

## 審議結果報告書

平成 27 年 5 月 14 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] タリオン錠5mg、同錠10mg、同OD錠5mg、同OD錠10mg  
[一 般 名] ベポタスチンベシル酸塩  
[申 請 者 名] 田辺三菱製薬株式会社  
[申請年月日] 平成 26 年 5 月 30 日

### [審 議 結 果]

平成 27 年 4 月 24 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

平成 27 年 4 月 16 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	タリオン錠 5 mg、同錠 10 mg、同 OD 錠 5 mg、同 OD 錠 10 mg
[一 般 名]	ベポタスチンベシル酸塩
[申 請 者 名]	田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 5 月 30 日
[剤形・含量]	1 錠中にベポタスチンベシル酸塩 5 又は 10 mg を含有するフィルムコーティング錠又は口腔内崩壊錠
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

## 審査結果

平成 27 年 4 月 16 日

[販 売 名] タリオン錠 5 mg、同錠 10 mg、同 OD 錠 5 mg、同 OD 錠 10 mg  
[一 般 名] ベポタスチンベシル酸塩  
[申 請 者 名] 田辺三菱製薬株式会社  
[申請年月日] 平成 26 年 5 月 30 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の 7 歳以上の小児におけるアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚瘙癢症）に伴う瘙癢に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、製造販売後調査において、精神・神経系関連有害事象の発現状況等について、更に検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] ＜成人＞  
アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙癢（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙癢症）  
＜小児＞  
アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚瘙癢症）に伴う瘙癢  
(下線部追加)

[用法・用量] ＜成人＞  
通常、成人にはベポタスチンベシル酸塩として 1 回 10 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。  
＜小児＞  
通常、7 歳以上の小児にはベポタスチンベシル酸塩として 1 回 10 mg を 1 日 2 回経口投与する。  
(下線部追加)

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

平成 27 年 2 月 20 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	タリオン錠 5 mg、同錠 10 mg、同 OD 錠 5 mg、同 OD 錠 10 mg
[一 般 名]	ベポタスチンベシル酸塩
[申 請 者 名]	田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 5 月 30 日
[剤形・含量]	1 錠中にベポタスチンベシル酸塩 5 又は 10 mg を含有するフィルムコーティング錠又は口腔内崩壊錠
[申請時効能・効果]	<u>&lt;成人&gt;</u> アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙癢症） <u>&lt;小児&gt;</u> <u>アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚瘙癢症）に伴う瘙痒</u> (下線部追加)
[申請時用法・用量]	<u>&lt;成人&gt;</u> 通常、成人にはベポタスチンベシル酸塩として 1 回 10 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 <u>&lt;小児&gt;</u> <u>通常、7 歳以上の小児にはベポタスチンベシル酸塩として 1 回 10 mg を 1 日 2 回経口投与する。</u> (下線部追加)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は 7 歳以上の小児用量追加に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」のうち、薬理試験成績は提出されていない。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

「タリオン錠 5 mg、同錠 10 mg、同 OD 錠 5 mg、同 OD 錠 10 mg」（以下、「本剤」）の有効成分であるベポタスチンベシル酸塩は、宇部興産株式会社により見いだされ、同社及び田辺製薬株式会社（現 田辺三菱製薬株式会社）により共同開発されたヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬である。

本邦においては、タリオン錠 5 mg 及び同錠 10 mg<sup>1</sup>は、成人に対して 1 回 10 mg を 1 日 2 回の用法・用量で、2000 年 7 月に「アレルギー性鼻炎」、2002 年 1 月に「蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙癢症）」を効能・効果として承認されている。また、2007 年 3 月に口腔内崩壊錠である

<sup>1</sup> タリオン錠 5 及び同錠 10 は、2008 年 3 月に代替新規申請によりタリオン錠 5mg 及び同錠 10 mg に変更されている。

タリオン OD 錠 5 mg 及び同 OD 錠 10 mg が、タリオン錠と同一の効能・効果及び用法・用量で承認されている。

海外においては、2015 年 2 月現在、ベポタスチンベシル酸塩を有効成分とする経口製剤が成人に対するアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒に係る効能・効果で韓国、中国及びインドネシアにおいて承認されているが、小児に対する用法・用量が承認されている国はない。

本邦において、小児における本剤の臨床開発は 20 年 月 から開始され、今般、国内臨床試験の成績に基づき、小児用量追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

## 2. 非臨床に関する資料

### (i) 薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

ベポタスチンベシル酸塩（以下、「本薬」）のヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗作用について、年齢の影響は受けないと考えられることから、本申請に際して新たな試験は実施されていない。

### (ii) 薬物動態試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料として、25 日齢の幼若イヌ及び 7~8 ヶ月齢の成熟イヌにおける <sup>14</sup>C 標識体を用いた経口及び静脈内投与時の試験成績が提出された。生体試料中の放射能濃度は液体シンチレーションカウンター（検出限界：バックグラウンド値の 2 倍）又は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）放射能検出器（検出限界：バックグラウンド値の 3 倍）により測定された。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

#### (1) 吸収

##### 1) 幼若及び成熟イヌ単回経口及び静脈内投与試験 (4.2.2.2-1)

幼若イヌ（各群雄 3 例）では摂餌条件下、成熟イヌ（雄 3 例）では空腹条件下で、本薬の <sup>14</sup>C 標識体 0.3 mg/kg を単回経口投与、又は単回静脈内投与したときの血漿中放射能の薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。本薬の <sup>14</sup>C 標識体を幼若イヌに単回経口投与したときの C<sub>max</sub>、AUC<sub>inf</sub> 及び CL<sub>(oral)</sub> は、成熟イヌのそれぞれ 0.52、0.70 及び 1.54 倍であった。また、幼若イヌに単回静脈内投与したときの C<sub>0</sub>、AUC<sub>inf</sub> 及び CL<sub>total</sub> は、成熟イヌのそれぞれ 0.61、0.86 及び 1.19 倍であった。

表1 幼若及び成熟イヌに本薬の<sup>14</sup>C標識体を単回経口又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

	動物	例数	投与量 (mg/kg)	C <sub>max</sub> (ng eq./mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>inf</sub> (ng eq.·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/h/kg)	V <sub>0</sub> (mL/kg)
経口	幼若イヌ (摂餌下)	雄3例	0.3	118.7 ± 14.0	3.0 ± 0.0	1.3 ± 0.5	12.4 ± 4.9	172.6 ± 49.5	-
	成熟イヌ (空腹下)	雄3例		227.0 ± 14.8	0.7 ± 0.3	1.9 ± 0.0	9.2 ± 0.4	112.3 ± 1.5	-
静脈内	幼若イヌ	雄3例		376.4 ± 23.8 <sup>b)</sup>	-	1.5 ± 0.3	7.7 ± 1.2	147.1 ± 31.1	559.8 ± 37.8
	成熟イヌ	雄3例 <sup>a)</sup>		615.9 ± 132.0 <sup>b)</sup>	-	1.7 ± 0.1	8.6 ± 0.6	123.1 ± 3.8	359.9 ± 89.2

平均値±標準偏差

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間、AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、t<sub>1/2</sub>：消失半減期、CL：血漿クリアランス、V<sub>0</sub>：投与初期の分布容積。

a) 経口投与時と同一の個体を用いた、b) C<sub>0</sub>。

申請者は、幼若及び成熟イヌにおける暴露量の差違について、幼若イヌの血漿-組織間液容量 (370 mL/kg) は成熟イヌ (176 mL/kg) に比べ大きいことから、静脈内投与における V<sub>0</sub> に差が生じたと考えられること、及び経口投与においては摂餌条件の違いによる影響も一因と考える旨を説明している。

## (2) 分布

### 1) 幼若及び成熟イヌ単回経口投与試験 (4.2.2.3-1)

幼若イヌ (雄3例) 及び成熟イヌ (雄3例) に本薬の<sup>14</sup>C標識体 0.3 mg/kg を単回経口投与したとき、幼若イヌにおける放射能濃度は肝臓で最も高く、次いで腎臓、脾臓、膵臓の順であった。一方、成熟イヌにおける放射能濃度は大腸で最も高く、次いで腎臓、肝臓、膵臓の順であった。成熟イヌと比較して幼若イヌでは、消化管を除き脂肪及び骨髄において放射能濃度が高い傾向が認められたが、その他の組織では大きな違いは認められなかった。

