

アレロック錠 2.5

アレロック錠 5

アレロック OD 錠 2.5

アレロック OD 錠 5

第 2 部 CTD の概要

2.5 臨床に関する概括評価

協和発酵キリン株式会社

略号一覧表

本資料に用いた略号または略称は次のとおりである。

略号（略称）	解説	
	英語	日本語
ALT（GPT）	alanine aminotransferase (glutamic pyruvic transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
AST（GOT）	aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ）
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC ₀₋₁₂	area under the plasma concentration time curve 0-12	投与後 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
bid	bis in die	1 日 2 回投与
CL/F	total clearance	全身クリアランス
CL _r	renal clearance	腎クリアランス
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
MedDRA/J	medical dictionary for regulatory activities/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
NONMEM	nonlinear mixed-effect modeling	非線形混合効果モデル
t _{max}	time to peak plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

目次

2.5	臨床に関する概括評価（臨床概括評価）	5
2.5.1	製品開発の根拠	5
2.5.1.1	製品開発の臨床的・科学的背景	5
2.5.1.2	臨床試験計画	8
2.5.1.3	治験相談	10
2.5.1.4	臨床データパッケージ	11
2.5.1.5	申請を行う効能・効果、用法・用量	12
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価	14
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価	15
2.5.3.1	小児における薬物動態（0420 試験）	15
2.5.3.2	小児と成人の薬物動態の比較	15
2.5.3.3	母集団薬物速度論的解析による小児の薬物動態	16
2.5.4	有効性の概括評価	18
2.5.4.1	アレルギー性鼻炎	18
2.5.4.2	皮膚疾患に伴う瘙痒	20
2.5.4.3	長期投与における効果の持続	22
2.5.4.4	有効性に関する結論	22
2.5.5	安全性の概括評価	24
2.5.5.1	有害事象	24
2.5.5.2	臨床検査値の評価	27
2.5.5.3	長期投与の安全性	28
2.5.5.4	内因性要因および外因性要因	28
2.5.5.5	市販後使用経験	28
2.5.5.6	安全性に関する結論	29
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	31
2.5.6.1	本剤の臨床的位置づけ	31
2.5.6.2	有効性	31
2.5.7	参考文献	33

2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

2.5.1 製品開発の根拠

KW-4679（一般名：オロパタジン塩酸塩）は、主作用としてヒスタミン H_1 受容体拮抗作用を有し、加えてトロンボキサン、ロイコトリエンなどのメディエーターの遊離抑制作用、さらにアレルギー炎症の増悪因子であるタキキニンの遊離抑制作用も併せ持つ抗アレルギー剤である。すでに国内では、成人のアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、痒痒性皮膚疾患に対して有用性が認められ、2000 年 12 月 22 日に効能・効果「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚痒痒症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑）」、用法・用量「通常、成人には 1 回オロパタジン塩酸塩として 5 mg を朝及び就寝前の 1 日 2 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」として医薬品製造承認を取得し、2001 年 3 月にアレロック®錠 2.5 および 5 として発売されている。

また、服薬コンプライアンス向上の観点から、水なしで容易に服薬できる口腔内崩壊錠（OD 錠）の開発を 20 年より開始した。OD 錠は自社の製剤技術を駆使した製剤設計により、口腔内において速やかに崩壊する一方で、保存中や容器から取り出す際に割れ欠けの少ない強固な錠剤である。また、原薬の溶出が口腔内に在る間は抑制され、嚥下後に速やかにおこるため、原薬由来の苦味が低減される特徴を有している。OD 錠は、既承認の普通錠との生物学的同等性が確認されたことから、アレロック®OD 錠 2.5 および同 OD 錠 5 として、申請区分「（7 の 2）剤型追加に係る医薬品（再審査期間中ではないもの）」として医薬品製造販売承認申請を行い、製造販売承認を取得した。OD 錠は、小児でも容易に服用でき、QOL の向上にもつながることが期待されることから、生物学的同等性が確認されていることも踏まえて、今回、先に小児に係る用法および用量の追加を申請した、アレロック®錠 2.5 および 5 と同一の用法および用量を追加する承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

本一部変更承認申請におけるアレロック OD 錠 2.5 および同 OD 錠 5 の添付資料は、平成 20 年 9 月 25 日付で承認事項一部変更承認申請した、アレロック錠 2.5 および同錠 5 と同内容（モジュール 4 およびモジュール 5 は同一）の資料である。なお、特に説明がない限り、本申請資料内の「本剤」および「普通錠」はアレロック®錠 2.5 および同錠 5 を、「OD 錠」はアレロック®OD 錠 2.5 および同 OD 錠 5 を示す。

2.5.1.1 製品開発の臨床的・科学的背景

アレルギー性鼻炎は、「原則的には発作性反復性のくしゃみ、水性鼻漏、鼻閉を 3 主徴とする鼻粘膜の I 型アレルギー性疾患」と定義されている¹⁾。その症状を引き起こす主要な物質の一つがヒスタミンである。ヒスタミンは、鼻粘膜表層に分布する肥満細胞の表面における抗原抗体反応により肥満細胞から放出され、鼻粘膜の知覚神経終末、血管の反応としてくしゃみ、鼻汁、鼻閉を引き起こす²⁾。特に、抗原曝露直後から見られるくしゃみや鼻汁の発現に大きく関与している。

小児のアレルギー性鼻炎の多くは通年性アレルギー性鼻炎で、1998 年の全国調査では、有病率は 5 歳から 9 歳で 25.5%、10 歳から 19 歳で 34.9%³⁾ である。小児のアレルギー性鼻炎の症状は、成人と同様にくしゃみ、鼻汁、鼻閉の 3 症状が中心で⁴⁾、特徴はハウスダストが主な抗原であること、鼻腔が狭いため鼻粘膜の腫脹により鼻腔が閉塞し、鼻閉症状が起こりやすいこ

と、鼻汁が水性だけではなく粘膿性のものがあること、副鼻腔炎の合併が多いことなどである^{4)、5)}。

小児のアレルギー性鼻炎の診断と薬物療法は成人に準じて行われている⁶⁾。通年性アレルギー性鼻炎の重症度と病型の組み合わせによる薬物療法の選択方法を表 2.5.1.1-1 に示した。この中で、ヒスタミンの関与が大きい鼻症状である、くしゃみ、鼻汁を主訴とする「くしゃみ・鼻漏型」の治療薬として、第 2 世代抗ヒスタミン薬が挙げられている。第 2 世代抗ヒスタミン薬は、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用に加え、他の化学伝達物質の遊離抑制作用を持ち、弱いながらも鼻閉に対する効果もあり、効果の持続時間も長い薬剤である。また末梢組織のヒスタミン H₁ 受容体への結合が高いため脳内への移行性が低く、中枢性鎮静作用の少ないことが特徴であり^{7)、8)}、本剤もこれに含まれる。

表 2.5.1.1-1 通年性アレルギー性鼻炎の治療⁹⁾

重症度		軽症		中等症		重症			
病 型		くしゃみ・鼻漏型		鼻閉型または鼻閉を主とする充全型		くしゃみ・鼻漏型		鼻閉型または鼻閉を主とする充全型	
治 療	①第2世代抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬	①第2世代抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③鼻噴霧用ステロイド薬	①抗LTs薬 ②抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 ③鼻噴霧用ステロイド薬	鼻噴霧用ステロイド薬 ＋ 第2世代抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用ステロイド薬 ＋ 抗LTs薬または抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 必要に応じて点鼻用血管収縮薬を治療開始時の5～7日間に限って用いる。				
	①、②のいずれか一つ。	①、②、③のいずれか一つ。 必要に応じて①または②に③を併用する。		鼻閉型で鼻腔形態異常を伴う症例では手術					
	特異的免疫療法								
	抗原除去・回避								

LTs：ロイコトリエン、PGD₂：プロスタグランジン D₂、TXA₂：トロンボキサン A₂

痒みを伴う皮膚疾患には、湿疹皮膚炎（アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎など）、痒疹、皮膚掻痒症、蕁麻疹、薬疹、乾癬などがある¹⁰⁾。痒みは末梢性のものと中枢性のものに分類されるが、そのほとんどは末梢性のものである。末梢性の痒みは皮膚に多く存在する細い無髄神経である C 繊維により求心性に伝達すると考えられている。末梢性の痒みのレセプターは表皮－真皮境界部に存在する自由神経終末で、その活性化により痒みが生じると考えられている。その活性化の起因物質の一つがヒスタミンである。ヒスタミンは、蕁麻疹で血管透過性亢進と血管拡張作用を起こし痒みを惹起する中心的な役割を果たしており、乾癬では皮疹局所における起痒因子として作用している可能性が考えられている¹¹⁾。

小児の代表的な掻痒性皮膚疾患としてアトピー性皮膚炎がある。アトピー性皮膚炎の有症率は、全国規模で行われた疫学調査では、小学校 1 年生と 6 年生で 11.2% (2664/23719 名)¹²⁾ と報告されている。アトピー性皮膚炎の重要な皮膚症状の一つが掻痒である¹³⁾。掻痒は、単なる随伴症状ではなく、痒みに対する反射運動である搔破により皮膚に炎症を起こし、さらに皮膚を破壊して、病像の進行、リモデリングをもたらす。この itch scratch cycle と呼ばれる悪循環

環が皮膚症状を悪化させるため、掻破はアトピー性皮膚炎の増悪因子の一つとして捉える必要があるとされている^{13)、14)}。また、重症・難治症状は、急性悪化した皮膚症状を治療せずに放置していた時や、長期にわたり不十分な治療を行っていた時に起こるとされ¹³⁾、成人の難治性アトピー性皮膚炎への移行を抑えるには、小児での適切な治療が重要であると考えられている。

アトピー性皮膚炎の薬物療法の基本例を図 2.5.1.1-1 に示す。薬物療法の中心は、炎症の抑制を目的としたステロイド外用薬であり、重症度や皮疹の部位、年齢などに応じて選択する。抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬は止痒効果を期待して、外用薬治療を補助する治療と位置づけられている。

