

CTD 第 2 部

2.5 臨床に関する概括評価

MSD 株式会社

目次

	頁
表一覧.....	3
図一覧.....	4
略号及び用語の定義.....	5
2.5.1 製品開発の根拠.....	7
2.5.1.1 製品開発の臨床的・科学的背景.....	7
2.5.1.2 開発計画.....	12
2.5.1.3 承認申請に用いる臨床データ.....	17
2.5.1.4 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守.....	19
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....	20
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....	22
2.5.4 有効性の概括評価.....	27
2.5.4.1 有効性の評価方法.....	27
2.5.4.2 患者背景.....	30
2.5.4.3 有効性成績.....	30
2.5.4.4 部分集団における有効性.....	37
2.5.4.5 有効性のまとめ.....	38
2.5.5 安全性の概括評価.....	40
2.5.5.1 安全性の評価に用いた臨床試験.....	40
2.5.5.2 比較的良好に見られる有害事象.....	42
2.5.5.3 死亡.....	45
2.5.5.4 その他の重篤な有害事象.....	46
2.5.5.5 その他の重要な有害事象.....	46
2.5.5.6 器官別又は症候群別有害事象の解析.....	47
2.5.5.7 臨床検査.....	51
2.5.5.8 長期投与の安全性.....	52
2.5.5.9 特別な患者集団及び状況下における安全性.....	55
2.5.5.10 薬物相互作用.....	58
2.5.5.11 妊娠及び授乳時の使用.....	59
2.5.5.12 過量投与.....	59
2.5.5.13 薬物乱用.....	59
2.5.5.14 離脱症状及び反跳現象.....	59
2.5.5.15 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.....	59
2.5.5.16 市販後の使用経験.....	60
2.5.5.17 安全性のまとめ.....	62

2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論.....	64
2.5.6.1	ベネフィット.....	64
2.5.6.2	リスク.....	66
2.5.6.3	ベネフィットとリスクのまとめ.....	68
2.5.7	参考文献.....	69

表一覧

	頁
表2.5.1: 1 医薬品 ██████████ 相談における主な相談内容	14
表2.5.1: 2 医薬品 ██████████ 相談を踏まえ計画・実施した国内第Ⅲ相試験	15
表2.5.1: 3 追加計画・実施した国内第Ⅲ相試験	17
表2.5.1: 4 承認申請に用いる臨床データ	18
表2.5.4: 1 国内第Ⅲ相試験の概要 (P201試験、P202試験、P200試験及び P204試験)	29
表2.5.4: 2 投与2週後の治験責任 (分担) 医師の評価した 痒みスコア (日中又は夜間の症 状のうち程度の高い方) と発斑スコア (総合) の合計の ベースラインからの変 化量 (FAS) (P201試験: 慢性蕁麻疹)	31
表2.5.4: 3 投与2週後 [†] の治験責任 (分担) 医師の評価した痒みスコア (日中の症状及び夜 間の症状) の合計のベースラインからの変化量 (FAS) (P202試験: 湿疹・皮 膚炎及び皮膚そう痒症)	32
表2.5.4: 4 投与2週後の治験責任 (分担) 医師の評価した4鼻症状スコア (くしゃみ発作、 鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感) 合計のベースラインからの変化量 (FAS) (P200 試験: 通年性アレルギー性鼻炎)	33
表2.5.4: 5 患者日記の4鼻症状スコア (くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感) 合計 (治 療期2週間の各日における4鼻症状スコア合計の平均) の ベースライン (症状観 察期における治療期開始前3日間の平均) からの変化量 (FAS) (P204試験: 季節性アレルギー性鼻炎)	34
表2.5.5: 1 安全性の評価資料とした臨床試験 (日本人対象試験)	40
表2.5.5: 2 安全性の参考資料とした臨床試験 (非日本人対象試験)	41
表2.5.5: 3 有害事象及び副作用の発現例数 (%) (いずれかの投与群で発現率2%以上の 有害事象又は発現率0%超の副作用) 国内第Ⅲ相プラセボ対照試験 (P200試験、 P204試験及び P201試験) の併合解析	44
表2.5.5: 4 有害事象及び副作用の発現例数 (%) (発現率2%以上の有害事象又は発現率 0%超の副作用) 国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験 (P202試験: 湿疹・皮膚炎及 び皮膚そう痒症)	54

図一覧

	頁
図2.5.4: 1 治験責任（分担）医師の評価した痒みスコア（日中の症状及び夜間の症状）の合計のベースラインからの変化量（Mean±SE）の推移（FAS）（P202試験：湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症）	36

略号及び用語の定義

略号	省略していない名称 (英語)	省略していない名称 (日本語)
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ (SGPT)
AM/PM PRIOR	-	1日2回 [午前 (AM) と午後 (PM)] 患者日記に記入した患者日記記入時点の前12時間 (PRIOR) の症状スコアの合計について AM と PM のスコアを平均したもの
ASaT	All Subjects as Treated	治験薬を1回以上投与されたすべての患者
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (SGOT)
AUC	Area Under the Concentration-Time Curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BCS	Biopharmaceuticals Classification System	生物薬剤学分類システム
BUN	Blood Urea Nitrogen	血中尿素窒素
¹⁴ C	Carbon Fourteen	炭素14
CLcr	Creatinine Clearance	クレアチニン・クリアランス
C _{max}	Maximum Observed Plasma Concentration	最高血漿中濃度
CV	Coefficient of Variation	変動係数
cLDA	constrained Longitudinal Data Analysis	制約付き経時測定データ解析
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DL	Desloratadine (JAN : 英名)	デスロラタジン (JAN : 日本名) (開発コード番号 : MK-4117、SCH 34117)
DLQI	Dermatology Life Quality Index	皮膚の状態に関するアンケート
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology	欧州アレルギー・臨床免疫学会議
EDF	European Dermatology Forum	欧州皮膚科フォーラム
EM	Extensive Metabolizer	通常の代謝能を有するヒト
EU	European Union	欧州連合
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GA ² LEN	Global Allergy and Asthma European Network	-
GC-NPD	Gas Chromatography Nitrogen-Phosphorus Detection	ガスクロマトグラフィ・窒素リン検出法
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
γ-GTP	Gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (Gamma-GT)
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
K _i	Inhibition constant	阻害定数
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィ・タンデム型質量分析法
LDA	Longitudinal Data Analysis	経時測定データ解析
LS Mean	Least Squares Mean	最小二乗平均
MARRS	Merck Adverse Event Reporting and Review System	米国本社が自社製品の安全性情報を保持するために使用しているデータベース
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
3-OH-DL	3-hydroxydesloratadine	3位水酸化デスロラタジン (開発コード番号 : SCH 45581)
5-OH-DL	5-hydroxydesloratadine	5位水酸化デスロラタジン (開発コード番号 : SCH 39091)
6-OH-DL	6-hydroxydesloratadine	6位水酸化デスロラタジン (開発コード番号 : SCH 39090)
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態

略号	省略していない名称 (英語)	省略していない名称 (日本語)
PM	Poor Metabolizer (defined by phenotyping as (1) AUC ratio of 3-OH-DL to desloratadine of less than 10% and/or (2) a half-life for desloratadine of 50 hours or over)	以下の表現型多型を有するヒト (血漿中デスロラタジン濃度に対する血漿中 3-OH-DL 濃度の AUC 比が10%未満、又は、デスロラタジンの消失半減期が50時間以上)
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PYT	Patient Years of Treatment	患者・治療年
QOL	Quality of life	生活の質
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	Corrected QT interval	補正した QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett's formulas	Bazett の式を用いた心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formulas	Fridericia の式を用いた心拍数で補正した QT 間隔
SD	Standard Deviation	標準偏差
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
T_{max}	Time to Maximum Observed Plasma Concentration	最高血漿中濃度到達時間
UGT	Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
VAS	Visual Analog Scale	視覚的アナログスケール
Vd/F	Apparent Volume of Distribution	見かけの分布容積
WAO	World Allergy Organization	世界アレルギー機構

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 製品開発の臨床的・科学的背景

2.5.1.1.1 目標適応症及び臨床的背景

デスロラタジンは、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒に対して2002年7月に本邦で承認され広く使用されているロラタジン（海外では1988年より市販）の主要活性代謝物である。

デスロラタジンは、ヒスタミン H₁受容体に選択的に結合し、ロラタジンと質的に同等の薬理作用を有し、動物（マウス、モルモット）に投与した場合、ロラタジンの2.5～4倍の抗ヒスタミン作用を示す。デスロラタジンは、非鎮静性で長時間作用型の第二世代抗ヒスタミン薬であり、旧 Schering-Plough Corporation [現 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.（以下、米国本社）] により創製、開発された。

デスロラタジンの目標適応症である「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒」の病態、疫学的背景及び治療法を以下に示す。

アレルギー性鼻炎

アレルギー性鼻炎は、鼻粘膜の I 型アレルギー性疾患であり、その好発時期から通年性と季節性に分けられる。病因抗原の大部分は吸入性の抗原であり、通年性アレルギー性鼻炎では室内塵（ハウスダスト）及びダニ、季節性アレルギー性鼻炎では樹木、草木及び雑草等の花粉が主な抗原である[資料5.4: 29]。鼻粘膜上に吸入された抗原が IgE 抗体と結合することで粘膜型肥満細胞からヒスタミン、ロイコトリエン等の化学伝達物質が放出され、それに対する反応として、くしゃみ、水様性鼻汁、鼻粘膜腫脹（鼻閉）がみられる（即時相反応）。さらに、2次的に浸潤した炎症細胞で産生されたロイコトリエンによってやや時間をおいて（抗原曝露6～10時間後）鼻閉もみられる（遅発相反応）[資料5.4: 31]。

アレルギー性鼻炎の有病率は1960年代から増加しており、当初は通年性アレルギー性鼻炎の患者が多数を占めていたが、近年では都市部での季節性アレルギー性鼻炎の患者数の増加が認められている。特にスギ花粉症は症状が強く、有病率が高いことが知られている。耳鼻咽喉科医及びその家族を対象とした疫学調査では、1998年と2008年の調査で、通年性アレルギー性鼻炎の有病率が18.7%から23.4%、スギ花粉症の有病率が16.2%から26.5%へと増加していた[資料5.4: 20]。また、京都府下で実施された小中学生を対象とした1994年と2008年の調査では、スギ花粉症の有病率が9～13%から25～29%へと増加しており、成人と同様に小児でもアレルギー性鼻炎患者が増加している[資料5.4: 30]。

アレルギー性鼻炎の治療は、「鼻アレルギー診療ガイドライン（2013年度版）」によると、抗原の除去と回避に加え、薬物療法が主である[資料5.4: 33]。第2世代の抗ヒスタミン薬は、通年性及び季節性アレルギー性鼻炎ともに、軽症から重症（最重症）までの各種症状に対して広く使用が推奨されている。

通年性アレルギー性鼻炎の治療法は、病型と重症度に応じて選択する。一般的に、軽症例に対しては病型にかかわらず、1) 第2世代ヒスタミン H₁受容体拮抗薬（抗ヒスタミン薬）、2) ケミカ

ルメディエーター遊離抑制薬又は3) Th2サイトカイン阻害薬のいずれか1つを第一選択とする。また、中等症例のくしゃみ・鼻漏型では1) 第2世代抗ヒスタミン薬、2) ケミカルメディエーター遊離抑制薬又は3) 鼻噴霧用ステロイド薬のいずれか1つを選択し、必要に応じて1) 又は2) に3) を併用する。さらに、重症例のくしゃみ・鼻漏型では、鼻噴霧用ステロイド薬に第2世代抗ヒスタミン薬を併用する。

季節性アレルギー性鼻炎の治療法は、例年強い症状を示す症例に対して初期療法が勧められる。初期療法は、予測される花粉飛散量と、最も症状が強い時期における病型と重症度を基に、用いる薬剤を選択する。くしゃみ・鼻漏型では、初期療法として第2世代抗ヒスタミン薬又はケミカルメディエーター遊離抑制薬を用いる。初期療法における第2世代抗ヒスタミン薬の開始時期は、患者の例年の飛散花粉に対する過敏性を念頭において、花粉飛散予測日又は症状が少しでも現れた時点で内服を開始する。季節性アレルギー性鼻炎の症状発現後は、軽症例に対しては、第2世代抗ヒスタミン薬及び眼症状に対して点眼薬で治療を開始し、必要に応じて鼻噴霧用ステロイド薬を追加する。また、中等症例に対しては、くしゃみ・鼻漏型では第2世代抗ヒスタミン薬と鼻噴霧用ステロイド薬を併用し、鼻閉型又は鼻閉を主とする充全型では第2世代抗ヒスタミン薬と鼻噴霧用ステロイド薬に加えて抗ロイコトリエン薬又は抗プロスタグランジン D₂・トロンボキサン A₂薬を併用する。さらに、重症・最重症例に対しては、くしゃみ・鼻漏型では第2世代抗ヒスタミン薬と鼻噴霧用ステロイド薬を併用し、鼻閉型又は鼻閉を主とする充全型では第2世代抗ヒスタミン薬、鼻噴霧用ステロイド薬、抗ロイコトリエン薬又は抗プロスタグランジン D₂・トロンボキサン A₂薬に加え、点鼻用血管収縮薬（治療開始時の1～2週間）の併用で治療を開始する。

蕁麻疹

蕁麻疹は、紅斑を伴う一過性、限局性の浮腫が病的に出現し、多くの場合痒みを伴う[資料5.4: 1]。蕁麻疹では、何らかの機序により皮膚の肥満細胞から遊離したヒスタミンをはじめとする化学伝達物質が、皮膚微小血管と神経に作用して血管拡張（紅斑）、血漿成分の漏出（膨疹）及び痒みを引き起こす。蕁麻疹における肥満細胞活性化の機序としてはI型アレルギーが広く知られているが、実際には原因となる抗原を同定できることは少なく、蕁麻疹の発症機序、膨疹出現の誘因やその他の臨床的特徴は多岐にわたる。

2007年から2008年に実施された日本皮膚科学会学会委員会による皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査では、総皮膚科受診患者数67,448人のうち、蕁麻疹・血管浮腫患者は3,369人（約5%）であった[資料5.4: 2]。また、厚生労働省患者調査によると、2011年の皮膚及び皮下組織の疾患の患者数約1,833,000のうち、蕁麻疹の患者は約174,000であった[資料5.4: 4]。厚生労働省患者調査は3年ごとに実施されているが、1996年から2011年の蕁麻疹患者数は15万人から17万人程度で推移しており、患者数の顕著な増加又は減少傾向は認められていない[資料5.4: 3] [資料5.4: 4]。

蕁麻疹の治療の基本は、原因・悪化因子の除去・回避及び抗ヒスタミン薬を中心とした薬物療法である[資料5.4: 1]。「蕁麻疹診療ガイドライン」では、病型や個々の症例の特徴を踏まえて治療内容を立案することが必要であるが、特発性の蕁麻疹及び多くの血管性浮腫では、薬物療法を継続しつつ病勢の沈静化を図ることが大切とされている。また、経口抗ヒスタミン薬を使用する場

合には、効果と副作用の両面で中枢組織移行性が少なく、鎮静性の低い第2世代の薬剤が第一選択薬として推奨されている[資料5.4: 1]。

皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒

そう痒は、今すぐに掻きたいという欲求を伴った不快な皮膚感覚と定義される。自覚症状として「痒み（そう痒）」を伴うことが知られている疾患としては、湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、貨幣状湿疹、脂漏性皮膚炎、皮脂減少性湿疹、神経皮膚炎など）及び皮膚そう痒症（全身性皮膚そう痒、局所性皮膚そう痒症）があり、これらは広く皮膚科領域でみられる疾患である。そう痒は、表皮真皮境界部に存在する一次求心性ニューロンC線維の自由終末がヒスタミンをはじめとする化学伝達物質によって刺激されることにより引き起こされ、このC線維は電気刺激に対する反応閾値が高く、機械的刺激に反応せず、神経伝達速度が遅く、ヒスタミン感受性である特徴がある[資料5.4: 10]。

2007年から2008年に実施された上述の日本皮膚科学会学術委員会による全国調査では、自覚症状としてそう痒を伴うアトピー性皮膚炎（6,733人、約10%）、接触皮膚炎（2,643人、約4%）及び脂漏性皮膚炎（2,213人、約3%）が受診患者上位20疾患に含まれ、これらを合わせると約17%にのぼり、皮膚科受診患者の中でそう痒の症状を有する患者が多いことが明らかとなっている[資料5.4: 2]。

そう痒を自覚症状とする最も患者数の多い疾患であるアトピー性皮膚炎に対して、日本アレルギー学会が作成した「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2012」では、痒みによる搔破で皮膚炎が悪化するため、ステロイド外用で炎症作用を制御するとともに抗ヒスタミン薬などを併用し、痒みを制御することは有効としており[資料5.4: 9]、日本皮膚科学会が作成した「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2009年版」では、第2世代抗ヒスタミン薬を含む抗アレルギー薬は、外用療法の補助療法としての効果を期待するものであり、単独でアトピー性皮膚炎の炎症を抑制しうるものではないものの、そう痒の軽減と痒みによる搔破のための悪化を予防する目的で抗ヒスタミン薬、特に非鎮静性ないし軽度鎮静性の第2世代抗ヒスタミン薬を第一選択薬としている[資料5.4: 5]。どちらのガイドラインでも、単独での使用ではないものの外用療法と併用する形で第2世代抗ヒスタミン薬の使用を推奨している。また、日本皮膚科学会が作成した「慢性痒疹診断ガイドライン2012年版」ではステロイド外用が推奨度Bで第一選択となるが、臨床試験の結果から慢性痒疹では抗ヒスタミン薬が第一選択薬として推奨され、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインに準じて、非鎮静性ないし軽度鎮静性の第2世代抗ヒスタミン薬が第一選択とされている[資料5.4: 6]。

2.5.1.1.2 科学的背景

抗ヒスタミン薬の特徴及び問題点

アレルギー性鼻炎は、鼻汁、くしゃみ、鼻閉などの鼻症状に加え、眼そう痒、流涙などの眼症状を呈し、蕁麻疹及び皮膚疾患を伴うそう痒は激しい痒みを呈することで、日常生活に支障をきたすことも多い。抗ヒスタミン薬は、これらの症状発現に関与する因子のひとつであるヒスタミンの働きを阻害することにより、アレルギー性鼻炎に伴う症状、並びに蕁麻疹及び皮膚疾患に伴

うそう痒の症状を改善する薬剤である。第2世代の抗ヒスタミン薬は、第1世代の抗ヒスタミン薬と比べ、眠気などの中枢抑制作用や口渇や胸やけなどの抗コリン作用などの副作用が改善されたアレルギー疾患の治療薬として広く使用されているものの、第2世代の抗ヒスタミン薬の中枢移行性には薬剤による差があることが報告されている[資料5.4: 33]。鎮静性の抗ヒスタミン薬を服用することで、眠気、倦怠感及び集中力の低下等が現れることはよく知られており[資料5.4: 9]、またインペアード・パフォーマンス（眠気や倦怠感などの自覚症状を伴わなくとも集中力・判断力・作業能力が低下すること）を生じることが精神運動機能検査で確認されている[資料5.4: 35][資料5.4: 36]。これらの症状は、患者が日常生活を行う上での障害、及び生活の質（QOL）の低下を引き起こす可能性がある。そのため、より中枢抑制作用の少ない薬剤を開発することは、アレルギー疾患患者に対して有益といえる。

デスロラタジンの特徴及び開発の意義

デスロラタジンは、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒を効能・効果として2002年7月に本邦で承認され広く使用されているロラタジンの主要活性代謝物であり、ヒスタミン H₁受容体に選択的に結合する非鎮静性で長時間作用型の第2世代抗ヒスタミン薬である。デスロラタジンは、ロラタジンと質的に同等の薬理作用を有し、動物（マウス、モルモット）に投与した場合、ロラタジンの2.5～4倍の抗ヒスタミン作用を示した。以下に、デスロラタジンの開発の意義をまとめた。

- 1) 海外でのデスロラタジンの使用経験は豊富で、アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹に対する有効性及び安全性が確立されている

海外では、12歳以上の小児及び成人患者を対象とした複数の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において、季節性及び通年性アレルギー性鼻炎、慢性特発性蕁麻疹に対するデスロラタジンの有効性及び安全性が確認されており[2.7.6.3 項]、2001年に欧州連合（European Union、EU）及び米国等で承認されて以来、現在までに120以上の国や地域でアレルギー性鼻炎及び慢性特発性蕁麻疹の症状緩和を効能・効果として承認・使用されている。

蕁麻疹の治療法について解説した国際的なガイドラインである“*The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update*”[資料5.4: 18]では、デスロラタジンは蕁麻疹に対する第一選択薬（鎮静作用の低い第2世代の抗ヒスタミン薬）の一つとして紹介されている。また、アレルギー性鼻炎の治療法について解説した国際的なガイドラインである“*ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) 2008 Update*”[資料5.4: 16]及びその解説文[資料5.4: 17]では、デスロラタジンはアレルギー性鼻炎に対する強いエビデンスがある治療薬（鎮静作用の弱い第2世代の抗ヒスタミン薬）として紹介されている。デスロラタジンは、2001年の海外での発売開始以降、これまでに蓄積された市販後使用経験において、デスロラタジン5 mg の1日1回投与における良好な安全性プロファイルが確認されている[2.7.4.6 項]。

- 2) デスロラタジンは、既存の第2世代抗ヒスタミン薬に比べ、鎮静作用が比較的小さいことが期待される

デスロラタジンは、非臨床試験では第1世代抗ヒスタミン薬であるクロルフェニラミンと比較して脳への移行性が低く、H₁受容体を介した鎮静作用が弱いことが示唆されている[2.4.2.2.1 項]。また非日本人健康成人被験者を対象にデスロラタジン5 mg 又は7.5 mg を単回投与した際の路上での自動車運転能力、精神運動機能あるいは模擬客室与圧下での操縦能力に対する影響を評価した薬力学的試験では、デスロラタジン投与後に日中の眠気増加やインペアード・パフォーマンスは認められなかった[2.7.2.3.4.3 項]。さらに、欧州9カ国で実施した観察研究（7,274例）では、報告された眠気の有害事象の発現率がロラタジンに比べてデスロラタジンで低かったことから、ロラタジンと比較しても鎮静作用が弱いことが期待される[資料5.4: 14]。

- 3) デスロラタジンは、既存の第2世代抗ヒスタミン薬と比べて有効な治療選択肢になる可能性がある

デスロラタジンのヒトヒスタミン H₁受容体に対する阻害定数（K_i 値）は0.9 nM（0.28 ng/mL）であり、既存の第2世代抗ヒスタミン薬であるロラタジン（138 nM）及びフェキソフェナジン（175 nM）よりも低値を示し[2.4.2.1.1 項]、良好な有効性が期待できる。ドイツでのアレルギー性鼻炎、慢性蕁麻疹の患者（17,575例）を対象とした4つの市販後調査では、類薬からデスロラタジンに切り替えた時、前治療薬別で59.4～88.0%の患者は前治療薬と比較してより高い効果を有すると評価し、67.0%の患者はより効果の発現が早いと評価した[資料5.4: 15]。また、米国で実施された調査では、ロラタジン治療に不満足のためデスロラタジン（n=61）又はフェキソフェナジン（n=211）に切り替えた患者において、デスロラタジンに切替えた患者の治療満足度は、フェキソフェナジンに切替えた患者と比較して全般的に同程度又は良好であった[資料5.4: 13]。