申請者は、幼若イヌを用いた4週間反復経口投与毒性試験において、骨髄や脂肪組織における毒性学的変化は認められていないことから、骨髄及び脂肪組織において本薬投与に関連する有害事象が発現する可能性は低いと考察している。

### 2) 幼若及び成熟イヌにおける *in vitro* 血漿タンパク結合及び血球移行性 (4.2.2.3-2)

幼若及び成熟イヌの血漿に、本薬の<sup>14</sup>C標識体を 0.1、0.3 又は 3 µg eq./mL の濃度で添加した際の血漿タンパク結合率は、幼若イヌでは 45.9~48.9%、成熟イヌでは 59.5~61.5% であった。申請者は、4週間反復経口投与毒性試験結果における血清中総タンパク及びアルブミン濃度は、幼若イヌではそれぞれ 3.9 及び 2.2 g/dL、成熟イヌではそれぞれ 5.6 及び 3.1 g/dL であり、成熟イヌで約 1.4 倍高いことから、幼若及び成熟イヌにおける血漿タンパク結合率の差違は総タンパク濃度の違いに起因すると考える旨を説明している。

幼若及び成熟イヌの血液に、本薬の<sup>14</sup>C標識体を 0.1、0.3 又は 3 µg eq./mL の濃度で添加した際の血液/血漿中放射能濃度比は、幼若イヌでは 0.95~0.97、成熟イヌでは 0.92~0.93 であった。

## (3) 代謝

### 1) 幼若及び成熟イヌにおける血漿及び尿中代謝物 (4.2.2.4-1)

幼若イヌ (雄3例) 及び成熟イヌ (雄3例) に本薬の<sup>14</sup>C標識体 0.3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 0.5、3 及び 6 時間後における血漿中総放射能に対する未変化体の割合は、幼若及び成熟イヌでそれ

ぞれ 97.4～99.2 及び 95.3～98.2%であり、代謝物はほとんど認められなかった。また、投与 24 時間後までの尿中放射能に対する未変化体の割合は、幼若及び成熟イヌでそれぞれ 93.3 及び 94.2%であり、尿中においても代謝物はほとんど認められなかった。

#### (4) 排泄

##### 1) 幼若及び成熟イヌにおける尿及び糞中排泄 (4.2.2.5-1)

幼若イヌ (雄 3 例) 及び成熟イヌ (雄 3 例) に本薬の <sup>14</sup>C 標識体 0.3 mg/kg を単回経口投与したときの投与 24 時間後までの尿中及び糞中排泄率 (投与量に対する放射能の割合) は、幼若イヌではそれぞれ 76.7 及び 14.3%、成熟イヌではそれぞれ 73.6 及び 11.9%であった。

#### <審査の概略>

機構は、提出された資料及び申請者の考察より、本申請に係る薬物動態の評価について特段の問題はないものと判断した。

#### (iii) 毒性試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

本薬の毒性に関する資料として、幼若ラット及び幼若イヌを用いた単回及び反復経口投与毒性試験の成績が提出された。

#### (1) 単回投与毒性試験

##### 1) 幼若ラットを用いた単回経口投与毒性試験 (4.2.3.1-1)

雌雄幼若 SD ラット (4 日齢) に本薬 0 (溶媒: 0.5%メチルセルロース 1500 水溶液、以下同様)、500、1000 又は 2000 mg/kg が単回経口投与された。1000 mg/kg 群の雄 3/6 例及び雌 6/6 例が投与 5 日後までに、2000 mg/kg 群の雌雄各 6/6 例が投与 3 時間後までに死亡した。1000 mg/kg 以上の投与群で活動性低下、皮膚蒼白及び呼吸への影響等、一般状態の変化が観察され、500 mg/kg 以上の投与群における生存例では一過性の体重増加抑制又は体重減少が認められた。死亡例の剖検所見として、腺胃において、粘膜固有層又は筋層における充血や出血、浮腫又は好中球性の炎症性細胞浸潤が認められた。また、死亡例の一部では、肺における出血、うっ血又は水腫が認められた。以上より、本試験における概略の致死量は 1000 mg/kg と判断されている。

##### 2) 幼若イヌを用いた単回経口投与毒性試験 (4.2.3.1-2)

雌雄幼若ビーグル犬 (21 日齢) に本薬 0 (溶媒)、500、1000 又は 2000 mg/kg が単回経口投与された。2000 mg/kg 群の雌 1/2 例が投与 2 日後に死亡した。1000 mg/kg 以上の投与群で活動性低下、嘔吐又は軟便が認められ、死亡例では腹臥位及び体温低下も認められたが、体重に明らかな影響は認められなかった。死亡例の剖検所見として、肺では、軽度の出血が認められた。以上より、本試験における概略の致死量は 2000 mg/kg と判断されている。

#### (2) 反復投与毒性試験

幼若動物を用いた反復投与毒性試験において認められた主な毒性所見は、肝薬物代謝酵素活性の上昇

であり、イヌでは膀胱粘膜上皮の過形成も認められたが、いずれも成熟動物でも認められた所見であり、幼若動物に特有の毒性所見は認められなかった。7～15歳の日本人通年性アレルギー性鼻炎患児に本剤20 mg/日を経口投与したときの投与1週時におけるC<sub>max</sub> (92.0 ng/mL)と比較すると、幼若ラットを用いた4週間反復経口投与毒性試験の無毒性量における投与1時間後の血漿中未変化体濃度(2.00～2.20 µg/mL)は約22～24倍、幼若イヌを用いた4週間反復経口投与毒性試験の無毒性量におけるC<sub>max</sub> (69.0～70.3 µg/mL)は約750～764倍であった。

#### 1) 幼若ラットを用いた2週間反復経口投与毒性予備試験 (4.2.3.2-1)

雌雄幼若SDラット(4日齢)に本薬0(溶媒)、60、200又は600 mg/kg/日が2週間反復経口投与された。600 mg/kg/日群で死亡(雄3/6例、雌2/6例)、散瞳及び体重増加抑制、赤血球数、ヘマトクリット値、総ビリルビン濃度及びカリウム濃度の増加、アスパラギン酸アミノ基転移酵素(以下、「AST」)活性の上昇が認められた。200 mg/kg/日以上投与群において、肝臓の相対重量の増加及び小葉中心性の肝細胞脂肪化が認められた。以上より、本試験における無毒性量は60 mg/kg/日と判断されている。

#### 2) 幼若ラットを用いた4週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-3)

雌雄幼若SDラット(4日齢)に本薬0(溶媒)、20、60又は200 mg/kg/日が4週間反復経口投与された。本薬投与に関連した死亡は認められず、200 mg/kg/日群で体重増加抑制が認められた。肝薬物代謝酵素活性について、60 mg/kg/日以上投与群でアミノピリンN-脱メチル化酵素活性の上昇、60 mg/kg/日以上投与群の雄及び200 mg/kg/日群の雌でチトクロムP450含量の増加傾向、60 mg/kg/日以上投与群の雄でアニリンヒドロキシラーゼ活性の上昇傾向が認められた。60 mg/kg/日以上投与群の雄及び200 mg/kg/日群の雌で肝臓の相対重量の増加が認められた。200 mg/kg/日群の雌雄各1/12例の肝臓で小葉中心性の肝細胞肥大が認められた。以上の所見は、休薬により軽減又は消失したことから、回復性のある所見であり、肝臓における変化は薬物代謝酵素活性の上昇による適応性反応と考えられている。以上より、本試験における無毒性量は20 mg/kg/日と判断されている。

#### 3) 幼若イヌを用いた2週間反復経口投与毒性予備試験 (4.2.3.2-2)

雌雄幼若ビーグル犬(21日齢)に本薬0(溶媒)、60、200又は600 mg/kg/日が2週間反復経口投与された。死亡例は認められなかったが、600 mg/kg/日群で流涎、尿量の増加及び肝臓の相対重量の増加が認められた。以上より、本試験における無毒性量は200 mg/kg/日と判断されている。

