

た時の薬物動態プロファイルは、日本人成人に本薬 60 mg 錠を投与したときと類似していることが示されたと考える旨を説明した。

③ 7～11 歳の小児に本薬 30 mg、12～15 歳の小児に本薬 60 mg を投与した時の薬物動態

7～11 歳の日本人アレルギー性鼻炎患者に本薬 30 mg 錠を投与した時の推定薬物動態パラメータの平均値より得た血漿中濃度シミュレーションカーブと 12～15 歳の日本人アレルギー性鼻炎患者に 60 mg 錠を投与したときの推定薬物動態パラメータの平均値より得たシミュレーションカーブを比較すると、推移パターンは類似していたが本薬 30 mg (7～11 歳) 群の血漿中濃度は低く、本薬 30 mg (7～11 歳) 群の $AUC_{(0-\infty)}$ の平均値 (851 ng·hr/mL (変動係数 38.2%)) は本薬 60 mg (12～15 歳) 群の平均値 (1215 ng·hr/mL (変動係数 22.1%)) に比べてやや低値を示した (5.3-5 : O3101 試験)。しかし、被験者間でのばらつきが大きく、両投与群の各症例の $AUC_{(0-\infty)}$ は同程度の範囲で分布していた。また、有効性 (TSS 変化量) に関して 30 mg 及び 60 mg 投与群を比較した結果、30 mg 投与群で -2.15 ± 0.20 (平均値 $\pm$ SE、以下同様)、60 mg 投与群で -1.80 ± 0.46 と両投与群間に大きな差はなかった。安全性についても副作用の発現率において 30 mg 投与群では 5.5%、60 mg 投与群で 5.0% とほぼ同程度であった (5.3-5 : O3101 試験、「4.3) 有効性及び安全性試験成績の概要」参照)。

以上より申請者は、本薬 30 mg (7～11 歳) 群における血漿中濃度及び $AUC_{(0-\infty)}$ の平均値は、本薬 60 mg (12～15 歳) 群に比べやや低い値を示したが、臨床効果に影響を与えるほど大きなものではないと考える旨を説明した。

(4) 小児患者における薬力学

<外国人における成績>

① 外国人小児患者に本薬 15mg、30 mg 及び 60 mg を投与したときの薬力学 (5.3-7: PJPR0037 試験、5.3-8: I1119 試験)

7～12 歳の外国人アレルギー性鼻炎患者にヒスタミン (1 及び 10 mg/mL) による皮膚プリックテストを実施し、本薬投与前の皮膚膨疹及び紅斑面積 (ベースライン) とし、本薬 30 mg (30 mg カプセル $\times$ 1、 $n=14$) 及び 60 mg (30 mg カプセル $\times$ 2、 $n=13$) を空腹時に単回経口投与後の皮膚膨疹及び紅斑面積と比較し、皮膚膨疹及び紅斑の抑制効果を評価した (5.3-7: PJPR0037 試験)。ヒスタミン 10 mg/mL (高濃度) によって誘発された皮膚膨疹及び紅斑に対する本薬の抑制効果 (Eavg (%)) (中央値[最小値－最大値]) は、30 mg 群 (42.30%[-11.39－66.79] 及び 58.23%[35.45－79.60]) と 60 mg 群 (45.47%[4.76－77.15] 及び 64.84%[26.91－84.87]) では同程度と考えられた。本薬 30 mg を単回経口投与したときの血漿中フェキソフェナジン濃度推移とヒスタミン誘発皮膚膨疹及び紅斑に対する抑制率の推移から、本薬投与後に現れる皮膚膨疹及び紅斑に対する抑制効果は、投与後 1 時間から認められ、 C_{max} 到達後に最大に達し、この抑制効果は血漿中濃度推移とは異なり急激な低下はみられなかった (図 3)。

