

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

アレルギー性疾患治療剤

**アイピーディ® カプセル 50**  
**アイピーディ® カプセル 100**  
**IPD® capsule 50・100**

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	
規格・含量	アイピーディカプセル 50 : 1 カプセル中にスプラタストトシル酸塩 50mg を含有する。 アイピーディカプセル 100 : 1 カプセル中にスプラタストトシル酸塩 100mg を含有する。
一般名	和名 : スプラタストトシル酸塩 洋名 : Suplatast Tosilate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造承認年月日 : 1995年 1月 20日 薬価基準収載年月日 : 1995年 3月 17日 発売年月日 : アイピーディカプセル 50 : 1995年 6月 1日 アイピーディカプセル 100 : 1995年 4月 10日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元 : <b>大鵬薬品工業株式会社</b>
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大鵬薬品工業株式会社 製品情報部 医薬品情報課 TEL 0120-20-4527 FAX 03-3293-2451 受付時間 : 9時 00分~17時 30分 (土・日・祝日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.taiho.co.jp/">http://www.taiho.co.jp/</a>

本 IF は 2009 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I F と略す）の位置付け並びに I F 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において I F 記載要領 2008 が策定された。

I F 記載要領 2008 では、I F を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I F を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### 【I F の様式】

- ① 規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② I F 記載要項に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### [I Fの作成]

- ① I Fは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ② I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのI Fの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013(以下、「I F記載要領 2013」と略す)」により作成されたI Fは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [I Fの発行]

- ① 「I F記載要領 2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「I F記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはI Fが改訂される。

### 3. I Fの利用にあたって

「I F記載要領 2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のI Fについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

I Fを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I Fがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b>		<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	11
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 用法及び用量	11
		3. 臨床成績	11
<b>II. 名称に関する項目</b>		<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 販売名	2	1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群	16
2. 一般名	2	2. 薬理作用	16
3. 構造式又は示性式	2	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
4. 分子式及び分子量	2	1. 血中濃度の推移・測定法	25
5. 化学名（命名法）	2	2. 薬物速度論的パラメータ	27
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	3. 吸 収	28
7. CAS 登録番号	2	4. 分 布	28
		5. 代 謝	31
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		6. 排 泄	33
1. 物理化学的性質	3	7. トランスポーターに関する情報	35
2. 有効成分の各種条件下における 安定性	4	8. 透析等による除去率	35
3. 有効成分の確認試験法	6	<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>	
4. 有効成分の定量法	6	1. 警告内容とその理由	36
		2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	36
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		3. 効能又は効果に関連する 使用上の注意とその理由	36
1. 剤 形	7	4. 用法及び用量に関連する 使用上の注意とその理由	36
2. 製剤の組成	7	5. 慎重投与内容とその理由	36
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法	37
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	7. 相互作用	37
5. 調製法及び溶解後の安定性	9	8. 副作用	37
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	9. 高齢者への投与	44
7. 溶出性	9	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	44
8. 生物学的試験法	9	11. 小児等への投与	45
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	45
10. 製剤中の有効成分の定量法	9		
11. 力 価	9		
12. 混入する可能性のある夾雑物	10		
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器 に関する情報	10		
14. その他	10		

13. 過量投与	45
14. 適用上の注意	46
15. その他の注意	46
16. その他	46

## **IX. 非臨床試験に関する項目**

1. 薬理試験	47
2. 毒性試験	52

## **X. 管理的事項に関する項目**

1. 規制区分	56
2. 有効期間又は使用期限	56
3. 貯法・保存条件	56
4. 薬剤取扱い上の注意点	56
5. 承認条件等	56
6. 包装	56
7. 容器の材質	56
8. 同一成分・同効薬	56
9. 国際誕生年月日	56
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	57

11. 薬価基準収載年月日	57
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	57
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	57
14. 再審査期間	57
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	57
16. 各種コード	57
17. 保険給付上の注意	57

## **XI. 文献**

1. 引用文献	58
2. その他の参考文献	61

## **XII. 参考資料**

1. 主な外国での発売状況	62
2. 海外における臨床支援情報	62

## **XIII. 備考**

その他の関連資料	63
----------	----

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

1975年、岐阜薬科大学江田昭英教授により $\alpha$ -メルカプトプロピオニルグリシン、レバミゾールなどの含硫化合物に免疫調節作用があることから、新規含硫化合物の免疫調節剤開発の提案がなされ、スルホニウム化合物のスクリーニングの共同研究を開始した。

1978年～1979年スクリーニング化合物の中に、IgE抗体産生抑制作用あるいはI型アレルギー反応抑制作用をもつジメチルスルホニウム化合物が見い出された。IgE抗体は気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎などのアレルギー疾患発症の原因抗体であり、このような疾患ではしばしば高値を示すことが知られている。1982年、一連のジメチルスルホニウム化合物の中から、IgM、IgG抗体の産生に影響することなく、IgE抗体の産生をクラス特異的に抑制するとともに、ケミカルメディエーターの遊離をも抑制する化合物としてスプラタストトシル酸塩(IPD-1151T)が選択され、新しい抗アレルギー剤としての可能性が見い出された。

臨床試験は1987年より第I相試験が実施され、健康成人男子に対する耐薬性は良好であり、また、血漿中濃度は線形性があることが確認された。

第II相試験は1987年から気管支喘息を対象に開始された。その後、臨床用量の設定にあたって気管支喘息、アトピー性皮膚炎、通年性鼻アレルギーを対象に試験が実施され、上記三疾患に対しスプラタストトシル酸塩は1回100mg、1日3回投与が至適投与量との結論を得た。

第III相試験は1989年から実施し、二重盲検比較試験において上記三疾患とも対照薬に比較し、有効性、安全性、有用性ともに有意に優れる結果であった。さらに一般臨床試験及び長期投与試験を実施し、安全性と有効性の確認を行った。

この結果、アイピーディカプセル50及び100は1995年1月20日に製造承認された。

承認後は使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2004年9月9日付で再審査結果が通知された。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) Th2 サイトカイン(IL-4、IL-5)産生を選択的に阻害することにより、好酸球組織浸潤及びIgE抗体産生を抑制する。(P.16)

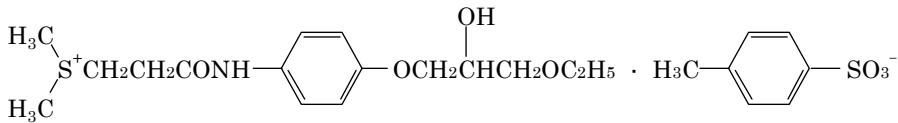
(2) 3大アレルギー疾患の種々症状を改善する。

- ・気管支喘息の気道炎症を抑制し、喘息症状を改善。
- ・アトピー性皮膚炎の皮膚症状、特に難治性顔面紅斑に優れた効果。
- ・アレルギー性鼻炎(通年性、季節性)の鼻症状、特に鼻閉に優れた効果。

(3) 承認時及び使用成績調査・特別調査(長期調査)における副作用の発現率は3.6%(286/7863例)で、主な副作用は胃部不快感0.4%、嘔気0.4%等の消化器症状、ALT(GPT)上昇0.4%、AST(GOT)上昇0.3%等の肝機能障害、眠気0.5%、発疹0.2%等である。(再審査終了時)

また、重大な副作用として黄疸(頻度不明)、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、 $\gamma$ -GTP上昇、Al-P上昇、LDH上昇等の肝機能障害(0.1%未満)(初期症状：全身倦怠感、食欲不振、発熱、嘔気等)とネフローゼ症候群(頻度不明)があらわれることがある。

## II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	アイピーディカプセル 50 アイピーディカプセル 100
(2) 洋名	IPD capsule 50 IPD capsule 100
(3) 名称の由来	治験時の IPD-1151T から商品名をアイピーディとした。 「IPD」は Immuno(免疫性)、Pharmacological(薬理的)、Drug(薬剤)の頭文字。 「1151」は 1001 番からアレルギー治療剤の検索研究を始めて 151 番目に合成された化合物。「T」は tosilate の頭文字。
2. 一般名	
(1) 和名(命名法)	スプラタストトシル酸塩 (JAN)
(2) 洋名(命名法)	Suplatast Tosilate (JAN、INN)
(3) ステム	抗アレルギー薬：-ast
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	分子式：C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>4</sub> S・C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> O <sub>3</sub> S 分子量：499.64
5. 化学名(命名法)	( <i>RS</i> )-[2-[4-(3-Ethoxy-2-hydroxypropoxy)-phenylcarbamoyl]ethyl] dimethylsulfonium <i>p</i> -toluenesulfonate (IUPAC)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	IPD-1151T(治験コード) IPD-DS(アイピーディドライシロップの治験コード)
7. CAS 登録番号	94055-76-2

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

水又はメタノールに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。水溶液(1→10)は施光性を示さない。潮解性である。

スプラタストシル酸塩の各種溶媒に対する溶解度

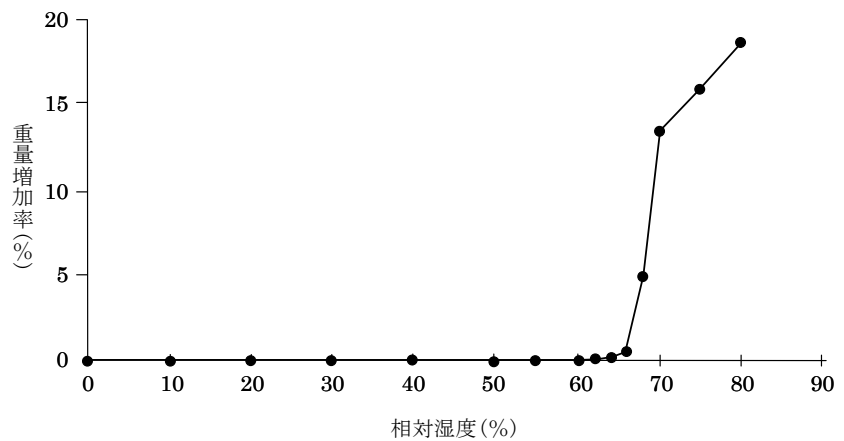
溶 媒	溶解度(W/V%)
水	103.6
メタノール	85.2
エタノール(99.5)	45.6
水飽和 1-オクタノール	23.4
アセトニトリル	3.49

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

該当資料なし

(3) 吸湿性

温度 25℃、相対湿度 0~80%RH で吸湿平衡法により吸湿性を測定した結果、臨界相対湿度は 65%RH であり、これ以下の相対湿度での吸湿はほとんど認められなかった。



スプラタストシル酸塩の吸湿性

(4) 融点(分解点)、  
沸点、凝固点

融点：82~86℃

(5) 酸塩基解離定数

測定不能(分解のため)



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

(6) 分配係数

スプラタストトシル酸塩は酸性側ではほとんど水相中に存在した。なお、pH 6 以上ではスプラタストトシル酸塩の分解が認められたため、分配係数は算出できなかった。

スプラタストトシル酸塩の分配係数

pH	分配係数(クロロホルム/緩衝液*)
2	$1.584 \times 10^{-5}$
4	$9.391 \times 10^{-5}$

\* : Britton-Robinson 緩衝液(測定温度: 室温)

(7) その他の主な示性値

旋光度 : 水溶液(1→10)は旋光性を示さない。

pH : 4.4~5.8(10%水溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

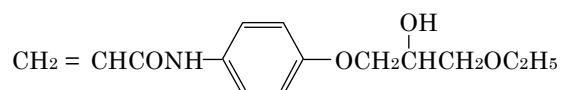
(1) 各種条件下における安定性

スプラタストトシル酸塩の安定性試験結果

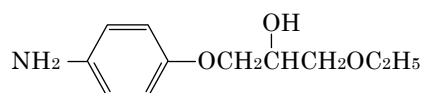
保存条件	保存期間	保存形態	結果
25℃ 60%RH	3年	気密容器*	変化なし
40℃ 75%RH	6ヵ月	気密容器*	変化なし
60℃	3ヵ月	気密容器**	類縁物質の増加が認められた。 (D-1; 0.49%、D-2; 0.15%、D-3; 0.14%)
40℃ 45%RH	6ヵ月	開封容器**	変化なし
蛍光灯 3000 lux	15日	シャーレ+ポリ塩化ビニリデンフィルム	pHの低下が認められた。

\* ポリエチレン袋/アルミ袋(シリカゲル入り)

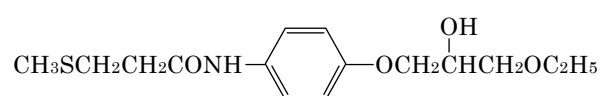
\*\* ガラス瓶



(*RS*)-4-(3-ethoxy-2-hydroxypropoxy)acrylanilide  
D-1 (M-1)



(*RS*)-4-(3-ethoxy-2-hydroxypropoxy)aniline  
D-2



(*RS*)-4-(3-ethoxy-2-hydroxypropoxy)-[3-(methylthio)propion]anilide  
D-3 (M-1-CH<sub>3</sub>SH)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

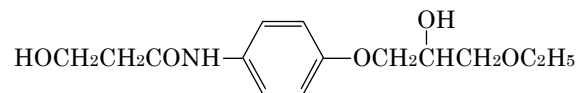
#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性 (つづき)

##### (2) 強制分解による生成物

スプラタストトシル酸塩の分解物を検索する目的で、各条件下で分解を行った。

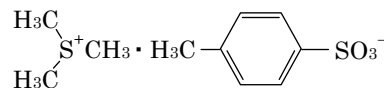
各条件下で推定される分解生成物

	条 件	分解生成物
水溶液	水溶液、100℃、20～30hr	D-1、D-3
酸 性	塩酸試液、100℃で 12～48hr 又は 90℃で 16hr	D-1、D-2、D-3、TMSI
塩基性	希水酸化ナトリウム試液、 100℃、10min	D-1、D-4
光	粉末又は溶液、BOC ランプ、 100hr (318 万 lux・hr)	分解せず
加 熱	150℃、50min	D-1、D-3、TMSI



(*RS*)-4-(3-ethoxy-2-hydroxypropoxy)-(3-hydroxypropion)anilide

D-4

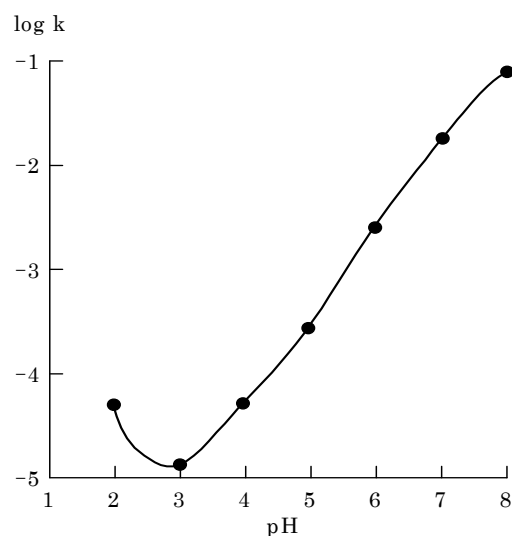


trimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate

TMSI

##### (3) pH プロファイル

スプラタストトシル酸塩の 37℃での各 pH 溶液 (Britton-Robinson 緩衝液) における経時的な含量の変化を測定し、分解速度定数と pH の相関性を求めた。



スプラタストトシル酸塩の分解速度定数と pH の相関性

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法	(1) ジメチルスルフィドの確認 定性反応 (2) 紫外可視吸光度測定法 (3) 赤外吸収スペクトル測定法
4. 有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

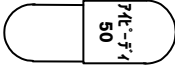
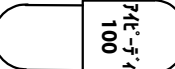
### 1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

区 別：硬カプセル剤

性 状：本剤は白色の粉末又は粒を含む白色の不透明硬カプセル剤で、においはないか、又はわずかに特異なおいがある。

アイピーディカプセルの外形・サイズ

製品名	外形	号数	全長 (mm)	長径 (mm)	短径 (mm)	重量 (mg)
アイピーディカプセル 50		4	14.5	5.2	5.0	140
アイピーディカプセル 100		3	16.0	5.8	5.5	200.7

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

アイピーディカプセル 50 : TC440

アイピーディカプセル 100 : TC441

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

アイピーディカプセル 50 : 1カプセル中にスプラタストトシル酸塩 50mg を含有する。

アイピーディカプセル 100:1カプセル中にスプラタストトシル酸塩 100mg を含有する。

(2) 添加物

アイピーディカプセル 50 : カルメロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン

アイピーディカプセル 100 : D-マンニトール、ステアリン酸、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

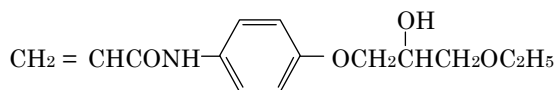
該当しない

## IV. 製剤に関する項目

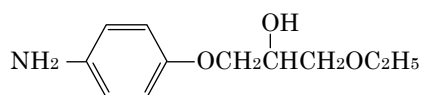
### 4. 製剤の各種条件下 における安定性

#### アイピーディカプセルの安定性試験結果

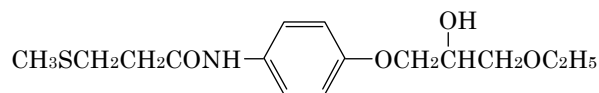
試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験	25℃ 60%RH	3年	PTP +乾燥剤 +アルミ袋	変化なし(規格の範囲内)
加速試験	40℃ 75%RH	6ヵ月	PTP +乾燥剤 +アルミ袋	変化なし(規格の範囲内)
苛酷試験	50℃	3ヵ月	PTP	分解物の生成及び水分の低下(0.7%程度)が認められた。 (分解生成物: D-1; 0.5%程度、 D-2; 0.1%以下、D-3; 1.0% 以下、TMSI; 0.5%以下)
	40℃ 53%RH	6ヵ月	開封容器	分解物の生成が認められた。 (分解生成物: D-1; 0.5%程度、 D-3; 0.5%以下、TMSI; 1.0% 以下)
	蛍光灯 3000lux	15日	シャーレ +ポリ塩化 ビニリデン フィルム	変化なし。