#### 4) 幼若イヌを用いた4週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-4)

雌雄幼若ビーグル犬(21日齢)に本薬0(溶媒)、60、200又は600 mg/kg/日が4週間反復経口投与された。本薬投与に関連した死亡は認められず、一般状態、体重、眼科学的検査及び臨床検査値に異常所見は認められなかった。肝薬物代謝酵素活性については、600 mg/kg/日群の雄でチトクロムP450含量の軽度の増加、アミノピリンN-脱メチル化酵素活性及びアニリンヒドロキシラーゼ活性の軽度の上昇が認められたが、回復性のある所見であった。600 mg/kg/日群の雌1/3例で回復性のある軽度の膀胱粘膜上皮の過形成が認められた。以上より、本試験における無毒性量は200 mg/kg/日と判断されている。

### <審査の概略>



機構は、提出された試験成績及び本薬の初回申請時に提出された非臨床毒性試験成績等を踏まえ、成熟及び幼若動物の毒性所見に大きな差はなく、幼若動物に特有の毒性変化も認められていないと考えられ、本薬の小児への適用に際して、毒性学的な観点から新たな懸念は認められないものと判断した。

### 3. 臨床に関する資料

#### (i) 生物薬剤学試験成績及び臨床薬理試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

評価資料として、7～15歳の通年性アレルギー性鼻炎患児を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1：TAU-284-17試験）、7～15歳のアトピー性皮膚炎患児を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3：TAU-284-19試験）、母集団薬物動態解析（5.3.3.5-1）等の成績が提出された。血漿中未変化体濃度は、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法により測定された（定量下限：0.2 ng/mL）。

なお、特に記載のない限り、タリオン錠 5 mg、同錠 10 mg、同 OD 錠 5 mg、同 OD 錠 10 mg（以下、「本剤」）の投与量は、ベポタスチンベシル酸塩としての投与量を記載し、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

#### (1) 通年性アレルギー性鼻炎患児を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1：TAU-284-17試験<2011年 月～ 月>）

7歳以上15歳以下の通年性アレルギー性鼻炎患児（490例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤の薬物動態が検討された（薬物動態解析対象は112例）。本剤 5 mg 又は 10 mg を、1日2回経口投与したときの血漿中未変化体濃度は表2のとおりであった。用量の増加に伴い血漿中未変化体濃度は増加し、トラフ値と想定される投与 9～15 時間後の血漿中未変化体濃度は投与 1 週後と 2 週後で同程度であった。

表2 通年性アレルギー性鼻炎患児に本剤 5 mg 又は 10 mg を 1日2回経口投与したときの血漿中未変化体濃度 (ng/mL)

	例数	投与 9～15 時間後		
		投与 1～3 時間後 投与 1 週後	投与 1 週後	投与 2 週後
5 mg 1日2回	50	54.7 ± 31.1	3.7 ± 1.8	5.4 ± 8.4
10 mg 1日2回	62	92.0 ± 56.1	7.9 ± 4.6	7.3 ± 3.9

平均値±標準偏差

#### (2) アトピー性皮膚炎患児を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3：TAU-284-19試験<2013年3月～11月>）

7歳以上15歳以下のアトピー性皮膚炎患児（303例）を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤の薬物動態が検討された（薬物動態解析対象は148例）。本剤 10 mg を 1日2回経口投与したときの投与 2 週後における血漿中未変化体濃度のトラフ値（投与 9～15 時間後）は、8.5 ± 10.3 ng/mL（148例）であった。

##### <審査の概略>

申請者は、7～15歳の小児における本剤の申請用法・用量について、薬物動態の観点から以下のように

説明している。

成人の承認用量である本剤 10 mg/回を成人及び 7~15 歳の小児に投与した際の血漿中未変化体濃度について、通年性アレルギー性鼻炎患児を対象とした TAU-284-17 試験並びに健康成人を対象とした TAU-284FD-01 試験の成績に基づき比較したところ、図 1 のとおり、通年性アレルギー性鼻炎患児の血漿中未変化体濃度は健康成人と同程度であった。

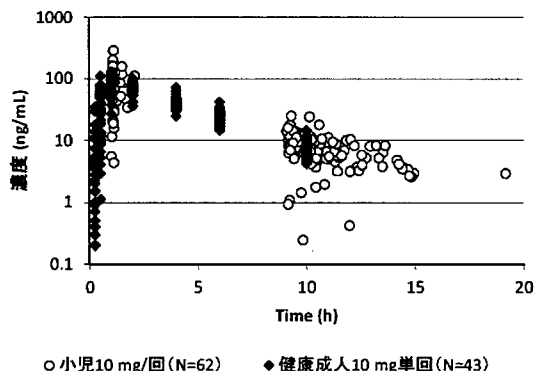


図 1 通年性アレルギー性鼻炎患児及び健康成人に本剤 10 mg を投与したときの血漿中未変化体濃度推移  
(通年性アレルギー性鼻炎患児：TAU-284-17 試験、健康成人：TAU-284FD-01 試験)

また、通年性アレルギー性鼻炎患児を対象とした国内第Ⅲ相試験 (TAU-284-17 試験)、4~15 歳の通年性アレルギー性鼻炎患児を対象としたベポタスチンベシル酸塩 [redacted] の反復投与試験 (TAU-284 [redacted]-TE-01 試験<sup>2</sup>)、アトピー性皮膚炎患児を対象とした国内第Ⅲ相試験 (TAU-284-19 試験)、健康成人を対象とした生物学的同等性試験 (TAU-284 [redacted]-HP-01 及び TAU0284FD-01 試験) データに基づく母集団薬物動態解析により構築したモデル<sup>3</sup>を用いて、本剤 10 mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度を推定した。小児の体重別及び成人の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであり、血漿中未変化体濃度の  $C_{min}$  は健康成人と小児で同程度であるのに対し、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-12}$  については低体重の小児ほど高値になる傾向が認められ、おおむね 7 歳程度に相当する<sup>4</sup>体重 (20 kg) の小児では健康成人の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-12}$  を上回る可能性が示唆された。

表 3 母集団薬物動態解析より推定された健康成人及び小児 (体重別) の薬物動態パラメータ

	$C_{max}$ (ng/mL)	$C_{min}$ (ng/mL)	$AUC_{0-12}$ (ng · h/mL)
健康成人	86.9 (40.7, 175.5)	3.6 (0.5, 10.3)	356 (211, 600)
小児 (体重 20 kg)	175.6 (80.0, 358.9)	4.3 (0.8, 14.6)	656 (388, 1114)
小児 (体重 40 kg)	86.8 (41.3, 174.9)	4.8 (1.2, 12.6)	378 (224, 637)
小児 (体重 60 kg)	57.5 (27.9, 115.0)	4.7 (1.2, 11.3)	271 (161, 456)

中央値 (2.5 パーセントイル、97.5 パーセントイル)

7 歳程度の小児における  $C_{max}$  及び  $AUC$  の推定値が、健康成人を上回る傾向が認められた (表 3) の、以下の検討より、安全性上の問題は示唆されていないと考える。

<sup>2</sup> 4~6 歳、7~11 歳及び 12~15 歳の通年性鼻アレルギー患児 (目標例数 20 例) を対象に、本薬 [redacted] それぞれ 5 mg/日、10 mg/日及び 20 mg/日を 1 日 2 回に分割して 2 週間経口投与した非盲検非対照試験 (5.3.3.2-1)。

<sup>3</sup> 4 つの Transit コンパートメント及び 1 次吸収過程を有する 1-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、共変量として小児の  $V_c/F$  に対する体重、小児の  $CL/F$  に対する体重が選択されたモデル。

<sup>4</sup> 年齢別の体重 (男女、平均値) は 7 歳：23.9 及び 23.5 kg、12 歳：43.9 及び 43.7 kg、15 歳：58.9 及び 51.4 kg (平成 25 年度学校保健統計調査報告書)。

