

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® ドライシロップ 5%

IPD® dry syrup 5%

剤 形	ドライシロップ
製 剤 の 規 制 区 分	
規 格 ・ 含 量	1g 中にスプラタストトシル酸塩 50mg 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：2001 年 6 月 20 日 薬 価 基 準 収 載 年 月 日：2001 年 8 月 31 日 発 売 年 月 日：2001 年 9 月 4 日
開 発 ・ 製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製 造 販 売 元： 大鵬薬品工業株式会社
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 http://www.taiho.co.jp/

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、IF と略す）の位置付け並びに IF 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 IF 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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF 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-IF）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-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF 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-IF 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-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF 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、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF 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 IF 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 IF 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。

【IF 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 IF 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

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
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
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	2	1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群	17
2. 一般名	2	2. 薬理作用	17
3. 構造式又は示性式	2	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 分子式及び分子量	2	1. 血中濃度の推移・測定法	26
5. 化学名（命名法）	2	2. 薬物速度論的パラメータ	29
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	3. 吸 収	29
7. CAS 登録番号	2	4. 分 布	30
III. 有効成分に関する項目		5. 代 謝	33
1. 物理化学的性質	3	6. 排 泄	35
2. 有効成分の各種条件下における 安定性	4	7. トランスポーターに関する情報	36
3. 有効成分の確認試験法	6	8. 透析等による除去率	36
4. 有効成分の定量法	6	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	
IV. 製剤に関する項目		1. 警告内容とその理由	37
1. 剤 形	7	2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	37
2. 製剤の組成	7	3. 効能又は効果に関連する 使用上の注意とその理由	37
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	4. 用法及び用量に関連する 使用上の注意とその理由	37
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	5. 慎重投与内容とその理由	37
5. 調製法及び溶解後の安定性	9	6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法	37
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	7. 相互作用	38
7. 溶出性	9	8. 副作用	38
8. 生物学的試験法	9	9. 高齢者への投与	46
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	46
10. 製剤中の有効成分の定量法	10	11. 小児等への投与	46
11. 力 価	10	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	47
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	47
14. 適用上の注意	47
15. その他の注意	48
16. その他	48

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	49
2. 毒性試験	54

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	59
2. 有効期間又は使用期限	59
3. 貯法・保存条件	59
4. 薬剤取扱い上の注意点	59
5. 承認条件等	59
6. 包装	59
7. 容器の材質	59
8. 同一成分・同効薬	59
9. 国際誕生年月日	59
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	60

11. 薬価基準収載年月日	60
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	60
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	60
14. 再審査期間	60
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	60
16. 各種コード	60
17. 保険給付上の注意	60

XI. 文献

1. 引用文献	61
2. その他の参考文献	64

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	65
2. 海外における臨床支援情報	65

XIII. 備考

その他の関連資料	66
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アイピーディは、本邦で開発された薬剤であり、IL-4 や IL-5 などの Th2 サイトカインの産生を選択的に抑制することによって、IgE 抗体産生抑制作用、好酸球組織浸潤抑制作用を示す新しいタイプの抗アレルギー薬である。1995 年 1 月にカプセルの剤形(商品名:アイピーディカプセル 50・100)で成人の気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎に対する製造承認を取得した。

その後、アイピーディカプセル 50・100 は、1998 年の「喘息予防・管理ガイドライン」の「喘息長期管理における薬物療法プラン」の中で“Th2 サイトカイン阻害薬”として分類された。

このたび、新規に小児用剤形としてドライシロップ製剤を開発し、小児気管支喘息を対象とした臨床試験により、本剤の小・中発作ならびに咳などの喘息症状に対する有効性及び安全性が確認され、アイピーディドライシロップ 5%の商品名で 2001 年 6 月に製造承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1)Th2 細胞からの IL-4、IL-5 の産生を抑制する(マウス)。(P.19.P.20)

(2)気道への好酸球浸潤を抑制し、気道反応性亢進を改善する(幼若モルモット)。(P.22)

(3)1 日 2 回投与により、小・中発作ならびに咳などの喘息症状を改善する。

(4)いちご味で、水に溶解しやすいドライシロップである。

(5)副作用の発現率は 2.5%(29 例/1180 例)である。

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)

重大な副作用として黄疸・肝機能障害、ネフローゼ症候群が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	アイピーディドライシロップ 5%
(2) 洋名	IPD dry syrup 5%
(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(薬理学的)、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 ₁₆ H ₂₆ NO ₄ S·C ₇ H ₇ O ₃ 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-DS(治験コード) IPD-1151T(アイピーディカプセルの治験コード)
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

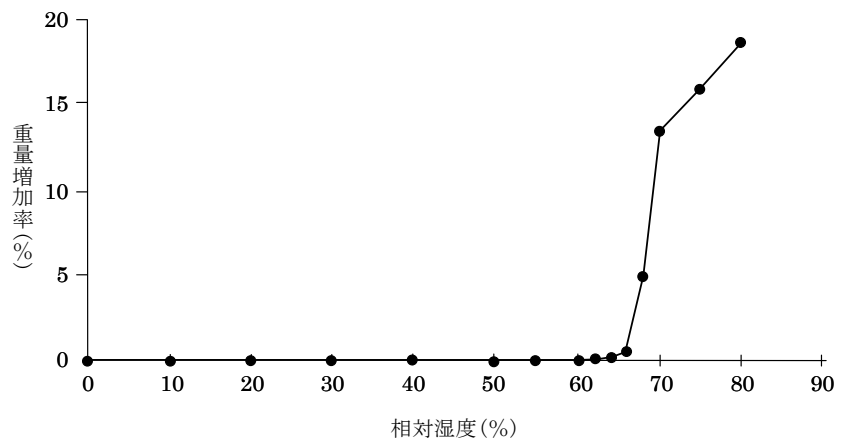
溶 媒	溶解度(W/V%)
水	103.6
メタノール	85.2
エタノール(99.5)	45.6
水飽和 1-オクタノール	23.4
アセトニトリル	3.49

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	1.584×10^{-5}
4	9.391×10^{-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

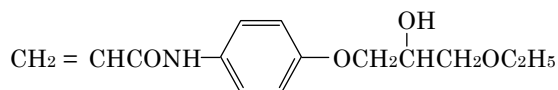
(1) 各種条件下における安定性

スプラタストトシル酸塩の安定性試験結果

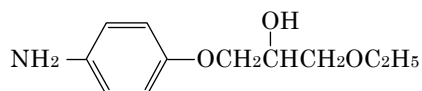
保存条件	保存期間	保存形態	結果
25℃ 60%RH	3年	気密容器*	変化なし
40℃ 75%RH	6ヵ月	気密容器*	変化なし
60℃	3ヵ月	気密容器**	類縁物質の増加が認められた。 (D-1; 0.49%、D-2; 0.15%、D-3; 0.14%)
40℃ 53%RH	6ヵ月	開封容器**	変化なし
蛍光灯 3000 lux	15日	シャーレ+ポリ塩化ビニリデンフィルム	pHの低下が認められた。

* ポリエチレン袋/アルミ袋(シリカゲル入り)

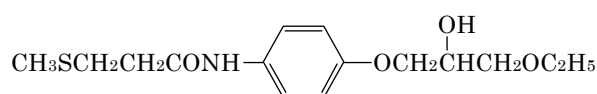
** ガラス瓶



(*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-CH₃SH)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

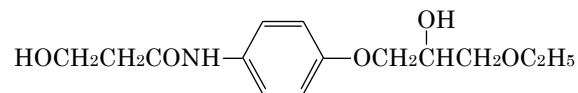
2. 有効成分の各種条件下における安定性 (つづき)

(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。

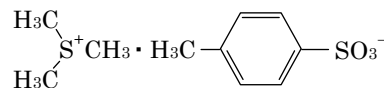
各条件下で推定される分解生成物

	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

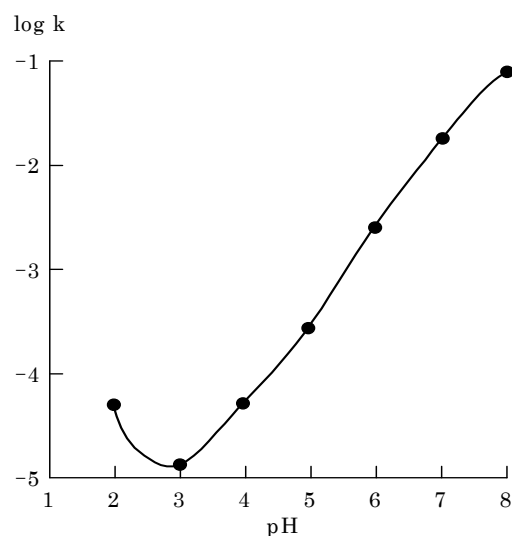


trimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate

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：ドライシロップ 性 状：白色の粉末を含む粒状で特異な芳香がある。
(2) 製剤の物性	該当しない
(3) 識別コード	ヒートシール 0.75g : TC444 ヒートシール 1.5g : TC446
(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	1g 中にスプラタストトシル酸塩 50mg を含有する。
(2) 添加物	精製白糖、カルメロース、香料、バニリン、エチルバニリン、グリセリン、デンプン部分加水分解物
(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

アイピーディドライシロップ 5%の安定性試験結果

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果 ^{a)}
長期保存試験	25℃、60%RH	3年	0.75g 分包×56 包/アルミ袋(乾燥剤 10g)	変化なし(規格の範囲内)
			1.5g 分包×56 包/アルミ袋(乾燥剤 10g)	変化なし(規格の範囲内)
			プラスチック容器 500g(乾燥剤 20g)	変化なし(規格の範囲内)
			プラスチック容器 100g(乾燥剤 5.6g)	変化なし(規格の範囲内)
加速試験	40℃、75%RH	6ヵ月	0.75g 分包×56 包/アルミ袋(乾燥剤 10g)	変化なし(規格の範囲内)
			1.5g 分包×56 包/アルミ袋(乾燥剤 10g)	変化なし(規格の範囲内)
			プラスチック容器 500g(乾燥剤 20g)	変化なし(規格の範囲内)
			プラスチック容器 100g(乾燥剤 5.6g)	変化なし(規格の範囲内)
苛酷試験	50℃	3ヵ月	ガラスシャーレ	性状の変化(特異な芳香の消失)、分解物の生成(約 0.8%)が認められた。
	60℃	3ヵ月	ガラスシャーレ	性状の変化(特異な芳香の消失)、分解物の生成(約 0.4%)が認められた。
	60℃	2ヵ月	0.75g 分包×56 包/アルミ袋(乾燥剤 10g)	1ヵ月後に分解物の生成(約 0.4%)が認められた。2ヵ月後には性状の変化(白色から淡黄褐色に変化)、確認試験におけるスペクトルのパターン変化、分解物の生成(約 33%)及び含量の低下(97.5%→79.9%)が認められた。
	40℃、75%RH	2ヵ月	ガラスシャーレ	0.5ヵ月後に性状の変化(特異な芳香からわずかに特異なおいに変化)が認められた。1ヵ月後には特異なおいに変化し、水分の増加(0%→1.7%)及び分解物の生成(約 0.9%)ならびに含量の低下傾向(98.3%→96.8%)が認められた。2ヵ月後には潮解が認められた ^{b)} 。
	40℃、60%RH	3ヵ月	ガラスシャーレ	2ヵ月後に性状の変化(特異な芳香の消失)が認められた。3ヵ月後には水分の増加(0.1%→0.5%)及び分解物の生成(約 0.8%)ならびに含量の低下傾向(98.4%→96.6%)が認められた。
	D65ランプ	150万 lux・hr	ガラスシャーレ+ポリ塩化ビニリデンフィルム	変化を認めなかった ^{c)} 。

