

	隔で必要な場合調節する。初回用量としては、1日40mgが推奨される。初回用量としては、1日1回10mgが腎機能障害患者または肝機能障害患者および高齢者の場合推奨される。もし、1日用量40mgでコレステロール低下が不十分な場合には、1日80mgへの増量が推奨される。
イギリスの状況	承認状況： 添付文書の記載内容： 効能効果： ・冠動脈疾患の予防 臨床的に明らかに冠動脈疾患のない高脂血症患者で食事療法の補助として 1. 心筋梗塞のリスク減少 2. 血行再建術施行リスクの減少 3. 心血管系による死亡の減少により心血管の延命率を改善 ・心筋梗塞後の心筋梗塞再発 過去に心筋梗塞又は不安定狭心症の既往を有しかつ、TC4.8mmol/L<またはLDL-C>3.2mmol/Lの患者において 1. 心筋梗塞後の心筋梗塞再発リスク減少 2. 血行再建術施行リスクの減少 3. 発作リスクの減少 ・高脂血症 食事療法に反応しない一次高脂血症患者において 1. 総コレステロール低下 2. LDLコレステロールの低下 ・虚血性心疾患 動脈硬化心血管疾患を有する高脂血症患者において食事療法の補助として 1. 冠動脈硬化の進展の遅延 2. 心臨床イベントの頻度減少 用法・用量：通常1日1回就寝時に10～40mg経口投与。
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)	Systemic review の8件中の complete review に1件の関連する資料があり
Cochran Review の採用 文献	
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
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)	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
West of Scotoland Coronary Prevention Study Shepherd J, Cobbe SM et al: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Eng J Med 1995;333:1301-1307	心筋梗塞の既往がない中等症の高コレステロール血症の男性患者において、HMG-CoA還元酵素阻害剤薬プラバスタチンの投与は、心血管以外の死亡リスクを増加させることなく、心筋梗塞の発症および冠動脈疾患による死亡の発生率を有意に低下させた。
Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease The Lipd Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary	広範なコレステロール値を示し、心筋梗塞または不安定狭心症の既往の有する患者において、プラバスタチンは、心血管イベントの発生率とともに、冠動脈疾患死亡率および全死亡率を低下させた。

heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998;339: 1349-1357		
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
Pravastatin Use and Risk of Coronary Events and Cerebral Infarction in Japanese Men with Moderate Hypercholesteremia: The Kyushu Lipid Intervention Study Group. J Atheroscler Thromb 2000;7:110-121		冠動脈疾患の既往の無い、日本人男性の高コレステロール血症患者において、プラバスタチンは従来治療法と比較し、冠動脈イベントおよび脳梗塞の予防に有用であることが示唆された。(従来治療法：フィブラート剤、ニコチン酸ほか)
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		FHは500人に1人と頻度が高く、自然経過で寿命が短縮することが証明されている。小児期からの対策が必要ということに関しては、コンセンサスが得られているが、食事と旧来の高脂血症治療薬では不十分な対応しかできないのでスタチンが必要である。
開発が行われなかった理由		米国の National Cholesterol Education Program でもFHの小児にスタチンを用いることは見送られていた。最近になってFDAが8歳以降の小児におけるプラバスタチンの適応を認めたが、十分な期間がないので使用経験が少ない。
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
日本小児内分泌学会薬事委員	三共株式会社	治験を要請したが、開発の意志がないとのこと。

## 小児呼吸器領域における適応外医薬品に関する研究

分担研究者 日本小児呼吸器疾患学会 井上 壽茂 住友病院小児科 主任部長

**研究要旨** 日本小児呼吸器疾患学会の役員を対象にアンケート調査を行い、結果に基づきプライオリティ・リストの見直しを試みた。気管支喘息に対する吸入ステロイド薬であるブデソニド・ドライパウダーのチェックリストを新たに作成した。小児呼吸器感染症ガイドラインに推奨されている抗菌薬のうち、適応外使用にあたる薬剤がいくつか確認されたのでリストアップした。気道過敏性試験に用いられる気道収縮物質としてメサコリンやヒスタミンなどの試薬が検査薬として承認されることが望ましいと考えリストアップした。特発性間質性肺炎治療薬として有用性が報告され個人使用されているマラリア治療薬であるヒドロキシクロロキンを未承認薬としての検討候補薬としてリストアップした。

### 研究協力者

長谷川久弥 (松戸市民病院新生児科)  
西間三馨 (国立療養所南福岡病院院長)  
岡田賢司 (国立療養所南福岡病院小児科医長)  
中川雅生 (滋賀医科大学小児科講師)

