

衛研発第 3064 号
平成 12 年 11 月 1 日

厚生省医薬安全局長 殿

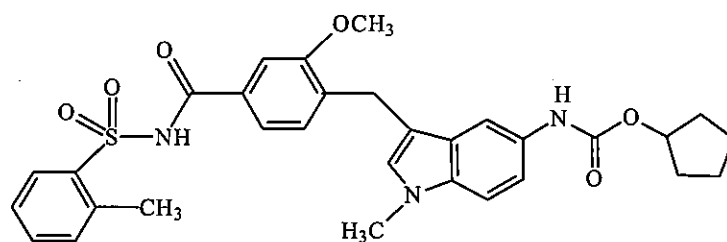
国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記のとおり報告する。

記

[販売名]	アコレート錠 20mg、同 40mg
[一般名]	ザフィルルカスト
[申請者名]	ゼネカ株式会社 (現 アストラゼネカ株式会社)
[申請年月日]	平成 10 年 12 月 22 日
[剤型・含量]	1 錠中ザフィルルカストとして 20mg 又は 40mg を含有する製剤
[申請区分]	医療用医薬品 (1) (新有効成分含有医薬品)
[化学構造]	別紙
[審査担当部]	審査第二部



化学名

(日本名) 3-{2-メトキシ-4-[(2-トリルスルホニル)カルバモイル]ベンジル}-1-メチ
ルインドール-5-カルバミン酸 シクロペンチルエステル

(英名) cyclopentyl 3-{2-methoxy-4-[(2-tolylsulfonyl)carbamoyl]
benzyl}-1-methylindole-5-carbamate

審査結果

平成 12 年 10 月 31 日

[販売名] アコレート錠 20mg、同 40mg
[一般名] ザフィルルカスト
[申請者名] ゼネカ株式会社（現 アストラゼネカ株式会社）
[申請年月日] 平成 10 年 12 月 22 日

[審査結果]

提出された承認申請資料から、気管支喘息に対する有効性・安全性が示されていると判断する。なお、申請時の通常 1 日用量は 80mg とされていたが、安全性の観点（外国での試験成績では高用量（160mg/日）で肝障害の発現頻度が 80mg/日以下よりも高い傾向があること）、及び外国での本剤の承認用量（40mg/日又は 40～80mg/日）を踏まえ、通常 1 日用量は 40～80mg とすることが適当と判断した。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

気管支喘息

[用法・用量]

通常、成人にはザフィルルカストとして 1 日 40～80mg を朝食後及び就寝前の 2 回に分けて経口投与する。ただし、高齢者の 1 日投与量は 40mg とする。なお、成人（高齢者を除く）の 1 日最高量は 80mg とする。

審査報告(1)

平成12年7月28日

1. 品目の概要

[販売名]	アコレート錠 20mg、同 40mg
[一般名]	ザフィルルカスト
[申請者名]	アストラゼネカ株式会社 (申請時ゼネカ株式会社)
[申請年月日]	平成10年12月22日
[剤型・含量]	1錠中ザフィルルカストとして20mg又は40mgを含有する製剤
[申請時効能・効果]	気管支喘息
[申請時用法・用量]	通常、ザフィルルカストとして成人には1日量80mgを、高齢者には1日量40mgを朝食後及び就寝前の2回に分けて経口投与する。

2. 提出された資料の概略及び審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ザフィルルカストは米国ゼネカ社(現アストラゼネカ社)により合成された(1986年)ロイコトリエン受容体拮抗薬である。ロイコトリエンはアラキドン酸カスケードにより生じる炎症関連物質の一つであり、強力な気道収縮作用を有している。近年得られた知見からペプチドロイコトリエン(LTC₄、LTD₄、LTE₄)は気管支喘息における慢性持続性気道炎症の重要なケミカルメディエーターの一つとして注目されていることから、ロイコトリエン受容体を遮断する薬剤は気管支喘息治療において有用な長期管理薬になり得ると考えられ、開発がなされた。本邦ではゼネカ社(現アストラゼネカ社)により気管支喘息治療薬として開発が行われた。なお、本薬は米国、英国を含む世界64カ国で承認されている(平成11年12月31日現在)。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬「ザフィルルカスト」は、その構造が元素分析、NMR、MS等で決定されている。結晶多形については、種々の溶媒から再結晶させ粉末X線回析等の分析機器による測定を行い、結晶多形は存在しないが

の物性形態が存在するとしている。また類縁物質についてはTLC、HPLC等で分離を行い、純度試験において
の類縁物質はそれぞれ %以下、
は %以下、それ以外の物質も個々として %以下で総量

%以下、総類縁物質量は %以下に規格を設定し、また を残留溶媒として %以下に、 は %以下に規格設定している。

審査センターでは、純度試験の についても安全性を担保する意味で他の類縁物質と同様 %以下とすること、 の規格値を に影響を与えない根拠のある にすること、標準品の確認試験に NMR 等を加え IR での確認を参照スペクトル法にすること等を照会した。これらについてそれぞれ指摘のとおり改める旨の回答がなされ、回答を了承した。また、製剤の溶出試験の規格値は実測値を反映したものとすよう検討することを照会したが、溶出率を %とした理由は明確には回答されていない。

ハ. 安定性に関する資料

安定性については、原薬について長期保存試験、加速試験、苛酷試験を行っており、温度、湿度、光に対して不安定であるが、遮光・室温保存においては問題ないとしている。また、製剤についても PTP 包装（材質：ポリ塩化ビニル、アルミニウム）で室温保存では安定であることを推測し、長期保存試験が継続中であることから 1 年間の有効期限を設定していたが、その後 36 箇月までの結果が提出され、室温で 3 年間安定であることを確認したとしている。審査センターでは、原薬が光に対して不安定な点について確認が必要であるが、提出された資料について特に問題はないものと判断する。

ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

急性毒性試験は、マウス、ラット及びイヌを用いて経口、腹腔内あるいは静脈内投与により実施された。概略の致死量はマウス (Alpk、4-5 週齢) 経口投与で >2,000mg/kg、マウス (H1a: (SW) BR、約 7 週齢) 腹腔内投与で >100mg/kg、マウス (Alpk、4-5 週齢) 静脈内投与で >75mg/kg、ラット (Alpk、4-5 週齢) 経口投与で >2,000mg/kg、ラット (H1a: (SD) BR、約 7 週齢) 腹腔内投与で >100mg/kg、ラット (Cr1: (WI) Br、5-6 週齢) 静脈内投与で >60mg/kg、イヌ経口投与で >500mg/kg と推察された。

亜急性及び慢性毒性試験は、ラット及びイヌを用いて経口投与により実施された。ラット 6 週間投与では 100mg/kg/日 (最高投与量) 投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無毒性量は 100mg/kg/日と推察された。イヌ 6 週間投与では 75mg/kg/日 (最高投与量) 投与群の雄イヌの心臓及び精巣上体に本薬投与によると思われる肉芽腫様変化が認められたため、無毒性量は 10mg/kg/日と推察された。ラット 6 ヶ月間投与では 400mg/kg/日 (最高投与量) 投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無毒性量は 400mg/kg/日と推察された。イヌ 6 ヶ月間投与では 150mg/kg/日 (最高投与量) 投与群の雄 1 例に肝細胞のリポフスチン沈着の増加が認めら

れたため、無毒性量は 20mg/kg/日と推察された。ラット 12 ヶ月間投与では 400mg/kg/日（最高投与量）投与群の雌に体重増加抑制が認められたため、無毒性量は 40mg/kg/日と推察された。また、補足試験としてラット 12 ヶ月間 2,000mg/kg/日経口投与試験が実施され、本薬の標的臓器及び毒性発現の特徴が検討された。体重増加抑制及び泡沫状肺胞マクロファージの集簇は回復が認められなかったが、その他の変化については回復もしくはその徴候が認められた。イヌ 12 ヶ月間投与では 150mg/kg/日（最高投与量）投与群に肝細胞細胞質のリポスチンの増加及び肝肉芽腫様変化が認められたため、無毒性量は 40mg/kg/日と推察された。

生殖発生毒性試験は、ラット、ウサギ、サル及びマウスを用いて経口投与により、またウサギを用いて皮下投与により実施された。雌ラットにおける妊娠前、妊娠期及び授乳期投与試験では、一般毒性については 1,000mg/kg/日以上投与群に流産が、生殖能及び胎児・出生児（F₁）については 2,800→2,000mg/kg/日（最高投与量）投与群に不規則な性周期を示す動物の増加及び胎児全身性浮腫の発現等が認められたため、無毒性量は一般毒性 500mg/kg/日、生殖能及び胎児・出生児（F₁） 1,000mg/kg/日と推察された。雌雄ラットにおける妊娠前及び妊娠期投与試験では、雄の一般毒性については 750mg/kg/日以上投与群に一般状態の変化（努力性呼吸）が、雌の一般毒性については 2,000mg/kg/日（最高投与量）投与群に交配前期間中の体重増加亢進等が認められたため、無毒性量は雄の一般毒性で 250mg/kg/日、雌の一般毒性で 750mg/kg/日と推察された。雄及び雌の生殖能及び胎児については最高用量投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無毒性量は雄の生殖能で 1,500 (2,000) mg/kg/日、雌の生殖能及び胎児で 2,000mg/kg/日と推察された。ラット器官形成期投与試験では、母動物の一般毒性については 1,000mg/kg/日以上投与群に死亡、流産及び努力性呼吸が、胎児については 2,000mg/kg/日（最高投与量）投与群に胎児体重の減少等が認められたため、無毒性量は母動物の一般毒性で 500mg/kg/日、胎児で 1,000mg/kg/日と推察された。ウサギ及びサル器官形成期投与試験では、胎児組織中濃度は母体血漿中濃度の 1%あるいはそれ以下であったため、それらの動物種は本薬の胎児への直接作用を調べる動物種として適切でないと考えられた。マウス器官形成期投与試験では、母動物の一般毒性については 800mg/kg/日以上投与群に本薬に起因すると考えられる死亡等が、胎児については 1,600mg/kg/日（最高投与量）投与群に胎児体重の減少及び骨化遅延が認められたため、無毒性量は、母動物の一般毒性で 400mg/kg/日、胎児で 800mg/kg/日と推察された。ラット器官形成期、周産期及び授乳期投与試験では、母動物の一般毒性及び胎児については 2,000mg/kg/日（最高投与量）投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無毒性量は、母動物の一般毒性及び胎児で 2,000mg/kg/日と推察された。

抗原性試験は、モルモット及びウサギを用いて実施され、本薬が抗原性を有する可能性は低いと考えられた。

変異原性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用

いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラット小核試験が実施され、いずれの結果も陰性と推察されたため、本薬が生体内で変異原性を発現する可能性は低いと考えられた。

