CTD 第 2 部

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

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 2
図一覧 3
付録一覧 4
略号及び用語の定義 5
2.7.1.1　背景及び概観 6
2.7.1.1.1　製剤開発の概観 7
2.7.1.1.2　デスロラタジンの溶解性及び溶出試験の概略 9
2.7.1.1.3　デスロラタジン製剤の *in vivo* での挙動に関するまとめ 12
2.7.1.1.4　薬物濃度測定法の概観 13
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 18
2.7.1.2.1　7.5 mg 製剤による食事の影響試験（C98-215試験） 18
2.7.1.2.2　5 mg 製剤による食事の影響試験（P01379試験） 18
2.7.1.2.3　バイオアベイラビリティに及ぼす結晶多形の影響（P00311試験） 19
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 20
2.7.1.3.1　溶出性及び剤形 20
2.7.1.3.2　生物学的同等性及び相対的バイオアベイラビリティ 21
2.7.1.3.3　食事の影響 21
2.7.1.3.4　結論 21
2.7.1.4　付録 23

Confidential

表一覧

頁

表2.7.1: 1　開発製剤の成分及び分量 8
表2.7.1: 2　溶出試験の概要 10
表2.7.1: 3　デスロラタジンの溶解性 11
表2.7.1: 4　[redacted]でのデスロラタジンの膜透過性効果（P_{eff}） 12
表2.7.1: 5　デスロラタジンの生物薬剤学試験一覧 13
表2.7.1: 6　生物薬剤学試験に用いたヒト血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度測定法一覧 14
表2.7.1: 7　臨床薬理試験に用いたヒト血漿中デスロラタジン、3-OH-DL、総3-OH-DL 及びロラタジン濃度測定法一覧 14
表2.7.1: 8　対照薬又は併用薬の定量法一覧 16
表2.7.1: 9　測定対象化合物の安定性一覧 17
表2.7.1: 10　非日本人健康被験者にデスロラタジン7.5 mg 錠を食後又は空腹時に単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの要約（C98-215 試験） 18
表2.7.1: 11　非日本人健康被験者にデスロラタジン5 mg 錠を食後又は空腹時に単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（P01379試験） 19
表2.7.1: 12　非日本人健康被験者にデスロラタジン5 mg 錠又は2種類の結晶形の含有率が異なるカプセル剤を空腹時に単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータ及び相対的バイオアベイラビリティの比較結果の要約（P00311試験） 20

Confidential

図一覧

頁

図2.7.1: 1　デスロラタジンの化学構造.....8
図2.7.1: 2　海外市販製剤（青色）と本邦の市販予定製剤（うすい赤色）の溶出性の比較（pH [redacted] 緩衝液）.....11
図2.7.1: 3　C98-097試験で用いた^{14}C 標識デスロラタジンの化学構造.....16

Confidential

付録一覧

頁

付録2.7.1: 1　デスロラタジンの臨床試験に用いた製剤一覧.....23

C Confidential

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）
AUC	Area under the concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	AUC from the time of dosing extrapolated to infinity	投与後0から無限大時間までの AUC
AUC_{0-last}	AUC from the time of dosing to the last measurable concentration	投与後0から最終測定可能時間までの AUC
BCS	Biopharmaceuticals Classification System	生物薬剤学分類システム
^{14}C	Carbon fourteen	炭素14
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CTD	Common Technical Document	コモンテクニカルドキュメント
GC-NPD	Gas chromatography nitrogen-phosphorus detection	ガスクロマトグラフィ・窒素リン検出法
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィ
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
LSC	Liquid scintillation counting method	液体シンチレーション計数法
3-OH-DL	3-hydroxydesloratadine (SCH 45581)	3位水酸化デスロラタジン
T_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UV	Ultraviolet spectrometry	紫外分光法

Confidential

2.7.1.1　背景及び概観

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る。デスロラタジンは、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り、「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」の適応取得を目指して開発された。本邦におけるデスロラタジンの推奨用法･用量は、「通常、12歳以上の小児及び成人にはデスロラタジンとして1回5 mgを1日1回経口投与する。本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。」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[2.6.3.2 項]。

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[付録2.7.1: 1]。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の製剤が使用され、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（C98-214試験）[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（C98-097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（P00311試験）[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。なお、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。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）で、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。本承認申請パッケージに含めなかったデスロラタジンの生物薬剤学試験及び臨床薬理試験の一覧を CTD に含めない資料一覧[資料5.4: 22]に示す。

