

---

タリオン<sup>®</sup>錠 5mg, タリオン<sup>®</sup>錠 10mg  
タリオン<sup>®</sup>OD錠 5mg, タリオン<sup>®</sup>OD錠 10mg  
製造販売承認事項一部変更承認申請書  
添付資料

第2部（モジュール2）

2.5 臨床に関する概括評価

田辺三菱製薬株式会社

## 目次

略語・略号一覧.....	3
2.5 臨床に関する概括評価.....	4
2.5.1 製品開発の根拠.....	4
2.5.1.1 薬理学的分類の特定.....	4
2.5.1.2 治療の目標となる疾患（目標適応症）の臨床的/病態生理学的側面.....	4
2.5.1.3 目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景...8	
2.5.1.4 臨床開発計画.....	10
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....	14
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....	15
2.5.3.1 小児における薬物動態.....	15
2.5.3.2 小児と成人の薬物動態の比較.....	16
2.5.3.3 母集団薬物動態解析.....	17
2.5.3.4 小児通年性アレルギー性鼻炎患者と小児アトピー性皮膚炎患者の薬物動態 の比較.....	17
2.5.3.5 用法・用量設定についての結論.....	18
2.5.4 有効性の概括評価.....	19
2.5.4.1 アレルギー性鼻炎.....	19
2.5.4.2 皮膚疾患に伴う痒痒.....	22
2.5.4.3 長期投与における効果の持続.....	23
2.5.4.4 有効性の結論.....	23
2.5.5 安全性の概括評価.....	25
2.5.5.1 有害事象.....	27
2.5.5.2 臨床検査の評価.....	29
2.5.5.3 長期投与の安全性.....	30
2.5.5.4 内因性及び外因性要因.....	30
2.5.5.5 市販後データ.....	31
2.5.5.6 安全性の結論.....	32
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論.....	33
2.5.6.1 ベネフィット.....	33
2.5.6.2 リスク.....	33
2.5.6.3 結論.....	34
2.5.7 参考文献.....	35

## 略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現 (英語)	略していない表現 (日本語)
CI	confidence interval	信頼区間
$C_{max}$	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{9h}$	plasma concentration 9-hour	最終投与後 9 時間の血漿中濃度
$C_{9-11h}$	plasma concentration 9 to 11-hour after the last administration	最終投与後 9-11 時間の血漿中濃度
$C_{9h}/D$	plasma concentration 9-hour after the last administration divided by dose per body weight	最終投与後 9 時間の血漿中濃度を体重当たりの 1 回投与量 (D) で除した値
D	dose per body weight	体重当たりの 1 回投与量
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過速度
ePRO	electronic patient reported outcomes	電子的患者報告アウトカム TAU-284-20 試験及び TAU-284-18 試験では電子患者日記と定義する
IAO	internationally agreed order	国際合意順
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
LSMean	least squares mean	最小二乗平均
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	末端消失相の半減期
Vc/F	apparent volume of distribution of central compartment	見かけの中心コンパートメントの分布容積

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 2.5.1 製品開発の根拠

#### 2.5.1.1 薬理学的分類の特定

ベポタスチンベシル酸塩（治験成分記号：TAU-284，商品名：タリオン<sup>®</sup>錠，タリオン<sup>®</sup>OD錠）は，宇部興産株式会社並びに田辺三菱製薬株式会社の共同研究により創製された抗ヒスタミン作用を有する抗アレルギー薬である。

ベポタスチンベシル酸塩は，I型アレルギー反応の抑制作用と，アレルギー性炎症において特に認められる炎症部位への好酸球浸潤の抑制作用を併せ持つ。その機序は血管透過性亢進及び平滑筋収縮に関与するヒスタミンに対する拮抗作用，並びに好酸球機能の活性化に関与するインターロイキン-5の産生抑制作用と考えられている。

#### 2.5.1.2 治療の目標となる疾患（目標適応症）の臨床的/病態生理学的側面

##### 2.5.1.2.1 アレルギー性鼻炎

###### (1) アレルギー性鼻炎の病態

アレルギー性鼻炎は鼻粘膜のI型アレルギー性疾患で，原則的には発作性反復性のくしゃみ，（水様性）鼻漏，鼻閉を鼻の3主徴とし，好発時期から通年性と季節性に分けられる。前者の多くは室内塵，ダニアレルギーで，後者のほとんどは花粉症であるが，両者の発症機序は同じである。

アレルギー性鼻炎の病態は，成人と小児では大きな違いがないため，小児における診断基準は成人のものに準じて行われる。

小児におけるアレルギー性鼻炎について，疫学的調査の結果から発症は低年齢化傾向にあると考えられ，アトピー性皮膚炎や気管支喘息を伴う場合も多い。一般に，アレルギー性鼻炎の自然治癒は比較的low率で遅いことが知られている。小児の原因抗原としてはハウスダストやダニが圧倒的に多いが，最近では花粉症，特にスギ花粉症の合併も多く，小学生で既に高い感作率を示す [1]。また，アレルギー性鼻炎がコントロールされていない場合は，夜間の睡眠不足や日中の倦怠感のために学習障害が起こること，更に試験の成績の低下のリスクがあることが報告されている [2]。

###### (2) アレルギー性鼻炎の治療 [1]

「鼻アレルギー診療ガイドライン」における治療の目標は，患者を次のような状態に持っていくことにある。

- 症状はない，あるいはあってもごく軽度で，日常生活に支障のない，薬もあまり必要ではない状態。
- 症状は持続的に安定していて，急性増悪があっても頻度は低く，遷延しない状態。
- 抗原誘発反応がないか，または軽度の状態。

アレルギーの治療法は、成人に準じ、患者とのコミュニケーション、抗原の除去と回避、薬物療法、アレルギー免疫療法、手術療法に分けられる。

そのうち、薬物療法として、ケミカルメディエーター受容体拮抗薬（抗ヒスタミン薬、抗ロイコトリエン薬、抗プロスタグランジン D<sub>2</sub>・トロンボキサン A<sub>2</sub>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、ステロイド薬、自律神経作用薬（α 交感神経刺激薬）、非特異的変調療法薬、生物製剤、漢方薬等がある。これらの中から、重症度と病型の組合せにより、治療法が選択される。

通年性アレルギー性鼻炎における治療では、ベポタスチンベシル酸塩が属する第2世代抗ヒスタミン薬は、軽症例に対して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とともに第一選択の治療法である。また、中等症例のくしゃみ・鼻漏型に対し、(1) 第2世代抗ヒスタミン薬、(2) ケミカルメディエーター遊離抑制薬、(3) 鼻噴霧用ステロイド薬のいずれか一つを選択し、必要に応じて(1)又は(2)に(3)を併用する。重症例のくしゃみ・鼻漏型に対しては、鼻噴霧用ステロイド薬に第2世代抗ヒスタミン薬を併用する（表 2.5.1-1）。

表 2.5.1-1 通年性アレルギー性鼻炎の治療

重症度	軽症	中等症		重症	
病型		くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする完全型	くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする完全型
治療	①第2世代抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③Th2 サイトカイン阻害薬  ①、②、③のいずれか一つ。	①第2世代抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③鼻噴霧用ステロイド薬  ①、②、③のいずれか一つ。 必要に応じて①または②に③を併用する。	①抗LTs薬 ②抗PGD <sub>2</sub> ・TXA <sub>2</sub> 薬 ③Th2 サイトカイン阻害薬 ④鼻噴霧用ステロイド薬  ①、②、③、④のいずれか一つ。 必要に応じて①、②、③に④を併用する。	鼻噴霧用ステロイド薬 + 第2世代抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用ステロイド薬 + 抗LTs薬または抗PGD <sub>2</sub> ・TXA <sub>2</sub> 薬  必要に応じて点鼻用血管収縮薬を治療開始時の1~2週間に限って用いる。
				鼻閉型で鼻腔形態異常を伴う症例では手術	
	アレルギー免疫療法				
抗原除去・回避					

症状が改善してもすぐには投薬を中止せず、数ヶ月の安定を確かめて、ステップダウンしていく。

遊離抑制薬：ケミカルメディエーター遊離抑制薬。

抗LTs薬：抗ロイコトリエン薬。

抗PGD<sub>2</sub>・TXA<sub>2</sub>薬：抗プロスタグランジン D<sub>2</sub>・トロンボキサン A<sub>2</sub>薬。

文献 [1] より引用

### 2.5.1.2.2 蕁麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒

痒みを伴う皮膚疾患には、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙癢症などがあるが、湿疹・皮膚炎群の小児の代表疾患としてアトピー性皮膚炎がある。そこで、以下にアトピー性皮膚炎の病態と治療について記す。

### (1) アトピー性皮膚炎の病態

アトピー性皮膚炎は、病理組織学的には、表皮の肥厚に加え真皮へのリンパ球、好酸球、マスト細胞などの浸潤を伴う炎症所見を示す。更に、痒みの閾値の低下が認められ、自覚症状として掻痒を伴うことが特徴である。基本的には、成人と小児は同様の病態であるが、成人では、精神的ストレスが増悪因子として重視され、小児では、様々な増悪因子がある中で、食物、細菌、発汗、環境アレルゲンなどの比重が高い。また気管支喘息やアレルギー性鼻炎、結膜炎などの合併、家族歴を認めやすい等の特徴を有する [3]。

掻痒に対する反射運動である搔破は皮膚の炎症を強め、更に皮膚を破壊して、病像の進行、リモデリングをもたらす。また、搔破は睡眠障害をきたすなど、患者の QOL を低下させる。そのため、掻痒を制御することは、皮膚炎の治療と患者の QOL 向上にとって重要である [3]。

アトピー性皮膚炎は、乳幼児・小児期に発症し加齢とともに有症率は減少する。国内の疫学調査では、有症率は小学 1 年で 11.8%、小学 6 年で 10.6% と報告されている [3] [4]。また、重症度別では、幼児期よりも学童期において、概して症状が悪化する傾向が認められている [3]。

### (2) アトピー性皮膚炎の治療

「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン」における治療の目標は、患者を次のような状態に到達させることにある [5]。

- 症状はない、あるいはあっても軽微であり、日常生活に支障がなく、薬物療法もあまり必要としない。
- 軽微ないし軽度の症状は持続するも、急性に悪化することはまれで悪化しても遷延することはない。

