

衛 研 発 第 2523 号
平成 14 年 4 月 5 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報告する。

記

〔販売名〕	アレグラ錠 60mg
〔一般名〕	塩酸フェキソフェナジン
〔申請者名〕	アベンティスファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 13 年 6 月 28 日
〔剤型・含量〕	1 錠中に塩酸フェキソフェナジンとして 60mg を含有する。
〔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 4 月 5 日

[販売名] アレグラ錠 60mg
[一般名] 塩酸フェキソフェナジン
[申請者名] アベンティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 13 年 6 月 28 日

[審査結果]

提出された資料から、皮膚疾患に伴うそう痒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Ⅲ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（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒
(下線部今回追加)
[用法・用量] 通常、成人には塩酸フェキソフェナジンとして 1 回 60mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

審査報告 (1)

平成 13 年 12 月 27 日作成

1. 品目の概要

〔販売名〕	アレグラ錠 60mg
〔一般名〕	塩酸フェキソフェナジン
〔申請者名〕	アベンティスファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 13 年 6 月 28 日
〔剤型・含量〕	1 錠中に塩酸フェキソフェナジンとして 60mg を含有する。
〔申請時効能・効果〕	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹 <u>アトピー性皮膚炎、湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症</u> (下線部今回追加)
〔申請時用法・用量〕	通常、成人には塩酸フェキソフェナジンとして 1 回 60mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、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（以下、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下記のようなものであった。

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、塩酸フェキソフェナジンであり、選択的にヒスタミン H_1 受容体を拮抗する作用を有する。本剤は、既に、本邦において「アレルギー性鼻炎」「蕁麻疹」を効能・効果として、2000 年 9 月に承認されている。

今般申請者は、「アトピー性皮膚炎、湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症」の効能・効果を追加する承認申請を行った。

本剤は 2001 年 4 月現在、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹を対象に、米国、欧州等 95 ヶ国で承認され、54 ヶ国で販売されている。

本申請は、効能追加に係るものであり、ロ項（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）、ハ項（安定性に関する資料）、ニ項（毒性に関する資料）及びヘ項（吸収、分布、代謝、排泄に関する資料）に関する資料については提出されていない。

ホ. 薬理に関する資料

申請時には、前回の申請（「アレルギー性鼻炎」「蕁麻疹」の効能・効果承認時）に用いた資料の一部を引用していたため、本申請に必要な資料であれば、今回の申請資料においても添付資料

として取り扱うよう求め、添付資料が整理された。

1) 効力を裏付ける試験

モルモットにヒスタミンを皮内投与して誘発される皮膚膨疹（漏出色素量から算定）は、本薬（0.4～3.2 mg/kg）をヒスタミン投与の2時間前に経口投与することにより、用量依存的に抑制された。本薬（1.6 mg/kg）の抑制作用は投与後2時間で最大となり、投与後8時間程度まで徐々に減衰した。テルフェナジン投与時でも同様の作用がみられた。

抗卵白アルブミン（OVA）血清により受動感作したラットに、抗原（OVA）を投与し、受身皮膚アナフィラキシー（Passive Cutaneous Anaphylaxis＜PCA＞）反応（色素漏出）を誘発した試験（I型アレルギー）で、本薬（0.03～1 mg/kg）を静脈内投与すると、用量依存的にPCA反応を抑制した。テルフェナジン投与時でも同様の作用がみられた。

塩化ピクリルアセトン溶液を腹部皮膚に塗布して感作したマウスに、塩化ピクリルオリーブ油溶液（POF）を耳介皮膚に塗布してアレルギー反応（耳介の肥厚）を誘発した試験（IV型アレルギー）で、本薬（20、50 mg/kg）をPOF投与の1時間前及び16時間後に経口投与すると、POF投与24時間後の耳介の肥厚は、対照群（0.5 % CMC）に比べ有意に抑制された。テルフェナジンでは、同様の作用はみられず、プレドニゾロン（10 mg/kg）による抑制作用は、本薬よりも強いものであった。なお、本薬の投与量はマウスでの薬物動態データから、ヒトに臨床用量を投与した場合と同様の血漿中濃度が得られる量として決定された。