- 4) デスロラタジンは、1日1回経口投与が可能であり、薬物相互作用を受けにくく、使用上の制約が少ないことが期待される

非日本人健康被験者を対象とした臨床薬理試験より、デスロラタジンの吸収は良好で、1日1回経口投与が可能であることが示されている。また、非日本人健康被験者を対象とした臨床薬理試験より、食事及びグレープフルーツの摂取はデスロラタジンの薬物動態に意味のある影響を及ぼさず[2.7.1.3.3 項] [2.7.2.2.3 項]、人種、性別、年齢、体重、身長、肝機能及び腎機能も、デスロラタジンの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが確認されている[2.7.2.2.2 項]。さらに、デスロラタジンは、*in vitro* 試験において、臨床推奨用量（5 mg）の曝露レベルではチトクロム P450（CYP）1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4又は CYP2D6により代謝される併用薬の薬物動態及び P-糖蛋白質を介した他の薬物の排出に影響を及ぼさないことが示唆されている[2.7.2.1.1.2 項] [2.7.2.1.1.4 項]。

親化合物であるロラタジンから活性代謝物であるデスロラタジンへの代謝には CYP3A4 及び CYP2D6 の関与が確認されており、ロラタジンの添付文書では CYP2D6 及び CYP3A4 阻害剤との併用は注意とされている[資料5.4: 19]。デスロラタジンは、ロラタジン投与時と比べて CYP3A4 及び CYP2D6 が関与する代謝過程が1つ少ないため、これらの阻害剤との薬物相互作用のリスクを軽減でき、したがって使用上の制約が少ないと考えられる。

以上のように、デスロラタジンは海外で広く承認・使用されている1日1回経口投与が可能な第2世代抗ヒスタミン薬であり、既存の第2世代抗ヒスタミン薬の中でも鎮静作用が弱く、有効であることが期待される。したがって、デスロラタジンを新たな治療選択肢の1つとして本邦の臨床現場に提供することには意義があると考えた。

2.5.1.2 開発計画

2.5.1.2.1 海外での開発経緯

非日本人健康被験者を対象としたデスロラタジンの第 I 相試験は1997年以降に海外で順次実施され、単回及び反復経口投与試験 (I97-248、C98-214 及び C98-013 試験) の結果、デスロラタジン 2.5~20 mg の用量範囲において薬物動態の線形性が示され、デスロラタジン及びロラタジンの反復経口投与試験 (P00117 試験) の結果、デスロラタジン 5 mg 及びロラタジン 10 mg 投与時のデスロラタジン曝露量がほぼ同程度であることが確認された。また、マスバランス試験 (C98-097 試験) の結果、デスロラタジンの吸収は良好で、主として3位水酸化デスロラタジン (3-OH-DL) 及びそのグルクロン酸抱合体へ代謝されることが示された。

性別及び人種 (C98-356 試験)、年齢 (65歳以上の高齢者を含む : P00275 試験、小児健康被験者を含む : P01228 試験)、肝機能 (C98-354 及び P00272 試験) 及び腎機能 (C98-355 及び P03312 試験) の内因性の要因は薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさず[2.7.2.3.2 項]、また、食事 (C98-215 試験 及び P01379 試験) 及びグレープフルーツジュース (P01380 試験) の影響並びに他剤 (CYP3A4 及び 2D6 阻害剤) との薬物相互作用 (P01429、C98-352、C98-353、P01381、P01378 及び P01868 試験) 等の外因性の要因も、デスロラタジンの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさず[2.7.1.3.3 項] [2.7.2.3.3 項]、いずれの内因性及び外因性要因に関しても用量調整は必要ないことが示された。

また、デスロラタジン 45 mg (臨床推奨用量 5 mg の 9 倍) の 1 日 1 回 10 日間までの反復経口投与 (C98-357 試験) において QTc 間隔への影響はみられず、良好な安全性及び忍容性が確認されている。非日本人を対象にデスロラタジン 5 mg での自動車運転能力及び操縦能力、デスロラタジン 7.5 mg での精神運動機能 (日中傾眠及び睡眠潜時) への影響を評価した結果 (C98-551、P00090、C98-335、C98-606 及び I98-552 試験)、デスロラタジンは自動車の運転等危険を伴う機械の操作に携わる患者での使用で問題になりうるインペアード・パフォーマンスをきたさないことが示されている[2.7.2.3.4.3 項]。

海外の臨床推奨用量の設定にあたっては、デスロラタジン及びロラタジンの反復経口投与試験 (P00117 試験) の結果、デスロラタジン 5 mg 1 日 1 回投与時のデスロラタジンの曝露量がロラタジ

ン10 mg 1日1回投与時のデスロラタジンの曝露量に相当することが確認されたことから、デスロラタジン5 mg を含めた複数の用量による季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅱ相用量設定試験（C98-001試験）を実施し、5 mg を至適用量として選定した。その後、季節性及び通年性アレルギー性鼻炎並びに慢性特発性蕁麻疹の患者を対象とした第Ⅲ相試験により、5 mg の有効性・安全性を確認し、臨床推奨用量とした[2.7.6.3 項]。

また、健康被験者（P01196試験）及びアレルギー症状を有する被験者（P01426試験）では、デスロラタジンの膨疹及び発赤抑制能が長期間持続すること、P01196試験ではさらに効果の減弱（耐性）又はタキフィラキシーが認められないことが示され[2.7.6.2 項]、また、持続性アレルギー性鼻炎を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照試験（P04684試験）及び慢性特発性蕁麻疹患者を対象に実施した2つの第Ⅲ相プラセボ対照試験（P00220試験、P00221試験）ではデスロラタジン5 mg 1日1回投与のアレルギー性鼻炎及び蕁麻疹に対する有効性が長期間持続することが確認された[2.7.6.3 項]。

デスロラタジンは、ロラタジン投与後の主要活性代謝物として、ロラタジンの非臨床試験及び臨床試験の中でその生成に関する評価が行われている。さらに、デスロラタジンそのものを用いた多くの非臨床試験及び臨床試験が実施され、これらの結果に基づき、海外では2001年のEUでの上市以降、デスロラタジンの錠剤は、現在までに120以上の国や地域でアレルギー性鼻炎及び慢性特発性蕁麻疹の症状緩和を効能・効果として承認されている。今般、日本で開発する錠剤以外に、シロップ剤が100以上の国や地域で、口腔内崩壊錠も30以上の国や地域で承認されている。2001年1月の上市以降、2014年1月31日までのデスロラタジンの累積曝露量は約3350万 Patient Years of Treatment (PYT) と推定され、これまでに多くの使用経験が蓄積されている。

2.5.1.2.2 本邦での開発計画

上記の海外でのデスロラタジンの非臨床試験、臨床試験データ及び市販後の使用経験、並びにロラタジンの非臨床試験及び臨床試験データ等を踏まえ、本邦では日本人健康被験者を対象としたデスロラタジン単回及び反復経口投与試験（P191試験）を実施した。非日本人被験者（P00117試験）ではデスロラタジンの海外承認用量である5 mg 及びロラタジン10 mg 投与時のデスロラタジンの曝露量がほぼ同程度となることが確認されていたことから、日本人健康被験者を対象とする単回及び反復経口投与試験（P191試験）では、デスロラタジン2.5、5又は10 mg 単回投与とロラタジン10 mg 単回投与との比較が可能となるデザインを採用し、加えて、デスロラタジン5 mg を1日1回10日間反復投与した。その結果、デスロラタジン10 mg までの単回投与及び5 mg 1日1回10日間反復投与の安全性及び忍容性が確認され、定常状態におけるデスロラタジンの薬物動態は日本人被験者と非日本人被験者の間で類似していた。日本人被験者にデスロラタジン5 mg を単回投与した際のデスロラタジンの C_{max} は、ロラタジン10 mg を単回投与した際のデスロラタジンの C_{max} より低い傾向が認められたものの、デスロラタジン5 mg を単回投与した際のデスロラタジンの AUC は、ロラタジン10 mg を単回投与した際のデスロラタジンの AUC と同程度であることが確認された。

[Redacted text block]

以下に示す3つの国内第Ⅲ相試験を計画・実施した[表2.5.1: 2]。

表 2.5.1: 2 医薬品 [Redacted] 相談を踏まえ計画・実施した国内第Ⅲ相試験

対象疾患	試験番号	主たる評価内容
アレルギー性鼻炎	P200試験	12歳以上の通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に、投与2週間における4鼻症状スコア合計のベースラインからの変化量を、デスロラタジン5 mg 群及び10 mg 群とプラセボ群の間で比較し、デスロラタジンの有効性、安全性を評価するとともに、デスロラタジンの至適用量を検討
蕁麻疹	P201試験	12歳以上の慢性蕁麻疹患者を対象に、投与2週間における痒みスコアと発斑スコアの合計のベースラインからの変化量をデスロラタジン5 mg 群及び10 mg 群とプラセボ群との間で比較し、デスロラタジンの有効性、安全性を評価するとともに、デスロラタジンの至適用量を検討
皮膚疾患に伴う皮膚そう痒症	P202試験	12歳以上の湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者を対象に、投与2週後の痒みスコアの合計のベースラインからの変化量を用いて、湿疹・皮膚炎群及び皮膚そう痒症群の各疾患群に対するデスロラタジン5 mg 又は10 mg (増量時) の有効性及び安全性を評価

日本人患者を対象に実施した国内第Ⅲ相試験

これら3試験で検討した日本人患者におけるデスロラタジン10 mg 及び5 mg の1日1回投与の忍容性は良好で、特に5 mg の1日1回投与時の安全性プロファイルはプラセボ投与時と同様であることが確認された。

日本人患者における有効性に関しては、12歳以上の慢性蕁麻疹患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 (P201試験) では、主要評価項目とした投与2週間における痒みスコアと発斑スコアの合計のベースラインからの変化量においてデスロラタジン10 mg の1日1回投与だけでなく、5 mg の1日1回投与でもプラセボ投与に対する優越性が検証され、副次有効性評価項目の結果もこれを支持するものであった。

12歳以上の湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者を対象とした非盲検、非対照、長期投与試験 (P202試験) では、主要有効性評価項目とした投与2週間における痒みスコアの合計のベースラインからの変化量においてデスロラタジン5 mg の効果が認められ、また、デスロラタジン5 mg 又は10 mg (増量時) 1日1回8～12週間投与の有効性が持続し、長期間投与時の安全性及び忍容性も良好であることが確認された。

一方、12歳以上の通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 (P200試験) では、デスロラタジン投与後の4鼻症状スコア (くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感) 合計のベースラインからの変化量は、投与3日後の評価ではプラセボに対して有意な改善を認めたものの、投与2週間後の評価 (主要評価項目) ではプラセボに対する優越性を示さな

かった。

P201試験の有効性評価においてデスロラタジン5 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証されたこと、また、P202試験の主要有効性評価でもデスロラタジン5 mg 投与でベースラインからの統計的に有意な改善が認められたこと、並びに日本人へのデスロラタジン5 mg 投与により良好な安全性プロファイルが示されたことを踏まえ、海外でも承認用量として有効性及び安全性の評価が確立されている5 mg の1日1回投与が日本でもデスロラタジンの至適用量として適切と考えられた。

P200試験の主要評価項目でプラセボに対する優越性を示せなかったことについて、原因を完全には特定することはできなかったものの、以下のような様々な原因が重なったことにより、結果的に本剤の有効性を適切に評価できなかったと考えられた。

- 1) 主要評価項目は投与2週後の治験責任（分担）医師の評価した4鼻症状スコア合計のベースラインからの変化量であったが、観察期及び治療期の3週間にわたり持続した鼻症状を有する患者を組み入れられなかった可能性がある。つまり、観察期の鼻症状（4鼻症状スコア合計）が軽い症例（7点以下）が全体の半数以上を占めており、投与2週後には鼻症状が自然寛解した可能性がある
- 2) P200試験は通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験であることから、季節性アレルギー性鼻炎の抗原（花粉）を重複アレルゲンとして保持し、かつ、割付け前7日から治験薬投与終了までの間、その花粉の飛散時期にあたる患者の組入れを禁止した。しかし、試験を実施した年の秋は、花粉飛散の終息が想定した時期よりも遅くなり、長期間にわたって少量の花粉が断続的に飛散したことにより、軽い鼻症状を発症した季節性アレルギー性鼻炎患者を組み入れた可能性がある。このため、花粉の飛散中断とともに鼻症状が自然寛解したことが考えられる
- 3) 比較的低年齢の小児患者では、主観的評価が必ずしも適切にできなかった可能性がある

これらの点を踏まえ、デスロラタジンのアレルギー性鼻炎に対する有効性を適切に検証するため、試験デザインを再度検討し[2.7.3.1 項]、スギ花粉が飛散する約3ヵ月間にわたって鼻症状が継続する季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験を計画した。季節性アレルギー性鼻炎は、通年性アレルギー性鼻炎と同じ鼻粘膜のI型アレルギー性疾患であり、両疾患は、抗原抗体反応の原因となる抗原物質は異なるものの、抗原曝露を端緒とするI型アレルギーの発症機序は同じであり、病態生理学的に同様である[資料5.4: 29]。そこで、少なくとも過去2年間にわたり典型的な季節性アレルギー性鼻炎症状を有し、特異的IgE抗体定量検査でスギ花粉に対するスコアが2以上で16歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に、デスロラタジン5 mg 1日1回とプラセボを比較・評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（P204試験）を計画・実施した[表2.5.1: 3]。

表 2.5.1: 3 追加計画・実施した国内第Ⅲ相試験

対象疾患	試験番号	主たる評価内容
アレルギー性鼻炎	P204試験	16歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に、投与2週間における4鼻症状スコア合計（治療期2週間の各日における4鼻症状スコア合計の平均）のベースライン（症状観察期における治療期前3日間の平均）からの変化量をデスロラタジン5 mg 群とプラセボ群との間で比較し、デスロラタジンの有効性、安全性を評価

P204試験の結果、主要評価項目とした投与2週間における4鼻症状スコア合計（治療期2週間の各日における4鼻症状スコア合計の平均）のベースライン（症状観察期における治療期前3日間の平均）からの変化量で、デスロラタジン5 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示され、また、有効性の副次評価項目の結果も主要評価項目の結果を支持しており、デスロラタジン5 mg の1日1回投与のアレルギー性鼻炎に対する有効性が確認された。なお、P204試験においてもデスロラタジン5 mg の1日1回投与の安全性及び忍容性は良好であることが確認された。

以上、本邦で実施した臨床試験から得られた結果は、これまでに海外で得られていたデスロラタジンの有効性及び安全性プロファイルと一貫するものであり、本邦においても、デスロラタジン5 mg の1日1回投与は、12歳以上の小児及び成人患者に対して安全で、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒、並びにアレルギー性鼻炎に対して有効であると結論付けられる。

2.5.1.3 承認申請に用いる臨床データ

本製造販売承認申請では、日本人を対象とした臨床試験を評価資料とし、非日本人を対象とした臨床試験を参考資料とした[表2.5.1: 4]。ただし、本製造販売承認申請における剤形は錠剤（デスロラタジン5 mg 錠）、対象患者は12歳以上の小児及び成人であることから、非日本人を対象とした臨床試験のうち、シロップ剤、口腔内崩壊錠又は配合剤の開発を目的とした海外の臨床試験及び12歳未満の小児を対象とした臨床試験は、本承認申請パッケージに含めなかった（ただし、配合剤の開発を目的とした第Ⅱ相試験以降のデスロラタジン単独群の安全性データは、非日本人安全性併合解析に含めた）。

本剤の各疾患に対する有効性は、日本人患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の4試験（P200試験、P201試験、P202試験及びP204試験）を用いて評価することとした。また、本剤の患者における安全性は、日本人患者を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照比較試験の併合データ及び国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験データを評価し、加えて非日本人患者を対象として海外で実施した合計29の海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照反復投与試験の安全性併合解析データ、並びに慢性特発性蕁麻疹患者を対象とした海外第Ⅳ相高用量反復投与比較試験（P04849試験）を参考とした。

なお、デスロラタジンの日本人での安全性情報を補完するため、ロラタジンの承認申請資料及び再審査申請資料を適宜参照し、考察することとした。

表 2.5.1: 4 承認申請に用いる臨床データ

試験区分		試験内容 (試験番号)		資料分類	評価対象成績		
					PK/PD	有効性	安全性
第 I 相	生物薬 剤学	非日本人 健康被験者	食事の影響試験 (C98-215)	参考	PK		○
			食事の影響試験 (P01379)				
			バイオアベイラビリティ試験 (P00311)				
	薬物動態・初期 忍容性	日本人 健康被験者	単回・反復投与試験 (P191)	評価	PK		○
		非日本人 健康被験者	用量漸増単回投与試験 (I97-248)	参考	PK		○
			用量漸増反復投与試験 (C98-013)				
			単回投与試験 (C98-214)				
			反復投与試験 (P00117)				
	マスバランス試験 (C98-097)						
	内因性 要因	非日本人 特殊集団	反復投与試験 (性別及び人種) (C98-356)	参考	PK		○
			反復投与試験 (成人及び高齢者) (P00275)				
			単回投与試験 (小児及び成人) (P01228)				
			単回投与試験 (肝機能障害) (C98-354)				
			反復投与試験 (中等度肝機能障害) (P00272)				
			単回投与試験 (腎機能障害) (C98-355)				
	反復投与試験 (腎機能障害) (P03312)						
	外因性 要因	非日本人 健康被験者	ケトコナゾール相互作用試験 (C98-352)	参考	PK		○
			ケトコナゾール相互作用試験 (P01429)				
エリスロマイシン相互作用試験 (C98-353)							
アジスロマイシン相互作用試験 (P01381)							
フルオキセチン相互作用試験 (P01378)							
シメチジン相互作用試験 (P01868)							
グレープフルーツジュースの影響試験 (P01380)							
薬力学	非日本人 健康被験者	膨疹及び発赤反応抑制効果評価試験 (P01196)	参考	PD		○	
		膨疹及び発赤反応抑制効果評価試験 (P01426)					
		高用量心電図評価試験 (C98-357)					
第 II 相	薬力学	非日本人 健康被験者	精神運動機能評価試験 (自動車運転能力) (I98-552)	参考	PD		○
			精神運動機能評価試験 (日中傾眠) (C98-335)				
			精神運動機能評価試験 (睡眠潜時) (C98-606)				
			精神運動機能評価試験 (操縦能力) (P00090)				
			精神運動機能評価試験 (アルコール併用) (C98-551)				

表 2.5.1: 4 承認申請に用いる臨床データ (続き)

試験区分		試験内容 (試験番号)		資料分類	評価対象成績		
					PK/PD	有効性	安全性
第Ⅲ相	有効性 安全性	日本人 通年性アレルギー性鼻炎患者	国内第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験 (P200)	評価		○	○†
		日本人 季節性アレルギー性鼻炎患者	国内第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験 (P204)				
		日本人 慢性蕁麻疹患者	国内第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験 (P201)				
		日本人 湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者	国内第Ⅲ相非盲検非対照長期投与試験 (P202)				
第Ⅱ・Ⅲ相	安全性 併合解析	非日本人 各疾患患者	海外第Ⅱ相又は第Ⅲ相、実薬又はプラセボ対照、二重盲検比較、反復投与試験 (29試験‡) の併合解析	参考			○
第Ⅳ相	高用量	非日本人 慢性特発性蕁麻疹患者	海外第Ⅳ相二重盲検比較試験 (P04849)	参考			○

† 二重盲検プラセボ対照比較試験 (P200、P204及びP201の計3試験) の個々の試験の評価に加え、これら3試験の併合解析を実施した

‡ 季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅱ相試験 (C98-001試験、P2401試験、P4258試験)、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅲ相試験 (C98-223試験、C98-224試験、C98-225試験、P00383試験、P00384試験、P01546試験、P01376試験、P00214試験、P00215試験、P00372試験、P00375試験、P00355試験、P00362試験、P01434試験、P01861試験、P01875試験、P01884試験)、通年性アレルギー性鼻炎を対象とした第Ⅲ相試験 (P00218試験、P00219試験、P02772試験)、慢性特発性蕁麻疹患者を対象とした第Ⅲ相試験 (P00220試験、P00221試験)、アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相試験 (P00223試験、P00224試験)、間欠性・持続性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅲ相試験 (P04683試験、P04684試験)

2.5.1.4 医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) の遵守

日本人を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験 (P191試験) 及び国内第Ⅲ相臨床試験 (P200試験、P201試験、P202試験及びP204試験) 並びに本申請で利用した海外臨床試験は、GCP を遵守して実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

デスロラタジンは、生物製剤学的特性として高溶解性及び高膜透過性を示し、Biopharmaceuticals Classification System (BCS) のクラス I に分類される。本邦でのデスロラタジンの開発では、海外市販製剤5 mg 錠及び本邦での市販予定製剤5 mg 錠の他に3種類の錠剤 (2.5 mg 錠、7.5 mg 錠及び10 mg 錠) を用いた。本邦のデスロラタジンの開発プログラムでは2つの速放性製剤が用いられた。海外の第 I 相から第IV相試験及び日本人を対象とした国内第 I 相試験では、海外市販製剤と同一処方 of 製剤が使用され、国内第III相試験では、海外市販製剤とフィルムコーティングが異なる (海外：青色、本邦：うすい赤色) のみで類似の処方を有し、本邦での市販予定製剤の処方を反映させた速放性の錠剤が使用された。本邦の市販予定製剤への変更点は [REDACTED] で軽微であり、経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン (薬食審査発0229第10号、平成24年2月29日、) に準じて実施した溶出性の評価により、両製剤の溶出挙動に有意な差がないことが確認された[2.3.P.2.2 項]。本結果に基づき、海外市販製剤と本邦での市販予定製剤間の生物学的同等性を示すための試験は必要ないと判断した。海外及び国内の試験で使用した海外処方製剤と本邦での市販予定製剤のデスロラタジンの体内挙動は類似している。また、含量の異なる錠剤 (5 mg 錠、7.5 mg 錠及び10 mg 錠) を用いてデスロラタジン経口投与時の用量相関性を評価した結果、デスロラタジンの C_{max} 及び AUC について5~20 mg の用量範囲における用量比例性が確認された[2.7.2.2.1.2.3 項]。加えて、 ^{14}C 標識デスロラタジンをヒトに投与した試験[2.7.2.2.1.2.5 項]、及び、異なる2つの結晶形の含有率の違いによる相対的バイオアベイラビリティへの影響の検討[2.7.1.2.3 項]では、それぞれの試験に対応した試験用カプセル製剤を用いた。