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

C Confidential

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（P00311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（P01379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（C98-097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（C98-215試験、I97-248試験、C98-013試験及び C98-214試験）及び^{14}C 標識デスロラタジンを投与した試験（C98-097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）[2.7.2.3.1.4.3 項]、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]。

2.7.1.1.1　製剤開発の概観

デスロラタジンは白色の粉末で、メタノールに溶けやすく、2-プロパノールにやや溶けやすく、アセトンにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。分子式及び分子量は $C_{19}H_{19}ClN_2$及び310.82である。化学名は8-クロロ-11-(ピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロ-5*H*-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-*b*]ピリジンで、化学構造式を[図2.7.1: 1]に示す。

Confidential

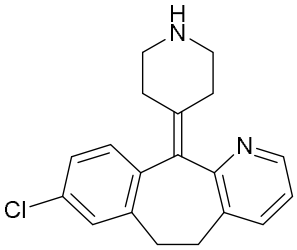


図 2.7.1: 1　　デスロラタジンの化学構造

デスロラタジン開発では、[表2.7.1: 1]に示す2つの処方製剤（海外市販製剤及び本邦市販予定製剤）が使用されている。以下に概要を示す。

海外の第Ⅰ相から第Ⅳ相試験及び国内第Ⅰ相試験では海外市販製剤と同一処方の製剤が使用された[付録2.7.1: 1]。なお、製剤開発に関する更なる情報は[2.3.P.2.2 項]参照のこと。^{14}C 標識デスロラタジンを用いた試験を含めたカプセル製剤の開発及び結晶形のバイオアベイラビリティに対する影響を評価した試験の詳細は、それぞれの臨床試験報告書に記載されている。

表 2.7.1: 1　　開発製剤の成分及び分量

成分	デスロラタジン 5 mg 錠（海外市販製剤、青色）	デスロラタジン 5 mg 錠（国内第Ⅲ試験、うすい赤色）	デスロラタジン 2.5 mg 錠	デスロラタジン 7.5 mg 錠	デスロラタジン 10 mg 錠
	処方量（mg）	処方量（mg）	処方量（mg）	処方量（mg）	処方量(mg)
素錠					
デスロラタジン	5.00	5.00	2.50	7.500	10.00
リン酸水素カルシウム水和物	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
結晶セルロース	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
トウモロコシデンプン	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
タルク	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
素錠質量	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
フィルムコーティング					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
オパドライ II ピンク	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
オパドライクリア	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
サラシミツロウ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
カルナウバロウ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
錠剤相質量（mg）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

本邦で上市予定及び海外で市販されている 5 mg 錠のほかに、2.5 mg 錠、7.5 mg 錠及び 10 mg 錠をデスロラタジンの臨床開発に用いた。臨床試験では、2 つの速放性の錠剤（海外市販製剤及び本邦市販予定製剤）が使用されている。海外の開発プログラムの第Ⅰ相試験から第Ⅳ相試験及び日本人を対象とした国内の初期第Ⅰ相試験では海外市販製剤と同一処方の製剤が使用され、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する本邦での市販予定製剤が使用された。

C Confidential

デスロラタジンの臨床開発のために海外市販用製剤が開発され、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相試験で使用された。海外の臨床開発で使用された 2.5 mg 錠、7.5 mg 錠及び 10 mg 錠は、[redacted]。[2.7.1.1.2 項]に示すように、デスロラタジン錠は速放性の錠剤（[redacted] 分で [redacted]%溶出）であり、デスロラタジンの溶解性は高く、また結晶セルロース量の変動はわずかであることから、*in vivo* の挙動には影響を与えないと考えられる。

海外市販製剤と本邦での市販予定製剤間での互換性を最大限可能とするため、本邦での市販予定製剤は海外のデスロラタジン市販製剤と類似の処方の速放性の錠剤として開発された。

本邦での市販予定の 5 mg 錠の処方は海外で市販されている 5 mg 錠と類似しており（[表 2.7.1: 1]）、詳細情報は [2.3.P.2.2 項]に記載した。同一の原薬を使用することに加え、いずれの錠剤にも添加剤として、局方基準に適合するリン酸水素カルシウム水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン及びタルクが処方されている。両製剤共に素錠の質量（[redacted] mg）は同一で、識別性及びエレガンス（外観）の観点からオパドライにより海外市販製剤は青色、本邦市販予定製剤はうすい赤色にコーティングされる。

