

パルミコート吸入液 に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアストラゼネカ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アストラゼネカ株式会社

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

パルミコート® 吸入液

1.4 特許状況

パルミコート®吸入液

1.4 特許情報
一般名：ブデソニド

特許状況

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

パルミコート® 吸入液

11/11/2016

© 2006 The Authors
Journal compilation © 2006 Blackwell Publishing Ltd

██████████

██████████

██████████ ██████████

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

目 次	頁
略語及び用語の定義	5
1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	6
1.5.1 はじめに.....	6
1.5.2 小児気管支喘息とその治療、及び治療上の問題点.....	6
1.5.2.1. 小児気管支喘息の臨床的・病態生理学的側面.....	6
1.5.2.2. 小児気管支喘息の疫学調査結果.....	7
1.5.2.3. 小児喘息治療における吸入ステロイド療法の位置付け及び医療上のニーズ	8
1.5.3 パルミコート吸入液の本邦における臨床上的位置付け.....	13
1.5.4 開発の経緯	14
1.5.4.1. 起原又は発見の経緯	14
1.5.4.2. 外国における開発の経緯	14
1.5.4.3. 本邦における開発の経緯	16
1.5.4.4. 本邦での承認申請に際しての臨床データパッケージ	17
1.5.5 パルミコート吸入液の特徴.....	21
1.5.5.1. 製剤学的特徴.....	21
1.5.5.2. 非臨床成績からみた特徴	22
1.5.5.3. 臨床成績からみた特徴.....	22
1.5.6 申請効能以外の開発状況	23
1.5.7 参考文献.....	24

表 索 引	頁
表 1 小児気管支喘息有症率の時代変化	7
表 2 気管支喘息による推定入院患者数	8
表 3 日本で市販されている小児気管支喘息患者に使用可能な吸入ステロイド薬	13
表 4 各国の小児気管支喘息に対する承認用法・用量	15
表 5 パルミコート吸入液の本邦での輸入承認申請に際しての臨床試験一覧	20

図 索 引	頁
図 1 日本人小児気管支喘息患者における急性発作による入院調査結果	9
図 2 小児気管支喘息の長期管理に関する薬物療法プラン（幼児 2～5 歳）	10
図 3 乳児喘息の長期管理に関する薬物療法	11
図 4 臨床データパッケージの概念図	18
図 5 パルミコート吸入液	22

略語及び用語の定義

略語・専門用語	用語の定義
ACTH	Adrenocorticotrophic hormone：副腎皮質刺激ホルモン
BDP	Beclomethasone dipropionate：プロピオン酸ベクロメタゾン
DPI	Dry powder inhaler：乾燥粉末吸入器
DSCG	Disodium cromoglycate：クロモグリク酸ナトリウム（インタール®）
FDA	U.S. Food and Drug Administration：米国食品医薬品庁
FP	Fluticasone propionate：プロピオン酸フルチカゾン
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
GINA	Global Initiative for Asthma：米国立心・肺・血液研究所（NHLBI）及び世界保健機構（WHO）による気管支喘息の管理及び治療に関するガイドライン
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute：米国立心・肺・血液研究所
pMDI	pressurised metered dose inhaler：加圧式定量噴霧吸入器
WHO	World Health Organisation：世界保健機構
タービューヘイラー	Turbuhaler®：乾燥粉末吸入器
試験番号の表記	本文書では原則として試験番号を下 4 桁でのみあらわすこととする （例：試験 SD-004-0765 は「0765」と表記）

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 はじめに

ブデソニドは、強力な抗炎症作用を有する糖質コルチコイドである。本邦では、アストラゼネカ株式会社がブデソニドの乾燥粉末吸入剤「パルミコート®タービュヘイラー®」を成人における気管支喘息治療薬として1999年6月に承認を取得し、2002年1月に販売を開始している。

ブデソニドの水性懸濁液であるブデソニド吸入用懸濁液（以下、パルミコート吸入液）は、ネブライザーにより薬剤をエアロゾル化して吸入投与する気管支喘息治療薬である。

エアロゾル化された薬剤は、通常の呼吸動作で吸入することが可能であるため、吸気力の小さな乳幼児にとっては特に有用な薬剤である。海外においては、1990年にフィンランドで最初に承認されており、2006年3月現在、世界75カ国で承認され、広く使用されている。

本邦では、現在のところ小児気管支喘息治療薬として、ネブライザー吸入を目的とした吸入ステロイド薬は発売されていないことから、本剤の医療ニーズは高く、厚生労働省医薬安全総合研究事業平成13年度研究報告書「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」において、パルミコート吸入液は、海外で市販されている薬剤で日本に導入の望まれている第一位の薬剤となっている。また、2002年3月8日付で日本小児アレルギー学会から厚生労働省医政局研究開発振興課長宛に本剤の早期承認を求める要望書が提出されている。

以上を踏まえ、本邦において本剤の開発を進め、今回6ヵ月から5歳未満の小児における気管支喘息治療薬として、下記の内容で医薬品輸入承認申請を行うに至った。

なお、申請区分においては、新剤型医薬品及び新用量医薬品に該当する。

申請品目：	パルミコート®吸入液 0.25 mg パルミコート®吸入液 0.5 mg
効能・効果：	気管支喘息
用法・用量：	通常、6ヵ月以上5歳未満の乳幼児には、ブデソニドとして0.25 mgを1日2回または0.5 mg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1 mgまでとする

1.5.2 小児気管支喘息とその治療、及び治療上の問題点

1.5.2.1. 小児気管支喘息の臨床的・病態生理学的側面

小児気管支喘息は、日本小児アレルギー学会による「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005」（以下、日本小児ガイドライン）では、以下の通り定義されている。

小児気管支喘息の定義：小児気管支喘息は発作性に笛性喘鳴を伴う呼吸困難を繰り返す疾病であり、発生した呼吸困難は自然ないし治療により軽快、治癒する。その病理像は、気道の粘膜、筋層にわたる可逆性の狭窄性病変と、持続性の炎症とそれに基づく組織変化からなるものと考えられている。（以下省略）

また日本小児ガイドラインでは、気管支喘息の病態を主に以下のように特徴づけている（一部抜粋）。

- 重症度によらず気道の慢性炎症性疾患である
- 気道炎症は気道過敏性、気流制限及び呼吸器症状を伴う
- 気道炎症は 4 つの型の気流制限を生じる。すなわち、急性気管支収縮、気道壁の腫脹、慢性的な粘液栓形成、気道壁リモデリングである
- 気管支喘息が炎症性傷害であるという考え方は、診断、予防及び管理にとって重要な意味をもつ

小児気管支喘息の病態については、病理学的検査が困難であることから、特に乳児喘息では不明な点が多く、現在も詳細な研究が実施されている。しかしながら、日本小児ガイドライン、及び米国立心・肺・血液研究所（National Heart Lung, and Blood Institute; NHLBI）と世界保健機構（World Health Organisation; WHO）によるガイドライン “Global Initiative for Asthma “（GINA 2005）のいずれにおいても、小児気管支喘息は気道の慢性炎症疾患であり、病態生理は成人気管支喘息と基本的に同様であることが認識されている。

近年、気道組織のリモデリングの進行による気道過敏性亢進及び不可逆性気道病変により特徴付けられる疾患の重症化を予防する観点から、成人のみならず小児患者に対しても気道炎症に対する発病早期からの治療介入（early intervention）の必要性が報告されている（真弓 1999, 松井 2001, Spahn 2002, Szeffler 2001, Liu 2002）。

