

ブデソニド・ドライパウダー

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名（一般名・商標名）	ブデソニド・パルミコートタービュヘイラー
b. 剤型	吸入剤（ドライパウダー吸入剤）
c. 市販されている剤型対応可能か	☒ はい・いいえ
d. 対象年齢	5～15歳
e. 効能・効果、対象疾患	成人と同一か： ☒ はい・いいえ 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか： ☒ はい・いいえ（はいの場合は以下に記載）
f. 年間症例数の予測（5万例を超えるか？）	30,000人～50,000人程度であると推察される
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	アストラゼネカ株式会社
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認： ☒ 有/無 承認年月日 1999年6月16日 小児での承認： ☒ 有/無 承認年月日 開発状況（製剤追加の場合も含む） 乳幼児（6ヶ月-4歳）を対象としたブデソニド吸入懸濁液を申請中
c. 海外での開発・販売企業	AstraZeneca
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認： ☒ 有/無 承認年月日 1988年12月（スウェーデン） 小児での承認： ☒ 有/無 承認年月日 1988年12月（スウェーデン） 小児喘息における承認国 ニュージーランド、スウェーデン、米国、英国、フランス、ドイツ、スペイン、カナダ、オーストラリア、中国、韓国、デンマーク、他
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	パルミコート100タービュヘイラー パルミコート200タービュヘイラー
b. 効能・効果、対象疾患	気管支喘息
c. 用法・用量	通常、成人には、ブデソニドとして通常1回100-400μgを1日2回吸入投与する。 なお、症状により増減するが、1日の最高量は1600μgをまでとする。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載事項	注）小児に関連する記載 【使用上の注意】 7. 小児への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（国内での使用経験がない）。
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどういう現実的な問題があるのか	海外で広く用いられ、本邦成人で汎用されているにもかかわらず、わが国小児での適応が認められておらず、世界基準での患児の吸入能力に応じた吸入ステロイド療法ができない。また、今後一般化すると予想される乳幼児でのブデソニド懸濁液吸入療法を成長後も継続する場合、他剤への変更を余儀なくされるため、継続治療に支障をきたす。
4. 海外での添付文書の記載内容、承認状況（できれば数カ国について）	
米国の状況	承認状況：1997年6月承認（商品名：Pulmicort Turbuhaler） 添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患

	成人および6歳以上の小児の気管支喘息に対する予防療法としての維持療法 経口ステロイドを必要とする気管支喘息患者 用法・用量 (成人) 前治療に応じて以下の開始用量（最大推奨用量）が推奨される。 前治療が気管支拡張薬単独：200-400μg（400μg）を1日2回 前治療が吸入ステロイド薬：200-400μg（800μg）を1日2回 前治療が経口ステロイド薬：400-800μg（800μg）を1日2回 (6～11歳の小児) 前治療に応じて以下の開始用量（最大推奨用量）が推奨される。 前治療が気管支拡張薬単独：200μg（400μg）を1日2回 前治療が吸入ステロイド薬：200μg（400μg）を1日2回 前治療が経口ステロイド薬：小児における最高推奨用量は400μgを1日2回
英国の状況	承認状況：1990年7月承認（商品名：Pulmicort Turbuhaler）
	添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 気管支喘息の予防的治療 用法・用量 (成人、高齢者および12歳を超える小児) 治療開始時、重症の期間および経口ステロイド薬の減量離脱時には、成人には200-1600μg/日を分2で投与する。より重症度の低い場合および12歳以上の小児においては、200-800μg/日を分2で投与する。重症の期間においては1600μg/日を上限に増量してもよい。 (12歳以下の小児) 200-800μg/日を分2で投与する。重症の期間においては800μg/日を上限に増量してもよい。
フランスの状況	承認状況：1990年10月
	添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 持続性喘息の継続的抗炎症治療 用法・用量 軽症から中等症の持続性喘息における開始用量 成人：400-800μg/日 小児（12歳以下）：200-400μg/日 重症の持続性喘息における開始用量 成人：800-1600μg/日 小児（12歳以下）：400-800μg/日
スウェーデンの状況	承認状況：1988年12月
	添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 気管支喘息の予防管理 用法・用量 吸入ステロイドの開始時、重症の期間および経口ステロイド薬の減量離脱時 5歳から7歳の小児 100-400μg/日を1日2-4回 7歳から12歳の小児 100-800μg/日を1日2-4回 成人 通常使用量として200-800μg/日を1日2-4回、より重症例においては1600μg/日が必要となることもある。 維持用量としては、可能な限り最小量に設定する
5. エビデンスのレベル（別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存）	
Cochran Reviewの評価 （全文は資料として添付）	ブデソニドの小児喘息に対するコクランレビューは現在のところ存在しない（成人のデータに一部小児が入っているものはあり）。
Cochran Reviewの採用文献	（別添可）

