

1、10 $\mu$ mol/L) は、いずれの分子種に対してもほとんど阻害作用を示さなかったこと、本薬の臨床用量での血漿中濃度域からみて、臨床では、CYP1A2 を介してテオフィリンと薬物相互作用を起こす可能性は低いと推察している旨を説明（ト項参照）し、併せて同試験成績を提出した。

審査センターは、以上の回答について了承した。

## ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

### (1) 本剤の作用機序と臨床効果について

専門協議では、本剤の作用機序と考えられる IL-4、IL-5 産生抑制、好酸球減少、IgE 産生抑制等とその臨床的意義について、必ずしも明確な説明が行なわれていないとの意見が出されたため、この点について再度申請者に見解を求めた。

申請者は、①本薬がヒトにおいて Th2 サイトカイン産生を抑制することを示唆する *in vitro* におけるデータはあるものの、直接的に証明（検証）したデータは現時点でないこと、②本剤投与による末梢血好酸球数の減少を示唆するデータは今回実施された試験でも得られたこと、③気道局所での好酸球減少と末梢血好酸球減少との関連性、あるいは臨床症状と末梢血好酸球減少との関連性については未だ不明な点が多いこと、④これらの点については今後の検討課題であると考えており、本薬と特異的に結合する蛋白質の同定等について検討していることを回答した。

審査センターは、②の点については、審査報告(1)にも記したとおり、今回の第Ⅲ相比較試験結果からはこのような主張は認め難いと判断しており、また、薬理学的な作用機序と臨床効果との関連については、申請者の回答のとおり、現時点では不明な点もあるが、添付文書等の情報提供が適切な範囲で行われる限り、特に問題はないと判断した。

### (2) 有効性評価、用量反応性の検討について

審査センターは、FEV1.0 や PEF 値等肺機能データの変動と全般改善度における評価が必ずしも相関しておらず、後期第Ⅱ相試験において乖離が認められる点、全般改善度を主要評価項目とすることの妥当性について説明を求めた。

申請者は、全般改善度評価と各評価項目との関連、全般改善度評価の妥当性について再検討を行い、次のとおり回答した。①実施計画書においては、全般改善度の判定基準は具体的には定められておらず、臨床症状の推移及び併用薬剤の使用状況から評価することとされていた。②しかし、調査票に記載された全般改善度の判定根拠として、全ての担当医師が「発作状態の推移」を挙げており、試験結果から、発作点数と最終全般改善度との相関は高かったことが確認された。

さらに、後期第Ⅱ相試験において、気管支の閉塞状態を表す FEV1.0%の前値が正常範囲にあり、また、投与前後で有意な改善が見られなかったにもかかわらず、全般改善度にお

いては高い改善度を示した理由について、申請者は、今回の試験対象が小児であったこと、非発作時の肺機能検査測定であったことが主な原因と考えられると回答した。一方、第Ⅲ相試験で PEF 以外の肺機能検査値では改善が認められていないが、PEF で改善が認められた理由としては、患者測定の PEF が数回測定値の平均値であることに伴い、FEV1.0 等の検査と比してばらつきが減少したこと、PEF 測定の実施例数が多かったことを挙げ、後期第Ⅱ相試験に比して本試験での検出力が上がったためと考えられる旨を回答した。

審査センターは、後期第Ⅱ相試験の肺機能検査についての申請者の回答は、試験デザインそのものに不適切な部分があったことを示していると考ええる。しかし、全般改善度の妥当性については、判定基準が予め定められていない等、現在の臨床試験のレベルからは不十分などが見受けられるものの、発作点数との相関、第Ⅲ相試験における PEF との関連性を考慮すると、申請者の回答を了承して差し支えないと判断した。

後期第Ⅱ相試験では体重当たりの投与量に基づき対象者を 5 群に分割し、至適用量の検討を行ったが、高用量の V 群における改善率 (65.2 % (15/23)) が IV 群の改善率 (81.8 % (18/22)) よりも低かったことの原因の考察を求めた。さらに IV 群において最も改善率が高かったにも関わらず、最終的に II 群と III 群を併合した中用量群を至適用量群とした理由の説明を求めた。