1.5.2.2. 小児気管支喘息の疫学調査結果

国内での喘息の有症率（現症及び既往）は、1990 年代の厚生省（現厚生労働省）による調査によると、乳幼児で 5.1%、小児で 6.4%と報告されている。また有症率は、表 1 の通り小児の気管支喘息でも国内外を問わず、増加傾向にあることが指摘されている（日本小児ガイドライン, p36-38）。

表 1 小児気管支喘息有症率の時代変化

地 域	報告者	70 年代以前 頻度 (年代)	80 年代 頻度 (年代)	90 年代 頻度 (年代)	2000 年代 頻度 (年代)	対象 (歳)	判定基準
福岡	松本	-	5.7% (81-83)	7.7% (93-05)	-	6-12	ATS-DLD(m)
西日本	西間	-	3.2% (82)	4.6%(92)	6.5% (02)	6-12	ATS-DLD(r)
北九州	古庄	1.7% (71)	3.6% (81)	5.4% (91)	-	6-12	ATS-DLD(r)
オスロ	Skjonsberg	-	2.2% (81)	4.2% (93)	-	学童	(r,d)
		-	3.4%	8.0%	-		(m,d)
アバディーン	Ninan	10% (64)	20% (89)	-	-	7	
		4%	10%	-	-		
南ウェールズ	Burr	17% (73)	22% (88)	-	-	12	
		6%	12%	-	-		

同一機関が同一学校生を対象として同一調査方式で経年調査した報告例 7：日本小児ガイドライン p19, 表 3 を一部編集の上転載

注 1 年代は西暦下 2 桁で表示

注 2 (r): current asthma, (m): cumulative asthma, (d): physician diagnosed asthma

西日本 11 県で学校数 80、総数 35582 人の児童を対象に 2002 年に実施されたアレルギー有症率調査の結果によると、小児気管支喘息の発症は乳幼児期が多く、2～3 歳でピークを示す（西尾他 2002）。なお西尾らは本調査結果を受けて、以前に実施された同様の調査に比べ 0 歳児及び 1 歳児での有症率が高くなっており、発症年齢は低下傾向にあることを指摘している。

厚生労働省大臣官房統計情報部の患者調査による推定入院患者数の 1 日調査（表 2）では、2002 年度に行われた調査では 0 歳児で 400 人、1～4 歳児で 2100 人、5～9 歳児で 1300 人、10～14 歳児で 700 人であった。1990 年以降、5 歳以上の小児では入院患者数は漸減傾向にあるが、5 歳未満ではその傾向はみられていない。この点からも、この年齢層に対する有用な治療法が求められていることが示されている。

表 2 気管支喘息による推定入院患者数

年 代	5 歳未満	5～9 歳	10～14 歳
1990	2200	1800	1600
1993	1900	1800	1700
1996	2800	1700	1300
1999	2700	1600	1200
2002	2500	1300	700

厚生労働省による患者調査（一部改変）

1.5.2.3. 小児喘息治療における吸入ステロイド療法の位置付け及び医療上のニーズ

(i) 小児喘息治療における吸入ステロイド療法の位置付け

気管支喘息の治療薬は、発作発現時の発作治療薬（レリーバー）と、維持・予防のための長期管理薬（コントローラー）に区別される。現在本邦では、小児気管支喘息に対するコントローラーとして、テオフィリン徐放性製剤、クロモグリク酸ナトリウム（以下、DSCG）、副腎皮質ステロイド、経口抗アレルギー薬等の薬剤が主に使用されている。ステロイドは抗炎症作用が最も強い薬剤であるが、薬剤を直接気道部に送達させ、かつ望ましくない全身性作用を抑制するために通常は吸入にて使用される。

吸入ステロイドに関しては、成人気管支喘息への治療では、本邦及び海外のいずれにおいても、既にコントローラーの第一選択薬としての地位を確立している。小児気管支喘息についても、海外では多くの小児患者を対象とした吸入ステロイド薬（主にブデソニド）の安全性に関する長期使用経験が近年多数報告されており（Agertoft and Pedersen 1994, Pauwels et al 2003）、第一選択薬としての評価が確立していると考えられる。海外における主要ガイドラインである GINA（2005 年）、及び NHLBI による”Guidelines for the Diagnosis and management of Asthma” の 2002 年部分改訂版では、乳幼児を含む小児の軽症持続型患者においても、吸入ステロイド薬が第一選択薬と位置付けられている。

新潟県の 4675 例（平均年齢 7.5 歳）及び北海道 4153 例（平均年齢 6.9 歳）の一般開業医を含む小児科施設に通院する小児気管支喘息患者を対象として、2001 年にそれぞれ別個に実施されたアンケート調査によると、吸入ステロイド薬の使用率は新潟県で 13%（鳥谷部及び内山 2002）、北海道で 15%（渡辺及び高橋 2002）であった。鳥谷部らの新潟県の調査では、重症度別の使用

率は軽症患者で 9%、中等症患者で 22%、重症患者で 66%と報告されており、吸入ステロイド薬の使用は中等症患者でも約 20%と低いものであった。

また、関根により報告された国立療養所下志津病院における喘息発作入院患者数の調査結果（図 1、関根 2001）によると、表 2に示した厚生労働省による推定入院患者数の調査結果と同様の傾向がみられていた。すなわち 7 歳以上の患者では近年入院数が顕著に減少しているのに対し、6 歳未満の入院数の減少はみられていない。関根は 7 歳以上の患者で入院数が減少した要因として、この年齢層では吸入ステロイド薬の使用頻度が増加したことを指摘している。一方、6 歳以下の入院患者では近年 DSCG + β_2 刺激薬の使用が大きく伸びたが、吸入ステロイド薬の使用割合は約 10%程度に留まっている。

本調査結果から、5 歳以上の患者では、現在市販されている吸入ステロイド薬の使用が可能であることから、抗炎症療法の導入によって喘息治療法が改良され、その結果、この年齢層における喘息死及び喘息による入院患者数の減少をもたらしたと考えられる。5 歳未満あるいは 6 歳以下の患者では入院数の減少がみられていないことをを見ると、低年齢の患者では気道炎症に対する治療が十分に行われていないことが推察される。その原因は、これら低年齢の患者に対する治療薬の選択肢が少なく、投与可能な吸入ステロイド薬などの抗炎症剤の製剤が少ないことに起因する可能性があると報告されている（古庄 2002, 青柳 2002, 厚生労働省大臣官房統計情報部患者調査 1987-2002）。ステロイド薬に関して言えば、低年齢の患者で使用可能な吸入デバイスの選択肢が狭いことにより、有効な吸入が行えないことも一つの要因として考えられる。

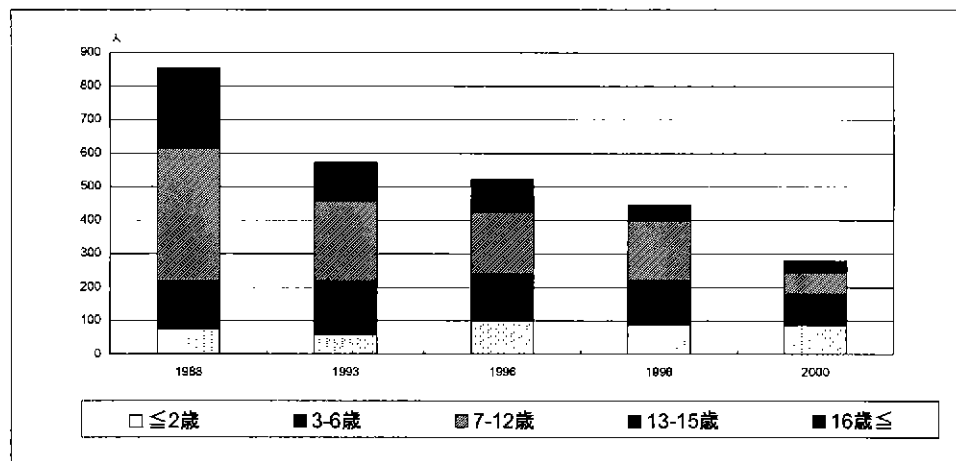


図 1 日本人小児気管支喘息患者における急性発作による入院調査結果

（関根 2001）より転載

吸入ステロイド薬に関しては、一般に乳幼児以降の年長児及び成人では乾燥粉末吸入器（以下、DPI）や加圧式定量噴霧吸入器（以下、pMDI）が使用可能であるが、乳幼児患者では現在本邦で使用可能な吸入デバイスは pMDI とスプレーの併用のみである。一方、ネブライザーによる吸入療法は、現在本邦でコントローラーとしての日常的使用及びリリーバーとして急性発作時使用のいずれの側面においても幅広く行われており、特に乳幼児患者における吸入療法では、ネブライザーは重要な吸入デバイスである（2.5.2.1 項参照）。ハイドロコルチゾン等の一部の注射用ステロイド薬の中には、ネブライザー吸入の適応を取得している薬剤もあるが、全身性作用が大きいため重症の患者に使用対象が限られる可能性がある。