健康成人（42例）に本剤10mgを投与したときのC<sub>max</sub>の最大値（128.5ng/mL）を超える血漿中未変化体濃度（136.2～284.6ng/mL）を示した通年性アレルギー性鼻炎患児11例の安全性を検討したところ、1例に発熱及び鼻出血が認められたが、いずれも軽度であり、本剤との因果関係は否定された。

また、TAU-284-17試験、TAU-284-18試験、TAU-284-19試験及びTAU-284-20試験における本剤20mg/日群全体の年齢区分別の有害事象の発現率は、10歳未満27.2%（61/224例）、10歳以上13歳未満19.2%（44/229例）、13歳以上16.7%（27/162例）であり、10歳未満の小児で有害事象の発現率が高くなる傾向が認められた。しかしながら、10歳未満の小児において、3%以上の頻度で認められ、かつ他の年齢集団より2倍以上発現率が高かった有害事象は鼻咽頭炎、咽頭炎及び鼻出血であり、いずれも本剤との因果関係は否定され、季節変動による偶発的な事象、又は原疾患に伴う事象と考えられた。また、10歳未満の小児について更に細分化（7、8及び9歳）して検討したところ、各臨床試験の7歳（3～31例）、8歳（6～29例）及び9歳（6～43例）の各集団における有害事象発現率は、それぞれ15.4～66.7%、34.5～66.7%及び14.0～83.3%と、差異は認められず、有害事象発現率に対する年齢の影響は認められなかった。

さらに、後向き調査ではあるものの、小児に対する本剤の特定使用成績調査（調査期間：平成13年7月から同14年6月）に基づく検討においても、小児投与例1316例における副作用発現率は、7歳未満0%（0/27例）、7歳以上10歳未満1.7%（5/300例）、10歳以上13歳未満0.7%（4/564例）、13歳以上15歳未満1.2%（5/425例）と、年齢の低下に伴い副作用の発現率が特に高くなる傾向は認められなかった。

以上より、成人の承認用量である本剤10mg/回を7～15歳の小児に投与した際の血漿中未変化体濃度は、成人に同量を投与した場合とおおむね同程度であり、7歳程度の小児では成人の暴露量を上回る可能性があるものの安全性上の問題となるものではないと考えることから、7～15歳の小児に対する本剤の用法・用量は、成人と同様に本剤10mg1日2回投与と設定することが適切と考えた。

機構は、提出された臨床薬理試験成績及び申請者の考察を踏まえると、7～15歳の小児における本剤の用法・用量として10mg1日2回投与と設定することについて、薬物動態の観点から特段の問題はないと考えるが、設定すべき用法・用量については臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える（「(ii)有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）。

## (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、通年性アレルギー性鼻炎患児を対象とした国内第Ⅲ相試験2試験（TAU-284-17試験<5.3.5.1-1>、TAU-284-20試験<5.3.5.1-2>）及び国内長期投与試験（TAU-284-18試験<5.3.5.2-1>）並びにアトピー性皮膚炎患児を対象とした国内第Ⅲ相試験（TAU-284-19試験<5.3.5.1-3>）の成績が提出された。なお、本剤の投与量は、ベボタスチンベシル酸塩としての投与量を示す。

### (1) 通年性アレルギー性鼻炎患児を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1：TAU-284-17試験<2011年

月～月>)

7歳以上15歳以下の通年性アレルギー性鼻炎患児<sup>5</sup>（目標例数450例<各群150例>）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤5mg、10mg又はプラセボを1日2回朝食後及び夕食後（又は就寝前）に2週間経口投与することと設定された。

無作為化<sup>6</sup>された490例（本剤10mg/日群161例、本剤20mg/日群166例、プラセボ群163例）全例が、FAS（Full Analysis Set）及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤10mg/日群0.6%（1/161例）、本剤20mg/日群0.6%（1/166例）、プラセボ群2.5%（4/163例）に認められ、主な中止理由は有害事象（本剤20mg/日群0.6%<1/166例>、プラセボ群0.6%<1/163例>）等であった。

有効性の主要評価項目である鼻の3主徴（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）合計スコア<sup>7</sup>（最終評価時）のベースラインからの変化量は、表4のとおりであり、本剤10mg/日群、本剤20mg/日群とプラセボ群との各対比較において、いずれも統計学的に有意な差は認められず、プラセボに対する本剤の優越性は検証されなかった。

表4 鼻の3主徴合計スコア（最終評価時）のベースラインからの変化量（FAS）

	本剤10mg/日群	本剤20mg/日群	プラセボ群
ベースライン <sup>a)</sup>	5.6±1.3(161)	5.5±1.2(166)	5.6±1.3(163)
最終評価時 <sup>b)</sup>	4.7±1.9(161)	4.6±1.7(166)	4.9±1.9(162)
変化量	-0.8±1.5(161)	-0.9±1.7(166)	-0.7±1.6(162)
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] <sup>c)</sup> 、p値 <sup>d)</sup>	-0.14[-0.49, 0.20]	-0.22[-0.56, 0.12] p=0.211	

平均値±標準偏差（例数）

a) 観察期間（登録日翌日から割付日前日）の最終4日間の平均値

b) 投与1週時評価日～治療期間最終評価日前日のうち、最終4日間の平均値（ただし、欠測の場合は割付日翌日～投与1週時評価前日のうち、最終4日間の平均値）

c) 投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

d) 高用量からの閉検定手順により、検定の多重性が考慮された

有害事象は、本剤10mg/日群18.6%（30/161例）、本剤20mg/日群15.1%（25/166例）、プラセボ群22.1%（36/163例）に認められ、いずれかの群で2%以上の発現が認められた有害事象は、鼻咽頭炎（本剤10mg/日群5.0%（8/161例）、本剤20mg/日群1.8%（3/166例）、プラセボ群6.7%（11/163例）、咽頭炎（本剤10mg/日群3.1%（5/161例）、本剤20mg/日群1.2%（2/166例）、プラセボ群2.5%（4/163例））及び鼻出血（本剤10mg/日群3.1%（5/161例）、本剤20mg/日群2.4%（4/166例））であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、本剤20mg/日群0.6%（1/166例、蕁麻疹）、プラセボ群0.6%（1/163例、便秘）に認められた。いずれも中等度であり、治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。

<sup>5</sup> 登録時の主な選択基準：「鼻アレルギー診療ガイドライン2009年版」におけるアレルギー性の診断判定分類に準じて、①ハウスダスト又はダニに対する皮膚テスト（皮内テスト又はスクラッチテスト）又は血清特異的IgE抗体定量が陽性、②鼻誘発テスト又は鼻汁中好酸球数が陽性、③体重20kg以上。

<sup>6</sup> 観察期間（1週間）に単盲検下で、プラセボを1日2回1週間経口投与後（526例）、鼻汁スコアの平均が2点以上かつ鼻の3主徴合計スコアの平均が4点以上、を満たす被験者が無作為化された。

<sup>7</sup> 被験者又は代諾者が記入する鼻アレルギー日誌より、「鼻アレルギー診療ガイドライン2009年版」における重症度判定基準に準じて、くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉を各0～3点で評価した合計点。合計スコアの平均、各鼻症状の個別スコアの平均を算出する際は、鼻の3主徴のスコアがすべて揃った日のデータのみが対象とされ、治験責任（分担）医師により鼻症状の評価に影響を与える事象ありと判断された日のデータは除外された。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（以下、「副作用」）は、本剤 10 mg/日群 1.2%（2/161 例）、本剤 20 mg/日群 3.0%（5/166 例）、プラセボ群 4.3%（7/163 例）に認められた。

## (2) 通年性アレルギー性鼻炎患児を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2：TAU-284-20 試験<2013 年 4 月～12 月>）

7 歳以上 15 歳以下の通年性アレルギー性鼻炎患児<sup>8</sup>（目標例数 450 例<各群 225 例>）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 10 mg 又はプラセボを 1 日 2 回朝食後及び夕食後（又は就寝前）に 2 週間経口投与することと設定された。

