
タリオン[®]錠 5mg, タリオン[®]錠 10mg
タリオン[®]OD錠 5mg, タリオン[®]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）

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧.....	3
2.7 臨床概要.....	4
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法.....	4
2.7.1.1 背景及び概観.....	4
2.7.1.1.1 分析法の外観.....	5
2.7.1.2 個々の試験結果の要約.....	5
2.7.1.2.1 ■■■■■と錠剤の生物学的同等性試験.....	5
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	7
2.7.1.4 付録.....	7

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）
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the plasma concentration-time curve from zero up to infinity	0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{t1-t2h}	area under the plasma concentration-time curve from t1 to t2 hour	t1 時間から t2 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
h	hour	時間
MRT	mean residence time	平均滞留時間
SD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	末端消失相の半減期
t_{max}	time to reach C_{max}	最高濃度到達時間

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

TAU-284（一般名：ベポタスチンベシル酸塩）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選択的ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬である。

1991 年から成人において TAU-284 の臨床試験を開始し、臨床の有効性が認められ、2000 年 7 月に効能・効果をアレルギー性鼻炎としてタリオン[®]錠が承認、10 月に発売された。また、2002 年 1 月に蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙痒症）の効能・効果が承認された。いずれも用法・用量は「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」である。また、口腔内崩壊錠であるタリオン[®]OD 錠はタリオン[®]錠の剤型追加として 2007 年 3 月に承認された。

タリオン[®]錠及びタリオン[®]OD 錠の 7～15 歳の小児への適応拡大に際し、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）、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 試験）、小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした検証的試験（TAU-284-19 試験）及び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-284-20 試験）では、すべてタリオン[®]錠を治験用（TAU-284 錠）として使用しているため、タリオン[®]錠及びタリオン[®]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 歳の小児通年性鼻アレルギー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[®]錠との生物学的同等性が確認された（TAU-284-HP-01 試験）（以下、TAU-284）を使用している。

2.7.1.1.1 分析法の外観

2.7.1.1.1.1 生体試料中の薬物濃度測定法

ベポタスチンのヒト血漿中濃度測定は、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法を用いた。血漿中濃度測定法におけるベポタスチンの検量線範囲は、0.2～200 ng/mL であった。この測定法におけるベポタスチンの精度及び真度はすべての試験項目で事前に規定した基準を満たし (精度: 変動係数として 15% 以下, 真度: 相対誤差として $\pm 15\%$ 以内, ただし定量下限では精度 20% 以下及び真度 $\pm 20\%$ 以内), 血漿中でのベポタスチンは、 -20°C の保存条件下で約 8 ヶ月間の安定性を確認した。測定法バリデーション及び生体試料中安定性データに関する詳細を [5.3.1.4—1] 及び [5.3.1.4—2] に示した。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

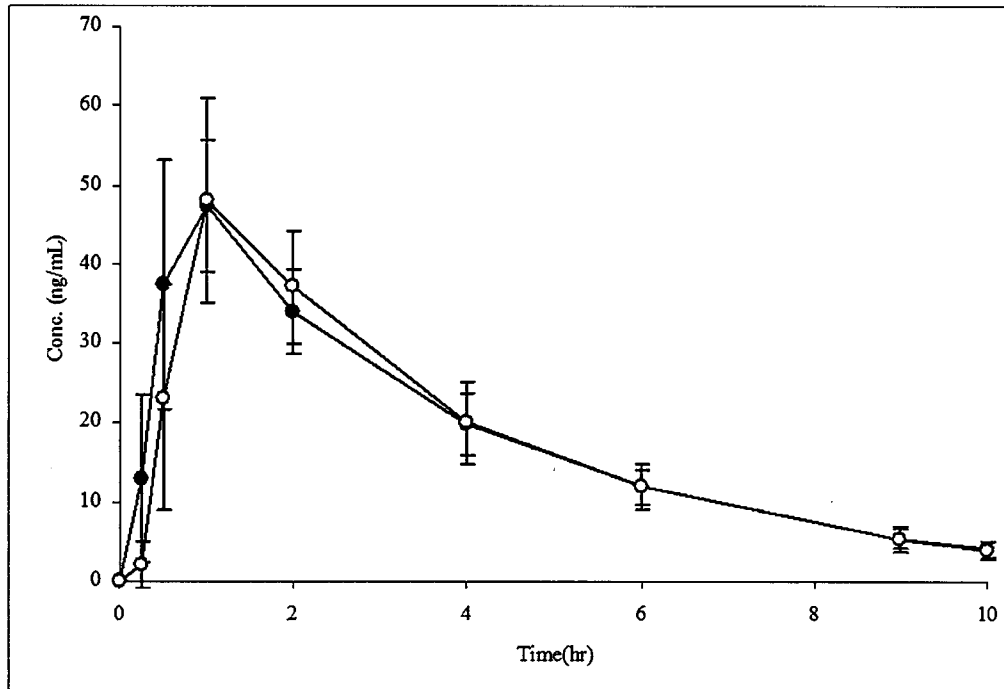
2.7.1.2.1 ■■■■■ と錠剤の生物学的同等性試験

[添付資料 5.3.1.2—1 (参考資料), 試験番号: TAU-284■■■-HP-01]

健康成人男性を対象に、TAU-284■■■ とタリオン®錠 5 mg の生物学的同等性について、ランダム化、非盲検、2 期クロスオーバー試験により検討した。被験者 20 名に、TAU-284■■■ またはタリオン®錠 5 mg をベポタスチンベシル酸塩として 5 mg、空腹時に単回経口投与した。

ベポタスチンの平均血漿中未変化体濃度推移を図 2.7.1.2—1、薬物動態パラメータを表 2.7.1.2—1 に示した。いずれの製剤についても血漿中未変化体濃度は投与 1 時間でピークに達し、比較的速やかに消失した。TAU-284■■■ 及びタリオン®錠 5 mg 投与時のベポタスチンの血漿中未変化体の $C_{\max}$ (平均値 $\pm$ SD) は、それぞれ 49.2 ± 8.8 及び 51.4 ± 9.7 ng/mL, AUC_{0-10h} (平均値 $\pm$ SD) はそれぞれ 186.1 ± 26.8 及び 183.7 ± 27.8 ng·h/mL であった。

$C_{\max}$ 及び AUC_{0-10h} (対数変換値) を用いて製剤、被験者及び投与時期を要因とした分散分析の結果を表 2.7.1.2—2 に示した。 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-10h} の対数変換値の平均値の差は、それぞれ $\log(0.959)$ 及び $\log(1.013)$ であった。対数変換値の平均値の差の 90% 信頼区間は、それぞれ $\log(0.888) \sim \log(1.036)$ 及び $\log(0.985) \sim \log(1.043)$ であり、いずれも生物学的同等性の判定基準である $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内にあったことから、両製剤の生物学的同等性が示された。



(平均値±SD, N=20)

図 2.7.1.2-1 ベポタスチンベシル酸塩 5 mg を TAU-284 又はタリオン®錠 5 mg として単回投与した時のベポタスチンの平均血漿中未変化体濃度推移
(● : TAU-284 投与時, ○ : タリオン®錠 5 mg 投与時) (TAU-284-HP-01 試験)
[5.3.1.2-1 図 11.4-1] より引用

表 2.7.1.2-1 ベポタスチンベシル酸塩 5 mg を TAU-284 又はタリオン®錠 5 mg として単回投与した時のベポタスチンの薬物動態パラメータ (TAU-284-HP-01 試験)

投与薬剤	N	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-10h} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	MRT _{0-∞} (h)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
TAU-284	20	49.2±8.8	186.1±26.8	202.3±30.2	4.1±0.5	1.0±0.3	2.7±0.3
タリオン®錠 5 mg	20	51.4±9.7	183.7±27.8	198.6±30.9	4.1±0.5	1.3±0.4	2.6±0.3

5.3.1.2-1 [表 11.4-1] 及び [表 11.4-2] より引用 (一部改変)

(平均値±SD)

表 2.7.1.2-2 ベポタスチンの C_{max} 及び AUC_{0-10h} の分散分析結果 (TAU-284-HP-01 試験)

	C _{max} (N=20)	AUC _{0-10h} (N=20)
平均値の差 (TAU-284 - タリオン®錠 5 mg)	log(0.959)	log(1.013)
平均値の差 (TAU-284 - タリオン®錠 5 mg) の 90%CI	log(0.888) ~ log(1.036)	log(0.985) ~ log(1.043)

対数変換値を用いて解析した。

5.3.1.2-1 [表 11.4-3] 及び [表 11.4-4] より引用 (一部改変)

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

TAU-284-HP-01 試験において、TAU-284 がタリオン®錠 5 mg と生物学的に同等であることが示されたため、TAU-284 を用いて実施した 4～15 歳の小児通年性鼻アレルギー患者を対象とした探索的試験（TAU-284-TE-01 試験）の結果と、タリオン®錠 5 mg を用いて実施した 7～15 歳の小児を対象とした臨床試験（TAU-284-17, TAU-284-18, TAU-284-19 及び TAU-284-20 試験）の結果は同様に評価可能と考えられた。

2.7.1.4 付録

なし。

タリオン[®]錠 5mg, タリオン[®]錠 10mg
タリオン[®]OD錠 5mg, タリオン[®]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）

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧.....	3
2.7.2 臨床薬理試験.....	4
2.7.2.1 背景及び概観	4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約	4
2.7.2.2.1 小児通年性鼻アレルギー患者を対象とした探索的試験.....	4
2.7.2.2.2 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.....	5
2.7.2.2.3 小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした検証的試験.....	8
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析	10
2.7.2.3.1 小児と成人の薬物動態の比較	10
2.7.2.3.2 母集団薬物動態解析	14
2.7.2.3.3 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	18
2.7.2.3.4 用法用量設定についての考察	19
2.7.2.4 特別な試験	20
2.7.2.5 付録.....	21

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）
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	area under the plasma concentration-time curve from zero up to infinity	0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{t1-t2h}	area under the plasma concentration-time curve from t1 to t2 hour	t1 時間から t2 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
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 _{t1h}	plasma concentration t1-hour after the last administration	最終投与後 t1 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
CL/F	apparent total clearance	見かけの全身クリアランス
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
h	hour	時間
SD	standard deviation	標準偏差
t _{1/2}	terminal elimination half-life	末端消失相の半減期
t _{max}	time to reach C _{max}	最高濃度到達時間
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

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

本項で用いた薬物動態を検討した臨床試験の一覧を表 2.7.2.1-1 (評価資料) 及び表 2.7.2.1-2 (参考資料) に示した。

タリオン®錠及びタリオン®OD 錠の小児への適応拡大に際し、██████████である TAU-284-██ (以下、TAU-284-██) を用いて 4～15 歳の小児通年性鼻アレルギー患者におけるベポタスチンの血漿中未変化体濃度を探索的に検討した (TAU-284-██-TE-01 試験) [2.7.6.2]。

また、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) [2.7.6.3] 及び 7～15 歳の小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした検証的試験 (TAU-284-19 試験) [2.7.6.5] において、ベポタスチンの血漿中未変化体濃度を検討した。

小児通年性アレルギー性鼻炎患者及び健康成人から各々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。

表 2.7.2.1-1 薬物動態を検討した臨床試験一覧 (評価資料)

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]	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	5 又は 10 mg/回を 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]	7～15 歳の小児アトピー性皮膚炎患者	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、実薬対照、並行群間比較	10 mg/回を 1 日 2 回朝食後及び就寝前に 2 週間反復投与

表 2.7.2.1-2 薬物動態を検討した臨床試験一覧 (参考資料)

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-██-TE-01 [5.3.3.2-1]	4～15 歳の小児通年性鼻アレルギー患者	有効性、安全性及び血漿中未変化体濃度	非盲検	2.5, 5 又は 10 mg/回を 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

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 小児通年性鼻アレルギー患者を対象とした探索的試験

[添付資料 5.3.3.2-1 (参考資料), 試験番号: TAU-284-██-TE-01]

4～15 歳の小児通年性鼻アレルギー患者を対象に、TAU-284-██ を 1 日 2 回、朝食後及び夕食後 (又は就寝前) に 2 週間反復経口投与した時の有効性、安全性、血漿中未変化体濃度について、非盲検試験により検討した。ベポタスチンベシル酸塩として 4～6 歳には 2.5 mg/回、

7～11 歳には 5 mg/回, 12～15 歳には 10 mg/回を 1 日 2 回 2 週間反復経口投与した。被験者数は 4～6 歳が 6 名, 7～11 歳が 7 名, 12～15 歳が 7 名であった。各被験者とも, 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を測定した。

各年齢層における最終投与後 9 時間の血漿中未変化体濃度 (以下, C_{9h}) 及び C_{9h} を体重当たりの 1 回投与量 (D) で除した値 (以下, C_{9h}/D , 単位: (ng/mL)/(mg/kg)) を表 2.7.2.2-1 に示した。

表 2.7.2.2-1 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}), 体重当たりの 1 回投与量 (D) 及び C_{9h}/D (TAU-284-TE-01 試験)

	N	C_{9h} (ng/mL)	体重当たりの 1 回投与量:D (mg/kg)	C_{9h}/D [(ng/mL)/(mg/kg)]
2.5 mg/回×2 回/日 (4～6 歳)	6	3.0±0.8	0.120±0.019	25.2±5.9
5 mg/回×2 回/日 (7～11 歳)	7	6.2±2.1	0.158±0.025	40.9±18.3
10 mg/回×2 回/日 (12～15 歳)	7	10.6±1.8	0.204±0.034	53.0±12.1

[5.3.3.2-1 表 11.4-6] より引用 (一部改変)

(平均値±SD)

4～6 歳, 7～11 歳及び 12～15 歳の各年齢層で C_{9h} (平均値±SD) はそれぞれ 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}/D (平均値±SD) においてもそれぞれ 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。一方, 血清クレアチニン濃度から体重当たりの 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。ベポタスチンは腎排泄型薬剤であることから, 低年齢の小児ほど体重当たりの腎クリアランスが相対的に大きいことが, 年齢によってベポタスチンの C_{9h} に差異が生じた主な要因と推察された。

2.7.2.2.2 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

[添付資料 5.3.5.1-1 (評価資料), 試験番号: TAU-284-17]

7～15 歳の小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に, TAU-284 錠をベポタスチンベシル酸塩として 5 mg/回又は 10 mg/回を 1 日 2 回 (10 mg/日又は 20 mg/日), 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 週間反復経口投与した時の有効性, 安全性及び血漿中未変化体濃度について, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較試験により検討した。薬物動態解析対象集団は 112 名 (10 mg/日群 50 名, 20 mg/日群 62 名) であった。投与 1 週時のトラフ値及び C_{max} 付近 (服薬 2 時間±1 時間後), 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を測定した。トラフ値付近の採血は, 服薬時刻から

の経過時間が9～15時間の範囲内になるように実施した。各評価時点の血漿中未変化体濃度の記述統計量を表 2.7.2.2-2, 得られた血漿中未変化体濃度を図 2.7.2.2-1 に示した。

各評価時点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倍の値を示しており、トラフ値及び C_{max} 付近の血漿中未変化体濃度については、共に投与量の増加に応じた上昇が認められた。また、トラフ値付近の血漿中未変化体濃度は投与1週時と2週時で同様の値を示した。10 mg/日群の投与2週時のトラフ値付近の平均血漿中未変化体濃度は5.382 ng/mLと投与1週時と比べて若干高値を示したが、中央値は3.675 ng/mLと投与1週時の中央値と同程度であり、高値を示した1名による影響であると考えられた。なお、トラフ値用採血については服薬時刻から採血までの実経過時間はおよそ9～15時間の範囲であり、実経過時間が長くなるに従い、いずれの投与群においても血漿中未変化体濃度の低下が認められた。

表 2.7.2.2-2 各時点におけるベポタスチンの血漿中未変化体濃度 (ng/mL)
(TAU-284-17 試験)

投与群	N	C_{max} 付近	トラフ値付近	
		(投与1週時)	投与1週時	投与2週時
5 mg/回×2 回/日	50	54.653±31.116	3.684±1.781	5.382±8.395
10 mg/回×2 回/日	62	92.034±56.105	7.914±4.629	7.335±3.887

[5.3.5.1-1 表 11.4-47]より引用 (一部改変)

(平均値±SD)

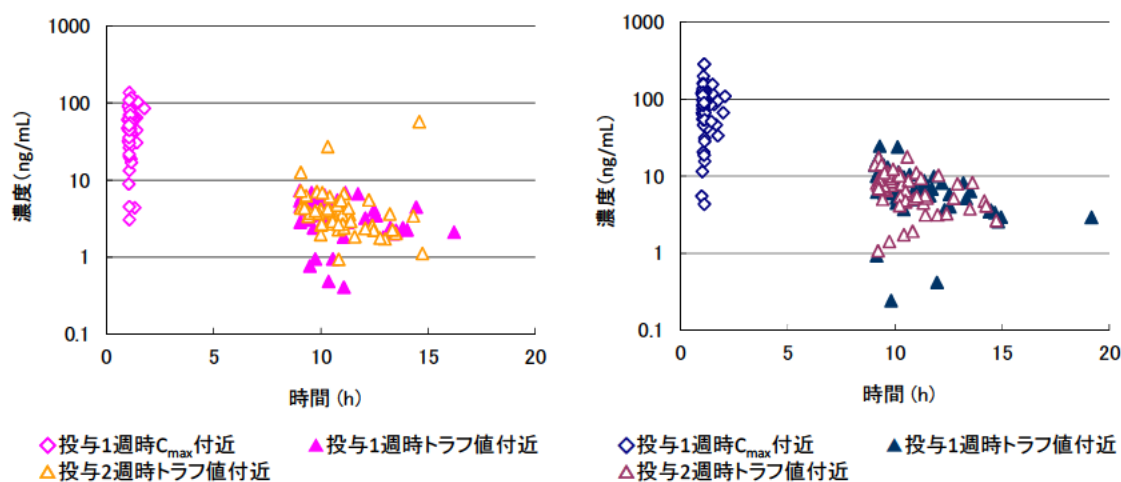


図 2.7.2.2-1 投与1週及び2週時のベポタスチンの血漿中未変化体濃度(片対数プロット)
(左: 10 mg/日群, 右: 20 mg/日群) (TAU-284-17 試験)

x 軸は服薬時刻から採血までの実経過時間を示した

[5.3.5.1-1 図 11.4-3]より引用 (一部改変)

年齢とトラフ値及び C_{max} 付近のベポタスチンの血漿中未変化体濃度の関係について検討した。ベポタスチンの成人における半減期は2.3～3.3時間(2009年10月改訂(第11版)タリオン®錠5mg・タリオン®錠10mg添付文書)と短いことから、年齢と血漿中未変化体濃度

の関係について検討する際には、過半数の被験者が 9～11 時間の間に採血されたため C_{9-11h} を用いた。年齢と C_{9-11h} との関係を図 2.7.2.2-2 (10 mg/日群) 及び図 2.7.2.2-3 (20 mg/日群) に、年齢と C_{max} 付近の血漿中未変化体濃度の関係を図 2.7.2.2-4 に示した。10 mg/日及び 20 mg/日群で得られた C_{9-11h} はどの年齢においても血漿中未変化体濃度は同程度であった。なお、年齢と体重は正の相関関係を示しており [5.3.5.1-1 図 11.4-10]、体重と C_{9-11h} の関係についても相関は認められなかった [図 2.7.6.3-7, 図 2.7.6.3-8]。一方、 C_{max} 付近の血漿中未変化体濃度は年齢が低下するほど高い傾向が認められた。また、 C_{max} 付近の血漿中未変化体濃度は年齢の場合と同様に、体重の減少と共に高くなる傾向が認められた [図 2.7.6.3-9]。

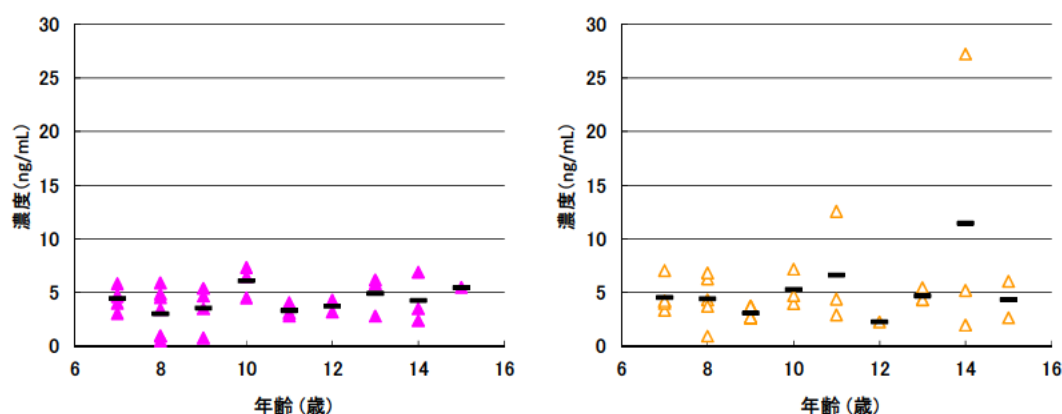


図 2.7.2.2-2 年齢と C_{9-11h} の散布図 (10 mg/日群)

(左：投与 1 週時、右：投与 2 週時) (TAU-284-17 試験)

図中の—は各年齢の平均濃度を示した。

[5.3.5.1-1 図 11.4-4] より引用 (一部改変)

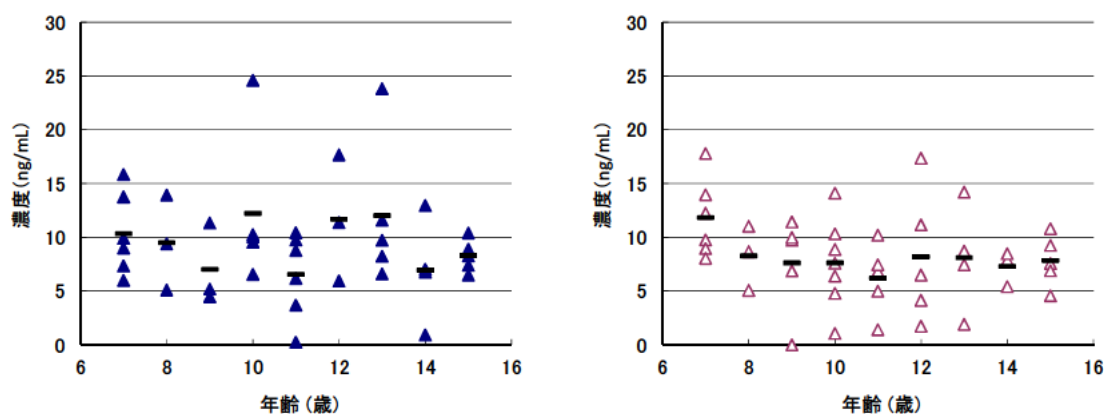


図 2.7.2.2-3 年齢と C_{9-11h} の散布図 (20 mg/日群)

(左：投与 1 週時、右：投与 2 週時) (TAU-284-17 試験)

図中の—は各年齢の平均濃度を示した。

[5.3.5.1-1 図 11.4-5] より引用 (一部改変)

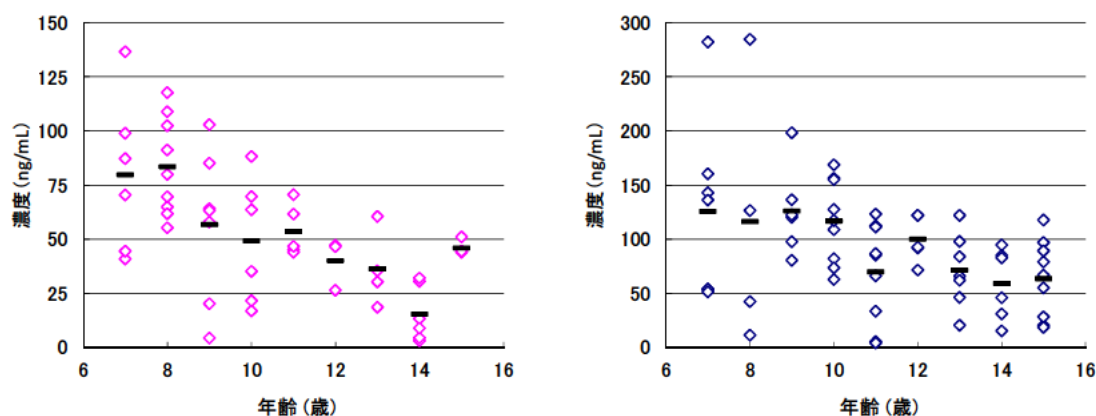


図 2.7.2.2-4 年齢と $C_{\max}$ 付近の血漿中未変化体濃度の散布図 (TAU-284-17 試験)

(左 : 10 mg/日群, 右 : 20 mg/日群)

図中の—は各年齢の平均濃度を示した。

[5.3.5.1-1 図 11.4-6] より引用 (一部改変)

2.7.2.2.3 小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした検証的試験

[添付資料 5.3.5.1-3 (評価資料), 試験番号 : TAU-284-19]

7～15 歳の小児アトピー性皮膚炎患者を対象に, TAU-284 錠をベポタスチンベシル酸塩として 10 mg/回を 1 日 2 回 (20 mg/日), 朝食後及び就寝前に 2 週間反復経口投与した時の有効性, 安全性及びベポタスチンの血漿中未変化体濃度について, ケトチフェンフマル酸塩を対照薬として, ランダム化, 二重盲検, 並行群間比較試験により検討した。薬物動態解析対象集団は 148 名であった。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を測定した。服薬時刻から採血までの実経過時間はおよそ 9～15 時間の範囲内であった。投与 2 週時の血漿中未変化体濃度 (平均値 $\pm$ SD) は 8.503 ± 10.267 ng/mL (N=148) であった。得られた血漿中未変化体濃度を図 2.7.2.2-5 に示した。

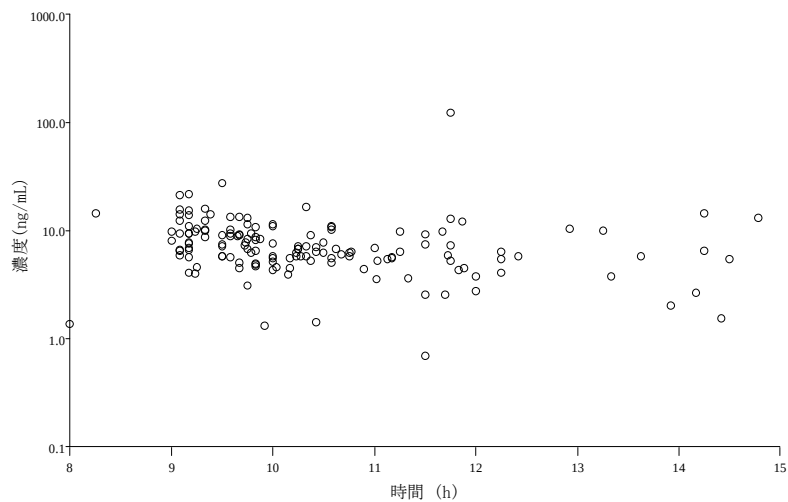


図 2.7.2.2-5 投与 2 週時のベポタスチンの血漿中未変化体濃度（片対数プロット）
（TAU-284-19 試験）

[5.3.5.1-3 図 11.4-3] より引用（一部改変）

年齢及び体重とベポタスチンの血漿中未変化体濃度の関係について検討した。ベポタスチンの成人における半減期は 2.3～3.3 時間と短いことから、2/3 以上の被験者が 9～11 時間の間に採血されたため C_{9-11h} を検討に用いた。年齢と C_{9-11h} の関係を図 2.7.2.2-6 に示した。いずれの年齢においても C_{9-11h} は同程度の値であった。また、体重は年齢と正の相関を示し[5.3.5.1-3 図 11.4-6]、体重と C_{9-11h} に相関は認められなかった [図 2.7.6.5-5]。

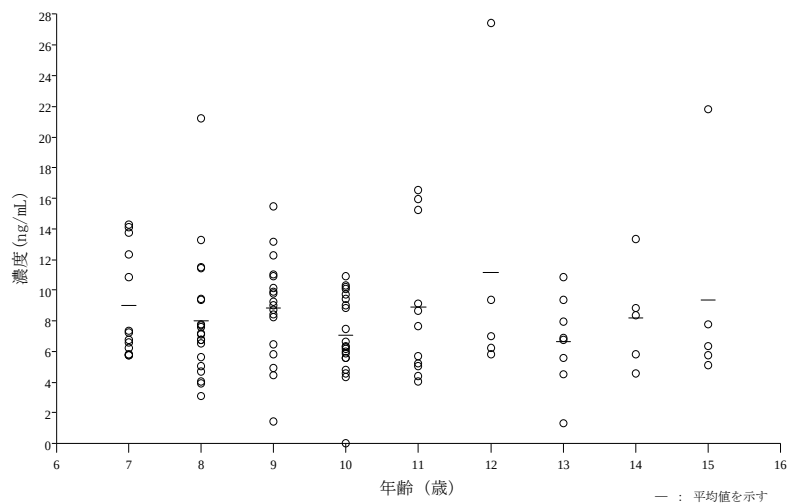


図 2.7.2.2-6 年齢と C_{9-11h} の散布図（TAU-284-19 試験）

[5.3.5.1-3 図 11.4-4] より引用

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 小児と成人の薬物動態の比較

小児通年性アレルギー性鼻炎患者の薬物動態（TAU-284-17 試験）[2.7.6.3] と健康成人男性の薬物動態を比較した。比較に用いた健康成人男性を対象とした臨床試験の一覧を表 2.7.2.3-1 に示した。なお、いずれも健康成人男性にタリオン[®]錠を投与した時のデータを比較に用いた。ベポタスチンは反復投与時の蓄積性が認められないこと及びほとんど食事の影響を受けない（2009 年 10 月改訂（第 11 版）タリオン[®]錠 5mg・タリオン[®]錠 10 mg 添付文書）ことから、食後（又は就寝前）に反復経口投与を行った小児通年性アレルギー性鼻炎患者と空腹時単回経口投与の健康成人男性の薬物動態は比較可能であると考えられた。

表 2.7.2.3-1 比較に用いた健康成人男性の臨床試験一覧

試験番号 [添付資料番号]	対象	試験の目的	試験デザイン	N	ベポタスチン ベシル酸塩の 用法用量	採血時点
TAU-284-HP-01 [5.3.1.2-1]	健康成人男性	生物学的同等性 試験（ XXXXXXXXXX 錠）	ランダム化、非盲検、2 期クロスオーバー比較 試験	20	5 mg 空腹時単回経 口投与	治験薬服薬前、服薬 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 9, 10 時間後
TAU-284FD-01 [5.3.3.1-1]	健康成人男性	生物学的同等性 試験（OD 錠/ 錠）	ランダム化、非盲検、2 期クロスオーバー比較 試験	43	10 mg 空腹時単回経 口投与	治験薬服薬前、服薬 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 10 時間後

7～15歳の小児通年性アレルギー性鼻炎患者に5 mg/回又は10 mg/回のベポタスチンベシル酸塩を1日2回朝食後及び夕食後（又は就寝前）に2週間反復経口投与した時の、投与1週時のトラフ値及びC_{max}付近、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と、健康成人男性に5 mg もしくは10 mg のベポタスチンベシル酸塩を空腹時単回経口投与した時のベポタスチンの血漿中未変化体濃度推移を図 2.7.2.3-1（5 mg）及び図 2.7.2.3-2（10 mg）に示した。小児通年性アレルギー性鼻炎患者のC_{max}付近及びトラフ値付近の血漿中未変化体濃度は、いずれの投与量についても健康成人の血漿中未変化体濃度と同様の推移を示した。

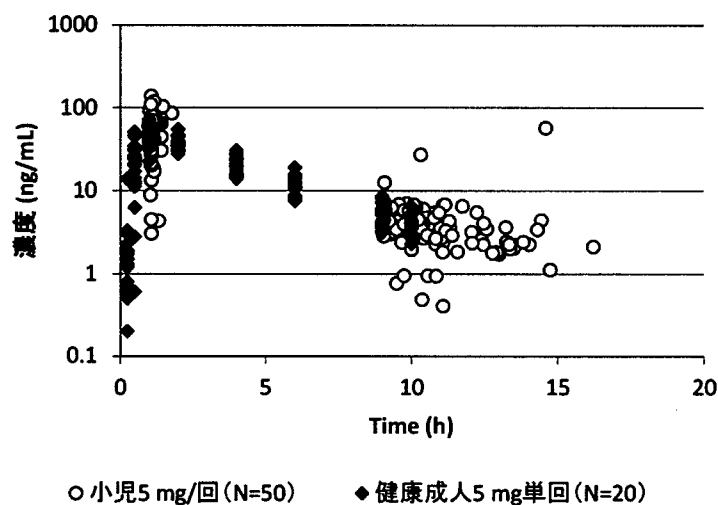


図 2.7.2.3-1 小児及び健康成人に 5 mg/回のペポタスチンベシル酸塩を投与した時の
ペポタスチンの血漿中未変化体濃度（片対数グラフ）
（TAU-284-17 及び TAU-284-HP-01 試験）

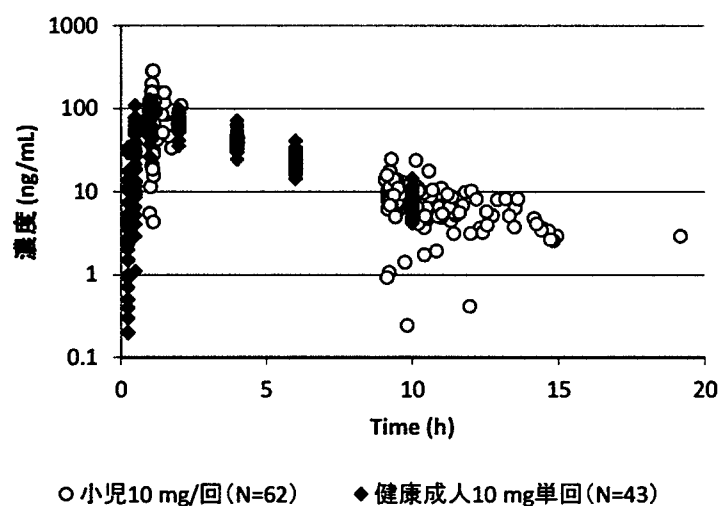


図 2.7.2.3-2 小児及び健康成人に 10 mg/回のペポタスチンベシル酸塩を投与した時の
ペポタスチンの血漿中未変化体濃度（片対数グラフ）
（TAU-284-17 及び TAU-284FD-01 試験）

また、小児通年性アレルギー性鼻炎患者と健康成人男性の $C_{\max}$ 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を比較した。 $C_{\max}$ 付近及びトラフ値付近の血漿中未変化体濃度の要約統計量を表 2.7.2.3-2 (5 mg/回投与時の $C_{\max}$ 付近)、表 2.7.2.3-3 (10 mg/回投与時の $C_{\max}$ 付近)、表 2.7.2.3-4 (5 mg/回投与時のトラフ値付近) 及び表 2.7.2.3-5 (10 mg/回投与時のトラフ値付近) に示した。小児通年性アレルギー性鼻炎患者及び健康成人男性の $C_{\max}$ 付近の血漿中未変化体濃度 (平均値 $\pm$ SD) は、5 mg/回投与時でそれぞれ 54.653 $\pm$ 31.116 及び 51.4 $\pm$ 9.7 ng/mL、10 mg/回投与時でそれぞれ 92.034 $\pm$ 56.105 及び 89.1 $\pm$ 17.3 ng/mL であり、いずれの投与量においても同程度の値であった。なお、小児通年性アレルギー性鼻炎患者の $C_{\max}$ 用採血が実施された時の服薬時刻からの実経過時間は 5 mg/回又は 10 mg/回でそれぞれ 1.00～1.78 時間及び 1.00～2.08 時間であり、健康成人男性の $t_{\max}$ 、1.0～2.0 時間 (5 mg 投与時) 及び 1.0～4.0 時間 (10 mg 投与時) と同様であった。また、トラフ値付近について、小児通年性アレルギー性鼻炎患者の過半数の被験者数が含まれる C_{9-11h} と、健康成人の最終採血時点である C_{10h} 及び 5 mg 投与時では C_{9h} も加えて比較に用いた。5 mg/回投与時の小児通年性アレルギー性鼻炎患者の C_{9-11h} は投与 1 週時及び投与 2 週時でそれぞれ 4.080 $\pm$ 1.801 及び 5.185 $\pm$ 4.685 ng/mL で、健康成人の C_{9h} 及び C_{10h} はそれぞれ 5.4 $\pm$ 1.6 及び 3.9 $\pm$ 1.1 ng/mL であった。10 mg/回投与時の小児通年性アレルギー性鼻炎患者の C_{9-11h} は投与 1 週時及び投与 2 週時でそれぞれ 9.392 $\pm$ 4.931 及び 8.185 $\pm$ 4.017 ng/mL で、健康成人の C_{10h} は 7.3 $\pm$ 2.3 ng/mL であった。以上のように、小児通年性アレルギー性鼻炎患者と健康成人男性のトラフ値付近の血漿中未変化体濃度は、いずれの投与量においても同程度の値であった。

表 2.7.2.3-2 小児及び健康成人に 5 mg/回のベポタスチンベシル酸塩を投与した時の
 $C_{\max}$ 付近のベポタスチンの血漿中未変化体濃度の記述統計量
(TAU-284-17 及び TAU-284-HP-01 試験)

	小児	健康成人
	$C_{\max}$ 付近	$C_{\max}$
N	50	20
平均値 $\pm$ SD (ng/mL)	54.653 $\pm$ 31.116	51.4 $\pm$ 9.7

[表 2.7.1.2-1] 及び [表 2.7.2.2-2] より引用 (一部改変)

表 2.7.2.3-3 小児及び健康成人に 10 mg/回のベポタスチンベシル酸塩を投与した時の
 $C_{\max}$ 付近のベポタスチンの血漿中未変化体濃度の記述統計量
(TAU-284-17 及び TAU-284FD-01 試験)

	小児	健康成人
	$C_{\max}$ 付近	$C_{\max}$
N	62	43
平均値 $\pm$ SD (ng/mL)	92.034 $\pm$ 56.105	89.1 $\pm$ 17.3

[表 2.7.2.2-2] 及び [5.3.5.3-3 表 1] より引用 (一部改変)

表 2.7.2.3-4 小児及び健康成人に 5 mg/回のベポタスチンベシル酸塩を投与した時の
トラフ値付近のベポタスチンの血漿中未変化体濃度の記述統計量

(TAU-284-17 及び TAU-284-HP-01 試験)

	小児		健康成人	
	C _{9,11h} (投与 1 週時)	C _{9,11h} (投与 2 週時)	C _{9h}	C _{10h}
N	31	30	20	20
平均値±SD (ng/mL)	4.080±1.801	5.185±4.685	5.4±1.6	3.9±1.1

[5.3.1.2-1 表 14.2-1] 及び [5.3.5.1-1, 16.1.14e 表 3] より引用 (一部改変)

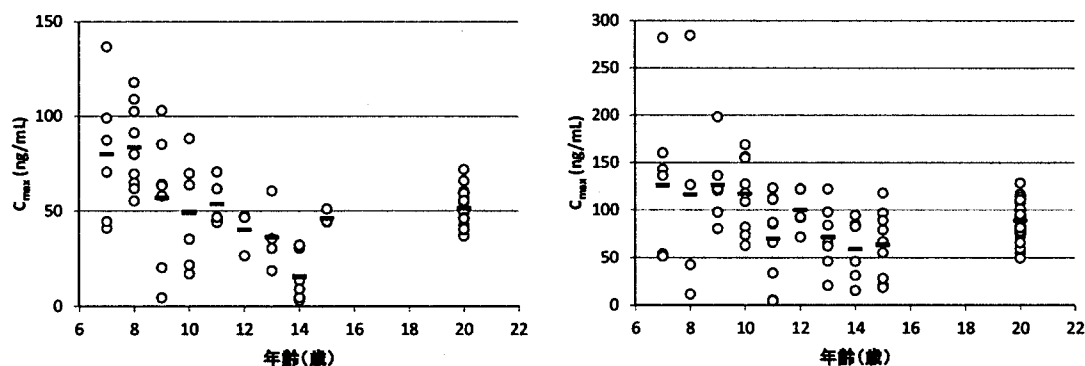
表 2.7.2.3-5 小児及び健康成人に 10 mg/回のベポタスチンベシル酸塩を投与した時の
トラフ値付近のベポタスチンの血漿中未変化体濃度の記述統計量

(TAU-284-17 及び TAU-284FD-01 試験)

	小児		健康成人
	C _{9,11h} (投与 1 週時)	C _{9,11h} (投与 2 週時)	C _{10h}
N	40	43	43
平均値±SD (ng/mL)	9.392±4.931	8.185±4.017	7.3±2.3

[5.3.5.1-1, 16.1.14e 表 3] 及び [5.3.5.3-3 表 1] より引用 (一部改変)

さらに、C_{max} 付近のベポタスチンの血漿中未変化体濃度については、小児において年齢の低下に伴って高くなる傾向が認められたため、年齢別に健康成人と比較し、図 2.7.2.3-3 に示した。7 歳の小児に 5 mg/回及び 10 mg/回のベポタスチンベシル酸塩を投与した時の C_{max} 付近のベポタスチンの平均血漿中未変化体濃度はそれぞれ 79.725 及び 125.759 ng/mL であり [5.3.5.1-1, 16.1.14e 表 4]、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。



○：個別値，—：平均値

図 2.7.2.3-3 小児及び健康成人の C_{max} 付近の血漿中未変化体濃度 (年齢別)

(左：5 mg/回，右：10 mg/回投与時)

(TAU-284-17, TAU-284-HP-01 及び TAU-284FD-01 試験)

横軸の「20 歳」のところに健康成人をプロットした。

2.7.2.3.2 母集団薬物動態解析

[添付資料 5.3.3.5—1 (評価資料)]

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) 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、薬物動態に及ぼす共変量の探索と、小児と健康成人の薬物動態の異同について検討を行った。解析には NONMEM ver.7.2.0 を用いた。解析に用いた臨床試験を表 2.7.2.3-6 に示した。なお、健康成人男性を対象とした臨床試験の被験者のうち、タリオン®錠を投与した時のデータを解析に用いた。また、母集団薬物動態解析対象集団の被験者背景を表 2.7.2.3-7 に示した。

表 2.7.2.3-6 母集団薬物動態解析に用いた臨床試験一覧

試験番号 [添付資料番号]	対象	試験の目的	試験デザイン	被験者数	ベポタスチン ベシル酸塩の 用法用量	採血時点
TAU-284-17 [5.3.5.1—1]	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	5 mg/回群 : 50 10 mg/回群 : 62	5 又は 10 mg/回 1 日 2 回朝食後及 び夕食後 (又は 就寝前) に 2 週 間反復経口投与	投与 1 週時のトラ フ値付近 ^{a)} 及び C _{max} 付近 ^{b)} 、投与 2 週時のトラフ値付 近 ^{a)}
TAU-284-HP-01 [5.3.1.2—1]	健康成人男性	生物学的同等 性試験 (錠 /錠)	ランダム化、非 盲検、2 期クロス オーバー比較試 験	20	5 mg 空腹時単回経口 投与	治験薬服薬前、服 薬 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 9, 10 時間 後
TAU-284FD-01 [5.3.3.1—1]	健康成人男性	生物学的同等 性試験 (OD 錠 /錠)	ランダム化、非 盲検、2 期クロス オーバー比較試 験	43	10 mg 空腹時単回経口 投与	治験薬服薬前、服 薬 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 10 時間後

a) 服薬時刻からの実経過時間が 9～15 時間の範囲となるように採血を実施

b) 服薬 2 時間±1 時間後

表 2.7.2.3-7 母集団薬物動態解析対象集団の被験者背景

		小児通年性アレルギー性鼻炎患者	健康成人
N		112	63
性別	男性	70	63
	女性	42	0
年齢 (歳)		10.9±2.6 (11.0, 7-15)	25.2±5.5 (23.0, 20-43)
体重 (kg)		38.23±12.71 (36.15, 20.4-85.4)	63.77±6.28 (62.50, 52.2-78.7)
eGFR (mL/min/1.73 m ²)		118.373±14.341 (116.170, 79.55-170.06)	107.787±18.438 (103.360, 82.49-175.28)
eGFR (体表面積非補正) (mL/min)		85.443±23.527 (83.540, 39.89-161.68)	109.028±17.391 (104.500, 84.03-165.86)

平均値±SD (中央値, 最小値-最大値)

[5.3.3.5—1 表 1] より引用 (一部改変)

吸収モデルは吸収相のデータが相対的に多い健康成人のデータのみを用いて検討した。小児と健康成人のデータの統合解析時には吸収モデルのパラメータ (K_a (一次吸収速度定数), K_{tr} (移行速度定数), K_a の個体間変動分散) を健康成人のデータから得られた推定値に固定して検討した。小児と健康成人のデータを統合解析した結果、構築された基本モデルは Transit コンパートメント数 4 つ及び 1 次吸収過程を有する 1-コンパートメントモデルで表すことができた。また、見かけの全身クリアランス (CL/F)、見かけの中心コンパートメントの分布容積 (V_c/F) 及び K_a の個体間変動に指数誤差モデルを、個体内変動に混合誤差モデルを、 CL/F 及び V_c/F の個体間変動に共分散を仮定したモデルで記述することができた。

基本モデルに影響を及ぼす共変量として、年齢、体重、性別、 $eGFR$ 及び $eGFR$ (体表面積非補正) を変数増加法及び変数減少法を用いて検討した。共変量のうち、年齢と体重については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_c/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。最終モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2.3-8 に示した。最終モデルから推定された小児及び健康成人の半減期の母集団平均値はそれぞれ 2.45 時間及び 2.22 時間であった。なお、小児及び健康成人の V_c/F はそれぞれ以下の式で表された。

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

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

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った。また、Bootstrap Validation の解析成功率は 96.0%であり、最終モデルのパラメータ推定値と Bootstrap Validation から得られたパラメータ推定値及び 95%信頼区間はほぼ同等の値が得られた。これらのことからモデルの正確性及び頑健性が確認された。

表 2.7.2.3-8 母集団薬物動態解析の最終モデルのパラメータ推定値

パラメータ		推定値 ± 標準誤差	95% 信頼区間	CV(%) ^a
固定効果				
CL/F _(AGE≤15)	θ ₁ L/hr	24.6 ± 1.25	22.2 ~ 27.1	—
V _c /F _(AGE≤15)	θ ₂ L	86.9 ± 6.51	74.1 ~ 99.7	—
K _a	θ ₃ hr ⁻¹	5.10 (FIXED)	—	—
K _{tr}	θ ₄ hr ⁻¹	8.04 (FIXED)	—	—
CL/F _(AGE>15)	θ ₅ L/hr	27.9 ± 0.621	26.7 ~ 29.1	—
V _c /F _(AGE>15)	θ ₆ L	89.4 ± 2.34	84.8 ~ 94.0	—
WGT on V _c /F _(AGE≤15)	θ ₇	0.285 ± 0.0813	0.126 ~ 0.444	—
個体間変動分散				
ω _{CL/F} ²	ω ₁₁	0.0811 ± 0.0407	0.00133 ~ 0.161	28.5
ω _{CL-Vc}	ω ₁₂	0.0816 ± 0.0453	-0.00719 ~ 0.170	28.6
ω _{Vc/F} ²	ω ₂₂	0.0905 ± 0.0541	-0.0155 ~ 0.197	30.1
ω _{Ka} ²	ω ₃₃	1.63 (FIXED)	—	127.7
個体内変動分散				
σ ₁ ² (指数)	σ ₁₁	0.0774 ± 0.0170	0.0441 ~ 0.111	27.8
σ ₂ ² (絶対)	σ ₂₂	1.12 ± 0.398	0.340 ~ 1.90	—

^a変動係数AGE: 年齢, WGT: 体重, hr: 時間, θ: 母集団平均, ω²: 個体間変動分散,σ²: 個体内残差変動分散, —: 該当せず

AGE≤15: 小児, AGE>15:健康成人を示す.

[5.3.3.5-1 表 6] より引用

※タリオン®錠5 mg 及びTAU-284錠5 mg はベポタスチンベシル酸塩として5 mg を含有しているため、本解析において投与量はベポタスチンベシル酸塩として、血漿中濃度はベポタスチンとしての値を用いて解析した。なお、投与量をベポタスチンとして換算すると小児のCL/F及びV_c/Fはそれぞれ17.5 L/h 及び61.8 L, 健康成人のCL/F 及びV_c/F はそれぞれ19.8 L/h 及び63.6 Lであった。(ベポタスチンベシル酸塩及びベポタスチンの分子量はそれぞれ547.06 及び388.89 [5.3.1.4-1] として算出.)

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10000 例分のモンテカルロシミュレーションを実施し血漿中未変化体濃度推移を比較した(図 2.7.2.3-4)。なお、シミュレーション条件は投与量を10 mg, ベポタスチンは半減期が短いため単回投与とし、小児の体重は母集団薬物動態解析対象集団の中央値に固定した。小児及び健康成人のそれぞれの血漿中未変化体濃度の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。

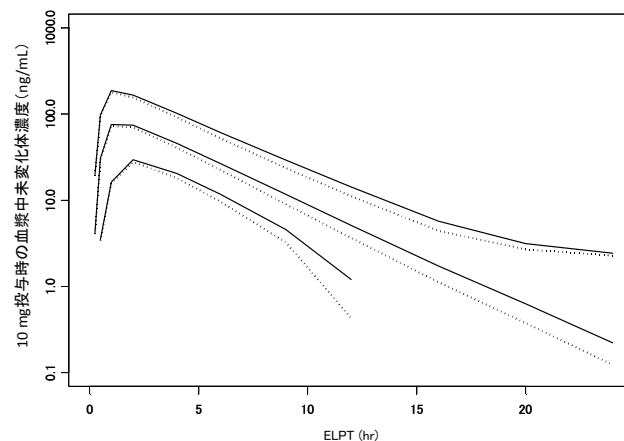


図 2.7.2.3-4 小児及び健康成人のシミュレーションした
ペボタスチンの血漿中未変化体濃度推移（片対数グラフ）

小児: 実線, 健康成人: 点線, ELPT: 経過時間

上の線は 97.5% 値を, 中の線は 50% 値を, 下の線は 2.5% 値を示す.

[5.3.3.5-1 図 19] より引用 (一部改変)

さらに, 体重の変動が薬物動態に与える影響を検討するために, 小児と健康成人の条件について, それぞれ 10000 例分のモンテカルロシミュレーションを実施し, 血漿中未変化体濃度を比較した. なお, シミュレーション条件は投与量 10 mg の単回投与とし, 小児の体重は 20, 40 及び 60 kg に固定した. $C_{\max}$ 及び $C_{\min}$ (投与 12 時間後の血漿中未変化体濃度) のシミュレーション結果を表 2.7.2.3-9 に示した. 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概ね重複していた. 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.

表 2.7.2.3-9 小児 (体重別) 及び健康成人のシミュレーションした
 $C_{\max}$ 及び $C_{\min}$ の集計表

		$C_{\max}$ (ng/mL)	$C_{\min}$ (ng/mL)
健康成人	2.5%値	36.521	0.427
	中央値	86.532	3.654
	97.5%値	189.663	11.116
小児, WGT=20	2.5%値	43.067	0.305
	中央値	103.230	3.466
	97.5%値	227.802	11.398
小児, WGT=40	2.5%値	38.409	1.403
	中央値	89.196	5.409
	97.5%値	194.918	14.871
小児, WGT=60	2.5%値	35.627	2.131
	中央値	81.832	6.674
	97.5%値	178.700	17.198

WGT: 体重 (kg), $C_{\min}$: 投与 12 時間後の血漿中未変化体濃度

[5.3.3.5-1 表 8] より引用

2.7.2.3.3 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

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）[2.7.6.3]と小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした検証的試験（TAU-284-19 試験）[2.7.6.5]の結果から、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を比較した。7～15 歳の小児通年性アレルギー性鼻炎患者に 10 mg/回のベポタスチンベシル酸塩を 1 日 2 回 2 週間反復経口投与した時の投与 1 週時の $C_{\max}$ 及びトラフ値付近、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と、7～15 歳の小児アトピー性皮膚炎患者に 10 mg/回のベポタスチンベシル酸塩を 1 日 2 回 2 週間反復経口投与した時の投与 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を図 2.7.2.3-5 に示した。また、 C_{9-11h} の要約統計量を表 2.7.2.3-10 に示した。

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た。また、いずれの患者群についても過半数の被験者数が含まれる C_{9-11h} は両被験者群で同程度の値であった。

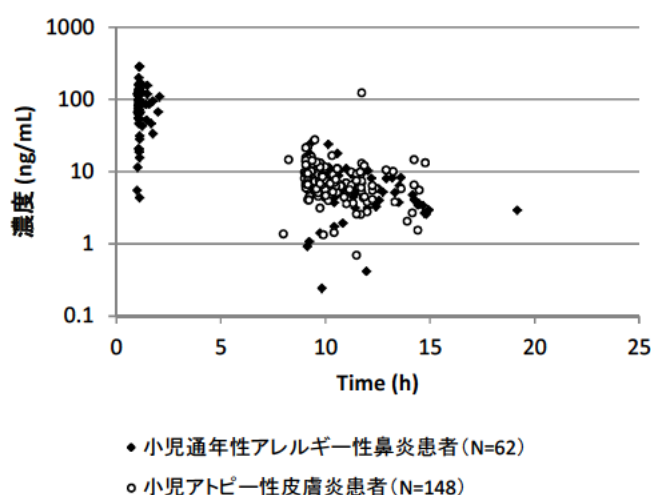


図 2.7.2.3-5 小児通年性アレルギー性鼻炎患者及び小児アトピー性皮膚炎患者に 10 mg/回のベポタスチンベシル酸塩を投与した時のベポタスチンの血漿中未変化体濃度（片対数グラフ）（TAU-284-17 及び TAU-284-19 試験）

表 2.7.2.3-10 小児通年性アレルギー性鼻炎患者及び小児アトピー性皮膚炎患者に 10 mg/回のベポタスチンベシル酸塩を投与した時のベポタスチンの C_{9-11h} （TAU-284-17 及び TAU-284-19 試験）

	小児通年性アレルギー性鼻炎患者		小児アトピー性皮膚炎患者
	投与 1 週時	投与 2 週時	（投与 2 週時）
N	40	43	106
平均値±SD (ng/mL)	9.392±4.931	8.185±4.017	8.296±4.133

[表 2.7.2.3-5] 及び [5.3.5.1-3, 16.1.14e 表 2] より引用（一部改変）

2.7.2.3.4 用法用量設定についての考察

7～15 歳の小児通年性アレルギー性鼻炎患者と健康成人の血漿中未変化体濃度を比較した。その結果、5 mg/回又は 10 mg/回のベポタスチンベシル酸塩を投与した場合、小児の $C_{\max}$ 付近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、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 [2.7.2.3.1]。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、成人と同様のベポタスチンの血漿中未変化体濃度が得られると考えられた。

年齢がベポタスチンの薬物動態に及ぼす影響について考察した。 $C_{\max}$ 付近のベポタスチンの血漿中未変化体濃度については、低年齢の小児ほどやや高くなる傾向が認められた [2.7.2.2.2]。 $C_{\max}$ 付近の平均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、7 歳の小児では健康成人の約 1.4～1.6 倍であった [2.7.2.3.1]。小児において年齢と体重に正の相関関係が認められたこと [2.7.2.2.2]、母集団薬物動態解析の結果から体重が分布容積に影響を及ぼす共変量であったこと [2.7.2.3.2] から、年齢の低下に伴い $C_{\max}$ 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、いずれの年齢においても健康成人のトラフ値付近の血漿中未変化体濃度と同程度であった [2.7.2.2.2]。一方、小児に 5 mg/回又は 10 mg/回のベポタスチンベシル酸塩を投与した場合の体重当たりの平均投与量はそれぞれ 0.151 及び 0.282 mg/kg [5.3.5.3—3 表 2] で、健康成人に 5 mg 又は 10 mg を単回投与した場合の体重当たりの平均投与量 0.081 又は 0.156 mg/kg [5.3.5.3—3 表 2] と比較して約 1.8～1.9 倍であった。体重当たりの平均投与量が異なるにも関わらず同様なトラフ値を示した原因として、ベポタスチンは腎排泄型薬剤であることから、腎クリアランスに与える年齢の影響が考えられた。小児の GFR は 2 歳前後に成人とほぼ同等になり [1]、体重当たりのクリアランスは成人値を上回ると考えられる。7～15 歳の小児通年性アレルギー性鼻炎患者と健康成人を対象とした生物学的同等性試験における体重当たりの eGFR を比較したところ、2.30 及び 1.73 mL/min/kg であり [5.3.5.3—3 表 3]、体重当たりの eGFR は小児の方が大きかった。TAU-284-17 を用いた探索的試験において、低年齢の小児ほど体重当たりの eGFR が高値を示していたこと [2.7.2.2.1] から、小児では成人と比較して相対的に腎クリアランスが大きいことが推察された。このことが、小児において体重当たりの投与量は成人を上回っていたにも関わらず、健康成人とトラフ値が同程度となった要因の一つであると考えられた。

以上のことから、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、成人と同程度の血漿中未変化体濃度を維持するためには成人と同量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。成人と同量の投与をした場合、低年齢の小児で $C_{\max}$ が高くなる傾向が認められるものの、7～15 歳の小児を対象とした臨床試験 (TAU-284-17, TAU-284-18, TAU-284-19 及び TAU-284-20 試験) において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 [2.7.4.5.1 内因性要因]。また、成人においては1日2回20 mg/回を反復投与した際の忍容性も確認されている [2]。これらのことから、小児に成人の承認用量と同じ10 mg/回を1日2回投与することの安全性に問題はないと考えられた。

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を比較した結果、トラフ値付近の血漿中未変化体濃度は同程度であり [2.7.2.3.3]、両疾患でベポタスチンの薬物動態に差はないと考えられた。

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日2回10 mg/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。

2.7.2.4 特別な試験

該当せず。

2.7.2.5 付録

なし.

タリオン[®]錠 5mg, タリオン[®]錠 10mg
タリオン[®]OD錠 5mg, タリオン[®]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）

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧..... 3

2.7.3 臨床的有効性..... 4

 2.7.3.1 背景及び概観 5

 2.7.3.1.1 アレルギー性鼻炎 5

 2.7.3.1.2 皮膚疾患に伴う瘙痒 11

 2.7.3.2 個々の試験結果の要約 12

 2.7.3.2.1 アレルギー性鼻炎 14

 2.7.3.2.2 皮膚疾患に伴う瘙痒 18

 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 19

 2.7.3.3.1 試験対象集団 19

 2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討..... 22

 2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 26

 2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析..... 30

 2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 31

 2.7.3.6 付録..... 32

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
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
KTF	Ketotifen (fumarate dry syrup)	ケトチフェン（フマル酸塩ドライシロップ）
LOCF	last observation carried forward	時系列データの欠測に最直前のデータを補完すること
LSMean	least squares mean	最小二乗平均
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差

2.7.3 臨床的有効性

有効性評価に用いた臨床試験を表 2.7.3-1 に示した。

小児のアレルギー性鼻炎に対する TAU-284（一般名：ベポタスチンベシル酸塩）の有効性は、TAU-284-17 試験（以下、17 試験）、TAU-284-20 試験（以下、20 試験）及び TAU-284-18 試験（以下、18 試験）を用いて評価し、小児の皮膚疾患に伴う瘙痒に対する TAU-284 の有効性は TAU-284-19 試験（以下、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、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、20 試験では TAU-284 20 mg/日の有効性及び安全性を検討した。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、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、疾患別に記す。

表 2.7.3-1 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
皮膚疾患に伴う瘙痒					
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

なお、本項での各試験の投与群の表記は、個々の試験の総括報告書の表記にあわせて以下のとおりとする。

試験番号	1 日投与量	表記
TAU-284-17	TAU-284 錠 1 回 10 mg×2 回	20 mg/日群
	TAU-284 錠 1 回 5 mg×2 回	10 mg/日群
	プラセボ投与	プラセボ群
TAU-284-20	TAU-284 錠 1 回 10 mg×2 回	20 mg/日群
	プラセボ投与	プラセボ群
TAU-284-18	TAU-284 錠 1 回 10 mg×2 回	20 mg/日群
TAU-284-19	TAU-284 錠 1 回 10 mg×2 回	TAU-284 群 ^{a)}
	ケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ 1 回 1 g ^{b)} ×2 回	KTF 群

a) 投与量は 20 mg/日

b) ドライシロップとしての投与量

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 アレルギー性鼻炎

有効性評価項目について表 2.7.3.1-1 に示した。

比較試験においては、「鼻の 3 主徴合計スコアの変化量（最終評価時）」を主要評価項目として設定した。

表 2.7.3.1-1 有効性評価項目一覧（アレルギー性鼻炎）

有効性評価項目	17 試験	20 試験	18 試験
鼻の 3 主徴（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）合計スコアの変化量（最終評価時）	◎	◎	—
鼻の 3 主徴（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）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（下鼻甲介粘膜の腫脹、下鼻甲介粘膜の色調、水様性分泌量、鼻汁の性状）の個別スコアの変化量	○	○	△
重症度スコアの変化量	○	○	△
日常生活への支障度（勉強、外出、睡眠）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

2.7.3.1.1.1 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 (17 試験)

[資料番号：5.3.5.1—1 (評価資料)，試験番号：TAU-284-17]

(1) 試験デザイン

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」[3] 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。

観察期間中の各鼻症状を表 2.7.3.1-2 の判定に基づき評価し，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。

表 2.7.3.1-2 各鼻症状の判定基準 (17 試験)

<各鼻症状の判定基準>

種類 \ 程度	+++ (3点)	++ (2点)	+(1点)	-(0点)
くしゃみ発作 (1日の平均発作回数)	11回以上	10～6 回	5～1 回	0
鼻汁 (1日の平均擤鼻回数)	11回以上	10～6 回	5～1 回	0
鼻閉	鼻閉が非常に強く，口呼吸が1日のうち，かなりの時間あり	鼻閉が強く，口呼吸が1日のうち，ときどきあり	口呼吸は全くないが鼻閉あり	なし
日常生活の支障度	食事，遊び，勉強などをするのが大変	食事，遊び，勉強などをするのが少し大変	食事，遊び，勉強などをするのにあまり差し支えない	食事，遊び，勉強などをするのに全く差し支えない

(鼻アレルギー診療ガイドライン 2009年版(改訂第6版) 改変引用)

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。第 2 世代の抗ヒスタミン薬は，比較的即効性はあるものの，通年性アレルギー性鼻炎を対象とした臨床試験で十分な効果を得るには 2 週間程度を要すると言われている [3]。実際に，TAU-284 の成人の通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした後期第 II 相，第 III 相試験において，2 週間の投与で有効性が確認されていることから，2 週間で薬効評価を行うことは可能であると考えた。また，小児を対象とした類薬の臨床試験のほとんどが 2 週間で評価を実施していることから，治療期間を 2 週間とした。観察期間をベースライン評価期間として設け，被験者の心理的要因による評価への影響を避けるため，単盲検によるプラセボ投与を行った。

治験薬の割付は，年齢を層別因子（同意取得時の年齢で 12 歳以下と 13 歳以上）とした層別割付を行った。

投与量は，投与群をプラセボ，10 mg/日，20 mg/日の 3 群とした。TAU-284 は成人と同程度の血漿中未変化体濃度が維持されることにより，小児でも成人と同様の対象疾患で同様の

効果が期待できると考えた。■である TAU-284■（以下、TAU-284■）を用いた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 [2.7.6.2] の結果から、7～15 歳の小児において成人と同程度の血漿中未変化体濃度を維持できると推測された投与量は 20 mg/日であった。また、小児アレルギー性鼻炎患者を対象とした特定使用成績調査 [2.7.4.6 市販後データ] において、5～14 歳で 5～40 mg/日の使用が報告され、そのうち 70% 以上の患者が 20 mg/日を使用していたこと、2000 年の承認以降、長期にわたる使用経験があり安全性面に大きな問題はないことから、有効性面を考慮して最大投与量は 20 mg/日と設定し、半量投与群（10 mg/日）、プラセボ投与群を含めた 3 群において用量反応性、有効性及び安全性の関係を検討した。

投与方法については、成人と同様に、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 150 名の計 450 名と設定した。

(2) 有効性の評価項目

アレルギー性鼻炎の 3 主徴は「くしゃみ発作」、「鼻汁」、「鼻閉」であり [3]、これら鼻の 3 主徴の合計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、「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」、「鼻局所所見の個別スコアの変化量」及び「重症度スコアの変化量」を設定した。

各鼻症状の評価は、鼻アレルギー日記のデータを、表 2.7.3.1-2 に基づきスコア化したものを用いた。鼻の 3 主徴合計スコアの平均及び各鼻症状の個別スコアの平均は、各評価時点（投与 1 週時、2 週時）の評価日前直近 4 日分より算出した。

なお、主要評価項目の解析時点は、最終評価時（投与 2 週時、投与 2 週時が欠測の場合は投与 1 週時）とし、LOCF による欠測値に対する補完を行った。

(3) 解析方法

観察期間からの「鼻の 3 主徴合計スコアの変化量」、「各鼻症状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」及び「重症度スコアの変化量」の群間比較について、因子として投与群、観察期間の評価値を共変量とする共分散分析モデルを用いて解析した。

2.7.3.1.1.2 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（20 試験）

[資料番号：5.3.5.1—2（評価資料）、試験番号：TAU-284-20]

20 試験は、17 試験の結果を受けて、各鼻症状判定基準〔4 段階評価（表 2.7.3.1—2）から 5 段階評価（表 2.7.3.1—3）〕及び治療期間への移行基準（割付時の選択基準：鼻症状スコア値）を変更し、電子患者日記（以下、ePRO）システムを用いて実施した。

(1) 試験デザイン

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」〔4〕に準じて、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〔4〕は、17 試験の結果、くしゃみ発作及び擤鼻回数の 1 日平均が 20 回を超える被験者が一定数見られ、類薬の小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験においても用いられたことのある 5 段階評価（表 2.7.3.1—3）を用いることとした〔2.7.6.3.2 (3) 3 (c)〕。

割付時の選択基準について、17 試験では観察期間中の各鼻症状を表 2.7.3.1—2 の判定に基づき評価し、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が、17 試験の追加解析結果〔2.7.6.3.2 (3) 3 (b)〕及び第 2 世代抗ヒスタミン剤はくしゃみ、鼻汁に有効とされていることを踏まえ、20 試験では、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た。

表 2.7.3.1—3 各鼻症状の判定基準（20 試験及び 18 試験）

<各鼻症状の判定基準>

種類 \ 程度	++++ (4点)	+++ (3点)	++ (2点)	+	— (0点)
くしゃみ発作 (1日の平均発作回数)	21回以上	20～11回	10～6 回	5～1 回	0
鼻汁 (1日の平均擤鼻回数)	21回以上	20～11回	10～6 回	5～1 回	0
鼻閉	1日中完全 につまっている	鼻閉が非常に 強く、口呼吸が 1日のうち、 かなりの時間あり	鼻閉が強く、 口呼吸が1日の うち、ときどきあり	口呼吸は全く ないが鼻閉あり	なし
日常生活の支障度	食事、遊び、勉強、 睡眠など全くできな い	食事、遊び、勉強 などをするのが 大変	食事、遊び、勉強 などをするのが 少し大変	食事、遊び、勉強 などをするのに あまり差し支えない	食事、遊び、勉強な どをするのに 全く差し支えない

(鼻アレルギー診療ガイドライン 2013年版(改訂第7版)改変引用)

治験期間は、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。

治験薬の割付は、年齢を層別因子（同意取得時の年齢で 12 歳以下と 13 歳以上）とした層

別割付を行った。

投与量の設定では、投与群をプラセボ群と 20 mg/日群の 2 群とした。17 試験の結果、投与量に応じた血漿中未変化体濃度が得られており、有効性の主要評価項目においては、実薬群（10 mg/日群、20 mg/日群）のプラセボ群に対する優越性は検証できなかったものの、追加解析の結果、観察期間の鼻の 3 主徴合計スコアが 6 点以上の被験者層において、20 mg/日群とプラセボ群との間に有意な差が認められた。また、安全性においては、10 mg/日群、20 mg/日群いずれにおいても問題なかったこと、並びに成人における臨床推奨用量が 20 mg/日（1 回 10 mg, 1 日 2 回）であることを考慮し、投与量は 20 mg/日（1 回 10 mg, 1 日 2 回）とした。

投与方法については、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) 有効性の評価項目

主要評価項目は、17 試験と同様、「鼻の 3 主徴合計スコアの変化量」とした。

その他、17 試験と同様に副次的評価項目として、「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」、「鼻局所所見の個別スコアの変化量」及び「重症度スコアの変化量」を設定した。

各鼻症状の評価は、17 試験では鼻アレルギー日記のデータを表 2.7.3.1-2 に基づきスコア化したものとしたが、20 試験では鼻アレルギー日記の記載内容と照合された ePRO システムのデータを表 2.7.3.1-3 に基づきスコア化したものを用いた。各評価時点（投与 1 週時、2 週時）の鼻の 3 主徴合計スコアの平均及び各鼻症状の個別スコアの平均の算出方法は、17 試験と同様とした。

また、17 試験と同様に、主要評価項目の解析時点は、最終評価時（投与 2 週時、投与 2 週時が欠測の場合は投与 1 週時）とし、LOCF による欠測値に対する補完を行った。

(3) 解析方法

観察期間からの「鼻の 3 主徴合計スコアの変化量」、「各鼻症状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」及び「重症度スコアの変化量」の群間比較について、因子として投与群、観察期間の評価値を共変量とする共分散分析モデルを用いて解析した。

2.7.3.1.1.3 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（18 試験）

[資料番号：5.3.5.2—1（評価資料），試験番号：TAU-284-18]

(1) 試験デザイン

TAU-284 の長期投与時の安全性を評価するため，一般的な長期投与試験にならない，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」[4] に準じて，17 試験及び 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 20 試験と同様，表 2.7.3.1-3 の判定に基づき評価し，二次登録日前直近 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。小児アレルギー性鼻炎患者を対象とした特定使用成績調査では，最大 327 日までの投与が行われており，安全性について特に留意すべき問題点は見出されなかった[2.7.4.6 市販後データ]。当該調査で認められた副作用は，いずれも軽微で，ほぼすべてが投与後 4 週間以内の比較的早期に発現するものであり，小児において長期投与がなされた際の一定の安全性については確認されていると考えた。また，類薬の臨床試験からも長期投与時の安全性検討が十分可能な期間であると考え 12 週間とした。観察期間は，ベースライン評価期間として設けた。

投与量は，20 試験と同様に 20 mg/日と設定し，投与方法についても，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) 有効性の評価項目

17 試験及び 20 試験と同様に「鼻の 3 主徴合計スコアの変化量」を評価項目として設定した。また，「各鼻症状（くしゃみ，鼻汁，鼻閉）の個別スコアの変化量」，「鼻局所所見の個別スコアの変化量」，「重症度スコアの変化量」を設定し，更に「日常生活への支障度の個別スコアの変化量」，「患者の印象」を加え評価項目とした。

各鼻症状の評価は，20 試験と同様に，鼻アレルギー日記の記載内容と照合された ePRO システムのデータを表 2.7.3.1-3 に基づきスコア化したものを用いた。各評価時点（投与 2 週時，4 週時，6 週時，8 週時，10 週時，12 週時又は中止時）の鼻の 3 主徴合計スコアの平均及び各鼻症状の個別スコアの平均の算出方法は，17 試験及び 20 試験と同様とした。

(3) 解析方法

観察期間からの各評価時点における「鼻の 3 主徴合計スコアの変化量」，「各鼻症状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」について，記述統計量及び 95%CI を算出した。

また，投与 12 週時又は中止時の「患者の印象」について集計した。

2.7.3.1.2 皮膚疾患に伴う痒痒

2.7.3.1.2.1 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（19 試験）

[資料番号：5.3.5.1—3（評価資料），試験番号：TAU-284-19]

(1) 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。

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。

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「痒痒スコア」が割付日前 3 日間とも表 2.7.3.1-4 の「軽度」以上の被験者とした。なお、顔面・頭頸部はステロイド外用薬の吸収率が高く、局所の副作用の発生に注意を要する部位であるため、有効性評価部位から除外することが適切と考え、有効性評価部位は、顔面・頭頸部以外とした。

表 2.7.3.1-4 痒痒スコア [6]

スコア	程度	日中の症状*	夜間の症状*
4	高度	いてもたってもいられないかゆみ	かゆくてほとんど眠れない
3	中等度	かなりかゆくて、人前でもかく	かゆくて目がさめる
2	軽度	時に手がゆき、軽くかく	かけば、眠れる
1	軽微	時にむずむずするが、かく程ではない	かかなくても、眠れる
0	なし	ほとんど、かゆみを感じない	ほとんど、かゆみを感じない

*顔面・頭頸部以外の部位の日中及び夜間のそれぞれ一番かゆみの症状が重い時の状態

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。TAU-284 の成人の慢性蕁麻疹等の痒痒性皮膚疾患を対象とした後期第 II 相、第 III 相試験、一般臨床試験において、2 週間の投与で有効性が確認されていることから、2 週間で薬効評価を行うことは可能であると考えた。また、小児を対象とした類薬の臨床試験のほとんどが 2 週間で評価を実施していることから治療期間を 2 週間とした。観察期間は、治験用ロコイド軟膏への切替えによって症状が早期に改善する被験者を除くため、また、痒痒が安定することを確認するために必要な期間として 1 週間設けた。

治験薬の割付は、年齢を層別因子（同意取得時の年齢で 12 歳以下と 13 歳以上）とした層別割付を行った。

TAU-284 の投与量は、17 試験の結果を受けて 20 試験と同様に、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1g（ケトチフェンとして1mg）を1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与とした。

目標被験者数は1群150名の計300名と設定した。

(2) 有効性の評価項目

アトピー性皮膚炎患者を対象とした数多くの類薬の臨床試験において、一般的な評価項目として汎用されている「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。

痒痒症状の評価は、かゆみ日記のデータを表 2.7.3.1-4 に基づきスコア化した痒痒スコアを用いた。痒痒スコアの平均は、各評価時点（投与3日時、1週時、2週時、最終評価時）の3日間より算出した。

なお、主要評価項目の解析時点は最終評価時とした。

(3) 解析方法

投与開始前からの「痒痒スコアの変化量」及び「重症度スコアの変化量」の群間比較について、因子として投与群、投与開始前の評価値を共変量とする共分散分析モデルを用いて解析した。また、「痒痒に対する印象」は投与群別に分布を算出した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

有効性評価に用いた TAU-284 の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（17 試験，20 試験），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（18 試験）及び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（19 試験）を表 2.7.3.2-1 に要約した。

表 2.7.3.2-1 有効性を評価した臨床試験の要約

試験番号 [添付資料番号]	試験デザイン	対象	試験の目的	投与群及び FAS 被験者数	投与期間	施設数	試験期間
アレルギー性鼻炎							
TAU-284-17 [5.3.5.1-1]	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	7～15歳の小児通年性 アレルギー性鼻炎	用量反応性 有効性 安全性 薬物動態	プラセボ：163 10 mg/日：161 20 mg/日：166 計 490	2 週間	25	2011 年 月 日 ～ 2011 年 月 日
TAU-284-20 [5.3.5.1-2]	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	7～15歳の小児通年性 アレルギー性鼻炎	有効性 安全性	プラセボ：232 20 mg/日：240 計 472	2 週間	38	2013 年 4 月 16 日 ～ 2013 年 12 月 7 日
TAU-284-18 [5.3.5.2-1]	非盲検 非対照 長期投与 多施設共同試験	7～15歳の小児通年性 アレルギー性鼻炎	安全性 有効性	20 mg/日：58	12 週間	4	2013 年 6 月 22 日 ～ 2013 年 11 月 18 日
皮膚疾患に伴う痒痒							
TAU-284-19 [5.3.5.1-3]	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	7～15歳の小児アトピー 性皮膚炎	有効性 安全性 薬物動態	TAU-284 ^{a)} ：151 KTF：152 計 303	2 週間	32	2013 年 3 月 27 日 ～ 2013 年 11 月 1 日

a) 投与量は 20 mg/日

2.7.3.2.1 アレルギー性鼻炎

2.7.3.2.1.1 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 (17 試験)

[資料番号：5.3.5.1—1 (評価資料)，試験番号：TAU-284-17]

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。

主要評価項目である最終評価時における鼻の 3 主徴合計スコアの観察期間からの変化量の群間比較を表 2.7.3.2—2 に示した。

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 ± 0.12 ，10 mg/日群では -0.84 ± 0.12 ，20 mg/日群では -0.92 ± 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。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。

表 2.7.3.2—2 17 試験 鼻の 3 主徴合計スコアの変化量（最終評価時）(FAS)
- 共分散分析モデル -

	プラセボ群	10mg/日群	20mg/日群
FAS 被験者数, N	163	161	166
変化量			
N	162	161	166
LSMean ^{a)}	-0.70	-0.84	-0.92
SE	0.12	0.12	0.12
群間差(プラセボ群との比較)			
推定値	-	-0.14	-0.22
SE	-	0.18	0.17
95%CI	-	(-0.49,0.20)	(-0.56,0.12)
検定	-	p=0.416	p=0.211

a) 投与群を因子，観察期間中の鼻の 3 主徴合計スコアを共変量としたモデル

[5.3.5.1—1 表 11.4—2] より引用（一部改変）

主要評価項目において実薬群とプラセボ群との間に有意な差が認められなかった原因の考察のため，追加解析を実施した。

FAS を対象に，最終評価時における鼻の 3 主徴合計スコアの観察期間からの変化量について，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を表 2.7.3.2—3 に示した。

観察期間の鼻の3主徴合計スコアが6点以上の部分集団では、20 mg/日群とプラセボ群の差（20 mg/日群－プラセボ群）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。

表 2.7.3.2-3 17試験 鼻の3主徴合計スコアの変化量（鼻の3主徴合計スコアが6点以上）
（最終評価時）（FAS）- 共分散分析モデル - （追加解析）

	プラセボ群	10mg/日群	20mg/日群
FAS 被験者数, N	81	73	81
変化量			
N	81	73	81
LSMean ^{a)}	-0.93	-1.04	-1.47
SE	0.18	0.19	0.18
群間差(プラセボ群との比較)			
推定値	-	-0.11	-0.54
SE	-	0.26	0.25
95%CI	-	(-0.63, 0.40)	(-1.04, -0.04)
検定	-	$p=0.661$	$p=0.035$

a) 投与群を因子、観察期間中の鼻の3主徴合計スコアを共変量としたモデル

[5.3.5.1-1 表 11.4-27] より引用（一部改変）

2.7.3.2.1.2 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（20 試験）

[資料番号：5.3.5.1-2（評価資料）、試験番号：TAU-284-20]

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。

主要評価項目である最終評価時における鼻の3主徴合計スコアの観察期間からの変化量の群間比較を表 2.7.3.2-4 に示した。

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 ± 0.092 ，20 mg/日群では -1.579 ± 0.090 であった。20 mg/日群とプラセボ群の差（20 mg/日群－プラセボ群）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（ $p<0.001$ ）。

表 2.7.3.2-4 20 試験 鼻の 3 主徴合計スコアの変化量（最終評価時）（FAS）
- 共分散分析モデル -

	プラセボ群	20mg/日群
FAS 被験者数, N	232	240
変化量		
N	232	239
LSMean ^{a)}	-1.110	-1.579
SE	0.092	0.090
95%CI	(-1.290,-0.930)	(-1.757,-1.402)
群間差(プラセボ群との比較)		
推定値		-0.470
SE		0.129
95%CI		(-0.723,-0.217)
検定		p<0.001

a) 投与群を因子，観察期間中の鼻の3主徴合計スコアを共変量としたモデル

[5.3.5.1-2 表 11.4-2] より引用

副次的評価項目である各鼻症状（くしゃみ発作，鼻汁，鼻閉及び日常生活の支障度）の個別スコアの変化量について表 2.7.3.6-1～表 2.7.3.6-4 に示した。

主要評価項目と同様に共分散分析を行った結果，各鼻症状の個別スコアの変化量 (LSMean) は，両群ともに，投与 1 週時，2 週時と経時的に大きくなった。くしゃみ発作及び鼻汁は，投与 1 週時及び 2 週時ともに，群間差の 95%CI の上限が 0 を下回っており，20 mg/日群の方がプラセボ群よりもスコアの変化量が大きかった。

鼻局所所見の個別スコアの変化量 (LSMean) は，20 mg/日群で投与 1 週時，2 週時と経時的に大きくなった [表 2.7.6.4-11，表 2.7.6.4-12，表 2.7.6.4-13，表 2.7.6.4-14]。

重症度スコアの変化量 (LSMean) は，両群ともに，投与 1 週時，2 週時と経時的に大きくなった。投与 1 週時では，群間差の 95%CI の上限が 0 を下回っており，20 mg/日群の方がプラセボ群よりもスコアの変化量が大きかった [表 2.7.6.4-15]。

2.7.3.2.1.3 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（18 試験）

[資料番号：5.3.5.2—1（評価資料），試験番号：TAU-284-18]

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。

各評価時点における鼻の 3 主徴合計スコアの変化量（平均値±SD）は、投与 2 週時 -0.943 ± 1.549 （95%CI： $-1.354 \sim -0.532$ ），投与 4 週時 -1.388 ± 1.465 （95%CI： $-1.781 \sim -0.996$ ），投与 6 週時 -1.321 ± 1.844 （95%CI： $-1.815 \sim -0.828$ ），投与 8 週時 -1.433 ± 1.880 （95%CI： $-1.937 \sim -0.930$ ），投与 10 週時 -1.460 ± 1.777 （95%CI： $-1.936 \sim -0.984$ ），投与 12 週時 -1.451 ± 1.707 （95%CI： $-1.908 \sim -0.994$ ），最終評価時 -1.440 ± 1.678 （95%CI： $-1.881 \sim -0.999$ ）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 [表 2.7.6.6—5]。

各鼻症状の個別スコア及び重症度スコアは、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) 2]，2.7.6.6.2 (3) 4]。

鼻局所所見の個別スコア及び日常生活への支障度の個別スコアは、投与 2 週時から経時的に減少し、その効果は投与 12 週時まで持続した [2.7.6.6.2 (3) 3]，2.7.6.6.2 (3) 5]。

患者の印象について、「少し良くなった」以上の被験者数の割合は 52 名／57 名（91.2%）であった [表 2.7.6.6—18]。

2.7.3.2.2 皮膚疾患に伴う痒痒

2.7.3.2.2.1 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（19 試験）

[資料番号：5.3.5.1—3（評価資料），試験番号：TAU-284-19]

