

時の血漿中蛋白結合率は 98.7～98.9 %であった。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験より、本薬から SCH34117 への代謝には主に CYP3A4 が関与し、CYP3A4 阻害剤の存在下では CYP2D6 が関与することが確認された。

健常高齢者（外国人、66～78 歳）に 40 mg（カプセル）を空腹時単回経口投与したとき、非高齢者（外国人、21～39 歳）と比較して、未変化体の C_{max} 及び AUC は約 1.5～2 倍、SCH34117 の C_{max} は約 1.7 倍高かった。

2) 特別な集団における検討

アルコール性肝障害患者（外国人：肝生検に基づく診断）に 40 mg（カプセル）を単回経口投与したとき、健康成人と比較して、未変化体 C_{max} 及び AUC に約 1.4～1.7 及び 2.8～3.8 倍の上昇が認められ、消失半減期は、未変化体で約 3 倍、SCH34117 で約 2 倍延長した。腎障害患者（外国人：クレアチニンクリアランス 29 mL/min 以下）に 40 mg（カプセル）を単回経口投与したとき、健康成人と比較して、未変化体及び SCH34117 の C_{max} 及び AUC は 1.5～1.7 倍上昇したが有意な変化ではなく、また、人工透析（本薬投与後 4～8 時間）の影響は認められなかった。授乳婦（外国人）に 40 mg（カプセル）を単回経口投与したとき、未変化体及び SCH34117 の乳汁中濃度は血漿中濃度とほぼ同様に推移し、乳汁/血漿の AUC 比は未変化体及び SCH34117 で 1.2 及び 0.8 であり、投与後 48 時間までの未変化体と SCH34117 の乳汁中への総排泄率は投与量の 0.03 %であった。

3) 薬物相互作用の検討

未変化体及び SCH34117 のいずれについても、*in vitro* において他剤（ジアゼパム、イミプラミン、インドメタシン、プロプラノロール、ワルファリン、ジゴキシン）との血漿蛋白結合を介する相互作用を認めなかった。

健康成人男性（外国人）を対象に、本薬 10 mg 1 日 1 回とケトコナゾール 200 mg 1 日 2 回又はエリスロマイシン 500 mg 1 日 3 回を併用し 10 日間反復経口投与したとき、未変化体及び SCH34117 血漿中濃度は上昇した（AUC₀₋₂₄ においてケトコナゾール併用により約 4 倍、エリスロマイシン併用により約 1.4 倍）。また、シメチジン 300 mg 1 日 4 回経口投与との併用により血漿中未変化体濃度は約 2 倍に上昇したが、心電図、自他覚症状及び臨床検査値に影響は認められなかった。

4) 生物学的同等性

第 I 相試験及び用法・用量設定試験で用いられた製剤の 5 及び 20 mg 錠について申請製剤 10 mg 錠との間で健康成人男性（日本人）を対象に、SCH34117 の血漿中濃度を指標として生物学的同等性試験を実施し、両製剤は同等であると判断された。

審査センターでは、調査会からの指示に基づき申請者が検討した事項（ラットにおける血漿中

SCH34117 の雌雄差、ラットへの反復投与時の血漿及び組織中の未変化体及び SCH34117 の動態、ラット分布試験でみられた甲状腺からの放射能の消失遅延の原因及び安全性の考察、反復投与による肝薬物代謝酵素誘導作用及び CYP 分子種への影響並びに相互作用の考察、ヒトにおける線形性の評価、SCH34117 濃度による生物学的同等性の評価など）の今回申請資料への反映について確認したところ、申請者は、調査会指示事項についての回答内容の概略及び資料概要等への反映について説明した。

上記以外の調査会からの指示事項等に対する申請者の回答は以下のようなものであった。

調査会は、代謝酵素を誘導する可能性のある薬物との併用について、想定されうる状況を踏まえ、追加試験実施の有無も含めて検討するよう申請者に求めた。

申請者は、ヒトにおける本薬及び活性代謝物 SCH34117 の代謝に関与する CYP 分子種が特定あるいは推定され、阻害剤併用の影響についてヒトを対象に検討済みであり、3 剤（本薬、誘導剤及び阻害剤）を併用した場合であっても、本薬についてみられる血漿中濃度の変化は安全性評価には影響しないものと推察されると述べ、実施可能性の点も考慮して追加実験は実施せず考察可能であると考える旨回答した。

