

はラットに比較して同一投与量での未変化体及び代謝物 M-1 の AUC が高いことから、モルモットはラットより投与量が低い可能性があることが説明された。

審査センターは、添付文書の薬理の項に、検討に用いた投与量及び効力比を明記し、臨床効果に直接寄与しないと考えられる作用については記載を検討するよう求めたところ、投与量及び効力比を明記するが、メディエーター抑制作用については、臨床効果に直接寄与するか不明確であるため削除する旨の回答がなされた。

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

今回の申請は小児への適応拡大に係るものであり、吸収・分布・代謝・排泄に関する資料として、幼若ラット（2～5 週齢）及び成熟ラット（7～8 週齢）における薬物動態の比較及び小児気管支喘息患者（以下、「患児」という）を対象とした単回及び反復経口投与時の試験成績が提出されている。

薬物動態の検討には、非標識体、 ^{14}C 標識体が用いられ、標識体の放射化学的純度は 98.1 % 以上であった。

(1) 動物における成績

幼若ラットに ^{14}C 標識体 100 mg/kg を単回経口投与したとき、血液及び血漿中放射能の T_{max} は投与後 8 及び 4 時間であり、いずれも 2 相性の消失を示し、半減期は血液中で約 5 及び 93 時間、血漿中で約 3 及び 340 時間であった。幼若ラットにおいて、単回投与時の未変化体の薬物動態パラメータは、成熟ラットでの値とほぼ一致し、 C_{max} 及び AUC_{0-24} は投与量（33、50、100 mg/kg）にほぼ比例した。 ^{14}C 標識体 100 mg/kg 投与時の胆汁及び尿中放射能の検討より、幼若ラットにおける吸収率は約 42 % 以上であると推定された。幼若ラットへの高用量投与時（1,800 mg/kg、4 週間反復経口投与で中枢神経毒性を発現しない用量）の薬物動態は、単回及び反復投与による大きな差はなく、成熟ラットとほぼ一致したと考えられた。また、幼若ラットに 50 mg/kg×2 回又は 33 mg/kg×3 回で 7 日間反復経口投与後、8 日目に 1 回投与したとき、血漿中未変化体は 4 日目で定常状態に達し、血漿中濃度は単回投与からの予測値とよく一致したと考えられた。投与 8 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24} は単回投与の場合の約 1.1～1.4 倍であり、これらは成熟ラットでの結果とほぼ同様であった。

幼若ラットに ^{14}C 標識体 100 mg/kg を単回経口投与したとき、組織中放射能の T_{max} は胃、小腸、大腸及び腸間膜リンパ節で 2 時間、その他の組織では 8 時間であり、72 時間では大部分の組織で放射能濃度は定量限界以下であった。組織内濃度及び全身オートラジオグラムの成績より、幼若ラットにおける本薬の組織分布は成熟ラットと本質的な差はないと考

えられた。幼若及び成熟ラットに ^{14}C 標識体 100 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度に対する血液中放射能濃度の値は時間経過とともに大きくなり血球移行性が示唆された。

^{14}C 標識体 100 mg/kg 単回経口投与時の幼若及び成熟ラットの血漿、尿、糞及び胆汁中には、未変化体の他、代謝物として M-1、M-1-GSH、M-1-Cys·Gly、M-1-Cys、M-1-Ac·Cys、M-1-Ac·Cys(S→O)、M-1-CH₃SH、M-1-CH₃SH (S→O) 及び M-2 が共通して確認され、本薬の幼若及び成熟ラットにおける代謝経路は、経口投与後に消化管内で一部 M-1 に変換された後に吸収され、未変化体は主に尿中へ、M-1 は腸肝循環をくり返し代謝を受けつつ尿中に排泄されると考えられた。幼若ラットでの M-1 の尿中及び胆汁中回収率は成熟ラットよりも高く、グルタチオン S-トランスフェラーゼ活性の日齢差によると考えられた。

