

例)、本薬群 5.2% (21/403 例)) であり、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。副作用は、プラセボ群 7.8% (10/128 例)、本薬群 8.2% (33/403 例) で発現し、そのうち主な事象は頭痛 (プラセボ群 2.3% (3/128 例)、本薬群 2.2% (9/403 例)) であり、その他の事象についてもプラセボ群と比較して大きな差は認められなかった。また有害事象の発現率及び事象は成人及び 6～11 歳と比較して大きな差はみられていない。

<審査の概略>

(1) 効能・効果について

機構は、小児蕁麻疹を対象にした臨床試験を実施せずに、アトピー性皮膚炎を対象とした試験結果のみで、蕁麻疹に対する本薬の有効性及び安全性の評価が可能であると考えた根拠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。小児の蕁麻疹のうち、約 9 割が発症から 1 カ月以内に寛解する急性蕁麻疹 (足立準、アレルギー・免疫 2003 ; 10 : 593-7) であり、1 カ月以上持続する慢性蕁麻疹患者は少なく、臨床試験の対象となる蕁麻疹患者が少ないことから、小児を対象とした蕁麻疹の臨床試験を実施することが困難であると判断した。また、小児と成人では蕁麻疹の急性／慢性の比率が異なるという違いは認められるものの、病態としての差異はないこと、アトピー性皮膚炎と蕁麻疹には、病態、発症機序及び薬物療法に異なる点はあるが、アトピー性皮膚炎と蕁麻疹のそう痒及び皮疹に関与するヒスタミンを含む主なメディエーターは同じであり、その治療薬も同じであることを踏まえて、本薬の成人の慢性蕁麻疹の臨床試験 (J201 試験) とアトピー性皮膚炎の臨床試験 (J3105 試験) におけるかゆみスコア変化量の経時推移を比較した場合、J201 試験での変化量の方が大きく、アトピー性皮膚炎に比べ慢性蕁麻疹で本薬の効果がより強く発現したと考えられたことから、本薬が小児アトピー性皮膚炎に伴うそう痒に対して有効性を示せば、小児蕁麻疹に対しても有効であると考えた。

なお、安全性については、プラセボを対照とした国内外の小児アレルギー性鼻炎並びに成人のアレルギー性鼻炎、慢性蕁麻疹及びアトピー性皮膚炎の試験において、本薬の有害事象の発現率はプラセボと差がなかったことから、対象疾患によって本薬の安全性に差はないと考え、小児アトピー性皮膚炎を対象とした試験成績から、小児蕁麻疹に対する本薬の安全性を評価することは可能であるとする。

さらに機構は、成人 (国内及び海外) 及び小児 (海外) における市販後データを整理し、本薬の蕁麻疹に対する有効性及び安全性について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹を対象に収集された国内の使用成績調査 (平成 ■■■ 年 ■■■ 月～平成 ■■■ 年 ■■■ 月 ■■■ 日) 及び国内外の市販後安全性報告 (19■■■ 年 ■■■ 月 ■■■ 日～20■■■ 年 ■■■ 月 ■■■ 日) の結果を提示し、以下のように説明した。

国内の使用成績調査から 6～15 歳の蕁麻疹に使用された 62 例において、有害事象は認められず (安全性解析対象 50 例)、「著明改善」から「悪化」までの 5 段階評価で「改善」以上の有効率は 83.7% (41/49 例) (有効性解析対象 49 例、うち 6～11 歳 5 例、12～15 歳 44 例) であった。国内外の市販後安全性報告で 6～15 歳で蕁麻疹を使用目的とした症例で本薬との因果関係が否定できない有害事象は 13 例 24 件にみられ、そのうち重篤な有害事象は 2 例 7 件であり、いずれも海外

で報告された。1 例は自殺目的で本薬及びフレカイニド、シサプリドを過量服薬し心室性頻脈、QT 延長、完全房室ブロックなどが発現した 15 歳女性（初回申請（鼻炎・蕁麻疹）概要 535 頁）で、もう 1 例は本薬（120 mg/日）とベタメタゾン（2 mg、使用目的及び剤型不明）服薬後、手足に無力症が発現した 10 歳女性であったが、2 例とも後遺症なく回復した。

