

ある」の割合は、L群 100 % (60/60)、M群 96 % (70/73) H群 100 % (55/55) であった。有害事象としては、消化器症状 (下痢、嘔吐等)、皮膚症状 (蕁麻疹、発疹)、精神障害 (眠気)、中枢末梢神経障害 (頭痛)、鼻出血、発熱、咳そう等を認めた。うち副作用 (薬剤との因果関係が否定できないもの。以下同じ。) はM群で 4 % (3例/73例。「嘔気・頭痛・嘔吐」、「眠気」、「軟便・鼻血」) に認められたが、いずれも軽度と判断された。また、臨床検査値異常として白血球増加、単球減少、CRP 上昇、尿潜血陽性を認めたがいずれも本剤との因果関係は否定された。

有用度における有用率 (有用以上。以下同じ。) はL群 59 % (32/54)、M群 74 % (43/58)、H群 73 % (33/45) であった。

以上の結果から、本剤 2.125-3.625 mg/kg/回を至適用量域と推定し、第Ⅲ相比較試験に移行した。

(3) 第Ⅲ相比較試験

患児 190 例に対して、ペミロラストカリウムドライシロップを対照薬とした二重盲検比較試験が実施された。本薬の用法・用量が 1 日 2 回 2.0-4.0 mg/kg (朝食後及び夕食後) の範囲で、対照薬は 1 日 2 回、臨床投与量である 1 回 0.2 mg/kg (朝食後及び夕食後) を中心に体重区分ごとに設定した。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本剤群 56 % (45/80)、対照薬群 53 % (42/79) であり、本剤群の対照薬群に対する同等性 (非劣性) が示された (改善率の差の 90 %信頼区間 -9.8 ~15.9 %、 $\Delta=10$ %)。発作点数 (成人気管支喘息の評点化基準を参考) の推移では発作点数の有意な減少が両群に認められた。

概括安全度の「安全である」の割合は本剤群 96 % (91/95)、対照薬群 98 % (90/92) で 2 群間に有意差は認められなかった。有害事象発現例数は、本剤群 95 例中 54 例、対照薬群 92 例中 44 例であり、両群とも発熱、かぜ症候群の割合が高かった。副作用は、本剤群 4 % (4/95)、対照薬群 2.2 % (2/92) に発現した。本剤群に見られた副作用 (いずれも臨床検査値異常) は、AST(GOT)・ALT(GPT)上昇、好酸球上昇、尿タンパク、尿潜血を各 1 例認めた。

有用率は本薬群 54 % (43/80)、対照薬群 53 % (42/79) で 2 群間に有意差はなかった。

(4) 長期投与試験

患児 65 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 12 週以上、24 週間以下と設定された。用法・用量は 1 日 2 回 (朝食後及び夕食後) 1 回 2.0-4.0 mg/kg の範囲に設定された。

最終全般改善度における改善率は 57 % (32/56) であった。週毎の改善率は、7・8 週目より約 50 %の改善率を示した。発作点数は、3・4 週目より有意な改善を認めた。

末梢血好酸球数 (評価可能 48 例) は、 $826.1 \pm 94.2 /\text{mm}^3$ から $704.7 \pm 90.2 /\text{mm}^3$ へ減少傾向

を示した。

概括安全度の「安全である」の割合は97% (63/65) であった。有害事象は65例中53例に発現し、副作用と判断されたものは3% (2/65、「痙攣」及び「AST(GOT)・ALT(GPT)上昇」が各1例) であった。

有用率は55% (31/56) であった。

<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)本剤による好酸球、IgE の抑制の臨床的意義について

申請者は、本剤の薬理作用を、Th2 Tcell のサイトカイン (IL-4、5) 産生を抑え、これにより好酸球の遊走、活性化を抑え、また IgE の産生を抑制し、気道の炎症を抑え、気管支喘息を改善させるとしている。審査センターは、本剤の投与により末梢血好酸球数が減少することの臨床的意義について説明を求めた。また、IgE の産生抑制が本剤の作用発現においてどのように位置付けられるのか説明を求めた。

申請者は、今回実施した比較試験で、①本剤は作用機序の異なるペミロラストと同等の効果を示したこと、②本剤は末梢血好酸球数を有意に減少させたこと、③末梢血好酸球数は中等度改善以上の症例で有意に減少したことを説明した。さらに、本薬のカプセル剤について市販後に実施した臨床試験 (Sano, Y. et al., *Chest*, 1997; 112: 862-863) では、成人気管支喘息患者にカプセル剤を6週間投与したところ、投与前後で気道過敏性の改善を認め、喀痰中の好酸球比率の低下と気管支粘膜生検で肺組織好酸球と好酸球の活性化マーカーである EG2 陽性細胞の有意な減少を認めたとの結果を示した。以上より、気道局所での Th2 サイトカイン産生抑制の証明、末梢血好酸球数の減少がどの程度気道での好酸球減少を反映しているか等、臨床的に今後解明すべき点はあるものの、基礎試験での本薬の Th2 サイトカイン産生抑制作用、気道好酸球浸潤抑制作用、気道反応性抑制作用はヒトにおいても発現しているものと考えたと申請者は主張した。