5-1 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
教科書(雑誌)名、ページ、版、発行年など	記載内容のサマリー
小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2002	6～15歳: step2(軽症持続型)以上でICSは第一選択薬 5歳以下: ICSはstep2からの考慮、step3(中等症持続型)以上で第一選択薬
GINA2003	全年齢においてstep2以上の第一選択薬
5-2 エビデンスとして重要な論文名と記載内容(カテゴリーについては適宜変えて可)	
対象とする年齢の小児のPKデータ	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
①Agertoft L et al: Am J Respir Crit Care Med, 68, 779-782, 2003	8歳～14歳の喘息小児15例を対象に、BUD(タービュヘイラー使用)およびFP(ディスクス使用)のPKについて比較検討。BUD800 μ g/日、4日間、およびFP750 μ g/日、4日間投与。wash-outは6日間以上設けた。BUDの肺沈着率はFPの4倍。また、肺沈着率の変動係数はディスクスの方がタービュヘイラーより約2倍大きく、バラツキがより大きかった。
二重盲検等の対照薬を用いた比較	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
①Jonasson G et al: Pediatric Allergy and Immunology, 11(2), 120-125, 2000	運動により気道収縮の認められるステロイド治療未経験の小児75例(7-16歳)が対象。低用量のブデソニドタービュヘイラー(1日1回、または2回投与)による気道収縮の抑制効果をプラセボを対照に検討。12週間経過後の運動後におけるFEV1の低下は、ブデソニドタービュヘイラー投与群でプラセボ投与群に比して有意に少なかった。昼間の喘息症状スコアでも、ブデソニドタービュヘイラー投与群ではプラセボ投与群に比して有意に低いという結果であった。タービュヘイラー投与群の中では有意な違いは認められなかった。軽症ではあるが、運動による気道収縮の認められる小児では、3ヵ月間PULタービュヘイラーを低用量で1日1回ないし2回使用することにより、運動耐用性が改善した。
②Pauwels RA et al: European Respiratory Journal, 20(Suppl. 38), 305s-306s, Abs.P1921, 2002	5-6歳の試験開始前2年以内に軽症持続型喘息と診断された吸入ステロイドの継続治療歴のない患者、7165例を対象とした、ブデソニドの早期治療介入-START試験の前期結果が報告されている。解析対象7165例中には、5-15歳の女児1243例と男児1695例が含まれていたことから、小児の成長に対する長期的な影響についても解析することができる。通常の喘息治療にブデソニドタービュヘイラーまたはプラセボ1日1回投与を追加した。投与量は、成人400 μ g/日、11歳未満の小児200 μ g/日。試験期間は3年間。ブデソニド群では、プラセボ群と比較しSARE(重篤な喘息関連症状/死亡ないし入院、救急治療を必要とする症状)の発生リスクが44%低下した。SAREの回数は、ブデソニド群では159回、プラセボ群では271回で、ブデソニド群で有意に少なかった。また、ブデソニド投与により、喘息のコントロール、無症状期間の日数、気管支拡張薬使用前のFEV1に改善が認められた。忍容性は両群ともに良好で、報告された有害事象は両群で類似していた。6-15歳の小児における身長伸びは、ブデソニド群ではプラセボ群よりも低かった(平均-0.43cm/年)。その差は2、3年目よりも1年目で大きかった(1年目: -0.58cm/年、2年目: -0.43cm/年、3年目: -0.33cm/年)。
③Pedersen S et al: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 169(7), A89-A89, 2004	START試験は、3年間の無作為二重盲検パート(パートA)およびそれに続く2年間の非盲検パート(パートB)からなる5年間の多国籍多施設比較試験であり、主要目的は、軽症持続型喘息患者を対象としたブデソニドのアーリーインターベンションの効果を評価することである。しかし、解析対象7165例中には、5-15歳の女児1243例と男児1695例が含まれていたことから、小児の成長に対する長期的な影響についても解析することができる。パートAでは通常の喘息治療に加えて、無作為にブデソニドまたはプラセボを吸入投与した(投与量は11歳未満は200 μ g/日、11歳以上は400 μ g/日)。パートBでは、全例にブデソニドの吸入と、通常の喘息治療薬を投与した(ブデソニドの吸入量は、登録時の用量のままとした)。毎回受診時に身長およびFEV1を測定し、ベースライン時からの変化を評価した。 登録時に5～10歳だった患児のパートAにおける3年間の身長増加は、ブデソニド群ではプラセボ群よりも小さかった($p < 0.0001$ 、男児-1.2cm、女児-1.5cm、男女間での有意差はなし)。この差は、1年目で特に著しかった。登録時に11～15歳だった患児のパートAにおける3年間の身長増加は、ブデソニド群の男児はプラセボ群に比べ有意に小さかった(-1.9cm、 $p < 0.0014$)。女児には影響は有意な差は見られなかった(-0.3cm、 $p < 0.52$)。しかし、パートAおよびパートBの合計5年間から得られたデータでは、5年間ブデソニドを吸入した患児の身長と、ステロイド治療歴のない同年代の患児の身長の間には有意差はないことが示された。成長速度に対するブデソニドの初期の影響は、年齢・性別には関連があったが、ブデソニドの用量に依存적ではなかった。結論として、小児の成長速度に対するブデソニドの影響は1年目に顕著であった。ブデソニド吸入(200または400 μ g1日1回)を用いた5年間の治療では、最終身長に悪影響を及ぼすとは考えられなかった。