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、水分、崩壊試験、含量 乾燥剤：シリカアルミナゲル

a)：「分解物の生成」の後の()は類縁物質質量(原薬由来の類縁物質を除く)を示す。

b)：2ヵ月後では性状以外の項目は未測定。

c)：遮光保存と比べて差がなかった。

IV. 製剤に関する項目

5. 調製法及び溶解後の安定性

調製法：用時溶解して経口投与する。

注 意：本剤は水道水に溶かして放置した場合、製剤が不安定になることから、患者が服用する際に溶解すること。また、溶解後は速やかに服用すること。

溶解後の安定性試験結果

		保 存 期 間				
		試験開始時	1 時間	2 時間	4 時間	24 時間
性状	外観	賦形剤の微量な沈殿を含む無色澄明の溶液であった。				
	味	甘いがわずかに苦みがあった。				
	におい	特異な芳香があった。	特異な芳香があり、かすかに特異なにおいがあった。	特異な芳香及びにおいがあった。	わずかに特異な芳香があり、特異なにおいがあった。	
	pH	6.9	6.6	6.5	6.4	5.8
	D-1 量 (%)	0.05	0.27	0.38	0.56	1.29
	含量 (%)	97.9	97.4	97.4	96.7	95.9

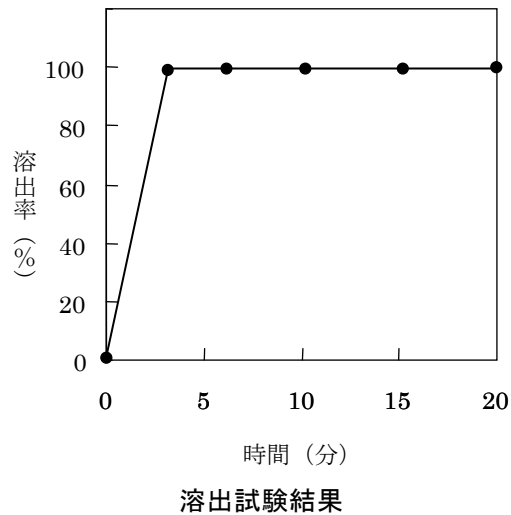
(本剤 2g に水道水を加えて 20mL とする。平均値、n=3)

6. 他剤との配合変化
(物理化学的変化)^{1,2)}

別冊配合変化表参照

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)に従って試験を行った。



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

紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

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。
12. 混入する可能性のある 夾雑物	<p>(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</p> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;"> <p style="margin: 0;">· H₃C--SO₃⁻</p> <p style="margin: 0;">(RS)-[2-[4-(3-ethoxy-2-methoxypropoxy)phenylcarbamoyl]-ethyl]dimethylsulfonium <i>p</i>-toluenesulfonate</p> <p style="margin: 0;">B3</p> </div> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;"> <p style="margin: 0;">· 2 (H₃C--SO₃⁻)</p> <p style="margin: 0;">2-hydroxypropylene-1,3-dioxybis[2-(4-phenylcarbamoyl)-ethyl]dimethylsulfonium] di-<i>p</i>-toluenesulfonate</p> <p style="margin: 0;">B4</p> </div> <p>(2) 混入する可能性のある分解物</p> <p style="margin-left: 20px;">本剤の加速試験及び熱、湿度の苛酷試験により下記の分解物の生成が認められた。</p> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;"> <p style="margin: 0;">(RS)-4-(3-ethoxy-2-hydroxypropoxy)acrylanilide</p> <p style="margin: 0;">D-1(M-1)</p> </div>
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

2. 用法及び用量

通常、小児にはスプラタストシル酸塩として1回3mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に、用時溶解して経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

ただし、1日投与量はドライシロップとして6.0g(スプラタストシル酸塩として成人の通常の1日用量300mg)を超えないこと。

年齢別の標準投与量は、通常、下記の用量を1回量とし、1日2回朝食後及び夕食後に、用時溶解して経口投与する。

年 齢	1 回 投 与 量
3 歳以上 5 歳未満	0.75g(スプラタストシル酸塩として 37.5mg)
5 歳以上 11 歳未満	1.5g(スプラタストシル酸塩として 75mg)
11 歳以上	2.0g(スプラタストシル酸塩として 100mg)

3. 臨床成績^{3~7)}

- (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^{3~6)}

全国延べ132施設で実施されたアイピーディドライシロップの臨床試験の成績は以下のとおりであった。

小児気管支喘息患者(3~15歳)を対象とした、1日2回投与における改善率(中等度改善以上)は63.5%(188/296)であった。

小児気管支喘息患者に対する改善率(1日2回投与)

		改 善 率
年 齢	3~15 歳	63.5% (188/296)
	2 歳*	50.0% (1/ 2)
試 験	前期第Ⅱ相試験(1日2回投与)**	71.4% (5/ 7)
	後期第Ⅱ相試験	69.0% (107/155)
	第Ⅲ相試験	56.3% (45/ 80)
	長期投与試験	57.1% (32/ 56)
1 日 2 回 投 与 の 合 計		63.4% (189/298)

* : 用法・用量にないため除く。 ** : 1日3回投与を除く。

V. 治療に関する項目

(3) 臨床薬理試験^{3,7)}

○臨床薬理試験(前期臨床第Ⅱ相試験)³⁾

3施設において軽症～中等症(重症1例)の小児(6～14歳)気管支喘息患者22例に対し実施した。

成人での1日常用量300mgを体重当りに換算してスプラタストトシル酸塩として6mg/kgを1日投与量とし、2mg/kgを1日3回(原則として朝、昼、夕食後)あるいは3mg/kgを1日2回(原則として朝、夕食後)投与した^{注)}。

単回投与後の薬物速度論的パラメータを次に示した。2mg/kg投与では、成人(100mg投与)と比較するとスプラタスト(塩基)のC_{max}が低かったが、他のパラメータに大きな差は認められなかった。

2mg/kgと3mg/kgの単回投与時のC_{max}及びAUCを投与量及び体重で補正(表の[]内参照)し比較したが、両投与量間に明らかな差は認められず、この用量間に線形性が認められることが示唆された。

単回投与後の薬物速度論的パラメータ

			例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
スプラ タスト (塩基)	小児	2mg/kg 投与	7	27.6 ± 9.8 [14.3 ± 4.6]	230.5 ± 67.2 ^{a)} [119.6 ± 33.6]	3.3 ± 1.3	3.1 ± 0.7
		3mg/kg 投与	10	59.6 ± 18.7 [19.6 ± 6.1]	407.4 ± 105.3 ^{b)} [134.3 ± 34.5]	2.7 ± 0.5	3.0 ± 0.3
	成人	100mg 投与	5	39.6 ± 4.4	257.0 ± 53.1 ^{b)}	3.4 ± 0.5	2.8 ± 0.8
M-1	小児	2mg/kg 投与	7	7.1 ± 2.4 [3.7 ± 1.3]	71.6 ± 18.6 ^{b)} [37.3 ± 10.0]	5.6 ± 1.1	—
		3mg/kg 投与	10	9.0 ± 3.4 [3.0 ± 1.2]	105.1 ± 29.3 ^{b)} [34.6 ± 9.6]	4.6 ± 1.8	—
	成人	100mg 投与	5	5.1 ± 2.1	55.4 ± 32.2 ^{b)}	5.6 ± 0.9	—

[]内は投与量及び体重で補正した値(=実測値×体重÷投与量)[単位はmg/mL、mg·hr/mL]

T_{1/2}は投与後12時間までの濃度推移から算出。—:算出不能。

a): AUC_(0-24hr)(n=6)、AUC_(0-12hr)(n=1)、b): AUC_(0-24hr)

(3) 臨床薬理試験^{3,7)}
(つづき)

単回投与後の薬物速度論的パラメータに基づいた反復投与時の血漿中濃度についてシミュレーションを行い、予測値と実測値を比較した結果、実測値はシミュレーション結果とほぼ一致した。反復投与 8 日目(単回投与翌日より 7 日間反復投与)のスプラタスト(塩基)の予測 $AUC_{(0-24hr)}$ は分 3 投与(2mg/kg)で $724.3 \pm 233.5 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ 、分 2 投与(3mg/kg)で $787.9 \pm 203.5 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ であり、分 3 及び分 2 の投与間で明らかな差は認められなかった。

週毎の改善率は分 3 投与では 1~4 週で 14.3% (1/7)、50% (3/6)、50% (2/4)、0% (0/2) であり、分 2 投与では 1~6 週で 42.9% (3/7)、42.9% (3/7)、50% (2/4)、50% (2/4)、75% (3/4)、100% (4/4) であった。両群とも発作点数の有意な減少 ($p < 0.05$) が認められ、副作用は両群(各 11 例)とも認められなかった。

1 日 3 回投与では服薬のコンプライアンスの低下が憂慮されるため、以降の試験を 1 日 2 回の用法で実施することとした。

なお、第 I 相試験はアイピーディカプセルで既に実施しており、ドライシロップにおいては実施していない。

注) : 本剤の用法・用量(11 ページ参照)と異なる。

○<参考>アイピーディカプセルの第 I 相試験⁷⁾

健康成人にアイピーディカプセルをスプラタストトシル酸塩 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

(4) 探索的試験⁴⁾

○後期臨床第Ⅱ相試験⁴⁾

41 施設において軽症～中等症のアトピー型あるいは混合型の小児(3～15歳)気管支喘息患者 193 例に対し、本剤を朝食後及び夕食後に 1 日 2 回、6 週間投与した。投与量は体重が 15kg 以上 30kg 未満の患者にはスプラタストトシル酸塩として 75mg/日又は 150mg/日、体重 30kg 以上の患者には 150mg/日又は 300mg/日とし、封筒法で実施した^{注)}。

1 回投与量より L 群(1.250 ≤ ≤ 2.125 mg/kg)、M 群(2.125 < ≤ 3.625 mg/kg)、H 群(3.625 < ≤ 5.000 mg/kg)の 3 群に分けて有効性及び安全性を検討した。

最終全般改善度は L 群 59.3%、M 群 75.0%、H 群 73.3%であった。いずれの投与群でも 1・2 週、3・4 週及び 5・6 週で発作点数の有意な減少(p=0.007～p<0.0001)、肺機能検査では M 群で FVC、%FVC、H 群で %FVC の有意な増加(p<0.05)が認められた。

副作用は M 群で 4.1%(3/73)に認められ、その内訳は「嘔気・嘔吐・頭痛」、「眠気」及び「軟便・鼻血」であった。

M 群及び H 群の有用率の 90%信頼区間下限(63.8%及び 61.4%)が、L 群の有用率(59.3%)を下回ることがなかったことから、M 群(2.125 < ≤ 3.625 mg/kg)が至適用量域と推定した。

最終全般改善度、副作用発現率及び有用率(後期臨床第Ⅱ相)

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	合計	改善率(%) [90%信頼区間]	副作用発現率	有用率(%) [90%信頼区間]
L 群	16	16	14	5	3	54	59.3(32/54) [48.1～69.6]	0% (0/60)	59.3(32/54) [48.1～69.6]
M 群	22	20	7	5	2	56	75.0(42/56) [64.5～83.2]	4.1% (3/73)	74.1(43/58) [63.8～82.4]
H 群	12	21	5	5	2	45	73.3(33/45) [61.4～82.6]	0% (0/55)	73.3(33/45) [61.4～82.6]

注)：本剤の用法・用量(11 ページ参照)と異なる。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行 用量反応試験

該当しない

2) 比較試験⁵⁾

小児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⁵⁾。

3) 安全性試験⁶⁾○長期投与試験⁶⁾

30 施設において軽症～中等症のアトピー型あるいは混合型の小児気管支喘息患者 65 例に対し、本剤を 1 回 2～4mg/kg、食後(朝、夕)に 1 日 2 回投与し、長期投与試験(12～24 週投与)を実施した。1 回投与量は体重 10kg 以上 18kg 未満の患者にはスプラタストシル酸塩として 36mg、体重 18kg 以上 35kg 未満の患者には 72mg、体重 35kg 以上 45kg 未満の患者には 108mg とした^{注)}。