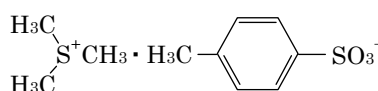
(R*S*)-4-(3-ethoxy-2-hydroxypropoxy)acrylanilide  
D-1 (M-1)



(R*S*)-4-(3-ethoxy-2-hydroxypropoxy)aniline  
D-2



(R*S*)-4-(3-ethoxy-2-hydroxypropoxy)-[3-(methylthio)propion]anilide  
D-3 (M-1-CH<sub>3</sub>SH)



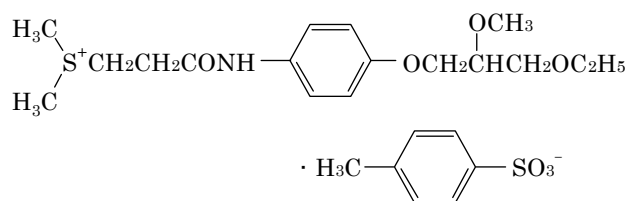
trimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate  
TMSI

5. 調製法及び溶解後の安定性	該当しない																								
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	該当資料なし																								
7. 溶出性	日本薬局方一般試験法溶出試験法第2法(パドル法、回転数：50rpm、試験液：水)に従い試験を行った。																								
<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>アイピーディカプセル50</p> <table border="1"> <caption>アイピーディカプセル50の溶出試験結果</caption> <thead> <tr> <th>時間(分)</th> <th>溶出率(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>5</td><td>20</td></tr> <tr><td>10</td><td>80</td></tr> <tr><td>15</td><td>100</td></tr> <tr><td>20</td><td>100</td></tr> </tbody> </table> </div> <div style="text-align: center;"> <p>アイピーディカプセル100</p> <table border="1"> <caption>アイピーディカプセル100の溶出試験結果</caption> <thead> <tr> <th>時間(分)</th> <th>溶出率(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>5</td><td>75</td></tr> <tr><td>10</td><td>100</td></tr> <tr><td>15</td><td>100</td></tr> <tr><td>20</td><td>100</td></tr> </tbody> </table> </div> </div> <p style="text-align: center;">アイピーディカプセル 50 及び 100 の溶出試験</p>		時間(分)	溶出率(%)	0	0	5	20	10	80	15	100	20	100	時間(分)	溶出率(%)	0	0	5	75	10	100	15	100	20	100
時間(分)	溶出率(%)																								
0	0																								
5	20																								
10	80																								
15	100																								
20	100																								
時間(分)	溶出率(%)																								
0	0																								
5	75																								
10	100																								
15	100																								
20	100																								
8. 生物学的試験法	該当しない																								
9. 製剤中の有効成分の 確認試験法	<p>(1) ジメチルスルフィドの確認 定性反応</p> <p>(2) 紫外可視吸光度測定法</p> <p>(3) 赤外吸収スペクトル測定法</p>																								
10. 製剤中の有効成分の 定量法	液体クロマトグラフィー																								
11. 力 価	本剤は力価表示に該当しない。																								

## IV. 製剤に関する項目

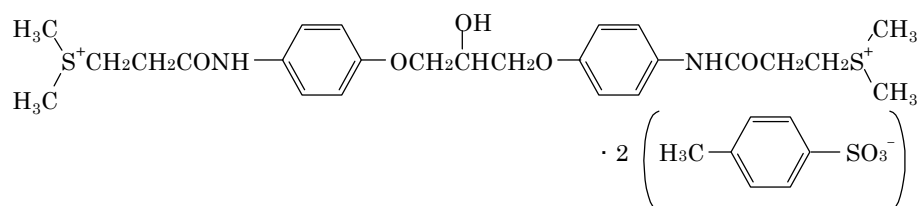
12. 混入する可能性のある  
夾雑物

(1) 有効成分の合成過程上混入する可能性のある類縁物質



(*RS*)-[2-[4-(3-ethoxy-2-methoxypropoxy)phenylcarbamoyl]-ethyl]dimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate

B3



2-hydroxypropylene-1,3-dioxybis[2-(4-phenylcarbamoyl)-ethyl]dimethylsulfonium di-*p*-toluenesulfonate

B4

(2) 混入する可能性のある分解物

本剤の加速試験及び熱、湿度の苛酷試験により分解物 D-1、D-2、D-3 及び TMSI の生成が認められた。

13. 注意が必要な容器・  
外観が特殊な容器に  
関する情報

該当資料なし

14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎

### 2. 用法及び用量

通常、成人にはスプラタストシル酸塩として1回100mgを1日3回毎食後に経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)

該当しない

#### (2) 臨床効果<sup>1~19)</sup>

全国延べ403施設で実施された二重盲検比較、一般臨床及び長期臨床を含む臨床試験の成績は以下のとおりであった。

1日300mg投与における効果判定可能症例は1004例で、有効率(中等度改善以上)は気管支喘息で49.2%(183/372例)、アトピー性皮膚炎で65.8%(241/366例)、アレルギー性鼻炎で57.9%(154/266例)、合計で57.6%(578/1004例)であった。

疾患別1日投与量別有効率

投与量	気管支喘息	アトピー性皮膚炎	アレルギー性鼻炎	合計
150mg	30.1% (22/73)	—	39.3% (11/28)	32.7% (33/101)
300mg	49.2% (183/372)	65.8% (241/366)	57.9% (154/266)	57.6% (578/1004)
600mg	42.9% (33/77)	58.0% (29/50)	56.7% (17/30)	50.3% (79/157)
合計	45.6% (238/522)	64.9% (270/416)	56.2% (182/324)	54.7% (690/1262)

( ): 中等度改善以上の例数/判定可能例数

#### (3) 臨床薬理試験<sup>20)</sup>

##### 臨床第I相試験<sup>20)</sup>

健康成人にアイピーディカプセルをスプラタストシル酸塩50mg単回投与より開始し、安全性を確認しつつ、200mg単回投与まで順次投与量を増量し、さらに投与回数を増し、1日量300mg、400mg、600mgまで増量した。その後、1日600mg(200mg×3回)7日間の連続投与を行った。その結果、連続投与で軽度の消化器症状及び軽度のGPT値上昇を認めたものの、臨床上特に問題となる自他覚症状、臨床検査値の異常は認められず、忍容性は良好であった。



## V. 治療に関する項目

### (3) 臨床薬理試験<sup>20)</sup>

(つづき)

#### 臨床第 I 相試験

	単回投与試験	頻回投与試験	連続投与試験
投与方法	50mg、100mg、 200mg (絶食下)	100mg×3回(朝昼夕食後) 200mg×2回(朝夕食後) 200mg×3回(朝昼夕食後)	200mg×3回(朝昼夕食後) ×7日間 (プラセボと比較)
症例数	各5例	各5例	5例(プラセボ投与 5例)
副作用	なし	なし	胃部不快感と軟便(軽度)* <sup>1</sup> 軟便と下痢(軽度)* <sup>2</sup> GPT上昇(43IU/L)* <sup>2</sup>

\*1: 因果関係は感冒によるか、本剤によるか不明。\*2: 因果関係は不明。

(なお、プラセボ群は3例(頭痛と口渇と軟便、胃部不快感と軟便、頭重感と眠気と軟便))

[出典] 中島重徳 他: IPD-1151T 臨床第一相試験, 社内資料, 研究報告書No.83(1995)

注) 本剤で承認されている用法・用量は、「通常、成人にはスプラタストシル酸塩として1回100mgを1日3回毎食後に経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。」である。

### (4) 探索的試験<sup>3,5,6)</sup>

#### 1) 気管支喘息(封筒法)<sup>3)</sup>

気管支喘息患者を対象に、本剤(1回50mg、100mg又は200mg)を1日3回(朝・昼・夕食後)6週間経口投与した(封筒法)。その結果、最終全般改善度で改善率(中等度改善以上)は150mg群21.4%(3/14)、300mg群50.0%(10/20)、600mg群57.1%(8/14)で、最終全般改善度は150mg群に比較して600mg群が有意に優れていた(U検定、 $p<0.05$ )。副作用は150mg群に蕁麻疹1例が認められたのみであった。

[出典] 螺良英郎 他: 薬理と治療, **20**(8), 3221-3242(1992)

注) 本剤で承認されている用法・用量は、「通常、成人にはスプラタストシル酸塩として1回100mgを1日3回毎食後に経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。」である。

#### 2) アトピー性皮膚炎(封筒法)<sup>5)</sup>

アトピー性皮膚炎患者を対象に、プラセボ及び本剤(1回100mg又は200mg)を1日3回(朝・昼・夕食後)8週間経口投与した(封筒法)。その結果、最終全般改善度で改善率(中等度改善以上)はプラセボ群26.0%(13/50)、300mg群54.5%(24/44)、600mg群58.0%(29/50)で、最終全般改善度はプラセボ群に比較して300mg群及び600mg群が有意に優れていた(U検定、 $p<0.01$ )。副作用発現率はプラセボ群1.9%(1/53)、300mg群2.1%(1/48)、600mg群3.7%(2/54)で、副作用の内訳はそれぞれ「GOT・GPT上昇1例」、「眠気1例」、「口内炎、嘔気の各1例」であった。

[出典] 吉田彦太郎 他: 臨床医薬, **8**(7), 1625-1641(1992)

注) 本剤で承認されている用法・用量は、「通常、成人にはスプラタストシル酸塩として1回100mgを1日3回毎食後に経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(4) 探索的試験<sup>3,5,6)</sup>  
(つづき)3) 通年性鼻アレルギー(封筒法)<sup>6)</sup>

通年性鼻アレルギー患者を対象に、本剤(1回 50mg、100mg 又は 200mg)を1日3回(朝・昼・夕食後)6週間経口投与した(封筒法)。その結果、最終全般改善度で改善率(中等度改善以上)は 150mg 群 39.3%(11/28)、300mg 群 61.8%(21/34)、600mg 群 56.7%(17/30)であった。副作用発現率は 150mg 群 2.6%(1/39)、300mg 群 2.2%(1/46)、600mg 群 15.4%(6/39)で、副作用の内訳はそれぞれ「眠気 1 例」、「蕁麻疹 1 例」、「胃部不快感 2 例、胃部不快感と眼瞼乾燥感、嘔気、蕁麻疹、薬疹の各 1 例」であった。

[出典] 馬場駿吉 他：新薬と臨床, **41**(7), 1578-1598(1992)

注) 本剤で承認されている用法・用量は、「通常、成人にはスプラスタトシル酸塩として1回 100mg を1日3回毎食後に経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。」である。

## (5) 検証的試験

1) 無作為化並行  
用量反応試験<sup>4)</sup>・気管支喘息(二重盲検法)<sup>4)</sup>

気管支喘息患者を対象に、本剤(1回 50mg、100mg 又は 200mg)を1日3回(朝・昼・夕食後)6週間経口投与した(二重盲検法)。その結果、最終全般改善度で改善率(中等度改善以上)は 150mg 群 32.2%(19/59)、300mg 群 42.9%(30/70)、600mg 群 39.7%(25/63)であった。副作用発現率は 150mg 群 11.6%(8/69)、300mg 群 2.5%(2/79)、600mg 群 4.2%(3/72)で、副作用の内訳はそれぞれ「嘔気 2 例、嘔気と頭痛、胃部不快感、軟便、舌のあれ、痒痒、GOT・GPT・Al-P 上昇の各 1 例」、「口臭、GOT・GPT・ $\gamma$ -GTP 上昇の各 1 例」、「嘔気、蕁麻疹と GPT 上昇、GPT 上昇の各 1 例」であった。有効性と安全性を勘案した有用度では有用率(かなり有用以上)は 150mg 群 25.0%(16/64)、300mg 群 40.5%(30/74)、600mg 群 35.4%(23/65)で、有用度は 150mg 群に比較して 300mg 群が有意に優れていた(U 検定、 $p<0.05$ )。

[出典] 螺良英郎 他：薬理と治療, **20**(8), 3197-3220(1992)

注) 本剤で承認されている用法・用量は、「通常、成人にはスプラスタトシル酸塩として1回 100mg を1日3回毎食後に経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。」である。

## V. 治療に関する項目

### 2) 比較試験<sup>7~9)</sup>

①気管支喘息患者を対象とした二重盲検比較試験の結果、有用性が確認された。(本剤：100mg×3回/日：6週間経口投与)<sup>7)</sup>

[出典] 螺良英郎 他：医学のあゆみ，**162**(2)，171-192(1992)

②アトピー性皮膚炎患者を対象とした二重盲検比較試験の結果、有用性が確認された。(本剤：100mg×3回/日：8週間経口投与)<sup>8)</sup>

[出典] 吉田彦太郎 他：臨床医薬，**8**(7)，1643-1657(1992)

③通年性鼻アレルギー患者を対象とした二重盲検比較試験の結果、有用性が確認された。(本剤：100mg×3回/日：6週間経口投与)<sup>9)</sup>

[出典] 馬場駿吉 他：炎症，**12**(4)，379-397(1992)

### 3) 安全性試験<sup>10~13)</sup>

①長期投与試験(気管支喘息)<sup>10,11)</sup>

気管支喘息患者を対象に、本剤を1回100mg、1日3回毎食後経口投与の長期投与試験(24~48週間投与)を実施した。その結果、最終全般改善度では改善率(中等度改善以上)が55.3%(42/76)であった。副作用発現率は7.0%(6/86)で、副作用の内訳は皮疹2例(26、39日目)、眠気(1日目)、口渇(3日目)、尿蛋白異常(36週、±)、GPT・γ-GTP上昇(22日目、それぞれ35、109IU/L)の各1例であった。

[出典] 宮本昭正 他：薬理と治療，**20**(8)，3277-3290(1992)

螺良英郎 他：新薬と臨牀，**41**(7)，1623-1644(1992)

②長期投与試験(アトピー性皮膚炎)<sup>12)</sup>

アトピー性皮膚炎患者を対象に、本剤を1回100mg、1日3回毎食後経口投与の長期投与試験(24週間投与)を実施した。その結果、最終全般改善度では改善率(中等度改善以上)が69.2%(27/39)であった。副作用発現率は6.3%(3/48)で、副作用の内訳は眠気2例(2、4日目)、GOT・GPT上昇1例(91日目、それぞれ49、84IU/L)であった。

[出典] 原田昭太郎 他：臨床医薬，**8**(8)，1955-1971(1992)

③長期投与試験(通年性鼻アレルギー)<sup>13)</sup>

通年性鼻アレルギー患者を対象に、本剤を1回100mg、1日3回毎食後経口投与の長期投与試験(8~24週間投与)を実施した。その結果、最終全般改善度では改善率(中等度改善以上)が66.0%(31/47)であった。副作用発現率は5.7%(3/53)で、副作用の内訳は眠気(1日目)、生理不順(9日目)、口内炎(87日目)の各1例であった。いずれも投与継続で消失又は軽快した。

[出典] 馬場駿吉 他：薬理と治療，**20**(8)，3243-3259(1992)

4) 患者・病態別試験 該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・

特定使用成績調査(特別調査)・  
製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

①使用成績調査

1995年4月から1998年3月において実施された使用成績調査において、気管支喘息における有効率は改善以上で53.5%、アトピー性皮膚炎は56.7%、アレルギー性鼻炎は64.3%であった。承認時までの臨床成績と比べて、気管支喘息及びアレルギー性鼻炎ではほぼ同等の結果が得られた。アトピー性皮膚炎では前治療ありの症例比率が使用成績調査において高かったために有効率がやや低かったと考えられる。また、副作用発現率は2.69%であり、承認時までの成績より低かったが、副作用の発現傾向には特に差は認められなかった。

②特別調査

気管支喘息及びアトピー性皮膚炎に対する長期投与においても、安全かつ有効な薬剤であることが確認された。

③市販後臨床試験

該当しない

2) 承認条件として  
実施予定の内容  
又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アンレキサノクス、イブジラスト、エバスチン、アゼラスチン塩酸塩、エピナスチン塩酸塩、オザグレル塩酸塩、オロパタジン塩酸塩、セチリジン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、オキサトミド、クロモグリク酸ナトリウム、ザフィルルカスト、セラトロダスト、タザノラスト、トラニラスト、エメダスチンフマル酸塩、ケトチフェンフマル酸塩、プラナルカスト水和物、ベポタスチンベシル酸塩、ペミロラストカリウム、モンテルカストナトリウム、ラマトロバン、レピリナスト、メキタジン等