デスロラタジンには2種類の結晶形 (以下、それぞれ Form 1 及び Form 2) が存在する。そこで、結晶形の含有率の違いがバイオアベイラビリティに及ぼす影響を評価するため、デスロラタジンの海外市販製剤と同一処方の製剤 (5 mg 錠)、並びに、主として Form 1 ([REDACTED]%) 又は Form 2 ([REDACTED]%) を含有する2種類のカプセル剤を用いた相対的バイオアベイラビリティ比較試験を実施した。その結果、結晶形の含有率の違いによるバイオアベイラビリティへの影響は認められなかった[2.7.1.2.3 項]。

臨床試験に用いたデスロラタジン5 mg 錠の薬物動態に及ぼす食事の影響について、標準的な高脂肪食を用いた食事の影響試験を実施した。デスロラタジンの吸収速度及び吸収量は、高脂肪食の摂取後及び空腹時投与の間で概して類似していた。したがって、デスロラタジンは、食事の有無に関係なく投与することが可能であることが支持された[2.7.1.2.2 項]。この結果は、食事の制限を設けずに実施した複数の第III相試験で得られた良好な安全性及び有効性データによって裏付けられた。

デスロラタジンの絶対バイオアベイラビリティを直接的に評価したデータは得られていないが、 ^{14}C 標識デスロラタジンをヒトに経口投与した試験では、投与放射能の87.1%が糞中 (46.5%) 及び尿中 (40.6%) に排泄された[2.7.2.2.1.2.5 項]。糞中放射能 (46.5% of dose) のうち、投与量の約7%に相当する放射能が未変化体として回収され、残る40%は代謝物であった。代謝物として糞中に回収された放射能は、分解生成物や腸内細菌叢に由来するものではなく、一旦吸収され、胆汁中に排泄された放射能に由来するものであることが示唆されたことから、本剤の吸収率は、少

なくとも81%（尿中41%及び糞中40%の合計）と推定された。

海外で実施された初期の第 I 相試験及び¹⁴C 標識デスロラタジンを投与した試験では、血漿中デスロラタジン濃度をバリデートされたガスクロマトグラフィ・窒素リン検出法（GC-NPD）で測定した[2.7.1.1.4.1 項]。上記以外の臨床薬物動態試験では、デスロラタジン及びデスロラタジンの主要代謝物である3位水酸化デスロラタジン（3-OH-DL）、並びに、ロラタジンを投与した場合にはロラタジンの血漿中濃度を、バリデートされた液体クロマトグラフィ・タンデム型質量分析法（LC-MS/MS）にて同時定量した[2.7.1.1.4.2 項]。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本項では、デスロラタジンの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価した臨床薬理試験プログラムの概観を記載する。デスロラタジンの開発プログラムでは、31の臨床薬理試験が実施され、健康成人及び特殊な患者集団を含む1,057例の被験者が参加し、そのうち939例にデスロラタジンが投与された。非日本人被験者を対象とする試験では、2.5 mg から20 mg の用量範囲でデスロラタジンの単回投与が実施され、さらに、5 mg 1日1回で28日間、20 mg 1日1回で17日間、及び45 mg 1日1回で10日間までの反復投与が実施された。一方、日本人健康被験者を対象とする試験では、2.5 mg から10 mg の用量範囲での単回投与、並びに、5 mg 1日1回で10日間までの反復投与が実施された。初期の単回及び反復投与試験、並びに、¹⁴C 標識デスロラタジンをヒトに投与したマスバランス試験を含む6試験で、ヒトにおけるデスロラタジンの初期の安全性及び薬物動態が検討された。また、7試験で、デスロラタジンの薬物動態に及ぼす外因性要因の影響が検討された（ケトコナゾール、エリスロマイシン、アジスロマイシン、フルオキセチン、シメチジン、及びグレープフルーツジュースとの相互作用試験を含む）。さらに、デスロラタジンの薬物動態に及ぼす内因性要因（性、年齢、人種/民族、肝・腎機能障害）の影響について検討するため、7試験が実施された。デスロラタジンの薬力学的特性及び特別な安全性プロファイルを検討するために8試験が実施され、そのうち2試験では、ヒスタミン又はアレルギー誘発性の膨疹及び発赤反応に対するデスロラタジンの抑制効果が評価され、5試験では、精神運動機能への影響が評価された。さらに、高用量心電図試験では、補正したQT間隔（QTc間隔）の変化を測定することにより、デスロラタジンによる心筋再分極への影響の有無が評価された。生物薬剤学試験プログラムには、デスロラタジンのバイオアベイラビリティに及ぼす結晶多形の影響を評価した試験（P00311試験）、並びに、食事の影響を評価した2試験（C98-215試験及びP01379試験）の計3試験が含まれ、これらの結果については、[2.7.1 項]にて論述した。

個別の試験結果に基づく評価に加え、10の単回投与試験及び15の反復投与試験を含む複数の臨床薬理試験で得られた薬物動態データに基づく統合解析を実施し、デスロラタジン及び3-OH-DLの薬物動態学的特徴、並びに、デスロラタジンの体内挙動に及ぼす内因性要因の影響を評価した。

デスロラタジンの曝露量に基づく臨床的許容上限は、9倍と設定した。臨床的許容上限は、推奨臨床用法・用量であるデスロラタジン5 mg 1日1回反復投与時の定常状態における曝露量（AUC及びC_{max}）に対し、臨床的に許容されると推定される相対的変動幅の上限値として定義され、デスロラタジン45 mgを1日1回10日間反復投与した試験（C98-357試験）で確認された安全性及び忍容性に基づいて設定された。デスロラタジンの薬物動態に及ぼす内因性要因（性、年齢、人種/民族、肝・腎機能障害、身長、体重、及びpoor metabolizerであるかどうか）並びに外因性要因（薬物相互作用及び食事）の影響を評価した際、観測された曝露量がこの許容上限（9倍）内の変動であった場合、当該変動要因による影響について臨床的な意味はないと判断し、用量調整は不要とした。この臨床的許容上限の設定に関する詳細は、[2.7.2.1.2 項]に記載した。一方、デスロラタジンの曝露量に基づく臨床的許容下限については、薬効の減弱につながるほどの曝露量の低下を引き起こすような具体的な条件が特定されていないことから、定義していない。

デスロラタジンの薬物動態：

デスロラタジンの開発プログラムでは、多くの臨床薬理試験により、日本人及び非日本人の健康被験者から薬物動態パラメータが得られていたことから、両民族集団の間で薬物動態プロファイルを比較することが可能であった。デスロラタジンの薬物動態学的特徴については、臨床推奨用量である5 mg（単回及び反復）を中心に、日本人及び非日本人被験者の両方から得られた結果を評価した。日本人被験者におけるデスロラタジンの曝露量の分布範囲は、概して、非日本人で観測された曝露量の分布の範囲内であったことから、デスロラタジンの薬物動態について両民族集団の間に臨床的に意味のある差異はないと考えられた。この結果から、非日本人集団から目標とする日本人集団への薬物動態データの外挿可能性が支持された。吸収、分布、代謝及び排泄が両民族集団の間で類似している場合には、一方の民族集団で得られた臨床薬理試験の結論を他方の民族集団で得られた成績として解釈できると考えられる。

本邦でのデスロラタジンの開発では、海外市販製剤5 mg 錠及び本邦での市販予定製剤5 mg 錠の他に3種類の錠剤（2.5 mg 錠、7.5 mg 錠及び10 mg 錠）を用いた。本邦のデスロラタジンの開発プログラムでは2つの速放性製剤が用いられた。海外の第I相から第IV相試験及び日本人を対象とした国内第I相試験では、海外市販製剤と同一処方（海外：青色、本邦：うすい赤色）のみで類似の処方（海外：青色、本邦：うすい赤色）のみで類似の処方を有し、本邦での市販予定製剤の処方を反映させた速放性の錠剤が使用された。

吸収：ヒトに¹⁴C 標識デスロラタジンを経口投与した試験（C98-097試験）では、投与放射能の47%が糞中に、41%が尿中に排泄された。糞中放射能のうち、代謝物として回収された投与量の40%に相当する放射能は、一旦吸収され、胆汁中に排泄された放射能に由来するものであることが示唆された。したがって、本剤の吸収率は、少なくとも81%（尿中41%及び糞中40%の合計）と推定され、デスロラタジンの良好な吸収性が示唆された[2.7.2.2.1.2.5 項]。341例の日本人及び非日本人被験者から得られたデータに基づく統合解析の結果、デスロラタジン5 mg を1日1回反復経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の T_{max} （中央値）は、3時間（範囲：1～8時間）であり、 C_{max} 及び $AUC_{0-24\text{hr}}$ の幾何平均（%CV）はそれぞれ3.51 ng/mL（48%）及び44.7 ng·hr/mL（60%）であった。デスロラタジン5 mg 錠（海外市販製剤）を経口投与したときのバイオアベイラビリティは食事の影響を受けなかった[2.7.1.2.2 項]。

分布：ヒトに経口投与した際のデスロラタジンの見かけの分布容積（Vd/F）は約3200 Lであり[2.7.2.3.1.2 項]、広範な分布が示唆された。ヒトにおけるデスロラタジンの *in vitro* での血漿蛋白結合率は、平均85.6%（範囲：82.8%～87.2%）であり、検討した添加濃度（5～400 ng/mL）の範囲では濃度依存的な変化は認められなかった[2.7.2.1.1.1 項]。3-OH-DL の血漿蛋白結合率はデスロラタジンと同程度（約85%～89%）であり[2.7.2.1.1.1 項]、デスロラタジン及び3-OH-DL のいずれについても、肝機能障害又は腎機能障害の重症度に応じた血漿蛋白結合率の変化は認められなかった（[2.7.2.2.2.4.2 項]及び[2.7.2.2.2.5.1 項]）。

代謝：ヒトに投与した際のデスロラタジンの主要な代謝経路は、3位、5位又は6位水酸化、並びに、それら酸化型代謝物のグルクロン酸抱合であり、ヒトにおける主代謝物は、3-OH-DL 及びそ

のグルクロン酸抱合体である。デスロラタジンの酸化代謝に関与している代謝酵素のうち、5位水酸化デスロラタジン (5-OH-DL) 及び6位水酸化デスロラタジン (6-OH-DL) の生成に CYP1A1 が関与していることは確認されているが、3-OH-DL の生成に関与している代謝酵素は同定されていない[2.7.2.1.1.3 項]。3-OH-DL のグルクロン酸抱合については、ヒト肝ミクロソームを用いた試験の結果から、ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A1、1A3及び2B15の関与が示唆されている[資料5.4: 25]。

排泄：ヒトに¹⁴C 標識デスロラタジンを単回経口投与した際、投与放射能の87.1%が代謝物として尿中 (40.6%) 及び糞中 (46.5%) に排泄された[2.7.2.2.1.2.5 項]。腎排泄によるデスロラタジン (未変化体) のクリアランスへの寄与はほとんどなく、また、デスロラタジン及び3-OH-DL は血液透析によって除去されない[2.7.2.2.2.5.1 項]。統合解析[2.7.2.2.5 項]の結果、健康成人にデスロラタジン5 mg を1日1回反復経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の見かけの消失半減期 (幾何平均及び%CV) は、22.5時間 (46%) であったことから、1日1回投与の適切性が支持された。

内因性要因及び特別な患者集団：

全般的に、人口統計学的要因 (体重、身長、年齢、性、人種/民族) によるデスロラタジンの曝露量への影響は小さく (高齢者で最大23%の上昇)、臨床的許容上限である9倍 (45 mg 1日1回10日間) の範囲内であったことから、臨床的な意味はないと判断された。肝機能障害及び腎機能障害の影響を検討した結果、デスロラタジンの曝露量 (AUC) に及ぼす影響は、重度腎機能障害を有する被験者で認められた2.6倍の上昇が最大であったが、臨床的許容上限である9倍の範囲内であったことから、臨床的な意味はないと判断された。したがって、内因性要因を考慮した用量調整は不要である[2.7.2.3.2 項]。

ヒトにおけるデスロラタジンの主代謝経路は、3-OH-DL への酸化代謝と、それに続くグルクロン酸抱合体の生成であるが、非日本人を対象とする複数の臨床薬理試験では、デスロラタジンから3-OH-DL への代謝過程に表現型で分類される多型が認められている。その特徴は、デスロラタジンから3-OH-DL への代謝の遅延であるため、本項では当該表現型多型を有する被験者を“poor metabolizer” (以下、PM と省略) と記述し、それ以外の通常の代謝能を有する被験者を“extensive metabolizer” (以下、EM と省略) と記述する。PM は、血漿中デスロラタジン濃度に対する血漿中3-OH-DL 濃度の AUC 比 (3-OH-DL/DL) が10%未満であることによって定義される。一方、EM における AUC 比 (3-OH-DL/DL) は、概して20%以上である。血漿中3-OH-DL 濃度を測定していない試験では、デスロラタジンの消失半減期が50時間以上であることを PM の定義とした[2.7.2.3.1.1 項]。PM では、定常状態におけるデスロラタジンの曝露量が EM と比較して明らかに高く、用量補正したデスロラタジンの AUC について算出した幾何平均比 (PM/EM) 及び対応する90%信頼区間は6.01 (5.32~6.78) であった[資料5.4: 24]。しかし、このような曝露量の違いにもかかわらず、PM におけるデスロラタジン5 mg 1日1回反復投与時の曝露量は、臨床的許容上限 (9倍) の範囲内であった。したがって、PM に対する用量調整は不要である。

PM の存在割合には明らかな人種差が確認されており、海外で実施された成人を対象とする41

の臨床薬理試験及び小児を対象とする3つの表現型分類試験で集積されたデスロラタジン投与例3,748例（年齢：2～70歳）に基づく報告[資料5.4: 24]によると、白人及び黒人におけるPMの存在割合はそれぞれ2%（1,460例中35例）及び17%（990例中165例）であった。一方、本申請に際し集積されたアジア人のデスロラタジン投与例41例（日本人：17例、非日本人のアジア人：24例）の中にPMは存在しなかった[2.7.2.3.1.1 項]。PMの全体的な存在割合は6%（3,748例中228例）であったことから、アジア人でPMが同定されなかった理由は、集積された当該人種の例数の少なさに起因する可能性が考えられる。[2.7.2.3.1.2 項]に記載した日本人と非日本人との薬物動態比較に際しては、非日本人のデータからPMを除外している。しかしながら、デスロラタジンの表現型多型によって生じる薬物動態の違いの大きさが人種又は民族間で異なることを示唆する報告はないことから、仮に日本人でPMが存在したとしても、EMとの曝露量の違いは、非日本人で観測された広範な変動幅の範囲内であることが予想される。

外因性要因（薬物相互作用）：

In vitro 試験の結果、臨床曝露域においてデスロラタジン及び3-OH-DLは主要なチトクロムP450（CYP）分子種（CYP1A2、2C9、2C19、3A4及び2D6）による代謝、並びに、P-糖蛋白質による輸送を阻害しなかった（[2.7.2.1.1.4 項]及び[2.7.2.1.1.2 項]）。

臨床薬物相互作用試験の結果、ケトコナゾール、エリスロマイシン、アジスロマイシン、フルオキセチン又はシメチジンとの併用に際し、デスロラタジンの薬物動態に及ぼす臨床的に意味のある影響は認められなかった[2.7.2.2.3 項]。また、グレープフルーツジュースの摂取による薬物動態学的相互作用は認められなかった[2.7.2.2.3.7 項]。したがって、CYP3A4又は2D6に対する阻害作用を有する食品又は薬物との併用に際し、デスロラタジン又は併用薬等の用量調整は不要である。

薬力学：

デスロラタジンの薬理作用及び安全性プロファイルの特徴を評価するため、非日本人被験者を対象に薬力学試験を実施した。デスロラタジン5 mgの1日1回投与は、ヒスタミン又はアレルゲン誘発性の膨疹又は発赤反応に対し継続的な抑制効果を発現するが、デスロラタジンの長期曝露によるタキフィラキシーの懸念は低いことが確認された[2.7.2.2.4.1 項] [2.7.2.2.4.2 項]。高用量心電図試験（C98-357試験）では、臨床推奨用量（5 mg）の9倍であるデスロラタジン45 mgを1日1回10日間反復投与した際のQTc間隔延長への影響を評価した。その結果、Bazettの式を用いた心拍数で補正したQT間隔（QTcB間隔）の最大値の変化量〔（10日目の最大値） - （-1日目の最大値）〕にデスロラタジン45 mg投与とプラセボ投与の間に統計的な有意差は認められなかった[2.7.2.2.4.3 項]。さらに、盲検下にある第三者の心電図チャート読影によりQTcB間隔及びFridericiaの式を用いた心拍数で補正したQT間隔（QTcF間隔）を算出し、米国食品医薬品局（FDA）と合意した解析方法に従い、追加解析を実施した。QTcF間隔の〔（10日目の最大値） - （-1日目の最大値）〕、〔（10日目の平均値） - （-1日目の平均値）〕、〔（10日目の最大値） - （-1日目の最小値）〕、〔（10日目のAUC_{0-12 hr}/12 hr） - （-1日目のAUC_{0-12 hr}/12 hr）〕[†]及び〔（10日目のT_{max}[‡]時点） - （-1日

目の T_{\max} [†]時点)] の5パラメータのいずれもデスロラタジン45 mg 投与とプラセボ投与の間に有意な差は認められず、臨床的に意味のある変動及び心血管系関連の有害事象も報告されなかった。なお、当該追加解析結果は米国の添付文書に掲載されている[2.7.2.3.4.2 項]。デスロラタジン5 mg 単回投与の自動車運転能力への影響はプラセボ投与と同程度であった[2.7.2.2.4.4 項]。デスロラタジン7.5 mg 単回投与の日中の眠気への影響を覚醒維持検査及び睡眠潜時反復検査で評価したところ、2種類の異なる検査ともに、デスロラタジン単回投与が日中の眠気を誘発しないという一貫した結果が得られた[2.7.2.2.4.5 項] [2.7.2.2.4.6 項]。低気圧下での眠気の誘発及び操縦能力課題に対するデスロラタジン5 mg 投与の影響はプラセボ投与と同程度であった[2.7.2.2.4.7 項]。アルコールとの併用によるデスロラタジンの精神運動機能への影響もプラセボと差がなかった[2.7.2.2.4.8 項]。

[†] AUC は、QTcF 間隔-時間曲線下面積。

[‡] 10日目の血漿中デスロラタジン T_{\max} 時点又は投与前 (-1日目) ではそれに対応する時点。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性の評価方法

デスロラタジンの国内開発は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構との対面助言（受付番号 ████████）の結果を踏まえ[2.5.1.2.2 項]、日本人患者におけるデスロラタジンのアレルギー性鼻炎及び蕁麻疹に対する有効性、安全性並びに至適用量を検討するため、通年性アレルギー性鼻炎患者及び慢性蕁麻疹患者を対象とした2つの国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P201試験）、また、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒に対する長期投与時の有効性及び安全性を確認するため、湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験（P202試験）を計画・実施した。

その結果、慢性蕁麻疹患者を対象とした P201試験では、有効性の主要評価項目においてデスロラタジン10 mg 及び5 mg のいずれもプラセボに対する優越性が示され（ $p < 0.001$ ）、湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者を対象とした P202試験では、デスロラタジンの長期投与による有効性が確認された。

一方、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした P200試験では、デスロラタジン10 mg 及び5 mg のいずれも、投与3日後における4鼻症状スコア（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）合計のベースラインからの変化量ではプラセボに対して有意な改善を認めたものの（デスロラタジン10 mg vs. プラセボ： $p = 0.013$ 、デスロラタジン5 mg vs. プラセボ： $p = 0.010$ ）、投与2週後の4鼻症状スコア合計のベースラインからの変化量（主要評価項目）ではプラセボに対する優越性を示すことはできなかった（デスロラタジン10 mg vs. プラセボ： $p = 0.707$ 、デスロラタジン5 mg vs. プラセボ： $p = 0.661$ ）[2.7.3.3.2.3.1 項]。この原因を完全には特定することはできなかったものの、様々な原因が重なったことにより、結果的に本剤の有効性を適切に評価できなかったことが考えられた[2.5.1.2.2 項]。

そこで、検討した要因を踏まえ、デスロラタジンのアレルギー性鼻炎に対する有効性を適切に検証するため、試験デザインを再度検討し[2.7.3.1 項]、スギ花粉が飛散する3ヵ月間にわたって鼻症状が継続する季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験を計画した。季節性アレルギー性鼻炎は通年性アレルギー性鼻炎と同じ鼻粘膜の I 型アレルギー性疾患であり、両疾患は抗原抗体反応の原因となる抗原物質は異なるものの、抗原曝露を端緒とする I 型アレルギーの発症機序は同じで病態生理学的に同様である。そこで、少なくとも過去2年間にわたり典型的な季節性アレルギー性鼻炎症状を有し、特異的 IgE 抗体定量検査でスギ花粉に対するスコアが2以上で16歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に、デスロラタジン5 mg 1日1回とプラセボを比較する国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P204試験）を計画・実施し、有効性及び安全性を評価した。その結果、P204試験の有効性の主要評価項目においてデスロラタジン5 mg のプラセボに対する優越性が示された（ $p < 0.001$ ）。

本剤の有効性の評価に用いた4試験（P201試験、P202試験、P200試験及び P204試験）の試験概要（目的、試験デザイン、評価項目、解析対象集団等）を[表2.5.4: 1]に要約した。

デスロラタジンの有効性の評価方法は、対象疾患ごとに設定した。P201試験（慢性蕁麻疹）で

は痒みスコアと発斑スコアの合計を、P202試験（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）では痒みスコアを、P200試験（通年性アレルギー性鼻炎）及び P204試験（季節性アレルギー性鼻炎）では4鼻症状スコア合計を、それぞれ主要評価項目とした。いずれの試験も主要な解析対象集団はFASとした。

表 2.5.4: 1 国内第Ⅲ相試験の概要 (P201 試験、P202 試験、P200 試験及び P204 試験)