アトピー性皮膚炎の病態は、皮膚の生理学的機能異常を伴い、複数の非特異的刺激あるいは特異的アレルゲンの関与により炎症を生じ慢性の経過をとる湿疹である。その炎症に対してはステロイド外用薬やタクロリムス軟膏による外用療法を主とし、生理学的機能異常に対しては保湿・保護剤外用などを含むスキンケアを行い、掻痒に対しては抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬の内服を補助療法として併用し、悪化因子を可能な限り除去することを治療の基本とする 3 点を柱として確立されている (図 2.5.1-1) [3] [5]。

薬物療法としては、外用療法が主な治療となる。皮膚症状の程度、部位、年齢に応じて適切なランクのステロイド外用薬を使用する。抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬の内服薬は、掻痒の苦痛の軽減と痒みに引き続く搔破行動による皮膚症状の悪化を予防する目的で、外用療法と併用して用いられる (図 2.5.1-2) [3] [4] [5]。

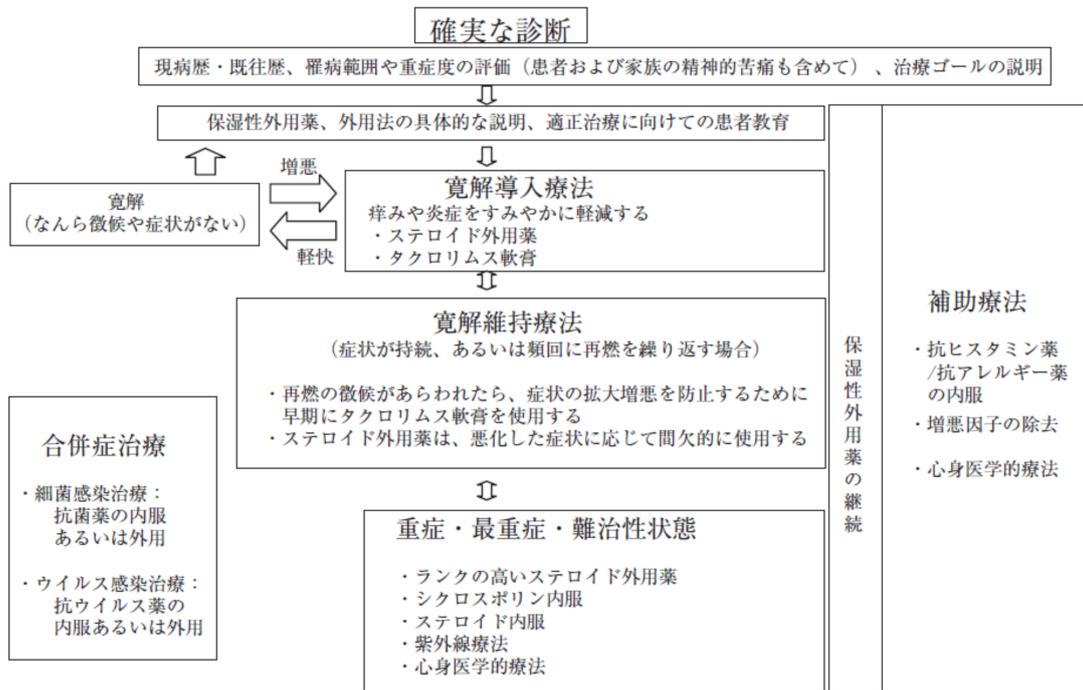


図 2.5.1-1 アトピー性皮膚炎の治療手順

文献 [5] より引用

軽症	中等症	重症	最重症
外用薬	外用薬	外用薬	外用薬
●保湿・保護を目的とした外用薬	●保湿・保護を目的とした外用薬	●保湿・保護を目的とした外用薬	●保湿・保護を目的とした外用薬
●ステロイド外用薬 全年齢 マイルド以下 (必要に応じて)	●ステロイド外用薬 2歳未満 マイルド以下 2~12歳 ストロング以下 13歳以上 ベリーストロング以下	●ステロイド外用薬 2歳未満 ストロング以下 2~12歳 ベリーストロング以下 13歳以上 ベリーストロング以下	●ステロイド外用薬 2歳未満 ストロング以下 2~12歳 ベリーストロング以下 13歳以上 ベリーストロング以下
内服薬	内服薬	内服薬	内服薬
●必要に応じて 抗ヒスタミン薬 抗アレルギー薬	●必要に応じて 抗ヒスタミン薬 抗アレルギー薬	●必要に応じて 抗ヒスタミン薬 抗アレルギー薬	●必要に応じて 抗ヒスタミン薬 抗アレルギー薬  経口ステロイド* (必要に応じて一時的に)

→ 十分な効果が認められない場合 (ステップアップ)

← 十分な効果が認められた場合 (ステップダウン)

\*使用する場合には、入院の上、専門医と連携を取りながら使用する。

(原則として一時入院)

図 2.5.1-2 薬物療法の基本例

文献 [4] より引用

## 2.5.1.3 目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景

小児に対する抗ヒスタミン薬の治療は、80～95%が第1世代鎮静性抗ヒスタミン薬であり、成人に比べて極めて高いことが報告されている [6].

第1世代抗ヒスタミン薬の副作用として、抗コリン作用による口渇や鎮静作用（中枢神経抑制作用）による眠気やインペアード・パフォーマンスが生じる [7]. インペアード・パフォーマンスとは、眠気等の自覚症状が伴わなくとも集中力・判断力・作業能率の低下をきたすことを示す [6]. また、けいれん素因のある小児では、鎮静性抗ヒスタミン薬がけいれんを誘発する可能性が報告されている [8]. このような点から、成長過程にある小児や記憶力を問われる学生等においては、第1世代抗ヒスタミン薬の投与を避けることが留意点として挙げられており、眠気やインペアード・パフォーマンスの影響が少ない非鎮静性の第2世代抗ヒスタミン薬の選択が推奨されている [7].

第2世代抗ヒスタミン薬の薬剤間の有効性については、効果の差を認める報告がある一方、効果の差を認めなかったとする報告が存在することから、多くの研究では、抗ヒスタミン薬の抗ヒスタミン作用についてはほぼ一定であるため、効果と副作用のバランスの上に安全に使用できる薬剤が望まれているとされている [6] [9]. ここ数年、第2世代抗ヒスタミン薬が小児適応を追加し、処方選択肢が広がったが、重大な副作用も認められており、安全に使用できる薬剤は限られている（表 2.5.1-2）.

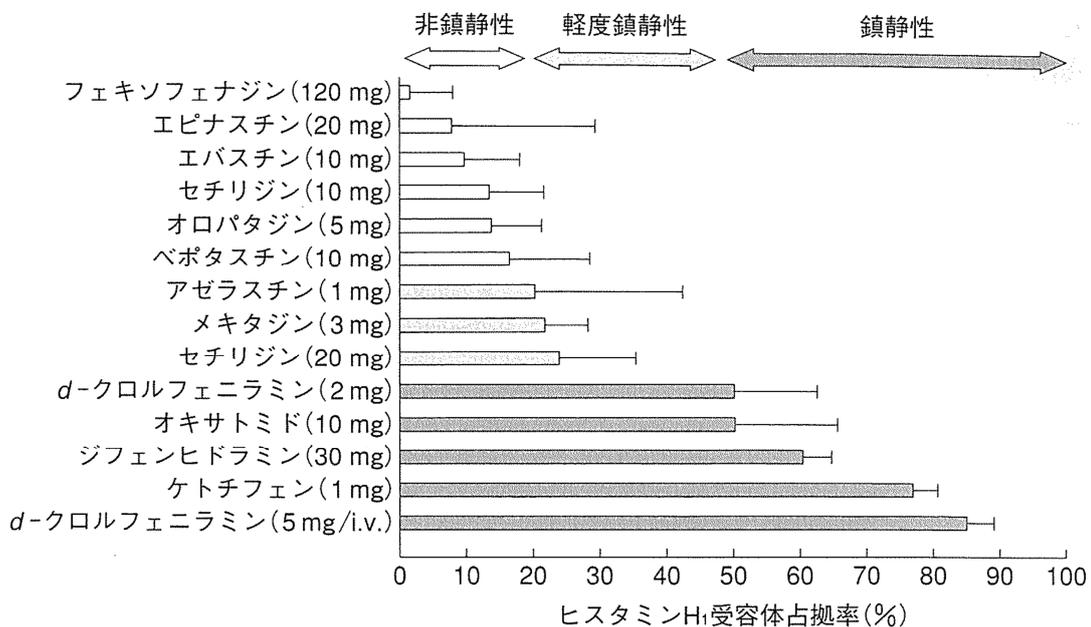


図 2.5.1-3 PET 試験による抗ヒスタミン薬の脳内 H<sub>1</sub> 受容体占拠率

文献 [10] より引用

ベポタスチンベシル酸塩は、第2世代抗ヒスタミン薬で非鎮静性に分類され、口渇や眠気などの副作用が少ないことが認められている（図 2.5.1-3） [7] [10]. 上述のような医療上のニーズがある中、成人患者においてタリオン<sup>®</sup>錠では、他の抗ヒスタミン薬で認められて

いる重大な副作用はこれまでのところ認められていない（表 2.5.1-2） [1]。また、製造販売承認後の使用成績調査や特定使用成績調査（小児に対する調査）において、臨床現場におけるタリオン<sup>®</sup>錠の小児への使用実態があり、安全性に問題は認められていない [2.7.4.6 市販後データ]。また、成人スギ花粉症患者を対象とした臨床研究において、ベポタスチンベシル酸塩ではインペアード・パフォーマンスが認められなかったと報告されている [11]。これらのことを踏まえると、ベポタスチンベシル酸塩は小児に対しても安全に使用できることが期待されるものと考えた。

一方、有効性について、タリオン<sup>®</sup>錠は 2000 年に承認されて以来、本邦において 10 年以上の使用実績があり、成人における豊富なエビデンスを有している。更に、本適応対象の一部である蕁麻疹患者及び花粉症患者を対象とした意識調査では、疾患治療に用いられる薬剤に最も望むことが、いずれも効果の早さであったと報告されている [12] [13]。タリオン<sup>®</sup>錠の健康成人男性における  $t_{max}$ （10 mg 投与時）は 1.2 時間と吸収が速く、第 2 世代抗ヒスタミン薬の中でも即効性の高い薬剤であり [6]、医療上のニーズは高いと考えられた。

以上のことから、アレルギー性鼻炎とアトピー性皮膚炎の治療において、小児における非鎮静性の第 2 世代抗ヒスタミン薬の必要性は高く、成人で有効性及び安全性が確立されているベポタスチンベシル酸塩を小児のアレルギー性鼻炎患者と痒痒性の皮膚疾患患者への治療に適正に使用できる薬剤とすることは、臨床的な意義が高いと考え、小児領域における開発を行った。

