

再審査報告書

平成 21 年 10 月 26 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	① キュバール 50 エアゾール ② キュバール 100 エアゾール
有効成分名	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル*
申請者名	大日本住友製薬株式会社
承認の効能・効果	気管支喘息
承認の用法・用量	<u>成人には、通常 1 回 100μg を 1 日 2 回口腔内に噴霧吸入する。</u> <u>小児には、通常 1 回 50μg を 1 日 2 回口腔内に噴霧吸入する。</u> <u>なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日の最大投与量は、成人では 800μg、小児では 200μg を限度とする。</u>
承認年月日 承認事項一部 変更承認年月日	1. <u>平成 14 年 4 月 11 日</u> 2. 平成 17 年 1 月 19 日（小児の用法・用量追加）
再審査期間	①② 1. 4 年間 2. 4 年間
備考	*第 15 改正日本薬局方(平成 18 年 3 月 31 日厚生労働省告示第 285 号)において、従来の医薬品の日本名命名法を変更されたことに伴い、有効成分名「プロピオン酸ベクロメタゾン」は「ベクロメタゾンプロピオン酸エステル」へと変更されている。(平成 20 年 5 月 12 日、軽微変更届提出)

下線部：今回の再審査対象

調査の概要

1. 市販後調査全般について

使用成績調査はキュバール 50 エアゾール、同 100 エアゾール（以下「本剤」という）の市販後の使用実態下における長期投与時の安全性及びスプレー使用の有無による本剤の有効性及び安全性の把握を主目的とし、また、未知の副作用（特に重篤な副作用について）の検出、副作用の発生状況の把握、安全性、有効性に影響を与えられ考えられる要因について、問題点、疑問点等を把握することを目的に、目標症例数を 1,000 例として平成 14 年 12 月から平成 18 年 3 月までの間に中央登録方式により実施された。本調査では標準的な観察期間は、副作用による中止等の場合を除いて 6 ヶ月とし、6 ヶ月以上投与経過例で投与継続中の症例は本剤投与 1 年までの継続調査を実施することとされ、国内 190 施設から 1,120 例の症例が収集された。なお、特別調査及び市販後臨床試験は実施されていない*。

2. 使用成績調査について

2-1 安全性

収集された 1,120 例中、初回以降来院しなかった症例 68 例、登録期間違反症例 29 例、使用量又は使用期間が不明であった症例 12 例、吸入状況が不明であった症例 5 例、有害事象が判定不能であった症例 3 例の合計 114 例（除外理由の重複 3 例）が除外され、1,006 例が安全性評価対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 4.7%（47/1,006 例、70 件）であり、承認時までの試験（第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び高用量投与試験の計 3 試験）における副作用発現率 6.6%（15/227 例、20 件）と比べて高くはなかった。器官別大分類別における副作用発現率については、「呼吸器、胸郭及び縦郭障害」1.8%（18 例：発声障害 5 件、咳嗽 3 件、咽喉頭疼痛及び咽喉刺激感各 2 件等）、「胃腸障害」1.3%（13 例：便秘 3 件、悪心、口腔内不快感及び口内炎各 2 件等）、「感染症及び寄生虫症」0.7%（7 例：鼻咽頭炎 2 件、気管支炎、食道カンジダ症、口腔カンジダ症、肺炎、真菌性肺炎及び細菌性気管支炎各 1 件）、「臨床検査」0.5%（5 例：AST 増加 4 件、ALT 増加及び γ-GTP 増加各 3 件等）、「皮膚及び皮下組織障害」0.4%（4 例：湿疹及び発疹各 2 件等）などであり、承認時までと比較して発現率が特に高い副作用はなく、また 3 件以上報告された副作用は便秘を除いていずれも使用上の注意

*平成 17 年 1 月に小児の適応を取得したことから、小児を対象とした特別調査が、本剤の使用実態下における長期投与時の有効性及び安全性を確認・検討することを目的として、中央登録方式により平成 17 年 3 月から平成 20 年 9 月までの間に 400 例を目標に実施されている。