機構は、本薬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、本薬は成人の蕁麻疹に対して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、本薬を小児蕁麻疹患者に適応しても差し支えないものと判断した。なお、製造販売後調査において、小児蕁麻疹患者における安全性及び有効性について確認する必要があると考える。

(2) 用法・用量について

① 用量について（「4.2 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」参照）

機構は、適宜増量した場合に用量の上限を設定する必要があるか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。国内臨床試験は臨床推奨用量のみで実施されたため、日本人に増量した際の安全性に関する情報は得られていないが、海外臨床試験において 6～11 歳の患児では 1 回 15、30、60 mg を 1 日 2 回（C3066/C3077 試験）、12～15 歳では成人における臨床試験において 1 回 120 mg を 1 日 2 回投与した時の安全性が確認されていることから、臨床推奨用量の 2 倍量までの安全性は確認されていると考えており、国内外の既承認効能・効果における市販後調査結果から、2 倍用量を超えて処方される可能性は低いと推測できること、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ると考えることから、特段用量の上限を設定する必要はないと判断した。

機構は、本薬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、臨床現場において個々の患者の症状を考慮して適宜増減されて使用されることが多く、本薬の通常用法・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ているが、増量を可能とすることについては、海外を含めた臨床試験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。製造販売後調査において、適宜増減した場合も含め、安全性及び有効性について確認する必要があると考える。

(3) 非劣性限界値の妥当性について

機構は、アレルギー性鼻炎（5.3-13：O3101）及びアトピー性皮膚炎（5.3-14：O3102）における第Ⅲ相非劣性試験における非劣性限界値が、治験の実施可能性を考慮した症例数に基づいて設定されていることから、非劣性限界値の設定根拠及びその臨床的意味について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。アレルギー性鼻炎及びアトピー性皮膚炎の非劣性試験を計画するにあたり、国内成人での試験（季節性アレルギー性鼻炎：J3106、アトピー性皮膚炎：J3105）成績を参考として、本薬とプラセボとの差の 1/2 の値を非劣性限界値として必要症例数を算出したところ、両試験とも 1 群 1,000 例以上という実施不可能な症例数が算出されたため、実施可能

な例数で試験を行なうこともやむを得ないと判断した。そこで、実施可能な施設数と症例数の調査を行った結果、通年性アレルギー性鼻炎では約 140 例、アトピー性皮膚炎では約 160 例が実施可能な症例数と考えた。したがって、統計学的な観点から必ずしも妥当であるとは言えないが、実施可能な症例数及び国内成人における臨床試験結果の標準偏差、通年性と季節性との差、投与期間の差を参考に、非劣性限界値をそれぞれ 0.9、0.37 と設定した。

機構は、実施可能性に重点を置いた症例数から逆算して非劣性の限界値を設定したことについては、臨床試験の計画時における検討が不十分であったと言わざるを得ない。しかしながら、対象集団が小児であるため臨床試験の実施が成人に比べ困難な状況であることについては理解できることから、得られた本試験結果において無効同等域が含まれる可能性について検討した上で、本薬の有効性及びフマル酸ケトチフェンとの位置づけを判断することとした。機構は、提出された小児の 2 試験における成績と非劣性マージンの関係及び参考とした国内成人での臨床試験成績（季節性アレルギー性鼻炎（J3106 試験）：実薬とプラセボとの差 0.36、アトピー性皮膚炎（J3105）：実薬とプラセボとの差 0.125）から、小児の 2 試験におけるフマル酸ケトチフェンに対する非劣性限界値に無効同等域が含まれている可能性について、データを提示し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。小児アレルギー性鼻炎試験（O3101）における本薬群とフマル酸ケトチフェン群の差が -0.227 であり同程度の効果を示していたと考えること、信頼区間の上限値である 0.172 については、成人の季節性アレルギー性鼻炎試験（J3106）の結果である実薬とプラセボとの差の半分である 0.18 を下回っており、事後的ではあるが、無効域と重なるとは考えにくい。また、小児アトピー性皮膚炎試験（O3102）では群間差が 0.05 であったこと、信頼区間の上限値である 0.185 については、成人での臨床試験（J3105）の結果である実薬とプラセボとの差 0.125 をわずかに上回っていたが、J3105 試験における群間差 0.125 は投与期間 1 週間での結果であり、O3102 試験の投与期間は 4 週間であるため、実薬とプラセボの差は開いていくことが予想されたことから、アトピー性皮膚炎についても無効域と重なるとは考えにくいと説明した。

