

貯法：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。)  
 使用期限：ラベル又は外箱に表示

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%

※ スプラタストシル酸塩 ドライシロップ

	アイピーディ ドライシロップ5%
承認番号	21300AMZ00489000
薬価収載	2001年8月
販売開始	2001年9月
※再審査結果	2009年9月

## 【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

## 【組成・性状】

販売名	アイピーディドライシロップ5%	
※成分・含量	1g中 スプラタストシル酸塩50mg	
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	
性状	白色の粉末を含む粒状で特異な芳香がある。	
分包装の重量(含量)	1包中0.75g(スプラタストシル酸塩37.5mg)	1包中1.5g(スプラタストシル酸塩75mg)
識別コード	TC444	TC446

## 【効能・効果】

気管支喘息

## 【用法・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)

## 【使用上の注意】

### 1. 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。]

### 2. 重要な基本的注意

(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。

(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。

(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すること。

(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。

### ※3. 副作用

#### 〈小児〉

承認時<sup>1~3)</sup>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)

#### 〈成人(参考)〉

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)

#### (1)重大な副作用[発現頻度は不明]

※1)肝機能障害：黄疸、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、γ-GTP上昇、ALP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。

※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。

#### (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。

分類	頻度	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、ALP上昇	

分類	頻度	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
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。)

#### 4. 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。

#### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(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>4)</sup>]

#### ※※6. 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。]

#### 7. 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。

#### 8. 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)、パナンドライシロップ(セフポドキシム プロキシセチル)、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

ピソルボン細粒(ブロムヘキシン塩酸塩)、アスペ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 ピボキシル塩酸塩水和物)、セフspan細粒(セフィキシム)、スピロペント顆粒(クレンブテロール塩酸塩)

##### 3) 混合により特異なおいが発生するもの

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

#### 9. 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。

## 【 薬 物 動 態 】

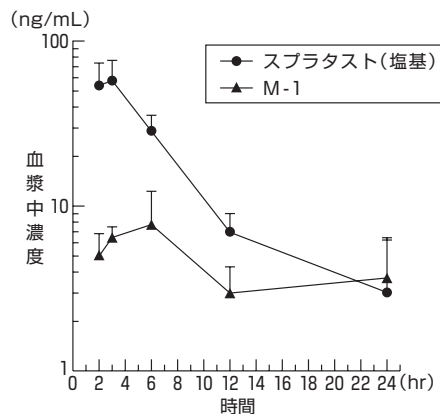
#### 1. 小児<sup>1)</sup>

小児気管支喘息患者にスプラタストトシル酸塩3mg/kg/回を食後

に経口投与し、血漿中のスプラタスト(塩基)及びその代謝物を測定した。単回投与におけるスプラタスト(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 <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>(0-24 hr)</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (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	—

(mean±S.D., n=10, —: 算出不能)



なお、1日目は1回、2日目以降は1日2回、計8日間の反復経口投与におけるスプラタスト(塩基)の血漿中濃度は2日目以降ほぼ定常状態に達した。また、M-1は4日目で既に定常状態に達していた。

#### 2. 成人(参考)<sup>5)</sup>

健康成人男子にスプラタストトシル酸塩(カプセル剤)100mgを単回経口投与(食後30分)し、血漿中スプラタスト(塩基)及びその代謝物を測定した。

	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>(0-24 hr)</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	—

(mean±S.D., n=5, —: 算出不能)

なお、1日3回(100mg/回)、7日間の反復経口投与におけるスプラタスト(塩基)及びM-1の血漿中濃度は2日目以降ほぼ定常状態を示した。

## 【 臨 床 成 績 】

小児気管支喘息患者(3~15歳)を対象とした臨床試験を集計した結果、1日2回投与における有効率(中等度改善以上)は63.5%(188/296例)であった<sup>1~3)</sup>

