

再審査報告書

平成 26 年 9 月 30 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	パルミコート吸入液 0.25mg パルミコート吸入液 0.5mg
有 効 成 分 名	ブデソニド
申 請 者 名	アストラゼネカ株式会社
承認の効能・効果	気管支喘息
承認の用法・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。
承認年月日 承認事項一部 変更承認年月日	① 平成 18 年 7 月 26 日* ② 平成 22 年 11 月 16 日（小児及び成人に対する用法・用量を追加する一部変更承認）
再 審 査 期 間	①② 4 年
備 考	*初回承認時の用法・用量は以下のとおり。 通常、6 ヶ月以上 5 歳未満の乳幼児には、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：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

以下の特定使用成績調査が実施された。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。なお、以下では、ブデソニドを「本薬」、パルミコート吸入液 0.25mg 及びパルミコート吸入液 0.5mg を「本剤」、吸入ステロイド剤を「ICS」という。

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）					
目 的	乳幼児の気管支喘息患者を対象に、長期使用実態下における安全性及び有効性を検討する。				
調 査 方 式	中央登録方式	調 査 期 間	平成 18 年 10 月～平成 22 年 12 月	観 察 期 間	2 年間以上、最長 3 年間
施 設 数	180 施設	収 集 症 例 数	625 例	目 標 症 例 数	400 例
その他の特定使用成績調査（乳児に対する調査）					
目 的	生後 6 ヶ月から 12 ヶ月の乳児の気管支喘息患者を対象に、安全性プロファイルを検討する。				
調 査 方 式	中央登録方式	調 査 期 間	平成 18 年 10 月～平成 20 年 9 月	観 察 期 間	24 週間
施 設 数	71 施設	収 集 症 例 数	165 例	目 標 症 例 数	100 例

2. 特定使用成績調査

2-1 特定使用成績調査 1（長期使用に関する調査）

乳幼児の気管支喘息患者を対象にして、本剤の長期使用実態下における安全性及び有効性を検討することを主目的とした特定使用成績調査が実施された。当該調査は、目標症例数を 400 例、観察期間を 2 年間以上最長 3 年間として、中央登録方式により平成 18 年 10 月から平成 22 年 12 月まで実施され、180 施設から 625 例が収集された。

2-1-1 安全性

安全性については、収集された 625 例から再来のない症例 5 例を除く 620 例が安全性解析対象とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 8.4%（52/620 例、85 件）であった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用とその発現率は「感染症および寄生虫症」4.4%（27/620 例）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」3.1%（19/620 例）及び「胃腸障害」1.6%（10/620 例）であった。発現した主な事象は気管支炎、喘息及び上気道の炎症各 8 例（各 1.3%）、副鼻腔炎 5 例（0.8%）、急性中耳炎、咽頭炎及び発声障害各 4 例（各 0.6%）、急性扁桃炎、胃腸炎、口腔カンジダ症及び口内炎各 3 例（各 0.5%）、重篤な副作用は喘息 3 例（0.5%）、肺炎 2 例（0.3%）、マイコプラズマ性肺炎及び血中コルチコトロピン減少各 1 例（各 0.2%）であり、転帰は不明 1 件（急性中耳炎）を除き回復又は軽快であった。投与期間、患者背景等が異なるが、本調査における副作用発現率は、承認時までの臨床試験¹における副作用発現率 13.1%（8/61 例）を上回る傾向は認められなかった。

投与期間別の副作用発現率²は、「投与開始から 6 ヶ月未満」5.3%（33/620 例）、「6 ヶ月以上 1 年未満」2.7%（13/479 例）、「1 年以上 1 年半未満」1.9%（7/373 例）、「1 年半以上 2 年未満」1.0%（3/300 例）、「2 年以上 2 年半未満」1.7%（4/238 例）、「2 年半以上 3 年未満」1.5%（3/196 例）及び「3 年以上」0.7%（1/144 例）であった。投与開始 2 年以上経過して発現した副作用は 6 例 12 件で、その内訳は気管支炎及び膿痂疹各 2 件、急性扁桃炎、感染性クループ、胃腸炎、喉頭炎、口腔カンジダ症、副腎障害、結膜炎及び喘息各 1 件であり、本剤の長期使用で懸念された副腎機能に関連する副作用の発現率の上昇は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、表 1 のとおり、部分集団解析が実施された。その結果、全身性ステロイド剤使用歴の有無において副作用発現率が異なる傾向が認められ、これについて、申請者は以下のように説明した。

表 1. 背景因子別の副作用の発現状況

患者背景因子		症例数	副作用発現症例数	副作用発現率 (%)
合計		620	52	8.4
性別	男	399	36	9.0
	女	221	16	7.2
年齢	6 ヶ月未満	8	1	12.5
	6 ヶ月以上 1 歳未満	72	7	9.7
	1 歳以上 2 歳未満	161	13	8.1
	2 歳以上 5 歳未満	341	29	8.5
	5 歳以上	38	2	5.3
受診区分	入院	58	6	10.3
	外来	562	46	8.2
疾患	気管支喘息	620	52	8.4
	その他	0	0	—

¹ 24 週間非盲験非対照試験及び長期継続投与試験（投与期間 96 週間、通算 120 週間）

² 本剤投与中止日以降に発現した副作用 5 例 5 件（発声障害 2 件、副鼻腔炎、β 溶血性レンサ球菌感染及び腸炎各 1 件）は含まれていない。これらの事象はいずれも非重篤で、転帰は回復又は軽快であった。

患者背景因子		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 率 (%)
病型	アトピー型	398	38	9.5
	非アトピー型	151	9	6.0
	不明	71	5	7.0
投与前重症度	軽症持続型	161	9	5.6
	中等症持続型	371	35	9.4
	重症持続型 1	80	8	10.0
	重症持続型 2	2	0	0
	不明	6	0	0
既往歴	無	502	39	7.8
	有	116	13	11.2
	不明又は未記載	2	0	0
既往歴の種類	アレルギー疾患	25	5	20.0
	その他の疾患	97	10	10.3
合併症	無	278	17	6.1
	有	340	35	10.3
	不明又は未記載	2	0	0
合併症の種類	肝疾患	0	0	—
	腎疾患	1	0	0
	アレルギー疾患	246	27	11.0
	その他の疾患	170	18	10.6
肝疾患の重症度	軽度	0	0	—
	中等度	0	0	—
	重度	0	0	—
腎疾患の重症度	軽度	1	0	0
	中等度	0	0	—
	重度	0	0	—
罹病期間	6ヵ月未満	224	24	10.7
	6ヵ月以上1年未満	122	7	5.7
	1年以上	255	19	7.5
	不明又は未記載	19	2	10.5
ICS 使用歴	無	491	47	9.6
	有	122	5	4.1
	不明	7	0	0
全身性ステロイド剤使用歴	無	378	22	5.8
	有	218	27	12.4
	不明	24	3	12.5
併用薬剤	無	8	0	0
	有	612	52	8.5
気管支喘息治療剤の併用	無	9	0	0
	有	611	52	8.5
併用された気管支喘息治療剤の種類	ICS	13	1	7.7
	ステロイド剤 (経口・注射)	138	20	14.5
	β ₂ 刺激剤	524	48	9.2
	経口抗アレルギー剤	579	50	8.6
	テオフィリン	179	20	11.2
薬剤混和	クロモグリク酸ナトリウム(吸入)	296	35	11.8
	無	452	35	7.7
	有	166	17	10.2
	不明又は未記載	2	0	0
混和された薬剤の種類	ICS	1	0	0
	β ₂ 刺激剤	156	16	10.3
	クロモグリク酸ナトリウム(吸入)	29	3	10.3
	その他	14	1	7.1
ネブライザー・コンプレッサーの種類 (登録時)	ジェット式	542	46	8.5
	メッシュ式	61	4	6.6
	超音波式	0	0	—
	不明又は未記載	17	2	11.8
同調器の使用	無	619	51	8.2

