

衛 研 発 第 2 0 3 2 号
平成 14 年 1 月 11 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

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

記

[販売名]	タリオン錠 5、タリオン錠 10
[一般名]	ベシル酸ペポタスチン
[申請者名]	田辺製薬株式会社
[申請年月日]	平成 13 年 4 月 27 日
[剤型・含量]	1 錠中にベシル酸ペポタスチンを 5mg 又は 10mg 含有する。
[申請区分]	医療用医薬品（４）新効能医薬品
[審査担当部]	審査第二部

審査結果

平成 14 年 1 月 11 日

[販売名] タリオン錠 5、タリオン錠 10

[一般名] ベシル酸ベポタスチン

[申請者名] 田辺製薬株式会社

[申請年月日] 平成 13 年 4 月 27 日

[審査結果]

提出された資料から、蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症）に対する有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、プラセボ対照第 Ⅱ 相二重盲検比較試験等で示されたと判断する。安全性については、特に類薬と比して問題となるものはないと判断する。

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

[効能・効果] アレルギー性鼻炎

蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症）

（下線部今回追加）

[用法・用量] 通常、成人にはベシル酸ベポタスチンとして 1 回 10mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

審査報告（１）

平成 13 年 9 月 20 日作成

1. 品目の概要

[販売名]	タリオン錠 5、タリオン錠 10
[一般名]	ベシル酸ベポタスチン
[申請者名]	田辺製薬株式会社
[申請年月日]	平成 13 年 4 月 27 日
[剤型・含量]	1 錠中にベシル酸ベポタスチンを 5mg 又は 10mg 含有する。
[申請時効能・効果]	アレルギー性鼻炎 <u>蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症）</u> （下線部今回追加）
[申請時用法・用量]	通常、成人にはベシル酸ベポタスチンとして 1 回 10mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び国立医薬品食品衛生研究所・医薬品医療機器審査センター（審査センター）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は以下のようであった。

イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分は、ベシル酸ベポタスチンで、ヒスタミン H_1 受容体阻害を主な作用とする抗アレルギー剤である。

本剤は、平成 9 年 3 月 5 日に「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症」を効能・効果として申請されたが、新医薬品第三調査会（調査会）で審議の結果、「本薬の有用性を証明するためには、用量反応性を明確にして申請用量における薬効を証明し、申請用量が至適用量として適切であることを示す資料の提出が必要であると考えられるため、申請者としての見解を示すこと。」との見解が調査会より示された（平成 11 年 6 月 14 日開催）。これを踏まえ申請者は、「蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症」について、申請効能から削除する旨回答し、平成 12 年 7 月 3 日に「アレルギー性鼻炎」の効能・効果についてのみ承認されている。

その後、申請者は、慢性蕁麻疹を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施し、その結果を踏まえて、今回の効能追加にかかわる申請を行った（平成 13 年 4 月 27 日）。

本剤は、本邦において開発されたもので、海外での開発は現時点で行われていない。また、類薬としては、塩酸オロパタジン、塩酸フェキソフェナジン、塩酸セチリジン等がある。

なお、本申請は効能追加にかかわるものであり、口項（物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料）、八項（安定性に関する資料）、二項（急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料）、へ項（吸収、分布、代謝、排泄に関する資料）に関する新たな資料は提出されていない。

ホ．薬理作用に関する資料

申請概要については、当初前回申請時の概要を引用した記載がなされていたが、効能に直接関連する試験成績とそれ以外の参考となる成績について整理し、本申請効能に対する本薬の薬理作用が明確になるよう記載を改めるよう指示し、概要中ホ項の記載が改められ、添付資料についても整理がなされた。

（１）効力を裏付ける薬理試験

1) 各種受容体に対する作用

受容体結合実験において、本薬は、 $[^3\text{H}]$ pyrilamine のヒスタミン H_1 受容体に対する結合を強く阻害し、その IC_{50} 値は約 100 nM であった。その他、本薬は、 $[^3\text{H}]$ 1,3-Di(2-tolyl)guanidine のシグマ受容体に対する結合も阻害したが、結合阻害率は 55 % であった ($3\text{ }\mu\text{g/mL}$)。一方、テルフェナジンの場合には、ヒスタミン H_1 受容体以外にもセロトニン受容体 (5HT_2) 等へ、ケトチフェンの場合には、ヒスタミン H_1 受容体以外にもムスカリン受容体 (M_1 、 M_2 、 M_3)、セロトニン受容体 (5HT_{1A} 、 5HT_2 、 5HT_3) 等への阻害作用もみられた。これらの受容体以外にもアドレナリン受容体 (α_1 、 α_2 、 β)、ドパミン受容体 (D_{2L}) 等への結合性が検討され、本薬のヒスタミン H_1 受容体に対する選択性が示唆された。

2) 型アレルギー反応抑制作用

抗アスカリス血清感作ラット又は抗 benzylpenicilloyl bovine γ -globulin (BPO) 血清感作モルモットにおいて、それぞれの抗原（アスカリス又は BPO-BSA）により誘発された Passive Cutaneous Anaphylaxis (PCA) 反応（漏出色素量変化率）は、本薬を抗原投与の 1 時間前に経口投与することで有意に抑制され、 ID_{25} 値（25 % を抑制する投与量）は、それぞれ 0.24 mg/kg 及び 0.13 mg/kg であった。本薬の作用はテルフェナジンよりも強いと考えられた。

また、本薬 3 mg/kg を単回経口投与したときのラットにおける PCA 反応抑制作用は、投与 8 時間後まで持続し、そのときの血中濃度（40 ng/mL）はヒトに臨床用量を投与した際の血中濃度（10 時間後：約 7.9 ng/mL）と近似していたことから、臨床においても持続性を示すことが示唆された。

本薬 3 mg/kg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与後、9 日目に溶媒又は本薬の 1 mg/kg 若しくは 3 mg/kg を経口投与したときのラットにおける PCA 反応抑制作用の結果から、薬剤耐性ならびに作用の持ち越しは認められないと考えられた。

抗 BPO 血清感作モルモットにおいて、抗原により誘発された気道狭窄反応は、本薬を抗原投与の 1 時間前に経口投与することで有意に抑制され、ID₅₀ 値は 0.21 mg/kg であり、本薬の作用はケトチフェンより弱い、テルフェナジンより強いと考えられた。

