齢を共変量とし、ICS の前治療、スプレーの使用、喘息の重症度、投与群、性別、プールした施設を固定効果とした共分散分析）

a: 群間差の片側 p 値、有意水準 2.5%

治験薬投与期間中の有害事象は、本剤 50 μ g/日群 37.4%（114/305 例）、本剤 100 μ g/日群 35.6%（111/312 例）、本剤 200 μ g/日群 32.9%（102/310 例）、プラセボ群 32.9%（48/146 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 50 μ g/日群 4 例（喘息、肺炎、アデノウイルス感染/レンサ球菌性扁桃炎、副鼻腔炎各 1 例）、本剤 100 μ g/日群 5 例（喘息 2 例、開放創、中耳炎/肺炎/副鼻腔炎/中耳炎、虫垂炎各 1 例）、本剤 200 μ g/日群 2 例（下気道感染、喘息各 1 例）、プラセボ群 3 例（振戦、頻脈、喘息各 1 例）に認められたが、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 50 μ g/日群 4 例（副鼻腔炎、喘息、喘鳴、気管支炎各 1 例）、本剤 100 μ g/日群 6 例（喘息 2 例、副鼻腔炎、上気道感染、鼻炎、発熱各 1 例）、本剤 200 μ g/日群 4 例（下気道感染、喘息、副鼻腔炎、喘鳴各 1 例）に認められ、いずれも投与中止後に回復し、また治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、口腔カンジダ症が 6 例（本剤 50 μ g/日群 1 例、本剤 100 μ g/日群 3 例、本剤 200 μ g/日群 1 例、プラセボ群 1 例）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が 1 例（本剤 200 μ g/日群）に認められた。

<審査の概略>

(1) 用法・用量について

機構は、小児に対する国内外臨床試験における本剤の用量設定根拠について説明するよう求めた。

申請者は、海外の小児用量の臨床開発に際しては、非臨床試験成績等から本剤とフルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）が同程度の効力を示すと推定し、米国における 4～11 歳の気管支喘息患児に対する FP の承認用量が 200 μ g/日であったことを参考に、本剤についても臨床試験における用量の上限を 200 μ g/日としたこと、及び成人気管支喘息患者を対象としたプラセボ対照試験である FK1 101 試験において最小用量である本剤 100 μ g/日の有効性が認められたことから、その半量である 50 μ g/日を小児の臨床試験における用量の下限として設定したことを説明した。その上で申請者は、持続型気管支喘息患児を対象として実施された海外 M1-205 試験及び M1-206 試験⁹においては、主要評価項目である FEV_{1.0} 変化量で本剤 200 μ g/日の FP200 μ g/日に対する非劣性が示され、M1-206 試験では本剤 100 μ g/日が FP200 μ g/日に対して変化量が小さい傾向も認められていたこと等から、小児に対する本剤の効力は FP と同程度と考えられたこと、さらに、軽症から重症まで幅広い重症度の持続型気管支喘息患児を対象として実施された海外 M1-209 試験では、本剤 50～200 μ g/日の有効性及び安全性が示されていたことから、国内臨床試験の計画に際しては、海外試験成績を参考に 50～200 μ g/日を設定したこと、また本邦における参照薬としては、FP と同様の効力を有するとされている HFA-BDP 100 μ g/日（本邦での承認用量 100～200 μ g/日）としたことを説明した。

機構は、国内 BTR-15K-002 試験において、mPEF 値等の変化量について、本剤 100 μ g/日群と比較して本剤 200 μ g/日群で数値的に劣る結果が得られていることから、その原因について考察するよう求めた。

申請者は、各割付群の性別、重症度（軽症、中等症、重症）、各評価項目のベースライン中央値で層別した部分集団では、100 μ g/日群と 200 μ g/日群で被験者数の大きな偏りは認められなかったことを説明した。一方、年齢（6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上）で層別した場合（表 6）には、12 歳以上の部分集団では 100 μ g/日群 8 例、200 μ g/日群 3 例と被験者数に偏りがみられ、かつ mPEF 及び夜の PEF（ePEF）の平均変化量は 100 μ g/日群で大きく 200 μ g/日群で小さかったが、症状点数等の他の評価項目の変化量においては同様の傾向は認められないこと、及び比較的被験者数の多い 6 歳以上 12 歳未満の部分集団においては、100 μ g/日群と 200 μ g/日群の PEF 変化量の分布はほぼ同様であることから、被験者数が少ないことによる偶然のばらつきの結果と推察されることを説明した。

