

衛研発第 3144 号  
平成 13 年 7 月 23 日

厚生労働省医薬局長 殿

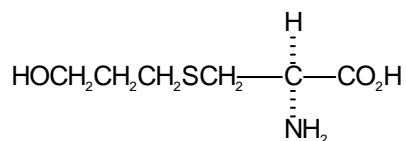
国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記のとおり報告する。

記

[ 販売名 ]	フドステイン、スペリア錠 200 クリアナール錠 200mg フドステイン「ドージン」 フドステイン「ユーキ」
[ 一般名 ]	フドステイン
[ 申請者名 ]	エスエス製薬株式会社 吉富製薬株式会社 (現・ウェルファイド株式会社) 同仁医薬化工株式会社 有機合成薬品工業株式会社
[ 申請年月日 ]	～ 平成 11 年 10 月 26 日 平成 13 年 1 月 12 日
[ 剤型・含量 ]	1 錠中フドステインを 200mg 含有する。
[ 申請区分 ]	医療用医薬品 ( 1 ) 新有効成分含有医薬品
[ 化学構造 ]	



分子式：C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S

分子量：179.24

化学名：

( 日本名 ) (-)-(R)-2-アミノ-3-(3-ヒドロキシプロピルチオ)プロピオン酸 (JAN)

(-)-3-[(3-ヒドロキシプロピル)チオ]-L-アラニン (INN)

( 英 名 ) (-)-(R)-2-amino-3-(3-hydroxypropylthio)propionic acid (JAN)

(-)-3-[(3-hydroxypropyl)thio]-L-alanine (INN)

[ 審査担当部 ] 審査第二部

## 審査結果

平成 13 年 7 月 23 日

[ 販売名 ]                    フドステイン、スペリア錠 200  
                                 クリアナール錠 200mg  
                                 フドステイン「ドージン」  
                                 フドステイン「ユーキ」

[ 一般名 ]                    フドステイン

[ 申請者名 ]                エスエス製薬株式会社  
                                 吉富製薬株式会社  
                                 ( 現・ウェルファイド株式会社 )  
                                 同仁医薬化工株式会社  
                                 有機合成薬品工業株式会社

[ 申請年月日 ]              ~ 平成 11 年 10 月 26 日  
                                 平成 13 年 1 月 12 日

### [ 審査結果 ]

提出された資料から、本剤の慢性呼吸器疾患における去痰薬としての有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、第 相二重盲検プラセボ対照比較試験において示されていると判断する。ただし、非定型抗酸菌症、びまん性汎細気管支炎については、十分な症例数を確保するよう市販後に調査する必要があると判断する。

安全性については、類薬と比較して特に問題はないと考えるが、長期投与時の安全性あるいは感染症等との関連については、市販後に調査する必要があると判断する。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。本件については、医薬品第一部会において審議されることが妥当と判断した。

[ 効能・効果 ]              以下の慢性呼吸器疾患における去痰  
                                 気管支喘息、慢性気管支炎、気管支拡張症、肺結核、塵肺症、肺気腫、非定型抗酸菌症、びまん性汎細気管支炎

[ 用法・用量 ]              通常、成人にはフドステインとして 1 回 400mg を 1 日 3 回食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

## 審査報告(1)

平成13年6月11日作成

### 1. 品目の概要

[ 販売名 ]	フドステイン、スペリア錠 200 クリアナール錠 200mg クリアナール フドステイン「ドージン」 フドステイン「ユーキ」 (なお、については、平成13年3月29日付で申請が取り下げられた。)
[ 一般名 ]	フドステイン
[ 申請者名 ]	エスエス製薬株式会社 吉富製薬株式会社 (現・ウェルファイド株式会社) 吉富ファインケミカル株式会社 同仁医薬化工株式会社 有機合成薬品工業株式会社
[ 申請年月日 ]	～ 平成11年10月26日 平成13年1月12日
[ 剤型・含量 ]	1錠中フドステインを200mg含有する。
[ 申請時効能・効果 ]	下記疾患における去痰 慢性気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、非定型抗酸菌症、肺結核、塵肺症、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息
[ 申請時用法・用量 ]	通常、成人にはフドステインとして1回400mgを1日3回食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

### 2. 提出された資料の概略及び審査の概略

#### イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

フドステインはシステインを基本骨格とする新薬であり、年にエスエス製薬株式会社により見出された。ウサギ気道分泌亢進作用を指標とした去痰薬の探索研究において、本薬の有用性が認められている。当初エスエス製薬株式会社と同仁医薬化工株式会社によ

り、臨床応用を目的とした本薬の共同開発が進められていたが、 年 月より吉富製薬株式会社が、 年 月より吉富ファインケミカル株式会社が、本開発に参画しさらに開発が進められ、臨床試験等が終了し、去痰薬としての有用性、安全性が確認されたとして今般の申請に至っている。また、申請後、吉富ファインケミカル株式会社による原薬（クリアナール）の製造は行わないこととなり、製造承認申請が取り下げられた。代わりに有機合成薬品工業株式会社が原薬を製造することとなり、それに係る追加申請がなされている。

なお、本剤については 年 月 日に一度承認申請がなされたが、GCP 実地調査の結果一部不適合と判断されたため、一旦申請が取り下げられ、申請者による自主調査が行われ、症例報告書と原資料との照合が不可能であった症例等について、集計・解析対象からの除外、資料の整理等の対応がなされ、今般、再申請されたものである。

現在のところ海外での本薬の開発は行われていない。また、類薬としては、塩酸アンブロキシソール、L-カルボシステイン、メシステイン塩酸塩、塩酸エチルシステイン、塩酸プロムヘキシシ、アセチルシステインがある。

#### 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

原薬であるフドステインの構造は、元素分析、NMR、MS、X 線結晶構造解析等で絶対配置まで決定されている。また、

結晶多形は生じないと考えられた。

本成分は分子内に不斉炭素を 1 つ有しているため旋光性を示すが、光学異性体（S 体）の含量は光学異性体分離用カラムを用いた HPLC 法で %であった。類縁物質については TLC 及び HPLC で分離を行い、良好な分離を得たと説明された。強制分解生成物については で同定された分解物の他に少なくとも 成分を認めたと、単離操作中に分解が進行するため、同定に至らなかったと説明された。

原薬の規格として、純度試験の類縁物質で を %以下、他の類縁物質を各々 %以下、総量で %以下と設定している。残留溶媒等として

の測定を行ったが、いずれも検出限界（それぞれ ppm、 %、 ppm）以下であり、規格には設定されていない。また光学異性体についても極めて微量であるとの理由で設定されていない。

製剤の規格として、重量偏差試験、崩壊試験を設定しており、溶出試験については試験の結果、崩壊が溶出における律速であることが確認されたため、溶出試験を設定する必要はないと説明された。

審査センターは、光学異性体の含量を規格に設定しなかった理由を照会したが、規格設定時及び長期保存試験終了時（42 ヶ月）において、S 体の割合はいずれも %以下であったことより設定する必要はないと考える旨回答された。審査センターは回答を了承した。

## 八．安定性に関する資料

安定性については、原薬について苛酷試験、長期保存試験を行っており、苛酷試験の  
で不安定であった。また、製剤については苛酷試験で 60 での保存中、色の  
変化が見られたが、含量低下、分解物の生成は認められなかった。その他の試験では安定  
であり、通常の保存状態では 3 年以上安定であると考えられた。

審査センターは、安定性に関して特に問題となる点はないと判断した。

## 二．毒性に関する資料

急性毒性試験は、ラット及びイヌを用いて経口投与により実施された。ラット及びイヌ  
の 5,000 mg/kg 投与群でも死亡例は認められなかったが、イヌの 5,000 mg/kg 投与群では、  
吐物中に被験物質が認められたため、実際の曝露量は 5,000 mg/kg より低いと考えられた。

亜急性及び慢性毒性試験は、ラット及びイヌを用いて経口投与により実施された。ラッ  
ト 13 週間投与では 2,000 mg/kg/日（最高投与量）投与群に腎臓重量の増加等が認められた  
ため、無毒性量は 500 mg/kg/日と推察された。イヌ 4 週間投与では 1,000 mg/kg/日（最高投  
与量）投与群に嘔吐等が認められたため、無毒性量は 300 mg/kg/日と推察された。ラット  
12 ヶ月間投与では 300 mg/kg/日以上投与群に摂水量の増加等が認められたため、無毒性量  
は 100 mg/kg/日と推察された。なお、100 mg/kg/日以上投与群で前立腺重量が低下したが、  
病理組織学的検査の結果に異常が認められないこと、がん原性試験を含め他の毒性試験に  
前立腺の変化は認められないこと及び全体的に前立腺重量のばらつきが大きいこと等の理  
由により、原因は不明であるが本薬との因果関係はないものと考えられた。イヌ 26 週間投  
与では 625 mg/kg/日（最高投与量）投与群に臨床検査値の異常が認められたため、無毒性量  
は 250 mg/kg/日と推察された。

トキシコキネティクスについて、ラット 13 週間投与試験の無毒性量（500 mg/kg/日）で  
推定される曝露量は、第 相試験の 6 g 投与による曝露量を、ラット 12 ヶ月間投与試験の  
無毒性量（100 mg/kg/日）での曝露量は、第 相試験の 2 g 投与による曝露量を、イヌ 4 週  
間及び 26 週間投与試験の無毒性量（300 mg/kg/日及び 250 mg/kg/日）での曝露量は、第 相  
試験の 6 g 投与による曝露量をそれぞれ上回っていた。

生殖発生毒性試験は、ラット及びウサギを用いて経口投与により実施された。ラット妊  
娠前及び妊娠初期経口投与試験 (Seg. )では、一般毒性、生殖能及び胎児 F1 において 2,000  
mg/kg/日（最高投与量）投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかった  
ため、無毒性量はそれぞれ 2,000 mg/kg/日以上と推察された。ラット胎児器官形成期経口投  
与試験 (Seg. )では、母動物の一般毒性について 2,000 mg/kg/日（最高投与量）投与群に体  
重増加抑制等が、胎児 F1 について同用量にて雌生存胎児体重の減少等が認められたため、

無毒性量はそれぞれ 500 mg/kg/日と推察された。母動物の生殖能、出生児 F1 及び F2 について 2,000 mg/kg/日（最高投与量）投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無毒性量はそれぞれ 2,000 mg/kg/日以上と推察された。ウサギを用いた同試験では、母動物の一般毒性について 300 mg/kg/日以上投与群に十二指腸等のびらんが認められたため、無毒性量は 150 mg/kg/日と推察された。生殖能について 600 mg/kg/日（最高投与量）投与群に流産が認められたため、無毒性量は 300 mg/kg/日と推察された。胎児 F1 について 600 mg/kg/日（最高投与量）投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無毒性量は 600 mg/kg/日以上と推察された。ラット周産期及び授乳期経口投与試験（Seg.）では、2,000 mg/kg/日（最高投与量）投与群において母動物に体重増加抑制が、出生児 F1 に体重増加抑制及び 4 日 1 腹児数の減少等が、出生児 F2 に 1 腹児数の減少が認められたため、母動物の一般毒性、生殖能、出生児 F1 及び F2 の無毒性量は、それぞれ 500 mg/kg/日と推察された。