また、IL-4 は B cell の IgE 産生細胞へのクラススイッチに必須であるが、恒常的な IgE 産生は long lived IgE 抗体産生 B cell により持続的に行われ、必ずしも IL-4 は必須ではないとの報告 (Savelkoul, H.F. et al., *Eur. Respir. J.*, 1996; 22(suppl.): 67s-71s、Van der Pouw Kraan, C.T. et al., *Clin. Exp. Immunol.*, 1994; 97: 254-259) もあり、本剤が喘息患者での血清 IgE の低下に結びつかない可能性もある。このため、IgE 抗体産生抑制の臨床的意義は必ずしも明確になっていないと申請者は回答している。

なお、末梢血好酸球数の減少に関し、第Ⅲ相比較試験では本剤群のみ統計学的に有意な減少を認めたこと (本剤群 73 例: 投与前平均値 853 /mm³、投与後平均値 669 /mm³、対照群 65 例: 投与前 766 /mm³、投与後 669 /mm³)、長期投与試験では投与前に好酸球数 500 /mm³

以上であった症例について統計学的に有意な減少を認めたこと（33例：投与前 1073.2/mm³、投与後 867.7/mm³）等が主張されている。

しかしながら、第Ⅲ相比較試験における検討に関しては、統計学的に有意な差はないものの本剤群の方が投与前値が高く、また変化量に対照薬との群間差はないこと、長期投与試験における検討に関しては、投与前値の高い症例のみを抜き出した解析であり、更に投与後値は 867.7 /mm³ と高い値である。以上から、これらの解析結果の評価にあたり、統計学的な有意差は見られるものの臨床的意義については明らかとなっていないものと審査センターでは判断している。

2) 臨床試験で認められた血清 IgE レベルの変動の意義について

審査センターは、今回実施された全ての試験においてヤケヒョウヒダニに対する血清 IgE レベル評価可能例 84 例で、本剤の投与により血清 IgE が有意に減少した（前:286 UA/mL、後:257 UA/mL）ことを申請者が強調している点について、血清 IgE レベルのこの程度の変動が臨床的にどの程度重要と考えるか説明することを求めた。申請者は、ヤケヒョウヒダニに対する特異的 IgE 量の有意な減少を認めるものの、臨床上当の程度重要であるかは不明と回答し、中等度から重度の気管支喘息にリコンビナント抗ヒト化 IgE 抗体を投与した二重盲検試験において、血清中の遊離 IgE が 95 %以上減少したにもかかわらず、プラセボ群と比較しステロイドの減量、喘息症状点数の減少では優れているが FEV1.0 の改善は認められず、血清中の IgE 値の減少の程度が必ずしも喘息症状の改善の程度と結びついているわけではないとする報告（Milgrom, H. et al., *N. Engl. J. Med.*, 1999; 341: 1966-1973）を示した。一方、本剤については、二重盲検試験（Tamaoki, J. et al., *Lancet*, 2000; 356: 273-278）では、IgE 値と FEV1.0 が一致した変動を示したこと、また本剤は IL-4 の産生を抑制することに加え、IL-5 の産生抑制により好酸球炎症に対する抑制作用を併せ持つことで、血清中 IgE 値を単独で低下させるよりも強い臨床効果をもたらすと考えられると主張した。作用機序に関して、申請者は、本剤を Th2 産生サイトカイン抑制作用を有する薬剤と位置付け、その有用性を主張している。

審査センターは、本剤による好酸球抑制、IgE 産生抑制の臨床的意義については、上記の 1)、2)にも一部記したとおり、IL-5 を抑制することによる気道好酸球の浸潤抑制が気管支喘息の改善につながるか議論が分かれるところであり（Simon, P. et al., *J. Immunol.*, 1998; 161: 1501-1509）、IL-4 を抑制することによる IgE の抑制についても臨床的意義は明らかとなっていないものと考ええる。

以上のように本薬の作用機序及び作用機序と臨床効果との関連について、申請者の回答のように不明な点、今後解明されるべき点はあるものの、臨床試験成績等に照らしたときの問題点や齟齬は生じていないと審査センターは判断し、申請者の回答を了承した。ただし、添付文書等における情報提供に際して臨床的根拠にもとづかない表現が行われないう注意が必要であると考ええる。

3) 用法、用量設定の妥当性

審査センターは、既承認のカプセル剤の用法は 1 日 3 回であるが、今回申請されたドライシロップ剤の用法は 1 日 2 回であり、今回提出された臨床試験成績には成人を対象としたものは含まれていないことから、この用法の差が特に成人において有効性・安全性上の問題を生むことはないか尋ねた。

申請者は、本剤を成人に 1 日 2 回投与した場合、既に承認されている成人の 1 回投与量（1 回 100 mg、1 日 3 回）より投与量は増すものの、1 回 200 mg の用量で 1 日 3 回投与を行った経験（成人気管支喘息における用量設定試験）から安全性に問題はないものと考えられ、さらに薬物速度論的パラメータから推測する限りにおいては、有効性も 1 日 3 回投与と大きく変わらないものと考えられた。以上より、本剤はカプセル剤が服用しにくい成人（高齢者等）に使用された場合でも問題は生じないと回答した。