また、調査会は、本薬の甲状腺への蓄積について添付文書への反映を求め、申請者は、「薬物動態」の項に体内分布に関する情報として記載すると回答した。

更に、審査センターは、今回の申請内容に関連して、主に以下の点について検討した。

審査センターは、申請用法・用量である 1 日 1 回 10 mg 錠投与の妥当性について、本薬及び活性代謝物の薬物動態の観点からも説明するよう求めた。

申請者は、①日本人健康成人男性を対象とした 20 mg 反復投与時の血漿中 SCH34117 濃度推移及び単回経口投与時（10～40 mg）の線形性の評価に基づく、10 mg 反復投与における血漿中 SCH34117 濃度の測定は未実施であるが、定常状態における SCH34117 の C_{min} は初回投与時の 12 時間後と同程度の濃度が得られると推定していること、②ヒスタミン誘発皮内反応に対する本剤 10 mg 単回投与時には、プラセボ投与と比較して、投与 1～14 時間後まで本剤による有意な抑制作用が認められたことから、申請用法・用量において、次回投与まで有効血中濃度を維持するものと推定している旨を述べた。また、用法の比較（5 mg 1 日 2 回と 10 mg 1 日 1 回）及び申請用法・用量でのフマル酸ケトチフェンに対する試験成績も踏まえると、申請用法・用量は妥当であると考える旨説明した。

審査センターは、食事の影響試験でみられたバイオアベイラビリティの量及び速度の変化について、海外及び国内で実施した試験の食事内容を示した上で考察し、食事の影響を踏まえた用法設定の必要性について説明を求めた。

申請者は、食事の影響試験における被験者背景及び食事内容の検討より、海外試験において脂肪量及び総カロリーが高く、また、服用条件が一部異なっていたが、海外及び国内試験成績を比較すると、程度の違いはあるが本質的に同様の現象が認められていることを述べた。食後投与における未変化体血漿中濃度の上昇は、食事による消化管での溶解性の向上及び肝初回通過効果の

回避に起因するものと考えたと説明した。また、申請者は、食事の影響試験でみられた薬物動態の差が有効性に与える影響は小さいこと、安全性の観点からは、本剤は食事のタイミングに関係なく投与できると考えているが、国内第Ⅱ及びⅢ相試験は全て食後投与で実施されたことを踏まえて本剤の用法を食後投与とする旨を回答した。

審査センターは、添付文書案の記載について、使用上の注意の根拠となる薬物動態情報も含め、特に必要な情報を中心に整備するよう申請者に求めたところ、以下のように高齢者への投与に関する記載が新たに設けられた。また、妊婦・授乳婦への投与に関する記載も変更され、「薬物動態」の項の記載全般について整理がなされた。

1. 慎重投与

(3)高齢者〔「高齢者への投与」及び【薬物動態】の項参照〕

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能（肝・腎等）が低下しており、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、慎重に投与すること【【薬物動態】の項参照】

審査センターは、以上の回答について了承できるものと判断している。また、添付文書案の記載については専門協議で確認することとしたい。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

（前回申請時からの経緯）

申請者は、今回提出された資料のうち追加臨床試験（添付資料ト-1 及び添付資料ト-10）を除く試験成績から慢性蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒、アレルギー性鼻炎に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断し、 年 月に製造承認申請を行った。しかしながら、 年 月 日に開催された調査会において審議の結果、以下のような見解が示され、プラセボに対する優位性の検証及び適切な対照薬に対する臨床的同等性（非劣性、以下ト項にわたって同様）の検証を目的とした適切な追加試験が必要であると判断された。

- ①第Ⅱ相試験（慢性蕁麻疹及び通年性アレルギー性鼻炎）の結果からは至適用量及びプラセボに対する優位性が確立したとは見なせない。
- ②第Ⅲ相試験（慢性蕁麻疹及び通年性アレルギー性鼻炎）の症例数設定において、検出力が約50%である試験計画は妥当性を欠く。
- ③通年性アレルギー性鼻炎について、PC 解析の解析採用例と除外例で傾向が異なること、ITT 解析では、全般改善度について同等性が検証できていないこと、PC 解析の妥当性が疑われること、同等性検証としての症例数の設定が不適切であることからメキタジンに対する臨床的同等性が検証されたとは評価できない。

④鎮静作用が弱い同種同効薬は既にかかなり市販されており、同等性の検証のみで本薬の臨床的有用性が説明されうるか疑問である。

申請者は、調査会見解に基づき、 年 月に承認申請を取り下げ、医薬品機構（医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構）との治験相談等を実施した後、慢性蕁麻疹及び通年性アレルギー性鼻炎について追加の試験（それぞれ添付資料ト-1 及び添付資料ト-10）を実施し、それらの試験成績を含め、今般再度承認申請を行った。

〈今回の申請で提出された臨床試験の概要〉

（１）第Ⅰ相試験（：中島光好他，臨床医薬，1990；6(8)：1537-1549）

健康成人男性 23 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・用量は海外での臨床至適用量と考えられた本剤 10 mg を参考に、単回投与試験は 5 mg、10 mg 又は 20 mg を単回経口投与（早朝空腹時）、反復投与試験は 1 回 10 mg を 1 日 1 回（1 及び 5 日目：早朝空腹時、2、3 及び 4 日目：朝食 1 時間後）5 日間反復経口投与と設定された。