表 6 年齢で層別した国内 BTR-15K-002 試験における mPEF 及び ePEF の変化量（平均値）

		12 歳以上		6 歳以上 12 歳未満		6 歳未満	
		N	変化量	N	変化量	N	変化量
mPEF (L/min)	50 μ g/日	7	14.04	33	20.31	3	25.87
	100 μ g/日	8	53.40	29	29.98	4	26.98
	200 μ g/日	3	4.57	32	27.84	7	15.04
ePEF (L/min)	50 μ g/日	7	18.99	33	20.42	3	25.77
	100 μ g/日	8	51.89	28	26.80	4	32.35
	200 μ g/日	3	-5.30	31	24.78	7	20.41

機構は、国内 BTR-15K-002 試験において、本剤 50～200 μ g/日の mPEF 変化量はいずれも HFA-BDP 100 μ g/日と同程度以上ではあるものの、本剤の用量反応性は明確には示されていないことから、200 μ g/日への増量効果について説明するよう求めた。

⁹ 海外で 4～15 歳（M1-205 試験）及び 6～11 歳（M1-206 試験）の持続型気管支喘息患児を対象として、本剤と FP の有効性及び安全性の比較検討を目的として本剤又は FP が 12 週間投与された無作為化二重盲検並行群間比較試験

申請者は、① 国内 BTR-15K-002 試験において用量反応性は示されていないが、ベースラインの FEV_{1.0} 及び GINA 分類に基づく喘息の重症度別で部分集団解析を実施したところ（表 7）、%FEV_{1.0} が 80%以上の集団では mPEF の変化量の用量依存性はみられなかったが、%FEV_{1.0} が 80%未満のより重症度の高い部分集団では、症例数は少ないものの 200μg/日群が最も改善を示したこと、② 海外 M1-209 試験においては全体集団の mPEF の変化量は 200μg/日群で最も改善が認められており、また国内 BTR-15K-002 試験と同様に喘息の重症度別で部分集団解析を実施したところ（表 8）、%FEV_{1.0} が 60%<%FEV_{1.0}<80%の部分集団で FEV_{1.0} 及び mPEF の予測値に対する割合において用量依存的な数値の改善がみられたこと等から、検討された用量の中では、本剤 200μg/日は最も効果が高いと考えられ、特に症状の重い集団では、用量依存的な改善効果を示すと考えることを説明した。また申請者は、国内 BTR-15K-002LT 試験では 69 例中 11 例の患児で 100μg/日から 200μg/日に増量され、増量前 4 週間の mPEF 値の平均値が 267.95L/min であったのに対し、200μg/日投与期間中は 280.14L/min に増加し、11 例中 9 例で mPEF の増加が認められたことから、コントロール不良の患児に対する 200μg/日への増量の妥当性が示されていると考えることを併せて説明した。

表 7 喘息重症度で層別した国内 BTR-15K-002 試験における有効性評価項目の変化量（平均値）

		%FEV _{1.0} 80%以上		%FEV _{1.0} 80%未満		軽症持続型		中等症 持続型		重症持続型	
		N	変化量	N	変化量	N	変化量	N	変化量	N	変化量
mPEF 値の 変化量 (L/min)	本剤 50μg/日	30	14.36	13	31.95	30	16.17	13	27.76	0	-
	本剤 100μg/日	34	34.82	7	31.54	26	37.50	15	28.64	0	-
	本剤 200μg/日	33	19.48	9	40.79	29	23.83	12	21.98	1	55.00

表 8 喘息重症度で層別した M1-209 試験における有効性評価項目の変化量（最小二乗平均）

		80%≤%FEV _{1.0}			60%<%FEV _{1.0} <80%			中等症持続型			重症持続型		
		N	変化量	p 値*	N	変化量	p 値*	N	変化量	p 値*	N	変化量	p 値*
FEV _{1.0} の予 測値に対す る割合 (%)	50μg/日	165	2	0.020	89	8	0.147	99	4	0.003	130	9	0.012
	100μg/日	165	2	0.019	98	8	0.121	102	3	0.012	141	9	0.017
	200μg/日	156	2	0.010	98	10	0.018	93	5	0.000	136	10	0.008
	プラセボ	70	-2	-	46	5	-	44	-2	-	63	5	-
mPEF 値の予 測値に対す る割合 (%)	50μg/日	178	5	0.046	109	4	0.667	111	4	0.005	148	6	0.234
	100μg/日	179	5	0.061	110	5	0.349	110	3	0.030	161	6	0.234
	200μg/日	174	5	0.030	116	8	0.073	105	4	0.008	164	7	0.074
	プラセボ	83	1	-	52	3	-	50	-3	-	79	3	-