依存性試験は、一般薬理試験にて中枢神経系に及ぼす影響が認められなかった等の理由により実施されなかった。

抗原性試験は、モルモット及びマウスを用いて実施され、本薬が抗原性を有する可能性は低いと考えられた。

変異原性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる染色体異常試験、マウス小核試験が実施され、いずれの結果も陰性と推察されたため、本薬が生体内で変異原性を発現する可能性は低いと考えられた。

がん原性試験は、類薬及び類似化合物の発がん性に関する報告がないこと等の理由により、がん原性試験の必要性がないものと考えられたが、確認のためラットを用いて実施され、900 mg/kg/日（最高投与量）投与群の雄に組織球肉腫及び膵腺房細胞腺腫の発生頻度の増加がみられたが、対照群との間に有意差はなく、前者は加齢性の自然発生病変、後者はラット特異的と考えられたため、本薬が発がん性を有する可能性は低いと考えられた。

代謝物の急性毒性試験はラットを用いて静脈内投与により実施され、いずれの代謝物も静脈内大量投与で毒性を示さないと考えられた。

審査センターは、申請者に対し、ウサギ胎児器官形成期経口投与試験の対照群に骨格異常がみられていることから、背景データを踏まえた試験の妥当性について説明を求めた。

申請者は、当該試験施設の骨格異常出現率の背景データは 2.6% であるが、本試験の対照群の骨格異常出現率は 6.9% であり、背景データに比較して高い値を示していたため、外部施設の背景データを調査した結果、各施設における骨格異常出現率は 0~9.84% であることが確認された。従って、本試験における対照群の骨格異常出現は本系統（日本白色種）の有する範囲内と考えられ、今回の試験の評価への影響はないと考えられると回答し、審査センターは了承した。

## ホ．薬理作用に関する資料

### (1) 効力を裏付ける薬理試験

イソプロテレノール (Iso) (0.05 mg/kg、腹腔内) 又はリポポリサッカライド (LPS) (1 mg/0.5mL 又は 10 µg/0.5mL、気管内) の投与によりラットの気道上皮杯細胞に過形成 (Alcian Blue/Periodic Acid Schiff<AB/PAS>染色陽性細胞) を誘発させるモデルを用いて、本薬(10、30、100 mg/kg)を Iso 又は LPS の投与前 (過形成誘発前) に 1 日 1 回 14 日間又は 3 日間反復経口投与すると、Iso 又は LPS 誘発性過形成は有意に抑制された。また、同一モデルにおいて、過形成を Iso 又は LPS により誘発させた後、本薬(10、30、100 mg/kg)を 1 日 1 回 11 日間又は 7 日間反復経口投与した場合にも過形成が有意に抑制された。従って、本薬は過形成に対して、予防効果 (誘発前投与時) 及び治療効果 (誘発後投与時) を有することが示唆された。同一モデルを用いた検討から、本薬の過形成抑制作用は、類薬 (L-カルボシステイン、塩酸アンブロキシソール、塩酸プロムヘキシシ) と比較して同等あるいはそれ以上であると説明された。

本薬 (20、100、500 mg/kg) を 2 週間 (1 日 1 回、6 日 / 週) 経口投与したところ、用量依存的に亜硫酸ガス (50 ~ 300 ppm) 誘発性気管支炎ウサギの痰中フコース / シアル酸比が低下し、気道分泌液の粘性や弾性を低下 (粘液修復作用) させることが示唆された。L-カルボシステイン (500 mg/kg) を投与した場合においても抑制する傾向がみられた。

本薬 (100、500 mg/kg) をウサギに経口投与したところ、100 mg/kg の用量では変化は見られなかったが、500 mg/kg の用量において、投与 3 及び 6 時間後で有意に (漿液性) 気道液量が増加 (漿液性気道分泌亢進) した。L-カルボシステイン (500 mg/kg) を経口投与した場合には、有意な影響は見られなかった。また、本薬 (500 mg/kg) の経口投与で、ウサギ気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中のフェノールスルホンフタレイン (PSP) 濃度 (気道分泌量を反映) が有意に増加したが、L-カルボシステイン (<1,500 mg/kg) では、影響は見られなかった。

本薬 (100、500 mg/kg) をラットに経口投与したところ、500 mg/kg の用量で有意に BALF 中 Cl<sup>-</sup>濃度が上昇したが、L-カルボシステイン (500 mg/kg) の経口投与では影響は見られなかった。

LPS (1 mg/0.5 mL) をラット気管内に注入して気道炎症を誘発させるモデルにおいて、本薬 (10、30、100 mg/kg) を LPS 投与前に 1 日 1 回 4 日間反復経口投与すると、BALF 中好中球数は 30 mg/kg 以上の用量で低下し、また、BALF 中 cytokine-induced neutrophil chemo-attractant-1 (CINC-1) 濃度は 10 mg/kg の用量から有意に低下した。L-カルボシステイン (10 ~ 100 mg/kg) の投与では、BALF 中好中球数は有意に低下せず、CINC-1 濃度は有意に低下したが、その程度は本薬よりも弱かった。

卵白アルブミン (OA) (10 µg) をマウス腹腔内に投与し気道炎症を誘発させるモデルにおいて、本薬 (10、30、100 mg/kg) を OA 感作前から 10 日間反復経口投与すると、OA に



よる BALF 中全白血球数及び好酸球数の上昇を 100 mg/kg の用量で有意に抑制した。L-カルボシステイン (10 ~ 100 mg/kg) の投与では、いずれにおいても有意な抑制は見られなかった。

ラット摘出灌流肺から単離した肺胞型上皮細胞浮遊液を用いて、コリンを前駆物質とするホスファチジルコリンの分泌量 (粘膜潤滑作用) を測定したところ、陽性対照 (ホルボールミリスレートアセテート) では明らかな分泌量の増加が認められたが、本薬 ( $10^{-6}$  ~  $10^{-4}$  M) では影響は見られなかった。

ブタ胃ムチンの溶解作用による粘度変化 (粘液溶解作用) を測定したところ、SH 基を有する N-アセチルシステイン (10 mM) により粘度は低下したが、本薬 (10 mM) あるいは L-カルボシステインでは影響は見られなかった。

ヒト気道上皮細胞 (初代培養) を本薬 ( $10^{-5}$  ~  $10^{-3}$  M) を含む培地で 9 ~ 11 日間培養 (air interface 法) した後、 $^{14}$ C-グルコサミンを添加し、ムチン様タンパク質画分の放射活性 (ムチン様タンパク質の基礎分泌能) を測定したところ、本薬は用量依存的に放射活性を低下させた。また、ヒト気道上皮細胞株 (NCI-H292) を用いた実験で、ATP ( $2 \times 10^{-3}$  M) あるいはブラジキニン (BK) ( $10^{-7}$  M) を培地に添加すると、ムチン様タンパク質画分の放射活性 (ムチン様タンパク質の基礎分泌能) は有意に上昇するが、本薬 ( $10^{-6}$  ~  $10^{-4}$  M) は、この ATP 又は BK 誘発性ムチン様糖タンパク質画分の放射活性上昇をわずかながら有意に抑制した。L-カルボシステイン ( $10^{-5}$  M) や塩酸アンブロキシール ( $10^{-5}$  M) では、当該作用は見られなかった。

ネコ気道粘膜下腺を  $^3$ H-グルコサミンとともに培養し、ムチン様タンパク質画分の放射活性を指標にムチン様糖タンパク比を算出すると、本薬 ( $10^{-5}$  ~  $10^{-3}$  M) では影響は見られず、陽性対照であるメタコリン ( $10^{-7}$  M) では有意なタンパク比の上昇が認められた。

## (2) 受容体との相互作用

各種受容体 (ムスカリン  $M_1$ 、 $M_2$ 、 $M_3$ : ヒトリコンビナント昆虫類、アドレナリン  $\alpha_1$ : ラット全脳、アドレナリン  $\alpha_2$ : ラット皮質、アドレナリン  $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 、 $\beta_3$ : ヒトリコンビナント哺乳類) への放射性リガンド ( $M_1$ 、 $M_2$ 、 $M_3$ :  $^3$ H-N-methylscopolamine、 $\alpha_1$ :  $^3$ H-prazosin、 $\alpha_2$ :  $^3$ H-rauwolscine、 $\beta_1$ 、 $\beta_3$ :  $^{125}$ I-cyanopindolol、 $\beta_2$ :  $^3$ H-CGP-12177) 結合性に及ぼす本薬の影響を検討したところ、 $^3$ H-N-methylscopolamine の  $M_1$  及び  $M_2$  受容体への結合を 31% 及び 14%、 $^{125}$ I-cyanopindolol の  $\beta_1$  受容体への結合を 22% 抑制し、 $^3$ H-CGP-12177 の  $\beta_2$  受容体への結合を 17% 促進する傾向にあったが、一般薬理試験の結果 (4)一般薬理作用参照) から考えるとほとんど影響はないと説明された。本薬によるそれ以外の受容体への影響はほとんど見られなかった。

## (3) 代謝物の薬理作用

本薬の代謝物 4 種 ( $M_1$ 、 $M_2$ 、 $M_3$ 、 $M_4$ ) の薬理作用が検討された。

ラットを用いた Iso 誘発性気道上皮杯細胞の過形成の検討では、Iso 投与前に 4 種の代謝物をそれぞれ 100 mg/kg の用量で 1 日 1 回 14 日間反復静脈内投与したところ、4 種の代謝物はいずれも Iso 誘発性過形成を抑制しなかった。陽性対照薬のプロプラノロール (1 mg/kg) を皮下に投与した場合には、有意な抑制作用が認められた。

亜硫酸ガス誘発性気管支炎ウサギの痰中フコース / シアル酸比 (粘液修復作用) の検討では、4 種の代謝物をそれぞれ 300 mg/kg の用量で静脈内投与したところ、4 種の代謝物はいずれも痰中フコース / シアル酸比を有意に減少させなかった。また、本薬のカルボン酸体 (500 mg/kg) の投与によっても影響はみられなかった。

ブタ胃ムチンの溶解作用による粘度変化の検討では、 $10^{-2}$  M の用量において 4 種の代謝物は、いずれも粘度に有意な影響を及ぼさなかった。また、本薬のカルボン酸体 ( $10^{-2}$  M) の投与によっても影響はみられなかった。