総症例数 23 例のうち、単回投与試験には各用量群 6 例ずつ安全性を確認しながら漸次増量し、計 18 例が、反復経口投与試験には 5 例が組み入れられた。

単回投与試験では、本剤 5 mg 群及び 10 mg 群において問題となる症状、所見、臨床検査値異常は認められなかった。本剤 20 mg 群では、1 例に投与後、癲癇発作とそれに伴う血圧低下、臨床検査値の異常（白血球数増多、CK(CPK)上昇、中性脂肪上昇、ウロビリノーゲン陽性が各 1 件）が認められ、当該被験者には癲癇発作の既往があることが試験後判明したが、本剤との因果関係は完全に否定されていない。その他の症例で有害事象、臨床検査値異常はみられなかった。

申請者は、類薬の添付文書では抗ヒスタミン薬を癲癇発作の既往のある患者に投与した場合、癲癇発作を誘発するおそれのあることが示されていることも踏まえ、以後の臨床試験では癲癇発作の既往又は発症するおそれのある患者を除外対象とした。なお、本剤の添付文書、重大な副作用の項において「てんかん」に関する注意喚起が記載されている。

反復投与試験では、有害事象は特にみられず、因果関係が否定できない臨床検査値異常として血清アミラーゼ上昇、好塩基球上昇が各 1 例 1 件でみられたが重篤なものはなかった。

（薬物動態についてはへ項に記載）

（２）高用量試験

健康成人男性 12 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・用量は単回投与群が、40 mg を単回経口投与（早朝空腹時）、反復投与群が 20 mg 1 日 1 回（1 及び 5 日目：早朝空腹時、2、3 及び 4 日目：朝食 1 時間後）5 日間反復経口投与と設定された。

総症例数 12 例のうち単回及び反復投与群に 6 例ずつが組み入れられた。

単回投与試験では、一般症状として、眠気が、6 例中 5 例に認められたが、脳波、臨床検査

値等他の項目に異常所見はみらず、重篤なものはなかった。

反復投与試験では、眠気が6例中3例に認められたが、臨床検査値等他の検査項目には本剤に起因すると考えられる異常所見はみられず、重篤なものはなかった。

(薬物動態についてはへ項に記載)

(3) 臨床薬理試験 (ヒスタミン誘発皮内試験) (: 中島光好他, 臨床医薬, 1990; 6(8): 1537-1549)

健康成人男性 6 例を対象に、二重盲検クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は本剤 10 mg、d-マレイン酸クロルフェニラミン 6 mg 又はプラセボのいずれかを初期投与として各 2 例ずつ単回経口投与 (早朝空腹時) し、1 週間間隔で、他の薬剤を単回経口投与と設定された。ヒスタミン誘発性皮内反応に対する効果を観察するため、ヒスタミンは、各薬剤投与前及び投与 2、3、4、6、8、12、14 及び 24 時間後に皮内投与された。

ヒスタミンにより誘発された膨疹及び紅斑の面積は、プラセボ投与期に比して、本剤投与 2 時間～14 時間後 (膨疹に対しては 1 時間後から) において統計学的に有意に抑制され ($p < 0.05$)、本剤の持続性が示唆された。d-マレイン酸クロルフェニラミン投与による抑制作用は、膨疹では本剤と同様であり、紅斑に対しては本剤よりも弱いと考えられた。なお、本剤群では眠気が 1 例にみられた。

(4) 慢性蕁麻疹及びそう痒性皮膚疾患に対する臨床試験

1) 第Ⅱ相試験 (慢性蕁麻疹に対する用法・用量決定試験) (: 久木田淳他, 臨床医薬, 1990; 6(10): 2037-2050)

慢性蕁麻疹患者 216 例を対象に、用法・用量の検討のため二重盲検群間比較試験が実施された。用法・用量は本剤 5 mg を 1 日 1 回 (5 mg OD 群) 又は 2 回 (5 mg BID 群)、あるいは本剤 10 mg を 1 日 1 回 (10 mg OD 群) 朝食後及び夕食後に経口投与 (OD 群は夕食後にプラセボを服用)、投与期間は 1 週間 (観察期間は設定されていない) と設定された。

総症例数 216 例 (5 mg OD 群: 69 例、5 mg BID 群: 75 例、10 mg OD 群: 72 例) のうち、安全性解析対象は症状悪化による中止で脱落した 1 症例を除く 215 例 (5 mg OD 群: 69 例、5 mg BID 群: 75 例、10 mg OD 群: 71 例)、さらに症例選択基準違反 3 症例を除く 212 例 (5 mg OD 群: 69 例、5 mg BID 群: 74 例、10 mg OD 群: 69 例) が有効性解析対象であった。