^{14}C 標識体 100 mg/kg を幼若ラットに単回経口投与したとき、72 時間までの自然排泄尿及び糞中に投与放射エネルギーの 20.7 %及び 78.5 %が回収され、成熟ラットでの値と大きな差はなかった。胆管カニューレを施した場合には、投与後 24 時間までの胆汁、尿及び糞中に投与放射エネルギーのそれぞれ 11.2 %、30.8 %及び 41.5 %が回収され、胆汁中への回収は成熟ラットでの値とほぼ一致したが、尿中への回収は成熟ラットより大きな値であった。

ラットに本薬 50 mg/kg を反復経口投与し、7 日目にテオフィリン 10 mg/kg を併用投与したとき、テオフィリンの全身クリアランス (CL/F) は約 31 %低下した。マウスに本薬 100 mg/kg を反復経口投与し、15 日目にテオフィリン 40 mg/kg を併用投与したとき、本薬はテオフィリンの自発運動亢進作用には影響しなかった。

(2) ヒトにおける成績

患児 (6~14 歳) に本剤 (トシル酸プラタストとして 2 又は 3 mg/kg) を食後単回経口投与したとき、血漿中未変化体及び M-1 の T_{max} は約 3 及び 5~6 時間、未変化体の消失半減期は約 3 時間であった。健康成人と比較した場合、2 mg/kg 投与時の血漿中未変化体の C_{max} は若干低い値であったが、血漿中未変化体の AUC₀₋₁、T_{max} 及び消失半減期、代謝物 M-1 の C_{max}、AUC₀₋₁ 及び T_{max} には大きな差は認められなかった。2 mg/kg×3 回 (分 3 投与) 及び 3 mg/kg×2 回 (分 2 投与) で 7 日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体は投与 2 日目で定常状態に達し、血漿中濃度は単回投与時の結果から予測した値とよく一致したと説明された。また、8 日目の予測値から算出した定常状態における最低血漿中濃度 (C_{ss, min}) と AUC₀₋₂₄ には、分 3 あるいは分 2 投与の間で有意差は認められなかった。

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。

本申請は小児への適用に対するものであり、申請用法・用量は 1 日 2 回であるが、成人を適用対象とした既承認カプセル剤の用法・用量 (1 日 3 回) と異なっている点について説明を求めた。

申請者は、薬物動態の観点から、患児と健康成人での AUC 及び患児における用法間の

AUCに大きな差は認められず、AUCから推測される有効性も大きくは変わらないと考えること、また、本剤の成人への使用経験はないが、高齢者も含めカプセル剤の適応対象である成人患者に投与されることがあった場合、成人での1日用量600 mg (200 mg×3回) 投与時及び患児における1回投与量が100 mgを超える場合の成績からみて安全性に問題は無いものと考えたと回答した。(ト項参照)

審査センターは、患児への単回及び反復投与時の血漿中濃度(添付文書案に記載されている消失半減期)に関して、個別別の血漿中濃度推移を示した上で薬物動態解析法について説明するよう求めた。

申請者は、各患児別の血漿中濃度推移を図示し、血漿中未変化体濃度はC_{max}から12時間及び12時間以降の2相性の消失を示す患児が多かったこと、投与1日目の消失相の半減期に基づいて反復投与後の血漿中濃度の予測を行ったことを述べた。

審査センターは、幼若ラットと成熟ラットにおける本薬の薬物動態には本質的な差はないと説明されているが、提出された血漿中濃度推移及び組織分布の結果から幼若ラットでは消失が遅いことが示唆される点について、各試験で得られたデータを提示した上で本薬の薬物動態のプロファイルを踏まえて、幼若ラットと成熟ラットにおける薬物動態の比較考察を行うよう求めた。