### 2. 薬理作用

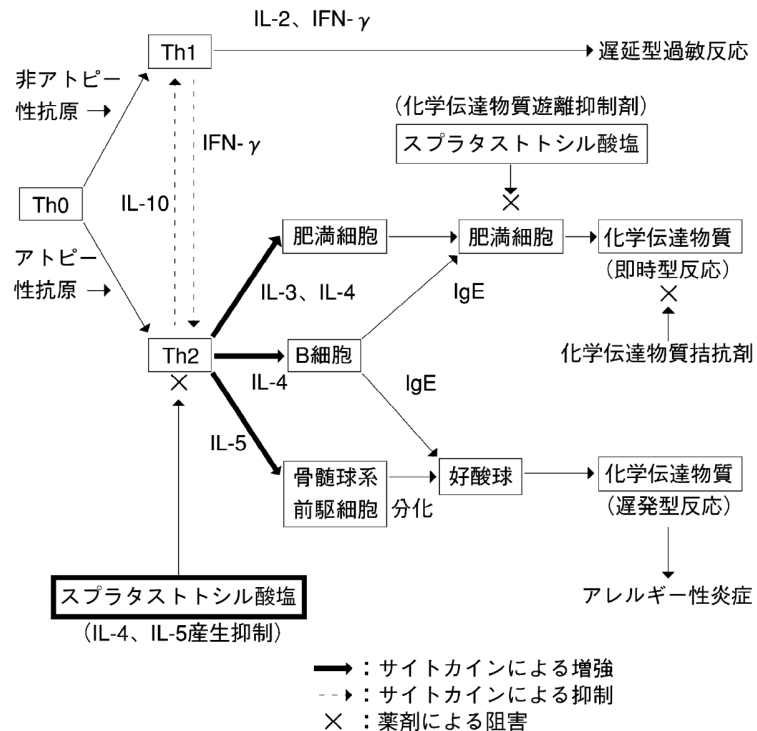
#### (1) 作用部位・作用機序<sup>25~29)</sup>

##### ○作用部位

アレルギーに関与するリンパ球(Th2細胞)及び炎症細胞

##### ○作用機序<sup>25~29)</sup>

ヘルパーT細胞からのインターロイキン-4(IL-4)及びインターロイキン-5(IL-5)の産生抑制に基づく、好酸球浸潤抑制作用、IgE抗体産生抑制作用等により、さらにケミカルメディエーター遊離抑制作用も加わり、抗アレルギー作用が発揮されるものと考えられる。



スプラタストシル酸塩の作用点

(2) 薬効を裏付ける  
試験成績<sup>21~31)</sup>

1) 抗アレルギー作用

① 実験的喘息抑制作用

a. モルモットの実験的喘息に対する抑制作用<sup>21, 22)</sup>

抗 BPO-BGG (benzylpenicilloyl bovine  $\gamma$ -globulin) IgE 血清で感作した Hartley モルモットに抗原 BPO-BSA (bovine serum albumin) を静脈内注射し、喘息反応を惹起した。

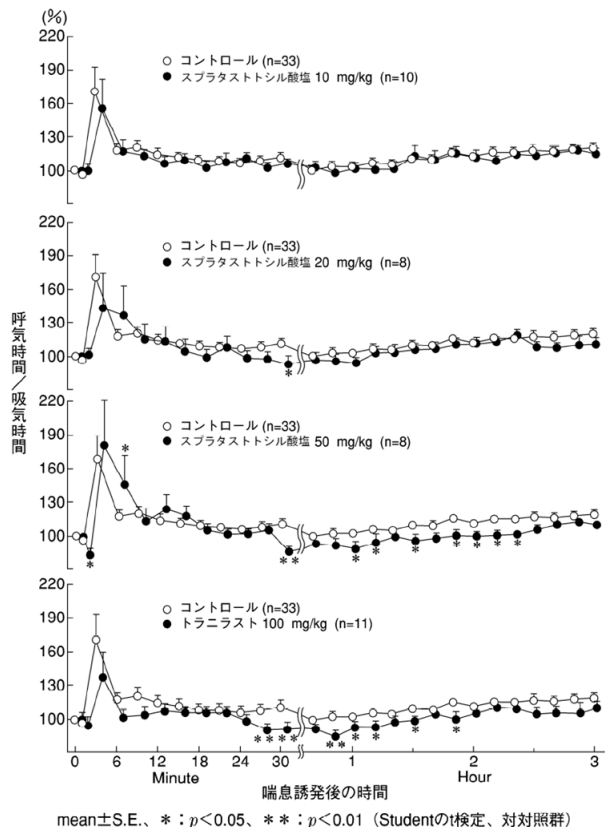
呼気時間/吸気時間の増加は惹起 2 時間前にスプラタストシル酸塩 10~50mg/kg を経口投与することにより、抑制あるいは抑制傾向を示した。

また、呼気時間/吸気時間についてその前値(100%)からの変化率を積算した値(AUC)は用量依存的な抑制を示し、その ED<sub>50</sub> は 19.3 (95%信頼限界：9.8~36.1) mg/kg であった。

実験的喘息抑制作用

薬物	投与量 (mg/kg, p.o.)	呼気時間/吸気時間		ED <sub>50</sub> (mg/kg, p.o.)
		AUC	抑制率 (%)	
コントロール		1922.4	—	
スプラタスト トシル酸塩	10	1433.8	25.4	19.3 (9.8~36.1)
	20	959.2	50.1	
	50	248.8	87.1	
トラニラスト	100	86.0	95.5	

( ) : 95%信頼限界



mean ± S.E., \* : p < 0.05, \*\* : p < 0.01 (Studentのt検定, 対照群)

実験的喘息抑制作用

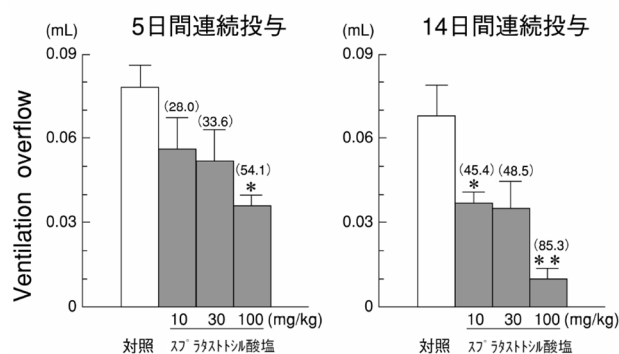
## VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける  
試験成績<sup>21~31)</sup>  
(つづき)

b. マウスアレルギー性気道収縮とメタコリン気道過敏に対する抑制作用<sup>23)</sup>

BALB/c マウスに DNP-KLH(dinitrophenylated keyhole limpet hemocyanin)を水酸化アルミニウムゲル(Alum)とともに腹腔内注射して能動感作し、その2週間後に KLH を静脈内注射して気道収縮反応を惹起し、Konzett-Rössler 変法により air overflow を測定した。

気道収縮の最大反応はスプラタストシル酸塩(10~100mg/kg)を惹起前日までの5あるいは14日間連続経口投与することにより、用量依存的に抑制され、そのED<sub>50</sub>はそれぞれ83.7及び17.8 mg/kg/dayであった。



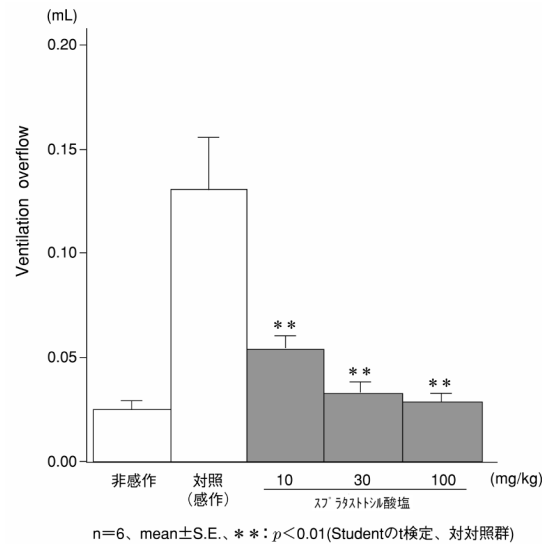
( ): 抑制率、n=5~8、mean±S.E.  
\* : p<0.05、\*\* : p<0.01(Studentのt検定、対照群)

アレルギー性気道収縮抑制作用

(2) 薬効を裏付ける  
試験成績<sup>21~31)</sup>  
(つづき)

同様に KLH で気道収縮反応を惹起したマウスに気道収縮剤メタコリン ( $10^{-8}$  mol/mouse) を静脈内注射し、気道収縮反応の亢進(気道過敏)を Konzett-Rössler 変法により測定した。

メタコリン気道過敏はスプラタストトシル酸塩を惹起前日までの 14 日間連続経口投与することにより、用量依存的に抑制された。



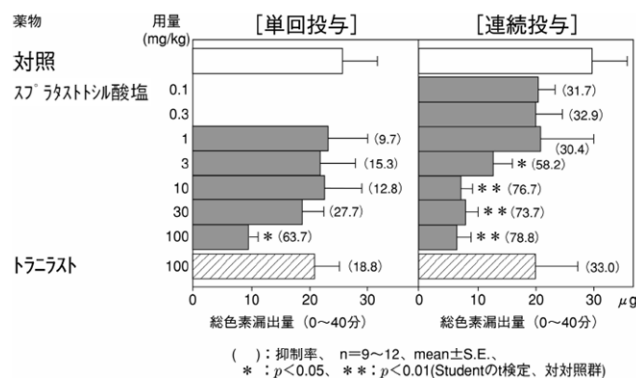
メタコリン気道過敏に対する作用

②アレルギー性鼻炎抑制作用<sup>24)</sup>

抗原 OA (ovalbumin) を IAP (islet activating protein) とともに SD ラットの足蹠皮下に注射し、その 5 日後に抗原を臀筋内に注射して能動感作した。

初回感作 14 日後に感作ラットの鼻腔内を抗原液で灌流し、予め静脈内注射した色素の鼻腔内灌流液中への漏出量を測定した。

色素漏出量はスプラタストトシル酸塩を灌流 2 時間前に単回経口投与あるいは初回感作より 14 日間と灌流 2 時間前に連続経口投与することにより、ほぼ用量依存的に抑制され、その ED<sub>50</sub> はそれぞれ 61.7mg/kg 及び 2.4mg/kg/day であった。



実験的アレルギー性鼻炎抑制作用



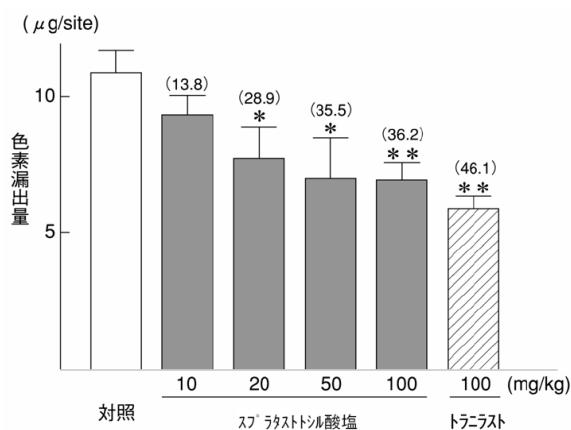
## VI. 薬効薬理に関する項目

### (2) 薬効を裏付ける 試験成績<sup>21~31)</sup> (つづき)

#### ③受身皮膚アナフィラキシー抑制作用<sup>25)</sup>

抗 DNP-As (dinitrophenylated ascaris extract) IgE 血清を Wistar ラットの背部皮内に注射し、その 48 時間後に抗原をエバンスブルーとともに静脈内注射し、PCA 反応 (passive cutaneous anaphylaxis) を惹起した。

色素漏出量はスプラタストトシル酸塩 (10~100mg/kg) を抗原投与 30 分前に経口投与することにより、用量依存的に抑制され、その ED<sub>20</sub> は 12.6mg/kg であった。



( ): 抑制率、n=6~7、mean±S.E.  
\* : p<0.05、\*\* : p<0.01(Studentのt検定、対対照群)

#### PCA 抑制作用(単回投与)

#### ④Ⅱ・Ⅲ・Ⅳ型アレルギー反応<sup>25)</sup>

スプラタストトシル酸塩は逆受身皮膚アナフィラキシー(RCA)反応(ラット)、Forssman ショック(モルモット)、Arthus 反応(ウサギ)、ピクリル塩化物による接触性皮膚炎(マウス)、ヒツジ赤血球による足蹠反応(マウス)にほとんど影響を及ぼさなかった。

### 2)免疫応答等への作用

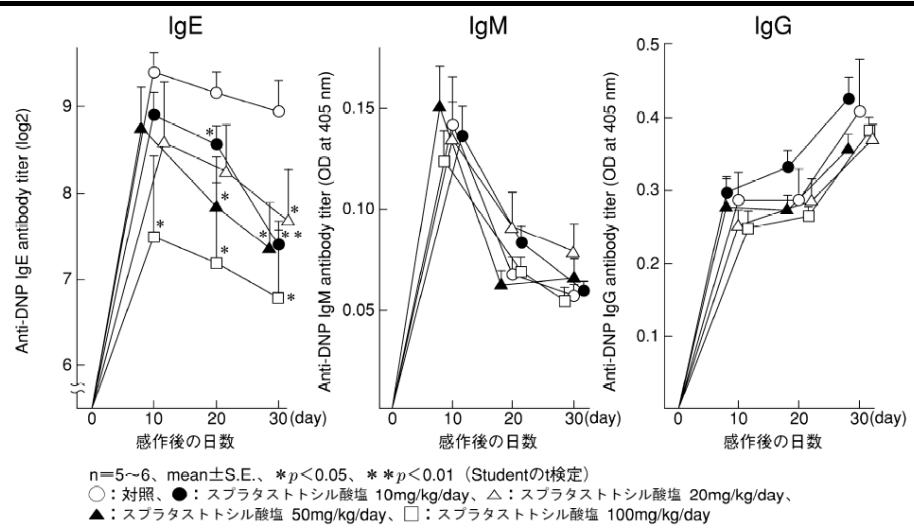
#### ①IgE 抗体産生抑制作用

##### a. マウス IgE 抗体産生に対する抑制作用<sup>26)</sup>

抗原 DNP-As を Alum とともに BALB/c マウスの腹腔内に注射して感作した。血清中の IgE 抗体の力価を 24 時間異種(ラット)PCA 反応で、また、IgM 及び IgG 抗体の力価を ELISA 法により測定した。

IgE 抗体産生はスプラタストトシル酸塩 (10~100mg/kg) を感作より 5 日間経口投与することにより、有意に抑制されたが、IgM 及び IgG 抗体産生にはほとんど影響しなかった。

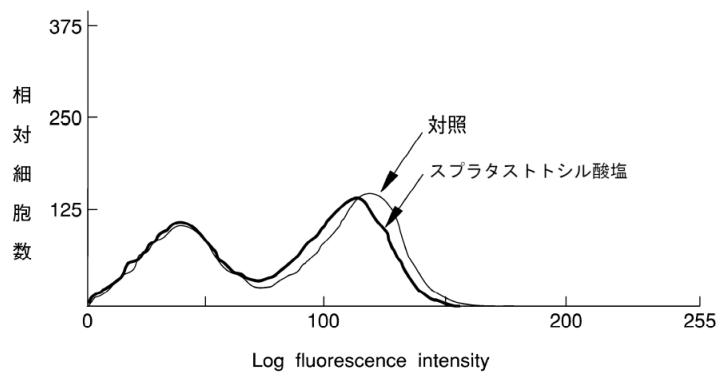
(2) 薬効を裏付ける  
試験成績<sup>21~31)</sup>  
(つづき)



IgE、IgM、及びIgGに及ぼす影響

b. 免疫マウスの脾細胞のFcεRⅡ発現に対する抑制作用<sup>27)</sup>

BALB/c マウスを抗原 OA と Alum で感作し、スプラタストシル酸塩 (100mg/kg/day) を 14 日間経口投与し、その翌日に脾細胞の低親和性 IgE レセプター (FcεRⅡ) の発現を FACS (fluorescence activated cell sorter) によりヒストグラムで解析した。スプラタストシル酸塩の投与は免疫マウスの FcεRⅡ<sup>+</sup>細胞の蛍光強度を明らかに低下させ、FcεRⅡ発現を抑制した。



脾細胞のFcεRⅡ発現抑制作用

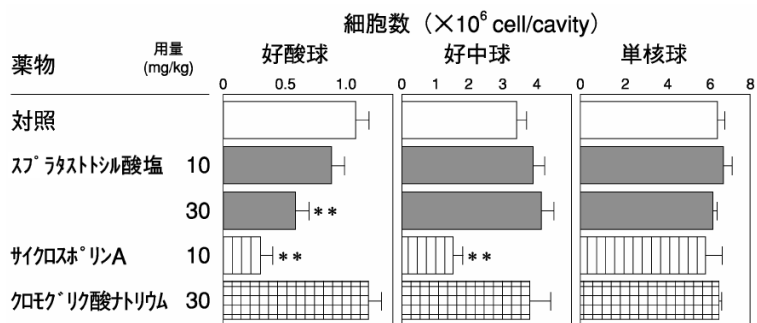
## VI. 薬効薬理に関する項目

### (2) 薬効を裏付ける 試験成績<sup>21~31)</sup> (つづき)

#### ②好酸球浸潤抑制作用<sup>28)</sup>

AKR/J マウスにマウスヘルパーT 細胞株 (D10G4.1) を conalbumin とともに腹腔内移入し、その 24 時間後に腹腔内の好酸球、好中球及び単核球を測定した。

好酸球の集積数はスプラタストトシル酸塩 (10、30 mg/kg) を細胞移入 30 分前に腹腔内に投与することにより、用量依存的に抑制されたが、好中球、単核球に対しては抑制作用を示さなかった。



n=6, mean±S.E., \*\*: p<0.01(Studentのt検定、対対照群)

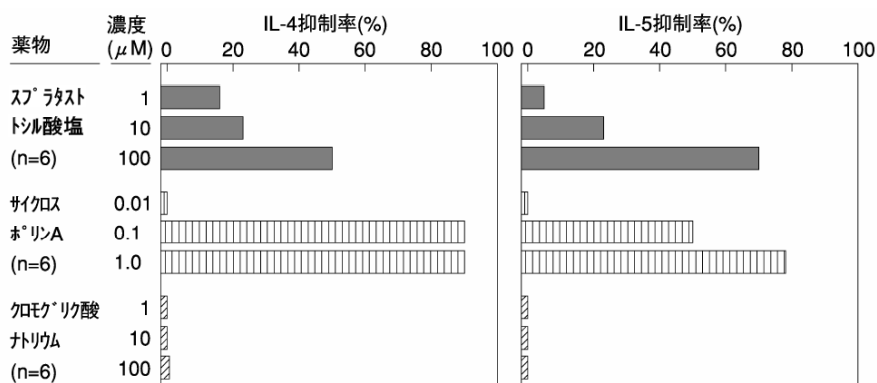
#### 好酸球の組織浸潤に及ぼす影響

#### ③IL-4 及び IL-5 の産生抑制作用 (*in vitro*)

##### a. マウスヘルパーT 細胞株からの IL-4 及び IL-5 産生抑制作用<sup>28)</sup>

マウスのヘルパーT 細胞 (Th2 細胞) 株である D10G4.1 を APC (放射線照射 AKR/J マウス脾細胞)、conalbumin とともに 24 時間培養し、上清中の IL-4 及び IL-5 を ELISA 法で測定した。