以上から、気道炎症に対する治療が十分に行えていないと考えられる乳幼児患者に対し、ネブライザー吸入用のステロイド製剤の早期導入が期待されている。

このような状況の下、2002 年の日本小児ガイドライン改訂によって吸入ステロイドの適応範囲が拡大され、2005 年の改訂では、吸入ステロイド薬は幼児（2～5 歳）及び年長児（6～15 歳）において軽症持続型以上の患者への「基本治療」、すなわち長期管理の主体とすべき治療と位置付けられている。また乳児（2 歳未満）においても、中等症持続型以上の患者への基本治療と位置付けられている。図 2 及び図 3 に、日本小児ガイドラインで示されている 2～5 歳及び 2 歳未満の患者に対する長期管理に関する薬物療法プランを示した。しかし本邦では、5 歳未満の小児気管支喘息を対して有効性及び安全性が証明されている吸入ステロイド薬は販売されていない。（表 3）

	ステップ 1 間欠型	ステップ 2 軽症持続型	ステップ 3 中等症持続型	ステップ 4 重症持続型
基本治療	発作に応じた薬物療法	抗アレルギー薬*1*5 あるいは 吸入ステロイド薬（考慮）*2 (50～100 µg/日)	吸入ステロイド薬*2 (100～150 µg/日)	吸入ステロイド薬*2*4 (150～300 µg/日) 以下の 1 つまたは複数の併用 - ロイコトリエン受容体拮抗薬 - DSCG*5*6 - テオフィリン徐放製剤*3 - 貼付β₂ 刺激薬 - 長時間作用性吸入β₂ 刺激薬*7
追加治療	抗アレルギー薬*1	テオフィリン徐放製剤*3	以下の 1 つまたは複数の併用 - ロイコトリエン受容体拮抗薬 - DSCG*5*6 - テオフィリン徐放製剤*3 - β₂ 刺激薬（就寝前貼付あるいは経口 2 回/日）*6 - 長時間作用性吸入β₂ 刺激薬*7	

*1 抗アレルギー薬：化学伝達物質遊離抑制薬、ヒスタミン H₁ 拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、Th2 サイトカイン阻害薬に分けられる。DSCG と経口抗アレルギー薬を含む。

*2 吸入ステロイド薬：力価は FP（プロピオン酸フルチカゾン）あるいは BDP（プロピオン酸ベクロメタゾン）換算とする。

*3 テオフィリン徐放製剤の使用にあたっては、特に発熱時には血中濃度上昇に伴う副作用に注意する。

*4 ステップ 4 の治療で症状のコントロールができないものについては、専門医の管理のもとで経ロステロイド薬の投与を含む治療を行う。

*5 DSCG 吸入液をネブライザーで吸入する場合、必要に応じて少量の（0.05～0.1 mL）のβ₂ 刺激薬と一緒に吸入する。

*6 β₂ 刺激薬は発作がコントロールされたら中止するのを基本とする。

*7 DPI が吸入できる児。

図 2 小児気管支喘息の長期管理に関する薬物療法プラン（幼児 2～5 歳）

	ステップ 1 間欠型	ステップ 2 軽症持続型	ステップ 3 中等症持続型 ^{*7}	ステップ 4 重症持続型 ^{*7}
基本治療	なし (発作の程度に応じた急性発作時治療を行う)	抗アレルギー薬 ^{*1}	吸入ステロイド薬 ^{*4} (100 µg/日)	吸入ステロイド薬 ^{*4} (150～200 µg/日) 以下の 1 つまたは両者の併用 - ロイコトリエン受容体拮抗薬 - DSCG 吸入^{*3} (2～4 回/日)
追加治療	抗アレルギー薬 ^{*1}	DSCG 吸入 ^{*2*3} 吸入ステロイド薬 ^{*4} (50 µg/日)	以下の 1 つまたは複数の併用 - ロイコトリエン受容体拮抗薬 - DSCG 吸入^{*3} (2～4 回/日) - β₂ 刺激薬 (就寝前貼付あるいは経口 2 回/日)^{*5} - テオフィリン徐放製剤 (考慮)^{*6} (血中濃度 5～10 µg/mL)	β ₂ 刺激薬 (就寝前貼付あるいは経口 2 回/日) ^{*5} テオフィリン徐放製剤 (考慮) ^{*6} (血中濃度 5～10 µg/mL)

【注意事項】

*1 経口抗アレルギー薬：ロイコトリエン受容体拮抗薬、ヒスタミン H₁ 拮抗薬、Th2 サイトカイン阻害薬、化学伝達物質遊離抑制薬。吸入抗アレルギー薬：DSCG 吸入液

*2 経口抗アレルギー薬を使用している場合

*3 吸入液をネブライザーで吸入する。必要に応じて少量 (0.05～0.1 mL) の β₂ 刺激薬と一緒に吸入する。β₂ 刺激薬は発作がコントロールされたら中止するのを基本とする

*4 BDP-pMDI、FP-pMDI はマスク付き吸入補助具を用いて吸入する。推奨量は BDP、FP 換算

*5 β₂ 刺激薬 (貼付・経口) は症状がコントロールされたら中止するのを基本とする

*6 6 カ月未満の児は原則として対象とならない。適用を慎重にし、けいれん性疾患のある児には原則として推奨されない。発熱時には、一時減量あるいは中止するかどうか、あらかじめ指導しておくことが望ましい

*7 ステップ 3 以上の治療は小児アレルギー専門医の指導・管理のもとで行うことが望ましい。ステップ 4 の治療で喘息のコントロールが不十分な患者の治療は原則として専門医が行う

図 3 乳児喘息の長期管理に関する薬物療法

(ii) 本邦において小児気管支喘息患者に使用可能な吸入ステロイド薬及び各種吸入デバイスの特徴について

現在気管支喘息の薬物吸入療法で用いられる吸入デバイスとしては、ネブライザー、pMDI 及び DPI の 3 種がある。

ネブライザー

ネブライザーは圧縮空気や超音波により持続的にエアロゾルを発生させるデバイスである。ネブライザーによる薬物吸入は患者側の呼吸の調整はほとんど必要なく、自発的な吸入努力も不要であるという特徴がある。以下に述べる pMDI 及びスパーサーの組み合わせ (以下、pMDI + ス

ペーサー)で吸入が困難な患者においても、適切な薬物吸入が行える利点がある。従って、ネブライザーは、乳幼児及び吸気力の弱い小児患者等では最も効果的に吸入が行えるデバイスであると考えられる。米国 NHLBI が作成したガイドライン “National Asthma Education and Prevention Program.” では、ネブライザーが乳幼児患者における吸入デバイスの第一選択であるとされている。また、“GINA Pocket Guide for Asthma Management and Prevention in Children”の 2005 年版でも各患者層に最も適したデバイスを次のように示している。