申請者は、単回及び反復投与時の血漿中濃度推移、組織分布、代謝プロファイル等について、幼若及び成熟ラットでのデータを提示し考察を行った。標識体の単回経口投与時には、成熟ラットでは血漿中放射能濃度が定量下限未満となったため消失相の半減期を算出していないが、尿、糞及び胆汁中への放射能の回収データより、24時間以降の血漿中放射能濃度推移には幼若ラットと成熟ラットで大きな差はないと考えたと述べた。33 mg/kg 反復経口投与最終日の24時間の血漿中濃度の平均値(12.8 ng/mL)は成熟ラットでの値(3.4 ng/mL)より大きく、幼若ラットにおいて本薬の消失が緩やかな傾向が認められたが、50 mg/kg 投与では大きな差は認められていないこと、反復投与時の実測値は単回投与からの予測とほぼ一致していること、組織からの消失に関する考察(後述)から、この差はデータのばらつきによるものであると説明した。組織分布については、単回経口投与時の実測値とともに放射能の組織中/血漿中濃度比(T/P値)による比較を行ったところ、いくつかの臓器では幼若ラットと成熟ラットのT/P値に差がみられたが、この値の大小関係に一定の傾向は認められなかったこと、8あるいは24時間のT/P値が大きく異なる臓器についてT_{max}以降の放射能濃度の消失半減期を算出したが大きな差は認められなかったこと、消化管でのT/P値の差は絶食(成熟ラット)と摂食(幼若ラット)という投与条件の違いが影響したと考えたと説明した。幼若ラットでは反復投与時の組織分布の検討を実施しなかったが、成熟ラットでは反復投与による特定の臓器への放射能の蓄積はなかったこと及び単回投与時の組織分布データの比較より、成熟ラットと同様な挙動であると推察している旨を述べた。本薬は、経口投与後一部M-1に変換され、未変化体は尿中に排泄され、M-1は主にグルタチオン抱合を介して腸肝循環を繰り返しながら更に抱合体へと代謝され尿中に排泄さ

れると推定しているが、動物ではグルタチオン S-トランスフェラーゼ活性に年齢差があることから (Hales, B.F. et al., 1976, *Biochem. J.*; 160: 231-236)、成熟ラットでは M-1 の大部分は抱合体として胆汁中に排泄されるのに対し、幼若ラットでは M-1 が直接胆汁及び尿中に排泄される割合が多くなっていると説明した。ヒトでは生後 42~85 週で成人と同程度の蛋白量に達していたとの報告 (Strange, R.C. et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1989; 993: 186-190) を踏まえると、本薬の代謝は成人と小児では同様であると考えを述べた。また、胆管カニューレを施した幼若及び成熟ラットを用いた排泄実験における尿中排泄率及び体内残存率の差は、手術の影響による胆汁排泄量の違いが主に関係したと考えると説明した。

審査センターは、ラットにおいて検討されたテオフィリンとの薬物相互作用について、投与量及び相互作用発現機序を踏まえて、薬効薬理試験成績及びヒトへの外挿に関して考察するよう求めた。

申請者は、ラットを用いた同種受動皮膚アナフィラキシーの検討では、本薬 10 mg/kg 反復投与により反応を有意に抑制したことに基づき、本薬 10 及び 50 mg/kg 反復投与とテオフィリン 10 mg/kg 単回併用時の薬物動態を評価したと述べた。また、ラット及びヒトにおけるテオフィリンの吸収は良好であり、蛋白結合率は低く、肝臓において主に CYP1A2 により代謝され、1-メチルキサンチンと 1,3-ジメチル尿酸が主代謝物であること、ラットでは本剤 100 mg/kg とテオフィリン併用時に、これら代謝が減少することが報告されていることから (寺田他：第 8 回日本病院薬学会年会講演要旨集, 1998; p162)、ヒト試料等を用いた薬物相互作用の検討は未実施であるが、併用試験でみられたテオフィリンの薬物動態の変化は本薬がテオフィリンの代謝に影響を及ぼしたためと考えると説明した。また、気管支喘息を対象とした市販後調査では 1167 例中 952 例にテオフィリン製剤が併用されたが、併用による特異な副作用の発現及び発現率の上昇は認められなかったことを述べた。

審査センターは、血球移行を示す分子種について説明を求めた。

申請者は、成熟ラットを用いた血球移行に関する検討結果と成熟及び幼若ラットにおける血液/血漿中放射能濃度比の同様な推移からみて、幼若ラットにおいても血球移行を示す分子種は M-1 であると考えたと回答した。