さらに、両製剤間の品質の類似性に加え、製造方法及び管理戦略は同一であり、溶出挙動の類似性 [2.7.1.1.2 項]から、両製剤間でフィルムコーティングの違いは軽微であることが示唆されている。

正式な安定性試験用ロットや商用ロット製剤の開発の詳細については[2.3.P.2.2 項]を参照のこと。

2.7.1.1.2　デスロラタジンの溶解性及び溶出試験の概略

デスロラタジン錠の溶出試験の分析方法、装置及び結果の概要を[表2.7.1: 2]に示す。デスロラタジン5 mg 錠、7.5 mg 錠及び10 mg 錠はいずれも[redacted]分までに完全に溶出し、速放性製剤の評価方法として適切である。

Confidential

表 2.7.1: 2　　溶出試験の概要

管理番号	製剤	条件	錠剤数	時間（分） 平均溶出率（%） [redacted]			臨床試験番号
[redacted]	5 mg 錠	パドル法、[redacted]回転 [redacted]mL [redacted] [redacted]℃	12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	P00311 [資料5.3.1.2.1: P00311], C98-214 [資料5.3.3.1.4: C98-214], P00117 [資料5.3.3.1.5: P00117], P00275 [資料5.3.3.3.2: P00275], P01228 [資料5.3.3.3.3: P01228], P00272 [資料5.3.3.3.5: P00272], P01429 [資料5.3.3.4.2: P01429], P01868 [資料5.3.3.4.6: P01868], P01426 [資料5.3.4.1.2: P01426], I98-552 [資料5.3.4.1.4: I98-552], P00090 [資料5.3.4.1.7: P00090], C98-223 [資料5.3.5.1.5: C98-223], C98-224 [資料5.3.5.1.6: C98-224], C98-225 [資料5.3.5.1.7: C98-225], P00383 [資料5.3.5.1.9: P00383], P00384 [資料5.3.5.1.10: P00384], P00214 [資料5.3.5.1.14: P00214], P00215 [資料5.3.5.1.15: P00215], P00372 [資料5.3.5.1.16: P00372], P00375 [資料5.3.5.1.17: P00375], P00218 [資料5.3.5.1.18: P00218], P00219 [資料5.3.5.1.19: P00219], P00355 [資料5.3.5.1.23: P00355], P00362 [資料5.3.5.1.24: P00362], P01434 [資料5.3.5.1.25: P01434], P00220 [資料5.3.5.1.29: P00220], P00221[資料5.3.5.1.30: P00221], P00223 [資料5.3.5.1.31: P00223], P00224 [資料5.3.5.1.32: P00224]
[redacted]	7.5 mg 錠		12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	C98-214 [資料5.3.3.1.4: C98-214], P00117 [資料5.3.3.1.5: P00117], C98-356 [資料5.3.3.3.1: C98-356], C98-354 [資料5.3.3.3.4: C98-354], C98-355 [資料5.3.3.3.6: C98-355], C98-352 [資料5.3.3.4.1: C98-352], C98-353 [資料5.3.3.4.3: C98-353], C98-357 [資料5.3.4.1.3: C98-357], C98-551 [資料5.3.4.1.8: C98-551], C98-223 [資料5.3.5.1.5: C98-223], C98-225 [資料5.3.5.1.7: C98-225]
[redacted]	10 mg 錠		12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	C98-214 [資料5.3.3.1.4: C98-214]
[redacted]	5 mg 錠		12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	P204 [資料5.3.5.1.2: P204]
[redacted]	5 mg 錠		12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	P200 [資料5.3.5.1.1: P200], P201 [資料5.3.5.1.3: P201], P202 [資料5.3.5.2.1: P202]

海外市販製剤と本邦での市販予定製剤について、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に準じ、海外市販製剤を標準製剤、本邦での市販予定製剤を試験製剤とし、各製剤12個につき4種の溶出試験液で溶出挙動について比較・評価した[2.3.P.2.2 項]。代表例として[redacted]緩衝液（pH[redacted]）の溶出プロファイルを[図2.7.1: 2]に示す。pH[redacted]の試験液では両製剤共に[redacted]分以内に平均溶出率が[redacted]%を超え、ほかの試験液では f_2関数の値が[redacted]以上を示し、さらに最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率が平均溶出率±15%の範囲を超えるものがなく、いずれの試験液においてもガイドラインの適合基準を満たした[2.3.P.2.2 項]。

