

再審査報告書

平成 22 年 11 月 16 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	成人には、通常 1 回 100 μ g を 1 日 2 回口腔内に噴霧吸入する。 小児には、通常 1 回 50 μ g を 1 日 2 回口腔内に噴霧吸入する。 なお、 <u>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. 平成 14 年 4 月 11 日 2. <u>平成 17 年 1 月 19 日（小児の用法・用量追加）</u>
再審査期間	1. 4 年間 2. <u>4 年間</u>
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

1. 市販後調査全般について

小児（15 歳未満）に対する特定使用成績調査は、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。）の製造販売後の使用実態下における長期投与時の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とされる要因について、問題点、疑問点等を把握することを目的に、調査予定症例数を 400 例として平成 17 年 3 月から平成 20 年 9 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 2 年間以上（最長 3 年間）として実施され、国内 92 施設から 558 例が収集された。なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 安全性

収集された 558 例中、登録期間違反症例 13 例、有害事象が評価不能であった症例 12 例、初回以降来院しなかった症例 11 例、契約違反 8 例、調査対象外年齢及び服薬有無が不明な症例各 2 例の合計 32 例（除外理由の重複 16 例）が除外され、526 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 2.5%（13/526 例、13 件）であり、承認時までの試験¹における副作用発現率 11.2%（12/107 例、16 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、「臨床検査」1.3%（7 例：血中コルチゾール減少 6 件及び白血球数増加 1 件）、「呼吸器、胸郭及び縦郭障害」0.6%（3 例：咳嗽 2 件、発声障害 1 件）、「胃腸障害」、「感染症及び寄生虫症」及び「神経系障害」各 0.2%（各 1 例：悪心、肺炎及びてんかん各 1 件）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、肺炎及びてんかん各 1 件を除いていずれも使用上の注意から予測できる副作用であった。重篤な副作用は肺炎及びてんかん各 1 件であったが、いずれも本剤の投与は継続の上、軽快していた。

¹ 本剤以外のベクロメタゾンプロピオン酸エステル製剤 200 又は 400 μ g/日で治療されている 5～15 歳未満の気管支喘息患児を対象に本剤 100 又は 200 μ g/日を 6 週間投与した非盲検非対照試験。本剤は、従来の吸入ステロイド剤に噴射剤として用いられてきた特定フロンが全廃されることに伴い、代替フロンを用いて開発された製剤であり、従来の製剤が懸濁液であったのに対し、本剤では完全溶解系の製剤とした結果、本剤の噴射時のエアゾールの粒子系が既存のものに比較して小さくなり、従来の製剤の半量で同等の効果を示すことが確認されている。

なお、安全性評価対象から除外された 32 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（0～1 歳、2～4 歳、5～7 歳、8～14 歳）、受診区分別（入院、外来、入院⇔外来²）、病型別（アトピー型、混合型、感染型）、罹病期間別、重症度別（軽症、軽症～中等症、中等症、重症）、スプレー使用の有無別、治療歴の有無別、既往症の有無別、吸入ステロイド薬からの切替有無別、合併症の有無別、使用期間別、1 日平均使用量別、併用薬（全体及び吸入 β_2 刺激薬）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、吸入 β_2 刺激薬併用の有無別及び使用期間別で副作用発現率に有意差が認められた。吸入 β_2 刺激薬併用有無別については、併用「有」の副作用発現率 4.3%（12/280 例）が「無」の 0.4%（1/246 例）より高かった。使用期間別副作用発現率は、「6 ヶ月未満」は 0.9%（1/117 例）、「6 ヶ月～1 年未満」は 0%（0/76 例）、「1 年～1 年 6 ヶ月未満」は 1.3%（1/77 例）、「1 年 6 ヶ月～2 年未満」は 2.2%（1/46 例）、「2 年～2 年 6 ヶ月未満」は 5.3%（8/151 例）、「2 年 6 ヶ月以上」は 3.4%（2/58 例）であり、使用期間が長いほど副作用発現率が高い傾向が認められた。これらについて、申請者は以下のように説明した。

