

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）	Budesonide（ブデソニド）、パルミコート吸入用懸濁液
b. 剤型	吸入用懸濁液
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい ・〇いいえ
d. 対象年齢	6歳未満、もしくは8歳未満
e. 効能・効果、対象疾患	気管支喘息における長期管理。気管支喘息 成人と同一か否か：〇はい・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・〇いいえ（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？）	約 30,000 例
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
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 小児での承認 有・無 開発状況（製剤追加の場合も含む） 治験準備中
c. 海外での開発・販売企業	アストラ・ゼネカ
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 小児での承認 有/無 開発中であれば開発国と開発状況を記載
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	
b. 効能・効果、対象疾患	
c. 用法・用量	
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるのか	
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況（できれば数ヶ国について）	
米国の状況	承認状況：承認（2000.10.03）

	添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 12 ヶ月～8 歳、気管支喘息、気管支喘息の維持ならびに 予防治療 用法・用量 ジェットネブライザーにて吸入。0.25～1mg/日 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 ステロイド全身投与を中止したものにおける副腎不全症 状の出現に注意。身長伸びを抑制する可能性。ブデソ ニドもしくは当懸濁液成分に対しアレルギー反応を生じ た事のあるものは禁忌。発作重積状態または重症発作に 対する第一的な使用は禁忌。
他の国々の状況	承認状況： スウェーデン、イギリス、フランス、ドイツなど、世界 58 カ国。 添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 用法・用量 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容
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 （全文は資料として別添）	小児、成人の慢性気管支喘息に対する使用を強く支持。 Adams N, Bestall J, Jones PW: Budesonide for chronic asthma in children and adults (Cochrane Review). In : The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software. （Abstract 添付）
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
Global Initiative for Asthma (GINA), p.130, NIH, 2002	Figure 7-8 小児、重症度（発作型）レベルによる治療 ステップ2、軽症持続型に対し、ブデソニド 100～ 400μg/日相当より開始。

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
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
Double blind randomized placebo controlled trial または randomized cross-over trial	無作為二重盲検プラセボ比較試験または用量比較試験
1. Daugbjerg P, Brenoe E, Forchhammer H, et al.: A comparison between nebulized terbutaline, nebulized corticosteroid and systemic corticosteroid for acute wheezing in children up to 18 months of age. Acta Paediatr 1993; 82:547-551	1. 無作為二重盲検プラセボ比較試験。1.5～18 ヶ月の急性喘鳴で入院した児 114 名を対象とし、テルブタリン吸入、テルブタリン吸入+水溶性プレドニン、テルブタリン吸入+ブデソニド吸入、プラセボのみの 4 群にわけて効果を検定。症状スコアの比較ではブデソニドグループが有意に効果的であった。
2. de Blic J, Delacourt C, Le Bourgeois M, et al.: Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: A double-blind study. J Allergy Clin Immunol 1996; 98:14-20	2. 無作為二重盲検平行群間プラセボ比較試験。6～30 ヶ月の重症乳児喘息を対象とし、12 週間のブデソニド吸入、プラセボ吸入で比較した。ブデソニド群に置いて有意に発作再燃数が少なかった。治療終了後 12 週間においてもブデソニド使用群の発作再燃は少なかった。
3. Ilangovan P, Pedersen S, Godfrey S, et al.: Treatment of severe steroid dependent preschool asthma with nebulised budesonide suspension. Archiv Dis Child 1993; 68:356-359	3. 5 歳未満の経口ステロイド依存の重症喘息児を対象。無作為二重盲検平行群間プラセボ比較試験。8 週間にわたる治療期間において、ブデソニド吸入群は有意に経口ステロイドの減量をはかることが出来た。
4. Wennergren G, Nordvall SL, Hedlin G, et al.: Nebulized budesonide for the treatment of moderate to severe asthma in infants and toddlers. Acta Paediatr 1996; 85:183-189	4. 二重盲検平行群間用量比較試験。乳幼児の中等～重症喘息を対象。ブデソニド吸入 0.25mg または 1mg を 1 日 2 回の用量を比較し、18 週間継続使用中に減量が可能かを見た。両群共に 4 週後より明らかな効果を現した。102 名中 24 名は用量 0（プラセボ）に達した。
5. Curtis P: Comparison of prednisolone and nebulised budesonide in acute asthma in children: A pilot study. Eur Respir J 1995; 8(Suppl 19):470S	5. オープンスタディ。7～13 歳の、急性喘息発作で入院した児を対象。ブデソニド 1mgX2/日吸入か、プレドニソロン 2mg/kg/日を無作為割り付け。PEF, FEV1.0 とともにブデソニドは経口ステロイドと同等に改善させた。
	6. 無作為二重盲検プラセボ比較多施設検討試験。5 ヶ月～8 歳の気管支喘息患児を対象とし、12 週連続、一日 1 回のブデソニド吸入をプラセボと比較した。喘息スコアの改善、PEF, FEV1.0 の改善はいずれもブデソニド群に

6. Georgitis J : A study of once-a-day budesonide nebulising suspension (BNS) and placebo (PBO) in asthmatic children aged six months to eight years. Chest 1997; 112:37S

7. Grimfeld A, Lesbros D and study group: Long-term study of nebulised budesonide in young children with moderate to severe asthma. Eur Resp J 1994; 7(Suppl 18):27S

8. Pedersen S and Hansen OR: Dose response relationships to nebulized budesonide in children with asthma. Am J Respir Crit Care Med 1997;155(Suppl):A268