### A. 研究目的

日本小児呼吸器疾患学会としてこれまで取り組んできた適応外医薬品のプライオリティ・リストを見直し、今後の検討課題を整理するため、学会役員を対象にアンケート調査を実施した。その結果に基づき新たに提起された薬剤につき、適応拡大に向けた取り組みを行うための資料を作成した。

### B. 研究方法と結果

アンケート調査による適応外医薬品のリストアップは必ずしも会員の関心が高くないため、ごく一部から回答が得られたのみであった。その中で本学会として取り組むべき医薬品としてプライオリティ・リスト刷新のためのカテゴリーに基づいて以下の薬品をリストアップし可能

なものについてはチェックリストを作成した。

- 1) 海外で承認されている、あるいは海外で治験中であるが、まだ国内に製剤がない(原則として新規性の高い) 医薬品：ブデソニド吸入懸濁液
- 2) 海外で承認されている臨床上必要不可欠な比較的古い医薬品で、国内に製剤がない(個人輸入している(ジアゾキサイド等)：なし
- 3) 試薬を転用している医薬品、施設で化学合成している医薬品など：メサコリン、ヒスタミン(但し、検査薬)
- 4) 剤型変更をして投与している医薬品(脱カプセル、錠剤つぶし、静注製剤の経口投与など)：イソプロテレノール(静注薬を吸入)
- 5) 国内に医薬品はあるが、小児(あるいは特定の年齢群)の必要な適応(以下新規適応)がないもの  
ア) 小児(あるいは特定の年齢群)の他の適応はある(用量や安全性の評価がある程度されている)

① 成人や他年齢群でも新規適応がない：ミノサイクリン(マイコプラズマ)、エリスロマイシン(クラミジア、レジオネラ)、クラリスロマイシン(レジオネラ) アジスロマイシン(レジオネラ、百日咳)

② 成人や他年齢群では新規適応がある：なし

イ) 小児(あるいは特定の年齢群)の他の適応もない

① 成人や他年齢群でも新規適応がない：アスプールの持続吸入

② 成人や他年齢群では新規適応がある：クラリスロマイシン 200mg 錠

6) 国内に医薬品はあるが、小児(あるいは必要な年齢群)の用量が不明確なもの

ア) 海外の添付文書でも明確な用量記載がない：なし

イ) 海外の添付文書では明確な用量記載がある：なし

7) 小児での安全性が確立していないもの、安全性の記載が不十分あるいは行き過ぎているもので、保険で査定される可能性が比較的高い等の問題があるもの：なし

8) 「小児での安全性が確立していない」等の不適切な記載があるものの、保険で査定などの問題の起きていないもの：ブデソニド・ドライパウダー

以下、各薬剤の問題点について簡単に述べる。

ブデソニド吸入懸濁液、イソプロテレノール持続吸入療法、フルチカゾン定量噴霧式吸入についてはすでに本学会と日本小児アレルギー学会の協力により昨年までにチェックリストを作成している(添付資料)。フルチカゾンについてはすでに添付文書の改訂が実現している。また、ブデソニド吸入懸濁液は近日中に承認される運びとなっている。

本年度は更に、わが国成人ですでに適応のあるブデソニド・ドライパウダーの小児への適応

拡大を目指して日本小児アレルギー学会と共同でチェックリストを作成した(添付資料)。

昨年本学会と日本小児感染症学会が共同で作成した小児呼吸器感染症診療ガイドライン2004<sup>1)</sup>に掲載されている適応外使用となる抗生物質についての検討の必要性が指摘された。抗菌剤は感受性のある原因菌による感染症に適応が限定されているため、厳密に適応すると適応外使用となる場合が生じる。例えば、肺炎マイコプラズマに対するミノサイクリン、クラミジアに対するエリスロマイシン、レジオネラに対するエリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン、百日咳に対するアジスロマイシンなどが挙げられる。また、同一薬剤であっても剤型や用量により適応が異なる場合がある。例えばクラリスロマイシンのドライシロップや50mg錠は小児用として百日咳に対する適応を有するが200mg錠は成人用と限定され百日咳に対する適応がない。今後画一的に添付文書の内容が適応された場合にはこのような問題点が数多く出てくるのが危惧される。

