

ト - 8 試験

(3) 慢性蕁麻疹に対する二重盲検比較試験 …………… 添付資料ト-8

慢性蕁麻疹に対する二重盲検比較試験方法の概要を表ト-94に示した。

表ト-94 慢性蕁麻疹に対する第Ⅲ相比較試験方法の概要

項目	内 容				
治験の目的	慢性蕁麻疹に対するセチリジンの有効性、安全性及び有用性について、ケトチフェンを対照薬として比較検討する。				
試験の種類	二重盲検比較試験				
対象疾患	(1) 対象疾患：慢性蕁麻疹 (2) 選択基準：原因不明のまま1ヵ月以上にわたり発斑（膨疹・紅斑）の出没を繰り返し、薬効評価が可能な程度の症状を有する16歳以上の慢性蕁麻疹患者を対象とする。性別、入院・外来は問わない。 (3) 除外基準 ①コリン性、温熱性、寒冷、人工及び日光蕁麻疹患者。 ②治験薬の投与開始前3日間（少なくとも48時間）以内に抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤を服薬した患者。 ③治験薬の投与開始前2週間以内にステロイド剤を内服または注射した患者。 ④特異的あるいは非特異的減感作療法を実施中の患者。 ⑤肝障害、腎障害、心疾患、血液疾患、前立腺肥大、緑内障、その他重篤な合併症を有する患者。 ⑥妊婦または妊娠している可能性のある患者及び授乳中の患者。 ⑦自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する患者。 ⑧癲癇発作の既往あるいは脳に器質的障害があつて癲癇発作を誘発するおそれのある患者。 ⑨セチリジンの慢性蕁麻疹に対する第2相試験に参加した患者。 ⑩その他、担当医師が不相当と判断した患者。				
症例数	セチリジン投与群：135例、ケトチフェン投与群：134例 注1)				
使用薬剤	セチリジン10mg錠・プラセボ錠、ケトチフェン1mgカプセル・プラセボカプセル				
用法・用量	セチリジン投与群：朝食後にケトチフェンプラセボ1カプセル、就寝前にセチリジン10mg 1錠、ケトチフェンプラセボ1カプセルを服用 ケトチフェン投与群：朝食後にケトチフェン1mg 1カプセル、就寝前にセチリジンプラセボ1錠、ケトチフェン1mg 1カプセルを服用				
投与期間	2週間				
併用薬及び併用療法	併用禁止薬剤：抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、ステロイド剤、非ステロイド性抗炎症剤、グリチルリチン製剤、精神安定剤、感冒薬、止痒剤、その他の抗ヒスタミン作用、抗アレルギー作用及び止痒作用が認められる薬剤ならびに特異的減感作療法及び非特異的減感作療法				
検査・観察項目	皮膚所見、臨床検査、副作用				
検査・観察時期		開始時	3日後	1週後	2週後
	皮膚所見	○	○	○	○
	臨床検査	○			○
	副作用	○			
評価方法及び評価基準	(1) 全般改善度：「著明改善」「中等度改善」「軽度改善」「不変」「悪化」 (2) 概括安全度：「安全性に問題なし」「安全性にはば問題なし」「安全性にやや問題がある」「安全性に問題がある」「安全性にかなり問題がある」 (3) 有用度：「極めて有用」「有用」「やや有用」「有用とは思われない」「好ましくない」 (4) 有意水準：背景因子は両側15%，その他の評価項目は両側5%，同等性検定は片側5%				
治験総括医師	長崎大学医学部・皮膚科 吉田 彦太郎				
代表施設名及び施設数	長崎大学医学部・皮膚科 他 計32施設				
治験期間	平成4年8月～平成5年3月				

注1) 症例数の設定根拠

慢性蕁麻疹に対する第Ⅱ相試験の成績からセチリジン10mg/日投与の改善率(2週後)は約70%と推定される。また、ケトチフェン2mg/日投与の改善率も約70%と報告されている。セチリジンの改善率がケトチフェンと等しかった場合に統計的に臨床的同等性を証明するためには改善率60%では128例、70%では112例、80%では83例が必要となる ($\Delta = 0.1, \beta = 0.5$)。

以上の必要症例数の推定から、1群120例とした。

①評価症例の内訳

評価症例の内訳を図ト-22に、不採用症例の内訳を表ト-95に示した。

総症例数	269例
セチリジン投与群	: 135例
ケトチフェン投与群	: 134例

解析対象例数	264例	解析完全除外例数	5例
セチリジン投与群	: 132例	セチリジン投与群	: 3例
ケトチフェン投与群	: 132例	ケトチフェン投与群	: 2例

2週後全般改善度 解析対象例数	207例	概括安全度 解析対象例数	264例	有用度 解析対象例数	241例
セチリジン投与群	: 107例	セチリジン投与群	: 132例	セチリジン投与群	: 119例
ケトチフェン投与群	: 100例	ケトチフェン投与群	: 132例	ケトチフェン投与群	: 122例

図ト-22 評価症例の内訳

表ト-95 不採用症例の内訳

理由		セチリジン 投与群	ケトチフェン 投与群	全般改善度			概括 安全度	有用度
				3日後	1週後	2週後		
不適格	開始日の痒痒または発斑が軽微以下	3	5	×	×	×	○	×
	前治療薬の wash out 不足	3	2	×	×	×	○	×
処置 違反	誤投与 (1週)	1	0	×	×	×	○	×
	併用禁止薬剤使用	2	1	×	×	×	○	×
服薬 不完全	1週	3	2	×	×	×	○	×
	副作用または悪化のため1週以内に中止	2	3	×	×	×	○	○
	2週	3	3	○	○	×	○	○
観察日 のずれ	3日後観察不備	1	0	×	○	×	○	○
	3日・2週	1	0	×	○	×	○	○
	3日	3	1	×	○	○	○	○
	1週	2	0	○	×	○	○	○
	2週	1	1	○	○	×	○	○
中止 脱落	3日後観察不備	0	3	×	○	×	○	○
	投与開始後来院せず	3	2	×	×	×	×	×
	1日以内	1	0	×	×	×	○	×
	悪化のため	1	0	×	×	×	○	○
	4日以内 (副作用または悪化)	0	4	○	×	×	○	○
観察不備	9日以内	3	7	○	○	×	○	○
	3日後観察不備	0	1	×	○	×	○	○
	3日・1週	4	5	×	×	○	○	○
観察不備	3日	13	16	×	○	○	○	○
	1週	2	2	○	×	○	○	○

○: 採用 ×: 不採用

②患者背景

解析対象症例 264例の患者背景には偏りは認められなかった(表ト-96)。

表ト-96 背景因子

背景因子		投与群 ^{a)}		検定法 及び 検定結果
		合計	C群	
性別	男	60	57	Fisher検定 p = 0.804
	女	72	75	
年齢 (歳)	11~19	12	16	U検定 p = 0.229
	20~29	39	38	
	30~39	17	28	
	40~49	27	20	
	50~59	18	16	
	60~69	18	12	
体重 (kg)	70~77	1	2	U検定 p = 0.725
	37~39	3	1	
	40~49	24	25	
	50~59	36	39	
	60~69	35	33	
入院 外来	70~87	14	11	U検定 p = 0.331
	不明	20	23	
	入院	2	3	
外来	外来	129	128	χ^2 検定 p = 0.903
	途中入院	1	1	
	退院	1	1	
重症度	軽症	6	14	U検定 p = 0.331
	中等症	112	103	
	重症	14	15	

背景因子		投与群 ^{a)}		検定法 及び 検定結果
		合計	C群	
罹病期間	3ヵ月未満	43	39	U検定 p = 0.435
	3ヵ月~6ヵ月未満	21	31	
	6ヵ月~1年未満	14	24	
	1年~3年未満	31	20	
アレルギー性疾患	3年以上	23	18	Fisher検定 p = 0.201
	なし	94	104	
家族歴	あり	38	28	Fisher検定 p = 1.000
	なし	100	101	
既往歴	あり	32	31	Fisher検定 p = 0.316
	なし	126	121	
合併症	あり	6	11	Fisher検定 p = 0.632
	なし	126	121	
その他の疾患	あり	26	22	Fisher検定 p = 0.842
	なし	106	110	
既往歴	あり	13	15	Fisher検定 p = 0.267
	なし	119	117	
合併症	あり	40	31	Fisher検定 p = 1.000
	なし	92	101	
治療開始前 2週間以内 の治療	あり	40	31	Fisher検定 p = 1.000
	なし	92	101	
併用薬剤	あり	7	8	Fisher検定 p = 1.000
	なし	125	124	

a) C群:セチリジン投与群, K群:ケトチフェン投与群

③2週後全般改善度

2週後全般改善度は群間に差を認めなかったが、「中等度改善」以上の改善率はセチリジン投与群82.2% (88/107), ケトチフェン投与群79.0% (79/100)であった。なお, 同等性検定の結果セチリジンの改善率はケトチフェンと同等と判断された(表ト-97)。

解析除外例は62例(内主治医判定なし6例)で, これらの解析除外例を含むITT解析結果は解析対象の解析結果とほぼ同様であった。

また, セチリジン及びケトチフェン投与前「軽度」以上であった痒疹, 発斑は投与2週後にはセチリジン投与群で痒疹の75.7% (81/107), 発斑の74.8% (80/107)がケトチフェン投与群ではそれぞれ79.0% (79/100), 69.0% (69/100)が「なし」または「軽微」に改善し, これらの成績は全般改善度に反映されていると考えられた(図ト-23, 24)。

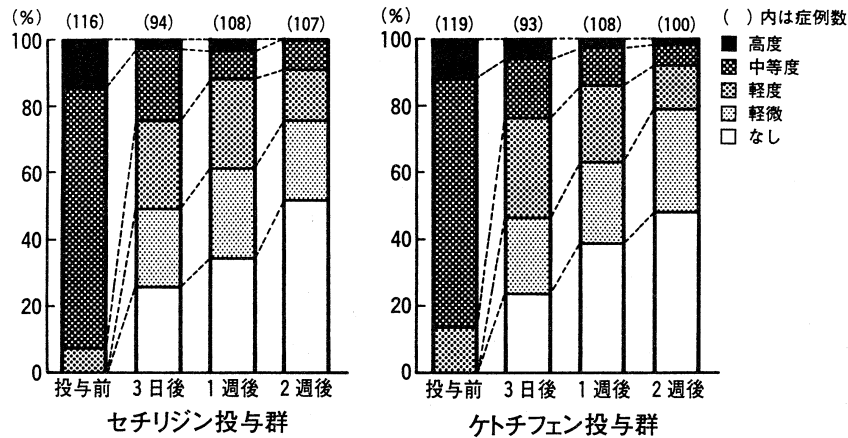
表ト-97 2週後全般改善度

	投与群	症例数	最終全般改善度 (%)					中等度改善以上 (%)	検定法及び検定結果	改善率の差の点推移値 (90%信頼区間)
			著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化 ^{a)}			
解析対象例	セチリジン群	107	53 (49.5)	35 (32.7)	11 (10.3)	6	3	88 (82.2)	U検定 p=0.549 同等性検定 ^{b)} p=0.007	3.2% (-5.8~12.3%)
	ケチフェン群	100	46 (46.0)	33 (33.0)	13 (13.0)	5	5	79 (79.0)		
ITT	セチリジン群	131	62 (47.3)	37 (28.2)	16 (12.2)	9	7	99 (75.6)	U検定 p=0.398 同等性検定 ^{b)} p=0.006	3.6% (-5.3~12.5%)
	ケチフェン群	132	56 (42.4)	39 (29.5)	18 (13.6)	11	8	95 (72.0)		
解析除外例	セチリジン群	[4]	9 (37.5)	2 (8.3)	5 (20.8)	3	5	11 (45.8)		
	ケチフェン群	[2]	10 (31.3)	6 (18.8)	5 (15.6)	6	5	16 (50.0)		

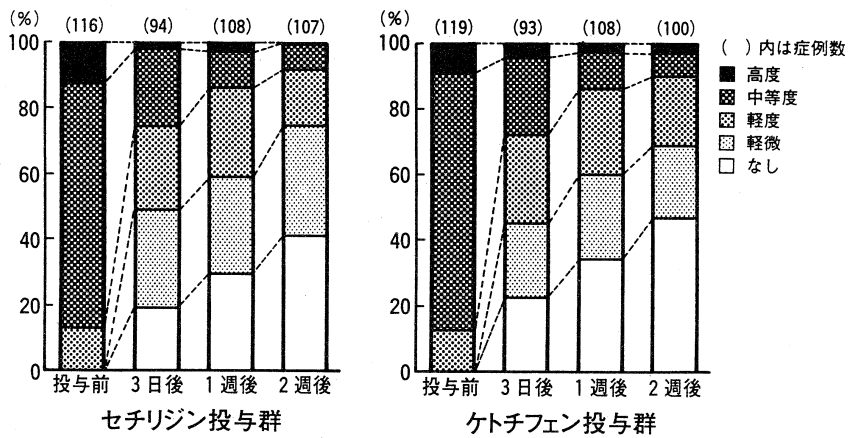
a) 「軽度悪化」, 「中等度悪化」, 「著明悪化」を含む

b) ハンディキャップ法 (Δ=0.1)

[] : 判定なし



図ト-23 痒疹の重症度の推移



図ト-24 発斑の重症度の推移

④ 概括安全度

概括安全度はセチリジン投与群がケトチフェン投与群に比し有意に優れ、「安全性に問題なし」がセチリジン投与群 83.3% (110/132), ケトチフェン投与群 73.5% (97/132) であった (表ト-98)。なお、解析除外例は「投与開始後来院せず」の5例でITT解析結果は表ト-98と同じである。

表ト-98 概括安全度

投与群		評価基準					合計	検定法 及び 検定結果
		安全性に 問題なし	安全性に ほぼ問題 なし	安全性に やや問題 あり	安全性に 問題あり	安全性に かなり 問題あり		
セチリジン 投与群	例数 (%)	110 ^{a,b)} (83.3)	19 (14.4)	2 (1.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	132 (100)	U検定 p = 0.033
ケトチフェン 投与群	例数 (%)	97 ^{a)} (73.5)	22 ^{c,d)} (16.7)	9 (6.8)	4 (3.0)	0 (0.0)	132 (100)	
		22/132 (16.7) 35/132 (26.5)						

a) 副作用発現症例1例を含む

b) 臨床検査値異常変動発現症例2例を含む

c) 副作用, 臨床検査値異常変動発現の重複症例1例を含む

d) 悪化中止症例 (1日のみ使用) 1例を含む

⑤ 有用度

解析対象例 (世話人会での採用例) における「有用」以上の有用率はセチリジン投与群 77.3% (92/119), ケトチフェン投与群 68.0% (83/122) であった。また, ITT解析での有用率はセチリジン投与群 76.3% (100/131), ケトチフェン投与群 68.7% (90/131) であった (表ト-99)。

解析対象例ではセチリジン投与群がケトチフェン投与群に比し有意に優れていたが, ITT解析では有意差は認められなかった。本試験は二重盲検試験として実施され, 症例の取り扱いについては, 開鍵前 (盲検下) のコントローラーを含む世話人会において科学的な根拠に基づく客観的な理由により決定されたが, 解析対象集団によって統計的な結論が異なることから, 結論の頑健性 (安定性) については高いものではなく, 有用度判定に関しては有意差なしと判断することが妥当と考えられる。

以上の結果を踏まえても, 本試験においてセチリジンの対照薬ケトチフェンに対する有効性に関しては同等性が検証され, 更に安全性においては有意に優れていたことから, セチリジンは慢性蕁麻疹に対する臨床的有用性を有する薬剤と判断した。

表ト-99 有用度

	投与群	症例数	有用度 (%)					有用以上 (%)	検定法及び検定結果
			極めて有用	有用	やや有用	有用とは思われない	好ましくない ^{a)}		
解析対象例	セチリジン群	119	54 (45.4)	38 (31.9)	11 (9.2)	15	1	92 (77.3)	U検定 p=0.047
	ケトチフェン群	122	41 (33.6)	42 (34.4)	17 (13.9)	20	2	83 (68.0)	
ITT	セチリジン群	131	56 (42.7)	44 (33.6)	13 (9.9)	17	1	100 (76.3)	U検定 p=0.167
	ケトチフェン群	131	47 (35.9)	43 (32.8)	19 (14.5)	20	2	90 (68.7)	
解析除外例	セチリジン群	[12 4]	2 (16.7)	6 (50.0)	2 (16.7)	2	0	8 (66.7)	
	ケトチフェン群	[9 3]	6 (66.7)	1 (11.1)	2 (22.2)	0	0	7 (77.8)	

a) 「やや好ましくない」、「好ましくない」、「極めて好ましくない」を含む
[]: 判定なし

⑥副作用（自他覚症状）

副作用の発現率はセチリジン投与群 15.9% (21/132), ケトチフェン投与群 19.7% (26/132) であり, 眠気がセチリジン投与群 14件, ケトチフェン投与群 23件に認められた。その他セチリジン投与群で悪心, 食欲不振等の消化器症状 8件, 動悸, 下肢しびれ感, 頭痛及び胸部圧迫感の各 1件が, ケトチフェン投与群で舌の違和感, 空腹時痛, 便秘, 腹部不快感, 頭重感, ふらつき感, 排尿困難の各 1件が認められた (表ト-100)。

表ト-100 副作用

投与群	セチリジン投与群			ケトチフェン投与群		
安全性評価対象例数	132 例			132 例		
因果関係 ^{a)}	1~2	3	計	1~2	3	計
副作用発現例数	18 ^{b)}	4 ^{b)}	21	23	3	26
副作用発現率 (%)	13.6	3.0	15.9	17.4	2.3	19.7
副作用発現件数	21	5	26	27	3	30
副作用の種類 (%)						
眠気	14 (10.6)		14 (10.6)	21 (15.9)	2 (1.5)	23 (17.4)
頭痛・頭重感	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.8)		1 (0.8)
ふらつき感				1 (0.8)		1 (0.8)
悪心		1 (0.8)	1 (0.8)			
嘔吐・嘔気	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)			
胃部痛		1 (0.8)	1 (0.8)			
食欲不振	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)			
腹部不快感				1 (0.8)		1 (0.8)
空腹時痛					1 (0.8)	1 (0.8)
心窩部痛	1 (0.8)		1 (0.8)			
便秘				1 (0.8)		1 (0.8)
動悸	1 (0.8)		1 (0.8)			
胸部圧迫感	1 (0.8)		1 (0.8)			
舌の違和感				1 (0.8)		1 (0.8)
口渇感		1 (0.8)	1 (0.8)			
下肢しびれ感	1 (0.8)		1 (0.8)			
排尿困難				1 (0.8)		1 (0.8)

a) 1. 関連あり 2. 関連の疑いあり 3. 関連不明

b) 因果関係の異なる副作用の重複症例1例

慢性蕁麻疹、アレルギー性鼻炎及び気管支喘息に対する第Ⅲ相比較試験及び全体集計結果の副作用と眠気の発現率を表ト-101に示した。第Ⅲ相比較試験における各疾患での副作用の発現率は5.5~15.9%の差を示したが、この差は眠気の発現率3.6~10.6%の差が主な要因と考えられる。一方、全体集計結果における疾患別の副作用及び眠気の発現率は、それぞれ7.9~11.9%、4.7~7.1%と大差はなく、セチリジンの眠気の発現率は少ないことが示唆され、第Ⅲ相比較試験における副作用発現率の差は、試験間の眠気の発現率の差が要因と考えられる。

副作用の発現状況に関する評価は、患者への問診以外に喘息とアレルギー性鼻炎の2疾患に関しては患者が記載した日記の内容からの評価も含めて検討した。従って、呼吸器科と耳鼻科に関しては診療科の相違に基づく評価の違いが眠気の発現率に影響を与えた可能性は少ないと考えられる。また、皮膚科においては治験担当医師の問診により評価されていることから喘息とアレルギー性鼻炎の評価方法とは多少の相違がある。しかし、第Ⅲ相試験における眠気の発現は、問診のみで評価された慢性蕁麻疹での発現率が最も高く、気管支喘息とアレルギー性鼻炎ではほぼ同様の発現率であることから、日記を含むか否かの評価方法の差のみが眠気の発現率の差の要因とすることは困難と考えられる。

一方、疾患の重篤度により自覚症状に対する感受性に差があることが臨床家により観察され

ている。即ち、一般に気管支喘息は患者にとって肉体的にも精神的にも重篤と考えられ、他のアレルギー疾患に比し薬物投与による眠気を自覚することは少ないことが観察されている。従って、眠気に関する訴えは、疾患の重篤度によりその感受性に差がでる可能性が考えられ、発現率に影響している可能性が推測される。

また、抗アレルギー剤として承認されているケトチフェン、テルフェナジン及びアゼラスチンの眠気の発現率を過去に実施された第Ⅲ相比較試験成績^{1~14)} から引用し表ト-102に示した。試験別の眠気の発現率はケトチフェンの1試験を除き3製剤ともに慢性蕁麻疹が最も高く、気管支喘息が最も低い値を示し、眠気の発現率は3疾患における病態の相違が影響している可能性が示唆される。しかし、ケトチフェンの4試験における眠気の発現率は、試験間では6.2~11.7%であるのに対し、疾患間の差は3.5~8.0%と試験間の差がより大きい成績であり、病態の相違が影響している可能性も考えられるが試験間のバラツキが大きく差の原因は明確になし得なかった。また、セチリジンの全試験における用法・用量別の眠気の発現率は、同一用量における用法間に多少の差がみられるものの、用量間の差は用量に依存した発現率の上昇を示していることから、セチリジンにおける疾患間の眠気の発現率のバラツキは試験間によるバラツキの範囲内と考えられた(314頁・表ト-45)。

セチリジンの第Ⅲ相試験における眠気の発現率は、既承認の抗アレルギー剤と同様に慢性蕁麻疹の発現率が最も高いが、全体集計の結果から眠気の発現率は用量に依存した上昇がみられる以外に、試験間のバラツキもみられた。しかし、このバラツキは他の抗アレルギー剤の試験においてもみられるもので、セチリジンの試験において特異的なものとは考えられなかった。

表ト-101 第Ⅲ相試験及び全体集計結果における疾患別副作用と眠気の発現率(%)

	第Ⅲ相試験		全体集計結果	
	副作用発現率	眠気発現率	副作用発現率	眠気発現率
慢性蕁麻疹	15.9 (21/132)	10.6 (14/132)	11.9 (60/504)	7.1 (36/504)
アレルギー性鼻炎	5.5 (6/110)	3.6 (4/110)	7.9 (20/253)	4.7 (12/253)
気管支喘息	11.7 (12/103)	5.8 (6/103)	11.7 (47/403)	6.9 (28/403)

% : (発現例数/安全性評価例数)

表ト-102 他剤の眠気発現率(%)

	気管支喘息	アレルギー性鼻炎	慢性蕁麻疹	疾患間の差
ケトチフェン	13.9	16.8	17.4	3.5
	13.3	18.9	20.9	7.6
	19.1	——	12.9	6.2
	19.5	27.5	24.6	8.0
試験間の差	6.2	10.7	11.7	——
テルフェナジン	2.3	3.7	6.9	4.6
アゼラスチン	5.2	6.3	11.9	6.7

- 1) 吉田彦太郎他：セチリジンの慢性蕁麻疹に対する臨床第Ⅲ相試験—ケトチフェンを対照薬とした二重盲検比較試験—, 基礎と臨床, 28 : 2131~2145, 1994.
- 2) 山本昇壯他：慢性蕁麻疹に対する抗アレルギー剤Ketotifenの臨床評価—多施設二重盲検群間比較法によるClemastine Fumarateとの比較—, 西日皮膚, 48 : 333~343, 1986.
- 3) 久保木 淳他：Terfenadineの慢性蕁麻疹に対する有用性の検討—Clemastineを対照とした二重盲検群間比較試験—, 臨床医薬, 1 : 1297~1310, 1985.
- 4) 山本昇壯他：慢性蕁麻疹に対するE-0659の臨床評価—Ketotifenを対照薬とした多施設二重盲検比較試験—, 西日皮膚, 51 : 492~510, 1989.
- 5) 奥田 稔他：通年性鼻アレルギーに対するセチリジンの臨床評価—ケトチフェンを対照薬とした多施設二重盲検比較試験—, 耳鼻咽喉科展望, 38 : 116~136, 1995.
- 6) 古内一郎他：通年性アレルギー性鼻炎に対するLM209（メキタジン）の薬効評価—フマル酸クレマスチンとの二重盲検群間比較試験成績—, 耳鼻咽喉科展望, 補4 : 531~555, 1984.
- 7) 石井哲夫他：経口抗アレルギー剤E-0659（azelastine hydrochloride）の鼻アレルギーに対する臨床的検討—placeboとの二重盲検群間比較試験—, 耳鼻咽喉科展望, 補6 : 606~645, 1983.
- 8) 齋藤 等他：WAL801CL（epinastine）錠の通年性鼻アレルギーに対する臨床評価—Azelaastine hydrochlorideを対照薬とした二重盲検比較試験—, 耳鼻咽喉科展望, 補4 : 289~312, 1992.
- 9) 熊谷 朗他：新しい経口抗アレルギー剤HC20-511（Ketotifen）の成人気管支喘息に対する臨床的検討— I. 多施設二重盲検法によるPlaceboとの比較—, 臨床評価, 8 : 353~396, 1980.
- 10) 牧野荘平他：テルフェナジン（Terfenadine）の気管支喘息に対する臨床評価—多施設二重盲検法によるKetotifenとの比較—, 臨床医薬, 4 : 1687~1722, 1988.
- 11) 広瀬隆士他：気管支喘息に対するMequitazine（LM209）の臨床的検討—Ketotifenを対照とした多施設二重盲検比較試験—, 臨床医薬, 4 : 1013~1040, 1988.
- 12) 牧野荘平他：E-0659（azelastine）の気管支喘息に対する臨床的検討—多施設二重盲検法によるKetotifenとの比較—, 臨床と研究, 63 : 609~635, 1986.
- 13) 無江季次他：WAL801CL（epinastine）錠の気管支喘息に対する臨床試験—Ketotifen fumarateを対照薬とした多施設二重盲検比較試験—, 臨床医薬, 8 : 169~197, 1992.
- 14) 富岡玖夫他：経口抗アレルギー薬TBX錠の成人気管支喘息に対する臨床評価—トラニラストを対照とした多施設二重盲検比較試験—, 薬理と治療, 17 : 933~981, 1989.

⑦臨床検査値異常変動

臨床検査値の異常変動はセチリジン投与群で好酸球増多の2例、好中球減少及びGOT上昇の各1例が、ケトチフェン投与群でGPT上昇の3例、GOT・GPT上昇の2例、総ビリルビン・GPT上昇、総ビリルビン・Al-p上昇、白血球数減少、好塩基球増多、GOT上昇の各1例を認めたが、セチリジン投与群の4例の概括安全度は「安全性に問題なし」または「安全性にほぼ問題なし」と判定された（表ト-103）。

表ト-103 臨床検査値異常変動

投与群	セチリジン投与群			ケトチフェン投与群		
	132例			132例		
安全性評価対象例数	132例			132例		
因果関係 ^{a)}	1~2	3	計	1~2	3	計
異常変動発現例数	1	3	4	6	4	10
異常変動発現率(%)	0.8	2.3	3.0	4.5	3.0	7.6
異常変動発現件数	1	3	4	9	5	14
白血球数減少				1 (0.8)		1 (0.8)
好中球減少		1 (0.8)	1 (0.8)			
好酸球増多	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)			
好塩基球増多					1 (0.8)	1 (0.8)
総ビリルビン上昇				2 (1.5)		2 (1.5)
GOT上昇		1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (2.3)
GPT上昇				3 (2.3)	3 (2.3)	6 (4.5)
Al-p上昇				1 (0.8)		1 (0.8)

a) 1. 関連あり 2. 関連の疑いあり 3. 関連不明

好中球減少1例、好酸球増多2例の詳細を表ト-104に示した。慢性蕁麻疹を含むアレルギー性皮膚疾患の約70%に好酸球増多が認められ、重症例では著明に増加し、この変動は臨床症状の増悪と平行し、治療により皮疹が改善されることにより回復することが知られている。好酸球増多がみられた2例はいずれも中等症の慢性蕁麻疹で、セチリジン投与前の好酸球は施設正常範囲内でありセチリジンの投与により発斑・痒痒は著明に改善し、極めて有用と判定されたにも係わらず、投与終了後の好酸球の値は施設正常範囲を超え、異常変動を示した症例であった。

好酸球増多の原因には細菌・ウイルス感染、寄生虫病等の他に薬剤アレルギーや合併症の悪化が考えられる。しかし、これら2症例の臨床症状から感染の可能性は否定し得ると考えられ、合併症を有しないことから合併症の悪化も否定される。また、発斑・痒痒の消失により著効と判定されたことから薬剤アレルギーによるものとは考え難い。寄生虫病については、推測に過ぎないが日本の生活レベルにおいては通常考え難く、好酸球増多の原因を明確に判断し得ないが、治験担当医師によるコメントにみられる如く「自他覚的徴候に変化は認めない」あるいは「臨床的に大きな問題とは考えない」ことから、臨床的に問題となる変動とは考えられない。

一方、好中球は感染性炎症性疾患、中毒性疾患、薬品等の他運動や食事等の生理的状況によ

り増加し、悪性貧血・再生不良性貧血、重症敗血症等の他アミノピリン等の薬剤による中毒により減少することが知られている。当該症例は合併症・併用薬を有さず、セチリジン投与前の重症度は中等症で、セチリジンの投与により発斑・痒痒が消失していることから、本剤との因果関係は否定できないが臨床的に問題となる変動とは考えられない。なお、好酸球増多と好中球減少の各1例は臨床的に問題はないとの治験担当医師の判断から、追跡調査は実施されていない。

当該臨床検査値異常変動に関しては、使用上の注意（案）3. 副作用（2）その他の副作用の血液の項に0.1%～5%未満として、白血球減少、好中球減少、リンパ球増多、好酸球増多を、0.1%未満として単球増多、血小板増多を記載し、注意を喚起することとした。

表ト-104 慢性蕁麻疹第Ⅲ相試験においてみられた好酸球増多と好中球減少の詳細

No.	症例番号	合併症・併用薬	時期	検査値（____: 異常値）						発現までの日数 投与量	処置	経過	因果関係	コメント
				白血球数	白血球分画									
					Seg	Lym	Eos	Bas	Mon					
1	3-3	なし	前後追跡	4700 3500	67.1 47.0	27.6 36.6	1.6 7.8 3.4	0.3 0.7	2.7 5.2	15日 10mg	なし	改善	関連あり	検査値のみの異常で、自覚的他覚的徴候には全く変化は認められない 好酸球正常範囲 0~5.7
2	10-3	なし	前後追跡	5900 7100	42.1 43.0	47.0 36.0	5.1 13.0	1.1 1.0	4.8 6.0	18日 10mg	なし	不明	不明	因果関係は不明であったが、臨床的に大きな問題とは考えなかった 好酸球正常範囲 1~7
3	43-6	なし	前後追跡	5800 6700	50.8 39.7	39.5 49.1	3.6 2.9	1.8 2.1	4.3 6.2	15日 10mg	なし	不明	不明	好中球正常範囲 46.1~63.3

以上より、セチリジンは慢性蕁麻疹に対しケトチフェンと同等の改善率を有し、ケトチフェンに比し、概括安全度は有意に優れていた。また、セチリジン投与により特に問題となる副作用及び臨床検査値異常変動は認められなかった。

A00270試験

総括報告書シノプシス（概要） A00270 試験

治験依頼者名／企業名： UCB Pharma S.A.	各治験の要約表 モジュール 5.3.5.1 の該当箇所：	(審査当局使用欄)
商品名： Xyzal [®]	分冊番号：	
有効成分名： レボセチリジン塩酸塩	ページ：	
治験の標題： 慢性特発性蕁麻疹の成人患者に対するプラセボを対照としたレボセチリジン（ucb28556 2.5 mg、5 mg、10 mg の 1 日 1 回夜、4 週間投与）の有効性および安全性を検討する多施設共同ランダム化二重盲検比較第Ⅱ相試験		
治験責任医師名： フランス		
治験実施施設： フランスの 25 施設が本治験に参加することとした。しかし、登録率が伸びなかったため、治験実施計画書改訂版 2 のとおり、同国内の 10 施設をさらに追加した。		
公表文献： 本報告書作成時点での公表文献はなし。		
治験期間： 20■■年■■月■■日から 20■■年■■月■■日まで	開発のフェーズ： 第Ⅱ相（治療的使用における探索試験）	
目的： 本試験の主要目的は、レボセチリジンを少なくとも 1 回投与した場合について、以下が示されることとした。 <ul style="list-style-type: none"> 1 週間投与での、そう痒の重症度スコア [患者日誌から算出した過去 24 時間の症状を振り返っての評価（過去 24 時間評価）] による慢性特発性蕁麻疹への効果がプラセボより優れていること。 4 週間投与での、そう痒の重症度スコア（患者日誌から算出した過去 24 時間評価）による慢性特発性蕁麻疹への効果がプラセボより優れていること。 副次目的は、以下の評価とした。 <ul style="list-style-type: none"> そう痒の重症度スコア、そう痒の持続時間、膨疹数、膨疹サイズ 用量－効果の関係 安全性 探索的目的は、以下の群間比較とした。 <ul style="list-style-type: none"> 健康関連 QOL 評価 [皮膚疾患特異的 QOL 尺度（DLQI）] 疾患進行についての全般改善度（全般改善度スケール） 蕁麻疹に関連する直接および間接的費用パラメータ 		

治験方法：

本試験は、成人慢性特発性蕁麻疹患者を対象とした1日1回夜、4週間経口投与時のレボセチリジン 2.5 mg、5 mg、10 mg とプラセボを比較した多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照第Ⅱ相試験である。被験者に患者日誌を用いて自身の症状を記録させ、以下のとおり合計5回来院することとした。

Visit 1：初回来院

Visit 2：ランダム化のための来院（Visit 1 の1週間後）

Visit 3：コントロール来院（Visit 2 の1週間後）

Visit 4：投与終了時来院（Visit 3 の3週間後）

Visit 5：最終来院（Visit 4 の1週間後）

被験者数：

本治験の登録被験者数は最低 256 名とし、各投与群 64 名を予定した。合計 303 名をスクリーニングし、258 名をランダム化したが、このうちの1名は治験薬を服用しなかった。残り 257 名は、プラセボ 63 名、レボセチリジン 2.5 mg 70 名、レボセチリジン 5 mg 65 名、レボセチリジン 10 mg 59 名にランダムに割り付けられた。被験者の年齢、性別および人種を、以下に示す。

	プラセボ (N=63)	レボセチリジン 2.5 mg (N=70)	レボセチリジン 5 mg (N=65)	レボセチリジン 10 mg (N=59)
平均年齢 (歳)	42.1	40.1	42.5	40.9
女性/男性 (%)	66.7/33.3	77.1/22.9	67.7/32.3	78.0/22.0
アジア人/黒人/白人/その他 (%)	3.2/6.3/88.9/1.6	5.7/1.4/87.1/5.7	4.6/3.1/90.8/1.5	5.1/5.1/86.4/3.4

診断および主要な組入れ基準：

年齢 18 歳以上の男性または女性とし、治験前 3 ヶ月以内に慢性特発性蕁麻疹を少なくとも 6 週間有し、原因が特定できない者。1 週間のベースライン期間で最低 3 日間、そう痒の重症度スコア（過去 24 時間評価）が 2 以上、かつ膨疹スコア [その時点の症状の評価（時点評価）] が 1 以上の者。

被験薬、用量および投与方法：

レボセチリジン 2.5 mg、5 mg、10 mg を 1 日 1 回夜に経口投与した。治療は Visit 2 の夜から開始した。

ロット番号：それぞれ ■021、■015、■134

有効期限：2003 年 3 月

投与期間：

4 週間

対照薬、用量および投与方法：

プラセボ：被験薬と外観は同一、1 日 1 回夜に経口投与した。

ロット番号：■020

有効期限：2003 年 3 月

評価基準：**有効性：**

主要評価項目：

- 投与第1週の患者日誌によるそう痒の重症度（過去24時間評価）の平均スコア
- 全治療期間（4週間）の患者日誌によるそう痒の重症度（過去24時間評価）の平均スコア

副次評価項目：

- 投与第2週、投与第3週、投与第4週の患者日誌によるそう痒の重症度（過去24時間評価）の平均スコア
- 投与第1週、4週間の全治療期間、投与第2週、投与第3週、投与第4週の患者日誌によるそう痒の重症度（時点評価）の平均スコア
- 投与第1週、4週間の全治療期間、投与第2週、投与第3週、投与第4週の患者日誌による膨疹数（時点評価）の平均値
- 投与第1週、4週間の全治療期間、投与第2週、投与第3週、投与第4週の膨疹サイズ（時点評価）の平均値
- 投与第1週、4週間の全治療期間、投与第2週、投与第3週、投与第4週の患者日誌によるそう痒の持続時間（過去24時間評価）の平均値
- コントロール来院日と投与終了時来院日に治験責任医師が評価したそう痒の重症度の平均スコア、膨疹数および膨疹サイズ（それぞれ時点評価）の平均値
- コントロール来院日と投与終了時来院日に治験責任医師が評価した症候性皮膚描記症、クインケ浮腫、圧迫性蕁麻疹の有無

探索的評価項目：

- 投与終了時来院日に評価した全般的なDLQIスコアのベースラインからの変化量
- 投与終了時来院日に、患者が評価した疾患進行に関する全般改善度（全般改善度スケール）
- 直接的費用パラメータ（蕁麻疹に関連した併用薬数、治療回数、入院回数、入院期間）
- 間接的費用パラメータ（蕁麻疹に関連した損失労働日数、労働生産性の損失）

安全性：

安全性は、臨床検査値と有害事象を用いて評価した。

統計手法：

解析は、Intention-to-Treat (ITT) 解析集団およびPer-Protocol (PP) 解析集団の2集団を対象とした。患者日誌による主要および副次評価基準は、ベースラインの平均スコアを共変量とし投与群と施設を因子とした共分散分析モデル (ANCOVA) を用いて解析した。有意水準を2%とし、t検定を用いてレボセチリジンの各用量とプラセボを比較した。プラセボとレボセチリジンの各用量との調整済み平均値の差の98%信頼区間 (98%CI) を算出した。用量と治療効果との関係の一次的および二次的性質は、調整済み平均値の線形結合の平均で検定した。治験責任医師が評価した副次評価項目は度数分布表にまとめた。QOLの評価は、要約統計量を表示した。疾患進行についての全般改善度と直接的および間接的費用のパラメータ

タは度数分布表に集計した。

有害事象は、投与群、器官別大分類および基本語ごとに集計した。

臨床検査値は、要約統計にまとめた。

要約—結論：

有効性の結果：

投与第1週および全治療期間における主要評価項目は、プラセボと比較し、レボセチリジン3用量で統計学的に有意な改善が認められた ($P < 0.001$)。投与第1週では、用量—効果の関係がみられたが、統計学的に有意ではなかった。全治療期間における用量—効果の関係はレボセチリジン3用量間で統計学的に有意な線形性がみられ ($P = 0.02$)、増量による有益な効果を示した。PP解析集団においても、主要評価項目の結果はITT解析集団と同様であった。

この主要評価項目での結果は、副次評価項目である時点評価でのそう痒の重症度、治療第1週と全治療期間の膨疹数と膨疹サイズ、そう痒の持続期間の結果からも裏付けられた。レボセチリジンのすべての用量は、プラセボに対し統計学的に有意な差を示した ($P < 0.001$)。これらの結果は治験責任医師による評価でも同様であった。レボセチリジンの有効性は患者による全般改善度からも確認された。プラセボと比べ、レボセチリジン3用量では、著明および中等度の改善がみられた患者の割合が高かった。

治療第1週および全治療期間で評価したそう痒の重症度（過去24時間評価）の平均スコア

期間	投与群	被験者数	平均値	(SD)	調整済み 平均値	(SE)	プラセボとの差 (98%CI)
ベースライン	プラセボ	60	2.25	(0.50)			
	レボセチリジン 2.5 mg	69	2.08	(0.53)			
	レボセチリジン 5 mg	62	2.07	(0.50)			
	レボセチリジン 10 mg	55	2.04	(0.57)			
第1週	プラセボ	60	2.07	(0.69)	2.02	(0.09)	
	レボセチリジン 2.5 mg	69	1.08	(0.83)	1.10	(0.09)	0.93 (0.63, 1.23) ^(a)
	レボセチリジン 5 mg	62	0.91	(0.71)	0.93	(0.09)	1.10 (0.80, 1.40) ^(a)
	レボセチリジン 10 mg	55	0.86	(0.65)	0.88	(0.10)	1.14 (0.83, 1.46) ^(a)
全治療期間	プラセボ	60	1.89	(0.74)	1.84	(0.09)	
	レボセチリジン 2.5 mg	69	1.00	(0.78)	1.02	(0.08)	0.82 (0.53, 1.11) ^(a)
	レボセチリジン 5 mg	62	0.91	(0.71)	0.92	(0.09)	0.91 (0.62, 1.21) ^(a)
	レボセチリジン 10 mg	55	0.70	(0.57)	0.73	(0.09)	1.11 (0.81, 1.41) ^(a)

(a) $P < 0.001$

効果不十分により、本治験を中止した被験者は、治験期間を通じて実薬投与（レボセチリジン 2.5 mg 14.3%、5 mg 6.2%、10 mg 5.1%）よりプラセボ投与（31.7%）で多かった。脱落による影響を、Last observation carried forward (LOCF) 解析で評価したところ、治療第2週、第3週、第4週のそう痒の重症度の調整済み平均値の実薬とプラセボとの差を過小評価した可能性が示された。

健康関連 QOL はプラセボと比べ、レボセチリジン投与でより改善した。これらの結果は、蕁麻疹に関連する医療費の消費がプラセボよりレボセチリジンで低かったこと、およびベースライン期間と治療期間の蕁麻疹による全般的な生産性の損失を比較した場合、レボセ

チリジンの方がプラセボよりも減少したことから確認された。

安全性の結果：

	プラセボ (N=63)	レボセチリジン 2.5 mg (N=70)	レボセチリジン 5 mg (N=65)	レボセチリジン 10 mg (N=59)
有害事象の被験者数 (%) ^(a)	30 (47.6%)	30 (42.9%)	39 (60.0%)	31 (52.5%)
重篤な有害事象の被験者数 (%) ^(a)	2 (3.2%)	0	1 (1.5%)	1 (1.7%)
有害事象による中止被験者数 (%) ^(a)	1 (1.6%)	2 (2.9%)	0	5 (8.5%)

(a) 有害事象または重篤な有害事象を少なくとも1件発現した被験者数 (%)

もっとも多く報告された治験薬と関連性のある有害事象は、傾眠と頭痛であった。傾眠の発現頻度はレボセチリジン 10 mg でもっとも高く (16.9%)、プラセボと比べその差は統計学的に有意であった。頭痛がもっとも高い発現頻度であったのは、プラセボ (12.7%) であった。これらの2事象は、治験責任医師により治験薬との関連性ありと判定された。この他に発現頻度が高かった有害事象は、無力症、背 (部) 痛および咽頭炎であった。

本試験では、死亡は報告されなかった。重篤な有害事象がプラセボで2名、レボセチリジン 5 mg および 10 mg で各1名報告された。プラセボの1名 (クインケ浮腫) およびレボセチリジン 5 mg の1名 (損傷) の計2名が重篤な有害事象のため投与中止に至った。重篤な有害事象を発現した4名は入院が必要となったが、治験責任医師はいずれの有害事象も治験薬との関連性はないと判定した。

重篤な有害事象を除き、8名 (3.1%) が有害事象により投与中止に至った。その内訳は、プラセボで1名、レボセチリジン 2.5 mg で2名、およびレボセチリジン 10 mg で5名であった。レボセチリジン 10 mg では5名のうち2名が傾眠のため試験を中止したが、1件は治験薬服用の1ヵ月後に報告された。

臨床検査値異常ではレボセチリジン 10 mg の1名で1件 (低色素性貧血) が有害事象として報告された。当該事象に臨床的な関連性はなかった。その他の臨床検査値異常はどれも臨床的に意義のあるものではなかった。

結論：

本プラセボ対照試験では、慢性特発性蕁麻疹の症状軽減におけるレボセチリジン 3 用量の有効性が確認された。レボセチリジンの有効性は、健康関連 QOL、蕁麻疹に関する直接費用および間接費用についても認められ、疾患進行の全般改善度からも確認された。安全性は、レボセチリジンの過去の試験で得られたものと同様であった。傾眠の発現頻度はレボセチリジン 10 mg でやや高かったことから、5 mg 投与がより良好なリスク-ベネフィットを示すと考えられた。本治験で認められた被験者の症状改善は、臨床的にも同様の効果を示すことが示唆される。

報告日：

20■■年■■月■■日

総括報告書シノプシス（概要）補遺 A00270 試験

1. 被験者の内訳

1.1. 被験者の内訳

本試験では、303名の被験者がスクリーニングされ、そのうち45名がランダム化前に治験を中止した。258名がランダム化され、治験薬を服用しなかった1名を除外した257名をIntention-to-Treat (ITT) 解析集団とした。ITT 解析集団の内訳は、プラセボが63名、レボセチリジン 2.5 mg が70名、レボセチリジン 5 mg が65名、レボセチリジン 10 mg が59名であった。被験者の内訳を、図1に示す。

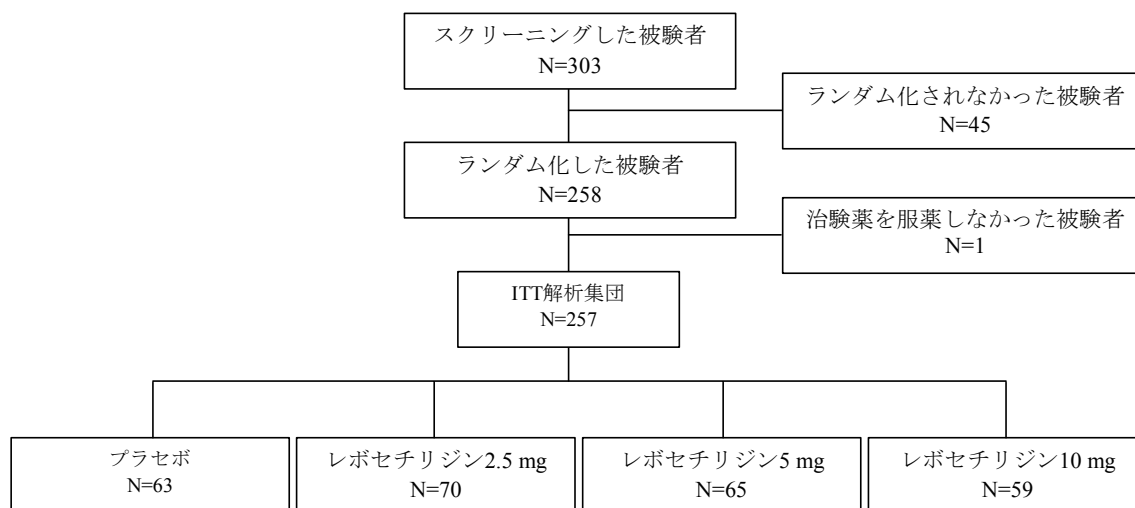


図1 被験者の内訳

Data source : 総括報告書の図 10.1

ITT : Intention-to-Treat

ITT 解析集団と Per Protocol (PP) 解析集団の内訳を、図2に示す。

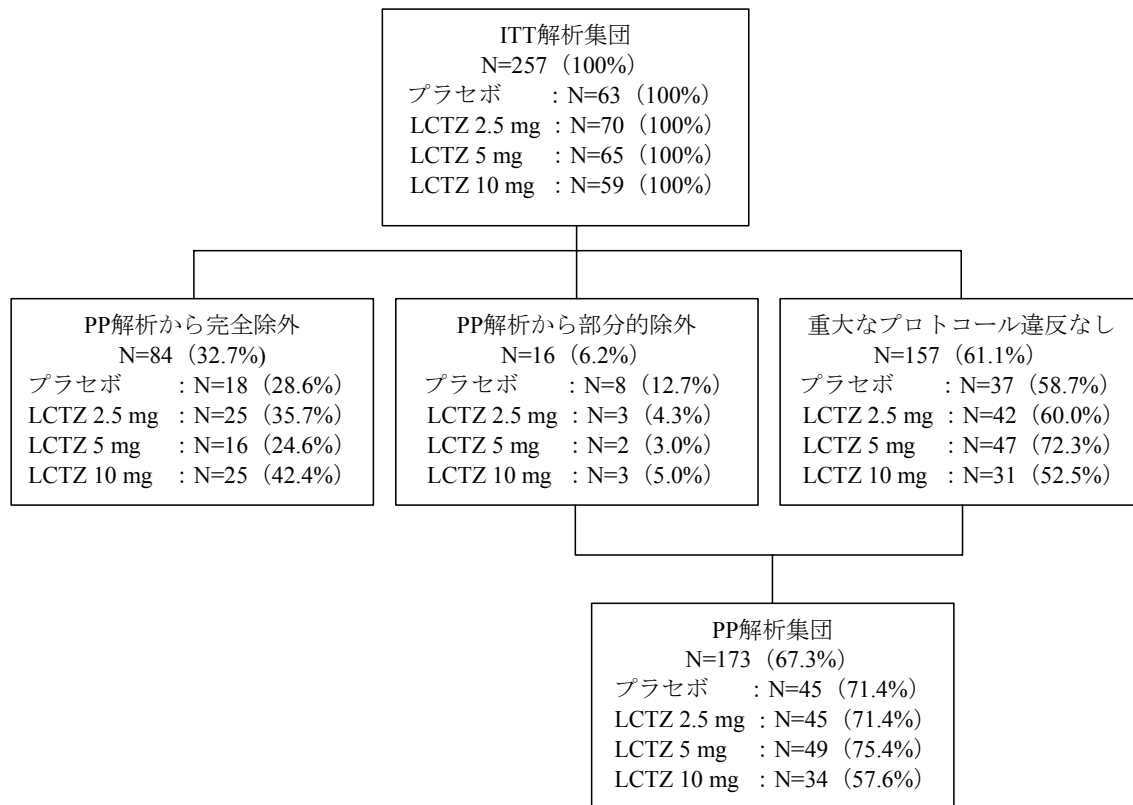


図 2 ITT 解析集団と PP 解析集団の内訳

Data source : 総括報告書の図 11.1

ITT : Intention-to-Treat、PP : Per Protocol、LCTZ : レボセチリジン

人口統計学的特性、有効性および安全性の解析対象は、ITT 解析集団を用いた。有効性の主要評価項目の解析対象には、ITT 解析集団に加え PP 解析集団も併せて用いた。

1.2. 完了および中止した被験者

202 名 (78.6%) の被験者が治験を完了した。55 名の被験者が治験を中止し、その内訳は、プラセボで 26 名 (41.3%)、レボセチリジン 2.5 mg で 12 名 (17.1%)、レボセチリジン 5 mg で 7 名 (10.8%)、レボセチリジン 10 mg で 10 名 (16.9%) であった。

治験を中止した被験者の内訳を、表 1 に示す。中止理由でもっとも多かったのは効果不十分であり、ITT 解析集団全体で 14.4% であった。効果不十分で治験を中止した被験者の割合は、プラセボで 31.7% であり、レボセチリジン 2.5 mg の 14.3%、レボセチリジン 5 mg の 6.2%、レボセチリジン 10 mg の 5.1% よりも高かった。

表 1 治験を中止した被験者の内訳 (ITT 解析集団)

中止理由	プラセボ (N=63)	レボセチリジン 2.5 mg (N=70)	レボセチリジン 5 mg (N=65)	レボセチリジン 10 mg (N=59)	計 (N=257)
効果不十分	20 (31.7%)	10 (14.3%)	4 (6.2%)	3 (5.1%)	37 (14.4%)
有害事象 ^a	2 (3.2%)	2 (2.9%)	1 (1.5%)	5 (8.5%)	10 (3.9%)
その他	2 (3.2%)	0	2 (3.1%)	1 (1.7%)	5 (1.9%)
同意撤回	1 (1.6%)	0	0	1 (1.7%)	2 (0.8%)
来院せず	1 (1.6%)	0	0	0	1 (0.4%)

Data source 総括報告書の表 10.1、表 14.5.2.2

a : 重篤な有害事象を含む

ITT : Intention-to-Treat

1.3. 被験者数設定の根拠

各群 64 名の被験者数は、各群共通の標準偏差 (SD) を 0.77 と仮定したときに、有意水準 2% (Dunnett 法による多重比較によって全体の有意水準を 5%に保つ) で、そう痒の重症度 (過去 24 時間) の平均スコアのプラセボとレボセチリジンのいずれかの用量との差 0.5 を検出力 90%で検出することができる。

この差を、投与第 1 週と全治療期間 (4 週間) で同時に検出する確率は 80%以上である。

2. 人口統計学的特性—

人口統計学的特性を、表 2 に示す。人口統計学的特性は、4 つの投与群で同様であった。各投与群の年齢層別の割合を総括報告書の表 14.1.1.4 に示す。

表 2 人口統計学的特性 (ITT 解析集団)

人口統計学特性	プラセボ (N=63)	レボセチリジン 2.5 mg (N=70)	レボセチリジン 5 mg (N=65)	レボセチリジン 10 mg (N=59)	計 (N=257)
年齢 N (歳) 平均値 (SD) 最小値, 最大値	63 42.1 (17.0) 18.8, 76.4	70 40.1 (13.8) 18.2, 74.7	65 42.5 (15.1) 18.7, 80.6	59 40.9 (14.3) 18.6, 85.1	257 41.4 (15.0) 18.2, 85.1
性別 女性 男性	42 (66.7%) 21 (33.3%)	54 (77.1%) 16 (22.9%)	44 (67.7%) 21 (32.3%)	46 (78.0%) 13 (22.0%)	186 (72.4%) 71 (27.6%)
人種 アジア ^a 黒人 ^b 白人 ^c その他 ^d	2 (3.2%) 4 (6.3%) 56 (88.9%) 1 (1.6%)	4 (5.7%) 1 (1.4%) 61 (87.1%) 4 (5.7%)	3 (4.6%) 2 (3.1%) 59 (90.8%) 1 (1.5%)	3 (5.1%) 3 (5.1%) 51 (86.4%) 2 (3.4%)	12 (4.7%) 10 (3.9%) 227 (88.3%) 8 (3.1%)
体重 N (kg) 平均値 (SD) 最小値, 最大値	63 69.4 (15.0) 48, 120	70 66.4 (13.3) 50, 106	65 66.5 (12.5) 48, 100	59 65.8 (14.7) 42, 114	257 67 (13.9) 42, 120
身長 N (cm) 平均値 (SD) 最小値, 最大値	63 166.7 (9.5) 148, 192	70 164.3 (8.2) 151, 187	65 166.4 (8.5) 150, 189	59 163.8 (7.6) 148, 178	257 165.3 (8.5) 148, 192

Data source : 総括報告書の表 11.1、表 14.1.1.1~表 14.1.1.3、表 14.1.1.6、表 14.1.1.7

a : アジア/太平洋諸島人

b : 黒人/アフリカ系アメリカ人

c : 白人/白色人種

d : その他/混血

ITT : Intention-to-Treat, SD : 標準偏差

ITT 解析集団におけるベースラインのそう痒の重症度 (過去 24 時間) の記述統計量を表 3 に、その他の被験者評価 (患者日誌) のベースラインスコアを総括報告書の表 11.3 に示す。

表 3 被験者評価 (患者日誌) によるベースラインのそう痒の重症度 (過去 24 時間)
(ITT 解析集団)

記述統計量	プラセボ (N=63)	レボセチリジン 2.5 mg (N=70)	レボセチリジン 5 mg (N=65)	レボセチリジン 10 mg (N=59)	計 (N=257)
N	62	70	65	58	225
平均値 (SD)	2.25 (0.51)	2.07 (0.53)	2.11 (0.53)	2.05 (0.57)	2.12 (0.54)
中央値	2.3	2.0	2.0	2.0	2.0
最小値, 最大値	1.0, 3.0	0.9, 3.0	1.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0

Data source : 総括報告書の表 11.3、表 14.2.2.1

ITT : Intention-to-Treat, SD : 標準偏差

ベースラインスコアは、レボセチリジンの 3 用量に比べてプラセボでわずかに高かった。

PP 解析集団におけるベースラインスコアは、ITT 解析集団の結果と類似していた (全体の平均スコア : 2.17、範囲 : 1.0~3.0)。

3. 有効性の結果

3.1. 主要評価基準 :

そう痒の重症度 (過去 24 時間) : 投与第 1 週、全治療期間

投与第 1 週および全治療期間におけるそう痒の重症度 (過去 24 時間) の平均スコアを、それぞれ総括報告書の表 11.6 および表 11.7 に示す。

投与第1週におけるそう痒の重症度（過去24時間）は、レボセチリジンの3用量はプラセボよりも減少を示し、その優越性は統計学的に有意であった（ $P < 0.001$ ）。レボセチリジンの各用量とプラセボとの調整済み平均スコアの差は、レボセチリジン2.5 mgでは0.93 [98%信頼区間（CI）：0.63, 1.23]、レボセチリジン5 mgでは1.10（98%CI：0.80, 1.40）、レボセチリジン10 mgでは1.14（98%CI：0.83, 1.46）であった。用量－効果関係が認められたが、統計学的に有意ではなかった（ $P > 0.10$ ）（詳細は、シノプシス表、総括報告書の付録 16.1.9.2 参照）。

全治療期間におけるそう痒の重症度（過去24時間）について、レボセチリジンの3用量のプラセボに対する優越性は、いずれも統計学的に有意であった（ $P < 0.001$ ）。プラセボとレボセチリジンの各用量との調整済み平均スコアの差は、レボセチリジン2.5 mgでは0.82（98%CI：0.53, 1.11）、レボセチリジン5 mgでは0.91（98%CI：0.62, 1.21）、レボセチリジン10 mgでは1.11（98%CI：0.81, 1.41）であった。

レボセチリジンの3用量間には、統計学的に有意な線形の用量－効果関係が示され（ $P = 0.02$ ）、高用量では有効性は高くなることが認められた（詳細は、総括報告書の付録 16.1.9.2 参照）。

PP解析集団における有効性の主要評価項目の結果は、ITT解析集団の結果と同様であった（総括報告書の表 11.8 および表 11.9 参照）。

3.2. 副次評価基準

3.2.1. 患者日誌：被験者による評価

3.2.1.1. そう痒の重症度（過去24時間）：投与第2、3、4週

投与第2、3、4週におけるそう痒の重症度の平均スコアの比較を、表 4 および総括報告書の表 11.10 に示す。投与第2、3、4週におけるレボセチリジンの各用量とプラセボとの差は統計学的に有意であったが、治験が進むにつれてその差は小さくなる傾向が認められた。効果不十分により脱落した被験者の割合が各群で異なることから、投与第2、3、4週におけるレボセチリジン各用量とプラセボとの比較では、レボセチリジンの治療効果が過小評価されている可能性が高いと考えられる。Last observation carried forward（LOCF）法を用いた分析では、LOCF法を用いない解析に比べて、レボセチリジンの各用量とプラセボとの差は大きくなった。このことから、プラセボでは効果不十分で脱落した被験者が多かったため、LOCF法を用いない解析において、プラセボ本来の結果よりも低値となっていたことが確認された。

各期間のそう痒の重症度（過去24時間）の記述統計量および推定分析の結果を、総括報告書の表 14.2.2.2 に示す。

**表 4 そう痒の重症度（過去 24 時間）の平均スコアの比較：
投与第 2、3、4 週（ITT 解析集団）**

期間	群	N	プラセボとの差 ^a (98%CI)	P 値 ^b
投与第 2 週	プラセボ	43		
	レボセチリジン 2.5 mg	60	0.73 (0.39, 1.07)	<0.001
	レボセチリジン 5 mg	57	0.73 (0.39, 1.07)	<0.001
	レボセチリジン 10 mg	51	0.94 (0.59, 1.30)	<0.001
投与第 3 週	プラセボ	35		
	レボセチリジン 2.5 mg	58	0.66 (0.28, 1.04)	<0.001
	レボセチリジン 5 mg	55	0.61 (0.23, 1.00)	<0.001
	レボセチリジン 10 mg	49	1.00 (0.60, 1.39)	<0.001
投与第 4 週	プラセボ	34		
	レボセチリジン 2.5 mg	54	0.69 (0.31, 1.07)	<0.001
	レボセチリジン 5 mg	51	0.53 (0.14, 0.92)	0.002
	レボセチリジン 10 mg	49	0.91 (0.53, 1.30)	<0.001

Data source : 総括報告書の表 11.10、表 14.2.2.2、付録 16.1.9.3

a : プラセボ - レボセチリジン

b : ベースラインを共変量、投与群を因子とした共分散分析

ITT : Intention-to-Treat、CI : 信頼区間

3.2.1.2. そう痒の重症度（評価時点）：各週、全治療期間

夕方に評価したそう痒の重症度（評価時点）の平均スコアの比較を、表 5 および総括報告書の表 11.11 に示す。

投与第 1、2、3、4 週におけるそう痒の重症度（評価時点）の平均スコアは、すべての投与群で減少を示した。レボセチリジンの各用量とプラセボとの差は、すべての週で統計学的に有意であった。投与第 1 週に、プラセボとレボセチリジンの各用量との調整済み平均値の差でもっとも大きな値を示した用量は、レボセチリジン 10 mg であり、その差は 1.10 (98%CI : 0.80, 1.41) と高い統計学的有意差を示した ($P < 0.001$)。投与第 2、3、4 週におけるプラセボとレボセチリジンの各用量の平均スコアの差は、投与第 1 週に比べると小さかったが、統計学的に有意であった ($P \leq 0.002^1$)。これら投与第 2、3、4 週の結果は、効果不十分による被験者の脱落の割合がレボセチリジンの各用量と比べ、プラセボで高いことを考慮する必要があると考えられる (3.2.1.1 項参照)。

各期間のそう痒の重症度（評価時点）の記述統計量および推定分析の結果を、総括報告書の表 14.2.2.6 に示す。

¹ 総括報告書 (p66) では、 $P < 0.002$ と誤記

**表 5 そう痒の重症度（評価時点）の平均スコアの比較
（ITT 解析集団）**

期間	群	N	プラセボとの差 ^a (98%CI)	P 値 ^b
投与第 1 週	プラセボ	61		
	レボセチリジン 2.5 mg	69	0.90 (0.60, 1.19)	<0.001
	レボセチリジン 5 mg	64	1.00 (0.71, 1.31)	<0.001
	レボセチリジン 10 mg	57	1.10 (0.80, 1.41)	<0.001
投与第 2 週	プラセボ	43		
	レボセチリジン 2.5 mg	61	0.70 (0.36, 1.03)	<0.001
	レボセチリジン 5 mg	63	0.65 (0.32, 0.99)	<0.001
	レボセチリジン 10 mg	52	0.90 (0.55, 1.24)	<0.001
投与第 3 週	プラセボ	35		
	レボセチリジン 2.5 mg	58	0.59 (0.22, 0.97)	<0.001
	レボセチリジン 5 mg	55	0.53 (0.16, 0.90)	0.001
	レボセチリジン 10 mg	49	0.85 (0.47, 1.24)	<0.001
投与第 4 週	プラセボ	34		
	レボセチリジン 2.5 mg	55	0.64 (0.26, 1.02)	<0.001
	レボセチリジン 5 mg	59	0.50 (0.12, 0.87)	0.002
	レボセチリジン 10 mg	50	0.88 (0.50, 1.26)	<0.001
全治療期間	プラセボ	61		
	レボセチリジン 2.5 mg	69	0.80 (0.52, 1.09)	<0.001
	レボセチリジン 5 mg	64	0.88 (0.59, 1.17)	<0.001
	レボセチリジン 10 mg	57	1.05 (0.75, 1.35)	<0.001

Data source : 総括報告書の表 11.11、表 14.2.2.5、付録 16.1.9.3

a : プラセボ - レボセチリジン

b : ベースラインを共変量、投与群を因子とした共分散分析

ITT : Intention-to-Treat、CI : 信頼区間

3.2.1.3. 膨疹数：各週、全治療期間

夕方に評価した膨疹数（評価時点）の平均値の比較を、表 6 に示す。

投与第 1 週における膨疹数（評価時点）の平均値は、すべての投与群で減少を示した。レボセチリジンの各用量とプラセボとの差は、統計学的に有意であった。プラセボとレボセチリジンの各用量との調整済み平均値の差でもっとも大きな値を示した用量は、レボセチリジン 10 mg であり、その差は 0.93 (98%CI: 0.59, 1.26) で統計学的に有意であった ($P < 0.001$)。

投与第 2、3、4 週におけるプラセボとレボセチリジンの各用量の平均スコアの差は、投与第 1 週に比べると小さかった。投与第 3、4 週では、レボセチリジンの低用量 (2.5 mg および 5 mg) とプラセボとの差は小さく、有意水準 2% で統計学的に有意な差は認められなかった。これら投与第 2、3、4 週の結果は、効果不十分により脱落した被験者の割合がレボセチリジンの各用量と比べ、プラセボで高いことを考慮する必要があると考えられる (3.2.1.1 項参照)。

各期間の膨疹数(評価時点)の記述統計量および推定分析の結果を、総括報告書の表 14.2.2.8 に示す。

表 6 膨疹数の平均値の比較 (ITT 解析集団)

期間	群	N	プラセボとの差 ^a (98%CI)	P 値 ^b
投与第 1 週	プラセボ	61		
	レボセチリジン 2.5 mg	69	0.68 (0.36, 0.10)	<0.001
	レボセチリジン 5 mg	64	0.91 (0.58, 1.23)	<0.001
	レボセチリジン 10 mg	55	0.93 (0.59, 1.26)	<0.001
投与第 2 週	プラセボ	43		
	レボセチリジン 2.5 mg	61	0.50 (0.12, 0.88)	0.002
	レボセチリジン 5 mg	62	0.41 (0.03, 0.79)	0.012
	レボセチリジン 10 mg	50	0.64 (0.25, 1.04)	<0.001
投与第 3 週	プラセボ	36		
	レボセチリジン 2.5 mg	59	0.38 (-0.04, 0.81)	0.036
	レボセチリジン 5 mg	62	0.27 (-0.15, 0.70)	0.131
	レボセチリジン 10 mg	48	0.65 (0.21, 1.10)	<0.001
投与第 4 週	プラセボ	35		
	レボセチリジン 2.5 mg	55	0.34 (-0.10, 0.77)	0.071
	レボセチリジン 5 mg	58	0.21 (-0.22, 0.64)	0.256
	レボセチリジン 10 mg	48	0.57 (0.12, 1.02)	0.003
全治療期間	プラセボ	61		
	レボセチリジン 2.5 mg	69	0.61 (0.30, 0.93)	<0.001
	レボセチリジン 5 mg	64	0.69 (0.37, 1.01)	<0.001
	レボセチリジン 10 mg	56	0.88 (0.55, 1.21)	<0.001

Data source : 総括報告書の表 11.12、表 14.2.2.8、付録 16.1.9.3

a : プラセボ - レボセチリジン

b : ベースラインを共変量、投与群を因子とした共分散分析

ITT : Intention-to-Treat、CI : 信頼区間

3.2.1.4. 膨疹サイズ：各週、全治療期間

夕方に評価した膨疹サイズ(評価時点)の平均値の比較を、表 7 および総括報告書の表 11.13 に示す。

膨疹サイズ(評価時点)の平均値について、レボセチリジンの各用量とプラセボとの差は、膨疹数(評価時点)での結果と同様であった。治療期間に同じ傾向が認められ、投与第 1 週では、レボセチリジンの 3 用量ともにプラセボに対し優越性を示し、その優越性は統計学的に有意 ($P < 0.001$) であったが、投与第 3、4 週では、レボセチリジンの低用量 (2.5 mg および 5 mg) とプラセボとの差は統計学的に有意ではなかった。プラセボとレボセチリジンの各用量との調整済み平均スコアの差でもっとも大きな値を示した用量は、いずれの週もレボセチリジン 10 mg であった。これら投与第 2、3、4 週の結果は、効果不十分により脱落した被験者の割合がレボセチリジンの各用量に比べ、プラセボで高いことを考慮する必要があると考えられる (3.2.1.1 項参照)。

各期間の膨疹サイズ(評価時点)の記述統計量および推定分析の結果を、総括報告書の表 14.2.2.10 に示す。

表 7 膨疹サイズの平均値の比較 (ITT 解析集団)

期間	群	N	プラセボとの差 ^a (98%CI)	P 値 ^b
投与第 1 週	プラセボ	60		
	レボセチリジン 2.5 mg	69	0.66 (0.33, 0.99)	<0.001
	レボセチリジン 5 mg	60	0.82 (0.48, 1.17)	<0.001
	レボセチリジン 10 mg	57	0.92 (0.57, 1.26)	<0.001
投与第 2 週	プラセボ	42		
	レボセチリジン 2.5 mg	60	0.49 (0.10, 0.88)	0.004
	レボセチリジン 5 mg	60	0.40 (0.004, 0.79)	0.019
	レボセチリジン 10 mg	51	0.71 (0.31, 1.12)	<0.001
投与第 3 週	プラセボ	35		
	レボセチリジン 2.5 mg	58	0.41 (-0.01, 0.83)	0.022
	レボセチリジン 5 mg	58	0.32 (-0.10, 0.73)	0.077
	レボセチリジン 10 mg	49	0.75 (0.32, 1.18)	<0.001
投与第 4 週	プラセボ	34		
	レボセチリジン 2.5 mg	55	0.30 (-0.15, 0.74)	0.122
	レボセチリジン 5 mg	54	0.21 (-0.24, 0.65)	0.285
	レボセチリジン 10 mg	49	0.64 (0.18, 1.09)	0.001
全治療期間	プラセボ	60		
	レボセチリジン 2.5 mg	69	0.55 (0.23, 0.87)	<0.001
	レボセチリジン 5 mg	61	0.66 (0.28, 0.95)	<0.001
	レボセチリジン 10 mg	57	0.85 (0.51, 1.19)	<0.001

Data source : 総括報告書の表 11.13、表 14.2.2.10、付録 16.1.9.3

a : プラセボ - レボセチリジン

b : ベースラインを共変量、投与群を因子とした共分散分析

ITT : Intention-to-Treat、CI : 信頼区間

3.2.1.5. そう痒持続時間 (過去 24 時間) : 各週、全治療期間

そう痒持続時間 (過去 24 時間) の平均値の比較を、表 8 および総括報告書の表 11.14 に示す。

投与第 1、2、3、4 週におけるそう痒持続時間の平均値 (過去 24 時間) は、すべての投与群で減少を示した。投与第 1 週におけるプラセボとレボセチリジンの各用量との調整済み平均スコアの差は、統計学的に有意であった ($P < 0.001$)。投与第 2、3、4 週におけるプラセボとレボセチリジンの各用量との平均スコアの差は、投与第 1 週に比べると小さかったが、投与第 4 週を除き、いずれの週でも統計学的に有意であった ($P \leq 0.007^2$)。投与第 4 週では、プラセボとレボセチリジン 5 mg との差は有意水準 2% では統計学的に有意ではなかった ($P = 0.023$)。これら投与第 2、3、4 週の結果は、効果不十分により脱落した被験者の割合がレボセチリジンの各用量と比べ、プラセボで高いことを考慮する必要があると考えられる (3.2.1.1 項参照)。

各期間のそう痒の持続時間 (過去 24 時間) の記述統計量および推定分析の結果を、総括報告書の表 14.2.2.12 に示す。

² 総括報告書 (p70) では、 $P < 0.007$ と誤記

**表 8 そう痒持続時間（過去 24 時間）の平均値の比較
（ITT 解析集団）**

期間	群	N	プラセボとの差 ^a (98%CI)	P 値 ^b
投与第 1 週	プラセボ	61		
	レボセチリジン 2.5 mg	69	0.64 (0.31, 0.96)	<0.001
	レボセチリジン 5 mg	61	0.82 (0.49, 1.15)	<0.001
	レボセチリジン 10 mg	53	0.91 (0.57, 1.26)	<0.001
投与第 2 週	プラセボ	41		
	レボセチリジン 2.5 mg	60	0.66 (0.28, 1.04)	<0.001
	レボセチリジン 5 mg	56	0.66 (0.28, 1.04)	<0.001
	レボセチリジン 10 mg	48	0.92 (0.53, 1.31)	<0.001
投与第 3 週	プラセボ	34		
	レボセチリジン 2.5 mg	58	0.49 (0.07, 0.91)	0.007
	レボセチリジン 5 mg	55	0.53 (0.11, 0.95)	0.003
	レボセチリジン 10 mg	46	0.89 (0.46, 1.32)	<0.001
投与第 4 週	プラセボ	33		
	レボセチリジン 2.5 mg	54	0.52 (0.09, 0.94)	0.005
	レボセチリジン 5 mg	51	0.42 (-0.09, 0.85)	0.023
	レボセチリジン 10 mg	46	0.83 (0.40, 1.27)	<0.001
全治療期間	プラセボ	61		
	レボセチリジン 2.5 mg	69	0.60 (0.29, 0.91)	<0.001
	レボセチリジン 5 mg	61	0.71 (0.39, 1.03)	<0.001
	レボセチリジン 10 mg	54	0.93 (0.60, 1.26)	<0.001

Data source : 総括報告書の表 11.14、表 14.2.2.12、付録 16.1.9.3

a : プラセボ - レボセチリジン

b : ベースラインを共変量、投与群を因子とした共分散分析

ITT : Intention-to-Treat、CI : 信頼区間

3.2.1.6. 患者日誌スコアの推移と LOCF 解析

1.2.項で示したように、効果不十分により治験を中止した被験者は、プラセボで20名(31.7%)と、レボセチリジンの各用量 [2.5 mg、5 mg、10 mg でそれぞれ 10 名 (14.3%)、4 名 (6.2%)、3 名 (5.1%)] と比べ多かった。効果不十分により脱落した被験者のスコアは治験を継続した被験者のスコアよりも悪かったことが予想されるため、治験が進むにつれてプラセボのスコア曲線がレボセチリジン各用量のスコア曲線に近づいていく理由は、レボセチリジンの各用量の治療効果の減少によるものではなく、むしろプラセボにおいてスコアの悪い被験者が脱落したことによると考えられる。

LOCF 法を用いた場合、LOCF 法を用いない解析に比べ、レボセチリジンの各用量とプラセボとのそう痒の重症度の調整済み平均スコアの差が投与第 2、3、4 週で大きくなった。また、この差はすべて統計学的に有意であった ($P < 0.001$)。

LOCF 法を用いた結果を、総括報告書の付録 16.1.9.3 に示す。

3.2.2. 治験責任医師による評価

投与第 2、3、4 週における被験者による評価と同様に、投与終了時の治験責任医師による評価の結果については、効果不十分により脱落した被験者の割合がレボセチリジンの各用量と比べて、プラセボで高いことを考慮する必要があると考えられる。

3.2.2.1. そう痒の重症度

治験責任医師により評価されたそう痒の重症度の結果を、総括報告書の表 11.15 に示す。

そう痒の重症度が中等度または重度であった被験者は、プラセボでは 52 名 (82.5%) であり、レボセチリジンの各用量 [2.5 mg、5 mg、10 mg でそれぞれ 44 名 (62.8%)、47 名 (72.3%)、44 名 (74.6%)] に比べて高かった。投与 1 週間後、そう痒なしの被験者の割合は、プラセボの 17.5% に対して、レボセチリジンの各用量では半分～2/3 であった。そう痒なしの被験者の割合は、用量－効果関係を示し、レボセチリジンの高用量ではそう痒なしの被験者の割合は高かった。しかし、投与終了時には、用量－効果関係は弱くなった。

3.2.2.2. 膨疹数

治験責任医師の評価による各 Visit での膨疹数を、総括報告書の表 11.16 に示す。

膨疹数の結果は、そう痒の重症度の結果と同様であった。ランダム化のための来院時に、すべての投与群で 89% の被験者に膨疹が認められた。ベースラインで膨疹数が 7 以上の被験者の割合は、プラセボでは 69.8% であり、レボセチリジンの各用量より高かった (2.5 mg、5 mg、10 mg でそれぞれ 58.6%、53.9%、55.9%)。投与 1 週間後、膨疹なしの被験者はレボセチリジン各用量では 44.3%～66.1% であり、プラセボでは 20.6% であった。用量－効果関係が認められ、レボセチリジンの高用量では膨疹なしの被験者数の割合は高かった。しかし、投与終了時には、用量－効果関係は弱くなった。

3.2.2.3. 膨疹サイズ

治験責任医師の評価による各 Visit での膨疹サイズを、総括報告書の表 11.17 に示す。

投与終了時の膨疹サイズは、レボセチリジンの各用量でプラセボと比較して減少が認められた。膨疹サイズが 3 cm 以上の被験者の割合は、レボセチリジン 2.5 mg では、ランダム化来院時の 34.3% が投与終了時には 3.3% まで減少し、レボセチリジン 5 mg では 29.2% が 9.5% に、レボセチリジン 10 mg では 40.7% が 1.9% に減少した。それに対してプラセボでは、41.3% が 25.0% に減少した。

3.2.2.4. 紅色皮膚描記症

治験責任医師の評価による各 Visit での紅色皮膚描記症が認められた被験者の割合を、総括報告書の表 11.18 に示す。

投与 1 週間後では、紅色皮膚描記症が認められた被験者の割合はすべての群で減少を示し、プラセボでは 50.8%、レボセチリジン 2.5 mg では 35.7%、レボセチリジン 5 mg では 41.3%、レボセチリジン 10 mg では 45.8% であった。

投与 4 週間後では、紅色皮膚描記症が認められた被験者の割合は、すべての投与群で約 1/3 となった。しかし、投与終了時には紅色皮膚描記症なしと評価された被験者の割合が、レボセチリジンと比べてプラセボで多かったが、これは、効果不十分により脱落した被験者の割合がプラセボで高かったことを考慮する必要があると考えられる。

3.2.2.5. クインケ浮腫

治験責任医師の評価によるクインケ浮腫が認められた被験者の各 Visit での割合を、総括報告書の表 11.19 に示す。

ベースラインにクインケ浮腫が認められた被験者は少なく、プラセボで 2 名 (3.2%)、レボセチリジン 2.5 mg で 6 名 (8.6%)、レボセチリジン 5 mg で 2 名 (3.1%) であり、レボセチリジン 10 mg では認められなかった。投与 1 週間後にクインケ浮腫が認められた被験者は、レボセチリジン 2.5 mg と 5 mg では減少し、プラセボでは変化はなかった。レボセチリジン 10 mg では、4 名の被験者に認められた。投与終了時には、クインケ浮腫が認められた被験者は、レボセチリジン 2.5 mg と 10 mg に各 1 名であり、プラセボとレボセチリジン 5 mg では認められなかった。投与終了時にクインケ浮腫なしと評価された被験者の割合が、レボセチリジンに比べてプラセボが多かったが、この結果については、効果不十分により脱落した被験者の割合がプラセボが高かったことを考慮する必要があると考えられる。

3.2.2.6. 圧迫性蕁麻疹

治験責任医師の評価による各 Visit での圧迫性蕁麻疹が認められた被験者の割合を、総括報告書の表 11.20 に示す。

ベースラインでは、プラセボで 4 名 (6.3%)、レボセチリジン 2.5 mg で 3 名 (4.3%)、レボセチリジン 5 mg で 2 名 (3.1%)、レボセチリジン 10 mg で 5 名 (8.5%) の被験者に圧迫性蕁麻疹が認められた。投与終了時では、レボセチリジンの各用量で各 1 名に圧迫性蕁麻疹が認められ、プラセボでは認められなかった。投与終了時に、圧迫性蕁麻疹なしと評価された被験者の割合が、プラセボでレボセチリジンに比べて多かったが、この結果については、効果不十分で脱落した被験者の割合がプラセボが高かったことを考慮する必要があると考えられる。

3.3. 探索的評価基準

3.3.1. 全般改善度（被験者の評価）

被験者の評価による全般改善度を、図 3 に示す。

投与終了時に著明改善～中等度改善と評価した被験者は、レボセチリジン各用量で半分以上 (2.5 mg、5 mg、10 mg でそれぞれ 67.1%、55.3%、72.9%) であり、プラセボでは 1/4 以下 (22.2%) であった。

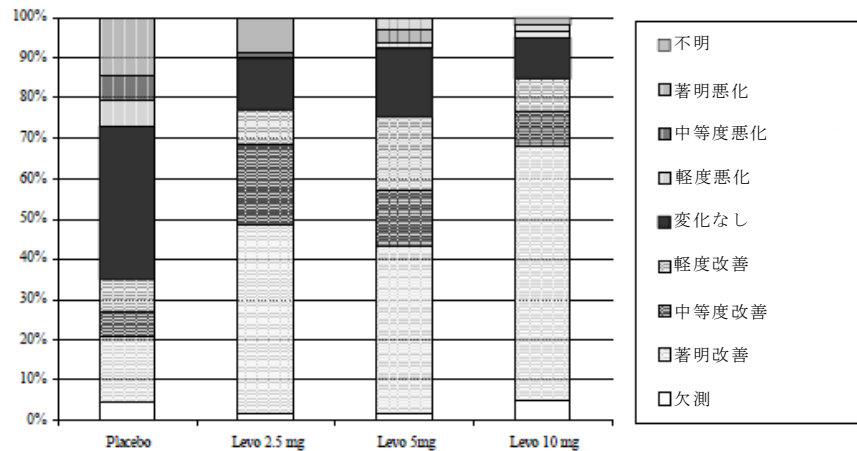


図 3 全般改善度（被験者の評価）（ITT 解析集団）

Data source : 総括報告書の図 11.3、表 14.2.4.1

ITT : Intention-to-Treat、Placebo : プラセボ、Levo : レボセチリジン

3.3.2. 健康関連 QOL (HR QOL)

ベースライン（ランダム化のための来院時）の HR QOL とベースラインからの HR QOL の変化量を、総括報告書の表 11.21 に示す。

ベースラインの HR QOL は、プラセボ 8.5、レボセチリジン 2.5 mg 8.0、レボセチリジン 5 mg 7.7、レボセチリジン 10mg 7.8 とすべての投与群で同様であった。治療期間における HR QOL の改善の程度はレボセチリジンの 3 用量で類似しており、HR QOL の指標である全般的な皮膚疾患特異的 QOL (DQOL) スコアのベースラインからの変化量は、レボセチリジン 2.5 mg、5 mg、10 mg でそれぞれ -4.4、-4.2、-5.1、プラセボでは、-0.9 であった。

全般的な HR QOL スコア (%) を、総括報告書の表 14.2.5.4 に示す。

3.3.3. 直接的費用パラメータおよび間接的費用パラメータ

直接的費用パラメータ

治療期間における直接的費用パラメータを、表 9 に示す。

治療期間をとおして、蕁麻疹に関連した医療費（薬剤および治療）はプラセボと比較して、レボセチリジンの各用量で少なかった。治療回数は、レボセチリジンの各用量でプラセボに比べ少なかった。蕁麻疹に関連した入院はプラセボの 1 名に認められた。当該被験者は蕁麻疹の悪化により 4 日間入院した。

表 9 蕁麻疹に関連した医療費：全治療期間（ITT 解析集団）

医療費	プラセボ (N=63)	レボセチリジン 2.5 mg (N=70)	レボセチリジン 5 mg (N=65)	レボセチリジン 10 mg (N=59)
蕁麻疹に関連した 薬剤数 (/100 名)	47.6	21.4	4.6	8.5
蕁麻疹に関連した 治療回数 (/100 名)	3.2	1.4	0	0

Data source：総括報告書の表 11.22、表 14.2.6.1、表 14.2.6.2

ITT：Intention-to-Treat

間接的費用パラメータ

ベースラインと治療期間における蕁麻疹に関連した欠勤日数、業務生産性の低下、全体的な業務生産性の低下（欠勤日数と業務生産性の低下の合計）を、総括報告書の表 11.23 に示す。これらの間接的費用パラメータの解析対象は、ITT 解析集団のうち仕事に従事している被験者を用いた。ITT 解析集団のうち仕事に従事している被験者は、プラセボで 54%、レボセチリジン 2.5 mg で 77%、レボセチリジン 5 mg で 68%、レボセチリジン 10 mg で 66%であった。

ベースラインの全体的な業務生産性が低下した平均日数は、プラセボではレボセチリジンの各用量に比べて少なかった。治療期間を通じて、全体的な業務生産性が低下した日数は、プラセボでは 0.7 日/月から 0.9 日/月へと増加を示した。一方、レボセチリジンの各用量はいずれも減少を示し、レボセチリジン 2.5 mg では 1.7 日/月が 0.7 日/月に、レボセチリジン 5 mg では 1.6 日/月が 1.1 日/月に、レボセチリジン 10 mg では 1.6 日/月が 0.2 日/月に減少した。

ヒストグラムにおいても、同様の傾向が認められた（総括報告書の図 11.4 参照）。

これらの結果について、ベースライン値を考慮した補足的な分析の必要があると考えられた。また、本試験は被験者数が少なかったことから、さらなる検証が必要と考えられる。

3.4. 用量、薬物濃度および反応性

主要評価項目について、用量－効果関係を探的に検討した。一次および二次的性質は、調整済み平均値の線形結合を用いた一元配置共分散分析（詳細は総括報告書の付録 16.1.9.2 参照）を基に、有意水準 10%で検定を行った。投与第 1 週における二次および一次効果は統計学的に有意ではなかった（それぞれ $P=0.397$ 、 $P=0.140$ ）。また全治療期間における二次効果は統計学的に有意ではなかった（ $P=0.960$ ）が、一次効果は統計学的に有意であった（ $P=0.02$ ）。

4. 安全性の結果

4.1. 有害事象

4.1.1. 有害事象の要約

治療期間に発現した有害事象の発現頻度は、全体で 50.6%であった。その内訳は、プラセボの 47.6%とレボセチリジン 2.5 mg の 42.9%に比べて、レボセチリジン 5 mg の 60.0%とレボセチリジン 10 mg の 52.5%はやや高かった（表 10 参照）。

表 10 治療期間に発現した有害事象 (ITT 解析集団)

有害事象	プラセボ (N=63) n (%)	レボセチリジン 2.5 mg (N=70) n (%)	レボセチリジン 5 mg (N=65) n (%)	レボセチリジン 10 mg (N=59) n (%)	計 (N=257) n (%)
なし	33 (52.4%)	40 (57.1%)	26 (40.0%)	28 (47.5%)	127 (49.4%)
あり	30 (47.6%)	30 (42.9%)	39 (60.0%)	31 (52.5%)	130 (50.6%)

Data source : 総括報告書の表 14.3.1.3

本試験では、死亡は報告されなかった。重篤な有害事象が4名に発現し、その内訳はプラセボで2名、レボセチリジン 5 mg で1名、レボセチリジン 10 mg で1名であった。8名の被験者が有害事象により試験薬の投与を中止し（重篤な有害事象を含む）、その内訳は、プラセボで1名、レボセチリジン 2.5 mg で2名、レボセチリジン 10 mg で5名であった。また、レボセチリジン 10 mg の1名でみられた臨床検査値異常が有害事象の「低色素性貧血」として報告された。

4.1.2. 有害事象の表示、分析

治療期間に発現した有害事象を、器官別大分類別、基本語別に総括報告書の表 14.3.1.4 に示す。治療期間にいずれかの投与群で発現頻度 1%以上の有害事象の被験者数を、総括報告書の表 14.3.1.6 に示す。治療期間にみられた試験薬と関連性ありの有害事象を、総括報告書の表 14.3.1.9 に示す。治療期間にみられた試験薬と関連性ありの有害事象を、器官別大分類別、基本語別に総括報告書の表 14.3.1.10 に示す。治療期間にいずれかの投与群で発現頻度 1%以上の試験薬と関連性ありの有害事象を、総括報告書の表 14.3.1.11 に示す。

治療期間にいずれかの投与群で発現頻度 5%以上の有害事象を、表 11 に示す。

表 11 治療期間にいずれかの投与群で発現頻度 5%以上の有害事象の被験者数
(ITT 解析集団)

器官別大分類 基本語	プラセボ (N=63) n (%)	レボセチリジン 2.5 mg (N=70) n (%)	レボセチリジン 5 mg (N=65) n (%)	レボセチリジン 10 mg (N=59) n (%)
一般的全身障害				
無力症	0	0	0	5 (8.5%)
疲労	1 (1.6%)	0	4 (6.2%)	1 (1.7%)
発熱	0	0	0	3 (5.1%)
インフルエンザ様症候群	0	6 (8.6%)	4 (6.2%)	2 (3.4%)
中枢・末梢神経系障害				
頭痛	8 (12.7%)	5 (7.1%)	8 (12.3%)	7 (11.9%)
筋・骨格系障害				
背(部)痛	2 (3.2%)	1 (1.4%)	5 (7.7%)	2 (3.4%)
精神障害				
傾眠	3 (4.8%)	5 (7.1%)	8 (12.3%)	10 (16.9%)
呼吸器系障害				
咽頭炎	3 (4.8%)	4 (5.7%)	4 (6.2%)	3 (5.1%)

Data source : 総括報告書の表 12.2、表 14.3.1.4

ITT : Intention-to-Treat

治療期間にもっとも多くみられた有害事象は、傾眠と頭痛であった。レボセチリジンでは、高用量になるにつれて傾眠の発現頻度が高くなる傾向がみられた。頭痛の発現頻度がもっとも高かったのは、プラセボであった。

治療期間に発現した有害事象の発現件数を、器官別大分類別、基本語別、重症度別、治験薬との関連性別に表 12 に示す。

表 12 (1/6) 治療期間に発現した有害事象^aの重症度別^b、治験薬との関連性別^cの発現件数 (ITT 解析集団)

器官別大分類 基本語	プラセボ (N=63)						レボセチリジン 2.5 mg (N=70)						レボセチリジン 5 mg (N=65)						レボセチリジン 10 mg (N=59)					
	重症度					関 連 性 あ り	重症度					関 連 性 あ り	重症度					関 連 性 あ り						
	U	1	2	3	計		U	1	2	3	計		U	1	2	3	計		U	1	2	3	計	
自律神経系障害																								
食欲亢進								1			1	1		1			1	1			1		1	1
便秘			1		1	1														1			1	1
下痢		1			1				1		1			1	1		2	1						
緑内障																1	1							
高血圧			1		1																			
低血圧								1			1	1												
口内乾燥								1	1		2	1												
嘔吐								1			1	1												
一般的全身障害																								
腹痛			2		2	1			2		2	1			1		1			1		1	2	
無力症																				3	2	5	4	
背(部)痛			2		2			1			1			2	3		5	1		1	1		2	
胸痛															1		1							
顔面浮腫																				1		1		
疲労		1			1	1								4			4	3			1		1	1
発熱																			3			3		
頭痛		5	3		8	3		4	2		6	3		3	5	1	9	4		2	7		9	6
インフルエンザ様症候群								2	4		6			2	3		5			2		2		
寝汗				1	1																			

Data source : 総括報告書の表 14.3.1.5

a : ランダム化来院日またはそれ以降に発現した有害事象、b : 重症度 (U=不明、1=軽度、2=中等度、3=重度)

c : 関連性あり=治験薬との関連性が、関連の可能性あり、たぶん関連あり、関連ありの事象の合計件数

辞書 : WHO Adverse Reaction terminology, Version 99Q4 (日本語への読替えには、「医薬品副作用用語集 1996年」を用いた)

ITT : Intention-to-Treat

表 12 (2/6) 治療期間に発現した有害事象^aの重症度別^b、治験薬との関連性別^cの発現件数 (ITT 解析集団)

器官別大分類 基本語	プラセボ (N=63)						レボセチリジン 2.5 mg (N=70)						レボセチリジン 5 mg (N=65)						レボセチリジン 10 mg (N=59)					
	重症度					関 連 性 あ り	重症度					関 連 性 あ り	重症度					関 連 性 あ り	重症度					関 連 性 あ り
	U	1	2	3	計		U	1	2	3	計		U	1	2	3	計		U	1	2	3	計	
一般的全身障害 (つづき)																								
疼痛														1			1							
骨痛									1		1													
心・血管障害 (一般)																								
高血圧			1		1																			
低血圧								1			1	1												
中枢・末梢神経系障害																								
激越																					1	1	1	
めまい		1	1		2	2		1	2		3	2		1			1	1		1		1	1	
頭痛		5	3		8	3		4	2		6	3		3	5	1	9	4		2	7		9	6
不随意筋収縮			1		1	1																		
異常感覚																1	1			1		1	1	
斜頸			1		1																			
消化管障害																								
腹痛			2		2	1			2		2	1			1		1			1		1	2	
食欲亢進								1			1	1		1			1	1			1		1	1
便秘			1		1	1														1			1	1
下痢		1			1				1		1			1	1		2	1						
消化不良		1			1															2	1		3	1
胃腸炎		1			1									1		1	2							

Data source : 総括報告書の表 14.3.1.5

a : ランダム化来院日またはそれ以降に発現した有害事象、b : 重症度 (U=不明、1=軽度、2=中等度、3=重度)

c : 関連性あり=治験薬との関連性が、関連の可能性あり、たぶん関連あり、関連ありの事象の合計件数

辞書 : WHO Adverse Reaction terminology, Version 99Q4 (日本語への読替えには、「医薬品副作用用語集 1996 年」を用いた)

ITT : Intention-to-Treat

表 12 (3/6) 治療期間に発現した有害事象^aの重症度別^b、治験薬との関連性別^cの発現件数 (ITT 解析集団)

器官別大分類 基本語	プラセボ (N=63)						レボセチリジン 2.5 mg (N=70)						レボセチリジン 5 mg (N=65)						レボセチリジン 10 mg (N=59)					
	重症度					関連性 あり	重症度					関連性 あり	重症度					関連性 あり	重症度					関連性 あり
	U	1	2	3	計		U	1	2	3	計		U	1	2	3	計		U	1	2	3	計	
消化管障害 (つづき)																								
口内乾燥								1	1		2	1												
嘔気		1	1		2	1								1				1						
腹膜炎																				1	1			
舌疾患																				1	1	1		
歯痛									1		1													
嘔吐								1			1	1												
筋・骨格系障害																								
関節痛			2		2	2				1	1									1		1	1	
背(部)痛			2		2			1			1			2	3		5	1		1	1		2	
筋(肉)痛		1			1	1								1			1	1		1	1	1	3	3
骨痛									1		1													
腱炎								1			1													
斜頸			1		1																			
新生物 (腫瘍)																								
乳腺線維腺腫症																				1			1	
血小板・出血疑血障害																								
鼻出血		1			1																			
血腫															1		1							

Data source : 総括報告書の表 14.3.1.5

a : ランダム化来院日またはそれ以降に発現した有害事象、b : 重症度 (U=不明、1=軽度、2=中等度、3=重度)

c : 関連性あり=治験薬との関連性が、関連の可能性あり、たぶん関連あり、関連ありの事象の合計件数

辞書 : WHO Adverse Reaction terminology, Version 99Q4 (日本語への読替えには、「医薬品副作用用語集 1996 年」を用いた)

ITT : Intention-to-Treat

表 12 (4/6) 治療期間に発現した有害事象^aの重症度別^b、治験薬との関連性別^cの発現件数 (ITT 解析集団)

器官別大分類 基本語	プラセボ (N=63)						レボセチリジン 2.5 mg (N=70)						レボセチリジン 5 mg (N=65)						レボセチリジン 10 mg (N=59)																									
	重症度					関連性 あり	重症度					関連性 あり	重症度					関連性 あり	重症度					関連性 あり																				
	U	1	2	3	計		U	1	2	3	計		U	1	2	3	計		U	1	2	3	計																					
精神障害																																												
激越																																										1	1	1
健忘 (症)														1					1																									
不安																									1																1			
食欲亢進								1					1	1						1	1															1	1							
集中力障害										1			1	1																								1	1					
多幸症																																						1	1					
不眠 (症)																																						1	1					
神経過敏 (症)																																						1	1					
睡眠障害																																						1	1					
傾眠		2	1			3	3		2	3			5	5		4	4			8	5														5	6		11	11					
赤血球障害																																												
低色素性贫血																																						1		1				
女性生殖器障害																																												
無月経																																						1		1				
乳腺線維腺腫症																																						1		1				
月経困難																																						1		1				
予定外妊娠																																						2		2				

Data source: 総括報告書の表 14.3.1.5

a: ランダム化来院日またはそれ以降に発現した有害事象、b: 重症度 (U=不明、1=軽度、2=中等度、3=重度)

c: 関連性あり=治験薬との関連性が、関連の可能性あり、たぶん関連あり、関連ありの事象の合計件数

辞書: WHO Adverse Reaction terminology, Version 99Q4 (日本語への読替えには、「医薬品副作用用語集 1996 年」を用いた)

ITT: Intention-to-Treat

表 12 (5/6) 治療期間に発現した有害事象^aの重症度別^b、治験薬との関連性別^cの発現件数 (ITT 解析集団)

器官別大分類 基本語	プラセボ (N=63)						レボセチリジン 2.5 mg (N=70)						レボセチリジン 5 mg (N=65)						レボセチリジン 10 mg (N=59)															
	重症度					関 連 性 あ り	重症度					関 連 性 あ り	重症度					関 連 性 あ り																
	U	1	2	3	計		U	1	2	3	計		U	1	2	3	計		U	1	2	3	計											
抵抗機構障害																																		
膿腫															1		1																	
気管支炎		1	3		4			1			1																							
単純疱疹			1		1				1		1			1	1		2	1																
感染														2			2	1																
寝汗				1	1																													
腹膜炎																											1	1						
咽頭炎		2	2		4			3	1		4			2	3		5								2	1	3	1						
膿疱性皮疹			1		1																													
鼻炎		2			2			1	1		2			1			1	1						2			2							
上気道感染			1		1																													
呼吸器系障害																																		
気管支炎		1	3		4			1			1																							
咳									1	1	2			1			1									1	1							
呼吸困難																								1		1	1							
鼻出血		1			1																													
咽頭炎		2	2		4			3	1		4			2	3		5							2	1	3	1							
鼻炎		2			2			1	1		2			1			1	1					2			2								
気管炎																										1	1							
上気道感染			1		1																													

Data source : 総括報告書の表 14.3.1.5

a : ランダム化来院日またはそれ以降に発現した有害事象、b : 重症度 (U=不明、1=軽度、2=中等度、3=重度)

c : 関連性あり=治験薬との関連性が、関連の可能性あり、たぶん関連あり、関連ありの事象の合計件数

辞書 : WHO Adverse Reaction terminology, Version 99Q4 (日本語への読替えには、「医薬品副作用用語集 1996 年」を用いた)

ITT : Intention-to-Treat

表 12 (6/6) 治療期間に発現した有害事象^aの重症度別^b、治験薬との関連性別^cの発現件数 (ITT 解析集団)

器官別大分類 基本語	プラセボ (N=63)						関 連 性 あ り	レボセチリジン 2.5 mg (N=70)						関 連 性 あ り	レボセチリジン 5 mg (N=65)						関 連 性 あ り	レボセチリジン 10 mg (N=59)						関 連 性 あ り		
	重症度					計		重症度					計		重症度					計		重症度					計			
	U	1	2	3				U	1	2	3				U	1	2	3				U	1	2	3					
二次用語																														
損傷		1	1		2											1	1			1	1		2	1						
皮膚・皮膚付属器障害																														
血管浮腫				1	1																									
湿疹									1	1				1	1				1		1									
角質増殖(症)(過角化)														1	1															
光線過敏症反応									1	1	1																			
粧糠疹														1		1	1			1		1	1							
乾癬				1	1																									
斑状丘疹性皮疹														1		1	1													
膿疱性皮疹				1	1																									
蕁麻疹				1	1																									
泌尿器系障害																														
顔面浮腫																			1		1									
腎臓痛																				1	1									
血管(心臓外)障害																														
血腫														1	1															
視覚障害																														
結膜炎		1			1																									
緑内障															1	1														

Data source : 総括報告書の表 14.3.1.5

a : ランダム化来院日またはそれ以降に発現した有害事象、b : 重症度 (U=不明、1=軽度、2=中等度、3=重度)

c : 関連性あり=治験薬との関連性が、関連の可能性あり、たぶん関連あり、関連ありの事象の合計件数

辞書 : WHO Adverse Reaction terminology, Version 99Q4 (日本語への読替えには、「医薬品副作用用語集 1996年」を用いた)

ITT : Intention-to-Treat

治療期間に発現した有害事象全体の発現頻度の解析結果を、総括報告書の表 14.3.1.7 に示す。治療期間にもっとも発現頻度の高かった有害事象の解析結果を、総括報告書の表 14.3.1.8 に示す。

傾眠のレボセチリジン各用量 (2.5 mg、5 mg、10 mg) のプラセボに対する相対リスクは、それぞれ 1.50 (95%CI : 0.37, 6.02)、2.59 (95%CI : 0.72, 9.30)、3.56 (95%CI : 1.03, 12.30) であった。傾眠の重症度は、すべて軽度または中等度であった。プラセボとの統計学的に有意な差は、レボセチリジン 10 mg のみに認められた。

頭痛のレボセチリジン各用量 (2.5 mg、5 mg、10 mg) のプラセボに対する相対リスクは、それぞれ 0.56 (95%CI : 0.19, 1.63)、0.97 (95%CI : 0.39, 2.42)、0.93 (95%CI : 0.36, 2.42) であった。

治療期間にみられた治験薬との関連性ありの有害事象は、全体で 54 名 (21.0%) に認められた。治験薬と関連性ありと判定された有害事象の発現頻度は、レボセチリジン 10 mg で 30.5%、レボセチリジン 5 mg で 23.1% と高かった。一方、レボセチリジン 2.5 mg は 15.7% と、プラセボの 15.9% と同程度であった。治療期間にもっとも多くみられた治験薬と関連性ありの有害事象は、傾眠と頭痛であった (総括報告書の表 14.3.1.10 および表 14.3.1.11 参照)。

4.2. 死亡およびその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡は報告されなかった。

重篤な有害事象は、4 件が報告された。その内訳は、プラセボで 2 件 (Subject No. 4/052 : 蕁麻疹の悪化、Subject No. 12/182 : 血管浮腫)、レボセチリジン 5 mg で 1 件 (Subject No. 18/274 : 損傷)、レボセチリジン 10 mg で 1 件 (Subject No. 1/009 : 腹膜炎) であった。これらすべての重篤な有害事象は、治験責任医師によって治験薬と関連なしまたはたぶん関連なしと判定された。

その他の重篤な有害事象を、総括報告書の表 14.3.2.1 および付録 16.2.7.2 に示す。

その他の重篤な有害事象の叙述を、総括報告書の 14.3.3 項に示す。

4.3. その他の重要な有害事象

有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は 8 名であり、その内訳はプラセボで 1 名 (めまい)、レボセチリジン 2.5 mg で 2 名 (予定外妊娠 1 名、光線過敏性反応 1 名)、レボセチリジン 10 mg で 5 名 (不眠症 1 名、予定外妊娠 1 名、激越 1 名、傾眠 2 名) であった。一般的に傾眠は抗ヒスタミン剤 (特に高用量) の副作用として知られているが、本治験においては傾眠による治験薬の投与中止は少なく、さらに 2 件のうち 1 件は治験薬投与の 1 ヶ月後に報告されている。

妊娠の追跡調査で、レボセチリジン 2.5 mg の被験者 (Subject No. 1/002) は、健康な新生児を出産したことが確認された。

レボセチリジン 10 mg の被験者 (Subject No. 8/128) は、尿道下裂を合併する男児を出産した。本事象は重篤であり、医学的に重要な有害事象と考えられた。

当該被験者は、投与 1 週間後、妊娠が判明し治験薬の投与を中止した (最終月経後約 4 週間目)。最終月経後 34 週 3 日目に、尿道下裂を合併する男児を出産した。尿道の発達には妊娠

14週目で完成することが知られているため、時間的には治験薬との関係はないと考えられた。治験責任医師も、本事象は治験薬とたぶん関連なしと判定し、むしろ家族性のものであると考えた（被験者の叔父および祖父が尿道下裂を合併）。被験者および新生児は、良好な状態で退院した。なお、1歳児となった時、泌尿器の検査を実施することとした。

その他の重要な有害事象を、総括報告書の表 14.3.2.1 および付録 16.2.7.2 に示す。

4.4. 臨床検査値とバイタルサイン

4.4.1. 臨床検査値

ベースラインおよび投与後における個々の被験者の臨床検査値散布図を、総括報告書の図 14.3.5.1～図 14.3.5.17 に示す。ベースラインおよび投与後における臨床検査値、投与後とベースラインの臨床検査値の差の記述統計量を、総括報告書の表 14.3.5.1（血液学的検査）および表 14.3.5.2（血液生化学的検査）に示す。ベースラインおよび投与後における各臨床検査値の、正常値の下限より低値、正常範囲内、正常値の上限より高値に分類した度数分布を、総括報告書の表 14.3.5.3（血液学的検査）および表 14.3.5.4（血液生化学的検査）に示す。各臨床検査値のベースラインから投与後までのシフトテーブルを、総括報告書の表 14.3.5.5（血液学的検査）および表 14.3.5.6（血液生化学的検査）に示す。投与後とベースラインの臨床検査値の差の中央値（95%CI）を、ノンパラメトリック法で比較した結果を、総括報告書の表 14.3.5.7 に示す。

臨床的に重要な臨床検査値異常は認められなかった。また臨床的に重要な変化を示した臨床検査値は認められなかった。

レボセチリジン 10 mg の1名の被験者に、臨床検査値異常（低色素性貧血）を認め、有害事象（症例報告書に記載された事象名：低色素）として報告された。

4.4.2. バイタルサイン

身体検査異常所見が認められた被験者数を、来院ごとに総括報告書の表 14.3.6.1 に示す。

臨床的に重要な変動は、認められなかった。

5. 考察と結論

結果に影響を与える可能性のある群間差が基準値に認められたため、統計モデルを用いて調整した。おもな変数は、ベースラインのそう痒の重症度（被験者評価）の平均スコアを共変量、投与群と治験実施施設を因子とした共分散分析を用いて解析を行った。有効性の結果より、慢性特発性蕁麻疹の症状改善においてプラセボに対してレボセチリジンの3用量は統計学的に有意な優越性を示した。有効性の主要評価基準は、投与第1週と全治療期間におけるそう痒の重症度（過去24時間、被験者による評価）の平均スコアである。レボセチリジンの各用量とプラセボとの調整済み平均スコアの差は、いずれも、投与第1週と全治療期間ともに統計学的に有意であった（ $P < 0.001$ ）。全治療期間で評価した場合、レボセチリジンの3用量間に、統計学的に有意な線形の用量-効果関係が認められた。PP解析においても同様の

結果が得られ、レボセチリジンの3用量のそう痒の重症度の平均スコアは、いずれの用量もプラセボに対して優越性を示し、その優越性は統計学的に有意であった。

蕁麻疹に関連した医療費は、レボセチリジンの各用量でプラセボよりも少なかった。治療期間を通じた全体の業務生産性の低下は、レボセチリジンの各用量でベースライン期間からの改善が認められたが、プラセボでは改善は認められなかった。

ITT解析集団のうち50.6%の被験者が、治療期間に少なくとも1件の有害事象を発現した。治療期間に発現した有害事象の発現頻度は、プラセボ(47.6%)とレボセチリジン2.5 mg(42.9%)に比べて、レボセチリジン5 mg(60.0%)とレボセチリジン10 mg(52.5%)ではやや高かった。治療期間にもっとも多くみられた有害事象は、傾眠と頭痛であった。傾眠はレボセチリジンの高用量(5 mg、10 mg)により多く認められ、頭痛はプラセボでより多く認められた。

本試験では死亡は報告されなかった。その他の重篤な有害事象は4件が報告された。2件はプラセボ(蕁麻疹の悪化、血管浮腫)で、1件はレボセチリジン5 mg(損傷)、残りの1件はレボセチリジン10 mg(腹膜炎)であった。これらのすべての重篤な有害事象で、被験者は入院し、治験責任医師は、治験薬との関連性があり(関連の可能性あり、たぶん関連あり、関連あり)とは判定しなかった。

本治験で得られた安全性データは、これまでにレボセチリジン投与で得られたものと同様であった。レボセチリジンの3用量は良好な忍容性を示した。レボセチリジン10 mgで、傾眠の発現頻度が高い傾向が認められ、プラセボとの発現頻度の差は統計学的に有意であった。

