

アレグラ錠 30mg
アレグラ錠 60mg
(塩酸フェキソフェナジン)
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はサノフィ・アベンティス株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

サノフィ・アベンティス株式会社

1.4 特許状況

1. 特許状況

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

略号一覧表

略称、略号	内容
CL/F	経口投与後の見かけの全身クリアランス
MDL 16,455	フェキソフェナジン
MDL 16,455A	塩酸フェキソフェナジン

目次

略号一覧表.....	2
1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	5
(1) 起原又は発見の経緯.....	5
(2) 開発の経緯	5
(2.1) 成人における開発の経緯.....	5
(2.2) 小児における開発の経緯.....	6
(2.2.1) 非臨床試験	6
(2.2.2) 臨床試験.....	7
(2.2.2.1) 海外での開発の経緯.....	7
(2.2.2.1.1) 第Ⅰ相試験.....	7
(2.2.2.1.2) 第Ⅲ相試験.....	8
(2.2.2.2) 国内での開発の経緯.....	10
(2.2.2.2.1) 開発計画	10
(2.2.2.2.2) 第Ⅲ相試験.....	11
(2.3) その他の開発.....	13

表目次

表 1.5- 1	MDL 16,455A の米国及び欧州における申請・上市状況	10
----------	--------------------------------------	----

図目次

図 1.5- 1	MDL 16,455A の小児適応拡大（7～15 歳）に係る開発の経緯図	14
----------	--	----

1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

本申請は、成人に対し、2000年9月に「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹」、2002年4月に「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」の効能について1回60mg 1日2回投与にて承認を取得した選択的ヒスタミンH₁受容体拮抗作用を主作用とする抗アレルギー薬MDL 16,455A（一般名：塩酸フェキソフェナジン、販売名：アレグラ錠60mg）の小児への適応拡大とそれに係る30mg錠の剤型追加についての申請である。

(1) 起原又は発見の経緯

MDL 16,455Aは、米国のsanofi-aventis U.S. LLCにより、テルフェナジンの主活性代謝物であるMDL 16,455（フェキソフェナジン）の塩酸塩として合成、開発された抗アレルギー薬である。

テルフェナジンは中枢神経系抑制作用が極めて低いことを特徴とし、世界100カ国以上でのべ90億例以上（patient-days）に投与され、アレルギー性鼻炎及びアレルギー性皮膚疾患の分野では当時世界で最も多く処方された薬剤であったが、市販後有害事象報告の蓄積により、心室性不整脈などのQTc延長を伴う心血管系の重篤な副作用がまれに現れることが明らかとなった。その後の研究でその原因として、薬物相互作用や肝障害等によって代謝が阻害された場合にテルフェナジン未変化体の血中濃度が著しく上昇することにより、まれにQTc延長が起こることがあることが判明した。このためテルフェナジンに代わる薬剤として、安全性を改善したMDL 16,455Aを開発するに至った。

(2) 開発の経緯

(2.1) 成人における開発の経緯

海外では1993年に第I相試験が開始され、成人（12歳以上の小児を含む）の季節性アレルギー性鼻炎については欧州では1996年3月に、米国では1996年7月に承認を取得した。また慢性蕁麻疹についても欧州では1996年12月に、米国では2000年2月に効能追加として承認されている。

日本では1995年9月に第I相試験が開始され、第I相試験、臨床薬理試験、慢性蕁麻疹、通年性アレルギー性鼻炎及び季節性アレルギー性鼻炎の試験結果をもって、ブリッジングにより海外臨床試験成績を利用した上で「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹」の効能について、2000年9月に承認を取得した。次いで、国内で実施した湿疹・皮膚炎群患者及び皮膚そう痒症患者を対象とした2つの一般臨床試験、及びアトピー性皮膚炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験の国内臨床試験成績をもって、「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」の効能について、2002年4月に承認を取得した。