治療薬ではないが検査薬としてヒスタミンやメサコリンなどが用いられている。気管支喘息をはじめとする気道疾患において気道過敏性の有無をチェックすることは診断や重症度の判定に不可欠であり、気管支収縮物質吸入による気道過敏性試験が世界的に広く行われている。この際気管支収縮物質として用いられているヒスタミンやメサコリンは試薬であり、試験に際しては十分な説明と同意を得た上で行われているが、適応外使用として問題にすべき薬剤と考え今回リストアップすることとした。

最後に、今回のプライオリティリストのカテゴリーとして分類不能であったが、新たに提案された特発性間質性肺炎に対するクロロキンの使用について検討し未承認薬の候補薬としてリストアップした。小児における特発性間質性肺炎は極めてまれな疾患であり、英国における全国サーベイでの罹患率は100万対3.6と推定されている<sup>2)</sup>。治療としてはプレドニゾンやメ

チルプレドニゾン・パルス療法が第一選択となるが、反応不良例に対してはシクロスポリンやアザチオプリンなどの免疫抑制剤の併用が試みられているが有効性は低い。このような例に残された治療法は肺移植以外にないのが現状であるが、わが国における臓器移植環境は必ずしも十分でなく、特に小児においては不可能に近い。小児における特発性間質性肺炎の治療法は確立されていないが、欧米では肺移植の前の治療としてクロロキンの単独あるいはステロイドとの併用療法が試みられ有効性が報告されている<sup>3)</sup>。これまでわが国においても文献上個人使用として3例の有効例の報告があり、いずれも寛解に至っている<sup>4~6)</sup>。クロロキンは元々マラリアの治療薬でわが国では1950年代にSLEや関節リウマチなどの膠原病治療薬として発売され腎炎患者に適応が広がった。しかし大量使用されたことによる網膜症や視力障害が社会的問題となり1975年日本薬局方から削除された経緯がある。しかし、慎重な眼科的検診を繰り返しながら、10mg/kg以下の長期使用では副作用の報告は見られていない。特にヒドロキシクロロキンの安全性が高いと考えられている。ステロイド無効な特発性間質性肺炎に対する数少ない治療法としてヒドロキシクロロキンの使用が可能となることが期待されるが、現在のところ世界的に間質性肺炎に対する適応は成人にもなく、わが国においては薬局方からも削除されたままであり、個人使用によらざるを得ないのが現状である。

### C. 考案

日本小児呼吸器疾患学会として特異性の高い医薬品は少なく、また会員の適応外使用医薬品に関する関心が必ずしも高くないのが現状である。その中であって、今回新たに気管支喘息に対する吸入ステロイド薬であるブデソニド・ドライパウダーにつきチェックリストを作成した。基礎的ならびに臨床的データも豊富であり、世界的には小児科領域でも最も広く用いられてい

るが、わが国においては成人のみが適応となっている。近い将来ブデソニド吸入懸濁液が臨床使用可能となると思われるが、ネブライザー吸入する必要があり、年少児では有効な治療法となる可能性が高い。しかし、年長児では吸入に時間がかかり必ずしも有用な治療薬とはいえない。したがって、世界的に認められている5歳以上のドライパウダー吸入可能年齢の小児喘息での適応取得は不可欠と考えられる。

特発性間質性肺炎小児に対する抗マラリア薬であるヒドロキシクロロキンはその有効性の報告が全世界的に相当数認められる。また、ステロイド薬以外の治療薬としては最も推奨されている薬剤であり、肺移植が困難な国情を考慮すれば積極的に使用が考慮されるべき治療薬と思われる。文献上報告されている以外にも学会報告などが散見され、わが国での使用も相当数に及んでいる可能性があり、積極的な使用状況の把握による有効性の再検討が望まれる。その結果を反映して製薬企業への働きかけを考えるべきと思われる。

抗生剤の適応については細菌学的側面からの適応と臨床診断面からの適応が記載されており、厳密に検討すると適応外となってしまう場合が少なくない。特に稀少菌種による感染症では問題となる可能性があり柔軟な対応が必要と思われる。

気道過敏性試験に用いられる気管支収縮物質は全世界的に広く用いられている。しかし、これらの薬物はあくまでも試薬であり検査薬として承認されていない。頻用されている薬物であり、診断や重症度判定に不可欠な位置を占めることから検査薬として承認されることが望まれる。

### 文献

- 1) 上原すず子, 砂川慶介監修: 小児呼吸器感染症診療ガイドライン2004. 協和企画, 2004
- 2) Dinwiddie, R et al. Idiopathic interstitial pneumonitis in children: a national survey

in the United Kingdom and Ireland.

