

審査報告書

平成 16 年 9 月 29 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名]	アレジオンドライシロップ 1 %
[一般名]	塩酸エピナスチン
[申請者名]	日本ベーリンガーインゲルハイム (株)
[申請年月日]	平成 14 年 8 月 30 日
[剤型・含量]	1g 中塩酸エピナスチンを 10mg 含有するドライシロップ
[申請区分]	医療用医薬品 (5) 新剤型医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 16 年 9 月 29 日

- [販売名] アレジオンドライシロップ 1 %
[一般名] 塩酸エピナスチン
[申請者名] 日本ベーリンガーインゲルハイム (株)
[申請年月日] 平成 14 年 8 月 30 日
[審査結果]

提出された資料からアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒に対する本剤の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、アレルギー性鼻炎及びアトピー性皮膚炎を対象とした第 Ⅲ 相比較試験の結果等から示されたと判断する。安全性については、長期投与時の安全性等について市販後に確認が必要と考える。

以上、医薬品医療機器審査センター及び医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

- [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) に伴うそう痒

- [用法・用量] (1) アレルギー性鼻炎

通常、小児には 1 日 1 回 0.025 ~ 0.05g/kg (塩酸エピナスチンとして 0.25 ~ 0.5mg/kg) を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 2g (塩酸エピナスチンとして 20mg) 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 日量とし、1 日 1 回用時溶解して経口投与する。

年齢	標準体重	1 日用量
3 歳以上 7 歳未満	14kg 以上 24kg 未満	0.5 ~ 1 g (塩酸エピナスチンとして 5 ~ 10 mg)
7 歳以上	24kg 以上	1 ~ 2 g (塩酸エピナスチンとして 10 ~ 20 mg)

- (2) 蕁麻疹、皮膚疾患 (湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症) に伴うそう痒

通常、小児には 1 日 1 回 0.05g/kg (塩酸エピナスチンとして 0.5mg/kg) を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 2g (塩酸エピナスチンとして 20mg) 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日量とし、1日1回用時溶解して経口投与する。

年齢	標準体重	1日用量
3歳以上7歳未満	14kg以上24kg未満	1g (塩酸エピナスチンとして10mg)
7歳以上	24kg以上	2g (塩酸エピナスチンとして20mg)

審査報告(1)

平成 16 年 8 月 20 日作成

1. 品目の概要

- [販売名] アレジオンドライシロップ 1 %
[一般名] 塩酸エピナスチン
[申請者名] 日本ベーリンガーインゲルハイム(株)
[申請年月日] 平成 14 年 8 月 30 日
[剤型・含量] 1g 中塩酸エピナスチンを 10mg 含有するドライシロップ
[申請時効能・効果] アレルギー性鼻炎、湿疹・皮膚炎
[申請時用法・用量] (1) アレルギー性鼻炎
年齢別の標準投与量は、通常、下記の用量を 1 日量とし、1 日 1 回用時溶解して経口投与する。

年齢	標準体重	1 日用量
3 歳以上 7 歳未満	14kg 以上 24kg 未満	0.5 ~ 1 g (塩酸エピナスチンとして 5 ~ 10 mg)
7 歳以上	24kg 以上	1 ~ 2 g (塩酸エピナスチンとして 10 ~ 20 mg)

小児には通常、1 日 1 回 0.025 ~ 0.05g/kg (塩酸エピナスチンとして 0.25 ~ 0.5mg/kg) を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 2g (塩酸エピナスチンとして 20mg) を超えないこと。

(2) 湿疹・皮膚炎

年齢別の標準投与量は、通常、下記の用量を 1 日量とし、1 日 1 回用時溶解して経口投与する。

年齢	標準体重	1 日用量
3 歳以上 7 歳未満	14kg 以上 24kg 未満	1 g (塩酸エピナスチンとして 10 mg)
7 歳以上	24kg 以上	2 g (塩酸エピナスチンとして 20 mg)

小児には通常、1 日 1 回 0.05g/kg (塩酸エピナスチンとして 0.5mg/kg) を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 2g (塩酸エピナスチンとして 20mg) を超えないこと。

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」）（平成 16 年 3 月末日まで）、若しくは独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」）（平成 16 年 4 月 1 日以降）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（アレジオンドライシロップ 1 %）の有効成分である塩酸エピナスチン（以下「本薬」）は、グアニジン基を含む四環系化合物として 19 年にドイツのベーリンガーインゲルハイム社により合成された抗ヒスタミン作用を主とする抗アレルギー用薬である。本邦では、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社によって開発され、1994 年にアレジオン錠 10 及び同 20 並びに 2002 年にアレジオン内服液 0.2 % が、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、痒疹、そう痒を伴う尋常性乾癬の効能・効果で承認されている。

申請者は、小児での服薬コンプライアンスに影響する 1 日の投与回数を錠剤と同様に 1 回にすることができると判断し、小児期に多くみられるアレルギー性鼻炎、湿疹・皮膚炎を効能・効果とする小児用ドライシロップ剤の開発に着手し、今般、臨床試験結果等を踏まえて、本剤の有効性及び安全性が示されたと判断し、製造承認申請を行った。

小児の各種アレルギー疾患の治療に用いられる類薬としては、フマル酸ケトチフェン、メキタジン等を有効成分とする製剤が本邦で既に承認されている。

2004 年 8 月現在、塩酸エピナスチンの錠剤はアルゼンチン、韓国、メキシコ等 18 カ国、成人用シロップ剤はアルゼンチン、チリ、メキシコ等 15 カ国で承認されているが、小児用ドライシロップ剤は海外において開発されていない。

ロ．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

< 提出された資料の概略 >

原薬である塩酸エピナスチンは、既承認品目アレジオン錠 10 等の原体であるため、資料は省略されている。

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、質量偏差試験、水分含量、溶出試験、定量法が設定されている。確認試験には薄層クロマトグラフ法を採用し、純度試験として、類縁物質は液体クロマトグラフ法の面積自動積分法により、特定の類縁物質 4 種を含めた総類縁物質量が % 以下と規定している。

< 審査の概略 >

審査センターは、確認試験が薄層クロマトグラフ法のみであることについて、他の方法を設定する必要がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、定量法で液体クロマトグラフ法を採用しており、液体クロマトグラフ法での特異性はバリデーション試験の結果より担保できるため、確認試験に代わり得ると説明した。

純度試験の規格値について、類縁物質の総量のみを規定するのではなく、特定できる物質については各々の限度値を設定することを検討するよう申請者に求めた。

申請者は、実測値に基づいて化合物 D は %以下、その他の物質は %以下、総量 %以下と規定すると回答した。

その他申請書の記載について多くの部分に不備等がみられたため、日局等を参考に改めるよう申請者に求め、記載事項の整備が行われた。

機構は、以上について了承した。

八．安定性に関する資料

< 提出された資料の概略 >

安定性について、製剤の長期保存試験、苛酷試験（温度、湿度、光）、加速試験及び溶解後の安定性試験を行っている。長期保存試験、加速試験で若干の類縁物質増加が、長期保存試験の 100 g ポリボトル包装品（乾燥剤入り）では、水分増加傾向が認められた。苛酷試験では、無包装品において高湿度条件下で含量減少と水分含量の増加がみられ、光（キセノンランプ）照射下でも類縁物質の増加がみられたが、分包品及び包装品においては大きな変化は認められなかった。また溶解後の安定性を確認するため、本品の 5 %水溶液を 5 及び 25 で保存する試験が実施され、25 保存下で 2 日目にわずかに沈殿がみられ、7 日後には白濁したが、含量低下や類縁物質の増加等は認められなかった。

なお、審査中に 36 ヶ月までの長期保存試験の結果が提出され、24 ヶ月以降も水分含量の増加等が認められたが、特に問題はないと考えられている。

< 審査の概略 >

審査センターは、長期保存試験、加速試験で増加が確認された類縁物質について、安全性の面から考察するよう申請者に求めた。

申請者は、各々の類縁物質は 1 種の化合物（化合物 D）を除いて %以下であること（
）、及び 0.2 %を超える化合物は本薬の代謝物でもあり安全性が確認されていることから問題ないとする旨を回答した。

審査センターは、苛酷試験で無包装品において吸湿性が認められたことについて、開封後の安定性が担保できるか申請者に説明を求めた。

申請者は、100 g 及び 250 g ポリボトル包装品では湿度の高い条件下で開封後吸湿するおそれがあるため、乾燥剤を封入していること、及び 25 、60 %相対湿度保存下では無包装品は外観、水分含量、純度試験、含量の各項目において 72 時間まで安定であったことから開封後の安定性も担保できると回答した。なお申請者は、吸湿性は認められていることから、添付文書の貯法で「開封後湿気に注意」を記載することを併せて回答した。

