

衛 研 発 第 2471 号

平成 13 年 4 月 25 日

厚生労働省医薬局長 殿

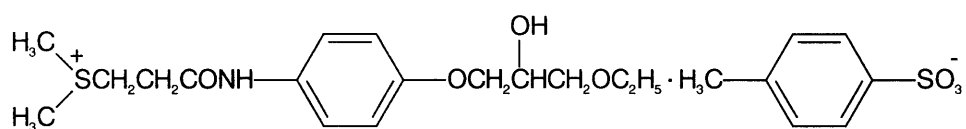
国立医薬品食品衛生研究所長

### 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] アイピーディドライシロップ 5 %  
 [一般名] トシル酸スプラタスト  
 [申請者名] 大鵬薬品工業株式会社  
 [申請年月日] 平成 12 年 3 月 28 日  
 [剤型・含量] 1g 中トシル酸スプラタストを 50mg 含有するドライシロップ  
 [申請区分] 医療用医薬品 (5) 新剤型医薬品  
 [化学構造]



分子式：C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>S·C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S

分子量：499.65

化学名：

(日本名) (±)-[2-[4-(3-エトキシ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニルカルバモイル]エチル]ジメチルスルホニウム・*p*-トルエンスルホン酸塩  
 (英 名) (±)-[2-[4-(3-ethoxy-2-hydroxypropoxy)-phenylcarbamoyl]ethyl]dimethylsulfonium  
 ·*p*-toluenesulfonate

[審査担当部] 審査第二部

## 審査結果

平成 13 年 4 月 25 日

[販売名]           アイピーディドライシロップ 5 %  
[一般名]           トシル酸スプラタスト  
[申請者名]        大鵬薬品工業株式会社  
[申請年月日]     平成 12 年 3 月 28 日

### [審査結果]

提出された資料から、本ドライシロップ剤の小児における気管支喘息に対する有効性、安全性が示されたと判断する。

有効性については、ペミロラストを対照薬とする二重盲検比較試験において対照薬に対する非劣性が検証された。安全性については、類薬と比較して特に重大な副作用等は認められていない。

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。本件については、医薬品第一部会において審議されることが妥当と判断した。

### [効能・効果]

気管支喘息

### [用法・用量]

通常、小児にはトシル酸スプラタストとして 1 回 3mg/kg を 1 日 2 回、朝食後及び夕食後に、用時溶解して経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

ただし、1 日投与量はドライシロップとして 6.0g（トシル酸スプラタストとして成人の通常の 1 日用量 300mg）を超えないこと。

年齢別の標準投与量は通常、下記の用量を 1 回量とし、1 日 2 回朝食後及び夕食後に用時溶解して経口投与する。

年齢	1 回投与量
3 歳以上 5 歳未満	0.75g（トシル酸スプラタストとして 37.5mg）
5 歳以上 11 歳未満	1.5g（トシル酸スプラタストとして 75mg）
11 歳以上	2.0g（トシル酸スプラタストとして 100mg）

## 審査報告（１）

平成 13 年 2 月 5 日作成

### 1. 品目の概要

〔販 売 名〕	アイピーディドライシロップ
〔一 般 名〕	トシル酸スプラタスト
〔申請者名〕	大鵬薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 12 年 3 月 28 日
〔剤型・含量〕	1g 中トシル酸スプラタストを 50mg 含有するドライシロップ
〔申請時効能・効果〕	気管支喘息
〔申請時用法・用量〕	通常、小児にはトシル酸スプラタストとして 1 回 3mg/kg を 1 日 2 回、朝食後及び夕食後に、用時溶解して経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 年齢別の標準投与量は、通常、下記の用量を 1 回量とし、1 日 2 回朝食後及び夕食後に用時溶解して経口投与する。

年齢	1 回投与量
3 歳以上 5 歳未満	0.75g（トシル酸スプラタストとして 37.5mg）
5 歳以上 11 歳未満	1.5g（トシル酸スプラタストとして 75.0mg）
11 歳以上	2.25g（トシル酸スプラタストとして 112.5mg）

### 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

本ドライシロップの有効成分トシル酸スプラタストは、IgE 抗体の産生抑制作用、ケミカルメディエーター遊離抑制作用を示す化合物として見出された。1982 年より抗アレルギー剤としての開発が行われ、1995 年にカプセル剤（アイピーディカプセル 50、同 100）が、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎の効能・効果で承認されている。