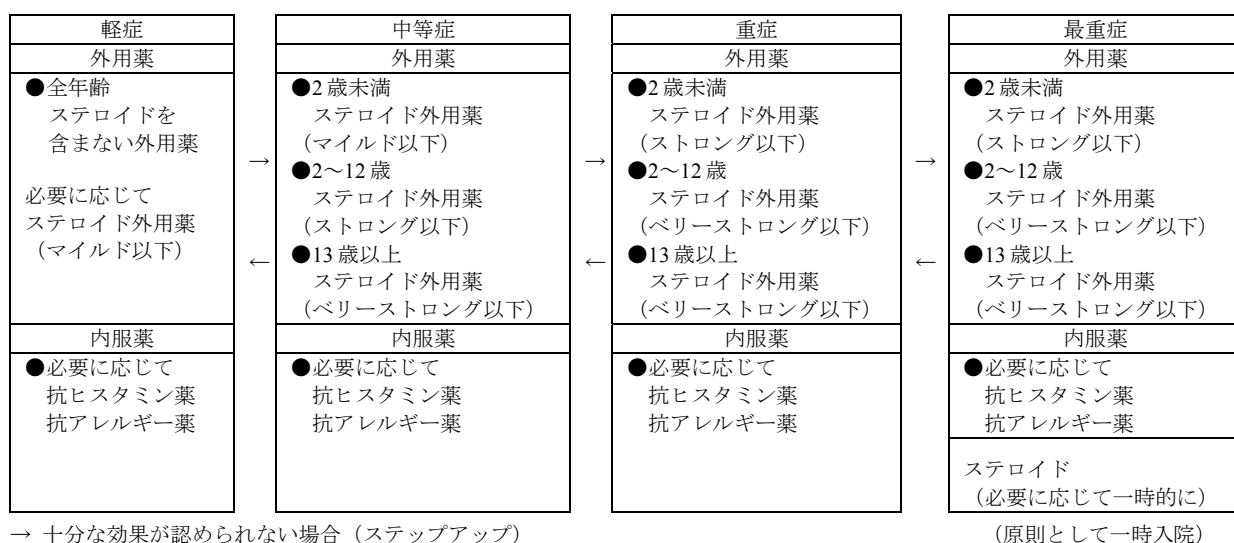


図 2.5.1.1-1 アトピー性皮膚炎の薬物療法の基本例¹⁵⁾

このように、小児のアレルギー性鼻炎とアトピー性皮膚炎の薬物療法における位置づけは異なるものの、成人と同様に抗アレルギー薬、第2世代抗ヒスタミン薬の必要性は高い。小児への適応を有する第2世代抗ヒスタミン薬を表 2.5.1.1-2 に示した。その治療薬の選択にあたっては、治療効果だけではなく副作用と薬物相互作用に対する配慮が必要とされているが¹⁶⁾、薬物相互作用のない薬剤は少ない。

本剤は、他のヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用を示す薬剤に比べて、成人の通年性アレルギー性鼻炎で、特に鼻閉に対する高い改善度を有すること、また、成人の慢性蕁麻疹で、瘙痒の高い消失効果を有することが認められている。前述のとおり、小児のアレルギー性鼻炎は、成人と同様にくしゃみ、鼻汁、鼻閉の3症状が中心で、鼻閉症状が起こりやすいなどの特徴を有する。また、小児のアトピー性皮膚炎は、瘙痒のコントロールが難治化および重症化を防ぐために重要であると考えられている。成人で高い有効性が認知されている本剤を、小児のアレルギー性鼻炎およびアトピー性皮膚炎に代表される瘙痒性皮膚疾患などへの治療に適正に使用できるようにすることは、臨床的な意義が高いと判断した。また本剤は、同種同効薬に比して薬物相互作用が少ない薬剤であり、小児に対してより安全に使用できるものと考えた。

表 2.5.1.1-2 小児に適応を有する第 2 世代抗ヒスタミン薬

一般名 (製品名)	剤型 ¹⁾	販売開始 年月	効能・効果	用法・用量	相互作用
ケトチフェンフ マル酸塩 (ザジテン [®])	DS Sy	1987/10 1985/7	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、	0.06 mg/kg を 1 日 2 回	中枢神経抑制剤、抗 ヒスタミン剤、アル コール
オキサトミド (セルテクト [®])	DS	1987/6	気管支喘息、アトピー性皮 膚炎、蕁麻疹、痒疹	0.5 mg/kg を 1 日 2 回	中枢神経抑制剤、ア ルコール
メキタジン (ゼスラン [®] 、ニ ボラジン [®])	Sy 細	1997/6 2001/7	気管支喘息 アレルギー性鼻炎、じん麻 疹、皮膚疾患に伴う痒疹 (湿疹・皮膚炎、皮膚痒疹 症)	0.12 mg/kg を 1 日 2 回 0.06 mg/kg を 1 日 2 回	中枢神経抑制剤、抗 コリン作用を有する 薬剤(三環系抗うつ 剤、MAO 阻害剤 等)、メトキサレ ン、アルコール
エピナスチン塩 酸塩 (アレジオン [®])	DS	2005/3	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	0.25~0.5 mg/kg を 1 日 1 回 0.5 mg/kg を 1 日 1 回	—
塩酸フェキソフ エナジン (アレグラ [®])	錠	2007/1 (30mg 錠) 2006/10 (60mg 錠)	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	7 歳以上 12 歳 未満: 30 mg を 1 日 2 回、12 歳 以上: 60 mg を 1 日 2 回	制酸剤(水酸化アル ミニウム・水酸化マ グネシウム含有製 剤)、エリスロマイ シン
ロラタジン (クラリチン [®])	DS 錠、 R 錠	2008/1 2007/10	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	3 歳以上 7 歳未 満: 5 mg を 1 日 1 回 7 歳以上: 10 mg を 1 日 1 回 7 歳以上: 10 mg を 1 日 1 回	エリスロマイシン、 シメチジン
セチリジン (ジルテック [®])	錠 DS	2009/4 2009/4	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	7 歳以上 15 歳 未満: 5 mg を 1 日 2 回 2 歳以上 7 歳未 満: 2.5 mg を 1 日 2 回、7 歳以 上 15 歳未満: 5 mg を 1 日 2 回	ビルシカイニド塩酸 塩水和物

1) DS: ドライシロップ剤、Sy: シロップ剤、細: 細粒剤、錠: 錠剤、R 錠: レディタブ錠

2.5.1.2 臨床試験計画

小児を対象とした臨床試験は、全て普通錠にて実施した。

小児への臨床試験計画を検討するにあたり、対象疾患は通年性アレルギー性鼻炎およびアトピー性皮膚炎を選択した。これらは、既に成人で適応のある「アレルギー性鼻炎」および「皮膚疾患に伴う痒疹」の小児における代表的な疾患であり、実施可能性も含め本剤の有効性および安全性の評価に適していると考えた。

臨床開発計画は「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」¹⁷⁾を参考にし、まず小児の薬物動態の検討を行い、小児で成人と同様の血漿中濃度が得られる投与量を推定した。次に臨床推奨用量の検討を行うため、通年性アレルギー性鼻炎を対象にプラセボを対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。その後、標準治療薬との非劣性を検証する目的でアトピー

一性皮膚炎を対象に二重盲検比較試験を実施した。本剤のヒスタミン H_1 受容体拮抗作用などの作用機序を考えると、成人と同程度の血漿中濃度が維持できれば、小児でも成人と同様の対象疾患で同一の用法・用量になるものと考えた。プラセボを対照薬とした臨床試験を小児のアトピー性皮膚炎を対象にして実施することは、倫理面から困難であると判断し、用量反応試験は通年性アレルギー性鼻炎を試験対象に、標準治療薬が対照薬となる非劣性試験はアトピー性皮膚炎を試験対象にそれぞれ設定した。

さらに、長期投与したときの安全性を検討する目的で、通年性アレルギー性鼻炎を対象に12週間の長期投与試験を非盲検にて実施した。

本申請の対象となる小児の年齢の下限は、当初アレロック®錠の製造販売後における使用成績調査において報告されていた年齢の下限と錠剤の嚥下能力を勘案して6歳としていたが、非劣性試験での対照薬の用法・用量の年齢区分にあわせて7歳に設定した。なお、XXXXXXXXXX。

以上、実施した臨床試験は表 2.5.1.2-1 に示すとおり、小児の薬物動態試験、小児通年性アレルギー性鼻炎を対象とした用量反応試験、小児アトピー性皮膚炎を対象とした非劣性試験、小児通年性アレルギー性鼻炎を対象とした長期投与試験の4試験である。

これらの試験は、薬事法第14条3項および第80条の2に規定する基準、ならびに平成9年3月27日付け厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」および平成15年6月12日付け厚生労働省令第106号、平成16年12月21日付け厚生労働省令第172号、平成18年3月31日付け厚生労働省令第72号の「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」の基準を遵守して実施した。

なお、臨床試験計画については、後述のとおり独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、医薬品総合機構）との対面相談を行っている。

表 2.5.1.2-1 臨床試験の一覧（普通錠）

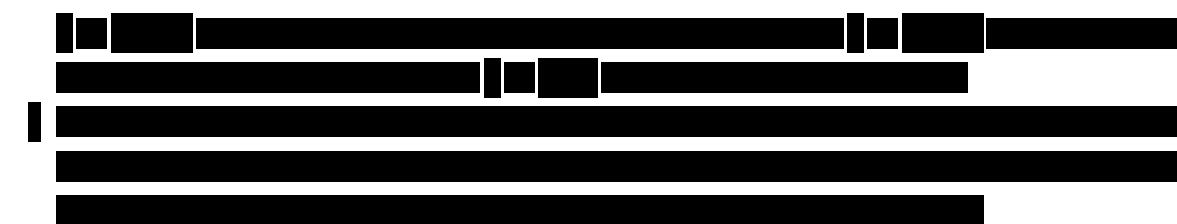
試験種類	試験名	試験番号	デザインおよび対照	用法・用量	登録例数	投与期間	治験期間
薬物動態	小児における薬物動態試験	0420	非盲検	体重 20 kg 以上 40 kg 未満： 2.5 mg 1 日 2 回 体重 40 kg 以上：5 mg 1 日 2 回	12 例	8 日間 (15 回反復投与)	20 XX 年 1 XX 月～ 20 XX 年 1 XX 月
用量反応	小児通年性アレルギー性鼻炎を対象とした二重盲検比較試験	0421	プラセボ対照 多施設共同 二重盲検	KW-4679 2.5 mg 1 日 2 回	103 例	2 週間	20 XX 年 1 XX 月～ 20 XX 年 1 XX 月
				KW-4679 5 mg 1 日 2 回	100 例		
				プラセボ 1 日 2 回	99 例		
非劣性	小児アトピー性皮膚炎に対する二重盲検比較試験	0422	実薬対照 多施設共同 二重盲検	KW-4679 5 mg 1 日 2 回	152 例	2 週間	20 XX 年 1 XX 月～ 20 XX 年 1 XX 月
				ケトチフェンフマル酸塩ド ライシロップ 1 g 1 日 2 回	153 例		
長期投与	小児アレルギー性鼻炎を対象とした長期投与試験	0523	多施設共同 非盲検	初回投与量 体重 20 kg 以上 30 kg 未満： 2.5 mg 1 日 2 回 体重 30 kg 以上：5 mg 1 日 2 回	50 例	12 週間	20 XX 年 1 XX 月～ 20 XX 年 1 XX 月

小児での薬物動態試験の終了後、臨床試験パッケージの妥当性について、医薬品総合機構と対面相談を実施した（XXXXXXXXXX：平成XXXX年XX月XX日実施）。相談事項は次の2点とした。

[illegible]

[REDACTED]

[illegible]



以上の相談結果を受け、再度開発計画を見直し、試験パッケージを図 2.5.1.3-1b に示すとおりに変更した。

- アトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験は、通年性アレルギー性鼻炎を対象とした用量反応試験で臨床推奨用量が定まった後に実施する。
- 新たに通年性アレルギー性鼻炎を対象とした長期投与試験を実施する。