その結果、最終全般改善度において中等度改善以上の改善率は 57.1% (32/56) [95%信頼区間: 43.2～70.3%] であった。発作点数は 3・4 週～23・24 週で有意な減少($p=0.002\sim p<0.001$; 変化率 $-20.2\sim-44.9\%$)が認められた。副作用は 3.1% (2/65)に認められ、その内訳は「痙攣」及び「GOT・GPT の上昇」が各 1 例であった。

注) : 本剤の用法・用量(11 ページ参照)と異なる。

4) 患者・病態別試験

該当しない

V. 治療に関する項目

(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)

特定使用成績調査(特別調査)

投与期間を1年以上とした長期使用に関する調査を、登録期間を平成14年3月から平成15年12月(中央登録方式)にて実施した。126施設から791例が登録され、初回投与後来院しなかった症例等を除いた761例で安全性を評価した。

18例22件に副作用が認められ、副作用発現症例率は2.37%(18/761例)であった。承認時の副作用発現症例率2.63%(11/419例)とほぼ同程度であり、長期投与に伴う特異的な副作用は認められなかった。また、3ヵ月以上継続投与後に中止した症例203例について、リバウンドの有無を調査したが、リバウンドは認められなかった。

副作用発現時期一覧(特別調査)

副作用の種類		発現時期(週)									計
		<1	<2	<4	<8	<13	<26	<39	<52	52≧	
感染症および寄生虫症	急性気管支炎			1							1
代謝および栄養障害	食欲不振	1									1
胃腸障害	悪心	1									1
	嘔吐	2									2
肝胆道系障害	肝機能異常						1				1
皮膚および皮下組織障害	発疹	1	1								2
腎および尿路障害	蛋白尿								1		1
全身障害および投与局所様態	倦怠感	1									1
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加					1					1
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加					1				1	2
	好酸球数減少						1				1
	好酸球数増加			3		2	1				6
	血小板数増加						1				1
	好酸球陽イオン蛋白増加				1						1
計		6	1	4	1	4	4	0	1	1	22
投薬例数*		760	752	736	693	634	585	470	414	367	—

*投薬期間不明の1例を除く

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、プラシルカスト水和物、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

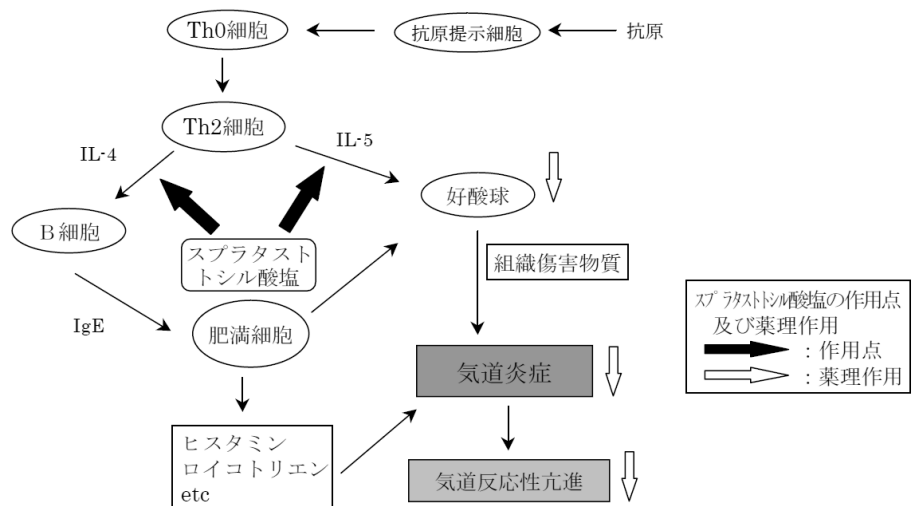
(1) 作用部位・作用機序^{8~18)}

○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

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、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機序

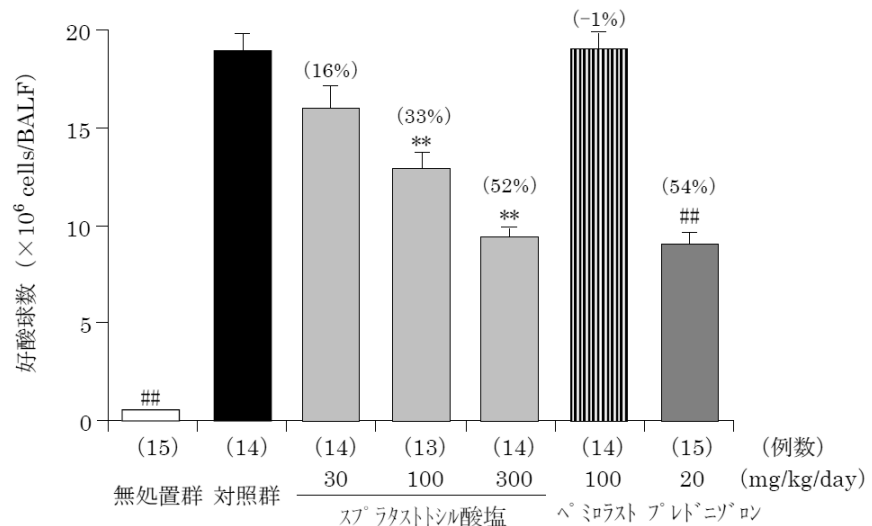
VI. 薬効薬理に関する項目

(1) 作用部位・
作用機序^{8~18)}
(つづき)

1) 好酸球浸潤抑制作用

① 幼若モルモット気道好酸球浸潤に対する作用⁸⁾

スプラタストトシル酸塩(30~300mg/kg/day)は能動感作幼若モルモットにおいて抗原吸入後の肺胞洗浄液(BALF)中の好酸球数増加を用量依存的に抑制し、100及び300mg/kg/day投与では有意な抑制が認められた[効力比^{注)}:17~50]。



mean±S.E.、(): 抑制率、無処置群: PBSのみ吸入、
##: p<0.01(Wilcoxon検定、対対照群)、**: p<0.01(Steel検定、対対照群)

気道好酸球浸潤に対する作用(幼若モルモット)

[方法] 幼若(14~15日齢)Hartleyモルモットに卵白アルブミン(OVA)10μgと水酸化アルミニウムゲル(Alum)2mgを腹腔内注射して免疫し、初回免疫より7、10、13日目に2w/v% OVA溶液を10分間吸入曝露した。14日目に麻酔死させ、気道をPBS(phosphate buffered saline)5mLで2回洗浄し、得られた肺胞洗浄液(BALF)中の白血球数を測定し好酸球数を算出した。被験薬は免疫日より13日目まで14日間1日1回経口投与した。

<参考>モルモット気道好酸球浸潤に対する作用(別の方法)^{9,10)}

免疫方法や抗原量が異なる別の試験系では、スプラタストトシル酸塩(1~100mg/kg/day)は抗原吸入後のBALF中の好酸球数増加を用量依存的に抑制し、幼若モルモットでは1、10及び100mg/kg/day投与で有意に抑制した(抑制率:30.6%、45.0%、57.5%) [効力比^{注)}:0.2~17]。また、成熟モルモットでは100mg/kg/day投与で有意に抑制した。

[方法] 幼若(10日齢)及び成熟Hartleyモルモットに1w/v% OVAを10分間2回(1週間間隔)吸入して感作し、更に1週間後にOVAを吸入チャレンジした。その24時間後に麻酔死させ、生理食塩液で洗浄して得られた気管支肺胞洗浄液(BALF)中の好酸球数を算出した。スプラタストトシル酸塩は初回抗原吸入日より14日間経口投与した。

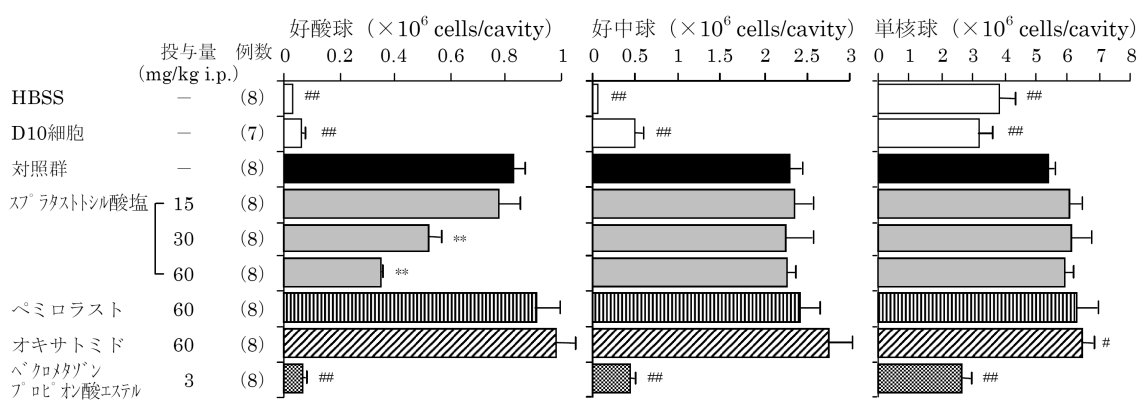
注): 効力比は臨床1日投与量を6mg/kg/dayとした場合の薬理試験における効果発現用量との比

VI. 薬効薬理に関する項目

(1) 作用部位・
作用機序^{8~18)}
(つづき)

②マウス Th2 細胞依存性好酸球増多抑制作用(マウス)¹¹⁾

スプラタストトシル酸塩(15~60mg/kg)はマウス Th2 細胞 D10G4.1 と抗原のマウス腹腔内移入後の腹腔洗浄液中の好酸球数増多を用量依存的に抑制し、30、60mg/kg 投与では有意な抑制が認められた。好中球数及び単核球数の増多には影響しなかった。



HBSS : Hank's balanced salt solution を投与、D10細胞 : D10G4.1細胞のみを腹腔内移入
mean±S.E.、# : p<0.05、## : p<0.01 (Wilcoxon検定、対対照群)、
** : p<0.01 (Steel検定、対対照群)

Th2 細胞依存性好酸球増多抑制作用(マウス)

[方法] AKR/J マウスにマウス Th2 細胞 D10G4.1 (10⁶cells)を conalbumin (100 μg)とともに腹腔内移入し、その 24 時間後に放血致死させ、ヘパリン加 PBS 5mL を腹腔内注射し、回収した洗浄液中の白血球数を測定し、好酸球数、好中球数及び単核球数を算出した。被験薬は細胞移入 30 分前に腹腔内投与した。

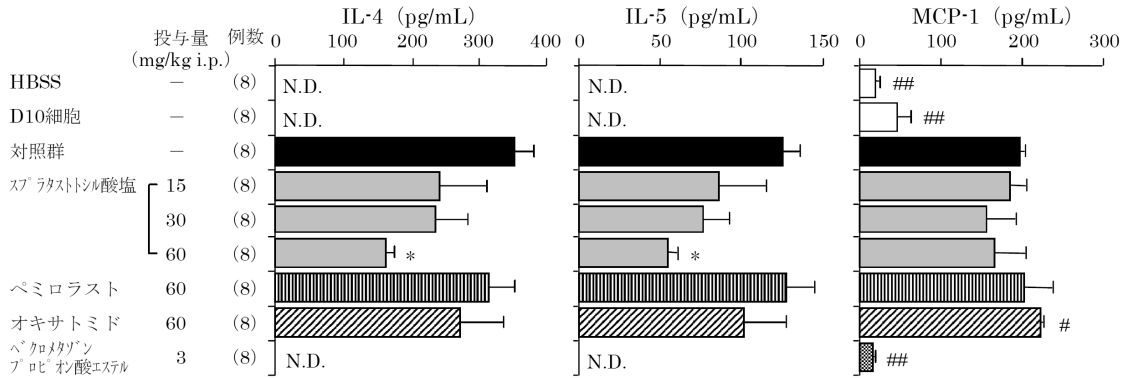
2) インターロイキン-4 (IL-4) 及びインターロイキン-5 (IL-5) の産生抑制作用

