

目 次	頁
略語及び用語の定義	5
2.5.1. 製品開発の根拠	6
2.5.1.1. はじめに	6
2.5.1.2. 小児気管支喘息について	6
2.5.1.2.1. 臨床的側面及び疫学	6
2.5.1.2.2. 本邦における薬物療法の現状	7
2.5.1.2.3. 本邦における医療上のニーズ	7
2.5.1.3. 本邦での臨床開発及び承認申請に際しての臨床データパッケージ	8
2.5.1.3.1. 現在国内で実施中の臨床試験又は臨床使用経験	12
2.5.1.4. ブデソニド吸入用懸濁液の本邦で予想される臨床上の位置付け	12
2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価	13
2.5.2.1. ネブライザー療法の重要性	13
2.5.2.2. ネブライザーシステム	13
2.5.2.3. ネブライザー及びタービュヘイラー吸入における肺沈着率	14
2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価	15
2.5.3.1. はじめに	15
2.5.3.2. 既提出資料の要約	15
2.5.3.3. 小児及び成人におけるブデソニドの薬物動態	16
2.5.3.3.1. 小児及び成人における静脈内投与時の薬物動態	16
2.5.3.3.2. 小児及び成人におけるネブライザーより吸入投与時の薬物動態	17
2.5.3.4. 薬物相互作用（前回申請時からの追加）	18
2.5.3.5. まとめ	18
2.5.4. 有効性の概括評価	19
2.5.4.1. 重要な試験の特徴に関する考察	19
2.5.4.1.1. 治験対象	19
2.5.4.1.2. 治験デザイン及び治験方法	20
2.5.4.1.3. 用法・用量の設定	21
2.5.4.1.4. 対照薬の設定	22
2.5.4.1.5. ネブライザーの選択	22
2.5.4.1.6. 有効性評価項目の妥当性及び統計解析	23
2.5.4.1.7. 重要な試験の特徴に関する全般的結論	24
2.5.4.2. 有効性に関する主要な分析	24
2.5.4.2.1. 喘息症状のコントロールにおける有効性	24
2.5.4.2.2. 効果発現時期及び長期投与時の有効性について	26
2.5.4.2.3. 既存の気管支喘息治療薬と比較した有効性	28
2.5.4.2.4. 患者背景による有効性の相違について	28
2.5.4.3. 有効性に関する全般的結論	29

2.5.5.	安全性に関する概括評価	29
2.5.5.1.	データの出典及び曝露	29
2.5.5.2.	安全性の評価	30
2.5.5.2.1.	安全性評価に関する概要	30
2.5.5.2.2.	ブデソニド吸入用懸濁液の小児気管支喘息患者における安全性プロファイルの概要	31
2.5.5.3.	安全性の主要な解析結果	31
2.5.5.3.1.	有害事象の概略	31
2.5.5.3.2.	死亡例及びその他の重篤な有害事象	33
2.5.5.3.3.	有害事象による投与中止	34
2.5.5.3.4.	主な有害事象	34
2.5.5.3.5.	臨床検査値、バイタルサイン及び身体所見	35
2.5.5.3.6.	安全性に関する他の項目の概括評価	35
2.5.5.3.7.	市販後使用経験	39
2.5.5.4.	安全性に関する全般的結論	39
2.5.6.	ベネフィットとリスクに関する結論	40
2.5.6.1.	ベネフィットとリスクに関する考察	40
2.5.6.2.	臨床用量とリスク/ベネフィットに関する考察	41
2.5.7.	参考文献	42

表 索引		頁
表 1	ブデソニド吸入用懸濁液の本邦での輸入承認申請に際しての臨床データパッケージ	10
表 2	外国人成人健康被験者にブデソニド 2 mg をネブライザー吸入したときの DTS 及び 肺沈着率	14
表 3	外国人小児気管支喘息患者及び外国人成人健康被験者に Pari LC Jet Plus ネブライザーよりブデソニド吸入用懸濁液を吸入したときの薬物動態パラメータ	18
表 4	有効性評価症例の主な人口統計学的特性及び他の基準値の特性	20
表 5	試験 0765 ^{5.3.5.2.5} の主要な試験デザインに関する要約	21
表 6	投与 12 週時 (LOCF) における喘息発作頻度 (/週) の投与前からの平均変化量 (FAS, 試験 0765 ^{5.3.5.2.5})	24
表 7	投与 12 週時 (LOCF) における喘息発作頻度 (/週) の投与前からの平均変化量に関する割付け投与群別の集計 (FAS、試験 0765 ^{5.3.5.2.5})	24
表 8	投与 6 週時及び 12 週時 (LOCF) における喘息発作頻度 (/週) の投与前からの平均変化量に関する最終用量別の集計 (FAS、試験 0765 ^{5.3.5.2.5})	24
表 9	米国 12 週間プラセボ対照二重盲検試験におけるブデソニド投与例の用量別の分布 (試験 3069 ^{5.3.5.1.1} , 3100 ^{5.3.5.1.2} , 3072 ^{5.3.5.1.3} 及び 0732 ^{5.3.5.1.4})	29
表 10	安全性評価対象例のブデソニドへの曝露期間別の集計	30