吸入 β_2 刺激薬併用の有無別については、併用「有」で副作用を発現した 12 例中 6 例（血中コルチゾール減少 3 件、てんかん、悪心及び白血球数増加各 1 件）については、吸入 β_2 刺激薬の使用時期と副作用発現時期から考えて併用との因果関係は考えにくかった。他の 6 例の副作用（咳嗽及び血中コルチゾール減少各 2 例、肺炎及び発声障害各 1 例）のうち、5 例の副作用の種類をみると、肺炎及び血中コルチゾール減少各 1 例については、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムも被疑薬とされており、吸入 β_2 刺激薬の併用によるとは考えにくく、それ以外の 3 例（発声障害 1 例、咳嗽 2 例）については、本剤及び吸入 β_2 刺激薬のそれぞれの咽頭刺激によることは否定できないが、軽微な副作用であり、3 例とも回復又は軽快していた。使用期間については、本調査で副作用を発現した 13 例の副作用発現までの日数は投与開始から 11～799 日であったが、うち 11 例は副作用発現後も本剤投与が継続（減量を含む）され、その使用期間は 115～972 日に亘っていたことから、結果として使用期間が長期の症例の副作用発現率が高くなったと考えられた（副作用発現時期については、2-4-3 項も参照）。以上から、有意差が認められた背景別要因について特に問題となる点はなかったと考える。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

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 21 例、吸入状況不明症例 2 例、使用量・期間不明症例 1 例の計 22 例（重複あり）を除いた 504 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、承認時までの試験の有効性（最終全般改善度）については、本剤以外のベクロメタゾンプロピオン酸エステル製剤を使用中の患者を対象とし、担当医師により全般改善度が「改善した、同様であった、悪化した」の 3 段階 3 区分で判定され、「同様であった」以上の割合を改善率としており、参考として本調査の切替症例と比較された。本調査における切替症例での改善率は 97.1%（68/70 例）であり、承認時までの改善率 100%（90/90 例）と同程度の改善率であった。また、新規症例での改善率は 88.2%（383/434 例）であり、成人での製造販売後調査における新規症例での改善率 87.1%（567/651 例）と同程度であった。本調査においては、4 歳以下の症例が多かったことも

² 観察期間中に入院及び外来の何れにも該当した症例

あり(2-4-1 項を参照)、ピークフローが測定された症例は多くはなかったが³、調査開始時及び最終有効性評価時にピークフローが測定された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	調査開始時 平均±S.D.	最終有効性評価時 平均±S.D.	P値 paired t	変化量 平均±S.D.
起床時（新規）	43	196.58±85.71	284.23±94.04	P<0.001*	87.65±69.38
就寝前（新規）	41	205.16±76.60	287.10±85.55	P<0.001*	81.95±56.70
起床時（切替）	16	200.19±65.24	269.23±64.00	P=0.002*	69.04±73.33
就寝前（切替）	15	209.80±56.38	280.34±65.57	P<0.001*	70.54±60.01

有効性(有効率)に影響を及ぼす背景別要因については、安全性と同様の背景要因⁴について、新規症例について解析された（切替症例については、有効性が認められなかった症例は2例であったため、背景要因別有効率の検討は行われていない）。その結果、受診区分別、スプレー使用の有無別、使用期間別、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。