から予測できる副作用であった。

発現した 70 件の副作用の程度（重症度）は重症と判定された副作用はなく、中等度と判定された副作用が 6 件（肺炎、真菌性肺炎、細菌性気管支炎、糖尿病、高血圧、鼻出血各 1 件）報告された他は全て軽微であったが、このうち肺炎及び真菌性肺炎の重篤度については、副作用治療のための入院又は入院期間の延長により重篤とされた。重症度が中等度と判定された副作用 6 件の転帰は、糖尿病が未回復であった他はいずれも軽快又は回復であり、真菌性肺炎以外の 5 件では本剤の投与は継続されていた。なお、安全性評価対象から除外された 114 例に副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景別因子として、性別、年齢別、受診区分別（入院、外来、入院・外来）、診断名別（気管支喘息、その他、気管支喘息＋その他）、病型別（アトピー型、混合型、感染型）、罹病期間別、症状の程度別（症状なし、喘鳴・胸苦しい、軽度、中等度、高度）、症状の頻度別、重症度別（軽症、中等症 2、中等症 1、重症）、スプレー使用の有無別、治療歴の有無別、吸入ステロイド薬の前治療の有無別、既往症の有無別、合併症（全体）の有無別、合併症（腎臓）の有無別、合併症（肝臓）の有無別、合併症（心臓）の有無別、1 日平均使用量別、併用薬の有無別、併用療法の有無別、吸入状況別（良、やや不良、不良）について解析が行われた。

その結果、病型別、罹病期間別、症状の頻度別、既往症の有無別及び合併症（全体）の有無別で副作用発現率に有意差が認められた。病型別については、「感染型」の副作用発現率 8.1%（24/298 例）が「アトピー型」の 2.8%（11/389 例）及び「混合型」の 3.5%（11/315 例）よりも高かった。罹病期間別については、「1～2 年未満」の 10.4%（7/67 例）及び「2～3 年未満」の 12.1%（4/33 例）の副作用発現率が他の層（「1 ヶ月未満」0%（0/64 例）、「1～3 ヶ月未満」3.8%（3/78 例）、「3～6 ヶ月未満」3.8%（1/26 例）、「6～12 ヶ月未満」3.3%（1/30 例）、「3 年～」3.6%（14/392 例）、「不明」5.4%（17/316 例））より高かった。症状の頻度別については、「5～7 日/週」の副作用発現率 10.0%（28/280 例）が他の層（「症状なし」16.7%（1/6 例）、「1～2 日/週」2.6%（10/382 例）、「3～4 日/週」2.4%（8/336 例））より高かった。既往症の有無別については、「有」の副作用発現率 7.6%（17/223 例）が「無」の 3.9%（28/725 例）よりも高かった。合併症（全体）の有無別については、「有」の副作用発現率 6.6%（31/469 例）が「無」の 3.0%（16/537 例）よりも高かった。これらについて、申請者は、有意差が認められた要因別副作用発現率については、それら 5 つの要因の組み合わせ別の副作用発現状況について、症例構成分布を考慮にいたした検討を行い、互いに他の要因との関連性について検討したが、明らかな関連性は認められなかった旨を説明した上で、副作用発現率及び副作用の種類について以下のように説明した。

病型別については、病型別の器官別大分類別副作用の発現状況を比較したところ、「感染型」では「胃腸障害」及び「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」が主に発現しており、それぞれ 2.7%（8/298 例：便秘 3 件、口腔内不快感 2 件等）及び 2.3%（7/298 例：発声障害 3 件等）であった。対する「アトピー型」におけるそれは 0.3%（1/389 例：口内炎 1 件）及び 1.8%（7/389 例：咽喉頭疼痛 2 件等）、同じく「混合型」では 1.3%（4/315 例：悪心 2 件等）及び 1.3%（4/315 例：咳嗽 3 件等）であり、「感染型」では「胃腸障害」及び「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」に分類される副作用が他の病型よりも多く発現していたが、それらのうち、鼻出血の 1 件が中等度であったことを除いて全て軽微な副作用であり、転帰は本剤の継続（減量を含む）又は中止により全て回復又は軽快していた。