機構は、無効同等域についてはプラセボ対照試験が実施されていないため、明確に結論付ける事は困難であるが、本試験で認められた群間差及び本薬の変化量から、本薬の効果がケトチフェンに劣るものでないと判断した。この機構の判断の妥当性については、専門協議の議論を踏まえてさらに検討することとしたい。

なお、機構は申請者に対し、今回のように試験を実施することに意義を見出すかのような試験を実施するのではなく、考察すべき目標を十分に検討し計画した上で、今後は臨床試験を実施するように指摘した。

(4) 安全性について

① 国内外の有害事象の差異について

機構は、国内外の有害事象の発現率の差（国内 40.5%、海外 27.6%）**の原因を申請者は投与期間の差（国内 4 週間、海外では 2 週間が多い）としていることについて、投与期間をそろえた時

** 国内：O3101 試験と O3102 試験を併合した結果。海外：15 試験のうち 15 歳以下に投与した安全性の結果。

点での比較を行い、詳細に検討するように申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の有害事象は、海外臨床試験で 27.6% (418/1,513 例)、国内臨床試験で 40.5% (64/158 例) であったが、副作用では、海外 6.0% (91/1,513 例)、国内 8.2% (13/158 例) と同程度であった。また、時期別の有害事象は、海外、国内の順で、1 週間 16.5% (250/1,511 例)、14.6% (23/158 例)、2 週目 8.1% (121/1,491 例)、11.5% (18/157 例)、3 週目 3.9% (45/1,160 例)、8.5% (13/153 例)、4 週目 5.7% (2/35 例)、6.6% (10/151 例) であり、各週とも国内外に大きな差は認められなかった。さらに、2 週以内の有害事象は、海外 24.6% (371/1,511 例)、国内 25.9% (41/158 例) であり、投与期間が 4 週間の海外試験では 37.8% (14/37 例)、国内 40.5% (64/158 例) であり、投与期間が同じであれば海外試験と国内試験で有害事象発現率に大きな差は生じないと考えた。以上より、国内臨床試験の治験期間が 4 週間であり、海外臨床試験の多くが 2 週間であったことが、国内外の有害事象発現率に差異が生じた原因と考える旨を説明した。

機構は、同じ投与期間では国内外で発現率に大きな差がないこと、国内試験におけるケトチフェンとの安全性プロファイルにも大きな差異がないことから、申請者の回答を概ね了承する。しかし、限られた臨床試験での検討であること、小児への適応であることから、製造販売後調査において、投与期間と有害事象発現との関係についても確認できるように実施する必要があると考える。

② 傾眠（眠気）の発生頻度について

機構は、臨床試験で認められた傾眠（眠気）の副作用及び有害事象の発現頻度は、海外小児で 0.1% (2/1513 例) 及び 0.2% (3/1513 例) であるのに対し、国内小児では 3.2% (5/158 例) 及び 4.4% (7/158 例) に認められたことについて、国内外で発現頻度が異なった理由について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外小児における本薬の傾眠（眠気）の副作用及び有害事象の発現頻度は、国内小児の発現頻度に比べて低値であったが、試験方法に大きな違いはなく原因は不明である。一方、成人においても、海外では傾眠（眠気）の副作用発現頻度が 1.2% (73/6,152 例) であるのに対し、国内では 7.3% (69/941 例) と高い傾向がみられている。しかしながら、国内小児試験における傾眠（眠気）の発現頻度は、国内成人における季節性アレルギー性鼻炎及びアトピー性皮膚炎を対象とした試験でのプラセボ及び本薬における傾眠（眠気）の発現頻度とほぼ同程度であった。