主たる解析対象集団である FAS として 303 名（TAU-284 群：151 名，KTF 群：152 名）が解析対象となった。

主要評価項目である最終評価時における痒痒スコアの投与開始前からの変化量の群間比較を表 2.7.3.2—5 に示した。

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、TAU-284 群と KTF 群との差（TAU-284 群-KTF 群）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 KTF 群に対する非劣性が検証された。

表 2.7.3.2—5 19 試験 痒痒スコア変化量（最終評価時）（FAS）
- 共分散分析モデル -

	TAU-284群	KTF群
FAS 被験者数, N	151	152
変化量		
N	151	151
LSMean ^{a)}	-0.669	-0.638
SE	0.058	0.058
95%CI	(-0.782,-0.556)	(-0.751,-0.525)
群間差(KTF群との比較)		
推定値	-0.031	
SE	0.081	
95%CI	(-0.191,0.129)	

a) 投与群を因子、治験薬投与開始前の痒痒スコアを共変量としたモデル

[5.3.5.1—3 表 11.4—2] より引用

副次的評価項目である重症度スコアの変化量について、主要評価項目と同様に共分散分析を行った結果、最終評価時の重症度スコアの変化量（LSMean±SE）は、TAU-284 群では -0.8 ± 0.0 ，KTF 群では -0.7 ± 0.0 であり、両群ともに投与開始前から最終評価時まで同程度のスコアの減少が認められた [表 2.7.6.5—13]。

痒痒に対する印象について、「3 点：良くなった」以上の被験者数の割合は、TAU-284 群では 65.6%（95%CI：57.4～73.1），KTF 群では 65.1%（95%CI：57.0～72.7），また、「2 点：少し良くなった」以上の割合は、TAU-284 群では 93.4%（95%CI：88.2～96.8），KTF 群では 90.8%（95%CI：85.0～94.9）であり、いずれも投与群間にほとんど差はなかった [表 2.7.6.5—14]。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

TAU-284 の小児を対象とした 4 試験（17 試験，20 試験，19 試験及び 18 試験）で有効性の検討を行った。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 選択／除外基準

小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした 3 試験（17 試験，20 試験及び 18 試験）の選択／除外基準を表 2.7.3.3-1 に、小児アトピー性皮膚炎を対象とした 19 試験の選択／除外基準を表 2.7.3.3-2 を示した。

表 2.7.3.3-1 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／除外基準一覧

	17 試験	20 試験	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
	登録日前 3 日間の鼻症状の継続が確認できる	登録日前 3 日間の鼻症状の継続が確認できる	一次登録日前 3 日間の鼻症状の継続が確認できる
	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（表 2.7.3.1-2 参照）	各鼻症状の判定基準：5 段階（表 2.7.3.1-3 参照）	各鼻症状の判定基準：5 段階（表 2.7.3.1-3 参照）
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	—
	割付日前 6 日間に鼻アレルギー日記で記載漏れが 2 日以上ある	割付日前 6 日間に鼻アレルギー日記で記載漏れが 2 日以上ある	二次登録日前 6 日間に鼻アレルギー日記で記載漏れが 2 日以上ある
	—	割付日前 6 日間に ePRO システムを利用した鼻症状の送信漏れが 2 日以上ある	二次登録日前 6 日間に ePRO システムを利用した鼻症状の送信漏れが 2 日以上ある

表 2.7.3.3-2 小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした試験の
主な選択基準一覧／除外基準一覧

	19 試験
選択基準	顔面・頭頸部以外にステロイド外用薬による治療が必要であり，観察期間及び治療期間中「治験用ロコイド軟膏」でコントロールできる
	患者本人又は保護者（同居家族）がかゆみ日記を正確に記載できる
	割付日前 3 日間（-1， -2， -3 日）のかゆみ日記の記入漏れがない
	日中又は夜間のいずれか高い方の「瘙痒スコア（表 2.7.3.1-4）」（顔面・頭頸部以外の部位）が割付日前 3 日間（-1， -2， -3 日）とも「軽度」以上
	「治験用ロコイド軟膏」が割付日前 3 日間（-1， -2， -3 日）のすべての日に使用されている
除外基準	吸入ステロイド（ステロイド配合剤を含む）による薬物療法を要する気管支喘息を合併している

2.7.3.3.1.2 被験者背景

TAU-284 の小児を対象とした 4 試験において評価した被験者背景を表 2.7.3.3-3 に示した。性別は，17 試験，20 試験，18 試験では男性が多く，19 試験では女性が若干多かった。

年齢の平均値は 10.2～11.4 歳であり，4 試験間で差はなかった。また，いずれの試験においても，各年齢区分の分布に大きな偏りはなかった。

体重の平均値は 35.43～40.48 kg であり，4 試験間で差はなかった。また，体重区分の分布については，17 試験では 50 kg 以上の被験者数は少なかったが，その他の区分の分布は同程度であった。20 試験及び 19 試験では 50 kg 以上の被験者数は少なく，30 kg 未満の被験者が多かった。18 試験では 30 kg 未満の被験者が若干少なく，その他の区分の分布に大きな偏りはなかった。

罹病期間の分布は，通年性アレルギー性鼻炎を対象とした 17 試験では 3 年以上が多く，20 試験及び 18 試験では 1 年未満が多かった。アトピー性皮膚炎を対象とした 19 試験では 3 年以上が多かった。

合併症については，18 試験では合併症有りの被験者が 75.9%と多かったが，他の 3 試験では合併症の有りと無しの分布に大きな差はなかった。

既往歴（アレルギー性）は，4 試験とも既往歴が無い被験者が多かった。

表 2.7.3.3－3 被験者背景

投与群		TAU-284-17		TAU-284-20	TAU-284-19	TAU-284-18
		10mg/日 群	20mg/日 群	20mg/日 群	TAU-284群 ^{b)}	20mg/日 群
被験者数, N ^{a)}		161	166	240	151	58
性別, n(%)	男性	99(61.5)	102(61.4)	132(55.0)	72(47.7)	33(56.9)
	女性	62(38.5)	64(38.6)	108(45.0)	79(52.3)	25(43.1)
同意取得時年齢(歳), n(%)	N	161	166	240	151	58
	Mean(SD)	11.2(2.5)	11.4(2.3)	10.3(2.4)	10.2(2.3)	11.2(2.3)
	Median	11.0	11.0	10.0	10.0	11.0
	Min, Max	(7,15)	(7,15)	(7,15)	(7,15)	(7,15)
	<10	50(31.1)	37(22.3)	103(42.9)	69(45.7)	15(25.9)
	10<=,<13	52(32.3)	70(42.2)	83(34.6)	51(33.8)	25(43.1)
	13<=	59(36.6)	59(35.5)	54(22.5)	31(20.5)	18(31.0)
登録時の体重(kg), n(%)	N	161	166	240	151	58
	Mean(SD)	39.11(12.17)	39.99(11.81)	35.43(11.94)	35.80(12.88)	40.48(12.40)
	Median	38.00	40.00	31.55	32.50	38.10
	Min, Max	(20.4,85.4)	(20.4,74.0)	(18.3,79.9)	(18.4,99.4)	(18.2,77.0)
	<30	40(24.8)	39(23.5)	108(45.0)	60(39.7)	10(17.2)
	30<=,<40	48(29.8)	42(25.3)	52(21.7)	39(25.8)	21(36.2)
	40<=,<50	46(28.6)	56(33.7)	50(20.8)	30(19.9)	15(25.9)
	50<=	27(16.8)	29(17.5)	30(12.5)	22(14.6)	12(20.7)
原疾患の罹病期間(年) n(%)	<1	48(29.8)	55(33.1)	103(42.9)	19(12.6)	36(62.1)
	1<=,<3	39(24.2)	21(12.7)	62(25.8)	11(7.3)	12(20.7)
	3<=	74(46.0)	90(54.2)	75(31.3)	121(80.1)	10(17.2)
合併症, n(%)	有	76(47.2)	82(49.4)	134(55.8)	80(53.0)	44(75.9)
	無	85(52.8)	84(50.6)	106(44.2)	71(47.0)	14(24.1)
既往歴(アレルギー性) n(%)	有	44(27.3)	55(33.1)	83(34.6)	46(30.5)	19(32.8)
	無	117(72.7)	111(66.9)	157(65.4)	105(69.5)	39(67.2)

a) 安全性解析対象集団とした

b) 投与量は20mg/日

[5.3.5.3－2 表 D07] より引用 (一部改変)

TAU-284 の小児を対象とした 4 試験における治療期間の中止理由の分布を表 2.7.3.3-4 に示した。

各試験の中止被験者は 17 試験 6 名、20 試験 4 名、18 試験 2 名、19 試験 4 名といずれも少なかった。

表 2.7.3.3-4 中止理由の分布（治療期間）

	TAU-284-17						TAU-284-20						TAU-284-18						TAU-284-19					
	プラセボ群		10mg/日群		20mg/日群		プラセボ群		20mg/日群		20mg/日群		20mg/日群		TAU-284群		KTF群		TAU-284群		KTF群		TAU-284群	
割付被験者数, N	163		161		166		233		240		58		151		152									
完了/中止	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
完了	159	97.5	160	99.4	165	99.4	232	99.6	237	98.8	56	96.6	149	98.7	150	98.7								
中止	4	2.5	1	0.6	1	0.6	1	0.4	3	1.3	2	3.4	2	1.3	2	1.3								
中止理由	n		n		n		n		n		n		n		n		n		n		n		n	
被験者又は代諾者より中止の申し入れがあった	1		0		0		0		2		1		0		0		0		0		0		0	
本試験の対象として明らかに不適格であることが判明した	2		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
有害事象等の発現のため、治験責任（分担）医師が試験の継続を困難と判断した	1		0		1		0		1		0		0		0		1		0		1		0	
原疾患の悪化のため、治験責任（分担）医師が試験の継続が妥当でないと判断した	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0	
その他、治験責任（分担）医師が試験を中止すべきであると判断した	0		1		0		1		0		1		2		1		1		2		1		1	

[5.3.5.1-1 表 10.1-2, 5.3.5.1-2 表 10.1-1, 5.3.5.2-1 表 10.1-1, 5.3.5.1-3 表 10.1-1] より引用（一部改変）

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 アレルギー性鼻炎

小児通年性アレルギー性鼻炎を対象に実施した 3 試験のプラセボ群（17 試験及び 20 試験）と 20 mg/日群（17 試験、20 試験及び 18 試験）について、投与 2 週時の「鼻の 3 主徴合計スコアの変化量」及び「各鼻症状の個別スコアの変化量」を比較した。

17 試験及び 20 試験は共に比較試験であるが、18 試験は非盲検・非対照の長期投与試験であること、また、各鼻症状評価は 17 試験では 4 段階評価、20 試験及び 18 試験では 5 段階評価を用いており、試験の目的、被験者背景及び評価方法が異なることから試験結果は統合せず、結果を併記した。

(1) 鼻の 3 主徴合計スコアの変化量

3 試験の投与 2 週時における投与群別の鼻の 3 主徴合計スコアの変化量の記述統計量及び 95%CI を表 2.7.3.3-5 に、変化量の平均値とその 95%CI を図 2.7.3.3-1 に示した。

20 mg/日群の鼻の 3 主徴合計スコア変化量（平均値）は、17 試験 -0.9（95%CI: -1.2～ -0.7）、20 試験 -1.586（95%CI: -1.758～ -1.415）、18 試験 -0.943（95%CI: -1.354～ -0.532）であり、プラセボ群では、17 試験 -0.7（95%CI: -1.0～ -0.5）、20 試験 -1.128（95%CI: -1.319～ -0.938）であった。17 試験の 20 mg/日群ではプラセボ群と比較して変化量の差が小さいのに対し、17 試験の結果を受けて試験デザインを変更した 20 試験においては、20 mg/日群とプラセボ群との間で 95%CI の重なりがなく、20 試験の検証結果（最終評価時）（表 2.7.3.2-4）と同様に有意な差が認められた。

表 2.7.3.3-5 鼻の3主徴合計スコアの変化量（投与2週時）

投与群	プラセボ群			20mg/日群	
試験名	TAU-284-17	TAU-284-20	TAU-284-17	TAU-284-20	TAU-284-18
被験者数, N	(N=163)	(N=232)	(N=166)	(N=240)	(N=58)
鼻の3主徴合計スコア					
N	157	228	163	237	57
Mean(SD)	-0.7(1.6)	-1.128(1.461)	-0.9(1.7)	-1.586(1.337)	-0.943(1.549)
Median	-1.0	-1.000	-1.0	-1.500	-0.750
Min, Max	(-7,2)	(-5.50,3.50)	(-6,3)	(-5.50,1.50)	(-6.00,1.75)
95%CI	(-1.0,-0.5)	(-1.319,-0.938)	(-1.2,-0.7)	(-1.758,-1.415)	(-1.354,-0.532)

[5.3.5.3-2 表 E01] より引用

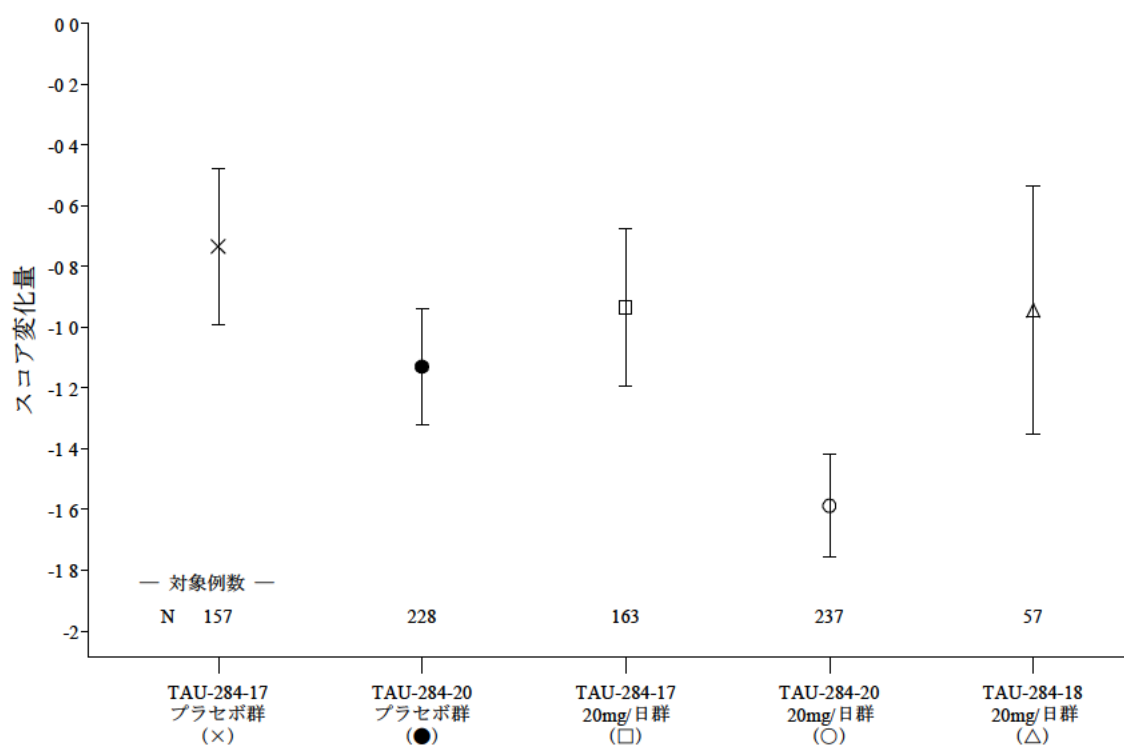


図 2.7.3.3-1 鼻の3主徴合計スコアの変化量（投与2週時）（平均値と95%CI）

[5.3.5.3-2 図 E01-1] より引用

(2) 各鼻症状の個別スコアの変化量

3 試験の投与2週時における投与群別の各鼻症状の個別スコアの変化量の記述統計量及び95%CIを表2.7.3.3-6に、平均値とその95%CIを図2.7.3.3-2、図2.7.3.3-3、図2.7.3.3-4に示した。

17 試験では、くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉いずれも20 mg/日群とプラセボ群のスコアの変化量は同程度であった。20 試験では、くしゃみ及び鼻汁において20 mg/日群の方がプラセボ群よりもスコアの変化量が大きかったが、鼻閉については20 mg/日群とプラセボ群のスコアの変化量は同程度であった。

表 2.7.3.3-6 各鼻症状の個別スコアの変化量（投与 2 週時）

投与群	プラセボ群		20mg/日群		
試験名	TAU-284-17	TAU-284-20	TAU-284-17	TAU-284-20	TAU-284-18
被験者数, N	(N=163)	(N=232)	(N=166)	(N=240)	(N=58)
くしゃみ発作スコア					
N	157	228	163	237	57
Mean(SD)	-0.2(0.8)	-0.467(0.571)	-0.2(0.9)	-0.646(0.592)	-0.294(0.696)
Median	0.0	-0.500	0.0	-0.750	0.000
Min, Max	(-2,1)	(-1.75,0.75)	(-2,2)	(-2.75,1.00)	(-2.50,1.00)
95%CI	(-0.4,-0.1)	(-0.542,-0.393)	(-0.3,-0.1)	(-0.721,-0.570)	(-0.479,-0.109)
鼻汁スコア					
N	157	228	163	237	57
Mean(SD)	-0.5(0.8)	-0.440(0.614)	-0.6(0.7)	-0.642(0.568)	-0.303(0.574)
Median	0.0	-0.500	-1.0	-0.750	-0.250
Min, Max	(-3,1)	(-2.00,1.50)	(-3,1)	(-2.25,1.00)	(-2.25,0.75)
95%CI	(-0.6,-0.3)	(-0.520,-0.360)	(-0.7,-0.5)	(-0.715,-0.570)	(-0.455,-0.150)
鼻閉スコア					
N	157	228	163	237	57
Mean(SD)	-0.2(0.8)	-0.221(0.622)	-0.3(0.7)	-0.299(0.528)	-0.346(0.642)
Median	0.0	0.000	0.0	0.000	0.000
Min, Max	(-3,2)	(-2.25,2.00)	(-3,2)	(-2.00,1.00)	(-2.25,0.75)
95%CI	(-0.4,-0.1)	(-0.303,-0.140)	(-0.4,-0.2)	(-0.366,-0.231)	(-0.517,-0.176)

[5.3.5.3-2 表 E02] より引用

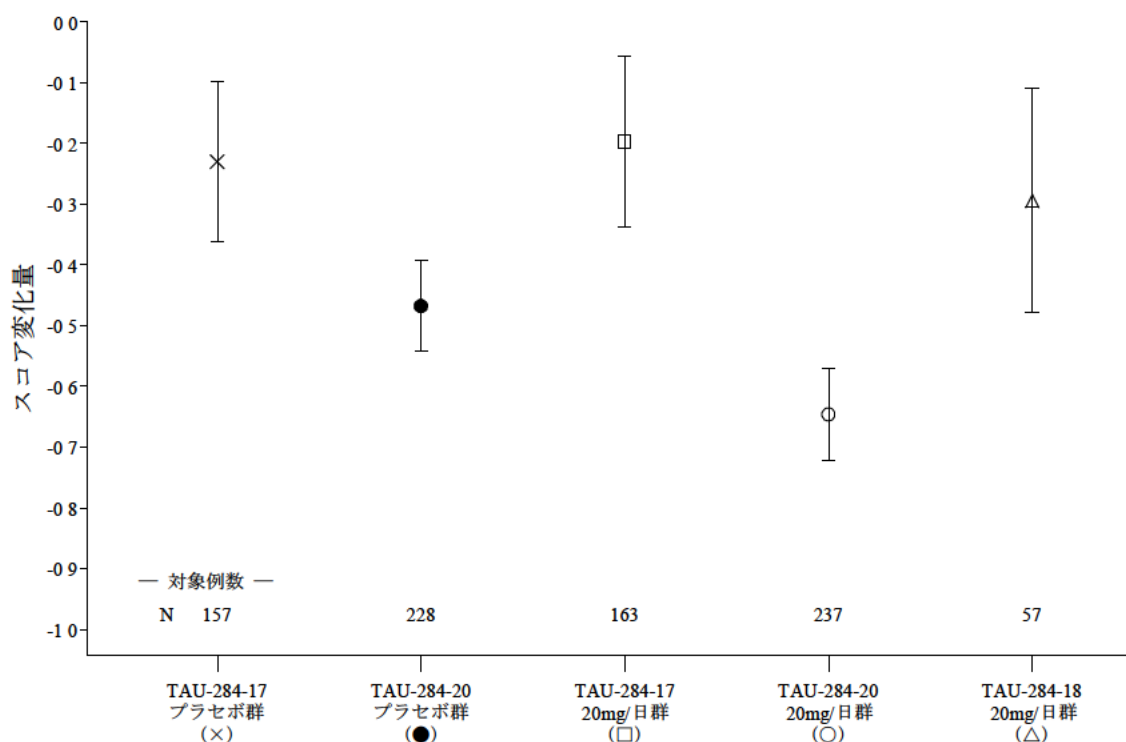


図 2.7.3.3-2 くしゃみ発作スコアスコアの変化量（投与 2 週時）（平均値と 95%CI）

[5.3.5.3-2 図 E02-1] より引用

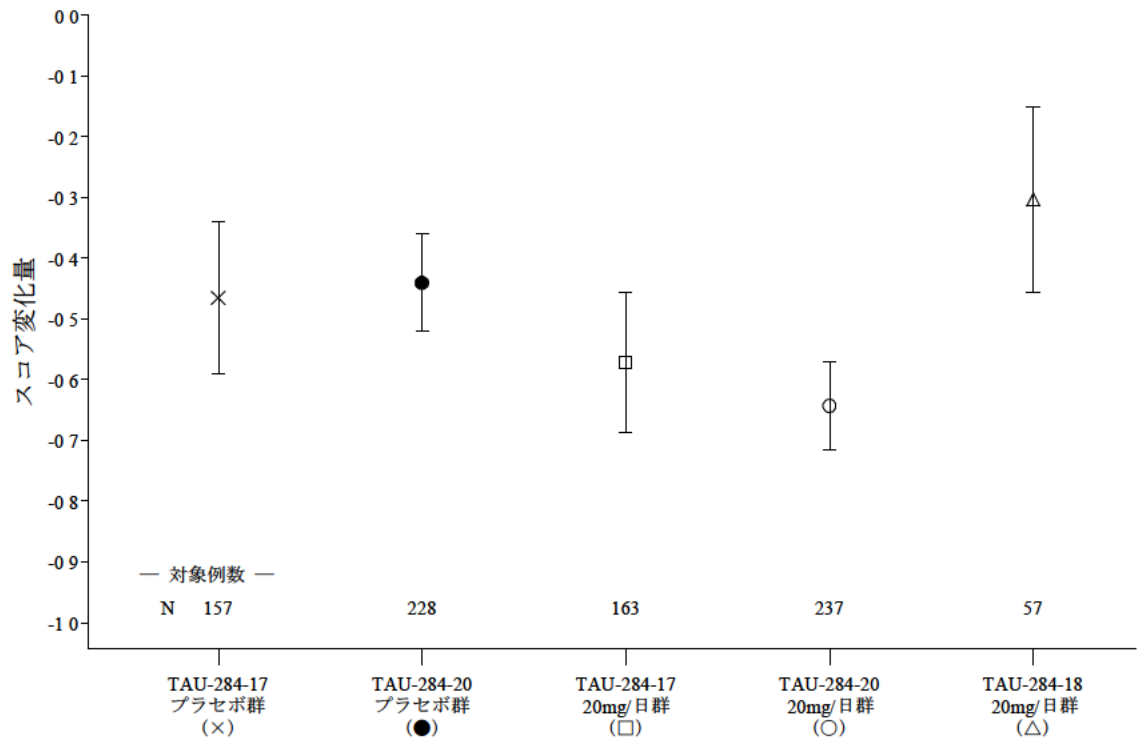


図 2.7.3.3-3 鼻汁スコアの変化量（投与 2 週時）（平均値と 95%CI）

[5.3.5.3-2 図 E02-2] より引用

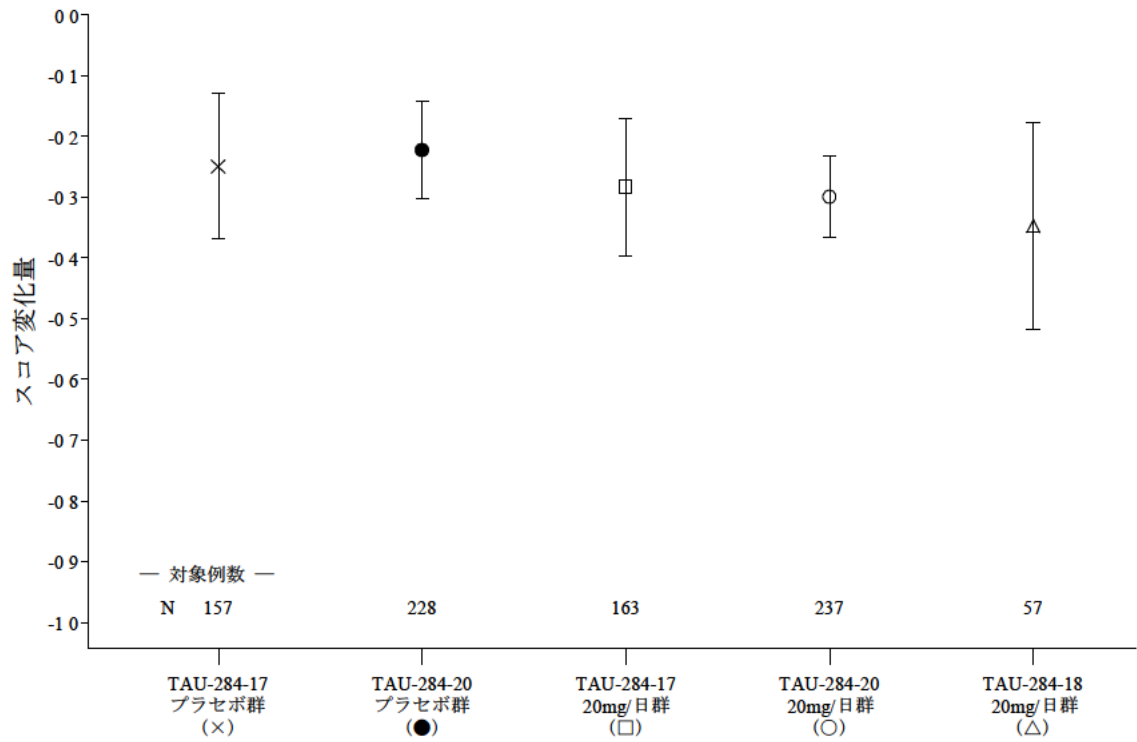


図 2.7.3.3-4 鼻閉スコアの変化量（投与 2 週時）（平均値と 95%CI）

[5.3.5.3-2 図 E02-3] より引用

2.7.3.3.2 皮膚疾患に伴う痒痒

皮膚疾患に伴う痒痒に対する有効性評価は、小児アトピー性皮膚炎を対象とした1試験で行ったことから、他の試験との比較、複数試験からのデータを併せた分析はできないが、当該試験においてTAU-284のケトチフェンフマル酸塩に対する非劣性が検証された[2.7.6.5]。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

FASを対象とし、小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした17試験、20試験及び18試験の投与2週時における鼻の3主徴合計スコアの変化量、及び小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした19試験の最終評価時における痒痒スコアの変化量について被験者背景（性別、年齢、体重）による層別解析を行った。

(1) 性別

性別（男性、女性）を層別因子とする部分集団の層別解析を実施し、鼻の3主徴合計スコアの変化量の記述統計量を表 2.7.3.3-7 に、痒痒スコアの変化量の記述統計量を表 2.7.3.3-8 に示した。

20 mg/日群の鼻の3主徴合計スコアの変化量(平均値)は、17試験では男性 -0.9、女性 -1.0、20試験では男性 -1.577、女性 -1.598、18試験では男性 -0.797、女性 -1.130 であり、いずれの試験においても女性の変化量の方が若干大きかったが、明らかな相違はなかった。

痒痒スコアの変化量（平均値）は、TAU-284 群で男性 -0.727、女性 -0.625 であり同程度であった。一方、KTF 群の変化量（平均値）は、男性 -0.537、女性 -0.776 と女性の変化量の方が若干大きかったが、明らかな相違はなかった。

以上より、TAU-284 の有効性に性別による明らかな相違はないと考えられた。

表 2.7.3.3-7 被験者背景（性別）別 鼻の3主徴合計スコアの変化量（投与2週時）

被験者背景		投与群	試験番号	鼻の3主徴合計スコア変化量					
				N	Mean	SD	Min	Median	Max
性別	男性	プラセボ群	TAU-284-17	89	-0.8	1.7	-7	-1.0	2
			TAU-284-20	140	-1.004	1.326	-4.25	-0.875	3.50
		20mg/日群	TAU-284-17	101	-0.9	1.6	-4	-1.0	3
			TAU-284-20	130	-1.577	1.416	-5.25	-1.500	1.50
			TAU-284-18	32	-0.797	1.469	-5.50	-0.500	1.75
	女性	プラセボ群	TAU-284-17	68	-0.7	1.6	-4	-0.5	2
			TAU-284-20	88	-1.327	1.641	-5.50	-1.500	3.50
		20mg/日群	TAU-284-17	62	-1.0	1.8	-6	-1.0	2
			TAU-284-20	107	-1.598	1.241	-5.50	-1.750	1.50
			TAU-284-18	25	-1.130	1.657	-6.00	-1.250	1.50

[5.3.5.3-2 表 E03a] より引用（一部改変）

表 2.7.3.3-8 被験者背景（性別）別 痒痒スコアの変化量（最終評価時）

被験者背景		投与群	痒痒スコア変化量					
			N	Mean	SD	Min	Median	Max
性別	男性	TAU-284群	72	-0.727	0.755	-2.67	-0.660	0.34
		KTF群	90	-0.537	0.670	-2.00	-0.340	0.66
	女性	TAU-284群	79	-0.625	0.693	-2.66	-0.660	1.00
		KTF群	61	-0.776	0.866	-3.00	-0.670	0.67

[5.3.5.1-3 表 11.4-14] より引用（一部改変）

(2) 年齢

同意取得時年齢（歳）における 3 区分（10 歳未満，10 歳以上 13 歳未満，13 歳以上）を層別因子とする部分集団の層別解析を実施し，鼻の 3 主徴合計スコアの変化量の記述統計量を表 2.7.3.3-9 に，痒痒スコアの変化量の記述統計量を表 2.7.3.3-10 に示した。

20 mg/日群の鼻の 3 主徴合計スコアの変化量（平均値）は，17 試験では 10 歳未満 -1.4，10 歳以上 13 歳未満 -0.8，13 歳以上 -0.8 であり，10 歳未満の変化量が大きかった。20 試験では 10 歳未満 -1.587，10 歳以上 13 歳未満 -1.405，13 歳以上 -1.861 であり，13 歳以上の変化量が大きかった。18 試験では 10 歳未満 -0.800，10 歳以上 13 歳未満 -1.220，13 歳以上 -0.662 であり，10 歳以上 13 歳未満の変化量が大きかった。各試験の年齢区分間にスコア変化量の違いが認められたものの，各試験間では年齢区分による一定の傾向は認められなかった。

痒痒スコアの変化量（平均値）は，TAU-284 群で -0.653～ -0.742，KTF 群で -0.592～ -0.713 の範囲にあり，各年齢区分において両群ともに同程度であった。

以上より，TAU-284 の有効性に年齢による明らかな相違はないと考えられた。

表 2.7.3.3-9 被験者背景（年齢）別 鼻の 3 主徴合計スコアの変化量（投与 2 週時）

被験者背景	投与群	試験番号	鼻の3主徴合計スコア変化量						
			N	Mean	SD	Min	Median	Max	
同意取得時年齢 <10	プラセボ群	TAU-284-17	48	-0.5	1.3	-4	0.0	2	
		TAU-284-20	100	-1.263	1.597	-5.50	-1.250	3.50	
	20mg/日群	TAU-284-17	35	-1.4	1.6	-4	-2.0	2	
		TAU-284-20	101	-1.587	1.451	-5.00	-1.500	1.50	
10<=, 13<	プラセボ群	TAU-284-18	15	-0.800	1.587	-5.50	-0.500	1.50	
		TAU-284-17	56	-0.6	1.6	-4	-0.5	2	
		TAU-284-20	80	-1.063	1.447	-5.00	-1.000	2.25	
		TAU-284-17	69	-0.8	1.9	-6	-1.0	3	
	20mg/日群	TAU-284-20	82	-1.405	1.184	-4.25	-1.500	1.25	
		TAU-284-18	25	-1.220	1.502	-6.00	-1.250	1.00	
	13<=	プラセボ群	TAU-284-17	53	-1.1	1.9	-7	-1.0	2
			TAU-284-20	48	-0.958	1.158	-4.25	-0.875	2.00
20mg/日群		TAU-284-17	59	-0.8	1.5	-5	-1.0	2	
		TAU-284-20	54	-1.861	1.311	-5.50	-2.000	0.00	
	TAU-284-18	17	-0.662	1.608	-4.75	-0.500	1.75		

[5.3.5.3-2 表 E03a] より引用（一部改変）

表 2.7.3.3-10 被験者背景（年齢）別 痒痒スコアの変化量（最終評価時）

被験者背景		投与群	痒痒スコア変化量					
			N	Mean	SD	Min	Median	Max
同意取得時年齢	<10	TAU-284群	69	-0.653	0.696	-2.66	-0.670	0.34
		KTF群	62	-0.592	0.681	-3.00	-0.660	0.66
	10<=, 13<	TAU-284群	51	-0.660	0.692	-2.67	-0.660	1.00
		KTF群	53	-0.629	0.783	-3.00	-0.340	0.67
	13<=	TAU-284群	31	-0.742	0.843	-2.66	-0.330	0.34
		KTF群	36	-0.713	0.869	-3.00	-0.665	0.67

[5.3.5.1-3 表 11.4-14] より引用（一部改変）

(3) 体重

体重 (kg) における 4 区分 (30 kg 未満, 30 kg 以上 40 kg 未満, 40 kg 以上 50 kg 未満, 50 kg 以上) を層別因子とする部分集団の層別解析を実施し、鼻の 3 主徴合計スコアの変化量の記述統計量を表 2.7.3.3-11 に、痒痒スコアの変化量の記述統計量を表 2.7.3.3-12 に示した。

20 mg/日群の鼻の 3 主徴合計スコアの変化量 (平均値) は、18 試験では 50 kg 以上で -0.091 と小さかったが、その他の体重区分では同程度であった。17 試験及び 20 試験では体重区分による明らかな相違はなかった。

痒痒スコアの変化量 (平均値) は、TAU-284 群で -0.650 ~ -0.744, KTF 群は -0.585 ~ -0.799 の範囲であり、各体重区分において両群ともに同程度であった。

以上より、TAU-284 の有効性に体重による明らかな相違はないと考えられた。

表 2.7.3.3-11 被験者背景（体重）別 鼻の 3 主徴合計スコアの変化量（投与 2 週時）

被験者背景		投与群	試験番号	鼻の3主徴合計スコア変化量							
				N	Mean	SD	Min	Median	Max		
登録時の体重	<30	プラセボ群	TAU-284-17	43	-0.4	1.5	-4	0.0	2		
			TAU-284-20	91	-1.294	1.458	-5.50	-1.250	1.75		
		20mg/日群	TAU-284-17	37	-0.9	1.7	-4	-1.0	2		
			TAU-284-20	106	-1.719	1.343	-5.00	-1.625	1.50		
			TAU-284-18	10	-1.275	1.970	-6.00	-1.000	1.50		
	30<=,<40	プラセボ群	TAU-284-17	41	-1.0	1.4	-4	-1.0	2		
			TAU-284-20	64	-0.898	1.650	-5.00	-1.000	3.50		
		20mg/日群	TAU-284-17	41	-0.8	1.6	-4	0.0	3		
			TAU-284-20	51	-1.436	1.265	-4.25	-1.500	1.50		
			TAU-284-18	21	-1.155	1.762	-5.50	-0.750	1.00		
	40<=,<50	プラセボ群	TAU-284-17	40	-0.7	1.7	-5	0.0	2		
			TAU-284-20	48	-1.141	1.303	-4.25	-1.250	2.00		
			TAU-284-17	56	-1.1	1.7	-5	-1.0	3		
			TAU-284-20	50	-1.440	1.417	-5.25	-1.500	1.25		
		20mg/日群	TAU-284-18	15	-1.050	0.932	-2.25	-1.250	0.50		
			50<=	プラセボ群	TAU-284-17	33	-1.0	2.0	-7	-1.0	2
					TAU-284-20	25	-1.090	1.222	-4.50	-0.750	1.00
		20mg/日群		TAU-284-17	29	-1.0	1.8	-6	-1.0	2	
				TAU-284-20	30	-1.617	1.311	-5.50	-1.500	0.00	
			TAU-284-18	11	-0.091	1.226	-2.75	0.000	1.75		

[5.3.5.3-2 表 E03a] より引用（一部改変）

表 2.7.3.3-12 被験者背景（体重）別 癢痒スコアの変化量（最終評価時）

被験者背景	投与群	癢痒スコア変化量					
		N	Mean	SD	Min	Median	Max
登録時の体重	<30	20mg/日群	60	-0.656	0.678	-2.00	-0.670
		KTF群	49	-0.585	0.718	-3.00	-0.660
	30<=, <40	20mg/日群	39	-0.650	0.658	-2.67	-0.660
		KTF群	51	-0.641	0.724	-3.00	-0.340
	40<=, <50	20mg/日群	30	-0.744	0.720	-2.66	-0.835
		KTF群	31	-0.592	0.824	-2.66	-0.660
	50<=	20mg/日群	22	-0.667	0.965	-2.66	-0.330
		KTF群	20	-0.799	0.887	-3.00	-0.660

[5.3.5.3-2 表 E03b] より引用

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

TAU-284 は、用法・用量「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。」として承認されている。

17 試験では、TAU-284 の 2 週間投与において、有効性の主要評価項目である「鼻の 3 主徴合計スコアの変化量（最終評価時）」の共分散分析（投与群を因子、投与前スコアを共変量）の結果、プラセボ群に比べて実薬群（10 mg/日群及び 20 mg/日群）に統計学的に有意な差は認められなかったが、一部の部分集団では、20 mg/日群とプラセボ群との間に有意な差が認められた。一方、10 mg/日群では、いずれの部分集団においてもプラセボ群との間に有意な差は認められなかった。

20 試験では、TAU-284 の 2 週間投与において、17 試験と同様の有効性の主要評価項目の共分散分析（投与群を因子、投与前スコアを共変量）の結果、20 mg/日群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（ $p<0.001$ ）。

19 試験では、TAU-284 の 2 週間投与において、有効性の主要評価項目「痒痒スコアの変化量（最終評価時）」の共分散分析（投与群を因子、投与前スコアを共変量）の結果、TAU-284 20 mg/日のケトチフェンフマル酸塩に対する非劣性が検証された。

18 試験では、TAU-284 の 12 週間投与において、有効性の評価項目「鼻の 3 主徴合計スコアの変化量」について、TAU-284 20 mg/日は投与 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示された。

部分集団として、性別、年齢及び体重別に有効性を検討したが、差は認められず、結果に影響を及ぼす背景因子はなかった。

また、安全性については [2.7.4 臨床的安全性] に示すとおりであり、TAU-284 20 mg/日の 2 週間及び 12 週間投与にて安全性に問題はなかった。

以上より、7 歳以上 15 歳以下の小児における TAU-284 の臨床推奨用量は成人と同様の 1 回 10 mg、1 日 2 回であると考えられた。

なお、薬物動態からの用法・用量設定の考察については、[2.7.2.3.4 用法用量設定についての考察] に記した。

2.7.3.5 効果の持続, 耐薬性

TAU-284 の効果の持続は, 小児通年性アレルギー性鼻炎に対する 20 mg/日群の 12 週間投与による長期投与試験 (18 試験) で確認した。

鼻の 3 主徴合計スコア (平均値と SD) の推移を図 2.7.3.5-1 に示した。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。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。

以上より, TAU-284 は, 鼻の 3 主徴合計スコアをはじめとする鼻症状の各評価項目に対し, 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。

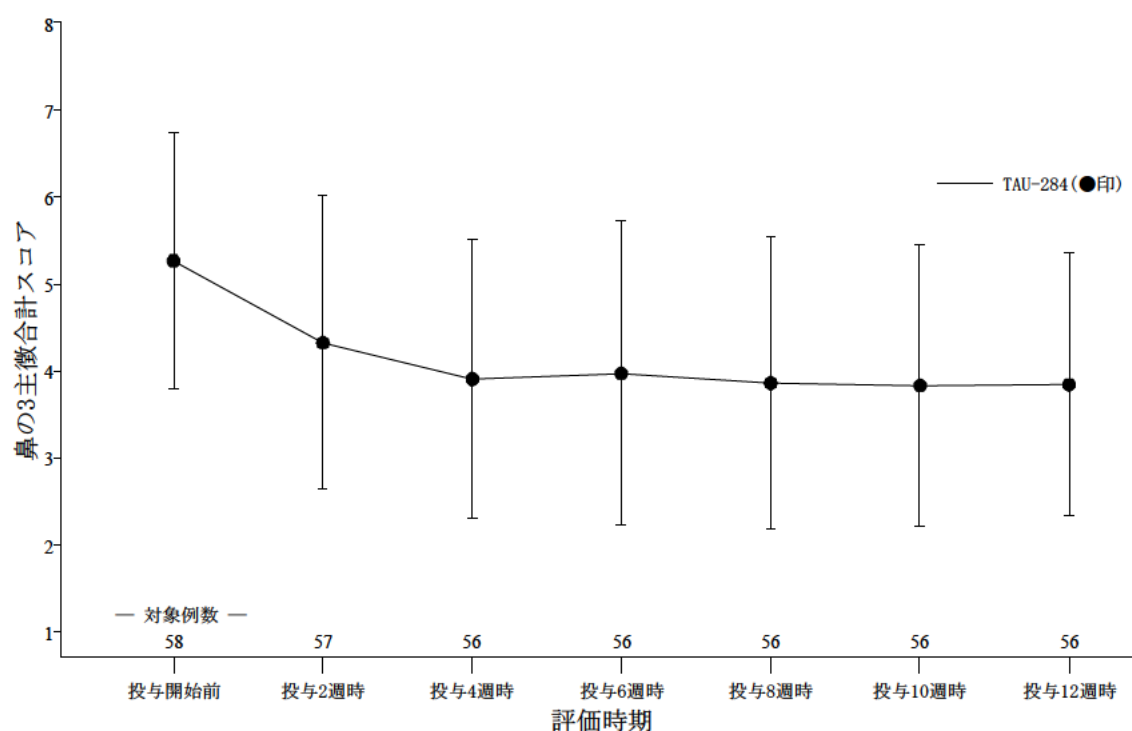


図 2.7.3.5-1 鼻の 3 主徴合計スコアの推移 (平均値と SD)

[5.3.5.2-1 図 11.4-1] より引用

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 20 試験 各鼻症状の個別スコアの変化量（くしゃみ発作）（各評価時点）（FAS）

- 共分散分析モデル -		
	プラセボ群	20mg/日群
FAS 被験者数, N	232	240
投与1週時		
変化量		
N	230	236
LSMean ^{a)}	-0.280	-0.501
SE	0.035	0.035
95%CI	(-0.349,-0.211)	(-0.569,-0.433)
群間差(プラセボ群との比較)		
推定値		-0.221
SE		0.049
95%CI		(-0.318,-0.125)
投与2週時		
変化量		
N	228	237
LSMean ^{a)}	-0.473	-0.640
SE	0.038	0.037
95%CI	(-0.548,-0.398)	(-0.713,-0.566)
群間差(プラセボ群との比較)		
推定値		-0.166
SE		0.054
95%CI		(-0.272,-0.061)

a) 投与群を因子，観察期間中のくしゃみ発作スコアを共変量としたモデル

[5.3.5.1-2 表 11.4-6] より引用

表 2.7.3.6-2 20 試験 各鼻症状の個別スコアの変化量（鼻汁）（各評価時点）（FAS）

- 共分散分析モデル -		
	プラセボ群	20mg/日群
FAS 被験者数, N	232	240
投与1週時		
変化量		
N	230	236
LSMean ^{a)}	-0.264	-0.513
SE	0.036	0.035
95%CI	(-0.335,-0.194)	(-0.583,-0.444)
群間差(プラセボ群との比較)		
推定値		-0.249
SE		0.050
95%CI		(-0.348,-0.150)
投与2週時		
変化量		
N	228	237
LSMean ^{a)}	-0.444	-0.638
SE	0.039	0.038
95%CI	(-0.521,-0.367)	(-0.713,-0.563)
群間差(プラセボ群との比較)		
推定値		-0.194
SE		0.055
95%CI		(-0.301,-0.087)

a) 投与群を因子，観察期間中の鼻汁スコアを共変量としたモデル

[5.3.5.1-2 表 11.4-7] より引用

表 2.7.3.6-3 20 試験 各鼻症状の個別スコアの変化量（鼻閉）（各評価時点）（FAS）

- 共分散分析モデル -

	プラセボ群	20mg/日群
FAS 被験者数, N	232	240
投与1週時		
変化量		
N	230	236
LSMean ^{a)}	-0.141	-0.221
SE	0.031	0.031
95%CI	(-0.203,-0.080)	(-0.282,-0.161)
群間差(プラセボ群との比較)		
推定値		-0.080
SE		0.044
95%CI		(-0.166,0.006)
投与2週時		
変化量		
N	228	237
LSMean ^{a)}	-0.226	-0.294
SE	0.036	0.036
95%CI	(-0.297,-0.154)	(-0.364,-0.224)
群間差(プラセボ群との比較)		
推定値		-0.068
SE		0.051
95%CI		(-0.169,0.032)

a) 投与群を因子，観察期間中の鼻閉スコアを共変量としたモデル

[5.3.5.1-2 表 11.4-8] より引用

表 2.7.3.6-4 20 試験 各鼻症状の個別スコアの変化量（日常生活の支障度）（各評価時点）

(FAS) - 共分散分析モデル -

	プラセボ群	20mg/日群
FAS 被験者数, N	232	240
投与1週時		
変化量		
N	230	236
LSMean ^{a)}	-0.129	-0.197
SE	0.027	0.027
95%CI	(-0.182,-0.075)	(-0.250,-0.145)
群間差(プラセボ群との比較)		
推定値		-0.069
SE		0.038
95%CI		(-0.144,0.007)
投与2週時		
変化量		
N	228	237
LSMean ^{a)}	-0.216	-0.267
SE	0.032	0.031
95%CI	(-0.279,-0.153)	(-0.328,-0.205)
群間差(プラセボ群との比較)		
推定値		-0.050
SE		0.045
95%CI		(-0.138,0.038)

a) 投与群を因子，観察期間中の日常生活の支障度スコアを共変量としたモデル

[5.3.5.1-2 表 11.4-9] より引用

タリオン[®]錠 5mg, タリオン[®]錠 10mg
タリオン[®]OD錠 5mg, タリオン[®]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）

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧.....	3
2.7.4 臨床的安全性.....	4
2.7.4.1 医薬品への曝露.....	4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述.....	4
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況.....	6
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性.....	9
2.7.4.2 有害事象.....	11
2.7.4.2.1 有害事象の解析.....	12
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明.....	28
2.7.4.3 臨床検査値の評価.....	28
2.7.4.3.1 臨床検査値の異常変動（有害事象）（統合解析による投与群の比較）....	28
2.7.4.3.2 臨床検査値平均変化量の比較（統合解析による投与群の比較）.....	31
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目.....	33
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性.....	33
2.7.4.5.1 内因性要因.....	33
2.7.4.5.2 外因性要因.....	34
2.7.4.5.3 薬物相互作用.....	34
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用.....	34
2.7.4.5.5 過量投与.....	34
2.7.4.5.6 薬物乱用.....	34
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象.....	34
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....	34
2.7.4.6 市販後データ.....	35
2.7.4.7 付録.....	42

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
IAO	internationally agreed order	国際合意順
KTF	Ketotifen (fumarate dry syrup)	ケトチフェン（フマル酸塩ドライシロップ）
SD	standard deviation	標準偏差
ULN	upper limit of normal	基準範囲上限

2.7.4 臨床的安全性

本項での各試験の投与群の表記は、以下のとおりとする。

試験番号	1日投与量	表記
TAU-284-17 (評価資料)	TAU-284 錠 1回 10 mg×2回	20 mg/日群
	TAU-284 錠 1回 5 mg×2回	10 mg/日群
	プラセボ投与	プラセボ群
TAU-284-20 (評価資料)	TAU-284 錠 1回 10 mg×2回	20 mg/日群
	プラセボ投与	プラセボ群
TAU-284-19 (評価資料)	TAU-284 錠 1回 10 mg×2回	20 mg/日群
	ケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ ^{a)} 1回 1 g×2回	KTF 群
TAU-284-18 (評価資料)	TAU-284 錠 1回 10 mg×2回	20 mg/日群
TAU-284-TE-01 (参考資料)	4～6 歳 TAU-284 錠 ^{b)} 1回 5 mg×2回	5 mg/日群
	7～11 歳 TAU-284 錠 ^{b)} 1回 10 mg×2回	10 mg/日群
	12～15 歳 TAU-284 錠 ^{b)} 1回 20 mg×2回	20 mg/日群

a) 1 g 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。

b) TAU-284 錠はそれぞれベポタスチンベシル酸塩として 2.5 mg, 5 mg, 10 mg 含有する。

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

TAU-284 (一般名：ベポタスチンベシル酸塩) の小児における安全性の検討に際し、安全性評価に用いた臨床試験を表 2.7.4.1-1 に示した。

個々の臨床試験の安全性評価は、評価資料である比較試験 3 試験 [TAU-284-17 試験 (以下, 17 試験), TAU-284-20 試験 (以下, 20 試験) 及び TAU-284-19 試験 (以下, 19 試験)], 並びに長期投与試験 [TAU-284-18 試験 (以下, 18 試験)] に関して評価した。なお、探索的試験 [TAU-284-TE-01 (以下, 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 (17 試験, 20 試験及び 19 試験) 及び長期投与試験 (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評価を包括的に評価した。

安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象として行った。

安全性は、治療期間の治験薬投与後に発現した有害事象、副作用の有無及びその内容で評価した。また、5 試験 (17 試験, 20 試験, 19 試験, 18 試験及び TE-01 試験) すべてにおいて臨床検査 (血液学的検査, 血液生化学検査, 尿検査) を実施した。

表 2.7.4.1-1 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 ^{a)}	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
					KTF 群	152	
長期 試験 投与	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。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

評価資料である4試験（17試験, 20試験, 19試験及び18試験）及び参考資料であるTE-01試験における投与群別の被験者数を表2.7.4.1-2に示した。

TAU-284は5試験で796名に投与された。1日投与量別では、5 mg/日群が6名、10 mg/日群が168名、20 mg/日群が622名であった。

なお、20試験で治療期間用治験薬を一度も服薬せずに中止された被験者1名（プラセボ群1名）は除いて集計した。

表 2.7.4.1-2 投与期間及び投与被験者数

試験番号	試験名	投与期間	投与被験者数				
			TAU-284の投与群			プラセボ群	KTF群
			5 mg/日群	10 mg/日群	20 mg/日群		
TAU-284-17	プラセボ対照比較試験	2週間	-	161	166	163	-
TAU-284-20	プラセボ対照比較試験	2週間	-	-	240	232 ^{a)}	-
TAU-284-19	実薬対照比較試験	2週間	-	-	151	-	152
TAU-284-18	長期投与試験	12週間	-	-	58	-	-
TAU-284-TE-01	探索的試験	2週間	6	7	7	-	-
計			6	168	622	395	152

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。

[5.3.3.2-1 表 10.1-1], [5.3.5.1-1 表 10.1-2], [5.3.5.1-2 表 10.1-1],

[5.3.5.1-3 表 10.1-1] 及び [5.3.5.2-1 表 10.1-1] より引用（一部改変）

[5.3.5.1-2 11.1 解析したデータセット] 参照

2.7.4.1.2.1 被験者の治験完了及び中止の情報

評価資料である4試験（17試験, 20試験, 19試験及び18試験）及び参考資料であるTE-01試験における投与群別の治験完了及び治験中止（治療期間の治験薬投与後）の割合を表2.7.4.1-3に示した。

治験が完了した被験者数及び割合は、プラセボ群、5 mg/日群、10 mg/日群及び20 mg/日群でそれぞれ391名（98.7%）、6名（100.0%）、167名（99.4%）及び614名（98.7%）であり、投与群による差はなかった。

表 2.7.4.1-3 被験者の治験完了及び治療期間中止の割合

投与群	被験者数	中止			
		なし		あり	
		被験者数	%	被験者数	%
プラセボ群	395	391	99.0	4 ^{a)}	1.0
5 mg/日群	6	6	100.0	0	0.0
10 mg/日群	168	167	99.4	1	0.6
20 mg/日群	622	614	98.7	8	1.3
KTF 群	152	150	98.7	2	1.3

- a) 20 試験で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。
 [5.3.3.2-1 表 10.1-1], [5.3.5.1-1 表 10.1-2], [5.3.5.1-2 表 10.1-1],
 [5.3.5.1-3 表 10.1-1] 及び [5.3.5.2-1 表 10.1-1] より引用 (一部改変)
 [5.3.5.1-2 11.1 解析したデータセット] 参照

5 試験における投与群別の治験中止理由 (治療期間の治験薬投与後) を表 2.7.4.1-4 に示した。

治療期間中に中止した被験者は 15 名 (プラセボ群 4 名, 5 mg/日群 0 名, 10 mg/日群 1 名, 20 mg/日群 8 名, KTF 群 2 名) であった。中止理由の内訳は, 被験者又は代諾者からの申し入れによる中止が 4 名 (プラセボ群 1 名, 20 mg/日群 3 名), 本治験の対象として明らかに不適格であることが判明した被験者が 2 名 (プラセボ群 2 名), 有害事象等の発現のため, 治験責任 (分担) 医師が治験の継続を困難と判断した被験者が 4 名 (プラセボ群 1 名, 20 mg/日群 2 名, KTF 群 1 名), その他, 治験責任 (分担) 医師の判断による中止が 5 名 (10 mg/日群 1 名, 20 mg/日群 3 名, KTF 群 1 名) であった。

表 2.7.4.1-4 被験者の治験中止理由 (治療期間)

投与群	プラセボ群	5 mg/日群	10 mg/日群	20 mg/日群	KTF 群
被験者数	395	6	168	622	152
被験者又は代諾者より中止の申し入れがあった	1	0	0	3	0
本治験の対象として明らかに不適格であることが判明した	2	0	0	0	0
有害事象等の発現のため, 治験責任 (分担) 医師が治験の継続を困難と判断した	1	0	0	2	1
原疾患の悪化のため, 治験責任 (分担) 医師が治験の継続が妥当でないと判断した	0	0	0	0	0
その他, 治験責任 (分担) 医師が治験を中止すべきであると判断した	0 ^{a)}	0	1	3	1

- a) 20 試験で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。
 [5.3.3.2-1 表 10.1-1], [5.3.5.1-1 表 10.1-2], [5.3.5.1-2 表 10.1-1],
 [5.3.5.1-3 表 10.1-1] 及び [5.3.5.2-1 表 10.1-1] より引用 (一部改変)
 [5.3.5.1-2 11.1 解析したデータセット] 参照

2.7.4.1.2.2 治験薬の曝露状況

2.7.4.1.2.2.1 比較試験における曝露状況

比較試験（17 試験，20 試験及び 19 試験）の治験薬投与期間を表 2.7.4.1-5 に示した．また，1 日あたりの治験薬投与量を表 2.7.4.1-6 に示した．

表 2.7.4.1-5 比較試験の治験薬投与期間

試験番号 投与群	TAU-284-17			TAU-284-20		TAU-284-19	
	プラセボ群	10mg/日群	20mg/日群	プラセボ群	20mg/日群	20mg/日群	KTF群
治験薬投与期間（日）							
N	163	161	166	232	240	151	152
Mean(SD)	13.7(1.4)	13.7(1.0)	13.8(1.0)	13.9(0.7)	13.8(1.2)	14.5(1.8)	14.5(1.5)
Median	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0	15.0	15.0
Min, Max	(3,16)	(6,16)	(6,16)	(12,16)	(1,16)	(1,17)	(2,17)

[5.3.5.3-2 表 D01] より引用

表 2.7.4.1-6 比較試験の治験薬投与量

試験番号 投与群	TAU-284-17			TAU-284-20		TAU-284-19	
	プラセボ群	10mg/日群	20mg/日群	プラセボ群	20mg/日群	20mg/日群	KTF群 ^{a)}
治験薬投与量（mg/日）							
N	163	161	166	232	240	151	152
Mean(SD)	0	9.41(0.38)	18.99(0.61)	0	19.00(0.85)	18.05(1.95)	1.81(0.09)
Median	0	9.64	19.29	0	19.29	18.46	1.85
Min, Max	0	(7.9,10.0)	(15.7,20.0)	0	(10.0,20.0)	(1.7,18.8)	(1.0,1.9)

a) ケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ1包（1g）をケトチフェン1mgとして算出

[5.3.5.3-2 表 D02] より引用

2.7.4.1.2.2.2 長期投与試験における曝露状況

長期投与試験（18 試験）の治験薬投与期間を表 2.7.4.1-7 に，治験薬投与期間の分布を表 2.7.4.1-8 に示した．

表 2.7.4.1-7 長期投与試験の治験薬投与期間

試験番号	TAU-284-18
投与群	20mg/日群
治験薬投与期間（日）	
N	58
Mean(SD)	81.3(12.0)
Median	84.0
Min, Max	(10,86)

[5.3.5.3-2 表 D03] より引用

表 2.7.4.1-8 長期投与試験の治験薬投与期間の分布

試験番号	TAU-284-18
投与群	20mg/日群
被験者数, N	(N=58)
治験薬投与期間区分 (日)	
<=14	1(1.7)
14< <=28	0
28< <=42	1(1.7)
42< <=56	0
56< <=70	0
70<	56(96.6)

[5.3.5.3-2 表 D05] より引用

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性

安全性解析対象集団のうち、比較試験（17 試験、20 試験及び 19 試験）及び長期投与試験（18 試験）を統合し、TAU-284 20 mg/日群 615 名について背景因子の要約を表 2.7.4.1-9 に示した。

性別は男性 339 名（55.1%）、女性 276 名（44.9%）と男性がやや多かった。

同意取得時年齢（歳）は平均 10.6 歳であり、10 歳未満 224 名（36.4%）、10 歳以上 13 歳未満 229 名（37.2%）及び 13 歳以上 162 名（26.3%）と 13 歳以上がやや少なかった。

また、登録時の体重（kg）は平均 37.23 kg であり、30 kg 未満 217 名（35.3%）、30 kg 以上 40 kg 未満 154 名（25.0%）、40 kg 以上 50 kg 未満 151 名（24.6%）、50 kg 以上 93 名（15.1%）と 30 kg 未満が最も多く、体重の重い層が少ない傾向であった。

表 2.7.4.1－9 背景因子の要約

投与群		プラセボ群全体 20mg/日群全体		KTF群	TAU-284-17			TAU-284-20		TAU-284-19	TAU-284-18
					プラセボ群	10mg/日群	20mg/日群	プラセボ群	20mg/日群	20mg/日群	20mg/日群
被験者数, N		395	615	152	163	161	166	232	240	151	58
性別, n(%)	男性	231(58.5)	339(55.1)	90(59.2)	91(55.8)	99(61.5)	102(61.4)	140(60.3)	132(55.0)	72(47.7)	33(56.9)
	女性	164(41.5)	276(44.9)	62(40.8)	72(44.2)	62(38.5)	64(38.6)	92(39.7)	108(45.0)	79(52.3)	25(43.1)
同意取得時年齢(歳), n(%)	N	395	615	152	163	161	166	232	240	151	58
	Mean(SD)	10.7(2.4)	10.6(2.4)	10.4(2.5)	11.2(2.5)	11.2(2.5)	11.4(2.3)	10.4(2.4)	10.3(2.4)	10.2(2.3)	11.2(2.3)
	Median	11.0	10.0	10.0	12.0	11.0	11.0	10.0	10.0	10.0	11.0
	Min, Max	(7,15)	(7,15)	(7,15)	(7,15)	(7,15)	(7,15)	(7,15)	(7,15)	(7,15)	(7,15)
	<10	153(38.7)	224(36.4)	62(40.8)	50(30.7)	50(31.1)	37(22.3)	103(44.4)	103(42.9)	69(45.7)	15(25.9)
	10<=, <13	137(34.7)	229(37.2)	54(35.5)	56(34.4)	52(32.3)	70(42.2)	81(34.9)	83(34.6)	51(33.8)	25(43.1)
	13<=	105(26.6)	162(26.3)	36(23.7)	57(35.0)	59(36.6)	59(35.5)	48(20.7)	54(22.5)	31(20.5)	18(31.0)
登録時の体重(kg), n(%)	N	395	615	152	163	161	166	232	240	151	58
	Mean(SD)	37.18(12.04)	37.23(12.36)	36.48(12.34)	39.60(12.64)	39.11(12.17)	39.99(11.81)	35.48(11.32)	35.43(11.94)	35.80(12.88)	40.48(12.40)
	Median	35.20	35.50	34.60	39.00	38.00	40.00	32.50	31.55	32.50	38.10
	Min, Max	(18.5, 86.0)	(18.2, 99.4)	(17.3, 83.0)	(20.0, 78.0)	(20.4, 85.4)	(20.4, 74.0)	(18.5, 86.0)	(18.3, 79.9)	(18.4, 99.4)	(18.2, 77.0)
	<30	139(35.2)	217(35.3)	49(32.2)	45(27.6)	40(24.8)	39(23.5)	94(40.5)	108(45.0)	60(39.7)	10(17.2)
	30<=, <40	106(26.8)	154(25.0)	52(34.2)	41(25.2)	48(29.8)	42(25.3)	65(28.0)	52(21.7)	39(25.8)	21(36.2)
	40<=, <50	89(22.5)	151(24.6)	31(20.4)	41(25.2)	46(28.6)	56(33.7)	48(20.7)	50(20.8)	30(19.9)	15(25.9)
	50<=	61(15.4)	93(15.1)	20(13.2)	36(22.1)	27(16.8)	29(17.5)	25(10.8)	30(12.5)	22(14.6)	12(20.7)
原疾患の罹病期間(年) n(%)	<1	147(37.2)	213(34.6)	15(9.9)	48(29.4)	48(29.8)	55(33.1)	99(42.7)	103(42.9)	19(12.6)	36(62.1)
	1<=, <3	70(17.7)	106(17.2)	15(9.9)	25(15.3)	39(24.2)	21(12.7)	45(19.4)	62(25.8)	11(7.3)	12(20.7)
	3<=	178(45.1)	296(48.1)	122(80.3)	90(55.2)	74(46.0)	90(54.2)	88(37.9)	75(31.3)	121(80.1)	10(17.2)
合併症, n(%)	有	201(50.9)	340(55.3)	87(57.2)	79(48.5)	76(47.2)	82(49.4)	122(52.6)	134(55.8)	80(53.0)	44(75.9)
	無	194(49.1)	275(44.7)	65(42.8)	84(51.5)	85(52.8)	84(50.6)	110(47.4)	106(44.2)	71(47.0)	14(24.1)
既往歴(アレルギー性) n(%)	有	131(33.2)	203(33.0)	51(33.6)	53(32.5)	44(27.3)	55(33.1)	78(33.6)	83(34.6)	46(30.5)	19(32.8)
	無	264(66.8)	412(67.0)	101(66.4)	110(67.5)	117(72.7)	111(66.9)	154(66.4)	157(65.4)	105(69.5)	39(67.2)

[5.3.5.3－2 表 D07] より引用

次に、比較試験（17 試験、20 試験及び 19 試験）及び長期投与試験（18 試験）について、背景因子の要約をそれぞれ表 2.7.4.7-1、表 2.7.4.7-2、表 2.7.4.7-3 及び表 2.7.4.7-4 に示した。

比較試験において、TAU-284 投与群と対照薬群の背景因子を比較したところ、17 試験は各投与群間で統計学的に不均衡が生じた項目（ $p<0.15$ ）はなかった。20 試験では観察期間中のくしゃみ発作スコア及び観察期間中の重症度スコアに投与群間で不均衡が認められたが、その他の背景因子に不均衡は認められなかった。また、19 試験では性別及び除去食療法の有無に投与群間で不均衡が認められたが、その他の背景因子に不均衡は認められなかった。

2.7.4.2 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 における SOC 別、SOC・PT 別の発現被験者数及び発現率で集計した。本項では、それぞれ治験総括報告書作成時に用いた MedDRA/J のバージョンを使用した。各試験において使用した有害事象の辞書を表 2.7.4.2-1 に示した。

表 2.7.4.2-1 各臨床試験における有害事象の辞書

試験番号	MedDRA/J のバージョン	
	治験総括報告書又は 統合解析報告書	本項
TAU-284-17	ver.14.1	ver.14.1
TAU-284-20	ver.16.1	ver.16.1
TAU-284-18	ver.16.1	ver.16.1
TAU-284-19	ver.16.1	ver.16.1
統合解析（17～20 試験）	ver.16.1	ver.16.1
TAU-284-TE-01	ver.	ver.

評価資料である 4 試験（17 試験、20 試験、19 試験及び 18 試験）及び参考資料である TE-01 試験について、治療期間の治験薬投与後に発現した有害事象を集計した。

比較試験（17 試験、20 試験及び 19 試験）及び長期投与試験（18 試験）においては、有害事象の治験薬との因果関係は、治験責任（分担）医師が、「合理的な可能性あり」又は「合理的な可能性なし」で判断し、「合理的な可能性あり」と判断された有害事象を副作用として集計した。また、有害事象の程度は「軽度（被験者の日常生活に影響がない程度）」、「中等度（被験者の日常生活にその事象が原因で多少の支障がある程度）」又は「高度（被験者の日常生活がその事象が原因でできない程度）」で、重篤度は「重篤でない」又は「重篤」で集計した。

探索的試験である TE-01 試験において、治験薬との因果関係は、治験責任（分担）医師が「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」又は「関連なし」で判断し、「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定されたものを副作用として集計した。また、有害事象の程度は「軽度（被験者の日常生活を損

なわない程度)」、「中等度(被験者の日常生活に支障があるが、かなり我慢すれば活動が行える程度)」又は「高度(被験者の日常生活の遂行を大きく妨げる程度)」で、重篤度は「重篤でない」又は「重篤」で集計した。

同一被験者において、SOC・PT 別(又は SOC 別)の異なる有害事象が発現した場合は、それぞれの SOC・PT 別(又は SOC 別)で 1 名と集計した。同一被験者で同一 SOC・PT 別(又は SOC 別)の有害事象が複数回発現した場合は、該当 SOC・PT 別(又は SOC 別)で 1 名と集計した。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 比較試験における有害事象

2.7.4.2.1.1.1.1 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(17 試験)

[資料番号：5.3.5.1—1 (評価資料)，試験番号：TAU-284-17]

有害事象及び副作用について、投与群別に全体及び MedDRA/J における SOC 別、SOC・PT 別の発現被験者数、発現率、発現件数を表 2.7.4.2—2 及び表 2.7.4.2—3 に示した。

有害事象の発現率及び発現件数は、プラセボ群 22.1% (36 名/163 名) 42 件、10 mg/日群 18.6% (30 名/161 名) 43 件、20 mg/日群 15.1% (25 名/166 名) 34 件であった。また、副作用の発現率及び発現件数は、プラセボ群 4.3% (7 名/163 名) 9 件、10 mg/日群 1.2% (2 名/161 名) 3 件、20 mg/日群 3.0% (5 名/166 名) 5 件であった。有害事象、副作用ともに発現率の群間差の 95%CI が 0 を含んでおり、投与群間に差は認められなかった [5.3.5.1—1 表 12.2—1]。

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。

また、副作用の発現率は 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%) のみであった。

表 2.7.4.2-2 17 試験 有害事象の内訳 (MedDRA/J SOC・PT)

MedDRA/J version 14.1	プラセボ群		10mg/日群		20mg/日群	
被験者数	N=163		N=161		N=166	
SOC						
PT	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数
計	36(22.1)	42	30(18.6)	43	25(15.1)	34
血液およびリンパ系障害	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
リンパ節炎	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
眼障害	2(1.2)	2	0(0.0)	0	0(0.0)	0
結膜炎	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
アレルギー性結膜炎	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
胃腸障害	3(1.8)	4	2(1.2)	3	3(1.8)	3
腹痛	1(0.6)	1	0(0.0)	0	1(0.6)	1
アフタ性口内炎	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
口唇炎	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
下痢	1(0.6)	1	1(0.6)	2	0(0.0)	0
嘔吐	0(0.0)	0	1(0.6)	1	0(0.0)	0
便秘	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
歯痛	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0(0.0)	0	0(0.0)	0	2(1.2)	2
胸痛	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
発熱	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
感染症および寄生虫症	17(10.4)	17	17(10.6)	18	9(5.4)	10
鼻咽頭炎	11(6.7)	11	8(5.0)	8	3(1.8)	3
咽頭炎	4(2.5)	4	5(3.1)	5	2(1.2)	2
中耳炎	0(0.0)	0	1(0.6)	1	2(1.2)	2
急性中耳炎	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
マイコプラズマ性肺炎	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
扁桃炎	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
気管支炎	1(0.6)	1	1(0.6)	1	0(0.0)	0
急性副鼻腔炎	0(0.0)	0	1(0.6)	1	0(0.0)	0
胃腸炎	0(0.0)	0	1(0.6)	1	0(0.0)	0
限局性感染	0(0.0)	0	1(0.6)	1	0(0.0)	0
口腔ヘルペス	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	3(1.8)	3	2(1.2)	3	2(1.2)	2
靱帯捻挫	0(0.0)	0	1(0.6)	1	1(0.6)	1
骨端損傷	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
挫傷	1(0.6)	1	1(0.6)	1	0(0.0)	0
手首関節骨折	0(0.0)	0	1(0.6)	1	0(0.0)	0
開放創	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
熱中症	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
臨床検査	7(4.3)	9	3(1.9)	4	3(1.8)	3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0	1(0.6)	1	1(0.6)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	2(1.2)	2	0(0.0)	0	1(0.6)	1
尿中血陽性	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
尿中蛋白陽性	2(1.2)	2	2(1.2)	2	0(0.0)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0	1(0.6)	1	0(0.0)	0
血中ビリルビン増加	2(1.2)	2	0(0.0)	0	0(0.0)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
血中尿素増加	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
肝機能検査異常	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
神経系障害	2(1.2)	2	2(1.2)	2	4(2.4)	4
頭痛	2(1.2)	2	2(1.2)	2	3(1.8)	3
傾眠	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(1.2)	2	8(5.0)	11	6(3.6)	6
鼻出血	0(0.0)	0	5(3.1)	6	4(2.4)	4
上気道の炎症	0(0.0)	0	3(1.9)	3	1(0.6)	1
口腔咽頭痛	1(0.6)	1	0(0.0)	0	1(0.6)	1
喘息	1(0.6)	1	1(0.6)	1	0(0.0)	0
咳嗽	0(0.0)	0	1(0.6)	1	0(0.0)	0
皮膚および皮下組織障害	2(1.2)	3	2(1.2)	2	3(1.8)	3
湿疹	1(0.6)	1	1(0.6)	1	2(1.2)	2
蕁麻疹	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
ざ瘡	0(0.0)	0	1(0.6)	1	0(0.0)	0
接触性皮膚炎	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
皮脂欠乏性湿疹	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0

[5.3.5.1-1 表 12.2-2] より引用

表 2.7.4.2-3 17 試験 副作用の内訳 (MedDRA/J SOC・PT)

MedDRA/J version 14.1	プラセボ群		10mg/日群		20mg/日群	
被験者数	N=163		N=161		N=166	
SOC						
PT	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数
計	7(4.3)	9	2(1.2)	3	5(3.0)	5
胃腸障害	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
便秘	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
胸痛	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
臨床検査	6(3.7)	8	1(0.6)	2	2(1.2)	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0	1(0.6)	1	1(0.6)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	2(1.2)	2	0(0.0)	0	1(0.6)	1
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0	1(0.6)	1	0(0.0)	0
血中ビリルビン増加	2(1.2)	2	0(0.0)	0	0(0.0)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
血中尿素増加	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
肝機能検査異常	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
尿中蛋白陽性	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
神経系障害	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
傾眠	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
皮膚および皮下組織障害	0(0.0)	0	1(0.6)	1	1(0.6)	1
蕁麻疹	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
ざ瘡	0(0.0)	0	1(0.6)	1	0(0.0)	0

[5.3.5.1-1 表 12.2-3] より引用

2.7.4.2.1.1.1.2 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 (20 試験)

[資料番号 : 5.3.5.1-2 (評価資料), 試験番号 : TAU-284-20]

有害事象及び副作用について、投与群別に全体及び MedDRA/J における SOC 別、SOC・PT 別の発現被験者数、発現率、発現件数を表 2.7.4.2-4 及び表 2.7.4.2-5 に示した。

有害事象の発現率及び発現件数は、プラセボ群 17.2% (40 名/232 名) 44 件、20 mg/日群 17.1% (41 名/240 名) 49 件であった。また、副作用の発現率及び発現件数は、プラセボ群 2.6% (6 名/232 名) 6 件、20 mg/日群 1.7% (4 名/240 名) 5 件であった。有害事象、副作用ともに発現率の群間差の推定値の 95%CI は 0 を含んでおり、投与群間に差は認められなかった [5.3.5.1-2 表 12.2-1]。

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。

また、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。

表 2.7.4.2-4 20 試験 有害事象の内訳 (MedDRA/J SOC・PT)

投与群	プラセボ群		20mg/日群	
安全性解析対象集団 被験者数	(N=232)		(N=240)	
SOC PT (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}
Any Event	44	40(17.2)	49	41(17.1)
感染症および寄生虫症	22	22(9.5)	26	24(10.0)
咽頭炎	6	6(2.6)	10	10(4.2)
鼻咽頭炎	9	9(3.9)	7	7(2.9)
急性副鼻腔炎	2	2(0.9)	2	2(0.8)
急性扁桃炎	2	2(0.9)	2	2(0.8)
胃腸炎	1	1(0.4)	1	1(0.4)
外耳炎	0	0	1	1(0.4)
扁桃炎	0	0	1	1(0.4)
仮性クレープ	0	0	1	1(0.4)
レンサ球菌感染	0	0	1	1(0.4)
急性中耳炎	1	1(0.4)	0	0
爪囲炎	1	1(0.4)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1	1(0.4)
リンパ節炎	0	0	1	1(0.4)
神経系障害	1	1(0.4)	2	2(0.8)
頭痛	0	0	2	2(0.8)
傾眠	1	1(0.4)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	7(3.0)	4	4(1.7)
鼻出血	2	2(0.9)	4	4(1.7)
上気道の炎症	5	4(1.7)	0	0
咳嗽	1	1(0.4)	0	0
胃腸障害	1	1(0.4)	4	3(1.3)
下痢	0	0	2	2(0.8)
腹痛	1	1(0.4)	1	1(0.4)
便秘	0	0	1	1(0.4)
皮膚および皮下組織障害	3	2(0.9)	1	1(0.4)
湿疹	1	1(0.4)	1	1(0.4)
ざ瘡	1	1(0.4)	0	0
蕁麻疹	1	1(0.4)	0	0
腎および尿路障害	1	1(0.4)	0	0
蛋白尿	1	1(0.4)	0	0
臨床検査	6	6(2.6)	8	7(2.9)
尿中血陽性	4	4(1.7)	2	2(0.8)
尿中蛋白陽性	2	2(0.9)	1	1(0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1	1(0.4)
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(0.4)
血中尿素増加	0	0	1	1(0.4)
肝機能検査異常	0	0	1	1(0.4)
白血球数増加	0	0	1	1(0.4)
傷害、中毒および処置合併症	2	2(0.9)	3	3(1.3)
裂傷	1	1(0.4)	1	1(0.4)
鎖骨骨折	0	0	1	1(0.4)
熱中症	0	0	1	1(0.4)
体内異物	1	1(0.4)	0	0

a)表示順：SOC IAO, PT 20mg/日群のn降順, プラセボ群のn降順 (同数 PT code昇順)

b)#：発現件数, c)n：発現被験者数；%：Nに基づいた発現割合

[5.3.5.1-2 表 12.2-2] より引用

表 2.7.4.2-5 20 試験 副作用の内訳 (MedDRA/J SOC・PT)

投与群	プラセボ群		20mg/日群	
安全性解析対象集団 被験者数	(N=232)		(N=240)	
SOC PT (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}
Any Event	6	6(2.6)	5	4(1.7)
神経系障害	1	1(0.4)	0	0
傾眠	1	1(0.4)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1	1(0.4)	0	0
蕁麻疹	1	1(0.4)	0	0
臨床検査	4	4(1.7)	5	4(1.7)
尿中血陽性	3	3(1.3)	1	1(0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1	1(0.4)
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(0.4)
肝機能検査異常	0	0	1	1(0.4)
白血球数増加	0	0	1	1(0.4)
尿中蛋白陽性	1	1(0.4)	0	0

a)表示順：SOC IAO, PT 20mg/日群のn降順, プラセボ群のn降順 (同数 PT code昇順)

b)#：発現件数, c)n：発現被験者数；%：Nに基づいた発現割合

[5.3.5.1-2 表 12.2-3] より引用

2.7.4.2.1.1.1.3 小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした実薬対象比較試験 (19 試験)

[資料番号：5.3.5.1-3 (評価資料), 試験番号：TAU-284-19]

有害事象及び副作用について、投与群別に全体及び MedDRA/J における SOC 別、SOC・PT 別の発現被験者数、発現率、発現件数を表 2.7.4.2-6 及び表 2.7.4.2-7 に示した。

有害事象の発現率及び発現件数は、20 mg/日群 19.2% (29 名/151 名) 31 件, KTF 群 17.8% (27 名/152 名) 32 件であった。また、副作用の発現率及び発現件数は、20 mg/日群 2.0% (3 名/151 名) 3 件, KTF 群 5.3% (8 名/152 名) 10 件であった。有害事象、副作用ともに発現率の群間差の 95%CI は 0 を含んでおり、投与群間で発現率に差は認められなかった[5.3.5.1-3 表 12.2-1]。

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」20 mg/日群 3 名 (2.0%), KTF 群 6 名 (3.9%) 及び「傾眠」20 mg/日群 3 名 (2.0%), KTF 群 6 名 (3.9%) であった。

また、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、20 mg/日群 3 名 (2.0%), KTF 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%), KTF 群 6 名 (3.9%) であり、「口渇」の発現は KTF 群の 1 名 (0.7%) であった。

表 2.7.4.2-6 19 試験 有害事象の内訳 (MedDRA/J SOC・PT)

投与群	20 mg/日群		KTF群	
安全性解析対象集団 被験者数	(N=151)		(N=152)	
SOC PT (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}
Any Event	31	29(19.2)	32	27(17.8)
感染症および寄生虫症	11	11(7.3)	10	10(6.6)
鼻咽頭炎	3	3(2.0)	6	6(3.9)
インフルエンザ	2	2(1.3)	0	0
レンサ球菌感染	2	2(1.3)	0	0
麦粒腫	1	1(0.7)	1	1(0.7)
細菌性下痢	1	1(0.7)	0	0
シラミ寄生	1	1(0.7)	0	0
扁桃炎	1	1(0.7)	0	0
気管支炎	0	0	1	1(0.7)
毛包炎	0	0	1	1(0.7)
伝染性軟属腫	0	0	1	1(0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1	1(0.7)	0	0
皮膚乳頭腫	1	1(0.7)	0	0
免疫系障害	0	0	1	1(0.7)
節足動物刺傷アレルギー	0	0	1	1(0.7)
神経系障害	4	4(2.6)	7	6(3.9)
傾眠	3	3(2.0)	6	6(3.9)
頭痛	1	1(0.7)	1	1(0.7)
眼障害	0	0	1	1(0.7)
結膜炎	0	0	1	1(0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1(0.7)	1	1(0.7)
鼻出血	1	1(0.7)	1	1(0.7)
胃腸障害	5	5(3.3)	4	4(2.6)
下痢	3	3(2.0)	1	1(0.7)
腹痛	1	1(0.7)	1	1(0.7)
口内炎	1	1(0.7)	0	0
アフタ性口内炎	0	0	1	1(0.7)
悪心	0	0	1	1(0.7)
皮膚および皮下組織障害	2	2(1.3)	1	1(0.7)
接触性皮膚炎	1	1(0.7)	0	0
異汗性湿疹	1	1(0.7)	0	0
蕁麻疹	0	0	1	1(0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1	1(0.7)
口渇	0	0	1	1(0.7)
臨床検査	2	2(1.3)	4	4(2.6)
尿中血陽性	1	1(0.7)	1	1(0.7)
検査結果偽陽性	1	1(0.7)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2	2(1.3)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	1	1(0.7)
傷害、中毒および処置合併症	5	5(3.3)	2	2(1.3)
擦過傷	2	2(1.3)	1	1(0.7)
節足動物刺傷	2	2(1.3)	0	0
挫傷	1	1(0.7)	0	0
有毒性刺傷	0	0	1	1(0.7)

a)表示順：SOC IAO, PT TAU-284群のn降順, KTF群のn降順 (同数 PT code昇順)

b)# : 発現件数, c)n : 発現被験者数 ; % : Nに基づいた発現割合

[5.3.5.1-3 表 12.2-2] より引用 (一部改変)

表 2.7.4.2-7 19 試験 副作用の内訳 (MedDRA/J SOC・PT)

投与群	20 mg/日群		KTF群	
安全性解析対象集団 被験者数	(N=151)		(N=152)	
SOC PT (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}
Any Event	3	3(2.0)	10	8(5.3)
神経系障害	3	3(2.0)	7	6(3.9)
傾眠	3	3(2.0)	6	6(3.9)
頭痛	0	0	1	1(0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1	1(0.7)
口渇	0	0	1	1(0.7)
臨床検査	0	0	2	2(1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2	2(1.3)

a)表示順：SOC IAO, PT TAU-284群のn降順, KTF群のn降順 (同数 PT code昇順)

b)#：発現件数, c)n：発現被験者数；%：Nに基づいた発現割合

[5.3.5.1-3 表 12.2-3] より引用 (一部改変)

2.7.4.2.1.1.2 長期投与試験における有害事象

2.7.4.2.1.1.2.1 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 (18 試験)

[資料番号：5.3.5.2-1 (評価資料), 試験番号：TAU-284-18]

有害事象及び副作用について、全体及び MedDRA/J における SOC 別、SOC・PT 別の発現被験者数、発現率、発現件数を表 2.7.4.2-8 及び表 2.7.4.2-9 に示した。

有害事象の発現率及び発現件数は、63.8% (37 名/58 名) 60 件であった。また、副作用の発現率及び発現件数は、3.4% (2 名/58 名) 2 件であった。

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。

また、副作用の発現率は 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。

表 2.7.4.2-8 18 試験 有害事象の内訳 (MedDRA/J SOC・PT)

安全性解析対象集団 被験者数	(N=58)	
SOC PT (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}
Any Event	60	37(63.8)
感染症および寄生虫症	38	25(43.1)
鼻咽頭炎	29	19(32.8)
外耳炎	3	3(5.2)
咽頭炎	3	3(5.2)
気管支炎	1	1(1.7)
鼻前庭炎	1	1(1.7)
扁桃炎	1	1(1.7)
神経系障害	1	1(1.7)
傾眠	1	1(1.7)
眼障害	1	1(1.7)
結膜炎	1	1(1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	8(13.8)
上気道の炎症	7	5(8.6)
鼻出血	2	2(3.4)
口腔咽頭痛	1	1(1.7)
胃腸障害	4	2(3.4)
上腹部痛	3	1(1.7)
下痢	1	1(1.7)
皮膚および皮下組織障害	2	2(3.4)
湿疹	2	2(3.4)
臨床検査	2	2(3.4)
肝機能検査異常	2	2(3.4)
傷害、中毒および処置合併症	2	2(3.4)
有毒性刺傷	1	1(1.7)
熱中症	1	1(1.7)

a)表示順：SOC IAO, PT n降順 (同数 PT code昇順)

b)#：発現件数, c)n：発現被験者数；%：Nに基づいた発現割合

[5.3.5.2-1 表 12.2-2] より引用

表 2.7.4.2-9 18 試験 副作用の内訳 (MedDRA/J SOC・PT)

安全性解析対象集団 被験者数	(N=58)	
SOC PT (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}
Any Event	2	2(3.4)
神経系障害	1	1(1.7)
傾眠	1	1(1.7)
臨床検査	1	1(1.7)
肝機能検査異常	1	1(1.7)

a)表示順：SOC IAO, PT n降順 (同数 PT code昇順)

b)#：発現件数, c)n：発現被験者数；%：Nに基づいた発現割合

[5.3.5.2-1 表 12.2-3] より引用

2.7.4.2.1.1.3 探索的試験における有害事象

2.7.4.2.1.1.3.1 小児通年性鼻アレルギー患者を対象とした探索的試験 (TE-01 試験)

[資料番号：5.3.3.2—1 (参考資料), 試験番号：TAU-284-TE-01]

有害事象及び副作用について、全体及び投与群別に MedDRA/J における SOC 別, SOC・LLT 別の発現被験者数, 発現率, 発現件数を表 2.7.4.2—10 に示した.