症状の頻度別については、症状の頻度別の器官別大分類別副作用の発現状況を比較したところ、「5～7 日/週」では「感染症及び寄生虫症」及び「胃腸障害」がそれぞれ 2.1%（6/280 例）及び 3.2%（9/280 例）であり、対する「1～2 日/週」では 0%（0/382 例）及び 0.5%（2/382 例）、同じく「3～4 日/週」では 0%（0/336 例）及び 0.6%（2/336 例）と、「感染症及び寄生虫症」及び「胃腸障害」に分類される副作用が「5～7 日/週」で多く発現していたが、それらのうち、真菌性肺炎及び肺炎各 1 件の他は全て非重篤な副作用であり、真菌性肺炎及び舌炎を除いて本剤の投与は継続され、転帰は全て軽快または回復であった。

既往症の有無別については、既往症を疾患群別（MEDIS の病名コード表による分類、以下同

様)に分類し、分類された既往疾患それぞれの有無別で副作用発現率を比較したところ、「精神障害」を除いて有意差はなく、また「精神障害」で発現した副作用も軽微な咳嗽と便秘であり、既往症と発現した副作用に関連性は認められなかった。

合併症の有無別についても、既往症と同様に疾患分類毎に合併症の有無別で副作用発現率を比較し、有意差が認められた疾患群について、器官別大分類別の副作用の発現状況を検討したところ、「消化器系の疾患」の合併症「有」では「胃腸障害」の副作用発現率は4.7% (6/127例)であり、「無」0.8% (7/879例)より多かったことを除き、合併症の疾患群と発現した副作用の種類及び頻度との間に関連性は認められなかった。また、「胃腸障害」の副作用についてはいずれも軽微であり、舌炎を除いて本剤の投与は継続されており、特に対応の必要はないと考えられた。

以上、副作用発現率に有意差が認められたその他の背景別要因についても検討されたが、現時点で新たな対応が必要となるような特段の問題点は認められなかった旨を申請者は説明するとともに、現行の「使用上の注意」に記載されている副作用の発現頻度を本調査の結果を踏まえて整備する旨も併せて説明し、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、これを了承した。

2-2 有効性

有効性については、安全性評価対象症例から全般改善度が判定不能と評価された症例 33 例（理由内訳：「使用期間が短いため」13 例、「吸入不良のため」7 例、「使用を途中で中止したため」4 例等）、適応外使用症例 9 例（内訳：喘息様気管支炎 4 例、慢性気管支炎 2 例等）の計 42 例を除いた 964 例が評価対象症例とされた。本調査における有効性の評価は、吸入ステロイド薬の前治療の有無により、①他の吸入ステロイド薬からの切替症例でない場合（新規症例）、②他の吸入ステロイド薬からの切替症例の場合（切替症例）についてそれぞれ検討された。本調査における有効性の評価方法は、臨床経過、ピークフロー値及び吸入 β_2 刺激薬の使用状況等を全般的に考慮した上で、担当医師により本剤投与前と総合的に比較した全般改善度として評価され、新規症例については「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能」の 5 段階 6 区分で判定され、切替症例については「改善、不変、悪化、判定不能」の 3 段階 4 区分で判定され、新規症例及び切替症例のそれぞれ「改善」以上及び「不変」以上の割合が改善率とされた。一方、承認時までの試験（第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験、高用量投与試験各 1 試験）の有効性（最終全般改善度）については、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル定量噴霧式吸入剤を使用中の患者を対象とし、担当医師により「改善した、同様であった、悪化した、判定不能」の 3 段階 4 区分（第Ⅱ相試験は判定不能を除いた 3 段階評価）で総合的に判定され、「同様であった」以上の割合を改善率としており、患者背景等が本調査と異なっていることから、両調査の有効性を直接比較することは困難と考えられたが、参考として比較された。本調査における新規症例での改善率は 87.1% (567/651 例)であった。また、切替症例での改善率は 99.0% (310/313 例)であり、承認時までの改善率 94.7% (177/187 例)より低くなかった。さらに、新規及び切替症例における起床時もしくは就寝前のピークフロー値の推移は下表のとおりであり、新規症例、切替症例のいずれにおいても統計学的に有意な改善が認められた。

新規症例（新規）及び切り替え症例（切替）におけるピークフロー値（L/min）の推移

	症例数	本剤使用前 平均±S.D.	本剤使用后 平均±S.D.	P値 paired t	変化量 平均±S.D.
起床時（新規）	54	267.08±115.73	380.01±135.67	P<0.001*	112.93±95.26
就寝前（新規）	29	293.10±103.17	411.38±117.71	P<0.001*	118.28±105.26
起床時（切替）	71	340.62±124.79	375.44±125.15	P<0.001*	34.82±63.77
就寝前（切替）	42	360.29±122.16	385.98±123.95	P=0.005*	25.69±55.67

