

プロピオン酸フルチカゾン

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）	プロピオン酸フルチカゾン・フルタイド
b. 剤型	吸入剤（ディスカス・ロタディスク・エアー）
c. 市販されている剤型で対応可能か	はい いいえ
d. 対象年齢	1～4 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・ <u>いい</u> 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？）	数百人と推定される
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	グラクソ・スミスクライン（株）
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 1998 年 9 月 30 日 小児での承認 有 無 承認年月日 2001 年 10 月 2 日 開発状況（製剤追加の場合も含む）
c. 海外での開発・販売企業	グラクソ・スミスクライン（株）
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 1993 年 2 月（英国） 小児での承認 有 無 承認年月日 1993 年 2 月（英国） 1～4 歳での承認国 オーストリア、ベルギー、デンマーク、フィンランド、フランス、ギリシャ、アイスランド、イタリア、ルクセンブルグ、オランダ、スペイン、オーストラリア、他
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	フルタイド
b. 効能・効果、対象疾患	気管支喘息
c. 用法・用量	成人には、プロピオン酸フルチカゾンとして通常 1 回 100 μ g を 1 日 2 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 を限度とする。 小児には、プロピオン酸フルチカゾンとして通常 1 回 50 μ g を 1 日 2 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 200 μ g を限度とする。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	注）小児に関連する記載 【使用上の注意】 7. 小児等への投与 (1) 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いですが、吸入ステロイド剤を特に長期間、大量に投与する場合に成長遅延をきたすおそれがある。長期間投与する場合には投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節することとし、身長等の経過の観察を十分行うこと。また使用にあたっては、使用法を正しく指導すること。 (2) 低出生体重児、新生児、乳児又は 4 歳以下の幼児に対する安全性は確立していない（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点があるのか	医療用フロンの使用禁止に伴う CFC-BDP 製剤の市場撤退により、本邦において4歳以下の小児に対して、明かに投与可能な吸入ステロイド薬が存在しなくなる。 参考) ベコタイド 使用上の注意の記載内容 【使用上の注意】 6. 小児等への投与 (3) 低出生体重児、新生児、乳児又は5才以下の幼児に対する安全性が確立されていないので、慎重に投与すること
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：1996年3月承認（商品名：FLOVENT） 添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 気管支喘息の予防療法としての維持療法 経口ステロイドの減量または離脱 用法・用量 （成人および12歳以上の小児） 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：100μg(500μg)を1日2回 前治療が吸入ステロイド薬：100～250μg(500μg)を1日2回 前治療が経口ステロイド薬：1000μg(1000μg)を1日2回 （4～11歳の小児） 推奨開始用量（最大推奨用量） 50μg(100μg)を1日2回 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 （低年齢児に関する記載） 4歳未満の小児における安全性・有効性は確立していない。
英国の状況	承認状況：1993年2月承認（商品名：Flixotide） 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 （成人および16歳以上の小児） 100～1000μgを1日2回 患者は重症度に応じて以下の適切な量で吸入を開始すること 軽症：100～250μgを1日2回 中等症：250～500μgを1日2回 重症：500～1000μgを1日2回 （4歳以上の小児） 50～200μgを1日2回 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 低年齢児に関する記載なし
フランスの状況	承認状況：1993年11月

(1～4 歳の適応あり)	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 成人 100～1000 μ g を 1 日 2 回 4 歳を超える小児 50～200 μ g を 1 日 2 回 1～4 歳 50～100 μ g を 1 日 2 回 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 低年齢児に関する記載なし
オーストラリアの状況 (1～4 歳の適応あり)	承認状況：1993 年 11 月 添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 成人および 1 歳以上の小児における気管支喘息の予防管理 用法・用量 成人および 16 歳以上の小児 100～1000 μ g/日を 1 日 2 回 喘息の重症度に応じて以下の適切な量で吸入を開始すること。 軽症：100～250 μ g を 1 日 2 回 中等症：250～500 μ g を 1 日 2 回 重症：500～1000 μ g を 1 日 2 回 1 歳以上の小児 50～100 μ g を 1 日 2 回 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 低年齢児に関連する記載無し
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)	フルタイムの喘息乳幼児に対するコクランレビューは現在のところ存在しない。
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 から考慮、step3（中等症持続型）以上で第 1 選択薬
GINA2003	全年齢において Step2 以上の第 1 選択薬 4 歳未満の小児には、MDI＋フェイスマスク付きのスプレーが望まれる。
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
	これまでに PK データの報告はない
2 重盲検等の対照薬を用いた比較試験	