表 11 有害事象の概要 32

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 8
図 2	臨床データパッケージの概念図 9
図 3	小児気管支喘息患者（外国人）及び成人健康被験者（日本人及び外国人）にプデソニドを静脈内投与したときの投与量補正後の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差） 16
図 4	プデソニド吸入用懸濁液（1 mg）をネブライザー（Pari LC Jet Plus）より吸入投与したときの薬物量の推移（試験 3104 ^{5.3.3.2.1} 及び 0017 ^{5.3.1.1.2} の結果より作成） 17
図 5	米国 12 週間プラセボ対照二重盲検試験における夜間喘息症状スコアの投与前からの平均変化量（試験 3069 ^{5.3.5.1.1} , 3100 ^{5.3.5.1.2} , 3072 ^{5.3.5.1.3} 及び 0732 ^{5.3.5.1.4} ） 25
図 6	米国 12 週間プラセボ対照二重盲検試験における日中喘息症状スコアの投与前からの変化量（試験 3069 ^{5.3.5.1.1} , 3100 ^{5.3.5.1.2} , 3072 ^{5.3.5.1.3} 及び 0732 ^{5.3.5.1.4} ） 26
図 7	喘息発作の頻度の推移（試験 0765 ^{5.3.5.2.5} ） 27
図 8	夜間喘息症状スコアの推移（試験 3100 ^{5.3.5.1.2} ） 27
図 9	夜間喘息症状スコアの推移（試験 2000 ^{5.3.5.1.8} ） 28

略語及び用語の定義

略語・専門用語	用語の定義
ACTH	Adrenocorticotropic hormone : 副腎皮質刺激ホルモン
ANOVA	Analysis of variance : 分散分析
BID	bis in die : 1日2回投与
BDP	Beclomethasone dipropionate : プロピオン酸ベクロメタゾン
Delivered dose	タービュヘイラーによる薬物吸入時の実際の吸入量
DTS	Dose-To-Subject : ネブライザーによる吸入投与後にアンプル、ネブライザー機器への残存量、空気中への排出量(排気フィルターへの回収量)及びうがい液への排出量を測定し、これらをアンプル充填量から差し引くことにより求めた実際に吸入される薬物量
DSCG	Disodium cromoglycate : クロモグリク酸ナトリウム (インターール®)
FAS	Full Analysis Set : 「全ての登録された症例」から最小限の除外可能な症例を除いた集団。但し、「最小限の除外可能な症例」とは、「重大なGCP違反例」、「主要な登録基準を満たしていない症例」、「治験薬投与後の全てのデータが全くない症例」に該当する症例のこと。
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
LOCF	Last Observation Carried Forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Metered Dose	タービュヘイラー内の計量ユニット内で量り取られる薬物量
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute : 米国国立心・肺・血液研究所
pMDI	pressurised metered dose inhaler : 加圧式定量噴霧吸入器
QD	quaque die : 1日1回投与
WHO	World Health Organisation : 世界保健機構
ACTH 負荷試験	内分泌負荷試験の一つで、ACTHの静脈注射又は筋肉注射の前後における血漿コルチゾール値を測定することで副腎機能を評価する
タービュヘイラー	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)

本表では、AUC等の一般的に使用される薬物動態パラメーターの定義は示していない。

2.5.1. 製品開発の根拠

2.5.1.1. はじめに

プデソニドは、強力な局所抗炎症作用を有する糖質コルチコイドである。本邦では、プ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®」が成人における気管支喘息治療剤として1999年6月に承認され、2002年1月に販売を開始している。

「パルミコート®吸入液」（以下「プデソニド吸入用懸濁液」）は、プデソニドの水性懸濁液であり、ネブライザーによりエアロゾル化して吸入投与する薬剤である。プデソニド吸入用懸濁液はネブライザーとの組み合わせにより通常の呼吸動作で吸入することが可能であり、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。

本剤の臨床開発は1990年に欧州で開始され、1990年のフィンランドを始め、他の欧州各国及び他地域（カナダ、オーストラリア、ニュージーランド等）で承認を取得した。2005年4月末現在、本剤は75カ国で小児気管支喘息等を適応症として承認を取得している。主な承認用量は小児では0.25～2.0 mg/日、成人では0.5～4.0 mg/日で、対象年齢は主に6ヵ月以上である。

米国では、6ヵ月～8歳の小児気管支喘息患者を対象とした臨床開発が1990年に開始された。米国で実施された臨床試験を主たるデータパッケージとして1997年に申請を行い、2000年に承認を取得した。米国における承認用法・用量についての詳細は、第1部、1.5.4.2項外国における開発の経緯を参照のこと。

本邦では、気管支喘息治療薬として、小児患者で一般的に使用可能なネブライザー吸入用のステロイド剤は現在市販されていない。一般に5歳未満の小児患者では既存のデバイスで効果的な薬剤吸入が困難であることから、本剤はこの年齢層の患者で最も必要とされていると考えられる。今回、アストラゼネカ株式会社は6ヵ月～5歳未満の小児患者における気管支喘息の適応取得を目的として、プデソニド吸入用懸濁液の輸入承認申請を行うに至った。