抗 BPO 血清感作モルモットにおいて、抗原誘発性アナフィラキシー性ショックによる致死率は、本薬を抗原投与の 1 時間前に経口投与することで有意に抑制され、ID₂₅ 値は 0.2 mg/kg であり、本薬の作用はケトチフェンより弱い、テルフェナジンより強いと考えられた。

以上から、本薬はヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用を有し、Ⅰ型アレルギー反応を抑制することが示唆された。

3) ヒスタミン拮抗作用

ラット及びモルモットにおけるヒスタミン誘発血管透過性亢進は、本薬をヒスタミン投与の 1 時間前に単回経口投与することで抑制され、ラットでの ID₃₀ 値は 0.1 mg/kg、モルモットでの ID₄₀ 値は 0.04 mg/kg であり、本薬による抑制作用はテルフェナジンより強いと考えられた。

ヒスタミンの静脈内投与により誘発された麻酔イヌの気道狭窄反応は、本薬を十二指腸内に投与した場合には 10 µg/kg 以上の用量で有意に抑制し、30 µg/kg 投与時の抑制作用は、投与 5 時間後まで持続した。また、本薬を静脈内に投与した際の ID₅₀ 値は 3.2 µg/kg であった。本薬の作用はテルフェナジンより強いと考えられた。

モルモット摘出気管標本において、本薬は、ヒスタミンによる濃度反応曲線の最大反応を濃度依存的に抑制し (pD'₂ 値 : 6.69) その作用はテルフェナジンより強かった。また、モルモット摘出回腸標本において、ヒスタミンによる収縮反応を濃度依存的に抑制した (IC₅₀ 値 : 3.7×10^{-7} M)。

4) 好酸球機能抑制作用

モルモットにおいて、血小板活性化因子 (Platelet Activating Factor<PAF>) 誘発気道内好酸球浸潤は、本薬 (1 ~ 10 mg/kg) を PAF 投与の 1 時間前に単回経口投与することで有意に抑制された。ケトチフェン及びテルフェナジン (それぞれ 10 mg/kg) では抑制作用がみられなかった。

また、ラットにおける PAF 誘発胸腔内好酸球浸潤も、本薬 (10、30 mg/kg) を PAF 投与の 1 時間前に単回経口投与することで有意に抑制された。ケトチフェン (30 mg/kg) では同程度の抑制作用が認められたが、テルフェナジン (30 mg/kg) では認められなかった。

卵白アルブミン感作モルモットにおいて、抗原吸入により誘発された気道内好酸球浸潤は、本薬 (1 mg/kg) を抗原投与の 1 時間前に単回経口投与することで有意に抑制されたが、同濃度のケトチフェンでは作用が認められなかった。

卵白アルブミン感作マウスにおいて、本薬 (10 mg/kg) を 1 日 2 回抗原感作日より抗原吸入 3 日後まで反復経口投与したところ、抗原吸入により誘発された気道内好酸球浸潤は、抗原吸入 3 日後で有意に抑制され、また、末梢血好酸球増多については抗原吸入 1 日目より有意に抑制された。

なお、本薬をモルモットに 1 mg/kg 又はラットに 10 mg/kg 経口投与時の最高血中濃度は、それ

ぞれ 273.4 ng/mL 又は 900 ng/mL であり、ヒトの最高血中濃度と比較すると、約 3 倍又は約 9 倍であることから、これらの用量は臨床用量で得られる最高血中濃度から大きく乖離するものではないと申請者は説明している。

5) 化学伝達物質遊離抑制作用

コンパウンド 48/80 や A23187 による精製ラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離を、本薬は 1000 μ M という高濃度でのみ抑制した。

コンカナバリン A によるラット胸膜炎における胸腔細胞中のヒスタミン含量減少は、本薬 (30 mg/kg) を単回経口投与した場合に抑制された。

ラット腹腔細胞における A23187 によるロイコトリエン産生について検討したところ、本薬は 1000 μ M という高濃度でのみ LTB₄ や 5-HETE の産生を抑制したが、LTE₄ 産生はこの濃度でも抑制されなかった。

ダニ抗原刺激によるヒト末梢血単核球からの IL-5 産生は、本薬 (0.1 ~ 100 μ M) を抗原投与の 120 分間前から処理することにより抑制された。

6) アレルギー性疾患モデルに対する作用

アスカリス感作ラットにおいて、抗原を鼻腔内に灌流することにより誘発された鼻粘膜血管透過性亢進 (漏出色素量) は、本薬 (3, 10 mg/kg) を抗原灌流の 100 分前から単回経口投与することで有意に抑制された。

麻酔モルモットにおいて、ヒスタミン点鼻投与により誘発された鼻腔抵抗上昇は、本薬をヒスタミン投与の 80 分前に単回経口投与することで有意に抑制された (ID₅₀ 値: 0.03 mg/kg)。本薬の作用はケトチフェンより弱く、テルフェナジンより強いと考えられた。

モルモットにおいて、卵白アルブミンを点鼻投与すると、二相性の鼻腔抵抗上昇がみられ、本薬を卵白アルブミン投与の 1 時間前に単回経口投与したところ、1 ~ 10mg/kg の用量では即時相が、3 及び 10 mg/kg の用量では遅発相が有意に抑制されたが、ケトチフェン (1 mg/kg) では遅発相の抑制はみられなかった。

モルモットにおいて、卵白アルブミン反復吸入によりアセチルコリンによる気道反応性が亢進するが、本薬 (1, 10 mg/kg) を感作あるいは誘発の 1 時間前に経口投与することで、この気道反応性亢進は抑制された。また、テルフェナジン (1 mg/kg) 投与時でも同様の作用がみられた。

(2) 作用機序

以上の結果等から、申請者は、本薬の作用機序について以下のように考察した。

慢性蕁麻疹は、痒みを伴う一過性の膨疹と紅斑の出現を特徴とするアレルギー性疾患であり、型アレルギー反応及びアレルギー性炎症が病態形成に関与する。本薬は、型アレルギー反応の抑制に加えて、アレルギー性炎症における好酸球活性化 (主として炎症部位への浸潤) を抑制することにより、抗アレルギー作用を発揮すると考えられる。

蕁麻疹における膨疹と紅斑の原因の一つとして考えられる Ⅰ型アレルギー反応について、本薬は H_1 受容体拮抗作用により、肥満細胞から遊離されたヒスタミンによる血管透過性亢進を抑制することにより、症状を改善することが示唆された。それに加えて、病態の増悪化、慢性化の一因と考えられるアレルギー性炎症において、IL-5 の産生を抑制し、アレルギー性炎症における好酸球の活性化を抑制することが示唆された。