*：共分散分析によるプラセボとの群間差

機構は、複数の海外臨床試験（XRP341 試験、XRP342 試験）において本剤 50μg/日の有効性は示されていないことから、この原因について説明するとともに、他の吸入ステロイド薬（ICS）との効力比等も踏まえ、臨床推奨用量に 50μg/日を含める妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、海外 XRP341 試験及び XRP342 試験¹⁰では本剤 100μg/日以上も含む複数の用量群で主要評価項目である FEV_{1.0} におけるプラセボ群に対する統計学的有意差は示されず、その主な原因は、これらの試験においては、治験前に ICS、ロイコトリエン拮抗薬、クロモン系薬剤により治療されていた患者に対して観察期間にウォッシュアウトを行い、無作為化時の組み入れ基準として「スクリーニング時に比べて FEV_{1.0} が 10%以上低下していること」を設定したため、無作為化時に肺機能が一時的に低下し、その後自然回復することにより、プラセボ群においても観察期間終了時と比較して肺機能の改善が認められ

¹⁰ 海外で 4～11 歳の持続型気管支喘息患児を対象として、小児における用量反応性及び安全性の検討を目的として実施されたプラセボ対照二重盲検無作為化並行群間比較試験。

た可能性がある（すなわちプラセボ効果が高かった）と考えられる旨を説明した。その上で申請者は、M1-209 試験においては、探索的な解析ではあるものの主要評価項目についてプラセボに対する本剤 50 μ g/日の優越性が示されていること、及び国内BTR-15K-002 試験においてはHFA-BDP 100 μ g/日と本剤 50 μ g/日で同程度の有効性が示されたことから、50 μ g/日の用量は有効であり、国内BTR-15K-002 試験成績を踏まえると開始用量としての有用性も示唆されていると考えることを説明した。また申請者は、小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2008 においては、本剤の適用対象に含まれる 5 歳児（幼児）のステップ 2 ではFP又はHFA-BDPの 50 μ g/日～100 μ g/日の使用が考慮され、年長児も含め喘息症状がコントロールされた状態ではICSは必要最小量とすることが推奨されていることを踏まえると、50 μ g/日は医療現場に対して少なくとも維持用量として必要と考えること、及び国内BTR-15K-002LT試験において本剤の投与量を 50 μ g/日へと減量した 7 例のうち 4 例では 50 μ g/日に減量後もmPEFが安定していたことから、減量後には症状を慎重に観察する必要はあるものの本剤 50 μ g/日投与による喘息症状のコントロールは可能と考えることを説明した。

機構は、国内 BTR-15K-002 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行われていないが、本邦において本剤 50～200 μ g/日のいずれの用量においても本邦において頻用されているHFA-BDP100 μ g/日と同程度以上の mPEF 変化量を示したこと、また海外における大規模試験であるM1-209 試験においてプラセボに対する本剤 50～200 μ g/日の優越性が示されていることも勘案し、日本人気管支喘息患児における本剤 50～200 μ g/日の有効性は認め得ると判断した。また、本剤 50～200 μ g/日の用量反応性は明確に示されていないものの、部分集団解析から重症度の高い患児で本剤 100 μ g/日と比較して200 μ g/日による呼吸機能の改善が示唆され、国内長期投与試験において症例数は少ないものの100 μ g/日から200 μ g/日への増量による喘息コントロールの改善が認められていることも踏まえると、本剤100 μ g/日に対する200 μ g/日の一定のベネフィットは示唆されていると考え、本剤の小児に対する通常用量を100～200 μ g/日とすることは了承し得ると判断した。一方、本剤50 μ g/日については、一定の有効性が示唆されているものの通常用量としての検討は不十分であり、現時点で想定される本剤と他のICSとの効力比等も勘案すれば、喘息症状のコントロールが良好な患児に対する維持用量として設定することが適切ではないかと考える。ただし、本剤国内長期投与試験における本剤100 μ g/日から増量又は減量された症例数は限られていることから、増減量時の安全性・有効性については製造販売後調査においてさら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。