C Confidential

[2.3.P.2.2 項] に詳細を示したように、海外市販製剤と本邦での市販予定製剤の溶出性の類似性により、両製剤間のわずかな違いが薬物の溶出速度や範囲、吸収性に影響を与えず、両製剤は同等であり、生物学的同等性を評価する必要性がないことが示された。

図 2.7.1: 2　　海外市販製剤（青色）と本邦の市販予定製剤（うすい赤色）の溶出性の比較（[redacted] 緩衝液）

BCS の定義によれば､最も高い用量の薬物が250 mL 以下の pH 1～7.5の水溶液に溶解するとき、高溶解性と評価される｡デスロラタジン5 mg は規定された pH 領域の水溶液250 mL に完全に溶解することから、高溶解性に分類された[表2.7.1: 3]。

表 2.7.1: 3　　デスロラタジンの溶解性

試験液	溶解度（mg/mL）†
0.1N 塩酸	39.7
0.05N 酢酸塩緩衝液（pH 4.5）	26.2
0.05N リン酸塩緩衝液（pH 6.8）	10.3
0.05N リン酸塩緩衝液（pH 7.4）	1.5
水	0.1

†成り行き温度

デスロラタジン濃度が[redacted] µg/mL、[redacted] µg/mL 及び[redacted] µg/mL で実施した[redacted]による膜透過性の評価では、高透過性化合物として参照されるメトプロロールと同等以上の膜透過性が認められた[表2.7.1: 4]。したがって、デスロラタジンは生理的 pH で高溶解性及び高膜透過性を示す BCS クラス1に分類される。

Confidential

表 2.7.1: 4 [redacted]でのデスロラタジンの膜透過性効果（P_{eff}）

デスロラタジン濃度	デスロラタジン P_{eff}（[redacted]	メトプロロール P_{eff}（[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		

2.7.1.1.3　デスロラタジン製剤の *in vivo* での挙動に関するまとめ

In vivo の結果に基づく分析、*in-vitro* の溶出試験結果及び処方の類似性により、本邦での市販予定製剤を用いた国内第Ⅲ相試験を含めたデスロラタジンの臨床開発において使用された製剤間での体内挙動が類似していることが支持される。

国内第Ⅲ相試験で使用された本邦での市販予定製剤と海外市販製剤とでは、フィルムコーティングを除き、成分／分量は同一である。両製剤間のわずかな変更（[redacted]）は、品質や *in vivo* の挙動に著しい影響を与えないと考えられ、以下に示す海外市販製剤を用いた投与は、本邦での市販予定製剤を代表するものであることが示された[2.7.1.1.1 項]。

デスロラタジン製剤の相対的バイオアベイラビリティを評価するため、3つの生物薬剤学試験を実施した[表2.7.1: 5]。P00311試験では、デスロラタジン5 mg 錠に含まれる異なる2つの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を評価した[2.7.1.2.3 項]。デスロラタジン錠のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響について検討した2試験の結果は、[2.7.1.3.3 項]に要約する。

Confidential

表 2.7.1: 5　　デスロラタジンの生物薬剤学試験一覧

試験番号 （実施国）	試験の種類	製剤 （管理番号）	投与量 （回数）
C98-215 （アメリカ）	食事の影響	DL 7.5 mg 錠 (38833-140)	DL: 7.5 mg （単回）
P01379 （アメリカ）	食事の影響 （デスロラタジン及びフェキソフェナジン）	DL 5 mg 錠 (38833-147) FX 60 mg カプセル (1018103)	DL: 5 mg （単回） FX: 60 mg （単回）
P00311 （イギリス）	結晶多形の影響	DL 5 mg 錠 (38833-142) DL Form 1: 5 mg カプセル (52782-90) DL Form 2: 5 mg カプセル (52782-91)	DL: 5 mg （単回）
DL：デスロラタジン、FX：フェキソフェナジン			

2.7.1.1.4　薬物濃度測定法の概観

海外で実施された初期の第 I 相試験（C98-215試験、I97-248試験、C98-013試験及び C98-214試験）及び^{14}C 標識デスロラタジンを投与した試験（C98-097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 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各血漿中濃度を、バリデートされた LC-MS/MS にて同時定量した[2.7.1.1.4.2 項]。