本薬の経口投与では、それぞれ 300 mg/kg 及び 100 mg/kg の用量でヘキサバルビタールにより誘発されたマウス睡眠及び無麻酔ネコの睡眠覚醒周期に影響を及ぼさなかったことから、本薬は眠気誘発作用が弱いことが示唆された。

さらに、麻酔イヌにおいて、本薬 (10 mg/kg, i.v.) は、軽度の降圧及び心拍数減少を引き起こしたものの、心電図 QTc 間隔に有意な影響を与えなかったこと、モルモット単離心筋 K 電流に対して、テルフェナジンは抑制作用を示したが、本薬及びケトチフェン (各 10 μ M) は影響を及ぼさなかったことから、催不整脈作用を引き起こす可能性は少ないことが示唆された。

審査センターは、本薬については既にアレルギー性鼻炎に対して承認されており、抗アレルギー作用は確認されており、今回提示された試験成績についても、類薬の抗ヒスタミン薬と比較して同程度の作用を示すものとする。本剤の眠気誘発作用が、他の抗ヒスタミン薬と比較して弱いという点に関しては疑問があるものの (ト項参照)、薬理学的作用については明らかになっているものと判断した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

< 提出された臨床試験成績の概略 >

今回の申請では、平成9年3月5日付の申請時に提出された試験成績の他、調査会見解を踏まえ実施された追加の臨床試験成績 () が追加提出された (イ項参照)。

(1) 第 Ⅰ相試験 / ヒスタミン皮内反応に対する抑制効果の検討 (: 石橋康正他, 臨床医薬, 1997; 13(5): 1187-1197)

健康成人男子10例を対象に、二重盲検交叉比較試験が実施された。用法・用量は、プラセボ錠、本剤の2.5 mg、5 mg、10 mg又は20 mgを、食後それぞれ1週間間隔で単回経口投与 (計5回投与) と設定された。本剤投与前及び投与後 (1、2、4、6、8、12、24時間後) にヒスタミンを皮内注射したところ、ヒスタミンにより誘発された膨疹及び紅斑は、本剤の用量に依存して抑制された。5 mg 以上の用量群においては、膨疹及び紅斑ともに、12 時間以上にわたり有意な抑制が認められた。本剤に起因すると考えられる自覚症状・他覚所見、臨床検査値において、特記すべき異常はみられなかった。

(2)慢性蕁麻疹に対する初期第 相試験(:石橋康正他, 臨床医薬, 1997; 13(5): 1199-1215)

慢性蕁麻疹患者108例を対象に、封筒法による非盲検群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤2.5 mg、5 mg 又は10 mgを1日2回(朝食後及び就寝前)経口投与(5、10又は20 mg/日)、観察期間(wash-out期間)は薬効評価に影響を及ぼす薬剤(抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤等)を使用している患者に対して2日間(48時間)以上、投与期間は2週間と設定された。

総症例数 108 例(5 mg/日群:36 例、10 mg/日群:37 例、20 mg/日群:35 例)のうち、初診以後来院しなかった3例および本試験開始時点で中止の申し出があった1例を全ての解析から除外し、また、投与期間が5日に満たなかった6例は最終全般改善度評価から除外したため、最終全般改善度及び有用度解析対象は98例(5 mg/日群:32 例、10 mg/日群:34 例、20 mg/日群:32 例) 概括安全度解析対象は104例(5 mg/日群:35 例、10 mg/日群:36 例、20 mg/日群:33 例)であった。

最終全般改善度の改善率(中等度改善以上)は、5 mg/日群で71.9%(23/32)、10 mg/日群で64.7%(22/34)、20 mg/日群で75.0%(24/32)、概括安全度の「安全である」は、5 mg/日群で100%(35/35)、10 mg/日群で88.9%(32/36)、20 mg/日群で93.9%(31/33)、有用度の「有用」以上は、5 mg/日群で71.9%(23/32)、10 mg/日群で61.8%(21/34)、20 mg/日群で75.0%(24/32)であった。

有害事象は、6.7%(7/104)(5 mg/日群:2.9%(1/35)、10 mg/日群:11.1%(4/36)、20 mg/日群:6.1%(2/33))でみられた。副作用発現率は、5 mg/日群で0.0%(0/35)、10 mg/日群で11.1%(4/36)、20 mg/日群で6.1%(2/33)で、眠気(4例4件)及び口渇(2例2件)がみられたが、重篤なものはなかった。

臨床検査値異常は、投与前若しくは投与後に臨床検査が未実施の症例を除く87例について集計され、臨床検査値異常発現率は、5 mg/日群で7.7%(2/26)、10 mg/日群で12.5%(4/32)、20 mg/日群で17.2%(5/29)であり、因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は認められなかった。

(3)慢性蕁麻疹を対象とした後期第 相試験(:石橋康正他, 臨床医薬, 1997; 13(5): 1237-1257)

慢性蕁麻疹患者296例を対象に二重盲検群間比較試験が実施された。用法・用量は1日あたり10 mg((5 mg錠+プラセボ錠)×2回)、20 mg((10 mg錠+プラセボ錠)×2回)、40 mg(10 mg錠を2錠×2回)をそれぞれ朝食後及び就寝前に経口投与、観察期間(wash-out 期間)は薬効評価に影響を及ぼす薬剤(抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤等)を使用している患者に対して2日間(48時間)以上、投与期間は2週間と設定された。

総症例数296例(10 mg/日群:99例、20 mg/日群:99例、40 mg/日群:98例)のうち、初診後來院しなかった等の理由で11例を全ての解析から除外し、さらに、開始日所見不適當、併用薬違反等の理由で39例(10 mg/日群:20例、20 mg/日群:8例、40 mg/日群:11例)を最終全般改善度解析対象から除外したため、最終全般改善度解析対象は246例(10 mg/日群:76例、20 mg/日群:88例、40 mg/日群:82例)、概括安全度解析対象は285例(10 mg/日群:96例、20 mg/日

群：96 例、40 mg/日群：93 例）有用度解析対象は 259 例（10 mg/日群：84 例、20 mg/日群：90 例、40 mg/日群：85 例）であった。