開発過程における作用機序の検討で、本剤が Th2 細胞から産生されるサイトカインであるインターロイキン 4（IL-4）、インターロイキン 5（IL-5）産生を抑制することが示され、これらの機序を介して本剤の作用が発現していると考えられた（詳細は「ホ.薬理作用に関する資料」参照）。

申請者は、本剤の作用機序が既承認の気管支喘息の小児用剤と異なると考え、本治療分野におけるその存在意義は高いと判断して、小児用ドライシロップ剤の開発に着手した。製剤学的検討、幼若動物における検討、臨床試験等の結果を踏まえ、本ドライシロップの

有効性・安全性が示されたと判断されたため、今回の申請に至っている。

海外ではトシル酸スプラタストを含有する製剤は開発されていない。

#### 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

本剤の原薬は既に承認されており、本申請については省略されている。

製剤の規格及び試験方法の設定には、0.75 g 包装 包、1.5 g 包装 包、プラスチック容器包装 g を用いて試験が実施された。類縁物質については、原薬不純物 種を除きを超える類縁物質は認められなかったこと、及び安定性試験においてもほとんど類縁物質には変化がみられなかったことより、規格に設定する必要はないと考えた旨説明されている。残留溶媒については、製造時に用いる について検討を行い、残留量が実測値で ppm 以下であること であることより規格に設定しなかったと説明された。

審査センターでは、湿度に対して 有効成分をドライシロップにすることについて妥当性を尋ねたところ、小児に対するドライシロップの有用性が説明され、また、品質上は吸湿を防ぐことにより安定性を担保でき、開封後も短期間であれば の回答があった。

また、成分及び分量又は本質欄において、

である旨をテキスト欄に記載するとの回答がなされた。

審査センターは、これらの照会を含めた照会事項に対する回答は妥当であると判断した。

#### ハ. 安定性に関する資料

苛酷試験において、本剤は、熱に対してやや不安定であり、湿度に対しては不安定であると考えられた。光に対しては安定であった。包装品（乾燥剤封入）での長期保存試験及び加速試験ではそれぞれ 12 ヶ月及び 6 ヶ月安定であることが確認され、有効期間は 12 ヶ月と設定されている。試験の結果から、長期間の高温保存は避けるべきとしている。さらに水溶液の安定性、配合変化試験について検討を行っており、水溶液では不安定であるため溶解後は速やかに服用する必要があること、また、配合変化に関しては、数種のドライシロップについて配合できないとの結論を得ている。

審査センターでは、配合できない成分について何らかの情報提供が必要ないか照会したところ、添付文書に試験結果を反映する記載を設ける旨の回答があった。その他の回答についても妥当であると判断した。

なお、申請時には継続中であった長期保存試験の 24 ヶ月での結果が審査期間中に追加提出され、本剤は 24 ヶ月安定であるとの結論から、有効期間は 24 ヶ月と設定することとな

った。

## 二. 毒性に関する資料

急性毒性試験は、幼若ラット及び幼若イヌを用いて経口投与により実施された。概略の致死量は、幼若ラットで雄 5,120～6,400 mg/kg、雌 6,400～8,000 mg/kg と推察された。成熟ラットの概略の致死量は、雌雄共に 10,000 mg/kg 以上と推察され、本薬及び代謝物 M-1 の血漿中濃度の推移には週齢差が認められなかったため、ラット急性毒性の週齢差は、本薬に対する感受性の差によるものと考えられた。幼若イヌでは雌雄共に 2,000 mg/kg 以上と推察され、イヌの急性毒性に週齢差はないと考えられた。

亜急性毒性試験は、幼若ラット及び幼若イヌを用いて経口投与により実施された。幼若ラット 4 週間投与（4 週間回復）では 600 mg/kg/日投与群に体重増加抑制及び摂餌量減少がみられたが、その他の検査で本薬の影響が認められなかったため、無毒性量は 600 mg/kg/日と推察された。幼若イヌ 4 週間投与（4 週間回復）では 800 mg/kg/日投与群の雌 2 例に胸腺の萎縮変化等が認められたため、無毒性量は 200 mg/kg/日と推察された。代謝物 M-1 の幼若ラット 4 週間投与（4 週間回復）では雄 450 mg/kg/日以上投与群及び雌 150mg/kg/日以上投与群にグロブリン比の減少等が認められたため、無毒性量は雄 150 mg/kg/日、雌 50 mg/kg/日と推察された。なお、中枢神経系に対する無毒性量は 900 mg/kg/日投与群に背臥位からの起きあがり遅延等の神経症状が認められたため、雌雄とも 450 mg/kg/日と推察された。