- 4 歳以下の小児ではフェイスマスク付きスぺーサー+pMDI あるいはフェイスマスク+ネブライザーを使用する。
- 4 歳から 6 歳の小児では、マウスピース付きスぺーサー+pMDI、もし必要ならフェイスマスク+ネブライザーを使用する。
- スぺーサーを使用する小児にとって、吸入デバイスに合ったスぺーサーを選択する必要がある、また子供の成長や肺の大きさに応じてスぺーサーのサイズも変更していく必要がある。
- pMDI が使用困難な 6 歳以上の小児では、スぺーサー+pMDI、呼吸加圧式 MDI、DPI あるいはネブライザーを使用する。DPI は吸入努力が必要であるため重症の発作時や 6 歳以下の小児に使用するのには難しいことがある。
- 重度の発作を示す小児はスぺーサー+pMDI あるいはネブライザーを使用する。

加圧式定量噴霧吸入器 (pMDI)

pMDI は加圧ガスにより一定量の薬剤を含むエアロゾルを噴霧するデバイスである。噴射に合わせてエアロゾルを吸入する必要があることから、乳幼児等の噴射と吸入のタイミングを取ることが困難な患者では、pMDI を使用の際には吸入補助器 (スぺーサー) が一般に用いられる。乳幼児患者では、通常フェイスマスク付きのスぺーサーが使用される。ただしスぺーサーやフェイスマスクを用いても、重症患者や呼吸機能が低下した患者では、効果的な吸入は難しいと考えられる。

乾燥粉末吸入器 (DPI)

DPI は、患者自らの吸気で薬剤 (乾燥粉末) を吸入する製剤であり、パルミコートタービュヘイラー等の薬剤が近年市場に導入された。DPI は最も簡便に使用できる吸入用製剤であるが、効果的な吸入のためには一定の吸気力が必要であり、乳幼児及び吸気力の弱い小児患者等への使用には適していない。

以上に述べたように、乳幼児患者において最も効果的に薬剤の投与を行うことができる吸入デバイスは、ネブライザーであると考えられる。一方、現在日本で市販されている小児気管支喘息患者に使用可能な吸入ステロイド薬の剤形は、表 3に示すように pMDI あるいは DPI に対応したものであり、ネブライザーによる吸入投与を目的とした薬剤は上市されていない。

表 3 日本で市販されている小児気管支喘息患者に使用可能な吸入ステロイド薬

一般名	商品名	剤形	用法・用量 ²⁾	注意点
プロピオン酸 ベクロメタゾン	ベコタイド ¹⁾ アルデシン ¹⁾ タウナス	pMDI	通常 1 回 1 吸入 (BDP 換算 50 µg) を 1 日 4 回 1 日最大投与量は最高用量は 8 吸入を限度とする	5 歳以下の幼児 ³⁾ に対する安全性は確立していないので慎重に投与すること。
	キュパール	pMDI	通常 1 回 50 µg を 1 日 2 回 1 日最大投与量は 200µg を限度とする	4 歳以下の幼児 ³⁾ に対する安全性は確立していないので、慎重に投与すること。
プロピオン酸 フルチカゾン	フルタイド	DPI	FP として通常 1 回 50 µg を 1 日 2 回	4 歳以下の幼児 ³⁾ に対する安全性は確立していないので、観察を十分に行いながら投与すること。
		pMDI	1 日最大投与量は 200 µg を限度とする	

pMDI：加圧式定量噴霧吸入器、BDP：プロピオン酸ベクロメタゾン、FP：プロピオン酸フルチカゾン

1) 2004 年末で製造・輸入が終了

2) 小児での用量

3) 低出生体重児、新生児及び乳児を含む

1.5.3 パルミコート吸入液の本邦における臨床上的位置付け

現在、日本小児ガイドラインでは、吸入ステロイドは 2 歳未満の乳児を含む全ての年齢層において中等症持続型～重症持続型（ステップ 3～4）の患者への長期管理における基本治療と位置付けられている。なお、幼児（2～5 歳）の軽症持続型（ステップ 2）の患者の場合は、長期管理における基本治療として使用を考慮する薬剤として位置付けられており、乳児の場合は追加治療と位置付けられている。パルミコート吸入液は、5 歳未満の小児喘息患者に最も適した吸入デバイスであるネブライザーにより吸入投与を行うために開発されたステロイド薬であり、乳幼児では能動的吸入が容易に行えない、十分な吸気速度が確保できない等の理由から、乳幼児患者にとってネブライザーによる薬物吸入は重要な治療の選択肢である。一般に年長児では他の吸入デバイスにより薬物吸入が簡便に行えることから、本剤は主に 5 歳未満の乳幼児気管支喘息患者における長期管理薬として使用されることが想定される。pMDI+スパーサー等の他の吸入デバイスが使用可能な乳幼児患者では、それらを使用することでより簡便な吸入療法が行えるが、これらの患者でも喘息発作時などの状態では他のデバイスによる薬物吸入が時に困難となる。従って吸入デバイスの選択は、患者の年齢や状態、嗜好、吸入手技の習熟度等に応じ適宜選択されるべきと考えられる。パルミコート吸入液により、他のデバイスによる吸入療法が困難とされる乳幼児患者にもステロイドによる抗炎症治療の機会を提供することが可能となる。パルミコート吸入液は、他の吸入ステロイド薬と同様に、治療ガイドラインに沿って使用されることが予想される。

小児気管支喘息患者を対象とした国内及び米国臨床試験のデータから、本剤の好ましいリスク・ベネフィットの比率が確立されている。本邦では他の抗炎症治療薬との比較は行われていないが、米国臨床試験の結果、DSCG との比較では有効性に優り、安全性は同様であることが示された（第 2 部 2.7.3.3.2.3 項「米国 52 週間実薬対照オープン試験」、参照）。また 2 歳以上の軽症～中等症の喘息患者を対象とし、30 日以上の評価期間を設定したロイコトリエン受容体拮抗薬と吸入ステロイドを比較した複数の試験に対するレトロスペクティブな検証の結果、吸入ステロイドはロイコトリエン拮抗薬に比して有効であり、安全性は同様であると結論されている（Ducharme and Di Salvio 2004）。これらのエビデンスは、本剤も他の吸入ステロイドと同様にガイドラインに沿った使用がされるとの見解を裏付けると考える。

これらのことより、パルミコート吸入液は、5 歳未満の中等症持続型以上の小児喘息患者に対し最も適した薬剤であり、また軽症持続型の患者においても有用な薬剤として位置付けられる。なお、2005 年度に改訂された日本小児ガイドラインでは、テオフィリン薬の投与を受けた乳幼児において、テオフィリン血中濃度が治療領域内にあった例も含めて、けいれんと重篤な中枢神経系後遺症の発生が報告されており、乳児喘息に対するテオフィリン徐放製剤に関しては慎重な投与が求められるようになった。このように乳児喘息に対する治療の選択肢が益々限られている現状を考慮すると、本剤は早期導入の必要性が高い薬剤であると考えられる。

1.5.4 開発の経緯

1.5.4.1. 起原又は発見の経緯

アストラドラコ AB 社（現アストラゼネカ社）は、局所療法に適した糖質コルチコイドの開発をめざし、局所での抗炎症作用と全身的な糖質コルチコイド作用の分離を目標に探索を開始した。その結果、19■年に投与局所において強い抗炎症作用を有するステロイドとしてブデソニドが合成された。ブデソニドは気管支喘息治療薬として、まず pMDI を吸入デバイスとして開発され、1981 年に英国で初めて承認された。次いで DPI であるタービューヘイラーを吸入デバイスとした製剤が 1988 年にニュージーランドで初めて承認された。