審査センターは、提出された回答を了承したが、市販後の使用成績調査等において、高齢者等にシロップ製剤が使用された場合の使用成績を確認する必要があると考える。

なお、既承認のカプセル剤は通常の 1 回用量が 100 mg であるが、申請当初のドライシロップ剤の標準投与量の表で 11 歳以上の 1 回あたりの用量が 100 mg を越えている点を審査センターが指摘したところ、申請者は 100 mg を越えて投与した症例について検討した結果、改善率、安全性において差はないが、安全性をより考慮し、11 歳以上の投与について標準投与量としては 2.0g（トシル酸スプラタストとして 100 mg）と変更することとした。

後期第Ⅱ相試験 では、治験時には体重を層とした層別割り付け（患児の体重が 15 kg 以上 30 kg 未満の場合は 75 mg/日又は 150 mg/日に、30kg 以上の場合は 150 mg/日又は 300 mg/日に無作為化）が行われていたが、解析時には体重あたりの投与量に基づき分割した 5 群で至適用量域が検討された。一方、用法・用量（案）では年齢階級毎に用量が設定されていること、また、体重あたりの投与量で分割した 5 群に症例数の偏りがあることから、①本申請における用量設定の考え方、②年齢階級毎に複数の用量を比較するデザインや予め 5 群（あるいは解析時に追加で検討されている 3 群）に一定数の被験者を割り付けるデザイン等、解析方針に対応する試験デザインを採用しなかった理由について審査センターは尋ねた。

申請者は以下の回答を行った。

- ① 患児を対象とした本試験実施時点には、成人患者における用量－血中濃度関係、用量－反応関係が既に得られていたこと、患児における血中濃度が成人患者のそれと差がないことが前期第Ⅱ相試験結果で得られていたことから、患児における臨床用量は成人患者での用量を参考に設定した。体重あたりの用量分布により 5 つの用量サブグループに分割して用量反応性を、さらに症例数の分布を考慮して 3 つの用量サブグループに切り直して至適用量域を検討した。

- ② 本試験の対象年齢が4～15歳であり、体重では約14～60 kgと大きな幅（最高体重と最低体重の比：約4.3倍、一方、成人では約2倍）があった。このような分布の被験者を対象とした用量設定試験のデザインとしては、投与量を体重により区分する方法、体表面積により区分する方法、年齢階級毎に区分する方法が考えられる。本試験の計画立案時には、類薬の小児における用量設定試験が体重により区分する方法であったことから、本薬の治験実施計画書においては体重による層別割り付けによる方法を採用した。予め5群（あるいは3群）に一定数の被験者が割り付けられるようなデザインにしなかったのは、治験実施計画書にあらかじめ定めていた中間解析の実施以前の時点においては本試験で採用した分割法により被験者数の偏りが生じることを予想していなかったこと、また、予め群毎に一定数の被験者を割り付けるためには医療機関毎に各体重区分の被験者を均等に組み入れる必要があり、試験実施上の困難さが増すものと考えたことも理由である。

さらに、審査センターは、投与量設定の妥当性を確認するため、体重あたりの1回投与量（mg/kg）と改善度（著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の5段階）との関係を確認したところ、「悪化」と判定された症例は体重30 kg未満の患児のみであり、「不変」である症例も30 kg未満の患児が多かったことから、症状が改善しなかった患児に背景因子の偏りがある可能性はないか申請者に検討を求めた。

申請者は、次のとおり回答した。

- ① 「不変」及び「悪化」（以下「不変・悪化」）とそれ以外に分けた場合の背景因子の確認を行い、発症年齢で「不変・悪化」では平均2.5歳、それ以外では3.2歳と統計学的に有意な差が認められ、入院・外来の別で傾向差がみられたが、病型Ⅰ、病型Ⅱ、病型Ⅲ、家族歴、合併症、血清IgE、好酸球等その他の効果に影響を与える可能性のある背景因子に偏りは認められなかった。
- ② 発症年齢で有意差が認められたため、効果に影響を及ぼす可能性のある背景因子と考えられた罹病期間について調べたところ、「不変・悪化」群の罹病期間は 4.9 ± 3.1 年、それ以外の群では 5.2 ± 3.4 年であり、両群間に差は認められなかった。また、本試験における副作用発現例数は3例であり、その内訳は患児の体重が30 kg未満の群が2例、30 kg以上の群が1例であり、概括安全度については体重が30 kg以上の群で「ほぼ安全である」が1例、30 kg未満の群で「ほぼ安全である」、「安全性に問題がある」が各1例であった。以上のように、効果に影響を及ぼすような背景因子の偏りは認められなかったと回答された。

以上の回答について、設定された用法・用量とその根拠となった試験デザインとの間に乖離があること、試験計画に不十分な部分があったことについては望ましいことではないと審査センターは考えるが、当時の小児の臨床試験実施環境も考慮すると、用法・用量設定については必要な情報が得られていると判断した。