機構は、本薬が眠気の少ない H_1 受容体拮抗作用を主作用とするアレルギー薬とされていることから、アトピー性皮膚炎を対象とした国内第Ⅲ相試験（O3102 試験）において、傾眠（眠気）が本薬群 6.0% (5/83 例) とケトチフェン群 5.5% (5/91 例) で同程度の発現頻度であった理由について説明するとともに、対象疾患の違いで眠気の発現率が異なる可能性がないか考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。O3102 試験において、本薬による傾眠（眠気）の有害事象及び副作用の発現頻度が、対照薬であるケトチフェン群と同程度であった原因は不明である。しかしながら、ケトチフェン群で傾眠（眠気）の副作用発現頻度は、小児を対象とした塩酸エピナ

スチンの試験では 8.22～19.23%であり（日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、アレジオンドライシロップ 1%申請資料概要）、O3102 試験における発現頻度が今までに報告されている試験成績と比べて低くなっていた可能性が考えられる。国内の小児を対象とした試験におけるフマル酸ケトチフェン群での傾眠（眠気）の副作用発現率は、通年性アレルギー性鼻炎では 14.1%（本薬 2.7%）、アトピー性皮膚炎では 4.4%（本薬 3.6%）であり、アトピー性皮膚炎で低値となったが、塩酸エピナスチンの小児を対象とした試験におけるフマル酸ケトチフェン群での傾眠（眠気）の副作用発現率は、通年性アレルギー性鼻炎で 8.22%、アトピー性皮膚炎で 19.23%（日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、アレジオンドライシロップ 1%申請資料概要）と逆の結果であった。一方、本薬における傾眠（眠気）の発現頻度は、小児及び成人を通して低く、対象疾患の異なる小児及び成人の各試験間で傾眠（眠気）の発現頻度に大きな違いがみられなかった。

以上のことから、O3102 試験で傾眠（眠気）の発現頻度が対照薬とほぼ同じであったことは、当該試験におけるフマル酸ケトチフェンでの発現頻度が低くなったためと考えられ、対象疾患の違いにより傾眠（眠気）の発現頻度が異なる可能性は低いと考える旨を説明した。

機構は、傾眠（眠気）の副作用の発現が日本人で高い傾向にあることは否定できないものの、本薬で対象疾患により傾眠の発現率が異なる傾向は認められていないこと、国内試験で本薬群の小児と成人及び成人プラセボ群の発現率が類似していることから、傾眠に対しては成人の承認時と同様に臨床的に大きな問題はないと考え、回答を了承した。しかしながら、小児の使用経験は少ないことから、製造販売後調査の中で引き続き確認していく必要があると考える。

③ リンパ節症について

機構は、海外臨床試験（PJPR0037 試験）において、リンパ節症の有害事象が認められていることから、本薬とリンパ節症の関連について申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外の第 I 相試験（PJPR0037 試験）において、有害事象としてリンパ節症が 4 例に認められ、そのうち 2 例は治験責任医師により因果関係が否定できないと判定されているが、いずれも治験責任医師により軽度と判定され、追跡検査は不要と判断されている。また、第 I 相試験を除く、国内及び海外で実施された 6～15 歳の臨床試験において、リンパ節症は本薬群で 0.3%（5/1671 例）、プラセボ群で 0.6%（5/828 例）に認められ、そのうち治験薬との因果関係が否定されず副作用とされたものは本薬群で 2 例、プラセボ群で 0 例であった。さらに、市販後報告（19■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日）では、6～15 歳の小児で本薬と因果関係が否定できない重篤な有害事象としてリンパ節症が 1 件報告されている。

小児期は防御機構の 1 つとしてのリンパ系の発達が著しい時期であり、リンパ節の腫脹は健康小児でもしばしばみられ、頸部では最大 1 cm 径ぐらいの痛みや熱感のないリンパ節が触知されることが一般的に知られている（宮崎澄雄. 小児科 37(6): 613-615, 1996）こと、リンパ節の腫脹をきたす疾患としては、感染性、悪性腫瘍、過敏性、その他に分けられるが、小児では感染性によるものが最も多いとされている（小林美由紀. 小児科診療 60（増刊号）: 406-408, 2000）。