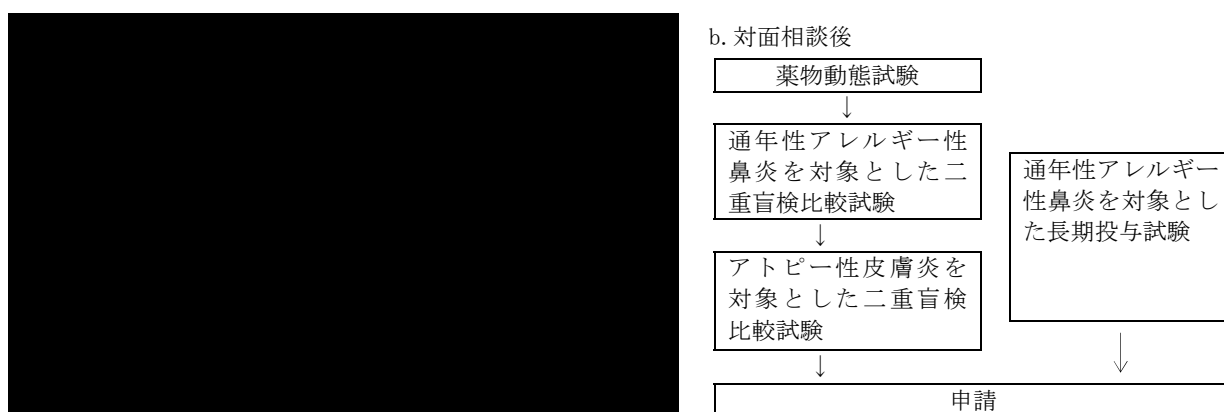


図 2.5.1.3-1 申請までの試験パッケージ

2.5.1.4 臨床データパッケージ

臨床データパッケージを表 2.5.1.4-1 に示す。

表 2.5.1.4-1 臨床データパッケージ

区分	分類	試験数	内容	試験番号
評価資料	薬物動態	1	小児の薬物動態試験	0420
		—	母集団薬物動態解析	—
	アレルギー性鼻炎	2	用量反応試験	0421
			長期投与試験	0523
	皮膚疾患に伴う瘙痒（アトピー性皮膚炎）	1	非劣性試験	0422

評価資料は、薬物動態試験が 1 試験、アレルギー性鼻炎とアトピー性皮膚炎を対象に実施した臨床試験が 3 試験、これらの試験および成人での臨床試験で得られた血漿中濃度を併合した母集団薬物動態解析とした。

その他、製造販売後調査などの結果をまとめた再審査申請資料概要等を参考資料とした。

2.5.1.5 申請を行う効能・効果、用法・用量

2.5.1.5.1 効能・効果

本申請の効能・効果は「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症）に伴う掻痒」とした。

本申請に際し実施した臨床試験の対象は、小児の通年性アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎の2疾患であるが、以下の理由より本効能・効果は妥当であると判断した。

アレルギー性鼻炎は、くしゃみ、水性鼻漏、鼻閉を3主徴とする鼻粘膜のI型アレルギー性疾患と定義されている。好発時期の有無により「通年性」と「季節性」に分類されているが、診断方法や治療方法で両者に大きな違いはない。季節性アレルギー性鼻炎は、花粉症に代表されるが、花粉の飛散状況や飛散時期により鼻症状は大きく変動する。その一方、通年性アレルギー性鼻炎は、ダニやハウスダストが主な抗原であるため、季節的な影響を受けにくく鼻症状の変動も小さい。また、本申請の対象となる7歳以上の小児の有病率は、通年性アレルギー性鼻炎の方が多い。よって、アレルギー性鼻炎に対する評価は通年性アレルギー性鼻炎が適していると考えた。

また、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症）に伴う掻痒は、ヒスタミンが起因物質の一つであり、本剤の有するヒスタミン H_1 受容体拮抗作用等による効果が期待される疾患群である。アトピー性皮膚炎は、小児の代表的な掻痒を伴う皮膚疾患であり、その皮膚症状の悪化を防ぐには掻痒を抑制することが重要である。特に、小児期に掻痒のコントロールを行うことで、アトピー性皮膚炎の難治化や重症化を防ぐことができる。小児では掻痒に伴う掻破の自制が難しいことから、抗ヒスタミン薬の効果が期待される。よって、本剤の皮膚疾患に伴う掻痒に対する評価は、アトピー性皮膚炎が適していると考えた。

なお、成人では慢性蕁麻疹を対象とした比較試験を実施しているが、小児では患者が少なく実施は困難と考えた。アレロック®錠の製造販売後における使用成績調査では、6歳以上15歳未満の小児227例に対して使用されており、その対象疾患の内訳はアレルギー性鼻炎153例、蕁麻疹34例、皮膚疾患に伴う掻痒42例（重複症例あり）であった。

2.5.1.5.2 用法・用量

本申請の推奨用法・用量は、「通常、7歳以上の小児には1回オロパタジン塩酸塩として5mgを朝及び就寝前の1日2回経口投与する。」とした。

普通錠の臨床試験成績により設定した。OD錠は、普通錠と生物学的同等性が確認されているため、同様に設定可能と考えた。

小児の薬物動態を検討する目的で、アレルギー性鼻炎またはアトピー性皮膚炎を対象に薬物動態試験を実施した。体重20kg以上40kg未満の被験者には2.5mgを、体重40kg以上の被験者には5mgを、いずれも1回1錠、1日2回7日間および8日目の朝に1回の計15回反復投与した。本剤を1回5mg投与した時の血漿中濃度推移は、健康成人に同量投与した時と類似していた。さらに、小児での薬物動態を臨床試験4試験で得られた血漿中濃度を用いて母集団薬物速度論的解析により検討した結果、7歳以上の小児に1回2.5mg投与した時の血漿中曝露量は、成人に1回5mg投与した時に比べ低いものの、1回5mg投与した時は成人の曝露量を上回る可能性が示唆された。

小児における用量反応性とプラセボに対する優越性を確認する目的で、通年性アレルギー性鼻炎を対象に用量反応試験を実施した。試験は、1回 5 mg 1日2回、1回 2.5 mg 1日2回 およびプラセボの3群間並行比較試験で、投与期間2週間で評価を行った。その結果、主要評価項目である「鼻の3主徴合計スコアの観察期からの変化量」で、5 mg はプラセボと比較して有意な改善を示した。一方、2.5 mg はプラセボとの有意な差は認めなかった。また、年齢または体重など結果に影響をおよぼす背景因子はなかった。有害事象はプラセボ群で 33.7% (33/98 例)、2.5 mg 群で 35.9% (37/103 例)、5 mg 群で 35.0% (35/100 例) に発現し、各群の発現割合は同程度であった。重篤な有害事象の発現はなく、重症度で高度な有害事象の発現もなかった。よって、有効性および安全性の検討では、7歳以上の小児における臨床推奨用量は、成人と同様に1回 5 mg 1日2回であると考えられた。

アトピー性皮膚炎を代表とする皮膚疾患に伴う瘙痒に対する、臨床推奨用量の検討は実施していないが、成人ではアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒のいずれも同一の用法・用量であること、およびオロパタジン塩酸塩の有するヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用などの作用機序を考慮すると、アレルギー性鼻炎と同様に1回 5 mg 1日2回 が臨床推奨用量であると考えた。またそれは、用量反応試験後に実施した小児アトピー性皮膚炎を対象としたケトチフェンフマル酸塩ドライシロップとの二重盲検比較試験で、主要評価項目である「瘙痒スコアの治験薬投与前からの変化」で非劣性が証明できたことから示されたものと考えた。

さらに、すべての臨床試験で有害事象、副作用の発現頻度およびその内容を評価した。重篤な有害事象または重症度で高度な有害事象の発現は認められなかった。また、安全性は、性別、年齢、体重に関係なく臨床上問題がないこと、長期投与試験では投与期間が長くなることによる、有害事象および副作用の発現頻度の増加は認められないこと、それぞれを確認した。さらに、1回 2.5 mg 1日2回投与と1回 5 mg 1日2回投与で安全性に臨床上問題となるような違いは認められなかった。

薬物動態の検討結果から、7歳以上の小児に1回 5 mg を投与すると成人の血漿中曝露量を上回る可能性が示唆されたが、臨床試験成績では安全性に問題は認められなかった。

よって、小児に対して十分な臨床効果を得るためには、成人と同様あるいはそれ以上の血漿中曝露を得ることが必要であり、安全性においては1回 5 mg 1日2回の用法・用量の範囲であれば問題ないと考えられた。

以上、薬物動態の検討、臨床試験での有効性および安全性の検討より、7歳以上の小児に対する臨床推奨用量は、1回 5 mg 1日2回投与であると判断し、用法・用量として「通常、7歳以上の小児には1回オロパタジン塩酸塩として 5 mg を朝及び就寝前の1日2回経口投与する。」を設定した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

該当試験なし

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本項の成績は全て、アレロック®錠 2.5 および同錠 5（普通錠）の成績であり、本剤との記述は普通錠を示す。

2.5.3.1 小児における薬物動態（0420 試験）^[5.3.3.2-1]

6～16 歳の小児アレルギー患者を対象として薬物動態試験を実施した。体重 20 kg 以上 40 kg 未満の被験者（6 名、体重 26.5 ± 5.0 kg、年齢 8.5 ± 2.3 歳：平均値 $\pm$ 標準偏差値）に 2.5 mg 錠を、体重 40 kg 以上の被験者（6 名、体重 48.1 ± 6.1 kg、年齢 12.2 ± 2.0 歳：平均値 $\pm$ 標準偏差値）に 5 mg 錠を、いずれも 1 回 1 錠、1 日 2 回 7 日間および 8 日目の朝に 1 回の計 15 回反復経口投与した。

初回投与後の血漿中 KW-4679 濃度は、投与後約 1 時間に $C_{\max}$ を示した後ほぼ一相性に消失した。2.5 mg および 5 mg 投与群の体重あたりの平均投与量は、それぞれ 0.097 および 0.105 mg/kg とほぼ同量であったが、2.5 mg 投与群の血漿中濃度は 5 mg 投与群に比べて低く推移し、2.5 mg 投与群の $C_{\max}$ および AUC_{0-12} は 5 mg 投与群の 78.4% および 64.0% であった。いずれの投与群においても反復投与による蓄積性は少なかった。初回投与後 12 時間までの KW-4679 の尿中排泄率はいずれも投与量の約 60% であり、主排泄経路は尿中と考えられた。

2.5.3.2 小児と成人の薬物動態の比較

0420 試験の 2.5 mg 投与群の血漿中濃度を 5 mg 投与に用量補正し、さらに健康成人での臨床第 I 相試験（試験番号：8901）および生物学的同等性試験 2 試験（試験番号：DT-0201、XXXXXXXXXX）の血漿中濃度推移と比較した。小児の 2.5 mg 投与群（5 mg に用量補正）、5 mg 投与群、成人の 8901 試験、DT-0201 試験および XXXXXXXXXX 試験それぞれの 5 mg 投与群での体重あたりの平均投与量は、それぞれ 0.194、0.105、0.086 および 0.082 mg/kg であった。この体重あたりの平均投与量は、小児の 2.5 mg 投与群（5 mg に用量補正）は成人に比べ 2.3～2.4 倍、小児の 5 mg 投与群は成人に比べ 1.2～1.3 倍に相当したが、いずれも類似した血漿中濃度推移を示した。小児に本剤 5 mg 投与した時の $C_{\max}$ および AUC_{0-12} は、それぞれ 81.57～127.9 ng/mL および 228～292 ng·h/mL と推定され、KW-4679 の血漿中曝露量は成人に 5 mg 投与した時（ $C_{\max}$ ：96.78～107.7 ng/mL、 AUC_{0-12} ：240～282 ng·h/mL）と同程度であった（表 2.5.3.2-1 参照）。