試験番号 (資料の種類)	P201試験 (評価資料)	P202試験 (評価資料)	P200試験 (評価資料)	P204試験 (評価資料)
対象疾患 (対象集団)	慢性蕁麻疹 (12歳以上の日本人患者)	湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症 (12歳以上の日本人患者)	通年性アレルギー性鼻炎 (12歳以上の日本人患者)	季節性アレルギー性鼻炎 (16歳以上の日本人患者)
症例数	DL 5 mg : 80例 DL 10 mg : 79例 プラセボ : 80例	DL 5 mg : 94例 (湿疹・皮膚炎 : 65例、皮膚そう痒症 : 29例)	DL 5 mg : 203例 DL 10 mg : 203例 プラセボ : 202例	DL 5 mg : 224例 プラセボ : 225例
目的	有効性・安全性、至適用量の検討	有効性、長期投与時の有効性・安全性、増量効果の検討	有効性・安全性、至適用量の検討	有効性・安全性の検討
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	非盲検、長期投与試験	無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
用法・用量	DL 5 mg、10 mg 又はプラセボを1日1回2週間投与	DL 5 mg を1日1回8～12週間投与 (治療期4週経過後は10 mg 1日1回への増量可)	DL 5 mg、10 mg 又はプラセボを1日1回2週間投与	DL 5 mg 又はプラセボを1日1回2週間投与
有効性評価	主要評価項目	治験責任(分担)医師の評価 投与2週後の痒みスコアと発斑スコアの合計のベースラインからの変化量	治験責任(分担)医師の評価 投与2週後の痒みスコアの合計のベースラインからの変化量 (疾患群別)	患者の評価 (患者日記) 4鼻症状スコア合計の2週間平均のベースラインからの変化量
	副次評価項目	治験責任(分担)医師の評価 ・投与3日及び1週後の痒みスコアと発斑スコアの合計のベースラインからの変化量 ・投与3日、1週及び2週後の各痒みスコア及び各発斑スコア、並びに痒みの程度のベースラインからの変化量 ・投与3日、1週及び2週後の全般改善度の改善率 (中等度改善以上の割合) <u>患者の評価 (患者日記)</u> ・投与3日、1週及び2週後の各痒みスコア及び各発斑スコアのベースラインからの変化量	治験責任(分担)医師の評価 ・投与3日、1週、4週、6週、8週及び12週後の痒みスコアの合計のベースラインからの変化量 (疾患群別) ・投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後の全般改善度の改善率 (疾患群別) <u>患者の評価 (患者日記)</u> ・投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後の VAS スコアのベースラインからの変化量 (疾患群別)	患者の評価 (患者日記) ・投与1週時及び2週時の4鼻症状スコア合計のベースラインからの変化量 ・投与1週時、2週時及び2週間平均の各鼻症状スコア、眼症状スコア及び日常生活の支障度スコアのベースラインからの変化量 ・投与2週後の全般的印象の改善率 (よくなった以上の割合) <u>治験責任(分担)医師の評価</u> ・投与2週後の全般的印象の改善率 (よくなった以上の割合)
主要解析対象集団	FAS	FAS	FAS	FAS

DL : デスロラタジン

2.5.4.2 患者背景

P201試験、P202試験、P200試験及びP204試験のベースライン時の患者背景（人口統計学的データ）の詳細を[2.7.3.3.1.3 項]に示す。

P201試験、P202試験、P200試験及びP204試験について、平均年齢（範囲）はそれぞれ39.4歳（12～77）、36.4歳（12～85）、34.2歳（12～70）及び39.9歳（18～64）であり、男性の比率（%）はそれぞれ36.4%、45.7%、43.8%及び41.9%であった。なお、P204試験では16歳以上を組入れ対象としていたが、結果として18歳未満の症例は組み入れられなかった。

慢性蕁麻疹患者を対象としたP201試験では、慢性蕁麻疹の平均罹患期間は、デスロラタジン5 mg群で14.3ヵ月、10 mg群で23.0ヵ月及びプラセボ群で24.3ヵ月であり、他の投与群と比べてデスロラタジン5 mg群で罹患期間が短かった。組入れ時の痒みスコアと発斑スコアの合計の平均値を含め、その他の背景因子の分布に投与群間で大きな違いは認められなかった。

湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者を対象としたP202試験は、対照群のない非盲検試験であり、疾患群別に痒みスコアのベースラインからの変化量を評価した試験である。患者の主な原疾患は、湿疹・皮膚炎群ではアトピー性皮膚炎66.2%及び慢性湿疹10.8%であり、皮膚そう痒症群では全身性そう痒症58.6%及び局在性そう痒41.4%であった。平均罹患期間は、湿疹・皮膚炎群では5.5ヵ月、皮膚そう痒症群では1.8ヵ月であり、皮膚そう痒症群で短かった。組入れ時の痒みスコアの合計の平均値を含め、その他の背景因子の分布に湿疹・皮膚炎群と皮膚そう痒症群で大きな違いは認められなかった。

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたP200試験では、組入れ時の4鼻症状スコアの合計の平均値を含め、背景因子の分布に投与群間で大きな違いは認められなかった。

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたP204試験では、組入れ時の4鼻症状スコアの合計の平均値を含め、背景因子の分布に投与群間で大きな違いは認められなかった。

2.5.4.3 有効性成績

2.5.4.3.1 蕁麻疹に対する有効性

慢性蕁麻疹患者を対象としたP201試験では、投与2週後の治験責任（分担）医師が評価した痒みスコア（日中又は夜間の症状のうち程度の高い方）と発斑スコア（総合）の合計のベースラインからの変化量を主要評価項目として、プラセボ群に対する優越性をデスロラタジン10 mg群及び5 mg群の順で検証した（逐次検定手順）。

有効性の主要な解析対象集団である最大の解析対象集団（FAS）において、時点、時点と投与群、時点と年齢層、時点と重症度の交互作用を因子とする制約付き経時測定データ解析（cLDA）モデルを用いて算出した、痒みスコア（日中又は夜間の症状のうち程度の高い方）と発斑スコア（総合）の合計のベースラインからの変化量のプラセボ群との差[LS Mean (95%信頼区間)]は、デスロラタジン10 mg群では-1.13 (-1.66, -0.61)、5 mg群では-1.17 (-1.69, -0.65)であり、デスロラタジン10 mg群及び5 mg群のいずれでも、プラセボ群に対する優越性が示された ($p < 0.001$) [表

2.5.4: 2]。治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS) を用いた解析でも、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群のいずれにおいても、プラセボ群に対する優越性が示され (p<0.001)、結果の頑健性が確認された。

表 2.5.4: 2 投与 2 週後の治験責任 (分担) 医師の評価した痒みスコア (日中又は夜間の症状のうち程度の高い方) と発斑スコア (総合) の合計のベースラインからの変化量 (FAS) (P201 試験: 慢性蕁麻疹)

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Week 2 Mean (SD)	Sum of Pruritus/itch (higher day or night) and Rash (overall) Change from Baseline at Week 2	
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI) [†]
DL 10 mg	79	5.06 (0.91)	1.85 (1.58)	-3.21 (1.72)	-3.16 (-3.52,-2.79)
DL 5 mg	80	4.98 (1.02)	1.79 (1.52)	-3.19 (1.68)	-3.19 (-3.56,-2.83)
Placebo	80	4.91 (0.75)	2.81 (1.83)	-2.07 (1.83)	-2.02 (-2.40,-1.65)
Estimated Difference				Difference in LS Means (95% CI)	
DL 10 mg vs. Placebo				-1.13 (-1.66,-0.61)	
DL 5 mg vs. Placebo				-1.17 (-1.69,-0.65)	
				p-value	
				<0.001	
				<0.001	

[†]Based on cLDA model with terms of visit, visit-by-treatment, visit-by-age strata, visit-by-severity interactions; visit is treated as a categorical variable.
 N = Number of subjects with baseline or at least one post baseline observation.
 CI = Confidence Interval; LS Mean = Least-Squares Mean; SD = Standard Deviation.
 DL: Desloratadine

副次評価項目では、投与3日及び1週後の治験責任 (分担) 医師が評価した痒みスコアと発斑スコアの合計、投与3日、1週及び2週後の治験責任 (分担) 医師が評価した各痒みスコア及び各発斑スコア、治験責任 (分担) 医師が評価した全般改善度、あるいは患者日記の各痒みスコア及び各発斑スコア並びに痒みの程度 [VAS (100 mm)] のいずれの評価項目 (患者日記の投与2週後の紅斑スコアを除く) でも、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群はプラセボ群に対して有意な改善を示した[2.7.3.3.2.1.2 項]。

さらに、探索的評価項目として16歳以上の患者を対象に評価した投与1週及び2週後の皮膚の状態に関するアンケート (DLQI) では、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群のいずれにおいても、総合得点及び多くの下位尺度得点 (症状・感情、日常生活、仕事・学校) でプラセボ群よりも有意な改善を示し、患者の皮膚の状態によって感じる日常生活の不便を軽減させることが示された [2.7.3.3.2.1.3 項]。

なお、P201試験の各有効性指標での効果は、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群で類似しており、デスロラタジン10 mg 投与にデスロラタジン5 mg 投与を上回る効果は認められなかった。

以上のように、デスロラタジン10 mg 及び5 mg 1日1回投与は、プラセボと比較して、蕁麻疹の各症状の改善に有効であることが示された。

2.5.4.3.2 皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒に対する有効性

湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者を対象とした P202試験では、投与2週後の治験責任（分担）医師が評価した痒みスコア（日中の症状及び夜間の症状）の合計のベースラインからの変化量を主要評価項目として、デスロラタジン5 mg の効果を疾患群（湿疹・皮膚炎群、皮膚そう痒症群）ごとに評価した。

有効性の主要な解析対象集団である FAS において、時点、疾患群、時点と疾患群の交互作用を因子とした経時測定データ解析（LDA）モデルを用いて算出した、痒みスコア（日中の症状及び夜間の症状）の合計のベースラインからの変化量 [LS Mean (95%信頼区間)] は、湿疹・皮膚炎群で-1.63 (-2.01, -1.25) 及び皮膚そう痒症群で-2.17 (-2.74, -1.61) であり、いずれの疾患群においても、痒みスコアの有意な改善が認められた (p<0.001) [表2.5.4: 3]。

表 2.5.4: 3 投与 2 週後[†]の治験責任（分担）医師の評価した痒みスコア
（日中の症状及び夜間の症状）の合計のベースラインからの変化量（FAS）
（P202 試験：湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症）

Group	N	Baseline Mean (SD)	at Week 2 Mean (SD)	Change from Baseline		
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI) [‡]	p-value
All Subjects	94	4.86 (1.23)	3.02 (1.44)	-1.83 (1.54)	-1.99 (-2.39, -1.59)	<0.001
Eczema/Dermatitis	65	4.75 (1.10)	3.06 (1.33)	-1.67 (1.32)	-1.63 (-2.01, -1.25)	<0.001
Dermal Pruritus	29	5.10 (1.47)	2.93 (1.69)	-2.17 (1.91)	-2.17 (-2.74, -1.61)	<0.001

[†] デスロラタジン5 mg 投与時のデータ
[‡] Based on LDA model with terms of visit, group and group by visit interaction; visit is treated as a categorical variable.
 CI = Confidence Interval; LS Mean = Least-Squares Mean; SD = Standard Deviation.

また、副次評価項目及び探索的評価項目では、治験責任（分担）医師が評価した痒みスコア（日中の症状及び夜間の症状）の合計、治験責任（分担）医師が評価した各痒みスコア、患者の評価による各時点の痒みの程度 [VAS (100 mm)] 及び患者日記の各痒みスコアにおいても、投与2週後を含む各時点で有意な改善が確認された[2.7.3.3.2.2 項]。投与2週後の治験責任（分担）医師の評価した全般改善度では、皮膚そう痒症群で51.7% (15/29例)、湿疹・皮膚炎群で33.8% (22/65例) の患者で中等度以上の改善を示した。

さらに、探索的評価項目として16歳以上の患者を対象に評価した DLQI については、投与2週後の総合得点及びすべての下位尺度得点（症状・感情、日常生活、レジャー、仕事・学校、人間関係、治療）で投与前からの改善がみられ、患者の皮膚の状態によって感じる日常生活の不便を軽減させることが示された[2.7.3.3.2.2.3.4 項]。

以上のように、デスロラタジン5 mg 1日1回投与は、湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症に伴う痒みを投与前より有意に改善させることが示された。

2.5.4.3.3 アレルギー性鼻炎に対する有効性

通年性アレルギー性鼻炎（P200試験）

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした P200試験では、投与2週後の治験責任（分担）医師の評価した4鼻症状スコア（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）合計のベースラインからの変化量を主要評価項目として、プラセボ群に対する優越性をデスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群の順で検証した（逐次検定手順）。

有効性の主要な解析対象集団である FAS において、時点、時点と投与群、時点と年齢層、時点と重症度の交互作用を因子とする cLDA モデルを用いて算出した、4鼻症状スコア合計のベースラインからの変化量のプラセボ群との差 [LS Mean (95%信頼区間)] は、デスロラタジン10 mg 群では-0.08 (-0.48, 0.32)、5 mg 群では-0.09 (-0.49, 0.31) であり、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群のいずれも、プラセボ群との間に統計的に有意な差は認められなかった (p=0.707、p=0.661) [表 2.5.4: 4]。PPS 集団を用いた解析でも、デスロラタジン10 mg 群又は5 mg 群とプラセボ群との間に統計的に有意な差は認められなかった。

表 2.5.4: 4 投与2週後の治験責任（分担）医師の評価した4鼻症状スコア
（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）合計のベースラインからの変化量（FAS）
（P200 試験：通年性アレルギー性鼻炎）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Week 2 Mean (SD)	TNSS Change from Baseline at Week 2	
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI) [†]
DL 10 mg	203	7.34 (1.90)	5.36 (2.09)	-1.99 (2.21)	-1.94 (-2.23,-1.65)
DL 5 mg	202	7.32 (1.78)	5.30 (2.26)	-2.01 (2.32)	-1.96 (-2.25,-1.67)
Placebo	201	7.19 (1.85)	5.38 (2.27)	-1.82 (2.34)	-1.87 (-2.16,-1.58)
Estimated Difference				Difference in LS Means (95% CI)	p-value
DL 10 mg vs. Placebo				-0.08 (-0.48,0.32)	0.707
DL 5 mg vs. Placebo				-0.09 (-0.49,0.31)	0.661

[†]Based on cLDA model with terms of visit, visit-by-treatment, visit-by-age strata, visit-by-severity interactions; visit is treated as a categorical variable.
N = Number of subjects with baseline or at least one post baseline observation.
TNSS = Total nasal symptom score, the sum of the four nasal symptom scores of nasal congestion, rhinorrhea, nasal itching and sneezing.
CI = Confidence Interval; LS Mean = Least-Squares Mean; SD = Standard Deviation.
DL: Desloratadine

副次評価項目では、投与3日後の治験責任（分担）医師の評価した4鼻症状スコア合計のベースラインからの変化量において、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群ともに、プラセボ群との間に統計的に有意な差が認められた（それぞれ p=0.013、p=0.010）が、投与1週後では、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群のいずれも、プラセボ群との間に統計的に有意な差は認められなかった [2.7.3.3.2.3.1.2.1 項]。

また、投与3日、1週及び2週後における治験責任（分担）医師の評価したスコア [各鼻症状スコア、各鼻所見スコア、眼症状（そう痒感）スコア及び日常生活の支障度スコア] 及び患者日記の

スコア [4鼻症状スコア合計、各鼻症状スコア、眼症状（そう痒感）スコア及び日常生活の支障度スコア] のベースラインからの変化量、並びに治験責任（分担）医師の評価した全般改善度（中等度改善以上の割合）を評価した。その結果、治験責任（分担）医師の評価したくしゃみ発作スコア、鼻汁スコア、鼻内そう痒感スコア及び日常生活の支障度スコアのベースラインからの変化量は、投与3日後でデスロラタジン10 mg 群又は5 mg 群でプラセボ群と比較して有意に改善したが、その他の副次評価項目及び評価時点ではプラセボ群と同程度であった[2.7.3.3.2.3.1.2 項]。

季節性アレルギー性鼻炎（P204試験）

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした P204試験では、患者日記の4鼻症状スコア（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）合計（治療期2週間の各日における4鼻症状スコア合計の平均）のベースライン（症状観察期における治療期開始前3日間の平均）からの変化量を主要評価項目として、デスロラタジン5 mg 群のプラセボ群に対する優越性を検証した。

有効性の主要な解析対象集団である FAS において、時点、時点と投与群、時点と重症度の交互作用を因子とする cLDA モデルを用いて算出した、4鼻症状スコア合計のベースラインからの変化量のプラセボ群との差 [LS Mean (95%信頼区間)] は-0.83 (-1.14, -0.51) であり、デスロラタジン5 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された (p<0.001) [表2.5.4: 5]。PPS 集団を用いた解析でもデスロラタジン5 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証され (p<0.001)、結果の頑健性が確認された。

表 2.5.4: 5 患者日記の 4 鼻症状スコア（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）合計（治療期 2 週間の各日における 4 鼻症状スコア合計の平均）のベースライン（症状観察期における治療期開始前 3 日間の平均）からの変化量（FAS）（P204 試験：季節性アレルギー性鼻炎）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Average during 2 weeks Mean (SD)	TNSS Change from Baseline during 2 weeks	
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI) [†]
DL 5 mg	223	8.33 (1.27)	6.93 (1.93)	-1.40 (1.83)	-1.41 (-1.64,-1.19)
Placebo	225	8.39 (1.29)	7.79 (1.81)	-0.60 (1.69)	-0.59 (-0.81,-0.36)
Estimated Difference				Difference in LS Means (95% CI)	p-value
DL 5 mg vs. Placebo				-0.83 (-1.14,-0.51)	<0.001

[†]Based on cLDA model with terms of timepoint, timepoint-by-treatment, timepoint-by-severity interactions; timepoint is treated as a categorical variable.
 N = Number of subjects with baseline or at least one post baseline observation.
 TNSS = Total nasal symptom score, the sum of the four nasal symptom scores of nasal congestion, rhinorrhea, nasal itching and sneezing.
 CI = Confidence Interval; LS Mean = Least-Squares Mean; SD = Standard Deviation.
 DL: Desloratadine.
 Baseline: average of score for 3 days prior to treatment.
 During 2 weeks: average score of 2 weeks.

また、副次評価項目では、投与1週時及び2週時（評価時点前1週間の平均）の患者日記の4鼻症状スコア合計のベースラインからの変化量、並びに投与1週時、2週時及び2週間平均の患者日記の各鼻症状スコア（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）及び各眼症状スコア（眼のかゆみ、流涙、眼のかゆみ又は流涙のいずれか症状の強い方）のベースラインからの変化量において、デスロラタジン5 mg 群はプラセボ群に対して有意に鼻症状及び眼症状を改善することが確認された。また、日常生活の支障度スコア（投与1週時、2週時及び2週間平均）及び患者の評価した全般的印象（投与2週後）の評価で、デスロラタジン5 mg 群ではプラセボ群と比べて有意な改善効果が認められたことから、患者自身の実感としても、デスロラタジン5 mg は日常生活の不便を軽減することが示された[2.7.3.3.2.3.2.2 項]。

探索的評価項目では、投与1、2及び3日目における患者日記の4鼻症状スコア合計、各鼻症状スコア、眼症状スコア及び日常生活の支障度スコアのベースラインからの変化量を評価したところ、多くの項目でデスロラタジン5 mg 群は投与1日目よりプラセボ群と比較して有意なスコアの低下を示し、投与後早期に効果を発現することが確認された[2.7.3.3.2.3.2.3 項]。

以上のように、P200試験では、種々の要因からデスロラタジンの有効性を適切に評価することができなかったと考えられたが[2.5.4.1 項]、P204試験の結果から、デスロラタジン5 mg 1日1回投与は、プラセボと比較して、アレルギー性鼻炎の各症状の改善に有効であることが示された。

2.5.4.3.4 長期投与の有効性

日本人の湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験（P202試験）では、デスロラタジン5 mg（増量時：10 mg）1日1回の長期投与時の有効性を検討した。本邦におけるロラタジンの慢性蕁麻疹患者を対象とした長期投与試験（8週間）を含む抗ヒスタミン薬の長期投与試験では、その多くが8～12週間投与で実施されていること等を踏まえ[2.7.3.1.1.2 項]、P202試験では投与期間を8週間以上とし、継続可能な場合は最大12週間と設定した。

各有効性評価項目を投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後の各時点でベースラインと比較した。なお、DLQI（16歳以上の患者のみ評価）は投与2週、4週及び12週後に評価した。その結果、治験責任（分担）医師の評価した痒みスコア（日中の症状及び夜間の症状）の合計[図2.5.4:1]及び各痒みスコア、並びに患者自身が評価した痒みの程度 [VAS（100 mm）] 及び患者日記の各痒みスコアのいずれについても、湿疹・皮膚炎群及び皮膚そう痒症群において、投与3日時点でスコアの改善が認められ、投与12週後まで改善効果が持続した[2.7.3.3.2.2 項]。また、各時点で治験責任（分担）医師が評価した全般改善度については、皮膚そう痒症群では投与1週後以降に、湿疹・皮膚炎群では投与4週後以降に半数以上の患者で中等度以上の改善が認められ、投与12週後までその割合が持続した[2.7.3.3.2.2.2 項]。投与2週、4週及び12週後の DLQI では、総合得点及びすべての下位尺度得点で改善が認められた[2.7.3.3.2.2.3 項]。

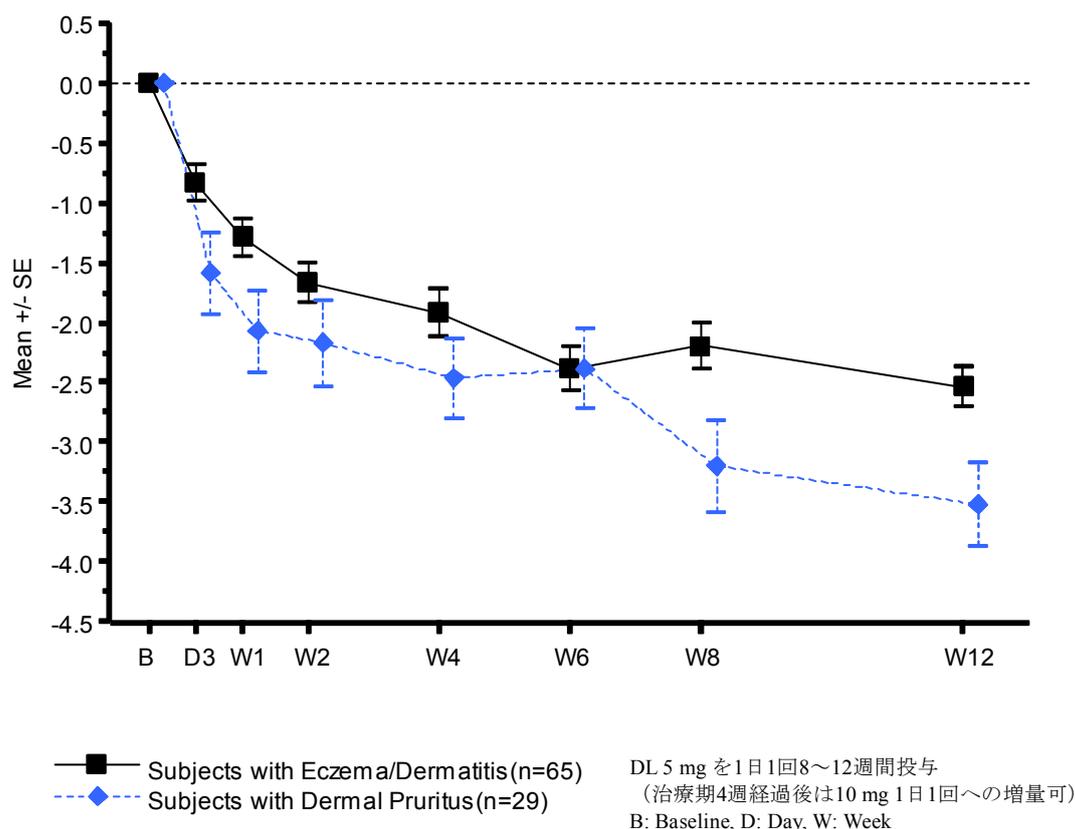


図 2.5.4.1 治験責任 (分担) 医師の評価した痒みスコア (日中の症状及び夜間の症状) の合計のベースラインからの変化量 (Mean ± SE) の推移 (FAS) (P202 試験: 湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症)