市販後報告で重篤な有害事象として報告された 1 件についても、本薬との因果関係を否定することはできないが、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）感染の疑いがあったことから、その可能性も十分に考えられる。以上のことから、リンパ節症と本薬との関連性は低いと考える旨を説明し

た。

機構は、現時点での限られた情報からでは判断が困難であることから、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

④ Torsades de pointes (Tdp)、Stevens-Johnson 症候群 (SJS)、アナフィラキシーについて

機構は、市販後に Tdp が認められた症例の詳細について提示するよう求めた。

申請者は、19■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日までに報告された 6～15 歳における死亡例は 1 例であり、本症例は 15 歳の女性患者で担当医の意見は Tdp 及び不可逆性の心室細動を引き起こした可能性があるかもしれないと報告され、本症例の他に成人 1 例（回復）を含め、これまでに 2 例の Tdp が報告されていると説明した。

また申請者は、19■■年■■月■■日から 20■■年■■月■■日までに報告された 6～15 歳における本薬との因果関係が否定できない QTc 延長／心室性不整脈に関する重篤な事象を発現した症例は、これまでに国内での報告はなく、海外において 3 例報告されており、うち 1 例は前述の死亡例で、残りの 2 例については、自殺目的で本薬（服薬量不明）及びフレカイニド、シサプリドを過量服薬し、心室性頻脈、QT 延長、徐脈、QRS 幅拡大、完全房室ブロックが発現した 15 歳女性患者 1 例（初回申請（鼻炎・蕁麻疹）概要 p.535）、自殺目的で本薬 600 mg 及びメトクロプラミド、パラセタモール、トラマドールを服薬し、QT 延長が発現した 13 歳女性患者 1 例であったが、2 例とも後遺症なく回復していると説明した。

さらに機構は、国内市販後に認められた SJS 2 例、アナフィラキシーショック 4 例、アナフィラキシー様反応 2 例の詳細について説明するよう求めた。

申請者は、SJS 2 例、アナフィラキシーショック 4 例、アナフィラキシー様反応 2 例の症例はいずれも成人で、本薬と因果関係について担当医の意見は、SJS の 2 例は確実及び可能性大、アナフィラキシーショック 4 例のうち 2 例は可能性大、2 例は不明、アナフィラキシー様反応 2 例は関連が疑われる及び可能性小とされており、2 例が転帰不明であるが、その他の症例は回復あるいは軽快したと説明した。

機構は、小児に投与する際もこれらの重篤な有害事象に十分な注意喚起が必要であり、製造販売後調査において Torsades de pointes (Tdp)、Stevens-Johnson 症候群 (SJS) やアナフィラキシー等に関しても安全性を確認する必要があると考える。

(5) 本薬の長期投与について

機構は、本薬は通年性アレルギー性鼻炎や蕁麻疹等への適応を想定しており、長期間あるいは長期にわたり間歇的に投与される症例も存在すると考えられることから、本薬を小児に長期投与した時の安全性について、6 カ月以上投与されている症例を提示するなどして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。一般的に、小児のアレルギー性鼻炎の治療では、H₁ 受容体拮抗作用を有する薬剤は、2～4 週間で薬効を評価し、効果が認められない場合には、漫然と投与せずに他剤に変更される。また、アトピー性皮膚炎の治療では、抗ヒスタミン作用を主作用とする抗アレルギー薬は 2 週以上投与してもそう痒が軽減しない場合、他の治療法へ移行することと

されている。湿疹・皮膚炎のそう痒に対しては、抗ヒスタミン作用を主作用とする抗アレルギー薬が投与されるが、アトピー性皮膚炎と比較して慢性に経過する疾患は少なく、そう痒の程度も低いことが多いため、一般に投与期間はより短くなる。さらに、皮膚そう痒症では、そう痒の改善効果を目的として抗ヒスタミン作用を主作用とする抗アレルギー薬が投与され、2～4週間投与を行っても十分な効果が得られない場合には他剤に変更される。