(2.2) 小児における開発の経緯

現在小児の適応を取得し販売されているヒスタミン H_1 受容体拮抗作用を主作用とする薬剤では、中枢性鎮静作用に起因すると考えられる眠気の副作用のため、ときに仕事や学習効率の低下といった影響がみられている。本剤は、精神運動能（自動車運転、ワープロ入力作業等）に対する影響がみられないことが本邦及び海外での成人における臨床試験成績によって確認されている。現在小児適応が認められているヒスタミン H_1 受容体拮抗作用を主作用とする抗アレルギー薬は少なく、特に本剤のような中枢性鎮静作用を示さない薬剤を就学期の児童に対して適応拡大を行うことは、臨床現場での薬剤の選択範囲が広がり、その意義は大きいと考え本剤の開発に着手した。

(2.2.1) 非臨床試験

欧米においては、小児（6～11 歳）に対する臨床試験開始にあたって、それまでに提出されていた非臨床試験データについてさらなる追加データの必要性の有無を検討し、既存の成獣動物のみのデータで小児に対する評価が可能であると判断したことから、追加試験は実施しなかった。また、米国においては第Ⅲ相試験開始にあたり幼若動物を用いた試験実施の必要性を FDA と協議しているが、成人（12 歳以上の小児を含む）の季節性アレルギー性鼻炎の申請時に提出した既存の成獣動物のみのデータで小児使用に対する評価が可能であり、追加試験実施の必要性はないと判断された。

本邦での小児臨床試験開始にあたり、これまでに国内外で得られている成績をもとに、新たな追加試験実施の必要性について、「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン」（平成 10 年 11 月 13 日医薬審第 1019 号）及び「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」（平成 12 年 12 月 15 日医薬審第 1334 号）に参照して検討を行ったが、これまでに得られている成績から小児使用に対する評価は可能と考え、新たな非臨床試験は実施しなかった。

なお、本邦における初回申請（鼻炎・蕁麻疹）承認後に得られた毒性試験データとして、「MDL 16,455A を用いたマウスの受胎能試験と出生前及び出生後発生試験（単一試験）」があり、前述の 2 つのガイドラインに照らし、MDL 16,455A の生殖毒性試験結果であることから、小児での臨床試験実施に際して重要な情報であると判断し、本申請において評価資料として提出することとした。初回申請（鼻炎・蕁麻疹）時に提出した MDL 16,455A の毒性試験及び今回提出したマウス生殖発生毒性試験の結果において、小児での臨床使用上特に懸念される毒性は認められなかった。（「2.4 非臨床に関する概括評価」）

(2.2.2) 臨床試験

(2.2.2.1) 海外での開発の経緯

(2.2.2.1.1) 第 I 相試験

1995 年 9 月にカナダにて第 I 相試験が開始され、アレルギー性鼻炎小児患者における MDL 16,455A の薬物動態及びヒスタミン誘発皮膚膨疹及び紅斑に対する抑制効果を検討した。

カナダにおいて、7～12 歳のアレルギー性鼻炎患者 15 例を対象に、MDL 16,455A 30mg 及び 60mg をクロスオーバー法にて単回経口投与したときの MDL 16,455 の薬物動態、ヒスタミン誘発皮膚膨疹及び紅斑に対する抑制作用を検討した (PJPR0037 試験)。

MDL 16,455A は経口後速やかに吸収され、 $AUC_{(0-\infty)}$ 及び C_{max} は投与量に依存して増加した (「2.7.6 個々の試験のまとめ」図 2.7.6-1、図 2.7.6-2、表 2.7.6-5)。また、ヒスタミン (高濃度) 誘発時における皮膚膨疹・紅斑に対する抑制効果は 30mg 投与群と 60mg 投与群では同程度であった (「2.7.6 個々の試験のまとめ」表 2.7.6-6)。主な副作用としては、リンパ節症 2 例、傾眠 2 例が報告された (「2.7.6 個々の試験のまとめ」表 2.7.6-7)。臨床検査、バイタルサイン及び心電図 QTc に関して臨床的に問題となる異常変動あるいは異常所見はみられなかった。

欧州において、6～11 歳アレルギー性鼻炎患者 36 例を対象に、MDL 16,455A 15mg、30 mg、60mg あるいはプラセボを不完備ブロッククロスオーバーデザインにて単回経口投与したときの MDL 16,455A の薬物動態、ヒスタミン誘発皮膚膨疹及び紅斑に対する抑制効果を検討した