表 2.5.3.2-1 小児および健康成人での KW-4679 の薬物動態パラメータ

	0420 試験			8901 試験	DT-0201 試験 [REDACTED] 試験
例数	6	6	6	6	40
投与量 (mg)	2.5	5*	5	5	5
投与量 (mg/kg)	0.097 (0.07-0.12)	0.194 (0.15-0.25)	0.105 (0.09-0.12)	0.086 (0.08-0.09)	0.082 (0.07-0.10)
体重 (kg)	26.5 (20-34)	26.5 (20-34)	48.1 (40-57)	58.5 (55-62)	61.7 (52-75)
年齢 (歳)	8.5 (6-11)	8.5 (6-11)	12.2 (10-16)	22.3 (21-24)	23.1 (20-29)
$t_{\max}$ (時間)	1.03±0.06	1.03±0.06	1.33±0.52	1.00±0.32	0.86±0.40
$C_{\max}$ (ng/mL)	63.95±14.06	127.9±28.1	81.57±9.91	107.7±22.0	96.78±26.50
AUC_{0-12} (ng·h/mL)	146±21	292±42	228±20	282±50	240±43

*:2.5 mg を 5 mg に用量補正
 平均値 (最小値-最大値) または平均値±標準偏差

20 kg 以上 40 kg 未満の小児 (6～11 歳)、40 kg 以上の小児 (10～16 歳) および成人で、体重あたりの CL/F は、それぞれ 0.66、0.46 および 0.31 L/h/kg、体重あたりの CLr はそれぞれ 0.39、0.29 および 0.20 L/h/kg であり、低体重もしくは低年齢の小児ほど体重あたりの CL/F および CLr は大きかった。血漿中濃度推移の比較から小児と成人で消失相の半減期はほぼ同じと推定されることから、体重あたりの体内総水分量、細胞外液量の相違は、KW-4679 の分布容積、さらには体重あたりのクリアランスに影響すると考えられる。また、本剤の主排泄経路は尿中であるが、一部は代謝も受け、代謝能の年齢による相違も体重あたりのクリアランスに影響すると考えられる。したがって、本剤 5 mg を投与した場合、特に低体重もしくは低年齢の小児で、体重あたりの平均投与量が高体重もしくは高年齢の小児あるいは成人に比べ 1.8～2.4 倍相当になるにもかかわらず血漿中曝露量はほぼ同程度になる要因として、体重あたりの分布容積およびクリアランスが低体重もしくは低年齢の小児ほど大きいためと考えられた。

2.5.3.3 母集団薬物速度論的解析による小児の薬物動態^[5.3.3.5-1]

小児での臨床試験 (0421 試験、0523 試験および 0422 試験) では被験者あたり 1～2 時点の血漿濃度を測定し、NONMEM を用いた母集団薬物速度論的解析により小児での薬物動態をさらに検討した。解析には 0420 試験および健康成人での生物学的同等性試験 2 試験 (DT-0201 試験および [REDACTED] 試験の標準製剤 5 mg 投与群) での血漿中濃度も併合して使用した。解析に用いた小児患者数は 391 名、健康成人数は 40 名、総時点数は 885 時点で、このうち、小児 485 時点、健康成人 400 時点であった。

各被験者の $C_{\max}$ および AUC_{0-12} をベイズ法により推定し、それぞれ年齢との関係を検討した。その結果、小児に 2.5 mg 投与した時の $C_{\max}$ の平均値は 7 歳で 46.2 ng/mL、16 歳で 43.8 ng/mL であり、健康成人に 5 mg 投与した時の $C_{\max}$ (84.8 ng/mL) に比べ、それぞれ、46% および 48% 低かった。 AUC_{0-12} の平均値は 7 歳で 200 ng·h/mL、16 歳で 125 ng·h/mL であり、健康成人に 5 mg 投与した時の AUC_{0-12} (240 ng·h/mL) に比べ、それぞれ、16% および 48% 低かった。一方、小児に 5 mg 投与した時の $C_{\max}$ の平均値は 7 歳で 91.4 ng/mL、16 歳で 89.6 ng/mL であり、健康

成人に 5 mg 投与した時に比べ、いずれの年齢でも同等であった。AUC₀₋₁₂ の平均値は 7 歳で 366 ng·h/mL、16 歳で 279 ng·h/mL であり、健康成人に 5 mg 投与した時に比べ、それぞれ、52%および 16%大きかった。これらの解析結果から、小児に本剤を 2.5 mg 投与した時の血漿中曝露量は、成人に 5 mg 投与した時に比べ低いものの、5 mg 投与した時は成人の曝露量を上回る可能性が示唆された。

2.5.4 有効性の概括評価

本項の成績は全て、アレロック®錠 2.5 および同錠 5（普通錠）の成績であり、本剤との記述は普通錠を示す。

小児のアレルギー性鼻炎および皮膚疾患に伴う痒痒に対する有効性の評価は、小児の通年性アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎を対象に実施した。小児の通年性アレルギー性鼻炎を対象とした試験は、プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験（0421 試験）と非盲検の長期投与試験（0523 試験）の 2 試験、小児アトピー性皮膚炎を対象とした試験は、ケトチフェンフマル酸塩ドライシロップを対照薬とした二重盲検比較試験（0422 試験）の 1 試験である。被験者の対象年齢は、いずれの試験も 7 歳以上 16 歳以下とした。

2.5.4.1 アレルギー性鼻炎^[5.3.5.1-1, 5.3.5.2-1]

アレルギー性鼻炎に対する有効性は、小児通年性アレルギー性鼻炎を対象とした二重盲検比較試験（0421 試験）、長期投与試験（0523 試験）にて検討した。

2.5.4.1.1 臨床試験デザイン

0421 試験は、用量反応性およびプラセボに対する優越性の確認を目的とした二重盲検比較試験とした。ICH ガイドライン（E4：「新医薬品の承認に必要な用量－反応関係の検討のための指針」）では、用量反応試験にプラセボ群を含めることが推奨されており、小児でも本ガイドラインの原則は適用されていることからプラセボ群を設定した。一方、0523 試験は、長期投与試験であることから対照薬を設定せず非盲検試験とした。

対象は、両試験とも「鼻アレルギー診療ガイドライン 2002 年度版（改訂第 4 版）」のアレルギー性鼻炎の診断¹⁸⁾に従い、皮膚テスト（皮内テストまたはスクラッチテスト）または血清特異的 IgE 抗体定量のいずれかでハウスダスト陽性またはダニ陽性を示し、かつ鼻誘発テストまたは鼻汁中好酸球数で陽性を示す通年性アレルギー性鼻炎患児とした。また、観察期間の鼻の 3 主徴（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）合計スコアに関する基準を設け、鼻症状を有する被験者を組み入れるようにした。

さらに、0421 試験では観察期間の鼻汁スコアに関する組み入れ基準を加え、観察期間中に全被験者に対してプラセボを単盲検下で投与し、本剤の薬効評価が十分に行える鼻症状を有する被験者が、本剤もしくはプラセボを投与する期間（二重盲検期間）に移行できるようにした。また本剤の薬効評価から季節的な影響を可能な限り除くため、観察期間および二重盲検期間が飛散期に該当する花粉抗原に対し陽性（皮膚テストまたは血清特異的 IgE 抗体定量）を示す患児を除外するようにした。なお、本規定の対象となる花粉抗原は、カモガヤ、オオアワガエリ、ブタクサ、ヨモギ、スギ、ヒノキ、ハンノキ、シラカンバとした。

試験期間は、0421 試験では観察期間を 7 日間、二重盲検期間を 14 日間に、0523 試験では観察期間を 7 日間、治験薬投与期間を 12 週間に設定した。観察期間は両試験ともアレルギー性鼻炎の治療のために使用されている前治療薬による効果の影響を出来る限りなくすため、また本剤の有効性を評価するベースラインの期間として 7 日間とした。0421 試験の二重盲検期間は、成人の通年性アレルギー性鼻炎を対象とした臨床試験で効果の発現が投与 2 週後で認められていること、また鼻症状を有する小児に対してプラセボを使用することから倫理性に配慮し、本剤の有効性を確認できる期間として 14 日間を設定した。また、0523 試験の治験薬投与期間は、抗ヒスタミン薬の一般的な連続服用期間を考慮し、12 週間に設定した。0523 試験では、

試験期間中に鼻症状が消失するなどして治療的な面から本剤の投与が必要でなくなる可能性のあることが想定されたことから、投与 4 週後以降に寛解という定義を設定し休薬できる規定を設けた。

投与量は、先行して実施した小児を対象とした薬物動態試験（0420 試験）の結果から、成人に 5 mg を 1 回投与したときと同程度の C_{max} および AUC が期待できる 1 回 5 mg とした。これより高い投与量は、成人に 1 回 10 mg 1 日 2 回投与した場合、眠気の増加が認められていることより、安全性の観点から設定しないこととし、0421 試験では高用量を 5 mg 1 日 2 回とし、公比 2 で設定した 2.5 mg 1 日 2 回の低用量、およびプラセボからなる 3 群間並行比較試験とした。0523 試験も同様に 1 回 5 mg 1 日 2 回で設定することを考えたが、小児に対して初めて本剤を長期投与する試験であることから、安全性に配慮し、体重区分別に投与量を設定した。つまり、高体重（体重 30 kg 以上）の被験者には、初回から 1 回 5 mg 1 日 2 回で投与し、低体重（体重 20 kg 以上 30 kg 未満）の被験者には 1 回 2.5 mg 1 日 2 回から投与を開始し、投与 6 週後來院時の 3 主徴合計スコアに変化がなく、安全性上問題がないと治験責任医師が判断した場合は 1 回 5 mg に増量できる規定を設けた。

有効性の主要評価項目は、0421 試験で「鼻の 3 主徴（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）合計スコアの観察期からの変化量」を設定した。これは、アレルギー性鼻炎の主症状である、くしゃみ、鼻汁、鼻閉を総合的に評価できる指標として、「鼻アレルギー診療ガイドライン 2002 年版（改訂第 4 版）」¹⁸⁾を参考に設定した。副次的評価項目として、「各鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、日常生活の支障度）の個別スコアの変化量」、「鼻局所所見の個別スコアの変化量」、「重症度スコアの変化量」を設定した。0523 試験は、副次的評価項目として 0421 試験と同様な「鼻の 3 主徴（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）合計スコアの観察期からの変化量」、「各鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）の個別スコアの変化量」、「鼻局所所見の個別スコアの変化量」、「重症度スコアの変化量」、「日常生活への支障度（勉強、睡眠、外出）の変化量」、「患者の印象」を設定した。