有効性（改善率）に影響を及ぼす背景別要因については、性別、年齢別（Ⅰ）、年齢別（Ⅱ）、受診区分別、病型別、罹病期間別、症状の程度別、症状の頻度別、重症度別、スパーサー使用の有無別、治療歴の有無別、既往症の有無別、合併症（全体）の有無別、合併症（腎臓）の有

無別、合併症（肝臓）の有無別、合併症（心臓）の有無別、使用期間別（6週未満、6週～3ヶ月未満、3～6ヶ月未満、6～9ヶ月未満、9ヶ月～）、1日平均使用量別、総使用量別（8.4mg未満、8.4～18mg未満、18～36mg未満、36～54mg未満、54～72mg未満、72～90mg未満、90mg～）、併用薬の有無別、併用療法の有無別、吸入状況別について、切替症例及び新規症例のそれぞれについて解析された。

切替症例については、使用期間別、総使用量別で有意差が認められたが、効果が認められなかった症例は3例のみであったため、有意差が認められた要因毎の考察は行われなかった。なお、効果が認められなかった3例のうち、2例では本剤投与6ヶ月後の全般改善度は改善と評価されていた。また、残る1例は本剤投与20日目で肺炎を併発し、喘息症状が悪化したため、本剤の投与は中止されたが、肺炎と本剤との因果関係は否定されている。

新規症例では年齢別（Ⅰ）、年齢別（Ⅱ）、症状の程度別、症状の頻度別、合併症（全体）の有無別、吸入状況別で有意差が認められた。これらについて、申請者は以下のように説明した。

年齢別（Ⅰ）については、「70～79歳」及び「80～89歳」の改善率、それぞれ77.5%（93/120例）及び69.4%（25/36例）が他の年齢層の改善率（～19歳：91.2%（31/34例）、20～29歳：92.5%（62/67例）、30～39歳：87.8%（86/98例）、40～49歳：94.0%（63/67例）、50～59歳：93.7%（89/95例）、60～69歳：87.8%（115/131例）、90歳～：100.0%（3/3例））より低かった。この要因については、他の患者背景との関係を検討したところ、高齢者になるほど合併症が「有」の症例の割合が高く、合併症（全体）の有無が影響している可能性があった。年齢（「70～79歳」及び「80～89歳」）それぞれにおいて、合併症を疾患群毎に分類し、その有無別に改善率を検討した結果、「呼吸器の疾患」の合併症が「無」の「70～79歳」及び「80～89歳」それぞれの改善率、82%（82/100例）及び77.4%（24/31例）が「有」の改善率55.0%（11/20例）及び20.0%（1/5例）より有意に高かった。また、「呼吸器の疾患」の合併症が「有」の年齢別改善率は、69歳以下の層では88.9～100%であったことから、70歳以上の高齢者では明らかに改善率が低下する傾向が見られた。「80～89歳」では「消化器系の疾患」の合併症有無別でも有意差が認められ、合併症「無」の78.6%（22/28例）が「有」の改善率37.5%（3/8例）より有意に高かったが、この「消化器系の疾患」の合併症が「有」で無効であった5例中3例は「呼吸器の疾患」も併せて有する疾患であった。以上から、70歳以上の高齢者では「呼吸器の疾患」（肺気腫、間質性肺炎、気管支拡張症等が多かった）の合併症により改善率が低くなったと推察された。年齢別（Ⅱ）については、「小児（15歳未満）」、「成人（15～65歳未満）」、「高齢者（65歳以上）」の改善率はそれぞれ76.9%（10/13例）、91.2%（372/408例）、80.4%（185/230例）であった。「小児（15歳未満）」で効果が認められなかった3例中2例は全般改善度が「不変」と判定されたものの、使用前から最終効果判定時まで喘息症状は認められておらず、実際に効果が認められなかったのは1例（効果不十分により本剤投与中止）のみであった。「高齢者（65歳以上）」の改善率については、効果が認められなかった45例中14例で「呼吸器疾患」の合併症を有しており、年齢別（Ⅰ）と同様にこれらの影響が考えられた。症状の程度別については、「喘鳴・胸苦しい」の82.8%（227/274例）及び「高度」の84.0%（21/25例）が「軽度」の92.1%（220/239例）、「中等度」87.6%（99/113例）よりも低かったが、他の患者背景要因との関係を検討したものの、改善率に影響している可能性のある要因は明らかにならなかった。合併症（全体）の有無別については、合併症「有」の改善率83.1%（217/261例）が「無」の改善率89.7%（350/390例）より低かった。この要因の検討のため、合併症「有」の261例について、合併症を疾患群毎に分類し、その有無別に改善率を検討した結果、「血液及び造血器の疾患」及び「筋骨格系及び結合組織の疾患」の合併症が「有」の改善率、それぞれ25.0%（1/4例）及び68.0%（17/25例）が「無」の改善率84.0%（216/257例）及び84.7%（200/236例）より低かった。「血液及び造血器の疾患」及び「筋骨格系及び結合組織の疾患」で改善率に有意差が認められた要因としては、「血液及び造血器の疾患」の合併症「有」で効果が認められなかった3例中2例で間質性肺炎を、また「筋骨格系及び結合組織の疾患」の合併症「有」で効果が認められなかった8例中2例では細菌性肺炎及び間質性肺炎を合併しており、残る6例のうち、吸入状況が「不良」又は「やや不良」が各2例あり、さらに1例については、吸入状況は良好であったものの最終全般改善度の判定時期に肺炎を併発していた。これらの理由により本剤の効果が認められ