一方、本薬の使用成績調査、特別調査等では、投薬を中断し再投与された症例の情報を収集できるプロトコールではないため、通算して6カ月以上投与された症例の情報は得られていない。また、これまでに本薬の小児に対する長期投与試験は国内外で行われていないが、臨床試験における15歳以下の症例の発現時期ごとの副作用は、海外試験では1週目が最も多く4週以後の発現はなく、国内試験においては1週目が最も多く、4週以後に発現した副作用は全て治験終了時に測定された臨床検査値の異常変動であったことから、本薬は4週間以上投与することで遅発性に発現する有害事象はほとんどないと考える旨を説明した。

機構は、現時点では本薬の長期投与あるいは長期にわたり間歇的に投与される症例の安全性及び有効性は明らかではないこと、蕁麻疹のガイドラインではH₁受容体拮抗薬の効果は1～2週間継続して内服した後に判断し、その薬剤では十分な効果が得られなかった場合には抗ヒスタミン薬を含めてもう1～2種類の他のH₁受容体拮抗薬を試してみることに価値が認められるとされていること等から、添付文書において、本薬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注意喚起するとともに、製造販売後調査において臨床現場における使用実態が確認できるように情報収集する必要があると考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施された。その結果、試験の信頼性あるいは結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された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機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3-4、5.3-13、5.3-5 及び 5.3-14）に対してGCP実地調査が実施された。その結果、安全性情報の報告に拘わる当該治験実施の適否に関する審議について、出席すべき委員数が不足していたこと、これについてモニターが是正を求めていることに関し、モニタリング報告書が提出されなかった。しかしながら、機構は、いずれもGCP不適合に該当する違反事例までにはあたらず、評価資料に基づき審査を行うことに支障はないものと判断した。

Ⅳ. 機構の総合評価

提出された資料から、本剤のアレルギー性鼻炎及び皮膚疾患に伴うそう痒に対して、厳密なフマル酸ケトチフェンとの非劣性が検証されたとはいえないものの、ある一定の有効性は示唆され

たと判断する。また、本剤は成人の蕁麻疹に対して既に承認されており、小児蕁麻疹との病態的な差がないこと、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が確認されたこと、小児では慢性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、本剤を小児蕁麻疹患者に適応しても差し支えないものと判断した。

本剤を小児に適応した場合の安全性については特段問題ないと考えているが、本剤を小児に適応した場合の安全性については、製造販売後調査において更なる確認をする必要があると考える。

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、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告（２）

平成 18 年 8 月 8 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1. 有効性について

機構は、治験実施可能例数から逆算して非劣性の限界値を設定し、フマル酸ケトチフェンとの非劣性が検証されたとする申請者の見解について、適切な試験計画ではなくかつ本結果をもって有効性の評価を行うことは適切ではないと考えており、専門委員からもプラセボ対照試験の実施を検討すべきとの意見や非劣性限界値の妥当性について類薬等の試験結果からも検討すべきとの意見が出された。しかしながら、対象が小児であり臨床試験の実施が困難な現状を踏まえ、提示された資料から認められた群間差及び本薬の変化量を基に、フマル酸ケトチフェンとの非劣性が厳密に検証されたとは言い難いものの、ある一定の有効性は示唆されたと考えた機構の判断は、専門委員からも支持された。

機構は、今回設定されている非劣性の限界値は明らかに統計学的にも臨床的にも妥当な根拠がないことから、対照薬であるフマル酸ケトチフェンの変化量の再現性の確認のため及び本薬での変化量が少なくとも無効同等とならないかについて、既存薬を含めたプラセボ対照試験の結果と可能な限り比較し考察するように申請者に求めた。