がん原性試験は、ラット及びマウスを用いて実施され、300mg/kg/日投与群の雄マウスに肝細胞腺腫の、2,000mg/kg/日投与群の雌雄ラットに膀胱移行上皮乳頭腫の発現頻度の増加が認められた。

代謝物の毒性は、ラットがん原性試験にて膀胱移行上皮乳頭腫の増加が認められたため、ラット特異的尿中主要代謝物である M13 並びにヒト血漿中の主要代謝物である M1 及び M3 について、大腸菌を用いた復帰突然変異試験が、さらに M13 についてマウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験が実施された。いずれの結果も陰性と推察されたため、これらの代謝物が生体内で変異原性を発現する可能性は低いと考えられた。

トキシコキネティクスに関し、ラット及びイヌ 12 ヶ月間投与試験における無毒性量及び AUC とヒトに 40mg を 1 日 2 回投与したときの AUC を比較した結果、本薬はイヌで約 12 倍、ラットで約 27 倍の安全域を有すると考えられた。

審査センターでは、申請者に対し、がん原性試験でみられたマウス肝細胞腺腫及びラット膀胱移行上皮乳頭腫の発現メカニズムについての詳細な考察を求めた。

これに対し、申請者は、「マウス肝細胞腺腫については、ミトコンドリアにおける脂肪酸 β 酸化の抑制に起因した肝細胞壊死を修復するための過度の細胞増殖が腫瘍形成を促進したと考えられる。ラット膀胱移行上皮乳頭腫については、膀胱粘膜に炎症・潰瘍が認められていることから、その傷害に続く再生性過形成が二次的に膀胱腫瘍形成を促進したものと考えられるが、その膀胱上皮傷害メカニズムは不明である。また、尿中主要代謝物 M13 の尿中濃度を考慮すると M13 が単独で膀胱上皮の細胞障害作用を示す可能性は低く、M13 の変異原性試験が陰性であったことから、直接膀胱に作用して発癌させる可能性もないと考えられる。さらに M13 はラット特異的であること、膀胱腫瘍の認められなかった 400mg/kg/日投与群における暴露量はヒトの推奨用量における暴露量に比して著しく高いこと等の理由から、ヒトでの臨床使用において本所見がヒトで発現する可能性はきわめて低いと考えられる。」と回答しており、これらの回答を了承した。

ホ. 薬理作用に関する資料

(1) 効力を裏付ける試験

本薬の単回投与（静脈内：0.017～0.056mg/kg、経口：0.17～0.58mg/kg、吸入：3～10 μ M）により、LTD₄ により誘起されたモルモット呼吸困難を用量依存的に抑制し、その薬理学的半減期はそれぞれ 64 分、916 分及び 89 分であった。また、5 日間投与 2 日間休薬の条件では、本薬に対する耐性は生じないことが示された。

本薬を4種の経路（静脈内：0.017～0.58 mg/kg、経口：0.58、1.7 mg/kg、十二指腸内：0.17～1.7 mg/kg、吸入：30、100 μ M）で前投与すると、LTD₄によるモルモット肺機能低下（気道抵抗（R_p）上昇及び動的コンプライアンス（C_{dyn}）低下）に対して用量依存的な抑制作用を示し、本薬は予防作用を有することが示された。また、R_pのピーク時に本薬（0.17 mg/kg）を静脈内投与すると、溶媒対照群に比して有意にR_pのベースラインまでの回復を速め、本薬は改善作用を有することが示された。一方、本薬はC_{dyn}低下からの回復を速める傾向を示したが、有意な作用ではなかった。

同様に、抗卵白アルブミン血清で受動感作されたモルモットに卵白アルブミンを暴露することにより惹起される肺機能低下に対して、本薬（0.58 mg/kg）の静脈内投与により抑制作用を示したことから、予防作用及び改善作用を有することが示された。

LTD₄により誘起されるモルモット気道組織中への好酸球浸潤に対して、本薬の吸入投与（5分間、0.03～30 μ M）及び腹腔内投与（0.017～1.7 mg/kg）により用量依存的に抑制作用を示した。また、LTD₄により誘起されたモルモット気管支浮腫に対し、本薬（0.017及び0.058 mg/kg、静脈内投与）は抑制作用を示し、気道血管透過性亢進を抑制することが示された。

自然感作によりブタ回虫抗原に対してアレルギー反応を示す（自然感作）ヒツジにLTD₄を投与することにより誘起される気管支収縮、好中球の浸潤及びタンパク漏出に対して、本薬が抑制作用を有することが示された。

自然感作ヒツジのブタ回虫抗原により惹起される即時型及び遅発型の気管支収縮（胸郭ガス量を考慮に入れたR₂の上昇）、及び曝露24時間後の気道過敏性症状（PC400値の低下）に対し、本薬（5 mgを3回吸入投与）は、有意な抑制作用を示した。

(2) 作用機序

ペプチドロイコトリエン（p-LT）受容体に対する本薬の親和性が検討された。LTD₄、LT拮抗薬（LY171,883、FPL55712）及び本薬は、³H-LTD₄のモルモット肺由来細胞膜への特異的結合を濃度依存的に阻害した（K_i値：1.0nM、743.8nM、1017.4nM及び0.8nM）。同様に、³H-LTE₄のモルモット肺由来細胞膜への特異的結合及び³H-LTD₄のヒト肺由来細胞膜への特異的結合に対しても全ての薬物が阻害作用を示した。

摘出モルモット気管において、本薬は濃度依存的にLTE₄による濃度反応曲線を高濃度側に平行移動させ、Schild plotの傾きは1と差がなくpA₂値は9.85となった。LTD₄による収縮に対しては、Schild plotの傾きは0.72となり、1と有意な差が認められた。また、本薬はセリン・ホウ酸複合体存在下ではLTC₄による収縮に対して拮抗作用を持たないことが示された。

さらに、摘出モルモット肺実質標本において、本薬はLTE₄による収縮反応に対して競合的に拮抗し（Schild plotの傾き：1.07）、pA₂値は9.51となり気管標本における結果とほぼ一致した。LTD₄による収縮反応に対して、本薬は競合的に拮抗し（Schild plotの

傾き：0.91)、 pA_2 値は 9.45 となった。 LTD_4 による収縮に対する本薬の作用が気管標本の結果と異なっていたことについて、受容体サブタイプの分布等の違いが考えられるが、詳細は明らかでないと説明された。

また、摘出ヒト気管支標本において、本薬(3~100 nM)は LTC_4 及び LTD_4 による収縮に拮抗作用を示した(pK_B 値：7.98~8.88)。組織が異なることから考察は難しいが、ヒトにおける作用はモルモット由来標本における拮抗作用より弱く、モルモットの本薬に対する感受性は高いとされた。

本薬(10 μ M)は、 α_1 、 α_2 、 β_1 、 β_2 、 H_1 、 H_2 、5-HT₂、ムスカリン、 TP_1 、 TP_2 、 EP_2 受容体及び Ca^{2+} channel に対して拮抗作用を示さなかった。 PGE_2 によるモルモット回腸の収縮反応に拮抗作用を示したが($pK_B = 5.60$)、モルモット気管支 $CysLT_1$ 受容体に対する効力の約 1/10,000 であったことから、本薬は p-LT 以外の作動薬の反応に対して明らかな作用を示さないとされた。

卵白アルブミンで能動感作されたモルモットの肺切片において、本薬(1 及び 10 μ M)は抗原により惹起された TXB_2 の遊離を抑制したが、 LTD_4 、6-keto-PGF_{1 α} 及びヒスタミン遊離に影響を及ぼさなかった。本薬の TXB_2 遊離抑制作用は、p-LT 拮抗作用の結果として生じる二次的作用であるとされた。

また、本薬(0.01~0.3 mg/kg, i.v.)は LTD_4 により誘起されるモルモットの血管透過性亢進を用量依存的に抑制し、その ED_{50} 値は 0.038 mg/kg であった。LY171,883 及び FPL55,712 による効力は本薬の約 1/600 であった。

以上から、p-LT により引き起こされた気道収縮、血管透過性の亢進及びそれに引き続く気道粘膜浮腫による喘息発作に対して、本薬は気道平滑筋上及び気道周囲の微小血管上にある $CysLT_1$ 受容体において p-LT と競合的に拮抗することにより抗喘息作用を発揮することが示された。

(3) 代謝物の薬理作用

[³H] LTD_4 の細胞膜特異的結合に対して、ヒトの血漿中に認められる本薬の主要代謝物である M1、M2、M3 及び本薬は阻害作用を示したが、M1、M2 及び M3 は本薬に比較してそれぞれおよそ 0.2%、1%及び 0.5%の作用強度しか示さなかった。

(4) 一般薬理試験

本薬の一般薬理試験について、*in vivo* 試験で用いた最低用量の 10 mg/kg をラットに単回投与した時の最高血中濃度は、ヒトに本薬 20 mg を単回投与した時の最高血中濃度の 9 倍にあたる。また、変化が認められたものは主に高用量/高濃度群であり、臨床的に予想される投与用量/血中濃度の範囲ではほとんど影響あるいは作用を示さなかった。代謝物 M3 は特記すべき影響あるいは作用を示さなかった。

代謝物 M1 及び M2 はそれぞれイヌ及びラット血中に主要代謝物として認められるが、本

薬の急性毒性試験において両種に強い毒性は認められず、また両代謝物の薬効は弱かった。

審査センターでは、以下の点について説明を求めた。

ヒト及びモルモット肺由来細胞を用いた p-LT の特異的結合に対する本薬の阻害作用についての検討結果と、臨床で用いられる投与量及び血中濃度との関係について説明を求めた。申請者から、血漿中の p-LT の大部分が LTE₄ であったという報告から (Chavis, C. et al., Allergy, 52, 589-592 (1997))、LTE₄ の濃度を LTD₄ の濃度に換算して計算された。喘息患者の血漿中 LTE₄ 濃度が 1.073ng/mL (2.44nM) であること (Chavis, C. et al., Allergy, 52, 589-592 (1997)) 及び Ki 値から、IC₅₀ 値が 4.2nM (2.4ng/mL) と算出された。ヒトに本薬 40mg を反復経口投与したときの最高血漿中濃度はおおよそ 560ng/mL であることから、約 233 倍の本薬が投与されていることになることと説明された。さらに、LTD₄ によるモルモット気管収縮及びヒト気管支収縮に対する本薬の pK_B 値の差は最小で 2.6 倍、最大で 115 倍であった。また、本薬 10 nM で比較すると、pK_B 値はモルモット気管では 9.30、ヒト気管支では 8.47 であり、その差は 6.8 倍であったことから、LTD₄ により誘起される収縮反応に対する本薬の拮抗作用はモルモット気管とヒト気管支の間で差があり、器官レベルでも本薬に対する感受性に差があると説明された。異なった組織で種差を論じることは難しいと思われるが、p-LT 受容体には種特異性がある可能性が知られていること、血漿中濃度と薬効濃度との関係に関する説明等から、回答を了承した。