①マウス Th2 細胞依存性サイトカイン産生抑制作用(マウス)¹²⁾

スプラタストトシル酸塩(60mg/kg)はD10G4.1 と抗原のマウス腹腔内移入後の腹腔洗浄液上清中の IL-4 及び IL-5 (Th2 サイトカイン)濃度の増加を有意に抑制した。しかし、MPC-1 (非 Th2 サイトカイン)濃度の増加に対しては影響しなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

- (1) 作用部位・
作用機序^{8~18)}
(つづき)



HBSS : Hank's balanced salt solution を投与、D10細胞 : D10G4.1細胞のみを腹腔内移入
mean±S.E.、# : p<0.05、## : p<0.01 (Welch検定、対対照群)、

* : p<0.05 (Dunnett検定、対対照群)、N.D. : 検出限界以下(5pg/mL)

Th2 細胞依存性サイトカイン産生抑制作用(マウス)

[方法] AKR/J マウスに D10G4.1 (10⁶cells) を conalbumin (100 μg) とともに腹腔内移入し、その 12 時間後に放血致死させ、ヘパリン加 PBS 5mL を腹腔内注射し、回収した洗浄液上清中の IL-4、IL-5 及び MCP (monocyte chemotactic protein)-1 濃度を、ELISA キットを用いて測定した。被験薬は細胞移入 30 分前に腹腔内投与した。

②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 (in vitro)¹³⁾

スプラタストトシル酸塩 10 μg/mL はヒトヘルパーT細胞株 SN-4 による自己 B 細胞の IgE 抗体産生を 56~72% 抑制したが、IgG 抗体産生にはわずかに約 10% の抑制しか示さなかった。

[方法] 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。スプラタストトシル酸塩は培養開始時に添加した。

スプラタストトシル酸塩 (1、10 μg/mL) は SN-4 からの IL-4 産生を抑制した。

ヒトヘルパーT細胞株からの IL-4 及び IFN-γ 産生に対する作用

濃度 (μg/mL)	IL-4 (pg/mL)		IFN-γ (U/mL)
	Exp.1	Exp.2	
0	231	430	3.8
1	140 (39.4)	120 (72.1)	3.8
10	98 (57.6)	105 (75.6)	4.0

(): 抑制率、各 1 例

[方法] 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、IFN-γ を RIA 法で測定した。

なお、抗 CD3mAb 刺激による健康人由来精製 T 細胞からの IFN-γ の産生には影響を及ぼさなかった。

(1) 作用部位・
作用機序^{8~18)}
(つづき)

③マウス Th2 細胞からの IL-4 及び IL-5 産生抑制作用 (*in vitro*)^{14,15)}
スプラタストトシル酸塩 (0.5~50 μ g/mL) は D10G4.1 からの IL-4 及び IL-5 の産生を濃度依存的に抑制した。

D10G4.1 細胞からの IL-4 及び IL-5 の産生抑制作用 (*in vitro*)

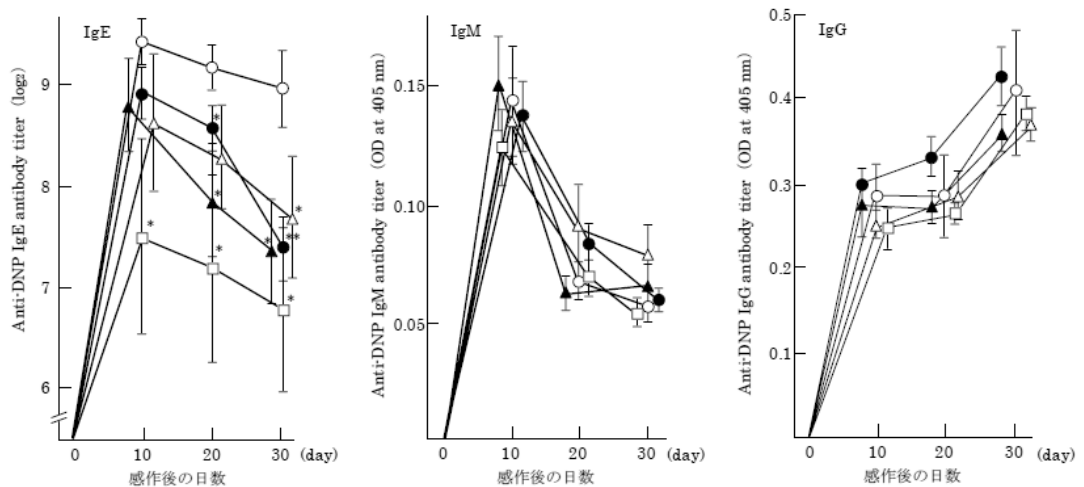
濃度 (μ g/mL)	IL-4 (ng/mL)	抑制率 (%)	濃度 (μ g/mL)	IL-5 (pg/mL)	抑制率 (%)
0	0.63 \pm 0.04		0	536.3 \pm 27.5	
0.5	0.52 \pm 0.04	17.5	0.5	511.0 \pm 27.6	4.7
5	0.41 \pm 0.02**	34.9	5	413.8 \pm 24.9**	22.9
50	0.30 \pm 0.04**	52.4	50	161.9 \pm 26.6**	69.8

mean \pm S.E., n=5 (IL-4) 又は n=6 (IL-5), ** : p<0.01 (Student の t 検定, 対対照群)

[方法] 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(キット)で測定した。

3) IgE 抗体産生抑制作用(マウス)¹⁶⁾

スプラタストトシル酸塩 (10~100mg/kg [効力比^{注)}: 1.7~17]) は免疫マウスにおける IgE 抗体産生を有意に抑制したが、IgM 及び IgG 抗体産生にはほとんど影響しなかった。



n=5~6, mean \pm S.E., * : p<0.05, ** : p<0.01 (Student の t 検定, 対対照群)

○ : 対照, ● : スプラタストトシル酸塩 10mg/kg/day,
△ : スプラタストトシル酸塩 20mg/kg/day, ▲ : スプラタストトシル酸塩 50mg/kg/day,
□ : スプラタストトシル酸塩 100mg/kg/day

IgE、IgM 及び IgG に及ぼす影響(マウス)

[方法] 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。スプラタストトシル酸塩は感作より 5 日間経口投与した。

VI. 薬効薬理に関する項目

(1) 作用部位・
作用機序^{8~18)}
(つづき)

4) ケミカルメディエーター拮抗作用 (*in vitro*)^{17, 18)}

スプラタストトシル酸塩はケミカルメディエーター(ヒスタミン、ロイコトリエン D₄、トロンボキサン A₂、PAF) に対し拮抗作用を認めなかった。

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{9, 10, 19~23)}

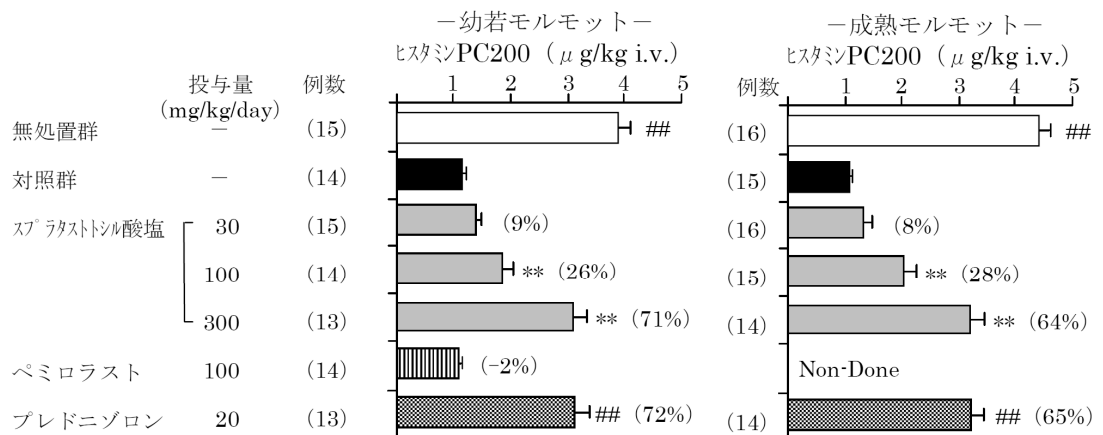
1) 気道反応性亢進に対する作用 (幼若/成熟モルモット)

○ 抗原吸入誘発気道反応性亢進に対する作用 (ヒスタミン PC200)^{19, 20)}

スプラタストトシル酸塩 (30~300mg/kg/day) は抗原吸入曝露によるヒスタミンに対する気道反応性亢進 (ヒスタミン PC200) を用量依存的に抑制し、幼若及び成熟モルモットともに 100 及び 300mg/kg/day 投与では有意に抑制した [効力比^{注)}: 17~50]。

50%抑制用量 (ED₅₀) は幼若モルモットで 170mg/kg/day (95%信頼区間: 125~265mg/kg/day)、成熟モルモットで 193mg/kg/day (95%信頼区間: 137~327mg/kg/day) であり、幼若及び成熟モルモットの間で大きな差は認められなかった。

注): 効力比は臨床 1 日投与量を 6mg/kg/day とした場合の薬理試験における効果発現用量との比



mean±S.E.、() : 対照群に対する抑制率、** : p<0.01 (Dunnett検定、対対照群)、## : p<0.01 (Welch検定、対対照群)

抗原吸入誘発気道反応性亢進に対する作用 (幼若/成熟モルモット)

[方法] 幼若 (14~17 日齢) 及び成熟 (4 週齢) Hartley モルモットに卵白アルブミン (OVA) 10 μg と水酸化アルミニウムゲル (Alum) 2mg を腹腔内注射して免疫し、初回免疫より 7、10、13 日目に 2w/v% OVA 溶液を 10 分間吸入曝露した。14 日目に麻酔下、生理食塩液及びヒスタミンの 2 倍希釈例 (0.39~12.5 μg/kg) を静脈内投与し、ボディ・プレチスモグラフ法により最大気道抵抗値を測定した。ヒスタミン濃度-気道抵抗値の反応曲線からヒスタミン PC200 (生理食塩液静注後の気道抵抗値を 2 倍にするヒスタミン濃度) を算出した。被験薬は免疫日より 13 日目まで 14 日間 1 日 1 回経口投与した。

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{9, 10, 19~23)}
(つづき)

○＜参考＞抗原吸入誘発気道反応性亢進に対する作用(アセチルコリン PC200)^{9, 10)}

免疫方法や抗原量が異なる別の試験系では、スプラタストシル酸塩(1~100mg/kg/day)は吸入 ACh に対する気道反応性亢進(∠logPC200 値)を用量依存的に抑制し、幼若モルモットでは 10、100mg/kg/day 投与、成熟モルモットでは 100mg/kg/day 投与で有意な抑制が認められた [効力比^{註)} : 1.7~17]。

幼若モルモットでは 1、10 及び 100mg/kg/day 投与群の抑制率はそれぞれ 31.4%、60.0%、78.6%であり、成熟モルモットではそれぞれ 4.3%、56.5%、76.1%であった。

[方法] 幼若(10日齢)及び成熟 Hartley モルモットに 1w/v% OVA を 10 分間 2 回(1 週間間隔)吸入して感作し、更に 1 週間後に OVA を吸入チャレンジした。その 4 時間前及び 24 時間後の吸入アセチルコリン(ACh)に対する気道収縮の反応性を調べた。ACh に対する気道抵抗値を気道抵抗測定装置で測定し、ACh 濃度-気道抵抗値の用量反応曲線から PC200 値(生理食塩水吸入時の抵抗値を 2 倍にする ACh 濃度)を算出し、更に∠logPC200 値[log(吸入チャレンジ 4 時間前の PC200 値)/log(吸入チャレンジ 24 時間後の PC200 値)]を算出して比較した。スプラタストシル酸塩は初回抗原吸入日より 14 日間経口投与した。