なかったと推察された。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。また、全般改善度に有意差が認められたその他の背景別要因についても検討されたが、現時点で新たな対応が必要となるような特段の問題点は認められなかった。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、妊産婦、高齢者、腎機能障害者、肝機能障害者）については、使用成績調査として収集された症例より抽出し、各々安全性、有効性が検討された。

小児（15歳未満）については、安全性評価対象症例 1,006 例中 18 例（7歳未満：2例、7歳以上 12歳未満：5例、12歳以上：11例）が収集されたが、副作用の発現はなかった。有効性については、有効性評価対象症例 964 例中 18 例が収集され、新規症例での改善率は 76.9%（10/13 例）であり、切替症例では 100%（5/5 例）であった。新規症例で効果が認められなかった 3 例中 2 例は、共に使用前から最終効果判定時まで喘息症状が認められなかった症例であり、残りの 1 例は効果不十分による中止例だった。

妊産婦については、安全性評価対象症例として 8 例が収集され、母体での副作用は認められなかった。また追跡調査の結果、4 例は正常出産であり、残る 4 例では担当医から追跡調査の協力が得られなかった。有効性については、8 例全て「改善」以上であった。

高齢者（65歳以上）については安全性評価対象症例として 382 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 5.0%（19/382 例）であり、非高齢者の発現率 4.5%（28/624 例）より高かったが有意差はなく、発現した副作用の種類及び件数についても非高齢者と比較して特異な点は認められなかった。有効性については、新規症例において高齢者の改善率 80.4%（185/230 例）は、非高齢者の 90.7%（382/421 例）より有意に低かったが、切替症例では高齢者の改善率 98.5%（131/133 例）は、非高齢者の 99.4%（179/180 例）と差はなかった。新規症例の高齢者の改善率が低かった要因として、「呼吸器系の疾患」の合併症による影響が考えられた（「2-2 有効性」の項を参照）。

腎機能障害を有する患者については、安全性評価対象症例 1,006 例中、合併症（腎臓）が「有」の症例として 9 例が収集された。発現した副作用は 1 例に軽微な食欲減退、そう痒症及び発疹各 1 件が発現したが、本剤の投与は継続され、転帰もいずれも軽快であった。有効性については、新規症例の改善率は 60.0%（3/5 例）、切替症例の改善率は 100%（3/3 例）であり、それぞれ合併症（腎臓）が「無」の改善率 87.3%（564/646 例）及び 99.0%（307/310 例）と有意差はなかった。