薬理学的特徴に基づいた耐性発現の可能性について考察を求めた。

申請者から、薬物に対する耐性発現の機序として、受容体の脱感作、受容体あるいは生理活性物質の合成促進が考えられる。本薬は p-LT 拮抗薬であることから、脱感作については否定された。また、後者については、拮抗薬の作用により活性が低下した受容体の機能を回復させる目的で、生理活性物質の合成、受容体自体の合成が促進されるものである。本薬の場合、p-LT が炎症時にのみ遊離されるケミカルメディエーターであることから、耐性発現の可能性は低いと説明された。また、他の p-LT 拮抗薬についてもそのような報告はないと説明された。薬物動態の観点からみた場合、本薬は、ラット及びマウス肝薬物代謝酵素系に対して、反復投与 (ラット：14 日間、マウス：3 ヶ月間) により酵素誘導作用を示さないこと、ヒトの 8 日間反復投与においても血中濃度の低下を示唆する結果は得られていないことから、耐性発現の可能性は低いと説明され、回答を了承した。

肺機能低下に対する作用について、本薬の抑制作用は R_p 上昇に対して有意であったが、cdyn 低下に対しては有意でなかったことから、その理由について説明を求めた。申請者から、R_p は主に、比較的太い気道 (主気道) 中の気流量を基に測定されるものである。この気道は主として軟骨と平滑筋細胞から成り、平滑筋細胞の性質を反映することで速やかな収縮・弛緩反応を可能とする。一方、動的コンプライアンスは末梢気道の挙動を基に測定されるものである。末梢気道周囲は脈管化が進んでおり、浮腫や気道内分泌亢進を起こしやすく、また一旦これらの現象が引き起こされるとその回復は遅い。したがって、LTD₄ 投与あるいは

は抗原曝露を行うことで平滑筋収縮及び浮腫・気道内分泌亢進が生じ、その後、本薬を投与しても平滑筋収縮の回復が速やかに起こるのみで、浮腫や気道内分泌亢進は回復するには時間がかかることが予想される。この回復性の差が、本薬の両パラメーターに対する効果の差に反映されていると考えられると説明された。また、麻酔下及び人工呼吸器で呼吸を制御している状況下での実験であるため、末梢気道がゆっくりと狭窄し、コンプライアンスの低下を招くことになることから、本薬の作用がマスクされている可能性があるとして説明された。LTD₄投与あるいは抗原暴露後に本薬を投与していることから、継続的に本薬を服用することで喘息発作を予防するといった長期管理薬としての臨床使用と異なること、本薬前投与では R_p 及び C_{dyn} ともに有意に抑制していることから、差異は臨床的意義の少ないものと説明され、回答を了承した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

薬物動態の検討には非標識体、¹⁴C 標識体が用いられた。標識体の放射化学的純度は 96% より大きく、溶液又は懸濁液として投与され、非標識体には、
及び
の 3 種の物性形態が存在し、溶液、懸濁液又は混餌飼料として投与された。

(1) 動物における成績

雄雌ラット、モルモット及びサルに ¹⁴C 標識体溶液 1mg/kg を単回経口投与し、全血又は血漿中の放射能及び未変化体の薬物動態を検討した。未変化体の T_{max} は、ラット、モルモット及びイヌでそれぞれ約 4 時間、1 時間及び約 40 分であり、ラットでの吸収は緩徐であるとされた。静脈内投与との比較による経口投与時のバイオアベイラビリティは、雄ラットで 73.2%、雌ラットで 62.9%、モルモットで 13.7%及びイヌで 64.7%であり、尿及び胆汁中総排泄量より算出された吸収率は、雄ラットでは約 55%であった。雄ラットに ¹⁴C 標識体溶液 5mg/kg を 9 日間反復経口投与したとき、血液中放射能のトラップ濃度は投与 2 日以後定常状態に達した。ラットへの反復投与毒性試験において、本薬の薬物動態パラメータは、ばらつきは大きいものの投与期間に依存した変化は認められなかったとされた。イヌに本薬の各物性形態 20mg を単回経口投与したとき、溶液を対照とした相対バイオアベイラビリティは、
及び
で 74%、14%及び 24%であった。

雄ラットに ¹⁴C 標識体溶液 5mg/kg を単回経口投与したとき、放射能濃度は投与 6 時間後に最高値に達し、肝臓、消化管、血漿の順に高く、脳、脊髄及び眼では低値を示した。投与 168 時間後までに、多くの組織で放射能濃度はほぼ検出限界又はそれ以下に低下した。10 日間反復投与では、単回投与と比較して、最終投与 1 時間後の放射能濃度は大部分の組織で高かったが、放射能の分布パターン及び消失推移は類似したとされた。マウス及びラットにおいて、母動物に対する胎児中の未変化体濃度比は約 19%及び約 4%であり、本薬の胎児への移行が認められた。ウサギ（放射能）及びサル（未変化体）では、濃度比は 1%未

満であった。本薬のマウス、ラット及びイヌにおける *in vitro* (0.275~290 μ g/mL) 並びにラットにおける単回静脈内 (1, 5mg/kg) 及び経口 (40mg/kg) 投与時の血漿蛋白結合率は 99%以上であった。

本薬の代謝において、カルバメート結合の開裂、水酸化及びインドール窒素原子での脱メチル化は、ヒト及び動物種で共通に認められ、カルバメート結合の開裂を經由して M1~M4、水酸化を經由して M5~M12 が生成し、N-メチル基における水酸化が主要な代謝経路であるとされた。ラット及びヒトでは、カルバメート結合の開裂後に N-アセチル化される経路、ラットではスルホンアミド結合の加水分解も主要な代謝経路であるとされた。雄ラットに懸濁液 1、10 及び 100mg/kg を 14 日間反復経口投与したとき、肝薬物代謝酵素誘導作用は認められなかったとされた。

14 C 標識体を雌雄マウス (溶液 10、300mg/kg)、雌雄ラット (懸濁液 40mg/kg)、雄イヌ (溶液 1、5mg/kg) に単回経口投与したとき、尿中及び糞中から放射能が回収され、いずれの動物種においても主排泄経路は糞中排泄であるとされた。ラットでは、14 日間反復経口投与による排泄パターンは単回投与時と同様であり、また、腸肝循環が認められ、胆汁中に排泄された放射能の約 25%が再吸収された。分娩後 14 日目のラットに 14 C 標識体溶液 2mg/kg を単回経口投与したとき、全血に対する乳汁中放射能濃度比は、投与 2 時間後の 0.03 から、8 及び 24 時間では 0.34 及び 1.08 に増加した。

(2) ヒトにおける成績

本薬の薬物動態は、国内において健康成人及び高齢者を対象に検討され、外国では、健康成人、患者 (高齢喘息、肝及び腎障害) における薬物動態について検討された。

健康成人男性に本薬 10~80mg を空腹時単回経口投与したとき、 T_{max} は 2.5~3.0 時間、 C_{max} 及び AUC は投与量に比例した。本薬 40mg を食後経口投与したとき、空腹時と比較して C_{max} 及び AUC は 32%及び 22%低下した。本薬 40mg を 1 日 2 回 8 日間及び 80mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、血漿中濃度は投与 4 日目までに定常状態に達し、AUC より求めた蓄積率は 1.35 及び 1.40 であるとされた。健康高齢者 (67~71 歳) に本薬 20mg を空腹時単回経口投与したとき、非高齢者と比較して、 C_{max} は約 1.9 倍、AUC は約 1.5 倍高値を示し、クリアランス (CL/F) は約 40%低かった。

外国において、健康成人男性に 14 C 標識体 20mg を単回経口投与したとき、投与 7 日までに投与量の 88.7%が糞中に、9.79%が尿中に排泄され、血漿中には代謝物 M1、M2、M3、尿中にはこれら 3 代謝物及び M4、糞中には未変化体以外に M2、M3、M5、M6、M7 及び M8 が検出された。血漿からの未変化体の消失は放射能より速やかであり、投与 2 時間では、血漿中放射能の 65%を未変化体が占めたが、投与 12 時間では 2%であった。気管支喘息患者 (18~63 歳) に本薬 40、60 及び 80mg を 1 日 2 回 11 日間反復経口投与したとき、蓄積率は約 1.2~1.5 であり、高齢喘息患者 (65~78 歳) への本薬 20mg の単回又は 1 日 2 回 9 日間反復経口投与により、非高齢者の成績と比較して、いずれの投与においても C_{max} 及

びAUCは約2倍高値を示した。本薬50mgを食後経口投与したとき、空腹時と比較してCmax及びAUCはいずれも約50%低下した。本薬40mgを重度腎障害患者（クレアチニンクリアランスCCR:10~30mL/min・1.73m³）に単回経口投与したとき、腎機能正常者に比しCL/Fは約14%低下したが、CL/FとCCRとの間に相関は認められなかったとされた。また、本薬40mgを肝障害患者に単回経口投与したとき、背景因子の類似した肝機能正常者と比較して、Cmaxは約60%、AUCは約50%高かった。

ヒトにおける*in vitro*血漿蛋白結合率（0.482~10.2 μg/mL）は、99.9%であり、結合蛋白はアルブミンであるとされた。ジアゼパム又はワルファリン共存下（0.25~10 μg/mL、*in vitro*）では、アルブミンに対する本薬の結合率に影響は認められなかった。ヒト肝ミクロソーム及びヒトP450発現系を用いた代謝試験の結果、本薬の主要代謝経路であるN-メチル基の水酸化にはCYP2C9が関与し、また、本薬はCYP1A2、CYP2C9、及びCYP3A4を阻害し、Ki値はそれぞれ18、3、及び2 μMであるとされた。代謝物M1にもCYP2C9に対する阻害作用が認められた。

薬物相互作用試験は、外国において健康成人及び喘息患者を対象に実施された。

本薬40mgの1日2回反復投与においてテオフィリン6mg/kg併用時には、テオフィリンの薬物動態に本薬併用の影響は認められなかったが、本薬の定常状態血漿中濃度は有意に低下した。本薬40mgにエリスロマイシン250mgを併用したとき、本薬のCmax及びAUCに有意な低下が認められた。本薬20mgの1日2回反復経口投与時にアスピリン650mgを1日4回反復投与したとき、本薬のCmax及びAUCは有意に上昇した。本薬80mgの1日2回反復投与においてワルファリン25mgを併用したとき、本薬の薬物動態はワルファリンの影響を受けなかったが、S-ワルファリンのAUCは約60%増加、CL/Fは約40%低下し、プラセボと比較してプロトロンビン時間（INR換算）は有意に延長した。また、R-及びS-ワルファリンの血漿中非結合画分の割合が約10%増加した。テルフェナジン60mg反復投与時の薬物動態に対する本薬160mg併用の影響は認められなかったが、本薬のCmax及びAUCは有意に低下した。本薬40mgとステロイド系経口避妊薬の反復投与により、エチニルエストラジオール及び内因性血清ホルモン濃度に有意な影響は認められなかったとされた。