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」が 20 mg/日群で各 1 名 (5.0%), 「頭痛」が 5 mg/日群で 1 名 (5.0%) 認められた.

表 2.7.4.2-10 TE-01 試験 有害事象及び副作用の内訳 (MedDRA/J SOC・LLT)

	全体		5 mg/日群(4～6 歳)		10 mg/日群(7～11 歳)		20 mg/日群(12～15 歳)	
	すべての有害事象	副作用	すべての有害事象	副作用	すべての有害事象	副作用	すべての有害事象	副作用
総被験者数	20	20	6	6	7	7	7	7
発現被験者数, n(%)	7(35.0)	3(15.0)	1(16.7)	1(16.7)	3(42.9)	0(0.0)	3(42.9)	2(28.6)
発現件数	12	4	3	1	4	0	5	3
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
感染症及び寄生虫症								
感冒	2(10.0)				1(14.3)		1(14.3)	
肝胆道系検査								
GPT 増加	1(5.0)	1(5.0)					1(14.3)	1(14.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害								
咳嗽	1(5.0)		1(16.7)					
気管支喘息	1(5.0)						1(14.3)	
急性咽頭炎	1(5.0)				1(14.3)			
鼻出血	2(10.0)				2(28.6)			
耳及び迷路障害								
耳痛	1(5.0)		1(16.7)					
神経系障害								
頭痛	1(5.0)	1(5.0)	1(16.7)	1(16.7)				
腎尿路系検査及び尿検査								
BUN 増加	1(5.0)	1(5.0)					1(14.3)	1(14.3)
尿蛋白陽性	1(5.0)	1(5.0)					1(14.3)	1(14.3)

[5.3.3.2-1 表 12.2-1] より引用 (一部改変)

2.7.4.2.1.1.4 全試験の発現割合

比較試験（17 試験，20 試験及び 19 試験）及び長期投与試験（18 試験）を統合したプラセボ群全体，20 mg/日群全体及び KTF 群における有害事象及び副作用の発現率，並びに各試験の有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.4.2-11 に示した。

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。

また，17 試験で設定した 10 mg/日群の有害事象の発現率は 18.6%（30 名／161 名），副作用は 1.2%（2 名／161 名）であり，投与量に応じた有害事象及び副作用の明らかな発現率増加はなかった。

表 2.7.4.2-11 有害事象及び副作用の発現頻度

投与群	被験者数	n(%) ^{a)}	
		有害事象	副作用
プラセボ群全体	(N=395)	76(19.2)	13(3.3)
20mg/日群全体	(N=615)	132(21.5)	14(2.3)
KTF群	(N=152)	27(17.8)	8(5.3)
TAU-284-17	プラセボ群	(N=163)	36(22.1)
	10mg/日群	(N=161)	30(18.6)
	20mg/日群	(N=166)	25(15.1)
TAU-284-20	プラセボ群	(N=232)	40(17.2)
	20mg/日群	(N=240)	41(17.1)
TAU-284-19	20mg/日群	(N=151)	29(19.2)
TAU-284-18	20mg/日群	(N=58)	37(63.8)

a) n：発現被験者数；%：Nに基づいた発現割合

[5.3.5.3-2 表 S01] より引用

比較試験（17 試験，20 試験及び 19 試験）及び長期投与試験（18 試験）を統合した有害事象及び副作用について，全体及び MedDRA/J における SOC 別，SOC・PT 別の発現被験者数，発現率を表 2.7.4.2-12，表 2.7.4.2-13 に示した。

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%（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 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），KTF 群で 3.9%（6 名／152 名）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%（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），KTF 群で 3.9%（6 名／152 名）であった。

表 2.7.4.2－12 有害事象の内訳（MedDRA/J SOC・PT）（1／2）

投与群	プラセボ群全体		20mg/日群全体		KTF群		TAU-284-17			TAU-284-20		TAU-284-19	TAU-284-18
							プラセボ群	10mg/日群	20mg/日群	プラセボ群	20mg/日群	20mg/日群	20mg/日群
被験者数	(N 395)		(N 615)		(N 152)		(N 163)	(N 161)	(N 166)	(N 232)	(N 240)	(N 151)	(N 58)
SOC PT (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	n(%) ^{c)}	n(%) ^{c)}	n(%) ^{c)}	n(%) ^{c)}	n(%) ^{c)}	n(%) ^{c)}	n(%) ^{c)}
Any Event	86	76(19.2)	174	132(21.5)	32	27(17.8)	36(22.1)	30(18.6)	25(15.1)	40(17.2)	41(17.1)	29(19.2)	37(63.8)
感染症および寄生虫症	39	39(9.9)	85	68(11.2)	10	10(6.6)	17(10.4)	17(10.6)	9(5.4)	22(9.5)	24(10.0)	11(7.3)	25(43.1)
鼻咽頭炎	20	20(5.1)	42	32(5.2)	6	6(3.9)	11(6.7)	8(5.0)	3(1.8)	9(3.9)	7(2.9)	3(2.0)	19(32.8)
咽頭炎	10	10(2.5)	15	15(2.4)	0	0	4(2.4)	5(3.1)	2(1.2)	6(2.6)	10(4.2)	0	3(5.2)
外耳炎	0	0	4	4(0.7)	0	0	0	0	0	0	1(0.4)	0	3(5.2)
扁桃炎	0	0	4	4(0.7)	0	0	0	0	1(0.6)	0	1(0.4)	1(0.7)	1(1.7)
レンサ球菌感染	0	0	3	3(0.5)	0	0	0	0	0	0	1(0.4)	2(1.3)	0
急性副鼻腔炎	2	2(0.5)	2	2(0.3)	0	0	0	1(0.6)	0	2(0.9)	2(0.8)	0	0
急性扁桃炎	2	2(0.5)	2	2(0.3)	0	0	0	0	0	2(0.9)	2(0.8)	0	0
インフルエンザ	0	0	2	2(0.3)	0	0	0	0	0	0	0	2(1.3)	0
中耳炎	0	0	2	2(0.3)	0	0	0	1(0.6)	2(1.2)	0	0	0	0
気管支炎	1	1(0.3)	1	1(0.2)	1	1(0.7)	1(0.6)	1(0.6)	0	0	0	0	1(1.7)
麦粒腫	0	0	1	1(0.2)	1	1(0.7)	0	0	0	0	0	1(0.7)	0
胃腸炎	1	1(0.3)	1	1(0.2)	0	0	0	1(0.6)	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0
急性中耳炎	1	1(0.3)	1	1(0.2)	0	0	0	0	1(0.6)	1(0.4)	0	0	0
細菌性下痢	0	0	1	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7)	0
シラミ寄生	0	0	1	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7)	0
鼻前庭炎	0	0	1	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.7)
マイコプラズマ性肺炎	0	0	1	1(0.2)	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	0	0
仮性クループ	0	0	1	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	1(0.4)	0	0
毛包炎	0	0	0	0	1	1(0.7)	0	0	0	0	0	0	0
伝染性軟属腫	0	0	0	0	1	1(0.7)	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	1	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
口腔ヘルペス	1	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	0	0	0	0
眼局性感染	0	0	0	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリプを含む）	0	0	1	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7)	0
皮膚乳頭腫	0	0	1	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	2	2(0.3)	0	0	0	0	1(0.6)	0	1(0.4)	0	0
リンパ節炎	0	0	2	2(0.3)	0	0	0	0	1(0.6)	0	1(0.4)	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	1	1(0.7)	0	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー	0	0	0	0	1	1(0.7)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	3	3(0.8)	11	11(1.8)	7	6(3.9)	2(1.2)	2(1.2)	4(2.4)	1(0.4)	2(0.8)	4(2.6)	1(1.7)
頭痛	2	2(0.5)	6	6(1.0)	1	1(0.7)	2(1.2)	2(1.2)	3(1.8)	0	2(0.8)	1(0.7)	0
傾眠	1	1(0.3)	5	5(0.8)	6	6(3.9)	0	0	1(0.6)	1(0.4)	0	3(2.0)	1(1.7)
眼障害	2	2(0.5)	1	1(0.2)	1	1(0.7)	2(1.2)	0	0	0	0	0	1(1.7)
結膜炎	1	1(0.3)	1	1(0.2)	1	1(0.7)	1(0.6)	0	0	0	0	0	1(1.7)
アレルギー性結膜炎	1	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	9(2.3)	21	19(3.1)	1	1(0.7)	2(1.2)	8(5.0)	6(3.6)	7(3.0)	4(1.7)	10(7)	8(13.8)
鼻出血	2	2(0.5)	11	11(1.8)	1	1(0.7)	0	5(3.1)	4(2.4)	2(0.9)	4(1.7)	1(0.7)	2(3.4)
上気道の炎症	5	4(1.0)	8	6(1.0)	0	0	0	3(1.9)	1(0.6)	4(1.7)	0	0	5(8.6)
口腔咽頭痛	1	1(0.3)	2	2(0.3)	0	0	1(0.6)	0	1(0.6)	0	0	0	1(1.7)
咳嗽	1	1(0.3)	0	0	0	0	0	1(0.6)	0	1(0.4)	0	0	0
小児喘息	1	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	0	0	0	0
喘息	0	0	0	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	0	0	0

a)表示順：SOC IAO, PT 20mg/日群全体のn降順, KTF群のn降順, プラセボ群全体のn降順（同数 PT code昇順）

b) #: 発現件数, c) n: 発現被験者数 ; %: Nに基づいた発現割合

表 2.7.4.2－12 有害事象の内訳（MedDRA/J SOC・PT）（2／2）

投与群	プラセボ群全体		20mg/日群全体		KTF群		TAU-284-17			TAU-284-20		TAU-284-19	TAU-284-18
	(N 395)		(N 615)		(N 152)		プラセボ群	10mg/日群	20mg/日群	プラセボ群	20mg/日群	20mg/日群	20mg/日群
被験者数							(N 163)	(N 161)	(N 166)	(N 232)	(N 240)	(N 151)	(N 58)
SOC PT (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	n(%) ^{c)}	n(%) ^{c)}	n(%) ^{c)}	n(%) ^{c)}	n(%) ^{c)}	n(%) ^{c)}	n(%) ^{c)}
Any Event	86	76(19.2)	174	132(21.5)	32	27(17.8)	36(22.1)	30(18.6)	25(15.1)	40(17.2)	41(17.1)	29(19.2)	37(63.8)
胃腸障害	5	4(1.0)	16	13(2.1)	4	4(2.6)	3(1.8)	2(1.2)	3(1.8)	1(0.4)	3(1.3)	5(3.3)	2(3.4)
下痢	1	1(0.3)	6	6(1.0)	1	1(0.7)	1(0.6)	1(0.6)	0	0	2(0.8)	3(2.0)	1(1.7)
腹痛	2	2(0.5)	3	3(0.5)	1	1(0.7)	1(0.6)	0	1(0.6)	1(0.4)	1(0.4)	1(0.7)	0
アフタ性口内炎	0	0	1	1(0.2)	1	1(0.7)	0	0	1(0.6)	0	0	0	0
便秘	1	1(0.3)	1	1(0.2)	0	0	1(0.6)	0	0	0	1(0.4)	0	0
上腹部痛	0	0	3	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1.7)
口唇炎	0	0	1	1(0.2)	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	0	0
口内炎	0	0	1	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7)	0
悪心	0	0	0	0	1	1(0.7)	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	1	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	6	4(1.0)	8	8(1.3)	1	1(0.7)	2(1.2)	2(1.2)	3(1.8)	2(0.9)	1(0.4)	2(1.3)	2(3.4)
湿疹	2	2(0.5)	5	5(0.8)	0	0	1(0.6)	1(0.6)	2(1.2)	1(0.4)	1(0.4)	0	2(3.4)
蕁麻疹	1	1(0.3)	1	1(0.2)	1	1(0.7)	0	0	1(0.6)	1(0.4)	0	0	0
接触性皮膚炎	1	1(0.3)	1	1(0.2)	0	0	1(0.6)	0	0	0	0	1(0.7)	0
異汗性湿疹	0	0	1	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7)	0
ぶ瘡	1	1(0.3)	0	0	0	0	0	1(0.6)	0	1(0.4)	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
蛋白尿	1	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2	2(0.3)	1	1(0.7)	0	0	2(1.2)	0	0	0	0
胸痛	0	0	1	1(0.2)	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	0	0
発熱	0	0	1	1(0.2)	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	0	0
口渇	0	0	0	0	1	1(0.7)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	15	13(3.3)	15	14(2.3)	4	4(2.6)	7(4.3)	3(1.9)	3(1.8)	6(2.6)	7(2.9)	2(1.3)	2(3.4)
尿中血陽性	4	4(1.0)	4	4(0.7)	1	1(0.7)	0	0	1(0.6)	4(1.7)	2(0.8)	1(0.7)	0
肝機能検査異常	1	1(0.3)	3	3(0.5)	0	0	1(0.6)	0	0	0	1(0.4)	0	2(3.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2	2(0.3)	0	0	0	1(0.6)	1(0.6)	0	1(0.4)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1	1(0.2)	2	2(1.3)	0	1(0.6)	0	0	1(0.4)	0	0
尿中蛋白陽性	4	4(1.0)	1	1(0.2)	0	0	2(1.2)	2(1.2)	0	2(0.9)	1(0.4)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2	2(0.5)	1	1(0.2)	0	0	2(1.2)	0	1(0.6)	0	0	0	0
血中尿素増加	1	1(0.3)	1	1(0.2)	0	0	1(0.6)	0	0	0	1(0.4)	0	0
白血球数増加	0	0	1	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	1(0.4)	0	0
検査結果偽陽性	0	0	1	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7)	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	1	1(0.7)	0	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	2	2(0.5)	0	0	0	0	2(1.2)	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	0	0	0	0
傷害・中毒および処置合併症	5	5(1.3)	12	12(2.0)	2	2(1.3)	3(1.8)	2(1.2)	2(1.2)	2(0.9)	3(1.3)	5(3.3)	2(3.4)
擦過傷	0	0	2	2(0.3)	1	1(0.7)	0	0	0	0	0	2(1.3)	0
熱中症	1	1(0.3)	2	2(0.3)	0	0	1(0.6)	0	0	0	1(0.4)	0	1(1.7)
節足動物刺傷	0	0	2	2(0.3)	0	0	0	0	0	0	0	2(1.3)	0
有毒性刺傷	0	0	1	1(0.2)	1	1(0.7)	0	0	0	0	0	0	1(1.7)
裂傷	1	1(0.3)	1	1(0.2)	0	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0
挫傷	1	1(0.3)	1	1(0.2)	0	0	1(0.6)	1(0.6)	0	0	0	1(0.7)	0
銀骨骨折	0	0	1	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	1(0.4)	0	0
髌骨捻挫	0	0	1	1(0.2)	0	0	0	1(0.6)	1(0.6)	0	0	0	0
骨端損傷	0	0	1	1(0.2)	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	0	0
創傷	1	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	0	0	0	0
体内異物	1	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
手首関節骨折	0	0	0	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	0	0	0

a)表示順：SOCIAO、PT 20mg/日群全体のn降順、KTF群のn降順、プラセボ群全体のn降順（同数 PT code昇順）

b) #: 発現件数, c) n: 発現被験者数；%: Nに基づいた発現割合

[5.3.5.3－2 表 S02a] より引用

表 2.7.4.2－13 副作用の内訳（MedDRA/J SOC・PT）

投与群	プラセボ群全体		20mg/日群全体		KTF群		TAU-284-17			TAU-284-20		TAU-284-19	TAU-284-18
							プラセボ群	10mg/日群	20mg/日群	プラセボ群	20mg/日群	20mg/日群	20mg/日群
被験者数	(N 395)		(N 615)		(N 152)		(N 163)	(N 161)	(N 166)	(N 232)	(N 240)	(N 151)	(N 58)
SOC (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	n(%) ^{c)}	n(%) ^{c)}	n(%) ^{c)}	n(%) ^{c)}	n(%) ^{c)}	n(%) ^{c)}	n(%) ^{c)}
Any Event	15	13(3.3)	15	14(2.3)	10	8(5.3)	7(4.3)	2(1.2)	5(3.0)	6(2.6)	4(1.7)	3(2.0)	2(3.4)
神経系障害	1	1(0.3)	5	5(0.8)	7	6(3.9)	0	0	1(0.6)	1(0.4)	0	3(2.0)	1(1.7)
傾眠	1	1(0.3)	5	5(0.8)	6	6(3.9)	0	0	1(0.6)	1(0.4)	0	3(2.0)	1(1.7)
頭痛	0	0	0	0	1	1(0.7)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	1	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	0	0	0	0
便秘	1	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1	1(0.3)	1	1(0.2)	0	0	0	1(0.6)	1(0.6)	1(0.4)	0	0	0
蕁麻疹	1	1(0.3)	1	1(0.2)	0	0	0	0	1(0.6)	1(0.4)	0	0	0
さ瘡	0	0	0	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1	1(0.2)	1	1(0.7)	0	0	1(0.6)	0	0	0	0
胸痛	0	0	1	1(0.2)	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	0	0
口渇	0	0	0	0	1	1(0.7)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	12	10(2.5)	8	7(1.1)	2	2(1.3)	6(3.7)	1(0.6)	2(1.2)	4(1.7)	4(1.7)	0	1(1.7)
肝機能検査異常	1	1(0.3)	2	2(0.3)	0	0	1(0.6)	0	0	0	1(0.4)	0	1(1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2	2(0.3)	0	0	0	1(0.6)	1(0.6)	0	1(0.4)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1	1(0.2)	2	2(1.3)	0	1(0.6)	0	0	1(0.4)	0	0
尿中血陽性	3	3(0.8)	1	1(0.2)	0	0	0	0	0	3(1.3)	1(0.4)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2	2(0.5)	1	1(0.2)	0	0	2(1.2)	0	1(0.6)	0	0	0	0
白血球数増加	0	0	1	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	1(0.4)	0	0
血中ビリルビン増加	2	2(0.5)	0	0	0	0	2(1.2)	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	2	2(0.5)	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	1(0.4)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	0	0	0	0
血中尿素増加	1	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	0	0	0	0

a)表示順：SOCIAO, PT 20mg/日群全体のn降順, KTF群のn降順, プラセボ群全体のn降順（同数 PT code昇順）

b) #：発現件数, c) n：発現被験者数；%：Nに基づいた発現割合

[5.3.5.3－2 表 S02b] より引用

2.7.4.2.1.1.5 発現時期別発現被験者数

比較試験（17 試験，20 試験及び 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発現割合は長期投与試験（18 試験）により検討した。

長期投与試験（18 試験）の有害事象，副作用について，全体及び MedDRA/J における SOC 別，SOC・PT 別の発現時期別発現被験者数を表 2.7.4.7-5，表 2.7.4.7-6 に示した。

発現時期別の有害事象の発現被験者数は，投与 2 週まで（投与 1 日目以降 14 日目まで）12 名，投与 2 週以降 4 週まで（投与 15 日目以降 28 日目まで）5 名，投与 4 週以降 6 週まで（投与 29 日目以降 42 日目まで）4 名，投与 6 週以降 8 週まで（投与 43 日目以降 56 日目まで）7 名，投与 8 週以降 10 週まで（投与 57 日目以降 70 日目まで）6 名，投与 10 週以降（投与 71 日目以降）3 名であり，いずれの時期においても発現が認められた。

発現頻度が最も多かった発現時期は，投与 2 週まで（投与 1 日目以降 14 日目まで）の時期であった。

発現時期別の副作用の発現被験者数は，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。

TAU-284 の投与期間が長くなることによる，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。

2.7.4.2.1.1.6 全試験の程度別発現割合

比較試験（17 試験，20 試験及び 19 試験）及び長期投与試験（18 試験）を統合した有害事象及び副作用について，全体及び MedDRA/J における SOC 別，SOC・PT 別の程度ごとの発現被験者数並びに程度ごとの発現率をそれぞれ表 2.7.4.7-7 及び表 2.7.4.7-8 に示した。

20 mg/日群全体で有害事象を発現した 132 名のうち，軽度 19.8%（122 名／615 名），中等度 1.6%（10 名／615 名）であり，20 mg/日群全体の有害事象発現率はプラセボ群及び KTF 群と差はなかった。多くが軽度の発現であり，中等度の有害事象は，「インフルエンザ」0.3%（2 名／615 名），「扁桃炎」0.2%（1 名／615 名），「レンサ球菌感染」0.2%（1 名／615 名），「仮性クレープ」0.2%（1 名／615 名），「頭痛」0.2%（1 名／615 名），「上気道の炎症」0.2%（1 名／615 名），「蕁麻疹」0.2%（1 名／615 名），「熱中症」0.2%（1 名／615 名），「鎖骨骨折」0.2%（1 名／615 名）であった。高度の有害事象は認められなかった。

20 mg/日群全体で副作用を発現した 14 名のうち，軽度 2.1%（13 名／615 名），中等度 0.2%（1 名／615 名）であり，20 mg/日群全体の副作用発現率はプラセボ群及び KTF 群と差はなかった。多くが軽度の発現であり，中等度の副作用は，「蕁麻疹」0.2%（1 名／615 名）のみであった。

2.7.4.2.1.2 死亡

比較試験（17 試験，20 試験及び 19 試験），長期投与試験（18 試験）及び探索的試験（TE-01 試験）において，死亡は認められなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

比較試験（17 試験，20 試験及び 19 試験），長期投与試験（18 試験）及び探索的試験（TE-01 試験）において，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。なお，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, 表 14.3—6]。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 中止に至った有害事象

比較試験（17 試験，20 試験及び 19 試験）及び長期投与試験（18 試験）を統合した治験薬が投与され中止に至った有害事象の投与群別の内訳を表 2.7.4.7—9，副作用の投与群別の内訳を表 2.7.4.7—10 に示した。また，TAU-284 が投与され中止に至った有害事象及び副作用の一覧を表 2.7.4.7—11 に示した。

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 KTF 群と差はなかった。20 mg/日群で中止に至った有害事象は，「仮性クレープ」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の発現率は，0.2%（1 名／615 名）であり，中止に至った副作用は，「蕁麻疹」0.2%（1 名／615 名）であった。なお，プラセボ群で中止に至った副作用は「便秘」0.3%（1 名／395 名）であり，KTF 群では「頭痛」0.7%（1 名／152 名）及び「傾眠」0.7%（1 名／152 名）であった。

20 mg/日群が投与され中止に至った「仮性クレープ」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。

2.7.4.2.1.4.2 発現頻度の高かった有害事象

比較試験（17 試験，20 試験及び 19 試験），長期投与試験（18 試験）及び探索的試験（TE-01 試験）において，3%以上認められた有害事象は「2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象」に記載した。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

比較試験（17 試験，20 試験及び 19 試験）及び長期投与試験（18 試験）を統合した有害事象及び副作用について，全体及び MedDRA/J における SOC 別の発現被験者数並びに発現率をそれぞれ表 2.7.4.7-12 及び表 2.7.4.7-13 に示した。

20 mg/日群全体で 3%以上発現した SOC 別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」11.2%（69 名／615 名）が最も多く，その次は「呼吸器，胸郭および縦隔障害」3.1%（19 名／615 名）であった。なお，プラセボ群では「感染症および寄生虫症」9.9%（39 名／395 名），「臨床検査」3.3%（13 名／395 名）の順であった。また，KTF 群では「感染症および寄生虫症」6.6%（10 名／152 名），「神経系障害」3.9%（6 名／152 名）の順であった。

20 mg/日群及びプラセボ群では全体で 3%以上発現した SOC 別の副作用はなかったが，KTF 群では「神経系障害」3.9%（6 名／152 名）があった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

比較試験（17 試験，20 試験及び 19 試験），長期投与試験（18 試験）及び探索的試験（TE-01 試験）において，治療期間中に死亡，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）（2.7.4.2.1.3）。また，その他の重要な有害事象は「2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象」にその詳細を記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 臨床検査値の異常変動（有害事象）（統合解析による投与群の比較）

比較試験（17 試験，20 試験及び 19 試験）及び長期投与試験（18 試験）を統合した有害事象及び副作用における SOC 別の「臨床検査」について，SOC が臨床検査の PT 項目別に発現被験者数並びに発現率をそれぞれ表 2.7.4.3-1 及び表 2.7.4.3-2 に示した。

本試験は小児を対象としており，血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査については，用いた測定法に対する明確な基準値はなかったことから基準値は設けず，治験責任（分担）医師 の判断で臨床検査値の変動について有害事象としての取り上げの要否を決定した。

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 KTF 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 KTF 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,臨床上問題となる変動ではないと考えられた.

表 2.7.4.3－1 有害事象の内訳（臨床検査）（MedDRA/J SOC・PT）

投与群		プラセボ群全体		20mg/日群全体		KTF群		TAU-284-17		TAU-284-20		TAU-284-19	TAU-284-18
		(N=395)		(N=615)		(N=152)		プラセボ群	10mg/日群	20mg/日群	プラセボ群	20mg/日群	20mg/日群
被験者数	PT (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	(N=163)	(N=161)	(N=166)	(N=232)	(N=240)	(N=151)
SOC	PT (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	n(%) ^{c)}	n(%) ^{c)}	n(%) ^{c)}	n(%) ^{c)}	n(%) ^{c)}	n(%) ^{c)}
臨床検査		15	13(3.3)	15	14(2.3)	4	4(2.6)	7(4.3)	3(1.9)	3(1.8)	6(2.6)	7(2.9)	2(1.3)
	尿中血陽性	4	4(1.0)	4	4(0.7)	1	1(0.7)	0	0	1(0.6)	4(1.7)	2(0.8)	1(0.7)
	肝機能検査異常	1	1(0.3)	3	3(0.5)	0	0	1(0.6)	0	0	0	1(0.4)	0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2	2(0.3)	0	0	0	1(0.6)	1(0.6)	0	1(0.4)	0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1	1(0.2)	2	2(1.3)	0	1(0.6)	0	0	1(0.4)	0
	尿中蛋白陽性	4	4(1.0)	1	1(0.2)	0	0	2(1.2)	2(1.2)	0	2(0.9)	1(0.4)	0
	血中アルカリホスファターゼ増加	2	2(0.5)	1	1(0.2)	0	0	2(1.2)	0	1(0.6)	0	0	0
	血中尿素増加	1	1(0.3)	1	1(0.2)	0	0	1(0.6)	0	0	0	1(0.4)	0
	白血球数増加	0	0	1	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	1(0.4)	0
	検査結果偽陽性	0	0	1	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7)
	尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	1	1(0.7)	0	0	0	0	0	0
	血中ビリルビン増加	2	2(0.5)	0	0	0	0	2(1.2)	0	0	0	0	0
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	0	0	0

a)表示順：SOC,IAO, PT 20mg/日群全体のn降順, KTF群のn降順, プラセボ群全体のn降順 同数 PT code昇順)

b) #: 発現件数, c) n : 発現被験者数 ; % : Nに基づいた発現割合

[5.3.5.3－2 S02a] より引用（一部改変）

表 2.7.4.3－2 副作用の内訳（臨床検査）（MedDRA/J SOC・PT）

投与群		プラセボ群全体		20mg/日群全体		KTF群		TAU-284-17		TAU-284-20		TAU-284-19	TAU-284-18
		(N=395)		(N=615)		(N=152)		プラセボ群	10mg/日群	20mg/日群	プラセボ群	20mg/日群	20mg/日群
被験者数	PT (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	(N=163)	(N=161)	(N=166)	(N=232)	(N=240)	(N=151)
SOC	PT (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	n(%) ^{c)}	n(%) ^{c)}	n(%) ^{c)}	n(%) ^{c)}	n(%) ^{c)}	n(%) ^{c)}
臨床検査		12	10(2.5)	8	7(1.1)	2	2(1.3)	6(3.7)	1(0.6)	2(1.2)	4(1.7)	4(1.7)	0
	肝機能検査異常	1	1(0.3)	2	2(0.3)	0	0	1(0.6)	0	0	0	1(0.4)	0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2	2(0.3)	0	0	0	1(0.6)	1(0.6)	0	1(0.4)	0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1	1(0.2)	2	2(1.3)	0	1(0.6)	0	0	1(0.4)	0
	尿中血陽性	3	3(0.8)	1	1(0.2)	0	0	0	0	0	3(1.3)	1(0.4)	0
	血中アルカリホスファターゼ増加	2	2(0.5)	1	1(0.2)	0	0	2(1.2)	0	1(0.6)	0	0	0
	白血球数増加	0	0	1	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	1(0.4)	0
	血中ビリルビン増加	2	2(0.5)	0	0	0	0	2(1.2)	0	0	0	0	0
	尿中蛋白陽性	2	2(0.5)	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	1(0.4)	0	0
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	0	0	0
	血中尿素増加	1	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	0	0	0

a)表示順：SOC,IAO, PT 20mg/日群全体のn降順, KTF群のn降順, プラセボ群全体のn降順 同数 PT code昇順)

b) #: 発現件数, c) n : 発現被験者数 ; % : Nに基づいた発現割合

[5.3.5.3－2 表 S02b] より引用（一部改変）

2.7.4.3.2 臨床検査値平均変化量の比較（統合解析による投与群の比較）

比較試験（17 試験，20 試験及び 19 試験）及び長期投与試験（18 試験）を統合した血液学的検査の要約を表 2.7.4.7-14，血液生化学検査の要約を表 2.7.4.7-15，尿検査（定性）の要約を表 2.7.4.7-16，尿検査（定性）のシフトテーブルを表 2.7.4.7-17 に示した。

また，20 mg/日群全体の臨床検査値変動を小児の臨床検査基準範囲（新しい小児の臨床検査基準値ポケットガイド）[7] を用いて，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に該当した臨床検査項目の一覧を表 2.7.4.3-3 に示した。

上記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。

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。

表 2.7.4.3-3 臨床検査の要約（臨床的に意味があると考えられる異常）

検査項目	臨床的に意味があると考えられる 異常の基準	20mg/日群全体 N=615	
		評価被験者数 ^{a)}	n(%)
赤血球数	$\leq 250 \times 10^4 / \mu\text{L}$, $\geq 600 \times 10^4 / \mu\text{L}$	610	0
ヘモグロビン量	$\leq 10.0 \text{ g/dL}$ (<12歳) $\leq 11.5 \text{ g/dL}$ (12歳 $\leq$, 男性) $\leq 9.5 \text{ g/dL}$ (12歳 $\leq$, 女性)	607	0
ヘマトクリット値	$\leq 35.0 \%$ (<12歳, 男性) $\leq 37.0 \%$ (12歳 $\leq$, 男性) $\leq 32.0 \%$ (女性)	567	26(4.6)
白血球数	$\leq 3000 / \mu\text{L}$, $\geq 16000 / \mu\text{L}$	610	1(0.2)
血小板数	$\leq 10 \times 10^4 / \mu\text{L}$, $\geq 70 \times 10^4 / \mu\text{L}$	611	0
AST(GOT)	$> 3 \text{ ULN}$	611	0
ALT(GPT)	$> 3 \text{ ULN}$	610	0
ALP	$> 1.5 \text{ ULN}$	611	0
LDH	$> 1.5 \text{ ULN}$	611	0
γ -GTP	$> 3 \text{ ULN}$	611	0
総蛋白	$> 1.5 \text{ ULN}$	611	0
総コレステロール	$\geq 298 \text{ mg/dL}$	611	1(0.2)
総ビリルビン	$> 1.5 \text{ ULN}$	607	1(0.2)
尿素窒素(BUN)	$\geq 45 \text{ mg/dL}$	611	0
血清クレアチニン	$\geq 1.7 \text{ mg/dL}$	611	0
Na	$\leq 129 \text{ mEq/L}$, $\geq 160 \text{ mEq/L}$	611	0
K	$< 3 \text{ mEq/L}$, $\geq 5.5 \text{ mEq/L}$	611	0
Cl	$< 80 \text{ mEq/L}$, $> 115 \text{ mEq/L}$	611	0
尿糖	Baselineから2 unit 以上の増加	613	1(0.2)
尿蛋白	Baselineから2 unit 以上の増加	613	18(2.9)
尿ウロビリノーゲン	Baselineから2 unit 以上の増加	613	0
尿潜血	Baselineから2 unit 以上の増加	613	26(4.2)

a)投与開始前の検査値（Baseline）が基準範囲内にあった被験者数

[5.3.5.3-2 表 S08] より引用

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

比較試験（17 試験，20 試験及び 19 試験），長期投与試験（18 試験）及び探索的試験（TE-01 試験）において，バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目は特に設定しなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

比較試験（17 試験，20 試験及び 19 試験）及び長期投与試験（18 試験）を統合した 20 mg/日群全体において，有害事象及び副作用を性別，年齢，体重別に検討した。

有害事象及び副作用について，全体及び MedDRA/J における SOC 別，SOC・PT 別の性別，年齢，体重で層別した発現被験者数，発現率をそれぞれ表 2.7.4.7-18，表 2.7.4.7-19 に示した。

有害事象発現率は，性別では男性 21.5%（73 名／339 名），女性 21.4%（59 名／276 名）であり差はなかった。年齢区分別では 10 歳未満 27.2%（61 名／224 名），10 歳以上 13 歳未満 19.2%（44 名／229 名），13 歳以上 16.7%（27 名／162 名）であり，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，かつ他の年齢区分より 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。また，体重区分別では 30 kg 未満 23.0%（50 名／217 名），30 kg 以上 40 kg 未満 21.4%（33 名／154 名），40 kg 以上 50 kg 未満 20.5%（31 名／151 名），50 kg 以上 19.4%（18 名／93 名）であり，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。

副作用の発現率は，性別では男性 3.2%（11 名／339 名），女性 1.1%（3 名／276 名）であった。年齢区分別では 10 歳未満 2.7%（6 名／224 名），10 歳以上 13 歳未満 2.2%（5 名／229 名），13 歳以上 1.9%（3 名／162 名）であった。また，体重区分別では 30 kg 未満 1.4%（3 名／217 名），30 kg 以上 40 kg 未満 2.6%（4 名／154 名），40 kg 以上 50 kg 未満 3.3%（5 名／151 名），50 kg 以上 2.2%（2 名／93 名）であった。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 30 kg 未満及び 30 kg 以上 40 kg 未満に多かった。

副作用の発現率がやや高かった「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。

2.7.4.5.2 外因性要因

TAU-284 は有害事象が少ないため、併用薬使用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。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

TAU-284 の薬物相互作用については、TAU-284 の初回承認申請時に検討済みであるため、新たな検討は行っていない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

TAU-284 の妊娠及び授乳時の使用については検討していない。

2.7.4.5.5 過量投与

比較試験（17 試験、20 試験及び 19 試験）、長期投与試験（18 試験）及び探索的試験（TE-01 試験）において、本項に関する情報は得られていない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

比較試験（17 試験、20 試験及び 19 試験）、長期投与試験（18 試験）及び探索的試験（TE-01 試験）において、本項に関する情報は得られていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

比較試験（17 試験、20 試験及び 19 試験）、長期投与試験（18 試験）及び探索的試験（TE-01 試験）において、本項に関する情報は得られていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

比較試験（17 試験、20 試験及び 19 試験）、長期投与試験（18 試験）及び探索的試験（TE-01 試験）において、本項に関する情報は得られていない。

2.7.4.6 市販後データ

市販後の安全性情報に関しては、使用実態下での副作用の発生状況をはじめとした安全性及び有効性を把握することを目的とし、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[®]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。本調査において、安全性解析対象症例4453名中、副作用が報告されたのは89名（2.00%）であり、その主なものは、「傾眠」59件（1.32%）等であった。

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[®]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と共に、タリオン[®]錠に対する安全性、有効性を把握することを目的として、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。本項では、使用成績調査の236名及び特定使用成績調査（小児）の1316名の15歳未満の小児の安全性を検討した結果を記載した。

(1) 使用成績調査

使用成績調査における年齢分布を表2.7.4.6-1に示した。参考として特定使用成績調査（小児）の年齢分布も併せて記載した。

年齢分布は「3歳以上～7歳未満」が7名、「7歳以上～12歳未満」が105名、「12歳以上～15歳未満」が124名であった。

表 2.7.4.6-1 小児（15歳未満）の年齢分布
—使用成績調査、特定使用成績調査（小児）—

年齢	症例数		
	使用成績調査	特定使用成績調査（小児）	合計
3歳以上～7歳未満	7名	27名	34名
7歳以上～12歳未満	105名	674名	779名
12歳以上～15歳未満	124名	615名	739名
計	236名	1316名	1552名

[5.3.6-1 表5-11] より引用

使用成績調査における副作用の発現率を表2.7.4.6-2に示した。参考として特定使用成績調査（小児）の副作用の発現率も併せて記載した。

使用成績調査では、小児患者（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）と比較して差は認められなかった（Fisher 直接法： $p=1.000$ ）。また、特定使用成績調査（小児）での副作用の発現率は1.06%（14名／1316名）であった。

使用成績調査及び特定使用成績調査（小児）を合計した集計では、小児患者（15歳未満）の副作用の発現率は1.16%（18名／1552名）であり、15歳以上の年齢層の副作用発現率より低かった（Fisher 直接法： $p=0.033$ ）。

表 2.7.4.6-2 小児（15 歳未満）の副作用発現率

—使用成績調査，特定使用成績調査（小児）—

調査の種類	年 齢	症例数	副作用発現 例数（件数）	副作用発現 症例率（%）	検定 Fisher 直接法
使用成績調査	15 歳未満	236	4（4）	1.69	P=1.000
	15 歳以上	4217	85（91）	2.02	
特定使用成績調査（小児）	15 歳未満	1316	14（14）	1.06	—
合計	15 歳未満	1552	18（18）	1.16	P=0.033
	15 歳以上	4217	85（91）	2.02	

[5.3.6-1 表 5-10] より引用

使用成績調査における SOC 別の副作用の内訳を表 2.7.4.6-3 に示した。

小児（15 歳未満）の副作用は，器官別大分類別にみると「神経系障害（傾眠）」1.27%（3 名／236 名）及び「胃腸障害（舌炎）」0.42%（1 名／236 名）であり，程度はいずれも「軽微」であった。また，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。

表 2.7.4.6-3 年齢 15 歳未満及び 15 歳以上の副作用の内訳（SOC 別） —使用成績調査—

	症例 数	例数	件数	眼障害	胃腸障害	全身障害 および投 与局所様 態	神経系 障害	呼吸器胸 郭および 縦隔障害	皮膚およ び皮下組 織障害
				発現症例数（%）					
15 歳未満	236	4	4	0（0.00）	1（0.42）	0（0.00）	3（1.27）	0（0.00）	0（0.00）
15 歳以上	4217	85	91	2（0.05）	10（0.24）	7（0.17）	62（1.47）	1（0.02）	6（0.14）

[5.3.6-1 表 5-12] より引用

(2) 特定使用成績調査（小児）

安全性解析対象症例 1316 名中，副作用は 14 名（14 件）に認められ，副作用発現率は 1.06%（14 名／1316 名）であり，使用成績調査（アレルギー性鼻炎）での副作用発現率 1.50%（42 名／2796 名）とほぼ同率であった。主な副作用は「傾眠」が 0.38%（5 名／1316 名），「口渇」及び「蕁麻疹」が各 0.15%（2 名／1316 名）であり，いずれの副作用も重篤なものはなかった。

1) 患者背景

安全性解析対象症例 1316 名の患者背景因子を表 2.7.4.7-20 に示した。主な項目については以下のとおりである。

特定使用成績調査（小児）で報告された年齢は，「7 歳未満」2.05%（27 名／1316 名），「7 歳以上～12 歳未満」51.22%（674 名／1316 名），「12 歳以上～15 歳未満」46.73%（615 名／1316 名）であった（最年少は 5 歳であった）。投与期間の平均値は 40.09 日（最大 327 日）であっ

た。また、4週間以上の長期投与が行われた症例は615名とほぼ半数を占めた。

2) 年齢別でのタリオン®錠の平均1日投与量

タリオン®錠の平均1日投与量は、表 2.7.4.7-20 に示したとおり、成人の通常用量である「20 mg/日」が73.39% (960名/1308名)、その半量の「10 mg/日」が23.78% (311名/1308名)と両方で約97%を占めた。また、10 mg/日、20 mg/日以外の投与量は、5 mg/日が1名、10 mg/日超～20 mg/日未満が34名、40 mg/日が2名であった。なお、40 mg/日の2名(8歳及び13歳)はいずれも重症であった。

年齢別でのタリオン®錠の平均1日投与量の分布を図 2.7.4.6-1 に示した。7歳以下で10 mg/日投与が多く認められたが、8歳からは20 mg/日投与の例数が10 mg/日投与を上回った。

また、8～14歳における20 mg/日投与の占める割合は、51.67～90.61%であり、年齢の上昇とともに20 mg/日投与の増加がみられた。

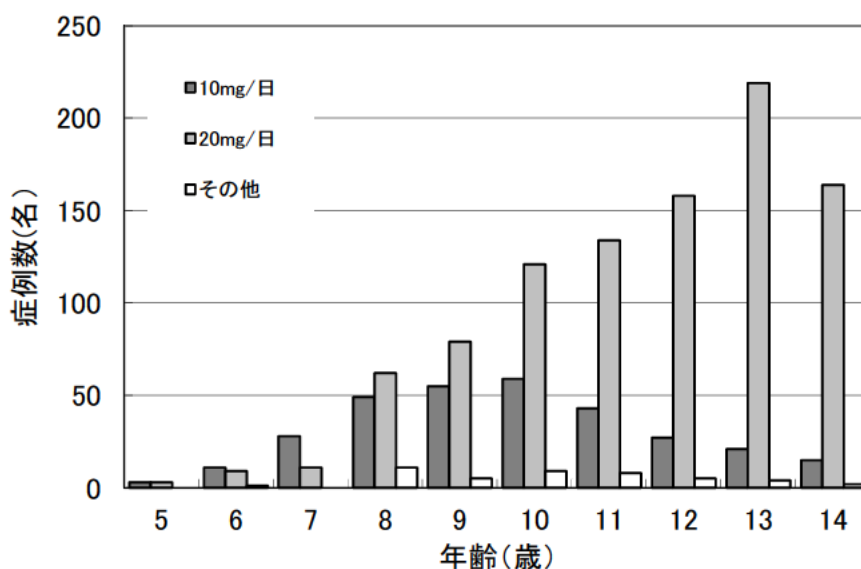


図 2.7.4.6-1 年齢と平均1日投与量との関係 —特定使用成績調査(小児)—
[5.3.6-1 図 2-2)-2] より引用

3) 体重区分別でのタリオン®錠平均1日投与量

本調査で体重が測定されたのは856名であった。表 2.7.4.7-20 に示すとおり、体重の分布は30kg以上～40kg未満の35.98% (308名/856名)が最も多く、次いで40kg以上～50kg未満の27.45% (235名/856名)、20kg以上～30kg未満の20.33% (174名/856名)の順であった。

体重区分別でのタリオン®錠の平均1日投与量の分布を図 2.7.4.6-2 に示した。20 kg以上～30 kg未満での平均1日投与量は10 mg/日投与と20 mg/日投与の症例数が近似していたが、30 kg以上～40 kg未満からは20 mg/日投与が増加し、30 kg以上における20 mg/日投与の占める割合は、約70%～100%であり、体重の増加とともに20 mg/日投与の増加がみられた。

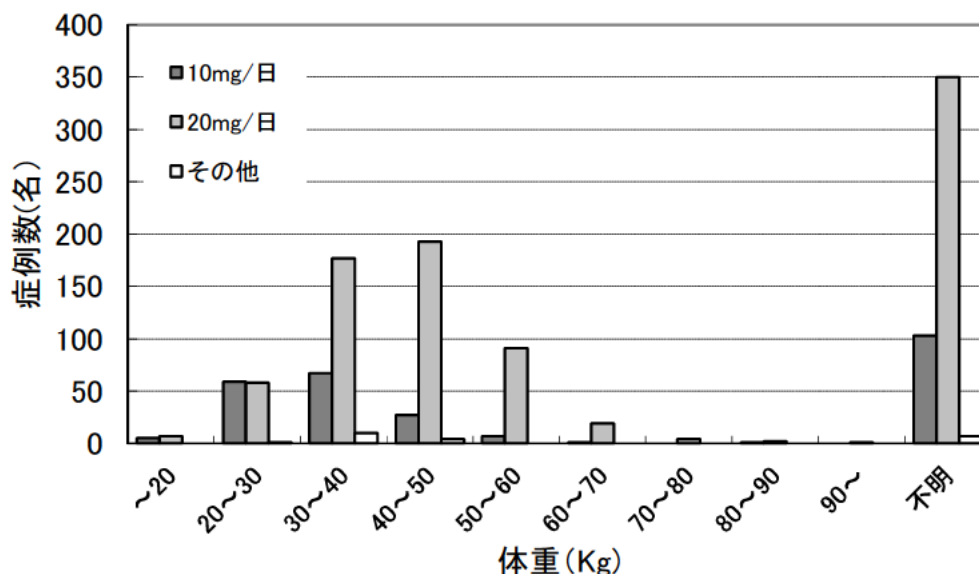


図 2.7.4.6-2 体重区分と平均 1 日投与量との関係 —特定使用成績調査（小児）—
[5.3.6-1 図 2-2)-3] より引用

また、体重あたりの平均 1 日投与量の分布は表 2.7.4.7-20 に示すとおり、成人の通常用量 20 mg を体重 50～60 kg で換算した場合の通常用量 (0.3 mg/kg 以上～0.4 mg/kg 未満) で 20.24%、通常用量より少ない (0.3 mg/kg 未満) 場合で 10.24%、通常用量より多い (0.4 mg/kg 以上) 場合で 69.53%であった。

4) 安全性について

a) 副作用発現状況

安全性解析対象症例 1316 名中、副作用は 14 名 (14 件) に認められた。副作用発現率は 1.06% (14 名/1316 名) であり、使用成績調査 (アレルギー性鼻炎) での副作用発現率 1.50% (42 名/2796 名) とほぼ同率であった。

主な副作用は、表 2.7.4.6-4 に示すとおり、「傾眠」が 0.38% (5 名)、「口渇」が 0.15% (2 名)、「蕁麻疹」が 0.15% (2 名) 等であった。これらの副作用の程度 (重篤性) はいずれも軽微であり、「鼻乾燥」を除き、タリオン®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。

表 2.7.4.6-4 副作用の一覧 —特定使用成績調査（小児）—

副作用 (PT)	性別	年齢	投与前 重症度	合併症	重篤性	副作用 発現時期 (日後)	副作用 発現時 用量 (/日)	処置	転帰
傾眠	男	12	軽症	急性中耳炎	軽微	7	10mg×2	中止	回復
傾眠	男	13	軽症	無	軽微	1	10mg×2	中止	回復
傾眠	女	13	中等症	無	軽微	1	10mg×2	中止	回復
傾眠	女	14	軽症	無	軽微	0	10mg×2	中止	回復
傾眠	女	14	中等症	無	軽微	0	10mg×2	中止	回復
口渇	男	10	中等症	慢性副鼻腔炎	軽微	12	10mg×2	減量	不明**
口渇	女	12	中等症	無	軽微	11	10mg×2	継続	軽快
蕁麻疹	女	7	軽症	無	軽微	3	10mg×2	中止	軽快
蕁麻疹	女	8	中等症	滲出性中耳炎	軽微	6	不明*	中止	回復
異常感	女	7	中等症	無	軽微	0	5mg×2	中止	回復
腹痛	女	8	中等症	無	軽微	7	5mg×2	中止	回復
発疹	女	10	中等症	無	軽微	23	10mg×2	中止	回復
鼻乾燥	男	14	軽症	副鼻腔炎	軽微	54	10mg×2	継続	回復
下痢	女	8	中等症	アレルギー性 結膜炎	軽微	3	10mg×2	継続	回復

*1 回の投与量は症状により 5～10 mg の間で増減指示，1 日 2 回投与

**副作用発現以降来院せず

副作用用語は，MedDRA/J version9.0 を使用した．

[5.3.6-1 表 2-2)-5] より引用

b) 副作用発現に影響を与える要因の検討

安全性解析対象症例 1316 名について，患者背景別での副作用集計・解析の結果を表 2.7.4.6-5 に示した．副作用発現率の比較検討には副作用例数が少ないため Fisher の直接法を用い，有意水準は 5% とした．

安全性に影響を与えると考えられる患者背景要因のうち，有意差が認められた項目は，「性別」の 1 項目であった．男性の副作用発現率は 0.51%（4 名／786 名）で，女性の 1.89%（10 名／530 名）に比べて低かった．性別の副作用発現率に差が認められた理由は不明であるが，女性での副作用発現率は 2% にも満たず，副作用も「傾眠」3 名，「蕁麻疹」2 名等でいずれも軽微であり，臨床上，特に問題がないものと考えられた．

表 2.7.4.6-5 副作用の層別解析 —特定使用成績調査（小児）—（1/2）

			症例数	副作用	検定 (Fisherの直接法)
				有	
総症例数			1316	14 (1.06)	
性別	男		786	4 (0.51)	p=0.025
	女		530	10 (1.89)	
年齢	7歳未満		27	0 (0.00)	p=1.000
	7歳以上～12歳未満		674	7 (1.04)	
	12歳以上～15歳未満		615	7 (1.14)	
診断名	通年性アレルギー性鼻炎		658	9 (1.37)	p=0.652
	通年性＋季節性アレルギー性鼻炎		108	0 (0.00)	
	季節性アレルギー性鼻炎		550	5 (0.91)	
投与前重症度	軽症		250	5 (2.00)	p=0.068
	中等症		728	9 (1.24)	
	重症		322	0 (0.00)	
	最重症		16	0 (0.00)	
主抗原名内訳	ハウスダスト	無	296	1 (0.34)	p=1.000
		有	426	2 (0.47)	
		不明	594	11	
	ダニ	無	505	1 (0.20)	p=0.216
		有	217	2 (0.92)	
		不明	594	11	
	スギ	無	286	1 (0.35)	p=1.000
		有	436	2 (0.46)	
		不明	594	11	
罹病期間		1年未満	256	3 (1.17)	p=0.293
		1年以上～3年未満	209	1 (0.48)	
		3年以上	383	8 (2.09)	
		不明	468	2	
既往歴の有無		無	1160	13 (1.12)	p=1.000
		有	156	1 (0.64)	
合併症の有無		無	808	9 (1.11)	p=1.000
		有	508	5 (0.98)	
合併症内訳	副鼻腔炎	無	1033	12 (1.16)	p=0.746
		有	283	2 (0.71)	
	気管支喘息	無	1243	14 (1.13)	p=1.000
		有	73	0 (0.00)	
	アレルギー性結膜炎	無	1263	13 (1.03)	p=0.439
		有	53	1 (1.89)	
	アトピー性皮膚炎	無	1299	14 (1.08)	p=1.000
		有	17	0 (0.00)	
併用薬の有無		無	311	4 (1.29)	p=0.751
		有	1005	10 (1.00)	
併用薬内訳	副腎皮質ホルモン剤 (外用剤)	無	1006	10 (0.99)	p=0.751
		有	310	4 (1.29)	
	抗ヒスタミン剤	無	1138	14 (1.23)	p=0.238
		有	178	0 (0.00)	
	アレルギー用剤 (内服剤)	無	1201	14 (1.17)	p=0.626
		有	115	0 (0.00)	
	副腎皮質ホルモン剤 (内服剤)	無	1246	13 (1.04)	p=0.537
		有	70	1 (1.43)	
	アレルギー用剤 (外用剤)	無	1218	12 (0.99)	p=0.280
		有	98	2 (2.04)	

表 2.7.4.6-5 副作用の層別解析 —特定使用成績調査（小児）—（2/2）

		症例数	副作用	検定 (Fisherの直接法)
			有	
総症例数		1316	14 (1.06)	
平均 1 日投与量	5mg	1	0 (0.00)	p=0.351
	10mg	311	2 (0.64)	
	10mg超～20mg未満	34	1 (2.94)	
	20mg	960	9 (0.94)	
	40mg	2	0 (0.00)	
	不明	8	2	
体重	20kg未満	12	1 (8.33)	p=0.365
	20kg以上～30kg未満	174	1 (0.57)	
	30kg以上～40kg未満	308	5 (1.62)	
	40kg以上～50kg未満	235	4 (1.70)	
	50kg以上～60kg未満	99	2 (2.02)	
	60kg以上	28	0 (0.00)	
	不明	460	1	
体重あたりの平均 1 日投与量	0.3mg/kg未満	87	0 (0.00)	p=0.587
	0.3mg/kg以上～0.4mg/kg未満	172	3 (1.74)	
	0.4mg/kg以上	591	9 (1.52)	
	不明	466	2	
投与期間	1週間未満	1314	7 (0.53)	調査症例数は 累積につき 検定せず
	1週間以上～2週間未満	1249	4 (0.32)	
	2週間以上～4週間未満	981	1 (0.10)	
	4週間以上～6週間未満	615	0 (0.00)	
	6週間以上～8週間未満	438	1 (0.23)	
	8週間以上～16週間未満	305	0 (0.00)	
	16週間以上	91	0 (0.00)	
	不明	2	1	
総投与量	140mg未満	1308	8 (0.61)	調査症例数は 累積につき 検定せず
	140mg以上～280mg未満	1184	2 (0.17)	
	280mg以上～560mg未満	895	1 (0.11)	
	560mg以上～1120mg未満	551	1 (0.18)	
	1120mg以上～2240mg未満	222	0 (0.00)	
	2240mg以上	63	0 (0.00)	
	不明	8	2	

[5.3.6-1 別紙2-2)-1] より引用

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 17 試験 背景因子の要約 (FAS) (1/2)

- 1) χ^2 検定
 2) Kruskal-Wallis 検定
 3) 一元配置分散分析

被験者背景		投与群			計	検定
		プラセボ群	10mg/日群	20mg/日群		
被験者数		163	161	166	490	
性別, n (%)	男性	91(55.8)	99(61.5)	102(61.4)	292(59.6)	p=0.488 1)
	女性	72(44.2)	62(38.5)	64(38.6)	198(40.4)	
同意取得時年齢(歳)	例数	163	161	166	490	p=0.682 3)
	平均値(SD)	11.2(2.5)	11.2(2.5)	11.4(2.3)	11.2(2.4)	
	中央値	12.0	11.0	11.0	11.0	
	最小値,最大値	7,15	7,15	7,15	7,15	
	<10	50(30.7)	50(31.1)	37(22.3)	137(28.0)	p=0.583 2)
	10<=, <13	56(34.4)	52(32.3)	70(42.2)	178(36.3)	
	13<=	57(35.0)	59(36.6)	59(35.5)	175(35.7)	
登録時の身長(cm)	例数	163	161	166	490	p=0.640 3)
	平均値(SD)	145.61(15.69)	145.84(15.95)	147.11(14.77)	146.19(15.46)	
	中央値	149.00	147.00	147.60	148.00	
	最小値,最大値	110.0,182.0	111.6,183.3	116.0,181.0	110.0,183.3	
登録時の体重(kg)	例数	163	161	166	490	p=0.809 3)
	平均値(SD)	39.60(12.64)	39.11(12.17)	39.99(11.81)	39.57(12.19)	
	中央値	39.00	38.00	40.00	39.00	
	最小値,最大値	20.0,78.0	20.4,85.4	20.4,74.0	20.0,85.4	
	20<=, <30	45(27.6)	40(24.8)	39(23.5)	124(25.3)	p=0.769 2)
	30<=, <40	41(25.2)	48(29.8)	42(25.3)	131(26.7)	
	40<=, <50	41(25.2)	46(28.6)	56(33.7)	143(29.2)	
	50<=, <60	26(16.0)	18(11.2)	18(10.8)	62(12.7)	
	60<=	10(6.1)	9(5.6)	11(6.6)	30(6.1)	
原疾患の罹病期間(年)	例数	163	161	166	490	p=0.390 3)
	平均値(SD)	3.90(3.36)	3.40(3.25)	3.61(3.24)	3.63(3.28)	
	中央値	3.40	2.50	3.30	3.20	
	最小値,最大値	0.0,13.8	0.0,12.8	0.0,12.8	0.0,13.8	
	<1	48(29.4)	48(29.8)	55(33.1)	151(30.8)	p=0.523 2)
	1<=, <3	25(15.3)	39(24.2)	21(12.7)	85(17.3)	
	3<=	90(55.2)	74(46.0)	90(54.2)	254(51.8)	
原疾患の病型, n (%)	くしゃみ/鼻漏型	105(64.4)	100(62.1)	103(62.0)	308(62.9)	p=0.270 1)
	鼻閉型	13(8.0)	7(4.3)	17(10.2)	37(7.6)	
	完全型	45(27.6)	54(33.5)	46(27.7)	145(29.6)	
合併症, n (%)	有	79(48.5)	76(47.2)	82(49.4)	237(48.4)	p=0.924 1)
	無	84(51.5)	85(52.8)	84(50.6)	253(51.6)	
	小児気管支喘息	4(5.1)	4(5.3)	2(2.4)	10(4.2)	
	蕁麻疹	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	
	アトピー性皮膚炎	12(15.2)	9(11.8)	7(8.5)	28(11.8)	
既往歴 (アレルギー性), n (%)	アレルギー性結膜炎	26(32.9)	25(32.9)	28(34.1)	79(33.3)	p=0.463 1)
	その他	59(74.7)	57(75.0)	61(74.4)	177(74.7)	
	有	53(32.5)	44(27.3)	55(33.1)	152(31.0)	
	無	110(67.5)	117(72.7)	111(66.9)	338(69.0)	
	小児気管支喘息	23(43.4)	16(36.4)	26(47.3)	65(42.8)	
	アトピー性皮膚炎	14(26.4)	10(22.7)	8(14.5)	32(21.1)	
	アレルギー性結膜炎	28(52.8)	21(47.7)	30(54.5)	79(52.0)	
	薬物アレルギー	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	食物アレルギー	3(5.7)	2(4.5)	4(7.3)	9(5.9)	
	その他	2(3.8)	4(9.1)	2(3.6)	8(5.3)	
特異的減感作療法 実施経験, n (%)	有	2(1.2)	1(0.6)	1(0.6)	4(0.8)	p=0.775 1)
	無	161(98.8)	160(99.4)	165(99.4)	486(99.2)	
非特異的変調療法 実施経験, n (%)	有	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	-
	無	163(100.0)	161(100.0)	166(100.0)	490(100.0)	

表 2.7.4.7-1 17 試験 背景因子の要約 (FAS) (2/2)

- 1) χ^2 検定
 2) Kruskal-Wallis 検定
 3) 一元配置分散分析

被験者背景		投与群			計	検定
被験者数		プラセボ群	10mg/日群	20mg/日群		
		163	161	166	490	
鼻の3主徴合計スコア	例数	163	161	166	490	p=0.680 3)
	平均値(SD)	5.6(1.3)	5.6(1.3)	5.5(1.2)	5.6(1.2)	
	中央値	5.0	5.0	5.0	5.0	
	最小値,最大値	4.9	4.9	4.8	4.9	
	4<=,<6	82(50.3)	88(54.7)	85(51.2)	255(52.0)	p=0.888 2)
	6<=,<8	68(41.7)	56(34.8)	71(42.8)	195(39.8)	
	8<=,<9	13(8.0)	17(10.6)	10(6.0)	40(8.2)	
くしゃみ発作スコア	例数	163	161	166	490	p=0.209 3)
	平均値(SD)	1.4(0.8)	1.4(0.8)	1.3(0.8)	1.4(0.8)	
	中央値	1.0	1.0	1.0	1.0	
	最小値,最大値	0.3	0.3	0.3	0.3	
鼻汁スコア	例数	163	161	166	490	p=0.584 3)
	平均値(SD)	2.3(0.5)	2.3(0.4)	2.3(0.5)	2.3(0.5)	
	中央値	2.0	2.0	2.0	2.0	
	最小値,最大値	1.3	2.3	2.3	1.3	
鼻閉スコア	例数	163	161	166	490	p=0.781 3)
	平均値(SD)	1.6(0.7)	1.6(0.7)	1.6(0.7)	1.6(0.7)	
	中央値	2.0	2.0	2.0	2.0	
	最小値,最大値	0.3	0.3	0.3	0.3	
日常生活の支障度スコア	例数	163	161	166	490	p=0.180 3)
	平均値(SD)	1.2(0.7)	1.2(0.8)	1.1(0.7)	1.1(0.7)	
	中央値	1.0	1.0	1.0	1.0	
	最小値,最大値	0.3	0.3	0.3	0.3	
重症度スコア, n (%)	中等症	94(57.7)	106(65.8)	98(59.0)	298(60.8)	p=0.272 1)
	重症	69(42.3)	55(34.2)	68(41.0)	192(39.2)	

[5.3.5.1-1 表 11.2-1] より引用

表 2.7.4.7-2 20 試験 背景因子の要約 (FAS) (1/2)

1) Fisherの直接確率
 2) 2標本t検定
 3) Wilcoxon 2標本検定

被験者背景		投与群		計	検定
		プラセボ群	20mg/日群		
FAS 被験者数, N		232	240	472	
性別, n(%)	男性	140(60.3)	132(55.0)	272(57.6)	p=0.264 1)
	女性	92(39.7)	108(45.0)	200(42.4)	
同意取得時年齢(歳), n(%)	N	232	240	472	p=0.834 2)
	Mean(SD)	10.4(2.4)	10.3(2.4)	10.4(2.4)	
	Median	10.0	10.0	10.0	
	Range	(7,15)	(7,15)	(7,15)	
	<10	103(44.4)	103(42.9)	206(43.6)	
	10<=, <13	81(34.9)	83(34.6)	164(34.7)	
	13<=	48(20.7)	54(22.5)	102(21.6)	
登録時の身長(cm)	N	232	240	472	p=0.913 2)
	Mean(SD)	140.86(14.56)	140.71(14.59)	140.78(14.56)	
	Median	139.75	138.70	139.25	
	Range	(111.4, 176.3)	(106.0, 182.3)	(106.0, 182.3)	
登録時の体重(kg), n(%)	N	232	240	472	p=0.963 2)
	Mean(SD)	35.48(11.32)	35.43(11.94)	35.46(11.63)	
	Median	32.50	31.55	32.05	
	Range	(18.5, 86.0)	(18.3, 79.9)	(18.3, 86.0)	
	<30	94(40.5)	108(45.0)	202(42.8)	
	30<=, <40	65(28.0)	52(21.7)	117(24.8)	
	40<=, <50	48(20.7)	50(20.8)	98(20.8)	
	50<=, <60	17(7.3)	20(8.3)	37(7.8)	
	60<=	8(3.4)	10(4.2)	18(3.8)	
原疾患の罹病期間(年), n(%)	<1	99(42.7)	103(42.9)	202(42.8)	p=0.422 3)
	1<=, <3	45(19.4)	62(25.8)	107(22.7)	
	3<=	88(37.9)	75(31.3)	163(34.5)	
原疾患の病型, n(%)	くしゃみ/鼻漏型	116(50.0)	128(53.3)	244(51.7)	
	鼻閉型	9(3.9)	14(5.8)	23(4.9)	
	完全型	107(46.1)	98(40.8)	205(43.4)	
合併症, n(%)	有	122(52.6)	134(55.8)	256(54.2)	p=0.518 1)
	無	110(47.4)	106(44.2)	216(45.8)	
	気管支喘息	6(2.6)	6(2.5)	12(2.5)	
	アトピー性皮膚炎	25(10.8)	16(6.7)	41(8.7)	
	アレルギー性結膜炎	58(25.0)	66(27.5)	124(26.3)	
	蕁麻疹	1(0.4)	0	1(0.2)	
	その他	83(35.8)	93(38.8)	176(37.3)	
既往歴, n(%) (アレルギー性)	有	78(33.6)	83(34.6)	161(34.1)	p=0.846 1)
	無	154(66.4)	157(65.4)	311(65.9)	
	気管支喘息	40(17.2)	39(16.3)	79(16.7)	
	アトピー性皮膚炎	9(3.9)	12(5.0)	21(4.4)	
	アレルギー性結膜炎	26(11.2)	38(15.8)	64(13.6)	
	食物アレルギー	14(6.0)	9(3.8)	23(4.9)	
	その他	2(0.9)	5(2.1)	7(1.5)	
アレルギー免疫療法 実施経験, n(%)	有	1(0.4)	1(0.4)	2(0.4)	p=1.000 1)
	無	231(99.6)	239(99.6)	470(99.6)	
非特異的変調療法 実施経験, n(%)	有	0	0	0	— 1)
	無	232(100.0)	240(100.0)	472(100.0)	

表 2.7.4.7-2 20 試験 背景因子の要約 (FAS) (2/2)

被験者背景		投与群		計	検定
		プラセボ群	20mg/日群		
FAS 被験者数, N		232	240	472	
観察期間中の 鼻の3主徴合計スコア, n(%)	N	232	240	472	p=0.159 2)
	Mean(SD)	6.383(1.128)	6.533(1.194)	6.459(1.163)	
	Median	6.250	6.500	6.250	
	Range	(4.00, 9.75)	(4.00, 10.00)	(4.00, 10.00)	
	4<=, <6	70(30.2)	60(25.0)	130(27.5)	
	6<=, <8	134(57.8)	146(60.8)	280(59.3)	
	8<=, <=12	28(12.1)	34(14.2)	62(13.1)	
観察期間中の くしゃみ発作スコア	N	232	240	472	p=0.097 2)
	Mean(SD)	2.230(0.343)	2.288(0.409)	2.259(0.379)	
	Median	2.000	2.000	2.000	
	Range	(2.00, 3.50)	(2.00, 4.00)	(2.00, 4.00)	
観察期間中の 鼻汁スコア	N	232	240	472	p=0.188 2)
	Mean(SD)	2.388(0.467)	2.447(0.502)	2.418(0.485)	
	Median	2.250	2.250	2.250	
	Range	(2.00, 4.00)	(2.00, 4.00)	(2.00, 4.00)	
観察期間中の 鼻閉スコア	N	232	240	472	p=0.636 2)
	Mean(SD)	1.765(0.792)	1.799(0.763)	1.782(0.776)	
	Median	2.000	2.000	2.000	
	Range	(0.00, 3.50)	(0.00, 4.00)	(0.00, 4.00)	
観察期間中の 日常生活の支障度スコア	N	232	240	472	p=0.826 2)
	Mean(SD)	1.366(0.736)	1.351(0.781)	1.359(0.758)	
	Median	1.250	1.250	1.250	
	Range	(0.00, 3.00)	(0.00, 3.50)	(0.00, 3.50)	
観察期間中の 重症度スコア, n(%)	中等症	173(74.6)	161(67.1)	334(70.8)	p=0.067 3)
	重症	56(24.1)	73(30.4)	129(27.3)	
	最重症	3(1.3)	6(2.5)	9(1.9)	

1) Fisherの直接確率
 2) 2標本t検定
 3) Wilcoxon 2標本検定

[5.3.5.1-2 表 11.2-1] より引用

表 2.7.4.7-3 19 試験 背景因子の要約 (FAS) (1/2)

1) Fisherの直接確率
 2) 2標本t検定
 3) Wilcoxon 2標本検定

被験者背景		投与群		計	検定
		20 mg/日群	K1F群		
FAS 被験者数, N		151	152	303	
性別, n(%)	男性	72(47.7)	90(59.2)	162(53.5)	p=0.050 1)
	女性	79(52.3)	62(40.8)	141(46.5)	
同意取得時年齢(歳), n(%)	N	151	152	303	p=0.334 2)
	Mean(SD)	10.2(2.3)	10.4(2.5)	10.3(2.4)	
	Median	10.0	10.0	10.0	
	Range	(7,15)	(7,15)	(7,15)	
	<10	69(45.7)	62(40.8)	131(43.2)	
	10<=, <13	51(33.8)	54(35.5)	105(34.7)	
登録時の身長(cm)	13<=	31(20.5)	36(23.7)	67(22.1)	p=0.346 2)
	N	151	152	303	
	Mean(SD)	139.50(14.01)	141.05(14.56)	140.28(14.29)	
	Median	137.50	141.00	139.30	
	Range	(112.0, 177.2)	(107.2, 177.2)	(107.2, 177.2)	
登録時の体重(kg), n(%)	N	151	152	303	p=0.638 2)
	Mean(SD)	35.80(12.88)	36.48(12.34)	36.14(12.59)	
	Median	32.50	34.60	33.25	
	Range	(18.4, 99.4)	(17.3, 83.0)	(17.3, 99.4)	
	<30	60(39.7)	49(32.2)	109(36.0)	
	30<=, <40	39(25.8)	52(34.2)	91(30.0)	
	40<=, <50	30(19.9)	31(20.4)	61(20.1)	
	50<=, <60	16(10.6)	14(9.2)	30(9.9)	
	60<=	6(4.0)	6(3.9)	12(4.0)	
原疾患の罹病期間(年), n(%)	<1	19(12.6)	15(9.9)	34(11.2)	p=0.888 3)
	1<=, <3	11(7.3)	15(9.9)	26(8.6)	
	3<=	121(80.1)	122(80.3)	243(80.2)	
合併症, n(%)	有	80(53.0)	87(57.2)	167(55.1)	p=0.489 1)
	無	71(47.0)	65(42.8)	136(44.9)	
	気管支喘息	9(6.0)	15(9.9)	24(7.9)	
	アレルギー性鼻炎	52(34.4)	58(38.2)	110(36.3)	
	アレルギー性結膜炎	32(21.2)	36(23.7)	68(22.4)	
	その他	35(23.2)	36(23.7)	71(23.4)	
既往歴(アレルギー性), n(%)	有	46(30.5)	51(33.6)	97(32.0)	p=0.623 1)
	無	105(69.5)	101(66.4)	206(68.0)	
	気管支喘息	19(12.6)	22(14.5)	41(13.5)	
	アレルギー性鼻炎	15(9.9)	12(7.9)	27(8.9)	
	アレルギー性結膜炎	10(6.6)	9(5.9)	19(6.3)	
	食物アレルギー	10(6.6)	13(8.6)	23(7.6)	
	その他	2(1.3)	6(3.9)	8(2.6)	
除去食療法, n(%)	有	3(2.0)	14(9.2)	17(5.6)	p=0.010 1)
	無	148(98.0)	138(90.8)	286(94.4)	
前治療薬, n(%)	有	133(88.1)	130(85.5)	263(86.8)	p=0.611 1)
	無	18(11.9)	22(14.5)	40(13.2)	
顔面、頭頸部以外での外用薬による治療, n(%)	有	130(86.1)	126(82.9)	256(84.5)	
	無	21(13.9)	26(17.1)	47(15.5)	

表 2.7.4.7-3 19 試験 背景因子の要約 (FAS) (2/2)

被験者背景		投与群		計	検定	
		20 mg/日 群	KTF群			
FAS 被験者数, N		151	152	303		
投与開始前の	N	151	152	303	p=0.986	2)
治験用ロコイド軟膏の	Mean(SD)	1 463(0 609)	1 464(0 638)	1 464(0 623)		
1日使用量(6段階),n(%)	Median	1 000	1 000	1 000		
	Range	(1 00,4 00)	(1 00,5 00)	(1 00,5 00)		
	1 0<=,<2 0	97(64 2)	99(65 1)	196(64 7)		
	2 0<=,<3 0	49(32 5)	49(32 2)	98(32 3)		
	3 0<=,<4 0	3(2 0)	1(0 7)	4(1 3)		
	4 0<=,<=5 0	2(1 3)	3(2 0)	5(1 7)		
投与開始前の	N	151	152	303	p=0.705	2)
痒疹スコア,n(%)	Mean(SD)	2 418(0 457)	2 398(0 469)	2 408(0 463)		
	Median	2 330	2 000	2 330		
	Range	(2 00,3 66)	(2 00,4 00)	(2 00,4 00)		
	2 0<=,<2 5	91(60 3)	92(60 5)	183(60 4)		
	2 5<=,<3 0	18(11 9)	20(13 2)	38(12 5)		
	3 0<=,<3 5	41(27 2)	38(25 0)	79(26 1)		
	3 5<=,<=4 0	1(0 7)	2(1 3)	3(1 0)		
投与開始前の	軽微	25(16 6)	30(19 7)	55(18 2)	p=0.428	3)
重症度スコア,n(%)	軽度	83(55 0)	82(53 9)	165(54 5)		
	中等度	38(25 2)	39(25 7)	77(25 4)		
	高度	5(3 3)	1(0 7)	6(2 0)		

1) Fisherの直接確率
 2) 2標本t検定
 3) Wilcoxon 2標本検定

[5.3.5.1-3 表 11.2-1] より引用 (一部改変)

表 2.7.4.7-4 18 試験 背景因子の要約 (FAS) (1/2)

FAS 被験者数, N		58
性別, n(%)	男性	33(56.9)
	女性	25(43.1)
同意取得時年齢(歳), n(%)	N	58
	Mean(SD)	11.2(2.3)
	Median	11.0
	Range	(7,15)
	<10	15(25.9)
	10<=, <13	25(43.1)
	13<=	18(31.0)
登録時の身長(cm)	N	58
	Mean(SD)	147.19(14.33)
	Median	148.05
	Range	(112.2,180.0)
登録時の体重(kg), n(%)	N	58
	Mean(SD)	40.48(12.40)
	Median	38.10
	Range	(18.2,77.0)
	<30	10(17.2)
	30<=, <40	21(36.2)
	40<=, <50	15(25.9)
	50<=, <60	7(12.1)
原疾患の罹病期間(年), n(%)	60<=	5(8.6)
	<1	36(62.1)
	1<=, <3	12(20.7)
原疾患の病型, n(%)	3<=	10(17.2)
	くしゃみ/鼻漏型	10(17.2)
	鼻閉型	30(51.7)
合併症, n(%)	充全型	18(31.0)
	有	44(75.9)
	無	14(24.1)
	気管支喘息	3(5.2)
	アトピー性皮膚炎	1(1.7)
	アレルギー性結膜炎	17(29.3)
	蕁麻疹	0
	その他	34(58.6)
既往歴(アレルギー性), n(%)	有	19(32.8)
	無	39(67.2)
	気管支喘息	8(13.8)
	アトピー性皮膚炎	3(5.2)
	アレルギー性結膜炎	10(17.2)
	食物アレルギー	2(3.4)
	その他	3(5.2)

表 2.7.4.7-4 18 試験 背景因子の要約 (FAS) (2/2)

FAS 被験者数, N		58
アレルゲン免疫療法 実施経験, n(%)	有	0
	無	58(100.0)
非特異的変調療法 実施経験, n(%)	有	5(8.6)
	無	53(91.4)
観察期間中の 鼻の3主徴合計スコア, n(%)	N	58
	Mean(SD)	5.263(1.468)
	Median	5.000
	Range	(3.00,10.00)
	3<=,<4	9(15.5)
	4<=,<6	31(53.4)
	6<=,<8	15(25.9)
	8<=,<=12	3(5.2)
観察期間中の くしゃみ発作スコア	N	58
	Mean(SD)	1.427(0.687)
	Median	1.250
	Range	(0.25,3.75)
観察期間中の 鼻汁スコア	N	58
	Mean(SD)	1.651(0.751)
	Median	1.500
	Range	(0.75,4.00)
観察期間中の 鼻閉スコア	N	58
	Mean(SD)	2.185(0.769)
	Median	2.000
	Range	(0.75,3.50)
観察期間中の 重症度スコア, n(%)	軽症	9(15.5)
	中等症	27(46.6)
	重症	21(36.2)
	最重症	1(1.7)

[5.3.5.2-1 表 11.2-1] より引用

表 2.7.4.7-5 発現時期別の有害事象の内訳 (MedDRA/J SOC・PT)

安全性解析対象集団 被験者数		(N=58)	発現時期(日目) ^{c)}					
SOC	PT (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	n(%) ^{b)}	< 2週 (1 ≤ < 15)	2週 ~ < 4週 (15 ≤ < 29)	4週 ~ < 6週 (29 ≤ < 43)	6週 ~ < 8週 (43 ≤ < 57)	8週 ~ < 10週 (57 ≤ < 71)	10週 ~ (71 ≤)
Any Event		37(63.8)	12	5	4	7	6	3
感染症および寄生虫症								
	鼻咽頭炎	19(32.8)	5	2	2	3	4	3
	外耳炎	3(5.2)	0	0	0	1	2	0
	咽頭炎	3(5.2)	2	0	0	1	0	0
	気管支炎	1(1.7)	0	0	0	0	0	1
	鼻前庭炎	1(1.7)	1	0	0	0	0	0
	扁桃炎	1(1.7)	0	0	0	0	1	0
神経系障害								
	傾眠	1(1.7)	1	0	0	0	0	0
眼障害								
	結膜炎	1(1.7)	0	0	0	0	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
	上気道の炎症	5(8.6)	2	1	0	1	1	0
	鼻出血	2(3.4)	0	1	0	1	0	0
	口腔咽頭痛	1(1.7)	0	0	0	1	0	0
胃腸障害								
	上腹部痛	1(1.7)	0	0	1	0	0	0
	下痢	1(1.7)	0	0	1	0	0	0
皮膚および皮下組織障害								
	湿疹	2(3.4)	1	0	0	1	0	0
臨床検査								
	肝機能検査異常	2(3.4)	0	1	0	0	0	1
傷害、中毒および処置合併症								
	有毒性刺傷	1(1.7)	1	0	0	0	0	0
	熱中症	1(1.7)	1	0	0	0	0	0

a)表示順：SOC IAO, PT n降順 (同数 PT code昇順)

b)n：発現被験者数；%：Nに基づいた発現割合

c)各発現時期で有害事象(any event, by PT)が発現した被験者数

[5.3.5.2-1 表 12.2-7] より引用

表 2.7.4.7-6 発現時期別の副作用の内訳 (MedDRA/J SOC・PT)

安全性解析対象集団 被験者数		(N=58)	発現時期(日目) ^{c)}					
SOC	PT (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	n(%) ^{b)}	< 2週 (1 ≤ < 15)	2週 ~ < 4週 (15 ≤ < 29)	4週 ~ < 6週 (29 ≤ < 43)	6週 ~ < 8週 (43 ≤ < 57)	8週 ~ < 10週 (57 ≤ < 71)	10週 ~ (71 ≤)
Any Event		2(3.4)	1	0	0	0	0	1
神経系障害								
	傾眠	1(1.7)	1	0	0	0	0	0
臨床検査								
	肝機能検査異常	1(1.7)	0	0	0	0	0	1

a)表示順：SOC IAO, PT n降順 (同数 PT code昇順)

b)n：発現被験者数；%：Nに基づいた発現割合

c)各発現時期で副作用(any event, by PT)が発現した被験者数

[5.3.5.2-1 表 12.2-8] より引用

表 2.7.4.7-7 程度別の有害事象の内訳 (MedDRA/J SOC・PT) (1/6)

投与群		プラセボ群全体	20mg/日群全体	KTF群
被験者数		(N=395)	(N=615)	(N=152)
SOC	PT (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	n(%) ^{b)}	n(%) ^{b)}	n(%) ^{b)}
Any Event	軽度	72(18.2)	122(19.8)	26(17.1)
	中等度	4(1.0)	10(1.6)	1(0.7)
	高度	0	0	0
感染症および寄生虫症	軽度	37(9.4)	64(10.4)	10(6.6)
	中等度	2(0.5)	5(0.8)	0
	高度	0	0	0
インフルエンザ	軽度	0	0	0
	中等度	0	2(0.3)	0
	高度	0	0	0
扁桃炎	軽度	0	3(0.5)	0
	中等度	0	1(0.2)	0
	高度	0	0	0
レンサ球菌感染	軽度	0	2(0.3)	0
	中等度	0	1(0.2)	0
	高度	0	0	0
仮性クループ	軽度	0	0	0
	中等度	0	1(0.2)	0
	高度	0	0	0
鼻咽頭炎	軽度	19(4.8)	32(5.2)	6(3.9)
	中等度	1(0.3)	0	0
	高度	0	0	0
咽頭炎	軽度	10(2.5)	15(2.4)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
外耳炎	軽度	0	4(0.7)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
急性副鼻腔炎	軽度	2(0.5)	2(0.3)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
急性扁桃炎	軽度	2(0.5)	2(0.3)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
中耳炎	軽度	0	2(0.3)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
気管支炎	軽度	1(0.3)	1(0.2)	1(0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
麦粒腫	軽度	0	1(0.2)	1(0.7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
胃腸炎	軽度	0	1(0.2)	0
	中等度	1(0.3)	0	0
	高度	0	0	0
急性中耳炎	軽度	1(0.3)	1(0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
細菌性下痢	軽度	0	1(0.2)	0
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

a)表示順：SOC/IAO, PT 20mg/日群全体が一番重い程度のn降順, KTF群が一番重い程度のn降順, プラセボ群全体が一番重い程度のn降順 (同数 PT code昇順)

b)n：発現被験者数；%：Nに基づいた発現割合

表 2.7.4.7-7 程度別の有害事象の内訳 (MedDRA/J SOC・PT) (2/6)