0421 試験の主要評価項目および副次的評価項目は、二重盲検期用治験薬投与後の各解析時点と観察期のスコア平均の差であることから、特に観察期のスコアに影響を受けることが予想された。そのため、観察期の各スコアを共変量とした共分散分析を主要な解析として実施した。主要評価項目で「プラセボ群の平均値 $\leq$ KW-4679 2.5 mg 群の平均値 $\leq$ KW-4679 5 mg 群の平均値（少なくとも 1 つの” $\leq$ ”は” $<$ ”）」、「プラセボ群の平均値 $<$ KW-4679 2.5 mg 群の平均値」を対立仮説とした Williams 検定を有意水準片側 2.5%で行い、用量反応性を検討した。また 0523 試験は、治験薬投与後（寛解休薬した場合は、寛解休薬前まで）の各時点における鼻の 3 主徴（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）合計スコア、各鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）の個別スコア、鼻局所所見の個別スコア、重症度スコア、日常生活への支障度およびその観察期からの変化量（投与後各時点-観察期）について、体重区分ごとに平均値と標準偏差値を算出して経時的推移を示すとともに、多重性を調整した検定結果から、各時点で統計的に意味のある観察期からの変化があるかを探索的に検討した。また、鼻の 3 主徴（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）合計スコアは、投与 12 週後のデータが欠落している場合には当該被験者の治験薬投与後に得られた最後のデータ（寛解休薬した場合は、寛解休薬前までに得られた最後のデータ）で補完する LOCF（Last Observation Carried Forward）解析を行い、補完しないで得られた投与 12 週後のデータによる解析結果と比較検討することによって、中止・脱落、寛解休薬などによる偏りの有無を検討した。

2.5.4.1.2 有効性の全般的結果

0421 試験では 302 例が無作為化され、そのうち未投与例 1 例、有効性評価未観察の 1 例を除いた 300 例を有効性評価の主たる解析対象である FAS とした。その投与群間の内訳は、プラセボ群 97 例、2.5 mg 群 103 例、5 mg 群 100 例であった。有効性の解析では、主たる解析時点を最終評価時（投与 2 週後、投与 2 週後が欠測の場合は投与 1 週後）とした。

主要評価項目である鼻の 3 主徴（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）合計スコアの観察期からの変化量について、観察期の鼻の 3 主徴合計スコアを共変量とした共分散分析を実施し、この共分散分析モデルのもとで推定された各投与群の最小二乗平均値に対する Williams 検定を行った。その結果、最終評価時における鼻の 3 主徴合計スコアの観察期からの変化量は、各群の最小二乗平均値がプラセボ群（-0.88）> 2.5 mg 群（-0.95）> 5 mg 群（-1.38）であり、Williams 検定で想定されている各群の平均についての単調性が成立していた。5 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差（プラセボ群-5 mg 群）は 0.51（95%信頼区間：0.04~0.98）、Williams 検定の p 値は 0.019 であり、5 mg 群ではプラセボ群に比して有意に鼻の 3 主徴合計スコアを減少させることが証明された。一方、2.5 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差（プラセボ群-2.5 mg 群）は 0.08（95%信頼区間：-0.39~0.54）、p 値は 0.375 であり、2.5 mg 群とプラセボ群に有意な差は認められなかった。以上より、最終評価時における鼻の 3 主徴合計スコアの観察期からの変化量では 5 mg 群がプラセボ群より有意に改善したことが示された。

また、0523 試験では 50 例に投与され、その全例を有効性評価の主たる解析対象である FAS とした。体重区分による被験者の内訳は、低体重（体重 20 kg 以上 30 kg 未満）の被験者 17 例、高体重（体重 30 kg 以上）の被験者 33 例であった。評価項目の 1 つである「鼻の 3 主徴（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）合計スコアの変化量」では、投与 2 週後の観察期からのスコアの減少を体重区分に関係なく認め、その効果は投与 12 週後までの各来院日で確認された。また、治験薬投与開始後の 6 つの評価時期でのスコア減少量に対して、t 検定両側 p 値を Bonferroni 流に調整し、探索的に差のある時期を検討したところ、体重区分に関係なくすべての評価時期で $p < 0.05/6$ となるスコアの減少が認められた。なお、LOCF 解析を実施した結果、投与 12 週後のスコア減少量推定値は安定しており、中止症例による結論への影響は認められなかった。

0421 試験と 0523 試験の「鼻の 3 主徴（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）合計スコアの変化量」および「各鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）の個別スコアの変化量」を投与 2 週後のデータで比較検討した。その結果、0421 試験で臨床推奨用量であることが証明された 5 mg の有効性は、0523 試験でもすべての評価項目で再現されたといえた。

2.5.4.2 皮膚疾患に伴う瘙痒^[5.3.5.1-3]

皮膚疾患に伴う瘙痒に対する有効性は、小児アトピー性皮膚炎を対象とした二重盲検比較試験（0422 試験）にて検討した。

2.5.4.2.1 臨床試験デザイン

試験は、ケトチフェンフマル酸塩ドライシロップを対照薬として、ケトチフェンフマル酸塩ドライシロップに対する非劣性を検証する二重盲検比較試験とした。ケトチフェンフマル酸塩ドライシロップは小児で湿疹・皮膚炎、蕁麻疹、皮膚瘙痒症の適応を持ち、小児の代表的な瘙痒性皮膚疾患であるアトピー性皮膚炎の瘙痒に対し汎用され有用性が確立されている薬剤である。また、国内で実施された同種同効薬の二重盲検比較試験において対照薬として選定される

ことが多く、本領域の標準的な治療薬として評価されていること、さらに薬理作用が本剤と類似していることから対照薬として選定した。また、治験期間中のアトピー性皮膚炎の治療薬剤に██████軟膏（一般名：ヒドロコルチゾン酪酸エステル）を基本外用薬として設定した。本試験では、アトピー性皮膚炎の炎症を鎮静させるステロイド外用薬を基本治療として使用し、治験薬を上乗せした場合の痒痒に対する有効性を検討することとした。使用するステロイド外用薬は、治験薬の薬効評価への影響を可能な限り少なくするため、すべての被験者で同じ製品を用いた。対象が小児であることから、ステロイド外用薬の薬効ランクはミディアムクラスとし、このクラスで広く使用されている██████軟膏を選択した。また、治験期間中の██████軟膏の使用量を被験者ごとに可能な限り一定に保つため、用法・用量は「成人両手掌範囲の皮疹面積あたり 1FTU (finger tip-unit) (0.5 g)」¹⁹⁾を目安に塗布するように、処方時に被験者本人および保護者に指導した。さらに毎日の使用量を把握するためにかゆみ日記に 6 段階で記入するようにした。

対象は、日本皮膚科学会「アトピー性皮膚炎の定義・診断基準」に準じて診断されたアトピー性皮膚炎患児²⁰⁾とした。痒痒スコアは、日中と夜間のうち高い方のスコアが「軽度」以上の被験者のみを組み入れ可能とした。なお、痒痒スコアの評価部位は、顔面、頭頸部以外の部位としたが、これは顔面、頭頸部は薬剤が吸収されやすいことからステロイド外用薬による局所的副作用を生じやすく、██████軟膏より弱い作用のステロイド外用薬や免疫抑制外用薬を使用することが多いためであり、本試験で基本外用薬を体部と同一の薬剤に限定できないため設定した。

試験期間は、観察期間を 7 日間、治験薬投与期間を 14 日間に設定した。観察期間は、基本外用薬である██████軟膏の塗布を行うため、前治療薬の効果が消失し██████軟膏への切り替えによって症状が安定するために必要な期間として 7 日間とした。また、治験薬投与期間は、既に成人の痒痒性皮膚疾患に対する臨床試験で有効性が確認されており、本領域で標準的な投与期間である 14 日間とした。

投与量は、通年性アレルギー性鼻炎を対象に実施した用量反応試験の結果から 1 回 5 mg 1 日 2 回とした。なお、ケトチフェンフマル酸塩ドライシロップは、承認されている 7 歳以上の用法・用量に基づき 1 回 1 g（ケトチフェンとして 1 mg）を 1 日 2 回投与することとした。

有効性の主要評価項目は「痒痒スコアの治験薬投与前からの変化」を設定した。これは同種同効薬の臨床試験で広く用いられており本剤の止痒効果を検討できると考え採用した。評価はかゆみ日記から得られた顔面、頭頸部以外の痒痒スコアを用い、各評価時期では 3 日間のスコアの平均値を用いた。評価時期としては、治験薬投与 3 日後、治験薬投与 1 週後、治験薬投与 2 週後、最終評価時の痒痒スコアの治験薬投与前からの変化量（投与後-投与前）を設定した。なお、主たる解析時点は最終評価時とした。その他、副次的評価項目として、「アトピー性皮膚炎の程度の治験薬投与前からの変化」、「痒痒に対する印象」を設定した。

主要評価項目および副次的評価項目のうち「アトピー性皮膚炎の程度の治験薬投与前からの変化」は、治験薬投与後の各解析時点と治験薬投与前のスコアの平均の差であることから、特に治験薬投与前のスコアに影響を受けることが予想された。そのため、治験薬投与前の各スコアを共変量とした共分散分析を実施した。また、「痒痒に対する印象」は Wilcoxon の 2 標本検定により投与群間に差がみられるかを探索的に検討した。

主要評価項目の非劣性仮説は、投与群間差（KW-4679 群-ケトチフェンフマル酸塩群）の両側 95%信頼区間の上限が同等限界（非劣性マージン）として設定した 0.4 を超えないことによって検証した。

非劣性マージンの設定根拠には、本剤の成人を対象にした痒痒性皮膚疾患に対する第Ⅲ相一般臨床試験を参考とした。当該試験で治験薬投与前および治験薬投与 2 週後の痒痒の程度が判定されたアトピー性皮膚炎患者 42 例の痒痒スコア変化量平均値は 1.79、標準偏差値は 1.20 であった。主要評価項目である痒痒スコアは 0 から 4 の整数値でスコア化されるため、1 段階のスコアの違いが識別できない範囲は ± 0.5 とみなすことができることから 0.5 を臨床的に等しいと考えられる最大限の範囲と考えた。また、データが正規分布に従っているときの非劣性マージンの考え方の 1 つとして標準偏差の 3 分の 1 がある^{21)、22)}。この考えを上記データに適用すると、非劣性マージンとして $1.20/3=0.4$ が考えられた。本治験では、より厳しい方を採用することとして、0.4 を非劣性マージンとして設定した。

2.5.4.2.2 有効性の全般的結果

本試験は 305 例が無作為化され、その全例を有効性評価の主たる解析対象である FAS とした。その内訳は KW-4679 群 152 例、ケトチフェンフマル酸塩群 153 例であった。

主要評価項目である最終評価時における痒痒スコアの治験薬投与前からの変化量について、治験薬投与前値を共変量とした共分散分析で解析した結果、KW-4679 群とケトチフェンフマル酸塩群の最小二乗平均値の差 (KW-4679 群-ケトチフェンフマル酸塩群) は -0.08 (95%信頼区間: -0.25~0.09) で、投与群間差の両側 95%信頼区間の上限が同等限界として事前に設定した 0.4 を超えておらず、KW-4679 群のケトチフェンフマル酸塩群に対する非劣性が証明された。

推定された投与群間差の 95%信頼区間幅は 0.34 であり、あらかじめ設定した非劣性マージンの 0.4 より小さかったことから、本試験においては投与群間差が 0.17~0.23 となった場合には、非劣性であるが両側 5%有意水準で統計的に有意に劣っているとの矛盾した結論が導かれた可能性があった。結果的に、十分すぎる検出力を確保していたとも言えるが、その中で投与群間差の 95%信頼区間が 0 をまたぎ、非劣性が証明されたことは、本剤がケトチフェンフマル酸塩ドライシロップと同等に有効な薬剤であることを示せたものと考えた。