A00269試験

- そう痒の重症度スコア、そう痒持続時間、膨疹数および膨疹サイズ、次の症状の有無：紅色皮膚描記症、クインケ浮腫、圧迫性蕁麻疹
- 安全性

探索的目的：

次の項目についてレボセチリジンとプラセボを比較：

- 健康関連 QOL の評価 (DLQI)
- 疾患進行の全般改善度 (全般改善度スケール)
- 蕁麻疹に関連した直接および間接的な費用パラメータ

治験方法：

本治験は、慢性特発性蕁麻疹の成人を対象としたレボセチリジン 5 mg 錠を 1 日 1 回夜投与する 4 週間の 2 群並行、多施設共同、ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験であった。被験者は患者日誌に症状を記録し、以下のスケジュールで 5 回来院することとした。

Visit 1：初回来院

Visit 2 (Visit 1 の 1 週間後)：ランダム化のための来院

Visit 3 (Visit 2 の 1 週間後)：コントロール来院 (症状管理および経過観察のための来院)

Visit 4 (Visit 3 の 3 週間後)：投与終了時来院

Visit 5 (Visit 4 の 1 週間後)：最終来院

被験者数：

各群 77 名、合計 154 名以上を目標被験者数とした。186 名をスクリーニングし、166 名 (プラセボに 85 名、レボセチリジン 5 mg に 81 名) をランダム割付した。

	プラセボ (N=85)	レボセチリジン 5 mg (N=81)
女性/男性	60.0% / 40.0%	58.0% / 42.0%
白人/アジア人/その他/黒人	97.6% / 1.2% / 1.2% / 0%	100.0% / 0% / 0% / 0%

診断および主要な組入れ基準：

過去 3 ヶ月間に 6 週間以上にわたる原因を特定できない慢性特発性蕁麻疹の既往歴を有する 18 歳以上の男性または女性であり、1 週間のベースライン期間の少なくとも 3 日間に過去 24 時間のそう痒の重症度が 2 以上、かつ評価時点での膨疹スコアが 1 以上の患者

被験薬、用量および投与方法：

レボセチリジン 5 mg 経口錠を 1 日 1 回投与

ロット番号：

■015

有効期限：

2003 年 3 月

投与期間：

4 週間

対照薬、用量および投与方法：

被験薬と外観上識別できないプラセボ経口錠を1日1回投与

ロット番号：

■020

有効期限：

2003年3月

評価基準：**有効性：**

有効性の主要評価項目：

1. 投与第1週の患者日誌によるそう痒の重症度の平均スコア（過去24時間評価）
2. 全治療期間（4週間）における患者日誌によるそう痒の重症度の平均スコア（過去24時間評価）

有効性の副次評価項目：

1. 投与第2週、第3週および第4週における患者日誌によるそう痒の重症度の平均スコア（過去24時間評価）
2. 投与第1週、4週間の全治療期間中、ならびに投与第2週、第3週および第4週における患者日誌によるそう痒の重症度の平均スコア（時点評価）
3. 投与第1週、4週間の全治療期間中、ならびに投与第2週、第3週および第4週における患者日誌による膨疹数の平均値（時点評価）
4. 投与第1週、4週間の全治療期間中、ならびに投与第2週、第3週および第4週における患者日誌による膨疹サイズの平均値（時点評価）
5. 投与第1週、4週間の全治療期間中、ならびに投与第2週、第3週および第4週における患者日誌によるそう痒持続時間の平均値（過去24時間評価）
6. コントロール来院および投与終了時の来院日に治験責任医師により評価されたそう痒の重症度スコア、膨疹数、膨疹サイズ
7. コントロール来院および投与終了時の来院日に治験責任医師により評価された症候性紅色皮膚描記症、クインケ浮腫、圧迫性蕁麻疹の有無

探索的評価項目：

1. 投与終了時来院日のDLQI総スコアのベースラインからの変化量
2. 投与終了時来院日に被験者が評価した疾患進行の全般改善度（全般改善度スケール）
3. 直接的費用（蕁麻疹に関連する薬剤数、医療処置回数、入院回数、入院期間）
4. 間接的費用（蕁麻疹に関連する欠勤および生産性低下日数）

安全性：

臨床検査値と有害事象により安全性を評価した。

統計手法：

解析は、Intention-to-Treat (ITT) 解析集団および Per Protocol (PP) 解析集団の2つを対象とした。別途記載する場合を除いて、統計学的検定はすべて両側検定とし、有意水準は5%とした。患者日誌に関する有効性の主要評価項目および副次評価項目は、投与群、ベースライン、実施施設をモデルに含めた共分散分析 (ANCOVA) により解析し、レボセチリジンとプラセボの調整済み平均値の差の95%信頼区間 (CI) および *P* 値を算出した。治験責任医師による評価項目は、順位に基づき、ベースライン時のスコアにより層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (そう痒の重症度スコア、膨疹数、膨疹サイズ)、あるいは Fisher の直接確率検定 (紅色皮膚描記症、クインケ浮腫、圧迫性蕁麻疹の有無) により解析した。探索的評価項目は投与群ごとに集計した。

有害事象は投与群、器官別大分類および基本語ごとに記述的に要約した。臨床検査値、臨床検査値のベースラインからの変化量については、投与群ごとに集計した。各パラメータにおけるベースラインからの変化量の中央値の95%CIは、Hodges-Lehmann のノンパラメトリックな方法を用いて算出した。身体検査については頻度表を作成し、来院ごとの身体的異常を一覧にて示した。

要約—結論：**有効性の結果：**有効性の主要評価項目：

レボセチリジン 5 mg のそう痒の重症度は、投与第1週において、プラセボに比べて大きく低下し、レボセチリジン 5 mg とプラセボの調整済み平均スコアの差 (95%CI) は 0.78 (0.53, 1.04) であった ($P < 0.001$)。全治療期間においても、レボセチリジン 5 mg のそう痒の重症度はプラセボに比べて大きく低下し、レボセチリジン 5 mg とプラセボの調整済み平均スコアの差 (95%CI) は、0.62 (0.38, 0.86) であった ($P < 0.001$)。

**投与第1週および全治療期間における過去24時間評価でのそう痒重症度の平均スコア
(ITT 解析集団)**

期間	群	N	平均スコア (SD)	調整済み平均スコア (SE)	プラセボとの差 (95%CI)
ベースライン	プラセボ	82	2.06 (0.57)		
	レボセチリジン 5 mg	79	2.07 (0.61)		
投与第1週	プラセボ	82	1.80 (0.84)	1.80 (0.09)	
	レボセチリジン 5 mg	79	1.02 (0.85)	1.02 (0.09)	0.78 (0.53, 1.04) ^(a)
全治療期間	プラセボ	82	1.54 (0.87)	1.56 (0.09)	
	レボセチリジン 5 mg	80	0.93 (0.75)	0.94 (0.09)	0.62 (0.38, 0.86) ^(a)

(a) $P < 0.001$

主要評価項目の PP 解析集団の結果は ITT 解析集団の結果と一致するものであった。

有効性の副次評価項目：

評価時点でのそう痒の重症度および過去 24 時間のそう痒持続時間については、投与第 1 週および全治療期間においてプラセボに比べて統計学的に有意な改善が示された（投与第 1 週； $P < 0.001$ 、全治療期間； $P < 0.001$ ）。評価時点での膨疹数と膨疹サイズについても、投与第 1 週および全治療期間においてプラセボに比べて統計学的に有意な改善が示された（ $P \leq 0.001$ ）。投与 1 週後および投与終了時に治験責任医師により評価されたレボセチリジン 5 mg のそう痒の重症度、膨疹数と膨疹サイズについては、プラセボに比べて統計学的に有意な改善が認められた。紅色皮膚描記症、クインケ浮腫、圧迫性蕁麻疹の有無については 2 群間に差は認められなかった。

探索的評価項目：

疾患進行の全般改善度において、著明改善と評価した被験者の割合はプラセボで 27%、レボセチリジン 5 mg で 52%であった。

健康関連 QOL スコアは、プラセボで 2.4 点、レボセチリジン 5 mg で 7.3 点と、それぞれ低下した。

レボセチリジン 5 mg では、蕁麻疹に関連する薬剤使用と医療処置（直接的費用）の報告がプラセボに比べて少なかった。

全治療期間における全体的な業務生産性の低下（間接的費用）については、プラセボでベースラインの 1.5 日/月から 3.0 日/月に増加したのに対し、レボセチリジン 5 mg ではベースラインの 1.2 日/月から 0.3 日/月に減少した。

安全性の結果：

治療期間に発現した有害事象がみられた被験者数は、プラセボに比べてレボセチリジン 5 mg でわずかに多かった。もっともよく報告された治療期間に発現した有害事象は頭痛と疲労であった。頭痛または疲労を報告した被験者はそれぞれレボセチリジン 5 mg の 12.3%であり、プラセボでは頭痛 4.7%、疲労 1.2%であった。

治験中に死亡は認められなかった。プラセボの 1 名で治験薬の服用前に重篤な有害事象〔喉頭水腫（浮腫）〕が報告された。有害事象により治験中止に至った被験者は認められなかった。レボセチリジン 5 mg の 3 名（1.8%）で投与終了時に臨床検査値の異常が認められた。そのうち 2 名は血清 GOT/血清 GPT 上昇、1 名は NPN 上昇（血中クレアチニン上昇）であった。血清 GOT/血清 GPT 上昇のうち 1 件は測定の誤りの可能性があり、他の 1 件は併用薬によるものであった。NPN 上昇は、（長期旅行後の）脱水によるものであった。これら 3 件の臨床検査値異常は消失した。特定の器官系の異常を示唆する臨床検査値の傾向は認められなかった。

結論：

プラセボを対照とした本試験により、成人に対するレボセチリジン 5 mg の 1 日 1 回投与は、慢性特発性蕁麻疹の症状軽減に有効であることが確認された。効果不十分による治験中止は、レボセチリジン 5 mg と比べてプラセボで多かった。このことから、投与第 2 週、第 3 週および第 4 週における治療効果の推定は過小評価されている。治療効果は LOCF (Last observation carried forward) 法を用いた感度分析の結果により確認された。

探索的パラメータ (被験者による治療の全般改善度、健康関連 QOL、直接および間接的費用に関するパラメータ) から、レボセチリジン 5 mg 投与の有益な効果が示された。

本治験で得られた安全性のデータは、これまでにレボセチリジン投与により得られているものと同様であった。

報告書の日付：

20■■年■■月■■日

総括報告書シノプシス（概要）補遺 A00269 試験

1. 被験者の内訳

1.1. 被験者の内訳

本試験では、186名の被験者がスクリーニングされ、そのうち20名がランダム化前に治験を中止した。166名の被験者がランダム化され、プラセボに85名、レボセチリジン5mgに81名が割り付けられた。被験者の内訳を、図1に示す。

ランダム化された166名のうち、治験薬を服薬しなかった被験者は確認されなかったため、すべての被験者を Intention-to-Treat (ITT) 解析集団とした（図1参照）。

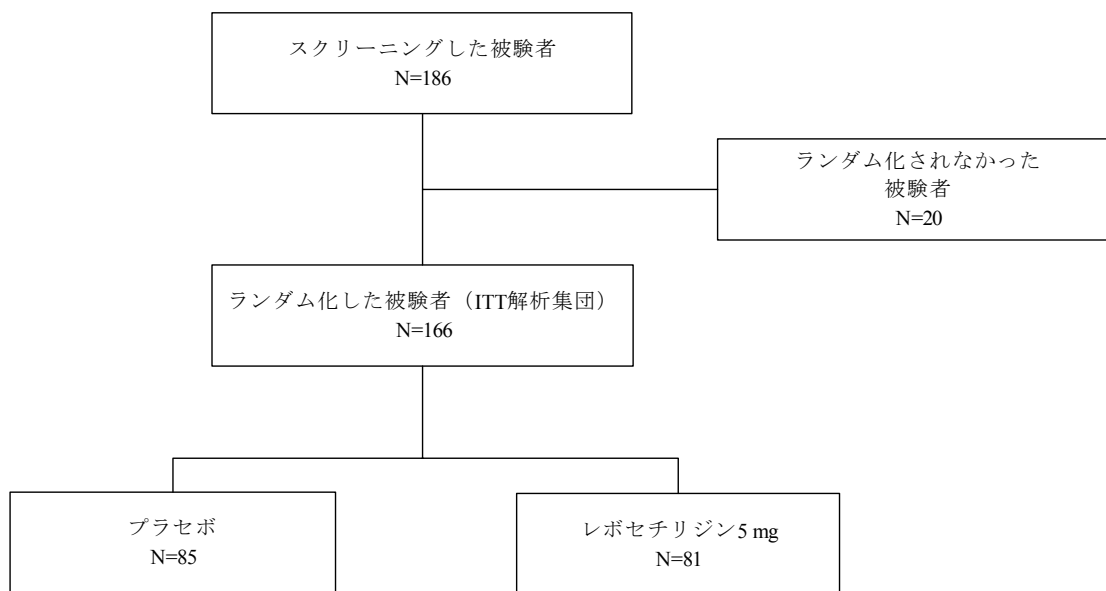


図 1 被験者の内訳

Data source : 総括報告書の図 10.1

ITT : Intention-to-Treat

Per Protocol (PP) 解析から部分的または完全除外された被験者数は、レボセチリジン5mgに比べてプラセボで多かった（図2参照）。

PP 解析集団から部分的または完全に除外された重大なプロトコル違反の一覧を、それぞれ総括報告書の付録 16.2.3.1 および 16.2.3.2 に示す。

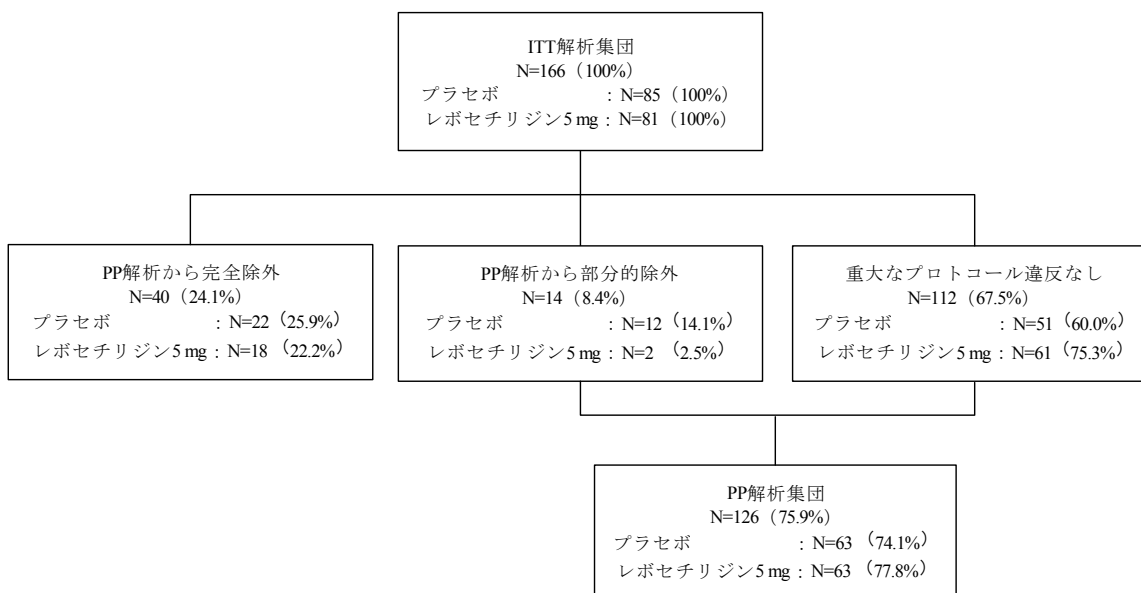


図 2 ITT 解析集団と PP 解析集団の内訳

Data source : 総括報告書の図 11.1

% : ITT 解析集団に対する割合

ITT : Intention-to-Treat, PP : Per Protocol

人口統計学的特性、有効性および安全性の解析対象は、ITT 解析集団を用いた。有効性の主要評価項目の解析対象には、ITT 解析集団に加え PP 解析集団も併せて用いた。

1.2. 完了および中止した被験者

124 名 (74.7%) の被験者が治験を完了した。治験の中止に至ったのは 42 名であり、プラセボが 33 名 (38.8%)、レボセチリジン 5 mg が 9 名 (11.1%) であった。治験を中止した被験者の内訳を表 1 に示す。中止理由でもっとも多かったのは効果不十分であり、プラセボで 26 名 (30.6%)、レボセチリジン 5 mg で 4 名 (4.9%) であった。

表 1 治験を中止した被験者の内訳 (ITT 解析集団)

治験の中止理由	プラセボ (N=85)	レボセチリジン 5 mg (N=81)	計 (N=166)
効果不十分	26 (30.6%)	4 (4.9%)	30 (18.1%)
その他	6 (7.1%)	4 (4.9%)	10 (6.0%)
来院せず	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)

Data source : 総括報告書の表 10.1、表 14.5.2.2

ITT : Intention-to-Treat

ITT 解析集団から除外された被験者の一覧および治験中止理由の一覧を、それぞれ総括報告書の付録 16.2.1.1 および 16.2.1.2 に示す。

1.3. 被験者数設定の根拠

被験者数は ITT 解析集団として 154 名以上とした。被験者数の設定は本治験の主要目的に基づき行った。各群の標準偏差をいずれも 0.85、有意水準を 5%とした場合、そう痒の重症度（24 時間）の平均スコアにおけるプラセボとレボセチリジン 5 mg の差 0.5 を、検出力 95% で検出することができる被験者数として、各群 77 名が算出された。なお、この被験者数だと投与第 1 週および全治療期間の両方の時点で、そう痒の重症度（24 時間）の平均スコアにおいてプラセボとレボセチリジン 5 mg の差 0.5 を検出する確率は 90%以上である。

2. 人口統計学的特性

ITT 解析集団における人口統計学的特性を、表 2 に示す。人口統計学的特性は、両群間で同様であった。

年齢層別での人口統計学的特性を、総括報告書の表 14.1.1.4 に示す。

表 2 人口統計学的特性（ITT 解析集団）

人口統計学的特性	プラセボ (N=85)	レボセチリジン 5 mg (N=81)	計 (N=166)
年齢（歳）			
平均値 (SD)	39.71 (14.49)	44.33 (15.45)	41.96 (15.10)
最小, 最大	18.3, 76.5	18.6, 79.5	18.3, 79.5
性別			
女性	51 (60.0%)	47 (58.0%)	98 (59.0%)
男性	34 (40.0%)	34 (42.0%)	68 (41.0%)
人種			
白人	83 (97.6%)	81 (100.0%)	164 (98.8%)
アジア/太平洋諸島人	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
その他/混血	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
黒人	0	0	0
体重 (kg)			
平均値 (SD)	74.0 (13.3)	73.0 (16.2)	73.5 (14.8)
最小, 最大	46, 105	39, 128	39, 128
身長 (cm)			
平均値 (SD)	170.8 (9.4)	169.6 (9.1)	170.2 (9.3)
最小, 最大	148, 197	150, 196	148, 197

Data source : 総括報告書の表 11.1、表 14.1.1.1、表 14.1.1.2、表 14.1.1.3、表 14.1.1.6、表 14.1.1.7

ITT : Intention-to-Treat、SD : 標準偏差

ITT 解析集団全体で、ベースラインのそう痒の重症度（過去 24 時間）の平均スコアは 2.06、範囲は 0.5~3.0 であった。PP 解析集団の結果は、ITT 解析集団と類似していた。両群で、そう痒の重症度スコアに関するベースラインは同様であった。

ベースラインの患者日誌に関する要約統計量を、総括報告書の表 14.2.2.1、表 14.2.2.6、表 14.2.2.8、表 14.2.2.10 および表 14.2.2.12 に示す。PP 解析集団におけるそう痒の重症度（過去 24 時間）の結果は総括報告書の表 14.2.2.4 に、ITT 解析集団におけるそう痒の重症度（過去 24 時間）を治験実施施設別に表 14.2.2.2 に示す。

3. 有効性の結果

3.1. 主要評価基準：そう痒の重症度（過去 24 時間評価）の平均スコア

有効性の主要評価項目は、投与第 1 週および全治療期間におけるそう痒の重症度（過去 24 時間評価）の平均スコアである。本試験の主要目的は、これら 2 つの主要評価項目を用いて、レボセチリジン 5 mg のプラセボに対する優越性を検証することである。

投与第 1 週および全治療期間におけるそう痒の重症度（過去 24 時間評価）の平均スコアの比較を、表 3 および表 4 に示す。

**表 3 そう痒の重症度（過去 24 時間評価）の平均スコアの比較：
投与第 1 週（ITT 解析集団）**

期間	群	N	平均値 (SD)	調整済み平均値 ^a (SE)	プラセボとの差 ^b (95%CI)	P 値 ^c
ベース ライン	プラセボ	82	2.06 (0.57)			
	レボセチリジン 5 mg	79	2.07 (0.61)			
投与 第 1 週	プラセボ	82	1.80 (0.84)	1.80 (0.09)		
	レボセチリジン 5 mg	79	1.02 (0.85)	1.02 (0.09)	0.78 (0.53, 1.04)	<0.001

Data source：総括報告書の表 11.6、表 14.2.2.3、付録 16.1.9.3

a：ベースラインおよび試験実施施設で調整

b：プラセボーレボセチリジン 5 mg

c：ベースラインを共変量、試験実施施設および投与群を因子とした共分散分析

ITT：Intention-to-Treat、SD：標準偏差、SE：標準誤差、CI：信頼区間

投与第 1 週におけるそう痒の重症度の調整済み平均スコアは、レボセチリジン 5 mg はプラセボに比べて減少を示した（レボセチリジン 5 mg：1.02、プラセボ：1.80）。投与第 1 週におけるレボセチリジン 5 mg とプラセボの調整済み平均スコアの差は 0.78[95%信頼区間 (CI)：0.53, 1.04] であり、統計学的に有意であった ($P < 0.001$)。

**表 4 そう痒の重症度（過去 24 時間評価）の平均スコアの比較：
全治療期間（ITT 解析集団）**

期間	群	N	平均値 (SD)	調整済み平均値 ^a (SE)	プラセボとの差 ^b (95%CI)	P 値 ^c
ベース ライン	プラセボ	82	2.06 (0.57)			
	レボセチリジン 5 mg	80	2.07 (0.61)			
全治療 期間	プラセボ	82	1.54 (0.87)	1.56 (0.09)		
	レボセチリジン 5 mg	80	0.93 (0.75)	0.94 (0.09)	0.62 (0.38, 0.86)	<0.001

Data source：総括報告書の表 11.7、表 14.2.2.3、付録 16.1.9.3

a：ベースラインおよび試験実施施設で調整

b：プラセボーレボセチリジン 5 mg

c：ベースラインを共変量、投与群および試験実施施設を因子とした共分散分析

ITT：Intention-to-Treat、SD：標準偏差、SE：標準誤差、CI：信頼区間

全治療期間におけるそう痒の重症度の平均スコアは、プラセボの 1.54 に比べてレボセチリジン 5 mg では 0.93 と減少を示した。全治療期間におけるレボセチリジン 5 mg とプラセボの調整済み平均スコアの差は、0.62 (95%CI：0.38, 0.86) であり、統計学的に有意であった

($P < 0.001$)。

PP解析集団における有効性の主要評価項目の結果は、ITT解析集団の結果と同様であった。

3.2. 副次評価基準

3.2.1. 患者日誌

3.2.1.1. そう痒の重症度（過去 24 時間）の平均スコア：投与第 2、3、4 週

投与第 2、3、4 週におけるそう痒の重症度（過去 24 時間評価）の平均スコアの比較を、表 5 に示す。

**表 5 そう痒の重症度（過去 24 時間評価）の平均スコアの比較：投与第 2、3、4 週
(ITT 解析集団)**

期間	群	N	ベースライン 平均値 (SD)	平均値 (SD)	調整済み 平均値 ^a (SE)	プラセボ との差 ^b (95%CI)	P 値 ^c
第 2 週	プラセボ	65	2.07 (0.55)	1.28 (0.87)	1.27 (0.11)	0.30 (0.02, 0.58)	0.033
	レボセチリジン 5 mg	77	2.08 (0.61)	0.99 (0.84)	0.97 (0.10)		
第 3 週	プラセボ	56	2.03 (0.52)	1.03 (0.80)	1.06 (0.11)	0.24 (- 0.03, 0.51)	0.084
	レボセチリジン 5 mg	74	2.07 (0.61)	0.82 (0.76)	0.83 (0.09)		
第 4 週	プラセボ	52	2.06 (0.53)	1.02 (0.85)	1.02 (0.11)	0.32 (0.05, 0.58)	0.021
	レボセチリジン 5 mg	73	2.06 (0.61)	0.71 (0.69)	0.71 (0.09)		

Data source：総括報告書の表 11.10、表 14.2.2.3、付録 16.1.9.3

a：ベースラインおよび治験実施施設で調整

b：プラセボーレボセチリジン 5 mg

c：ベースラインを共変量、投与群および治験実施施設を因子とした共分散分析

ITT：Intention-to-Treat、SD：標準偏差、SE：標準誤差、CI：信頼区間

投与第 2 週および第 4 週ではレボセチリジン 5 mg とプラセボの調整済み平均スコアに有意な差が認められたが（それぞれ $P=0.033$ および $P=0.021$ ）、投与第 3 週では有意な差は認められなかった（ $P=0.084$ ）。

これは、効果不十分による脱落の割合が両群で異なっていることから、投与第 2、3、4 週におけるレボセチリジン 5 mg とプラセボの比較の結果は、レボセチリジン 5 mg の治療効果が過小評価されている可能性が高いと考えられる。Last observation carried forward (LOCF) 法を用いた場合、レボセチリジン 5 mg とプラセボの差は LOCF 法を用いない解析に比べて大きくなり、投与第 2、3、4 週すべてで統計学的に有意な差を示した（いずれも $P < 0.001$ ）。この結果から、プラセボでは効果不十分で脱落した被験者数が多かったため、LOCF 法を用いない解析でのプラセボのそう痒の重症度の平均スコアは、本来よりも低い値となっていたことが確認された。

3.2.1.2. そう痒の重症度（評価時点）の平均スコア：各週、全治療期間

夜に評価したそう痒の重症度（評価時点）の平均スコアの比較を、表 6 に示す。

表 6 そう痒の重症度（時点評価）の平均スコアの比較（ITT 解析集団）

期間	群	N	ベースライン 平均値 (SD)	平均値 (SD)	調整済み 平均値 ^a (SE)	プラセボ との差 ^b (95%CI)	P 値 ^c
第 1 週	プラセボ	82	2.00 (0.59)	1.78 (0.85)	1.78 (0.09)	0.82	<0.001
	レボセチリジン 5 mg	79	2.01 (0.62)	0.97 (0.85)	0.96 (0.09)	(0.57, 1.07)	
第 2 週	プラセボ	65	2.00 (0.60)	1.26 (0.88)	1.26 (0.11)	0.33	0.022
	レボセチリジン 5 mg	77	2.02 (0.62)	0.94 (0.82)	0.94 (0.10)	(0.05, 0.60)	
第 3 週	プラセボ	56	1.96 (0.58)	1.03 (0.75)	1.07 (0.11)	0.26	0.053
	レボセチリジン 5 mg	74	1.99 (0.61)	0.79 (0.74)	0.81 (0.09)	(- 0.00, 0.52)	
第 4 週	プラセボ	52	1.98 (0.59)	0.99 (0.82)	1.01 (0.11)	0.30	0.027
	レボセチリジン 5 mg	74	1.99 (0.61)	0.70 (0.69)	0.71 (0.09)	(0.03, 0.56)	
全治療 期間	プラセボ	82	2.00 (0.59)	1.52 (0.87)	1.55 (0.09)	0.63	<0.001
	レボセチリジン 5 mg	80	2.01 (0.61)	0.90 (0.75)	0.91 (0.09)	(0.39, 0.88)	

Data source : 総括報告書の表 11.11、表 14.2.2.7、付録 16.1.9.3

a : ベースラインおよび治験実施施設で調整

b : プラセボーレボセチリジン 5 mg

c : ベースラインを共変量、投与群および治験実施施設を因子とした共分散分析

ITT : Intention-to-Treat、SD : 標準偏差、SE : 標準誤差、CI : 信頼区間

そう痒の重症度（評価時点）の平均スコアは、投与第 1、2、3、4 週のすべての週において、両群で減少を示した。投与第 1 週におけるプラセボとレボセチリジン 5 mg との調整済み平均スコアの差は 0.82 (95%CI : 0.57, 1.07) であり、統計学的に有意であった ($P < 0.001$)。投与第 2、3、4 週では、投与第 1 週と比べて群間差は小さかった。これは、そう痒の重症度（過去 24 時間）の結果と同様、効果不十分による脱落の被験者の割合が、両群で異なるためと考えられる (3.2.1.1 参照)。

1.2 項で示したように、効果不十分により治験を中止した被験者は、レボセチリジン 5 mg (4 名、4.9%) と比べてプラセボ (26 名、30.6%) で多かった。効果不十分により脱落した被験者の重症度スコアは治験を継続した被験者のスコアよりも悪かったことが予想されるため、3.2.1.1 および 3.2.1.2 で示したとおり治験が進むにつれてプラセボのスコア曲線がレボセチリジン 5 mg のスコア曲線に近づいていく理由は、レボセチリジン 5 mg の治療効果の減少によるものではなく、むしろプラセボにおいてスコアの悪い被験者が脱落していったことによると考えられる。

3.2.1.3. 膨疹数の平均値 : 各週、全治療期間

夜に評価した膨疹数（評価時点）の平均値の比較を、表 7 に示す。

表 7 膨疹数（時点評価）の平均値の比較（ITT 解析集団）

期間	群	N	ベースライン 平均値 (SD)	平均値 (SD)	調整済み 平均値 ^a (SE)	プラセボ との差 ^b (95%CI)	P 値 ^c
第 1 週	プラセボ	82	1.94 (0.72)	1.67 (0.96)	1.72 (0.10)	0.57	<0.001
	レボセチリジン 5 mg	79	1.95 (0.76)	1.11 (1.02)	1.16 (0.10)	(0.29, 0.84)	
第 2 週	プラセボ	65	1.95 (0.72)	1.20 (1.01)	1.29 (0.12)	0.22	0.170
	レボセチリジン 5 mg	76	1.95 (0.74)	1.01 (0.98)	1.07 (0.11)	(- 0.09, 0.53)	
第 3 週	プラセボ	56	1.86 (0.70)	0.96 (0.88)	1.10 (0.12)	0.21	0.167
	レボセチリジン 5 mg	73	1.92 (0.74)	0.83 (0.91)	0.89 (0.10)	(- 0.09, 0.51)	
第 4 週	プラセボ	52	1.86 (0.70)	0.79 (0.79)	0.89 (0.12)	0.09	0.526
	レボセチリジン 5 mg	73	1.92 (0.74)	0.76 (0.85)	0.80 (0.10)	(- 0.19, 0.37)	
全治療 期間	プラセボ	82	1.94 (0.72)	1.44 (0.97)	1.51 (0.10)	0.46	0.001
	レボセチリジン 5 mg	80	1.95 (0.75)	0.99 (0.91)	1.04 (0.10)	(0.20, 0.73)	

Data source : 総括報告書の表 11.12、表 14.2.2.9、付録 16.1.9.3

a : ベースラインおよび治験実施施設で調整

b : プラセボ-レボセチリジン 5 mg

c : ベースラインを共変量、投与群および治験実施施設を因子とした共分散分析

ITT : Intention-to-Treat、SD : 標準偏差、SE : 標準誤差、CI : 信頼区間

膨疹数（評価時点）の平均値は投与第 1、2、3、4 週のすべての週において、両群で減少を示した。投与第 1 週における、プラセボとレボセチリジン 5 mg との調整済み平均値の差は 0.57 (95%CI : 0.29, 0.84) であり、統計学的に有意であった ($P < 0.001$)。投与第 2、3、4 週では、投与第 1 週と比べて群間差は小さかった。これは、前述のとおり、効果不十分による脱落の被験者の割合が、両群で異なるためと考えられる (3.2.1.1 参照)。

3.2.1.4. 膨疹サイズの平均値：各週、全治療期間

夜に評価した膨疹サイズ（評価時点）の平均値の比較を、表 8 に示す。

表 8 膨疹サイズ（評価時点）の平均値の比較（ITT 解析集団）

期間	群	N	ベースライン 平均値 (SD)	平均値 (SD)	調整済み 平均値 ^a (SE)	プラセボ との差 ^b (95%CI)	P 値 ^c
第 1 週	プラセボ	82	1.87 (0.75)	1.53 (0.91)	1.53 (0.10)	0.45 (0.19, 0.71)	0.001
	レボセチリジン 5 mg	77	1.74 (0.80)	1.03 (0.92)	1.08 (0.10)		
第 2 週	プラセボ	65	1.88 (0.71)	1.12 (0.96)	1.14 (0.11)	0.16 (- 0.12, 0.45)	0.259
	レボセチリジン 5 mg	73	1.75 (0.79)	0.92 (0.86)	0.98 (0.10)		
第 3 週	プラセボ	55	1.79 (0.69)	0.93 (0.86)	1.00 (0.11)	0.20 (- 0.07, 0.47)	0.144
	レボセチリジン 5 mg	69	1.74 (0.80)	0.74 (0.80)	0.80 (0.09)		
第 4 週	プラセボ	51	1.79 (0.68)	0.80 (0.80)	0.86 (0.11)	0.13 (- 0.13, 0.39)	0.311
	レボセチリジン 5 mg	69	1.74 (0.80)	0.68 (0.72)	0.72 (0.09)		
全治療 期間	プラセボ	82	1.87 (0.75)	1.33 (0.92)	1.35 (0.09)	0.38 (0.15, 0.62)	0.001
	レボセチリジン 5 mg	78	1.74 (0.79)	0.89 (0.79)	0.96 (0.09)		

Data source：総括報告書の表 11.13、表 14.2.2.11、付録 16.1.9.3

a：ベースラインおよび治験実施施設で調整

b：プラセボーレボセチリジン 5 mg

c：ベースラインを共変量、投与群および治験実施施設を因子とした共分散分析

ITT：Intention-to-Treat、SD：標準偏差、SE：標準誤差、CI：信頼区間

膨疹サイズ（評価時点）の平均値は、投与第 1、2、3、4 週のすべての週において、両群で減少を示した。投与第 1 週における、プラセボとレボセチリジン 5 mg との調整済み平均値の差は 0.45 (95%CI: 0.19, 0.71) であり、統計学的に有意であった ($P=0.001$)。投与第 2、3、4 週では、投与第 1 週と比べて群間差は小さかった。これは、前述のとおり、効果不十分による脱落の被験者の割合が両群で異なるためと考えられる (3.2.1.1 参照)。

3.2.1.5. そう痒持続時間（過去 24 時間）の平均値：各週、全治療期間

そう痒持続時間（過去 24 時間）の平均値の比較を、表 9 に示す。

表 9 そう痒持続時間（過去 24 時間）の平均値の比較（ITT 解析集団）

期間	群	N	ベースライン 平均値 (SD)	平均値 (SD)	調整済み 平均値 ^a (SE)	プラセボ との差 ^b (95%CI)	P 値 ^c
第 1 週	プラセボ	80	2.02 (0.67)	1.82 (0.81)	1.84 (0.09)	0.75	<0.001
	レボセチリジン 5 mg	78	2.03 (0.69)	1.09 (0.86)	1.09 (0.09)	(0.05, 1.00)	
第 2 週	プラセボ	65	2.03 (0.67)	1.29 (0.90)	1.29 (0.11)	0.33	0.025
	レボセチリジン 5 mg	74	2.04 (0.68)	0.98 (0.84)	0.97 (0.10)	(0.04, 0.61)	
第 3 週	プラセボ	56	1.96 (0.66)	1.05 (0.82)	1.10 (0.11)	0.28	0.046
	レボセチリジン 5 mg	69	2.04 (0.69)	0.81 (0.77)	0.82 (0.10)	(0.00, 0.56)	
第 4 週	プラセボ	52	2.01 (0.65)	1.05 (0.86)	1.09 (0.11)	0.36	0.010
	レボセチリジン 5 mg	69	2.04 (0.69)	0.71 (0.73)	0.73 (0.09)	(0.09, 0.64)	
全治療 期間	プラセボ	81	2.02 (0.66)	1.55 (0.88)	1.57 (0.09)	0.06	<0.001
	レボセチリジン 5 mg	79	2.03 (0.69)	0.96 (0.73)	0.98 (0.09)	(0.36, 0.84)	

Data source : 総括報告書の表 11.14、表 14.2.2.13、付録 16.1.9.3

a : ベースラインおよび治験実施施設で調整

b : プラセボ-レボセチリジン 5 mg

c : ベースラインを共変量、投与群および治験実施施設を因子とした共分散分析

ITT : Intention-to-Treat、SD : 標準偏差、SE : 標準誤差、CI : 信頼区間

そう痒持続時間（過去 24 時間）の平均値は、投与第 1、2、3、4 週のすべての週において、両群で減少を示した。投与第 1 週における、プラセボとレボセチリジン 5 mg との調整済み平均値の差は 0.75 (95%CI : 0.05, 1.00) であり、統計学的に有意であった ($P < 0.001$)。投与第 2、3、4 週では、投与第 1 週と比べて群間差は小さかった。これは、前述のとおり、効果不十分による脱落の被験者の割合が両群で異なるためと考えられる (3.2.1.1 参照)。

3.2.2. 治験責任医師による評価

3.2.2.1. そう痒の重症度

治験責任医師の評価による各来院日のそう痒の重症度スコアの度数分布を、表 10 に示す。

表 10 そう痒の重症度スコア（治験責任医師による評価）の度数分布（ITT 解析集団）

来院日	プラセボ (N=85)		レボセチリジン 5 mg (N=81)		P 値 ^a
	n	(%)	n	(%)	
Visit 2（ランダム化のための来院）	85		81		
症状なし	7	(8.2%)	6	(7.4%)	
軽度	17	(20.0%)	14	(17.3%)	
中等度	32	(37.6%)	29	(35.8%)	
重度	29	(34.1%)	32	(39.5%)	
Visit 3（コントロール来院）	84		80		<0.001
欠測	1	(1.2%)	—		
症状なし	28	(33.3%)	40	(50.0%)	
軽度	19	(22.6%)	23	(28.8%)	
中等度	18	(21.4%)	14	(17.5%)	
重度	18	(21.4%)	3	(3.8%)	
Visit 4（投与終了時来院）	63		75		0.026
欠測	1	(1.6%)	—		
症状なし	27	(42.9%)	42	(56.0%)	
軽度	15	(23.8%)	22	(29.3%)	
中等度	13	(20.6%)	6	(8.0%)	
重度	7	(11.1%)	5	(6.7%)	

Data source：総括報告書の表 11.15、表 14.2.3.1、付録 16.1.9.3

a：ベースラインで層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

ITT：Intention-to-Treat

ベースラインに中等度または重度のそう痒を示す被験者の割合は、プラセボ（61 名、71.8%）とレボセチリジン 5 mg（61 名、73.5%）で類似していた。投与 1 週間後（Visit 3）では、中等度または重度のそう痒を示す被験者の割合は顕著な減少を示した（プラセボ：42.9%、レボセチリジン 5 mg：21.3%）。各カテゴリーにおける被験者分布は、プラセボとレボセチリジン 5 mg の間で、統計学的に有意な差が認められた（Cochran-Mantel-Haenszel 検定、 $P < 0.001$ ）。

投与終了時来院（Visit 4）のそう痒の重症度は、プラセボでは中等度または重度が 31.7%、症状なしが 42.9%、レボセチリジン 5 mg では中等度または重度が 14.7%、症状なしが 56.0% であり、各カテゴリーにおける被験者分布は、プラセボとレボセチリジン 5 mg の間で統計学的に有意な差が認められた（ $P = 0.026$ ）。

治験責任医師の評価による個々の被験者の結果を、総括報告書の付録 16.2.6.2 に示す。

3.2.2.2. 膨疹数

治験責任医師の評価による各来院日の膨疹数の度数分布を、表 11 に示す。

表 11 膨疹数（治験責任医師による評価）の度数分布（ITT 解析集団）

来院日	プラセボ (N=85)		レボセチリジン 5 mg (N=81)		P 値 ^a
	n	(%)	n	(%)	
Visit 2（ランダム化のための来院）	85		81		
膨疹なし	8	(9.4%)	7	(8.6%)	
1～6	21	(24.7%)	21	(25.9%)	
7～12	27	(31.8%)	26	(32.1%)	
>12	29	(34.1%)	27	(33.3%)	
Visit 3（コントロール来院）	84		80		0.024
欠測	1	(1.2%)	—		
膨疹なし	29	(34.5%)	44	(55.0%)	
1～6	22	(26.2%)	16	(20.0%)	
7～12	16	(19.0%)	5	(6.3%)	
>12	16	(19.0%)	15	(18.8%)	
Visit 4（投与終了時来院）	63		75		0.013
欠測	1	(1.6%)	—		
膨疹なし	30	(47.6%)	49	(65.3%)	
1～6	14	(22.2%)	14	(18.7%)	
7～12	5	(7.9%)	5	(6.7%)	
>12	13	(20.6%)	7	(9.3%)	

Data source：総括報告書の表 11.16、表 14.2.3.2、付録 16.1.9.3

a：ベースラインで層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

ITT：Intention-to-Treat

ベースラインで、両群ともに 90%以上の被験者に膨疹が認められた。投与 1 週間後（Visit 3）では、膨疹なしの被験者は、プラセボ 29 名（34.5%）、レボセチリジン 5 mg 44 名（55.0%）であった。投与 4 週間後では、膨疹なしの被験者は、プラセボ 30 名（47.6%）、レボセチリジン 5 mg 49 名（65.3%）であった。各カテゴリーにおける被験者分布は、両群間で投与 1 週間後（Visit 3）および投与終了時来院（Visit 4）のいずれにおいても統計学的に有意な差が認められた（それぞれ $P=0.024$ および $P=0.013$ ）。

治験責任医師の評価による個々の被験者の結果を、総括報告書の付録 16.2.6.2 示す。

3.2.2.3. 膨疹サイズ

治験責任医師の評価による各来院日の膨疹サイズの度数分布を、表 12 に示す。

表 12 膨疹サイズ（治験責任医師による評価）の度数分布（ITT 解析集団）

来院日	プラセボ (N=85)		レボセチリジン 5 mg (N=81)		P 値 ^a
	n	(%)	n	(%)	
Visit 2（ランダム化のための来院）	85		81		
膨疹なし	8	(9.4%)	7	(8.6%)	
≤1.5 cm	24	(28.2%)	25	(30.9%)	
>1.5～≤3 cm	25	(29.4%)	24	(29.6%)	
>3 cm	28	(32.9%)	25	(30.9%)	
Visit 3（コントロール来院）	84		80		0.013
欠測	1	(1.2%)	—		
膨疹なし	29	(34.5%)	44	(55.0%)	
≤1.5 cm	22	(26.2%)	18	(22.5%)	
>1.5～≤3 cm	16	(19.0%)	7	(8.8%)	
>3 cm	16	(19.0%)	11	(13.8%)	
Visit 4（投与終了時来院）	63		75		0.037
欠測	1	(1.6%)	—		
膨疹なし	30	(47.6%)	49	(65.3%)	
≤1.5 cm	13	(20.6%)	13	(17.3%)	
>1.5～≤3 cm	11	(17.5%)	5	(6.7%)	
>3 cm	8	(12.7%)	8	(10.7%)	

Data source：総括報告書の表 11.17、表 14.2.3.3、付録 16.1.9.3

a：ベースラインで層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

ITT：Intention-to-Treat

膨疹なしの被験者は、プラセボに比べてレボセチリジン 5 mg で増加した（3.2.2.2 参照）。
治験責任医師の評価による個々の被験者の結果を、総括報告書の付録 16.2.6.2 に示す。

3.2.2.4. 紅色皮膚描記症

治験責任医師の評価による各来院日に紅色皮膚描記症が認められた被験者の割合を、表 13 に示す。

表 13 紅色皮膚描記症（治験責任医師による評価）が認められた被験者の割合（ITT 解析集団）

来院日	プラセボ (N=85)		レボセチリジン 5 mg (N=81)		P 値 ^a
	n	(%)	n	(%)	
Visit 2（ランダム化のための来院）	21/85	(24.7%)	26/81	(32.1%)	
Visit 3（コントロール来院）	16/84	(19.0%)	14/80	(17.5%)	0.919
Visit 4（投与終了時来院）	13/63	(20.6%)	13/75	(17.3%)	0.582

Data source：総括報告書の表 11.18、表 14.2.3.4、付録 16.1.9.3

a：Fisher の直接確率検定

ITT：Intention-to-Treat

投与 1 週間後（Visit 3）の紅色皮膚描記症は、両群とも減少を示した（プラセボ：19.0%、レボセチリジン 5 mg：17.5%）。投与終了時来院（Visit 4）においても、その割合に変化はみられなかった。

治験責任医師の評価による個々の被験者の結果を、総括報告書の付録 16.2.6.2 に示す。

3.2.2.5. クインケ浮腫

治験責任医師の評価による各来院日にクインケ浮腫が認められた被験者の割合を、表 14 に示す。

表 14 クインケ浮腫（治験責任医師による評価）が認められた被験者の割合（ITT 解析集団）

来院日	プラセボ (N=85)		レボセチリジン 5 mg (N=81)	
	n	(%)	n	(%)
Visit 2（ランダム化のための来院）	2/85	(2.4%)	4/81	(4.9%)
Visit 3（コントロール来院）	1/84	(1.2%)	0/80	(0.0%)
Visit 4（投与終了時来院）	0/63	(0.0%)	0/75	(0.0%)

Data source：総括報告書の表 11.19、表 14.2.3.5、付録 16.1.9.3

ITT：Intention-to-Treat

ベースラインにクインケ浮腫が認められた被験者は、プラセボで 2 名（2.4%）、レボセチリジン 5 mg で 4 名（4.9%）と少なかった。投与 1 週間後（Visit 3）では、プラセボでは 1 名、レボセチリジン 5 mg ではクインケ浮腫が認められなかった。投与終了時来院（Visit 4）では、両群ともにクインケ浮腫は認められなかった。

治験責任医師の評価による個々の被験者の結果を、総括報告書の付録 16.2.6.2 に示す。

3.2.2.6. 圧迫性蕁麻疹

治験責任医師の評価による各来院日に圧迫性蕁麻疹が認められた被験者の割合を、表 15 に示す。

表 15 圧迫性蕁麻疹（治験責任医師による評価）が認められた被験者の割合（ITT 解析集団）

来院日	プラセボ (N=85)		レボセチリジン 5 mg (N=81)		P 値 ^a
	n	(%)	n	(%)	
Visit 2（ランダム化のための来院）	6/85	(7.1%)	6/81	(7.4%)	
Visit 3（コントロール来院）	3/84	(3.6%)	1/80	(1.3%)	0.621
Visit 4（投与終了時来院）	3/63	(4.8%)	1/75	(1.3%)	0.217

Data source：総括報告書の表 11.20、表 14.2.3.6、付録 16.1.9.3

a：Fisher の直接確率検定

ITT：Intention-to-Treat

ベースラインでは、プラセボで 6 名（7.1%）、レボセチリジン 5 mg で 6 名（7.4%）の被験者に圧迫性蕁麻疹が認められた。治療期間に、圧迫性蕁麻疹が認められた被験者は、プラセボで 3 名（3.6%）、レボセチリジン 5 mg で 1 名（1.3%）であった。

治験責任医師の評価による個々の被験者の結果を、総括報告書の付録 16.2.6.2 に示す。

3.3. 探索的評価基準

3.3.1. 全般改善度（被験者の評価）

被験者の評価による全般改善度の比較を、図 3 に示す。

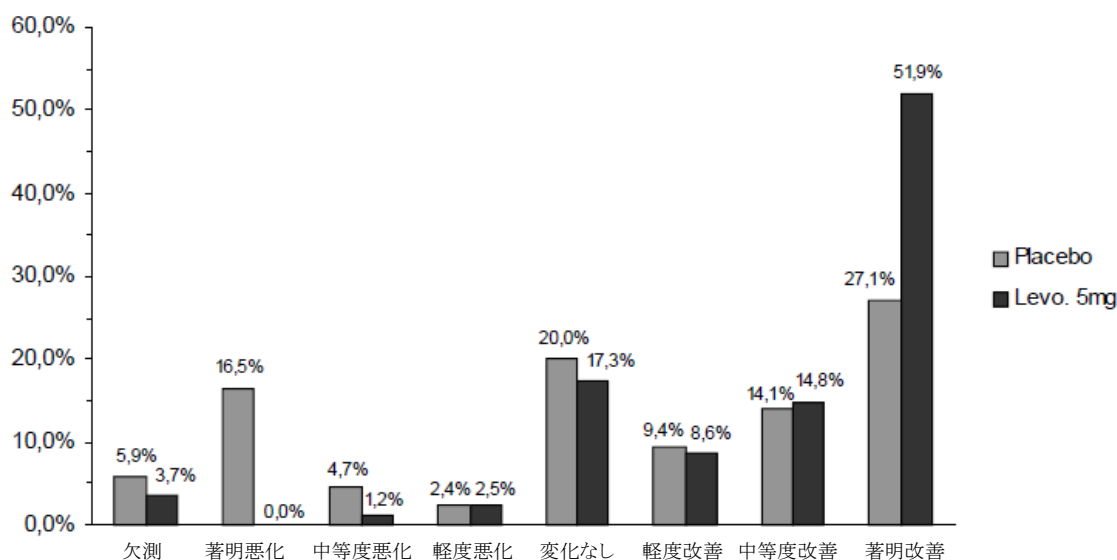


図 3 全般改善度（被験者の評価）の比較（ITT 解析集団）

Data source：総括報告書の図 11.3、表 14.2.4.1

Placebo：プラセボ、Levo.5 mg：レボセチリジン 5 mg

ITT：Intention-to-Treat

投与終了来院時、悪化（中等度または軽度）と評価した被験者は、レボセチリジン 5 mg では 4%未満であった。プラセボで悪化（著明、中等度または軽度）と評価した被験者は、20 名（23.5%）であった。一方、中等度改善または著明改善と評価した被験者は、レボセチリジン 5 mg 54 名（66.7%）、プラセボ 35 名（41.2%）であった。

被験者の評価による個々の被験者の結果を、総括報告書の付録 16.2.6.3 に示す。

3.3.2. 健康関連 QOL

ベースラインの健康関連 QOL の平均スコアは、プラセボで 11.5、レボセチリジン 5 mg で 11.1 と 2 つの投与群で同様であった。投与終了来院時の健康関連 QOL の平均スコアは、ベースラインからプラセボで 2.4、レボセチリジン 5 mg で 7.3 の減少を示した。

健康関連 QOL スコア結果を、総括報告書の表 14.2.5.4 に示す。個々の被験者の結果を、総括報告書の付録 16.2.12.1 に示す。

3.3.3. 直接的費用パラメータ

蕁麻疹に関連した医療費パラメータの比較を、表 16 に示す。

表 16 蕁麻疹に関連した医療費パラメータの比較（ITT 解析集団）

医療費パラメータ	プラセボ (N=85)	レボセチリジン 5 mg (N=81)
蕁麻疹に関連した薬剤数 (/100 名)	25.9	2.5
蕁麻疹に関連した医療処置回数 (/100 名)	1.2	0.0
蕁麻疹に関連した入院回数 (/100 名)	0.0	0.0

Data source : 総括報告書の表 11.22、表 14.2.6.1.1~表 14.2.6.1.3

ITT : Intention-to-Treat

蕁麻疹に関連した医療費は、プラセボと比べて、レボセチリジン 5 mg ではほとんど報告されなかった。なお本治験では被験者数が少ないことから、さらなる検証が必要と考えられる。

3.3.4. 間接的費用パラメータ

ベースラインおよび治療期間における蕁麻疹に関連した全体的な業務生産性の低下（1 ヶ月あたり）を、表 17 および総括報告書の図 11.4 に示す。また、ベースラインおよび治療期間における蕁麻疹に関連した欠勤日数、業務生産性の低下（1 ヶ月あたり）を総括報告書の表 11.23 および表 11.24 に示す。

**表 17 蕁麻疹に関連した全体的な業務生産性の低下（日/月/100名）の比較
（ITT 解析集団のうち仕事に従事している被験者）**

		プラセボ (N=57)	レボセチリジン 5 mg (N=51)
ベースライン：	被験者数	53	47
	平均 (SD)	1.5 (4.6)	1.2 (4.2)
	中央値	0.0	0.0
	最小, 最大	0.0, 21.7	0.0, 21.3
治療期間：	被験者数	54	48
	平均値 (SD)	3.0 (6.6)	0.3 (1.0)
	中央値	0.0	0.0
	最小, 最大	0.0, 21.7	0.0, 5.1

Data source：総括報告書の表 11.25、表 14.2.6.2.2～表 14.2.6.2.5、表 14.2.6.3.3～表 14.2.6.3.6

ITT：Intention-to-Treat、SD：標準偏差

ベースラインにおける全体的な業務生産性の低下は、プラセボでは 1.5 日/月、レボセチリジン 5 mg では 1.2 日/月であり、両群で同様であった。治療期間における全体的な業務生産性の低下は、プラセボでは 3.0 日/月まで増加を示したが、レボセチリジン 5 mg では 0.3 日/月まで減少した。さらに、治療期間中に業務生産性の低下を報告した被験者数は、レボセチリジン 5 mg で 9 名 (18%) と、プラセボの 18 名 (32%) に比べて少なかった。本試験では被験者数が少ないことから、さらなる検証が必要と考えられる。

4. 安全性の結果

4.1. 有害事象

4.1.1. 有害事象の要約

治療期間に発現した有害事象は、治験薬の初回投与日以降に発現した有害事象または発現日が不明な有害事象とした。治療期間に発現した有害事象の発現頻度は、全体で 31.9% であり、レボセチリジン 5 mg の有害事象発現頻度は 38.3% と、プラセボの 25.9% よりわずかに高かった（総括報告書の表 14.3.1.3 参照）。もっとも多くみられた有害事象は、頭痛および疲労であった。

本試験では、死亡は報告されなかった。重篤な有害事象は、治験薬投与前にプラセボで 1 名に報告された。有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は、認められなかった。

4.1.2. 有害事象の表示、分析

治療期間に発現した有害事象を、投与群別、器官別大分類別、基本語別に総括報告書の表 14.3.1.4 に示す。治療期間にいずれかの投与群で発現頻度 2% 以上の有害事象を表 18 に、発現頻度 1% 以上の有害事象を表 14.3.1.6 に示す。

**表 18 治療期間にいずれかの投与群で発現頻度 2%以上の有害事象
(ITT 解析集団)**

器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)	レボセチリジン 5 mg (N=81)
一般的全身障害		
頭痛	4 (4.7%)	10 (12.3%)
疲労	1 (1.2%)	10 (12.3%)
末梢性浮腫	0	2 (2.5%)
自律神経系障害		
口内乾燥	0	3 (3.7%)
肝臓・胆管系障害		
血清 GOT 上昇	0	2 (2.5%)
血清 GPT 上昇	0	2 (2.5%)
呼吸器系障害		
咽頭炎	2 (2.4%)	2 (2.5%)
鼻炎	1 (1.2%)	2 (2.5%)
二次用語		
損傷	2 (2.4%)	0

Data source : 総括報告書の表 12.2、表 14.3.1.6

ITT : Intention-to-Treat

治療期間にみられた治験薬と関連性ありの有害事象を、総括報告書の表 14.3.1.9 および表 14.3.1.10 に示す。治療期間にいずれかの投与群で発現頻度 1%以上の治験薬と関連性ありの有害事象の被験者数を、表 14.3.1.11 に示す。治療期間にみられた治験薬と関連性ありの有害事象の発現頻度は、全体で 10.2%と少なかった。レボセチリジン 5 mg での発現頻度は 18.5%であり、プラセボの 2.4%に比べて高かった。

治療期間にもっとも多くみられた事象は、頭痛および疲労であった。頭痛は、プラセボで 4 名 4 件、レボセチリジン 5 mg で 10 名 11 件に発現した。レボセチリジン 5 mg で頭痛の発現頻度が高いことは、鎮痛薬の併用頻度が高いこと（総括報告書の表 11.5 参照）とも一致している。疲労は、プラセボで 1 名 1 件、レボセチリジン 5 mg で 10 名 10 件に発現した。

治療期間に発現した有害事象の全体の発現頻度の統計学的解析を、総括報告書の表 14.3.1.7¹ に示す。レボセチリジン 5 mg とプラセボの相対リスクは 1.479 (95%CI : 0.939, 2.328) であった。

治療期間に発現した有害事象の重症度別、治験薬との関連性別の発現件数を表 19 に示す。

¹ 総括報告書では、表 14.3.1.8 と誤記

表 19 (1/3) 治療期間に発現した有害事象^aの重症度別^b、治験薬との関連性別^cの発現件数 (ITT 解析集団)

器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)					関連性 あり	レボセチリジン 5 mg (N=81)					関連性 あり
	重症度						重症度					
	U	1	2	3	計		U	1	2	3	計	
適応部位障害												
注射部炎症									1	1		
自律神経系障害												
食欲不振							1			1		
便秘			1		1							
下痢			1		1							
口内乾燥							2	1		3	2	
一般的全身障害												
腹痛			1		1			1		1	1	
無力症			1		1		1			1		
背 (部) 痛								1		1		
疲労			1		1		7	3		10	8	
頭痛		2	1	1	4	1	7	4		11	5	
末梢性浮腫							1	1		2		
炎症性疼痛増強								1		1	1	
温度感覚変化			1		1							
体重増加								1		1	1	
心・血管障害 (一般)												
末梢性浮腫							1	1		2		
中枢・末梢神経系障害												
頭痛		2	1	1	4	1	7	4		11	5	
異常感覚								1		1	1	
眩暈								1		1	1	
消化管障害												
腹痛			1		1			1		1	1	
食欲不振							1			1		
便秘			1		1							
下痢			1		1							
消化不良		1			1							
嚥下障害								1		1		
口内乾燥							2	1		3	2	
歯牙障害								1		1	1	
肝臓・胆管系障害												
血清 GPT 上昇							1	1		2		
血清 GPT 上昇							1	1		2		
代謝・栄養障害												
NPN 上昇							1			1		
末梢性浮腫							1	1		2		
体重増加								1		1	1	

Data source : 総括報告書の表 14.3.1.5

a : ランダム化来院日またはそれ以降に発現した有害事象

b : 重症度 (U=不明、1=軽度、2=中等度、3=重度)

c : 治験薬との関連性あり=治験薬との関連性が、関連の可能性あり、たぶん関連あり、関連ありの有害事象の合計件数

辞書 : WHO Adverse Reaction terminology, Version 99Q4 (日本語への読替えには、「医薬品副作用用語集 1996年」を用いた。辞書に該当する事象名がない場合、MedDRA Version 10.1 の下層語を用いた)

ITT : Intention-to-Treat

表 19 (2/3) 治療期間に発現した有害事象^aの重症度別^b、治験薬との関連性別^cの
発現件数 (ITT 解析集団)

器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)					関連性 あり	レボセチリジン 5 mg (N=81)					関連性 あり
	重症度						重症度					
	U	1	2	3	計		U	1	2	3	計	
筋・骨格系障害												
関節痛			1		1	1						
背(部)痛								1			1	
筋(肉)痛							1				1	
腱鞘炎								1			1	
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害												
血清 GOT 上昇								1	1		2	
血清 GPT 上昇								1	1		2	
血小板・出血疑血障害												
鼻出血			1		1							
精神障害												
食欲不振								1			1	
神経症			1		1							
女性生殖(器)障害												
月経異常		1			1							
抵抗機構障害												
膿瘍								1			1	
気管支炎			1		1							
膀胱炎								1			1	
癩(腫)症			1		1							
単純疱疹		1			1							
感染			1		1							
真菌感染(症)		1			1							
咽頭炎		1	1		2			1	1		2	
鼻炎		1			1			2			2	
上気道感染		1			1							
呼吸器系障害												
気管支炎			1		1							
咳		1	1		2							
呼吸困難			1		1							
鼻出血			1		1							
喉頭水腫(浮腫)			1		1							
咽頭炎		1	1		2			1	1		2	
鼻炎		1			1			2			2	
上気道感染		1			1							
二次用語												
食中毒			1		1							
損傷		1	1		2							

Data source : 総括報告書の表 14.3.1.5

a : ランダム化来院日またはそれ以降に発現した有害事象

b : 重症度 (U=不明、1=軽度、2=中等度、3=重度)

c : 治験薬との関連性あり=治験薬との関連性が、関連の可能性あり、たぶん関連あり、関連ありの有害事象の合計件数

辞書 : WHO Adverse Reaction terminology, Version 99Q4 (日本語への読替えには、「医薬品副作用用語集 1996年」を用いた。辞書に該当する事象名がない場合、MedDRA Version 10.1の下層語を用いた)

ITT : Intention-to-Treat

表 19 (3/3) 治療期間に発現した有害事象^aの重症度別^b、治験薬との関連性別^cの発現件数 (ITT 解析集団)

器官別大分類 基本語	プラセボ (N=85)					関連性 あり	レボセチリジン 5 mg (N=81)					関連性 あり
	重症度						重症度					
	U	1	2	3	計		U	1	2	3	計	
皮膚・皮膚付属器障害												
毛包炎								1			1	
癩(腫)症			1		1							
光線過敏性反応			1		1				1	1		
発疹								1			1	
紅斑性発疹			1		1							
皮膚乾燥								1			1	
泌尿器系障害												
膀胱炎								1			1	
NPN 上昇								1			1	
尿道炎								1			1	
血管(心臓外)障害												
静脈瘤								1			1	
視覚障害												
結膜炎		1			1							
流涙異常			1		1							

Data source : 総括報告書の表 14.3.1.5

a : ランダム化来院日またはそれ以降に発現した有害事象

b : 重症度 (U=不明、1=軽度、2=中等度、3=重度)

c : 治験薬との関連性あり=治験薬との関連性が、関連の可能性あり、たぶん関連あり、関連ありの有害事象の合計件数

辞書 : WHO Adverse Reaction terminology, Version 99Q4 (日本語への読替えには、「医薬品副作用用語集 1996年」を用いた。辞書に該当する事象名がない場合、MedDRA Version 10.1 の下層語を用いた)

ITT : Intention-to-Treat

治験薬と関連性ありと判定された頭痛は、プラセボで4件中1件、レボセチリジン 5 mg で11件中5件であった。治験薬と関連性ありと判定された疲労は、プラセボで1件中0件、レボセチリジン 5 mg で10件中8件であった。

もっとも発現頻度の高かった有害事象であり、分析すべき有害事象と考えられた頭痛の統計学的解析を、表 14.3.1.8 に示す。レボセチリジン 5 mg とプラセボの相対リスクは 2.623 (95%CI : 0.857, 8.032) であった。

4.2. 死亡およびその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡は報告されなかった。重篤な有害事象は、治験薬の投与前にプラセボで1名に報告された。

重篤な有害事象が発現した被験者 (Subject No : 018/276) は、58歳の女性であり、特記すべき既往歴はなかった。20■年3月19日に本治験でランダム化され、同日の治験薬投与前に、軽度の喉頭水腫(浮腫)が発現した。被験者は入院し、1日2回の吸入(Lösung II)の処置を受けた。症状は回復し、同日に退院となった。治験責任医師は治験薬と関連なしと判定した。

重篤な有害事象の一覧を、総括報告書の表 14.3.2.1 に示す。

4.3. その他の重要な有害事象

有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は認められなかった。

4.4. 臨床検査値とバイタルサイン

4.4.1. 臨床検査値

ベースラインおよび投与後における個々の被験者の臨床検査値散布図を、総括報告書の図 14.3.5.1 に示す。ベースラインおよび投与後における臨床検査値、および投与後とベースラインの臨床検査値の差の要約統計量を、総括報告書の表 14.3.5.2（血液学的検査）および表 14.3.5.3（血液生化学的検査）に示す。ベースラインおよび投与後における各臨床検査値の、正常値の下限より低値、正常範囲内、正常値の上限より高値に分類した度数分布を、総括報告書の表 14.3.5.4（血液学的検査）および表 14.3.5.5（血液生化学的検査）に示す。各臨床検査値のベースラインから投与後までのシフトテーブルを、総括報告書の表 14.3.5.6（血液学的検査）および表 14.3.5.7（血液生化学的検査）に示す。投与後とベースラインの臨床検査値の差の中央値(95%CI)を、ノンパラメトリック法で比較した結果を、総括報告書の表 14.3.5.8 に示す。

治験期間中、臨床的に重要な変化を示した臨床検査値は認められなかった。

臨床的に重要と判定され、有害事象として報告された臨床検査値異常を、総括報告書の付録 16.2.7.2 に示す。レボセチリジン 5 mg で、3名の被験者（1.8%）が投与終了後に臨床的に重要と判定された臨床検査値異常を認めた。詳細を、1)～3)に示す。

- 1) 被験者（Subject No : 014/211）は、24.6歳の女性であり、特記すべき既往歴はなかった。投与終了時の来院で、有害事象「血清 GOT 上昇」および「血清 GPT 上昇」が報告された。

治験責任医師により、重症度は軽度、発現パターンは継続的、治験薬との関連性はたぶん関連なしと報告された。さらに本事象は測定の誤りにより発現した可能性があるとして報告された。本事象に対する処置は行われなかった。再検査の結果、プロトコールで規定された正常範囲内であることが確認された。

- 2) 被験者（Subject No : 015/227）は、59.2歳の女性であり、特記すべき既往歴はなかった。投与終了時の来院で、有害事象「血清 GOT 上昇」および「血清 GPT 上昇」が報告された。

治験責任医師により、重症度は中等度、発現パターンは継続的、治験薬との関連性はたぶん関連なしと報告された。さらに本事象は高脂血症治療薬（フェノフィブラート）の一時的な投与によるものであると報告された。再検査の結果、AST (GOT) および ALT (GPT) は高値のままであった。2回目の再検査で、プロトコールに規定された正常範囲内となった。治験責任医師は、AST (GOT) および ALT (GPT) は治験薬を投与終了後に下降したとコメントした。

- 3) 被験者 (Subject No : 015/237) は、63.2 歳の女性であり、特記すべき既往歴はなかった。投与終了時の来院で、有害事象「NPN 上昇」(血中クレアチニン上昇)が報告された。

治験責任医師により、重症度は軽度、発現パターンは継続的、治験薬との関連性はたぶん関連なしと報告された。さらに、本事象は長期旅行後の脱水症状によるものであると報告された。本事象に対する処置は行われなかった。再検査の結果、プロトコルで規定された正常範囲内であることが確認された。

4.4.2. バイタルサイン

身体検査異常所見を、総括報告書の表 14.3.6.1 に示す。個々の被験者の身体検査異常所見は付録 16.2.9.1 に示す。両群間に、臨床的に重要な違いは認められなかった。慢性の異常所見(瘢痕など)は、治験期間を通じて変化はみられなかった。また急性の異常所見(気管支炎など)は治験終了までに消失した。

5. 考察と結論

プラセボと比べてレボセチリジン 5 mg 1 日 1 回経口投与は、慢性特発性蕁麻疹の症状軽減において統計学的に有意な優越性を示した。有効性の主要評価項目は、投与第 1 週および全治療期間におけるそう痒の重症度(過去 24 時間)の平均スコアである。レボセチリジン 5 mg とプラセボの調整済み平均スコアの差は、投与第 1 週では 0.78 (95%CI : 0.53, 1.04)、全治療期間では 0.62 (95%CI : 0.38, 0.86) であり、いずれも統計学的に有意であった ($P < 0.001$)。

効果不十分による治験の中止は、レボセチリジン 5 mg の 4 名 (4.9%) と比べてプラセボで 26 名 (30.6%) と多かった。このことから、投与第 2、3、4 週におけるレボセチリジン 5 mg の治療効果は過小評価となったことが考えられた。LOCF法を用いた感度分析の結果により、本剤の治療効果は確認された。

そう痒の重症度(評価時点)およびそう痒持続時間(過去 24 時間)では、投与第 1 週および全治療期間において、レボセチリジン 5 mg はプラセボに比べて統計学的に有意な改善を示した(いずれの項目も投与第 1 週および全治療期間で $P < 0.001$)。膨疹数(評価時点)および膨疹サイズ(評価時点)では、投与第 1 週および全治療期間において、レボセチリジン 5 mg はプラセボに比べて統計学的に有意な改善を示した(いずれの項目も投与第 1 週および全治療期間で $P \leq 0.001$)。

投与第 1 週および投与終了時に治験責任医師により評価されたそう痒の重症度、膨疹数および膨疹サイズでは、レボセチリジン 5 mg はプラセボに比べて統計学的に有意な改善を示した。紅色皮膚描記症、クインケ浮腫、圧迫性蕁麻疹の有無については、群間差は認められなかった。

慢性特発性蕁麻疹に対するレボセチリジン 5 mg の有効性は、被験者評価による疾患の進行の全般改善度によっても確かめられた。著明改善と評価した被験者の割合はプラセボで 27%、レボセチリジン 5 mg で 52%であった。

皮膚疾患の QOL 評価を用いて評価した全体の健康関連 QOL スコアは、プラセボで 2.4、レボセチリジン 5 mg で 7.3 の減少を示した。レボセチリジン 5 mg はプラセボと比べて、健康

関連 QOL の改善が認められた。蕁麻疹に関連した直接費用および間接費用においても、レボセチリジン 5 mg ではプラセボよりも良好な結果が認められた。

ITT 解析集団の約 3 分の 1 の被験者が、治療期間に 1 回以上の有害事象を発現した。治療期間に発現した有害事象の発現頻度は、プラセボに比べてレボセチリジン 5 mg でわずかに高かった。もっとも多くみられた有害事象は頭痛および疲労であった。頭痛および疲労の発現頻度はレボセチリジン 5 mg ではいずれも 12.3%であり、プラセボの 4.7%および 1.2%に比べて高かった。

本治験で死亡は報告されなかった。重篤な有害事象は、治験薬投与前にプラセボで 1 名（咽頭水腫）に報告された。有害事象により治験中止に至った被験者は認められなかった。

臨床的に重要な臨床検査値異常はレボセチリジン 5 mg で 3 名に認められ、有害事象として報告された。そのうち 2 名は「血清 GOT 上昇」および「血清 GPT 上昇」であり、1 名は「NPN 上昇」（血中クレアチニン上昇）であった。いずれの有害事象も消失し、治験責任医師により治験薬とたぶん関連なしと判定された。特定の器官系の異常を示唆する臨床検査値の傾向は認められなかった。有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は認められなかった。

以上より、本治験で得られた安全性データは、これまでにレボセチリジン投与により得られたものと同様であった。

結論として、プラセボ対照の本治験により、レボセチリジン 5 mg は慢性特発性蕁麻疹の症状軽減に有効であることが確認された。レボセチリジン 5 mg の有効性は健康関連 QOL の検討においても認められた。さらに、本治験で得られた安全性データは、過去レボセチリジン投与により得られているものと同様であった。治験期間中、治験薬との関連性ありと判定された重篤な有害事象および有害事象による治験薬の投与中止は認められなかった。慢性特発性蕁麻疹の原因はよく知られていないことから、治療法を見つけることは非常に困難であった。そのため、本治験で慢性特発性蕁麻疹の症状改善がみられたことは、臨床的に重要な意味を持つと考えられる。

A00394試験

総括報告書シノプシス（概要） A00394 試験

治験依頼者名/企業名： UCB S.A. Belgium	各治験の要約表 モジュール 5.3.5.1 の該当箇所	(審査当局使用欄)
商品名： Xyzal®	分冊番号：	
有効成分名： レボセチリジン塩酸塩	ページ：	
治験の標題： 慢性特発性蕁麻疹患者に対するレボセチリジンとデスロラタジン（各 5 mg 錠 1 日 1 回朝、4 週間投与）の有効性および安全性を検討する多施設共同ランダム化 2 並行群間二重盲検比較試験		
治験調整医師： Section 16.1.4 に示す。		
治験実施施設： 135 施設		
公表文献： なし		
治験期間： 20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	開発のフェーズ： 第IV相（治療効果検証試験）	
目的： 主要目的： 投与第 1 週のそう痒の重症度の平均スコアから、レボセチリジン 5 mg とデスロラタジン 5 mg の有効性を比較する。 過去 24 時間の 4 ポイントにおけるそう痒の重症度を評価する。		
副次目的： <ul style="list-style-type: none"> ● 投与第 1 週および投与 4 週間の CIU 複合スコア（そう痒の重症度スコアおよび膨疹数のスコアの合計）から、レボセチリジン 5 mg およびデスロラタジン 5 mg の有効性を比較する。 ● 投与 4 週間のそう痒の重症度スコアから、レボセチリジン 5 mg およびデスロラタジン 5 mg の有効性を比較する。 ● 投与第 1 週および投与 4 週間後の過去 24 時間の 4 ポイントにおいて評価したそう痒の持続時間、膨疹の数およびサイズの平均スコアから、レボセチリジン 5 mg およびデスロラタジン 5 mg の有効性を比較する。 ● 投与第 1 週および投与 4 週間後の被験者および治験責任医師によるビジュアルアナログスケール（0～10 cm）の評価から、レボセチリジン 5 mg およびデスロラタジン 5 mg 投与に対する全般満足度を比較する。 		

- 安全性プロファイルの評価。

探索的目的：

- 治験薬投与後、最初に症状が改善したと感じるまでの時間（中央値）から、レボセチリジン 5 mg およびデスロラタジン 5 mg の作用発現を評価する。
- 投与第1週および投与4週間の快適に過ごせた平均日数（そう痒の重症度スコア ≤ 1 ）から、レボセチリジン 5 mg およびデスロラタジン 5 mg の有効性を比較する。
- 投与4週間の快適に過ごせた平均日数の割合から、レボセチリジン 5 mg およびデスロラタジン 5 mg の有効性を比較する。
- 投与第1週および投与4週間の症状がトータルコントロールされた被験者の割合から、レボセチリジン 5 mg およびデスロラタジン 5 mg の有効性を比較する。症状のコントロールとは、期間中にそう痒の重症度スコアおよび膨疹数スコアがともに0の日が1日でもあった場合と定義した。
- 治療継続を希望する被験者の割合から、治験終了時のレボセチリジン 5 mg またはデスロラタジン 5 mg の被験者の全般満足度を比較する。
- 皮膚疾患特異的 QOL 尺度（DLQI）を用いて、投与1週後および投与4週後のレボセチリジン 5 mg およびデスロラタジン 5 mg の健康関連 QOL（HRQOL）を比較する。
- 5段階評価（著明改善、ほぼ改善、中等度改善、やや改善、改善なし）を用いて、投与1週後と投与4週後のレボセチリジン 5 mg およびデスロラタジン 5 mg の睡眠の質に対する CIU の影響を比較する。
- 7段階の総合評価スケール（GES）を用いて、投与4週後のレボセチリジン 5 mg およびデスロラタジン 5 mg を被験者および治験責任医師による、全般改善度を比較する。
- レボセチリジン 5 mg およびデスロラタジン 5 mg の投与4週間後での蕁麻疹による直接費（薬剤、追加受診、医療処置、入院）および間接費（労働損失日および活動低下日）を比較する。

治験方法：

本治験は、多施設共同、ランダム化二重盲検並行群間比較試験である。1週間のベースライン期間および4週間の投与期間で、全治験期間は5週間である。

以下のスケジュールで、4回来院することとした。

Visit 1：患者選定

Visit 2：ランダム化

Visit 3：症状管理および経過観察

Visit 4：投与終了

被験者数： 目標被験者数：816名（各群 408名） スクリーニング：976名 ランダム化割付け：886名 <ul style="list-style-type: none"> レボセチリジン 5 mg：438名 デスロラタジン 5 mg：448名 		
診断および主要な組入れ基準： スクリーニング時（Visit1）： <ul style="list-style-type: none"> 18歳以上の男性または女性被験者 原因が特定できない突発性慢性蕁麻疹の病歴（蕁麻疹の特徴である膨疹および発赤の発現が、少なくとも週に3日、定期的に起こるなど）が、治験開始3ヵ月前から少なくとも6週間みられる。 1週間のベースライン期間中：以下の条件を少なくとも3日満たすこと <ul style="list-style-type: none"> そう痒の重症度（24時間前からの）が2以上 膨疹の数のスコア（評価時）が1以上 		
治験薬： レボセチリジン 塩酸塩 5 mg	用量および投与方法： 1日1回朝1カプセル（5 mg）経口投与	ロット番号： ■327 ■942
投与期間： 4週間		
対照薬： デスロラタジン 5 mg	用量および投与方法： 1日1回朝1カプセル（5 mg）経口投与	ロット番号： ■328 ■943
評価基準： 有効性： 主要評価： 投与第1週におけるそう痒の重症度スコア 副次評価： <ul style="list-style-type: none"> 投与第1週および全治療期間の CIU 複合スコア（そう痒の重症度スコア+膨疹数スコア） 全治療期間のそう痒の重症度スコア 投与第1週および全治療期間のそう痒の持続時間、膨疹数および膨疹サイズのスコア 0～10 cm の Visual Analog Scale（VAS）を用いて、被験者および治験責任医師により評価される投与第1週および全治療期間後の全般満足度 		
探索的評価： <ul style="list-style-type: none"> 被験者が日記に記録した最初に症状が改善したと感じるまでの正確な時間および治 		

験薬を服用した正確な時間から評価した、治験薬服用後の初回症状改善自覚までの時間

- 投与第1週および全治療期間において快適に過ごせた日（そう痒重症度のスコア ≤ 1 ）の日数
- 全治療期間において快適に過ごせた日数の割合
- 投与第1週および全治療期間に症状のトータルコントロール（そう痒重症度および膨疹のスコア=0）できた日数
- 治験終了時に同薬剤の治療継続を希望する被験者の割合
- 投与1週間後および全治療期間後に、レボセチリジン 5 mg およびデスロラタジン 5 mg 投与1週間後および投与4週間後における、DLQIのベースラインからの平均変化量
- Visit 2～Visit 4の各来院日における各投与群ごとの睡眠の質に対する蕁麻疹の影響の度数分布
- 投与終了時の被験者および治験責任医師による全般改善度
- 被験者ごとの蕁麻疹に関連する併用薬、追加受診、医療処置、入院回数全治療期間における平均値
- 全治療期間における、月ごと、被験者ごとの蕁麻疹に関連する全体的な業務生産性の低下（欠勤、出勤したときの生産性の低下および全体的な低下）および日常生活活動（Usual Daily Activities : UDA）の低下（全日の低下、UDAの制限およびUDAの全体的低下）の平均日数

安全性：

- 治験期間全体において被験者より報告された有害事象の頻度、重症度、種類および期間
- 身体検査における異常所見の評価

統計手法：

主要評価解析：

本試験の主要な仮説は、デスロラタジン 5 mg に対するレボセチリジン 5 mg の有効性の優越性を検証することであった。有意水準は、両側 5%とした。投与開始1週間のそう痒スコアの平均値は、投与群、ベースライン値および実施施設を因子として含む共分散分析（ANCOVA）モデルで解析した。治療群間の差は、調整済み平均値の差とその95%信頼区間（95%CI）より推定した。検定とP値は、各治療群間の比較の調整済み平均値に基づいて行った。ANCOVAの正規性の仮定に違反がみられた場合、ノンパラメトリックな手法を使うこととしていた。

副次評価解析：

患者日誌から得られたデータから、主要評価項目と同様に、慢性特発性蕁麻疹の持続時間および重症度（全治療期間のそう痒重症度平均値、平均持続時間、膨疹の平均数とサイズ、投与開始1週間と全治療期間の平均CIU複合スコア）を解析した。全般改善度は、順位のCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析した。探索的評価項目について

は、記述統計量として集計した。最初に症状が改善したと感じるまでの時間は、レボセチリジン 5 mg とデスロラタジン 5 mg の Kaplan-Meier 曲線から算出した中央値として推定を行った。

安全性解析：

有害事象の発現数、性質、持続時間および身体検査異常は記述的に集計を行った。

要約—結論：**有効性の結果：**

976名の被験者がスクリーニングされ、90名の被験者が組入れ不適格であった。割付けされた886名のうち、832名(93.9%)が治験を完了した。割り付けられた886名をITT解析集団とし、733名をPP解析集団とした。

平均年齢(SD)は43.1(15.1)歳であり、男性(33.4%)より女性(66.6%)の割合が高かった。慢性蕁麻疹のほかに、本試験で既往歴としてもっとも多く報告されたのは、閉経(13.7%)、続いて高血圧(12.6%)および喘息(4.6%)であった。

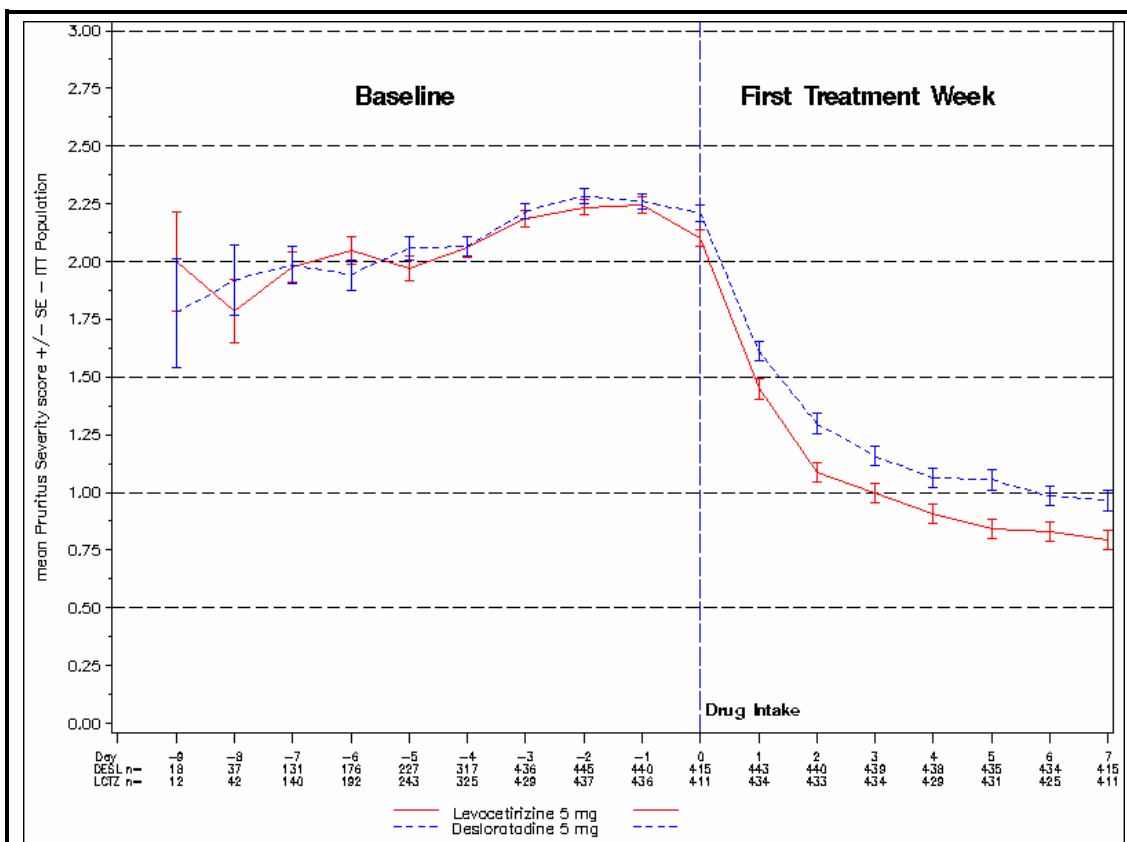
ベースラインにおける被験者のそう痒重症度スコアの平均(±SD)は、レボセチリジン 5 mg で2.19(0.53)、デスロラタジン 5 mg で2.22(0.54)と、あきらかな症状が確認された。ベースラインの特性は、両群で同様であった。

両群ともに高い服薬率が認められた。服薬率が80%~120%であった被験者は、レボセチリジン 5 mg で95.6%、デスロラタジン 5 mg で96.1%であった。

主要評価項目：

そう痒の重症度の平均スコア

日ごとの平均そう痒重症度スコアを、下図に示した。



日ごとのそう痒の重症度の平均スコア (± SE) - ITT 解析集団

投与第1週のそう痒重症度の平均スコアのプロファイルから、症状の軽減が両群で示唆された。

投与第1週のそう痒重症度スコアの調整済み平均値は、レボセチリジン 5 mg で 1.02、デスロラタジン 5 mg で 1.18 であり、2つの投与群間の差は 0.16 [0.07 ; 0.26] (調整済み平均値 [95%CI]) であった。投与第1週において、レボセチリジン 5 mg はデスロラタジン 5 mg と比べて統計学的に有意に優れていた ($P < 0.001$)。

副次評価項目：

レボセチリジン 5 mg およびデスロラタジン 5 mg の比較の結果を、下記に示す。

- 投与第1週および全治療期間のそう痒重症度スコア、CIU 複合スコアおよびそう痒の持続時間スコアについて、レボセチリジン 5 mg の優位性が示された。
- 投与第1週の膨疹サイズスコアについて、レボセチリジン 5 mg の優位性が認められた。
- 膨疹数スコアでは有意差は得られなかったが、投与第1週および全治療期間において、デスロラタジン 5 mg と比べてレボセチリジン 5 mg はわずかに優れていた。
- 投与1週後のVASによる被験者の全般満足度の評価について、レボセチリジン 5 mg (平均 VAS ± SD : 7.04 ± 2.48 cm) で、デスロラタジン 5 mg (平均 VAS ± SD : 6.57 ± 2.70 cm) に比べ統計学的に有意に優れていた ($P = 0.012$)。また、投与終了

時の被験者の全般満足度の評価では、レボセチリジン 5 mg (平均 VAS±SD : 7.62 ±2.68 cm) は、デスロラタジン 5 mg (平均 VAS±SD : 7.33±2.64 cm) と比べ統計学的に有意に優れていた (P=0.021)。

- 投与 1 週後の治験責任医師の全般満足度について、レボセチリジン 5 mg (平均 VAS±SD : 7.20±2.36 cm) で、デスロラタジン 5 mg (平均 VAS±SD : 6.78±2.65 cm) と比べ統計学的に有意に優れていた (P=0.030)。投与終了時の治験責任医師の全般満足度は両群で統計学的な有意差はみられなかった。それにもかかわらず、治験責任医師の全般満足度については、デスロラタジン 5 mg (平均 VAS±SD : 7.46±2.61 cm) に比べレボセチリジン 5 mg (平均 VAS±SD : 7.65±2.60 cm) でやや高かった。

探索的評価項目：

デスロラタジン 5 mg と比較し、いくつかの探索的評価項目でレボセチリジン 5 mg の優れた効果がさらに示された。

- デスロラタジン 5 mg (93.9%) に比べ、レボセチリジン 5 mg (95.9%) では症状が改善したと感じた被験者がより多かった。最初に改善したと感じるまでの時間の中央値 (95%CI) は、レボセチリジン 5 mg で 24 時間 55 分 [22 時間 30 分 ; 27 時間 30 分] であり、デスロラタジン 5 mg で 28 時間 55 分 [25 時間 00 分 ; 35 時間 10 分] であった。
- デスロラタジン 5 mg と比べ、レボセチリジン 5 mg では快適に過ごした日数の割合がより高かった (全治療期間における中央値 : レボセチリジン 5 mg で 91.7%、デスロラタジン 5 mg で 86.2%)
- 症状がトータルコントロール (そう痒の重症度スコアおよび膨疹の数のスコアが 0) された被験者は、レボセチリジン 5 mg はデスロラタジン 5 mg に比べて投与第 1 週 (それぞれ 7.6%、6.1%) および全治療期間 (それぞれ 4.6%、2.9%) で高かった。
- 最終来院時に同薬剤による治療継続を希望する被験者の比較では、デスロラタジン 5 mg 327 名 (76.8%)、レボセチリジン 5 mg 338 名 (79.2%) であった。
- DLQI による健康関連 QOL における 2 群間の差はみられなかった。
- 投与終了時の睡眠の質は、治験開始時に比べて両群で改善を示した。治験終了時に睡眠に対する蕁麻疹の影響がない被験者は、デスロラタジン 5 mg の 63.2%と比較して、レボセチリジンでは 66.8%であった。
- 全般改善度では、被験者および治験責任医師ともに同様の報告であった。投与終了時の疾患の著明改善の割合は、レボセチリジン 5 mg (被験者 : 58.4%、治験責任医師 : 57.3%) はデスロラタジン 5 mg (被験者 : 53.1%、治験責任医師 : 53.8%) と比べ、やや高かった。
- 両群の直接費用パラメータの比較から、以下の結果が示された。
 1. 慢性突発性蕁麻疹に対する併用薬の使用は両群で低かった。

2. レボセチリジン 5 mg の 5 名およびデスロラタジン 5 mg の 6 名の被験者が、少なくとも 1 回の蕁麻疹による追加受診をした。
3. デスロラタジン 5 mg の 2 名が、蕁麻疹に付随する医療処置をした。レボセチリジン 5 mg での報告はなかった。
4. レボセチリジン 5 mg の 1 名（「手根管症候群の外科処置」）およびデスロラタジン 5 mg の 3 名が入院した。デスロラタジン 5 mg の 1 名は、慢性突発性蕁麻疹に関連した「不安」により 1 日入院し、その他は「糖尿病」による入院が 14 日間、「胃腸炎」による入院が 1 日であった。

両群の間接費用パラメータの比較から、以下の結果が示された。

1. 仕事が制限された被験者の割合は、両群で同様であった（レボセチリジン 5 mg : 57.5%、デスロラタジン 5 mg : 57.4%）。
2. 全治療期間の月ごとの欠勤日数の中央値、仕事の生産性損失の中央値および仕事全体の生産性損失の中央値は、両群で 0 であった。
3. 月ごとの全日 UDA ができなかった日数の中央値、UDA の制限があった日数の中央値および UDA の全体的な低下があった日数の中央値は、両群で 0 であった。

このため、直接および間接費用パラメータに対する投与群間の差はあきらかには立証されなかった。

安全性の結果：

投与中に、全体の 31.5% (279/886 名) の被験者に有害事象の発現が報告された。有害事象の発現頻度は、レボセチリジン 5 mg で 33.8%、デスロラタジン 5 mg で 29.2%と、両群で同様であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、レボセチリジン 5 mg の 4 名 (0.9%) およびデスロラタジン 5 mg の 3 名 (0.7%) に少なくとも 1 件発現した。

重篤な有害事象は、デスロラタジン 5 mg の 2 名に発現した。1 名は糖尿病であり、もう 1 名は心筋梗塞で被験者は死亡した。これらの重篤な有害事象は、治験責任医師により治験薬との関連性は否定できると判断された。

全体で治験薬に関連性のある有害事象の発現頻度は、レボセチリジン 5 mg (60 名、13.7%) でデスロラタジン 5 mg (50 名、11.2%) に比べてわずかに高かった。もっともよくみられた治験薬に関連性のある有害事象は、傾眠であり、レボセチリジン 5 mg で 26 名 (5.9%)、デスロラタジン 5 mg で 13 名 (2.9%) に報告された。

投与中に発現頻度の高かった有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）は、頭痛、傾眠、疲労、上腹部痛および悪心であった。頭痛の発現率は、デスロラタジン 5 mg (10.7%) と比較して、レボセチリジン 5 mg で低かった (8.0%)。しかし、傾眠の発現頻度はデスロラタジン 5 mg (3.1%) と比較して、レボセチリジン 5 mg で低かった (7.1%)。

結論：

慢性突発性蕁麻疹は、患者に身体的かつ精神的な苦痛を引き起こす。慢性突発性蕁麻疹患者は少なくとも人口の0.5%を占めると推測されており、身体的症状を取り除くだけでなく、QOLを向上させる治療が必要とされている。そのため本試験は、レボセチリジン5 mgおよびデスロラタジン5 mgを、現在の医療現場での使用と同様の条件で比較することにより両側面からの評価を行うために計画された。

本試験の結果、慢性突発性蕁麻疹患者に対し、投与4週間においてレボセチリジン5 mgはデスロラタジン5 mgに比べ優れた改善を示した。症状の軽減について、投与第1週および全治療期間において、レボセチリジン5 mgはデスロラタジン5 mgに比べ、そう痒の重症度で高い統計学的有意性を示した。レボセチリジン5 mgの優位性はほぼすべてのその他の症状スコアおよび被験者の全般満足度のような追加パラメータにおいても確認された。

安全性データは、レボセチリジンおよびデスロラタジンの安全性プロファイルを十分に支持するものであった。治験期間に、想定される以上のことは起こらなかった。有害事象については、H1受容体拮抗薬投与中に想定される事象が両群で認められた。

報告書の日付：

20■年 ■月 ■日

総括報告書シノプシス（概要）補遺 A00394 試験

1. 被験者の内訳

1.1. 被験者の内訳

被験者の内訳を、投与群別に総括報告書の表 14.1.1:1 に示す。

Intention-to-Treat (ITT) 解析集団から除外された被験者を、総括報告書の表 14.1.1:1 および表 10:1 に示す。

被験者の内訳を、図 1 に示す。

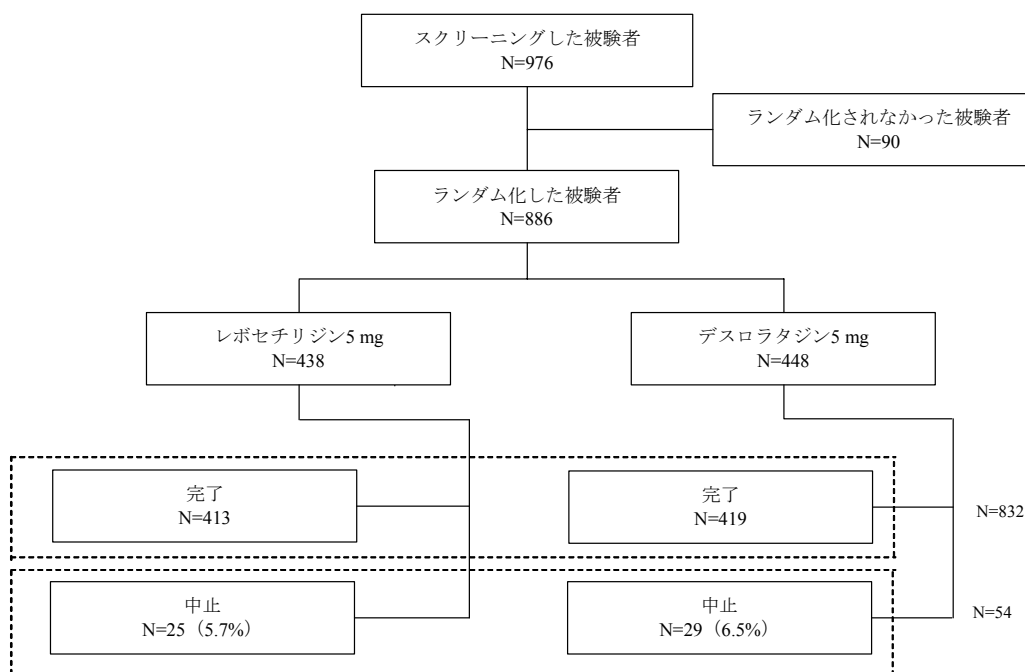


図 1 被験者の内訳

Data source : 総括報告書の図 10:1

% : ITT 解析集団に対する割合

ITT : Intention-to-Treat

本試験では、976名の被験者がスクリーニングされ、そのうち90名がランダム化前に治験を中止した。976名の被験者のうち、886名がランダム化され、レボセチリジン5mgに438名、デスロラタジン5mgに448名が割り付けられた。

Per Protocol (PP) 解析集団は733名であり、その内訳はレボセチリジン5mgが367名、デスロラタジン5mgが366名であった（図2参照）。

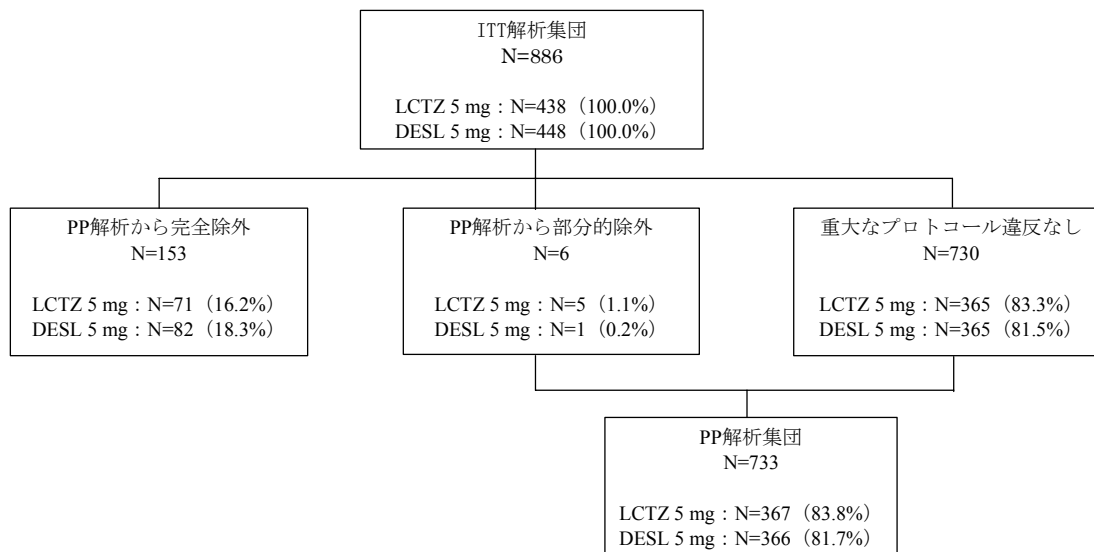


図 2 ITT 解析集団と PP 解析集団の内訳

Data source : 総括報告書の図 10:2

% : 各群の ITT 解析集団に対する割合

ITT : Intention-to-Treat、PP : Per Protocol、

LCTZ : レボセチリジン、DESL : デスロラタジン

PP 解析集団から完全または部分的に除外された重大なプロトコール違反を、それぞれ総括報告書の表 10:2 および表 10:3 に示す。

人口統計学的特性および有効性の解析対象は、ITT 解析集団を用いた。有効性の主要評価項目の解析対象には、ITT 解析集団に加え PP 解析集団も併せて用いた。

1.2. 完了および中止した被験者

全体で 832 名 (93.9%) の被験者が治験を完了した。おもな治験の中止理由は、効果不十分の 23 名 (2.6%) であり、その内訳はレボセチリジン 5 mg で 10 名 (2.3%)、デスロラタジン 5 mg で 13 名 (2.9%) であった (表 1 参照)。

表 1 治験を中止した被験者の内訳 (ITT 解析集団)

	レボセチリジン 5 mg (N=25)	デスロラタジン 5 mg (N=29)	計 (N=54)
完了	413 (94.3%)	419 (93.5%)	832 (93.9%)
中止	25 (5.7%)	29 (6.5%)	54 (6.1%)
効果不十分	10 (2.3%)	13 (2.9%)	23 (2.6%)
その他	6 (1.4%)	7 (1.6%)	13 (1.5%)
有害事象	4 (0.9%)	3 (0.7%)	7 (0.8%)
来院せず	3 (0.7%)	3 (0.7%)	6 (0.7%)
同意撤回	2 (0.5%)	3 (0.7%)	5 (0.6%)

Data source : 総括報告書の表 10:1、表 14.1.1:1

ITT : Intention-to-Treat

1.3. 被験者数設定の根拠

本治験では、ランダム化した被験者数として、レボセチリジン 5 mg およびデスロラタジン 5 mg の各 408 名の計 816 名を計画した。

この被験者数は、共通の標準偏差 (SD) 0.8 (A00270 試験を基にした) を想定した場合、そう痒の重症度の平均スコアの群間差 0.17 を、有意水準両側 5%、検出力 80% で検出するように算出した。この群間差は、A00270 試験での投与第 1 週におけるそう痒の重症度の平均スコアのレボセチリジン 2.5 mg とレボセチリジン 5 mg との差と類似した差であった。この群間差を示すために、各群 349 名を必要とした。実行可能なランダム化のブロックサイズとして、ランダム化した被験者各群 352 名を必要とした。

ランダム化前に脱落する被験者の割合を約 15% と想定し、各群 56 名を追加した。合計で各群 408 名とした。

最終的に、886 名 (レボセチリジン 5 mg 438 名、デスロラタジン 5 mg 448 名) の被験者をランダム化し、ランダム化前に治験を中止した被験者は 90 名であった。

2. 人口統計学的特性

投与群ごとおよび全体の人口統計学的特性を、表 2 および総括報告書の表 14.1.2:1 に示す。

被験者は男性被験者 (296 名、33.4%) よりも、女性被験者 (590 名、66.6%) の方が多かった。

人口統計学的特性は、群間で同様であった。

表 2 人口統計学的特性 (ITT 解析集団)

人口統計学的特性	レボセチリジン 5 mg (N=438)	デスロラタジン 5 mg (N=448)	計 (N=886)
年齢 (歳) N	438	448	886
平均値 (SD)	43.36 (15.31)	42.85 (14.86)	43.10 (15.08)
中央値	42.45	41.60	42.02
Q1, Q3	31.13, 54.07	30.72, 52.81	30.93, 53.68
最小値, 最大値	18.0, 79.2	18.1, 81.3	18.0, 81.3
性別 男性	154 (35.2%)	142 (31.7%)	296 (33.4%)
女性	284 (64.8%)	306 (68.3%)	590 (66.6%)
人種 白人	357 (81.5%)	366 (81.7%)	723 (81.6%)
アジア/太平洋諸島人	60 (13.7%)	61 (13.6%)	121 (13.7%)
黒人	7 (1.6%)	6 (1.3%)	13 (1.5%)
その他 ^a	14 (3.2%)	15 (3.3%)	29 (3.3%)
体重 (kg) N	438	448	886
平均値 (SD)	71.61 (14.35)	70.48 (15.74)	71.04 (15.07)
中央値	70.00	68.00	69.50
Q1, Q3	61.00, 81.00	59.00, 80.00	60.00, 80.00
最小値, 最大値	44.0, 128.0	40.0, 160.0	40.0, 160.0
身長 (cm) N	438	447	885
平均値 (SD)	166.99 (9.59)	166.01 (9.44)	166.50 (9.52)
中央値	166.00	165.00	165.00
Q1, Q3	160.0, 173.0	159.0, 172.0	160.0, 172.0
最小値, 最大値	127.0, 196.0	145.0, 194.0	127.0, 196.0

Data source : 総括報告書の表 11:1、表 14.2.1:1

a : その他 ; 有色人種、キューバ、地中海沿岸地域、混血、北アフリカ人、南アメリカ人

ITT : Intention-to-Treat、SD : 標準偏差、Q1, Q3 : 第 1 四分位、第 3 四分位

ITT 解析集団におけるベースラインのそう痒の重症度スコアを表 3 に、その他のベースラインスコアを総括報告書の表 11:3 に示す。すべての症状の平均スコアは両群間で同程度であった。

表 3 ベースラインのそう痒の重症度スコア (ITT 解析集団)

スコア	レボセチリジン 5 mg (N=438)			デスロラタジン 5 mg (N=448)		
	N	平均値	SD	N	平均値	SD
そう痒の重症度	437	2.19	0.53	446	2.22	0.54

Data source : 総括報告書の表 11:3、表 14.2.1:1

ITT : Intention-to-Treat、SD : 標準偏差

3. 有効性の結果

3.1. 主要評価基準 : そう痒の重症度 : 投与第 1 週

ベースライン期間および投与第 1 週におけるそう痒の重症度の記述統計量を、投与群別に表 14.2.1:1 に、図を総括報告書の表 14.2.1:1 および図 14.2.1:1 に示す。投与第 1 週における 2 つの投与群間のそう痒の重症度の平均スコアの比較を、表 4 および総括報告書の表 14.2.1:2 に示す。

日ごとのそう痒の重症度の平均スコアの推移を、総括報告書の図 11:1 に示す。

投与第1週におけるそう痒の重症度の平均スコアの推移は、両群とも症状の軽減を示し、投与第1週におけるそう痒の重症度の平均スコアは、レボセチリジン5mgでデスロラタジン5mgに比べて低かった。

表 4 そう痒の重症度の比較：投与第1週（ITT解析集団）

群	N	ベースライン 平均値 (SD)	平均値 (SD)	調整済み 平均値 ^a (SE)	調整済み 平均値の差 ^a (95%CI)	P値 ^a
レボセチリジン5mg	434	2.20 (0.53)	1.00 (0.71)	1.02 (0.04)		
デスロラタジン5mg	443	2.22 (0.53)	1.17 (0.76)	1.18 (0.04)	0.16 (0.07, 0.26)	<0.001 ^b

Data source：総括報告書の表 11:6、表 14.2.1:2

a：投与群および治験実施施設を因子、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析

b：有意水準5%（両側検定）

ITT：Intention-to-Treat、SD：標準偏差、SE：標準誤差、CI：信頼区間

ベースラインでは、そう痒の重症度の平均スコアは、2つの投与群で同程度であった。

投与第1週では、そう痒の重症度の調整済み平均スコアはレボセチリジン5mgで1.02、デスロラタジン5mgで1.18であった。2つの群間の調整済み平均スコアの差(95%CI)は、0.16(0.07, 0.26)であった。統計学的に有意($P < 0.001$)な群間差が認められ、レボセチリジン5mgの優越性が示された。

PP解析集団に関して、ベースラインおよび投与第1週におけるそう痒の重症度の記述統計量を、投与群別に総括報告書の表 14.2.1:3、図 14.2.1:3 および図 14.2.1:4 に示す。投与第1週におけるそう痒の重症度の平均スコアの群間比較を、総括報告書の表 14.2.1:4 に示す。

PP解析集団のベースライン期間におけるそう痒の重症度の平均スコア(±SD)は、両群で同程度であった。

PP解析集団で得られた結果[投与第1週におけるそう痒の重症度の調整済み平均スコアの差(95%CI)：0.17(0.07, 0.27)、 $P = 0.001$]は、ITT解析集団で得られた結果と非常に類似していた。

3.2. 副次評価基準

3.2.1. 慢性特発性蕁麻疹（CIU）複合スコア：投与第1週、全治療期間

ベースライン期間、投与第1週および全治療期間におけるCIU複合スコアの記述統計量を、投与群別に総括報告書の表 14.2.2:1、図 14.2.2:1 および図 14.2.2:2 に示す。CIU複合の平均スコアの群間比較を、表 5 および総括報告書の表 14.2.2:2 に示す。毎日のCIU複合の平均スコアの推移を、総括報告書の図 11:2 に示す。

CIU複合の平均スコア曲線は、1日目から16日目まで、デスロラタジン5mgに比べてレボセチリジン5mgでは低い値を示した。これらスコア曲線は16日目から18日目は重なり、その後の22日目を除く28日目までは、レボセチリジン5mgのスコア曲線はデスロラタジン5mgよりもわずかに低い値を示した。なお、22日目の2つのスコア曲線は重なりを示した。

表 5 CIU 複合の平均スコアの群間比較：投与第 1 週、全治療期間（ITT 解析集団）

群	N	ベースライン 平均値 (SD)	平均値 (SD)	調整済み 平均値 ^a (SE)	調整済み 平均値の差 ^a (95% CI)	P 値 ^a
投与第 1 週						
レボセチリジン 5 mg	434	4.03 (1.07)	1.91 (1.35)	1.98 (0.08)		
デスロラタジン 5 mg	443	4.07 (1.05)	2.19 (1.45)	2.23 (0.08)	0.25 (0.08, 0.43)	0.005 ^b
全治療期間						
レボセチリジン 5 mg	434	4.03 (1.07)	1.57 (1.29)	1.71 (0.07)		
デスロラタジン 5 mg	444	4.07 (1.05)	1.76 (1.32)	1.88 (0.07)	0.17 (0.01, 0.34)	0.041 ^b

Data source：総括報告書の表 11:7、表 14.2.2:2

a：投与群および治験実施施設を因子、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析

b：有意水準 5%（両側検定）

CIU：慢性特発性蕁麻疹、ITT：Intention-to-Treat、SD：標準偏差、SE：標準誤差、CI：信頼区間

投与第 1 週および全治療期間の CIU 複合スコアにおいて、デスロラタジン 5 mg に対しレボセチリジン 5 mg は、統計学的に有意な優越性を示した。

3.2.2. そう痒の重症度スコア：全治療期間

ベースライン期間および全治療期間におけるそう痒の重症度スコアの記述統計量を、投与群別に総括報告書の表 14.2.2:3、図 14.2.2:3 および図 14.2.2:4 に示す。全治療期間におけるそう痒の重症度の平均スコアの群間比較を、表 6 および総括報告書の表 14.2.2:4 に示す。毎日のそう痒の重症度の平均スコアの推移を、総括報告書の図 11:3 に示す。