#### (4) 一般薬理作用

本薬 (200、2,000 mg/kg) の経口投与で、マウスの一般症状、睡眠、腸管輸送能に影響はなく、ラットの自発運動量、体温、電解質代謝、血液系 (血液凝固系、血小板凝集能、線溶系) に対して影響を及ぼさなかった。また、マウスにおける鎮痛作用 (酢酸ライジング法及び Haffner 法)、抗痙攣作用 (ペンチレンテトラゾール及びストリキニーネ誘発性) の検討においても、本薬 (200、2,000 mg/kg、経口) は影響を及ぼさなかった。

本薬 (10、100 mg/kg) をイヌに静脈内投与した場合に、呼吸数、血圧、心拍数、血流量、心電図に影響を及ぼさなかった。

モルモット摘出回腸において、アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン、塩化バリウムによる収縮に対して、本薬 ( $10^{-5}$ M、 $10^{-3}$ M) は影響を及ぼさなかった。

これら一般薬理作用の検討での用量は、臨床用量と比べると高いと考えられた。

審査センターでは、以下の点について説明を求めた。

効力を裏付ける薬理試験の結果がヒトでの使用へ外挿可能かどうかについて考察を求めた。

申請者は、次の考察から、薬理試験の用量 (10 - 100 mg/kg 程度) とヒトの臨床用量 (400 mg/回) の曝露レベルは類似しているとした。

ヒトに本薬 (400 mg、8 mg/kg に相当) を絶食時あるいは食後に単回経口投与した時の未変化体の AUC 及び C<sub>max</sub> は、絶食時 23.4  $\mu$ g $\cdot$ h/mL 及び 10.2  $\mu$ g/mL、食後 20.5  $\mu$ g $\cdot$ h/mL 及び 5.7  $\mu$ g/mL であった。

一方、<sup>14</sup>C-標識体を用いた実験で、ラットに本薬 (25 mg/kg) を絶食時あるいは非絶食時に単回経口投与した時の放射能 (未変化体 + 全代謝物) から算出した AUC 及び C<sub>max</sub> は、絶食時 30.8  $\mu$ g $\cdot$ h/mL 及び 13.8  $\mu$ g/mL、非絶食時 38.4  $\mu$ g $\cdot$ h/mL 及び 8.3  $\mu$ g/mL であり、非絶食時の値は絶食時の約 125 % 及び 60 % であった。

本薬( 12.5 mg/kg、非標識体 )をラットに絶食時に単回経口投与した時の未変化体の AUC 及び Cmax は、12.0  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  及び 10.2  $\mu\text{g/mL}$  であった。

、 から、ラットに本薬 ( 12.5 mg/kg ) を非絶食時に経口投与した時の結果を類推すると、AUC は 15.0  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  ( 12.0 $\times$ 125 % ) Cmax は 6.1  $\mu\text{g/mL}$  ( 10.2 $\times$ 60 % ) 程度となる。これは、ヒトへ 400 mg を食後に投与した時と比べ AUC は小さく、Cmax は同程度と考えられ、ヒトにおける曝露はラットと同程度あるいはそれ以上であると考察された。

以上から、ラットでの気道上皮杯細胞過形成抑制 ( 1 日 1 回 10 mg/kg ) と同様の作用をヒトに類推することは、少なくとも曝露 ( 血中濃度 ) の観点からは正当化されるのではないかと申請者は説明した。

本薬は、L-カルボシステインと構造が類似しているにもかかわらず、気道上皮杯細胞過形成抑制作用が本薬の主作用であり、作用機序が異なると主張している点について説明を求めた。

申請者は、申請時提出資料の解釈が困難な点 ( 対照の変動等 ) を明らかにするため、以下の試験を追加実施した。

Iso 及び LPS 誘発性気道上皮杯細胞過形成に対する本薬及び L-カルボシステインの抑制作用 ( 予防効果及び治療効果 )

粘液修復作用の検討における本薬、本薬の代謝物及び本薬のカルボン酸体の効果

漿液性気道分泌の検討における本薬及び L-カルボシステインの効果

本薬の代謝物の粘液溶解作用

ラット肺胞 型上皮細胞におけるホスファチジルコリン分泌量(粘膜潤滑作用)に対する本薬及び L-カルボシステインの作用

実験結果から、本薬の去痰作用には、主に粘液修復作用及び気道上皮杯細胞過形成抑制作用が関与すると考えられるが、他に抗炎症作用、漿液性気道分泌亢進作用の関与の可能性もあること、本薬は粘膜潤滑作用を有さないことが説明された。一方 L-カルボシステインは、気道上皮杯細胞過形成抑制及び抗炎症作用を有しているが、同用量でみたときその効力は本薬と比べ弱いと説明された。

効力を裏付ける薬理試験、気道上皮杯細胞の過形成に対する作用に関して次の点について説明を求めた。

Iso による過形成誘発試験 ( 予防効果 ) において、試験間で対照群の結果が異なる点。

LPS 誘発性気道上皮杯細胞過形成に対する用量反応関係が明確でない点。

今回用いた AB/PAS 染色陽性杯細胞数を指標とする評価における個体差、部位差、季節変動の影響。

他の去痰薬の効果が認められていない AB/PAS 染色陽性杯細胞数を指標とする評価系を用いて本薬の薬効を評価することの妥当性。

申請者は以下のとおり回答した。

*In vivo* 試験であり、値のばらつきは実施施設や動物の週齢等の試験条件によると考えられる。正常群に対する対照群の増加率は、それぞれの試験で 2.2 倍、2.4 倍と同程度であり、実験系として問題はないと考える。

LPS による気道上皮杯細胞の過形成誘発では、Iso 誘発と比較し、炎症に伴い種々の刺激物質が産生され、これら複数の因子が誘発に関与していると考えられるため、本薬の効果が得にくかった。LPS の濃度を 1 mg/500  $\mu$ L から 10  $\mu$ g/500  $\mu$ L に下げた追加試験では用量依存的な過形成抑制作用が認められた。

各試験間、各投与群間における標準誤差が大きく異なることから、個体差についてはほぼ同程度であると考えられる。部位差を低減し安定した評価を行うために、上・中部に比べ陽性細胞数が多く、評価部位を特定しやすい下部（気管支分岐部）を用いた。季節変動による杯細胞数への影響については現状で不明である。

本評価方法（Sturgess, J. & Reid, L., *Br. J. Exp. Path.*, 1973; 54, 388-403）は古くから知られている方法である。本試験は痰の粘液分泌に関わる杯細胞に的を絞ったもので、本法で評価した類薬の効果はこれまでに検討されていないこと、陽性対照薬において効果が認められていること等から、本評価系を用いて、杯細胞と粘液分泌に関連した本薬の去痰効果を評価することは適切と考える。

杯細胞数の減少を検討した試験で気管の腺組織像（形態学的変化、AB/PAS 染色の程度等）に変化が見られなかったか説明を求めた。

申請者は次のとおり回答した。

ラットの気管腺（粘膜下腺）は少ないことが知られている。実施した試験は、気道上皮の杯細胞の形態学的変化を指標に標本作製しており、標本作製時に気管腺（粘膜下腺）に注意を払っておらず、作製された標本を再度検鏡したが気管腺を観察することはできなかった。

しかし、予備試験として実施した LPS 誘発性気道上皮杯細胞過形成の試験における対照群及び本薬 100 mg/kg 群の標本では、気管腺（粘膜下腺）を確認できた。その標本を再薄切し、AB/PAS 染色及び HE 染色したが、対照群と本薬群に差異は認められなかった。

ラットの気管腺は少なく、通常の粘液分泌への関与は少ないと考えられる。LPS 誘発性気道上皮杯細胞過形成試験の対照群における杯細胞数は非常に増加したが、気管腺の PAS 染色は淡染であることから、ラットにおいて本部位の粘液分泌への関与は少ないと考えられる。

本薬（ $10^{-3}$  M）をネコの粘膜下腺に直接与えても、ムチン分泌に影響を与えなかったこ

と(1)効力を裏付ける薬理試験参照)も、本薬による気管腺への影響がないことを示唆する。

本薬の主たる作用機序について、申請者は「杯細胞過形成を抑制し、ムチンの過剰産生・分泌を抑制することにより粘度の高い喀痰を減少させ、気道閉塞感、痰のきれを良くする」と説明しているが、杯細胞は生理的に出現する細胞であり、ムチンは炎症や感染に対応して分泌される物質であることから、気道炎症時に果たす役割に悪影響を与えないか尋ねた。申請者は、次のとおり説明した。

本薬は炎症時に杯細胞過形成を抑制するが、正常群レベルまでの抑制作用は示さなかった。

ラットに反復投与した時に AB/PAS 染色陽性細胞数に変化はなく、正常杯細胞に影響を与えないと考えられた。

ネコにおいてムチン分泌のもう一つの器官である粘膜下腺には影響を与えなかったこと及びウサギにおいて漿液性気道分泌亢進作用を有すること(1)効力を裏付ける薬理試験参照)等から、気道炎症時における防御機能が本薬により損なわれることはないと考ええる。

申請者は、本薬の薬理作用として、杯細胞過形成抑制作用、粘液修復作用、漿液性気道分泌亢進作用、抗炎症作用を挙げているが、臨床用量レベルで作用が見られたのは杯細胞過形成抑制作用であり、これが臨床効果の発現に主として寄与していると推察している。

審査センターは、効力を裏付ける試験として示されたいいくつかの作用機序が、それぞれどのように(どの程度)臨床効果の発現に関与しているかは明らかにされていないと考える。しかし、本薬の基本的な薬理作用の情報は収集されていると判断しており、提出された回答を了承した。

## へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

薬物動態の検討には、非標識体、<sup>14</sup>C-標識体が用いられ、標識体の放射化学的純度は98%以上であった。生体試料中の本薬及び光学異性体(S-体)は、してにより、代謝物(M1、M2)は、してにより定量された。

### (1) 動物における成績

本薬 25 mg/kg を雄ラット及び雄イヌに単回経口投与したとき、未変化体の T<sub>max</sub> はそれぞれ 0.15 及び 0.33 時間、消失半減期はそれぞれ 0.9 及び 13.0 時間であった。イヌではラットに比べて本薬の消失が遅く、N-アセチル化の代謝速度の差に起因すると考えられた。尿中排泄から求めた経口吸収率は、ラットで約 96%、イヌで約 93%と推定され、静脈内投与

と比較した経口投与時のバイオアベイラビリティは、ラットで 85.5 %、イヌで 79.6 %であった。C<sub>max</sub> 及び AUC は、ラットで 5 ~ 75 mg/kg、イヌで 5 ~ 50 mg/kg の範囲で投与量に比例した。ラットに <sup>14</sup>C-標識体 25 mg/kg を単回経口投与したとき、血液中放射能の薬物動態パラメータに食餌の影響が認められ、消化管からの吸収の遅延によると考えられた。ラットでは血液中放射能濃度に雌雄差は認められなかった。雄ラットに <sup>14</sup>C-標識体 25 mg/kg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したとき、各回投与後 24 時間の血液中放射能濃度は 4 ~ 10 回目まで 0.18 ~ 0.25 µg/mL の範囲で推移し、最終回投与時の C<sub>max</sub>、AUC 及び消失半減期は、単回投与時の値と比べて約 2 倍であった。