投与群		プラセボ群全体		20mg/日群全体	KTF群
被験者数		(N=395)		(N=615)	(N=152)
SOC	PT (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	程度	n(%) ^{b)}	n(%) ^{b)}	n(%) ^{b)}
シラミ寄生		軽度	0	1(0.2)	0
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
鼻前庭炎		軽度	0	1(0.2)	0
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
マイコプラズマ性肺炎		軽度	0	1(0.2)	0
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
毛包炎		軽度	0	0	1(0.7)
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
伝染性軟属腫		軽度	0	0	1(0.7)
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
爪囲炎		軽度	1(0.3)	0	0
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
口腔ヘルペス		軽度	1(0.3)	0	0
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		軽度	0	1(0.2)	0
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
皮膚乳頭腫		軽度	0	1(0.2)	0
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
血液およびリンパ系障害		軽度	0	2(0.3)	0
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
リンパ節炎		軽度	0	2(0.3)	0
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
免疫系障害		軽度	0	0	1(0.7)
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー		軽度	0	0	1(0.7)
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
神経系障害		軽度	3(0.8)	10(1.6)	5(3.3)
		中等度	0	1(0.2)	1(0.7)
		高度	0	0	0
頭痛		軽度	2(0.5)	5(0.8)	1(0.7)
		中等度	0	1(0.2)	0
		高度	0	0	0
傾眠		軽度	1(0.3)	5(0.8)	5(3.3)
		中等度	0	0	1(0.7)
		高度	0	0	0

a)表示順：SOCIAO, PT 20mg/日群全体の一番重い程度のn降順, KTF群の一番重い程度のn降順,
プラセボ群全体の一番重い程度のn降順（同数 PT code昇順）

b)n：発現被験者数；%：Nに基づいた発現割合

表 2.7.4.7-7 程度別の有害事象の内訳 (MedDRA/J SOC・PT) (3/6)

投与群		プラセボ群全体	20mg/日群全体	KTF群
被験者数		(N=395)	(N=615)	(N=152)
SOC	PT (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	程度 n(%) ^{b)}	程度 n(%) ^{b)}	程度 n(%) ^{b)}
眼障害		軽度	2(0.5)	1(0.2)
		中等度	0	0
		高度	0	0
結膜炎		軽度	1(0.3)	1(0.2)
		中等度	0	0
		高度	0	0
アレルギー性結膜炎		軽度	1(0.3)	0
		中等度	0	0
		高度	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		軽度	9(2.3)	18(2.9)
		中等度	0	1(0.2)
		高度	0	0
上気道の炎症		軽度	4(1.0)	5(0.8)
		中等度	0	1(0.2)
		高度	0	0
鼻出血		軽度	2(0.5)	11(1.8)
		中等度	0	0
		高度	0	0
口腔咽頭痛		軽度	1(0.3)	2(0.3)
		中等度	0	0
		高度	0	0
咳嗽		軽度	1(0.3)	0
		中等度	0	0
		高度	0	0
小児喘息		軽度	1(0.3)	0
		中等度	0	0
		高度	0	0
胃腸障害		軽度	2(0.5)	13(2.1)
		中等度	2(0.5)	0
		高度	0	0
下痢		軽度	0	6(1.0)
		中等度	1(0.3)	0
		高度	0	0
腹痛		軽度	2(0.5)	3(0.5)
		中等度	0	0
		高度	0	0
アフタ性口内炎		軽度	0	1(0.2)
		中等度	0	0
		高度	0	0
便秘		軽度	0	1(0.2)
		中等度	1(0.3)	0
		高度	0	0
上腹部痛		軽度	0	1(0.2)
		中等度	0	0
		高度	0	0
口唇炎		軽度	0	1(0.2)
		中等度	0	0
		高度	0	0

a)表示順：SOCIAO, PT 20mg/日群全体の一番重い程度のn降順, KTF群の一番重い程度のn降順,

プラセボ群全体の一番重い程度のn降順 (同数 PT code昇順)

b)n：発現被験者数；%：Nに基づいた発現割合

表 2.7.4.7-7 程度別の有害事象の内訳 (MedDRA/J SOC・PT) (4/6)

投与群		プラセボ群全体		20mg/日群全体	KTF群
被験者数		(N=395)		(N=615)	(N=152)
SOC	PT (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	程度	n(%) ^{b)}	n(%) ^{b)}	n(%) ^{b)}
口内炎		軽度	0	1(0.2)	0
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
悪心		軽度	0	0	1(0.7)
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
歯痛		軽度	1(0.3)	0	0
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
皮膚および皮下組織障害		軽度	4(1.0)	7(1.1)	1(0.7)
		中等度	0	1(0.2)	0
		高度	0	0	0
蕁麻疹		軽度	1(0.3)	0	1(0.7)
		中等度	0	1(0.2)	0
		高度	0	0	0
湿疹		軽度	2(0.5)	5(0.8)	0
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
接触性皮膚炎		軽度	1(0.3)	1(0.2)	0
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
異汗性湿疹		軽度	0	1(0.2)	0
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
ざ瘡		軽度	1(0.3)	0	0
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹		軽度	1(0.3)	0	0
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
腎および尿路障害		軽度	1(0.3)	0	0
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
蛋白尿		軽度	1(0.3)	0	0
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0

a)表示順：SOC IAO, PT 20mg/日群全体の一番重い程度のn降順, KTF群の一番重い程度のn降順,
プラセボ群全体の一番重い程度のn降順 (同数 PT code昇順)

b)n：発現被験者数；%：Nに基づいた発現割合

表 2.7.4.7-7 程度別の有害事象の内訳 (MedDRA/J SOC・PT) (5/6)

投与群		プラセボ群全体		20mg/日群全体	KTF群
被験者数		(N=395)		(N=615)	(N=152)
SOC	PT (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	程度	n(%) ^{b)}	n(%) ^{b)}	n(%) ^{b)}
一般・全身障害および投与部位の状態		軽度	0	2(0.3)	1(0.7)
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
	胸痛	軽度	0	1(0.2)	0
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
	発熱	軽度	0	1(0.2)	0
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
口渇		軽度	0	0	1(0.7)
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
臨床検査		軽度	13(3.3)	14(2.3)	4(2.6)
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
	尿中血陽性	軽度	4(1.0)	4(0.7)	1(0.7)
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
	肝機能検査異常	軽度	1(0.3)	3(0.5)	0
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		軽度	0	2(0.3)	0
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		軽度	0	1(0.2)	2(1.3)
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
尿中蛋白陽性		軽度	4(1.0)	1(0.2)	0
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加		軽度	2(0.5)	1(0.2)	0
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
血中尿素増加		軽度	1(0.3)	1(0.2)	0
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
白血球数増加		軽度	0	1(0.2)	0
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0
検査結果偽陽性		軽度	0	1(0.2)	0
		中等度	0	0	0
		高度	0	0	0

a)表示順：SOC・IAO、PT 20mg/日群全体の一番重い程度のn降順、KTF群の一番重い程度のn降順、

プラセボ群全体の一番重い程度のn降順（同数 PT code昇順）

b)n：発現被験者数；%：Nに基づいた発現割合

表 2.7.4.7-7 程度別の有害事象の内訳 (MedDRA/J SOC・PT) (6/6)

投与群		プラセボ群全体	20mg/日群全体	KTF群
被験者数		(N=395)	(N=615)	(N=152)
SOC	PT (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	程度	n(%) ^{b)}	n(%) ^{b)}
尿中ブドウ糖陽性		軽度	0	1(0.7)
		中等度	0	0
		高度	0	0
血中ビリルビン増加		軽度	2(0.5)	0
		中等度	0	0
		高度	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加		軽度	1(0.3)	0
		中等度	0	0
		高度	0	0
傷害、中毒および処置合併症		軽度	5(1.3)	10(1.6)
		中等度	0	2(0.3)
		高度	0	0
熱中症		軽度	1(0.3)	1(0.2)
		中等度	0	1(0.2)
		高度	0	0
鎖骨骨折		軽度	0	0
		中等度	0	1(0.2)
		高度	0	0
擦過傷		軽度	0	2(0.3)
		中等度	0	0
		高度	0	0
節足動物刺傷		軽度	0	2(0.3)
		中等度	0	0
		高度	0	0
有毒性刺傷		軽度	0	1(0.2)
		中等度	0	0
		高度	0	0
裂傷		軽度	1(0.3)	1(0.2)
		中等度	0	0
		高度	0	0
挫傷		軽度	1(0.3)	1(0.2)
		中等度	0	0
		高度	0	0
靱帯捻挫		軽度	0	1(0.2)
		中等度	0	0
		高度	0	0
骨端損傷		軽度	0	1(0.2)
		中等度	0	0
		高度	0	0
創傷		軽度	1(0.3)	0
		中等度	0	0
		高度	0	0
体内異物		軽度	1(0.3)	0
		中等度	0	0
		高度	0	0

a)表示順：SOC IAO, PT 20mg/日群全体の一番重い程度のn降順, KTF群の一番重い程度のn降順,
プラセボ群全体の一番重い程度のn降順 (同数 PT code昇順)

b)n：発現被験者数；%：Nに基づいた発現割合

[5.3.5.3-2 表 S03a] より引用

表 2.7.4.7-8 程度別の副作用の内訳 (MedDRA/J SOC・PT) (1/2)

投与群		プラセボ群全体	20mg/日群全体	KTF群
被験者数		(N=395)	(N=615)	(N=152)
SOC	PT (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	程度	n(%) ^{b)}	n(%) ^{b)}
Any Event		軽度	12(3.0)	13(2.1)
		中等度	1(0.3)	1(0.2)
		高度	0	0
神経系障害		軽度	1(0.3)	5(0.8)
		中等度	0	0
		高度	0	0
傾眠		軽度	1(0.3)	5(0.8)
		中等度	0	0
		高度	0	0
頭痛		軽度	0	0
		中等度	0	0
		高度	0	0
胃腸障害		軽度	0	0
		中等度	1(0.3)	0
		高度	0	0
便秘		軽度	0	0
		中等度	1(0.3)	0
		高度	0	0
皮膚および皮下組織障害		軽度	1(0.3)	0
		中等度	0	1(0.2)
		高度	0	0
蕁麻疹		軽度	1(0.3)	0
		中等度	0	1(0.2)
		高度	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		軽度	0	1(0.2)
		中等度	0	0
		高度	0	0
胸痛		軽度	0	1(0.2)
		中等度	0	0
		高度	0	0
口渇		軽度	0	0
		中等度	0	0
		高度	0	0

a)表示順：SOC IAO, PT 20mg/日群全体の一番重い程度のn降順, KTF群の一番重い程度のn降順,
プラセボ群全体の一番重い程度のn降順 (同数 PT code昇順)

b) n：発現被験者数；%：Nに基づいた発現割合

表 2.7.4.7-8 程度別の副作用の内訳 (MedDRA/J SOC・PT) (2/2)

投与群		プラセボ群全体	20mg/日群全体	KTF群
被験者数		(N=395)	(N=615)	(N=152)
SOC	PT (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	程度	n(%) ^{b)}	n(%) ^{b)}
臨床検査		軽度	10(2.5)	7(1.1)
		中等度	0	0
		高度	0	0
肝機能検査異常		軽度	1(0.3)	2(0.3)
		中等度	0	0
		高度	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		軽度	0	2(0.3)
		中等度	0	0
		高度	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		軽度	0	1(0.2)
		中等度	0	0
		高度	0	0
尿中血陽性		軽度	3(0.8)	1(0.2)
		中等度	0	0
		高度	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加		軽度	2(0.5)	1(0.2)
		中等度	0	0
		高度	0	0
白血球数増加		軽度	0	1(0.2)
		中等度	0	0
		高度	0	0
血中ビリルビン増加		軽度	2(0.5)	0
		中等度	0	0
		高度	0	0
尿中蛋白陽性		軽度	2(0.5)	0
		中等度	0	0
		高度	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加		軽度	1(0.3)	0
		中等度	0	0
		高度	0	0
血中尿素増加		軽度	1(0.3)	0
		中等度	0	0
		高度	0	0

a)表示順：SOC IAO, PT 20mg/日群全体の一番重い程度のn降順, KTF群の一番重い程度のn降順, プラセボ群全体の一番重い程度のn降順 (同数 PT code昇順)

b)n：発現被験者数；%：Nに基づいた発現割合

[5.3.5.3-2 表 S03b] より引用

表 2.7.4.7-9 中止に至った有害事象 (MedDRA/J SOC・PT)

投与群	プラセボ群全体		20mg/日群全体		KTF群	
安全性解析対象集団 被験者数	(N=395)		(N=615)		(N=152)	
SOC PT (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}
Any Event	1	1(0.3)	2	2(0.3)	2	1(0.7)
感染症および寄生虫症	0	0	1	1(0.2)	0	0
仮性クレーブ	0	0	1	1(0.2)	0	0
神経系障害	0	0	0	0	2	1(0.7)
頭痛	0	0	0	0	1	1(0.7)
傾眠	0	0	0	0	1	1(0.7)
胃腸障害	1	1(0.3)	0	0	0	0
便秘	1	1(0.3)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1	1(0.2)	0	0
蕁麻疹	0	0	1	1(0.2)	0	0

a)表示順：SOC IAO, PT 20mg/日群全体のn降順, KTF群のn降順, プラセボ群全体のn降順 (同数 PT code昇順)

b)#：発現件数, c)n：発現被験者数；%：Nに基づいた発現割合

[5.3.5.3-2 表 S05a] より引用

表 2.7.4.7-10 中止に至った副作用 (MedDRA/J SOC・PT)

投与群	プラセボ群全体		20mg/日群全体		KTF群	
安全性解析対象集団 被験者数	(N=395)		(N=615)		(N=152)	
SOC PT (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}
Any Event	1	1(0.3)	1	1(0.2)	2	1(0.7)
神経系障害	0	0	0	0	2	1(0.7)
頭痛	0	0	0	0	1	1(0.7)
傾眠	0	0	0	0	1	1(0.7)
胃腸障害	1	1(0.3)	0	0	0	0
便秘	1	1(0.3)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1	1(0.2)	0	0
蕁麻疹	0	0	1	1(0.2)	0	0

a)表示順：SOC IAO, PT 20mg/日群全体のn降順, KTF群のn降順, プラセボ群全体のn降順 (同数 PT code昇順)

b)#：発現件数, c)n：発現被験者数；%：Nに基づいた発現割合

[5.3.5.3-2 表 S05b] より引用

表 2.7.4.7-11 中止に至った有害事象及び副作用一覧 (MedDRA/J PT)

試験番号	被験者識別コード 性別 年齢 (歳)	有害事象名 PT ^{a)}	程度 重篤度	発現時期 (日目)	転帰 持続日数	治験薬との因果関係
TAU-284-17	TAU-284- 男性 8	蕁麻疹 蕁麻疹	中等度 重篤でない	5	回復 4	合理的な可能性あり
TAU-284-20	TAU-284- 男性 8	仮性クレーブ 仮性クレーブ	中等度 重篤でない	2	回復 13	合理的な可能性なし

a) MedDRA/J version 16.1

[5.3.5.3-2 表 S06] より引用

表 2.7.4.7－12 有害事象の内訳（MedDRA/J SOC）

投与群	プラセボ群全体		20mg/日群全体		KTF群	
被験者数	(N=395)		(N=615)		(N=152)	
SOC (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}
Any Event	86	76(19.2)	174	132(21.5)	32	27(17.8)
感染症および寄生虫症	39	39(9.9)	85	69(11.2)	10	10(6.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1	1(0.2)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	2	2(0.3)	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	1	1(0.7)
神経系障害	3	3(0.8)	11	11(1.8)	7	6(3.9)
眼障害	2	2(0.5)	1	1(0.2)	1	1(0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	9(2.3)	21	19(3.1)	1	1(0.7)
胃腸障害	5	4(1.0)	16	13(2.1)	4	4(2.6)
皮膚および皮下組織障害	6	4(1.0)	8	8(1.3)	1	1(0.7)
腎および尿路障害	1	1(0.3)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2	2(0.3)	1	1(0.7)
臨床検査	15	13(3.3)	15	14(2.3)	4	4(2.6)
傷害、中毒および処置合併症	5	5(1.3)	12	12(2.0)	2	2(1.3)

a) 表示順：SOCIAO, b) #：発現件数, c) n：発現被験者数；%：Nに基づいた発現割合

[5.3.5.3－2 表 S04a] より引用

表 2.7.4.7－13 副作用の内訳（MedDRA/J SOC）

投与群	プラセボ群全体		20mg/日群全体		KTF群	
被験者数	(N=395)		(N=615)		(N=152)	
SOC (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}
Any Event	15	13(3.3)	15	14(2.3)	10	8(5.3)
神経系障害	1	1(0.3)	5	5(0.8)	7	6(3.9)
胃腸障害	1	1(0.3)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1	1(0.3)	1	1(0.2)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1	1(0.2)	1	1(0.7)
臨床検査	12	10(2.5)	8	7(1.1)	2	2(1.3)

a) 表示順：SOCIAO, b) #：発現件数, c) n：発現被験者数；%：Nに基づいた発現割合

[5.3.5.3－2 表 S04b] より引用

表 2.7.4.7-14 臨床検査の要約（血液学的検査）（1/3）

検査項目	評価時点	プラセボ群全体		20mg/日群全体		KTF群	
		測定値	変化量	測定値	変化量	測定値	変化量
赤血球数($\times 10^4/\mu\text{L}$)	観察期間						
	N	395		615		151	
	Mean(SD)	438.5(34.3)		443.0(32.8)		447.5(34.2)	
	Median	434.0		443.0		447.0	
	Min,Max	(349,547)		(354,608)		(366,573)	
	投与2週時						
	N	389	389	548	548	148	147
	Mean(SD)	436.9(33.2)	-1.3(20.4)	441.2(33.0)	-0.8(20.8)	446.3(32.9)	-1.3(21.0)
	Median	436.0	-2.0	439.0	0.0	442.5	-2.0
	Min,Max	(346,545)	(-69,60)	(363,602)	(-82,51)	(360,555)	(-48,75)
	投与4週時						
	N			56	56		
	Mean(SD)			446.9(33.8)	-2.7(24.8)		
	Median			448.0	0.5		
	Min,Max			(374,519)	(-59,43)		
	投与12週時						
	N			56	56		
	Mean(SD)			446.0(31.6)	-3.6(17.9)		
	Median			444.5	-3.5		
	Min,Max			(380,524)	(-55,37)		
ヘモグロビン量(g/dL)	観察期間						
	N	395		615		151	
	Mean(SD)	12.77(0.93)		12.80(0.88)		12.93(0.95)	
	Median	12.70		12.80		12.90	
	Min,Max	(10.5,16.4)		(9.5,16.2)		(10.4,16.7)	
	投与2週時						
	N	389	389	548	548	148	147
	Mean(SD)	12.75(0.91)	-0.01(0.58)	12.78(0.87)	-0.02(0.59)	12.90(0.97)	-0.03(0.62)
	Median	12.70	0.00	12.70	0.00	12.80	-0.10
	Min,Max	(10.7,15.9)	(-1.8,2.1)	(10.4,16.2)	(-2.4,1.5)	(10.7,16.2)	(-1.4,2.4)
	投与4週時						
	N			56	56		
	Mean(SD)			12.75(0.98)	-0.04(0.68)		
	Median			12.80	-0.10		
	Min,Max			(9.1,15.4)	(-1.5,1.2)		
	投与12週時						
	N			56	56		
	Mean(SD)			12.86(0.96)	0.07(0.56)		
	Median			12.80	0.10		
	Min,Max			(9.8,15.5)	(-1.5,1.4)		

表 2.7.4.7-14 臨床検査の要約（血液学的検査）（2／3）

検査項目	評価時点	プラセボ群全体		20mg/日群全体		KTF群	
		測定値	変化量	測定値	変化量	測定値	変化量
ヘマトクリット値(%)	観察期間						
		N		395		615	
		Mean(SD)		37.99(2.78)		38.21(2.62)	
		Median		37.70		38.00	
		Min,Max		(31.1,48.4)		(30.9,49.3)	
	投与2週時	N	389	389	548	548	148
		Mean(SD)	37.87(2.67)	-0.08(1.79)	38.08(2.60)	-0.06(1.81)	38.58(2.86)
		Median	37.60	-0.10	37.80	0.00	38.10
		Min,Max	(31.4,48.4)	(-6.4,5.9)	(31.6,48.2)	(-7.1,5.1)	(32.3,49.4)
	投与4週時	N			56	56	
		Mean(SD)			38.29(2.93)	-0.48(2.20)	
		Median			38.40	-0.40	
		Min,Max			(28.7,45.8)	(-5.0,3.9)	
	投与12週時	N			56	56	
		Mean(SD)			37.99(2.64)	-0.78(1.54)	
		Median			37.80	-0.85	
		Min,Max			(30.6,45.8)	(-4.8,2.7)	
白血球数(/ μ L)	観察期間						
		N		395		615	
		Mean(SD)		6984.8(1716.1)		7206.7(1710.7)	
		Median		6800.0		7100.0	
		Min,Max		(3200,13600)		(2700,15700)	
	投与2週時	N	389	389	548	548	148
		Mean(SD)	7091.0(1664.3)	124.4(1551.2)	7096.7(1777.0)	-137.0(1555.7)	7392.6(1845.8)
		Median	6900.0	0.0	6950.0	-100.0	7000.0
		Min,Max	(3400,12500)	(-6300,6100)	(3100,19100)	(-6400,7900)	(3000,13100)
	投与4週時	N			56	56	
		Mean(SD)			6519.6(1713.0)	-207.1(1329.4)	
		Median			6350.0	-300.0	
		Min,Max			(3700,11600)	(-2700,3200)	
	投与12週時	N			56	56	
		Mean(SD)			6955.4(1689.3)	228.6(1276.3)	
		Median			6700.0	300.0	
		Min,Max			(3900,10300)	(-3500,2500)	

表 2.7.4.7-14 臨床検査の要約（血液学的検査）（3/3）

検査項目	評価時点	プラセボ群全体		20mg/日群全体		KTF群	
		測定値	変化量	測定値	変化量	測定値	変化量
血小板数($\times 10^4/\mu\text{L}$)	観察期間						
	N	394		615		151	
	Mean(SD)	25.95(5.17)		26.81(5.51)		26.18(5.54)	
	Median	25.65		26.20		25.50	
	Min,Max	(10.2,43.2)		(13.6,58.1)		(12.0,41.9)	
	投与2週時						
	N	389	388	547	547	148	147
	Mean(SD)	25.92(5.29)	-0.05(3.14)	26.49(5.23)	-0.32(3.31)	25.99(5.16)	-0.33(3.81)
	Median	25.70	-0.10	25.70	-0.10	25.10	-0.30
	Min,Max	(12.2,45.8)	(-11.0,11.9)	(14.0,49.6)	(-26.6,17.9)	(11.9,42.6)	(-19.2,9.1)
	投与4週時						
	N			55	55		
	Mean(SD)			25.27(5.28)	-0.82(3.17)		
	Median			23.50	-0.50		
	Min,Max			(17.4,38.9)	(-14.3,4.0)		
	投与12週時						
	N			55	55		
	Mean(SD)			26.56(6.39)	0.48(3.78)		
	Median			25.10	0.90		
	Min,Max			(18.3,43.5)	(-15.4,9.7)		

[5.3.5.3-2 表 S09] より引用

表 2.7.4.7-15 臨床検査の要約（血液生化学的検査）（1／5）

検査項目	評価時点	プラセボ群全体		20mg/日群全体		KIT群	
		測定値	変化量	測定値	変化量	測定値	変化量
AST(GOT)(U/L)	観察期間						
	N	395		615		152	
	Mean(SD)	24 9(5 8)		25 1(5 7)		26 7(6 0)	
	Median	24 0		25 0		26 0	
	Min,Max	(14,85)		(12,66)		(17,51)	
	投与2週時						
	N	391	391	547	547	148	148
	Mean(SD)	24 8(5 4)	-0 2(3 5)	25 2(5 7)	0 0(3 5)	27 2(5 8)	0 6(4 1)
	Median	24 0	0 0	25 0	0 0	27 0	0 0
	Min,Max	(14,60)	(-32,28)	(14,65)	(-20,25)	(17,55)	(-19,17)
	投与4週時						
	N			56	56		
	Mean(SD)			24 2(6 1)	-0 3(3 7)		
	Median			23 0	-0 5		
	Min,Max			(12,42)	(-9,13)		
	投与12週時						
	N			56	56		
Mean(SD)			23 9(5 7)	-0 6(4 1)			
Median			22 5	-1 0			
Min,Max			(15,41)	(-12,20)			
ALT(GPT)(U/L)	観察期間						
	N	395		615		152	
	Mean(SD)	14 3(8 4)		14 7(7 9)		15 6(6 0)	
	Median	13 0		13 0		14 0	
	Min,Max	(5,151)		(4,124)		(7,43)	
	投与2週時						
	N	391	391	547	547	148	148
	Mean(SD)	14 1(8 5)	-0 2(6 8)	14 4(6 7)	-0 1(4 9)	17 4(7 3)	1 9(5 8)
	Median	13 0	0 0	13 0	0 0	16 0	1 0
	Min,Max	(6,120)	(-49,101)	(5,72)	(-52,21)	(7,57)	(-19,38)
	投与4週時						
	N			56	56		
	Mean(SD)			15 5(7 2)	0 6(6 9)		
	Median			14 0	0 0		
	Min,Max			(5,52)	(-22,31)		
	投与12週時						
	N			56	56		
Mean(SD)			14 5(6 0)	-0 4(6 2)			
Median			13 0	0 0			
Min,Max			(6,35)	(-27,23)			
ALP(U/L)	観察期間						
	N	395		615		152	
	Mean(SD)	831 5(296 4)		821 6(294 8)		870 3(295 3)	
	Median	813 0		811 0		843 0	
	Min,Max	(177,2015)		(187,2125)		(189,1711)	
	投与2週時						
	N	391	391	547	547	148	148
	Mean(SD)	839 1(299 2)	4 2(102 1)	834 8(304 3)	16 6(101 6)	874 4(306 1)	5 3(113 5)
	Median	818 0	-2 0	824 0	5 0	861 5	12 5
	Min,Max	(202,1843)	(-583,523)	(159,1925)	(-418,899)	(182,1953)	(-747,384)
	投与4週時						
	N			56	56		
	Mean(SD)			846 1(309 3)	-36 8(101 4)		
	Median			826 5	-29 5		
	Min,Max			(161,1498)	(-295,249)		
	投与12週時						
	N			56	56		
Mean(SD)			893 9(333 1)	11 0(126 4)			
Median			904 5	16 5			
Min,Max			(182,1707)	(-282,462)			

表 2.7.4.7-15 臨床検査の要約（血液生化学的検査）（2/5）

検査項目	評価時点	プラセボ群全体		20mg/日群全体		KIT群	
		測定値	変化量	測定値	変化量	測定値	変化量
LDH(U/L)	観察期間						
	N	395		615		152	
	Mean(SD)	208 7(37 6)		211 7(37 7)		231 8(47 8)	
	Median	211 0		211 0		231 0	
	Min,Max	(72,378)		(108,346)		(140,486)	
	投与2週時						
	N	391	391	547	547	148	148
	Mean(SD)	207 7(38 5)	-1 2(20 6)	209 4(37 8)	-2 6(21 0)	228 9(43 3)	-2 6(27 9)
	Median	208 0	0 0	210 0	-2 0	227 5	-2 0
	Min,Max	(78,350)	(-54,95)	(111,317)	(-102,59)	(134,348)	(-168,100)
	投与4週時						
	N			56	56		
	Mean(SD)			197 8(33 2)	-6 9(18 0)		
	Median			194 5	-6 0		
	Min,Max			(127,271)	(-42,38)		
	投与12週時						
	N			56	56		
	Mean(SD)			202 4(34 0)	-2 3(21 8)		
	Median			195 5	-1 0		
Min,Max			(135,271)	(-59,61)			
γ-GTP(U/L)	観察期間						
	N	395		615		152	
	Mean(SD)	12 1(3 8)		12 1(3 9)		11 8(3 4)	
	Median	11 0		11 0		11 0	
	Min,Max	(6,36)		(2,43)		(4,30)	
	投与2週時						
	N	391	391	547	547	148	148
	Mean(SD)	12 1(6 6)	0 0(5 7)	11 7(4 2)	-0 4(2 5)	12 1(3 7)	0 3(2 3)
	Median	11 0	0 0	11 0	0 0	11 0	0 0
	Min,Max	(6,119)	(-8,106)	(3,56)	(-13,30)	(6,27)	(-10,12)
	投与4週時						
	N			56	56		
	Mean(SD)			11 7(4 0)	-0 1(3 2)		
	Median			11 0	0 0		
	Min,Max			(6,30)	(-10,13)		
	投与12週時						
	N			56	56		
	Mean(SD)			11 6(3 2)	-0 1(2 2)		
	Median			11 0	0 0		
Min,Max			(7,21)	(-8,4)			
総蛋白(g/dL)	観察期間						
	N	395		615		152	
	Mean(SD)	7 12(0 36)		7 19(0 38)		7 23(0 38)	
	Median	7 10		7 20		7 20	
	Min,Max	(6 1,8 1)		(5 5,9 3)		(6 5,8 2)	
	投与2週時						
	N	391	391	547	547	148	148
	Mean(SD)	7 09(0 36)	-0 02(0 29)	7 15(0 37)	-0 04(0 31)	7 19(0 39)	-0 05(0 34)
	Median	7 10	0 00	7 10	0 00	7 20	-0 05
	Min,Max	(6 1,8 2)	(-0 7,0 8)	(5 8,8 7)	(-1 3,0 8)	(6 0,8 4)	(-1 0,1 1)
	投与4週時						
	N			56	56		
	Mean(SD)			7 08(0 35)	-0 05(0 31)		
	Median			7 00	0 00		
	Min,Max			(6 3,8 1)	(-0 8,0 5)		
	投与12週時						
	N			56	56		
	Mean(SD)			7 16(0 39)	0 04(0 31)		
	Median			7 15	0 10		
Min,Max			(6 4,8 0)	(-0 6,0 6)			

表 2.7.4.7-15 臨床検査の要約（血液生化学的検査）（3／5）

検査項目	評価時点	プラセボ群全体		20mg/日群全体		KIF群	
		測定値	変化量	測定値	変化量	測定値	変化量
総コレステロール(mg/dL)	観察期間	395		615		152	
		N		N		N	
		Mean(SD)		Mean(SD)		Mean(SD)	
		Median		Median		Median	
		Min,Max		Min,Max		Min,Max	
	投与2週時	391		547		148	
		N		N		N	
		Mean(SD)		Mean(SD)		Mean(SD)	
		Median		Median		Median	
		Min,Max		Min,Max		Min,Max	
	投与4週時			56		56	
		N		N		N	
		Mean(SD)		Mean(SD)		Mean(SD)	
		Median		Median		Median	
		Min,Max		Min,Max		Min,Max	
	投与12週時			56		56	
		N		N		N	
		Mean(SD)		Mean(SD)		Mean(SD)	
		Median		Median		Median	
		Min,Max		Min,Max		Min,Max	
総ビリルビン(mg/dL)	観察期間	395		615		152	
		N		N		N	
		Mean(SD)		Mean(SD)		Mean(SD)	
		Median		Median		Median	
		Min,Max		Min,Max		Min,Max	
	投与2週時	391		547		148	
		N		N		N	
		Mean(SD)		Mean(SD)		Mean(SD)	
		Median		Median		Median	
		Min,Max		Min,Max		Min,Max	
	投与4週時			56		56	
		N		N		N	
		Mean(SD)		Mean(SD)		Mean(SD)	
		Median		Median		Median	
		Min,Max		Min,Max		Min,Max	
	投与12週時			56		56	
		N		N		N	
		Mean(SD)		Mean(SD)		Mean(SD)	
		Median		Median		Median	
		Min,Max		Min,Max		Min,Max	
尿素窒素(BUN)(mg/dL)	観察期間	395		615		152	
		N		N		N	
		Mean(SD)		Mean(SD)		Mean(SD)	
		Median		Median		Median	
		Min,Max		Min,Max		Min,Max	
	投与2週時	391		547		148	
		N		N		N	
		Mean(SD)		Mean(SD)		Mean(SD)	
		Median		Median		Median	
		Min,Max		Min,Max		Min,Max	
	投与4週時			56		56	
		N		N		N	
		Mean(SD)		Mean(SD)		Mean(SD)	
		Median		Median		Median	
		Min,Max		Min,Max		Min,Max	
	投与12週時			56		56	
		N		N		N	
		Mean(SD)		Mean(SD)		Mean(SD)	
		Median		Median		Median	
		Min,Max		Min,Max		Min,Max	

表 2.7.4.7-15 臨床検査の要約（血液生化学的検査）（4／5）

検査項目	評価時点	プラセボ群全体		20mg/日群全体		KIT群	
		測定値	変化量	測定値	変化量	測定値	変化量
血清クレアチニン(mg/dL)	観察期間	N		N		N	
		395		615		152	
		Mean(SD)		0 494(0 124)		0 489(0 112)	
		Median		0 470		0 470	
		Min,Max		(0 26,0 94)		(0 27,0 85)	
	投与2週時	N		N		N	
		391		547		148	
		Mean(SD)		0 492(0 119)		0 485(0 115)	
		Median		0 470		0 470	
		Min,Max		(0 27,0 97)		(0 28,0 82)	
	投与4週時	N		N		N	
				56		56	
		Mean(SD)		0 501(0 128)		-0 019(0 059)	
		Median		0 490		-0 020	
		Min,Max		(0 31,0 90)		(-0 16,0 17)	
	投与12週時	N		N		N	
				56		56	
		Mean(SD)		0 519(0 111)		-0 001(0 056)	
		Median		0 540		0 000	
		Min,Max		(0 31,0 80)		(-0 15,0 11)	
血清電解質(Na)(mEq/L)	観察期間	N		N		N	
		395		615		152	
		Mean(SD)		140 2(1 5)		140 3(1 5)	
		Median		140 0		140 0	
		Min,Max		(136,144)		(136,144)	
	投与2週時	N		N		N	
		391		547		148	
		Mean(SD)		140 1(1 5)		140 4(1 5)	
		Median		140 0		140 0	
		Min,Max		(136,145)		(136,145)	
	投与4週時	N		N		N	
				56		56	
		Mean(SD)		140 3(1 4)		-0 1(1 7)	
		Median		140 0		0 0	
		Min,Max		(138,143)		(-5,4)	
	投与12週時	N		N		N	
				56		56	
		Mean(SD)		140 5(1 3)		0 0(1 6)	
		Median		141 0		0 0	
		Min,Max		(138,143)		(-4,3)	
血清電解質(K)(mEq/L)	観察期間	N		N		N	
		395		615		152	
		Mean(SD)		4 11(0 30)		4 08(0 30)	
		Median		4 10		4 00	
		Min,Max		(3 4,5 5)		(3 5,5 1)	
	投与2週時	N		N		N	
		391		547		148	
		Mean(SD)		4 09(0 29)		4 08(0 27)	
		Median		4 10		4 10	
		Min,Max		(3 4,5 1)		(3 5,5 6)	
	投与4週時	N		N		N	
				56		56	
		Mean(SD)		4 00(0 25)		-0 13(0 30)	
		Median		4 00		-0 10	
		Min,Max		(3 4,4 6)		(-0 7,0 5)	
	投与12週時	N		N		N	
				56		56	
		Mean(SD)		4 12(0 30)		-0 01(0 32)	
		Median		4 10		0 00	
		Min,Max		(3 7,5 1)		(-0 9,0 7)	

表 2.7.4.7-15 臨床検査の要約（血液生化学的検査）（5/5）

検査項目	評価時点	プラセボ群全体		20mg/日群全体		KIT群	
		測定値	変化量	測定値	変化量	測定値	変化量
血清電解質(Cl)(mEq/L)	観察期間						
		N		615		152	
		Mean(SD)		102 8(1 7)		103 0(1 5)	
		Median		103 0		103 0	
		Min,Max		(98,108)		(98,107)	
	投与2週時	N		547		148	
		Mean(SD)		102 8(1 8)		103 4(1 8)	
		Median		103 0		103 0	
		Min,Max		(92,109)		(97,108)	
				(-11,7)		(-8,4)	
	投与4週時	N		56			
		Mean(SD)		103 2(1 9)		-0 1(2 2)	
		Median		103 0		0 0	
		Min,Max		(99,107)		(-4,5)	
	投与12週時	N		56			
		Mean(SD)		103 3(1 8)		0 0(1 8)	
		Median		104 0		0 0	
		Min,Max		(100,108)		(-4,4)	

[5.3.5.3-2 表 S10] より引用

表 2.7.4.7－16 臨床検査の要約〔尿検査（定性）〕

検査項目	評価時点	分布 n(%)																								
		プラセボ群全体								20mg/日群全体								KTF群								
		N	-	+	1+	2+	3+	4+	5+	N	-	+	1+	2+	3+	4+	5+	N	-	+	1+	2+	3+	4+	5+	
尿糖 (定性)	観察期間	395	395(100.0)	-	-	-	-	-	-	615	614(99.8)	-	-	1(0.2)	-	-	-	152	152(100.0)	-	-	-	-	-	-	-
	投与2週時	391	391(100.0)	-	-	-	-	-	-	551	550(99.8)	-	-	1(0.2)	-	-	-	149	148(99.3)	-	-	1(0.7)	-	-	-	-
	投与4週時	-	-	-	-	-	-	-	-	56	56(100.0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	投与8週時	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	投与12週時	-	-	-	-	-	-	-	-	56	55(98.2)	-	1(1.8)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
尿蛋白 (定性)	観察期間	395	339(85.8)	34(8.6)	18(4.6)	4(1.0)	-	-	-	615	544(88.5)	42(6.8)	23(3.7)	5(0.8)	1(0.2)	-	-	152	124(81.6)	17(11.2)	10(6.6)	1(0.7)	-	-	-	-
	投与2週時	391	341(87.2)	30(7.7)	12(3.1)	6(1.5)	2(0.5)	-	-	551	492(89.3)	42(7.6)	13(2.4)	4(0.7)	-	-	-	149	136(91.3)	6(4.0)	6(4.0)	1(0.7)	-	-	-	-
	投与4週時	-	-	-	-	-	-	-	-	56	44(78.6)	7(12.5)	4(7.1)	1(1.8)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	投与8週時	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	投与12週時	-	-	-	-	-	-	-	-	56	50(89.3)	2(3.6)	3(5.4)	1(1.8)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ウロビリノーゲン (定性)	観察期間	395	-	395(100.0)	-	-	-	-	-	615	-	615(100.0)	-	-	-	-	-	152	-	152(100.0)	-	-	-	-	-	-
	投与2週時	391	-	391(100.0)	-	-	-	-	-	551	-	551(100.0)	-	-	-	-	-	149	-	149(100.0)	-	-	-	-	-	-
	投与4週時	-	-	-	-	-	-	-	-	56	-	56(100.0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	投与8週時	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	投与12週時	-	-	-	-	-	-	-	-	56	-	56(100.0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
尿潜血 (定性)	観察期間	395	362(91.6)	14(3.5)	9(2.3)	1(0.3)	9(2.3)	-	-	615	568(92.4)	25(4.1)	12(2.0)	5(0.8)	5(0.8)	-	-	152	145(95.4)	2(1.3)	2(1.3)	2(1.3)	1(0.7)	-	-	-
	投与2週時	391	361(92.3)	10(2.6)	10(2.6)	5(1.3)	5(1.3)	-	-	551	499(90.6)	30(5.4)	11(2.0)	7(1.3)	4(0.7)	-	-	149	139(93.3)	2(1.3)	3(2.0)	3(2.0)	2(1.3)	-	-	-
	投与4週時	-	-	-	-	-	-	-	-	56	51(91.1)	2(3.6)	3(5.4)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	投与8週時	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	投与12週時	-	-	-	-	-	-	-	-	56	46(82.1)	1(1.8)	3(5.4)	3(5.4)	3(5.4)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

[5.3.5.3－2 表 S11] より引用

表 2.7.4.7-17 臨床検査の要約 [尿検査（定性）シフトテーブル] (1/3)

検査項目	評価時点	n(%)	プラセボ群全体						
			投与2週時						
			-	+-	1+	2+	3+	4+	5+
尿糖 （定性）	観察期間		(N=391)						
		-	391(100.0)	-	-	-	-	-	-
		+-	-	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-	-
		5+	-	-	-	-	-	-	-
尿蛋白 （定性）	観察期間		(N=391)						
		-	310(79.3)	18(4.6)	4(1.0)	4(1.0)	1(0.3)	-	-
		+-	22(5.6)	5(1.3)	5(1.3)	1(0.3)	-	-	-
		1+	8(2.0)	6(1.5)	3(0.8)	-	-	-	-
		2+	1(0.3)	1(0.3)	-	1(0.3)	1(0.3)	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-	-
		5+	-	-	-	-	-	-	-
ウロビリノーゲン （定性）	観察期間		(N=391)						
		-	-	-	-	-	-	-	-
		+-	-	391(100.0)	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-	-
		5+	-	-	-	-	-	-	-
尿潜血 （定性）	観察期間		(N=391)						
		-	340(87.0)	5(1.3)	8(2.0)	2(0.5)	4(1.0)	-	-
		+-	10(2.6)	2(0.5)	1(0.3)	-	-	-	-
		1+	2(0.5)	2(0.5)	1(0.3)	3(0.8)	1(0.3)	-	-
		2+	-	1(0.3)	-	-	-	-	-
		3+	9(2.3)	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-	-
		5+	-	-	-	-	-	-	-

[5.3.5.3-2 表 S12a] より引用

表 2.7.4.7-17 臨床検査の要約 [尿検査（定性）シフトテーブル] (2/3)

検査項目	評価時点	n(%)	20mg/日群全体																				
			投与2週時							投与4週時							投与12週時						
			-	+-	1+	2+	3+	4+	5+	-	+-	1+	2+	3+	4+	5+	-	+-	1+	2+	3+	4+	5+
尿糖 (定性)	観察期間		(N=551)							(N=56)							(N=56)						
		-	550(99.8)	-	-	-	-	-	-	56(100.0)	-	-	-	-	-	-	55(98.2)	-	1(1.8)	-	-	-	-
		+-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		1+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		2+	-	-	-	1(0.2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		3+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		4+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
5+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
尿蛋白 (定性)	観察期間		(N=551)							(N=56)							(N=56)						
		-	457(82.9)	23(4.2)	8(1.5)	1(0.2)	-	-	-	38(67.9)	5(8.9)	4(7.1)	-	-	-	-	43(76.8)	2(3.6)	2(3.6)	-	-	-	-
		+-	22(4.0)	11(2.0)	-	2(0.4)	-	-	-	4(7.1)	2(3.6)	-	1(1.8)	-	-	-	5(8.9)	-	1(1.8)	1(1.8)	-	-	-
		1+	8(1.5)	8(1.5)	4(0.7)	1(0.2)	-	-	-	2(3.6)	-	-	-	-	-	-	2(3.6)	-	-	-	-	-	-
		2+	5(0.9)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		3+	-	-	1(0.2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		4+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
5+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
ウロビリノーゲン (定性)	観察期間		(N=551)							(N=56)							(N=56)						
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		+-	-	551(100.0)	-	-	-	-	-	-	56(100.0)	-	-	-	-	-	-	56(100.0)	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		2+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		3+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		4+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
5+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
尿潜血 (定性)	観察期間		(N=551)							(N=56)							(N=56)						
		-	470(85.3)	23(4.2)	6(1.1)	4(0.7)	4(0.7)	-	-	49(87.5)	1(1.8)	3(5.4)	-	-	-	-	45(80.4)	1(1.8)	2(3.6)	3(5.4)	2(3.6)	-	-
		+-	17(3.1)	-	3(0.5)	3(0.5)	-	-	-	1(1.8)	1(1.8)	-	-	-	-	-	1(1.8)	-	1(1.8)	-	-	-	-
		1+	5(0.9)	6(1.1)	1(0.2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2+	3(0.5)	-	1(0.2)	-	-	-	-	1(1.8)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1(1.8)	-	-
		3+	4(0.7)	1(0.2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
5+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			

[5.3.5.3-2 表 S12b] より引用

表 2.7.4.7-17 臨床検査の要約 [尿検査（定性）シフトテーブル] (3/3)

検査項目	評価時点	n(%)	KTF群						
			投与2週時						
			-	+-	1+	2+	3+	4+	5+
尿糖 （定性）	観察期間		(N=149)						
		-	148(99.3)	-	-	1(0.7)	-	-	-
		+-	-	-	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-	-
		5+	-	-	-	-	-	-	-
尿蛋白 （定性）	観察期間		(N=149)						
		-	117(78.5)	2(1.3)	2(1.3)	-	-	-	-
		+-	12(8.1)	3(2.0)	2(1.3)	-	-	-	-
		1+	7(4.7)	1(0.7)	1(0.7)	1(0.7)	-	-	-
		2+	-	-	1(0.7)	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-	-
		5+	-	-	-	-	-	-	-
ウロビリノーゲン （定性）	観察期間		(N=149)						
		-	-	-	-	-	-	-	-
		+-	-	149(100.0)	-	-	-	-	-
		1+	-	-	-	-	-	-	-
		2+	-	-	-	-	-	-	-
		3+	-	-	-	-	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-	-
		5+	-	-	-	-	-	-	-
尿潜血 （定性）	観察期間		(N=149)						
		-	138(92.6)	1(0.7)	2(1.3)	-	1(0.7)	-	-
		+-	-	-	1(0.7)	1(0.7)	-	-	-
		1+	1(0.7)	-	-	1(0.7)	-	-	-
		2+	-	1(0.7)	-	-	1(0.7)	-	-
		3+	-	-	-	1(0.7)	-	-	-
		4+	-	-	-	-	-	-	-
		5+	-	-	-	-	-	-	-

[5.3.5.3-2 表 S12c] より引用

表 2.7.4.7－18 有害事象の内訳〔被験者背景別（内因性要因）〕

被験者背景	性別		年齢			体重			
	男性	女性	<10	10<=、<13	13<=	<30	30<=、<40	40<=、<50	50<=
被験者数	(N=339)	(N=276)	(N=224)	(N=229)	(N=162)	(N=217)	(N=154)	(N=151)	(N=93)
SOC PT (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	n(%) ^{b)}	n(%) ^{b)}	n(%) ^{b)}	n(%) ^{b)}	n(%) ^{b)}	n(%) ^{b)}	n(%) ^{b)}	n(%) ^{b)}	n(%) ^{b)}
Any Event	73(21.5)	59(21.4)	61(27.2)	44(19.2)	27(16.7)	50(23.0)	33(21.4)	31(20.5)	18(19.4)
感染症および寄生虫症	33(9.7)	36(13.0)	36(16.1)	19(8.3)	14(8.6)	30(13.8)	16(10.4)	14(9.3)	9(9.7)
鼻咽頭炎	14(4.1)	18(6.5)	14(6.3)	13(5.7)	5(3.1)	12(5.5)	10(6.5)	7(4.6)	3(3.2)
咽頭炎	7(2.1)	8(2.9)	8(3.6)	3(1.3)	4(2.5)	7(3.2)	0	4(2.6)	4(4.3)
外耳炎	3(0.9)	1(0.4)	2(0.9)	1(0.4)	1(0.6)	2(0.9)	1(0.6)	0	1(1.1)
扁桃炎	2(0.6)	2(0.7)	3(1.3)	0	1(0.6)	3(1.4)	0	0	1(1.1)
レンサ球菌感染	1(0.3)	2(0.7)	2(0.9)	1(0.4)	0	2(0.9)	1(0.6)	0	0
急性副鼻腔炎	1(0.3)	1(0.4)	0	0	2(1.2)	0	0	0	2(2.2)
急性扁桃炎	2(0.6)	0	2(0.9)	0	0	2(0.9)	0	0	0
インフルエンザ	1(0.3)	1(0.4)	2(0.9)	0	0	1(0.5)	1(0.6)	0	0
中耳炎	1(0.3)	1(0.4)	0	1(0.4)	1(0.6)	0	1(0.6)	0	1(1.1)
細菌性下痢	1(0.3)	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.6)	0	0
気管支炎	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	1(0.6)	0	0
胃腸炎	1(0.3)	0	0	0	1(0.6)	0	0	1(0.7)	0
麦粒腫	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.5)	0	0	0
シラミ寄生	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	1(0.6)	0	0
鼻前庭炎	0	1(0.4)	0	0	1(0.6)	0	0	1(0.7)	0
急性中耳炎	1(0.3)	0	0	0	1(0.6)	0	0	1(0.7)	0
マイコプラズマ性肺炎	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.5)	0	0	0
仮性クループ	1(0.3)	0	1(0.4)	0	0	1(0.5)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1(0.4)	0	0	1(0.6)	0	0	1(0.7)	0
皮膚乳頭腫	0	1(0.4)	0	0	1(0.6)	0	0	1(0.7)	0
血液およびリンパ系障害	1(0.3)	1(0.4)	2(0.9)	0	0	2(0.9)	0	0	0
リンパ節炎	1(0.3)	1(0.4)	2(0.9)	0	0	2(0.9)	0	0	0
神経系障害	6(1.8)	5(1.8)	3(1.3)	4(1.7)	4(2.5)	2(0.9)	3(1.9)	3(2.0)	3(3.2)
頭痛	2(0.6)	4(1.4)	1(0.4)	2(0.9)	3(1.9)	2(0.9)	0	2(1.3)	2(2.2)
傾眠	4(1.2)	1(0.4)	2(0.9)	2(0.9)	1(0.6)	0	3(1.9)	1(0.7)	1(1.1)
眼障害	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	1(0.6)	0	0
結膜炎	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	1(0.6)	0	0
呼吸器、胸部および縦隔障害	12(3.5)	7(2.5)	12(5.4)	5(2.2)	2(1.2)	6(2.8)	8(5.2)	4(2.6)	1(1.1)
鼻出血	7(2.1)	4(1.4)	8(3.6)	2(0.9)	1(0.6)	6(2.8)	2(1.3)	2(1.3)	1(1.1)
上気道の炎症	4(1.2)	2(0.7)	4(1.8)	1(0.4)	1(0.6)	0	6(3.9)	0	0
口腔咽頭痛	1(0.3)	1(0.4)	0	2(0.9)	0	0	0	2(1.3)	0
胃腸障害	8(2.4)	5(1.8)	5(2.2)	6(2.6)	2(1.2)	4(1.8)	3(1.9)	4(2.6)	2(2.2)
下痢	4(1.2)	2(0.7)	2(0.9)	4(1.7)	0	3(1.4)	1(0.6)	2(1.3)	0
腹痛	2(0.6)	1(0.4)	0	3(1.3)	0	0	2(1.3)	1(0.7)	0
上腹部痛	1(0.3)	0	0	0	1(0.6)	0	0	0	1(1.1)
アフタ性口内炎	1(0.3)	0	0	0	1(0.6)	0	0	0	1(1.1)
口唇炎	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.5)	0	0	0
便秘	1(0.3)	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.6)	0	0
口内炎	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.7)	0
皮膚および皮下組織障害	3(0.9)	5(1.8)	4(1.8)	3(1.3)	1(0.6)	5(2.3)	2(1.3)	0	1(1.1)
湿疹	2(0.6)	3(1.1)	2(0.9)	2(0.9)	1(0.6)	3(1.4)	1(0.6)	0	1(1.1)
接触性皮膚炎	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	1(0.6)	0	0
異汗性湿疹	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.5)	0	0	0
蕁麻疹	1(0.3)	0	1(0.4)	0	0	1(0.5)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1(0.3)	1(0.4)	2(0.9)	0	0	1(0.5)	1(0.6)	0	0
胸痛	1(0.3)	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.6)	0	0
発熱	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.5)	0	0	0
臨床検査	9(2.7)	5(1.8)	6(2.7)	5(2.2)	3(1.9)	6(2.8)	1(0.6)	6(4.0)	1(1.1)
尿中血陽性	1(0.3)	3(1.1)	2(0.9)	1(0.4)	1(0.6)	2(0.9)	1(0.6)	1(0.7)	0
肝機能検査異常	2(0.6)	1(0.4)	1(0.4)	2(0.9)	0	0	0	3(2.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(0.6)	0	0	1(0.4)	1(0.6)	0	0	1(0.7)	1(1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(0.3)	0	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.7)	0
血中尿素増加	1(0.3)	0	1(0.4)	0	0	1(0.5)	0	0	0
白血球数増加	1(0.3)	0	1(0.4)	0	0	1(0.5)	0	0	0
尿中蛋白陽性	1(0.3)	0	0	0	1(0.6)	0	0	1(0.7)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.3)	0	1(0.4)	0	0	1(0.5)	0	0	0
検査結果偽陽性	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	1(0.5)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	9(2.7)	3(1.1)	5(2.2)	5(2.2)	2(1.2)	4(1.8)	4(2.6)	2(1.3)	2(2.2)
節足動物刺傷	2(0.6)	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	2(1.3)	0	0
擦過傷	1(0.3)	1(0.4)	2(0.9)	0	0	1(0.5)	0	1(0.7)	0
熱中症	2(0.6)	0	1(0.4)	0	1(0.6)	1(0.5)	0	0	1(1.1)
鎖骨骨折	1(0.3)	0	0	1(0.4)	0	0	0	0	1(1.1)
裂傷	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.5)	0	0	0
靱帯捻挫	1(0.3)	0	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.7)	0
挫傷	1(0.3)	0	0	1(0.4)	0	1(0.5)	0	0	0
有毒性刺傷	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	1(0.6)	0	0
骨端損傷	1(0.3)	0	0	0	1(0.6)	0	1(0.6)	0	0

a)表示順：SOC IAO、PT 20mg/日群全体のn降順（同数 PT 区昇順）

b) n：発現被験者数；%：Nに基づいた発現割合

[5.3.5.3－2 表 S07a] より引用

表 2.7.4.7－19 副作用の内訳〔被験者背景別（内因性要因）〕

被験者背景	性別		年齢			体重			
	男性	女性	<10	10<=, <13	13<=	<30	30<=, <40	40<=, <50	50<=
被験者数	(N=339)	(N=276)	(N=224)	(N=229)	(N=162)	(N=217)	(N=154)	(N=151)	(N=93)
SOC PT (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	n(%) ^{b)}	n(%) ^{b)}	n(%) ^{b)}	n(%) ^{b)}	n(%) ^{b)}	n(%) ^{b)}	n(%) ^{b)}	n(%) ^{b)}	n(%) ^{b)}
Any Event	11(3.2)	3(1.1)	6(2.7)	5(2.2)	3(1.9)	3(1.4)	4(2.6)	5(3.3)	2(2.2)
神経系障害	4(1.2)	1(0.4)	2(0.9)	2(0.9)	1(0.6)	0	3(1.9)	1(0.7)	1(1.1)
傾眠	4(1.2)	1(0.4)	2(0.9)	2(0.9)	1(0.6)	0	3(1.9)	1(0.7)	1(1.1)
皮膚および皮下組織障害	1(0.3)	0	1(0.4)	0	0	1(0.5)	0	0	0
蕁麻疹	1(0.3)	0	1(0.4)	0	0	1(0.5)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1(0.3)	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.6)	0	0
胸痛	1(0.3)	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.6)	0	0
臨床検査	5(1.5)	2(0.7)	2(0.9)	3(1.3)	2(1.2)	2(0.9)	0	4(2.6)	1(1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(0.6)	0	0	1(0.4)	1(0.6)	0	0	1(0.7)	1(1.1)
肝機能検査異常	1(0.3)	1(0.4)	0	2(0.9)	0	0	0	2(1.3)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(0.3)	0	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.7)	0
尿中血陽性	0	1(0.4)	0	0	1(0.6)	0	0	1(0.7)	0
白血球数増加	1(0.3)	0	1(0.4)	0	0	1(0.5)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.3)	0	1(0.4)	0	0	1(0.5)	0	0	0

a)表示順：SOC IAO, PT 20mg/日群全体のn降順（同数 PT code昇順）

b) n：発現被験者数；%：Nに基づいた発現割合

[5.3.5.3－2 表 S07b] より引用

表 2.7.4.7-20 患者背景 — 特定使用成績調査（小児） —

項 目		症例数
総症例数		1316
性 別	男	786 (59 73)
	女	530 (40 27)
年 齢	5 歳	6 (0 46)
	6 歳	21 (1 60)
	7 歳	39 (2 96)
	8 歳	122 (9 27)
	9 歳	139 (10 56)
	10 歳	189 (14 36)
	11 歳	185 (14 06)
	12 歳	190 (14 44)
	13 歳	244 (18 54)
	14 歳	181 (13 75)
最小値(歳)～最大値(歳)		5 ～ 14
平均値(歳) ± SD		11 07 ± 2 14
診断名	PAR ^{a)}	658 (50 00)
	PAR + SAR ^{b)}	108 (8 21)
	SAR	550 (41 79)
投与前重症度	軽症	250 (19 00)
	中等症	728 (55 32)
	重症	322 (24 47)
	最重症	16 (1 22)
主抗原名 (ハウスダスト)	無	296 (41 00)
	有	426 (59 00)
	不明	594
主抗原名 (ダニ)	無	505 (69 94)
	有	217 (30 06)
	不明	594
主抗原名 (スギ)	無	286 (39 61)
	有	436 (60 39)
	不明	594
罹病期間	1 年未満	256 (30 19)
	1 年以上～3 年未満	209 (24 65)
	3 年以上	383 (45 17)
	不明	468
最小値(年)～最大値(年)		0 ～ 14
平均値(年) ± SD		2 87 ± 2 73
既往歴	無	1160 (88 15)
	有	156 (11 85)
既往 歴 内 訳	気管支 喘息	1249 (94 91)
	アトピー性 皮膚炎	67 (5 09)
合併症	無	1279 (97 19)
	有	37 (2 81)
合併症 内 訳	副鼻腔炎	1033 (78 50)
	無	283 (21 50)
	気管支 喘息	1243 (94 45)
	有	72 (5 55)
	アレルギー性 結膜炎	1263 (95 97)
	有	53 (4 03)
合併症 内 訳	アトピー性 皮膚炎	1299 (98 71)
	有	17 (1 29)

項 目		症例数
総症例数		1316
併用薬	無	311 (23 63)
	有	1005 (76 37)
併用薬 内 訳	副腎皮質 ホルモン剤 (外用剤)	1006 (76 44)
	無	310 (23 56)
	有	1138 (86 47)
	抗ヒスタミン剤	178 (13 53)
	アレルギー用剤 (内服剤)	1201 (91 26)
	無	115 (8 74)
併用薬 内 訳	副腎皮質 ホルモン剤 (内服剤)	1245 (94 68)
	無	70 (5 32)
併用薬 内 訳	アレルギー用剤 (外用剤)	1218 (92 55)
	無	98 (7 45)
平均 1 日 投与量	5mg	1 (0 08)
	10mg	311 (23 78)
	10mg 超～20mg 未満	34 (2 60)
	20mg	960 (73 39)
平均 1 日 投与量	40mg	2 (0 15)
	不明	8
最小値(mg)～最大値(mg)		5 ～ 40
平均値(mg) ± SD		17 53 ± 4 37
体重	20kg 未満	12 (1 40)
	20kg 以上～30kg 未満	174 (20 33)
	30kg 以上～40kg 未満	308 (35 98)
	40kg 以上～50kg 未満	235 (27 45)
	50kg 以上～60kg 未満	99 (11 57)
	60kg 以上	28 (3 27)
最小値(kg)～最大値(kg)		13 5 ～ 100
平均値(kg) ± SD		38 00 ± 10 74
体重あたりの 平均 1 日 投与量 (mg/kg)	～0 2 未満	10 (1 18)
	0 2 以上～0 3 未満	77 (9 06)
	0 3 以上～0 4 未満	172 (20 24)
	0 4 以上～0 5 未満	228 (26 82)
	0 5 以上～0 6 未満	194 (22 82)
	0 6 以上～0 7 未満	100 (11 76)
	0 7 以上～0 8 未満	25 (2 94)
	0 8 以上	44 (5 18)
	不明	466
	最小値～最大値	0 12 ～ 1 48
平均値 ± SD		0 48 ± 0 17
投与期間	1 週間未満	65 (4 95)
	1 週間以上～2 週間未満	268 (20 40)
	2 週間以上～4 週間未満	366 (27 85)
	4 週間以上～6 週間未満	177 (13 47)
	6 週間以上～8 週間未満	133 (10 12)
	8 週間以上～16 週間未満	214 (16 29)
	16 週間以上	91 (6 93)
	不明	2
最小値(日)～最大値(日)		1 ～ 327
平均値 ± SD		40 09 ± 42 98
総投与量	140mg 未満	124 (9 48)
	140mg 以上～280mg 未満	289 (22 09)
	280mg 以上～560mg 未満	344 (26 30)
	560mg 以上～1120mg 未満	329 (25 15)
	1120mg 以上～2240mg 未満	159 (12 16)
	2240mg 以上	63 (4 82)
不明		8

a) PAR：通年性アレルギー性鼻炎，b) SAR：季節性アレルギー性鼻炎

[5.3.6-1 表 2-2)-3] より引用

タリオン[®]錠 5mg, タリオン[®]錠 10mg
タリオン[®]OD錠 5mg, タリオン[®]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）

2.7 臨床概要

2.7.5 参考文献

田辺三菱製薬株式会社

目次

2.7.5 参考文献.....	3
-----------------	---

2.7.5 参考文献

- [1] 社団法人日本腎臓学会編. 第 16 章 小児 CKD の診断: エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009. [Internet]. [cited 2014 Apr 4]. Available from: <http://www.jsn.or.jp/guideline/ckd2009-764.php>. [資料番号 : 5.4—15]
- [2] 門阪利雄, 白石幸治郎, 水内博, 真木照雄, 伴野清, 佐藤忠司. TAU-284 (ベシル酸ベトタスチン) の臨床第 I 相試験—健康成人男子における連続経口投与試験—. 臨床医薬. 1997; 13(5): 1155-68. [資料番号 : 5.4—16]
- [3] 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]
- [4] 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]
- [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] 川島眞, 原田昭太郎, 丹後俊郎. 痒痒の程度の新しい判定基準を用いた患者日誌の使用経験. 臨皮. 2002; 56(9): 692-7. [資料番号 : 5.4—17]
- [7] 田中敏章. 新しい小児の臨床検査基準値ポケットガイド. 東京: じほう; 2009. [資料番号 : 5.4—18]

タリオン[®]錠 5mg, タリオン[®]錠 10mg
タリオン[®]OD錠 5mg, タリオン[®]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）

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧.....	3
2.7.6 個々の試験のまとめ.....	4
2.7.6.1 生物学的同等性試験／TAU-284-HP-01	5
2.7.6.2 小児通年性鼻アレルギー患者を対象とした探索的試験／TAU-284-TE-01.....	13
2.7.6.3 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	27
2.7.6.4 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	66
2.7.6.5 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.....	94
2.7.6.6 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.....	122

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）
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	area under the plasma concentration-time curve from zero up to infinity	0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{t1-t2h}	area under the plasma concentration-time curve from t1 to t2 hour	t1 時間から t2 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CI	confidence interval	信頼区間
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{t1-t2h}	plasma concentration t1 to t2-hour after the last administration	最終投与後 t1～t2 時間の血漿中濃度
C _{t1h}	plasma concentration t1-hour after the last administration	最終投与後 t1 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
CV	coefficient of variation	変動係数
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
kel	terminal elimination rate constant	末端消失相の消失速度定数
KTF	Ketotifen (fumarate dry syrup)	ケトチフェン（フマル酸塩ドライシロップ）
LOCF	last observation carried forward	時系列データの欠測に最直前のデータを補完すること
LSMean	least squares mean	最小二乗平均
MRT	mean residence time	平均滞留時間
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
t _{max}	time to reach C _{max}	最高濃度到達時間

2.7.6 個々の試験のまとめ

本項に示した臨床試験では、タリオン[®]錠 5 mg を治験用として使用しており、TAU-284 の記載は普通錠を示す。

臨床試験一覧を表 2.7.6-1 に示した。

表 2.7.6-1 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-HP-01	生物学的同等性試験	1	健康成人男性	単回投与、ランダム化、非盲検、2剤2期クロスオーバー、単施設	TAU-284 5 mg 又はタリオン [®] 錠 5 mg、単回、経口投与	20	単回 (2期)	[5.3.1.2-1] 参考資料
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 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	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	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	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 2 g/日 ^{a)} 、朝食後及び就寝前、経口投与	303	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	12週間	[5.3.5.2-1] 評価資料

a) 1 g 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。

2.7.6.1 生物学的同等性試験／TAU-284-HP-01

[添付資料 5.3.1.2—1] 参考資料

2.7.6.1.1 試験方法

表 2.7.6.1-1 試験方法 (1/3)

項目	内容
試験課題名	TAU-284 の健康成人男性志願者を対象とした臨床薬理試験 (生物学的同等性試験)
試験番号	TAU-284-HP-01
目的	健康成人男性志願者を対象として、TAU-284 とタリオン®錠 5 mg を空腹時単回経口投与した際の生物学的同等性について検討する。
開発のフェーズ	第 I 相
試験デザイン	単回投与、ランダム化、非盲検、2 剤 2 期クロスオーバー、単施設
被験者数	計画時：20 名 (1 群 10 名) 解析時：薬物動態解析対象被験者数 20 名 安全性解析対象被験者数 20 名 【被験者数の設定根拠】 については、個体内のバラツキを評価するデータがないため、過去に本邦で実施された 5 mg 錠と 10 mg 錠との生物学的同等性試験で得られたデータを用いて、必要な被験者数を計算した。各パラメータ (C_{max} , $AUC_{0-\infty}$) の対数変換値を用いて算出した誤差分散は、 C_{max} で 0.0229, $AUC_{0-\infty}$ で 0.0098 であった。そこで、誤差分散が大きかった C_{max} を参考に、誤差分散を 0.023 とし、2 剤の母平均が 10% 異なると仮定して、二つの片側検定 ($\alpha=0.05$, $\beta=0.20$) に基づいて必要被験者数を計算し、各群 10 名 (計 20 名) と設定した。
対象	対象：健康成人男性 【選択基準】 以下の選択基準を満たす者を対象とした。 (1) 同意能力を有する健康成人男性志願者 (2) スクリーニング検査 (事前検査) として行う健康診断において、治験責任医師又は治験分担医師が被験者として適当と認めた者 【除外基準】 以下の除外基準に該当する者は除外した。 (1) 薬物アレルギーの既往歴を有する者 (2) 体重が標準体重 [$\{身長(cm) - 100\} \times 0.9$] の $\pm 20\%$ を超える者及び 50 kg 未満の者 (3) 同意取得前 6 ヶ月以内に他の臨床試験に参加した者 (4) 同意取得前 12 週間以内に 400 mL 以上、又は 4 週間以内に 200 mL 以上の献血又は採血を行った者 (5) 同意取得前 1 年以内に 1000 mL 以上の採血又は献血を行った者 (6) 薬剤の消化管吸収に影響を与えることが知られている外科的手術を受けた者 (7) てんかん発作の既往或いは脳に器質的障害があり、てんかん発作を誘発するおそれのある者

表 2.7.6.1-1 試験方法 (2/3)

項目	内容									
対象（続き）	(8) その他，治験責任医師又は治験分担医師が医学的根拠に基づき不適当と判断した者									
被験薬（ロット番号），対照薬（ロット番号）	被験薬：TAU-284（試験製剤） 1 g 中にベポタスチンベシル酸塩 5 mg を含有する（ロット番号） 対照薬：タリオン®錠 5 mg（標準製剤） 1 錠中にベポタスチンベシル酸塩 5 mg を含有するフィルムコーティング錠 （ロット番号）									
用法・用量，投与期間	TAU-284又はタリオン®錠 5 mg（1 錠）を試験Ⅰ期及び試験Ⅱ期のそれぞれ 2 日目に水 150 mL と共に午前 9 時から順次経口投与した。投与前日の午後 9 時から投与日の投与 4 時間後の採血が終了するまで絶食とした。 <table><tr><th>群</th><th>試験Ⅰ期</th><th>試験Ⅱ期</th></tr><tr><td>A 群 (TAU-284 先行投与グループ)</td><td>TAU-284</td><td>タリオン®錠 5 mg</td></tr><tr><td>B 群 (タリオン®錠 5 mg 先行投与グループ)</td><td>タリオン®錠 5 mg</td><td>TAU-284</td></tr></table> なお，両群とも試験Ⅰ期と試験Ⅱ期の投与間隔は 6 日間おいた。	群	試験Ⅰ期	試験Ⅱ期	A 群 (TAU-284 先行投与グループ)	TAU-284	タリオン®錠 5 mg	B 群 (タリオン®錠 5 mg 先行投与グループ)	タリオン®錠 5 mg	TAU-284
群	試験Ⅰ期	試験Ⅱ期								
A 群 (TAU-284 先行投与グループ)	TAU-284	タリオン®錠 5 mg								
B 群 (タリオン®錠 5 mg 先行投与グループ)	タリオン®錠 5 mg	TAU-284								
試験期間	試験Ⅰ期：2 泊 3 日入院 休薬期間：6 日間 試験Ⅱ期：2 泊 3 日入院 事後検査：試験Ⅱ期投与 7 日後									
評価項目	薬物動態： C _{max} 及び AUC _{0-10h} 血漿中未変化体濃度 安全性： 症状 他覚所見									
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.1－2 に示した。									
統計手法	薬物動態： 血漿中未変化体濃度について，製剤別に測定時点ごとの平均値及び SD を算出した。また，薬物速度論的パラメータ（C _{max} ，AUC _{0-10h} ，AUC _{0-∞} ，MRT _{0-∞} ，t _{max} ，t _{1/2} ，kel）について，製剤別に平均値及び SD を算出した。生物学的同等性の評価については，生物学的同等性判定のパラメータである C _{max} ，AUC _{0-10h} を対数変換して，「剤型が異なる製剤追加のための生物学的同等性試験ガイドライン（平成 13 年 5 月 31 日）」及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 9 年 12 月 22 日，平成 13 年 5 月 31 日一部改正）」に従い，製剤，被験者及び投与時期を要因とした分散分析を実施した。また，参考薬物速度論的パラメータについても，t _{max} は未変換，AUC _{0-∞} ，MRT _{0-∞} 及び kel は原則として対数									

表 2.7.6.1-1 試験方法 (3/3)

項目	内容
統計手法 (続き)	変換して、上記と同様の解析を実施した。 安全性： すべての有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象について、製剤別に発現被験者数、発現率及び発現件数を示した。 一般臨床検査の計量値について、製剤別に投与前後の平均値及びSDを算出し、paired t 検定により、投与前後の比較を行うとともに、散布図を製剤別に示した。 計数値について、製剤別に投与前後のクロス表を作成した。
試験実施施設	1 施設
試験実施期間	20 年 月 日 (最初の被験者の同意取得日) ~ 20 年 月 日 (最後の被験者の最終観察日)

表 2.7.6.1-2 検査・観察スケジュール

観察・検査項目		事前検査	試験Ⅰ期（2泊3日）												試験Ⅱ期	中止時	事後検査 投与7日後	
			1日目	2日目										3日目				
			入院時	服薬前	服薬後（時間）													24 (9:00～)
0 (9:00～)	0.25 (9:15～)	0.5 (9:30～)			1 (10:00～)	2 (11:00～)	4 (13:00～)	6 (15:00～)	9 (18:00～)	10 (19:00～)								
服薬				○										試験				
絶食 ¹⁾			←						→									
自覚症状		←															→	
聴打診		○	○	○				○		○			○	○	Ⅰ期に同じ	○	○	
身体所見	身長	○																
	体重	○																
バイタルサイン	体温・血圧・脈拍数	○	○	○				○		○			○	○			○	○
	心電図	○																
一般臨床検査 （臨床検査）	血液学的検査	○		○										○	2泊3日	○	○	
	生化学的検査	○		○										○		○	○	
	尿検査	○		○										○		○	○	
	免疫学的検査	○																
血漿中未変化体濃度（採血）				○		○	○	○	○	○	○	○	○					

1) 投与前日の午後9時以降，治験薬の投与4時間後の採血が終了するまで絶食とする。

◇臨床検査：

血液学的検査	赤血球数，血色素量，ヘマトクリット値，白血球数，血小板数，白血球分画
生化学的検査	AST (GOT)，ALT (GPT)，ALP，LDH， γ -GTP，総蛋白，アルブミン，総ビリルビン，中性脂肪，総コレステロール，BUN，血清クレアチニン，尿酸，血清電解質（Na，K，Cl）
尿検査	定性（蛋白，糖，ウロビリノーゲン，潜血）
免疫学的検査	HBs 抗原，梅毒血清反応，HCV 抗体，HIV 抗体

5.3.1.2-1 表 9.5-1 より引用

2.7.6.1.2 要約

(1) 被験者の内訳

文書により治験参加に同意した被験者のうち、スクリーニング検査（事前検査）結果で適格と判断された20名をランダムに割付けし、A群（TAU-284 先行投与グループ）及びB群（タリオン®錠5mg 先行投与グループ）の各10名に治験薬を投与した。すべての被験者が治験を完了した。

本治験の薬物動態評価及び安全性評価の解析は、治験薬が投与されたすべての被験者とした。いずれもすべての被験者20名が採用された。

(2) 被験者背景

被験者背景を群別に集計し、表 2.7.6.1-3 に示した。

表 2.7.6.1-3 被験者背景

		群		全体
		A (→錠)	B (錠→)	
被験者数		10	10	20
性別, n(%)	男	10 (100.0)	10 (100.0)	20 (100.0)
年齢 (歳)	Mean±SD	23.3 ± 3.5	25.0 ± 4.8	24.2 ± 4.2
	Min~Max	20 ~ 29	20 ~ 35	20 ~ 35
身長 (cm)	Mean±SD	171.9 ± 3.6	168.9 ± 5.9	170.4 ± 5.0
	Min~Max	165.7 ~ 178.0	160.6 ~ 177.4	160.6 ~ 178.0
体重 (kg)	Mean±SD	61.2 ± 4.9	62.7 ± 6.3	61.9 ± 5.6
	Min~Max	52.8 ~ 68.0	54.5 ~ 71.5	52.8 ~ 71.5

5.3.1.2-1 表 11.2-1 より引用（一部改変）

(3) 薬物動態

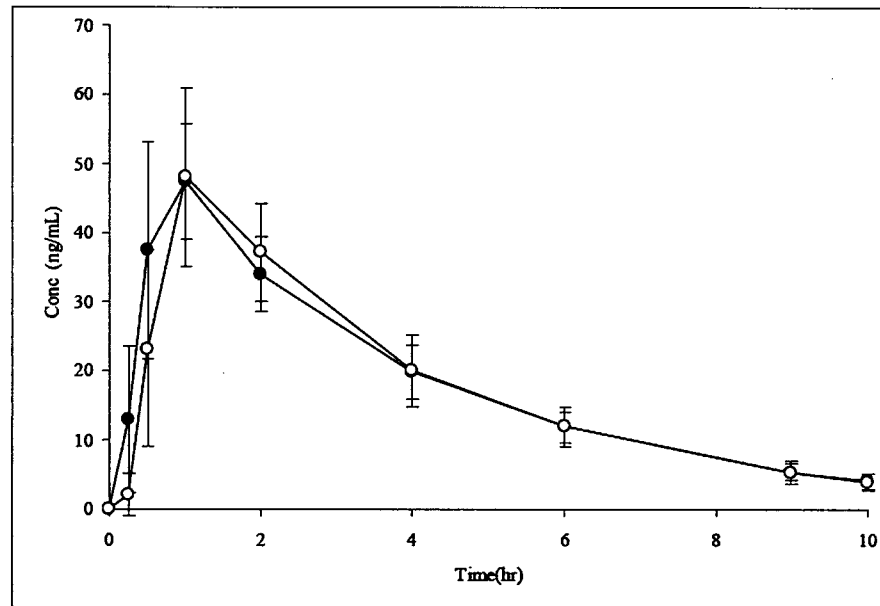
TAU-284 又はタリオン®錠5mgを被験者20名に空腹時単回経口投与したときの平均血漿中未変化体濃度推移を図 2.7.6.1-1、薬物速度論的パラメータ及び製剤間比を表 2.7.6.1-4、参考薬物速度論的パラメータを表 2.7.6.1-5 に示した。

いずれの製剤も平均血漿中未変化体濃度は投与1時間でピークに達した後、比較的速やかに消失し、投与10時間後には約4 ng/mLに低下した。両製剤の平均血漿中未変化体濃度推移はほぼ一致していた。

TAU-284 及びタリオン®錠5mgの C_{max} （平均値±SD）は、それぞれ49.2±8.8及び51.4±9.7 ng/mL、 AUC_{0-10h} （平均値±SD）はそれぞれ186.1±26.8及び183.7±27.8 ng·h/mLであった。 C_{max} 及び AUC_{0-10h} における製剤間比（TAU-284 / タリオン®錠5mg）の平均値はそれぞれ0.98及び1.02であった。

また、TAU-284 及びタリオン®錠5mgの $AUC_{0-\infty}$ （平均値±SD）は202.3±30.2及び198.6±30.9 ng·h/mL、 $MRT_{0-\infty}$ （平均値±SD）は4.1±0.5及び4.1±0.5 h、 t_{max} （平均値±SD）は1.0±0.3及び1.3±0.4 h、 $t_{1/2}$ （平均値±SD）は2.7±0.3及び2.6±0.3 h、 kel （平均値±SD）

は 0.2632 ± 0.0288 及び 0.2710 ± 0.0303 /h であり、いずれのパラメータもほぼ一致した値であった。



● : 「 $\blacksquare$ 」投与時, ○ : 「錠」投与時

Mean $\pm$ SD, N=20

図 2.7.6.1-1 TAU-284 $\blacksquare$ 又はタリオン $\text{\textcircled{R}}$ 錠 5 mg を単回経口投与した時の平均血漿中未変化体濃度推移

5.3.1.2-1 図 11.4-1 より引用

表 2.7.6.1-4 TAU-284 $\blacksquare$ 又はタリオン $\text{\textcircled{R}}$ 錠 5 mg を単回経口投与した時の薬物速度論的パラメータ ($C_{\max}$ 及び AUC_{0-10h}) 及び製剤間比

投与薬剤	$C_{\max}$ (ng/mL)	製剤間比 (TAU-284 $\blacksquare$ /タリオン $\text{\textcircled{R}}$ 錠 5 mg)	AUC_{0-10h} (ng $\cdot$ h/mL)	製剤間比 (TAU-284 $\blacksquare$ /タリオン $\text{\textcircled{R}}$ 錠 5 mg)
TAU-284 $\blacksquare$	49.2 $\pm$ 8.8	0.98 $\pm$ 0.20	186.1 $\pm$ 26.8	1.02 $\pm$ 0.07
タリオン $\text{\textcircled{R}}$ 錠 5 mg	51.4 $\pm$ 9.7		183.7 $\pm$ 27.8	

Mean $\pm$ SD, N=20

5.3.1.2-1 表 11.4-1, 表 14.2-2 より引用 (一部改変)

表 2.7.6.1-5 TAU-284 $\blacksquare$ 又はタリオン $\text{\textcircled{R}}$ 錠 5 mg を単回投与した時の参考薬物速度論的パラメータ

投与薬剤	$AUC_{0-\infty}$ (ng $\cdot$ h/mL)	$MRT_{0-\infty}$ (h)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	kel (/h)
TAU-284 $\blacksquare$	202.3 $\pm$ 30.2	4.1 $\pm$ 0.5	1.0 $\pm$ 0.3	2.7 $\pm$ 0.3	0.2632 $\pm$ 0.0288
タリオン $\text{\textcircled{R}}$ 錠 5 mg	198.6 $\pm$ 30.9	4.1 $\pm$ 0.5	1.3 $\pm$ 0.4	2.6 $\pm$ 0.3	0.2710 $\pm$ 0.0303

Mean $\pm$ SD, N=20

5.3.1.2-1 表 11.4-2, 表 14.2-3 より引用 (一部改変)

生物学的同等性判定パラメータである $C_{\max}$ 及び AUC_{0-10h} (対数変換値) を用いて製剤, 被験者及び投与時期を要因とした分散分析の結果を表 2.7.6.1-6 に示した.

$C_{\max}$ 及び AUC_{0-10h} の対数変換値の平均値の差の 90%CI は, それぞれ $\log(0.888) \sim \log(1.036)$ 及び $\log(0.985) \sim \log(1.043)$ であり, いずれも生物学的同等性の判定基準である $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内にあった.

分散分析の結果, 両パラメータとも被験者間に有意な差が認められたが, 製剤, 時期には有意な差はなかった. また, いずれも群又は持込効果に有意な差は認められなかった.

表 2.7.6.1-6 生物学的同等性判定パラメータ (薬物速度論的パラメータ) の分散分析

	自由度	$C_{\max}$		AUC_{0-10h}	
		F 値	P 値	F 値	P 値
分散分析					
製剤	1	0.87	0.363	0.67	0.424
時期	1	0.21	0.654	0.20	0.663
被験者	19	2.53	0.027	15.26	0.000
群又は持込効果	1	1.75	0.202	0.67	0.423
被験者/群	18	2.44	0.033	15.53	0.000
平均値の差 (TAU-284 -タリオン®錠 5 mg)		$\log(0.959)$		$\log(1.013)$	
平均値の差 (TAU-284 -タリオン®錠 5 mg) の 90%CI		$\log(0.888) \sim \log(1.036)$		$\log(0.985) \sim \log(1.043)$	

対数変換値を用いて解析した.

N=20

5.3.1.2-1 表 11.4-3, 表 11.4-4 より引用 (一部改変)

(4) 安全性

1) 有害事象

治験中に発現したすべての有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象について, 製剤別及び SOC, LLT 別の発現被験者数, 発現率及び発現件数を表 2.7.6.1-7 に示した.

有害事象は TAU-284 における「全身熱感」の 1 名 (5.0%) のみであった. その程度は軽度 [5.3.1.2-1 16.2.7] であり, 治験薬との関連性は否定された.