最終全般改善度の改善率（中等度改善以上）は、10 mg/日群で 64.5 %（49/76）20 mg/日群で 76.1 %（67/88）40 mg/日群で 72.0 %（59/82）概括安全度の「安全性に問題なし」は、10 mg/日群で 84.4 %（81/96）20 mg/日群で 85.4 %（82/96）40 mg/日群で 82.8 %（77/93）有用度の「有用」以上は、10 mg/日群で 58.3 %（49/84）20 mg/日群で 70.0 %（63/90）40 mg/日群で 68.2 %（58/85）であった。

有害事象は、20.0 %（53/285）（10 mg/日群：18.8 %（18/96）20 mg/日群：15.6 %（15/96）40 mg/日群：21.5 %（20/93））でみられた。副作用発現率は、10 mg/日群で 12.5 %（12/96）20 mg/日群で 10.4 %（10/96）40 mg/日群で 14.0 %（13/93）であり、2 件以上みられたものは、10 mg/日群で眠気（7 例 7 件）胃痛（2 例 2 件）20 mg/日群で眠気（6 例 6 件）40 mg/日群で眠気（9 例 9 件）胃痛（2 例 2 件）であったが、いずれも重篤なものはなかった。

臨床検査値異常は、投与前若しくは投与後に臨床検査が未実施の症例を除く 257 例について集計され、臨床検査値異常発現率は、10 mg/日群で 11.2 %（10/89）20 mg/日群で 21.2 %（18/85）40 mg/日群で 12.0 %（10/83）であった。このうち因果関係が否定できないものの割合は、10 mg/日群で 3.4 %（3/89）20 mg/日群で 4.7 %（4/85）40 mg/日群で 4.8 %（4/83）であり、全用量群での集計において 2 件以上発現したものは、ALT(GPT)上昇（4 例 4 件）尿潜血陽性化（3 例 3 件）AST(GOT)上昇（2 例 2 件）で、いずれも重篤なものはなかった。

（4）慢性蕁麻疹に対する二重盲検比較試験（：石橋康正他，臨床医薬，1997；13(5)：1287-1306）

慢性蕁麻疹患者 305 例を対象にテルフェナジンを対照薬とする二重盲検比較試験が実施された。用法・用量は、本剤群が本剤 10 mg 錠＋テルフェナジンプラセボ錠、テルフェナジン群が本剤プラセボ錠＋テルフェナジン 60 mg 錠をそれぞれ 1 日 2 回（朝食後及び夕食後又は就寝前）経口投与、観察期間（wash-out 期間）は薬効評価に影響を及ぼす薬剤（抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤等）を使用している患者に対して 2 日間（48 時間以上）投与期間は 2 週間と設定された。

総症例 305 例のうち、初診後来院せず等の理由で本剤群 9 例、対照群 6 例が全ての解析から除外され（GCP 実地調査における不適合症例の 4 例を含む）さらに、評価期間不足、前治療薬の wash out 期間不足等で本剤群 12 例、対照群 12 例が最終全般改善度解析対象から除外されたため、最終全般改善度解析対象は 266 例（本剤群：130 例、テルフェナジン群：136 例）概括安全度解析対象は 290 例（本剤群：142 例、テルフェナジン群：148 例）有用度解析対象は 270 例（本剤群：131 例、テルフェナジン群：139 例）であった。

最終全般改善度の改善率（中等度以上）は、本剤群で 76.9 %（100/130）テルフェナジン群で 72.8 %（99/136）であり、本剤の対照薬に対する同等性（非劣性）が検証された（改善率の差の 90 %信頼区間：- 4.6 ~ 12.9 %、 $\Delta=10$ %。なお、改善率の差の 95 %信頼区間は - 6.3 ~ 14.5 %であった。）。また、概括安全度の「安全性に問題なし」は、本剤群で 85.9 %（122/142）テルフェナジン群で 77.0 %（114/148）有用度の「有用」以上は、本剤群で 74.0 %（97/131）テルフェ

ナジン群で 68.3 % (95/139) であった。

有害事象は、本剤群で 20.4 % (29/142)、テルフェナジン群で 20.3 % (30/148) みられた。副作用発現率は、本剤群で 12.7 % (18/142)、テルフェナジン群で 16.2 % (24/148) であり、両群とも眠気が主で、本剤群で 2 件以上発現したものは、眠気 (11 例 11 件)、口渇 (4 例 4 件) であったが、いずれも重篤なものはなかった。

臨床検査値異常は、投与前若しくは投与後に臨床検査が未実施の症例を除く 269 例について集計され、臨床検査値異常発現率は、本剤群で 17.6 % (23/131)、テルフェナジン群で 21.7 % (30/138) であった。このうち因果関係が否定できないものの割合は、本剤群で 2.3 % (3/131)、テルフェナジン群で 10.1 % (14/138) で群間に有意差を認めた (Fisher の直接確率計算法 : $p=0.011$)。因果関係が否定できず本剤群でみられたものは、AST(GPT)上昇、総ビリルビン上昇、BUN 上昇がそれぞれ 1 例 1 件であったが、いずれも重篤なものはなかった。

(5) 慢性蕁麻疹に対する長期投与試験 (: 石橋康正他, 臨床医薬, 1997; 13(5): 1337-1359)

慢性蕁麻疹患者 94 例を対象にオープン試験 (非盲検非対照試験) が実施された。用法・用量は、本剤 10 mg を 1 日 2 回 (朝食後及び夕食後又は就寝前) 経口投与 (20 mg/日)、観察期間 (wash-out 期間) は薬効評価に影響を及ぼす薬剤 (抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤等) を使用している患者に対して 2 日間 (48 時間) 以上、投与期間は 12 週間と設定された。

総症例数 94 例のうち、投与 2 週後に長期投与試験対象として問題がないと判断された 79 例を長期登録例とし、そのうち中止脱落 1 例、対象基準外 7 例を除く 71 例が最終全般改善度解析対象例とされたため、最終全般改善度解析対象は 71 例、概括安全度解析対象は 77 例、有用度解析対象は 71 例であった。

最終全般改善度の改善率 (中等度以上) (12 週後あるいは中止時の評価) は 87.3 % (62/71) であった。なお、登録時 (投与 2 週後) に「中等度改善」以上の評価であった 51 例のうち 47 例 (92.2 %) が最終全般改善度においても「中等度改善」以上であった。また、概括安全度の「安全性に問題なし」は 90.9 % (70/77)、有用度の「有用」以上は 84.5 % (60/71) であった。

有害事象は 24.7 % (19/77) でみられた。副作用発現率は 6.5 % (5/77) で主なものは眠気 (3 例 3 件) で、それ以外に口渇、胃部不快感がそれぞれ 1 例 1 件みられたが、いずれも重篤なものはなかった。