無作為化<sup>9</sup>された 473 例（本剤 20 mg/日群 240 例、プラセボ群 233 例）のうち、治験薬が投与された 472 例（本剤 20 mg/日群 240 例、プラセボ群 232 例）が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤 20 mg/日群 1.3%（3/240 例）、プラセボ群 0.4%（1/233 例）に認められ、主な中止理由は、同意撤回（本剤 20 mg/日群 0.8%<2/240 例>）等であった。

有効性の主要評価項目である鼻の 3 主徴（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）合計スコア<sup>10</sup>（最終評価時）のベースラインからの変化量は、表 5 のとおりであり、本剤 20 mg/日群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 20 mg/日の優越性が検証された。

表 5 鼻の 3 主徴合計スコア（最終評価時）のベースラインからの変化量（FAS）

	本剤 20 mg/日群	プラセボ群
ベースライン <sup>a)</sup>	6.533 ± 1.194 (240)	6.383 ± 1.128 (232)
最終評価時 <sup>b)</sup>	4.946 ± 1.654 (239)	5.280 ± 1.830 (232)
変化量	-1.587 ± 1.332 (239)	-1.102 ± 1.462 (232)
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] <sup>c)</sup> 、p 値 <sup>c)</sup>	-0.470 [-0.723, -0.217] p<0.001	

平均値±標準偏差（例数）

a) 観察期間（登録日翌日から割付日前日）の最終 4 日間の平均値

b) 投与 1 週時評価日から治療期間最終評価日前日のうち、最終 4 日間の平均値（ただし、欠測の場合は割付日翌日～投与 1 週時評価日前日のうち、最終 4 日間の平均値）

c) 投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

有害事象は、本剤 20 mg/日群 17.1%（41/240 例）、プラセボ群 17.2%（40/232 例）に認められ、いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象は、咽頭炎（本剤 20 mg/日群 4.2%<10/240 例>、プラセボ群 2.6%<6/232 例>）、鼻咽喉炎（本剤 20 mg/日群 2.9%<7/240 例>、プラセボ群 3.9%<9/232 例>）であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、本剤 20 mg/日群 0.4%（1/240 例、仮性クレーブ）に認められ、中等度であり、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

<sup>8</sup> 登録時の主な選択基準：「鼻アレルギー診療ガイドライン 2009 年版」又は「同 2013 年版」におけるアレルギー性の診断判定分類に準じて、①ハウスダスト又はダニに対する皮膚テスト（皮内テスト又はスクラッチテスト）又は血清特異的 IgE 抗体定量が陽性、②鼻誘発テスト又は鼻汁中好酸球数が陽性。

<sup>9</sup> 観察期間（1 週間）に単盲検下で、プラセボを 1 日 2 回 1 週間経口投与後（696 例）、くしゃみ発作スコアの平均が 2 点以上かつ鼻汁スコアの平均が 2 点以上（スコアの平均の算出方法は TAU-284-17 試験と同様）、を満たす被験者が無作為化された。

<sup>10</sup> 保護者が記入する鼻アレルギー日誌より、「鼻アレルギー診療ガイドライン 2013 年版」における重症度判定基準に準じて、くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉を各 0～4 点で評価した合計点。合計スコアの平均、各鼻症状の個別スコアの平均を算出する際は、鼻の 3 主徴のスコアがすべて揃った日のデータのみが対象とされ、治験責任（分担）医師により鼻症状の評価に影響を与える事象ありと判断された日のデータは除外された。

副作用は、本剤 20 mg/日群 1.7% (4/240 例)、プラセボ群 2.6% (6/232 例) に認められた。

### (3) アトピー性皮膚炎患児を対象とした国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3 : TAU-284-19 試験<2013 年 3 月～11 月>)

7 歳以上 15 歳以下のアトピー性皮膚炎患児<sup>11</sup> (目標例数 300 例<各群 150 例>) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、ケトチフェンフマル酸塩 (以下、「KTF」) を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 10 mg 又は KTF ドライシロップ (ケトチフェンとして 1 mg) を 1 日 2 回朝食後及び就寝前に、ダブルダミー法により 2 週間経口投与することと設定された。なお、登録日から治験期間終了まで、外用薬として 0.1% ヒドロコルチゾン軟膏 (ロコイド軟膏) を顔面・頭頸部以外の皮膚炎部位に塗布することとされ、各被験者における治験期間中の 1 日当たりの塗布回数及び皮疹面積当たりの塗布量がおおむね一定となるよう規定された。

無作為化<sup>12</sup>された 303 例 (本剤群 151 例、KTF 群 152 例) 全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤群 1.3% (2/151 例)、KTF 群 1.3% (2/152 例) に認められ、主な中止理由は、治験責任医師等の判断 (本剤群 1.3% <2/151 例>、KTF 群 0.7% <1/152 例>) であった。

有効性の主要評価項目である瘙癢スコア<sup>13</sup>のベースラインからの変化量は、表 6 のとおりであり、群間差の 95% 信頼区間の上限値が事前に設定された非劣性マージン 0.4 を超えなかったことから、KTF に対する本剤の非劣性が検証された。

表 6 瘙癢スコア (最終評価時) のベースラインからの変化量 (FAS)

	本剤群	KTF 群
ベースライン <sup>a)</sup>	2.418 ± 0.457 (151)	2.398 ± 0.469 (152)
最終評価時 <sup>b)</sup>	1.744 ± 0.749 (151)	1.767 ± 0.738 (151)
変化量	-0.674 ± 0.723 (151)	-0.634 ± 0.762 (151)
ケトチフェン群との群間差 [95% 信頼区間] <sup>c)</sup>	-0.031 [-0.191, 0.129]	

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 観察期間最終 3 日間の瘙癢スコアの平均値

b) 治療期間最終 3 日間の瘙癢スコアの平均値

c) 投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

有害事象は、本剤群 19.2% (29/151 例)、KTF 群 17.8% (27/152 例) に認められ、いずれかの群で 2% 以上の発現が認められた有害事象は、鼻咽頭炎 (本剤群 2.0% <3/151 例>、KTF 群 3.9% <6/152 例>)、傾眠 (本剤群 2.0% <3/151 例>、KTF 群 3.9% <6/152 例>)、下痢 (本剤群 2.0% <3/151 例>、KTF 群 0.7% <1/152 例>) であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、KTF 群 0.7% (1/152 例、頭痛/傾眠) に認められた。それぞれ軽度及び中等度であり、治験薬との因果関係があ

<sup>11</sup> 登録時の主な選択基準：「日本皮膚科学会・アトピー性皮膚炎ガイドライン 2009」の診断基準に準じて、アトピー性皮膚炎と診断されている。

<sup>12</sup> 観察期間 (1 週間) に、0.1% ヒドロコルチゾン軟膏を使用後 (328 例)、①観察期間最終 3 日間のかゆみ日誌の記入漏れがない、②観察期間最終 3 日間における日中又は夜間の高い方の瘙癢スコアがすべて軽度以上、③観察期間最終 3 日間とも 0.1% ヒドロコルチゾン軟膏を使用している、を満たす被験者が無作為化された。

<sup>13</sup> 被験者又は保護者が記入するかゆみ日誌より、日中及び夜間の症状を各 0～4 点で評価し、日中又は夜間のいずれか高い方のスコア。(川島 ら. 腫皮. 56: 692-697, 2002)

ると判断されたが、転帰は回復であった。

副作用は、本剤 2.0% (3/151 例)、KTF 群 5.3% (8/152 例) に認められた。

#### (4) 通年性アレルギー性鼻炎患児を対象とした国内長期投与試験 (5.3.5.2-1 : TAU-284-18 試験<2013 年 6 月～11 月>)

7 歳以上 15 歳以下の通年性アレルギー性鼻炎患児<sup>14</sup> (目標例数 50 例) を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 10 mg を 1 日 2 回朝食後及び夕食後 (又は就寝前) に経口投与することと設定され、投与期間は 12 週間と設定された。

総投与被験者 58 例<sup>15</sup>全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、3.4% (2/58 例) に認められ、中止理由は同意撤回 1 例及び治験責任医師等の判断 1 例であった。