1 日目から 28 日目まで、そう痒の重症度の平均スコア曲線は、レボセチリジン 5 mg ではデスロラタジン 5 mg に比べて低い値を示した。

表 6 そう痒の重症度の平均スコアの群間比較：全治療期間（ITT 解析集団）

群	N	ベースライン 平均値 (SD)	平均値 (SD)	調整済み 平均値 ^a (SE)	調整済み 平均値の差 ^a (95% CI)	P 値 ^a
全治療期間						
レボセチリジン 5 mg	434	2.20 (0.53)	0.80 (0.66)	0.86 (0.04)		
デスロラタジン 5 mg	444	2.22 (0.54)	0.94 (0.70)	0.99 (0.04)	0.13 (0.04, 0.22)	0.004 ^b

Data source：総括報告書の表 11:8、表 14.2.2:4

a：投与群および治験実施施設を因子、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析

b：有意水準 5%（両側検定）

ITT：Intention-to-Treat、SD：標準偏差、SE：標準誤差、CI：信頼区間

全治療期間のそう痒の重症度スコアで、レボセチリジン 5 mg はデスロラタジン 5 mg に対して統計学的に有意な優越性を示した。

3.2.3. そう痒の持続時間スコア：投与第 1 週、全治療期間

ベースライン期間、投与第 1 週および全治療期間におけるそう痒の持続時間の平均スコアの記述統計量を、投与群別に総括報告書の表 14.2.2:5、図 14.2.2:5 および図 14.2.2:6 に示す。

そう痒の持続時間の平均スコアの群間比較を、表 7 および総括報告書の表 14.2.2:6 に示す。毎日のそう痒の持続時間の平均スコアの推移を、総括報告書の図 11:4 に示す。

1 日目から 28 日目まで、そう痒の持続時間の平均スコア曲線は、重なりを示した 17 日目を除いて、レボセチリジン 5 mg ではデスロラタジン 5 mg に比べて低い値を示した。

表 7 そう痒の持続時間の平均スコアの群間比較：投与第 1 週、全治療期間 (ITT 解析集団)

群	N	ベースライン 平均値 (SD)	平均値 (SD)	調整済み 平均値 ^a (SE)	調整済み 平均値の差 ^a (95%CI)	P 値 ^a
投与第 1 週						
レボセチリジン 5 mg	434	2.11 (0.63)	1.04 (0.79)	1.08 (0.04)		
デスロラタジン 5 mg	443	2.13 (0.64)	1.21 (0.83)	1.24 (0.04)	0.16 (-0.06, 0.26)	0.002 ^b
全治療期間						
レボセチリジン 5 mg	434	2.11 (0.63)	0.85 (0.75)	0.93 (0.04)		
デスロラタジン 5 mg	444	2.13 (0.65)	0.98 (0.76)	1.05 (0.04)	0.12 (-0.03, 0.22)	0.009 ^b

Data source：総括報告書の表 11:9、表 14.2.2:6

a：投与群および治験実施施設を因子、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析

b：有意水準 5% (両側検定)

ITT：Intention-to-Treat、SD：標準偏差、SE：標準誤差、CI：信頼区間

投与第 1 週および全治療期間のそう痒の持続時間スコアにおいて、デスロラタジン 5 mg に対しレボセチリジン 5 mg は、統計学的に有意な優越性を示した。

3.2.4. 膨疹数スコア：投与第 1 週、全治療期間

ベースライン期間、投与第 1 週および全治療期間における膨疹数の平均スコアの記述統計量を、投与群別に総括報告書の表 14.2.2:7、図 14.2.2:7 および図 14.2.2:8 に示す。膨疹数の平均スコアの群間比較を、表 8 および総括報告書の表 14.2.2:8 に示す。毎日のそう痒の持続時間の平均スコアの推移を、総括報告書の図 11:5 に示す。

膨疹数の平均スコア曲線では、1 日目から 11 日目まで、デスロラタジン 5 mg に比べてレボセチリジン 5 mg はわずかに低い値を示した。その後は 2 つのスコア曲線は重なりを示した。

表 8 膨疹数スコアの記述統計量：投与第 1 週、全治療期間 (ITT 解析集団)

群	N	ベースライン 平均値 (SD)	平均値 (SD)	調整済み 平均値 ^a (SE)	調整済み 平均値の差 ^a (95% CI)	P 値 ^a
投与第 1 週						
レボセチリジン 5 mg	434	1.83 (0.66)	0.92 (0.71)	0.96 (0.04)		
デスロラタジン 5 mg	443	1.85 (0.65)	1.01 (0.76)	1.05 (0.04)	0.09 (-0.00, 0.18)	0.054 ^b
全治療期間						
レボセチリジン 5 mg	434	1.83 (0.66)	0.77 (0.69)	0.85 (0.04)		
デスロラタジン 5 mg	444	1.85 (0.65)	0.82 (0.68)	0.89 (0.04)	0.04 (-0.04, 0.13)	0.353 ^b

Data source：総括報告書の表 11:10、表 14.2.2:8

a：投与群および治験実施施設を因子、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析

b：有意水準 5% (両側検定)

ITT：Intention-to-Treat、SD：標準偏差、SE：標準誤差、CI：信頼区間

投与第1週および全治療期間における膨疹の平均スコアは、レボセチリジン 5 mg ではデスロラタジン 5 mg に比べてわずかに低かった。

3.2.5. 膨疹サイズスコア：投与第1週、全治療期間

ベースライン期間、投与第1週および全治療期間における膨疹サイズの平均スコアの記述統計量を、投与群別に総括報告書の表 14.2.2:9、図 14.2.2:9 および図 14.2.2:10 に示す。膨疹サイズの平均スコアの群間比較を、表 9 および総括報告書の表 14.2.2:10 に示す。毎日の膨疹サイズの平均スコア推移を、総括報告書の図 11:6 に示す。

1日目から11日目まで、膨疹サイズの平均スコア曲線は、レボセチリジン 5 mg ではデスロラタジン 5 mg に比べてわずかに低い値を示した。12日目から22日目までは、2つのスコア曲線は重なりを示した。その後は、レボセチリジン 5 mg のスコア曲線は、再びデスロラタジン 5 mg よりもわずかに低い値を示した。

表 9 膨疹サイズの平均スコアの群間比較：投与第1週、全治療期間
(ITT 解析集団)

群	N	ベースライン 平均値 (SD)	平均値 (SD)	調整済み 平均値 ^a (SE)	調整済み 平均値の差 ^a (95% CI)	P 値 ^a
投与第1週						
レボセチリジン 5 mg	434	1.94 (0.73)	0.96 (0.76)	1.01 (0.04)		
デスロラタジン 5 mg	442	1.93 (0.71)	1.07 (0.79)	1.12 (0.04)	0.11 (-0.01, 0.21)	0.025 ^b
全治療期間						
レボセチリジン 5 mg	434	1.94 (0.73)	0.80 (0.72)	0.89 (0.04)		
デスロラタジン 5 mg	442	1.93 (0.71)	0.88 (0.74)	0.97 (0.04)	0.08 (-0.01, 0.17)	0.085 ^b

Data source：総括報告書の表 11:11、表 14.2.2:10

a：投与群および治験実施施設を因子、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析

b：有意水準 5% (両側検定)

ITT：Intention-to-Treat、SD：標準偏差、SE：標準誤差、CI：信頼区間

投与第1週の膨疹サイズスコアで、レボセチリジン 5 mg はデスロラタジン 5 mg に対して統計学的に有意な優越性を示した。

3.2.6. 全般的な満足度（被験者および治験責任医師の評価）

全般的な満足度の記述統計量を、投与群別、来院（Visit 3 および Visit 4）別に総括報告書の表 14.2.2:11（被験者の評価）および表 14.2.2:12（治験責任医師の評価）に示す。

Visit 3（投与1週間後）で全般的な満足度（被験者の評価）は、レボセチリジン 5 mg（平均値±SD：7.04±2.48 cm）で、デスロラタジン 5 mg（平均値±SD：6.57±2.70 cm）に比べて高く、レボセチリジン 5 mg の優越性は統計学的に有意であった（ $P=0.012$ ）。

Visit 4（投与4週間後）で全般的な満足度（被験者の評価）は、レボセチリジン 5 mg（平均値±SD：7.62±2.68 cm）でデスロラタジン 5 mg（平均値±SD：7.33±2.64 cm）に比べて高く、レボセチリジン 5 mg の優越性は統計学的に有意であった（ $P=0.021$ ）。

詳細は、総括報告書の表 11:12 に示す。

Visit 3 (投与 1 週間後) で全般的な満足度 (治験責任医師の評価) は、レボセチリジン 5 mg (平均値±SD : 7.20±2.36 cm) で、デスロラタジン 5 mg (平均値±SD : 6.78±2.65 cm) に比べて高く、レボセチリジン 5 mg の優越性は統計学的に有意であった ($P=0.030$)。

Visit 4 (投与 4 週間後) で全般的な満足度 (治験責任医師の評価) の群間差は統計学的に有意ではなかった。しかし、全般的な満足度 (治験責任医師の評価) はレボセチリジン 5 mg (平均値±SD : 7.65±2.60 cm) は、デスロラタジン 5 mg (平均値±SD : 7.46±2.61 cm) に比べて高かった。

詳細は、総括報告書の表 11:13 に示す。

3.3. 探索的評価基準

3.3.1. 治験薬投与後、初めて症状の改善を感じるまでの時間

治験薬投与後に症状の改善を感じた被験者数とその割合、および最初に症状の改善を感じるまでの時間を、総括報告書の表 14.2.3:1 に示す。Kaplan-Meier 推定量を、図 14.2.3:1 に示す。

症状の改善を感じた被験者の割合は、レボセチリジン 5 mg が 95.9%、デスロラタジン 5 mg が 93.9%であった。25% (1/4) の被験者が最初に改善を感じるまでの時間 (95%CI) は、レボセチリジン 5 mg では 3 時間 (2 時間 45 分 ; 4 時間 00 分) であり、デスロラタジン 5 mg では投与 4 時間 15 分 (3 時間 30 分 ; 5 時間 15 分) であった。初めて改善を感じるまでの時間の中央値 (95%CI) は、レボセチリジン 5 mg で 24 時間 55 分 (22 時間 30 分 ; 27 時間 30 分)、デスロラタジン 5 mg では 28 時間 55 分 (25 時間 00 分 ; 35 時間 10 分)。

詳細は、表 11:14 に示す。また Kaplan-Meier 推定量を、図 11:7 に示す。

3.3.2. 快適に過ごした日数

ベースライン期間、投与第 1 週および全治療期間における快適に過ごした日数とその割合を、総括報告書の表 14.2.3:2 および表 14.2.3:3 に示す。快適に過ごした日数の割合を総括報告書の表 11:15 に示す。

投与第 1 週における快適に過ごした日数の割合は、レボセチリジン 5 mg の被験者 (中央値 : 85.7%) でデスロラタジン 5 mg の被験者 (中央値 : 71.4%) に比べて高かった。全治療期間では、快適に過ごした日数の割合の中央値は、両群ともにさらに高かった (レボセチリジン 5 mg : 91.7%、デスロラタジン 5 mg : 86.2%)。

3.3.3. 症状のトータルコントロール

症状のトータルコントロールは、評価期間中にそう痒の重症度スコアおよび膨疹数スコアがともに 0 であった日が 1 日でもあった場合とした。投与第 1 週および全治療期間で症状のトータルコントロールを、総括報告書の表 14.2.3:4 および表 11:16 に示す。

投与第 1 週では、症状のトータルコントロールができた被験者の割合は、レボセチリジン 5 mg で 7.6%、デスロラタジン 5 mg で 6.1%であった。

全治療期間では、症状のトータルコントロールができた被験者の割合は、レボセチリジン 5 mg で 4.6%、デスロラタジン 5 mg で 2.9%であった。

3.3.4. 同一薬剤による治療継続を希望する意思

同一薬剤による治療継続を希望した被験者数とその割合を、投与群別に総括報告書の表 14.2.3:5 および表 11:17 に示す。

最終来院時に同じ薬剤による治療継続を希望した被験者数は、レボセチリジンでは 338 名 (79.2%)、デスロラタジン 5 mg では 327 名 (76.8%) であり、同程度であった。

3.3.5. 健康関連 QOL

健康関連 QOL の指標である全般的な皮膚疾患特異的 QOL (DLQI) のサブスコアおよび合計スコアの記述統計量を、来院別、投与群別に総括報告書の表 14.2.3:6 に示す。DLQI のサブスコアおよび合計スコアのベースラインからの平均変化量を、来院別、投与群別に総括報告書の表 14.2.3:7 に示す。各時点のサブスコアおよび合計スコアを、投与群別に総括報告書の表 11:18 に示す。

Visit 4 の DLQI 合計スコアは、レボセチリジン 5 mg ではデスロラタジン 5 mg に比べて低い値を示した。

3.3.6. 睡眠の質に対する蕁麻疹の影響

睡眠の質に対する蕁麻疹の影響の度数分布を、来院別、投与群別に総括報告書の表 14.2.3:8 および表 11:19 に示す。

ランダム化のための来院時に、睡眠が蕁麻疹の影響を受けなかったと考えた被験者は、レボセチリジン 5 mg で 7.8%、デスロラタジン 5 mg で 8.5%であった。

コントロール来院時（投与 1 週間後）に、睡眠が蕁麻疹の影響を受けなかったと考えた被験者は、レボセチリジン 5 mg で 48.8%、デスロラタジン 5 mg で 41.1%であった。

投与終了時（投与 4 週間後）に、睡眠が蕁麻疹の影響を受けなかったと考えた被験者は、レボセチリジン 5 mg で 66.8%、デスロラタジン 5 mg で 63.2%であった。

3.3.7. 全般改善度（治験責任医師および被験者の評価）

全般改善度の度数分布を、全般改善度スケールを指標として投与群別に総括報告書の表 14.2.3:9（治験責任医師の評価）および表 14.2.3:10（被験者の評価）に示す。また、これら全般改善度スケールの要約を、総括報告書の表 11:20 および表 11:21 に示す。

全般改善度（治験責任医師の評価）が、著明改善と評価された被験者は、レボセチリジン 5 mg で 57.3%、デスロラタジン 5 mg で 53.8%であった。

全般改善度（被験者の評価）は治験責任医師の評価と同様であり、著明改善と評価した被験者は、レボセチリジン 5 mg で 58.4%、デスロラタジン 5 mg で 53.1%であった。

3.3.8. 直接および間接的費用パラメータ

直接的費用パラメータ

全治療期間における直接的費用パラメータを、総括報告書の表 14.4.1:1～表 14.4.1:5 に示す。

CIU に対する併用薬の消費は両群で類似しており、1 ヶ月あたりの併用薬数の中央値は、両群ともに 0 であった。

蕁麻疹による追加受診を行った被験者数は、レボセチリジン 5 mg で 5 名、デスロラタジン 5 mg で 6 名であった。

1 ヶ月あたりの蕁麻疹による追加受診回数の中央値は、両群ともに 0 であった。

入院した被験者数は、レボセチリジン 5 mg で 1 名（手根管症候群の外科手術）、デスロラタジン 5 mg で 3 名（CIU に関連した不安が 1 名、糖尿病が 1 名、胃腸炎が 1 名）であった。

1 ヶ月あたりの蕁麻疹による入院回数および入院期間の平均値は、いずれも両群ともに 0 であった。

蕁麻疹に対する医療処置を受けた被験者は、デスロラタジン 5 mg で 2 名であり、レボセチリジン 5 mg では認められなかった。

間接的費用パラメータ

業務生産性の低下の解析対象には、ITT 解析集団のうち仕事に従事している被験者 [レボセチリジン 5 mg : 263 名 (60.0%)、デスロラタジン 5 mg : 282 名 (62.9%)] を、日常活動の低下の解析対象には、ITT 解析集団を用いた。

全治療期間において、蕁麻疹により業務生産性および日常活動に制限があった被験者数を、総括報告書の表 14.4.2:1 に示す。

業務生産性および日常活動に制限があった被験者の割合は両群で同程度であった（レボセチリジン 5 mg : 57.5%、デスロラタジン 5 mg : 57.4%）。

全体的な業務生産性の低下は、全治療期間を通じて 1 ヶ月あたりの日数で算出した。欠勤日、業務生産性の低下および全体的な低下（欠勤日と業務生産性の低下の合計）の記述統計量を、総括報告書の表 14.4.2:2～表 14.4.2:4 および表 11:22 に示す。

全治療期間における欠勤日数の中央値（1 ヶ月あたり）、業務生産性の低下の日数の中央値および全体的な業務生産性の低下の日数の中央値は両群ともに 0 であった。

全体的な日常活動の低下は、全治療期間を通じて 1 ヶ月あたりの日数で算出した。日常活動ができなかった日数、日常活動の制限および全体的な日常活動の低下（日常活動ができなかった日数と日常活動の制限の合計）の記述統計量を、総括報告書の表 14.4.2:5～表 14.4.2:7 および表 11:23 に示す。

日常活動ができなかった日数の中央値（1 ヶ月あたり）、日常活動が制限された日数の中央値および全体的な日常活動の低下の日数の中央値は両群ともに 0 であった。

4. 安全性の結果

4.1. 有害事象

4.1.1. 有害事象の要約

治療期間に発現した有害事象の全体的な要約を、表 10 および総括報告書の表 14.3.1:1 に示す。

表 10 治療期間に発現した有害事象 (ITT 解析集団)

	レボセチリジン 5 mg (N=438)	デスロラタジン 5 mg (N=448)
	n (%)	n (%)
有害事象の発現件数	284	257
1 件以上の有害事象を発現した被験者数	148 (33.8%)	131 ^b (29.2%)
有害事象により治験薬の投与を中止した被験者数	4 (0.9%)	3 ^b (0.7%)
治験薬と関連性がある有害事象を発現した被験者数 ^a	60 (13.7%)	50 (11.2%)
重篤な有害事象を発現した被験者数	0	2 ^b (0.4%)
治験薬と関連性がある重篤な有害事象を発現した被験者数 ^a	0	0
死亡した被験者数	0	1 (0.2%)

Data source : 総括報告書の表 12:1、表 14.3.1:1

a : 治験薬と関連性がある有害事象とは、治験責任医師により治験薬と「関連の可能性あり」「たぶん関連あり」「関連あり」と判定された有害事象

b : Subject No.026/0825 の有害事象「糖尿病」を含む

ITT : Intention-to-Treat

治療期間に発現した有害事象は、レボセチリジン 5 mg で 148 名 (33.8%) 284 件、デスロラタジン 5 mg で 131 名 (29.2%) 257 件であった。

治験薬の投与中止に至った治療期間の有害事象は、レボセチリジン 5 mg で 4 名 (0.9%)、デスロラタジン 5 mg で 3 名 (0.7%) であった。

レボセチリジン 5 mg では、治験薬の投与中止に至った治療期間の有害事象は、傾眠が 1 名、浮動性めまいが 1 名および蕁麻疹が 2 名であった。

デスロラタジン 5 mg では、治験薬の投与中止に至った治療期間の有害事象は、蕁麻疹が 2 名、糖尿病が 1 名であった。

治療期間にみられた治験薬と関連性ありの有害事象は、レボセチリジン 5 mg で 60 名 (13.7%)、デスロラタジン 5 mg で 50 名 (11.2%) に認められた。もっとも多くみられた治験薬と関連性がありの有害事象は傾眠であり、レボセチリジン 5 mg で 26 名 (5.9%)、デスロラタジン 5 mg で 13 名 (2.9%) に認められた。

重篤な有害事象は、デスロラタジン 5 mg に 2 名 (糖尿病が 1 名、心筋梗塞が 1 名) に認められた。心筋梗塞を発現した被験者は死亡に至った。これらの重篤な有害事象は治験責任医師により治験薬との関連性なしと判定された。

4.1.2. 有害事象の表示、分析

治療期間に発現した有害事象の被験者数を、器官別大分類別、基本語別、投与群別に総括報告書の表 14.3.1:3 に示す。治療期間にいずれかの投与群で発現頻度 2%以上の有害事象を、基本語別、投与群別に表 11 および総括報告書の表 14.3.1:7 に示す。

表 11 治療期間にいずれかの投与群で発現頻度 2%以上の有害事象 (ITT 解析集団)

基本語	レボセチリジン 5 mg (N=438)	デスロラタジン 5 mg (N=448)
頭痛	35 (8.0%)	48 (10.7%)
傾眠	31 (7.1%)	14 (3.1%)
疲労	19 (4.3%)	14 (3.1%)
上腹部痛	10 (2.3%)	11 (2.5%)
悪心	5 (1.1%)	10 (2.2%)

Data source : 総括報告書の表 12:2、表 14.3.1:7

ITT : Intention-to-Treat

治療期間に発現した有害事象「頭痛」は、レボセチリジン 5 mg で 35 名 (8.0%)、デスロラタジン 5 mg で 48 名 (10.7%) に認められた。

治療期間に発現した有害事象「傾眠」は、レボセチリジン 5 mg で 31 名 (7.1%)、デスロラタジン 5 mg で 14 名 (3.1%) に認められた。

発現頻度が 2%以上のその他の治療期間の有害事象は、疲労、上腹部痛および悪心であった。

治療期間にみられた治験薬と関連性ありの有害事象の被験者数を、器官別大分類別、基本語別、投与群別に表 12 に示す。

治療期間にみられた治験薬と関連性ありの有害事象の発現頻度は、デスロラタジン 5 mg (50 名、11.2%) よりもレボセチリジン 5 mg (60 名、13.7%) でわずかに高かった。治療期間にもっとも多くみられた治験薬と関連性ありの有害事象は傾眠であり、レボセチリジン 5 mg で 26 名 (5.9%)、デスロラタジン 5 mg で 13 名 (2.9%) であった。

治療期間に発現した重症度別の有害事象の被験者数を、器官別大分類別、基本語別、投与群別に表 13 に示す。

レボセチリジン 5 mg では、治療期間に発現した有害事象のうち、軽度は 97 名 (22.1%)、中等度は 43 名 (9.8%)、重度は 8 名 (1.8%) であった。

デスロラタジン 5 mg では、治療期間に発現した有害事象のうち、軽度は 78 名 (17.4%)、中等度は 43 名 (9.6%)、重度は 9 名 (2.0%) であった。

表 12 (1/2) 治療期間にみられた治験薬と関連性ありの有害事象 (ITT 解析集団)

器官別大分類 基本語	レボセチリジン 5 mg (N=438)		デスロラタジン 5 mg (N=448)	
	n	(%)	n	(%)
治療期間にみられた治験薬と関連性ありの有害事象の被験者数	60	(13.7%)	50	(11.2%)
耳および迷路障害	1	(0.2%)	1	(0.2%)
回転性めまい	1	(0.2%)	1	(0.2%)
眼障害	0		1	(0.2%)
眼乾燥	0		1	(0.2%)
胃腸障害	12	(2.7%)	9	(2.0%)
腹痛	0		1	(0.2%)
上腹部痛	2	(0.5%)	0	
便秘	0		1	(0.2%)
下痢	3	(0.7%)	0	
口内乾燥	6	(1.4%)	3	(0.7%)
心窩部不快感	1	(0.2%)	0	
鼓腸	1	(0.2%)	1	(0.2%)
舌痛	0		1	(0.2%)
悪心	2	(0.5%)	4	(0.9%)
全身障害および投与局所様態	15	(3.4%)	14	(3.1%)
無力症	1	(0.2%)	1	(0.2%)
胸痛	0		1	(0.2%)
疲労	12	(2.7%)	12	(2.7%)
倦怠感	0		1	(0.2%)
発熱	1	(0.2%)	0	
口渇	0		1	(0.2%)
乾燥症	1	(0.2%)	0	
臨床検査	0		2	(0.4%)
体重増加	0		2	(0.4%)
代謝および栄養障害	2	(0.5%)	0	
食欲亢進	2	(0.5%)	0	
筋骨格系および結合組織障害	2	(0.5%)	1	(0.2%)
関節痛	0		1	(0.2%)
筋痙縮	1	(0.2%)	0	
筋痛	1	(0.2%)	0	
神経系障害	38	(8.7%)	31	(6.9%)
注意力障害	1	(0.2%)	0	
浮動性めまい	2	(0.5%)	2	(0.4%)
頭痛	7	(1.6%)	15	(3.3%)
嗜眠	2	(0.5%)	0	
前兆を伴う片頭痛	0		1	(0.2%)
小発作てんかん	1	(0.2%)	0	
鎮静	2	(0.5%)	1	(0.2%)
傾眠	26	(5.9%)	13	(2.9%)
緊張性頭痛	0		1	(0.2%)

Data source : 総括報告書の表 14.3.1:4

治療期間に発現した有害事象は、総括報告書の付録 16.1.9 に定義した

治験薬と関連性ありの有害事象：治験責任医師により、治験薬との関連性が関連の可能性あり、たぶん関連あり、関連ありと判定された有害事象、または治験薬との関連性が不明の有害事象
有害事象は、MedDRA Version 9.0 を用いて読み替えた

ITT : Intention-to-Treat

表 12 (2/2) 治療期間にみられた治験薬と関連性ありの有害事象 (ITT 解析集団)

器官別大分類 基本語	レボセチリジン 5 mg (N=438)		デスロラタジン 5 mg (N=448)	
	n	(%)	n	(%)
精神障害	3	(0.7%)	3	(0.7%)
攻撃性	1	(0.2%)	0	
不眠症	2	(0.5%)	2	(0.4%)
落ち着きのなさ	0		1	(0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(0.5%)	0	
咽喉乾燥	1	(0.2%)	0	
咽喉頭疼痛	1	(0.2%)	0	
皮膚および皮下組織障害	3	(0.7%)	4	(0.9%)
脱毛症	0		1	(0.2%)
水疱	1	(0.2%)	0	
斑状皮疹	1	(0.2%)	0	
蕁麻疹	1	(0.2%)	3	(0.7%)
血管障害	0		1	(0.2%)
ほてり	0		1	(0.2%)

Data source : 総括報告書の表 14.3.1:4

治療期間に発現した有害事象は、総括報告書の付録 16.1.9 に定義した

治験薬と関連性ありの有害事象：治験責任医師により、治験薬との関連性が関連の可能性あり、たぶん関連あり、関連ありと判定された有害事象、または治験薬との関連性が不明の有害事象
有害事象は、MedDRA Version 9.0 を用いて読み替えた

ITT : Intention-to-Treat

表 13 (1/6) 治療期間に発現した重症度別の有害事象 (ITT 解析集団)

器官別大分類 基本語	軽度		中等度		重度	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
レボセチリジン 5mg (N=438)						
有害事象の重症度別被験者数	97	(22.1%)	43	(9.8%)	8	(1.8%)
耳および迷路障害	2	(0.5%)	0		0	
回転性めまい	2	(0.5%)	0		0	
眼障害	3	(0.7%)	0		0	
眼そう痒症	1	(0.2%)	0		0	
眼瞼浮腫	2	(0.5%)	0		0	
胃腸障害	31	(7.1%)	12	(2.7%)	2	(0.5%)
腹部膨満	0		1	(0.2%)	0	
腹痛	2	(0.5%)	0		2	(0.5%)
上腹部痛	7	(1.6%)	3	(0.7%)	0	
アフタ性口内炎	1	(0.2%)	0		0	
大腸炎	1	(0.2%)	0		0	
便秘	2	(0.5%)	0		0	
下痢	4	(0.9%)	3	(0.7%)	0	
口内乾燥	2	(0.5%)	4	(0.9%)	0	
心窩部不快感	1	(0.2%)	0		0	
鼓腸	2	(0.5%)	0		0	
胃炎	2	(0.5%)	0		0	

Data source : 総括報告書の表 14.3.1:5

治療期間に発現した有害事象は、総括報告書の付録 16.1.9 に定義した

有害事象は、MedDRA Version 9.0 を用いて読み替えた

重症度が不明の場合は、重度として集計した (重症度が不明の有害事象はなかった)

重症度は、被験者の同一基本語または同一器官別大分類でもっとも重い重症度とした

ITT : Intention-to-Treat

表 13 (2/6) 治療期間に発現した重症度別の有害事象 (ITT 解析集団)

器官別大分類 基本語	軽度		中等度		重度	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害 (つづき)						
歯肉腫脹	0		1	(0.2%)	0	
歯肉炎	1	(0.2%)	0		0	
痔核	1	(0.2%)	0		0	
悪心	5	(1.1%)	0		0	
食道炎	1	(0.2%)	0		0	
逆流性胃炎	0		1	(0.2%)	0	
歯痛	3	(0.7%)	2	(0.5%)	0	
嘔吐	1	(0.2%)	0		0	
全身障害および投与局所様態	22	(5.0%)	9	(2.1%)	0	
無力症	1	(0.2%)	1	(0.2%)	0	
胸痛	1	(0.2%)	0		0	
顔面浮腫	1	(0.2%)	0		0	
疲労	14	(3.2%)	5	(1.1%)	0	
冷感	1	(0.2%)	0		0	
末梢性浮腫	1	(0.2%)	1	(0.2%)	0	
疼痛	0		2	(0.5%)	0	
発熱	4	(0.9%)	0		0	
乾燥症	1	(0.2%)	0		0	
肝胆道系障害	2	(0.5%)	0		0	
胆道仙痛	1	(0.2%)	0		0	
肝臓痛	1	(0.2%)	0		0	
感染症および寄生虫症	11	(2.5%)	8	(1.8%)	0	
急性扁桃炎	1	(0.2%)	0		0	
膀胱炎	1	(0.2%)	0		0	
耳感染	0		1	(0.2%)	0	
感染性湿疹	0		1	(0.2%)	0	
毛包炎	2	(0.5%)	0		0	
胃腸炎	1	(0.2%)	0		0	
インフルエンザ	2	(0.5%)	2	(0.5%)	0	
鼻咽頭炎	3	(0.7%)	0		0	
気道感染	1	(0.2%)	0		0	
鼻炎	1	(0.2%)	2	(0.5%)	0	
扁桃炎	1	(0.2%)	1	(0.2%)	0	
歯膿瘍	0		1	(0.2%)	0	
臨床検査	1	(0.2%)	0		0	
心拍数増加	1	(0.2%)	0		0	
代謝および栄養障害	3	(0.7%)	0		0	
食欲亢進	3	(0.7%)	0		0	
筋骨格系および結合組織障害	7	(1.6%)	6	(1.4%)	0	
関節痛	1	(0.2%)	1	(0.2%)	0	
背部痛	1	(0.2%)	3	(0.7%)	0	
筋痙縮	1	(0.2%)	1	(0.2%)	0	
筋力低下	1	(0.2%)	0		0	
筋痛	3	(0.7%)	0		0	
四肢痛	0		1	(0.2%)	0	

Data source : 総括報告書の表 14.3.1:5

治療期間に発現した有害事象は、総括報告書の付録 16.1.9 に定義した

有害事象は、MedDRA Version 9.0 を用いて読み替えた

重症度が不明の場合は、重度として集計した (重症度が不明の有害事象はなかった)

重症度は、被験者の同一基本語または同一器官別大分類でもっとも重い重症度とした

ITT : Intention-to-Treat

表 13 (3/6) 治療期間に発現した重症度別の有害事象 (ITT 解析集団)

器官別大分類 基本語	軽度		中等度		重度	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害 (つづき)						
腱炎	1	(0.2%)	0		0	
神経系障害	47	(10.7%)	16	(3.7%)	5	(1.1%)
失声症	1	(0.2%)	0		0	
注意力障害	1	(0.2%)	0		0	
浮動性めまい	4	(0.9%)	0		0	
頭痛	24	(5.5%)	11	(2.5%)	0	
知覚過敏	1	(0.2%)	0		0	
嗜眠	2	(0.5%)	0		0	
片頭痛	0		1	(0.2%)	0	
小発作てんかん	1	(0.2%)	0		0	
坐骨神経痛	0		1	(0.2%)	0	
鎮静	2	(0.5%)	0		0	
傾眠	21	(4.8%)	5	(1.1%)	5	(1.1%)
精神障害	6	(1.4%)	1	(0.2%)	0	
攻撃性	1	(0.2%)	0		0	
激越	1	(0.2%)	0		0	
不安	1	(0.2%)	0		0	
不眠症	3	(0.7%)	1	(0.2%)	0	
神経過敏	1	(0.2%)	0		0	
生殖系および乳房障害	2	(0.5%)	0		0	
月経困難症	1	(0.2%)	0		0	
希発月経	1	(0.2%)	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(1.4%)	2	(0.5%)	0	
喘息	0		1	(0.2%)	0	
咳嗽	1	(0.2%)	0		0	
咽喉乾燥	1	(0.2%)	0		0	
呼吸困難	2	(0.5%)	0		0	
咽喉頭疼痛	2	(0.5%)	1	(0.2%)	0	
皮膚および皮下組織障害	17	(3.9%)	3	(0.7%)	1	(0.2%)
脱毛症	1	(0.2%)	0		0	
血管神経性浮腫	0		0		1	(0.2%)
水疱	1	(0.2%)	0		0	
皮膚炎	1	(0.2%)	0		0	
ざ瘡様皮膚炎	1	(0.2%)	0		0	
接触性皮膚炎	2	(0.5%)	0		0	
湿疹	1	(0.2%)	0		0	
紅斑	3	(0.7%)	0		0	
間擦疹	1	(0.2%)	0		0	
そう痒症	1	(0.2%)	0		0	
発疹	1	(0.2%)	0		0	
斑状皮疹	1	(0.2%)	0		0	
蕁麻疹	4	(0.9%)	3	(0.7%)	0	

Data source : 総括報告書の表 14.3.1:5

治療期間に発現した有害事象は、総括報告書の付録 16.1.9 に定義した

有害事象は、MedDRA Version 9.0 を用いて読み替えた

重症度が不明の場合は、重度として集計した (重症度が不明の有害事象はなかった)

重症度は、被験者の同一基本語または同一器官別大分類でもっとも重い重症度とした

ITT : Intention-to-Treat

表 13 (4/6) 治療期間に発現した重症度別の有害事象 (ITT 解析集団)

器官別大分類 基本語	軽度		中等度		重度	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	2	(0.5%)	1	(0.2%)	0	
高血圧	1	(0.2%)	0		0	
血栓性静脈炎	0		1	(0.2%)	0	
静脈不全	1	(0.2%)	0		0	
デスロラタジン 5mg (N=448)						
有害事象の重症度別被験者数	78	(17.4%)	43	(9.6%)	9	(2.0%)
心臓障害	1	(0.2%)	0		1	(0.2%)
心筋梗塞	0		0		1	(0.2%)
動悸	1	(0.2%)	0		0	
耳および迷路障害	3	(0.7%)	0		0	
回転性めまい	3	(0.7%)	0		0	
内分泌障害	1	(0.2%)	0		0	
甲状腺機能低下性甲状腺腫	1	(0.2%)	0		0	
眼障害	1	(0.2%)	2	(0.4%)	1	(0.2%)
結膜炎	1	(0.2%)	0		0	
アレルギー性結膜炎	0		0		1	(0.2%)
眼乾燥	0		1	(0.2%)	0	
眼瞼浮腫	0		1	(0.2%)	0	
胃腸障害	25	(5.6%)	10	(2.2%)	1	(0.2%)
腹部不快感	1	(0.2%)	0		0	
腹部膨満	1	(0.2%)	0		0	
腹痛	2	(0.4%)	0		0	
上腹部痛	9	(2.0%)	1	(0.2%)	1	(0.2%)
アフタ性口内炎	0		1	(0.2%)	0	
便秘	1	(0.2%)	0		0	
下痢	3	(0.7%)	0		0	
口内乾燥	3	(0.7%)	1	(0.2%)	0	
消化不良	1	(0.2%)	1	(0.2%)	0	
小腸炎	0		1	(0.2%)	0	
鼓腸	0		1	(0.2%)	0	
胃炎	2	(0.4%)	0		0	
舌痛	1	(0.2%)	0		0	
腸出血	0		1	(0.2%)	0	
粘液便	1	(0.2%)	0		0	
悪心	9	(2.0%)	1	(0.2%)	0	
嚥下痛	0		1	(0.2%)	0	
歯痛	1	(0.2%)	1	(0.2%)	0	
全身障害および投与局所様態	19	(4.2%)	7	(1.6%)	0	
無力症	1	(0.2%)	1	(0.2%)	0	
胸痛	1	(0.2%)	0		0	
顔面浮腫	1	(0.2%)	0		0	
疲労	11	(2.5%)	3	(0.7%)	0	
炎症	0		1	(0.2%)	0	
インフルエンザ様疾患	1	(0.2%)	0		0	
倦怠感	1	(0.2%)	0		0	
末梢性浮腫	0		1	(0.2%)	0	

Data source : 総括報告書の表 14.3.1:5

治療期間に発現した有害事象は、総括報告書の付録 16.1.9 に定義した

有害事象は、MedDRA Version 9.0 を用いて読み替えた

重症度が不明の場合は、重度として集計した (重症度が不明の有害事象はなかった)

重症度は、被験者の同一基本語または同一器官別大分類でもっとも重い重症度とした

ITT : Intention-to-Treat

表 13 (5/6) 治療期間に発現した重症度別の有害事象 (ITT 解析集団)

器官別大分類 基本語	軽度		中等度		重度	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全身障害および投与局所様態 (つづき)						
疼痛	1	(0.2%)	1	(0.2%)	0	
発熱	2	(0.4%)	0	0	0	
温度変化不耐症	1	(0.2%)	0	0	0	
口渇	1	(0.2%)	0	0	0	
感染症および寄生虫症	9	(2.0%)	5	(1.1%)	2	(0.4%)
胃腸炎	0		0		1	(0.2%)
単純ヘルペス	1	(0.2%)	0		0	
鼻咽頭炎	3	(0.7%)	1	(0.2%)	0	
咽頭炎	0		1	(0.2%)	0	
気道感染	1	(0.2%)	0		0	
鼻炎	4	(0.9%)	0		0	
副鼻腔炎	0		1	(0.2%)	0	
扁桃炎	0		1	(0.2%)	0	
上気道感染	0		1	(0.2%)	0	
ウイルス性上気道感染	1	(0.2%)	0		0	
外陰腔真菌感染	0		0		1	(0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	3	(0.7%)	0		0	
頸部損傷	1	(0.2%)	0		0	
創傷	2	(0.4%)	0		0	
臨床検査	2	(0.4%)	0		0	
体重増加	2	(0.4%)	0		0	
代謝および栄養障害	0		1	(0.2%)	0	
食欲亢進	0		1	(0.2%)	0	
筋骨格系および結合組織障害	7	(1.6%)	5	(1.1%)	0	
関節痛	2	(0.4%)	1	(0.2%)	0	
背部痛	2	(0.4%)	1	(0.2%)	0	
筋痛	0		1	(0.2%)	0	
頸部痛	0		1	(0.2%)	0	
骨関節炎	0		1	(0.2%)	0	
四肢痛	3	(0.7%)	0		0	
肩部痛	1	(0.2%)	0		0	
神経系障害	44	(9.8%)	19	(4.2%)	3	(0.7%)
浮動性めまい	6	(1.3%)	1	(0.2%)	0	
頭痛	34	(7.6%)	11	(2.5%)	3	(0.7%)
前兆を伴う片頭痛	1	(0.2%)	0		0	
鎮静	0		1	(0.2%)	0	
傾眠	9	(2.0%)	5	(1.1%)	0	
緊張性頭痛	0		1	(0.2%)	0	
精神障害	4	(0.9%)	3	(0.7%)	0	
不眠症	2	(0.4%)	2	(0.4%)	0	
リビドー亢進	1	(0.2%)	0		0	
神経過敏	1	(0.2%)	0		0	
落ち着きのなさ	0		1	(0.2%)	0	

Data source : 総括報告書の表 14.3.1:5

治療期間に発現した有害事象は、総括報告書の付録 16.1.9 に定義した

有害事象は、MedDRA Version 9.0 を用いて読み替えた

重症度が不明の場合は、重度として集計した (重症度が不明の有害事象はなかった)

重症度は、被験者の同一基本語または同一器官別大分類でもっとも重い重症度とした

ITT : Intention-to-Treat

表 13 (6/6) 治療期間に発現した重症度別の有害事象 (ITT 解析集団)

器官別大分類 基本語	軽度		中等度		重度	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	2	(0.4%)	0		0	
頻尿	1	(0.2%)	0		0	
多尿	1	(0.2%)	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	(1.6%)	3	(0.7%)	0	
喘息	1	(0.2%)	0		0	
咳嗽	0		1	(0.2%)	0	
咽喉乾燥	1	(0.2%)	0		0	
発声障害	1	(0.2%)	1	(0.2%)	0	
呼吸困難	1	(0.2%)	0		0	
咽喉頭疼痛	3	(0.7%)	1	(0.2%)	0	
皮膚および皮下組織障害	15	(3.3%)	6	(1.3%)	1	(0.2%)
脱毛症	0		1	(0.2%)	0	
血管神経性浮腫	2	(0.4%)	0		0	
皮膚描記症	1	(0.2%)	0		0	
皮膚乾燥	1	(0.2%)	0		0	
湿疹	2	(0.4%)	0		0	
紅斑	1	(0.2%)	0		0	
多汗症	1	(0.2%)	0		0	
過角化	1	(0.2%)	0		0	
そう痒症	2	(0.4%)	1	(0.2%)	0	
斑状皮疹	0		1	(0.2%)	0	
脂漏性皮膚炎	2	(0.4%)	0		0	
皮膚灼熱感	1	(0.2%)	0		0	
皮膚潰瘍	0		1	(0.2%)	0	
顔面腫脹	1	(0.2%)	0		0	
蕁麻疹	0		3	(0.7%)	1	(0.2%)
血管障害	1	(0.2%)	1	(0.2%)	0	
ほてり	1	(0.2%)	0		0	
高血圧	0		1	(0.2%)	0	

Data source : 総括報告書の表 14.3.1:5

治療期間に発現した有害事象は、総括報告書の付録 16.1.9 に定義した

有害事象は、MedDRA Version 9.0 を用いて読み替えた

重症度が不明の場合は、重度として集計した (重症度が不明の有害事象はなかった)

重症度は、被験者の同一基本語または同一器官別大分類でもっとも重い重症度とした

ITT : Intention-to-Treat

4.2. 死亡およびその他の重篤な有害事象

死亡および重篤な有害事象の被験者ごとのデータを、総括報告書の表 14.3.2:1 および 14.3.2:2 に示す。重篤な有害事象に関する一覧 (叙述) を、総括報告書の表 14.3.3:1 に示す。

デスロラタジン 5 mg の 2 名に、治療期間に発現した重篤な有害事象が報告された。重篤な有害事象は、1 名が糖尿病、1 名が心筋梗塞であり、心筋梗塞の被験者は死亡した。これらの重篤な有害事象は治験責任医師により治験薬との関連性なしと判定された。

死亡した被験者は、63.4 歳の白人男性であった。当該被験者はストレスの多い生活を送り、喫煙 (1 日 10 本以上) していた。治験薬投与後 32 日目に心筋梗塞を発現し、死亡した。

本治験では、治験薬投与終了後に治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象 (糖尿病) を発現した被験者がデスロラタジン 5 mg で 1 名認められた。しかし、実際の治験薬投与中止日は、データベースに記載された 20██年 4 月 25 日ではなく同年*5 月 18 日であったため、

* 新薬承認情報提供時に置き換え

本事象は投与終了後の重篤な有害事象ではなく、治療期間の重篤な有害事象と考えるべきである。

重篤な有害事象の情報を、表 14 に示す。

表 14 重篤な有害事象

有害事象分類	基本語	症例報告書に記載された事象名	曝露日数 用量 持続日数	重症度/ 治験薬との関連性	転帰/ 治験薬の処置
Subject No.026/0825 (デスロラタジン 5 mg)					
SAE	糖尿病	糖尿病のコントロール不良	31 日 5 mg >1 日	重度/ たぶん関連なし	未回復/中止
Subject No.126/2649 (デスロラタジン 5 mg)					
SAE	心筋梗塞	心筋梗塞	32 日 5 mg 1 日	重度/ たぶん関連なし	死亡/該当せず

Data source : 総括報告書の表 12:5、表 12:10

SAE : 重篤な有害事象

4.3. その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った治療期間の有害事象の被験者数を、総括報告書の表 14.3.1:6 に示す。

治験薬の投与中止に至った治療期間の有害事象は、レボセチリジン 5 mg では 4 名 (0.9%)、デスロラタジン 5 mg で 3 名 (0.7%) であった。

レボセチリジン 5 mg では、治験薬の投与中止に至った治療期間の有害事象は、傾眠が 1 名、浮動性めまいが 1 名、蕁麻疹が 2 名であった。2 名の蕁麻疹を除き、これらすべての事象は治験薬と関連性ありと判定された。

デスロラタジン 5 mg では、治験薬の投与中止に至った治療期間の有害事象は、蕁麻疹が 2 名、糖尿病が 1 名（データベースでは治験薬終了後の有害事象となっている）であった。このうち、2 名の蕁麻疹が治験薬との関連性ありと判定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象の個々の被験者のデータを、総括報告書の表 14.3.2:2 に示す。治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（叙述）を、総括報告書の表 14.3.3:1 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象（重篤な有害事象を除く）の詳細を、表 15 に示す。

表 15 治験薬の投与中止に至った有害事象（重篤な有害事象を除く）

有害事象分類	基本語	症例報告書に記載された事象名	曝露日数 用量 持続日数	重症度/ 治験薬との関連性	転帰/ 治験薬の処置
Subject No.003/0023 (デスロラタジン 5 mg)					
PTAE	蕁麻疹	蕁麻疹の症状悪化	6日 5 mg >7日	重度/ 関連の可能性あり	未回復/中止
Subject No.020/1814 (レボセチリジン 5 mg)					
PTAE	傾眠	眠気	2日 5 mg 3日	重度/ たぶん関連あり	回復/中止
Subject No.028/0219 (デスロラタジン 5 mg)					
PTAE	蕁麻疹	蕁麻疹の悪化	2日 5 mg 6日	中等度/ 関連の可能性あり	回復/中止
Subject No.037/0289 (レボセチリジン 5 mg)					
PTAE	浮動性めまい	浮動性めまい	2日 5 mg 5日	軽度/ 関連の可能性あり	回復/中止
Subject No.044/1745 (レボセチリジン 5 mg)					
PTAE	蕁麻疹	急性全身性蕁麻疹	2日 5 mg 7日	中等度/ 関連あり	回復/中止
Subject No.116/2710 (レボセチリジン 5 mg)					
PTAE	蕁麻疹	蕁麻疹の悪化	6日 5 mg >3日	軽度/ たぶん関連なし	未回復/中止

Data source : 総括報告書の表 12:3、表 12:4、表 12:6 ~表 12:8

PTAE : 治験薬の投与中止に至った有害事象

4.4. 臨床検査値とバイタルサイン

4.4.1. 臨床検査値

本治験では、臨床検査値を測定しなかった。

4.4.2. バイタルサイン

本治験では、バイタルサインを測定しなかった。

個々の被験者の身体検査異常所見を、総括報告書の付録 16.2.9:1 に示す。もっとも多くみられた身体検査異常所見は、「高血圧」、「子宮摘出」および「肥満」であった。

5. 考察と結論

有効性の結果より、レボセチリジン 5 mg はデスロラタジン 5 mg に対して、慢性特発性蕁麻疹の症状改善で統計学的優越性を示した。主要評価変数は、投与第 1 週におけるそう痒の重症度（被験者の評価）の平均スコアである。レボセチリジン 5 mg とデスロラタジン 5 mg との調整済み平均スコアの差（95%CI）は、0.16（0.07, 0.26）であり、統計学的に有意であった（ $P < 0.001$ ）。

PP 解析集団で得られた結果は、ITT 解析集団で得られた結果と非常に類似していた。

他の症状スコアについて、レボセチリジン 5 mg とデスロラタジン 5 mg を比較した結果を以下に示す。

- 投与第 1 週および全治療期間における CIU 複合スコアでは、レボセチリジン 5 mg の優越性が認められた
- 全治療期間におけるそう痒の重症度スコアでは、レボセチリジン 5 mg の優越性が認められた
- 投与第 1 週および全治療期間におけるそう痒の持続時間スコアでは、レボセチリジン 5 mg の優越性が認められた。
- 投与第 1 週における膨疹サイズスコアでは、レボセチリジン 5 mg の優越性が認められた。

投与 1 週間後、被験者に治療に対する満足度を質問したところ、デスロラタジン 5 mg 投与を受けた被験者に比べてレボセチリジン 5 mg 投与を受けた被験者は、統計学的に有意に優れた全般的な満足度を示した。治験責任医師評価においても、レボセチリジン 5 mg 投与を受けた被験者はデスロラタジン 5 mg 投与を受けた被験者に比べて、統計学的に有意に優れた全般的な満足度を示した。

治療期間に発現した有害事象の発現頻度は、レボセチリジン 5 mg で 33.8%、デスロラタジン 5 mg で 29.2%であり、同程度であった。少なくとも 1 件の有害事象により治験薬の投与を中止した被験者数は、レボセチリジン 5 mg で 4 名（0.9%）、デスロラタジン 5 mg で 3 名（0.7%）であった。

デスロラタジン 5 mg の 2 名が、治療期間に重篤な有害事象を発現した。重篤な有害事象は、1 名が糖尿病、1 名が心筋梗塞であり、心筋梗塞の被験者は死亡した。これらの重篤な有害事象は、治験責任医師により治験薬との関連性なしと判断された。

治療期間にみられた治験薬と関連性ありの有害事象の発現頻度は、レボセチリジン 5 mg（60 名、13.7%）では、デスロラタジン 5 mg（50 名、11.2%）に比べてわずかに高かった。治療期間にもっとも多くみられた治験薬と関連ありの有害事象は傾眠であり、レボセチリジン 5 mg で 26 名（5.9%）、デスロラタジン 5 mg で 13 名（2.9%）に認められた。

治療期間にいずれかの投与群で発現頻度 2%以上の有害事象は、頭痛、傾眠、疲労、上腹部痛および悪心であった。頭痛の発現頻度は、レボセチリジン 5 mg（8.0%）ではデスロラタジン 5 mg（10.7%）に比べて低かった。しかし、傾眠の発現頻度は、レボセチリジン 5 mg（7.1%）ではデスロラタジン 5 mg（3.1%）に比べて高かった。

A00348試験

総括報告書シノプシス（概要） A00348 試験

治験依頼者名／企業名： UCB S.A. – Pharma Sector Chemin du Foriest 1420 Braine-l'Alleud - BELGIUM	各治験の要約表 モジュール中の該当箇所	(審査当局使用欄)
商品名： Xyzal®	分冊番号：	
有効成分名： レボセチリジン塩酸塩	ページ：	
治験の標題： 季節性アレルギー性鼻炎（SAR）の治療におけるレボセチリジン（5 mg 錠 1 日 1 回経口投与）とロラタジン（10 mg 錠 1 日 1 回経口投与）の有効性および安全性を比較検討する治験責任医師への単盲検多施設共同ランダム化実薬対照並行群間比較試験		
治験責任医師： [Redacted] [Redacted]		
治験実施施設： [Redacted] [Redacted]		
公表文献（引用文献）： 該当なし		
治験実施期間（年数）： 20■年■月■日～20■年■月■日	開発のフェーズ： 第Ⅲ相	
目的： 主要目的： SAR の中国人患者を対象に 14 日間の投与期間における 5 症状の合計スコア（T5SS）に基づき、レボセチリジン 5 mg による鼻炎症状改善効果をロラタジン 10 mg との比較の下に確認する。なお、T5SS は SAR 患者への 2 週間の治験薬投与後に治験責任医師が評価することとした。 副次目的： 以下の評価項目の評価により、SAR に対するレボセチリジン 5 mg とロラタジン 10 mg の有効性を比較検討する。 <ul style="list-style-type: none"> ● 治験薬投与終了時の治験責任医師による有効性概括評価 ● 患者日誌に基づいた被験者の評価による投与第 1 週および投与第 1 週～2 週における T5SS（過去 24 時間評価）および 5 つの個別鼻炎症状スコア ● 治験薬投与終了時の治験責任医師の評価による症状スコア減少度（SSRI） ● 治験責任医師の評価による個別の鼻炎症状スコアおよび日常生活の質スコア SAR 患者に対するレボセチリジン 5 mg 錠 1 日 1 回 2 週間経口投与の安全性を検討する。		

<p>治験デザイン：</p> <p>本治験は、SAR の治療におけるレボセチリジン 5 mg 錠 1 日 1 回経口投与とロラタジン 10 mg 錠 1 日 1 回経口投与の有効性および安全性を比較検討することを目的として、治験責任医師に対して盲検化した、多施設共同、ランダム化、実薬対照、並行群間比較試験であった。</p> <p>約 72 名の被験者を上記実施医療機関 2 施設で組み入れ、レボセチリジン 5 mg またはロラタジン 10 mg のいずれかにランダムに割り付けることとした。レボセチリジン 5 mg およびロラタジン 10 mg にランダム化する被験者数は 36 名ずつとした。</p>
<p>被験者数：</p> <p>予定被験者数：72 名</p> <p>ランダム化した被験者数：レボセチリジン 5 mg 34 名、ロラタジン 10 mg 33 名</p> <p>治験薬投与被験者数：レボセチリジン 5 mg 34 名、ロラタジン 10 mg 33 名</p> <p>完了被験者数：レボセチリジン 5 mg 33 名、ロラタジン 10 mg 33 名</p> <p>被験者 1 名は妊娠が判明したため、本治験を中止した。</p>
<p>診断および主要な組入れ基準：</p> <p>SAR と臨床診断された 18～60 歳の男性または女性被験者</p>
<p>被験薬、用量および投与方法、ロット番号／有効期限</p> <p>レボセチリジン 5 mg 経口錠、1 日 1 回、ロット番号：F■4513</p>
<p>投与期間：</p> <p>最長 3 週間：最長 1 週間の対象選択期間（ランダム化のための来院前 7 日間以内）と 2 週間の投与期間。</p>
<p>対照薬、用量および投与方法、ロット番号：</p> <p>ロラタジン 10 mg 経口錠、1 日 1 回、ロット番号：F■0518</p>
<p>評価基準：</p> <p>有効性：</p> <p>有効性の主要評価項目：</p> <p>有効性の主要評価項目は、治験責任医師が記録したベースラインの T5SS と 2 週間の投与期間終了時に治験責任医師が記録した T5SS との差と定義した。T5SS とは、次の 5 症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻・耳・咽喉のそう痒、鼻閉、眼症状）の合計スコアとした。個別症状スコアはそれぞれ、0～3 の 4 段階のスケールで評価し、スコアが低いほど、症状が軽度であることを示している。</p> <p>有効性の副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与終了時の治験責任医師による有効性概括評価のベースラインとの差。治験責任医師による有効性概括評価とは、治験責任医師の評価による T5SS スコアと日常生活の質の合計スコア（日常生活、就労／学業、睡眠の質の合計スコアであり、それぞれの質を 0～3 の 4 段階で評価。スコアが低いほど支障が少ない。）の合計と定義した。

- 患者日誌に基づく被験者の評価による投与第1週および投与第1週～2週における T5SS（過去24時間評価）の平均スコアおよび患者日誌に基づく5つの個別鼻炎症状スコア
- 2週間の投与終了時に治験責任医師が評価した SSRI。SSRI とは、治験責任医師の評価によるベースラインの T5SS と投与終了時の T5SS の差をベースライン値で除した値と定義した。

安全性：

安全性は、投与後に認められたバイタルサイン、心電図、臨床検査パラメータ、身体検査所見の投与前からの変化ならびに有害事象の発現頻度に基づいて評価した。

統計手法：

人口統計学および他の基準値の特性については、要約統計量（極値、平均値、標準偏差）または頻度分布表を示した。

有効性の主要および副次評価項目については、治験実施計画書に従い、95%信頼区間（95%CI）、平均値、標準偏差、極値などの要約統計量を算出した。

群間差を検討するため、有効性の評価項目については治療群間の比較も行った。しかし、本治験ではこれらの比較を行うための検出力を算出しておらず、また治験実施計画書にもこのような比較は計画されていなかった。したがって、これらの比較は探索的目的でのみ実施することとした。

治験実施計画書には、SSRI は治験責任医師の評価による投与前と投与第1週～2週の SAR 症状合計スコアの差と定義されており、主要評価項目と類似していた。しかし、症例報告書（CRF）の SSRI の定義は、5症状の合計スコアをベースラインの症状スコアで除して求めた5症状の合計スコアのベースラインからの変化率としていた。症状スコア減少度の検討の際には、CRF の定義を用いることとした。

治験実施計画書には、有効性概括評価は SRA 症状の全般スコア（global SAR symptom score）と日常生活スコア（daily life score）の合計と定義し、SAR 症状の全般スコアは0～3（0=症状なし、1=軽度、2=中等度、3=重度）の4段階のスケールでスコア化すると規定されていた。今回の有効性概括評価に関する解析では、SAR 症状の全般スコアではなく、T5SS を用いることとした。

バイタルサイン、心電図、臨床検査パラメータ、身体検査所見についての治験薬投与前から投与後の変化も、解析を実施した。さらに、治療期間に発現した有害事象の発現頻度も、基本語、治験薬との関連性、重症度別に集計した。

要約—結論

人口統計学的特性（患者背景）：

被験者はすべて、アジア人であり、被験者の大半は男性（59.7%）であった。平均年齢は37.4歳（範囲18～60歳）で、平均身長は167.7 cm（範囲154～186 cm）、平均体重は67.5 kg（範囲48～100 kg）であった。2つの投与群を比較した場合、被験者の性別、年齢、人種、身長および体重はほぼ同様であった。

有効性の結果：

有効性の主要評価項目、すなわち、治験責任医師の評価によるベースラインの T5SS と投与第 1 週～2 週における T5SS との差は、Intention-to-Treat (ITT) 解析では、ベースラインからの変化量の調整済み平均値 (LS mean) がレボセチリジン 5 mg では -5.54、ロラタジン 10 mg では -5.99 となり、2 群間の差は統計学的に有意ではなかった ($P=0.4798$)。Per Protocol (PP) 解析の結果も ITT 解析結果と同様であった。

有効性のすべての副次評価項目についても、解析結果は 2 群間でほぼ同等であった。ITT 解析の結果、有効性概括評価について求めたベースラインからの変化量の調整済み平均値 (LS mean) はレボセチリジン 5 mg では -10.49、ロラタジン 10 mg では -11.22 となり、2 群間の差は統計学的に有意ではなかった ($P=0.4229$)。SSRI の調整済み平均値 (LS mean) も ITT 解析の結果、レボセチリジン 5 mg では 61.80%、ロラタジン 10 mg では 67.98% となり、2 群間の差は統計学的に有意ではなかった ($P=0.3966$)。

安全性の結果：**有害事象**

レボセチリジン 5 mg では、7 名 (20.6%) の被験者において計 10 件の有害事象が報告された。ロラタジン 10 mg では 2 名 (6.1%) で計 5 件の有害事象が認められた。

有害事象の重症度はすべて、軽度であった。治験薬と関連性ありと判定された有害事象は、レボセチリジン 5 mg では 3 名 (8.8%)、ロラタジン 10 mg では 1 名 (3.0%) に発現した。レボセチリジン 5 mg では 1 名が有害事象により治験薬投与を中止した。重篤な有害事象は認められず、有害事象による治験の中止もなかった。

身体検査所見

いずれの被験者についても、ベースラインおよび投与終了時の身体検査に異常所見は認められなかった。

バイタルサイン

測定したバイタルサインのいずれのパラメータについても、投与前後の平均値に臨床的に重要な差は認められなかった。

レボセチリジン 5 mg およびロラタジン 10 mg で認められた収縮期血圧の平均変化量はそれぞれ -1.5 mmHg および -1.8 mmHg で、拡張期血圧の平均変化量はそれぞれ -2.4 mmHg および -1.5 mmHg となり、心拍数の平均変化量はそれぞれ -1.4 bpm および -1.1 bpm であった。これらの平均変化量はバイタルサインの正常な変動範囲内であると判断された。変化のパターンや時間に関連した傾向は認められなかった。

12 誘導心電図

いずれの心電図パラメータについても、投与後に臨床的に重要な投与前からの変化は認められなかった。

臨床検査結果

個々の臨床検査値の投与前からの変化はいずれも、治験責任医師により臨床的に重要でないと判断された。

結論：

統計学的にみて、レボセチリジン 5 mg とロラタジン 10 mg の有効性には差がないと考えられた。SAR と臨床診断された中国人患者にレボセチリジンを投与しても安全であるといえる。

報告書の日付：

20■年 ■月 ■日

A00391試験

総括報告書シノプシス（概要） A00391 試験

治験依頼者名／企業名： UCB S.A. Belgium	各治験の要約表 モジュール 5.3.5.1 中の該当箇所	(審査当局使用欄)
商品名： Xyzal [®]	分冊番号：	
有効成分名： レボセチリジン塩酸塩	ページ：	
治験の標題： 芝花粉の季節性アレルギー性鼻炎の成人患者に対するレボセチリジンとデスロラタジン（各 5 mg カプセル 1 日 1 回、3 週間投与）の臨床的有効性を比較検討する単施設二重盲検ランダム化 2 並行群間比較試験		
治験責任医師： [REDACTED] (ドイツ)		
治験実施施設： ドイツ国内の 1 施設		
公表文献（引用文献）： 該当なし		
治験実施期間（年数）： 最初の被験者の組入れ日：20■■年■■月■■日 最後の被験者の完了日：20■■年■■月■■日	開発のフェーズ： 第IV相 - 治療的使用による探索試験	
目的： 本第IV相試験の主要目的は、投与第1週終了時点の被験者の満足度／不満足度（被験者が投与第1週終了時に治療薬の投与継続を希望するか、または代替治療薬への切替えを希望するかどうか）に基づき、レボセチリジン 5 mg とデスロラタジン 5 mg の臨床的有効性を比較検討することであった。 副次目的は以下のとおりであった。 ● 治療薬の切替えを希望した被験者と、下記の評価基準との相関性を検討する。 <ul style="list-style-type: none"> ● 投与第1週における5症状の合計スコア（T5SS：くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒、眼のそう痒、鼻閉の過去24時間の症状を4段階で評価した5症状の合計スコア）の平均値 ● 投与第1週における T5SS のベースラインからの平均変化量 ● 投与第1週における5つの個別症状スコアの平均値 ● 投与第1週における5つの個別症状スコアのベースラインからの平均変化量 		

- 治療薬の切替えを希望した被験者を対象として投与第1週終了時のレボセチリジン 5 mg とデスロラタジン 5 mg を不満足の原因を分析し比較する。
- 投与第1週終了時に希望した治療薬に対する被験者の満足度／不満足度を試験終了時に検討する。
- 被験者の自己評価による標準的な7段階の全般改善度スケールに基づいた投与第1週終了時の疾患の進行度を検討する。
- レボセチリジン 5 mg の安全性プロファイルを検討する。

探索的目的は以下のとおりであった。

- 下記の評価基準により、レボセチリジン 5 mg とデスロラタジン 5 mg の臨床的有効性を比較検討する。
 - 投与第1週における4症状の合計スコア (T4SS：くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒、眼のそう痒の過去24時間の症状を4段階で評価した4症状の合計スコア) のベースラインからの平均変化量
 - 投与第1週における4つの個別症状スコアのベースラインからの平均変化量
 - 投与第1週のうち、芝花粉濃度が20、30、40 grains/m³/24h以上であった花粉飛散日のT4SS平均値および個別症状スコアの平均値
 - 2つの被験者部分集団を対象とした投与第1週～3週のT4SSと4つの個別症状スコアの平均変化量
- 投与第1週における初めて症状改善を感じるまでの時間(中央値)から、レボセチリジン 5 mg とデスロラタジン 5 mg の効果発現を比較検討する。
- 投与第1週においてレボセチリジン 5 mg およびデスロラタジン 5 mg 投与で初めて十分な症状改善を感じるまでの時間を評価する。
- レボセチリジン 5 mg およびデスロラタジン 5 mg の以下の臨床的有効性を比較検討する。
 - 投与第1週終了時の0～10 cmのVisual Analog Scale (VAS) による評価
 - 投与第1週終了時に睡眠の質および日常生活動作の質に及ぼす治療の影響を0～10 cmのVASにて評価することにより、レボセチリジン 5 mg およびデスロラタジン 5 mg の臨床的有効性を比較検討する。

治験方法：

二重盲検、ランダム化、2並行群間比較、臨床的有効性試験であり、ランダム化の1週間後に他の治療薬への切替え可能とした。治療薬の切替えは3回目の来院 (V3) 時に被験者本人が治験責任医師と相談の上、意志決定することとした。

被験者数：

合計で267名の被験者をスクリーニングし、このうち、200名をランダム化し、Intention-to-treat (ITT) 解析集団とした。これらの被験者をデスロラタジン 5 mg (N=100) またはレボセチリジン 5 mg (N=100) のいずれかに割り付けた。平均年齢は34.5歳で、男女別内訳は200名のうち女性97名(48.5%)、男性103名(51.5%)であった。

診断および主要な組入れ基準：		
<ul style="list-style-type: none"> 18歳以上の成人男性または成人女性 SARの病歴を有し、治療期間が2年以上の被験者 過去1年以内の皮膚プリックテストが陽性（膨疹径が希釈対照と比較して3mmより大きい場合）、または芝花粉に対する特異的IgE抗体検査（RAST）が陽性（3.5 IU/mL以上）の被験者（1年未満） 3～7日間のベースライン期間に評価したT5SSの平均値が8以上である被験者 		
被験薬：	用量および投与方法：	ロット番号：
レボセチリジン	5 mg カプセル 1日1回（朝）	■108
投与期間：		
3週間の投与期間を含め、計4週間		
対照薬：	用量および投与方法：	ロット番号：
デスロラタジン	5 mg カプセル 1日1回（朝）	■107
評価基準：		
有効性：		
有効性の主要評価項目：		
投与第1週終了時に代替治療薬への切替えを希望した被験者の割合。		
有効性の副次評価項目：		
<ul style="list-style-type: none"> 投与第1週におけるT5SS - 平均値およびベースラインからの平均変化量 投与第1週における個別症状スコア - 平均値およびベースラインからの平均変化量 投与第1週終了時の全般改善度スケール 投与第1週終了時の代替治療薬への切替え理由 代替治療薬への切替えを希望し、投与第3週終了時に代替治療薬に満足していた被験者数 		
有効性の探索的評価項目：		
<ul style="list-style-type: none"> 投与第1週におけるT4SS - 平均値およびベースラインからの平均変化量 投与第3週におけるT4SS - 投与第1週からの平均変化量 投与第3週における個別症状スコア - 同スコアの投与第1週からの平均変化量 投与第1週における初めて症状改善を感じるまでの時間 投与第1週における初めて十分な症状改善を感じるまでの時間 投与第1週終了時に全般的な症状軽減の速さを評価したVASスコア ランダム化時点および投与第1週終了時に鼻閉の重症度を評価したVASスコア - スコアの平均値および投与第1週終了時のVASスコアのランダム化時点からの平均変化量 投与第1週終了時に鼻閉の症状軽減の作用発現の速さを評価したVASスコア 投与第1週終了時に睡眠の質および日常生活動作の質への影響を評価したVASスコア 		

安全性：

全試験期間中に被験者によって報告された有害事象の発現頻度、重症度、内容および持続期間、身体検査（診察）所見、ならびにバイタルサイン。

統計手法：

有効性の主要評価項目は、Fisher の直接確率検定にて解析した。

治療薬切替えと症状スコアまたは全般改善度スケールとの相関性の検討には、ロジスティック回帰を用いた。

全般改善度スケールは Cochran-Mantel-Haenszel 検定にて群間比較を行った。

探索的評価項目はすべて、要約統計量を示すこととし、統計学的な推定は行わないこととした。

有害事象についてはその発現件数、内容、および持続期間を記述的に解析した。

要約—結論**有効性の結果：****主要評価項目**

投与第 1 週終了時に代替治療薬への切替えを希望した被験者は、デスロラタジン 5 mg で 55 名 (55%)、レボセチリジン 5 mg で 57 名 (57%) であった。

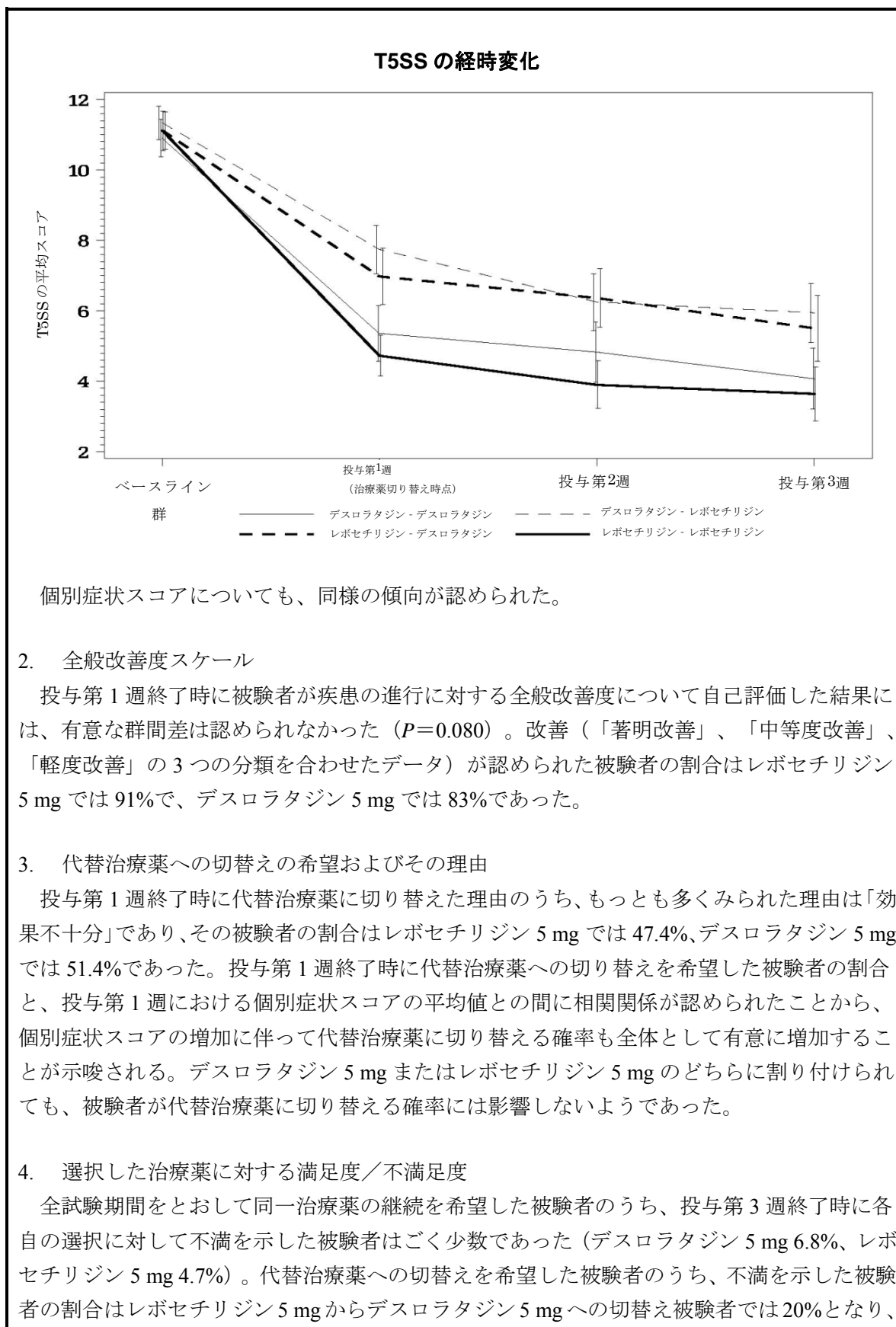
代替治療薬への切替えに、有意な群間差は認められなかった ($P=0.887$)。Per Protocol (PP) 解析集団について実施した統計解析の結果も、この結果を裏付けるものであった ($P=1.000$)。

副次評価項目

1. ベースラインおよび投与第 1 週における T5SS および個別症状スコア

投与第 1 週における T5SS のベースラインからの平均変化量に基づいて検討した減少度はデスロラタジン 5 mg と比べてレボセチリジン 5 mg の方が大きかった。

T5SS の平均減少度 [標準偏差 (SD)] は、レボセチリジン 5 mg 継続被験者では -6.39 (2.23)、デスロラタジン 5 mg 継続被験者では -5.59 (2.86) であった。また、レボセチリジン 5 mg からデスロラタジン 5 mg への切替え被験者では -4.09 (2.71)、デスロラタジン 5 mg からレボセチリジン 5 mg への切替え被験者では -3.59 (2.70) であった。



デスロラタジン 5 mg からレボセチリジン 5 mg への切替え被験者 (11.1%) のほぼ 2 倍となった。

探索的評価項目

1. 症状スコアの経時変化

投与第 1 週における T4SS の平均減少度 (SD) は、レボセチリジン 5 mg では -4.39 (2.25)、デスロラタジン 5 mg では -3.85 (2.47) であった。

投与第 2 週において T4SS の平均スコアがもっとも低かったのは、レボセチリジン 5 mg / レボセチリジン 5 mg 投与、次いでデスロラタジン 5 mg / デスロラタジン 5 mg 投与の被験者であった。デスロラタジン 5 mg / レボセチリジン 5 mg 投与とレボセチリジン 5 mg / デスロラタジン 5 mg 投与の被験者の平均スコアは非常に近接していた。この傾向は平均 T5SS について認められた傾向と類似していた。

投与第 1 週～3 週において T4SS の平均スコアにもっとも改善が認められたのはデスロラタジン 5 mg / レボセチリジン 5 mg 投与であり、次いでレボセチリジン 5 mg / デスロラタジン 5 mg 投与の被験者であった。

投与第 1 週終了時に代替治療薬に切り替えた被験者では、本試験の第 2 期、すなわち、投与第 2 週～3 週に T4SS および T5SS について認められた傾向は非常に関心が持たれる結果であった。

投与第 1 週のデスロラタジン 5 mg による改善は、レボセチリジン 5 mg による改善と比較してわずかに低かった。しかし、レボセチリジン 5 mg へ切り替えた後の投与第 1 週終了時から投与第 3 週までの期間の T4SS および T5SS の推移は、レボセチリジン 5 mg からデスロラタジン 5 mg に切り替えた被験者のスコアと交差し、投与第 3 週 (試験終了) 時には、デスロラタジン 5 mg からレボセチリジン 5 mg に切り替えた被験者の T4SS および T5SS の平均スコアはレボセチリジン 5 mg からデスロラタジン 5 mg に切り替えた被験者よりも高かった。

2. 改善および十分な改善を最初に感じるまでの時間

レボセチリジン 5 mg の 92% およびデスロラタジン 5 mg の 85% の被験者が改善を感じた。これらの被験者において、初めて改善を感じるまでの時間の中央値 [第 1 四分位数 (Q_1) - 第 3 四分位数 (Q_3)] はレボセチリジン 5 mg では 4.25 (2.50 - 9.08) 時間で、デスロラタジン 5 mg では 3.04 (1.00 - 6.83) 時間であった。

十分な改善を感じた被験者の割合はレボセチリジン 5 mg では 72% で、デスロラタジン 5 mg では 65% であった。これらの被験者において、初めて十分な改善を感じるまでの時間の中央値 (Q_1 - Q_3) はレボセチリジン 5 mg では 19.00 時間 (6.17 - 33.75) で、デスロラタジン 5 mg では 27.25 時間 (4.92 - 73.42) であった。

3. VAS スコア

レボセチリジン 5 mg の 90%およびデスロラタジン 5 mg の 83%の被験者に症状の軽減が認められた。VAS スコアが高いほど、全般的症状／鼻閉に対する軽減効果が速やかに発現すること、あるいは睡眠／日常生活動作の質が高いことを示している。両投与群のVASスコアの集計データを下記に示す。VAS スコアに関する結果は一貫して、レボセチリジン 5 mg の被験者ではデスロラタジン 5 mg の被験者に比較して全般的な症状および鼻閉に対する軽減効果が速やかに発現し、睡眠および日常生活動作の質も高まるという傾向を示すものであった。

		デスロラタジン 5 mg	レボセチリジン 5 mg
全般的な症状の軽減速度	平均値 (SD)	5.75 (2.42)	6.27 (2.62)
	中央値	6.30	7.10
	Q ₁ - Q ₃	4.00 - 7.60	4.60 - 8.00
鼻閉の軽減速度	平均値 (SD)	5.15 (2.56)	5.88 (2.62)
	中央値	5.20	6.30
	Q ₁ - Q ₃	3.00 - 7.40	3.95 - 8.10
睡眠の質への影響	平均値 (SD)	6.10 (2.98)	6.34 (3.00)
	中央値	6.50	6.60
	Q ₁ - Q ₃	4.50 - 8.55	4.70 - 9.20
日常生活動作の質への影響	平均値 (SD)	5.69 (2.98)	6.28 (2.91)
	中央値	6.25	6.60
	Q ₁ - Q ₃	3.15 - 8.30	4.00 - 8.90

安全性の結果：

本試験で得られた安全性の結果は、レボセチリジンに関してすでに得られているデータと同様であった。もっとも多くみられた有害事象は頭痛（デスロラタジン 5 mg 16.8%、レボセチリジン 5 mg 20.8%）、疲労（デスロラタジン 5 mg 7.7%、レボセチリジン 5 mg 10.4%）、下痢（デスロラタジン 5 mg 2.6%、レボセチリジン 5 mg 0.6%）、鼻出血（レボセチリジン 5 mg 2.6%）であった。

疲労は 30 名で報告があり、このうちレボセチリジン 5 mg に割り付けられた 2 名については試験への組入れ時点ですでに疲労が報告されていた。治験薬と関連性ありと判定された疲労の発現頻度はデスロラタジン 5 mg では 6.5%、レボセチリジン 5 mg では 9.7%であった。

また、治験薬と関連性ありと判定された頭痛の発現頻度は、デスロラタジン 5 mg では 2.6%、レボセチリジン 5 mg では 1.3%であった。

本試験中には、治験薬の投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象および死亡は認められなかった。

バイタルサインに重要な変化はみられず、身体検査所見についても重要な異常所見は認められなかった。

結論：

レボセチリジン 5 mg またはデスロラタジン 5 mg のいずれかの投与を受けた被験者間で、代替治療薬へ切り替えた被験者の割合に差は認められなかった。

主要評価項目以外の評価項目については、統計学的に有意な群間差を検出するための検出力を算出していなかった。しかし、結果から以下の傾向が示された。

1. 投与第1週では、デスロラタジン 5 mg 投与と比較して、レボセチリジン 5 mg 投与では T4SS および T5SS がより著明に改善された。治療薬の切替え希望と症状スコアは有意に相関していたにもかかわらず、上記の症状スコアの改善が治療薬の切替え希望には影響しなかった。以上の結果から、本試験の主要評価項目は有用性を十分識別できる臨床試験の評価項目ではなかったことが考えられた。そのおもな理由として、治療薬切替えの希望は被験者の好奇心（報告としてはない）の影響を受ける可能性があることが考えられる。
さらに、本試験の対象被験者には、代替治療薬に切り替え、または同一治療薬を継続の希望を決定する前に、2剤を比較する機会が与えられていなかった。このため、治療薬切替えの希望は、十分な2剤の使用経験に基づくのではなく、個人的な期待に基づくものとなった。このことは、代替治療薬（レボセチリジンまたはデスロラタジン）への切替えを希望した被験者は、切替えを希望しなかった被験者と比べ、希望決定時点の症状がほとんど軽減されていなかったことから裏付けられた。
2. レボセチリジン 5 mg によって得られた満足度は、デスロラタジン 5 mg によって得られた満足度よりも高かった。特に、レボセチリジン 5 mg からデスロラタジン 5 mg への切替えに対して不満を示した被験者の割合は、デスロラタジン 5 mg からレボセチリジン 5 mg への切替えに不満を示した被験者の割合の約2倍であった。
3. レボセチリジン 5 mg では、全般的な症状および鼻閉に対する軽減効果がより速やかに発現し、睡眠および日常生活動作の質に対する満足度が高く、鼻閉に対してより良好な軽減が得られるという傾向が示された。
4. デスロラタジン 5 mg では「改善されず」と実感した被験者の割合がレボセチリジンの約2倍であった。
5. レボセチリジン 5 mg では初めに十分な改善を感じるまでの時間がデスロラタジン 5 mg よりも短かった。

安全性データはレボセチリジン 5 mg の安全性プロファイルを十分裏付けるものであった。本試験中には、予測できない所見は認められなかった。両投与群を通じ、H₁受容体拮抗薬投与時に予測される有害事象が認められた。

報告書の日付：

20■年■月■日

A00303試験

総括報告書シノプシス（概要） A00303 試験

治験依頼者名／企業名： UCB S.A. – Pharma Sector Belgium	各治験の要約表 モジュール 5.3.5.1 中の該当箇所	(審査当局使用欄)
商品名： Xyzal [®]	分冊番号：	
有効成分名： レボセチリジン塩酸塩	ページ：	
治験の標題： 6～12歳の季節性アレルギー性鼻炎の小児患者に対するプラセボを対照としたレボセチリジン（ucb 285565 mg 錠、1日1回夜、6週間投与）の有効性および安全性を検討する第IV相多施設共同ランダム化二重盲検比較試験		
治験調整医師： フランス： ██████████ ██████████ ドイツ： ██████████		
治験実施施設： 予定医療機関数 52 施設。そのうち 30 施設で被験者を組入れた。		
公表文献（引用文献）： なし		
治験実施期間： 最初の被験者の組入れ日：20██年██月██日 最後の被験者の完了日：20██年██月██日	開発のフェーズ： 第IV相（治療的使用による試験）	
主要目的： 投与第1週～2週における4つの鼻症状合計スコア（T4SS：くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒、眼のそう痒）に基づき、レボセチリジン5mgの季節性アレルギー性鼻炎（SAR）に対する軽減効果を検討する。		
治験方法： 6～12歳のSARの小児患者を対象として、レボセチリジン5mg錠を1日1回夜に、6週間投与したときの有効性および安全性を検討する二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、多施設共同試験であった。		
被験者数： 本治験の予定被験者数は292名以上であったが、実際には、花粉飛散期終了時点で223名をスクリーニングしており、そのうち177名をランダム化した。		
	プラセボ (N=88)	レボセチリジン 5 mg (N=89)
女兒／男兒の比率	38.6%/61.4%	29.2%/70.8%

診断および主要な組入れ基準：		
SAR の罹患期間が 1 年以上に及ぶ 6～12 歳の男児または女児で、過去 12 ヶ月以内の皮膚テスト陽性または芝・雑草花粉に対する特異的 IgE 抗体検査（RAST）陽性で、組入れ期間中の T4SS の平均スコアおよびランダム化前日の T4SS がともに 6 を超えていた被験者。		
治験薬： レボセチリジン 5 mg 錠	用量および投与方法： 1 錠を 1 日 1 回夜に経口投与	ロット番号： ■015
投与期間： 6 週間		
対照薬： プラセボ錠	用量および投与方法： 1 錠を 1 日 1 回夜に経口投与	ロット番号： ■020
評価基準：		
有効性：		
有効性の主要評価項目：		
投与第 1 週～2 週における T4SS の平均スコア。T4SS は、くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒、眼のそう痒の合計スコアと定義した。		
安全性：		
有害事象および身体検査データ		
統計手法：		
有効性の主要解析：		
主要解析は Intention-to-Treat (ITT) 解析集団を対象として実施した。主要評価項目である投与 1 週～2 週における T4SS の平均スコアは、投与群を因子とし、ベースラインの T4SS を共変量とする共分散分析により解析した。治療効果は、プラセボとレボセチリジン 5 mg 間の調整済み T4SS 平均スコアの差の 95%信頼区間 (95%CI) から推定し、対応する <i>P</i> 値を示した。		
主要評価項目については、ITT 解析集団以外に Per Protocol (PP) 解析集団を対象とした解析も実施した。		
副次解析：		
患者日誌に基づく評価項目 (T4SS および鼻閉を含む各症状スコア) も、有効性の主要評価項目と同様に解析した。		
探索的解析：		
探索的評価項目はすべて、ITT 解析集団のみを対象として投与群別に記述的に要約した。		
安全性の評価：		
安全性の解析は ITT 解析集団を対象として実施した。有害事象は投与群、器官別大分		

類および基本語別に記述的に要約した。また、重症度別および治験薬との関連性別に集計した有害事象、ならびに治験中止に至った有害事象および重篤な有害事象を表にまとめた。

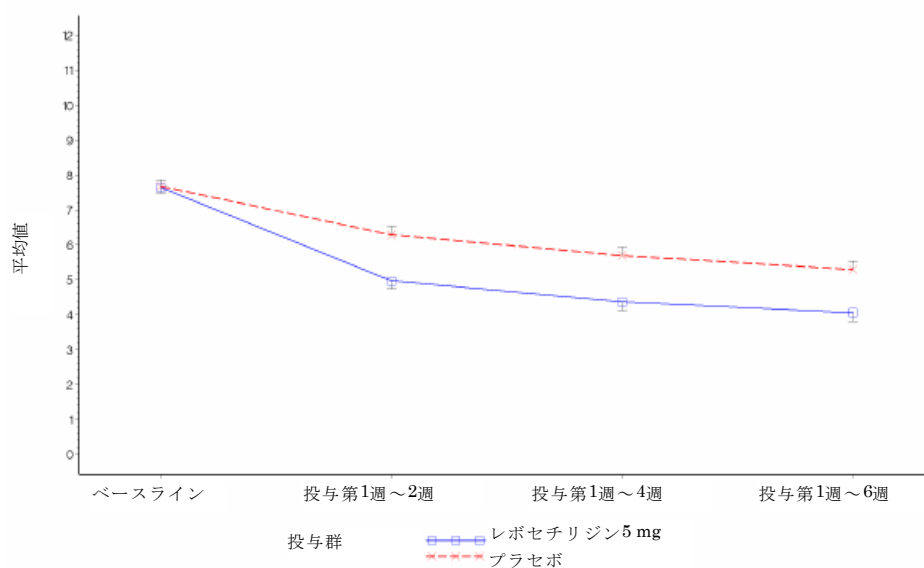
要約および結論：

有効性の結果：

有効性の主要評価項目：

期間	投与群	被験者数	ベースラインの 平均値(SD)	平均値 (SD)	調整済み 平均値(SE)	プラセボとの差 ^(a) [95%CI]
投与第1週 ～2週	プラセボ	87	7.67(1.73)	6.29(2.33)	6.27(0.23)	
	レボセチリジン 5 mg	87	7.61(1.36)	4.97(2.09)	4.98(0.23)	1.29[0.66; 1.92]

(a) $P < 0.001$



各期間の平均値±標準誤差 (SE) を示している

4 症状の合計スコアの期間別平均値 - ITT 解析集団

PP 解析集団では、調整済み平均スコアの差はわずかに大きく、統計学的に有意であった。有効性の主要評価項目について得られた結果は、複数の副次評価項目、すなわち、各治療期間および投与第1週～5週の T4SS ならびに投与第1週～4週までの各症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒）のスコアとも一貫したものであった。また、眼のそう痒および鼻閉の症状のスコアに対しても、レボセチリジンは良好な治療効果を発揮する傾向が認められた。

疾患の進行に対する全般改善度を検討したところ、レボセチリジン 5 mg による中等度または著明改善であった被験者数は、治験責任医師または保護者による評価ではプラセボの2倍、小児本人による評価では3倍以上であった。

また、6週間の投与期間を通じ、ベースラインと比較して50%以上の改善率が示された被験者数も、レボセチリジン 5 mg はプラセボのほぼ2倍であった。さらに、ベースラインと比較して70%以上の改善率が示された被験者の数は、レボセチリジン 5 mg でプラセボの3倍であった。喘息症状およびその救済薬使用の軽減に対する有用性は確認できなかった。これは、喘息に罹患している被験者がプラセボでは30名、レボセチリジン 5 mg では37名と少なく推定分析を実施できなかったため、喘息症状およびその救済薬使用の軽減に対するレボセチリジンの効果について明確な結論を導くことは不可能であった。また、鼻炎の救済薬使用の軽減および同一薬剤服用の継続希望に対する明確な効果はいずれも認められなかった。

小児鼻結膜炎 QOL 質問票 (PRQLQ) にて評価した健康関連 QOL は、投与開始2週間後には、プラセボと比較しレボセチリジン 5 mg で著明に改善された。しかし、投与開始4週間後および6週間後の評価では、プラセボと比較した健康関連 QOL の改善は減弱した。

安全性の結果：

治療期間に発現した有害事象の全体の発現頻度は両群ともほぼ同等であった。本試験では鼻出血の発現頻度が高かったが、この点を除くと、本試験で得られた安全性データはレボセチリジンの過去の使用経験と一致するものであった。レボセチリジン 5 mg では、有害事象による中止被験者は認められなかった。

結論：

本試験では、組入れ被験者数が予定被験者数を下回っていたものの、6～12歳の SAR の小児患者にみられる鼻炎症状の改善に関して、レボセチリジン 5 mg のプラセボに対する優越性が明確に実証された。健康関連 QOL および疾患の進行に対する全般改善度に対しても、レボセチリジンの効果が認められた。鼻出血の発現頻度が高かったが、その他の安全性データは、過去に得られたレボセチリジンのデータと一致したものであった。

報告書の日付：

20■年 ■月 ■日

A00349試験

総括報告書シノプシス（概要） A00349 試験

治験依頼者名／企業名： UCB S.A. – Pharma Sector Chemin du Foriest 1420 Braine-l'Alleud - BELGIUM	各治験の要約表 モジュール中の該当箇所：	(審査当局使用欄)
商品名： Xyzal®	分冊番号：	
有効成分名： レボセチリジン塩酸塩	ページ：	
治験の標題： 通年性アレルギー性鼻炎（PAR）治療におけるレボセチリジン（5 mg 錠 1 日 1 回投与）とロラタジン（10 mg 錠 1 日 1 回投与）の有効性および安全性を比較検討する治験責任医師への単盲検多施設共同ランダム化実薬対照並行群間比較試験		
治験責任医師： [Redacted] [Redacted]		
治験実施施設： [Redacted] [Redacted]		
公表文献（引用文献）： 該当なし		
治験実施期間（年数）： 20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	開発のフェーズ： 第Ⅲ相	
目的： 主要目的： PAR の中国人被験者を対象に 14 日間の投与期間における 5 症状の合計スコア（T5SS）に基づき、レボセチリジン 5 mg による鼻炎症状改善効果をロラタジン 10 mg との比較の下に確認する。なお、T5SS は PAR 患者への 2 週間の治験薬投与後に治験責任医師が記録することとした。 副次目的： 以下の評価項目の評価により、PAR に対するレボセチリジン 5 mg とロラタジン 10 mg の有効性を比較検討する。 <ul style="list-style-type: none"> ● 治験薬投与終了時の治験責任医師による有効性概括評価 ● 患者日誌に基づいた被験者の評価による投与第 1 週および投与第 1 週～2 週における T5SS（過去 24 時間評価）および 5 つの個別鼻症状スコア ● 治験薬投与終了時の治験責任医師の評価に基づく症状スコア減少度（SSRI） ● 治験責任医師の評価に基づく個別症状スコアおよび日常生活の質スコア 		

PAR 患者に対するレボセチリジン 5 mg 錠 1 日 1 回 2 週間経口投与の安全性を検討する。
<p>治験デザイン：</p> <p>本治験は、PAR の治療におけるレボセチリジン 5 mg 錠 1 日 1 回経口投与とロラタジン 10 mg 錠 1 日 1 回経口投与の有効性および安全性を比較検討することを目的として、治験責任医師に対して盲検化した、多施設共同、ランダム化、実薬対照、並行群間比較試験であった。</p> <p>約 72 名の被験者を上記実施医療機関 2 施設で組み入れ、レボセチリジン 5 mg またはロラタジン 10 mg のいずれかにランダムに割り付けることとした。レボセチリジン 5 mg およびロラタジン 10 mg にランダムに割り付ける被験者数は各 36 名とした。</p>
<p>被験者数：</p> <p>予定被験者数：72 名</p> <p>ランダム化した被験者数：レボセチリジン 5 mg 35 名、ロラタジン 10 mg 36 名</p> <p>治験薬投与被験者数：レボセチリジン 5 mg 35 名、ロラタジン 10 mg 36 名</p> <p>完了被験者数：レボセチリジン 5 mg 32 名、ロラタジン 10 mg 34 名</p> <p>5 名の被験者については、来院せずとの理由で、治験を中止した。</p>
<p>診断および主要な組入れ基準：</p> <p>PAR と臨床診断された 18～60 歳の男性または女性被験者</p>
<p>被験薬、用量および投与方法、ロット番号／有効期限：</p> <p>レボセチリジン 5 mg 経口錠、1 日 1 回、ロット番号：F■4513</p>
<p>投与期間：</p> <p>最長 3 週間：最長 1 週間のスクリーニング期間（ランダム化のための来院前 7 日間以内）と 2 週間の投与期間。</p>
<p>対照薬、用量および投与方法、ロット番号：</p> <p>ロラタジン 10 mg 経口錠、1 日 1 回、ロット番号：F■0518</p>
<p>評価基準：</p> <p>有効性：</p> <p>有効性の主要評価項目：</p> <p>有効性の主要評価項目は、治験責任医師が記録したベースラインの T5SS と 2 週間の投与期間終了時に治験責任医師が記録した T5SS との差と定義した。T5SS とは、くしゃみ発作、鼻汁、鼻・耳・咽喉のそう痒、鼻閉、眼症状の 5 症状の合計スコアとした。個別症状スコアはそれぞれ、0～3 の 4 段階で評価し、スコアが低いほど、症状が軽度であることを示している。</p> <p>有効性の副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与終了時の治験責任医師による有効性概括評価のベースラインとの差。治験責任医師による有効性概括評価とは、治験責任医師の評価に基づく T5SS スコアと治験責任医師の評価に基づく日常生活の質合計スコア（日常生活、就労／学業、および

睡眠の質の合計スコアであり、それぞれの質を0～3の4段階で評価し、スコアが低いほど、支障が少ないことを示している)の合計と定義した。

- 患者日誌に基づく被験者の評価による投与第1週および投与第1週～2週におけるT5SS（過去24時間評価）の平均スコアおよび患者日誌に基づく5つの個別症状スコア
- 2週間の投与終了時に治験責任医師が評価したSSRI。SSRIとは、治験責任医師の評価に基づくT5SSのベースライン時と投与終了時のスコアの差をベースライン値で除した値と定義した。

安全性：

安全性は、投与後に認められたバイタルサイン、心電図、臨床検査パラメータおよび身体検査所見の投与前からの変化ならびに有害事象の発現頻度に基づいて評価した。

統計手法：

人口統計学および他の基準値の特性については、要約統計量（極値、平均値、標準偏差）または頻度分布表を示した。

有効性の主要および副次評価項目については、治験実施計画書に従い、95%信頼区間、平均値、標準偏差、極値などの要約統計量を算出した。

群間差を検討するため、有効性の評価項目については投与群間の比較も行った。しかし、本治験ではこれらの比較を行うための検出力を算出しておらず、また治験実施計画書にもこのような比較は計画されていなかった。したがって、これらの比較は探索的目的でのみ実施することとした。

治験実施計画書には、SSRIは治験責任医師の評価による投与前と投与第1週～2週のPAR症状合計スコアの差と定義されており、主要評価項目と類似していた。しかし、症例報告書（CRF）のSSRIの定義は、5症状の合計スコアをベースラインの症状スコアで除して求めた5症状の合計スコアのベースラインからの変化率としていた。症状スコア減少度の検討の際には、CRFの定義を用いることとした。

治験実施計画書には、有効性概括評価はPAR症状の全般スコアと日常生活スコアの合計と定義し、PAR症状の全般スコアは0～3（0＝症状なし、1＝軽度、2＝中等度、3＝重度）の4段階で評価すると規定されていた。今回の有効性概括評価に関する解析では、全般PAR症状スコアではなく、T5SSを用いることとした。

バイタルサイン、心電図、臨床検査パラメータ、および身体検査所見の治験薬投与前から投与後の変化についても、解析を実施した。さらに、治療期間に発現した有害事象の発現頻度も、基本語、治験薬との関連性、および重症度別に集計した。

要約—結論**人口統計学的特性（患者背景）：**

被験者はすべて、アジア人／モンゴル人であり、被験者の大半は女性（60.6%）であった。平均年齢は37.3歳（範囲17～60歳）で、平均身長は165.2 cm（範囲131～182 cm）、平均体重は61.0 kg（範囲45～81 kg）であった。2つの投与群を比較した場合、被験者の性別、年齢、人種、身長および体重はほぼ同様であった。

有効性の結果：

有効性の主要評価項目、すなわち、治験責任医師の評価によるベースラインのT5SSと投与第1週～2週におけるT5SSとの差については、Intention-to-Treat（ITT）解析では、ベースラインからの変化量の調整済み平均値はレボセチリジン5 mgでは-4.54、ロラタジン10 mgでは-3.83となり、2群間の差は統計学的に有意ではなかった（ $P=0.3552$ ）。Per protocol（PP）解析の結果もITT解析結果と同様であった。

有効性のすべての副次評価項目についても、解析結果は2群間でほぼ同等であった。ITT解析の結果、有効性概括評価について求めたベースラインからの変化量の調整済み平均値はレボセチリジン5 mgでは-8.30、ロラタジン10 mgでは-7.43となり、2群間の差は統計学的に有意ではなかった（ $P=0.4592$ ）。SSRIの調整済み平均値はレボセチリジン5 mgでは56.09%、ロラタジン10 mgでは46.61%となり、2群間の差は統計学的に有意ではなかった（ $P=0.3086$ ）。

安全性の結果：**有害事象**

レボセチリジン5 mgでは、7名（20.0%）の被験者において計7件の有害事象が報告された。ロラタジン10 mgでは2名（6.1%）で計7件の有害事象が認められた。

治験薬と関連性ありと判定された有害事象は、レボセチリジン5 mgでは4名（11.4%）、ロラタジン10 mgでは1名（2.8%）に発現した。有害事象による治験薬投与中止はなかった。重篤な有害事象は認められず、有害事象による治験の中止もなかった。

身体検査所見

いずれの被験者についても、ベースライン時および投与終了時の身体検査では異常所見は認められなかった。

バイタルサイン

測定したバイタルサインのいずれのパラメータについても、投与前後の平均値に臨床的に重要な差は認められなかった。

レボセチリジン5 mgおよびロラタジン10 mgに認められた収縮期血圧の平均変化量はそれぞれ0.5 mmHgおよび1.0 mmHgで、拡張期血圧の平均変化量はそれぞれ0.5 mmHgおよび-0.4 mmHgとなり、心拍数の平均変化量はそれぞれ-1.3 bpmおよび-2.6 bpmであった。これらの平均変化量はバイタルサインの正常な変動範囲内であると判断された。変化の

パターンや時間に関連した傾向は認められなかった。

12 誘導心電図

いずれの心電図パラメータについても、投与後に臨床的に重要な投与前からの変化は認められなかった。

臨床検査結果

被験者1名で報告された白血球数および好中球数は、臨床的に重要で、おそらく耳下腺の有害事象によるものと考えられた。その他の臨床検査値の投与前からの個別変化はいずれも、治験責任医師により臨床的に重要でないと判断された。

結論：

統計学的にみて、レボセチリジン 5 mg とロラタジン 10 mg の有効性には差がないと考えられた。PAR と臨床診断された中国人被験者にレボセチリジン 5 mg を投与しても安全であるといえる。

報告書の日付：

20■年 ■月 ■日

A00299試験

総括報告書シノプシス（概要） A00299 試験

治験依頼者名／企業名：	各治験の要約表 申請資料パートIV B 中の該当箇所	(審査当局使用欄)
商品名： Xyzal	分冊番号：	
有効成分名： レボセチリジン塩酸塩	ページ：	
治験の標題： 通年性アレルギー性鼻炎の成人患者に対するロラタジン 10 mg を対照としたレボセチリジン（5 mg カプセル1日1回、2週間投与）の有効性および安全性を検討する単施設ランダム化二重盲検比較試験		
治験調整医師： [REDACTED]		
治験実施施設： [REDACTED] 台北、台湾		
公表文献（引用文献）： 本報告書作成時点ではなし		
治験実施期間： 最初の被験者の組入れ日： 20[REDACTED]年 [REDACTED]月 [REDACTED]日 最後の被験者の完了日： 20[REDACTED]年 [REDACTED]月 [REDACTED]日	開発のフェーズ： 特定地域での治療試験（治験）（台湾における市販承認登録のサポートとなる追加試験であって、UCB が知的所有権を得て独占販売権を行使できるようにするための試験）	
目的： 本治験の目的は、（1）通年性アレルギー性鼻炎患者の症状改善にあたりレボセチリジン 5 mg/日 1日1回 2週間投与の有効性をレボセチリジン 10 mg/日 1日1回投与と比較検討すること、（2）通年性アレルギー性鼻炎患者に対するレボセチリジン 2週間投与の安全性および忍容性を検討することであった。		
治験方法： 二重盲検、ランダム化（被験者比 1：1）、並行群間比較、ロラタジン対照、単施設		

被験者数：

被験者数は約 80 名とし、各投与群に 30 名ずつ、計 60 名をランダム化する計画であった。実際には、62 名をランダム化し（レボセチリジン 30 名、ロラタジン 32 名）、このうち、50 名（レボセチリジン 24 名、ロラタジン 26 名）を Per Protocol (PP) 解析集団とした。ランダム化されたものの、PP 解析集団に組み込まれなかった 12 名の内訳は、治験中止 5 名（レボセチリジン 3 名、ロラタジン 2 名）およびプロトコール違反 7 名（レボセチリジン 3 名、ロラタジン 4 名）であった。

診断および主要な組入れ基準：

つぎの条件をすべて満たす患者を、治験の組入れ対象とした。

- 通年性アレルギー性鼻炎の罹患期間が 2 年以上に及ぶ 18 歳以上の成人男性または成人女性
- ダニ、ゴキブリ、カビに対する皮膚テスト陽性（++ 以上）または血液検査陽性（クラス 2 以上）の患者
- ベースライン週での鼻症状合計スコア（NTSS）の平均値が 5 点以上の患者
- ランダム化の前日に評価した NTSS が 5 点以上の患者

治験薬、用量および投与方法、ロット番号／有効期限：

レボセチリジン、5 mg、カプセル剤、1 日 1 回経口投与
ロット番号：■021 有効期限：2003 年 3 月

投与期間：

1 週間のベースライン期間（投与せず）の後、14 日間の投与期間を設けた。

対照薬、用量および投与方法、ロット番号／有効期限：

ロラタジン、10 mg、カプセル（レボセチリジンと同一のカプセルに錠剤を充填）、1 日 1 回経口投与
ロット番号：■022 有効期限：2003 年 3 月

評価基準：**有効性：**

有効性の主要評価項目は、全投与期間における NTSS の平均値とした。なお、NTSS は、4 つの鼻炎症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒、鼻閉）のスコア合計と定義した。各症状は別々に、1 日 1 回夜、その 1 日をふり返って 0～3 段階で評価し（過去 24 時間評価）、患者日誌に記録することとした。

有効性の副次評価項目は、以下に示すとおりであった。

- 投与第 1 週における NTSS の平均値
- 投与第 1 週および全投与期間における 4 症状の合計スコア（T4SS）の平均値。T4SS は、鼻閉を除くヒスタミンに関連した 4 つのアレルギー性鼻炎の症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒、目のそう痒）のスコアの合計と定義した。なお、各症状は別々に 1 日 1 回、0～3 段階で評価し、患者日誌に記録することとした。
- 投与第 1 週および全投与期間における次の 5 つの鼻炎症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻の

そう痒、眼のそう痒、鼻閉) の各スコア。1日1回、0~3段階で評価し、患者日誌に記録することとした。

- 治験責任医師による5つの各鼻炎症状の評価。治験責任医師は被験者の各来院時に被験者にみられる5つの鼻炎症状を0~3段階で評価することとした。
- 治験責任医師による全般改善度スコア (IGES) の評価。治験責任医師は被験者の Visit 4 で全般改善度を0~3段階で評価することとした。
- 被験者による全般改善度スコア (SGES) の評価。被験者は Visit 4 で全般改善度を0~3段階で評価することとした。

安全性：

以下の項目に基づき、安全性プロファイルを評価した。

- 臨床検査
- 有害事象
- 身体検査
- バイタルサイン

統計手法：

有効性の主要評価項目は、ベースラインの NTSS の平均値を共変量とし、治療を因子とする共分散分析で投与群間の比較を行った。解析対象は ITT 解析集団とした。レボセチリジン群とロラタジン群間の差の推定値とその95%信頼区間 (CI) を示した。

患者日誌に基づく副次評価項目については、主要評価項目と同一の方法で解析した。全般改善度スコアは記述的に解析した。

要約および結論：

有効性の結果：

有効性の主要評価項目の NTSS は、両投与群とも、ベースラインと比較し臨床的に有意な改善が認められた。全投与期間のスコア (ベースラインでの群間差の調整済み平均値) はレボセチリジン 5 mg では 4.21、ロラタジン 10 mg では 4.96 となり、レボセチリジン 5 mg ではロラタジン 10 mg に比較して相対改善率は 28% [調整済み平均値の差 (ロラタジン 10 mg - レボセチリジン 5 mg = 0.74、95%CI : -0.34~1.82)] であった。しかし、統計学的に有意な差は認められなかった (有意水準 5%) 。

期間	投与	被験者数	平均値 (SD)	調整済み平均値 ^(a) (SE)	ロラタジンとの差 ^(b) [95%CI]	相対改善率 ^(c) (%)
ベースライン	レボセチリジン 5 mg	30	8.01 (1.73)			
	ロラタジン 10 mg	32	7.26 (1.66)			
投与第1週	レボセチリジン 5 mg	27	4.95 (2.58)	4.68 (0.413)	0.71 [-0.43,1.84]	32
	ロラタジン 10 mg	32	5.17 (2.26)	5.39 (0.379)		
全投与期間	レボセチリジン 5 mg	27	4.45 (2.26)	4.21 (0.393)	0.74 [-0.34,1.82]	28
	ロラタジン 10 mg	32	4.76 (2.26)	4.96 (0.360)		

(a) ベースラインスコアに対する調整済み平均値

(b) 調整済み平均値の差 (ロラタジン 10 mg - レボセチリジン 5 mg)

(c) ベースラインからのスコアの変化量に基づいて求めた、ロラタジンに対する相対改善率

注：SD=標準偏差；SE=標準誤差

data source：総括報告書 14.2.2 項の表 14.2.2.3、付録 16.2 の一覧表 16.2.6.1

すべての有効性の副次評価項目で、同様な結果が示された。すなわち、T4SS およびすべての鼻症状スコア（くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒、鼻閉、眼のそう痒）の調整済み平均値は、ロラタジン 10 mg に比べてレボセチリジン 5 mg で低かった（スコアが低いほど、効果は高い）が、この差はいずれも統計学的には有意ではなかった（有意水準 5%）。

被験者および治験責任医師による全般改善度の評価は、いずれもレボセチリジンの方がロラタジンよりも優れていた。レボセチリジン 5 mg では「良好～著明改善」と判定された被験者が、ロラタジン 10 mg と比較し 12～13%多かった。

安全性の結果：

治療期間に発現した有害事象は、被験者 20 名 [レボセチリジン 7 名 (23.3%)、ロラタジン 13 名 (40.6%)] に計 29 件 (レボセチリジン 12 件、ロラタジン 17 件) が認められた。いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上であった有害事象は、口内乾燥および傾眠であった。口内乾燥の発現は、レボセチリジンでは 1 名 (3.3%)、ロラタジンでは 4 名 (12.5%) であった。傾眠の発現は、レボセチリジン 5 mg では認められなかったが、ロラタジンでは 3 名 (9.4%) で認められた。レボセチリジン 5 mg で認められた有害事象のうち、5 事象が治験責任医師により治験薬と関連の可能性ありまたはたぶん関連ありと判定された。一方、ロラタジン 10 mg では、12 件の有害事象が治験責任医師により治験薬と関連の可能性あり、またはたぶん関連ありと判定された。しかし、両投与群とも、治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された有害事象はなかった。

本治験においては重篤な有害事象は認められなかった。すべての有害事象は治験責任医師により軽度～中等度と判定された。また、いずれの臨床検査結果も、ベースラインから投与終了時まで、臨床的に有意な変化は認められなかった。さらに、身体検査所見、バイタルサインおよび体重変化の評価項目についても、異常所見は認められなかった。

結論：

本治験の結果から、レボセチリジン 5 mg 1 日 1 回の服用により、アレルギー性鼻炎症状を有効にコントロールでき、ロラタジン 10 mg 1 日 1 回の服用と比較して良好な忍容性が示された。