肝機能障害を有する患者については、安全性評価対象症例中、合併症（肝臓）が「有」の症例として 15 例収集された。発現した副作用は 1 例に軽微な ALT 増加、AST 増加及び γ -GTP 増加各 1 件が発現したが、本剤の投与は継続され、転帰はいずれも軽快又は回復であった。有効性については、新規症例の改善率は 90.0%（9/10 例）、切替症例の改善率は 100%（5/5 例）であり、それぞれ合併症（肝臓）が「無」の改善率 87.1%（558/641 例）及び 99.0%（305/308 例）と有意差はなかった。

以上から申請者は、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害者、肝機能障害者）について、「使用上の注意」の改訂等の対応が必要となるような情報は得られていないと説明した。（長期使用患者については重点調査項目の項を参照）

機構は申請者の説明を了承した。

2-4 重点調査項目

長期投与時の安全性及びスパーサー使用の有無別による有効性及び安全性について市販後に検討が必要である旨、承認審査時に指摘されたことに基づき、使用成績調査ではこれらを重点調査項目として調査・検討が行われた。

長期投与時の安全性については、使用成績調査の安全性評価対象症例 1,006 例中、1年以上の長期投与症例は 358 例収集され、それらの副作用発現率は 5.0%（18/358 例）であり、全体の副作用発現率 4.7%（47/1,006 例）と大きな差はなかった。使用成績調査における安全性評価対象症例全体での副作用発現率の推移は下表のとおりであり、発現時期が不明であった 1 件を除

き、多くの症例が6ヶ月未満で副作用を発現しており、投与から1年以降で副作用を発現した症例はなく、投与期間が長くなることで特徴的に発現する副作用も認められなかった。

副作用の時期別発現状況一覧表（生命表法）

投与期間	8週以下	4ヶ月以下	6ヶ月以下	8ヶ月以下	10ヶ月以下	12ヶ月以下	12ヶ月超
期間内当初使用例数*	1005	827	707	631	497	461	301
期間内中止・脱落・終了症例数	162	109	68	130	31	158	301
期間内副作用発現症例数	16	11	8	4	5	2	0
期間内副作用発現率	1.7%	1.4%	1.2%	0.7%	1.0%	0.5%	-

*発現時期「不明」の副作用（糖尿病）1例を除く

また、1年以上の長期投与症例で発生した副作用18例31件の発現時期は、本剤投与から180日未満が9例11件、180日以上1年未満が10例19件及び発現時期不明1例1件であり、長期投与が可能であった症例でも半数の症例で本剤投与から180日未満のうちに副作用が発現していた。さらに、これら1年以上の長期投与症例で発現した副作用のうち、2件以上報告されたものは、便秘3件（発現時期：130日目、250日、284日目）、食欲減退（同：8日目、234日目）、AST増加（同：57日目、110日目）、鼻咽頭炎（同：228日目、354日目）各2件であり、発現した副作用の重症度については、肺炎（125日目）、高血圧症・鼻出血（共に301日目）及び糖尿病（発現時期不明）の3例4件が中等度であった他は全て軽微な副作用であった（肺炎の重篤度は、副作用治療の為に入院又は入院期間の延長により重篤とされている）。18例いずれも本剤の使用は継続され（4例は減量）、転帰についてはγ-GTP増加・総蛋白減少の1例2件が「不明」、糖尿病の1例1件が「未回復」とされた他は全て軽快又は回復であった。以上のような結果から、申請者は本剤の投与期間が長くなることにより著しい副作用発現率の増加は認められず、本剤の長期投与における副作用の発現状況について、特に問題点はなかったと説明した。なお、有効性については、1年以上の長期投与された有効性評価対象症例350例における新規症例及び切替症例それぞれの改善率は、89.3%（176/197例）及び100%（153/153例）であり、使用成績調査全体の改善率それぞれ87.1%及び99.0%を上回っていた。