申請者は、①塩酸エピナスチン（日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、アレジオンドライシロップ 1%申請資料概要）の小児通年性アレルギー性鼻炎を対象とした試験では評価方法が必ずしも本薬の評価方法と同一ではないものの、投与前値から投与開始 2 週後の 3 症状合計スコアの変化量を比較したところ、O3101 試験におけるフマル酸ケトチフェンの変化量は -1.89 ± 1.97 （平均値 $\pm$ SD）であり、塩酸エピナスチンの試験におけるフマル酸ケトチフェンの変化量は -1.57 ± 1.29 であり、小児アトピー性皮膚炎を対象とした試験においても投与前値から投与開始 4 週後のかゆみスコアの変化量は、O3102 試験で -0.82 ± 0.95 、塩酸エピナスチンの試験で -0.71 ± 0.75 であり、同様な結果であったこと、②アレルギー性鼻炎でプラセボと有意な差が認められた小児の海外試験 C3077 試験（添付資料 5.3-9）、C3212 試験（添付資料 5.3-12）及び成人の国内試験 J3106 試験（初回申請概要添付資料ト-26）の本薬の変化量は評価時期、評価項目が異なるが、投与 2 週時でのくしゃみ・鼻汁・鼻閉の 3 症状スコアの変化量を概算したところ、それぞれ -0.99 、 -0.98 （C3077 試験；30mg、60mg）、 -1.20 （C3212 試験）、 -0.36 、 -0.31 （J3106 試験；60mg、120mg）であり、O3101 試験の 2 週後の 3 症状合計スコア変化量が -2.05 ± 0.21 であったことから、本薬の有効性がプラセボを上回る可能性が示唆されること、③アトピー性皮膚炎についても成人の国内試験 J3105 試験（効能追加（皮膚疾患）概要添付資料ト-3）を 1 週間後の平均かゆみスコア（1 日 1 回）変化量に概算したところ、本薬 -0.374 （プラセボ -0.249 ）であり、O3102 試験では -0.29 と J3105 試験のプラセボ群の平均かゆみスコア変化量を上回っており、O3102 試験の本薬の 7 日後のスコアは -0.40 で

あったことを説明し、以上より、日本人小児のアレルギー性鼻炎及びアトピー性皮膚炎においても本薬の有効性がプラセボに上回ることが示唆されると回答した。

国内で実施された小児通年性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相比較試験では設定した非劣性の限界値以上の変化が認められていること、既存試験等から対照薬であるケトチフェンの効果に再現性が認められていること、海外小児及び国内成人における本薬のプラセボ対照二重盲検試験と今回の試験結果の変化量の比較等から、機構は、十分な非劣性が示されたとは言えないと考えるものの、本剤においてもフマル酸ケトチフェンと劣らない程度の有効性は認められていると判断した。

2. 外国人小児で認められた本薬の血漿中濃度が高かった 1 例について

外国人小児対象の臨床試験（5.3-6：C3066/3077）で認められた 1 例のように血漿中濃度が高くなる患者が市販後に存在した場合に、発現が予測される有害事象及びその対処方法について、機構は申請者に説明を求めた。

申請者は、外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相単回投与試験（最高投与量 800 mg）及び第Ⅰ相反復投与試験（最高投与量 1 回 690 mg 1 日 2 回 28 日間）において、頭痛、めまい、疲労等の副作用が認められたが、臨床上問題となる重篤な症状は認められず、その発現頻度には投与量に依存した傾向が認められなかったこと、海外において 13 歳女性患者が故意に本薬 3.6 g を過量投与し、投与 1 時間 43 分後の血漿中フェキソフェナジン濃度は 4717 ng/ml を示したが、副作用は認められなかったことから、本薬の血漿中濃度上昇を示した場合、予測可能な副作用はないものと考ええるが、一般的な過量投与に対する処置を行うことが望ましい場合もあると説明した。

機構は、日本人小児において本薬投与により血漿中濃度が高くなる患児が存在する可能性は否定できないと考えるが、血漿中濃度上昇に伴う有害事象の発現が認められていないこと、海外での市販後の副作用報告においても小児において特に問題となる有害事象が報告されていないことから、申請者の回答を了承するが、機構は、日本人患児で本薬投与により血漿中濃度が高くなる患児の存在の有無等については、XXXXXXXXXX解析法を用いた薬物動態及び安全性の検討を行うための製造販売後臨床試験の中でも確認が必要と考える（「4. 製造販売後調査等の実施について」参照）。

3. 長期投与について

医療現場において本薬を長期に投与することも否定できないため、本薬を安易に長期投与しないための注意喚起の対策について、機構は申請者に説明するよう求めた。

申請者は、添付文書（案）において【使用上の注意】の「1. 重要な基本的注意」に「本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。」と記載し、注意喚起を行うと説明した。また、医療従事者向け、患児（高年齢用）及び保護者用の本薬の適正使用のために用いる説明文書を作成し、同様の注意喚起を行うと説明した。さらに、長期投与した場合の安全性について確認するため、長期使用に関する特定使用成績調査を実施する旨を説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の長期投与時の安全性については、製造販売後におい