患者背景因子	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 率 (%)
	有	0	—
	不明又は未記載	1	100.0
フェイスマスクの使用	無	323	7.1
	有	297	9.8
最高1日投与量*	0.25mg 以下	25	8.0
	0.5mg	515	8.3
	1.0mg	72	8.3
	1.0mg 超	2	0
	その他	6	16.7
1日投与回数 (最多) **	1回	387	9.8
	2回	229	6.1
	3回	2	0
	その他	2	0
1日投与量 (最多)	0.25mg 以下	110	8.2
	0.5mg	477	9.0
	1.0mg	28	0
	1.0mg 超	0	—
	その他	5	0

* 「1.0mg 超」2例は1.5mg/日及び2.0mg/日の各1例、「その他」6例は全例が0.75mg/日、最小1日投与量は0.125mg/日の3例であった。

** 「その他」2例はいずれも0.5回/日であった。

全身性ステロイド剤使用歴「有」集団の副作用発現率は12.4% (27/218例) であり、「無」集団の5.8% (22/378例) に比べて高い傾向が認められた。全身性ステロイド剤使用歴「有」集団において「無」集団と比較して、器官別大分類別における「内分泌障害」(「有」1.4% < 3/218例>、「無」0%)、「胃腸障害」(「有」2.3% < 5/218例>、「無」1.3% < 5/378例>) 及び「臨床検査」(「有」1.4% < 3/218例>、「無」0%) の副作用発現率が高い傾向が認められた。なお、全身性ステロイド剤使用歴「有」集団において発現した事象は、「内分泌障害」では副腎機能不全2例 (0.9%) 及び副腎障害1例 (0.5%)、「臨床検査」では血中コルチゾール減少2例 (0.9%) 及び血中コルチコトロピン減少1例 (0.5%) であった。副腎機能不全や血中コルチゾール減少の発現に関しては、本剤投与前から全身性ステロイド剤を使用されていたことが影響を及ぼした可能性が考えられた。全身性ステロイド剤の使用に関しては、添付文書の「重要な基本的注意」の項において、長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払う旨を既に注意喚起していることから新たな対応は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

本剤の承認時までの臨床試験ではジェット式ネブライザーが使用されたため、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本剤吸入時にはジェット式ネブライザーを使用することが注意喚起されている。一般的にジェット式ネブライザーに比べてメッシュ式ネブライザーは吸入効率が高く、本剤の高用量暴露による安全性上の問題が懸念されたことから、本調査においてネブライザーの種類別の副作用発現状況が検討された。その結果、副作用発現率はジェット式8.5% (46/542例) 及びメッシュ式6.6% (4/61例) であり、大きな相違は認められなかった。メッシュ式ネブライザーの使用例に発現した事象は、急性中耳炎・気管支炎、口腔カンジダ症、喘息及び副腎機能不全の各1例であり、いずれも非重篤であり、転帰は回復又は軽快であった。また、フェイスマスクの使用有無別において、フェイスマスクの使用「無」集団の副作用発現率は7.1% (23/323例) であり、「有」の9.8% (29/297例) と比較して大きな違いは認められなかった。以上より、申請者は、本調査においてメッシュ式ネブライザー及びフェイスマスクの使用時の安全性に関する問題点は認められなかった旨を説明した。

機構は、本調査におけるメッシュ式ネブライザー使用例の副作用発現率はジェット式ネブライザー使用例と大きな相違はないものの、メッシュ式ネブライザー使用例における安全性が十分に検討されたとは判断できないこと、またメッシュ式ネブライザーではジェット式ネブライザーよりも吸入効率が明らかに高くなることを踏まえると、高用量暴露を避ける観点から、本剤吸入時にはジェット式ネブライザーを使用することを引き続き注意喚起する必要があると考える。

2-1-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例からの除外症例はなく、620例が有効性解析対象とされた。有効性は、担当医師により、最終観察時又は中止時における全般改善度が「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能³⁾」の6段階で評価された。全般改善度による改善率（「中等度改善」以上の割合）は91.6%（568/620例）であった。観察時期別の全般改善度による改善率は、「投与12週後」86.3%（468/542例）、「投与24週後」89.4%（430/481例）、「投与1年後」92.3%（360/390例）、「投与1年半後」92.6%（288/311例）、「投与2年後」94.0%（234/249例）、「投与2年半後」92.0%（185/201例）及び「投与3年後」90.8%（138/152例）であった。また、喘息発作頻度⁴⁾（平均値±標準偏差）は、投与開始前、投与24週後、1年後、2年後及び3年後において、それぞれ4.0±2.2日（618例）、0.6±1.3日（476例）、0.4±1.0日（385例）、0.3±0.8日（245例）、及び0.3±1.0日（145例）であった。一方、患者背景及び評価方法等が異なるが、承認時までの臨床試験⁵⁾における喘息発作頻度（平均値±標準偏差）は、投与開始前、投与12週後及び24週後において、それぞれ4.7±1.9日（60例）、1.3±2.0日（57例）及び1.0±1.7日（51例）であった。

以上より、申請者は、本剤の長期使用時の有効性に特段の問題は認められないと判断した旨を説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2-1-3 特別な背景を有する患者

本調査において、本剤の適応は生後6ヵ月以上から5歳未満の乳幼児であったが、特別な背景を有する患者として、生後6ヵ月未満の乳児、小児（5歳以上15歳未満）及び腎機能障害を有する患者が収集され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。

生後6ヵ月未満の乳児：生後6ヵ月未満の乳児として8例（最低月齢：3ヵ月）が収集された。生後6ヵ月未満の乳児の副作用発現率は12.5%（1/8例）であった。発現した事象は喘息（重篤）であり、転帰は軽快であった。また、全般改善度による改善率は87.5%（7/8例）であった。

小児（5歳以上15歳未満）：小児が38例収集された（最高年齢：12歳）。小児の副作用発現率は5.3%（2/38例）であった。発現した事象は、血中コルチゾール減少及び発声障害各1例であり、いずれも非重篤で、転帰は回復であった。また、全般改善度による改善率は89.5%（34/38例）であった。

腎機能障害を有する患者：腎機能障害を有する患者として1例が収集された。本症例において、本剤は投与約4ヵ月後に喘息症状の改善を理由に中止され、副作用は認められなかった。また、投与中止時の全般改善度は「著明改善」と評価された。