ウサギ抗ヒツジ赤血球血清（溶血素）をモルモットの静脈内に投与し、モルモット Forssman 反応を誘発した試験（II型アレルギー）で、本薬（10、20 mg/kg）を溶血素投与の60分前に経口投与した場合に、対照群（0.5 % CMC）と比較して有意な生存時間の延長は認められず、死亡率も100 %であった。テルフェナジン投与時においても生存時間の延長はみられなかった。

卵白アルブミン（OVA）をラットに静脈内投与し、同時に右後肢足蹠皮下にウサギ抗OVA血清を投与し、ラット逆受身 Arthus 反応（足浮腫）を誘発した試験（III型アレルギー）で、本薬（1、3 mg/kg）をOVA投与の60分前に静脈内投与すると、足浮腫は対照群（注射用水）と比較して有意に抑制された。テルフェナジンあるいはプレドニゾロンを投与した場合にも抑制作用はみられた。

審査センターは、「アトピー性皮膚炎」におけるかゆみと他のそう痒性皮膚疾患（「湿疹・皮膚炎」、「皮膚そう痒症」）におけるかゆみについて、薬理学的な観点から相違等を説明するよう求めた。

申請者は、①ヒトにおける代表的な起痒物質はヒスタミンであり、蕁麻疹では重要な役割を果たしていることが明らかとなっていること（Wahlgren CF, *J Dermatol*, 26: 770-779, 1999、高路修, アレルギーの臨床, 18(6): 431-435, 1998）、②「アトピー性皮膚炎」や他のそう痒性皮膚疾患においても、ヒスタミンの関与があるが、その関与の程度については、蕁麻疹ほど明確にはおらず、サブスタンス P（SP）、Vasoactive Intestinal Polypeptide（VIP）、オピオイド、アセチルコリ

ン (ACh)、サイトカインなども関与していることが報告 (Wahlgren CF, *J Dermatol*, 26: 770-779, 1999、Heyer G, *J Dermatol*, 24: 621-625, 1997、佐藤貴浩ら, *総合臨床*, 46(4): 703-706, 1997、青木敏行, *医学のあゆみ*, 197(8): 605-608, 2001) されているが、これらの疾患におけるかゆみの相違について、現在得られている知見から十分に説明することは困難であると回答した。

審査センターは、申請者の回答からは、「アトピー性皮膚炎」と他のそう痒性皮膚疾患における“かゆみ”について、薬理学的な差異は明確になっていないものとする (ト項参照)。

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>

今回の申請においては、本邦で実施された湿疹・皮膚炎群あるいは皮膚そう痒症を対象とした2つの第Ⅲ相一般臨床試験、及びアトピー性皮膚炎を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験の成績が提出されている。

(1) 湿疹・皮膚炎群に対する一般臨床試験 (: 試験番号 3103)

湿疹・皮膚炎群患者を対象に、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 1 回 60 mg を 1 日 2 回 (朝・夕) 2 週間経口投与と設定された (導入観察期間は設定されていない)。なお、登録日の時点で過去に 1 週間以上 strong 以下のステロイド外用剤、非ステロイド系抗炎症外用剤等を使用していた患者は当該外用剤 (併用外用剤群) を、登録日の時点で過去に 1 週間以上外用剤を使用していない患者には 1 % 酢酸ヒドロコルチゾン (酢酸ヒドロコルチゾン群) が基礎治療として、本剤投与中も併用された。

総登録症例は 79 例で、未登録で本剤が投与された 1 症例も含め 80 例 (併用外用剤群 : 39 例、酢酸ヒドロコルチゾン群 : 41 例) に本剤が投与された。80 例全例が安全性解析対象であり、未登録、併用禁止薬違反等の計 6 例を除く 74 例が Full Analysis Set (FAS) 解析対象、さらに中止/脱落、服薬不十分 (服薬率が 70 % 以下の症例) 4 例を除く 70 例が Per Protocol Set (PPS) 解析対象であった。ただし、服薬率が 70 % 未満であっても効果不十分のため中止した症例は PPS 解析対象に含まれている。

主要評価項目であるかゆみ日誌によるかゆみスコア変化量 (治験薬投与前日のかゆみスコア平均値と治験薬投与終了前 3 日間のかゆみスコア平均値との差) は、-1.89 (95 % 信頼区間 : -2.26 ~ -1.52) であった。 (投与前日のかゆみスコア平均値 : 4.81)