表 2.7.6.1-7 有害事象の内訳

	タリオン [®] 錠 5 mg		TAU-284 [■]	
	すべての有害事象	関連性が否定できない有害事象	すべての有害事象	関連性が否定できない有害事象
総被験者数	20	20	20	20
発現被験者数, n(%)	0(0.0)	0(0.0)	1(5.0)	0(0.0)
発現件数	0	0	1	0
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
全身障害および投与局所様態 全身熱感	0	0	1(5.0)	0

5.3.1.2-1 表 12.2-1 より引用 (一部改変)

2) 死亡, その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

死亡, その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象はなかった。

3) 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象はなかった。

4) 臨床検査

臨床検査値において, 臨床的に問題となる異常変動は認められなかった [5.3.1.2-1 表 12.4-1, 表 12.4-2, 図 14.3-1]。

5) バイタルサイン

バイタルサイン (体温・血圧・脈拍数) において, 臨床的に問題となる異常変動及び異常所見は認められなかった [5.3.1.2-1 表 12.5-1, 図 12.5-1, 表 12.5-2, 図 12.5-2]。

(MedDRA/J version[■])

2.7.6.1.3 結論

(1) 薬物動態

1) TAU-284[■] 及びタリオン[®]錠 5 mg のいずれの製剤においても, 平均血漿中未変化体濃度は投与 1 時間後にピークに達した後, 比較的速やかに消失した。両製剤の平均血漿中未変化体濃度推移はほぼ一致していた。2) TAU-284[■] のタリオン[®]錠 5 mg に対する C_{max} 及び AUC_{0-10h} の対数変換値の平均値の差の 90%CI は, それぞれ $\log(0.888) \sim \log(1.036)$ 及び $\log(0.985) \sim \log(1.043)$ であり, いずれも生物学的同等性試験のガイドラインでの同等性の判定基準 [$\log(0.8) \sim \log(1.25)$] の範囲内であったことから, TAU-284[■] はタリオン[®]錠 5 mg と生物学的に同等であった。

(2) 安全性

TAU-284[■] とタリオン[®]錠 5 mg の単回投与における安全性は同様であり問題はないと考えられた。

2.7.6.2 小児通年性鼻アレルギー患者を対象とした探索的試験／TAU-284-TE-01

[添付資料 5.3.3.2—1] 参考資料

2.7.6.2.1 試験方法

表 2.7.6.2-1 試験方法 (1/5)

項目	内容																															
試験課題名	TAU-284 の小児を対象とした通年性鼻アレルギーに対する探索的試験																															
試験番号	TAU-284-TE-01																															
目的	小児の通年性鼻アレルギー患者を対象に TAU-284 を投与した際の有効性、安全性、血漿中未変化体濃度について探索的に検討する。																															
開発のフェーズ	第Ⅱ相																															
試験デザイン	反復投与、非盲検、多施設共同試験																															
被験者数	計画時：20 名 解析時：有効性解析対象被験者数（PPS）19 名 安全性解析対象被験者数 20 名 薬物動態解析対象被験者数 20 名 【被験者数の設定根拠】 本治験では、実薬を対照とした二重盲検比較試験の実施に先立ち、TAU-284 を小児の通年性鼻アレルギー患者に投与した際の有効性、安全性及び血漿中未変化体濃度について探索的に検討することを目的として、被験者数を 20 名と設定した。																															
対象	対象：小児通年性鼻アレルギー患者 【選択基準】 以下の選択基準をすべて満たす通年性鼻アレルギーの患者を対象とした。 (1) 年齢が同意取得時に 4 歳以上 15 歳以下の患者 (2) 投与前診察日前日までの 6 日間の鼻症状が、平均して中等症以上の重症度を示す患者（表 1 重症度の分類、表 2 鼻症状の程度及び鼻腔所見判定基準 参照） 表 1 重症度の分類 <table><tr><th colspan="2" rowspan="2">程度及び重症度</th><th colspan="4">くしゃみ発作または鼻汁*</th></tr><tr><th>+++</th><th>++</th><th>+</th><th>—</th></tr><tr><td rowspan="4">鼻閉</td><td>+++</td><td>重症</td><td>重症</td><td>重症</td><td>重症</td></tr><tr><td>++</td><td>重症</td><td>中等症</td><td>中等症</td><td>中等症</td></tr><tr><td>+</td><td>重症</td><td>中等症</td><td>軽症</td><td>軽症</td></tr><tr><td>—</td><td>重症</td><td>中等症</td><td>軽症</td><td>無症状</td></tr></table> * くしゃみ発作または鼻汁については症状の強い方をとる (鼻アレルギー診療ガイドライン 改訂第 版) 改変引用)	程度及び重症度		くしゃみ発作または鼻汁*				+++	++	+	—	鼻閉	+++	重症	重症	重症	重症	++	重症	中等症	中等症	中等症	+	重症	中等症	軽症	軽症	—	重症	中等症	軽症	無症状
程度及び重症度				くしゃみ発作または鼻汁*																												
		+++	++	+	—																											
鼻閉	+++	重症	重症	重症	重症																											
	++	重症	中等症	中等症	中等症																											
	+	重症	中等症	軽症	軽症																											
	—	重症	中等症	軽症	無症状																											

表 2.7.6.2-1 試験方法 (2/5)

項目	内容																																																																										
対象（続き）	表 2 鼻症状の程度及び鼻腔所見判定基準 鼻症状の程度 <table><tr><th>程度 種類</th><th>+++ (3点)</th><th>++ (2点)</th><th>+ (1点)</th><th>- (0点)</th></tr><tr><td>くしゃみ発作 (1日の発作回数)</td><td>11回以上</td><td>10～6回</td><td>5～1回</td><td>0</td></tr><tr><td>鼻 汁 (1日に鼻をかんだ 回数)</td><td>11回以上</td><td>10～6回</td><td>5～1回</td><td>0</td></tr><tr><td>鼻 閉</td><td>鼻閉が非常に強く口呼吸が1日のうちかなりの時間あり</td><td>鼻閉が強く、口呼吸が1日のうち、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></table> 鼻腔所見 <table><tr><th>程度 種類</th><th>+++ (3点)</th><th>++ (2点)</th><th>+ (1点)</th><th>- (0点)</th></tr><tr><td>下鼻甲介粘膜の腫脹</td><td>中鼻甲介みえず</td><td>(+++) と (+) の中間</td><td>中鼻甲介中央までみえる</td><td>なし</td></tr><tr><td>下鼻甲介粘膜の色調</td><td>蒼 白</td><td>赤</td><td>薄 赤</td><td>正 常</td></tr><tr><td>水性分泌量</td><td>充 満</td><td>(+++) と (+) の中間</td><td>付着程度</td><td>な し</td></tr><tr><td>鼻汁の性状*</td><td>水 性</td><td>粘 性</td><td>膿 性</td><td>な し</td></tr><tr><td>鼻汁中好酸球数</td><td>群 在</td><td>+++と+の中間</td><td>弱拵で目につく程度</td><td>な し</td></tr></table> * 程度ではなく質の変化 (鼻アレルギー診療ガイドライン 改訂第 版) 改変引用) (3) アレルギー性の診断(過去2年以内の検査結果を含めるものとした)で皮膚テスト (または RAST/SIST/AlaSTAT/FAST/CAP-RAST/LMD/MAST/Quidel), 鼻誘発テスト, 鼻汁中好酸球数のうち, 2つ以上の検査において陽性を示す患者 (表 3 アレルギー性の診断基準 参照) 表 3 アレルギー性の診断基準 アレルギー検査成績の程度分類 <table><tr><th>陽性度 検査法</th><th>+++</th><th>++</th><th>+</th><th>±</th><th>-</th></tr><tr><td>皮内反応</td><td>紅斑 41 mm 以上 膨疹 16 mm 以上</td><td>40～20 mm 15～10 mm</td><td>40～20 mm 9 mm 以下</td><td></td><td>19 mm 以下 9 mm 以下</td></tr><tr><td>鼻誘発テスト*</td><td>症状 3つ 特にくしゃみ 6回以上</td><td>症状 3つ</td><td>症状 2つ</td><td>症状 1つ</td><td>0</td></tr><tr><td>鼻汁中好酸球数</td><td>群在</td><td>+++と+の中間</td><td>弱拵で目につく程度</td><td></td><td>0</td></tr></table> * 症状 3つ: ①くしゃみ発作・鼻そう痒感 ②下鼻甲介粘膜の腫脹蒼白 ③水性分泌スクラッチ (ブリック) テストは施行後 15～30 分に膨疹または紅斑径が対照の 2 倍以上, または紅	程度 種類	+++ (3点)	++ (2点)	+ (1点)	- (0点)	くしゃみ発作 (1日の発作回数)	11回以上	10～6回	5～1回	0	鼻 汁 (1日に鼻をかんだ 回数)	11回以上	10～6回	5～1回	0	鼻 閉	鼻閉が非常に強く口呼吸が1日のうちかなりの時間あり	鼻閉が強く、口呼吸が1日のうち、時々あり	口呼吸は全くないが、鼻閉あり	なし	程度 種類	+++ (3点)	++ (2点)	+ (1点)	- (0点)	下鼻甲介粘膜の腫脹	中鼻甲介みえず	(+++) と (+) の中間	中鼻甲介中央までみえる	なし	下鼻甲介粘膜の色調	蒼 白	赤	薄 赤	正 常	水性分泌量	充 満	(+++) と (+) の中間	付着程度	な し	鼻汁の性状*	水 性	粘 性	膿 性	な し	鼻汁中好酸球数	群 在	+++と+の中間	弱拵で目につく程度	な し	陽性度 検査法	+++	++	+	±	-	皮内反応	紅斑 41 mm 以上 膨疹 16 mm 以上	40～20 mm 15～10 mm	40～20 mm 9 mm 以下		19 mm 以下 9 mm 以下	鼻誘発テスト*	症状 3つ 特にくしゃみ 6回以上	症状 3つ	症状 2つ	症状 1つ	0	鼻汁中好酸球数	群在	+++と+の中間	弱拵で目につく程度		0
程度 種類	+++ (3点)	++ (2点)	+ (1点)	- (0点)																																																																							
くしゃみ発作 (1日の発作回数)	11回以上	10～6回	5～1回	0																																																																							
鼻 汁 (1日に鼻をかんだ 回数)	11回以上	10～6回	5～1回	0																																																																							
鼻 閉	鼻閉が非常に強く口呼吸が1日のうちかなりの時間あり	鼻閉が強く、口呼吸が1日のうち、時々あり	口呼吸は全くないが、鼻閉あり	なし																																																																							
程度 種類	+++ (3点)	++ (2点)	+ (1点)	- (0点)																																																																							
下鼻甲介粘膜の腫脹	中鼻甲介みえず	(+++) と (+) の中間	中鼻甲介中央までみえる	なし																																																																							
下鼻甲介粘膜の色調	蒼 白	赤	薄 赤	正 常																																																																							
水性分泌量	充 満	(+++) と (+) の中間	付着程度	な し																																																																							
鼻汁の性状*	水 性	粘 性	膿 性	な し																																																																							
鼻汁中好酸球数	群 在	+++と+の中間	弱拵で目につく程度	な し																																																																							
陽性度 検査法	+++	++	+	±	-																																																																						
皮内反応	紅斑 41 mm 以上 膨疹 16 mm 以上	40～20 mm 15～10 mm	40～20 mm 9 mm 以下		19 mm 以下 9 mm 以下																																																																						
鼻誘発テスト*	症状 3つ 特にくしゃみ 6回以上	症状 3つ	症状 2つ	症状 1つ	0																																																																						
鼻汁中好酸球数	群在	+++と+の中間	弱拵で目につく程度		0																																																																						

表 2.7.6.2-1 試験方法 (3/5)

項目	内容																											
対象（続き）	斑 10 mm 以上もしくは膨疹が 5 mm 以上を陽性とする。 （鼻アレルギー診療ガイドライン 改訂第 Ⅱ 版（ ）引用） IgE 抗体測定結果の程度分類 <table><tr><th>検査法 \ 陽性度</th><th>陽性</th><th>陰性</th></tr><tr><td>RAST</td><td>2～4</td><td>0～1</td></tr><tr><td>SIST</td><td>2≤</td><td><2</td></tr><tr><td>AlaSTAT</td><td>1～4</td><td>0</td></tr><tr><td>FAST</td><td>I～IV</td><td>0</td></tr><tr><td>CAP-RAST</td><td>2～6</td><td>0～1</td></tr><tr><td>LMD</td><td>2～7</td><td><1</td></tr><tr><td>MAST</td><td>1～3</td><td>0～1/0</td></tr><tr><td>Quidel</td><td>陽性</td><td>陰性</td></tr></table> （臨床検査ガイド ～ 引用） 【除外基準】 以下の除外基準に該当する患者は対象から除外した。 (1) 花粉を抗原として持ち、試験実施期間が該当花粉の飛散期にある患者 (2) 血管運動性鼻炎患者 (3) 治験薬の効果判定に影響を及ぼすと考えられる鼻疾患（肥厚性鼻炎、副鼻腔炎、鼻茸、急性鼻炎、鼻中隔湾曲等）または鼻症状を有する感染症を罹病している患者 (4) 観察期開始以降、治験薬の効果判定に影響を及ぼすと考えられる薬剤〔抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤（H₁、H₂ブロッカー）、抗コリン剤、血管収縮性点鼻薬、降圧剤、精神安定剤、免疫抑制剤、抗ヒスタミン剤を含有する感冒薬、抗アレルギー作用を有する漢方薬など〕の使用が避けられない患者（ただし、坐剤、点鼻薬を除く外用剤の使用は可とした） (5) ステロイド剤を治療期開始前 2 週間以内に投与されている患者（ただし、坐剤、点鼻薬を除く外用剤の使用は可とした） (6) 徐放性ステロイドデポ剤（ケナコルト A、デポ・メドロールなど）及び非特異的変調療法薬を治療期開始前 4 週間以内に投与されている患者 (7) アレルギー性鼻炎に対する治療を目的とした外科的治療を治療期開始前 4 週間以内に実施している患者 (8) 特異的減感作療法が維持療法に達していない患者。または、維持療法に達しているが、治療条件の変更が必要とされる患者 (9) てんかん発作の既往あるいは脳に器質的障害があり、てんかん発作を誘発するおそれのある患者 (10) 重篤な疾患を合併している患者 (11) 同意取得前 6 ヶ月以内に他の治験に参加した患者 (12) その他、治験責任医師または治験分担医師が医学的根拠に基づき不適当と判断した患者	検査法 \ 陽性度	陽性	陰性	RAST	2～4	0～1	SIST	2≤	<2	AlaSTAT	1～4	0	FAST	I～IV	0	CAP-RAST	2～6	0～1	LMD	2～7	<1	MAST	1～3	0～1/0	Quidel	陽性	陰性
検査法 \ 陽性度	陽性	陰性																										
RAST	2～4	0～1																										
SIST	2≤	<2																										
AlaSTAT	1～4	0																										
FAST	I～IV	0																										
CAP-RAST	2～6	0～1																										
LMD	2～7	<1																										
MAST	1～3	0～1/0																										
Quidel	陽性	陰性																										

表 2.7.6.2-1 試験方法 (4/5)

項目	内容
被験薬 (ロット番号), 対照薬 (ロット番号)	被験薬: ・TAU-284 [] [] [] [] ベポタスチンベシル酸塩として 2.5 mg 含有する [] (ロット番号 []) ・TAU-284 [] [] [] [] ベポタスチンベシル酸塩として 5 mg 含有する [] (ロット番号 []) ・TAU-284 [] [] [] [] ベポタスチンベシル酸塩として 10 mg 含有する [] (ロット番号 []) 対照薬: なし
用法・用量, 投与期間	TAU-284 [] を 1 日 2 回, 朝食後及び夕食後 (または就寝前) に, 用時溶解して, 2 週間 (最大 17 日間) 経口投与した. ・4~6 歳: [] [] [] [] 1 日 2 回 (ベポタスチンベシル酸塩 5 mg/日) ・7~11 歳: [] [] [] [] 1 日 2 回 (ベポタスチンベシル酸塩 10 mg/日) ・12~15 歳: [] [] [] [] 1 日 2 回 (ベポタスチンベシル酸塩 20 mg/日) 【用法・用量の設定根拠】 TAU-284 は, 1 日 5 mg~40 mg 投与で実施した成人の通年性鼻アレルギー患者を対象とした臨床試験 (初期第 II 相, 後期第 II 相及び第 III 相試験) の結果, 低用量より有効性を示し, 安全性に問題は認められなかった. また, TAU-284 は吸収が良好であり, 代謝をほとんど受けないことから, 薬物速度論的パラメータに個体差が少なく, 安定した血漿中未変化体濃度が得られる. 更に, 排泄はそのほとんどが腎を介したものであり, 本治験の対象年齢である 4 歳以上では腎排泄機能は成人のレベルにあることから, TAU-284 の薬物動態は成人とほぼ同様であると推定される. このことから, 本治験での用法・用量は, 上述の臨床試験における承認用量 (20 mg/日) 投与被験者の体重当たりの投与量 [平均値: 0.35 mg/kg/日, 用量幅 (平均値$\pm$2SD): 0.23~0.47 mg/kg/日] と年齢ごとの標準体重 (平成 11 年国民栄養調査結果) を基に設定することとした. 成人用量の 20 mg/日, その 1/2 量の 10 mg/日及び 1/4 量の 5 mg/日の 3 用量を用い, 年齢区分による小児用量が 0.23~0.47 mg/kg/日の範囲となる用量を検討した. その結果から, 標準体重により投与量の計算値が 5.7~7.3 mg/日となる 4~6 歳は 5 mg/日, 8.2~13.3 mg/日となる 7~11 歳は 10 mg/日, 15.1~19.3 mg/日となる 12~15 歳は 20 mg/日と設定した. 投与方法は, 成人と同様, 1 日 2 回, 朝食後及び夕食後 (または就寝前) に経口投与とした. 【投与期間の設定根拠】 一般に抗ヒスタミン薬は, アレルギー症状を早期に抑える薬物であり, その臨床効果は約 2 週間で確認できることから, 鼻アレルギーに対して 2 週間で薬効評価を行うことは可能であると考えた. また, 実際に, TAU-284 の成人の通年性鼻アレルギーを対象とした後期第 II 相, 第 III 相試験において, 2 週間の投与で有効性が確認されている. これらのことから, 投与期間を 2 週間と設定した.

表 2.7.6.2-1 試験方法 (5/5)

項目	内容
試験期間	観察期 1 週間以上, 治療期 2 週間
評価項目	有効性: (1) 鼻症状の症状別スコア変化量 <鼻症状> 「くしゃみ発作」, 「鼻汁」 及び「鼻閉」の程度 (2) 鼻腔所見の症状別スコア変化量 <鼻腔所見> 「下鼻甲介粘膜の腫脹」, 「水性分泌量」 及び「鼻汁中好酸球数」 の程度 (3) その他の観察項目 <鼻腔所見> 「下鼻甲介粘膜の色調」 及び「鼻汁の性状」 の程度 <鼻症状の評価に影響する疾患> 鼻症状の評価に影響する疾患名, 発現日, 消失日 安全性: (1) 有害事象発現率 (2) 治験薬との関連性が否定できない有害事象発現率 薬物動態: 治験薬最終投与日の未変化体の血漿中濃度
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.2-2 に示した.
統計手法	有効性: PPS を対象として, 鼻症状, 鼻腔所見の各症状別のスコア変化量 (投与後-投与前) の平均値, 平均値の 95%CI を示し, 一元配置分散分析により薬剤群間の比較を行った. 安全性: すべての有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象について, 発現被験者数, 発現率及び発現件数を示した. 一般臨床検査の計量値について, 投与前後の平均値, SD, 最小値, 最大値を算出し, paired t 検定により投与前後の比較を行った. 計数値について, 投与前後, 及び, 前>後, 前=後, 前<後の分布を示し, 投与前後の比較を符号検定により行った. 薬物動態: 最終投与後 9 時間の血漿中未変化体濃度の平均値, SD を算出した. また, 血漿中未変化体濃度と体重当たりの投与量との関係性を検討した. 更に, 血漿中未変化体濃度と血清クレアチニン濃度から算出した eGFR との相関性を検討した.
試験実施施設	4 施設
試験実施期間	20 年 月 日 (最初の被験者の同意取得日) ~ 20 年 月 日 (最後の被験者の最終観察日)

表 2.7.6.2-2 検査・観察スケジュール

項 目 \ 時 期	治 験 期 間				
		wash out ^{*2}	観 察 期 (1 週間以上)	治 療 期 (2 週間：最大 17 日間)	
			-7 日 0 日 (投与前診察日)	2 週または中止時 (投与後診察日)	
同意取得 ^{*1}	●				
アレルギー日記			← 毎日記入 →		回収
アレルギー性の診断 ^{*3}	→				
鼻腔所見			●		●
鼻症状の評価に影響する疾患			← →		
有害事象			← →		
血液・生化学的検査 ^{*4}		← ● →			● *6
尿検査 ^{*5}		← ● →			● *6
血漿中未変化体濃度 ^{*7}					●

*1：観察期開始前（併用禁止薬剤の wash out を行う場合はその前）に取得する。

*2：ステロイド剤：治療期開始前 2 週間以上

徐放性ステロイドデポ剤，非特異的変調療法薬：治療期開始前 4 週間以上

*3：観察期開始前にアレルギー性の診断がなされていない場合には，観察期に入る前に必ずアレルギー性の診断を行う。

*4：1 回の採血量は 5 mL とする。なお，治療期開始前の採血については同意取得後から投与前までの間に 1 回実施する。ただし，投与前 1 ヶ月以内に実施する。

*5：採尿が困難な場合を除き原則すべての被験者において実施する。なお，治療期開始前の採尿については同意取得後から投与前までの間に 1 回実施する。ただし，投与前 1 ヶ月以内に実施する。

*6：投与終了時（+3 日後まで可）または中止時（+3 日後まで可）に実施する。

*7：治験薬最終投与日の朝食後の服薬から原則として 9 時間後（±30 分）に採血する。

1 回の採血量は 2 mL とする（血液・生化学的検査と合わせると採血量は 7 mL）。

5.3.3.2-1 表 9.5-1 より引用

2.7.6.2.2 要約

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2-3 に示した。

治験薬が投与された被験者は 20 名であり、5 mg/日（4～6 歳）が 6 名、10 mg/日（7～11 歳）が 7 名、20 mg/日（12～15 歳）が 7 名であった。すべての被験者が治験を完了した。

有効性評価は PPS を対象とし、服薬率が 2/3 に満たない 1 名（服薬率 60.71%）[20 mg/日（12～15 歳）] を除外した 19 名を採用した。安全性評価及び薬物動態評価には治験薬が投与されたすべての被験者 20 名を対象として採用した。

表 2.7.6.2-3 被験者の内訳

	全体	薬剤群		
		5 mg/日 (4～6 歳)	10 mg/日 (7～11 歳)	20 mg/日 (12～15 歳)
治験薬を投与された被験者数	20	6	7	7
完了／中止				
完了	20	6	7	7
中止	0	0	0	0

5.3.3.2-1 表 10.1-1 より引用

(2) 被験者背景

治験薬が投与された被験者（20 名）における被験者背景を表 2.7.6.2-4 に示した。

表 2.7.6.2-4 被験者背景（1/2）

		全体	薬剤群		
			5 mg/日 (4～6 歳)	10 mg/日 (7～11 歳)	20 mg/日 (12～15 歳)
被験者数		20	6	7	7
性別, n(%)	女	7 (35.0)	1 (16.7)	2 (28.6)	4 (57.1)
	男	13 (65.0)	5 (83.3)	5 (71.4)	3 (42.9)
年齢 (歳)	Mean±SD	9.3 ± 3.3	5.3 ± 0.8	9.0 ± 1.3	13.0 ± 1.0
	Min～Max	4 ～ 15	4 ～ 6	7 ～ 11	12 ～ 15
身長 (cm)	Mean±SD	137.0 ± 18.1	115.5 ± 5.6	134.8 ± 3.7	157.6 ± 5.8
	Min～Max	110.0～166.0	110.0～124.0	129.0～140.0	150.0～166.0
体重 (kg)	Mean±SD	35.4 ± 13.8	21.4 ± 4.2	32.4 ± 5.7	50.3 ± 9.4
	Min～Max	18.5 ～ 68.0	18.5 ～ 29.5	26.0 ～ 42.4	41.5 ～ 68.0
罹病期間, n(%)	1 ヶ月未満	1 (5.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	6 ヶ月以上～1 年未満	2 (10.0)	1 (16.7)	1 (14.3)	0 (0.0)
	1 年以上～2 年未満	2 (10.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (14.3)
	2 年以上～3 年未満	2 (10.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)
	3 年以上	13 (65.0)	3 (50.0)	5 (71.4)	5 (71.4)

表 2.7.6.2-4 被験者背景 (2/2)

		全体	薬剤群		
			5 mg/日 (4～6 歳)	10 mg/日 (7～11 歳)	20 mg/日 (12～15 歳)
被験者数		20	6	7	7
病型, n(%)	くしゃみ/鼻漏型	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
	鼻閉型	8 (40.0)	3 (50.0)	3 (42.9)	2 (28.6)
	充全型	11 (55.0)	3 (50.0)	3 (42.9)	5 (71.4)
合併症 (アレルギー性), n(%)	無	11 (55.0)	2 (33.3)	5 (71.4)	4 (57.1)
	有	9 (45.0)	4 (66.7)	2 (28.6)	3 (42.9)
合併症 (その他), n(%)	無	8 (40.0)	2 (33.3)	4 (57.1)	2 (28.6)
	有	12 (60.0)	4 (66.7)	3 (42.9)	5 (71.4)
既往歴 (アレルギー性, 本人), n(%)	無	10 (50.0)	4 (66.7)	3 (42.9)	3 (42.9)
	有	10 (50.0)	2 (33.3)	4 (57.1)	4 (57.1)
既往歴 [アレルギー性, 家族 (二親等以内)], n(%)	無	3 (15.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (28.6)
	有	17 (85.0)	5 (83.3)	7 (100.0)	5 (71.4)
特異的減感作療法, n(%)	無	18 (90.0)	6 (100.0)	6 (85.7)	6 (85.7)
	有	2 (10.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)
外科的療法, n(%)	無	20 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)
重症度 (スコア), n(%)	中等症 (2)	17 (85.0)	6 (100.0)	6 (85.7)	5 (71.4)
	重症 (3)	3 (15.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	2 (28.6)

5.3.3.2-1 表 11.2-1b より引用

(3) 有効性

PPS を対象とした、投与前及び投与 2 週後における鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）、鼻腔所見（下鼻甲介粘膜の腫脹、水性分泌量、鼻汁中好酸球数）及びその他の観察項目（下鼻甲介粘膜の色調、鼻汁の性状）の各スコアを全体及び薬剤群別に表 2.7.6.2-5 及び表 2.7.6.2-6 に示した。また、投与 2 週後の各スコア変化量を全体及び薬剤群別に表 2.7.6.2-7 及び表 2.7.6.2-8 に示した。

鼻症状、鼻腔所見及びその他の観察項目の各スコア変化量に対する一元配置分散分析の結果、すべての項目において薬剤群間に有意な差は認められなかった。

鼻症状の評価項目「くしゃみ発作」、「鼻汁」、「鼻閉」、「鼻症状スコア合計」の全体における投与 2 週後のスコアは、いずれも投与前に比べて低下した。特に「鼻汁」、「鼻症状スコア合計」は有意な低下が認められた。

鼻腔所見の評価項目「下鼻甲介粘膜の腫脹」、「水性分泌量」、「鼻汁中好酸球数」の全体における投与 2 週後のスコアは、「鼻汁中好酸球数」を除いて、投与前に比べて有意な低下が認められた。

その他の観察項目「下鼻甲介粘膜の色調」、「鼻汁の性状」の全体における投与 2 週後のスコアは、いずれも投与前に比べて有意な低下が認められた。

表 2.7.6.2-5 各鼻症状スコア及び鼻症状スコア合計（投与前，投与2週後）（PPS）

		投与前				投与2週後			
		N	Mean	SD	SE	N	Mean	SD	SE
くしゃみ発作	全体	19	1.16	0.55	0.13	19	0.97	0.66	0.15
	5 mg/日(4～6 歳)	6	0.72	0.31	0.13	6	0.78	0.76	0.31
	10 mg/日(7～11 歳)	7	1.38	0.69	0.26	7	0.95	0.68	0.26
	20 mg/日(12～15 歳)	6	1.34	0.33	0.14	6	1.17	0.59	0.24
鼻汁	全体	19	1.46	0.76	0.17	19	1.08	0.60	0.14
	5 mg/日(4～6 歳)	6	1.00	0.84	0.34	6	0.72	0.65	0.27
	10 mg/日(7～11 歳)	7	1.43	0.63	0.24	7	0.93	0.39	0.15
	20 mg/日(12～15 歳)	6	1.94	0.58	0.24	6	1.61	0.40	0.16
鼻閉	全体	19	1.73	0.68	0.16	19	1.47	0.69	0.16
	5 mg/日(4～6 歳)	6	1.72	0.34	0.14	6	1.28	0.67	0.27
	10 mg/日(7～11 歳)	7	2.02	0.55	0.21	7	1.71	0.69	0.26
	20 mg/日(12～15 歳)	6	1.39	0.95	0.39	6	1.39	0.75	0.31
鼻症状スコア合計	全体	19	4.34	1.01	0.23	19	3.52	1.23	0.28
	5 mg/日(4～6 歳)	6	3.45	0.79	0.32	6	2.78	1.33	0.54
	10 mg/日(7～11 歳)	7	4.83	0.83	0.31	7	3.60	1.17	0.44
	20 mg/日(12～15 歳)	6	4.67	0.89	0.36	6	4.17	0.94	0.38

5.3.3.2-1 表 11.4-1, 表 11.4-2 より引用（一部改変）

表 2.7.6.2-6 各鼻腔所見スコア（投与前，投与2週後）（PPS）

		投与前				投与2週後			
		N	Mean	SD	SE	N	Mean	SD	SE
下鼻甲介粘膜の腫脹	全体	19	2.16	0.76	0.18	18	1.06	0.64	0.15
	5 mg/日(4～6 歳)	6	1.83	0.75	0.31	6	1.00	0.63	0.26
	10 mg/日(7～11 歳)	7	2.29	0.76	0.29	7	1.00	0.58	0.22
	20 mg/日(12～15 歳)	6	2.33	0.82	0.33	5	1.20	0.84	0.37
水性分泌量	全体	19	1.74	0.81	0.18	18	0.94	0.54	0.13
	5 mg/日(4～6 歳)	6	1.67	0.82	0.33	6	0.83	0.75	0.31
	10 mg/日(7～11 歳)	7	1.86	0.90	0.34	7	1.00	0.58	0.22
	20 mg/日(12～15 歳)	6	1.67	0.82	0.33	5	1.00	0.00	0.00
鼻汁中好酸球数	全体	19	2.68	0.67	0.15	18	2.67	0.59	0.14
	5 mg/日(4～6 歳)	6	2.50	0.84	0.34	6	2.50	0.55	0.22
	10 mg/日(7～11 歳)	7	2.57	0.79	0.30	7	2.71	0.76	0.29
	20 mg/日(12～15 歳)	6	3.00	0.00	0.00	5	2.80	0.45	0.20
下鼻甲介粘膜の色調	全体	19	2.42	0.84	0.19	18	1.56	0.78	0.18
	5 mg/日(4～6 歳)	6	2.00	0.89	0.37	6	1.33	0.82	0.33
	10 mg/日(7～11 歳)	7	2.43	0.98	0.37	7	1.57	0.79	0.30
	20 mg/日(12～15 歳)	6	2.83	0.41	0.17	5	1.80	0.84	0.37
鼻汁の性状	全体	19	2.89	0.32	0.07	18	2.28	1.13	0.27
	5 mg/日(4～6 歳)	6	2.83	0.41	0.17	6	1.83	1.47	0.60
	10 mg/日(7～11 歳)	7	2.86	0.38	0.14	7	2.29	1.11	0.42
	20 mg/日(12～15 歳)	6	3.00	0.00	0.00	5	2.80	0.45	0.20

5.3.3.2-1 表 11.4-2 より引用（一部改変）

表 2.7.6.2-7 各鼻症状スコア及び鼻症状スコア合計の変化量（投与 2 週後）（PPS）

項目	薬剤群	N	Mean	SD	95%CI	一元配置 分散分析
くしゃみ発作	全体	19	-0.19	0.65	(-0.51, 0.12)	F=0.872 DF=(2,16) p=0.437
	5 mg/日(4～6 歳)	6	0.06	0.84	(-0.82, 0.93)	
	10 mg/日(7～11 歳)	7	-0.43	0.71	(-1.08, 0.23)	
	20 mg/日(12～15 歳)	6	-0.17	0.30	(-0.48, 0.14)	
鼻汁	全体	19	-0.38	0.64	(-0.69, -0.07)	F=0.199 DF=(2,16) p=0.821
	5 mg/日(4～6 歳)	6	-0.28	0.88	(-1.20, 0.65)	
	10 mg/日(7～11 歳)	7	-0.50	0.61	(-1.06, 0.06)	
	20 mg/日(12～15 歳)	6	-0.33	0.47	(-0.83, 0.16)	
鼻閉	全体	19	-0.26	0.55	(-0.52, 0.01)	F=1.045 DF=(2,16) p=0.374
	5 mg/日(4～6 歳)	6	-0.45	0.44	(-0.91, 0.02)	
	10 mg/日(7～11 歳)	7	-0.31	0.60	(-0.86, 0.24)	
	20 mg/日(12～15 歳)	6	0.00	0.59	(-0.62, 0.62)	
鼻症状スコア合計	全体	19	-0.83	1.35	(-1.48, -0.18)	F=0.509 DF=(2,16) p=0.610
	5 mg/日(4～6 歳)	6	-0.67	1.72	(-2.48, 1.14)	
	10 mg/日(7～11 歳)	7	-1.24	1.22	(-2.36, -0.11)	
	20 mg/日(12～15 歳)	6	-0.50	1.19	(-1.76, 0.75)	

5.3.3.2—1 表 11.4—3, 表 11.4—4 より引用（一部改変）

表 2.7.6.2-8 各鼻腔所見スコアの変化量（投与 2 週後）（PPS）

項目	薬剤群	N	Mean	SD	95%CI	一元配置 分散分析
下鼻甲介粘膜の腫脹	全体	18	-1.11	0.47	(-1.35, -0.88)	F=1.753 DF=(2,15) p=0.207
	5 mg/日(4～6 歳)	6	-0.83	0.41	(-1.26, -0.40)	
	10 mg/日(7～11 歳)	7	-1.29	0.49	(-1.74, -0.83)	
	20 mg/日(12～15 歳)	5	-1.20	0.45	(-1.76, -0.64)	
水性分泌量	全体	18	-0.83	0.62	(-1.14, -0.53)	F=0.011 DF=(2,15) p=0.989
	5 mg/日(4～6 歳)	6	-0.83	0.41	(-1.26, -0.40)	
	10 mg/日(7～11 歳)	7	-0.86	0.69	(-1.50, -0.22)	
	20 mg/日(12～15 歳)	5	-0.80	0.84	(-1.84, 0.24)	
鼻汁中好酸球数	全体	18	0.00	1.03	(-0.51, 0.51)	F=0.146 DF=(2,15) p=0.866
	5 mg/日(4～6 歳)	6	0.00	1.26	(-1.33, 1.33)	
	10 mg/日(7～11 歳)	7	0.14	1.21	(-0.98, 1.27)	
	20 mg/日(12～15 歳)	5	-0.20	0.45	(-0.76, 0.36)	
下鼻甲介粘膜の色調	全体	18	-0.83	0.79	(-1.22, -0.44)	F=0.228 DF=(2,15) p=0.799
	5 mg/日(4～6 歳)	6	-0.67	0.82	(-1.52, 0.19)	
	10 mg/日(7～11 歳)	7	-0.86	0.90	(-1.69, -0.03)	
	20 mg/日(12～15 歳)	5	-1.00	0.71	(-1.88, -0.12)	
鼻汁の性状	全体	18	-0.61	1.14	(-1.18, -0.04)	F=0.645 DF=(2,15) p=0.539
	5 mg/日(4～6 歳)	6	-1.00	1.55	(-2.63, 0.63)	
	10 mg/日(7～11 歳)	7	-0.57	1.13	(-1.62, 0.48)	
	20 mg/日(12～15 歳)	5	-0.20	0.45	(-0.76, 0.36)	

5.3.3.2—1 表 11.4—4 より引用（一部改変）

(4) 薬物動態

各薬剤群 [5 mg/日 (4～6 歳), 10 mg/日 (7～11 歳), 20 mg/日 (12～15 歳)] における最終投与後 9 時間の血漿中未変化体濃度 (C_{9h}) 及び C_{9h} を体重当たりの 1 回投与量 (D) で除した値 (C_{9h}/D) を表 2.7.6.2-9 に示した.

最終投与後 9 時間の血漿中未変化体濃度 (C_{9h} : 平均値 $\pm$ SD) は 4～6 歳 (2.5 mg/回, 2 回/日) で 3.0 ± 0.8 , 7～11 歳 (5 mg/回, 2 回/日) で 6.2 ± 2.1 , 12～15 歳 (10 mg/回, 2 回/日) で 10.6 ± 1.8 ng/mL であり, 年齢が低くなるほど C_{9h} は低くなる傾向があった.

このときの体重当たりの 1 回投与量 (D: 平均値 $\pm$ SD) はそれぞれ 0.120 ± 0.019 , 0.158 ± 0.025 , 0.204 ± 0.034 mg/kg であった.

また, 各年齢層における C_{9h}/D (平均値 $\pm$ SD) はそれぞれ 25.2 ± 5.9 , 40.9 ± 18.3 , 53.0 ± 12.1 (ng/mL)/(mg/kg) であり, C_{9h}/D についても年齢が低いほど低くなる傾向があった.

TAU-284 は腎排泄型薬物であるため, 年齢低下に伴う C_{9h} 低下の原因として腎クリアランスの上昇が考えられた. そこで, 血清クレアチニン濃度から体重当たりの eGFR (平均値 $\pm$ 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 と低年齢層ほど上昇していた (表 2.7.6.2-10). また, 体重当たりの eGFR と C_{9h}/D との相関関係を検討した結果, 体重当たりの eGFR の高い小児ほど C_{9h}/D が低くなる傾向があった (図 2.7.6.2-1). このことから, 低年齢の小児ほど体重当たりの腎機能が上昇していると考えられ, C_{9h} 低下の原因の一つとなったと推測された. なお, 体重当たりの eGFR は以下の式により算出した.

体重当たりの eGFR (mL/min/kg) = eGFR (mL/min/1.73m²) $\times$ [体表面積 (m²) $\div$ 1.73] $\div$ 体重 (kg)

ただし, eGFR (mL/min/1.73m²) = [0.55 $\times$ 身長 (cm)] $\div$ 血清クレアチニン濃度 (mg/dL)

体表面積 (m²) = 0.007184 $\times$ [体重 (kg)]^{0.425} $\times$ [身長 (cm)]^{0.725}

表 2.7.6.2-9 最終投与後 9 時間の血漿中未変化体濃度 (C_{9h}) 及び C_{9h}/D

薬剤群	N	最終投与後 9 時間の 血漿中未変化体濃度 (ng/mL): C_{9h}	体重当たりの 1 回投与量 (mg/kg):D	C_{9h}/D [(ng/mL) /(mg/kg)]
2.5 mg/回 $\times$ 2 回/日 (4～6 歳)	6	3.0 $\pm$ 0.8	0.120 $\pm$ 0.019	25.2 $\pm$ 5.9
5 mg/回 $\times$ 2 回/日 (7～11 歳)	7	6.2 $\pm$ 2.1	0.158 $\pm$ 0.025	40.9 $\pm$ 18.3
10 mg/回 $\times$ 2 回/日 (12～15 歳)	7	10.6 $\pm$ 1.8	0.204 $\pm$ 0.034	53.0 $\pm$ 12.1

Mean $\pm$ SD

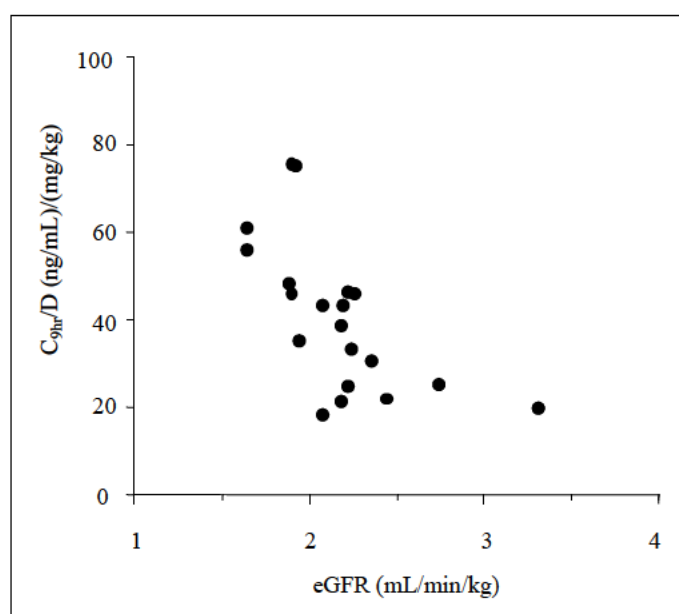
5.3.3.2-1 表 11.4-6 より引用 (一部改変)

表 2.7.6.2-10 eGFR

薬剤群	N	eGFR (mL/min/1.73m ²)	体重当たりの eGFR (mL/min/kg)
2.5 mg/回×2 回/日 (4～6 歳)	6	110.5±16.1	2.49±0.46
5 mg/回×2 回/日 (7～11 歳)	7	108.4±6.2	2.15±0.19
10 mg/回×2 回/日 (12～15 歳)	7	110.9±8.6	1.92±0.23

Mean±SD

5.3.3.2-1 表 11.4-7 より引用 (一部改変)



N=20

図 2.7.6.2-1 C_{9h}/D と体重当たりの eGFR との関係

5.3.3.2-1 図 11.4-3 より引用 (一部改変)

(5) 安全性

1) 有害事象

治験中に発現したすべての有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象について、SOC, LLT 別の発現被験者数、発現率及び発現件数を表 2.7.6.2-11 に示した。

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。

治験薬との関連性が否定できない有害事象は「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。

表 2.7.6.2-11 有害事象の内訳

	全体		5 mg/日(4～6 歳)		10 mg/日(7～11 歳)		20 mg/日(12～15 歳)	
	すべての有害事象	関連性が否定できない有害事象	すべての有害事象	関連性が否定できない有害事象	すべての有害事象	関連性が否定できない有害事象	すべての有害事象	関連性が否定できない有害事象
総被験者数	20	20	6	6	7	7	7	7
発現被験者数, n(%)	7(35.0)	3(15.0)	1(16.7)	1(16.7)	3(42.9)	0(0.0)	3(42.9)	2(28.6)
発現件数	12	4	3	1	4	0	5	3
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
感染症及び寄生虫症								
感冒	2(10.0)				1(14.3)		1(14.3)	
肝胆道系検査								
GPT 増加	1(5.0)	1(5.0)					1(14.3)	1(14.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害								
咳嗽	1(5.0)		1(16.7)					
気管支喘息	1(5.0)						1(14.3)	
急性咽頭炎	1(5.0)				1(14.3)			
鼻出血	2(10.0)				2(28.6)			
耳及び迷路障害								
耳痛	1(5.0)		1(16.7)					
神経系障害								
頭痛	1(5.0)	1(5.0)	1(16.7)	1(16.7)				
腎尿路系検査及び尿検査								
BUN 増加	1(5.0)	1(5.0)					1(14.3)	1(14.3)
尿蛋白陽性	1(5.0)	1(5.0)					1(14.3)	1(14.3)

5.3.3.2-1 表 12.2-1 より引用（一部改変）

2) 死亡, その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

死亡, その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象はなかった。

3) 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象はなかった。

4) 臨床検査

全体では好酸球が有意に増加し, 各薬剤群においては, 20 mg/日 (12~15 歳) で総蛋白, 10 mg/日 (7~11 歳) で総ビリルビンが有意に増加したが, いずれも生理的変動の範囲内のわずかな変動であり懸念すべき異常変動ではないと考えられた [5.3.3.2—1 表 12.4—1]。

5) バイタルサイン

バイタルサインの測定は行わなかった。

(MedDRA/J version ■)

2.7.6.2.3 結論

(1) 有効性

TAU-284 投与により, 鼻アレルギーの3主徴である「くしゃみ発作」, 「鼻汁」, 「鼻閉」及び「鼻症状スコアの合計」並びに鼻腔所見の各スコアの低下が認められた。

(2) 薬物動態

投与後9時間の血漿中未変化体濃度は, 年齢低下に伴い低くなる傾向が認められた。

(3) 安全性

治験薬との関連性が否定できない有害事象は3名に4件発現したが, 懸念すべき異常所見はなかった。

2.7.6.3 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

[添付資料 5.3.5.1—1] 評価資料

2.7.6.3.1 試験方法

表 2.7.6.3-1 試験方法 (1/8)

項目	内容
試験課題名	TAU-284 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 (プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験)
試験番号	TAU-284-17
目的	小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に、TAU-284 (10 mg/日又は 20 mg/日) 又はプラセボを 2 週間投与した際の「鼻の 3 主徴 (くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉) 合計スコアの変化量」を主要評価項目として、TAU-284 のプラセボに対する優越性を検証する。また、用量反応性、安全性、血漿中未変化体濃度について検討する。
開発のフェーズ	第 III 相
試験デザイン	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
被験者数	計画時： 目標被験者数 450 名 (1 群 150 名) このうち血漿中未変化体濃度測定は実薬投与被験者数として合計 100 名 解析時： 有効性の解析対象集団 (FAS) 490 名 安全性の解析対象集団 490 名 薬物動態の解析対象集団 112 名 【被験者数の設定根拠】 TAU-284 20 mg/日群の鼻の 3 主徴合計スコアの変化量の平均値 (±SD) は、TAU-284 の「成人の通年性鼻アレルギーに対するテルフェナジンを対照薬とした多施設二重盲検比較試験による検討」の鼻の 3 主徴の症状の程度を鼻アレルギー診療ガイドライン 2009 年版 (改訂第 6 版) を基に算出したところ、20 mg/日群 109 名は -1.58 (±1.80) であった。一方、プラセボ群は、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした TAU-284 のプラセボ対照試験を実施していないため、ロラタジン及びオロパタジンの試験成績を参考とした。「ロラタジンの通年性アレルギー性鼻炎に対する臨床的検討」よりプラセボ群 69 名の平均値 (±SD) は -1.1 (±1.66) と推測し、「オロパタジンの第 III 相小児通年性アレルギー性鼻炎を対象とした二重盲検比較試験」ではプラセボ群 97 名の平均値 (±SD) は -0.84 (±1.58) であった。これらの成績より、TAU-284 20 mg/日群、プラセボ群の鼻の 3 主徴合計スコアの変化量の平均値をそれぞれ -1.6, -1.0, 全群共通の SD を 1.8 と仮定し、有意水準両側 5%, 検出力 80% となる被験者数は 1 群 142 名と算出した。また、用量反応性を検討するために半用量の 10 mg/日群を設定した。脱落等を考慮に入れ、1 群 150 名、計 450 名の目標被験者数を設定した。 また、薬物動態の評価が可能な被験者数として、実薬投与被験者 100 名の採血を目標とした。

表 2.7.6.3-1 試験方法 (2/8)

項目	内容																																							
対象	対象：小児通年性アレルギー性鼻炎患者 【登録時の選択基準】 登録時に以下の選択基準をすべて満たす患者を対象とした。 (1) 同意取得時の年齢が7歳以上15歳以下の患者 (2) 登録時の体重が20 kg以上の患者 (3) 本治験への参加について、代諾者から文書同意、患者本人から口頭又は文書によるアセントが得られる患者（なお、中学生以上の患者からは文書によるアセント取得を必須とする） (4) 登録時に通年性アレルギー性鼻炎と診断されている患者 診断基準： 以下に示した判定分類に従い、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 抗体定量のいずれかでハウスダスト又はダニに陽性を示し、かつ、鼻誘発テスト又は鼻汁中好酸球数で陽性を示す（鼻誘発テストは、アレルゲンディスク〔トリイ〕ハウスダストを使用する）。 ＜アレルギー性の診断判定分類＞ <table><tr><th>判定基準</th><th>+++</th><th>++</th><th>+</th><th>±</th><th>-</th></tr><tr><th>検査法</th><th colspan="3">陽性</th><th colspan="2">陰性</th></tr><tr><td>皮内テスト*</td><td>紅斑 41mm以上 膨疹 16mm以上</td><td>紅斑 40mm～20mm 膨疹 15mm～10mm</td><td>紅斑 40mm～20mm 膨疹 9mm以下</td><td></td><td>紅斑 19mm以下 膨疹 9mm以下</td></tr><tr><td>鼻誘発テスト**</td><td>症状3つ 特にくしゃみ 6回以上</td><td>症状3つ</td><td>症状2つ</td><td>症状1つ</td><td>0</td></tr><tr><td>鼻汁中好酸球数</td><td>群在</td><td>(+++)(+)の 中間</td><td>弱拡で目につく 程度</td><td></td><td>0</td></tr></table> * スクラッチ（ブリック）テストは施行後15～30分に膨疹または紅斑径が、対照の2倍以上、または紅斑10mm以上もしくは膨疹が5 mm以上を陽性とする。 ** 症状3つ：①くしゃみ発作・鼻痒痒感、②下鼻甲粘膜の腫脹蒼白、③水性分泌（鼻アレルギー診療ガイドライン 2009年版（改訂第6版）引用） ＜血清特異的IgE抗体定量 判定分類＞ <table><tr><th>判定基準</th><th>陽性</th><th>疑陽性・陰性</th></tr><tr><td>検査法 RAST, CAP-RAST, LUMIWARD, SIST, AlaSTAT</td><td>クラス2以上</td><td>クラス1または0</td></tr><tr><td>MAST</td><td>クラス1以上</td><td>クラス0</td></tr></table> なお、これらの検査を登録日前1年以内に行っていた場合は、そのデータで判断できるものとする。 (5) 治験責任（分担）医師が、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と判断した患者 (6) 外来患者 (7) 登録時の問診で、登録日前3日間の鼻症状の継続が確認できる患者	判定基準	+++	++	+	±	-	検査法	陽性			陰性		皮内テスト*	紅斑 41mm以上 膨疹 16mm以上	紅斑 40mm～20mm 膨疹 15mm～10mm	紅斑 40mm～20mm 膨疹 9mm以下		紅斑 19mm以下 膨疹 9mm以下	鼻誘発テスト**	症状3つ 特にくしゃみ 6回以上	症状3つ	症状2つ	症状1つ	0	鼻汁中好酸球数	群在	(+++)(+)の 中間	弱拡で目につく 程度		0	判定基準	陽性	疑陽性・陰性	検査法 RAST, CAP-RAST, LUMIWARD, SIST, AlaSTAT	クラス2以上	クラス1または0	MAST	クラス1以上	クラス0
判定基準	+++	++	+	±	-																																			
検査法	陽性			陰性																																				
皮内テスト*	紅斑 41mm以上 膨疹 16mm以上	紅斑 40mm～20mm 膨疹 15mm～10mm	紅斑 40mm～20mm 膨疹 9mm以下		紅斑 19mm以下 膨疹 9mm以下																																			
鼻誘発テスト**	症状3つ 特にくしゃみ 6回以上	症状3つ	症状2つ	症状1つ	0																																			
鼻汁中好酸球数	群在	(+++)(+)の 中間	弱拡で目につく 程度		0																																			
判定基準	陽性	疑陽性・陰性																																						
検査法 RAST, CAP-RAST, LUMIWARD, SIST, AlaSTAT	クラス2以上	クラス1または0																																						
MAST	クラス1以上	クラス0																																						

表 2.7.6.3-1 試験方法 (3/8)

項目	内容																				
対象（続き）	【割付時の選択基準】 割付時に以下の選択基準をすべて満たす被験者を対象とした。 (1) 観察期間に記載された鼻アレルギー日記の結果, 下表に基づく鼻汁スコアの平均が 2 点以上（小数点以下切捨て）、かつ、鼻の 3 主徴（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）合計スコアの平均が 4 点以上（小数点以下切捨て）の患者（スコアの平均は、鼻の 3 主徴のスコアがすべて揃った日のデータのうち、鼻症状の評価に影響を与える事象有と判断された日を除いた割付日前直近 4 日分の平均として算出する） ＜各鼻症状の判定基準＞ <table><tr><th>種類 \ 程度</th><th>+++ (3点)</th><th>++ (2点)</th><th>+</th><th>- (0点)</th></tr><tr><td>くしゃみ発作 (1日の平均発作回数)</td><td>11回以上</td><td>10～6 回</td><td>5～1 回</td><td>0</td></tr><tr><td>鼻汁 (1日の平均擤鼻回数)</td><td>11回以上</td><td>10～6 回</td><td>5～1 回</td><td>0</td></tr><tr><td>鼻閉</td><td>鼻閉が非常に強く、口呼吸が1日のうち、かなりの時間あり</td><td>鼻閉が強く、口呼吸が1日のうち、ときどきあり</td><td>口呼吸は全くないが鼻閉あり</td><td>なし</td></tr></table> （鼻アレルギー診療ガイドライン 2009年版(改訂第6版) 引用） 【登録時の除外基準】 登録時に以下の除外基準に 1 つでも該当する患者は対象から除外した。 (1) 血管運動性鼻炎、好酸球増多性鼻炎の患者 (2) 本剤の有効性に影響を及ぼす程度の鼻疾患〔副鼻腔炎、アデノイド、急性鼻炎、慢性鼻炎（単純性鼻炎、肥厚性鼻炎等）、鼻中隔彎曲症、鼻茸等〕を合併する患者 (3) 以下の手術療法の既往歴のある患者 1) 鼻粘膜の縮小と変調を目的とした手術 電気凝固法、凍結手術、レーザー手術法、80%トリクロール酢酸塗布、超音波メス凝固 2) 鼻腔通気度の改善を目的とした鼻腔整復術 粘膜下鼻甲介骨切除術、下鼻甲介粘膜切除術、鼻中隔矯正術、高橋式鼻内整形術、下鼻甲介粘膜広範切除術、鼻茸切除術 3) 鼻漏の改善を目的とした手術 Vidian 神経切断術、後鼻神経切除術 (4) 治験責任（分担）医師が、治験期間中に併用禁止薬剤・療法による治療が避けられないと判断した患者 (5) 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）を示す患者 皮膚テスト及び血清特異的 IgE 抗体定量における判定分類は「登録時の選択基準（4）」に示した表に従う。花粉は、カモガヤ、オオアワガエリ、ブタクサ、ヨモギ、スギ、ヒノキ、ハンノキ、シラカンバのうち、その飛散期が治験期間に重なるものについて調査する。なお、登録日前 1 年以内のデータがある場合は、そのデータで判断できるものとする。飛散期は花粉カレンダー〔鼻アレルギー診療ガイドライン 2009 年版（改訂第 6 版）〕にて該当地域の情報を参考に判定する。	種類 \ 程度	+++ (3点)	++ (2点)	+	- (0点)	くしゃみ発作 (1日の平均発作回数)	11回以上	10～6 回	5～1 回	0	鼻汁 (1日の平均擤鼻回数)	11回以上	10～6 回	5～1 回	0	鼻閉	鼻閉が非常に強く、口呼吸が1日のうち、かなりの時間あり	鼻閉が強く、口呼吸が1日のうち、ときどきあり	口呼吸は全くないが鼻閉あり	なし
種類 \ 程度	+++ (3点)	++ (2点)	+	- (0点)																	
くしゃみ発作 (1日の平均発作回数)	11回以上	10～6 回	5～1 回	0																	
鼻汁 (1日の平均擤鼻回数)	11回以上	10～6 回	5～1 回	0																	
鼻閉	鼻閉が非常に強く、口呼吸が1日のうち、かなりの時間あり	鼻閉が強く、口呼吸が1日のうち、ときどきあり	口呼吸は全くないが鼻閉あり	なし																	

表 2.7.6.3-1 試験方法 (4/8)

項目	内容
対象 (続き)	(6) 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) を示す患者 皮膚テスト及び血清特異的 IgE 抗体定量における判定分類は、「登録時の選択基準 (4)」に示した表に従う。なお、登録日前 1 年以内のデータがある場合は、そのデータで判断できるものとする。 (7) 過去に TAU-284 (タリオン[®]錠, タリオン OD[®]錠) を服薬したことがある患者 (8) TAU-284 の治験に参加し、治験薬を服薬したことがある患者 (9) 薬物アレルギーの既往歴又は現病を有する患者 (10) 登録日前 4 週以内に副腎皮質ステロイド薬のデポ剤の投与を受けた患者 (11) 登録日前 2 週以内に下記薬剤の投与を受けた患者 - 副腎皮質ステロイド薬 (塗布剤, 点眼剤を除く) - 免疫抑制薬 (塗布剤, 点眼剤を除く) (12) 登録日前 1 週以内に下記薬剤 (坐剤, 点鼻薬*¹以外の外用剤*²は除く) の投与を受けた患者 - ヒスタミン H₁, H₂ 受容体拮抗薬 - ロイコトリエン受容体拮抗薬 - プロスタグランジン D₂・トロンボキサン A₂ 受容体拮抗薬 - トロンボキサン A₂ 合成酵素阻害薬 - 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) - 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 - 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) - 血管収縮薬 - 抗コリン薬 - 総合感冒薬 (市販薬を含む) - 市販鼻炎用薬 - グリチルリチン製剤 - その他アレルギー様症状 (鼻汁, くしゃみ等) に対する適応を有する薬剤 *1: 鼻腔検査時における血管収縮薬は使用可能とする。 *2: 抗コリン薬の吸入剤は使用禁止とする。 (13) 登録日前 4 週以内に特異的減感作療法又は非特異的変調療法を受けた患者 (14) 登録日に鼻症状を有する感染症に罹病している患者 (15) 重大な疾患を合併している患者 (16) 治験期間中、避妊することに同意が得られない患者 (17) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある女性患者 (18) 登録日前 12 週以内に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた患者 (19) その他、治験責任 (分担) 医師が本治験の対象として不適格であると判断した患者

表 2.7.6.3-1 試験方法 (5/8)

項目	内容
対象 (続き)	【割付時の除外基準】 観察期間中に登録時除外基準に該当する症状・所見又は処置が認められた被験者及び割付時に以下の除外基準に1つでも該当する被験者は対象から除外した。 (1) 安全性上に問題があると判断される腎機能異常を合併している被験者 (登録時に実施した臨床検査の値が下記のいずれかに該当する場合) 1) BUN : 25 mg/dL 以上 2) 血清クレアチニン : 2 mg/dL 以上 (2) 割付日前6日間に鼻症状を有する感染症に3日以上罹病していた被験者 (3) 割付日前6日間に治験薬を規定通り服薬できない日 [少なくとも朝食後, 夕食後 (又は就寝前) いずれか服薬しなかった日] が2日以上あった被験者 (4) 割付日前6日間に鼻アレルギー日記で記載漏れが2日以上あった被験者 (5) 観察期間中に併用禁止薬剤・療法による治療を受けた被験者
被験薬 (ロット番号), 対照薬 (ロット番号)	被験薬 : TAU-284 錠 5 mg 対照薬 : TAU-284 錠 5 mg プラセボ (ロット番号 : 観察期間用治験薬 [REDACTED], 治療期間用治験薬 [REDACTED])
用法・用量, 投与期間	用法・用量 : 【観察期間】TAU-284 錠 5 mg プラセボ 2 錠を1日2回, 朝食後及び夕食後 (又は就寝前) に経口投与した。 【治療期間】プラセボ群では TAU-284 錠 5 mg プラセボ 2 錠, 10 mg/日群では TAU-284 錠 5 mg と TAU-284 錠 5 mg プラセボ各1錠, 20 mg/日群では TAU-284 錠 5 mg 2 錠を1日2回, 朝食後及び夕食後 (又は就寝前) に経口投与した。 投与期間 : 【観察期間】1 週 【治療期間】2 週
試験期間	観察期間 : 1 週, 治療期間 : 2 週
評価項目	有効性 : (1) 主要評価項目 - 鼻の3主徴 (くしゃみ発作, 鼻汁, 鼻閉) 合計スコアの変化量 (最終評価時) (2) 副次的評価項目 - 鼻の3主徴 (くしゃみ発作, 鼻汁, 鼻閉) 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 - 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

表 2.7.6.3-1 試験方法 (6/8)

項目	内容
評価項目 (続き)	安全性： 有害事象及び副作用 薬物動態： 血漿中未変化体濃度(投与 1 週時における治験薬服薬前及び服薬 2 時間±1 時間後，投与 2 週時における治験薬服薬前の計 3 点)
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.3-2 に示した。
統計手法	有効性： (1) 主要評価項目の解析 主解析は，FAS を対象として，以下の解析を実施した。また，PPS を対象として同様の解析を副次的に行った。 鼻の 3 主徴合計スコアの変化量（最終評価時）について，投与群ごとの記述統計量と平均値の 95%CI，及びプラセボ群と実薬群（10 mg/日群，20 mg/日群）の変化量の差の推定値及び SE とその 95%CI を算出した。 また，鼻の 3 主徴合計スコアの変化量（最終評価時）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モデルにより，投与群ごとの変化量の LSMean 及び SE，変化量の LSMean の群間差（各実薬群－プラセボ群）の推定値及び SE，その 95%CI を算出した。 また，鼻の 3 主徴合計スコアの変化量（最終評価時）に対し，上記の共分散分析モデルを適用し，以下の閉検定手順に基づいてプラセボ群に対する優越性を検証した。 手順 1) 20 mg/日群とプラセボ群との比較をする。投与群（プラセボ群，10 mg/日群，20 mg/日群）に対して対比係数（1，0，-1）を用いた対比検定（プラセボ群と 20 mg/日群の比較）を行う。 手順 2) 手順 1) が有意であれば，10 mg/日群とプラセボ群との比較をする。投与群（プラセボ群，10 mg/日群，20 mg/日群）に対して対比係数（1，-1，0）を用いた対比検定（プラセボ群と 10 mg/日群の比較）を行う。 変化量は，観察期間の評価値を基準とする差で定義した。 (2) 副次的評価項目の解析 FAS を対象として，副次的評価項目に対して以下の解析を実施した。 各副次的評価項目の評価値の変化量（投与 1 週時，2 週時）について，投与群ごとの記述統計量と平均値の 95%CI，及びプラセボ群と各実薬群の変化量の差の推定値及び SE とその 95%CI を算出した。 また，各副次的評価項目の評価値の変化量（投与 1 週時，2 週時）について，因子として投与群，鼻局所所見の個別スコアの変化量では割付時の評価値，それ以外の項目の変化量では観察期間の評価値をそれぞれ共変量とする共分散分析モデルにより，投与群ごとの変化量の LSMean 及び SE，変化量の LSMean の群間差（各実薬群－プラセボ群）の推定値及び SE，その 95%CI を算出した。

表 2.7.6.3-1 試験方法 (7/8)

項目	内容
統計手法 (続き)	また、各副次的評価項目の評価値 (投与 1 週時, 2 週時) の投与群ごとの記述統計量及び平均値の 95%CI を算出した。 副次的評価項目のうち、鼻局所所見の個別スコアの変化量は割付時の評価値、それ以外の項目の変化量は観察期間の評価値を基準とする差で定義した。 安全性： (1) 有害事象 有害事象、副作用の集計は、割付日翌日の治験薬服薬以降、安全性評価期間中に発現したものを対象に行った。 安全性解析対象集団を対象として、以下の解析を実施した。 - 有害事象、副作用の発現率 有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用について、投与群ごとに発現率、発現被験者数及び発現率の 95%CI を算出し、発現率の群間差 (各実薬群－プラセボ群) の推定値とその 95%CI を算出した。 - 有害事象、副作用の内訳 有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用、中止に至った有害事象、中止に至った副作用、処置を行った有害事象、処置を行った副作用について、投与群ごとに全体及び MedDRA/J における SOC 別、SOC 別・PT 別の発現被験者数、発現率、発現件数を示した。 - 有害事象 (関連性別及び程度別)、副作用 (程度別) の内訳 有害事象、副作用について、投与群・程度ごとに、全体及び MedDRA/J における SOC 別、SOC 別・PT 別の発現被験者数及び発現率を示した。 また、有害事象について、投与群・関連性ごとに、全体及び MedDRA/J における SOC 別、SOC 別・PT 別の発現被験者数及び発現率を示した。 (2) 臨床検査値 安全性解析対象集団を対象として、以下の解析を実施した。 - 計量値 評価項目：一般臨床検査の血液学的検査、血液生化学的検査。 解析方法：一般臨床検査の計量値について、検査項目、投与群、評価時期ごとの記述統計量を算出した。併せて、各評価時期における登録時を基準とした変化量の記述統計量及び SE を算出した。 - 計数値 評価項目：一般臨床検査の尿検査 (定性) 解析方法：一般臨床検査の計数値は、検査項目、投与群、評価時期ごとに被験者数を示した。また、検査項目、投与群、評価時期ごとに登録時を基準とした被験者数推移のシフトテーブルを示した。 薬物動態： 血漿中未変化体濃度について、各評価時及び各投与群での記述統計量を求めた。

表 2.7.6.3-1 試験方法 (8/8)

項目	内容
試験実施施設	25 施設
試験実施期間	2011 年 月 日 (最初の被験者の同意取得日) ~ 2011 年 月 日 (最終の被験者の最終観察日, 有害事象の追跡調査を含まない)

表 2.7.6.3-2 観察, 検査, 調査項目及び時期 (スケジュール表)

	同意 取得 日	観察期間 (1週)		治療期間 (2週)		中止時 ^{*7}
		登録	割付	1週	2週	
基準日		-7日	0日	7日	14日	
許容範囲		-7日		-2日	±2日	+3日
文書同意取得	●	—	—	—	—	—
被験者背景調査	—	● ^{*2}	● ^{*3}	—	—	—
治験薬服薬 ^{*1}		←————→				—
服薬状況確認	—	—	●	●	●	●
通年性アレルギー性鼻炎の診断	—	● ^{*4}	—	—	—	—
有効性	鼻アレルギー日記	—	————— 毎日記入 —————→			—
	鼻局所所見	—	—	●	●	● ^{*8}
安全性	一般臨床検査	—	●	—	●	● ^{*8}
	有害事象	—	—————→			●
動態物	血漿中薬物濃度(採血)	—	—	● ^{*5}	● ^{*6}	—

*1: 観察期間用治験薬は登録日の翌日より, 治療期間用治験薬は割付日の翌日より服薬を開始する.

*2: 性別, 生年月日, 身長, 体重, 原疾患の診断名・診断時期, 合併症, 既往歴(アレルギー性), 登録日前4週間の特異的減感作療法, 非特異的変調療法実施経験の有無

*3: 原疾患の病型

*4: 登録までに診断基準に従った診断を行う.

*5: 治験薬服薬前及び服薬2時間±1時間後の計2点

*6: 治験薬服薬前の計1点

*7: 最終投与から3日以内に規定された検査・観察を行う.

*8: 治療期間に移行せず観察期間中に中止した症例は実施しない.

5.3.5.1-1 表 9.5-1 より引用

2.7.6.3.2 要約

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3-1、治療期間の中止理由の分布を表 2.7.6.3-3 に示した。

被験者の性別はプラセボ群で男性 91 名 (55.8%)、女性 72 名 (44.2%)、10 mg/日群で男性 99 名 (61.5%)、女性 62 名 (38.5%)、20 mg/日群で男性 102 名 (61.4%)、女性 64 名 (38.6%) であった。同意取得被験者数は 926 名であり、そのうち 526 名が登録適格と判断され観察期間を開始した。観察期間中に 36 名が脱落し、490 名が割付けされ治療期間に移行した。治療期間における各投与群の被験者数は、プラセボ群 163 名、10 mg/日群 161 名、20 mg/日群 166 名であった。治療期間中に中止した被験者は 6 名（プラセボ群 4 名、10 mg/日群 1 名、20 mg/日群 1 名）であった。残る 484 名（プラセボ群 159 名、10 mg/日群 160 名、20 mg/日群 165 名）は治療期間を完了した。

割付けられた被験者 490 名（プラセボ群 163 名、10 mg/日群 161 名、20 mg/日群 166 名）すべてが FAS の対象となった。また、安全性解析対象集団は FAS と同一の 490 名（プラセボ群 163 名、10 mg/日群 161 名、20 mg/日群 166 名）、薬物動態解析対象集団は 112 名（10 mg/日群 50 名、20 mg/日群 62 名）であった。

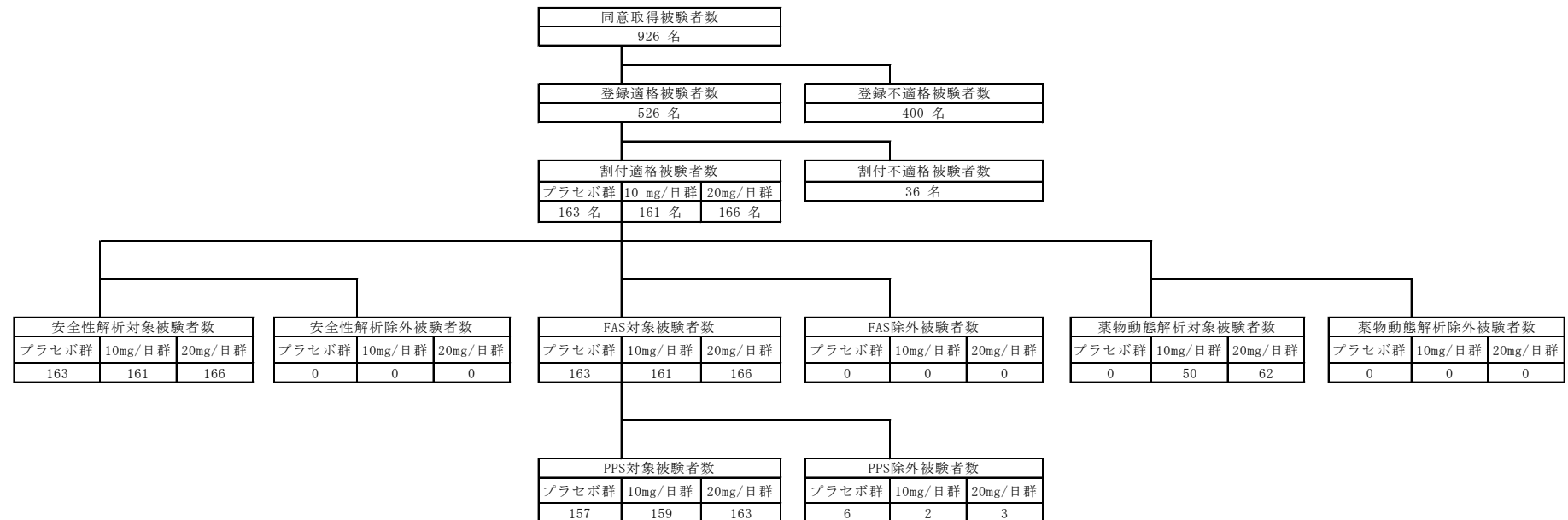


図 2.7.6.3-1 被験者の内訳

5.3.5.1-1 図 10.1-1, 表 11.1-1 より引用 (一部改変)

表 2.7.6.3-3 中止理由の分布（治療期間）

	プラセボ群		10mg/日群		20mg/日群	
	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
割付例数	163	100.0	161	100.0	166	100.0
完了／中止						
完了	159	97.5	160	99.4	165	99.4
中止	4	2.5	1	0.6	1	0.6
治療期間日数の区分						
<=7	2	1.2	1	0.6	1	0.6
7<	161	98.8	160	99.4	165	99.4
中止理由						
被験者又は代諾者より中止の申し入れがあった	1		0		0	
本試験の対象として明らかに不適格であることが判明した	2		0		0	
有害事象等の発現のため、治験責任（分担）医師が治験の継続が困難と判断した	1		0		1	
その他、治験責任（分担）医師が治験を中止すべきであると判断した	0		1		0	

5.3.5.1-1 表 10.1-2 より引用

(2) 被験者背景

FAS を対象とした被験者背景の集計結果を表 2.7.6.3-4 に示した。

被験者の同意取得時の年齢（平均値±SD）は、プラセボ群で 11.2±2.5 歳、10 mg/日群で 11.2±2.5 歳、20 mg/日群で 11.4±2.3 歳であった。年齢分布はプラセボ群で 7～9 歳が 50 名（30.7%）、10～12 歳が 56 名（34.4%）、13～15 歳が 57 名（35.0%）、10 mg/日群で 7～9 歳が 50 名（31.1%）、10～12 歳が 52 名（32.3%）、13～15 歳が 59 名（36.6%）、20 mg/日群で 7～9 歳が 37 名（22.3%）、10～12 歳が 70 名（42.2%）、13～15 歳が 59 名（35.5%）であった。体重（平均値±SD）はプラセボ群で 39.60±12.64 kg、10 mg/日群で 39.11±12.17 kg、20 mg/日群で 39.99±11.81 kg であった。また、観察期間における鼻の 3 主徴合計スコア（平均値±SD）は、プラセボ群で 5.6±1.3、10 mg/日群で 5.6±1.3、20 mg/日群で 5.5±1.2 であった。

各投与群間で統計学的に不均衡が生じた項目（ $p<0.15$ ）はなかったため、調整解析は行わなかった。

PPS による集計結果も FAS の結果と大きな違いはなかった [5.3.5.1-1 表 14.1-4]。

表 2.7.6.3-4 被験者背景 (FAS) (1/2)

被験者背景		投与群			計	検定
		プラセボ群	10mg/日群	20mg/日群		
被験者数		163	161	166	490	
性別, n (%)	男性	91(55.8)	99(61.5)	102(61.4)	292(59.6)	p=0.488 1)
	女性	72(44.2)	62(38.5)	64(38.6)	198(40.4)	
同意取得時年齢(歳)	例数	163	161	166	490	p=0.682 3)
	平均値(SD)	11.2(2.5)	11.2(2.5)	11.4(2.3)	11.2(2.4)	
	中央値	12.0	11.0	11.0	11.0	
	最小値,最大値	7,15	7,15	7,15	7,15	
	<10	50(30.7)	50(31.1)	37(22.3)	137(28.0)	p=0.583 2)
	10<=,<13	56(34.4)	52(32.3)	70(42.2)	178(36.3)	
	13<=	57(35.0)	59(36.6)	59(35.5)	175(35.7)	
登録時の身長(cm)	例数	163	161	166	490	p=0.640 3)
	平均値(SD)	145.61(15.69)	145.84(15.95)	147.11(14.77)	146.19(15.46)	
	中央値	149.00	147.00	147.60	148.00	
	最小値,最大値	110.0,182.0	111.6,183.3	116.0,181.0	110.0,183.3	
登録時の体重(kg)	例数	163	161	166	490	p=0.809 3)
	平均値(SD)	39.60(12.64)	39.11(12.17)	39.99(11.81)	39.57(12.19)	
	中央値	39.00	38.00	40.00	39.00	
	最小値,最大値	20.0,78.0	20.4,85.4	20.4,74.0	20.0,85.4	
	20<=,<30	45(27.6)	40(24.8)	39(23.5)	124(25.3)	p=0.769 2)
	30<=,<40	41(25.2)	48(29.8)	42(25.3)	131(26.7)	
	40<=,<50	41(25.2)	46(28.6)	56(33.7)	143(29.2)	
	50<=,<60	26(16.0)	18(11.2)	18(10.8)	62(12.7)	
	60<=	10(6.1)	9(5.6)	11(6.6)	30(6.1)	
原疾患の罹病期間(年)	例数	163	161	166	490	p=0.390 3)
	平均値(SD)	3.90(3.36)	3.40(3.25)	3.61(3.24)	3.63(3.28)	
	中央値	3.40	2.50	3.30	3.20	
	最小値,最大値	0.0,13.8	0.0,12.8	0.0,12.8	0.0,13.8	
	<1	48(29.4)	48(29.8)	55(33.1)	151(30.8)	p=0.523 2)
	1<=,<3	25(15.3)	39(24.2)	21(12.7)	85(17.3)	
	3<=	90(55.2)	74(46.0)	90(54.2)	254(51.8)	
原疾患の病型, n (%)	くしゃみ/鼻漏型	105(64.4)	100(62.1)	103(62.0)	308(62.9)	p=0.270 1)
	鼻閉型	13(8.0)	7(4.3)	17(10.2)	37(7.6)	
	充全型	45(27.6)	54(33.5)	46(27.7)	145(29.6)	
合併症, n (%)	有	79(48.5)	76(47.2)	82(49.4)	237(48.4)	p=0.924 1)
	無	84(51.5)	85(52.8)	84(50.6)	253(51.6)	
	小児気管支喘息	4(5.1)	4(5.3)	2(2.4)	10(4.2)	
	蕁麻疹	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	
	アトピー性皮膚炎	12(15.2)	9(11.8)	7(8.5)	28(11.8)	
	アレルギー性結膜炎	26(32.9)	25(32.9)	28(34.1)	79(33.3)	
既往歴 (アレルギー性),n(%)	その他	59(74.7)	57(75.0)	61(74.4)	177(74.7)	p=0.463 1)
	有	53(32.5)	44(27.3)	55(33.1)	152(31.0)	
	無	110(67.5)	117(72.7)	111(66.9)	338(69.0)	
	小児気管支喘息	23(43.4)	16(36.4)	26(47.3)	65(42.8)	
	アトピー性皮膚炎	14(26.4)	10(22.7)	8(14.5)	32(21.1)	
	アレルギー性結膜炎	28(52.8)	21(47.7)	30(54.5)	79(52.0)	
	薬物アレルギー	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	食物アレルギー	3(5.7)	2(4.5)	4(7.3)	9(5.9)	
	その他	2(3.8)	4(9.1)	2(3.6)	8(5.3)	
特異的減感作療法 実施経験, n (%)	有	2(1.2)	1(0.6)	1(0.6)	4(0.8)	p=0.775 1)
	無	161(98.8)	160(99.4)	165(99.4)	486(99.2)	
非特異的変調療法 実施経験, n (%)	有	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	-
	無	163(100.0)	161(100.0)	166(100.0)	490(100.0)	

1) χ^2 検定

2) Kruskal-Wallis 検定

3) 一元配置分散分析

表 2.7.6.3-4 被験者背景 (FAS) (2/2)

被験者背景		投与群			計	検定
		プラセボ群	10mg/日群	20mg/日群		
被験者数		163	161	166	490	
鼻の3主徴合計スコア	例数	163	161	166	490	p=0.680 3)
	平均値(SD)	5.6(1.3)	5.6(1.3)	5.5(1.2)	5.6(1.2)	
	中央値	5.0	5.0	5.0	5.0	
	最小値,最大値	4.9	4.9	4.8	4.9	
	4≤, <6	82(50.3)	88(54.7)	85(51.2)	255(52.0)	p=0.888 2)
	6≤, <8	68(41.7)	56(34.8)	71(42.8)	195(39.8)	
	8≤, <9	13(8.0)	17(10.6)	10(6.0)	40(8.2)	
くしゃみ発作スコア	例数	163	161	166	490	p=0.209 3)
	平均値(SD)	1.4(0.8)	1.4(0.8)	1.3(0.8)	1.4(0.8)	
	中央値	1.0	1.0	1.0	1.0	
	最小値,最大値	0.3	0.3	0.3	0.3	
鼻汁スコア	例数	163	161	166	490	p=0.584 3)
	平均値(SD)	2.3(0.5)	2.3(0.4)	2.3(0.5)	2.3(0.5)	
	中央値	2.0	2.0	2.0	2.0	
	最小値,最大値	1.3	2.3	2.3	1.3	
鼻閉スコア	例数	163	161	166	490	p=0.781 3)
	平均値(SD)	1.6(0.7)	1.6(0.7)	1.6(0.7)	1.6(0.7)	
	中央値	2.0	2.0	2.0	2.0	
	最小値,最大値	0.3	0.3	0.3	0.3	
日常生活の支障度スコア	例数	163	161	166	490	p=0.180 3)
	平均値(SD)	1.2(0.7)	1.2(0.8)	1.1(0.7)	1.1(0.7)	
	中央値	1.0	1.0	1.0	1.0	
	最小値,最大値	0.3	0.3	0.3	0.3	
重症度スコア, n(%)	中等症	94(57.7)	106(65.8)	98(59.0)	298(60.8)	p=0.272 1)
	重症	69(42.3)	55(34.2)	68(41.0)	192(39.2)	

1) χ^2 検定

2) Kruskal-Wallis 検定

3) 一元配置分散分析

5.3.5.1—1 表 11.2—1 より引用

(3) 有効性

1) 主要評価項目：鼻の3主徴合計スコアの変化量（最終評価時）

FASを対象に、最終評価時における鼻の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を表 2.7.6.3-5 に示した。

最終評価時における鼻の3主徴合計スコアの変化量 (LSMean±SE) は、プラセボ群では -0.70 ± 0.12 、10 mg/日群では -0.84 ± 0.12 、20 mg/日群では -0.92 ± 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プラセボ群に対する優越性を検証した結果、対比検定 (プラセボ群と 20 mg/日群の比較) の p 値は 0.211 であり、20 mg/日群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかった。

また、PPSを対象とした解析においても、最終評価時における鼻の3主徴合計スコアの変化量 (LSMean±SE) は、プラセボ群では -0.71 ± 0.13 、10 mg/日群では -0.87 ± 0.13 、20 mg/日群では -0.95 ± 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 -0.15 (95%CI: $-0.50 \sim 0.20$)、20 mg/日群では -0.23 (95%CI: $-0.58 \sim 0.11$) であった。また、閉検定手順に基づいてプラセボ群に対する優越性を検証した結果、対比検定 (プラセボ群と 20 mg/日群の比較) の p 値は 0.186 であり、FASを対象とした結果と同様、20 mg/日群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかった [5.3.5.1—1 表 11.4—18]。

表 2.7.6.3-5 鼻の3主徴合計スコアの変化量（プラセボ群と実薬群の比較）
（最終評価時）（FAS） - 共分散分析モデル -

	プラセボ群	10mg/日群	20mg/日群
被験者数	163	161	166
変化量			
例数	162	161	166
LSMean	-0.70	-0.84	-0.92
SE	0.12	0.12	0.12
群間差(プラセボ群との比較)			
推定値	-	-0.14	-0.22
SE	-	0.18	0.17
95%CI	-	(-0.49,0.20)	(-0.56,0.12)
検定	-	p=0.416	p=0.211

LSMean：投与群を因子，観察期間中の鼻の3主徴合計スコアを共変量としたモデルにより算出
5.3.5.1-1 表 11.4-2 より引用

副解析として FAS を対象に，最終評価時における鼻の3主徴合計スコアの観察期間からの変化量に対し，因子として投与群，観察期間中の鼻の3主徴合計スコアを共変量とする共分散分析モデルを適用して実薬群間（10 mg/日群，20 mg/日群）の比較を行った結果を表 2.7.6.3-6 に示した。20 mg/日群と 10 mg/日群の差（20 mg/日群－10 mg/日群）は -0.08（95%CI：-0.42～0.27），対比検定の p 値は 0.666 であり，20 mg/日群と 10 mg/日群の実薬群間では有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.3-6 鼻の3主徴合計スコアの変化量（実薬群間の比較）（最終評価時）（FAS）
- 共分散分析モデル -

	プラセボ群	10mg/日群	20mg/日群
被験者数	163	161	166
変化量			
例数	162	161	166
LSMean	-0.70	-0.84	-0.92
SE	0.12	0.12	0.12
群間差(20mg/日群と10mg/日群との比較)			
推定値	-	-	-0.08
SE	-	-	0.17
95%CI	-	-	(-0.42,0.27)
検定	-	-	p=0.666

LSMean：投与群を因子，観察期間中の鼻の3主徴合計スコアを共変量としたモデルにより算出
5.3.5.1-1 表 11.4-3 より引用

2) 副次的評価項目

(a) 鼻の3主徴合計スコアの変化量（投与1週時，2週時）

FAS を対象に，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について，因子として投与群，観察期間の評価値を共変量とした共分散分析を行った結果を表 2.7.6.3-7 に，鼻の3主徴合計スコアの変化量（LSMean±SE）の推移を図 2.7.6.3-2 に示した。

投与1週時における鼻の3主徴合計スコアの変化量（LSMean±SE）は，プラセボ群では

-0.47±0.11, 10 mg/日群では -0.73±0.11, 20 mg/日群では -0.63±0.10 であった。投与 2 週時における鼻の 3 主徴合計スコアの変化量 (LSMean±SE) は, プラセボ群では -0.71±0.13, 10 mg/日群では -0.87±0.13, 20 mg/日群では -0.95±0.12 であった。

各評価時点における鼻の 3 主徴合計スコアの変化量の LSMean より, 鼻の 3 主徴合計スコアは, すべての投与群において, 投与 2 週時までに減少し, 投与 2 週時では投与 1 週時よりも減少した。

投与 1 週時における 10 mg/日群とプラセボ群の差 (10 mg/日群-プラセボ群) は -0.26 (95%CI: -0.55~0.03), 20 mg/日群とプラセボ群の差 (20 mg/日群-プラセボ群) は -0.16 (95%CI: -0.45~0.13), 投与 2 週時における 10 mg/日群とプラセボ群の差は -0.15 (95%CI: -0.50~0.20), 20 mg/日群とプラセボ群の差は -0.23 (95%CI: -0.58~0.11) であった。

各評価時点における 10 mg/日群とプラセボ群及び 20 mg/日群とプラセボ群の差より, 鼻の 3 主徴合計スコアでは, 実薬群の各用量は, 投与 1 週時, 2 週時ともにプラセボ群よりも変化量は大きかったものの, 有意な差は認められなかった。

また, 投与 2 週時における群間差では, 10 mg/日群とプラセボ群の差よりも 20 mg/日群とプラセボ群の差の方が大きく, スコアの減少傾向を示したが有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.3-7 鼻の 3 主徴合計スコアの変化量 (プラセボ群と実薬群の比較) (各評価時点)
(FAS) - 共分散分析モデル -

	プラセボ群	10mg/日群	20mg/日群
被験者数	163	161	166
投与1週時			
変化量			
例数	162	160	165
LSMean	-0.47	-0.73	-0.63
SE	0.11	0.11	0.10
群間差(プラセボ群との比較)			
推定値	-	-0.26	-0.16
SE	-	0.15	0.15
95%CI	-	(-0.55,0.03)	(-0.45,0.13)
投与2週時			
変化量			
例数	157	159	163
LSMean	-0.71	-0.87	-0.95
SE	0.13	0.13	0.12
群間差(プラセボ群との比較)			
推定値	-	-0.15	-0.23
SE	-	0.18	0.18
95%CI	-	(-0.50,0.20)	(-0.58,0.11)

LSMean: 投与群を因子, 観察期間中の鼻の 3 主徴合計スコアを共変量としたモデルにより算出

5.3.5.1-1 表 11.4-6 より引用

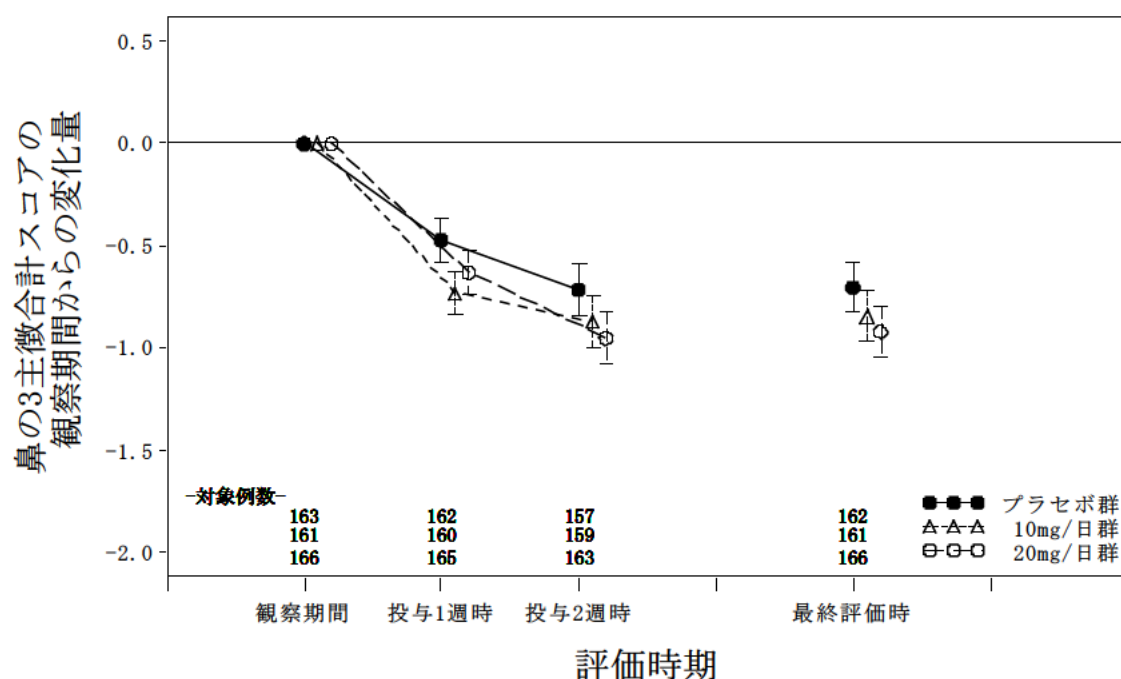


図 2.7.6.3-2 鼻の3主徴合計スコアの変化量の推移 (LSMean±SE) (FAS)

5.3.5.1-1 図 11.4-1 より引用 (一部改変)

(b) 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 (投与1週時, 2週時)

FASを対象に, 各評価時点における各鼻症状の個別スコアの観察期間からの変化量について, 因子として投与群, 観察期間の評価値を共変量とした共分散分析を行った結果を表 2.7.6.3-8~表 2.7.6.3-11 に示した.