表 2.5.1-2 小児適応を持つ第2世代の主な抗ヒスタミン薬

一般名（製品名）	販売開始年月 <sup>1)</sup>	剤型 <sup>2)</sup>	効能・効果	重大な副作用
ケトチフェンフマル酸塩 （ザジテン <sup>®</sup> ）	1985/7	Sy, DS	気管支喘息, アレルギー性鼻炎, 蕁麻疹, 湿疹・皮膚炎, 皮膚そう痒症	痙攣, 興奮, 肝機能障害, 黄疸
エピナスチン塩酸塩 （アレジオン <sup>®</sup> ）	2005/3	DS	アレルギー性鼻炎, 蕁麻疹, 皮膚疾患（湿疹・皮膚炎, 皮膚そう痒症）に伴うそう痒	肝機能障害, 黄疸, 血小板減少
フェキソフェナジン塩酸塩 （アレグラ <sup>®</sup> ）	2006/10	錠, OD, DS	アレルギー性鼻炎, 蕁麻疹, 皮膚疾患（湿疹・皮膚炎, 皮膚そう痒症, アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒	ショック, アナフィラキシー, 肝機能障害, 黄疸, 無顆粒球症, 白血球減少, 好中球減少
ロラタジン （クラリチン <sup>®</sup> ）	2007/10	錠, R錠, DS	アレルギー性鼻炎, 蕁麻疹, 皮膚疾患（湿疹・皮膚炎, 皮膚そう痒症）に伴うそう痒	ショック, てんかん, 肝機能障害, 黄疸
セチリジン塩酸塩 （ジルテック <sup>®</sup> ）	2009/4	錠, DS	アレルギー性鼻炎, 蕁麻疹, 皮膚疾患（湿疹・皮膚炎, 皮膚そう痒症）に伴うそう痒	ショック, アナフィラキシー様症状, 痙攣, 肝機能障害, 黄疸, 血小板減少
レボセチリジン塩酸塩 （ザイザル <sup>®</sup> ）	2010/12	錠, Sy	アレルギー性鼻炎, 蕁麻疹, 皮膚疾患（湿疹・皮膚炎, 皮膚そう痒症）に伴うそう痒	ショック, アナフィラキシー様症状, 痙攣, 肝機能障害, 黄疸, 血小板減少
オロパタジン塩酸塩 （アレロック <sup>®</sup> ）	2010/7	錠, OD, 顆粒	アレルギー性鼻炎, 蕁麻疹, 皮膚疾患（湿疹・皮膚炎, 皮膚癢痒症）に伴う癢痒	劇症肝炎, 肝機能障害, 黄疸

1) 小児適応での販売開始年月

2) 小児適応を持つ剤型を記載

Sy：シロップ剤, DS：ドライシロップ剤, OD：口腔内崩壊錠, R錠：レディタブ錠

## 2.5.1.4 臨床開発計画

すべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に留意し、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）を遵守して実施した。実施した臨床試験一覧を表 2.5.1-3 に示した。

表 2.5.1-3 臨床試験一覧

試験番号	試験名	施設数	対象	試験デザイン及び対照の種類	投与量、投与方法及び投与経路	被験者数	投与期間	添付資料番号
TAU-284-TE-01	探索的試験	4	4～15歳の小児通年性アレルギー性鼻炎患者	反復投与、非盲検、多施設共同試験	TAU-284 <sup>a)</sup> 5 mg/日 (4～6歳) 又は 10 mg/日 (7～11歳) 又は 20 mg/日 (12～15歳)、朝食後及び夕食後 (又は就寝前)、経口投与	20名	2週間	[5.3.3.2-1] 参考資料
TAU-284-17	プラセボ対照比較試験	25	7～15歳の小児通年性アレルギー性鼻炎患者	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験	10 mg/日又は20 mg/日又はプラセボ、朝食後及び夕食後 (又は就寝前)、経口投与	490名	2週間	[5.3.5.1-1] 評価資料
TAU-284-20	プラセボ対照比較試験	38	7～15歳の小児通年性アレルギー性鼻炎患者	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験	20 mg/日又はプラセボ、朝食後及び夕食後 (又は就寝前)、経口投与	472名	2週間	[5.3.5.1-2] 評価資料
TAU-284-19	実薬対照比較試験	32	7～15歳の小児アトピー性皮膚炎患者	ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較、多施設共同試験	20 mg/日又はケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ 2g/日 <sup>b)</sup> 、朝食後及び就寝前、経口投与	303名	2週間	[5.3.5.1-3] 評価資料
TAU-284-18	長期投与試験	4	7～15歳の小児通年性アレルギー性鼻炎患者	非盲検、長期投与、非対照、多施設共同試験	20 mg/日、朝食後及び夕食後 (又は就寝前)、経口投与	58名	12週間	[5.3.5.2-1] 評価資料

a) ベポタスチンベシル酸塩を含有する

b) 1g中にケトチフェンフマル酸塩 1.38 mg (ケトチフェンとして 1 mg) 含有するドライシロップ。ドライシロップとしての投与量を記載した。

臨床開発計画は、ICH E11「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」(平成12年12月15日付 医薬審第1334号)を参考とした。まず小児の薬物動態の検討を行い、小児で成人と同様の血漿中未変化体濃度が得られる投与量を推定した(TAU-284-TE-01試験)。次に、有効性、安全性及び薬物動態の検討を行うため、小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象にプラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した(TAU-284-17試験)。その結果、有効性の主要評価項目におけるプラセボに対する優越性は検証できなかったものの、血漿中未変化体濃度測定結果から、成人の臨床推奨用量(20 mg/日)投与時の血漿中未変化体濃度と同程度の血漿中未変化体濃度を維持するためには、成人と同用量20 mg/日のTAU-284の投与が必要であることが確認された。その後、小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象にプラセボに対する優越性の検証を目的とする二重盲検比較試験(TAU-284-20試験)、小児アトピー性皮膚炎患者を対象に標準治療薬との非劣性の検証を目的とする二重盲検比較試験(TAU-284-19試験)、更に、長期投与した時の安全性を検討する目的で、小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に12週間の長期投与試験(TAU-284-18試験)の3試験を同時期に実施し、全体として5試験を実施した(図2.5.1-4)。

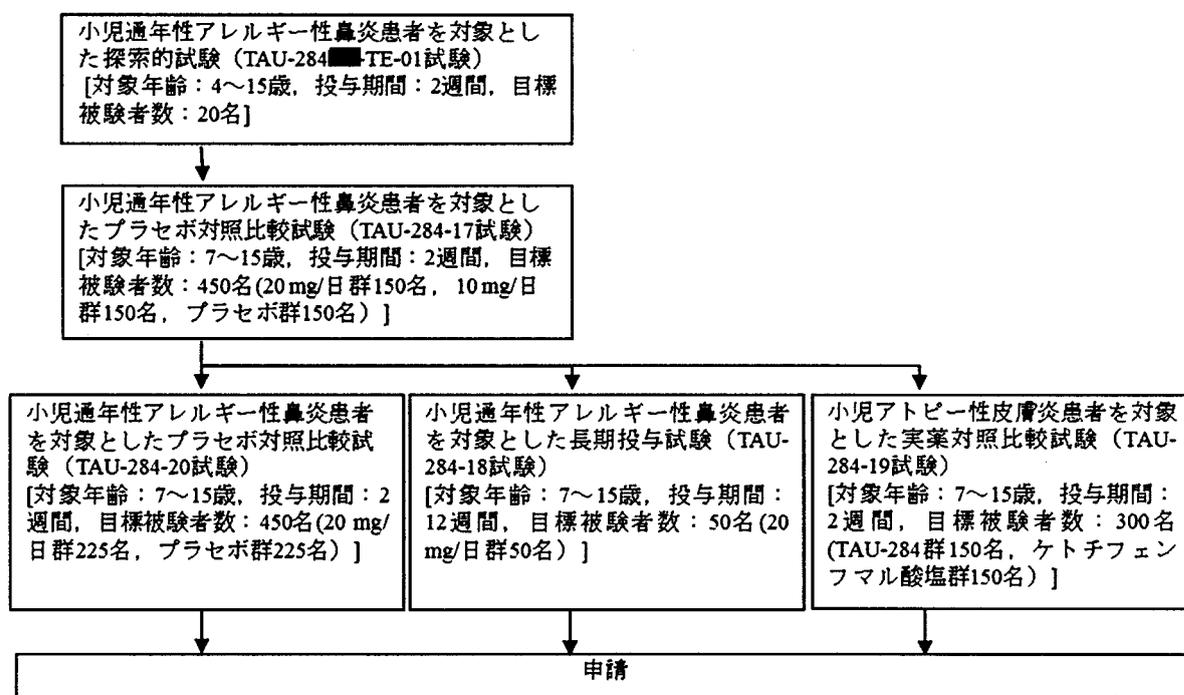


図 2.5.1-4 臨床試験データパッケージ

臨床試験データパッケージ及び各試験デザインは、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構並びに独立行政法人医薬品医療機器総合機構と治験相談を行い、その結果を基に設定した [1.5.2.3 臨床試験]。

以上の臨床試験を実施し、ベポタスチンベシル酸塩（治験成分記号：TAU-284）の小児における有効性及び安全性が確認できたことから、以下の内容でタリオン<sup>®</sup>錠及びタリオン<sup>®</sup>OD錠の製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした（下線部：変更箇所）。

**【効能又は効果（案）】**

<成人>

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）

<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）に伴う瘙痒

**【用法及び用量（案）】**

<成人>

通常，成人にはベポタスチンベシル酸塩として1回10mg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10mgを1日2回経口投与する。

### 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

第 III 相試験 (TAU-284-17 試験, TAU-284-18 試験, TAU-284-19 試験及び TAU-284-20 試験) はすべてタリオン<sup>®</sup>錠を治験用 (TAU-284 錠) として使用したため, タリオン<sup>®</sup>錠及びタリオン<sup>®</sup>OD 錠に関する新たな生物薬剤学的試験は実施していない。

なお, 4~15 歳の小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした探索的試験 (TAU-284-TE-01 試験) では, タリオン<sup>®</sup>錠との生物学的同等性が TAU-284-HP-01 試験で確認された [2.7.1.1 背景及び概観].