溶解後、室温で放置すると白濁することについて、実使用時に外来患者等へ処方する際に説明が必要ではないか申請者に対応求めた。

申請者は、沈殿は含水二酸化ケイ素であることを確認しており、白濁した場合でも服用することに問題はないと考えるが、添付文書の「適用上の注意」の項に、用時調製の製剤であり、調製後の保存は避ける旨、やむを得ず保存が必要な場合には冷蔵庫内に保存しできる限り速やかに服用する旨を注

意喚起すると回答した。

機構は、以上について了承した。

二．毒性に関する資料

< 提出された資料の概略 >

本薬の小児に対する安全性を評価するため、幼若ラット（4日齢）を用いた単回及び4週間反復経口投与毒性試験が実施された。

単回投与毒性試験において、本薬投与直後に苦悶様症状が認められたが約1時間後には消失した。20 mg/kg 以上で不整呼吸及び呼吸緩徐、40 mg/kg 以上で吸乳不良及び体重増加抑制、80 mg/kg 以上で体温低下、チアノーゼ及び死亡が認められ、概略の致死量は80 mg/kg/日と判断された。14日間観察期間終了時の生存動物において特記すべき所見は認められなかった。

反復投与毒性試験において、30 mg/kg/日で苦悶様症状及び死亡、10 mg/kg/日以上で体重増加抑制、並びに心臓及び肝臓重量減少が認められたが、死亡以外の変化はいずれも回復性を示した。無毒性量は4 mg/kg/日と判断された。

< 審査の概略 >

審査センターは、幼若動物と成熟動物の毒性プロファイルが同等であると主張する根拠について申請者に説明を求めた。

申請者は、幼若動物で認められた苦悶様症状は、投与直後又は投与後15分以内に発現していること、及び「ころげ回り」という症状の特徴から、中枢作用によるものではなく成熟動物の一般薬理試験で認められた本薬の胃粘膜に対する傷害作用に起因するものであり、幼若動物では胃粘膜層が薄く胃粘膜防御機構が未成熟であるために発現したと推測していること、単回投与毒性試験における死亡は、幼若動物の80 mg/kg 群で2/8例、160 mg/kg 群で8/8例、320 mg/kg 群で8/8例（うち2例は投与過誤による死亡）、成熟動物の132 mg/kg 群で1/10例、278 mg/kg 群で6/10例、578 mg/kg 群で10/10例、833 mg/kg で10/10例で認められ、最小致死量（幼若動物：80 mg/kg、成熟動物：132 mg/kg）に差はないと判断したこと、幼若動物の死亡例に腎臓及び膀胱に変化が認められたが、これらは本薬の抗コリン作用による尿貯留に起因した二次的変化であり、幼若動物では腎臓皮質や腎盂が完全に形成されていないため、及びムスカリン受容体の神経学的寄与が大きいために発現したと推測していること、幼若動物の反復毒性試験では10 mg/kg 以上で心臓、肝臓、副腎及び胸腺重量の減少が認められたが、病理組織学的所見異常及び機能的異常は認められなかったこと、及び体重増加抑制の回復に伴いこれらの器官重量の変動が消失したことから、体重増加抑制に起因した二次的変化であると推測していることなどを説明し、幼若動物で特有に問題となる変化は認められないと判断したことを回答した。

機構は、以上について了承した。

ホ．薬理に関する資料

< 提出された資料の概略 >

本申請は、既承認であるアレジオン錠10及び同20の効能・効果の一部（アレルギー性鼻炎、湿疹・

皮膚炎)について申請されたものであり、薬理に関する資料について新たな試験は実施されていない。なお、中枢神経系に及ぼす影響について追加参考資料が提出されている。

< 審査の概略 >

審査センターは、Chachin M らの公表文献 (*Eur J Pharmacol*, 374: 457-60, 1999) など最近の知見を踏まえて、本薬と QT 延長との関連について整理し考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

In vivo における検討として、麻酔ブタ、覚醒サル及び麻酔ラットを用いて心電図を測定した結果、非臨床試験での本薬の薬効用量 (0.1 mg/kg 以下, i.v.) 及び血中濃度から推定したヒトでの暴露量よりも高用量 (麻酔ブタ: 0.375 ~ 3 mg/kg, i.v., 覚醒サル: 3, 10 mg/kg/h, i.v., 麻酔ラット: 1, 3 mg/kg/h, i.v.) と考えられる用量において、QT 間隔に影響は認められなかったこと、これらの試験の投与経路は静脈内投与であり経口投与とは異なっているが、本薬はほとんど未変化体で排出され、肝代謝も少ないことから、代謝物により QT 間隔に影響を受ける可能性は少ないと考えられること、*in vitro* における検討として、アフリカツメガエル卵母細胞に発現させた HERG 電流を測定したところ、本薬の IC₅₀ 値は 1 mM 以上であり、ヒト血漿中濃度 (約 30-100 ng/mL=105-350 nM) の 1,000 倍以上にあたること、また、本薬は 10 μM でモルモット乳頭筋の活動電位に影響を与えなかったことから、臨床で本薬が QT 間隔に影響を与える可能性はないと考える旨を回答した。なお、臨床第 I 相試験において本薬の高用量 (45 ~ 100 mg) が単回経口投与されているが、心電図に変化は認められていない (参考資料ト-5)。

審査センターは、申請者がラットでの試験結果を基に中枢作用発現用量 (脳波への影響: p.o.) と有効用量 (気管支痙攣抑制作用: i.v.) との比は、本薬の方がフマル酸ケトチフェンよりも大きかったと説明していることから、投与経路等の違いも踏まえ、これらの主張の妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、当初の考察については、ラットで 20 mg/kg までの用量を経口投与した結果に基づくもので、対照薬との比を比較するには十分でなく不適切であったと考える旨を述べた。その上で申請者は、最近の新たな知見として、本薬の薬効発現用量 (0.85 ~ 2.3 mg/kg, p.o.) の 20 倍以上の用量にあたる 50 mg/kg をラットに経口投与した場合にも、睡眠導入潜時、能動的回避反応及び空間認識に対する影響が少なかったとの報告があること (追加参考資料ホ-1: 亀井千晃他, *薬理と治療*, 30: 91-95, 2002) また、臨床研究において Positron Emission Tomography (PET) を用いて測定した脳内の H₁ 受容体占有率は、静穏作用の認められるクロルフェニラミンやフマル酸ケトチフェンでは臨床投与用量で 70% 以上であったのに対し、本薬では 8.2 ± 20.9% であり、他の静穏作用を示さないとされている抗ヒスタミン薬 (テルフェナジン: 12.1 ± 16.3%, アステミゾール: 28.7 ± 15.0%, エバスチン: 31.8%) 等とほぼ同様であったこと (Yanai K et al, *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 17: 64-69, 1995, 谷内一彦, 鼻アレルギーフロンティア, 1: 60-63, 2001) Impaired Performance に対して、本薬による影響は認められなかったとの報告があること (Schilling JC et al, *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 28: 493-497, 1990, 中野重行他, *臨床薬理*, 22: 617-626, 1991, 丹生聖治他, *臨床薬理*, 28, 489-490, 1997, 麻生 勤他, *臨床薬理*, 23: 507-514, 1992) を説明し、本薬は中枢抑制作用に基づく認知障害などの副作用を引き起こす可能性は低いと考えることを回答した。なお申請者は、フマル酸ケトチフェンとの比較に関する記載

は、評価する上で十分でないため削除する旨を併せて回答した。

機構は、以上について了承した（中枢抑制作用との関連についてはト項参照）。

へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

< 提出された資料の概略 >

本申請では、新たに被験物質及び測定法（添付資料へ-2）、成人と小児における母集団薬物動態解析（添付資料へ-18）、日本人小児アトピー性皮膚炎患者における反復投与での薬物動態（添付資料ト-4）、日本人健康成人男子を対象とした本剤 2.0g（本薬として 20mg）及び 20mg 錠の空腹時単回経口投与における生物学的同等性試験（添付資料ト-5）並びに日本人健康成人男子を対象とした 0.5 % ドライシロップ 4.0 g（本薬として 20 mg）及び 20 mg 錠の空腹時単回経口投与における生物学的同等性試験（参考資料ト-3）に関する成績が提出された。

薬物動態の検討には非標識体及び ^{14}C 標識体が用いられ、ヒト血漿中エピナスチン濃度は、もしくは蛍光標識後、高速液体クロマトグラフ（HPLC）により測定された。

