

### 3) 後期第Ⅱ相試験等が非盲検下で実施されたことについて

後期第Ⅱ相試験等が盲検下では実施されていないことに伴う問題点について審査センターより尋ねたところ、申請者は、封筒法ではバイアスの問題は少なからず存在すると思うが、患児を対象とした試験の評価は、主に発作回数や併用薬の推移に基づいて行われ、これらの評価は患児又は親が記録する喘息日誌のデータをもとに主治医が評価することから、評価におけるバイアスは比較的少ないと考えると回答した。

審査センターは、申請者の主張はあくまで推測にすぎず妥当性が担保できないこと、本試験を非盲検下で実施する必然性あるいは盲検下での実施可能性が事前に十分検討されたとは言い難いことについて問題であると考えた。しかしながら、本試験の申請資料中の位置づけも考慮し回答を了承した。

### 4) 定量的変数の評価について

後期第Ⅱ相試験における発作点数の推移及び肺機能検査の推移に関して、各項目の用量反応性について、治験総括報告書には記載されていたものの申請時の資料概要には示されていなかったピークフロー(PEF)に関する解析結果も併せ考察を求めた。

申請者は次のとおり回答した。

発作点数の推移の用量反応性について、最終評価時期である5・6週について解析した結果、変化率はL群に比しM群、H群で大きい傾向がみられた(統計学的な有意差はなし)。また、肺機能検査の推移においても、投与終了後時点における用量反応性について解析した結果、統計学的に有意でないものの、FVC、%FVC、FEV1.0において用量に対応して高くなる傾向が見られた。一方、PEF値(朝、夜)については、最終評価時期である5・6週で解析した結果、朝、夜いずれにおいても変化率はL群に比しM群、H群で大きく、Jonckheereの傾向検定(片側検定)で統計学的に有意な差が認められた。なお、この解析にあたって対象となった症例は、最終全般改善度採用例(155例)のうち朝、夜それぞれ1/3以上の測定がなされている症例(53例)(14回中5回以上測定)であった。

審査センターは回答を了承した。

### 5) 併用薬が有効性評価に及ぼす影響について

審査センターは、副腎皮質ステロイド、テオフィリン、気管支拡張剤等の併用が行われていた症例をまとめ、これらの併用が有効性の評価に影響していないか説明を求めた。

申請者は、第Ⅲ相比較試験での併用例は、本剤群97.5%、対照薬群98.7%であり、併用例とそれ以外の比較は困難と回答した。また、併用薬が減量あるいは増量された症例は、併用薬がステロイドである場合については該当例がなく、テオフィリンが併用薬である場合、本剤群では71例中テオフィリンを減量した例が6例、増量した例が1例、対照薬群では74例中テオフィリンを減量した例が4例であった。また、気管支拡張剤が併用

薬である場合、本剤群では 76 例中気管支拡張薬を減量した例が 13 例、増量した例が 3 例、対象薬群では 73 例中気管支拡張薬を減量した例が 17 例、増量した例が 3 例であった。

審査センターは併用薬剤が本剤の有効性に関する評価にあたって一方の薬剤のみに有利に働く影響は少ないと判断した。

## (2) 安全性に関する評価

### 1) 使用可能な年齢について

使用上の注意案には「低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない。」とされているが、本剤が使用可能な年齢を明確にすることを申請者に求めた。

申請者は、本剤の臨床試験では 2 歳の被験者が 2 例のみであったことから、安全性を考慮すると本剤の投与対象は幼児 (3 歳) 以上と考えると回答した。また、使用上の注意の「小児への投与」の記載を、「低出生体重児、新生児又は乳児 (3 歳未満) に対する安全性は確立していない。〔低出生体重児、新生児は使用経験がない。乳児は使用経験が少ない。〕」と変更することとした。

### 2) 痙攣について

審査センターは、長期投与試験 で強直性痙攣が 1 例みられたことに関し、痙攣またはそれに類する中枢神経系の有害事象がないか検討整理し、その機序を考察すること、また強直性痙攣が発現した症例の詳細を検討することを求めた。

申請者は、まず、既承認カプセル製剤の市販後使用成績調査及び自発報告において痙攣を発症した 2 例について報告した。うち 1 例は、てんかん発作の既往があり、偶発的に発作を起こした可能性があること、もう 1 例は、糖尿病、喘息を合併し、3 種類の薬剤が併用されていたが、本剤服用との時間的合致性から「関連あり」と判断された症例であることが説明された。

長期投与試験の症例は、本剤投与後 70 日目に痙攣を発症した 1 歳男児において、30 秒間の強直性痙攣ののち無処置にて改善した症例である。本症例は、インフルエンザウイルス感染症に喘息を併発しネオフィリンの投与を受けていたが、ネオフィリンの血中濃度は 16.7  $\mu$ g/ml と正常範囲であり、以前にネオフィリンによる痙攣も認めていないことから本薬剤との関連を否定できなかつたと判断された。また、この他に痙攣に類する中枢系の副作用として、振戦を含む手足の震え、しびれの報告が市販後に 6 例報告されている (いずれも回復)。