各評価時点における各鼻症状の個別スコアの観察期間からの変化量のLSMeanより, 各鼻症状の個別スコアは, すべての投与群において, 投与2週時まで減少した. また, 投与2週時における各鼻症状の個別スコアでは, いずれの投与群においても鼻汁スコアの変化量が最も大きかった. なお, 投与2週時におけるくしゃみ発作, 鼻汁, 鼻閉のスコアの変化量は, 10 mg/日群よりも20 mg/日群の方が大きかったものの, 顕著な差ではなかった.

投与1週時における10 mg/日群とプラセボ群の差 (10 mg/日群-プラセボ群) は, くしゃみ発作では -0.13 (95%CI: -0.28~0.02), 鼻汁では -0.07 (95%CI: -0.23~0.10), 鼻閉では 0.02 (95%CI: -0.12~0.17), 日常生活の支障度では 0.06 (95%CI: -0.08~0.19) であった. また, 20 mg/日群とプラセボ群の差 (20 mg/日群-プラセボ群) は, くしゃみ発作では -0.06 (95%CI: -0.21~0.08), 鼻汁では -0.15 (95%CI: -0.31~0.01), 鼻閉では 0.04 (95%CI: -0.11~0.18), 日常生活の支障度では 0.06 (95%CI: -0.07~0.19) であった.

投与2週時における10 mg/日群とプラセボ群の差は, くしゃみ発作では 0.04 (95%CI: -0.13~0.20), 鼻汁では -0.07 (95%CI: -0.24~0.11), 鼻閉では -0.01 (95%CI: -0.16~0.14), 日常生活の支障度では 0.03 (95%CI: -0.10~0.17) であった. また, 20 mg/日群とプラセボ

群の差は、くしゃみ発作では -0.03 (95%CI: $-0.20 \sim 0.14$)、鼻汁では -0.11 (95%CI: $-0.28 \sim 0.06$)、鼻閉では -0.03 (95%CI: $-0.18 \sim 0.12$)、日常生活の支障度では 0.06 (95%CI: $-0.07 \sim 0.20$) であった。

各評価時点における 10 mg/日群とプラセボ群及び 20 mg/日群とプラセボ群の差より、くしゃみ発作スコアでは、20 mg/日群は投与 1 週時、2 週時ともにプラセボ群よりも変化量が大きく、10 mg/日群は投与 1 週時においてプラセボ群よりも変化量が大きかった。鼻汁スコアでは、実薬群の各用量は投与 1 週時、2 週時ともにプラセボ群よりも変化量が大きかった。鼻閉スコアでは、実薬群の各用量は投与 2 週時でプラセボ群よりも変化量が大きかった。しかし、いずれの各鼻症状の個別スコアにおいても、実薬群とプラセボ群の差は有意な差は認められなかった。

また、投与 2 週時におけるくしゃみ発作、鼻汁、鼻閉の群間差では、10 mg/日群とプラセボ群の差よりも 20 mg/日群とプラセボ群の差の方が大きく、スコアの減少傾向にあったが有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.3-8 各鼻症状の個別スコアの変化量（くしゃみ発作）（各評価時点）（FAS）
- 共分散分析モデル -

	プラセボ群	10mg/日群	20mg/日群
被験者数	163	161	166
投与1週時			
変化量			
例数	162	160	165
LSMean	-0.08	-0.21	-0.14
SE	0.05	0.05	0.05
群間差(プラセボ群との比較)			
推定値	-	-0.13	-0.06
SE	-	0.08	0.07
95%CI	-	(-0.28,0.02)	(-0.21,0.08)
投与2週時			
変化量			
例数	157	159	163
LSMean	-0.20	-0.16	-0.23
SE	0.06	0.06	0.06
群間差(プラセボ群との比較)			
推定値	-	0.04	-0.03
SE	-	0.09	0.09
95%CI	-	(-0.13,0.20)	(-0.20,0.14)

LSMean：投与群を因子、観察期間中のくしゃみ発作スコアを共変量としたモデルにより算出

5.3.5.1—1 表 11.4-7 より引用

表 2.7.6.3-9 各鼻症状の個別スコアの変化量（鼻汁）（各評価時点）（FAS）

- 共分散分析モデル -

	プラセボ群	10mg/日群	20mg/日群
被験者数	163	161	166
投与1週時			
変化量			
例数	162	160	165
LSMean	-0.34	-0.41	-0.49
SE	0.06	0.06	0.06
群間差(プラセボ群との比較)			
推定値	-	-0.07	-0.15
SE	-	0.08	0.08
95%CI	-	(-0.23,0.10)	(-0.31,0.01)
投与2週時			
変化量			
例数	157	159	163
LSMean	-0.46	-0.53	-0.57
SE	0.06	0.06	0.06
群間差(プラセボ群との比較)			
推定値	-	-0.07	-0.11
SE	-	0.09	0.09
95%CI	-	(-0.24,0.11)	(-0.28,0.06)

LSMean：投与群を因子，観察期間中の鼻汁スコアを共変量としたモデルにより算出

5.3.5.1-1 表 11.4-8 より引用

表 2.7.6.3-10 各鼻症状の個別スコアの変化量（鼻閉）（各評価時点）（FAS）

- 共分散分析モデル -

	プラセボ群	10mg/日群	20mg/日群
被験者数	163	161	166
投与1週時			
変化量			
例数	162	160	165
LSMean	-0.19	-0.17	-0.16
SE	0.05	0.05	0.05
群間差(プラセボ群との比較)			
推定値	-	0.02	0.04
SE	-	0.07	0.07
95%CI	-	(-0.12,0.17)	(-0.11,0.18)
投与2週時			
変化量			
例数	157	159	163
LSMean	-0.24	-0.25	-0.27
SE	0.05	0.05	0.05
群間差(プラセボ群との比較)			
推定値	-	-0.01	-0.03
SE	-	0.08	0.08
95%CI	-	(-0.16,0.14)	(-0.18,0.12)

LSMean：投与群を因子，観察期間中の鼻閉スコアを共変量としたモデルにより算出

5.3.5.1-1 表 11.4-9 より引用

表 2.7.6.3-11 各鼻症状の個別スコアの変化量（日常生活の支障度）（各評価時点）（FAS）
- 共分散分析モデル -

	プラセボ群	10mg/日群	20mg/日群
被験者数	163	161	166
投与1週時			
変化量			
例数	162	160	165
LSMean	-0.07	-0.02	-0.02
SE	0.05	0.05	0.05
群間差(プラセボ群との比較)			
推定値	-	0.06	0.06
SE	-	0.07	0.07
95%CI	-	(-0.08,0.19)	(-0.07,0.19)
投与2週時			
変化量			
例数	157	159	163
LSMean	-0.13	-0.10	-0.07
SE	0.05	0.05	0.05
群間差(プラセボ群との比較)			
推定値	-	0.03	0.06
SE	-	0.07	0.07
95%CI	-	(-0.10,0.17)	(-0.07,0.20)

LSMean：投与群を因子，観察期間中の日常生活の支障度を共変量としたモデルにより算出

5.3.5.1-1 表 11.4-10 より引用

(c) 鼻局所所見の個別スコアの変化量（投与1週時，2週時）

FASを対象に，各評価時点における各鼻局所所見（下鼻甲介粘膜の腫脹，下鼻甲介粘膜の色調，水性分泌量，鼻汁の性状）の個別スコアの割付時からの変化量について，因子として投与群，割付時の評価値を共変量とした共分散分析を行った結果を表 2.7.6.3-12～表 2.7.6.3-15 に示した。

各評価時点における各鼻局所所見の個別スコアの変化量のLSMeanより，各鼻局所所見の個別スコアは，すべての投与群において，投与2週時までには減少し，投与2週時では投与1週時よりも減少した。

投与1週時における10 mg/日群とプラセボ群の差（10 mg/日群－プラセボ群）は，下鼻甲介粘膜の腫脹では0.01（95%CI：-0.15～0.17），下鼻甲介粘膜の色調では0.01（95%CI：-0.17～0.20），水性分泌量では0.07（95%CI：-0.07～0.20），鼻汁の性状では-0.07（95%CI：-0.27～0.12）であった。また，20 mg/日群とプラセボ群の差（20 mg/日群－プラセボ群）は，下鼻甲介粘膜の腫脹では0.17（95%CI：0.01～0.32），下鼻甲介粘膜の色調では0.04（95%CI：-0.15～0.22），水性分泌量では0.07（95%CI：-0.06～0.21），鼻汁の性状では-0.03（95%CI：-0.23～0.17）であった。

投与2週時における10 mg/日群とプラセボ群の差は，下鼻甲介粘膜の腫脹では-0.02（95%CI：-0.19～0.14），下鼻甲介粘膜の色調では-0.06（95%CI：-0.26～0.13），水性分泌量では0.05（95%CI：-0.11～0.21），鼻汁の性状では-0.06（95%CI：-0.31～0.18）であった。また，20 mg/日群とプラセボ群の差は，下鼻甲介粘膜の腫脹では0.18（95%CI：0.02～0.35），

下鼻甲介粘膜の色調では 0.06 (95%CI: -0.13~0.26), 水性分泌量では 0.10 (95%CI: -0.06~0.26), 鼻汁の性状では 0.09 (95%CI: -0.16~0.33) であった。

各評価時点における 10 mg/日群とプラセボ群及び 20 mg/日群とプラセボ群の各鼻局所所見の個別スコアの差より, 下鼻甲介粘膜の腫脹スコア及び下鼻甲介粘膜の色調スコアでは, 10 mg/日群は投与 2 週時においてプラセボ群よりも変化量が大きかった。鼻汁の性状スコアでは, 20 mg/日群は投与 1 週時にプラセボ群よりも変化量は大きく, 10 mg/日群は投与 1 週時, 2 週時ともにプラセボ群よりも変化量は大きかったものの, 有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.3-12 鼻局所所見の個別スコアの変化量 (下鼻甲介粘膜の腫脹) (各評価時点)
(FAS) - 共分散分析モデル -

	プラセボ群	10mg/日群	20mg/日群
被験者数	163	161	166
投与1週時			
変化量			
例数	162	160	165
LSMean	-0.45	-0.44	-0.28
SE	0.06	0.06	0.06
群間差(プラセボ群との比較)			
推定値	-	0.01	0.17
SE	-	0.08	0.08
95%CI	-	(-0.15,0.17)	(0.01,0.32)
投与2週時			
変化量			
例数	159	160	165
LSMean	-0.60	-0.62	-0.42
SE	0.06	0.06	0.06
群間差(プラセボ群との比較)			
推定値	-	-0.02	0.18
SE	-	0.08	0.08
95%CI	-	(-0.19,0.14)	(0.02,0.35)

LSMean: 投与群を因子, 割付時の下鼻甲介粘膜の腫脹スコアを共変量としたモデルにより算出

5.3.5.1-1 表 11.4-11 より引用

表 2.7.6.3-13 鼻局所所見の個別スコアの変化量（下鼻甲介粘膜の色調）（各評価時点）
（FAS） - 共分散分析モデル -

	プラセボ群	10mg/日群	20mg/日群
被験者数	163	161	166
投与1週時			
変化量			
例数	162	160	165
LSMean	-0.35	-0.33	-0.31
SE	0.07	0.07	0.07
群間差(プラセボ群との比較)			
推定値	-	0.01	0.04
SE	-	0.09	0.09
95%CI	-	(-0.17,0.20)	(-0.15,0.22)
投与2週時			
変化量			
例数	159	160	165
LSMean	-0.47	-0.53	-0.40
SE	0.07	0.07	0.07
群間差(プラセボ群との比較)			
推定値	-	-0.06	0.06
SE	-	0.10	0.10
95%CI	-	(-0.26,0.13)	(-0.13,0.26)

LSMean：投与群を因子，割付時の下鼻甲介粘膜の色調を共変量としたモデルにより算出

5.3.5.1-1 表 11.4-12 より引用

表 2.7.6.3-14 鼻局所所見の個別スコアの変化量（水性分泌量^{a)}）（各評価時点）（FAS）
- 共分散分析モデル -

	プラセボ群	10mg/日群	20mg/日群
被験者数	163	161	166
投与1週時			
変化量			
例数	162	160	165
LSMean	-0.42	-0.35	-0.35
SE	0.05	0.05	0.05
群間差(プラセボ群との比較)			
推定値	-	0.07	0.07
SE	-	0.07	0.07
95%CI	-	(-0.07,0.20)	(-0.06,0.21)
投与2週時			
変化量			
例数	159	160	165
LSMean	-0.57	-0.51	-0.46
SE	0.06	0.06	0.06
群間差(プラセボ群との比較)			
推定値	-	0.05	0.10
SE	-	0.08	0.08
95%CI	-	(-0.11,0.21)	(-0.06,0.26)

LSMean：投与群を因子，割付時の水性分泌量スコアを共変量としたモデルにより算出

a) 鼻アレルギー診療ガイドライン（2013）より水性分泌量は水様性分泌量に改訂された

5.3.5.1-1 表 11.4-13 より引用

表 2.7.6.3-15 鼻局所所見の個別スコアの変化量（鼻汁の性状）（各評価時点）（FAS）

- 共分散分析モデル -

	プラセボ群	10mg/日群	20mg/日群
被験者数	163	161	166
投与1週時			
変化量			
例数	162	160	165
LSMean	-0.31	-0.38	-0.34
SE	0.07	0.07	0.07
群間差(プラセボ群との比較)			
推定値	-	-0.07	-0.03
SE	-	0.10	0.10
95%CI	-	(-0.27,0.12)	(-0.23,0.17)
投与2週時			
変化量			
例数	159	160	165
LSMean	-0.62	-0.68	-0.53
SE	0.09	0.09	0.09
群間差(プラセボ群との比較)			
推定値	-	-0.06	0.09
SE	-	0.13	0.13
95%CI	-	(-0.31,0.18)	(-0.16,0.33)

LSMean：投与群を因子，割付時の鼻汁の性状スコアを共変量としたモデルにより算出

5.3.5.1-1 表 11.4-14 より引用

(d) 重症度スコアの変化量（投与 1 週時，2 週時）

FAS を対象に，各評価時点における重症度スコアの観察期間からの変化量について，因子として投与群，観察期間の重症度スコアを共変量とした共分散分析を行った結果を表 2.7.6.3-16 に示した．

各評価時点における重症度スコアの変化量の LSMean より，重症度スコアは，すべての投与群において，投与 2 週時までに減少し，投与 2 週時では投与 1 週時よりも減少した．

投与 1 週時における 10 mg/日群とプラセボ群の差（10 mg/日群－プラセボ群）は -0.10（95%CI： -0.25～0.05），20 mg/日群とプラセボ群の差（20 mg/日群－プラセボ群）は -0.13（95%CI： -0.28～0.02）であった．

投与 2 週時における 10 mg/日群とプラセボ群の差は -0.02（95%CI： -0.19～0.14），20 mg/日群とプラセボ群の差は -0.05（95%CI： -0.21～0.11）であった．

各評価時点における 10 mg/日群とプラセボ群及び 20 mg/日群とプラセボ群の差より，重症度スコアでは，実薬群の各用量は投与 1 週時，2 週時ともにプラセボ群よりも変化量は大きかったものの，有意な差は認められなかった．

表 2.7.6.3-16 重症度スコアの変化量（各評価時点）（FAS） - 共分散分析モデル -

	プラセボ群	10mg/日群	20mg/日群
被験者数	163	161	166
投与1週時			
変化量			
例数	162	160	165
LSMean	-0.20	-0.31	-0.33
SE	0.05	0.05	0.05
群間差(プラセボ群との比較)			
推定値	-	-0.10	-0.13
SE	-	0.08	0.08
95%CI	-	(-0.25,0.05)	(-0.28,0.02)
投与2週時			
変化量			
例数	157	159	163
LSMean	-0.34	-0.37	-0.39
SE	0.06	0.06	0.06
群間差(プラセボ群との比較)			
推定値	-	-0.02	-0.05
SE	-	0.08	0.08
95%CI	-	(-0.19,0.14)	(-0.21,0.11)

LSMean：投与群を因子，観察期間中の重症度スコアを共変量としたモデルにより算出

5.3.5.1-1 表 11.4-15 より引用

3) 部分集団の検討

FAS を対象に、最終評価時における鼻の 3 主徴合計スコアの観察期間からの変化量について、観察期間の鼻の 3 主徴合計スコアの 3 区分（4 点以上 6 点未満、6 点以上 8 点未満、8 点以上 9 点以下）を層別因子とする部分集団の層別解析（記述統計量の算出）を実施し、表 2.7.6.3-17 に示した。

鼻の 3 主徴合計スコアの変化量の平均値は、プラセボ群では、4 点以上 6 点未満で -0.5、6 点以上 8 点未満で -0.8、8 点以上 9 点以下で -1.6 であった。また、20 mg/日群では、4 点以上 6 点未満で -0.4、6 点以上 8 点未満で -1.4、8 点以上 9 点以下で -2.1 であった。このように、プラセボ群及び 20 mg/日群では、鼻の 3 主徴合計スコアの変化量は各区分間でやや差が見られた。

一方、10 mg/日群については、4 点以上 6 点未満で -0.7、6 点以上 8 点未満で -1.1、8 点以上 9 点以下で -1.0 であり、各区分で差は見られなかった。

表 2.7.6.3-17 鼻の 3 主徴合計スコアの変化量の層別解析（最終評価時）（FAS）

観察期間の鼻の 3 主徴合計スコアの区分		鼻の 3 主徴合計スコア変化量					
		例数	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
4<=, <6	プラセボ群	81	-0.5	1.6	-4	0.0	2
	10mg/日群	88	-0.7	1.5	-4	-1.0	2
	20mg/日群	85	-0.4	1.5	-5	0.0	3
6<=, <8	プラセボ群	68	-0.8	1.6	-7	-1.0	2
	10mg/日群	56	-1.1	1.6	-4	-1.0	3
	20mg/日群	71	-1.4	1.7	-6	-1.0	3
8<=, <=9	プラセボ群	13	-1.6	1.4	-4	-2.0	0
	10mg/日群	17	-1.0	1.5	-5	0.0	0
	20mg/日群	10	-2.1	1.2	-4	-2.0	0

5.3.5.1-1 表 11.4-19 より引用（一部改変）

そこで、主要評価項目の主解析で有意な差が認められなかった原因の考察のため、観察期間の鼻の 3 主徴の合計スコア、観察期間の各鼻症状の個別スコア及び判定基準の影響に着目して、以下の追加解析を実施した。

(a) 観察期間の鼻の 3 主徴合計スコアによる検討（追加解析）

FAS を対象に、最終評価時における鼻の 3 主徴合計スコアの観察期間からの変化量について、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を表 2.7.6.3-18 に示した。

観察期間の鼻の 3 主徴合計スコアが 6 点以上の部分集団では、20 mg/日群とプラセボ群の差（20 mg/日群－プラセボ群）は、-0.54（95%CI：-1.04～ -0.04, p=0.035）（共分散分析モデル）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。

表 2.7.6.3-18 鼻の3主徴合計スコアの変化量（鼻の3主徴合計スコアが6点以上）
（最終評価時）（FAS） - 共分散分析モデル - （追加解析）

	プラセボ群	10mg/日群	20mg/日群
被験者数	81	73	81
変化量			
例数	81	73	81
LSMean	-0.93	-1.04	-1.47
SE	0.18	0.19	0.18
群間差(プラセボ群との比較)			
推定値	-	-0.11	-0.54
SE	-	0.26	0.25
95%CI	-	(-0.63,0.40)	(-1.04,-0.04)
検定	-	p=0.661	p=0.035

LSMean：投与群を因子，観察期間中の鼻の3主徴合計スコアを共変量としたモデルにより算出
5.3.5.1-1 表 11.4-27 より引用

(b) 観察期間の各鼻症状の個別スコアによる検討（追加解析）

観察期間の各鼻症状の個別スコアの違いによる影響について検討するため，FASを対象に，くしゃみ発作，鼻汁，鼻閉の観察期間のスコア毎に，最終評価時の鼻の3主徴合計スコアの変化量及び対応する個別スコアの変化量を表 2.7.6.3-19 に示した。

観察期間のくしゃみ発作スコアの平均が2～3点の被験者層では，くしゃみ発作スコア（対応する症状スコア）の変化量（平均値±SD）は，プラセボ群で -0.5 ± 0.9 ，10 mg/日群で -0.5 ± 0.8 ，20 mg/日群で -0.7 ± 0.9 であり，鼻の3主徴の合計スコアの変化量（平均値±SD）は，プラセボ群で -1.0 ± 1.7 ，10 mg/日群で -1.0 ± 1.5 ，20 mg/日群で -1.4 ± 1.7 であった。くしゃみ発作スコア（対応する症状スコア）の変化量及び鼻の3主徴の合計スコアの変化量は，各投与群で減少が認められ，いずれの変化量も20 mg/日群の方がプラセボ群よりも大きかった。

観察期間の鼻汁スコアの平均が2～3点の被験者層では，鼻汁スコア（対応する症状スコア）の変化量（平均値±SD）は，プラセボ群で -0.5 ± 0.8 ，10 mg/日群で -0.5 ± 0.8 ，20 mg/日群で -0.6 ± 0.7 ，鼻の3主徴合計スコアの変化量（平均値±SD）は，プラセボ群で -0.7 ± 1.6 ，10 mg/日群で -0.8 ± 1.5 ，20 mg/日群で -0.9 ± 1.7 であり，鼻汁スコア（対応する症状スコア）の変化量及び鼻の3主徴合計スコアの変化量は，各投与群で減少が認められ，いずれの変化量も20 mg/日群の方がプラセボ群よりも大きかった。

一方，鼻閉スコアについては，観察期間の平均が0点の被験者を除いた1～3点，2～3点いずれの被験者層においても，鼻の3主徴合計スコアの変化量（平均値±SD）は20 mg/日群の方がプラセボ群よりも大きかったものの，鼻閉スコア（対応する症状スコア）の変化量はプラセボ群，10 mg/日群，20 mg/日群で同じ値であり，各投与群で同程度の減少であった。

表 2.7.6.3-19 各鼻症状の観察期間のスコア別、鼻症状スコアの変化量の要約
(最終評価時) (FAS) (追加解析)

ベースラインスコア		プラセボ群				10mg/日群				20mg/日群			
		変化量				変化量				変化量			
	スコア	例数	合計スコア	症状スコア*	例数	合計スコア	症状スコア*	例数	合計スコア	症状スコア*	例数	合計スコア	症状スコア*
くしゃみ発作スコア	0	13	-0.5±1.8	0.5±0.5	17	-0.4±1.4	0.5±0.5	24	-0.6±1.5	0.6±0.6			
	1	77	-0.5±1.5	-0.1±0.7	81	-0.8±1.5	-0.1±0.7	77	-0.6±1.6	0.0±0.8			
	2	57	-0.9±1.8	-0.4±0.9	47	-1.1±1.6	-0.5±0.8	57	-1.5±1.8	-0.6±0.9			
	3	15	-1.5±1.3	-1.1±0.8	16	-0.8±1.2	-0.4±0.6	8	-0.9±1.6	-0.9±0.8			
	0~3	162	-0.7±1.6	-0.2±0.8	161	-0.8±1.5	-0.2±0.8	166	-0.9±1.7	-0.2±0.9			
	1~3	149	-0.7±1.6	-0.3±0.8	144	-0.9±1.5	-0.2±0.8	142	-1.0±1.7	-0.3±0.9			
	2~3	72	-1.0±1.7	-0.5±0.9	63	-1.0±1.5	-0.5±0.8	65	-1.4±1.7	-0.7±0.9			
鼻汁スコア	0	0	-	-	0	-	-	0	-	-			
	1	1	-1.0±	0.0±	0	-	-	0	-	-			
	2	107	-0.7±1.8	-0.4±0.8	117	-0.9±1.6	-0.5±0.8	118	-0.8±1.6	-0.6±0.7			
	3	54	-0.8±1.3	-0.5±0.7	44	-0.7±1.3	-0.6±0.8	48	-1.1±1.8	-0.6±0.7			
	0~3	162	-0.7±1.6	-0.5±0.8	161	-0.8±1.5	-0.5±0.8	166	-0.9±1.7	-0.6±0.7			
	1~3	162	-0.7±1.6	-0.5±0.8	161	-0.8±1.5	-0.5±0.8	166	-0.9±1.7	-0.6±0.7			
	2~3	161	-0.7±1.6	-0.5±0.8	161	-0.8±1.5	-0.5±0.8	166	-0.9±1.7	-0.6±0.7			
鼻閉スコア	0	5	-1.2±1.9	0.2±0.4	6	-1.2±1.2	0.2±0.4	3	0.3±1.5	0.3±0.6			
	1	74	-0.5±1.6	0.0±0.7	70	-0.7±1.6	0.0±0.7	79	-0.6±1.7	0.0±0.6			
	2	62	-0.7±1.5	-0.4±0.7	73	-0.9±1.4	-0.4±0.6	63	-1.0±1.7	-0.4±0.7			
	3	21	-1.4±1.7	-0.8±0.8	12	-1.1±1.5	-1.0±1.0	21	-1.7±1.5	-1.0±0.9			
	0~3	162	-0.7±1.6	-0.2±0.7	161	-0.8±1.5	-0.2±0.7	166	-0.9±1.7	-0.3±0.7			
	1~3	157	-0.7±1.6	-0.3±0.8	155	-0.8±1.5	-0.3±0.8	163	-0.9±1.7	-0.3±0.7			
	2~3	83	-0.9±1.6	-0.5±0.8	85	-0.9±1.4	-0.5±0.7	84	-1.2±1.7	-0.5±0.8			

*対応する症状スコア
平均値±標準偏差

5.3.5.1-1 表 11.4-43 より引用

このように、観察期間のくしゃみ発作スコア及び鼻汁スコアが2点以上の被験者層では、対応する症状スコア及び鼻の3主徴合計スコアの変化量においても、20mg/日群でプラセボ群よりもスコアの減少傾向が認められたこと、また、本剤を含む第2世代抗ヒスタミン薬は鼻アレルギー診療ガイドライン¹⁾において、「くしゃみ・鼻漏型」に推奨されていることを踏まえて、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点以上の部分集団について、FASを対象に、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モデルを適用し、追加解析を実施した結果を表 2.7.6.3-20 に示した。

20 mg/日群とプラセボ群の差 (20 mg/日群－プラセボ群) は、-0.42 (95%CI: -0.98~0.15, p=0.145) (共分散分析モデル) であり、両群間に有意な差は認められなかったものの、FAS 全体の結果 (表 2.7.6.3-5) と比較して、大きくなる傾向が認められた。

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－2009年版 (改訂第6版). ライフ・サイエンス; 2008.

表 2.7.6.3-20 鼻の3主徴合計スコアの変化量（くしゃみ発作スコアが2点以上かつ鼻汁スコアが2点以上）（最終評価時）（FAS）- 共分散分析モデル - （追加解析）

	プラセボ群	10mg/日群	20mg/日群
被験者数	71	63	65
変化量			
例数	71	63	65
LSMean	-1.00	-1.00	-1.42
SE	0.20	0.21	0.21
群間差(プラセボ群との比較)			
推定値	-	0.00	-0.42
SE	-	0.29	0.29
95%CI	-	(-0.57,0.57)	(-0.98,0.15)
検定	-	p=0.997	p=0.145

LSMean：投与群を因子，観察期間中の鼻の3主徴合計スコアを共変量としたモデルにより算出
5.3.5.1-1 表 11.4-44 より引用

(c) 判定基準の検討（追加解析）

各鼻症状の判定基準は，鼻アレルギー診療ガイドライン²⁾において，「花粉量の多い年で症状の強いときは，最重症とし++++（くしゃみ発作 21 回以上，擤鼻回数 21 回以上，鼻閉++++）のランクを用いることがある」とされていたことから，通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした本治験では，重症（+++）までの4段階評価を用いた。

しかし，本治験の結果，くしゃみ発作及び擤鼻回数の1日平均回数が20回を超える被験者も一定数見られたことから，追加解析として，最重症（++++）の区分を設けた5段階評価（表 2.7.6.3-21）を用いた場合についても検討した。

FASを対象に，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モデルを適用し，対比検定（プラセボ群と20 mg/日群及びプラセボ群と10 mg/日群の比較）を行った結果を表 2.7.6.3-22 に示した。

20 mg/日群とプラセボ群の差（20 mg/日群－プラセボ群）は，-0.24（95%CI：-0.61～0.14，p=0.223）（共分散分析モデル）であり，両群間に有意な差は認められなかったものの，FAS全体の結果（表 2.7.6.3-5）と比較して，若干大きくなる傾向が認められた。

²⁾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）. ライフ・サイエンス; 2008.

表 2.7.6.3-21 各鼻症状の判定基準（5段階基準）

種類 \ 程度	++++ (4点)	+++ (3点)	++ (2点)	+	- (0点)
くしゃみ発作 (1日の平均発作回数)	21回以上	20～11回	10～6回	5～1回	0
鼻汁 (1日の平均擤鼻回数)	21回以上	20～11回	10～6回	5～1回	0
鼻閉	1日中完全 につまっている	鼻閉が非常に 強く、口呼吸が 1日のうち、 かなりの時間あり	鼻閉が強く、 口呼吸が1日の うち、ときどきあり	口呼吸は全く ないが鼻閉あり	なし

(鼻アレルギー診療ガイドライン 2009年版(改訂第6版)改変引用)

5.3.5.1-1 表 11.4-45 より引用

表 2.7.6.3-22 鼻の3主徴合計スコアの変化量（5段階基準）（最終評価時）（FAS）
- 共分散分析モデル - （追加解析）

	プラセボ群	10mg/日群	20mg/日群
被験者数	162	161	166
変化量			
例数	162	161	166
LSMean	-0.75	-0.90	-0.98
SE	0.14	0.14	0.14
群間差(プラセボ群との比較)			
推定値	-	-0.16	-0.24
SE	-	0.19	0.19
95%CI	-	(-0.54,0.22)	(-0.61,0.14)
検定	-	p=0.419	p=0.223

LSMean：投与群を因子，観察期間中の鼻の3主徴合計スコアを共変量としたモデルにより算出

5.3.5.1-1 表 14.2-20 より引用

更に，以上の結果を踏まえ，追加解析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点以上の部分集団について，5段階基準を用いて，くしゃみ発作及び擤鼻回数をスコア化し，FASを対象に，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モデルを適用し，対比検定（プラセボ群と20mg/日群及びプラセボ群と10mg/日群の比較）を行い，その結果を表2.7.6.3-23に示した。

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点以上の部分集団で，5段階基準を用いてくしゃみ発作及び擤鼻回数をスコア化した結果，20mg/日群とプラセボ群の差（20mg/日群－プラセボ群）は-0.52（95%CI：-1.15～0.12），対比検定（プラセボ群と20mg/日群の比較）のp値は0.110であった。

以上より，5段階基準を用いた20mg/日群とプラセボ群の差は，両群間に有意な差は認められなかったものの，同一の部分集団で4段階基準を用いた結果（表2.7.6.3-20）と比較して，20mg/日群とプラセボ群の差は大きくなる傾向が認められた。

表 2.7.6.3-23 鼻の3主徴合計スコアの変化量（5段階基準，くしゃみ発作スコア2点以上かつ鼻汁スコア2点以上）（最終評価時）（FAS） - 共分散分析モデル - （追加解析）

	プラセボ群	10mg/日群	20mg/日群
被験者数	72	64	65
変化量			
例数	72	64	65
LSMean	-1.07	-1.04	-1.59
SE	0.22	0.24	0.23
群間差(プラセボ群との比較)			
推定値	-	0.04	-0.52
SE	-	0.32	0.32
95%CI	-	(-0.60,0.67)	(-1.15,0.12)
検定	-	p=0.913	p=0.110

LSMean：投与群を因子，観察期間中の鼻の3主徴合計スコアを共変量としたモデルにより算出
 5.3.5.1-1 表 11.4-46 より引用

(4) 薬物動態

投与1週時ではトラフ値付近（来院前の服薬時刻から採血までの実経過時間が9～15時間に収まるように服薬及び来院時刻を調整）及び $C_{\max}$ 付近（服薬後2時間±1時間）で、投与2週時ではトラフ値付近（投与1週時と同様）において血漿中未変化体濃度を測定した。

1) 血漿中未変化体濃度（各評価時点）

各評価時点の血漿中未変化体濃度の記述統計量を表 2.7.6.3-24 に、本治験で得られた血漿中未変化体濃度を図 2.7.6.3-3（片対数プロット）に示した。

20 mg/日群の各評価時点の血漿中未変化体濃度（平均値）はそれぞれ 10 mg/日群のおよそ2倍の値を示しており、トラフ値及び $C_{\max}$ 付近の値については、共に投与量に応じた血漿中未変化体濃度の上昇が認められた。

トラフ値用採血で得られた血漿中未変化体濃度は、投与1週と2週時でほぼ同程度の濃度を示した。10 mg/日群の投与2週時のトラフ値用採血で得られた血漿中未変化体濃度（平均値）は5.382 ng/mLと若干高値を示したが、投与2週時の中央値は投与1週時の中央値と同程度であり、高値を示した1名（TAU-284-XXXXXXXXXX, 57.07 ng/mL）[5.3.5.1-1 16.1.14e] による影響であると考えられた。

また、10 mg/日及び20 mg/日群のトラフ値用採血で得られた血漿中未変化体濃度は投与時点からの実経過時間が長くなるに従い低下した。

表 2.7.6.3-24 各評価時点における血漿中未変化体濃度（ng/mL）（平均値±SD）

投与群 (例数)	$C_{\max}$ 用採血	トラフ値用採血	
	(投与1週時)	投与1週時	投与2週時
10 mg/日 (50例)	54.653±31.116	3.684±1.781	5.382±8.395
20 mg/日 (62例)	92.034±56.105	7.914±4.629	7.335±3.887

5.3.5.1-1 表 11.4-47 より引用

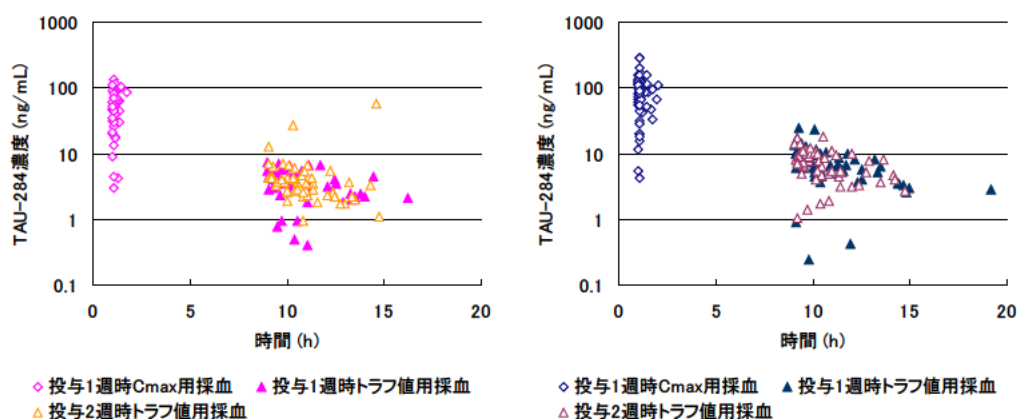


図 2.7.6.3-3 投与1週及び2週時の血漿中未変化体濃度（片対数プロット）

x 軸は服薬時刻から採血までの実経過時間を示した。

左：10 mg/日群，右：20 mg/日群

5.3.5.1-1 図 11.4-3 より引用

2) 年齢及び体重と血漿中未変化体濃度の関係

年齢及び体重とトラフ値用及び $C_{\max}$ 用採血で得られた血漿中未変化体濃度の関係について検討を行った。

トラフ値用採血については服薬時刻から採血までの実経過時間がおよそ9～15時間の範囲であった。TAU-284の半減期は2.3～3.3時間（タリオン[®]錠5 mg・タリオン[®]錠10 mgの添付文書参照）と短いことから、年齢と血漿中未変化体濃度の関係について検討する際に経過時間による濃度変動の影響を小さくするために、過半数の被験者数が含まれる C_{9-11h} を用いた。

(a) 年齢と血漿中未変化体濃度の関係

各投与群（10 mg/日及び20 mg/日群）における年齢とトラフ値採血で得られた血漿中未変化体濃度（ C_{9-11h} ）の関係を図 2.7.6.3-4 及び図 2.7.6.3-5 に、年齢と $C_{\max}$ 用採血で得られた血漿中未変化体濃度の関係を図 2.7.6.3-6 に示した。

年齢とトラフ値用及び $C_{\max}$ 用採血で得られた血漿中未変化体濃度の関係について検討を行った結果、各投与群で得られた C_{9-11h} はどの年齢においても同程度の血漿中未変化体濃度であった。

一方、 $C_{\max}$ 用採血で得られた血漿中未変化体濃度は年齢が低いほど高値となる傾向が認められた。

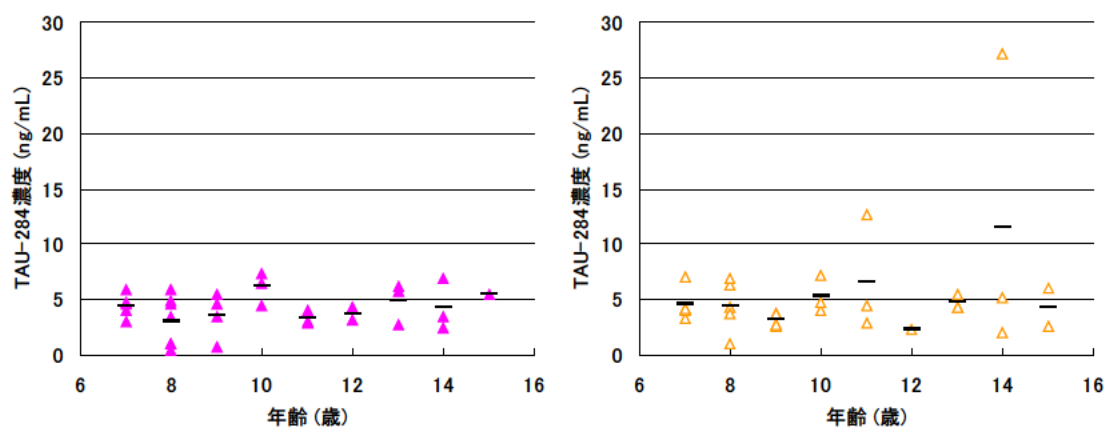


図 2.7.6.3-4 年齢と C_{9-11h} の散布図 (10 mg/日群)

左：投与1週時 (▲)，右：投与2週時 (△) 図中の—は各年齢の平均濃度を示した。

5.3.5.1—1 図 11.4-4 より引用

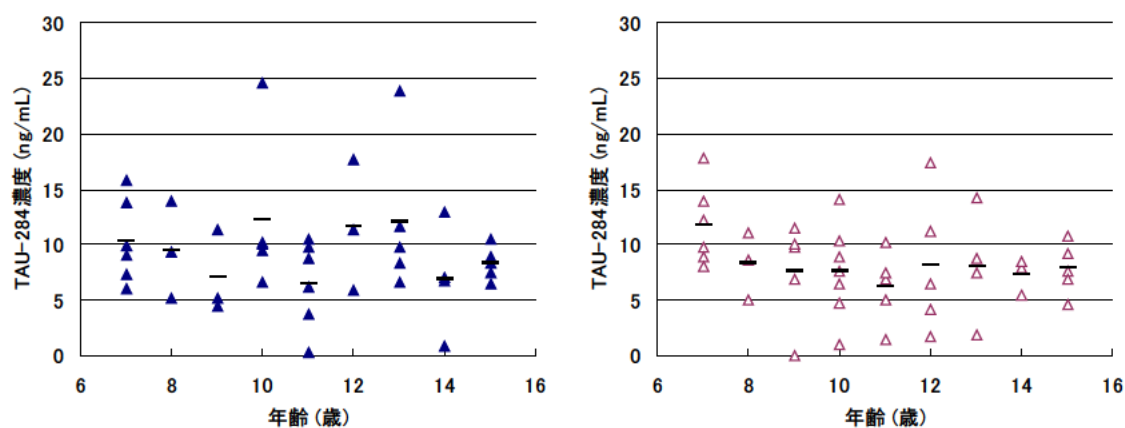


図 2.7.6.3-5 年齢と C_{9-11h} の散布図 (20 mg/日群)

左：投与1週時 (▲)，右：投与2週時 (△) 図中の—は各年齢の平均濃度を示した。

5.3.5.1—1 図 11.4-5 より引用

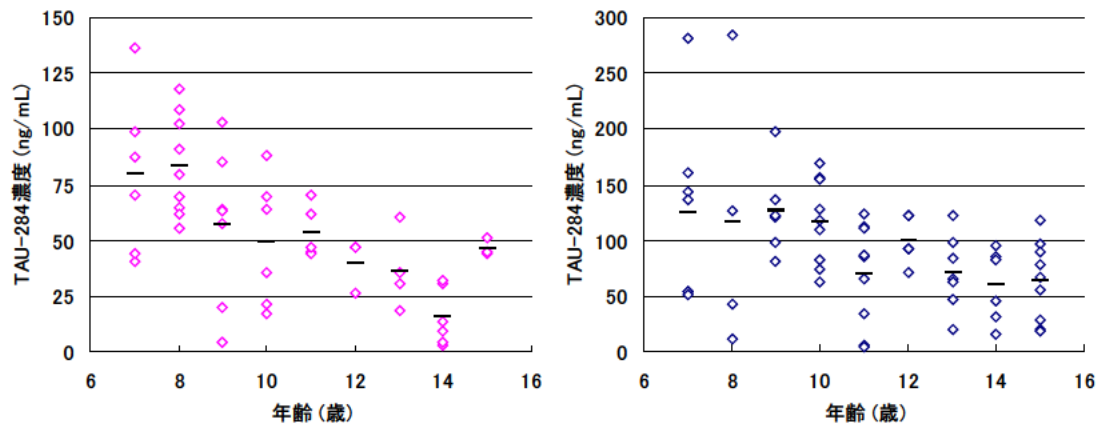


図 2.7.6.3-6 年齢と $C_{\max}$ 用採血で得られた血漿中未変化体濃度の散布図

左：10 mg/日群（◇），右：20 mg/日群（◇）図中の—は各年齢の平均濃度を示した。

5.3.5.1—1 図 11.4-6 より引用

(b) 体重と血漿中未変化体濃度の関係

各投与群（10 mg/日及び 20 mg/日群）における体重とトラフ値採血で得られた血漿中未変化体濃度（ C_{9-11h} ）の関係を図 2.7.6.3-7 及び図 2.7.6.3-8 に、体重と $C_{\max}$ 用採血で得られた血漿中未変化体濃度の関係を図 2.7.6.3-9 に示した。

体重とトラフ値用及び $C_{\max}$ 用採血で得られた血漿中未変化体濃度の関係について検討を行った結果、体重と C_{9-11h} についての相関は認められなかった。一方、 $C_{\max}$ 用採血で得られた血漿中未変化体濃度については年齢の場合と同様に、体重が低いほど、血漿中未変化体濃度の値が増大する傾向が認められた。

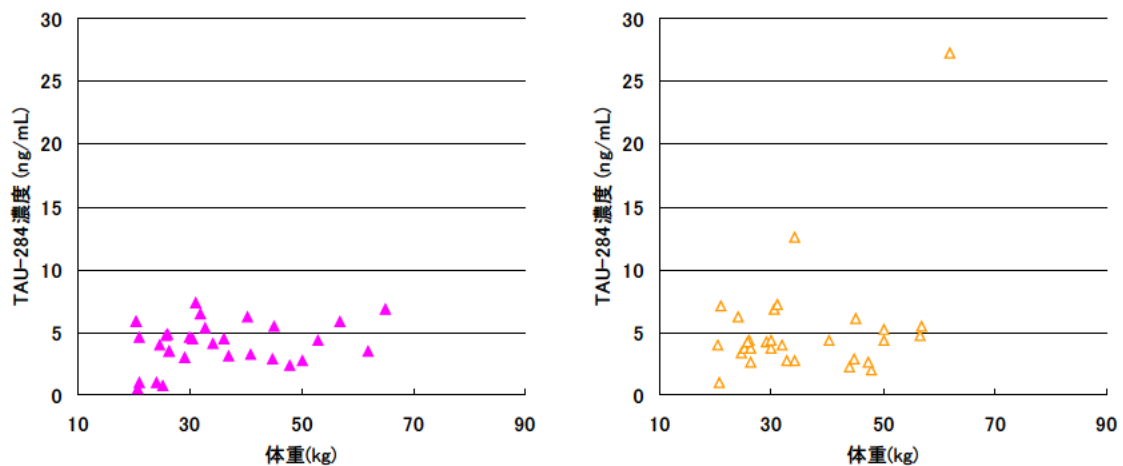
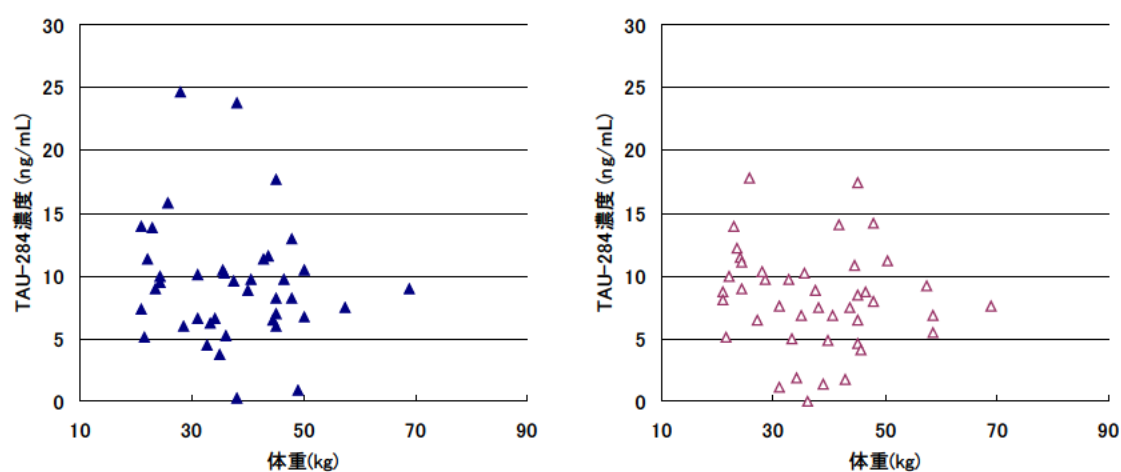


図 2.7.6.3-7 体重と C_{9-11h} の散布図（10 mg/日群）

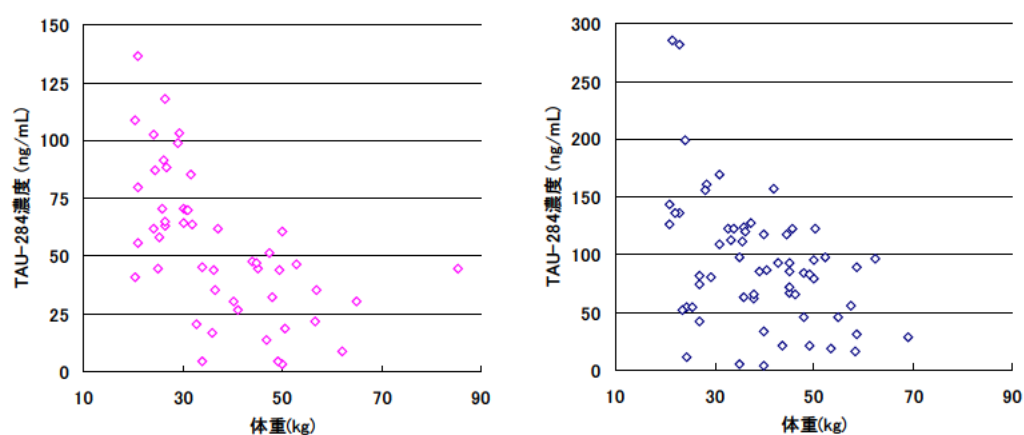
左：投与 1 週時（▲），右：投与 2 週時（△）

5.3.5.1—1 図 11.4-7 より引用

図 2.7.6.3-8 体重と C_{9-11h} の散布図 (20 mg/日群)

左：投与1週時 (▲)，右：投与2週時 (△)

5.3.5.1-1 図 11.4-8 より引用

図 2.7.6.3-9 体重と C_{max} 用採血で得られた血漿中未変化体濃度の散布図

左：10 mg/日群 (◇)，右：20 mg/日群 (◇)

5.3.5.1-1 図 11.4-9 より引用

(5) 安全性

1) 有害事象

有害事象、副作用について、投与群ごとに全体及び MedDRA/J における SOC 別、SOC・PT 別の発現被験者数、発現率、発現件数を表 2.7.6.3-25 及び表 2.7.6.3-26 に示した。

有害事象の発現率及び発現件数は、プラセボ群 22.1% (36 名/163 名) 42 件, 10 mg/日群 18.6% (30 名/161 名) 43 件, 20 mg/日群 15.1% (25 名/166 名) 34 件であった。また、副作用の発現率及び発現件数は、プラセボ群 4.3% (7 名/163 名) 9 件, 10 mg/日群 1.2% (2 名/161 名) 3 件, 20 mg/日群 3.0% (5 名/166 名) 5 件であった。有害事象、副作用ともに発現率の群間差の 95%CI が 0 を含んでおり、投与群間で発現率に差は認められなかった [5.3.5.1-1 表 12.2-1]。

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」及び「口渇」の副作用は、「傾眠」が 20 mg/日群で 1 名 (0.6%) のみに認められた。「口渇」の発現は各投与群で認められなかった。

程度別の有害事象の発現率は、プラセボ群では軽度 20.9% (34 名/163 名), 中等度 1.8% (3 名/163 名), 10 mg/日群では軽度 18.6% (30 名/161 名), 中等度 0.6% (1 名/161 名), 20 mg/日群では軽度 14.5% (24 名/166 名), 中等度 0.6% (1 名/166 名) であり、いずれの投与群でも高度の有害事象は認められなかった。中等度の有害事象の内訳は、「下痢」、「便秘」、「鼻咽頭炎」いずれもプラセボ群 1 名 (0.6%), 「手首関節骨折」10 mg/日群 1 名 (0.6%), 「蕁麻疹」20 mg/日群 1 名 (0.6%) であった [5.3.5.1-1 表 12.2-4]。

程度別の副作用の発現率は、プラセボ群では軽度 3.7% (6 名/163 名), 中等度 0.6% (1 名/163 名), 10 mg/日群では軽度 1.2% (2 名/161 名), 中等度 0.0% (0 名/161 名), 20 mg/日群では軽度 2.4% (4 名/166 名), 中等度 0.6% (1 名/166 名) であり、いずれの投与群でも高度の副作用は認められなかった。中等度の副作用の内訳は、「便秘」プラセボ群 1 名 (0.6%), 「蕁麻疹」20 mg/日群 1 名 (0.6%) であった [5.3.5.1-1 表 12.2-5]。

表 2.7.6.3-25 有害事象の内訳（治療期間）（安全性解析対象集団）

MedDRA/J version 14.1	プラセボ群		10mg/日群		20mg/日群	
被験者数	N=163		N=161		N=166	
SOC						
PT	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数
計	36(22.1)	42	30(18.6)	43	25(15.1)	34
血液およびリンパ系障害	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
リンパ節炎	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
眼障害	2(1.2)	2	0(0.0)	0	0(0.0)	0
結膜炎	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
アレルギー性結膜炎	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
胃腸障害	3(1.8)	4	2(1.2)	3	3(1.8)	3
腹痛	1(0.6)	1	0(0.0)	0	1(0.6)	1
アフタ性口内炎	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
口唇炎	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
下痢	1(0.6)	1	1(0.6)	2	0(0.0)	0
嘔吐	0(0.0)	0	1(0.6)	1	0(0.0)	0
便秘	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
歯痛	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0(0.0)	0	0(0.0)	0	2(1.2)	2
胸痛	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
発熱	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
感染症および寄生虫症	17(10.4)	17	17(10.6)	18	9(5.4)	10
鼻咽頭炎	11(6.7)	11	8(5.0)	8	3(1.8)	3
咽頭炎	4(2.5)	4	5(3.1)	5	2(1.2)	2
中耳炎	0(0.0)	0	1(0.6)	1	2(1.2)	2
急性中耳炎	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
マイコプラズマ性肺炎	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
扁桃炎	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
気管支炎	1(0.6)	1	1(0.6)	1	0(0.0)	0
急性副鼻腔炎	0(0.0)	0	1(0.6)	1	0(0.0)	0
胃腸炎	0(0.0)	0	1(0.6)	1	0(0.0)	0
限局性感染	0(0.0)	0	1(0.6)	1	0(0.0)	0
口腔ヘルペス	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	3(1.8)	3	2(1.2)	3	2(1.2)	2
靱帯捻挫	0(0.0)	0	1(0.6)	1	1(0.6)	1
骨端損傷	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
挫傷	1(0.6)	1	1(0.6)	1	0(0.0)	0
手首関節骨折	0(0.0)	0	1(0.6)	1	0(0.0)	0
開放創	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
熱中症	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
臨床検査	7(4.3)	9	3(1.9)	4	3(1.8)	3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0	1(0.6)	1	1(0.6)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	2(1.2)	2	0(0.0)	0	1(0.6)	1
尿中血陽性	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
尿中蛋白陽性	2(1.2)	2	2(1.2)	2	0(0.0)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0	1(0.6)	1	0(0.0)	0
血中ビリルビン増加	2(1.2)	2	0(0.0)	0	0(0.0)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
血中尿素増加	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
肝機能検査異常	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
神経系障害	2(1.2)	2	2(1.2)	2	4(2.4)	4
頭痛	2(1.2)	2	2(1.2)	2	3(1.8)	3
傾眠	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
呼吸器、胸部および縦隔障害	2(1.2)	2	8(5.0)	11	6(3.6)	6
鼻出血	0(0.0)	0	5(3.1)	6	4(2.4)	4
上気道の炎症	0(0.0)	0	3(1.9)	3	1(0.6)	1
口腔咽頭痛	1(0.6)	1	0(0.0)	0	1(0.6)	1
喘息	1(0.6)	1	1(0.6)	1	0(0.0)	0
咳嗽	0(0.0)	0	1(0.6)	1	0(0.0)	0
皮膚および皮下組織障害	2(1.2)	3	2(1.2)	2	3(1.8)	3
湿疹	1(0.6)	1	1(0.6)	1	2(1.2)	2
蕁麻疹	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
さ瘡	0(0.0)	0	1(0.6)	1	0(0.0)	0
接触性皮膚炎	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
皮脂欠乏性湿疹	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0

5.3.5.1-1 表 12.2-2 より引用

表 2.7.6.3-26 副作用の内訳（治療期間）（安全性解析対象集団）

MedDRA/J version 14.1	プラセボ群		10mg/日群		20mg/日群	
被験者数	N=163		N=161		N=166	
SOC						
PT	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数
計	7(4.3)	9	2(1.2)	3	5(3.0)	5
胃腸障害	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
便秘	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
胸痛	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
臨床検査	6(3.7)	8	1(0.6)	2	2(1.2)	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0	1(0.6)	1	1(0.6)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	2(1.2)	2	0(0.0)	0	1(0.6)	1
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0	1(0.6)	1	0(0.0)	0
血中ビリルビン増加	2(1.2)	2	0(0.0)	0	0(0.0)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
血中尿素増加	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
肝機能検査異常	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
尿中蛋白陽性	1(0.6)	1	0(0.0)	0	0(0.0)	0
神経系障害	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
傾眠	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
皮膚および皮下組織障害	0(0.0)	0	1(0.6)	1	1(0.6)	1
蕁麻疹	0(0.0)	0	0(0.0)	0	1(0.6)	1
ざ瘡	0(0.0)	0	1(0.6)	1	0(0.0)	0

5.3.5.1-1 表 12.2-3 より引用

2) 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象はなかった [5.3.5.1-1 表 14.3-1]。その他の重要な有害事象として、中止に至った有害事象が認められた [2.7.6.3.2 (5) 3)参照]。

3) 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象はプラセボ群 1 名 (0.6%) の「便秘」、20 mg/日群 1 名 (0.6%) の「蕁麻疹」であり、10 mg/日群での発現はなかった [5.3.5.1-1 表 14.3-2, 表 14.3-3]。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、ともに転帰は回復であった [5.3.5.1-1 表 16.2-1, 表 16.2-7]。

4) 臨床検査

本治験は小児を対象としており、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査については、用いた測定法に対する明確な基準値はなかったことから基準値は設けず、治験責任（分担）医師の判断で臨床検査値の変動について有害事象としての取り上げの可否を決定した。

治験責任（分担）医師が判定した有害事象（SOC「臨床検査」）は、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」10 mg/日群 1 名 (0.6%)、20 mg/日群 1 名 (0.6%)、「血中アルカリホスファターゼ増加」プラセボ群 2 名 (1.2%)、20 mg/日群 1 名 (0.6%)、「尿中血陽性」20 mg/日群 1 名 (0.6%)、「尿中蛋白陽性」プラセボ群 2 名 (1.2%)、10 mg/日群 2 名 (1.2%)、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」10 mg/日群 1 名 (0.6%)、「血中ビリルビン増加」プラセボ群 2 名 (1.2%)、「血中乳酸脱水素酵素増加」プラセボ群 1 名 (0.6%)、「血中尿素増

加」プラセボ群 1 名 (0.6%), 「肝機能検査異常」プラセボ群 1 名 (0.6%) であった (表 2.7.6.3-25)。

また, 副作用は, 「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」10 mg/日群 1 名 (0.6%), 20 mg/日群 1 名 (0.6%), 「血中アルカリホスファターゼ増加」プラセボ群 2 名 (1.2%), 20 mg/日群 1 名 (0.6%), 「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」10 mg/日群 1 名 (0.6%), 「血中ビリルビン増加」プラセボ群 2 名 (1.2%), 「血中乳酸脱水素酵素増加」プラセボ群 1 名 (0.6%), 「血中尿素増加」プラセボ群 1 名 (0.6%), 「肝機能検査異常」プラセボ群 1 名 (0.6%), 「尿中蛋白陽性」プラセボ群 1 名 (0.6%) であった (表 2.7.6.3-26)。

臨床検査値において, 臨床的に問題となる変動を示した項目は認められなかった [5.3.5.1-1 表 14.3-7~表 14.3-10]。

5) バイタルサイン

本治験では, バイタルサインの観察項目は設定しなかった。

6) 薬物動態に関する安全性

本治験において, 健康成人にタリオン®錠 10 mg/回を投与した際の C_{max} の最大値 (128.5 ng/mL) より高い血漿中未変化体濃度を示した被験者は 11 名であったが, その中で認められた有害事象は, 20 mg/日群で 1 名 2 件 (発熱, 鼻出血) のみであり, いずれも軽度で治験薬との因果関係はなかった。

7 歳以上 15 歳以下の小児に TAU-284 を投与した際, 血漿中未変化体濃度が高くなる場合に有害事象の発現率も高くなるという傾向は認められなかった。

(MedDRA/J version 14.1)

2.7.6.3.3 結論

(1) 有効性

- 1) 本治験において、TAU-284 のプラセボに対する優越性は検証されなかった。
- 2) 追加解析の結果、一部の部分集団では、20 mg/日群とプラセボ群との間に有意な差が認められた。一方、10 mg/日群では、いずれの部分集団においてもプラセボ群との間に有意な差は認められなかった。

(2) 薬物動態

- 1) 各評価時点においても、20 mg/日群は 10 mg/日群のおよそ 2 倍の血漿中未変化体濃度を示し、投与量に応じた血漿中未変化体濃度の上昇が認められた。
- 2) 7 歳から 15 歳の小児において、年齢や体重に依存せず、トラフ値付近では各投与群でほぼ一定の血漿中未変化体濃度が得られた。
- 3) いずれの投与群においても、 $C_{\max}$ 付近では年齢の低下に伴い血漿中未変化体濃度は高値となる傾向が認められた。

(3) 安全性

TAU-284 の 10 mg/日及び 20 mg/日の 2 週間投与にて安全性において問題はなかった。

抗ヒスタミン薬に特徴的に発現する「傾眠」及び「口渇」の副作用は、「傾眠」が 20 mg/日群で 1 名（0.6%）のみに認められた。

2.7.6.4 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

[添付資料 5.3.5.1—2] 評価資料

2.7.6.4.1 試験方法

表 2.7.6.4-1 試験方法 (1/7)

項目	内容
試験課題名	TAU-284 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 (プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験)
試験番号	TAU-284-20
目的	小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に, TAU-284 20 mg/日又はプラセボを2週間投与した際の「鼻の3主徴(くしゃみ発作, 鼻汁, 鼻閉)合計スコアの変化量(最終評価時)」を主要評価項目として, TAU-284 のプラセボに対する優越性を検証する. また, 安全性について検討する.
開発のフェーズ	第 III 相
試験デザイン	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
被験者数	計画時: 目標被験者数 450 名 (1 群 225 名) 解析時: 有効性の解析対象集団 (FAS) 472 名 安全性の解析対象集団 472 名 【被験者数の設定根拠】 TAU-284-17 試験において, 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点以上であった被験者(本治験の対象患者)について, 5段階評価を用いてくしゃみ発作及び擤鼻回数をスコア化した結果, 投与2週時の鼻の3主徴合計スコアの変化量 (LSMean) は, 20 mg/日群で -1.59, プラセボ群で -1.07 であり, 20 mg/日群とプラセボ群の変化量 (LSMean) の差 (20 mg/日群-プラセボ群) は -0.52, SD は 1.9 であった. この成績を基に, 有意水準両側 5%, 検出力 80%となる被験者数は1群 211 名と算出された. 脱落等を考慮に入れ, 1 群 225 名, 計 450 名の目標被験者数を設定した.
対象	対象: 小児通年性アレルギー性鼻炎患者 【登録時の選択基準】 登録時に以下の選択基準をすべて満たす患者を対象とした. (1) 同意取得時の年齢が7歳以上15歳以下の患者 (2) 本治験への参加について, 代諾者から文書同意, 患者本人から口頭又は文書によるアセントが得られる患者 (なお, 中学生以上の患者からは文書によるアセント取得を必須とする) (3) 登録時に通年性アレルギー性鼻炎と診断されている患者 診断基準: 以下に示した判定分類に従い, 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 抗体定量のいずれかでハウスダスト又はダニに陽性を示し, かつ, 鼻誘発テスト又は鼻汁中好酸球数で陽性

表 2.7.6.4-1 試験方法 (2/7)

項目	内容																																																																						
対象（続き）	を示す（鼻誘発テストは、アレルゲンディスク〔トリイ〕ハウスダストを使用する）。 なお、これらの検査を登録日前1年以内に行っていた場合は、そのデータで判断できるものとする〔当該データが2013年1月以前で、鼻アレルギー診療ガイドライン2009年版（改訂第6版）に基づき判断された場合も可とする〕。 ＜アレルギー性の診断判定分類＞ <table><tr><th>判定基準</th><th>+++</th><th>++</th><th>+</th><th>±</th><th>-</th></tr><tr><th>検査法</th><th colspan="3">陽性</th><th colspan="2">陰性</th></tr><tr><td>皮内テスト*</td><td>紅斑 41mm以上 膨疹 16mm以上</td><td>紅斑 40mm～20mm 膨疹 15mm～10mm</td><td>紅斑 40mm～20mm 膨疹 9mm以下</td><td></td><td>紅斑 19mm以下 膨疹 9mm以下</td></tr><tr><td>鼻誘発テスト**</td><td>症状3つ 特にくしゃみ 6回以上</td><td>症状3つ</td><td>症状2つ</td><td>症状1つ</td><td>0</td></tr><tr><td>鼻汁好酸球数</td><td>群在</td><td>(+++)&(+)の 中間</td><td>弱拡で目につく 程度</td><td></td><td>0</td></tr></table> * スクラッチ（ブリック）テストは施行後10～15分に膨疹または紅斑径が、対照の2倍以上、または紅斑10mm以上もしくは膨疹が5 mm以上を陽性とする。 ** 症状3つ：①くしゃみ発作・鼻痒痒感、②下鼻甲粘膜の腫脹蒼白、③水様性分泌 （鼻アレルギー診療ガイドライン 2013年版（改訂第7版）引用） ＜血清特異的IgE抗体定量 判定分類＞ <table><tr><th>検査法</th><th>判定基準</th><th>陽性</th><th>疑陽性・陰性</th></tr><tr><td>RAST, CAP-RAST, CAP-IEIA, LUMIWARD, SIST, AlaSTAT</td><td></td><td>クラス2以上</td><td>クラス1又は0</td></tr><tr><td>MAST</td><td></td><td>クラス1以上</td><td>クラス0</td></tr></table> (4) 治験責任（分担）医師が、鼻症状を正確に理解できると判断した患者 (5) 治験責任（分担）医師が、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（電子患者日記）システムを利用して鼻症状を正確に送信できると判断した患者 (6) 外来患者 (7) 登録時の問診で、登録日前3日間の鼻症状の継続が確認できる患者 【割付時の選択基準】 割付時に以下の選択基準を満たす被験者を対象とした。 観察期間に記載された鼻アレルギー日記の結果、下表に基づく、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 *スコアの平均は、鼻の3主徴のスコアがすべて揃った日のデータのうち、鼻症状の評価に影響を与える事象有と判断された日を除いた割付日前直近4日分の平均として算出する **小数点以下切捨て ＜各鼻症状の判定基準＞ <table><tr><th>種類</th><th>程度</th><th>++++ (4点)</th><th>+++ (3点)</th><th>++ (2点)</th><th>++ (1点)</th><th>- (0点)</th></tr><tr><td>くしゃみ発作 (1日の平均発作回数)</td><td></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 (1日の平均擦鼻回数)</td><td></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></td><td>1日中完全 につまっている</td><td>鼻閉が非常に 強く、口呼吸が 1日のうち、 かなりの時間あり</td><td>鼻閉が強く、 口呼吸が1日の うち、ときどきあり</td><td>口呼吸は全く ないが鼻閉あり</td><td>なし</td></tr></table> （鼻アレルギー診療ガイドライン 2013年版（改訂第7版）改変引用）	判定基準	+++	++	+	±	-	検査法	陽性			陰性		皮内テスト*	紅斑 41mm以上 膨疹 16mm以上	紅斑 40mm～20mm 膨疹 15mm～10mm	紅斑 40mm～20mm 膨疹 9mm以下		紅斑 19mm以下 膨疹 9mm以下	鼻誘発テスト**	症状3つ 特にくしゃみ 6回以上	症状3つ	症状2つ	症状1つ	0	鼻汁好酸球数	群在	(+++)&(+)の 中間	弱拡で目につく 程度		0	検査法	判定基準	陽性	疑陽性・陰性	RAST, CAP-RAST, CAP-IEIA, LUMIWARD, SIST, AlaSTAT		クラス2以上	クラス1又は0	MAST		クラス1以上	クラス0	種類	程度	++++ (4点)	+++ (3点)	++ (2点)	++ (1点)	- (0点)	くしゃみ発作 (1日の平均発作回数)		21回以上	20～11回	10～6回	5～1回	0	鼻汁 (1日の平均擦鼻回数)		21回以上	20～11回	10～6回	5～1回	0	鼻閉		1日中完全 につまっている	鼻閉が非常に 強く、口呼吸が 1日のうち、 かなりの時間あり	鼻閉が強く、 口呼吸が1日の うち、ときどきあり	口呼吸は全く ないが鼻閉あり	なし
判定基準	+++	++	+	±	-																																																																		
検査法	陽性			陰性																																																																			
皮内テスト*	紅斑 41mm以上 膨疹 16mm以上	紅斑 40mm～20mm 膨疹 15mm～10mm	紅斑 40mm～20mm 膨疹 9mm以下		紅斑 19mm以下 膨疹 9mm以下																																																																		
鼻誘発テスト**	症状3つ 特にくしゃみ 6回以上	症状3つ	症状2つ	症状1つ	0																																																																		
鼻汁好酸球数	群在	(+++)&(+)の 中間	弱拡で目につく 程度		0																																																																		
検査法	判定基準	陽性	疑陽性・陰性																																																																				
RAST, CAP-RAST, CAP-IEIA, LUMIWARD, SIST, AlaSTAT		クラス2以上	クラス1又は0																																																																				
MAST		クラス1以上	クラス0																																																																				
種類	程度	++++ (4点)	+++ (3点)	++ (2点)	++ (1点)	- (0点)																																																																	
くしゃみ発作 (1日の平均発作回数)		21回以上	20～11回	10～6回	5～1回	0																																																																	
鼻汁 (1日の平均擦鼻回数)		21回以上	20～11回	10～6回	5～1回	0																																																																	
鼻閉		1日中完全 につまっている	鼻閉が非常に 強く、口呼吸が 1日のうち、 かなりの時間あり	鼻閉が強く、 口呼吸が1日の うち、ときどきあり	口呼吸は全く ないが鼻閉あり	なし																																																																	

表 2.7.6.4-1 試験方法 (3/7)

項目	内容
対象 (続き)	【登録時の除外基準】 登録時に以下の除外基準に 1 つでも該当する患者は対象から除外した。 (1) 血管運動性鼻炎，好酸球増多性鼻炎の患者 (2) 本剤の有効性に影響を及ぼす程度の鼻疾患 [副鼻腔炎，アデノイド，急性鼻炎，慢性鼻炎（単純性鼻炎，肥厚性鼻炎等），鼻中隔彎曲症，鼻茸等] を合併する患者 (3) 以下の手術療法の既往歴のある患者 1) 鼻粘膜の縮小と変調を目的とした手術 電気凝固法，凍結手術，レーザー手術法，80%トリクロール酢酸塗布，超音波メス凝固 2) 鼻腔通気度の改善を目的とした鼻腔整復術 粘膜下鼻甲介骨切除術，下鼻甲介粘膜切除術，鼻中隔矯正術，高橋式鼻内整形術，下鼻甲介粘膜広範切除術，鼻茸切除術 3) 鼻漏の改善を目的とした手術 Vidian 神経切断術，後鼻神経切除術 (4) 治験責任（分担）医師が，治験期間中に併用禁止薬剤・療法による治療が避けられないと判断した患者 (5) 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）を示す患者 皮膚テスト及び血清特異的 IgE 抗体定量における判定分類は，「登録時の選択基準（3）」に示した表に従う。花粉は，カモガヤ，オオアワガエリ，ブタクサ，ヨモギ，スギ，ヒノキ，ハンノキ，シラカンバのうち，その飛散期が治験期間に重なるものについて調査する。なお，登録日前 1 年以内のデータがある場合は，そのデータで判断できるものとする。 飛散期は花粉カレンダー [鼻アレルギー診療ガイドライン 2013 年版（改訂第 7 版）] にて該当地域の情報を参考に判定する。 (6) 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）を示す患者 皮膚テスト及び血清特異的 IgE 抗体定量における判定分類は，「登録時の選択基準（3）」に示した表に従う。なお，登録日前 1 年以内のデータがある場合は，そのデータで判断できるものとする。 (7) 過去に TAU-284（タリオン[®]錠，タリオン OD[®]錠）を服薬したことのある患者 (8) TAU-284 の治験に参加し，治験薬を服薬したことのある患者 (9) 薬物アレルギーの既往歴又は現病を有する患者 (10) 登録日前 4 週以内に副腎皮質ステロイド薬のデポ剤の投与を受けた患者 (11) 登録日前 2 週以内に下記薬剤の投与を受けた患者 - 副腎皮質ステロイド薬（塗布剤，点眼剤を除く） - 免疫抑制薬（塗布剤，点眼剤を除く）

表 2.7.6.4-1 試験方法 (4/7)

項目	内容
対象 (続き)	(12) 登録日前 1 週以内に下記薬剤 (坐剤, 点鼻薬*以外の外用剤**は除く) の投与を受けた患者 - ヒスタミン H₁, H₂ 受容体拮抗薬 - ロイコトリエン受容体拮抗薬 - プロスタグランジン D₂・トロンボキサン A₂ 受容体拮抗薬 - トロンボキサン A₂ 合成酵素阻害薬 - 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) - 抗アレルギー作用のある生物製剤及びワクチン療法剤 - 抗アレルギー作用のある漢方薬 (小青竜湯, 苓甘姜味辛夏仁湯, 柴朴湯等) - 血管収縮薬 - 抗コリン薬 - 総合感冒薬 (市販薬を含む) - 市販鼻炎用薬 - グリチルリチン製剤 - その他アレルギー様症状 (鼻汁, くしゃみ等) に対する適応を有する薬剤 *鼻腔検査時における血管収縮薬は使用可能とする. **抗コリン薬の吸入剤は使用禁止とする. (13) 登録日前 4 週以内にアレルギー免疫療法又は非特異的変調療法を受けた患者 (14) 登録日に鼻症状を有する感染症に罹病している患者 (15) 重大な疾患を合併している患者 (16) 男性及び妊娠可能な女性で, 治験期間中, 避妊することに同意が得られない患者 (17) 妊娠中, 授乳中, 妊娠している可能性のある女性患者 (18) 登録日前 12 週以内に他の治験に参加し, 治験薬の投与を受けた患者 (19) その他, 治験責任 (分担) 医師が本治験の対象として不適格であると判断した患者 【割付時の除外基準】 観察期間中に登録時除外基準に該当する症状・所見又は処置が認められた被験者及び割付時に以下の除外基準に 1 つでも該当する被験者は対象から除外した. (1) 安全性上に問題があると判断される腎機能異常を合併している被験者 (登録時に実施した臨床検査の値が下記のいずれかに該当する場合) 1) BUN : 25 mg/dL 以上 2) 血清クレアチニン : 2 mg/dL 以上 (2) 割付日前 6 日間に鼻症状を有する感染症に 3 日以上罹病していた被験者 (3) 割付日前 6 日間に治験薬を規定どおり服薬できない日 [少なくとも朝食後, 夕食後 (又は就寝前) いずれか服薬しなかった日] が 2 日以上あった被験者

表 2.7.6.4-1 試験方法 (5/7)

項目	内容
対象 (続き)	(4) 割付日前6日間に鼻アレルギー日記で記載漏れが2日以上あった被験者 (5) 割付日前6日間に ePRO (電子患者日記) システムを利用した鼻症状の送信漏れが2日以上あった被験者 (6) 観察期間中の鼻症状 (くしゃみ発作の回数, 擤鼻回数, 鼻閉の症状) を正確に理解できなかった被験者 (7) 観察期間中に併用禁止薬剤・療法による治療を受けた被験者
被験薬 (ロット番号), 対照薬 (ロット番号)	被験薬: TAU-284 錠 5 mg 対照薬: TAU-284 錠 5 mg プラセボ (ロット番号: 観察期間用治験薬 [REDACTED], 治療期間用治験薬 [REDACTED])
用法・用量, 投与期間	用法・用量: 【観察期間】 TAU-284 錠 5 mg プラセボ 2 錠を 1 日 2 回, 朝食後及び夕食後 (又は就寝前) に経口投与した. 【治療期間】 プラセボ群では TAU-284 錠 5 mg プラセボ 2 錠, 20 mg/日群では TAU-284 錠 5 mg 2 錠を 1 日 2 回, 朝食後及び夕食後 (又は就寝前) に経口投与した. 投与期間: 【観察期間】 1 週 【治療期間】 2 週
試験期間	観察期間: 1 週, 治療期間: 2 週
評価項目	有効性: (1) 主要評価項目 - 鼻の 3 主徴 (くしゃみ発作, 鼻汁, 鼻閉) 合計スコアの変化量 (最終評価時) (2) 副次的評価項目 - 鼻の 3 主徴 (くしゃみ発作, 鼻汁, 鼻閉) 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 - 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 安全性: 有害事象及び副作用
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.4-2 に示した.
統計手法	有効性: (1) 主要評価項目の解析 FAS を対象として, 以下の解析を実施した. また, PPS を対象として同様の解析し, 結果の頑健性を検討した. 鼻の 3 主徴合計スコアの変化量 (最終評価時) 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モデルにより, プラセボ群と 20 mg/日群の変化量の LSMean 及び SE, 変化量 (LSMean) の群間差 (20 mg/日群-プラセボ群) の推定値及び SE, そ

表 2.7.6.4-1 試験方法 (6/7)