³⁾ 本剤投与後の全ての観察期間における全般改善度が判定不能の症例

⁴⁾ 観察日より遡って7日間のうちで喘息発作が発生した日数

⁵⁾ 24週間非盲験非対照試験

2-1-4 重点調査項目

承認審査時に、本剤投与による (1) 成長速度への影響、(2) 副腎機能への影響、(3) 感染症の種類別発現状況、及び (4) 高用量 (1.0mg/日) 使用時の安全性について検討する必要がある旨を指摘されたことから、特定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。

2-1-4-1 成長速度への影響

観測値、並びに観測時点での年齢に対応する「平成 12 年乳幼児身体発育調査報告書」(平成 13 年 10 月, 厚生労働省雇用均等・児童家庭局) で報告された 10、50 及び 90 パーセンタイル値より求められた Standard Deviation Score (以下、「SDS」)⁶は、投与 24 週後、投与 1 年後、2 年後及び 3 年後の各観察時期において、表 2 のとおり、男女の身長及び体重ともに本剤投与開始前に比べて増加した。

表 2. 身長及び体重の SDS の投与開始前からの変化量

項目		投与 24 週後	投与 1 年後	投与 2 年後	投与 3 年後
身長					
男性	症例数	238	201	120	74
	平均値±標準偏差	0.35±0.23	0.73±0.40	1.28±0.52	1.99±0.71
女性	症例数	119	100	60	33
	平均値±標準偏差	0.37±0.22	0.73±0.37	1.44±0.58	1.82±0.64
体重					
男性	症例数	272	224	138	84
	平均値±標準偏差	0.23±0.17	0.46±0.25	0.87±0.41	1.32±0.54
女性	症例数	139	111	68	36
	平均値±標準偏差	0.24±0.17	0.46±0.23	0.93±0.47	1.18±0.51

また、図 1 及び 2 のとおり、男女ともほとんどの患児における身長及び体重の測定値は上記報告書の 3~97 パーセンタイル内で推移し、本剤投与による成長への影響は認められなかった。

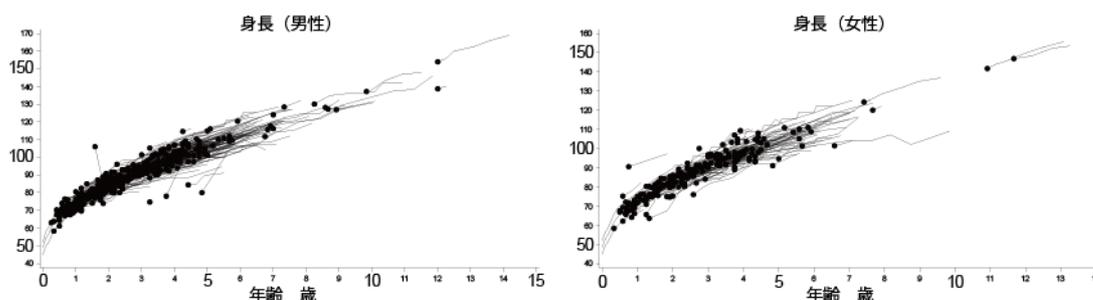


図 1. 身長の推移 (3、50、97 パーセンタイル)
横軸は年齢 (歳)、縦軸は身長 (cm) を示す。

⁶ $SDS = 1.282 \times 2 \times (\text{観測値} - P50) / (P90 - P10)$ 。P10、P50 及び P90 は、観測時点における年齢に対応する厚生労働省による「平成 12 年乳幼児身体発育調査報告書」で報告された 10、50 及び 90 パーセンタイル値を表す。

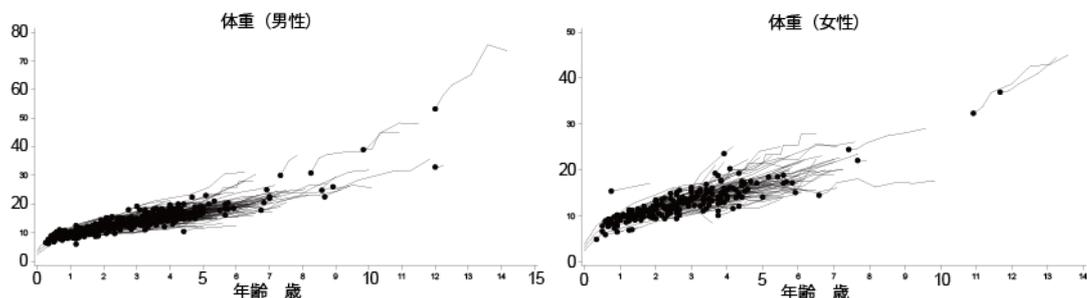


図2. 体重の推移 (3、50、97パーセンタイル)
横軸は年齢 (歳)、縦軸は体重 (kg) を示す。

2-1-4-2 副腎機能への影響

副腎機能に関連した副作用の発現率は1.0% (6/620例)であった。内訳は副腎機能不全及び血中コルチゾール減少各2例 (各0.3%)、副腎障害及び血中コルチコトロピン減少各1例 (各0.2%)であり、血中コルチコトロピン減少の1例を除き非重篤で、いずれも本剤の投与は継続され、転帰は回復であった。

コルチゾール値が測定された症例における投与開始前からの変化量は、表3のとおりであった。

表3. コルチゾール値及び投与開始前からの変化量

項目		投与開始前	投与24週後	投与1年後	投与2年後	投与3年後
コルチゾール値 (µg/dL)	症例数	158	60	34	15	7
	平均値±標準偏差	12.44±19.21	9.64±6.30	9.27±4.25	9.53±4.14	10.00±3.80
投与開始前からの変化量 (µg/dL)	症例数	—	54	31	12	5
	平均値±標準偏差	—	-0.87±8.82	-1.56±6.30	-3.34±9.25	-2.78±5.09

2-1-4-3 感染症の種類別発現状況

安全性評価対象症例620例中368例 (59.4%)に感染症⁷が認められ、主な事象は気管支炎189例 (30.5%)、咽頭炎115例 (18.5%)、胃腸炎96例 (15.5%)、インフルエンザ83例 (13.4%)、肺炎46例 (7.4%)及び水痘40例 (6.5%)、並びに上気道の炎症175例 (28.2%)であり、呼吸器関連の感染症が多い傾向が認められた。前述のとおり、このうち本剤との因果関係が否定できない主な事象 (副作用)は、気管支炎及び上気道の炎症各8例 (各1.3%)、副鼻腔炎5例 (0.8%)、急性中耳炎及び咽頭炎各4例 (各0.6%)、急性扁桃炎、胃腸炎及び口腔カンジダ症各3例 (各0.5%)であった。

有害事象としての感染症症例発現率 (以下、「感染症発現率」)に影響を及ぼす背景因子について、安全性の項と同様の項目を因子とする部分集団解析が実施され、投与開始時年齢、投与前重症度、既往歴の有無、合併症の有無、併用薬剤の有無、気管支喘息治療剤併用の有無、薬剤混和の有無、フェイスマスク使用の有無及び最高1日投与量について感染症発現率が異なる傾向が認められた。これらについて、申請者は以下のように説明した。