9. Pedersen S, Ramsgaard-Hansen O, Nikandes K: Budesonide suspension for nebulisation in children with asthma. Eur Resp J 1989;2(Suppl 8):647S

Case series

1. Hultquist C: Letter Lancet 1989; i: 380

2. De Jongste JC, Duiberman EJ: Nebulised budesonide in severe childhood asthma. Lancet 1989; i: 1388

Case report

1. Godfrey S, Avital A, Rosler A, et al. : Nebulised budesonide in severe infantile asthma. Lancet 1987; ii: 851-852

副作用関連

1. Wolthers OD, Pedersen S: Growth of asthmatic children during treatment with budesonide: a double blind trial. Br Med J 1991; 303: 163-165

2. Agertoft L and Pedersen S:

有意であった。

7. 二重盲検平行群間用量比較試験。6-40 ヶ月の中等症から重症の気管支喘息を対象。ブデソニド 0.25mgX2/day, 1.0mgX2/day を12週間連続使用し比較した。いずれも効果があったが、初期治療としては 2.0mg/day 群の方が優れていた。

8. 二重盲検クロスオーバー用量比較試験。18名の6-15歳の中等症気管支喘息を対象。0.5, 1.0, 2.0mg をそれぞれ1日2回吸入4週間連続をクロスオーバーにて比較。肺機能改善、運動誘発喘息予防、尿中コルチゾール排泄減少において用量依存性があった。

9. 二重盲検クロスオーバー用量比較試験。6歳以上の軽症-中等症、18名の気管支喘息患者を対象。0.5, 1.0, 2.0mg のブデソニドを1日2回吸入4週間連続使用しクロスオーバーにて比較。症状スコア、肺機能、運動誘発喘息はいずれも改善。FEV1.0, FMEF、尿中コルチゾールは2mg, 4mg 群にて有意に減少。

ケースシリーズ

1. 10名の1-5歳の患者。1mgX2/day のブデソニド吸入にて、開始前51回の発作が開始後2-3ヶ月で6回に減少。

2. 56名の7-76ヶ月の既存の治療ではコントロール不良の患者。平均0.8mg/day で1-17ヶ月間継続。27名が著効、20名が有効であった。5名の経口ステロイド依存例は全例その必要がなくなった。

症例報告

1. 生後9ヶ月発症の経口ステロイド依存重症喘息に対し、19ヶ月時にブデソニド 1mgX2/day 吸入を開始後約2.5か月で経口ステロイドは中止できた。血中コルチゾール、成長ホルモンの値もほぼ正常化した。

副作用関連

1. 無策二重盲検クロスオーバー用量比較試験。15名の6-13歳の軽症気管支喘息。ブデソニド用量 200µg, 800µg/day そしてオープンで 400µg/day をそれぞれ18日間用いた。この短期間の使用で、下肢の伸長速度はプラセボ使用時期に比較して明らかに減少した。用量関連であった。

2. 横断研究。ブデソニド吸入を3-6年継続している157名の持続型喘息(5-16歳)の総骨ミネラル密度(BMD)、総骨ミネラル容量(BMC)、総骨カルシウム(TBC)、体組成をステロイドを用いていない喘息児と比較した。各パラメーターにおいていずれも対照との差は無かった。

3. オープン試験。3歳未満の重症気管支喘息児40名において、ブデソニド吸入(1-2mg/day)を最低6ヶ月間施行。前後において平均身長との比較値の変化を比較した。治療前の低値は治療後平均へ近づく変化がみられた。

4. 前方視研究。平均9.2年間ブデソニド吸入を継続した気管支喘息患児で、成人身長に達したものは目標値との差が+0.3cm で、ステロイドを用いなかった気管支喘息患児では-0.2cm であった。ブデソニド吸入開始後1年間は

Bone mineral density in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:178-183 3. Reid A, Murphy C, Steen HJ, et al.: Linear growth of very young asthmatic children treated with high-dose nebulized budesonide. Acta Paediatr 1996; 85: 421-424 4. Agertoft L and Pedersen S : Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. N Engl J Med 2000; 343:1064-1069 5. The childhood asthma management program research group: Longterm effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. N Engl J Med 2000; 343:1054-1063	伸長速度の低下はあるが、最終成人身長との関連は無かった。 5. 無作為割り付け試験。5～12 歳の 1041 名の軽症～中等症患児をブデソニド(400μg/day)、ネドクロミル(16mg/day)、プラセボ群に割り付け、4～6 年継続治療をした。ブデソニド群はプラセボ群に比べ有意に気道過敏性が低く、入院も少なく、気管支拡張薬の使用も少なかった。しかし平均身長増加は 1.1cm 少なかったが、この差は最初の年に生じていた。
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
6. 臨床現場での必要性和、なぜ開発が行われていないのか	
臨床現場の必要性	必要性に関するアンケートでは、日本小児アレルギー学会評議員 76 名中 63 名が回答し、そのうち 59 名(93.7%)が必要であると回答。
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

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
日本小児アレルギー学会理事長 西間 三馨	厚生労働省医政局 研究開発振興課 課長 遠藤 明	早期認可に関する要望書を提出 アストラ・ゼネカにおいては治験を準備中
日本小児アレルギー学会理事長 西間 三馨	厚生労働省医薬食品局審査管理課 課長 川原 章	早期認可に関する要望書を提出 アストラ・ゼネカにおいては、承認申請を提出中