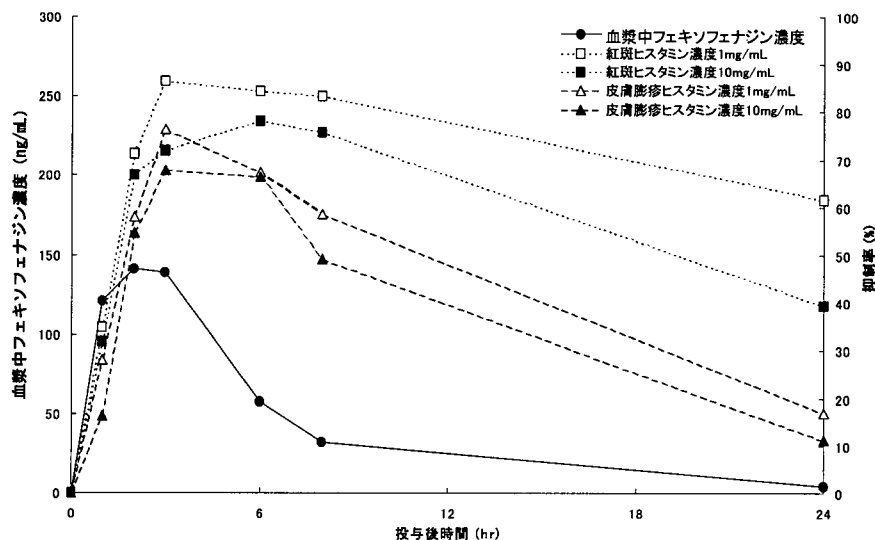


図3 外国人アレルギー性鼻炎小児患者（7～12歳）に本薬 30 mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移と皮膚膨疹及び紅斑抑制率の推移

6～11歳の外国人アレルギー性鼻炎患者にヒスタミン（1 mg/mL 及び 5 mg/mL）による皮膚ブリックテストを実施し、本薬投与前の皮膚膨疹及び紅斑面積（ベースライン）とし、本薬 15mg（15 mg 錠×1、n=17）、30 mg（30 mg 錠×1、n=18）、60 mg（30 mg 錠×2、n=18）及びプラセボ錠（n=18）を空腹時に単回経口投与後の皮膚膨疹及び紅斑面積と比較し、皮膚膨疹及び紅斑の抑制効果を評価した（5.3-8: I1119 試験）が、投与前値（ベースライン）及び治験薬投与後の反応に大きなばらつきがあり、定量的な結論を得ることはできなかった。

<審査の概略>

(1) 小児における本薬の用量と臨床薬理学的考察について

機構は、海外では12歳以上の小児と成人の用法・用量が同一になっているが、本邦における本薬の用量設定を行った経緯について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、本邦における国内開発は海外の用法・用量を参照し、海外の開発では、テルフェナジンで成人及び12歳以上の小児に対して、同一の用法・用量（1回60 mg、1日2回投与）で承認され、販売していたことから、テルフェナジンの主代謝物を有効成分とし、テルフェナジンの代替薬剤として開発が進められた本薬についても、成人とともに12歳以上の小児を含め、同一の用法・用量で開発が行われたと説明した。また、申請者は、海外での本薬の臨床試験成績から、有効性に関して、アレルギー性鼻炎では12-15歳と16歳以上とで大きな差はみられなかったこと（初回申請概要 p.487 表ト-202：海外5試験合計における症状スコアの投与後変化量 12～15歳（63例）：-1.68、16～39歳（608例）：-2.04、40～64（277例）：-2.20、65歳以上（7例）：-1.58）[機構注：16歳未満の慢性蕁麻疹患者で臨床試験に組入れられた症例は3例と少ないため、慢性蕁麻疹患者の有効性について16歳未満と16歳以上と比較することは困難と考える]、安全性に関して、副作用の発現頻度に大きな差はなく（副作用発現頻度：16歳未満：8.3%（21/252例）、16～39歳：14.0%（338/2415例）、40～64歳：17.4%（201/1158例）、65歳以上：15.0%（3/20例））、みられた事象にも差はみられていないこと（初回申請概要 p.505-510 表ト-210）、類薬である[]（塩酸セチリジン）、[]（デスロタラジン*）についても12歳以上は本薬同様に成人と同様の用法・用量で承認されていることを併せて説明した。

* 本邦では未承認

機構は、本申請において、12歳未満か以上かで本薬の用量設定を行った妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本邦の開発において、本薬の用量を12歳を境に設定し、開発を行った妥当性として、①成人においてブリッジングが成立していること、②本薬の対象となる疾患は小児と成人とで病態及び治療法が同様と考えられること、③日本人の7～15歳及び成人での本薬の薬物動態を年齢層別にみたところ、7～11歳群（30 mg 投与）と12～15歳群（60 mg 投与）でほぼ同様に分布していたこと（図4、5参照）、④有効性について、国内臨床試験のアレルギー性鼻炎及びアトピー性皮膚炎ともに、スコアの変化量には年齢に依存した傾向はみられなかったこと、⑤安全性について、年齢別で国内臨床試験の有害事象及び副作用発現率をみたところ、12歳児における有害事象の発現率が、13～15歳の発現率より高かったが、そのほとんどは本薬と関連性が否定されており、副作用の発現率は12～15歳まで年齢に依存した明らかな傾向はみられなかったことを説明した。