治療効果 (皮膚所見に基づく改善度) における「有効」以上の割合は、5 mg OD 群で 66.7 % (46/69)、5 mg BID 群で 66.2 % (49/74)、10 mg OD 群で 71.0 % (49/69) であった。層別の解析では、年齢 30 歳以下の群及び罹病期間が 12 ヶ月以上の群においては、10 mg OD 群における有効率が 5 mg BID 群との比較で有意に高かった。

有害事象は、全体で 14.9 % (32/215) にみられ、5 mg OD 群では 11.6 % (8/69)、5 mg BID 群では 13.3 % (10/75)、10 mg OD 群では 19.7 % (14/71) であったが、いずれの群でも重篤なものはなかった。副作用発現率は、5 mg OD 群では 7.2 % (5/69)、5 mg BID 群では 10.7 % (8/75)、

10 mg OD 群では 16.9 % (12/71) で、2 件以上発現したものは眠気 17 件 (5 mg OD 群 : 3 例 3 件、5 mg BID 群 : 6 例 6 件、10 mg OD 群 : 8 例 8 件)、倦怠感 2 件 (5 mg OD 群 : 2 例 2 件)、めまい 2 件 (5 mg OD 群 : 1 例 1 件、10 mg OD 群 : 1 例 1 件)、嘔気 2 件 (5 mg OD 群 : 1 例 1 件、10 mg OD 群 : 1 例 1 件) であった。

臨床検査値異常は、24.7 % (48/194) でみられたが重篤なものはなかった。このうち因果関係が否定できなかったものの割合は、5 mg OD 群では 6.3 % (4/63)、5 mg BID 群では 1.4 % (1/69)、10 mg OD 群では 4.8 % (3/62) であり、2 件以上発現したものは、白血球数減少 2 件 (5 mg OD 群 : 1 例 1 件、10 mg OD 群 : 1 例 1 件)、総ビリルビン上昇 2 件 (5 mg OD 群 : 2 例 2 件) であった。

2) 第Ⅲ相試験 (慢性蕁麻疹に対するメキタジンを対照とした比較試験) (: 久木田淳他, 臨床医薬, 1990; 6(12): 2689-2705)

慢性蕁麻疹患者 244 例を対象に、メキタジンを対照薬とした二重盲検群間比較試験が実施された。用法・用量は、ダブルダミー法を用い、本剤群が朝食後に本剤 10 mg (就寝前にはプラセボを服用)、メキタジン群は朝食後及び就寝前にそれぞれメキタジン 3 mg (承認されている用法・用量) を経口投与、投与期間は 1 週間 (観察期間は設定されていない) と設定された。

総症例数 244 例 (本剤群 : 120 例、メキタジン群 : 124 例) のうち、安全性解析対象は投与後來院しなかった 3 症例を除く 241 例 (本剤群 : 119 例、メキタジン群 : 122 例)、さらに併用薬禁止違反等 5 症例を除く 236 例 (本剤群 : 116 例、メキタジン群 : 120 例) が有効性解析対象例であった。

全般改善度における「中等度改善」以上の割合は、1 週後の判定で、本剤群で 71.3 % (82/115)、メキタジン群で 66.7 % (78/117) であった (なお、本剤群で観察日のずれのあった 1 例、メキタジン群で中止・脱落の 3 例が有効性解析対象から除外されている)。当初の計画では対照薬に対する優越性を示すことが主目的であったため本試験の実施当時には臨床的同等性の検証は計画されていなかったが、探索的に改善率の差の 90 % 両側信頼区間 [本剤群 - メキタジン群] を事後に求めたところ、 $-5.35 \sim 14.51$ % であり、本剤は対照薬に対し非劣性 ($\Delta = 10$ %) であることが示唆された。また、概括安全度の「問題なし」の割合は、本剤群で 94.1 % (112/119)、メキタジン群で 88.5 % (108/122) であった。

有害事象は、本剤群で 10.9 % (13/119)、メキタジン群で 16.4 % (20/122) にみられたが、いずれの群でも重篤なものはなかった。副作用発現率は本剤群で 10.1 % (12/119)、メキタジン群で 14.8 % (18/122) であり、眠気は本剤群で 8 例 8 件 (6.7 %)、メキタジン群で 14 例 14 件 (11.5 %) みられた。その他の副作用として 2 件以上みられたものは、倦怠感 6 件 (本剤群 : 1 例 1 件、メキタジン群 : 5 例 5 件)、口渇 5 件 (本剤群 : 2 例 2 件、メキタジン群 : 3 例 3 件) であった。

臨床検査値異常は、本剤群で 11.4 % (12/105)、メキタジン群で 15.3 % (17/111) でみられたが重篤なものはなかった。このうち因果関係が否定できなかったものの割合は、本剤群で 1.0 % (1/105)、メキタジン群で 2.7 % (3/111) であり、本剤群でみられたものは BUN 上昇 1 例 1 件

であった。

3) 追加第Ⅲ相試験(慢性蕁麻疹に対する本剤低用量及びフマル酸ケトチフェンを対照とした比較試験)