なお、亜急性毒性試験において幼若ラットで認められた中枢神経毒性に関し、小児に本薬の臨床投与量である 3 mg/kg×2 回/日を反復投与した場合の初回投与時の Cmax 及び AUC、本薬の幼若ラット 4 週間投与における中枢神経の無毒性量である 1,800 mg/kg/日を幼若ラットに 7 日間反復投与した場合の M-1 の Cmax 及び AUC 並びに本薬の成熟ラット 13 週間反復投与における中枢神経の無毒性量である 600 mg/kg/日を成熟ラットに 8 日間反復投与した場合の M-1 の Cmax 及び AUC と比較した結果、幼若ラットに本薬の 1,800 mg/kg/日を投与した場合の M-1 の Cmax 及び AUC は、各々、小児の 544 倍及び 754 倍であった。成熟ラットに本薬の 600 mg/kg/日を投与した場合の M-1 の Cmax 及び AUC は、各々、小児の 247 倍及び 307 倍であり、これらの比は成人(300 mg/body/日)と成熟ラットとの比（111 倍 (Cmax) 及び 102 倍 (AUC)）よりも大きな比であったことから、ラットで認められた中枢神経毒性が小児で発現する可能性は低いと考えられた。

審査センターでは、申請者に対し、幼若ラット及び幼若イヌでみられた胸腺等リンパ系器官の萎縮等、本薬の免疫系への影響について説明を求めた。

申請者は、当該所見は本薬の毒性によるものであり、特に幼若ラットでみられたグロブリン比の減少は本薬の IgE 産生抑制作用が関係していると考えられ、本薬の 5,400 mg/kg 投与では、免疫系へ影響を及ぼすことが示唆されたと回答した。

審査センターは、幼若ラットにおけるグロブリン比の減少は、最高用量である 5,400 mg/kg/day でのみ認められており、本薬には IL-4 や IL-5 の産生を抑制する作用があること、臨床試験の結果（ト項参照）を考慮すると免疫系への影響が安全性上問題になる可能性は低いことから回答を了承した。

## ホ. 薬理作用に関する資料

本薬は、成人の気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎の効能を有する既承認の薬物であり、今回は気管支喘息を効能・効果とした小児用ドライシロップ剤で申請されたものであることから、効力を裏付ける試験では、幼若動物の気道アレルギー性炎症に対する作用について検討されている。

### (1) 効力を裏付ける薬理試験

本薬（30, 100, 300 mg/kg/day, 1 日 1 回 14 日間）の経口投与では、抗原吸入により誘発された幼若（14～17 日齢）モルモットのヒスタミンに対する気道反応性亢進を用量依存的に抑制し、300 mg/kg/day を投与した時の抑制作用はプレドニゾロン 20 mg/kg/day とほぼ同程度であった。本薬の ED<sub>50</sub> 値は、幼若モルモットで 170 mg/kg/day、成熟（4 週齢）モルモットで 193 mg/kg/day であり、大きな差は認められなかった。

### (2) 作用機序に関する試験

本薬（100 及び 300 mg/kg/day, 1 日 1 回 14 日間）の経口投与では、抗原吸入により誘発された幼若（14～15 日齢）モルモットの肺胞洗浄液（BALF）中の好酸球数増加を有意に抑制した。本薬 300 mg/kg/day の抑制作用は、プレドニゾロン 20 mg/kg/day とほぼ同程度であったが、ペミロラスト（100 mg/kg/day）では好酸球浸潤に影響を及ぼさなかった。

本薬（30, 60 mg/kg）の腹腔内投与では、マウス Th2 細胞依存性の腹腔洗浄液中の好酸球数増加を有意に抑制したが、好中球数及び単核球数の増加に対して影響を及ぼさなかった。また、本薬（60 mg/kg）の腹腔内投与では、マウス Th2 細胞依存性の腹腔洗浄液中の IL-4 及び IL-5 濃度増加を有意に抑制したが、monocyte chemotactic protein (MCP)-1 濃度に対して影響を及ぼさなかった。一方、ペミロラスト（60 mg/kg）は、この試験において何ら影響を及ぼさなかった。