有害事象は、63.8% (37/58 例) に認められ、主な事象は表 7 のとおりであった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、3.4% (2/58 例) に認められた。

表 7 2%以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団、58 例)

鼻咽頭炎	19 (32.8)
上気道の炎症	5 (8.6)
外耳炎	3 (5.2)
咽頭炎	3 (5.2)
鼻出血	2 (3.4)
湿疹	2 (3.4)
肝機能検査異常	2 (3.4)

例数 (%)

有効性の評価項目である鼻の 3 主徴 (くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉) 合計スコア<sup>16</sup>のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差 (例数)) は、投与 2、4、8 及び 12 週後においてそれぞれ  $-0.943 \pm 1.549$  (57)、 $-1.388 \pm 1.465$  (56)、 $-1.433 \pm 1.880$  (56) 及び  $-1.451 \pm 1.707$  (56) であった。

#### <審査の概略>

##### (1) 有効性について

##### ①アレルギー性鼻炎に対する有効性

申請者は、TAU-284-17 試験においてプラセボに対する本剤の優越性が検証されなかった要因、及び再実施された検証的試験である TAU-284-20 試験の試験計画について、以下のように説明している。

TAU-284-17 試験の最終評価時点における鼻 3 主徴合計スコアのベースラインからの変化量について、ベースラインの鼻 3 主徴合計スコアによる探索的な部分集団解析を事後に実施した。その結果、表 8 の

<sup>14</sup> 主な選択基準: 「鼻アレルギー診療ガイドライン 2009 年版」又は「同 2013 年版」におけるアレルギー性の診断判定分類に準じて、①ハウスダスト又はダニに対する皮膚テスト (皮内テスト又はスクラッチテスト) 又は血清特異的 IgE 抗体定量が陽性、②鼻誘発テスト又は鼻汁中好酸球数が陽性、④観察期間の鼻の 3 主徴の合計スコアの平均が 3 点以上。

<sup>15</sup> 服用期間: 14 日以下 1.7% (1 例)、28 日超 42 日未満 1.7% (1 例)、70 日超 96.6% (56 例)。服薬率: 80%超 100% (58 例)。

<sup>16</sup> 保護者が記入する鼻アレルギー日誌より、「鼻アレルギー診療ガイドライン 2013 年版」における重症度判定基準に準じて、くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉を各 0～4 点で評価した合計点。

とおり、投与前の鼻症状が比較的軽度の合計スコアが6点未満の集団では、本剤20mg/日群、本剤10mg/日群のいずれにおいてもプラセボ群と比較し、大きな相違は認められなかった。一方、合計スコアが6点以上の集団では、本剤20mg/日群とプラセボ群との差（20mg/日群-プラセボ群）は-0.54であり、本剤20mg/日群の改善効果がプラセボ群を上回る傾向が認められた。なお、本剤10mg/日群とプラセボ群との差（10mg/日群-プラセボ群）は-0.11であり、両群間に大きな相違は認められなかった。

表8 TAU-284-17試験におけるベースラインの合計スコア別の鼻3主徴合計スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差<sup>a)</sup>

ベースライン		本剤10mg/日群		本剤20mg/日群	
		例数 本剤群/プラセボ群	合計スコア [95%信頼区間]	例数 本剤群/プラセボ群	合計スコア [95%信頼区間]
合計スコア	4点以上 6点未満	88/81	-0.18 [-0.64, 0.29]	85/81	0.11 [-0.36, 0.58]
	6点以上	73/81	-0.11 [-0.63, 0.40]	81/81	-0.54 [-1.04, -0.04]

a) 投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

さらに、ベースラインの各鼻症状スコアが最終評価時点における鼻3主徴合計スコア又は各鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉）スコアのベースラインからの変化量に及ぼす影響について検討するため、探索的な部分集団解析を事後に実施した。その結果、表9のとおり、ベースラインのくしゃみ発作が2~3点の部分集団では、1点以下の部分集団と比べ、最終評価時における3主徴合計スコア及び各症状スコアのベースラインからの変化量のいずれにおいても、本剤20mg/日群の改善効果がプラセボ群をより大きく上回る傾向が認められた。なお、本剤10mg/日群とプラセボ群との差については同様の傾向は認められなかった。

これらの探索的な事後解析結果より、TAU-284-17試験においてプラセボに対する本剤の優越性が検証されなかった要因として、一般的に小児では成人と比べて自覚症状の把握が難しいことから、特に症状が軽度の被験者では、症状の変化を精度よく捉えられなかった可能性が考えられた。

また、TAU-284-17試験では、臨床上想定し難い多くのくしゃみ発作及び擤鼻回数を記録した被験者が散見されたことから、評価方法の統一化が適切に行われていなかった可能性も考えられた。

表9 TAU-284-17試験におけるベースラインの症状スコア別の鼻3主徴合計スコア及び各鼻症状スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差

ベースライン		本剤10mg/日群			本剤20mg/日群		
		例数 本剤群/プラセボ群	合計スコア	症状スコア	例数 本剤群/プラセボ群	合計スコア	症状スコア
くしゃみ 発作	0	17/13	0.13 ± 1.55	0.07 ± 0.52	24/13	-0.09 ± 1.61	0.16 ± 0.61
	1	81/77	-0.31 ± 1.49	0.00 ± 0.70	77/77	-0.09 ± 1.53	0.06 ± 0.75
	2~3	63/72	-0.03 ± 1.64	0.05 ± 0.83	65/72	-0.40 ± 1.73	-0.13 ± 0.88
鼻汁	0						
	1						
	2~3	161/161	-0.13 ± 1.57	-0.06 ± 0.80	166/161	-0.19 ± 1.65	-0.11 ± 0.77
鼻閉	0	6/5	0.03 ± 1.55	-0.03 ± 0.43	3/5	1.53 ± 1.80	0.13 ± 0.49
	1	70/74	-0.24 ± 1.64	0.06 ± 0.68	79/74	-0.15 ± 1.65	-0.01 ± 0.64
	2~3	85/83	-0.03 ± 1.51	-0.01 ± 0.74	84/83	-0.31 ± 1.63	-0.05 ± 0.76

平均値 ± 標準偏差

以上を踏まえ、TAU-284-20試験ではTAU-284-17試験から試験計画を以下のように変更した。

- ・ TAU-284-17試験では、主な選択基準として「観察期間の鼻汁スコアの平均が2点以上かつ鼻の3主徴合計スコアの平均が4点以上」を設定したが、上記の事後解析の結果、ベースラインのくしゃ



み発作及び鼻汁スコアが 2 点以上の集団では、症状の変化をより精度よく捉えられる可能性が示唆されたこと、また、鼻アレルギーガイドライン 2009 年版において、第 2 世代抗ヒスタミン薬は「くしゃみ・鼻漏型」の治療薬として分類されていることを踏まえ、TAU-284-20 試験では、主な選択基準として「観察期間のくしゃみ発作スコアの平均が 2 点以上かつ鼻汁スコアの平均が 2 点以上」を設定することとした。

- ・ 鼻症状の評価方法を統一するため、評価方法に関するトレーニング方法を見直した。また、鼻アレルギー日誌のまとめ書きを防止すること、及び被験者の鼻症状を適時把握することを目的として、電子患者日誌システムを用いることとした。
- ・ TAU-284-17 試験で用いた 4 段階評価の鼻症状スコア判定基準では、くしゃみ発作又は擤鼻回数の 1 日平均回数が 1~5 回で 1 点、6~10 回で 2 点、11 回以上で 3 点と判定され、くしゃみ発作又は擤鼻回数が多い患者では被験薬投与後に回数が減少してもスコアの低下として反映されない場合がある。したがって、TAU-284-20 試験では、鼻症状スコア判定基準を 1 日の平均くしゃみ発作又は擤鼻回数が 21 回以上の場合の新たな基準を設けた 5 段階評価に変更した。