2) 実験的喘息抑制作用

①モルモットの実験的喘息に対する抑制作用^{21, 22)}

スプラタストシル酸塩(10~50mg/kg)は、受動感作モルモットの実験的喘息における呼気時間/吸気時間の増加を抑制(50mg/kg)あるいは抑制傾向を示した [効力比^{註)} : 8.3]。

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 ED₅₀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(モルモット)

薬物	投与量 (mg/kg, p.o.)	呼気時間/吸気時間		ED ₅₀ (mg/kg, p.o.)
		AUC	抑制率(%)	
コントロール		1922.4	—	
スプラタスト 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	

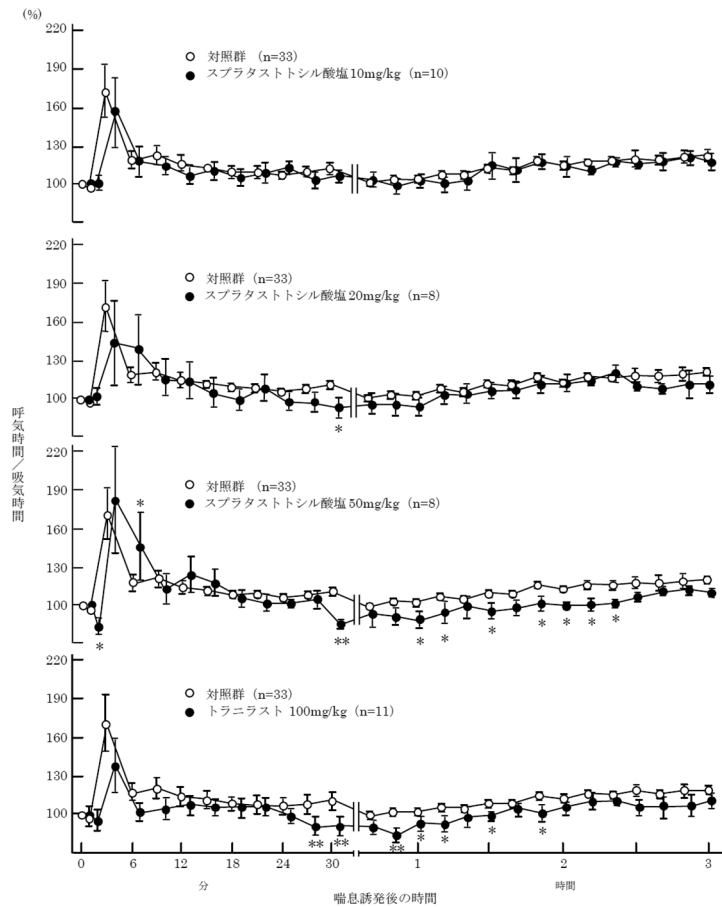
() : 95%信頼限界

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける

試験成績 9, 10, 19~23)

(つづき)



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

実験的喘息抑制作用(モルモット)

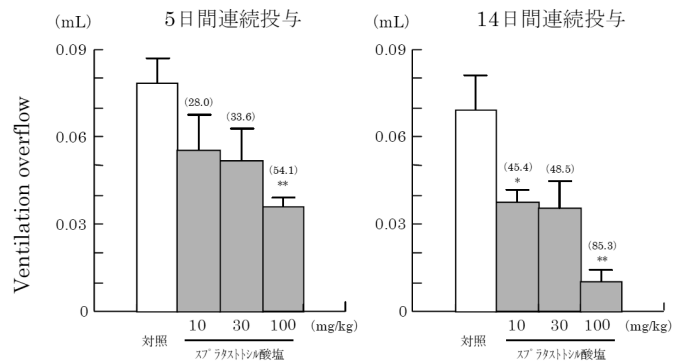
[方法] 抗 BPO-BGG (benzylpenicilloyl bovine γ -globulin) IgE 血清で感作した Hartley モルモットに抗原 BPO-BSA (bovine serum albumin) を静脈内注射し、喘息反応を惹起した。スプラタストシル酸塩は惹起 2 時間前に、トラニラストは 30 分前に経口投与した。

②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

23)

スプラタストシル酸塩(10~100mg/kg) [効力比^{注)}: 1.7~17] は能動感作マウスにおけるアレルギー性気道収縮の最大反応を用量依存的に抑制し、その ED₅₀ はそれぞれ 83.7 及び 17.8mg/kg/day であった。

(2) 薬効を裏付ける
試験成績^{9, 10, 19~23)}
(つづき)

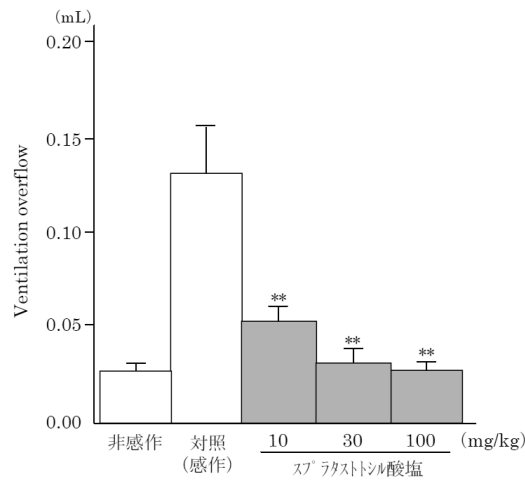


() : 抑制率、n=5~8、mean±S.E.、* : p<0.05、** : p<0.01(Studentのt検定、対対照群)

アレルギー性気道収縮抑制作用(マウス)

[方法] BALB/c マウスに DNP-KLH(dinitrophenylated keyhole limpet hemocyanin)を 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。スプラタストシル酸塩は惹起前日までの5あるいは14日間連続経口投与した。

スプラタストシル酸塩(10~100mg/kg/day) [効力比^{注)} : 1.7~17] はメタコリン気道過敏を用量依存的に抑制した。



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

メタコリン気道過敏に対する作用(マウス)

[方法] 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 (10⁻⁸mol/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。スプラタストシル酸塩は惹起前日までの14日間連続経口投与した。

(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³⁾

小児気管支喘息患者に本剤(スプラタストトシル酸塩 3mg/kg)を食後に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_{max} はそれぞれ 2.7±0.5 時間、4.6±1.8 時間であった³⁾。(n=10、mean±S.D.)

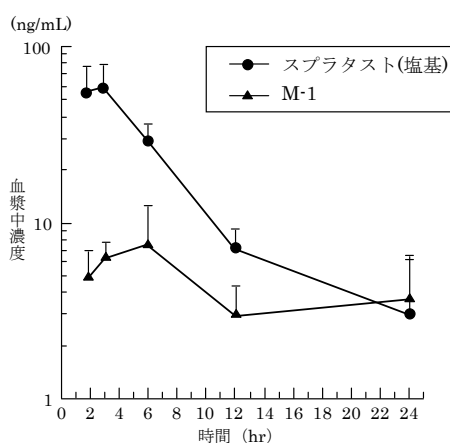
(3) 臨床試験で確認された血中濃度^{3,24)}

1) 単回投与³⁾

小児気管支喘息患者に本剤(スプラタストトシル酸塩として 3mg/kg)を食後に単回経口投与し、血漿中のスプラタスト(塩基)及び代謝物を測定した。スプラタスト(塩基)及びその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 と略す。)の血漿中濃度は図のごとく推移した。

	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _(0-24hr) (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
スプラタスト(塩基)	2.7±0.5	59.6±18.7	407.4±105.3	3.0±0.3
M-1	4.6±1.8	9.0±3.4	105.1±29.3	—

(投与量：3mg/kg、n=10、mean±S.D.、—：算出不能)



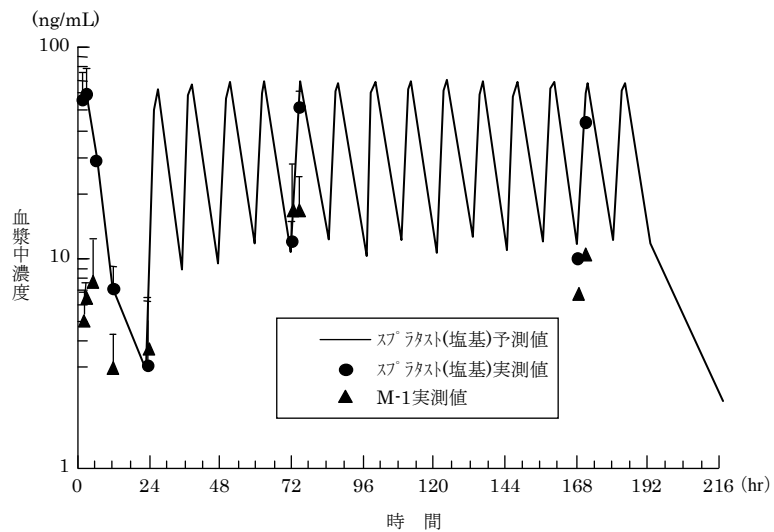
(投与量：3mg/kg、n=10、mean±S.D.)

小児に単回経口投与した後の血漿中濃度推移

(3) 臨床試験で確認された血中濃度^{3,24)}
(つづき)

2) 反復投与³⁾

小児気管支喘息患者に単回投与(1日目)の後に、2日目より本剤[スプラタストトシル酸塩として 6mg/kg/day(分2)]を7日間の反復経口投与した。単回投与の結果からシミュレーションした予測値と1、4及び8日目のスプラタスト(塩基)及びM-1の実測値を図に示した。スプラタスト(塩基)の血漿中濃度は予測値と実測値はよく一致し、2日目で既に定常状態に達しており、蓄積性はほとんどなかった。また、M-1は4日目で既に定常状態に達していることが示唆された。



(投与量：1日目に 3mg/kg を投与し、2日目より 6mg/kg/day(分2)を7日間反復投与、n=10(1日目)、n=9(4日目)、n=1(8日目)、mean±S.D.)

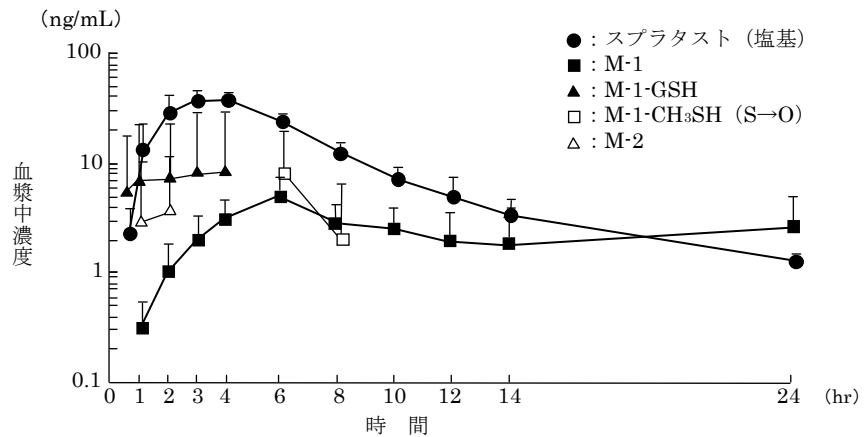
小児に反復経口投与した後の血漿中濃度及び単回投与結果からの予測値

3) <参考>成人(カプセル剤)での血漿中濃度²⁴⁾

健康成人(20~23歳)にスプラタストトシル酸塩 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、代謝物M-1が認められた。その他に代謝物M-1から更に代謝された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-CH₃SH(S→O)と略)が散見された。

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^{3, 24)}
(つづき)



(投与量 : 100mg、n=5、mean±S.D.)