受診区分別については、「入院⇔外来」の有効率 79.3%（65/82 例）が「入院」の 100%（3/3 例）及び「外来」の 90.3%（315/349 例）より低かった。「入院⇔外来」の有効率が低かったのは本剤を含む喘息治療の長期管理薬ではコントロールができない重症例が多かったため有効率が低くなり、また喘息発作の増悪（結果として有効ではない症例）により入院した患者が「入院⇔外来」に含まれたためと推察した。スプレー使用の有無別については、スプレー使用「無」の有効率 76.9%（30/39 例）が「有」の 89.4%（353/395 例）より低かった。本調査では全体の 90.9%（478/526 例）がスプレーを使用していたが、スプレーは吸入補助具として有効であり、吸入効率が上昇するといわれており⁵、小児にはスプレーを使用すべきと考えられた。使用期間別有効率については、「6ヶ月未満」は 86.8%（79/91 例）、「6ヶ月～1年未満」は 75.0%（45/60 例）、「1年～1年6ヶ月未満」は 89.4%（59/66 例）、「1年6ヶ月～2年未満」は 86.0%（37/43 例）、「2年～2年6ヶ月未満」は 92.9%（117/126 例）、「2年6ヶ月～」は 95.8%（46/48 例）であり、使用期間が長いほど有効率が高くなる傾向が認められた。この要因としては、効果不十分により本剤の投与を中止した症例が使用期間の比較的短い時期に多かったためと考えられた。吸入状況別については、「不良（1/2 以下）」の有効率 78.9%（30/38 例）が「良（指示どおりの吸入）」の 91.3%（283/310 例）及び「やや不良（2/3 以下）」の 81.4%（70/86 例）より低かった。本剤は気管支喘息の長期管理薬として使用されるため、服薬遵守は重要と考えられた。以上から、要因別有効率に有意差が認められたが、特に問題となる点は認められなかった。

機構は、申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（肝機能障害を有する患者）については、特定使用成績調査として収集された症例より抽出し、安全性、有効性が検討された。なお、妊産婦及び高齢者については特定使用成績調査が小児を対象としていたことから検討されておらず、また、腎機能障害を有する患者は収集されなかった（長期使用患者については重点調査項目の項を参照）。

肝機能障害を有する患者：安全性及び有効性評価対象症例として1例収集されたが副作用は認められず、全般改善度は「改善」であった。

³ ピークフローメーターの測定可能年齢は一般に6歳以上とされる。（小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005 より）

⁴ 吸入ステロイド薬からの切替有無別を除く

⁵ 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005

以上から申請者は、特別な背景を有する患者（肝機能障害を有する患者）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、機構はこれを了承した。

2-4 重点調査項目など

専門協議後照会事項において「申請者が実施予定の特定使用成績調査について、少なくとも2年以上は各症例について調査すること、高用量あるいは低年齢に対する本剤の使用については重点調査項目とすること、有効性についても検討すること、コルチゾール値への影響等を適切に評価できるよう計画すること。」と指示されたことを受け、以降2-4-1～2-4-3に記載する3点が重点調査項目として設定され、併せて尿糖・血中コルチゾールへの影響及び身長（成長）への影響についても特定使用成績調査にて検討された（2-4-4項）。

2-4-1 4歳以下の患児における安全性及び有効性

4歳以下の症例は、安全性評価対象症例として313例が収集された。4歳以下の副作用発現率は1.9%（6/313例）であり、5歳以上の3.3%（7/213例）と比較して高くはなかった。また、4歳以下で発現した副作用は血中コルチゾール減少3例（3歳2例及び1歳1例、全て軽微）、てんかん（3歳、重篤）、咳嗽（4歳、軽微）及び悪心（4歳、軽微）であり、4歳以下と5歳以上で発現した副作用に著しい差は認められなかった。有効性については、4歳以下の有効性評価対象症例として新規症例が277例、切替症例が26例収集された。新規症例での有効率は4歳以下が88.4%（245/277例）であり、5歳以上の87.9%（138/157例）と同様であった。また、切替症例では26例全てが有効例であった。以上から、4歳以下の症例において特に問題となる点はなかった旨申請者は説明した。