(II1119 試験)。MDL 16,455A は経口後速やかに吸収され、MDL 16,455A 15mg、30mg 及び 60 mg 投与後の $AUC_{(0-8)}$ 及び C_{max} は投与量に比例して増加した (「2.7.6 個々の試験のまとめ」図 2.7.6-3、表 2.7.6-9)。投与前値及び治験薬投与後の反応に大きなばらつきがあったため薬力学作用の定量的な結論を得ることはできなかったが、ヒスタミン (高濃度) 誘発時における 30mg 及び 60mg 投与群の皮膚膨疹ならびに紅斑に対する抑制効果は、15mg 投与群に比べて高く、30mg 投与群と 60mg 投与群の比較では、投与量の違いによる大きな差はみられなかった (「2.7.6 個々の試験のまとめ」表 2.7.6-10)。副作用としては、腹痛 NOS 4 例、悪心 1 例が報告された。また、臨床検査、バイタルサイン及び心電図 QTc に関して臨床上問題となる異常変動あるいは異常所見はみられなかった。

(2.2.2.1.2) 第Ⅲ相試験

第Ⅰ相試験（PJPR0037試験）の結果を考慮して、MDL 16,455A 15mg 錠、30mg 錠及び 60mg 錠 1 日 2 回経口投与でのプラセボ対照比較試験を実施することとした。

米国

北米（米国及びカナダ）において、6～11 歳季節性アレルギー性鼻炎患者 875 例を対象に、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（MDL 16,455A 15mg、30mg、60mg あるいはプラセボ 1 日 2 回を 2 週間経口投与）を実施し、有効性及び安全性、薬物動態を検討した（C3066、C3077 試験）。C3066 試験及び C3077 試験は、同時期に同一内容の治験実施計画書で実施されたが、C3066 試験及び C3077 試験の治験期間が終了した時点で、いずれの試験も目標症例数に達しなかったため、開鍵前に FDA と協議の上、2 試験を併合して解析することとした。主要評価項目である合計症状スコア*の変化量において、C3066/C3077 試験の併合解析及び C3066 試験単独の解析結果からは MDL 16,455A 群がプラセボ群より優れた効果を有すること及び用量反応性があることを明確にすることができなかった。

しかしながら、C3077 試験はすべての実薬群でプラセボ群と比較し有意なスコア減少が認められ（MDL 16,455A 15mg 群：p=0.0023、30mg 群：p=0.0138、60mg 群：p=0.0064、共分散分析）、また有意な用量反応性も認められた（p=0.0318、共分散分析）（「2.7.6 個々の試験のまとめ」表 2.7.6-21）。

なお、米国 sanofi-aventis U.S. LLC では [REDACTED] での FDA からの指摘に基づき、C3066/C3077 試験の併合解析及び C3066 試験単独の解析結果でプラセボに対する差が示せなかった理由について考察したところ、C3066 試験でカナダの施設におけるプラセボ群のスコア減少は実薬群以上であったことが影響したと考えられた（「2.7.3 アレルギー性鼻炎 臨床的有効性の概要」表 2.7.3-14）。そこで、探索的にカナダの施設で組み入れられた全症例を除外した C3066/C3077 試験の併合解析結果をみたところ、主要評価項目において MDL 16,455A 30mg 群及び 60mg でプラセボ群と比較し有意差が示された（30mg 群 p=0.0276、60mg 群 p=0.0364、共分散分析）（「2.7.3 アレルギー性鼻炎 臨床的有効性の概要」表 2.7.3-15）。

副作用の発現率は MDL 16,455A 群で 6.8%（44/646 例）、プラセボ群で 5.7%（13/229 例）であり、主な副作用は、頭痛が MDL 16,455A 群 2.2%（14/646 例）、プラセボ群 1.7%（4/229 例）、上部腹痛が MDL 16,455A 群 0.6%（4/646 例）、プラセボ群 1.3%（3/229 例）、不眠症が MDL 16,455A 群 0.6%（4/646 例）、プラセボ群 0%（0/229 例）であった（「2.7.6 個々の試験のまとめ」表 2.7.6-24）。C3077 試験において、重篤な有害事象として、MDL 16,455A 30mg 群の 1 例に頻脈、悪心、嘔吐及び喘息発作重積が発現した。喘息発作重積はアレルゲンへの曝露によるも