P202試験は、日本人の湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者のみを対象としており、日本人の蕁麻疹及びアレルギー性鼻炎患者を対象とした長期投与試験は実施していない。しかし、非日本人の持続性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 (P04684試験、投与期間: 12週間) において、Day 1~85のAM/PM PRIOR[†]の5症状スコア合計 (Day 1~85の平均) のベースラインからの変化量において、プラセボ群 (351例) と比較してデスロラタジン5 mg 群 (355例) で有意な改善が認められ (p<0.001)、デスロラタジン5 mg 1日1回投与における効果の持続が報告されている[2.7.6.3.22 項]。さらに、非日本人慢性特発性蕁麻疹患者を対象とした第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 (P00220試験、P00221試験) では、AM/PM PRIOR の痒みスコアのベースラインからの変化量において、デスロラタジン5 mg 群の改善が6週間維持することが報告されている[2.7.6.3.29 項] [2.7.6.3.30 項]。

[†]1日2回 [午前 (AM) と午後 (PM)] 患者日記に記入した患者日記記入時点の前12時間 (PRIOR) の症状スコアの合計について AM と PM のスコアを平均したもの。

以上より、日本人の湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者を対象とした P202試験で、デスロラタ

ジン5 mg（増量時：10 mg）1日1回投与の効果が8～12週間持続したことに加え、非日本人の持続性アレルギー性鼻炎患者及び慢性特発性蕁麻疹患者でデスロラタジン5 mg 1日1回の効果がそれぞれ12週間及び6週間持続することも報告されていることから、デスロラタジン5 mg 1日1回投与は、日本人の蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症）に伴うそう痒及びアレルギー性鼻炎の症状緩和を長期間持続させるものと考えられる。

2.5.4.3.5 増量効果

湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験（P202試験）では、治療期4週以降に効果不十分かつ安全性に問題がない場合にデスロラタジンの用量を5 mg 1日1回から10 mg 1日1回へ増量することとした。その結果、増量例では、増量後に痒みスコアの数値上の改善が認められた[2.7.3.3.2.2.3.3 項]。

「蕁麻疹診療ガイドライン」によると、蕁麻疹の治療において抗ヒスタミン薬は第一選択であるが、効果の発現には個人差があり、通常用量で効果不十分な場合は増量により高い効果が得られることがあるとされている[資料5.4: 1]。しかしながら、慢性蕁麻疹患者を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P201試験）の各有効性指標の評価では、デスロラタジン10 mg 投与にデスロラタジン5 mg 投与を上回る効果は認められなかった[2.5.4.3.1 項]。以上のことから、本剤の用法・用量として効果不十分な場合の増量は設定しなかった。

2.5.4.4 部分集団における有効性

国内第Ⅲ相試験（P201試験、P202試験、P200試験及びP204試験）では、有効性の主要評価項目について、年齢（20歳未満、20歳以上65歳未満及び65歳以上）別、性別及び重症度別のデスロラタジンの有効性を評価した。性別及び重症度別の有効性の主要評価項目では、全般的に部分集団間で明らかな差異は認められなかった[2.7.3.3.3 項]。年齢別の部分集団解析は、各試験で20歳未満及び65歳以上の評価患者数が少なく、厳密な評価は困難であった[2.7.3.3.3 項]。

2.5.4.5 有効性のまとめ

- 1) 各適応症〔蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒、アレルギー性鼻炎〕の日本人患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（P201試験、P202試験、P200試験及びP204試験）の有効性の主要評価項目において、P200試験を除き、デスロラタジン5 mg 1日1回投与は改善効果を示した。
 - ・ 12歳以上の日本人慢性蕁麻疹患者を対象とした P201試験では、投与2週後の治験責任（分担）医師の評価した痒みスコア（日中又は夜間の症状のうち程度の高い方）と発斑スコア（総合）の合計のベースラインからの変化量において、デスロラタジン5 mg 1日1回投与及び10 mg 1日1回投与は、プラセボに対する優越性を示した。デスロラタジン10 mg 1日1回投与及びデスロラタジン5 mg 1日1回投与は、同程度の有効性を示した。
 - ・ 12歳以上の日本人湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者を対象とした P202試験では、投与2週後の治験責任（分担）医師の評価した痒みスコア（日中の症状及び夜間の症状）の合計のベースラインからの変化量において、デスロラタジン5 mg 1日1回投与は有意な低下を示した。
 - ・ 12歳以上の日本人通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした P200試験では、投与2週後の治験責任（分担）医師の評価した4鼻症状スコア（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）合計のベースラインからの変化量は、デスロラタジン10 mg 1日1回投与及び5 mg 1日1回投与のいずれもプラセボと同程度であり、プラセボに対する優越性は示されなかった。
 - ・ 16歳以上の日本人季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした P204試験では、患者日記の4鼻症状スコア（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）合計（治療期2週間の各日における4鼻症状スコア合計の平均）のベースライン（症状観察期における治療期開始前3日間の平均）からの変化量において、デスロラタジン5 mg 1日1回投与は、プラセボに対する優越性を示した。
 - ・ P201試験、P202試験及び P204試験のいずれにおいても、副次及び探索的評価項目の結果は、主要評価項目の結果を支持するものであった。また、P201試験及び P202試験では皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）、並びに P204試験では日常生活の支障度スコア及び患者の評価した全般的印象においてもデスロラタジンによる有意な改善が示されたことから、デスロラタジン5 mg 1日1回投与により患者自身の実感としても日常生活の不便が軽減されることが示された。
- 2) 各試験の有効性主要評価項目の結果に、性別、重症度による顕著な影響は認められなかった。
- 3) デスロラタジン5 mg 1日1回投与の各アレルギー疾患に対する改善効果は、長期間持続した。
 - ・ 日本人湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者を対象とした P202試験において、デスロラタジン5 mg（増量時：10 mg）1日1回投与の有効性は8～12週間持続することが確認さ

れた。

- ・ 非日本人持続性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボ対照試験（P04684試験）において、デスロラタジン5 mg 1日1回投与の有効性が12週間持続することが報告されている。
 - ・ 非日本人慢性特発性蕁麻疹患者を対象としたプラセボ対照試験（P00220試験、P00221試験）において、デスロラタジン5 mg 1日1回投与の有効性が6週間持続することが報告されている。
- 4) デスロラタジン5 mg 1日1回から10 mg 1日1回への増量効果に関する十分なエビデンスは確認できていない。
- ・ P202試験で治療期4週以降にデスロラタジン5 mg 1日1回投与から10 mg 1日1回投与へ増量した患者において、増量前と比べて痒みスコアの数值上の低下がみられた。
 - ・ P201試験では、デスロラタジン5 mg 1日1回投与の効果を上回るデスロラタジン10 mg 1日1回投与の効果は認められなかった。

本邦で実施した臨床試験から得られた結果は、これまでに海外で得られていたデスロラタジンの有効性プロファイルと一貫するものであった。以上より、日本人（12歳以上の小児及び成人）の蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒及びアレルギー性鼻炎に対し、デスロラタジン5 mg の1日1回投与は有効であると考ええる。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価に用いた臨床試験

デスロラタジンの安全性評価には、通年性アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー性鼻炎又は慢性蕁麻疹患者を対象とした3つの国内第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験（P200試験、P204試験、P201試験）、並びに湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者を対象とした国内第Ⅲ相非盲検非対照長期投与試験（P202試験）の4試験を評価資料として用いた。なお、これら4試験のうち、プラセボ対照比較試験の3試験のデータを用いて安全性併合解析を実施した。また、海外で実施した各種疾患を対象とした合計29の海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照反復投与試験の安全性併合解析データ、並びに慢性特発性蕁麻疹患者を対象とした海外第Ⅳ相高用量反復投与比較試験（P04849試験）をデスロラタジンの安全性評価の参考資料とした。

さらに国内で実施した健康成人被験者を対象とした第Ⅰ相試験（P191試験）を評価資料とし、海外で実施した健康成人被験者を対象とした第Ⅰ相試験、特別な患者集団を対象とした臨床薬理試験（性別、人種、小児、成人、高齢者、腎機能障害、肝機能障害の影響評価）、薬物相互作用試験、並びに薬力学及びその他の安全性評価を実施した臨床薬理試験など、合計30試験を参考資料とした。

なお、本申請資料には、評価資料とした日本人対象試験では898例（第Ⅰ相試験：17例、第Ⅲ相試験：881例）、参考資料とした非日本人対象試験では9770例（第Ⅰ相／臨床薬理試験：922例、第Ⅱ相・第Ⅲ相・第Ⅳ相試験：8848例）、合計10668例のデスロラタジン投与を受けた12歳以上の小児及び成人患者又は健康被験者の安全性情報が含まれる[表2.5.5: 1] [表2.5.5: 2]。より詳細な臨床試験一覧は、[表2.7.4: 1] [表2.7.4: 2] [表2.7.4: 3] [表2.7.4: 4] [表2.7.4: 5]に示した。

表 2.5.5: 1 安全性の評価資料とした臨床試験（日本人対象試験）

試験区分	試験内容（試験番号）	安全性評価例数 [†]			
		DL 5 mg	DL 10 mg	プラセボ	DL 全体
第Ⅲ相	プラセボ対照、二重盲検比較試験：				
	通年性アレルギー性鼻炎（P200）	202	203	201	405
	季節性アレルギー性鼻炎（P204）	223	—	225	223
	慢性蕁麻疹（P201）	80	79	79	159
	上記3試験の併合解析	505	282	505	787
	非盲検、非対照長期投与試験：				
	湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症（P202）	94 [‡]		—	94
第Ⅰ相	単回・反復投与（P191）				17
	小計				898

DL：デスロラタジン
[†] 治験薬を1回以上投与されたすべての患者（ASaT）
[‡] 治療期4週時以降、治験責任医師等により効果不十分かつ安全性に問題がないと判断された患者は、DL 10 mg 1日1回へ増量（94例中66例が増量）。

表 2.5.5: 2 安全性の参考資料とした臨床試験（非日本人対象試験）

試験区分	試験内容（試験番号）	安全性評価例数		
		DL 5 mg	プラセボ	DL 全体
第Ⅱ相・ 第Ⅲ相	実薬又はプラセボ対照、二重盲検比較、反復投与試験（29試験） 併合解析	7355 [†]	6201 [‡]	8534 ^{‡ §}
第Ⅳ相	高用量投与、二重盲検比較試験（P04849）	106	—	314 [¶]
第Ⅰ相/ 臨床薬理	健康被験者 マスバランス（C98-097）、用量漸増単回投与（I97-248）、単回投与（用量比例性：C98-214）、用量漸増反復投与（C98-013）、反復投与（DL、ロラタジン：P00117）、食事の影響（C98-215）（P01379）、単回投与（結晶多形：P00311） 特別な患者集団 性別及び人種差：反復投与（C98-356） 成人及び高齢者：反復投与（P00275） 小児及び成人：単回投与（P01228） 肝機能障害：単回投与（C98-354）、反復投与（P00272） 腎機能障害：単回投与（C98-355）、反復投与（P03312） 薬物相互作用 ケトコナゾール（C98-352、P01429）、エリスロマイシン（C98-353）、アジスロマイシン（P01381）、フルオキセチン（P01378）、シメチジン（P01868）、グレープフルーツジュース（P01380） PD 及びその他の安全性評価 膨疹及び発赤反応抑制効果評価： 健康被験者（P01196）、アレルギー症状患者（P01426） 高用量心電図評価（C98-357） 精神運動機能評価： 自動車運転能力（I98-552）、日中傾眠（C98-335）、睡眠潜時（C98-606）、操縦能力（P00090）、アルコール併用（C98-551）			922 [#]
	小計			9770
DL：デスロラタジン † 季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅱ相試験（C98-001試験、P02401試験、P04258試験）、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（C98-223試験、C98-224試験、C98-225試験、P00214試験、P00215試験、P00355試験、P00362試験、P00372試験、P00375試験、P00383試験、P00384試験、P01376試験、P01434試験、P01546試験、P01861試験、P01875試験、P01884試験）、通年性アレルギー性鼻炎を対象とした第Ⅲ相試験（P00218試験、P00219試験、P02772試験）、慢性特発性蕁麻疹患者を対象とした第Ⅲ相試験（P00220試験、P00221試験）、アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（P00223試験、P00224試験）、間欠性・持続性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（P04683試験、P04684試験）を含む。 ‡ 無作為化されたすべての患者。 § デスロラタジン2.5 mg 群、5 mg 群、7.5 mg 群、10 mg 群及び20 mg 群を含む。 無作為化され、治験薬を1回以上投与されたすべての患者（ASaT）。 ¶ デスロラタジン5 mg 群、10 mg 群及び20 mg 群を含む。 # デスロラタジンを1回以上投与されたすべての被験者。				

全般的な曝露状況

評価資料とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P204試験及びP201試験）における治験薬の平均投与期間は、デスロラタジン5 mg 群及び10 mg 群では13.8日間、プラセボ群では13.7日間であった[2.7.4.1.2.1 項]。一方、国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）では、デスロラタジン5 mg を1日1回、8～12週間投与することとし、治療期4週時以降、治験責任（分担）医師により効果不十分かつ安全性に問題がないと判断された患者は10 mg 1日1回への増量を規定していた。その結果、P202試験に組み入れられた94例のうち、非増量例（5 mg 1日1回投与例）は28例（29.8%）、増量例（5 mg 1日1回、4週時以降8週時までの期間に10 mg 1日1回に増量した投与例）は66例（70.2%）となり、デスロラタジンの平均投与期間はそれぞれ68.8日間（9.8週間）及び79.4日間（11.3週間）であった。なお、増量例における平均投与期間の内訳は、5 mg 1日1回は34.1日

間（4.9週間）、10 mg 1日1回は45.3日間（6.5週間）であった[2.7.4.1.2.1 項]。

参考資料とした海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の安全性併合解析（以下、海外試験の安全性併合解析）では、平均投与期間は併合解析に含めたデスロラタジン投与患者の90%以上で約2週間であった[2.7.4.1.2.2 項]。海外第Ⅳ相高用量反復投与試験（P04849試験）では、デスロラタジンの平均投与期間は約4週間であった[2.7.4.1.2.2 項]。

本申請資料に含めた評価資料又は参考資料としたいずれの臨床試験でも、治験実施計画書に規定した投与期間に従いデスロラタジンを投与された患者が大多数であった。

治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

評価資料とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P204試験及びP201試験）では、いずれの投与群でも54.3～60.2%が女性であり、女性患者の割合が高かった。また、患者の平均年齢は35.6～37.7歳であり、いずれの投与群でも成人患者（20～64歳）が大部分（83.0～91.5%）を占め、小児（12～19歳）及び高齢者（65歳以上）患者の割合は低かった。治験対象集団のその他の背景因子も、デスロラタジン5 mg 群、10 mg 群とプラセボ群とで類似していた[2.7.4.1.3.1 項]。国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）に組み入れられた94例の患者の背景因子も国内第Ⅲ相プラセボ対照試験と概ね同様で、組入れ患者の54.3%が女性であり、患者の平均年齢は36.4歳、成人患者が大部分（72.3%）を占め、小児及び高齢患者の割合は低かった[2.7.4.1.3.1 項]。

参考資料とした海外試験の安全性併合解析では、いずれの投与群でも、女性患者の割合が高く（デスロラタジン5 mg 群：62.7%、プラセボ群：62.3%）、人種では白人の占める割合が高かった（デスロラタジン5 mg 群：81.1%、プラセボ群：81.1%）。患者の平均年齢はデスロラタジン5 mg 群では34.1歳、プラセボ群では34.0歳であり、いずれの投与群でも成人患者（18～64歳）が80%以上を占め、小児患者（12～17歳）及び高齢患者（65歳以上）患者の割合は低かった[2.7.4.1.3.2 項]。

上記のように、患者の背景因子はデスロラタジン5 mg 群とプラセボ群で類似しており、投与群間に顕著な差は認められなかった。

2.5.5.2 比較的良好に見られる有害事象

評価資料とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P204試験及びP201試験）の併合解析では、有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群で13.9%（70/505例）、デスロラタジン10 mg 群で16.7%（47/282例）、プラセボ群で9.7%（49/505例）、副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群で4.0%（20/505例）、デスロラタジン10 mg 群で6.0%（17/282例）、プラセボ群で2.6%（13/505例）であり、有害事象及び副作用とも、プラセボ群と比較して、デスロラタジン5 mg 群及び10 mg 群で数値的に高い発現率を示したが[表2.7.4: 17]、いずれの投与群でも大多数が軽度の事象であり、重度の有害事象はデスロラタジン5 mg 群で0.4%（2/505例）、中等度の有害事象はデスロラタジン5 mg 群で0.4%（2/505例）、デスロラタジン10 mg 群で0.4%（1/282例）、プラセボ群で0.6%（3/505例）で認められたものの、デスロラタジン5 mg 群及び10 mg 群では中等度又は重度の有害事象に副作用と判定されたものはなかった[2.7.4.2.1.1.1 項]。

主な有害事象（デスロラタジン5 mg 群又は10 mg 群で発現率2%以上）は、鼻咽頭炎 [デスロラタジン5 mg 群：4.8% (24/505例)、デスロラタジン10 mg 群：7.1% (20/282例)、プラセボ群：2.4% (12/505例)] 及び傾眠 [デスロラタジン5 mg 群：1.2% (6/505例)、デスロラタジン10 mg 群：2.8% (8/282例)、プラセボ群：1.0% (5/505例)] であったが[表2.5.5: 3]、報告されたすべての鼻咽頭炎が治験薬との因果関係を否定されており、主な副作用（デスロラタジン5 mg 群又は10 mg 群で発現率0.8%以上）としては、傾眠 [デスロラタジン5 mg 群：1.0% (5/505例)、デスロラタジン10 mg 群：2.8% (8/282例)、プラセボ群：0.8% (4/505例)]、口渇 [デスロラタジン5 mg 群：0.2% (1/505例)、デスロラタジン10 mg 群：1.1% (3/282例)、プラセボ群：0.2% (1/505例)]、尿中蛋白陽性 [デスロラタジン5 mg 群：0.8% (4/505例)、デスロラタジン10 mg 群：0.0% (0/282例)、プラセボ群：1.0% (5/505例)] が認められた。これらの副作用は、いずれも軽度の事象であり、継続投与可能な事象であった。また、傾眠及び口渇の発現率はデスロラタジン10 mg 群で若干高かったものの、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の発現率は類似していた。なお、重度の有害事象として、デスロラタジン5 mg 群のてんかん及び術後創感染が各1例、中等度の有害事象として、デスロラタジン5 mg 群の上腹部痛及び頻尿が各1例、デスロラタジン10 mg 群の咽頭炎、プラセボ群の鼻咽頭炎、蕁麻疹及び接触性皮膚炎が各1例認められたが、2例以上に認められた中等度又は重度の有害事象はなく、有害事象の発現に特定の傾向は認められなかった[2.7.4.2.1.1.1 項]。

表 2.5.5: 3 有害事象及び副作用の発現例数 (%)

(いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象又は発現率 0%超の副作用)

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験 (P200 試験、P204 試験及び P201 試験) の併合解析

器官別大分類/基本語	DL 5 mg		DL 10 mg		Placebo	
	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
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
患者数	505	505	282	282	505	505
有害事象あり	70 (13.9)	20 (4.0)	47 (16.7)	17 (6.0)	49 (9.7)	13 (2.6)
有害事象なし	435 (86.1)	485 (96.0)	235 (83.3)	265 (94.0)	456 (90.3)	492 (97.4)
胃腸障害	5 (1.0)	2 (0.4)	3 (1.1)	3 (1.1)	5 (1.0)	1 (0.2)
便秘	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (1.0)	1 (0.2)	3 (1.1)	3 (1.1)	3 (0.6)	1 (0.2)
口渇	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (1.1)	3 (1.1)	2 (0.4)	1 (0.2)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	36 (7.1)	0 (0.0)	26 (9.2)	0 (0.0)	17 (3.4)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	24 (4.8)	0 (0.0)	20 (7.1)	0 (0.0)	12 (2.4)	0 (0.0)
臨床検査	12 (2.4)	11 (2.2)	4 (1.4)	3 (1.1)	9 (1.8)	7 (1.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
血中コレステロール増加	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘマトクリット増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	4 (0.8)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.0)	5 (1.0)
赤血球数増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ウロビリノーゲン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	3 (0.6)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.4)
神経系障害	9 (1.8)	6 (1.2)	10 (3.5)	8 (2.8)	8 (1.6)	5 (1.0)
浮動性めまい	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)
傾眠	6 (1.2)	5 (1.0)	8 (2.8)	8 (2.8)	5 (1.0)	4 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
咳嗽	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	6 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (1.0)	2 (0.4)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
MedDRA ver17.1						
DL: デスロラタジン						

参考資料とした海外試験の安全性併合解析(デスロラタジン2.5 mg 群、5 mg 群、7.5 mg 群、10 mg 群及び20 mg 群のデータを含む)では、有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群で33.8% (2487/7355例)、プラセボ群で31.5% (1952/6201例)、副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群で12.5% (922/7355例)、プラセボ群で10.1% (626/6201例)であり、有害事象、副作用、重度の有害事象及び重度の副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群で発現率は類似しており、デスロラタジン2.5 mg 群から20 mg 群までの評価では用量関連性は認められなかった[表2.7.4: 19]。