IL-4 及び IL-5 の産生はスプラタストトシル酸塩 (1~100 μM) の添加により、濃度依存的に抑制された。



#### マウス D10G4.1 細胞からの IL-4 及び IL-5 産生抑制作用

(2) 薬効を裏付ける  
試験成績<sup>21~31)</sup>  
(つづき)

b. ヒトヘルパーT細胞株によるIgE抗体産生及びIL-4産生に対する抑制作用<sup>29)</sup>

スギ花粉症患者より樹立したヘルパーT細胞株(SN-4)をスギ主要抗原(Cry j 1)、自己B細胞分画(単球を含む)とともに10日間培養し、上清中のIgE及びIgG抗体をRIA法により測定した。SN-4による自己B細胞のIgE抗体産生はスプラタストトシル酸塩10 $\mu$ g/mLの添加により、56~72%抑制されたが、IgG抗体産生にはわずかに約10%の抑制しか示さなかった。

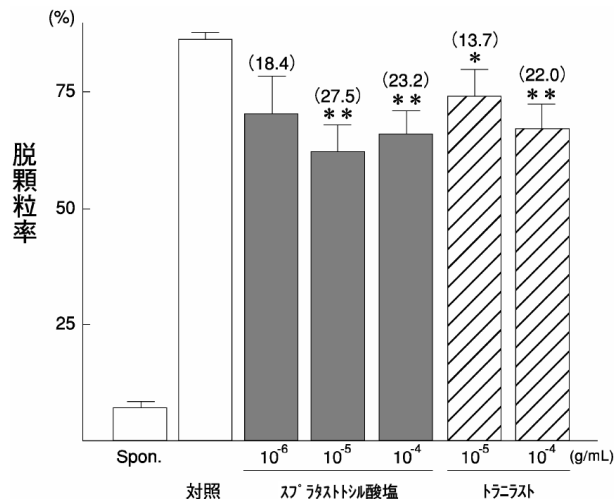
SN-4を抗原Cry j 1、抗原提示細胞(APC)とともに3日間培養し、上清中のIL-4をELISA法で測定した結果、SN-4からのIL-4産生はスプラタストトシル酸塩10 $\mu$ g/mLの添加により、58~76%抑制された。なお、抗CD3mAb刺激による健康人由来精製T細胞からのIFN- $\gamma$ の産生には影響を及ぼさなかった。

④ケミカルメディエーター遊離抑制作用(*in vitro*)

a. ラット腸間膜肥満細胞の脱顆粒抑制作用<sup>25)</sup>

Wistarラットの腸間膜を抗DNP-As・IgE血清中で感作(2時間、37 $^{\circ}$ C)し、その後、被験薬と30分間、続いて抗原とともに20分間反応させ、肥満細胞の脱顆粒率を測定した。

脱顆粒はスプラタストトシル酸塩(10<sup>-6</sup>~10<sup>-4</sup>g/mL)を添加することにより抑制され、そのED<sub>20</sub>は1.5 $\times$ 10<sup>-6</sup>g/mLであった。



( ): 抑制率、n=8、mean $\pm$ S.E.  
\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Studentのt検定、対対照群)  
脱顆粒抑制作用

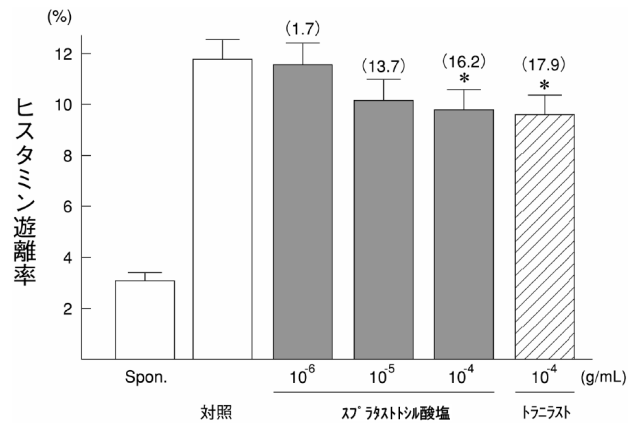
## VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける  
試験成績<sup>21~31)</sup>  
(つづき)

b. ラット腹腔浸出細胞からのヒスタミン遊離抑制作用<sup>25)</sup>

抗 DNP-As・IgE 血清 (i.p.) で感作した Wistar ラットから取り出した腹腔浸出細胞を被験薬と 30 分間、続いて抗原とともに 20 分間反応 (37°C) させ、上清のヒスタミンを蛍光法で測定した。

ヒスタミンの遊離はスプラタストトシル酸塩を添加することにより抑制され、 $10^{-4}$ g/mL では 16.2% と有意な抑制作用を示した。



( ): 抑制率、n=5~6、mean±S.E.  
\* :  $p < 0.05$  (Studentのt検定、対対照群)

ヒスタミン遊離抑制作用

⑤ケミカルメディエーター拮抗作用<sup>30,31)</sup>

スプラタストトシル酸塩はヒスタミン、ロイコトリエン D<sub>4</sub>、トロンボキサン A<sub>2</sub>、PAF に対し拮抗作用を認めなかった (*in vitro*)。

(3) 作用発現時間・  
持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な  
血中濃度

該当資料なし

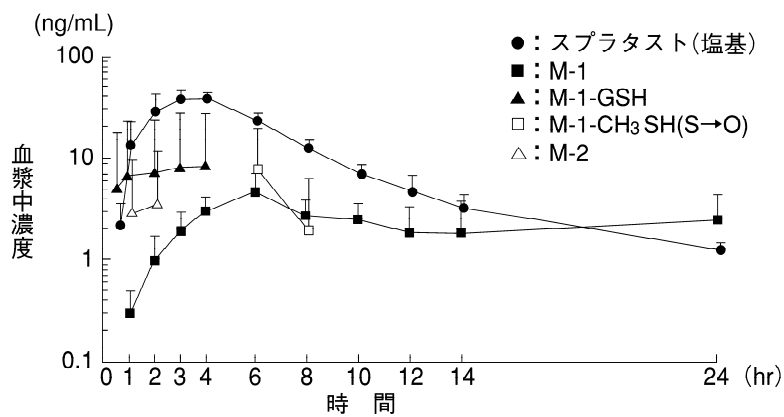
(2) 最高血中濃度  
到達時間<sup>32)</sup>

健康成人(20~23歳)に本剤100mgを食後30分に単回経口投与した後のスプラタスト(塩基)及びその代謝物M-1の血漿中濃度のT<sub>max</sub>はそれぞれ3.4±0.5時間、5.6±0.9時間であった<sup>32)</sup>。(n=5、mean±S.D.)

(3) 臨床試験で確認され  
た血中濃度<sup>32)</sup>

#### 1) 単回投与<sup>32)</sup>

健康成人(20~23歳)に本剤100mgを食後30分に単回経口投与した後のスプラタスト(塩基)及び代謝物の血漿中濃度を図に示した。血漿中ではスプラタスト(塩基)が最も高い濃度を示し、脱ジメチルスルフィド体である4-(3-エトキシ-2-ヒドロキシプロポキシ)アクリルアニリド(以下M-1と略)が認められた。その他に代謝物M-1からさらに代謝された4-(3-エトキシ-2-ヒドロキシプロポキシ)アセトアニリド(以下M-2と略)、4-(3-エトキシ-2-ヒドロキシプロポキシ)プロピオンアニリドグルタチオン抱合体(以下M-1-GSHと略)及び4-(3-エトキシ-2-ヒドロキシプロポキシ)-[3-(メチルスルフィニル)プロピオン]アニリド(以下M-1-CH<sub>3</sub>SH(S→O)と略)が散見された。



(投与量:100mg、n=5、mean±S.D.)

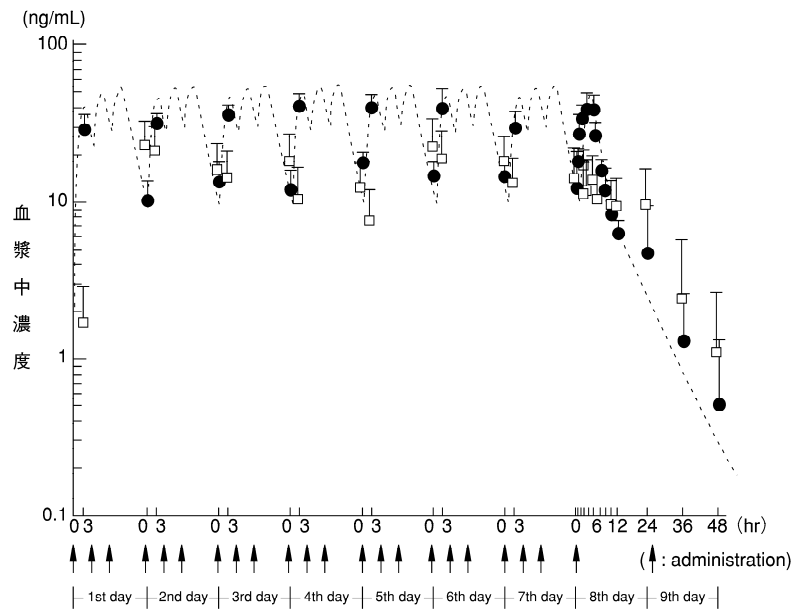
単回経口投与後の血漿中濃度推移

## VII. 薬物動態に関する項目

(3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>32)</sup>  
(つづき)

2) 反復投与<sup>32)</sup>

健康成人(20~23歳)に本剤100mgを1日3回7日間及び8日目に1回、食後30分に経口投与した。スプラタスト(塩基)の血漿中濃度は図に示すように投与2日目以降ほぼ定常状態に達した。代謝物M-1も同様に2日目以降ほぼ定常状態に達した。また、本剤投与期間中ならびに投与後の血漿中スプラタスト(塩基)の濃度は単回投与時の血漿中濃度を用いて求めたシミュレーション推測値と一致した。



(投与量：100mg×3/day×7+100mg、n=5、mean±S.D.)

スプラタスト(塩基)：●実測値、---予測値 M-1：□  
(予測値は単回投与時の24時間までの実測値を重ね合せて算出した)

反復経口投与後の血漿中予測及び実測濃度推移ならびに M-1 の濃度推移

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響<sup>32)</sup>

食事の影響を検討する目的で同一健康成人を用い、クロスオーバーにて空腹時及び食後30分に本剤を100mg経口投与し血中濃度を比較した。食後30分の投与でスプラタスト(塩基)はC<sub>max</sub>及びAUCの低下がみられ食事の影響がみられたが、代謝物M-1は食事の影響がみられなかった。

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的<sup>32, 33)</sup>  
パラメータ

単回経口投与後の薬物速度論的パラメータ<sup>32)</sup>

	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24hr</sub> (ng・hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
スプラタスト(塩基)	3.4±0.5	39.6±4.4	257.0±53.1	2.8±0.8
M-1	5.6±0.9	5.1±2.1	55.4±32.2	— <sup>a)</sup>

a) 算出できず (投与量: 100mg, n=5, mean±S.D.)  
スプラタスト(塩基)の T<sub>1/2</sub> は投与後 12 時間までの濃度推移より算出した。

反復経口投与最終投与後の薬物速度論的パラメータ<sup>32)</sup>

	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24hr</sub> (ng・hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
スプラタスト(塩基)	2.8±1.3	43.2±9.1	223.1±46.4 (339.3±47.5) <sup>a)</sup>	4.6±0.6*
M-1	— <sup>b)</sup>	17.1±5.9 <sup>c)</sup>	— <sup>b)</sup> (251.0±121.0) <sup>a)</sup>	— <sup>b)</sup>

(投与量: 100mg×3/day×7+100mg, n=5, mean±S.D.)  
スプラタスト(塩基)の T<sub>1/2</sub> は投与後 12 時間までの濃度推移より算出した。

a) 投与前値を含む AUC、b) 算出できず、c) 投与直前を含む  
\*: p<0.05(student の t 検定、食後 30 分単回投与に対して)

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率<sup>33)</sup>

血清蛋白結合率(ヒト血清、*in vitro*)<sup>33)</sup>

スプラタスト(塩基) : 2.13%(平衡透析法)

M-1 : 75.92%(限外濾過法)

(n=2、mean、薬剤濃度: 10 μg/mL、蛋白量: 81.6mg/mL)



## VII. 薬物動態に関する項目

### 3. 吸 収<sup>34)</sup>

吸収部位：腸管より吸収される。

吸 収 率：該当資料なし

腸肝循環：該当資料なし

<参考><sup>34)</sup>

ラットに <sup>14</sup>C-スプラタストトシル酸塩を経口投与した場合、胆汁中に放射能の 16.7%が排泄され、また、その放射能の 90%以上の再吸収が認められており、腸肝循環が示唆された。

### 4. 分 布

#### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

#### (2) 血液-胎盤関門通過性<sup>34)</sup>

該当資料なし

<参考>胎盤・胎児への移行(ラット)<sup>34)</sup>

妊娠 18 日目のラットに <sup>14</sup>C-スプラタストトシル酸塩を単回経口投与した後の各組織内濃度を測定した。その結果、投与後 2 時間の主要臓器・組織では肝、腎で高い放射能が認められた。生殖器官では子宮、胎盤、卵巣及び羊膜で主要臓器・組織と同程度の放射能が認められた。投与後 24 時間には生殖器官の濃度は血漿中濃度を反映し速やかに減少した。胎児中の各臓器・組織内濃度は投与後 8 時間に最高濃度を示したが、その濃度は母体の血漿中濃度と同程度かそれ以下であり、特に高く分布する臓器・組織は認められなかった。

妊娠ラットに単回経口投与した後の臓器・組織内濃度

		放射能濃度 (F 値)		
		2 hr	8 hr	24 hr
母 体	血 液	7.09 ± 1.83	9.32 ± 1.13	8.04 ± 0.79
	血 漿	7.37 ± 1.82	8.26 ± 0.85	1.20 ± 0.12
	心 臓	6.23 ± 1.02	6.11 ± 1.23	3.31 ± 0.21
	肺	9.89 ± 2.07	7.76 ± 1.78	4.33 ± 0.78
	肝 臓	33.35 ± 6.05	30.82 ± 8.12	15.69 ± 3.11
	腎 臓	33.22 ± 7.36	27.99 ± 5.84	9.67 ± 2.30
	卵 巣	23.08 ± 3.90	23.99 ± 3.89	3.82 ± 0.77
	子 宮	29.64 ± 10.81	38.15 ± 13.58	4.85 ± 0.72
	乳 腺	3.49 ± 1.02	5.19 ± 0.60	2.71 ± 0.39
	羊 水	1.49 ± 0.20	4.35 ± 1.29	1.23 ± 0.04
	羊 膜	13.96 ± 4.33	22.38 ± 5.97	3.74 ± 1.03
	胎 盤	30.06 ± 5.51	20.93 ± 5.75	3.86 ± 0.69
胎 児	全 身	4.37 ± 1.09	7.25 ± 0.84	2.48 ± 0.17
	血 液	3.21 ± 0.52	6.94 ± 1.42	2.44 ± 0.33
	血 漿	3.30 ± 0.51	6.40 ± 1.43	1.91 ± 0.45
	脳	2.98 ± 0.42	6.09 ± 0.94	2.04 ± 0.31
	心 臓	2.90 ± 0.48	5.95 ± 1.26	2.28 ± 0.36
	肺	3.06 ± 0.67	6.75 ± 1.36	2.37 ± 0.39
	肝 臓	3.90 ± 0.77	8.59 ± 1.28	3.06 ± 0.61
	腎 臓	3.92 ± 0.46	8.13 ± 1.43	2.84 ± 0.74
	腸	3.21 ± 0.61	7.40 ± 0.95	2.07 ± 0.56

(妊娠 18 日目ラット、投与量：100mg/kg、n=5、mean±S.D.)