以上から、本薬は抗原吸入暴露による気道局所への炎症性細胞浸潤（主に好酸球）を抑制し、その結果気道反応性亢進を抑制することが示唆された。さらに、好酸球浸潤抑制作用の一部には Th2 細胞からのサイトカイン産生抑制が関与していると考察された。

審査センターでは、以下の点について回答を求めた。

審査センターは、効力を裏付ける薬理試験で用いた投与量及び実験的効力比は臨床用量

と比較して大きい点について説明を求めた。

申請者は、①本薬の幼若モルモット気道反応性亢進抑制作用及び気道好酸球浸潤抑制作用の効力発現用量 100 mg/kg/day は小児気管支喘息での 1 日投与量 6 mg/kg/day と確かに開きがあること、②ペミロラスト単回投与によるモルモット Passive Cutaneous Anaphylaxis (PCA) 反応に対する抑制作用の ED<sub>50</sub> 値は 6.8 mg/kg と報告 (Yanagihara Y. et al., *Jpn. J. Pharmacol.*, 1988; 48: 91-101) されているが、今回実施された試験では約 15 倍以上の投与量にあたるペミロラスト 100 mg/kg/day を 2 週間連続投与しても、幼若モルモットにおける気道反応亢進及び気道好酸球浸潤に対して影響を及ぼさなかったこと、③また、同試験でのプレドニゾロンの投与量は臨床用量の 67 倍であったことを説明し、本薬及び対照薬はいずれにおいても臨床投与量との間に乖離が認められ、このことは本評価モデルにおける薬物反応性に起因するものと考えられると説明した。

一方、申請者は、気道炎症反応抑制作用発現用量について、①幼若及び成熟モルモットにおける本薬 10 mg/kg/day 以上の 2 週間連続投与では、抗原吸入により誘発された吸入アセチルコリンに対する気道反応性亢進を抑制し、気道好酸球浸潤を抑制すること (谷口他, アレルギー, 1998; 47: 720-725、Taniguchi, H. et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 1996; 318: 447-454)、②また、100 mg/kg/day の 1 週間連続投与では成熟モルモットの遅発型喘息反応と BALF 中の好酸球・リンパ球の浸潤を抑制すること (Iijima, H. et al., *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 1999; 160: 331-335)、③さらに、マウスの気道炎症を伴う喘息モデルにおいて、本薬の 50 あるいは 100 mg/kg/day の連続投与は BALF 中の好酸球浸潤抑制作用と Th2 サイトカイン産生抑制作用を示すとの報告 (Shim, J.J. et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2000; 105: 739-745、Zhao, G.D. et al., *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2000; 121: 116-122) があることから、薬理試験での効果発現投与量と臨床投与量(6 mg/kg/day)の比は約 1.7~50 倍と推定している。

これらの結果を踏まえ、さらに、成人気管支喘息患者に本薬を 6 週間投与した結果、気道での好酸球性炎症と気道過敏症を改善すること等、動物モデルでの成績と一致した知見が得られていることを考慮すると、基礎試験で得られた試験成績は臨床効果を反映し得ると申請者は考察した。

審査センターは、薬理試験では、毒性及び薬物動態試験と異なる動物種を用いていることから、得られた試験成績について種差を考慮した考察を求めた。

申請者は、①薬理試験で使用されたモルモットはヒトと気道反応性が類似することから、実験的喘息モデルに汎用されていること、②投与した用量範囲内 (30~300 mg/kg/day, 2 週間投与) では、体重減少等の所見は認められていないこと、③幼若モルモットにおける薬物動態試験は実施されていないが、幼若と成熟モルモットで同様の抑制作用が認められたことから、成熟モルモットの薬物動態試験から類推するに、本薬 100 mg/kg を単回経口投与したとき、モルモットではラットに比較して C<sub>max</sub> は約 1/2 であるが、AUC<sub>(0~t)</sub> は約 2 倍高く、代謝物 M-1 については C<sub>max</sub>、AUC<sub>(0~t)</sub> とも約 2 倍高い値であったこと、モルモットで