(2) 安全性について

1) 小児における安全性について

申請者は、本剤の小児における安全性について以下のように説明している。

国内外臨床試験における有害事象の発現頻度は表9のとおりであり、国内BTR-15K-002 試験及び海外M1-209 試験においては有害事象、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象の発現率で、本剤の用量群間に大きな差はなかった。海外12週プラセボ対照試験の併合解析においては、中耳炎の発現率が用量に依存して増加した（プラセボ群0.8%、50 μ g/日群1.2%、100 μ g/日群1.5%、200 μ g/日群2.4%）が、いずれも治験薬との因果関係は否定され、その他の有害事象で特に問題となる用量依存性の傾向は認められ

なかった。また、海外で実施された 1 年間長期投与試験 4 試験においては本剤 50～200 μ g/日の可変用量と FP-DPI 100～200 μ g/日の可変用量との安全性プロファイルの類似が認められ、プラセボを対照として実施された 1 年間長期投与試験では本剤 50 μ g/日及び 200 μ g/日の安全性プロファイルはプラセボと大きく異ならなかった。

表 9 小児を対象とする主な臨床試験における用量別の有害事象の発現

	国内 BTR-15K-002 試験			海外 M-209 試験				海外 12 週プラセボ対照試験併合解析			
	50 μ g	100 μ g	200 μ g	50 μ g	100 μ g	200 μ g	プラセボ	50 μ g	100 μ g	200 μ g	プラセボ
N	43	41	42	305	312	310	146	255	260	253	257
合計曝露時間	6.5	6.2	6.2	64.2	64.3	63.3	28.9	53.5	56.0	56.0	53.3
有害事象	24 (55.8)	24 (58.5)	26 (61.9)	114 (37.4)	111 (35.6)	102 (32.9)	48 (32.9)	157 (61.6)	158 (60.8)	172 (68.0)	175 (68.1)
重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (2.4)	4 (1.3)	5 (1.6)	2 (0.6)	1 (0.7)	5 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	5 (1.9)
試験中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	4 (1.3)	6 (1.9)	4 (1.3)	0 (0.0)	22 (8.6)	19 (7.3)	16 (6.3)	34 (13.2)

例数 (%)

海外臨床試験 5 試験において ACTH 負荷による血清コルチゾールが一部の施設の被験者で測定され、いずれの試験においてもサンプル数が少なく結果を十分に評価することはできなかったが、多くの症例で血清コルチゾールは正常値であり、臨床上大きな問題は認められなかった。海外臨床試験 14 試験（内 2 試験では一部の施設のみ）において尿中コルチゾールが測定され、本剤の投与に伴う臨床上問題となるコルチゾールの変動は認められなかった。国内 BTR-15K-002 試験では治験薬投与開始時及び終了時、BTR-15K-002LT 試験では治験薬投与開始時、12 週時及び終了時の血清コルチゾールが測定され、本剤投与に伴う低下は認められなかった。海外 M1-207 試験（24 週間試験）においては治験薬投与開始時及び終了時の朝の血清コルチゾールが測定されたが、いずれの本剤群（50 μ g/日、100 μ g/日及び 200 μ g/日）においてもプラセボ群と比較した有意な低下は認められなかった。

機構は、本剤の年少小児及び年長小児における安全性プロファイルを成人と比較して説明するよう求めた。

申請者は、本剤投与群で比較的良好に認められる有害事象の発現を国内小児対象試験及び成人を対象とする臨床試験の併合解析と比較したところ、それぞれの試験で発現が多く認められた有害事象は表 10 のとおりであり、12 歳以上の年長小児の例数が少なく発現傾向にばらつきがみられたものの、成人と小児では概ね類似していること、海外試験の併合解析の年齢別部分集団及び海外 M1-209 試験のデータを用いて同様の比較を行った場合にも（表 11）、報告された器官別大分類は概ね類似し、比較的多く認められた有害事象は、年少小児、年長小児及び成人のいずれでも原疾患（喘息の悪化）や感染症に関連する有害事象が多く、臨床上特に問題となる点は認められなかったこと、副腎機能に対する影響、骨代謝への影響、眼障害などの全身性の有害事象についても、成人と比較して発現リスクの上昇は示唆されていないことを説明した。また申請者は、本薬の海外市販後調査（2004 年 2 月 24 日～2010 年 6 月 13 日、本薬点鼻剤を含む）において有害事象は小児（6 歳以上 15 歳以下）で 36 例 66 件（発疹 5 件、咳嗽 4 件、気管支痙攣 3 件等）、成人（16 歳以上 64 歳以下）では 702 例 1247 件（呼吸困難 82 件、咳嗽 61 件、頭痛 28 件、発疹 20 件、浮動性めまい 16 件、気管支痙攣 15 件等）が報告され、小児で臨床上特に問題となる点は認められず、小児において本剤投与時のリスクが成人と比較して増大する可能性は低いと考えることを説明した。