年齢別の感染症発現率は、「6ヵ月未満」62.5% (5/8例)、「6ヵ月以上1歳未満」72.2% (52/72例)、「1歳以上2歳未満」63.4% (102/161例)、「2歳以上5歳未満」56.9% (194/341例)及び「5歳以上」39.5% (15/38例)であり、「6ヵ月以上1歳未満」集団において高い傾向が認められた。この要因として、「6ヵ月以上1歳未満」集団においては他の年齢集団に比べて「重症持続型1」の割合が高く (「重症持続型1」の割合:「6ヵ月以上1歳未満」26.4% <19/72例>、「1歳以上2歳未満」13.0% <21/161例>、「2歳以上5歳未満」10.9% <37/341

⁷ 器官別大分類別における「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の中で感染症によると考えられる有害事象 (上気道の炎症)を「感染症」として検討された。

例>、「5歳以上」2.6%<1/38例>）、かつ次に述べるように「重症持続型1」における感染症発現率が高かったためと考えられた。投与前重症度別の感染症発現率は、「軽症持続型」45.3%（73/161例）、「中等症持続型」64.4%（239/371例）、「重症持続型1」66.3%（53/80例）及び「重症持続型2」100.0%（2/2例）であり、「中等症持続型」及び「重症持続型1」集団の感染症発現率は「軽症持続型」集団に比べて高い傾向が認められた。「中等症持続型」以上453例において発現した事象は、気管支炎（「中等症持続型」以上の発現例数：153例<33.8%>）、上気道の炎症（141例<31.1%>）、咽頭炎（89例<19.6%>）、胃腸炎（77例<17.0%>）、インフルエンザ（66例<14.6%>）及び肺炎（41例<9.1%>）等であった。一般的に原疾患である気管支喘息の重症な症例においては呼吸器関連の感染症等が発現しやすいと考えられている。また、呼吸器感染症は喘息の発病因子及び増悪因子としても知られており、重症例では本剤投与開始前にウイルス感染等を有していた可能性も考えられた。既往歴の有無別では、既往歴「有」集団の感染症発現率は75.0%（87/116例）であり、「無」集団の56.0%（281/502例）に比べて高い傾向が認められた。既往歴には気管支炎（44例）、アトピー性皮膚炎（15例）及び肺炎（14例）等が多く、既往歴として気管支炎又は肺炎を有する集団の感染症発現率は79.5%（35/44例）又は85.7%（12/14例）であり、気管支炎や肺炎等の呼吸器感染症の既往歴を有する集団において、これらの呼吸器感染症が再発しやすいと考えられた。合併症の有無別では、合併症「有」集団の感染症発現率は68.8%（234/340例）であり、「無」集団の48.2%（134/278例）に比べて高い傾向が認められた。合併症にはアトピー性皮膚炎（174例）、アレルギー性鼻炎（102例）、気管支炎（91例）、食物アレルギー（40例）及び上気道の炎症（31例）が多く、特に上気道の炎症及び気管支炎を有する集団における感染症発現率が、それぞれ90.3%（28/31例）及び82.4%（75/91例）と高い傾向が認められた。既往歴と同様に、上気道の炎症や気管支炎の合併症を有する集団においては、本剤投与開始後にも上気道の炎症や気管支炎等の感染症の悪化が繰り返されたものと考えられた。

併用薬剤の有無別では、併用薬剤「有」集団の感染症発現率は60.0%（367/612例）であり、「無」集団の感染症発現率は12.5%（1/8例）であった。また、気管支喘息治療薬併用「有」集団の感染症発現率は59.9%（366/611例）であり、「無」集団の感染症発現率は22.2%（2/9例）であった。併用された気管支喘息治療剤の種類別では、ステロイド剤（経口・注射）又はICSが併用された集団における感染症発現率はそれぞれ89.9%（124/138例）又は84.6%（11/13例）が、 β_2 刺激剤又は経口抗アレルギー剤の併用された集団の66.0%（346/524例）又は61.5%（356/579例）と比べて高い傾向が認められた。併用薬剤「無」の症例数は8例と少なく、症例数が少ないことによる影響も考えられたが、感染症併発により喘息症状が悪化し、ステロイド剤等の喘息治療薬が併用された可能性も考えられた。

薬剤混和の有無別では、薬剤混和「有」集団の感染症発現率は66.3%（110/166例）であり、「無」集団の56.6%（256/452例）に比べて高い傾向が認められた。混和された薬剤別では、 β_2 刺激剤及びクロモグリク酸ナトリウム（吸入）の感染症発現率がそれぞれ66.7%（104/156例）及び65.5%（19/29例）と高い傾向が認められた。併用薬剤と同様に、感染症併発により喘息症状が悪化し、 β_2 刺激剤等が混和された症例が増えた可能性が考えられた。

フェイスマスク使用の有無別では、フェイスマスクの使用「有」集団の感染症発現率は64.3%（191/297例）であり、「無」集団の54.8%（177/323例）に比べてやや高い傾向が認められた。フェイスマスク使用「有」集団では「無」集団に比べて投与開始時年齢「6ヵ月以上1歳未満」の割合が高い傾向が認められ（「有」13.5%<40/297例>、「無」9.9%<32/323例>）、「6ヵ月以上1歳未満」集団の感染症発現率は、フェイスマスク使用の有無別で、「有」82.5%（33/40例）及び「無」59.4%（19/32例）であった。低年齢の集団ではフェイスマスクの着用率が高く、感染症発現率に反映されたものと考えられた。

最高1日投与量別の感染症発現率は、「0.25mg以下」28.0%（7/25例）、「0.5mg」59.4%（306/515例）、「1.0mg」68.1%（49/72例）、「1.0mg超」50.0%（1/2例）及び「その他」83.3%（5/6例）であり、感染症発現率が異なる傾向が認められた。最高1日投与量別の「重症持

続型 1 及び 2」の割合は、「0.25mg 以下」4.0% (1/25 例)、「0.5mg」12.4% (64/515 例) 及び「1.0mg」22.2% (16/72 例) であり、「1.0mg」集団において高い傾向が認められたことから、「1.0mg」集団では呼吸器関連の感染症等をより発現しやすい「重症持続型」の割合が高い傾向にあったことが、感染症発現率に影響を及ぼしたと考えられた。

2-1-4-4 高用量 (1.0mg/日) 使用時の安全性

最高 1 日投与量別の副作用発現率は、表 1 に示したように、「0.25mg 以下」8.0% (2/25 例)、「0.5mg」8.3% (43/515 例)、「1.0mg」8.3% (6/72 例) 及び「1.0mg 超」0.0% (0/2 例) であり、副作用発現率に異なる傾向は認められなかった。最高 1 日投与量が 1.0mg/日以上 の 74 例のうち 6 例 (8.1%、全例 1.0mg/日投与) に副作用が認められた。発現した事象は、気管支炎、副鼻腔炎、RS ウイルス感染、上気道の炎症、多毛症及び血中コルチコトロピン減少の各 1 例で、発現時投与量は多毛症及び気管支炎では 1.0mg/日、その他は 0.5mg/日であり、転帰はいずれも回復であった。