類薬では、塩酸セチリジン、クロモグリク酸ナトリウム、フマル酸ケトチフェンに使用上の注意に「痙攣」が記載されている。

審査センターは、手足の振戦、痙攣について使用上の注意に追加記載し、十分注意を喚起する必要があると考える。

### 3) 肝機能障害について

審査センターは、本剤が肝代謝を受けること、各試験で AST(GOT)、ALT(GPT)異常例が認められていることから、これらの症例の肝機能検査値の推移を一覧にすることを求めた。

申請者は AST(GOT)、ALT(GPT)の異常変動を示した 5 例について臨床検査値の推移を示した。AST(GOT)の最大値は 78 IU/mL、ALT(GPT)の最大値は 64 IU/mL であり、それぞれ改善を認めている。

また、肝障害を有する患者への投与に関し、成人でのデータ等を踏まえて申請者の意見を求めた。

これに対し申請者は、成人に対する本剤の使用成績調査（副作用評価症例 5875 例）に基づいた考察を行い、肝障害を有する患者の副作用発現率は 4.0 % (9/227) であり、肝機能正常者 (3.0 %、74/2515) と比較して大きな差を認めなかったこと、肝障害についてはカプセル剤において重篤に該当する肝機能障害の報告があることから、特に注意を要する副作用として、使用上の注意の重大な副作用に肝機能障害を記載していることを回答した。

### 4) 腎障害について

審査センターは腎障害に対する申請者の意見を求めた。

これに対し申請者は次のとおり回答した。

- ① 既承認カプセル製剤の成人に対する使用成績調査における臨床検査値異常（尿蛋白、BUN 上昇、夜間頻尿等）の発現率は 0.05 % (3/5875) であった。また、市販後の自発報告における副作用報告では 7 例において腎泌尿器系に副作用報告があった。このうち 1 例はネフローゼ症候群を発病していたが、この症例に対し申請者は本剤との因果関係を「多分関係なし」とした。
- ② 今回の患児の試験では、評価対象 370 例中、尿タンパク陽性及び尿潜血陽性が各 1 例であった。これ以外に特に重篤な副作用は発現しておらず、使用上の注意の副作用の記載は「蛋白尿」のみの記載にしたいと考える。

審査センターは、①のネフローゼ症候群を生じた成人患者の経過から判断して、本剤が薬剤性ネフローゼ症候群を発症した可能性を否定できないと考えており（なお、本症例における本剤との因果関係に関して、主治医は「多分関係あり」、処置医は「可能性あり」としている。）、本剤（カプセル製剤も含む）の使用上の注意等において、ネフローゼ症候群についての注意喚起を促す必要があると考える。

### 5) 消化器症状について

後期第Ⅱ相試験                      で嘔気、頭痛、嘔吐、睡眠、軟便が副作用として認められており、  
第Ⅲ相試験                      においても対照薬群に比較し、嘔気、下痢、腹痛等の消化器症状が本剤

群で約 2 倍の頻度で認められているので、これらの症状発現と本剤との関連について説明を求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験での消化器症状の発現例数は、本剤群 14 例、対照薬群 8 例であり、うち感染症、食あたり、喘息症状に伴う症状発現が多く見受けられ、また症状は軽度かつ一時的で、薬剤の継続投与によっても消失していることより担当医にいずれの症例においても「関連なし」、又は「関連ないらしい」と判断されている。また、成人の適応の承認時及び市販後使用成績調査における本剤の消化器機能障害の発現率は 2-3 % であり、類薬とほぼ同程度であると説明された。

審査センターは回答を了承した。

#### 6) 長期投与について

審査センターは、本剤長期投与時の効果の減弱、中止後のリバウンドに関してデータがあれば示し申請者の考えを述べるよう求めた。また、ステロイド減量時に類薬で見られる Churg-Strauss syndrome 様の有害事象の報告の有無を尋ねた。

申請者は、カプセル製剤の市販後使用成績及び特別調査の結果、投与による効果の減弱を示すとの結果は得られていないとした。中止後のデータについては十分な情報がないとしている。また、市販後調査においては、Churg-Strauss syndrome 等の血管炎の報告はなかったと回答した。

審査センターは、回答は了承するが、本剤中止後のリバウンドに関するデータ（有害事象を含む。）については、市販後に情報収集が必要と考える。

### 3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び医薬品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

医薬品機構が実施した薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面調査の結果、臨床試験における実施計画書からの逸脱等が認められたものの、提出された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 実地調査において特に重大な逸脱等は認められず、GCP 適合と判断した。

### 4. 審査センターの総合評価

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。

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・用量の記載等を下記のように整備した上で本剤を承認して差し支えないものとする。

#### [用法・用量]

通常、小児にはトシル酸プラタストとして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（トシル酸プラタストとして37.5mg）
5歳以上11歳未満	1.5g（トシル酸プラタストとして75mg）
11歳以上	2.0g（トシル酸プラタストとして100mg）