副次評価項目において、併用外用剤群及び酢酸ヒドロコルチゾン群でのかゆみスコア変化量 (平均値) は -1.88 (95 % 信頼区間 : -2.38 ~ -1.38) 及び -1.91 (95 % 信頼区間 : -2.47 ~ -1.34) であり、差はみられなかった。また、経時的推移では、本剤投与前日から投与 1 日後のかゆみスコアの減少が比較的大きく、その後緩徐に減少した (かゆみスコア平均値 投与前日 : 4.81 → 投与 1 日後 : 3.69)。日中と夜間でのかゆみスコアの推移に大きな違いはみられなかった。各疾患名別 (慢性湿疹、アトピー性皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、脂漏性皮膚炎、急性湿疹等) での集計におい

て、10 例以上の症例数があったものは、慢性湿疹（20 例）及びアトピー性皮膚炎（35 例）であり、これらのかゆみスコア変化量はそれぞれ-2.34 及び-1.25 であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）（「発現なしとはいえない」を含む：臨床検査値の欠測、観測時期のずれ等により、有害事象について他の症例と同様に判定できないものについては「発現なしとはいえない」としてカウントされた。以下同じ）は 52.5 %（42/80 例）にみられたが重篤なものはなかった。副作用発現率（「発現なしとはいえない」を含む）は、40.0 %（32/80 例）であり、2 件以上みられたものは、眠気（11 例 11 件＜併用外用剤群：8 例 8 件、酢酸ヒドロコルチゾン群：3 例 3 件＞）、倦怠（感）（併用外用剤群：2 例 2 件）、全身倦怠（感）（2 例 2 件＜併用外用剤群及び酢酸ヒドロコルチゾン群で各 1 例 1 件＞）、頭痛（併用外用剤群：2 例 2 件）尿糖陽性（2 例 2 件＜併用外用剤群及び酢酸ヒドロコルチゾン群で各 1 例 1 件＞）、尿蛋白陽性（2 例 2 件＜併用外用剤群及び酢酸ヒドロコルチゾン群で各 1 例 1 件＞）、食欲不振（併用外用剤群：2 例 2 件）であった。

（2）皮膚そう痒症に対する一般臨床試験（試験番号 3104）

皮膚そう痒症患者を対象に、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 1 回 60 mg を 1 日 2 回（朝・夕）2 週間経口投与と設定された（導入観察期間は設定されていない）。（皮膚そう痒症に使用される外用剤は全て併用禁止と設定された。）

総登録症例数 40 例のうち同意撤回の 1 症例を除く 39 例に本剤が投与され、全例が安全性解析対象であり、併用禁止薬使用の 1 症例を除く 38 例が FAS 解析対象、さらに中止／脱落、服薬不十分（服薬率が 70 %以下の症例）4 例を除く 34 例が PPS 解析対象であった。ただし、服薬率が 70 %未満であっても効果不十分のため中止した症例は PPS 解析対象に含められている。

主要評価項目であるかゆみ日誌によるかゆみスコア変化量（治験薬投与前日のかゆみスコア平均値と治験薬投与終了前 3 日間のかゆみスコア平均値との差）は、-2.85（95 %信頼区間：-3.50 ～-2.20）であった。（投与前日のかゆみスコア平均値：5.21）

副次評価項目において、経時的推移では、本剤投与前日から投与 1 日後のかゆみスコアの減少が比較的大きくその後緩徐に減少した（かゆみスコア平均値 投与前日：5.21→ 投与 1 日後：3.53）。日中と夜間でのかゆみスコアの推移に大きな違いはみられず、皮膚そう痒が全身性か局所性に区別して集計したかゆみスコア変化量（全身性：-2.97、局所性：-2.56）でも大きな違いはみられなかった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）（「発現なしとはいえない」を含む）は 61.5 %（24/39 例）にみられたが重篤なものはなかった。副作用発現率（「発現なしとはいえない」を含む）は、56.4 %（22/39 例）であり、2 件以上みられたものは、眠気（9 例 9 件）、下痢（4 例 4 件）、嘔気（3 例 3 件）、ほてり（3 例 3 件）、LDH 上昇（2 例 2 件）であった。