以上の重点調査項目の調査・検討結果について、申請者は、以下のように説明した。

男女の身長及び体重ともに本剤投与開始前に比べて増加し、日本人小児における男女別統計調査の結果と比較しても本剤投与後に成長への影響は認められなかった。副腎機能への影響では、副腎機能に関連した副作用が安全性解析対象症例 620 例中 6 例 (1.0%) に発現したが、いずれの症例においてもコルチゾール値減少又は上昇、血中コルチコトロピン減少に伴う臨床的な症状又は徴候は認められなかった。また、コルチゾール値が測定された症例におけるコルチゾールの平均値は投与開始後に投与前に比べて若干低下したものの、一般的な基準値 (4 μ g/dL 以上) の範囲内であった。感染症が、安全性評価対象症例の 59.4% (368/620 例) に、主に呼吸器関連の有害事象として認められた。感染症発現率に影響を及ぼす背景因子について検討したが、新たな対応が必要な因子は認められなかった。最高 1 日投与量別の副作用発現率は、集団間で異なる傾向は認められなかった。本剤の成長への影響、副腎機能への影響、感染を伴う喘息症状の増悪及び高用量使用時の安全性については、添付文書の「使用上の注意」等の項において既に注意喚起しており、本調査結果を踏まえた新たな対応は必要ないと判断した。

機構は、申請者の説明を了承した。

2-2 特定使用成績調査 2 (その他の特定使用成績調査、乳児に対する調査)

生後 6 ヶ月から 12 ヶ月の乳児の気管支喘息患者を対象にして、本剤の安全性プロファイルを検討することを主目的とした特定使用成績調査が実施された。当該調査は、目標症例数を 100 例、観察期間を 24 週間として、中央登録方式により平成 18 年 10 月から平成 20 年 9 月まで実施され、71 施設から 165 例が収集された。

2-2-1 安全性

安全性については、収集された 165 例から計 2 例 (契約違反症例及び再来のない症例各 1 例) を除いた 163 例が安全性解析対象とされた。副作用発現率は 5.5% (9/163 例、16 件) であった。投与期間、患者背景等が異なるが、本調査における副作用発現率は、承認時までの臨床試験における副作用発現率 13.1%を上回る傾向は認められず、発現率が著しく上昇した事象はなかった。発現した事象は、口腔カンジダ症 4 例 (2.5%)、気管支炎、突発性発疹、鼻咽頭炎、咽頭炎、皮膚カンジダ、結膜炎、喘息、アレルギー性鼻炎、発疹、紅斑性皮疹、蕁麻疹及び血中コルチゾール減少各 1 例 (各 0.6%) で、このうち気管支炎及び喘息各 1 例が重篤であり、転帰は不明 2 例 (口腔カンジダ症、アレルギー性鼻炎) を除き回復又は軽快であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、表4のとおり、部分集団解析が実施された。その結果、全身性ステロイド剤使用歴の有無及び最高1日投与量において、副作用発現率が異なる傾向が認められた。これらについて、申請者は以下のように説明した。

表4. 背景因子別の副作用の発現状況

患者背景因子		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 率 (%)
合計		163	9	5.5
性別	男	114	7	6.1
	女	49	2	4.1
受診区分	入院	25	2	8.0
	外来	138	7	5.1
疾患	気管支喘息	160	8	5.0
	その他	3	1	33.3
病型	アトピー型	50	4	8.0
	非アトピー型	48	4	8.3
	不明又は未記載	62	0	0
投与前重症度	軽症持続型	59	2	3.4
	中等症持続型	78	6	7.7
	重症持続型1	15	0	0
	重症持続型2	1	0	0
	不明又は未記載	7	0	0
既往歴	無	123	7	5.7
	有	40	2	5.0
既往歴の種類	アレルギー疾患	8	0	0
	その他の疾患	39	2	5.1
合併症	無	88	3	3.4
	有	75	6	8.0
合併症の種類	肝疾患	1	0	0
	腎疾患	0	0	—
	アレルギー疾患	31	4	12.9
	その他の疾患	57	6	10.5
肝疾患の重症度	軽度	1	0	0
	中等度	0	0	—
	重度	0	0	—
腎疾患の重症度	軽度	0	0	—
	中等度	0	0	—
	重度	0	0	—
ICS 使用歴	無	149	8	5.4
	有	13	1	7.7
	不明又は未記載	1	0	0
全身性ステロイド剤使用歴	無	113	3	2.7
	有	48	6	12.5
	不明又は未記載	2	0	0
併用薬剤	無	2	0	0
	有	161	9	5.6
気管支喘息治療剤の併用	無	2	0	0
	有	161	9	5.6
併用された気管支喘息治療剤の種類	ICS	0	0	—
	ステロイド剤(経口・注射)	36	5	13.9
	β ₂ 刺激剤	131	9	6.9
	経口抗アレルギー剤	151	9	6.0
	テオフィリン	11	0	0
	クロモグリク酸ナトリウム(吸入)	74	5	6.8
薬剤混和	無	116	6	5.2
	有	47	3	6.4

患者背景因子		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 率 (%)
混和された薬剤の種類	ICS	0	0	—
	β ₂ 刺激剤	28	3	10.7
	クロモグリク酸ナトリウム(吸入)	25	0	0
	その他	1	0	0
ネブライザー・コンプレッサー の種類 (登録時)	ジェット式	141	7	5.0
	メッシュ式	17	2	11.8
	超音波式	0	0	—
	不明又は未記載	5	0	0
同調器の使用	無	163	9	5.5
	有	0	0	—
フェイスマスクの使用	無	74	5	6.8
	有	87	4	4.6
	不明又は未記載	2	0	0
最高 1 日投与量	0.25mg 以下	18	1	5.6
	0.5mg	128	5	3.9
	1.0mg	16	3	18.8
	1.0mg 超	0	0	—
	その他	1	0	0
1 日投与回数 (最多)	1 回	74	2	2.7
	2 回	89	7	7.9
	3 回以上	0	0	—
1 日投与量 (最多)	0.25mg 以下	33	1	3.0
	0.5mg	122	6	4.9
	1.0mg	8	2	25.0
	1.0mg 超	0	0	—

全身性ステロイド剤使用歴の有無別において、「有」集団の副作用発現率は 12.5% (6/48 例) であり、「無」集団の 2.7% (3/113 例) に比較して高い傾向が認められた。「有」集団で認められた事象は、口腔カンジダ症 4 例、気管支炎、皮膚カンジダ、喘息、発疹、紅斑性皮膚疹及び蕁麻疹各 1 例であり、このうち気管支炎及び喘息が認められた 1 例が重篤で、転帰は不明 1 例 (口腔カンジダ症) を除き回復又は軽快であった。これらの症例は、本剤投与前の全身性ステロイド剤の使用状況に関して詳細が不明であること、また、本剤投与中にも全身性ステロイド剤が併用されている症例が含まれていることから、全身性ステロイド剤使用歴が本剤の安全性に及ぼす影響を明確にすることは困難であると考えられた。また、副作用の発現時期は、口腔カンジダ症及び蕁麻疹の各 1 例は本剤投与開始約 3 週間以内であったものの、その他は本剤投与開始 4 週間から 2 ヶ月程度経過後であり、本剤投与前の全身性ステロイド剤投与の影響は小さいと考えられた。最高 1 日投与量別の副作用発現率は、「0.25mg 以下」集団では 5.6% (1/18 例)、「0.5mg」集団では 3.9% (5/128 例)、「1.0mg」集団では 18.8% (3/16 例) であった。「1.0mg」集団で副作用発現率が高い傾向が認められたが、症例数が少ないことによる影響も考えられた。また、「1.0mg」集団でみられた事象はいずれも非重篤の口腔カンジダ症であり、3 例のいずれも本剤 1.0mg/日投与時に発現したものの、2 例は同用量 (1.0mg/日) を継続投与中に回復し、その後再発は認められなかった。他の 1 例は、口腔カンジダ症発現後に本剤の投与が中止されたが、その後転居し転帰は不明であった。なお、口腔カンジダ症及び蕁麻疹については、「使用上の注意」の「副作用」の項に記載するとともに、「適用上の注意」の項において口腔カンジダ症予防のため本剤吸入後がいがい又は口腔内をすすぐよう注意喚起していることから、新たな対応は不要と考えた。