慢性蕁麻疹患者 341 例を対象に、フマル酸ケトチフェンを対照薬とした二重盲検群間比較試験が実施された。用法・用量は、ダブルダミー法を用い、本剤 1 mg 群及び本剤 10 mg 群が朝食後にそれぞれ本剤 1 mg 及び本剤 10 mg (就寝前にはプラセボを服用)、ケトチフェン群が朝及び就寝前にそれぞれフマル酸ケトチフェン 1 mg を経口投与、投与期間は 2 週間(観察期間は設定されていない)と設定された。

総症例数 341 例のうち、スクリーニング時に除外基準抵触等により不適格となった 6 症例を除く 335 例が無作為化され、このうち治験不参加表明等で未服薬の 3 症例を除く 332 例が Full Analysis Set(FAS)解析対象であった(本剤 1 mg 群: 80 例、本剤 10 mg 群: 128 例、ケトチフェン群: 124 例)。FAS 解析対象のうち併用禁止薬の使用、服薬不良等を除く 315 例が Per Protocol Set(PPS)解析対象であった(本剤 1 mg 群: 76 例、本剤 10 mg 群: 122 例、ケトチフェン群: 117 例)。

FAS 解析による全般改善度の「中等度改善」以上の割合は、本剤 1 mg 群、本剤 10 mg 群及びケトチフェン群の順で、投与 1 週後では、それぞれ 37.5 % (30/80)、68.8 % (88/128) 及び 62.1 % (77/124)、投与 2 週後(中止時)では、それぞれ 43.8 % (35/80)、80.5 % (103/128) 及び 62.1 % (77/124) であった。全般改善度判定分布について解析したところ、投与 1 週後(主要評価項目)及び投与 2 週後(副次評価項目)のいずれにおいても、本剤 10 mg 群の本剤 1 mg 群に対する優越性が検証された(Extended Mantel-Haenszel test(層なし): 1 週後、2 週後/中止時ともに $p=0.001$)。また、投与 1 週後及び 2 週後(中止時)の本剤 10 mg 群のケトチフェン群に対する非劣性(主要評価項目)がいずれにおいても検証され、2 週後(中止時)の改善率(全般改善度「中等度改善」以上)では本剤の優越性が示された(改善率の差の 95 % 両側信頼区間 [本剤 10 mg 群-ケトチフェン群]、投与 1 週後: -5.1 % ~ 18.4 %、投与 2 週後: 7.4 ~ 29.3 %、 $\Delta=10\%$ 、)

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、本剤 1 mg 群で 36.3 % (29/80)、本剤 10 mg 群で 37.5 % (48/128)、ケトチフェン群で 63.7 % (79/124) にみられたが、いずれの群でも重篤なものはなかった。このうち因果関係が否定できないものの割合は、本剤 1 mg 群で 26.3 % (21/80)、本剤 10 mg 群で 21.1 % (27/128)、ケトチフェン群で 56.45 % (70/124) であり、最も多くみられたのは眠気で、本剤 1 mg 群で 10 例 10 件 (12.5 %)、本剤 10 mg 群で 17 例 18 件 (13.3 %)、ケトチフェン群で 56 例 56 件 (45.2 %) みられた。その他本剤群において 2 件以上みられたものは、倦怠感・全身倦怠感 7 件 (1 mg で 6 例 6 件、10 mg で 1 例 1 件)、めまい・立ちくらみ・ふらつき感 4 件 (1 mg 群及び 10 mg 群で各 2 例 2 件)、口渇感 4 件 (1 mg 群及び 10 mg 群で各 2 例 2 件)、頭痛・頭重感 (1 mg 群で 2 例 2 件)、眼の乾燥感 2 件 (1 mg 群で 2 例 2 件)、胃痛 2 件 (10 mg で 2 例 2 件)、便秘 2 件 (1 mg 群及び 10 mg 群で各 1 例 1 件)、嘔吐 (1 mg 群で 1 例 2 件)、ALT(GPT)上昇 2 件 (10 mg で 2 例 2 件) であった。

4) 一般臨床試験(そう痒性皮膚疾患に対する一般臨床試験) (: 久木田淳他, 臨床医薬, 1990; 6(11): 2443-2456)

アトピー性皮膚炎、急性・慢性湿疹などの湿疹・皮膚炎患者 190 例及び皮膚そう痒症患者 97 例の計 287 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、湿疹・皮膚炎群及び皮膚そう痒症群とも、本剤 10 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与、投与期間は 1 週間(観察期間は設定されていない)と設定された。なお、湿疹・皮膚炎群については、併用療法として 1%酢酸ヒドロコルチゾン軟膏が 1 日 2~3 回単純塗擦された。

総症例数 287 例のうち、安全性解析対象は、投与後來院しなかった 3 症例を除く 284 例(湿疹・皮膚炎群: 189 例、皮膚そう痒症群: 95 例)、さらに併用禁止薬使用や拒薬等 20 症例を除く 264 例が有効性解析対象であった(湿疹・皮膚炎群: 173 例、皮膚そう痒症群: 91 例)。