項目	内容
統計手法 (続き)	の 95%CI を算出した。また、鼻の 3 主徴合計スコアの変化量 (最終評価時) について、投与群ごとの記述統計量と平均値の SE とその 95%CI, 及びプラセボ群と 20 mg/日群の変化量の群間差 (20 mg/日群－プラセボ群) の推定値及び SE とその 95%CI を算出した。 変化量は、観察期間の評価値を基準とする差で定義した。 (2) 副次的評価項目の解析 FAS を対象として、副次的評価項目に対して以下の解析を実施した。 各副次的評価項目の評価値の変化量 (投与 1 週時, 2 週時) について、投与群ごとの記述統計量と平均値の 95%CI, 及びプラセボ群と 20 mg/日群の変化量の群間差 (20 mg/日群－プラセボ群) の推定値及び SE とその 95%CI を算出した。また、各副次的評価項目の評価値の変化量 (投与 1 週時, 2 週時) について、因子として投与群、鼻局所所見の個別スコアの変化量では割付時の評価値、それ以外の項目の変化量では観察期間の評価値をそれぞれ共変量とする共分散分析モデルにより、投与群ごとの変化量の LSMean 及び SE とその 95%CI, 変化量 (LSMean) の群間差 (20 mg/日群－プラセボ群) の推定値及び SE, その 95%CI を算出した。また、各副次的評価項目の評価値 (投与 1 週時, 2 週時) の投与群ごとの記述統計量及び平均値の 95%CI を算出した。 副次的評価項目のうち、鼻局所所見の個別スコアの変化量は割付時の評価値、それ以外の項目の変化量は、観察期間の評価値を基準とする差で定義した。 安全性： (1) 有害事象 有害事象、副作用の集計は、治療期間用治験薬服薬以降、安全性評価期間中に発現したものを対象として行った。 安全性解析対象集団を対象として、以下の解析を実施した。 1) 有害事象、副作用の発現率 有害事象、副作用、中止に至った有害事象、中止に至った副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用について、投与群ごとに発現率を算出し、発現率の群間差 (20 mg/日群－プラセボ群) の推定値とその 95%CI を算出した。 2) 有害事象、副作用の内訳 有害事象、副作用、中止に至った有害事象、中止に至った副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用について、投与群ごとに全体及び MedDRA/J における SOC 別、SOC 別・PT 別の発現被験者数、発現率、発現件数を示した。 3) 有害事象 (関連性別及び程度別)、副作用 (程度別) の内訳 有害事象、副作用について、投与群・程度ごとに、全体及び MedDRA/J における SOC 別、SOC 別・PT 別の発現被験者数及び発現率を示した。また、有害事象について、投与群・関連性ごとに、全体及び MedDRA/J における SOC 別、SOC 別・PT 別の発現被験者数及び発現率を示した。

表 2.7.6.4-1 試験方法 (7/7)

項目	内容
統計手法 (続き)	(2) 臨床検査値 安全性解析対象集団を対象として、以下の解析を実施した。 1) 計量値 評価項目：一般臨床検査の血液学的検査，血液生化学的検査。 解析方法：一般臨床検査の計量値について，検査項目，投与群，評価時期ごとの記述統計量を算出した。併せて，各評価時期における登録時を基準とした変化量の記述統計量を算出した。 2) 計数値 評価項目：一般臨床検査の尿検査（定性） 解析方法：一般臨床検査の計数値は，検査項目，投与群，評価時期ごとに被験者数を示した。また，検査項目，投与群，評価時期ごとに登録時を基準とした被験者数推移のシフトテーブルを示した。
試験実施施設	38 施設
試験実施期間	2013 年 4 月 16 日（最初の被験者の同意取得日）～2013 年 12 月 7 日（最終の被験者の最終観察日，有害事象の追跡調査を含まない）

表 2.7.6.4-2 観察, 検査, 調査項目及び時期 (スケジュール表)

		同意 取得 日	観察期間 (1週)		治療期間 (2週)		中止時 ^{*7}
			登録	割付	1週	2週	
基準日			-7日	0日	7日	14日	
許容範囲			-7日		-2日	±2日	+3日
文書同意取得		●	—	—	—	—	—
選択/除外基準の確認		—	● ^{*2}	●			
被験者背景調査		—	● ^{*3}	● ^{*4}	—	—	—
治験薬服薬 ^{*1}		—	←————→		←————→		—
服薬状況確認		—	—	●	●	●	●
通年性アレルギー性鼻炎の診断		—	● ^{*5}	—	—	—	—
有効性	鼻アレルギー日記 ePRO(電子患者日記)システム ^{*6}	—	————— 毎日記載/送信 —————→				—
	鼻局所所見	—	—	●	●	●	● ^{*8}
安全性	一般臨床検査	—	●	—	—	●	● ^{*8}
	有害事象	—	—————→				●

*1: 観察期間用治験薬は登録日翌日の朝食後より, 治療期間用治験薬は割付日翌日の朝食後より服薬を開始する。

*2: 必要に応じてwash-out期間を設ける。

*3: 性別, 生年月日(西暦), 身長, 体重, 原疾患の診断名・診断時期, 合併症, 既往歴(アレルギー性), アレルゲン免疫療法, 非特異的変調療法実施経験の有無

*4: 原疾患の病型

*5: 登録までに診断基準に従った診断を行う。

*6: 来院時に鼻アレルギー日記の記載内容とePRO(電子患者日記)システムの内容を照合する。

*7: 治験中止日から3日以内に規定された検査・観察を行う。

*8: 治療期間に移行せず観察期間中に中止した被験者は実施しない。

5.3.5.1-2 表 9.5-1 より引用

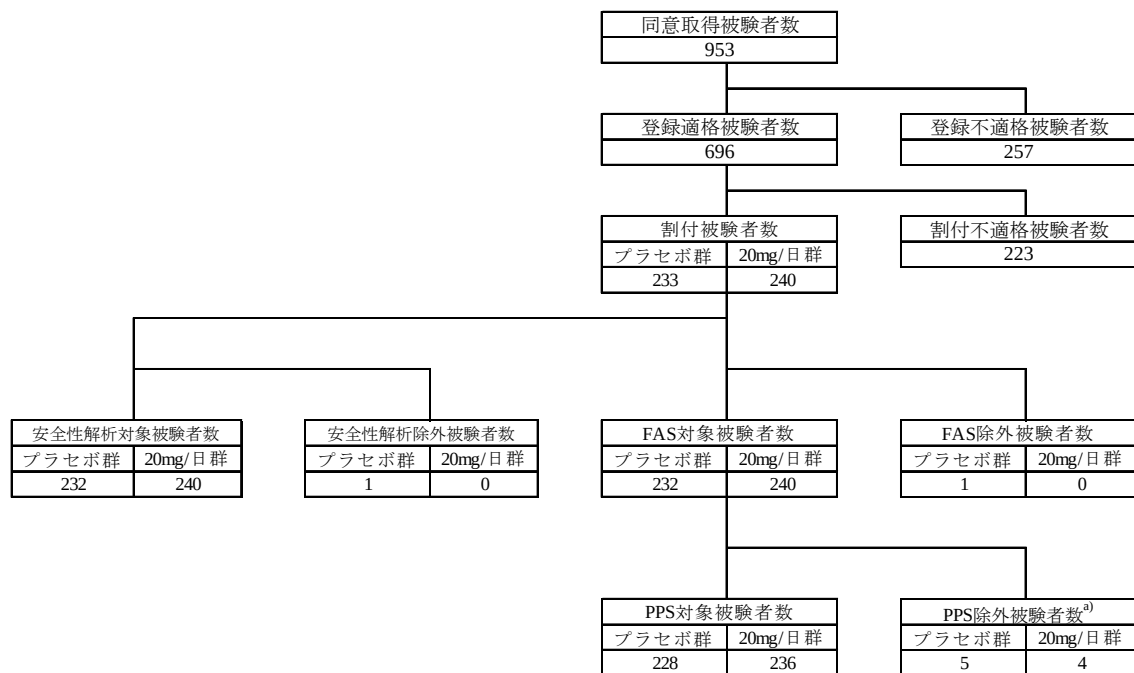
2.7.6.4.2 要約

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.4-1、治療期間の中止理由の分布を表 2.7.6.4-3 に示した。

同意取得被験者数は 953 名であり、そのうち 696 名が登録され観察期間を開始した。観察期間中に 223 名が脱落し、473 名が割付けされ治療期間に移行した。治療期間における各投与群の被験者数は、プラセボ群 233 名、20 mg/日群 240 名であった。治療期間中に中止した被験者は 4 名（プラセボ群 1 名、20 mg/日群 3 名）であり、被験者又は代諾者からの申し入れによる中止が 2 名（20 mg/日群 2 名）、有害事象等の発現による中止が 1 名（20 mg/日群 1 名）、その他、治験責任（分担）医師の判断による中止が 1 名（プラセボ群 1 名）であった。残る 469 名（プラセボ群 232 名、20 mg/日群 237 名）は治療期間を完了した。

割付けられた被験者 473 名（プラセボ群 233 名、20 mg/日群 240 名）のうち、治療期間用治験薬を一度も服薬していない被験者 1 名（プラセボ群 1 名）を除いた 472 名（プラセボ群 232 名、20 mg/日群 240 名）が FAS の対象となった。また、安全性解析対象集団は FAS と同一の 472 名（プラセボ群 232 名、20 mg/日群 240 名）であった。



a) PPS 除外被験者数は FAS 除外被験者 1 名（プラセボ群）の重複を含み表示した

図 2.7.6.4-1 被験者の内訳

5.3.5.1-2 図 10.1-1 より引用

表 2.7.6.4-3 中止理由の分布（治療期間）

割付被験者数, N	プラセボ群		20mg/日群	
	233		240	
完了／中止	n	%	n	%
完了	232	99.6	237	98.8
中止	1	0.4	3	1.3
治療期間日数の区分	n	%	n	%
≤7	1	0.4	1	0.4
7<	232	99.6	239	99.6
中止理由	n		n	
被験者又は代諾者より中止の申し入れがあった	0		2	
本試験の対象として明らかに不適格であることが判明した	0		0	
有害事象等の発現のため、試験責任（分担）医師が試験の継続を困難と判断した	0		1	
原疾患の悪化のため、試験責任（分担）医師が試験の継続が妥当でないと判断した	0		0	
その他、試験責任（分担）医師が試験を中止すべきであると判断した	1		0	

5.3.5.1-2 表 10.1-1 より引用

(2) 被験者背景

FAS を対象とした被験者背景の集計結果を表 2.7.6.4-4 に示した。

被験者の性別は、プラセボ群で男性 140 名（60.3%）、女性 92 名（39.7%）、20 mg/日群で男性 132 名（55.0%）、女性 108 名（45.0%）であった。同意取得時の年齢（平均値±SD）は、プラセボ群で 10.4±2.4 歳、20 mg/日群で 10.3±2.4 歳であった。年齢分布は、プラセボ群で 7～9 歳が 103 名（44.4%）、10～12 歳が 81 名（34.9%）、13～15 歳が 48 名（20.7%）、20 mg/日群で 7～9 歳が 103 名（42.9%）、10～12 歳が 83 名（34.6%）、13～15 歳が 54 名（22.5%）であった。体重（平均値±SD）は、プラセボ群で 35.48±11.32 kg、20 mg/日群で 35.43±11.94 kg であった。また、観察期間中の鼻の 3 主徴合計スコア（平均値±SD）は、プラセボ群で 6.383±1.128、20 mg/日群で 6.533±1.194 であった。

投与群間で統計学的に不均衡が生じた項目（ $p<0.15$ ）は、観察期間中のくしゃみ発作スコア及び観察期間中の重症度スコアであった。観察期間中のくしゃみ発作スコア（平均値±SD）は、プラセボ群で 2.230±0.343、20 mg/日群で 2.288±0.409 であった。観察期間中の重症度スコアは、プラセボ群で中等症が 173 名（74.6%）、重症が 56 名（24.1%）、最重症が 3 名（1.3%）、20 mg/日群で中等症が 161 名（67.1%）、重症が 73 名（30.4%）、最重症が 6 名（2.5%）であった。

また、PPS による集計結果も FAS の結果と大きな違いはなかった[5.3.5.1-2 表 14.1-1]。

更に、投与群間に不均衡が生じた項目（くしゃみ発作スコア、重症度スコア）を共変量又は因子に追加して共分散分析 [LSMean の差（20 mg/日群－プラセボ群）等の算出] を行い、これらの項目の有効性評価への影響について検討した。その結果、いずれの項目についても調整前後で主要評価項目の解析結果に大きな違いはなく、投与群間に生じた不均衡は優越性の検証に影響を及ぼすものではなかった [5.3.5.1-2 表 11.4-15, 表 11.4-16]。

表 2.7.6.4-4 被験者背景 (FAS) (1/2)

被験者背景		投与群		計	検定	
		プラセボ群	20mg/日群			
FAS 被験者数, N		232	240	472		
性別, n(%)	男性	140(60.3)	132(55.0)	272(57.6)	p=0.264	1)
	女性	92(39.7)	108(45.0)	200(42.4)		
同意取得時年齢(歳), n(%)	N	232	240	472	p=0.834	2)
	Mean(SD)	10.4(2.4)	10.3(2.4)	10.4(2.4)		
	Median	10.0	10.0	10.0		
	Range	(7,15)	(7,15)	(7,15)		
	<10	103(44.4)	103(42.9)	206(43.6)		
	10<=, <13	81(34.9)	83(34.6)	164(34.7)		
	13<=	48(20.7)	54(22.5)	102(21.6)		
登録時の身長(cm)	N	232	240	472	p=0.913	2)
	Mean(SD)	140.86(14.56)	140.71(14.59)	140.78(14.56)		
	Median	139.75	138.70	139.25		
	Range	(111.4, 176.3)	(106.0, 182.3)	(106.0, 182.3)		
登録時の体重(kg), n(%)	N	232	240	472	p=0.963	2)
	Mean(SD)	35.48(11.32)	35.43(11.94)	35.46(11.63)		
	Median	32.50	31.55	32.05		
	Range	(18.5, 86.0)	(18.3, 79.9)	(18.3, 86.0)		
	<30	94(40.5)	108(45.0)	202(42.8)		
	30<=, <40	65(28.0)	52(21.7)	117(24.8)		
	40<=, <50	48(20.7)	50(20.8)	98(20.8)		
	50<=, <60	17(7.3)	20(8.3)	37(7.8)		
	60<=	8(3.4)	10(4.2)	18(3.8)		
原疾患の罹病期間(年) n(%)	<1	99(42.7)	103(42.9)	202(42.8)	p=0.422	3)
	1<=, <3	45(19.4)	62(25.8)	107(22.7)		
	3<=	88(37.9)	75(31.3)	163(34.5)		
原疾患の病型, n(%)	くしゃみ/鼻漏型	116(50.0)	128(53.3)	244(51.7)		
	鼻閉型	9(3.9)	14(5.8)	23(4.9)		
	充全型	107(46.1)	98(40.8)	205(43.4)		
合併症, n(%)	有	122(52.6)	134(55.8)	256(54.2)	p=0.518	1)
	無	110(47.4)	106(44.2)	216(45.8)		
	気管支喘息	6(2.6)	6(2.5)	12(2.5)		
	アトピー性皮膚炎	25(10.8)	16(6.7)	41(8.7)		
	アレルギー性結膜炎	58(25.0)	66(27.5)	124(26.3)		
	蕁麻疹	1(0.4)	0	1(0.2)		
	その他	83(35.8)	93(38.8)	176(37.3)		
既往歴, n(%) (アレルギー性)	有	78(33.6)	83(34.6)	161(34.1)	p=0.846	1)
	無	154(66.4)	157(65.4)	311(65.9)		
	気管支喘息	40(17.2)	39(16.3)	79(16.7)		
	アトピー性皮膚炎	9(3.9)	12(5.0)	21(4.4)		
	アレルギー性結膜炎	26(11.2)	38(15.8)	64(13.6)		
	食物アレルギー	14(6.0)	9(3.8)	23(4.9)		
	その他	2(0.9)	5(2.1)	7(1.5)		
アレルギー免疫療法 実施経験, n(%)	有	1(0.4)	1(0.4)	2(0.4)	p=1.000	1)
	無	231(99.6)	239(99.6)	470(99.6)		
非特異的変調療法 実施経験, n(%)	有	0	0	0	—	1)
	無	232(100.0)	240(100.0)	472(100.0)		

1) Fisherの直接確率

2) 2標本t検定

3) Wilcoxon 2標本検定

表 2.7.6.4-4 被験者背景 (FAS) (2/2)

被験者背景		投与群		計	検定
		プラセボ群	20mg/日群		
FAS 被験者数, N		232	240	472	
観察期間中の	N	232	240	472	p=0.159 2)
鼻の3主徴合計スコア, n(%)	Mean(SD)	6.383(1.128)	6.533(1.194)	6.459(1.163)	
	Median	6.250	6.500	6.250	
	Range	(4.00, 9.75)	(4.00, 10.00)	(4.00, 10.00)	
	4<=, <6	70(30.2)	60(25.0)	130(27.5)	
	6<=, <8	134(57.8)	146(60.8)	280(59.3)	
	8<=, <=12	28(12.1)	34(14.2)	62(13.1)	
観察期間中の	N	232	240	472	p=0.097 2)
くしゃみ発作スコア	Mean(SD)	2.230(0.343)	2.288(0.409)	2.259(0.379)	
	Median	2.000	2.000	2.000	
	Range	(2.00, 3.50)	(2.00, 4.00)	(2.00, 4.00)	
観察期間中の	N	232	240	472	p=0.188 2)
鼻汁スコア	Mean(SD)	2.388(0.467)	2.447(0.502)	2.418(0.485)	
	Median	2.250	2.250	2.250	
	Range	(2.00, 4.00)	(2.00, 4.00)	(2.00, 4.00)	
観察期間中の	N	232	240	472	p=0.636 2)
鼻閉スコア	Mean(SD)	1.765(0.792)	1.799(0.763)	1.782(0.776)	
	Median	2.000	2.000	2.000	
	Range	(0.00, 3.50)	(0.00, 4.00)	(0.00, 4.00)	
観察期間中の	N	232	240	472	p=0.826 2)
日常生活の支障度スコア	Mean(SD)	1.366(0.736)	1.351(0.781)	1.359(0.758)	
	Median	1.250	1.250	1.250	
	Range	(0.00, 3.00)	(0.00, 3.50)	(0.00, 3.50)	
観察期間中の	中等症	173(74.6)	161(67.1)	334(70.8)	p=0.067 3)
重症度スコア, n(%)	重症	56(24.1)	73(30.4)	129(27.3)	
	最重症	3(1.3)	6(2.5)	9(1.9)	

1) Fisherの直接確率
 2) 2標本t検定
 3) Wilcoxon 2標本検定

5.3.5.1-2 表 11.2-1 より引用

(3) 有効性

1) 主要評価項目：鼻の3主徴合計スコアの変化量（最終評価時）

FASを対象に、最終評価時における鼻の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を表 2.7.6.4-5 に示した。

最終評価時における鼻の3主徴合計スコアの変化量 (LSMean±SE) は、プラセボ群では -1.110±0.092, 20 mg/日群では -1.579±0.090, 20 mg/日群とプラセボ群の差 (20 mg/日群-プラセボ群) は -0.470 (95%CI: -0.723～ -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)。

また, PPSを対象とした解析においても, 最終評価時における鼻の3主徴合計スコアの変化量 (LSMean±SE) は, プラセボ群では -1.137±0.092, 20 mg/日群では -1.583±0.091, 20 mg/日群とプラセボ群の差 (20 mg/日群-プラセボ群) は, -0.446 (95%CI: -0.701～ -0.191) であり, 20 mg/日群はプラセボ群に対して統計学的に有意となり (p<0.001), 解析結果の頑健性が確認された [5.3.5.1-2 表 11.4-19]。

表 2.7.6.4-5 鼻の3主徴合計スコアの変化量（最終評価時）(FAS) – 共分散分析モデル –

	プラセボ群	20mg/日群
FAS 被験者数, N	232	240
変化量		
N	232	239
LSMean ^{a)}	-1.110	-1.579
SE	0.092	0.090
95%CI	(-1.290,-0.930)	(-1.757,-1.402)
群間差(プラセボ群との比較)		
推定値		-0.470
SE		0.129
95%CI		(-0.723,-0.217)
検定		p<0.001

a) 投与群を因子, 観察期間中の鼻の3主徴合計スコアを共変量としたモデル

5.3.5.1-2 表 11.4-2 より引用

2) 副次的評価項目

(a) 鼻の3主徴合計スコアの変化量（投与1週時, 2週時）

FASを対象に、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について、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した共分散分析を行った結果を表 2.7.6.4-6 に示した。また, 鼻の3主徴合計スコアの変化量 (LSMean±SE) の推移を図 2.7.6.4-2 に示した。

投与1週時における鼻の3主徴合計スコアの変化量 (LSMean±SE) は、プラセボ群では -0.682±0.083 (95%CI: -0.845～ -0.518), 20 mg/日群では -1.240±0.082 (95%CI:

-1.401～ -1.079) であった。また, 20 mg/日群とプラセボ群の差は -0.559 (95%CI: -0.788 ～ -0.329) であり, 95%CI の上限が 0 を下回った。

投与 2 週時における鼻の 3 主徴合計スコアの変化量 (LSMean±SE) は, プラセボ群では -1.137±0.092 (95%CI: -1.319～ -0.956), 20 mg/日群では -1.578±0.091 (95%CI: -1.756 ～ -1.400) であった。また, 20 mg/日群とプラセボ群の差は -0.440 (95%CI: -0.695～ -0.186) であり, 95%CI の上限が 0 を下回った。

鼻の 3 主徴合計スコアの変化量 (LSMean) は, 両群ともに, 投与 1 週時, 2 週時と経時的に大きくなった。また, 1 週時, 2 週時のいずれにおいても, 各投与群の変化量 (LSMean) の差の 95%CI の上限が 0 を下回っており, 20 mg/日群の方がプラセボ群よりも鼻の 3 主徴合計スコアの変化量が大きかった。

表 2.7.6.4-6 鼻の 3 主徴合計スコアの変化量 (各評価時点) (FAS) – 共分散分析モデル –

	プラセボ群	20mg/日群
FAS 被験者数, N	232	240
投与1週時		
変化量		
N	230	236
LSMean ^{a)}	-0.682	-1.240
SE	0.083	0.082
95%CI	(-0.845,-0.518)	(-1.401,-1.079)
群間差(プラセボ群との比較)		
推定値		-0.559
SE		0.117
95%CI		(-0.788,-0.329)
投与2週時		
変化量		
N	228	237
LSMean ^{a)}	-1.137	-1.578
SE	0.092	0.091
95%CI	(-1.319,-0.956)	(-1.756,-1.400)
群間差(プラセボ群との比較)		
推定値		-0.440
SE		0.130
95%CI		(-0.695,-0.186)

a) 投与群を因子, 観察期間中の鼻の3主徴合計スコアを共変量としたモデル

5.3.5.1-2 表 11.4-5 より引用

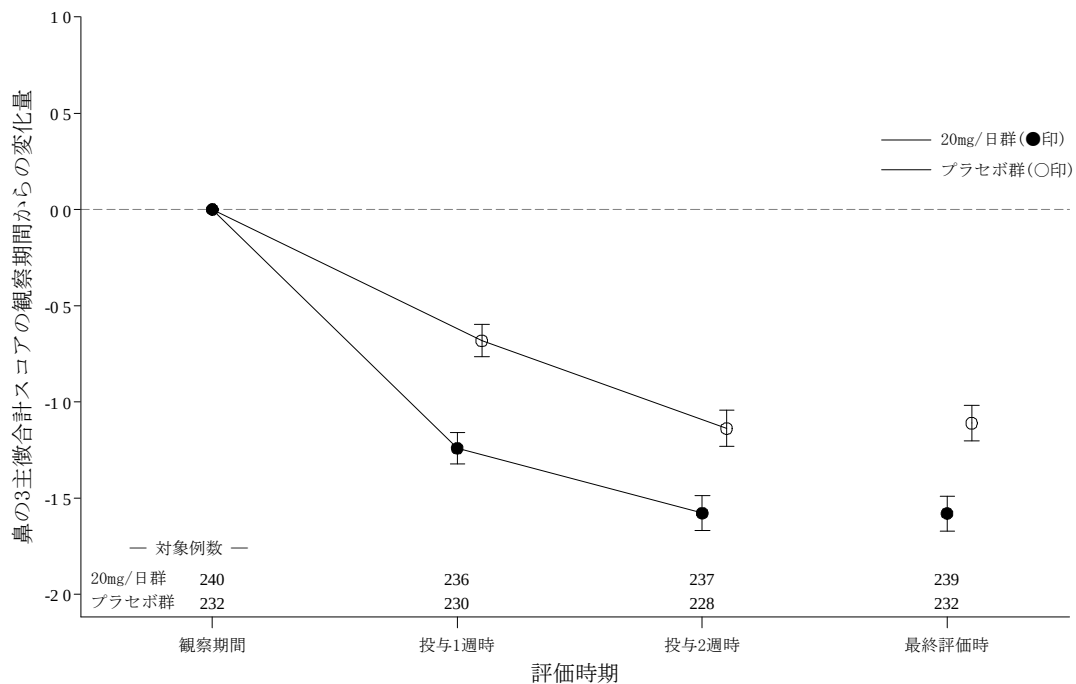


図 2.7.6.4-2 鼻の3主徴合計スコアの変化量の推移 (FAS)

5.3.5.1-2 図 11.4-1 より引用 (一部改変)

- (b) 各鼻症状 (くしゃみ発作, 鼻汁, 鼻閉及び日常生活の支障度) の個別スコアの変化量 (投与1週時, 2週時)

FASを対象に, 各評価時点における各鼻症状の個別スコアの観察期間からの変化量について, 因子として投与群, 観察期間の各鼻症状の個別スコアを共変量とした共分散分析を行った結果を表 2.7.6.4-7~表 2.7.6.4-10 に示した.

各鼻症状の個別スコアの変化量 (LSMean) は, 両群ともに, 投与1週時, 2週時と経時的に大きくなった.

投与1週時における個別スコアの変化量 (LSMean) の20 mg/日群とプラセボ群の差は, くしゃみ発作では -0.221 (95%CI: -0.318 ~ -0.125), 鼻汁では -0.249 (95%CI: -0.348 ~ -0.150), 鼻閉では -0.080 (95%CI: -0.166 ~ 0.006), 日常生活の支障度では -0.069 (95%CI: -0.144 ~ 0.007) であった. くしゃみ発作及び鼻汁については群間差の95%CIの上限が0を下回っており, 20 mg/日群の方がプラセボ群よりもスコアの変化量が大きかった.

投与2週時における個別スコアの変化量 (LSMean) の20 mg/日群とプラセボ群の差は, くしゃみ発作では -0.166 (95%CI: -0.272 ~ -0.061), 鼻汁では -0.194 (95%CI: -0.301 ~ -0.087), 鼻閉では -0.068 (95%CI: -0.169 ~ 0.032), 日常生活の支障度では -0.050 (95%CI: -0.138 ~ 0.038) であった. くしゃみ発作及び鼻汁については群間差の95%CIの上限が0を下回っており, 20 mg/日群の方がプラセボ群よりもスコアの変化量が大きかった.

表 2.7.6.4-7 各鼻症状の個別スコアの変化量（くしゃみ発作）（各評価時点）（FAS）

- 共分散分析モデル -

	プラセボ群	20mg/日 群
FAS 被験者数, N	232	240
投与1週時		
変化量		
N	230	236
LSMean ^{a)}	-0.280	-0.501
SE	0.035	0.035
95%CI	(-0.349,-0.211)	(-0.569,-0.433)
群間差(プラセボ群との比較)		
推定値		-0.221
SE		0.049
95%CI		(-0.318,-0.125)
投与2週時		
変化量		
N	228	237
LSMean ^{a)}	-0.473	-0.640
SE	0.038	0.037
95%CI	(-0.548,-0.398)	(-0.713,-0.566)
群間差(プラセボ群との比較)		
推定値		-0.166
SE		0.054
95%CI		(-0.272,-0.061)

a) 投与群を因子，観察期間中のくしゃみ発作スコアを共変量としたモデル

5.3.5.1-2 表 11.4-6 より引用

表 2.7.6.4-8 各鼻症状の個別スコアの変化量（鼻汁）（各評価時点）（FAS）

- 共分散分析モデル -

	プラセボ群	20mg/日 群
FAS 被験者数, N	232	240
投与1週時		
変化量		
N	230	236
LSMean ^{a)}	-0.264	-0.513
SE	0.036	0.035
95%CI	(-0.335,-0.194)	(-0.583,-0.444)
群間差(プラセボ群との比較)		
推定値		-0.249
SE		0.050
95%CI		(-0.348,-0.150)
投与2週時		
変化量		
N	228	237
LSMean ^{a)}	-0.444	-0.638
SE	0.039	0.038
95%CI	(-0.521,-0.367)	(-0.713,-0.563)
群間差(プラセボ群との比較)		
推定値		-0.194
SE		0.055
95%CI		(-0.301,-0.087)

a) 投与群を因子，観察期間中の鼻汁スコアを共変量としたモデル

5.3.5.1-2 表 11.4-7 より引用

表 2.7.6.4-9 各鼻症状の個別スコアの変化量（鼻閉）（各評価時点）（FAS）

- 共分散分析モデル -

	プラセボ群	20mg/日 群
FAS 被験者数, N	232	240
投与1週時		
変化量		
N	230	236
LSMean ^{a)}	-0.141	-0.221
SE	0.031	0.031
95%CI	(-0.203,-0.080)	(-0.282,-0.161)
群間差(プラセボ群との比較)		
推定値		-0.080
SE		0.044
95%CI		(-0.166,0.006)
投与2週時		
変化量		
N	228	237
LSMean ^{a)}	-0.226	-0.294
SE	0.036	0.036
95%CI	(-0.297,-0.154)	(-0.364,-0.224)
群間差(プラセボ群との比較)		
推定値		-0.068
SE		0.051
95%CI		(-0.169,0.032)

a) 投与群を因子，観察期間中の鼻閉スコアを共変量としたモデル

5.3.5.1-2 表 11.4-8 より引用

表 2.7.6.4-10 各鼻症状の個別スコアの変化量（日常生活の支障度）（各評価時点）（FAS）

－ 共分散分析モデル －		
	プラセボ群	20mg/日 群
FAS 被験者数, N	232	240
投与1週時		
変化量		
N	230	236
LSMean ^{a)}	-0.129	-0.197
SE	0.027	0.027
95%CI	(-0.182,-0.075)	(-0.250,-0.145)
群間差(プラセボ群との比較)		
推定値		-0.069
SE		0.038
95%CI		(-0.144,0.007)
投与2週時		
変化量		
N	228	237
LSMean ^{a)}	-0.216	-0.267
SE	0.032	0.031
95%CI	(-0.279,-0.153)	(-0.328,-0.205)
群間差(プラセボ群との比較)		
推定値		-0.050
SE		0.045
95%CI		(-0.138,0.038)

a) 投与群を因子，観察期間中の日常生活の支障度スコアを共変量としたモデル

5.3.5.1-2 表 11.4-9 より引用

(c) 鼻局所所見(下鼻甲介粘膜の腫脹, 下鼻甲介粘膜の色調, 水様性分泌量, 鼻汁の性状)の個別スコアの変化量(投与1週時, 2週時)

FASを対象に, 各評価時点における各鼻局所所見の個別スコアの観察期間からの変化量について, 因子として投与群, 観察期間の各鼻局所所見の個別スコアを共変量とした共分散分析を行った結果を表 2.7.6.4-11~表 2.7.6.4-14 に示した.

各鼻局所所見の個別スコアの変化量(LSMean)は, 20 mg/日群で投与1週時, 2週時と経時的に大きくなった.

投与1週時における個別スコアの変化量(LSMean)の20 mg/日群とプラセボ群の差は, 下鼻甲介粘膜の腫脹では -0.1 (95%CI: -0.2~0.0), 下鼻甲介粘膜の色調では 0.0 (95%CI: -0.1~0.2), 水様性分泌量では -0.1 (95%CI: -0.3~0.0), 鼻汁の性状では 0.0 (95%CI: -0.1~0.2) であった.

投与2週時における個別スコアの変化量(LSMean)の20 mg/日群とプラセボ群の差は, 下鼻甲介粘膜の腫脹では -0.1 (95%CI: -0.2~0.0), 下鼻甲介粘膜の色調では -0.1 (95%CI: -0.2~0.1), 水様性分泌量では -0.1 (95%CI: -0.2~0.0), 鼻汁の性状では 0.0 (95%CI: -0.2~0.2) であった.

表 2.7.6.4-11 鼻局所所見の個別スコアの変化量(下鼻甲介粘膜の腫脹)(各評価時点)(FAS)
- 共分散分析モデル -

	プラセボ群	20mg/日群
FAS 被験者数, N	232	240
投与1週時		
変化量		
N	232	239
LSMean ^{a)}	-0.1	-0.2
SE	0.0	0.0
95%CI	(-0.2,-0.1)	(-0.3,-0.1)
群間差(プラセボ群との比較)		
推定値		-0.1
SE		0.1
95%CI		(-0.2,0.0)
投与2週時		
変化量		
N	232	237
LSMean ^{a)}	-0.2	-0.3
SE	0.0	0.0
95%CI	(-0.3,-0.1)	(-0.4,-0.2)
群間差(プラセボ群との比較)		
推定値		-0.1
SE		0.1
95%CI		(-0.2,0.0)

a) 投与群を因子, 観察期間中の下鼻甲介粘膜の腫脹スコアを共変量としたモデル

5.3.5.1-2 表 11.4-10 より引用

表 2.7.6.4-12 鼻局所所見の個別スコアの変化量（下鼻甲介粘膜の色調）（各評価時点）

(FAS) – 共分散分析モデル –

	プラセボ群	20mg/日 群
FAS 被験者数, N	232	240
投与1週時		
変化量		
N	232	239
LSMean ^{a)}	-0.2	-0.1
SE	0.0	0.0
95%CI	(-0.2,-0.1)	(-0.2,0.0)
群間差(プラセボ群との比較)		
推定値		0.0
SE		0.1
95%CI		(-0.1,0.2)
投与2週時		
変化量		
N	232	237
LSMean ^{a)}	-0.1	-0.2
SE	0.1	0.1
95%CI	(-0.2,0.0)	(-0.3,-0.1)
群間差(プラセボ群との比較)		
推定値		-0.1
SE		0.1
95%CI		(-0.2,0.1)

a) 投与群を因子，観察期間中の下鼻甲介粘膜の色調スコアを共変量としたモデル
 5.3.5.1-2 表 11.4-11 より引用

表 2.7.6.4－13 鼻局所所見の個別スコアの変化量（水様性分泌量）（各評価時点）（FAS）

－ 共分散分析モデル －		
	プラセボ群	20mg/日 群
FAS 被験者数, N	232	240
投与1週時		
変化量		
N	232	239
LSMean ^{a)}	-0.2	-0.4
SE	0.0	0.0
95%CI	(-0.3,-0.2)	(-0.5,-0.3)
群間差(プラセボ群との比較)		
推定値		-0.1
SE		0.1
95%CI		(-0.3,0.0)
投与2週時		
変化量		
N	232	237
LSMean ^{a)}	-0.4	-0.5
SE	0.0	0.0
95%CI	(-0.5,-0.3)	(-0.6,-0.4)
群間差(プラセボ群との比較)		
推定値		-0.1
SE		0.1
95%CI		(-0.2,0.0)

a) 投与群を因子，観察期間中の水様性分泌量スコアを共変量としたモデル

5.3.5.1－2 表 11.4－12 より引用

表 2.7.6.4-14 鼻局所所見の個別スコアの変化量（鼻汁の性状）（各評価時点）（FAS）

- 共分散分析モデル -

	プラセボ群	20mg/日群
FAS 被験者数, N	232	240
投与1週時		
変化量		
N	232	239
LSMean ^{a)}	-0.2	-0.2
SE	0.1	0.1
95%CI	(-0.4,-0.1)	(-0.3,-0.1)
群間差(プラセボ群との比較)		
推定値		0.0
SE		0.1
95%CI		(-0.1,0.2)
投与2週時		
変化量		
N	232	237
LSMean ^{a)}	-0.4	-0.4
SE	0.1	0.1
95%CI	(-0.5,-0.2)	(-0.5,-0.2)
群間差(プラセボ群との比較)		
推定値		0.0
SE		0.1
95%CI		(-0.2,0.2)

a) 投与群を因子，観察期間中の鼻汁の性状スコアを共変量としたモデル

5.3.5.1-2 表 11.4-13 より引用

(d) 重症度スコアの変化量（投与1週時，2週時）

FASを対象に，各評価時点における重症度スコアの観察期間からの変化量について，因子として投与群，観察期間の重症度スコアを共変量とした共分散分析を行った結果を表2.7.6.4-15に示した．

重症度スコアの変化量（LSMean）は，両群ともに，投与1週時，2週時と経時的に大きくなった．

重症度スコアの変化量（LSMean）の20 mg/日群とプラセボ群の差は，投与1週時で -0.2（95%CI： -0.3～ -0.1），投与2週時で -0.1（95%CI： -0.2～0.0）であった．投与1週時には，群間差の95%CIの上限が0を下回っており，20 mg/日群の方がプラセボ群よりもスコアの変化量が大きかった．

表 2.7.6.4-15 重症度スコアの変化量（各評価時点）（FAS）－ 共分散分析モデル －

	プラセボ群	20mg/日群
FAS 被験者数, N	232	240
投与1週時		
変化量		
N	230	236
LSMean ^{a)}	-0.2	-0.4
SE	0.0	0.0
95%CI	(-0.3,-0.1)	(-0.4,-0.3)
群間差(プラセボ群との比較)		
推定値		-0.2
SE		0.1
95%CI		(-0.3,-0.1)
投与2週時		
変化量		
N	228	237
LSMean ^{a)}	-0.3	-0.5
SE	0.0	0.0
95%CI	(-0.4,-0.2)	(-0.5,-0.4)
群間差(プラセボ群との比較)		
推定値		-0.1
SE		0.1
95%CI		(-0.2,0.0)

a) 投与群を因子，観察期間中の重症度スコアを共変量としたモデル

5.3.5.1-2 表 11.4-14 より引用

(4) 安全性

1) 有害事象

有害事象、副作用について、投与群ごとに全体及び MedDRA/J における SOC 別、SOC・PT 別の発現被験者数、発現率、発現件数を、それぞれ表 2.7.6.4-16、表 2.7.6.4-17 に示した。

有害事象の発現率及び発現件数は、プラセボ群 17.2% (40 名/232 名) 44 件、20 mg/日群 17.1% (41 名/240 名) 49 件であった。また、副作用の発現率及び発現件数は、プラセボ群 2.6% (6 名/232 名) 6 件、20 mg/日群 1.7% (4 名/240 名) 5 件であった。有害事象、副作用ともに発現率の群間差の推定値の 95%CI は 0 を含んでおり、投与群間に差は認められなかった [5.3.5.1-2 表 12.2-1]。

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。

また、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。

程度別の有害事象の発現率は、プラセボ群では軽度 16.8% (39 名/232 名)、中等度 0.4% (1 名/232 名)、20 mg/日群では軽度 15.4% (37 名/240 名)、中等度 1.7% (4 名/240 名) であり、両群ともに高度の有害事象は認められなかった。中等度の有害事象の内訳は、「仮性クレープ」20 mg/日群 1 名 (0.4%)、「頭痛」20 mg/日群 1 名 (0.4%)、「鎖骨骨折」20 mg/日群 1 名 (0.4%)、「熱中症」20 mg/日群 1 名 (0.4%)、「胃腸炎」プラセボ群 1 名 (0.4%) であった [5.3.5.1-2 表 12.2-4]。

程度別の副作用の発現率は、プラセボ群では軽度 2.6% (6 名/232 名)、20 mg/日群では軽度 1.7% (4 名/240 名) であり、両群ともに中等度及び高度の副作用は認められなかった [5.3.5.1-2 表 12.2-5]。

表 2.7.6.4-16 有害事象の内訳（治療期間）（安全性解析対象集団）

投与群	プラセボ群		20mg/日群	
安全性解析対象集団 被験者数	(N=232)		(N=240)	
SOC PT (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}
Any Event	44	40(17.2)	49	41(17.1)
感染症および寄生虫症	22	22(9.5)	26	24(10.0)
咽頭炎	6	6(2.6)	10	10(4.2)
鼻咽頭炎	9	9(3.9)	7	7(2.9)
急性副鼻腔炎	2	2(0.9)	2	2(0.8)
急性扁桃炎	2	2(0.9)	2	2(0.8)
胃腸炎	1	1(0.4)	1	1(0.4)
外耳炎	0	0	1	1(0.4)
扁桃炎	0	0	1	1(0.4)
仮性クレーブ	0	0	1	1(0.4)
レンサ球菌感染	0	0	1	1(0.4)
急性中耳炎	1	1(0.4)	0	0
爪囲炎	1	1(0.4)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1	1(0.4)
リンパ節炎	0	0	1	1(0.4)
神経系障害	1	1(0.4)	2	2(0.8)
頭痛	0	0	2	2(0.8)
傾眠	1	1(0.4)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	7(3.0)	4	4(1.7)
鼻出血	2	2(0.9)	4	4(1.7)
上気道の炎症	5	4(1.7)	0	0
咳嗽	1	1(0.4)	0	0
胃腸障害	1	1(0.4)	4	3(1.3)
下痢	0	0	2	2(0.8)
腹痛	1	1(0.4)	1	1(0.4)
便秘	0	0	1	1(0.4)
皮膚および皮下組織障害	3	2(0.9)	1	1(0.4)
湿疹	1	1(0.4)	1	1(0.4)
ざ瘡	1	1(0.4)	0	0
蕁麻疹	1	1(0.4)	0	0
腎および尿路障害	1	1(0.4)	0	0
蛋白尿	1	1(0.4)	0	0
臨床検査	6	6(2.6)	8	7(2.9)
尿中血陽性	4	4(1.7)	2	2(0.8)
尿中蛋白陽性	2	2(0.9)	1	1(0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1	1(0.4)
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(0.4)
血中尿素増加	0	0	1	1(0.4)
肝機能検査異常	0	0	1	1(0.4)
白血球数増加	0	0	1	1(0.4)
傷害、中毒および処置合併症	2	2(0.9)	3	3(1.3)
裂傷	1	1(0.4)	1	1(0.4)
鎖骨骨折	0	0	1	1(0.4)
熱中症	0	0	1	1(0.4)
体内異物	1	1(0.4)	0	0

a)表示順：SOC IAO, PT 20mg/日群のn降順, プラセボ群のn降順（同数 PT code昇順）

b)#：発現件数, c)n：発現被験者数；%：Nに基づいた発現割合

5.3.5.1-2 表 12.2-2 より引用

表 2.7.6.4-17 副作用の内訳（治療期間）（安全性解析対象集団）

投与群		プラセボ群		20mg/日群	
安全性解析対象集団 被験者数		(N=232)		(N=240)	
SOC	PT (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}
Any Event		6	6(2.6)	5	4(1.7)
神経系障害		1	1(0.4)	0	0
	傾眠	1	1(0.4)	0	0
皮膚および皮下組織障害		1	1(0.4)	0	0
	蕁麻疹	1	1(0.4)	0	0
臨床検査		4	4(1.7)	5	4(1.7)
	尿中血陽性	3	3(1.3)	1	1(0.4)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1	1(0.4)
	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(0.4)
	肝機能検査異常	0	0	1	1(0.4)
	白血球数増加	0	0	1	1(0.4)
	尿中蛋白陽性	1	1(0.4)	0	0

a)表示順：SOC IAO, PT 20mg/日群のn降順, プラセボ群のn降順（同数 PT code昇順）

b)#：発現件数, c)n：発現被験者数；%：Nに基づいた発現割合

5.3.5.1-2 表 12.2-3 より引用

2) 死亡，その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

死亡，その他の重篤な有害事象はなかった [5.3.5.1-2 表 14.3-1, 表 14.3-2]。その他の重要な有害事象として，中止に至った有害事象が認められた [2.7.6.4.2 (4) 3)参照]。

3) 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象が 20 mg/日群で 1 名（0.4%）「仮性クレープ」（中等度）の 1 件に認められた [5.3.5.1-2 表 14.3-3, 表 14.3-4]。治験薬との因果関係は合理的な可能性なしと判断され，治験薬の服薬を中止し，処置を行い回復した。

プラセボ群は中止に至った有害事象は認められなかった。

4) 臨床検査

本治験は小児を対象としており，血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査については，用いた測定法に対する明確な基準はなかったことから基準値は設けず，治験責任（分担）医師の判断で臨床検査値の変動について有害事象としての取り上げの可否を決定した。

治験責任（分担）医師が判定した有害事象（SOC「臨床検査」）は，「尿中血陽性」プラセボ群 4 名（1.7%）及び 20 mg/日群 2 名（0.8%），「尿中蛋白陽性」プラセボ群 2 名（0.9%）及び 20 mg/日群 1 名（0.4%），「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」，「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」，「血中尿素増加」，「肝機能検査異常」及び「白血球数増加」それぞれ 20 mg/日群 1 名（0.4%）であった。また，副作用は，「尿中血陽性」プラセボ群 3 名（1.3%）及び 20 mg/日群 1 名（0.4%），「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」，「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」，「肝機能検査異常」及び「白血球数増加」それぞれ 20 mg/日群 1 名（0.4%），「尿中蛋白陽性」プラセボ群 1 名（0.4%）であった（表 2.7.6.4-16, 表 2.7.6.4-17）。

臨床検査値において、臨床的に問題となる変動を示した項目は認められなかった[5.3.5.1—2 表 14.3—5～表 14.3—8].

5) バイタルサイン

本治験では、バイタルサインの観察項目は設定しなかった.

(MedDRA/J version 16.1)

2.7.6.4.3 結論

(1) 有効性

主要評価項目である最終評価時における鼻の3主徴合計スコアの観察期間からの変化量について、共分散分析を行った結果、20 mg/日群とプラセボ群の差(20 mg/日群－プラセボ群)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) 安全性

- 1) 有害事象、副作用のいずれにおいても投与群間の発現率に差は認められなかった. また、重篤な有害事象はなかった.
- 2) 抗ヒスタミン薬で特徴的に発現する「傾眠」及び「口渇」の副作用は、プラセボ群で「傾眠」1名(0.4%)が認められたのみで、20 mg/日群で「傾眠」及び「口渇」は認められなかった.

2.7.6.5 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

[添付資料 5.3.5.1—3] 評価資料

2.7.6.5.1 試験方法

表 2.7.6.5-1 試験方法 (1/6)

項目	内容
試験課題名	TAU-284 の小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした検証的試験 (ケトチフェンフマル酸塩ドライシロップを対照薬とした二重盲検比較試験)
試験番号	TAU-284-19
目的	小児アトピー性皮膚炎患者を対象に、TAU-284 (20 mg/日) 又はケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ (2 g/日) を 2 週間投与した際の「瘙痒スコアの変化量 (最終評価時)」を主要評価項目として、TAU-284 のケトチフェンフマル酸塩に対する非劣性を検証する。また、TAU-284 の小児に対する安全性、血漿中未変化体濃度について検討する。
開発のフェーズ	第 III 相
試験デザイン	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
被験者数	計画時： 目標被験者数 300 名 (1 群 150 名) 解析時： 有効性の解析対象集団 (FAS) 303 名 安全性の解析対象集団 303 名 薬物動態の解析対象集団 148 名 【被験者数の設定根拠】 湿疹・皮膚炎群、痒疹群及び皮膚瘙痒症の成人患者を対象とした。TAU-284 の一般臨床試験において、主要評価項目である最終全般改善度に対する解析対象集団 (184 名) のうち、アトピー性皮膚炎疾患に該当したのは 28 名であった。また、治験薬投与前及び治験薬投与 2 週後の瘙痒の程度が判定されたアトピー性皮膚炎患者はそのうち 23 名であり、投与 2 週後の瘙痒スコア変化量の平均値は -1.2、SD は 1.1 であった。 類薬の小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした検証的試験の非劣性マージンの設定は、有効性 (変化量) データの SD の $1/3 \sim 1/4$ とする考え方が知られている。本治験薬については、小児の有効性データが得られていないため、上記試験の瘙痒スコア変化量の SD の $1/3$ を非劣性マージンとした。TAU-284 群の KTF 群に対する非劣性、すなわち、群間差の両側 95%CI の上限が、設定した非劣性マージンを超えないことを確認することとした。小児において、KTF 群の投与 2 週後の瘙痒スコア変化量は TAU-284 群と同等と仮定して、非劣性マージンを 0.4 とし、有意水準片側 2.5%、検出力 85% で検定できる必要な被験者数は 1 群 137 名と算出された。 解析対象の除外となる被験者の発生を考慮に入れ、1 群 150 名、計 300 名を目標被験者数と設定した。

表 2.7.6.5-1 試験方法 (2/6)

項目	内容																								
対象	対象：小児アトピー性皮膚炎患者																								
	【登録時の選択基準】																								
	登録時に以下の選択基準をすべて満たす患者を対象とした。																								
	(1) 同意取得時の年齢が7歳以上15歳以下の患者																								
	(2) 本治験への参加について、代諾者から文書同意、患者本人から口頭又は文書によるアセントが得られる患者（なお、中学生以上の患者からは文書によるアセント取得を必須とする）																								
	(3) 外来患者																								
	(4) 登録時に「日本皮膚科学会・アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2009」に準じて、アトピー性皮膚炎と診断されている患者																								
	(5) 顔面・頭頸部以外にステロイド外用薬による治療が必要であり、観察期間及び治療期間中「治験用ロコイド軟膏」でコントロールできると登録時に予想される患者（「治験用ロコイド軟膏」以外のステロイド外用薬は併用禁止）																								
	(6) 治験責任（分担）医師が、患者本人又は保護者（同居家族）がかゆみ日記を正確に記載できると判断した患者																								
	【割付時の選択基準】																								
割付時に以下の選択基準をすべて満たす被験者を対象とした。																									
(1) 割付日前3日間（-1，-2，-3日）のかゆみ日記の記入漏れがない被験者																									
(2) 日中又は夜間のいずれか高い方の「掻痒スコア」（顔面・頭頸部以外の部位）が割付日前3日間（-1，-2，-3日）とも「軽度」以上の被験者																									
(3) 「治験用ロコイド軟膏」が割付日前3日間（-1，-2，-3日）のすべての日に使用されている被験者																									
＜掻痒スコア＞																									
<table><tr><th>スコア</th><th>程度</th><th>日中の症状*</th><th>夜間の症状*</th></tr><tr><td>4</td><td>高度</td><td>いてもたってもいられないかゆみ</td><td>かゆくてほとんど眠れない</td></tr><tr><td>3</td><td>中等度</td><td>かなりかゆくて、人前でもかく</td><td>かゆくて目がさめる</td></tr><tr><td>2</td><td>軽度</td><td>時に手がゆき、軽くかく</td><td>かけば、眠れる</td></tr><tr><td>1</td><td>軽微</td><td>時にむずむずするが、かく程ではない</td><td>かかなくても、眠れる</td></tr><tr><td>0</td><td>なし</td><td>ほとんど、かゆみを感じない</td><td>ほとんど、かゆみを感じない</td></tr></table>		スコア	程度	日中の症状*	夜間の症状*	4	高度	いてもたってもいられないかゆみ	かゆくてほとんど眠れない	3	中等度	かなりかゆくて、人前でもかく	かゆくて目がさめる	2	軽度	時に手がゆき、軽くかく	かけば、眠れる	1	軽微	時にむずむずするが、かく程ではない	かかなくても、眠れる	0	なし	ほとんど、かゆみを感じない	ほとんど、かゆみを感じない
スコア	程度	日中の症状*	夜間の症状*																						
4	高度	いてもたってもいられないかゆみ	かゆくてほとんど眠れない																						
3	中等度	かなりかゆくて、人前でもかく	かゆくて目がさめる																						
2	軽度	時に手がゆき、軽くかく	かけば、眠れる																						
1	軽微	時にむずむずするが、かく程ではない	かかなくても、眠れる																						
0	なし	ほとんど、かゆみを感じない	ほとんど、かゆみを感じない																						
*顔面・頭頸部以外の部位の日中及び夜間のそれぞれ一番かゆみの症状が重い時の状態																									
【登録時の除外基準】																									
登録時に以下の除外基準に1つでも該当する患者は対象から除外した。																									
(1) 吸入ステロイド（ステロイド配合剤を含む）による薬物療法を要する気管支喘息を合併する患者																									
(2) 治験責任（分担）医師が、治験期間中に併用禁止薬剤による治療が避けられないと判断した患者																									
(3) 登録日前3週以内に下記薬剤の投与を受けた患者																									
- ステロイド薬（デポ剤）																									
- ケトチフェンフマル酸塩 [内服（配合剤，市販薬を含む）]																									

表 2.7.6.5-1 試験方法 (3/6)

項目	内容
対象 (続き)	(4) 登録日前 1 週以内に下記薬剤の投与を受けた患者 - ステロイド薬 [内服, 注射, 坐剤, 吸入 (配合剤, 市販薬を含む)] - 免疫抑制薬 (内服, 注射) (5) 特異的減感作療法, 非特異的変調療法, 光線療法施行中の患者 (6) 過去に TAU-284 (ベポタスチンベシル酸塩) を服薬したことがある患者 (7) 薬物アレルギーの既往歴又は現病を有する患者 (8) 治験用ロコイド軟膏の塗布が必要な部位に下記疾患 (ロコイド®軟膏の「禁忌」に該当) を認める患者 - 細菌・真菌・スピロヘータ・ウイルス皮膚感染症, 及び動物性皮膚疾患 (疥癬, けじらみ等) - 鼓膜に穿孔のある湿疹性外耳道炎 - 潰瘍 (ベーチェット病は除く), 第 2 度深在性以上の熱傷・凍傷 (9) ケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ (ザジテン®ドライシロップ) の「禁忌」及び「慎重投与」に該当する患者 - てんかん又はその既往歴のある患者 - てんかんを除く痙攣性疾患, 又はこれらの既往歴のある患者 (10) 重大な疾患を合併している患者 (11) 男性及び妊娠可能な女性で, 治験期間中, 避妊することに同意が得られない患者 (12) 妊娠中, 授乳中, 妊娠している可能性のある女性患者 (13) 登録日前 12 週以内に他の治験に参加し, 治験薬の投与を受けた患者 (14) その他, 治験責任 (分担) 医師が本治験の対象として不適格であると判断した患者 【割付時の除外基準】 観察期間中に登録時除外基準に該当する症状・所見又は処置が認められた被験者及び割付時に以下の除外基準に 1 つでも該当する被験者は対象から除外した。 (1) 安全性上に問題があると判断される腎機能異常を合併している被験者 (登録時に実施した臨床検査の値が下記のいずれかに該当する場合) 1) BUN : 25 mg/dL 以上 2) 血清クレアチニン : 2 mg/dL 以上 (2) 観察期間中に併用禁止薬剤・療法による治療を受けた被験者
被験薬 (ロット番号), 対照薬 (ロット番号)	被験薬 : TAU-284 錠 5 mg, TAU-284 錠 5 mg プラセボ 対照薬 : ケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ 1 g 包, ケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ 1 g 包 プラセボ (ロット番号 : XXXXXXXXXX)
用法・用量, 投与期間	用法・用量 : TAU-284 群では TAU-284 錠 5 mg 2 錠とケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ 1 g 包プラセボ 1 包を 1 日 2 回, 朝食後及び就寝前に経口投与した。

表 2.7.6.5-1 試験方法 (4/6)

項目	内容
用法・用量, 投与期間 (続き)	KTF 群では TAU-284 錠 5 mg プラセボ 2 錠とケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ 1 g 包 1 包を 1 日 2 回, 朝食後及び就寝前に経口投与した. 投与期間: 2 週. ただし, 治験用ロコイド軟膏の投与期間は観察期間及び治療期間の 3 週とした.
試験期間	観察期間: 1 週, 治療期間: 2 週
評価項目	有効性: (1) 主要評価項目 - 痒痒スコアの変化量 (最終評価時) (2) 副次的評価項目 - 痒痒スコアの変化量 (投与 3 日時, 投与 1 週時, 投与 2 週時) - 重症度スコアの変化量 (投与 1 週時, 投与 2 週時, 最終評価時) - 痒痒に対する印象 (最終評価時) 安全性: 有害事象及び副作用 薬物動態: 血漿中未変化体濃度 (投与 2 週時)
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.5-2 に示した.
統計手法	有効性: (1) 主要評価項目の解析 FAS を対象として, 以下の解析を実施した. また, PPS を対象として同様に解析し, 結果の頑健性を検討した. 痒痒スコアの変化量 (最終評価時) について, 投与群ごとの記述統計量と平均値の 95%CI, 及び平均値の群間差 (TAU-284 群-KTF 群) の推定値及び SE とその 95%CI を算出した. また, 痒痒スコアの変化量 (最終評価時) 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モデルにより, 投与群ごとの LSMean 及び SE とその 95% CI, LSMean の群間差 (TAU-284 群-KTF 群) の推定値及び SE, その 95%CI を算出し, 95%CI の上限が 0.4 を超えないことにより KTF 群に対する非劣性を検証した. 変化量は, 投与開始前の評価値を基準とする差 (切り捨て後の値) で定義した. (2) 副次的評価項目の解析 FAS を対象として, 副次的評価項目に対して以下の解析を実施した. 痒痒スコア及び重症度スコアの評価値の変化量について, 投与群ごとの記述統計量と平均値の 95%CI, 及び平均値の群間差 (TAU-284 群-KTF 群) の推定値及び SE とその 95%CI を算出した. また, 痒痒スコア

表 2.7.6.5-1 試験方法 (5/6)

項目	内容
統計手法 (続き)	ア及び重症度スコアの評価値の変化量について、因子として投与群、投与開始前の評価値をそれぞれ共変量とする共分散分析モデルにより、投与群ごとの LSMean 及び SE とその 95%CI, LSMean の群間差 (TAU-284 群-KTF 群) の推定値及び SE, その 95%CI を算出した。また、痒疹スコア及び重症度スコアの評価値の投与群ごとの記述統計量及び平均値の 95%CI を算出した。 変化量は、投与開始前の評価値を基準とする差 (切り捨て後の値) で定義した。 投与開始前：治験薬投与開始日の 1, 2, 3 日前の痒疹スコア*の平均値 投与 3 日時：治験薬投与開始日の 1, 2, 3 日後の痒疹スコア*の平均値 投与 1 週時：治験薬投与開始日の 4, 5, 6 日後の痒疹スコア*の平均値 投与 2 週時：治験薬投与開始日の 8~13 日後までに記録された痒疹スコア*のうち後ろから最大 3 日間の痒疹スコア*平均値 最終評価時：治験薬投与開始日の 1~13 日後までに記録された痒疹スコア*のうち後ろから最大 3 日間の痒疹スコア*の平均値 *日中又は夜間のいずれか高い方の痒疹スコアとする 痒疹に対する印象の評価値について、投与群ごとに「2 点：少し良くなった」以上及び「3 点：良くなった」以上の割合と、その 95%CI (F 分布に基づく) を算出した。 安全性： (1) 有害事象 有害事象、副作用の集計は、割付日の治験薬投与以降、安全性評価期間中に発現したものを対象に行った。 安全性解析対象集団を対象として、以下の解析を実施した。 1) 有害事象、副作用の発現率 有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用、中止に至った有害事象、中止に至った副作用について、投与群ごとに発現率を算出し、発現率の群間差 (TAU-284 群-KTF 群) の推定値とその 95%CI (連続修正を含む正規近似に基づく) を算出した。 2) 有害事象、副作用の内訳 有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用、中止に至った有害事象、中止に至った副作用について、投与群ごとに全体及び MedDRA/J における SOC 別、SOC 別・PT 別の発現被験者数、発現率及び発現件数を示した。 3) 有害事象 (関連性別及び程度別)、副作用 (程度別) の内訳 有害事象、副作用について、投与群・程度ごとに、全体及び MedDRA/J における SOC 別、SOC 別・PT 別の発現被験者数及び発現率を示した。また、有害事象について、投与群・関連性ごとに、全体及び MedDRA/J における SOC 別、SOC 別・PT 別の発現被験者数及び発現率を示した。 (2) 臨床検査値 安全性解析対象集団を対象として、以下の解析を実施した。 1) 計量値 評価項目：一般臨床検査の血液学的検査、血液生化学的検査。

表 2.7.6.5-1 試験方法 (6/6)

項目	内容
統計手法 (続き)	解析方法：一般臨床検査の計量値について、検査項目、投与群ごとの登録時及び投与 2 週時の記述統計量を算出した。併せて、登録時を基準とした投与 2 週時の変化量の記述統計量を算出した。 2) 計数値 評価項目：一般臨床検査の尿検査 (定性) 解析方法：一般臨床検査の計数値は、検査項目、投与群ごとの登録時及び投与 2 週時の被験者数を示した。また、検査項目、投与群ごとに登録時を基準とした投与 2 週時の被験者数推移のシフトテーブルを示した。 薬物動態： 血漿中未変化体濃度 (投与 2 週時) について、記述統計量を求めた。
試験実施施設	32 施設
試験実施期間	2013 年 3 月 27 日 (最初の被験者の同意取得日) ～2013 年 11 月 1 日 (最終の被験者の最終観察日, 有害事象の追跡調査を含まない)

表 2.7.6.5-2 観察, 検査, 調査項目及び時期 (スケジュール表)

		同意 取得 日	観察期間 (1週)		治療期間 (2週)		中止時 ^{*5}
			登録	割付	1週	2週	
基準日			-7日	0日	7日	14日	
許容範囲			±2日		-2日	±2日	+3日
文書同意取得		●	—	—	—	—	—
被験者背景調査		—	● ^{*1}	—	—	—	—
アトピー性皮膚炎の診断		—	● ^{*2}	—	—	—	—
選択/除外基準の確認		—	● ^{*3}	●	—	—	—
治験用ロコイド軟膏の使用 ^{*4}		—					—
治験用ロコイド軟膏の使用状況確認		—	—	●	●	●	●
治験薬服薬 ^{*4}		—	—	—			—
治験薬の服薬状況確認		—	—	—	●	●	● ^{*6}
有効性	かゆみ日記(痒痒スコア)	—	 毎日記入				—
	重症度スコア	—	—	●	●	●	● ^{*6}
	痒痒に対する印象	—	—	—	—	●	● ^{*6}
安全性	一般臨床検査	—	●	—	—	●	● ^{*6}
	有害事象	—					● ^{*7}
薬物動態	血漿中薬物濃度(採血)	—	—	—	—	●	—

*1: 性別, 生年月日(西暦), 身長, 体重, 原疾患の診断名・診断時期, 除去食療法の有無, 合併症, 既往歴(アレルギー性), 前治療歴(登録前3週から登録時までアトピー性皮膚炎の治療を目的としたステロイド薬, 免疫抑制薬, 抗ヒスタミン薬, 抗アレルギー薬の使用有無並びに皮膚外用薬については使用部位)

*2: 登録までに診断基準に従った診断を行う。

*3: 必要に応じてwash-out 期間を設ける。

*4: 治験用ロコイド軟膏は登録日から開始し, 治験薬は割付日の就寝前から服薬を開始する。

*5: 治験中止日から3日以内に規定された検査・観察を行う。

*6: 治療期間に移行せず観察期間中に中止した被験者は実施しない。

*7: 有害事象の有無の調査は治験中止日までとする。

5.3.5.1—3 表 9.5—1 より引用

2.7.6.5.2 要約

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.5-1、治療期間の中止理由の分布を表 2.7.6.5-3 に示した。

同意取得被験者数は 330 名であり、そのうち 328 名が登録され観察期間を開始した。観察期間中に 25 名が脱落し、303 名が割付けされ治療期間に移行した。治療期間における被験者数は、TAU-284 群 151 名、KTF 群 152 名であった。治療期間中に中止した被験者は 4 名（TAU-284 群 2 名、KTF 群 2 名）であり、有害事象等の発現による中止が 1 名（KTF 群 1 名）、その他、治験責任（分担）医師の判断による中止が 3 名（TAU-284 群 2 名、KTF 群 1 名）であった。残る 299 名（TAU-284 群 149 名、KTF 群 150 名）は治療期間を完了した。

割付けられた被験者 303 名（TAU-284 群 151 名、KTF 群 152 名）すべてが FAS の対象となった。また、安全性解析対象集団は FAS と同一の 303 名（TAU-284 群 151 名、KTF 群 152 名）、薬物動態解析対象集団は TAU-284 群の 148 名であった。

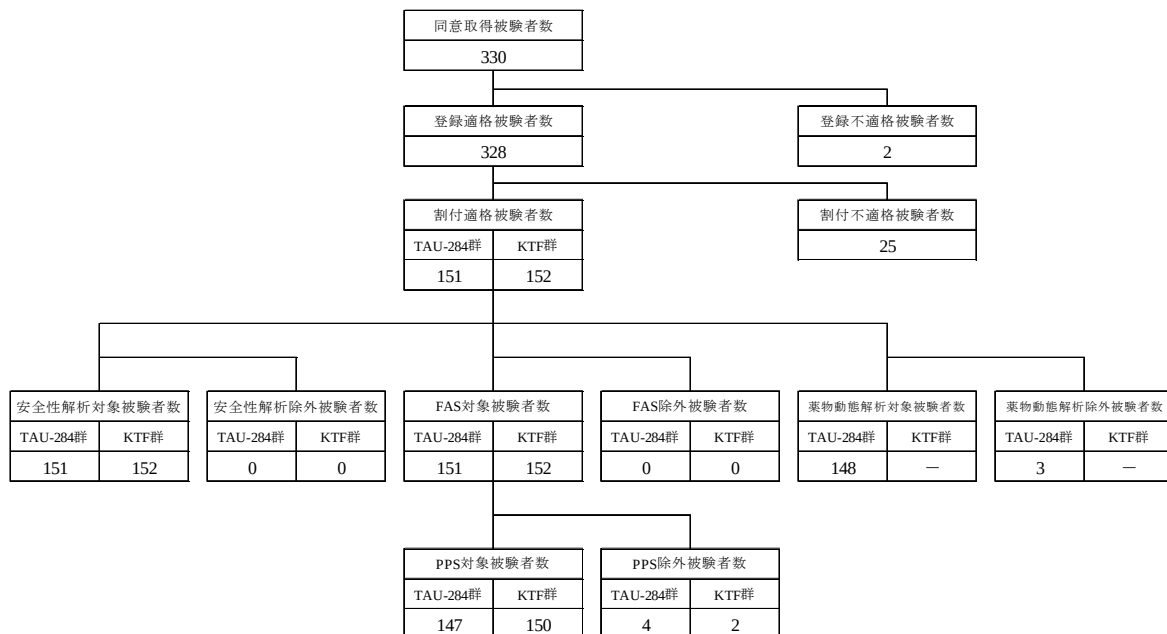


図 2.7.6.5-1 被験者の内訳

5.3.5.1-3 図 10.1-1 より引用

表 2.7.6.5-3 中止理由の分布（治療期間）

割付被験者数, N	TAU-284群		KTF群	
	151		152	
完了／中止	n	%	n	%
完了	149	98.7	150	98.7
中止	2	1.3	2	1.3
治療期間日数の区分	n	%	n	%
<=7	2	1.3	1	0.7
7<	149	98.7	151	99.3
中止理由	n		n	
被験者又は代諾者より中止の申し入れがあった	0		0	
本治験の対象として明らかに不適格であることが判明した	0		0	
有害事象等の発現のため、治験責任（分担）医師が治験の継続を困難と判断した	0		1	
原疾患の悪化のため、治験責任（分担）医師が治験の継続が妥当でないと判断した	0		0	
その他、治験責任（分担）医師が治験を中止すべきであると判断した	2		1	

5.3.5.1-3 表 10.1-1 より引用

(2) 被験者背景

FAS を対象とした被験者背景の集計結果を表 2.7.6.5-4 に示した。

被験者の同意取得時の年齢（平均値±SD）は TAU-284 群で 10.2±2.3 歳，KTF 群で 10.4±2.5 歳であった。年齢分布は TAU-284 群で 7～9 歳が 69 名（45.7%），10～12 歳が 51 名（33.8%），13～15 歳が 31 名（20.5%），KTF 群で 7～9 歳が 62 名（40.8%），10～12 歳が 54 名（35.5%），13～15 歳が 36 名（23.7%）であった。体重（平均値±SD）は TAU-284 群で 35.80±12.88 kg，KTF 群で 36.48±12.34 kg であった。投与開始前の瘙痒スコア（平均値±SD）は TAU-284 群で 2.418±0.457，KTF 群で 2.398±0.469 であった。投与開始前の治験用ロコイド軟膏の 1 日使用量のステロイドスコア（平均値±SD）は TAU-284 群で 1.463±0.609，KTF 群で 1.464±0.638 であり，両群ともに 1 日当たりの使用量の平均値は「1：½本未満」と「2：½～1 本未満」の間であった。

投与群間で統計学的に不均衡が生じた項目（ $p<0.15$ ）は性別及び除去食療法の有無であった。性別は TAU-284 群で男性 72 名（47.7%），女性 79 名（52.3%），KTF 群で男性 90 名（59.2%），女性 62 名（40.8%）であった。除去食療法の有無は TAU-284 群で有りが 3 名（2.0%），無しが 148 名（98.0%），KTF 群で有りが 14 名（9.2%），無しが 138 名（90.8%）であった。

また，PPS による集計結果も FAS の結果と大きな違いはなかった[5.3.5.1-3 表 14.1-1]。

更に，投与群間に不均衡が生じた項目（性別，除去食療法の有無）を因子に追加して共分散分析 [LSMean の差（TAU-284 群－KTF 群）等の算出] を行い，これらの項目の有効性評価への影響について検討した。その結果，いずれの項目についても調整前後で主要評価項目の解析結果に大きな違いはなく，投与群間に生じた不均衡は非劣性の検証に影響を及ぼすものではなかった [5.3.5.1-3 表 11.4-9，表 11.4-10]。

表 2.7.6.5-4 被験者背景 (FAS) (1/2)

被験者背景		投与群		計	検定	
		TAU-284群	KTF群			
FAS 被験者数, N		151	152	303		
性別, n(%)	男性	72(47.7)	90(59.2)	162(53.5)	p=0.050	1)
	女性	79(52.3)	62(40.8)	141(46.5)		
同意取得時年齢(歳), n(%)	N	151	152	303	p=0.334	2)
	Mean(SD)	10.2(2.3)	10.4(2.5)	10.3(2.4)		
	Median	10.0	10.0	10.0		
	Range	(7,15)	(7,15)	(7,15)		
	<10	69(45.7)	62(40.8)	131(43.2)		
	10<=, <13	51(33.8)	54(35.5)	105(34.7)		
登録時の身長(cm)	13<=	31(20.5)	36(23.7)	67(22.1)	p=0.346	2)
	N	151	152	303		
	Mean(SD)	139.50(14.01)	141.05(14.56)	140.28(14.29)		
	Median	137.50	141.00	139.30		
	Range	(112.0, 177.2)	(107.2, 177.2)	(107.2, 177.2)		
登録時の体重(kg), n(%)	N	151	152	303	p=0.638	2)
	Mean(SD)	35.80(12.88)	36.48(12.34)	36.14(12.59)		
	Median	32.50	34.60	33.25		
	Range	(18.4, 99.4)	(17.3, 83.0)	(17.3, 99.4)		
	<30	60(39.7)	49(32.2)	109(36.0)		
	30<=, <40	39(25.8)	52(34.2)	91(30.0)		
	40<=, <50	30(19.9)	31(20.4)	61(20.1)		
	50<=, <60	16(10.6)	14(9.2)	30(9.9)		
	60<=	6(4.0)	6(3.9)	12(4.0)		
原疾患の罹病期間(年), n(%)	<1	19(12.6)	15(9.9)	34(11.2)	p=0.888	3)
	1<=, <3	11(7.3)	15(9.9)	26(8.6)		
	3<=	121(80.1)	122(80.3)	243(80.2)		
合併症, n(%)	有	80(53.0)	87(57.2)	167(55.1)	p=0.489	1)
	無	71(47.0)	65(42.8)	136(44.9)		
	気管支喘息	9(6.0)	15(9.9)	24(7.9)		
	アレルギー性鼻炎	52(34.4)	58(38.2)	110(36.3)		
	アレルギー性結膜炎	32(21.2)	36(23.7)	68(22.4)		
	その他	35(23.2)	36(23.7)	71(23.4)		
既往歴(アレルギー性), n(%)	有	46(30.5)	51(33.6)	97(32.0)	p=0.623	1)
	無	105(69.5)	101(66.4)	206(68.0)		
	気管支喘息	19(12.6)	22(14.5)	41(13.5)		
	アレルギー性鼻炎	15(9.9)	12(7.9)	27(8.9)		
	アレルギー性結膜炎	10(6.6)	9(5.9)	19(6.3)		
	食物アレルギー	10(6.6)	13(8.6)	23(7.6)		
	その他	2(1.3)	6(3.9)	8(2.6)		

1) Fisherの直接確率

2) 2標本t検定

3) Wilcoxon 2標本検定

表 2.7.6.5-4 被験者背景 (FAS) (2/2)

被験者背景		投与群		計	検定	
		TAU-284群	KTF群			
FAS 被験者数, N		151	152	303		
除去食事法, n(%)	有	3(2 0)	14(9 2)	17(5 6)	p=0.010	1)
	無	148(98 0)	138(90 8)	286(94 4)		
前治療薬, n(%)	有	133(88 1)	130(85 5)	263(86 8)	p=0.611	1)
	無	18(11 9)	22(14 5)	40(13 2)		
顔面、頭頸部以外での外用薬による治療, n(%)	有	130(86 1)	126(82 9)	256(84 5)		
	無	21(13 9)	26(17 1)	47(15 5)		
投与開始前の		151	152	303	p=0.986	2)
治験用ロコイド軟膏の 1日使用量(6段階), n(%)	N	151	152	303		
	Mean(SD)	1 463(0 609)	1 464(0 638)	1 464(0 623)		
	Median	1 000	1 000	1 000		
	Range	(1 00,4 00)	(1 00,5 00)	(1 00,5 00)		
	1 0<=,<2 0	97(64 2)	99(65 1)	196(64 7)		
	2 0<=,<3 0	49(32 5)	49(32 2)	98(32 3)		
	3 0<=,<4 0	3(2 0)	1(0 7)	4(1 3)		
	4 0<=,<=5 0	2(1 3)	3(2 0)	5(1 7)		
投与開始前の		151	152	303	p=0.705	2)
癢痒スコア, n(%)	N	151	152	303		
	Mean(SD)	2 418(0 457)	2 398(0 469)	2 408(0 463)		
	Median	2 330	2 000	2 330		
	Range	(2 00,3 66)	(2 00,4 00)	(2 00,4 00)		
	2 0<=,<2 5	91(60 3)	92(60 5)	183(60 4)		
	2 5<=,<3 0	18(11 9)	20(13 2)	38(12 5)		
	3 0<=,<3 5	41(27 2)	38(25 0)	79(26 1)		
	3 5<=,<=4 0	1(0 7)	2(1 3)	3(1 0)		
投与開始前の		25(16 6)	30(19 7)	55(18 2)	p=0.428	3)
重症度スコア, n(%)	軽微	25(16 6)	30(19 7)	55(18 2)		
	軽度	83(55 0)	82(53 9)	165(54 5)		
	中等度	38(25 2)	39(25 7)	77(25 4)		
		5(3 3)	1(0 7)	6(2 0)		

5.3.5.1-3 表 11.2-1 より引用

(3) 治験用ロコイド軟膏の1日使用量

FASを対象とした各評価時点における治験用ロコイド軟膏の1日使用量の記述統計量を表2.7.6.5-5に示した。

各評価時点における治験用ロコイド軟膏の1日使用量のステロイドスコア（平均値±SD）は、TAU-284群では投与開始前で1.463±0.609、投与3日時に1.414±0.655、投与1週時に1.393±0.632、投与2週時に1.339±0.561、最終評価時に1.335±0.558であった。KTF群では投与開始前で1.464±0.638、投与3日時に1.443±0.648、投与1週時に1.412±0.643、投与2週時に1.382±0.616、最終評価時に1.379±0.615であった。両群ともに各評価時点の治験用ロコイド軟膏使用量の平均値に大きな違いはなく、1日使用量は治験期間を通じて同程度であった。

表 2.7.6.5-5 治験用ロコイド軟膏の1日使用量（各評価時点）（FAS）

評価時期	投与群	治験用ロコイド軟膏の1日使用量 ^{a)}					
		N	Mean	SD	Min	Median	Max
投与開始前	TAU-284群	151	1.463	0.609	1.00	1.000	4.00
	KTF群	152	1.464	0.638	1.00	1.000	5.00
投与3日時	TAU-284群	151	1.414	0.655	0.33	1.000	5.00
	KTF群	151	1.443	0.648	0.66	1.000	5.00
投与1週時	TAU-284群	150	1.393	0.632	0.00	1.000	5.00
	KTF群	151	1.412	0.643	0.00	1.000	5.00
投与2週時	TAU-284群	149	1.339	0.561	0.33	1.000	4.00
	KTF群	150	1.382	0.616	0.66	1.000	5.00
最終評価時	TAU-284群	151	1.335	0.558	0.33	1.000	4.00
	KTF群	151	1.379	0.615	0.66	1.000	5.00

a) 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)

5.3.5.1—3 表 11.4—8 より引用

(4) 有効性

1) 主要評価項目：痒痒スコアの変化量（最終評価時）

FAS を対象とした最終評価時における痒痒スコアの投与開始前からの変化量の群間比較を表 2.7.6.5-6 及び表 2.7.6.5-7 に示した。

痒痒スコアの変化量（最終評価時）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モデルにより、KTF 群と TAU-284 群の比較を行った結果、最終評価時における痒痒スコアの変化量の LSMean±SE は、TAU-284 群では -0.669 ± 0.058 、KTF 群では -0.638 ± 0.058 であり、TAU-284 群と KTF 群の差 (TAU-284 群-KTF 群) は -0.031 (95%CI: $-0.191 \sim 0.129$) であった。群間差の 95%CI の上限が、事前に設定した非劣性マージンの 0.4 を超えておらず、TAU-284 群の KTF 群に対する非劣性が検証された。

また、PPS を対象とした解析においても、最終評価時における痒痒スコアの投与開始前からの変化量 (LSMean) の TAU-284 群と KTF 群の差は -0.042 (95%CI: $-0.205 \sim 0.120$) であり、FAS を対象とした結果と同様に、群間差の 95%CI の上限が非劣性マージンの 0.4 を超えておらず、解析結果の頑健性が確認された [5.3.5.1-3 表 11.4-13]。

表 2.7.6.5-6 痒痒スコアの変化量（最終評価時）(FAS)

	TAU-284群	KTF群
FAS 被験者数, N	151	152
変化量		
N	151	151
Mean(SD)	-0.674(0.723)	-0.634(0.762)
Median	-0.660	-0.660
Range	(-2.67,1.00)	(-3.00,0.67)
95%CI	(-0.790,-0.557)	(-0.756,-0.511)
群間差(KTF群との比較)		
推定値	-0.040	
SE	0.085	
95%CI	(-0.208,0.128)	

5.3.5.1-3 表 11.4-1 より引用

表 2.7.6.5-7 癢痒スコアの変化量（最終評価時）（FAS）－ 共分散分析モデル －

	TAU-284群	KTF群
FAS 被験者数, N	151	152
変化量		
N	151	151
LSMean ^{a)}	-0.669	-0.638
SE	0.058	0.058
95%CI	(-0.782,-0.556)	(-0.751,-0.525)
群間差(KTF群との比較)		
推定値	-0.031	
SE	0.081	
95%CI	(-0.191,0.129)	

a) 投与群を因子，治験薬投与開始前の癢痒スコアを共変量としたモデル

5.3.5.1-3 表 11.4-2 より引用

2) 副次的評価項目

(a) 癢痒スコアの変化量（投与 3 日時，投与 1 週時，投与 2 週時）

FASを対象とした各評価時点における癢痒スコアの記述統計量及び95%CI並びに癢痒スコアの投与開始前からの変化量の群間比較を表 2.7.6.5-8，表 2.7.6.5-9 及び表 2.7.6.5-10 に示した。また，投与開始前からの癢痒スコアの変化量（LSMean と 95%CI）の推移を図 2.7.6.5-2 に示した。

各評価時点における癢痒スコア（平均値±SD）は，TAU-284 群では投与開始前で 2.418±0.457，投与 3 日時で 2.113±0.515，投与 1 週時で 1.992±0.617，投与 2 週時で 1.741±0.754，最終評価時で 1.744±0.749 であった。KTF 群では投与開始前で 2.398±0.469，投与 3 日時で 2.064±0.565，投与 1 週時で 1.894±0.658，投与 2 週時で 1.765±0.740，最終評価時で 1.767±0.738 であった。

各評価時点における癢痒スコアの変化量について，因子として投与群，投与開始前の癢痒スコアを共変量とした共分散分析を行った。投与 3 日時の癢痒スコア変化量（LSMean±SE）は，TAU-284 群では -0.302±0.037，KTF 群では -0.339±0.037 であり，TAU-284 群と KTF 群の差（TAU-284 群－KTF 群）は 0.038（95%CI： -0.066～0.142）であった。投与 1 週時の癢痒スコア変化量（LSMean±SE）は，TAU-284 群では -0.425±0.047，KTF 群では -0.510±0.047 であり，TAU-284 群と KTF 群の差は 0.086（95%CI： -0.045～0.217）であった。投与 2 週時の癢痒スコア変化量（LSMean±SE）は，TAU-284 群では -0.674±0.058，KTF 群では -0.637±0.058 であり，TAU-284 群と KTF 群の差は -0.037（95%CI： -0.199～0.125）であった。

両群ともに，癢痒スコアは投与 3 日時には減少し，投与 1 週時，2 週時と経時的に減少した。いずれの評価時点でも両群で同程度の癢痒スコアの減少が認められた。

表 2.7.6.5－8 癢痒スコア（各評価時点）（FAS）

	TAU-284群	KTF群
FAS 被験者数, N	151	152
投与開始前		
N	151	152
Mean(SD)	2.418(0.457)	2.398(0.469)
Median	2.330	2.000
Range	(2.00,3.66)	(2.00,4.00)
95%CI	(2.345,2.492)	(2.323,2.473)
投与3日時		
N	151	151
Mean(SD)	2.113(0.515)	2.064(0.565)
Median	2.000	2.000
Range	(0.66,3.00)	(0.00,3.33)
95%CI	(2.030,2.196)	(1.974,2.155)
投与1週時		
N	150	151
Mean(SD)	1.992(0.617)	1.894(0.658)
Median	2.000	2.000
Range	(0.00,3.66)	(0.00,3.00)
95%CI	(1.892,2.091)	(1.788,2.000)
投与2週時		
N	149	150
Mean(SD)	1.741(0.754)	1.765(0.740)
Median	2.000	2.000
Range	(0.00,3.00)	(0.00,3.00)
95%CI	(1.619,1.863)	(1.646,1.885)
最終評価時		
N	151	151
Mean(SD)	1.744(0.749)	1.767(0.738)
Median	2.000	2.000
Range	(0.00,3.00)	(0.00,3.00)
95%CI	(1.624,1.865)	(1.648,1.885)