日本人健康成人男子に本剤（1 % ドライシロップ）2 g（本薬として 20 mg）又は 20 mg 錠 1 錠を空腹時単回経口投与したとき、本剤の最高血漿中濃度（ C_{\max} ）は 28.1 ng/mL、最高血漿中濃度到達時間（ t_{\max} ）は 3.1 時間、血漿中 $t_{1/2}$ は 8.1 時間であった。分散分析の結果、本剤の C_{\max} は 20 mg 錠に比べ有意に低かったが、血漿中濃度-時間曲線下面積（ $\text{AUC}_{0-36\text{h}}$ ）に製剤間で有意差は認められなかった（添付資料ト-5）。

日本人小児アトピー性皮膚炎患者を対象に本剤を体重 14 kg 以上 24 kg 未満の患児には 1 日 1 回 1 g（本薬として 10 mg）、体重 24 kg 以上の患児には 1 日 1 回 2 g（本薬として 20 mg）を 12 週間反復経口投与したときの血漿中濃度は、健康成人男子に比べて高値を示す検体もみられたが、大部分は健康成人男子における血漿中濃度と同程度と考えられた（添付資料ト-4）。

日本人健康成人男子及び日本人小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において得られた血漿中濃度を用いて母集団薬物動態解析（PPK 解析）を行った結果、体重は経口クリアランス及び中心コンパートメントの分布容積に影響を与えることが示された。一方、年齢（成人と小児との差）による経口クリアランス、中心コンパートメントの分布容積、及び末梢コンパートメントの分布容積における違いは認められなかった。経口クリアランスには体重、食事の状態及び剤形、中心コンパートメントの分布容積には体重及び食事の状態、吸収ラグタイムには食事の状態が変動要因として認められた。また、シミュレーションの結果から、本薬 20 mg を体重 14 ~ 24 kg の被験者に投与した場合、本薬 20 mg を体重 60 kg の被験者に投与した場合と比較して、定常状態の C_{\max} 及び AUC はそれぞれ 1.6 ~ 1.9 倍及び 1.7 ~ 2.2 倍高値になることが示された。一方、本薬 10mg を体重 14 ~ 24 kg の被験者に投与した場合は、本薬 20 mg を体重 60 kg の被験者に投与した場合と比較して、定常状態の C_{\max} 及び AUC はそれぞれ 0.77 ~ 0.95 倍及び 0.87 ~ 1.1 倍であり、ほぼ同程度になることが示された（添付資料へ-18）。

< 審査の概略 >

審査センターは、本剤のヒトでの薬物動態における線形性について申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬は水に対する溶解性が高いこと、日本人健康成人男子に錠剤を投与したとき、投与量と C_{max} 及び AUC との間に直線的な関係がみられたこと、並びに日本人健康成人男子に本剤又は錠剤を投与したとき、本剤の生物学的利用率は錠剤に比べやや低いものの、AUC については両製剤間に有意差は認められず、両製剤間の C_{max} 及び AUC の平均値の差は 20 % 以内であり、両製剤の薬物動態は類似すると考えられることから、ヒトにおける本剤の薬物動態は錠剤と同様に投与量と C_{max} 及び AUC との間に直線的な関係が認められると考えることを回答した。

審査センターは、本剤のヒトでの薬物動態における食事の影響について、錠剤の場合と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤のヒトでの薬物動態における食事の影響は検討していないが、日本人健康成人男子に錠剤を食後投与したとき、空腹時投与に比べ C_{max} 及び AUC はそれぞれ 67 % 及び 62 % に減少し、錠剤の薬物動態は食事の影響を受けることが示されていること、日本人健康成人男子に 1 % ドライシロップ又は錠剤を投与したときの薬物動態は類似すると考えられること、並びに PPK 解析において本剤及び錠剤の薬物動態は食事による影響が認められ、本剤の食後投与における C_{max} 及び AUC は空腹時投与に比べ低下し、その程度は錠剤投与における食事の影響と同程度であることから、ヒトにおける本剤の薬物動態は食事による影響を受け、 C_{max} 及び AUC の低下の程度は錠剤の薬物動態に及ぼす食事の影響と同程度と考えることを回答した。

審査センターは、日本人健康成人男子に錠剤を投与したときの C_{max} 及び AUC は食後投与に比べ空腹時投与で有意に高いことが示されている一方、日本人小児アトピー性皮膚炎患者に本剤を投与したときの血漿中濃度はほとんどの検体が食後投与であるにもかかわらず、健康成人における空腹時投与の血漿中濃度と同程度又は高値を示す検体が認められた理由、並びに血漿中濃度が高値を示した患児における安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤を服用した患児の血漿中濃度を体重あたりの投与量で補正した場合、補正しない場合に比べ健康成人より血漿中濃度が高値を示す検体数が減少したこと、並びに PPK 解析において本剤及び錠剤の薬物動態には体重による影響が認められたことから、小児アトピー性皮膚炎患者において健康成人に比べ血漿中濃度が高値である検体がみられた原因の一つとして、小児の体重が成人に比べて軽いことが考えられる旨を回答した。その上で申請者は、患児の血漿中濃度のうち健康成人に空腹時投与したときの C_{max} の平均値 (26.1 ng/mL) より高値を示した 4 症例 (5 ポイント) の体重は、投与量の体重区分 (14 kg 以上 24kg 未満及び 24 kg 以上) の下限値 (10 mg 投与 : 14kg、20mg 投与 : 24kg) に近く、投与量は体重あたりの通常投与量 (本薬として 0.5 mg/kg) に比べ高用量であったと説明した。また、これら 4 症例において有害事象として発熱及び節足動物刺傷が各 1 例の計 2 例が認められたが、いずれも因果関係は否定されたことを回答した。

審査センターは、日本人小児アトピー性皮膚炎患者及び日本人健康成人男子における血漿中濃度 (ng/mL) / 体重あたりの投与量 (mg/kg) の比を用いた血漿中濃度推移の比較について、全患児だけではなく、体重 14 kg 以上 24 kg 未満及び 24 kg 以上の患児に分けて健康成人と比較すること、並びにこの比について患児の大部分は健康成人に比べ低値であると主張する根拠を、患児と健康成人における血漿中濃度 (ng/mL) / 体重あたりの投与量 (mg/kg) の比の計算値を示して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、健康成人に錠剤を空腹時又は食後投与したときの血漿中濃度 (ng/mL) / 体重当たりの投与量 (mg/kg) の比を経時的 (服薬後 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、16、24 及び 36 時間) に比較したところ、体重 14 kg 以上 24 kg 未満及び 24 kg 以上の患児の比の平均値は、健康成人の食後投与と比較すると一部の時間区分において高いものの、健康成人とほぼ同程度又は低く、また、健康成人の空腹時投与と比較するとほとんどの時間区分において健康成人に比べ低かったことを回答した。なお、これらを踏まえて、概要の記載が改訂された。

審査センターは、日本人健康成人男子及び日本人小児アトピー性皮膚炎患者の PPK 解析において、本薬 20 mg を体重 24 kg の患児に投与したときの C_{max} 及び AUC は、体重 60 kg の成人に投与したときに比べ 1.6 倍及び 1.7 倍上昇することが示されていることから、体重 24 kg 付近の小児に対して設定された本剤 20 mg 投与は過量投与が懸念されると考え、この用量における小児での安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、体重 24 kg 付近で本薬 20 mg を投与された場合の患児の換算投与量は 0.833 mg/kg であり、日本人患児 (小児アトピー性皮膚炎、小児アレルギー性鼻炎、及び小児気管支喘息) を対象とした 3 試験において、換算投与量として 0.70 mg/kg 以上の投与を受けた症例は 26 例 (うち 20 mg 投与症例は 19 例) であり、これらの患児における有害事象及び副作用発現率はそれぞれ 53.9 % 及び 7.7 % で、他の換算投与量域 (0.10 mg/kg 未満、0.10 ~ 0.20 mg/kg、0.20 ~ 0.30 mg/kg、0.30 ~ 0.40 mg/kg、0.40 ~ 0.50 mg/kg、0.50 ~ 0.60 mg/kg 及び 0.60 ~ 0.70 mg/kg) の患児における有害事象及び副作用発現率と比較して高くなかったことを説明した。

審査センターは、添付文書案の用法・用量について、本剤の薬物動態は錠剤と同様に食事による影響を受け、 C_{max} 及び AUC は空腹時投与に比べ食後投与で有意に低下すると考えられるため、適正使用の観点から服用時期を示す必要がないか申請者の見解を求めた。

申請者は、既承認の錠剤の添付文書において、「用法・用量」で投与時期は設定していないこと、使用上の注意「8. その他の注意」で空腹時投与した場合は食後投与に比べ血中濃度が高くなることを情報提供していること、錠剤の市販後使用成績調査において、投与時間は安全性に影響を及ぼさないことが判明していること、並びに日本人小児アトピー性皮膚炎患者において、血漿中濃度に関連したと考えられる有害事象及び副作用は認められなかったことから、食事の影響を考慮した用法を設定するよりも、既承認の錠剤の場合と同様に患児の症状の日内変動や状況に応じた投与時期の選択が望ましいと考える旨を回答し、本剤の添付文書案の使用上の注意「8. その他の注意」において、成人に錠剤を投与した場合の現行の記載に加えて、臨床試験の対象が患児であること、及びその対象疾患名を詳細に追記すると回答した。また、添付文書案の「薬物動態」において、 C_{max} 及び AUC への食事の影響についても追記することを併せて回答した。