臨床検査値異常は、投与前若しくは投与後に臨床検査が未実施の症例を除く 75 例について集計され、臨床検査値異常発現率は、14.7 % (11/75) であった。このうち因果関係が否定できないものの割合は、2.7 % (2/75) で、1 例は AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP 上昇及び尿ウロビリノーゲン陽性が認められた症例で、もう 1 例は総ビリルビン上昇及び尿潜血陽性化が認められた症例であったが、いずれも重篤なものはなかった。

(6) 慢性蕁麻疹に対するプラセボを対照薬とした二重盲検比較試験 ()

慢性蕁麻疹患者 160 例を対象にプラセボを対照薬とする二重盲検比較試験が実施された。用

法・用量は、プラセボ群が 2.5 mg プラセボ錠 + 10 mg プラセボ錠、5 mg/日群が本剤 2.5 mg 錠 + 10 mg プラセボ錠、20 mg/日群が本剤 10 mg 錠 + 2.5 mg プラセボ錠を、それぞれ 1 日 2 回（朝食後及び夕食後又は就寝前）経口投与、観察期間（wash-out 期間）は前治療で使用していた薬剤の種類により 3 日～4 週間、投与期間は 1 週間（7 日 + 2 日）と設定された。

総症例数 160 例（プラセボ群：54 例、5 mg/日群：51 例、20 mg/日群：55 例）全例が FAS 解析対象とされた。

そう痒及び発斑のスコア変化量（最終投与時のスコア - 投与前日のスコア）（主要有効性評価項目）は、そう痒において、プラセボ群で -0.15（95%信頼区間：-0.42～0.12、以下同様）、5 mg/日群で -1.24（-1.57～-0.90）、20 mg/日群で -1.62（-1.90～-1.34）、発斑において、プラセボ群で -0.46（-0.69～-0.24）、5 mg/日群で -1.16（-1.42～-0.89）、20 mg/日群で -1.49（-1.74～-1.24）であり、本剤群（5 mg/日群及び 20 mg/日群）はプラセボ群に比して有意にスコアが減少した（ともに $p < 0.0001$ ：無制約 LSD 法）。また、5 mg/日群と 20 mg/日群では有意差はなかったものの、20 mg/日群の方が優れる傾向にあった（ $p = 0.0685$ 、 $p = 0.0568$ ：無制約 LSD 法。なお、本試験におけるプラセボ群と 20 mg/日群の比較以外の用量反応性に関する検定は、副次的な位置付けとされており、多重性に関する調整をおこなっていない）。また、全般改善度における改善率（「中等度改善」以上）では、プラセボ群で 7.4%（4/54）、5 mg/日群で 47.1%（24/51）、20 mg/日群で 69.1%（38/55）であり、本剤群とプラセボ群との間で有意差がみられた他、5 mg/日群と 20 mg/日群の間にも有意差が認められた。

有害事象は、プラセボ群で 24.1%（13/54）、5 mg/日群で 17.6%（9/51）、20 mg/日群で 20.0%（11/55）みられた。副作用発現率は、プラセボ群で 13.0%（7/54）、5 mg/日群で 13.7%（7/51）、20 mg/日群で 10.9%（6/55）であり、群間に差はみられなかった。本剤群で主なものは眠気（5 mg/日群：4 例 4 件、20 mg/日群：3 例 3 件）で、その他、悪心（5 mg/日群：2 例 2 件、20 mg/日群：3 例 3 件）、頭痛（5 mg/日群：2 例 2 件）、消化器症状（胃部不快感、下痢）（20 mg/日群で各 1 例 1 件）等がみられたが、いずれも重篤なものはなかった。

臨床検査値異常発現率は、プラセボ群で 22.2%（12/54）、5 mg/日群で 25.5%（13/51）、20 mg/日群で 20.0%（11/55）であった。因果関係が否定できないものの割合は、プラセボ群で 7.4%（4/54）、5 mg/日群で 13.7%（7/51）、20 mg/日群で 12.7%（7/55）であり、本剤群で 2 件以上発現したものは、尿潜血陽性化（5 mg/日群：2 例 2 件、20 mg/日群：3 例 3 件）、ALT（GPT）上昇（5 mg/日群：3 例 3 件）、白血球数減少（5 mg/日群：2 例 2 件）、 γ -GTP 上昇（5 mg/日群及び 20 mg/日群で各 1 例 1 件）で、いずれも重篤なものはなかった。

（7）そう痒性皮膚疾患に対する一般臨床試験（：石橋康正他，臨床医薬，1997；13(5)：1383-1400）

湿疹・皮膚炎、痒疹又は皮膚そう痒症の患者 217 例を対象に、オープン試験（第 Ⅲ 相非盲検非対照試験）が実施された。用法・用量は本剤 10 mg 錠を 1 日 2 回（朝食後及び夕食後又は就寝前）経口投与、観察期間（wash-out 期間）は薬効評価に影響を及ぼす薬剤（抗アレルギー剤、抗ヒス

タミン剤等)を使用している患者に対して2日間(48時間)以上、投与期間は2週間と設定された。

総症例 217 例(湿疹・皮膚炎群:125 例、痒疹群:47 例、皮膚そう痒症:45 例)のうち、初診後来院せず、対象外疾患等の理由により 11 例を全ての解析対象から除外し、服薬不十分等の理由で 22 例を最終全般改善度解析対象から除外したため、最終全般改善度解析対象は 184 例(湿疹・皮膚炎群:103 例、痒疹群:41 例、皮膚そう痒症群:40 例) 概括安全度解析対象は 206 例(湿疹・皮膚炎群:117 例、痒疹群:45 例、皮膚そう痒症群:44 例) 有用度解析対象は 185 例(湿疹・皮膚炎群:104 例、痒疹群:41 例、皮膚そう痒症群:40 例)であった。

最終全般改善度の改善率(中等度改善以上)は全疾患に対して 64.7 % (119/184) であり、疾患別では、湿疹・皮膚炎群 63.1 % (65/103) 痒疹群 73.2 % (30/41) 皮膚そう痒症群 60.0 % (24/40) であった。

また、概括安全度の「安全性に問題なし」は 88.3 % (182/206) (湿疹・皮膚炎群:88.9 % (104/117) 痒疹群:88.9 % (40/45) 皮膚そう痒症群:86.4 % (38/44)) 有用度の「有用」以上は 62.2 % (115/185) (湿疹・皮膚炎群:61.5 % (64/104) 痒疹群:68.3 % (28/41) 皮膚そう痒症群:57.5 % (23/40)) であった。

