

2) 小児における臨床成績から

成人で Th2 サイトカイン阻害薬と位置付けられた IPD-1151T をドライシロップ剤とし、小児気管支喘息患者を対象としたペミロラストとの二重盲検比較試験を実施した。その結果、IPD-DS はペミロラストと同等の効果を示した(表イ-4)。

表イ-4 IPD-DS のペミロラストとの比較試験における最終全般改善度

薬剤	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	合計	改善率* (%)	同等性検定 ハンディ キャップ方式	改善率*の 差の90% 信頼区間	χ^2 検定
I 群	17 (21.3)	28 (35.0)	16	16	3	80	56.3	$\Delta=10\%$ $Z=1.671$ $p=0.047$	-9.8 ~ 15.9%	$p=0.817$
P 群	20 (25.3)	22 (27.8)	19	14	4	79	53.2			

() : %, *: 「中等度改善」以上 I 群: IPD-DS, P 群: ペミロラスト

本薬の末梢血好酸球数を減少させることの臨床的意義について考察する。

①末梢血中の好酸球数が小児気管支喘息の病態における何の指標と考えるべきか

『喘息予防・管理ガイドライン』¹⁾(p5-6)において「喀痰中の好酸球比率の増加あるいは ECP 高値、剥離した気道上皮(クレオラ体)の証明は気道炎症の存在を示唆する。気管支肺胞洗浄液中の所見も同様の意義がある。末梢血中の好酸球数の増加や血清 ECP 高値の証明も気道炎症の存在を示唆する検査項目である。」と記述され、末梢血好酸球数が喀痰あるいは気管支肺胞洗浄液中(BALF)の好酸球数(比率)に次ぐ気道炎症の存在を示唆する指標であると明記されている。小児気管支喘息においては誘発喀痰あるいは BALF 中の好酸球数(比率)を検討した報告は成人と比較して少なく、鼻腔洗浄液あるいは末梢血における好酸球数の検討が多く行われている。

小児気管支喘息患児の末梢血好酸球数は BALF 中好酸球数と相関し、気道における好酸球炎症に対する指標として有用性が示唆されたとの報告がなされている⁴⁾。また、末梢血好酸球数は小児気管支喘息の重症度、肺機能、症状の有無、治療効果との関連あるいは相関性が報告されている^{5~12)}。しかしながら、末梢血好酸球変動と気管支喘息症状との関連を認めないとする報告もあり^{13,14)}、さらに、好酸球性顆粒成分である ECP(eosinophilic cationic protein)、EPX(eosinophilic protein X)、EPO(eosinophilic peroxidase)の血清濃度が好酸球炎症の指標としてより有用性が高いという報告もある^{4,8,13,14)}。

以上のように、末梢血好酸球数よりも ECP、EPX、EPO の血清濃度が好酸球炎症の指標としてより有用性が高いとする報告もあるが、末梢血好酸球数は気管支喘息患児における気道の好酸球炎症の指標として有用であると考えられる。

②好酸球数の変動は原因か結果か

アレルゲンにより引き起こされる喘息反応のうち遅発性喘息反応においては気道粘膜に浸潤・集積した活性化好酸球からの顆粒成分及びケミカルメディエータ遊離が気道粘膜浮腫を引き起こすものと考えられている。また、後遅発性喘息反応においても好酸球は T 細胞、好中球とともに気道過敏性を亢進させ、慢性炎症を形成するものと考えられている。さらに、非アトピー喘息においても好酸球の気道浸潤が認められることから、気道における好酸球数の変動は病態の変化の原因とみなされることは一般に認識されていると思われる。

一方、末梢血好酸球の気道への浸潤は特異的な接着分子を介するものあり、常に一定の割合で浸潤するわけではないこと、末梢血中の好酸球性顆粒成分が直接気管支粘膜の細胞を傷害することもないことから末梢血における好酸球の変動が病態変化の直接原因である可能性は少ないものと考えられる。

従って、喘息症状や重症度が末梢血好酸球数に相関するとする報告^{5,7,12,15~18)}は、末梢血の好酸球と気道における好酸球がある程度パラレルに変動することを示すものと思われる。

③本薬の作用機序と結びつけるとどのように説明されるのか。

Kay ら¹⁹⁾は気管支喘息患者の気道炎症局所には活性化されたT細胞が著明に浸潤しており、浸潤細胞数と喘息の重症度及び気道過敏性に相関が見られ、粘膜に浸潤した好酸球数とT細胞数が相関し、末梢血中のT細胞数が増加することを報告している。