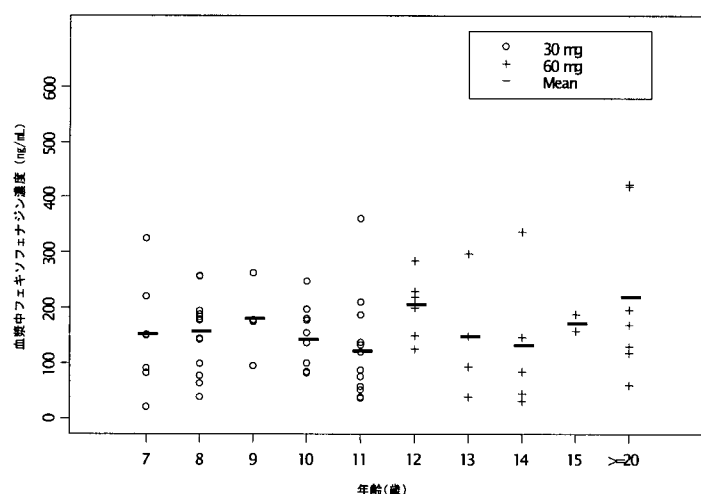


図4 服薬後2時間の平均血漿中濃度値と年齢との関係 (n=68)

>=20 は日本人健康成人男子（20～37歳）に対して、本薬を1日2回7日間反復経口投与したときの最終投与後のデータ

7-15は日本人小児患者（7～15歳）に対して、本薬を1日2回4週間投与したときの最終投与日服薬2時間後のデータ

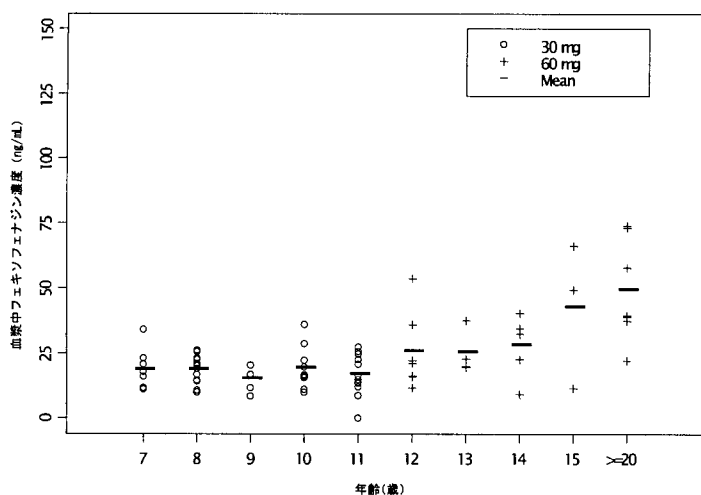


図5 平均血漿中濃度のトラフ値（最終服薬前）と年齢との関係 (n=69)

>=20 は日本人健康成人男子（20～37歳）に対して、本薬を1日2回7日間反復経口投与したときの最終投与後のデータ

7-15は日本人小児患者（7～15歳）に対して、本薬を1日2回4週間投与したときの最終投与日服薬2時間後のデータ

機構は、アレルギー性鼻炎の日本人小児患者の血漿中濃度（トラフ濃度）において、30 mg 群（7～11 歳）が 60 mg 群（12 歳以上）より低くなっている（図 5）ことから、この血漿中濃度の低下が有効性及び安全性に与える影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、日本人小児患者において 30 mg 群の血漿中濃度の平均値は 60 mg 群よりもやや低値を示したが、有効性の主要評価項目である合計症状スコアの変化量については、30 mg 群では -2.15 ± 0.20 （平均値 $\pm$ SE、以下同様）、60 mg 群では -1.80 ± 0.46 であり、両投与群間に大きな差は認められず、安全性については、30 mg 及び 60 mg 群で発現頻度の高かった有害事象は、いずれも鼻咽頭炎（30 mg：7/55 例、60 mg：2/20 例）であり、両投与群において大きな違いはなかったことから、有効性及び安全性に影響を与える程の差ではないと考えると説明した。