2.5.1.2. 小児気管支喘息について

2.5.1.2.1. 臨床的側面及び疫学

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）、及び米国国立心・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症早期からの治療介入（early intervention）の必要性が認識されつつある（真弓1999, 松井2001, Liu 2002, Spahn and Szeffler 2002）。

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、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 p33, 36）。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）。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気管支喘息の1日推定入院患者数は、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。1987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、4歳以下

ではその傾向はみられていない。外国での小児気管支喘息患者の入院に関しては、英国では過去30年で入院数は増加しており、0～4歳児で最も増加がみられていた。なお1992年では0～4歳の患者の入院率は人口1000人当たり10人であった（European Lung White Book 2003, p20）。

2.5.1.2.2. 本邦における薬物療法の現状

2.5.1.2.2.1. 長期管理薬による薬物療法

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（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、通常は吸入で使用される。

吸入ステロイドは、成人気管支喘息の治療では本邦及び海外のいずれにおいてもコントローラーの第一選択薬としての地位を既に確立している。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剤（主にプデソニド）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 等）、第一選択薬としての評価が確立しつつある。海外における主要ガイドラインであるGINA、及びNHLBIによる“Guidelines for the Diagnosis and management of Asthma”の2002年一部改訂版では、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。日本小児ガイドラインでは、吸入ステロイド薬は幼児（2～5歳）及び年長児（6～15歳）では軽症持続型以上の患者における「基本治療」と位置付けられている。また乳児（2歳未満）では、中等症持続型の患者における基本治療と位置付けられている。

現在本邦では、小児気管支喘息患者に対し一般的に使用される薬剤として、プロピオン酸ベクロメタゾン（商品名キューバル）及びプロピオン酸フルチカゾン（商品名フルタイド）が市販されている。吸入デバイスはプロピオン酸ベクロメタゾンが加圧式定量噴霧吸入器（pMDI）、プロピオン酸フルチカゾンがpMDI及び乾燥粉末吸入器である。ただしベクロメタゾンの添付文書では、5歳以下の新生児～幼児では安全性が確立していないので、慎重に投与すべきとの注意喚起がなされている。またフルチカゾンの添付文書では、4歳以下の新生児～幼児では安全性が確立していない（使用経験が少ない）との記載がなされている。

2.5.1.2.2.2. 吸入ステロイド薬の使用状況

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）の一般開業医院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%であった。同調査では吸入ステロイド剤の使用は中等症患者でも約20%に留まっており、一般に吸入ステロイド薬は非ステロイド性のコントローラーでコントロールが困難な患者で使用されていたと推察される。

2.5.1.2.3. 本邦における医療上のニーズ

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（関根2001）によると、2.5.1.2.1項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歳以下の患者の入院数の減少はみられていない（図1）。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剤の使用頻度が増加したことを指摘している。一方同調査では、6歳以下の入院患者では近年DSCGと β_2 刺激薬の併用が大きく伸びたが、吸入ステロイド剤の使用割合は約10%のまま推移している。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考慮すると、この調査結果は、年少の小児患者では気道炎症に対する治療が十分

でないことを示唆していると考えられる。すなわち使用可能な吸入デバイスの選択肢が狭く、ステロイド剤の有効な吸入が行えない患者もみられたと推察される。

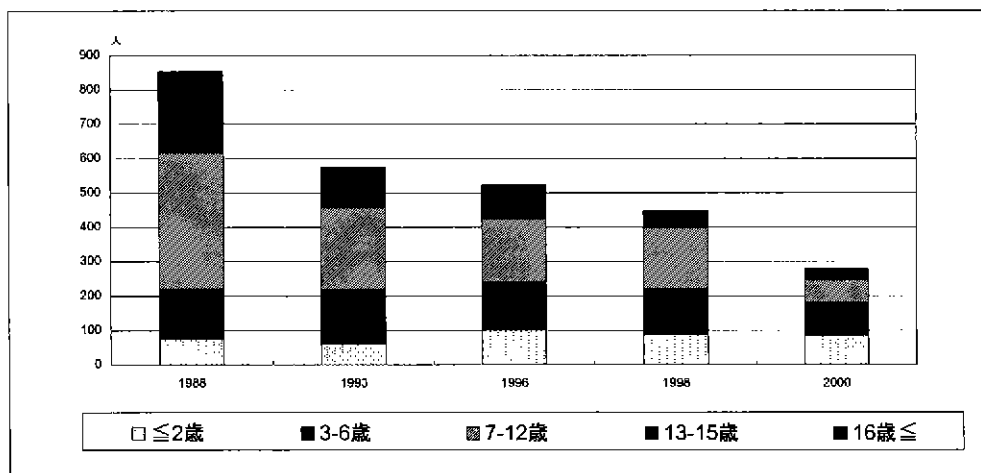


図 1 日本人小児気管支喘息患者における急性発作による入院調査結果
(関根 2001) より転載

現在本邦では、ネブライザーによる吸入療法は、コントローラーとしての日常的使用、及び発作発現時におけるレリーバーとしての要時使用のいずれの側面においても幅広く行われている。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。しかしながら、吸入ステロイド剤に関しては、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や pMDI が使用可能であるが、現在本邦で乳幼児患者に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。ステロイドの注射用製剤の一部（ヒドロコルチゾン等）はネブライザー吸入の適応を取得しているが、全身性作用が大きいことから、使用対象が重症患者に限られる可能性がある。ネブライザー吸入用のステロイド製剤を市場に導入することにより、より多くの乳幼児患者で有効な抗炎症治療が行えると考えられる。