このようにT細胞と好酸球は気道局所における炎症に重要な役割を演じ、活性化T細胞はIL-4（好酸球の接着因子であるVCAM-1(vascular cell adhesion molecule-1)の発現）及びIL-5（好酸球の増殖、成熟、生存や活性化）産生を介して気道における慢性炎症をもたらすことが知られている。一方、末梢血においてもIL-5陽性CD3細胞数と好酸球数との間に相関性があることが報告されており²⁰⁾、本薬の作用機序はT細胞からのIL-4及びIL-5の産生抑制作用であることから、IL-5減少により好酸球の増殖抑制、アポトーシス誘導等を介して末梢血好酸球数の減少が引き起こされたものと考ええる。また、気道局所においては、IL-4の産生抑制によりICAM-1やエオタキシンなどの接着因子や走化性因子を介した炎症局所への好酸球の浸潤抑制を、IL-5産生抑制による好酸球のアポトーシス誘導により好酸球数減少がもたらされるものと考ええる。

以上のことに関しては、直接的な証明はないが、Step 1、Step 2の気管支喘息患者30名に対し、アイピーデイカプセル（IPD-1151Tとして1日300mg）を4週間投与することで末梢血好酸球数、末梢血ECP、誘発喀痰中ECPが低下したとの報告²¹⁾があり、末梢血好酸球数とECPの減少と気道の好酸球炎症、気道過敏性との関連性についても言及されている。気道への好酸球浸潤抑制と末梢血における好酸球数の減少は、本薬の作用の表裏をなすものであり、末梢血好酸球数減少は気道への好酸球浸潤抑制を反映するものであると考える。

以上のことから末梢血好酸球数は喘息における気道好酸球炎症の指標となり得ると考えられるが、末梢血好酸球数変動と気管支喘息症状との関連性については今後さらなる検討が必要と考える。

3) IPD-DSの存在意義について

① IPD-1151TはTh2サイトカイン阻害薬と位置付けられる薬剤であり、小児において存在意義は高い。

小児と成人の喘息患者の違いは幾つかある。小児はアトピー型が多く、成人はアトピーと非アトピー型が半々といわれている。このような違いが本薬の薬理作用からみて有効性が変わる可能性がないかという点については、小児気管支喘息はアトピー型が多く、組織学的には気道局所における好酸球を主体とした炎症性細胞の気道粘膜への浸潤を特徴とする気道炎症を呈することが知られている^{22~24)}。一方、成人気管支喘息はアトピー型と非アトピー型が存在するが、気道粘膜生検の結果ではアトピー型と非アトピー型で気道の炎症像（好酸球性

炎症)，気道過敏性に差異は認められていない²⁵⁾。さらに，小児及び成人気管支喘息で，アトピー型と非アトピー型ともに末梢血好酸球数の増加と喘息症状等の程度が相関する²⁶⁾，IL-4 あるいは IL-5 はアトピー型のみならず非アトピー型でも気道局所で検出される²⁷⁾，T 細胞の活性化はアトピー素因の有無にかかわらず起こっている²⁸⁾，などが報告されている。この様なことから，本薬の薬理作用からみて，アトピー型と非アトピー型で有効性に差が生じる可能性は低いものと思われます。

小児は7割ぐらいがoutgrowするが成人はほとんどしない。この様な背景において，小児の治療にあたっては発作のない状態をいかに保つか(ゼロレベル作戦)²⁹⁾が重要であり，このことがoutgrowにつながり，更にはアレルギーマーチの進行を阻止する可能性がある。抗炎症作用を有する薬剤が幾つかある中で，炎症を抑えることにより，この作用を期待することに加え，本剤はTh2に關与するIL-4，IL-5のサイトカインに作用し，好酸球の増加などを抑え炎症再燃を阻止することにより，無発作状態の維持さらにはoutgrowを促進することが期待される。

② IPD-1151Tはステロイドと同様に好酸球減少作用を有するため，ステロイド療法との併用においてステロイド量の維持・減量が期待される。特に，小児ではステロイドを最小限に保つことが望まれていることから，本剤の存在意義は高い。

IL-5に作用し好酸球減少の作用を有するものとして最も代表的なものはステロイドである。成人に対して吸入ステロイド薬(BDP)の800～1200 μ gを1日2回投与で6週間実施した臨床成績の報告で，気管支粘膜生検組織中の好酸球数やEG2陽性細胞数の著明な減少が認められている。この様な作用と同様な作用を有するTh2サイトカイン阻害薬が長期に喘息を管理するにあたり，ステロイドとの併用の際にステロイドの量を低く保つことが可能になり，安全性面での寄与が期待される。

成人において，高用量の吸入ステロイド(BDP)で管理されている中等症～重症の気管支喘息患者に対し，IPD-1151T併用(IPD群)又は非併用例(コントロール群)に割り付けた。IPD群は通常の薬物治療にIPD-1151Tを併用し，2週後にBDPを半量とし，4週後には更に1/4量に減量した。一方，コントロール群においてはIPDを併用せずに2週後及び4週後にBDP量を同様に減量し，ピークフロー(PEF)及び喘息症状を検討した。その結果，コントロール群のPEFはBDPの減量開始後より徐々に悪化し，6週後における朝及び夜のPEFは試験開始前に比較していずれも有意な悪化を示した。一方，IPD群はBDPの減量開始時点で朝のPEFは試験開始前に比較して有意に高値を示した。また，BDPの減量に伴い朝，夜のPEFの減少が認められたが，その程度は6週後の時点でコントロール群に比して有意に軽度であった。また，日中及び夜間の喘息症状発現頻度については，コントロール群，IPD群ともにBDP減量により増加したが，3週及び5週後においてはIPD群の方が増悪の程度は有意に低かったと玉置³⁰⁾は報告している。