有害事象は、13.1 % (27/206) (湿疹・皮膚炎群:13.7 % (16/117) 痒疹群:8.9 % (4/45) 皮膚そう痒症群:15.9 % (7/44)) でみられた。副作用発現率は 9.2 % (19/206) で、疾患別では湿疹・皮膚炎群 8.5 % (10/117) 痒疹群 6.7 % (3/45) 皮膚そう痒症群 13.6 % (6/44) であり、いずれの疾患でも主なものは眠気(全疾患で計 12 例 12 件)であり、その他全疾患を対象として 2 件以上みられたものは、倦怠感(2 例 2 件)、下痢(2 例 2 件)であったが重篤なものはなかった。

臨床検査値異常は、投与前若しくは投与後に臨床検査が未実施の症例を除く 184 例について集計され、臨床検査値異常は 13.6 % (25/184) (湿疹・皮膚炎群:13.6 % (14/103) 痒疹群:14.3 % (6/42) 皮膚そう痒症群:12.8 % (5/39)) でみられた。このうち因果関係が否定できないものの割合は 3.3 % (6/184) で、疾患別では湿疹・皮膚炎群 2.9 % (3/103) 痒疹群 4.8 % (2/42) 皮膚そう痒症群 2.6 % (1/39) であり、全疾患を対象として 2 件以上発現したものは、AST(GOT)上昇(2 例 2 件) ALT(GPT)上昇(2 例 2 件)であり、いずれも重篤なものはなかった。

< 審査センターにおける審査の概略 >

(1) 有効性に関する評価

1) 有効性の評価方法に関して

審査センターは、追加で実施されたプラセボ対照試験()で用いられた有効性評価方法と前回申請時に提出された試験()及び()で用いられた評価方法の異同等について詳細な説明を求めた。

申請者は、まず、慢性蕁麻疹による臨床症状はそう痒(かゆみ)と発斑(膨疹・紅斑)である

が、そう痒は自覚的な症状であり、蕁麻疹は数十分から数時間で症状の消退を繰り返すため、医師が診察時に直接観察して評価を行うことは困難であることを述べた。その上で、前回申請時の試験においては、そう痒及び発斑の状態を、医師が患者から問診により聴取し、その程度をそれぞれ5段階（高度、中等度、軽度、軽微、なし）で判定し、その結果から全般改善度が判定された。一方、今回の追加試験では、患者が症状の変化を自ら症状日誌に、あらかじめ定めたスコア（そう痒については、0～4の5段階で評価、発疹については0～3の4段階で評価）から選択して記載することとし、そう痒スコア及び発斑スコアの変化量（試験薬投与開始前日と最終投与時〔試験7日目、中止例の場合は投与中止時〕との差）を、それぞれ独立させて主要評価項目とし、前回申請時の試験結果と比較するため、副次項目として全般改善度を設定したと回答した。

次に、審査センターは、両評価法の関連性について説明を求めた。

申請者は、追加試験実施前に、新しく採用する評価方法の実施可能性及び従来の評価法との関連性について検討したこと、検討にあたっては、患者への日誌内容の説明と記載後の内容確認は担当医以外の者が行うこととし、それぞれの評価に独立性を持たせるように配慮したこと、

検討した結果は、患者自身による症状の評価と医師による症状の評価の間に高い相関性が認められ、信頼するに足る評価が可能であると判断したこと等を説明した。

申請者は、また、蕁麻疹症状の観察の主体は患者自身であるということを考慮すると、今回の追加試験で採用した患者自身が症状日誌を用いてそう痒と発斑の程度（スコア）を評価する方が、より好ましいものと考えたこと、追加試験の結果から、そう痒又は発斑のスコア変化パターンと全般改善度との関連を検討したところ大きな齟齬をきたした症例は見あたらなかったことを併せて回答した。

審査センターは以上の回答から、ある程度、各症状の経過と状態が考慮されて、改善が評価されていると判断した。なお、追加試験実施前の検討結果「蕁麻疹の症状評価法に関する検討（社内資料）」については参考資料（ ）として提出されることとなった。

2) 患者重症度の試験間での違いの有無について

審査センターは、追加試験（ ）と前回申請時での試験（ ）及び（ ）で症例選択基準が異なることから、対象患者の重症度に違いが生じていないかどうかの考察を求めた。

申請者は、追加試験での患者の重症度は、そう痒、発斑のスコアによる程度判定のみで、前回申請時での試験で行われたような総合的な重症度評価は行っていないことを述べた上で、そう痒については、前回試験までの医師の5段階判定が追加試験のスコアによる5段階判定にほぼ対応すると考えられること、発斑については今回が1段階少なくなっているものの、前回の「軽度」および「軽微」が今回の「1：見た目があまりひどくない」に入るものと考えられること、

及び を考慮し、両試験での患者の症状程度分布を集計し比較したところ、追加試験での患者は、前回申請時での試験における患者に比べ、発斑では、軽度な割合が若干少なく、そう痒では軽度の割合が若干多かったと考えられるが、慢性蕁麻疹は発斑及びそう痒をあわせ持つ疾患であることに鑑み、これらを総合的に判断すると、追加試験と前回申請時での試験においてエント

リーされた患者は、ほぼ同様な重症度であると考えられる旨回答した。

審査センターは、投与開始前の重症度について若干のバラツキは見られるものの、試験対象集団はほぼ同様のものであったと判断した。

3) 至適投与量を 20 mg/日とした根拠について

審査センターは、追加試験の結果も踏まえ、至適用量（20 mg/日）の設定根拠を整理し、その妥当性について説明するよう求めた。

まず申請者は、前回申請時に提出した試験（ ）と追加のプラセボ対照試験（ ）でエントリーされた患者背景は、ほぼ同様であり、患者の重症度にも違いは無いと考えられたことから（前項 1）及び 2）参照）、慢性蕁麻疹に対して実施した全ての試験を整理して示し、20 mg/日群における改善率（「中等度改善」以上）は、前回申請時での試験において、75～77 %と再現性の高い結果が得られていること、追加試験における改善率は、69.1 %（1 週での評価、FAS）であったこと、前回申請時での試験を追加試験の場合と同様に、1 週時点で FAS により再集計すると、改善率は 64～65 %であり、追加試験での結果と大きな差はなく、再現性のある結果が得られたと考えられることを説明した。