雄ラットに <sup>14</sup>C-標識体 25 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能は各組織に分布し、放射能濃度は、投与後 0.5 時間では胃内容物、腎臓、脾臓、脳下垂体、4 時間では腎臓、眼球、大脳、24 時間以降では眼球が高かった。非絶食時では、絶食時と比べて大部分の組織で消失が遅れる傾向を示した。<sup>14</sup>C-標識体 25 mg/kg を 1、5 及び 10 日間反復経口投与したとき、投与後 0.5 時間の組織内放射能濃度は、大部分の組織で投与回数に関係なく同程度であったが、24 時間の組織内放射能濃度は、最終回投与時には初回投与時の値の 1.1 ~ 13.5 倍であり、特に脂肪や褐色細胞で高かった。全身オートラジオグラムの所見は、雌雄ラットで同様であり、組織内放射能濃度の測定結果とほぼ一致した。<sup>14</sup>C-標識体 25 mg/kg を妊娠 12 日目(器官形成期)のラットに経口投与したとき、胎児中放射能濃度は投与後 4 時間に最高値を示し、母体血漿と比べて放射能の消失は遅かった。妊娠 18 日目(周産期)のラットにおける胎児中放射能濃度は、投与後 0.5 時間に最高値を示し、母体血漿中濃度と同程度であった。

本薬は、ラット及びイヌの血漿蛋白に *in vitro* でほとんど結合せず、*in vivo* の蛋白結合率は、イヌでは投与後の時間に関係なく、ラットでは投与後の時間経過あるいは反復投与の回数により増加したが、いずれも血漿蛋白結合率としては高いものではなかった。*In vitro* における血球移行率は、ラットで 24.4 ~ 25.5 %、イヌで 10 % 以下、*in vivo* における血球移行率は、ラットでは時間経過あるいは反復投与の回数に関係なく 23.5 ~ 32.1 % の範囲にあったが、イヌでは 0.5 時間後に 1.0 %、24 時間後には 27.2 % と時間経過とともに増加した。

本薬は、主にアミノ基の N-アセチル化(M1)、イオウ原子の酸化(スルホキシド化)(M4) 及びアルコールのカルボン酸への酸化(M2)により、主に肝臓及び腎臓で代謝されると推察された(M3 は M1 あるいは M4 を中間代謝物とする N-アセチルスルホキシド体)。ラット及びイヌの血漿中には未変化体並びに代謝物として、ラットでは M1 ~ M4 が、イヌでは M1、M3、M4 が検出された。尿中には、ラット及びイヌ共に M1 が主に検出され、イヌでのみ未変化体及び M4 が認められた。ラットの大脳、眼球及び肺では M1、未変化体、M3 及び M4 が、肝臓及び腎臓では未変化体、M3 及び M1 が主に検出された。本薬は、ラットへの反復投与(20、100、500 mg/kg、1 日 1 回 7 日間)により肝薬物代謝酵素系に対して影響を及ぼさなかった。

ラットに <sup>14</sup>C-標識体 25 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 120 時間までに投与放射能の 95.7 ~ 96.8 % が尿中に回収された。放射能の排泄に雌雄差、投与経路、反復投与、食餌

の影響は認められないと考えられた。本薬は、ラット胆汁中にほとんど排泄されず（48 時間で投与放射能の 1.3 %）、腸肝循環については検討されていない。イヌにおいても投与放射能の 92.9 % が尿中に排泄された。

分娩後 11 日目のラットに  $^{14}\text{C}$ -標識体 25 mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中放射能は投与 2 時間に最高値を示し、4 時間以降は血漿中放射能濃度より高い濃度推移を示した。

ラットに、本薬（25 mg/kg）及びテオフィリン（10 mg/kg）をそれぞれ単独又は併用で経口投与したとき、本薬及びテオフィリン未変化体の薬物動態に併用の影響は認められず、本薬（25 mg/kg）と L-カルボシステイン（20 mg/kg）又は塩酸シプロヘプタジン（20 mg/kg）との併用経口投与においても、本薬未変化体の薬物動態に併用の影響は認められなかった。

## (2) ヒトにおける成績

ヒトにおける薬物動態は、本邦において健康成人及び高齢者を対象に検討された。

健康成人男性を対象に本剤 400 mg を空腹時単回経口投与したとき、未変化体の  $T_{\max}$  は 0.42 時間、消失半減期は 2.6 時間であり、 $C_{\max}$  及び AUC は投与量（400 mg ~ 2 g）に比例した。代謝物 M1 の  $T_{\max}$  は 0.83 時間、消失半減期は 2.3 時間であった。投与後 36 時間までの累積尿中排泄率の総和は 39.5 ~ 50.6 % であり、大部分が M1 であった。

健康成人男性に本剤 400 mg を食後単回経口投与したとき、空腹時と比較して未変化体の薬物動態パラメータに有意な差が認められ、 $T_{\max}$  は遅延し、 $C_{\max}$  及び AUC は低下した。

健康成人男性を対象に、本剤を 1 日 3 回（食後又は 8 時間おき）6 日間反復経口投与（一日量 1.2、3、6 g）したとき、朝投与前の未変化体濃度は 3 日目以後一定となり、初回及び最終回投与時の未変化体の  $C_{\max}$  に有意差は認められなかった。

本薬は、*in vitro* でヒトの血漿蛋白とほとんど結合せず、血球移行率は 33.6 ~ 36.2 % であった（0.2 ~ 20  $\mu\text{g/mL}$ ）。

健康高齢男性に本剤 400 mg を食後経口投与したとき、同一投与条件下の非高齢者と比べて血漿中未変化体の薬物動態パラメータに有意差は認められなかったが、血漿中 M1 の半減期の延長及び AUC の増加が認められた。累積尿中排泄率の総和は非高齢者の成績に比べ低く、加齢による M1 の腎排泄の低下によると考えられた。

健康成人男性に本剤 400 mg を空腹時単回経口投与後 0.5 及び 6 時間の光学異性体（S-体）血漿中濃度は定量限界（0.05  $\mu\text{g/mL}$ ）未満であり、光学異性体間の生体内変換はないと考えられた。

健康成人男性を対象に、本剤（400 mg）及びテオフィリン（200 mg）を単独並びに併用単回経口投与したとき、テオフィリン及び本薬の薬物動態に併用の影響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。

ヒトにおける本薬の代謝に関与する代謝酵素と推定代謝経路について説明を求めた。

申請者は、ヒトにおける本薬の代謝物として、アミノ基が N-アセチル化された M1、さらには M1 のアルコール基がカルボン酸に酸化された M2 を確認し、M1 への代謝には小胞体(ミクロゾーム画分)に存在する膜結合型 N-アセチルトランスフェラーゼ (NAT1) が、M1 から M2 への代謝には P450 あるいはアルコール及びアルデヒド脱水素酵素が関与すると推定している旨を述べた。また、ヒトの肝及び腎ミクロゾームの N-アセチルトランスフェラーゼによる代謝の固有クリアランス ( $V_{max}/K_m$ ) は、腎が肝より約 10 倍大きく、ヒトにおける未変化体と M1 の薬物動態パラメータを血漿及び尿中で比較すると、血漿中では未変化体の  $C_{max}$  及び AUC が M1 のそれぞれ約 10 倍及び 8.4 倍であったが、尿中累積排泄率の大部分は M1 が占めたことから、本薬の M1 への代謝は主に腎で起こり、生成した M1 は直ちに尿中に排泄されると推定していること、ヒト生体試料(肝及び腎ミクロゾームあるいは肝 S9)では M2 の生成が認められなかったが、ラット肝細胞では M2 が生成したことから、M2 への代謝は複数の酵素によるアルデヒド中間体を介した反応によると考えたと説明した。さらに代謝物 M1 ~ M4 は、薬効及び毒性を認めないことから、これ以上の分子種及び酵素の特定は実施しなかったと回答した。

本剤は、種々の疾患における去痰を効能とすることから、臨床で併用される薬剤との相互作用の可能性について説明するとともに、ラットで検討された L-カルボシステイン及び塩酸シプロヘプタジンとの相互作用試験成績については、薬物動態の種差を踏まえ、臨床との関連性について考察するよう求めた。

申請者は、第 Ⅲ 相試験における併用薬剤の使用頻度を調査した結果、テオフィリンの併用が最も多かったこと、薬効群別に集計した併用時の副作用発現率並びに臨床検査値異常の有無は単独群と比べてほぼ同程度であったことを踏まえ、併用頻度が高く治療域が狭いテオフィリンとの相互作用試験をヒトにおいて実施したことを述べた。また、同種同効薬について併用頻度の高い薬剤を調査し、薬物動態の観点から L-カルボシステインとシプロヘプタジン併用の影響についてラットを用いて検討したと述べた。これらの薬物の薬物動態における種差に関して、本薬の消失半減期は、ラットとイヌの間に差が認められ、ヒトはラットに類似すること、ヒト及びラットの主代謝物は M1 であり、代謝に質的な差はないと考えること、L-カルボシステインの代謝はラットとヒトで質的な差は認められていないこと、シプロヘプタジンは、ラットとヒトで主代謝物は異なるが、シプロヘプタジンと本薬の代謝酵素には類似性がないことを説明した。なお、市販の去痰薬について、特定の薬物と臨床的に相互作用を示す旨の記載はないことも併せて説明された。以上より、本薬とこれら薬物を併用しても薬物動態学的相互作用を生じる可能性は低いと考えたと回答した。

以上の検討を踏まえて、資料概要の記載を改めるとともに を提出すると回答した。

本薬の眼球への分布に関して、安全性の観点から説明を求めた。

単回及び反復投与時の眼球濃度/血漿濃度は、投与 24 時間に最高値を示したが、残留性は



認められず、本薬（標識体）と眼球組織との結合は可逆的であると考え、毒性試験において眼珠の障害は認められず、臨床試験でも眼に関する副作用は認められなかったことから、本薬の眼球への移行は問題とはならないものと考えたと説明された。

審査センターは、以上の回答を了承した。

## ト．臨床試験の試験成績に関する資料

### < 提出された臨床試験成績の概略 >

#### (1) 第 相試験

##### 1) 単回投与試験

健康成人男子 15 例を対象に本剤の安全性、忍容性を検討するため、本剤（2、4、6 g 群、各群 5 例）の絶食下による単回経口投与試験が行われた。

診察及びバイタルサイン（血圧、脈拍数、体温、呼吸数）、自・他覚所見、心電図、肺機能検査で特記すべき異常所見はみられなかった。また、臨床検査において、総ビリルビン値、直接ビリルビン値、黄疸指数に基準値を超える上昇がみられたが、いずれも生理的変動範囲内と考えられ、本剤との関連性は認められなかった。（薬物動態についてはへ項に記載）