機構は、海外臨床試験成績等も踏まえ、本薬の有効最低血漿中濃度について、申請者に考察を求めた。

申請者は、季節性アレルギー性鼻炎の外国人患者（12～65 歳）を対象としたプラセボ対照二重盲検用量比較試験成績（PJPR0023 試験では 60、120、240 mg が、PJPR0024 試験では 40、60、120 mg が用いられている）において、主要評価項目である 7PM Reflective TTS（午後 7 時の服薬前（トラフ）12 時間での TTS）でいずれの用量群でもプラセボに対し、有意なスコア改善効果が認められており（初回申請概要 p.430）、最終来院時の投与後 1～3 時間に採取したサンプルから測定した 40 mg 群の血漿中濃度は 113.82 ng/mL で、投与後 9～11 時間に採取したサンプルから測定した血漿中濃度は 32.67 ng/mL であった（初回申請添付資料へ-37）ことから、本薬の有効最低血漿中濃度を直接検討した試験成績はないものの、外国人患者（12～65 歳）で有効性が検証されている 40 mg 投与時の血漿中濃度を考慮し、薬効発現には最高血漿中濃度として 100 ng/mL 程度が、トラフ値として 30 ng/mL 程度が必要であると推定されたと説明した。

また、申請者は、申請時において、海外で本薬が 6 歳児に対する適応を有していたことから、申請適応対象に含めていたが、日本人 6 歳児における有効性及び安全性を検証した臨床成績がないことから、6 歳児を適応には含めないこととすると説明した。

機構は、外国人小児患者を対象とした薬力学試験（5.3-7: PJPR0037 試験、5.3-8: I1119 試験）で、本薬投与後に現れる皮膚膨疹及び紅斑に対する抑制効果は、 C_{max} 到達後に最大に達し、この抑制効果は血漿中濃度推移とは異なり急激な低下はみられなかったことから、本薬服薬後の薬効発現はトラフ濃度よりも C_{max} に関連があるものと考ええる。また、本邦の申請用量を服用した際の本薬の血漿中濃度は、本薬の血漿中トラフ濃度が 30 mg 群（7～11 歳）で 60 mg 群（12 歳以上）より低い傾向が認められているが、服薬 2 時間後（ C_{max} 近辺）の本薬の血漿中濃度は成人も含めて同様であり、有効最低血漿中濃度と推察される 100 ng/mL 程度を服薬 2 時間後の血漿中濃度の平均値が上回る事等から、臨床薬理学的考察により、30 mg 群（7～11 歳）においても、有効性は示唆されるものと考ええるが、製造販売後調査において、安全性及び有効性について、本申請対象の年齢との関連も含め、更に確認する必要があると考える。（「4.3 有効性及び安全性試験成績の概要、審査の概略」参照）

(2) 小児における薬物相互作用等について

機構は、本申請対象の小児における薬物相互作用について、小児と成人とでの本薬投与による薬物動態の相違の有無も踏まえ、申請者に説明を求めた。

申請者は、小児と成人の患者に対して使用される薬剤に関しては、①アレルギー性鼻炎の発症機序、合併症、治療の基本は小児と成人で大きな違いはなく、小児における診断、薬物療法は成人に準じて行われていると考えられること、②アトピー性皮膚炎では皮疹の分布に年齢的な特徴を示すものの、発症機序や合併症は小児と成人で大きな違いはなく、また薬物療法においては年齢や重症度に応じてステロイド外用剤を使い分けしているものの、内服薬である抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬の使用は小児と成人で差異はないと考えられることから、本薬が対象としている疾患において、成人と小児で使用される薬剤には大きな違いはないと考えられると説明した。また、申請者は、小児と成人において、同一の薬剤が使用された場合の薬物相互作用等の影響については、本申請の対象である年齢層までには、吸収、分布、代謝、排泄に関与する生理機能はいずれも成人と同程度になると考えられることから、生理機能の面からも本申請対象年齢である 7～15 歳の小児患者で、成人に比し大きく受ける影響はないと考えられると説明した。さらに、申請者は、本薬が世界で販売開始された 19 年 月 日から 20 年 月 日までの国内外における報告（塩酸フェキソフェナジンの臨床試験での重篤な有害事象及び市販後自発報告）から得られた安全性情報において、国内外で薬物相互作用の可能性が否定できない有害事象は 136 例であり、16 歳未満の小児患者における薬物相互作用の可能性が否定できない有害事象は 2 例のみで、その 1 例は 12 歳患児（性別不明）でエリスロマイシンとの併用された症例で、冷汗・発熱の非重篤な有害事象であり、もう 1 例は 11 歳男性患児で注意欠陥障害（Attention Deficit Disorder: ADD）治療のため塩酸メチルフェニデートが有害事象発現の 11 カ月前より投与されていた症例で重篤な有害事象として報告されているが、エリスロマイシン及び塩酸メチルフェニデートは成人においても被疑薬として報告されており、小児に特有の薬物相互作用である可能性は少ないと考えられた旨を説明した。

機構は、アレルギー性鼻炎及びアトピー性皮膚炎において、想定される併用薬及び合併症等を提示した上で、国内での医療環境を踏まえた薬物相互作用及び患者背景を踏まえた有害事象について、説明するよう求めた。