2-4-2 1日投与量200μg（200μg/日）を超えて使用した患児

安全性評価対象症例526例中、200μg/日を超えて使用していた症例は36例（6.8%）収集された。それらの最高1日投与量は、300μgが21例、400μgが12例、600μgが2例、800μgが1例であり、最終評価時に200μg/日を超えていた症例は21例（300μgが10例、400μgが10例、600μgが1例）であった。36例中、副作用は2例に発現し、肺炎及び血中コルチゾール減少が各1件認められた。血中コルチゾール減少を認めた症例は5歳女児（登録時）であり、300μg/日で本剤が開始され、約半年後に血中コルチゾール減少が発現したが、その後も同用量を投与継続された。さらにその後に400μg/日に増量されていたが、投与開始から2年後に副作用は軽快した。肺炎については10歳女児（登録時）であり、本剤100μg/日で投与開始されたが、その後200μg/日を14日間、400μg/日を13日間と増量された後に減量され、200μg/日で約1年間使用されたが、再度400μg/日に増量され、その217日後に肺炎を発現した。本剤はその後300日以上400μg/日で継続投与された。なお、肺炎の転帰は回復であった。

200μg/日を超えた症例で最終評価時に身長が標準身長から-2SDを下回った症例が2例認められた。これら2例（1歳10ヶ月の男児及び6歳男児、登録時）について申請者は次のように説明した。

1歳10ヶ月の男児については、300μg/日で本剤の投与が開始されたものの、約6ヶ月後には、200μg/日に減量し、最終評価時には50μg/日まで減量された症例であり、平均投与量は187.8μg/日であった。本症例の身長は、投与開始時には標準身長-2SDの範囲内であったが、最終評価時（約1年2ヶ月後で3歳時）には標準身長-2SDの下限値を1cm下回った症例であった。

6歳男児の症例は200μg/日で投与が開始されたが、投与開始17日後から最終評価時まで2年以上300μg/日を投与された症例であった。本症例は投与開始時（6歳8ヶ月）に既に標準身長-2SDの下限値107.7cmより4.7cm低い症例であり、てんかん、無呼吸発作で気管切開後、重症心身障害等の合併症を持つ患児であった。本症例は、種々の合併症を持ち、投与前から標準より低身長の患児であり、2年2ヶ月間に身長が標準の増加率と大差ない8.7%（9cm）増加を示していることより、本剤投与の影響とは考えにくい症例であった。

以上から、200μg/日を超えて使用された症例の安全性に特に問題となる点は無かった旨申請者は説明した。なお有効性については、新規症例及び切替症例それぞれの最終全般改善度によ

る有効率は 78.6% (22/28 例) 及び 87.5% (7/8 例) であり、全体症例と有効率に著しい差はなかった。

2-4-3 1 年を超えて本剤を吸入した患児

安全性評価対象症例 526 例中、1 年を超える長期投与症例は 332 例収集され、それらの副作用発現率は 3.6% (12/332 例) であったが、副作用を発現した 12 例中 6 例は副作用発現日までの日数が 1 年未満であり、副作用発現後も本剤を継続投与されていた。本剤投与開始から発現までの日数が 1 年を超えた副作用は、血中コルチゾール減少が 2 例 (456 日後及び 715 日後)、てんかん (595 日後)、肺炎 (638 日後)、咳嗽 (749 日後) 及び悪心 (799 日後) 各 1 例であった。これらのうち、肺炎及びてんかん各 1 例は重篤と判断されたが、副作用発現後も本剤は継続投与され、軽快していた。咳嗽及び悪心各 1 例は軽微であったが、本剤の投与を中止の上、回復していた。血中コルチゾール減少の 2 例については軽微と判断され、副作用発現 (456 日後及び 715 日後) 後も本剤は投与され、それぞれ最終的に本剤は 797 日間及び 730 日間使用されたが転帰は不明であった。特定使用成績調査における安全性評価対象症例全体での生命表法による副作用発現率の推移は下表のとおりであり、投与期間が長期となることで副作用発現率はやや高くなっていたが、1 年を超えて投与することで特定の副作用が上昇する傾向は認められなかった。

副作用の時期別発現状況一覧表 (生命表法)