表 10 国内臨床試験における主な有害事象の発現

	11 歳以下				12 歳以上 15 歳以下				成人試験 (16 歳以上 75 歳以下)	
	002 試験		002LT 試験		002 試験		002LT 試験			
	N	108	N	56	N	18	N	13	N	588
	総数	65 (60.2)	総数	49 (87.5)	総数	9 (50.0)	総数	8 (61.5)	総数	390 (66.3)
器官別大分類	感染症及び寄生虫症	45 (41.7)	感染症及び寄生虫症	41 (73.2)	感染症及び寄生虫症	5 (27.8)	感染症及び寄生虫症	7 (53.8)	感染症及び寄生虫症	240 (40.8)
	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	17 (15.7)	皮膚及び皮下組織障害	12 (21.4)	神経系障害	2 (11.1)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2 (15.4)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	90 (15.3)
	胃腸障害	13 (12.0)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	11 (19.6)	臨床検査	2 (11.1)	眼障害	2 (15.4)	胃腸障害	58 (9.9)
基本語	上気道の炎症	15 (13.9)	鼻咽頭炎	12 (21.4)	インフルエンザ	2 (11.1)	胃腸炎	4 (30.8)	鼻咽頭炎	218 (37.1)
	咽頭炎	12 (11.1)	咽頭炎	12 (21.4)	頭痛	2 (11.1)	咽頭炎	2 (15.4)	上気道の炎症	55 (9.4)
	鼻咽頭炎	9 (8.3)	インフルエンザ	11 (19.6)	-	-	アレルギー性結膜炎	2 (15.4)	頭痛	18 (3.1)
	インフルエンザ	8 (7.4)	上気道の炎症	10 (17.9)	-	-	アレルギー性鼻炎	2 (15.4)	咽喉頭疼痛	15 (2.6)
	胃腸炎	6 (5.6)	胃腸炎	9 (16.1)	-	-	-	-	下痢 NOS	12 (2.0)

例数 (%), 12 歳以上 15 歳以下の小児の有害事象 (基本語) については 2 件以上発現した事象

表 11 海外臨床試験の併合解析における年齢別有害事象の発現

	M1-209 試験 (11 歳以下)		併合解析					
			年少小児 (11 歳以下)		年長小児 (12 歳～17 歳)		成人 (18 歳～64 歳)	
	N	927	N	3612	N	1062	N	9610
	総数	327 (35.3)	総数	2217 (61.4)	総数	386 (36.3)	総数	4870 (50.7)
器官別大分類	感染症及び寄生虫症	257 (27.7)	感染症及び寄生虫症	1725 (47.8)	感染症及び寄生虫症	244 (23.0)	感染症及び寄生虫症	2869 (29.9)
	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	33 (3.6)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	831 (23.0)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	129 (12.1)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1713 (17.8)
	神経系障害	20 (2.2)	胃腸障害	327 (9.1)	胃腸障害	52 (4.9)	神経系障害	695 (7.2)
基本語	上気道感染	54 (5.8)	喘息	517 (14.3)	鼻咽頭炎	60 (5.6)	鼻咽頭炎	848 (8.8)
	咽頭炎	48 (5.2)	上気道感染	465 (12.9)	上気道感染	55 (5.2)	喘息	786 (8.2)
	鼻咽頭炎	42 (4.5)	鼻咽頭炎	456 (12.6)	喘息	52 (4.9)	上気道感染	553 (5.8)
	気管支炎/鼻炎/頭痛	17 (1.8)	頭痛	269 (7.4)	頭痛	36 (3.4)	頭痛	482 (5.0)
			発熱	238 (6.6)	咽頭炎	34 (3.2)	副鼻腔炎	344 (3.6)