最も多く認められた有害事象は頭痛 [デスロラタジン5 mg 群 : 8.0% (589/7355例)、プラセボ群 : 8.4% (523/6201例)] であり、続いて、傾眠 [デスロラタジン5 mg 群 : 2.4% (178/7355例)、プラセボ群 : 1.6% (102/6201例)]、口腔咽頭痛 [デスロラタジン5 mg 群 : 2.1% (152/7355例)、プラセボ群 : 1.7% (108/6201例)] 及び口内乾燥 [デスロラタジン5 mg 群 : 2.1% (151/7355例)、プラセボ群 : 1.4% (88/6201例)] であったが、いずれの事象もデスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の発現率は同様であった[表2.7.4: 27]。傾眠についてはデスロラタジンの高用量群で発現率が高い傾向が認められた [5 mg 群 : 2.4% (178/7355例)、10 mg 群 : 5.2% (9/172例)、20 mg 群 : 7.0% (12/172例)、プラセボ群 : 1.6% (102/6201例)] が、それ以外の有害事象の発現率に用量関連性は認められなかった。副作用も、頭痛 [デスロラタジン5 mg 群 : 3.1% (228/7355例)、プラセボ群 : 2.8% (176/6201例)]、傾眠 [デスロラタジン5 mg 群 : 2.2% (160/7355例)、プラセボ群 : 1.5% (95/6201例)]、口内乾燥 [デスロラタジン5 mg 群 : 1.9% (141/7355例)、プラセボ群 : 1.3% (81/6201例)]、疲労 [デスロラタジン5 mg 群 : 1.3% (96/7355例)、プラセボ群 : 0.7% (46/6201例)] の順に多く認められた。傾眠及び疲労ではデスロラタジン20 mg 群で発現率が高かったものの [それぞれ、5.8% (10/172例)、4.1% (7/172例)]、頭痛及び口内乾燥の発現率に用量関連性は認められず、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の発現率は同様であった[表2.7.4: 28]。重度の有害事象として、頭痛、副鼻腔炎に伴う頭痛、口腔咽頭痛及び疲労等が認められたが、その発現率はデスロラタジン5 mg 群とプラセボ群で類似しており、用量関連性は認められなかった[表2.7.4: 29]。また、重度の副作用も同様に、頭痛 [デスロラタジン5 mg 群 : 0.4% (33/7355例)、プラセボ群 : 0.6% (35/6201例)]、疲労 [デスロラタジン5 mg 群 : 0.2% (13/7355例)、プラセボ群 : 0.1% (6/6201例)]、口内乾燥 [デスロラタジン5 mg 群 : 0.1% (10/7355例)、プラセボ群 : <0.1% (4/6201例)]、傾眠 [デスロラタジン5 mg 群 : 0.1% (9/7355例)、プラセボ群 : 0.2% (12/6201例)] 及び副鼻腔炎に伴う頭痛 [デスロラタジン5 mg 群 : 0.1% (7/7355例)、プラセボ群 : 0.1% (6/6201例)] 等が認められた[表2.7.4: 30]。頭痛、疲労、口内乾燥及び副鼻腔炎に伴う頭痛の発現率に用量関連性は認められなかったが、重度の副作用として認められた傾眠についてはデスロラタジン5 mg 群とプラセボ群で類似していたが、20 mg 群で発現率が高かった [デスロラタジン5 mg 群 : 0.1% (9/7355例)、20 mg 群 : 1.7% (3/172例)、プラセボ群 : 0.2% (12/6201例)]。

2.5.5.3 死亡

本申請資料に含めた評価資料又は参考資料としたすべての臨床試験において、デスロラタジン

を投与された患者又は健康被験者（合計10668例）に死亡は認められなかった。

2.5.5.4 その他の重篤な有害事象

評価資料とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P204試験及びP201試験）の併合解析では、重篤な有害事象は、デスロラタジン5 mg 群で0.4%（2/505例）に認められたが、デスロラタジン10 mg 群（計282例）及びプラセボ群（計505例）では認められなかった[2.7.4.2.1.3.1 項]。また、国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）でも、デスロラタジン5 mg を投与した際に1.1%（1/94例）で認められたのみであった[2.7.4.2.1.3.1 項]。重篤な有害事象の内訳はてんかん、術後創感染又は皮膚の新生物が各1例であったが、いずれもデスロラタジンとの因果関係は否定されている。

参考資料とした海外試験の安全性併合解析では、重篤な有害事象の発現率は、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群で類似していた[妊娠報告を集計から除いた場合の発現率は、それぞれ、0.2%（16/7355例）及び0.1%（7/6201例）] [2.7.4.2.1.3.2 項]。海外第Ⅳ相高用量反復投与試験（P04849試験）でも、重篤な有害事象の全般的発現率はデスロラタジンの5 mg、10 mg 又は20 mg のいずれの投与群でも低く、デスロラタジン10 mg 群及びデスロラタジン20 mg 群ではいずれも1.0%（1/104例）であり、デスロラタジン5 mg 群では認められなかった（0/106例）[2.7.4.2.1.3.2 項]。

本申請資料に含めた評価資料又は参考資料としたすべての臨床試験において2例以上に認められた重篤な有害事象はなく[表2.7.4: 46]、疲労とともに精神障害[激越、不安、うつ病、自殺念慮]を発現したデスロラタジン5 mg 投与の1例の他には重篤な副作用の発現はなく、重篤な有害事象の発現に特定の傾向は認められなかった。

2.5.5.5 その他の重要な有害事象

評価資料とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P204試験及びP201試験）の併合解析では、投与中止に至った有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群及び10 mg 群ともにプラセボ群より低く [デスロラタジン5 mg 群：0.6%（3/505例）、デスロラタジン10 mg 群：0.0%（0/282例）、プラセボ群：1.2%（6/505例）]、また、デスロラタジン5 mg 群又は10 mg 群で2例以上に認められた事象並びに副作用と判定された事象はなかった[2.7.4.2.1.4.1 項]。デスロラタジン5 mg 群で認められた投与中止に至った有害事象は、鼻咽頭炎、術後創感染及びてんかんであった。また、評価資料とした国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）では、投与中止に至った有害事象の全般的発現率は、全体で6.4%（6/94例）、非増量例で10.7%（3/28例）、増量例で4.5%（3/66例）であったが、副作用と判定された事象は増量例の1例で認められた軽度の皮脂欠乏性湿疹のみであった。ただし、当該事象は、増量前の5 mg での1日1回投与時に発現した事象であり、P202試験において10 mg への増量後に投与中止に至った有害事象はなかった[2.7.4.2.1.4.1 項]。

参考資料とした海外試験の安全性併合解析では、投与中止に至った有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群で類似しており、また、明らかな用量関連性は認められなかった（デスロラタジン群：1.2～2.9%、プラセボ群：2.1%）。デスロラタジン5 mg 群で0.1%以上に

認められた投与中止に至った有害事象は、副鼻腔炎 [デスロラタジン5 mg 群 : 0.3% (23/7355例)、プラセボ群 : 0.3% (19/6201例)]、上気道感染 [デスロラタジン5 mg 群 : 0.3% (19/7355例)、プラセボ群 : 0.3% (20/6201例)]、頭痛 [デスロラタジン5 mg 群 : 0.2% (14/7355例)、プラセボ群 : 0.2% (10/6201例)]、悪心及び気管支炎 [いずれもデスロラタジン5 mg 群 : 0.1% (11/7355例)、プラセボ群 : <0.1% (4/6201例)] 並びに疲労 [デスロラタジン5 mg 群 : 0.1% (7/7355例)、プラセボ群 : 0.0% (0/6201例)] であるが、いずれの事象も、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群で発現率は類似していた[2.7.4.2.1.4.2 項]。また、海外第IV相高用量反復投与試験 (P04849試験) で投与中止に至った有害事象は、デスロラタジン5 mg 群では認められず、デスロラタジン10 mg 群で1.0% (1/104例) 及びデスロラタジン20 mg 群で1.9% (2/104例) に認められたが、2例以上に認められた事象はなかった[2.7.4.2.1.4.2 項]。

2.5.5.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

評価資料とした国内第III相プラセボ対照試験 (P200試験、P204試験及び P201試験) の併合解析では、デスロラタジン5 mg 群、10 mg 群又はプラセボ群のいずれかの投与群において4例以上に認められた器官別大分類は、感染症および寄生虫症、臨床検査並びに神経系障害であった [2.7.4.2.1.5 項]。このうち、感染症および寄生虫症の有害事象については、デスロラタジン5 mg 群及びデスロラタジン10 mg 群とプラセボ群との間で発現率の差が大きかったが、その他の器官別大分類については投与群間で発現率に大きな差は認められなかった。なお、いずれかの投与群で4例以上に認められた有害事象として鼻咽頭炎、傾眠、尿中蛋白陽性及び咽頭炎が報告されているが、鼻咽頭炎についてはデスロラタジン5 mg 群及びデスロラタジン10 mg 群とプラセボ群の間で発現率の差が認められたが [群間差の推定値 (95%信頼区間) : それぞれ、2.4 (0.1, 4.8)、4.7 (1.8, 8.5)]、その他の有害事象については投与群間で発現率に大きな差は認められず、また、抗ヒスタミン薬において特徴的な副作用である傾眠や口内乾燥、並びにデスロラタジンの海外臨床試験で多く認められた頭痛、傾眠、口腔咽頭痛、口内乾燥などの有害事象は、日本人患者へのデスロラタジン投与では4例以上に認められなかった又はプラセボ群と発現率に大きな差は認められなかった。副作用と判定された傾眠は、プラセボ群と比較してデスロラタジン10 mg 群で多く認められた [群間差の推定値 (95%信頼区間) : 2.0 (0.3, 4.8)] が、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の間で発現率に差は認められず、その他の副作用についても投与群間で発現率に差は認められなかった[2.7.4.2.1.5 項]。なお、評価資料とした国内第III相プラセボ対照試験 (P200試験、P204試験及び P201試験) で認められた傾眠は、いずれも軽度の事象であり、継続投与可能な事象であった。

2.5.5.6.1 心血管系関連事象並びにトルサード ド ポアント/QT 間隔延長に関連した安全性プロファイル

多形性の心室性頻脈性不整脈であるトルサード ド ポアントはまれにしか起こらない事象であり、ヒトでの臨床使用経験が限られる臨床開発段階で真の評価をすることは通常困難であるが、

臨床試験でデスロラタジンを投与された10668例の日本人及び非日本人の健康被験者・特別な患者集団（日本人：17例、非日本人：922例、合計：939例）／患者（日本人：881例、非日本人：8848例、合計：9729例）の安全性データに加え、デスロラタジンが海外で初めて承認（2001年1月15日）されてから2014年1月31日までに推定33,490,113 Patient Years of Treatment (PYT) のヒトでの市販後使用経験が蓄積されており、デスロラタジンのトルサード ド ポアント／QT 間隔延長に関連した安全性プロファイルを評価することが可能である。

日本人及び非日本人の12歳以上の健康被験者／患者を対象とした臨床試験では、デスロラタジン投与後にトルサード ド ポアント／QT 延長の MedDRA 標準検索式 (SMQ) の狭域検索用語の事象（心電図 QT 間隔異常、心電図 QT 延長、QT 延長症候群、先天性 QT 延長症候群、トルサード ド ポアント、心室性頻脈）は認めなかった[2.7.4.2.1.5.1 項]。また、2001年1月15日から2014年1月31日までに医療関係者から報告されたデスロラタジンの市販後使用経験においては、集積検討を目的としてトルサード ド ポアント／QT 延長の SMQ の狭域検索用語について Merck Adverse Event Reporting and Review System (MARRS；米国本社が自社製品の安全性情報を保持するために使用しているデータベース) を検索した結果、2012年10月集積評価時点で13例、その後2014年1月31日までの自発報告で3例、合計16例の該当する事象が抽出され、明らかな QT 延長が11例に確認された。ただし、これらの患者にはデスロラタジン以外にトルサード ド ポアント誘発が疑われる薬剤の併用や基礎疾患が存在する症例、因果関係を判定するための重要な詳細情報が不足している症例、及び故意に過量摂取した症例が含まれ、適正使用したデスロラタジンとこれらの事象との明確な因果関係は特定されていない[2.7.4.6.1.6 項]。

また、「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」(平成21年10月23日付、薬食審査発1023第1号)に準じたヒトを対象とした QT/QTc 評価試験は実施していないものの、非日本人健康成人被験者を対象にデスロラタジン45 mg を(臨床推奨用量である5 mg の9倍) 1日1回反復投与した第 I 相試験 (C98-357試験) から得られた機械判読された心電図データを解析した結果では、QTc 間隔 (Bazett 補正法) の最大値の10日目における投与前からの変化量 [(10日目の最大値) - (-1日目の最大値)] について、デスロラタジン投与とプラセボ投与との間に有意差は認められなかった[2.7.2.3.4.2 項]。さらに、FDA の要請に基づき、心臓専門医が判読した心電図データを用いて、QT/QTc 間隔に関する以下の5項目について、10日目における投与前 (-1日目) からの変化量をデスロラタジン投与とプラセボ投与の間で比較した。その結果、心拍数の影響が QTcB より適切に補正された QTcF (Fridericia 補正法) を用いた評価において、この5項目すべてでデスロラタジン投与とプラセボ投与との間に有意差は認められなかった。

[(10日目の平均値) - (-1日目の平均値)]

[(10日目の最大値) - (-1日目の最大値)]

[(10日目の最大値) - (-1日目の最小値)]

[(10日目の $AUC_{0-12\text{hr}}/12\text{hr}$) - (-1日目の $AUC_{0-12\text{hr}}/12\text{hr}$)][†]

[(10日目の T_{\max}^{\ddagger} 時点) - (-1日目の T_{\max}^{\ddagger} 時点)]

[†] AUC は、QTc 間隔-時間曲線下面積。

[‡] 10日目の血漿中デスロラタジン T_{\max} 時点又は投与前 (-1日目) ではそれに対応する時点。

なお、デスロラタジンを用いたラット、モルモット及びサルの心血管系への影響を検討する試験では、心電図上の PR、QRS 及び QTc 間隔に有意な変化は認められなかった。また、hERG チャンネルを含む心臓の K⁺チャンネルについての検討では、デスロラタジンは1 μM (311 ng/mL) までの濃度で明らかな影響を及ぼさなかった[2.6.2.4.2 項]。

以上のように、これまでに非臨床試験、臨床試験並びに市販後使用経験から得られているすべてのデータを注意深く確認した結果、デスロラタジン投与によるトルサード ド ポイント/QT 間隔延長に関連した副作用の発現リスクは低いと考えられた。

2.5.5.6.2 肝機能関連事象 [2.7.4.2.1.5.3項]

評価資料とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験 (P200試験、P204試験及び P201試験) の併合解析では、肝胆道系障害の器官別大分類の有害事象としては、副作用と判定された軽度の肝機能異常が、デスロラタジン10 mg 群の2例でのみ認められた [0.7% (2/282例)]。臨床検査の器官別大分類の有害事象 (肝機能関連) は、デスロラタジン5 mg 群で0.2% (1/505例)、デスロラタジン10 mg 群で0.7% (2/282例)、プラセボ群で0.2% (1/505例) に認められたが、その内訳は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (γ-GTP) 増加 [デスロラタジン5 mg 群 : 0.2% (1/505例)、デスロラタジン10 mg 群 : 0.4% (1/282例)]、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加 [デスロラタジン10 mg 群 : 0.4% (1/282例)]、血中ビリルビン増加 [プラセボ群 : 0.2% (1/505例)] であり、いずれも軽度の副作用と判定された。患者の大多数 (≥82%) では、投与前に正常値を示した肝酵素 [ALT、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、γ-GTP、アルカリホスファターゼ (ALP)] 及び総ビリルビンは評価時点でも正常値を維持しており、その患者の割合はデスロラタジン5 mg 群とプラセボ群と同様であった。正常値上限を超えて変動した患者の割合は、ALT、ALP のいずれでも、デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群と比較するとデスロラタジン10 mg 群で若干高かった。評価時点で臨床的に意味のある臨床検査値異常 (正常値上限の2.6倍以上の増加) が認められた患者の割合では、ALT、AST、総ビリルビンに関しては、デスロラタジン5 mg 群及び10 mg 群では認められず、γ-GTP に関してはデスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群と比較するとデスロラタジン10 mg 群で若干高かった。ALP に関してはデスロラタジン5 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群と同様に認められた。評価資料とした国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験 (P202試験) では、デスロラタジン投与後に、肝胆道系障害の器官別大分類の有害事象は認められず、臨床検査の器官別大分類の有害事象 (肝機能関連) は2.1% (2/94例) に認められた。その内訳は、いずれもデスロラタジンの用量を1日1回10 mg に増量後に確認された軽度の副作用で、ALT 増加/AST 増加/血中アルブミン減少/γ-GTP 増加が1例、肝酵素上昇が1例であった。投与前に正常値を示した患者の割合は、ALT、AST、γ-GTP 及び総ビリルビン (≥94%) と比較して ALP では若干低かったが (患者は全体の81%)、いずれの項目でも投与前に正常値を示した患者の大多数は評価時点でも正常値を維持していた。デスロラタジン投与後に臨床的に意味のある異常値を示した患者は、ALP で4.3% (4/94例)、γ-GTP で2.1% (2/94例) であったが、ALT、AST 及び総ビリルビンでは認められなかった。

参考資料とした海外試験の安全性併合解析では、肝胆道系障害の器官別大分類の有害事象は、治験薬との因果関係が否定された胆嚢炎がデスロラタジン5 mg 群の1例でのみ（0.1%未満）認められた。臨床検査の器官別大分類の有害事象（肝機能関連）は、AST 増加又は異常、ALT 増加又は異常がそれぞれデスロラタジン5 mg 群で0.2%、プラセボ群で0.1%に認められたが、デスロラタジンの他の用量群（2.5 mg、7.5 mg、10 mg、20 mg）では認められなかった。また、AST 及び ALT 以外の有害事象（総ビリルビン増加、肝酵素増加、肝機能検査値異常、トランスアミナーゼ増加及び ALP 増加）については、デスロラタジン5 mg 群の発現率はいずれも0.1%未満であり、プラセボ群と同程度であった。投与前に正常値を示した肝酵素（ALT、AST、ALP）及び総ビリルビンは、いずれの投与群でも、患者の大多数は評価時点でも正常値を維持しており、投与前正常値から正常値上限を超える変動を示した患者の割合はいずれの投与群でも同様に認められ、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群には差は認められなかった[2.7.4.2.1.5.3 項]。さらに、評価時点で臨床的に意味のある ALT、AST、ALP 又は総ビリルビン（正常値上限の2.6倍以上の増加）を示した患者の割合はデスロラタジンのいずれの投与群でも1%未満であり、プラセボ群と同程度であった。

以上のように、肝酵素（ALT、AST、ALP）及び総ビリルビンの検査値の変動傾向、並びに肝胆道系障害及び臨床検査（肝機能関連）の器官別大分類の有害事象の発現傾向は、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群で類似していた。

2.5.5.6.3 腎機能関連事象 [2.7.4.2.1.5.4 項]

評価資料とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P204試験及び P201試験）の併合解析では、腎および尿路障害あるいは臨床検査〔腎機能関連：血清クレアチニン及び血中尿素窒素（BUN）の変動〕の器官別大分類の有害事象は、治験薬との因果関係が否定された中等度の頻尿がデスロラタジン5 mg 群の0.2%（1/505例）で認められたのみで、デスロラタジン10 mg 群及びプラセボ群では認められなかった。血清クレアチニン及び BUN は、いずれの投与群でも患者の大多数（≥90%）は投与前には正常値で、評価時点でも正常値を維持しており、治験薬投与後に臨床的に意味のある異常値（正常値上限の2.6倍以上）は認められなかった。評価資料とした国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）でも、腎および尿路障害あるいは臨床検査（腎機能関連：血清クレアチニン及び BUN の変動）の器官別大分類の有害事象はデスロラタジン投与後に認められず、血清クレアチニン及び BUN は、患者の大多数（≥88%）は投与前には正常値で、評価時点でも正常値を維持しており、治験薬投与後に臨床的に意味のある異常値は認められなかった。

参考資料とした海外試験の安全性併合解析では、腎および尿路障害あるいは臨床検査（腎機能関連：血清クレアチニン及び BUN の変動）の器官別大分類の個々の有害事象の発現率は、デスロラタジン群全体及びプラセボ群ともに0.1%未満であり、また発現パターンはデスロラタジン5 mg 群とプラセボ群で類似していた。腎機能関連の重篤な有害事象として、重度の背部痛がデスロラタジンを投与された8534例のうち1例（5 mg 群）のみに認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。また、血清クレアチニン及び BUN は、いずれの投与群でも患者の大多数（≥97%）では、投与前に正常値で、評価時点でも正常値を維持しており、正常範囲内からの変動（上限値

を超える又は下限値を下回る)は、デスロラタジン10 mg 群で BUN の上限値を超えた患者が若干高かったものの、それ以外はすべての投与群と同様な傾向を示し、また、臨床的に意味のある異常値の発現率でも、デスロラタジンのいずれかの投与群とプラセボ群には差は認められなかった。

以上のように、デスロラタジン5 mg 群で認められた血清クレアチニン及び BUN の変動、並びに有害事象に関する結果は、プラセボ投与時に認められたものと類似していた。

2.5.5.7 臨床検査

評価資料とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験(P200試験、P204試験及びP201試験)の併合解析、国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験(P202試験)及び参考資料とした海外試験の安全性併合解析における血液一般、血液生化学及び尿検査について、治験薬投与前に正常値を示した患者の評価時点における変動結果の分布、並びに治験薬投与後に認められた臨床的に意味のある臨床検査異常値について評価した。

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験(P200試験、P204試験及びP201試験)の併合解析では、総コレステロール及び好酸球(%)を除く臨床検査値については、多数の患者(>81%)が投与前には正常値で、評価時点でも正常値を維持していた。総コレステロール及び好酸球(%)を含め、いずれの検査項目についても、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の測定結果の変動区分別の患者割合に明らかな差は認められなかった[2.7.4.3.1 項]。また、治験薬投与後に認められた臨床的に意味のある臨床検査異常値の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群で2.0% (10/504例)、デスロラタジン10 mg 群で6.0% (17/281例)、プラセボ群で3.0% (15/505例)であった。デスロラタジン10 mg 群で認められた臨床的に意味のある臨床検査異常値の若干高い発現率は、[2.5.5.6.2 項]で示したとおり、主に γ -GTP や ALP の異常値によるものであるが、これらの検査値の変動が有害事象として報告されたのは各1例のみであった。

国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験(P202試験)において正常値から異常値への変動がみられた検査項目(10%以上)は、コレステロール、好酸球数及び%、リンパ球数、単球数、好中球数及び%であったが、これらの項目で臨床的に意味のある臨床検査異常値がみられた項目はなかった。

参考資料とした海外試験の安全性併合解析では、大多数の患者では、すべての臨床検査値が投与前には正常値で、評価時点でも正常値を維持していた。いずれのデスロラタジン群もプラセボ群との間に明らかな差は認められなかった[2.7.4.3.2 項]。治験薬投与後に認められた臨床的に意味のある臨床検査異常値の全般的発現率はデスロラタジン5 mg 群で1.0% (デスロラタジンの各投与群で0.8~1.2%)、プラセボ群で1.2%であり、各臨床検査項目において治験薬投与後に認められた臨床的に意味のある異常値の発現率はいずれの投与群でも0.6%以下であり、用量依存的な発現率の上昇は認められなかった。

2.5.5.7.1 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

2.5.5.7.1.1 バイタルサイン

バイタルサイン(拡張期血圧、収縮期血圧、心拍数)の投与前からの変化率及び投与前からの

変化率のパーセントイルでの患者分布を海外試験の安全性併合解析において検討した結果、拡張期血圧、収縮期血圧及び心拍数のいずれの項目でも、デスロラタジン投与後に臨床的に意味のある変動は認められず、また、投与前から30%を超える変動がみられた患者の割合はデスロラタジンの各投与群とプラセボ群でおおむね類似していた[2.7.4.4.1 項]。