投与期間	3 ヶ月未満	3 ヶ月～6 ヶ月未満	6 ヶ月～1 年未満	1 年～2 年未満	2 年以上
期間内当初使用例数*	525	461	406	326	201
期間内中止・終了症例数	62	54	76	121	199
期間内副作用発現症例数	2	1	4	4	2
期間内副作用発現率	0.4%	0.2%	1.1%	1.5%	2.0%
副作用の種類**	副作用等の種類別発現症例 (%)				
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (%)	2 例 (0.4)	0 例	0 例	0 例	1 例 (1.0)
咳嗽	1 件	0 件	0 件	0 件	1 件
発声障害	1 件	0 件	0 件	0 件	0 件
臨床検査 (%)	0 例	1 例 (0.2)	4 例 (1.1)	2 例 (0.8)	0 例
血中コルチゾール減少	0 件	1 件	3 件	2 件	0 件
白血球数増加	0 件	0 件	1 件	0 件	0 件

*投与期間不明の 1 例を除く

**特定使用成績調査において器官別大分類別で 2 例以上発現したもの

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 年以上長期投与された有効性評価対象症例 329 例における新規症例及び切替症例それぞれの有効率は、91.5% (259/283 例) 及び 95.7% (44/46 例) であり、特定使用成績調査全体の改善率それぞれ 88.2% 及び 97.1% より低くなかった。なお、2 年以上での新規症例及び切替症例それぞれの有効率は、93.7% (163/174 例) 及び 94.3% (33/35 例) であった。

2-4-4 その他 (尿糖・血中コルチゾールへの影響及び身長への影響)

特定使用成績調査においては、尿糖及び血中コルチゾール値に対する本剤の影響を検討するため、調査票に両測定値項目が設定され、測定可能な施設には原則として投与前及び投与後定期的 (6 ヶ月毎) に測定する旨、申請者から協力が依頼された。

尿糖については、安全性評価対象症例 526 例のうち、本剤投与前に 239 例、本剤投与後に 238 例（投与後のみの測定 55 例を含む）で測定されたが、全て陰性であった。

血中コルチゾールについては、226 例で本剤投与後に測定されていた。これらの症例のうち、6 例に血中コルチゾール減少が発現していたことから、測定された症例における血中コルチゾール減少の副作用発現率は 2.7%（6/226 例）であり、承認時まで血中コルチゾール減少の発現率 3.7%（4/107 例）より高くはなかった。本剤投与前後の 2 点以上で測定された 171 例における、本剤投与前及び最終測定時点の血中コルチゾール値（平均±SD）は $11.42 \pm 9.05 \mu\text{g/dL}$ 及び $10.23 \pm 10.09 \mu\text{g/dL}$ であり、有意差はなかった。なお、血中コルチゾール減少の副作用を発現した 6 例全て本剤の投与は継続され、転帰は 3 例が回復、1 例が軽快、2 例が不明であった。

身長への影響については、本剤投与前及び最終評価時の身長が記載されている症例について、投与開始日から最終評価時までの期間が 3 ヶ月以上ある安全性評価対象症例 259 例（男児 165 例、女児 94 例）の身長が、標準偏差曲線グラフ⁶にプロットされ、視覚的な検討と共に最終評価時に -2SD を逸脱した症例が抽出された。男児及び女児共に概ね±2SD の範囲内に分布していたが、最終身長が -2SD を下回った症例として男児及び女児それぞれ 8 例及び 5 例が認められ、これらについて申請者は以下のように説明した。

最終身長が -2SD を下回った 13 例全てが本剤投与前のステロイド使用歴はなく、男児及び女児それぞれ 5 例及び 2 例は本剤投与開始時から標準身長 -2SD を下回っている症例であった。最終身長が -2SD を下回った 13 例において、 $200 \mu\text{g/日}$ を超えて本剤が使用された症例は 2 例存在したが、投与期間を通じての平均投与量で $200 \mu\text{g/日}$ を超えたのは 13 例中 1 例のみであり、その他の症例の平均投与量は $55.5 \mu\text{g/日} \sim 187.8 \mu\text{g/日}$ 、投与期間については 177 日～988 日であった。最終身長が -2SD の範囲を下回った 13 例のうち、投与開始時から最終評価時までの身長の増加率が標準身長 -2SD の下限値の増加率と 5% 以上差があり、明らかに増加率が低いと考えられる症例は 3 例認められた。これら 3 例の平均投与量は $187.8 \mu\text{g/日}$ 、 $100 \mu\text{g/日}$ 及び $95.5 \mu\text{g/日}$ であり、特に本剤が高用量投与された症例とはいえず、投与期間は 434 日、645 日及び 805 日と、本調査においては特に長期に投与された症例ばかりではなかった。また他の 10 例中 4 例では投与開始時から最終評価時までの身長の増加率が標準身長 -2SD の下限値の増加率を上回っていた。