## 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

薬物動態を検討した臨床試験一覧を表 2.5.3-1 に示した。

小児通年性アレルギー性鼻炎患者の血漿中未変化体濃度と健康成人から得られた血漿中未変化体濃度を比較した。また、これらの血漿中未変化体濃度データを用いて母集団薬物動態解析を実施し、小児における薬物動態を検討し、用法・用量設定について考察した [2.7.2.1 背景及び概観]。

表 2.5.3-1 薬物動態を検討した臨床試験一覧

試験番号 (添付資料番号)	対象	試験の目的	試験デザイン	ベポタスチンベシル酸塩 の用法用量
TAU-284-17 [5.3.5.1-1] 評価資料	7~15 歳の小児通年性 アレルギー性鼻炎患者	有効性、安全性及び 血漿中未変化体濃度 の検討	ランダム化、二重盲検、プ ラセボ対照、並行群間比較	1 回 5 又は 10 mg を 1 日 2 回朝食後及び夕食後（又は 就寝前）に 2 週間反復投与
TAU-284-19 [5.3.5.1-3] 評価資料	7~15 歳の小児アトピ ー性皮膚炎患者		ランダム化、二重盲検、 実薬対照、並行群間比較	1 回 10 mg を 1 日 2 回朝食 後及び就寝前に 2 週間反復 投与
TAU-284-TE-01 [5.3.3.2-1] 参考資料	4~15 歳の小児通年性 アレルギー性鼻炎患者		非盲検	1 回 2.5, 5 又は 10 mg を 1 日 2 回朝食後及び夕食後（又 は就寝前）に 2 週間反復投 与

## 2.5.3.1 小児における薬物動態

## 2.5.3.1.1 小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした探索的試験/TAU-284-TE-01 [2.7.2.2.1]

4~15 歳の小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に、ベポタスチンベシル酸塩を 4~6 歳には 1 回 2.5 mg, 7~11 歳には 1 回 5 mg, 12~15 歳には 1 回 10 mg を 1 日 2 回 2 週間反復経口投与した。最終投与後 9 時間のベポタスチンの血漿中未変化体濃度 ( $C_{9h}$ , 平均値±SD) は、4~6 歳, 7~11 歳及び 12~15 歳の各年齢層でそれぞれ 3.0±0.8, 6.2±2.1 及び 10.6±1.8 ng/mL であり、年齢の低下に伴い  $C_{9h}$  は低下した。また、 $C_{9h}$  を体重当たりの 1 回投与量 (D) で除した値 ( $C_{9h}/D$ ) (平均値±SD) においてそれぞれ 25.2±5.9, 40.9±18.3 及び 53.0±12.1 (ng/mL)/(mg/kg) であり、年齢の低下に伴い低下した。血清クレアチニン濃度から体重当たりの推定糸球体濾過速度 (以下, eGFR) (平均値±SD) を推定したところ、4~6 歳で 2.49±0.46, 7~11 歳で 2.15±0.19, 12~15 歳で 1.92±0.23 mL/min/kg と低年齢層ほど高値であったことから、腎排泄型薬剤であるベポタスチンの体重当たりの腎クリアランスが低年齢の小児ほど相対的に大きいことが、年齢によって  $C_{9h}$  に差異が生じた主な要因と推察された。

## 2.5.3.1.2 小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボ対照比較試験/TAU-284-17 [2.7.2.2.2]

7~15 歳の小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に、ベポタスチンベシル酸塩を 1 回 5 mg 又は 10 mg を 1 日 2 回 (10 mg/日又は 20 mg/日) 2 週間反復経口投与した。 $C_{max}$  (投与 1

週時)及びトラフ値付近(投与1週及び2週時)のベポタスチンの平均血漿中未変化体濃度は、20 mg/日群において10 mg/日群のおよそ2倍を示した。また、トラフ値付近の平均血漿中未変化体濃度は投与1週時と2週時で同程度の値を示した。トラフ値付近の血漿中未変化体濃度( $C_{9-11h}$ )は、年齢及び体重にかかわらず、いずれの投与群においても同程度の値であった。一方、 $C_{max}$ 付近の血漿中未変化体濃度は、いずれの投与群においても年齢及び体重が小さいほど高値となる傾向があった。

#### 2.5.3.1.3 小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした実薬対照比較試験/TAU-284-19 [2.7.2.2.3]

7～15歳の小児アトピー性皮膚炎患者を対象に、ベポタスチンベシル酸塩を1回10 mgを1日2回(20 mg/日)2週間反復経口投与した。投与2週時のトラフ値付近のベポタスチンの血漿中未変化体濃度( $C_{9-11h}$ )は、いずれの年齢においても同程度の値であり、体重との相関も認められなかった。

#### 2.5.3.2 小児と成人の薬物動態の比較 [2.7.2.3.1]

7～15歳の小児通年性アレルギー性鼻炎患者(TAU-284-17試験)と健康成人男性(TAU-284-HP-01試験, TAU-284FD-01試験)[表2.7.2.3-1]のベポタスチンの薬物動態を比較した。1回5 mg又は10 mgを投与した場合、小児の $C_{max}$ 及びトラフ値付近のベポタスチンの血漿中未変化体濃度は健康成人の濃度推移範囲に分布し[図2.7.2.3-1, 図2.7.2.3-2], 平均血漿中未変化体濃度は同程度の値であることが示された[表2.7.2.3-2～表2.7.2.3-5]。

このことから、7～15歳の小児において成人と同量のベポタスチンベシル酸塩を投与することで、成人と同様の血漿中未変化体濃度が得られると考えられた。

$C_{max}$ 付近のベポタスチンの血漿中未変化体濃度は7～15歳全体では健康成人と同程度であったが、低年齢の小児ほど高くなる傾向が認められ、7歳の小児では健康成人に同量を投与した場合の約1.4～1.6倍であった。低年齢ほど $C_{max}$ 付近の血漿中未変化体濃度が高くなるのは、体重の減少によって分布容積が小さくなるためと考えられた。

トラフ値付近のベポタスチンの血漿中未変化体濃度は、小児において年齢又は体重と相関関係は認められず[2.7.2.2.2 小児通年性アレルギー性鼻炎を対象とした検証的試験], いずれの年齢においても健康成人と同程度の値であった。小児において、体重当たりの平均投与量が成人の約1.8～1.9倍であるにも関わらず、成人と同様なトラフ値を示した要因として、小児では体重当たりのeGFRが成人より大きかったことから、腎排泄型薬剤であるベポタスチンの腎クリアランスが小児では成人と比較して相対的に大きいことが推察された[2.7.2.3.4 用法用量設定についての考察]。

## 2.5.3.3 母集団薬物動態解析 [2.7.2.3.2]

7～15歳の小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした検証的試験 (TAU-284-17 試験) 並びに健康成人男性を対象とした生物学的同等性試験 2 試験 (TAU-284-HP-01 試験, TAU-284FD-01 試験) [表 2.7.2.3—1] から得られたベポタスチンの血漿中未変化体濃度データを用いて、非線形混合効果モデルにより母集団薬物動態解析を実施した。

小児では年齢とともに体重が増加する傾向が見られたが、健康成人では年齢と体重に相関はなかったことから、小児と健康成人に分けて共変量探索を行った。その結果、小児の  $V_d/F$  に体重が組み込まれ、それ以外の共変量では有意な影響は認められなかった。最終モデル式を以下に示した [5.3.3.5—1]。

$$CL/F \text{ (小児) (L/hr)} = 24.6 \times \text{EXP}(0.0811)$$

$$V_d/F \text{ (小児) (L)} = 86.9 \times (\text{体重}/36.15)^{0.285} \times \text{EXP}(0.0905)$$

$$K_a \text{ (一次吸収速度定数, hr}^{-1}\text{)} = 5.10 \times \text{EXP}(1.63)$$

$$K_{tr} \text{ (移行速度定数, hr}^{-1}\text{)} = 8.04$$

$$CL/F \text{ (健康成人) (L/hr)} = 27.9 \times \text{EXP}(0.0811)$$

$$V_d/F \text{ (健康成人) (L)} = 89.4 \times \text{EXP}(0.0905)$$

※Transit コンパートメント数=4,  $CL/F$  と  $V_d/F$  の共分散=0.0816

診断プロット及び Visual Predictive Check の結果、最終モデルの予測性は良好であり、Bootstrap Validation の結果からモデルの正確性及び頑健性が確認された。

小児と健康成人の薬物動態の異同を検討するために、小児及び健康成人についてそれぞれ血漿中未変化体濃度推移をシミュレーションし比較した。小児及び健康成人のそれぞれの 2.5, 50 及び 97.5 パーセンタイル値はほぼ重複しており、小児及び健康成人の血漿中未変化体濃度推移に大きな差異は認められなかった。

体重の変動が薬物動態に与える影響を検討するために、小児 (体重を 20, 40 及び 60 kg に固定) と健康成人の血漿中未変化体濃度をシミュレーションし比較した。小児で体重が 20 kg の群において  $C_{max}$  の値がやや高かったが、小児及び健康成人の 2.5～97.5 パーセンタイルの範囲はおおむね重複していた。このことから、小児において体重が小さいほど  $C_{max}$  が上昇する傾向が認められたが、体重による投与量調整が必要なほどの差異ではないと考えられた。

## 2.5.3.4 小児通年性アレルギー性鼻炎患者と小児アトピー性皮膚炎患者の薬物動態の比較 [2.7.2.3.3]

小児通年性アレルギー性鼻炎患者 (TAU-284-17 試験) と小児アトピー性皮膚炎患者 (TAU-284-19 試験) のベポタスチンの薬物動態を比較した。

両被験者群のトラフ値付近のベポタスチンの血漿中未変化体濃度は同様の濃度域に分布し、 $C_{9-11h}$  は両被験者群で同程度の値であった [表 2.7.2.3—10] ことから、両疾患でベポタスチン

の薬物動態に違いはないと考えられた。

#### 2.5.3.5 用法・用量設定についての結論

小児においてはベポタスチンの分布容積が年齢によって影響を多少受けるが、体重当たりの腎クリアランスが成人と比較して大きいことが推察され、成人と同程度のベポタスチンの血漿中未変化体濃度を維持するためには成人と同量の投与が必要であると考えられた。成人と同量を投与した場合、低年齢の小児で  $C_{max}$  の上昇傾向が認められるものの、低年齢の小児で有害事象発現率が高くなる傾向は認められなかったことより、安全性に問題はないと考えられた [2.7.4.5.1 内因性要因]。また、小児通年性アレルギー性鼻炎患者と小児アトピー性皮膚炎患者の薬物動態に違いはないと考えられた [2.7.2.3.4 用法用量設定についての考察]。