2.5.5.7.1.2 高用量投与（高曝露）の安全性

デスロラタジン高用量投与（高曝露）の安全性について、デスロラタジン20 mg（臨床推奨用量である5 mg の4倍）をそれぞれ非日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者172例及び慢性特発性蕁麻疹患者104例に反復投与した第Ⅱ相試験（C98-001試験）及び第Ⅳ相試験（P04849試験）、並びに非日本人健康被験者にデスロラタジン20 mg を単回（I97-248及び C98-214試験、合計30例）又は反復投与（C98-013試験、合計10例）した臨床薬理試験、あるいは非日本人健康被験者にデスロラタジン45 mg（臨床推奨用量である5 mg の9倍）を1日1回10日間反復投与した臨床薬理試験（C98-357試験、合計24例）成績から検討した[2.7.4.4.2 項]。なお、非日本人健康被験者を対象とした臨床薬理試験では、検討した5～45 mg/day の用量範囲において、曝露量（ C_{max} 及び $AUC_{0-24\text{hr}}$ ）について用量比例性からの大きな逸脱はないことが示唆されている[2.7.2.3.1.4.7 項]。上記試験での検討の結果、デスロラタジン2.5、5、7.5、10、20 mg 又はプラセボを1日1回14日間投与した第Ⅱ相用量設定試験（C98-001試験）で認められた傾眠の発現率を除き（プラセボ群の2.3%と比較して、デスロラタジン群の発現率は5 mg 群の2.9%から20 mg 群では7.6%）、全般的に、有害事象の発現率に明らかな用量関連性は認められなかった。これらの試験でデスロラタジン20 mg を投与された健康被験者／患者で認められた有害事象の種類と発現率は、より低用量のデスロラタジン群及びプラセボ群の健康被験者／患者で認められたものと同様であった。また、血圧、脈拍、体温及び心電図の評価では、デスロラタジン20 mg 投与後に臨床的に意味のある変化の傾向は認められなかった。また、デスロラタジン45 mg の投与でも忍容性は良好で、QTc 間隔延長を含め、デスロラタジン投与による心機能への影響は認められなかった（C98-357試験）。

2.5.5.8 長期投与の安全性

評価資料とした国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）では、湿疹・皮膚炎又は皮膚そう痒症患者を対象にデスロラタジンの8週間から最長12週間の長期投与の安全性を評価した。また、P202試験ではデスロラタジン5 mg を1日1回投与することとしていたが、治療期4週時以降、治験責任（分担）医師により効果不十分かつ安全性に問題がないと判断された患者は10 mg 1日1回への増量を規定していたことから、増量例及び非増量例の安全性についても評価した。

有害事象の全般的発現率は、全体で52.1%（49/94例）、非増量例で53.6%（15/28例）、増量例で51.5%（34/66例）、また、副作用の全般的発現率は、全体で8.5%（8/94例）、非増量例で7.1%（2/28例）、増量例で9.1%（6/66例）であり、有害事象及び副作用とも、発現率は非増量例と増量例で類似していた。なお、大部分の有害事象は軽度であり、重度の有害事象は認められず、中等度の有害事象は、胃腸炎／アトピー性皮膚炎、リンパ節炎、ダニ皮膚炎及び背部痛が各1例、全体で4.3%

(4/94例)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された[2.7.4.2.1.1.1.5 項]。

主な有害事象として鼻咽頭炎 [18.1% (17/94例)] 及び傾眠 [4.3% (4/94例)] が認められたが、報告されたすべての鼻咽頭炎が治験薬との因果関係を否定され、2例以上で認められた副作用は傾眠 [4.3% (4/94例)] のみであった。傾眠は、いずれもデスロラタジン5 mg 投与時に発現したものであり、増量後に新たに発現又は悪化したものはなかった。また、増量後に認められた副作用は3例で、いずれも軽度の臨床検査値異常であり、投与終了後に回復した。

[2.5.5.5 項]に示したとおり、投与中止に至った有害事象の全般的発現率は、全体で6.4% (6/94例)、非増量例で10.7% (3/28例)、増量例で4.5% (3/66例) であったが、副作用と判定された事象は増量例の1例で認められた軽度の皮脂欠乏性湿疹のみであった。ただし、当該事象は、増量前の5 mg での1日1回投与時に発現した事象であり、P202試験において10 mg への増量後に投与中止に至った有害事象はなかった[2.7.4.2.1.4.1 項]。

表 2.5.5: 4 有害事象及び副作用の発現例数 (%)
(発現率 2%以上の有害事象又は発現率 0%超の副作用)

国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験 (P202 試験: 湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症)

器官別大分類/基本語	DL 5 mg [†]			
	すべての有害事象		副作用	
	n	(%)	n	(%)
患者数	94		94	
有害事象あり	49	(52.1)	8	(8.5)
有害事象なし	45	(47.9)	86	(91.5)
耳および迷路障害	2	(2.1)	0	(0.0)
耳鳴	2	(2.1)	0	(0.0)
眼障害	2	(2.1)	0	(0.0)
胃腸障害	7	(7.4)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.1)	1	(1.1)
異常感	1	(1.1)	1	(1.1)
口渇	1	(1.1)	1	(1.1)
感染症および寄生虫症	31	(33.0)	0	(0.0)
胃腸炎	3	(3.2)	0	(0.0)
鼻咽頭炎	17	(18.1)	0	(0.0)
口腔ヘルペス	3	(3.2)	0	(0.0)
扁桃炎	2	(2.1)	0	(0.0)
臨床検査	4	(4.3)	3	(3.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.1)	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	(2.1)	1	(1.1)
血中アルブミン減少	1	(1.1)	1	(1.1)
好酸球数増加	1	(1.1)	1	(1.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(1.1)	1	(1.1)
肝酵素上昇	1	(1.1)	1	(1.1)
筋骨格系および結合組織障害	5	(5.3)	0	(0.0)
背部痛	3	(3.2)	0	(0.0)
神経系障害	5	(5.3)	5	(5.3)
頭痛	2	(2.1)	1	(1.1)
傾眠	4	(4.3)	4	(4.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(3.2)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	11	(11.7)	1	(1.1)
接触性皮膚炎	2	(2.1)	0	(0.0)
皮脂欠乏性湿疹	1	(1.1)	1	(1.1)
脂漏性皮膚炎	2	(2.1)	0	(0.0)

MedDRA ver.16.1
DL: デスロラタジン
[†] 治療期4週時以降、治験責任医師等により効果不十分かつ安全性に問題がないと判断された患者は、DL 10 mg 1日1回へ増量。

なお、日本人にロラタジン10 mg を1日1回長期間投与した際の安全性は、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした9週間投与の非盲検試験 [1.13.1 項][資料5.4: 7]及び慢性蕁麻疹患者を対象とした8週間投与の非盲検試験 [1.13.1 項][資料5.4: 8]で評価され、ロラタジンの副作用発現率は、それぞれ、15.1% (8/53例) 及び10.9% (10/92例) であることが報告されている。2例以上に認められた副作用は、通年性アレルギー性鼻炎試験では眠気11.3% (6/53例、いずれも軽度)、慢性蕁

麻疹試験では眠気6.5%（6/92例、軽度：5例、中等度：1例）及び倦怠感3.3%（3/92例、いずれも軽度）であり、さらに、高度の副作用は、通年性アレルギー性鼻炎試験では発疹1.9%（1/53例）、慢性蕁麻疹試験では生理遅延1.1%（1/92例）であった。

日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験（P191試験）において、ロラタジン10 mg を単回経口投与した際に、ロラタジンの活性代謝物であるデスロラタジンの C_{max} はデスロラタジン5 mg 単回投与時と比較して約2倍であったが、ロラタジン10 mg 単回投与時のデスロラタジンの AUC はデスロラタジン5 mg 単回投与時のデスロラタジンの AUC に相当することが確認されている [2.7.2.2.1.1.1 項]。

ロラタジンの長期投与試験とデスロラタジンの長期投与試験（P202試験）では、対象とした患者や増量規定の有無などの試験デザインが異なり、また、いずれも対照群を設定していない非盲検試験であることから、これらの試験で得られたデータを単純に比較することはできないが、ロラタジンの主要活性成分がデスロラタジンであること及びロラタジン10 mg 投与時とデスロラタジン5 mg 投与時のデスロラタジンの AUC が同程度であることから、ロラタジンの長期投与試験で確認された安全性プロファイルは、デスロラタジンの長期投与時の安全性を示唆するエビデンスとなると考えた。

2.5.5.9 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.9.1 内因性要因

2.5.5.9.1.1 年齢の影響

非日本人健康小児（12～17歳）にデスロラタジン5 mg を単回経口投与したとき（P01228試験）、12歳以上の健康小児と成人ではデスロラタジン及び3位水酸化デスロラタジン（3-OH-DL）の薬物動態に有意差は認められず [2.7.2.2.2.3 項]、また、国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P204試験及びP201試験）の安全性併合解析及び海外試験の安全性併合解析では、有害事象プロファイルは12歳以上の小児患者と成人患者で全般的に類似していたことから [2.7.4.5.1.1 項]、デスロラタジンの安全性に及ぼす年齢（12歳以上の小児）の影響はないと考えられる。

非日本人健康高齢者（65～70歳）にデスロラタジン5 mg を1日1回10日間反復経口投与したとき（P00275試験）、血漿中デスロラタジン濃度の C_{max} 及び AUC は、成人（19～64歳）と比較していずれも約20%上昇し、デスロラタジンの $t_{1/2}$ は成人と比較して約30%延長した。一方、3-OH-DL については、 $t_{1/2}$ は成人と比較して約13～20%延長したが、 C_{max} 及び AUC は健康高齢者と成人で類似していた [2.7.2.2.2.2 項]。しかしながら、非日本人健康被験者にデスロラタジン20 mg（臨床推奨用量である5 mg の4倍）を単回又は反復投与した3つの臨床試験、並びに45 mg（臨床推奨用量である5 mg の9倍）を1日1回10日間反復投与した試験において、デスロラタジンの高曝露域での忍容性が確認されており [2.5.5.7.1.2 項]、非日本人の患者を対象とした第Ⅱ相試験（C98-001試験）及び第Ⅳ相試験（P04849試験）においても、デスロラタジン20 mg までの用量の反復投与において忍容性が確認されている [2.5.5.7.1.2 項]。また、国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P204試験及びP201試験）の安全性併合解析及び海外試験の安全性併合解析とも、65歳以上の患者数は

比較的少数であることから、発現率の用量関連性等の評価や他の年齢区分との比較は困難であるが、65歳以上の患者におけるデスロラタジンの安全性プロファイルは全般的に良好であった[2.7.4.5.1.1 項]。これらのことより、高齢者と非高齢者におけるデスロラタジンの薬物動態の差は臨床的には重要でなく、デスロラタジンの安全性に及ぼす年齢の影響はないものと考えられる。

2.5.5.9.1.2 性別の影響

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験(P200試験、P204試験及びP201試験)の安全性併合集団において、有害事象、副作用、重篤な有害事象、死亡、投与中止に至った有害事象等の発現率は、男性患者と女性患者で同様であった。男性及び女性患者ともに最も多く認められた事象は鼻咽頭炎であったが、男性患者ではプラセボ群と比較してデスロラタジン5 mg 群で発現率が低く、女性患者ではプラセボ群と比較してデスロラタジン5 mg 群で高かった。その他の有害事象については、男性患者及び女性患者とも、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群との発現率の差は1%未満であった。国内第Ⅲ相プラセボ対照試験で認められた鼻咽頭炎は、いずれも治験薬との因果関係が否定された事象であり、デスロラタジンの安全性に及ぼす性の影響はないものと考えられる[2.7.4.5.1.2.1 項]。

参考資料とした海外試験の安全性併合解析では、有害事象の発現率は、デスロラタジン群及びプラセボ群とも男性患者と比較して女性患者の方が高かったが、有害事象発現率の男女間の差は、頭痛の発現率が男性患者(デスロラタジン5 mg 群:6.4%、プラセボ群:6.5%)と比較して女性患者(デスロラタジン5 mg 群:9.0%、プラセボ群:9.6%)で高いことが一因であった[2.7.4.5.1.2.2 項]。頭痛以外にデスロラタジン5 mg 群の女性患者で多く認められた有害事象には、傾眠、口腔咽頭痛、口内乾燥、鼻咽頭炎、悪心があったが、頭痛を含むいずれの有害事象も、男性患者及び女性患者とも、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の発現率は類似していた。

2.5.5.9.1.3 人種の影響

海外試験の安全性併合集団において、デスロラタジンの投与を受けた8534例のうち、白人は6902例、黒人は734例、ヒスパニック系は588例、アジア系は187例、並びにアメリカ原住民20例及びその他103例であり、その大多数(約80%)は白人であった。各人種の患者割合は、いずれのデスロラタジンの用量群ともプラセボ群と類似していた。評価例数が少ない投与群もあるため、有害事象の発現率の比較には注意が必要であるが、各人種の有害事象の全般的発現率には明らかな用量関連性は認められず、デスロラタジン群とプラセボ群の有害事象発現率はおおむね類似していた。また、これらの部分集団で認められた有害事象の発現傾向は、安全性併合解析集団全体で認められたものと同様だった。デスロラタジンの poor metabolizer の存在割合は人種によって異なるという知見があるが、デスロラタジン投与後の安全性に明らかな人種差は認められなかった[2.7.4.5.1.3 項]。

2.5.5.9.1.4 Poor Metabolizer

デスロラタジンの poor metabolizer (デスロラタジンをヒトに経口投与した場合、通常、その大部分は3-OH-DL に代謝されるが、3-OH-DL への代謝能が低いヒトが存在する) は、extensive metabolizer と比較してデスロラタジンの曝露量 (AUC) が約6倍高くなることが報告されている [2.7.2.3.1.1 項]。日本人にはデスロラタジンの poor metabolizer は確認されていないが [2.7.2.3.1.1 項]、poor metabolizer にデスロラタジン5 mg を1日1回投与した際の、安全性プロファイル (QTc 間隔等の評価を含む) は、extensive metabolizer に投与した時及びプラセボを投与した時と同様であったことが、非日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者対象の第Ⅲ相プラセボ対照試験 (P01434 試験) で確認されている [2.7.4.5.1.6 項]。また、デスロラタジン45 mg (臨床推奨用量である5 mg の9倍) の1日1回10日間投与でも、QTc 間隔を含め、デスロラタジンの安全性に影響は認められていない (C98-357試験) [2.7.2.3.4.2 項]ことから、poor metabolizer に配慮したデスロラタジンの用量調整は不要と考えられる。

2.5.5.9.1.5 肝機能障害の影響

Child-Pugh 分類に基づく軽度 (Score 5~6)、中等度 (Score 7~9) 又は重度 (Score 10~15) の慢性肝機能障害患者にデスロラタジン7.5 mg を単回経口投与したとき、デスロラタジンの C_{max} 及び AUC は肝機能正常被験者と比較して、それぞれ約1.8~2.2倍及び約2.0~2.9倍に上昇が認められ (C98-354試験) [2.7.2.3.2.4 項]、また、中等度の慢性肝機能障害患者にデスロラタジン5 mg を反復経口投与したとき、デスロラタジンの C_{max} 及び AUC は肝機能正常被験者と比較していずれも約1.4倍に上昇が認められたが (P00272試験) [2.7.2.3.2.4 項]、肝機能障害患者と比較して肝機能正常被験者で多く報告された頭痛を除き、有害事象の種類、程度及び発現率等は、いずれの試験でも肝機能障害患者と肝機能正常被験者で類似していた [2.7.4.5.1.4 項]。また、[2.5.5.7.1.2 項] に示したとおり、デスロラタジン20 mg を単回又は反復投与した5つの臨床試験、あるいは45 mg を1日1回10日間反復投与した試験において、高用量・高曝露域でのデスロラタジンの忍容性が確認されている。

以上のことから、肝機能障害患者で観測されたデスロラタジンの曝露量の上昇はデスロラタジンの安全性プロファイルに影響を及ぼすレベルのものではなく、肝機能障害の重症度にかかわらず、肝機能障害患者へのデスロラタジン投与に際してデスロラタジンの用量調整は不要と考えられる。

2.5.5.9.1.6 腎機能障害の影響

軽度 (CL_{Cr} : 51~80 mL/min/1.73 m²)、中等度 (CL_{Cr} : 30~50 mL/min/1.73 m²) 又は重度 (CL_{Cr} : 10~29 mL/min/1.73 m²) の慢性腎機能障害患者にデスロラタジン7.5 mg を単回経口投与した試験では、poor metabolizer を除外して評価した場合、デスロラタジンの C_{max} 及び AUC は、腎機能正常被験者 (CL_{Cr} : >80 mL/min/1.73 m²) と比較して、軽度から中等度腎機能障害患者で約1.1~1.5倍及び約1.6~1.8倍、重度腎機能障害患者で約1.7倍及び2.4倍に上昇した (C98-355試験)。また、

軽度、中等度又は重度の慢性腎機能障害患者にデスロラタジン5 mg を反復経口投与した試験では、poor metabolizer を除外して評価した場合、デスロラタジンの C_{max} 及び AUC は、腎機能正常被験者と比較して軽度及び中等度腎機能障害患者で約1.5～1.7倍、重度腎機能障害患者で約2.5～2.6倍に上昇した (P03312試験)。デスロラタジンの単回投与及び反復投与試験で認められた有害事象の種類、程度及び発現率等は、いずれの試験でも腎機能障害患者と腎機能正常被験者で類似していた[2.7.4.5.1.5 項]。

[2.5.5.7.1.2 項]に示したとおり、デスロラタジン20 mg を単回又は反復投与した5つの臨床試験、あるいは45 mg を1日1回10日間反復投与した試験において、高用量・高曝露域でのデスロラタジンの忍容性が確認されている。

以上のことから、腎機能障害患者で観測されたデスロラタジンの曝露量の上昇はデスロラタジンの安全性プロファイルに影響を及ぼすレベルのものではなく、腎機能障害の重症度にかかわらず、腎機能障害患者へのデスロラタジン投与に際してデスロラタジンの用量調整は不要と考えられる。

2.5.5.9.2 外因性要因

非日本人健康成人被験者にデスロラタジン7.5 mg 又はデスロラタジン5 mg を単回経口投与した際の経口バイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価した2つのクロスオーバー試験において、標準的高脂肪、高カロリーの朝食摂取直後にデスロラタジンを投与した際にデスロラタジンの経口バイオアベイラビリティ (C_{max} 及び AUC) に食事の影響は認められず、また、安全性にも問題は認められなかった[2.7.4.5.2.1 項]

2.5.5.10 薬物相互作用

デスロラタジン及びその活性代謝物である3-OH-DL がヒト肝ミクロソームの CYP 酵素活性に及ぼす影響を、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4及びCYP2D6に特異的なプローブの代謝を測定・検討した結果、デスロラタジン及び3-OH-DL は CYP により代謝される併用薬の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。また、デスロラタジンが既知の P-糖蛋白質介在性輸送の基質の排出を阻害する可能性を、P-糖蛋白質をコードする多剤耐性遺伝子 MDR1を高発現させた細胞株を用いて検討した結果、デスロラタジンの臨床推奨用量 (5 mg) では P-糖蛋白質を介した他の薬物の排出に影響を及ぼさないことが示唆された[2.4.3.5 項]。

非日本人健康被験者を対象として、CYP3A4の阻害剤 (ケトコナゾール、エリスロマイシン、アジスロマイシン)、CYP2D6の阻害剤 (フルオキセチン) 又は CYP3A4及び2D6の阻害剤 (シメチジン) とデスロラタジン5 mg 又は7.5 mg を反復併用投与したとき、並びにグレープフルーツジュース摂取時にデスロラタジン5 mg を単回投与したとき、血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度に臨床的に意味のある相互作用は認められなかった[2.7.2.3.3 項]、[2.7.4.5.3 項]。

2.5.5.11 妊娠及び授乳時の使用

ラット又はウサギを用いた生殖発生毒性試験では、それぞれ臨床曝露量（5 mg 反復投与時の平均 AUC 値:47.4 ng·hr/mL）の1039倍又は274倍に相当する用量までデスロラタジンを投与したが、催奇形性は認められなかった [2.4.4.5.2 項]。

国内外で実施したデスロラタジンの臨床試験では、妊娠及び授乳時の治験薬の投与を除外基準としていたため、妊娠及び授乳時のデスロラタジン投与に関する情報は極めて限定的である。国内外の臨床試験でデスロラタジンが投与された6,048例の女性のうち、妊娠は7件報告されたものの、いずれの事例も薬剤との因果関係は否定されている[2.7.4.5.4項]。妊娠中のデスロラタジン投与に関する安全性は確立していないため、妊娠中はデスロラタジンの投与を避けることが望ましい。

また、ロラタジンの臨床試験では、デスロラタジンのヒト母乳中への移行が報告されており [2.7.2.3.1.4.2項]、授乳中の婦人には、デスロラタジンの投与は避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。

2.5.5.12 過量投与

これまでに実施した国内外の臨床試験では、単回投与で最高20 mg、反復投与では最高45 mg までの用量のデスロラタジン投与の忍容性は良好であることが確認されている[2.5.5.7.1.2 項]。

なお、2つの用量比較反復投与試験のうち、1つの試験（P04849試験）ではデスロラタジン5 mg 群、10 mg 群及び20 mg 群とも傾眠の発現率は低く、用量関連性は認められなかったのに対し、別の試験（C98-001試験）ではデスロラタジン20 mg 群で傾眠の発現率が高い傾向が認められたことから、高用量投与時には傾眠の発現頻度が高くなる可能性がある。

2.5.5.13 薬物乱用

これまでに実施した臨床試験では、薬物乱用及び依存性の可能性に関連した有害事象は報告されていない。

2.5.5.14 離脱症状及び反跳現象

これまでに実施した臨床試験では、離脱症状又は反跳現象を示唆する有害事象は報告されていない。

2.5.5.15 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

非日本人健康成人被験者を対象にした薬力学的試験では、デスロラタジン（5 mg 又は7.5 mg）を単回投与した際の、精神運動機能に対する影響（C98-551試験、C98-335試験、C98-606試験）、路上での自動車運転に対する影響（I98-552試験）及び模擬客室与圧下での操縦能力に対する影響（P00090試験）を評価したが、デスロラタジン投与後に日中の眠気増加やインペアド・パフォーマンスは認められなかった[2.7.2.3.4.3 項]。

さらに、日本人及び非日本人患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、プラセボ（及び／又は実薬対照）試験において認められた傾眠の発現率及び程度は、デスロラタジン 5 mg 1日1回投与とプラセボ投与で類似していた[2.7.4.2.1 項]。

なお、モルモットにデスロラタジン（6 mg/kg）又は鎮静性の抗ヒスタミン薬であるクロルフェニラミン（2 mg/kg）を腹腔内投与したとき、クロルフェニラミンでは脳ヒスタミン H₁受容体への結合がみられたが、デスロラタジンでは有意な結合はみられず、クロルフェニラミンと比較してデスロラタジンは脳への移行性が低く、H₁受容体を介した鎮静作用が弱いことが示唆された[2.4.2.2.1 項]。