特別な背景を有する患者として、肝機能障害を有する患児 1 例が収集されたが、副作用は認められなかった。

2-2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計 4 例（適応外使用 3 例⁸、有効性未評価 1 例）を除いた 159 例が有効性解析対象とされた。有効性は、特定使用成績調査 1 と同様に評価された。本調査において、全般改善度による改善率（「中等度改善」以上の割合）は 87.4%（139/159 例）であった。観察時期別の改善率は、「投与 12 週後」82.8%（106/128 例）及び「投与 24 週後」89.9%（98/109 例）であった。また、喘息発作頻度⁴（平均値±標準偏差）は、投与開始前、投与 12 週後及び投与 24 週後において、それぞれ 4.8±2.3 日（159 例）、0.9±1.7 日（128 例）及び 0.5±1.4 日（109 例）と投与期間に伴い低下した。一方、患者背景及び評価方法等が異なるが、承認時までの臨床試験⁵における喘息発作頻度（平均値±標準偏差）は、投与開始前、投与 12 週後及び 24 週後において、それぞれ 4.7±1.9 日（60 例）、1.3±2.0 日（57 例）及び 1.0±1.7 日（51 例）であった。

全般改善度による改善率に影響を及ぼす背景因子について、安全性の項と同様の項目を因子とする部分集団解析が実施された結果、改善率に異なる傾向が認められた背景因子はなかった。

特別な背景を有する患者として、肝機能障害を有する患児 1 例が収集された。当該症例の全般改善度は、投与 12 週後時点で「中等度改善」、投与 24 週後時点で「著明改善」と評価された。

2-2-3 重点調査項目

特定使用成績調査 1 と同様に、本剤投与による（1）成長速度への影響、（2）副腎機能への影響、及び（3）感染症の種類別発現状況が重点調査項目として調査・検討された。

2-2-3-1 成長速度への影響

特定使用成績調査 1 と同様に SDS が算出され、投与 12 週後及び 24 週後の各観察時期において、表 5 のとおり、男女の身長及び体重ともに本剤投与開始前に比べて増加した。また、男女ともほとんどの患児における身長及び体重の測定値は「平成 12 年乳幼児身体発育調査報告書」（「2-1-4-1 成長速度への影響」の項参照）の 3～97 パーセンタイル内で推移し、本剤投与による成長への影響は認められなかった。

表 5. 身長及び体重の SDS の投与開始前からの変化量

項目		投与 12 週後	投与 24 週後
身長			
男性	症例数	69	60
	平均値±標準偏差	0.33±0.22	0.61±0.24
女性	症例数	35	30
	平均値±標準偏差	0.38±0.22	0.72±0.20
体重			
男性	症例数	84	71
	平均値±標準偏差	0.20±0.14	0.36±0.20
女性	症例数	38	33
	平均値±標準偏差	0.19±0.15	0.40±0.20

2-2-3-2 副腎機能への影響

安全性評価対象症例 163 例において、副腎機能に関連した副作用として血中コルチゾール減少が 1 例（0.6%）に認められた。本症例において、コルチゾール値の低下が本剤投与開始約 2 ヶ月後に認められた（3.7µg/dL）が、本剤の投与は継続され 24 週後に回復した（28.3µg/dL）。

また、コルチゾール値が測定された症例における投与開始前からの変化量は、表 6 のとお

⁸ 急性細気管支炎、喉頭軟化症及び喘息性気管支炎の各 1 例

りであった。

表 6. コルチゾール値及び投与開始前からの変化量

項目		投与開始前	投与 12 週後	投与 24 週後
コルチゾール値 (µg/dL)	症例数	50	17	20
	平均値±標準偏差	13.64±11.82	11.69±5.68	9.33±6.25
投与開始前からの変化量 (µg/dL)	症例数	—	14	18
	平均値±標準偏差	—	-1.85±11.40	-3.35±7.86

2-2-3-3 感染症の種類別発現状況

感染症の発現状況が特定使用成績調査 1 と同様に検討された。感染症発現率は 49.1% (80/163 例) であり、主な事象は気管支炎 43 例 (26.4%)、上気道の炎症 25 例 (15.3%)、胃腸炎 22 例 (13.5%)、咽頭炎 13 例 (8.0%) 及び鼻炎 10 例 (6.1%) で、呼吸器関連の感染症が多い傾向が認められた。このうち本剤との因果関係が否定できない事象 (副作用) は、口腔カンジダ症 4 例 (2.5%)、気管支炎、突発性発疹、鼻咽頭炎、咽頭炎及び皮膚カンジダ各 1 例 (各 0.6%) で、気管支炎 1 例 (重篤) を除きいずれも非重篤であり、転帰は不明 1 例 (口腔カンジダ症) を除き回復又は軽快であった。

感染症発現率に影響を及ぼす背景因子について、安全性の項と同様の項目を因子とする部分集団解析が実施され、投与前重症度及び全身性ステロイド剤使用歴の有無について感染症発現率が異なる傾向が認められた。これらについて、申請者は以下のように説明した。

投与前重症度別の感染症発現率は、「軽症持続型」集団で 35.6% (21/59 例)、「中等症持続型」集団で 57.7% (45/78 例)、「重症持続型 1」集団で 46.7% (7/15 例) であり、集団間で発現率が異なる傾向が認められた。また、全身性ステロイド剤使用歴の有無別において、「有」集団の感染症発現率は 70.8% (34/48 例) であり、「無」の 40.7% (46/113 例) と比較して高い傾向が認められた。全身性ステロイド剤使用歴の有無別に投与前重症度を検討したところ、全身性ステロイド剤使用歴「有」集団における「軽症持続型」の割合は 22.2% (10/45 例) であり、「無」集団の 43.4% (49/113 例) と比較して少ない傾向が認められた。一般的に原疾患である気管支喘息の重症度が高い患者では呼吸器関連の事象が生じやすいと考えられ、全身性ステロイド剤使用歴「有」集団において感染症発現率が高い傾向が認められた要因として、「有」集団において「軽症持続型」が少ない傾向であったことが考えられた。