有効性の主要評価項目 (NTSS) について両剤の効果を記述的統計量に基づいて比較した結果、ロラタジンに対するレボセチリジン投与の相対改善率は 28%であった。

報告書の日付：

20■年 ■月 ■日

A00304試験

総括報告書シノプシス（概要） A00304 試験

治験依頼者名／企業名： UCB S.A. – Pharma Sector	各治験の要約表 モジュール 5.3.5.1 中の該当箇所	(審査当局使用欄)
商品名： Xyzal [®]	分冊番号：	
有効成分名： レボセチリジン塩酸塩	ページ：	
治験の標題： 6～12歳のダニによる通年性アレルギー性鼻炎の小児患者に対するプラセボを対照としたレボセチリジン（ucb 28556 5 mg錠 1日1回夜、4週間投与）の有効性および安全性を検討する第Ⅲ相多施設共同ランダム化二重盲検比較試験		
治験調整医師： Prof. Paul Potter, MD		
治験実施施設： 本治験には南アフリカ共和国の25施設が参加した。		
公表文献（引用文献）： “Levocetirizine relieves symptoms of perennial allergic rhinitis in children”（レボセチリジンによる小児通年性アレルギー性鼻炎症状の軽減） 2003年10月19日～22日にチェコ共和国のプラハで開催された2003年度欧州小児科学会（Europaediatrics Conference）にてポスター／抄録を発表。		
治験実施期間： 最初の被験者の組入れ日：2002年4月23日 最後の被験者の完了日：2002年9月27日	開発のフェーズ： 第Ⅲ相（治療的使用による検証試験）	
目的： 本治験の主要目的は、投与第1週～2週における4症状の合計スコア（T4SS：くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒、眼のそう痒の合計スコア）に基づき、レボセチリジンの通年性アレルギー性鼻炎症状に対する軽減効果を検討することであった。小児本人または保護者は毎日、過去24時間の鼻炎症状を評価し、患者日誌に記録することとした。 副次目的は以下の項目を検討することであった。 <ul style="list-style-type: none"> ● 全投与期間（4週間）のT4SSの平均値 ● 各投与週のT4SSの平均値 ● 投与第1週～2週および全治療期間（4週間）における5症状の合計スコア（T5SS：くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒、眼のそう痒、鼻閉の合計スコア）の平均値 ● 投与第1週～2週および全投与期間（4週間）における各鼻炎症状スコア（くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒、眼のそう痒、鼻閉スコア）の平均値 ● 投与第1週、投与第1週～2週および全投与期間（4週間）における治療効果（有効率50%および70%） ● 疾患の進行に対する全般改善度（治験責任医師が投与期間終了時に判定） 		

<ul style="list-style-type: none"> 安全性 探索的目的は総括報告書 8 項に詳述した。 														
治験方法： 本治験は、6～12歳のダニ（HDMs）による通年性アレルギー性鼻炎の小児を対象としてレボセチリジン 5 mg を 1 日 1 回夜に 4 週間投与したときの有効性および安全性を検討する第Ⅲ相、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、多施設共同試験であった。被験者は計 5 回の来院を行うこととした。														
被験者数： 本治験の予定被験者数は 292 名（各群 146 名）以上とした。実際には、計 371 名をスクリーニングし、そのうち 306 名をランダム化した。その内訳は、プラセボ 152 名、レボセチリジン 5 mg 154 名であった。これら 306 名のうち、297 名が本治験を完了した。														
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ (N=152)</th> <th>レボセチリジン 5 mg (N=154)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>平均年齢 (SD) (歳)</td> <td>9.89 (1.87)</td> <td>9.87 (1.92)</td> </tr> <tr> <td>男児/女児の比率</td> <td>57.2% / 42.8%</td> <td>64.3% / 35.7%</td> </tr> <tr> <td>黒人/アジア人/白人/その他</td> <td>5.9% / 19.7% / 29.6% / 44.7%</td> <td>5.2% / 23.4% / 27.9% / 43.5%</td> </tr> </tbody> </table>				プラセボ (N=152)	レボセチリジン 5 mg (N=154)	平均年齢 (SD) (歳)	9.89 (1.87)	9.87 (1.92)	男児/女児の比率	57.2% / 42.8%	64.3% / 35.7%	黒人/アジア人/白人/その他	5.9% / 19.7% / 29.6% / 44.7%	5.2% / 23.4% / 27.9% / 43.5%
	プラセボ (N=152)	レボセチリジン 5 mg (N=154)												
平均年齢 (SD) (歳)	9.89 (1.87)	9.87 (1.92)												
男児/女児の比率	57.2% / 42.8%	64.3% / 35.7%												
黒人/アジア人/白人/その他	5.9% / 19.7% / 29.6% / 44.7%	5.2% / 23.4% / 27.9% / 43.5%												
診断および主要な組入れ基準： <ul style="list-style-type: none"> 6～12歳の男児または女児。 通年性アレルギー性鼻炎の罹患期間が1年以上である被験者。 過去12ヵ月以内の皮膚テストが陽性である（プリックテストでは膨疹径が希釈対照と比較して3 mm以上大きい場合、もしくは皮内テストでは希釈対照と比較して7 mm以上大きい場合を陽性と判定）、またはダニに対する特異的IgE抗体検査（RAST）が陽性（クラス3以上、もしくは3.5 IU/mL以上）である被験者。 ベースライン期間のT4SSの平均値およびランダム化前日のT4SSがともに5以上である被験者。 														
治験薬、用量および投与方法： レボセチリジン 5 mg	ロット番号： 10015	有効期限： 2003年3月												
投与期間： 4週間														
対照薬、用量および投与方法、： 被験薬と外観上識別できないプラセボ錠	ロット番号： 10020	有効期限： 2003年3月												
評価基準： 有効性： 有効性の主要評価項目は、投与第1週～2週の過去24時間を評価したT4SSの平均値とした。 有効性の副次評価項目（変数）は以下のとおりであった。 <ul style="list-style-type: none"> 全投与期間（4週間）のT4SSの平均値 各投与週のT4SSの平均値 														

- 投与第1週～2週および全投与期間（4週間）における T5SS の平均値
- 投与第1週～2週および全投与期間（4週間）における各鼻炎症状スコアの平均値
- 投与第1週、投与第1週～2週、および全投与期間（4週間）において有効率が 50%および 70%と判定された被験者の比率
- 疾患の進行に対する全般改善度（治験責任医師が投与期間終了時に判定）
有効性の探索的評価項目（変数）は総括報告書 9.7.1.2.3 項に詳述した。

安全性：

有害事象

統計手法：

本治験では、2つの解析集団、すなわち Intention-to-Treat (ITT) 解析集団および Per-Protocol (PP) 解析集団について解析した。有効性の主要評価項目および患者日誌に基づく副次評価項目は、治療を因子とし、ベースラインの平均スコアを共変量とする ANCOVA により解析した。治療効果は、プラセボとレボセチリジン 5 mg 間の調整済み T4SS 平均値差の 95%信頼区間 (95%CI) から評価した。有効率 (改善率) が 50%および 70%と判定された被験者の比率については、治療を因子とし、ベースラインの T4SS の平均値を共変量とするロジスティック回帰モデルにて 2 群間の比較を行った。治験責任医師が評価した全般改善度スケールは Mantel-Haenszel 検定にて解析した。探索的評価項目は要約統計量を用いて記述的に示した。有害事象は投与群、器官別大分類および基本語別に記述的に要約した。

要約および結論：**有効性の結果：**

有効性の主要評価項目では、レボセチリジン 5 mg はプラセボと比較して統計学的に有意な改善が認められた ($P=0.001$)。投与第1週～2週の調整済み平均値について求めたプラセボとレボセチリジン 5 mg 間の差は 0.69 であり、その 95%CI は 0.27～1.12 であった。プラセボと比較したレボセチリジン 5 mg の相対改善率は 90.9%であった。

投与第1週～2週の T4SS 平均値の比較 - ITT 解析集団

期間	投与群	被験者数	ベースラインの平均値 (SD)	平均値 (SD)	調整済み平均値 (SE)	プラセボ群との差 [95%CI]
投与第1週～2週	プラセボ	152	7.51 (1.85)	6.75 (2.21)	6.76 (0.15)	0.69 (0.27; 1.12) ^(a)
	レボセチリジン 5 mg	154	7.53 (1.85)	6.07 (2.34)	6.06 (0.15)	

^(a) $P=0.001$

PP 解析集団では、調整済み平均値の差はやや小さかったが、統計学的に有意であった。有効性の主要評価項目で得られた結果は、複数の副次評価項目によっても裏付けられた。すなわち、全投与期間（4週間）の T4SS も統計学的に有意に高い値が維持された。レボセチリジン 5 mg のくしゃみ発作のスコアは、プラセボに比較して有意に優れていた。T5SS のうちの鼻汁、鼻のそう痒および眼のそう痒については、レボセチリジン 5 mg により、有益な効果が得られる傾向が認められた。

被験者による評価では、鼻閉、最大鼻吸気流量および治験薬の服用継続の希望に対する効果も認められなかった。

有効率 50%および 70%と判定された被験者の比率は両群とも低かったが、一貫してレボセチリジン 5 mgの方が優れた結果を示した。投与第 1 週～2 週に有効率 50%と判定された被験者の比率は投与群間で統計学的に有意な差が認められた。

治験責任医師または小児本人による評価では、レボセチリジン 5 mg では症状の著明改善率または中等度改善率がプラセボと比較してわずかに高かった。しかし、保護者による疾患の進行の評価では、群間差は認められなかった。

レボセチリジン 5 mg では鼻腔通気度測定による鼻吸気流量のベースラインからの変化が著しく、鼻閉の軽減が示唆された。しかし、このデータのばらつきは大きく、データ数も限られており、ベースライン値にもわずかな不均衡がみられた。

小児鼻結膜炎 QOL 質問票 (PRQLQ) にて評価した各時点の健康関連 QOL の改善率は、レボセチリジン 5 mg の方がプラセボよりも高かった。

安全性の結果：

全体として、ITT 解析集団の 53.9%で投与期間に何らかの有害事象の発現が認められた。有害事象の発現頻度はレボセチリジン 5 mg で 55.2%であり、プラセボの 52.6%に比べてわずかに高かった。投与期間に多くみられた有害事象のうち、発現頻度の高かったのは頭痛、上気道感染およびインフルエンザであった。頭痛の発現頻度は両投与群ともほぼ同等 (レボセチリジン 5 mg で 12.3%、プラセボで 11.2%) であった。上気道感染およびインフルエンザはプラセボの方が高頻度に発現した。投与期間に発現した有害事象のうち治験薬と関連性ありと判定された事象は、レボセチリジン 5 mg で 7.8%、プラセボでは 5.9%であり、このうち、発現頻度の高かったものは傾眠および頭痛であった。両投与群に認められた傾眠はすべて、治験薬と関連性ありと判定された。治験薬と関連性ありと判定された頭痛の発現頻度は、プラセボで 2.0%とレボセチリジン 5 mg の 0.6%よりも高かった。報告された有害事象のほとんどは軽度または中等度であった。

本治験の投与期間中には死亡またはその他の重篤な有害事象は認められなかった。被験者 4 名が有害事象により治験薬の投与を中止した。その内訳はプラセボで 2 名 (副鼻腔気管支炎および喘息増悪)、レボセチリジン 5 mg で 2 名 (上気道感染 NOS および中耳炎 NOS) であった。これら 4 名は回復し、中止に至った事象は治験責任医師により治験薬と関連性なしと判定された。

結論：

本治験により、6～12 歳の通年性アレルギー性鼻炎の小児にみられる鼻炎症状の軽減に関して、レボセチリジン 5 mg 1 日 1 回のプラセボに対する優越性が確認された。健康関連 QOL および治験責任医師の評価に基づく疾患の進行に対する全般改善度においても、レボセチリジン 5 mg の有用性が認められた。さらに、この年齢でのレボセチリジン 5 mg の忍容性は良好であり、本治験中に得られた安全性データは、本薬の過去の試験で認められたデータと同様であった。

報告書の日付：

2003年11月27日

A00334試験

総括報告書シノプシス（概要） A00334 試験

治験依頼者名／企業名： UCB S.A. – Pharma Sector Chemin du Foriest 1420 Braine-l'Alleud - BELGIUM	各治験の要約表 モジュール中の該当箇所	（審査当局使用欄）
商品名： Xyzal®	分冊番号：	
有効成分名： レボセチリジン塩酸塩	ページ：	
治験の標題： 慢性特発性蕁麻疹（CIU）治療におけるレボセチリジン（5 mg 錠 1 日 1 回経口投与）とロラタジン（10 mg 錠 1 日 1 回経口投与）の有効性および安全性を比較する治験責任医師への単盲検多施設共同ランダム化実薬対照並行群間比較試験		
治験責任医師： [Redacted] [Redacted]		
治験実施施設： [Redacted] [Redacted]		
公表文献（引用文献）： 該当なし		
治験実施期間（年数）： 20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	開発のフェーズ： 第Ⅲ相	
目的： 主要目的： CIU の中国人患者を対象として投与第 1 週～2 週におけるそう痒の重症度に対するレボセチリジン 5 mg の有効性をロラタジン 10 mg との比較の下に確認する。なお、そう痒の重症度は患者日誌に基づき治験責任医師が評価することとした。 副次目的： 以下の評価項目の評価により、CIU に対するレボセチリジン 5 mg とロラタジン 10 mg の有効性を比較検討する。 <ul style="list-style-type: none"> ● 症状スコア減少度（SSRI） ● 投与第 2 週終了時の治験責任医師による有効性概括評価 ● 患者日誌に基づいた被験者の評価による投与第 1 週および投与第 1 週～2 週における CIU 症状の重症度スコア（各症状の個別スコアおよび合計スコア） CIU 患者に対するレボセチリジン 5 mg 錠 1 日 1 回 2 週間経口投与の安全性を検討する。		

<p>治験デザイン：</p> <p>本治験は、CIU の治療におけるレボセチリジン 5 mg 錠 1 日 1 回経口投与とロラタジン 10 mg 錠 1 日 1 回経口投与の有効性および安全性を比較検討することを目的として、治験責任医師等に対して盲検化した、多施設共同、ランダム化、実薬対照、並行群間比較試験であった。</p> <p>約 144 名の被験者を上記実施医療機関 2 施設で組み入れ、レボセチリジン 5 mg またはロラタジン 10 mg のいずれかにランダムに割り付けることとした。レボセチリジン 5 mg およびロラタジン 10 mg にランダム化する被験者数は 72 名ずつとした。</p>
<p>被験者数：</p> <p>予定被験者数：144 名 ランダム化した被験者数：レボセチリジン 5 mg 67 名、ロラタジン 10 mg 67 名 治験薬投与被験者数：レボセチリジン 5 mg 67 名、ロラタジン 10 mg 67 名 完了被験者数：レボセチリジン 5 mg 61 名、ロラタジン 10 mg 63 名</p> <p>なお、被験者 10 名は本治験を早期に中止した。</p>
<p>診断および主要な組入れ基準：</p> <p>CIU と臨床診断された 18～60 歳の男性または女性被験者</p>
<p>被験薬、用量および投与方法、ロット番号／有効期限：</p> <p>レボセチリジン 5 mg 経口錠、1 日 1 回、ロット番号：F■4513</p>
<p>投与期間：</p> <p>最長 3 週間：最長 1 週間の対象選択期間（ランダム化のための来院前 7 日間以内）と 2 週間の投与期間</p>
<p>対照薬、用量および投与方法、ロット番号：</p> <p>ロラタジン 10 mg 経口錠、1 日 1 回、ロット番号：F■0518</p>
<p>評価基準：</p> <p>有効性：</p> <p>有効性の主要評価項目：</p> <p>有効性の主要評価項目は、治験責任医師の評価によるベースラインのそう痒の重症度スコアと投与第 1 週～2 週におけるそう痒の重症度スコアとの差と定義した。そう痒重症度スコアは 0～3 の 4 段階のスケールで評価し、スコアが低いほど、症状が軽度であることを示している。</p> <p>有効性の副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 症状スコア減少度（SSRI）。SSRI とは、治験責任医師の評価による投与前と投与第 1 週～2 週の CIU 症状合計スコアの差と定義した。 ● 治験責任医師による症状スコアの評価および QOL の評価に基づく有効性概括評価。 ● 被験者の自己評価による投与第 1 週～2 週における 4 つの CIU 症状パラメータに対する重症度合計スコアおよび各症状パラメータに対する個別重症度スコア。4 つの CIU 症状

パラメータは、そう痒の重症度、持続期間、膨疹の数と大きさとした。

安全性：

安全性は、投与後に認められたバイタルサイン、心電図、臨床検査パラメータおよび身体検査所見の投与前からの変化ならびに有害事象の発現頻度に基づいて評価した。

統計手法：

人口統計学的および他の基準値の特性については、要約統計量（極値、平均値、標準偏差）または頻度分布表を示した。

有効性の主要および副次評価項目については、治験実施計画書に従い、95%信頼区間、平均値、標準偏差、極値などの記述的統計量を算出した。

群間差を検討するため、有効性の評価項目については投与群間の比較も行った。しかし、本治験ではこれらの比較を行うための検出力を算出しておらず、また治験実施計画書にもこのような比較は計画されていなかった。したがって、これらの比較は探索的目的でのみ実施することとした。

治験実施計画書には、SSRIは治験責任医師の評価による投与前と投与第1週～2週のCIU症状合計スコアの差と定義されており、主要評価項目と類似していた。しかし、症例報告書（CRF）のSSRIの定義は、症状合計スコアをベースラインの症状スコアで除して求めた症状合計スコアのベースラインからの変化率としていた。症状スコア減少度の検討の際には、CRFの定義を用いることとした。

治験実施計画書には、有効性概括評価は全般CIU症状スコア（global CIU symptom score）と日常生活スコア（daily life score）の合計と定義し、全般CIU症状スコアは0～3（0＝症状なし、1＝軽度、2＝中等度、3＝重度）の4段階のスケールでスコア化すると規定されていた。今回の有効性概括評価に関する解析では、全般CIU症状スコアではなく、CIU症状スコアの合計を用いることとした。

治験薬投与後のバイタルサイン、心電図、臨床検査パラメータ、身体検査所見の投与前からの変化についても、解析を実施した。さらに、治療期間に発現した有害事象の発現頻度も、基本語、治験薬との関連性、重症度別に集計した。

要約－結論

人口統計学的特性（患者背景）：

被験者はすべて、アジア人／モンゴル人であり、被験者の大半は女性（64.9%）であった。平均年齢は37.3歳（範囲18～59歳）で、平均身長は164.2 cm（範囲145.1¹～183 cm）、平均体重は60.8 kg（範囲42～95 kg）であった。2つの投与群を比較した場合、被験者の性別、年齢、人種、身長、体重はほぼ同様であった。

有効性の結果：

有効性の主要評価項目である治験責任医師の評価によるベースラインのそう痒の重症度スコアと投与第1週～2週におけるそう痒の重症度スコアとの差については、Intention-to-Treat

¹ 総括報告書では、1451cmと誤記

(ITT) 解析では、治験責任医師の評価によるそう痒の重症度スコアのベースラインからの変化量の調整済み平均値 (LS mean) はレボセチリジン 5 mg では-1.85、ロラタジン 10 mg では-1.68 となり、2 群間の差は統計学的に有意でなかった ($P=0.2580$)。Per Protocol (PP) 解析の結果も ITT 解析結果と同様であった。

SSRI についても、SSRI の調整済み平均値 (LS mean) はレボセチリジン 5 mg では 68.15%、ロラタジン 10 mg では 46.61% となり、2 群間の差は統計学的に有意でなかった ($P=0.8520$)。

有効性概括評価では、ベースラインからの変化量の調整済み平均値 (LS mean) はレボセチリジン 5 mg では-8.83、ロラタジン 10 mg では-8.65 となり、2 群間の差は統計学的に有意ではなかった ($P=0.7795$)。

安全性の結果：

有害事象

レボセチリジン 5 mg では、12 名 (17.9%) の被験者に計 21 件の有害事象が報告された。ロラタジン 10 mg では 5 名 (7.5%) の被験者に計 6 件の有害事象が認められた。

治験薬と関連性ありと判定された有害事象は、レボセチリジン 5 mg では 9 名 (13.4%)、ロラタジン 10 mg では 3 名 (4.5%) に発現した。有害事象により治験薬投与を中止した被験者は 1 名であった。重篤な有害事象は認められなかった。

身体検査所見

いずれの被験者についても、投与終了時の身体検査で臨床的に重要な異常所見は認められなかった。また、有害事象として報告された所見もなかった。

バイタルサイン

測定したバイタルサインのいずれのパラメータについても、投与前後の平均値に臨床的に重要な差は認められなかった。

レボセチリジン 5 mg およびロラタジン 10 mg に認められた収縮期血圧の平均変化量はそれぞれ-2.7 mmHg および-0.2 mmHg で、拡張期血圧の平均変化量はそれぞれ-1.2 mmHg および-0.2 mmHg となり、心拍数の平均変化量はそれぞれ-0.9 bpm および 0.1 bpm であった。これらの平均変化量はバイタルサインの正常な変動範囲内であると判断された。変化のパターンや時間に関連した傾向は認められなかった。

12 誘導心電図

いずれの心電図パラメータについても、投与後に臨床的に重要な投与前からの変化は認められなかった。本治験の対象被験者での心電図の変化は、病理学的に重要ではなかった。

臨床検査結果

個々の臨床検査値の投与前からの変化はいずれも、治験責任医師により臨床的に重要でないと判断された。

結論：

レボセチリジン 5 mg の有効性は、ロラタジン 10 mg の有効性と統計学的な差はないと考えられた。CIU と臨床診断された中国人患者に、レボセチリジン 5 mg を投与しても安全であると考えられた。

報告書の日付：

20■年 ■月 ■日

A00410試験

	いた被験者
除外基準：	<p>スクリーニング時点</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. セチリジンまたはレボセチリジンに対する過敏症であることが判明している被験者 2. 薬剤過敏症の既往歴を有する被験者 3. 頭部および／または顔面のみのそう痒症である被験者 4. 特異的または非特異的感作療法を施行中のアトピー性皮膚炎患者 5. 治験薬投与開始前7日以内に抗ヒスタミン薬（頭部もしくは顔面を除く外用抗ヒスタミン薬の使用を含む）、または抗アレルギー薬の投与を受けた被験者 6. 4週間以内にステロイド薬の全身投与（経口または注射）を受けた被験者 7. 肝疾患（AST、ALT>基準値上限の2倍、BUN>基準値上限の2倍）、腎疾患（クレアチニン>基準値上限の2倍、CCr<50）、心疾患、血液疾患、臨床的に重要なその他の疾患（心血管疾患、肝疾患、腎疾患、自己免疫疾患、もしくは血液障害、神経障害、精神障害を伴う疾患）、または治験薬の吸収、分布、代謝、排泄を妨げると予測されるその他の疾患に罹患している被験者 $\text{クレアチニンクリアランス} = \frac{(140 - \text{年齢} [\text{歳}]) (\text{体重} [\text{kg}])}{(72) (\text{血清クレアチニン} [\text{mg/dL}])}$ <p>[注：女性については上式によって求めた推定値に0.85を乗じる]</p> <ol style="list-style-type: none"> 8. 妊婦、妊娠の可能性のある女性、および授乳婦 9. 職場で危険な機械を運転・操作している被験者 10. てんかん発作、またはてんかん発作を誘発する可能性のある脳器質障害の既往歴を有する被験者 11. 皮膚感染症（真菌性、細菌性、ウイルス性など）に罹患している被験者 12. 本治験開始前6ヵ月以内に別の臨床試験に参加したことがある被験者、または別の臨床試験に現在参加している被験者 13. 治験責任医師により本治験への参加に適さないと判断された被験者 <p>ランダム化時点</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. プラセボ投与観察期間中に併用禁止薬を使用した被験者 2. スクリーニング時の除外基準のいずれかに該当した被験者 3. プラセボの服薬遵守率および／または外用軟膏の塗布遵守率が80%に達していなかった被験者
治験方法：	<p>3日間のプラセボ投与＋外用軟膏塗布併用観察期間</p> <ul style="list-style-type: none"> ● スクリーニング検査終了後、すべての患者に対して、レボセチリジンのプラセボ錠（P-XYZ）1錠（1日1回、就寝前）とセチリジンの

	<p>プラセボ錠 (P-ZRT) 1錠 (1日1回、就寝前) を、標準的な外用ステロイド軟膏の塗布と併用で3日間投与した。</p> <p>2週間の投与期間</p> <p>被験薬群：対照薬群=1：1</p> <ul style="list-style-type: none"> 被験薬群：レボセチリジン 5 mg 錠 1錠とセチリジンのプラセボ錠 (P-ZRT) 1錠を1日1回、就寝前に投与。 対照薬群：セチリジン 10 mg 錠 1錠とレボセチリジンのプラセボ錠 (P-XYZ) 1錠を1日1回、就寝前に投与。 <p>両群とも、プラセボ投与観察期に開始した標準的な外用ステロイド軟膏の塗布を引き続き併用することとした。</p>
<p>評価基準：</p>	<p>1.有効性</p> <p>1.1.主要評価項目：</p> <p>15歳以上のそう痒症状を伴う皮膚炎および湿疹患者を対象としてレボセチリジン 5 mg 1日1回投与の有効性についてセチリジン 10 mg 1日1回投与に対する非劣性を検討する。なお、有効性は Visit 4 または投与第1週～2週における最終投与来院時に患者本人が自己評価したそう痒の重症度スコアの有効率により評価した。</p> <p>1.2.副次評価項目：</p> <ol style="list-style-type: none"> そう痒の重症度スコア平均値 そう痒持続期間 全般改善率 (GIR) <p>2.安全性評価項目：</p> <p>2.1.有害事象</p> <p>2.2.臨床検査／バイタルサイン／身体検査所見</p>
<p>統計解析</p>	<p>1.有効性の解析</p> <p>有効性の主要解析：</p> <p>レボセチリジン 5 mg のセチリジン 10 mg に対する非劣性を示すため、治験終了後のそう痒重症度スコアに基づく有効率の差 (レボセチリジン 5 mg－セチリジン 10 mg) の両側 95%信頼区間 (95%CI) 下限を算出し、あらかじめ設定した閾値 (－10%の差) と比較した。</p> <p>有効性の副次解析：</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与第1週終了時 (Visit 3) および治験終了時 (Visit 4) の毎日のそう痒重症度スコアおよびそう痒持続期間スコアの平均値は、ベースラインのそう痒重症度スコアを共変量とし、治療群を因子とする共分散分析モデルを用いて解析した。 投与第1週終了時 (Visit 3) および治験終了時 (Visit 4) の全般改善率は、ベースラインのそう痒重症度スコアで層別し、Cochran-

	<p>Mantel-Haenszel 検定を用いて治療群を比較した。</p> <p>2.安全性の解析</p> <p>本治験では、最大グレードの有害事象の発現頻度について、Fisher の直接確率検定にて両治療群間の比較を行った。</p> <p>特定の臨床検査項目について臨床検査異常の発現頻度を最大グレード別に示し、その変化の有意性について paired t-検定または Wilcoxon 符号付き変化検定を実施した。</p> <p>臨床検査結果は基準値範囲に基づいて低値／正常値／高値に分類し、Fisher の直接確率検定にて両治療群間の比較を行った。</p> <p>その他の臨床検査、併用薬などについても、データの特性に応じて治療群間比較を実施した。</p>																																								
<p>要約</p>	<p>有効性の結果：</p> <p>本治験の主要評価項目は、治験終了時のそう痒重症度スコアの有効率であった。</p> <p>1. そう痒の重症度スコアの有効率（m-ITT 解析集団）</p> <table border="1" data-bbox="480 932 1365 1096"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">レボセチリジン 5 mg N=168</th> <th colspan="2">セチリジン 10 mg N=172</th> <th colspan="2">95%CI (レボセチリジン 5 mg - セチリジン 10 mg)</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>%</th> <th>n</th> <th>%</th> <th>下限</th> <th>上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有効者</td> <td>131</td> <td>(77.98)</td> <td>134</td> <td>(77.91)</td> <td>-0.0875</td> <td>0.0888</td> </tr> </tbody> </table> <p>有効であった被験者（有効者）の定義は、Visit 4 または治験終了時来院に評価した治療後のそう痒重症度スコアが「症状なし」または「軽度」の被験者とした。レボセチリジン 5 mg とセチリジン 10 mg 間の有効率の差を算出し、その差の両側 95%CI 下限をあらかじめ設定した閾値（非劣性の限界値：-10%）と比較した。その結果、有効率の差の両側 95%CI 下限はその閾値内に含まれていた。したがって、そう痒症状を伴う皮膚炎および湿疹患者のそう痒症状の改善に関してレボセチリジン 5 mg のセチリジン 10 mg に対する非劣性が確認された。</p> <p>PP 解析集団では、有効率の差の 95%CI 下限は-10.4%となり、あらかじめ設定した閾値（-10%）の範囲からわずかに外れていた。</p> <p>2. そう痒の重症度スコアの有効率（PP 解析集団）</p> <table border="1" data-bbox="480 1713 1365 1877"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">レボセチリジン 5 mg N=163</th> <th colspan="2">セチリジン 10 mg N=162</th> <th colspan="2">95%CI (レボセチリジン 5 mg - セチリジン 10 mg)</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>%</th> <th>n</th> <th>%</th> <th>下限</th> <th>上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有効者</td> <td>129</td> <td>(79.14)</td> <td>131</td> <td>(80.86)</td> <td>-0.1042</td> <td>0.0697</td> </tr> </tbody> </table>		レボセチリジン 5 mg N=168		セチリジン 10 mg N=172		95%CI (レボセチリジン 5 mg - セチリジン 10 mg)		n	%	n	%	下限	上限	有効者	131	(77.98)	134	(77.91)	-0.0875	0.0888		レボセチリジン 5 mg N=163		セチリジン 10 mg N=162		95%CI (レボセチリジン 5 mg - セチリジン 10 mg)		n	%	n	%	下限	上限	有効者	129	(79.14)	131	(80.86)	-0.1042	0.0697
	レボセチリジン 5 mg N=168		セチリジン 10 mg N=172		95%CI (レボセチリジン 5 mg - セチリジン 10 mg)																																				
	n	%	n	%	下限	上限																																			
有効者	131	(77.98)	134	(77.91)	-0.0875	0.0888																																			
	レボセチリジン 5 mg N=163		セチリジン 10 mg N=162		95%CI (レボセチリジン 5 mg - セチリジン 10 mg)																																				
	n	%	n	%	下限	上限																																			
有効者	129	(79.14)	131	(80.86)	-0.1042	0.0697																																			

この結果は、セチリジン 10 mg では PP 解析集団から除外された無効であった被験者（無効者）がレボセチリジン 5 mg に比べて多かったためと考えられる。一方、有効率は期待値（85.3%）よりもわずかに低かったため差が広がった。これらを考慮すると、PP 解析集団では信頼区間がわずかに広がったと考えられる。

Visit 4 または治験終了時の毎日のそう痒スコアの平均値、そう痒持続期間スコアの平均値、および全般改善率を共分散分析モデルにて解析した結果、有意な群間差は認められなかった。

部分集団別の解析では、男性患者とそう痒または皮膚炎の重症度が中等度であった患者に対する有効率がわずかに高いというレボセチリジン 5 mg に有利な結果が示された。

安全性の結果：

レボセチリジン 5 mg の 14 名、セチリジン 10 mg の 19 名に有害事象の発現が認められた。ランダム化以降の治療期間に発現した有害事象は、レボセチリジン 5 mg で 11 名、セチリジン 10 mg で 16 名であった。このうち、レボセチリジン 5 mg の 3 名およびセチリジン 10 mg の 6 名で認められた有害事象は治験薬と関連性ありと判断された。予測できない副作用は、いずれの群においても報告されなかった。有害事象の発現頻度は、レボセチリジン 5 mg とセチリジン 10 mg 間で統計学的な有意差は認められなかった。一部の臨床検査結果では、最終来院時とベースライン時の検査値との間に統計学的に有意な差が認められたが、すべて基準値範囲内であった。バイタルサインには、ベースラインからの統計学的な有意差は認められなかった。

A00309試験

総括報告書シノプシス（概要） A00309 試験

治験依頼者名／企業名： UCB Pharma SA Belgium	各治験の要約表 モジュール 5.3.5.1 中の 該当箇所	(審査当局使用欄)
商品名： Xyzal [®]	分冊番号：	
有効成分名： レボセチリジン塩酸塩	ページ：	
治験の標題： アトピー小児における喘息発症の早期予防（EPAAC [™] ）試験 アレルゲンとして芝花粉・ダニに感作されている生後 12～24 ヶ月のアトピー性皮膚炎小児に対するプラセボを対照としたレボセチリジン（5 mg/mL 経口滴剤を 0.125 mg/kg で 1 日 2 回、18 ヶ月間投与）の喘息発症予防への有効性および安全性を検討する多国共同ランダム化二重盲検並行群間比較試験		
治験責任医師： 87名の治験責任医師が本治験に参加した。		
治験実施施設： 次の 12 ヶ国、87 施設：オーストリア（1 施設）、オーストラリア（4 施設）、ベルギー（2 施設）、チェコ共和国（9 施設）、フランス（9 施設）、ドイツ（12 施設）、イタリア（12 施設）、オランダ（4 施設）、ポーランド（13 施設）、南アフリカ共和国（11 施設）、スペイン（5 施設）、英国（5 施設）		
公表文献（引用文献）： 抄録の発表あり（付録第 16.1.11 項参照）		
治験実施期間： 20■年 第■四半期～20■年 第■四半期	開発のフェーズ： 治療的使用による検証的試験／第Ⅲ相	
目的： 本治験の主要目的は、アレルゲンである芝花粉・ダニに感作されている喘息未発症のアトピー小児にレボセチリジン 0.125 mg/kg を 18 ヶ月間投与し、喘息発症までの期間に対する効果をプラセボと比較検討することであった。 副次目的は以下のとおりであった。 <ul style="list-style-type: none"> ● 治療期間中の喘息症状および喘息治療薬の使用を比較する。 ● 治療期間中の喘息発症までの期間に対する全般的な治療効果について、ベースラインにおける小児の芝花粉およびダニ感作状態（一次解析）、ベースラインにおける卵感作状態（二次解析）、ベースラインにおける母親の喘息状態（三次解析）、地域（四次解析）によって差がないかどうかを検討する。 		

- 投与期間中のアトピー性皮膚炎（AD）に対する外用ステロイド薬、外用タクロリムス、外用ピメクロリムス、経口用抗ヒスタミン薬、外用抗生物質・消毒薬の使用を全体およびベースラインでの AD 重症度別に比較する。
- 生後 12～42 ヶ月のアトピー小児の大規模な集団におけるレボセチリジン 0.125 mg/kg 長期投与の安全性を検討する。
- 治療期間中にみられる蕁麻疹の発現頻度および被験者 1 名あたりの蕁麻疹の発現件数を全体および以下の部分集団別に比較する
 治験への組入れ前に蕁麻疹を発症したことの無い被験者と、治験への組入れ前に蕁麻疹を 1 回以上発症したところのある被験者。

探索的目的：

- 主要目的および副次目的を検討するために定義した同一のパラメータについて、24 ヶ月間の試験（投与 18 ヶ月間、追跡調査 6 ヶ月間）終了後のレボセチリジン 0.125 mg/kg とプラセボのデータを示す。
- 喘息発症を喘鳴のみで規定した代替定義・新定義（本治験中に学界などが新定義を採用した場合）に基づきレボセチリジン 0.125 mg/kg およびプラセボの喘息発症までの期間を示す。
- AD 症状および AD 治療薬の使用について示す。
- アレルゲンへの感作状態を示す。
- 18 ヶ月間の治療期間および投与後 6 ヶ月間の追跡調査期間中における喘息関連の直接費パラメータを投与群間で比較する。
- 18 ヶ月間の治療期間および投与後 6 ヶ月間の追跡調査期間中における小児の精神運動、言語、認知、行動の発達状態を示す。
- 早期感作の予測危険因子である免疫グロブリン E（IgE）、AD の重症度、蕁麻疹の既往歴を示す。

治験方法：

二重盲検、ランダム化、並行群間、プラセボ対照試験。スクリーニングのための来院（V1）およびランダム化のための来院（V2）終了後、治験薬を被験者に 18 ヶ月間（V9 まで）投与し、24 ヶ月時点（V10、治験薬投与後 6 ヶ月）に追跡調査（事後検査）を実施した。

その後、本治験の治験実施計画書改訂第 3 版で、18 ヶ月間の投与期間終了時に喘息発症の予防効果が認められた場合には実薬の投与継続により喘息発症予防効果の持続を検討することが規定された。これを受けて新しい治験実施計画（治験番号 A00384 試験）が継続試験となることとなった。この改訂に伴い、本治験の V9 において被験者は投与後 6 ヶ月間の追跡調査期間を継続するのではなく、18 ヶ月間の二重盲検継続投与試験への参加が選択できることとなった。

本治験は独立した科学諮問委員会（SAB）および独立したデータ検討委員会（DRC）下で実施された。SAB の委員は ██████████（委員長、英国）、██████████（カナダ）、██████████（ドイツ）、██████████（ブラジル）、██████████（ドイツ）、

■■■■ (イタリア)、■■■■ (オランダ) であった。SAB は治験実施計画書の作成および治験の追跡調査にあたり、とくに安全性および倫理上の問題を監視し、治験依頼者に助言するとともに、委員会としての結論を提示することとした。治験中も SAB は定期的に安全性データを盲検下に検討し、検討結果に従って治験依頼者に助言することとした。DRC は、喘息発作データを一括確認し、盲検解除前に主要評価項目の妥当性を証明するために治験依頼者が設置した。DRC は独自の業務手順書を作成した。なお、この手順書は治験関連文書の一部である (治験マスターファイルに保管)。DRC による検討結果は、盲検解除前に SAB によりその妥当性が確認された。

主要目的を検討するための方法として、最長 18 ヶ月間の治療期間中における喘息発症までの期間を評価した。喘息発症までの期間とは、ランダム化のための来院 (V2) から喘息発症日までの期間と定義した。

喘息の症状 (夜間咳嗽・夜間喘鳴) は保護者 (介護者) が患者日誌に記録し、次回来院時に治験責任医師が確認した。

被験者数：

予定被験者数 : スクリーニングの対象約 2500 名、
ランダム化の対象 500 名 (1 群あたり 250 名)
実際の被験者数 : スクリーニングした被験者 2222 名、
ランダム化した被験者 514 名
(レボセチリジン 0.125 mg/kg258 名、プラセボ 256 名)

診断および主要な組入れ基準：

スクリーニングのための来院時 (V1) に確認を必要とした選択基準：

- 小児の両親または各国の規則に従い法的に容認された代諾者が署名と日付を記入した同意文書を取得できた小児
- 生後 12～24 ヶ月の男児または女児
- AD 症状が出生時から 2 ヶ月間以上、累積的に持続している小児
- 改訂アトピー性皮膚炎重症度評価法 (改訂 SCORAD) に基づく AD の重症度スコアが 10 以上である小児
- 実母、実父、または兄弟・姉妹の一人のアトピー (AD、アレルギー性鼻炎、喘息) 既往が記録から確認できる小児
- 信頼性が高く治験実施計画書を遵守できる保護者と治験責任医師が判断した小児

ランダム化の際 (V2) に確認を必要とした選択基準：

- 芝花粉およびダニに対する特異的 IgE 抗体検査 (RAST) の結果が得られており、芝花粉に対する IgE 抗体価が 0.35 kUA/L 以上・ダニに対する IgE 抗体価が 0.35 kUA/L 以上であった小児
- 安全性にかかわる臨床検査結果が中央臨床検査機関の基準値範囲内であったか、または治験責任医師により、臨床的に重要でないもしくは対象疾患と関連がないと判断された小児

スクリーニング来院（V1）での除外基準：

以下の条件のいずれかに該当する場合は、治験の組入れ対象としないこととした。

- 身長または体重が5パーセントイルを下回っている小児
- 生後6ヵ月以降に喘鳴を1回以上発現している小児
- 生後6ヵ月以降に、喘息の可能性が高くその他の病状は除外される臨床条件において連続3日間（またはそれ以上）の夜間咳嗽を1回以上発現し、睡眠障害の原因となっていた小児
- いずれかの種類の慢性肺疾患（たとえば、嚢胞線維症が該当するが、これに限定されない）、または何らかの頭蓋顔面異常（口蓋裂など）が認められる小児
- 治療を必要とするAD以外の慢性疾患（たとえば、インスリン依存性糖尿病やてんかんが該当するが、これに限定されない）に罹患している小児
- 重度の神経障害または精神障害（すなわち、薬物治療もしくは入院を必要とする障害）に罹患している小児
- 保護者が重度の神経障害もしくは精神障害（すなわち、精神科治療を必要とする障害）に罹患しているか、または薬物乱用者もしくはアルコール乱用者であることが判明している小児
- 喘息の新規発症の診断または評価が困難になる可能性がある内科疾患もしくは外科疾患（胃食道逆流症など）の既往歴を有するか、またはそのような疾患の所見が認められる小児
- セチリジン、レボセチリジン、その他のピペラジン系またはパラベン系化合物に対するアレルギーまたは不耐性が確認されている小児
- 睡眠時無呼吸症の既往歴を有する小児、または兄弟姉妹が睡眠時無呼吸症の既往歴を有する小児
- 組入れ前3ヵ月以内に別の臨床試験に参加していた小児
- レボセチリジンの吸収、分布、排泄、代謝を妨げる可能性のある代謝条件または代謝性疾患（たとえば、重度の腎不全が該当するが、これに限定されない）が認められる小児
- シクロスポリン、シクロホスファミド、FK506（タクロリムス）などの免疫調節薬の投与を受けている小児
- アレルゲン特異的免疫療法を受けたことのある小児、またはこのような免疫療法を受けている小児
- ADに対する臨床効果の評価に支障を来すおそれのあるAD以外の皮膚疾患／皮膚症状が認められる小児
- 以下の薬剤に対する休薬期間が不十分である小児
 - 点鼻用および全身投与用抗ヒスタミン薬：3日間
 - 点鼻用および全身投与用鼻充血除去薬：3日間
 - ロラタジン、デスロラタジン：10日間
 - クロモン系薬剤：2週間

<ul style="list-style-type: none"> 経口ステロイド薬：1 ヶ月間 以下の薬剤の長期投与（過去 3 ヶ月以内の累積投与期間が最長 2 週間）を受けた小児 <ul style="list-style-type: none"> 吸入／点鼻用ステロイド薬：1 ヶ月間 ケトチフェン：1 ヶ月間 アステミゾール：6 週間 治験責任医師、治験分担医師、治験協力者の子供 スクリーニング前 6 ヶ月間にケトチフェンを含む抗ヒスタミン薬を連続 2 ヶ月間にわたり毎日服用している小児 <p>ランダム化来院（V2）での除外基準：</p> <ul style="list-style-type: none"> 組入れ期間中に上記に一覧した禁止薬剤を服用した小児 		
治験薬： レボセチリジン	用量および投与方法： 経口滴剤；0.125 mg/kg 体重、1 日 2 回	ロット番号： ■257／2003 年 10 月 ■800／2005 年 7 月 ■106／2007 年 1 月
投与期間： 18 ヶ月間		
対照薬： プラセボ	用量および投与方法： レボセチリジンと識別不能なプラセボ経口滴剤をレボセチリジンと同様に投与	ロット番号： ■258／2003 年 10 月 ■801／2005 年 7 月 ■107／2007 年 1 月
評価基準： 有効性： 有効性の主要評価項目は、治療期間中（18 ヶ月間）における喘息発症までの期間であった。喘息発症までの期間とは、ランダム化のための来院（V2）から喘息発症日までの期間と定義した。		
<p>治療期間中に評価する有効性の副次評価項目は以下のとおりであった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 下記により評価する喘息の症状および喘息治療薬の使用 <ul style="list-style-type: none"> 喘鳴または夜間咳嗽のいずれかの症状を発現した日数の割合（％） 喘鳴症状を発現した日数の割合（％） 夜間咳嗽を発現した日数の割合（％） 喘息治療薬の使用および使用日数の割合（％） 次の AD 治療薬の使用および使用日数の割合（％）：外用ステロイド薬、外用タクロリムス、外用ピメクロリムス、H1 受容体に対する経口用抗ヒスタミン薬、外用抗生物質・消毒薬 蕁麻疹の発現頻度および被験者 1 名あたりの蕁麻疹の発現件数 <p>主要および副次評価項目を 24 ヶ月間の試験終了後に評価する場合は、探索的評価項目</p>		

とみなすこととした。さらに、下記の評価項目も探索的評価項目とした。

- 喘鳴のみに基づく喘息の代替定義に基づいた喘息発症までの期間
- 下記により評価する AD の症状
 - SCORAD スコア（各来院時に治験責任医師が判定）
 - AD の重症度およびそう痒スコア（毎週、保護者が評価）
 - AD 治療薬の使用および使用日数の割合（%）
- アレルゲンに対する感作状態
- 18 ヶ月間の投与期間中および投与後 6 ヶ月間の追跡調査期間中（本書では報告せず）における喘息関連の直接費パラメータ
- 予測される早期感作の危険因子（IgE）、AD の重症度、蕁麻疹の既往歴

安全性：

安全性評価項目は次のとおりであった：身体検査、有害事象、体重、安全性にかかわる臨床検査項目（血液学的検査および血液生化学的検査）、精神運動発達の評価〔全般精神運動発達度（GPD）に関する質問票〕、言語・認知・行動発達の評価（下記参照）。GPD 質問票による調査は、各来院時にすべての実施国ですべての小児を対象に実施することとした。小児の言語発達、認知発達および行動発達については、英国およびオーストラリアの実施医療機関においてランダム化時点とその後予定されている各来院時点に下記の質問票に従って保護者が評価した。

- マッカーサー乳幼児言語発達質問票（MCDI）
- 子供の能力に関する両親の報告（PARCA）
- 行動チェックリスト（BCL）

統計手法：

二項変数またはカテゴリ変数については、頻度集計を行った。連続変数については、要約統計量〔被験者数、平均値、中央値、標準偏差（SD）、最小値および最大値〕を示した。

統計検定は他に断りがない限り、すべて有意水準を 5% とする両側検定にて実施した。

被験者背景（人口統計学的特性および他の基準値の特性）については、Intention-to-Treat (ITT) 解析集団のデータの要約統計量を示した。

有効性の主要解析：

有効性の主要解析は、ITT 解析集団を対象として治療の項およびランダム化の過程で使用した因子の項を含む Cox 比例ハザード回帰モデルを用いた。治療効果の解析には、このモデルを適応することにより、レボセチリジン 0.125 mg/kg とプラセボ間のハザード比とその 95%信頼区間（95%CI）を推定した。

要約統計量として投与期間中に喘息を発症した被験者数とその割合（%）を示し、Kaplan-Meier 法により喘息の累積発生曲線を推定した。妥当な場合には、喘息発症までの期間の中央値とその 95%CI も推定することとした。

有効性の主要評価項目については、試験結果へのプロトコール違反の影響を検討するため、Per Protocol (PP) 解析集団を対象とした解析も実施した。

有効性の副次解析：

有効性の主要評価項目について、ランダム化に基づく統計検定を用いて、感度分析を実施した。

有効性の主要評価項目に関する副次解析の目的は、投与期間中における喘息発症までの期間に対する全般的な治療効果について、ベースラインにおける芝花粉およびダニ感作状態（一次解析）、ベースラインにおける卵感作状態（二次解析）、ベースラインにおける母親の喘息状態（三次解析）、地域（四次解析）によって差がないかどうかを検討することであった。これら4つの解析は、主要解析で用いたCox比例ハザードモデルに治療と因子の交互作用の項を加えたモデルを用いて別々に実施し、それぞれの部分集団について記述統計量を示した。

副次評価項目はITT解析集団について投与群別に要約統計量を示し、記述的に解析した。2投与群間の比較にあたっては、 χ^2 検定もしくはFisherの直接確率検定、または二項変数の場合はロジスティックモデル、連続変数の場合は分散分析もしくはWilcoxon順位和検定を用いた。

ADに対する経口用抗ヒスタミン薬、外用ステロイド薬、外用タクロリムス、外用ピメクロリムス、外用抗生物質・消毒薬の使用および使用日数の割合（%）の2投与群間の比較は、交互作用の項を加えたモデルを用い、全体およびAD重症度別（ベースライン時）に行った。

蕁麻疹の発現頻度および被験者1名あたりの蕁麻疹の発現件数については、全体で解析し、さらに出生から治験への組入れ時点までに蕁麻疹を発症したことのない被験者からなる部分集団と、出生から治験への組入れ時点までに蕁麻疹を発症したのある被験者からなる部分集団別に解析した。交互作用の項を加えたモデルを用い、これら2つの部分集団間で治療効果に差がないかどうかを検討した。

探索的評価項目はITT解析集団について投与群別に要約統計量を示し、記述的に解析した。

安全性の解析：

安全性の解析は、ITT解析集団を対象として実施した。

安全性評価項目は必要な場合には個別に一覧を示し、詳細な臨床評価を実施した。臨床検査値、体重、これらのベースラインからの変化量を投与群別に記述的に示した。投与期間中の値とベースライン値との差の中央値の95%CIを算出した。

有害事象は投与群、器官別大分類（SOC）および基本語別に記述的に要約した。また、重症度別および治験薬との関連性別に有害事象を表にまとめ、さらに治験中止に至った有害事象および重篤な有害事象も別表にまとめた。全有害事象の発現頻度および発現頻度の高かった治療期間に発現した有害事象（TEAE）については、相対危険度とその95%CIを示した。精神運動発達の評価結果ならびに言語、認知、行動発達の評価結果は投与群別に記述的に要約した。

要約および結論：

合計で、2222名の被験者をスクリーニングし、そのうち514名をランダムに割り付け、510名に治験薬を投与した（レボセチリジン 0.125 mg/kg 255名、プラセボ 255名）。

両投与群とも被験者の大多数〔レボセチリジン 0.125 mg/kg 219名（85.9%）、プラセボ 215名（84.3%）〕が18ヵ月間の投与期間を完了した。治験薬投与を早期に中止した76名の多くは同意撤回による中止（レボセチリジン 0.125 mg/kg 22名、プラセボ 21名）と、「来院せず」による中止（レボセチリジン 0.125 mg/kg 4名、プラセボ 8名）であった。また、9名は有害事象による中止（レボセチリジン 0.125 mg/kg 6名、プラセボ 3名）であった。

18ヵ月間の投与期間を完了した被験者の約半数（219名）は6ヵ月間の無治療での追跡調査期間に入り、残りの約半数（207名）はランダム割付けの継続投与試験（A00384試験）で治験薬投与を継続した。

ITT解析集団、PP解析集団、V10解析集団の被験者数を、以下に示す。

解析集団	プラセボ	レボセチリジン 0.125 mg/kg	全体
ITT	255	255	510
PP	244	238	482
V10	109	110	219

人口統計学的特性：

ベースラインの人口統計学的特性は両群ともほぼ同様であった。

人口統計学的特性	記述統計量	プラセボ N=255	レボセチリジン 0.125 mg/kg N=255	合計 N=510
年齢（月齢）	平均値（SD） 最小値－最大値	19.42（3.86） 12.2－26.3	19.28（3.94） 12.1－26.4	19.35（3.90） 12.1－26.4
性別				
男児	被験者数（%）	164（64.3）	155（60.8）	319（62.5）
女児	被験者数（%）	91（35.7）	100（39.2）	191（37.5）
人種				
白人	被験者数（%）	217（85.1）	225（88.2）	442（86.7）
アフリカ人	被験者数（%）	7（2.7）	5（2.0）	12（2.4）
アジア／太平洋諸島系	被験者数（%）	10（3.9）	9（3.5）	19（3.7）
その他／混血	被験者数（%）	21（8.2）	16（6.3）	37（7.3）
体重（kg）	平均値（SD） 最小値－最大値	11.58（1.59） 8.0－17.0	11.41（1.53） 7.7－16.0	11.50（1.56） 7.7－17.0
身長（cm）	平均値（SD） 最小値－最大値	82.64（5.12） 68.0－96.0	82.55（5.13） 71.0－95.0	82.59（5.12） 68.0－96.0

他の基準値の特性：

スクリーニング時の AD の特性は、両群ともほぼ同様であった。

AD の特性	記述統計量	プラセボ N=255	レボセチリジン 0.125 mg/kg N=255
AD 罹患期間 (月数)	被験者数	99	116
	平均値 (SD)	15.53 (5.44)	15.37 (5.20)
	最小値-最大値	3.0-24.9	3.3-24.9
改訂 SCORAD スコア	被験者数	255	255
	平均値 (SD)	30.02 (13.38)	29.84 (13.24)
	最小値-最大値	10.0-79.0	10.9-74.0

有効性の結果：

全投与期間を通じ、被験者の約 40% に服薬遵守データの記録欠如が認められた。服薬遵守データが得られた被験者に関しては、平均服薬率は 97.4% (±23.24) となり、服薬遵守状況はおおむね良好であった。

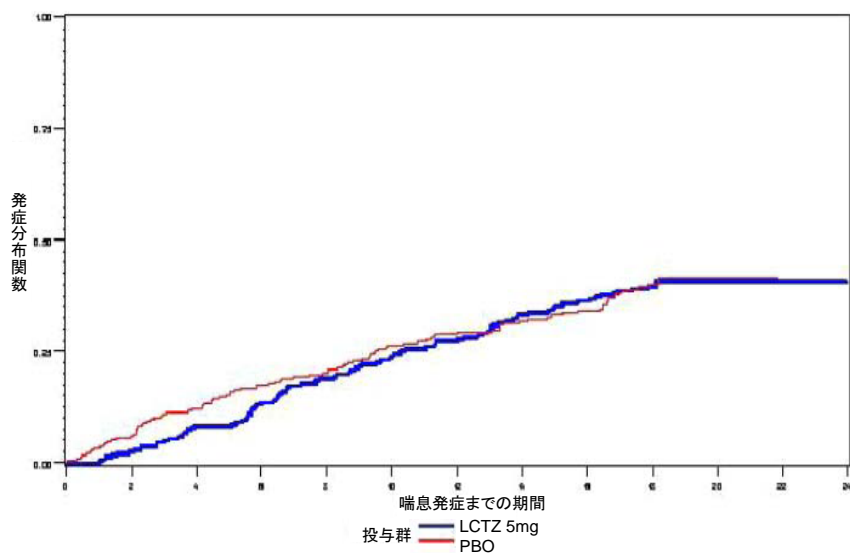
ITT 解析集団を対象とした有効性の主要解析結果の表および Kaplan-Meier プロットを以下に示す。

投与開始後 6 ヶ月間を通じ、ITT 解析集団について求めた喘息の発症率は、レボセチリジン 0.125 mg/kg がプラセボよりもわずかに低かった。それ以降は、両群の喘息発症までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線は次第に類似した曲線となり、投与開始 8 ヶ月後から 18 ヶ月後までの期間はほぼ重なり合った。投与開始 18 ヶ月後の Kaplan-Meier 推定値はレボセチリジン 0.125 mg/kg 39.8% (95%CI : 33.2~46.2%)、プラセボ 40.2% (95%CI : 33.8~46.5%) となり、18 ヶ月間の投与期間におけるハザード比は 1.002 ($P=0.991$ 、95%CI : 0.750~1.338) であった。よって、良好な結果は得られなかった。

有効性の主要解析：**18 ヶ月間の投与期間中における喘息発症までの期間の比較—ITT 解析集団**

	プラセボ (N=255)	レボセチリジン 0.125 mg/kg (N=255)
喘息発症リスクを有する被験者数、n	252	252
評価打ち切り被験者数 (%)	158 (62.7)	160 (63.5)
喘息発症被験者数 (%)	94 (37.3)	92 (36.5)
18 ヶ月時点における喘息発症確率		
Kaplan-Meier 推定値 (95%CI) (単位：%)	40.2 (33.8, 46.5)	39.8 (33.4, 46.2)
第 1 四分位数 (95%CI) (単位：月数)	9.5 (7.9, 13.4)	10.3 (8.3, 13.3)
レボセチリジン 0.125 mg/kg とプラセボの比較 ^(a)		
ハザード比 (95%CI)	1.002 (0.750, 1.338)	
P 値	0.991	

(a) 治療効果の項を含む Cox 回帰モデルおよび治療効果の項を含まない Cox 回帰モデルを用い、地域、母親の喘息状態、ベースラインにおける芝花粉、ダニおよび卵感作状態で調整した尤度比検定統計量に対応する P 値



Kaplan-Meier 曲線：18 ヶ月間の投与期間中における喘息発症までの期間—ITT 解析集団

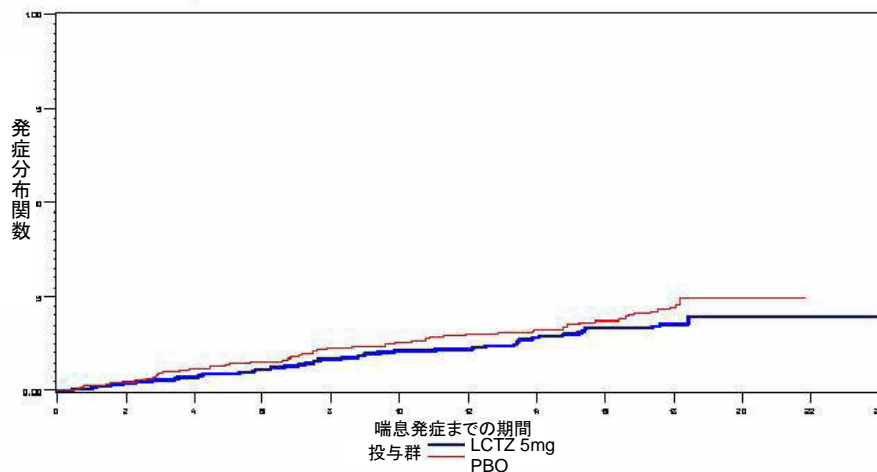
喘鳴、夜間咳嗽、喘鳴または夜間咳嗽の発現日数の割合には、統計学的に有意な群間差は認められなかった。

18 ヶ月間の投与期間中にステロイド薬による喘息治療を必要とした被験者の割合は、レボセチリジン 0.125 mg/kg では吸入 15.3%および全身投与 12.5%と、プラセボ（それぞれ 18.8%および 18.4%）と比較して少なかったが、統計学的に有意な差ではなかった。その他の喘息治療薬の使用頻度は、両投与群でほぼ同程度であった。

蕁麻疹を 18 ヶ月間の投与期間中に発症した被験者の割合は、レボセチリジン 0.125 mg/kg で 27.5%と、プラセボの 41.6%と比較し統計学的に有意に少なかった ($P < 0.001$)。過去に蕁麻疹の既往のない被験者のうち、プラセボの 69 名 (33%) およびレボセチリジン 0.125 mg/kg の 41 名 (20.8%) が治験中に蕁麻疹を発症した。蕁麻疹の平均発現件数および平均発現日数は、レボセチリジン 0.125 mg/kg ではそれぞれ 0.71 ± 18.3 件および 4.4 ± 25.00 日と、プラセボ（それぞれ 1.71 ± 4.05 件および 5.4 ± 20.21 日）と比較して少なかった ($P < 0.001$)。治験組入れ前に蕁麻疹の既往のある被験者の場合、この群間差は蕁麻疹の既往のない被験者と比べより著明であった。ETAC™ 試験と同様、この EPAAC™ 試験でも 6 ヶ月間の追跡調査期間中（被験者へは治験薬無投与）に、すべての被験者、治験組入れ前に蕁麻疹の既往のある被験者および既往のない被験者のいずれにおいても、蕁麻疹の発現頻度、発現件数、発現日数に群間差は認められなかった。

ITT 解析集団を対象とした試験期間（24 ヶ月間）での有効性の主要解析の結果、喘息発症までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線は、投与開始 8 ヶ月後から 24 ヶ月後まで両投与群でほぼ重なることが確認された。投与開始 24 ヶ月後の Kaplan-Meier 推定値はレボセチリジン 0.125 mg/kg 49.9% (95%CI : 42.2, 57.5)、プラセボ 47.0% (95%CI : 39.7, 54.2) であった。

喘鳴のみで喘息発症を規定した、18ヵ月間の投与期間中の喘息発症率は、治験薬投与開始3ヵ月後までは両投与群ともほぼ同等であったが、それ以降は一貫してレボセチリジン0.125 mg/kgの方がプラセボよりも低かった。投与開始18ヵ月後のKaplan-Meier推定値は、レボセチリジン0.125 mg/kgで17.8% (95%CI: 12.9, 22.8%)、プラセボ22.1% (95%CI: 16.7, 27.5%)であった。



18ヵ月間の投与期間中の喘鳴のみに基づく喘息発症までの期間に関する
Kaplan-Meier 曲線—ITT 解析集団

ADの重症度：

ベースラインの平均SCORADスコアは両群ともほぼ同等であった。投与期間中、SCORADスコアは両群とも減少し、V9時点の平均スコアは、レボセチリジン0.125 mg/kgでは14.93点 (±15.62)、プラセボでは16.52点 (±17.22)であった。

保護者による判定での毎週のAD重症度は、レボセチリジン0.125 mg/kgおよびプラセボともに、18ヵ月間の投与期間中にはほぼ同程度の軽減がみられた。同様に、そう痒スコアも、レボセチリジン0.125 mg/kgおよびプラセボともに、18ヵ月間の投与期間中にはほぼ同程度の軽減がみられた。

安全性の結果：

レボセチリジン 0.125 mg/kg (1日2回) の平均投与期間は 17.33 ヶ月 (±3.50) であった。

治験中に報告された TEAE を以下に示す。

	プラセボ (N=255)	レボセチリジン 0.125 mg/kg (N=255)
有害事象の総発現件数(%)	2422	2471
1件以上の有害事象発現被験者数(%)	244 (95.7)	247 (96.9)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現被験者(%)	3 (1.2)	5 (2.0)
治験薬と関連のある有害事象の発現被験者数(%)	16 (6.3)	13 (5.1)
重篤な有害事象の発現被験者数(%)	37 (14.5)	31 (12.2)
治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現被験者数(%)	1 (0.4)	0
死亡被験者数(%)	0	0

有害事象と重篤な有害事象の発現頻度およびプロファイルには、臨床上問題となる群間差は認められなかった。ほとんどの TEAE は治験薬と関連性のある有害事象ではなく、呼吸器や消化器感染症の併発、アレルギー疾患の増悪、対象集団年齢で特有の事象、幼児期の一般的な事象と考えられた。

18 ヶ月間の治療期間中に、本治験の多くの被験者に有害事象が発現した。これらの有害事象はおおむね軽度または中等度の事象で、発現頻度は両投与群ともほぼ同等であった。発現頻度の高かった有害事象は、上気道感染、その類似または関連事象であった。治験責任医師の報告によると、これらの事象は鼻咽頭炎、鼻炎、咽頭炎、中耳炎、耳感染、扁桃炎、ウイルス感染、鼻漏、喉頭炎、ウイルス性上気道感染、急性扁桃炎であった。発熱、胃腸炎、嘔吐、下痢も多く認められた。さらに、咳嗽、気管支炎、アレルギー性鼻炎、結膜炎、アトピー性皮膚炎増悪、季節性アレルギーも、水痘や生歯と同様に高頻度に認められた。中枢神経系関連の有害事象は、ほとんど認められなかった。熱性痙攣が、レボセチリジン 0.125 mg/kg で 5 名およびプラセボで 1 名に認められた。また、プラセボでは行動上の問題がより高頻度に認められた。治験責任医師により治験薬投与と関連性ありと判定された有害事象の発現頻度は低かった (プラセボ 6.3%、レボセチリジン 0.125 mg/kg 5.1%)。さらに、有害事象による完全な治験薬投与中止もほとんどみられず、投与中止率はレボセチリジン 0.125 mg/kg で 2.0%、プラセボで 1.2%であった。

治験薬と関連性ありと判定された重篤な有害事象は 1 件 (プラセボの被験者 1 名で認められた肝酵素上昇) のみであった。

投与後 6 ヶ月間の追跡調査期間 (V9 から V10 までの期間) 中に認められた、治療期間終了後の有害事象発現頻度は、レボセチリジン 0.125 mg/kg で 70.9%と、プラセボの 81.7%と比較して低かった。治療期間終了後に発現した有害事象のプロファイルは両投与群とも同様であり、TEAE プロファイルと類似していた。

血液学的検査値、血液生化学的検査値、身体検査、使用された併用薬、医療処置に対して、対照薬のプラセボと比較して、臨床上問題となるレボセチリジン 0.125 mg/kg の影響は認められなかった。

精神運動、言語、認知、行動発達（GPD 質問票、MCDI、PARCA、BCL で評価）に対しても、対照薬のプラセボと比較して、臨床上問題となるレボセチリジン 0.125 mg/kg の影響は認められなかった。

結論：

芝花粉・ダニに感作され、アトピーの家族歴を有する生後 12～24 ヶ月のアトピー性皮膚炎小児にレボセチリジン 0.125 mg/kg を 18 ヶ月間投与した場合の喘息発症までの期間は、プラセボ 18 ヶ月間投与時とほぼ同程度であった。

レボセチリジン 0.125 mg/kg では、18 ヶ月間の投与期間中における蕁麻疹の発症率がプラセボと比較して統計学的有意に低かった。また、レボセチリジン 0.125 mg/kg では蕁麻疹の平均発現件数および平均発現日数も少なかった。治験組入れ前に蕁麻疹の既往がある被験者では、治験組入れ前に蕁麻疹の既往がない被験者と比べより顕著であった。

レボセチリジン 0.125 mg/kg はおおむね安全で、忍容性は良好であった。ほとんどの有害事象は軽度または中等度であり、治験薬と関連性のある有害事象ではなかった。これらは、呼吸器や消化器感染症の併発、アレルギー疾患の増悪、対象集団年齢で特有の事象、幼児期の一般的な事象と考えられた。

成長、発達の評価、安全性にかかわる臨床検査結果には、統計学的に有意な群間差も、臨床上重要な群間差も認められなかった。

レボセチリジン 0.125 mg/kg（1 日 2 回）を 18 ヶ月間投与したときの安全性プロファイルは、セチリジンでの ETAC™ 試験結果と一致していたことから、レボセチリジンのこれら小児患者での優れた安全性プロファイルが確認された。

報告書の日付：

20■■年■■月■■日

A00384試験

中間報告書 A00384 試験

DEV/EDV/05264.2006

本書では、A00384 試験について 20■■年 ■月 ■日（データベース固定日）に判明しているデータを含む、20■■年 ■月 ■日までの試験経過を報告する。この中間報告書中のすべてのデータは、現在作成中の最終の治験総括報告書のものである。

1. 経過報告**1.1. 治験依頼者名／企業名：**

UCB S.A.

1.2. 商品名

Xyzal®

1.3. 有効成分名

レボセチリジン塩酸塩

1.4. 治験の標題、治験番号および EudraCT Number（欧州医薬品庁による臨床試験登録番号）

治験の標題：

EPAAC™（アトピー小児における喘息発症の早期予防）試験の継続投与試験である、3 並行群（レボセチリジン - レボセチリジン、レボセチリジン - プラセボ、プラセボ - プラセボ）間比較による多国間共同二重盲検プラセボ対照追跡調査試験：EPAAC™試験（A00309 試験）の対象小児に対し喘息発症を予防する目的でレボセチリジン（5 mg/mL 内用滴剤、0.125 mg/kg、1 日 2 回）をさらに 18 ヶ月間投与したときの長期投与の有効性および安全性の検討。

治験番号：A00384

1.5. 治験責任医師

本治験で 1 名以上の被験者が組み入れられた実施医療機関は、10 カ国、計 55 施設であった。

1.6. 治験実施施設

国別の治験実施施設数／治験責任医師数を表 1:1 に示す。

表 1:1 国別実施医療機関数／治験責任医師数

実施国	実施医療機関数
オーストラリア	2
ベルギー	1
チェコ共和国	8
フランス	4
ドイツ	8
イタリア	8
ポーランド	10
南アフリカ	9
スペイン	2
英国	3

1.7. 公表文献（引用文献）

本報告書作成時点で該当なし。

1.8. 治験実施期間（年数）

治験実施期間は 20■年 第■四半期～20■年 第■四半期であった。

1.8.1. 最初の被験者の組入れ日

最初の被験者の初回来院日は 20■年 ■月 ■日であった。

1.8.2. 最後の被験者の組入れ日

最後の被験者の組入れ日は 20■年 ■月 ■日であった。

1.8.3. 最後の被験者の最終来院日

最後の被験者の最終来院は 20■年 ■月 と計画されていた。しかし、独立科学諮問委員会（Independent Scientific Advisory Board）の見解に従い、UCB 社は 20■年 ■月 で本治験を早期に中止することを決定した（1.16 項参照）。その結果、最後の被験者の最終来院日は 20■年 ■月 ■日となった。

1.9. 開発のフェーズ

治療的使用による検証試験／第Ⅲ相

1.10. 目的

本治験の主要目的は、アレルゲンである芝花粉および／またはダニに感作されている喘息未発症のアトピー患児にレボセチリジン（LCTZ）（LCTZ - LCTZ）を 36 ヶ月間投与し、喘息

発症までの期間に対する効果をプラセボ（PLC）（PLC - PLC）と比較検討することであった。

副次目的は以下のとおりであった。

- 36ヵ月間の投与終了時における喘息発症までの期間に対する臨床効果を LCTZ - LCTZ と LCTZ - PLC 間で比較検討する。
- 18ヵ月間の LCTZ 投与後に得られた喘息発症までの期間に対する効果が実薬を中止した後もさらに 18ヵ月間にわたり持続しうるかどうかを検討する（36ヵ月後に LCTZ - PLC と PLC - PLC 間で比較を行う）。
- 最初の 18ヵ月間の投与期間終了時に依然として喘息未発症であった患児の部分集団を対象に 18ヵ月間の追加投与期間における喘息発症までの期間に対する臨床効果を検討する（LCTZ - LCTZ と LCTZ - PLC 間で比較を行う）。
- 生後 30～60ヵ月の小児の大規模な患者集団での LCTZ 長期投与の安全性を検討する。

探索的目的は以下のとおりであった。

- 18ヵ月間の追加投与期間中における喘息の症状および喘息治療薬の使用について調査する。
- 最初の 18ヵ月間の投与期間とその後 18ヵ月間の追加投与期間とで喘息の症状および喘息治療薬の使用に差を検討する。
- 18ヵ月間の追加投与期間中のアトピー性皮膚炎（AD）に対する外用副腎皮質ステロイド薬、外用タクロリムス、外用ピメクロリムス、経口用抗ヒスタミン薬、外用抗生物質・消毒薬の使用について、全体で示し、さらにベースラインにおける AD の重症度別に示す。
- 18ヵ月間の追加投与期間中にみられる蕁麻疹の発現頻度および被験者 1 名あたりの蕁麻疹の発現件数を全体で示し、さらに次の部分集団別に示す：治験への組入れ前に蕁麻疹を発症したことの無い被験者と、治験への組入れ前に蕁麻疹を 1 回以上発症したことのある被験者。
- 喘鳴のみに基づく喘息の代替定義および／または新定義（本治験中に学界が新定義を採用した場合）を考慮した喘息発症までの期間を 3 投与群それぞれについて示す。
- 保護者の評価に基づくアトピー性皮膚炎の症状をあきらかにする。
- 18ヵ月間の追加投与期間終了時におけるアレルゲンへの感作状態をあきらかにする。
- 36ヵ月間の投与期間中における喘息関連の直接医療費パラメータについて群間比較を行う。
- 18ヵ月間の追加投与期間中における患児の精神運動発達状態をあきらかにする。

1.11. 治験デザインおよび治験方法

本治験は、さらに 18ヵ月間の追加投与期間を設けた 3 並行群（LCTZ - LCTZ、LCTZ - PLC、PLC - PLC）間比較による多国間共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化第Ⅲ相試験であった。

本治験のフローチャートおよび図式化した治験スケジュールを表 1:2 および図 1:1 に示す。

1.11.1. 治験薬および用法・用量

実薬およびプラセボは、UCB 社の Clinical Supply Unit（治験薬管理部門）の責任下で提供された。

- レボセチリジン 5 mg/mL 内用滴剤 - 1 ボトル 20 mL 入り（チャイルドプルーフキャップ付き）
- プラセボ内用滴剤 - 1 ボトル 20 mL 入り（チャイルドプルーフキャップ付き）

二重盲検性を確保できるよう、上記の滴剤はすべて識別不能なものとした。

被験者には、レボセチリジンまたはプラセボの滴剤を 2 回に分けて投与した。1 回の投与に必要とした滴剤の量を体重別に以下に示す。

体重	1 回量 (mg) (1 日 2 回服用)	1 回あたりの滴数
7.1~9 kg	1.00 mg	4
9.1~11 kg	1.25 mg	5
11.1~13 kg	1.50 mg	6
13.1~15 kg	1.75 mg	7
15.1~17 kg	2.00 mg	8
17.1~19 kg	2.25 mg	9
19.1~21 kg	2.50 mg	10
21.1 kg 以上	2.75 mg	11

来院から次回の来院までの期間は用量を変更しないこととした。各来院時に治験責任医師は被験者の正確な体重に従って用量を決定した。

保護者は、所定の滴数を水または他の液体に滴下して混和して服用させ、全量を飲み干したことを確認することとした。投与は 1 日 2 回、朝食時と夕食中に行うこととした。

予定服用時間の 2 時間以内に治験薬を服用しなかった場合や、嘔吐した場合は、次の予定服用時間まで治験薬は服用しないこととした。

表 1:2 治験のフローチャート

Visit (来院番号)	18 ヶ月間の追加投与期間			
	V9B	V10B	V11	V12 ^(c)
月	18	24	30	36
週	78	104	130	156
評価項目				
文書による同意取得	X			
人口統計学的特性データ ^(a)				
選択基準/除外基準の確認	X			
中止基準		X	X	
既往歴/手術歴 ^(a)				
身体検査/Body Mass	(X) ^(b)	X	X	X
夜間咳嗽の発現	(X) ^(b)	X	X	X
喘鳴の発現	(X) ^(b)	X	X	X
蕁麻疹の発現	(X) ^(b)	X	X	X
採血	(X) ^(b)			X
母集団薬物動態	(X) ^(b)			X
併用薬・併用療法の記録	(X) ^(b)	X	X	X
有害事象の記録	(X) ^(b)	X	X	X
直接医療費パラメータ	(X) ^(b)	X	X	X
精神運動発達の評価 ^(d)	(X) ^(b)	X	X	X
18 ヶ月間の追加投与期間に向けた治療群への割付け	X			
患者日誌の管理	X	X	X	X
治験薬の管理	X	X	X	X
最終の検査・観察 (II)				X

(a) データは A00309 試験のデータと同一であるため、再度記録する必要はない。

(b) データは A00309 試験の Visit 9 (V9) で記録したものである。

(c) または早期中止時の来院

(d) 行動に関する質問票は英国とオーストラリアに限定されており、全般精神運動発達度 (Global Psychomotor Development : GPD) に関する質問票はすべての小児に適用した。

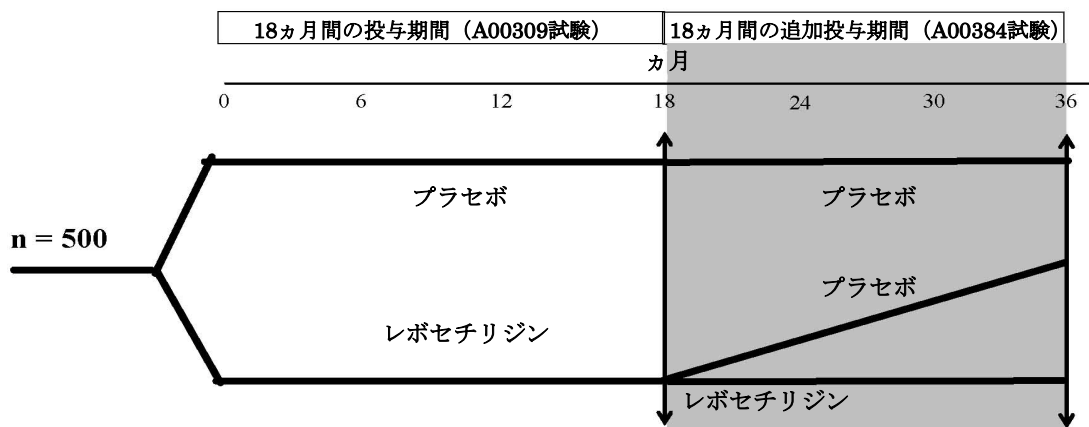


図 1:1 図式化した治験スケジュール

1.11.2. Visit 9B

この来院は、最初の 18 ヶ月間の投与期間を設けた治験（A00309 試験）の Visit 9 と同一時点に設けたものである。

- 親または法的に容認される代諾者が署名と日付を記入した同意文書の取得
- 人口統計学的特性データ（生年月日、性別、人種）^(a)
- 既往歴／手術歴^(a)
- 治験への組入れ対象としての適格性の確認
- 身体検査（診察）^(b)
- Body Mass（体重、身長、パーセントイル）^(b)
- 夜間咳嗽の発現の記録^(b)
- 喘鳴の発現の記録^(b)
- 蕁麻疹の発現の記録^(b)
- 併用薬／併用療法の記録^(b)
- 有害事象の記録^(b)
- 直接医療費パラメータの記録^(b)
- 精神運動発達の評価：行動に関する質問票^(b)
- 採血：IgE、安全性、母集団薬物動態^(b)
- 患者日誌の管理
- 治験薬の管理
- 治療群への割付け状況

1.11.3. Visit 10B (V10B) および Visit 11 (V11)

- 中止基準
- 身体検査

^(a) データは A00309 試験のデータと同一であるため、再度記録する必要はない。

^(b) データは A00309 試験の Visit 9 (V9) で記録したものである。

- Body Mass（体重、身長）
- 夜間咳嗽の発現の記録
- 喘鳴の発現の記録
- 蕁麻疹の発現の記録
- 患者日誌の管理
- 治験薬の管理
- 併用薬／併用療法の記録
- 有害事象の記録
- 直接医療費パラメータの記録
- すべての被験者を対象とした全般精神運動発達度に関する質問票の更新
- 英国およびオーストラリアの被験者のみを対象とした行動に関する質問票

1.11.4. 治験終了時の来院 Visit 12（V12）または早期中止時の来院

- 中止基準（早期中止時の来院の場合のみ）
- 身体検査
- Body Mass（体重、身長）
- 夜間咳嗽の発現の記録
- 喘鳴の発現の記録
- 蕁麻疹の発現の記録
- 採血：IgE＋安全性パラメータ＋母集団薬物動態（バイオバンク用の採血なし）
- 患者日誌の管理
- 治験薬の管理
- 併用薬／併用療法の記録
- 有害事象の記録
- 直接医療費パラメータの記録
- すべての被験者を対象とした全般精神運動発達度に関する質問票の更新
- 英国およびオーストラリアの被験者のみを対象とした行動に関する質問票
- 以下に関する最終評価
 - 18ヵ月間の追加投与期間における割付けコード（開鍵の有無）
 - 18ヵ月間の追加投与期間における被験者の状態の評価
 - 有害事象が認められた場合には、その追跡調査

1.12. 被験者数（予定被験者数および解析対象被験者数）

20■年■月■日（データベース固定日）時点で、本追跡調査試験には207名の被験者が組み入れられていた（下表参照）。

表 1:3 被験者の組入れ

A00384 試験	被験者数
追跡調査試験に組み入れられた被験者数	207
V10 B 完了被験者数	184
V11 完了被験者数	82
治験完了被験者数	21
中止理由	
有害事象	2
その他	184

1.13. 診断および主要な組入れ基準

Visit 9 で確認を必要とした A00384 試験対象としての組入れ基準を以下の項で述べる。

1.13.1. 治験実施施設の参加基準

治験実施施設の参加基準は、先行試験（A00309 試験）の被験者 2 名以上をランダム化した施設とした。

1.13.2. 患児に関する選択基準

選択基準は以下のとおりであった。

- EPAAC 試験で先に実施した 18 ヶ月間の投与期間を完了した患児
- 18 ヶ月間の追加投与期間について、親または各国の規則に従って法的に容認される代諾者が署名と日付を記入した同意文書を取得できた小児

1.13.3. 患児に関する除外基準

該当なし。

1.14. 中止基準

18 ヶ月間の追加投与期間に向けた治療群への割付け（V9B）以降の中止基準は以下のとおりであった。

- 安全性にかかわる臨床検査結果が中央臨床検査機関の基準値範囲外であり、かつ、治験責任医師により臨床的に重要であると判断された場合。ただし、治験対象疾患と関連がある臨床検査値異常またはこの年齢群に通常みられる良性疾患の一部としての検査値異常は除く。

その他の中止基準：

- 親または法的に容認される代諾者が何らかの理由で同意を随時撤回した場合
- 治験責任医師が安全性上の理由（有害事象）で中止した場合
- 治験結果の判定が無効になりうる治験実施計画書違反、たとえば、併用禁止薬剤（クラス D の副腎皮質ステロイド薬、全身性のタクロリムスまたはシクロスポリン）の服用／使用などが認められた場合

1.15. 被験薬、用量および投与方法、ロット番号

実薬およびプラセボは、UCB 社の治験薬管理部門（XXXXXXXXXX）の責任下で提供された。

- レボセチリジン 5 mg/mL 内用滴剤 - 1 ボトル 20 mL 入り（チャイルドプルーフキャップ付き）
- プラセボ内用滴剤 - 1 ボトル 20 mL 入り（チャイルドプルーフキャップ付き）

治験薬のロット番号および有効期限を表 1:4 に示す。

表 1:4 治験薬のロット番号および有効期限

治験薬	ロット番号	有効期限
レボセチリジン	■106	2007年1月
	■514	2008年5月
プラセボ	■107	2007年1月
	■439	2008年4月

1.15.1. 梱包およびプリスター包装

3回の来院（V9B、V10B、V11）別の箱を3つ用意し、18ヵ月間の投与期間に投与する治験薬を梱包した。1箱には、レボセチリジン 5 mg/mL 内用滴剤またはプラセボ内用滴剤の 20 mL 入りのボトル 14 本が梱包された。なお、治験薬のパッケージには余剰分が含まれていることを保護者に説明した。

本治験では、最初 18 ヶ月間の投与期間（A00309 試験）と同一の割付け番号を使用することとした。

来院別の箱に入った治験薬を被験者別の箱に分別（必要に応じてすべて 3 回またそれ以下の来院分に分別）し、それらを各実施医療機関で予定されている被験者の Visit 9B および治験薬の有効期限に応じて各実施医療機関に発送した。

治験薬のラベルは地域の要件および治験薬の包装サイズに適した内容とし、必要に応じて翻訳することとした。

治験薬のパッケージは立入りが制限された安全な区域で保管し、保存温度を 15～25℃で保管した。これ以外の特別な保存条件の規定はなかった。治験責任医師は保護者に対し、治験薬を小児の手の届かない安全な場所に 15～25℃で保管するよう指示した。

1.16. 投与期間

被験者ごとの投与期間は被験者の組入れ日と完了日（最終完了日：20XX年XX月XX日）に左右されるため、一定でなかった。UCB 社は先行試験（A00309 試験）において実薬とプラセボの群間で有意差が認められなかったという結果を受け、独立科学諮問委員会の見解に従い、本治験を早期に中止することを決定した。

1.17. 評価基準および統計解析

1.17.1. 有効性

有効性の主要評価項目は、36ヵ月間の投与期間中における喘息発症までの期間であった。喘息発症までの期間とは、ランダム化のための来院（A00309試験のV2）から喘息発症日までの期間と定義した。

有効性の副次評価項目は、18ヵ月間の追加投与期間中における喘息発症までの期間であった。この場合の喘息発症までの期間とは、最初の18ヵ月間の投与期間終了時（V9）から喘息発症日までの期間と定義した。なお、喘息の診断はA00309試験中の記録を含む喘鳴および夜間咳嗽の発現に基づいて確定した。この副次評価項目の定義は、A00384試験に組み入れられた被験者のうち、最初の18ヵ月間のLCTZ投与後も依然として喘息未発症であった被験者のみを対象としていた。

投与期間中に評価する有効性の探索的評価項目は以下のとおりであった。

- 下記により評価する、18ヵ月間の追加投与期間中に生じた喘息の症状および喘息治療薬の使用
 - 喘鳴または夜間咳嗽のいずれかの症状を発現した日数の割合（%）
 - 喘鳴症状の発現日数の割合（%）
 - 夜間咳嗽の発現日数の割合（%）
 - 喘息治療薬の使用および使用日数の割合（%）
- 18ヵ月間の追加投与期間中に使用された次のAD治療薬の使用および使用日数の割合（%）：外用副腎皮質ステロイド薬、外用タクロリムス、外用ピメクロリムス、H1受容体に対する経口用抗ヒスタミン薬、外用抗生物質・消毒薬
- 18ヵ月間の追加投与期間中に認められた蕁麻疹の発現頻度および被験者1名あたりの蕁麻疹の発現件数
- 喘鳴のみに基づく喘息の代替定義および／または新定義（本治験中に学界が新定義を採用した場合）に基づいた喘息発症までの期間
- 18ヵ月間の追加投与期間中に毎週、保護者が評価するADの重症度およびそう痒スコア
- 18ヵ月間の追加投与期間終了時におけるアレルゲンへの感作状態
- 36ヵ月間の投与期間中における喘息関連の直接医療費パラメータ
- 早期感作の危険因子（IgE）、ADの重症度、および蕁麻疹の既往歴

1.17.2. 安全性

安全性パラメータとして、以下を評価した。

- 身体検査所見
- 有害事象
- Body Mass パラメータ
- 臨床検査結果
- 精神運動発達の評価

全般精神運動発達度（GPD）に関する質問票は各来院時にすべての実施国のすべての患児に適用した。また、小児の行動発達度は各予定来院時に行動に関する質問票に従い保護者が評価した。なお、行動発達の評価は英国およびオーストラリアに限定された。

1.18. 要約および結論

1.18.1. 有効性の結果

有効性の完全な解析の結果は治験総括報告書最終版に記載する予定である。

1.18.2. 安全性の結果

安全性の完全な解析の結果は治験総括報告書最終版に記載する予定である。ただし、2006年3月24日までに認められた重篤な有害事象および治験薬の投与中止に至った有害事象（PTAE）は、以下に述べる。

2006年3月24日時点で、3名の被験者が有害事象により治験を早期に中止しており、その内訳は、重篤な有害事象による中止1名と非重篤な有害事象による中止2名であった。計13名の被験者において15件の重篤な有害事象が報告された（LCTZ5名およびPBO8名）。重篤な有害事象の発現および治験薬の投与中止に至った有害事象を表1:5に示す。

治験責任医師は、本治験の特定評価項目（喘息の発症）を考慮し、また、治験実施計画書に規定された喘息の定義に従い、喘息症状、夜間咳嗽および喘鳴ならびに蕁麻疹の発現は有害事象とは別に電子症例報告書に記録することとした。ただし、重篤な有害事象の報告書および経過説明（叙述）においては、治験責任医師は医学的診断（例、喘息、蕁麻疹など）を自発報告することとした。

表 1.5 重篤な有害事象の発現または有害事象による早期中止

割付け番号 ／イニシャル	投与群	年齢 ^(a) ／ 性別／人種	有害 事象 の種 類 ^(b)	MedDRA 基本語	医師報告	発現日	曝露期間 (日数) ^(c) ／用量 (mg/日) ^(d) ／持続期間 (日数) ^(e)	重症度／ 治験薬との 関連性 ^(f)	転帰 ^(g) ／ 講じた処 置 ^(h)
022/1778 / LUZI	実薬	生後 42 ヲ月 ／男児／白人	PTAE	アレルギー性鼻炎 NOS	アレルギー性鼻炎	20■年 8 月 5 日	NA/ 2.25 /16	軽度／U	RES / PD
049/0634 / M-H-	実薬	生後 52 ヲ月 ／男児／白人	SAE	アトピー性皮膚炎	アトピー性皮膚炎 増悪	20■年 12 月 27 日	975/ 2 /72	重度／U	RES / NC
089/1613 / OLMA	実薬	生後 36 ヲ月 ／男児／白人	SAE	喘鳴音	喘鳴音	20■年 12 月 1 日	632/ 1.5 /2	中等度／U	RES / NC
100/1243 / TADI	実薬	生後 40 ヲ月 ／男児／白人	SAE	喘鳴音	喘鳴音	20■年 4 月 20 日	652/ 1.75 /6	中等度／U	RES / NC
100/2049 / MOAR	実薬	生後 35 ヲ月 ／男児／白人	SAE	喘鳴音	喘鳴音	20■年 6 月 7 日	560/ 1.5 /3	重度／U	RES / NC
106/1305 / LIBR	実薬	生後 41 ヲ月 ／男児／白人	SAE	鼠径ヘルニア	絞扼性鼠径ヘルニ ア	20■年 5 月 19 日	631/ 2 /2	重度／U	RES / NC
018/1735 / KRKO	プラセボ	生後 41 ヲ月 ／男児／白人	PTAE	アトピー性皮膚炎	アトピー性皮膚炎 の悪化	20■年 5 月 14 日	559/ - /17	中等度／U	RES / PD
003/1978 / JOCA	プラセボ	生後 34 ヲ月 ／男児／白人	SAE/ PTAE	過敏症	治験薬の滴剤に対 するアレルギー反 応	20■年 6 月 10 日	544/ - /1	中等度／Prob	RES / PD
003/1978 / JOCA	プラセボ	生後 34 ヲ月 ／男児／白人	SAE	嘔吐	嘔吐	20■年 6 月 8 日	542/ - /1	軽度／Pos	RES / NC

表 1:5 重篤な有害事象の発現または有害事象による早期中止 (続き)

割付け番号 ／イニシャル	投与群	年齢 ^(a) ／性別／人種	有害 事象 の種 類 ^(b)	MedDRA 基本語	医師報告	発現日	曝露期間 (日数) ^(c) ／用量 (mg/日) ^(d) ／持続期間 (日数) ^(e)	重症度／ 治験薬との 関連性 ^(f)	転帰 ^(g) ／ 講じた処 置 ^(h)
015/1698 / BABE	プラセボ	生後 32 ヲ月 ／女児／白人	SAE	胃腸炎	胃腸炎	20■年 2 月 2 日	596/ - /9	中等度／U	RES / TD
022/1774 / MIKO	プラセボ	生後 45 ヲ月 ／男児／白人	SAE	気管支肺炎・無気 肺	無気肺を伴う気管 支肺炎	20■年 7 月 2 日	703/ - /14	重度／U	RES / NC
044/0572 / M-N-	プラセボ	生後 50 ヲ月 ／男児／白人	SAE	喘鳴音	喘鳴音、息切れ	20■年 7 月 31 日	837/ - /2	中等度／U	RES / NC
065/1404 / ALMA	プラセボ	生後 34 ヲ月 ／男児／白人	SAE	喘鳴音	喘鳴音	20■年 5 月 1 日	564/ - / 不明	重度／U	RES / NA
067/2107 / AGSA	プラセボ	生後 39 ヲ月 ／女児／白人	SAE	肺炎	肺炎	20■年 6 月 11 日	555/ - /9	重度／U	RES / NC
068/1442 / JUAN	プラセボ	生後 38 ヲ月 ／女児／白人	SAE	気管支炎	閉塞性気管支炎	20■年 9 月 23 日	645/ - /8	重度／U	RES / NA
068/1442 / JUAN	プラセボ	生後 38 ヲ月 ／女児／白人	SAE	喘鳴音	喘鳴音	20■年 9 月 22 日	644/ - /9	重度／U	RES / NA
080/1551 / BUPA	プラセボ	生後 42 ヲ月 ／男児／白人	SAE	大腿骨骨折	大腿骨骨折	20■年 6 月 1 日	611/ - /65	重度／U	RES / TD

(a) 発現時の年齢 (生後月数)
 (b) SAE=重篤な有害事象、PTAE=有害事象による早期中止
 (c) ランダム化から事象発現時までの日数
 (d) プラセボに関しては該当なし
 (e) 有害事象発現から有害事象消失まで、または最終追跡調査日 (有害事象報告書に当該事象は持続中と記載される場合) までの日数
 (f) 治験責任医師による関連性の評価: N=関連なし、U=たぶん関連なし、Pos=関連の可能性あり、Prob=たぶん関連あり、HP=関連あり
 (g) Res=回復、Seq=後遺症を伴い回復、Wor=悪化、Fat=死亡、Ong=持続中
 (h) 治験薬に関連する措置: NC=治験薬に関する変更なし、DC=治験薬の用量変更、PD=治験薬投与早期中止、TD=治験薬投与一時中止、NA=該当せず

1.18.3. 結論

本報告書作成時点では、結論を導くことはできない。

1.18.4. 報告書の日付

20■年 ■月 ■日

ト - 9 試験

5) 一般臨床試験……………添付資料ト-9~11

(1) 癢痒性皮膚疾患……………添付資料ト-9

湿疹・皮膚炎群, 痒疹群及び皮膚癢痒症を対象とした癢痒性皮膚疾患に対する一般臨床試験方法の概要を表ト-105に示した。癢痒性皮膚疾患に対する評価は慢性蕁麻疹と同様, 湿疹・皮膚炎群及び痒疹群は癢痒と皮疹の重症度の推移, 皮膚癢痒症は癢痒の重症度の推移により検討した。

表ト-105 痒痒性皮膚疾患に対する一般臨床試験方法の概要

項目	内 容			
治 験 の 目 的	湿疹・皮膚炎群、痒疹群及び皮膚瘙癢症に対するセチリジンの有効性、安全性及び有用性を検討する。			
試 験 の 種 類	オープン試験			
対 象 疾 患	<p>(1) 対象疾患</p> <p>①湿疹・皮膚炎群：急性湿疹、慢性湿疹、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、貨幣状湿疹、脂漏性皮膚炎、皮脂減少性湿疹、神経皮膚炎など</p> <p>②痒 疹 群：急性痒疹（ストロフルス、蕁麻疹様苔癬など）、亜急性痒疹、慢性痒疹（結節性痒疹など）</p> <p>③皮膚瘙癢症：全身性皮膚瘙癢症、局所性皮膚瘙癢症</p> <p>(2) 選択基準</p> <p>①治験薬の薬効評価が可能な程度の症状を有する患者。</p> <p>②16歳以上の患者で、本治験参加の同意の得られた患者。</p> <p>(3) 除外基準</p> <p>①特異的あるいは非特異的減感作治療中のアトピー性皮膚炎患者。</p> <p>②治験薬の投与開始前3日間（少なくとも48時間）以内に抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤を服用した患者。</p> <p>③治験薬の投与開始前2週間以内にステロイド剤を内服または注射した患者。</p> <p>④肝障害、腎障害、心疾患、血液疾患、前立腺肥大、緑内障、その他の重篤な合併症を有する患者。</p> <p>⑤妊婦または妊娠している可能性のある患者及び授乳中の患者。</p> <p>⑥自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する患者。</p> <p>⑦癲癇発作の既往あるいは脳に器質的障害があって癲癇発作を誘発するおそれのある患者。</p> <p>⑧その他、担当医師が不適当と判断した患者。</p>			
症 例 数	湿疹・皮膚炎群：132例、痒疹群：53例、皮膚瘙癢症：61例			
使 用 薬 剤	10mg錠			
用 法 ・ 用 量	1回1錠、1日1回就寝前に服用			
投 与 期 間	2週間			
併 用 薬 及 び 併 用 療 法	<p>(1) 併用禁止薬剤：抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、ステロイド剤、非ステロイド性抗炎症剤、グリチルリチン製剤、精神安定剤、感冒薬、止痒剤、その他の抗ヒスタミン作用、抗アレルギー作用及び止痒作用が認められる薬剤ならびに、特異的減感作療法及び非特異的減感作療法</p> <p>(2) 併用療法</p> <p>①湿疹・皮膚炎群：1%ヒドロコルチゾン軟膏を総ての病巣に対して1日2~3回単純塗布する。</p> <p>②痒 疹 群：症状に応じ適当な外用療法を行う。ただし使用方法は単純塗布とする。</p> <p>③皮膚瘙癢症：外用療法は一切行わない。</p>			
検 査 ・ 観 察 項 目	皮膚所見、臨床検査、副作用			
検 査 ・ 観 察 時 期		開 始 時	1 週 後	2 週 後
	皮 膚 所 見	○	○	○
	臨 床 検 査	○		○
	副 作 用		○	
評 価 方 法 (項 目) 及 び 評 価 基 準	<p>(1) 全般改善度：「著明改善」「中等度改善」「軽度改善」「不変」「悪化」</p> <p>(2) 概括安全度：「安全性に問題なし」「安全性にはば問題なし」「安全性にやや問題がある」「安全性に問題がある」「安全性にかなり問題がある」</p> <p>(3) 有 用 度：「極めて有用」「有用」「やや有用」「有用とは思われない」「好ましくない」</p>			
治 験 総 括 医 師	長崎大学医学部・皮膚科 吉田 彦太郎			
代 表 施 設 及 び 施 設 数	長崎大学医学部・皮膚科 他 計33施設			
治 験 期 間	平成4年7月~平成5年3月			

①患者背景

解析対象症例236例の患者背景を表ト-106に、疾患名別症例数を表ト-107に示した。

なお、初回以降来院しなかった湿疹・皮膚炎群の6例、皮膚掻痒症の4例の計10例は解析対象から除外した。

表ト-106 患者背景

背景因子		疾患群 ^{a)}	湿疹	痒疹	掻痒	合計
		合計	126	53	57	236
性別	男		63	32	29	124
	女		63	21	28	112
年齢 (歳)	11～19		13	4	0	17
	20～29		43	8	4	55
	30～39		10	1	6	17
	40～49		12	12	10	34
	50～59		13	10	7	30
	60～69		19	10	8	37
	70～88		16	8	22	46
体重 (kg)	32～39		2	1	2	5
	40～49		29	8	11	48
	50～59		33	18	22	73
	60～69		36	13	10	59
	70～84		8	6	6	20
	不明		18	7	6	31
入院・外来	入院		8	4	1	13
	外来		118	49	53	220
	途中入退院		0	0	3	3
重症度	軽症		16	6	6	28
	中等症		99	39	46	184
	重症		11	8	5	24

背景因子		疾患群 ^{a)}	湿疹	痒疹	掻痒	合計
		合計	126	53	57	236
罹病期間	3ヵ月未満		40	14	13	67
	3ヵ月～6ヵ月未満		9	4	7	20
	6ヵ月～1年未満		11	9	3	23
	1年～3年未満		21	11	15	47
	3年以上		45	15	19	79
既往歴	なし		91	35	41	167
	あり		35	18	16	69
合併症	なし		100	39	39	178
	あり		26	14	18	58
治療開始前2週間以内の治療	なし		103	38	54	195
	あり		23	15	3	41
併用薬剤	なし		111	49	50	210
	あり ^{b)}		15	4	7	26
重症度	掻痒	軽度	18	8	5	31
		中等度	85	28	45	158
		高度	23	17	7	47
	皮疹	軽度	24	8		32
中等度		93	37		130	
高度		9	8		17	

a) 湿疹：湿疹・皮膚炎群
痒疹：痒疹群
掻痒：皮膚掻痒症
b) 実施要綱で規定した外用剤は除く

表ト-107 疾患名別症例数

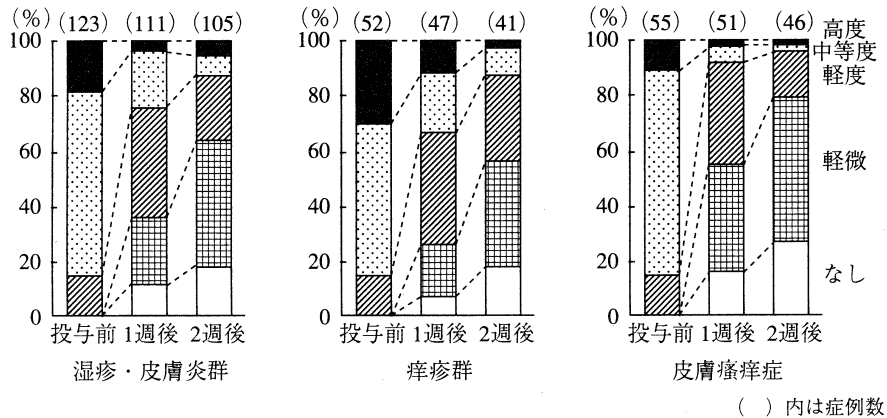
疾患名	例数
湿疹・皮膚炎群	126
急性湿疹	12
慢性湿疹	22
接触性皮膚炎	14
アトピー性皮膚炎	41
貨幣状湿疹	10
脂漏性皮膚炎	8
皮脂減少性湿疹	14
神経皮膚炎	1
その他	4
痒疹群	53
急性痒疹	8
亜急性痒疹	16
慢性痒疹	29
皮膚掻痒症	57
全身性皮膚掻痒症	45
局所性皮膚掻痒症	12

②最終全般改善度

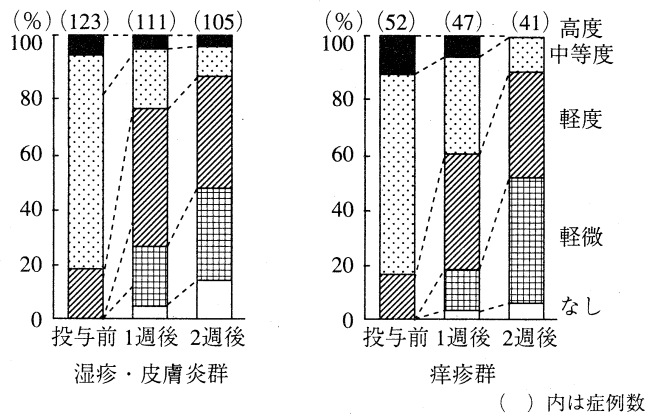
最終全般改善度の「中等度改善」以上の改善率は湿疹・皮膚炎群 65.9% (81/123), 痒疹群 57.7% (30/52), 皮膚癢痒症 74.5% (41/55) であった。また, セチリジン投与前「軽度」以上であった痒疹, 皮疹は投与2週後にはそれぞれ湿疹・皮膚炎群で 64.8% (68/105), 45.7% (48/105), 痒疹群で 56.1% (23/41), 48.8% (20/41), 皮膚癢痒症では痒疹の 78.3% (36/46) が, 「なし」または「軽微」に改善した (表ト-108, 図ト-25, 26)。

表ト-108 最終全般改善度

評価基準 疾患群		著 改 善	明 善	中 等 度 改 善	軽 度 改 善	不 変	悪 化	合 計	改善率 (%) (中等度改善以上)
湿疹・ 皮膚炎群	例数 (%)	20 (16.3)	61 (49.6)	31 (25.2)	7 (5.7)	4 (3.3)	123 (100)	81/123 (65.9)	
痒疹群	例数 (%)	11 (21.2)	19 (36.5)	14 (26.9)	7 (13.5)	1 (1.9)	52 (100)	30/52 (57.7)	
皮膚 癢痒症	例数 (%)	19 (34.5)	22 (40.0)	10 (18.2)	4 (7.3)	0 (0.0)	55 (100)	41/55 (74.5)	
合 計	例数 (%)	50 (21.7)	102 (44.3)	55 (23.9)	18 (7.8)	5 (2.2)	230 (100)	152/230 (66.1)	



図ト-25 痒疹の重症度の推移



図ト-26 皮疹の重症度の推移

③ 概括安全度

概括安全度は「安全性に問題なし」が湿疹・皮膚炎群で90.5% (114/126), 痒疹群で98.1% (52/53), 皮膚癢痒症で89.5% (51/57), 痒痒性皮膚疾患として91.9% (217/236) であった (表ト-109)。

表ト-109 概括安全度

疾患群		評価基準					合計
		安全性に問題なし	安全性にほぼ問題なし	安全性にやや問題あり	安全性に問題あり	安全性にかなり問題あり	
湿疹・皮膚炎群	例数 (%)	114 ^{a)} (90.5)	8 ^{c)} (6.3)	4 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	126 (100)
			12/126 (9.5)				
痒疹群	例数 (%)	52 (98.1)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	53 (100)
			1/53 (1.9)				
皮膚癢痒症	例数 (%)	51 ^{b)} (89.5)	5 (8.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	57 (100)
			6/57 (10.5)				
合計	例数 (%)	217 (91.9)	13 (5.5)	5 (2.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	236 (100)
			19/236 (8.1)				

a) 臨床検査値異常変動発現症例2例を含む

b) 副作用発現症例1例を含む

c) 投与後臨床検査未実施の1例を含む

④ 有用度

有用度は「有用」以上の有用率が湿疹・皮膚炎群で65.9% (81/123), 痒疹群で57.7% (30/52), 皮膚癢痒症で70.9% (39/55), 痒痒性皮膚疾患として65.2% (150/230) であった (表ト-110)。

表ト-110 有用度

疾患群		評価基準					合計	有用率 (%) (有用以上)
		極めて有用	有用	やや有用	有用とは思われない	好ましくない		
湿疹・皮膚炎群	例数 (%)	16 (13.0)	65 (52.8)	32 (26.0)	10 (8.1)	0 (0.0)	123 (100)	81/123 (65.9)
痒疹群	例数 (%)	11 (21.2)	19 (36.5)	14 (26.9)	8 (15.4)	0 (0.0)	52 (100)	30/52 (57.7)
皮膚癢痒症	例数 (%)	18 (32.7)	21 (38.2)	12 (21.8)	4 (7.3)	0 (0.0)	55 (100)	39/55 (70.9)
合計	例数 (%)	45 (19.6)	105 (45.7)	58 (25.2)	22 (9.6)	0 (0.0)	230 (100)	150/230 (65.2)

⑤ 副作用 (自他覚症状)

副作用の発現率は湿疹・皮膚炎群で7.1% (9/126), 皮膚癢痒症で7.0% (4/57), 痒疹群では認められず, 痒痒性皮膚疾患としては5.5% (13/236) であった。発現内容は眠気8件, 倦怠感3件, その他ふらふら感, 口渇, ほてり感, 腹部不快感, 嘔気が各1件認められた (表ト-111)。

表ト-111 副作用

疾患群	湿疹・ 皮膚炎群	痒疹群	皮膚掻痒症			合計		
安全性評価対象例数	126例	53例	57例			236例		
因果関係 ^{a)}	1~2	1~3	1~2	3	計	1~2	3	計
副作用発現例数	9	0	3	1	4	12	1	13
副作用発現率(%)	7.1	0.0	5.3	1.8	7.0	5.1	0.4	5.5
副作用発現件数	12	0	3	1	4	15	1	16
副作用の種類(%)								
眠気	6 (4.8)		2 (3.5)		2 (3.5)	8 (3.4)		8 (3.4)
倦怠感	3 (2.4)					3 (1.3)		3 (1.3)
ふらふら感			1 (1.8)		1 (1.8)	1 (0.4)		1 (0.4)
嘔気				1 (1.8)	1 (1.8)		1 (0.4)	1 (0.4)
腹部不快感	1 (0.8)					1 (0.4)		1 (0.4)
口渇	1 (0.8)					1 (0.4)		1 (0.4)
ほてり感	1 (0.8)					1 (0.4)		1 (0.4)

a) 1. 関連あり 2. 関連の疑いあり 3. 関連不明

⑥臨床検査値異常変動

臨床検査値の異常変動は GOT・GPT上昇2例, GOT, GPT, BUN, 総ビリルビンの各上昇及び好酸球増多が各1例, 好中球減少・リンパ球増多が1例に認められた(表ト-112)。

表ト-112 臨床検査値異常変動

疾患群	湿疹・ 皮膚炎群	痒疹群	皮膚掻痒症			合計		
安全性評価対象例数	126例	53例	57例			236例		
因果関係 ^{a)}	3	1~2	1~2	3	計	1~2	3	計
異常変動発現例数	4	1	1	2	3	2	6	8
異常変動発現率(%)	3.2	1.9	1.8	3.5	5.3	0.8	2.5	3.4
異常変動発現件数	5	2	1	3	4	3	8	11
好中球減少	1 (0.8)						1 (0.4)	1 (0.4)
リンパ球増多	1 (0.8)						1 (0.4)	1 (0.4)
好酸球増多	1 (0.8)						1 (0.4)	1 (0.4)
総ビリルビン上昇	1 (0.8)						1 (0.4)	1 (0.4)
G O T 上昇	1 (0.8)	1 (1.9)		1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (1.3)
G P T 上昇		1 (1.9)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.5)	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (1.3)
B U N 上昇				1 (1.8)	1 (1.8)		1 (0.4)	1 (0.4)

a) 1. 関連あり 2. 関連の疑いあり 3. 関連不明

以上より, セチリジンは掻痒性皮膚疾患に対して有用な薬剤と判断された。また, 副作用及び臨床検査値異常変動はセチリジン投与により特に問題となる所見は認められなかった。