④Szeffler S : New England Journal of Medicine,343,1054－1063, 2000	CAMP (The Childhood Asthma Management Program) は、軽症から中等症の5歳～12歳の小児喘息患者1041例を対象に、3種類の吸入治療（吸入ブデソニド継続使用、吸入抗炎症薬継続使用、短時間作用型吸入β2刺激薬頓用）の長期使用効果を検証するためデザインされた無作為化比較試験であり、試験期間は約4年間にわたる。両薬剤投与群とプラセボ群との間に主要評価項目である気管支拡張薬使用後の1秒量（FEV1）の変化量に大きな違いは認められなかった。 プラセボ群に対し、BUD群では、気管支拡張薬使用前の一秒量/努力性肺活量比（FEV1：FVC）、気道過敏性、入院回数、緊急来院回数、β2刺激薬使用回数、経口ステロイド短期使用回数、喘息治療薬が追加処方された日数の割合で有意な改善が認められた。 プラセボ群に対し、ネドクロミル群では、緊急の来院回数、経口ステロイドの短期使用回数で有意な改善が認められた。 ブデソニド群の身長伸びは、プラセボ群よりも平均1.1cm少なく、この差は大部分が最初の年にあらわれた。 水晶体撮影検査により後囊下白内障と診断された症例はなかった。結論として、軽症から中等症の喘息小児において、ブデソニド、ネドクロミルのいずれも肺機能ではプラセボ群より良い結果は得られなかった。しかし、吸入ブデソニドは気道過敏性を改善し、プラセボ群、ネドクロミル群よりもより良い喘息コントロールが得られた。ブデソニドの成長抑制は、短期間でみられたにすぎなかった。また、骨密度に対する影響は認められていない。
その他の試験（国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入）	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
	これまで行われていない。
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行なわれていないのか	
臨床現場の必要性	海外では広く用いられ、本邦成人で汎用されているにもかかわらず、わが国小児での使用が困難で、世界基準での患児の吸入能力に応じた小児喘息治療が困難。また今後、一般化すると予想される乳幼児でのブデソニド懸濁液吸入療法を成長後も継続必要な場合、薬剤の変更を余儀なくされ、継続治療に支障をきたす可能性がある。
開発が行なわれなかった理由	
7. どのような開発が適切であると考えられるか	
開発へのアプローチ法	その根拠
8. 現在までの働きかけとそれに対する対応	
誰（どこ）が	誰（どこ）に どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況

アストラゼネカ株式会社 臨床開発部	医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構 治験指導部 伏見 環部長	平成15年12月17日に当該医薬品の5-15歳の小児に対する気管支喘息治療薬としての適応拡大にあたり、計画された臨床試験における用法・用量の設定根拠及び試験計画の妥当性についての対面相談が実施された。 【相談結果】 海外及び日本での成人用法用量の類似性から、海外臨床試験成績に基づき日本人小児の用法用量を推定し、それを日本人小児を対象とした第Ⅲ相試験で確認するという開発戦略であったが、当局側から以下の事項の要求があった。 * 相談内容から第Ⅱ相試験を実施せずに、小児用量を設定することを否定するものではないが、最終的に良好にコントロールされている患児に対する最低用量及び重症患児に対する使用可能な最高用量については日本人小児を対象とした試験が必要である。 * 対照薬を用いない非盲検無作為化並行群間試験では医療現場における本剤の位置付けが明確にならないため、両薬剤の高用量と低用量を用いたフルタイムとの比較試験により用量と有効性との関連が両薬剤で同様であることを視察的に見る試験の実施が必要である。 【進捗状況】 アストラゼネカ株式会社AZで開発の実施を稟議中とのこと
------------------------------	---	--