申請者は、①本薬が世界で販売開始された 19 年 月 日から 20 年 月 日までの国内外における報告（塩酸フェキソフェナジンの臨床試験での重篤な有害事象及び市販後自発報告）から得られた安全性情報において、鼻アレルギー診療ガイドライン 2005 年版で示されたアレルギー性鼻炎に対する併用薬（局所ステロイド薬、遊離抑制薬、ロイコトリエン拮抗薬、トロンボキササン A₂ 拮抗薬）との薬物相互作用の可能性が否定できない重篤な有害事象として報告されたのは外国人成人の 1 例（48 歳女性、クロモグリク酸ナトリウム、キシナホ酸サルメテロールの併用で不整脈）のみで、小児（16 歳未満）では現在までのところ重篤な有害事象は認められていないこと、②アレルギー性鼻炎患者背景を考慮した有害事象及び薬物相互作用については、アレルギー疾患、気管支喘息、副鼻腔炎、中耳炎が考えられ、小児の場合には感冒等の感染症から、慢性副鼻腔炎、中耳炎、扁桃腺肥大を合併することも多く、成人では、本薬とエリスロマイシンまたはケトコナゾールとの併用により、本薬の血漿中濃度を上昇させることが報告されているものの、

副作用の増加や心電図 QTc への影響は認められていないが、上記の合併症でも感染性疾患あるいは感染予防を目的とする場合にはマクロライド系抗生物質を使用することがあるので成人と同じ注意が必要であるとする旨を説明した。また、申請者は、①アトピー性皮膚炎に関しては、アトピー性皮膚炎治療ガイドラインにおいて、本薬と併用が考えられる薬剤はステロイド外用薬、非ステロイド外用薬、内服での抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬があるが、現在までに本薬との薬物相互作用の可能性が否定できない重篤な有害事象は報告されていないこと、②アトピー性皮膚炎の患者背景の観点では、気管支喘息、アレルギー性鼻炎などのアレルギー疾患を合併しやすいことはもとより、白内障、網膜剥離などの眼合併症やアトピー性脊髄炎の合併もみられ、また、ドライスキン素因により皮膚のバリア機能が低下し、外的刺激により容易に炎症（湿疹）を生じたり、病原体が侵入しやすい状態となり、皮膚感染症を合併しやすい。以上のことから気管支喘息患者と同様、マクロライド系抗生物質の併用には成人と同じ注意が必要である旨を説明した。さらに、申請者は、アレルギー性鼻炎やアトピー性皮膚炎には多種多様な民間療法が存在しており、これらは科学的に十分な検討が実施されておらず本薬との相互作用の有無を論じることが困難であることから、現在までに報告された本薬との薬物相互作用の可能性が否定できない重篤な有害事象のうち、被疑薬として医薬品以外の食品・サプリメント等が含まれる症例の情報を調査したが、この条件に該当する症例は認められなかったことを併せて説明した。

機構は、外国人小児患者対象の臨床試験（5.3-6：C3066/3077 試験）において、AUC が高値を示した 1 例が存在するが、この背景因子、安全性情報について、申請者に説明を求めた。

申請者は、C3066/3077 試験（5.3-6）において、 $AUC_{(0-\infty)}$ が高値（4239.02 ng・hr/mL）を示した症例の患者背景は、年齢 8 歳、身長 121.9 cm、体重 24.0 kg の女性であり、既往歴（なし）、合併症（なし）、前治療薬（なし）及び併用薬（なし）について特記すべきことがなく、 $AUC_{(0-\infty)}$ が高値を示した原因を特定することはできなかったが、本症例については、有害事象が認められず、安全性に問題はなかったと説明した。

機構は、本申請対象の患者で成人患者と比し、現時点において、薬物相互作用等について、大きな問題はないものとするが、本薬の小児における薬物相互作用等と安全性、有効性への影響については製造販売後調査等の中でさらに検討する必要があると考える。

3) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された試験の概略>

日本人小児における有効性及び安全性の評価資料として、国内で実施された小児通年性アレルギー性鼻炎を対象とした第Ⅲ相比較試験（5.3-13：O3101）及び小児アトピー性皮膚炎を対象とした第Ⅲ相比較試験（5.3-14：O3102）が提出された。また、参考資料として海外第Ⅲ相 2 試験（5.3-9～5.3-11：C3066/C3077、5.3-12：C3212）及び国内外小児の安全性を集計した資料（5.3-16）が提出された。