その後、アストラゼネカ社は小児や呼吸機能が低下した重症患者及び高齢者において、pMDI や DPI では適切に吸入できない患者においても効果的に吸入できる新たな吸入ブデソニド製剤に対する医療ニーズがあったことから、ネブライザーにより吸入可能なパルミコート吸入液の開発に 19■年から着手し、1990 年にフィンランドで初めて承認された。

2006 年 3 月現在、吸入ブデソニド製剤は、pMDI として 73 カ国、DPI（タービューヘイラー）として 97 カ国、ネブライザー用の吸入懸濁液として 75 カ国で承認されており、世界各国で広く使用されている。

本邦では、アストラゼネカ株式会社がブデソニドの乾燥粉末吸入剤「パルミコートタービューヘイラー」を、成人における気管支喘息治療薬として 1999 年 6 月に承認を取得し、2002 年 1 月に販売を開始している。

なお、ステロイドの抗炎症作用に着目した気管支喘息治療薬以外のブデソニド製剤として、「ブデソンクリーム・軟膏」が湿疹等の皮膚用ステロイド抗炎症薬として 1989 年 9 月 29 日に承認を受け藤沢薬品工業株式会社より販売されていたが、2002 年に商業的理由からその販売が中止されている。

1.5.4.2. 外国における開発の経緯

外国における本剤の承認申請は各国の申請時点で提出可能な試験データが異なったこと、また各国当局の審査結果に従ったことから表 4 に示すとおり承認事項には若干の違いが生じている。以下に海外における開発の経緯を欧州と米国に分けて記載する。

表 4 各国の小児気管支喘息に対する承認用法・用量

	小児の承認年齢	用法	開始用量	維持用量
英国	3 カ月～12 歳	1 日 2 回吸入	1～2 mg/日	0.5～1 mg/日
スウェーデン	6 カ月以上の小児	1 日 1 回または 1 日 2 回吸入	0.25～0.5 mg/日 1 mg/日も考慮	0.25～2 mg/日
米国	12 カ月～8 歳	1 日 1 回または 1 日 2 回吸入	0.5～1 mg 0.25 mg/日も考慮	0.5～1 mg 0.25 mg/日も考慮

(i) 欧州における臨床開発の経緯

欧州では、先に承認されたブデソニド pMDI 製剤における臨床試験成績を参考とし、小規模な臨床データパッケージで小児を含む気管支喘息の治療薬として 1989 年から欧州各国等で順次承認申請され、1990 年にフィンランドで最初に承認された後、英国、スイス等の欧州各国及びカナダ、オーストラリア等でも承認を取得した。

その後、小児を対象とした追加の臨床試験の実施により、本剤の小児気管支喘息における有効性、安全性が確立され、フランス、ドイツ、スウェーデン等において承認された。

本剤の用法・用量は国によって若干の違いはあるが、基本的には小児気管支喘息では 0.25～2.0 mg/日、成人気管支喘息では 0.5～4.0 mg/日の用量で、1 日 1 回または 2 回投与により承認された。

多くの国（例：フィンランド、スウェーデン、フランス等）では後述する米国で実施した小児気管支喘息患者を対象とした 1 日 1 回投与による臨床試験成績（試験 3069^{5.3.5.1.1}、3069b^{5.3.5.1.5}、3100^{5.3.5.1.2}、3100b^{5.3.5.1.6}）、小児及び成人における本剤の薬物動態試験及びタービュヘイラーの試験成績を基に、1 日 1 回の用法の追加承認申請を行い、1999 年から順次承認を取得している。

(ii) 米国における臨床開発の経緯

米国では、先行する欧州での本剤の臨床試験成績並びに使用状況、さらには米国での小児における本剤の医療ニーズの高さから、6 カ月以上 8 歳までの小児気管支喘息の治療薬として開発を行うことを決定した。臨床試験は 1997 年から 1999 年にかけて米国で新たに実施された。主たる臨床試験は 3 つのプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験（試験 3069^{5.3.5.1.1}、3100^{5.3.5.1.2}、3072^{5.3.5.1.3}：以下「主要有効性試験」）であり、これらの試験では 6 カ月～8 歳の小児気管支喘息患者を対象に、0.25～2 mg/日の用量で 1 日 1 回または 2 回投与で実施された。1999 年 12 月に承認申請を行い、2000 年 8 月に 12 カ月以上 8 歳までの気管支喘息治療薬として、0.25～1 mg/日、1 日 1 回または 2 回の用法用量で承認を取得した。

なお、現在米国では、成人気管支喘息患者を対象とした本剤の開発が進行中である。

対象年齢の承認の経緯

当初 6 カ月以上 8 歳までの小児気管支喘息の治療薬として本剤の承認申請を行った。しかしながら、米国で実施された 3 つの主要な臨床試験^{5.3.5.1.1, 5.3.5.1.2, 5.3.5.1.3}において、6 カ月以上 12 カ月未満の乳幼児患者は計 1017 症例中実薬群 23 例（0.25 mg/日群 7 例、0.5 mg/日群 6 例、1.0 mg/日群 10 例）及びプラセボ群 4 例と少数であったことから、米国当局（以下、FDA）の審査により最終的に承認された対象年齢は 12 カ月以上 8 歳となった。

その後、FDA の小児開発を促進するプログラムの開始を受けて、本剤においても 6 カ月以上 12 カ月未満の乳児における臨床試験の実施が指示された。本試験（プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験 0732^{5.3.5.1.4}）の目的は、本剤の承認対象年齢を引き下げるのではなく、試験結果を

添付文書に記載し、主に安全性の情報提供を適切に行うことである。本試験は、20■年■月から20■年■月にかけて、6～12カ月の軽症から中等症の気管支喘息患者141例（本剤群92例、プラセボ群49例）を対象に実施した。本試験から得られた安全性情報は2003年3月に米国添付文書に追加された。

用量の承認の経緯

当初、試験結果に基づき本剤0.25～2 mg/日の用量で承認申請が行われたが、FDAによる審査により有効性において1 mg/日と比し2 mg/日の明らかな優越性は認められず、2 mg/日で全身性の作用が示唆されたことから、最終的な承認用量は、0.25～1 mg/日となった。

1.5.4.3. 本邦における開発の経緯

本邦における開発の経緯を添付資料1に示した。

(i) 非臨床試験

本邦では、成人気管支喘息の治療薬として吸入ブデソニド製剤である粉末吸入剤、パルミコートタービューヘイラー（1999年月6承認）が既に上市されている。今回の承認申請は、同吸入ブデソニド製剤として乳幼児への適応拡大である。

本剤の小児気管支喘息治療薬としての承認申請にあたり、非臨床試験成績として、幼若ラットを用いた1カ月及び6カ月の反復吸入投与試験^{4.2.3.2.1, 4.2.3.2.3}（19■年■月～19■年■月）、幼若イヌ（2週齢及び5週齢）を用いた3カ月反復吸入投与試験^{4.2.3.2.4, 4.2.3.2.5}（19■年■月～19■年■月）を実施し評価資料とした。なお19■年に実施した幼若ラットを用いた比較対照薬を含む3カ月間反復皮下投与試験^{4.2.3.2.2}も合わせて評価資料として提出した。これらの試験において、成熟動物にブデソニドを吸入または皮下投与したとき、及び他のステロイド薬の吸入投与時とほぼ同様の所見が認められており、幼若動物ではリンパ系臓器に対する抑制作用がやや強く現われる傾向はあるものの、幼若動物において毒性所見が著明に増強することや、幼若動物に特異的な所見が認められることはなかった。