でも検討する必要があると考える（「4. 製造販売後調査等の実施について」参照）。

4. 製造販売後調査等の実施について

機構は申請者に、本薬の製造販売後調査等について計画し、その骨子を示すよう求めた。

申請者は、①特に 11～12 歳にかけて継続使用する場合を含めて各年齢層別に解析できるように症例数等を設定、②皮膚科や耳鼻咽喉頭科のみでなく、小児科での症例を組み込むこと、③傾眠、リンパ節症、Torsades de pointes (TdP)、Stevens-Johnson 症候群 (SJS)、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状等の情報の収集、④気管支喘息や重症アレルギー性鼻炎等の合併症治療薬（点鼻、吸入、経口ステロイド薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬等）との薬物相互作用等と安全性及び有効性との関連についての検討、⑤通常の用法・用量以外で投与された症例の安全性及び有効性に関する情報の収集、⑥体重等の情報を適切に入手できる調査票を作成し、用法・用量との関連について検討、⑥小児蕁麻疹患者における安全性及び有効性に関する情報の収集、⑦投与期間と有害事象発現時期に関する情報の収集などに留意した「製造販売後使用成績調査」を実施すると説明した。

また、申請者は、本薬の成人における「製造販売後使用成績調査」において小児（16 歳未満）132 例のうち、1 カ月を超えて投与された症例が 47 例認められ、「皮膚疾患特別調査」において小児 10 例中 5 例が 1 カ月を超えて投与されており、小児においても症状等により長期使用される可能性が示唆されたことから、「長期使用に関する特定使用成績調査」を実施し、7 歳児での 30 mg、12 歳児での 60 mg を 1 日 2 回長期間投与した時の安全性についても検討を行う旨回答した。

さらに、申請者は、本薬は錠剤であり、年齢及び体重に応じた用量調整を行わないことから、小児では年齢と体重の関連には留意する必要があるとあり、今回の申請（小児適応追加）の承認・販売後に、アレルギー性鼻炎患者、蕁麻疹及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒患者を対象として [] 解析法を用いた薬物動態及び安全性の検討を行うための「製造販売後臨床試験」を計画していると説明した。また、申請者は、本試験においては、7 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上の各年齢層から服薬の [] ～ [] 時間後及び [] ～ [] 時間後の [] 時点で血液試料を採取し、[] 解析を行い、[] モデル構築のプロセスにおいて、変動要因とし年齢及び体格（身長、体重）を含めた患者背景因子の影響についての検討、また、安全性と構築したモデルから得られた症例ごとの薬物動態パラメータとの関係についての検討により、安全性、背景因子並びに薬物動態との関係を調べることを計画していることから、各用量における適応年齢の低い被験者や低体重の被験者に対する安全性について薬物動態も絡めた情報が得られると考えている旨を併せて説明した。

機構は、以上の回答を了承するが、小児の製造販売後調査等については以上の検討項目のみならず、既承認の成人対象の製造販売後調査結果も踏まえて、検討する必要があると考える。また、機構は、本申請に際し、添付された母集団薬物動態 (PPK) 解析結果では本薬のクリアランス (CL/F) は年齢、体重、身長に相関する結果となっているが、本薬投与後の血漿中未変化体濃度のトラフ値及び服薬後 2 時間の値は、被験者間でのばらつきが大きく、PPK 解析結果の年齢による傾向がトラフ値及び服薬後 2 時間値で確認できていないことから、適応年齢、身長、体重等の因子と本薬の薬物動態に関する検討は製造販売後臨床試験の中でもさらに検討が必要と考える。

以上の審査を踏まえ、機構は、用法・用量を下記のように整備し、本剤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、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒

〔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60 mgを1日2回経口投与する。通常、7歳以上12歳未満の小児には塩酸フェキソフェナジンとして1回30 mgを1日2回、12歳以上の小児には塩酸フェキソフェナジンとして1回60 mgを1日2回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

（下線部今回追加）