健康成人に単回経口投与時の血漿中濃度推移(カプセル剤)

更に、健康成人(20~23歳)にスプラタストトシル酸塩 100mg を 1日3回7日間及び8日目に1回、食後30分に経口投与した結果、スプラタスト(塩基)の血漿中濃度は投与2日目以降ほぼ定常状態に達し、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、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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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

2. 薬物速度論的
パラメータ^{3, 24, 25)}

小児気管支喘息患者に単回経口投与後の薬物速度論的パラメータ³⁾

	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _(0-24hr) (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
スプラタスト(塩基)	2.7±0.5	59.6±18.7	407.4±105.3	3.0±0.3
M-1	4.6±1.8	9.0±3.4	105.1±29.3	—

(投与量：3mg/kg、n=10、mean±S.D.、—：算出不能)

<参考>健康成人に単回経口投与後の薬物速度論的パラメータ²⁴⁾

	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _(0-24hr) (ng・hr/mL)	T _{1/2} (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	—

(投与量：100mg(カプセル剤)、n=5、mean±S.D.、—：算出不能)

(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²⁵⁾

血清蛋白結合率(ヒト血清、*in vitro*)²⁵⁾

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：10μg/mL、蛋白量：81.6mg/mL)

3. 吸収²⁶⁾

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>²⁶⁾

ラットに¹⁴C-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。

VII. 薬物動態に関する項目

4. 分布^{26,27)}

(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²⁶⁾

該当資料なし

<参考>胎盤・胎児への移行(ラット)²⁶⁾

妊娠 18 日目のラットに ¹⁴C-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²⁶⁾

該当資料なし

<参考>乳汁中への移行(ラット)²⁶⁾

産後 2 週間の授乳期ラットに ¹⁴C-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

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

(投与量：100mg/kg、n=5、mean±S.D.、()：血漿中濃度に対する比率)

(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²⁷⁾

該当資料なし

<参考> 幼若ラット組織内濃度²⁷⁾

幼若ラット(雄)に¹⁴C-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、消化管を除くと、投与後2時間では腎臓、肝臓、膀胱、腸間膜リンパ節で高く、投与後8時間では膀胱、肝臓、腎臓、精のう、前立腺、副腎、血液、精巣上体、顎下腺、肺で高かった。

幼若ラットに単回経口投与後の臓器・組織内濃度

	放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g or mL}$)				
	2hr	8hr	24hr	72hr	
血液	1.47 ± 0.20	2.60 ± 0.26	1.00 ± 0.14	0.74 ± 0.21	
血漿	1.59 ± 0.14	2.26 ± 0.25	0.24 ± 0.22	N.D.	
脳	0.34 ± 0.06	1.23 ± 0.17	0.20 ± 0.05	0.12 ± 0.02	
下垂体	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	
顎下腺	1.31 ± 0.10	2.42 ± 0.53	1.37 ± 0.24	0.78 ± 0.25	
甲状腺	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	
眼球	0.65 ± 0.29	1.16 ± 0.12	N.D.	N.D.	
ハーダー腺	0.86 ± 0.18	1.88 ± 0.44	N.D.	N.D.	
胸腺	0.70 ± 0.23	1.41 ± 0.18	0.15 ± 0.14	N.D.	
心臓	0.96 ± 0.10	1.98 ± 0.51	0.31 ± 0.06	N.D.	
肺	1.31 ± 0.12	2.36 ± 0.43	0.46 ± 0.10	0.21 ± 0.09	
肝臓	4.28 ± 0.33	7.39 ± 0.68	4.13 ± 0.70	1.88 ± 0.76	
腎臓	5.23 ± 0.98	7.04 ± 0.73	1.43 ± 0.45	0.48 ± 0.15	
副腎	N.D.	2.87 ± 2.14	N.D.	N.D.	
脾臓	0.45 ± 0.26	1.71 ± 0.24	0.42 ± 0.07	0.16 ± 0.11	
膵臓	0.60 ± 0.06	1.34 ± 0.30	0.21 ± 0.08	N.D.	
胃	49.19 ± 18.14	3.39 ± 0.66	0.79 ± 0.19	0.24 ± 0.06	
小腸	91.55 ± 37.94	4.89 ± 1.51	N.D.	N.D.	
大腸	61.78 ± 37.96	29.72 ± 13.29	2.82 ± 1.72	N.D.	
腸間膜リンパ節	1.85 ± 1.35	1.77 ± 1.28	N.D.	N.D.	
精巣	0.83 ± 0.16	1.87 ± 0.20	0.24 ± 0.07	N.D.	
精巣上体	1.05 ± 0.69	2.58 ± 1.75	N.D.	N.D.	
前立腺	N.D.	3.56 ± 3.30	N.D.	N.D.	
膀胱	3.94 ± 3.55	8.02 ± 10.12	N.D.	N.D.	
精のう	N.D.	4.00 ± 6.71	N.D.	N.D.	
皮膚	0.82 ± 0.20	1.32 ± 0.24	N.D.	N.D.	
白色脂肪	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	
褐色脂肪	0.71 ± 0.13	1.47 ± 0.39	0.21 ± 0.19	N.D.	
筋肉	0.57 ± 0.36	1.24 ± 0.12	N.D.	N.D.	
骨髄	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	
消化管内容物 [※]	胃	20.8 ± 4.1	1.3 ± 1.0	N.D.	N.D.
	小腸	37.0 ± 13.0	2.6 ± 1.6	N.D.	N.D.
	大腸	23.0 ± 17.2	34.7 ± 17.5	2.5 ± 1.6	N.D.

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

5. 代謝 ^{25, 28~33)}

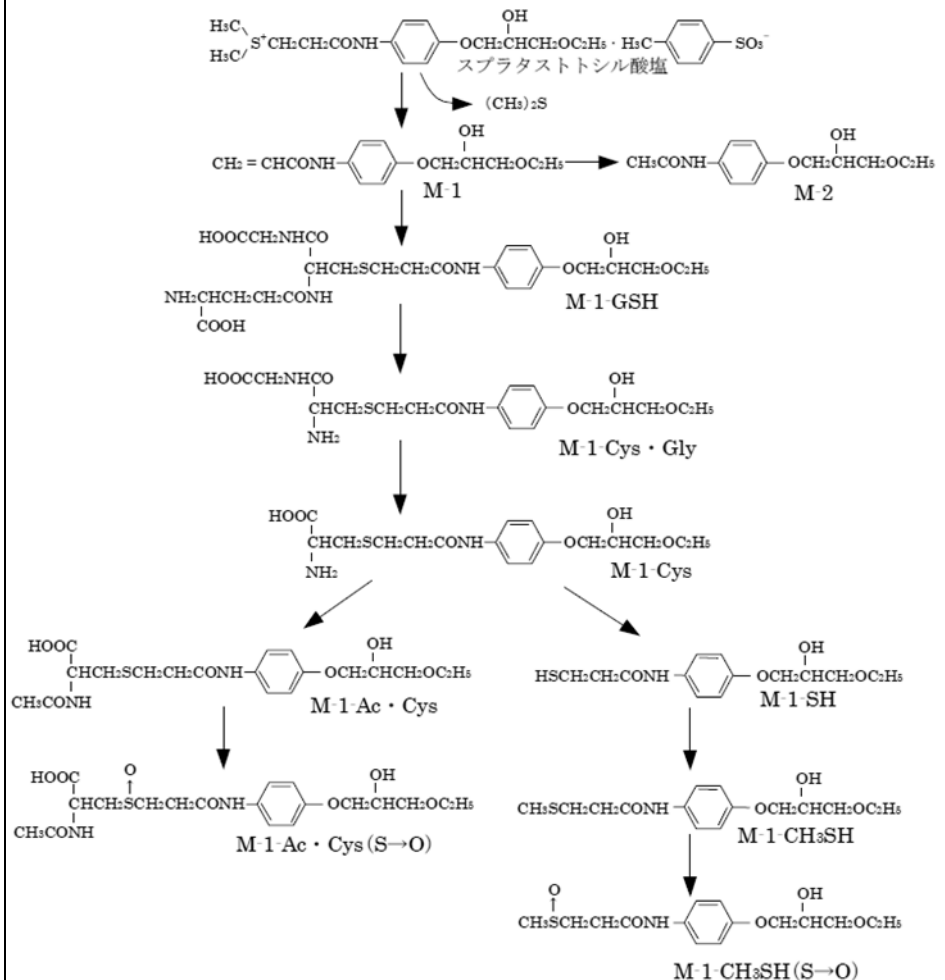
(1) 代謝部位及び代謝経路 ^{25, 28~30)}

1) <参考>代謝経路及び代謝部位(ラット) ^{28, 29)}

Wistar ラットにスプラタス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-CH₃SH 及びその S-オキシド体(M-1-CH₃SH(S→O))を生じると推定された。

なお、幼若動物(ラット)に特異的な代謝物は認められなかった。



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^{25, 28~30)}
(つづき)

2) <参考>代謝部位 (*in vitro*)^{25, 30)}

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 ⁻¹)
リン酸緩衝液 (pH 7.0)	3.74 × 10 ⁻²
ラット血漿	2.98 × 10 ⁻²
ラット小腸ホモジネート	4.16 × 10 ⁻²
ラット腸液	3.04 × 10 ⁻²
リン酸緩衝液 (pH 7.0)	4.08 × 10 ⁻²
ラット肝ホモジネート	2.88 × 10 ⁻²

(2) 代謝に関与する
酵素 (CYP450 等)
の分子種^{25, 31~33)}

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 → M-2

↓グルタチオン S-トランスフェラーゼ

M-1-GSH

↓γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ(γ-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)

↓β-リアーゼ

M-1-SH

↓S-メチルトランスフェラーゼ

M-1-CH₃SH

↓メチルチオ基酸化酵素

M-1-CH₃SH(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 μmol/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³¹⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合²⁵⁾

該当資料なし

<参考>²⁵⁾

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^{32, 33)}

2つの *in vitro* の実験系(マウス Th2 細胞 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^{32, 33)}。

- 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-CH₃SH(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*)

濃 度 (M)	スプラタスト(塩基)				M-1			M-2		
	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴
IL-4 産生 ^{a)} 抑制率 (%)	17	36	53	—	6	9	50	6	12	23
ヒスタミン遊離 ^{b)} 抑制率 (%)	8	13	13	17	9	13	20	-1	10	19

a) : マウス Th2 細胞 D10G4.1、b) : 受動感作ラット腹腔浸出細胞、— : 実施せず

(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^{7, 24)}

(1) 排泄部位及び経路

尿及び糞中

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 排泄率^{7, 24)}

(3) 排泄速度

小児の尿中排泄は検討していないので、成人のデータを以下に示す。

1) <参考>成人(カプセル剤)での尿中排泄²⁴⁾

健康成人(20~23歳)にスプラタストトシル酸塩 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%であり、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。また、スプラタストトシル酸塩 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尿中累積排泄率を測定した結果、スプラタスト(塩基)の累積排泄率は投与中 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。

2) <参考>成人(カプセル剤)での糞中排泄⁷⁾

健康成人(25~36歳)にスプラタストトシル酸塩 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。

健康成人に単回・反復経口投与した後の尿中及び糞中の排泄率

	累積尿中排泄率(%) ^{a)}		累積糞中排泄率 ^{a)}
	単回投与(食後)	反復投与(食後)	単回投与(空腹時)
スプラタスト(塩基)	1.995±0.345	1.477±0.363	34.66±10.26
M-1	0.135±0.072	0.233±0.133	2.35±1.54
M-1-GSH	N.D.	N.D.	N.D.
M-1-Ac·Cys	2.667±1.405	5.075±1.780	0.07±0.17
M-1-Ac·Cys(S→O)			0.15±0.22
M-1-CH ₃ SH	N.D.	N.D.	N.D.
M-1-CH ₃ SH(S→O)	N.D.	0.300±0.214	0.05±0.11
M-2	N.D.	N.D.	N.D.
合計	4.757±1.358	7.086±2.309	37.30±9.97

投与量：単回は 100mg、反復は 100mg×3/day×7+100mg、n=5、mean±S.D.、N.D.：検出限界以下、

a)：投与量に対する%(単回は 0~72hr、反復は最終投与後 3日目までの値)