以上より、アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹・皮膚疾患に伴う瘙痒について7～15歳の小児において成人と同様の臨床効果を得るためには、成人の承認用量と同じ1回10mgを1日2回のベポタスチンベシル酸塩の投与が必要であると考えられた。

## 2.5.4 有効性の概括評価

有効性を評価した臨床試験一覧を表 2.5.4-1 に示した。

小児アレルギー性鼻炎に対するベポタスチンベシル酸塩（以下、TAU-284）の有効性は、TAU-284-17 試験、TAU-284-20 試験及び TAU-284-18 試験を用いて評価し、小児の皮膚疾患に伴う痒痒に対する TAU-284 の有効性は TAU-284-19 試験を用いて評価した。

小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象として、TAU-284-17 試験では TAU-284 10 mg/日及び 20 mg/日の用量反応性、有効性及び安全性を検討し、TAU-284-20 試験では TAU-284 20 mg/日の有効性及び安全性を検討した。TAU-284-19 試験では小児アトピー性皮膚炎患者を対象として、TAU-284 20 mg/日の有効性及び安全性を検討した。また、TAU-284-18 試験では長期投与における安全性及び有効性を非盲検・非対照試験にて検討した。

臨床的有効性について、疾患別に記した。

表 2.5.4-1 有効性を評価した臨床試験一覧

試験番号 [添付資料番号]	試験名	試験デザイン	対象	TAU-284 の 投与量	TAU-284 の 投与期間
アレルギー性鼻炎					
TAU-284-17 [5.3.5.1-1] 評価資料	プラセボ対照比較試験	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 多施設共同試験	7～15 歳の小児通 年性アレルギー性 鼻炎	10 mg/日 20 mg/日	2 週間
TAU-284-20 [5.3.5.1-2] 評価資料	プラセボ対照比較試験	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 多施設共同試験	7～15 歳の小児通 年性アレルギー性 鼻炎	20 mg/日	2 週間
TAU-284-18 [5.3.5.2-1] 評価資料	長期投与試験	非盲検 非対照 多施設共同試験	7～15 歳の小児通 年性アレルギー性 鼻炎	20 mg/日	12 週間
皮膚疾患に伴う痒痒					
TAU-284-19 [5.3.5.1-3] 評価資料	実薬対照比較試験	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 多施設共同試験	7～15 歳の小児ア トピー性皮膚炎	20 mg/日	2 週間

## 2.5.4.1 アレルギー性鼻炎

アレルギー性鼻炎に対する有効性は、小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験で検討を行った。

## 2.5.4.1.1 小児通年性アレルギー性鼻炎の試験デザイン

小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした 3 試験（TAU-284-17 試験、TAU-284-20 試験及び TAU-284-18 試験）の主な選択／除外基準の相違点を表 2.5.4-2 に示した。また、3

試験の有効性評価項目について表 2.5.4-3 に示した。

TAU-284-17 試験では、TAU-284 の用量反応性、有効性及び安全性を検討するため、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験を実施した。

対象は、「鼻アレルギー診療ガイドライン 2009 年版」[14] に準じて診断された通年性アレルギー性鼻炎患者とした。観察期間中の鼻症状を各鼻症状の判定基準 [表 2.7.3.1-2] に基づき評価し、割付日前直近 4 日分の「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」の被験者を治療期間に移行させた。

治験期間は、観察期間を 1 週間、治療期間を 2 週間と設定した。投与量はプラセボ、10 mg/日、20 mg/日を投与群として設定した。投与方法は、成人と同様に、1 回 5 mg 又は 10 mg、1 日 2 回、朝食後及び夕食後（又は就寝前）に経口投与とした。目標被験者数は 1 群 150 名の計 450 名と設定した [2.7.6.3.1 試験方法]。

TAU-284-20 試験では、TAU-284 の有効性及び安全性を検討するため、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験を実施した。

対象は、「鼻アレルギー診療ガイドライン 2013 年版」[1] に準じて、TAU-284-17 試験と同様に診断された通年性アレルギー性鼻炎患者とした。各鼻症状の判定基準は、TAU-284-17 試験の結果を受けて、4 段階評価から 5 段階評価 [表 2.7.3.1-3] に変更した。割付時の選択基準について、割付日前直近 4 日分の「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」の被験者を治療期間に移行させることとし、電子患者日記（以下、ePRO）システムを用いて実施した。

治験期間は、TAU-284-17 試験と同様に、観察期間を 1 週間、治療期間を 2 週間と設定した。

投与量の設定は、プラセボと 20 mg/日の 2 群とした。投与方法は、17 試験と同様に、1 日 2 回、朝食後及び夕食後（又は就寝前）に経口投与とした。目標被験者数は 1 群 225 名の計 450 名と設定した [2.7.6.4.1 試験方法]。

TAU-284-18 試験では、TAU-284 の長期投与時の安全性を評価するため、非盲検・非対照の多施設共同試験とした。

対象は、「鼻アレルギー診療ガイドライン 2013 年版」[1] に準じて、TAU-284-17 試験及び TAU-284-20 試験と同様に診断された通年性アレルギー性鼻炎患者とした。観察期間中の各鼻症状を TAU-284-20 試験と同様の判定基準に基づき評価し、治験薬投与開始日前直近 4 日分の鼻の 3 主徴合計スコアの平均が 3 点以上である被験者を治療期間に移行させることとし、ePRO システムを用いて実施した。

治験期間は、観察期間を 1 週間、治療期間を 12 週間と設定した。投与量は 20 mg/日と設定し、投与方法についても、17 試験や 20 試験と同様に、1 日 2 回、朝食後及び夕食後（又は就寝前）に経口投与とした。目標被験者数は 50 名と設定した [2.7.6.6.1 試験方法]。

表 2.5.4-2 小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした  
試験の主な選択/除外基準の相違点

	TAU-284-17 試験	TAU-284-20 試験	TAU-284-18 試験
選 択 基 準	登録時の体重が 20 kg 以上	—	—
	患者本人又は代諾者が鼻アレルギー日記を正確に記載できる	保護者（同居家族）が鼻アレルギー日記を正確に記載でき、ePRO システムを利用して鼻症状を正確に送信できる	保護者（同居家族）が鼻アレルギー日記を正確に記載でき、ePRO システムを利用して鼻症状を正確に送信できる
	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	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	観察期間の鼻の 3 主徴合計スコアの平均が 3 点以上
	各鼻症状の判定基準：4 段階	各鼻症状の判定基準：5 段階	各鼻症状の判定基準：5 段階
除 外 基 準	治験期間が飛散期に該当する花粉抗原に対し陽性（皮膚テスト又は血清特異的 IgE 抗体定量）を示す	治験期間が飛散期に該当する花粉抗原に対し陽性（皮膚テスト又は血清特異的 IgE 抗体定量）を示す	—
	イヌ皮膚又はネコ皮膚抗原に対し陽性（皮膚テスト又は血清特異的 IgE 抗体定量）を示す	治験期間中イヌ・ネコに触れる機会があると判断され、かつ、イヌ皮膚又はネコ皮膚抗原に対し陽性（皮膚テスト又は血清特異的 IgE 抗体定量）を示す	—

表 2.5.4-3 有効性評価項目一覧（アレルギー性鼻炎）

有効性評価項目	TAU-284-17 試験	TAU-284-20 試験	TAU-284-18 試験
鼻の 3 主徴合計スコアの変化量（最終評価時）	◎	◎	—
鼻の 3 主徴合計スコアの変化量	○	○	△
各鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、日常生活の支障度）の個別スコアの変化量	○	○	—
各鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の個別スコアの変化量	—	—	△
鼻局所所見の個別スコアの変化量	○	○	△
重症度スコアの変化量	○	○	△
日常生活への支障度の個別スコアの変化量	—	—	△
患者の印象	—	—	△

◎：主要評価項目，○：副次的評価項目，△：評価項目，—：該当せず

#### 2.5.4.1.2 通年性アレルギー性鼻炎の有効性の全般的結果

TAU-284-17 試験では、主たる解析対象集団である FAS として 490 名（プラセボ群：163 名，10 mg/日群：161 名，20 mg/日群：166 名）が解析対象となった [2.7.6.3.2(1) 被験者の内訳]。

主要評価項目である最終評価時における鼻の 3 主徴合計スコアの変化量に対し、因子とし

て投与群，観察期間の鼻の3主徴合計スコアを共変量とする共分散分析を行った結果，鼻の3主徴合計スコアの変化量（LSMean±SE）は，プラセボ群では  $-0.70 \pm 0.12$ ，10 mg/日群では  $-0.84 \pm 0.12$ ，20 mg/日群では  $-0.92 \pm 0.12$  であり，実薬群とプラセボ群の差（各実薬群-プラセボ群）は，10 mg/日群では  $-0.14$ （95%CI:  $-0.49 \sim 0.20$ ），20 mg/日群では  $-0.22$ （95%CI:  $-0.56 \sim 0.12$ ）であった．また，閉検定手順に基づいて20 mg/日群のプラセボ群に対する優越性を検証した結果，対比検定のp値は0.211であり，20 mg/日群の優越性は検証されなかった．

優越性が検証できなかった原因を考察するために，追加解析として，観察期間の鼻の3主徴合計スコアの6点以上の区分で層別解析を実施した結果，20 mg/日群とプラセボ群の差（LSMean）は， $-0.54$ （95%CI:  $-1.04 \sim -0.04$ ， $p=0.035$ ）であり，両群間に有意な差が認められた．一方，10 mg/日群とプラセボ群の間には有意な差は認められなかった [2.7.6.3.2(3) 有効性]．

TAU-284-20 試験では，主たる解析対象集団である FAS として 472 名（プラセボ群：232 名，20 mg/日群：240 名）が解析対象となった [2.7.6.4.2(1) 被験者の内訳]．

主要評価項目である最終評価時における鼻の3主徴合計スコアの変化量に対し，因子として投与群，観察期間の鼻の3主徴合計スコアを共変量とする共分散分析を行った結果，鼻の3主徴合計スコアの変化量（LSMean±SE）は，プラセボ群では  $-1.110 \pm 0.092$ ，20 mg/日群では  $-1.579 \pm 0.090$  であった．20 mg/日群とプラセボ群の差（LSMean）は， $-0.470$ （95%CI:  $-0.723 \sim -0.217$ ）であり，20 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が検証された（ $p < 0.001$ ） [2.7.6.4.2(3) 有効性]．

TAU-284-18 試験では，主たる解析対象集団である FAS として 58 名が解析対象となった [2.7.6.6.2(1) 被験者の内訳]．

評価項目である各評価時点における鼻の3主徴合計スコアの観察期間からの変化量（平均値±SD）は，投与2週時  $-0.943 \pm 1.549$ ，投与4週時  $-1.388 \pm 1.465$ ，投与12週時  $-1.451 \pm 1.707$  であった．鼻の3主徴合計スコアは，投与2週時から経時的に減少し，投与4週時以降，ほぼ一定となり，その効果は投与12週時まで持続した [2.7.6.6.2(3) 有効性]．

#### 2.5.4.2 皮膚疾患に伴う瘙痒

皮膚疾患に伴う瘙痒に対する有効性は，アトピー性皮膚炎を対象とした試験で検討した．

##### 2.5.4.2.1 アトピー性皮膚炎の臨床試験デザイン

TAU-284 の有効性及び安全性を検討するため，TAU-284 と同様の  $H_1$  受容体拮抗作用を有し，使用実績も多いケトチフェンフマル酸塩ドライシロップを対照薬として，ランダム化，二重盲検，並行群間比較，多施設共同試験を実施した．

対象は，「日本皮膚科学会・アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2009」 [5] に準じて，アトピー性皮膚炎と診断されている患者とした．また，日中又は夜間のいずれか高い方の「瘙

痒スコア」が割付日前3日間とも「軽度」以上の被験者とした [表 2.7.3.1—4].