なお、成人の承認用量である本剤 10 mg/回を 7~15 歳の小児に投与した際の血漿中未変化体濃度は、成人に同量を投与した場合とおおむね同程度であり、7 歳程度の小児では成人の暴露量を上回る可能性があるものの安全性上問題となる差ではないと考えられること（「(i) 生物薬剤学試験成績及び臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、上記の事後解析結果においても、本剤 10 mg/日（5 mg/回、1 日 2 回）では有効性を示唆する結果は得られなかったことから、TAU-284-20 試験における本剤の用法・用量として 20 mg/日（10 mg/回、1 日 2 回）のみを設定することとした。

以上の検討を踏まえ再実施した TAU-284-20 試験において、本剤 20 mg/日の有効性が検証されたことから、7 歳以上のアレルギー性鼻炎患児に対する本剤 10 mg 1 日 2 回投与の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

通年性アレルギー性鼻炎患児を対象とした検証的試験（TAU-284-17 試験）において本剤の有効性が示されなかったものの、その要因についての申請者の考察及び検証的試験（TAU-284-20 試験）の再実施に当たりとられた方策には一定の合理性があると考え、また、表 10 のとおり、TAU-284-17 試験におけるベースラインのくしゃみ発作及び鼻汁スコアが 2 点以上の部分集団の探索的事後解析結果と TAU-284-20 試験の結果はおおむね一致していたことを踏まえると、TAU-284-20 試験成績に基づき、7 歳以上のアレルギー性鼻炎患児に対する本剤 10 mg 1 日 2 回投与の有効性は示されていると評価可能と考える。

表 10 TAU-284-17 試験及び TAU-284-20 試験におけるくしゃみ発作及び鼻汁スコアが 2 点以上のアレルギー性鼻炎患児での鼻 3 主徴合計スコアのベースラインからの変化量<sup>a)</sup>

	TAU-284-17 試験		TAU-284-20 試験	
	本剤 20 mg/日群	プラセボ群	本剤 20 mg/日群	プラセボ群
変化量	-1.4 ± 1.7 (65)	-1.0 ± 1.7 (71)	-1.5 ± 1.4 (239)	-1.1 ± 1.5 (232)
プラセボ群との差 <sup>b)</sup> [95%信頼区間]	-0.42 ± 0.29 [-0.98, 0.15]		-0.40 ± 0.13 [-0.66, -0.15]	

a) TAU-284-17 試験で用いた 4 段階評価に基づき算出

b) 投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

## ②皮膚疾患に対する有効性

機構は、ステロイド外用薬は癢痒に対して効果を示す可能性があるため、TAU-284-19 試験において、治験期間をとおしてステロイド外用薬である 0.1%ヒドロコルチゾン軟膏を併用可能としたことが本剤の有効性評価に影響を及ぼした可能性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

TAU-284-19 試験において、使用可能なステロイド外用薬を 0.1%ヒドロコルチゾン軟膏に統一し、使用量は成人両手掌範囲の皮疹面積当たり 1 finger tip-unit を目安とし、被験者毎の使用量を可能な限り一定とするため 1 日当たりの塗布回数及び皮疹面積当たりの塗布量を一定と規定した。また、観察期間において 0.1%ヒドロコルチゾン軟膏を使用し、軽度以上の症状が認められた被験者を対象として、無作為化する計画とした。併用された 0.1%ヒドロコルチゾン軟膏の 1 日使用量は、治験薬投与開始前で本剤群  $1.46 \pm 0.61$ 、KTF 群  $1.46 \pm 0.64$ 、最終評価時で本剤群  $1.34 \pm 0.56$ 、KTF 群  $1.38 \pm 0.62$  であり、群間で大きな相違は認められなかった。さらに、治験薬投与開始前の 0.1%ヒドロコルチゾン軟膏の 1 日使用量毎、及び治験薬投与期間中の使用量の変動毎の癢痒スコア変化量の平均値は、表 11 のとおりであり、群間で大きな相違は認められなかった。

以上より、0.1%ヒドロコルチゾン軟膏の併用が本剤の有効性評価に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

表 11 0.1%ヒドロコルチゾン軟膏の治験薬投与開始前の 1 日使用量毎、治験薬投与期間中の使用量の変動毎の癢痒スコアのベースラインからの変化量（最終評価時）

		本剤群	KTF 群
治験薬投与開始前の 1 日使用量	1.0 以上 2.0 未満	$-0.560 \pm 0.683$ (97)	$-0.531 \pm 0.628$ (98)
	2.0 以上 3.0 未満	$-0.858 \pm 0.752$ (49)	$-0.789 \pm 0.917$ (49)
	3.0 以上 4.0 未満	$-0.553 \pm 0.387$ (3)	-1.000 (1)
	4.0 以上 5.0 以下	$-1.835 \pm 0.714$ (2)	$-1.333 \pm 1.528$ (3)
治験薬投与期間中の使用量の変動 <sup>a)</sup>	増量	$-0.385 \pm 0.489$ (13)	$-0.334 \pm 0.534$ (8)
	不変	$-0.654 \pm 0.724$ (104)	$-0.575 \pm 0.697$ (117)
	減量	$-0.843 \pm 0.766$ (34)	$-0.987 \pm 0.985$ (26)

平均値±標準偏差（例数）

a) 治療期間最終 3 日間と観察期間最終 3 日間のステロイドスコア（平均値、脚注参照）の差が 0 超の場合「増量」、0 の場合「不変」、0 未満の場合「減量」と規定された。

機構は、申請者の回答を了承し、提出された試験成績から、7 歳以上のアトピー性皮膚炎患児における、本剤 10 mg 1 日 2 回投与の有効性は示されていると判断した。

## (2) 安全性について

申請者は、小児における本剤の安全性について、7～15 歳の通年性アレルギー性鼻炎患児又はアトピー性皮膚炎患児を対象とした国内第Ⅲ相試験（TAU-284-17 試験、TAU-284-19 試験及び TAU-284-20 試験）、並びに国内長期投与試験（TAU-284-18 試験）を併合した安全性成績に基づき、以下のように説明している。

本剤 10 mg/日群及び 20 mg/日群における有害事象発現率はそれぞれ 18.6%（30/161 例）及び 21.5%（132/615 例）であり、プラセボ群及び KTF 群における有害事象発現率（それぞれ  $19.2\% < 76/395$  例  $>$  及び  $17.8\% < 27/152$  例  $>$ ）と大きな相違は認められなかった。いずれかの投与群で 2%以上の発現が認めら

<sup>17</sup> 6 段階のステロイドスコア（5：2 本、4：1½～2 本未満、3：1～1½ 本未満、2：½～1 本未満、1：½ 本未満、0：未使用）の平均値±標準偏差。

れた有害事象は、鼻咽頭炎（本剤 10 mg/日群 5.0% <8/161 例>、本剤 20 mg/日群 5.2% <32/615 例>、KTF 群 3.9% <6/152 例>、プラセボ群 5.1% <20/395 例>）、咽頭炎（本剤 10 mg/日群 3.1% <5/161 例>、本剤 20 mg/日群 2.4% <15/615 例>、プラセボ群 2.5% <10/395 例>）、傾眠（本剤 20 mg/日群 0.8% <5/615 例>、KTF 群 3.9% <6/152 例>、プラセボ群 0.3% <1/395 例>）、鼻出血（本剤 10 mg/日群 3.1% <5/161 例>、本剤 20 mg/日群 1.8% <11/615 例>、KTF 群 0.7% <1/152 例>、プラセボ群 0.5% <2/395 例>）であった。

成人を対象とした国内臨床試験では認められず、小児の本剤 20 mg/日群のみで認められた有害事象は、鼻出血（本剤 10 mg/日群 3.1% <5/161 例>、本剤 20 mg/日群 1.8% <11/615 例>）、外耳炎（本剤 20 mg/日群 0.7% <4/615 例>）等であり、また、小児の国内臨床試験の 20 mg/日群で発現した有害事象のうち、成人の国内臨床試験結果と比較して小児の発現率が高かった有害事象は、鼻咽頭炎 5.2%（32/615 例）、咽頭炎 2.4%（15/615 例）、上気道の炎症 1.0%（6/615 例）等であった。小児で認められた有害事象の多くが感染症であり、季節変動に伴う偶発的なものと考えられた。