2.5.4.3 長期投与における効果の持続^[5.3.5.2-1]

本剤の長期投与による効果の持続は、小児アレルギー性鼻炎を対象にした長期投与試験 (0523 試験) で確認した。投与期間は 12 週間で、投与量は体重区分により設定し、高体重 (体重 30 kg 以上) の被験者には 1 回 5 mg 1 日 2 回を、低体重 (体重 20 kg 以上 30 kg 未満) の被験者には 1 回 2.5 mg 1 日 2 回から投与を開始し、投与 6 週後来院時に 1 回 5 mg へ増量できるようにした。

有効性解析対象例は 50 例で、副次的評価項目として 6 項目 (鼻の 3 主徴合計スコア、各鼻症状の個別スコア、鼻局所所見の個別スコア、重症度スコア、日常生活への支障度、患者の印象) で評価した。鼻の 3 主徴合計スコアは、投与 2 週間より、体重区分に関係なくスコアが減少し、その効果は投与 12 週間までの各来院日で認め、本剤の効果が持続することを確認した。

2.5.4.4 有効性に関する結論

本剤の有効性は、小児通年性アレルギー性鼻炎および小児アトピー性皮膚炎を対象とした試験にて評価した。

小児通年性アレルギー性鼻炎を対象として、プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験 (0421 試験) と長期投与試験 (0523 試験) の 2 試験を実施した。0421 試験では、1 回 5 mg 1 日 2 回投与が、プラセボに対して有意に鼻症状を改善した。また、長期投与を検討した 0523

試験でも鼻症状の改善を投与 2 週後より認め、その効果は投与 12 週後の各来院日まで持続していたことを確認した。0421 試験で臨床推奨用量であることが証明された 1 回 5 mg 1 日 2 回投与の有効性は、0523 試験でもすべての評価項目で再現されており、通年性アレルギー性鼻炎に対する 1 回 5 mg 1 日 2 回投与の臨床上的有効性が示されたと考えた。

小児アトピー性皮膚炎を対象として、ケトチフェンフマル酸塩ドライシロップを対照薬とした二重盲検比較試験（0422 試験）の 1 試験を実施した。その結果、瘙痒の改善効果でケトチフェンフマル酸塩ドライシロップに対する非劣性が証明され、1 回 5 mg 1 日 2 回投与が有効であることが示された。

以上より、本剤 1 回 5 mg 1 日 2 回投与は、小児通年性アレルギー性鼻炎の鼻症状に対する改善効果、および小児アトピー性皮膚炎の瘙痒に対する改善効果を有することが示された。よって、本剤は小児アレルギー性鼻炎および皮膚疾患に伴う瘙痒に対して有効であると考えた。

2.5.5 安全性の概括評価

本項の成績は全て、アレロック[®]錠 2.5 および同錠 5（普通錠）の成績であり、本剤との記述は普通錠を示す。

本剤の安全性は、薬物動態試験（0420 試験）、比較試験 2 試験（0421 試験、0422 試験）、および長期投与試験（0523 試験）の 4 試験で評価した。有害事象および副作用は、本申請時における ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）の最新バージョンである ver.11.0 に読み替えたうえで評価した。

2.5.5.1 有害事象

本剤が投与された被験者 417 例のうち、有害事象は 34.5%（144/417 例）、副作用は 14.9%（62/417 例）に認めた。1 回 2.5 mg 1 日 2 回投与を経験した 126 例のうち、有害事象は 43.7%（55/126 例）、副作用は 15.1%（19/126 例）に認めた。また、1 回 5 mg 1 日 2 回投与を経験した 301 例のうち、有害事象は 31.9%（96/301 例）、副作用は 14.3%（43/301 例）に認めた。なお、0523 試験での低体重（体重 20 kg 以上 30 kg 未満）の増量例（2.5 mg 投与→5 mg 増量）10 例については、増量前に発現した有害事象および副作用は 2.5 mg、増量後に発現した有害事象および副作用は 5 mg の集計対象に含めた。

有害事象で発現割合の高かった事象は、「鼻咽頭炎」9.6%（40/417 例）、「傾眠」6.0%（25/417 例）、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」4.6%（19/417 例）であった。

副作用で発現割合の高かった事象は、「傾眠」5.3%（22/417 例）、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」4.3%（18/417 例）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」1.9%（8/417 例）、「白血球数増加」1.7%（7/417 例）で、その他の副作用の発現割合は 1%以下であった。

2.5.5.1.1 比較的によく見られる有害事象

2.5.5.1.1.1 小児における薬物動態試験（0420 試験）^[5.3.3.2-1]

治験薬が投与された 12 例全例（低体重群 6 例、高体重群 6 例）を安全性解析対象症例とした。体重 20 kg 以上 40 kg 未満の低体重群の被験者には、1 回 2.5 mg を 1 日 2 回投与、体重 40 kg 以上の高体重群の被験者には、1 回 5 mg を 1 日 2 回投与した。有害事象は 66.7%（8/12 例）に認め、低体重群で 50.0%（3/6 例）、高体重群で 83.3%（5/6 例）であった。発現割合は「傾眠」が 25.0%（3/12 例）と高く、低体重群で 16.7%（1/6 例）、高体重群で 33.3%（2/6 例）であった。その他、低体重群で「血小板数増加」、「発疹」をそれぞれ 16.7%（1/6 例）に、高体重群で「鼻咽頭炎」、「尿沈渣陽性」、「蕁麻疹」をそれぞれ 16.7%（1/6 例）に認めた。なお、重篤あるいは重症度が高度な有害事象の発現はなかった。

副作用は 41.7%（5/12 例）に認め、低体重群で 33.3%（2/6 例）、高体重群で 50.0%（3/6 例）であった。発現割合は「傾眠」が 25.0%（3/12 例）と高く、低体重群で 16.7%（1/6 例）、高体重群で 33.3%（2/6 例）であった。その他、低体重群で「血小板数増加」を 16.7%（1/6 例）、高体重群で「尿沈渣陽性」を 16.7%（1/6 例）に認めた。

2.5.5.1.1.2 小児通年性アレルギー性鼻炎を対象とした二重盲検比較試験（0421 試験）^[5.3.5.1-1]

安全性は、安全性解析対象症例 301 例（プラセボ群 98 例、2.5 mg 群 103 例、5 mg 群 100 例）で評価した。

有害事象は、プラセボ群で 33.7% (33/98 例)、2.5 mg 群で 35.9% (37/103 例)、5 mg 群で 35.0% (35/100 例) に認めた。最も発現割合の高かった有害事象は「鼻咽頭炎」で、プラセボ群 8.2% (8/98 例)、2.5 mg 群 6.8% (7/103 例)、5 mg 群 6.0% (6/100 例) であった。ついで、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」がプラセボ群 3.1% (3/98 例)、2.5 mg 群 3.9% (4/103 例)、5 mg 群 7.0% (7/100 例)、「白血球数増加」が 2.5 mg 群 2.9% (3/103 例)、5 mg 群 4.0% (4/100 例) であった。なお、重篤あるいは重症度が高度な有害事象の発現はなかった。

副作用は、プラセボ群で 8.2% (8/98 例)、2.5 mg 群で 12.6% (13/103 例)、5 mg 群で 16.0% (16/100 例) に認めた。最も発現割合の高かった副作用は「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」で、プラセボ群 3.1% (3/98 例)、2.5 mg 群 3.9% (4/103 例)、5 mg 群 6.0% (6/100 例) であった。

2.5.5.1.1.3 小児アトピー性皮膚炎に対する二重盲検比較試験（0422 試験）^[5.3.5.1-3]

安全性は、安全性解析対象症例 305 例（KW-4679 群 152 例、ケトチフェンフマル酸塩群 153 例）で評価した。

有害事象は KW-4679 群で 19.1% (29/152 例)、ケトチフェンフマル酸塩群で 24.2% (37/153 例) に認めた。最も発現割合の高かった有害事象は「傾眠」で、KW-4679 群 7.2% (11/152 例)、ケトチフェンフマル酸塩群 4.6% (7/153 例) であった。ついで「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」が KW-4679 群 4.6% (7/152 例)、ケトチフェンフマル酸塩群 2.6% (4/153 例)、「鼻咽頭炎」が KW-4679 群 2.0% (3/152 例)、ケトチフェンフマル酸塩群 3.9% (6/153 例) であった。なお、重篤あるいは重症度が高度な有害事象の発現はなかった。

副作用は KW-4679 群で 11.8% (18/152 例)、ケトチフェンフマル酸塩群で 6.5% (10/153 例) に認めた。最も発現割合の高かった副作用は「傾眠」で、KW-4679 群 5.9% (9/152 例)、ケトチフェンフマル酸塩群 3.9% (6/153 例) であった。ついで「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」が KW-4679 群 4.6% (7/152 例)、ケトチフェンフマル酸塩群 2.6% (4/153 例)、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が KW-4679 群 2.6% (4/152 例) に認められた。

2.5.5.1.1.4 小児アレルギー性鼻炎を対象とした長期投与試験（0523 試験）^[5.3.5.2-1]

安全性は、安全性解析対象症例 50 例で評価した。初回投与量が 1 回 2.5 mg の体重 20 kg 以上 30 kg 未満の被験者を低体重群、初回投与量が 1 回 5 mg の体重 30 kg 以上の被験者を高体重群とし、体重区分別に有害事象発現頻度を集計した。

有害事象は 70.0% (35/50 例) に認め、体重区分別では、低体重群 88.2% (15/17 例)、高体重群 60.6% (20/33 例) であった。最も発現割合の高かった有害事象は「鼻咽頭炎」で、全体 46.0% (23/50 例)、低体重群 52.9% (9/17 例)、高体重群 42.4% (14/33 例) であった。次に「傾眠」で、全体 14.0% (7/50 例)、低体重群 23.5% (4/17 例)、高体重群 9.1% (3/33 例) と、高体重群よりも低体重群の発現割合が高かった。なお、重篤あるいは重症度が高度な有害事象の発現はなかった。

副作用は 20.0% (10/50 例) に認め、体重区分別では、低体重群 29.4% (5/17 例)、高体重群 15.2% (5/33 例) であった。最も発現割合の高かった副作用は「傾眠」で、全体 14.0% (7/50 例)、低体重群 23.5% (4/17 例)、高体重群 9.1% (3/33 例) と、高体重群よりも低体重群の発現割合が高かった。

2.5.5.1.2 重篤な有害事象

臨床試験 4 試験 (0420 試験、0421 試験、0422 試験、0523 試験) で、重篤な有害事象は認められなかった。

2.5.5.1.3 重要な有害事象

中止に至った有害事象、および発現頻度が高かった「傾眠」、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」を重要な有害事象とした。なお、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」および「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」を併せて「肝機能異常」として検討した。

1) 中止に至った有害事象

本剤が投与され、中止に至った有害事象は、0421 試験では「鼻咽頭炎」5 例、「下痢」・「食欲不振」・「悪心」1 例、「喘息」1 例、「節足動物刺傷」1 例、「インフルエンザ」1 例、0422 試験では、「傾眠」、「蕁麻疹」でそれぞれ 1 例、0523 試験では、「頭痛」・「悪心」で 1 例であった。いずれも、本剤の投与を中止したものの、重症度およびその経過からも臨床で大きな問題となるものではないと考えた。