ト - 1 3 試験

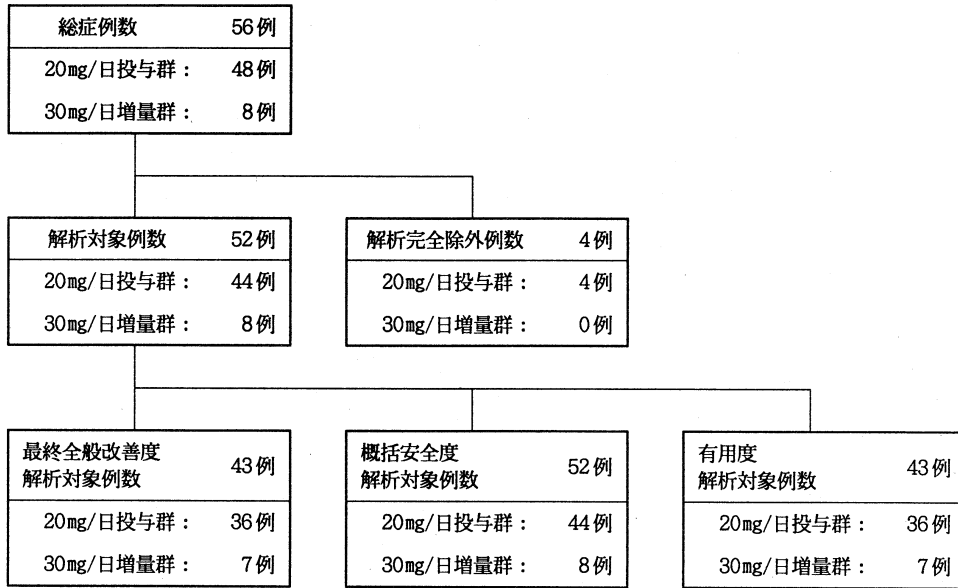
- 7) 長期投与試験 (成人気管支喘息)……………添付資料ト-13
セチリジンの長期投与における安全性、有効性及び有用性を成人気管支喘息を対象に検討した (表ト-125)。

表ト-125 長期投与試験方法の概要

項目	内 容																																															
治験の目的	気管支喘息に対するセチリジンの長期投与による有効性、安全性及び有用性について検討する。																																															
試験の種類	オープン試験																																															
対象疾患	(1) 対象疾患：気管支喘息 (2) 選択基準 ①年齢：16歳以上、70歳未満 ②性別：不問 ③入院・外来：不問。ただし、原則として試験直前及び試験期間中に患者の環境を変えない。 ④重症度：日本アレルギー学会重症度判定委員会基準による軽症、あるいは中等症であり、対照観察期間において症状が比較的安定し、かつ試験薬剤の効果判定可能な症状があるもの。 ⑤病型：アトピー型または混合型とする。 (3) 除外基準 (以下の患者は除外する) ①慢性気管支炎、肺炎腫、気管支拡張症等の合併症を有する患者で薬効判定が困難と考えられる患者。 ②インター、リザベン、ザジテン、アゼブチン、これらのいわゆる抗アレルギー作用を有する薬剤及び抗ヒスタミン薬を対照観察期間を含め4週間以内に服用している患者。 ③副腎皮質ステロイド薬の注射を使用している患者、内服・吸入の合計量がプレドニゾン換算5mg/日を超える量を連用している患者及び持続型製剤を使用している患者。 ④減感作療法、非特異的変調療法を開始して3ヵ月以内の患者。 ⑤肝疾患、腎疾患、心疾患、その他の重篤な合併症を有し、担当医師が不適と考える患者。 ⑥妊婦、あるいは妊娠の可能性のある患者、授乳中の患者。 ⑦自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事する患者。 ⑧その他担当医師が不適と判断する患者。																																															
症例数	56例																																															
使用薬剤	10mg錠																																															
用法・用量	1日2回 (朝食後及び就寝前)、1回1錠を服用する。なお、3週目以降、症状に応じ1日30mg (朝食後1錠、就寝前2錠) まで増量できるものとする。																																															
投与期間	12~52週間 (試験期間は対照観察期間2週間と試験薬剤投与期間12~52週間)																																															
併用薬及び併用療法	(1) 併用禁止薬剤：インター、リザベン、ザジテン、アゼブチン、これらのいわゆる抗アレルギー作用を有する薬剤および抗ヒスタミン薬 (2) 併用可能薬剤・療法：気管支拡張薬、副腎皮質ステロイド薬 (プレドニゾン換算5mg/日以下)、抗生物質、鎮咳・去痰薬、感冒薬、減感作療法・非特異的変調療法及び漢方薬 (新規は不可)																																															
検査 観察項目	(1) 臨床症状：発作の状態、咳嗽、喀痰、日常生活、夜間睡眠、息切れ、せき・喘息の誘因、かぜ気味、発熱、ラ音 (2) 臨床検査：血液・尿検査、肺機能検査、喀痰検査 (3) 自覚的副作用																																															
検査 観察時期	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">対照観察期間</th> <th colspan="4">試験薬剤投与期間</th> </tr> <tr> <th>-2週</th> <th>0週</th> <th>4週</th> <th>8週</th> <th>12週</th> <th>~</th> <th>52週</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>臨床症状</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>血液・尿検査</td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>肺機能検査</td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>自覚的副作用</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		対照観察期間			試験薬剤投与期間				-2週	0週	4週	8週	12週	~	52週	臨床症状	○	○	○	○	○	○	○	血液・尿検査		○	○		○	○	○	肺機能検査		○	○	○	○	○	○	自覚的副作用				○			
	対照観察期間			試験薬剤投与期間																																												
	-2週	0週	4週	8週	12週	~	52週																																									
臨床症状	○	○	○	○	○	○	○																																									
血液・尿検査		○	○		○	○	○																																									
肺機能検査		○	○	○	○	○	○																																									
自覚的副作用				○																																												
評価方法(項目)及び評価基準	(1) 全般改善度：「著明改善」「中等度改善」「軽度改善」「不変」「軽度悪化」「中等度悪化」「著明悪化」 (2) 概括安全性：「安全性に問題なし」「安全性にはば問題なし」「安全性にやや問題がある」「安全性に問題がある」「安全性にかなり問題がある」 (3) 有用度：「極めて有用」「有用」「やや有用」「有用とは思われない」「やや好ましくない」「好ましくない」「極めて好ましくない」																																															
治験総括医師	金沢大学医学部・第三内科 藤村 政樹																																															
代表施設名及び施設数	金沢大学医学部・第三内科 他 計13施設																																															
治験期間	平成4年2月~平成5年12月																																															

(1) 評価症例の内訳

評価症例の内訳を図ト-31に、中止・脱落・終了症例の内訳を表ト-126に示した。



図ト-31 評価症例の内訳

表ト-126 中止・脱落・終了症例の内訳

投 与 期 間	合計	2週間 以下	~4 週間	~8 週間	~12 週間	~16 週間	~20 週間	~24 週間	~28 週間	~32 週間	~36 週間	37 週間 以上					
中止・脱落例数	14	8	1	4	1	/											
中止・ 脱落の 理由	初回以降来院せず	1	1														
	来院せず	3	1		1							1					
	副作用発現	3	3														
	偶発症発現	2	2														
	症状悪化	4	1	1	2												
服薬拒否	1			1													
投与終了例数	42	/					10	12	2	7	5	2	2	2			
終了時の 全般改善度	著明改善						6				3		1	1		1	
	中等度改善						14				4	4		4		1	1
	軽度改善						8				2	1	1	1	2		1
	不変						10				4	3 ^{a)}	1		1		1
	悪化						3					1			1	1	
不明	1							1									

a) 9週以降服薬不良の1例を含む

(2) 患者背景

解析対象症例52例の患者背景を表ト-127に示した。

表ト-127 患者背景

背景因子		投与群 ^{a)}	
		合計	20mg
性別	男	44	8
	女	25	4
年齢 (歳)	31～39	19	4
	40～49	10	0
	50～59	11	5
	60～69	13	1
	70～82	6	1
入院 外来	外来	42	6
	入院	0	1
	途中入院	2	1
病型	アトピー型	11	3
	混合型	32	5
	感染型	1	0
	発作型	6	5
	慢性型	38	3
	非通年型	4	1
重症度	通年型	40	7
	軽症	22	4
発作度	中等症	20	3
	重症	2	1
	喘鳴のみ	28	3
発作度	小発作	14	2
	中発作	2	3
	大発作	0	0
	1日以下	7	1
発頻度	4日未満	14	4
	4日以上	23	3

背景因子		投与群 ^{a)}	
		合計	20mg
罹病期間	2年未満	44	8
	2～5年未満	12	2
	5～10年未満	5	1
	10年以上	12	3
アレルギー性疾患家族歴	なし	36	6
	あり	8	2
既往歴	なし	39	3
	あり	5	5
	アレルギー性疾患あり	4	5
合併症	なし	38	1
	あり	6	7
喀痰中好酸球	アレルギー性疾患あり	5	6
	陰性	2	1
	陽性	3	0
未梢血中好酸球	未実施	39	7
	6%未満	20	4
	6%以上	24	4
RIST	500IU/ml未満	33	6
	500IU/ml以上	8	2
	未実施	3	0
RAST等(特異的IgE)	陰性	13	3
	陽性	22	4
	未実施	9	1
即時型皮膚反応	陰性	0	0
	陽性	6	0
	未実施	38	8
誘発試験	陰性	0	0
	陽性	0	0
	未実施	44	8

a) 20mg: 20mg/日投与群, 20→30mg: 30mg/日増量群

(3) 最終全般改善度

最終全般改善度の20mg投与群及び30mgへの増量群を含めた「中等度改善」以上の改善率は48.8% (21/43) であった (表ト-128)。また、20mg投与群の効果不十分の7例中1例は30mgへの増量により「中等度改善」の効果を示した。

表ト-128 長期投与試験における最終全般改善度

評価基準 投与群 ^{a)}		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	合計	改善率 (%) (中等度改善以上)
20mg	例数 (%)	6 (16.7)	14 (38.9)	5 (13.9)	7 (19.4)	4 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	36 (100)	20/36 (55.6)
20→30mg	例数 (%)	0 (0.0)	1 (14.3)	5 (71.4)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (100)	1/7 (14.3)
計	例数 (%)	6 (14.0)	15 (34.9)	10 (23.3)	8 (18.6)	4 (9.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	43 (100)	21/43 (48.8)

a) 20mg : 20mg/日投与群, 20→30mg : 30mg/日増量群

(4) 時期別全般改善度

時期別全般改善度の「中等度改善」以上の改善率は投与1~4週から21~24週にかけ徐々に上昇し、21~24週での改善率は56.3% (9/16) を示した (表ト-129)。

表ト-129 長期投与試験における時期別全般改善度

時期	評価基準	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	合計	改善率 (%) (中等度改善以上)
1~4週	例数 (%)	0 (0.0)	3 (7.0)	13 (30.2)	18 (41.9)	7 (16.3)	2 (4.7)	0 (0.0)	43 (100)	3/43 (7.0)
5~8週	例数 (%)	3 (7.5)	4 (10.0)	10 (25.0)	18 (45.0)	3 (7.5)	1 (2.5)	1 (2.5)	40 (100)	7/40 (17.5)
9~12週	例数 (%)	2 (5.4)	12 (32.4)	9 (24.3)	11 (29.7)	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	37 (100)	14/37 (37.8)
13~16週	例数 (%)	4 (13.8)	8 (27.6)	6 (20.7)	7 (24.1)	3 (10.3)	0 (0.0)	1 (3.4)	29 (100)	12/29 (41.4)
17~20週	例数 (%)	2 (11.1)	7 (38.9)	4 (22.2)	5 (27.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (100)	9/18 (50.0)
21~24週	例数 (%)	2 (12.5)	7 (43.8)	5 (31.3)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (100)	9/16 (56.3)
25~28週	例数 (%)	2 (20.0)	1 (10.0)	5 (50.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (100)	3/10 (30.0)
29~32週	例数 (%)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (100)	3/6 (50.0)
33~36週	例数 (%)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100)	2/4 (50.0)
37~44週	例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100)	0/2 (0.0)
45~52週	例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100)	0/2 (0.0)

(5) 概括安全度

概括安全度は「安全性に問題なし」が20mg投与群及び30mgへの増量群を含め86.5% (45/52) であり、20mg投与群では88.6% (39/44), 30mgへの増量群では75.0% (6/8) であった (表ト-130)

表ト-130 概括安全度

評価基準 投与群 ^{a)}		安全性に 問題なし	安全性に ほぼ 問題なし	安全性に やや 問題あり	安全性に 問題あり	安全性に かなり 問題あり	合計
20mg	例数 (%)	39 (88.6)	4 (9.1)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	44 (100)
		└──────────────────┘ 5/44 (11.4)					
20→ 30mg	例数 (%)	6 (75.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (100)
		└──────────────────┘ 2/8 (25.0)					
計	例数 (%)	45 (86.5)	6 (11.5)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	52 (100)
		└──────────────────┘ 7/52 (13.5)					

a) 20mg : 20mg/日投与群, 20→30mg : 30mg増量群

副作用症例6例の一覧表を表ト-131に示した。投与開始後1週前後に発現した副作用は全身倦怠感・吐気1例, 食欲不振1例, 食欲不振・頭痛・耳鳴り1例, 下痢1例の計4例であり, 投与開始後1カ月後に眠気1例が発現した。長期投与時に発現した副作用としては投与開始後約7カ月目に見られた両大腿痠痒感の1例が報告されているが, 程度は軽度で投与中止により消失し本剤との関連性は不明とされた。

表ト-131 長期投与試験における副作用

		合併症 (併用薬)	症状 (程度)	発現日 投与量	処置	経過	関連性	コメント
1-5	男 64歳	なし (テオドル メチソエー ペコタイド)	全身倦怠感 (軽度) 吐 気 (軽度)	5日 5日 20mg	なし 中止	消失 消失	疑いあり 疑いあり	吐気のため中止
4-4	女 60歳	なし (テオドル スピロベト ペコタイド)	食欲不振 (軽度)	5日 20mg	中止	消失	疑いあり	——
5-2	男 73歳	耐糖能異常 腎硬化症 (メチソニ メチソエー テオドル)	両大腿痠痒感 (軽度)	200日 20mg 85日後より 30mg	中止	消失	不明	——
8-5	男 61歳	耐糖能異常 腎硬化症 (スピロベト メチソエー テオドル エリスロシ ムコサイン)	食欲不振 (軽度) 頭 痛 (軽度) 耳 鳴 り (軽度)	8日 8日 8日 20mg	中止 中止 中止	消失 消失 消失	あり あり あり	——
9-1	女 59歳	アレルギー性鼻炎 (テオドル メチソエー メチソニ ネオフィリン点 滴 ソルメドロール点 滴 フィジオール プラスミン セブメタソ)	眠 気 (軽度)	29日 20mg 29日後より 30mg	なし	消失	疑いあり	——
13-3	女 56歳	なし (テオドル フルトン ペコタイド ネナリソDS)	下 痢 (中等度)	8日 20mg	治療 ロートキス タナリピン	消失	あり	——

(6) 有用度

有用度は「有用」以上の有用率が20mg投与群で52.8% (19/36)、30mgへの増量群では14.3% (1/7)、合計では46.5% (20/43) であった (表ト-132)。

表ト-132 有用度

評価基準 投与群 ^{a)}		極めて 有 用	有 用	や や 有 用	有用と は思わ れない	やや好 ましく ない	好まし くない	極めて 好まし くない	合 計	有用率 (%) (有用以上)
20mg	例数 (%)	6 (16.7)	13 (36.1)	6 (16.7)	11 (30.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	36 (100)	19/36 (52.8)
20→ 30mg	例数 (%)	0 (0.0)	1 (14.3)	5 (71.4)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (100)	1/7 (14.3)
計	例数 (%)	6 (14.0)	14 (32.6)	11 (25.6)	12 (27.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	43 (100)	20/43 (46.5)

a) 20mg : 20mg/日投与群, 20→30mg : 30mg増量群

(7) 副作用 (自覚症状)

副作用の発現率は20mg投与群9.1% (4/44), 30mgへの増量群25.0% (2/8)であった。20mg投与群では眠気は認められず, 全身倦怠感, 頭痛, 耳鳴りの各1件及び食欲不振2件, 吐き気, 下痢の各1件の計4件の消化器症状が認められた。また, 30mgへの増量群では眠気と両大腿痒感の各1件が認められたが, セチリジンの長期投与に起因すると考えられる副作用は特に認められなかった (表ト-133)。

表ト-133 副作用

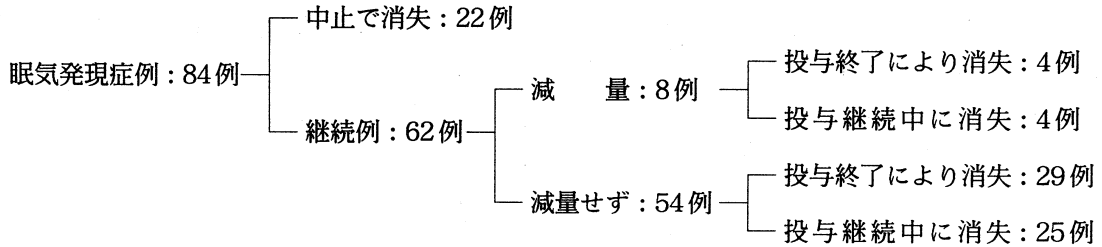
	20mg投与群	30mg増量群			合計		
安全性評価対象例数	44例	8例			52例		
因果関係 ^{a)}	1~2	2	3	計	1~2	3	計
副作用発現例数	4	1	1	2	5	1	6
副作用発現率 (%)	9.1	12.5	12.5	25.0	9.6	1.9	11.5
副作用発現件数	7	1	1	2	8	1	9
副作用の種類 (%)							
眠気		1 (12.5)		1 (12.5)	1 (1.9)		1 (1.9)
全身倦怠感	1 (2.3)				1 (1.9)		1 (1.9)
頭痛	1 (2.3)				1 (1.9)		1 (1.9)
耳鳴り	1 (2.3)				1 (1.9)		1 (1.9)
食欲不振	2 (4.5)				2 (3.8)		2 (3.8)
吐き気	1 (2.3)				1 (1.9)		1 (1.9)
下痢	1 (2.3)				1 (1.9)		1 (1.9)
両大腿痒感			1 (12.5)	1 (12.5)		1 (1.9)	1 (1.9)

a) 1. 関連あり 2. 関連の疑いあり 3. 関連不明

長期投与試験は金沢大学他関連12施設において総症例56例について検討された。本試験における眠気の発現率は1.9% (1/52)で, 当該1例は20mg投与により効果不十分と判断されたことより30mgに増量した時点で眠気が発現した。気管支喘息に対する各試験での眠気の発現率は, 1.9%~11.0%と幅がみられる。(314頁・表ト-44) 海外において実施された比較試験を集計したHowarthの報告¹⁾においても, 眠気の発現率は5mgまたは10mg投与時5~20%と幅がみられている。本邦において実施された試験での眠気背景因子別発現率(421頁・表ト-144)は用法・用量別の集計結果以外は投与期間の9週間以上の1.6%を除き3.1~9.2%と背景因子による発現率の差は少ない。用法・用量別発現頻度は, 用量依存的な傾向で増加し30mg1日2回投与において15.5%を示した。30mg増量例における発現率をみると12.5% (1/8)となり30mg1日2回投与での背景因子別発現頻度と大差はなく, 本試験における背景因子に他試験と異なるものはないと考えられることから, 20mg投与例における発現率の差の原因の解明は困難であった。

1) Howarth P. Clinical tolerance of cetirizine. Allergy Forum, London, June 27, 1988, p24-25, 1988.

本申請に関連した眠気の発現症例84例の眠気発現後の処置及び経過を図ト-32に示した。眠気発現により投与を中止し、症状の消失をみたものは22例であった。減量により投与が継続された症例8例中、4例は投与終了により、4例は継続中に眠気が消失し、減量せずに投与が継続された54例中、29例は投与終了により、25例は継続中に眠気が消失していることから、セチリジン投与により眠気に対する慣れを生じる可能性は否定出来ないと考えられる。



図ト-32 眠気発現症例の処置・経過

(8) 臨床検査値異常変動

臨床検査値の異常変動は20mg投与群の1例にのみ血小板増加、Al-p上昇が認められたが、問題となる臨床症状は認められなかった（表ト-134）。

表ト-134 臨床検査値異常変動

安全性評価対象例数	20mg投与群		
	44例		
因果関係 ^{a)}	2	3	計
異常変動発現例数	1 ^{b)}	1 ^{b)}	1
異常変動発現率(%)	2.3	2.3	2.3
異常変動発現件数	1	1	2
血小板増加		1 (2.3)	1 (2.3)
Al-p上昇	1 (2.3)		1 (2.3)

a) 2. 関連の疑いあり 3. 関連不明

b) 因果関係の異なる臨床検査値異常変動の重複症例1例

以上より、セチリジンは成人気管支喘息の長期投与において忍容性に問題となる所見は認められず、また長期投与における効果の耐薬性も認められないと判断された。

A00392試験

総括報告書シノプシス（概要） A00392 試験

治験依頼者名／企業名： UCB S.A.-Pharma Sector Belgium	各治験の要約表 モジュール 5.3.5.2 中の該当箇所	(審査当局使用欄)
商品名： Xyzal [®]	分冊番号：	
有効成分名： レボセチリジン塩酸塩	ページ：	
治験の標題： 持続性アレルギー性鼻炎（PER）の成人患者に対するレボセチリジン（5 mg 錠 1 日 1 回投与）の連用と頓用での有効性を比較する単施設ランダム化 2 並行群間比較パイロットオープン試験		
治験責任医師： [Redacted] [Redacted] [Redacted] Italy		
治験実施施設： 1 施設		
公表文献（引用文献）： 該当なし		
治験実施期間（年数）： 最初の被験者の組入れ日：20[]年[]月[]日 最後の被験者の組入れ日：20[]年[]月[]日		開発のフェーズ： 第IV相 - 治療的使用
目的： 本試験はパイロット試験としてデザインされ、レボセチリジン 5 mg 錠の連用と頓用での治療を比較することを目的としていた。		
主要目的： <ul style="list-style-type: none"> PER の成人患者を対象に 6 ヶ月間の治療期間における 4 症状の合計スコア（T4SS：くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒、眼のそう痒をそれぞれ 0～3 の 4 段階のスケールで過去 24 時間を評価した個別鼻症状スコアの合計）の推移に基づき、レボセチリジン 5 mg の連用と頓用による治療を比較検討する。 		
副次目的： <ul style="list-style-type: none"> 6 ヶ月間の治療期間における T4SS の月平均値に基づき、レボセチリジン 5 mg の連用と頓用による治療を比較検討する。 6 ヶ月間の治療期間におけるくしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒、眼のそう痒、鼻閉の個別鼻症状スコア（0～3 の 4 段階のスケールで過去 24 時間を評価）の週平均値および月平均値の推移に基づき、レボセチリジン 5 mg の連用と頓用による治療を比較検討する。 安全性プロファイルを検討する。 		

探索的目的：

- ベースライン時と、治療開始 1、3、6 ヶ月後の時点で採取した鼻粘膜擦過検体中の炎症細胞（白血球、好中球、好酸球、リンパ球）濃度および ICAM-1（Inter-Cellular Adhesion Molecule-1）発現の推移に基づき、レボセチリジン 5 mg の連用と頓用での治療を比較検討する。
- 6 ヶ月間の治療期間における Visit 4 から Visit 9 までの全被験者の「鼻炎と喘息を伴う患者の QOL スコア」の推移に基づき、レボセチリジン 5 mg の連用と頓用での治療を比較検討する。
- 6 ヶ月間の治療期間中に鼻炎症状（T4SS>0）が認められた 1 週間あたりおよび 1 ヶ月あたりの日数に基づき、レボセチリジン 5 mg の連用と頓用での治療を比較検討する。
- 6 ヶ月間の治療期間中に急性期の鼻炎症状（T4SS \geq 6）が認められた 1 週間あたりおよび 1 ヶ月あたりの日数に基づき、レボセチリジン 5 mg の連用と頓用での治療を比較検討する。
- PER の成人患者を対象に 6 ヶ月間の治療期間中に生じたアレルギー性鼻結膜炎に対する救済薬（クロモグリク酸の点鼻薬および点眼薬）の週平均および月平均使用回数から、レボセチリジン 5 mg の連用と頓用での治療を比較検討する。
- 6 ヶ月間の治療期間中に用いた併用薬（吸入用短時間作用型 β 2 刺激薬、抗生物質）の週平均および月平均使用回数から、レボセチリジン 5 mg の連用と頓用での治療を比較検討する。
- 6 ヶ月間の治療期間中に生じた PER および特定の併存疾患（喘息、副鼻腔炎、耳炎、上気道感染）に対する直接費用パラメータ（月平均併用薬使用日数、月平均予定外受診回数、月平均入院日数）から、レボセチリジン 5 mg の連用と頓用での治療を比較検討する。
- 6 ヶ月間の治療期間中に生じた PER および特定の併存疾患（喘息、副鼻腔炎、耳炎、上気道感染）に対する間接費用パラメータ（常習欠勤および病気の従業員が出勤することによる生産性低下の月平均日数、日常生活動作が完全に損なわれた月平均日数、日常生活動作が制限された月平均日数）から、レボセチリジン 5 mg の連用と頓用での治療を比較検討する。
- ランダム化のための来院時（V2）ならびに治療開始 1 ヶ月後（V4）、2 ヶ月後（V5）、3 ヶ月後（V6）、4 ヶ月後（V7）、5 ヶ月後（V8）、6 ヶ月後（V9）に過去 1 ヶ月について VAS にて評価した睡眠の質に対するレボセチリジン 5 mg の連用と頓用での治療を比較検討する。
- 上記 2 種類の用法による治療開始 1、2、3、4、5、6 ヶ月後の併存疾患（喘息、副鼻腔炎、耳炎、上気道感染）および急性蕁麻疹の発現頻度を比較する。
- 試験終了時に治験責任医師および被験者が VAS（0～10 cm）にて評価した上記 2 種類の用法に対する全般満足度を検討する。

治験方法：		
<p>連用と頓用での臨床的有効性を比較検討する、オープン、単施設、ランダム化、2 並行群間比較試験。頓用の被験者には、症状が現れた場合にのみ治療薬を服用し、症状の予防薬として服用しないよう要請した。</p> <p>全治療期間は 24 週間とし、次の 9 回の来院を予定した。すなわち、事前検査来院（V1：その後 1 週間のスクリーニング期間を設けた）、ランダム化時点の来院（V2）、治療開始 1 週間後の来院（V3）、治療開始 1、2、3、4、5、6 ヶ月後の来院（それぞれ、V4、V5、V6、V7、V8、V9）。</p>		
被験者数：		
<p>予定被験者数：100 名（1 群あたり 50 名）</p> <p>スクリーニングした被験者数：66 名</p> <p>ランダム化した被験者数：62 名</p> <ul style="list-style-type: none"> レボセチリジン 5 mg 連用 31 名 レボセチリジン 5 mg 頓用 31 名 <p>エントリー率が低かったため、新たな被験者の組入れは中止した。被験者の組入れ期間は 20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日であった。</p>		
診断および主要な組入れ基準：		
<ul style="list-style-type: none"> 18 歳以上の男性または女性外来患者 PER の病歴を有し、治療期間が 2 年以上の被験者 過去 1 年以内の皮膚プリックテストが陽性である（膨疹径が希釈対照と比較して 3 mm 超大きい場合）、またはダニおよびヒカゲミズ（イラクサ科植物）に対する特異的 IgE 抗体検査（RAST）が陽性である被験者 7 日間（最低 4 日間～最長 10 日間）のベースライン期間に評価した T4SS の平均値が 6 以上である被験者 		
被験薬：	用量および投与方法：	ロット番号：
レボセチリジン 5 mg	5 mg 錠 1 日 1 回（朝）または頓用として 1 回	■■228
投与期間：		
レボセチリジンの曝露期間：連用の場合は 24 週間、頓用の場合はこれより短い。		
対照薬：	用量および投与方法：	ロット番号：
該当なし	該当なし	該当なし
評価基準：		
有効性：		
有効性の主要評価項目：		
<ul style="list-style-type: none"> T4SS の週平均値（T4SS：くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒、眼のそう痒を 0～3 の 4 段階のスケールで過去 24 時間を評価した個別鼻症状スコアの合計）。 		
有効性の副次評価項目：		
<ul style="list-style-type: none"> 6 ヶ月間の治療期間における T4SS の月平均値。 6 ヶ月間の治療期間におけるくしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒、眼のそう痒および鼻閉 		

の個別鼻症状スコア（0～3の4段階のスケールで過去24時間を評価）の週平均値および月平均値。

有効性の探索的評価項目：

- ベースライン時と、治療開始1、3、6ヵ月後の時点で採取した鼻粘膜擦過検体中の炎症細胞（白血球、好中球、好酸球、リンパ球）濃度およびICAM-1の発現。
- 6ヵ月間の治療期間におけるVisit 4からVisit 9までの全被験者の「鼻炎と喘息を伴う患者のQOLスコア」。
- 6ヵ月間の治療期間中に鼻炎症状（T4SS>0）が認められた週平均および月平均日数。
- 6ヵ月間の治療期間中に急性期の鼻炎症状（T4SS \geq 6）が認められた週平均および月平均日数。
- 6ヵ月間の治療期間中に生じたアレルギー性鼻結膜炎に対する救済薬（クロモグリク酸の点鼻薬および点眼薬）の週平均および月平均使用回数。
- 6ヵ月間の治療期間中に用いた併用薬（吸入用短時間作用型 β_2 刺激薬、抗生物質）の週平均および月平均使用回数。
- 6ヵ月間の治療期間中に生じたPERおよび併存疾患による月平均併用薬使用日数、予月平均予定外受診回数、月平均入院日数。
- 6ヵ月間の治療期間中に生じたPERおよび併存疾患による長期欠勤および病時出勤の月平均日数、日常生活動作が完全に損なわれた月平均日数、日常生活動作が制限された月平均日数。
- ランダム化のための来院時ならびに治療開始1、2、3、4、5、6ヵ月後にVAS（0～10 cm）にて評価した睡眠の質。
- 上記2種類の用法による治療開始1、2、3、4、5、6ヵ月後の併存疾患（喘息、副鼻腔炎、耳炎、上気道感染）および急性蕁麻疹の発現頻度。
- 試験終了時に治験責任医師および被験者がVAS（0～10 cm）にて評価した全般満足度。

安全性評価項目：

身体検査所見ならびに全試験期間中に被験者によって報告された有害事象の発現頻度、重症度、内容および持続期間。

統計手法：

主要解析では、Intention-to-Treat (ITT) 解析集団を対象に有効性の主要評価項目の検討を行った。ITT解析集団は、ランダム化された被験者全例で構成された。

検定はすべて、有意水準両側5%とした。

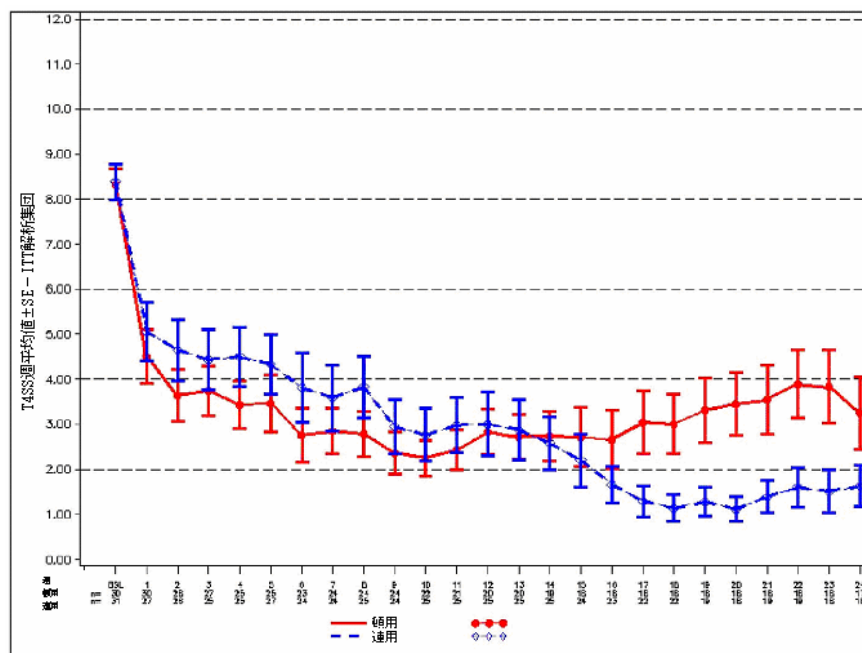
有効性の主要評価項目は反復測定モデルによる分散分析（投与群、週、週と投与群との交互作用を因子とし、ベースラインを共変量とする）にて解析した。なお、この解析にあたっては、SAS PROC MIXEDを使用した。各治療週の治療効果は、反復測定モデルより求めた95%信頼区間（95%CI）によって推定した。

安全性は、身体検査所見および有害事象の記録に基づいて評価した。

要約 - 結論**有効性の結果：**

ITT 解析集団はランダムに割り付けた被験者 62 名で構成され、Per-Protocol (PP) 解析集団の対象とした被験者は 52 名であった。脱落率はとくに頓用の被験者で高かった（連用 29.0%、頓用 41.9%）。

ベースライン期間中に評価した T4SS の平均 [標準偏差 (SD)] は連用の被験者で 8.39 (2.22)、頓用の被験者で 8.33 (1.95) と、両群ともほぼ同程度の値であった。

有効性の主要評価項目**T4SS の週平均値 (±SE) - ITT 解析集団**

T4SS : 4 症状の合計スコア、SE : 標準誤差、ITT : Intention-to-Treat

両群とも、試験期間中に認められた鼻炎症状の重症度はベースラインの症状と比較し軽減された。

連用の被験者では全治療期間中の T4SS [調整済み平均値 ± 標準誤差 (SE)] が 2.89 ± 0.43 となり、頓用の被験者 (3.15 ± 0.44) と比較して低かった。しかし、2 群間の差 (調整済み平均値の差) は 0.27 (95%CI : $-0.96 \sim 1.50$) で、統計学的に有意ではなかった ($P = 0.667$)。

投与第 1～13 週においては、連用の被験者に認められた鼻炎症状の重症度はわずかに重度であったが、2 群間の差は統計学的に有意ではなかった。

投与第 14 週以降、試験終了時 (投与第 24 週) までの期間は、頓用の被験者と比較し連用の被験者に認められた鼻炎症状の重症度は軽度であった。

2 群間の差は投与第 17～23 週において統計学的に有意となり、連用の被験者の方が良好な結果が示された。

また、2群間の調整済み平均値の差は投与第20週に最大に達し、その値は2.06 (95%CI : 0.66~3.47, $P=0.004$) となり、連用の被験者の方が良好な結果が示された。

さらに、頓用の被験者では、投与第16週以降、第23週まで、症状の悪化がみられた。しかし、被験者数が経時的にかなり減少したため、すなわち、投与第24週時に本試験を継続していた被験者の割合は57.4%にすぎなかったため^(a)、これらの症状の推移については慎重に検討する必要がある。

PP解析集団を対象とした有効性の主要評価項目の解析結果は、ITT解析集団で得られた結果と同様であった。すなわち、全治療期間中のT4SSの平均値に統計学的に有意な治療群間差は認められなかった ($P=0.863$)。投与第18週から21週にかけては、2群間で統計学的に有意な差が認められた。T4SSの平均値の2群間の差は投与第20週に最大に達し、その値は2.09 (95%CI : 0.37~3.81点, $P=0.017$) となり、連用の被験者の方が良好な結果が示された。

有効性の副次評価項目

- 治療開始1ヵ月後から3ヵ月後までは、鼻炎症状 (T4SSの月平均値に基づく) の重症度は連用の被験者でわずかに重症であったが、2群間の差は統計学的に有意ではなかった。投与開始4ヵ月後から6ヵ月後までの期間では、頓用の被験者の鼻炎症状の重症度が連用の被験者に比較して重度となった。T4SSの平均値の差は治療開始5ヵ月後の時点で1.57 (95%CI : 0.28~2.87) と、最大に達し、統計学的に有意であった ($P=0.018$)。
- くしゃみ発作および鼻汁のスコアは、治療開始5ヵ月後および6ヵ月後に2群間で統計学的に有意な差が認められ、連用の被験者の方が良好な結果が示された。鼻のそう痒スコアは、治療開始5ヵ月後に2群間の差は最大に達したが、有意ではなかった。目のそう痒および鼻閉のスコアは、治療開始5ヵ月後に2群間の差は最大に達して統計学的に有意となり、連用の被験者の方が良好な結果が示された。群間差が最大に達した時点の調整済み平均値の差 (95%CI) は目のそう痒スコアで0.36 (0.06~0.65) ($P=0.019$)、鼻閉で0.44 (0.01~0.88) ($P=0.046$) であった。
- ベースラインの症状のレベルを考慮し、T4SSの平均値のベースラインからの変化量に基づいて鼻炎症状の重症度を評価したところ、連用の被験者では、治療開始6ヵ月後のT4SSの調整済み平均のベースラインからの変化量±SEは -6.12 ± 0.63 となり、頓用の被験者 (-4.02 ± 0.63) に比較してより有効に軽減された。治療開始5ヵ月後および6ヵ月後の時点にはT4SSの平均値のベースラインからの変化量の群間差は統計学的に有意となり、連用の被験者の方が良好な結果が示された。
- 個別鼻症状スコアのうち、くしゃみ発作および鼻汁スコアのベースラインからの平均変化量は、試験終了時 (治療開始5ヵ月後および6ヵ月後) に統計学的有意な群間差が認められ、連用の被験者の方が良好な結果が示された。鼻のそう痒および目のそう痒も、同様に有意差が認められたが、治療開始5ヵ月後のみであった。なお、鼻閉は治療開始

^(a) ベースラインのスコアが得られた61名での脱落率

5 ヶ月後の時点でも統計学的な有意差は認められなかった ($P=0.059$)。この他にも治療開始1 ヶ月後の鼻汁スコアおよび治療開始3 ヶ月後の鼻のそう痒スコアで有意差が認められたが、いずれも、頓用の被験者の方が良好な結果であった。

有効性の探索的評価項目

- 連用の被験者では、治療開始1 ヶ月後に好中球の増加がみられ [中央値=3.50、第1四分位数 (Q1) =1.00、第3四分位数 (Q3) =7.00]、それ以降はベースライン値に回復した (中央値=1.00、Q1=0.00、Q3=4.00)。これに対して、頓用の被験者では、好中球数は治療開始3 ヶ月後まで増加し (中央値=4.00、Q1=2.00、Q3=10.00)、その後も一定の増加した値が持続した。好酸球は連用の被験者でわずかな減少がみられたが、頓用の被験者ではそのような減少は認められなかった。リンパ球の中央値 (Q1、Q3) は両群とも、すべての評価時点をとおしてほぼ0%であった。マクロファージに関しては、両群とも、わずかな増加が認められた。上皮細胞は頓用の被験者ではわずかに減少した [ベースラインおよび治療開始6 ヶ月後時点の中央値 (Q1、Q3) =それぞれ93.0% (89.00%、95.50%) および90.0% (86.00%、96.00%)] が、連用の被験者ではほとんど変化はみられなかった [ベースラインおよび治療開始6 ヶ月後時点の中央値 (Q1、Q3) =それぞれ94.5% (89.00%、96.00%) および94.0% (87.00%、96.00%)]。ICAM-1の発現パラメータは、連用の被験者では治療開始3および6 ヶ月後に、頓用の被験者では治療開始6 ヶ月後にそれぞれわずかな増加が認められた。
- 快適に過ごした日数 (T4SS=0、すなわち症状なしの日数) は、両群とも治療開始2 ヶ月後までまったくなかったが、それ以降は、連用の被験者は快適に過ごせた日数が頓用の被験者よりも多かった。
- 連用の被験者は、急性期の鼻炎症状 (T4SS \geq 6) が認められた日数の割合の中央値が、治療開始3 ヶ月後まで頓用の被験者に比較して高かったが、治療開始4 ヶ月後以降、試験終了時まで、連用の被験者では急性期の鼻炎症状 (T4SS \geq 6) が認められた日数の割合の中央値は0%となり、頓用の被験者では1.8~3.7%であった。
- 6 ヶ月間の治療終了時には、睡眠の質はレボセチリジン5 mgのいずれの用法においても、試験開始前に比較して改善された。
- 両群とも、救済薬の使用率は全般的に低く、特にクロモグリク酸の点眼薬の使用率は低かった。クロモグリク酸の点鼻薬の使用率は、連用の被験者では治療終了前3 ヶ月間は減少に転じたが、頓用の被験者ではほぼ一定の値が持続した。
- 併存疾患が認められた被験者は3名のみであり、その内訳は「上気道感染」2名、「耳炎」1名であった。これら3名はいずれも、頓用の被験者であった。
- 被験者が評価した治療に対する満足度の平均VASスコアは両群ともほぼ同程度であった。治験責任医師の評価では、連用に対する評価が頓用に対する評価よりもわずかに上回っていた。
- 「鼻炎と喘息を伴う患者のQOLアンケート」の各項目スコアおよび合計スコアはすべての被験者で大きく減少したが、あきらかな群間差は認められなかった。
- アレルギー性鼻炎またはその併存疾患に対する救済薬の使用は両群とも低かった。いず

れの連用被験者も予定外の受診を必要としなかったが、頓用の被験者では4名が受診した。また、医学的処置の併用は1名（頓用の被験者）のみであり、入院した被験者はいなかった。

- 直接費用および間接費用では、あきらかな群間差は認められなかった。

安全性の結果

上記2種の用法の安全性は、レボセチリジン 5 mg に関する情報から予測されたように、ともに優れていた。治療期間に発現した有害事象が1件以上認められた被験者は、連用の被験者では4名（13.3%）のみであり、頓用の被験者では10名（31.3%）であった。治療期間にもっとも多くみられた有害事象は傾眠であり、その内訳は連用で1名、頓用で3名であった。傾眠は、すべて治験薬と関連性ありと判断された。さらに、頓用の被験者1名は、傾眠により試験を中止した。発現した有害事象はすべて、H₁受容体拮抗薬投与でみられる事象と一致していた。本試験中、重篤な有害事象および死亡は認められなかった。

結論：

本パイロット試験の結果から、レボセチリジン 5 mg の連用と頓用では、鼻炎症状の重症度に差が生じることが推察された。6ヵ月間の治療期間をとおして、症状軽減効果は両用法とも非常に高かったが、2種類の用法間の差は有意ではなかった。

しかし、注目すべきことに、重症度曲線の形状は治療期間は初期と後期の2期に分けられる。すなわち、初期（治療開始3または4ヵ月後まで）では2種類の用法間で有意差は認められないが、後期（治療開始3または4ヵ月以降）になると、連用による長期治療の効果があきらかとなった。服薬遵守率は両群とも、本試験の全期間をとおして一定の値が維持されていた点を考慮すると、有効性にこのような差が生じたのは2種類の用法間の服薬遵守率の差によるものではないと考えられた。

本試験の結果に基づくと、レボセチリジン 5 mg 連用による長期治療は頓用による治療に比較して、PER患者に有益な効果をもたらすと考えられる。さらに、このような長期投与を行っても、特に安全性の問題はみられず、レボセチリジン 5 mg の優れた安全性プロファイルが追認された。

報告書の日付：

20■年■月■日

A00385試験

総括報告書シノプシス（概要） A00385 試験

治験依頼者名／企業名： UCB S.A. Belgium	各治験の要約表 モジュール 5.3.5.1 中の該当箇所	(審査当局使用欄)
商品名： Xyzal [®]	分冊番号：	
有効成分名： レボセチリジン塩酸塩	ページ：	
治験の標題： 2～6歳のアレルギー性鼻炎の小児に対するレボセチリジン（0.5 mg/mL 経口液剤を 1.25 mg で1日2回、4週間投与）の安全性を検討する多施設共同オープン試験		
治験責任医師／治験調整医師： [Redacted] (フランス) 治験責任医師： [Redacted]		
治験実施施設： フランス国内の4施設 ([Redacted])		
公表文献（引用文献）： 本報告書作成時点では公表文献はない。		
治験実施期間（年数）： 最初の被験者の組入れ日：20[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日 最後の被験者の完了日：20[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日	開発のフェーズ： 治療的使用による探索試験（第Ⅱ相）	
目的： 本治験の目的は、レボセチリジン 0.5 mg/mL 経口液剤を小児に投与したときの安全性を検討することであった。 主要目的： 本オープンラベル試験の主要目的は、2～6歳のアレルギー性鼻炎の小児を対象としてレボセチリジン 1.25 mg を 0.5 mg/mL の経口液剤として1日2回、4週間投与したときの安全性を検討することであった。 探索目的： 第一の探索目的は、2～6歳のアレルギー性鼻炎の小児を対象としてレボセチリジン 0.5 mg/mL 経口液剤 1.25 mg 1日2回、4週間投与の有効性を検討することであった。この他、治験実施計画書改訂第1版（20[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日作成）に基づき、最終投与後1、3および6時間のレボセチリジンの血清中濃度を測定することも探索目的とした。		
治験方法： 本治験は、2～6歳のアレルギー性鼻炎の小児を対象としてレボセチリジン経口液剤1日2回（1.25 mg 朝と夜）、4週間投与の安全性を検討するオープン、多施設共同、治療的使用		

<p>による探索試験として実施した。被験者は次の4回の来院を行うこととした：被験者組入れのための来院 Visit 1（投与開始1週間前）、治験薬投与開始時の来院 Visit 2（投与第0週）、被験者の管理のための来院 Visit 3（投与第2週）、および治験薬投与終了時の来院 Visit 4（投与第4週）。</p>		
<p>被験者数：</p> <p>小児患者 30 名（男児と女児各 15 名）を組み入れて登録し、オープンラベルで治験薬を投与した。このうち、29 名が本治験を完了し、残り 1 名は被験者の都合で治験を中止した。</p>		
<p>診断および主要な組入れ基準：</p> <p>2～6 歳のアレルギー性鼻炎（通年性および／または季節性）の男児または女児で、アレルギー性鼻炎の症状が患者日誌から確認されている小児。小児の両親または法的に容認される代諾者の文書による同意が取得できた小児。Visit 2 に実施したアレルギー性鼻炎に関連する検査以外の臨床検査の結果が規定の基準値範囲内であり、併用禁止薬（点鼻用もしくは全身性副腎皮質ステロイド薬、ケトチフェン、ネドクロミル、クロモグリク酸、ロラタジン、desloratadine、その他の抗ヒスタミン薬、鼻充血除去薬）の休薬期間が確認できた小児。</p>		
<p>被験薬：</p> <p>レボセチリジン</p>	<p>用量および投与方法：</p> <p>0.5 mg/mL の経口液剤として 1.25 mg を 1 日 2 回経口投与する。</p>	<p>ロット番号：</p> <p>■421：有効期限 2006 年 9 月 30 日</p>
<p>投与期間：</p> <p>被験者にはレボセチリジン 1.25 mg を 1 日 2 回、4 週間投与した。</p>		
<p>対照薬：</p> <p>該当なし</p>	<p>用量および投与方法：</p> <p>該当なし</p>	<p>ロット番号：</p> <p>該当なし</p>
<p>評価基準：</p> <p>有効性：</p> <p>被験者の両親または法的に容認される代諾者が患者日誌に記録したアレルギー性鼻炎症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒、眼のそう痒、および鼻閉）のスコアに基づき、アレルギー性鼻炎の重症度を評価した。これらの鼻炎症状のうち Total 4 Symptom Score（T4SS）は、くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒、眼のそう痒の 4 症状の合計スコアとして算出した。</p> <p>安全性：</p> <p>身体検査所見（バイタルサインを含む）、有害事象、重篤な有害事象、ならびに血液学的検査および血液生化学的検査パラメータ（ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球、血小板、白血球数、白血球分画、ALT（GPT）、AST（GOT）、総ビリルビン、クレアチン）に基づき、安全性を検討した。有害事象は被験者の両親または法的に容認される代諾者が自己評価式患者日誌に記録して報告し、治験責任医師が患者日誌に記録された有害事象を評価した。被験者組入れ（Visit 1）および治験薬投与終了時（Visit 4）に臨床検査用の血液検体 5 mL を 2 検体ずつ採取した。</p>		

薬物動態：

レボセチリジンの血清中濃度を治験薬最終投与の約1時間後、約3時間後、および約6時間後にそれぞれ、重複のない被験者10名ずつについて測定した。

統計手法：

安全性および有効性の解析は Intention-to-Treat (ITT) 解析集団を対象として実施した。ITT 解析集団は、治験薬を1回以上服用したすべての被験者とした。カテゴリ変数のデータは、頻度数および割合を集計した。連続変数については、例数、平均値 [標準偏差 (SD)]、中央値、最小値、最大値を示した。

有効性評価項目については、その95%信頼区間 (CI) を算出した。人口統計学的特性および他の基準値の特性は記述的に示した。有効性評価項目はすべて、全投与期間について記述的に解析した。安全性評価項目は個別に一覧して、詳細な臨床評価を行うこととした。臨床検査値および臨床検査値のベースラインからの変化は記述的に示した。有害事象、既往歴、身体検査所見の異常、処置は MedDRA version 7.1 に基づいてコード化した。

治験薬最終投与時を起点とする血清中薬物濃度測定用血液検体採取時期、被験者ごとの血清中薬物濃度を一覧表とすることとした (20■■年■■月■■日の治験実施計画書改訂)。

単一投与群によるオープンラベルでの安全性試験という本治験の内容、ならびに幼い小児を臨床試験に組み入れることに伴う倫理上の問題を考慮し、正式な目標症例数の算定は行わなかった。しかし、目標症例数を30名に設定すれば、小児におけるレボセチリジン 1.25 mg 1日2回投与の安全性を十分評価できると判断された。

要約 - 結論**治験対象集団：**

34名の小児をスクリーニングし、このうち30名 (男児と女児各15名ずつ) に治験薬を投与した。残り4名はスクリーニング時不適格例であった。29名が治験を完了した。治験薬投与開始時の平均年齢は4.55歳 (範囲：2.3～6.6歳) で、人種別では白人が28名を占めていた。

有効性／薬物動態の結果：**有効性**

0～12の13段階で評価したT4SS (くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒、目のそう痒の4症状の合計スコア) を下記の表に示す。最終来院時のT4SSのベースラインからの変化量は-1.10 [95%CI (-1.60～-0.60)] となり、著明な改善が認められた。投与第1週～4週における個別症状スコア (くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒、目のそう痒、鼻閉) についてもすべて、減少が確認された。

レボセチリジン 1.25 mg 1 日 2 回 (N=30)			
期間	ベースライン期間 (Visit 1～治験薬投与 開始前日)	治療期間 (投与第 1 日～ Visit 4)	ベースラインからの 変化量
平均値 (SD)	3.08 (2.14)	1.99 (1.92)	-1.10 (1.34)
中央値	2.55	1.31	-1.02
最小値、最大値	0.4, 8.6	0.0, 7.5	-4.2, 1.9
95%CI	-	-	-1.60, -0.60

薬物動態

2名を除き、レボセチリジン経口服液剤 (1.25 mg 1 日 2 回) 服用後の血清中レボセチリジン濃度から、治験薬の服薬遵守は良好であることが確認され、これらの血清中レボセチリジン濃度のデータは小児集団で過去に報告された曝露量と一致していた。この結果から、0.5 mg/mL 濃度のレボセチリジン経口服液剤の味や嗜好は本治験対象である少数の小児患者に受け入れられたと考えられる。したがって、臨床試験においてレボセチリジンとセチリジンの製剤の添加物組成の違いは服薬遵守に影響を及ぼさないと考えられた。

安全性の結果：

投与期間に発現した有害事象で、もっとも発現頻度の高かった有害事象は呼吸器感染症関連の事象である気管支炎 (5名、16.7%)、咽頭炎 (3名、10%)、上気道感染 (4名、13.3%) であった。その他すべての有害事象の発現は1名または2名に認められた。重度と報告された有害事象は1名で発現した耳感染のみであった。治療期間に発現した有害事象が19名 (63.3%) で認められたが、いずれも、治験薬と関連性なしと判定された。本治験では、死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。血液学的検査および血液生化学的検査パラメータの変化はいずれも、臨床的に重要でないと判定された。また、臨床的に重要なバイタルサインの変化は認められなかった。

結論：

今回のオープン試験の結果から、レボセチリジンについてすでに認められている優れた安全性プロファイルが追認され、2～6歳の小児へのレボセチリジン経口服液剤 1.25 mg 1 日 2 回投与は受け入れられるものであることが確認された。用量、年齢、および体重で補正したレボセチリジンの血清中濃度データから、良好な服薬遵守が確認され、これらの血清中濃度データは過去に報告された小児における本薬の曝露量と一致していた。

報告書の日付：

最終版 / 20■■年■■月■■日

A00315試験

総括報告書シノプシス（概要） A00315 試験

試験依頼者名／企業名： UCB S.A. – Pharma Sector Belgium	各治験の要約表 モジュール 5.3.5.2 中の該当箇所	(審査当局使用欄)				
商品名： Xyzal [®]	分冊番号：					
有効成分名： レボセチリジン塩酸塩	ページ：					
治験の標題： 1～2歳の小児に対するレボセチリジン（5 mg/mL 経口滴剤 0.125 mg/kg で1日2回、90日間投与）の喘鳴などのアレルギー症状を伴う反復性咳嗽への有効性および安全性を検討する非対照パイロットオープン多施設共同試験						
治験調整医師： <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> <div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 200px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 150px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 80px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> </td> <td style="width: 50%; border: none;"> <div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 150px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 250px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> </td> </tr> <tr> <td style="border: none; text-align: center;">(オーストラリア)</td> <td style="border: none; text-align: center;">(チェコ共和国)</td> </tr> </table>			<div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 200px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 150px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 80px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 150px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 250px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div>	(オーストラリア)	(チェコ共和国)
<div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 200px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 150px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 80px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 150px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 250px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div>					
(オーストラリア)	(チェコ共和国)					
治験実施施設： オーストラリアの1施設およびチェコ共和国の1施設						
公表文献（引用文献）： なし						
治験実施期間（年数）： 20■年■月■日～20■年■月■日	開発のフェーズ： 治療的使用による探索的試験（第Ⅱ相）					
目的： 本治験の主要目的は以下のとおりであった。 慢性喘息の発症リスクの高い生後12～24ヵ月の小児を対象に、反復性咳嗽および同咳嗽に随伴すると予測される喘鳴に対するレボセチリジン 0.125 mg/kg を1日2回、90日間投与の有効性を患者日誌の記録に基づいて検討する。 副次目的は以下のとおりであった。 <ul style="list-style-type: none"> ● 生後12～24ヵ月の小児におけるレボセチリジンの安全性を検討する。 ● 生後12～24ヵ月の小児へのレボセチリジン内用滴剤（0.125 mg/kg）単回経口投与時の薬物動態パラメータ [C_{max}、t_{max}、消失半減期（t_{1/2}）、見かけの全身クリアランス（CL/f）、見かけの分布容積（V_d/f）、AUC] を検討する。 ● 反復投与後の蓄積率を推定する。 ● 皮膚反応 [レボセチリジン内用滴剤（0.125 mg/kg を1日2回）によるヒスタミン誘発性膨疹・紅斑の抑制] を、投与第3日～6日の最終投与の12時間後、ならびに治験終了 						

<p>時の最終投与の 12 時間後および 16 時間後（可能な場合）に評価する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 本治験で得られた薬物動態および薬力学パラメータと、過去の PK/PD 試験（総括報告書引用文献¹⁾）でセチリジン 0.25 mg/kg 投与後に測定したパラメータを比較し、申請予定のレボセチリジンの用法・用量（0.125 mg/kg を 1 日 2 回）の根拠データを得る。
<p>治験方法：</p> <p>本治験は、生後 12～24 ヶ月の小児を対象として喘鳴などのアレルギー症状を伴う反復性咳嗽の治療におけるレボセチリジン 5 mg/mL 内用滴剤（0.125 mg/kg を 1 日 2 回、90 日間投与）の有効性および安全性を検討する非対照パイロットオープン多施設共同試験であった。</p>
<p>被験者数：</p> <p>予定被験者数：</p> <p>臨床評価および薬力学的評価可能な被験者 24 名（すべての薬物動態パラメータの評価可能な被験者 12 名以上）</p> <p>実際の被験者数：</p> <p>欧州で被験者の募集が遅れたが、最終の組入れ被験者は 20■年 ■月までに治験を完了することとしていたため、被験者の組入れは 15 名のみとなった。このうち、すべての薬物動態パラメータの評価可能な被験者は 11 名であった。</p>
<p>診断および主要な組入れ基準：</p> <p>反復性咳嗽および他のアレルギー関連症状（喘鳴など）を呈する生後 12～24 ヶ月の男児および女児。</p>
<p>被験薬、用量および投与方法、ロット番号：</p> <p>レボセチリジン 5 mg/mL 経口滴剤（0.125 mg/kg を 1 日 2 回）</p> <p>ロット番号：■938 有効期限：2003 年 3 月</p>
<p>投与期間：</p> <p>90 日間</p>
<p>対照薬、用量および投与方法、ロット番号：</p> <p>なし</p>
<p>評価基準：</p> <p>有効性：</p> <p>毎日、朝と夜に患者日誌に記録された下記スコア</p> <ul style="list-style-type: none"> 咳嗽の重症度 - 0～5 の 6 段階で評価 喘鳴の重症度 - 0～5 の 6 段階で評価 <p>安全性：</p> <p>バイタルサイン、身体検査、臨床検査項目、有害事象</p>

薬物動態パラメータ（変数）：

単回経口投与時：投与前と投与1、2、3、4、6、9および12時間後のレボセチリジンの血漿中濃度。C_{max}、t_{max}、λ_z、t_{1/2}、AUC(0-t)、AUC、CL/f、V_z/fの算出。

1日2回反復経口投与時：重ね合わせの原則に従い、全項目の薬物動態パラメータの評価可能な被験者について得られた個々の実測血漿中濃度を、単回投与後の薬物動態プロファイルから予測される濃度およびその他の被験者について平均した薬物動態プロファイルから予測される濃度と比較した。また、これらのデータを、ETAC™試験で確立された母集団薬物動態解析モデルと比較した。

薬力学パラメータ（変数）：

次の時点の膨疹面積（mm²）：ベースライン（W₀）、投与第3日～6日の最終投与12時間後（W_{t1}）、ならびに全治療期間の最終投与12時間後（W_{t2}）および16時間後（W_{t3}）。

次の時点の紅斑面積（mm²）：ベースライン（F₀）、投与第3日～6日の最終投与12時間後（F_{t1}）、ならびに全治療期間の最終投与12時間後（F_{t2}）および16時間後（F_{t3}）。

最終投与12時間後および16時間後の膨疹および紅斑の抑制率（%）：以下の式に基づいて算出。

$$\text{膨疹抑制率}_{(t)} = \frac{(W_0 - W_t) \times 100}{W_0} \quad \text{紅斑抑制率}_{(t)} = \frac{(F_0 - F_t) \times 100}{F_0}$$

統計手法：

臨床的、薬物動態、薬力学的、安全性パラメータについて要約統計量および図を示した。

要約 - 結論**有効性の結果：**

治験期間中、咳嗽スコアに多少ばらつきがみられてはいたが、投与第1週時～第13週時では減少傾向が示された。投与第13週時と第1週時との間の日中の咳嗽スコアの平均差は0.6点であった。さらに、投与第1週時の日中の咳嗽スコアは6名が0点となり、投与第13週時では10名が0点であった。また、投与第13週時と第1週時との間の夜間の咳嗽スコアの平均差は0.7点であった。さらに、投与第1週時の夜間の咳嗽スコアは7名が0点となり、投与第13週時では11名が0点であった。

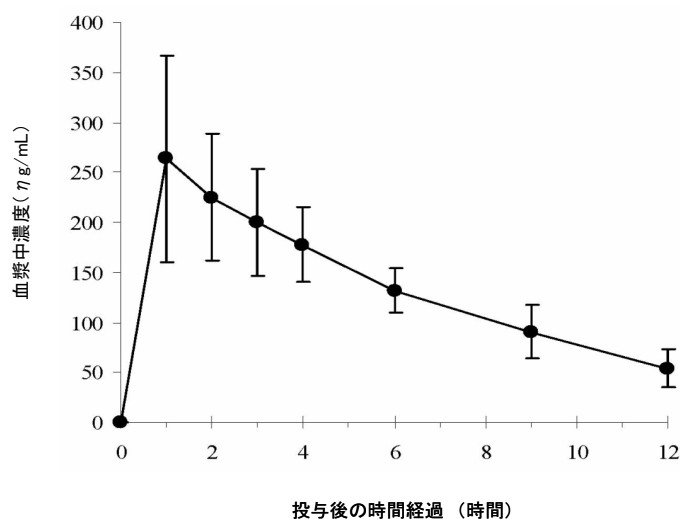
喘鳴の平均スコアは非常に低かった。治験期間中、喘鳴スコアには多少ばらつきがみられたものの、あきらかな傾向は認められなかった。

薬物動態の結果：

レボセチリジンの薬物動態パラメータ平均値 (SD) -
レボセチリジン初回投与後のデータ

パラメータ	単位	平均値 (SD)	N
C_{max}	ng/mL	286 (68)	11
t_{max}	h	1.00 (0.98 - 6.05) ^(a)	11
AUC (0-12 h)	ng.h/mL	1641 (188)	11
AUC	ng.h/mL	1955 (186)	9
λ_z	1/h	0.173 (0.027)	9
$t_{1/2}$	h	4.09 (0.67)	9
CL/f	mL/min	12.7 (2.3)	9
V_z/f	L/kg	0.37 (0.06)	9

(a) 中央値 (最小値-最大値)

血漿中濃度の平均値 (SD) - レボセチリジン 0.125 mg/kg 単回投与後の
未変化体の血漿中濃度推移

レボセチリジンは速やかに吸収され、平均最高血漿中濃度 (C_{max}) は 286 ng/mL であった。最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) の中央値は 1 時間で、平均 AUC 値は 1955 ng.h/mL であった。レボセチリジンの血漿中濃度は C_{max} 到達後、単相性の指数関数性に減衰し、見かけの消失半減期 ($t_{1/2}$) の平均値は 4.1 時間で、見かけの全身クリアランス (CL/f) の平均値は 42.7 mL/min/1.73 m²、見かけの分布容積 (V_z/f) の平均値は 0.37 L/kg であった。

消失相の $t_{1/2}$ は成人の約 2 分の 1 であった。見かけの全身クリアランス (CL/f) は体重 (kg 単位) で標準化した場合、成人の約 1.7 倍であったが、体表面積で補正した場合は、成人で報告されている値と同程度になった。見かけの分布容積 (V_z/f) は、L/kg 単位で表した場合、成人で報告されている値と同程度であった。

投与第 3 日 (第 6 日) および投与第 90 日に測定した血漿中レボセチリジン濃度の平均トラフ値は、初回投与 12 時間後の平均値よりわずかに高かった。一部のトラフ値は予測値よ

りも高かったが、1名（投与第90日時点に測定した Subject No.004/0003 の値）を除くと、血漿中レボセチリジン濃度のトラフ値は、定常状態におけるトラフ値と C_{max} の両予測値の範囲内であった。

本治験で示された薬物動態パラメータと、過去の PK/PD 試験でセチリジン 0.25 mg/kg 単回投与後に測定した薬物動態パラメータを比較した。成人におけるセチリジンの両エナンチオマーの薬物動態プロファイルを考慮し、また、両エナンチオマーの薬物動態における比率は小児においても変化しないと仮定すると、 C_{max} および AUC の各予測値は本治験で示されたそれぞれの実測値とほぼ一致している。本治験では、 $t_{1/2}$ は延長し、 CL/f は非常に小さく、 V_d/f も小さかったが、これらも予測された結果であった。

さらに、血漿中濃度推移も、ETACTM試験の個別に求めた血漿中レボセチリジン濃度の範囲内であった。

プールした血清を用い、平衡透析法にて *ex vivo* での血清蛋白結合率を測定したところ、成人と同一の結合率（約 90%）が示された。

薬力学の結果：

投与第3日（第6日）時点における膨疹の平均抑制率は 54.6%であり、膨疹が完全抑制された被験者は 10名であった。投与第90日時点（最終投与 12時間後）では、膨疹の平均抑制率は 94.5%となり、膨疹の完全抑制例は 9名であった。このうち、最終投与 16時間後に再検査を実施した 2名では、膨疹の完全抑制が維持されていた。紅斑の平均抑制率は投与第3日（第6日）時点では 94.8%で、投与第90日時点（最終投与 12時間後）では 97.8%であった。最終投与 16時間後に再検査を実施した 2名では、紅斑の抑制率は 90%を超える値が維持されていた。

本治験で示された薬力学パラメータと、過去の PK/PD 試験でセチリジン 0.25 mg/kg 単回投与後に測定した薬力学パラメータを比較した。その結果、最終投与 12時間後に認められた膨疹および紅斑面積に対する抑制の程度は、本試験で認められた抑制の程度とほぼ同等であった。

安全性の結果：

レボセチリジン 0.125 mg/kg を 1日 2回、90日間投与したときの忍容性は良好であった。本非対照オープン試験で認められた全般的な安全性プロファイルは、治療対象集団で予測されたとおりのものであった。単発性の顕著なアルカリホスファターゼ増加が 2件報告され、うち 1件は治験薬投与の早期中止に至った。これらは治験薬とは少なくともたぶん関連がある事象として報告されたが、別の原因説明として「乳児にみられる良性で一過性の高アルカリホスファターゼ血症」とも考えられた。治験薬とたぶん関連のない重篤な有害事象（肺炎による入院）を除くと、本治験では他の重要な有害事象は認められなかった。

結論：

本探索的試験の結果、治験期間をとおして咳嗽スコアの減少傾向が認められた。なお、喘鳴についてはあきらかな傾向は確認されなかった。

C_{max} および AUC は予測値とほぼ一致しており、血漿中濃度推移は ETAC™ 試験で予測された範囲内であった。

投与第 3 日（第 6 日）および投与第 90 日に測定した血漿中レボセチリジン濃度の一部のトラフ値は初回投与 12 時間後の値と比較してわずかに高かったが、1 名（投与第 90 日時点で測定した Subject No.004/0003）を除くと、血漿中レボセチリジン濃度のトラフ値は、トラフ値と C_{max} の両予測値の範囲内であった。

投与第 3 日（第 6 日）時点および治験終了時点の最終投与 12 時間後に認められた膨疹および紅斑面積に対する抑制の程度は、ほぼ予測どおりであった。

本非対照オープン試験で認められた全般的な安全性プロファイルは、この治療対象集団で予測されたとおりのものであった。単発性の顕著なアルカリホスファターゼ増加が 2 件報告され、うち 1 件は治験薬投与の早期中止に至った。これらは治験薬とは、少なくともたぶん関連がある事象として報告されたが、別の説明として「乳児にみられる良性で一過性の高アルカリホスファターゼ血症」とも考えられた。治験薬とたぶん関連のない重篤な有害事象（肺炎による入院）を除くと、本治験では他の重要な有害事象は認められなかった。

本治験の結果から、申請予定のレボセチリジンの用法・用量（0.125 mg/kg を 1 日 2 回）での薬力学的プロファイルおよび安全性プロファイルは優れていることが裏付けられた。この用法・用量は生後 12～24 ヶ月の小児を対象とした今後の試験にも適用できるものと考えられる。

報告書の日付：

20■■年■■月■■日

A00263試験

総括報告書シノプシス（概要） A00263 試験

治験依頼者名： UCB S.A.,PHARMA SECTOR	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所	(審査当局使用欄)
商品名： XYZAL	分冊番号：	
有効成分名： ucb 28556 (レボセチリジン塩酸塩)	ページ：	
治験の標題： 健康成人男女被験者に対するプラセボを対照とした ucb 28556 [レボセチリジン塩酸塩 30 mg 1 日 1 回経口投与 (5 mg 錠) 単回投与および反復投与] の QTc と他の心電図項目の安全性を検討する単一施設ランダム化二期クロスオーバー二重盲検対照試験		
治験責任医師： 		
治験実施施設： 		
治験実施期間： 最初の被験者の組入れ日：20■■年■■月■■日 最後の被験者の完了日：20■■年■■月■■日	開発のフェーズ： 臨床薬理試験 (第 I 相)	
目的： 本試験の目的は、(1) 健康な成人および高齢の男女被験者を対象としてレボセチリジン 30 mg の単回投与および 6 日間反復投与による心機能へ影響をプラセボと比較し、(2) レボセチリジン 30 mg の安全性、忍容性および薬物動態プロファイルをあきらかにすることであった。		
治験方法： <p>被験者にはそれぞれ 6 日間 (Day 1~6) の 2 期間に、ランダム化された順序でレボセチリジン 30 mg またはプラセボのいずれかを 1 日 1 回投与した。Day 1、6 の治験薬投与前、投与 0.5、1、1.5、2、4、6、12 時間後および Day 0 (初回投与前日、ベースライン値として) の同時刻に 12 誘導心電図の測定を行った。また、Day 2、3、4、5 の投与前と投与後 1 時間および最終投与 24 時間後 (Day 7) にも 12 誘導心電図の測定を行った。標準 12 誘導心電図の解析は Dr. ■■■■■ のチーム (■■■■■) が解析を担当し、手動での読み取りと米国心臓協会 (AHA) によって推奨され一般に認められている方法に従って取得したトレースの判読を行った。</p> <p>薬物動態用の血液試料は、Day 1、3、5 の投与前および投与 1 時間後、ならびに Day 6 の投与前および投与 0.5、1、1.5、2、4、6、12 時間後に採取した。安全性および忍容性の評価は、スクリーニング時、各試験期の Day 1 および 7 に実施した臨床検査、スクリーニング時および退院時に実施した身体検査、ならびに試験中を通じて記録したバイタルサインおよび有害事象に基づいて評価した。</p>		

<p>被験者数： 36名</p>
<p>診断および主要な組入れ基準： 文書による同意が取得でき、標準体重表に基づいて求めた身長および体格に対する理想体重の±15%以内の体重で、年齢18歳以上の男女健康被験者。高リスクの被験者での結果も十分に得られるよう、被験者のうち10名以上は65歳以上、10名以上が閉経後の女性とした。</p>
<p>治験薬、用量および投与方法およびロット番号： 治験薬：レボセチリジン5mg錠、6錠を1日1回朝に経口投与、ロット番号■59 対照薬：プラセボ、6錠を1日1回朝に経口投与、ロット番号■65</p>
<p>投与期間： レボセチリジン30mgまたはプラセボの1日1回6日間投与を10日間の休薬期間をおいてランダム化された順序で2期</p>
<p>評価基準： 安全性の主要評価項目は、QTcパラメータの最大時間（最大QTc）、T波の形状変化、異常U波の発現とした。安全性の副次的評価項目は、QT、RR、PRおよびQRS間隔、各心電図に対する解釈、臨床検査、バイタルサイン、身体検査、有害事象報告とした。薬物動態はDay6における個々の血漿中薬物濃度-時間プロファイルから求めた薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、$AUC_{0-\tau}$、AUC、$t_{1/2}$、CL/f、V_z/f）で表した。</p>
<p>統計手法： 臨床的に意義のあるカテゴリーによりQTc延長の発現を検証することを目的としたため、データ解析は記述的に行った。 Day0、1、6における平均QTcは、投与後0.5時間、1時間、1.5時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間において第2誘導で測定したQTcの平均値と定義した。24時間目の測定は翌日の投与前の測定となる。同様に、最大QTcは同じ一連の測定に対して定義した。平均QTcおよび最大QTcのベースライン値（Day0における平均QTc）からの変化量は期間内のベースライン値（同一期間のDay0における測定結果）を用いてDay1、6および全投与期間（Day1～6）について別々に算出した。検証方法として、同様の解析を第1期のベースライン値（第1期のDay0における測定値）を用いて実施した。被験者ごとのDay1（Day6、Day1～6）におけるベースライン値からの平均変化量は、Day1（Day6、Day1～6）における平均QTc値とその被験者のベースライン値の差と定義した。Day1（Day6、Day1～6）におけるベースライン値からの最大QTcの変化量は、Day1（Day6、Day1～6）における最大QTc値とその被験者のベースライン値の差と定義した。治験実施計画書にはBazettの補正法についてのみ明確に記載されているが、QTcの算出にはBazett（QTcB）、Fridericia（QTcF）およびFramingham（QTcL）のQT補正法を用いた。 各群において最大QTcおよび最大QTにベースライン値からの変化量が30ms未満、30～60msおよび60ms超であった被験者の割合を投与別およびリスクレベル別に示した。投与中（Day0～6）に測定した各心電図についてT波またはU波の異常の有無を評価して、異常</p>

があれば投与別およびリスクレベル別にインシデンス表 (incidence table) により報告した。500 ms を超える最大 QTc が認められた被験者の割合は投与別およびリスクレベル別に示し、全体としても示した。

Day 0、1、6 および全投与期間 (Day 1~6) の平均 QTc と最大 QTc の記述統計量を投与別、リスクレベル別および全体として示した。また、Day 1、6 および全投与期間 (Day 1~6) のベースライン値からの平均 QTc の変化量および最大 QTc の変化量の記述統計量を投与別、リスクレベル別および全体として示した。Day 0、1、6 の平均 QTc の図を投与別および投与順別に示した。心拍数、RR、PR、QRS、QT 間隔の記述統計量についても投与別に示した。

各薬物動態パラメータに対する統計解析は計画しなかった。報告されたすべての有害事象をコード化された用語 (WHOART) を用いて記録した。バイタルサイン、有害事象、臨床検査パラメータは記述統計量を用いて要約した。

要約 - 結論：

- 心臓の安全性に関する結果

2 試験期のいずれかにおいて最大 QTc 間隔にベースライン値（同一試験期のベースライン値および第 1 期のベースライン値）からの変化量が 30 ms 以上であった被験者数（レボセチリジン 30 mg/プラセボ）を下表に示す。

両投与薬ともに変化量が 30 ms 以上であった被験者は投与薬間の比較に寄与しないため、この表には含んでいない。

レボセチリジン 30 mg/プラセボ	Day 1		Day 6		Day 1~6	
	同一試験期 のベース ライン	第 1 期の ベース ライン	同一試験期 のベース ライン	第 1 期の ベース ライン	同一試験期 のベース ライン	第 1 期の ベース ライン
N=36						
Bazett	5/2	4/6	10/3	7/8	14/5	7/9
Fridericia	3/1	2/6	2/3	2/4	4/3	4/10
Framingham	4/1	3/6	4/3	4/7	9/5	5/9
未補正 ^(a)	2/2	3/4	2/4	3/5	4/7	5/8

2 試験期のいずれかの最大 QTc/QT のベースライン値からの変化量が 30 ms 以上であった被験者

(a) 便宜上、未補正の QT データを補正された QT データとともに示した。

基準値として同一試験期のベースライン値を用いた解析で、60 ms を超える QTc 間隔延長が認められた被験者はなかった。第 1 期のベースライン値を基準値として用いた解析で、被験者 1 名のみを上記の QTc 間隔延長（76 ms）が認められた。レボセチリジン 30 mg の高リスク被験者の Day 1 にみられたものであり、Bazett の補正法においてのみ認められた。

ベースライン値から 30 ms 以上の QTc/QT 間隔延長の発現頻度には、投与効果に対する一定の傾向は認められなかった。同一試験期のベースライン値に基づいて算出した QTc B を考慮した場合、レボセチリジン 30 mg の方が QTc 間隔延長の発現頻度が高い傾向がみられた。

第 1 期のベースライン値に基づいた解析、または他の補正法を用いた場合の QTc の変化にはこの傾向は認められなかった。心拍数が少ない場合、未補正の QT 間隔が重要な徴候と考えられている（CPMP 986/96）。特に Bazett の補正法では QT の過度の補正がもっとも起こりやすいことから^[総括報告書参考文献 6]、比較的心拍数が少なく [平均値：59；標準偏差値（SD）：9；範囲：38~89]、個々の心拍数の変化が小さい場合には、QT 間隔との関連性も考慮に入れた。

30 ms 以上の QTc/QT 間隔延長の発現は治験薬投与後の特定の時点でみられることはなく、特に t_{max} (中央値 : 0.58 時間) の近くでは起こらなかった。レボセチリジン 30 mg での平均 QTc B の同一試験期のベースライン値からの変化量 (2.39 ms) は、Day 6 では、プラセボ (-3.21 ms) との差は、5.6 ms であった。レボセチリジン 30 mg の同一試験期のベースライン値からの変化は QTc F では 0.5 ms、QTc L では 1.67 ms であったが、他の補正法を用いた場合にも同じ傾向が認められた (QTc F および QTc L に関して、それぞれプラセボとの差は、4.27 ms および 5.64 ms)。

平均 QTc および最大 QTc の投与薬間の差は Day 6 において 6 ms の範囲内であった。また、平均 QTc の変化量および最大 QTc の変化量の投与間の差は Day 6 において 5 ms の範囲内であった (レボセチリジン 30 mg で高値)。

全般的に、低リスクおよび高リスク被験者間で投与効果に重要な差は認められなかった。ただし、認められた若干の傾向は高リスクにおいてより強かった。

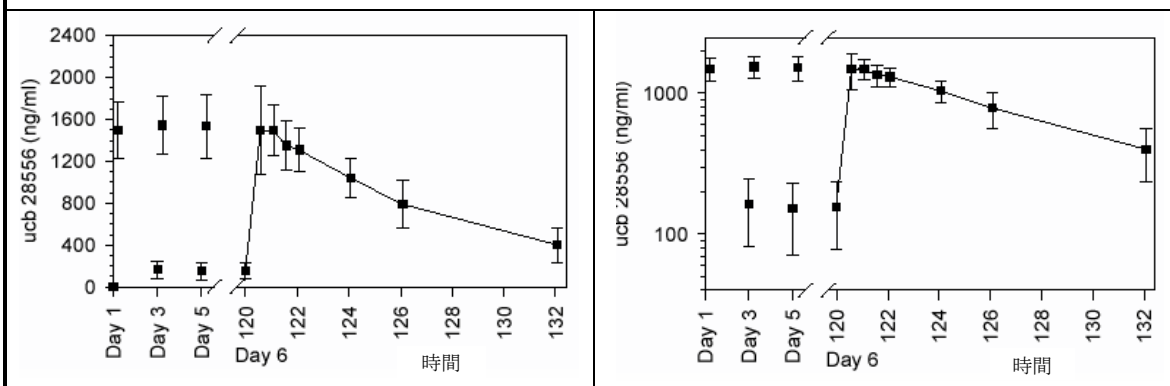
500 ms 以上の QTc B が認められた被験者はなく、正常範囲 (女性で 431 ms 未満、男性で 451 ms 未満 ; CPMP 986/96) を上回る被験者もなかった。

試験中、不整脈は観察されなかった。

T 波の形状に関して、プラセボの 2 名およびレボセチリジンの 1 名ではレボセチリジン 30 mg で T 波逆転が発現した。これらの異常は臨床的に重要とは判断されなかった。U 波が認められた被験者はなかった。

- 薬物動態の結果

本試験で得られた平均血漿中レボセチリジン濃度-時間プロファイルを下図に示す。



**レボセチリジン 30 mg の 6 日間 1 日 1 回経口投与後の健康被験者 36 名
(男女の成人と高齢者) の平均血漿中濃度 (平均値±SD)**

左図 : 線形グラフ、右図 : 対数線形グラフ
SD : 標準偏差、ucb 28556 : レボセチリジン

血漿中レボセチリジン濃度の個々の値および平均値は Day 3、5、6 の投与前に採取した検体間でほぼ同様であり、Day 1、3、5、6 の投与 1 時間後の検体間でもほぼ同様であった。予想されていたとおり、レボセチリジンは 30 mg の反復投与後でも血漿中の大きな蓄積は認められず、反復投与スケジュールの 2 日目には定常状態に達した。

Day 6 に測定した血漿中濃度から得られたレボセチリジンの平均薬物動態パラメータを下表に示す。

**レボセチリジン 30 mg の 6 日間 1 日 1 回経口投与後の健康被験者 36 名
(男女の成人と高齢者) の血漿中濃度の平均薬物動態パラメータ**

パラメータ (単位)	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
C_{max} (ng/mL)	1625	269	1611	1129	2146
t_{max} (h)	0.86	0.45	0.58	0.58	2.08
AUC_{0-24} (h.ng/mL)	13671	3370	13560	8788	27386
AUC (h.ng/mL)	15487	4537	14752	9296	33076
$t_{1/2}$ (h)	7.42	1.53	6.90	5.67	11.6
CL/f (mL/min)	38.4	8.0	36.9	18.3	56.9
CL/f (mL/min/kg)	0.570	0.191	0.567	0.242	1.05
Vz/f (L)	24.2	5.3	22.7	15.3	44.2
Vz/f (L/kg)	0.353	0.084	0.331	0.203	0.602

最高濃度の平均値は 1625 ng/mL であり、0.58 時間 (中央値) 後に到達した。 AUC_{0-24} の平均値は 13671 ng.h/mL であった。通常の治療用量 (5 mg) に調整した AUC_{0-24} (2279 ng.h/mL) は健康な男女被験者 6 名に対して 5 mg の単回投与を行った場合 [$AUC_{0-\infty} = 2160$ ng.h/mL] [総括報告書参考文献 21] とほぼ同等であった。これらのデータは、被験者が治療用量である 5 mg の投与後に予測されるレボセチリジン濃度の約 6 倍高い濃度のレボセチリジンに曝露されたことを示している。ただし、高齢被験者における本剤への曝露の程度 [$AUC_{0-24} = 17116$ ng.h/mL、 $n=9$] は成人被験者の場合 [$AUC_{0-24} = 12523$ ng.h/mL、 $n=27$] より 37% 高かった。これは高齢者における腎機能の低下およびレボセチリジンの高い尿中排泄速度と一致する結果であった。

- 全般的な安全性の結果

本試験にランダム割付けされたすべての被験者を安全性解析に含めた。

解析の対象とした有害事象は治験薬の投与中および/または投与後 [休薬期間を含む治験薬最終投与の翌日 (退院日) までの間] に発現した事象とした。

被験者 36 名のうち、レボセチリジン 30 mg で 27 名 75 件の有害事象が発現し、プラセボで 17 名 55 件の有害事象が発現した。被験者 8 名には治験薬投与期間中に発現した有害事象はみられなかった。レボセチリジン 30 mg で発現した有害事象のうち、治験薬と関連性ありと判定された 59 件の内訳は、軽度 46 件、中等度 11 件、重度 2 件 (傾眠) であった。プラセボで発現した有害事象のうち治験薬と関連性ありと判定された 41 件の内訳は、軽度 34 件、中等度 7 件であった。

もっとも多くみられた有害事象は傾眠、疲労、口内乾燥、局所性皮膚反応、便秘、頭痛であった。プラセボと比較しレボセチリジン 30 mg で発現頻度が高かった有害事象は、傾眠

(レボセチリジン 30 mg 13 名およびプラセボ 3 名)、疲労 (9 名および 3 名)、肝機能検査異常 (3 名および 0 名)、局所性皮膚反応 (8 名および 3 名) であった。

レボセチリジンの投与が通常の治療用量の 6 倍量であり、曝露が 6 日間継続されたにもかかわらず、安全性の理由により試験を中止した被験者はなかった。

重篤な有害事象は報告されなかった。

レボセチリジン 30 mg で肝酵素の増加 (AST、ALT、 γ -GT の増加が、軽度～中等度の有害事象と判定されたが、試験終了時には正常値に回復した) が認められた被験者 3 名を除き、試験中のすべての臨床検査値に変動はみられなかった。

試験中のバイタルサインは、安定していた。

低リスクおよび高リスク被験者の 2 群間で、有害事象、臨床検査値、バイタルサインに差はみられなかった。

結論：

異なる QT 補正法や 2 種のベースライン値を用いた検討においても、ベースライン値からの QTc/QT 間隔延長の発現には、レボセチリジン投与による影響は認められなかった。高リスクの被験者 1 名に、Bazett の補正法と第 1 期のベースライン値を基準値とした場合にのみ、Day 1 に 60 ms を超える QTc 間隔延長が認められた。境界域の QT/QTc も QT/QTc 延長も認められず、これは本剤の安全性評価における望ましい所見であると考えられた [総括報告書参考文献 7]。

治療用量の 6 倍のレボセチリジン 30 mg を 1 週間投与した本試験において、平均 QTc および最大 QTc の変化量のプラセボ投与との差は 5 ms の範囲内であった。これに対し治療用量の 5 倍のテルフェナジン投与での平均 QTc のプラセボ投与との差は、42 ms であった [総括報告書参考文献 16]。

T 波および U 波についても、重要な異常の差は投与間には認められなかった。

全般的な安全性では、傾眠、疲労、血液中の肝酵素の増加、局所性皮膚反応はプラセボと比較しレボセチリジン 30 mg で発現頻度が高いことが示された。これらの有害事象のうち治験薬投与中止に至ったものはなかった。

以上の結果から、QT/QTc 間隔およびその他の心機能に関する安全性パラメータへのレボセチリジンの重大な影響は認められなかった。

A00419試験

総括報告書シノプシス（概要） A00419 試験

治験依頼者名： UCB S.A. Belgium	各治験の要約表 申請資料の該当箇所：第...部 (モジュール...)	(審査当局使用欄)
商品名： Xyzal [®]	分冊番号：	
有効成分名： レボセチリジン	ページ：	
治験の標題： 健康成人男女 52 名に対するプラセボおよびモキシフロキサシンを対照としたレボセチリジンの心再分極への影響を検討するランダム化 4 期クロスオーバー試験		
治験責任医師： 		
治験実施施設： 		
公表文献： 該当なし		
治験期間： 20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日	開発のフェーズ： 臨床薬理（第 I 相）	
目的： 主要目的： レボセチリジンの心再分極への薬理学的影響に対する閾値の有無を QTc 延長を指標に検討する。主要評価項目は、同一時間の実薬とプラセボの QTc 間隔（本試験で規定した心拍数による補正值 QTcSS を使用）の平均値の差（対応測定時点のベースライン値を差し引いた後の差：time-matched baseline subtraction 法）の最大値とした。 副次目的： レボセチリジンの以下の心電図項目への薬理学的影響を検討する。 ベースライン値（対応測定時点）を差し引いた QTcF 間隔 ベースライン値（対応測定時点）を差し引いた t _{max} 時点における QTcSS ベースライン値を差し引いていない QTc、QT、RR、PR、QRS 心電図（QT および QTc）の異常および正常範囲外値、ベースラインからの変化 [QTc、PR、QRS、心拍数（HR）] から、外れ値の発生頻度を検討する。 心電図波形の間隔（QTc、QT、HR、PR、QRS）データについて時間平均に基づく解析を実施する。 レボセチリジン 5 mg および 30 mg 単回経口投与時の薬物動態を検討する。 QTc と薬物動態との関係を検討する。		

レボセチリジン 5 mg および 30 mg 単回経口投与時の安全性を検討する。		
治験方法：		
<p>本試験は、健康成人男女を対象とした、単施設、第 I 相、無作為化、4 期クロスオーバー、単回投与試験で、各被験者は、盲検下で 3 種の投与（レボセチリジン 5 mg、レボセチリジン 30 mg、プラセボ）と非盲検下でモキシフロキサシン 400 mg の投与を受けた。第 1 期は 4 日間、第 2 期～第 4 期は各 3 日間で、休薬期間は 7 日間とした。</p> <p>心機能に対する安全性の評価は、ベースライン時（投与開始前日）と各投与期（Day 1、8、15、22）にホルター心電計にて 24 時間の心電図を連続記録し、それぞれ薬物動態用採血時点と同一時点（投与前および投与 30 分後と 1、1.5、2、4、6、9、12、24 時間後）のデータは一括判読により評価した。また、QT、HR、RR、PR、QRS、QTcB、QTcF、QTcSS も検討した。なお、同一被験者の心電図は、すべて同一の判定者が盲検下で集中的に判読した。</p>		
被験者数：		
スクリーニング対象：75 名		
ランダム割付け：52 名		
治験完了：52 名		
治験中止：0 名		
診断および主要な組入れ基準：		
<ul style="list-style-type: none"> ● 独立倫理委員会（IEC）が承認した同意説明文書の内容を理解でき、文書による同意が可能な被験者 ● 健康な男性および女性 ● 年齢 18～45 歳の被験者 ● Body Mass Index（BMI）が 19～28 kg/m² の範囲内である被験者 ● 良好な健康状態である被験者。なお、良好な健康状態とは、スクリーニング来院時ならびに投与期ごとの実施医療機関への入院時の検査で臨床的に問題となる異常は認められないと治験責任（分担）医師が判定した場合とした。 ● 妊娠可能な女性は、初回投与の 14 日前から治験期間中は、医学的に認められている避妊法を講じる、あるいは性交渉をしないことに同意した被験者。 		
被験薬：	用量および投与用法：	ロット番号：
レボセチリジン	5 mg 錠 1 錠を単回経口投与	■393
レボセチリジン	5 mg 錠 6 錠（30 mg）を単回経口投与	■393
投与期間：		
<p>各被験者は 4 回の単回投与を受けた。試験は、スクリーニング期間（初回投与前 3 週間以内）、初回投与（62 時間）、残り 3 回の投与（各 40 時間）、休薬期間（各 7 日）、事後検査（第 4 期の最終の薬物動態検討用採血終了後 1 週間以内）からなり、試験期間は最大 8 週間であった。</p>		

対照薬： レボセチリジンと 識別不能なプラセボ モキシフロキサシン	用量および投与方法： 錠剤を単回経口投与 400 mg 錠 1 錠を単回経口投与	ロット番号： ■436 ■904=■BTAZI
評価基準： 心機能に対する安全性： レボセチリジンの薬理作用の検討に用いる主要評価項目は、同一時間の QTcSS の実薬とプラセボの平均差（対応測定時点のベースライン値を差し引いた後の差）とした。 副次評価項目は、ベースライン値（対応測定時点）を差し引いた t_{max} 時点の QTcSS および心電図波形の時間平均間隔（QT、QTc、HR、PR、QRS）とした。さらに、外れ値の発生頻度も評価した。心電図の外れ値は、波形（新たな異常）もしくは新たに閾値を越えたパラメータ値（QT および QTc）、ベースラインからの変化（QTc、PR、QRS、HR）と定義した。 薬物動態： 投与前および投与 30 分後と 1、1.5、2、4、6、9、12、24 時間後に測定したレボセチリジンおよびモキシフロキサシンの血漿中濃度。レボセチリジンおよびモキシフロキサシンの $AUC_{(0-t)}$ 、 C_{max} および t_{max} は、ノンコンパートメント法に基づき個別血漿中濃度推移から計算した。 安全性： 有害事象、バイタルサイン、身体検査、標準 12 誘導心電図および安全性に関する臨床検査。身体検査および安全性に関する臨床検査はスクリーニング時と退院時に実施した。その他の安全性評価項目は全治験期間を通じて収集することとした。		
統計手法： 心電図の解析： <ul style="list-style-type: none"> ● 本試験特有の男女別補正法である、QT の心拍による補正值（QTcSS）を、組入れ被験者（男性および女性）の指数平均を用いて解析した。 ● 心電図パラメータ（QTcSS、QTcB、QTcF、QT、QRS、PR、RR）の記述的統計量を投与期別に集計した。 ● 同一時間の心電図データの解析：ベースライン値（対応測定時点）を差し引いた QTcSS は、反復測定による分散分析の混合モデルを用いて解析した。同モデルでは、投与、試験期、性別、投与後の時間を固定因子、性別にネストさせた被験者を変量因子、投与前値を共変量とし、投与と時間および試験期と時間との交互作用の項も設けた。なお、投与と性別との交互作用が認められたため、性別の解析も別途に実施した。 ● 実薬とプラセボ投与後の各時点の差について、モデルで調整した平均値とその両側 90%信頼区間（CI）を求めた。レボセチリジンとプラセボ間の最大差の片側 95%CI（両側 90%CI に相当）の上限が 10 ms 未満であれば、レボセチリジンの心再分極への影響はないと定義した。さらに、試験系の感度基準として、モキシフロキサシンとプラセ 		

ボ間の最大差の片側 95%CI 下限が 0 ms を超えていることも必要条件とした。

- 同一時間の心電図データの副次解析として、ベースライン値（対応測定時点）を差し引いた QTcF の解析を QTcSS に関する上記と同一の方法にて実施した（ただし、性別の解析は実施せず）。また、各被験者の t_{max} 時点における QTcSS のベースラインからの差（時間を一致させた差）についても解析を行った。
- 歴史的背景を考慮し、時間平均に基づく解析も実施した。この解析は、QTcSS（および QTcF）のすべての投与後時点の平均値とすべてのベースライン時点の平均値との差に基づくものであった。同パラメータは、性別および投与を因子としベースライン値を共変量とした共分散分析モデルにて解析した。特に、実薬投与とプラセボ投与間で対比較を行う平均差については両側 90%CI を算出した。
- 心電図波形の時間平均間隔（QTc、QT、HR、PR、QRS）の記述的統計量を算出した。
- 新たな心電図異常、閾値を超える新たな心電図パラメータ値（測定値およびベースラインからの変化量）を示した被験者の特定のため、外れ値の解析も実施した。

薬物動態：

- 各投与薬の血漿中濃度および薬物動態パラメータ（ C_{max} 、 $AUC_{(0-t)}$ および t_{max} ）の記述的統計量を求めた。
- QTc（測定値およびベースラインからの変化）とレボセチリジンの血漿中濃度との散布図および回帰モデルを用い、QTc と薬物動態との関係を検討した。

安全性：

- 安全性パラメータの記述的統計量を求めた。

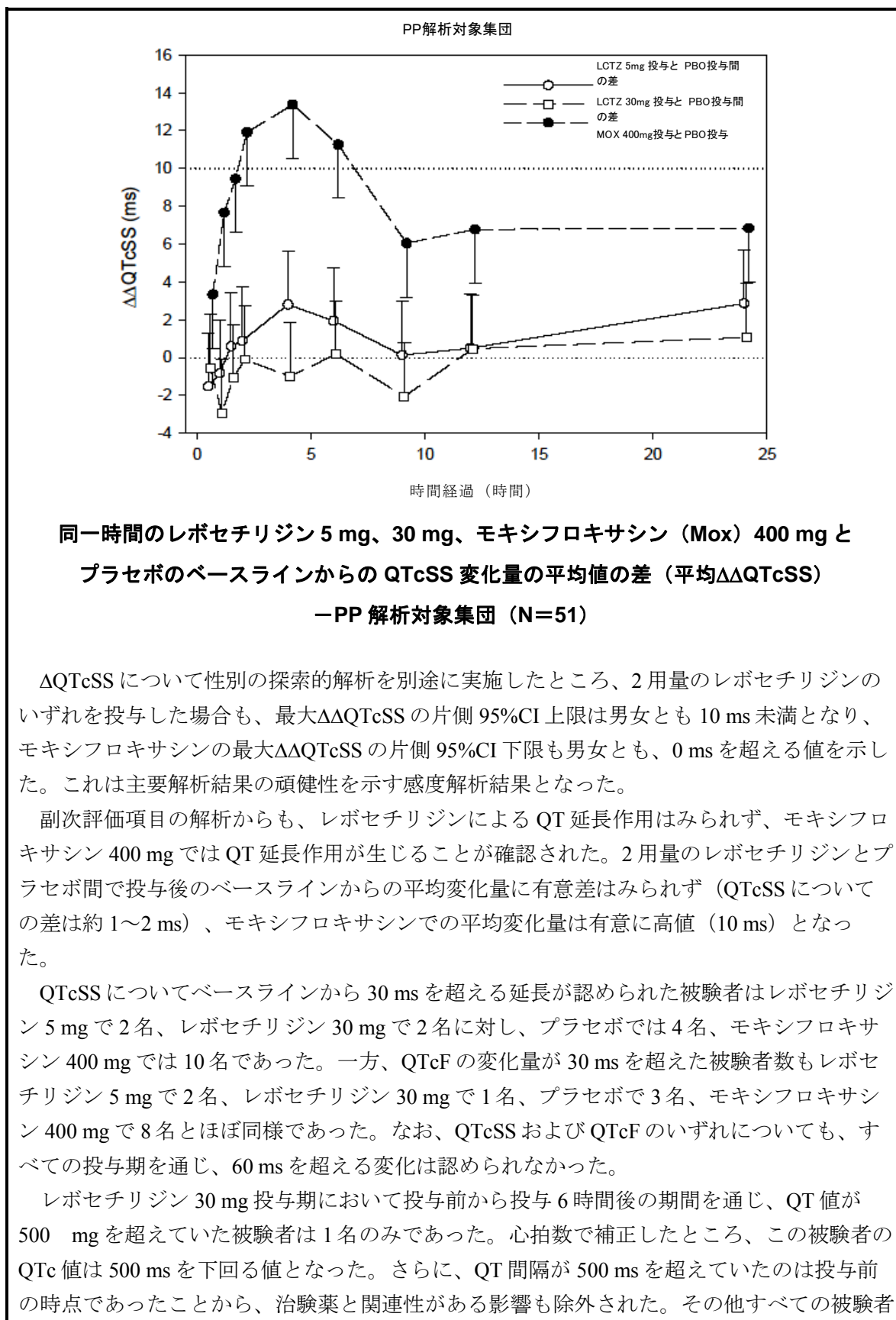
要約一結論

心機能に対する安全性および薬物動態の結果：

本治験特有の補正法 QTcSS の補正係数は、女性で 0.31、男性で 0.22 であった。QTcSS および QTcF は RR とのあきらかな相関性を示さず、ともに妥当な補正法であることが実証された。これに対し、Bazett 式による補正值（QTcB）は心拍数に対する補正が不十分であった。

2 用量のレボセチリジンおよびプラセボのいずれの投与後においても、QTcF および QTcSS のベースラインからの平均変化量はほぼ同一であった。ともに投与 2 時間後に最大の延長を示し、約 5 ms の延長を示した。モキシフロキサシンを投与した場合も、投与 2 時間後に最大の延長を示し、17 ms の延長であった。

2 用量のレボセチリジン投与後に認められた最大 $\Delta\Delta$ QTcSS [QTcSS の平均差（ベースライン値を差し引いた後の差）の最大値] の片側 95%CI 上限はともに 10 ms 未満（レボセチリジン 5 mg : 5.7 ms、レボセチリジン 30 mg : 3.9 ms）となり、平均推定値は 5 ms 未満（それぞれ 2.9 および 1.1 ms）であった。陽性対照投与後の最大 $\Delta\Delta$ QTcSS の片側 95%CI 下限は 0 ms を大きく超えた値（10.5 ms）となり、平均推定値も 5 ms を超えていた（13.4 ms）。さらに、モキシフロキサシンの影響は投与 30 分直後に現れ、投与 24 時間後まで持続した。



については、いずれの投与期においても、QTまたはQTcBが500 msを超えていた被験者はなく、QTcSSまたはQTcFが480 msを超えていた被験者もなかった。

QT/QTcに対する影響はほとんどみられなかったが、その他に、PRおよびQRS間隔の測定に基づくと、心房から心室への刺激伝導や脱分極に対する影響を示唆するシグナルも全く認められなかった。さらに、心拍数への影響もみられず、心電図波形の変化も確認されなかった（XXXXXXXXXXによる expert report 参照）。

レボセチリジンの平均血漿中濃度推移は本治験より以前に報告されている平均濃度推移とほぼ同様であった。C_{max}およびAUC_(0-t)はあきらかに用量に比例しており、t_{max}はいずれの用量を投与した場合もほぼ一致していた。

モキシフロキサシンの平均血漿中濃度推移および薬物動態パラメータは文献で報告されているデータと同様であった。個別 t_{max} 値の範囲は狭く（0.5～4時間）、このことから、計画された心電図記録時点の妥当性が実証された。

測定したΔQTcSSとレボセチリジンの血漿中濃度との間には視覚的にも統計学的にも有意な相関関係は認められなかった。一方、モキシフロキサシンには統計学的に有意な相関関係が認められた。この結果から、本治験の感度および妥当性が確認された。

安全性の結果：

投与期間に発現した有害事象（TEAE）は、被験者52名中37名（71.2%）に83件認められた。有害事象の発現頻度は、レボセチリジン5 mg投与期、プラセボ投与期、モキシフロキサシン4 mg投与期でほぼ同程度であった。しかし、レボセチリジン30 mg投与期の有害事象の発現頻度は高く、22名の被験者に有害事象の発現が認められた。一方、レボセチリジン5 mgでは13名、プラセボでは12名、モキシフロキサシン400 mgでは13名の発現であった。

投与期間中にもっとも多くみられた有害事象はレボセチリジン5 mgでは傾眠（13.5%）および頭痛（7.7%）、レボセチリジン30 mgでは傾眠（19.2%）および疲労（11.5%）、プラセボでは頭痛（11.5%）および疲労（3.8%）であった。一方、モキシフロキサシン400 mgで多くみられた事象は傾眠（5.8%）と悪心（5.8%）であった。本治験中に報告のあった有害事象はすべて軽度～中等度の事象であり、治験終了時点までに消失した。

本治験中に死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象の報告はなかった。

本治験中には、臨床検査、バイタルサイン、身体検査データについても臨床上重要な変化はみられず、安全性に関する心電図データについても、関連する重大な異常は認められなかった。

以上をまとめると、レボセチリジン（5 mgおよび30 mg）の投与は安全で、忍容性は良好であった。

結論：

このQT/QTcの詳細な検討は妥当な試験系で行われ、レボセチリジンの治療用量（5 mg）およびそれを超える用量（30 mg）のいずれを投与した場合も、心再分極への影響は生じないことが実証された。また、レボセチリジン（5 mgおよび30 mg）の投与は安全であり、忍容性は良好であった。

報告書の日付：

20■年 ■月 ■日

A424試験

【A424 試験：既提出資料 1.13.3 の 2.7.6.2 を転載】

2.7.6.2 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

<本邦>

A424 試験 (5.3.5.1-1)

試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1 A424 試験の方法 (1)

項目	内容
標題	通年性アレルギー性鼻炎を有する小児（2歳以上、15歳未満）に対するプラセボを対照としたセチリジンドライシロップ（2.5 mg 又は 5 mg 1 日 2 回投与）の有効性及び安全性に関する二重盲検並行群間比較試験
目的	<p>主要目的：</p> <p>全治療評価期間における総合鼻症状スコア（TNSS）のベースライン評価期間からの変化量について、セチリジンドライシロップ群のセチリジンプラセボドライシロップ群に対する優越性を検証する。</p> <p>副次的目的：</p> <p>1. 有効性の評価</p> <p>以下の項目について、セチリジンプラセボドライシロップ群と比較したセチリジンドライシロップ群の有効性を検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治療期第1週及び第2週における TNSS のベースライン評価期間からの変化量 ・各平均鼻症状スコア及びその経時変化 ・TDNSS（各鼻症状の1日平均の合計）の経時変化 ・治療期第2週開始日（D8）及び最終観察日（D15）又は中止時における全般改善度 ・治療期第2週開始日（D8）及び最終観察日（D15）又は中止時における患児（被験者又は代諾者）の印象 ・治療期第1週開始日（D1）、治療期第2週開始日（D8）及び最終観察日（D15）又は中止時における各鼻所見（鼻鏡検査による下甲介粘膜の腫脹、下甲介粘膜の色調、水性分泌量）スコアの変化 <p>2. 安全性の評価</p> <p>治験期間中における安全性について比較検討する。</p>
試験デザイン	セチリジンドライシロップの2週間投与における、多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検並行群間比較試験（臨床第III相検証試験）

表 2.7.6.2-1 A424 試験の方法 (2)

項目	内容
対象	<p>選択基準：</p> <p>下記の基準をすべて満たす通年性アレルギー性鼻炎の患児</p> <p>【観察期開始時】</p> <p>(1) 鼻炎症状が6ヵ月以上持続している患児</p> <p>(2) 同意取得時の年齢が2歳以上、15歳未満の患児</p> <p>(3) 性別不問</p> <p>(4) 外来患児</p> <p>(5) 本試験への参加について代諾者（保護者など）からの文書による同意が取得可能で、同意取得時の年齢が12歳以上の患児については本人から文書による同意が取得可能な患児。なお、同意取得時の年齢が12歳未満の患児に対しても、文書による同意をできる限り取得することとする。</p> <p>(6) 被験者日記の記入が観察期～治療期を通して代諾者又は患児本人のいずれか一方により可能な患児</p> <p>【治療期開始時】</p> <p>(1) 観察期開始時に実施したハウスダスト及びダニに対する特異的IgE*抗体検査（RAST**又はCAP-RAST***）において、少なくともどちらか一方が陽性（スコア2以上）の患児</p> <p>(2) 観察期開始時に実施した鼻汁中好酸球数検査が陽性の患児</p> <p>(3) ベースライン評価期間（D-3～D-1、3日間）のくしゃみ発作、鼻汁及び鼻内そう痒感の鼻症状スコアを基に下式を用いて算出した重症度スコアが4以上の患児</p> $\text{T3SSの重症度スコア} = \frac{\text{T3SS(D-3)} + \text{T3SS(D-2)} + \text{T3SS(D-1)}}{3}$ <p>T3SS(D-3)：観察期 D-3 の各平均鼻症状スコア（朝食後と就寝前の平均）の3症状合計</p> <p>T3SS(D-2)：観察期 D-2 の各平均鼻症状スコア（朝食後と就寝前の平均）の3症状合計</p> <p>T3SS(D-1)：観察期 D-1 の各平均鼻症状スコア（朝食後と就寝前の平均）の3症状合計</p> <p>なお、1日の朝食後又は就寝前のスコアのうち、どちらか一方が未記入の鼻症状がある場合には、記入されている評価時期（朝食後又は就寝前）のスコアを当該鼻症状の平均鼻症状スコアとしてT3SSを算出する。</p> <p>(4) ベースライン評価期間（D-3～D-1、3日間）の被験者日記の各鼻症状が、代諾者又は患児本人のいずれか一方により少なくとも80%以上記入されている患児（6回の評価のうち、少なくとも5回以上の評価が完全に記入されているもの）</p> <p>除外基準：</p> <p>【観察期開始時】</p> <p>(1) 塩酸セチリジン製剤の成分、又はヒドロキシジン、シクリジン、メクリジン、ブクリジンに対し過敏症の既往歴のある患児</p> <p>(2) 薬物過敏症の既往のある患児</p> <p>(3) 妊婦、授乳婦及び妊娠している可能性のある女性患児</p>

*IgE：Immunoglobulin E

**RAST：Radioallergosorbent test

***CAP-RAST：Capsulated hydrophilic carrier polymer system-Radioallergosorbent test

表 2.7.6.2-1 A424 試験の方法 (3)

項 目	内 容
対象	<p>(4) 臨床的に問題となる肝障害、腎障害、心疾患及びその他の合併症を有し、治験対象として不適切な患児</p> <p>(5) 花粉を重複アレルゲンとして有しており、治験期間がその花粉の飛散期に該当すると判断される患児</p> <p>(6) 血管運動性鼻炎、好酸球増多性鼻炎の患児</p> <p>(7) 治験薬の評価に影響を及ぼす程度と判断される鼻疾患（急性・慢性副鼻腔炎、肥厚性鼻炎、急性・慢性鼻炎、鼻茸、鼻中隔彎曲症など）を合併している患児</p> <p>(8) 副腎皮質ステロイド薬（副腎皮質ステロイド配合剤を含む）による薬物治療を要する喘息を合併する患児</p> <p>(9) 観察期開始前 1 週間（6 日）以内又は 4 週間（27 日）以内に下記の薬剤を使用した患児</p> <p style="margin-left: 20px;">【1 週間以内】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 抗ヒスタミン薬（内服薬、注射薬、点鼻薬） ・ ケミカルメディエーター遊離抑制薬（肥満細胞安定薬） ・ Th2 サイトカイン阻害薬（トシル酸スプラタスト） ・ ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・ トロンボキサンA₂受容体拮抗薬 ・ トロンボキサン合成酵素阻害薬 ・ アレルギー性鼻炎の適応を持つ生物製剤及びワクチン療法剤 ・ 血管収縮薬（内服薬、点鼻薬） ・ 抗コリン薬（吸入薬のみ） ・ 総合感冒薬（市販薬を含む） ・ 抗アレルギー作用のある漢方薬（小青竜湯、小柴胡湯、柴朴湯等） ・ 市販鼻炎用薬（内服薬、吸入薬、点鼻薬） <p style="margin-left: 20px;">【4 週間以内】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 副腎皮質ステロイド薬（配合剤を含む内服薬、注射薬、吸入薬、点鼻薬、坐薬） ・ ヒスタミン加γグロブリン製剤 <p>(10) 特異的免疫療法又は非特異的免疫療法を開始し、維持治療に達していない患児</p> <p>(11) 鼻粘膜の縮小と変調を目的とした手術、鼻腔通気度の改善を目的とした鼻腔整復術又は鼻漏の改善を目的とした手術を施行されたことのある患児</p> <p>(12) 過去にセチリジンの治験薬を服用したことのある患児</p> <p>(13) 本試験の同意取得日前 6 ヶ月以内に他の治験に参加したか、同意取得日に他の治験に参加している患児</p> <p>(14) 治験責任医師又は治験分担医師が本試験実施にあたり対象として不適当と判断した患児</p>