幼若動物を用いた薬物動態試験は実施しなかったが、上記の幼若動物を用いた反復吸入投与毒性試験で得られたトキシコキネティクスデータより、幼若動物におけるブデソニドの薬物動態を評価した。幼若ラットでは、代謝酵素の発達に伴いブデソニドの全身曝露も変化した。幼若イヌでは成長に伴う動態の変化は認められず、成熟イヌと同程度の全身曝露を示した。また、成熟イヌにブデソニド乾燥粉末及び懸濁液を吸入投与し、薬物動態におよぼす吸入剤型の影響について検討した。本試験^{4.2.2.1}において、吸入剤型はブデソニドの全身利用率に影響しないことが確認された。

パルミコート吸入液は、既に海外で承認され、小児気管支喘息における数多くの臨床使用例が得られており、小児喘息の病態生理も成人とほぼ同じで、気道の慢性的な炎症が基盤にあるということが明確になってきているため（Medical Tribune 2003）、今回、幼若動物を用いた薬効薬理試験を新たに実施しなかった。なお、幼若ラット^{4.2.3.2.1, 4.2.3.2.3}及び幼若イヌ^{4.2.3.2.4, 4.2.3.2.5}を用いた吸入反復毒性試験における安全性薬理に関する成績で、特に問題となる所見は認められなかった。

(ii) 臨床試験

本剤は小児気管支喘息の治療薬として海外では既に広く使用されており、豊富な臨床試験成績から本剤の有用性は確立されていた。また、本邦ではブデソニドの DPI 製剤「パルミコートタービュヘイラー」が、成人気管支喘息の治療剤として 1999 年 6 月に承認されていたことから、日本人成人気管支喘息患者におけるパルミコートタービュヘイラーの臨床試験成績が日本人及び欧米人におけるブデソニドの有効性及び安全性の比較に利用可能であった。これらの状況から、本剤の早期承認の必要性を考慮し、日本人小児を対象とした臨床試験を実施せず、米国の臨床試験成績を日本人の試験成績として利用することにより承認申請を行うことを計画した。

20 年 月、本申請計画の妥当性について機構相談を実施した（相談番号 ）。その結果、

「
」との見解を得た。

本機構相談の結果をうけて、米国で承認された用法・用量が日本人でも同様に有効かつ安全であることを確認する目的で臨床試験（試験 0765^{5.3.5.2.5}）を 20 年 月から 20 年 月（中間解析）にかけて実施し、今回、6 カ月から 5 歳未満の気管支喘息治療薬として申請するに至った。また、試験 0765^{5.3.5.2.5} の継続投与試験として、試験 0768^{5.3.5.2.8} が現在実施中である。本試験は試験 0765^{5.3.5.2.5} の完了後も本剤の継続投与により臨床上の利益が得られると担当医師に判断され、かつ養育者も本剤の継続供給を希望している患者を対象として、長期投与時における安全性を検討することを主要目的としている。

1.5.4.4. 本邦での承認申請に際しての臨床データパッケージ

今回本邦で行うパルミコート吸入液の輸入承認申請に際しては、対象年齢を 6 カ月～5 歳未満として気管支喘息の適応を取得することを目的として、主要評価資料として表 5 に示す臨床試験成績を提出した。その内訳は、本邦で 6 カ月～5 歳未満の小児喘息患者を対象に実施された臨床試験が 2 試験、米国で 6 カ月～8 歳の小児喘息患者を対象に実施された臨床試験が 8 試験、欧州で 3～6 歳の小児喘息患者または健康成人男子を対象に実施された臨床薬理試験が 2 試験、欧州で健康成人男子を対象に実施された生物薬剤学試験が 2 試験の計 14 試験である。また表 5 に加え、参考資料として臨床的有効性の概要 2.7.3.6.1 項、表 2.7.3.6.2 に示した海外臨床試験のデータを提出する。さらに、吸入ブデソニドの有効性及び安全性に対する民族的要因の影響について評価するため、TBH に関する成人欧米人と日本人の臨床データを利用した。

臨床データパッケージの概念図を図 4 に示した。

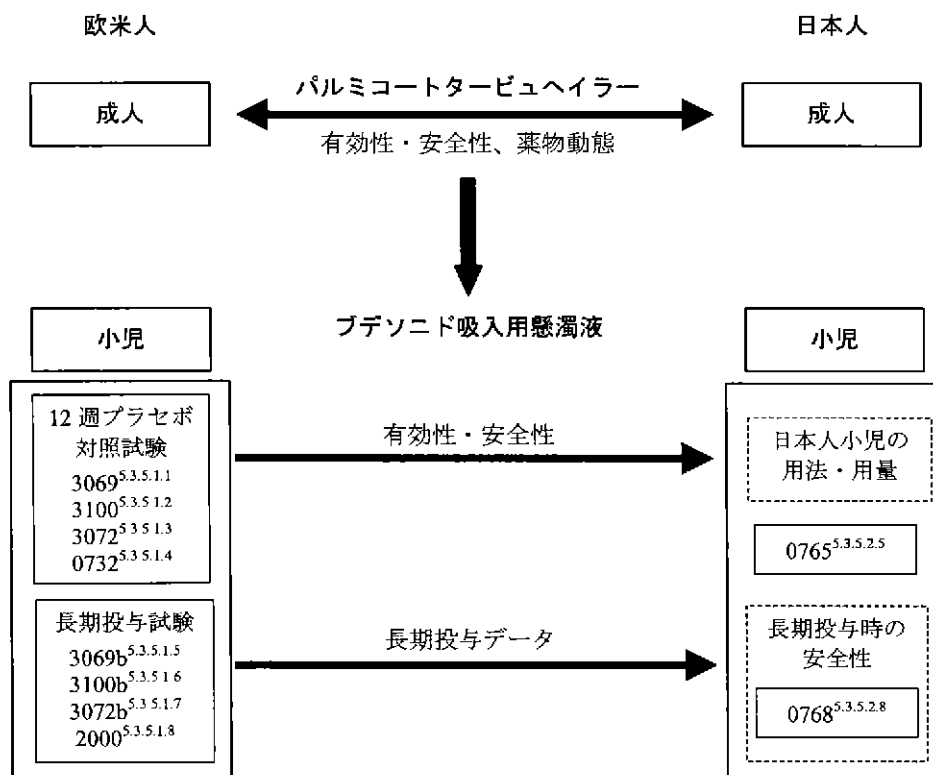


図 4 臨床データパッケージの概念図

米国ではプラセボ対照二重盲検試験である試験 3069^{5.3.5.1.1}、3100^{5.3.5.1.2} 及び 3072^{5.3.5.1.3} で臨床用法・用量の検討及び有効性、安全性の評価が行われ、これらの延長試験である試験 3069b^{5.3.5.1.5}、3100b^{5.3.5.1.6} 及び 3072b^{5.3.5.1.7} にて長期投与時の有効性及び安全性が確認された。さらに、米国におけるインターナルを対照としたオープン比較試験 2000^{5.3.5.1.8} 及び 6 カ月～12 カ月を対象とした試験 0732^{5.3.5.1.4} も加えて、これらの試験成績を基に日本人における用法・用量を推定した。

米国における臨床試験結果から推定された用法・用量が日本人において有効かつ安全であることを確認するため、6 カ月～5 歳未満の日本人小児気管支喘息患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（試験 0765^{5.3.5.2.5}）を実施し、日本人小児患者におけるパルミコート吸入液の有効性及び安全性が確認された。