治験期間は、観察期間を1週間、治療期間を2週間と設定した。投与量は、1回10 mgを1日2回とし、対照薬のケトチフェンフマル酸塩ドライシロップの用法に合わせて朝食後及び就寝前に経口投与とした。また、ケトチフェンフマル酸塩ドライシロップは、承認されている用法・用量に基づき1回1 g（ケトチフェンとして1 mg）を1日2回朝食後及び就寝前に経口投与とした。

抗ヒスタミン薬は、アトピー性皮膚炎治療の主体となるステロイド外用薬に加えて補助的に使用されることから、すべての被験者で0.1%ヒドロコルチゾン軟膏を併用した。使用方法は、1日の塗布回数及び皮疹面積あたりの塗布量を一定とした。

目標被験者数は1群150名の計300名と設定した。

有効性の評価項目は、「痒痒スコアの変化量」を主要評価項目として設定した。その他、副次的評価項目として「重症度スコアの変化量」及び「痒痒に対する印象」を設定した。なお、主要評価項目の解析時点は最終評価時とした [2.7.6.5.1 試験方法].

#### 2.5.4.2.2 アトピー性皮膚炎の有効性の全般的結果

主たる解析対象集団であるFASとして303名（TAU-284群：151名、ケトチフェンフマル酸塩群：152名）が解析対象となった [2.7.6.5.2(1) 被験者の内訳].

主要評価項目である最終評価時における痒痒スコアの変化量に対し、因子として投与群、投与開始前の痒痒スコアを共変量とする共分散分析を行った結果、痒痒スコアの変化量（LSMean±SE）は、ケトチフェンフマル酸塩群では $-0.638 \pm 0.058$ 、TAU-284群では $-0.669 \pm 0.058$ であった。TAU-284群とケトチフェンフマル酸塩群の差（LSMean）は $-0.031$ （95%CI： $-0.191 \sim 0.129$ ）であり、群間差の95%CIの上限が事前に設定した非劣性マージン0.4を超えておらず、TAU-284群のケトチフェンフマル酸塩群に対する非劣性が検証された [2.7.6.5.2(4) 有効性].

#### 2.5.4.3 長期投与における効果の持続

TAU-284の長期投与における効果の持続は、TAU-284-18試験で確認した。鼻の3主徴合計スコアは、投与2週時から経時的に減少し、投与4週時以降、ほぼ一定となり、その効果は投与12週時まで持続した [図 2.7.3.5—1]. また、その他の有効性評価項目についても同様に、投与2週時から経時的にスコアが減少し、投与12週時まで効果の持続が確認された [2.7.3.5 効果の持続, 耐薬性].

#### 2.5.4.4 有効性の結論

小児通年性アレルギー性鼻炎を対象に、プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験を実施した結果、鼻の3主徴合計スコアの変化量においてプラセボに対する優越性が検証されたこ

とから、TAU-284 の 1 回 10 mg の 1 日 2 回投与で、小児のアレルギー性鼻炎の鼻症状を総合的に改善する効果が期待できると考えられた。

また、小児における掻痒性皮膚疾患の代表的疾患である小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした TAU-284 の 1 回 10 mg の 1 日 2 回投与により、TAU-284 のケトチフェンマル酸塩ドライシロップに対する非劣性が検証された。このように、TAU-284 の 1 回 10 mg の 1 日 2 回投与が、小児のアトピー性皮膚炎患者の掻痒に対して標準的治療薬と同様の掻痒改善効果を示したことから、TAU-284 は蕁麻疹、皮膚疾患に伴う掻痒の治療に有用な薬剤であると考えられた。

更に、TAU-284 の効果は長期投与において持続することが確認された。

以上より、TAU-284 は 1 回 10 mg の 1 日 2 回投与で、小児におけるアレルギー性鼻炎及び蕁麻疹、皮膚疾患に伴う掻痒の治療に有効であると考えられた。

### 2.5.5 安全性の概括評価

安全性を評価した臨床試験一覧を表 2.5.5-1 に示した。

個々の臨床試験の安全性は、評価資料である比較試験 3 試験 (TAU-284-17 試験, TAU-284-20 試験及び TAU-284-19 試験) 及び長期投与試験 (TAU-284-18 試験) で評価した。なお、探索的試験 (TAU-284-TE-01 試験) も参考資料として評価した。

また、TAU-284 の投与量、対象年齢等の試験デザイン、並びに安全性に関する評価・観察項目が類似していることから、比較試験 (TAU-284-17 試験, TAU-284-20 試験及び TAU-284-19 試験) 及び長期投与試験 (TAU-284-18 試験) の結果を統合したデータ (統合解析データ) を用いて、投与群間での安全性を包括的に評価した。

表 2.5.5-1 安全性を評価した臨床試験一覧

試験種類	試験番号 [添付資料番号]	試験名	試験デザイン	対象	投与群	安全性解析対象 被験者数	投与期間 (治療期間)
比較試験	TAU-284-17 [5.3.5.1-1] (評価資料)	プラセボ対照比較試験	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 多施設共同試験	7~15歳の小児 通年性アレルギー性鼻炎	プラセボ群	163	2週間
					10 mg/日群	161	
					20 mg/日群	166	
	TAU-284-20 [5.3.5.1-2] (評価資料)	プラセボ対照比較試験	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 多施設共同試験	7~15歳の小児 通年性アレルギー性鼻炎	プラセボ群	232 <sup>a)</sup>	2週間
					20 mg/日群	240	
	TAU-284-19 [5.3.5.1-3] (評価資料)	実薬対照比較試験	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 多施設共同試験	7~15歳の小児 アトピー性皮膚炎	20 mg/日群	151	2週間
ケトチフェンフマル酸塩群					152		
長期投与試験	TAU-284-18 [5.3.5.2-1] (評価資料)	長期投与試験	非盲検 非対照 多施設共同試験	7~15歳の小児 通年性アレルギー性鼻炎	20 mg/日群	58	12週間
探索的試験	TAU-284-TE-01 [5.3.3.2-1] (参考資料)	探索的試験	反復投与 非盲検 多施設共同試験	4~15歳の小児 通年性鼻アレルギー	5 mg/日群 (4~6歳)	6	2週間
					10 mg/日群 (7~11歳)	7	
					20 mg/日群 (12~15歳)	7	

a) 治療期間用治験薬を一度も服薬せずに中止された1名は含まない。

---

### 2.5.5.1 有害事象

有害事象の集計にあたり、治験責任（分担）医師により報告されたすべての有害事象を MedDRA/J で読み替え、器官別大分類（以下、SOC）及び基本語（以下、PT）に基づいて集計した。本項では、それぞれの治験総括報告書作成時に使用した MedDRA/J のバージョンを使用し、統合解析データは MedDRA/J ver.16.1 を使用した。

#### 2.5.5.1.1 比較的良好に見られる有害事象

統合解析データにおいて、20 mg/日群全体の有害事象の発現率は、21.5%（132 名/615 名）、副作用の発現率は 2.3%（14 名/615 名）であり、プラセボ群全体及び KTF 群と差はなかった。

統合解析データにおいて、20 mg/日群全体で発現率が 3%以上あった有害事象は、「鼻咽頭炎」5.2%（32 名/615 名）のみであった。「鼻咽頭炎」はすべての試験で発現を認め、長期投与試験である TAU-284-18 試験で最も多かった。なお、「鼻咽頭炎」はプラセボ群全体で 5.1%（20 名/395 名）、ケトチフェンフマル酸塩群で 3.9%（6 名/152 名）であった。

統合解析データにおいて、20 mg/日群全体で発現率が 3%以上の副作用は認められなかった。最も多く認められた副作用は「傾眠」0.8%（5 名/615 名）であった。なお、「傾眠」はプラセボ群全体で 0.3%（1 名/395 名）、ケトチフェンフマル酸塩群で 3.9%（6 名/152 名）であった [2.7.4.2.1.1.4 全試験の発現割合]。

##### 2.5.5.1.1.1 小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボ対照比較試験／TAU-284-17 [2.7.6.3]

安全性解析対象被験者 490 名（プラセボ群 163 名、10 mg/日群 161 名、20 mg/日群 166 名）で評価を行った。

いずれかの投与群で発現率が 3%以上であった有害事象は、「鼻咽頭炎」プラセボ群 11 名（6.7%）、10 mg/日群 8 名（5.0%）、20 mg/日群 3 名（1.8%）、「咽頭炎」プラセボ群 4 名（2.5%）、10 mg/日群 5 名（3.1%）、20 mg/日群 2 名（1.2%）、「鼻出血」プラセボ群 0 名（0.0%）、10 mg/日群 5 名（3.1%）、20 mg/日群 4 名（2.4%）であった。

いずれの副作用も発現率は 2%未満であり、いずれかの投与群で 2 名以上発現した副作用は、「血中アルカリホスファターゼ増加」及び「血中ビリルビン増加」でいずれもプラセボ群で 2 名（1.2%）であった。