生物学的同等性に関して、第I相試験から後期第II相試験にかけて使用した第I/II相製剤と第III相試験で使用した第III相/市販用製剤の20mg錠について、組成、溶出試験成績及び日本人を対象とした薬物動態試験により比較した結果、両製剤は同等であるとされた。また、第III相/市販用製剤20mg錠と40mg錠の組成、製造工程及び溶出試験成績を比較した結果、同一用量（40mg錠1錠及び20mg錠2錠）は同等であるとされた。

審査センターでは、主として以下の点について検討を行った。

バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響について、本薬の物理的・化学的性質及び食事の影響試験の成績も踏まえて考察し、添付文書への反映について検討するよう求めた。申請者より、日本及び外国で実施された食事の影響試験では食事内容等の試験条件が異なってい

ること、同じ評価方法で比較した結果、空腹時に対する食後投与の C_{max} 及び AUC 比 (90% 信頼区間) は、日本人で 0.68 (0.41-1.10) 及び 0.78 (0.60-1.01)、外国人で 0.40 (0.18-0.88) 及び 0.63 (0.46-0.88) である旨回答された。従って、バイオアベイラビリティに対する食事の影響は共通に認められ、外国人でより大きな影響がみられた点については、薬物動態への影響が最大となるような条件 (FDA 標準朝食、約 1,000 Kcal) で試験を実施したことによると回答された。また、食事によるバイオアベイラビリティ低下の機序についての基礎的な検討は行っていないと回答されたが、難溶性医薬品のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響については文献調査に基づいた考察がなされた。さらに、国内臨床試験と食事に関連して投与時期を制限した外国の試験における肺機能の変化量(ピークフロー値)は同程度であり、米国添付文書用法欄の食事に関連する投与時期の制限を削除する目的で臨床試験を実施中であると回答された。以上の検討を踏まえて、使用上の注意に日本人で得られた試験成績についての記載が追加された。

肝障害患者における薬物動態の検討に関連して、喫煙が本薬の薬物動態に及ぼす影響について説明することを求めた。申請者より、該当試験においては、肝障害群と正常対照群に各 4 例の喫煙者が含まれ、正常対照群では喫煙者の CL/F は低値を示し肝障害群では逆の傾向が認められるが、少数例のデータであることから、別途、本薬 40mg 投与時の薬物動態データを喫煙及び非喫煙者で比較した結果、 CL/F は喫煙者でより高値を示し、これは肝代謝に及ぼす喫煙の影響によると考える旨回答された。また、国内臨床試験において、喫煙者と非喫煙者との間に副作用プロファイルが異なることを示唆する傾向は認められなかったとされ、以上の検討結果を申請資料に追加すると回答された。

ヒトにおける代謝経路に関与する酵素及び主代謝物による P-450 阻害作用について説明することを求めた。申請者より、本薬は広範に代謝され、カルバメート結合の開裂にはアミダーゼが、シクロペンチル基又は N-メチル基の水酸化には CYP2C9 が関与し、ヒトにおける本薬及び代謝物の尿糞中排泄率等から、両経路の比率は 1:2 以上であると推定している旨回答された。また、P450 に対する阻害活性を検討した試験において阻害率が 50% を越えた代謝物は、CYP2C9 に対する M1 のみであり、 K_i 値は $0.3 \mu M$ と算出され、M1 の阻害作用は未変化体より強いとされた。以上の回答を踏まえて、申請資料の記載が修正された。

薬物相互作用の機序は不明であるとの記載について、各相互作用試験の詳細を説明するとともに、本薬及び併用薬の血中濃度及び薬理作用の変動について薬物動態学的な考察を求め、資料に追加記載がなされた。また、ワルファリンとの併用において、プロトンポンプ抑制剤の延長が認められていることから、米国添付文書における記載も踏まえて添付文書の記載内容について検討するよう指摘した。申請者より、本薬の推奨臨床用量におけるプロトンポンプ抑制剤の延長は臨床上的許容範囲と考えられること、海外市販後調査においてワルファリンとの併用により 4 例でプロトンポンプ抑制剤の上昇、うち 1 例で出血斑等の有害事象が報告されたが重篤なものでなかったことから、添付文書の記載については、相互作用の項に注意喚起の記述を行うことにより、出血等の重篤な副作用の発現を防止できると考えている旨

回答された。

民族的要因の検討において、比較に用いた薬物動態試験に関して、比較の妥当性についての説明を求め、申請資料の記載が整備された。

授乳婦への投与について、外国添付文書では「授乳婦に投与しないこと」とされていることも踏まえて検討するよう指摘したところ、投与禁忌となるため「授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること」との記載とする旨回答された。審査センターは、以上の回答について了承した。

生物学的同等性の検討において、外れ値を示した症例の背景因子を示し、評価の妥当性について説明するよう求めた。申請者より、当該被験者の背景因子及び臨床検査値等について検討した結果、Cmax 及び AUC が高値を示した理由の詳細は明確ではないが被験者固有の要因によると考えること、該当被験者においては有害事象は認められなかったことが回答された。また、Cmax 及び AUC に個体間差が認められた点については、添付文書の薬物動態の項に追加記載すると回答された。本検討は薬物動態試験で得られたデータをレトロスペクティブに比較し、当該被験者の結果は統計的に棄却されたこと及び外れ値は被験者固有の要因であると考察したことから、外れ値を除外した評価も妥当であると考えたと回答された。「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に準じて新たに実施された溶出試験では、pH1.2（ 溶液）で測定時間 15 分の溶出率の差は %であったが、薬物動態試験の結果から、この差は *in vivo* における本薬の吸収に顕著な影響を及ぼさないと考える」と回答された。

審査センターでは、授乳婦への投与については、本薬の乳汁移行性等を考慮し外国添付文書等の記載の根拠となった資料の提出を求め、使用上の注意の記載について検討する必要があると考える。さらに、第Ⅰ/Ⅱ相製剤と第Ⅲ相/申請製剤の同等性の評価について専門協議での検討が必要であるとする。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

<提出された臨床試験成績の概略>

(1) 第Ⅰ相試験

健康成人男性を対象として単回投与試験（10、20、40、80mg 及びプラセボ）、食事の影響試験（40mg を空腹時（投与前 10 時間絶食）又は食後（朝食 30 分後）に 1 回経口投与）及び反復投与試験（40mg 1 日 2 回、80mg 1 日 1 回及びプラセボ、8 又は 7 日間投与）が実施された。また、高齢者での安全性及び薬物動態を検討する目的で、健康高齢者及び非高齢者を対象とした単回投与試験（20mg）が実施された。

単回投与試験及び反復投与試験ともに自覚症状、バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）、12 誘導心電図及び臨床検査に及ぼす本薬の影響を検討したが、安全性に特に問題

は認められなかった。また、単回投与時の高齢者に対する安全性にも特に問題は認められなかった。

健康成人及び高齢者での薬物動態については、へ項に記載した結果が得られた。

(2) 前期第Ⅱ相試験

成人気管支喘息患者 140 例を対象に、本剤（20、40、80mg 1 日 1 回及び 20mg 1 日 2 回）の有効性、安全性及び至適用法・用量がオープン試験（封筒法）にて検討された。用法は 1 日 1 回投与群が就寝前投与、1 日 2 回投与群が朝食後及び就寝前投与とされた。対照観察期は 2 週間、投与期間は 6 週間とされた。

最終全般改善度での改善率（中等度改善以上。以下同じ。）は 63.7%（72/113）であった。各群における改善率は、1 日 1 回投与群では 20mg/日で 56.0%（14/25）、40mg/日で 65.6%（21/32）、80mg/日で 58.3%（14/24）であり、1 日 2 回投与群で 71.9%（23/32 例）であった。投与終了時において、起床時及び就寝前のピークフロー値の対照観察期と比較して統計学的に有意な改善がいずれの投与群にも認められた。

副作用発現率は 10.3%で、重篤な副作用は認められなかった。投与量と副作用発現率との間には関連はみられず、いずれの用法・用量においても安全性に問題はみられなかった。

(3) 後期第Ⅱ相試験

成人気管支喘息患者 339 例を対象にして、本薬の推奨用量の検討がプラセボ対照二重盲検法により行われた。用量は 1 日 20mg、40mg 及び 80mg とし、用法は朝食後及び就寝前 1 日 2 回投与、対照観察期は 2 週間、投与期間は 6 週間とされた。

最終全般改善度における改善率はプラセボ群 20.3%（12/59）、20mg 群 42.9%（24/56）、40mg 群 55.2%（32/58）、80mg 群 62.3%（43/69）であり、有意な用量反応性が認められた。最終全般改善度ではいずれの実薬群もプラセボ群との間に有意差が認められた。投与終了時において、対照観察期からの起床時及び就寝前ピークフローの有意な改善が実薬群のいずれにおいても認められた。日本アレルギー学会による気管支喘息評点化基準に基づく臨床症状及び併用薬剤使用状況の評価において、80mg 群で症状点数、治療点数及び喘息点数のいずれにおいても有意な減少が認められた。

概括安全度において、実薬群とプラセボ群との間にいずれも有意差はみられなかった。副作用発現率は 20mg 群 10.7%、40mg 群 15.2%、80mg 群 8.1%、プラセボ群 16.9%であり、投与量と副作用発現率との間に関連は認められなかった。

有用度における有用率（有用以上）は 20mg 群 39.3%、40mg 群 50.0%、80mg 群 58.6%、プラセボ群 18.5%であり、各実薬群でプラセボ群との間に有意差が認められた。

以上の結果から、ザフィルルカストの用量は 1 日 80mg（朝食後及び就寝前に分割投与）が妥当であると申請者は判断し、第Ⅲ相比較試験に移行した。

(4) 第Ⅲ相比較試験

成人気管支喘息患者に対してロイコトリエン受容体拮抗薬であるプラナルカスト水和物を対照薬とした二重盲検比較試験が実施された。用法・用量は本薬が1日2回80mg/日(朝食後及び就寝前)、対照薬が1日2回450mg/日(朝食後及び夕食後)とされた。治験薬は朝食後、夕食後及び就寝前の1日3回投与とされ(各投与群ともプラセボ投与を1回含む)、対照観察期は2週間、投与期間は6週間とされた。組入れ症例数は300例であった。

最終全般改善度における改善率は、本薬群57.0%(65/114)、対照薬群48.6%(51/105)であり、本薬群の対照薬群に対する非劣性が示された。患者の総合的印象における「良くなった」以上の割合は本薬群59.6%、対照薬群49.5%であった。喘息症状及び併用薬剤使用状況の点数化評価において、症状点数の有意な減少が両群に認められた。治療点数、喘息点数及び気管支拡張剤使用点数の減少で、本薬群は対照薬群に有意に優った。投与終了時の起床時及び就寝時ピークフロー値は両群ともに対照観察期に比して有意に増加したが、2群間には有意差は認められなかった。起床時ピークフロー値の対照観察期からの増加量は、本薬群で 24.1 ± 49.5 L/min、対照薬群で 12.9 ± 39.8 L/minであった。なお起床時ピークフロー値が対照観察期より20 L/min以上増加した症例の割合は、本薬群44.7%、対照薬群39.8%であった。