(3) 乳汁への移行性<sup>34)</sup>

該当資料なし

<参考>乳汁中への移行(ラット)<sup>34)</sup>

産後 2 週間の授乳期ラットに <sup>14</sup>C-スプラタストトシル酸塩を単回経口投与した後の乳汁及び母体血漿中の濃度を測定した。乳汁中放射能は 8 時間後では最高値を示したが、血漿中放射能と同程度の濃度であった。8 時間以降は速やかに減少した。

授乳期ラットに単回経口投与した後の乳汁及び血漿中の濃度

時間 (hr)	放射能濃度 (F 値)	
	乳 汁	血 漿
0.5	0.36±0.14 (0.09)	3.81±0.14
2	1.44±0.38 (0.35)	4.12±0.31
8	6.41±0.67 (1.13)	5.71±0.59
24	1.18±0.33 (2.10)	0.56±0.12

( ) : 血漿中濃度に対する比率

(投与量 : 100mg/kg、n=5、mean±S.D.)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への  
移行性<sup>34)</sup>

該当資料なし

<参考>組織内濃度(ラット)<sup>34)</sup>

雄ラットに <sup>14</sup>C-スプラタストトシル酸塩を単回経口投与した後の臓器・組織内放射能は膀胱、リンパ節、脾、腎、精囊、肝、脳下垂体等で高かった。各臓器・組織からの消失は緩やかであったが、特に高い貯留を示すものは認められなかった。

ラットに単回経口投与した後の臓器・組織内濃度

組 織	放射能濃度(F 値)										
	2hr		8hr		24hr		72hr		168hr		
血 液	5.47 ±	1.40	7.36 ±	1.31	4.24 ±	0.93	3.46 ±	0.69	2.29 ±	0.16	
血 漿	5.69 ±	1.29	5.21 ±	1.10	0.75 ±	0.15	0.49 ±	0.08	0.33 ±	0.01	
脳	1.68 ±	0.68	2.99 ±	0.20	0.75 ±	0.15	0.59 ±	0.10	0.45 ±	0.10	
下垂体	6.07 ±	1.75	13.62 ±	2.73	8.12 ±	2.20	2.38 ±	0.51	1.89 ±	0.49	
眼球	1.60 ±	0.50	2.57 ±	0.35	0.97 ±	0.12	0.38 ±	0.19	0.32 ±	0.04	
ハーダー氏腺	3.15 ±	0.79	4.39 ±	0.92	1.64 ±	0.25	0.73 ±	0.28	0.47 ±	0.07	
舌下腺	3.83 ±	1.15	4.30 ±	0.63	2.03 ±	0.33	1.24 ±	0.11	0.80 ±	0.11	
顎下腺	4.78 ±	0.88	4.84 ±	0.37	2.23 ±	0.52	0.87 ±	0.17	0.67 ±	0.07	
甲状腺	5.81 ±	1.94	5.16 ±	1.28	3.02 ±	0.47	2.49 ±	0.45	2.02 ±	0.12	
胸 腺	2.49 ±	0.22	3.70 ±	0.67	1.73 ±	0.34	0.71 ±	0.11	0.48 ±	0.04	
心 臓	2.48 ±	0.31	4.10 ±	0.52	1.77 ±	0.28	1.05 ±	0.30	0.66 ±	0.09	
肺	4.09 ±	0.65	5.59 ±	0.68	1.74 ±	0.17	1.29 ±	0.27	1.15 ±	0.08	
肝 臓	19.85 ±	6.78	19.23 ±	6.06	5.56 ±	0.86	3.70 ±	0.66	1.85 ±	0.43	
腎 臓	15.14 ±	2.50	29.41 ±	10.48	3.24 ±	0.80	1.44 ±	0.23	1.12 ±	0.23	
副 腎	5.66 ±	1.11	6.92 ±	0.67	2.52 ±	0.33	1.38 ±	0.27	1.00 ±	0.19	
脾 臓	5.07 ±	1.41	12.81 ±	2.27	2.02 ±	0.66	1.05 ±	0.22	0.72 ±	0.10	
脾 臓	13.53 ±	2.85	36.87 ±	10.97	1.88 ±	0.29	1.19 ±	0.11	0.79 ±	0.20	
筋 肉	1.49 ±	0.19	3.23 ±	0.47	1.36 ±	0.21	0.42 ±	0.09	0.34 ±	0.07	
脂 肪	6.25 ±	1.27	2.88 ±	0.74	0.92 ±	0.28	0.60 ±	0.09	0.41 ±	0.10	
骨	0.91 ±	0.29	0.84 ±	0.16	0.78 ±	0.21	1.42 ±	0.58	0.40 ±	0.07	
骨 髄	3.47 ±	0.79	4.94 ±	0.28	1.59 ±	0.33	1.23 ±	0.26	1.07 ±	0.28	
腸間膜リンパ節	36.74 ±	14.05	37.17 ±	13.16	2.35 ±	0.60	0.91 ±	0.26	0.66 ±	0.21	
膀 胱	70.34 ±	8.86	56.71 ±	17.51	2.63 ±	0.88	1.18 ±	0.21	0.82 ±	0.32	
胃	41.13 ±	19.01	23.31 ±	7.61	3.26 ±	1.35	0.78 ±	0.31	0.58 ±	0.08	
小 腸	991.82 ±	152.95	160.52 ±	36.01	8.84 ±	2.93	0.78 ±	0.18	0.68 ±	0.35	
大 腸	138.39 ±	77.71	658.36 ±	117.14	59.40 ±	19.27	1.10 ±	0.21	0.68 ±	0.26	
皮 膚	3.27 ±	0.92	4.10 ±	0.67	1.45 ±	0.39	1.07 ±	0.19	0.53 ±	0.08	
辜 丸	1.88 ±	0.41	5.82 ±	1.37	1.25 ±	0.23	0.71 ±	0.19	0.40 ±	0.04	
副辜丸	3.35 ±	0.68	4.03 ±	0.73	1.87 ±	0.32	0.99 ±	0.07	0.69 ±	0.12	
精 囊	16.01 ±	5.34	19.87 ±	3.63	3.60 ±	0.49	0.78 ±	0.18	0.34 ±	0.12	
前立腺	16.00 ±	4.38	10.45 ±	2.47	0.87 ±	0.27	0.65 ±	0.19	0.31 ±	0.06	
内容物 <sup>*</sup>	胃	0.06 ±	0.02	0.06 ±	0.03	0.04 ±	0.01	0.02 ±	0.02	0.00 ±	0.01
	小腸	62.89 ±	7.77	20.11 ±	2.70	0.55 ±	0.31	0.03 ±	0.01	0.02 ±	0.01
	大腸	2.40 ±	2.16	22.00 ±	4.29	2.59 ±	1.47	0.19 ±	0.28	0.04 ±	0.02

※：投与量に対する割合(%)

(投与量：100mg/kg、n=5、mean±S.D.)

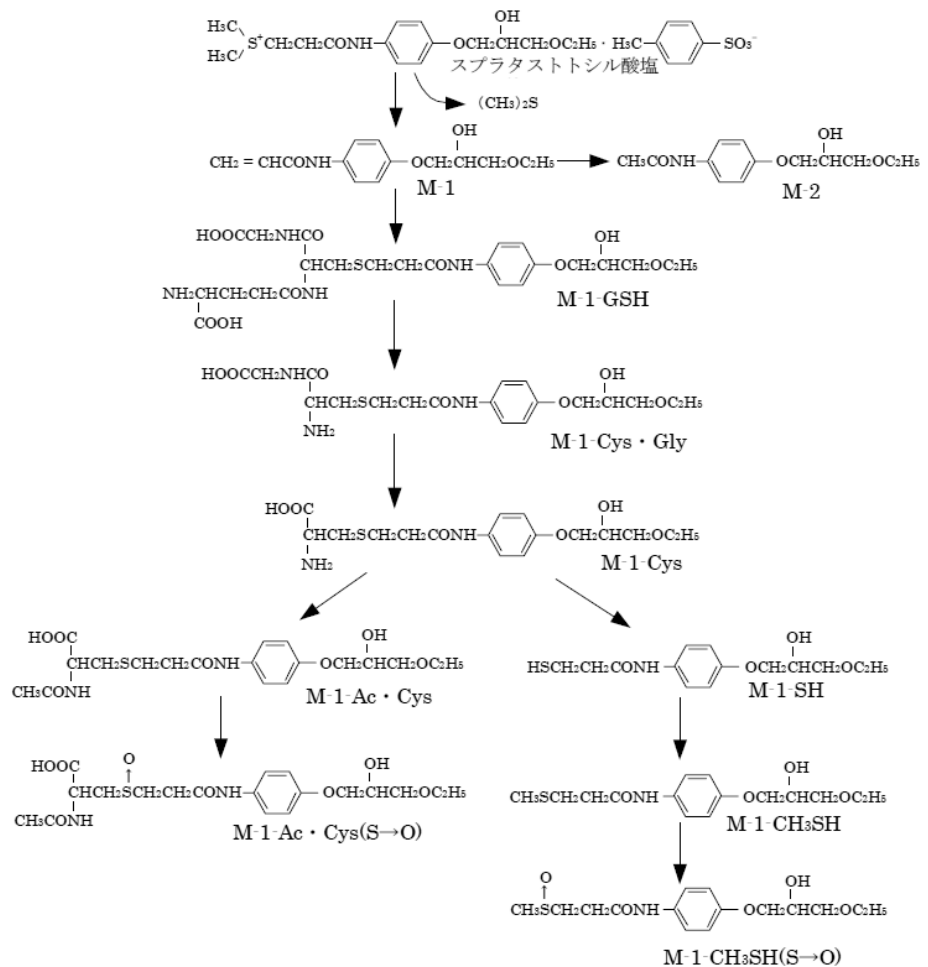
5. 代謝 <sup>33, 35~39)</sup>

(1) 代謝部位及び代謝経路 <sup>33, 35, 36)</sup>

1) <参考>代謝経路及び代謝部位(ラット)<sup>35)</sup>

Wistar ラットにスプラタストトシル酸塩を経口投与した後の血漿、尿及び胆汁中からスプラタスト(塩基)、M-1 及びそのグルタチオン抱合に由来する代謝物ならびに M-2 が同定された。

スプラタストトシル酸塩の一部は小腸壁又は小腸腔内で M-1 に代謝される。M-1 は主に肝で速やかに代謝され、グルタチオン抱合体(M-1-GSH)を生じ、続いて脱グルタミン酸、脱グリシンにより M-1-Cys となり、更にメルカプツール酸抱合体(M-1-Ac・Cys)及びその S-オキシド体(M-1-Ac・Cys(S→O))を生じると推定された。胆汁より排泄された M-1-Cys は腸内細菌で M-1-SH に代謝を受け、再吸収後メチル化し、M-1-CH<sub>3</sub>SH 及びその S-オキシド体(M-1-CH<sub>3</sub>SH(S→O))を生じると推定された。



スプラタストトシル酸塩の推定代謝経路(ラット)

## VII. 薬物動態に関する項目

(1) 代謝部位及び  
代謝経路<sup>33, 35, 36)</sup>  
(つづき)

2) <参考>代謝部位 (*in vitro*)<sup>33, 36)</sup>

血漿、小腸、腸液及び肝でのスプラタストトシル酸塩の消失速度定数が、同じ pH の緩衝液での消失速度定数とほとんど差が認められないことから、M-1 は非酵素的に生成されるものと推定された。

### スプラタストトシル酸塩の消失速度定数 (37°C、*in vitro*)

	消失速度定数 (hr <sup>-1</sup> )
リン酸緩衝液 (pH 7.0)	3.74 × 10 <sup>-2</sup>
ラット血漿	2.98 × 10 <sup>-2</sup>
ラット小腸ホモジネート	4.16 × 10 <sup>-2</sup>
ラット腸液	3.04 × 10 <sup>-2</sup>
リン酸緩衝液 (pH 7.0)	4.08 × 10 <sup>-2</sup>
ラット肝ホモジネート	2.88 × 10 <sup>-2</sup>

(2) 代謝に関与する  
酵素 (CYP450 等)  
の分子種<sup>37)</sup>

該当資料なし

<参考>

スプラタストトシル酸塩は M-1 に分解し、続いてグルタチオン *S*-トランスフェラーゼ等の酵素で代謝されると考えられる。

スプラタストトシル酸塩

↓分解

M-1  $\xrightarrow{\hspace{10em}}$  M-2

↓グルタチオン *S*-トランスフェラーゼ

M-1-GSH

↓ $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼ ( $\gamma$ -GTP)

M-1-Cys · Gly

↓システイニルグリシナーゼ

M-1-Cys

↓*N*-アセチルトランスフェラーゼ

M-1-Ac · Cys

↓

M-1-Ac · Cys(S→O)

↓ $\beta$ -リアーゼ

M-1-SH

↓*S*-メチルトランスフェラーゼ

M-1-CH<sub>3</sub>SH

↓メチルチオ基酸化酵素

M-1-CH<sub>3</sub>SH(S→O)

### スプラタストトシル酸塩のラットにおける推定代謝経路と代謝酵素

また、ヒト肝ミクロゾームを用いて *in vitro* で検討した結果、スプラタストトシル酸塩 (0.1~10  $\mu$  mol/L) は CYP 分子種 (CYP1A、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4) にほとんど阻害活性を示さなかった<sup>37)</sup>。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合<sup>33)</sup>

該当資料なし  
 <参考><sup>33)</sup>

動物実験(ラット)ではスプラタスト(塩基)の一部は小腸腔内あるいは小腸壁で初回通過効果を受け、M-1に代謝される。ヒトでも同様に初回通過効果を受けると推察されるが、種差があるためその割合は明らかでない。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率<sup>38, 39)</sup>

2つの *in vitro* の実験系(マウスヘルパーT細胞株 D10G4.1からのIL-4産生抑制及び感作ラット腹腔浸出細胞からの抗原によるヒスタミン遊離抑制)を用い、代謝物について薬理作用を検討した<sup>38, 39)</sup>。

- ①ヒト血漿中で確認された代謝物 M-1 及び M-2 は  $10^{-4}$ M で活性が認められた。IL-4 産生抑制率はそれぞれ 50%及び 23%、ヒスタミン遊離抑制率は 20%及び 19%であった。
- ②ヒト血漿中で確認された代謝物 M-1-GSH 及び M-1-CH<sub>3</sub>SH(S→O)、ヒト尿中で確認された M-1-Ac・Cys には活性が認められなかった。

スプラタスト(塩基)及び活性代謝物の効力 (*in vitro*)

薬物	スプラタスト(塩基)				M-1			M-2			
	濃度(M)	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-4</sup>
IL-4産生抑制作用 (マウスD10G4.1細胞株) 抑制率(%)		17	36	53	—	6	9	50	6	12	23
ヒスタミン遊離抑制作用 (受動感作ラット腹腔浸出細胞) 抑制率(%)		8	13	13	17	9	13	20	—	10	19

—: 実施せず

(活性のない代謝物は省略した)

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

「VII-2. 薬物速度論的パラメータ」の項参照。

6. 排泄<sup>20, 32)</sup>

(1) 排泄部位及び経路

尿及び糞中

(2) 排泄率

1) 尿中排泄<sup>32)</sup>

(3) 排泄速度

①単回投与

健康成人(20~23歳)に本剤 100mg を食後 30 分に単回経口投与後の 72 時間までの尿中総排泄率は約 4.8%であった。スプラタスト(塩基)、代謝物 M-1 及びそのメルカプツール酸抱合体が認められた。

## VII. 薬物動態に関する項目

- (2) 排泄率  
(3) 排泄速度  
(つづき)

単回経口投与後の累積尿中排泄率

	累積尿中排泄率(投与量に対する%)		
	0~24hr	0~48hr	0~72hr
スプラタスト(塩基)	1.955±0.345	1.955±0.345	1.955±0.345
M-1	0.085±0.049	0.135±0.072	0.135±0.072
M-1-GSH	N.D.	N.D.	N.D.
M-1-Ac·Cys	2.173±1.017	2.667±1.405	2.667±1.405
M-1-CH <sub>3</sub> SH	N.D.	N.D.	N.D.
M-1-CH <sub>3</sub> SH(S→O)	N.D.	N.D.	N.D.
M-2	N.D.	N.D.	N.D.
合計	4.213±1.248	4.757±1.358	4.757±1.358

N.D. : 検出限界以下

(投与量 : 100mg, n=5, mean±S.D.)

### ②反復投与

健康成人(20~23歳)に本剤100mgを1日3回7日間及び8日目に1回、食後30分に経口投与した時の投与期間中ならびに最終投与後の各日の尿中累積排泄率を測定した。スプラタスト(塩基)の累積排泄率は1.2~1.5%のほぼ一定値を示し、代謝物を含めた総排泄率は最終投与後3日目で約7.1%であった。

反復経口投与期間中ならびに最終投与後の累積尿中排泄率

	累積尿中排泄率(投与量に対する%)				
	1 day	2 day	3 day	4 day	5 day
スプラタスト(塩基)	1.235±0.452	1.312±0.465	1.332±0.372	1.451±0.389	1.489±0.302
M-1	0.073±0.040	0.157±0.068	0.187±0.092	0.197±0.101	0.200±0.092
M-1-GSH	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
M-1-Ac·Cys	3.154±0.682	4.216±1.042	4.442±1.073	4.600±1.420	4.566±1.409
M-1-CH <sub>3</sub> SH	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
M-1-CH <sub>3</sub> SH(S→O)	N.D.	0.154±0.087	0.207±0.122	0.230±0.151	0.221±0.147
M-2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
合計	4.463±1.077	5.840±1.501	6.169±1.464	6.478±1.890	6.477±1.804

	累積尿中排泄率(投与量に対する%)				
	6 day	7 day	8 day(1 day) <sup>a)</sup>	(2 day) <sup>a)</sup>	(3 day) <sup>a)</sup>
スプラタスト(塩基)	1.456±0.316	1.446±0.336	1.469±0.355	1.477±0.362	1.477±0.363
M-1	0.202±0.094	0.201±0.096	0.219±0.114	0.232±0.130	0.233±0.133
M-1-GSH	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
M-1-Ac·Cys	4.550±1.339	4.661±1.497	4.944±1.652	5.075±1.780	5.075±1.780
M-1-CH <sub>3</sub> SH	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
M-1-CH <sub>3</sub> SH(S→O)	0.233±0.149	0.243±0.156	0.274±0.186	0.300±0.214	0.300±0.214
M-2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
合計	6.440±1.750	6.551±1.943	6.905±2.139	7.083±2.308	7.086±2.309

a)最終投与後の日数

(投与量 : 100mg×3/day×7+100mg, n=5, mean±S.D.)