5.3.5.1－3 表 11.4－3 より引用

表 2.7.6.5-9 癢痒スコアの変化量（各評価時点）（FAS）

	TAU-284群	KTF群
FAS 被験者数, N	151	152
投与3日時		
変化量		
N	151	151
Mean(SD)	-0.305(0.485)	-0.336(0.499)
Median	0.000	0.000
Range	(-2.33,1.00)	(-2.00,1.00)
95%CI	(-0.383,-0.227)	(-0.416,-0.256)
群間差(KTF群との比較)		
推定値	0.031	
SE	0.057	
95%CI	(-0.080,0.142)	
投与1週時		
変化量		
N	150	151
Mean(SD)	-0.429(0.605)	-0.506(0.612)
Median	-0.330	-0.340
Range	(-3.00,1.33)	(-2.67,0.34)
95%CI	(-0.527,-0.331)	(-0.605,-0.408)
群間差(KTF群との比較)		
推定値	0.077	
SE	0.070	
95%CI	(-0.061,0.215)	
投与2週時		
変化量		
N	149	150
Mean(SD)	-0.680(0.725)	-0.631(0.764)
Median	-0.660	-0.660
Range	(-2.67,1.00)	(-3.00,0.67)
95%CI	(-0.798,-0.563)	(-0.754,-0.508)
群間差(KTF群との比較)		
推定値	-0.049	
SE	0.086	
95%CI	(-0.219,0.120)	

5.3.5.1-3 表 11.4-4 より引用

表 2.7.6.5—10 癢痒スコアの変化量（各評価時点）（FAS）－ 共分散分析モデル －

	TAU-284群	KTF群
FAS 被験者数, N	151	152
投与3日時		
変化量		
N	151	151
LSMean ^{a)}	-0.302	-0.339
SE	0.037	0.037
95%CI	(-0.375,-0.228)	(-0.413,-0.266)
群間差(KTF群との比較)		
推定値	0.038	
SE	0.053	
95%CI	(-0.066,0.142)	
投与1週時		
変化量		
N	150	151
LSMean ^{a)}	-0.425	-0.510
SE	0.047	0.047
95%CI	(-0.518,-0.332)	(-0.603,-0.418)
群間差(KTF群との比較)		
推定値	0.086	
SE	0.067	
95%CI	(-0.045,0.217)	
投与2週時		
変化量		
N	149	150
LSMean ^{a)}	-0.674	-0.637
SE	0.058	0.058
95%CI	(-0.789,-0.560)	(-0.751,-0.523)
群間差(KTF群との比較)		
推定値	-0.037	
SE	0.082	
95%CI	(-0.199,0.125)	

a) 投与群を因子，治験薬投与開始前の癢痒スコアを共変量としたモデル

5.3.5.1—3 表 11.4—5 より引用

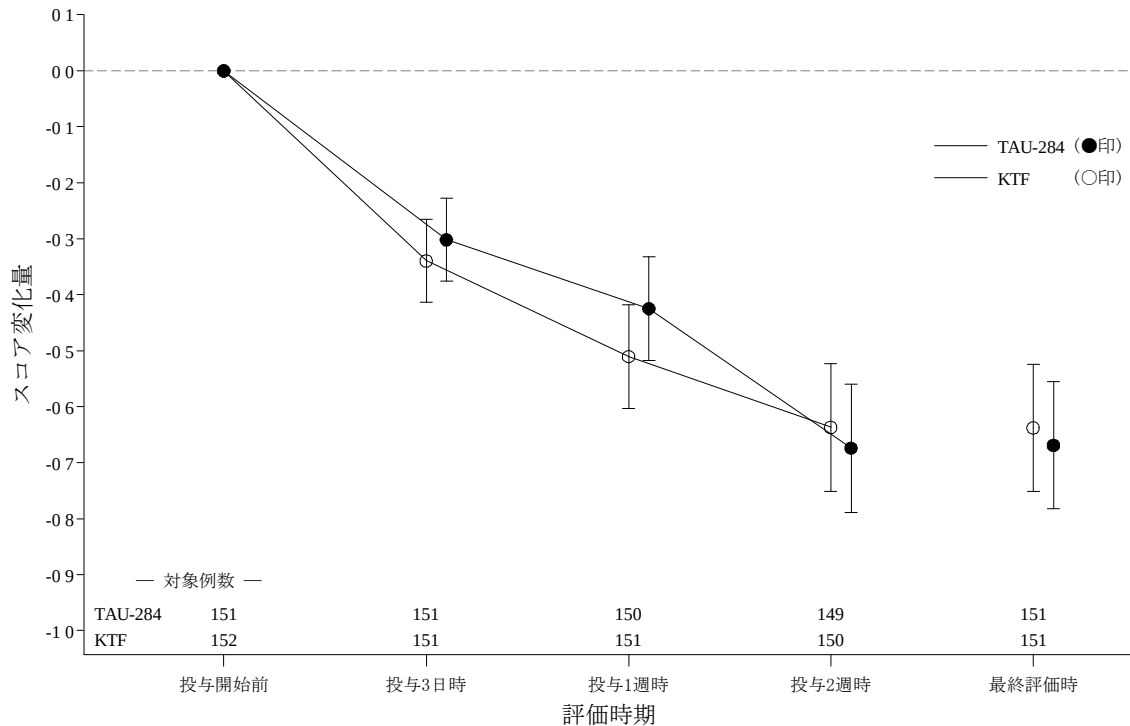


図 2.7.6.5-2 痙攣スコアの変化量 (LSMean と 95%CI) の経時推移 (FAS)

5.3.5.1-3 図 11.4-1 より引用

(b) 重症度スコア (投与 1 週時, 投与 2 週時, 最終評価時)

FASを対象とした各評価時点における重症度スコアの記述統計量及び95%CI並びに重症度スコアの投与開始前からの変化量の群間比較を表 2.7.6.5-11, 表 2.7.6.5-12 及び表 2.7.6.5-13 に示した。

各評価時点における重症度スコアの変化量について、因子として投与群、投与開始前の重症度スコアを共変量とした共分散分析を行った。

投与 1 週時の重症度スコア変化量 (LSMean±SE) は、両群ともに -0.4 ± 0.0 であり、TAU-284 群と KTF 群の差 (TAU-284 群-KTF 群) は -0.1 (95%CI: $-0.2 \sim 0.1$) であった。投与 2 週時の重症度スコア変化量 (LSMean±SE) は、両群ともに -0.8 ± 0.0 であり、TAU-284 群と KTF 群の差は 0.0 (95%CI: $-0.2 \sim 0.1$) であった。最終評価時の重症度スコア変化量 (LSMean±SE) は、TAU-284 群では -0.8 ± 0.0 , KTF 群では -0.7 ± 0.0 であり、TAU-284 群と KTF 群の差は 0.0 (95%CI: $-0.2 \sim 0.1$) であった。

いずれの評価時点でも両群ともに同程度の重症度スコアの減少が認められた。

表 2.7.6.5-11 重症度スコア（各評価時点）（FAS）

	TAU-284群	KTF群
FAS 被験者数, N	151	152
投与開始前		
N	151	152
Mean(SD)	2.2(0.7)	2.1(0.7)
Median	2.0	2.0
Range	(1,4)	(1,4)
95%CI	(2.0,2.3)	(2.0,2.2)
投与1週時		
N	149	151
Mean(SD)	1.7(0.7)	1.7(0.7)
Median	2.0	2.0
Range	(1,4)	(1,4)
95%CI	(1.6,1.8)	(1.6,1.8)
投与2週時		
N	149	149
Mean(SD)	1.4(0.7)	1.3(0.7)
Median	1.0	1.0
Range	(0,4)	(0,3)
95%CI	(1.2,1.5)	(1.2,1.4)
最終評価時		
N	151	152
Mean(SD)	1.4(0.7)	1.3(0.7)
Median	1.0	1.0
Range	(0,4)	(0,3)
95%CI	(1.3,1.5)	(1.2,1.5)

5.3.5.1-3 表 14.2-1 より引用

表 2.7.6.5—12 重症度スコアの変化量（各評価時点）（FAS）

	TAU-284群	KTF群
FAS 被験者数, N	151	152
投与1週時		
変化量		
N	149	151
Mean(SD)	-0.4(0.6)	-0.4(0.6)
Median	0.0	0.0
Range	(-2,1)	(-2,1)
95%CI	(-0.5,-0.4)	(-0.5,-0.3)
群間差(KTF群との比較)		
推定値	-0.1	
SE	0.1	
95%CI	(-0.2,0.1)	
投与2週時		
変化量		
N	149	149
Mean(SD)	-0.8(0.7)	-0.7(0.6)
Median	-1.0	-1.0
Range	(-3,0)	(-2,1)
95%CI	(-0.9,-0.7)	(-0.8,-0.6)
群間差(KTF群との比較)		
推定値	-0.1	
SE	0.1	
95%CI	(-0.2,0.1)	
最終評価時		
変化量		
N	151	152
Mean(SD)	-0.8(0.7)	-0.7(0.6)
Median	-1.0	-1.0
Range	(-3,0)	(-2,1)
95%CI	(-0.9,-0.7)	(-0.8,-0.6)
群間差(KTF群との比較)		
推定値	-0.1	
SE	0.1	
95%CI	(-0.2,0.1)	

5.3.5.1—3 表 14.2—2 より引用

表 2.7.6.5-13 重症度スコアの変化量（各評価時点）（FAS）－ 共分散分析モデル －

	TAU-284群	KTF群
FAS 被験者数, N	151	152
投与1週時		
変化量		
N	149	151
LSMean ^{a)}	-0.4	-0.4
SE	0.0	0.0
95%CI	(-0.5,-0.4)	(-0.5,-0.3)
群間差(KTF群との比較)		
推定値	-0.1	
SE	0.1	
95%CI	(-0.2,0.1)	
投与2週時		
変化量		
N	149	149
LSMean ^{a)}	-0.8	-0.8
SE	0.0	0.0
95%CI	(-0.9,-0.7)	(-0.8,-0.7)
群間差(KTF群との比較)		
推定値	0.0	
SE	0.1	
95%CI	(-0.2,0.1)	
最終評価時		
変化量		
N	151	152
LSMean ^{a)}	-0.8	-0.7
SE	0.0	0.0
95%CI	(-0.9,-0.7)	(-0.8,-0.7)
群間差(KTF群との比較)		
推定値	0.0	
SE	0.1	
95%CI	(-0.2,0.1)	

a) 投与群を因子，治療薬投与開始前の重症度スコアを共変量としたモデル

5.3.5.1-3 表 11.4-6 より引用

(c) 痒痒に対する印象（最終評価時）

FAS を対象とした痒痒に対する印象を表 2.7.6.5—14 に示した。

痒痒に対する印象について、「3 点：良くなった」以上の割合は、TAU-284 群では 65.6% (95%CI : 57.4~73.1), KTF 群では 65.1% (95%CI : 57.0~72.7), また、「2 点：少し良くなった」以上の割合は、TAU-284 群では 93.4% (95%CI : 88.2~96.8), KTF 群では 90.8% (95%CI : 85.0~94.9) であり、いずれも投与群間にほとんど差はなかった。

表 2.7.6.5—14 痒痒に対する印象（最終評価時）（FAS）

痒痒に対する印象 FAS 被験者数, N	TAU-284群 151	KTF群 152
	n(%)	n(%)
4点 大変良くなった	32(21.2)	28(18.4)
3点 良くなった	67(44.4)	71(46.7)
2点 少し良くなった	42(27.8)	39(25.7)
1点 変わらない	9(6.0)	14(9.2)
0点 悪くなった	1(0.7)	0
3点以上の割合	65.6	65.1
95%CI ^{a)}	(57.4,73.1)	(57.0,72.7)
2点以上の割合	93.4	90.8
95%CI ^{a)}	(88.2,96.8)	(85.0,94.9)

a) F分布に基づく95%CI

5.3.5.1—3 表 11.4—7 より引用

(5) 安全性

1) 有害事象

有害事象、副作用について、投与群ごとに全体及び MedDRA/J における SOC 別、SOC・PT 別の発現被験者数、発現率、発現件数をそれぞれ表 2.7.6.5-15 及び表 2.7.6.5-16 に示した。

有害事象の発現率及び発現件数は、TAU-284 群 19.2% (29 名/151 名) 31 件、KTF 群 17.8% (27 名/152 名) 32 件であった。また、副作用の発現率及び発現件数は、TAU-284 群 2.0% (3 名/151 名) 3 件、KTF 群 5.3% (8 名/152 名) 10 件であった。有害事象、副作用ともに発現率の群間差の 95%CI は 0 を含んでおり、投与群間で発現率に差は認められなかった [5.3.5.1-3 表 12.2-1]。

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%)、KTF 群 6 名 (3.9%) 及び「傾眠」TAU-284 群 3 名 (2.0%)、KTF 群 6 名 (3.9%) であった。

また、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%)、KTF 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%)、KTF 群 6 名 (3.9%) であり、「口渇」の発現は KTF 群の 1 名 (0.7%) であった。

程度別の有害事象の発現率は、TAU-284 群では軽度 16.6% (25 名/151 名)、中等度 2.6% (4 名/151 名)、KTF 群では軽度 17.1% (26 名/152 名)、中等度 0.7% (1 名/152 名) であり、両群ともに高度の有害事象は認められなかった。中等度の有害事象の内訳は、「インフルエンザ」TAU-284 群 2 名 (1.3%)、「レンサ球菌感染」TAU-284 群 1 名 (0.7%)、「扁桃炎」TAU-284 群 1 名 (0.7%)、「傾眠」KTF 群 1 名 (0.7%) であった [5.3.5.1-3 表 12.2-4]。

程度別の副作用の発現率は、TAU-284 群では軽度 2.0% (3 名/151 名) であり、中等度及び高度の副作用は認められなかった。KTF 群では軽度 4.6% (7 名/152 名)、中等度 0.7% (1 名/152 名) であり、高度の副作用は認められなかった。KTF 群でみられた中等度の副作用は「傾眠」1 名 (0.7%) であった [5.3.5.1-3 表 12.2-5]。

表 2.7.6.5-15 有害事象の内訳（治療期間）（安全性解析対象集団）

投与群 安全性解析対象集団 被験者数 SOC PT (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	TAU-284群 (N=151)		KTF群 (N=152)	
	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}
Any Event	31	29(19.2)	32	27(17.8)
感染症および寄生虫症	11	11(7.3)	10	10(6.6)
鼻咽頭炎	3	3(2.0)	6	6(3.9)
インフルエンザ	2	2(1.3)	0	0
レンサ球菌感染	2	2(1.3)	0	0
麦粒腫	1	1(0.7)	1	1(0.7)
細菌性下痢	1	1(0.7)	0	0
シラミ寄生	1	1(0.7)	0	0
扁桃炎	1	1(0.7)	0	0
気管支炎	0	0	1	1(0.7)
毛包炎	0	0	1	1(0.7)
伝染性軟属腫	0	0	1	1(0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	1(0.7)	0	0
皮膚乳頭腫	1	1(0.7)	0	0
免疫系障害	0	0	1	1(0.7)
節足動物刺傷アレルギー	0	0	1	1(0.7)
神経系障害	4	4(2.6)	7	6(3.9)
傾眠	3	3(2.0)	6	6(3.9)
頭痛	1	1(0.7)	1	1(0.7)
眼障害	0	0	1	1(0.7)
結膜炎	0	0	1	1(0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1(0.7)	1	1(0.7)
鼻出血	1	1(0.7)	1	1(0.7)
胃腸障害	5	5(3.3)	4	4(2.6)
下痢	3	3(2.0)	1	1(0.7)
腹痛	1	1(0.7)	1	1(0.7)
口内炎	1	1(0.7)	0	0
アフタ性口内炎	0	0	1	1(0.7)
悪心	0	0	1	1(0.7)
皮膚および皮下組織障害	2	2(1.3)	1	1(0.7)
接触性皮膚炎	1	1(0.7)	0	0
異汗性湿疹	1	1(0.7)	0	0
蕁麻疹	0	0	1	1(0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1	1(0.7)
口渇	0	0	1	1(0.7)
臨床検査	2	2(1.3)	4	4(2.6)
尿中血陽性	1	1(0.7)	1	1(0.7)
検査結果偽陽性	1	1(0.7)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2	2(1.3)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	1	1(0.7)
傷害、中毒および処置合併症	5	5(3.3)	2	2(1.3)
擦過傷	2	2(1.3)	1	1(0.7)
節足動物刺傷	2	2(1.3)	0	0
挫傷	1	1(0.7)	0	0
有毒性刺傷	0	0	1	1(0.7)

a)表示順：SOC IAO, PT TAU-284群のn降順, KTF群のn降順（同数 PT code昇順）

b)#：発現件数, c)n：発現被験者数；%：Nに基づいた発現割合

5.3.5.1-3 表 12.2-2 より引用

表 2.7.6.5-16 副作用の内訳（治療期間）（安全性解析対象集団）

投与群 安全性解析対象集団 被験者数	TAU-284群 (N=151)		KTF群 (N=152)	
	# ^{b)}	n(%) ^{c)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}
SOC PT (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}				
Any Event	3	3(2.0)	10	8(5.3)
神経系障害	3	3(2.0)	7	6(3.9)
傾眠	3	3(2.0)	6	6(3.9)
頭痛	0	0	1	1(0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1	1(0.7)
口渇	0	0	1	1(0.7)
臨床検査	0	0	2	2(1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2	2(1.3)

a)表示順：SOC IAO, PT TAU-284群のn降順, KTF群のn降順（同数 PT code昇順）

b)#：発現件数, c)n：発現被験者数；%：Nに基づいた発現割合

5.3.5.1-3 表 12.2-3 より引用

2) 死亡, その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

死亡, その他の重篤な有害事象はなかった [5.3.5.1-3 表 14.3-1, 表 14.3-2]. その他の重要な有害事象として, 中止に至った有害事象が認められた [2.7.6.5.2 (5) 3) 参照].

3) 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は, KTF 群で 1 名 (0.7%) に軽度の「頭痛」及び中等度の「傾眠」の各 1 件が認められた [5.3.5.1-3 表 14.3-3, 表 14.3-4]. いずれも治験薬との因果関係は合理的な可能性ありと判断されたが, 治験薬を中止し, 処置することなく回復した.

TAU-284 群に中止に至った有害事象は認められなかった.

4) 臨床検査

本治験は小児を対象としており, 血液学的検査, 血液生化学的検査及び尿検査については, 用いた測定法に対する明確な基準値はなかったことから基準値は設けず, 治験責任 (分担) 医師の判断で臨床検査値の変動について有害事象としての取り上げの要否を決定した.

治験責任 (分担) 医師が判定した有害事象 (SOC「臨床検査」) は, 「尿中血陽性」TAU-284 群及び KTF 群で各 1 名 (0.7%), 「検査結果偽陽性」TAU-284 群 1 名 (0.7%), 「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」KTF 群 2 名 (1.3%), 「尿中ブドウ糖陽性」KTF 群 1 名 (0.7%) であった. また, 副作用は, 「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」KTF 群 2 名 (1.3%) のみであり, TAU-284 群では認められなかった (表 2.7.6.5-15, 表 2.7.6.5-16).

臨床検査値において, 臨床的に問題となる変動を示した項目は認められなかった [5.3.5.1-3 表 14.3-5~表 14.3-8].

5) バイタルサイン

本治験では, バイタルサインの観察項目は設定しなかった.

(MedDRA/J version 16.1)

(6) 薬物動態

投与2週時のトラフ値付近（来院前の服薬時刻から採血までの実経過時間が9～15時間に収まるように服薬及び来院時刻を調整）の血漿中未変化体濃度を測定した。

1) 血漿中未変化体濃度（投与2週時）

投与2週時におけるトラフ値付近の血漿中未変化体濃度の記述統計量を表 2.7.6.5-17、血漿中未変化体濃度を図 2.7.6.5-3 に示した。

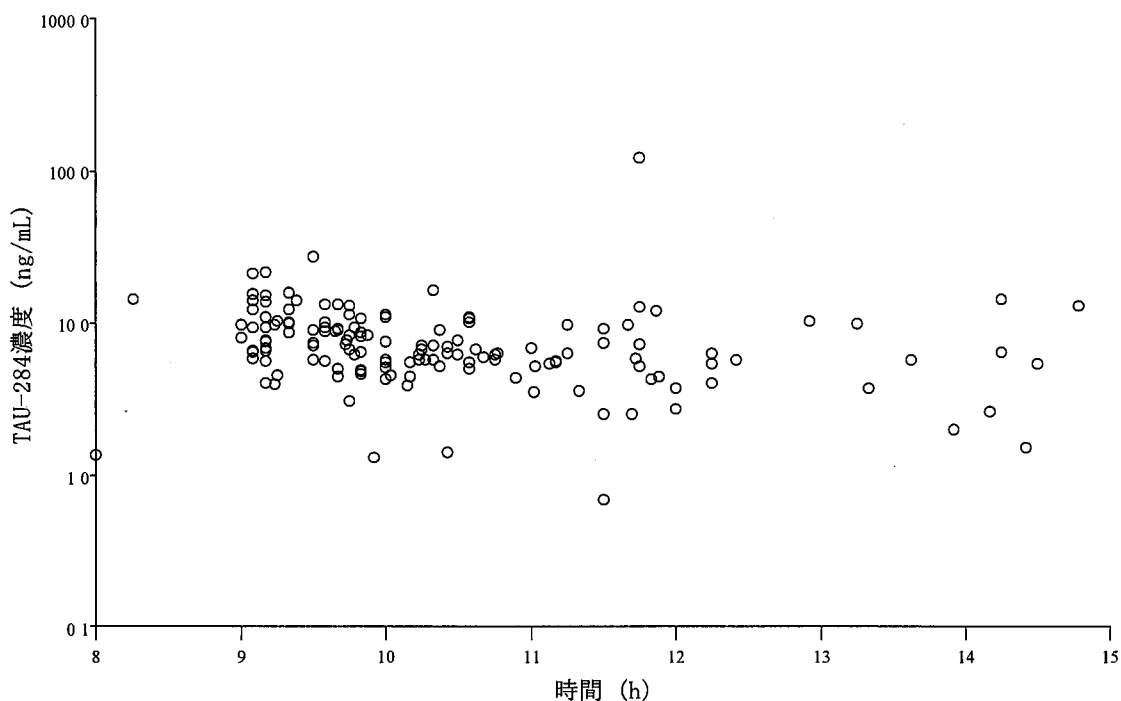
投与2週時の平均血漿中未変化体濃度は8.503 ng/mL と、中央値 6.768 ng/mL に比べ若干高値を示した。これは高値を示した1名（TAU-284-19-XXXXXXXXXX, 122.4 ng/mL）による影響であると考えられた [5.3.5.1-3 16.1.14e]。

服薬時刻から採血までの実経過時間はおよそ9～15時間の範囲内であり、全体の2/3以上の被験者では実経過時間が9～11時間の範囲内にあった [5.3.5.1-3 表 11.4-16]。

表 2.7.6.5-17 投与2週時の血漿中未変化体濃度の統計量 (ng/mL)

N	Mean	SD	CV(%)	Min	Median	Max
148	8.503	10.267	120.7	0.000	6.768	122.4

5.3.5.1-3 表 11.4-15 より引用



N=148

図 2.7.6.5-3 投与2週時の血漿中未変化体濃度（片対数プロット）

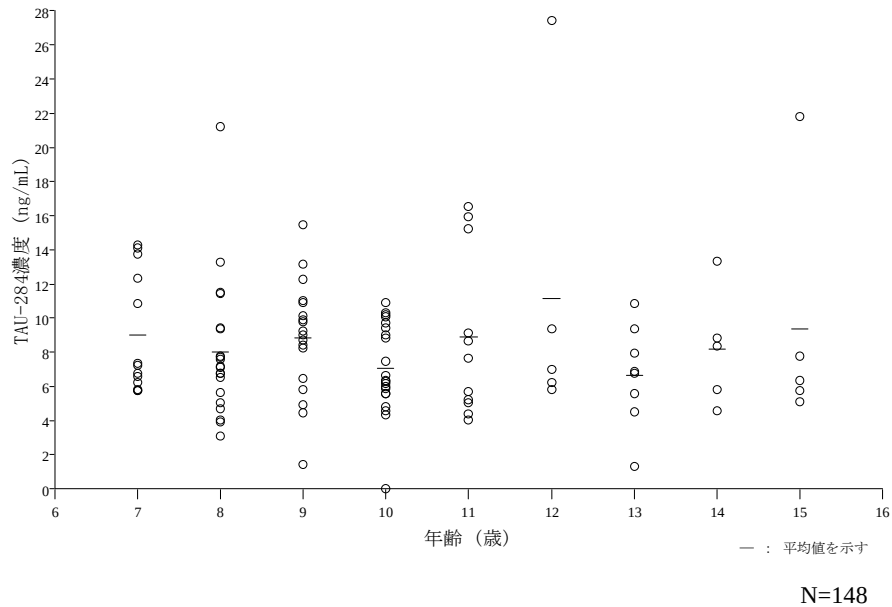
5.3.5.1-3 図 11.4-3 より引用

2) 年齢及び体重と血漿中未変化体未変化体濃度の関係

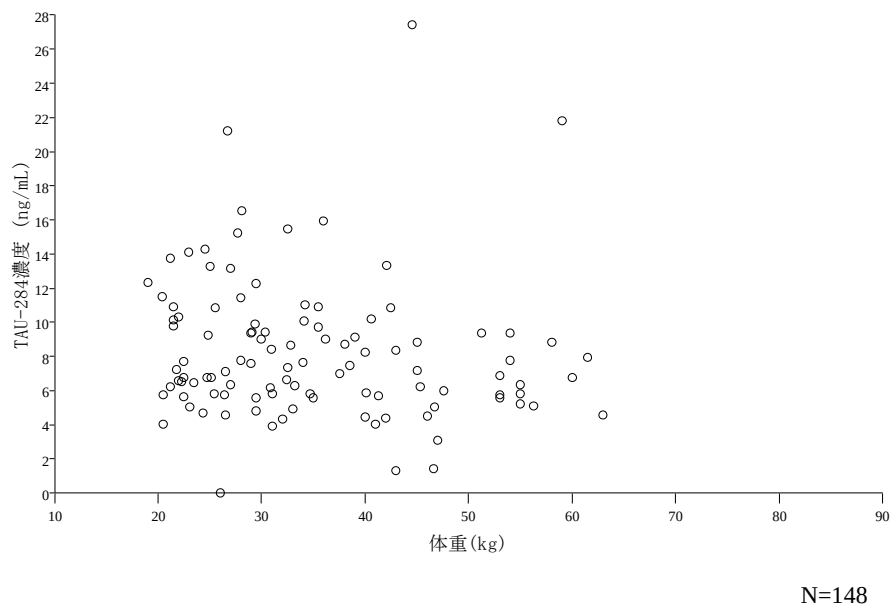
TAU-284 の成人における半減期は 2.3～3.3 時間（2009 年 10 月改訂（第 11 版）タリオン[®]錠 5mg・タリオン[®]錠 10 mg 添付文書）と短いことから、 C_{9-11h} 、 C_{11-13h} 、 C_{13-15h} に分けて記述統計量を算出し、全体の 2/3 以上の被験者で測定値が得られた C_{9-11h} を用いて検討を行った [5.3.5.1—3 表 11.4—16]。

年齢と C_{9-11h} との関係を図 2.7.6.5—4、体重と C_{9-11h} との関係を図 2.7.6.5—5 に示した。

C_{9-11h} はどの年齢においても同程度であった。また、体重と C_{9-11h} について相関は認められず、年齢と体重については正の相関関係があった [5.3.5.1—3 図 11.4—6]。

図 2.7.6.5—4 年齢と C_{9-11h} の散布図

5.3.5.1—3 図 11.4—4 より引用

図 2.7.6.5—5 体重と C_{9-11h} の散布図

5.3.5.1—3 図 11.4—5 より引用

2.7.6.5.3 結論

(1) 有効性

主要評価項目である最終評価時における痒痒スコアの投与開始前からの変化量について、共分散分析を行った結果、TAU-284 群と KTF 群の差（TAU-284 群－KTF 群）の 95%CI の上限は 0.129 であり、非劣性マージン 0.4 を超えておらず、TAU-284 のケトチフェンフマル酸塩に対する非劣性が検証されたことから、TAU-284 はケトチフェンフマル酸塩と同様の痒痒改善効果を示した。

(2) 安全性

- 1) 有害事象, 副作用のいずれにおいても投与群間の発現率に差は認められなかった。また、重篤な有害事象はなかった。
- 2) 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、「傾眠」の発現は TAU-284 群 3 名（2.0%）、KTF 群 6 名（3.9%）であり、「口渇」の発現は KTF 群の 1 名（0.7%）であった。

(3) 薬物動態

7 歳以上 15 歳以下の小児に TAU-284 20 mg/日を反復投与した場合、トラフ値付近の血漿中未変化体濃度は年齢や体重に関わらず同程度の血漿中濃度が得られた。

2.7.6.6 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

[添付資料 5.3.5.2-1] 評価資料

2.7.6.6.1 試験方法

表 2.7.6.6-1 試験方法 (1/6)

項目	内容
試験課題名	TAU-284 の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
試験番号	TAU-284-18
目的	小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に、TAU-284 (20 mg/日) を 12 週間投与し、長期投与における安全性及び有効性を検討する。
開発のフェーズ	第 III 相
試験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同試験
被験者数	計画時： 目標被験者数 50 名 解析時： 有効性の解析対象集団 (FAS) 58 名 安全性の解析対象集団 58 名 【被験者数の設定根拠】 本治験の主要目的である安全性を検討するために、同種同効薬の長期投与試験などを参考に、50 名が必要であると考え設定した。
対象	対象：小児通年性アレルギー性鼻炎患者 【一次登録時の選択基準】 一次登録時に以下の選択基準をすべて満たす患者を対象とした。 (1) 同意取得時の年齢が 7 歳以上 15 歳以下の患者 (2) 本治験への参加について、代諾者から文書同意、患者本人から口頭又は文書によるアセントが得られる患者（なお、中学生以上の患者からは文書によるアセント取得を必須とする） (3) 一次登録時に通年性アレルギー性鼻炎と診断されている患者 診断基準： 以下に示した判定分類に従い、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 抗体定量のいずれかでハウスダスト又はダニに陽性を示し、かつ、鼻誘発テスト又は鼻汁中好酸球数で陽性を示す（鼻誘発テストは、アレルゲンディスク [トリイ] ハウスダストを使用する）。 なお、これらの検査を一次登録日前 1 年以内に行っていた場合は、そのデータで判断できるものとする（当該データが 2013 年 1 月以前で、鼻アレルギー診療ガイドライン 2009 年版（改訂第 6 版）に基づき判断された場合も可とする）。

表 2.7.6.6-1 試験方法 (2/6)

項目	内容																																										
対象（続き）	<アレルギー性の診断判定分類> <table><tr><th>判定基準</th><th>+++</th><th>++</th><th>+</th><th>±</th><th>-</th></tr><tr><th>検査法</th><th colspan="3">陽性</th><th colspan="2">陰性</th></tr><tr><td>皮内テスト*</td><td>紅斑 41mm以上 膨疹 16mm以上</td><td>紅斑 40mm～20mm 膨疹 15mm～10mm</td><td>紅斑 40mm～20mm 膨疹 9mm以下</td><td></td><td>紅斑 19mm以下 膨疹 9mm以下</td></tr><tr><td>鼻誘発テスト**</td><td>症状3つ 特にくしゃみ 6回以上</td><td>症状3つ</td><td>症状2つ</td><td>症状1つ</td><td>0</td></tr><tr><td>鼻汁好酸球数</td><td>群在</td><td>(+++)(+)の 中間</td><td>弱拡で目につく 程度</td><td></td><td>0</td></tr></table> * スクラッチ(ブリック)テストは施行後10～15分に膨疹または紅斑径が、対照の2倍以上、または紅斑10mm以上もしくは膨疹が5 mm以上を陽性とする。 * * 症状3つ:①くしゃみ発作・鼻痒痒感、②下鼻甲粘膜の腫脹蒼白、③水様性分泌 (鼻アレルギー診療ガイドライン 2013年版(改訂第7版) 引用) <血清特異的IgE抗体定量 判定分類> <table><tr><th>判定基準</th><th>陽性</th><th>疑陽性・陰性</th></tr><tr><th>検査法</th><td></td><td></td></tr><tr><td>RAST, CAP-RAST, CAP-FEIA, LUMIWARD, SIST, AlaSTAT</td><td>クラス2以上</td><td>クラス1又は0</td></tr><tr><td>MAST</td><td>クラス1以上</td><td>クラス0</td></tr></table>	判定基準	+++	++	+	±	-	検査法	陽性			陰性		皮内テスト*	紅斑 41mm以上 膨疹 16mm以上	紅斑 40mm～20mm 膨疹 15mm～10mm	紅斑 40mm～20mm 膨疹 9mm以下		紅斑 19mm以下 膨疹 9mm以下	鼻誘発テスト**	症状3つ 特にくしゃみ 6回以上	症状3つ	症状2つ	症状1つ	0	鼻汁好酸球数	群在	(+++)(+)の 中間	弱拡で目につく 程度		0	判定基準	陽性	疑陽性・陰性	検査法			RAST, CAP-RAST, CAP-FEIA, LUMIWARD, SIST, AlaSTAT	クラス2以上	クラス1又は0	MAST	クラス1以上	クラス0
	判定基準	+++	++	+	±	-																																					
	検査法	陽性			陰性																																						
	皮内テスト*	紅斑 41mm以上 膨疹 16mm以上	紅斑 40mm～20mm 膨疹 15mm～10mm	紅斑 40mm～20mm 膨疹 9mm以下		紅斑 19mm以下 膨疹 9mm以下																																					
	鼻誘発テスト**	症状3つ 特にくしゃみ 6回以上	症状3つ	症状2つ	症状1つ	0																																					
	鼻汁好酸球数	群在	(+++)(+)の 中間	弱拡で目につく 程度		0																																					
	判定基準	陽性	疑陽性・陰性																																								
	検査法																																										
	RAST, CAP-RAST, CAP-FEIA, LUMIWARD, SIST, AlaSTAT	クラス2以上	クラス1又は0																																								
	MAST	クラス1以上	クラス0																																								
(4) 治験責任（分担）医師が、鼻症状を正確に理解できると判断した患者																																											
(5) 治験責任（分担）医師が、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（電子患者日記）システムを利用して鼻症状を正確に送信できると判断した患者																																											
(6) 外来患者																																											
(7) 一次登録時の問診で、一次登録日前3日間の鼻症状の継続が確認できる患者																																											
【二次登録時の選択基準】																																											
二次登録時に以下の選択基準を満たす被験者を対象とした。																																											
観察期間に記載された鼻アレルギー日記の結果, 下表に基づく鼻の3主徴（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）合計スコアの平均*が3点以上**の被験者																																											
*：スコアの平均は、鼻の3主徴のスコアがすべて揃った日のデータのうち、鼻症状の評価に影響を与える事象有と判断された日を除いた二次登録日前直近4日分の平均として算出する																																											
* *：小数点以下切捨て																																											
<各鼻症状の判定基準>																																											
<table><tr><th>種類</th><th>程度</th><th>++++ (4点)</th><th>+++ (3点)</th><th>++ (2点)</th><th>+(1点)</th><th>-(0点)</th></tr><tr><td>くしゃみ発作 (1日の平均発作回数)</td><td></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 (1日の平均擤鼻回数)</td><td></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>1日中完全に つまっている</td><td>鼻閉が非常に 強く、口呼吸が 1日のうち、 かなりの時間あり</td><td>鼻閉が強く、 口呼吸が1日の うち、ときどきあり</td><td>口呼吸は全く ないが鼻閉あり</td><td>なし</td><td></td></tr></table>	種類	程度	++++ (4点)	+++ (3点)	++ (2点)	+(1点)	-(0点)	くしゃみ発作 (1日の平均発作回数)		21回以上	20～11回	10～6回	5～1回	0	鼻汁 (1日の平均擤鼻回数)		21回以上	20～11回	10～6回	5～1回	0	鼻閉	1日中完全に つまっている	鼻閉が非常に 強く、口呼吸が 1日のうち、 かなりの時間あり	鼻閉が強く、 口呼吸が1日の うち、ときどきあり	口呼吸は全く ないが鼻閉あり	なし																
種類	程度	++++ (4点)	+++ (3点)	++ (2点)	+(1点)	-(0点)																																					
くしゃみ発作 (1日の平均発作回数)		21回以上	20～11回	10～6回	5～1回	0																																					
鼻汁 (1日の平均擤鼻回数)		21回以上	20～11回	10～6回	5～1回	0																																					
鼻閉	1日中完全に つまっている	鼻閉が非常に 強く、口呼吸が 1日のうち、 かなりの時間あり	鼻閉が強く、 口呼吸が1日の うち、ときどきあり	口呼吸は全く ないが鼻閉あり	なし																																						
(鼻アレルギー診療ガイドライン 2013年版(改訂第7版)改変引用)																																											

表 2.7.6.6-1 試験方法 (3/6)

項目	内容
対象 (続き)	【一次登録時の除外基準】 一次登録時に以下の除外基準に1つでも該当する患者は対象から除外した。 (1) 血管運動性鼻炎, 好酸球増多性鼻炎の患者 (2) 本剤の有効性に影響を及ぼす程度の鼻疾患〔副鼻腔炎, アデノイド, 急性鼻炎, 慢性鼻炎 (単純性鼻炎, 肥厚性鼻炎等), 鼻中隔彎曲症, 鼻茸等〕を合併する患者 (3) 以下の手術療法を同意取得日前6ヶ月以内に行った患者 1) 鼻粘膜の縮小と変調を目的とした手術 電気凝固法, 凍結手術, レーザー手術法, 80%トリクロール酢酸塗布, 超音波メス凝固 2) 鼻腔通気度の改善を目的とした鼻腔整復術 粘膜下鼻甲介骨切除術, 下鼻甲介粘膜切除術, 鼻中隔矯正術, 高橋式鼻内整形術, 下鼻甲介粘膜広範切除術, 鼻茸切除術 3) 鼻漏の改善を目的とした手術 Vidian 神経切断術, 後鼻神経切除術 (4) 治験責任 (分担) 医師が, 治験期間中に併用禁止薬剤・療法による治療が避けられないと判断した患者 (5) 過去に TAU-284 (タリオン[®]錠, タリオン OD[®]錠) を服薬したことのある患者 (6) TAU-284 の治験に参加し, 治験薬を服薬したことのある患者 (7) 薬物アレルギーの既往歴又は現病を有する患者 (8) 一次登録日前4週以内に副腎皮質ステロイド薬のデポ剤の投与を受けた患者 (9) 一次登録日前2週以内に下記薬剤の投与を受けた患者 - 副腎皮質ステロイド薬 (塗布剤, 点眼剤を除く) - 免疫抑制薬 (塗布剤, 点眼剤を除く) (10) 一次登録日前1週以内に下記薬剤 (坐剤, 点鼻薬^{*1}以外の外用剤^{*2}は除く) の投与を受けた患者 - ヒスタミン H₁, H₂ 受容体拮抗薬 - ロイコトリエン受容体拮抗薬 - プロスタグランジン D₂・トロンボキサン A₂ 受容体拮抗薬 - トロンボキサン A₂ 合成酵素阻害薬 - 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) - 抗アレルギー作用のある生物製剤及びワクチン療法剤 - 抗アレルギー作用のある漢方薬 (小青竜湯, 苓甘姜味辛夏仁湯, 柴朴湯等) - 血管収縮薬 - 抗コリン薬 - 総合感冒薬 (市販薬を含む) - 市販鼻炎用薬 - グリチルリチン製剤 - その他アレルギー様症状 (鼻汁, くしゃみ等) に対する適応を有する薬剤

表 2.7.6.6-1 試験方法 (4/6)

項目	内容
対象 (続き)	*1: 鼻腔検査時における血管収縮薬は使用可能とする。 *2: 抗コリン薬の吸入剤は使用禁止とする。 (11) アレルゲン免疫療法又は非特異的変調療法中の患者 (ただし、一次登録時点で治療開始後 6 ヶ月以上経過している場合は除外としない) (12) 一次登録日に鼻症状を有する感染症に罹病している患者 (13) 重大な疾患を合併している患者 (14) 男性及び妊娠可能な女性で、治験期間中、避妊することに同意が得られない患者 (15) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある女性患者 (16) 一次登録日前 12 週以内に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた患者 (17) その他、治験責任 (分担) 医師が本治験の対象として不適格であると判断した患者 【二次登録時の除外基準】 観察期間中に一次登録時除外基準に該当する症状・所見又は処置が認められた被験者及び二次登録時に以下の除外基準に 1 つでも該当する被験者は対象から除外した。 (1) 安全性上に問題があると判断される腎機能異常を合併している被験者 (一次登録時に実施した臨床検査の値が下記のいずれかに該当する場合) 1) BUN : 25 mg/dL 以上 2) 血清クレアチニン : 2 mg/dL 以上 (2) 二次登録日前 6 日間に鼻症状を有する感染症に 3 日以上罹病していた被験者 (3) 二次登録日前 6 日間に鼻アレルギー日記で記載漏れが 2 日以上あった被験者 (4) 二次登録日前 6 日間に ePRO (電子患者日記) システムを利用した鼻症状の送信漏れが 2 日以上あった被験者 (5) 観察期間中の鼻症状 (くしゃみ発作の回数、擤鼻回数、鼻閉の症状) を正確に理解できなかった被験者 (6) 観察期間中に併用禁止薬剤・療法による治療を受けた被験者
被験薬 (ロット番号), 対照薬 (ロット番号)	被験薬 : TAU-284 錠 5 mg (ロット番号 : XXXXXXXXXX)
用法・用量, 投与期間	用法・用量 : TAU-284 錠 5 mg 2 錠を 1 日 2 回, 朝食後及び夕食後 (又は就寝前) に経口投与した。 投与期間 : 12 週
試験期間	観察期間 : 1 週, 治療期間 : 12 週

表 2.7.6.6-1 試験方法 (5/6)

項目	内容
評価項目	有効性： - 鼻の3主徴（くしゃみ発作，鼻汁，鼻閉）合計スコアの変化量 - 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 安全性： 有害事象及び副作用
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.6-2 に示した。
統計手法	有効性： FAS を対象として，評価項目に対して以下の解析を実施した。 各評価項目（患者の印象を除く）の評価値の変化量〔投与2週時，4週時，6週時，8週時，10週時，12週時，最終評価時（鼻の3主徴合計スコアのみ）〕について，記述統計量と平均値の95%CIを算出した。また，各評価項目（患者の印象を除く）の評価値〔投与開始前，投与2週時，4週時，6週時，8週時，10週時，12週時，最終評価時（鼻の3主徴合計スコアのみ）〕の記述統計量及び平均値の95%CIを算出した。 投与12週時又は中止時における患者の印象について，分類区分（とても良くなった，良くなった，少し良くなった，変わらない，悪くなった）ごとの頻度及び割合を集計した。また，「少し良くなった」以上の被験者で良くなった症状については，症状（鼻水，くしゃみ，鼻づまり，鼻のかゆみ，眼のかゆみ，涙目）ごとの頻度及び割合を集計した。 評価項目のうち，鼻局所所見の個別スコアの変化量は二次登録時の評価値，それ以外の項目の変化量は観察期間の評価値を基準とする差で定義した。 安全性： (1) 有害事象 有害事象，副作用の集計は，治験薬服薬以降，安全性評価期間中に発現したものを対象に行った。 安全性解析対象集団を対象として，以下の解析を実施した。 1) 有害事象，副作用の発現率 有害事象，副作用，中止に至った有害事象，中止に至った副作用，重篤な有害事象，重篤な副作用について，発現率を算出した。 2) 有害事象，副作用の内訳 有害事象，副作用，中止に至った有害事象，中止に至った副作用，重篤な有害事象，重篤な副作用について，全体及び MedDRA/J における SOC 別，SOC 別・PT 別の発現被験者数，発現率，発現件数を示した。

表 2.7.6.6-1 試験方法 (6/6)

項目	内容
統計手法 (続き)	3) 有害事象 (関連性別及び程度別), 副作用 (程度別) の内訳 有害事象, 副作用について, 程度ごとに, 全体及び MedDRA/J における SOC 別, SOC 別・PT 別の発現被験者数及び発現率を示した。また, 有害事象について, 関連性ごとに, 全体及び MedDRA/J における SOC 別, SOC 別・PT 別の発現被験者数及び発現率を示した。 (2) 臨床検査値 安全性解析対象集団を対象として, 以下の解析を実施した。 1) 計量値 評価項目: 一般臨床検査の血液学的検査, 血液生化学的検査。 解析方法: 一般臨床検査の計量値について, 検査項目, 評価時期ごとの記述統計量を算出した。併せて, 各評価時期における一次登録時を基準とした変化量の記述統計量を算出した。 2) 計数値 評価項目: 一般臨床検査の尿検査 (定性) 解析方法: 一般臨床検査の計数値は, 検査項目, 評価時期ごとに被験者数を示した。また, 検査項目, 評価時期ごとに一次登録時を基準とした被験者数推移のシフトテーブルを示した。
試験実施施設	4 施設
試験実施期間	2013 年 6 月 22 日 (最初の被験者の同意取得日) ~ 2013 年 11 月 18 日 (最終の被験者の最終観察日, 有害事象の追跡調査を含まない)

表 2.7.6.6-2 観察，検査，調査項目及び時期（スケジュール表）

		同意 取得 日	観察期間 (1週)		治療期間 (12週)						中止時 ^{*7}
			一次登録	二次登録	2週	4週	6週	8週	10週	12週	
基準日			-7日	0日	14日	28日	42日	56日	70日	84日	
許容範囲			-7日		±4日	±4日	±4日	±4日	±4日	±4日	+3日
文書同意取得		●	—	—	—	—	—	—	—	—	—
選択/除外基準の確認		—	● ^{*2}	●							
被験者背景調査		—	● ^{*3}	● ^{*4}	—	—	—	—	—	—	—
治験薬服薬 ^{*1}		—	—	—							—
服薬状況確認		—	—	—	●	●	●	●	●	●	●
通年性アレルギー性鼻炎の診断		—	● ^{*5}	—	—	—	—	—	—	—	—
有効性	鼻アレルギー日記 ePRO(電子患者日記)システム ^{*6}	—			毎日記載/送信						—
	鼻局所所見	—	—	●	●	●	●	●	●	●	●
	日常生活への支障度	—	—	●	●	●	●	●	●	●	●
	患者の印象	—	—	—	—	—	—	—	—	●	●
安全性	一般臨床検査	—	●	—	—	●	—	—	—	●	●
	有害事象	—	—	—							●

*1: 治験薬は二次登録日翌日の朝食後より服薬を開始する。

*2: 必要に応じてwash-out期間を設ける。

*3: 性別，生年月日(西暦)，身長，体重，原疾患の診断名・診断時期，合併症，既往歴(アレルギー性)，アレルギー免疫療法，非特異的変調療法実施経験の有無

*4: 合併症，既往歴(アレルギー性)，原疾患の病型

*5: 一次登録までに診断基準に従った診断を行う。

*6: 来院時に鼻アレルギー日記の記載内容とePRO(電子患者日記)システムの内容を照合する。

*7: 治験中止日から3日以内に規定された検査・観察を行う。治療期間に移行せず観察期間中に中止した被験者は実施しない。

5.3.5.2-1 表 9.5-1 より引用

2.7.6.6.2 要約

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.6-1、治療期間の中止理由の分布を表 2.7.6.6-3 に示した。

同意取得被験者数は 63 名であり、一次登録された 60 名が観察期間を開始した。観察期間中に 2 名が脱落し、58 名が二次登録され治療期間に移行した。治療期間中に中止した被験者は 2 名であり、被験者又は代諾者からの申し入れによる中止が 1 名、その他、治験責任（分担）医師の判断による中止が 1 名であった。残る 56 名は治療期間を完了した。

二次登録された被験者 58 名すべてが FAS の対象となった。また、安全性解析対象集団は FAS と同様の 58 名であった。

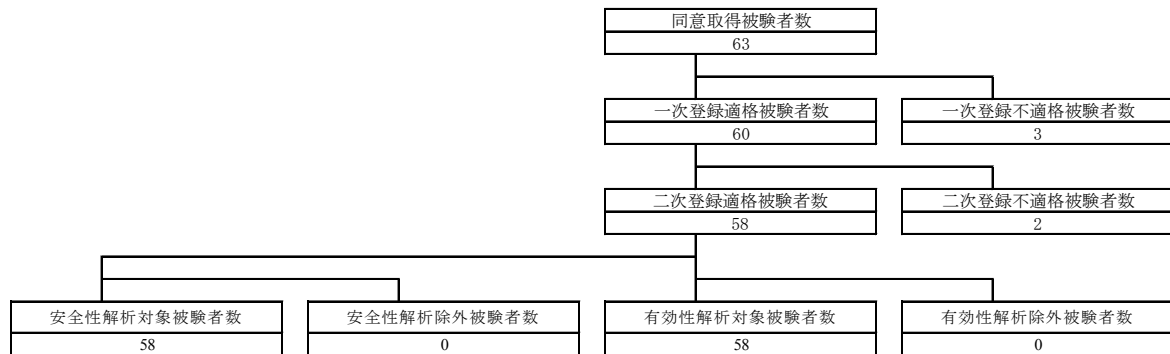


図 2.7.6.6-1 被験者の内訳

5.3.5.2-1 図 10.1-1 より引用

表 2.7.6.6-3 中止理由の分布（治療期間）

二次登録被験者数, N	58	
完了／中止	n	%
完了	56	96.6
中止	2	3.4
治療期間日数の区分	n	%
≤14	1	1.7
14< ≤28	0	0.0
28< ≤42	1	1.7
42< ≤56	0	0.0
56< ≤70	0	0.0
70<	56	96.6
中止理由	n	
被験者又は代諾者より中止の申し入れがあった	1	
本治験の対象として明らかに不適格であることが判明した	0	
有害事象等の発現のため、治験責任（分担）医師が治験の継続を困難と判断した	0	
原疾患の悪化のため、治験責任（分担）医師が治験の継続が妥当でないと判断した	0	
その他、治験責任（分担）医師が治験を中止すべきであると判断した	1	

5.3.5.2-1 表 10.1-1 より引用

(2) 被験者背景

FAS を対象とした被験者背景の集計結果を表 2.7.6.6-4 に示した.

被験者の性別は男性 33 名 (56.9%), 女性 25 名 (43.1%) であった. 被験者の同意取得時の年齢 (平均値 $\pm$ SD) は, 11.2 $\pm$ 2.3 歳であった. 年齢分布は 7~9 歳が 15 名 (25.9%), 10~12 歳が 25 名 (43.1%), 13~15 歳が 18 名 (31.0%) であった. 体重 (平均値 $\pm$ SD) は, 40.48 $\pm$ 12.40 kg であった. また, 観察期間における鼻の 3 主徴合計スコア (平均値 $\pm$ SD) は, 5.263 $\pm$ 1.468 であった.

表 2.7.6.6-4 被験者背景 (FAS) (1/2)

FAS 被験者数, N		58
性別, n(%)	男性	33(56.9)
	女性	25(43.1)
同意取得時年齢(歳), n(%)	N	58
	Mean(SD)	11.2(2.3)
	Median	11.0
	Range	(7,15)
	<10	15(25.9)
	10<=, <13	25(43.1)
	13<=	18(31.0)
登録時の身長(cm)	N	58
	Mean(SD)	147.19(14.33)
	Median	148.05
	Range	(112.2,180.0)
登録時の体重(kg), n(%)	N	58
	Mean(SD)	40.48(12.40)
	Median	38.10
	Range	(18.2,77.0)
	<30	10(17.2)
	30<=, <40	21(36.2)
	40<=, <50	15(25.9)
	50<=, <60	7(12.1)
	60<=	5(8.6)
原疾患の罹病期間(年), n(%)	<1	36(62.1)
	1<=, <3	12(20.7)
	3<=	10(17.2)
原疾患の病型, n(%)	くしゃみ/鼻漏型	10(17.2)
	鼻閉型	30(51.7)
	充全型	18(31.0)
合併症, n(%)	有	44(75.9)
	無	14(24.1)
	気管支喘息	3(5.2)
	アトピー性皮膚炎	1(1.7)
	アレルギー性結膜炎	17(29.3)
	蕁麻疹	0
	その他	34(58.6)
既往歴(アレルギー性), n(%)	有	19(32.8)
	無	39(67.2)
	気管支喘息	8(13.8)
	アトピー性皮膚炎	3(5.2)
	アレルギー性結膜炎	10(17.2)
	食物アレルギー	2(3.4)
	その他	3(5.2)

表 2.7.6.6-4 被験者背景 (FAS) (2/2)

FAS 被験者数, N		58
アレルギー免疫療法 実施経験, n(%)	有 無	0 58(100.0)
非特異的変調療法 実施経験, n(%)	有 無	5(8.6) 53(91.4)
観察期間中の 鼻の3主徴合計スコア, n(%)	N Mean(SD) Median Range 3<=,<4 4<=,<6 6<=,<8 8<=,<=12	58 5.263(1.468) 5.000 (3.00,10.00) 9(15.5) 31(53.4) 15(25.9) 3(5.2)
観察期間中の くしゃみ発作スコア	N Mean(SD) Median Range	58 1.427(0.687) 1.250 (0.25,3.75)
観察期間中の 鼻汁スコア	N Mean(SD) Median Range	58 1.651(0.751) 1.500 (0.75,4.00)
観察期間中の 鼻閉スコア	N Mean(SD) Median Range	58 2.185(0.769) 2.000 (0.75,3.50)
観察期間中の 重症度スコア, n(%)	軽症 中等症 重症 最重症	9(15.5) 27(46.6) 21(36.2) 1(1.7)

5.3.5.2-1 表 11.2-1 より引用

(3) 有効性

1) 鼻の3主徴合計スコアの変化量（投与2週時, 4週時, 6週時, 8週時, 10週時, 12週時, 最終評価時）

FAS を対象に、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を表 2.7.6.6-5 に示した。

各評価時点における鼻の3主徴合計スコアの変化量（平均値±SD）は、投与2週時 -0.943 ± 1.549 (95%CI: $-1.354 \sim -0.532$), 投与4週時 -1.388 ± 1.465 (95%CI: $-1.781 \sim -0.996$), 投与6週時 -1.321 ± 1.844 (95%CI: $-1.815 \sim -0.828$), 投与8週時 -1.433 ± 1.880 (95%CI: $-1.937 \sim -0.930$), 投与10週時 -1.460 ± 1.777 (95%CI: $-1.936 \sim -0.984$), 投与12週時 -1.451 ± 1.707 (95%CI: $-1.908 \sim -0.994$), 最終評価時 -1.440 ± 1.678 (95%CI: $-1.881 \sim -0.999$) 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。

治療期間で中止となった2名について、得られた最後のデータでLOCF解析を行った最終評価時における鼻の3主徴合計スコアの変化量（平均値±SD）は、投与12週時と比較しても大きな違いはなく、スコア変化量の評価に中止による影響はないものと考えられた。

表 2.7.6.6-5 鼻の3主徴合計スコアの変化量 (FAS)

FAS 被験者数, N	58
投与2週時	
変化量	
N	57
Mean(SD)	-0.943(1.549)
Median	-0.750
Range	(-6.00, 1.75)
95%CI	(-1.354, -0.532)
投与4週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-1.388(1.465)
Median	-1.000
Range	(-5.50, 1.50)
95%CI	(-1.781, -0.996)
投与6週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-1.321(1.844)
Median	-1.125
Range	(-5.75, 2.25)
95%CI	(-1.815, -0.828)
投与8週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-1.433(1.880)
Median	-1.250
Range	(-5.25, 4.25)
95%CI	(-1.937, -0.930)
投与10週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-1.460(1.777)
Median	-1.000
Range	(-5.50, 2.75)
95%CI	(-1.936, -0.984)
投与12週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-1.451(1.707)
Median	-1.250
Range	(-5.00, 1.75)
95%CI	(-1.908, -0.994)
最終評価時	
変化量	
N	58
Mean(SD)	-1.440(1.678)
Median	-1.250
Range	(-5.00, 1.75)
95%CI	(-1.881, -0.999)

5.3.5.2-1 表 11.4-2 より引用

- 2) 各鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の個別スコアの変化量（投与2週時、4週時、6週時、8週時、10週時、12週時）

FAS を対象に、各評価時点における各鼻症状の個別スコアの観察期間からの変化量を表 2.7.6.6-6、表 2.7.6.6-7、表 2.7.6.6-8 に示した。

くしゃみ発作スコアの変化量（平均値±SD）は、投与2週時 -0.294 ± 0.696 （95%CI: $-0.479 \sim -0.109$ ）、投与4週時 -0.375 ± 0.612 （95%CI: $-0.539 \sim -0.211$ ）、投与12週時 -0.420 ± 0.691 （95%CI: $-0.605 \sim -0.235$ ）であった。

鼻汁スコアの変化量（平均値±SD）は、投与2週時 -0.303 ± 0.574 （95%CI: $-0.455 \sim -0.150$ ）、投与4週時 -0.513 ± 0.619 （95%CI: $-0.679 \sim -0.348$ ）、投与12週時 -0.478 ± 0.685 （95%CI: $-0.661 \sim -0.294$ ）であった。

鼻閉スコアの変化量（平均値±SD）は、投与2週時 -0.346 ± 0.642 （95%CI: $-0.517 \sim -0.176$ ）、投与4週時 -0.500 ± 0.723 （95%CI: $-0.694 \sim -0.306$ ）、投与12週時 -0.554 ± 0.809 （95%CI: $-0.770 \sim -0.337$ ）であった。

各鼻症状の個別スコアは、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 [5.3.5.2-1 表 14.2-1～表 14.2-3、図 14.2-1～図 14.2-3]。

表 2.7.6.6-6 各鼻症状の個別スコアの変化量（くしゃみ発作）（FAS）

FAS 被験者数, N	58
投与2週時	
変化量	
N	57
Mean(SD)	-0.294(0.696)
Median	0.000
Range	(-2.50,1.00)
95%CI	(-0.479,-0.109)
投与4週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.375(0.612)
Median	-0.250
Range	(-2.50,0.75)
95%CI	(-0.539,-0.211)
投与6週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.353(0.729)
Median	-0.250
Range	(-2.75,1.00)
95%CI	(-0.548,-0.157)
投与8週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.330(0.766)
Median	-0.250
Range	(-2.50,1.25)
95%CI	(-0.535,-0.125)
投与10週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.420(0.722)
Median	-0.250
Range	(-3.00,0.75)
95%CI	(-0.613,-0.226)
投与12週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.420(0.691)
Median	-0.250
Range	(-2.75,0.75)
95%CI	(-0.605,-0.235)

5.3.5.2-1 表 11.4-3 より引用

表 2.7.6.6-7 各鼻症状の個別スコアの変化量（鼻汁）（FAS）

FAS 被験者数, N	58
投与2週時	
変化量	
N	57
Mean(SD)	-0.303(0.574)
Median	-0.250
Range	(-2.25, 0.75)
95%CI	(-0.455, -0.150)
投与4週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.513(0.619)
Median	-0.500
Range	(-2.50, 0.75)
95%CI	(-0.679, -0.348)
投与6週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.424(0.782)
Median	-0.375
Range	(-2.25, 1.50)
95%CI	(-0.633, -0.215)
投与8週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.460(0.776)
Median	-0.500
Range	(-2.25, 2.25)
95%CI	(-0.668, -0.252)
投与10週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.473(0.747)
Median	-0.375
Range	(-2.25, 2.00)
95%CI	(-0.673, -0.273)
投与12週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.478(0.685)
Median	-0.500
Range	(-2.00, 1.75)
95%CI	(-0.661, -0.294)

5.3.5.2-1 表 11.4-4 より引用

表 2.7.6.6-8 各鼻症状の個別スコアの変化量（鼻閉）（FAS）

FAS 被験者数, N	58
投与2週時	
変化量	
N	57
Mean(SD)	-0.346(0.642)
Median	0.000
Range	(-2.25,0.75)
95%CI	(-0.517,-0.176)
投与4週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.500(0.723)
Median	-0.250
Range	(-2.50,0.75)
95%CI	(-0.694,-0.306)
投与6週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.545(0.846)
Median	-0.375
Range	(-2.75,1.25)
95%CI	(-0.771,-0.318)
投与8週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.643(0.810)
Median	-0.625
Range	(-2.75,0.75)
95%CI	(-0.860,-0.426)
投与10週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.567(0.835)
Median	-0.625
Range	(-2.25,1.25)
95%CI	(-0.790,-0.343)
投与12週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.554(0.809)
Median	-0.625
Range	(-2.00,1.25)
95%CI	(-0.770,-0.337)

5.3.5.2-1 表 11.4-5 より引用

3) 鼻局所所見の個別スコアの変化量（投与2週時，4週時，6週時，8週時，10週時，12週時）

FASを対象に，各評価時点における各鼻局所所見（下鼻甲介粘膜の腫脹，下鼻甲介粘膜の色調，水様性分泌量，鼻汁の性状）の個別スコアの二次登録時からの変化量を表 2.7.6.6-9，表 2.7.6.6-10，表 2.7.6.6-11，表 2.7.6.6-12 に示した．

下鼻甲介粘膜の腫脹スコアの変化量（平均値±SD）は，投与2週時 -0.4 ± 0.7 （95%CI： $-0.6 \sim -0.3$ ），投与12週時 -1.2 ± 0.8 （95%CI： $-1.4 \sim -0.9$ ）であった．

下鼻甲介粘膜の色調スコアの変化量（平均値±SD）は，投与2週時 -0.3 ± 0.6 （95%CI： $-0.4 \sim -0.1$ ），投与12週時 -0.9 ± 1.0 （95%CI： $-1.2 \sim -0.7$ ）であった．

水様性分泌量スコアの変化量（平均値±SD）は，投与2週時 -0.3 ± 0.6 （95%CI： $-0.5 \sim -0.2$ ），投与12週時 -1.1 ± 0.7 （95%CI： $-1.3 \sim -0.9$ ）であった．

鼻汁の性状スコアの変化量（平均値±SD）は，投与2週時 -0.6 ± 1.0 （95%CI： $-0.9 \sim -0.3$ ），投与12週時 -1.6 ± 1.3 （95%CI： $-1.9 \sim -1.2$ ）であった．

各鼻局所所見の個別スコアは，投与2週時から経時的に減少し，その効果は投与12週時まで持続した．[5.3.5.2-1 表 14.2-4～表 14.2-7，図 14.2-4～図 14.2-7]．

表 2.7.6.6-9 鼻局所所見の個別スコアの変化量（下鼻甲介粘膜の腫脹）（FAS）

FAS 被験者数, N	58
投与2週時	
変化量	
N	58
Mean(SD)	-0.4(0.7)
Median	0.0
Range	(-2,1)
95%CI	(-0.6,-0.3)
投与4週時	
変化量	
N	57
Mean(SD)	-0.8(0.7)
Median	-1.0
Range	(-2,0)
95%CI	(-1.0,-0.6)
投与6週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.9(0.8)
Median	-1.0
Range	(-3,1)
95%CI	(-1.1,-0.7)
投与8週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.9(0.7)
Median	-1.0
Range	(-2,0)
95%CI	(-1.1,-0.8)
投与10週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-1.0(0.8)
Median	-1.0
Range	(-3,1)
95%CI	(-1.2,-0.8)
投与12週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-1.2(0.8)
Median	-1.0
Range	(-3,0)
95%CI	(-1.4,-0.9)

5.3.5.2-1 表 11.4-6 より引用

表 2.7.6.6-10 鼻局所所見の個別スコアの変化量（下鼻甲介粘膜の色調）（FAS）

FAS 被験者数, N	58
投与2週時	
変化量	
N	58
Mean(SD)	-0.3(0.6)
Median	0.0
Range	(-2,0)
95%CI	(-0.4,-0.1)
投与4週時	
変化量	
N	57
Mean(SD)	-0.5(0.8)
Median	0.0
Range	(-3,1)
95%CI	(-0.8,-0.3)
投与6週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.6(0.8)
Median	0.0
Range	(-3,1)
95%CI	(-0.8,-0.4)
投与8週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.8(0.9)
Median	-1.0
Range	(-2,1)
95%CI	(-1.1,-0.6)
投与10週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.9(1.0)
Median	-1.0
Range	(-3,1)
95%CI	(-1.2,-0.6)
投与12週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.9(1.0)
Median	-1.0
Range	(-3,0)
95%CI	(-1.2,-0.7)

5.3.5.2-1 表 11.4-7 より引用

表 2.7.6.6-11 鼻局所所見の個別スコアの変化量（水様性分泌量）（FAS）

FAS 被験者数, N	58
投与2週時	
変化量	
N	58
Mean(SD)	-0.3(0.6)
Median	0.0
Range	(-2,1)
95%CI	(-0.5,-0.2)
投与4週時	
変化量	
N	57
Mean(SD)	-0.7(0.7)
Median	-1.0
Range	(-2,1)
95%CI	(-0.9,-0.5)
投与6週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.6(0.7)
Median	-1.0
Range	(-2,1)
95%CI	(-0.8,-0.4)
投与8週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.7(0.7)
Median	-1.0
Range	(-2,1)
95%CI	(-0.9,-0.5)
投与10週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.8(0.8)
Median	-1.0
Range	(-3,0)
95%CI	(-1.0,-0.6)
投与12週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-1.1(0.7)
Median	-1.0
Range	(-3,0)
95%CI	(-1.3,-0.9)

5.3.5.2-1 表 11.4-8 より引用

表 2.7.6.6-12 鼻局所所見の個別スコアの変化量（鼻汁の性状）（FAS）

FAS 被験者数, N	58
投与2週時	
変化量	
N	58
Mean(SD)	-0.6(1.0)
Median	0.0
Range	(-3,0)
95%CI	(-0.9,-0.3)
投与4週時	
変化量	
N	57
Mean(SD)	-1.1(1.4)
Median	0.0
Range	(-3,1)
95%CI	(-1.4,-0.7)
投与6週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-1.1(1.4)
Median	0.0
Range	(-3,1)
95%CI	(-1.5,-0.7)
投与8週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-1.2(1.3)
Median	-1.0
Range	(-3,1)
95%CI	(-1.6,-0.9)
投与10週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-1.5(1.2)
Median	-1.0
Range	(-3,0)
95%CI	(-1.8,-1.1)
投与12週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-1.6(1.3)
Median	-2.0
Range	(-3,0)
95%CI	(-1.9,-1.2)

5.3.5.2-1 表 11.4-9 より引用

4) 重症度スコアの変化量（投与 2 週時，4 週時，6 週時，8 週時，10 週時，12 週時）

FAS を対象に，各評価時点における重症度スコアの観察期間からの変化量を表 2.7.6.6-13 に示した．

重症度スコアの変化量（平均値±SD）は，投与2週時 -0.4 ± 0.8 （95%CI： $-0.6 \sim -0.1$ ），投与4週時 -0.5 ± 0.8 （95%CI： $-0.7 \sim -0.3$ ），投与12週時 -0.6 ± 0.9 （95%CI： $-0.8 \sim -0.3$ ）であった．

重症度スコアは，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 [5.3.5.2-1 表 14.2-8，図 14.2-8]．

表 2.7.6.6-13 重症度スコアの変化量 (FAS)

FAS 被験者数, N	58
投与2週時	
変化量	
N	57
Mean(SD)	-0.4(0.8)
Median	0.0
Range	(-3,1)
95%CI	(-0.6,-0.1)
投与4週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.5(0.8)
Median	0.0
Range	(-3,1)
95%CI	(-0.7,-0.3)
投与6週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.6(0.9)
Median	-1.0
Range	(-3,1)
95%CI	(-0.8,-0.3)
投与8週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.6(0.9)
Median	-0.5
Range	(-3,1)
95%CI	(-0.9,-0.4)
投与10週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.6(0.9)
Median	-0.5
Range	(-3,1)
95%CI	(-0.8,-0.4)
投与12週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.6(0.9)
Median	-0.5
Range	(-3,1)
95%CI	(-0.8,-0.3)

5.3.5.2-1 表 11.4-10 より引用

5) 日常生活への支障度の個別スコアの変化量（投与 2 週時, 4 週時, 6 週時, 8 週時, 10 週時, 12 週時）

FAS を対象に, 各評価時点における日常生活への支障度（勉強, 外出, 睡眠）の個別スコアの二次登録時からの変化量について表 2.7.6.6-14, 表 2.7.6.6-15, 表 2.7.6.6-16 に示した.

勉強スコアの変化量（平均値 $\pm$ SD）は, 投与 2 週時 -0.5 ± 0.7 （95%CI : $-0.7\sim -0.3$ ）, 投与 12 週時 -0.6 ± 0.7 （95%CI : $-0.8\sim -0.4$ ）であった.

外出スコアの変化量（平均値 $\pm$ SD）は, 投与 2 週時 -0.2 ± 0.7 （95%CI : $-0.4\sim -0.1$ ）, 投与 12 週時 -0.5 ± 0.7 （95%CI : $-0.7\sim -0.3$ ）であった.

睡眠スコアの変化量（平均値 $\pm$ SD）は, 投与 2 週時 -0.4 ± 1.0 （95%CI : $-0.7\sim -0.2$ ）, 投与 12 週時 -0.8 ± 1.4 （95%CI : $-1.1\sim -0.4$ ）であった.

各日常生活への支障度の個別スコアは, 投与 2 週時から経時的に減少し, その効果は投与 12 週時まで持続した [5.3.5.2-1 表 14.2-9~表 14.2-11, 図 14.2-9~表 14.2-11].

表 2.7.6.6-14 日常生活への支障度の個別スコアの変化量（勉強）（FAS）

FAS 被験者数, N	58
投与2週時	
変化量	
N	58
Mean(SD)	-0.5(0.7)
Median	0.0
Range	(-2,1)
95%CI	(-0.7,-0.3)
投与4週時	
変化量	
N	57
Mean(SD)	-0.6(0.8)
Median	-1.0
Range	(-2,1)
95%CI	(-0.8,-0.4)
投与6週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.5(0.8)
Median	-1.0
Range	(-2,1)
95%CI	(-0.8,-0.3)
投与8週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.5(0.8)
Median	-1.0
Range	(-2,1)
95%CI	(-0.7,-0.3)
投与10週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.6(0.7)
Median	-1.0
Range	(-2,1)
95%CI	(-0.8,-0.4)
投与12週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.6(0.7)
Median	-1.0
Range	(-2,1)
95%CI	(-0.8,-0.4)

5.3.5.2-1 表 11.4-11 より引用

表 2.7.6.6-15 日常生活への支障度の個別スコアの変化量（外出）（FAS）

FAS 被験者数, N	58
投与2週時	
変化量	
N	58
Mean(SD)	-0.2(0.7)
Median	0.0
Range	(-2,2)
95%CI	(-0.4,-0.1)
投与4週時	
変化量	
N	57
Mean(SD)	-0.4(0.7)
Median	0.0
Range	(-2,1)
95%CI	(-0.6,-0.2)
投与6週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.4(0.7)
Median	0.0
Range	(-2,1)
95%CI	(-0.6,-0.2)
投与8週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.4(0.7)
Median	0.0
Range	(-2,1)
95%CI	(-0.6,-0.2)
投与10週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.5(0.7)
Median	0.0
Range	(-2,1)
95%CI	(-0.7,-0.3)
投与12週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.5(0.7)
Median	0.0
Range	(-2,2)
95%CI	(-0.7,-0.3)

5.3.5.2-1 表 11.4-12 より引用

表 2.7.6.6-16 日常生活への支障度の個別スコアの変化量（睡眠）（FAS）

FAS 被験者数, N	58
投与2週時	
変化量	
N	58
Mean(SD)	-0.4(1.0)
Median	0.0
Range	(-3,2)
95%CI	(-0.7,-0.2)
投与4週時	
変化量	
N	57
Mean(SD)	-0.6(1.2)
Median	0.0
Range	(-4,2)
95%CI	(-0.9,-0.3)
投与6週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.6(1.3)
Median	0.0
Range	(-4,3)
95%CI	(-0.9,-0.2)
投与8週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.6(1.1)
Median	0.0
Range	(-4,2)
95%CI	(-0.9,-0.3)
投与10週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.6(1.1)
Median	0.0
Range	(-4,1)
95%CI	(-0.9,-0.3)
投与12週時	
変化量	
N	56
Mean(SD)	-0.8(1.4)
Median	0.0
Range	(-4,4)
95%CI	(-1.1,-0.4)

5.3.5.2-1 表 11.4-13 より引用

6) 患者の印象（投与 12 週時又は中止時）

FAS を対象に、投与 12 週時又は中止時における患者の印象を表 2.7.6.6-17 に、「少し良くなった」以上の被験者のうち「良くなった症状」を表 2.7.6.6-18 に示した。

投与 12 週時又は中止時における患者の印象について、「少し良くなった」以上の被験者は 52 名（91.2%）であった。

また、「少し良くなった」以上の被験者 52 名のうち、良くなった症状別では、鼻水 41 名（78.8%）が最も高く、くしゃみ 38 名（73.1%）、鼻づまり 36 名（69.2%）の順であった。

表 2.7.6.6-17 患者の印象（FAS）

FAS 被験者数, N	58
投与 12 週時または中止時	
N	57
n(%)	
とても良くなった	11(19.3)
良くなった	25(43.9)
少し良くなった	16(28.1)
変わらない	4(7.0)
悪くなった	1(1.8)

5.3.5.2-1 表 11.4-14 より引用

表 2.7.6.6-18 患者の印象（良くなった症状）（FAS）

FAS 被験者数, N	58
投与 12 週時または中止時	
N	57
「少し良くなった」以上の被験者数	
N	52
n(%) ^{a)}	
鼻水	41(78.8)
くしゃみ	38(73.1)
鼻づまり	36(69.2)
鼻のかゆみ	13(25.0)
眼のかゆみ	9(17.3)
涙目	4(7.7)

a)括弧内は「少し良くなった」以上の被験者数に対する割合

1被験者につき複数の良くなった症状が選択される場合もある

5.3.5.2-1 表 11.4-15 より引用

(4) 安全性

1) 有害事象

有害事象，副作用について，全体及び MedDRA/J における SOC 別，SOC・PT 別の発現被験者数，発現率，発現件数をそれぞれ表 2.7.6.6-19 及び表 2.7.6.6-20 に示した。

有害事象の発現率及び発現件数は，63.8%（37 名／58 名）60 件であった。また，副作用の発現率及び発現件数は，3.4%（2 名／58 名）2 件であった。

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。

程度別の有害事象の発現率は，軽度 62.1%（36 名／58 名），中等度 1.7%（1 名／58 名）であり，高度の有害事象は認められなかった。中等度の有害事象は「上気道の炎症」の 1 名（1.7%）であった [5.3.5.2-1 表 12.2-4]。

程度別の副作用の発現率は，軽度 3.4%（2 名／58 名）のみであり，中等度及び高度の副作用は認められなかった [5.3.5.2-1 表 12.2-5]。

表 2.7.6.6-19 有害事象の内訳（治療期間）（安全性解析対象集団）

安全性解析対象集団 被験者数		(N=58)
SOC PT (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}
Any Event	60	37(63.8)
感染症および寄生虫症	38	25(43.1)
鼻咽頭炎	29	19(32.8)
外耳炎	3	3(5.2)
咽頭炎	3	3(5.2)
気管支炎	1	1(1.7)
鼻前庭炎	1	1(1.7)
扁桃炎	1	1(1.7)
神経系障害	1	1(1.7)
傾眠	1	1(1.7)
眼障害	1	1(1.7)
結膜炎	1	1(1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	8(13.8)
上気道の炎症	7	5(8.6)
鼻出血	2	2(3.4)
口腔咽頭痛	1	1(1.7)
胃腸障害	4	2(3.4)
上腹部痛	3	1(1.7)
下痢	1	1(1.7)
皮膚および皮下組織障害	2	2(3.4)
湿疹	2	2(3.4)
臨床検査	2	2(3.4)
肝機能検査異常	2	2(3.4)
傷害、中毒および処置合併症	2	2(3.4)
有毒性刺傷	1	1(1.7)
熱中症	1	1(1.7)

a)表示順：SOC IAO, PT n降順（同数 PT code昇順）

b)#：発現件数， c)n：発現被験者数；%：Nに基づいた発現割合

5.3.5.2-1 表 12.2-2 より引用

表 2.7.6.6-20 副作用の内訳（治療期間）（安全性解析対象集団）

安全性解析対象集団 被験者数		(N=58)
SOC PT (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	# ^{b)}	n(%) ^{c)}
Any Event	2	2(3.4)
神経系障害	1	1(1.7)
傾眠	1	1(1.7)
臨床検査	1	1(1.7)
肝機能検査異常	1	1(1.7)

a)表示順：SOC IAO, PT n降順（同数 PT code昇順）

b)#：発現件数， c)n：発現被験者数；%：Nに基づいた発現割合

5.3.5.2-1 表 12.2-3 より引用

また、有害事象及び副作用について、発現時期別に MedDRA/J における SOC 別、SOC・PT 別の発現被験者数及び発現率をそれぞれ表 2.7.6.6-21、表 2.7.6.6-22 に示した。

発現時期別の有害事象の発現被験者数は、投与2週まで（投与1日目以降14日目まで）12名、投与2週以降4週まで（投与15日目以降28日目まで）5名、投与4週以降6週まで（投与29日目以降42日目まで）4名、投与6週以降8週まで（投与43日目以降56日目まで）7名、投与8週以降10週まで（投与57日目以降70日目まで）6名、投与10週以降（投与71日目以降）3名であり、いずれの時期においても発現が認められた。

発現頻度が最も多かった発現時期は、投与2週まで（投与1日目以降14日目まで）の時期であった。なお、「傾眠」については、投与2週まで（投与1日目以降14日目まで）の時期に1名のみであった。

発現時期別の副作用の発現被験者数は、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。

治験薬服薬開始からの日数経過に伴う有害事象及び副作用の発現頻度の増加は認められなかった。

表 2.7.6.6-21 有害事象の内訳（発現時期別）（治療期間）（安全性解析対象集団）

安全性解析対象集団 被験者数		(N=58)	発現時期(日目) ^{c)}					
SOC	PT (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	n(%) ^{b)}	<2週 (1 ≤ < 15)	2週～ <4週 (15 ≤ < 29)	4週～ <6週 (29 ≤ < 43)	6週～ <8週 (43 ≤ < 57)	8週～ <10週 (57 ≤ < 71)	10週～ (71 ≤ <)
Any Event		37(63.8)	12	5	4	7	6	3
感染症および寄生虫症								
	鼻咽頭炎	19(32.8)	5	2	2	3	4	3
	外耳炎	3(5.2)	0	0	0	1	2	0
	咽頭炎	3(5.2)	2	0	0	1	0	0
	気管支炎	1(1.7)	0	0	0	0	0	1
	鼻前庭炎	1(1.7)	1	0	0	0	0	0
	扁桃炎	1(1.7)	0	0	0	0	1	0
神経系障害								
	傾眠	1(1.7)	1	0	0	0	0	0
眼障害								
	結膜炎	1(1.7)	0	0	0	0	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
	上気道の炎症	5(8.6)	2	1	0	1	1	0
	鼻出血	2(3.4)	0	1	0	1	0	0
	口腔咽頭痛	1(1.7)	0	0	0	1	0	0
胃腸障害								
	上腹部痛	1(1.7)	0	0	1	0	0	0
	下痢	1(1.7)	0	0	1	0	0	0
皮膚および皮下組織障害								
	湿疹	2(3.4)	1	0	0	1	0	0
臨床検査								
	肝機能検査異常	2(3.4)	0	1	0	0	0	1
傷害、中毒および処置合併症								
	有毒性刺傷	1(1.7)	1	0	0	0	0	0
	熱中症	1(1.7)	1	0	0	0	0	0

a)表示順：SOC IAO, PT n降順（同数 PT code昇順）

b)n：発現被験者数；%：Nに基づいた発現割合

c)各発現時期で有害事象(any event, by PT)が発現した被験者数

5.3.5.2-1 表 12.2-7 より引用

表 2.7.6.6-22 副作用の内訳（発現時期別）（治療期間）（安全性解析対象集団）

安全性解析対象集団 被験者数		(N=58)	発現時期(日 目) ^{c)}					
SOC	PT (MedDRA/J version 16.1) ^{a)}	n(%) ^{b)}	< 2週	2週 ～	4週 ～	6週 ～	8週 ～	10週 ～
			(1 <= < 15)	(15 <= < 29)	(29 <= < 43)	(43 <= < 57)	(57 <= < 71)	(71 <=)
Any Event		2(3.4)	1	0	0	0	0	1
神経系障害								
	傾眠	1(1.7)	1	0	0	0	0	0
臨床検査								
	肝機能検査異常	1(1.7)	0	0	0	0	0	1

a)表示順：SOC IAO, PT n降順（同数 PT code昇順）

b)n：発現被験者数；%：Nに基づいた発現割合

c)各発現時期で副作用(any event, by PT)が発現した被験者数

5.3.5.2-1 表 12.2-8 より引用

2) 死亡，その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

死亡，その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象は認められなかった [5.3.5.2-1 表 14.3-1, 表 14.3-2].

3) 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は認められなかった [5.3.5.2-1 表 14.3-3, 表 14.3-4].

4) 臨床検査

本治験は小児を対象としており，血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査については，用いた測定法に対する明確な基準がなかったことから基準値は設けず，治験責任（分担）医師の判断で臨床検査値の変動について有害事象としての取り上げの要否を決定した。

治験責任（分担）医師が判定した有害事象（SOC「臨床検査」）は，「肝機能検査異常」2名（3.4%）であった（表 2.7.6.6-19）。

また，副作用は，「肝機能検査異常」1名（1.7%）であった（表 2.7.6.6-20）。

一次登録時から投与12週時または中止時までの臨床検査値において，臨床的に問題となる変動を示した項目は認められなかった [5.3.5.2-1 表 14.3-5～表 14.3-8].

5) バイタルサイン

本治験では，バイタルサインの観察項目は設定しなかった。

(MedDRA/J version 16.1)

2.7.6.6.3 結論

(1) 有効性

TAU-284 は、7 歳以上 15 歳以下の小児通年性アレルギー性鼻炎患者に対する 20 mg/日の 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。

(2) 安全性

- 1) TAU-284 は、7 歳以上 15 歳以下の小児通年性アレルギー性鼻炎患者に対する 20 mg/日の 12 週間投与において、安全性に問題ないことが確認された。
- 2) 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。
- 3) 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 名のみであり、「口渇」の発現はなかった。