著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
①Bisgaard,H. et al. : Am J Respir Crit Care Med ,160:126-131,1999	多施設・ランダム化二重盲検、パラレル試験。用量比較試験。12ヶ月～47ヶ月齢の喘息小児237例を対象に、FP50 μ g1日2回、FP100 μ g1日2回、またはプラセボに無作為に割付し12週間投与し、有効性・安全性を比較検討。いずれもMDI製剤を、ベビーヘラーを用いて吸入。FPは用量依存的に喘息症状を改善し増悪の出現を減少させた。両FP群とも優れた認容性を示した。
②Bisgaard,H.et al.: Chest,120: 1835-1842,2001	同上の症例を対象に費用効果について、デンマークのヘルスケアシステムを用いレトロスペクティブに解析。FP100 μ g1日2回投与は気管支拡張剤単独の治療に比べ、費用効果に優れていた。
③Roorda,R.J.et al. : J Allergy Clin Immunol, 108:540-546,2001	2施設・ランダム化二重盲検、パラレル試験。喘息症状のみられる12-47ヶ月齢の喘息小児におけるFP、200 μ g/日吸入の効果をプラセボと比較（MDI+ベビーヘラーで吸入）。喘息症状が週3日以上みられ、かつ4週間のRUN-IN期間の75%以上で症状がみられた患者(N=169)の場合、症状のみられない日数はFP群で有意に増加した。家族歴のある喘息患者(N=213)についても、FP群において症状がみられない日数および喘息発作がみられない患者の割合が有意に増加した。症状発現頻度の低い患者あるいは家族歴のない喘息患者では、FPの有意な効果はみられなかった。
④Cirule,I.et al. : Eur Respir J,20(Suppl.38) :219s,1446,2002	多施設・ランダム化二重盲検、パラレル試験。12ヶ月～47ヶ月齢の喘息小児160例を対象に、FP100 μ g1日2回、またはプラセボに無作為に割付し12週間投与し、有効性・安全性を比較検討した。いずれもMDI製剤を、ベビーヘラーを用いて吸入した。結果、FP群はプラセボ群より有意に症状を減少させ、尿中コルチゾール値に有意な影響を与えず優れた認容性を示した。
⑤Bisgaard,H.et al. : Pediatrics,113:e87e94,2004	多施設・ランダム化、オープン、パラレル試験。12ヶ月～47ヶ月齢の反復性の喘鳴を呈する小児625例を対象に、FP100 μ g1日2回、またはクロモグリク酸ナトリウム(DSCG)5mg1日4回を無作為に割付し52週間投与し、有効性・安全性を比較検討した。結果、FPはDSCGに比べ無症状日数など有意に優れた有効性を示し、成長への影響や臨床上重要な副作用は認められなかった。
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、なぜ開発が行われていないのか	
臨床現場の必要性	吸入ステロイドは喘息治療の中心的薬物であり、これまでCFC-BDPが用いられていたが、医療用フロン(CFC)の全廃に伴い市場からの撤退が開始された。代替フロン(HFA)を用いた製剤が開発

	され成人、5歳以上の小児では広く用いられているが、5歳未満の小児での使用が認められておらず吸入ステロイドの普及が制限され臨床上問題となる可能性がある。	
開発が行われなかった理由		
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	
	フルタイドエアの市販後調査結果や5歳未満児での使用例を収集し、薬剤の安全性に関する情報を提供することで添付文書の内容を「5歳未満の乳幼児での安全性は確立していないので慎重に投与すること」程度のベコタイドと同等の記載内容に変更する。	
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
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