表 2.7.6.2-1 A424 試験の方法 (4)

項目	内容
対象	<p>【治療期開始時】</p> <p>(1) ベースライン評価期間 (D-3～D-1、3 日間) の鼻症状スコアを基に下式を用いて算出した TNSS の重症度スコアが 10 を超える患児</p> $\text{TNSS の重症度スコア} = \frac{\text{TDNSS(D-3)} + \text{TDNSS(D-2)} + \text{TDNSS(D-1)}}{3}$ <p>TDNSS(D-3) : 観察期 D-3 の各平均鼻症状スコア (朝食後と就寝前の平均) の 4 症状合計</p> <p>TDNSS(D-2) : 観察期 D-2 の各平均鼻症状スコア (朝食後と就寝前の平均) の 4 症状合計</p> <p>TDNSS(D-1) : 観察期 D-1 の各平均鼻症状スコア (朝食後と就寝前の平均) の 4 症状合計</p> <p>なお、1 日の朝食後又は就寝前のスコアのうち、どちらか一方が未記入の鼻症状がある場合には、記入されている評価時期 (朝食後又は就寝前) のスコアを当該鼻症状の平均鼻症状スコアとして TDNSS を算出する。</p> <p>(2) 観察期中に併用禁止薬を使用した患児</p> <p>(3) 観察期中に急性上気道炎を併発した患児</p> <p>(4) 観察期中に上記【観察期開始時】除外基準に抵触した患児</p>
目標症例数	<p>セチリジン群 : 118 例 (低年齢層 : 23 例、高年齢層 : 95 例)</p> <p>プラセボ群 : 118 例 (低年齢層 : 23 例、高年齢層 : 95 例)</p> <p>合計 : 236 例 (低年齢層 : 46 例、高年齢層 : 190 例)</p> <p>設定根拠 :</p> <p>本邦で先に実施した通年性アレルギー性鼻炎を有する小児を対象とした臨床試験 (A381 試験) では、セチリジン群の治療期間における TNSS のベースラインからの変化量の平均値は 2.12、標準偏差は 1.91 であった (FAS、共変量による調整なし)。それに基づき、本試験の治療期間における TNSS のベースラインからの変化量について、セチリジン群の平均値を 2.12、プラセボ群の平均値をセチリジン群の平均値の 60%である 1.27、共通標準偏差を 1.91 と想定し、セチリジン群のプラセボ群に対する優越性を、有意水準 5% (両側)、検出力 90%以上で検証するための症例数を試算すると各群が 107 例必要となる。更に、無作為化後の中止・脱落症例数を約 10%として考慮し、各群 118 例、総症例数 236 例と設定した。</p> <p>また、中村ら¹⁾による全国耳鼻咽喉科医及びその家族を対象としたアレルギー性鼻炎の全国疫学調査では、通年性アレルギー性鼻炎患児の有症率は 5～9 歳で急激に上昇し 10 歳代にピークを示すことが報告されており、高年齢層よりも低年齢層の患児数が少ないことが考えられる。これらのこと及び先に実施した A381 試験での症例収集実績を考慮して、低年齢層 (2～6 歳) を各群 23 例 (計 46 例)、高年齢層 (7～14 歳) を各群 95 例 (計 190 例) に設定した。</p>

表 2.7.6.2-1 A424 試験の方法 (5)

項目	内容
用法・用量	<p>低年齢層 (2 歳以上 7 歳未満) :</p> <p>セチリジン群 : セチリジンドライシロップ 0.2 g (塩酸セチリジンとして 2.5 mg) を 1 回 1 包ずつ、1 日 2 回、朝食後と就寝前に用時溶解して服用する。</p> <p>セチリジンプラセボ群 : セチリジンプラセボドライシロップ 0.2 g を 1 回 1 包ずつ、1 日 2 回、朝食後と就寝前に用時溶解して服用する。</p> <p>高年齢層 (7 歳以上 15 歳未満) :</p> <p>セチリジン群 : セチリジンドライシロップ 0.4 g (塩酸セチリジンとして 5 mg) を 1 回 1 包ずつ、1 日 2 回、朝食後と就寝前に用時溶解して服用する。</p> <p>セチリジンプラセボ群 : セチリジンプラセボドライシロップ 0.4 g を 1 回 1 包ずつ、1 日 2 回、朝食後と就寝前に用時溶解して服用する。</p>
試験期間	観察期間 1 週間 (D-7~D-1) 及び治療期間 2 週間 (D1~D15) の計 3 週間
評価方法 (項目) 及び評価基準	<p>有効性 :</p> <p>< 主要評価項目 ></p> <ul style="list-style-type: none"> 全治療評価期間における TNSS のベースライン評価期間からの変化量 <p>< 副次的評価項目 ></p> <ul style="list-style-type: none"> 治療期第 1 週及び治療期第 2 週における TNSS のベースライン評価期間からの変化量 全治療期間の各鼻症状スコアのベースライン評価期間からの変化量 平均鼻症状スコア及び TDNSS の経時変化 治療期第 2 週開始日 (D8) 及び最終観察日 (D15) 又は中止時における全般改善度 治療期第 2 週開始日 (D8) 及び最終観察日 (D15) 又は中止時における患児 (被験者又は代諾者) の印象 治療期第 1 週開始日 (D1)、治療期第 2 週開始日 (D8) 及び最終観察日 (D15) 又は中止時における各鼻所見スコアの変化 <p>安全性 :</p> <ul style="list-style-type: none"> 体温 有害事象・副作用 臨床検査 (血液学的検査、血液生化学検査、尿検査)

表 2.7.6.2-1 A424 試験の方法 (6)

項目	内容
解析方法	<p>有効性：</p> <p>有効性の主要な解析対象集団は FAS とし、PPS による解析も併せて行い、結果の安定性を評価した。PPS による解析は主要評価項目のみに限定した。</p> <p><主要な解析></p> <ul style="list-style-type: none"> 全治療期間における TNSS のベースライン評価期間からの変化量を算出し、ベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量とした共分散分析から得られた調整済み平均値を用いて、群間差の点推定値及び 95% 信頼区間、並びに p 値を算出し、プラセボ群に対するセチリジン群の優越性を検討する。有意水準 $\alpha=5\%$ (両側) とする。 <p><副次的な解析></p> <ul style="list-style-type: none"> 治療期第 1 週及び第 2 週における TNSS のベースライン評価期間からの変化量を算出し、ベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量とした共分散分析から得られた調整済み平均値を用いて、群間差の点推定値及び 95% 信頼区間、並びに p 値を算出し、プラセボ群に対するセチリジン群の優越性を検討する。 全治療期間における各平均鼻症状スコアの平均値のベースライン評価期間からの変化量を算出し、ベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量とした共分散分析から得られた調整済み平均値を用いて、群間差の点推定値及び 95% 信頼区間、並びに p 値を算出し、プラセボ群に対するセチリジン群の優越性を検討する。 全治療期間における各平均鼻症状スコア及び TDNSS の経時変化を図示し、推移を検討する。 治療期第 2 週開始日 (D8) 及び最終観察日 (D15) 又は中止時の全般改善度について、「中等度改善」以上を改善として、Fisher の直接確率法によりプラセボ群に対するセチリジン群の優越性を検討する。 治療期第 2 週開始日 (D8) 及び最終観察日 (D15) 又は中止時の患児の印象について、「よくなった」以上を好印象として、Fisher の直接確率法によりプラセボ群に対するセチリジン群の優越性を検討する。 治療期第 1 週開始日 (D1)、治療期第 2 週開始日 (D8) 及び最終観察日 (D15) 又は中止時の各鼻所見 (鼻鏡検査による下甲介粘膜の腫脹、下甲介粘膜の色調、水性分泌量) スコアについて各群の度数分布を算出し、セチリジン群とプラセボ群と比較する。各鼻所見スコアの経時変化についても検討する。 <p>安全性：</p> <p>安全性の評価は SP に対して実施した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 体温について一覧表を作成した。 有害事象発現例を、治験薬との因果関係別に集計して、有害事象及び副作用の頻度及び発現率を算出し、セチリジン群とプラセボ群を比較する。 臨床検査値の投与前後における変動について検討する。
治験実施医療機関	国内計 28 医療機関
治験実施期間	開始日：20■■年■■月■■日 (最初の代諾者から同意を取得した日) 終了日：20■■年■■月■■日 (最後の被験者の規定の最終観察が完了した日)

症例の内訳

本試験における被験者の内訳を図 2.7.6.2-1 に示す。

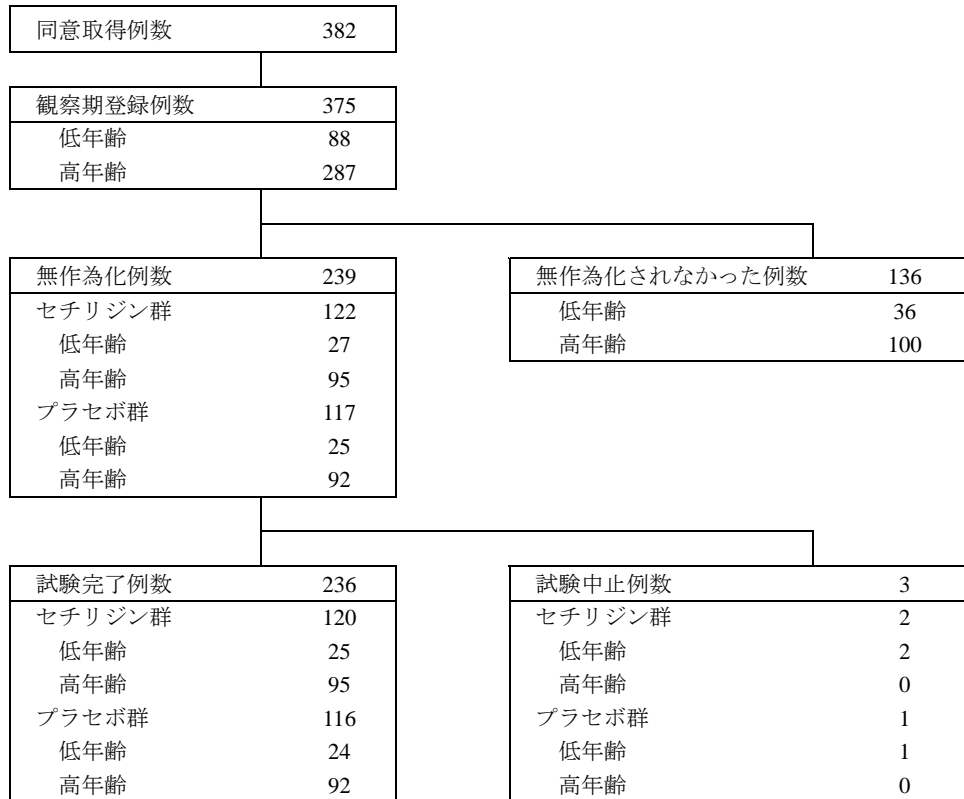


図 2.7.6.2-1 被験者の内訳：A424 試験

同意を取得した被験者 382 例のうち、観察期の前に試験を中止した 7 例を除いた 375 例（低年齢層：88 例、高年齢層：287 例）が観察期に登録された。

観察期間中に試験を中止した 136 例（低年齢層：36 例、高年齢層：100 例）を除いた 239 例が無作為化され、セチリジン群に 122 例（低年齢層：27 例、高年齢層：95 例）、プラセボ群に 117 例（低年齢層：25 例、高年齢層：92 例）が割り付けられた。

治療期に試験を中止した被験者は、セチリジン群 2 例（低年齢層：2 例）、プラセボ群 1 例（低年齢層：1 例）の計 3 例であり、試験を完了した被験者はセチリジン群 120 例（低年齢層：25 例、高年齢層：95 例）、プラセボ群 116 例（低年齢層：24 例、高年齢層：92 例）の計 236 例であった。

中止・脱落

同意取得後、無作為化前に中止した 143 例の内訳は、「被験者又は被験者の代諾者からの治験中止の申し入れ」が 11 例、「有害事象」が 3 例、「治験実施計画書の不遵守」が 2 例、「原疾患の悪化」が 1 例、「その他」が 126 例であった。なお、「その他」のほとんどは、適格性基準に合致しなかった被験者であった。

無作為化後に中止した被験者は、セチリジン群 122 例中 2 例 (1.6%)、プラセボ群 117 例中 1 例 (<1%) であり、その内訳は、「有害事象」が 2 例 (セチリジン群 2 例)、「原疾患の悪化」が 1 例 (プラセボ群 1 例) であった。

解析対象集団の内訳

本試験における解析対象集団の内訳を図 2.7.6.2-2 に、治験実施計画書からの Major な逸脱症例数を表 2.7.6.2-2 に示す。

無作為化された 239 例 [セチリジン群 122 例 (低年齢層 : 27 例、高年齢層 : 95 例)、プラセボ群 117 例 (低年齢層 : 25 例、高年齢層 : 92 例)] 全例が治験薬を服用し、主要評価項目を解析するための有効性データを有していたため、全例を SP 及び FAS とした。

PPS は、表 2.7.6.2-2 に示す治験実施計画書の Major な逸脱症例 9 例を FAS から除いた 230 例 [セチリジン群 118 例 (低年齢層 : 26 例、高年齢層 : 92 例)、プラセボ群 112 例 (低年齢層 : 23 例、高年齢層 : 89 例)] とした。

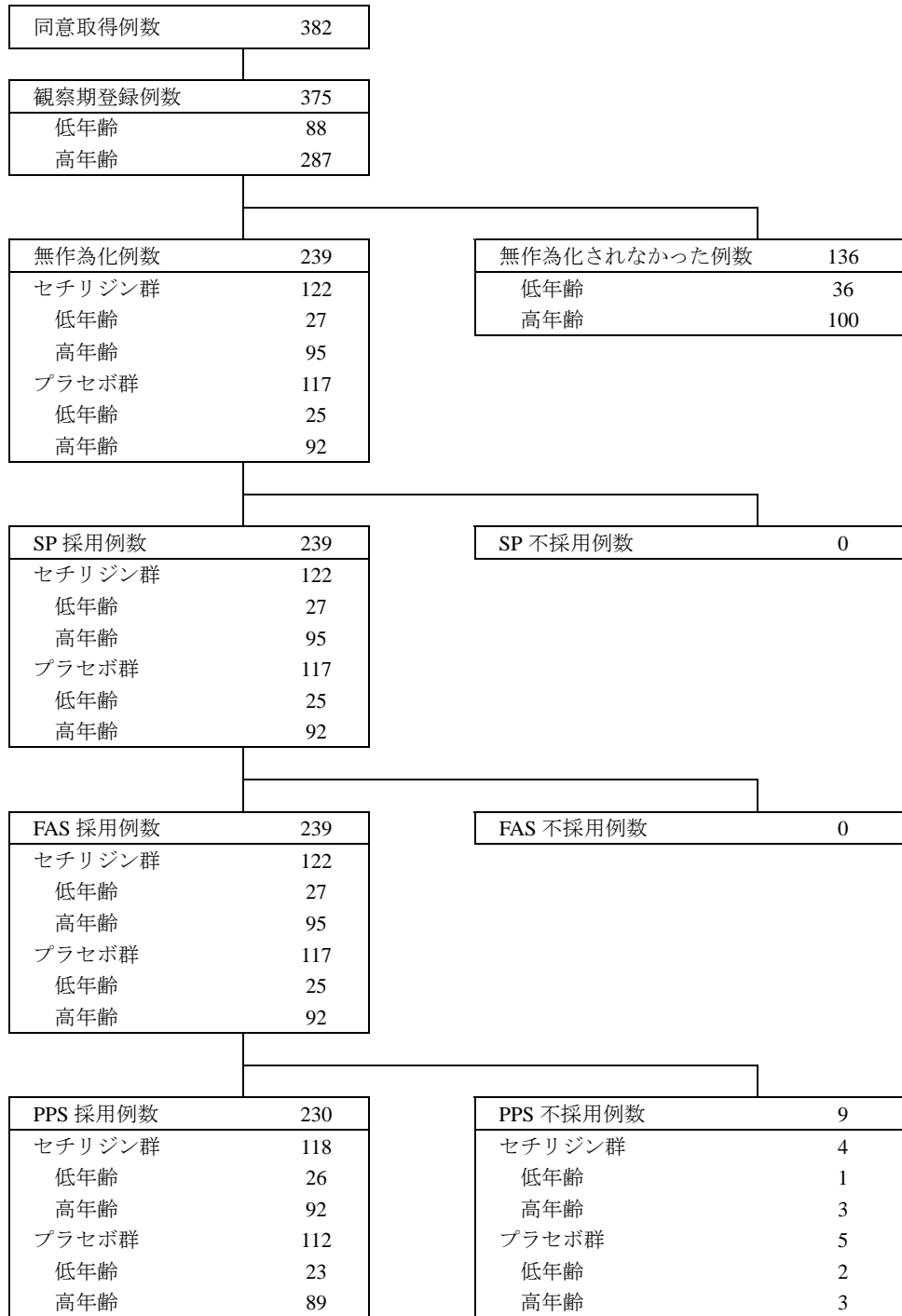


図 2.7.6.2-2 解析対象集団の内訳：A424 試験

表 2.7.6.2-2 治験実施計画書からの Major な逸脱症例数（無作為化された症例）

	セチリジン群 (N=122)	プラセボ群 (N=117)	Total (N=239)
総計	4 (3.3%)	5 (4.3%)	9 (3.8%)
選択基準（ベースライン評価期間の重症度スコア（T3SS）が4以上）の違反	1 (<1%)	0	1 (<1%)
除外基準（観察期開始前の併用禁止薬規定）に抵触	2 (1.6%)	0	2 (<1%)
除外基準（特異的免疫療法又は非特異的免疫療法の規定）に抵触	0	1 (<1%)	1 (<1%)
治験薬の服薬不遵守（服薬率 80%未滿）	1 (<1%)	3 (2.6%)	4 (1.7%)
併用薬違反（併用禁止薬を使用）	0	1 (<1%)	1 (<1%)
併用療法違反（特異的免疫療法及び非特異的免疫療法の条件を変更）	0	1 (<1%)	1 (<1%)

逸脱理由については、重複症例あり。

被験者背景

FAS における人口統計学的特性を表 2.7.6.2-3 に示す。

男児はセチリジン群 73.8%、プラセボ群 76.9%、女児はセチリジン群 26.2%、プラセボ群 23.1% と、両群共に男児が多かった。年齢（平均値±SD）はセチリジン群 9.0±2.91 歳、プラセボ群 9.0±2.74 歳であり、低年齢層はセチリジン群 22.1%、プラセボ群 21.4%、高年齢層はセチリジン群 77.9%、プラセボ群 78.6%であった。罹病期間（平均値±SD）は、セチリジン群 4.91±2.672 年、プラセボ群 4.95±2.808 年、重症度スコア（TNSS）のベースライン値（平均値±SD）はセチリジン群 6.66±1.26、プラセボ群 6.84±1.52 であり、両群で同様であった。なお、3年以上の罹患例はセチリジン群 76.2%、プラセボ群 70.9%とセチリジン群でやや多く、重症度スコア 8以上の症例はセチリジン群 17.2%、プラセボ群 25.6%とプラセボ群が多かった。その他の背景因子に両群間の違いは認められなかった。

表 2.7.6.2-3 FAS における人口統計学的特性：A424 試験

項目		セチリジン群 (N=122)	プラセボ群 (N=117)	Total (N=239)
性別	男児	90 (73.8%)	90 (76.9%)	180 (75.3%)
	女児	32 (26.2%)	27 (23.1%)	59 (24.7%)
年齢(歳) ^{a)}	Mean	9.0	9.0	9.0
	SD	2.91	2.74	2.83
	Median	9.0	9.0	9.0
	Min - Max	2 - 14	3 - 14	2 - 14
年齢層	低年齢 (2歳-6歳)	27 (22.1%)	25 (21.4%)	52 (21.8%)
	高年齢 (7歳-14歳)	95 (77.9%)	92 (78.6%)	187 (78.2%)
人種	アジア/太平洋諸島人	122 (100.0%)	117 (100.0%)	239 (100.0%)
	白人	0	0	0
	黒人	0	0	0
	その他	0	0	0
身長 (cm)	Mean	133.56	131.94	132.77
	SD	18.234	16.253	17.275
	Median	134.00	133.50	133.60
	Min - Max	81.0 - 174.0	92.0 - 165.0	81.0 - 174.0
体重 (kg)	Mean	32.18	30.54	31.38
	SD	13.474	10.543	12.131
	Median	29.30	28.00	29.00
	Min - Max	11.2 - 94.5	11.0 - 62.7	11.0 - 94.5
合併症	あり	43 (35.2%)	35 (29.9%)	78 (32.6%)
	なし	79 (64.8%)	82 (70.1%)	161 (67.4%)
罹病期間 (年) ^{b)}	Mean	4.91	4.95	4.93
	SD	2.672	2.808	2.734
	Median	4.17	5.00	5.00
	Min - Max	0.6 - 11.3	0.7 - 12.0	0.6 - 12.0
	1年未満	3 (2.5%)	4 (3.4%)	7 (2.9%)
	1年-3年未満	26 (21.3%)	30 (25.6%)	56 (23.4%)
3年以上	93 (76.2%)	83 (70.9%)	176 (73.6%)	
好発時期	あり	21 (17.2%)	24 (20.5%)	45 (18.8%)
	なし	101 (82.8%)	93 (79.5%)	194 (81.2%)
アレルギー (花粉)	あり	59 (48.4%)	53 (45.3%)	112 (46.9%)
	なし	63 (51.6%)	64 (54.7%)	127 (53.1%)
アレルギー性疾患家族歴	あり	105 (86.1%)	94 (80.3%)	199 (83.3%)
	なし	17 (13.9%)	23 (19.7%)	40 (16.7%)
重症度スコア (T3SS)	Mean	4.99	5.09	5.04
	SD	1.03	1.09	1.06
	Median	4.83	4.83	4.83
	Min - Max	3.8 - 8.0	4.0 - 7.7	3.8 - 8.0
重症度スコア (TNSS) (ベースライン値)	Mean	6.66	6.84	6.75
	SD	1.26	1.52	1.39
	Median	6.30	6.50	6.50
	Min - Max	4.5 - 10.0	4.2 - 10.0	4.2 - 10.0
	8未満	101 (82.8%)	87 (74.4%)	188 (78.7%)
	8以上	21 (17.2%)	30 (25.6%)	51 (21.3%)

^{a)} : 年齢 = (代諾者の同意取得年月日 - 生年月日) / 365.25

^{b)} : 罹病期間 (年) = (観察期開始日の年 - 発症時期の年) + (観察期開始日の月 - 発症時期の月) / 12

有効性

主要評価項目

全治療期間における TNSS のベースラインからの変化量

FAS において、ベースライン評価期間の TNSS（以下、平均値±SD）は、セチリジン群 6.66±1.26、プラセボ群 6.84±1.52 であった。全治療評価期間の TNSS は、セチリジン群 4.79±1.96、プラセボ群 5.51±2.04 であり、その変化量は、セチリジン群 1.87±1.79、プラセボ群 1.33±1.79 であった。PPS においても、両群で FAS と同様の結果であった。

上記の変化量を基に、ベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量とした共分散分析により調整した結果を表 2.7.6.2-4 に示す。

FAS における TNSS 変化量（調整済み平均値±SE）は、セチリジン群 1.85±0.18、プラセボ群 1.25±0.18、群間差の点推定値は 0.60 であり、セチリジン群のプラセボ群に対する優越性が検証された（ $p=0.0087$ 、95%信頼区間：0.15～1.05）。

PPS においても同様の結果であり、セチリジン群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

表 2.7.6.2-4 全治療評価期間における TNSS の変化量：共分散分析（FAS）：A424 試験

		スコア				変化量 ^{a)}			
		ベースライン評価期間		全治療評価期間		Mean		Adj. Mean ^{b)}	
投与群	N	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SE)
セチリジン群	122	6.66	(1.26)	4.79	(1.96)	1.87	(1.79)	1.85	(0.18)
プラセボ群	117	6.84	(1.52)	5.51	(2.04)	1.33	(1.79)	1.25	(0.18)
群間比較		点推定値 ^{b)}		95%信頼区間 ^{b)}		p 値			
セチリジン群 vs プラセボ群		0.60		(0.15～1.05)		p=0.0087			

^{a)}：変化量＝（ベースライン評価期間－全治療評価期間）

^{b)}：共分散分析により算出、ベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量

N：変化量の算出できる症例数

副次的評価項目

治療期第 1 週及び治療期第 2 週における TNSS のベースライン評価期間からの変化量

治療期第 1 週及び治療期第 2 週における TNSS 及びベースライン評価期間からの変化量を基に、ベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量とした共分散分析の結果を表 2.7.6.2-5 に示す。

治療期第 1 週における TNSS の変化量（調整済み平均値±SE）は、セチリジン群 1.48±0.17、プラセボ群 0.92±0.17 であり、群間差の点推定値は 0.57 であった。治療期第 2 週における TNSS の変化量（調整済み平均値±SE）は、セチリジン群 2.30±0.21、プラセボ群 1.65±0.22 であり、

群間差の点推定値は 0.65 であった。治療期第 1 週及び第 2 週の TNSS 変化量においても、セチリジン群のプラセボ群に対する優越性が認められた（第 1 週：p=0.0093、95%信頼区間：0.14～0.99；第 2 週：p=0.0186、95%信頼区間：0.11～1.18）。

表 2.7.6.2-5 変化量を基にベースライン評価期間スコア及び年齢層を
共変量とした共分散分析の結果：A424 試験

		N	スコア				変化量 ^{a)}	
			ベースライン 評価期間		治療評価期間		Mean	Adj. Mean ^{b)}
			Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SE)
治療期 第1週	セチリジン群	122	6.66	(1.26)	5.11	(1.95)	1.55	(1.79)
	プラセボ群	117	6.84	(1.52)	5.82	(2.01)	1.02	(1.58)
治療期 第2週	セチリジン群	120	6.66	(1.27)	4.44	(2.18)	2.23	(2.01)
	プラセボ群	116	6.84	(1.52)	5.20	(2.35)	1.64	(2.26)

群間比較		点推定値 ^{b)}	95%信頼区間 ^{b)}	p 値
治療期 第1週	セチリジン群 vs プラセボ群	0.57	(0.14～0.99)	p=0.0093
治療期 第2週	セチリジン群 vs プラセボ群	0.65	(0.11～1.18)	p=0.0186

^{a)}：変化量＝（ベースライン評価期間－各評価期間）

^{b)}：共分散分析により算出、ベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量

N：変化量の算出できる症例数

鼻症状スコア及び TDNSS の経時変化

各鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）スコア及び TDNSS の推移並びに全治療評価期間における各スコアの変化量を基にした共分散分析の結果を以下に示した。

くしゃみ発作スコア

ベースライン評価期間のくしゃみ発作スコア（平均値±SD）は、セチリジン群 1.55±0.59 及びプラセボ群 1.70±0.52 であったが、治療期第 7 日目にはそれぞれ 1.02±0.77 及び 1.37±0.67、治療期第 14 日目にはそれぞれ 0.98±0.73 及び 1.26±0.75 と減少した。

共分散分析の結果では、くしゃみ発作スコアの変化量（調整済み平均値±SE）は、セチリジン群 0.59±0.05、プラセボ群 0.33±0.05、群間差の点推定値は 0.26 であり、セチリジン群のプラセボ群に対する優越性が認められた（p<0.0001、95%信頼区間：0.13～0.39）。

鼻汁スコア

ベースライン評価期間の鼻汁スコア（平均値±SD）は、セチリジン群 1.91 ± 0.51 及びプラセボ群 1.90 ± 0.45 であったが、治療期第7日目にはそれぞれ 1.51 ± 0.78 及び 1.57 ± 0.72 、治療期第14日目にはそれぞれ 1.31 ± 0.78 及び 1.44 ± 0.80 と減少した。

共分散分析の結果では、鼻汁スコアの変化量（調整済み平均値±SE）は、セチリジン群 0.50 ± 0.05 、プラセボ群 0.35 ± 0.05 、群間差の点推定値は 0.14 であり、セチリジン群のプラセボ群に対する優越性が認められた（ $p=0.0309$ 、95%信頼区間： $0.01 \sim 0.27$ ）。

鼻閉スコア

ベースライン評価期間の鼻閉スコア（平均値±SD）は、セチリジン群 1.66 ± 0.58 及びプラセボ群 1.75 ± 0.63 であったが、治療期第7日目にはそれぞれ 1.45 ± 0.87 及び 1.57 ± 0.85 、治療期第14日目にはそれぞれ 1.26 ± 0.80 及び 1.38 ± 0.89 と減少した。

共分散分析の結果では、鼻閉スコアの変化量（調整済み平均値±SE）は、セチリジン群 0.27 ± 0.06 、プラセボ群 0.23 ± 0.06 、群間差の点推定値は 0.04 であり、セチリジン群のプラセボ群に対する優越性は認められなかった（ $p=0.5727$ 、95%信頼区間： $-0.10 \sim 0.18$ ）。

鼻内そう痒感スコア

ベースライン評価期間の鼻内そう痒感スコア（平均値±SD）は、セチリジン群 1.53 ± 0.66 及びプラセボ群 1.49 ± 0.61 であったが、治療期第7日目にはそれぞれ 1.01 ± 0.77 及び 1.23 ± 0.81 、治療期第14日目にはそれぞれ 0.88 ± 0.78 及び 0.98 ± 0.77 と減少した。

共分散分析の結果では、鼻内そう痒感スコアの変化量（調整済み平均値±SE）は、セチリジン群 0.49 ± 0.05 、プラセボ群 0.32 ± 0.05 、群間差の点推定値は 0.18 であり、セチリジン群のプラセボ群に対する優越性が認められた（ $p=0.0107$ 、95%信頼区間： $0.04 \sim 0.31$ ）。

TDNSS

ベースライン評価期間の TDNSS（平均値±SD）は、セチリジン群 6.66 ± 1.26 及びプラセボ群 6.84 ± 1.52 であったが、治療期第7日目にはそれぞれ 4.99 ± 2.44 及び 5.75 ± 2.39 、治療期第14日目にはそれぞれ 4.43 ± 2.38 及び 5.06 ± 2.74 と減少した。両群共に TDNSS の改善が認められたが、その程度はプラセボ群よりもセチリジン群で大きかった。

全般改善度

治療期第2週開始日及び最終観察日又は中止時における全般改善度の判定分布を表 2.7.6.2-6 に示す。

「著明改善」又は「中等度改善」と判定された症例の割合（「中等度改善」以上の改善率）は、治療期第2週開始日にセチリジン群 21.7%、プラセボ群 12.9%、最終観察日又は中止時にセチリジン群 35.2%、プラセボ群 29.1%であり、Fisher の直接確率法により検定した結果、治療期第2週開始日、最終観察日又は中止時共に、両群間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2-6 全般改善度：A424 試験

		全般改善度								「中等度改善」以上の改善率	Fisherの直接確率法
		対象例数	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	合計	評価不能	N	
治療期第2週開始日	セチリジン群	122	5 (4.2%)	21 (17.5%)	44 (36.7%)	45 (37.5%)	5 (4.2%)	120	2	26 (21.7%)	p=0.0871
	プラセボ群	117	2 (1.7%)	13 (11.2%)	40 (34.5%)	54 (46.6%)	7 (6.0%)	116	1	15 (12.9%)	
最終観察日/中止時	セチリジン群	122	6 (4.9%)	37 (30.3%)	36 (29.5%)	35 (28.7%)	8 (6.6%)	122	0	43 (35.2%)	p=0.3343
	プラセボ群	117	5 (4.3%)	29 (24.8%)	33 (28.2%)	45 (38.5%)	5 (4.3%)	117	0	34 (29.1%)	

患児（被験者又は代諾者）の印象

治療期第2週開始日及び最終観察日又は中止時における患児（被験者又は代諾者）の印象の判定分布を表 2.7.6.2-7 に示す。

「非常によくなった」又は「よくなった」と判定された症例の割合（「よくなった」以上の好印象率）は、治療期第2週開始日にセチリジン群 10.8%、プラセボ群 8.6%、最終観察日又は中止時にセチリジン群 24.6%、プラセボ群 24.8%であり、Fisher の直接確率法により検定した結果、治療期第2週開始日、最終観察日又は中止時共に、両群間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2-7 患児（被験者又は代諾者）の印象：A424 試験

		患児(被験者又は代諾者)の印象										「よく なった」 以上の好 印象率	Fisherの直 接確率法
		対象 例数	非常に よく なった	よく なった	少し よく なった	かわら ない	少し 悪く なった	悪く なった	非常に 悪く なった	合計	評価 不能	N	
治療期第2 週開始日	セチリ ジン群	122	3 (2.5%)	10 (8.3%)	50 (41.7%)	54 (45.0%)	3 (2.5%)	0	0	120	2	13 (10.8%)	p=0.6627
	プラセ ボ群	117	1 (<1%)	9 (7.8%)	40 (34.5%)	59 (50.9%)	6 (5.2%)	1 (<1%)	0	116	1	10 (8.6%)	
最終観察 日/中止時	セチリ ジン群	122	5 (4.1%)	25 (20.5%)	46 (37.7%)	40 (32.8%)	2 (1.6%)	4 (3.3%)	0	122	0	30 (24.6%)	p=1.0000
	プラセ ボ群	117	3 (2.6%)	26 (22.2%)	34 (29.1%)	42 (35.9%)	6 (5.1%)	3 (2.6%)	3 (2.6%)	117	0	29 (24.8%)	

各鼻所見スコアの変化

治療期第1週開始日、第2週開始日及び最終観察日又は中止時の各鼻所見（下甲介粘膜の腫脹、下甲介粘膜の色調、水性分泌量）のスコアの分布を表 2.7.6.2-8 に示す。

下甲介粘膜の腫脹

下甲介粘膜の腫脹がスコア 0 又はスコア 1 と判定された被験者の割合は、治療期第1週開始日及び第2週開始日に比べ、最終観察日又は中止時にセチリジン群、プラセボ群共に増加し、スコアの改善傾向は両群で同程度であった。

下甲介粘膜の色調

下甲介粘膜の色調がスコア 0 又はスコア 1 と判定された被験者の割合は、治療期第1週開始日及び第2週開始日に比べ、最終観察日又は中止時にセチリジン群、プラセボ群共に増加し、スコアの改善傾向は両群で同程度であった。

水性分泌量

水性分泌量がスコア 0 又はスコア 1 と判定された被験者の割合は、治療期第1週開始日及び第2週開始日に比べ、最終観察日又は中止時にセチリジン群、プラセボ群共に増加し、スコアの改善傾向は両群で同程度であった。

表 2.7.6.2-8 各鼻所見スコアの変化：A424 試験

			N	スコア			
				0	1	2	3
下甲介粘膜の腫脹 ^{a)}	治療期第1週開始日	セチリジン群	122	1 (<1%)	17 (13.9%)	58 (47.5%)	46 (37.7%)
		プラセボ群	117	1 (<1%)	22 (18.8%)	51 (43.6%)	43 (36.8%)
	治療期第2週開始日	セチリジン群	120	6 (5.0%)	36 (30.0%)	51 (42.5%)	27 (22.5%)
		プラセボ群	116	4 (3.4%)	29 (25.0%)	58 (50.0%)	25 (21.6%)
	最終観察日/中止時	セチリジン群	122	13 (10.7%)	37 (30.3%)	50 (41.0%)	22 (18.0%)
		プラセボ群	117	11 (9.4%)	39 (33.3%)	44 (37.6%)	23 (19.7%)
下甲介粘膜の色調 ^{b)}	治療期第1週開始日	セチリジン群	122	2 (1.6%)	22 (18.0%)	33 (27.0%)	65 (53.3%)
		プラセボ群	117	1 (<1%)	28 (23.9%)	23 (19.7%)	65 (55.6%)
	治療期第2週開始日	セチリジン群	120	4 (3.3%)	41 (34.2%)	23 (19.2%)	52 (43.3%)
		プラセボ群	116	1 (<1%)	43 (37.1%)	20 (17.2%)	52 (44.8%)
	最終観察日/中止時	セチリジン群	122	9 (7.4%)	49 (40.2%)	20 (16.4%)	44 (36.1%)
		プラセボ群	117	6 (5.1%)	50 (42.7%)	16 (13.7%)	45 (38.5%)
水性分泌量 ^{c)}	治療期第1週開始日	セチリジン群	122	0	41 (33.6%)	72 (59.0%)	9 (7.4%)
		プラセボ群	117	4 (3.4%)	33 (28.2%)	70 (59.8%)	10 (8.5%)
	治療期第2週開始日	セチリジン群	120	10 (8.3%)	61 (50.8%)	41 (34.2%)	8 (6.7%)
		プラセボ群	116	9 (7.8%)	54 (46.6%)	49 (42.2%)	4 (3.4%)
	最終観察日/中止時	セチリジン群	122	18 (14.8%)	67 (54.9%)	33 (27.0%)	4 (3.3%)
		プラセボ群	117	21 (17.9%)	60 (51.3%)	29 (24.8%)	7 (6.0%)

^{a)}：下甲介粘膜の腫脹：0. なし、1. 中甲介中央までみえる、2. (3)と(1)の間、3. 中甲介みえず

^{b)}：下甲介粘膜の色調：0. 正常、1. 薄赤、2. 赤、3. 蒼白

^{c)}：水性分泌量：0. なし、1. 付着程度、2. (3)と(1)の間、3. 充満

評価者間の関連性検討

A424 試験について最終観察日又は中止時の全般改善度（医師評価）と患者（被験者又は代諾者）の印象のクロス表並びに相関係数を表 2.7.6.2-9 に示す。

全般改善度と患者の印象の評価については、治療期第2週開始日、最終観察日又は中止時に、治療期開始前と比較する評価時期は同様であり、評価方法については、以下の違いがある。

全般改善度の評価は、代諾者又は患児本人による鼻症状の評価の他に、鼻鏡検査による鼻所見や診察結果等を加味した医師の総合評価であり、治療期第2週開始日（Visit 3; D8）及び最終観察日（Visit 4; D15）又は中止時の各来院日に、治療期開始日（Visit 2; D1）と比較した鼻炎症状の改善度を総合的に判断して、5段階（著明改善、中等度改善、軽度改善、不変及び悪化）で判定を行った。

患者の印象は、治療期第2週開始日及び最終観察日又は中止時の各来院日に、治療期開始日と比較した鼻炎症状の改善度を、医師が被験者又は代諾者（原則として被験者日記の記入者）に問診し判定する評価であり、試験開始前の症状と比較して7段階（非常によくなくなった、よくなくなった、少しよくなくなった、かわらない、少し悪くなった、悪くなった、非常に悪くなった）で評価を行った。

全般改善度と患者の印象の関係については、Spearman相関係数がセチリジン群において0.722、プラセボ群において0.696であったことから、全般改善度（医師評価）と患者（被験者又は代諾者）評価の間には乖離がないものと考えた。

表 2.7.6.2-9 患者の印象と全般改善度の頻度集計（最終観察日/中止時）

患者の印象	セチリジン群 (N=122)					プラセボ群 (N=117)					Spearman 相関係数	
	全般改善度					全般改善度					セチリジン群	プラセボ群
	著 明 改 善	中 等 度 改 善	軽 度 改 善	不 変	悪 化	著 明 改 善	中 等 度 改 善	軽 度 改 善	不 変	悪 化		
非常によくなっ た	1	4	0	0	0	2	0	1	0	0	0.722	0.696
よくなった	4	16	4	1	0	3	12	10	1	0		
少しよくなった	1	16	20	9	0	0	15	14	5	0		
かわらない	0	1	11	23	5	0	1	7	30	4		
少し悪くなった	0	0	0	1	1	0	0	1	5	0		
悪くなった	0	0	1	1	2	0	0	0	2	1		
非常に悪くなっ た	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0		

安全性

曝露状況

治験薬の投与期間（平均値）は、セチリジン群、プラセボ群共に 15.3 日であった。9～15 日間の投与を受けた被験者の割合がセチリジン群 73.0%（89/122 例）、プラセボ群 75.2%（88/117 例）であり、両群共に最も多かった。

有害事象

治療期における有害事象の発現頻度を表 2.7.6.2-10 に、いずれかの群で発現率が 3%以上の有害事象を表 2.7.6.2-11 に示す。

表 2.7.6.2-10 有害事象の発現頻度（治療期）：A424 試験

	セチリジン群 (N=122)	プラセボ群 (N=117)	Total (N=239)
有害事象発現件数	46	25	71
有害事象発現例数	33 (27.0%)	22 (18.8%)	55 (23.0%)
因果関係を否定できない有害事象発現例数	12 (9.8%)	2 (1.7%)	14 (5.9%)
重篤な有害事象発現例数	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数	2 (1.6%)	1 (<1%)	3 (1.3%)

表 2.7.6.2-11 すべての有害事象（治療期）：A424 試験

器官別大分類(SOC)	基本語(PT)	セチリジン群 (N=122)			プラセボ群 (N=117)		
		件数	例数	(%)	件数	例数	(%)
合計		46	33	(27.0%)	25	22	(18.8%)
胃腸障害		5	4	(3.3%)	4	4	(3.4%)
	腹痛	1	1	(<1%)	0	0	
	便秘	1	1	(<1%)	0	0	
	齦歯	1	1	(<1%)	0	0	
	下痢	0	0		2	2	(1.7%)
	胃不快感	0	0		1	1	(<1%)
感染症および寄生虫症	嘔吐	2	1	(<1%)	1	1	(<1%)
		10	10	(8.2%)	6	6	(5.1%)
	急性扁桃炎	1	1	(<1%)	0	0	
	胃腸炎	1	1	(<1%)	0	0	
	ヘルパンギーナ	1	1	(<1%)	0	0	
	膿痂疹	1	1	(<1%)	1	1	(<1%)
	鼻前庭炎	1	1	(<1%)	0	0	
	鼻咽喉炎	2	2	(1.6%)	3	3	(2.6%)
	中耳炎	0	0		1	1	(<1%)
	咽頭炎	1	1	(<1%)	1	1	(<1%)
傷害、中毒および処置合併症	尿路感染	1	1	(<1%)	0	0	
	アデノウイルス感染	1	1	(<1%)	0	0	
	2	2	(1.6%)	1	1	(<1%)	
	2	2	(1.6%)	1	1	(<1%)	
臨床検査	節足動物刺傷	2	2	(1.6%)	1	1	(<1%)
		15	12	(9.8%)	6	6	(5.1%)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7	7	(5.7%)	2	2	(1.7%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2	(1.6%)	0	0	
	血中ビリルビン増加	1	1	(<1%)	0	0	
	血中クレアチニン増加	1	1	(<1%)	0	0	
	尿中血陽性	2	2	(1.6%)	1	1	(<1%)
好中球数減少	1	1	(<1%)	0	0		
筋骨格系および結合組織障害		1	1	(<1%)	0	0	
	関節痛	1	1	(<1%)	0	0	
神経系障害		2	2	(1.6%)	0	0	
	頭痛	1	1	(<1%)	0	0	
	傾眠	1	1	(<1%)	0	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		7	7	(5.7%)	5	4	(3.4%)
	鼻出血	6	6	(4.9%)	3	3	(2.6%)
	アレルギー性鼻炎	0	0		1	1	(<1%)
	上気道の炎症	1	1	(<1%)	1	1	(<1%)
皮膚および皮下組織障害		4	4	(3.3%)	3	3	(2.6%)
	紅色汗疹	1	1	(<1%)	1	1	(<1%)
	発疹	1	1	(<1%)	2	2	(1.7%)
	蕁麻疹	2	2	(1.6%)	0	0	

MedDRA の版数は MedDRA/J V.10.1 である。

器官別大分類の例数の集計は、重複集計しない。

観察期

観察期に発現した有害事象は、セチリジン群では10例（8.2%）に10件、プラセボ群では6例（5.1%）に9件であった。

観察期に最も多く認められた有害事象は、セチリジン群では鼻出血3例（2.5%）に3件、プラセボ群ではアレルギー性結膜炎2例（1.7%）に2件であった。

治療期

治療期に発現した有害事象は、セチリジン群では33例（27.0%）に46件、プラセボ群では22例（18.8%）に25件であった。

治療期に発現率が3%以上であった有害事象は、セチリジン群ではアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加7例（5.7%）及び鼻出血6例（4.9%）であった。プラセボ群では発現率が3%以上の有害事象は認められず、最も多く認められた有害事象は鼻咽頭炎、尿中蛋白陽性及び鼻出血各3例（2.6%）であった。

治療期に発現した有害事象のうち、高度の有害事象はなく、中等度の有害事象は、セチリジン群5例（4.1%）、プラセボ群1例（<1%）に認められた。その内訳は、セチリジン群では急性扁桃炎、鼻咽頭炎、アデノウイルス感染、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、鼻出血が各1例（<1%）、プラセボ群ではアレルギー性鼻炎が1例（<1%）であった。

副作用

有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できないもの（「関連なし」又は「多分関連なし」以外）を「副作用」とし、治療期における発現頻度を表2.7.6.2-12に示す。

表 2.7.6.2-12 因果関係を否定できない有害事象の発現頻度（治療期）：A424 試験

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	セチリジン群 (N=122)			プラセボ群 (N=117)		
		件数	例数	(%)	件数	例数	(%)
合計		16	12	(9.8%)	2	2	(1.7%)
胃腸障害		2	1	(<1%)	0	0	
	嘔吐	2	1	(<1%)	0	0	
臨床検査		12	10	(8.2%)	2	2	(1.7%)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7	7	(5.7%)	2	2	(1.7%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2	(1.6%)	0	0	
	血中ビリルビン増加	1	1	(<1%)	0	0	
	血中クレアチニン増加	1	1	(<1%)	0	0	
	好中球数減少	1	1	(<1%)	0	0	
神経系障害		1	1	(<1%)	0	0	
	傾眠	1	1	(<1%)	0	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1	1	(<1%)	0	0	
	鼻出血	1	1	(<1%)	0	0	

MedDRA の版数は MedDRA/J V.10.1 である。

器官別大分類の例数の集計は、重複集計しない。

治療期に発現した副作用は、セチリジン群で 12 例 (9.8%) に 16 件、プラセボ群で 2 例 (1.7%) に 2 件であった。その内訳は、セチリジン群ではアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 7 例 (5.7%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 例 (1.6%)、嘔吐、血中ビリルビン増加、血中クレアチニン増加、好中球数減少、傾眠及び鼻出血各 1 例 (<1%) であり、プラセボ群ではアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が 2 例 (1.7%) であった。

中等度の副作用は、セチリジン群でアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (88 IU/L/37°C) が 1 例 (<1%) のみ認められ、それ以外はすべて「軽度 (23~47 IU/L/37°C)」であった。

副作用は、セチリジン群の 1 例 (被験者番号 : 0313) に認められたアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 1 件を除きすべて回復又は軽快した。上記 2 件の副作用に伴う臨床症状はなく、追跡調査で推移が安定したレベルに達したことを治験責任医師又は治験分担医師が確認し、治験を終了した。

死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、セチリジン群に鼻咽頭炎が 1 例、上気道の炎症が 1 例、プラセボ群にアレルギー性鼻炎が 1 例認められ、治験薬との関連性はいずれも「多分関連なし」と判定された。

抗ヒスタミン薬に特徴的な有害事象

抗ヒスタミン薬に特徴的に発現する副作用として傾眠、倦怠感、口渇が知られているが、本試験では、セチリジン群で傾眠が1例 (<1%) に発現したのみであり、倦怠感、口渇の発現は認められなかった。

2歳児の有害事象

本試験で無作為化された2歳の被験者はセチリジン群に2例であり、有害事象（上気道の炎症）は1例に発現し、試験を中止した。副作用は認められなかった。

臨床検査値評価

臨床検査値及び尿検査について、セチリジン群、プラセボ群共に観察期開始日から最終観察日又は中止時において、顕著な変動を示す臨床検査及び尿検査項目は認められなかった。

なお、臨床検査に関連する有害事象は、セチリジン群12例 (9.8%)、プラセボ群6例 (5.1%) に発現した。セチリジン群ではアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加の発現がプラセボ群に比べ多かったが、中等度の1例を除きすべて軽度であった。

体温

体温について、セチリジン群、プラセボ群共に各検査時期を通じて特記すべき変動は認められなかった。

結論

- ・ 通年性アレルギー性鼻炎小児患者にセチリジンドライシロップを1回2.5 mg (2～6歳)又は5 mg (7～14歳)、1日2回、2週間投与した結果、主要評価項目の全治療評価期間におけるTNSS変化量においてセチリジンのプラセボに対する優越性が検証された ($p=0.0087$)。
- ・ セチリジン群はプラセボ群に比べアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加の発現率が高かったが、中等度の1例を除きすべて軽度と判定された。また、重篤な有害事象や重症度が高度の有害事象は認められず、通年性アレルギー性鼻炎小児患者に対するセチリジンの忍容性は良好であると考えられた。
- ・ 抗ヒスタミン薬の副作用として傾眠、倦怠感、口渇の症状が知られているが、セチリジン投与で傾眠1例 (1%未満) が認められたのみであった。
- ・ セチリジンの通年性アレルギー性鼻炎小児患者に対する有用性が示された。

A381試験

【A381 試験：既提出資料 1.13.2 の 2.7.6.8 および 1.13.3 の 2.7.6.3 を転載】

2.7.6.3 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

<本邦>

A381 試験 (5.3.5.1-2)

試験方法の概略を表 2.7.6.3-1 に示す。

表 2.7.6.3-1 A381 試験の方法 (1)

項目	内容
標題	通年性アレルギー性鼻炎を有する小児（3歳以上、15歳未満）に対するセチリジンドライシロップ（2.5 mg 又は 5 mg 1日2回投与）の有効性及び安全性に関する二重盲検並行群間比較試験
目的	全治療評価期間における総合鼻症状スコア（TNSS）のベースライン評価期間からの変化量について、セチリジンドライシロップ群のケトチフェンドライシロップ群に対する非劣性を検証する。 また、試験期間中における安全性について比較検討する。
試験デザイン	セチリジンドライシロップの2週間投与における、多施設共同、ケトチフェンドライシロップ対照、無作為化、ダブルダミー、二重盲検並行群間比較試験
対象	選択基準： 下記の基準をすべて満たす通年性アレルギー性鼻炎の患児 【観察期開始時】 (1) 鼻炎症状が6ヵ月以上持続している患児 (2) 同意取得時の年齢が3歳以上、15歳未満の患児 (3) 性別不問 (4) 外来患児 (5) 本試験への参加について代諾者（保護者等）からの文書による同意が取得可能で、同意取得時の年齢が12歳以上の患児については本人から文書による同意が取得可能な患児。なお、同意取得時の年齢が12歳未満の患児に対しても、文書による同意をできる限り取得することとする。 (6) 被験者日記の記入が観察期～治療期を通して代諾者又は患児本人のいずれか一方により可能な患児

表 2.7.6.3-1 A381 試験の方法 (2)

項目	内容
対象	<p>【治療期開始時】</p> <p>(1) 観察期開始時に実施したハウスダスト及びダニに対する特異的IgE*抗体検査 (RAST**又はCAP-RAST***)において、少なくともどちらか一方が陽性の患児</p> <p>(2) 観察期開始時に実施した鼻汁中好酸球数検査が陽性の患児</p> <p>(3) ベースライン評価期間 (D-3～D-1、3日間) のくしゃみ発作、鼻汁及び鼻内そう痒感の鼻症状スコアを基に下式を用いて算出した重症度スコアが4以上の患児</p> $\text{重症度スコア} = \frac{\text{T3SS(D-3)} + \text{T3SS(D-2)} + \text{T3SS(D-1)}}{3}$ <p>T3SS(D-3) : 観察期 D-3 の各平均鼻症状スコア (朝食後と就寝前の平均) の3症状合計</p> <p>T3SS(D-2) : 観察期 D-2 の各平均鼻症状スコア (朝食後と就寝前の平均) の3症状合計</p> <p>T3SS(D-1) : 観察期 D-1 の各平均鼻症状スコア (朝食後と就寝前の平均) の3症状合計</p> <p>なお、1日の朝食後又は就寝前のスコアのうち、どちらか一方が未記入の鼻症状がある場合には、記入されている評価時期 (朝食後又は就寝前) のスコアを当該鼻症状の平均鼻症状スコアとして T3SS を算出する。</p> <p>(4) ベースライン評価期間 (D-3～D-1、3日間) の被験者日記の各鼻症状が、代諾者又は患児本人のいずれか一方により少なくとも 80%以上記入されている患児 (6回の評価のうち、少なくとも5回以上の評価が完全に記入されているもの)</p> <p>除外基準 :</p> <p>【観察期開始時】</p> <p>(1) 塩酸セチリジン製剤及びβマロ酸ケトチフェン製剤の成分、又はヒドロキシジン、シクリジン、メクリジン、ブクリジンに対し過敏症の既往歴のある患児</p> <p>(2) 癲癇等の痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患児</p> <p>(3) 薬物過敏症の既往のある患児</p> <p>(4) 妊婦、授乳婦及び妊娠している可能性のある女性患児</p> <p>(5) 臨床的に問題となる肝障害、腎障害、心疾患及びその他の合併症を有し、治験対象として不適切な患児</p> <p>(6) 花粉を重複アレルゲンとして有しており、治験期間がその花粉の飛散期に該当すると判断される患児</p> <p>(7) 血管運動性鼻炎、好酸球増多性鼻炎の患児</p> <p>(8) 治験薬の評価に影響を及ぼす程度と判断される鼻疾患 (急性・慢性副鼻腔炎、肥厚性鼻炎、急性・慢性鼻炎、鼻茸、鼻中隔彎曲症など) を合併している患児</p> <p>(9) 副腎皮質ステロイド薬 (副腎皮質ステロイド配合剤を含む) による薬物治療を要する喘息を合併する患児</p> <p>(10) 抗ヒスタミン薬 (経口又は局所投与) による治療を要するアトピー性皮膚炎又は蕁麻疹を合併する患児</p>

*IgE : Immunoglobulin E

**RAST : Radioallergosorbent test

***CAP-RAST : Capsulated hydrophilic carrier polymer system -Radioallergosorbent test

表 2.7.6.3-1 A381 試験の方法 (3)

項目	内容
対象	<p>(11) 観察期開始前 1 週間以内又は 4 週間以内に下記の薬剤を使用した患児</p> <p>【1 週間以内】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 抗ヒスタミン薬（内服薬、注射薬、点鼻薬） ・ ケミカルメディエーター遊離抑制薬（肥満細胞安定薬。ただし、クロモグリク酸ナトリウムの吸入剤の使用は可とする） ・ Th2 サイトカイン阻害薬（トシル酸スプラタスト） ・ ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・ トロンボキサン_{A2}受容体拮抗薬 ・ トロンボキサン合成酵素阻害薬 ・ アレルギー性鼻炎の適応を持つ生物製剤及びワクチン療法剤 ・ 血管収縮薬（内服薬、点鼻薬） ・ 抗コリン薬（吸入薬のみ） ・ 総合感冒薬（市販薬を含む） ・ 抗アレルギー作用のある漢方薬（小青竜湯、小柴胡湯、柴朴湯等） ・ 市販鼻炎用薬（内服薬、吸入薬、点鼻薬） <p>【4 週間以内】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 副腎皮質ステロイド薬（配合剤を含む内服薬、注射薬、吸入薬、点鼻薬、坐薬） ・ ヒスタミン加γグロブリン製剤 <p>(12) 特異的免疫療法又は非特異的免疫療法を開始し、維持治療に達していない患児</p> <p>(13) 鼻粘膜の縮小と変調を目的とした手術、鼻腔通気度の改善を目的とした鼻腔整復術又は鼻漏の改善を目的とした手術を施行されたことのある患児</p> <p>(14) 過去に本試験の治験薬を服用したことのある患児</p> <p>(15) 本試験の同意取得日前 6 ヶ月以内に他の治験に参加したか、同意取得日に他の治験に参加している患児</p> <p>(16) 治験責任医師又は治験分担医師が本試験実施にあたり対象として不適当と判断した患児</p> <p>【治療期開始時】</p> <p>(1) 観察期中に併用禁止薬を使用した患児</p> <p>(2) 観察期中に急性上気道炎を併発した患児</p> <p>(3) 観察期中に上記【観察期開始時】除外基準に抵触した患児</p>
目標症例数	<p>セチリジン群：143 例（低年齢層：20 例、高年齢層：123 例）</p> <p>ケトチフェン群：143 例（低年齢層：20 例、高年齢層：123 例）</p> <p>合計：286 例（低年齢層：40 例、高年齢層：246 例）</p> <p>設定根拠：</p> <p>本邦で先に実施した通年性アレルギー性鼻炎を有する患児を対象とした臨床試験（A275 試験）では、治療期間における T3SS（くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉スコアの合計）のベースラインからの変化量の共通標準偏差は 1.69 であった。本試験では、3 症状ではなく 4 症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感）による TNSS を主要評価項目としていることから、これよりも若干大きい 2.0 を共通標準偏差と仮定して、症例数を設定した。この共通標準偏差 2.0 を用いて、有意水準 $\alpha=2.5\%$（片側）、$\Delta=0.7$ として、セチリジン群のケトチフェン群に対する非劣性を検出力 80% 以上で検証するための症例数を算出すると、各群が 130 例必要となる。評価不能症例を約 10% として考慮し、各群 143 例、総症例 286 例と設定した。</p>

表 2.7.6.3-1 A381 試験の方法 (4)

項目	内容																											
目標症例数	<p>また、中村ら¹⁾による全国耳鼻咽喉科医及びその家族を対象としたアレルギー性鼻炎の全国疫学調査では、通年性アレルギー性鼻炎患児の有症率は5～9歳で急激に上昇し10歳代にピークを示すことが報告されており、高年齢層よりも低年齢層の患児数が少ないことが考えられる。このことから、実施可能性を考慮して、低年齢層(3～6歳)を各群20例(計40例)、高年齢層(7～14歳)を各群123例(計246例)に設定した。</p> <p>《非劣性の同等限界値(Δ)の設定根拠》</p> <p>デルタ(Δ)の設定に際して、ロラタジンの審査報告書(衛研発第2530号)申請資料概要中に記載の「通年性アレルギー性鼻炎に対するプラセボ及びフマル酸ケトチフェンを対照とした比較試験」のプラセボ群及びフマル酸ケトチフェン群の成績を参考とした。この試験では、くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感及び後鼻漏の各スコアの合計である5症状スコアについて解析がなされており、プラセボ群とケトチフェン群のスコアは下表の通りであった。</p> <p>プラセボ群及びケトチフェン群の5症状スコア(ロラタジン審査報告書より抜粋)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>n</th> <th>投与前(平均±SE)</th> <th>投与1週後(平均±SE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>69</td> <td>7.90±0.25</td> <td>7.23±0.34</td> </tr> <tr> <td>ケトチフェン群</td> <td>107</td> <td>7.41±0.22</td> <td>5.45±0.25</td> </tr> </tbody> </table> <p>本治験では、くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感の各スコアの合計である総合鼻症状スコア(TNSS)を基に主要評価項目の解析を行うことから、上記5鼻症状スコアから同審査報告書に記載の後鼻漏スコアの平均値を除いたTNSSを算出し、下表の結果を得た。なお、本治験に先立って実施された7歳から14歳の通年性アレルギー性鼻炎患児を対象としたCetirizineの臨床試験において、本薬5mg 1日2回投与群とケトチフェン群の治療期第1週のT3SS(くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉の各スコアの合計)のベースラインからの変化量はほぼ同様であったことから、Δの設定には上記投与1週後の値を用い、投与2週後も同様な改善が得られると想定した。</p> <p>プラセボ群及びケトチフェン群のTNSSの算出</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th colspan="3">投与1週後</th> </tr> <tr> <th>5症状スコア(1)</th> <th>後鼻漏スコア(2)</th> <th>TNSS(1)-(2)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>7.23</td> <td>0.88</td> <td>6.35</td> </tr> <tr> <td>ケトチフェン群</td> <td>5.45</td> <td>0.64</td> <td>4.81</td> </tr> </tbody> </table> <p>その結果、TNSSのプラセボ群とケトチフェン群との差は1.54であった。一般に、非劣性の同等性限界値は対照薬とプラセボの差の1/2～1/4とされており、上記のプラセボ群とケトチフェン群とのスコア差の1/2からΔは0.7～0.8が妥当と考えられ、本治験では控えめに見積もって、0.7をΔと設定した。</p>	投与群	n	投与前(平均±SE)	投与1週後(平均±SE)	プラセボ群	69	7.90±0.25	7.23±0.34	ケトチフェン群	107	7.41±0.22	5.45±0.25	投与群	投与1週後			5症状スコア(1)	後鼻漏スコア(2)	TNSS(1)-(2)	プラセボ群	7.23	0.88	6.35	ケトチフェン群	5.45	0.64	4.81
投与群	n	投与前(平均±SE)	投与1週後(平均±SE)																									
プラセボ群	69	7.90±0.25	7.23±0.34																									
ケトチフェン群	107	7.41±0.22	5.45±0.25																									
投与群	投与1週後																											
	5症状スコア(1)	後鼻漏スコア(2)	TNSS(1)-(2)																									
プラセボ群	7.23	0.88	6.35																									
ケトチフェン群	5.45	0.64	4.81																									
用法・用量	<p>低年齢層(3歳以上7歳未満)：</p> <p>セチリジン群：セチリジンドライシロップ0.2g(塩酸セチリジンとして2.5mg)及びケトチフェンプラセボドライシロップ0.6g 1日2回</p> <p>ケトチフェン群：ケトチフェンドライシロップ0.6g(ケトチフェンとして0.6mg)及びセチリジンプラセボドライシロップ0.2g 1日2回</p> <p>高年齢層(7歳以上15歳未満)：</p> <p>セチリジン群：セチリジンドライシロップ0.4g(塩酸セチリジンとして5mg)及びケトチフェンプラセボドライシロップ1g 1日2回</p> <p>ケトチフェン群：ケトチフェンドライシロップ1g(ケトチフェンとして1mg)及びセチリジンプラセボドライシロップ0.4g 1日2回</p>																											
試験期間	観察期間1週間(D-7～D-1)から及び治療期間2週間(D1～D15)の計3週間																											

表 2.7.6.3-1 A381 試験の方法 (5)

項目	内容
評価方法 (項目) 及び評価基準	<p>有効性：</p> <p><主要評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> 全治療評価期間における総合鼻症状スコア (TNSS) のベースライン評価期間からの変化量 <p><副次的評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> 治療期第 1 週及び治療期第 2 週における総合鼻症状スコア (TNSS) のベースライン評価期間からの変化量 平均鼻症状スコア及び TDNSS の経時変化 治療期第 2 週開始日 (D8) 及び最終観察日 (D15) の全般改善度 治療期第 2 週開始日 (D8) 及び最終観察日 (D15) の患児 (被験者又は代諾者) の印象 治療期第 1 週開始日 (D1)、治療期第 2 週開始日 (D8) 及び最終観察日 (D15) の各鼻所見スコアの変化 <p>安全性：</p> <ul style="list-style-type: none"> 体温 有害事象・副作用 臨床検査 (血液学的検査、血液生化学検査、尿検査)
解析方法	<p>有効性：</p> <p>有効性の主要な解析対象集団は PPS とし、FAS による有効性の解析は主要評価項目のみに限定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ベースライン評価期間及び全治療評価期間における TNSS、ベースライン評価期間からの変化量の記述統計量を算出する。この変化量を基に、ベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量とした共分散分析により、調整済み平均値、群間差の点推定値及び 95% 信頼区間を算出する。 TNSS として、治療期第 1 週及び第 2 週の TNSS 及びベースライン評価期間からの変化量について記述統計量を算出する。この変化量を基に、ベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量とした共分散分析により、群間差の点推定値及び 95% 信頼区間を算出する。 平均鼻症状スコアとして、各鼻症状スコア及び TDNSS [各鼻症状スコアの 1 日平均の 4 症状 (くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感) 合計] のベースライン評価期間、治療期の各日及びベースライン評価期間からの変化量の記述統計量を算出する。 全般改善度、患児の印象として、治療期第 2 週開始日 (D8) 及び最終観察日 (D15) の全般改善度、患児の印象について頻度集計を行い、全般改善度では「中等度改善」以上を改善、患児の印象では「よくなった」以上を好印象として、各群の点推定値及び 95% 信頼区間を算出する。 鼻所見として、治療期第 1 週開始日 (D1)、治療期第 2 週開始日 (D8) 及び最終観察日 (D15) の各鼻所見スコアについて度数分布を算出する。 <p>安全性：</p> <p>安全性解析対象集団は SP とし、以下の解析を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> 体温について一覧表を作成する。 有害事象・副作用として、有害事象発現例を、治験薬との因果関係別に集計して、有害事象及び副作用の頻度及び発現率を算出し、セチリジン群とケトチフェン群を比較する。 臨床検査値として臨床検査値の投与前後における変動について検討する。
治験実施医療機関	国内計 51 医療機関
治験実施期間	開始日：20■■年■■月■■日 (最初の被験者から同意を取得した日) 終了日：20■■年■■月■■日 (最後の被験者の規定の最終観察が完了した日)

症例の内訳

本試験における被験者の内訳を図 2.7.6.3-1 に示す。

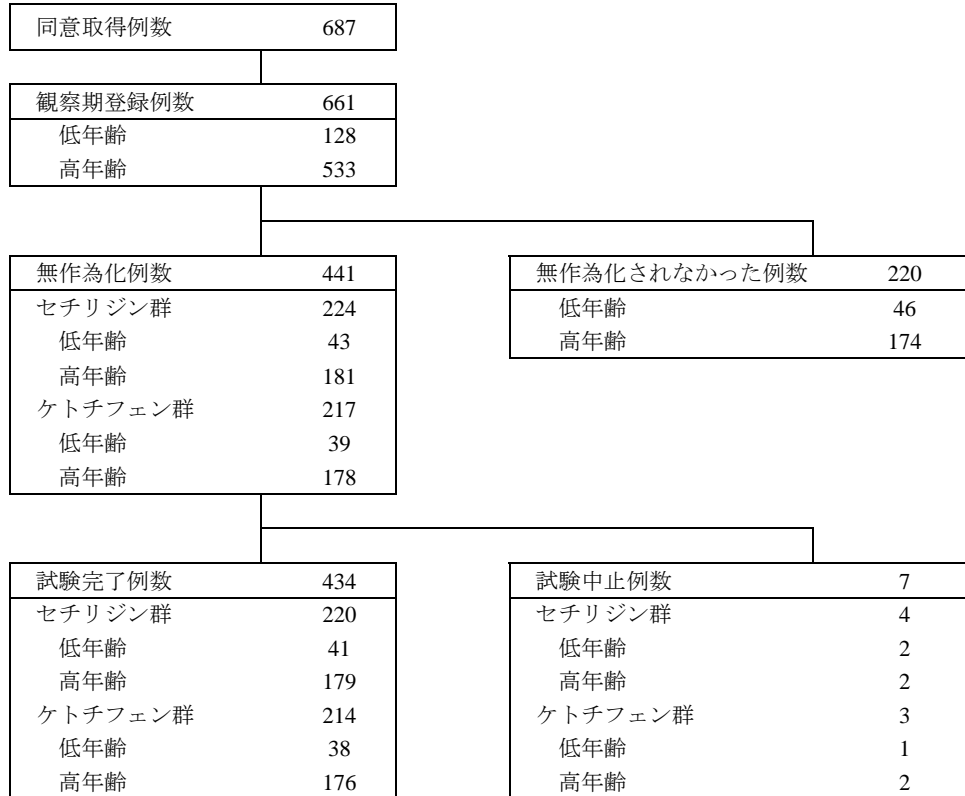


図 2.7.6.3-1 被験者の内訳：A381 試験

同意を取得した被験者 687 例のうち、観察期登録前に試験を中止した 26 例を除いた 661 例（低年齢層：128 例、高年齢層：533 例）が観察期に登録された。

観察期間中に試験を中止した被験者 220 例（低年齢層：46 例、高年齢層：174 例）を除いた 441 例が無作為化され、セチリジン群に 224 例（低年齢層：43 例、高年齢層：181 例）、ケトチフェン群に 217 例（低年齢層：39 例、高年齢層：178 例）が割り付けられた。

治療期に試験を中止した被験者は、セチリジン群 4 例（低年齢層：2 例、高年齢層：2 例）、ケトチフェン群 3 例（低年齢層：1 例、高年齢層：2 例）の計 7 例であり、試験を完了した被験者はセチリジン群 220 例（低年齢層：41 例、高年齢層：179 例）、ケトチフェン群 214 例（低年齢層：38 例、高年齢層：176 例）の計 434 例であった。

中止・脱落

同意取得後、無作為化前に中止した被験者 246 例（観察期登録前に中止した 26 例を含む）の内訳は、「被験者又は被験者の代諾者からの試験中止の申し入れ」が 13 例、「有害事象」が 4 例、「原疾患の悪化」が 2 例であり、「その他」が 227 例であった。なお、「その他」の理由の多くは選択基準に合致しないためであった。

無作為化後に中止した被験者は、セチリジン群 4 例（1.8%）、ケトチフェン群 3 例（1.4%）であった。セチリジン群 4 例の内訳は、「有害事象」が 2 例（<1%）、「治験実施計画書の不遵守」が 1 例（<1%）、「その他（家庭の事情）」が 1 例（<1%）で、ケトチフェン群 3 例の内訳は、「有害事象」が 2 例（<1%）、「来院せず」が 1 例（<1%）であった。

解析対象集団の内訳

本試験における解析対象集団の内訳を図 2.7.6.3-2 に、治験実施計画書からの Major な逸脱症例数を表 2.7.6.3-2 に示す。

セチリジン群に割り付けられた 224 例のうち、SP は、治療期開始時の選択基準から逸脱し、治験薬の服薬不遵守（1 回も服薬なし）であった 1 例を除く 223 例（低年齢層：43 例、高年齢層：180 例）とした。FAS は、低年齢層、高年齢層共に SP から除外された被験者はなく 223 例とした。PPS は、FAS から治験実施計画書の Major な逸脱症例 14 例を除いた 209 例とした。PPS 除外例 14 例の除外理由は、「鼻アレルギー日記の記載者が変更（お子様本人⇄代諾者）」が 10 例、「治験薬の服薬不遵守」が 3 例（服薬率 80%未満：2 例、割付けされた以外の治験薬を 1 回のみ使用：1 例）、「併用薬違反（併用禁止薬を使用）」が 1 例であった。

一方、ケトチフェン群において、SP 及び FAS は、低年齢層、高年齢層共に除外された被験者はなく、無作為化された 217 例とした。PPS は、FAS から治験実施計画書の Major な逸脱症例 15 例を除いた 202 例とした。PPS 除外例 15 例の除外理由は、「治験薬の服薬不遵守（服薬率 80%未満）」が 8 例、「鼻アレルギー日記の記載者が変更（お子様本人⇄代諾者）」が 7 例であった。

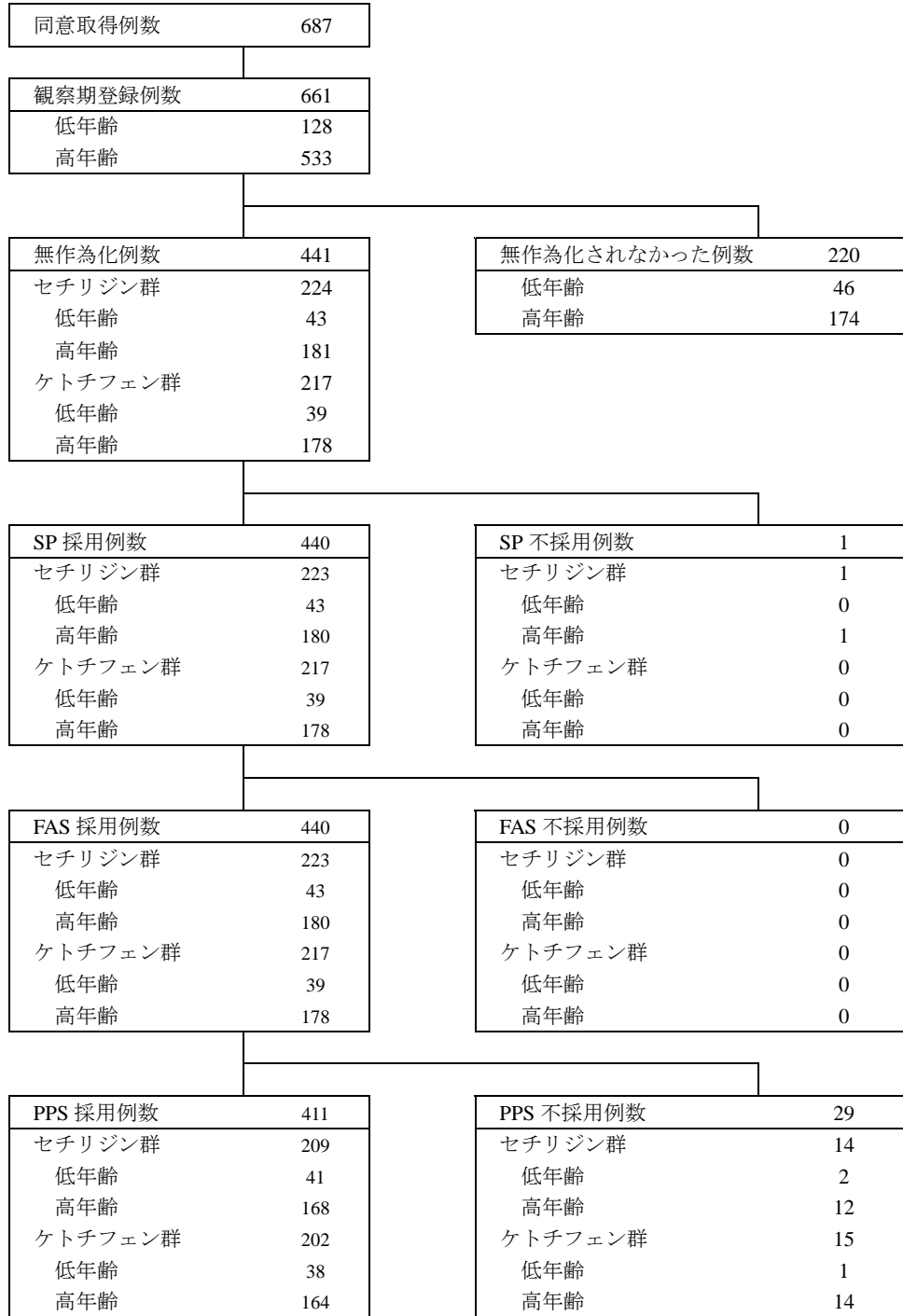


図 2.7.6.3-2 解析対象集団の内訳：A381 試験

表 2.7.6.3-2 治験実施計画書からの Major な逸脱症例数（無作為化された症例）

	セチリジン群 (N=224)	ケトチフェン群 (N=217)	Total (N=441)
総計	15 (6.7%)	15 (6.9%)	30 (6.8%)
選択基準違反（観察開始時に実施したハウスダスト及びダニに対する特異的 IgE 抗体検査（RAST 又は CAP-RAST）において、少なくともどちらか一方が陽性の患児）	1 (<1%)	0	1 (<1%)
治験薬の服薬不遵守（服薬率 80%未満）	2 (<1%)	8 (3.7%)	10 (2.3%)
治験薬の服薬不遵守（1 回も服薬なし）	1 (<1%)	0	1 (<1%)
治験薬の服薬不遵守（割付けされた以外の治験薬を 1 回のみ使用）	1 (<1%)	0	1 (<1%)
併用薬違反（併用禁止薬を使用）	1 (<1%)	0	1 (<1%)
鼻アレルギー日記の記載者が変更（お子様本人⇄代諾者）	10 (4.5%)	7 (3.2%)	17 (3.9%)

逸脱理由については、重複症例あり。

被験者背景

PPS における人口統計学的特性を表 2.7.6.3-3 に示す。

PPS では、セチリジン群とケトチフェン群間で分布の偏り ($p < 0.15$) が認められる背景因子はなかった。FAS においても同様の結果であった。

また、年齢分布は、3～14 歳であり、セチリジン群では、9 歳が 34 例（16.3%）と最も多く、次いで 11 歳が 31 例（14.8%）、10 歳が 26 例（12.4%）であった。ケトチフェン群では、10 歳が 31 例（15.3%）と最も多く、次いで 7 歳が 29 例（14.4%）、11 歳が 28 例（13.9%）であり、両群共に、年齢の分布はほぼ同じような分布を示した。

表 2.7.6.3-3 PPS における人口統計学的特性：A381 試験

項目		セチリジン群 (N=209)	ケトチフェン 群 (N=202)	Total (N=411)	検定
性別	男児	137 (65.6%)	134 (66.3%)	271 (65.9%)	Fisher直接確率検定 p=0.9172
	女児	72 (34.4%)	68 (33.7%)	140 (34.1%)	
年齢(歳) ^{a)}	Mean	9.0	8.8	8.9	2標本t検定 T=0.7922 p=0.4287
	SD	2.56	2.53	2.54	
	Median	9.0	9.0	9.0	
	Min - Max	3 - 14	3 - 14	3 - 14	
年齢層	低年齢 (3歳-6歳)	41 (19.6%)	38 (18.8%)	79 (19.2%)	Fisher直接確率検定 p=0.9005
	高年齢 (7歳-14歳)	168 (80.4%)	164 (81.2%)	332 (80.8%)	
人種	アジア/太平洋諸島人	209 (100.0%)	202 (100.0%)	411 (100.0%)	Fisher直接確率検定 p=—
	白人	0	0	0	
	黒人	0	0	0	
	その他	0	0	0	
身長 (cm)	Mean	133.77	132.03	132.91	2標本t検定 T=1.0896 p=0.2765
	SD	16.358	15.904	16.140	
	Median	134.00	131.50	133.00	
	Min - Max	94.2 - 183.5	90.0 - 172.0	90.0 - 183.5	
体重 (kg)	Mean	30.91	30.32	30.62	2標本t検定 T=0.5841 p=0.5595
	SD	10.443	10.065	10.251	
	Median	30.00	29.30	29.70	
	Min - Max	13.0 - 68.0	13.0 - 59.0	13.0 - 68.0	
合併症	あり	120 (57.4%)	106 (52.5%)	226 (55.0%)	Fisher直接確率検定 p=0.3231
	なし	89 (42.6%)	96 (47.5%)	185 (45.0%)	
罹病期間 (年) ^{b)}	Mean	4.67	4.51	4.59	2標本t検定 T=0.6486 p=0.5170
	SD	2.603	2.480	2.541	
	Median	4.25	4.17	4.25	
	Min - Max	0.6 - 13.3	0.8 - 13.0	0.6 - 13.3	
	1年未満	5 (2.4%)	3 (1.5%)	8 (1.9%)	2標本Wilcoxon検定 Z=-0.3673 p=0.7134
	1年-3年未満	52 (24.9%)	56 (27.7%)	108 (26.3%)	
3年以上	152 (72.7%)	143 (70.8%)	295 (71.8%)		
好発時期	あり	40 (19.1%)	41 (20.3%)	81 (19.7%)	Fisher直接確率検定 p=0.8048
	なし	169 (80.9%)	161 (79.7%)	330 (80.3%)	
アレルゲン	あり	89 (42.6%)	76 (37.6%)	165 (40.1%)	Fisher直接確率検定 p=0.3158
	なし	120 (57.4%)	126 (62.4%)	246 (59.9%)	
アレルギー性 疾患家族歴	あり	190 (90.9%)	176 (87.1%)	366 (89.1%)	Fisher直接確率検定 p=0.2689
	なし	19 (9.1%)	26 (12.9%)	45 (10.9%)	
重症度スコア (T3SS)	Mean	5.58	5.67	5.62	2標本t検定 T=-0.6605 p=0.5093
	SD	1.37	1.42	1.39	
	Median	5.33	5.17	5.33	
	Min - Max	4.0 - 9.0	4.0 - 9.0	4.0 - 9.0	
重症度スコア (TNSS) (ベースライン 値)	Mean	7.66	7.70	7.68	2標本t検定 T=-0.2131 p=0.8313
	SD	1.82	1.92	1.86	
	Median	7.20	7.25	7.20	
	Min - Max	4.0 - 12.0	4.0 - 12.0	4.0 - 12.0	

^{a)}：年齢＝（代諾者の同意取得年月日－生年月日）／365.25（小数点以下切り捨て）

^{b)}：罹病期間（年）＝（観察期開始日の年－発症時期の年）＋（観察期開始日の月－発症時期の月）／12（小数点第2位を四捨五入し、小数点第1位まで算出）

有効性

主要評価項目

全治療期間における TNSS のベースラインからの変化量

本試験における主要評価項目は、PPS を対象とした全治療評価期間における TNSS のベースライン評価期間からの変化量である。ベースライン評価期間のスコア及び年齢層を共変量とした共分散分析により得られた調整済みの平均値を用い、投与群間の差の点推定値及び 95%信頼区間を算出しケトチフェン群に対するセチリジン群の非劣性を検証した。

PPS において、ベースライン評価期間の TNSS は、セチリジン群では 7.66 ± 1.82 (以下、平均値 \pm SD)、ケトチフェン群では 7.70 ± 1.92 であった。全治療評価期間の TNSS は、セチリジン群では 5.56 ± 2.12 、ケトチフェン群では 5.21 ± 2.21 であり、変化量は、セチリジン群では 2.10 ± 1.89 、ケトチフェン群では 2.49 ± 2.14 であった。

上記の変化量を基に、ベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量とした共分散分析により算出した全治療評価期間における TNSS の変化量を表 2.7.6.3-4 に示す。

PPS における TNSS の調整済み平均値は、セチリジン群では 2.18、ケトチフェン群では 2.56、投与群間の差の点推定値は -0.37 (両側 95%信頼区間: -0.74~-0.01) であった。算出された変化量の差の両側 95%信頼区間の下限値 -0.74 が非劣性の同等限界値である -0.7 を下回ったことから、セチリジン群のケトチフェン群に対する非劣性は検証されなかった。

表 2.7.6.3-4 全治療評価期間における TNSS の変化量：共分散分析 (PPS)：A381 試験

		スコア				変化量 ^{a)}			
		ベースライン評価期間		全治療評価期間		Mean		Adj. Mean ^{b)}	
投与群	N	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SE)
セチリジン群	209	7.66	(1.82)	5.56	(2.12)	2.10	(1.89)	2.18	(0.15)
ケトチフェン群	202	7.70	(1.92)	5.21	(2.21)	2.49	(2.14)	2.56	(0.15)
群間比較		点推定値 ^{b)}		95%信頼区間 ^{b)}					
セチリジン群 vs ケトチフェン群		-0.37		(-0.74, -0.01)					

^{a)}：変化量 = (ベースライン評価期間 - 全治療評価期間)

^{b)}：共分散分析により算出、ベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量

N：変化量の算出できる症例数

同様に、FAS において、ベースライン評価期間及び全治療評価期間における TNSS、ベースライン評価期間からの変化量を基に、ベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量とした共分散分析により算出した全治療評価期間における TNSS の変化量を表 2.7.6.3-5 に示す。

TNSS の調整済み平均値は、セチリジン群では 2.21、ケトチフェン群では 2.49、投与群間の差の点推定値は-0.28（両側 95%信頼区間：-0.64～0.08）であり、算出された変化量の差の両側 95%信頼区間の下限値-0.64 が同等限界値である-0.7 を上回っていた。

表 2.7.6.3-5 全治療評価期間における TNSS の変化量：共分散分析（FAS）：A381 試験

		スコア				変化量 ^{a)}			
		ベースライン評価期間		全治療評価期間		Mean		Adj. Mean ^{b)}	
投与群	N	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SE)
セチリジン群	223	7.66	(1.84)	5.54	(2.15)	2.12	(1.91)	2.21	(0.15)
ケトチフェン群	216	7.70	(1.89)	5.28	(2.26)	2.42	(2.20)	2.49	(0.15)
群間比較		点推定値 ^{b)}		95%信頼区間 ^{b)}					
セチリジン群 vs ケトチフェン群		-0.28		(-0.64, 0.08)					

a)：変化量＝（ベースライン評価期間－全治療評価期間）

b)：共分散分析により算出、ベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量

N：変化量の算出できる症例数

副次的評価項目

治療期第 1 週及び治療期第 2 週における TNSS のベースライン評価期間からの変化量

治療期第 1 週及び治療期第 2 週における TNSS 及びベースライン評価期間からの変化量を基に、ベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量とした共分散分析の結果を表 2.7.6.3-6 に示す。

ベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量とした共分散分析により算出した結果、治療期第 1 週における変化量の調整済み平均値は、セチリジン群では 1.87、ケトチフェン群では 2.17 であり、投与群間の差の点推定値は-0.31（両側 95%信頼区間：-0.66～0.05）、治療期第 2 週における変化量の調整済み平均値は、セチリジン群では 2.43、ケトチフェン群では 2.87 であり、投与群間の差の点推定値は-0.43（両側 95%信頼区間：-0.86～-0.01）であった。主要評価項目で設定した同等限界値-0.7 を参考にすると、治療期第 1 週においてケトチフェン群に対し非劣性が示唆された。

また、セチリジン群及びケトチフェン群における、ベースライン評価期間からの TNSS の推移は、治療期第 1 週、治療期第 2 週共に減少を示し、セチリジン群及びケトチフェン群は、ほぼ同様であった。

表 2.7.6.3-6 変化量を基にベースライン評価期間スコア及び年齢層を
共変量とした共分散分析の結果：A381 試験

			スコア				変化量 ^{a)}			
			ベースライン 評価期間		治療評価期間		Mean		Adj. Mean ^{b)}	
		N	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SE)
治療期 第1週	セチリジン群	209	7.66	(1.82)	5.90	(2.15)	1.77	(1.82)	1.87	(0.14)
	ケトチフェン群	202	7.70	(1.92)	5.61	(2.19)	2.09	(2.01)	2.17	(0.15)
治療期 第2週	セチリジン群	208	7.66	(1.82)	5.29	(2.32)	2.38	(2.20)	2.43	(0.17)
	ケトチフェン群	202	7.70	(1.92)	4.87	(2.46)	2.83	(2.47)	2.87	(0.18)

群間比較		点推定値 ^{b)}	95%信頼区間 ^{b)}
治療期 第1週	セチリジン群 vs ケトチフェン群	-0.31	(-0.66, 0.05)
治療期 第2週	セチリジン群 vs ケトチフェン群	-0.43	(-0.86, -0.01)

^{a)}：変化量 = (ベースライン評価期間 - 各評価期間)

^{b)}：共分散分析により算出、ベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量

N：変化量の算出できる症例数

平均鼻症状スコア及び TDNSS の経時変化

各鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）スコア及び TDNSS についてベースライン評価期間、治療期の各日及びベースライン評価期間からの変化量を以下に示した。

くしゃみ発作スコア

くしゃみ発作スコアにおいて、ベースライン評価期間スコアは、セチリジン群 1.69 ± 0.65 （以下、平均値 \pm SD）、ケトチフェン群 1.70 ± 0.67 であり、D7 ではセチリジン群 1.08 ± 0.71 、ケトチフェン群 1.01 ± 0.77 、D14 ではセチリジン群 1.01 ± 0.75 、ケトチフェン群 0.87 ± 0.75 と、両群共にスコアの減少を示した。

鼻汁スコア

鼻汁スコアにおいて、ベースライン評価期間スコアは、セチリジン群 2.13 ± 0.55 、ケトチフェン群 2.20 ± 0.54 であり、D7 ではセチリジン群 1.64 ± 0.80 、ケトチフェン群 1.62 ± 0.75 、D14 ではセチリジン群 1.55 ± 0.84 、ケトチフェン群 1.44 ± 0.86 と、両群共にスコアの減少を示した。

鼻閉スコア

鼻閉スコアにおいて、ベースライン評価期間スコアは、セチリジン群 2.09 ± 0.67 、ケトチフェン群 2.03 ± 0.72 であり、D7 ではセチリジン群 1.69 ± 0.86 、ケトチフェン群 1.63 ± 0.91 、D14 では

セチリジン群 1.56 ± 0.92 、ケトチフェン群 1.48 ± 0.87 と、両群共にスコアの減少を示した。

鼻内そう痒感スコア

鼻内そう痒感スコアにおいて、ベースライン評価期間スコアは、セチリジン群 1.76 ± 0.73 、ケトチフェン群 1.77 ± 0.67 であり、D7 ではセチリジン群 1.12 ± 0.77 、ケトチフェン群 0.99 ± 0.78 、D14 ではセチリジン群 1.04 ± 0.81 、ケトチフェン群 0.87 ± 0.82 と、両群共にスコアの減少を示した。

TDNSS

TDNSS において、ベースライン評価期間スコアは、セチリジン群 7.66 ± 1.82 、ケトチフェン群 7.70 ± 1.92 であり、D7 ではセチリジン群 5.53 ± 2.45 、ケトチフェン群 5.25 ± 2.51 、D14 ではセチリジン群 5.16 ± 2.59 、ケトチフェン群 4.67 ± 2.71 と、両群共にスコアの減少を示した。

全般改善度

治療期第 2 週開始日及び最終観察日又は中止時の全般改善度についての集計（例数、割合）及び「中等度改善」以上を改善とした点推定値及び 95%信頼区間を表 2.7.6.3-7 に示す。

「中等度改善」以上の改善率は、治療期第 2 週開始日において、セチリジン群では 31.3%、ケトチフェン群では 40.1% であり、最終観察日又は中止時において、セチリジン群では 48.1%、ケトチフェン群では 50.5% であった。

全般改善度について、「中等度改善」以上の改善率は、セチリジン群及びケトチフェン群共に増加が認められ、最終観察日又は中止時においては、両群共にほぼ同様の改善を示した。

表 2.7.6.3-7 全般改善度：A381 試験

		全般改善度								「中等度改善」以上の改善率	95%信頼区間	
		対象例数	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	合計	評価不能	N	下限	上限
治療期第2週開始日	セチリジン群	209	10 (4.8%)	55 (26.4%)	87 (41.8%)	50 (24.0%)	6 (2.9%)	208	1	65 (31.3%)	25.0	38.0
	ケトチフェン群	202	9 (4.5%)	72 (35.6%)	72 (35.6%)	42 (20.8%)	7 (3.5%)	202	0	81 (40.1%)	33.3	47.2
最終観察日/中止時	セチリジン群	209	20 (9.6%)	80 (38.5%)	67 (32.2%)	36 (17.3%)	5 (2.4%)	208	1	100 (48.1%)	41.1	55.1
	ケトチフェン群	202	21 (10.4%)	81 (40.1%)	66 (32.7%)	31 (15.3%)	3 (1.5%)	202	0	102 (50.5%)	43.4	57.6

患児（被験者又は代諾者）の印象

治療期第 2 週開始日及び最終観察日又は中止時の患児（被験者又は代諾者）の印象の集計（例数、割合）及び「よくなった」以上を好印象とした点推定値及び 95%信頼区間を表 2.7.6.3-8 に示す。

「よくなった」以上の好印象率は、治療期第 2 週開始日において、セチリジン群では 28.8%、ケトチフェン群では 39.6%であり、最終観察日又は中止時において、セチリジン群では 42.3%、ケトチフェン群では 45.0%であった。

患児（被験者又は代諾者）の印象について、「よくなった」以上の好印象率は、セチリジン群及びケトチフェン群共に増加が認められ、最終観察日又は中止時において、両群共にほぼ同様の改善を示した。

表 2.7.6.3-8 患児（被験者又は代諾者）の印象：A381 試験

		患児（被験者又は代諾者）の印象										「よくなった」以上の好印象率		95%信頼区間	
		対象例数	非常によくなった	よくなった	少しよくなった	かわらない	少し悪くなった	悪くなった	非常に悪くなった	合計	評価不能	N	下限	上限	
治療期第2週開始日	セチリジン群	209	7 (3.4%)	53 (25.5%)	89 (42.8%)	57 (27.4%)	2 (<1%)	0	0	208	1	60 (28.8%)	22.8	35.5	
	ケトチフェン群	202	14 (6.9%)	66 (32.7%)	73 (36.1%)	44 (21.8%)	4 (2.0%)	0	1 (<1%)	202	0	80 (39.6%)	32.8	46.7	
最終観察日/中止時	セチリジン群	209	16 (7.7%)	72 (34.6%)	69 (33.2%)	46 (22.1%)	3 (1.4%)	1 (<1%)	1 (<1%)	208	1	88 (42.3%)	35.5	49.3	
	ケトチフェン群	202	24 (11.9%)	67 (33.2%)	79 (39.1%)	28 (13.9%)	4 (2.0%)	0	0	202	0	91 (45.0%)	38.1	52.2	

各鼻所見スコアの変化

治療期第 1 週開始日、治療期第 2 週開始日及び最終観察日又は中止時の各鼻所見（下甲介粘膜の腫脹、下甲介粘膜の色調、水性分泌量）のスコアの度数分布（例数、割合）を表 2.7.6.3-9 に示す。

下甲介粘膜の腫脹

下甲介粘膜の腫脹において、スコア 0 又はスコア 1 と判定された被験者の割合は、治療期第 1

週開始日、治療期第 2 週開始日に比し最終観察日又は中止時において、セチリジン群及びケトチフェン群共に増加した。また、スコア 2 又はスコア 3 と判定された被験者の割合は、最終観察日又は中止時において、両群共に減少した。

以上より、セチリジン群、ケトチフェン群共にほぼ同様に下甲介粘膜の腫脹の改善が認められた。

下甲介粘膜の色調

下甲介粘膜の色調において、スコア 0 又はスコア 1 と判定された被験者の割合は、治療期第 1 週開始日、治療期第 2 週開始日に比し最終観察日又は中止時において、セチリジン群、ケトチフェン群共に増加した。また、スコア 2 又はスコア 3 と判定された被験者の割合は、最終観察日又は中止時において、両群共に減少した。

以上より、セチリジン群、ケトチフェン群共にほぼ同様に下甲介粘膜の色調の改善が認められた。

水性分泌量

水性分泌量において、スコア 0 と判定された被験者の割合は、治療期第 1 週開始日、治療期第 2 週開始日に比し最終観察日又は中止時において、セチリジン群、ケトチフェン群共に増加した。また、スコア 2 又はスコア 3 と判定された被験者の割合は、最終観察日又は中止時において減少した。

以上より、セチリジン群、ケトチフェン群共にほぼ同様に水性分泌量の改善が認められた。

表 2.7.6.3-9 各鼻所見スコアの変化：A381 試験

			スコア				
			N	0	1	2	3
下甲介粘膜の腫脹 ^{a)}	治療期第1週開始日	セチリジン群	209	5 (2.4%)	41 (19.6%)	97 (46.4%)	66 (31.6%)
		ケトチフェン群	202	3 (1.5%)	34 (16.8%)	101 (50.0%)	64 (31.7%)
	治療期第2週開始日	セチリジン群	208	12 (5.8%)	65 (31.3%)	97 (46.6%)	34 (16.3%)
		ケトチフェン群	202	12 (5.9%)	69 (34.2%)	85 (42.1%)	36 (17.8%)
	最終観察日/中止時	セチリジン群	208	30 (14.4%)	74 (35.6%)	84 (40.4%)	20 (9.6%)
		ケトチフェン群	202	23 (11.4%)	83 (41.1%)	79 (39.1%)	17 (8.4%)
下甲介粘膜の色調 ^{b)}	治療期第1週開始日	セチリジン群	209	0	41 (19.6%)	77 (36.8%)	91 (43.5%)
		ケトチフェン群	202	1 (<1%)	44 (21.8%)	62 (30.7%)	95 (47.0%)
	治療期第2週開始日	セチリジン群	208	2 (<1%)	101 (48.6%)	51 (24.5%)	54 (26.0%)
		ケトチフェン群	202	4 (2.0%)	96 (47.5%)	42 (20.8%)	60 (29.7%)
	最終観察日/中止時	セチリジン群	208	18 (8.7%)	111 (53.4%)	43 (20.7%)	36 (17.3%)
		ケトチフェン群	202	16 (7.9%)	103 (51.0%)	46 (22.8%)	37 (18.3%)
水性分泌量 ^{c)}	治療期第1週開始日	セチリジン群	209	4 (1.9%)	66 (31.6%)	109 (52.2%)	30 (14.4%)
		ケトチフェン群	202	8 (4.0%)	54 (26.7%)	113 (55.9%)	27 (13.4%)
	治療期第2週開始日	セチリジン群	208	19 (9.1%)	114 (54.8%)	68 (32.7%)	7 (3.4%)
		ケトチフェン群	202	21 (10.4%)	101 (50.0%)	74 (36.6%)	6 (3.0%)
	最終観察日/中止時	セチリジン群	208	39 (18.8%)	112 (53.8%)	49 (23.6%)	8 (3.8%)
		ケトチフェン群	202	33 (16.3%)	110 (54.5%)	56 (27.7%)	3 (1.5%)

^{a)}: 下甲介粘膜の腫脹：0. なし、1. 中甲介中央までみえる、2. (3)と(1)の中間、3. 中甲介みえず

^{b)}: 下甲介粘膜の色調：0. 正常、1. 薄赤、2. 赤、3. 蒼白

^{c)}: 水性分泌量：0. なし、1. 付着程度、2. (3)と(1)の中間、3. 充満

評価項目間、評価者間の関連性検討（追加解析）

主要評価項目と副次評価項目の関連性

主要評価項目と副次評価項目の関連性について、最終観察日又は中止時における TNSS 変化量と全般改善度、TNSS 変化量と患児の印象の相関関係をそれぞれ調べ、相関係数を表 2.7.6.3-10 及び表 2.7.6.3-11 に示す。Spearman 相関係数は TNSS 変化量と全般改善度についてセチリジン群で 0.270、ケトチフェン群で 0.309、TNSS 変化量と患児の印象についてセチリジン群で 0.432、ケトチフェン群で 0.468 であった。全般改善度は、日記の鼻症状の他に、鼻所見や診察結果を加えた総合判定であることから、主要評価項目の TNSS 変化量での相関は低かったが、度数分布では項目間での成績の乖離は特に認められなかった。以上より、主要評価項目と副次評価項目については関連性が十分あるものと考え、本試験で実施した評価の妥当性があるものと考えられた。

表 2.7.6.3-10 全般改善度（最終観察日又は中止時）とTNSS変化量*の頻度集計：A381 試験

CTZ 群 (N=209)						KTF 群 (N=202)					Spearman 相関係数		Pearson 相関係数	
全般改善度						全般改善度					CTZ 群	KTF 群	CTZ 群	KTF 群
TNSS 変化量	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化				
10 \leq 11	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.270	0.309	0.261	0.313
9 \leq 10	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0				
8 \leq 9	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0				
7 \leq 8	0	1	0	0	0	1	1	1	0	0				
6 \leq 7	0	1	1	0	0	0	4	0	1	0				
5 \leq 6	3	3	5	1	0	2	7	5	0	0				
4 \leq 5	2	10	6	1	0	2	13	5	4	0				
3 \leq 4	7	13	10	2	2	2	10	5	1	0				
2 \leq 3	4	20	11	7	1	7	16	15	4	0				
1 \leq 2	2	15	12	7	1	1	16	16	10	1				
0 \leq 1	1	12	13	11	0	0	9	9	6	1				
-1 \leq 0	1	2	9	3	0	3	4	7	5	1				
-2 \leq -1	0	1	0	3	1	0	0	3	0	0				
Low \leq -2	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0				

*：変化量=(ベースライン評価期間のTNSS-全治療評価期間のTNSS)

CTZ：セチリジン、KTF：ケトチフェン

表 2.7.6.3-11 患児（被験者又は代諾者）の印象（最終観察日又は中止時）とTNSS変化量*の頻度集計：A381 試験

CTZ 群 (N=209)							KTF 群 (N=202)							Spearman 相関係数		Pearson 相関係数	
患児の印象							患児の印象							CTZ 群	KTF 群	CTZ 群	KTF 群
非常によく なった	よく なった	少し良く なった	かわら ない	少し悪く なった	悪く なった	非常に悪く なった	常によく なった	よく なった	少し良く なった	かわら ない	少し悪く なった	悪く なった	非常に悪く なった				
0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0.432	0.468	0.416	0.475
0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0				
0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0				
1	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0				
0	1	0	1	0	0	0	1	4	0	0	0	0	0				
1	9	2	0	0	0	0	3	6	4	1	0	0	0				
4	9	4	1	1	0	0	3	13	6	2	0	0	0				
6	14	11	3	0	0	0	2	8	7	1	0	0	0				
1	20	12	10	0	0	0	6	16	14	6	0	0	0				
2	10	13	10	1	1	0	2	15	24	3	0	0	0				
1	6	20	10	0	0	0	0	0	13	9	3	0	0				
0	1	7	6	0	0	1	2	3	10	5	0	0	0				
0	1	0	3	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0				
0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				

*：変化量=(ベースライン評価期間のTNSS－全治療評価期間のTNSS)

CTZ：セチリジン、KTF：ケトチフェン

医師による評価と患児（代諾者）による評価の評価者間の関係

医師による評価（全般改善度等）と患児（代諾者）による評価（患児の印象、鼻症状スコア等）における両評価者間の関係をクロス集計表で表 2.7.6.3-12 及び表 2.7.6.3-13 に示す。治療期第 2 週開始日及び最終観察日又は中止時の患児の印象と全般改善度の頻度集計では、Spearman 相関係数はセチリジン群においてそれぞれ 0.595 と 0.591、ケトチフェン群においてそれぞれ 0.632 と 0.590 であった。この結果から、医師評価と患児（代諾者）評価の間に乖離は認められなかった。医師による評価と患児（代諾者）による評価に関しては、関連性が高く、本試験で実施した評価の妥当性があるものと判断した。

表 2.7.6.3-12 患児の印象と全般改善度の頻度集計（治療期第2週開始日）：A381 試験

CTZ 群 (N=209)						KTF 群 (N=202)					Spearman 相関係数		Pearson 相関係数	
全般改善度						全般改善度					CTZ 群	KTF 群	CTZ 群	KTF 群
患児の印象	著名改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	著名改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化				
非常によくなった	3	4	0	0	0	7	5	2	0	0	0.595	0.632	0.604	0.638
よくなった	7	28	15	2	1	2	43	15	4	2				
少しよくなった	0	18	53	16	2	0	21	43	9	0				
かわらない	0	5	19	32	1	0	2	12	27	3				
少し悪くなった	0	0	0	0	2	0	1	0	2	1				
悪くなった	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
非常に悪くなった	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1				

CTZ：セチリジン、KTF：ケトチフェン

表 2.7.6.3-13 患児の印象と全般改善度の頻度集計（最終観察日又は中止時）：A381 試験

CTZ 群 (N=209)						KTF 群 (N=202)					Spearman 相関係数		Pearson 相関係数	
全般改善度						全般改善度					CTZ 群	KTF 群	CTZ 群	KTF 群
患児の印象	著名改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	著名改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化				
非常によくなった	8	7	1	0	0	16	8	0	0	0	0.591	0.590	0.591	0.583
よくなった	7	43	20	2	0	3	45	15	4	0				
少しよくなった	5	23	32	8	2	0	24	38	15	2				
かわらない	0	6	14	23	3	2	3	12	11	0				
少し悪くなった	0	1	0	1	1	0	1	1	1	1				
悪くなった	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0				
非常に悪くなった	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0				

CTZ：セチリジン、KTF：ケトチフェン

安全性

曝露状況

治験薬の投与期間は、セチリジン群では平均 15.4 日であり、ケトチフェン群では平均 15.2 日であった。セチリジン群、ケトチフェン群共に、9～15 日間治験薬を投与していた割合がそれぞれ 74.0% (165/223 例)、81.1% (176/217 例) と最も多かった。

有害事象

治療期における有害事象の発現頻度を表 2.7.6.3-14 に、いずれかの群で発現率が 3%以上の有害事象を表 2.7.6.3-15 に示す。

表 2.7.6.3-14 有害事象の発現頻度 (治療期) : A381 試験

	セチリジン群 (N=223)	ケトチフェン群 (N=217)	Total (N=440)
有害事象発現件数	77	87	164
有害事象発現例数	63 (28.3%)	67 (30.9%)	130 (29.5%)
因果関係を否定できない有害事象発現例数	7 (3.1%)	17 (7.8%)	24 (5.5%)
重篤な有害事象発現例数	1 (<1%)	0	1 (<1%)
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数	2 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)

表 2.7.6.3-15 すべての有害事象（治療期）：A381 試験（1）

		セチリジン群			ケトチフェン群		
		(N=223)			(N=217)		
器官別大分類(SOC)	基本語(PT)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)
合計		77	63	(28.3%)	87	67	(30.9%)
先天性、家族性および遺伝性障害		1	1	(<1%)	0	0	
	歯牙発育不全	1	1	(<1%)	0	0	
耳および迷路障害		1	1	(<1%)	0	0	
	耳垢栓塞	1	1	(<1%)	0	0	
眼障害		1	1	(<1%)	3	3	(1.4%)
	結膜炎	0	0		1	1	(<1%)
	アレルギー性結膜炎	0	0		1	1	(<1%)
	近視	0	0		1	1	(<1%)
	眼充血	1	1	(<1%)	0	0	
胃腸障害		4	4	(1.8%)	8	7	(3.2%)
	腹痛	2	2	(<1%)	5	4	(1.8%)
	アフタ性口内炎	0	0		1	1	(<1%)
	下痢	0	0		1	1	(<1%)
	消化不良	0	0		1	1	(<1%)
	歯肉炎	1	1	(<1%)	0	0	
	嘔吐	1	1	(<1%)	0	0	
全身障害および投与局所様態		1	1	(<1%)	7	5	(2.3%)
	異常感	1	1	(<1%)	0	0	
	倦怠感	0	0		2	2	(<1%)
	発熱	0	0		4	3	(1.4%)
	口渇	0	0		1	1	(<1%)
感染症および寄生虫症		31	30	(13.5%)	28	28	(12.9%)
	急性副鼻腔炎	0	0		2	2	(<1%)
	急性扁桃炎	3	3	(1.3%)	3	3	(1.4%)
	急性気管支炎	1	1	(<1%)	1	1	(<1%)
	胃腸炎	1	1	(<1%)	1	1	(<1%)
	麦粒腫	0	0		1	1	(<1%)
	喉頭気管気管支炎	1	1	(<1%)	0	0	
	鼻咽頭炎	16	16	(7.2%)	12	12	(5.5%)
	急性中耳炎	1	1	(<1%)	2	2	(<1%)
	耳下腺炎	1	1	(<1%)	0	0	
	咽頭炎	2	2	(<1%)	0	0	
	鼻炎	0	0		2	2	(<1%)
	副鼻腔炎	1	1	(<1%)	0	0	
	アデノウイルス感染	1	1	(<1%)	0	0	
	咽喉頭炎	3	3	(1.3%)	4	4	(1.8%)

MedDRA の版数は MedDRA/J V.8.1 である。

器官別大分類の例数の集計は、重複集計しない。

表 2.7.6.3-15 すべての有害事象（治療期）：A381 試験（2）

器官別大分類(SOC)	基本語(PT)	セチリジン群			ケトチフェン群		
		件数	例数	(%)	件数	例数	(%)
		(N=223)			(N=217)		
傷害、中毒および処置合併症		5	5	(2.2%)	4	4	(1.8%)
	節足動物咬傷	0	0		2	2	(<1%)
	鎖骨骨折	0	0		1	1	(<1%)
	手骨折	0	0		1	1	(<1%)
	損傷	1	1	(<1%)	0	0	
	関節捻挫	1	1	(<1%)	0	0	
	裂傷	1	1	(<1%)	0	0	
	挫傷	1	1	(<1%)	0	0	
	皮膚損傷	1	1	(<1%)	0	0	
臨床検査		10	9	(4.0%)	17	14	(6.5%)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	(<1%)	4	4	(1.8%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0		1	1	(<1%)
	血中ビリルビン増加	1	1	(<1%)	2	2	(<1%)
	尿中血陽性	1	1	(<1%)	0	0	
	ヘモグロビン減少	1	1	(<1%)	0	0	
	肝機能検査値異常	1	1	(<1%)	1	1	(<1%)
	尿蛋白	1	1	(<1%)	0	0	
	白血球数増加	0	0		5	5	(2.3%)
	血小板数増加	1	1	(<1%)	2	2	(<1%)
	尿中蛋白陽性	3	3	(1.3%)	2	2	(<1%)
神経系障害		5	5	(2.2%)	9	8	(3.7%)
	頭痛	3	3	(1.3%)	1	1	(<1%)
	傾眠	2	2	(<1%)	8	8	(3.7%)
腎および尿路障害		1	1	(<1%)	0	0	
	蛋白尿	1	1	(<1%)	0	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		17	14	(6.3%)	9	9	(4.1%)
	喘息	1	1	(<1%)	3	3	(1.4%)
	咳嗽	0	0		1	1	(<1%)
	発声障害	1	1	(<1%)	0	0	
	鼻出血	8	6	(2.7%)	0	0	
	咽喉頭疼痛	2	2	(<1%)	1	1	(<1%)
	湿性咳嗽	1	1	(<1%)	0	0	
	喘鳴	1	1	(<1%)	0	0	
	上気道の炎症	3	3	(1.3%)	4	4	(1.8%)
皮膚および皮下組織障害		0	0		1	1	(<1%)
	湿疹	0	0		1	1	(<1%)
血管障害		0	0		1	1	(<1%)
	起立性低血圧	0	0		1	1	(<1%)