N.D. : 検出限界以下

- (2) 排泄率  
 (3) 排泄速度  
 (つづき)

2) 糞中排泄<sup>20)</sup>

健康成人(25~36歳)に本剤 100mg を空腹時に単回経口投与した後の72時間までの累積糞中排泄率は約37%であり、そのほとんどがスプラタスト(塩基)であった。

空腹時、単回経口投与後の累積糞中排泄率

	累積糞中排泄率
	(0~72hr)
スプラタスト(塩基)	34.66±10.26
M-1	2.35± 1.54
M-1-GSH	N.D.
M-1-Cys	N.D.
M-1-Ac·Cys	0.07± 0.17
M-1-Ac·Cys(S→O)	0.15± 0.22
M-1-CH <sub>3</sub> SH	N.D.
M-1-CH <sub>3</sub> SH(S→O)	0.05± 0.11
M-2	N.D.
合計	37.30± 9.97

(投与量に対する%、投与量：100mg、n=5、mean±S.D.)  
 N.D.：検出限界以下

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし



## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由  
(原則禁忌を含む)

禁忌(次の患者には投与しないこと)  
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する  
使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する  
使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)  
肝障害のある患者 [肝障害が悪化するおそれがある。]

<解説>

肝機能障害の報告がある(「VIII-8. 副作用」の項参照)。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤は喘息の悪化時ばかりでなく、喘息が良好にコントロールされている場合でも継続して服用するよう、患者に十分説明しておくこと。
- (2) 本剤は気管支拡張剤、ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等と異なり、既に起こっている発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、このことは患者に十分説明しておく必要がある。
- (3) 気管支喘息患者に本剤を投与中、**大発作をみた場合は気管支拡張剤あるいはステロイド剤を投与する必要がある。**
- (4) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイドの減量をはかる場合は十分な管理下で徐々に行うこと。
- (5) 本剤の使用によりステロイド維持量を減量し得た患者で、本剤の投与を中止する場合は原疾患再発のおそれがあるので注意すること。
- (6) 本剤の使用により効果が認められない場合には漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。
- (7) 本剤を季節性のアレルギー性疾患患者に投与する場合は好発季節を考え、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。

#### <解説>

- (1) 本剤は喘息治療において長期管理に使用される薬剤である。
- (2)、(3) 本剤には気管支拡張作用等がなく、即効性は期待できない。一般に喘息大発作の治療には気管支拡張剤あるいはステロイド剤等が用いられる。
- (4) ステロイドを急に減量することにより、症状の増悪やステロイドの離脱症状が発現することがあるので、十分に注意が必要である。

### 7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

- (2) 併用注意とその理由

該当しない

### 8. 副作用

- (1) 副作用の概要

#### <カプセル剤>

承認時及び使用成績調査・特別調査(長期調査)における副作用評価可能症例は 7863 例であり、副作用発現率は 3.6% (286 例)であった。主な副作用は胃部不快感 0.4%、嘔気 0.4%等の消化器症状、ALT(GPT)上昇 0.4%、AST(GOT)上昇 0.3%等の肝機能障害、眠気 0.5%、発疹 0.2%等であった。(再審査終了時)

#### <ドライシロップ(参考)>

小児に対するドライシロップの承認時及び特別調査(長期調査)における副作用評価可能症例は 1180 例であり、副作用発現率は 2.5% (29 例)であった。主な副作用は好酸球増多 0.6%、AST(GOT)上昇 0.4%、ALT(GPT)上昇 0.3%、嘔吐 0.3%等であった。(再審査終了時)

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (2) 重大な副作用と 初期症状

#### (1) 重大な副作用 [( )内に発現頻度を記載。]

- 1) 肝機能障害：黄疸(頻度不明)、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇等の肝機能障害(0.1%未満)(初期症状：全身倦怠感、食欲不振、発熱、嘔気等)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するなど適切な処置を行うこと。
- 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。

### (3) その他の副作用

#### (2) その他の副作用

次の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。なお、過敏症があらわれた場合には投与を中止すること。

頻度 分類	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	胃部不快感、嘔気、胃痛、下痢	口渇、食欲不振、口内炎、腹痛、嘔吐、腹部膨満感、舌のあれ	
精神 神経系	眠気	頭痛、痙攣、振戦、めまい、しびれ	
血液	好酸球増多	白血球減少	
過敏症	発疹、掻痒感	蕁麻疹	
肝 臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、LDH 上昇	ビリルビン上昇、Al-P 上昇	
泌尿器		蛋白尿、頻尿	
その他	生理不順、倦怠感・脱力感	浮腫、耳鳴、眼瞼乾燥感、発熱、ほてり、鼻出血、味覚異常、口臭	動悸、咳、胸部圧迫感

(発現頻度はカプセル剤とドライシロップの合計から算出。)

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧  
承認時、使用成績調査(調査期間：1995年4月～1998年3月)及び特別調査(投与期間1年間の長期調査)(調査期間：1995年12月～1998年12月)におけるアイピーディカプセルの副作用発現状況、ならびにアイピーディドライシロップ5%の承認時及び特別調査の副作用発現状況を次に示した。

副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧(ドライシロップとカプセル)(1)

	ドライシロップ			カプセル			合計
	承認申請時	特別調査	計	成人	小児	計	
症例数	419	761	1180	7526	337	7863	9043
副作用発現症例数	11	18	29	284	2	286	315
副作用発現症例率(%)	2.63	2.37	2.46	3.77	0.59	3.64	3.48

副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧(ドライシロップとカプセル)(2)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数(発現率：%)						合計
	ドライシロップ			カプセル			
	承認申請時	特別調査	計	成人	小児	計	
	小児	小児					
<b>感染症および寄生虫症</b>							
急性気管支炎		1(0.13)	1(0.08)				1(0.01)
伝染性軟属腫				1(0.01)		1(0.01)	1(0.01)
ヘルペスウイルス感染				1(0.01)		1(0.01)	1(0.01)
<b>代謝および栄養障害</b>							
食欲不振		1(0.13)	1(0.08)	8(0.11)		8(0.10)	9(0.10)
<b>神経系障害</b>							
感覚減退				2(0.03)		2(0.03)	2(0.02)
口の錯感覚				1(0.01)		1(0.01)	1(0.01)
傾眠	1(0.24)		1(0.08)	36(0.48)		36(0.46)	37(0.41)
痙攣	1(0.24)		1(0.08)	1(0.01)		1(0.01)	2(0.02)
振戦				1(0.01)		1(0.01)	1(0.01)
頭痛	1(0.24)		1(0.08)	8(0.11)		8(0.10)	9(0.10)
浮動性めまい				2(0.03)		2(0.03)	2(0.02)
味覚異常				1(0.01)		1(0.01)	1(0.01)
<b>眼障害</b>							
眼瞼浮腫	1(0.24)		1(0.08)				1(0.01)
結膜炎				2(0.03)		2(0.03)	2(0.02)
霧視				1(0.01)		1(0.01)	1(0.01)
<b>耳および迷路障害</b>							
耳鳴				2(0.03)		2(0.03)	2(0.02)
<b>血管障害</b>							
ほてり				1(0.01)		1(0.01)	1(0.01)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>							
呼吸困難				1(0.01)		1(0.01)	1(0.01)
湿性咳嗽				1(0.01)		1(0.01)	1(0.01)
痰貯留				1(0.01)		1(0.01)	1(0.01)
鼻出血	2(0.48)		2(0.17)	1(0.01)		1(0.01)	3(0.03)

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧(つづき)

副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧(ドライシロップとカプセル)(3)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数(発現率：%)						合計
	ドライシロップ			カプセル			
	承認申請時	特別調査	計	成人	小児	計	
	小児	小児					
<b>胃腸障害</b>							
胃アトニー					1(0.30)	1(0.01)	1(0.01)
胃炎				1(0.01)		1(0.01)	1(0.01)
胃不快感				35(0.47)		35(0.45)	35(0.39)
嘔吐	1(0.24)	2(0.26)	3(0.25)	3(0.04)		3(0.04)	6(0.07)
おくび				1(0.01)		1(0.01)	1(0.01)
悪心	1(0.24)	1(0.13)	2(0.17)	28(0.37)		28(0.36)	30(0.33)
下痢	1(0.24)		1(0.08)	11(0.15)		11(0.14)	12(0.13)
口臭				1(0.01)		1(0.01)	1(0.01)
口内炎				5(0.07)		5(0.06)	5(0.06)
消化不良				2(0.03)		2(0.03)	2(0.02)
上腹部痛				11(0.15)		11(0.14)	11(0.12)
舌障害				2(0.03)		2(0.03)	2(0.02)
腹痛				7(0.09)		7(0.09)	7(0.08)
腹部膨満				2(0.03)		2(0.03)	2(0.02)
便秘				2(0.03)		2(0.03)	2(0.02)
<b>肝胆道系障害</b>							
肝機能異常		1(0.13)	1(0.08)	13(0.17)		13(0.17)	14(0.15)
急性肝炎				1(0.01)		1(0.01)	1(0.01)
胆汁うっ滞性肝炎				1(0.01)		1(0.01)	1(0.01)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>							
乾皮症				1(0.01)		1(0.01)	1(0.01)
痤瘡様皮膚炎				1(0.01)		1(0.01)	1(0.01)
紫斑				1(0.01)		1(0.01)	1(0.01)
蕁麻疹				7(0.09)		7(0.09)	7(0.08)
掻痒感				11(0.15)		11(0.14)	11(0.12)
多汗症				1(0.01)		1(0.01)	1(0.01)
爪の障害				1(0.01)		1(0.01)	1(0.01)
皮膚炎				1(0.01)		1(0.01)	1(0.01)
発疹		2(0.26)	2(0.17)	18(0.24)		18(0.23)	20(0.22)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>							
筋骨格硬直				1(0.01)		1(0.01)	1(0.01)
四肢痛				2(0.03)		2(0.03)	2(0.02)
背部痛				1(0.01)		1(0.01)	1(0.01)
<b>腎および尿路障害</b>							
蛋白尿	1(0.24)	1(0.13)	2(0.17)	6(0.08)		6(0.08)	8(0.09)
尿閉				1(0.01)		1(0.01)	1(0.01)
頻尿				2(0.03)		2(0.03)	2(0.02)
<b>妊娠、産褥および周産期の状態</b>							
流産 <sup>#</sup>				1(0.03)		1(0.03)	1(0.03)
<b>生殖系および乳房障害</b>							
月経障害 <sup>#</sup>				6(0.16)		6(0.16)	6(0.16)
女性化乳房 <sup>##</sup>				1(0.03)		1(0.03)	1(0.03)
<b>全身障害および投与局所様態</b>							
異常感				1(0.01)		1(0.01)	1(0.01)
倦怠感		1(0.13)	1(0.08)	10(0.13)		10(0.13)	11(0.12)
口渇				9(0.12)		9(0.11)	9(0.10)
発熱				1(0.01)		1(0.01)	1(0.01)
浮腫				2(0.03)		2(0.03)	2(0.02)

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧(つづき)

副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧(ドライシロップとカプセル)(4)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数(発現率：%)						合計
	ドライシロップ			カプセル			
	承認申請時	特別調査	計				
	小児	小児					
臨床検査							
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加*	2(0.48)	3(0.39)	5(0.42)	23(0.31)		23(0.29)	28(0.31)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加*	2(0.48)	2(0.26)	4(0.34)	35(0.47)		35(0.45)	39(0.43)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加*				14(0.19)		14(0.18)	14(0.15)
血小板数減少				1(0.01)		1(0.01)	1(0.01)
血小板数増加		1(0.13)	1(0.08)				1(0.01)
血中アルカリホスファターゼ増加*				6(0.08)		6(0.08)	6(0.07)
血中乳酸脱水素酵素増加*				12(0.16)	1(0.30)	13(0.17)	13(0.14)
血中尿素増加				1(0.01)		1(0.01)	1(0.01)
血中ビリルビン増加*				4(0.05)		4(0.05)	4(0.04)
血中免疫グロブリンE増加				3(0.04)		3(0.04)	3(0.03)
好塩基球数増加				1(0.01)		1(0.01)	1(0.01)
好酸球数減少		1(0.13)	1(0.08)				1(0.01)
好酸球数増加	1(0.24)	6(0.79)	7(0.59)	6(0.08)		6(0.08)	13(0.14)
好酸球陽イオン蛋白増加		1(0.13)	1(0.08)				1(0.01)
好中球数増加				3(0.04)		3(0.04)	3(0.03)
脂質異常				1(0.01)		1(0.01)	1(0.01)
赤血球数減少				2(0.03)		2(0.03)	2(0.02)
単球数増加				2(0.03)		2(0.03)	2(0.02)
尿中血陽性	1(0.24)		1(0.08)				1(0.01)
尿中ブドウ糖陽性				3(0.04)		3(0.04)	3(0.03)
白血球数減少				1(0.01)		1(0.01)	1(0.01)
白血球数増加				3(0.04)		3(0.04)	3(0.03)
リンパ球形態異常				1(0.01)		1(0.01)	1(0.01)
リンパ球数減少				2(0.03)		2(0.03)	2(0.02)

# : 女性成人(カプセル成人女性：3767例)に限定して頻度を算出。

# # : 男性成人(カプセル成人男性：3759例)に限定して頻度を算出。

\* : 肝機能異常(14例)及び胆汁うっ滞性肝炎(1例)の症例での臨床検査(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中ビリルビン増加)の該当検査にそれぞれ加算して集計。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

アイピーディカプセルの承認時における、背景別の副作用発現状況を次に示した。性別では女性で、投与期間では6週以内で副作用発現率が高かった。

背景別の副作用発現状況(承認時)

患者背景		評価例数	副作用発現例数	副作用発現率(%)	$\chi^2$ 検定 <sup>a)</sup>	投与中止例数
合計		1460	73	5.0	—	34
疾患	気管支喘息	609	37	6.1	N.S.	18
	アトピー性皮膚炎	462	17	3.7		7
	アレルギー性鼻炎	389	19	4.9		9
性別	男	739	23	3.1	$p < 0.01$	7
	女	721	50	6.9		27
年齢	10~14歳	32	2	6.3	N.S.	1
	15~64歳	1337	70	5.2		32
	65~83歳	91	1	1.1		1
1日投与量	150mg	126	10	7.9	N.S.	3
	300mg	1155	52	4.5		24
	600mg	179	11	6.1		7
投与期間	≤ 6週	818	55	6.7	$p < 0.01$	32
	6 ~12週	482	12	2.5		1
	12 ~24週	102	5	4.9		1
	24週<	58	1	1.7		0

a) 副作用の有無で $\chi^2$ 検定を行った。N.S. : not significant

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度(つづき)

アイピーディカプセルの使用成績調査における、背景別の副作用発現状況を次に示した。独立影響因子について検討した結果、副作用発現に対する促進因子として「合併症」、「既往歴」、「投与直前の抗アレルギー剤」、抑制因子として「投与日数」が抽出された。合併症有で副作用発現率が高かったが、主な合併症では、効能疾患を除くと、慢性副鼻腔炎 2.42%(7/289)、高血圧症 5.99%(10/167)、結膜炎 4.88%(6/123)、糖尿病 3.28%(2/61)、高脂血症 3.92%(2/51)等であった。

背景別の副作用発現状況(使用成績調査)

		評価例数	副作用発現例数	副作用発現率(%)
総 計		5830	157	2.69
性 別	男 性	2896	65	2.24
	女 性	2934	92	3.14
年 齢	6～14 歳	337	2	0.59
	15～64 歳	4862	135	2.78
	65 歳以上	631	20	3.17
合併症	無	4137	83	2.01
	有	1692	74	4.37
既往歴	無	4630	98	2.12
	有	992	51	5.14
投与直前の抗アレルギー剤	無	3548	88	2.48
	有	1870	58	3.10
使用理由	気管支喘息	994	38	3.82
	アトピー性皮膚炎	2789	66	2.37
	アレルギー性鼻炎	1784	49	2.75
	効能外疾患	86	1	1.16
	複数疾患	177	3	1.69
投与前重症度	軽 度	1394	32	2.30
	中等度	3402	96	2.82
	高 度	1013	29	2.86
1日投与量(最大)	100mg	18	0	0.00
	150mg	15	0	0.00
	200mg	302	8	2.65
	250mg	1	0	0.00
	300mg	5451	144	2.64
	400mg	41	5	12.20
	600mg	2	0	0.00
併用薬剤	無	519	12	2.31
	有	5311	145	2.73
投与開始からの期間	1～13日	5821	84	1.44
	14～27日	5497	21	0.38
	28～55日	4608	21	0.46
	56～83日	3162	15	0.47
	84～111日	1888	6	0.32
	112～139日	1138	2	0.18
	140～167日	705	0	0.00
	168日以上	405	4	0.99
投与前腎機能	正常	2585	84	3.25
	障害	37	3	8.11
投与前肝機能	正常	2499	75	3.00
	障害	223	9	4.04

各背景の不明は省略。



## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

注 意

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- 2) 過敏症(発疹、掻痒感、蕁麻疹等)があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、低用量(例えば 150mg/日)から投与を開始し、増量する場合は患者の副作用及び臨床症状を十分観察しながら行うこと。

<解説>

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、低用量から投与開始する。なお、低用量では 150mg/日で有効例が認められることから、具体的に「例えば 150mg/日」とした(V-3.臨床成績(2)臨床効果の項参照)。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与<sup>34)</sup>

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。<sup>34)</sup>]

<解説>

(1) 動物実験で催奇形性は認められていないが、臨床で妊婦に投与した場合の危険性を考慮し、一般的な注意を促した。

妊婦への使用については、アイピーディカプセルの使用成績調査及び特別調査(長期調査)で妊婦又は妊娠の可能性のある患者への使用例(11例)について調査した。妊娠ではなかった2例、追跡不能2例及び流産1例を除いた6例については、いずれも異常なく出産している。流産の症例(19歳、アトピー性皮膚炎)は妊娠中の喫煙が確認されており、偶発的に起こった可能性も考えられたが、アイピーディカプセルとの因果関係は不明とされた。

(2) 「VII-4. 分布(3)乳汁への移行性」の項参照。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない。]