ブデソニド吸入用懸濁液は、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剤である。従って pMDI とスプレーの併用で吸入が適切に行えない乳幼児患者においても、吸入ステロイド剤による薬物療法が可能となる利点を有する。以上の背景から、今回本邦で小児気管支喘息患者を対象としてブデソニド吸入用懸濁液の臨床開発を行うに至った。本邦における臨床開発に関しては 2.5.1.3 項及び 2.5.4.1 項で概略を示した。

なお本剤の医療ニーズは非常に高く、本邦の臨床医からもネブライザー吸入用の吸入ステロイド剤の市場への導入が期待されている（井上 2002, 永倉 2002, 徳山 2002）。厚生省医薬安全総合研究事業（当時）による「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用法の確立に関する研究」平成 13 年度研究報告書では、日本小児アレルギー学会は評議員へのアンケート結果をふまえ、本剤を使用希望品目の第一選択として位置付けたことが岩田により報告されている（厚生省医薬安全総合研究事業 2002）。また 2002 年 11 月 14 日付で、同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。

2.5.1.3. 本邦での臨床開発及び承認申請に際しての臨床データパッケージ

アストラゼネカ株式会社が本邦でのブデソニド吸入用懸濁液の臨床開発を計画した際には、海外（主に米国）で既に得られていた臨床経験を参考とした。更に日本人成人及び欧米人成人におけるパルミコートタービューヘイラーの臨床データを利用し、吸入ブデソニドの民族的要因の影響について評価した。

日本人小児におけるブデソニド吸入用懸濁液の用法・用量は、FDA の認可を得た際の根拠資料となった米国の 6 つの大規模試験（試験 3069^{5.3.5.1.1}, 3100^{5.3.5.1.2}, 3072^{5.3.5.1.3}, 3069b^{5.3.5.1.5},

3100b^{5.3.5.1.6}, 3072b^{5.3.5.1.7}注: 表 1 参照) を基にして推定した。米国の臨床開発では、12 週間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・用量の検討が行われ、これらの長期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} にて長期投与時の安全性が確認された。また日本人小児で用法・用量の推定に際しては、米国の承認申請又は承認後に実施された他の 2 試験 (DSCG と有効性の比較を行った長期投与試験 2000^{5.3.5.1.8}、及び 6~12 ヶ月の乳児患者を対象とした安全性試験 0732^{5.3.5.1.4}) も参考とした。

本邦での臨床開発に関し規制当局との治験対面相談を実施した結果に基づき (第 5 部、5.4.1.1 項参照)、米国臨床試験の結果を基に推定した用法・用量が日本人小児で有効かつ安全であることを確認するために、6 ヶ月~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的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。