（3）アトピー性皮膚炎に対する二重盲検群間比較試験（試験番号 3105）

アトピー性皮膚炎患者を対象に、プラセボ対照二重盲検群間比較試験が実施された。用法・用

量は、導入観察期間は1週間で、比較観察期間は本剤（1回 60 mg）又はプラセボを1日2回（朝・夕）1週間経口投与と設定された。なお、導入観察期間開始から投与終了までの全期間を通して、両群の患者に、基本治療として0.1%酪酸ヒドロコルチゾンが1日2回単純塗布された。

導入観察期間開始例561例のうち登録割付症例数は410例で、未登録で本剤が投与された1例も含む411例（本剤群：207例、プラセボ群：204例）に投与が開始された。411例が安全性解析対象であり、併用禁止薬違反5例、外用剤使用方法変更3例、前治療薬違反2例、未登録1例の計11例を除く400例（本剤群：201例、プラセボ群：199例）がFAS解析対象、さらに基本となる外用療法塗布不足8例、併用禁止薬使用3例等16例を除く384例（本剤群：192例、プラセボ群：192例）がPPS解析対象であった。

主要評価項目であるかゆみ日誌によるかゆみスコア変化量（登録日直前3日間のかゆみスコア平均値と登録日の夜間から6日後まで6.5日間のかゆみスコア平均値との差）は、本剤群で-0.75（95%信頼区間：-0.88～-0.62）、プラセボ群で-0.50（95%信頼区間：-0.62～-0.38）であり、対象選択期間の平均かゆみスコアを共変量とした共分散分析の結果、2群間に有意差が認められた（ $P=0.0005$ ）。（登録日直前3日間のかゆみスコア平均値 本剤群：4.68、プラセボ群：4.79）

副次評価項目において、経時推移では、両群で有意にかゆみスコアが低下したが、対比較による群間比較（Bonferroni型の調整済み）では、本剤群でのスコアの低下はプラセボ群に比して投与1日後より有意であった（ $p<0.05$ ）。日中と夜間別のかゆみスコアの経時推移においても、本剤群でのスコアの低下はプラセボ群に比して有意であった（ $p<0.05$ ）。

有害事象（臨床検査値異常を含む）（「発現なしとはいえない」を含む）は、本剤群で32.4%（67/207例）、プラセボ群で28.4%（58/204例）にみられたが、重篤なものはなかった。副作用発現率（「発現なしとはいえない」を含む）は、本剤群で23.2%（48/207例）、プラセボ群で22.1%（45/204例）であり、主なものは、眠気14件（本剤群：8例8件、プラセボ群：6例6件）、頭痛7件（本剤群：1例1件、プラセボ群：6例6件）、倦怠（感）5件（本剤群：2例2件、プラセボ群：3例3件）、血清ビリルビン上昇5件（本剤群：3例3件、プラセボ群：2例2件）、ALT(GPT)上昇4件（本剤群：1例1件、プラセボ群：3例3件）、白血球増多（症）4件（本剤群：2例2件、プラセボ群：2例2件）であった。その他本剤群で2件以上みられたものは、尿蛋白陽性2例2件、下痢2例2件であった。

また申請者は、本試験において眠気の発現率及びQTc延長の程度（基準値からの逸脱率、発現頻度、QTc実測値）について、本剤群とプラセボ群で有意差はみられなかったことを説明した。

<審査センターにおける審査の概要>

1) 有効性に関する評価

(1) アトピー性皮膚炎とヒスタミンの関与について

アトピー性皮膚炎に対する本剤の臨床的有用性について説明を求めた。

申請者は、①アトピー性皮膚炎の主要な症状の一つであるそう痒を引き起こすメディエーター

として、ヒスタミンがよく知られているが、サブスタンス P やサイトカイン (Wahlgren CF, *J Dermatol*, 26 (11): 770-779, 1999)、アセチルコリン (Heyer G et al, *J Dermatol*, 24: 621-625, 1997) などの関与も報告されていること、②アトピー性皮膚炎に伴うそう痒におけるヒスタミンの役割については、蕁麻疹の場合ほど明確になっていないが、アトピー性皮膚炎治療ガイドライン (アトピー性皮膚炎治療ガイドライン, 平成 8 年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー総合研究及び平成9、10年度厚生科学研究, 1999、日本皮膚科学会, 日皮会誌, 110(7): 1099-1104, 2000) においても、抗ヒスタミン薬の有用性が記載されていること、③本剤の薬理作用のうち抗ヒスタミン作用以外の作用がどの程度関与しているかは明確ではないが、本剤のヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用がアトピー性皮膚炎に伴うそう痒の改善に関与していることは明らかであると考えざる旨等を述べた。