抗ヒスタミン薬に特徴的に発現する「傾眠」の副作用は、20 mg/日群で 1 名（0.6%）のみであり、「口渇」の発現はなかった。

#### 2.5.5.1.1.2 小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボ対照比較試験／TAU-284-20 [2.7.6.4]

安全性解析対象被験者 472 名（プラセボ群 232 名， 20 mg/日群 240 名）で評価を行った。いずれかの投与群で発現率が 3%以上であった有害事象は、「咽頭炎」プラセボ群 6 名 (2.6%)，20 mg/日群 10 名 (4.2%)，「鼻咽頭炎」プラセボ群 9 名 (3.9%)，20 mg/日群 7 名 (2.9%) であった。

副作用の発現率は両群ともに 2%未満であり，いずれかの投与群で 2 名以上発現した副作用は、「尿中血陽性」プラセボ群 3 名 (1.3%)，20 mg/日群 1 名 (0.4%) であった。

抗ヒスタミン薬に特徴的に発現する「傾眠」及び「口渇」の副作用については，プラセボ群で「傾眠」が 1 名 (0.4%) 認められたのみで，20 mg/日群で「傾眠」及び「口渇」の発現はなかった。

#### 2.5.5.1.1.3 小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした実薬対照比較試験／TAU-284-19 [2.7.6.5]

安全性解析対象被験者 303 名（TAU-284 群 151 名， ケトチフェンフマル酸塩群 152 名）で評価を行った。

いずれかの投与群で発現率が 3%以上であった有害事象は，「鼻咽頭炎」TAU-284 群 3 名 (2.0%)，ケトチフェンフマル酸塩群 6 名 (3.9%) 及び「傾眠」TAU-284 群 3 名 (2.0%)，ケトチフェンフマル酸塩群 6 名 (3.9%) であった。

いずれかの投与群で発現率が 3%以上であった副作用は「傾眠」のみで TAU-284 群 3 名 (2.0%)，ケトチフェンフマル酸塩群 6 名 (3.9%) であった。

抗ヒスタミン薬に特徴的に発現する「傾眠」及び「口渇」の副作用については，「傾眠」の発現は TAU-284 群 3 名 (2.0%)，ケトチフェンフマル酸塩群 6 名 (3.9%) であり，「口渇」の発現はケトチフェンフマル酸塩群の 1 名 (0.7%) であった。

#### 2.5.5.1.1.4 小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした長期投与試験／TAU-284-18 [2.7.6.6]

安全性解析対象被験者 58 名で評価を行った。

発現率が 3%以上であった有害事象は，「鼻咽頭炎」19 名 (32.8%)，「上気道の炎症」5 名 (8.6%)，「外耳炎」3 名 (5.2%)，「咽頭炎」3 名 (5.2%)，「鼻出血」2 名 (3.4%)，「湿疹」2 名 (3.4%)，「肝機能検査異常」2 名 (3.4%) であった。

いずれの副作用も発現率は 2%未満であり，2 名以上発現した副作用は認められなかった。

抗ヒスタミン薬に特徴的に発現する「傾眠」及び「口渇」の副作用については，「傾眠」1 名 (1.7%) のみであり，「口渇」の発現はなかった。

#### 2.5.5.1.1.5 小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした探索的試験／ TAU-284-TE-01 [2.7.6.2]

安全性解析対象被験者 20 名で評価を行った。

有害事象は「感冒」及び「鼻出血」が各 2 名 (10.0%)、「GPT 増加」, 「咳嗽」, 「気管支喘息」, 「急性咽頭炎」, 「耳痛」, 「頭痛」, 「BUN 増加」及び「尿蛋白陽性」が各 1 名 (5.0%) 認められた。

副作用は「GPT 増加」, 「BUN 増加」及び「尿蛋白陽性」[20 mg/日 (12~15 歳)] 各 1 名 (5.0%)、「頭痛」[5 mg/日 (4~6 歳)] 1 名 (5.0%) であった。

#### 2.5.5.1.2 重篤な有害事象

5 試験 (TAU-284-17 試験, TAU-284-20 試験, TAU-284-18 試験, TAU-284-19 試験及び TAU-284-TE-01 試験) において, 死亡, 及び治療期間中にその他の重篤な有害事象は認められなかった [2.7.4.2.1.2 死亡] [2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象]. なお, TAU-284-17 試験において, プラセボ投与中の観察期間に, 重篤な有害事象として気管支肺炎が 1 名 1 件認められ, 転帰は回復, 治験薬との因果関係は合理的な可能性なしと判断された [5.3.5.1—1 12.3.1.2].

#### 2.5.5.1.3 重要な有害事象

統合解析データにおいて, 20 mg/日群で中止に至った有害事象の発現率は, 0.3% (2 名/615 名) であり, プラセボ群及びケトチフェンマル酸塩群と差はなかった. 20 mg/日群で中止に至った有害事象は, 「仮性クループ」0.2% (1 名/615 名), 「蕁麻疹」0.2% (1 名/615 名) であった. 20 mg/日群で中止に至った副作用は, 「蕁麻疹」0.2% (1 名/615 名) であった.

「仮性クループ」は, 合理的な可能性なしと判断され, 程度は中等度, 転帰は回復であった. また, 「蕁麻疹」は, 合理的な可能性ありと判断され, 程度は中等度, 転帰は回復であった [2.7.4.2.1.4.1 中止に至った有害事象].

#### 2.5.5.2 臨床検査の評価

統合解析データにおいて, 20 mg/日群全体の有害事象のうち, SOC 別の「臨床検査」発現率は 2.3% (14 名/615 名) であり, プラセボ群及びケトチフェンマル酸塩群と差はなかった. また, 各試験での 20 mg/日群において, 17 試験 1.8% (3 名/166 名), 20 試験 2.9% (7 名/240 名), 19 試験 1.3% (2 名/151 名), 18 試験 3.4% (2 名/58 名) であり, 比較試験のうち, 20 試験での発現率がやや高かった. SOC 別の「臨床検査」で 2 名以上認められた事象は, 「尿中血陽性」0.7% (4 名/615 名), 「肝機能検査異常」0.5% (3 名/615 名), 「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」0.3% (2 名/615 名) であった.

20 mg/日群全体の副作用のうち、SOC別の「臨床検査」発現率は1.1%（7名/615名）であり、プラセボ群及びベクトチフェンフマル酸塩群と差はなかった。SOC別の「臨床検査」で2名以上認められた副作用は、「肝機能検査異常」0.3%（2名/615名）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」0.3%（2名/615名）であった。

なお、これらの有害事象と判定された臨床検査値の異常変動は、程度は軽度であり、また投薬を中止する必要もなかったことなどにより、临床上問題となる変動ではないと考えられた [2.7.4.3.1 臨床検査値の異常変動（有害事象）]。

また、統合解析データにおいて、20 mg/日群全体の臨床検査値変動を申請者が定めた臨床的に意味があると考えられる異常の基準で評価した [表 2.7.4.3—3]。

その基準に該当した臨床検査項目は、ヘマトクリット値 4.6%（26名/567名）、白血球数 0.2%（1名/610名）、総コレステロール 0.2%（1名/611名）、総ビリルビン 0.2%（1名/607名）、尿糖 0.2%（1名/613名）、尿蛋白 2.9%（18名/613名）、尿潜血 4.2%（26名/613名）であった [2.7.4.3.2 臨床検査値平均変化量の比較]。

ヘマトクリット値は、赤血球及びヘモグロビンが上記の基準に該当しておらず貧血も考えにくいことから臨床的に問題ないと考えられた。尿潜血は、女性に多く認められており生理的な影響と推察され臨床的に問題ないと考えられた。尿蛋白は、7歳から15歳の小児を対象としていることから、一過性の起立性蛋白尿と推察され臨床的に問題ないと考えられた。

### 2.5.5.3 長期投与の安全性

比較試験（TAU-284-17 試験、TAU-284-20 試験及び TAU-284-19 試験）はすべて投与期間が2週間であったため、有害事象及び副作用の発現時期別の発現割合は長期投与試験（TAU-284-18 試験）により検討した。

発現時期別では、いずれの時期においても有害事象の発現が認められ、投与2週まで（投与1日目以降14日目まで）の時期の発現頻度が多かった。また、発現時期別の副作用は、投与2週まで（投与1日目以降14日目まで）「傾眠」1名、投与10週以降（投与71日目以降）「肝機能検査異常」1名であり、その他の発現時期（投与2週以降10週まで）では認められなかった [2.7.4.2.1.1.5 発現時期別発現被験者数]。

TAU-284 の12週間の長期投与に伴って、有害事象及び副作用の発現頻度が増加する傾向は認められなかった。

### 2.5.5.4 内因性及び外因性要因

統合解析データにおいて、内因性要因として性別、年齢、体重別に20 mg/日群全体の有害事象及び副作用の発現率を検討した。

性別では有害事象発現率に差がなかった。年齢区分別の有害事象では、低年齢層の方が有害事象発現率が高くなる傾向が認められた。年齢区分10歳未満で3%以上の発現率があり、

かつ他の区分より2倍以上発現率が高かったSOCは「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。季節変動による偶発的なもの、あるいは原疾患に伴うものであり、いずれも副作用とされていないことから、低年齢層と有害事象発現率に関連はないと考えられた。体重区分別では、体重が軽い層の方が有害事象発現率が高くなる傾向が認められた。

副作用発現率は、性別、年齢区分、体重区分ともに発現率に違いは認められなかった。

有害事象で発現率の高かった「鼻咽頭炎」は、性別で女性、年齢区分で10歳未満及び10歳以上13歳未満、体重区分で30kg未満及び30kg以上40kg未満に多かった。

抗ヒスタミン薬に特徴的に見られる「傾眠」は、性別、年齢区分、体重区分に顕著な差は認められなかった [2.7.4.5.1 内因性要因]。

なお、外因性要因については、TAU-284は有害事象が少なかったため、併用薬使用の有無の影響を評価することはできなかった。その他の外因性要因として検討すべきと考えられるものはなかった [2.7.4.5.2 外因性要因]。

#### 2.5.5.5 市販後データ [2.7.4.6]

市販後の安全性情報に関しては、アレルギー性鼻炎の患者並びに蕁麻疹、皮膚疾患に伴う掻痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚掻痒症）の患者を対象に、タリオン<sup>®</sup>錠の使用成績調査 [アレルギー性鼻炎：平成12年10月～平成15年9月、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う掻痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚掻痒症）：平成14年3月～平成16年2月] を実施した。