申請者は、IV 群に比して V 群には中等症の患者が多かったこと、IV 群と V 群を併合した場合、軽症患者での改善率が 91.7 % (11/12) であったのに対し、中等症では 66.7 % (22/33) であったことを示し、患者背景 (重症度) が V 群での改善率低下に影響した可能性があることを主張した。

一方、至適用量域を、II 群と III 群を併合した中用量群に対応した用量としたことについては次のとおり回答した。

- ① 予定していた 5 群による改善率の評価にあたって、本剤は成人を対象とした用量設定試験で中用量飽和型となることが予め確認されていたため、単調増加型と中用量飽和型の対比(-2,-1,0,1,2)、(-3,-1,0,2,2)、(-2,-1,1,1,1)、(-4,1,1,1,1)を比較検討したところ、II 群で飽和する対比(-4,1,1,1,1)のあてはまりが良かった。
- ② しかし、I 群以外の群では症例数が少なく II 群と III 群、IV 群と V 群を併合し、3 群に分割して検討する方が、実施計画書の規定「90 %信頼区間を±10 %の精度で推定する」から妥当と判断した。
- ③ 3 群による評価では改善率が M 群 (II 群+III 群) で飽和していること、更に有用率が L 群 (I 群) 59.3 % (32/54)、M 群 74.1 % (43/58)、H 群 (IV 群+V 群) 73.3 % (33/45) であり、かつ M 群、H 群の有用率 90 %信頼区間の下限がそれぞれ 63.8 %、61.4 % と L 群の有用率を下回ることがなかった。

申請者は、これらの理由から、M 群すなわち 2.125~3.625 mg/kg/回を至適用量域と設定したと回答した。

審査センターは、予定していた 5 群での評価が適切に行えなかったことは試験計画段階の検討が不十分であったことを窺わせるものとする。さらに、至適用量域設定の根拠が不十分であることも否めない。すなわち、申請者の判断（上記①を踏まえた②の回答）は、換言すると、至適用量域の上限がその範囲に含まれる被験者数から定められ得るとするものであり、本試験が探索的位置付けのものであることを考慮しても不自然であると言わざるを得ない。

しかし、本試験の後、第Ⅲ相試験において体重当たり 2.0~4.0 mg/kg における本剤の有効性が検討されていること、及び最終的な用法・用量の設定に鑑み、回答の主旨は了承しがたいものの、用法・用量設定にあたって必要な情報は示されていると判断する。

第Ⅲ相試験の評価期間（6 週間以内）が妥当であるとする理由について説明を求めた。申請者は、①トシル酸プラタストの成人気管支喘息患者を対象とした比較試験においては被験薬投与後 6 週間で評価が行われていたこと、②薬理試験の結果、幼若動物と成熟動物とで同様な抗アレルギー作用（気道反応性亢進抑制作用）を発現し、吸収、分布、代謝、排泄についても差が見られなかったことの二点から、小児を対象とした本剤の臨床試験においても 6 週間投与による評価を行うこととしたと回答し、また対照薬ベミロラストカリウムドライシロップについても本剤同様に 6 週間で評価されている旨を併せて説明した。

臨床試験の実施時期との関連で、季節的な気管支喘息症状の変化が本剤の臨床成績に及ぼす影響はないか確認を求めた。

申請者は、第Ⅲ相比較試験の成績をもとに、同意取得時期で 2 群（4~9 月及び 10~3 月）に層別し解析した結果を示した。両群間で大きな差は見られず、季節的な要因が臨床成績に影響を及ぼしている可能性は低いと考えると回答した。