審査センターは、さらに、欧米等における考え方についても、ガイドライン等を示して説明するよう求めた。

申請者は、欧米では公的にアトピー性皮膚炎の治療ガイドラインを定めたものはないが、Guidelines of care for atopic dermatitis が The American Academy of Dermatology (AAD) (*J Am Acad Dermatol*, 26: 485-488, 1992) より報告されており、そのガイドラインではそう痒と掻破の軽減に対する治療法の一つとして、抗ヒスタミン薬が取り上げられていることを説明した。

申請者は以上のことから、アトピー性皮膚炎においてそう痒は極めて重要な臨床症状であり、「そう痒－掻破－皮疹増悪」という悪循環を解消する事が治療上重要で、抗ヒスタミン薬により、そう痒を抑え、皮疹の悪化を防ぐことについては臨床上的コンセンサスが得られていると考える旨を回答した。

審査センターは、アトピー性皮膚炎に伴うそう痒において、ヒスタミン関与の程度や他のそう痒との相違については明確になっていないものの、現時点ではアトピー性皮膚炎に伴うそう痒の治療において、抗ヒスタミン作用を有する薬剤が一つの選択肢と成り得ることについては了承した。

(2) アトピー性皮膚炎を効能・効果とすることについて

湿疹・皮膚炎群に対する一般臨床試験 (: 試験番号 3103) の疾患別かゆみスコア変化量において、アトピー性皮膚炎におけるスコア変化量 (-1.25 : n=35) は他の疾患 (慢性湿疹 -2.34 : n=20、脂質欠乏性湿疹 -2.71 : n=7、脂漏性皮膚炎 -2.50 : n=4、急性湿疹 -3.33 : n=3 など) と比較して小さいこと、アトピー性皮膚炎に対する二重盲検群間比較試験 (: 試験番号 3105) のかゆみスコア変化量において、本剤群 (-0.75) とプラセボ群 (-0.50) の差が 0.25 であることから、①本剤投与時のアトピー性皮膚炎におけるスコア変化量が十分な臨床的意義をもつといえるか、②「アトピー性皮膚炎」を独立した効能・効果とすることの妥当性について、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、①について、アトピー性皮膚炎に対する二重盲検群間比較試験では、基本薬としてのステロイド外用剤への本剤の上乗せ効果をみたものであること、同試験で「かゆみが存在する

部位」を指標とした場合にも、本剤群ではプラセボ群に比して有意な減少が認められたことから、本剤の臨床的意義は示されていると考える旨を述べ、本試験の結果得られたスコア変化量は抗ヒスタミン作用を主作用とする抗アレルギー薬の本疾患に対する経験上の有用性を明確に数値化したものであると考える旨を回答した。②について、アトピー性皮膚炎はそう痒とのかかわりが深い疾患であり、他の様々な病態に起因する湿疹・皮膚炎とは異なる疾患であり、アトピー性皮膚炎に対する二重盲検群間比較試験では、アトピー性皮膚炎患者のみを対象にしプラセボとの比較を行っており、本剤はプラセボに比して有意な改善がみられたことから、「アトピー性皮膚炎」を独立した効能・効果として申請することは妥当であるとする旨を回答し、「アトピー性皮膚炎」が独立した効能・効果として承認されている類薬もあることを併せて回答した。

審査センターは、さらに、①に関して、計画段階での検討を踏まえ、本剤とプラセボとの差(0.25)が十分に予測されたものであったかについて、②に関して、欧米では「アトピー性皮膚炎」という効能が承認されていないことも踏まえ、海外での状況等について、申請者に説明を求めた。