また、審査センターは、トルエンスルホン酸及び本薬の推定代謝経路の最初のステップで生成すると考えられる methyl sulfide の小児における安全性について説明することを求めたところ、申請者は、両化合物の薬物動態や毒性所見についての文献調査及び市販後調査成績を踏まえると、小児において重篤な副作用を引き起こす可能性は低いと考えると回答した。

審査センターは、申請者から提出された回答を了承した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

<提出された試験成績の概要>

(1) 前期第Ⅱ相試験

患児 22 例を対象に本剤（体重 1kg あたり 0.12 g/日、1 日 3 回又は 1 日 2 回服用）の血中動態、有効性、安全性がオープン試験法で検討された。対照観察期は 3～7 日間、投与期間は 6 週間を限度とした。1 日 3 回群、1 日 2 回群それぞれ 11 例ずつが対象とされたが、無作為化は行われていない。

全般改善度での 2 及び 3 週間後の改善率（中等度以上。以下同じ）は 1 日 3 回投与群ではそれぞれ 50 % (3/6) 及び 50 % (2/4)、1 日 2 回投与群では、それぞれ 43 % (3/7) 及び 50 % (2/4) であった。また、1 日 2 回投与群では、投与 5 及び 6 週後の改善率は、それぞれ 75 % (3/4) 及び 100 % (4/4) であった。投与終了時において発作点数の推移を対照観察期と比較すると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。副作用及び臨床検査値異常は認めなかった。血漿中動態については、患児単回投与後のパラメータは健康成人と大きな差はなく、1 日 3 回と 2 回投与の間に予測 AUC に明らかな差は認められなかった。

以上から、後期第Ⅱ相試験では 1 日 2 回投与により至適用量を検討することとした。

(2) 後期第Ⅱ相試験

患児 193 名を対象に本剤の至適用量の検討が行われた。用量は、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の患者には本剤 75 mg/日（低用量）又は 150 mg/日（高用量）を、30 kg 以上の患者には 150 mg/日（低用量）又は 300 mg/日（高用量）が封筒法で割り付けられ、用法は朝食後及び夕食後に 1 日 2 回投与、対照観察期は 2 週間、投与期間は 6 週間と設定された。

最終全般改善度における改善率は、低用量群 64 % (46/72)、高用量群 74 % (61/83) であった。用量反応性については、1 回投与量を① $1.25 \leq \leq 2.125$ mg/kg、② $2.125 < \leq 2.875$ mg/kg、③ $2.875 < \leq 3.625$ mg/kg、④ $3.625 < \leq 4.375$ mg/kg、⑤ $4.375 < \leq 5.000$ mg/kg と分割して検討した。改善率は、①59 % (32/54)、②77 % (26/34)、③73 % (16/22)、④82 % (18/22)、⑤65 % (15/23) であった。

さらに、探索的に至適用量域について 1 回投与量を L 群 $1.25 \leq \leq 2.125$ mg/kg、M 群 $2.125 < \leq 3.625$ mg/kg、H 群 $3.625 < \leq 5.000$ mg/kg とし検討を行った。

改善率は L 群 59 % (32/54)、M 群 75 % (42/56)、H 群 73 % (33/45) であり、用量反応性（L 群に対する M 群+H 群の効果）が確認されたとした（対比 (-2, 1, 1)、 $p=0.027$ ）。改善率は各群とも 1、2 週、3、4 週と比較し 5、6 週が高かった。発作点数（成人気管支喘息の評点化基準を参考）の推移では何れの投与群においても有意な発作点数の減少を認めた。肺機能検査では M 群で投与後の FCV、%FCV が、それぞれ $1,922 \pm 125$ mL から $2,075 \pm 110$ mL、 96.2 ± 5.2 % から 102.2 ± 4.0 % と有意に増加した。H 群では %FCV が 87.9 ± 6.1 % から 102.3 ± 4.9 % と有意に増加した。

安全性では、M 群に「安全性に問題がある」が 1 例確認された。概括安全度の「安全で