*くしゃみ、鼻汁（鼻水）、鼻・口内・咽頭及び／または耳のそう痒、眼のそう痒感・流涙・眼充血の各症状スコアの合計

の、頻脈、悪心及び嘔吐は喘息治療のために使用された薬剤によるもので、いずれの事象も治験薬との因果関係は「ほとんど関連なし」と担当医師により判断され、後遺症なしに回復した（「2.7.6 個々の試験のまとめ」表 2.7.6-25）。

臨床検査、バイタルサイン及び心電図 QTc の異常発現において、MDL 16,455A 群とプラセボ群との間に差は認められなかった。

薬物動態については、593 例の被験者から得られた 730 時点の血漿中 MDL 16,455 濃度値を用いて、薬物動態解析プログラム（NONMEM）により、MDL 16,455 の薬物動態プロファイルを最適に表すポピュレーションモデルを確立した。さらに、ベイズ推定法により被験者ごとに推定した MDL 16,455 の CL/F は投与量に影響を受けることなくほぼ等しい値を示した（「2.7.6 個々の試験のまとめ」表 2.7.6-28）。

以上の成績をもって、米国では 6～11 歳の小児に対して 1 回 30mg 1 日 2 回を用法・用量とし、季節性アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹の効能で 2000 年 2 月に承認された。

欧州

欧州では上述した PJPR0037 試験、C3066 試験及び C3077 試験に加え、欧州、米国、南米、オセアニア、南アフリカ等において、6～11 歳季節性アレルギー性鼻炎患者 935 例を対象に、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（MDL 16,455A 30mg あるいはプラセボ 1 日 2 回を 2 週間（15～17 日間）経口投与）を実施し、有効性及び安全性の検討を行った（C3212 試験）。

その結果、主要評価項目である合計症状スコア*の変化量において、MDL 16,455A 30mg 群はプラセボ群と比較し有意なスコア減少を認めた（ $p=0.0001$ 、共分散分析）（「2.7.6 個々の試験のまとめ」表 2.7.6-33）。また、くしゃみ、鼻汁及び鼻閉のすべての症状で MDL 16,455A 30mg 群はプラセボ群と比較し有意な症状スコア減少が認められた（くしゃみ： $p=0.0001$ 、鼻汁： $p=0.0005$ 、鼻閉： $p=0.0079$ 、共分散分析）（「2.7.6 個々の試験のまとめ」表 2.7.6-34）。

副作用の発現率は MDL 16,455A 群で 3.0%（14/464 例）、プラセボ群で 2.3%（11/471 例）であり、主な副作用は頭痛が MDL 16,455A 群 0.2%（1/464 例）、プラセボ群 0.6%（3/471 例）、鼻出血が MDL 16,455A 群 0.4%（2/464 例）、プラセボ群 0.4%（2/471 例）であった（「2.7.6 個々の試験のまとめ」表 2.7.6-36）。MDL 16,455A 60mg 群の 1 例に、重篤な副作用として好中球減少症が発現したが、追跡調査により回復が確認された（「2.7.6 個々の試験のまとめ」表 2.7.6-37）。臨床検査値、バイタルサインの異常発現において、MDL 16,455A 群とプラセボ群で差は認められなかった。

EU では、この C3212 試験及び北米における試験（C3066/3077 試験）の成績をもって、6～11 歳の小児に対して 1 回 30mg 1 日 2 回を用法・用量とし、季節性アレルギー性鼻炎の効能で、イギリスにて 2003 年 4 月に承認後、相互認証審査によりドイツ、スウェーデン他各国にて承認を取得し販売されている。なお、フランス、オランダについては EU 加盟国であるが、成人の申請にお

いて国別審査により承認されたことから、小児の申請においても成人と同様に国別審査によりそれぞれ 2003 年 7 月及び 2004 年 5 月に承認された。EU 非加盟国であるスイスにおいては、2003 年 2 月に承認された。

表 1.5- 1 MDL 16,455A の米国及び欧州における申請・上市状況

		米国	イギリス他 欧州
成人及び小児12歳以上	季節性アレルギー性鼻炎	承認上市済 60mg 1日2回 180mg 1日1回	承認上市済 120mg 1日1回
	慢性蕁麻疹	承認上市済 60mg 1日2回	承認上市済 180mg 1日1回
小児6～11歳	季節性アレルギー性鼻炎	承認上市済 30mg 1日2回	承認上市済 30mg 1日2回
	慢性蕁麻疹	承認上市済 30mg 1日2回	