##### 2) 反復投与試験

(i) 健康成人男子 5 例を対象に、本剤 1 回 2 g を 1 日 3 回（8 時間おき）6 日間反復経口投与（1 日量として 6 g）し、安全性、忍容性、薬物動態が検討された。

診察及びバイタルサイン、自・他覚所見、心電図及び肺機能検査に特記すべき異常所見は認められなかった。臨床検査において、本剤との因果関係が否定できなかったものは、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇であった。その他トリグリセライド上昇、リポタンパク上昇等がみられたが、いずれも入院による運動不足の影響、食事の影響、被験者固有の変動等と考えられ、本剤との因果関係は認められず、いずれの症例も追跡調査の結果、回復した。（薬物動態についてはへ項に記載）

上記の結果は、用量に依存した軽度の肝機能検査値上昇と考えられることから、本剤の安全性を確認するために低用量での反復投与試験が再度実施された。

(ii) 健康成人男子 5 例を対象に、本剤の用量を 1 回 1 g（1 日量として 3 g）に下げ、1 日 3 回（8 時間おき）6 日間反復投与し、安全性、忍容性、薬物動態が検討された。

診察及びバイタルサイン、自・他覚所見に特記すべき異常所見は認められなかった。臨

床検査では、トリグリセライド及び ALT(GPT)上昇が 1 例でみられトリグリセライドの上昇については、投与前値も高く入院による運動不足の影響等によるものと考えられ、ALT(GPT) 上昇については本剤との因果関係は不明と判断された。その他 2 例においてもトリグリセライド上昇がみられたが、肝機能検査値が正常範囲であり、入院による運動不足の影響等によるもので本剤との因果関係はないと判断された。心電図、肺機能検査には異常を認めなかった。(薬物動態についてはへ項に記載)

以上の結果から、本剤の反復投与における安全量は 1 日 3 g 未満と考えられた。

## (2) 第 相試験

### 1) 前期第 相試験 ( : 長岡滋他、*臨床医薬*、投稿中)

喀痰喀出困難を表明する慢性呼吸器疾患患者(慢性気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、非活動性肺結核、気管支喘息、びまん性汎細気管支炎など)41 例を対象にオープン試験として実施された。用法・用量は本剤 1 回 0.6 g を 1 日 3 回(1 日量 1.8 g)、観察期間は 3 ~ 4 日(観察期間前の wash-out 期間 2 週間)、投与期間は 2 週間と設定された。組み入れ症例 41 例のうち全例が安全度解析対象とされ、最終全般改善度解析対象は 36 例であった。

最終全般改善度の「中等度改善」以上は 64 % (23/36) であった。安全度の「安全である」は 98 % (40/41)、有用度の「有用」以上は 64 % (23/36) であった。

有害事象については、副作用として胸やけを 1 例(2.4 %)に認めたが、無処置にて消失した。

臨床検査値異常発現率は 52.8 % (19 例 34 件/36 例)で、主なものは好中球増多、好酸球増多、トリグリセライド上昇等であり、本剤との因果関係が否定できないものは、ヘマトクリット値上昇の 1 例であった。

### 2) 後期第 相試験 ( : 長岡滋他、*臨床医薬*、投稿中)

喀痰喀出困難を表明する慢性呼吸器疾患患者(慢性気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、非活動性肺結核、気管支喘息、びまん性汎細気管支炎など)189 例を対象に二重盲検群間比較試験として実施された。用法・用量は本剤 1 回 0.2、0.4、0.6 g を 1 日 3 回(1 日量 0.6、1.2、1.8 g)、観察期間は 3~4 日(wash-out 期間 2 週間(観察期間を含む))、投与期間は 2 週間と設定された。組み入れ症例 189 例(0.6 g 群: 61 例、1.2 g 群: 67 例、1.8 g 群: 61 例)のうち最終全般改善度解析対象は 126 例(0.6 g 群: 42 例、1.2 g 群: 48 例、1.8 g 群: 36 例)、安全度解析対象は 178 例(0.6 g 群: 57 例、1.2 g 群: 64 例、1.8 g 群: 57 例)であった。

最終全般改善度における「中等度改善」以上の割合は、0.6 g 群 50 % (21/42)、1.2 g 群 79 % (38/48)、1.8 g 群 78 % (28/36) であり、対比較の結果 1.2 g 群、1.8 g 群は 0.6 g 群に対して統計学的に有意な改善を示した(それぞれ  $p=0.014$ 、 $0.009$ ; Scheffé の多重比較)が、1.2 g 群と 1.8 g 群の間では有意な差は認められなかった( $p=0.933$ )。また、安全度では 0.6 g 群

96 % ( 55/57 ) と 1.8 g 群 82 % ( 47/57 ) との間で有意差が認められ、有用度は「有用」以上で 0.6 g 群 50 % ( 21/42 )、1.2 g 群 72 % ( 36/50 )、1.8 g 群 64 % ( 25/39 ) であった。

有害事象は、0.6 g 群 3.5 % ( 2/57 例 )、1.2 g 群 9.4 % ( 6/64 例 )、1.8 g 群 14 % ( 8/57 例 ) にみられた。副作用発現率は、0.6 g 群で 1 例 ( 1.8 % )、1.2 g 群で 4 例 ( 6.3 % )、1.8 g 群で 7 例 ( 12.3 % ) であり、主なものは嘔気、食欲不振、胃部痛、腹痛等の消化器症状、頭痛等であったが、「高度」と判定されたものはなかった。

臨床検査値異常発現率は、本剤 0.6 g 群で 61.4 % ( 27 例 73 件 / 44 例 )、1.2 g 群で 57.1 % ( 28 例 92 件 / 49 例 )、1.8 g 群で 68.1 % ( 32 例 94 件 / 47 例 ) であった。このうち本剤との因果関係が否定できないものは 0.6 g 群 1 例 2 件 ( ALT(GPT)上昇、Na 上昇 )、1.2 g 群 3 例 5 件 ( AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、トリグリセライド上昇、Na 減少、Cl 減少 )、1.8 g 群 3 例 8 件 ( 赤血球数増加、ヘモグロビン量増加、ヘマトクリット値増加、血小板数増加、好酸球増多、単球増多、TTT 上昇、トリグリセライド上昇 ) であった。

以上より、本剤の有効率は 1.2 g/日 でほぼプラトーに達していると考えられ、安全性を考慮して、本剤の臨床推奨用量は 1 日量 1.2 g ( 1 日 3 回 ) と判断された。

### (3) 第 相試験

#### 1) プラセボ対照二重盲検群間比較試験 ( : 長岡滋他, 臨床医薬, 投稿中 )

喀痰喀出困難を表明する慢性呼吸器疾患患者 ( 慢性気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、非活動性肺結核、塵肺症の 5 疾患 ) 194 例を対象に、プラセボ群を対照とした二重盲検群間比較試験として実施された。用法・用量は 1 回 0.4 g、1 日 3 回 ( 1 日量 1.2 g )、観察期間及び投与期間はいずれも 2 週間と設定された。組み入れられた総症例数 194 例のうち、担当医師により対象選択基準を満たさないとされ観察期に脱落した 34 例を除く 160 例 ( 本剤群 : 83 例、プラセボ群 : 77 例 ) に投与が開始された。完全除外例は 7 例あり、残る 153 例 ( 本剤群 : 79 例、プラセボ群 : 74 例 ) が安全度解析対象とされ、最終全般改善度解析対象は 124 例 ( 本剤群 : 65 例、プラセボ群 : 59 例 )、有用度解析対象は 125 例 ( 本剤群 : 66 例、プラセボ群 : 59 例 ) であった。

最終全般改善度における「中等度改善」以上の割合は、本剤群 65 % ( 42/65 )、プラセボ群 24 % ( 14/59 ) であり、本剤群とプラセボ群の間に有意差が認められた ( Wilcoxon 順位和検定、 $p < 0.01$  )。また、安全度は、本剤群 92 % ( 73/79 )、プラセボ群 92 % ( 68/74 ) であり群間に差は認められなかった。有用度は本剤群 62 % ( 41/66 )、プラセボ群 24 % ( 14/59 ) であり群間に有意差がみられた。

有害事象は、本剤群 7.6 % ( 6/79 )、プラセボ群 6.8 % ( 5/74 ) にみられた。副作用発現率は、本剤群 6.3 % ( 5/79 )、プラセボ群 2.7 % ( 2/74 ) であり、主なものは、食欲不振、下痢などであったが、「高度」と判定されたものはなかった。

臨床検査値異常は、本剤群 82.4 % (56 例 185 件 / 68 例)、プラセボ群 79.7 % (47 例 153 件 / 59 例) でみられた。このうち因果関係が否定できないものの割合は、本剤群 22.1 % (15 例 33 件 / 68 例)、プラセボ群 15.3 % (9 例 22 件 / 59 例) であり、本剤群で 2 件以上発現がみられたものは、血小板数減少 (2 件)、 $\gamma$ -GTP 上昇 (2 件)、AST(GOT) 上昇 (2 件)、ALT(GPT) 上昇 (3 件)、TTT 上昇 (2 件)、総タンパク減少 (2 件) であった。また、好酸球数増多の 1 件については、関連性が「多分あり」と判断されている。

## 2) 一般臨床試験・長期投与試験

喀痰喀出困難を表明する慢性呼吸器疾患患者 (慢性気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、非定型抗酸菌症、肺結核、塵肺症、肺癌、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息の 9 疾患) 76 例を対象にオープン試験 (一般臨床試験) として実施された。用法・用量は本剤 1 回 0.4 g、1 日 3 回 (1 日量 1.2 g)、観察期間は 1 週間、投与期間は 2~4 週と設定された。安全度解析対象は 73 例、最終全般改善度解析対象は 57 例、有用度解析対象は 59 例であった。

一般臨床試験において、最終全般改善度における「中等度改善」以上の改善率は 65 % (37/57) であった。また、安全度における「安全である」以上の割合は 79 % (58/73)、有用度における「有用」以上の割合は 53 % (31/59) であった。

有害事象は、27.4 % (20/73) でみられた。副作用発現率は 17.8 % (13/73) であり、「高度」と判定されたものは、「痒み」及び「丘疹」の 1 例 2 件、「皮疹」の 1 例 1 件であった。「痒み」及び「丘疹」については、本剤投与前から薬剤過敏性を示していた症例でみられたものであるが、本剤の投与を中止したところこれらの症状は消失した。「皮疹」については、併用薬であるリファンピシンによるものと考えられ、本剤との関連性は多分なしと判断された。その他の主な副作用として、嘔気、胃痛、食欲不振などの消化器症状が認められた。

臨床検査値異常は、75.0 % (39 例 117 件 / 52 例) でみられた。このうち因果関係が否定できないものの割合は、9.6 % (5 例 14 件 / 52 例) であり、2 件以上発現がみられたものは、AST(GOT) 上昇 (2 件)、ALT(GPT) 上昇 (3 件) であった。その他のもので関連性が「多分あり」と判断されたものは、総ビリルビン上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、Al-p 上昇、LAP 上昇、クレアチニン上昇であった。