(1) 第Ⅰ相試験

- ① 外国人小児アレルギー性鼻炎患者を対象とした単回投与試験（5.3-7: PJPR0037試験<19 年 月～19 年 月>）

外国人小児（6～12歳）のアレルギー性鼻炎患者（目標症例数15例）を対象に、本薬の薬物動態及び薬力学を検討するため、無作為化二重盲検クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、各投与期に本薬（カプセル製剤）30 mgあるいは60 mgを空腹時に単回投与とされ、休薬期間は7日間以上と設定された。総投与症例数15例（7～12歳）のうち、2例が脱落（第Ⅰ期の60 mg投与後に不安1例、第Ⅱ期の60 mg投与前に嗜眠1例）したため、延べ15例（30 mg群14例、60 mg群14例）が安全性評価対象とされた。

有害事象は、30 mg群64.3 %（9/14例）19件、60 mg群64.3 %（9/14例）13件に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）は、60 mg群でリンパ節症2例、眼球腫脹1例であり、30 mg群で傾眠2例、嗜眠1例であった。

臨床検査、バイタルサイン（血圧、脈拍数）及び心電図に臨床上問題となる変動は認められなかった。

② 外国人小児アレルギー性鼻炎患者を対象とした単回投与試験（5.3-8: I1119試験<20 年 月～20 年 月>）

外国人小児（6～11歳）のアレルギー性鼻炎患者（目標症例数36例）を対象に、本薬の薬物動態及び薬力学を検討するため、無作為化二重盲検不完備ブロック試験が実施された。用法・用量は、本薬15 mg、30 mg、60 mg（30 mg錠×2）及びプラセボのうち2つを無作為な順序で空腹時に単回投与とされ、休薬期間は7日間以上と設定された。総投与症例数36例のうち、1例が第Ⅰ期の60 mg投与後に不安のため脱落し、延べ36例（15 mg群17例、30 mg群18例、60 mg群18例、プラセボ群18例）が安全性評価対象とされた。

有害事象は、プラセボ群27.8%（5/18例）、15 mg群29.4%（5/17例）、30 mg群44.4%（8/18例）、60 mg群16.7%（3/18例）に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。副作用は、腹痛NOS 4例（15 mg群3例、60 mg群1例）、悪心1例（30 mg群）であった。

臨床検査、バイタルサイン（血圧、脈拍数）及び心電図に臨床上問題となる変動は認められなかった。

③ 日本人健康成人男性を対象とした単回投与試験（5.3-4: J001試験<19 年 月～19 年 月>）

日本人健康成人男性（目標症例数40例、各ステップ10例〔本薬群8例、プラセボ群2例〕）を対象に、本薬の安全性及び薬物動態を検討するため、無作為化プラセボ対照単盲検試験が実施された。用法・用量は、本薬（カプセル製剤）20 mg、60 mg、120 mg（60 mg×2）、240 mg（60 mg×4）を空腹時に単回投与とされ、低用量から順次投与された。総投与症例数40例の全例が安全性評価対象とされた。

有害事象は、いずれの用量においても自他覚症状は認められなかった。臨床検査値異常変動の副作用として1例（240 mg群）で、投与後2日に軽度で一過性のAST、ALT及びLAPの上昇が認められた。その他、バイタルサイン及び心電図に臨床上問題となる変動は認められなかった。

(2) 国内臨床試験

① 日本人小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅲ相比較試験（5.3-13: O3101 試験<

20■■年■■月～20■■年■■月＞)

日本人小児（7～15歳）の通年性アレルギー性鼻炎患者（目標症例数各群70例、計140例）を対象に、本薬の有効性と安全性を検討するため、フマル酸ケトチフェンを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、本薬30 mg（7～11歳）、60 mg（12～15歳）若しくはフマル酸ケトチフェンドライシロップ1g（7～15歳）を1日2回（朝食後・就寝前）経口投与（ダブルダミー法）、投与期間は4週間と設定された。

総割付け症例数147例のうち、未服用例1例を除く146例（本薬群75例〔7～11歳55例、12～15歳20例〕、ケトチフェン群71例〔7～11歳52例、12～15歳19例〕）が安全性解析対象集団であった。また、前治療薬違反及び治験薬包装不良の6例を除く140例（本薬群70例〔7～11歳53例、12～15歳17例〕、ケトチフェン群70例〔7～11歳51例、12～15歳19例〕）が有効性のFAS（Full Analysis Set）であり、さらに有害事象、併用禁止薬違反、服薬率違反及び中止・脱落等13例を除く127例（本薬群64例〔7～11歳47例、12～15歳17例〕、ケトチフェン群63例〔7～11歳46例、12～15歳17例〕）がPPS（Per Protocol Set）解析対象であった。