概括安全度で2群間に有意差は認められなかった。副作用発現率は本薬群19.0%、対照薬群18.6%と同程度であり、副作用の種類においても特記すべき相違はみられなかった。重篤な有害事象は本薬群で2例(気道感染による喘息悪化、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症)、対照薬群で3例(横紋筋融解・急性腎不全・脱水症、胃癌、気管支痙攣による死亡)であった。重篤な有害事象の因果関係はプラナルカスト水和物群の横紋筋融解及び気管支痙攣による死亡が「関連不明」であり、他はいずれも「関連なし」と判断された。

有用率は本薬群51.2%、対照薬群39.8%で2群間に有意差はなかった。

(5) 一般臨床試験

高齢気管支喘息患者46例を対象としてオープン試験が実施された。対照観察期は2週間、投与期間は8週間とされた。用法・用量は40mg/日1日2回(朝食後及び就寝前)から投与を開始し、投与4週時に効果が不十分で、安全性に問題ない場合、80mg/日に増量することとされた。総症例46例中24例で80mg/日に増量された。

最終全般改善度における改善率は全例で54.3%(19/35)、40mg/日群で76.5%(13/17)、増量群で33.3%(6/18)であった。40mg/日群では症状点数、治療点数及び喘息点数で有意な改善がみられ、またピークフロー値でも投与前に比して有意な増加がみられた。増量群ではピークフロー値等の有意な変動はみられなかった。副作用発現率は21.7%で、増量例24例中1例に増量後に副作用(血清GOT・GPT・Al-p上昇)が新たに発現した。有用率は40mg/日群で66.7%、増量群で27.8%であった。

(6) 臨床薬理試験

LTD₄ 吸入誘発試験において、本薬は LTD₄ 誘発による気管支収縮を有意に抑制し、その効果は用量依存的であることが示された。アレルギー吸入誘発試験において、本薬は即時反応及び遅発反応を有意に抑制した。これらの結果からロイコトリエンは即時反応及び遅発反応のいずれにも関与しており、またアレルギーにより誘発される気管支収縮に対する本薬の抑制効果が示されたとされている。その他本薬は、運動及び cold air により誘発される気管支収縮を有意に抑制した。

また、アレルギー投与後、気管支肺胞洗浄液中の化学伝達物質を測定することにより気道炎症反応に対する本薬の作用が検討された。本薬投与時において肺胞液中の好塩基球、リンパ球及びヒスタミンはプラセボ投与時に比し有意に低く、また精製肺胞マクロファージからのスーパーオキシド産生を有意に抑制した。この結果より、本薬の気道炎症反応に対する抑制効果が示されたとされている。

(7) 長期投与試験

1) 国内長期投与試験

成人気管支喘息患者計 120 例を対象として 3 試験が実施された。これら 3 試験はいずれも同じ方法で実施された。対照観察期は 2 週間、投与期間は 52 週間、1 日用量は非高齢者に対しては 80mg/日、高齢者に対しては 40mg/日で投与を開始し、4~8 週時に安全性及び有効性から判断して 80mg/日に増量することとされた。総症例 120 例中、52 週投与を終了した症例は 73 例であった。中止・脱落例 47 例のうち、副作用中止例は 13 例であった。

最終全般改善度での改善率は 45.8% (44/96) であった。有効性評価症例のうち、52 週投与例における改善率は 47.6% (30/63) であった。起床時及び就寝前ピークフロー値において、投与 52 週まで有意な改善が認められた。安全性評価症例 120 例における副作用発現率は 20.8% であり、時期別の発現率は投与 8 週以下で 10.8%、9~26 週で 9.1%、27 週以降で 3.0% であった。主な副作用 (3%以上) は GOT 上昇及び GPT 上昇 (ともに 3.3%) であった。投与 8 週以降に初めてみられた副作用は、めまい、GOT 上昇、GPT 上昇、肝細胞性障害、Al-p 上昇、発疹、高血圧、味覚倒錯、高コレステロール血症、性器出血であった。重篤な有害事象は 8 例に 9 件 (肺炎、腎盂腎炎・頸部痛、消化管良性腫瘍、肺癌、腹痛、胃腸炎、肝細胞性障害及び大腿骨頭壊死) みられた。薬剤との因果関係は肝細胞性障害が「関連あり」、その他は「関連なし」と判断されている。肝細胞性障害は生検の結果薬剤性と判断されたが、無症候性であり投与中止後正常値に復した。なお、高齢者の 37 例中 10 例 (29.0%) で副作用が認められた。うち 80mg/日への増量後新たに副作用を発現した症例は、増量例 17 例中 2 例であった。

2) 外国長期投与試験

気管支喘息患者 498 例を対象に本薬長期投与時 (80mg/日、最長 2 年) の安全性が検討された。3 週間のプラセボ対照の二重盲検試験に引き続き本薬の継続投与を行った患者を主な対象とした。なお、資料 1 では、52 週時点での安全性データを集計した。

安全性評価対象例 498 例における、52 週の投与終了例は 323 例であった。副作用発現頻度は 12.2%であった。発現時期別集計では 12 週未満では 9.6%、12 週～24 週未満では 1.7%、24 週以降では 3.3%であった。1%以上の主な副作用は頭痛(3.0%)、GPT 上昇(2.0%)、嘔気 (1.6%)、下痢 (1.2%)、CPK 上昇 (1.2%) 及び腹痛 (1.0%) であった。長期投与時に発現した副作用は、投与開始早期にみられたものと同様であった。重篤な有害事象は 20 例に 27 件認められ、うち 5 例が投与を中止した。本薬との因果関係は 3 件 (喘息悪化、失神及び下痢) を除き「関連なし」と判断されている。臨床検査値異常のため投与中止となった重篤な有害事象は報告されなかった。

以上の結果より、ザフィルルカスト 80mg/日は 1 年の長期投与時においても安全性に特に問題は認められないとされている。

<審査センターにおける審査の概要>

(1) 有効性に関する評価

1) 用法・用量の設定の妥当性

国内第Ⅲ相比較試験において対照薬プラシルカスト水和物との非劣性が検証された用量が 80mg/日であること、海外での中心的な承認用量が 40-80mg/日であること等を踏まえ、申請用量の 80mg/日を妥当と判断した根拠を尋ねた。

申請者は、まず後期第Ⅱ相試験と第Ⅲ相比較試験の患者背景において、有効性評価対象例について「日本アレルギー学会成人気管支喘息重症度判定委員会基準」(アレルギー 43:71, 1994) による重症度の分布を比較し、同様であることを示し、さらに対照観察期における症状点数、治療点数、起床時のピークフロー値及び 1 秒量 (FEV_{1.0}) についても両試験で分布が同様であることを示した上で、両試験の有効性に関わる結果 (改善率) を事後的に比較した。後期第Ⅱ相試験において、40mg/日群及び 80mg/日群の最終全般改善度はいずれもプラセボに有意に優ること、また、本薬の効果は用量依存的で 40mg/日を超える用量では用量-反応曲線の傾きは緩やかであること、第Ⅲ相試験において得られた 80mg/日の有効率と後期第Ⅱ相試験での 80mg/日及び 40mg/日の有効率が同じ程度であったこと、安全性に関しても 40mg/日と 80mg/日でのプロファイルは大きく異なること (2) 安全性の評価の項参照) から、40~80mg/日の範囲を用量とすることが適切であると申請者は最終的に主張した。これらの回答を審査センターは了承した。

なお、本剤の 160mg/日投与はそれ未満の用量に比べて肝障害の発現リスクが高いと考え

られること、及び高齢者では非高齢者に比べて C_{max} が約 1.9 倍、AUC が約 1.5 倍になることから（へ項参照）、本剤の投与量については非高齢者については 80mg/日、高齢者については 40mg/日をそれぞれ上限とすべきとの判断から「ただし、1日最高用量は、成人では 80mg、高齢者では 40mg とする。」との記載が申請用法・用量欄に加えられた。審査センターはこれを了承した。

米国及び英国等においては承認用量が 1 日量 40mg であり、英国添付文書では、「肝障害を示唆する肝酵素上昇の可能性が懸念されるため 1 日用量は 40mg を越えないこと」の一文が記載されており、審査センターは海外規制当局によるこれらの用量設定の判断根拠となった海外申請時の申請者の提出資料の確認を行った。また、国内臨床試験成績に加えて、米国での承認（平成 8 年 9 月）後及び英国での承認（平成 10 年 6 月）後に集積された海外安全性情報についても検討を行った。これらの資料からは、80mg/日の用量における安全性が 40mg/日に比して問題があるとの結果は現時点ではみられていないと審査センターは判断している（(2) 安全性の評価の項参照）。なお、40-80mg/日の用量範囲で本剤を承認している国は、平成 11 年 3 月 18 日現在、27 カ国（アイルランド、イタリア、オーストラリア、スイス、ベルギー、ロシア等）ある。（一次承認 30 カ国中 25 カ国、二次承認（別の国の規制当局からの承認に基づいて与えられる承認） 15 カ国中 2 カ国）。

なお、審査センターは、申請者に対して、本邦での第Ⅲ相比較試験前の申請者のプロトコール検討会記録に、論点となっている用量選択の妥当性にかかる検討結果が十分残されていない点について、今後の改善を求める指摘を行った。

2) 試験の質について

被験者の選択基準又は除外基準の違反が、前期第Ⅱ相試験（治験期間（臨床医薬印刷中））では患者登録総数 140 例中 106 例（76%）、後期第Ⅱ相試験（治験期間（臨床医薬印刷中））では 339 例中 114 例（34%）、第Ⅲ相比較試験（治験期間（臨床医薬印刷中））では 300 例中 48 例（16%）にみられた。試験の相が進むにつれて違反頻度は低下してはいるが全体的に高い数値である。プロトコールが実施可能性に十分配慮されたものであれば、これらの違反は容易に防ぐことができるはずであり、登録後の臨床経過中に発生する種々の病態変化への対応の必要性から生まれるプロトコールからの逸脱に比べて、かかる違反は重大なものであると審査センターは考えている。

有効性解析除外例も各試験で多くみられた。前期第Ⅱ相試験では総症例 140 例中 27 例（19%）、後期第Ⅱ相試験では総症例 339 例中 97 例（29%）、第Ⅲ相比較試験では総症例 301 例中 81 例（26%）が、プロトコールからの逸脱等を理由に有効性解析対象例から除かれた。