以上、米国の 4 つの臨床試験成績（3069^{5.3.5.1.1}、3100^{5.3.5.1.2}、3072^{5.3.5.1.3}、0732^{5.3.5.1.4}）を基に日本人での用法・用量の推定を行い、日本人小児気管支喘息を対象とした 12 週間投与試験（試験 0765^{5.3.5.2.5}）により有効性及び安全性を確認した。また、長期の安全性については米国の 4 つの 52 週間投与の試験（3069b^{5.3.5.1.5}、3100b^{5.3.5.1.6}、3072b^{5.3.5.1.7}、2000^{5.3.5.1.8}）で良好なことが確認されている。これら欧米人での試験成績を含む臨床データパッケージは、成人気管支喘息患者を対象としたタービュヘイラーを用いた長期投与を含む試験成績が日本人と欧米人で類似していることから、本剤の日本人小児気管支喘息患者に対する有効性及び安全性を裏付けるものと考えた。更に試験 0765^{5.3.5.2.5} 及び 0768^{5.3.5.2.8} の結果より、本剤の日本人小児患者における最長 96 週間投与時

の安全性が確認されている。これらより、本臨床データパッケージで申請することを妥当と判断した。

なお、今回臨床データパッケージに含めた海外臨床試験に関しては、以下に示す根拠から評価資料として使用可能と判断した。

- 吸入ブデソニドを含む吸入ステロイド剤は、民族的要因の影響を受けにくいと考えられる（第 5 部 5.3.5.4.1 項「成人気管支喘息患者におけるパルミコートタービュヘイラーの有効性及び安全性の要約」、5 章参照）
- 日本人成人及び欧米人成人におけるブデソニド吸入時及び静脈内投与時の薬物動態は類似しており、民族差がないことが示唆された（第 1 部 1.13 項「パルミコートタービュヘイラー添付資料概要」p.182～183 参照）。
- 今回の申請対象年齢（6 ヶ月～5 歳未満）における体格の比較を行ったところ、日米臨床試験の患者での比較、並びに日米それぞれで一般小児を対象に行われた統計調査結果の比較のいずれにおいても、日本人小児及び米国人小児で大きな体格差はみられていない（臨床的安全性の概要 2.7.4.7.3 項参照）
- 欧米人及び日本人の成人気管支喘息患者を対象として、タービュヘイラーによりブデソニド粉末を吸入投与した臨床試験の結果、両民族におけるブデソニドの有効性及び安全性のプロファイルは同様であった（第 5 部 5.3.5.4.1 項「成人気管支喘息患者におけるパルミコートタービュヘイラーの有効性及び安全性の要約」、4 章参照）。
- パルミコートタービュヘイラーの成人気管支喘息に対する承認用量は、日本を含む各地域で同範囲内にある（第 5 部 5.3.5.4.1 項「成人気管支喘息患者におけるパルミコートタービュヘイラーの有効性及び安全性の要約」、表 12 参照）。
- 表 5 に示した海外臨床試験は、全て実施地域の GCP に準拠して実施されており、また試験デザイン及び評価項目の設定は適切に行われている。

なお表 5 に示した米国臨床試験を評価資料として選択した理由は第 2 部 2.5.1.3 項「本邦での承認申請に際しての臨床データパッケージ」に記載した。

表 5 パルミコート吸入液の本邦での輸入承認申請に際しての臨床試験一覧

試験番号 CTD番号 地域	試験デザイン	重症度 ¹⁾ 組入年齢 基準	投与 期間	用法・用量	割付け/完了例数 有効性/安全性 評価対象例数 平均年齢 (範囲)	実施期間	主要評価 項目
有効性/安全性試験							
SD-004-0765 5.3.5.2.5 日本	オープン 無作為割付 並行群間	中等症以上 6 カ月～ 5 歳未満	24 週	0.5 mg/日, 1.0 mg/日に 増量可 (QD 又は BID)	61/57 60/61 2.0 歳 (7 カ月～4 歳)	2003.7～ 2004.8	喘息発作 の頻度
SD-004-0768 5.3.5.2.8 日本	オープン シングルアーム	中等症以上 5 歳未満、 試験 0765 を 完了した患者	上市時 又は 5 歳到達 時まで	0.25～1.0 mg/ 日(QD 又は BID)	54 / 39 ²⁾ 54 / 54 2.6 歳 (1～5 歳)	20██～ 実施中 (20██ 現在)	安全性
04-3069 5.3.5.1.1 米国	二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間	軽症 6 カ月～8 歳	12 週	0.25 mg QD 0.5 mg QD 1.0 mg QD	359 / 283 358 / 359 4.2 歳 (5 カ月～8 歳)	19██～ 19██	喘息症状 スコア
04-3100 5.3.5.1.2 米国		軽症～中等症 6 カ月～8 歳		0.25 mg QD 0.25 mg BID 0.5 mg BID 1.0 mg QD	481 / 355 471 / 480 4.1 歳 (7 カ月～8 歳)	19██～ 19██	喘息症状 スコア
04-3072 5.3.5.1.3 米国		中等症～重症 4～8 歳		0.25 mg BID 0.5 mg BID 1.0 mg BID	178 / 139 178 / 178 6.2 歳 (4～9 歳)	19██～ 19██	喘息症状 スコア
SD-004-0732 5.3.5.1.4 米国		軽症～中等症 6～12 カ月		0.5 mg QD 1.0 mg QD	141 / 117 141 / 141 8.4 カ月 (5～12 カ月)	20██～ 20██	副腎機能
04-3069b 5.3.5.1.5 米国	オープン 無作為割付 実薬対照 並行群間	軽症 6 カ月～8 歳	52 週	開始用量: 0.5 mg QD 最高用量: 1.0 mg QD	272 / 218 272 / 272 4.2 歳 (8 カ月～8 歳)	19██～ 19██	安全性
04-3100b 5.3.5.1.6 米国		軽症～中等症 6 カ月～8 歳		開始用量: 0.5 mg QD 最高用量: 1.0 mg QD	307 / 250 307 / 307 4.0 歳 (12 カ月～8 歳)	19██～ 19██	安全性
04-3072b 5.3.5.1.7 米国		中等症～重症 4～8 歳		開始用量: 0.5 mg BID 最高用量: 1.0 mg BID	91 / 79 91 / 91 6.2 歳 (4～9 歳)	19██～ 19██	安全性
DX-RES-2000 5.3.5.1.8 米国		軽症～中等症 2～6 歳		開始用量: 0.5 mg/日 最高用量: 1.0 mg BID	335 / 287 330 / 330 3.8 歳 (2～6 歳)	19██～ 19██	喘息悪化率

1) 背景治療から推定される重症度（喘息重症度による患者選択は行わない）

2) 72 週カットオフ時点（試験 0765 から通算して 96 週）で試験継続中の患者数

表 5 パルミコート吸入液の本邦での輸入承認申請に際しての臨床試験一覧

試験番号 報告書 番号 地域	試験デザイン	対象	投与 期間	割付け/完了例数 平均年齢 (範囲)	実施期間	主要評価 項目
臨床薬理試験						
04-3104 5.3.3.2.1 欧州	オープン	小児患者	単回 投与	13 / 10 4.7 (3～6)	19███～ 19███	吸入時の全身 利用率
SD-052- 0342 5.3.3.4.1 欧州		健康成人		9/8 28.4 (22～40)	19███～ 19███	ケトコナゾールと併用時の 薬物動態
生物薬剤学試験						
04-3043 5.3.1.1.1 欧州	オープン	健康成人	単回 投与	12 / 12 24.0 (19～44)	19███～ 19███	吸入時の全身 利用率及び肺 への沈着
SD-004- 0017 5.3.1.1.2 欧州		健康成人		7 / 7 26.7 (21～45)	19███～ 19███	吸入時の全身 利用率及び肺 への沈着