スプレー使用の有無別による有効性及び安全性については、それぞれ以下のとおりであった。スプレー使用の有無別の副作用発現率は「無」4.5%（35/774例）が、「有」5.2%（12/232例）より低かったが有意差はなかった。また、スプレーの種類別、さらに各年齢層（小児、成人、高齢者）でのスプレー使用の有無別の副作用発現率が検討されたが有意差はみられなかった。スプレー使用の有無別の器官別大分類別副作用発現率については、「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」ではスプレー「無」の1.3%（10/774例）が、「有」の3.4%（8/232例）より有意に低かった。また、「胃腸障害」の副作用発現率では、スプレー「無」の1.7%（13/774例）が、「有」の0%（0/232例）より有意に高かった。これらの有意差について申請者は、「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」におけるスプレー「有」及び「胃腸障害」におけるスプレー「無」で発現した副作用はいずれも軽微な副作用であり、咳嗽の転帰が「不明」であった以外はいずれも軽快又は回復であったこと、さらにスプレーの使用が影響を及ぼすと考えられる副作用として上気道に関連する副作用に注目して検討したが、副作用の種類や重症度などにスプレーの有無による影響は認められず、特に問題となる点は認められなかったことを説明した。

有効性については、新規症例においてスプレー使用「有」の改善率90.6%（115/127例）が「無」の86.3%（452/524例）より高かったが、有意差は認められなかった。また、切替症例でもスプレー使用「有」の改善率100%（95/95例）が「無」の98.6%（215/218例）より高かったが、有意差はなかった。スプレーの種類別については、新規症例及び切替症例のいずれにおいてもスプレーの種類で改善率に有意差はみられなかった。新規症例及び切替症例それぞれにおいて、年齢層別でのスプレーの有無による改善率への影響を検討したところ、新規症例における高齢者のスプレー「有」90.6%（48/53例）が、「無」の77.4%（137/177例）より有意に高かった。これについて申請者は、効果が認められなかった症例の合併症を検討したところ、スプレー使用「無」で有効性が認められなかった40例中13例に「呼吸器系の疾患」の合併症が認められた一方で、同じくスプレー「有」で有効性が認められなかった5例のうち「呼吸器系の疾患」の合併は1例のみであったことから、この偏りが高齢者におけるスプレー「無」の改善率を低下させたと考えられた。以上から申請者は、スプレーの有無による

有効性及び安全性に特に問題となる点は認められなかったと説明した。

機構は、重点調査項目に関する申請者の説明を了承した。

3. 副作用及び感染症について

再審査期間中に厚生労働省又は機構へ報告が行われた副作用は、19例20件（内訳：自発報告16例17件、使用成績調査2例2件、文献から収集された副作用が1例1件）であり、感染症報告はなかった。このうち重篤な副作用は肺炎、真菌性肺炎、クッシング症候群、アレルギー性胞隔炎、鼻出血、湿疹、発疹、突然死及び眼圧上昇の9例9件であった。報告された19例20件の転帰については、突然死が死亡、眼圧上昇が不明であった他はいずれも回復又は軽快していた。突然死の症例については、61歳男性に気管支喘息との診断で本剤の投与が開始され、8日後の再診時に僧帽弁狭窄（Ⅱ度）のため原発性肺高血圧症が疑われ、本剤投与16日目に突然死した症例であった。担当医師は狭心症による心臓突然死と考えたが、他院で実施された剖検の詳細が不明であり、本剤を含めて全ての薬剤との因果関係が不明と評価された症例であった。

再審査申請時点の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は5例5件（クッシング症候群、鼻出血、湿疹、発疹及び眼圧上昇）報告された。当該副作用について申請者は、既に「使用上の注意」の「重要な基本的注意」及び「副作用」の項に記載しており、発生傾向の変化等も認められないことから、「使用上の注意」の改訂は不要と考えている旨を説明した。

再審査期間中に収集された再審査申請時点の使用上の注意から予測できない重篤な副作用4例4件（肺炎、真菌性肺炎、アレルギー性胞隔炎及び突然死）については、申請者はいずれも併用薬、原疾患などの関与が疑われ、本剤との因果関係は明らかではなく、「使用上の注意」の改訂は不要と判断したと説明した。

再審査期間中に収集された再審査申請時点の使用上の注意から予測できない非重篤な副作用は58例66件が収集された。発現した主な副作用は、呼吸困難5例5件、食道カンジダ症4例4件、胸部不快感、便秘及び口の錯感覚が各3例3件等であった。これらについて申請者は、いずれも本剤との因果関係が必ずしも明確ではなく、「使用上の注意」の改訂等の措置は不要と考える。今後ともこのような報告には十分注意していきたいと説明した。