申請者は、①に関して、本治験の計画時には、湿疹・皮膚炎群に対する一般臨床試験（試験番号 3103）の情報しかなく、本治験の例数を見積もることを目的として途中集計を行った結果、本剤群のスコア変化量は-0.67 と算定されたこと、プラセボ群の値については、慢性蕁麻疹や季節性アレルギー性鼻炎を対象とした試験（前回申請時に提出した国内外での臨床試験成績）において、プラセボ群での変化量は 0 ではなく本剤群における変化量の半分以上は減少していたことから、本疾患（アトピー性皮膚炎）を対象とした試験においても、かゆみスコアは本剤群の半分程度は減少すると推定されたことを説明し、今回の結果は十分に予測の範囲内であるとする旨を説明した。②に関して、欧米では、アレルギー性鼻炎等を含む全アレルギー疾患に占めるアトピー性皮膚炎の割合が少ないことなどから、これまで本剤のアトピー性皮膚炎の適応について検討された経緯はないこと、しかしながら実際には適応外使用として本剤がアトピー性皮膚炎に対しても使用されていること（平成 年 月～平成 年 月）等を述べ、本邦でのアトピー性皮膚炎に対する二重盲検比較試験の結果を踏まえ、

を説明した。

審査センターは、以上の回答を踏まえ、本剤は「アトピー性皮膚炎に伴うそう痒」に対して有効性を示すものとするが、薬理学的には、「アトピー性皮膚炎」と他のそう痒性皮膚疾患（「湿疹・皮膚炎」、「皮膚そう痒症」）におけるかゆみについて、相違を説明することは困難であるとする申請者の回答も参考とし（ホ項参照）、効能・効果として「アトピー性皮膚炎」という記載が妥当か否かについては、専門協議での検討も踏まえて判断することとしたい。

（３）第Ⅲ相二重盲検比較試験における観察期間の設定根拠及びかゆみスコアの推移について

アトピー性皮膚炎に対する二重盲検群間比較試験（試験番号 3105）において、導入観察期間（1 週間）及び比較観察期間（1 週間）の設定根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず、本試験はステロイド外用剤（0.1 %酪酸ヒドロコルチゾン）を基本治療としており、プラセボを対照とした二重盲検比較を行う上で、プラセボに反応する被験者及び基本治療で症状が早期に改善する被験者を除き、そう痒が安定していることを確認する必要があったことを述べ、1 週間の導入観察期間にプラセボを投与して経過を観察することとし、被験者の来院回数も考慮した上で、導入観察期間終了時にそう痒が残っている患者を選択したことを述べた。

そして、湿疹・皮膚炎群に対する一般臨床試験（ ：試験番号 3103）におけるかゆみスコアの減少も 1 週間後までにプラトーに達する傾向がみられたこと、アトピー性皮膚炎のそう痒のある被験者に 1 週間の導入観察期間のみならず、さらに 1 週間以上プラセボを投与することは倫理的に問題があると考えたことから、比較観察期間を 1 週間と設定したことを説明した。

審査センターは、本剤群とプラセボ群での、導入観察期間でのかゆみスコアの推移を示し、治験薬投与前から差が認められる傾向はないか申請者に説明を求めた。

申請者は、登録日 7 日前からのかゆみスコアの推移を示し、①登録日 7 日前から 5 日前においては、プラセボ効果のためあるいは治験下での医師の指導による基礎治療のステロイド外用剤の使用が十分に行われたため、かゆみスコアは低下する傾向にあること、②導入観察期で症状が改善し、割付に至らなかった症例については、そのままかゆみスコアが低下しつづけたこと、③割り付けられた症例では、導入観察期の後期（登録日の 3～1 日前）には前値に復する傾向（かゆみスコアの増加）がみられたこと、④比較観察期（登録日以降の二重盲検下での観察）では、本剤群及びプラセボ群のいずれにおいてもかゆみスコアの減少がみられ、プラセボ群での減少は、ステロイド外用剤により徐々に奏効したためあるいは治験に参加したことによる皮膚ケアへの意識の高まりなどが影響しているものと考えられることを説明し、割付に至った症例においては、導入観察期でのかゆみスコアは、いずれの群でも安定した状態で推移していたことを説明した。