なお、以下に示す長期投与試験まで継続した症例は以上の集計には含まれていない。

上記の一般臨床試験投与終了後 (4 週間) に、患者が希望した場合に、計 24 週間を目標 (投与期間 1~24 週間) とした長期投与試験が引き続き実施された。一般臨床試験を終了し長期投与に移行した総症例数は 89 例 (上記一般臨床試験で集計された 76 症例とは全く別の症例として) であり、7 例が完全除外例とされ、安全度解析対象は 82 例、最終全般改善度及び有用度解析対象は 74 例であった。

長期投与試験において、最終全般改善度における「中等度改善」以上の改善率は 82 % (61/74)、安全度における「安全である」以上の割合は 85 % (70/82)、有用度におけ

る「有用」以上の割合は78% (58/74)であった。また、投与後8、12、16、20、24週における効果の減弱がみられなかった症例の割合は、それぞれ83% (52/63)、82% (42/51)、89% (40/45)、79% (31/39)、92% (35/38)であった。

有害事象は14.6% (12/82)でみられた。死亡例を含む重篤な有害事象が6例で発現し、それらは、呼吸不全増悪(死亡)、胸部圧迫感(虚血性心疾患)、大量喀血、急性心筋梗塞後DIC併発(死亡)、インフルエンザウイルス罹患に伴う肺炎(死亡)、原疾患(重症の肺気腫)悪化による呼吸不全(死亡)であったが、本剤との因果関係は否定された。副作用発現率は6.1% (5/82)であり、「高度」と判定されたものは、悪心及び嘔吐の1例2件であり、本剤の投与中止により消失した。その他のものとしては、胸やけ、ふらつき、便秘、下肢だるみ感があった。

臨床検査値異常は、78.3% (54例228件/69例)でみられた。このうち因果関係が否定できないものの割合は、11.6% (8例20件/69例)であり、2件以上発現がみられたものは、AST(GOT)上昇(4件)、ALT(GPT)上昇(4件)、尿タンパク陽性(2件)であった。好酸球増多の1件については、関連性が「多分あり」と判断されている。

### 3) 一般臨床試験

喀痰喀出困難を表明する慢性呼吸器疾患患者(慢性気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、非定型抗酸菌症、肺結核、塵肺症、肺癌、びまん性汎細気管支炎、気管支喘息の9疾患)166例を対象に、オープン試験として実施された。用法・用量は本剤1回0.4g、1日3回(1日量1.2g)、観察期間は1週間、投与期間は2週間と設定された。完全除外例16例を除く150例が安全度解析対象とされ、最終全般改善度解析対象は116例、有用度解析対象は119例であった。

最終全般改善度における「中等度改善」以上の改善率は75% (87/116)であった。また、安全度における「安全である」以上の割合は85% (128/150)、有用度における「有用」以上の割合は66% (78/119)であった。

有害事象は12.7% (19/150)でみられた。死亡例を含む重篤な有害事象は2例で発現し、肺癌に伴う大量喀血による窒息(死亡)、肺線維症(肺癌の合併症)悪化による呼吸不全(死亡)であったが、いずれについても本剤との因果関係は否定されている。副作用発現率は8.0% (12/150)、消化器症状(便秘、腹痛、腹部膨満、下痢等)、顔面紅潮、吐き気、食欲低下等がみられたが、「高度」と判定されたものはなかった。

臨床検査値異常は、20.0% (29例59件/145例)でみられた。このうち因果関係が否定できないものの割合は、11.0% (16例29件/145例)であり、2件以上発現がみられたものは、AST(GOT)上昇(8件)、ALT(GPT)上昇(7件)、トリグリセライド上昇(3件)であった。その他のもので関連性が「あり」又は「多分あり」と判断されたものは、好酸球増多、Al-p上昇、好中球増多、TTT上昇であった。

#### (4) 臨床薬理試験（ ）：長岡滋他, 臨床医薬, 投稿中)

薬理試験において、亜硫酸ガス（50～300 ppm）誘発性気管支炎ウサギの痰中フコース/シアル酸比が本薬により低下することが示唆された（ホ頂参照）。

そこで、喀痰喀出困難を表明する慢性気管支炎及び気管支拡張症の患者 36 例を対象に、痰の物理・化学的性状及び線毛による輸送能に対する本剤の臨床的な効果が、オープン試験により検討された。用法・用量は 1 回 0.4 g、1 日 3 回（1 日量 1.2 g）、観察期間は 1～2 週間、投与期間は 2 週間と設定された。観察期に脱落した 5 例を除く 31 例が安全度解析対象例とされ、最終全般改善度解析対象及び有用度解析対象はそれぞれ 28 例であった。

その結果、本剤投与前後で粘液成分の化学的性状については変化を認めなかったが、カエル口蓋粘膜の線毛による痰の輸送速度、痰の空洞化面積を増加させることが示された。

最終全般改善度における「中等度改善」以上の改善率は 61 %（17/28）、安全度における「安全である」以上の割合は 97 %（30/31）、有用度における「有用」以上の割合は 61 %（17/28）であった。

有害事象は 9.7 %（3/31）でみられた。副作用発現率は 3.2 %（1/31）であり、「体がほてる感じ」がみられたが、投与終了後に軽快した。

臨床検査値異常は、81.5 %（22/27）でみられたが、本剤に起因すると考えられた異常はみられなかった。

#### < 審査センターにおける審査の概略 >

##### (1) 有効性に関する評価

###### 1) 評価変数の妥当性について

有効性評価が患者の自覚症状によって行われている点について、 類薬の試験の評価項目、 試験において測定された客観的な副次的評価項目との関連性について説明を求めた。申請者は次のとおり回答した。

近年の国内外の試験の観察項目、評価方法と比較したところ、観察項目としては、患者の自覚症状、痰の性状（肉眼的所見、流動性）、喀痰量、肺機能検査、ラ音などであるが、有効性は国内、海外ともに患者の自覚症状に基づき評価されており、喀痰量、肺機能検査については副次的項目として用いられているようであった(Task Group on Mucoactive Drugs, *Chest*, 1994; 106:1532-1537)。

国内の試験では、客観的項目は評価を行う上での参考として採用されているが、明確な判定基準は設けられていなかった。また、海外においては、自覚症状のスコアを基に総合得点の差により薬効評価を行っているが、評価に客観的評価項目の結果は反映されていなかった。理由として、喀痰量については投与期間、自覚症状の改善と喀痰量の増減との

関係が明らかでないこと、肺機能検査については検査結果の改善と気道からの粘液の排出の関係が確かではないこと等が考えられた。

このような理由で、本剤の試験では、患者の自覚症状（主要症状：痰が胸につかえている感じ、痰の出しにくさ、副次的症状：咳の頻度、咳の強度、痰の肉眼的性状、痰の性質）による有効性評価を採用した。なお、肺機能検査は、原疾患の状態を客観的に把握し、悪化傾向がないことを確認できると考え、試験開始時と終了時（第 相一般臨床試験・長期投与試験の長期投与試験は 4 週毎及び終了時）に行うこととした。

審査センターは、週別に評価された全般改善度と患者の印象の間に乖離が認められたこと、特に患者の印象が「少し良くなった」あるいは「不変」でありながら全般改善度で中等度改善あるいは著明改善とされた症例が多かったこと（例：後期第 相試験の 1.2 g 群、1 週後評価：14/48、2 週後評価：15/44）について説明を求めた。申請者は次のとおり回答した。

乖離が見られた症例をみると、多くの場合、痰の症状もしくは咳の症状に改善が認められたとされているにもかかわらず患者の印象が「少し良くなった」以下とされていた。副作用・随伴症状などの発現も顕著ではないこと等から、患者の印象は各患者の基礎疾患に係わる症状を加味して評価されたものと推察される。

実施計画書に患者印象の評価基準がなかったことは事実である。今後はできるだけ明確な基準を設けるよう努める。

審査センターは、本試験で患者の自覚症状を評価項目としたことに問題はないと考えるが、患者日記、患者記録の扱いが治験実施計画書で規定されておらず、各担当医師の判断に委ねられていたこと、また、患者日記の回収率は比較試験においては 81 %（343/421）、一般臨床試験においては 70 %（233/331）であるなど、治験計画・実施の上で改善すべき点はあったと考える。しかし、本剤の評価における本項目の位置づけに鑑み、回答は了承して差し支えないと判断した。

## 2) 対象疾患について

審査センターは、慢性気管支炎、気管支喘息以外の対象疾患について、痰の生成および排出過程への杯細胞の関与を示す報告を提示することを申請者に求め、また、臨床試験における評価症例数が少ない非定型抗酸菌症、びまん性汎細気管支炎を効能効果とすることの妥当性について説明を求めた。

申請者は、肺気腫、びまん性汎細気管支炎については、杯細胞の関与を示唆する報告があると回答した（Thutlbeck, W.M. et al., *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1975; 112: 65-69、永井厚志 & 金野公郎, *日胸疾会誌*, 1993; 31(8): 971-975、鴨志田敏郎, *日胸疾会誌*, 1993; 31(2): 169-178、志村早苗, *呼吸と循環*, 1998; 46(4): 359-369）。非定型抗酸菌症、びまん性汎細気管支炎については、試験成績から臨床推奨用量（1 日量として 1.2 g）を用いて実施した症例数を求める

と、どちらも 9 例と少なかったが、「中等度改善」以上の改善率は非定型抗酸菌症で 89 % (8/9)、びまん性汎細気管支炎で 67 % (6/9) であり、また肺結核、気管支拡張症に本剤が有効であったことから、非定型抗酸菌症、びまん性汎細気管支炎についても効能・効果に加えることは妥当と考える旨回答した。

審査センターは、非定型抗酸菌症、びまん性汎細気管支炎については、収集された症例数は十分でないと考え、申請者にこれら二疾患については、十分な症例数が集積されるよう市販後調査の計画を示すよう求めたところ、申請者は非定型抗酸菌症、びまん性汎細気管支炎の他、肺結核も含めて使用成績調査において、十分な症例数を確保する旨回答した。

審査センターは以上の回答を了承した。

### 3) プロトコル遵守について

審査センターは、前期第 相試験で症例固定のための幹事会で事後的に規定した症例採用基準が、以降の治験実施計画書に反映されていないこと、一般臨床試験においてはプロトコル遵守例が総症例 76 例中 6 例しかなかった理由について説明を求めた。

申請者は、治験実施計画書遵守例が少なかった理由として、治験実施計画書作成の考え方及びモニタリングの方法の二点を挙げ、前者については、当時の申請者の考え方として、薬効評価可能な範囲以上に厳しく治験実施計画書を作成し、試験終了後専門医からなる幹事会が協議して作成した薬効評価可能な範囲である症例採用基準を基に症例の採否を行っており、そのため次相の試験においても採用基準を治験実施計画書に反映することなく実施していたこと、後者については、症例報告書の回収方法が現在実施されている逐次回収ではなかったことを説明した。また、第 相二重盲検比較試験のキーコード開封前の解析計画書で計画した全症例に対する集計解析の成績が、幹事会による成績と同様であったことから、幹事会によって作成された採用基準に基づいて症例の採否を行った成績は、薬効を的確に反映したものと考えられたと説明した。