以上を踏まえて、審査センターは本剤の国内臨床試験においてプロトコール違反、有効性評価不採用例の多かった理由の説明を申請者に対して求めた。これに対し、申請者からは、

有効性評価不採用の理由として①患者の容態が変化したことにより 2 週未満で治験薬の投与が中止された、あるいは入院・外来の変更が行われた、②患者の日常生活に負担が生じたなどにより患者の協力が得られなかった、③選択・除外基準に抵触もしくは併用禁止薬の使用があった、④有効性の評価に影響すると考えられるステロイドの投与量変更があった（後期第Ⅱ相試験について）の 4 つを挙げて詳細な説明が提出された。また、申請者からは、開発を進めて行く過程で治験の質を高めるべく、後期第Ⅱ相試験時には、前期第Ⅱ相試験時に多くのプロトコル違反があった治験実施医療機関に対し同様な違反例が生じないように依頼したこと、モニタリング担当者の業務内容改善を行ったこと、第Ⅲ相比較試験時には、さらに、治験薬搬入前後に治験に対して再度プロトコルの内容確認を行ったこと、違反症例が生じてしまった場合にはその情報を他の治験実施医療機関にも伝える等の対応を取っていたこと、しかしながら結果として第Ⅲ相比較試験においてもプロトコル違反及び有効性評価不採用が多くなってしまったことが回答された。なお、申請者は、今後の臨床試験においては、さらにモニタリングを強化すること、患者来院ごとに治験責任医師が症例記録用紙を作成するシステムの採用等により試験成績の信頼性を向上させると回答している。

審査センターでは、不採用例やプロトコル違反の多いことが試験の精度、結果の信頼性に大きく影響を与えることから、より慎重に臨床試験が行われるべきであったと考える。しかしながら、今回の試験（後期第Ⅱ相試験）では用量反応性が明確になっており、評価変数の妥当性についても十分検討されていること、また試験実施状況については、個々の症例の採用・不採用の判断は適切に行われたと考えられること、前相までの結果を踏まえた対応により個別の問題点は改善していることから、申請者の説明を審査センターは了承した。

3) 評価変数の妥当性について

主要評価項目として最終全般改善度、概括安全度、有用度といういわゆる治験担当医の主観的評価が主体となるもののみを採用し、客観的評価項目であるピークフロー値等が副次的評価項目とされていることから、特に最終全般改善度を主要評価項目とした妥当性及び信頼性について審査センターは尋ねた。

申請者は、国内臨床試験における最終全般改善度は従来用いられていた喘息点数に加え、起床時及び就寝時のピークフロー値を毎日測定し、その推移を全般改善度判定の際考慮することとしたこと（後期第Ⅱ相試験のプロトコルでは、最終全般改善度は「治験終了時に全般改善度の推移、患者の総合的印象および肺機能検査を総合し、対照観察期と比較して下記の 8 段階に分けて判定する。」と規定されている。第Ⅲ相比較試験のプロトコルでは、最終全般改善度は「治験終了時に週別全般改善度の推移、肺機能検査値（スパイロメトリー）および患者の印象を総合し、対照観察期と比較して下記の 7 段階に分けて判定する。」と規定されている。）、評価の妥当性については中央委員会での検討も行われたこと、また、第Ⅲ相比較試験時には「ピークフロー値の変化を参考とした全般改善度判定の目安」という基準を導入していたこと等を回答した。また、最終全般改善度とピークフロー値あるいは喘息点

数との相関関係の検討、第Ⅲ相比較試験時の判定基準と後期第Ⅱ相試験時の判定基準の関係についての検討結果も申請者より提示された。

これらの回答を審査センターは了承した。

(2) 安全性に関する評価

1) 安全性の評価の対象としたデータ

本剤の安全性に関わる審査は、肝機能障害と全身性好酸球増多症（Churg-Strauss 症候群を含む）を中心に行った。なお本邦での申請日は平成 10 年 12 月 22 日であるにもかかわらず、申請者は当初海外データについて、本邦申請の 1 年前である平成 9 年 12 月 31 日をデータ締め切り日とする安全性情報に関する資料しか提出していなかったため、審査途中に最新の情報及びその解析結果の提出を審査センターは求め、最終的に平成 11 年 12 月 31 日をデータ締め切り日とする安全性情報に関する資料が申請者より提出され、それをもとに審査センターは海外データに関わる安全性の評価を行った。

気管支喘息を対象とした国内臨床試験において、登録患者総数は 945 例で、うち本剤投与例の総数は 707 例であり、このうち安全性評価対象例数は 695 例であった。なお、安全性評価対象とならなかった 12 例及び GCP 不適合として申請資料に含められなかった 2 例についても安全性に重大な問題はなかったことを確認した。これら国内症例に加えて海外長期投与試験

1 試験の結果が評価資料として提出された。試験の登録患者総数は 507 例で、このうち 498 例が安全性評価の対象となっており（9 例（1 施設）のデータの信頼性が欠如しているとして安全性評価対象から除外）、うち 52 週の投与終了例数が 323 例、104 週の投与終了例数が 301 例であった。なお、申請資料評価の段階では海外長期投与試験の 104 週目での治験総括報告書は未確定であったため、52 週終了段階で確定している内容で評価した。

これらの国内試験及び海外長期投与試験において死亡例は認められていない。なお、本剤の海外臨床試験（平成 11 年 12 月 31 日時点。総計 129 試験において本剤投与を 11,678 例が受けている。）において、計 6 例の死亡例が報告されており、うち 2 例が本剤投与群であった。1 例は 3 歳の黒人男性で、本剤 40mg/日を 22 ヶ月投与、この期間、喘息症状はコントロールされていた。死亡の 4 日前、気管支炎のため抗生物質及びイブプロフェン投与。脱力感、呼吸困難、悪心のため救急部に入院。心電図にて下壁心筋梗塞を疑われたが、ウイルス症候群と診断され一旦退院。同日 12 時間後、他院に入院し、その 1 時間後に死亡した症例である。もう 1 例は、5 歳の女性で、40mg/日 8 週間投与の二重盲検試験に参加、試験終了後 6 週後に、多形性膠芽腫にて死亡したものである。

また平成 11 年 12 月 31 日時点で本剤は全世界で総計約 200 万人に投与されたと推定されているが、市販後使用経験（自発報告）において 52 例（40mg/日投与 32 例、80mg/日投与 1 例、投与量不明 19 例）の死亡が報告されている。これら死亡例のうち肝臓関連の事

象は 40mg/日群で 3 例（因果関係評価不能とされている肝不全 1 例（6 歳女性）、因果関係なしとされている肝代償不全の 1 例（6 歳男性）、因果関係評価不能とされているウイルス性慢性肝炎（6 歳女性）、80mg/日群で 1 例（因果関係ありとされている肝不全の 6 歳の女性）、投与量不明で 1 例（黄疸と記載されている因果関係不明の 6 歳女性）が認められている。

2) 本剤による肝障害の検討（用量反応性、発生時期、持続期間等）

a. 国内臨床試験成績における検討

GOT、GPT、総ビリルビン、AL-P の異常変動発現率（例数ベース）はそれぞれ 5.5%（37/674）、5.9%（40/675）、3.7%（24/644）、2.9%（19/658）であった。このうち本剤投与群でグレード 2 以上（GOT、GPT については各施設正常値の 2.5 倍以上 12 倍未満あるいは 100 単位以上 500 単位未満、総ビリルビンについては 3.0mg/dL 以上 10mg/dL 未満、AL-P については各施設正常値の 2.5 倍以上 5 倍未満。国内・海外とも「医薬品等の副作用の重篤度分類について（平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号）」に基づき集計）の異常値を示した症例が、GOT については 8 例（なお GOT のみ上昇が第Ⅲ相比較試験で 1 例あるほかは、全て GPT と共に上昇が認められた。）、GPT については 12 例あったが、総ビリルビン、AL-P についてはグレード 2 以上を呈した症例はなかった。また GOT、GPT がグレード 2 以上となった症例はいずれも全身倦怠感、黄疸等の臨床症状は呈していなかった。

これらをまとめると、グレード 2 以上の肝機能障害を呈した症例は 13 例であり、このうち 3 例（全て長期投与試験）では肝機能障害を理由に投与 18 ないし 26 週で投与が中止されている。なお国内臨床試験で肝機能障害を理由に投与が中止された事例はこの他に、長期投与試験で 18 週目に GOT 42、GPT71（いずれもグレード 1）となったため投与が中止された 4 歳男性及び後述する大腿骨頭壊死判明のため投与が中止（中止時の GOT、GPT はグレード 1）された 7 歳女性の 2 例がある。前述 13 例のうち脂肪肝（前期第Ⅱ相試験 80mg/日 1 回群の 1 例）、肝炎（後期第Ⅱ相試験 20mg/日群の 1 例）、アルコール性肝障害（第Ⅲ相比較試験の 1 例）がそれぞれ基礎疾患としてあった計 3 例は「因果関係なし」と申請者により判定されており、これを審査センターは了承している。

次に「因果関係なし」とされた症例以外でグレード 2 以上の肝機能障害を呈した計 10 例の詳細について検討した。1 日投与量については、40mg/日で 1 例、他は全て 80mg/日であった。発現時期は、感冒による一時的変動の可能性もあるとされ投与開始 2 週目にいきなりグレード 2 となった 1 例以外では、投与開始 6～8 週目に肝機能障害（グレード 1 を含む）が発現していたものが 7 例、18 週目に肝機能障害（グレード 1 を含む）が出現していたものが 2 例であった。これら 10 例はいずれも投与終了あるいは投与中止により臨床検査値の異常は正常に復している。

なお長期投与試験で大腿骨頭壊死判明のため投与 8 週間で本剤投与を中止、中止後 5～7

週目に肺炎に対してモダシン投与され最終的にグレード 2 以上の GOT、GPT 上昇を来した症例も、本剤投与中止時に既にグレード 1 の GOT、GPT、AL-P 上昇を呈していたことから申請者の「因果関係の疑い有り」の判断は妥当であると審査センターは判断している。さらに感冒による一時的な変動により本剤投与中に一時的にグレード 2 を呈したとされた症例が後期第 II 相試験 80mg/日群で 1 例あり、申請者により「因果関係不明」と判断されているが、この判断が妥当なものであるか否かについては現在確認中である。

なお、審査センターは、長期投与試験以外の臨床試験（本剤投与期間が 6 週間あるいは 8 週間）のなかで GOT、GPT、総ビリルビン、AL-P について異常変動を来した症例を見直し、投与期間満了時にグレード 1 の異常値を示し、投与終了後正常値に戻った症例があったことも念頭に置いて肝障害に関わる安全性の評価を行った。すなわち、これらの症例は、投与期間が長期に及んだ場合（投与実態を考慮すると 6-8 週間投与よりも長期の投与が予想される）、グレード 2 以上の肝機能障害へ進行した恐れがあったと考えるからである。

b. 80mg/日の肝障害のリスクについて（海外試験成績を含めての検討）

国内臨床試験に海外臨床試験データを加えた全世界での臨床試験成績をもとに、正常値上限の 5 倍を超える GPT の上昇をイベントとした際の Kaplan-Meier 図（平成 11 年 12 月 31 日時点）によると、80mg/日群と 40mg/日群、プラセボ群はほぼ同一の経過をたどることから、80mg/日群の肝障害に関する安全性は 160mg/日群とは異なり、40mg/日群、プラセボ群と同程度であると申請者は主張している。