1.5.5 パルミコート吸入液の特徴

パルミコート吸入液の特徴及び有用性を以下にまとめた。

1.5.5.1. 製剤学的特徴

- 本剤は、粒子径をコントロールして微粉化したブデソニドの水性懸濁剤で、目標到達部位に適切に届くよう設計されている。
- ネブライザーによる薬物吸入は患者側の呼吸の調整はほとんど必要なく、自発的な吸入努力も不要であることから、乳幼児及び吸気力の弱い小児患者に対して適している。
- 0.25 mg/2 mL 及び 0.5 mg/2 mL の 2 つの製剤があり、1 アンプル毎の使いきり単位製剤となっている。(図 5)

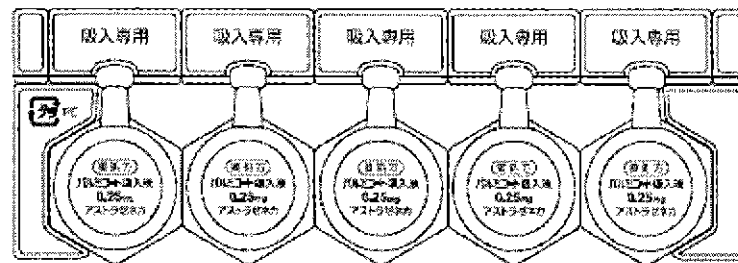


図 5 パルミコート吸入液

1.5.5.2. 非臨床成績からみた特徴

ブデソニドの非臨床試験からみた特徴（パルミコート概要^{p.13-14}より）を以下のとおり再掲した。

- ブデソニドは各種動物喘息モデルにおいて優れた抗喘息作用を示す。
- ブデソニドは、類薬に比して、局所投与時の抗炎症作用が強く、一方、下垂体-副腎機能抑制を含む全身作用が弱いことから、局所抗炎症作用と全身作用との分離に優れている。
- ブデソニドは、ヒトで速やかにかつ広汎に不活性化される。

また、本申請にあたり得られた新たな知見を以下に記載した。

- 毒性試験においても、幼若動物と成熟動物でみられた所見に違いは認められなかった。
- 組織で可逆的エステル化を受けることにより、気道局所にブデソニドが長時間保持され、局所抗炎症作用が持続する

1.5.5.3. 臨床成績からみた特徴

- 本剤は 6 カ月～5 歳未満の広い範囲の重症度の小児患者において有効性を示し、安全性は良好である
- 本剤の有効性は長期にわたって維持され、長期投与による安全性にも問題はない
- 本剤は DSCG 等の既存の喘息治療薬に比べ優れた有効性を有する
- 本剤は、1 mg/日までの用量、1 日 1 回及び 1 日 2 回投与の用法で有効性及び安全性が確認された

- 本剤の投与開始初期に、一時的で僅かな発育への影響が認められたが、小児患者に同様の吸入ブデソニド製剤であるパルミコートタービュヘイラーを投与したプロスペクティブな疫学調査の結果、最終身長には影響しないことが示されている。
- 本剤の 1.0 mg/日以下の投与では臨床的に問題となる副腎機能の抑制はみられなかった。

1.5.6 申請効能以外の開発状況

今回の申請は 5 歳未満の小児気管支喘息患者を対象としているが、パルミコートタービュヘイラーにおいて 5 歳以上の小児気管支喘息に対する適応を現在開発中である。

また、本邦において気管支喘息以外の効能では、回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度のクローン病患者の治療薬としてブデソニド経口剤（治験成分記号 D9421-C、外国における商標名 ENTOCORTTM）が開発中である。

1.5.7 参考文献

Agertoft L, Pedersen S. Effects of long term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994; 88: 373-81.

Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma management and Prevention. 2005. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Health; 2005.

Liu AH. Early intervention for asthma prevention in children. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23(5):289-93.

National Asthma Education and Prevention Program. Expert Report Panel 2. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. -- Updated on Selected Topics 2002. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Health: NIH Publication No. 02-5075, July 2002.

Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361: 1071-6.

Spahn JD, Szeffler SJ. Childhood asthma: new insights into management. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(1): 3-13.

Szeffler S, Fitzpatrick S, Cruz-Rivera M, Lyzell E. Lack of cataracts and other localized adverse events in children treated with nebulized Pulmicort Respules™ (budesonide inhalation suspension). To be presented at the European Respiratory Society, 2001.

厚生労働省大臣官房統計情報部. 患者調査（全国編）. 厚生統計協会.

小児喘息における診療ストラテジー ―気管支喘息治療・管理の新ガイドライン 2002 を踏まえて―, *Medical Tribune* 2003 March 13;36 (11):32-3.

関根邦夫. 小児気管支喘息の治療の動向. *アレルギーの臨床* 2001; 21(13): 29-34.

鳥谷部真一, 内山聖. 新潟県の小児気管支喘息患者 4675 例のアンケートによる実態調査. *新薬と臨床* 2002; 51(4): 298-310.

日本小児アレルギー学会. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005. 協和企画; 2005

西尾健, 小田嶋博, 西間三馨. 喘息の増加と発症の長期化. *日本小児科学会雑誌* 2002; 106(11): 1604-8.

松井猛彦. 乳児喘息の気道炎症と早期治療. *小児科* 2001; 42(7): 1083-9.

真弓光文. 年代別にみた early intervention の適応と問題点. *Prog. Med* 1999; 19: 2759-62.

渡辺徹, 高橋豊他. 北海道の小児気管支喘息患者の現状 -アンケートによる 4153 例の解析結果-. *アレルギーの臨床* 2002; 22(14): 1103-8.;

(平成 17 年 ■月 ■日付け初回面談後照会事項回答による審査資料の改訂に伴う追加)

Ducharme FM. Inhaled corticosteroids versus leukotriene antagonists as first-line therapy for asthma: A systematic review of current evidence. *Treatments in Respiratory Medicine* 2004;3(6):399-405.

青柳正彦. 吸入ステロイド薬の適応と実際. *小児科* 2002; 43: 889-95.

古庄巻史. 小児気管支喘息治療の現状－小児科医へのアンケート調査結果から－. *日小ア誌* 2002; 16: 8-16.

添付資料 1 開発の経緯図

セクション	試験項目	報告書番号
2.3.P.8	安定性 製剤	第3部
2.6.6.3.1.1	毒性 反復投与毒性	4.2.3.2.1
2.6.6.3.1.2		4.2.3.2.2
2.6.6.3.1.3		4.2.3.2.3
2.6.6.3.2.1		4.2.3.2.4
2.6.6.3.2.2		4.2.3.2.5
2.6.6.3.4.1		4.2.3.2.6
2.7.1.1.3	吸収・分布・代謝・排泄 定量法	—
2.7.2.2.1	臨床 臨床薬理試験	5.3.3.2.1
2.7.2.2.3		5.3.3.4.1
2.7.2.2.2	生物薬同等性試験	5.3.1.1.1
2.7.2.2.2		5.3.1.1.2
2.7.3.2.1 2.7.4	第Ⅲ相 国内オープン試験	5.3.5.2.5
2.7.3.2.1 2.7.4		5.3.5.2.8
2.7.3.2.2 2.7.4	米国2週間プラセボ対照二重盲検試験	5.3.5.1.1
2.7.3.2.2		5.3.5.1.2
2.7.3.2.2 2.7.4		5.3.5.1.3
2.7.3.2.2 2.7.4		5.3.5.1.4
2.7.3.2.3 2.7.4	米国2週間実薬対照オープン試験	5.3.5.1.5
2.7.3.2.3 2.7.4		5.3.5.1.8
2.7.3.2.3 2.7.4		5.3.5.1.7
2.7.3.2.3 2.7.4		5.3.5.1.6

■ 評価資料とした試験
図中の数字は月を示す