今回の承認申請で提出する臨床データパッケージの概念図を図 2 に示した。

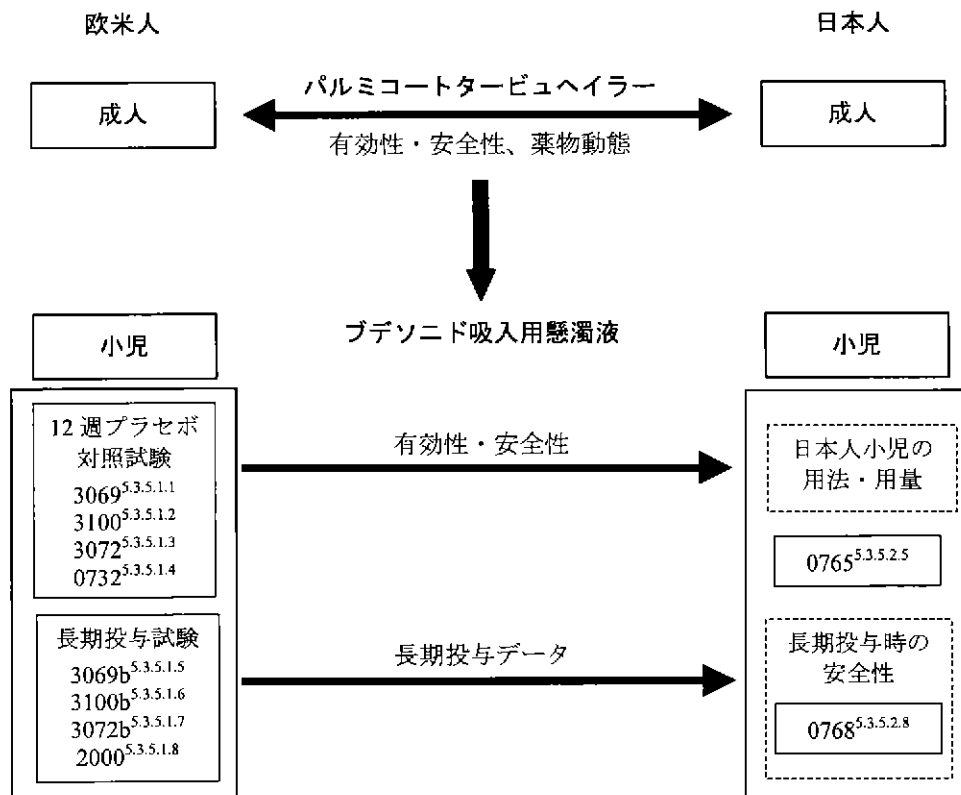


図 2 臨床データパッケージの概念図

今回の輸入承認申請に際しては、対象年齢を 6 ヶ月~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 1 に示す臨床データパッケージを構成した。パッケージには日本人小児患者を対象とした試験 0765^{5.3.5.2.5} 及び 0768^{5.3.5.2.8} に加え、海外臨床試験 12 試験を含めた。海外臨床試験の内訳は、米国で 6 ヶ月~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 歳の小児喘息患者又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 試験である。また表 1 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データを提出する。

※ 本文書では各臨床試験は下 4 桁の番号で表記することとする

表 1 ブデソニド吸入用懸濁液の本邦での輸入承認申請に際しての臨床データパッケージ

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ヵ月～ 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ヵ月～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 (2006.4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ヵ月～8歳	12週	0.25 mg QD 0.5 mg QD 1.0 mg QD	359 / 283 358 / 359 4.2歳 (5ヵ月～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ヵ月～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ヵ月～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ヵ月		0.5 mg QD 1.0 mg QD	141 / 117 141 / 141 8.4ヵ月 (5～12ヵ月)	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ヵ月～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ヵ月～8歳)	19■■～ 19■■	安全性
04-3100b (5.3.5.1.6) 米国		軽症～中等症 6ヵ月～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ヵ月～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■■	喘息急性増 悪の頻度

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れていない)
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 1 ブデソニド吸入用懸濁液の本邦での輸入承認申請に際しての臨床データパッケージ
 (続き)

試験番号 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 歳 (3~6 歳)	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 歳 (22~40 歳)	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 歳 (19~44 歳)	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 歳 (21~45 歳)	19■■■~ 19■■■	吸入時の全身 利用率及び肺 への沈着

表 1 に示す臨床データパッケージが妥当と判断した根拠は以下の通りである。

- 米国臨床試験の結果から予想される臨床用法・用量を用いた試験 0765^{5.3.5.2.5} において、日本人小児患者におけるブデソニド吸入用懸濁液の有効性及び安全性が確認された
- ブデソニド吸入用懸濁液の気管支喘息に対する臨床用量における有効性及び安全性は、既に欧米人小児で確立されている
- ブデソニド吸入用懸濁液の有効性及び安全性のプロファイルに関し、日本人小児患者と欧米人小児患者で大きな相違はみられず、欧米人小児における大規模な臨床データは日本人小児に対する有効性及び安全性を裏付けるものと考えられる
- 表 1 に示した米国臨床試験は、本邦でブデソニド吸入用懸濁液の使用が予想される患者の年齢及び重症度を網羅している
- パルミコートタービュヘイラーの成人患者における臨床成績の比較において、吸入ステロイドの長期投与時の安全性についても日本人と欧米人で大きな相違はないことが確認されている。本剤の小児における長期投与時の安全性データとして、米国人小児患者を対象とした 4 つの 52 週間試験をデータパッケージに含んでいる。更に試験 0765^{5.3.5.2.5} 及び 0768^{5.3.5.2.8} での使用経験により、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

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、民族差はないことが示唆されている (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」へ項 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 1 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

なお海外臨床試験から表 1 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以下の通りである。

- 表 1 に示した米国臨床試験は 1 試験がより多くの例数で実施されている。特に FDA による認可の際に主たる有効性試験とされた試験 3069^{5.3.5.1.1}、3100^{5.3.5.1.2} 及び 3072^{5.3.5.1.3} は、プラセボ対照二重盲検法で実施されており、より詳細な有効性プロファイルの考察が可能である
- 表 1 に示した米国臨床試験は計 1000 例を超える症例数で実施されており、ブデソニド吸入用懸濁液の欧米人小児における有効性及び安全性のプロファイルはこれらの臨床試験からのデータで網羅されている。なお本剤の有効性及び安全性に関し、米国臨床試験と他の地域で実施された海外臨床試験で問題となる齟齬を示唆する結果は得られていない

2.5.1.3.1. 現在国内で実施中の臨床試験又は臨床使用経験

20 年 月 日現在、本邦ではブデソニド吸入用懸濁液の臨床試験として試験 0768^{5.3.5.2.8} が継続中である。試験 0765^{5.3.5.2.5} 及び 0768^{5.3.5.2.8} に加え、本邦ではこれまでに医師の個人輸入による投与が小児 22 例、高齢者 4 例の計 26 例の患者に行われており、20 年 月末現在も 1 例の小児及び 1 例の高齢者に対し投与が継続中である。個人輸入による投与が行われた患者の一覧表は第 5 部、5.3.6.1 項に添付した。