審査センターは、当時の治験環境等も考慮し、以上の回答を了承するが、このような方針で治験を実施することには問題があると考え、また、複数の解析対象集団での試験成績が一致していることは、適切ではない評価が行われた可能性の一部を排除するに留まり、治験計画・実施及び得られた試験成績の妥当性を保証するものではないと考える。

今後の試験実施体制の改善と適切な対応が必要であるとする審査センターの見解に対し、申請者は、新 GCP 施行に伴い、社内 SOP の改訂、医学専門家の確保、プロトコル検討委員会の設置、モニタリングの強化といった対応を行っている旨と回答した。

## (2) 安全性に関する評価

### 1) 呼吸器感染症の合併について

審査センターは、本剤投与によるムチン分泌抑制が病態を悪化させる可能性があるので



はないかとの懸念から、次の点について申請者の説明を求めた。

長期投与試験中の患者死亡例（担当医は本剤との関連性を否定）における本剤との因果関係。

長期投与試験（24週）終了時に観察可能であった症例が半分以下となった理由。

本剤投与後、呼吸器感染症状が悪化した症例の詳細。

これに対して申請者は次のように回答した。

長期投与試験の死亡例は、呼吸不全増悪1例、急性心筋梗塞後DIC併発1例、インフルエンザウイルス罹患に伴う肺炎1例、原疾患（重症の肺気腫）悪化による呼吸不全1例の計4例であり、いずれの症例についても患者背景が要因として強く疑われ、本剤との関連性は否定されている。（詳細は「2）治験中の死亡例について」参照）

長期投与試験の中止症例は、総症例89例中38例（内訳：症状の改善あるいは消退が9例、症状の不変又は悪化が7例、副作用の発現が5例、服薬拒否が6例、合併症の悪化が1例、他疾患併発が2例、随伴症状の発現が2例、転医・退院が2例、原疾患の悪化が3例、去痰薬の必要なし（痰の消失）1例）であった。

本剤投与後新たに呼吸器感染症状を発現した症例は、後期第相試験で2例、第相一般臨床試験・長期投与試験のうち、4週までに2例、長期投与試験中に3例、第相一般臨床試験で1例、第相二重盲検群間比較試験のプラセボ群で2例みられたが、いずれの症例においても呼吸器感染症状の発現・原疾患の悪化と本剤投与の因果関係は否定された。

審査センターは、本剤が感染症を増悪させる可能性について、提出された資料のみから判断することは困難であり、市販後に情報を収集する必要があると考える。なお、長期投与例数が十分でない点についても、市販後の情報収集が必要であると考えます。

## 2) 治験中の死亡例について

審査センターは、治験中の死亡例全例について詳細な説明を求めた。申請者は、有害事象の集計を再確認した上で、次のように説明した。

長期投与試験における死亡症例は、呼吸不全増悪1例（症例番号。中等症の肺結核にて入院していた患者）、急性心筋梗塞後DIC併発1例（症例番号。中等症の肺癌により外来通院していた患者）、インフルエンザウイルス罹患に伴う肺炎1例（症例番号。重症の肺気腫にて入院していた患者）、原疾患悪化による呼吸不全1例（症例番号。重症の肺気腫にて入院していた患者）（本症例はGCP違反例）の計4例であった。

一般臨床試験における死亡症例は、肺癌に伴う大量咯血による窒息死1例（症例番号。前左頸部リンパ節に転移を伴う肺癌で入院していた患者）及び肺線維症の急性増悪による呼吸不全1例（症例番号。肺癌転移による腰痛の疑いにより入院してい

た患者で合併症として肺線維症があった（入院後の検査で転移は認められなかった）の計 2 例であった。

これらの症例は、いずれも患者背景がその要因として強く疑われており、本剤との関連性は否定された。

審査センターは、肺線維症の急性増悪による呼吸不全の症例（症例番号 ）に関して、投与前には、症状も安定しており歩き回ることが出来たにもかかわらず、本剤投与後 3 日目に死亡していることから、この症例以外に肺線維症を有する患者に本剤が投与され悪化した症例がないか確認を求めた。

申請者は、死亡した症例以外に肺線維症を有していた患者は 13 例であり、いずれの症例においても肺線維症の悪化は認められなかったと回答した。

審査センターは、本剤が肺線維症を極端に悪化させる可能性は低いと考えるが、前項でも述べたように、本剤投与と感染症との関連を否定する十分なデータが得られておらず、また、肺線維症治療中の患者に本剤が与える影響についても現時点での評価は困難と考える。この点も市販後に調査する必要があると判断する。（なお審査センターは、本症例について、死亡原因は肺線維症の悪化ではなく感染症及び放射線肺臓炎による呼吸状態の悪化を推測している。）

### 3) 皮疹について

審査センターは、副作用の皮疹について発症機序を説明するよう求めた。

申請者は、非臨床試験において、本剤は高濃度（ $10^{-3}$  M）でもヒスタミンによる反応に対して影響を及ぼさなかったことから、皮疹の発症にヒスタミン受容体が関与している可能性は低いと考えること、抗原性試験の結果から本剤は抗原性を有していないと考えられることを述べた。本剤による皮疹の発症機序は明らかではないものの、臨床試験において皮疹のみられた 4 例について、担当医師に再度調査した結果、偶発的発現、併用薬による作用等によるものと考えられたと回答した。

審査センターは、提出された 4 例の皮疹発症例の詳細について検討した結果、1 例については併用薬（リファンピシン）によるアレルギー性皮疹であると判断するが、他の 3 例については本剤との因果関係を否定することはできないと考えており、皮疹についての情報提供が必要と考える。

### 4) 消化器症状について

審査センターは、副作用に胃部痛をはじめとする消化器症状が多く認められる点についてその発症機序について説明するよう求めた。

申請者は、本剤の副作用として消化器症状が比較的多く認められる原因として、本剤の杯細胞過形成抑制作用が消化器症状に関与していること（消化管にも杯細胞が存在する）

も可能性としては考えられるが、胃に杯細胞は存在しないこと、ラットへの本薬の 12 ヶ月反復投与試験 から、本薬は結腸や直腸における杯細胞数及び気道上皮杯細胞数に影響を及ぼさなかったこと、ラットやイヌにおいて消化器系への病理組織学的異常は認められなかったこと、薬理的試験結果からヒスタミン系、セロトニン系、アセチルコリン系へ本薬が影響を及ぼした可能性は低いことを説明し、臨床試験でみられた消化器症状の発症機序については不明であると回答した。また、類薬の L-カルボシステイン等においても消化器系の副作用が認められていることを併せて回答した。

審査センターは回答を了承した。

#### 5) インフルエンザウイルス感染について

審査センターは、本薬が痰中フコース/シアル酸比を低下させることから、シアル酸をリガンドとするインフルエンザウイルス感染に影響を与える可能性はないか説明を求めた。

申請者は、臨床試験においてインフルエンザウイルス感染症例は 2 例あったが、いずれも経過等から判断して本剤のインフルエンザウイルス感染への関与は低いと推察した。また、痰中シアル酸は粘液糖タンパク質の末端糖（シアロ糖タンパク質）として存在し、気道へ接近したインフルエンザウイルスは、痰中シアル酸に結合する可能性があり、本剤投与時には去痰作用により二次的にインフルエンザウイルス感染を抑制する可能性があるが増悪させる可能性はないと考える旨回答した。また、インフルエンザウイルスを含む感染症の発現については、市販後の使用成績調査において検討することを併せて回答した。

審査センターは、上記については推測に過ぎず、インフルエンザウイルス感染を生じた 2 例について、患者背景（基礎疾患）がインフルエンザウイルス感染に影響した可能性はあるものの、本剤とインフルエンザウイルス感染との関与について完全に否定することはできないと考える。2 例のうち 1 例（症例番号 ）は重篤でインフルエンザウイルス罹患に伴う肺炎により死亡していることから、専門協議において症例データの再確認を行うこととしたい。

#### 6) 臨床検査実施率について

審査センターは、臨床検査実施率が 7 割台であることについて安全性評価を行う上で十分といえるか申請者に見解を求めた。

申請者は、後期第 相試験において実施率が 7 割台であり、安全性評価については自覚症状、他覚症状に重点を置いたものとなったが、他の試験における実施率は、概ね 8 割程度であり、安全性評価は行う上で問題はないと考える旨回答する一方、新 GCP のもとで実施する今後の試験においては検査の実施を徹底していくことを回答した。

### 3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び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

医薬品機構により薬事法 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部臨床試験での治験実施計画書からの逸脱等）があり、また、資料中の誤記等が多数あったため、資料の整備等が行われたが、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は支障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

提出された資料 に対して GCP 実地調査が行われ、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

第 相二重盲検比較試験において、プラセボ群と比較して本剤が有意な改善を示したことから、本剤の慢性呼吸器疾患における去痰薬としての有効性は示されたものと判断する。ただし、非定型抗酸菌症、びまん性汎細気管支炎については、収集された症例数が少ないため、十分な市販後調査を実施する必要がある。

本剤の安全性は、類薬と比較して、特に問題はないと判断する。ただし、原疾患の悪化等によると判断されてはいるが治験中に死亡例がみられている。特に呼吸器感染症、肺線維症との関連については、本剤との因果関係に関する申請者の判断が妥当かどうかについて専門協議で確認する必要がある。なお、これらの疾患及び長期投与に関しては、市販後に十分な安全性データの収集を行うことが必要であると考ええる。

専門委員の意見を参考にして、特に問題がないと判断できる場合には、本薬（原体及び製剤）の製造を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告(2)

平成 13 年 7 月 19 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

重量偏差試験は、主薬濃度の相対標準偏差(RSD)が小さい場合に適用すべきであり、本品目に当該試験を適用した理由を説明するよう求めた。

申請者は、本剤の主薬濃度の RSD を求めたところ %以下であり、含量均一性試験に代わり重量偏差試験を適用して問題はないと考える旨回答した。

また、規格及び試験方法に、溶出性試験ではなく崩壊試験を設定していることについて、本試験は溶出試験のパドル法に比べ条件が過酷であり、製法の変動に伴って生じる製剤間の差を検出しにくいと考えられたことから、本試験適用の妥当性について説明を求めた。

申請者は、新たに行った溶出性試験(パドル法、50 rpm)の結果を示し、本剤はいずれの試験液でも溶出は速やかであったこと等より、崩壊試験の適用は妥当であるとする旨回答した。