以上より、申請者は、乳児の気管支喘息患者における本剤の安全性及び有効性に新たな問題は認められなかった旨を説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用は 22 例 30 件 (自発報告 14 例 18 件、長期使用に関する特定使用成績調査 7 例 9 件、乳児に対する特定使用成績調査 1 例 3 件) であり、感染症報告はなかった。このうち「使用上の注意」から予測できる既知の副作用は 3 例 3 件であり、その内訳は細気管支炎、気管支炎及び発声障害各 1 件であり、転帰は不明 1 件 (発声障害) を除き回復又は軽快であった。また「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は 20 例 27 件であり、その内訳は肺炎 9 件、喘息 7 件、肺炎球菌性肺炎及び血中コルチゾール減少各 2 件等であり、転帰は不明 1 件 (白血球数増加) を除き回復又は軽快であった。

再審査期間終了以降 (平成 22 年 7 月 26 日～平成 26 年 4 月 30 日) に新規に入手され機構に報告された重篤な副作用は 2 例 4 件 (全例自発報告) であり、感染症報告はなかった。発現した事象は、口腔粘膜びらん及び発声障害、並びに肺炎及び脱水の各 1 例で、このうち発声障害 1 件が既知であり、転帰は不明 2 件 (口腔粘膜びらん、発声障害) を除き

回復であった。

申請者は、再審査期間及びそれ以降における副作用の集積状況を踏まえ、本剤の安全対策について以下のように説明した。

重篤性にかかわらず3件以上集積された未知の副作用（副鼻腔炎＜急性含む＞、中耳炎＜急性含む＞、口腔ヘルペス、味覚異常、頭痛、アレルギー性鼻炎、口内炎・アフタ性口内炎、変色歯、嘔吐、皮膚乾燥、多毛症、異常感、肺炎、副腎皮質機能抑制関連事象＜血中コルチゾール減少、副腎機能不全＞、高血糖、喘息）について検討した。その結果、副作用を発現した症例は、本剤投与継続中に回復している症例、他の要因（患者要因、既往歴、合併症、併用薬剤等）による影響が考えられる症例、詳細不明で評価困難な症例及び時間的関連以外に本剤との関連性を示唆するものがない症例等であり、本剤との関連が強く疑われる症例の集積はないことから、現時点では特段の対応は必要ないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 相互作用

再審査期間中及び再審査期間以降に、薬物相互作用として副作用報告された症例はなかった。

本剤の薬物相互作用について、申請者は以下のように説明した。

本薬は主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるため、イトラコナゾール等の CYP3A4 阻害剤と本剤を併用投与した場合に血中本薬濃度が上昇し、副腎皮質ステロイド剤の全身性副作用があらわれる可能性があることから、特定使用成績調査（長期使用に関する調査及び乳児に対する調査の2調査）において CYP3A4 阻害剤として知られている薬剤との併用投与例における副作用発現状況を検討した。併用投与された CYP3A4 阻害剤は、いずれの調査においてもプラシロカスト水和物、クラリスロマイシン及びアジスロマイシン等の気管支喘息治療薬や感染症治療薬が多く、クラリスロマイシン又はアジスロマイシン併用例における副作用発現率（長期使用に関する調査；それぞれ 14.6%＜26/178 例＞又は 9.6%＜12/125 例＞、乳児に対する調査；それぞれ 12.9%＜4/31 例＞又は 10.5%＜2/19 例＞）は長期使用に関する調査全体の発現率（8.4%）及び乳児に対する調査全体の発現率（5.5%）に比べ高い傾向が認められた。クラリスロマイシン又はアジスロマイシン等の併用例で、長期使用に関する調査において発現した事象は、気管支炎7例、上気道の炎症6例、副鼻腔炎5例及び喘息4例等で、重篤な事象は肺炎2例、喘息、血中コルチコトロピン減少及びマイコプラズマ性肺炎各1例であり、転帰は不明1例（急性中耳炎）を除き回復又は軽快であった。乳児に対する調査において発現した事象は、突発性発疹、鼻咽頭炎及び口腔カンジダ症等の各1例で、特に発現の多い事象はなく、いずれも非重篤で、転帰は回復であった。CYP3A4 阻害剤との薬物相互作用については、「使用上の注意」の「相互作用」の項において注意喚起していることから、本調査結果を踏まえた新たな対応は必要ないと考えるが、引き続き適正使用が徹底されるよう注意喚起する。

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

平成26年5月現在、米国、欧州を含む海外105カ国で小児、成人等の気管支喘息等を適応症として承認を取得し、発売されている。

再審査期間中に、国内及び国外における緊急安全性情報の配布、警告、「効能・効果」の削除、回収、出荷停止等、安全性及び有効性に関する重大な措置に該当する事項はなかった。

6. 研究報告

本薬⁹の安全性に関する研究報告が再審査期間中に 8 報（表 7 中、番号 1～8）及び再審査期間終了以降（平成 22 年 7 月 26 日～平成 26 年 4 月 30 日）に 9 報（表 7 中、番号 9～17）機構に報告された。

表 7. 研究報告

番号	内 容
1	高齢の慢性閉塞性肺疾患（以下、「COPD」）患者に対する ICS 投与は、肺炎による入院リスク及び 30 日以内の死亡リスクを増加させた。
2	長期 ICS 治療患者では、性別及び年齢を一致させた健常人と比較して骨密度が有意に減少し、骨粗鬆症を発症する可能性が示唆された。
3	喘息患者（軽症～中等度、5 歳～13 歳）1,041 例に本薬 400µg/日、nedocromil 16mg/日又はプラセボが平均 4.3 年間投与された。投与終了から 8 ヶ月間の観察後、一般医師が NAEPP（National Asthma Education and Prevention Program）ガイドラインに基づき喘息管理（観察的追跡試験）を平均 4.8 年間行った結果、プラセボ群と比較して本薬群の平均身長に低下が認められた。
4	クローン病患者（中等度～重度）に対する副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤、抗 TNF 製剤の単独投与若しくは 2-3 剤併用投与は、感染症、脱髄疾患及び子宮頸部上皮異形成の発症リスクを増加させた。
5	フルチカゾン/サルメテロール併用投与とサルメテロール単独投与の比較試験（14 試験）、本薬/ホルモテロール併用投与とホルモテロール単独投与の比較試験（4 試験）の 2 種類の試験（評価期間 8-156 週）をメタアナリシスした結果、ICS/長時間作用型 β_2 刺激剤（LABA）併用投与は LABA 単独投与と治療効果に変わりはないが、ICS/LABA 併用投与においては重篤な副作用のリスクがみられた。
6	COPD 患者に ICS を 24 週以上投与した試験のメタアナリシスにおいて、ICS 投与はプラセボに比較して死亡リスクは増加させないが、重篤な肺炎発症リスクを有意に増加させた。
7	COPD/喘息患者のヘルスケアデータベースを用い、条件付きロジスティックモデルを使用して 365 日以内の ICS 投与の有無による肺炎に関する相対リスクを検討した結果、ICS 投与患者では非投与患者に比較して肺炎による入院リスクが高かった。
8	新規に COPD と診断された高齢の患者に ICS を投与し、入院に至る肺炎の発症を検討するレトロスペクティブレジストリケースコントロール試験の結果、ICS 投与患者における入院に至る肺炎の発症は ICS 非投与患者の 1.38 倍 [95%信頼区間 1.31-1.45] であった。
9	レトロスペクティブなケースコントロール研究において、呼吸器疾患患者に対する ICS 治療は、糖尿病発症及び進展リスクを軽度増加させ、本リスクは COPD の高用量治療群において顕著であった。
10	喘息コントロールのための ICS 治療による小児における初期のわずかな身長低下は成人期まで持続した。
11	レトロスペクティブ解析により、COPD 患者に対する ICS の高用量治療は肺炎リスクを増大させた。
12	COPD において、ICS 治療は非結核性抗酸菌症（NTM）のリスク因子である。
13	小児喘息患者（平均 6 歳）において、ICS 治療は口腔咽頭での肺炎球菌のコロニー形成を約 4 倍高めた。
14	COPD 患者において、ICS 治療は肺結核リスクを高め、リスクは肺結核後遺症のある患者で高い。
15	糖質コルチコイドで治療の患者では静脈血栓塞栓症（VTE）のリスクが増加した。
16	肺炎エピソードを経験した高リスク患者集団に対して、ICS 治療は肺炎再発リスクを増加させた。
17	結核の中蔓延国である韓国の呼吸器疾患患者に対して、ICS 治療は用量依存的に結核発症を増加させた。