主要評価項目である鼻アレルギー日記から得られる3症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）合計スコア変化量（投与前値〔割付け日前日〕から投与期間の1日あたりの平均値スコアの変化量）は、PPSにおいて本薬群 -2.06 ± 0.19 、ケトチフェン群 -1.83 ± 0.20 で、両群間の差の点推定値は -0.227 、95%片側信頼区間の上限値は0.172であり[†]、事前に設定した非劣性限界値0.9を下回ったことから、本薬群のケトチフェン群に対する非劣性が検証された。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本薬群52.0%（39/75例）、ケトチフェン群63.4%（45/71例）に認められたが、死亡例は認められなかった。また、重篤な有害事象は、ケトチフェン群で2例（胃腸炎1例、急性虫垂炎1例）に認められ、胃腸炎1例について因果関係は否定されていない。有害事象による中止例は2例（急性気管支炎1例〔本薬群〕、急性虫垂炎1例〔ケトチフェン群〕）であり、いずれも因果関係は否定され、投与中止後に治療され治癒している。

副作用（臨床検査値異常を含む）は、本薬群5.3%（4/75例）、ケトチフェン群23.9%（17/71例）に認められ、主な事象（5%以上）は、傾眠（本薬群2.7%（2/75例）、ケトチフェン群14.1%（10/71例））であった。

臨床検査値異常変動は、本薬群9.3%（7/75例）、ケトチフェン群11.3%（8/71例）に認められ、そのうち副作用は、本薬群1.3%（1/75例）、ケトチフェン群7.0%（5/71例）であり、主な事象は、GPT増加〔本薬群1例、ケトチフェン群2例〕、総ビリルビン増加〔ケトチフェン群2例〕であった。

投与前後の心電図QTc変化量（msec）の平均値及び95%両側信頼区間は、本薬群（74例）4.4〔-0.1, 8.9〕、ケトチフェン群（70例）5.3〔0.6, 9.9〕であり、両群ともに事前に規定した10 msec以内の増加であったため臨床的に問題となる変動ではないと判断された。

以上より申請者は、本薬のケトチフェンに対する非劣性が検証され、安全性についても同程度であり、心血管系への影響もないことが確認されたと考える旨を説明した。

② 日本人小児のアトピー性皮膚炎を対象とした第Ⅲ相比較試験（5.3-14: O3102試験<20■■年■■月

[†] 投与前値、年齢層（7～11歳、12～15歳）を共変量とした共分散分析

～20■年■月＞)

日本人小児（7～15歳）のアトピー性皮膚炎患者（目標症例数各群80例、計160例）を対象に、本薬の有効性と安全性を検討するため、フマル酸ケトチフェンを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、本薬30 mg（7～11歳）、60 mg（12～15歳）若しくはフマル酸ケトチフェンドライシロップ1 g（7～15歳）を1日2回（朝食後・就寝前）経口投与（ダブルダミー法）、投与期間は4週間と設定された。なお、導入観察期間（1週間）から投与終了日まで用法を変更することなく、0.1%酪酸ヒドロコルチゾン軟膏が塗布された。

総投与症例数174例（本薬群83例〔7～11歳55例、12～15歳28例〕、ケトチフェン群91例〔7～11歳56例、12～15歳35例〕）全例が安全性解析対象集団であり、日誌データ不備2例を除く172例（本薬群81例〔7～11歳53例、12～15歳28例〕、ケトチフェン群91例〔7～11歳56例、12～15歳35例〕）がFAS解析対象、さらに併用禁止薬違反、服薬・塗布率不足、有害事象の10例を除く162例（本薬群77例〔7～11歳51例、12～15歳26例〕、ケトチフェン群85例〔7～11歳53例、12～15歳32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から得られるかゆみスコア変化量（投与前値〔割付け直前3日間の平均〕から投与期間の1日あたりの平均値スコアの変化量）は、PPSにおいて本薬群 -0.50 ± 0.06 、ケトチフェン群 -0.58 ± 0.06 で、両群間の差は0.050、95%片側信頼区間の上限値は0.185であり[‡]、事前に設定した非劣性限界値0.37を下回ったことから、本薬群のケトチフェン群に対する非劣性が検証された。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本薬群30.1%（25/83例）、ケトチフェン群31.9%（29/91）に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象による中止例は4例（気管支喘息1例及び蕁麻疹1例〔本薬群〕、喘息1例及び眠気1例〔ケトチフェン群〕）であり、ケトチフェン群の眠気以外は因果関係が否定されている。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、本薬群10.8%（9/83例）、ケトチフェン群13.2%（12/91例）に認められ、主な事象は、傾眠〔本薬群3.6%（3/83例）、ケトチフェン群4.4%（4/91例）〕であった。