## 【 薬 効 薬 理 】

#### 1. 抗アレルギー作用

##### (1)気道反応性亢進抑制作用<sup>6-9)</sup>

幼若及び成熟モルモットの抗原吸入曝露による気道反応性亢進を用量依存的に抑制した(1~300mg/kg/day[効力比\*: 1.7~50])。

##### (2)実験的喘息抑制作用<sup>10,11)</sup>

受動感作モルモットにおける実験的喘息を抑制した(10~50mg/kg[効力比: 8.3])。さらに、能動感作マウスにおけるアレルギー性気道収縮反応を抑制し(10~100mg/kg/day[効力比: 1.7~17])、メタコリンによる気道過敏反応を抑制した(10~100mg/kg/day[効力比: 1.7~17])。

##### (3)好酸球浸潤抑制作用<sup>8,9,12~14)</sup>

幼若及び成熟モルモットの抗原吸入曝露による気道好酸球浸潤を用量依存的に抑制した(1~300mg/kg/day[効力比: 0.2~

50])。また、マウスヘルパーT細胞(D10G4.1)と抗原のマウス腹腔内移入による好酸球の浸潤を腹腔内投与により用量依存的に抑制した(15~60mg/kg)。

(4)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<sup>13,15~17)</sup>

D10G4.1からの抗原刺激によるIL-4及びIL-5産生を5 $\mu$ g/mL以上で抑制し、スギ花粉患者から樹立したヘルパーT細胞株からのIL-4産生を1 $\mu$ g/mLで抑制した(*in vitro*)。また、D10G4.1と抗原をマウス腹腔内移入した場合のIL-4及びIL-5産生を腹腔内投与により抑制した(15~60mg/kg)。

(5)IgE抗体産生抑制作用<sup>15,18,19)</sup>

免疫マウスにおけるIgE抗体産生を抑制した(10~100mg/kg/day[効力比:1.7~17])。なお、IgM及びIgG抗体産生への影響はほとんど認められなかった。

(6)ケミカルメディエーター拮抗作用(*in vitro*)<sup>20,21)</sup>

ヒスタミン等のケミカルメディエーターに対する拮抗作用は認められなかった。

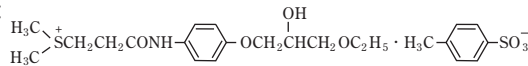
\*:臨床1日投与量を6mg/kg/dayとした場合の薬理試験における効果発現用量との比

## 2.作用機序<sup>8,9,12~19)</sup>

ヘルパーT細胞からのIL-4及びIL-5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。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



※一般名:スプラタストシル酸塩(Suplatast Tosilate)

化学名:(*RS*)-[2-[4-(3-Ethoxy-2-hydroxypropoxy)-phenylcarbamoyl]ethyl]dimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate

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

融点:82~86°C

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おいがある。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)は旋光性を示さない。潮解性である。

### 【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

### 【主要文献及び文献請求先】

#### 1.主要文献

- 1)飯倉洋治 他:アレルギー・免疫, 8(12)1399(2001)
- 2)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)
- 3)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)
- 4)桑田慶三 他:薬物動態, 7(4)399(1992)
- 5)丁宗鉄 他:基礎と臨床, 26(7)3199(1992)
- 6)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)
- 7)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)
- 8)谷口一 他:アレルギー, 47(8)720(1998)
- 9)Taniguchi, H. et al.: Eur. J. Pharmacol., 318, 447(1996)
- 10)松浦直資 他:薬理と治療, 20(7)2425(1992)
- 11)Konno, S. et al.: Jpn. J. Allergol., 44(5)556(1995)
- 12)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)
- 13)Yamaya, H. et al.: Life Sci., 56(19)1647(1995)
- 14)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)
- 15)Yanagihara, Y. et al.: Japan. J. Pharmacol., 61(1)23(1993)
- 16)Yanagihara, Y. et al.: Japan. J. Pharmacol., 61(1)31(1993)
- 17)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)
- 18)Matsuura, N. et al.:薬理と治療, 22(3)1369(1994)
- 19)松浦直資 他:日薬理誌, 100(6)485(1992)
- 20)田島清孝 他:応用薬理, 43(6)531(1992)
- 21)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)

#### 2.文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。  
大鵬薬品工業株式会社 製品情報部 医薬品情報室  
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27  
TEL 0120-20-4527 FAX 03-3293-2451