*Pediatr Pulmonol* 34:23-29,2002

- 3) Pediatric interstitial lung diseases. 1451-53,  
*Nelson Textbook of Pediatrics* 17<sup>th</sup> ed.
- 4) 古賀一吉, 他: クロロキンが有効であった特  
発性間質性肺炎の1例. *日本小児呼吸器疾患  
学会誌* 9: 4-10, 1998
- 5) 山本剛, 他: 特発性間質性肺炎に著効したク  
ロロキン療法の経験. *日本小児呼吸器疾患学  
会誌* 14: 16-22, 2003
- 6) 小久保雅代, 他: クロロキンが著効した特発  
性間質性肺炎の6歳男児例. *日児会誌* 108:  
1421-26, 2004

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ーヘイラー
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 <input checked="" type="checkbox"/> 有 / 無 承認年月日 1999年6月16日 小児での承認 <input checked="" type="checkbox"/> 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 <input checked="" type="checkbox"/> 有 / 無 承認年月日 1988年12月（スウェーデン） 小児での承認 <input checked="" type="checkbox"/> 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タービューヘイラー パルミコート200タービューヘイラー
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100-400 $\mu$ g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1600 $\mu$ g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. 現在の記載でどのような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

	<p>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</p> <p>用法・用量</p> <p>(成人)</p> <p>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。</p> <p>前治療が気管支拡張薬単独：200-400<math>\mu</math>g（400<math>\mu</math>g）を1日2回 前治療が吸入ステロイド薬：200-400<math>\mu</math>g（800<math>\mu</math>g）を1日2回 前治療が経口ステロイド薬：400-800<math>\mu</math>g（800<math>\mu</math>g）を1日2回</p> <p>(6～11歳の小児)</p> <p>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。</p> <p>前治療が気管支拡張薬単独：200<math>\mu</math>g（400<math>\mu</math>g）を1日2回 前治療が吸入ステロイド薬：200<math>\mu</math>g（400<math>\mu</math>g）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400<math>\mu</math>gを1日2回</p>
英国の状況	承認状況：1990年7月承認（商品名：Pulmicort Turbuhaler）
	<p>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</p> <p>用法・用量</p> <p>(成人、高齢者および12歳を超える小児)</p> <p>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200-1600<math>\mu</math>g/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、200-800<math>\mu</math>g/日を分2で投与する。重症の期間においては1600<math>\mu</math>g/日を上限に増量してもよい。</p> <p>(12歳以下の小児)</p> <p>200-800<math>\mu</math>g/日を分2で投与する。重症の期間においては800<math>\mu</math>g/日を上限に増量してもよい。</p>
フランスの状況	承認状況：1990年10月
	<p>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</p> <p>用法・用量</p> <p>軽症から中等症の持続性喘息における開始用量</p> <p>成人：400-800<math>\mu</math>g/日 小児（12歳以下）：200-400<math>\mu</math>g/日</p> <p>重症の持続性喘息における開始用量</p> <p>成人：800-1600<math>\mu</math>g/日 小児（12歳以下）：400-800<math>\mu</math>g/日</p>
スウェーデンの状況	承認状況：1988年12月
	<p>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</p> <p>用法・用量</p> <p>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</p> <p>5歳から7歳の小児 100-400<math>\mu</math>g/日を1日2-4回</p> <p>7歳から12歳の小児 100-800<math>\mu</math>g/日を1日2-4回</p> <p>成人 通常使用量として200-800<math>\mu</math>g/日を1日2-4回、より重症例においては1600<math>\mu</math>g/日が必要となることもある。</p> <p>維持用量としては、可能な限り最小量に設定する</p>
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(ディスカス使用)のPKについて比較検討。BUD800µg/日、4日間、およびFP750µg/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カ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	5-66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400µg/日、11歳未満の小児200µg/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200µg/日、11歳以上は400µg/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的ではなかった。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400µg/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。

<p>④Szeffler S : New England Journal of Medicine,343,1054-1063, 2000</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>水晶体撮影検査により後嚢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。</p>	
<p>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)</p>		
<p>著者、雑誌名、ページ、発行年など</p>	<p>記載内容のサマリー</p>	
	<p>これまで行われていない。</p>	
<p>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</p>		
<p>臨床現場の必要性</p>	<p>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。</p>	
<p>開発が行なわれなかった理由</p>		
<p>7. どのような開発が適切であると考えられるか</p>		
<p>開発へのアプローチ法</p>	<p>その根拠</p>	
<p>8. 現在までの働きかけとそれに対する対応</p>		
<p>誰(どこ)が</p>	<p>誰(どこ)に</p>	<p>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</p>