審査センターは、プラセボ群に割り付けられた症例の登録（割付）日 7 日前のかゆみスコアが本剤群と比較して高いと考えられることについて理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、登録日前の時点は割付の前であり、基本的に偶然の差であると考えられること、事後的に検討するとプラセボ群に割り付けられた症例でタクロリムスの使用が多かったが、層別した結果からタクロリムスの有無により本剤の評価には影響しないと考えられることを説明した。

審査センターは、観察期間の設定について了承した。また、かゆみスコアの推移についても導入観察期間でプラセボ群と本剤群で差はみられるものの、本剤を評価する上で問題はないと判断した。

2) 安全性に関する評価

(1) 眠気の副作用に関して

本剤と眠気との関連について、本剤の市販後調査の結果も含め、類薬と眠気発現率を考察するよう申請者に求めた。

申請者は、既承認のアレルギー性鼻炎及び蕁麻疹の市販後の状況を示し、使用成績調査 484 例（平成 年 月 日まで）において眠気は 2 件（0.51 %）報告されていること、本剤は発売以

降これまで（平成 年 月 日～平成 年 月 日）に、国内で約 万例（

）に投与されているが、自発報告（平成 年 月 日まで）では 12 件で眠気がみられていることを説明した。また、申請者は、添付文書の情報から、類薬と本剤の眠気の発現率を比較し、本剤の眠気発現率（2.2 %）は、塩酸エピナスチン（1.21 %）、エバスチン（1.8 %）とほぼ同程度であり、その他の薬剤（塩酸オロパタジン、塩酸セチリジン、フマル酸エメダスチン、オキサトミド）の眠気発現率は、本剤の 2 倍以上であったこと、本剤の眠気発現率は、プラセボ対照比較試験において、プラセボと差がないことが示されているが、類薬ではプラセボを対照とした試験結果はなく、プラセボとの発現率の差は不明であることを説明した。

審査センターは、本剤の眠気発現率について、本邦での臨床試験（ワープロ入力作業に及ぼす影響に関する検討を含む）で、プラセボと差がないことが明らかとなっており、市販後調査においても特に問題となるものはないことから、現時点で、本剤について特別な注意喚起をする必要はないと判断した。また審査センターは、申請者が「今後実施する予定である」と回答している本邦での日本人を対象とした精神運動機能に関する新たな試験（PET 解析による抗ヒスタミン剤の脳への移行性、活性部位と精神運動機能（認知機能、インペアードパフォーマンス）の関係）の結果についても速やかに報告するよう求めた。

（２）皮膚そう痒症と副作用発現率について

副作用発現率（「発現なしとはいえない」を含まない）が皮膚そう痒症に対する一般臨床試験（ : 試験番号 3104）では 53.8 %（21/39 例）に対して、湿疹・皮膚炎群に対する一般臨床試験（ : 試験番号 3103）では 32.5 %（26/80 例）と差があると思われることから、その理由について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、①皮膚そう痒症は全身性と局所性の皮膚そう痒症に分類され、全身性皮膚そう痒症には老人性皮膚そう痒症が含まれるため、一般的に皮膚そう痒症では高齢者の割合が多いこと、②実際に、65 歳以上の患者数は、皮膚そう痒症に対する一般臨床試験で 35.9 %（14/39 例）であり、湿疹・皮膚炎群に対する一般臨床試験における割合（20.0 %、16/80 例）よりも多かったこと、③皮膚そう痒症に対する一般臨床試験での 65 歳以上の患者 14 例中 11 例（78.6 %）に副作用がみられたことを述べ、これらのことが皮膚そう痒症での副作用発現率を高くしている要因と考えられるが、特定することはできなかったと説明した。

また、申請者は、副作用の種類について 65 歳以上の高齢者で特有のものはなかったこと、湿疹・皮膚炎群に対する一般臨床試験で 65 歳以上の高齢者における副作用発現率は、25.0 %（4/16）であり、他の年齢層における発現率（16～39 歳 : 33.3 %（15/45）、40～64 歳 : 36.8 %（7/19））と差がないことから、高齢者で特別な注意喚起は必要ないと考えを併せて回答した。