## 審査報告（2）

平成 13 年 4 月 20 日作成

専門協議における検討を踏まえ、以下の点が確認され、必要な対応が行われた。

### 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

専門協議での検討等を踏まえ、審査センターでは、類縁物質 A 及び B を含むピークが保存中に増加していることについて、規格に設定する必要があるかどうか見解を求めた。

申請者から「分析法のバラツキを考慮すると実質的に変化はほとんどなく、またその変動は % 以下であり規格に設定する必要はない」旨の回答があったが、それらが同定されておらず、安全性等に対する考察もないため再度照会をしたところ、保存中に HPLC のピークはやや値として大きくなっているものの、製剤ブランクの検出量を差し引くと、少なくとも % 未満と考えられること、長期の臨床試験等からみても安全性上問題はないと考えられること等が回答された。

審査センターでは、申請者の回答にあるように実質的な量は 24 ヶ月においては極めて微量であると考えられること、また継続中の長期保存試験 31 ヶ月目の速報の結果において、量が増加していないことを確認した旨の報告があったことから、問題とはならないと判断したが、申請者に対して、今後もその増減について十分注意するよう指導し回答を了承した。

### 二．毒性に関する資料

専門協議における検討の結果、本薬の毒性については特段の問題はないと考えられた。なお、専門協議においては、主として次の点について申請者に考察を求めた。

審査センターは、専門委員の意見を踏まえ、幼若イヌを用いた毒性試験で発現した死亡例の死因及び切迫殺例が瀕死状態に陥った原因について明確にすると共に臨床使用での安全性の面からの申請者の考察を求めた。

申請者は、瀕死状態に陥った原因について、口腔粘膜の蒼白化等の症状が認められていること、死亡及び切迫殺に至る症状発現の時間経過並びにラット横隔膜摘出標本を用いた実験結果から、本薬の神経・筋接合部の抑制作用による呼吸器系あるいは循環器系への影響が原因と考えられるが、幼若イヌでは成熟イヌでみられた明らかな呼吸抑制が認められなかったため、本薬の大量投与による急性中毒が加わっている可能性も考えられることを回答した。また、臨床使用での安全性について、幼若イヌの 800 mg/kg/day 以下投与群、成熟イヌの 450 mg/kg/day 以下投与群では、四肢のふらつき等の症状は認められていないこと

から、ヒトでの臨床投与量（6 mg/kg/day）を考慮した場合、ヒトで同様な毒性が発現する可能性は極めて低いと考えられると回答した。

審査センターは回答を了承した。

#### ホ. 薬理作用に関する資料

本薬の薬理作用が単回投与よりも連続投与により増大する理由及びその機序について申請者に説明を求めた。

申請者は、同じ能動感作動物モデルであっても、アレルギー反応惹起前の単回投与時より、最初の免疫応答からアレルギー反応惹起時までの連続投与時に、本薬の効果がより明らかに認められていること、本薬の反復投与による血漿中あるいは特異な臓器及び組織への蓄積性はほとんどないと考えられることを述べた。その上で、詳細な機序は不明であるが、反復投与した場合には、能動感作動物モデルにおける1次免疫応答から抗原の再刺激によるアレルギー反応惹起までの過程で、本薬が持続的にTh2免疫応答を抑制するため、単回投与よりも低用量でアレルギー反応を抑制する可能性があるという回答した。

審査センターは回答を了承した。

#### ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

審査センターは、専門協議での検討を踏まえ、ラットにおいて認められた本薬とテオフィリンとの相互作用の発現機序として、CYP1Aを介して本薬がテオフィリンの代謝に影響を及ぼしたとの申請者の推察に対し、臨床試験の小児喘息患者（患児）におけるテオフィリン併用例の安全性情報及び相互作用の発現機序に関するヒト由来試料等を用いた薬物動態学的検討の必要性について申請者の回答を求めた。

申請者は、臨床試験における安全性評価採用例370例のうち、テオフィリン併用例は328例で副作用発現率は2.4%（8/328）であったこと、副作用の内容は「AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇」2件、嘔気、嘔吐、頭痛、眠気、痙攣、好酸球数の上昇、尿蛋白陽性、尿潜血陽性各1件であったこと、痙攣について、主治医は、テオフィリンの血中濃度は中毒量には達していなかったが、本薬の関与も完全には否定できない旨コメントしていることを説明した。申請者は、主治医コメントにある血中濃度が中毒量に達していなかったことに加え、追加で実施したヒト肝ミクロソームを用いた検討結果（後述）から、本症例において、本薬がテオフィリンの代謝に影響を及ぼした可能性は低いと考えるという回答した。

また、申請者は、ラットでは代謝における相互作用を示唆する結果が得られたことを踏まえ、臨床での薬物相互作用の可能性をヒト試料を用いて検討する必要があると判断し、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験により、CYP分子種（CYP1A、2C9、2C19、2D6、3A4）の酵素活性に及ぼす本薬の影響について検討したことを述べた。その結果、本薬（0.1、