機構は、小児での薬物動態に加え、成人での薬物動態成績も参考にすると、現時点での用法・用量で臨床的に大きな問題となることはないと考え、以上について了承した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

< 提出された資料の概略 >

本申請では、日本人小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした後期第 Ⅲ 相試験 (添付資料ト-1) 及び第 Ⅲ 相比較試験 (添付資料ト-2)、日本人小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 Ⅲ 相比較試

験（添付資料ト-3）及び一般臨床試験（添付資料ト-4）並びに日本人健康成人男子を対象とした本剤（1%ドライシロップ）2g（本薬として20mg）及び20mg錠の空腹時単回経口投与における生物学的同等性試験（添付資料ト-5）が添付資料として提出された。その他、日本人小児気管支喘息患者を対象とした前期第 相試験（参考資料ト-1）、日本人小児気管支喘息患者を対象とした後期第 相試験（参考資料ト-2）及び日本人健康成人男子を対象とした0.5%ドライシロップ4g（本薬として20mg）及び20mg錠の空腹時単回経口投与における生物学的同等性試験（参考資料ト-3）が参考資料として提出された。

（1）小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした後期第 相試験（添付資料ト-1）

小児通年性アレルギー性鼻炎患者（7歳以上15歳以下、体重20kg以上、中等症又は重症、目標症例数120例）を対象に、用量反応性を検討するため無作為化二重盲検比較試験が実施された。本剤の用量は日本人15歳時の平均体重（男子57.8kg及び女子51.8kg、厚生省「国民栄養調査」平成7年）から、当該試験の患児の体重は成人通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（12歳以上）における体重分布（前期第 相試験：35～90kg、後期第 相試験：38～85kg、第 相試験：28～83kg）のほぼ半分に相当すると考えられ、成人通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした前期第 相試験（1日5、10及び20mg）並びに後期第 相試験（1日10及び20mg）において至適用量と推定された本薬10mgの半量5mgを中間用量として2.5、5及び10mgと設定され、用法は1日1回就寝前、投与期間は2週間と設定された。

割付例数139例（2.5mg群：43例、5mg群：46例、10mg群：50例）のうち、治験薬割付後に同意撤回された2症例、及び重複投与された2症例（投与2回目のみ削除）の計4例を除く135例（2.5mg群：41例、5mg群：46例、10mg群：48例）が安全性解析対象であり、さらに症例選択基準違反1症例、及び治験方法違反1症例を除く133例（2.5mg群：40例、5mg群：46例、10mg群：47例）が有効性解析対象（Full Analysis Set<FAS>）であった。

主要評価項目である「鼻アレルギー日記に基づく症状スコア（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）及びその合計」の投与前値からの変化量（投与前値を共変量とした共分散分析による最小二乗平均値±標準誤差）は、2.5mg群、5mg群及び10mg群の順で、それぞれくしゃみ発作スコアは -2.03 ± 0.51 、 -1.83 ± 0.47 、 -1.89 ± 0.46 、鼻汁スコアは -2.18 ± 0.84 、 -1.70 ± 0.78 、 -0.68 ± 0.75 、鼻閉スコアは -0.89 ± 0.27 、 -1.02 ± 0.25 、 -0.71 ± 0.24 、合計スコアは -5.06 ± 1.33 、 -4.62 ± 1.25 、 -3.23 ± 1.20 であり、合計スコアの投与前値からの変化量はすべての投与量群で統計学的に有意に減少したが、いずれの項目においても有意な用量反応性は認められなかった（投与前値を共変量とした共分散分析による線型対比〔2.5mg, 5mg, 10mg〕の用量間に(-1, 0, 1)の対比を用いた解析〕、くしゃみ： $p=0.8344$ 、鼻汁： $p=0.1818$ 、鼻閉： $p=0.6178$ 、合計： $p=0.3079$ ）。

また、もう一つの主要評価項目である最終全般改善度についても用量反応性は認められず（Jonckheereの傾向検定： $p=0.0803$ 及びCochran-Armitage検定： $p=0.1665$ ）改善率（5段階評価<著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化>のうち「中等度改善」以上とされた症例の割合）は、2.5mg群で55.3%、5mg群で36.4%、10mg群で39.5%であった。

有害事象発現率（臨床検査値異常変動を含む）は、2.5mg群で36.6%（15/41例）、5mg群で47.8%（22/46例）、10mg群で43.8%（21/48例）であり、死亡及び重篤な有害事象は認められず、主な事

象は、咳嗽 13 例 (2.5 mg 群 3 例、5 mg 群 3 例、10 mg 群 7 例)、頭痛 NOS 12 例 (2.5 mg 群 3 例、5 mg 群 5 例、10 mg 群 4 例)、鼻咽頭炎 11 例 (2.5 mg 群 2 例、5 mg 群 6 例、10 mg 群 3 例)、鼻出血 10 例 (2.5 mg 群 1 例、5 mg 群 7 例、10 mg 群 2 例) 等であった。因果関係が否定できなかった有害事象は、2.5mg 群で 7.3 % (3/41 例)、5 mg 群で 10.9 % (5/46 例)、10 mg 群で 4.2 % (2/48 例) であり、主な事象は、尿中白血球陽性 2 例 (5 mg 群のみ)、尿中蛋白陽性 2 例 (2.5 mg 群 1 例、5 mg 群 1 例)、頭痛 NOS 2 例 (5 mg 群のみ) 及び傾眠 2 例 (5 mg 群 1 例、10 mg 群 1 例) であった。なお、安全性解析対象から除外された重複投与症例のうち 1 例で、1 回目投与時(本剤 5 mg)及び 2 回目投与時(本剤 10 mg)のいずれにおいても、頭痛 NOS が認められ因果関係は否定されていない。

以上より申請者は、本剤の用量反応性については認められなかったものの、有効性が示唆され、安全性上も問題はなかったと考える旨を説明した。

(2) 小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第 相比較試験 (添付資料ト-2)

小児通年性アレルギー性鼻炎患者 (15 歳以下、体重 14 kg 以上、中等症又は重症、目標症例数 120 例) を対象に、フマル酸ケトチフェンドライシロップ 0.1 % (以下「KET-DS」) を対照とした無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。用法・用量は、対照薬であるフマル酸ケトチフェンドライシロップの小児推奨用量 (ケトチフェンとして) が 7 歳以上で成人と同量の 1 日 2.0 mg、3 歳以上 7 歳未満で 1 日 1.2 mg であること、及び 3 歳児の平均体重は約 14 kg、7 歳児の平均体重は約 24 kg (1999 年「国民衛生の動向」) であることから、体重 14 kg 以上 24 kg 未満の患児に本剤 1 日 5 mg を 1 日 1 回 (就寝前) 又はケトチフェン 0.6 mg を 1 日 2 回 (朝食後及び就寝前)、体重 24 kg 以上の患児に本剤 10 mg を 1 日 1 回又はケトチフェン 1.0 mg を 1 日 2 回、投与期間は 14 日間 (10 日以上 18 日以下) と設定された。

割付例数 151 例 (本剤群 : 78 例、KET-DS 群 : 73 例) 全例が安全性解析対象であり、併用禁止薬違反等 9 症例を除く 142 例 (本剤群 : 74 例、KET-DS 群 : 68 例) が有効性解析対象 (Per Protocol Set<PPS>) であった。

主要評価項目である医師判定による鼻症状別重症度スコア (くしゃみスコア、鼻汁スコア及び鼻閉スコア) の合計の投与前値からの変化量 (投与前値を共変量とした共分散分析による最小二乗平均値 ± 標準誤差) は、本剤群で -1.42 ± 0.15 、KET-DS 群で -1.55 ± 0.16 、両群間の差は 0.13 ± 0.22 (95 % 信頼区間 : $-0.31 \sim 0.57$) であり、本剤の KET-DS に対する非劣性 (非劣性限界値 $=1.0$) が検証された。