また申請者は、5 mg/日群での改善率（「中等度改善」以上）が、初期第 Ⅲ 相試験（ ）では 71.9 %（2 週での評価、PPS）であったのに対し、追加試験（ ）では 47.1 %（1 週での評価、FAS）と乖離していたことについて、初期第 Ⅲ 相試験が比較的小規模で実施された非盲検下での試験であるのに対し、今回の追加試験は二重盲検下でプラセボを対照に置いて実施した試験であること、初期第 Ⅲ 相試験での結果を、追加試験の場合と同様に集計しても改善率は 57.1 % となお開きがあることなどから、5 mg/日群での成績としては、追加試験での結果の方が信頼し得ると考える旨を回答した。

以上を踏まえ申請者は、有効性の観点では、10 mg/日群における改善率（約 64 %： ）は、20 mg/日群における改善率（約 76 %： ）と約 10 %程度の差がみられたのに対して、40mg/日群での改善率（72 %： ）は、20 mg/日群での改善率とほぼ同様であったこと、

安全性の観点では、全症例について集計したところ 40 mg/日群における副作用発現率特に眠気の発現率（5mg/日群：4.7 %、10mg/日群：6.8 %、20 mg/日群：6.3 %、40mg/日群：9.7 %）が、他の用量群に比して幾分高い傾向にあったことを述べ、最終的に 20 mg/日が本剤の至適用量と判断したと回答した。

審査センターは回答を了承した。

4) 追加で実施した第 Ⅲ 相プラセボ対照試験の投与期間が 1 週間と設定されたことの妥当性について

審査センターは、前回申請時に提出された試験（ ）及び（ ）では、投与期間が 2 週間と設定されていたが、追加で実施されたプラセボ対照試験（ ）では、投与期間が 1 週間と設定されており、本剤を評価する上で問題はないか申請者の見解を求めた。

申請者は、追加試験を実施するにあたり、蕁麻疹の治療としては、より早期に改善することが求められており、実際の臨床現場における治療薬の選択は1週間程度の投薬時の結果から判断されていること、本剤のテルフェナジンを対照とした第Ⅲ相試験（ ）における1週間後でのそう痒及び発疹の消失割合、あるいは類薬（アステミゾール）での至適用量検討試験における1週間後のプラセボ群と実薬群との差（石橋康正他、*臨床医薬*, 1989; 5: 2531-2543）から、1週間での評価でも薬効差は見込めると考えられたこと、プラセボ対照試験であることから、倫理的な側面においても、1週間程度が妥当とする皮膚科専門医の意見が強かったこと、本剤による副作用の約95%が投与後1週間以内に発現しており、安全性についても十分な評価を行うことが出来ると考えられたこと等を説明し、蕁麻疹の発現頻度について患者選択基準を明確化した追加試験（前回申請時での試験では、選択基準を「薬効評価が可能な程度の症状を有するもの」と規定していたのに対して、追加試験では、「ほぼ毎日蕁麻疹症状が発現しており、かつ少なくとも治験薬投与開始日の前日と前々日のいずれにおいても症状が発現している患者」と規定）では、1週間の投与であっても本剤の評価を行うことは可能であると考えた旨を回答した。

審査センターは、回答を了承した。

5) 長期投与試験の評価例数の変動について

審査センターは、長期投与試験において、経時的に全般改善度の評価例数が変動しているため、中止・脱落例の検討及びコンプライアンスの観点から問題が生じていないか説明を求めた。

申請者は、長期投与試験でみられた中止・脱落の理由は、有害事象の発現、症状悪化、治癒、患者希望等（計10例）であったこと、プロトコル規定上の評価日に患者の都合等により途中来院できず、その時点の評価が欠測となった症例もあったが、それらの症例でもほとんどが1時点のみでの欠測であり、概ね規定日に来院していたことを説明した。

一方、服薬コンプライアンスについて、申請者は、評価症例全例について集計したところ、一部服薬違反（あるいは服薬状況欠測）となっているものもあるが、ほとんどの評価時期で「90%以上服薬」あるいは「90%未満、70%以上の服薬」となっていることから、コンプライアンス等に特に問題はないと考えたと回答した。

審査センターは、以上の回答について了承した。

(2) 安全性に関する評価

1) 本剤と不整脈との関連について

審査センターは、最近の知見、既存効能での市販後調査結果、治験において心疾患を有する患者に投与された場合の有害事象等を整理し、本剤とKチャネル抑制との関連から安全性について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

薬理試験（非臨床）の成績では、本薬の高用量（10 μM：臨床用量での最高血漿中濃度（0.261 μM）よりも高い用量）でも、モルモットの摘出心筋活動電位や単離細胞Kチャネル電流に対

する抑制作用がみられず、麻酔イヌに本薬（10 mg/kg）を静脈内投与した場合にも QTc 延長がみられなかった。

本剤はテルフェナジンと異なり、肝臓での代謝をほとんど受けず、未変化体そのものが抗アレルギー作用を有しており、ヒトにおける主要薬物代謝酵素による反応にも影響を与えないことから、他剤併用による相互作用の可能性が極めて低いと考えられる。

本申請効能での治験では、一部の試験で心疾患を有する患者を除外しているが、第Ⅰ相試験、一般臨床試験、長期試験等において、実際にエントリーされた心疾患の既往歴がある患者あるいは心疾患を合併症として有している患者は、合計で 19 例であり、関連性が疑われた有害事象は口渇のみであり、不整脈等の事象はなかった。

アレルギー性鼻炎の市販後使用成績調査及び副作用等自発報告（平成 13 年 6 月 21 日現在）において、心血管系の有害事象は、自発報告において 2 例が報告されているのみで、1 例は「胸部不快感、不整脈」であったが、自己触診による診断で、医療機関への来院時には、症状が見られずその後の再発もなく投与が継続されたこと、もう 1 例は、「動悸」であったが程度は軽微であり回復したこと、これらの調査で心疾患の合併あるいは既往患者は計 8 例あったが、副作用としては、「ふらつき」、「悪心」が各 1 例でみられたのみであったことから、本剤に起因した不整脈の報告はないと考えられる。