以上から申請者は、本剤投与による身長への影響については、観察期間が最大 3 年であり、投与中止症例も多いことから、影響の有無については明確にできなかったが、男女共に概ね標準身長±2SD 内に分布しており、視覚的な検討では身長への影響は認められなかったことから、現時点で大きな問題点は認められていないと考えるが、今後ともこの種の情報には注意していきたいと説明した。

機構は、以上の重点調査項目、尿糖・血中コルチゾールへの影響及び身長（成長）への影響に関する申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3. 副作用及び感染症

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、9 例 10 件（内訳：自発報告 6 例 7 件、使用成績調査⁷ 1 例 1 件、特定使用成績調査 2 例 2 件）であり、このうち小児への投与例は 4 例 4 件（内訳：自発報告 2 例 2 件、特定使用成績調査が 2 例 2 件）であった。9 例 10 件全て重篤な副作用であり、このうち再審査申請時点の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 4 例 5 件（中咽頭カンジダ症、クッシング症候群、AST 増加、ALT 増加及び眼圧上昇各 1 件）報告された。眼圧上昇を除いて成人の症例であり、転帰は眼圧上昇が不明であった他は回復又は軽快であった。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る旨説明した。

再審査申請時点の使用上の注意から予測できない（未知）重篤な副作用は 5 例 5 件（肺炎 2 件、真菌性気管支炎、てんかん及び骨壊死各 1 件）報告された。このうち、成人で発現した副

⁶ 平成 12 年乳幼児身体発育調査報告書（厚生労働省）及び平成 12 年度学校保険統計調査報告書より

⁷ 先行して承認された成人での使用成績調査

作用は肺炎及び骨壊死であり、転帰は骨壊死が未回復、残る 4 件は軽快又は回復であった。これらについて申請者は、本剤との因果関係及び集積症例数を勘案した結果、現時点では「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で未知非重篤な副作用は 53 例 58 件（小児への投与例は 8 例 8 件）が収集された。これらについて申請者は、再審査期間外に入手した症例も併せ、今回の再審査期間終了時点までの集積状況について以下のように説明した。

食道カンジダ症については今回の再審査期間中に収集された 3 件を含め、これまでに食道カンジダに関連する事象として食道カンジダ症 5 件（再審査期間中に 3 件）、消化器カンジダ症 1 件を収集している。全て成人の症例であり、本剤投与後に胃内視鏡検査等により発症が確認されているが、発現時期が特定できず、本剤との関連は不明であった。

口の感覚鈍麻、舌痛及び口の錯感覚については、これまでに合計 6 件（各 2 件ずつ）収集されている（再審査期間中に 5 件）。これらは年齢が不明の 2 件を除き、成人の症例であった。6 件中 2 件は詳細情報が入手できず、2 件は併用薬の関与が疑われ、残りの 2 件は吸入手技や精神的要因等の患者側要因による可能性が考えられ、本剤との関連は不明であった。

呼吸困難については、関連する事象として息詰まり感を含めると、これまでに呼吸困難として 5 件（再審査期間中に 2 件）、息詰まり感 3 件（再審査期間中に 1 件）の合計 8 件が収集されている。このうち小児の症例は年齢不明の 2 件を除くと息詰まり感の 1 件のみであった。8 件中 1 件は詳細情報が入手できず、2 件は併用薬や原疾患等の本剤以外の関与が疑われる症例であった。その他の 5 件も原疾患の悪化や患者側要因による可能性が考えられた。