有害事象発現率 (臨床検査値異常変動を含む) は、本剤群 44.9 % (35/78 例)、KET-DS 群 34.3 % (25/73 例) であり、死亡例は認められず、重篤な有害事象は KET-DS 群で上腕骨骨折が認められたが因果関係は否定されている。本剤群で認められた主な有害事象は、鼻咽頭炎、頭痛 NOS 及び鼻出血が各 7 例、傾眠 6 例等であった。因果関係が否定できなかった有害事象は、本剤群 11.5 % (9/78 例)、KET-DS 群 13.7 % (10/73 例) であり、主な事象は、傾眠 10 例 (本剤群 4 例、KET-DS 群 6 例)、ALT(GPT) 増加 3 例 (本剤群 1 例、KET-DS 群 2 例)、AST(GOT) 増加 2 例 (KET-DS 群のみ) 等であった。

以上より申請者は、アレルギー性鼻炎において、本剤とケトチフェンとの非劣性が確認され、安全性上も問題はなく、体重 24 kg 以上の患児には本剤 10 mg/日、体重 14 kg 以上 24 kg 未満の患児には 5 mg/日が適切と考える旨、及び本試験での平均投与量 (0.273 mg/kg) を踏まえて、0.25 mg/kg を本剤の推奨換算投与量として設定可能と考える旨を説明した。

(3) 小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 相比較試験 (添付資料ト-3)

小児アトピー性皮膚炎患者(15歳以下、体重14kg以上、投与開始日のそう痒の程度が2(中等度)以上、目標症例数140例)を対象に、KET-DS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、小児気管支喘息患者を対象とした後期第 相試験(参考資料ト-2)において、体重15kg以上30kg未満の患児に本剤10mgまで、体重30kg以上の患児に本剤20mgまで投与したとき、安全性に問題はなかったこと、及び対照薬であるKET-DSの小児推奨用量は7歳以上で成人と同量の1日2.0mg、3歳以上7歳未満で1日1.2mgであることから、体重14kg以上24kg未満の患児に本剤10mgを1日1回(朝食後)又はケトチフェン0.6mgを1日2回(朝食後及び就寝前)、体重24kg以上の患児に本剤20mgを1日1回又はケトチフェン1.0mgを1日2回、投与期間は4週間(±1週間)と設定された。

割付例数163例(本剤群:84例、KET-DS群:79例)のうち、治験薬割付後服薬せずに中止した1症例を除く162例(本剤群:84例、KET-DS群:78例)が安全性解析対象であり、さらに併用禁止薬違反等15症例を除く147例(本剤群:78例、KET-DS群:69例)が有効性解析対象(PPS)であった。

主要評価項目である投与4週後の医師判定によるそう痒の程度(かゆみアンケートに記入されたそう痒スコア、問診及び掻破痕等を総合的に評価)の投与前値からの変化量(投与前値を共変量とした共分散分析による最小二乗平均値±標準誤差)は、本剤群で -0.95 ± 0.07 、KET-DS群で -0.81 ± 0.08 、両群間の差は -0.15 ± 0.10 (95%信頼区間: $-0.35 \sim 0.06$)であり、本剤のKET-DSに対する非劣性(非劣性限界値 $=0.5$)が検証された。

有害事象発現率(臨床検査値異常変動を含む)は、本剤群44.1%(37/84例)、KET-DS群48.7%(38/78例)であり、死亡例はなく、重篤な有害事象は本剤群で1例に顎骨折、歯牙損傷、歯の障害NOS及び裂傷が認められたが、体操中の事故によるもので本剤との因果関係は否定されており、また、患児と母親への調査から、事故当時に眠気やだるさはなかったことが確認されていることから、治験責任医師は眠気等の中枢抑制作用はなかったと判断している。

本剤群で認められた主な有害事象は、鼻咽頭炎14例、傾眠7例等であった。因果関係が否定できなかった有害事象は、本剤群10.7%(9/84例)、KET-DS群28.2%(22/78例)で、主な事象は、傾眠20例(本剤群5例、KET-DS群15例)、ALT(GPT)増加4例(本剤群1例、KET-DS群3例)、肝機能異常NOS2例(各群1例)、倦怠感2例(各群1例)等であった。

以上より申請者は、アトピー性皮膚炎において、本剤とケトチフェンとの非劣性が確認され、安全性上も問題はなく、体重24kg以上の患児には本剤20mg/日、体重14kg以上24kg未満の患児には10mg/日が適切と考える旨、及び本試験での平均投与量(0.521mg/kg)を踏まえて、0.5mg/kgを本剤の推奨換算投与量として設定可能と考える旨を説明した。

(4) 小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした一般臨床試験 (添付資料ト-4)

小児アトピー性皮膚炎患者(15歳以下、体重14kg以上、投与開始日のそう痒の程度が2(中等度)以上、目標症例50例)を対象に、連続投与時の安全性を評価する目的で非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は体重14kg以上24kg未満の患児に本剤10mg、体重24kg以上の患児に本剤20mg

を1日1回朝食後、投与期間は12週間(±2週間)と設定された。

割付例数63例のうち、治験薬割付後に同意撤回した1症例を除く62例が安全性及び有効性解析対象(FAS解析対象集団)であった。

FAS-Last Observation Carried Forward(LOCF)解析対象集団における医師判定によるそう痒の程度(かゆみアンケートに記入されたそう痒スコア、問診及び掻破痕等を総合的に評価)の投与前値からの変化量(平均±標準偏差)は、投与後4、8、12週でそれぞれ、 -0.83 ± 0.74 、 -1.00 ± 0.70 、 -1.21 ± 0.70 であり、いずれの時期においても統計学的に有意に減少した(Wilcoxonの符号付順位和検定:(投与後4、8、12週とも) $p < 0.0001$)。

有害事象発現率(臨床検査値異常変動を含む)は、56.5%(35/62例)であり、4週未満で27.4%(17/62例)、4週以上8週未満で24.2%(15/62例)、8週以上12週未満で19.4%(12/62例)、12週以上で2.2%(1/45例)であった。死亡及び重篤な有害事象は認められず、主な有害事象は、鼻咽頭炎13例、毛包炎、節足動物刺傷、ざ瘡NOSが各3例であった。因果関係が否定できなかった有害事象は、1.6%(1/62例)であり、8週以上12週未満に発現した傾眠のみであった。

以上より申請者は、本剤の有効性の維持が示唆され、投与期間の延長に伴う有害事象発現率の増加も認められず、長期投与時に特有の事象も認められなかったことを説明した。

<審査の概略>

(1) アレルギー性鼻炎とアトピー性皮膚炎での用法・用量の相違について

アレルギー性鼻炎とアトピー性皮膚炎で設定された用法・用量が異なることについて、成人での設定経緯も含めて、その妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

まず成人での設定経緯について、成人において、アレルギー性鼻炎に対する用法・用量は、5、10、20 mg 1日1回投与での結果、10及び20 mgでの有効性が5 mgよりも優れ、10 mgと20 mgでは安全性に差がなかったが、一部の指標(病型別の解析)で20 mg群の方がより効果が高いと考えられ、また、1日1回10 mg群と対照薬(塩酸アゼラスチン)との同等性(有意差なし)が確認されたことから、用法・用量としては1回10~20 mgを1日1回と設定された。一方、湿疹・皮膚炎等に対する用法・用量は、蕁麻疹での試験成績に基づいており、5、10、20 mg 1日1回投与での結果、10及び20 mgでの有効性が5 mgよりも優れ、10 mgと20 mgでは安全性に差がなかったが、最終全般改善度では、20 mg群での改善が10 mg群よりも優れる傾向が認められ、また、1日1回20 mg群と対照薬(フマル酸ケトチフェン)との同等性(有意差なし)が確認されたことから、用法・用量としては1回20 mgを1日1回と設定された。

次に小児での設定経緯について、アレルギー性鼻炎を対象として、2.5、5、10 mg 1日1回投与での結果、いずれの用量でも投与前に比べ改善が示唆されたが、用量反応性は確認できず、医薬品機構(医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構)との治験相談も踏まえて、その後の開発としては対照薬との非劣性を検証することを目的とした。アレルギー性鼻炎での非劣性試験では、ケトチフェンドライシロップを対照薬として選択し、対照薬での用量設定も参考に体重24 kg以上(7歳以上の患児)の場合には、本剤の成人での下限用量である1日1回10 mgとし、体重14 kg以上24 kg未満(3~6歳に相当)の場合には、半量の1日1回5 mgと設定した。アトピー性皮膚炎での非劣性試験でも同

様に、体重 24 kg 以上（7 歳以上の患児）の場合には、本剤の成人用量である 1 日 1 回 20 mg とし、体重 14 kg 以上 24 kg 未満（3～6 歳に相当）の場合には、半量の 1 日 1 回 10 mg と設定した。その結果いずれの試験でも対照薬であるケトチフェンドライシロップとの非劣性が検証されたことから、本設定用量は適切であると考えられる。