しかし国内臨床試験の結果をみると、グレード 2 以上（ただしグレード 3 は長期投与試験での 1 例のみ）の GOT、GPT 上昇が認められた症例では、肝障害に関わる異常値が本剤投与開始 6~18 週目に発生している。また、① GPT 上昇が多くみられている 160mg/日群では投与開始後一定の期間後（約 3 ヶ月）にイベントが多く発現している傾向が見られること、② 80mg/日群の安全性評価例数は 1,991 例と、40mg/日群 5,416 例や 160mg/日群 2,251 例に比べて少ないことに加え、80mg/日群では長期間投与された症例が 40mg/日群や 160mg/日群に比して相対的に少ないこと（投与期間中央値は 80mg/日群 46 日、40mg/日群 61 日、160mg/日群は 86 日。3 ヶ月以上の投与例数は 40mg/日群の約 1/3 程度である。すなわち 13 週時点での評価例数は 40mg/日群 2,361 例、80mg/日群 683 例、160mg/日群 1,143 例）、③ イベントそのものの発現率が低いことの 3 つの観点から、Kaplan-Meier 図において 80mg/日群の推移と 40mg/日群の推移に大きな差がないことをもって 80mg/日群の肝障害に関する安全性が 40mg/日群と同程度であると断定する申請者の見解は言い過ぎであると審査センターは判断している。なお 160mg/日群でのリスクは、それ未満の用量群でのリスクとは明らかに異なっている（高い）という申請者の主張は、審査センターも了承している。

審査センターでは、80mg/日が 40mg/日（あるいはプラセボ）と同じ程度の安全性であると断定するには十分な根拠が揃っていないと考える。しかしながら、80mg/日群の安全性

検討例数、長期投与例数が絶対数として不足するものではないこと、160mg/日での投与経験において発現した有害事象が著しく忍容性に欠けるものではないこと、他の気管支喘息治療薬と比較して、かかる有害事象の発生頻度そのものは必ずしも高くないこと等から、添付文書等の記載が適切になされ、市販後調査において継続的に80mg/日投与の安全性が適切にフォローされるのであれば、安全性の観点から80mg/日の用量を認めないという立場をとる必要はないと判断した。しかしこの判断の妥当性については専門協議においてさらに検討が必要であると思料する。

c. 国内での重篤な肝障害症例への対応について

国内臨床試験で唯一重篤な肝機能障害とされた症例（国内長期投与試験、4歳男）は、本剤投与開始（平成 年3月17日）後8週目にGOT 62、GPT175、16週目にはGOT 265、GPT 546を呈していたにもかかわらず、治験担当医師は患者の自覚症状がなかったことから8週目、12週目、16週目、20週目の外来診察において問診並びに診察で異常のないことを確認したものの、臨床検査値の確認を怠り、平成 年9月1日になって前述の検査値異常に気づき、服用を中止させたものである。申請者のモニタリングに問題がなかったかを審査センターが尋ねたところ、この間、定期的にモニタリング担当者が治験担当医師を訪問し、有害事象の有無を確認、医師から有害事象の発生していないとの回答を得ていたと回答された。カルテ等の直接閲覧が行われていなかった当時の状況では、申請者は可能な限りのモニタリングを行っていたものと審査センターは判断した。なお、治験担当医師、治験総括医師、治験中央委員（3者は同一医療機関に所属）から経過の詳細、今後の安全性確保の方策等が文書で提出された。

3) Churg-Strauss 症候群との関連について

初回面接審査会直前にLancet（353:725, 1999）誌上で、ステロイド治療中ではない気管支喘息患者が本剤内服治療中にChurg-Strauss 症候群を発現したとの2例報告がなされたことから、Churg-Strauss 症候群発症の要因がステロイド減量ではなく、本剤に求められる可能性はないか審査センターは尋ねた。

申請者は、これら症例が副鼻腔炎の既往歴があり、本剤投与開始前からChurg-Strauss 症候群が既存していたことが強く示唆されるとし、また本症候群がその自然経過の中で突発性に悪化することがあるとの文献的報告（Medicine 63:65, 1983）、他のロイコトリエン受容体拮抗薬であるプラニルカスト（J Allergy Clin Immunol 103:534, 1999）やモンテルカスト（Chest, 117:708, 2000）、また本剤とは全く異なる構造の薬剤（フルチカゾン、ベクロメサゾン、フルニソリド、クロモリン等）でも本症候群の報告がみられていることから本症候群の病因が本剤に起因するとは考えにくいとの文献的報告（Lancet 353:1970, 1999）等を示して、Churg-Strauss 症候群が薬剤性であるとの確定的証拠は現在までのところないと主張した。審査センターはこれら申請者の主張を妥当なものであ

ると判断した。なお、添付文書の重要な基本的注意においては、Churg-Strauss 症候群の発症に注意する旨の記載がなされている。

4) 感染症の発生頻度について

米国 FDA における審査の過程で、本剤投与により 55 歳以上患者群における感染症発現頻度が増大する懸念があったことから、海外における市販後調査、現在進行中の臨床試験並びに基礎研究データをもとに、現時点での申請者の本懸念に対する考え方を審査センターは尋ねた。

申請者は、平成 11 年 12 月 31 日時点での海外臨床試験データ（プラセボ対照群のあるもの）を示して、55 歳以上の患者群における感染症の有害事象としての発現頻度は高いものではなく（投与期間 20 週間未満の試験ではプラセボ群 3.8% (18/479)、40mg/日群 6.0% (28/470)、80mg/日群 2.7% (3/111)、160mg 群 7.0% (20/285)。投与期間 20 週間以上の試験ではプラセボ群 30.2% (16/53)、40mg/日群 24.0% (60/250)、80mg/日群 2.1% (1/48)、160mg 群 21.5% (26/121)）、臨床的な重要性は明らかではないと考えられるが、80mg/日群を除き、54 歳以下の患者群及びプラセボと比較してやや高い傾向がみられたと回答し、さらに、発現率に用量依存的な傾向は認められず、感染症（気道感染症が主）の多くは軽度であり、本剤投与中止に到ったものはなかったことから、現状では基礎研究データ等を基にしても原因は明らかではないが、現行の添付文書「その他の副作用」の項の脚注記載で対応することが妥当であると考えていると回答した。この申請者の主張については、専門協議を踏まえてその妥当性を判断することとしたい。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構が薬事法 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱等）があった。本調査結果に関して、審査センターでは承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 実地調査を行った 1 施設において、薬効評価に影響を与える薬剤が実施計画書から逸脱して投与されていた 2 症例について、これらを資料より削除することとした上で GCP 適合とされた。審査センターは、かかる結果に基づき整備された提出資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 審査センターとしての総合評価

本邦における用量設定の妥当性（特に1日80mgの用量での本剤の有用性）等について専門委員の意見を参考にした上で、特に問題がないと判断された場合には、用法・用量を以下のように変更した上で本薬を承認して差し支えないものとする。

[用法・用量]

通常、成人にはザフィルルカストとして1日40～80mgを朝食後及び就寝前の2回に分けて経口投与する。ただし、1日最高量は、成人では80mg、高齢者では40mgとする。

審査報告（2）

平成12年10月30日作成

専門協議以降、主として以下の点が検討され、必要な対応がなされた。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

審査センターは、原薬に関して、吸光度法を用いた確認試験(1)は標準品を用いる方法、または参照スペクトル法に改められないか照会したところ、申請者から標準品を用いる方法に変更する旨の回答があった。また類縁物質は操作条件を試験条件とシステム適合性に分けて記載（新表記）し、「検出の確認」は最低の規格値レベル（ $\%$ ）濃度の溶液を用いるよう求めたところ、指摘のとおり改めるとの回答があった。さらに、定量法の操作条件も新表記に則って記載を改め、「試験の再現性」を設定するよう求めたところ、指摘のとおり改定する旨の回答がなされた。ザフィルルカスト標準品について、IRを用いた確認試験(1)について $400\sim 4,000\text{cm}^{-1}$ の範囲を測定し参照スペクトルとすること、NMRを用いた確認試験(2)は参照スペクトル法とはせず、内部基準物質と比較したppmで表記するよう求めたところ、指摘のとおり改めるとの回答があった。

また原薬及び製剤について、保存条件で遮光の必要の有無を訊ねたところ、原薬では必要だが製剤では安定性試験等の結果より不要であるとの回答を得た。

さらに溶出試験の溶出率の規格値（ $\%$ ）の設定根拠の説明を求めたところ、日本薬局方の下限溶出率の規定、実測値等より規格は妥当である旨の説明がなされた。

審査センターではこれらの回答を了承した。

ニ．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

本薬の乳汁移行に関し、PDRに記載されているラット及びイヌの新生仔における副作用の感受性増強について説明を求めた。申請者は、ラット新生仔14日間投与及びビーグル犬新生仔90日間投与試験の結果から、成熟動物と新生仔では体内動態が異なると考えられるため、両者の毒性所見を投与量により単純に比較することはできないが、曝露量により毒性所見を比較した場合、新生仔では成熟動物に比べ低い曝露量で毒性所見が発現し、特に脂肪組織に対する影響が強く現れる傾向にあると考えられると回答した（へ項も参照）。

審査センターはこの回答を了承した。

ホ．薬理作用に関する資料

審査センターでは、以下の点について申請者に説明を求めた。

肺機能低下と関連して、本薬の気道クリアランスに対する作用について説明を求めたところ、本薬の実験結果及び文献等による報告が見出せないことから、想定される影響について考察がなされた。

気道クリアランスは主として繊毛運動による粘液線毛輸送のほか、咳嗽、異物巨細胞による貪食及びリンパ系を介する系等によるとされる。気管支喘息には一般的に気道過敏性の亢進も関連することが知られ、肺機能低下には気道平滑筋収縮や気道炎症、気道分泌の増加等が関係している。喘息患者の粘液線毛輸送障害については、トロンボキサン A₂、血小板活性化因子、ヒスタミン、ペプチドロイコトリエン (pLT)、ブラジキニン等のケミカルメディエーターの関与が考えられる。pLT は線毛運動の亢進作用を有するが、pLT による気道収縮や粘液分泌亢進に起因する粘膜線毛輸送能の低下が二次的に生じると考えられている。以上から、喘息患者における気道クリアランスの低下の一因として、pLT 等により誘起される気道分泌が関与することが示唆される。本薬は LTD₄ により誘起される気道分泌に対して抑制作用を示したことから、本薬が喘息患者で認められる気道クリアランス低下を抑制する可能性が考えられると説明された。