治療効果(そう痒の程度に基づく改善度)の「有効」以上の割合は、全体で 61.0% (161/264)、湿疹・皮膚炎群では 60.7% (105/173)、皮膚そう痒症群では 61.5% (56/91)であった。また、疾患別治療効果をみると、アトピー性皮膚炎における「有効」以上の割合は、58.3% (21/36)であった。

有害事象は、全体で 8.5% (24/284)、湿疹・皮膚炎群で 9.0% (17/189)、皮膚そう痒症群で 7.4% (7/95)にみられたが重篤なものはなかった。副作用発現率は、全体で 7.7% (22/284)、湿疹・皮膚炎群で 7.9% (15/189)、皮膚そう痒症群で 7.4% (7/95)であり、2 件以上みられたものは、眠気 15 件(湿疹・皮膚炎群: 12 例 12 件、皮膚そう痒症群: 3 例 3 件)、倦怠感 4 件(皮膚そう痒症群: 4 例 4 件)、口渇 3 件(湿疹・皮膚炎群: 2 例 2 件、皮膚そう痒症群: 1 例 1 件)であった。

臨床検査値異常は全体で 24.2% (63/260)、湿疹・皮膚炎群で 25.0% (43/172)、皮膚そう痒症群で 22.7% (20/88)にみられたが重篤なものはなかった。このうち因果関係が否定できないものの割合は、全体で 4.6% (12/260)、湿疹・皮膚炎群で 5.2% (9/172)、皮膚そう痒症群で 3.4% (3/88)であった。2 件以上みられたものは、AST(GPT)上昇 4 件(湿疹・皮膚炎群: 3 例 3 件、皮膚そう痒症群: 1 例 1 件)、白血球数増加 2 件(湿疹・皮膚炎群: 2 例 2 件)、白血球数減少 2 件(皮膚そう痒症群: 2 例 2 件)、好酸球増加 2 件(湿疹・皮膚炎群: 1 例 1 件、皮膚そう痒症群: 1 例 1 件)、ALT (GOT) 2 件(湿疹・皮膚炎群: 1 例 1 件、皮膚そう痒症群: 1 例 1 件)であった。

5) 慢性蕁麻疹に対する長期投与試験 (: 久木田淳他, 臨床医薬, 1990; 6(11): 2457-2468)

慢性蕁麻疹患者 111 例を対象に、長期投与(8 週間)の検討のため、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 1 回朝食後に経口投与、投与期間は 8 週間(観察期間は設定されていない)と設定された。

総症例数 111 例のうち、安全性解析対象は服薬不足、1~4 週間服用後の拒薬等 19 症例を除く

92 例、さらに併用禁止薬の使用等 5 症例を除く 87 例が有効性解析対象であった。

治療効果（皮膚所見に基づく改善度）の「有効」以上の改善度は、87.4 %（76/87）であった。発斑及びそう痒の改善は 8 週後まで示されており、本剤を長期にわたって投与した場合にも効果の減弱は認められなかった。

有害事象は 13.0 %（12/92）でみられたが、重篤なものはなかった。副作用発現率は、10.9 %（10/92）で 2 件以上みられたものは、眠気 6 例 6 件、倦怠感 3 例 3 件であった。その他、生理遅延がみられ「高度」と判定された症例が 1 例あり、この症例については、投薬の中止（拒薬）により試験は中止され、その後回復しているため、因果関係は「関係あるかもしれない」と判定されている。

臨床検査値異常は、28.7 %（25/87）でみられたが重篤なものはなかった。このうち因果関係が否定できなかったものの割合は 4.6 %（4/87）で、2 件以上みられたものはなく、短期投与の場合との相違もみられなかった。

（5）アレルギー性鼻炎を対象とした臨床試験

1）第Ⅱ相試験（通年性アレルギー性鼻炎に対する至適用法・用量決定試験）（[奥田稔他, 耳鼻咽喉科展望, 1991; 34\(補 8\): 673-688](#)）：

通年性アレルギー性鼻炎患者 161 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、5 mg OD 群が朝食後に本剤 5 mg（就寝前にプラセボ服用）、5 mg BID 群が朝食後及び就寝前に本剤 5 mg、10 mg OD 群が朝食後に本剤 10 mg（就寝前にプラセボ服用）をそれぞれ経口投与、観察期間は 1 週間、投与期間は 1 週間と設定された。

総症例数 161 例（5 mg OD 群：52 例、5 mg BID 群：54 例、10 mg OD 群：55 例）のうち、安全性解析対象は来院しなかった 6 症例を除く 155 例（5 mg OD 群：51 例、5 mg BID 群：51 例、10 mg OD 群：53 例）、さらに併用薬違反等の 15 症例を除く 140 例が有効性解析対象であった（5 mg OD 群：46 例、5 mg BID 群：47 例、10 mg OD 群：47 例）。