MedDRA の版数は MedDRA/J V.8.1 である。

器官別大分類の例数の集計は、重複集計しない。

観察期

観察期に発現した有害事象は、セチリジン群では 24 例 (10.8%) に 28 件、ケトチフェン群では 22 例 (10.1%) に 26 件であった。

最も多く認められた有害事象は、セチリジン群で鼻出血が 5 例 (2.2%) に 5 件、ケトチフェン群では鼻咽頭炎及び鼻出血が各 3 例 (1.4%) に 3 件であった。

治療期

治療期に発現した有害事象は、セチリジン群では 63 例 (28.3%) に 77 件であり、ケトチフェン群では 67 例 (30.9%) に 87 件であった。

セチリジン群で最も多く認められた有害事象は鼻咽頭炎が 16 例 (7.2%) であった。1%以上の割合で認められた鼻咽頭炎以外の有害事象は、鼻出血が 6 例 (2.7%)、急性扁桃炎、咽喉頭炎、尿中蛋白陽性、頭痛及び上気道の炎症が各 3 例 (1.3%) であった。

ケトチフェン群で最も多く認められた有害事象は鼻咽頭炎が 12 例 (5.5%) であった。また、1%以上の割合で認められた鼻咽頭炎以外の有害事象は、傾眠が 8 例 (3.7%)、白血球数増加が 5 例 (2.3%)、腹痛、咽喉頭炎、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び上気道の炎症が各 4 例 (1.8%)、発熱、急性扁桃炎及び喘息が各 3 例 (1.4%) であった。

いずれかの群で発現率が 3%以上の有害事象は、鼻咽頭炎〔セチリジン群：16 例 (7.2%)、ケトチフェン群：12 例 (5.5%)〕及び傾眠〔セチリジン群：2 例 (<1%)、ケトチフェン群：8 例 (3.7%)〕であった。

また、治験薬の投与中止に至った有害事象はセチリジン群、ケトチフェン群共に 2 例であった。

治療期に発現した有害事象の重症度は、セチリジン群では、「高度」が 1 例 (<1%) に 1 件、「中等度」が 6 例 (2.7%) に 7 件、「軽度」が 57 例 (25.6%) に 69 件であり、ケトチフェン群では、「高度」が 1 例 (<1%) に 1 件、「中等度」が 2 例 (<1%) に 2 件、「軽度」が 65 例 (30.0%) に 84 件であった。なお、重症度が「高度」と判定された、急性扁桃炎 (セチリジン群) 及び鎖骨骨折 (ケトチフェン群) は、医師 (治験責任医師又は治験分担医師、以下同様) により治験薬との因果関係は否定された。

副作用

有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できないもの (「関連なし」又は「多分関連なし」以外) を「副作用」とし、その発現状況を表 2.7.6.3-16 に示す。

表 2.7.6.3-16 因果関係を否定できない有害事象（治療期）：A381 試験

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	セチリジン群 (N=223)			ケトチフェン群 (N=217)		
		件数	例数	(%)	件数	例数	(%)
合計		7	7	(3.1%)	23	17	(7.8%)
全身障害及び 投与局所様態		1	1	(<1%)	3	2	(<1%)
	異常感	1	1	(<1%)	0	0	
	倦怠感	0	0		2	2	(<1%)
	口渇	0	0		1	1	(<1%)
臨床検査		4	4	(1.8%)	11	8	(3.7%)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	(<1%)	3	3	(1.4%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0		1	1	(<1%)
	血中ビリルビン増加	1	1	(<1%)	2	2	(<1%)
	肝機能検査値異常	1	1	(<1%)	1	1	(<1%)
	白血球数増加	0	0		2	2	(<1%)
	血小板数増加	0	0		1	1	(<1%)
	尿中蛋白陽性	1	1	(<1%)	1	1	(<1%)
神経系障害		2	2	(<1%)	9	8	(3.7%)
	頭痛	0	0		1	1	(<1%)
	傾眠	2	2	(<1%)	8	8	(3.7%)

MedDRA の版数は MedDRA/J V.8.1 である。

器官別大分類の例数の集計は、重複集計しない。

治療期に発現した副作用は、セチリジン群では 7 例 (3.1%) 7 件であった。発現した副作用の重症度は、尿中蛋白陽性の 1 例は「中等度」であったが、それ以外の副作用はすべて「軽度」であり、発現した副作用はすべて処置なく回復した。

一方、ケトチフェン群で発現した副作用は 17 例 (7.8%) 23 件であった。発現した副作用の重症度は、すべて「軽度」であり、血小板数増加以外の副作用はすべて処置なく回復した。なお、血小板数増加が認められた 1 例については、被験者の同意が得られず追跡調査はできなかったため、転帰は未回復とされたが、自覚症状がないことを確認し、試験を終了した。

器官別大分類の臨床検査及び神経系障害において、セチリジン群がケトチフェン群に比べ副作用の発現率が低く、特に、傾眠における発現率はセチリジン群の方が低かった。

死亡

本試験では、死亡例は認められなかった。

その他の重篤な有害事象

本試験に組み入れられた被験者において、観察期登録前に中止した1例、セチリジン群で治験薬投与開始後に1例、重篤な有害事象が発現した。いずれの事象も、「入院又は入院期間の延長」が重篤と判断された理由であった。

観察期登録前に中止した被験者に発現した重篤な有害事象は、喘息で、重症度は「中等度」と判定され、治験薬との因果関係は、治験薬は未投与のため「関連なし」と判断された。

セチリジン群で治験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象は、急性扁桃炎で、重症度は「高度」と判定され、治験薬との因果関係は、医師により「多分関連なし」と判断された。なお、本事象が発現した被験者は、本事象により治験薬の投与を中止した。

治験薬の投与中止に至った有害事象

セチリジン群では、鼻咽頭炎の1例、急性扁桃炎の1例で治験薬を中止した。鼻咽頭炎については、治験薬投与中止後、加療により回復した。急性扁桃炎については、重篤な有害事象と判断された。

ケトチフェン群では、上気道の炎症の1例、倦怠感の1例で治験薬を中止した。なお、上気道の炎症については加療により、倦怠感については処置なく回復した。

抗ヒスタミン薬に特徴的な有害事象

抗ヒスタミン薬に特徴的に発現する傾眠及び倦怠感について着目すると、傾眠がセチリジン群では2例 (<1%)、ケトチフェン群では8例 (3.7%) で、倦怠感がセチリジン群では認められず、ケトチフェン群では2例 (<1%) であった。傾眠及び倦怠感共に、ケトチフェン群に比しセチリジン群では発現が少なかった。

臨床検査値評価

臨床検査値及び尿検査について、セチリジン群、ケトチフェン群共に観察期開始日から最終観察日又は中止時において、著明な変動を示す臨床検査項目及び尿検査項目は認められなかった。

また、副作用のうち臨床検査に関連する事象は、セチリジン群では、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、肝機能検査値異常及び尿中蛋白陽性が各1例であった。

ケトチフェン群では、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が3例、血中ビリルビン増加及び白血球数増加が各2例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝機能検査値異常、血小板数増加及び尿中蛋白陽性が各1例であった。

体温

体温について、セチリジン群、ケトチフェン群共に、観察期開始日、治療期開始日、治療期第2週開始日及び最終観察日又は中止時の各検査時期において、大きな変動は認められなかった。

患者背景の安全性評価に対する影響（追加解析）

患者背景が本剤の安全性評価に与える影響は、年齢層別、体重層別（2005年国民生活の動向から7歳児男女の平均体重24.3kgを基準とする）の有害事象、副作用発現頻度に基づき検討し、その結果をそれぞれ表2.7.6.3-17、表2.7.6.3-18に示した。セチリジン群の低年齢層、低体重層の有害事象発現率は、高年齢層、高体重層に比しやや高かったものの、対照群においても同様の傾向が認められた。

また、本試験において発現した副作用一覧を表2.7.6.3-19に示したが、発現例数が少ないものの副作用発現に特に注意すべき傾向は認められなかった。更に、合併症、前治療薬、併用薬については、評価に影響を及ぼす疾患及び薬剤を除外基準において制限していることから、安全性評価に影響しないものと判断した。

鼻炎の重症度については、その程度によっては原疾患の悪化又は他の合併疾患に与える影響も考えられるが、本試験では本剤投与により原疾患悪化例はみられておらず、鼻炎の重症度の別が安全性評価に及ぼす影響はないものと考えた。

性別については有病率が男児で高いという報告²⁾があり、本試験への組入れ比率も異なるものの、本試験における性別での鼻炎の重症度（ベースラインTNSS平均値）に差はみられていないことから部分集団ごとの安全性評価に影響しないものと考えた。

表 2.7.6.3-17 有害事象の発現頻度（治療期 年齢層別）：A381 試験

	セチリジン群		ケトチフェン群	
	低年齢層 (3歳～6歳) (N=43)	高年齢層 (7歳～14歳) (N=180)	低年齢層 (3歳～6歳) (N=39)	高年齢層 (7歳～14歳) (N=178)
有害事象発現件数	17	60	23	64
有害事象発現例数	15 (34.9%)	48 (26.7%)	19 (48.7%)	48 (27.0%)
因果関係を否定できない有害事象発現例数	2 (4.7%)	5 (2.8%)	1 (2.6%)	16 (9.0%)
重篤な有害事象発現例数	0	1 (<1%)	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数	1 (2.3%)	1 (<1%)	1 (2.6%)	1 (<1%)

表 2.7.6.3-18 有害事象の発現頻度（治療期 体重層別）：A381 試験

	セチリジン群 (N=223)		ケトチフェン群 (N=217)		合計 (N=440)	
	体重 (24.3kg 未満) (N=66)	体重 (24.3kg 以上) (N=157)	体重 (24.3kg 未満) (N=71)	体重 (24.3kg 以上) (N=146)	体重 (24.3kg 未満) (N=137)	体重 (24.3kg 以上) (N=303)
有害事象発現件数	29	48	37	50	66	98
有害事象発現例数	24 (36.4%)	39 (24.8%)	28 (39.4%)	39 (26.7%)	52 (38.0%)	78 (25.7%)
因果関係を否定できない 有害事象発現例数	4 (6.1%)	3 (1.9%)	5 (7.0%)	12 (8.2%)	9 (6.6%)	15 (5.0%)
重篤な有害事象発現例数	1 (1.5%)	0	0	0	1 (<1%)	0
治験薬の投与中止に至っ た有害事象発現例数	2 (3.0%)	0	1 (1.4%)	1 (<1%)	3 (2.2%)	1 (<1%)

表 2.7.6.3-19 セチリジン群における因果関係が否定できない有害事象の発現症例一覧（治療期）：A381 試験

年齢層	被験者 No	年齢 (歳) ^{a)}	性別	体重 (kg)	合併症 (CRF 記載)	併用薬(CRF 記載)	有害事象 (PT)	治験薬投与開始日 からの日数(日) ^{b)}	継続期間 (日) ^{c)}	重症度	治験薬の 処置	転帰	治験薬との 因果関係	重篤度
低年齢層 (3歳～6歳)	0246	3	男性	13.0	気管支喘息	テオドール D.S 20% ムコダイン細粒 50% 小児用ムコソルバン D.S 1.5% ホクナリンテープ ペリアクチン 100 倍散	傾眠	2	14	軽度	継続	回復	関連の可能性あり	重篤でない
	0744	3	男性	15.0	なし	なし	血中ビリルビン増加	15	8	軽度	該当せず	回復	多分関連あり	重篤でない
高年齢層 (7歳～14歳)	0146	8	男性	36.5	なし	アレグラ エンビナス PD	尿中蛋白陽性	16	7	中等度	該当せず	回復	関連の可能性あり	重篤でない
	0161	9	男性	30.0	なし	なし	アラニン・アミノトラン スフェラーゼ増加	15	6	軽度	該当せず	回復	多分関連あり	重篤でない
	0352	8	男性	17.4	生理的頸部 リンパ節腫脹	アレジオンドライシロップ	異常感	7	1	軽度	継続	回復	関連の可能性あり	重篤でない
	0396	11	女性	49.0	花粉症	なし	傾眠	8	8	軽度	継続	回復	関連の可能性あり	重篤でない
	0739	8	男性	24.0	なし	なし	肝機能検査値異常	18	12	軽度	該当せず	回復	関連あり	重篤でない

^{a)} 年齢=(代諾者の同意取得日-生年月日)/365.25 (小数点以下切り捨て)

^{b)} 治験薬投与後の有害事象の発現：治験薬投与開始日からの日数= (有害事象の発現日-治験薬投与開始日) +1
治験薬投与前の有害事象の発現：治験薬投与開始日からの日数= (有害事象の発現日-治験薬投与開始日)

結論

- ・ 主要評価項目である全治療評価期間における TNSS のベースライン評価期間からの変化量において、PPS では、セチリジン群のケトチフェン群に対する非劣性は検証されなかったものの、FAS では、非劣性の同等限界値を上回っていた。
- ・ 副次的評価項目である、全般改善度、患児（被験者又は代諾者）の印象及び鼻鏡検査では、最終観察日又は中止時においては、セチリジン群及びケトチフェン群は、ほぼ同様の改善を示した。
- ・ 副作用の種類及び発現頻度において、セチリジン群に特異的に発現した副作用はなく、臨床的に問題となるものは認められなかった。また、抗ヒスタミン薬の特徴として認められる傾眠及び倦怠感はケトチフェン群に比し発現が少なかった。

以上のように、今回、実施した試験では、主要な解析対象集団である PPS において対照としたケトチフェンに対するセチリジンの非劣性は検証できなかったものの、FAS での結果、最終観察日又は中止時における全般改善度、患児（被験者又は代諾者）の印象に基づいた総合的な評価ではケトチフェンとほぼ同様であった。また、安全性についても、セチリジンは傾眠の発現が少なく、臨床的に問題となるものは認められなかったことから、セチリジンは小児への投与に有用であるものと考えられた。

A275試験

【A275 試験：既提出資料 1.13.2 の 2.7.6.9 および 1.13.3 の 2.7.6.4 を転載】

2.7.6 個々の試験のまとめ A275 試験

2.7.6.4 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

<本邦>

A275 試験 (5.3.5.1-3)

試験方法の概略を表 2.7.6.4-1 に示す。

表 2.7.6.4-1 A275 試験の方法 (1)

項目	内容
標題	小児通年性アレルギー性鼻炎に対しセチリジン錠を1回10mg 1日1回又は1回5mg 1日2回投与したときの有効性及び安全性に関し、ケトチフェンドライシロップの1回1g (ケトチフェンとして1mg) 1日2回投与を対照とした検討
目的	7歳以上の小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に、セチリジン1回10mg 1日1回(就寝前)又は1回5mg 1日2回(朝食後及び就寝前)2週間経口投与したときの本剤の有効性及び安全性を、ケトチフェンドライシロップ1回1g(ケトチフェンとして1mg) 1日2回投与(朝食後及び就寝前)を対照とした無作為化二重盲検平行群間比較法により検討する。
試験デザイン	二重盲検並行群間比較試験
対象	<p>選択基準：</p> <p>(1) 診断基準：くしゃみ発作、鼻汁(鼻みず)及び鼻閉(鼻づまり)のうち、少なくとも1症状を有し、下記i、iiのアレルギー因子の診断において陽性を示す患児</p> <p>i. 観察期開始時又は観察期開始前6ヵ月以内(観察期開始日から起算して182日前から)に実施された特異的IgE*抗体検査(RAST**又はCAP-RAST***)にて、ハウスダスト、ダニを抗原としたときスコア3以上を陽性とする。</p> <p>ii. 観察期開始時に実施した鼻汁中好酸球数検査の結果、+++、++、+のいずれかの場合を陽性とする。</p> <p>(2) 重症度：観察期間中のくしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉のスコアを鼻症状スコアの基準に従い判定し、更に鼻症状重症度を基準に従い判定したとき、重症度が中等症～重症の患児</p> <p>(3) 性別：不問</p> <p>(4) 年齢：同意取得時に7歳以上15歳未満の患児</p> <p>(5) 入院・外来：外来患児</p> <p>(6) 同意：本試験への参加について法的保護者から文書にて同意が得られ、本人からも文書にてインフォームド・アセントが得られた患児</p> <p>除外基準：</p> <p>(1) セチリジン製剤及びケトチフェン製剤の成分、又はヒドロキシジンに対し過敏症の既往歴のある患児</p> <p>(2) てんかん等の痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患児</p> <p>(3) 薬物過敏症の既往のある患児</p>

*IgE：Immunoglobulin E

**RAST：Radioallergosorbent test

***CAP-RAST：Capsulated hydrophilic carrier polymer system -Radioallergosorbent test

表 2.7.6.4-1 A275 試験の方法 (2)

項 目	内 容
対象	<p>(4) 観察期開始前 6 ヶ月以内（観察期開始日から起算して 182 日前から）に他の治験に参加していた患児及び同意取得時に他の治験に参加している患児</p> <p>(5) 治験薬の効果判定に影響を及ぼすと考えられる次の薬剤（内服薬、注射薬、点鼻を含む吸入薬、点眼薬）を観察期開始前 1 週間以内（観察期開始日から起算して 7 日前から）に使用している患児</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 抗ヒスタミン薬 ・ ケミカルメディエーター遊離抑制薬 ・ Th2 サイトカイン阻害薬 ・ ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・ トロンボキサン A2 受容体拮抗薬 ・ トロンボキサン合成酵素阻害薬 ・ アレルギー性鼻炎の適応を持つ生物製剤及びワクチン療法剤 ・ 副腎皮質ホルモン薬（副腎皮質ホルモン配合剤を含む） <p>なお、皮膚塗布用の外用薬についてはアトピー性皮膚炎治療ガイドラインにて I 群（ストロングスト）、II 群（ベリーストロング）及び III 群（ストロング）に分類される薬剤を使用している患児とする。眼軟膏、点眼及び耳科用液等の外用薬もこれに準ずる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 血管収縮点鼻薬 ・ 抗コリン薬（吸入薬のみ） ・ 降圧薬 ・ 総合感冒薬 ・ 漢方薬（小青竜湯） ・ 市販鼻炎用薬（内服薬、点鼻を含む吸入薬） <p>(6) 血管運動性鼻炎、好酸球増多性鼻炎の患児</p> <p>(7) 治験薬の効果判定を妨げる程度の急性・慢性鼻炎、肥厚性鼻炎、副鼻腔炎、鼻中隔彎曲症、鼻茸、アデノイド炎、上気道炎を合併する患児</p> <p>(8) 副腎皮質ホルモン薬（副腎皮質ホルモン配合剤を含む）による薬物治療を要する喘息を合併する患児</p> <p>(9) 減感作療法又は非特異的変調療法を開始し、維持量に達していない患児</p> <p>(10) 花粉を重複アレルゲンとして有している患児で、治験期間がその花粉の飛散期に該当すると判断された患児</p> <p>(11) 悪性新生物を有する患児</p> <p>(12) 重篤な（例えば入院が必要又は手術の適応となる）肝障害、腎障害又は心疾患、骨髄疾患、血液疾患、精神病、感染症、その他の重篤な合併症を有する患児</p> <p>(13) 妊婦、授乳婦及び妊娠している可能性のある女性患児</p> <p>(14) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験実施にあたり対象として不適と判断した患児</p>
目標症例数	<p>150 例：セチリジン 10 mg 1 日 1 回投与群：45 例 セチリジン 5 mg 1 日 2 回投与群：45 例 ケトチフェン群：60 例</p> <p>設定根拠：本邦での成人を対象とした通年性アレルギー性鼻炎に対するセチリジン第 III 相比較試験において、くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉の合計スコアについて観察期間から 4 週間後の変化量の共通標準偏差は 1.54 であった。この共通標準偏差を用いて、有意水準 $\alpha=2.5\%$（片側）、$\Delta=1.0$ として、セチリジン群がケトチフェン群に対して非劣性を検出力 80% 以上で検証するための症例数を算出すると、ケトチフェン群が 45 例、各セチリジン群が 34 例必要となる。評価不能症例を考慮して、ケトチフェン群 60 例、各セチリジン群 45 例と設定した。</p> <p>《デルタの設定根拠》 今回設定した Δ（デルタ）=1.0 は、3 つの鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の最大合計スコア 12 のうちの 1 である。各症状スコアは「鼻アレルギー診療ガイドライン 6」の重症度分類基準を参考に設定しており、Δ（デルタ）の 1 は 3 つの鼻症状スコアの合計が KTF 投与群に対して CTZ 投与群が 1 を超えて劣らないという意味であり、1 つの症状スコアが 1 変化すれば、それを検出できる感度として設定した。</p>

表 2.7.6.4-1 A275 試験の方法 (3)

項目	内容																								
用法・用量	<p>セチリジン 10 mg 1 日 1 回投与群： 朝食後にセチリジンプラセボ錠 2 錠及びケトチフェンプラセボドライシロップ 1 包、就寝前にセチリジン 5 mg 錠 2 錠及びケトチフェンプラセボドライシロップ 1 包を経口投与する。</p> <p>セチリジン 5 mg 1 日 2 回投与群： 朝食後にセチリジン 5 mg 錠及びプラセボ錠を各 1 錠及びケトチフェンプラセボドライシロップ 1 包、就寝前にセチリジン 5 mg 錠及びプラセボ錠を各 1 錠及びケトチフェンプラセボドライシロップ 1 包を経口投与する。</p> <p>ケトチフェン群： 朝食後にセチリジンプラセボ錠を 2 錠及びケトチフェン 0.1% ドライシロップ 1 包 (ケトチフェン 1 mg)、就寝前にセチリジンプラセボ錠を 2 錠及びケトチフェン 0.1% ドライシロップ 1 包 (ケトチフェン 1 mg) を経口投与する。</p>																								
試験期間	観察期間：1 週間、治療期間：2 週間の計 3 週間																								
評価方法 (項目) 及び評価基準	<p>有効性：</p> <p><主要評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> 治療期終了時 (投与 2 週間又は中止時) における総合症状スコア [副次的評価項目の T3SS で、くしゃみ発作、鼻汁の 1 日の平均回数及び鼻閉の平均スコアの計算式により算出した集計期間毎の各スコア (他覚所見で補正[*]) の合計] の観察期からの変化量 <p>※ 各スコアに対し、鼻鏡検査及び来院時の診察結果を総合的に勘案し、医師が判定する。</p> <p><副次的評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> T3SS：以下の式にて判定又は算出されたくしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉の症状スコアを各集計期間で合計する。 <p><くしゃみ発作及び鼻汁の集計方法></p> <p>日記に記入された各症状のデータを症状別に下記の式に当てはめ、各集計期間ごとに 1 日の平均回数として算出し、鼻症状スコアの基準に従い判定する。</p> $1 \text{ 日の平均回数} = \frac{\text{午前及び午後回数の総合計}}{\text{評価回数 (午前及び午後データが記入されている日記欄の総数)}} \times 2$ <p><鼻閉の集計方法></p> <p>日記に記入された症状のデータを下記の式に当てはめ、各集計期間ごとに平均スコアとして算出する。</p> $\text{平均スコア} = \frac{\text{午前及び午後スコアの総合計}}{\text{評価回数 (午前及び午後データが記入されている日記欄の総数)}}$ <p>※ 鼻症状スコア</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>4</th> <th>3</th> <th>2</th> <th>1</th> <th>0</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>くしゃみ発作*</td> <td>21 回以上</td> <td>20～11 回</td> <td>10～6 回</td> <td>5～1 回</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>鼻汁+</td> <td>21 回以上</td> <td>20～11 回</td> <td>10～6 回</td> <td>5～1 回</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>鼻閉</td> <td>完全につまっている</td> <td>鼻閉が非常に強く、口呼吸がかなり時間あり</td> <td>鼻閉が強く、口呼吸が時々あり</td> <td>口呼吸は全くないが鼻閉あり</td> <td>なし</td> </tr> </tbody> </table> <p>*：1 日の平均くしゃみ発作回数にて判定。くしゃみが 1 度に何度続いてもくしゃみ発作回数は 1 回と数える</p> <p>+：1 日の平均鼻汁回数にて判定。1 度に数回鼻を擤んでも鼻汁回数は 1 回と数える。</p>		4	3	2	1	0	くしゃみ発作*	21 回以上	20～11 回	10～6 回	5～1 回	0	鼻汁+	21 回以上	20～11 回	10～6 回	5～1 回	0	鼻閉	完全につまっている	鼻閉が非常に強く、口呼吸がかなり時間あり	鼻閉が強く、口呼吸が時々あり	口呼吸は全くないが鼻閉あり	なし
	4	3	2	1	0																				
くしゃみ発作*	21 回以上	20～11 回	10～6 回	5～1 回	0																				
鼻汁+	21 回以上	20～11 回	10～6 回	5～1 回	0																				
鼻閉	完全につまっている	鼻閉が非常に強く、口呼吸がかなり時間あり	鼻閉が強く、口呼吸が時々あり	口呼吸は全くないが鼻閉あり	なし																				

表 2.7.6.4-1 A275 試験の方法 (4)

項目	内容																																																										
評価方法 (項目) 及び評価基準	<p>※ 鼻症状重症度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="5">くしゃみ発作又は鼻汁のスコア*</th> </tr> <tr> <th>4</th> <th>3</th> <th>2</th> <th>1</th> <th>0</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th rowspan="5">鼻閉スコア</th> <th>4</th> <td>最重症</td> <td>最重症</td> <td>最重症</td> <td>最重症</td> <td>最重症</td> </tr> <tr> <th>3</th> <td>最重症</td> <td>重症</td> <td>重症</td> <td>重症</td> <td>重症</td> </tr> <tr> <th>2</th> <td>最重症</td> <td>重症</td> <td>中等症</td> <td>中等症</td> <td>中等症</td> </tr> <tr> <th>1</th> <td>最重症</td> <td>重症</td> <td>中等症</td> <td>軽症</td> <td>軽症</td> </tr> <tr> <th>0</th> <td>最重症</td> <td>重症</td> <td>中等症</td> <td>軽症</td> <td>無症状</td> </tr> </tbody> </table> <p>* : くしゃみ発作又は鼻汁の強い方にて判定</p> <ul style="list-style-type: none"> • T2SS : T3SS にて記載されている、くしゃみ発作及び鼻汁の式にて判定又は算出されたくしゃみ発作及び鼻汁の症状スコアを各集計期間ごとで合計する。 • 症状別スコア (くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉) • 全般改善度 <ul style="list-style-type: none"> ※ 5段階スケール : 1=著明改善、2=中等度改善、3=軽度改善、4=不変、5=悪化 • 鼻鏡検査 <ul style="list-style-type: none"> ※ 鼻鏡検査のスコア <table border="1"> <thead> <tr> <th>所見 \ スコア</th> <th>3</th> <th>2</th> <th>1</th> <th>0</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th>下甲介粘膜の腫脹</th> <td>中甲介みえず</td> <td>3と1の間</td> <td>中甲介中央までみえる</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <th>水性分泌量</th> <td>充満</td> <td>3と1の間</td> <td>附着程度</td> <td>なし</td> </tr> </tbody> </table> <p>安全性 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 有害事象 • 臨床検査値 			くしゃみ発作又は鼻汁のスコア*					4	3	2	1	0	鼻閉スコア	4	最重症	最重症	最重症	最重症	最重症	3	最重症	重症	重症	重症	重症	2	最重症	重症	中等症	中等症	中等症	1	最重症	重症	中等症	軽症	軽症	0	最重症	重症	中等症	軽症	無症状	所見 \ スコア	3	2	1	0	下甲介粘膜の腫脹	中甲介みえず	3と1の間	中甲介中央までみえる	なし	水性分泌量	充満	3と1の間	附着程度	なし
				くしゃみ発作又は鼻汁のスコア*																																																							
		4	3	2	1	0																																																					
鼻閉スコア	4	最重症	最重症	最重症	最重症	最重症																																																					
	3	最重症	重症	重症	重症	重症																																																					
	2	最重症	重症	中等症	中等症	中等症																																																					
	1	最重症	重症	中等症	軽症	軽症																																																					
	0	最重症	重症	中等症	軽症	無症状																																																					
所見 \ スコア	3	2	1	0																																																							
下甲介粘膜の腫脹	中甲介みえず	3と1の間	中甲介中央までみえる	なし																																																							
水性分泌量	充満	3と1の間	附着程度	なし																																																							
解析方法	<p>有効性 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 総合症状スコアの観察期からの変化量について観察期スコア (ベースライン) を共変量とした共分散分析から得られた調整済み平均値 (LSM) により、対照薬であるケトチフェン群に対するセチリジン群全体 (1日2回投与群及び1日1回投与群) の非劣性検証を行う。なお、$\Delta=1.0$、有意水準$\alpha=2.5\%$ (片側) とする。検証手順としては、セチリジン 10 mg 1日1回投与群及びセチリジン 5 mg 1日2回投与群を併合して、ケトチフェン群との非劣性を検証する。セチリジン群がケトチフェン群に対して非劣性が検証された場合、セチリジン 10 mg 1日1回投与群、セチリジン 5 mg 1日2回投与群、ケトチフェン群の各群間差の点推定値及び95%信頼区間等を算出して比較検討する。なお、非劣性検証の基準は、セチリジン 10 mg 1日1回投与群及びセチリジン 5 mg 1日2回投与群を併合して、ケトチフェン群と比較し、セチリジン群がケトチフェン群に対して調整済み平均値 (LSM) が Δ (デルタ) =1.0 以上劣らないという確率が 2.5% (片側) 以下であるとき、非劣性が検証されたとする。 • T2SS について、各評価における T2SS の観察期間からの変化量を算出する。 • 全般改善度について、中等度改善以上の改善率を算出する。 <p>安全性 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 有害事象及び副作用の発現頻度及び発現率を算出し、セチリジン群とケトチフェン群を比較する。 • 投与前後における臨床検査値の変動について検討する。 																																																										
治験実施医療機関	17 施設																																																										
治験実施期間	20 年 月 ~ 20 年 月																																																										

症例の内訳

本試験では 242 例が組み入れられ、149 例（セチリジン 5 mg 1 日 2 回投与群：43 例、セチリジン 10 mg 1 日 1 回投与群：43 例、ケトチフェン群：63 例）が無作為化され、そのうち 4 例（セチリジン 5 mg 1 日 2 回投与群：1 例、ケトチフェン群：3 例）が試験を中止し、145 例（セチリジン 5 mg 1 日 2 回投与群：42 例、セチリジン 10 mg 1 日 1 回投与群：43 例、ケトチフェン群：60 例）が試験を完了した。

本試験における症例の内訳を図 2.7.6.4-1 に示す。

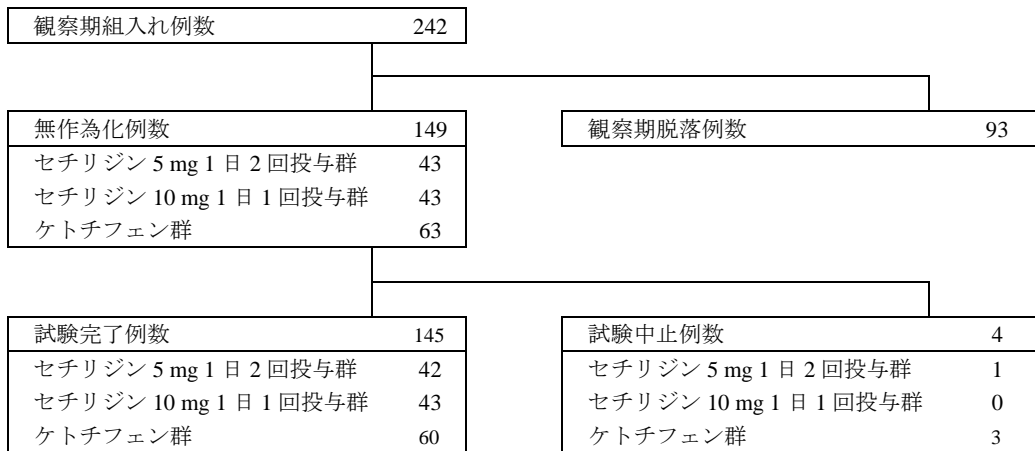


図 2.7.6.4-1 症例の内訳：A275 試験

中止・脱落

本試験における中止例は、セチリジン 5 mg 1 日 2 回投与群 1 例（2.3%）及びケトチフェン群 3 例（4.8%）の計 4 例（2.7%）であり、セチリジン 10 mg 1 日 1 回投与群では中止例はみられなかった。中止理由は 4 例共に有害事象の発現によるものであった。

解析対象集団の内訳

解析対象集団の内訳を図 2.7.6.4-2 に示す。

安全性解析対象集団は、無作為化され、治験薬を一度でも服薬した 149 例であった。FAS は、安全性解析対象集団と同様の 149 例が対象であった。PPS は、FAS から治験実施計画書の逸脱症例等 7 例を除いた 142 例（セチリジン 5 mg 1 日 2 回投与群：42 例、セチリジン 10 mg 1 日 1 回投与群：42 例、ケトチフェン群：58 例）であった。PPS 除外例 7 例の除外理由は、セチリジン 5 mg 1 日 2 回投与群で「治験早期中止」が 1 例、セチリジン 10 mg 1 日 1 回投与群で「選択・除外基準違反」が 1 例、ケトチフェン群で「治験早期中止」が 3 例、「服薬量不良」が 2 例であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ A275 試験

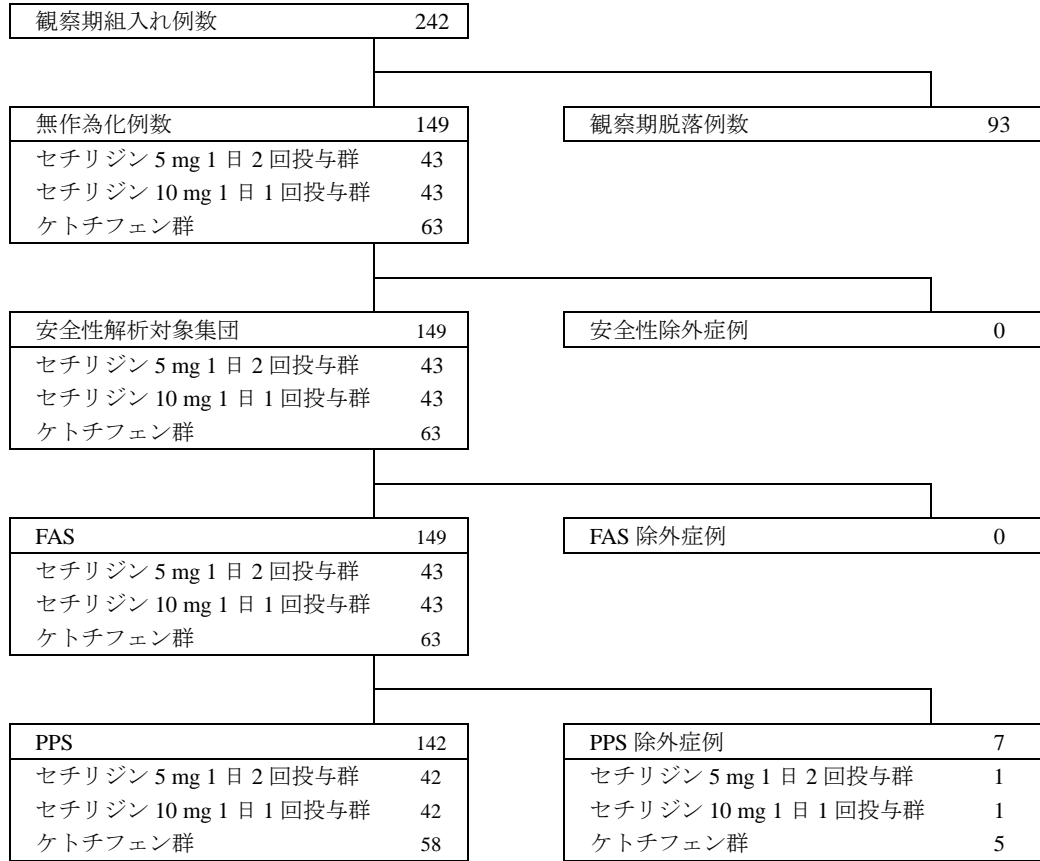


図 2.7.6.4-2 解析対象集団の内訳：A275 試験

被験者背景

FASにおける人口統計学的特性を表 2.7.6.4-2 に示す。

本試験において、被験者の年齢は 7.0~14.9 歳の範囲内であり、平均年齢は 10.79±1.93 歳であった。7 歳以上 12 歳未満は、セチリジン 10 mg 1 日 1 回投与群 30 例 (69.8%) セチリジン 5 mg 1 日 2 回投与群 29 例 (67.4%) 及びケトチフェン群 46 例 (73.0%) であり、ケトチフェン群の年齢がわずかに低かった。性別は、3/4 が男児であったが、投与群間に統計学的な有意差は認められなかった。平均身長は 141.06±12.50 cm、平均体重は 36.40±11.18 kg であった。人口統計学的特性のいずれの因子においても、投与群間に統計学的な偏りは認められなかった。

表 2.7.6.4-2 人口統計学的特性 (FAS) : A275 試験

		セチリジン 群全体 (86 例)	セチリジン 10 mg OD 群 (43 例)	セチリジン 5 mg BID 群 (43 例)	ケトチフェン 群 (63 例)	合計 (149 例)	Test ^{a)}
年齢 (歳)	平均値(SD)	10.98 (1.80)	10.83 (1.76)	11.13 (1.84)	10.54 (2.09)	10.79 (1.93)	NS
	中央値	10.79	10.59	10.93	10.12	10.52	
	最小値 - 最大値	7.2 - 14.9	7.2 - 14.1	7.2 - 14.9	7.0 - 14.9	7.0 - 14.9	
年齢 分類	7 歳以上 12 歳未満	59 (68.6%)	30 (69.8%)	29 (67.4%)	46 (73.0%)	105 (70.5%)	NS
	12 歳以上 15 歳未満	27 (31.4%)	13 (30.2%)	14 (32.6%)	17 (27.0%)	44 (29.5%)	
性別	女児	25 (29.1%)	13 (30.2%)	12 (27.9%)	11 (17.5%)	36 (24.2%)	NS
	男児	61 (70.9%)	30 (69.8%)	31 (72.1%)	52 (82.5%)	113 (75.8%)	
人種	アジア人	86 (100.0%)	43 (100.0%)	43 (100.0%)	63 (100.0%)	149 (100.0%)	NS
体重 (kg)	平均値(SD)	36.55 (10.15)	36.01 (9.81)	37.09 (10.58)	36.20 (12.52)	36.40 (11.18)	NS
	中央値	34.00	34.00	33.00	34.00	34.00	
	Q1-Q3	29.00 - 41.00	29.00 - 40.00	29.00 - 43.00	27.00 - 44.00	28.00 - 42.00	
	最小値-最大値	23.0 - 73.0	23.0 - 73.0	23.0 - 63.0	19.0 - 77.0	19.0 - 77.0	
身長 (cm)	平均値(SD)	141.26 (11.20)	141.16 (10.50)	141.36 (11.99)	140.79 (14.18)	141.06(12.50)	NS
	中央値	140.00	140.00	141.00	137.00	140.00	
	Q1-Q3	132.00 - 148.00	132.00 - 148.00	131.00 - 151.00	130.00 - 149.40	131.00 - 148.0	
	最小値-最大値	120.0 - 167.0	121.3 - 166.0	120.0 - 167.0	115.0 - 178.0	115.0 - 178.0	
入院 外来	外来	86 (100.0%)	43 (100.0%)	43 (100.0%)	63 (100.0%)	149 (100.0%)	NS
	入院	0	0	0	0	0	

^{a)} : Fisher直接確率検定

NS : 有意差なし

FASにおける通年性アレルギー性鼻炎の罹病期間を表 2.7.6.4-3 に示す。

罹病期間は 0.0~14.7 年の範囲内であり、中央値は約 3.6 年であった。投与群別にみると、セチリジン 10 mg 1 日 1 回投与群 3.3 年及びケトチフェン群の 3.5 年に比し、セチリジン 5 mg 1 日 2 回

投与群では4.3年であった。

表 2.7.6.4-3 通年性アレルギー性鼻炎の罹病期間（年）（FAS）：A275 試験

	セチリジン 群全体 (86例)	セチリジン 10 mg OD 群 (43例)	セチリジン 5 mg BID 群 (43例)	ケトチフェン 群 (63例)	合計 (149例)
<1年	17 (19.8%)	9 (20.9%)	8 (18.6%)	11 (17.5%)	28 (18.8%)
≥1年<3年	16 (18.6%)	7 (16.3%)	9 (20.9%)	12 (19.0%)	28 (18.8%)
≥3年	46 (53.5%)	23 (53.5%)	23 (53.5%)	35 (55.6%)	81 (54.4%)
不明	7 (8.1%)	4 (9.3%)	3 (7.0%)	5 (7.9%)	12 (8.1%)
例数	79	39	40	58	137
平均値(SD)	3.96 (3.10)	3.78 (2.90)	4.13 (3.31)	3.93 (2.90)	3.94 (3.00)
中央値	3.67	3.33	4.33	3.54	3.58
Q1-Q3	1.3 - 6.3	1.2 - 6.3	1.4 - 6.0	1.3 - 5.8	1.3 - 6.0
最小値 - 最大値	0.0 - 14.7	0.0 - 10.4	0.0 - 14.7	0.0 - 11.3	0.0 - 14.7

FASにおける鼻症状の発現期間を表 2.7.6.4-4 に示す。

鼻症状の発現期間は0~72ヵ月の範囲内であり、中央値は1.3ヵ月であった。投与群別にみると、セチリジン10mg1日1回投与群1.8ヵ月、セチリジン5mg1日2回投与群0.8ヵ月、ケトチフェン群1.5ヵ月であった。

表 2.7.6.4-4 鼻症状の発現期間（ヵ月）（FAS）：A275 試験

	セチリジン 群全体 (86例)	セチリジン 10 mg OD 群 (43例)	セチリジン 5 mg BID 群 (43例)	ケトチフェン 群 (63例)	合計 (149例)
平均値(SD)	6.72 (14.51)	6.19 (12.52)	7.24 (16.38)	5.21 (11.90)	6.08 (13.44)
中央値	1.05	1.81	0.82	1.45	1.28
Q1-Q3	0.1 - 5.3	0.2 - 5.3	0.0 - 5.6	0.2 - 3.0	0.2 - 4.3
最小値 - 最大値	0.0 - 72.0	0.0 - 58.4	0.0 - 72.0	0.0 - 70.8	0.0 - 72.0

FASにおける投与開始前の症状スコアを表 2.7.6.4-5 に示す。

観察期間1週間の鼻症状のくしゃみ、鼻汁及び鼻閉の3症状の合計から総合症状スコアを算出した。FAS解析対象における平均総合症状スコアは 5.4 ± 1.4 、中央値は5.0であった。投与群別にみると、セチリジン10mg1日1回投与群 5.1 ± 1.2 、セチリジン5mg1日2回投与群 5.6 ± 1.6 、ケトチフェン群 5.5 ± 1.2 であり、セチリジン10mg1日1回投与群で低い値であったが、統計学的な有意差は認められなかった〔 $p > 0.15$ 、F検定（一元配置分散分析）〕。また、症状別にみると、くしゃみ及び鼻汁の平均症状スコアがそれぞれ 1.4 ± 0.8 及び 1.7 ± 0.8 に比し、鼻閉が 2.3 ± 0.6 と最も高度であった。

表 2.7.6.4-5 投与開始前の症状スコア (FAS) : A275 試験

		セチリジン 群全体 (86 例)	セチリジン 10 mg OD 群 (43 例)	セチリジン 5 mg BID 群 (43 例)	ケトチフェン 群 (63 例)	合計 (149 例)	Test ^{a)}
総合症状 スコア	平均値(SD)	5.3(1.4)	5.1(1.2)	5.6(1.6)	5.5(1.2)	5.4(1.4)	NS
	中央値	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	
	Q1-Q3	4.0-6.0	4.0-6.0	4.0-7.0	5.0-6.0	4.0-6.0	
	最小値-最大値	3-9	3-8	3-9	3-9	3-9	
くしゃみ	平均値(SD)	1.4(0.8)	1.2(0.6)	1.6(0.8)	1.5(0.8)	1.4(0.8)	-
	中央値	1.0	1.0	2.0	1.0	1.0	
	Q1-Q3	1.0-2.0	1.0-1.0	1.0-2.0	1.0-2.0	1.0-2.0	
	最小値-最大値	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	
鼻汁	平均値(SD)	1.7(0.8)	1.6(0.7)	1.9(0.9)	1.7(0.8)	1.7(0.8)	-
	中央値	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	
	Q1-Q3	1.0-2.0	1.0-2.0	1.0-3.0	1.0-2.0	1.0-2.0	
	最小値-最大値	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	
鼻閉	平均値(SD)	2.2(0.6)	2.3(0.7)	2.1(0.6)	2.3(0.6)	2.3(0.6)	-
	中央値	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	
	Q1-Q3	2.0-3.0	2.0-3.0	2.0-2.0	2.0-3.0	2.0-3.0	
	最小値-最大値	1-4	1-4	1-3	1-3	1-4	

^{a)}: F検定 (一元配置分散分析: 観察期の3群間の比較)

NS: 有意差なし ($\alpha=0.15$)

有効性

主要評価項目

総合症状スコアの変化量

PPS における総合症状スコアを表 2.7.6.4-6 に、FAS における総合症状スコアを表 2.7.6.4-7 に示す。

本試験における主要な解析対象は PPS、副次的な解析対象を FAS とした。また、本試験における主要評価項目は治療終了時 (投与 2 週間又は中止時) における観察期からの総合症状スコアの変化量とした。

PPS における観察期からの調整済み平均変化量は、セチリジン群全体で 0.64 ± 0.20 (平均値 \pm SE、以下同様)、セチリジン 10 mg 1 日 1 回投与群の 0.49 ± 0.28 、セチリジン 5 mg 1 日 2 回投与群の 0.79 ± 0.28 に比し、ケトチフェン群では 1.26 ± 0.24 であった。セチリジン群全体とケトチフェン群の調整済み平均値の差は -0.63 であり、両側 95% 信頼区間は $-1.24 \sim -0.01$ であった。算出された変化量の差の両側 95% 信頼区間の下限値 -1.24 が同等限界値である -1.0 を下回っていたため、セチリジン群のケトチフェン群に対する非劣性は検証できなかった。

セチリジン群間の比較では、セチリジン 10 mg 1 日 1 回投与群及びセチリジン 5 mg 1 日 2 回投与群における観察期からの調整済み平均値の差は -0.29 、両側 95% 信頼区間は $-1.09 \sim 0.50$ であり、セチリジン 5 mg 1 日 2 回投与群においてより症状の改善がみられた。FAS においても同様の結果であった。

表 2.7.6.4-6 総合症状スコア (PPS) : A275 試験

投与群	例数	観察期	治療期 終了時	観察期からの 平均変化量 ^{a)}	観察期からの 調整済み平均変化量 ^{b)}
		平均値(SD)	平均値(SD)	平均値(SD)	平均値(SE)
セチリジン 群全体	84	5.33(1.39)	4.71(1.84)	0.62(1.93)	0.64(0.20)
セチリジン 10 mg OD 群	42	5.02(1.09)	4.74(1.68)	0.29(1.61)	0.49(0.28)
セチリジン 5 mg BID 群	42	5.64(1.59)	4.69(2.01)	0.95(2.16)	0.79(0.28)
ケトチフェン群	58	5.41(1.09)	4.12(1.90)	1.29(2.03)	1.26(0.24)
投与群間の比較				調整済み平均値 ^{b)}	95%信頼区間 ^{b)}
セチリジン群全体 vs ケトチフェン群				-0.63	[-1.24 ; -0.01]
セチリジン 10 mg OD 群 vs セチリジン 5 mg BID 群				-0.29	[-1.09 ; 0.50]

^{a)} : 観察期からの変化量=観察期の総合症状スコア-治療期終了時の総合症状スコア

^{b)} : 調整済み変化量及び95%信頼区間は観察期の総合症状スコアを共変量とした共分散分析により算出した。

表 2.7.6.4-7 総合症状スコア (FAS) : A275 試験

投与群	例数	観察期	治療期 終了時	観察期からの 平均変化量 ^{a)}	観察期からの 調整済み平均変化量 ^{b)}
		平均値(SD)	平均値(SD)	平均値(SD)	平均値(SE)
セチリジン 群全体	86	5.34(1.43)	4.70(1.83)	0.64(1.92)	0.68(0.19)
セチリジン 10 mg OD 群	43	5.09(1.17)	4.74(1.66)	0.35(1.65)	0.53(0.27)
セチリジン 5 mg BID 群	43	5.58(1.62)	4.65(2.00)	0.93(2.14)	0.84(0.27)
ケトチフェン群	63	5.52(1.24)	4.24(1.91)	1.29(1.97)	1.22(0.22)
投与群間の比較				調整済み平均値 ^{b)}	95%信頼区間 ^{b)}
セチリジン群全体 vs ケトチフェン群				-0.54	[-1.13 ; 0.05]
セチリジン 10 mg OD 群 vs セチリジン 5 mg BID 群				-0.30	[-1.07 ; 0.47]

^{a)} : 観察期からの変化量=観察期の総合症状スコア-治療期終了時の総合症状スコア

^{b)} : 調整済み変化量及び95%信頼区間は観察期の総合症状スコアを共変量とした共分散分析により算出した。

副次的評価項目

T3SS

PPSにおける投与1週後、投与2週後及び全治療期間のT3SSを表2.7.6.4-8～表2.7.6.4-10に示す。

投与1週後におけるT3SSの観察期からの調整済み平均変化量はセチリジン群全体(平均値±SE、以下同様)0.72±0.14、ケトチフェン群で1.11±0.17であり、セチリジン10mg1日1回投与

2.7.6 個々の試験のまとめ A275 試験

群 0.44 ± 0.20 、セチリジン 5 mg 1 日 2 回投与群 0.99 ± 0.20 であった。セチリジン群全体及びケトチフェン群の調整済み平均値の差は -0.40 であり、両側 95%信頼区間は $-0.84 \sim 0.05$ であった。算出された両側 95%信頼区間の下限値 -0.84 は、主要評価項目で設定された同等限界値を参考にすると、同等限界値 -1.0 を上回っていたことから、セチリジン群全体及びケトチフェン群において同様の改善が得られたことが示唆された。

セチリジン 10 mg 1 日 1 回投与群及びセチリジン 5 mg 1 日 2 回投与群の調整済み平均値の差は -0.55 、両側 95%信頼区間は $-1.12 \sim 0.03$ であり、セチリジン 5 mg 1 日 2 回投与群でより症状の改善がみられた。

セチリジン 5 mg 1 日 2 回投与群及びケトチフェン群の調整済み平均値の差は -0.12 、両側 95%信頼区間は $-0.65 \sim 0.40$ であり、算出された両側 95%信頼区間の下限値 -0.65 が同等限界値である -1.0 を上回っていたため、ほぼ同様の改善がみられた。一方、セチリジン 10 mg 1 日 1 回投与群及びケトチフェン群の差は -0.67 、両側 95%信頼区間は $-1.20 \sim -0.14$ であり、ケトチフェン群における改善効果が高かった。

表 2.7.6.4-8 T3SS—投与 1 週後 (PPS) : A275 試験

投与群	例数	観察期	投与 1 週後	観察期からの 平均変化量 ^{a)}	観察期からの 調整済み平均変化量 ^{b)}
		平均値(SD)	平均値(SD)	平均値(SD)	平均値(SE)
セチリジン 群全体	84	5.31(1.38)	4.61(1.52)	0.70(1.60)	0.72(0.14)
セチリジン 10 mg OD 群	42	4.98(1.05)	4.74(1.42)	0.24(1.36)	0.44(0.20)
セチリジン 5 mg BID 群	42	5.64(1.59)	4.48(1.63)	1.17(1.71)	0.99(0.20)
ケトチフェン群	58	5.38(1.11)	4.24(1.22)	1.14(1.39)	1.11(0.17)
投与群間の比較				調整済み平均値 ^{b)}	95%信頼区間 ^{b)}
セチリジン群全体 vs ケトチフェン群				-0.40	[-0.84 ; 0.05]
セチリジン 10 mg OD 群 vs ケトチフェン群				-0.67	[-1.20 ; -0.14]
セチリジン 5 mg BID 群 vs ケトチフェン群				-0.12	[-0.65 ; 0.40]
セチリジン 10 mg OD 群 vs セチリジン 5 mg BID 群				-0.55	[-1.12 ; 0.03]

^{a)} : T3SSの観察期からの変化量=観察期のT3SS—投与 1 週後又は中止時のT3SS

^{b)} : 調整済み変化量及び 95%信頼区間は投与群を因子として観察期のスコアを共変量とした共分散分析により算出した。

表 2.7.6.4-9 T3SS-投与 2 週間又は中止時 (PPS) : A275 試験

投与群	例数	観察期	投与 2 週間後	観察期からの 平均変化量 ^{a)}	観察期からの 調整済み平均変化量 ^{b)}
		平均値(SD)	平均値(SD)	平均値(SD)	平均値(SE)
セチリジン 群全体	84	5.31(1.38)	4.73(1.84)	0.58(1.89)	0.60(0.20)
セチリジン 10 mg OD 群	42	4.98(1.05)	4.74(1.68)	0.24(1.53)	0.47(0.28)
セチリジン 5 mg BID 群	42	5.64(1.59)	4.71(2.00)	0.93(2.16)	0.73(0.28)
ケトチフェン群	58	5.38(1.11)	4.17(1.90)	1.21(2.14)	1.18(0.24)
投与群間の比較				調整済み平均値 ^{b)}	95%信頼区間 ^{b)}
セチリジン群全体 vs ケトチフェン群				-0.58	[-1.19 ; 0.04]
セチリジン 10 mg OD 群 vs ケトチフェン群				-0.71	[-1.45 ; 0.03]
セチリジン 5 mg BID 群 vs ケトチフェン群				-0.45	[-1.18 ; 0.29]
セチリジン 10 mg OD 群 vs セチリジン 5 mg BID 群				-0.26	[-1.07 ; 0.54]

^{a)} : T3SSの観察期からの変化量=観察期のT3SS-投与 2 週間又は中止時のT3SS

^{b)} : 調整済み変化量及び 95%信頼区間は投与群を因子として観察期のスコアを共変量とした共分散分析により算出した。

表 2.7.6.4-10 T3SS-全治療期間 (PPS) : A275 試験

投与群	例数	観察期	全治療期間	観察期からの 平均変化量 ^{a)}	観察期からの 調整済み平均変化量 ^{a)}
		平均値(SD)	平均値(SD)	平均値(SD)	平均値(SE)
セチリジン 群全体	84	5.31(1.38)	4.68(1.65)	0.63(1.73)	0.65(0.16)
セチリジン 10 mg OD 群	42	4.98(1.05)	4.71(1.44)	0.26(1.33)	0.47(0.23)
セチリジン 5 mg BID 群	42	5.64(1.59)	4.64(1.86)	1.00(2.00)	0.83(0.23)
ケトチフェン群	58	5.38(1.11)	4.19(1.48)	1.19(1.59)	1.17(0.20)
投与群間の比較				調整済み平均値 ^{b)}	95%信頼区間 ^{b)}
セチリジン群全体 vs ケトチフェン群				-0.52	[-1.03 ; -0.01]
セチリジン 10 mg OD 群 vs ケトチフェン群				-0.70	[-1.30 ; -0.09]
セチリジン 5 mg BID 群 vs ケトチフェン群				-0.34	[-0.94 ; 0.26]
セチリジン 10 mg OD 群 vs セチリジン 5 mg BID 群				-0.36	[-1.02 ; 0.30]

^{a)} : T3SSの観察期からの変化量=投与開始前のT3SS-全治療期間終了時又は中止時のT3SS

^{b)} : 調整済み変化量及び 95%信頼区間は投与群を因子として観察期のスコアを共変量とした共分散分析により算出した。

T2SS

PPS において、T2SS の観察期からの平均変化量の推移は、T3SS の平均変化量の推移と類似しており、セチリジン 5 mg 1 日 2 回投与群及びケトチフェン群において、投与 1 週後に症状が同様に軽減した。セチリジン 10 mg 1 日 1 回投与群の投与 1 週間及び 2 週間における平均変化量 (平

均値、以下同様)は0.19及び0.07であり、治療期間を通じて、セチリジン5 mg 1日2回投与群(0.90及び0.71)及びケトチフェン群(0.90及び0.95)に比して改善効果が低かった。

症状別スコア

くしゃみ発作スコア

くしゃみの症状スコアにおいて、PPSにおける観察期からの平均変化量の推移は、T3SSの平均変化量の推移と類似しており、セチリジン5 mg 1日2回投与群及びケトチフェン群において投与1週後に症状が同様に軽減した。セチリジン10 mg 1日1回投与群の投与1週後及び2週後における平均変化量は0.12及び0.10であり、治療期間を通じて、セチリジン5 mg 1日2回投与群(0.52及び0.38)及びケトチフェン群(0.47及び0.53)に比して改善効果が低かった。

鼻汁スコア

鼻汁スコアにおいて、PPSにおける観察期からの平均変化量の推移は、くしゃみ発作の症状スコアの平均変化量の推移と類似していたが、改善効果はいずれの投与群においても小さく、症状スコアのばらつきが大きかった。投与1週後及び2週後における平均変化量(SD)は、セチリジン5 mg 1日2回投与群で0.38(0.79)及び0.33(1.03)、セチリジン10 mg 1日1回投与群で0.07(0.68)及び-0.02(0.81)、ケトチフェン群で0.43(0.75)及び0.41(0.97)であった。

鼻閉スコア

鼻閉スコアにおいて、PPSにおける観察期からの平均変化量の推移は、セチリジン群及びケトチフェン群において投与1週後に症状が同様に軽減した。投与1週後及び2週後における平均変化量(SD)は、セチリジン5 mg 1日2回投与群で0.26(0.70)及び0.21(0.81)、セチリジン10 mg 1日1回投与群で0.05(0.62)及び0.17(0.79)、ケトチフェン群で0.24(0.66)及び0.26(0.93)であり、投与2週後にはいずれの投与群においても症状スコアのばらつきが増加した。投与開始前の鼻閉の平均症状スコアは他の症状に比し高度であった。また、セチリジン5 mg 1日2回投与群及びケトチフェン群における鼻閉の改善効果は、他の症状の改善効果に比して低かった。

全般改善度

PPSにおける全般改善度を表2.7.6.4-11に示す。

全般改善度において「中等度改善」以上の改善率はセチリジン群全体26.2%、ケトチフェン群34.5%であり、セチリジン群全体ではケトチフェン群と比較して改善率は低かったが、セチリジン5 mg 1日2回投与群では31.0%、セチリジン10 mg 1日1回投与群では21.4%であり、セチリジン5 mg 1日2回投与群はセチリジン10 mg 1日1回投与群より高い改善率を示し、ケトチフェン群

とほぼ同程度の結果であった。

表 2.7.6.4-11 全般改善度 (PPS) : A275 試験

投与群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	「中等度改善」以上の改善率
セチリジン群全体 (84 例)	1 (1.2%)	21 (25.0%)	27 (32.1%)	26 (31.0%)	9 (10.7%)	22 (26.2%)
セチリジン 10 mg OD 群 (42 例)	0	9 (21.4%)	13 (31.0%)	17 (40.5%)	3 (7.1%)	9 (21.4%)
セチリジン 5 mg BID 群 (42 例)	1 (2.4%)	12 (28.6%)	14 (33.3%)	9 (21.4%)	6 (14.3%)	13 (31.0%)
ケトチフェン群 (58 例)	6 (10.3%)	14 (24.1%)	16 (27.6%)	18 (31.0%)	4 (6.9%)	20 (34.5%)
合計 (142 例)	7(4.9%)	35(24.6%)	43(30.3%)	44(31.0%)	13(9.2%)	42 (29.6%)

鼻鏡検査

下甲介粘膜の腫脹のスコアは、セチリジン群全体で 7 例 (8.3%)、ケトチフェン群で、2 例 (3.4%) が治療期終了時に症状なし (スコア 0) であった。水性分泌量のスコアの推移では、セチリジン群全体で 9 例 (10.7%)、ケトチフェン群で 8 例 (13.8%) が症状なし (スコア 0) であった。

安全性

有害事象

有害事象の要約及び 2%以上の発現率を示した有害事象一覧をそれぞれ表 2.7.6.4-12 及び表 2.7.6.4-13 に示す (MedDRA/J ver. 5.0 使用)。

安全性解析対象集団 149 例において、有害事象が発現した被験者は 61.7% (92/149 例) で、176 件の有害事象が認められた。投与群別でみると、セチリジン 10 mg 1 日 1 回投与群、セチリジン 5 mg 1 日 2 回投与群及びケトチフェン群でそれぞれ 62.8% (27/43 例)、69.8% (30/43 例) 及び 55.6% (35/63 例) であり、発現件数は、それぞれ 50 件、59 件及び 67 件であった。

主な有害事象は鼻咽頭炎、頭痛及び傾眠であり、発現率はそれぞれ 13.4% (20/149 例)、11.4% (17/149 例) 及び 10.1% (15/149 例) であった。投与群別の発現率は、鼻咽頭炎でセチリジン 10 mg 1 日 1 回投与群、セチリジン 5 mg 1 日 2 回投与群及びケトチフェン群において、それぞれ 11.6%

2.7.6 個々の試験のまとめ A275 試験

(5/43 例)、11.6% (5/43 例) 及び 15.9% (10/63 例)、頭痛はそれぞれ 7.0% (3/43 例)、18.6% (8/43 例) 及び 9.5% (6/63 例) であり、傾眠はそれぞれ 14.0% (6/43 例)、4.7% (2/43 例) 及び 11.1% (7/63 例) であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した被験者は 30.2% (45/149 例) で、投与群別でみると、セチリジン 10 mg 1 日 1 回投与群、セチリジン 5 mg 1 日 2 回投与群及びケトチフェン群でそれぞれ 32.6% (14/43 例)、30.2% (13/43 例) 及び 28.6% (18/63 例) であった。

表 2.7.6.4-12 有害事象の要約：A275 試験

	セチリジン群 全体 (86 例)	セチリジン 10 mg OD 群 (43 例)	セチリジン 5 mg BID 群 (43 例)	ケトチフェン 群 (63 例)	合計 (149 例)
有害事象発現件数	109	50	59	67	176
有害事象が少なくとも 1 件 発現した被験者数(%)	57(66.3%)	27(62.8%)	30(69.8%)	35(55.6%)	92(61.7%)
治験薬投与中止に至った 有害事象が少なくとも 1 件 発現した被験者数(%)	1(1.2%)	0	1(2.3%)	3(4.8%)	4(2.7%)
治験薬との因果関係の否定でき ない有害事象が少なくとも 1 件 発現した被験者数(%)	27(31.4%)	14(32.6%)	13(30.2%)	18(28.6%)	45(30.2%)
重篤な有害事象が発現した 被験者数	0	0	0	0	0

表 2.7.6.4-13 発現率が2%以上の有害事象一覧 (例数) : A275 試験

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	セチリジン群全体 (86 例)	セチリジン 10 mg OD 群 (43 例)	セチリジン 5 mg BID 群 (43 例)	ケトチフェン 群 (63 例)	合計 (149 例)
感染症及び寄生虫症	気管支炎	2(2.3%)	2(4.7%)	0	0	2(1.3%)
	胃腸炎	1(1.2%)	0	1(2.3%)	0	1(0.7%)
	咽喉頭炎	1(1.2%)	1(2.3%)	0	1(1.6%)	2(1.3%)
	鼻前庭炎	1(1.2%)	1(2.3%)	0	0	1(0.7%)
	鼻咽頭炎	10(11.6%)	5(11.6%)	5(11.6%)	10(15.9%)	20(13.4%)
神経系障害	頭痛	11(12.8%)	3(7.0%)	8(18.6%)	6(9.5%)	17(11.4%)
	傾眠	8(9.3%)	6(14.0%)	2(4.7%)	7(11.1%)	15(10.1%)
眼障害	眼そう痒症	2(2.3%)	0	2(4.7%)	2(3.2%)	4(2.7%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	喘息	1(1.2%)	1(2.3%)	0	1(1.6%)	2(1.3%)
	咳嗽	7(8.1%)	5(11.6%)	2(4.7%)	3(4.8%)	10(6.7%)
	鼻出血	5(5.8%)	1(2.3%)	4(9.3%)	2(3.2%)	7(4.7%)
	鼻部不快感	1(1.2%)	0	1(2.3%)	1(1.6%)	2(1.3%)
	咽頭炎	2(2.3%)	0	2(4.7%)	0	2(1.3%)
	咽喉頭疼痛	1(1.2%)	1(2.3%)	0	0	1(0.7%)
	湿性咳嗽	1(1.2%)	0	1(2.3%)	0	1(0.7%)
	上気道性喘鳴	1(1.2%)	0	1(2.3%)	0	1(0.7%)
	上気道の炎症	4(4.7%)	2(4.7%)	2(4.7%)	0	4(2.7%)
胃腸障害	腹痛	6(7.0%)	1(2.3%)	5(11.6%)	6(9.5%)	12(8.1%)
	下痢	4(4.7%)	3(7.0%)	1(2.3%)	2(3.2%)	6(4.0%)
	レッチング	2(2.3%)	2(4.7%)	0	0	2(1.3%)
	口内炎	1(1.2%)	1(2.3%)	0	1(1.6%)	2(1.3%)
皮膚及び皮下組織障害	湿疹	1(1.2%)	1(2.3%)	0	1(1.6%)	2(1.3%)
	発疹	1(1.2%)	0	1(2.3%)	0	1(0.7%)
筋骨格系及び結合組織障害	筋痛	1(1.2%)	1(2.3%)	0	1(1.6%)	2(1.3%)
	骨端症	1(1.2%)	0	1(2.3%)	0	1(0.7%)
生殖器及び乳房障害	陰部そう痒症	1(1.2%)	0	1(2.3%)	0	1(0.7%)
全身障害及び投与局所様態	倦怠感	2(2.3%)	2(4.7%)	0	0	2(1.3%)
	発熱	1(1.2%)	0	1(2.3%)	0	1(0.7%)
	口渇	4(4.7%)	0	4(9.3%)	0	4(2.7%)
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1(1.2%)	1(2.3%)	0	1(1.6%)	2(1.3%)
	血中クレアチニン増加	1(1.2%)	1(2.3%)	0	0	1(0.7%)
	血中尿素増加	1(1.2%)	0	1(2.3%)	0	1(0.7%)
	ヘマトクリット減少	1(1.2%)	1(2.3%)	0	1(1.6%)	2(1.3%)
	ヘモグロビン減少	1(1.2%)	1(2.3%)	0	1(1.6%)	2(1.3%)
	好中球数減少	3(3.5%)	2(4.7%)	1(2.3%)	0	3(2.0%)
	尿中たん白陽性	2(2.3%)	1(2.3%)	1(2.3%)	1(1.6%)	3(2.0%)
	赤血球数減少	1(1.2%)	1(2.3%)	0	0	1(0.7%)
	尿中血陽性	1(1.2%)	1(2.3%)	0	0	1(0.7%)
白血球数増加	2(2.3%)	1(2.3%)	1(2.3%)	1(1.6%)	3(2.0%)	
障害、中毒及び処置合併症	熱傷	1(1.2%)	1(2.3%)	0	0	1(0.7%)

死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験において、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、治験薬の投与中止に至った有害事象はセチリジン 5 mg 1 日 2 回投与群 1 例（発疹 1 例）、ケトチフェン群 3 例（急性副鼻腔炎、下痢及び変色痰 1 例、咳嗽及び浮動性めまい 1 例、傾眠及び頭痛 1 例）であり、いずれも投与中止後に回復した。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、セチリジン 10 mg 1 日 1 回投与群、セチリジン 5 mg 1 日 2 回投与群及びケトチフェン群でそれぞれ、0%、2.3%及び 4.8%であり、ケトチフェン群が高かった。

有害事象による中止例を表 2.7.6.4-14 に示す。

表 2.7.6.4-14 有害事象による中止例：A275 試験

症例番号	投与群	有害事象 (PT)	因果関係	重症度	転帰
005/0513	ケトチフェン群	急性副鼻腔炎	なし	中等度	回復
		下痢	あり	軽度	回復
		変色痰	なし	軽度	回復
009/0904	ケトチフェン群	咳嗽	なし	軽度	回復
		浮動性めまい	あり	中等度	回復
015/1503	セチリジン 5 mg 1 日 2 回投与群	発疹	あり	軽度	回復
015/1504	ケトチフェン群	傾眠	あり	中等度	回復
		頭痛	なし	軽度	回復

臨床検査値

有害事象として報告された臨床検査値異常変動は 20 件で、すべて軽度の異常変動であり、治験薬投与中止に至った異常変動はなかった。また、治験薬との因果関係が否定できない異常変動は 17 件であった。

バイタルサイン

本試験では、血圧、脈拍数、呼吸数及び体温等に関する測定は行わなかった。

結論

本試験では、7 歳以上 15 歳未満のアレルギー性鼻炎患児を対象とし、ケトチフェンドライシロップ 1 mg 1 日 2 回投与に対するセチリジン錠 5 mg 1 日 2 回及び 10 mg 1 日 1 回投与の有効性について、ケトチフェンに対するセチリジンの非劣性を検証することを目的とした。

2.7.6 個々の試験のまとめ A275 試験

総合症状スコアの変化量について、観察期のスコアを共変量とした共分散分析により調整済み平均値を算出し、セチリジン 1 日 1 回投与とセチリジン 1 日 2 回投与を併合したセチリジン群全体とケトチフェン群とを比較したところ、調整済み平均値の差（セチリジン群全体－ケトチフェン群）の 95%信頼区間は-0.63 [-1.24～-0.01] であった。95%信頼区間の下限値が非劣性の同等限界値（-1.0）を下回ったため、セチリジンのケトチフェンに対する非劣性は検証されなかった。

副次評価項目である、T3SS、T2SS、症状別スコア及び全般改善度では、セチリジン 5 mg 1 日 2 回投与群においてセチリジン 10 mg 1 日 1 回投与群に比し、症状の改善が示唆された。

安全性ではセチリジン群に特異的に発現した有害事象は認められず、また、忍容性も認められた。

A387試験

【A387 試験：既提出資料 1.13.2 の 2.7.6.2 および 1.13.3 の 2.7.6.12 を転載】

2.7.6.2 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

<本邦>

A387 試験 (5.3.5.1-1)

試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1 A387 試験の方法 (1)

項目	内容
標題	アトピー性皮膚炎を有する小児 (3 歳以上、15 歳未満) に対するセチリジンドライシロップ (2.5 mg 又は 5 mg 1 日 2 回投与) の有効性及び安全性に関する二重盲検並行群間比較試験
目的	最終観察日におけるそう痒の重症度 (全治療評価期間) の治療期開始日からの変化量について、セチリジンドライシロップ群のケトチフェンドライシロップ群に対する非劣性を検証する。 また、試験期間中における安全性について比較検討する。
試験デザイン	セチリジンドライシロップの 2 週間投与における、多施設共同、ケトチフェンドライシロップ対照、無作為化、ダブルダミー、二重盲検並行群間比較試験
対象	<p>選択基準：</p> <p>【観察期開始時】</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 日本皮膚科学会「アトピー性皮膚炎の定義・診断基準 (アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2004 改訂版)」に準じて、アトピー性皮膚炎と診断された患児 (2) 同意取得時の年齢が 3 歳以上、15 歳未満の患児 (3) 性別不問 (4) 外来患児 (5) 本試験への参加について代諾者 (保護者等) からの文書による同意が取得可能で、同意取得時の年齢が 12 歳以上の患児については本人から文書による同意が取得可能な患児。なお、同意取得時の年齢が 12 歳未満の患児に対しても、文書による同意をできる限り取得することとする。 (6) 被験者日記のそう痒スコア評価基準に準じて治験責任医師又は治験分担医師が評価した日中又は夜間のスコアが 2 以上の患児。 (7) 顔面及び頭部以外に副腎皮質ステロイド外用薬による治療を必要とする患児 (8) 被験者日記の記入が観察期～治療期を通して代諾者又は患児本人のいずれか一方により可能な患児 <p>【治療期開始時】</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 治療期開始日 (D1) のそう痒の重症度*が「2. 軽度」以上の患児 (2) 観察期 7 日間のうち 5 日以上ロコイド®軟膏が使用された患児 (顔面及び頭部のみへの使用は除く) (3) ベースライン評価期間 (D-3～D-1、3 日間) の被験者日記のそう痒スコアが、代諾者又は患児本人のいずれか一方により少なくとも 80%以上記入されている患児 (6 回の評価のうち、少なくとも 5 回以上の評価が記入されているもの) <p>*そう痒の重症度：ベースライン評価期間 (D-3～D-1) の総合そう痒スコアに基づき、問診及び掻破痕の程度等を総合的に判断し、顔面及び頭部を除くそう痒の重症度を「4: 高度」、「3: 中等度」、「2: 軽度」、「1: 軽微」、「0: なし」の 5 段階で判定する。</p>

表 2.7.6.2-1 A387 試験の方法 (2)

項 目	内 容
対象	<p>除外基準：</p> <p>【観察期開始時】</p> <p>(1) 塩酸セチリジン製剤、フマル酸ケトチフェン製剤及び酪酸ヒドロコルチゾン製剤の成分、又はヒドロキシジン、シクリジン、メクリジン、ブクリジンに対し過敏症の既往歴のある患児</p> <p>(2) 癩癩等の痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患児</p> <p>(3) 細菌・真菌・スピロヘータ・ウィルス皮膚感染症、及び動物性皮膚疾患（疥癬、けじらみ等）を有する患児</p> <p>(4) 鼓膜に穿孔のある湿疹性外耳道炎を有する患児</p> <p>(5) 潰瘍（ペーチェット病は除く）、第2度深在性以上の熱傷・凍傷を有する患児</p> <p>(6) 副腎皮質ステロイド薬（副腎皮質ステロイド配合剤を含む）による薬物療法を要する喘息を合併する患児</p> <p>(7) 薬物過敏症の既往のある患児</p> <p>(8) 妊婦、授乳婦及び妊娠している可能性のある女性患児</p> <p>(9) 臨床的に問題となる肝障害、腎障害、心疾患及びその他の合併症を有し、治験対象として不適切な患児</p> <p>(10) 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」にて「ストロングゲスト」、「ベリーストロング」及び「ストロング」に分類される副腎皮質ステロイド外用薬の使用が避けられない患児</p> <p>(11) 顔面・頭部のみにそう痒を有する患児</p> <p>(12) 有効性評価に影響を及ぼす可能性のある皮膚疾患を合併している患児</p> <p>(13) 観察期開始前1週間以内又は4週間以内に下記の薬剤（点眼剤、点鼻剤、点耳剤を除く）を使用した患児</p> <p style="padding-left: 20px;">[1週間以内]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 抗ヒスタミン薬（外用を含む。ただし、顔面及び頭部への使用は可とする） ・ 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」にて「ストロングゲスト」、「ベリーストロング」及び「ストロング」に分類される副腎皮質ステロイド外用薬（ただし、顔面及び頭部への使用は可とする） ・ 免疫抑制薬（外用を含む。ただし、顔面及び頭部への使用は可とする） ・ ケミカルメディエーター遊離抑制薬（肥満細胞安定薬。ただし、クロモグリク酸ナトリウムの吸入剤の使用は可とする） ・ Th2 サイトカイン阻害薬（トシル酸スプラタスト） ・ 非ステロイド性抗炎症薬（外用を含む。ただし、顔面及び頭部への使用は可とする） <p style="padding-left: 20px;">[4週間以内]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 副腎皮質ステロイド薬（配合剤を含む内服薬、注射薬、吸入薬、坐薬） ・ ヒスタミン加γグロブリン製剤 <p>(14) 特異的免疫療法、非特異的免疫療法（ヒスタミン加γグロブリン製剤等）あるいは光線療法施行中の患児</p> <p>(15) 過去に本治験の治験薬を服用したことのある患児</p> <p>(16) 本治験の同意取得日前6ヶ月以内に他の治験に参加したか、同意取得日に他の治験に参加している患児</p> <p>(17) 治験責任医師又は治験分担医師が本治験実施にあたり対象として不適当と判断した患児</p>

表 2.7.6.2-1 A387 試験の方法 (3)

項目	内容
対象	【治療期開始時】 (1) 観察期中に併用禁止薬を使用した患児 (2) 観察期中に上記【観察期開始時】除外基準に抵触した患児
目標症例数	セチリジン群：139 例（低年齢層：45 例、高年齢層：94 例） ケトチフェン群：139 例（低年齢層：45 例、高年齢層：94 例） 合計：278 例（低年齢層：90 例、高年齢層：188 例） 設定根拠： 成人の湿疹・皮膚炎群、痒疹群及び皮膚そう痒症に対するセチリジンの一般臨床試験において、アトピー性皮膚炎患児の投与 2 週後におけるそう痒の重症度の投与開始日からの変化量の標準偏差は 1.12 であった。この 1.12 を共通標準偏差として設定し、有意水準 $\alpha = 2.5\%$ （片側）、 $\Delta = 0.4$ として、セチリジンドライシロップ群のケトチフェンドライシロップ群に対する非劣性を検出力 80% 以上で検証するための症例数を算出すると、各群が 125 例必要となる。評価不能症例を約 10% として考慮し、各投与群 139 例、総症例 278 例と設定した。 また、2000～2002 年度に実施された厚生労働省科学研究「アトピー性皮膚炎の患者数の実態及び発症・悪化に及ぼす環境因子の調査に関する研究」 ¹⁾ では、アトピー性皮膚炎の有病率は 3 歳児 13.2%、小学 1 年生 11.8%、小学 6 年生 10.6%、大学 1 年生 8.2% であり、大学生においてやや低下の傾向がみられるものの、年齢の推移に伴う有病率の明らかな低下はみられなかったことが報告されている。このことから、本試験では低年齢層（3～6 歳）及び高年齢層（7～14 歳）の患児数の比率を年齢幅の比率である 1：2 とほぼ等しくなるように設定した。
用法・用量	低年齢層（3～6 歳）： セチリジン群：セチリジンドライシロップ 0.2 g（塩酸セチリジンとして 2.5 mg） 及びケトチフェンプラセボドライシロップ 0.6 g 1 日 2 回 ケトチフェン群：ケトチフェンドライシロップ 0.6 g（ケトチフェンとして 0.6 mg） 及びセチリジンプラセボドライシロップ 0.2 g 1 日 2 回 高年齢層（7～14 歳）： セチリジン群：セチリジンドライシロップ 0.4 g（塩酸セチリジンとして 5 mg） 及びケトチフェンプラセボドライシロップ 1 g 1 日 2 回 ケトチフェン群：ケトチフェンドライシロップ 1 g（ケトチフェンとして 1 mg） 及びセチリジンプラセボドライシロップ 0.4 g 1 日 2 回
試験期間	観察期間 1 週間（D-7～D-1）及び治療期間 2 週間（D1～D15）の計 3 週間

表 2.7.6.2-1 A387 試験の方法 (4)

項 目	内 容
評価方法 (項目) 及び評価基準	<p>有効性：</p> <p><主要評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 最終観察日 (D15) におけるそう痒の重症度 (全治療評価期間) の治療期開始日 (D1) からの変化量 <p><副次的評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 全治療評価期間、治療期第 1 週及び治療期第 2 週における総合そう痒スコアのベースライン評価期間からの変化量 ・ 主要そう痒スコアの経時変化 ・ 治療期第 2 週開始日 (D8) 及び最終観察日 (D15) におけるそう痒の重症度 (治療期第 1 週及び治療期第 2 週) の治療期開始日 (D1) からの変化量 ・ 治療期第 2 週開始日 (D8) 及び最終観察日 (D15) におけるそう痒を伴う部位の範囲の改善度 ・ 治療期第 2 週開始日 (D8) 及び最終観察日 (D15) における患者 (被験者又は代諾者) の印象 <p>安全性：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象・副作用 ・ 臨床検査 (血液学的検査、血液生化学検査、尿検査) ・ 体温

表 2.7.6.2-1 A387 試験の方法 (5)

項 目	内 容
解析方法	<p>有効性：</p> <p>有効性の主要な解析対象集団は Per Protocol Set (PPS) とし、Full Analysis Set (FAS) による解析も併せて行い、結果の安定性を評価した。なお、FAS による解析は主要評価項目のみに限定した。</p> <p><主要な有効性の解析></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ そう痒の重症度（全治療評価期間） <p>FAS と PPS を対象に、ベースライン評価期間及び全治療評価期間におけるそう痒の重症度及びベースライン評価期間からの変化量について記述統計量を算出した。この変化量を基に、治療期開始日のそう痒の重症度及び年齢層を共変量とした共分散分析により、調整済み平均値、群間差の点推定値及び 95%信頼区間を算出した。</p> <p><副次的な有効性の解析></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 総合そう痒スコア ・ 主要そう痒スコア ・ そう痒の重症度（治療期第 1 週、治療期第 2 週） ・ そう痒を伴う部位の範囲の改善度 ・ 患者（被験者又は代諾者）の印象 <p>安全性：</p> <p>安全性の評価は安全性解析対象集団 Safety Population (SP) に対して実施した。</p> <p>1) 有害事象</p> <p>以下の集計を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象の発現頻度（例数、件数、割合） ・ 器官別大分類別有害事象ごとの発現頻度（例数、件数、割合） ・ 器官別大分類別有害事象の重症度別の発現頻度（例数、件数、割合） ・ 器官別大分類別因果関係を否定できない有害事象の発現頻度（例数、件数、割合） <p>2) 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）</p> <p>3) 体温</p>
治験実施医療機関	国内計 29 医療機関
治験実施期間	<p>20■■年■■月■■日（最初の被験者から同意を取得した日）</p> <p>20■■年■■月■■日（最終被験者の規定の最終観察が完了した日）</p>

症例の内訳

本試験における被験者の内訳を図 2.7.6.2-1 に示す。

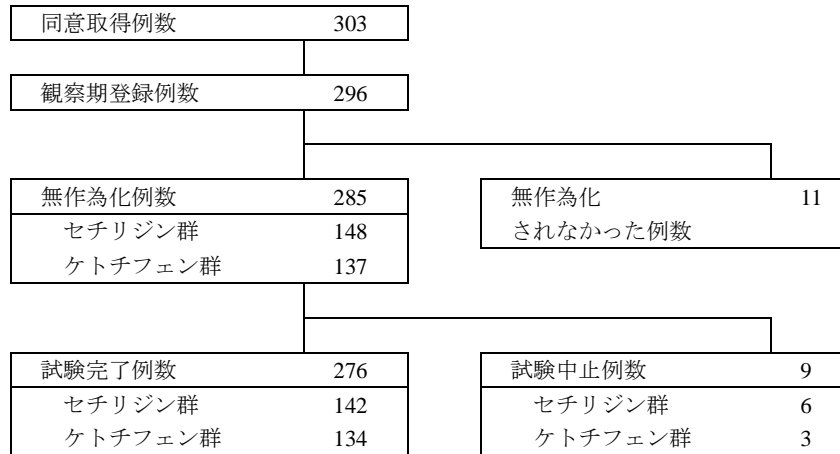


図 2.7.6.2-1 被験者の内訳：A387 試験

同意を取得した被験者は 303 例であった。このうち、観察期登録前に試験を中止した 7 例を除いた 296 例（低年齢層：103 例、高年齢層：193 例）が観察期登録された。

観察期間中に試験を中止し無作為化されなかった被験者 11 例（低年齢層：2 例、高年齢層：9 例）を除いた 285 例（低年齢層：101 例、高年齢層：184 例）が無作為化された。セチリジン群に割り付けられた 148 例のうち、試験を完了した被験者は 142 例（低年齢層：51 例、高年齢層：91 例）、試験を中止した被験者は 6 例（低年齢層：3 例、高年齢層：3 例）であった。

一方、ケトチフェン群に割り付けられた 137 例のうち、試験を完了した被験者は 134 例（低年齢層：45 例、高年齢層：89 例）、試験を中止した被験者は 3 例（低年齢層：2 例、高年齢層：1 例）であった（うち低年齢層の 2 例は 1 回も服薬なし）。

中止・脱落

同意取得後、無作為化前に中止した被験者 18 例の内訳は、被験者又は被験者の代諾者からの試験中止の申し入れが 4 例、有害事象が 2 例、原疾患の悪化が 1 例であり、その他が 11 例であった。なお、その他の理由の多くは選択基準に合致しないためであった。

無作為化後に中止した被験者は、セチリジン群 6 例（4.1%）、ケトチフェン群 3 例（2.2%）であった。セチリジン群 6 例の内訳は、有害事象が 3 例（2.0%）、治験実施計画書の不遵守が 1 例（<1.0%）、被験者又は被験者の代諾者からの試験中止の申し入れが 1 例（<1.0%）、その他（併用禁止薬を使用）が 1 例（<1.0%）で、ケトチフェン群は 3 例（2.2%）すべてがその他（治療期開始

時の除外基準に合致、治験薬紛失、及び薬剤誤処方)であった。

解析対象集団の内訳

本試験における解析対象集団の内訳を図 2.7.6.2-2 に、治験実施計画書からの Major な逸脱症例数を表 2.7.6.2-2 に示す。

セチリジン群に割り付けられた 148 例すべてを SP 及び FAS 採用例とした。FAS から治験実施計画書の Major な逸脱症例 12 例を除いた 136 例を PPS 採用例とした。一方、ケトチフェン群に割り付けられた 137 例のうち、SP 及び FAS は、治験薬の服薬不遵守 (1 回も服薬なし) であった 2 例を除く 135 例とした。FAS から上記 2 例以外の治験実施計画書の Major な逸脱症例 9 例を除外した 126 例を PPS 採用例とした。

なお、本試験では約半数の症例が集積された時点で PPS 156 例を対象として中間解析 (集計) を実施し、必要症例の見直しを行ったが、算出された共通標準偏差より求めた必要症例数は PPS として 76 例であり、中間解析時点ですでに 285 例の被験者が無作為化されていたため追加症例は不要と判断した。

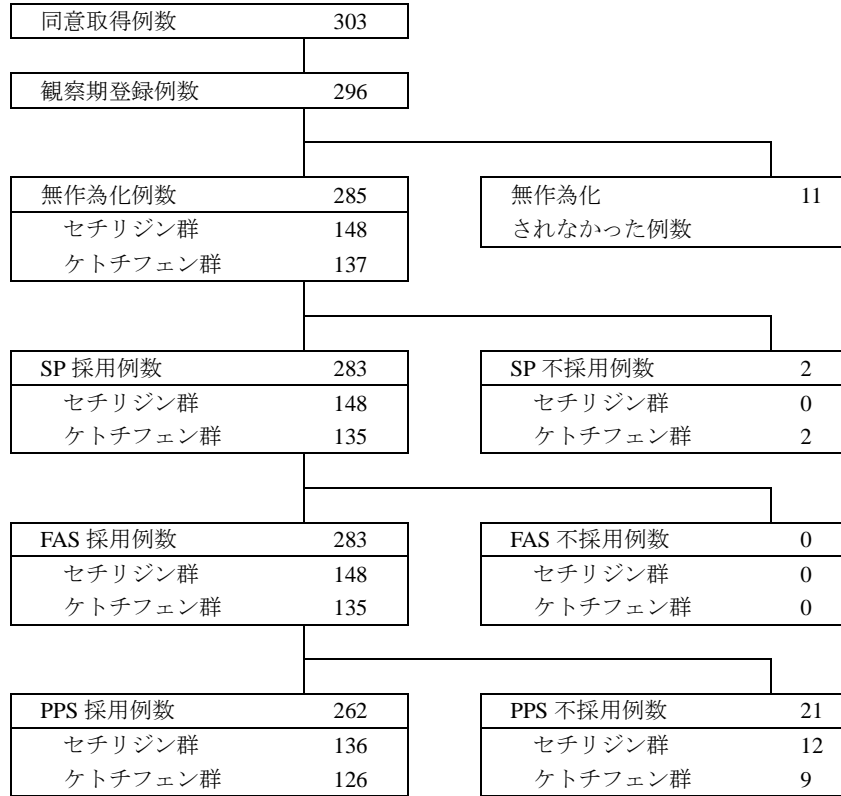


図 2.7.6.2-2 解析対象集団の内訳 : A387 試験

表 2.7.6.2-2 治験実施計画書からの Major な逸脱症例数（無作為化された症例） : A387 試験

	セチリジン群		ケトチフェン群		計	
	(N=148)		(N=137)		(N=285)	
総計	12	(8.1%)	11	(8.0%)	23	(8.1%)
除外基準違反（観察中に細菌皮膚感染症、又は有効性評価に影響を及ぼす皮膚疾患を合併した患児）	0		1	(<1%)	1	(<1%)
治験薬の服薬不遵守（服薬率 80%未満）	9	(6.1%)	7	(5.1%)	16	(5.6%)
治験薬の服薬不遵守（1回も服薬なし）	0		2	(1.5%)	2	(<1%)
治験薬の服薬不遵守（割付け以外の治験薬使用による不遵守）	1	(<1%)	1	(<1%)	2	(<1%)
併用薬違反（併用禁止薬を使用）	3	(2.0%)	0		3	(1.1%)
かゆみの日記の記載者が変更（お子様本人⇔代諾者）	0		1	(<1%)	1	(<1%)

逸脱理由については、重複症例あり。

被験者背景

PPSにおける人口統計学的特性を表2.7.6.2-3に示す。

被験者背景因子において、セチリジン群とケトチフェン群間で分布の偏り ($p < 0.15$) はなかった。

また、年齢分布は、3～14歳であり、セチリジン群では、7歳が21例(15.4%)と最も多く、次いで6歳及び8歳がそれぞれ19例(14.0%)であった。ケトチフェン群では、5歳が17例(13.5%)と最も多く、次いで8歳が16例(12.7%)、9歳が14例(11.1%)であった。セチリジン群、ケトチフェン群共に、年齢はほぼ同じような分布を示した。

表 2.7.6.2-3 人口統計学的特性 (PPS) : A387 試験

因子		セチリジン群 (136 例)	ケトチフェン 群 (126 例)	全例 (262 例)	検定
性別	男性	67 (49.3%)	60 (47.6%)	127 (48.5%)	Fisher 直接確率検定 p=0.8057
	女性	69 (50.7%)	66 (52.4%)	135 (51.5%)	
年齢 (歳) ^{a)}	Mean	7.7	8.2	7.9	2 標本 t 検定 T=-1.1828 p=0.2380
	SD	2.83	3.06	2.95	
	Median	7.0	8.0	8.0	
	Min - Max	3 - 14	3 - 14	3 - 14	
年齢層	低年齢 (3 歳 - 6 歳)	49 (36.0%)	44 (34.9%)	93 (35.5%)	Fisher 直接確率検定 p=0.8975
	高年齢 (7 歳 - 14 歳)	87 (64.0%)	82 (65.1%)	169 (64.5%)	
人種	アジア/ 太平洋諸島人	136 (100.0%)	126 (100.0%)	262 (100.0%)	Fisher 直接確率検定 p=—
	白人	0	0	0	
	黒人	0	0	0	
	その他	0	0	0	
身長 (cm)	Mean	125.38	128.08	126.68	2 標本 t 検定 T=-1.2028 p=0.2301
	SD	17.831	18.573	18.207	
	Median	123.95	127.50	126.00	
	Min - Max	93.0 - 168.0	80.0 - 177.0	80.0 - 177.0	
体重 (kg)	Mean	28.04	28.90	28.45	2 標本 t 検定 T=-0.5743 p=0.5663
	SD	12.453	11.527	12.001	
	Median	25.70	26.10	26.00	
	Min - Max	12.5 - 87.5	12.0 - 62.0	12.0 - 87.5	
合併症	あり	32 (23.5%)	32 (25.4%)	64 (24.4%)	Fisher 直接確率検定 p=0.7743
	なし	104 (76.5%)	94 (74.6%)	198 (75.6%)	
罹病期間 (年) ^{b)}	Mean	5.60	6.10	5.84	2 標本 t 検定 T=-1.1998 p=0.2313
	SD	3.177	3.581	3.380	
	Median	5.13	5.96	5.58	
	Min - Max	0.0 - 14.9	0.1 - 14.6	0.0 - 14.9	
	1 年未満	8 (5.9%)	6 (4.8%)	14 (5.3%)	2 標本 Wilcoxon 検定 Z=0.7444 p=0.4566
	1 年 - 3 年未満	23 (16.9%)	18 (14.3%)	41 (15.6%)	
3 年以上	105 (77.2%)	102 (81.0%)	207 (79.0%)		
アレルギー性 疾患家族歴	あり	107 (78.7%)	99 (78.6%)	206 (78.6%)	Fisher 直接確率検定 p=1.0000
	なし	29 (21.3%)	27 (21.4%)	56 (21.4%)	
そう痒の重症度 (ベースライン評価期間)	Mean	2.41	2.40	2.41	2 標本 t 検定 T=0.1081 p=0.9140
	SD	0.52	0.52	0.52	
	Median	2.00	2.00	2.00	
	Min - Max	2.0 - 4.0	2.0 - 4.0	2.0 - 4.0	

^{a)} : 年齢 = (代諾者の同意取得年月日 - 生年月日) / 365.25 (小数点以下切り捨て)

^{b)} : 罹病期間 (年) = (観察期開始日の年 - 発症時期の年) + (観察期開始日の月 - 発症時期の月) / 12 (小数点第2位を四捨五入し、小数点第1位まで算出)

有効性

主要評価項目

全治療評価期間におけるそう痒の重症度の変化量

主要な解析対象集団は PPS と規定し、主要評価項目は全治療評価期間におけるそう痒の重症度のベースライン評価期間からの変化量とした。ベースライン評価期間のスコア及び年齢層を共変量とした共分散分析より得られた調整済みの変化量を用い、投与群間の差の点推定値及び 95% 信頼区間を算出しケトチフェン群に対するセチリジン群の非劣性を検証した。

ベースライン評価期間のそう痒の重症度スコアは、セチリジン群では 2.41 ± 0.52 (以下、平均値 \pm SD)、ケトチフェン群では 2.40 ± 0.52 であった。全治療評価期間のそう痒の重症度スコアは、セチリジン群では 1.96 ± 0.64 、ケトチフェン群では 1.88 ± 0.63 であり、変化量は、セチリジン群では 0.45 ± 0.67 、ケトチフェン群では 0.52 ± 0.62 であった。

上記の変化量を基に、ベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量とした共分散分析により算出した全治療評価期間におけるそう痒の重症度の調整済み変化量を表 2.7.6.2-4 に示す。

PPS におけるそう痒の重症度の変化量の調整済み平均値は、セチリジン群では 0.43、ケトチフェン群では 0.51、投与群間差の点推定値は -0.08 であった。算出された変化量の差の両側 95% 信頼区間下限値 -0.22 が非劣性の同等限界値である -0.4 を上回り、そう痒の重症度の変化量におけるセチリジン群のケトチフェン群に対する非劣性が検証された。

表 2.7.6.2-4 全治療評価期間におけるそう痒の重症度の変化量

: 共分散分析 (PPS) : A387 試験

		セチリジン群	ケトチフェン群
N		134	126
スコア	ベースライン評価期間 (平均値 \pm SD)	2.41 ± 0.52	2.40 ± 0.52
	全治療評価期間 (平均値 \pm SD)	1.96 ± 0.64	1.88 ± 0.63
変化量 ¹⁾	(平均値 \pm SD)	0.45 ± 0.67	0.52 ± 0.62
	共変量による調整済み(平均値 \pm SE) ²⁾	0.43 ± 0.05	0.51 ± 0.05

投与群間の差		点推定値 ²⁾	95% 信頼区間 ²⁾
セチリジン群 vs ケトチフェン群		-0.08	(-0.22, 0.06)

¹⁾: 変化量 = (ベースライン評価期間 - 全治療評価期間)

²⁾: 共分散分析により算出、ベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量

N: 変化量の算出できる症例数

同様に、FAS において、全治療評価期間におけるそう痒のベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量とした共分散分析により算出した全治療評価期間におけるそう痒の重症度の変化量を表 2.7.6.2-5 に示す。

そう痒の重症度の変化量の調整済み平均値は、セチリジン群では0.45、ケトチフェン群では0.50、投与群間の差の点推定値は-0.05であり、FASにおいても、算出された変化量の差の両側95%信頼区間の下限値-0.19が同等性限界値である-0.4を上回り、そう痒の重症度の変化量におけるセチリジン群のケトチフェン群に対する非劣性が示唆された。また、PPSでの結果の安定性が確認された。

表 2.7.6.2-5 全治療評価期間におけるそう痒の重症度の変化量
: 共分散分析 (FAS) : A387 試験

		セチリジン群	ケトチフェン群
N		147	135
スコア	ベースライン評価期間 (平均値±SD)	2.40±0.52	2.39±0.52
	全治療評価期間 (平均値±SD)	1.93±0.67	1.87±0.64
変化量 ¹⁾	(平均値±SD)	0.47±0.69	0.51±0.62
	共変量による調整済み(平均値±SE) ²⁾	0.45±0.05	0.50±0.05

投与群間の差	点推定値 ²⁾	95%信頼区間 ²⁾
セチリジン群 vs ケトチフェン群	-0.05	(-0.19, 0.09)

¹⁾ : 変化量 = (ベースライン評価期間 - 全治療評価期間)

²⁾ : 共分散分析により算出、ベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量

N : 変化量の算出できる症例数

副次的評価項目

総合そう痒スコア

各評価期間における総合そう痒の変化量を基にベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量とした共分散分析の結果を表 2.7.6.2-6 に示す。

その結果、主要評価項目で設定した非劣性の同等限界値である-0.4を参考にすると、全治療評価期間、治療期第1週及び治療期第2週において、総合そう痒スコアの変化量におけるセチリジン群のケトチフェン群に対する非劣性が示唆された。

また、ベースライン評価期間からの総合そう痒スコアの推移は、治療期第1週、治療期第2週共に減少を示し、セチリジン群及びケトチフェン群は、ほぼ同様の推移であった。

表 2.7.6.2-6 各評価期間における総合そう痒スコアの変化量

: 共分散分析 (PPS) : A387 試験

			スコア				変化量 ^{a)}			
			ベースライン 評価期間		治療評価期間		Mean		Adj. Mean ^{b)}	
			N	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean
治療期 第1週	セチリジン群	134	2.42	(0.50)	2.13	(0.53)	0.29	(0.50)	0.27	(0.04)
	ケトチフェン群	126	2.39	(0.53)	2.05	(0.61)	0.35	(0.58)	0.34	(0.04)
治療期 第2週	セチリジン群	133	2.41	(0.50)	1.94	(0.62)	0.47	(0.61)	0.46	(0.05)
	ケトチフェン群	126	2.39	(0.53)	1.86	(0.66)	0.53	(0.62)	0.53	(0.05)
全治療 評価期間	セチリジン群	134	2.41	(0.50)	2.03	(0.52)	0.38	(0.50)	0.37	(0.04)
	ケトチフェン群	126	2.39	(0.53)	1.95	(0.59)	0.44	(0.55)	0.44	(0.04)

群間比較		点推定値 ^{b)}	95%信頼区間 ^{b)}
治療期 第1週	セチリジン群 vs ケトチフェン群	-0.07	(-0.19, 0.05)
治療期 第2週	セチリジン群 vs ケトチフェン群	-0.07	(-0.21, 0.07)
全治療 評価期間	セチリジン群 vs ケトチフェン群	-0.07	(-0.19, 0.05)

^{a)}: 変化量 = (ベースライン評価期間 - 各評価期間)^{b)}: 共分散分析により算出、ベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量

N: 変化量の算出できる症例数。治療期第1週、第2週は中止例を含めない。

主要そう痒スコア

主要そう痒スコアは、変動はあるものの経時的に減少を示し、セチリジン群及びケトチフェン群は、ほぼ同様の推移であった。

そう痒の重症度

治療期第1週及び治療期第2週におけるそう痒の重症度の変化量を基にベースライン評価時期スコア及び年齢層を共変量とした共分散分析の結果を表 2.7.6.2-7 に示す。

その結果、主要評価項目で設定した非劣性の同等限界値である-0.4を参考にすると、治療期第1週及び治療期第2週において、そう痒の重症度の変化量におけるセチリジン群のケトチフェン群に対する非劣性が示唆された。

全体として、ベースライン評価期間からのそう痒の重症度の推移は、治療期第1週、治療期第2週共に減少を示したが、セチリジン群の治療期第2週の変化量が若干小さかった。

表 2.7.6.2-7 治療期第1週及び治療期第2週におけるそう痒の重症度の変化量
: 共分散分析 (PPS) : A387 試験

			スコア				変化量 ^{a)}			
			ベースライン 評価期間		治療評価期間		Mean		Adj. Mean ^{b)}	
			N	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SE)		
治療期 第1週	セチリジン群	134	2.41 (0.52)	2.04 (0.66)	0.37 (0.66)	0.36 (0.05)				
	ケトチフェン群	126	2.40 (0.52)	2.04 (0.64)	0.37 (0.60)	0.35 (0.05)				
治療期 第2週	セチリジン群	133	2.41 (0.52)	1.90 (0.65)	0.50 (0.70)	0.50 (0.06)				
	ケトチフェン群	126	2.40 (0.52)	1.78 (0.71)	0.63 (0.70)	0.62 (0.06)				

群間比較		点推定値 ^{b)}	95%信頼区間 ^{b)}
治療期 第1週	セチリジン群 vs ケトチフェン群	0.01	(-0.14, 0.15)
治療期 第2週	セチリジン群 vs ケトチフェン群	-0.12	(-0.28, 0.03)

^{a)} : 変化量 = (ベースライン評価期間 - 各評価期間)

^{b)} : 共分散分析により算出、ベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量

N : 中止例を含めず、変化量の算出できる症例数

そう痒を伴う部位の範囲の改善度

そう痒を伴う部位の範囲の改善度を表 2.7.6.2-8 に示す。

治療期第2週開始日のそう痒を伴う部位の範囲の改善度スコアはセチリジン群では 2.70 ± 1.03 (以下、平均値 \pm SD)、ケトチフェン群では 2.69 ± 1.11 であり、最終観察日又は中止時は、セチリジン群では 2.16 ± 1.19 、ケトチフェン群では 2.18 ± 1.22 であった。いずれの治療群でも、ほぼ同程度の改善が認められた。

治療期第2週開始日に、そう痒を伴う部位の範囲に75%以上の減少が認められたのは、セチリジン群では13.3%、ケトチフェン群では18.3%であり、最終観察日又は中止時は、セチリジン群では35.1%、ケトチフェン群では31.7%であった。最終観察日又は中止時に、そう痒を伴う部位の範囲に75%以上の減少が認められた被験者の割合は、セチリジン群及びケトチフェン群で、ほぼ同程度であった。

表 2.7.6.2-8 そう痒を伴う部位の範囲の改善度 (PPS) : A387 試験

		そう痒を伴う部位の範囲の改善度									75%以上の減少率	95%信頼区間	
		対象例数	100%減少	75%減少	50%減少	25%減少	変化なし	悪化	合計	評価不能		下限	上限
治療期第2週開始日	セチリジン群	136	2 (1.5%)	16 (11.9%)	37 (27.4%)	47 (34.8%)	32 (23.7%)	1 (<1%)	135	1	18 (13.3%)	8.1	20.3
	ケトチフェン群	126	2 (1.6%)	21 (16.7%)	26 (20.6%)	44 (34.9%)	31 (24.6%)	2 (1.6%)	126	0	23 (18.3%)	11.9	26.1
最終観察日/中止時	セチリジン群	136	8 (6.0%)	39 (29.1%)	32 (23.9%)	35 (26.1%)	19 (14.2%)	1 (<1%)	134	2	47 (35.1%)	27.0	43.8
	ケトチフェン群	126	9 (7.1%)	31 (24.6%)	38 (30.2%)	26 (20.6%)	20 (15.9%)	2 (1.6%)	126	0	40 (31.7%)	23.7	40.6

患者（被験者又は代諾者）の印象

患者（被験者又は代諾者）の印象を表 2.7.6.2-9 に示す。

治療期第2週開始日に、「よくなった」以上の好印象を示した割合 [95%信頼区間] は、セチリジン群では 29.6% [22.1~38.1%]、ケトチフェン群では 37.3% [28.9~46.4%] で、ケトチフェン群の方がやや高かった。最終観察日又は中止時の「よくなった」以上の好印象を示した割合 [95%信頼区間] は、セチリジン群及びケトチフェン群でそれぞれ 47.8% [39.1~56.6%] 及び 50.8% [41.7~59.8%] であり、ほぼ同程度であった。

表 2.7.6.2-9 患者（被験者又は代諾者）の印象 (PPS) : A387 試験

		患者（被験者又は代諾者）の印象									「よくなった」以上の好印象率	95%信頼区間		
		対象例数	非常によくなった	よくなった	少しよくなった	かわらない	少し悪くなった	悪くなった	非常に悪くなった	合計		評価不能	下限	上限
治療期第2週開始日	セチリジン群	136	7 (5.2%)	33 (24.4%)	63 (46.7%)	32 (23.7%)	0	0	0	135	1	40 (29.6%)	22.1	38.1
	ケトチフェン群	126	6 (4.8%)	41 (32.5%)	55 (43.7%)	23 (18.3%)	1 (<1%)	0	0	126	0	47 (37.3%)	28.9	46.4
最終観察日/中止時	セチリジン群	136	13 (9.7%)	51 (38.1%)	45 (33.6%)	22 (16.4%)	3 (2.2%)	0	0	134	2	64 (47.8%)	39.1	56.6
	ケトチフェン群	126	14 (11.1%)	50 (39.7%)	39 (31.0%)	19 (15.1%)	4 (3.2%)	0	0	126	0	64 (50.8%)	41.7	59.8

評価項目間、評価者間の関連性検討（追加解析）

主要評価項目と副次評価項目（そう痒を伴う部位の範囲の改善度）の関連性

主要評価項目と副次評価項目の関連性について、そう痒の重症度の変化量（全治療評価期間）

2.7.6 個々の試験のまとめ A387 試験

とそう痒を伴う部位の範囲の改善度（最終観察日又は中止時）との関係を投与群別にクロス集計した結果をセチリジン群及びケトチフェン群それぞれ表 2.7.6.2-10 及び表 2.7.6.2-11 に示す。セチリジン群のそう痒の重症度 1 の評価判定の場合に、そう痒部位の減少%は、「変化なし」5 例から「100 %減少」5 例までやや広く分布するも、50 %減少が 21 例とピークで分布していた。一方、そう痒の重症度の変化量が 0 の評価判定の場合に、そう痒部位の減少%は、「変化なし」1 例から「100 %減少」2 例まで広く分布しており、25 %減少が 23 例とピークで分布していた。ケトチフェン群でも同様の解析結果が得られた。

Spearman 相関係数はセチリジン群で-0.315、ケトチフェン群で-0.450 であった。そう痒を伴う部位の範囲の改善度は皮疹の状態の変化であり、痒みの程度が軽減することとの間に若干のラグタイムが考えられることから、相関係数が小さめになったものと考えられた。

以上より、主要評価項目と副次評価項目に関しては、関連性が十分あるものと考えられ、主要評価項目による有効性の結果を副次評価項目でも検証できたと考えられた。

表 2.7.6.2-10 そう痒の重症度の変化量（全治療評価期間）とそう痒を伴う部位の範囲の改善度（最終観察日又は中止時）の頻度集計 セチリジン群：A387 試験

	セチリジン群 (N=136)							Spearman 相関係数
	そう痒の重症度の変化量 ^{a)}							
そう痒を伴う部位の範囲の改善度	4	3	2	1	0	-1	-2	セチリ ジン群
100%減少	0	0	1	5	2	0	0	-0.315
75%減少	0	0	3	18	17	0	1	
50%減少	0	0	0	21	10	1	0	
25%減少	0	0	0	11	23	1	0	
変化なし	0	0	0	5	10	4	0	
悪化	0	0	0	0	1	0	0	

^{a)} : 変化量 = (ベースライン評価期間 - 全治療評価期間)