(2.2.2.2) 国内での開発の経緯

(2.2.2.2.1) 開発計画

日本では、2000年初旬より小児適応拡大の検討を本格的に開始した。適応症については、いずれの疾患についても、発症機序、病態、診断及び薬物療法は成人と小児で基本的に同じと考えられていることから、成人と同じ適応症を取得することを目指とした。

臨床試験を進めるにあたっては、先行して行われた外国人の小児臨床試験成績及び成人における臨床試験成績をもとに、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」（平成 12 年 12 月 15 日医薬審 1334 号）を考慮し、小児への適応拡大のための承認申請データパッケージ及び治験実施計画の検討を進めた。検討の過程においては、医薬品機構と事前面談及び対面相談を行い、そこで得られた助言、及びそれまでに得られていた知見を総合的に勘案して、アレルギー性鼻炎については通年性アレルギー性鼻炎を、皮膚疾患についてはアトピー性皮膚炎を対象疾患として、欧米で承認されている小児の用法・用量にて、日本人小児患者における有効性及び安全性を確認することを目的とした第Ⅲ相二重盲検群間比較試験を実施することとした。なお、薬物動態については日本人小児患者におけるアレルギー性鼻炎を対象とした第Ⅲ相比較試験の中で確認することとした。（「2.5 臨床に関する概括評価 1. 製品開発の根拠」(5) 臨床開発計画、外国臨床データの利用）。

(2.2.2.2.2) 第Ⅲ相試験

＜アレルギー性鼻炎＞

通年性アレルギー性鼻炎患者146例を対象に、フマル酸ケトチフェンを対照とした二重盲検並行群間比較試験を実施した（O3101試験）。

7～11歳の患者には MDL 16,455A 30mg あるいはフマル酸ケトチフェンドライシロップ1g 1日2回、12～15歳の患者には MDL 16,455A 60mg あるいはフマル酸ケトチフェンドライシロップ1g 1日2回を4週間経口投与したときの有効性及び安全性、薬物動態を検討した。

主要評価項目であるくしゃみ発作、鼻汁、鼻閉の3症状合計スコア変化量において、共分散分析モデルを用いた解析の結果、MDL16,455A 群のフマル酸ケトチフェン群に対する非劣性が検証された（「2.7.6 個々の試験のまとめ」表2.7.6-44）。また、くしゃみ、鼻汁及び鼻閉において、投与前値に比べスコア減少が認められた。その中でも鼻閉に対し MDL 16,455A がフマル酸ケトチフェンよりも有効であった（「2.7.6 個々の試験のまとめ」表2.7.6-45）。また、有効性に対する年齢層による違いは認められなかった（「2.7.6 個々の試験のまとめ」表2.7.6-48）。

有害事象発現率は MDL 16,455A 群で52.0%（39/75例）、フマル酸ケトチフェン群で63.4%（45/71例）で両群間に差はなかった（「2.7.6 個々の試験のまとめ」表2.7.6-49）。副作用発現率は MDL 16,455A 群で5.3%（4/75例）であり、フマル酸ケトチフェン群の発現率23.9%（17/71例）よりも低かった（「2.7.6 個々の試験のまとめ」表2.7.6-51）。主な副作用は傾眠で、MDL 16,455A 群で2.7%（2/75例）であったのに対し、フマル酸ケトチフェン群では14.1%（10/71例）であった（「2.7.6 個々の試験のまとめ」表2.7.6-52）。MDL 16,455A 群において重篤な有害事象は認められなかった。いずれの群においても臨床検査値に特筆すべき異常変動はなく、心電図 QTc に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

薬物動態については、前述の季節性アレルギー性鼻炎小児患者を対象に北米で実施した PPK 解析において確立したポピュレーションモデルを用いて、MDL 16,455A 群 69例の被験者から得られた137時点の血漿中 MDL 16,455濃度値からベイズ推定法により薬物動態パラメータを推定した。その結果、7～11歳の日本人小児に MDL 16,455A 30mg を投与したときの薬物動態プロファイル（血漿中濃度推移及び曝露量）は、同年代の外国人小児に MDL 16,455A 30mg を投与したときと類似していると考えられた。（「2.7.6 個々の試験のまとめ」表2.7.6-54、図2.7.6-13、図2.7.6-14）。また、12～15歳の日本人小児に MDL 16,455A 60mg を投与したときの薬物動態プロファイルは、日本人成人に MDL 16,455A 60mg を投与したときと類似していることが示された。