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)	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"> <p>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</p> </div>
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	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>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。〕</p> </div>
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	<p><解説> 肝機能障害の報告がある(「VIII-8. 副作用」の項参照)。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>(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、保護者又はそれに代わり得る適切な者に十分説明しておくこと。</p> <p>(2) 本剤は気管支拡張剤、ステロイド剤等と異なり、既に起こっている喘息発作を緩解する薬剤ではないので、このことは患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に十分説明しておく必要がある。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> </div> <p><解説></p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

<p>7. 相互作用</p> <p style="padding-left: 20px;">(1) 併用禁忌とその理由</p> <p style="padding-left: 20px;">(2) 併用注意とその理由</p> <p>8. 副作用</p> <p style="padding-left: 20px;">(1) 副作用の概要</p>	<p>該当しない</p> <p>該当しない</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>〈小児〉</p> <p>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)</p> <p>〈成人(参考)〉</p> <p>成人に対するカプセル剤の承認時、使用成績調査及び特別調査(長期調査)における副作用評価可能症例は 7526 例であり、副作用発現率は 3.8%(284 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 0.5%、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)</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>(1) 重大な副作用 [発現頻度は不明]</p> <p>1) 肝機能障害：黄疸、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、γ-GTP 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇等の肝機能障害(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。</p> <p>2) ネフローゼ症候群：ネフローゼ症候群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。</p> </div>
<p style="padding-left: 20px;">(2) 重大な副作用と初期症状</p>	

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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、痒痒感	蕁麻疹	
肝 臓	AST(GOT)上昇、ALT (GPT)上昇、 γ -GTP 上昇、LDH 上昇	ビリルビン上昇、AI-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

(発現頻度はドライシロップとカプセル剤の合計から算出。)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発度及び臨床検査値異常一覧^{3~6)}

臨床試験

アイピーディドライシロップの臨床試験において 419 例中 11 例(16 件)に臨床検査値異常を含む副作用が認められ、副作用発現率は 2.63%(11 例/419 例)であった。

副作用の内訳は後期第Ⅱ相試験⁴⁾(188 例中 3 例)で「嘔気・嘔吐・頭痛」、「眠気」及び「軟便・鼻血」、第Ⅲ相比較試験(95 例中 4 例)⁵⁾で「GOT・GPT の上昇」(GOT : 46、GPT : 36)、「好酸球増多」(36%)、「尿蛋白陽性」(2+)及び「尿潜血陽性」(+)、長期投与試験⁶⁾(65 例中 2 例)で「痙攣」及び「GOT・GPT の上昇」(GOT : 57、GPT : 64)が認められた。また、気管支喘息以外の疾患(アトピー性皮膚炎)の試験(49 例中 2 例)で「鼻出血」及び「眼瞼腫脹」が認められた。

アイピーディドライシロップの副作用発現状況

副作用の種類	発現件数 (発現率(%))	副作用の種類	発現件数 (発現率(%))
嘔気	1 (0.24)	好酸球増多	1 (0.24)
嘔吐	1 (0.24)	AST(GOT)上昇	2 (0.48)
軟便	1 (0.24)	ALT(GPT)上昇	2 (0.48)
痙攣	1 (0.24)	尿蛋白陽性	1 (0.24)
眠気	1 (0.24)	尿潜血陽性	1 (0.24)
頭痛	1 (0.24)	副作用発現症例数	11 (2.63)
鼻出血	2 (0.48)	副作用発現件数	16
眼瞼腫脹	1 (0.24)	副作用評価症例数	419

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 ^{3~6)} (つづき)	特別調査及び参考情報 アイピーディドライシロップの承認時及び特別調査、アイピーディカプセルの承認時、使用成績調査及び特別調査(長期使用に関する調査)における成人及び小児別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：%)						
	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	
	小児	小児					
感染症および寄生虫症							
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)
代謝および栄養障害							
食欲不振		1(0.13)	1(0.08)	8(0.11)		8(0.10)	9(0.10)
神経系障害							
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)
眼障害							
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)
耳および迷路障害							
耳鳴				2(0.03)		2(0.03)	2(0.02)
血管障害							
ほてり				1(0.01)		1(0.01)	1(0.01)
呼吸器、胸郭および縦隔障害							
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^{3~6)}(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					
胃腸障害							
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)
肝胆道系障害							
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)
皮膚および皮下組織障害							
乾皮症				1(0.01)		1(0.01)	1(0.01)
痲瘡様皮膚炎				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)
筋骨格系および結合組織障害							
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)
腎および尿路障害							
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)
妊娠、産褥および周産期の状態							
流産 [#]				1(0.03)		1(0.03)	1(0.03)
生殖系および乳房障害							
月経障害 [#]				6(0.16)		6(0.16)	6(0.16)
女性化乳房 [#]				1(0.03)		1(0.03)	1(0.03)
全身障害および投与局所様態							
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^{3~6)}(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	成人	小児	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

アイピーディドライシロップの承認時および特別調査における背景別の副作用発現状況を次に示した。

背景別の副作用発現状況(承認時)
(気管支喘息 370 例)

対象		副作用 [*] 発現率
性別	男	3.2% 8/250
	女	0.8% 1/120
年齢	2歳以上 5歳未満	2.4% 2/ 83
	5歳以上 11歳未満	3.2% 7/219
	11歳以上 15歳以下	0% 0/ 68
重症度	軽症	1.4% 1/ 73
	中等症	2.7% 8/294
	重症	0% 0/ 3
罹病期間	3年未満	1.6% 2/125
	3年以上	2.9% 7/245
合併症(アレルギー)の有無	無	0% 0/113
	有	3.5% 9/257
家族歴(アレルギー)の有無	無	0% 0/ 88
	有	3.2% 9/282
投与期間	8週未満	2.3% 7/305
	8週以上 12週未満	33% 1/ 3
	12週以上	1.6% 1/ 62

(※：臨床検査値異常を含む。)

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)

背景別の副作用発現状況(特別調査)

対象		副作用発現率	
性 別	男	2.32%	11/475
	女	2.45%	7/286
年 齢	3歳未満	1.28%	2/156
	3歳以上 5歳未満	1.17%	3/256
	5歳以上 11歳未満	3.38%	11/325
	11歳以上 15歳未満	8.33%	2/ 24
既 往 歴	無	2.59%	18/694
	有	0.00%	0/ 55
	不明	0.00%	0/ 12
合 併 症	無	1.50%	5/333
	有	3.04%	13/427
	アトピー性皮膚炎	3.32%	8/241
	アレルギー性鼻炎	2.40%	5/208
	その他	3.19%	3/ 94
併 用 薬 剤	無	0.00%	0/ 42
	有	2.50%	18/719
	クロモグリク酸ナトリウム(吸入)	2.34%	5/214
	プロピオン酸ベクロメタゾン(吸入)	1.45%	1/ 69
	テオフィリン(経口)	2.41%	14/580
	ツロブテロール(外用)	1.48%	3/203
	抗アレルギー剤(経口)	2.90%	6/207
	抗ヒスタミン剤(経口)	1.74%	2/115
	その他	1.71%	6/350
併 用 療 法	無	2.41%	18/747
	有	0.00%	0/ 13
	不明	0.00%	0/ 1
初 回 一 日 投 与 量	4mg/kg 未満	0.00%	0/ 57
	4mg/kg 以上 6mg/kg 未満	3.31%	11/332
	6mg/kg 以上 8mg/kg 未満	1.73%	6/346
	8mg/kg 以上	4.17%	1/ 24
	不明	0.00%	0/ 2

(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、痒痒感、蕁麻疹等)があらわれた場合には投与を中止すること。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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ため、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>

アイピーディドライシロップは小児用であるが、アイピーディカプセルが服用不能な高齢者に対しても投与される可能性があることから、カプセル剤と同様に記載した。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与²⁶⁾

- (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。²⁶⁾]

<解説>

アイピーディドライシロップは小児用であるが、カプセル剤と同様に記載した。

- (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。

11. 小児等への投与

低出生体重児又は新生児に対する安全性は確立していない。[低出生体重児、新生児は使用経験がない。]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

該当しない

14. 適用上の注意

○適用上の注意

(1) 調製時

本剤は水道水に溶かして放置した場合、製剤が不安定になることから、患者が服用する際に溶解すること。また、溶解後は速やかに服用すること。

(2) 配合変化

他剤との配合により本剤の含量低下等の変化が起こることがあるので、他剤との配合には注意すること。

なお、現在までに次の薬剤との配合変化が確認されているため、配合しないこと。

1) 混合により本剤の含量が低下するもの

クラリスドライシロップ小児用(クラリスロマイシン)、バナンドライシロップ(セフポドキシム プロキセチル)、アトックドライシロップ(ホルモテロールフマル酸塩水和物)、ネオフィリン末(アミノフィリン水和物)、エリスロシンドライシロップ(エリスロマイシンエチルコハク酸エステル)、ミオカマイシンドライシロップ(ミデカマイシン酢酸エステル)、ジスロマック細粒小児用(アジスロマイシン水和物)

2) 混合により塊になるもの

ビソルボン細粒(ブロムヘキシム塩酸塩)、アスベリンドライシロップ(チペピジンヒベンズ酸塩)、フロモックス小児用細粒(セフカペン ピボキシム塩酸塩水和物)、セフспан細粒(セフィキシム)、スピロペント顆粒(クレンプテロール塩酸塩)

3) 混合により特異なにおいが発生するもの

オノンドライシロップ(プラシルカスト水和物)、アレギサールドライシロップ(ペミロラストカリウム)、ベラチンドライシロップ(ツロブテロール塩酸塩)

<解説>

(1)「IV-5. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照。

(2)別紙配合変化表参照。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

14. 適用上の注意(つづき)	<p>○患者等に留意すべき必須事項等</p> <p>(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、保護者又はそれに代わり得る適切な者に十分説明しておくこと。</p> <p>(2) 本剤は気管支拡張剤、ステロイド剤等と異なり、既に起こっている喘息発作を緩解する薬剤ではないので、このことは患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に十分説明しておく必要がある。</p> <p>(3) 本剤は水道水に溶かして放置した場合、製剤が不安定になることから、患者が服用する際に溶解すること。また、溶解後は速やかに服用すること。</p>
15. その他の注意	<p>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。</p>
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

17, 34)

(1) 中枢神経系に及ぼす影響³⁴⁾

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¹⁷⁾

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¹⁷⁾

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¹⁷⁾

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¹⁷⁾

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¹⁷⁾

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

17, 34) (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. i.v.	100、300(2)、1000、3000(3) 10(2)、30、50(3)	3000mg/kg で覚醒波がやや多くみられた。 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
17, 34) (つづき)

スプラタス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	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ 、10 ⁻³ 、10 ⁻² 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	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ (6) 10 ⁻⁴ (7)g/mL	作用なし。
⑦摘出耳介灌流標本 (Locke 液、10 ⁻⁷ g/mL NAd 含有 Locke 液)	ウサギ、日本白色種、雄	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ 、10 ⁻³ 、10 ⁻² 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 ⁻² g/mL によって灌流液量の増加がみられた。
消化器系に及ぼす影響				
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	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL(4)	10 ⁻⁴ g/mL で軽度の抑制。
自律神経系及び体性神経系に及ぼす影響				
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	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ (3)、10 ⁻³ (5)、10 ⁻² (3)g/mL	筋直接刺激：作用なし。 神経刺激：10 ⁻³ g/mL で筋収縮を増強、10 ⁻² 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	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ 、3×10 ⁻⁴ 、10 ⁻³ g/mL(3)	3×10 ⁻⁴ g/mL で回復傾向。10 ⁻³ 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	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ 、3×10 ⁻⁴ 、10 ⁻³ g/mL(3)	3×10 ⁻⁴ 、10 ⁻³ 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
17,34) (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 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ 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 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ 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 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL(4)	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mLで収縮作用。
b) ACh、His、BaCl ₂ 収縮	モルモット、 Hartley、雄	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ 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 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL(6)	10 ⁻⁶ g/mLでは作用なし。 10 ⁻⁵ g/mLの3/6例でNicotine収縮 を増強。
④摘出輸精管標本 (NAd収縮)	モルモット、 Hartley、雄	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL(4)	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 ⁻⁶ (15)、 10 ⁻⁵ (8)、 10 ⁻⁴ (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 ^{35~52)}