表 2.7.6.2-11 そう痒の重症度の変化量（全治療評価期間）とそう痒を伴う部位の範囲の改善度（最終観察日又は中止時）の頻度集計 ケトチフェン群：A387 試験

	ケトチフェン群 (N=126)							Spearman 相関係数
	そう痒の重症度の変化量 ^{a)}							ケトチ フェン群
そう痒を伴う部位の範囲の改善度	4	3	2	1	0	-1	-2	
100%減少	0	0	2	5	2	0	0	-0.450
75%減少	0	0	1	23	7	0	0	
50%減少	0	0	1	19	18	0	0	
25%減少	0	0	0	11	15	0	0	
変化なし	0	0	0	4	13	3	0	
悪化	0	0	0	0	1	1	0	

^{a)} : 変化量 = (ベースライン評価期間 - 全治療評価期間)

医師による評価と患児（代諾者）による評価の評価者間の関係

医師による評価（そう痒の重症度）と患児（代諾者）による評価（総合そう痒スコア、患者の印象）、及び医師による評価（そう痒を伴う部位の範囲の改善度）と患児（代諾者）による評価（患者の印象）における両評価者間の関係を投与群別にクロス集計した結果を表 2.7.6.2-12～表 2.7.6.2-17 に示す。

(1) 医師による評価（そう痒の重症度）と患児（代諾者）による評価（総合そう痒スコア）：
表 2.7.6.2-12 及び表 2.7.6.2-13

両者の評価は共にそう痒に対する直接的な評価であり、患者日記からの評価（総合そう痒スコアの変化量）と医師の評価（そう痒の重症度の変化量）との間で、極めてよく似た評価結果を示した。特に、両者の評価が共にスコア 1 になるケース及びスコア 0 になるケースの分布が高く、両者の評価が高い一致を示した。Spearman 相関係数はセチリジン群で 0.719、ケトチフェン群で 0.708 であり、高い相関を示した。セチリジン群とケトチフェン群間を比較しても、傾向は同じであり、医師と患児（代諾者）との間で、そう痒に対する評価成績に乖離はみられなかった。

表 2.7.6.2-12 そう痒の重症度の変化量と総合そう痒スコア（全治療評価期間）
の頻度集計 セチリジン群：A387 試験

総合そう痒スコアの変化量 ^{a), b)}	セチリジン群 (N=136)								Spearman 相関係数
	そう痒の重症度の変化量 ^{a)}								セチリ ジン群
	4	3	2	1	0	-1	-2	計	
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0.719
3	0	0	0	0	0	0	0	0	
2	0	0	1	0	0	0	0	1	
1	0	0	3	47	8	0	0	58	
0	0	0	0	13	55	3	0	71	
-1	0	0	0	0	0	3	0	3	
-2	0	0	0	0	0	0	1	1	
-3	0	0	0	0	0	0	0	0	
-4	0	0	0	0	0	0	0	0	
計	0	0	4	60	63	6	1	134	

^{a)} : 変化量 = (ベースライン評価期間 - 全治療評価期間)

^{b)} : スコアの小数点第1位を四捨五入したものでカテゴリー分けをする

表 2.7.6.2-13 そう痒の重症度の変化量と総合そう痒スコア（全治療評価期間）
の頻度集計 ケトチフェン群：A387 試験

総合そう痒スコアの変化量 ^{a), b)}	ケトチフェン群 (N=126)								Spearman 相関係数
	そう痒の重症度の変化量 ^{a)}								ケトチ フェン群
	4	3	2	1	0	-1	-2	計	
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0.708
3	0	0	0	0	0	0	0	0	
2	0	0	3	4	0	0	0	7	
1	0	0	0	46	6	0	0	52	
0	0	0	1	11	49	1	0	62	
-1	0	0	0	1	1	3	0	5	
-2	0	0	0	0	0	0	0	0	
-3	0	0	0	0	0	0	0	0	
-4	0	0	0	0	0	0	0	0	
計	0	0	4	62	56	4	0	126	

^{a)} : 変化量 = (ベースライン評価期間 - 全治療評価期間)

^{b)} : スコアの小数点第1位を四捨五入したものでカテゴリー分けをする

(2) 医師による評価（そう痒の重症度）と患児（代諾者）による評価（患者の印象）：表 2.7.6.2-14
及び表 2.7.6.2-15

表 2.7.6.2-14 及び表 2.7.6.2-15 より、そう痒の重症度の変化量（医師）に伴い、患者の印象（患

児又は代諾者)の分布が改善する傾向が示された。そう痒の重症度の変化量が0及び1の場合は、患児側の印象もややバラツキはみられたが、変化量が0の場合は「少しよくなった」の患児が多く、変化量1の場合は「よくなった」の患児が多いといった傾向が示された。患児又は代諾者の側の評価にバラツキはみられるものの、セチリジン群、ケトチフェン群それぞれで-0.298、-0.437の相関係数を示した。

**表 2.7.6.2-14 そう痒の重症度の変化量（全治療評価期間）と患者の印象
（最終観察日又は中止時）の頻度集計 セチリジン群：A387 試験**

	セチリジン群 (N=136)							Spearman 相関係数
	そう痒の重症度の変化量 ^{a)}							
患者の印象	4	3	2	1	0	-1	-2	セチリ ジン群
非常によくなった	0	0	2	7	4	0	0	-0.298
よくなった	0	0	1	29	20	1	0	
少しよくなった	0	0	1	17	24	2	1	
かわらない	0	0	0	5	14	3	0	
少し悪くなった	0	0	0	2	1	0	0	
悪くなった	0	0	0	0	0	0	0	
非常に悪くなった	0	0	0	0	0	0	0	

^{a)} : 変化量 = (ベースライン評価期間 - 全治療評価期間)

**表 2.7.6.2-15 そう痒の重症度の変化量（全治療評価期間）と患者の印象
（最終観察日又は中止時）の頻度集計 ケトチフェン群：A387 試験**

	ケトチフェン群 (N=126)							Spearman 相関係数
	そう痒の重症度の変化量 ^{a)}							
患者の印象	4	3	2	1	0	-1	-2	ケトチ フェン群
非常によくなった	0	0	3	8	3	0	0	-0.437
よくなった	0	0	1	33	16	0	0	
少しよくなった	0	0	0	16	22	1	0	
かわらない	0	0	0	4	13	2	0	
少し悪くなった	0	0	0	1	2	1	0	
悪くなった	0	0	0	0	0	0	0	
非常に悪くなった	0	0	0	0	0	0	0	

^{a)} : 変化量 = (ベースライン評価期間 - 全治療評価期間)

(3) 医師による評価（そう痒を伴う部位の範囲の改善度）と患児（代諾者）による評価（患者の印象）：表 2.7.6.2-16 及び表 2.7.6.2-17

Spearman 相関係数はセチリジン群、ケトチフェン群でそれぞれ 0.560、0.712 であり、そう痒を伴う部位の範囲の改善度と患者の印象は高い相関を示した。そう痒を伴う部位の改善度（医師）の増加につれ「よくなった」又は「非常によくなった」が増える傾向であった。

**表 2.7.6.2-16 そう痒を伴う部位の範囲の改善度と患者の印象
（最終観察日又は中止時）の頻度集計 セチリジン群：A387 試験**

セチリジン群 (N=136)							Spearman 相関係数
そう痒を伴う部位の改善度							
患者の印象	100%減少	75%減少	50%減少	25%減少	変化なし	悪化	セチリ ジン群
非常によくなった	4	5	3	1	0	0	0.560
よくなった	3	24	14	7	3	0	
少しよくなった	0	8	13	21	3	0	
かわらない	1	2	2	5	12	0	
少し悪くなった	0	0	0	1	1	1	
悪くなった	0	0	0	0	0	0	
非常に悪くなった	0	0	0	0	0	0	

**表 2.7.6.2-17 そう痒を伴う部位の範囲の改善度と患者の印象
（最終観察日又は中止時）の頻度集計ケトチフェン群：A387 試験**

ケトチフェン群 (N=126)							Spearman 相関係数
そう痒を伴う部位の改善度							
患者の印象	100%減少	75%減少	50%減少	25%減少	変化なし	悪化	ケトチ フェン群
非常によくなった	5	5	4	0	0	0	0.712
よくなった	4	21	18	6	1	0	
少しよくなった	0	5	14	16	4	0	
かわらない	0	0	2	4	13	0	
少し悪くなった	0	0	0	0	2	2	
悪くなった	0	0	0	0	0	0	
非常に悪くなった	0	0	0	0	0	0	

以上 (1) ~ (3) の結果から、医師評価と患児（代諾者）評価の間に乖離は認められなかった。医師による評価と患児（代諾者）による評価に関しては、関連性が高く、本試験で実施した評価の妥当性があるものと判断した。

記載者が患児本人の場合及び代諾者の場合の有効性評価

記載者が患児本人の場合及び代諾者の場合の有効性評価に関して、全治療評価期間におけるそう痒の重症度及び変化量の記述統計量を日記記載者別に表 2.7.6.2-18（本人記載）と表 2.7.6.2-19（代諾者記載）に、全治療評価期間における総合そう痒スコア及び変化量の記述統計量を日記記載者別に表 2.7.6.2-20（本人記載）と表 2.7.6.2-21（代諾者記載）に示す。

セチリジン群では、患児と代諾者の間で、有効性評価に大きな違いはみられなかった。ケトチフェン群では、本人が代諾者よりわずかながら高い重症度を示したが、変化量に関しては患児本人と代諾者の間でほとんど一致した値であった。また、セチリジン群及びケトチフェン群共に、本人と代諾者との間に総合そう痒スコア及び変化量の大きな差は認められなかった。

以上のことから、本試験では記載者が患児か代諾者により、有効性評価にバイアスが生じている可能性はないと考えられた。

表 2.7.6.2-18 全治療評価期間におけるそう痒の重症度及び変化量の記述統計量
(日記記載者別：本人)：A387 試験

		セチリジン群 (N=136)			ケトチフェン群 (N=126)		
		低年齢層 (3~6 歳)	高年齢層 (7~14 歳)	計	低年齢層 (3~6 歳)	高年齢層 (7~14 歳)	計
ベースライン評価期間	n	0	27	27	0	29	29
	Mean		2.41	2.41		2.55	2.55
	SD		0.57	0.57		0.63	0.63
	Median		2.00	2.00		2.00	2.00
	Min - Max		2.0 - 4.0	2.0 - 4.0		2.0 - 4.0	2.0 - 4.0
全治療評価期間	n	0	27	27	0	29	29
	Mean		1.93	1.93		2.03	2.03
	SD		0.83	0.83		0.63	0.63
	Median		2.00	2.00		2.00	2.00
	Min - Max		1.0 - 4.0	1.0 - 4.0		1.0 - 3.0	1.0 - 3.0
変化量 (ベースライン評価期間 - 全治療評価期間)	n	0	27	27	0	29	29
	Mean		0.48	0.48		0.52	0.52
	SD		0.85	0.85		0.57	0.57
	Median		1.00	1.00		1.00	1.00
	Min - Max		-2.0 - 2.0	-2.0 - 2.0		-1.0 - 1.0	-1.0 - 1.0

変化量の算出できる症例数を対象

表 2.7.6.2-19 全治療評価期間におけるそう痒の重症度及び変化量の記述統計量

(日記記載者別：代諾者^{a)})：A387 試験

		セチリジン群 (N=136)			ケトチフェン群 (N=126)		
		低年齢層 (3~6 歳)	高年齢層 (7~14 歳)	計	低年齢層 (3~6 歳)	高年齢層 (7~14 歳)	計
ベースライン評価期間	n	48	59	107	44	53	97
	Mean	2.33	2.47	2.41	2.43	2.30	2.36
	SD	0.52	0.50	0.51	0.50	0.46	0.48
	Median	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
	Min - Max	2.0 - 4.0	2.0 - 3.0	2.0 - 4.0	2.0 - 3.0	2.0 - 3.0	2.0 - 3.0
全治療評価期間	n	48	59	107	44	53	97
	Mean	1.98	1.97	1.97	1.95	1.74	1.84
	SD	0.48	0.67	0.59	0.65	0.59	0.62
	Median	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
	Min - Max	1.0 - 3.0	1.0 - 3.0	1.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0
変化量 (ベースライン評価期間 - 全治療評価期間)	n	48	59	107	44	53	97
	Mean	0.35	0.51	0.44	0.48	0.57	0.53
	SD	0.56	0.65	0.62	0.70	0.57	0.63
	Median	0.00	1.00	0.00	0.50	1.00	1.00
	Min - Max	-1.0 - 2.0	-1.0 - 2.0	-1.0 - 2.0	-1.0 - 2.0	0.0 - 2.0	-1.0 - 2.0

変化量の算出できる症例数を対象

^{a)}：同意書に署名をしたご家族の方

表 2.7.6.2-20 全治療評価期間における総合そう痒スコア及び変化量の記述統計量

(日記記載者別：本人)：A387 試験

		セチリジン群 (N=136)			ケトチフェン群 (N=126)		
		低年齢層 (3~6 歳)	高年齢層 (7~14 歳)	計	低年齢層 (3~6 歳)	高年齢層 (7~14 歳)	計
ベースライン評価期間	n	0	27	27	0	29	29
	Mean		2.42	2.42		2.48	2.48
	SD		0.50	0.50		0.73	0.73
	Median		2.30	2.30		2.70	2.70
	Min - Max		1.7 - 3.7	1.7 - 3.7		0.0 - 3.7	0.0 - 3.7
全治療評価期間	n	0	27	27	0	29	29
	Mean		2.05	2.05		2.05	2.05
	SD		0.66	0.66		0.64	0.64
	Median		2.00	2.00		2.00	2.00
	Min - Max		0.9 - 3.5	0.9 - 3.5		0.5 - 3.3	0.5 - 3.3
変化量 (ベースライン評価期間 - 全治療評価期間)	n	0	27	27	0	29	29
	Mean		0.37	0.37		0.43	0.43
	SD		0.60	0.60		0.58	0.58
	Median		0.40	0.40		0.40	0.40
	Min - Max		-1.8 - 1.4	-1.8 - 1.4		-1.2 - 1.7	-1.2 - 1.7

変化量の算出できる症例数を対象

表 2.7.6.2-21 全治療評価期間における総合そう痒スコア及び変化量の記述統計量

(日記記載者別：代諾者^{a)})：A387 試験

		セチリジン群 (N=136)			ケトチフェン群 (N=126)		
		低年齢層 (3~6 歳)	高年齢層 (7~14 歳)	計	低年齢層 (3~6 歳)	高年齢層 (7~14 歳)	計
ベースライン評価期間	n	48	59	107	44	53	97
	Mean	2.37	2.45	2.41	2.41	2.34	2.37
	SD	0.51	0.49	0.50	0.46	0.45	0.46
	Median	2.00	2.30	2.30	2.30	2.30	2.30
	Min - Max	1.7 - 4.0	1.3 - 3.3	1.3 - 4.0	1.7 - 3.0	1.3 - 3.3	1.3 - 3.3
全治療評価期間	n	48	59	107	44	53	97
	Mean	2.06	2.00	2.03	1.96	1.89	1.92
	SD	0.46	0.52	0.49	0.66	0.49	0.57
	Median	2.00	2.00	2.00	2.10	1.90	2.00
	Min - Max	1.0 - 3.4	0.8 - 3.1	0.8 - 3.4	0.0 - 3.0	0.7 - 3.0	0.0 - 3.0
変化量 (ベースライン評価期間 - 全治療評価期間)	n	48	59	107	44	53	97
	Mean	0.31	0.45	0.39	0.45	0.45	0.45
	SD	0.41	0.52	0.48	0.68	0.42	0.55
	Median	0.20	0.40	0.30	0.45	0.40	0.40
	Min - Max	-0.6 - 1.4	-0.9 - 1.6	-0.9 - 1.6	-1.0 - 2.0	-0.4 - 1.6	-1.0 - 2.0

変化量の算出できる症例数を対象

^{a)}：同意書に署名をしたご家族の方

ロコイド軟膏塗布の有効性に及ぼす影響の検討

全治療評価期間におけるそう痒の重症度及び変化量の記述統計量をロコイドの使用日数の割合別に表 2.7.6.2-22 に示す。

ロコイドの使用日数の割合が 70% 未満であった患者は 23 例（セチリジン群 13 例、ケトチフェン群 10 例）であったが、そう痒の重症度の変化量が算出可能な 22 例（セチリジン群 12 例、ケトチフェン群 10 例）の全治療期間におけるそう痒の重症度の変化量は、セチリジン群で 0.92、ケトチフェン群で 0.60 であった。これに対してロコイドの使用日数の割合が 70% 以上であり、そう痒の重症度の変化量が算出可能な 238 例（セチリジン群 122 例、ケトチフェン群 116 例）の変化量は、セチリジン群 0.40、ケトチフェン群 0.52 であった。これらの結果により、ロコイドの使用日数の割合が低くても変化量はむしろ大きいことから、治療効果が高かった患児が試験半ばでロコイドの使用を控える傾向があったものと考えられた。したがって、ロコイド軟膏は本剤の有効性評価に影響を与えないものと考えられた。

表 2.7.6.2-22 全治療評価期間におけるそう痒の重症度及び変化量の
記述統計量（ロコイド使用日数の割合）（PPS）：A387 試験

		セチリジン群(N=136)			ケトチフェン群(N=126)		
		70%以上	70%未満	計	70%以上	70%未満	計
ベースライン 評価期間	N	122	12	134	116	10	126
	Mean	2.40	2.50	2.41	2.41	2.40	2.40
	SD	0.52	0.52	0.52	0.53	0.52	0.52
全治療評価期間	N	122	12	134	116	10	126
	Mean	2.00	1.58	1.96	1.89	1.80	1.88
	SD	0.64	0.51	0.64	0.63	0.63	0.63
変化量（ベースラ イン評価期間－ 全治療評価期間）	N	122	12	134	116	10	126
	Mean	0.40	0.92	0.45	0.52	0.60	0.52
	SD	0.65	0.67	0.67	0.63	0.52	0.62

安全性

曝露期間

治験薬の投与期間は、セチリジン群では平均 15.2 日であり、ケトチフェン群では平均 15.3 日であった。セチリジン群、ケトチフェン群共に 9～15 日間治験薬を投与していた割合がそれぞれ 73.0%（108 例）、77.0%（104 例）と最も多かった。

有害事象

治療期に発現した有害事象発現頻度を表 2.7.6.2-23 に、いずれかの群で 3%以上発現した有害事象の発現頻度を表 2.7.6.2-24 に示す。

表 2.7.6.2-23 有害事象発現頻度（治療期）：A387 試験

	セチリジン群 (148 例)	ケトチフェン群 (135 例)	全例 (283 例)
有害事象発現件数	31	38	69
有害事象発現例数	27 (18.2%)	32 (23.7%)	59 (20.8%)
因果関係を否定できない有害事象発現例数	4 (2.7%)	13 (9.6%)	17 (6.0%)
重篤な有害事象発現例数	2 (1.4%)	0	2 (<1%)
治験薬の中止に至った有害事象発現例数	3 (2.0%)	0	3 (1.1%)

表 2.7.6.2-24 いずれかの群で 3%以上発現した有害事象の発現頻度（治療期）
: A387 試験

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	セチリジン群 (N=148)			ケトチフェン群 (N=135)		
		件数	例数	(%)	件数	例数	(%)
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	7	7	(4.7%)	5	5	(3.7%)
神経系障害	傾眠	2	2	(1.4%)	10	9	(6.7%)

MedDRAの版数はMedDRA/J V.8.1である。

観察期

観察期に発現した有害事象は、セチリジン群では 12 例（8.1%）に 13 件、ケトチフェン群では 11 例（8.1%）に 12 件であった。

セチリジン群で発現した有害事象 12 例のうち、最も多く認められたのは鼻咽頭炎 8 例（5.4%）であり、その他の有害事象の発現頻度は、すべて 1%未満であった。一方、ケトチフェン群で発現した有害事象 11 例のうち、最も多く認められたのは、同じく鼻咽頭炎 4 例（3.0%）であり、その他の有害事象の発現頻度は、すべて 1%未満であった。

治療期

治療期に発現した有害事象は、セチリジン群では 27 例（18.2%）に 31 件であり、ケトチフェン群では 32 例（23.7%）に 38 件であった。

セチリジン群で発現した有害事象 27 例のうち、最も多く認められたのは鼻咽頭炎 7 例（4.7%）であり、その他に 1%以上の割合で認められた有害事象は、喘息が 4 例（2.7%）、下痢、膿痂疹及び傾眠が各 2 例（1.4%）であった。一方、ケトチフェン群で発現した有害事象 32 例のうち、最も多く認められたのは傾眠 9 例（6.7%）あり、その他に 1%以上の割合で認められた有害事象は、鼻咽頭炎が 5 例（3.7%）、毛包炎、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、白血球数増加及び上気道の炎症が各 2 例（1.5%）であった。

また、治療期にいずれかの群で 3%以上の割合で発現した有害事象の発現頻度は、鼻咽頭炎がセチリジン群では 7 例（4.7%）及びケトチフェン群では 5 例（3.7%）、傾眠がセチリジン群では 2 例（1.4%）及びケトチフェン群では 9 例（6.7%）であった。

因果関係を否定できない有害事象（副作用）は、セチリジン群では 4 例（2.7%）、ケトチフェン群では 13 例（9.6%）であった。また、治験薬の中止時至った有害事象は、セチリジン群で 3 例（2.0%）であった。

治療期に発現した有害事象の重症度は、セチリジン群では、「高度」が 1 例（<1%）に 1 件、「中

等度」が2例（1.4%）に2件、「軽度」が25例（16.9%）に28件であり、ケトチフェン群では、「高度」及び「中等度」の有害事象はなく、「軽度」が32例（23.7%）に38件であった。なお、重症度が「高度」及び「中等度」と判定された喘息（セチリジン群：3例）は、医師（治験責任医師又は治験分担医師、以下同様）により治験薬との因果関係は否定された。

副作用

有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できないもの（「関連なし」又は「多分関連なし」以外）を副作用とし、その発現頻度を表 2.7.6.2-25 に示す。

表 2.7.6.2-25 因果関係を否定できない有害事象の発現頻度（治療期）：A387 試験

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	セチリジン群 (148 例)			ケトチフェン群 (135 例)		
		件数	例数	(%)	件数	例数	(%)
合計		4	4	(2.7%)	15	13	(9.6%)
胃腸障害		1	1	(<1%)	0	0	
	下痢	1	1	(<1%)	0	0	
感染症及び寄生虫症		0	0		1	1	(<1%)
	毛包炎	0	0		1	1	(<1%)
臨床検査		1	1	(<1%)	4	3	(2.2%)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0		1	1	(<1%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0		1	1	(<1%)
	肝機能検査値異常	1	1	(<1%)	1	1	(<1%)
	白血球数増加	0	0		1	1	(<1%)
神経系障害		2	2	(1.4%)	10	9	(6.7%)
	傾眠	2	2	(1.4%)	10	9	(6.7%)

MedDRA の版数は MedDRA/J V.8.1 である。

器官別大分類の例数の集計は、重複集計しない。

治療期に発現した副作用は、セチリジン群では4例（2.7%）に4件であった。重症度はすべて「軽度」であった。なお、傾眠の2例は処置なく回復し、下痢は休薬により回復した。肝機能検査値異常は最終観察時の検査結果であり、その後回復を確認した。

一方、ケトチフェン群では13例（9.6%）に15件であった。重症度は、すべて「軽度」であった。なお、発現した副作用はいずれも処置なく回復、又は最終観察時の検査結果であり、その後回復を確認した。

副作用の発現は、ケトチフェン群に比しセチリジン群で少なかった。

死亡

本試験では、死亡例は認められなかった。

その他の重篤な有害事象

本試験において、治療期に 2 例の重篤な有害事象が発現した。いずれの事象も、入院又は入院期間の延長が重篤と判断された理由であった。

いずれもセチリジン群において発現した喘息であり、1 例の重症度は「中等度」と判定され、治療のため他院を受診し治験薬投与中止に至った。治験薬との因果関係は、医師により「多分関連なし」と判断され、治験薬との因果関係は否定された。なお、本事象は、入院加療により軽快した。

他の 1 例の重症度は「高度」と判定され、治療のため他院を受診し治験薬投与中止に至った。治験薬との因果関係は、医師により「多分関連なし」と判断され、治験薬との因果関係は否定された。なお、本事象は、入院加療により回復した。

治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、セチリジン群のみで 3 例 3 件であり、その内訳は、低年齢層で鼻咽頭炎及び喘息が各 1 例、高年齢層で喘息が 1 例であった。重症度は、鼻咽頭炎は「軽度」、低年齢層の喘息は「高度」、高年齢層の喘息は「中等度」と判定され、治験薬との因果関係はいずれも否定された。

抗ヒスタミン薬に特徴的な有害事象

抗ヒスタミン薬に特徴的に発現する傾眠が、セチリジン群では 2 例 (1.4%)、ケトチフェン群では 9 例 (6.7%) であり、ケトチフェン群に比しセチリジン群で少なかった。

臨床検査値評価

臨床検査値及び尿検査について、セチリジン群、ケトチフェン群共に観察期開始日から最終観察日又は中止時において、著明な変動を示す臨床検査項目及び尿検査項目は認められなかった。

また、副作用のうち臨床検査に関連する事象は、セチリジン群では、高年齢層で肝機能検査値異常が 1 例みられたが、最終観察時の検査結果であり、その後回復を確認した。

ケトチフェン群では、低年齢層で白血球数増加が 1 例、高年齢層でアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 例、肝機能検査値異常が 1 例であったが、いずれの事象も最終観察時の検査結果であり、その後回復を確認した。

体温

体温について、セチリジン群及びケトチフェン群共に、観察期開始日、治療期開始日、治療期第2週開始日及び最終観察日又は中止時の各検査時期において、大きな変動は認められなかった。

結論

主要評価項目であるそう痒の重症度（全治療評価期間）において、PPS では、セチリジン群のケトチフェン群に対する非劣性が検証された。また、FAS でも同様の結果であった。

副次的評価項目である、被験者の日記から評価した総合そう痒スコア（全治療評価期間）において、セチリジン群のケトチフェン群に対する非劣性が示唆された。そう痒を伴う部位の範囲の改善度及び患者（被験者又は代諾者）の印象に関しても、セチリジン群及びケトチフェン群で同程度の効果が得られた。

副作用の種類及び発現頻度において、セチリジン群に特異的に発現した副作用はなく、臨床的に問題となるものは認められなかった。また、抗ヒスタミン薬の特徴として認められる傾眠の発現は、ケトチフェン群に比しセチリジン群で少なかった。

以上のように、セチリジンは本邦の小児患者においてケトチフェンと同程度の有効性が確認され、また安全性についても、傾眠の発現が少なく、臨床的に問題となるものは認められなかったことから、小児への投与に有用であるものと考えられた。

A388試験

【A388 試験：既提出資料 1.13.2 の 2.7.6.10 および 1.13.3 の 2.7.6.10 を転載】

2.7.6.10 非対照試験報告書

<本邦>

A388 試験 (5.3.5.2-1)

試験方法の概略を表 2.7.6.10-1 に示す。

表 2.7.6.10-1 A388 試験の方法 (1)

項目	内容
標題	通年性アレルギー性鼻炎を有する小児（2歳以上、15歳未満）に対するセチリジンドライシロップ（2.5 mg 又は 5 mg 1日2回投与）の長期投与試験－12週投与時の安全性の検討－
目的	通年性アレルギー性鼻炎の小児（2歳以上、15歳未満）に対するセチリジンドライシロップの長期投与における安全性を検討する。 また、セチリジンの長期投与における有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、長期投与試験
対象	選択基準： 下記の基準をすべて満たす通年性アレルギー性鼻炎の患児 【観察期開始時】 (1) 鼻炎症状が6ヵ月以上持続している患児 (2) 同意取得時の年齢が2歳以上、15歳未満の患児 (3) 性別不問 (4) 外来患児 (5) 本試験への参加について代諾者（保護者等）からの文書による同意が取得可能で、同意取得時の年齢が12歳以上の患児については本人から文書による同意が取得可能な患児。なお、同意取得時の年齢が12歳未満の患児に対しても、文書による同意をできる限り取得することとする。 (6) 被験者日記の記入が観察期～治療期を通して代諾者又は患児本人のいずれか一方により可能な患児

表 2.7.6.10-1 A388 試験の方法 (2)

項目	内容
対象	<p>【治療期開始時】</p> <p>(1) 観察期開始時に実施したハウスダスト及びダニに対する特異的IgE*抗体検査 (RAST**又はCAP-RAST***)において、少なくともどちらか一方が陽性の患児</p> <p>(2) 観察期開始時に実施した鼻汁中好酸球数検査が陽性の患児</p> <p>(3) ベースライン評価期間 (治療期開始日前3日間) のくしゃみ発作、鼻汁及び鼻内そう痒感の鼻症状スコアを基に下式を用いて算出した重症度スコアが4以上の患児</p> $\text{重症度スコア} = \frac{\text{T3SS(D-3)} + \text{T3SS(D-2)} + \text{T3SS(D-1)}}{3}$ <p>T3SS(D-3) : 治療期開始日前3日目の各平均鼻症状スコア (朝食後と就寝前の平均) の3症状合計</p> <p>T3SS(D-2) : 治療期開始日前2日目の各平均鼻症状スコア (朝食後と就寝前の平均) の3症状合計</p> <p>T3SS(D-1) : 治療期開始日前1日目の各平均鼻症状スコア (朝食後と就寝前の平均) の3症状合計</p> <p>なお、1日の朝食後又は就寝前のスコアのうち、どちらか一方が未記入の鼻症状がある場合には、記入されている評価時期 (朝食後又は就寝前) のスコアを当該鼻症状の平均鼻症状スコアとしてT3SSを算出する。</p> <p>(4) ベースライン評価期間 (治療期開始日前3日間) の被験者日記の各鼻症状が、代諾者又は患児本人のいずれか一方により少なくとも80%以上記入されている患児 (6回の評価のうち、少なくとも5回以上の評価が完全に記入されているもの)</p> <p>除外基準 :</p> <p>【観察期開始時】</p> <p>(1) 塩酸セチリジン製剤の成分又はヒドロキシジン、シクリジン、メクリジン、プクリジンに対し過敏症の既往歴のある患児</p> <p>(2) 薬物過敏症の既往のある患児</p> <p>(3) 妊婦、授乳婦及び妊娠している可能性のある女性患児</p> <p>(4) 臨床的に問題となる肝障害、腎障害、心疾患及びその他の合併症を有し、治験対象として不適切な患児</p> <p>(5) 花粉を重複アレルゲンとして有しており、治験期間がその花粉の飛散期に該当すると判断される患児</p> <p>(6) 血管運動性鼻炎、好酸球増多性鼻炎の患児</p> <p>(7) 治験薬の評価に影響を及ぼす程度と判断される鼻疾患 (急性・慢性副鼻腔炎、肥厚性鼻炎、急性・慢性鼻炎、鼻茸、鼻中隔彎曲症など) を合併している患児</p> <p>(8) 副腎皮質ステロイド薬 (副腎皮質ステロイド配合剤を含む) による薬物治療を要する喘息を合併する患児</p> <p>(9) 抗ヒスタミン薬 (経口又は局所投与) による治療を要するアトピー性皮膚炎又は蕁麻疹を合併する患児</p>

*IgE : Immunoglobulin E

**RAST : Radioallergosorbent test

***CAP-RAST : Capsulated hydrophilic carrier polymer system -Radioallergosorbent test

表 2.7.6.10-1 A388 試験の方法 (3)

項目	内容
対象	<p>(10) 観察期開始前 1 週間以内又は 4 週間以内に下記の薬剤を使用した患児</p> <p>【1 週間以内】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 抗ヒスタミン薬 (内服薬、注射薬、点鼻薬) ・ ケミカルメディエーター遊離抑制薬 (肥満細胞安定薬。ただし、クロモグリク酸ナトリウムの吸入剤の使用は可とする) ・ Th2 サイトカイン阻害薬 (トシル酸スプラタスト) ・ ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・ トロンボキサン_{A2}受容体拮抗薬 ・ トロンボキサン合成酵素阻害薬 ・ アレルギー性鼻炎の適応を持つ生物製剤及びワクチン療法剤 ・ 血管収縮薬 (内服薬、点鼻薬) ・ 抗コリン薬 (吸入薬のみ) ・ 総合感冒薬 (市販薬を含む。ただし、やむを得ない場合の頓用は可とする) ・ 抗アレルギー作用のある漢方薬 (小青竜湯、小柴胡湯、柴朴湯等) ・ 市販鼻炎用薬 (内服薬、吸入薬、点鼻薬) <p>【4 週間以内】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 副腎皮質ステロイド薬 (配合剤を含む内服薬、注射薬、吸入薬、点鼻薬、坐薬) ・ ヒスタミン加γグロブリン製剤 <p>(11) 特異的免疫療法又は非特異的免疫療法を開始し、維持治療に達していない患児</p> <p>(12) 鼻粘膜の縮小と変調を目的とした手術、鼻腔通気度の改善を目的とした鼻腔整容術又は鼻漏の改善を目的とした手術を施行されたことのある患児</p> <p>(13) 本試験の同意取得日前 6 ヶ月以内に他の治験に参加したか、同意取得日に他の治験に参加している患児</p> <p>(14) 治験責任医師又は治験分担医師が本試験実施にあたり対象として不適当と判断した患児</p> <p>【治療期開始時】</p> <p>(1) 観察期中に併用禁止薬を使用した患児</p> <p>(2) 観察期中に急性上気道炎を併発した患児</p> <p>(3) 観察期中に上記【観察期開始時】除外基準に抵触した患児</p>
目標症例数	<p>30 例</p> <p>設定根拠： 統計的な例数設計は実施していない。セチリジンドライシロップの 2~14 歳小児に対する安全性の検討のため、実施可能性及び倫理的観点から必要最小限と考えられる例数として 30 例を設定した。なお、設定した症例数 30 例では真の発現率が 1%、5%及び 10%の有害事象を 1 例以上検出できる確率はそれぞれ 26.0%、78.5%及び 95.8%となる。</p>
用法・用量	<p>低年齢層 (2 歳以上 7 歳未満)： セチリジンドライシロップ 0.2 g (塩酸セチリジンとして 2.5 mg) 1 日 2 回</p> <p>高年齢層 (7 歳以上 15 歳未満)： セチリジンドライシロップ 0.4 g (塩酸セチリジンとして 5 mg) 1 日 2 回</p>
試験期間	観察期間 1 週間及び治療期間 12 週間の計 13 週間

表 2.7.6.10-1 A388 試験の方法 (4)

項 目	内 容
評価方法（項目） 及び評価基準	<p>有効性：</p> <ul style="list-style-type: none"> 治療期第1週、第2週、第4週、第8週及び第12週における総合鼻症状スコア(TNSS)のベースライン評価期間からの変化量 各平均鼻症状スコア及びTDNSSの経時変化 治療期1週後、2週後、4週後、8週後及び12週後の全般改善度 治療期1週後、2週後、4週後、8週後及び12週後の患児（被験者又は代諾者）の印象 治療期開始日、1週後、2週後、4週後、8週後及び12週後の各鼻所見スコアの変化 <p>安全性：</p> <ul style="list-style-type: none"> 体温 有害事象・副作用 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）
解析方法	<p>有効性：</p> <p>有効性の評価は Full Analysis Set (FAS) 及び Per Protocol Set (PPS) を解析対象とするが、主要な解析対象は FAS とし、PPS による解析は TNSS の項目のみに限定し、副次的評価項目として以下の解析を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> 治療期第1週、第2週、第4週、第8週及び第12週における TNSS のベースライン評価期間からの変化量の平均値と95%信頼区間を算出する。 全治療期間における各平均鼻症状スコア及びTDNSS〔各鼻症状スコアの1日平均の4症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）合計〕の経時変化を図示し、推移を検討する。 治療期1週後、2週後、4週後、8週後及び12週後の全般改善度及び患児の印象について、全般改善度では「中等度改善」以上を改善として、患児の印象では「よくなった」以上を好印象として、点推定値及び95%信頼区間等を算出する。 治療期開始日、1週後、2週後、4週後、8週後及び12週後における各鼻所見スコアについて、度数分布を算出し、経時変化を検討する。 <p>安全性：</p> <p>本試験では、安全性の評価については治験薬を1回でも服用した症例を解析対象とし、主要評価項目として、以下の解析を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> 体温として、各検査時期における測定値及び治療期開始日からの変化量について記述統計量を算出する。 有害事象・副作用として、有害事象発現例を、治験薬との因果関係別に集計して、有害事象及び副作用の頻度及び発現率を算出する。 臨床検査として、各検査時期（観察期開始日、治療期4週後及び12週後又は中止時）の測定値及び観察期開始日からの変化量について記述統計量を算出する。
治験実施医療機関	国内計 19 医療機関（観察期登録施設数 15 医療機関）
治験実施期間	開始日：20■■年■■月■■日（最初の被験者から同意を取得した日） 終了日：20■■年■■月■■日（最後の被験者の規定の最終観察が完了した日）

症例の内訳

本試験における被験者の内訳を図 2.7.6.10-1 に示す。

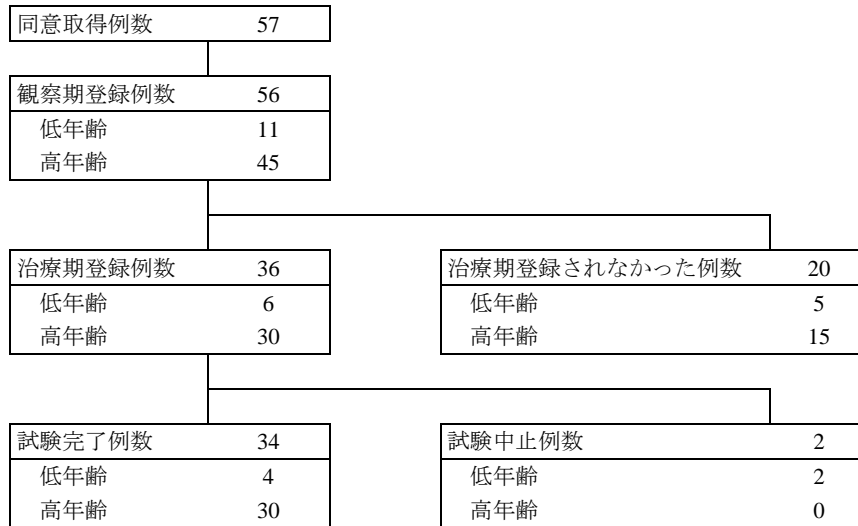


図 2.7.6.10-1 被験者の内訳：A388 試験

同意を取得した被験者は 57 例であった。このうち、観察期登録前に試験を中止した 1 例を除いた 56 例（低年齢層：11 例、高年齢層：45 例）が観察期登録された。

観察期中に試験を中止した被験者 20 例（低年齢層：5 例、高年齢層：15 例）を除いた 36 例（低年齢層：6 例、高年齢層：30 例）が治療期登録を行った。

治療期登録を行った 36 例のうち、試験を完了した被験者は、中止した被験者 2 例を除く 34 例（低年齢層：4 例、高年齢層：30 例）であった。

中止・脱落

同意取得後、治療期開始前に中止した被験者は 21 例であった。中止理由は、1 例が観察期登録前の採血拒否のため、残り 20 例がいずれも観察期登録後、治療期開始前に組入れ基準に合致しないためであった。

治療期開始後に中止した被験者は低年齢層 2 例（5.6%）であり、中止理由は、「有害事象（気管支炎、治験薬との因果関係：多分関連なし）」が 1 例（2.8%）及び「治験実施計画書の不遵守」が 1 例（2.8%）であった。

解析対象集団の内訳

本試験における解析対象集団の内訳を図 2.7.6.10-2 に、治験実施計画書からの Major な逸脱症例

数を表 2.7.6.10-2 に示す。

治療期登録を行った 36 例を SP 及び FAS とした。PPS は FAS 36 例から、治験実施計画書の Major な逸脱症例 3 例を除いた 33 例 (低年齢層:6 例、高年齢層:27 例) とした。なお、表 2.7.6.10-2 に示す Major な逸脱症例のうち、「併用薬違反 (併用禁止薬を使用)」の 1 例は、治験薬投与開始日から併用禁止薬を使用するまでの期間が 29 日以上あったため、併用禁止薬を使用するまでの期間の有効性データを PPS に含めて集計解析を行った。

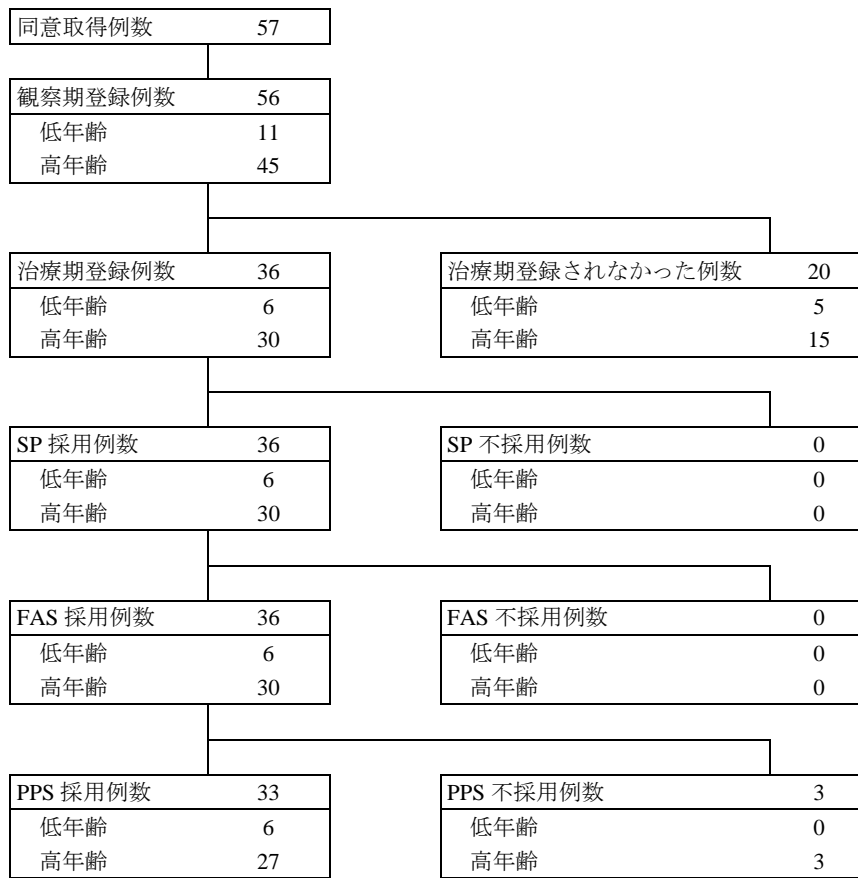


図 2.7.6.10-2 解析対象集団の内訳：A388 試験

表 2.7.6.10-2 治験実施計画書からの Major な逸脱症例数 (治療期に移行した症例)

	例数 (N=36)	
総計	4	(11.1%)
治験薬の服薬不遵守 (服薬率 80%未満)	1	(2.8%)
併用薬違反 (併用禁止薬を使用)	2	(5.6%)
鼻アレルギー日記の記載者が変更 (お子様本人⇄代諾者)	1	(2.8%)

被験者背景

FAS における人口統計学的特性を表 2.7.6.10-3 に示す。

年齢の平均値は 8.9 ± 2.70 歳 (以下、平均値 \pm SD)、ベースライン評価期間の T3SS 及び TNSS はそれぞれ 5.31 ± 1.41 及び 7.14 ± 1.94 であった。

また、年齢分布は、2~14 歳であり、10 歳が最も多く 9 例 (25.0%)、次いで 9 歳が 6 例 (16.7%)、8 歳及び 11 歳が各 4 例 (11.1%) であった。なお、2 歳は 2 例 (5.6%) であった。

表 2.7.6.10-3 FAS における人口統計学的特性：A388 試験 (1)

項目		例数 (N=36)
性別	男児	30 (83.3%)
	女児	6 (16.7%)
年齢 (歳) ^{a)}	Mean	8.9
	SD	2.70
	Median	9.0
	Min - Max	2 - 14
年齢層	低年齢 (2 歳～6 歳)	6 (16.7%)
	高年齢 (7 歳～14 歳)	30 (83.3%)
人種	アジア／太平洋諸島人	36 (100.0%)
	白人	0
	黒人	0
	その他	0
身長 (cm)	Mean	132.89
	SD	17.350
	Median	132.00
	Min - Max	89.0 - 170.0
体重 (kg)	Mean	31.19
	SD	11.374
	Median	29.25
	Min - Max	12.0 - 67.0
合併症	あり	25 (69.4%)
	なし	11 (30.6%)
罹病期間 (年) ^{b)}	Mean	4.96
	SD	2.454
	Median	5.00
	Min - Max	0.8 - 10.0
	1 年未満	3 (8.3%)
	1 年～3 年未満	6 (16.7%)
3 年以上	27 (75.0%)	
好発時期	あり	6 (16.7%)
	なし	30 (83.3%)
アレルギー	あり	15 (41.7%)
	なし	21 (58.3%)
アレルギー性疾患家族歴	あり	31 (86.1%)
	なし	5 (13.9%)
重症度スコア (T3SS)	Mean	5.31
	SD	1.41
	Median	4.75
	Min - Max	4.0 - 8.7

^{a)}：年齢＝（代諾者の同意取得年月日－生年月日）/365.25

^{b)}：罹病期間（年）＝（観察期開始日の年－発症時期の年）＋（観察期開始日の月－発症時期の月）/12
（小数点第 2 位を四捨五入し、小数点第 1 位まで算出）

表 2.7.6.10-3 FAS における人口統計学的特性：A388 試験 (2)

項目		例数 (N=36)
重症度スコア (TNSS) (ベースライン値)	Mean	7.14
	SD	1.94
	Median	6.83
	Min - Max	4.3 - 11.3

有効性

総合鼻症状スコア (TNSS)

FAS における TNSS の各評価期間の記述統計量及び変化量の記述統計量を表 2.7.6.10-4 に示す。FAS における TNSS は、ベースライン評価期間で 7.14 ± 1.94 (以下、平均値 \pm SD) であり、治療期開始後は第 1 週では 5.58 ± 2.22 となり、投与初期から鼻炎症状の改善が認められた。治療期開始後第 1 週から第 12 週又は中止時と治療期を通じてベースライン評価期間から TNSS の減少が認められた。

なお、PPS においても FAS と同様の結果であった。

表 2.7.6.10-4 TNSS 及び変化量の記述等計量 (FAS) : A388 試験

		例数 (N=36)	
		スコア	変化量 ^{a)}
ベースライン評価期間	Mean	7.14	/
	SD	1.94	
	Median	6.83	
	Q1 - Q3	5.7 - 8.3	
	Min - Max	4.3 - 11.3	
	95%信頼区間	6.48 - 7.80	
治療期第1週	Mean	5.58	1.56
	SD	2.22	2.02
	Median	5.49	0.86
	Q1 - Q3	4.2 - 6.8	0.2 - 2.6
	Min - Max	0.0 - 10.2	-1.1 - 7.0
	95%信頼区間	4.83 - 6.33	0.87 - 2.24
治療期第2週	Mean	4.61	2.53
	SD	2.28	2.25
	Median	4.73	1.84
	Q1 - Q3	2.9 - 5.9	1.1 - 4.0
	Min - Max	0.0 - 9.4	-1.2 - 7.7
	95%信頼区間	3.84 - 5.38	1.77 - 3.29
治療期第4週	Mean	4.33	2.81
	SD	2.41	2.62
	Median	4.32	2.79
	Q1 - Q3	2.4 - 6.1	0.8 - 4.1
	Min - Max	0.0 - 10.1	-1.9 - 10.4
	95%信頼区間	3.51 - 5.14	1.92 - 3.70
治療期第8週	Mean	3.60	3.66
	SD	2.35	2.75
	Median	3.00	3.05
	Q1 - Q3	2.1 - 5.0	2.0 - 5.2
	Min - Max	0.0 - 10.4	-2.3 - 10.4
	95%信頼区間	2.78 - 4.42	2.70 - 4.62
治療期第12週/中止時	Mean	3.73	3.40
	SD	2.64	3.01
	Median	3.18	3.42
	Q1 - Q3	1.9 - 5.4	1.2 - 6.1
	Min - Max	0.0 - 10.8	-2.6 - 9.7
	95%信頼区間	2.84 - 4.63	2.39 - 4.42

^{a)}: 変化量 = (ベースライン評価期間のTNSS - 各評価期間のTNSS)

平均鼻症状スコア及び TDNSS

各鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）スコア及び TDNSS についてベースライ

ン評価期間、治療期の1週ごと及びベースライン評価期間からの変化量の記述統計量を以下に示した。

くしゃみ発作スコア

くしゃみ発作スコアは、ベースライン評価期間で 1.63 ± 0.72 (以下、平均値 \pm SD)、治療期開始後は第1週で 1.08 ± 0.74 であり、その後も各評価期間のスコアはベースライン評価期間から減少し、第12週で 0.67 ± 0.74 であった。

鼻汁スコア

鼻汁スコアは、ベースライン評価期間で 1.95 ± 0.59 、治療期開始後は第1週で 1.51 ± 0.66 であり、その後も各評価期間のスコアはベースライン評価期間から減少し、第12週で 1.21 ± 0.83 であった。

鼻閉スコア

鼻閉スコアは、ベースライン評価期間で 1.83 ± 0.76 、治療期開始後は第1週で 1.66 ± 0.67 であり、その後も各評価期間のスコアはベースライン評価期間から減少し、第12週で 1.33 ± 0.97 であった。

鼻内そう痒感スコア

鼻内そう痒感スコアは、ベースライン評価期間で 1.74 ± 0.73 、治療期開始後は第1週で 1.28 ± 0.75 であり、その後も各評価期間のスコアはベースライン評価期間から減少し、第12週で 0.72 ± 0.86 であった。

TDNSS

TDNSS は、ベースライン評価期間で 7.14 ± 1.94 、治療期開始後は第1週で 5.53 ± 2.21 であり、その後も各評価期間のスコアはベースライン評価期間から減少し、第12週で 3.93 ± 2.85 であった。

全般改善度

治療期1週後、2週後、4週後、8週後及び12週後の全般改善度の集計(例数、割合)及び「中等度改善」以上(「著明改善」及び「中等度改善」)を改善とした点推定値及び95%信頼区間を表2.7.6.10-5に示す。なお、評価ができない場合には「評価不能」として集計した。また、Last Observation Carried Forward (LOCF) を行う場合についても集計した。

「中等度改善」以上の改善率は、治療期開始後の各評価期間で同程度の改善率となった。また、

「中等度改善」には至らなかったが治療期開始日（治験薬投与開始前）と比較して症状が改善したと評価された「軽度改善」は、治療期 1 週後で 47.2%、2 週後で 33.3%、4 週後で 50.0%、8 週後で 47.1%、12 週後又は中止時で 33.3%であった。

なお、LOCF を行った場合についても、LOCF を行わない場合と同様の結果であった。

表 2.7.6.10-5 全般改善度：A388 試験

	全般改善度							「中等度改善」以上の改善率	95% 信頼区間		
	対象例数	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	合計		評価不能	N	下限
治療期 1 週後	36	2 (5.6%)	10 (27.8%)	17 (47.2%)	7 (19.4%)	0	36	0	12 (33.3%)	18.6	51.0
治療期 2 週後	36	4 (11.1%)	8 (22.2%)	12 (33.3%)	11 (30.6%)	1 (2.8%)	36	0	12 (33.3%)	18.6	51.0
治療期 4 週後	36	3 (8.3%)	10 (27.8%)	18 (50.0%)	5 (13.9%)	0	36	0	13 (36.1%)	20.8	53.8
治療期 8 週後	36	5 (14.7%)	4 (11.8%)	16 (47.1%)	8 (23.5%)	1 (2.9%)	34	2	9 (26.5%)	12.9	44.4
治療期 12 週後/ 中止時	36	6 (16.7%)	7 (19.4%)	12 (33.3%)	8 (22.2%)	3 (8.3%)	36	0	13 (36.1%)	20.8	53.8

患児（被験者又は代諾者）の印象

治療期 1 週後、2 週後、4 週後、8 週後及び 12 週後の患児（被験者又は代諾者）の印象の集計（例数、割合）及び「よくなった」以上（「非常によくなった」及び「よくなった」）を好印象とした点推定値及び 95% 信頼区間を表 2.7.6.10-6 に示す。なお、評価ができない場合には「評価不能」として集計した。また、LOCF を行う場合についても集計した。

「よくなった」以上の好印象率は、治療期開始後の各評価期間で同程度の好印象率となった。また、「よくなった」には至らなかったが治療期開始日（治験薬投与開始前）から症状が改善したと評価された「少しよくなった」は、治療期 1 週後で 41.7%、2 週後で 55.6%、4 週後で 30.6%、8 週後で 58.8%、12 週後又は中止時で 30.6%であった。

なお、LOCF を行った場合についても、LOCF を行わない場合と同様の結果であった。

表 2.7.6.10-6 患児（被験者又は代諾者）の印象：A388 試験

	患児（被験者又は代諾者）の印象									「よくなった」以上の好印象率	95%信頼区間		
	対象例数	非常によくなった	よくなった	少しよくなった	かわらない	少し悪くなった	悪くなった	非常に悪くなった	合計		評価不能	N	下限
治療期 1 週後	36	1 (2.8%)	8 (22.2%)	15 (41.7%)	12 (33.3%)	0	0	0	36	0	9 (25.0%)	12.1	42.2
治療期 2 週後	36	3 (8.3%)	6 (16.7%)	20 (55.6%)	5 (13.9%)	0	2 (5.6%)	0	36	0	9 (25.0%)	12.1	42.2
治療期 4 週後	36	3 (8.3%)	10 (27.8%)	11 (30.6%)	10 (27.8%)	2 (5.6%)	0	0	36	0	13 (36.1%)	20.8	53.8
治療期 8 週後	36	3 (8.8%)	6 (17.6%)	20 (58.8%)	5 (14.7%)	0	0	0	34	2	9 (26.5%)	12.9	44.4
治療期 12 週後/中止時	36	1 (2.8%)	15 (41.7%)	11 (30.6%)	7 (19.4%)	1 (2.8%)	1 (2.8%)	0	36	0	16 (44.4%)	27.9	61.9

各鼻所見スコアの変化

治療期 1 週後、2 週後、4 週後、8 週後及び 12 週後の各鼻所見（鼻鏡検査による下甲介粘膜の腫脹、下甲介粘膜の色調、水性分泌量）スコアについて、各評価期間の度数分布（例数、割合）を表 2.7.6.10-7 に示す。また、LOCF を行う場合についても同様に集計した。

下甲介粘膜の腫脹

下甲介粘膜の腫脹スコアは、治療期開始日と比べ、治療期開始後の各評価期間で軽症なスコアの割合の増加が観察され、12 週後又は中止時ではスコア 0 及びスコア 1 の割合が増加し、スコア 3 の割合が減少した。

下甲介粘膜の色調

下甲介粘膜の色調スコアは、治療期開始日と比べ、治療期開始後の各評価期間で正常なスコアの割合の増加が観察され、12 週後又は中止時ではスコア 0 及びスコア 1 の割合が増加し、スコア 3 の割合が減少した。

水性分泌量

水性分泌量スコアは、治療期開始日と比べ、治療期開始後の各評価期間で軽症なスコアの割合の増加が観察され、12 週後又は中止時ではスコア 0 及びスコア 1 の割合が増加し、スコア 3 の割合が減少した。

なお、LOCF を行った場合についても、LOCF を行わない場合と同様の結果であった。

表 2.7.6.10-7 鼻所見のスコア：A388 試験

		対象例数	スコア			
			0	1	2	3
下甲介粘膜の腫脹 ^{a)}	治療期開始日	36	0	4 (11.1%)	16 (44.4%)	16 (44.4%)
	治療期 1 週後	36	3 (8.3%)	5 (13.9%)	18 (50.0%)	10 (27.8%)
	治療期 2 週後	36	4 (11.1%)	5 (13.9%)	17 (47.2%)	10 (27.8%)
	治療期 4 週後	36	4 (11.1%)	12 (33.3%)	17 (47.2%)	3 (8.3%)
	治療期 8 週後	34	4 (11.8%)	9 (26.5%)	17 (50.0%)	4 (11.8%)
	治療期 12 週後/ 中止時	36	6 (16.7%)	8 (22.2%)	17 (47.2%)	5 (13.9%)
下甲介粘膜の色調 ^{b)}	治療期開始日	36	0	4 (11.1%)	10 (27.8%)	22 (61.1%)
	治療期 1 週後	36	0	9 (25.0%)	14 (38.9%)	13 (36.1%)
	治療期 2 週後	36	1 (2.8%)	11 (30.6%)	15 (41.7%)	9 (25.0%)
	治療期 4 週後	36	4 (11.1%)	12 (33.3%)	11 (30.6%)	9 (25.0%)
	治療期 8 週後	34	2 (5.9%)	17 (50.0%)	7 (20.6%)	8 (23.5%)
	治療期 12 週後/ 中止時	36	5 (13.9%)	12 (33.3%)	10 (27.8%)	9 (25.0%)
水性分泌量 ^{c)}	治療期開始日	36	0	11 (30.6%)	18 (50.0%)	7 (19.4%)
	治療期 1 週後	36	5 (13.9%)	17 (47.2%)	12 (33.3%)	2 (5.6%)
	治療期 2 週後	36	8 (22.2%)	11 (30.6%)	16 (44.4%)	1 (2.8%)
	治療期 4 週後	36	5 (13.9%)	16 (44.4%)	15 (41.7%)	0
	治療期 8 週後	34	6 (17.6%)	17 (50.0%)	11 (32.4%)	0
	治療期 12 週後/ 中止時	36	4 (11.1%)	20 (55.6%)	10 (27.8%)	2 (5.6%)

^{a)}：下甲介粘膜の腫脹：0. なし、1. 中甲介中央までみえる、2. (3)と(1)の間、3. 中甲介みえず

^{b)}：下甲介粘膜の色調：0. 正常、1. 薄赤、2. 赤、3. 蒼白

^{c)}：水性分泌量：0. なし、1. 付着程度、2. (3)と(1)の間、3. 充満

安全性

主要評価項目

曝露期間

治験薬の投与期間は、平均 82.0 日であり、58～85 日間治験薬を投与していた割合が 83.3% (30 例) と最も多く、次いで 86 日間以上が 11.1% (4 例)、30～57 日間が 5.6% (2 例) であった。

有害事象

治療期における有害事象の発現頻度を表 2.7.6.10-8 に、発現率が 3%以上の有害事象を表 2.7.6.10-9 に示す。

表 2.7.6.10-8 有害事象の発現頻度（治療期）：A388 試験

	例数 (N=36)	
有害事象発現件数	51	
有害事象発現例数	26	(72.2%)
因果関係を否定できない有害事象発現例数	1	(2.8%)
重篤な有害事象発現例数	0	
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数	1	(2.8%)

表 2.7.6.10-9 発現率が3%以上の有害事象（治療期）：A388 試験

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	例数 (N=36)		
		件数	例数	(%)
全身障害及び投与局所様態	発熱	2	2	(5.6%)
感染症及び寄生虫症	急性副鼻腔炎	2	2	(5.6%)
	ムンプス	2	2	(5.6%)
	鼻咽頭炎	20	14	(38.9%)
	中耳炎	2	2	(5.6%)
	咽喉頭炎	3	2	(5.6%)
神経系障害	頭痛	2	2	(5.6%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	喘息	4	4	(11.1%)
	咳嗽	3	2	(5.6%)

MedDRAの版数はMedDRA/J V.8.1である。

観察期

観察期に発現した有害事象は、7例（19.4%）に11件であった。

有害事象の内訳は、咽喉頭炎及び鼻出血が各2例（5.6%）に2件、アレルギー性結膜炎、眼そう痒症、口内炎、胃腸炎、鼻咽頭炎、急性中耳炎及び関節脱臼が各1例（2.8%）に1件であった。

治療期

治療期に発現した有害事象は、26例（72.2%）に51件であった。

最も多く認められた有害事象は鼻咽頭炎が14例（38.9%）に20件であった。発現率が3%以上の鼻咽頭炎以外の有害事象は、喘息が4例（11.1%）に4件、咽喉頭炎及び咳嗽が各2例（5.6%）に3件、発熱、急性副鼻腔炎、ムンプス、中耳炎及び頭痛が各2例（5.6%）に2件であった。なお、抗ヒスタミン薬に特徴的に発現する傾眠及び倦怠感の発現は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、1例（2.8%）に1件であり、治験薬の投与中止に至った有害事象は1例（2.8%）であった。

重症度別

治療期に発現した有害事象の重症度は、「高度」は認められず、「中等度」が4例（11.1%）に4件、「軽度」が25例（69.4%）に47件であった。「中等度」の有害事象は、発熱、急性扁桃炎、気管支炎及び鼻咽頭炎が各1例（2.8%）に1件であり、主な「軽度」の有害事象は、鼻咽頭炎が14例（38.9%）に19件、喘息が4例（11.1%）に4件、咽喉頭炎及び咳嗽が各2例（5.6%）に3件、急性副鼻腔炎、ムンプス、中耳炎及び頭痛が各2例（5.6%）に2件であった。

副作用

有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できないもの（「関連なし」又は「多分関連なし」以外）を「副作用」とし、その発現頻度を表 2.7.6.10-10 に示す。

表 2.7.6.10-10 因果関係を否定できない有害事象の発現頻度（治療期）：A388 試験

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	例数 (N=36)		
		件数	例数	(%)
合計		1	1	(2.8%)
臨床検査		1	1	(2.8%)
	白血球数増加	1	1	(2.8%)

MedDRA の版数は MedDRA/JV.8.1 である。

器官別大分類の例数の集計は、重複集計しない。

副作用は、「軽度」の白血球数増加が1例（2.8%）に1件のみであった。

なお、「中等度」及び「高度」の副作用は認められなかった。

死亡

本試験では、死亡例は認められなかった。

その他の重篤な有害事象

本試験において、重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、中等度の「気管支炎（PT：気管支炎）」が1例（2.8%）であった。本事象は6歳の男児で治験薬投与39日目に発現し、9日間継続したが、加療により回

復した。治験責任医師又は治験分担医師により、本事象と治験薬との因果関係は否定された。

2 歳児の有害事象

本試験において治療期登録が行われた 2 歳の被験者は 2 例であった。いずれの被験者も試験を完了した。有害事象は 2 例共に発現したが、副作用は認められなかった。

臨床検査値評価

臨床検査値及び尿検査について、観察期開始日に比べ治療期 4 週後、12 週後又は中止時に著明な変動は認められなかった。

副作用のうち、臨床検査に関連する事象は、「軽度」の白血球数増加が 1 例であった。

体温

各検査時期において治療期開始日に比べ著明な変動は認められなかった。

結論

主要評価項目である安全性では、有害事象の発現頻度において長期投与による持続的な増加はなく、副作用も白血球数増加の 1 例のみと非常に少なかったことより、セチリジン 2.5 mg (2~6 歳) 及び 5 mg (7~14 歳) 1 日 2 回の 12 週間の長期投与における安全性が確認された。

副次的評価項目であるすべての有効性評価項目において、セチリジン 2.5 mg (2~6 歳) 及び 5 mg (7~14 歳) 1 日 2 回の 12 週間の長期投与において持続的な改善を認め、安定した有効性の維持が認められた。

以上より、セチリジン 2.5 mg 又は 5 mg の 1 日 2 回 12 週間投与による安全性及び有効性が確認された。したがって、本剤は 2 歳以上、15 歳未満の小児に対しアレルギー性鼻炎の治療薬として有用であると考えられた。

A389試験

【A389 試験：既提出資料 1.13.2 の 2.7.6.6 および 1.13.3 の 2.7.6.13 を転載】

2.7.6 個々の試験のまとめ A389 試験

2.7.6.6 非対照試験報告書

<本邦>

A389 試験 (5.3.5.2-1)

試験方法の概略を表 2.7.6.6-1 に示す。

表 2.7.6.6-1 A389 試験の方法 (1)

項目	内容
標題	各種皮膚疾患に伴うそう痒を有する小児 (2 歳以上、15 歳未満) に対するセチリジンド ライシロップ (2.5 mg 又は 5 mg 1 日 2 回投与) の長期投与試験—12 週投与時の安全性 の検討—
目的	各種皮膚疾患に伴うそう痒を有する小児 (2 歳以上、15 歳未満) に対するセチリジンド ライシロップの長期投与における安全性を検討する。 また、セチリジンの長期投与における有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、長期投与試験
対象	<p>選択基準：</p> <p>【観察期開始時】</p> <p>(1) 下記疾患に伴うそう痒を有し、12 週間の長期治療が必要と判断される患児</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 慢性蕁麻疹 ・ 湿疹・皮膚炎群：アトピー性皮膚炎など (アトピー性皮膚炎は、日本皮膚科学 会「アトピー性皮膚炎の定義・診断基準 (アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2004 改訂版)」に準じて診断する) ・ 痒疹群：急性痒疹 (ストロフルス、蕁麻疹様苔癬など)、亜急性痒疹、慢性痒疹 (結節性痒疹など) ・ 皮膚瘙癢症：全身性皮膚瘙癢症、局所性皮膚瘙癢症 <p>(2) 同意取得時の年齢が 2 歳以上、15 歳未満の患児</p> <p>(3) 性別不問</p> <p>(4) 入院・外来不問</p> <p>(5) 本治験への参加について代諾者 (保護者等) からの文書による同意が取得可能で、 同意取得時の年齢が 12 歳以上の患児については本人から文書による同意が取得 可能な患児。なお、同意取得時の年齢が 12 歳未満の患児に対しても、文書による 同意をできる限り取得することとする。</p> <p>(6) 被験者日記のそう痒スコア評価基準に準じて治験責任医師又は治験分担医師が評 価した日中又は夜間のスコアが 2 以上の患児。</p> <p>(7) 被験者日記の記入が観察期～治療期を通して代諾者又は患児本人のいずれか一方 により可能な患児</p>

表 2.7.6.6-1 A389 試験の方法 (2)

項 目	内 容
対象	<p>【治療期開始時】</p> <p>(1) 治療期開始日のそう痒の重症度*が「2. 軽度」以上の患児</p> <p>(2) ベースライン評価期間（治療期開始日前3日間）の被験者日記のそう痒スコアが、代諾者又は患児本人のいずれか一方により少なくとも80%以上記入されている患児（6回の評価のうち、少なくとも5回以上の評価が記入されているもの）</p> <p>*そう痒の重症度：ベースライン評価期間（治療期開始前3日間）の総合そう痒スコアに基づき、問診及び掻破痕の程度等を総合的に判断し、顔面及び頭部を除くそう痒の重症度を「4: 高度」、「3: 中等度」、「2: 軽度」、「1: 軽微」、「0: なし」の5段階で判定する。</p> <p>除外基準：</p> <p>【観察期開始時】</p> <p>(1) 塩酸セチリジン製剤の成分又はヒドロキシジン、シクリジン、メクリジン、ブクリジンに対し過敏症の既往歴のある患児</p> <p>(2) 副腎皮質ステロイド薬（副腎皮質ステロイド配合剤を含む）による薬物療法を要する喘息を合併する患児</p> <p>(3) 薬物過敏症の既往のある患児</p> <p>(4) 妊婦、授乳婦及び妊娠している可能性のある女性患児</p> <p>(5) 臨床的に問題となる肝障害、腎障害、心疾患及びその他の合併症を有し、治験対象として不適切な患児</p> <p>(6) 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」にて「ストロングゲスト」、「ベリーストロング」及び「ストロング」に分類される副腎皮質ステロイド外用薬の使用が避けられない患児</p> <p>(7) 顔面・頭部のみにそう痒を有する患児</p> <p>(8) 有効性評価に影響を及ぼす可能性のある皮膚疾患を合併している患児</p> <p>(9) 観察期開始前1週間以内又は4週間以内に下記の薬剤（点眼剤、点鼻剤、点耳剤を除く）を使用した患児</p> <p>[1週間以内]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 抗ヒスタミン薬（外用を含む。ただし、顔面及び頭部への使用は可とする。急性上気道炎を合併し、やむを得ない場合には頓用は可とする。） ・ 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」にて「ストロングゲスト」、「ベリーストロング」及び「ストロング」に分類される副腎皮質ステロイド外用薬（ただし、顔面及び頭部への使用は可とする） ・ 免疫抑制薬（外用を含む。ただし、顔面及び頭部への使用は可とする） ・ ケミカルメディエーター遊離抑制薬（肥満細胞安定薬。ただし、クロモグリク酸ナトリウムの吸入剤の使用は可とする） ・ Th2 サイトカイン阻害薬（トシル酸プラタスト） ・ 非ステロイド性抗炎症薬（外用を含む。ただし、顔面及び頭部への使用は可とする。急性上気道炎を合併し、やむを得ない場合には頓用は可とする。） <p>[4週間以内]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 副腎皮質ステロイド薬（配合剤を含む内服薬、注射薬、吸入薬、坐薬） ・ ヒスタミン加γグロブリン製剤 <p>(10) 特異的免疫療法、非特異的免疫療法（ヒスタミン加γグロブリン製剤等）あるいは光線療法施行中の患児</p> <p>(11) 本治験の同意取得日前6ヶ月以内に他の治験に参加したか、同意取得日に他の治験に参加している患児</p> <p>(12) 治験責任医師又は治験分担医師が本治験実施にあたり対象として不適当と判断した患児</p>

表 2.7.6.6-1 A389 試験の方法 (3)

項目	内容
対象	【治療期開始時】 (1) 観察期中に併用禁止薬を使用した患児 (2) 観察期中に上記【観察期開始時】除外基準に抵触した患児
目標症例数	60 例 設定根拠： 統計的な例数設計は実施していない。セチリジンドライシロップの2～14歳小児に対する安全性の検討のために、実施可能性及び倫理的観点から必要最小限と考えられる例数として60例を設定した。なお、設定した症例数60例では真の発現率が1%、5%及び10%の有害事象を1例以上検出できる確率はそれぞれ45.3%、95.4%及び99.8%となる。
用法・用量	低年齢層（2～6歳）： セチリジンドライシロップ 0.2 g（塩酸セチリジンとして 2.5 mg）1日2回 高年齢層（7～14歳）： セチリジンドライシロップ 0.4 g（塩酸セチリジンとして 5 mg）1日2回
試験期間	観察期間1週間及び治療期間12週間の計13週間
評価方法（項目）及び評価基準	有効性： <ul style="list-style-type: none"> 治療期1週後、2週後、4週後、8週後及び12週後におけるそう痒の重症度の治療期開始日からの変化量 治療期第1週、第2週、第4週、第8週及び第12週における総合そう痒スコアのベースライン評価期間からの変化量 治療期1週後、2週後、4週後、8週後及び12週後における皮疹の重症度の治療期開始日からの変化量（慢性蕁麻疹、湿疹・皮膚炎群、痒疹群） 治療期1週後、2週後、4週後、8週後及び12週後における患者（被験者又は代諾者）の印象 安全性： <ul style="list-style-type: none"> 有害事象・副作用 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） 体温
解析方法	有効性： 有効性の主要な解析対象集団は Full Analysis Set (FAS) とし、Per Protocol Set (PPS) による解析も併せて行い、結果の安定性を評価した。なお、PPSによる解析はそう痒の重症度の項目のみに限定した。 <ul style="list-style-type: none"> そう痒の重症度 FAS 及び PPS を対象に以下の記述統計量及び95%信頼区間を算出した。本項目においては、Last Observation Carried Forward (LOCF) を行う場合と行わない場合の両方を実施した。 <ul style="list-style-type: none"> 治療期開始日、治療期1週後、2週後、4週後、8週後及び12週後におけるそう痒の重症度 治療期1週後、2週後、4週後、8週後及び12週後のそう痒の重症度の治療期開始日からの変化量 総合そう痒スコア ベースライン評価期間、治療期第1週、第2週、第4週、第8週及び第12週における総合そう痒スコア及びベースライン評価期間からの変化量について記述統計量及び95%信頼区間を算出した。

表 2.7.6.6-1 A389 試験の方法 (4)

項目	内容
解析方法	<ul style="list-style-type: none"> ・ 皮疹の重症度 慢性蕁麻疹、湿疹・皮膚炎群、痒疹群を対象に以下の記述統計量及び95%信頼区間を算出した。本項目においては、LOCFを行う場合と行わない場合の両方を実施した。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 治療期開始日、治療期1週後、2週後、4週後、8週後及び12週後における皮疹の重症度 ・ 治療期1週後、2週後、4週後、8週後及び12週後の皮疹の重症度の治療期開始日からの変化量 ・ 患者（被験者又は代諾者）の印象 治療期1週後、2週後、4週後、8週後及び12週後の患者の印象について頻度集計を行い、「よくなった」以上を好印象として、点推定値及び95%信頼区間を算出した。評価ができない場合、「評価不能」として集計した。本項目においては、LOCFを行う場合と行わない場合の両方を実施した。 <p>安全性：</p> <p>安全性の評価は Safety Population (SP) に対して実施した。</p> <p>有害事象発現例を、治験薬との因果関係別に集計して、有害事象及び副作用の頻度及び発現率を算出した。また、疾患群ごとでも同様な集計を行った。臨床検査値については、投与前後（観察期開始日、治療期4週後及び治療期12週後又は中止時）における変動について検討した。</p>
治験実施医療機関	国内計 25 医療機関
治験実施期間	開始日：20■■年■■月■■日（最初の被験者から同意を取得した日） 終了日：20■■年■■月■■日（最後の被験者の規定の最終観察が完了した日）

症例の内訳

本試験における被験者の内訳を図 2.7.6.6-1 に示す。

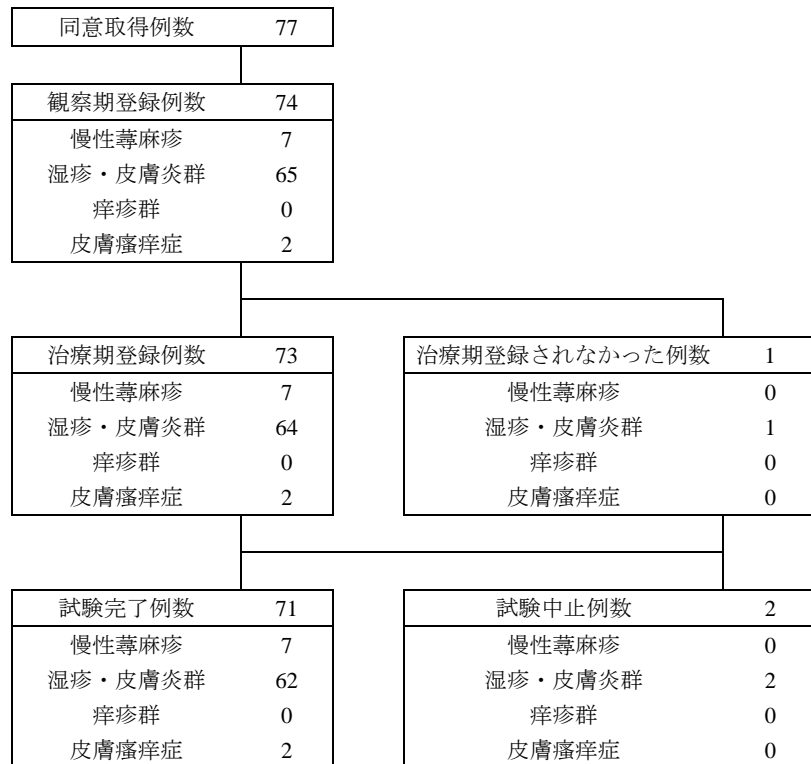


図 2.7.6.6-1 被験者の内訳：A389 試験

同意を取得した被験者は 77 例であった。このうち、観察期登録前に試験を中止した 3 例を除いた 74 例（低年齢層：26 例、高年齢層：48 例）が観察期登録された。

試験を完了した被験者は、治療期登録を行った 73 例から中止した被験者 2 例を除く 71 例（低年齢層：24 例、高年齢層：47 例）であった。なお、痒疹群は 1 例も観察期登録されなかったため、以後、疾患分類別の記載には痒疹群を含めないこととした。

観察期間中に試験を中止した 1 例を除く 73 例（低年齢層：25 例、高年齢層：48 例）が治療期登録された。

なお、試験を完了した被験者は治療期登録を行った 73 例から中止した被験者 2 例を除く 71 例（低年齢層：24 例、高年齢層：47 例）であった。

中止・脱落

同意取得後、治療期開始前に中止した被験者 4 例の内訳は、被験者又は被験者の代諾者からの試験中止の申し入れが 2 例、治験実施計画書の不遵守が 1 例、その他が 1 例であった。

治療期開始後に中止した被験者は 2 例 (2.7%) であった。中止理由は有害事象が 1 例 (1.4%)、被験者又は被験者の代諾者からの試験中止の申し入れが 1 例 (1.4%) であった。

解析対象集団の内訳

本試験における解析対象集団の内訳を図 2.7.6.6-2 に、治験実施計画書からの Major な逸脱症例数を表 2.7.6.6-2 に示す。

治療期に登録された 73 例 (低年齢層 : 25 例、高年齢層 : 48 例) すべてを SP 及び FAS 採用例とした。FAS のうち治験実施計画書の Major な逸脱症例 5 例を除外した 68 例 (低年齢層 : 24 例、高年齢層 : 44 例) を PPS 採用例とした。

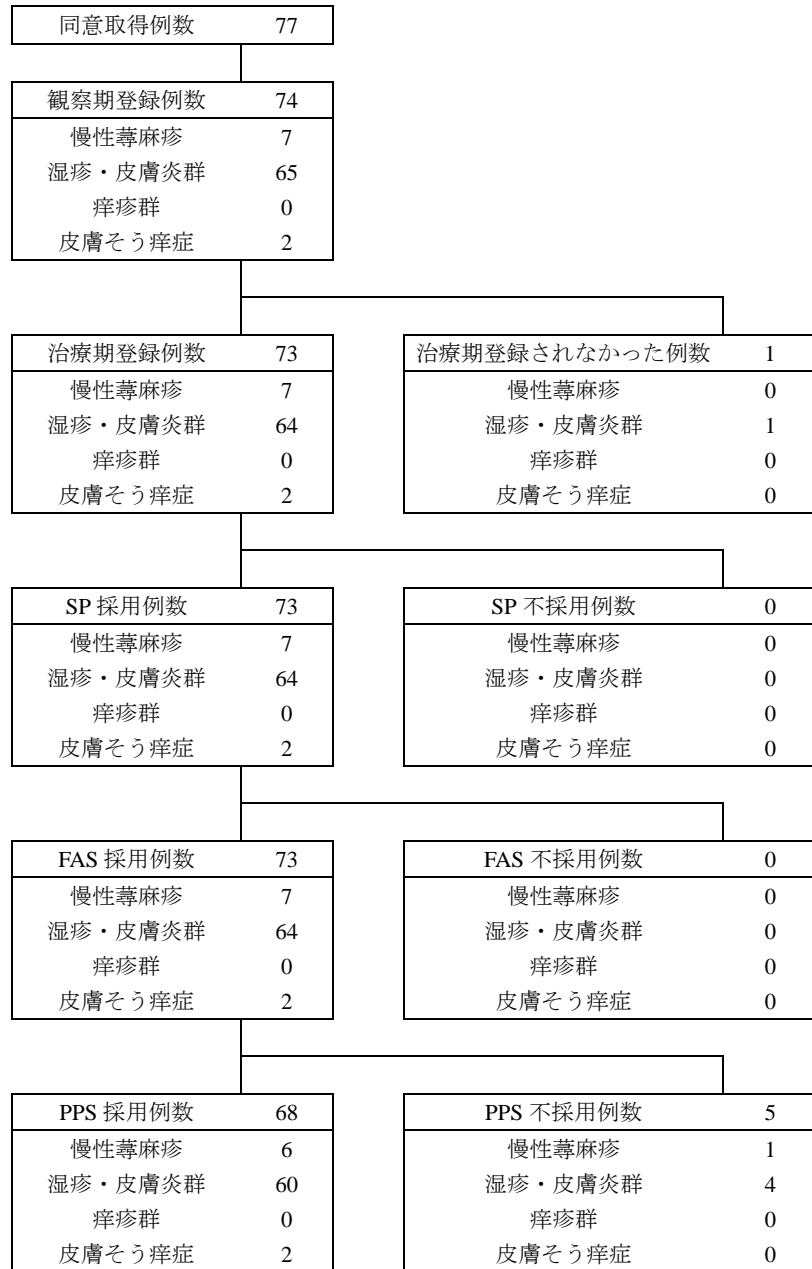


図 2.7.6.6-2 解析対象集団の内訳：A389 試験

表 2.7.6.6-2 治験実施計画書からの Major な逸脱症例数（治療期に移行した症例）
: A389 試験

	例数 (N=73)
総計	5 (6.8%)
除外基準違反(有効性評価に影響を及ぼす可能性のある皮膚疾患を合併している患児)	1 (1.4%)
治験薬の服薬不遵守(服薬率 80%未滿)	3 (4.1%)
併用薬違反(併用禁止薬を使用)	3 (4.1%)

逸脱理由については、重複症例あり。

被験者背景

SPにおける人口統計学的特性を表 2.7.6.6-3 に示す。

年齢の平均値は 7.7 ± 3.59 歳（以下、平均値 \pm SD）、年齢層は低年齢（2～6 歳）で 25 例（34.2%）、高年齢（7～14 歳）で 48 例（65.8%）であり、そう痒の重症度の平均値は 2.63 ± 0.57 であった。

また、年齢分布は 2～14 歳であり、7 歳及び 8 歳がいずれも 11 例（15.1%）と最も多く、次いで 2 歳及び 14 歳がそれぞれ 7 例（9.6%）であった。

表 2.7.6.6-3 人口統計学的特性 (疾患分類別) : A389 試験

因子		慢性蕁麻疹 (N=7)	湿疹・皮膚炎群 (N=64)	皮膚瘙癢症 (N=2)	合計 (N=73)
性別	男性	3 (42.9%)	32 (50.0%)	0	35 (47.9%)
	女性	4 (57.1%)	32 (50.0%)	2 (100.0%)	38 (52.1%)
年齢 (歳) ^{a)}	Mean	6.6	7.9	7.0	7.7
	SD	3.36	3.67	0.00	3.59
	Median	6.0	8.0	7.0	8.0
	Min - Max	3 - 10	2 - 14	7 - 7	2 - 14
年齢層	低年齢 (2歳~6歳)	4 (57.1%)	21 (32.8%)	0	25 (34.2%)
	高年齢 (7歳~14歳)	3 (42.9%)	43 (67.2%)	2 (100.0%)	48 (65.8%)
人種	アジア/ 太平洋諸島人	7 (100.0%)	64 (100.0%)	2 (100.0%)	73 (100.0%)
	白人	0	0	0	0
	黒人	0	0	0	0
	その他	0	0	0	0
身長 (cm)	Mean	116.66	127.10	120.00	125.90
	SD	18.008	23.007	7.071	22.392
	Median	117.00	127.25	120.00	126.00
	Min - Max	95.0 - 140.0	81.2 - 175.0	115.0 - 125.0	81.2 - 175.0
体重 (kg)	Mean	22.91	28.87	21.00	28.08
	SD	9.099	13.877	2.121	13.417
	Median	21.50	25.00	21.00	24.50
	Min - Max	13.0 - 38.5	10.0 - 75.0	19.5 - 22.5	10.0 - 75.0
合併症	あり	1 (14.3%)	25 (39.1%)	1 (50.0%)	27 (37.0%)
	なし	6 (85.7%)	39 (60.9%)	1 (50.0%)	46 (63.0%)
罹病期間 (年) ^{b)}	Mean	1.96	6.33	6.21	5.90
	SD	2.149	3.607	0.177	3.666
	Median	0.92	6.00	6.21	5.83
	Min - Max	0.1 - 5.8	0.9 - 14.5	6.1 - 6.3	0.1 - 14.5
	1年未満	4 (57.1%)	1 (1.6%)	0	5 (6.8%)
	1年-3年未満	1 (14.3%)	12 (18.8%)	0	13 (17.8%)
3年以上	2 (28.6%)	51 (79.7%)	2 (100.0%)	55 (75.3%)	
アレルギー性疾患家族歴	あり	5 (71.4%)	50 (78.1%)	0	55 (75.3%)
	なし	2 (28.6%)	14 (21.9%)	2 (100.0%)	18 (24.7%)
そう痒の重症度 (ベースライン値)	Mean	2.71	2.61	3.00	2.63
	SD	0.49	0.58	0.00	0.57
	Median	3.00	3.00	3.00	3.00
	Min - Max	2.0 - 3.0	2.0 - 4.0	3.0 - 3.0	2.0 - 4.0

^{a)} : 年齢 = (代諾者の同意取得年月日 - 生年月日) / 365.25 (小数点以下切り捨て)

^{b)} : 罹病期間 (年) = (観察期開始日の年 - 発症時期の年) + (観察期開始日の月 - 発症時期の月) / 12
(小数点第2位を四捨五入し、小数点第1位まで算出)

有効性**副次評価項目****そう痒の重症度**

FASにおける各評価時期のそう痒の重症度及び変化量の記述統計量(疾患分類別)を表2.7.6-4に示す。

FASにおけるそう痒の重症度スコアは、治療期開始日で 2.63 ± 0.57 (以下、平均値 \pm SD)、治療期開始後は1週後で 2.07 ± 0.63 、2週後で 2.01 ± 0.68 、4週後で 1.79 ± 0.73 、8週後で 1.65 ± 0.75 、12週後/中止時で 1.60 ± 0.81 であった。治療期を通じてそう痒の重症度スコアの減少が認められた。

なお、PPSにおいても、FASと同様の結果であった。また、両解析対象集団とも、LOCFを行った場合についても、LOCFを行わない場合と同様の結果であった。

FASにおいて、疾患分類別では以下のとおりであった。

<慢性蕁麻疹>

治療期開始日のスコアは 2.71 ± 0.49 (以下、平均値 \pm SD)、治療期開始後は1週後で 1.71 ± 0.95 であり、その後も各評価時期のスコアは治療期開始日から減少し、12週後又は中止時では 0.86 ± 0.90 であった。

<湿疹・皮膚炎群>

治療期開始日のスコアは 2.61 ± 0.58 (以下、平均値 \pm SD)、治療期開始後は1週後で 2.13 ± 0.58 であり、その後も各評価時期のスコアは治療期開始日から減少し、12週後又は中止時では 1.72 ± 0.74 であった。

<皮膚瘙癢症>

治療期開始日のスコアは 3.00 ± 0.00 (以下、平均値 \pm SD)、治療期開始後は1週後で 1.50 ± 0.71 であり、その後も各評価時期のスコアは治療期開始日から減少し、12週後又は中止時では 0.50 ± 0.71 であった。

なお、疾患分類別においても、PPSでの結果はFASと同様であり、両解析対象集団とも、LOCFを行った場合についても、LOCFを行わない場合と同様の結果であった。

表 2.7.6.6-4 そう痒の重症度及び変化量の記述統計量 (FAS) (疾患分類別) : A389 試験

		慢性蕁麻疹 (N=7)		湿疹・皮膚炎群 (N=64)		皮膚瘙癢症 (N=2)		合計 (N=73)	
		重症度	変化量 ^{a)}	重症度	変化量 ^{a)}	重症度	変化量 ^{a)}	重症度	変化量 ^{a)}
治療期 開始日	Mean	2.71	/	2.61	/	3.00	/	2.63	/
	SD	0.49	/	0.58	/	0.00	/	0.57	/
	Median	3.00	/	3.00	/	3.00	/	3.00	/
	Min - Max	2.0 - 3.0	/	2.0 - 4.0	/	3.0 - 3.0	/	2.0 - 4.0	/
治療期 1 週後	Mean	1.71	1.00	2.13	0.48	1.50	1.50	2.07	0.56
	SD	0.95	0.82	0.58	0.67	0.71	0.71	0.63	0.71
	Median	1.00	1.00	2.00	0.00	1.50	1.50	2.00	0.00
	Min - Max	1.0 - 3.0	0.0 - 2.0	1.0 - 3.0	-1.0 - 3.0	1.0 - 2.0	1.0 - 2.0	1.0 - 3.0	-1.0 - 3.0
	95%信頼区間		0.24 - 1.76		0.32 - 0.65		-4.85 - 7.85		0.40 - 0.73
治療期 2 週後	Mean	1.43	1.29	2.09	0.52	1.50	1.50	2.01	0.62
	SD	0.79	0.49	0.64	0.71	0.71	0.71	0.68	0.74
	Median	2.00	1.00	2.00	0.00	1.50	1.50	2.00	0.00
	Min - Max	0.0 - 2.0	1.0 - 2.0	1.0 - 3.0	-1.0 - 2.0	1.0 - 2.0	1.0 - 2.0	0.0 - 3.0	-1.0 - 2.0
	95%信頼区間		0.83 - 1.74		0.34 - 0.69		-4.85 - 7.85		0.44 - 0.79
治療期 4 週後	Mean	1.00	1.71	1.89	0.71	1.50	1.50	1.79	0.83
	SD	1.00	0.76	0.65	0.73	0.71	0.71	0.73	0.79
	Median	1.00	2.00	2.00	1.00	1.50	1.50	2.00	1.00
	Min - Max	0.0 - 2.0	1.0 - 3.0	0.0 - 3.0	-1.0 - 3.0	1.0 - 2.0	1.0 - 2.0	0.0 - 3.0	-1.0 - 3.0
	95%信頼区間		1.02 - 2.41		0.53 - 0.90		-4.85 - 7.85		0.65 - 1.02
治療期 8 週後	Mean	1.14	1.57	1.75	0.86	0.50	2.50	1.65	0.97
	SD	0.90	0.98	0.69	0.84	0.71	0.71	0.75	0.90
	Median	1.00	2.00	2.00	1.00	0.50	2.50	2.00	1.00
	Min - Max	0.0 - 2.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	-1.0 - 3.0	0.0 - 1.0	2.0 - 3.0	0.0 - 3.0	-1.0 - 3.0
	95%信頼区間		0.67 - 2.47		0.65 - 1.07		-3.85 - 8.85		0.76 - 1.18
治療期 12 週後/ 中止時	Mean	0.86	1.86	1.72	0.89	0.50	2.50	1.60	1.03
	SD	0.90	0.90	0.74	0.82	0.71	0.71	0.81	0.90
	Median	1.00	2.00	2.00	1.00	0.50	2.50	2.00	1.00
	Min - Max	0.0 - 2.0	1.0 - 3.0	0.0 - 3.0	-1.0 - 2.0	0.0 - 1.0	2.0 - 3.0	0.0 - 3.0	-1.0 - 3.0
	95%信頼区間		1.03 - 2.69		0.69 - 1.10		-3.85 - 8.85		0.82 - 1.24

^{a)} : 変化量 = (治療期開始日の重症度 - 各評価時期の重症度)

総合そう痒スコア

治療期における疾患分類別の各評価時期の総合そう痒スコア及び変化量の記述統計量を以下に示す。

ベースライン評価期間の総合そう痒スコアは 2.55 ± 0.55 (以下、平均値 \pm SD)、第1週で 2.09 ± 0.64 であり、その後も各評価期間のスコアはベースライン評価期間から減少し、第12週又は中止時では 1.71 ± 0.78 であった。

疾患分類別では以下のとおりであった。

<慢性蕁麻疹>

ベースライン評価期間のスコアは 2.71 ± 0.45 、第1週は 1.51 ± 0.84 であり、その後も各評価期間のスコアはベースライン評価期間から減少し、第12週又は中止時では 1.09 ± 0.96 であった。

<湿疹・皮膚炎群>

ベースライン評価期間のスコアは 2.53 ± 0.56 、第1週は 2.17 ± 0.56 であり、その後も各評価期間のスコアはベースライン評価期間から減少し、第12週又は中止時では 1.83 ± 0.67 であった。

<皮膚掻痒症>

ベースライン評価期間のスコアは 2.65 ± 0.49 、第1週は 1.55 ± 1.48 であり、その後も各評価期間のスコアはベースライン評価期間から減少し、第12週又は中止時では 0.00 ± 0.00 であった。

皮疹の重症度

治療期における各評価時期の皮疹の重症度及び変化量を表 2.7.6.6-5 に示す。

治療期開始日の皮疹の重症度スコアは 2.52 ± 0.61 (以下、平均値 \pm SD)、1週後は 2.04 ± 0.76 であり、その後も各評価時期のスコアは治療期開始日から減少し、12週後又は中止時では 1.68 ± 0.84 であった。

なお、LOCFを行った場合についても、LOCFを行わない場合と同様の結果であった。

疾患分類別では以下のとおりであった。

<慢性蕁麻疹>

治療期開始日のスコアは 2.71 ± 0.76 、1週後は 1.57 ± 1.27 であり、その後も各評価時期のスコアは治療期開始日から減少し、12週後又は中止時では 0.57 ± 0.79 であった。

<湿疹・皮膚炎群>

治療期開始日のスコアは 2.50 ± 0.59 、1週後は 2.09 ± 0.68 であり、その後も各評価時期のスコアは治療期開始日から改善し、12週後又は中止時では 1.80 ± 0.76 であった。

なお、疾患分類別においても、LOCFを行った場合についても、LOCFを行わない場合と同様の結果であった。

表 2.7.6.6-5 皮疹の重症度及び変化量の記述統計量（疾患分類別）：A389 試験

		慢性蕁麻疹 (N=7)		湿疹・皮膚炎群 (N=64)		合計 (N=71)	
		重症度	変化量 ^{a)}	重症度	変化量 ^{a)}	重症度	変化量 ^{a)}
治療期開始日	Mean	2.71	/	2.50	/	2.52	/
	SD	0.76		0.59		0.61	
	Median	3.00		2.00		3.00	
	Min - Max	1.0 - 3.0		1.0 - 4.0		1.0 - 4.0	
治療期 1 週後	Mean	1.57	1.14	2.09	0.41	2.04	0.48
	SD	1.27	1.07	0.68	0.66	0.76	0.73
	Median	2.00	1.00	2.00	0.00	2.00	0.00
	Min - Max	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	-1.0 - 2.0	0.0 - 3.0	-1.0 - 3.0
	95%信頼区間		0.15 - 2.13		0.24 - 0.57		0.31 - 0.65
治療期 2 週後	Mean	1.14	1.57	2.05	0.45	1.96	0.56
	SD	1.21	1.13	0.68	0.64	0.78	0.77
	Median	1.00	1.00	2.00	0.00	2.00	1.00
	Min - Max	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	1.0 - 3.0	-1.0 - 2.0	0.0 - 3.0	-1.0 - 3.0
	95%信頼区間		0.52 - 2.62		0.29 - 0.61		0.38 - 0.75
治療期 4 週後	Mean	0.86	1.86	1.86	0.62	1.76	0.74
	SD	1.07	1.07	0.76	0.68	0.84	0.81
	Median	0.00	1.00	2.00	1.00	2.00	1.00
	Min - Max	0.0 - 2.0	1.0 - 3.0	0.0 - 3.0	-1.0 - 2.0	0.0 - 3.0	-1.0 - 3.0
	95%信頼区間		0.87 - 2.85		0.45 - 0.79		0.55 - 0.94
治療期 8 週後	Mean	0.86	1.86	1.89	0.59	1.79	0.71
	SD	0.90	0.90	0.65	0.66	0.74	0.78
	Median	1.00	2.00	2.00	1.00	2.00	1.00
	Min - Max	0.0 - 2.0	1.0 - 3.0	1.0 - 3.0	-1.0 - 2.0	0.0 - 3.0	-1.0 - 3.0
	95%信頼区間		1.03 - 2.69		0.42 - 0.75		0.53 - 0.90
治療期 12 週後/中止時	Mean	0.57	2.14	1.80	0.70	1.68	0.85
	SD	0.79	0.90	0.76	0.63	0.84	0.79
	Median	0.00	2.00	2.00	1.00	2.00	1.00
	Min - Max	0.0 - 2.0	1.0 - 3.0	0.0 - 4.0	-1.0 - 2.0	0.0 - 4.0	-1.0 - 3.0
	95%信頼区間		1.31 - 2.97		0.54 - 0.86		0.66 - 1.03

^{a)} : 変化量 = (治療期開始日の重症度 - 各評価時期の重症度)

患者（被験者又は代諾者）の印象

治療期 1 週後、2 週後、4 週後、8 週後及び 12 週後又は中止時の患者（被験者又は代諾者）の印象の集計（例数、割合）及び「よくなった」以上（「非常によくなった」及び「よくなった」）を好印象とした点推定値及び 95%信頼区間を表 2.7.6.6-6 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ A389 試験

「よくなった」以上の好印象率は、1 週後で 28.8%、2 週後で 31.5%、4 週後で 44.4%、8 週後で 47.2%、12 週後又は中止時で 50.7% であった。なお、LOCF を行った場合についても、LOCF を行わない場合と同様の結果であった。

疾患分類別では以下のとおりであった。

<慢性蕁麻疹>

「よくなった」以上の好印象率は、1 週後で 57.1%、2 週後で 57.1%、4 週後で 71.4%、8 週後で 71.4%、12 週後又は中止時で 100.0% であった。

<湿疹・皮膚炎群>

「よくなった」以上の好印象率は、1 週後で 25.0%、2 週後で 28.1%、4 週後で 41.3%、8 週後で 42.9%、12 週後又は中止時で 43.8% であった。

<皮膚癢痒症>

「よくなった」以上の好印象率は、1 週後、2 週後及び 4 週後でそれぞれ 50.0%、8 週後及び 12 週後又は中止時でそれぞれ 100.0% であった。

なお、疾患分類別においても、LOCF を行った場合についても、LOCF を行わない場合と同様の結果であった。

表 2.7.6.6-6 患者（被験者又は代諾者）の印象（疾患分類別）：A389 試験

	患者(被験者又は代諾者)の印象										「よくなった」以上の好印象率		95%信頼区間	
	対象例数	非常によくなった	よくなった	少しよくなった	かわらない	少し悪くなった	悪くなった	非常に悪くなった	合計	評価不能	N	下限	上限	
治療期 1 週後	73	3 (4.1%)	18 (24.7%)	33 (45.2%)	18 (24.7%)	1 (1.4%)	0	0	73	0	21 (28.8%)	18.8	40.6	
慢性蕁麻疹	7	1 (14.3%)	3 (42.9%)	2 (28.6%)	1 (14.3%)	0	0	0	7	0	4 (57.1%)	18.4	90.1	
湿疹・皮膚炎群	64	2 (3.1%)	14 (21.9%)	30 (46.9%)	17 (26.6%)	1 (1.6%)	0	0	64	0	16 (25.0%)	15.0	37.4	
皮膚癢痒症	2	0	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0	0	0	0	2	0	1 (50.0%)	1.3	98.7	
治療期 2 週後	73	6 (8.2%)	17 (23.3%)	29 (39.7%)	19 (26.0%)	2 (2.7%)	0	0	73	0	23 (31.5%)	21.1	43.4	
慢性蕁麻疹	7	2 (28.6%)	2 (28.6%)	3 (42.9%)	0	0	0	0	7	0	4 (57.1%)	18.4	90.1	
湿疹・皮膚炎群	64	4 (6.3%)	14 (21.9%)	26 (40.6%)	18 (28.1%)	2 (3.1%)	0	0	64	0	18 (28.1%)	17.6	40.8	
皮膚癢痒症	2	0	1 (50.0%)	0	1 (50.0%)	0	0	0	2	0	1 (50.0%)	1.3	98.7	
治療期 4 週後	73	5 (6.9%)	27 (37.5%)	26 (36.1%)	11 (15.3%)	3 (4.2%)	0	0	72	1	32 (44.4%)	32.7	56.6	
慢性蕁麻疹	7	2 (28.6%)	3 (42.9%)	2 (28.6%)	0	0	0	0	7	0	5 (71.4%)	29.0	96.3	
湿疹・皮膚炎群	64	3 (4.8%)	23 (36.5%)	23 (36.5%)	11 (17.5%)	3 (4.8%)	0	0	63	1	26 (41.3%)	29.0	54.4	
皮膚癢痒症	2	0	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0	0	0	0	2	0	1 (50.0%)	1.3	98.7	
治療期 8 週後	73	8 (11.1%)	26 (36.1%)	23 (31.9%)	11 (15.3%)	3 (4.2%)	1 (1.4%)	0	72	1	34 (47.2%)	35.3	59.3	
慢性蕁麻疹	7	3 (42.9%)	2 (28.6%)	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	7	0	5 (71.4%)	29.0	96.3	
湿疹・皮膚炎群	64	4 (6.3%)	23 (36.5%)	22 (34.9%)	11 (17.5%)	2 (3.2%)	1 (1.6%)	0	63	1	27 (42.9%)	30.5	56.0	
皮膚癢痒症	2	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0	0	0	0	0	2	0	2 (100.0%)	15.8	100.0	
治療期 12 週後/ 中止時	73	11 (15.1%)	26 (35.6%)	24 (32.9%)	9 (12.3%)	3 (4.1%)	0	0	73	0	37 (50.7%)	38.7	62.6	
慢性蕁麻疹	7	3 (42.9%)	4 (57.1%)	0	0	0	0	0	7	0	7 (100.0%)	59.0	100.0	
湿疹・皮膚炎群	64	6 (9.4%)	22 (34.4%)	24 (37.5%)	9 (14.1%)	3 (4.7%)	0	0	64	0	28 (43.8%)	31.4	56.7	
皮膚癢痒症	2	2 (100.0%)	0	0	0	0	0	0	2	0	2 (100.0%)	15.8	100.0	

安全性

主要評価項目

曝露状況

治験薬の投与期間は、平均 83.2 日であり、58～85 日間治験薬を投与していた割合が 82.2% (60 例) と最も多かった。

有害事象

治療期に発現した有害事象発現頻度を表 2.7.6.6-7 に、有害事象発現頻度 (発現率 3%以上) を表 2.7.6.6-8 に示す。

表 2.7.6.6-7 有害事象発現頻度 (治療期) (疾患分類別) : A389 試験

	慢性 蕁麻疹	湿疹・ 皮膚炎群	皮膚 癢痒症	合計	
	(N=7)	(N=64)	(N=2)	(N=73)	
有害事象発現件数	4	58	1	63	
有害事象発現例数	3	34	1	38	(52.1%)
因果関係を否定できない有害事象発現例数	0	1	0	1	(1.4%)
重篤な有害事象発現例数	1	0	0	1	(1.4%)
治験薬の中止に至った有害事象発現例数	0	1	0	1	(1.4%)

表 2.7.6.6-8 有害事象発現頻度 (発現率 3%以上) (疾患分類別) : A389 試験

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	慢性蕁麻疹 (N=7)		湿疹・皮膚炎群 (N=64)		皮膚癢痒症 (N=2)		合計 (N=73)		
		件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	(%)
感染症及び 寄生虫症	鼻咽頭炎	1	1	16	13	0	0	17	14	(19.2%)
呼吸器、胸部 及び縦隔障害	上気道の 炎症	1	1	12	8	1	1	14	10	(13.7%)

MedDRAの版数はMedDRA/J V.8.1である。

観察期

観察期に発現した有害事象は、8 例 (11.0%) に 10 件であった。有害事象の内訳は鼻咽頭炎 2 例 (2.7%) に 2 件、悪心、発熱、中耳炎、爪囲炎、手骨折、頭痛、鼻漏、慢性蕁麻疹が各 1 例 (1.4%) に 1 件であった。

治療期

治療期に発現した有害事象は、38例（52.1%）に63件であった。

最も多く発現した有害事象は、鼻咽頭炎14例（19.2%）に17件、次いで上気道の炎症10例（13.7%）に14件であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は1例（1.4%）に1件であった。また、重篤な有害事象および治験薬の中止に至った有害事象はいずれも1例（1.4%）に1件であった。

疾患分類別では、以下のとおりであった。

慢性蕁麻疹に発現した有害事象は3例に4件であり、その内訳は胃腸炎、インフルエンザ、鼻咽頭炎、上気道の炎症が各1例に1件であった。湿疹・皮膚炎群に発現した有害事象は34例に58件であり、最も多く発現した有害事象は、鼻咽頭炎が13例に16件、次いで上気道の炎症が8例に12件であった。皮膚掻痒症に発現した有害事象は、上気道の炎症が1例に1件のみであった。

重症度別

治療期に発現した有害事象の重症度は、「高度」は認められず、「中等度」が5例（6.8%）に5件、「軽度」が36例（49.3%）に58件であった。重症度が「中等度」と判定された上気道の炎症2例（2.7%）に2件、気管支炎、副鼻腔炎及び水痘の各1例（1.4%）に1件は、医師（治験責任医師又は治験分担医師、以下同様）により治験薬との因果関係は否定された。

疾患分類別では以下のとおりであった。

慢性蕁麻疹及び皮膚掻痒症に発現した有害事象の重症度は、いずれも「高度」及び「中等度」は認められず、「軽度」がそれぞれ3例に4件及び1例に1件であった。一方、湿疹・皮膚炎群に発現した有害事象の重症度は、「高度」は認められず、「中等度」が5例に5件、「軽度」が32例に53件であった。「中等度」の有害事象は、上気道の炎症が2例に2件、気管支炎、副鼻腔炎及び水痘が各1例に1件であった。

副作用

有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できないもの（「関連なし」又は「多分関連なし」以外）を「副作用」とし、治療期に発現した副作用の発現頻度を表2.7.6.6-9に示す。

発現時期別の有害事象は、治験薬投与29日未満で23例（31.5%）に30件、29日以上57日未満で16例（21.9%）に17件、57日以上85日未満で15例（20.5%）に16件であり、持続的な増加は認められなかった。

表 2.7.6.6-9 副作用の発現頻度（治療期）（疾患分類別）：A389 試験

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	慢性蕁麻疹 (N=7)		湿疹・皮膚炎群 (N=64)		皮膚掻痒症 (N=2)		合計 (N=73)		
		件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	(%)
合計		0	0	1	1	0	0	1	1	(1.4%)
神経系障害		0	0	1	1	0	0	1	1	(1.4%)
	傾眠	0	0	1	1	0	0	1	1	(1.4%)

MedDRA の版数は MedDRA/J V.8.1 である。

器官別大分類の例数の集計は、重複集計しない。

副作用は、高年齢層の湿疹・皮膚炎群において「軽度」の傾眠が 1 例（1.4%）に 1 件のみであった。医師により、治験薬との因果関係は「多分関連あり」と判断された。

なお、「中等度」及び「高度」の副作用は認められなかった。

死亡

本試験では、死亡例は認められなかった。

その他の重篤な有害事象

本試験において、重篤な有害事象は治療期に 1 例発現した。重篤と判断された理由は「治療のため病院又は診療所への入院が必要」であった。

発現した重篤な有害事象は、「軽度」の胃腸炎で入院加療により回復した。治験薬との因果関係は、医師により「多分関連なし」と判断され、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の中止に至った有害事象

治験薬の中止に至った有害事象は「軽度」の喘息が 1 例であり、治験薬との因果関係は否定された。

抗ヒスタミン薬に特徴的な有害事象

抗ヒスタミン薬に特徴的に発現する傾眠が、高年齢層の湿疹・皮膚炎群で 1 例（1.4%）のみ認められた。重症度は「軽度」であり、治験薬との因果関係は「多分関連あり」であった。

2 歳児の有害事象

本試験において治療期登録が行われた 2 歳の被験者は 7 例であった。いずれの被験者も試験を

完了した。有害事象は6例に発現したが、副作用は認められなかった。

臨床検査値評価

観察期開始日に比べ4週後、12週後又は中止時において、著明な変動を示す臨床検査項目及び尿検査項目は認められなかった。

また、臨床検査に関連する事象で副作用は認められなかった。

体温

観察期開始日、治療期開始日、治療期1週後、治療期2週後、治療期4週後、治療期8週後、治療期12週後又は中止時の各検査時期において、大きな変動は認められなかった。

結論

各種皮膚疾患に伴うそう痒を有する小児（2歳以上、15歳未満）に対し、セチリジンドライシロップを12週間投与した際の安全性及び有効性を検討した結果、以下の結論が得られた。

- ・ 主要評価項目である安全性において、長期投与による有害事象の持続的な発現頻度の増加はなく、副作用も傾眠の1例のみと非常に少なかったことから、セチリジンドライシロップ2.5 mg（2～6歳）及び5 mg（7～14歳）の12週間の長期投与において、安全性に問題がないことが確認された。
- ・ 副次的評価項目であるすべての有効性評価項目において、セチリジンドライシロップ2.5 mg（2～6歳）及び5 mg（7～14歳）の12週間の長期投与における経時的な改善を認め、安定した有効性の維持が認められた。

以上より、本剤は2歳以上15歳未満の各種皮膚疾患に伴うそう痒を有する小児に対し有用であると考えられた。