例数 (%)

機構は、申請資料及び以上の回答から、現時点では、小児における本剤の安全性に大きな問題は示されていないと判断した。なお、国内臨床試験で検討された症例数は限られていること、小児の視床下部-下垂体-副腎皮質軸に対する安全性については、ACTH 負荷血清コルチゾール測定による十分な検討がなされていないことを踏まえると、低年齢、低体重児における安全性、長期投与時の副腎皮質機能への影響も含め、製造販売後調査等においてより慎重に小児での安全性について検討する必要があると考える。

2) 成長への影響について

機構は、小児の成長に及ぼす本剤の影響について説明するよう求めた。

申請者は、5～8.5 歳の小児を対象とする 52 週間プラセボ対照試験（海外XRP343 試験）¹¹において本剤の成長に対する影響が検討され（表 12）、本剤 50μg/日群とプラセボ群の差の 95%信頼区間及び本剤 200μg/日群とプラセボ群の差の 95%信頼区間の下限値はいずれも非劣性の許容域-0.5cm/年¹²を上回ったことから、成長速度に関してプラセボ群に対する非劣性が示され、成長速度を性別、年齢及び性別、地域、導入期の成長速度、尿中遊離コルチゾールの上昇又は低下、ロイコトリエン受容体拮抗薬の使用の有無で層別して解析した場合にも、本剤群とプラセボ群で臨床的に意味のある差は認められなかったこと等を説明した。

表 12 XRP343 試験における二重盲検投与期の成長速度（線形回帰推定値）

	N	成長速度推定値 (cm/年)	プラセボ群との差	p 値 (非劣性)
プラセボ	201	5.75±0.080	-	-
本剤 50μg/日	206	5.73±0.080	-0.02±0.090 [-0.19, 0.16]	0.0001
本剤 200μg/日	202	5.60±0.084	-0.15±0.091 [-0.33, 0.03]	0.0001

平均変化量±標準誤差

その上で申請者は、類薬であるブデソニド吸入剤では投与初期から成長速度の低下が認められたという報告がある（Anhøj J et al, *Pediatrics*. 109: E40, 2002）一方で、1 年を超える投与では最終成人身長への影響がないとの見解が示されているが（Agertoft L, Pedersen S. *N Engl J Med*. 343: 1064-9, 2000、Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. updated 2009:38、The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med*. 343: 1054-63, 2000）、本剤では1 年を超える投与の影響を検討する試験は実施されておらず成長への影響については完全には否定できないこと、海外市販後において成長遅延の報告はないが情報は限られていることから、添付文書案において長期投与時の成長遅延の可能性について注意喚起していることを説明した。

機構は、成長への影響に関して、現時点では他の ICS と比較して本剤特有の問題は示唆されていないと考えるものの、本剤に関する知見は限られており、日本人患児での検討もなされていないことから、製造販売後調査において本剤投与後の身長、体重等の情報を収集し、成長への影響を検討すべきと考える。

（3）スプレーサーの使用について

申請者は、本剤のスプレーサーの使用について、以下のように説明している。

国内 BTR-15K-002LT 試験では、スプレーサー全期間使用例 16 例、全期間不使用例 50 例の 2 群ともに mPEF 値は 28 週まで経時的に増加し、スプレーサー使用の有無で安全性に大きな差は認められなかった。また、BTR-15K-002 試験の本剤 100μg/日群から BTR-15K-002LT 試験に組み入れられスプレーサー不使用に切り替えた 15 例及び BTR-15K-002LT 試験の一部期間スプレーサーを使用した 3 例において、切り替え後も mPEF 値の増加は概ね維持されていたことから、スプレーサーの使用の有無にかかわらず有効性は同程度であった。海外 M1-209 試験におけるスプレーサー使用対不使用の部分集団解析の結果は表 13 のとおりであり、部分集団間に一貫性のある傾向の差は認められず、安全性についても同様の部分集団解析（表