小児に対しての吸入ステロイド療法はその安全性の面から使用について慎重であり，特に長期使用する場合には400 μ gを限度に使用されることが多い。これは小児の成長に与えるステロイドの影響が危惧される為である³¹⁾。このことから，小児喘息患者においてはステロイド剤投与が必要となるステージにならない，もしくは使用するにしても少ない量で維持することが，喘息の長期管理にとって重要と考える。本剤は成人のデータから考え，その役割

を担う可能性が期待される。

③ IPD-1151T は成人のみならず小児においても安全で使いやすい薬剤である。

上記でも述べた様に、小児においてはその患者の将来も考え、安全性の面を十分考慮しなければならない。

IPD-1151T と小児でも承認されている抗アレルギー薬の副作用を比べてみると、表イ-5 に示した様に、抗ヒスタミン作用を有するフマル酸ケトチフェン、メキタジン、オキサトミドにおいては眠気の副作用が問題となっており、プラニルカスト水和物では下痢が多いことが問題となる。

表イ-5 抗アレルギー薬の副作用

●ヒスタミン H_1 -拮抗薬

●メディエーター遊離抑制薬

●ロイコトリエン拮抗薬

表イ-6 トシル酸スプラタストの副作用

一般名	トシル酸スプラタスト		
分類	カプセル		
対象時期	承認時	調査時	計
調査施設数	254	587	802
調査症例数	1460	5875	7335
副作用発現症例数	73	156	229
副作用発現件数	101	197	298
副作用発現症例率	5.00%	2.66%	3.12%
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
皮膚・皮膚付属器障害	13 (0.89)	19 (0.32)	32 (0.44)
中枢・末梢神経系障害	3 (0.21)	9 (0.15)	12 (0.16)
視覚障害	2 (0.14)	2 (0.03)	4 (0.05)
聴覚・前庭障害	2 (0.14)		2 (0.03)
精神障害	9 (0.62)	23 (0.39)	32 (0.44)
消化器障害	30 (2.05)	66 (1.12)	96 (1.31)
肝臓・胆管系障害	11 (0.75)	19 (0.32)	30 (0.41)
代謝・栄養障害	2 (0.14)	8 (0.14)	10 (0.14)
内分泌障害		1 (0.02)	1 (0.01)
呼吸器系障害		1 (0.02)	1 (0.01)
赤血球障害		2 (0.03)	2 (0.03)
白血球・網内系障害	1 (0.07)	5 (0.09)	6 (0.08)
血小板・出血凝血障害		2 (0.03)	2 (0.03)
泌尿器系障害	2 (0.14)	4 (0.07)	6 (0.08)
女性生殖(器)系障害	1 (0.14)	4 (0.14)	5 (0.14)
一般的全身障害	3 (0.21)	12 (0.20)	15 (0.20)
抵抗機構障害		4 (0.07)	4 (0.05)
主な症状(承認時1%以上あるいは合計0.1%以上)			
発疹	6 (0.41)	9 (0.15)	15 (0.20)
瘙痒	4 (0.27)	6 (0.10)	10 (0.14)
眠気	9 (0.62)	23 (0.39)	32 (0.44)
嘔気	12 (0.82)	13 (0.22)	25 (0.34)
胃部不快感	8 (0.55)	23 (0.39)	31 (0.42)
下痢	5 (0.34)	4 (0.07)	9 (0.12)
胃痛	2 (0.14)	9 (0.15)	11 (0.15)
口渇	1 (0.07)	8 (0.14)	9 (0.12)
GOT上昇	8 (0.55)	3 (0.05)	11 (0.15)
GPT上昇	11 (0.75)	7 (0.12)	18 (0.25)
生理不順	1 (0.14)	4 (0.14)	5 (0.14)
倦怠感・脱力感	1 (0.07)	7 (0.12)	8 (0.11)

(1998年3月31日までの使用成績調査)

本剤においてはペミロラストカリウム、レピリナストと変わらない安全性を有すると考えられる(表イ-6). なお, 市販後に1~14歳で使用された339例において, その副作用発現率は0.59%と低い値であった(表イ-7).

表イ-7 年齢別の副作用発現状況

	年 齢	調査症例数	副作用発現 症 例 数	副作用発現 件 数	副作用症例 発現率(%)
使用成績 調査(累積)	1~14歳	339	2	2	0.59
	15~64歳	4,896	133	172	2.72
	65歳以上	640	21	23	3.28
	合 計	5,875	156	197	2.66

(1999年3月19日 新医療用医薬品に関する安全性定期報告書)