2) 傾眠

本剤が投与された被験者のうち、傾眠は有害事象で 6.0% (25/417 例) に、副作用で 5.3% (22/417 例) に認めた。そのうち、1 回 2.5 mg 1 日 2 回投与を経験した被験者の発現割合は、有害事象で 6.3% (8/126 例)、副作用で 5.6% (7/126 例) であり、1 回 5 mg 1 日 2 回投与を経験した被験者の発現割合は、有害事象で 5.6% (17/301 例)、副作用で 5.0% (15/301 例) であった。試験別では、0421 試験の発現割合は他の試験に比べて低かった。背景因子別の検討では、性別、体重に関係はなかったが、高齢児ほど発現割合が高かった。重症度は 3 例が中等度と判定された以外はすべて軽度であり、1 例を除いて、本剤の投与中止することなく回復を認めた。傾眠の発現は、投与開始から 1 週間以内に認められることが多く、最も遅い発現は投与 58 日目であった。また、症状の持続も短期間が多く、最も長い持続期間は 75 日間であった。しかし、これらの被験者でも傾眠の重症度は軽度で、本剤の投与も継続されており、長期間の服用による症状の重症化などは認めなかった。

本剤の投与による傾眠の発現は、成人でも申請時に 11.6% (203 例/1746 例)、承認時及び使用成績調査・特別調査で 7.0% (674 件/9620 例) (アレロック®錠添付文書 2007 年 9 月改訂版) に認めている。今回小児を対象とした 4 試験全体でも、成人と同様に発現割合は高かった。しかし、その発現は多くの場合、本剤投与開始直後に認め、投与中止することなく回復すること、また症状の重症度は多くが軽度であること、長期投与による影響が認められなかったことから、臨床で大きな問題ではないと考えられた。

3) 肝機能異常

本剤が投与された被験者のうち、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加は、有害事象で 4.6% (19/417 例)、副作用で 4.3% (18/417 例) に、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は有害事象および副作用ともに 1.9% (8/417 例) に認めた。両事象とも 0420 試験では

認められず、また 0523 試験では 1 例のみの発現であった。アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加は、1 回 5 mg 1 日 2 回投与を経験した被験者に多く認めたが、有害事象と判定された被験者で、投与後の検査値ならびに変動比の大きさと投与量との関係は認められなかった。また、性別では男児が多く、投与後の検査値ならびに変動比の大きさでも男児の方が女児より少し高かった。その他、年齢および体重と投与後の検査値ならびに変動比の大きさととの関連は認められなかった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は、ほとんどが男児であった。その他、投与量および年齢、体重と投与後の検査値ならびに変動比の大きさととの関連は認められなかった。本剤投与後の ALT の最大値は 71 U/L、AST の最大値は 49 U/L で、投与前後の変動比は ALT が 5.00 以下、AST が 2.00 以下と、ALT の方が投与後の値が高く変動も大きかったが、いずれの変動も軽度であった。本剤投与後の値は、「医薬品の副作用の重篤度分類基準について（平成 4 年 6 月 29 日、薬安第 80 号）」で、いずれもグレード 1 以下（100 未満）であり、薬剤性肝障害の「肝炎型」および「胆汁うっ滞型」にも該当しない。ALT、AST は酵素を多く含む臓器で、細胞壊死に陥った場合だけではなく、虚血や炎症により細胞内酵素が逸脱し上昇する。また、無症状で一時的な ALT 上昇では、炎症、細胞壊死、肝組織変化をあまり伴わないことも知られている²³⁾。0421 試験でプラセボが投与された被験者にも ALT、AST の上昇が認められていることから、治験薬の投与とは無関係の変化も混在して観察されたものと考えられた。今回 4 試験での ALT、AST の変化も著しく大きくないこと、黄疸などの臨床症状も認められなかったことから細胞壊死に至るような肝機能の障害に該当する事象ではなかったと考えられた。また、長期投与試験の 0523 試験では、1 例に認めたのみで、肝機能に関連する有害事象の発現は少なかった。本剤を 12 週間継続投与して肝機能に関連する有害事象の発現が増大していないことは、これらの事象が肝機能そのものに影響をおよぼす程度の異常ではなかったものと考えられた。

以上より、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現を多く認めたが、本剤投与後の検査値が著しく高くなく、変動幅も大きくないこと、さらに他の自覚症状および他の臨床検査値異常などを認めていないことから、臨床上大きな問題ではないと考えられた。

2.5.5.2 臨床検査値の評価

臨床検査値の評価は、治験薬投与前に測定した値を基準にし、治験薬投与後の検査結果の推移から、治験責任医師または治験分担医師が異常変動の有無を判断し、異常変動と判定したものを有害事象とした。

本剤が投与された被験者のうち、臨床検査値の有害事象は 8.9%（37/417 例）に認められた（MedDRA/J の器官別大分類「臨床検査」）。これを、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査ごとに区分した。その結果、血液学的検査で多く認められたのは、「白血球数増加」1.7%（7/417 例）であった。血液生化学検査では、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」4.6%（19/417 例）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」1.9%（8/417 例）、「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」0.7%（3/417 例）であった。尿検査では「尿中血陽性」0.7%（3/417 例）であった。

これらの有害事象と判定された臨床検査値の異常変動は、他の検査値異常や自覚症状がないことなどより臨床上問題となる変動ではないと考えられた。

また、治験薬投与前後の変動に一定の傾向がないかを探索的に検討するために治験薬投与前値との差の基本統計量を算出し、Wilcoxon の 1 標本検定を行った。有害事象の発現を多く認め

た ALT、AST をはじめいくつかの検査項目で変動は認められたものの、基準値を大きく外れる変動はなく、臨床的に意味がある変動はなかったと考えられた。

2.5.5.3 長期投与の安全性^[5.3.5.2-1]

本剤の投与 2 週後以降の安全性の評価は、0523 試験で検討した。投与期間は、抗ヒスタミン薬の一般的な連続服用期間を考慮し、12 週間に設定した。有害事象は 70.0% (35/50 例)、副作用は 20.0% (10/50 例) に認めた。重篤な有害事象あるいは重症度が高度の有害事象の発現はなかった。発現時期の検討では、有害事象は投与 2 週後以降のいずれの時期でも発現を認めた。また、投与 2 週後以降に発現した副作用は、臨床検査値の副作用を除いて、発現時期が投与 15 日目から投与 28 日目の間で 2 例、投与 57 日目から投与 70 日目の間で 1 例に認められたのみであった。また、低体重 17 例のうち、投与 6 週後に増量された被験者は 10 例で、増量後以降の有害事象は、「鼻咽頭炎」が 4 例に認められたほか、「胸痛」、「擦過傷」、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「アレルギー性結膜炎」がそれぞれ 1 例であった。

本剤の 12 週間投与の検討では、投与期間が長くなることによる、有害事象および副作用の発現頻度の増加は認められなかった。

2.5.5.4 内因性要因および外因性要因

有害事象および副作用の発現頻度を、被験者背景（性別、年齢、体重）別、治験薬投与開始日の併用薬使用の有無別に検討した。

被験者背景（性別、年齢、体重）別の検討では、有害事象および副作用の発現割合は、性別では男児が少し高く、年齢、体重では発現割合に一定の傾向はなかった。また「傾眠」は有害事象および副作用ともに、高年齢児ほど発現割合が高く、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」および「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」は有害事象および副作用ともに、男児の発現割合が高くなった。しかし、いずれも安全性に臨床問題となるような違いは認められなかった。

治験薬投与開始日の併用薬使用の有無別の検討では、「併用薬あり」に該当する 146 例のうち、115 例が 0422 試験の被験者であった。0422 試験では、保湿剤および本治験の評価部位以外（顔面・頭頸部）への治療薬などとしての併用薬の使用が多かった。治験薬投与開始日の併用薬使用の有無別の有害事象あるいは副作用の発現頻度は、各試験の有害事象あるいは副作用の発現頻度の違いを反映したものと考えられた。

2.5.5.5 市販後使用経験^[参考 5.3.6-1]

アレロック[®]錠 5 およびアレロック[®]錠 2.5 の使用成績調査を 2001 年 6 月 1 日から 2004 年 3 月 31 日まで実施した。全国 1414 施設から 9724 例の登録があり、このうち 1400 施設から 9652 例の調査票を回収し、安全性および有効性の検討を行った。

本剤の適応は成人であるが、安全性集計対象症例のうち、15 歳未満の小児 227 例〔年齢：6 歳～14 歳〕2.88% (227/7874 例) に本剤が投与されていた。当該症例における副作用は傾眠が 8 例に認められており、年齢の内訳は 12 歳 2 例、13 歳 4 例、14 歳 2 例であった。副作用の重篤性は「軽微」もしくは「軽微でない」で、転帰は不明の 1 例を除き、軽快または回復であった。また、副作用の発現時期は 1 例を除いては 1～4 日目の早期に発現していた。本剤の投与

状況は、当該症例 227 例のうち 37 例で、成人の通常用量（10 mg/日）よりも低用量の「5 mg/日（5 mg×1/日、2.5 mg×2/日）」あるいは「7.5 mg/日（2.5 mg、5 mg/日）」が投与されていた。

また、当該症例のうち、本剤投与前に体重を測定していた症例は 71 例であり、体重 20 kg 以上～30 kg 未満の 10 例（年齢：6 歳～10 歳）のうち 7 例、また体重 30 kg 以上～40 kg 未満の 17 例（年齢：7 歳～14 歳）のうち 6 例で、成人の通常用量（10 mg/日）より低用量（5～7.5 mg/日）が投与されていた。

体重 40 kg 以上の症例 44 例（年齢：10 歳～14 歳）については、2 例（「年齢：12 歳、体重：40 kg、5 mg/日」および「年齢：14 歳、体重：58 kg、7.5 mg/日」）を除き、いずれも成人の通常用量（10 mg/日）が投与されていた。

有効性は、「アレルギー性鼻炎」の有効性集計対象症例（2660 例）のうち、15 歳未満の小児に本剤が投与されていた症例は 136 例であり、このうち無効症例は 10 例、無効率は 7.35%（10/136 例）であった。また、有効症例は 103 例であり、有効率は 75.74%（103/136 例）であった。「蕁麻疹」の有効性集計対象症例（2380 例）のうち、15 歳未満の小児に本剤が投与されていた症例は 29 例であり、このうち無効症例は 2 例、無効率は 6.90%（2/29 例）であった。また、有効症例は 27 例であり、有効率は 93.10%（27/29 例）であった。「皮膚疾患に伴う瘙痒」の有効性集計対象症例（2358 例）のうち、15 歳未満の小児に本剤が投与されていた症例は 39 例であり、このうち無効症例は 1 例、無効率は 2.56%（1/39 例）であった。また、有効症例は 33 例であり、有効率は 84.62%（33/39 例）であった。

2.5.5.6 安全性に関する結論

本剤の安全性は、薬物動態試験（0420 試験）、比較試験（0421 試験、0422 試験）、長期投与試験（0523 試験）の 4 試験で評価した。

本剤が投与された被験者は 417 例で、そのうち有害事象は 34.5%（144/417 例）、副作用は 14.9%（62/417 例）に認めた。また、1 回 2.5 mg 1 日 2 回投与を経験した 126 例のうち、有害事象は 43.7%（55/126 例）、副作用は 15.1%（19/126 例）に、1 回 5 mg 1 日 2 回投与を経験した 301 例のうち、有害事象は 31.9%（96/301 例）、副作用は 14.3%（43/301 例）に認めた。