これらに対して、申請者は、以下のように説明した。

報告番号 1、6、7、8、11 及び 16 は ICS による肺炎の発現リスクに関する報告であったが、現時点までに得られている本薬の臨床試験及び市販後調査において本薬と肺炎の関連は示唆されていない。また、COPD 患者を対象とした 7 試験の無作為化試験のメタアナリシス（Sin, et al., *Lancet* 374, 712-19, 2009）により、本薬は COPD 患者において肺炎の発現リスクを上昇させないことが報告されており、さらに、喘息患者を対象とした 26 試験のメタアナリシスにおいても、本薬が肺炎の発現リスクを上昇させないことが報告されている（O'Byrne, et al., *Am J Resp Crit Care Med* 183, 589-595, 2011）。また、COPD 患者を対象としたマッチングを行った観察コホート研究において、本薬/ホルモテロール群ではフルチカゾン/サルメテロール群と比べて肺炎の発現リスクが有意に低いこと（Janson et al., *BMJ* 2013; 346, f3306.）、COPD 患者を対象とした ICS の新規治療に関する疫学的コホート研究

⁹ 本項に示す研究報告には、本薬の吸入液以外の製剤も使用されているために、ブデソニド製剤を総称して「本薬」とした。

において、ICSにより重篤な肺炎の発現リスクが上昇するものの、本薬の作用はフルチカゾンに比べて弱いこと (Suissa, et al., *Thorax* 68, 1029-36, 2013) が報告されている。また、口腔咽頭における肺炎球菌のコロニー形成の報告 (番号 13) は、ICS 治療患者における肺炎の発現リスクを評価しているものではないと考えられた。以上を踏まえると、現時点では本薬が肺炎の発現リスクを増加させる可能性は小さいと考える。

長期 ICS 投与患者の骨密度に関する報告 (番号 2) について、本研究は健康人との比較試験であり、喘息患者における病態及び運動量等を含めた患者背景が考慮されていない試験デザインに基づく結果であることから、本報告をもって本薬が骨粗鬆症に關与すると結論づけることは困難と考える。また、現時点で得られている臨床試験及び市販後調査において、本薬と骨密度減少との関連は示唆されていない。

報告番号 3 及び 10 は本薬の長期投与と身長に関する報告であり、番号 3 では、平均年齢 9 歳前後の患者が組み入れられた試験の観察的追跡試験において、平均年齢が 18 歳前後になった時点の身長が比較された結果、プラセボ群と比較して本薬群の平均身長に低下が認められた旨の報告であった。また、報告番号 10 は、番号 3 の成人身長の測定値が得られた症例において本薬群の平均成人身長がプラセボ群と比較して低く、小児期の身長の減少が成人期まで持続した旨の報告であった。糖質コルチコイドの成長に対する潜在的影響は一般的に知られているものであることから、添付文書の「用法・用量に關連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項において、治療上必要最小限の用量で使用すべきであり、小児に長期にわたり投与する場合には、身長等の経過の観察を十分に行う旨を注意喚起しており、引き続き適正使用を徹底する必要があると考える。

クローン病患者に関する報告 (番号 4) について、検討された副腎皮質ステロイド剤はプレドニゾン及び本薬であり、このうち本薬投与患者の割合及び本薬の用量等の詳細が不明であることから、本報告をもって本薬が感染症、脱髄疾患及び子宮頸部上皮異形成の発現に關与すると結論づけることは困難と考える。

ICS/LABA 併用投与による副作用リスクに関する報告 (番号 5) について、本研究のメタアナリシスに含まれる本薬/ホルモテロール併用投与とホルモテロール単独投与の比較試験の成績は、メタアナリシス全体の結果と合致していない。また、メタアナリシスに含まれる各試験の評価期間がさまざまである上に短期間 (8-156 週) の試験が多いことなどからも、本報告をもって ICS/LABA 併用投与により肺炎リスクの増加、生存及び死亡率等の長期予後に關連する重篤な副作用の発現リスクが上昇すると結論づけることは困難と考える。

ICS の糖尿病発症及び進展リスクに関する報告 (番号 9) について、全身性ステロイド剤の高用量投与により高血糖のリスクが増大することは知られているものの、本報告では病態に影響を与える因子 (肥満、食事療法の有無等) について十分に調整されていたか不明であること、また、申請者が実施した COPD 患者を対象に本薬投与と非投与を比較した 5 つのプロスペクティブ二重盲検試験の予備的な解析において、本薬が糖尿病の発症率を上昇することは示されていないことから、本報告をもって、本薬が糖尿病の発現リスクを上昇させると結論づけることは困難と考える。

非結核性抗酸菌症に関する報告 (番号 12) について、COPD 及び気管支拡張症等の慢性肺疾患は非結核性抗酸菌症のリスク因子であり、肺炎等の肺感染症のリスクが COPD の重症度により増加することが知られていることから、本報告の結果は患者の基礎疾患である COPD と關連している可能性も考えられた。また、肺結核リスクに関する報告 (番号 14 及び 17) について、肺炎の発現リスクと同様に、本薬による肺感染症の発現リスクの上昇の可能性は低いと考える。

静脈血栓塞栓症に関する報告 (番号 15) について、ICS は、VTE 発現前 90 日以内に初めて ICS を処方された新規の患者集団でのみ VTE の発現リスクを増加させた。本報告において、対象疾患及び ICS として本薬が投与されたか否かについて記述されていない。また、当該患者集団は限られていることから症例数の影響も考えられ、本報告をもって、本

薬が VTE の発現リスクを上昇させると結論づけることは困難と考える。

以上より、再審査期間中及び再審査期間終了以降に入手した研究報告において、本薬の安全性の評価に影響を及ぼすと考えられる新たな知見はなく、新たな対応は不要であると判断した。

機構は、現時点ではこれらの報告を踏まえた新たな対応は必要ないと考えるが、今後も同様の情報に留意し、安全確保措置の充足性について引き続き検討していく必要があると考える。

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