機構は、申請者は、小児気管支喘息を対象とした試験（参考資料ト-2）及び成人での臨床試験結果から、申請者が小児に 1 日 1 回 20 mg を投与する際の安全性に問題はないと考え、小児アトピー性皮膚炎（添付資料ト-3）及び一般臨床試験（添付資料ト-4）では小児に対して本剤 20 mg を投与していることについて、安全性上問題がないのであれば、小児アレルギー性鼻炎の臨床試験を進めるにあたって 20 mg 群を設定することも可能であったと考えることから、この点について申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、後期第 Ⅲ 相試験（添付資料ト-1）計画当時、アレルギー性疾患ガイドライン（アレルギー性疾患ガイドライン／鼻アレルギー（含 花粉症）の診断と治療、日本アレルギー学会、1995）で、小児アレルギー性鼻炎の薬物治療において、小中学生の用量は、成人の半量が基準となる旨が記載されていたことから、成人での承認用量（10～20 mg）の半量である 5 mg 及び 10 mg を設定し、最低用量として 2.5 mg を設定したことを説明し、20 mg 群を設定することについては、治験調整医師（

）等とも相談の上、小児では効果が期待でき、可能な限り低用量で実施することを前提としていたことから不要と判断したことを説明した。また申請者は、第 Ⅲ 相試験（添付資料ト-2）での用量設定については、後期第 Ⅲ 相試験において、用量反応性は認められなかったものの、いずれの用量でも有効性が示唆されたこと、対照薬であるケトチフェンドライシロップの用法・用量は、7 歳以上で成人と同用量、6 歳以下で成人の半量に設定されていたこと、既承認の本薬の錠剤を小児に投与する場合には、10 mg からの投与が通常であると医学専門家（

）がコメントしたことなどを踏まえて、7 歳以上に相当する体重 24 kg 以上の患者には本剤 10 mg、24 kg 未満の患児には 5 mg と設定したことを説明した。

機構は、申請者がアレルギー性鼻炎において 20 mg での検討は不要と判断しているにもかかわらず、申請用法・用量に 20 mg までの用量を含めている根拠及びその妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬錠剤の市販後使用成績調査では、成人アレルギー性鼻炎に対する用法・用量として 87.3 %（1447/1657 例）の症例で 20 mg が投与されており、これまでの本剤についての小児臨床試験（添付資料ト-3、添付資料ト-4、参考資料ト-1、参考資料ト-2）での結果、本剤 20 mg 投与時に有害事象が増大するといった傾向は認められず、本薬錠剤での臨床試験及び市販後調査結果からも、本薬 20 mg 投与時の安全性に問題はないと考えられること、安全性上問題がなければ、医療現場での利便性も考慮すべきであり、小児においてはアレルギー性鼻炎に加えて、アトピー性皮膚炎等を併発している場合も想定され、両疾患での用量について相違がない方が理想的であるため、申請時のアレルギー性鼻炎の用法・用量に 20 mg を含めた旨を回答した。

機構は以上について、本剤のような抗ヒスタミン作用を主とする抗アレルギー用薬は、臨床現場で患者個人での疾患状態を考慮して適宜増減されて使用されることが多く、本薬錠剤で成人アレルギー性鼻炎に対して主として用いられている用量が 20 mg であるとの情報を得ていたのであれば、7 歳以上（体重 24 kg 以上）のアレルギー性鼻炎患児に対して 20 mg 群を設定するということが検討されるべきであったと考える。一方で機構は、本剤のアレルギー性鼻炎に対する通常用法・用量については、

臨床試験で確認された用法・用量に基づき設定すべきであると考え、20 mg まで増量することについては、他の臨床試験結果等からも安全性上問題となる可能性は低いと考えている。なお、体重あたりの換算用量（本薬として 0.25 mg/kg 又は 0.5 mg/kg）の妥当性も含めて、用法・用量欄での記載については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

（２）アレルギー性鼻炎での有効性評価項目の妥当性について

小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（添付資料ト-1、2）で、有効性の主要評価項目が患者日記に基づく評価から医師判定による評価に変更された経緯及びそ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、以下のように説明した。

後期第 相試験（添付資料ト-1）での主要評価項目は、患者が記入する「鼻アレルギー日記に基づく症状スコア（くしゃみ発作スコア、鼻汁スコア、鼻閉スコア）及びその合計」と設定し、本試験の対象が7歳以上15歳以下であり、患児本人であっても日記を十分記入できると推測されたため、患児又は代諾者が朝、昼、夕に記入した。また、患者記入による症状スコアの合計は、もう一つの主要評価項目である医師による「最終全般改善度」及び副次評価項目である医師判定による「鼻症状別改善度（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、日常生活の支障度）」との間で正の相関が認められた（Spearman 順位相関係数：各用量で異なるものの最終全般改善度との間で 0.5341～0.7562、鼻症状別改善度との間で 0.5063～0.6127）。

一方、第 相比較試験（添付資料ト-2）は、体重 14 kg（3歳児の平均体重に相当）以上のより低年齢層の患児も対象としたため、日記に自覚症状を正確に記入できない可能性が考えられ、より信頼性が高いデータを得るため日記の鼻症状別点数を基に医師が問診及び鼻鏡検査所見を総合して判断する医師判定による「鼻症状別重症度スコア（くしゃみスコア、鼻汁スコア、鼻閉スコア）及びその合計」を主要評価項目とした。患者記入による「日記の鼻症状別点数」と医師判定による「鼻症状別重症度スコア」に乖離が認められた症例は PPS 解析対象集団 142 例中 66 例あったが、判定が異なる理由の多くは鼻鏡所見に基づくものであり、これら 2 つの評価項目間には正の相関が認められ（Spearman 順位相関係数：本剤群 0.4208、KET-DS 群 0.4310）、評価者の異なる項目間での乖離はないと判断した（なお申請者は、後期第 相臨床試験において最終全般改善度と医師判定による鼻症状スコアとの間にも相関性がある旨、併せて説明した）。

機構は、各評価項目間の相関性を見る限り項目間での乖離は無いとの申請者の判断については妥当とは言い難く、また、特に第 相試験が非劣性検証試験であることから評価項目が適切に症状の変化を反映するものであるかといった観点での検討が必要であると考え。しかしながら、評価項目間での相関性が高くはなかった原因として第 相試験で認められた評価項目間の差異が鼻鏡所見に因るものと考えられること、また低年齢も含めた本試験において日記に自覚症状を正確に記入できない可能性を懸念し医師による評価を主要評価項目としたことについては理解した。

（３）本剤の最低投与対象年齢について

今回の臨床試験での多くは7歳以上あるいは24 kg以上の患児であり、7歳未満あるいは24 kg未満の患児の割合を示して、本剤の有効性及び安全性を担保することができる最低年齢について考察す

るよう申請者に求めた。

申請者は、アレルギー性鼻炎を対象とした臨床試験（添付資料ト-1 及びト-2）では、213 例（安全性解析対象症例）中 7 歳未満は 9 例、体重 24 kg 未満は 24 例であったこと、アトピー性皮膚炎を対象とした試験では、146 例（安全性解析対象症例）中 7 歳未満は 38 例、体重 24 kg 未満は 49 例であったことを説明した。その上で申請者は、7 歳未満あるいは体重 24 kg 未満の症例について、年齢、体重、体重あたりの投与量等につき詳細を検討したが、アレルギー性鼻炎及びアトピー性皮膚炎のいずれにおいても、層間で大きな差は認められず、7 歳以上か未満あるいは 24 kg 以上か未満かで有効性及び安全性に大きな差はないと考える旨を回答した。

機構は、実際にはアレルギー性鼻炎については 3 歳児がエントリーしておらず 4 歳が 1 例、5 歳が 3 例、6 歳が 5 例と少数でしか検討されておらず、これらの年齢層でも本剤の有効性及び安全性が担保できると考える根拠、特に 3 歳児でのデータがないにもかかわらず、3 歳児を申請用法・用量に含めることの妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、アレルギー性鼻炎については、鼻鏡検査可能な耳鼻咽喉科で実施しており、比較的年長の患児が来院する傾向にあり、結果として 3 歳児での成績は得られなかったこと、しかしながら、本剤については体重により投与量を調節することが可能で、臨床試験の結果、いずれの投与量域でも同様の有効性が認められたこと、安全性については、他の疾患を対象とした試験で 25 例が 3 歳以下であり、これらの患児で特に問題は認められていないこと等を説明し、本剤は、3 歳以上の患児に適応可能であるとする旨を回答した。また、申請者は、低年齢層での安全性等については、市販後調査の中で十分に調査し確認する旨を併せて回答した。

機構は、本剤については、体重あたりで用量の調節が可能であり、本剤の有効性は年齢によらず同様と考えられること、アトピー性皮膚炎等他の疾患では、3 歳患児でのデータも得られており、特に安全性上問題は認められていないことから、本剤の投与対象として 3 歳患児を含めることについては、特に問題はないと考えるが、本剤の安全性については、市販後調査の中で検討する必要があると考える。