<解説>

小児に対する使用経験が少ないため、一般的な注意を促した。

小児の使用については、アイピーディカプセルの使用成績調査のうち小児(6～14歳)において集計した結果、副作用が337例中2例(0.59%)に認められ、その内訳はLDH上昇、胃アトニー(症状は嘔気、胃部不快感、腹痛、腹部膨満感)が各1件であった。

**小児での副作用発現状況(アイピーディカプセルの使用成績調査)**

年齢(歳)	6	7	8	9	10	11	12	13	14	計
使用例数	4	7	12	16	25	40	51	82	100	337
副作用例数						1 <sup>a)</sup>		1 <sup>b)</sup>		2

a)LDH 上昇 b)胃アトニー

また、アイピーディドライシロップ5%(小児用製剤)では、承認時において副作用が419例中11例(2.63%)、16件に認められ、その内訳は鼻出血、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇が各2件、嘔気、嘔吐、軟便、痙攣、眠気、頭痛、眼瞼腫脹、好酸球増多、尿蛋白陽性、尿潜血陽性が各1件であった。

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の投与はアレルギー皮内反応を抑制し、アレルギーの確認に支障をきたすので、アレルギー皮内反応検査を実施する前は本剤を投与しないこと。

### 13. 過量投与

該当資料なし

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 14. 適用上の注意

#### ○適用上の注意

薬剤交付時: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

#### ○患者等に留意すべき必須事項等

- (1) 本剤は喘息の悪化時ばかりでなく、喘息が良好にコントロールされている場合でも継続して服用するよう、患者に十分説明しておくこと。
- (2) 本剤は気管支拡張剤、ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等と異なり、**既に起こっている発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので**、このことは患者に十分説明しておく必要がある。

### 15. その他の注意

スプラタストトシル酸塩からジメチルスルフィドが生じ、口臭が発現することがある。

### 16. その他

該当しない

## IX. 非臨床試験に関する項目

---

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

## IX. 非臨床試験に関する項目

### (3) 安全性薬理試験

30, 40)

#### (1) 中枢神経系に及ぼす影響<sup>40)</sup>

スプラタストトシル酸塩は高用量の経口投与でウサギ脳波覚醒作用、マウス鎮痛作用、ラット条件回避反応抑制作用を示したが、自発運動量、麻酔作用、電撃・薬物痙攣、協調運動、体温、音・光刺激脳波反応には影響しなかった。

#### (2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響<sup>30)</sup>

スプラタストトシル酸塩は麻酔下イヌに静脈内投与すると呼吸振幅増大、呼吸数増加、血圧上昇、心拍数減少、大腿動脈及び腎動脈の血流量増加を示し、更に高用量(30mg/kg)では呼吸振幅低下、呼吸数増加、血圧の持続的な下降を示し、心電図においては10mg/kgでST及びT波の上昇、30mg/kgでR及びT波の低下を示した。無麻酔下イヌに経口投与した際には高用量(1000mg/kg)で軽度な血圧上昇と心拍数増加を示したが、心電図には影響しなかった。

また、麻酔下イヌに静脈内投与すると、アセチルコリン(ACh)による降圧作用を増強し、ニコチン及びジメチルフェニルピペラジニウム(DMPP)による昇圧作用を抑制した。*in vitro*試験において高濃度でウサギ耳介血管の拡張作用を示したが、ウサギ心臓標本及びモルモット心房標本には影響しなかった。

#### (3) 消化器系に及ぼす影響<sup>30)</sup>

スプラタストトシル酸塩はマウス腸管内輸送能を抑制し、ラット胃液分泌量を軽度増加させたが、ラット胃粘膜には影響しなかった。*in vitro*の試験では高濃度でウサギ十二指腸標本の自動運動を軽度抑制した。

#### (4) 自律神経系及び体性神経系に及ぼす影響<sup>30)</sup>

スプラタストトシル酸塩は静脈内投与試験でネコ瞬膜収縮を抑制し、ラット腓腹筋収縮を増強したが、モルモット表面麻酔作用は示さなかった。*in vitro*の試験ではラット横隔膜神経標本の収縮を $10^{-3}$ g/mLで増強し、 $10^{-2}$ g/mLで抑制した。

#### (5) 平滑筋に及ぼす影響<sup>30)</sup>

スプラタストトシル酸塩は*in vitro*試験においてモルモット回腸標本で収縮作用とニコチン収縮の増強を示したが、ウサギ大動脈標本、モルモット気管標本、モルモット輸精管標本及びラット子宮標本には影響しなかった。

#### (6) その他の作用<sup>30)</sup>

スプラタストトシル酸塩は高用量でラットの尿中電解質排泄増加、浸透圧上昇を示した。また、ラットで軽度の血糖低下作用を示した。

## IX. 非臨床試験に関する項目

## (3) 安全性薬理試験

30, 40) (つづき)

## スプラタストシル酸塩の一般薬理(1)

試験項目	動物種	適用経路	投与量 (mg/kg) (n)	試験成績
中枢神経系に及ぼす影響				
①自発運動量	マウス、ddY、雄	p.o.	100、300、1000、3000、5000(16)	作用なし。
②麻酔作用 拮抗作用(麻酔量のHexobarbital)	マウス、ddY、雄	p.o.	100、300、1000、3000、5000(10)	作用なし。
③抗痙攣作用 a)最大電撃痙攣	マウス、ddY、雄	p.o.	100、300、1000、3000、5000(10)	作用なし。
b)Pentetrazol 痙攣	マウス、ddY、雄	p.o.	100、300、1000、3000、5000(10)	作用なし。
c)Strychnine 痙攣	マウス、ddY、雄	p.o.	100、300、1000、3000、5000(10)	作用なし。
④協調運動 (Rotarod 法)	マウス、ddY、雄	p.o.	100、300、1000、3000、5000(10)	作用なし。
⑤痛覚に及ぼす影響 Writhing 法	マウス、ddY、雄	p.o.	100、300、1000、3000、5000(10)	5000mg/kg で中等度の鎮痛作用。
⑥条件回避反応	ラット、Wistar、雄	p.o.	100、300、1000、3000、5000(5)	5000mg/kg 投与後 30 分で抑制作用。
⑦正常体温	ウサギ、日本白色種、雄	p.o.	100、300、1000、3000(4~5)	作用なし。
⑧脳波 a)自発脳波	ウサギ、日本白色種、雄	p.o.	100、300(2)、1000、3000(3)	3000mg/kg で覚醒波がやや多くみられた。
		i.v.	10(2)、30、50(3)	50mg/kg で覚醒波がやや多くみられた。
b)音・光刺激反応	ウサギ、日本白色種、雄	p.o.	100、300、1000、3000(2~3)	作用なし。
呼吸・循環器系に及ぼす影響				
①麻酔下の呼吸、 血圧、心拍数、 血流量及び心電図	イヌ、Beagle、雄	i.v.	0.3(2~3)、1(2~4)、3、10(3~7)、30(3~6)	呼吸：1~10mg/kg で一過性の呼吸振幅の増大、30mg/kg で呼吸振幅の増大の後に弱い低下、呼吸数の増加。 血圧：1、3mg/kg で上昇、10mg/kg で上昇の後下降、30mg/kg で下降。 (Hexamethonium により抑制) 心拍数：1~30mg/kg で減少。 血流量：大腿動脈血流量は 1~10mg/kg で増加。腎動脈血流量は 3mg/kg で一過性に増加、10mg/kg では増加後弱い減少。 心電図：10mg/kg で ST、T 波が上昇、30mg/kg では R、T 波が低下。
②無麻酔下の血圧、 心拍数	イヌ、Beagle、雌雄	p.o.	300、1000(4)	1000mg/kg 投与 2 時間後に軽度な血圧上昇、心拍数増加。
③無麻酔下の心電図	イヌ、Beagle、雄	p.o.	1000(3)	作用なし。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### (3) 安全性薬理試験

30, 40) (つづき)

#### スプラタストトシル酸塩の一般薬理(2)

試験項目	動物種	適用経路	投与量 (mg/kg) (n)	試験成績
④各種血圧作動薬の血圧反応に対する作用 (ACh、Nicotine、DMPP)	イヌ、Beagle、雌	i.v.	3(3)、10(3~5)	10mg/kgの前処置により、AChの降圧作用を増強、Nicotine及びDMPPの昇圧作用を抑制。
⑤摘出心臓標本 (Langendorff法)	ウサギ、日本白色種、雄	in vitro	10 <sup>-4</sup> 、10 <sup>-3</sup> 、10 <sup>-2</sup> g/mL(3) 0.1mL注入	作用なし。
⑥摘出心房標本	モルモット、Hartley、雄	in vitro	10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> (6) 10 <sup>-4</sup> (7)g/mL	作用なし。
⑦摘出耳介灌流標本 (Locke液、10 <sup>-7</sup> g/mL NAd含有Locke液)	ウサギ、日本白色種、雄	in vitro	10 <sup>-4</sup> 、10 <sup>-3</sup> 、10 <sup>-2</sup> g/mL(3~4) 0.1 mL注入	通常のLocke液で灌流： 作用なし。 NAdを含むLocke灌流液： 10 <sup>-2</sup> g/mLによって灌流液量の増加がみられた。
<b>消化器系に及ぼす影響</b>				
①腸管内輸送能 (炭末法)	マウス、ddY、雄	p.o.	100、300、1000、 3000(10)、 5000(8)	1000~5000mg/kgで用量依存的に腸管内輸送能を抑制。
②胃液分泌(Shay法)	ラット、Wistar、雄	i.d.	10、30、100、 300、1000(10)	100mg/kgで胃液量が軽度増加。300、1000mg/kgでは作用は消失した。
③胃粘膜	ラット、Wistar、雄	p.o.	100(8)、300(9)、 1000、3000、 5000(6)	作用なし。
④摘出十二指腸自動運動	ウサギ、日本白色種、雄	in vitro	10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> g/mL(4)	10 <sup>-4</sup> g/mLで軽度の抑制。
<b>自律神経系及び体性神経系に及ぼす影響</b>				
①瞬膜収縮 a)節前線維刺激	ネコ、雑種、雌雄	i.v.	3、10、30(9)、 50(6)	10~50mg/kgで用量依存的に瞬膜収縮を抑制。
b)節後線維刺激	ネコ、雑種、雄	i.v.	50(6)	作用なし。
c)アドレナリン刺激	ネコ、雑種、雄	i.v.	50(7)	アドレナリンによる瞬膜収縮を増強。
②坐骨神経-腓腹筋 a)単独作用	ラット、Wistar、雄	i.v.	3(4) 10、30、50(5)	10、30mg/kgで投与後速やかな収縮増強。50mg/kgでは投与直後の一過性の増強に続き、持続的な増強。
b)ガラミンの遮断作用に対する作用	ラット、Wistar、雄	i.v.	10、50(4)	10mg/kgでガラミンの遮断作用を抑制し、50mg/kgでは遮断作用を増強。
③横隔膜神経標本 a)単独作用	ラット、Wistar、雄	in vitro	10 <sup>-4</sup> (3)、 10 <sup>-3</sup> (5)、 10 <sup>-2</sup> (3)g/mL	筋直接刺激：作用なし。 神経刺激：10 <sup>-3</sup> g/mLで筋収縮を増強、10 <sup>-2</sup> g/mLで一過性に増強後抑制。
b)ツボクラリンの阻害に対する作用	ラット、Wistar、雄	in vitro	10 <sup>-4</sup> 、3×10 <sup>-4</sup> 、 10 <sup>-3</sup> g/mL(3)	3×10 <sup>-4</sup> g/mLで回復傾向。10 <sup>-3</sup> g/mLではツボクラリンの阻害を減弱後増強。
c)サクシニルコリンの阻害に対する作用	ラット、Wistar、雄	in vitro	10 <sup>-4</sup> 、3×10 <sup>-4</sup> 、 10 <sup>-3</sup> g/mL(3)	3×10 <sup>-4</sup> 、10 <sup>-3</sup> g/mLでサクシニルコリンの阻害を増強。
④表面麻酔作用 (角膜反射)	モルモット、Hartley、雄	点眼	1、10、50%液(5)	作用なし。

## IX. 非臨床試験に関する項目

## (3) 安全性薬理試験

30, 40) (つづき)

## スプラタストシル酸塩の一般薬理(3)

試験項目	動物種	適用経路	投与量 (mg/kg) (n)	試験成績
平滑筋に及ぼす影響				
①摘出大動脈標本 (単独、KCl収縮)	ウサギ、日本 白色種、雄	<i>in vitro</i>	10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> g/mL(3)	作用なし。
②摘出気管筋標本 (単独、His収縮)	モルモット、 Hartley、雄	<i>in vitro</i>	10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> g/mL(5)	作用なし。
③摘出回腸標本 a) 単独作用	モルモット、 Hartley、雄	<i>in vitro</i>	10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> g/mL(4)	10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> g/mLで収縮作用。
b) ACh、His、BaCl <sub>2</sub> 収縮	モルモット、 Hartley、雄	<i>in vitro</i>	10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> g/mL(各3)	いずれにも作用なし。
c) Nicotine 収縮	モルモット、 Hartley、雄	<i>in vitro</i>	10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> g/mL(6)	10 <sup>-6</sup> g/mLでは作用なし。 10 <sup>-5</sup> g/mLの3/6例でNicotine収縮を増強。
④摘出子宮標本 (発情間期自動運動)	ラット、 Wistar、雌	<i>in vitro</i>	10 <sup>-6</sup> (15)、 10 <sup>-5</sup> (8)、 10 <sup>-4</sup> (5)g/mL	作用なし。
⑤摘出子宮標本 (発情間期自動運動)	ラット、 Wistar、雌	<i>in vitro</i>	10 <sup>-6</sup> (15)、 10 <sup>-5</sup> (8)、 10 <sup>-4</sup> (5)g/mL	作用なし。
その他の一般薬理作用				
①尿量・浸透圧・電解質 排泄に対する作用	ラット、 Wistar、雄	p.o.	100、300、 1000、3000、 5000(10)	1000mg/kgより尿中の電解質排泄量が増加。3000mg/kgより浸透圧が上昇。
②血糖値に及ぼす影響	ラット、 Wistar、雄	p.o.	100、300、 1000、3000、 5000(10)	3000mg/kgで投与4時間後に軽度の血糖低下がみられたが、5000mg/kgでは作用なし。

## (4) その他の薬理試験

該当資料なし



## IX. 非臨床試験に関する項目

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与 毒性試験<sup>41)</sup>

スプラタストトシル酸塩の単回投与毒性

LD<sub>50</sub>(mg/kg)

投与経路	ICR マウス		Wistar ラット		ビーグル犬	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
経口投与	>12500	>12500	>10000	>10000	2124	2660
静脈内投与	81 (76~85)	96 (90~102)	96 (93~99)	93 (91~95)		

( ) : 95%信頼限界、(マウス、ラット : Probit 法 イヌ : Up and Down 法)

#### 中毒症状

マウス、ラット : 経口投与では下痢・粘液便が認められ、マウス 2 例が自発運動の減少、呼吸数減少を呈して死亡し、その剖検では肺の鬱血、肝の退色が認められた。

静脈内投与では呼吸困難、間代性痙攣、横臥等が認められ、死亡例はマウスで 10 分以内、ラットで 30 分以内に死亡し、その剖検で肺の出血・鬱血が認められた。

#### イヌ

: 生存例で振戦、下痢・粘液便、歩行失調、起立困難、横臥鎮静、間代性痙攣、心悸亢進等が認められた。死亡例ではさらに呼吸困難、チアノーゼを呈して 3 時間以内に死亡し、剖検で心臓に点状～斑状出血が認められた。

(2) 反復投与  
毒性試験<sup>42~45)</sup>1) Wistar ラットによる 13 週間反復投与毒性試験<sup>42)</sup>

(200、600、1800、5400mg/kg/day、13 週間経口投与、回復試験 5 週間)  
600mg/kg/day 以上の雄で総コレステロール及び遊離コレステロールの上昇、1800mg/kg/day では糞潜血陽性化傾向、赤血球数の減少、肝細胞の軽度空胞化、雄でコリンエステラーゼ活性の上昇等が認められたが、休薬により諸変化は回復した。全例死亡した 5400mg/kg/day では失調性歩行、四肢の痙攣、体重増加抑制、摂餌量減少、リンパ性器官のリンパ球壊死、中枢神経系で神経細胞の変性・壊死等が認められた。無影響量は雄 200mg/kg/day、雌 600mg/kg/day と推定された。

2) ビーグル犬による 13 週間反復投与毒性試験<sup>43)</sup>

(50、150、450、1350mg/kg/day、13 週間経口投与、回復試験 5 週間)  
450mg/kg/day 以上で軟便・下痢、1350mg/kg/day で異常歩行、起立困難、鎮静、振戦等が認められ、雌雄各 1 例が呼吸抑制、チアノーゼを呈して死亡した。死亡例では心の死戦期出血等が認められた。なお、休薬により諸症状は回復した。無影響量は雌雄ともに 150mg/kg/day と推定された。

3) Wistar ラットによる 52 週間反復投与毒性試験<sup>44)</sup>

(50、300、1800mg/kg/day、52 週間経口投与、回復試験 5 週間)  
300mg/kg/day 以上の雄でトリグリセライドの減少、肝重量比の増加が認められた。1800mg/kg/day の雌雄に体重増加抑制が認められ、一部の例が呼吸緩徐、痙攣、異常歩行、四肢麻痺等を呈して死亡した。また、病理組織学的検査では肝細胞の軽度空胞化及び肥大、大脳側頭葉皮質浅層と尾状核の神経細胞及び小脳顆粒層の顆粒細胞の変性・壊死等が認められた。なお、休薬により神経線維の変化を除き回復した。無影響量は雄 50mg/kg/day、雌 300mg/kg/day と推定された。