2.5.1.4. ブデソニド吸入用懸濁液の本邦で予想される臨床上的位置付け

ブデソニド吸入用懸濁液は、ネブライザーによる吸入投与を目的としたステロイド薬である。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（2.5.2.1 項参照）。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+スプレー等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。ブデソニド吸入用懸濁液により、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。

ブデソニド吸入用懸濁液は、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。現在日本小児ガイドラインでは、吸入ステロイドは 2 歳未満の乳児では中等症持続型～重症持続型（ステップ 3～4）の患者における基本治療、2～5 歳の幼児では軽

症持続型～重症持続型（ステップ2～4）の患者における基本治療としてそれぞれ位置付けられており、本剤もこのような使用がされると予想される。本剤の選択は、上記した吸入デバイスの選択に準じて行われると予想される。

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。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 FM and Di Salvo F 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。

2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価

この項では、ネブライザーシステム及びブデソニド吸入用懸濁液をネブライザー吸入したときの肺沈着率についてまとめた。

2.5.2.1. ネブライザー療法の重要性

気管支喘息の薬物治療では投与経路として経口よりも吸入がよく用いられるが、これは最適の効果をを得るのに必要な薬物量が経口に比べて局所使用の方が少ないためである。また、薬物による全身曝露も低くなることから、糖質コルチコイドでは局所使用の意義は特に大きい。現在、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®」が成人における気管支喘息治療剤として承認されている。乾燥粉末吸入器ではpMDIのように吸気と噴射を同調させる必要はないが、薬物吸入には十分な吸気力が必要である。

乳児に十分な吸気力はなく、また年少児に吸入操作を正確に理解させることは困難である。そのため、乳幼児では乾燥粉末吸入器からの薬物吸入は困難である。また吸気と同調が必要なpMDIを利用することも困難である。pMDIに吸入補助具としてスパーサーを取り付けた場合（以下pMDI+スパーサー）、薬剤を2～3回に分けて吸入できるので吸気を同調させる問題は改善されるが、スパーサーの容量は呼吸数回分であり、意識的な吸気がなければエアロゾルとして薬剤がスパーサー内に残存する。したがって、乳幼児ではpMDI+スパーサーより適切に薬剤を吸入するのは困難である可能性がある。

ネブライザーによる薬物吸入は、吸気と同調及び患者の意識的な吸気を必要とせず、安静呼吸時に最も効率的に吸入できるので、乳幼児には最適の薬物吸入方法である。また、持続的に薬物が排出され、安静時や睡眠時においても薬物吸入可能なため、乳児には唯一の薬物吸入方法であり、年少児においても他の方法より有効な吸入方法となっている。

2.5.2.2. ネブライザーシステム

(a) ネブライザーによるエアロゾルの発生原理

ネブライザーはエアロゾルの発生原理によりジェット式と超音波式の2つに分けられる。

ジェット式ネブライザーは一般的にエアークOMPRESSORからの圧縮空気によりエアロゾルを発生させる。圧縮空気が細いノズルからネブライザー容器内に送り込まれ、ノズルから噴出される際に気流圧が低下して、レリーバー内の薬液又は懸濁液から小さな液滴径のエアロゾルを発生させる。このときの液滴径の分布は広く、大きな液滴はバブルに当たってレリーバー内に戻り、小さな液滴は微粒子状の霧となりネブライザーから噴霧される。

超音波式ネブライザーでは、圧電性結晶の高速振動により薬液中に定常波が作り出され、液面において発生した液滴がエアロゾルとして送り出される。エアロゾルは液面の振動波の頂上部分より発生するが、懸濁液の場合、薬物粒子はその波頭部分に達しない。そのため、超音波式ネブ

ライザーは懸濁液にはあまり適しておらず、ブデソニド吸入用懸濁液にも推奨されない。しかしながら、最近の超音波式ネブライザーには、振動式メッシュや多孔性プレート（小孔数は数千）により水性エアロゾルを発生させるものもある。圧電性結晶の振動により発生した音波はメッシュやプレートを上下に振動させ、マイクロポンプ作用により小孔より薬液を押し出す。これらの新しいタイプのネブライザーは、理論的には懸濁液にも使用可能と考えられる。

(b) ブデソニド吸入用懸濁液のジェット式ネブライザーからの吸入薬物量

ブデソニド吸入用懸濁液をネブライザーより吸入する場合、ブデソニド吸入用懸濁液のアンブル充填量（所定量、以下には表示量と記載）がそのまま吸入量とはならない。アンブルからネブライザーに懸濁液を充填する際に、少量の懸濁液がアンブル内に残存し、ネブライザーから懸濁液が噴霧される際にも一定量の懸濁液がネブライザーやマウスピース等のネブライザー機器に残存する。また、吸気-排気の呼吸サイクルの吸気時にのみエアロゾルは吸入されるので、排気時に噴霧されたエアロゾルはネブライザー排気口より空气中に排出される。さらに、吸入された薬物は肺及び口腔咽頭部に沈着するが、口腔咽頭部に沈着した薬物の一部はうがいにより体外に排出される。