¹¹ 成長速度及び長期安全性の検討を目的として、軽症持続型の気管支喘息患児を対象にスプレーサー無しで本剤及びプラセボが 52 週間投与された。

¹² 非劣性の許容域は、ICS の小児の成長に対する影響評価に関する FDA のガイダンスに準拠している。

14) から大きな差はないと考えられた。

表 13 M1-209 試験におけるスプレーサーの有無別の有効性評価項目の変化量

		スプレーサー使用			スプレーサー不使用		
		N	変化量 ^a	p 値 ^b	N	変化量 ^a	p 値 ^b
FEV _{1.0} (L)	50µg/日	139	0.12	0.016	131	0.12	0.021
	100µg/日	141	0.12	0.017	140	0.12	0.020
	200µg/日	135	0.11	0.044	135	0.17	<0.001
	プラセボ	64	0.04	-	60	0.04	-
mPEF 値 (L/min)	50µg/日	153	17	0.031	151	14	0.348
	100µg/日	152	15	0.070	160	15	0.257
	200µg/日	156	20	0.008	155	15	0.249
	プラセボ	76	3	-	70	8	-
救急薬の使用 (パ フ/日)	50µg/日	153	-0.79	0.895	151	-1.00	0.015
	100µg/日	152	-1.00	0.385	160	-1.00	0.007
	200µg/日	156	-1.07	0.184	155	-0.86	0.079
	プラセボ	76	-0.80	-	70	-0.50	-

a: FEV_{1.0}、mPEF 値は最小二乗平均、救急薬の使用は中央値

b: FEV_{1.0}、mPEF 値は共分散分析、救急薬の使用は exact Wilcoxon, Mann-Whitney test

表 14 M1-209 試験におけるスプレーサーの有無別の有害事象の概略

	スプレーサー使用			スプレーサー不使用		
	50µg	100µg	200µg	50µg	100µg	200µg
N	153	152	156	152	160	154
有害事象	59 (36.8)	50 (32.9)	45 (28.8)	55 (36.2)	61 (38.1)	57 (37.0)
重篤な有害事象	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (0.7)	4 (2.5)	1 (0.6)
試験中止に至った有害事象	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (1.3)	5 (3.1)	3 (1.9)

例数 (%)

機構は、本剤の小児に対する適用に際しては、吸入が適切に行えない患児に対するスプレーサー使用の要否についての医師の適切な判断が重要であると考え。現時点では、スプレーサーの使用が安全性リスクを高める可能性は低いと考えるが、海外 CP-037 試験においてはスプレーサーの使用により血清中の未変化体及び活性代謝物 (B9207-021) 濃度が高くなる傾向が認められている一方、XRP343 試験等の海外で実施された本剤の 52 週間長期投与試験は、いずれもスプレーサーを使用せずに投与され、本剤のリスクを過小評価している可能性は否定できないことから、スプレーサーを長期に使用したときに安全性及び有効性に与える影響について製造販売後調査の中で引き続き検討すべきと考える。

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

後日報告。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

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。本申請は、小児に対して新たな ICS の選択肢を提供するもので

あり、臨床的意義があると考ええる。用法・用量の記載については、更に検討が必要と考ええる。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 11 月 8 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	①オルベスコ 50μg インヘラー112 吸入用、②同 100μg インヘラー112 吸入用、 ③同 200μg インヘラー56 吸入用、④同 100μg 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 22 年 3 月 30 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。

(1) 用法・用量について

本剤 50μg/日を喘息症状のコントロールが良好な患児に対する維持用量として設定することが適切との機構の考えは、専門委員から概ね支持された。機構は、小児に係る用法・用量を以下のように変更することが適切と判断した。

〔用法・用量〕	通常、小児にはシクレソニドとして 100～200μg を 1 日 1 回吸入投与する。なお、良好に症状がコントロールされている場合は 50μg 1 日 1 回まで減量できる。
---------	---

(2) 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、副腎皮質機能への影響、成長速度への影響、感染症の発現状況を重点調査項目とし、観察期間を 104 週間とする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、さらにスプレーの有無による安全性及び有効性への影響等についても検討する旨を説明した。

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. 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を実施し、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、5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、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

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、成人の再審査期間が平成 27 年 4 月までであることから、残余期間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]

成人

通常、成人にはシクレソニドとして 100～400μg 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 800μg とする。

また、1 日に 800μg を投与する場合は、朝、夜の 1 日 2 回に分けて投与する。

小児

通常、小児にはシクレソニドとして 100～200μg を 1 日 1 回吸入投与する。なお、
良好に症状がコントロールされている場合は 50μg 1 日 1 回まで減量できる。

（実線部追加、波線部変更）