この調査において15歳未満の小児の使用が多く認められたことから、タリオン<sup>®</sup>錠の15歳未満の小児アレルギー性鼻炎患者に関する使用実態を調査するために、特定使用成績調査（平成13年7月～平成14年6月）を実施した。

両調査の安全性解析対象集団の概要を表 2.5.5-2 に示した。

表 2.5.5-2 両調査の安全性解析対象集団の概要

	使用成績調査	特定使用成績調査 (小児に対する調査)
合計 (名)	4453	1316
年齢別		
15歳未満 (名)	236	1316
15歳以上 (名)	4217	—

[表 2.7.4.6-2] より引用 (一部改変)

使用成績調査において、小児（15歳未満）の副作用の発現率は1.69%（4名/236名）であり、15歳以上の年齢層の副作用発現率2.02%（85名/4217名）と比較して、年齢による副作用発現率に差は認められなかった [表 2.7.4.6-2]。

特定使用成績調査（小児に対する調査）において、小児（15歳未満）の副作用の発現率は1.06%（14名/1316名）であった。

使用成績調査の内訳は、「神経系障害（傾眠）」が1.27%（3名/236名）及び「胃腸障害（舌

炎)」が0.42%（1名/236名）であり、程度はいずれも「軽微」であった。これらの副作用は、患者が副作用発現後に来院しないことから転帰が未確認である舌炎を除き、いずれも回復した。また、特定使用成績調査（小児に対する調査）の内訳は、「傾眠」が0.38%（5名/1316名）、「口渇」が0.15%（2名/1316名）、「蕁麻疹」が0.15%（2名/1316名）等であった。これらの副作用の程度はいずれも軽微であり、「鼻乾燥」を除き、タリオン<sup>®</sup>錠投与後4週間以内の比較的早期に発現するものであった。また、副作用の転帰が不明（副作用発現以降来院せず）の1名を除き、すべての症例で投与継続中あるいは投与中止後に回復あるいは軽快するものであった。

#### 2.5.5.6 安全性の結論

有害事象について、20 mg/日群全体の有害事象の発現率は21.5%、副作用の発現率は2.3%であり、プラセボ群全体及びケトチフェンフマル酸塩群と差はなかった。20 mg/日群全体で発現率が3%以上あった有害事象は、「鼻咽頭炎」5.2%のみであった。なお、「鼻咽頭炎」はプラセボ群全体で5.1%、ケトチフェンフマル酸塩群で3.9%であった。20 mg/日群全体で発現率が3%以上の副作用は認められなかった。最も多く認められた副作用は「傾眠」0.8%であった。なお、「傾眠」はプラセボ群全体で0.3%、ケトチフェンフマル酸塩群で3.9%であった。

長期試験における有害事象及び副作用の発現時期別の発現割合について、TAU-284の投与期間に伴った有害事象及び副作用の発現被験者数の増加は認められなかった。

臨床検査値について、20 mg/日群全体のうち、SOC別の「臨床検査」発現率は2.3%であり、プラセボ群及びケトチフェンフマル酸塩群と差はなかった。有害事象と判定された臨床検査値の異常変動は、程度は軽度であり、また投薬を中止する必要もなかったことなどにより、臨床上問題となる変動ではないと考えられた。

内因性要因について、性別では有害事象発現率に差がなかった。年齢区分で低年齢層の方が有害事象発現率が高くなる傾向が認められたが、年齢区分10歳未満で他の年齢区分より有害事象発現率が高かったSOCは、季節変動による偶発的なもの、あるいは原疾患に伴うものであり、いずれも副作用とされていないことから、低年齢層と有害事象発現率に関連はないと考えられた。体重区分別では、体重が軽い層の方が有害事象発現率が高くなる傾向が認められた。また、副作用の発現率は、性別、年齢、体重区分による違いは認められなかった。

また、市販後データより、使用成績調査における236名及び特定使用成績調査（小児に対する調査）における1316名の15歳未満の小児について安全性上特に問題ないことが確認されている。

以上より、TAU-284における安全性については、臨床上問題ないと判断した。

## 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

### 2.5.6.1 ベネフィット

#### (1) アレルギー性鼻炎の症状を改善する

小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボ対照比較試験の結果、TAU-284 の 1 回 10 mg の 1 日 2 回投与により、鼻の 3 主徴合計スコアの変化量でプラセボに対する優越性が検証され、小児のアレルギー性鼻炎の鼻症状を総合的に改善する効果を示したことから、アレルギー性鼻炎に有用な薬剤であると考えられた。

#### (2) 皮膚疾患に伴う痒痒を改善する

小児における痒痒性皮膚疾患の代表的疾患である小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした TAU-284 の 1 回 10 mg の 1 日 2 回投与により、TAU-284 のケトチフェンフマル酸塩ドライシロップに対する非劣性が検証され、小児の痒痒性の皮膚疾患患者に対して標準治療薬と同様の痒痒改善効果を示したことから、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒に有用な薬剤であると考えられた。

#### (3) 長期投与において効果が持続する

TAU-284 は、小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした 12 週間投与により、鼻の 3 主徴合計スコアをはじめとする各鼻症状に対し、投与 2 週時で有効性を示し、その有効性は投与 12 週時まで持続することが確認されたことから、TAU-284 の効果は長期投与において持続することが確認された。

#### (4) 小児の服薬アドヒアランスの改善が期待できる

タリオン<sup>®</sup>には錠剤のほか OD 錠がある。また、服薬に際しては食事の影響を受けないことから食前食後を問わず投薬可能で、小児の服薬アドヒアランスの改善に寄与できると考える。

### 2.5.6.2 リスク

(1) 临床上安全性に問題のあるような有害事象及び副作用の発現はなく、発現率にプラセボとの差はなかった。また、成人と小児の臨床試験の比較や小児における市販後成績と小児を対象とした本臨床試験結果の比較からも新たな事象はなく、頻度も同程度であった。性別、年齢、体重による特別なリスク因子もなく、安全性の懸念はなかった。

(2) 抗ヒスタミン薬に特徴的に見られる鎮静作用による傾眠の発現率は、これまでの報告（添付文書上の記載）と同程度であり、抗コリン作用による口渇は認められなかった。

(3) 小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした 12 週間の長期投与試験において、臨床的に問題となる事象は認められず、TAU-284 の長期投与に伴って有害事象及び副作用の発

現頻度が増加する傾向は認められなかった。

### 2.5.6.3 結論

成長期における小児や記憶力を問われる学生等には、第1世代抗ヒスタミン薬の投与を避けることが留意点として挙げられており、眠気やインペアード・パフォーマンスの影響が少ない非鎮静性の第2世代抗ヒスタミン薬の選択が成人以上に必要とされている。また、効果と副作用のバランスの上に安全に使用できる薬剤が望まれている。

ベポタスチンベシル酸塩は、第2世代抗ヒスタミン薬で非鎮静性に分類され、口渇や眠気の副作用が少ないことが報告されている。また、成人スギ花粉症患者を対象とした報告では、インペアード・パフォーマンスは認められなかった [11]。更に、他の抗ヒスタミン薬で認められている重大な副作用はこれまでのところ認められていない。

今回の小児領域への開発において、小児のアレルギー性鼻炎及び蕁麻疹・皮膚疾患に伴う痒痒に対して1回10mgの1日2回投与により、鼻症状や痒痒に対する改善効果が期待できるものと考えた。また、傾眠や口渇を含め、ベポタスチンベシル酸塩を小児に対して投与することによる安全性上のリスクは低く、長期投与の安全性にも問題がなかった。

以上より、成人での有用性が確立されているベポタスチンベシル酸塩を小児のアレルギー性鼻炎患者及び痒痒性の皮膚疾患患者への治療に適正に使用できる薬剤とすることは臨床的な意義が高いと考えられた。

## 2.5.7 参考文献

- [1] 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—2013年版(改訂第7版). 東京:ライフ・サイエンス; 2013. [資料番号: 5.4—1]
- [2] 青井典明. 2. 抗ヒスタミン薬の現状と将来—スギ花粉症初期療法を中心に—. 医薬ジャーナル. 2013; 49(1): 65-72. [資料番号: 5.4—2]
- [3] 一般社団法人日本アレルギー学会アトピー性皮膚炎ガイドライン専門部会作成. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2012. 東京:協和企画; 2012. [資料番号: 5.4—3]
- [4] 平成8年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー総合研究および平成9-20年度厚生労働科学研究. アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2008. [資料番号: 5.4—4]
- [5] 古江増隆, 佐伯秀久, 古川福実, 秀道広, 大槻マミ太郎, 片山一朗, 他. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン; 日本皮膚科学会ガイドライン. 日皮会誌. 2009; 119(8): 1515-34. [資料番号: 5.4—5]
- [6] 衛藤光. 新しい抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬; アレルギー疾患の新常識. 治療. 2012; 94(11): 1816-23. [資料番号: 5.4—6]
- [7] 谷内一彦, 岡村信行, 田代学. 脳内に移行する抗ヒスタミン薬の小児に与える影響. 小児科. 2007; 48(10): 1435-43. [資料番号: 5.4—7]
- [8] 飯沼一宇. 抗ヒスタミン薬と痙攣; 抗ヒスタミン薬の小児神経系における影響. アレルギー・免疫. 2005; 12(2): 286-91. [資料番号: 5.4—8]
- [9] 大久保公裕. 日本における第2世代抗ヒスタミン薬のエビデンス. 耳鼻免疫アレルギー. 2011; 29(1): 1-5. [資料番号: 5.4—9]
- [10] 森田栄伸. 抗ヒスタミン薬の鎮静性の分類; アトピー性皮膚炎診療ガイドライン改訂のポイント. Prog Med. 2010; 30(1): 35-8. [資料番号: 5.4—10]
- [11] 橋口一弘, 後藤穰, 大久保公裕. ベシル酸ペポタスチン OD錠によるスギ花粉症の症状抑制効果—ACTION study—. 新薬と臨床. 2007; 56(12): 1991-2000. [資料番号: 5.4—11]
- [12] 秀道広. インターネット調査 523名の蕁麻疹患者の意識調査結果報告. アレルギー・免疫. 2005; 12(2): 302-9. [資料番号: 5.4—12]
- [13] 馬場廣太郎. 全国801名の花粉症患者の意識調査結果報告—花粉症患者の薬剤に対する期待—. アレルギー・免疫. 2004; 11(11): 1502-7. [資料番号: 5.4—13]
- [14] 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—2009年版(改訂第6版). 東京:ライフ・サイエンス; 2008. [資料番号: 5.4—14]