全般改善度の「中等度改善」以上の割合は、5 mg OD 群で 28.3 %（13/46）、5 mg BID 群で 38.3 %（18/47）、10 mg OD 群で 40.4 %（19/47）であった。また、全般安全度の「安全」以上の割合は、5 mg OD 群で 94.1 %（48/51）、5 mg BID 群で 94.1 %（48/51）、10 mg OD 群で 90.6 %（48/53）、であった。

有害事象は、5 mg OD 群で 7.8 %（4/51）、5 mg BID 群で 7.8 %（4/51）、10 mg OD 群で 9.4 %（5/53）にみられたが、いずれの群でも重篤なものはなかった。副作用発現率は、5 mg OD 群で 5.9 %（3/51）、5 mg BID 群で 7.8 %（4/51）、10 mg OD 群で 7.5 %（4/53）であり、全体の集計で 2 件以上みられたものは、眠気 5 件（5 mg OD 群：2 例 2 件、5 mg BID 群：1 例 1 件、10 mg OD 群：2 例 2 件）及び口渇 2 件（5 mg BID 群：2 例 2 件）であった。

臨床検査値異常は、5 mg OD 群で 35.1 %（13/37）、5 mg BID 群で 40.0 %（16/40）、10 mg OD 群で 34.9 %（15/43）にみられたが重篤なものはなかった。このうち因果関係が否定できなかった

たものの割合は、5 mg OD 群で 5.4 % (2/37)、5 mg BID 群で 2.5 % (1/40)、10 mg OD 群で 11.6 % (5/43) であり、全体で 2 件以上みられたものは、好酸球増加 2 件 (5 mg BID 群及び 10 mg OD 群で各 1 例 1 件)、総ビリルビン上昇 2 件 (5 mg OD 群及び 10 mg OD 群で各 1 例 1 件) であった。

2) 第Ⅲ相試験 (通年性アレルギー性鼻炎に対するメキタジンを対照とした比較試験) (: 奥田稔他, 耳鼻咽喉科展望, 1992; 35(補 4): 327-345)

通年性アレルギー性鼻炎患者 213 例を対象に、メキタジンを対照薬とした二重盲検群間比較試験が実施された。用法・用量は、ダブルダミー法を用い、本剤群が朝食後に本剤 10 mg (就寝前にプラセボ服用)、メキタジン群が朝食後及び就寝前にメキタジン 3 mg をそれぞれ経口投与、観察期間は 1 週間、投与期間は 1 週間とされた。

総症例数 213 例 (本剤群 : 106 例、メキタジン群 107 例) のうち、安全性解析対象は投与後来院しなかった症例等 10 症例を除く 203 例 (本剤群 : 100 例、メキタジン群 103 例)、併用薬違反、服薬不足等 41 症例を除く 162 例が有効性解析対象であった (本剤群 : 79 例、メキタジン群 83 例)。

全般改善度に基づく「中等度改善」以上の割合は、本剤群で 49.4 % (39/79)、メキタジン群で 45.8 % (38/83) であった。本試験は対照薬に対する優越性を検証することが主目的であったため、試験の実施当時には臨床的同等性の検証は計画されていなかったが、探索的に改善率の差の 90 % 両側信頼区間 [本剤群－メキタジン群] を事後に求めたところ、 $-9.27 \sim 16.33$ % であり、本剤は対照薬に対して非劣性 ($\Delta=10\%$) であることが示唆された。また、全般安全度の「安全」以上の割合は、本剤群で 93.9 % (93/99)、メキタジン群で 94.2 % (97/103) であった。

有害事象は、本剤群で 8.0 % (8/100)、メキタジン群で 6.8 % (7/103) にみられたが、いずれの群でも重篤なものはなかった。副作用発現率は、本剤群で 7.0 % (7/100)、メキタジン群で 4.9 % (5/103) であり、眠気については本剤群で 4 例 4 件、メキタジン群で 2 例 2 件認められた。その他本剤群で 2 件以上みられたものは倦怠感 (2 例 2 件) であった。

臨床検査値異常は、本剤群で 29.3 % (24/82)、メキタジン群で 35.7 % (30/84) にみられたが重篤なものはなかった。このうち因果関係が否定できなかったものの割合は、本剤群で 12.2 % (10/82)、メキタジン群で 11.9 % (10/84) であり、本剤群で 2 件以上みられたものは、好酸球増加 (2 例 2 件)、好中球減少 (2 例 2 件)、リンパ球減少 (2 例 2 件)、総ビリルビン上昇 (2 例 2 件)、尿タンパク疑陽性化 (2 例 2 件) であった。

3) 追加第Ⅲ相試験 (通年性アレルギー性鼻炎に対するプラセボ及びフマル酸ケトチフェンを対照とした比較試験)