アレルギー性鼻炎（調査期間：平成 12 年 10 月から同 15 年 9 月）及び蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒（調査期間：平成 14 年 3 月から同 16 年 2 月）の使用成績調査において収集された 15 歳未満の小児投与例 236 例（平均投与期間<範囲>：23.9 日<3～43 日>、平均 1 日投与量：本剤 20 mg/日が 78.4%<185/236 例>、本剤 20 mg 未満/日が 21.6%<51/236 例>）における副作用発現率は 1.7%（4/236 例、傾眠 3 例、舌炎 1 例）であり、同調査の 15 歳以上における発現率 2.0%（85/4217 例）と大きな相違は認められなかった。また、後向き調査ではあるが小児に対する特定使用成績調査（調査期間：平成 13 年 7 月から同 14 年 6 月）において収集されたアレルギー性鼻炎の 15 歳未満の小児投与例 1316 例（平均投与期間<範囲>：40.1 日<1～327 日>、平均 1 日投与量；本剤 20 mg/日が 73.4%<960/1316 例>、本剤 10 mg/日が 23.8%<311/1316 例>）における副作用発現率は 1.1%（14/1316 例）であり、主な事象は傾眠 5 例、口渇及び蕁麻疹各 2 例であった。いずれの調査においても、小児において重篤な副作用は認められなかった。

機構は、抗ヒスタミン薬において発現する可能性がある傾眠、インペアードパフォーマンス等の精神・神経系関連有害事象について、国内臨床試験及び製造販売後安全性情報における成人での発現状況と比較し、小児での発現リスクについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

小児及び成人を対象とした国内臨床試験において認められた精神・神経系障害の発現率は、表 12 のとおりであり、小児における発現率が成人を上回る傾向は認められなかった。また、小児における傾眠の発現率は、10 歳未満 0.9%（2/224 例）、10 歳以上 13 歳未満 0.9%（2/229 例）、13 歳以上 0.6%（1/162 例）であり、年齢による大きな相違は認められなかった。なお、インペアードパフォーマンスに関連する有害事象は認められなかった。

また、使用成績調査及び特定使用成績調査において認められた精神・神経系障害の副作用は、15 歳未満では傾眠が 0.5%（8/1552 例）、15 歳以上では傾眠が 1.3%（56/4217 例）、浮動性めまいが 0.1%（4/4217 例）、頭痛が 0.1%（3/4217 例）であった。

以上より、成人と比べ、小児において精神・神経系関連有害事象の発現リスクが増大する可能性は低いと考える。

表 12 小児及び成人の国内臨床試験において発現が認められた主な精神・神経系障害

	小児			成人			
	本剤 10 mg/日 群 (161 例)	本剤 20 mg/日 群 (615 例)	プラセボ群 (395 例)	本剤 5 mg/日 群 (106 例)	本剤 10 mg/日 群 (241 例)	本剤 20 mg/日 群 (917 例)	本剤 40 mg/日群 (180 例)
精神・神経系障害	2 (1.2)	11 (1.8)	3 (0.8)	8 (7.5)	18 (7.5)	66 (7.2)	19 (10.6)
頭痛	2 (1.2)	6 (1.0)	2 (0.5)	4 (3.8)	2 (0.8)	8 (0.9)	2 (1.1)
傾眠 <sup>a)</sup>	0	5 (0.8)	1 (0.3)	4 (3.8)	14 (5.8)	52 (5.7)	17 (9.4)
頭重感	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0
めまい	0	0	0	0	0	5 (0.5)	0
ふらつき	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0
手のふるえ	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
手のしびれ	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
味覚異常	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	0
舌裏面のしびれ感	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0

例数 (%)

a) 成人は眠気

機構は、提出された臨床試験成績等において、7～15歳の小児における本剤 10 mg 1 日 2 回投与の安全性について、成人を上回る特段の懸念は示唆されていないと考えるが、就学期の小児が適用対象となること及び 7 歳程度の小児では血漿中未変化体濃度が成人を上回る傾向が示唆されていること（「(i) 生物薬剤学試験成績及び臨床薬理試験成績の概要」の項参照）も踏まえ、小児における傾眠、インペアードパフォーマンス等をはじめとする精神・神経系関連有害事象の使用実態下での発現状況等について引き続き検討する必要があると考える。

### (3) 効能・効果及び用法・用量について

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項等における検討を踏まえ、小児における本剤の効能・効果を、申請のとおり、類薬と同様に「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚瘙癢症）に伴う瘙癢」と設定すること、並びに 7 歳以上の小児における本剤の用法・用量を、申請のとおり、「通常、7 歳以上の小児にはベポタスチンベシル酸塩として 1 回 10 mg を 1 日 2 回経口投与する」と設定することは可能と判断した。

### (4) 製造販売後の検討事項について

申請者は、これまでに実施された製造販売後調査において、小児における本剤の安全性についても一定の情報は得られているものの、小児を対象に実施した特定使用成績調査は後向き調査であったことから、新たに前向きの製造販売後調査を実施し、使用実態下での安全性及び有効性について更に検討する予定である旨を説明している。

機構は、製造販売後調査において、小児における精神・神経系関連有害事象の発現状況等について引き続き検討する必要があると考える。

## Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.1-2、5.3.5.1-3) に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## IV. 総合評価

提出された資料から、7歳以上の小児におけるアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚瘙癢症）に伴う瘙癢に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本申請は、小児に対し抗アレルギー薬の新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。臨床試験成績等より、7歳以上の小児における本剤の安全性について、特段の問題は認められていないと考えるが、製造販売後調査において、使用実態下における精神・神経系関連有害事象の発現状況等について更に検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 27 年 4 月 15 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	タリオン錠 5 mg、同錠 10 mg、同 OD 錠 5 mg、同 OD 錠 10 mg
[一 般 名]	ベポタスチンベシル酸塩
[申 請 者 名]	田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 5 月 30 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### (1) 有効性、効能・効果及び用法・用量について

「タリオン錠 5 mg、同錠 10 mg、同 OD 錠 5 mg、同 OD 錠 10 mg」（以下、「本剤」）の有効性、効能・効果及び用法・用量について、審査報告 (1) に記載した機構の判断は、専門委員より支持された。

#### (2) 安全性及び医薬品リスク管理計画（案）について

本剤の安全性について、審査報告 (1) に記載した機構の判断は、専門委員により支持され、専門委員からも既承認の抗ヒスタミン薬における報告を踏まえると、本剤においても精神・神経系関連有害事象の発現状況について製造販売後調査等において引き続き慎重に検討する必要がある旨の指摘がなされた。

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. 臨床に関する資料 (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (2) 安全性について」及び「同 (4) 製造販売後の検討事項について」の項における検討、並びに専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 13 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 14 に示す追加の医薬品安全性監視活動を実施することが適切と判断した。

表 13 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・なし	・傾眠	・なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性		

表 14 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・特定使用成績調査	・なし

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう指示した。

申請者は、表 15 のとおり、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚瘙癢症）に伴う瘙癢を有する 15 歳以下の小児を対象に、観察期間を 12 週間、目標例数を 350 例とする特定使用成績調査を実施し、神経系の有害事象を重点調査項目として、使用実態下での安全性等を検討することを説明した。

表 15 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	小児の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集
調査方法	中央登録方式
対象患者	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚瘙癢症）に伴う瘙癢を有する 15 歳以下の小児
観察期間	12 週間
予定症例数	350 例
重点調査項目	神経系の有害事象
主な調査項目	患者背景 前治療歴 本剤の投与状況 併用薬剤・併用療法 有効性評価 有害事象

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

### Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本申請を承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る本剤の 7 歳以上の小児の効能・効果及び用法・用量についての再審査期間は 4 年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

<成人>

アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙癢（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙癢症）

<小児>

アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚瘙癢症）に伴う瘙癢  
(下線部追加)

[用法・用量]

<成人>

通常、成人にはベポタスチンベシル酸塩として 1 回 10 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

<小児>

通常、7 歳以上の小児にはベポタスチンベシル酸塩として 1 回 10 mg を 1 日 2 回経口投与する。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。