臨床薬理試験では、吸入投与後にアンブル及びネブライザー機器への残存量、空气中への排出量（排気フィルターへの回収量）及びうがい液への排出量を測定し、これらをアンブル充填量から差し引くことにより被験者に実際に吸入される薬物量（Dose-To-Subject、以下 DTS と記載）を求めた。

エアロゾルの平均液滴径が異なる 3 種のネブライザーを用いてブデソニド吸入用懸濁液を外国人成人健康被験者に吸入投与したとき、DTS は表示量の 24~40% であり、ネブライザー間で約 2 倍の違いが見られた。しかしながら、肺沈着率は表示量の 14~16% であり、ネブライザー間で大きな差は認められなかった（試験 3043^{5.3.1.1.1}）。吸入薬物量はネブライザーからの薬物排出量に依存するが、エアロゾルの液滴径が大きければ口腔咽頭部に沈着する割合が増すため、肺への沈着量は DTS と液滴径の組み合わせにより決まると考えられた。

表 2 外国人成人健康被験者にブデソニド 2 mg をネブライザー吸入したときの DTS 及び肺沈着率

試験番号	例数	ネブライザー	MMD ¹⁾ (μm)	DTS ²⁾ (% of 表示量)	肺沈着率 (% of 表示量)
04-3043 ^{5.3.1.1.1}	12	Pari Inhalier Boy ³⁾	7	40	15
		Pari LC Jet Plus ³⁾	5	24	14
		Maxin MA-2	3	27	16
SD-004-0017 ^{5.3.1.1.2}	7	Pari LC Jet Plus	5	18	13

算術平均値

1) MMD (Mass Median Diameter) エアロゾルの平均液滴径

2) DTS = バッチ量 - 回収量 (アンブル + 排気フィルター + ネブライザー + うがい液)

3) 吸入同調器使用

2.5.2.3. ネブライザー及びタービュヘイラー吸入における肺沈着率

日本人及び外国人成人健康被験者に、タービュヘイラーよりブデソニド乾燥粉末を吸入投与したときの肺沈着率は metered dose の 30~40% であった（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：以下パルミコート概要と記載）。Metered dose はタービュヘイラー内の計量ユニット内で量り取られる薬物量であり、ブデソニド吸入用懸濁液の表示量に相当する。外国人成人健康被験者にネブライザーよりブデソニド吸入用懸濁液を吸入投与したときの肺沈着率は表示量の 13~16% であり（試験 3043^{5.3.1.1.1} 及び 0017^{5.3.1.1.2}）、タービュヘイラーによる投与の方が効率的であった。

しかしながら、実際の吸入薬物量（タービュヘイラーにおける delivered dose、ネブライザーにおける DTS）で補正した場合、タービュヘイラー使用時の肺沈着率は delivered dose の 40~45% であり（パルミコート概要）、ネブライザー使用時の肺沈着率は DTS の 38~71% であった（試

験 3043^{5.3.1.1.1} 及び 0017^{5.3.1.1.2})。従って、ネブライザー使用時の実際の吸入薬物量に対する吸入効率、ネブライザー機種により異なるものの、少なくともタービュヘイラー使用時と同程度であることが示唆された。

2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1. はじめに

パルミコート[®]タービュヘイラー[®]の承認申請時に、成人にブデソニドを吸入及び静脈内投与したときの薬物動態試験成績について提出しており、その要約を 2.5.3.2 項に記載した。次の 2.5.3.3 項には、小児及び成人にブデソニドを静脈内投与したとき、及びブデソニド吸入用懸濁液をネブライザーより吸入投与したときの薬物動態について要約した。また、ブデソニドと CYP3A4 阻害剤の相互作用に関する検討の要約を 2.5.3.4 項に記載した。

2.5.3.2. 既提出資料の要約

(a) ブデソニドの薬物動態特性

- 静脈内投与において、血漿中濃度の $t_{1/2}$ は 2~4 時間、全身血漿クリアランス (CL) は 1.2~1.3 L/min、体重補正した定常状態の分布容積 (V_{ss} /kg) は約 3 L/kg であった。
- 経口投与後の全身利用率は約 10% であり、肝初回通過代謝により約 90% が消失すると考えられた。
- 血漿蛋白結合率は 85~90% であり、主結合蛋白はアルブミンであった。
- ブデソニドは主として CYP3A4 で代謝され、主代謝物は 16 α -ヒドロキシプレドニゾロン及び 6 β -ヒドロキシブデソニドであり、主代謝物の糖質コルチコイド活性はブデソニドの 1% 未満であった。
- ブデソニドは肺では酸化及び還元的代謝を受けなかったが、脂肪酸 (オレイン酸、パルミチン酸等) により抱合化され、細胞内でリパーゼによりブデソニドに再変換されることが示唆された。
- ³H-ブデソニドを静脈内投与及び吸入投与したとき、放射能は尿糞中に約 2 : 1 の割合で排泄された。ブデソニドの未変化体は尿中に認められなかった。
- 肝機能低下患者にブデソニドを経口投与したとき、血漿中濃度は健康被験者に比べて有意に上昇した。しかしながら、静脈内投与時の血漿中濃度の上昇は小さく、吸入投与時の薬物動態に大きな影響はないと考えられた。
- シメチジン併用下でブデソニドを経口及び静脈内投与した場合、ブデソニド単独投与時と比べてブデソニドの薬物動態パラメータに有意な変化は認められなかった。
- 日本人成人健康被験者及び外国人成人健康被験者間で静脈内投与後のブデソニドの薬物動態に違いは認められなかった (2.5.3.3.1 項の図 3 及び 2.7.2.3.1 項の表 8 参照)。