機構は、再審査期間終了以降の副作用発現状況について申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

再審査期間終了後、平成21年6月末までに収集された重篤な副作用は6例7件（中咽頭カンジダ症、真菌性気管支炎、肺炎、てんかん、骨壊死、ALT増加、AST増加各1件）報告され、うち未知の副作用は4例4件（真菌性気管支炎、肺炎、てんかん、骨壊死）であった。これらについては、既知重篤な副作用（中咽頭カンジダ症、ALT増加、AST増加）は発生傾向の変化が認められていないことから、現時点では特に対処を取る必要は無いと判断した。未知重篤な副作用については、いずれも本剤以外の要因の関与が疑われ、今後とも同種の情報の収集に努める。再審査期間終了後に収集された未知非重篤な副作用は26例28件であった。主に認められた副作用（関連した副作用を含む）については、以下のとおりである。

食道カンジダ症については、再審査申請後に入手した1例と併せ、これまでに関連した事象を含め、食道カンジダ症5件、消化器カンジダ症1件（いずれも非重篤）が収集されているが、いずれも内視鏡検査等において確認されたもので、実際の発現時期は特定できていないことから本剤との関連は不明であった。

舌痛、口の感覚鈍麻、口の錯感覚については、再審査申請後に収集された舌痛1件、口の感覚鈍麻2件と併せて、これまでに舌痛2件、口の感覚鈍麻3件、口の錯感覚2件の計7件が収集されている。これらは詳細な情報が不足した症例3件の他、いずれも本剤以外の要因の可能性が考えられる症例であり、本剤との関連は不明であった。

息詰まり感については、再審査申請後に収集した1件を併せて、これまでに関連する事象も含めると呼吸困難5件、息詰まり感3件の計8件が収集されている（いずれも非重篤）。これらについても詳細な情報が入手できなかった1例を除き、いずれも患者側の要因や併用薬など本剤以外の関与が疑われ、本剤との関連性は不明であった。

なお、上記以外の再審査申請後に入手した未知の副作用については、いずれも本剤との関連は不明であり、集積例数も少ないことから特に対処はとらないが、今後とも同種の情報の収集

に努めたい。以上から再審査申請後に収集された主な未知の副作用については、いずれも現時点では特に対応の必要はないと考える。

機構は以上の申請者の説明を了承した。

4. 相互作用について

再審査期間中に相互作用に関する報告はなかった。なお、使用成績調査で使用頻度の高かった併用薬（一般名称での使用頻度が上位 10 成分）について、それぞれの併用薬の有無による副作用発現率を検討したところ、カルボシステイン併用「有」の副作用発現率 16.9%（13/77 例、26 件）が「無」の 3.7%（34/929 例、44 件）より有意に高かった。これについて申請者は、発現した副作用は肺炎及び高血圧・鼻出血の 2 例 3 件が中等度であった他はいずれも軽微な副作用で本剤の投与は継続されており、また γ -GTP 増加・総蛋白減少の 1 例 2 件の転帰が不明であったものの、それ以外は全て軽快又は回復していることから、相互作用について特に問題はなく、「使用上の注意」の改訂等の措置は不要と判断したと説明し、機構は、申請者の説明を了承した。

5. 重大な措置、海外からの情報について

本剤の有効成分であるベクロメタゾンプロピオン酸エステルは平成 18 年 7 月現在、英国を始め、欧州各国や米国など世界 52 ヶ国で承認され、うち 28 ヶ国で販売されている。再審査期間中に、本邦を含めて重大な措置がとられた国はなかった。

6. 研究報告について

本剤の安全性に関して 1 報の研究報告が報告された。これについて申請者は以下のように説明した。

当該報告は、吸入ステロイド剤使用群は対照群（吸入ステロイド剤非使用の気管支喘息患者及びアレルギー性鼻炎患者）よりも肺・喉頭結核症発症率が有意に高かったとの報告であるが、本剤の有効成分であるベクロメタゾンプロピオン酸エステルによる副作用の発生傾向が著しく変化したことを示すものではないと考えられ、「使用上の注意」の改訂など新たな措置は不要と考える。今後とも本剤の品質、有効性及び安全性の評価に影響を与えられとされる研究報告の収集に努めたい。

機構は申請者の説明を了承した。なお、本剤は承認時より「使用上の注意」として「副作用」の項に「感染」が記載されている。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー 1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上