通年性アレルギー性鼻炎患者 392 例を対象に、プラセボ及びフマル酸ケトチフェンを対照とした二重盲検群間比較試験が実施された。用法・用量は、ダブルダミー法を用い、プラセボ群が朝食後及び就寝前に両薬剤のプラセボ、本剤群が朝食後に本剤 10 mg (就寝前にプラセボ服用)、

ケトチフェン群が朝食後及び就寝前にケトチフェン 1 mg をそれぞれ経口投与、観察期間は 1 週間、投与期間は 2 週間と設定された。

総症例数 392 例のうち、スクリーニング時に選択基準違反などで不適格となった 112 例を除く 280 例が無作為化された（プラセボ群：70 例、本剤群：103 例、ケトチフェン群：107 例）。このうち誤処方 2 症例を除く 278 症例が FAS 解析対象であった（プラセボ群：69 例、本剤群：102 例、ケトチフェン群：107 例）。FAS 解析対象のうち併用禁止薬の使用、服薬不良等を除く 254 症例が PPS 解析対象であった（プラセボ群：62 例、本剤群：92 例、ケトチフェン群：100 例）。

5 鼻症状スコア（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感、後鼻漏の各スコアの合計）の平均値は、投与前、投与 1 週後及び投与 2 週後で、プラセボ群では 7.90→7.23→6.13、本剤群では 8.23→5.64→5.39、ケトチフェン群で 7.41→5.45→4.93 と変化した。

投与 1 週後の本剤群における 5 鼻症状スコアはプラセボ群と比較し統計学的に有意に低値を示し、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された（ベースラインスコアを共変量とした Parametric ANCOVA $p < 0.0001$ ）。本剤群のプラセボ群に対する優越性については投与 2 週後でも同様の結果であった。

また、本剤群とケトチフェン群との調整スコア平均値の差 [本剤群－ケトチフェン群] の 95 % 両側信頼区間は、投与 1 週後で $-0.911 \sim 0.327$ 、投与 2 週後で $-0.622 \sim 0.690$ であり、本剤群のケトチフェン群に対する非劣性は、投与 1 週後では検証された（ $-\Delta = 0.8938 > 0.327$ ）が、投与 2 週後では検証されなかった（ $-\Delta = 0.4542 < 0.690$ ）。なお、主解析であるベースラインスコアを共変量とした Non-parametric ANCOVA においても同様の結果が得られているが、モデル適合性の基準が満たされなかったため副解析（ベースラインスコアを共変量とした Parametric ANCOVA）の結果が優先された。非劣性のマージンの設定、解析方法の詳細については Koch の方法（Koch et al, 5th Annual Biostatistics Meeting of DIA Tokyo, Japan, Sept. 4-5, 1998, Koch et al., *Stat. Med.*, 1998; 17:1675-1690, Koch et al., *Drug Inf. J.*, 1999; 33:1145-1159）が採用された。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群で 51.43 % (36/70)、本剤群で 49.51 % (51/103)、ケトチフェン群で 73.83 % (79/107) にみられ、重篤なものとしてケトチフェン群で腰椎ヘルニアを発症した 1 症例があったが、因果関係は否定された。因果関係が否定できなかったものの割合は、プラセボ群で 32.9 % (23/70)、本剤群で 25.2 % (26/103)、ケトチフェン群で 64.5 % (69/107) であり、眠気はプラセボ群で 9 例 10 件 (12.9 %)、本剤群で 14 例 15 件 (13.6 %)、ケトチフェン群で 64 例 73 件 (59.8 %) 認められた。その他本剤群で 2 件以上みられた副作用は、口渇感 (3 例 3 件)、咽頭痛 (2 例 2 件)、鼻の乾燥感 (2 例 2 件)、倦怠 (感) (2 例 2 件) であった。

4) 通年性アレルギー性鼻炎に対する長期投与試験 (: 奥田稔他, 耳鼻咽喉科展望, 1992; 35(補 1): 13-26)

通年性アレルギー性鼻炎患者 57 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 1 回朝食後に経口投与、観察期間は 1 週間、投与期間は 9 週間と設定された。

総症例数57例のうち、安全性解析対象は投与後1週間後に来院しなかった4症例を除く53例、さらに対象外疾患、拒薬等4症例を除く49例が有効性解析対象であった。

全般改善度の「中等度改善」以上の割合は、65.3 % (32/49) であった。また、全般安全度の「安全」以上の割合は、98.1 % (52/53) であった。

有害事象は、17.0 % (9/53) でみられたが重篤なものはなかった。副作用発現率は、15.1 % (8/53) であり、2件以上みられたものは眠気（6例6件）であった。

臨床検査値異常は37.5 % (18/48) でみられたが重篤なものはなかった。このうち因果関係が否定できないものの割合は8.3 % (4/48) であり、2件以上みられたものは、Al-p 上昇（2例2件）であった。