便秘については 3 件収集され（全て再審査期間中）、全例が成人であった。3 件全てが本剤使用中に発現し、投与を中止せずに改善しており、併用薬や原疾患など本剤以外の要因の可能性も疑われた。

以上については、いずれも本剤との因果関係が必ずしも明確ではないことから新たな対応は不要と考えるが、今後とも同種の情報の収集に努める。またその他の収集されている未知非重篤な副作用については、本剤との関連が不明であり、再審査期間外に収集した症例も合わせても 2 件以下と症例数も少ないことから、現時点では新たな対応は不要と考える。今後とも同種の情報の収集に努める。

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。

再審査期間終了以降、平成 22 年 8 月 6 日までに収集された重篤な副作用は 2 例 3 件（肥満、糖尿病及び舌潰瘍各 1 件）報告され、小児の症例は舌潰瘍の 1 件であり、全て未知の副作用であった。いずれも詳細な情報が入手できず本剤との因果関係の判定は困難であった。また転帰は肥満及び糖尿病が未回復、舌潰瘍については不明であった。肥満については今回が初めての報告であり、糖尿病については本症例以外にこれまで非重篤例として 1 件の報告があるが、当該症例は糖尿病の治療法の変更が主な要因と考えられ、本剤との関係は不明であった。舌潰瘍の報告も今回が初めてである。関連する事象として非重篤な舌炎 2 件を集積しているが、1 例は前治療薬である他の吸入ステロイド剤で同様の症状が見られていた症例であり、もう 1 例は併用薬の関連も疑われる症例であった。

同じく平成 22 年 8 月 6 日までに未知・非重篤な副作用として 6 例 7 件（視力障害、消化不良、おくび、口の感覚鈍麻、舌苔、女性化乳房、胸部不快感各 1 件）が収集され、うち小児については 1 例 1 件であった。転帰は視力障害及び女性化乳房が不明の他は回復又は軽快であった。舌苔及びおくびについては、今回初めての報告であり、現時点では本剤との関連は不明である。視力障害、消化不良及び女性化乳房については、今回の各 1 件を含め、これまでに非重篤な副作用としてそれぞれ 2 例 2 件を収集しているが、いずれも併用薬等の影響が考えられる症例や詳細が不明な症例であった。口の感覚鈍麻については、先述の 2 件に今回の 1 件を併せてこれまでに 3 件収集しているものの、当該症例の詳細情報は得られていない。胸部不快感については、今回の 1 件を含め、これまでに非重篤な副作用として 4 件収集しているが、本剤との関連が疑われるのは 1 件のみであり、残りの 3 件は詳細情報が入手できず、本剤との関連は不明であった。

以上から再審査期間終了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新たな対応は不要と考えるが、今後も同種の情報の収集に努めたい。

機構は申請者の説明を了承した。

4. 相互作用

再審査期間中に相互作用に関する報告はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 18 年 1 月時点で英国を始め、欧州各国や米国など世界 51 ヶ国で承認され、うち 30 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

再審査期間中、本剤の安全性に関して 1 報の研究報告が報告され、申請者は以下のように説明した。

当該報告は、「コルチコステロイドを投与している母親から生まれる子における口唇裂等の発生リスクを検討した結果、妊娠初期にコルチコステロイドを使用すると口唇裂及び口唇口蓋裂のリスクが高くなる。」との報告であるが、局所製剤（経鼻/吸入）と口唇口蓋裂のリスク増大との関連は指摘されていない。本剤の使用上の注意の「妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項に、「妊娠または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔ベクロメタゾンプロピオン酸エステルは動物実験（マウス）で催奇形作用が報告されている。〕」と記載し、注意喚起を行っており、現時点では使用上の注意の改訂等の新たな対応は不要と考えた。

機構は、申請者の説明を了承するが、今後とも情報を収集すべきと考える。

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