（４）非劣性限界値の妥当性について

今回実施した臨床試験での非劣性限界値（小児アレルギー性鼻炎患者を対象とした第 Ⅰ 相比較試験（添付資料ト-2）では ≤ 1.0 、小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 Ⅰ 相比較試験（添付資料ト-3）では ≤ 0.5 の設定根拠を説明し、アレルギー性鼻炎での非劣性限界値をより狭く設定すべきではなかったか、検討経緯も含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

非劣性限界値（ ）は「対照薬の効果 - プラセボ効果」及び「対照薬の基準値からの変化量」よりも小さく、臨床的に妥当な値であるべきという考えに基づき設定した。

具体的には、アレルギー性鼻炎においては、過去に本邦でプラセボを対照とした試験は実施されておらず、後期第 Ⅰ 相試験（添付資料ト-1）（ $n=129$ ）及び本薬錠剤の申請時臨床試験のうち 15 歳以下の小児における成績（ $n=85$ ）で、医師判定による鼻症状別重症度スコアの合計の基準値からの変化量（平均値 \pm 標準偏差）は、それぞれ -1.55 ± 1.91 、及び -1.71 ± 1.74 、KET-DS での投与 4 週目の医師判定による鼻症状別重症度スコアの合計の基準値からの変化量は -1.86 （寺田修久他，耳鼻咽喉科展

望, 28(S2): 189-198, 1985) であり、今回設定した $\Delta=1.0$ は薬効の 2/3 程度となる。医師判定による鼻症状別重症度スコアは、くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉について、それぞれ 0~3 スコアで判定し、合計 0~9 スコアとなり、判定の最小単位は 1 であることから、スコアが 1 変化することは 3 症状のいずれか 1 つの症状の重症度が 1 段階変化することを意味しており、 $\Delta=1.0$ は臨床的意義のある値であると考えられる。したがって、 $\Delta=1.0$ は非劣性限界値として妥当であると判断した。

一方、アトピー性皮膚炎においても過去の臨床試験結果から、薬剤による基準値からの変化量は 1 以上と考えられ(ケトチフェン皮膚科研究班, 西日本皮膚科 48: 534-552, 1986、久木田淳他, 臨床医薬 7: 2303-2320, 1991 など)、そう痒の程度は、0~4 スコアで判定され、スコアが 1 変化することは重症度が 1 段階変化することを意味しており、当初は、非劣性限界値として $\Delta=1.0$ が妥当であると判断していた。しかしながら、医薬品副作用被害救済研究振興調査機構(医薬品機構)との個別相談(平成 年 月 日 号)で、重症度スコアが 1 段階異なることは临床上重要な差であると理解できるが、小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 相比較試験では、0~4 までのそう痒の程度で $\Delta=1.0$ という値は大きすぎる旨

の助言を得て、小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 相比較試験での非劣性限界値は $\Delta=0.5$ と設定した。

機構は、非劣性限界値の妥当性については、専門協議を踏まえてさらに検討することとしたい。

(5) 小児気管支喘息に対する本剤の使用について

本薬は、成人で気管支喘息の効能・効果を有しているが、小児では申請されていないことから、小児気管支喘息に対する申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、小児気管支喘息を対象とした前期第 相試験(参考資料ト-1)では本剤の有用性が示唆されたが、後期第 相試験(参考資料ト-2)では安全性に特に問題はなかったものの、有効性で用量反応性が認められず、今後、プラセボに対する優越性、対照薬との非劣性を検証するためには、相当例数が必要であり、現実的に実施は困難であると判断したこと、気管支喘息の効能・効果を有している本薬錠剤については、現時点での評価項目()において による臨床試験()が実施中であり、これらの結果も踏まえて小児での開発計画を検討して行く予定であることを説明した。

機構は、本剤の小児気管支喘息に対する有効性及び安全性は明確になっていないことから、現時点で、本剤を小児気管支喘息に対して使用することは推奨できないと考えるが、本薬錠剤での効能・効果も踏まえ、市販後の対策について申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬錠剤と本剤との効能・効果の差異等を明確化した資料を作成し、医薬情報担当者を通じて、十分な情報提供、説明を実施する予定である旨を回答した。

機構は、本剤については気管支喘息に対する有効性及び安全性は確立されていない旨を、添付文書で記載する必要がないか、専門協議での検討も踏まえて判断することとしたい。

(6) 眠気の発生頻度低下について

申請者は、本剤のメリットの一つとして、眠気の発現率が対照薬(ケトチフェン)と比較して低いことを挙げているが、眠気に関連する有害事象の発現率は、2週間程度経過すると、対照薬と同程度となることから、主張の妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、小児アレルギー性鼻炎(添付資料ト-2)及び小児アトピー性皮膚炎(添付資料ト-3)の2つの臨床試験で、傾眠と倦怠感の発現率の合計は、投与開始後7日以内に本剤群では4.94%(8/162例)、KET-DS群では11.26%(17/151例)、8~14日に本剤群では3.73%(6/161例)、KET-DS群では5.30%(8/151例)、15日以降に本剤群では0.67%(1/150例)、KET-DS群では2.88%(4/139例)で、7日以内での発現率に両群間で差が認められたが、個々の患児での発現期間に大きな差はなかったこと、8~14日の期間では本剤群での発現率がやや少ない傾向にあり、KET-DSの方が概ね長い期間発現している傾向があったことなどから、本剤による傾眠及び倦怠感の有害事象発現率は、KET-DSと比較して低く、メリットと考えられることを説明した。

審査センターは、本薬の Impaired Performance に及ぼす影響について関連する文献等を整理し、本剤と眠気との関連性等について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、Impaired Performance に関しては、本薬錠剤を用いて5つの試験(中野重行, *臨床薬理*, 22: 617-626, 1991、麻生勤, *臨床薬理*, 23: 507-514, 1992、杉山健志, *神経精神薬理*, 18: 205-213, 1996、丹生聖治, *臨床薬理*, 28: 489-490, 1997、谷内一彦, *医学のあゆみ*, 180: 107-111, 1997)が実施されており、本薬20mg投与時で認知課題の誤答率や反応時間の遅延といった精神運動機能の低下は認められず、中枢抑制作用を発現する程度の中枢移行はないことが示唆されていることを説明し、通常用量で本薬による中枢神経抑制作用はプラセボと同程度であると考える旨を回答した。また申請者は、Impaired Performance の成績から、血液脳関門が成熟している場合に本剤による傾眠発現の可能性は低く、精神運動機能に与える影響が低いと期待されること、小児臨床試験で体重換算投与量が高くなった場合にも、傾眠の有害事象及び副作用の発現率の上昇は認められなかったことから、小児においても通常の用量では、本薬による脳内 H₁ 受容体占拠率は傾眠を誘導する程度まで上昇しているとは考えにくいことを述べ、小児臨床試験で発現した傾眠の有害事象及び副作用は、ほとんどの場合2週未満に発現し、処置を必要としない軽度のものであったことから、特に注意喚起等は必要ないと考えられることを説明した。

機構は、本剤投与により認められた眠気が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、小児臨床試験で認められた傾眠及び倦怠感の発現率が対照薬よりも低いとする主張については、明確になっていないものとする。また、Impaired Performance に関して示された申請者の見解は、本薬錠剤を成人に投与した場合の結果であり、この結果がどの程度小児に外挿できるかは、明確に示されていないものとする。なお、既に本剤添付文書案の「重要な基本的注意」の項において、眠気に関する注意喚起は記載されている。

(7) 本剤の長期投与について

本剤の小児臨床試験はアレルギー性鼻炎を対照とした試験では2週間、アトピー性皮膚炎を対象とした試験では最長3ヶ月までの期間で実施されており、本剤を長期に投与する可能性及び本剤長期投

与時の安全性について申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、本薬錠剤の市販後使用成績調査において、15才以下の患児への使用例が253例（アレルギー性鼻炎125例、湿疹・皮膚炎等95例、気管支喘息33例）認められ、そのうち33例（アレルギー性鼻炎14例、湿疹・皮膚炎等8例、気管支喘息11例）が3ヶ月、2例（いずれも気管支喘息）が6ヶ月を超えて本薬が投与されていたが、これらの症例で因果関係が否定できなかった有害事象は認められなかったことを説明し、本剤は長期に投与される可能性は低く、長期投与時においても安全性上特に問題はないと考える旨を回答した。

審査センターは、6ヶ月以上本剤を投与している患児も認められ、本剤を長期間使用することについて注意喚起が必要ないか申請者に検討を求めた。

申請者は、添付文書の「重要な基本的注意」の項に、本剤の使用により効果が認められない場合には漫然と投与しない旨を記載すること、医薬情報担当者からの説明あるいは専門医による講習会等で、本剤を長期に投与しないための情報提供を行うことを回答した。