審査センターは以上の回答を了承した。

### (3) 本剤の安全性について

本剤を投与した患児で中枢性有害事象（痙攣 1 例を含む）が見られている点について、使用上の注意における注意喚起をどのように行うべきか回答するよう求めた。

申請者は、本薬のカプセル剤において、痙攣が認められたことから、現在カプセル剤の添付文書についても「痙攣」に関する事項を追記するための改定作業を進めていること、小児を対象とした本剤の臨床試験では、痙攣はテオフィリンを併用していた 1 例のみに発現（審査報告(1)参照）しており、現時点では本薬のカプセル剤の場合と同様に「その他の副作用」の項に記載することとしたこと、市販後において痙攣に関する報告例が増大した場合には「重大な副作用」の項に記載する等の対応を採りたいとする旨回答した。

審査センターは、本剤と小児における痙攣誘発との因果関係については、現時点で明ら

かとなっていないが、本薬は *in vitro* での試験でいずれのヒトの CYP 分子種に対してもほとんど阻害作用を示さなかったこと（本報告(2)へ項参照）、小児において血中テオフィリン濃度が正常値を示しているにもかかわらず、痙攣が誘発されるとの報告（北林耐他, 日本小児臨床薬理学会雑誌, 1998; 11: 11-15）があること、また、新生児・小児と成人におけるテオフィリンの薬物動態に違いがあること（Self, T.H. & Kelly, H.W., *Applied Therapeutics(6th Edition), Chapter 19, Applied Therapeutics Inc.*, 1995、大西鐘壽 & 伊東進, 臨床薬理学, 第2章 E(p280-298), 医学書院, 1996）などを参考にすると、痙攣を誘発した患児の症例については、テオフィリン中毒によるものである可能性も否定できないと考える。従って、現時点では申請者の対応で問題はないと判断し回答を了承した。

本薬のカプセル剤市販後に報告されたネフローゼ症候群については、審査センターで発現の経過と本剤投与の関連を検討したが、本症例に関しては主治医の判断（多分関係あり）を重くみるべきではないかとの結論に至り、申請者に再度検討するよう指示したところ、申請者は、当該症例についてはネフローゼの発現に伴い高血圧が発現しており、薬剤性のものとは異なっていると考えられたこと、これまでに「蛋白尿」については2例認められているものの、高度なものは発現していないことから、特段の注意喚起等については必要ないと判断していたが、再検討した結果、本症例に関する情報提供が必要であると判断するに至り、本ドライシロップ及びカプセル剤の両方の使用上の注意（「重大な副作用」）の項に次の記載を追加すると回答した。

#### （重大な副作用）

- 2) ネフローゼ症候群：ネフローゼ症候群（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

審査センターは、回答を了承した。

#### (4) ステロイド剤との併用について

本剤をステロイド剤と併用した際の有効性、安全性について説明を求めた。

申請者は、成人において申請者とは独立して実施された試験成績(Tamaoki, J. et al., *Lancet*, 2000; 356: 273-278)から、ベクロメタゾン（BDP）を半量に減量し、プラセボあるいは本剤を併用した場合に、プラセボ群では、FEV1.0 及び PEF 値の低下、喘息症状の悪化、 $\beta_2$  刺激薬使用量の増加、ECP の上昇等が見られたのに対し、本剤群ではこれらのパラメータに BDP 減量前と有意な変動はなく、BDP 減量後も持続した改善が見られたことを示した。安全性については、市販後使用成績調査から BDP 併用群と非併用群において、副作用発現率に差はなく、Churg-Strauss 症候群様の症状についても見られていないと説明した。以上から、本剤の併用で吸入ステロイドを減量させることが（小児においては検証されていないが）期待でき、また、併用に関して有効性、安全性の面で問題となることはないとする旨回

答した。

審査センターは回答を了承した。

なお、品目名については、当初「アイピーデイドライシロップ」として申請されたが、審査の途中で「アイピーデイドライシロップ5%」に変更したいとの相談があり、審査センターは了承した。

以上の審査を踏まえ、審査センターは、用法用量に関する記載(報告(1)参照)を整備した上で、本剤の製造を承認して差し支えないと判断する。本製剤の原薬は劇薬に指定されているが、本製剤は、毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、本品目の再審査期間は4年とすることが適当と判断する。本件は、医薬品第一部会において審議されることが妥当である。