これらのことから、臨床推奨用量である5 mg のデスロラタジンを1日1回投与した際に鎮静作用が認められる可能性は小さいと考えられる。

2.5.5.16 市販後の使用経験

デスロラタジンは、2001年に5 mg 錠の販売を海外で開始以降、現在までに世界120以上の国又は地域で通年性及び季節性アレルギー性鼻炎、並びに慢性特発性蕁麻疹の症状緩和を適応として承認・販売されている。また、5 mg フィルムコーティング錠以外に、2.5 mg 及び5 mg の口腔内崩壊錠並びにシロップ剤の剤型も、順次、承認、販売されている。すべての剤型を含む、デスロラタジンの国際誕生日（2001年1月15日）から2014年1月31日までの曝露者数は約33,490,113 Patient Years of Treatment (PYT) と推定されるが、現在までに、安全性上の理由による製造販売承認の取り消しあるいは取り下げはなく、製造販売承認更新の拒否、販売の制限、用法・用量の変更、投与対象の変更又は処方の変更が必要となるような安全性上の問題はない。

2.5.5.16.1 有害事象

海外自発報告データにおいて有害事象についてデスロラタジンとの関連性に関する情報はないが、すべて市販後の自発報告による有害事象であることを踏まえ、副作用とみなした。国際誕生日（2001年1月15日）から2014年1月31日までに入手した自発報告は10,372例であった。そのうち1,297例（13%）が重篤であった。

報告が多かった事象（上位5つ）は、薬効欠如（1,024例）、頭痛（658例）、傾眠（583例）、過量投与（473例）、浮動性めまい（428例）であった。

2.5.5.16.2 市販後の安全性情報

海外でのデスロラタジンの販売開始以降、市販後の自発報告等の情報を評価した結果、添付文書で情報提供することが適切と考えられた以下の事象が確認されている。[資料5.3.6.2: PSUR_AR][資料5.3.6.3: PSUR_1][資料5.3.6.4: PSUR_2][資料5.3.6.5: PSUR_3][資料5.3.6.6: PSUR_4][資料5.3.6.7: PSUR_5][資料5.3.6.8: PSUR_6][資料5.3.6.9: PSUR_7][資料5.3.6.10: PSUR_8]

- アナフィラキシー及び発疹を含む過敏症：自発報告の集積検討の結果、非常にまれにアナフィラキシー及び発疹を含む過敏症反応の報告があり、関連性を否定できなかった。

- 肝機能障害（肝酵素及びビリルビンの増加、肝炎）：肝胆道系障害に関する自発報告の集積検討の結果、デスロラタジン投与との因果関係を否定できなかった。
- 動悸及び頻脈：自発報告で頻脈及び動悸はまれに報告され、集積検討の結果、当該症例の多くでは素因となる背景因子が特定されているが、副作用とされた。
- 精神運動亢進：協調運動障害を含む錐体外路障害に関する自発報告の集積検討の結果、副作用とされた。
- 痙攣発作：痙攣発作に関し継続的な自発報告の検討の結果、副作用とされた。
- 傾眠：自発報告の検討の結果、副作用とされた。

2.5.5.16.3 市販後の使用経験の結論

市販後データの解析結果から2001年1月の海外における販売開始から2014年1月31日までに報告された全有害事象及び重篤な有害事象の報告頻度はそれぞれ10万 PYT 当たり31.0例及び3.9例と低く、これまでに特段の安全性上の懸念を示す知見はなく、医薬品リスク管理計画書に基づき実施される安全性監視及び対策により、本邦におけるデスロラタジンの市販後の安全性は確保されると考えられる。

2.5.5.17 安全性のまとめ

- デスロラタジン5 mg の1日1回投与は安全で、忍容性は良好であり、食事摂取、年齢、性別、デスロラタジンの代謝能 (poor metabolizer 又は extensive metabolizer)、肝又は腎機能にかかわらず、デスロラタジンの用量を調整せずに投与することができる。
- 日本人患者を対象とした第Ⅲ相試験において、デスロラタジン10 mg までの用量の1日1回 (最長12週間) 投与の忍容性は良好で、また、デスロラタジン5 mg 投与とプラセボ投与の安全性プロファイル (有害事象、副作用、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象に関して、事象の程度、発現率 等) は同様であった。
- 国内外の臨床試験でデスロラタジン投与後に認められた有害事象は大部分が軽度又は中等度であり、死亡例は認められず、重篤な副作用は海外臨床試験で1例のみ認められた。国内臨床試験でデスロラタジン投与後に認められた重篤又は重度の有害事象は、術後創感染、てんかん及び皮膚の新生物が各1例のみで、いずれもデスロラタジンとの因果関係は否定された。
- デスロラタジン投与後に最も多く認められた有害事象は、国内試験では鼻咽頭炎、海外試験では頭痛であったが、それぞれの事象の発現率に用量関連性は認められなかった。また、最も多く認められた副作用は、国内試験では傾眠、海外試験では頭痛であったが、それぞれの事象の程度、発現率はデスロラタジン5 mg 投与とプラセボ投与で同様であった。
- デスロラタジン投与後の心血管関連所見、肝機能関連所見及び腎機能関連所見に安全性上の懸念は認められなかった。
- デスロラタジン投与後の臨床検査値、バイタルサイン、心電図 (QTc 間隔を含む) に臨床的に意味のある変動は認められなかった。
- 臨床推奨用量 (5 mg) の4倍にあたる20 mg を単回又は反復投与した5つの臨床試験、あるいは臨床推奨用量の9倍にあたる45 mg を1日1回10日間反復投与した試験において、デスロラタジンは良好な忍容性を示した。
- 人種、性別、年齢、肝機能及び腎機能はデスロラタジンの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさず、デスロラタジン5 mg の1日1回投与は安全であった。
- デスロラタジンの poor metabolizer は日本人では確認されていないが、非日本人のデータからは、デスロラタジン5 mg を1日1回投与した際の poor metabolizer における安全性プロファイルは extensive metabolizer と同様であった。
- デスロラタジンと CYP3A4又は CYP2D6阻害剤との薬物相互作用試験において、これらの薬剤の併用はデスロラタジンの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさず、デスロラタジン5 mg 又は7.5 mg の1日1回投与との併用は安全であった。
- 非臨床試験、臨床試験の結果から、臨床推奨用量である5 mg のデスロラタジンを1日1回投与した際に鎮静作用が認められる可能性は小さいと考えられる。
- 2001年の海外での発売開始以降に蓄積された市販後使用経験において、デスロラタジ

ン5 mg の1日1回投与の良好な安全性プロファイルが示されている。

- 妊娠中のデスロラタジン投与に関する安全性は確立しておらず、また、デスロラタジンのヒト母乳中への移行が報告されていることから、妊娠中及び授乳時はデスロラタジンの投与を避けることが望ましい。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

12歳以上のアレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒に対して、デスロラタジンの5 mg 1日1回投与は、症状スコアの有意な改善だけでなく、患者の日常生活の質の改善を伴う良好な治療効果を示す。

日本人慢性蕁麻疹患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照試験（P201試験）において、主要有効性評価項目である治験責任（分担）医師の評価した痒みスコア（日中又は夜間の症状のうち程度の高い方）と発斑スコア（総合）の合計の投与2週後のベースラインからの変化量において、プラセボ群に対するデスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群の優越性が示された（ $p < 0.001$ ）。また、治験責任（分担）医師の評価による各痒みスコア及び各発斑スコア並びに、全般改善度の改善率、あるいは患者の評価（患者日記）による各痒みスコア及び各発斑スコアのベースラインからの変化量、痒みの程度（visual analog scale : VAS）のベースラインからの変化量並びに皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）等の副次・探索的評価項目の結果は、主要評価項目を支持する結果であった[2.5.4.3.1 項]。

また、日本人湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者を対象とした第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）において、主要有効性評価項目である、治験責任（分担）医師の評価した痒みスコア（日中の症状及び夜間の症状）の投与2週後（デスロラタジン5 mg 1日1回投与時）の合計のベースラインからの変化量は、湿疹・皮膚炎群及び皮膚そう痒症群のいずれにおいても、デスロラタジン5 mg 1日1回投与により痒みスコアの有意な改善が認められた（ $P < 0.001$ ）。また、いずれの疾患群でも、投与2週後以外の治験責任（分担）医師の評価による痒みスコアの合計のベースラインからの変化量、並びに全般改善度の改善率、あるいは患者の評価によるVASスコアのベースラインからの変化量等の副次評価項目の結果は、主要評価項目を支持する結果であった[2.5.4.3.2 項]。

さらに、日本人季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照試験（P204試験）において、主要有効性評価項目である患者日記の4鼻症状スコア（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）合計（治療期2週間の各日における4鼻症状スコア合計の平均）のベースライン（症状観察期における治療期開始前3日間の平均）からの変化量において、プラセボ群に対するデスロラタジン5 mg 群の優越性が示された（ $p < 0.001$ ）。また、患者日記の各鼻症状スコア、眼症状スコア及び日常生活の支障度スコアのベースラインからの変化量並びに全般的印象の改善率、あるいは治験責任（分担）医師の評価による全般的印象の改善率等の副次評価項目は、主要評価項目を支持する結果であった[2.5.4.3.3 項]。

デスロラタジンは、特別な患者集団（高齢者、腎機能及び肝機能障害）、食事の摂取、併用薬剤などを含め、使用上の制約がなく、1日1回経口投与が可能で、第2世代の抗ヒスタミン薬である。

デスロラタジンは、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒を効能・効果として2002年7月に本邦で承認され広く使用されているロラタジンの主要活性代謝物であり、ヒスタミン H_1 受容体に選択的に結合する非鎮静性で長時間作用型の第2世

代抗ヒスタミン薬である[2.5.1.1.2 項]。

日本人健康成人被験者を対象とした臨床薬理試験（P191試験）において、デスロラタジン5 mgを1日1回10日間反復経口投与した際のデスロラタジンの最高血漿中濃度到達時間（ T_{max} 、中央値）は投与後2時間、見かけの消失半減期（ $t_{1/2}$ 、幾何平均）は22.7時間であり、1日1回投与が可能であることが示されている。なお、定常状態におけるデスロラタジン5 mg投与時の薬物動態は日本人及び非日本人で類似していることが確認されている [2.7.2.3.1.2 項]。また、非日本人健康被験者を対象とした臨床薬理試験より、食事及びグレープフルーツジュースの摂取はデスロラタジンの薬物動態に意味のある影響を及ぼさず [2.7.1.3.3 項] [2.7.2.2.3 項]、人種、性別、年齢、体重、身長、肝機能及び腎機能は、デスロラタジンの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが確認されている [2.7.2.3.2 項]。

さらに、デスロラタジンは、*in vitro* 試験において、臨床推奨用量（5 mg）の曝露レベルではCYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4又はCYP2D6により代謝される併用薬の薬物動態及びP-糖蛋白質を介した他の薬物の排出に影響を及ぼさないことが示唆されている。また、親化合物であるロラタジンでは併用に際して注意が必要とされた CYP3A4や2D6阻害剤をデスロラタジンと併用投与しても、血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL濃度に臨床的に意味のある薬物相互作用は認められていない[2.5.5.10 項]。

海外ではデスロラタジンの使用経験が豊富で、アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹に対する有効性及び安全性が確立されている。

海外では、12歳以上の小児及び成人患者を対象とした複数の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において、季節性及び通年性アレルギー性鼻炎、慢性特発性蕁麻疹に対するデスロラタジンの有効性及び安全性が確認されており[2.7.6.3 項]、2001年に欧州連合（European Union、EU）及び米国等で承認されて以来、現在までに120以上の国や地域でアレルギー性鼻炎及び慢性特発性蕁麻疹の症状緩和を効能・効果として承認・使用されている。

蕁麻疹の治療法について解説した国際的なガイドラインである“ The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria:the 2013 revision and update” [資料5.4: 18]では、デスロラタジンは蕁麻疹に対する第一選択薬（鎮静作用の低い第二世代の抗ヒスタミン薬）の一つとして紹介されている。また、アレルギー性鼻炎の治療法について解説した国際的なガイドラインである“ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) 2008 Update” [資料5.4: 16]及びその解説文[資料5.4: 17]では、デスロラタジンはアレルギー性鼻炎に対する強いエビデンスがある治療薬（鎮静作用の弱い第2世代の抗ヒスタミン薬）として紹介されている。

また、実臨床で他の抗ヒスタミン薬からデスロラタジンへの切り替えた際の効果や患者の治療満足度について Bachert Cら及び Glass DJらによって報告されている。Bachert Cら[資料5.4: 15]は、アレルギー性鼻炎及び／又は慢性蕁麻疹患者を対象にドイツで実施された4つデスロラタジン市販後調査試験（合計17,575例）の集計結果から、他の抗ヒスタミン薬からデスロラタジンへの切替え患者の約60%以上において、前治療薬と比較して効果の発現時期はより早く、また、効果

はより高いと評価されたことを報告した。また、Glass DJ ら[資料5.4: 13]は、米国での非鎮静性抗ヒスタミン薬の治療満足度調査の結果から、ロラタジン治療に不満足なためデスロラタジン又はフェキソフェナジンに切り替えた患者における治療満足度が、デスロラタジンへの切替え患者では、フェキソフェナジンへの切替え患者と同程度かそれ以上であったことを報告しており、これらのアレルギー性疾患に悩まされている患者に対するデスロラタジンの使用を裏付けている。

一方、デスロラタジンの安全性については、2001年の海外での発売開始以降、これまでに蓄積された市販後使用経験において、デスロラタジン5 mg の1日1回投与における良好な安全性プロファイルが確認されている[2.7.4.6 項]。なお、デスロラタジンは、非臨床試験ではクロルフェニラミンと比較して脳への移行性が低く、H₁受容体を介した鎮静作用が弱いことが示唆され、また、非日本人健康成人被験者を対象にデスロラタジン5 mg 又は7.5 mg を単回投与した際の路上での自動車運転能力、精神運動機能あるいは模擬客室と圧下での操縦能力に対する影響を評価した薬力学的試験では、デスロラタジン投与後に日中の眠気増加やインペアード・パフォーマンスを認められず、また、アルコール併用下での精神運動機能への影響はデスロラタジン投与とプラセボ投与で同程度であった。さらに、日本人及び非日本人患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、プラセボ（及び／又は実薬対照）試験において認められた傾眠の発現率及び程度は、デスロラタジン5 mg 1日1回投与とプラセボ投与で類似していた。これらのことから、臨床推奨用量である5 mg のデスロラタジンを1日1回投与した際に鎮静作用が認められる可能性は小さいと考えられる[2.5.5.15 項]。

2.5.6.2 リスク

デスロラタジンの国内及び海外臨床試験では、心血管関連所見、肝機能所見、腎機能所見を含め安全性上の懸念は認められなかった。また市販後データから、海外での販売開始から2014年1月31日までに報告された全有害事象及び重篤な有害事象の報告頻度は、それぞれ10万 PYT 当たり31.0例及び3.9例と低く、これまでに特段の安全性上の懸念を示す知見はない。しかしながら、アナフィラキシー及び発疹を含む過敏症、並びに肝酵素及びビリルビンの増加が報告されていることから、これらの事象は本剤投与のリスクとなり得るものとする。

アナフィラキシー等の過敏症反応：

一般的に、アナフィラキシー等の過敏症反応は、他の薬剤でも発現するリスクである。さらに、市販後のデスロラタジン投与患者で報告されている重篤なアナフィラキシー等の過敏症反応の報告頻度は低い（10,000PYT 当たり1例以下）。また、本事象は、本剤の医薬品リスク管理計画書において、重要な特定されたリスクとして、市販後の監視活動を実施することとしており、添付文書（案）でも、[3. 副作用]の[(1) 重大な副作用]に過敏症反応を記載することで、医療従事者に注意喚起を行うこととしている。

肝機能障害：

デスロラタジン投与患者で報告されている肝機能検査値異常や肝炎などの事象の報告頻度は低い（10,000PYT 当たり1例以下）。また、本事象は、医薬品リスク管理計画書において、重要な特定されたリスクとして市販後の監視活動を実施することとしており、添付文書（案）でも、[3. 副作用]の[（1）重大な副作用]に肝機能障害を記載することで、医療従事者に注意喚起を行うこととしている。

なお、アナフィラキシー等の過敏症反応及び肝機能障害以外にも、市販後の自発報告等で、動悸及び頻脈、精神運動亢進、痙攣発作、並びに傾眠が報告されているため、これらの事象については、添付文書（案）の、[3. 副作用]の[（2）その他の副作用]に記載することで、医療従事者に注意喚起を行うこととしている。

以上のように、アナフィラキシー等の過敏症反応及び肝機能障害は本剤投与のリスクとなる可能性はあるものの、医薬品リスク管理計画書に基づく監視活動及び添付文書を用いた医療従事者への注意喚起をとることで、これらのリスクは管理可能であると考え。また、動悸及び頻脈、精神運動亢進、痙攣発作、傾眠については、添付文書を用いた医療従事者への注意喚起によりリスクを軽減できるものと考え。

2.5.6.3 ベネフィットとリスクのまとめ

デスロラタジンの5 mg 1日1回投与は、抗ヒスタミン薬による治療が必要なアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、又は皮膚疾患に伴うそう痒に罹患した12歳以上の小児及び成人患者において、各疾患に対する症状スコアの改善だけでなく、患者の日常生活の質の改善を伴う。また、その安全性プロファイルはプラセボ投与時と類似しており、さらに、鎮静作用がほとんどない（インペアード・パフォーマンスが認められない）ことが確認されている。また、デスロラタジンの薬物動態は、食事摂取、年齢、性別、デスロラタジンの代謝能（poor metabolizer 又は extensive metabolizer）、肝又は腎機能、CYP3A4又は2D6阻害剤により、臨床的に意味のある影響を受けないことから、これらの要因に対して用量調整を行う必要がない。

これらのことから、日本人患者に対して有効性及び安全性を示し、鎮静効果がほとんどないデスロラタジンは、使用上の制約は特になく、1日1回経口投与が可能な鎮静効果の少ない第2世代の抗ヒスタミン薬として、アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒に対する、新たな治療選択肢になりうる。

2.5.7 参考文献

資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 1]	蕁麻疹診療ガイドライン.	秀道広、森田栄伸、古川福実、他.	日本皮膚科学会雑誌 2011; 121: 1339-88.
[資料5.4: 2]	本邦における皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査.	古江増隆、山崎雙次、神保孝一、他.	日本皮膚科学会雑誌 2009; 119: 1795-1809.
[資料5.4: 3]	平成23年 患者調査 (傷病分類編) .	厚生労働省大臣官房統計情報部.	厚生労働省大臣官房統計情報部. http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/dl/h23syobyoyoby.pdf , (参照 2015-08-14)
[資料5.4: 4]	平成23年患者調査 上巻第63表 [総患者数、性・年齢階級×傷病小分類別] .	厚生労働省大臣官房統計情報部.	厚生労働省大臣官房統計情報部. http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/Csvdl.do?sinfid=000017030904 , (参照 2015-08-15)
[資料5.4: 5]	アトピー性皮膚炎診療ガイドライン.	古江増隆、佐伯秀久、古川福実、他.	日本皮膚科学会雑誌 2009; 119: 1515-34.
[資料5.4: 6]	慢性痒疹診断ガイドライン.	佐藤貴浩、横関博雄、片山一朗、他.	日本皮膚科学会雑誌 2012; 122: 1-16.
[資料5.4: 7]	通年性アレルギー性鼻炎に対する Loratadine の臨床評価—長期投与による有効性、安全性の検討—.	奥田稔、戸川清、安藤英樹、他.	耳鼻咽喉科展望 1992; 35: 補1: 13-26.
[資料5.4: 8]	慢性蕁麻疹に対する Loratadine の長期投与試験.	久木田淳、原田昭太郎、大河原章、他.	臨床医薬 1990; 6: 2457-68.
[資料5.4: 9]	第8章 アトピー性皮膚炎の薬物療法.	一般社団法人日本アレルギー学会 アトピー性皮膚炎ガイドライン専門部会.	アトピー性皮膚炎ガイドライン2012. 協和企画; 2012. p61-80.
[資料5.4: 10]	痒みのメカニズムの考え方—EBM に基づいた痒みに対する治療戦略—.	佐藤伸一.	日本臨床皮膚科医会雑誌 2010; 27: 14-26.
[資料5.4: 13]	Assessing satisfaction with desloratadine and fexofenadine in allergy patients who report dissatisfaction with loratadine.	Glass DJ, Harper AS.	BMC Fam Pract. 2003; 4:10. http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2296-4-10.pdf , (accessed 2015-08-27)
[資料5.4: 14]	Non-Interventional Study Comparing Treatment Satisfaction in Patients Treated with Antihistamines.	De Vos C, Mitchev K, Pinelli ME, et al.	Clin Drug Investig. 2008; 28: 221-30.
[資料5.4: 15]	Safety and Efficacy of Desloratadine in Subjects with Seasonal Allergic Rhinitis or Chronic Urticaria. Results of Four Postmarketing Surveillance Studies.	Bachert C, Maurer M.	Clin Drug Investig. 2010; 30: 109-22.
[資料5.4: 16]	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update.	Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al.	Allergy. 2008; 63 Suppl 86: 8-160.
[資料5.4: 17]	Positioning of antihistamines in the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines	Mullol J.	Clinical & Experimental Allergy Reviews. 2012; 12: 17-26.
[資料5.4: 18]	The EAACI/GA ² LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update	Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al.	Allergy. 2014; 69: 868-87.

資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 19]	クラリチン®錠10mg、クラリチン®レデ ィタブ®錠10mg 添付文書 2015年6月 改訂 (第14版)	MSD 株式会社 (製造販 売元)、バイエル薬品株 式会社 (販売元) .	バイエル薬品株式会社. http://www.bayer-hv.jp/hv/files/pdf.php/150601_CLA_tr_C4_tenbun.pdf?id=1c1a2f2cda4d647bd55e1923a9b5e4f2e . (参照 2015-08-14).
[資料5.4: 20]	鼻アレルギーの全国疫学調査2008 (1998年との比較) —耳鼻咽喉科医お よびその家族を対象として—	馬場廣太郎、中江公裕.	Prog.Med. 2008; 28: 2001-12.
[資料5.4: 24]	Adult and paediatric poor metabolisers of desloratadine: an assessment of pharmacokinetics and safety	Prenner B, Kim K, Gupta S, et al.	Expert Opin Drug Saf. 2006; 5(2): 211-23.
[資料5.4: 25]	Identification of Human UDP-Glucuronosyltransferase Enzyme(s) Responsible for the Glucuronidation of 3-Hydroxydesloratadine	Ghosal A, Yuan Y, Hapangama N, et al.	Biopharm Drug Dispos. 2004; 25(6): 243-52.
[資料5.4: 29]	第1章 定義, 分類.	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) . ライフ・ サイエンス; 2013. p2-5.
[資料5.4: 30]	第2章 疫学.	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) . ライフ・ サイエンス; 2013. p7-12.
[資料5.4: 31]	第3章 発症のメカニズム.	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) . ライフ・ サイエンス; 2013. p13-16.
[資料5.4: 33]	第5章 治療.	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) . ライフ・ サイエンス; 2013. p33-63.
[資料5.4: 35]	抗ヒスタミン薬が自動車運転等に与 える影響に関する文献的検討.	木津純子、福田博行、 堀誠治.	医薬品相互作用研究. 2011; 34: 135-43.
[資料5.4: 36]	抗ヒスタミン薬と自動車運転.	木津純子.	Progress in Medicine. 2012; 32: 1647-51.