（「2.7.6 個々の試験のまとめ」表2.7.6-54、図2.7.6-15、図2.7.6-16）。7～11歳の日本人小児に MDL 16,455A 30mg を投与したときの血漿中濃度及び $AUC_{(0-\infty)}$ の平均値は、12～15歳の日本人小児に60mg を投与したときと比べて、やや低い値を示した（「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」図2.5-3、「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」表2.5-11）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られた（「2.5 臨床に関する概括評価」表2.5-22、「2.7.4 臨床的安全性の概要」表2.7.4-13）。

<アトピー性皮膚炎>

アトピー性皮膚炎患者174例を対象に、フマル酸ケトチフェンを対照とした二重盲検並行群間比較試験を実施した（O3102試験）。7～11歳の患者には MDL 16,455A 30mg あるいはフマル酸ケトチフェンドライシロップ1g 1日2回、12～15歳の患者には MDL 16,455A 60mg あるいはフマル酸ケトチフェンドライシロップ1g 1日2回を4週間経口投与したときの有効性及び安全性を検討した。

主要評価項目である平均かゆみスコア変化量において、共分散分析モデルを用いた解析の結果、MDL 16,455A 群はフマル酸ケトチフェン群に対して非劣性であることが検証された（「2.7.6 個々の試験のまとめ」表 2.7.6-59）。皮疹の状態においても、フマル酸ケトチフェンと同様に改善がみられた（「2.7.6 個々の試験のまとめ」表 2.7.6-60）。また、有効性に対する年齢層による大きな違いは認められなかった（「2.7.6 個々の試験のまとめ」表 2.7.6-62）。

有害事象発現率は MDL 16,455A 群で 30.1%（25/83 例）、フマル酸ケトチフェン群で 31.9%（29/91 例）、副作用発現率は MDL 16,455A 群で 10.8%（9/83 例）、フマル酸ケトチフェン群で 13.2%（12/91 例）であり、両群間に差はなかった（「2.7.6 個々の試験のまとめ」表 2.7.6-63、表 2.7.6-65）。主な副作用は傾眠で、MDL 16,455A 群で 3.6%（3/83 例）、フマル酸ケトチフェン群で 4.4%（4/91 例）であった（「2.7.6 個々の試験のまとめ」表 2.7.6-66）。いずれの群においても重篤な有害事象は認められなかった。臨床検査値異常変動の発現頻度については、いずれの検査項目においても、両群間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

以上より、MDL 16,455A は外国人小児においてプラセボに対し有意な効果がみられ、また日本人小児においても、フマル酸ケトチフェンとの比較試験において、有効性については非劣性が証明され、安全性については副作用発現率に差がなく、中枢鎮静作用による副作用が少ないという結果が得られ、有用な薬剤であることが確認されたことから、本申請をするに至った。

(2.3) その他の開発

日本において現在実施中の臨床試験はない。成人における1日1回投与法の開発に係る臨床試験を実施した [REDACTED]

一方、海外では [REDACTED] において、 [REDACTED] 及び [REDACTED] の効能について [REDACTED] [REDACTED] について開発中であり、成人における喘息に対しては期待された効果がみられなかったことから開発を中止した。

図1.5- 1に今回の MDL 16,455A の小児適応拡大（7～15歳）に係る開発の経緯を示した。

図 1.5-1 MDL 16,455A の小児適応拡大（7～15 歳）に係る開発の経緯図

資料 区分	試験項目	
	物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法	
第三部	安定性	製剤
第四部	毒性試験	生殖に及ぼす影響
第五部	生物学的 同等性	溶出試験
	分析法バリデーション	
	臨床試験	第Ⅰ相／臨床薬理試験
		国内試験 第Ⅲ相試験
		海外試験 第Ⅰ相／臨床薬理試験
		第Ⅲ相試験