機構は、以上について了承した。

3. 資料適合性調査結果及び機構の判断

(1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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が実施され、その結果、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機構の判断

提出された資料（添付資料ト-2及びト-3）に対してGCP実地調査が行われ、一部で逸脱等が認められたが特に重大な事項はなく、GCP適合と判断した。

4. 機構の総合評価

提出された資料から、本剤の小児アレルギー性鼻炎及び湿疹・皮膚炎に対する有効性は示されていると判断する。用法・用量の記載等についてはさらに整備が必要と考える。安全性については、特に問題はないと考えるが、本剤を小児へ投与した場合の安全性については、さらに市販後に確認が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえ特に問題がないと判断できる場合には、本剤の製造を承認して差し支えないと考える。

審査報告(2)

平成16年9月27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) 効能・効果について

本薬の錠剤は既に成人に対して承認されており、蕁麻疹への適応も認められているが、今回の小児における申請効能には含まれていない。機構は、本剤は小児蕁麻疹に対しても使用されると考えられることから、現在得られている知見から、小児蕁麻疹に対する本剤の有効性及び安全性を担保することが可能であるか、薬理学的機序、成人と小児での病態の差異、蕁麻疹と皮膚疾患に伴うそう痒の差異等を踏まえて考察するよう申請者に求めた。

申請者は、医学専門家()は、蕁麻疹の病態は成人と小児で違いはなく、小児では急性蕁麻疹(1ヶ月以内に消失)が多く、慢性蕁麻疹(1ヶ月以上持続)が少ないという違いはあるものの、治療方法は同様であると述べていることを説明した。また申請者は、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎のかゆみにおいて、中心的な役割を果たしているのは、いずれの場合にもヒスタミンであること(Hagermark O, *Skin Pharmacol*, 5: 1-8, 1992, Greaves MW et al, *Lancet*, 348: 938-940, 1996, 山本昇壯他, *MB Derma*, 30: 25-33, 1999) 小児での代表的な皮膚疾患はアトピー性皮膚炎であり、小児アトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験(添付資料ト-3)で本剤の有効性及び安全性は確認されており、成人蕁麻疹に対する適用は既に承認されていること、臨床試験でそう痒の症状点数の改善度は、アトピー性皮膚炎よりも蕁麻疹の場合で大きく(木村俊次他, *西日本皮膚科雑誌*, 55: 507-514, 1993, 山本一哉他, *日小皮会誌*, 3: 317-327, 1984, Henz BM et al, *Allergy*, 53: 180-183, 1998) 蕁麻疹の場合にはアトピー性皮膚炎に比してヒスタミンの関与がより大きいと考えられること(山本昇壯他, *MB Derma*, 30: 25-33, 1999)などを説明し、小児蕁麻疹においても本剤は有効であると考えられ、安全性上も特に問題はないと考えることを説明した。

機構は、小児における蕁麻疹の実態について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、年齢により異なるものの年齢階級区分0~4歳、5~14歳までで24~37人/千人がアトピー性皮膚炎、2.9~4.6人/千人が蕁麻疹であり(厚生労働省国民生活基礎調査, 2003; <http://www.dhtk.mhlw.go.jp/toukei/youran/data15k/2-63.xls>)、0歳から15歳までの132例の調査によると、蕁麻疹のうち91.7%が急性蕁麻疹であったと報告されていること(足立準, *アレルギー・免疫*, 10(5), 593-597, 2003)などを説明した。また申請者は、小児蕁麻疹患者が少なく、そのほとんどが急性蕁麻疹患者であることから、蕁麻疹に限定した臨床試験を小児で実施し、評価することは困難であり、過去に承認された薬剤においても、いずれも比較試験は実施されていないことを説明した。

機構は、本剤のような抗ヒスタミン作用を主とする薬剤については、薬理学的にも蕁麻疹への有効性は認められると考えられること、成人蕁麻疹に対して本剤は既に承認されており、小児蕁麻疹との病態的な差がないと考えられること、小児における皮膚疾患の代表であるアトピー性皮膚炎に対する有効性及び安全性は確認されていること、小児では蕁麻疹患者が少なく、検証的な臨床試験を実施す

ることは困難であると考えられることなどについて理解し、本剤を承認後には、小児蕁麻疹患者にも使用されることが予想されることから、本剤の効能・効果については、類薬での記載も踏まえ以下のように変更することが適切であると判断し、申請者に対して効能・効果の変更を指示した。なお、市販後には小児蕁麻疹患者も含めた調査を実施し、有効性及び安全性をさらに確認する必要があると考える。

[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）に伴うそう痒

申請者は了承した。

(2) 市販後調査について

本剤の市販後調査について計画し、骨子を示すよう申請者に求めた。

申請者は、数千例規模で使用成績調査を実施し、その中で低年齢層も含め、本剤の安全性等について検討すること、また、3ヶ月以上継続して本剤を投与している症例を対象として、長期使用に関する特別調査を実施し、本剤を長期に使用した場合の安全性等について検討することを説明した。

機構は、以上について了承するが、各疾患別に評価可能となるよう十分な症例数を確保して、調査を実施する必要があると考える。

(3) 第 相試験での非劣性限界値の妥当性及び試験結果の解釈について

第 相比較試験で設定した非劣性限界値（アレルギー性鼻炎 $\alpha=1$ 、アトピー性皮膚炎 $\alpha=0.5$ ）に、無効域が含まれている可能性についてデータを示しながら説明するよう申請者に求めた。

申請者は、アレルギー性鼻炎を対象とした試験（添付資料ト-2）で、医師判定による鼻症状別重症度スコア（くしゃみ発作スコア、鼻汁スコア、鼻閉スコア）の合計の投与前値からの変化量は、本剤群で -1.42 ± 0.15 、KET-DS 群で -1.55 ± 0.16 、アトピー性皮膚炎を対象とした試験（添付資料ト-3）で、医師判定によるそう痒の程度の投与前値からの変化量は、本剤群で -0.95 ± 0.07 、KET-DS 群で -0.81 ± 0.08 であり、各試験で設定した非劣性限界値以上の変化が認められていること、評価の仕方が本剤と同一ではない可能性もあるが、類薬で実施されたプラセボ対照試験の結果（アレルギー性鼻炎：ロラタジン＜（財）日本薬剤師研修センター，新薬承認情報集ロラタジン，2002＞、アトピー性皮膚炎：塩酸フェキソフェナジン＜Kawashima M et al, *Br J Dermatol*, 148: 1212-1221, 2003＞）を参考にすると、本剤及び KET-DS で認められた改善の程度は、いずれの場合にもプラセボで認められた以上の変化を示していることなどから、本剤での第 相試験の結果は無効同等によるものではないと考えることを説明した。

機構は、本剤での検討でプラセボ対照試験が実施されていないため、明確に結論付けることは困難であるが、試験で認められた群間差、スコア変化量等から、本剤の有効性は認められると考えて差し支えないと判断した。

その他機構は、体重あたりの換算用量の記載についても特に問題はないと判断した。また機構は、

本剤の小児気管支喘息に対する有効性及び安全性は確立していないと考えることから、その旨を添付文書、「小児等への投与」の項へ記載すること、本剤は多くの薬剤と配合変化を起こすことが確認されたことから、原則として他剤との配合は行わないことを「適用上の注意」の項へ記載することを申請者に指示し、申請者は添付文書を改定した。

以上の審査を踏まえ、機構は、本剤の効能・効果、用法・用量を下記のように整備した上で、本剤の製造を承認して差し支えないと判断する。製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、本剤の再審査期間は4年とすることが適当と判断する。また、本剤は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。

[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）に伴うそう痒

[用法・用量] (1) アレルギー性鼻炎

通常、小児には1日1回0.025～0.05g/kg（塩酸エピナスチンとして0.25～0.5mg/kg）を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2g（塩酸エピナスチンとして20mg）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日量とし、1日1回用時溶解して経口投与する。

年齢	標準体重	1日用量
3歳以上7歳未満	14kg以上24kg未満	0.5～1g（塩酸エピナスチンとして5～10mg）
7歳以上	24kg以上	1～2g（塩酸エピナスチンとして10～20mg）

(2) 蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒

通常、小児には1日1回0.05g/kg（塩酸エピナスチンとして0.5mg/kg）を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2g（塩酸エピナスチンとして20mg）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日量とし、1日1回用時溶解して経口投与する。

年齢	標準体重	1日用量
3歳以上7歳未満	14kg以上24kg未満	1g（塩酸エピナスチンとして10mg）
7歳以上	24kg以上	2g（塩酸エピナスチンとして20mg）