以上から、本剤の投与により重篤な不整脈を発現する可能性は極めて低いものであり、現時点では QT 延長について添付文書における注意喚起は必要ないとする旨回答した。

審査センターは以上の回答について了承した。

2) 眠気の発現率について

審査センターは、本剤の特徴として、「眠気が少ないこと」があげられていることから、眠気発現率について同種同効薬の結果も整理し考察するよう求めた。

申請者は、副作用の発現頻度については、その調査方法等により違いが生じる可能性があり、厳密に比較するためには二重盲検比較試験を対照薬と同時に実施した上で言及しなければならないと考えること、しかしながら、同種同効薬における慢性蕁麻疹を対象とした二重盲検比較試験での眠気の発現率をもとに考察したところ、本剤の眠気の発現頻度は類薬に比較して同程度か少ないものであることが覗われること、本剤が同種同効薬の中で眠気の副作用が少ない薬剤の一つであると考えられるという主張に留めていることを回答した。

審査センターは、申請者が回答しているとおり、同種同効薬との比較考察については、直接の比較を行った結果ではなく類推に過ぎないこと、また、本剤の精神運動機能に対する影響は詳細に検討されておらず、同種同効薬との比較において本剤で特に眠気の発現が少ないことを主張する根拠は無いと判断している。なお、添付文書案では、類薬と同様に眠気に関する注意喚起がなされている。

申請概要中の有害事象の記載について、審査センターは、全ての有害事象を記載した上で副作

用・臨床検査値異常をまとめるよう指示し、当該事項について記載が改められた。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び医薬品審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合があった（一部臨床試験での治験実施計画書からの逸脱等）が、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

提出された資料（ ）に対して GCP 実地調査が行われたが、特に重大な逸脱等は認められなかった。前回申請時に提出された資料（ ）及び（ ）については、前回申請時に GCP 実地調査が行われ（ ）について、一部不適合と判断され、今回の申請では不適合とされた症例については削除されている。これらの結果から本申請について実施された試験は GCP 適合と判断した。

4. 審査センターの総合評価

提出された資料から、蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症）に対する有効性が示されていると判断するが、慢性蕁麻疹において検証された結果が、薬効や至適用量という点で、それ以外の皮膚疾患に伴うそう痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症）にどの程度適用できるかについて、専門委員の意見を伺うこととしたい。安全性については、類薬と比較して特に問題となるものはないと考える。

専門委員の意見を参考にした上で、特に問題がないと判断できる場合には、今回申請された効能・効果について承認して差し支えないと考える。

審査報告（２）

平成 14 年 1 月 11 日作成

専門協議における検討を踏まえ、以下の点が確認され、必要な対応が行われた。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

（１）本剤 20 mg/日を至適投与量とすることについて

追加臨床試験では、20 mg/日の用量について検討されているが、40 mg/日群との比較はなされていないことも踏まえ、至適投与量を本剤 20 mg/日とした根拠について、再度整理した上で、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、今回実施された追加臨床試験の結果、5 mg/日群、20 mg/日群は、プラセボ群に比べ有意に優れ、全般改善度の改善率で 20 mg/日は 5 mg/日に対しても有意に優る結果となったこと、既存の試験結果から、10 mg/日から 40 mg/日において用量間に明確な差異はないものの、20 mg/日群は 10 mg/日群に比べ 10 %程度改善率が高く、20 mg/日群と 40 mg/日群での改善率はほぼ同様であり、安全性の観点では 20 mg/日群に比べ、40 mg/日群で幾分副作用発現率が高くなると考えられたこと（審査報告（１）ト項参照）から至適用量としては、20 mg/日が妥当であろうと判断したことを説明した。また申請者は、抗ヒスタミン作用を主作用とする類薬での慢性蕁麻疹における改善率も概ね 70 %程度であり、本剤の 20 mg/日群における改善率とほぼ同様であることを示した。

審査センターは、今回の追加試験が実施された目的は、本剤 20 mg/日群とプラセボ群との差を有効性の観点から明確にすることであったと考えられることから、申請者の回答を了承して差し支えないと判断した。

（２）そう痒性皮膚疾患における有効性について

そう痒性皮膚疾患での有効率は 64.7 %と、慢性蕁麻疹での有効率 76.4 %よりも低いものであったことから、この理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、そう痒性皮膚疾患での評価は、そう痒の推移を重視し評価していること、一方慢性蕁麻疹での評価は、そう痒及び発斑の両症状の推移を総合的に判定し評価していることから、これらの判定基準における違いが、有効率に差が出た要因であると考えることを述べた。また申請者は、類薬のテルフェナジン、オロパタジン等でも、同様に、そう痒性皮膚疾患における有効率は、慢性蕁麻疹における有効率よりも低くなっていることを併せて回答した。

審査センターは、有効率に差が出た原因は特定できていないものの、類薬でも同様の傾向がみられていることから、申請者の回答を了承して差し支えないと判断した。

(3) 臨床効果における本剤のサイトカイン産生抑制作用の関与について

申請者は、アレルギー性炎症に対しても、本薬は臨床用量でサイトカイン産生を抑制し効果を示すと説明（審査報告（1）ホ項参照）しているが、その濃度は、ヒスタミン H_1 受容体拮抗作用の濃度よりも 10 倍程度高いことから、どの程度臨床効果に寄与していると考えられるのか、根拠を示して説明するよう求めた。

申請者は、*in vitro* で、ヒト末梢単核球の IL-5 産生を、本薬は 100 nM (0.1 μ M) の用量でも約 20 %程度有意に抑制したこと、第 Ⅲ 相臨床試験で本剤（10 mg）経口投与後の最高血中濃度は、261 nM (101.3 ng/mL) であったことから、臨床用量を経口投与した場合にも、本薬による IL-5 産生の抑制作用が期待できると回答した。また、申請者は、本薬によるヒスタミン H_1 受容体拮抗作用と IL-5 産生抑制作用との間には、10 倍程度の濃度差があることから、臨床的には本薬による十分なヒスタミン H_1 受容体拮抗作用と 20 %程度の IL-5 産生抑制作用が発現しているものと考えることを併せて回答した。

審査センターは、IL-5 産生抑制についてはあくまでも *in vitro* での検討であること、アレルギー性炎症に関与する他の因子（IL-4 等）に対する効果は明らかでないこと等から、申請者の回答は推測に過ぎず、提出された資料から、ヒトに本剤 10 mg を経口投与した場合に本薬のサイトカイン産生抑制作用が臨床効果に寄与しているか否かを判断することは出来ないものとする。

以上の審査を踏まえ、審査センターは、本剤について「蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症）」の効能・効果を追加承認して差し支えないと判断した。本件については医薬品第一部会に報告する。