<p>アストラゼネカ株式会社 臨床開発部</p>	<p>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</p>	<p>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。</p> <p>【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。</p> <p>【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</p>
------------------------------	---	--

## 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（ディスクス・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 <input checked="" type="radio"/> 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・ <input checked="" type="radio"/> 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？）	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 <input checked="" type="radio"/> 有 / 無 承認年月日 1998年9月30日 小児での承認 <input checked="" type="radio"/> 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 <input checked="" type="radio"/> 有 / 無 承認年月日 1993年2月(英国) 小児での承認 <input checked="" type="radio"/> 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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	<b>注）小児に関連する記載</b> <b>【使用上の注意】</b> <b>7. 小児等への投与</b> (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	<p>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。</p> <p>参考) ベコタイド 使用上の注意の記載内容</p> <p><b>【使用上の注意】</b></p> <p><b>6. 小児等への投与</b></p> <p>(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</p>
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	<p>承認状況：1996年3月承認（商品名：FLOVENT）</p> <p>添付文書の記載内容：</p> <p>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</p> <p>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。</p> <p>前治療が気管支拡張薬単独：100<math>\mu</math>g(500<math>\mu</math>g)を1日2回 前治療が吸入ステロイド薬：100～250<math>\mu</math>g(500<math>\mu</math>g)を1日2回 前治療が経口ステロイド薬：1000<math>\mu</math>g(1000<math>\mu</math>g)を1日2回 （4～11歳の小児） 推奨開始用量（最大推奨用量） 50<math>\mu</math>g(100<math>\mu</math>g)を1日2回</p> <p>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。</p>
英国の状況	<p>承認状況：1993年2月承認（商品名：Flixotide）</p> <p>添付文書の記載内容：</p> <p>効能・効果、対象疾患 気管支喘息の予防的治療</p> <p>用法・用量 （成人および16歳以上の小児） 100～1000<math>\mu</math>g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</p> <p>軽症：100～250<math>\mu</math>gを1日2回 中等症：250～500<math>\mu</math>gを1日2回 重症：500～1000<math>\mu</math>gを1日2回 （4歳以上の小児） 50～200<math>\mu</math>gを1日2回</p> <p>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</p>
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 $\mu$ gを1日2回 4歳を超える小児 50~200 $\mu$ gを1日2回 1~4歳 50~100 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ gを1日2回 中等症：250~500 $\mu$ gを1日2回 重症：500~1000 $\mu$ gを1日2回 1歳以上の小児 50~100 $\mu$ 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)	フルタイド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 $\mu$ g1 日 2 回、FP100 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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) :219 s, 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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和、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

(別添)

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	<del>はい</del> ・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・ <del>いいえ</del> 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか： <del>はい</del> ・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・ <del>(無)</del> 承認年月日 小児での承認 有・ <del>(無)</del> 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/ <del>(無)</del> 承認年月日 小児での承認 <del>(有)</del> /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）

	<p>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。</p>
他の国々の状況	<p>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。</p>
	<p>添付文書の記載内容：          効能・効果、対象疾患</p> <p>用法・用量</p> <p>使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容</p>
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）	<p>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)</p>
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 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 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 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 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 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	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. 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. 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. 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. 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. 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

<p>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</p>	<p>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。</p>
<p>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</p>	<p>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、尿中コルチゾル排泄減少において用量依存性があった。</p>
<p>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</p>	<p>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、尿中コルチゾルは 2mg, 4mg 群にて有意に減少。</p>
<p>9. Pedersen S, Ramsgaard-Hansen O, Nikandes K: Budesonide suspension for nibulisation in children with asthma. Eur Resp J 1989;2(Suppl 8):647S</p>	<p>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。</p>
<p>Case series 1. Hultquist C: Letter Lancet 1989; i: 380</p>	<p>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。</p>
<p>2. De Jongste JC, Duiberman EJ: Nebulised budesonide in severe childhood asthma. Lancet 1989; i: 1388</p>	<p>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。血中コルチゾル、成長ホルモンの値もほぼ正常化した。</p>
<p>Case report 1. Godfrey S, Avital A, Rosler A, et al. : Nebulised budesonide in severe infantile asthma. Lancet 1987; ii: 851-852</p>	<p>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。</p>
<p>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</p>	<p>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。</p>
<p>2. Agertoft L and Pedersen S:</p>	<p>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。</p>
	<p>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</p>