臨床検査値異常変動は、本薬群6.0%（5/83例）、ケトチフェン群11.0%（10/91例）に認められ、そのうち副作用は、本薬群3.6%（3/83例）、ケトチフェン群7.7%（7/91例）であり、主な事象は、ALT増加〔本薬群2例、ケトチフェン群3例〕、AST増加〔本薬群1例、ケトチフェン群1例〕であった。なお、本薬群1例（ γ -GTP、ALT、AST増加）の重症度は「中等度」と判定された。

以上より申請者は、本薬のケトチフェンに対する非劣性が検証され、安全性についても同程度であったことが確認されたと考える旨を説明した。

(3) 海外臨床試験 ＜参考資料＞

① 小児の季節性アレルギー性鼻炎（5.3-6、5.3-9、5.3-10、5.3-16）C3066/C3077試験[§]<19■年■月～19■年■月＞)

[‡] 投与前値、年齢層（7～11歳、12～15歳）を共変量とした共分散分析

[§] 海外で実施された第Ⅲ相試験2試験C3066及びC3077試験は同じプロトコールで実施されたことから、併合解析した結果がC3066/C3077とされ、提出された。

外国人小児（6～11歳）の季節性アレルギー性鼻炎患者（目標症例数1200例〔各試験600例、1群150例〕）を対象に、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、プラセボ又は本薬15 mg、30 mg、60 mgを1日2回（午前7時・午後7時）経口投与とされ、投与期間は2週間と設定された。総投与症例数875例（プラセボ群229例、15 mg群224例、30 mg群209例、60 mg群213例）の全例が安全性解析対象集団であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、プラセボ群36.2%（83/229例）、15 mg群35.3%（79/224例）、30 mg群36.8%（77/209例）、60 mg群34.7%（74/213例）に認められたが、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、30 mg群に1例（頻脈、悪心、嘔吐及び喘息発作重積）認められ、因果関係は「ほとんど関連なし」と判断された。有害事象による中止はプラセボ群5例（喘息増悪3例、副鼻腔炎2例）、本薬群5例（ウイルス感染、耳の感染症、鼻甲介浮腫、喘息発作重積等）であった。

因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群5.7%（13/229例）、本薬15 mg群8.0%（18/224例）、30 mg群6.2%（13/209例）、60 mg群6.1%（13/213例）に認められ、主な事象は頭痛〔プラセボ群1.7%（4/229例）、15 mg群1.8%（4/224例）、30 mg群2.9%（6/209例）、60 mg群1.9%（4/213例）〕であった。

臨床検査、バイタルサイン及び心電図の結果はプラセボ群と本薬群で同様であった。本薬投与後の心電図の指標について、投与前からの変化量の平均に有意な差はなく、心電図測定値の事前に規定した意味のある変動（Outlier）の発現率も本薬群とプラセボ群で同様であった。

② 小児の季節性アレルギー性鼻炎（5.3-12、16: C3212 試験<20 年 月～20 年 月>）

外国人小児（6～11歳）の季節性アレルギー性鼻炎患者（目標症例数835例）を対象に、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、プラセボ又は本薬30 mgを1日2回（午前7時・午後7時）経口投与とされ、投与期間は2週間（導入観察期間5～9日間）と設定された。

総投与症例数935例（プラセボ群471例、本薬群464例）が安全性解析対象集団であった。

有害事象は、プラセボ群18.7%（88/471例）、本薬群18.3%（85/464例）に認められたが、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬群1例に好中球減少症が認められ、因果関係は否定されていない。有害事象による中止は本薬群3例（気管支喘息、嘔吐、ウイルス性上気道感染）に認められたが、因果関係は否定されている。

副作用は、プラセボ群2.3%（11/471例）、本薬群3.0%（14/464例）に認められ、主な事象は、頭痛〔プラセボ群0.6%（3/471例）、本薬群0.2%（1/464例）〕であった。

臨床的に意味のある臨床検査異常値の発現頻度は、プラセボ群10.4%（49/471例）50件、本薬群12.7%（59/464例）60件であり、両群とも好酸球数の増加が最も多く認められた。

③ 12～15歳の小児を対象とした国内外臨床試験における安全性の併合集計（5.3-16）

国外で実施された成人を対象とした12試験のうち、12歳から15歳以下の症例の有害事象の発現頻度（1日投与量40～480 mg）が集計され、有害事象はプラセボ群31.3%（40/128例）、本薬群25.6%（103/403例）で認められ、そのうち5%以上発現した事象は頭痛（プラセボ群4.7%（6/128