有害事象で発現割合が高かったのは、「鼻咽頭炎」9.6%（40/417 例）、「傾眠」6.0%（25/417 例）、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」4.6%（19/417 例）であった。また、副作用で発現割合が高かったのは、「傾眠」5.3%（22/417 例）、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」4.3%（18/417 例）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」1.9%（8/417 例）、「白血球数増加」1.7%（7/417 例）であった。

重篤な有害事象の発現はなく、重症度で高度な有害事象の発現もなかった。

さらに、本剤の長期投与時の安全性を 12 週間の投与期間で評価したが、本剤の投与期間が長くなることによる、有害事象および副作用の発現頻度の増加は認められなかった。

投与中止に至った有害事象、および発現頻度が高かった「傾眠」、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」を重要な有害事象として検討した。その結果、投与中止に至った有害事象は、重症度およびその経過から臨床で大きな問題となるものではないと考えられた。傾眠は、その多くが本剤投与開始直後に発現し、投与中止することなく症状の回復を認めた。症状の重症度は多くが軽度であること、長期投与による症状の重症化などの影響を認めなかったことから、臨床で大きな問題ではないと考えられた。アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は、有害事象と判定された被験者での ALT、AST の変化は著しく大きいものでは

なく、黄疸などの臨床症状も認められなかった。いずれも細胞壊死に至るような肝機能の障害に該当する事象ではなく、臨床上大きな問題ではないと考えられた。

その他、臨床検査値の評価などを行ったが、臨床上問題となるような変動は認められなかった。

本剤の安全性の評価を 4 試験、投与例 417 例で行い、有害事象、副作用の発現頻度およびその内容から検討を行ったが、安全性上問題となる事象は認められなかった。重篤な有害事象または重症度で高度な有害事象の発現は認められず、有害事象または副作用の発現頻度が性別、年齢、体重によらないこと、12 週間の範囲で長期投与による有害事象および副作用の増加が認められないことを確認した。また、本剤の 1 回 2.5 mg 1 日 2 回投与と本剤の 1 回 5 mg 1 日 2 回投与の安全性に臨床上問題となるような違いは認められなかった。

以上より、本剤の安全性は臨床上問題ないものと考えた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 本剤の臨床的位置づけ

アレロック®錠 2.5 および同錠 5（普通錠）は、すでに国内において成人のアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、痒痒性皮膚疾患に対する有用性が認められている。

普通錠にて、7 歳以上の小児の通年性アレルギー性鼻炎およびアトピー性皮膚炎に対する臨床試験を実施し、有効性および安全性について検討した。その結果、以下のとおり小児においても成人と同様に、有効性が期待される安全性の高い薬剤であると考えられた。

また、OD 錠は普通錠との生物学的同等性が確認されていることから、7 歳以上の小児に対する有効性および安全性は普通錠と同様に期待できると考えられた。さらに OD 錠は、錠剤の服用が苦手な小児に対しても服用し易く、さらに口腔内において速やかに崩壊する一方で、口腔内に在る間は原薬の溶出を抑制し、原薬由来の苦味が低減されるため、小児に対するコンプライアンスの向上が期待できると考えられた。

2.5.6.2 有効性

1) アレルギー性鼻炎の鼻症状を改善する効果を有する。

小児通年性アレルギー性鼻炎を対象に、プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。その結果、1回 5 mg 1日 2回投与は、プラセボに対して有意に鼻の 3 主徴（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）合計スコアを減少した。

小児のアレルギー性鼻炎は、成人と同様にくしゃみ、鼻汁、鼻閉の 3 主徴が中心である。3 主徴合計スコア減少でプラセボに対する優越性が証明されたことは、1回 5 mg 1日 2回投与が、小児のアレルギー性鼻炎の鼻症状を総合的に改善する効果が期待できると考えられた。

なお、これまでに承認されている同種同効薬の国内小児を対象とした臨床試験で、プラセボに対する優越性を認めた薬剤はなく、本剤が初めてである。

2) 皮膚疾患に伴う痒痒を改善する効果を有する。また蕁麻疹を改善する効果が期待される。

小児アトピー性皮膚炎を対象に、ケトチフェンフマル酸塩ドライシロップを対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。その結果、1回 5 mg 1日 2回投与は、痒痒スコアを減少し、その効果はケトチフェンフマル酸塩ドライシロップと同程度であった。

アトピー性皮膚炎は、小児の代表的な痒痒性皮膚疾患である。小児のアトピー性皮膚炎は、痒痒のコントロールが難治化および重症化を防ぐためには重要であるとされている。既に小児のアトピー性皮膚炎の痒痒に対し汎用され有用性が確立されているケトチフェンフマル酸塩ドライシロップに対する非劣性が証明されたことは、1回 5 mg 1日 2回投与が、小児のアトピー性皮膚炎をはじめとする皮膚疾患に伴う痒痒の症状を改善する効果が期待できると考えられた。

蕁麻疹は、小児では患者数が少なく臨床試験を実施していない。しかし、蕁麻疹もアトピー性皮膚炎と同様にヒスタミンが起因物質の一つであり、オロパタジン塩酸塩の有するヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用による効果が期待される疾患群である。今回、小児アトピー性皮膚炎の痒痒に対し有効性が確認されたこと、および成人で慢性蕁麻疹に対する有用性が確認されていることから、蕁麻疹に対しても同様な有効性が期待できると考えた。

2.5.6.2.1.1 安全性

1) 長期間投与（12 週間）しても安全性上問題はない。

小児通年性アレルギー性鼻炎を対象に 12 週間の長期投与試験を実施した。その結果、臨床的に問題となる事象は認められず、投与期間が長くなることにより、有害事象および副作用の発現頻度は増加しなかった。

2) 临床上安全性に問題となるような有害事象および副作用の発現はない。

有害事象は 34.5% (144/417 例) に認めた。そのうち、発現割合の高かったのは「鼻咽頭炎」9.6% (40/417 例)、「傾眠」6.0% (25/417 例)、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」4.6% (19/417 例)であった。また、副作用は 14.9% (62/417 例) に認めた。そのうち、「傾眠」5.3% (22/417 例)、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」4.3% (18/417 例)、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」1.9% (8/417 例)、「白血球数増加」1.7% (7/417 例)であった。

重篤な有害事象および重症度で高度な有害事象は認められず、有害事象または副作用の発現頻度は性別、年齢、体重に関係なかった。また、1回 2.5 mg 1日2回投与と1回 5 mg 1日2回投与で安全性に临床上問題となるような違いは認められなかった。

傾眠は、成人と同様に発現割合が高かったが、その発現の多くは投与早期に認め、投与中止することなく回復すること、また症状の重症度の多くが軽度であること、長期投与による影響が認められなかったことから、临床上大きな問題ではないと考えられた。

また、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は、投与後の検査値が著しく高くなく、変動幅も大きくないこと、他の自覚症状および他の臨床検査値異常などを認めていないことから、肝機能に影響を及ぼす程度の異常ではなく、临床上大きな問題ではないと考えられた。

2.5.7 参考文献^[5.4-1~5.4-12]

- 1) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 定義, 診断, 分類. 鼻アレルギー診療ガイドラインー通年性鼻炎と花粉症ー2005 年版 (改訂第 5 版). 東京: ライフ・サイエンス; 2005. p. 2-5.
- 2) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. アレルギー鼻炎発症のメカニズム. 鼻アレルギー診療ガイドラインー通年性鼻炎と花粉症ー2005 年版 (改訂第 5 版). 東京: ライフ・サイエンス; 2005. p. 14-6.
- 3) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 疫学. 鼻アレルギー診療ガイドラインー通年性鼻炎と花粉症ー2005 年版 (改訂第 5 版). 東京: ライフ・サイエンス; 2005. p. 8-12.
- 4) 西間三馨, 森川昭廣. 小児科シリーズⅢ 小児のアレルギー性鼻炎. 東京: 現代医療社; 2003. p. 4.
- 5) 奥田 稔. 鼻アレルギー 基礎と臨床 改訂版. 大阪: 医薬ジャーナル社; 2005. p. 473-81.
- 6) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. その他. 鼻アレルギー診療ガイドラインー通年性鼻炎と花粉症ー2005 年版 (改訂第 5 版). 東京: ライフ・サイエンス; 2005. p. 58-67.
- 7) 沼田 勉, 今野昭義, 寺田修久. 抗アレルギー薬のガイドラインでの位置づけ 3 アレルギー性鼻炎. 治療学 2001; 35: 37-43.
- 8) 上川雄一郎. 抗ヒスタミン薬の進歩と副作用ー眠気と血液-脳関門通過性ー. 新薬と臨床 1999; 48: 39-47.
- 9) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 鼻アレルギー診療ガイドラインー通年性鼻炎と花粉症ー2005 年版 (改訂第 5 版). 東京: ライフ・サイエンス; 2005. p. 54.
- 10) 中川秀己. 皮膚疾患に対する痒み対策. アレルギーの臨床 2006; 26: 16-7.
- 11) 豊田雅彦. 乾癬. アレルギー・免疫 2006; 13: 126-33.
- 12) Saeki H, Iizuka H, Mori Y, Akasaka T, Takagi H, Kitajima Y, et al. Prevalence of atopic dermatitis in Japanese elementary schoolchildren. Br J Dermatol 2005; 152:110-14.
- 13) 社団法人日本アレルギー学会 アトピー性皮膚炎ガイドライン専門部会. アトピー性皮膚炎の臨床症状. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2006. 東京: 協和企画; 2006. p.25-48.
- 14) 中川秀己, 谷内一彦. 学童期のアトピー性皮膚炎患者に対する抗ヒスタミン薬の使用. アレルギーの臨床 2006; 26: 87-94.
- 15) 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および平成 9-16 年度厚生労働科学研究. アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2005. p. 7.
- 16) 太田伸男. 小児に使用できるアレルギー性鼻炎治療薬とその副作用. JOHNS 2007; 23(2): 186-90.
- 17) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知. 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について (医薬審第 1334 号). 平成 12 年 12 月 15 日. (2000) .
- 18) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 検査・診断法. 鼻アレルギー診療ガイドラインー通年性鼻炎と花粉症ー2002 年版 (改訂第 4 版). 東京: ライフ・サイエンス; 2002. p. 17-27.
- 19) 社団法人日本アレルギー学会 アトピー性皮膚炎ガイドライン専門部会. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2006. 第 8 章 1.2) ステロイド外用薬の使用法. 東京: 協和企画; 2006. p. 62-9.

- 20) 日本皮膚科学会、アトピー性皮膚炎治療ガイドライン改訂委員会. 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2004 改訂版. 日本皮膚科学会雑誌 2004; 114: 135-42.
- 21) 広津千尋. 医学・薬学データの統計解析. 東京: 東京大学出版社; 2003. p. 144-7.
- 22) Wellek S. Testing statistical hypotheses of equivalence. London: Chapman & Hall / CRC; 2003. p. 10-3.
- 23) Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al. An official ATS statement: Hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 935-52.