(b) タービュヘイラーより吸入投与後の薬物動態

- タービュヘイラーより吸入投与後、ブデソニドは速やかに吸収され、血漿中濃度は投与後 30 分以内に C_{max} に達した。血漿中濃度は静脈内投与後とほぼ同様の消失を示した。
- 肺沈着率は delivered dose の 40~45% (metered dose の 30~40%) と算出された。
- 全身利用率は delivered dose の約 50% (metered dose の約 40%) と算出された。
- 1 回吸入量 1600 μ g まで C_{max} 及び AUC は投与量に比例して増加した。

- 日本人成人健康被験者及び外国人成人健康被験者間で吸入投与後のプデソニドの薬物動態に違いは認められなかった (2.7.1.3.3 項の表 6 参照)。

なお、前回の申請時には成人気管支喘息患者及び成人健康被験者におけるプデソニドの薬物動態について比較考察していないが、タービュヘイラーより吸入投与後の成人気管支喘息患者及び成人健康被験者における薬物動態に違いは認められていない (Thorsson et al 2001)。

2.5.3.3. 小児及び成人におけるプデソニドの薬物動態

2.5.3.3.1. 小児及び成人における静脈内投与時の薬物動態

小児気管支喘息患者 (外国人) 及び成人健康被験者 (日本人及び外国人) にプデソニドを静脈内投与したときの投与量補正後の血漿中濃度推移を図 3 に示す。

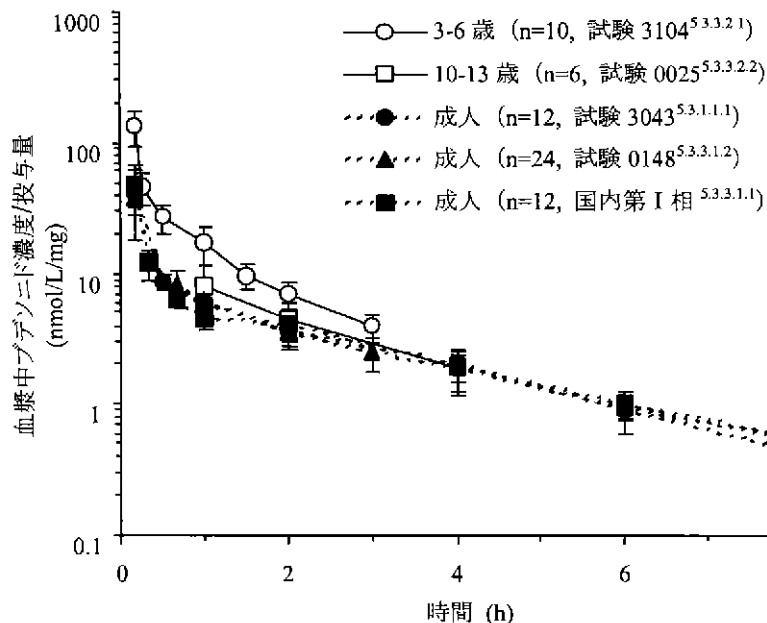


図 3 小児気管支喘息患者 (外国人) 及び成人健康被験者 (日本人及び外国人) にプデソニドを静脈内投与したときの投与量補正後の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差)

図 3 に示すように、血漿からのプデソニドの消失に年齢による違いは認められなかった。終末相の $t_{1/2}$ は 3~6 歳の小児で 2.3 時間、成人で 2.0~2.3 時間であった。

3~6 歳の小児における CL は成人の約 1/2 であったが (小児: 0.55 L/min、成人: 1.2~1.3 L/min)、体重補正した CL (CL/kg) は小児の方が成人より約 1.5 倍高い値を示した (小児: 約 30 mL/min/kg、成人: 18~20 mL/min/kg)。

3~6 歳の小児における V_{ss} は成人の約 1/3 であったが (小児: 57.4 L、成人: 150~180 L)、 V_{ss}/kg に 3~6 歳の小児及び成人の間で顕著な違いは認められなかった (小児: 3.09 L/kg、成人: 2.07~2.73 L/kg)。

平均滞留時間 (MRT) は 3~6 歳に小児及び成人の間で顕著な違いは認められなかった (小児: 1.77 時間、成人: 1.97~2.31 時間)。

一方、10~13 歳の小児における CL は 1.2~1.7 L/min であり、成人と同程度の値を示した (試験 0025^{5.3.3.2.2})。ただし、この試験では吸入後 4 時間までしか血漿中濃度を測定できなかったため、得られたパラメータは十分に終末相を反映していないと考えられる。社外で実施された試験では、8~14 歳の外国人小児気管支喘息患者における CL 及び V_{ss} はそれぞれ 0.90 L/min 及び 113 L と報告されており (Agertoft and Pedersen 2003)、3~6 歳の小児及び成人の中間的な値であった。