(1) 単回投与 毒性試験 ^{35~37)}

幼若動物の単回投与毒性(概略の致死量(mg/kg))

	幼若ラット(Wistar) ³⁵⁾		幼若イヌ(ビーグル) ³⁶⁾
	雄	雌	雄
経口投与	5120~6400	6400~8000	2000以上

中毒症状

幼若 Wistar ラット：振戦、自発運動の減弱、腹臥、呼吸数の減少等が認められた。死亡例では更に呼吸微弱又は困難、間代性痙攣、尾・四肢端等の貧血色、横臥等を呈して投与日に死亡した。剖検所見で肺のうつ血が認められた。

幼若ビーグル犬：自発運動の減少、自立不能、口腔粘膜の蒼白化、一過性の間代性痙攣、嘔吐等が認められた。

注)ラットでは急性毒性に週齢差が認められた。薬物動態に大きな差がないことから、反応性の差である可能性が考えられた。

成熟動物での単回投与毒性(LD₅₀値(mg/kg)) ³⁷⁾

	マウス(ICR)		ラット(Wistar)		イヌ(ビーグル)	
	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)		

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

(2) 反復投与
毒性試験^{38~44)}1) 幼若ラットによる 4 週間反復投与毒性試験³⁸⁾

(Wistar ラット(3 週齢) : 600、1800、5400mg/kg/day、4 週間経口投与、回復試験 4 週間)

600mg/kg/day の雄で摂餌量の減少、一過性の体重の増加抑制が認められた。

1800mg/kg/day 以上で体重増加抑制及び摂餌量の減少、脾臓及び胸腺の重量減少、アルブミン比の増加等が認められた。

5400mg/kg/day では雄に摂餌量の減少、雌雄に体重の増加抑制、胸腺及び脾臓の重量減少、 α 及び β グロブリン比の減少、中性脂肪の減少、雄で尿素窒素の増加等が認められた。なお、休薬により諸変化は回復した。死亡例では間代性痙攣、よろめき歩行、横臥、背臥位からの起きあがり遅延等を呈し投与 28 日に死亡した。病理組織学的検査では肺のうつ血、脾臓の萎縮、小葉中心性の好酸性物質を含む肝細胞空砲化等が認められた。

無影響量は雄雌とも 600mg/kg/day と推定された。

2) 幼若イヌによる 4 週間反復投与毒性試験^{39, 40)}

(ビーグル犬(3 週齢) : 50、200、800、1350mg/kg/day、4 週間経口投与、回復試験 4 週間)

800mg/kg/day で胸腺及び回腸リンパ組織の萎縮等が認められた。

1350mg/kg/day では失調歩行、起立困難、自発運動減少、腹臥、鎮静、振戦、口腔粘膜の蒼白化等が認められた(3 日目まではほぼ全例に、4 日目以降は散発)。死亡例は失調歩行、起立困難、横臥、鎮静、口腔粘膜の蒼白化、チアノーゼ、徐脈等を呈して死亡した。病理組織学的検査で脾リンパ組織の萎縮等が認められた。また、雌の 1 例には投与期間後期に自発運動減少、軟便、摂餌量の減少、白血球数(分葉核好中球数、リンパ球数)の減少、胸腺及び回腸リンパ組織の萎縮等が認められた。なお、休薬により諸変化は回復した。

無影響量は雄雌とも 200mg/kg/day と推定された。

次に成熟動物の反復投与毒性試験を示す。成熟動物と比べて幼若動物に特異的な変化はみられなかった。なお、ラットにおける中枢神経系毒性の週齢差は反応性の差による可能性が考えられた。

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与 毒性試験^{38~44)} (つづき)

3) 成熟ラットによる 13 週間反復投与毒性試験⁴¹⁾

(Wistar ラット(6 週齢) : 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。

4) 成熟イヌによる 13 週間反復投与毒性試験⁴²⁾

(ビーグル犬(7 ヶ月齢) : 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。

5) 成熟ラットによる 52 週間反復投与毒性試験⁴³⁾

(Wistar ラット(6 週齢) : 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。

6) 成熟イヌによる 52 週間反復投与毒性試験⁴⁴⁾

(ビーグル犬(7 ヶ月齢) : 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。

(3) 生殖発生
毒性試験^{45~48)}1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験⁴⁵⁾

(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) 器官形成期投与試験^{46, 47)}

(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⁴⁸⁾

(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^{49~52)}1) 抗原性試験⁴⁹⁾

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。

IX. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の
特殊毒性^{49~52)}
(つづき)

2) 変異原性試験⁵⁰⁾

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 μ 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 μ g/mL 及び代謝活性化法、1250~5000 μ g/mL、*in vitro*)、BDF₁ 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⁵¹⁾

雌雄各群 50 例の B₆C₃F₁ 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⁵²⁾

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(安定性試験結果による) ラベル又は外箱に表示
3. 貯法・保存条件	室温保存、気密容器(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)	本剤は水道水に溶かして放置した場合、製剤が不安定となることから、患者が服用する際に溶解すること。また、溶解後は速やかに服用すること。
(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	ヒートシール：0.75g×56包、1.5g×56包 プラスチック容器(バラ)：100g、500g
7. 容器の材質	ヒートシール セロハンとポリエチレンのラミネートフィルム ポリエチレン-アルミニウム(ピロー(袋)) プラスチック容器(バラ) キャップ：ブリキ、乾燥剤蓋：低密度ポリエチレン、 ボディ：高密度ポリエチレン
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：アイピーディカプセル 50、アイピーディカプセル 100 同効薬：オキサトミド、トラニラスト、ケトチフェンフマル酸塩、プラ ンルカスト水和物、ペミロラストカリウム、レピリナスト等
9. 国際誕生年月日	1995年1月20日(日本)(カプセル剤の承認日)

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：2001年6月20日 承認番号：21300AMZ00489000								
11. 薬価基準収載年月日	2001年8月31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：2009年9月29日 内容：承認事項変更なし								
14. 再審査期間	4年(2001年6月20日～2005年6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	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">販売名</th> <th style="width: 25%;">HOT(9桁)番号</th> <th style="width: 25%;">厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード</th> <th style="width: 25%;">レセプト電算コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アイピーデイ ドライシロップ 5%</td> <td>114382901</td> <td>4490016R1020</td> <td>610451011</td> </tr> </tbody> </table>	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	アイピーデイ ドライシロップ 5%	114382901	4490016R1020	610451011
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						
アイピーデイ ドライシロップ 5%	114382901	4490016R1020	610451011						
17. 保険給付上の注意	該当しない								

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 坂部倫男 他：アイピーデイドライシロップ 5%の配合変化試験(その1), 社内資料, 研究報告書 No.208(2003)
- 2) 上原正一 他：アイピーデイドライシロップ 5%の配合変化試験(その2), 社内資料, 研究報告書 No.209(2003)
- 3) 飯倉洋治 他：IPD-ドライシロップの小児気管支喘息に対する効果及び血中動態の検討, アレルギー・免疫, **8**(12), 1399-1407(2001)
- 4) 馬場 實 他：小児気管支喘息に対する IPD-DS の臨床効果—至適用量検討試験—, 社内資料, 研究報告書 No.186(2001)
- 5) 馬場 實 他：小児気管支喘息に対するトシル酸スプラタスト ドライシロップ(IPD-DS)の臨床評価—ペミロラストカリウム ドライシロップを対照とした二重盲検比較試験—, 新薬と臨床, **52**(4), 477-503(2003)
- 6) 馬場 實 他：小児気管支喘息に対する IPD-DS の長期投与による臨床的検討, 社内資料, 研究報告書 No.187(2001)
- 7) 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)
- 8) 山谷英利 他：幼若モルモットにおけるトシル酸スプラタストの気道好酸球浸潤に対する作用, 社内資料, 研究報告書 No.183(2001)
- 9) 谷口 一 他：幼若モルモットにおける抗原吸入誘発後の気道反応性の亢進とその抑制, アレルギー, **47**(8), 720-725(1998)
- 10) Taniguchi, H. et al. : Suplatast tosilate, a new type of antiallergic agent prevents the expression of airway hyperresponsiveness in guinea pigs. *Eur. J. Pharmacol.*, **318**, 447-454(1996)
- 11) 浅香直正 他：Th2 細胞によるマウス腹腔内細胞増多に対するトシル酸スプラタストの作用, 社内資料, 研究報告書 No.184(2001)
- 12) 浅香直正 他：Th2 細胞によるマウス腹腔内サイトカイン産生に対するトシル酸スプラタストの作用, 社内資料, 研究報告書 No.185(2001)
- 13) 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)
- 14) Yamaya, H. et al. : Down-regulation of Th2 cell-mediated murine peritoneal eosinophilia by antiallergic agents., *Life Sci.*, **56**(19), 1647-1654(1995)
- 15) 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)

1. 引用文献(つづき)

- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) 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)
- 19) 山谷英利 他 : 幼若モルモットにおけるトシル酸スプラタストの気道反応性亢進に対する作用, 社内資料, 研究報告書 No.181 (2001)
- 20) 山谷英利 他 : 成熟モルモットにおけるトシル酸スプラタストの気道反応性亢進に対する作用, 社内資料, 研究報告書 No.182 (2001)
- 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) 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)
- 25) 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)
- 26) 桑田慶三 他 : Suplatast tosilate (IPD-1151T) の体内動態 (第 1 報) : ¹⁴C-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)
- 27) 富澤宏樹 他 : [¹⁴C]IPD-1151T の幼若ラットにおける薬物動態試験, 社内資料, 研究報告書 No.194 (2001)
- 28) 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 ¹⁴C-Suplatast tosilate のラットでの代謝, 薬物動態, **7** (4), 423-439 (1992)
- 29) 角尾浩幸 他 : IPD-1151T 幼若ラットにおける代謝物の検索, 社内資料, 研究報告書 No. 196 (2001)
- 30) 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)
- 31) 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)

1. 引用文献(つづき)

- 32) 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)
- 33) 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)
- 34) 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)
- 35) 中野茂樹 他：IPD-1151T の幼若ラット経口投与による急性毒性試験，社内資料，研究報告書 No.188 (2001)
- 36) 岡崎啓幸 他：IPD-1151T の幼若犬経口投与による急性毒性試験，社内資料，研究報告書 No.189 (2001)
- 37) 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)
- 38) 松田章孝 他：IPD-1151T の幼若ラットを用いた経口投与による 4 週間反復投与毒性試験および 4 週間回復試験，社内資料，研究報告書 No.190 (2001)
- 39) 岡崎啓幸 他：IPD-1151T の幼若犬経口投与による 4 週間亜急性毒性試験および 4 週間回復試験，社内資料，研究報告書 No.191 (2001)
- 40) 大森正士 他：IPD-1151T の幼若ビーグル犬を用いた経口投与による 4 週間反復投与毒性試験および 4 週間回復試験(高用量試験)，社内資料，研究報告書 No.192 (2001)
- 41) 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)
- 42) 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)
- 43) 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)
- 44) 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)
- 45) 麻生 直 他：Suplatast tosilate (IPD-1151T) の生殖・発生毒性試験(第 1 報)ーラット経口投与による妊娠前および妊娠初期投与試験ー，J.Toxicol.Sci., **17**(S-II)，141-154 (1992)

- 46) 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)
- 47) 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)
- 48) 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)
- 49) 河内泰英 他 : Suplatast tosilate (IPD-1151T) の抗原性試験, *J.Toxicol.Sci.*, **17**(S-II), 221-233(1992)
- 50) 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)
- 51) 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)
- 52) 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
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

MEMO