4) ビーグル犬による 52 週間反復投与毒性試験<sup>45)</sup>

(30、90、270、810mg/kg/day、52 週間経口投与、回復試験 5 週間)  
270mg/kg/day 以上で軟便、下痢及び雄でプロトロンビン時間の延長が、810mg/kg/day で体重増加抑制、Al-P、GPT 及び LDH の軽度上昇、雄で活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められ、雌雄各 1 例に震え、異常歩行及び摂餌量減少が認められ、雌 1 例が自発運動の減少及び間代性痙攣を呈して死亡した。死亡例では心の死戦期出血等が認められた。なお、休薬により諸変化は回復した。無影響量は雌雄ともに 90mg/kg/day と推定された。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### (3) 生殖発生 毒性試験<sup>46~49)</sup>

#### 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験<sup>46)</sup>

(Wistar ラット：200、600、1800mg/kg/day、経口投与)

親動物では1800mg/kg/dayの雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたが、生殖能への影響は認められなかった。

胎児では1800mg/kg/dayで着床後死亡率の増加が認められたが、催奇形性を示唆する所見は認められなかった。

#### 2) 胎児の器官形成期投与試験<sup>47, 48)</sup>

(Wistar ラット：300、900、2700mg/kg/day、経口投与)

母動物では900mg/kg/day以上で摂餌量減少、2700mg/kg/dayで体重減少、動作緩慢、歩行困難等が認められ、一部の例が死亡した。

胎児では2700mg/kg/dayで体重低下と発育遅延による化骨進行度の軽度遅延、心室中隔欠損の軽度増加等が認められたが、外表・骨格異常及び骨格変異の増加は認められなかった。

出生児では2700mg/kg/dayで体重が低値を示したが、身体の発育分化及び機能に異常は認められなかった。離乳後、900mg/kg/day以上の雄及び2700mg/kg/dayの雌で体重増加抑制が認められたが、行動及び生殖能に異常は認められなかった。

(NZW ウサギ：100、300、450、700mg/kg/day、経口投与)

母動物では450mg/kg/dayで体重及び摂餌量の減少傾向、700mg/kg/dayで体重及び摂餌量の減少、流産が認められた。

胎児では700mg/kg/dayで着床後死亡率の増加、生存胎児体重及び胎盤重量の減少が認められたが、催奇形性を示唆する所見は認められなかった。

#### 3) 周産期及び授乳期投与試験<sup>49)</sup>

(Wistar ラット：200、600、1800mg/kg/day、経口投与)

母動物では1800mg/kg/dayで体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたが、分娩及び哺育への影響は認められなかった。

出生児では1800mg/kg/dayで体重増加抑制が認められたが、身体の発育分化、行動・機能及び生殖能に異常は認められなかった。

(4) その他の  
特殊毒性<sup>50~53)</sup>

1) 抗原性試験<sup>50)</sup>

BALB/c 及び C3H/He の 2 系統のマウスを用いた異種(ラット)PCA(受身皮膚アナフィラキシー)反応、また、Hartley モルモットを用いた同種 PCA 反応、ASA(能動的全身アナフィラキシー)反応、ACA(能動的皮膚アナフィラキシー)反応、Schultz-Dale 反応を実施した。その結果、スプラタストトシル酸塩に対する抗体産生は認められず、抗原性はないと推察された。

2) 変異原性試験<sup>51)</sup>

サルモネラ菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験(代謝活性化法併用、50~5000  $\mu$ g/plate、*in vitro*)、チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞(CHL)を用いた染色体異常試験(直接法、125~500  $\mu$ g/mL 及び代謝活性化法、1250~5000  $\mu$ g/mL、*in vitro*)、BDF<sub>1</sub>雄マウスを用いた小核試験(625~5000mg/kg、単回経口投与)を実施した。その結果、いずれの試験も陰性であり、変異原性はないと推察された。

3) がん原性試験<sup>52)</sup>

雌雄各群 50 例の B<sub>6</sub>C<sub>3</sub>F<sub>1</sub> マウス(400~3600mg/kg/day×104 週、混餌経口投与)及び Fischer 344 ラット(50~450mg/kg/day×104 週、混餌経口投与)を用いてがん原性試験を実施した。その結果、マウス、ラットのいずれも陰性であり、がん原性はないと推察された。

4) 眼粘膜刺激性試験<sup>53)</sup>

NZW 雄ウサギを用いた眼粘膜刺激性試験(40%、0.1mL 単回点眼、Federal Register 法)を実施した。その結果、陰性であった。

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製 剤：該当しない 有効成分；劇薬
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年(安定性試験結果に基づく) 外箱に表示
3. 貯法・保存条件	室温保存(吸湿性が強いので、開封後は吸湿に注意すること。)
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	該当しない
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	吸湿性が強く、においがあるので脱カプセルはしないこと。
(3) 調剤時の留意点について	該当しない
5. 承認条件等	該当しない
6. 包 装	アイピーディカプセル 50 PTP 包装：100 カプセル(10 カプセル×10) アイピーディカプセル 100 PTP 包装：100 カプセル(10 カプセル×10)、 500 カプセル(10 カプセル×10×5)、 630 カプセル(21 カプセル×10×3)、 3000 カプセル(10 カプセル×10×30)
7. 容器の材質	PTP：ポリプロピレン-アルミニウム(PTP シート) ポリエチレン-アルミニウム(ピロー(袋))
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：アイピーディドライシロップ 5% 同 効 薬：アゼラスチン塩酸塩、エピナスチン塩酸塩、オキサトミド、 クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、ケトチフェンフ マル酸塩、メキタジン等
9. 国際誕生年月日	1995年1月20日(日本)

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号  
承認年月日：アイピーディカプセル 50：1995年1月20日  
アイピーディカプセル 100：1995年1月20日  
承認番号：アイピーディカプセル 50：20700AMZ00007000  
アイピーディカプセル 100：20700AMZ00008000

11. 薬価基準収載年月日  
1995年3月17日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容  
該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容  
再審査結果公表年月日：2004年9月9日  
内容：承認事項変更なし

14. 再審査期間  
6年(1995年1月20日～2001年1月19日)(終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報  
本剤は投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
アイピーディカプセル 50	109544901	4490016M1023	610407001
アイピーディカプセル 100	109545601	4490016M2020	610407002

17. 保険給付上の注意  
該当しない

# XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 螺良英郎 他：成人気管支喘息に対する IPD-1151T カプセルの臨床検討－臨床早期第Ⅱ相試験－，薬理と治療，**20**(8)，3179-3195 (1992)
- 2) 吉田彦太郎 他：IPD-1151T のアトピー性皮膚炎に対する初期臨床第Ⅱ相試験成績，臨床医薬，**8**(7)，1515-1524 (1992)
- 3) 螺良英郎 他：成人気管支喘息に対する IPD-1151T カプセルの臨床検討－封筒法による至適用量域検討試験－，薬理と治療，**20**(8)，3221-3242 (1992)
- 4) 螺良英郎 他：経口抗アレルギー薬 IPD-1151T カプセルの成人気管支喘息に対する臨床検討－多施設二重盲検法による至適投与量設定試験－，薬理と治療，**20**(8)，3197-3220 (1992)
- 5) 吉田彦太郎 他：IPD-1151T のアトピー性皮膚炎に対する臨床試験－用量設定試験－，臨床医薬，**8**(7)，1625-1641 (1992)
- 6) 馬場駿吉 他：通年性鼻アレルギーに対する IPD-1151T の臨床試験成績－封筒法による至適投与量の検討－，新薬と臨床，**41**(7)，1578-1598 (1992)
- 7) 螺良英郎 他：経口抗アレルギー剤 IPD-1151T(トシル酸スプラタスト)カプセルの成人気管支喘息に対する薬効検討 トラニラストを対照とした多施設二重盲検比較試験，医学のあゆみ，**162**(2)，171-192 (1992)
- 8) 吉田彦太郎 他：アトピー性皮膚炎に対する IPD-1151T の臨床評価－多施設二重盲検法による Tranilast との比較－，臨床医薬，**8**(7)，1643-1657 (1992)
- 9) 馬場駿吉 他：IPD-1151T の通年性鼻アレルギーに対する臨床評価－Tranilast を対照薬とする二重盲検比較試験－，炎症，**12**(4)，379-397 (1992)
- 10) 宮本昭正 他：気管支喘息に対する IPD-1151T の長期投与による臨床効果，薬理と治療，**20**(8)，3277-3290 (1992)
- 11) 螺良英郎 他：気管支喘息に対する IPD-1151T の長期投与試験，新薬と臨床，**41**(7)，1623-1644 (1992)
- 12) 原田昭太郎 他：IPD-1151T のアトピー性皮膚炎に対する長期投与試験，臨床医薬，**8**(8)，1955-1971 (1992)
- 13) 馬場駿吉 他：通年性鼻アレルギーに対する IPD-1151T の長期投与試験，薬理と治療，**20**(8)，3243-3259 (1992)
- 14) 大原守弘 他：IPD-1151T の気管支喘息に対する臨床試験－第Ⅲ相一般臨床試験による成績－，薬理と治療，**20**(8)，3261-3276 (1992)
- 15) 藤村政樹 他：非若年性外因型気管支喘息に対する IPD-1151T の臨床試験，薬理と治療，**20**(8)，3291-3305 (1992)

## 1. 引用文献(つづき)

- 16) 今村貞夫 他:アトピー性皮膚炎に対する IPD-1151T の臨床的検討, 皮膚科紀要, **87** (3), 467-478 (1992)
- 17) 堀 嘉昭 他:アトピー性皮膚炎に対する抗アレルギー剤 IPD-1151T の臨床評価, 西日本皮膚科, **54** (6), 1148-1155 (1992)
- 18) 與田順一 他:通年性鼻アレルギーに対する IPD-1151T(トシル酸スプラタスト)の臨床的検討 -50mg カプセルでの使用経験-, 新薬と臨床, **41** (7), 1599-1610 (1992)
- 19) 五十川修司 他:通年性アレルギー性鼻炎に対する IPD-1151T の臨床検討 -臨床検討・免疫パラメーターの検討-, 新薬と臨床, **41** (7), 1612-1621 (1992)
- 20) 中島重徳 他: IPD-1151T 臨床第一相試験, 社内資料, 研究報告書 No. 83 (1995)
- 21) 松浦直資 他: Suplatast Tosilate (IPD-1151T) の I 型アレルギー反応抑制作用, 薬理と治療, **20** (7), 2425-2435 (1992)
- 22) 松浦直資 他: Suplatast tosilate (IPD-1151T) のモルモット実験的喘息に対する作用, 社内資料, 研究報告書 No. 72 (1995)
- 23) Konno, S. et al. : Effect of IPD-1151T (Suplatast tosilate) on airway hyperresponsiveness in mice., Jpn. J. Allergol., **44** (5), 556-561 (1995)
- 24) 土河三千紀 他: Suplatast tosilate (IPD-1151T) のラット実験的アレルギー性鼻炎に対する作用 (2) -単回投与と連続投与の効力比較-, 社内資料, 研究報告書 No. 74 (1995)
- 25) 松浦直資 他: Suplatast tosilate (IPD-1151T) の I ~IV 型アレルギー反応に対する作用, 日薬理誌, **100** (6), 495-501 (1992)
- 26) 松浦直資 他: Suplatast tosilate (IPD-1151T) のマウス抗体産生に対する作用, 日薬理誌, **100** (6), 485-493 (1992)
- 27) Yanagihara, Y. et al. : Suppression of IgE Production by IPD-1151T (Suplatast Tosilate), a New Dimethylsulfonium Agent : (1) Regulation of Murine IgE Response, Japan. J. Pharmacol., **61** (1), 23-30 (1993)
- 28) Yamaya, H. et al. : Down-regulation of Th2 cell-mediated murine peritoneal eosinophilia by antiallergic agents., Life Sci., **56** (19), 1647-1654 (1995)
- 29) Yanagihara, Y. et al. : Suppression of IgE Production by IPD-1151T (Suplatast Tosilate), a New Dimethylsulfonium Agent : (2) Regulation of Human IgE Response, Japan. J. Pharmacol., **61** (1), 31-39 (1993)



## 1. 引用文献(つづき)

- 30) 田島清孝 他：新規抗アレルギー剤 Suplatast tosilate (IPD-1151T) の一般薬理作用：呼吸・循環器系，消化器系およびその他に対する作用，応用薬理，**43**(6)，531-548 (1992)
- 31) 秋澤有四郎 他：Suplatast tosilate (IPD-1151T) の chemical mediator 拮抗作用，社内資料，研究報告書 No. 76 (1995)
- 32) 丁 宗鉄 他：ヒトにおける Suplatast Tosilate (IPD-1151T) 経口投与後の体内動態，基礎と臨床，**26**(7)，3199-3215 (1992)
- 33) 新藤恭司 他：Suplatast tosilate (IPD-1151T) の体内動態(第 3 報)：Suplatast tosilate (IPD-1151T) の体内動態における動物種差と代謝経路，薬物動態，**7**(4)，441-459 (1992)
- 34) 桑田慶三 他：Suplatast tosilate (IPD-1151T) の体内動態(第 1 報)：<sup>14</sup>C-Suplatast tosilate (IPD-1151T) のラットにおける吸収，分布，排泄，薬物動態，**7**(4)，399-421 (1992)
- 35) 増田啓年 他：Suplatast tosilate (IPD-1151T) の体内動態(第 2 報)：Suplatast tosilate 代謝物の同定と <sup>14</sup>C-Suplatast tosilate のラットでの代謝，薬物動態，**7**(4)，423-439 (1992)
- 36) 増田啓年 他：Suplatast tosilate (IPD-1151T) の *in vitro* での肝における代謝，社内資料，研究報告書 No. 79 (1995)
- 37) 飯田理文 他：トシル酸スプラタストのヒトチトクロム P450 分子種に対する阻害試験，社内資料，研究報告書 No. 179 (2001)
- 38) 山谷英利 他：Suplatast tosilate (IPD-1151T) およびその代謝物，分解生成物のマウス IL-4 産生に及ぼす影響，社内資料，研究報告書 No. 81 (1995)
- 39) 土河三千紀 他：Suplatast tosilate (IPD-1151T) の代謝物および分解生成物のメディエーター遊離抑制作用，社内資料，研究報告書 No. 82 (1995)
- 40) 山本潤二 他：新規抗アレルギー剤 Suplatast tosilate (IPD-1151T) の一般薬理作用：中枢神経系に対する作用，応用薬理，**43**(6)，519-529 (1992)
- 41) 山下和正 他：Suplatast tosilate (IPD-1151T) の単回投与毒性試験，J. Toxicol. Sci., **17**(S-II)，1-9 (1992)
- 42) 中野茂樹 他：Suplatast tosilate (IPD-1151T) のラット経口投与による 13 週間反復投与毒性試験および 5 週間回復試験，J. Toxicol. Sci., **17**(S-II)，11-38 (1992)
- 43) 山下和正 他：Suplatast tosilate (IPD-1151T) のイヌ経口投与による 13 週間反復投与毒性試験および 5 週間回復試験，J. Toxicol. Sci., **17**(S-II)，39-67 (1992)

## 1. 引用文献(つづき)

- 44) 桑田雅彦 他 : Suplatast tosilate (IPD-1151T) のラット経口投与による 52 週間反復投与毒性試験および 5 週間回復試験, *J. Toxicol. Sci.*, **17**(S-II), 69-99 (1992)
- 45) 青木道子 他 : Suplatast tosilate (IPD-1151T) のイヌ経口投与による 52 週間反復投与毒性試験および 5 週間回復試験, *J. Toxicol. Sci.*, **17**(S-II), 101-139 (1992)
- 46) 麻生 直 他 : Suplatast tosilate (IPD-1151T) の生殖・発生毒性試験 (第 1 報) —ラット経口投与による妊娠前および妊娠初期投与試験—, *J. Toxicol. Sci.*, **17**(S-II), 141-154 (1992)
- 47) 山北 修 他 : Suplatast tosilate (IPD-1151T) の生殖・発生毒性試験 (第 2 報) —ラット経口投与による胎児の器官形成期投与試験—, *J. Toxicol. Sci.*, **17**(S-II), 155-174 (1992)
- 48) 山北 修 他 : Suplatast tosilate (IPD-1151T) の生殖・発生毒性試験 (第 3 報) —ウサギ経口投与による胎児の器官形成期投与試験—, *J. Toxicol. Sci.*, **17**(S-II), 175-185 (1992)
- 49) 麻生 直 他 : Suplatast tosilate (IPD-1151T) の生殖・発生毒性試験 (第 4 報) —ラット経口投与による周産期および授乳期投与試験—, *J. Toxicol. Sci.*, **17**(S-II), 187-205 (1992)
- 50) 河内泰英 他 : Suplatast tosilate (IPD-1151T) の抗原性試験, *J. Toxicol. Sci.*, **17**(S-II), 221-233 (1992)
- 51) 大内田昭信 他 : Suplatast tosilate (IPD-1151T) の変異原性試験, *J. Toxicol. Sci.*, **17**(S-II), 207-220 (1992)
- 52) Eric J. F. Spicer 他 : IPD-1151T のマウス, ラットにおける癌原性試験, 社内資料, 研究報告書 No. 77 (1995)
- 53) 山北 修 他 : IPD-1151T のウサギ眼粘膜刺激性試験, 社内資料, 研究報告書 No. 78 (1995)

## 2. その他の参考文献

該当しない

## XII. 参考資料

---

- |                     |              |
|---------------------|--------------|
| 1. 主な外国での発売状況       | 外国では発売していない。 |
| 2. 海外における臨床支援<br>情報 | 該当資料なし       |

### XIII. 備 考

---

その他の関連資料

該当しない

MEMO