審査センターは、本剤について高齢者でのリスクが特別に高いとは考えないが、市販後に高齢者における副作用の発現について調査する必要があると判断する。

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第 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、特に問題は認められず、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、支障は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 実地調査が実施されたが、特に重大な逸脱等は認められず、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、本剤の湿疹・皮膚炎、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。また、アトピー性皮膚炎に伴うそう痒に対しても本剤は有効であると考えるが、効能・効果として「アトピー性皮膚炎」とするか、「皮膚疾患（アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒」とするかについては、専門協議での検討を踏まえ、判断することとしたい。

安全性については、特に問題となるものはないと考えるが、高齢者を対象とした調査が必要であると考ええる。

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、本剤の皮膚そう痒症等への適用を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 14 年 3 月 20 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) アトピー性皮膚炎の効能・効果について

「アトピー性皮膚炎」を独立した効能・効果とすることが適切かについて、専門委員の意見も参考として、審査センターは、アトピー性皮膚炎に伴う「そう痒」についての有効性は示されているものの、他の皮膚疾患に伴う「そう痒」に対する有効性と差別化して取り扱うほどの臨床的意義は認められないとの判断（審査報告（1）参照）は妥当であると考え、本剤の効能・効果としては、「皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒」とすることが適切であり、申請者に変更するよう求めた。

申請者は了承し、承認申請書、添付文書等の該当する箇所につき改訂すると回答した。

(2) かゆみスコア変化量の差の評価について

アトピー性皮膚炎に対する二重盲検群間比較試験（ ：試験番号 3105）におけるプラセボ群と本剤群のかゆみスコア変化量の差（0.25）が小さく、平均値の差をもってのみ臨床的意義が説明されている（審査報告（1）参照）ことから、各個人の変化についても検討し、さらに考察するよう申請者に求めた。

申請者は、かゆみスコア設定の経緯を示すとともに、本剤群とプラセボ群それぞれについて、かゆみスコア変化量の基礎統計量、各個人の投与前後のスコア分布等を示し、①かゆみスコア変化量の分布は、中央値がいずれの群でも平均値よりわずかに高く＋方向にわずかに歪んだ分布となっているが、正規分布を仮定することは十分可能であり、平均値から主要な結論を求めることは妥当であると考え、②各個人の投与前後のスコア分布においては、形状に両群間で大きな相違は無いものの、本剤群の方が下方にずれていること、③かゆみスコア変化量と、かゆみの存在する部位の変化との関連性を検討したところ、これらの間に関連性がみられ、かゆみスコアの減少に伴って、かゆみの範囲が減少していると考えられることを説明した。

また申請者は、本剤の臨床的有效性を確認するために、「かゆみの存在する部位が約 3/4 に減少したカテゴリー以上で、かつ、かゆみスコアが減少した場合」を「有効」と仮定した改善率を参考までに算出すると、本剤群で 52.7 %（106/201）、プラセボ群で 38.2 %（76/199）となることを併せて説明した。

審査センターは、かゆみスコアの定義の妥当性、統計学的な取り扱いの妥当性、他の臨床的指標との関連性の各々の観点から申請者の主張を検討し、また、各個人のスコア変化等をもとに本

剤群ではプラセボ群に比してスコアの改善した症例の割合が多いことを確認し、かゆみスコア変化量の平均値における本剤群とプラセボ群との差は、臨床的に意味のあるものと考えて差し支えないと判断した。

（３）市販後調査について

本剤の安全性、特に高齢者に対する副作用等について市販後調査を計画し、その骨子を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、「皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒」を対象として、中央登録方式により、約 500 例（高齢者は約 140 例程度を収集予定）を対象とした特別調査を実施し、この中で高齢者での安全性及び有効性を層別して集計・解析すると回答した。また、本剤の既承認の効能・効果（アレルギー性鼻炎、蕁麻疹）での使用成績調査における結果と併せて、本剤の安全性については評価できると考えること、高齢のアレルギー性鼻炎患者を対象として、本剤の心電図への影響に対する市販後臨床試験を実施する予定であることを併せて説明した。

審査センターは、これらの調査等を速やかに実施するよう求め了承した。

以上の審査を踏まえ、審査センターは、本剤の効能・効果を下記のように整備し、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。

〔効能・効果〕 アレルギー性鼻炎、蕁麻疹
皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒
（下線部今回追加）