また、本薬の薬理学的特徴について、既承認薬と比較して説明するよう求めたところ、本薬とプラナルカストの pLT 受容体拮抗薬としての効力はほぼ等しく、薬理学的特徴は類似していると申請者から説明された。

審査センターは、これらの回答を了承した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

審査センターでは、以下の点について申請者に説明を求めた。

- 1) 本薬の乳汁移行性を考慮し外国添付文書等の記載の根拠となった資料の提出及び使用上の注意の記載について検討することを求めた。申請者より、授乳婦 6 例に本薬 40mg を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与したとき、定常状態における平均濃度は、乳汁で約 50ng/mL、血漿で約 255ng/mL であったと説明された。乳汁移行に関して、本試験成績を追加参考資料として提出するとともに新たに資料 に記載すると回答された。また、使用上の注意の記載については、「ヒト母乳中へ移行することが報告されているので、授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること」とすると回答された。
- 2) イヌにおける物性形態による生物学的利用率の違いがヒトではどの程度の差としてあらわれるのかについて説明するよう求めた。申請者より、海外での開発初期において実施された臨床薬物動態試験では、3 種の物性形態 () が使用され、 の生物学的利用率は、対数変換値で の約 倍、 の約 倍であったこと、第 II 及び第 III 相臨床試験に用いた製剤では原薬として のみ用いられていることが回答された。生物学的利用率が に比べて低い

及び について、原薬の規格の純度試験において含量をそれぞれ %以下及び %以下と設定し品質を確保していることが説明された。

- 3) 本薬とエリスロマイシン及びテオフィリンとの相互作用の機序に関して説明を求めた。申請者より、エリスロマイシンとの相互作用については、エリスロマイシンのモチリン様作用により消化管運動が亢進したために難溶性薬物である本薬の消化管吸収に影響を及ぼした可能性があること、また、テオフィリンとの相互作用については、テオフィリンによる胃酸分泌亢進に起因する胃内 pH 低下及び胃内容物排出時間の遅延により、本薬の消化管吸収が低下した可能性を考えていることが述べられた。しかし、これらの機序について、現時点では直接的な証拠は得られておらず、添付文書には「相互作用の機序は解明されていない」と記載するが、今後新たな知見が得られた場合は記載内容を見直す旨回答された。
- 4) 本薬の吸収に関する食事の影響は明白であることから、臨床効果には影響はないことを説明するだけでなく、食事の影響の要因を検討することについて申請者の見解を求めたところ、食事の影響についての文献検索及び本薬の物性からみた食事効果の要因について考察がなされた。また、食事の影響については、最終的には、臨床効果や安全性に対する影響の有無を総合的に判断して、食事によるバイオアベイラビリティ変化の臨床的意義を考察し、食事効果の要因を検討する必要があると判断された場合には、食事の影響が何に起因しているのかについても十分な検討を行うことが、より安全で効率の良い薬物療法につながるものと考えたとの回答が提出された。
- 5) 第Ⅰ/Ⅱ相製剤と第Ⅲ相/市販用製剤の生物学的同等性試験を実施せず、組成、溶出挙動及び薬物動態試験における血中濃度推移で評価した点について再度説明するよう求めたところ、第Ⅰ/Ⅱ相及び第Ⅲ相/市販用製剤 20mg 錠の組成、溶出試験成績及び日本人を対象とした薬物動態試験での検討に基づき、溶出挙動が及ぼすバイオアベイラビリティへの影響についての考察が追加され、ヒトにおける生物学的同等性試験を実施しなくても、両製剤は生物学的に同等であると判断されると考える旨回答された。審査センターは以上の回答を了承した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

(1) 有効性評価について

1) 前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験における評価指標の乖離について

審査センターは、上記の試験において、客観的指標（スパイロメトリー、ピークフロー）で用量群間差が明確にならなかった理由、及び全般改善度評価と客観的指標との乖離がある可能性につき回答を求めた。

申請者は、前期第Ⅱ相試験では 1 日 1 回投与での有効性の検討が試験の主目的であり、

また比較的少数例での探索的な試験であることから、用量反応性を明確にすることは困難であったと回答した。後期第 II 相試験でのピークフロー値で用量群間差が出なかったのは、80mg 群（最高用量群）の一部症例で治験中に偶発的にピークフロー値の低下が生じたことが原因と推測されると回答された。スパイロメトリー値については、ピークフロー値に比して測定条件によるバラツキが大きく、また、かかるバラツキを最小化する方策を申請者が採らなかったため、適切な結果が得られなかったものと考えたと回答された。しかし、申請者は、後期第 II 相試験における最終全般改善度とピークフロー値の変化等の指標の間に乖離は示唆されない（回帰分析）ことから、最終全般改善度における用量反応性の結論に問題はないと回答した。

審査センターは、試験の実施方法に改善の余地があったと考えるが、回答は了承した。

2) 評価不採用例が多い点について

審査センターは、実施された全ての試験について評価除外例を示し、薬効評価に重大な問題を与えていないかを確認するよう求めた。

申請者は、①有効性評価除外例が各試験で多く発生したこと（16-26%）は事実であるが、選択基準・除外基準違反例の割合は試験の相が進むにつれて減ったこと、②前期第 II 相試験では喘息診断に係る違反が多数あったが、診断自体は適切に行われたと推測されること、③第 III 相比較試験では、それ以前の試験に比してやや厳しい症例採否基準が用いられたこと等を回答した。

審査センターは、個々の除外例の扱いを検討した上で、これらが薬効評価に重大な悪影響は与えていないと判断した。

3) 吸入ステロイドの減量効果について

審査センターは、本剤による吸入ステロイド剤の減量効果を支持する成績が得られているか尋ねた。

申請者は、海外で 4 本の試験が実施されたが、プラセボと比較して有意な吸入ステロイド減量効果は認められなかったこと、その理由として類薬の試験に比してそれらの試験での減量基準が異なっていた可能性があること、当面は追加試験等は計画されていないことを回答した。

(2) 安全性評価について

1) 肝障害発生のリスクと用量設定の妥当性について

本剤の通常 1 日用量の上限を 80mg/日とすることの妥当性について申請者に総合的な考察を求めた。

申請者は次の根拠を示した上で 80mg/日の用量に問題がない旨を回答した。

- ①国内臨床試験成績では 80mg/日投与例の副作用発現率（16%）は 40mg/日投与例の副作用発現率（16%）と同程度であったこと。副作用中止例、副作用の種類等に差はみられなかったこと。
- ②海外・国内の臨床試験成績データベースの解析から、GPT 上昇（正常値の 5 倍以上）を指標とした肝障害発現率は、160mg/日群は明らかに高いが、80mg/日群はプラセボ群、40mg/日群と同程度と考えられたこと。（ただし 80mg/日群の症例数が相対的に少ないこと等に注意が必要。審査報告(1) 参照。）
- ③②と同様の指標では肝障害発現「時期」には、80mg/日群は 40mg/日群と同様に、特異なパターン等はみられなかったこと。（160mg/日群での発現時期については審査報告(1) を参照のこと。）

また、申請者は肝障害の発現に対して使用上の注意の「重大な副作用」に記載を設け、適切な注意喚起を行っている旨を併せて回答した。

審査センターは、次の 2)（肝機能検査値のモニタリング）に関する対応も併せ考慮し、使用上の注意における注意喚起の記載等を整備させた上で、回答を了承した。

2) 肝機能検査値のモニタリングの必要性について

審査センターは、本剤投与中の肝機能検査値の定期的なモニタリングが必要ないかについて尋ねた。

申請者は、肝障害の発現状況（本項 1）、及び海外での市販後の肝障害の発現頻度（審査報告(1) 参照）を前提として示した上で、市販後使用経験における大多数の報告症例で、肝機能障害の臨床兆候・症状（右上腹部痛、悪心、疲労、嗜眠、そう痒、黄疸、食欲不振等）が報告されており、これらの症状等が認められた時点で投与を中止し、必要に応じて肝機能検査の実施を行うことで患者の安全性を確保しうると回答した。また、2000 年 7 月現在、海外においては本剤は 69 カ国で承認されているが、定期的な肝機能モニタリングが義務付けられている国はないと回答している。

審査センターは、現時点で得られているデータからは、肝機能検査値の定期的なモニタリングを添付文書上で義務付ける必要はないと判断する。しかし、肝障害の発現に関しては、海外の添付文書と同様の注意喚起が本邦の添付文書においても当然行われる必要があると考えており、160mg/日の投与で肝酵素上昇の発現頻度が高かった（海外）旨の記載を本邦の使用上の注意にも追加するよう指示した。申請者はかかる記載を使用上の注意に盛り込んだ。

3) Churg-Strauss 症候群について

審査センターは、国内臨床試験における好酸球増加症例（白血球分画の 20%又は実数で 2,000/mm³）24 例について、血管炎を示唆する所見・検査値異常がみられないか確認する

よう指示した。

申請者は、好酸球増多については、高齢者試験において原因不明の 1 例があった他は、本薬との因果関係は否定されたと回答した。なお、当該の高齢者試験の 1 例についても血管炎の可能性を示唆する所見は得られなかった。

審査センターは、回答を了承した（審査報告(1)参照）。

○用法・用量について

下記のように用法・用量の記載の整備がなされた。

（変更後の用法・用量）

通常、成人にはザフィルルカストとして 1 日 40～80mg を朝食後及び就寝前の 2 回に分けて経口投与する。ただし、高齢者の 1 日投与量は 40mg とする。なお、成人（高齢者を除く）の 1 日最高量は 80mg とする。

以上の審査を踏まえ、審査センターは本品目について承認して差し支えないと判断した。なお、本品目は医薬品第一特別部会において審議されることが適当であると判断する。毒薬及び劇薬の指定に関しては、急性毒性等の成績から原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、また、本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 6 年とすることが適当と判断する。

販 売 名	申 請 会 社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等 (注3)	再審査期間 (注1)	備 考
アコレート錠20mg アコレート錠40mg	ゼネカ(株) (現アストラゼネカ (株))	<p>3-[2-トキシ-4-[(2-トリリスホニル)カルボキシ]ベンジル]-1-チアゾリド-5-カルボン酸 シロパントシロキシル</p> <p>cyclopentyl 3-[2-methoxy-4-[(2-tolylsulfonyl) carbamoyl] benzyl]-1-methylindole-5-carbamate</p> <p>(一般的名称：ザファイルルカスト zafirlukast)</p> <p>1錠中、ザファイルルカストを20mg又は40mg含有する錠剤</p> <p>効能・効果は 「気管支喘息」</p> <p>(その他のアレルギー用薬：449)</p>	<p>6 年</p> <p>規制区分 指定医薬品</p>	(注2)

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の1第1号の()内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。