審査センターは、以上の回答を了承した。

### 二．毒性に関する資料

ラット 12 ヶ月間反復投与(3 ヶ月間回復)試験でみられた尿細管上皮細胞の好塩基性変化について、当該所見の発現メカニズム、ヒトに対する安全性、回復性の判定基準及び無毒性量の設定根拠について説明を求めた。

申請者は、発現メカニズムを詳細に考察することはできないが、本薬の過剰量反復投与による尿 pH の低下等が腎臓への負担を増加させ尿細管に障害を与えたと考えられると述べた。また、本薬の臨床用量・用法が 1 回 400 mg・1 日 3 回食後投与であることから、400 mg をヒトに食後単回投与した時の AUC (20.49  $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ) から推定される一日曝露量は約 60  $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  (20.49  $\times$  3  $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ) となり、この量はラットに 300 mg/kg/日(当該所見による無毒性量)を投与した時の AUC (431.6 ~ 666.9  $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ) に比して約 7 ~ 11 倍小さく、一日曝露量等から考察するとヒトへの安全性には問題ないものと考えられると回答した。さらに回復性の判定基準及び無毒性量の設定根拠については、ラットでは当該所見は特に雄で自然発生することが知られており、投与群の発生頻度が 3 ヶ月間の回復期間終了時に雄の対照群 8 例中 3 例にみられた自然発生によるものと思われる発生頻度と同程度になった場合を回復と判断したこと、また、300 mg/kg/日投与群での当該所見は、対照群の発生頻度に比して差はないため当該所見の無毒性量としては 300 mg/kg/日であるが、発生頻度の増

加の一因として考えられた 900 mg/kg/日投与群での尿 pH の低下等が 300 mg/kg/日投与群でもみられたことから、無毒性量は 100 mg/kg/日と判断したことを説明した。

審査センターは以上の回答を了承した。

#### ホ．薬理作用に関する資料

検討された薬理的試験成績について、類薬（L-カルボシステイン等）との比較も含め、臨床効果との関連性を整理するよう求めた。

申請者は、非臨床試験では、本薬の杯細胞過形成抑制作用、粘液修復作用、漿液性気道分泌亢進作用などが確認されたこと、他の類薬（L-カルボシステイン、塩酸プロムヘキシシン）においても同様の作用が認められるが、本薬の方がより低用量で効果がみられることから、臨床的にもこれらの作用が期待できると考える旨を述べる一方、現時点においてヒトで杯細胞過形成抑制作用等を検討するためには実施上及び倫理上困難な点があり、効力を裏付ける試験として示されたいいくつかの作用機序が実際にどの程度臨床効果に寄与しているかは現時点で明らかとなっておらず、今後の検討課題であるとする旨回答した。

審査センターは、本薬の作用機序について今後検討すべき点等はあるものの、本薬の基本的な薬理的性質は明らかとなっており、添付文書等で適切に情報提供がなされる限り問題はないと判断した。

#### ヘ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

ヒトにおいて、食事の影響が  $T_{max}$  の遅延、 $C_{max}$  の低下に明確に現れているが AUC ではそれほど大きな差が認められていないこと、また、最終的には副作用及び安全性を考慮して食後投与としたと説明されているが、 $C_{max}$  の差と臨床効果及び安全性との関係について考察を求めた。

申請者は、本薬の吸収は速やかであり、絶食時の 400 mg 経口投与後 0.25 及び 0.5 時間の血漿中濃度は食後投与に比べ顕著に高値を示し  $C_{max}$  は約 2 倍であったが、1 時間以降では同程度の濃度で推移しており、AUC は絶食時と食後で大きな差とはならなかったと考える旨を述べた。臨床用量（1.2 g/分 3）の 1 回量である 400 mg 投与による食事の影響及びその倍量（800 mg）投与による薬物動態試験成績と後期第 Ⅲ 相試験の改善率及び副作用発現率の結果に、本薬の対象疾患患者に使用される治療薬の用法を考慮すると、食後投与の用法は妥当であると考えたと述べた。

審査センターは回答を了承した。

#### ト．臨床試験の試験成績に関する資料

##### (1) 有効性の評価について

本臨床試験においては自覚症状を主要評価項目として本剤の有効性が評価されていることから、有効性評価の妥当性を確認するため以下の項目について説明を加えるよう申請者

に求めた。

提出が義務付けられていない患者日記に基づき評価を行うことの妥当性について  
対象患者群の採用基準が治験終了後に設定されていたこと  
客観的な評価項目を設けることができなかった理由  
痰の量や色といった性状への本剤の作用が有効性の評価項目とされていないこと  
「痰が胸につかえているような感じ」が評価項目とされたこと

申請者は各項目について以下のように回答した。

疾患別の患者日誌回収率を集計したところ、疾患別回収率に大きな差はないと考えられたが、その回収率（第 相二重盲検試験では76%）からは、患者及び治験担当医師の患者日誌に対する意識は高いとはいえないものと考えられる。一方、記載された患者日誌については治験担当医師が問診により確認を取っており（結果として）信頼性に問題はないと考えられる。現時点では、治験実施計画書に患者日誌の使用を義務づけておくべきであったと考えており、今後の臨床試験において患者日誌を使用する際は治験計画書に患者日誌の使用を明記するとともに原資料として位置付ける。

前期第 相試験においては症状の程度に関する症例選択基準が試験終了後の研究会で定められているが、それ以降の試験では治験実施計画書に「痰の出しやすさ」と「痰が胸につかえている感じ」に基づく選択基準を規定し実施した。

客観的な評価項目として国内外の臨床試験の報告から喀痰量、肺機能検査が挙げられたが、去痰薬の投与期間、喀痰量の増減及び自覚症状の改善の相関が明らかでないこと、去痰薬の投与により喀出された痰の量と気管内に貯留していた量は必ずしも一致しないこと、肺機能検査結果が改善しても実際に気道から粘液が排出されたか否かについては確かではないこと、気道閉塞には種々の因子が関与しており肺機能検査は去痰薬の効果の指標としては的確なものとは考えにくいこと、さらに多くの慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者には不可逆性または可逆性の乏しい気道閉塞があるため去痰薬投与により症状が改善しても肺機能検査パラメータに対して影響を与えないことなど、これらの項目を指標とした場合に評価の難しさが予想されたため、客観的な評価項目を設定しなかった。

前項に挙げたように、痰の量に対する去痰薬の作用については明確ではないこと、痰の色は疾患の影響が大きいものと考えられたことから本剤の臨床試験では観察項目として設定していなかった。なお、「痰の肉眼的性状」及び「痰の性質」を観察項目としているが、これは本剤の去痰作用を評価するためではなく、基礎疾患の変動あるいは感染症の併発の際にはこれらの項目が大きく変動するため、薬効評価集団の適格性を判断するために設定した。

「痰が胸につかえているような感じ」の具体的な症状は、痰が気管支をふさいでいるような不快感がし、頻繁に咳払いや咳をしたくなる状態（発声前に咳や咳払いをする状態、しないと声がかすれる状態）である。また、本項目の改善は末梢気道での気道粘液の貯

留の改善を示唆するものとする。

審査センターは、患者日誌は患者の症状を正確に把握するために導入されたものであると考えられることから、評価指針、資料の回収、保管方法等臨床試験における位置付けを明確にした上で用いる必要があったと考える。また、評価項目については専門協議においても検討されたが、現時点で自覚症状を主要評価項目とすることに問題はなく、今後より適切な評価項目について検討していく必要があると考えられた。これらのことから、審査センターは治験を実施する上で不十分な点があるものの本剤を評価する上で問題はないと判断し回答を了承した。

## (2) 臨床試験の対象患者群の選択について

第 相試験において慢性気管支炎患者群に占める喫煙歴有の症例数が少なかったことから、申請者に説明を求めた。

申請者は、慢性気管支炎の病因には喫煙が第一に挙げられるが、他の要因も指摘されていること、また、Fletcher の診断基準に従い“少なくとも2年間にわたり、年に3ヶ月間はほぼ毎日続く咳・痰”という臨床症状により慢性気管支炎を疑い、胸部 X 線所見、肺機能検査、心電図などにより心臓や肺に喀痰症状をもたらす特定の病変が無ければ診断が確定することを説明し、更に慢性気管支炎患者を層別して評価した場合、喫煙の有無で改善率に差はなかったことを示した。

審査センターは、臨床試験にエントリーされた喫煙歴の無い慢性気管支炎患者に対する診断の妥当性について更に説明を求めた。

申請者は、本剤の臨床試験において慢性気管支炎と診断された非喫煙者 78 例中 64 例が上記の基準に適合しているものの、14 例は罹病期間が2年未満であったこと、しかしながら、慢性気管支炎の発症時期を明確にすることが困難であることが多いことから、慢性の痰を伴う咳を主症状とする自覚症状に基づき各担当医師により慢性気管支炎と診断されたものであると考えると、回答した。

審査センターは、診断基準については検討の余地があるものの、去痰薬としての本剤の有効性を評価するにあたり大きな問題はないと考えられたことから、申請者の回答を了承して差し支えないと判断した。

## (3) 臨床試験の質について

治験における脱落、違反、除外例が多く、試験の質について問題があるとの専門委員の指摘を踏まえ、再度、今後の治験における改善策及び申請者の姿勢について見解を求めた。

申請者は、本剤の治験の質に問題があったことを認め、問題点を解決すべく標準業務手順書 (SOP) を見直し、また GCP 不遵守を生じない社内体制の整備を行っていることを回答した。更に、申請者は、治験計画書作成段階、治験の実施段階、社内教育の各段階について



対応を示し、研究開発並びに臨床試験の質の向上を図るとともに、SOP を周知徹底し GCP 不遵守を生じないように、管理体制を構築している旨説明した。

審査センターは、(1)とも関連し、今後同様の問題が生じないよう、治験計画の策定や実施の体制を改善し、臨床試験の質の向上に努めるよう申請者を指導し、回答を了承した。

#### (4) 市販後調査について

本剤と感染症特にインフルエンザウイルス感染や肺線維症との関連あるいは長期投与時の本剤の安全性との関連から市販後の調査計画について検討を求めた。

申請者は、市販後に使用成績調査及び 26 週以上の長期使用に関する特別調査を実施し、感染症の発現等を把握しインフルエンザウイルス感染との関連を検討すること、インフルエンザウイルス感染あるいは肺線維症を合併している患者については重点調査項目とし本剤の安全性及び有効性を検討すること、特別調査において長期投与時の本剤の有効性及び安全性を確認することを回答した。

審査センターは回答を了承した。

以上の審査を踏まえ、審査センターは、効能・効果を下記のように整備した上で、本薬（原体及び製剤）の製造を承認して差し支えないと判断する。原薬及び製剤は、毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、本薬の再審査期間は 6 年とすることが適当である。本件について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。

#### [ 効能・効果 ]

以下の慢性呼吸器疾患における去痰

気管支喘息、慢性気管支炎、気管支拡張症、肺結核、塵肺症、肺気腫、非定型抗酸菌症、びまん性汎細気管支炎