なお、3-OH-DL のグルクロン酸抱合体濃度を測定した試験（P00117試験）では、血漿検体ごとに脱抱合処理を実施し、既存の3-OH-DL と脱抱合処理によって生成した3-OH-DL を合わせて LC-MS/MS で定量することにより総3-OH-DL 濃度を測定した。その値から、別途測定した既存の 3-OH-DL 濃度を引くことにより、3-OH-DL のグルクロン酸抱合体濃度を算出した。また、^{14}C 標識デスロラタジンを投与した試験（C98-097試験）では、各試料中放射能濃度を液体シンチレーション計数法（LSC）で測定した。代謝物の定性及び定量分析には、高速液体クロマトグラフィ（HPLC）と質量分析法（MS）、紫外分光法（UV）又は LSC を組み合わせて用いた。

本項に記載した生物薬剤学試験で用いた薬物濃度測定法一覧を[表2.7.1: 6]に示す。また、臨床薬理試験[2.7.2 項]で用いた薬物濃度測定法一覧を[表2.7.1: 7]に示す。デスロラタジンの臨床薬理試験に用いた GC-NPD 及び LC-MS/MS による測定法は、特異性、感度、真度及び精度においてバリデーションに要求される基準を満たすものであり、測定対象及び内標準のいずれについても内因性物質による妨害は認められなかった。また、すべての測定対象について様々な保存及び前処理条件下での安定性を確認している。さらに、GC-NPD 及び LC-MS/MS の間のクロスバリデーション試験[資料5.3.1.4.4: SN99049]を実施していることから、異なる時期に実施された試験間で、それぞれの定量法（GC-NPD 及び LC-MS/MS）で得られた測定結果を統合して用いることは可能である。

C Confidential

表 2.7.1: 6　　生物薬剤学試験に用いたヒト血漿中デスロラタジン及び 3-OH-DL 濃度測定法一覧

バリデーション報告書	測定対象	定量法	定量範囲 † (ng/mL)	精度 (%CV)	真度 (%Bias)	適用した臨床試験
SN97476	デスロラタジン	GC-NPD	0.100~20.0	5.5~9.1	4.5~10.0	C98-215
SN99105	デスロラタジン	LC-MS/MS	0.0250~10.0	2.4~7.5	4.1~8.0	P00311, P01379
	3-OH-DL	LC-MS/MS	0.0250~10.0	3.2~6.3	-11.5~-4.8	
† 定量範囲の下限値は、定量下限を示す						

表 2.7.1: 7　　臨床薬理試験に用いたヒト血漿中デスロラタジン、3-OH-DL、総 3-OH-DL 及びロラタジン濃度測定法一覧

バリデーション報告書	定量法	定量範囲 † (ng/mL)	精度 (%CV)	真度 (%Bias)	適用した臨床試験
デスロラタジン					
SN97476	GC-NPD	0.100~20.0	5.5~9.1	4.5~10.0	I97-248, C98-013, C98-214
SN98133	GC-NPD	0.100~20.0	5.56~8.99	1.32~2.57	C98-097
SN98087	LC-MS/MS	0.0250~10.0	2.44~10.4	7.51~12.1	C98-355, P00117, P00272, P01228, P01429, P01868
SN99049	LC-MS/MS	0.0250~10.0	1.63~4.10	4.45~9.46	C98-352, C98-353, C98-354, C98-356, C98-357
SN99105	LC-MS/MS	0.0250~10.0	2.4~7.5	4.1~8.0	P00275, P01196, P01378, P01380, P01381, P01426
SN03383	LC-MS/MS	0.0250~10.0	2.8~11.2	-0.6~10.8	P03312
LCMS 188.1	LC-MS/MS	0.0250~10.0	3.47~7.82	-2.77~1.33	P191
3-OH-DL					
SN98087	LC-MS/MS	0.0250~10.0	2.38~9.56	4.79~9.99	C98-355, P00117, P00272, P01228, P01429, P01868
SN99049	LC-MS/MS	0.0250~10.0	3.85~8.31	-2.20~3.97	C98-352, C98-353, C98-354, C98-356, C98-357
SN99105	LC-MS/MS	0.0250~10.0	3.2~6.3	-11.5~-4.8	P00275, P01196, P01378, P01380, P01381, P01426
SN03383	LC-MS/MS	0.0250~10.0	3.1~11.1	-0.1~4.8	P03312
LCMS 188.1	LC-MS/MS	0.0250~10.0	3.69~7.02	-4.07~-0.57	P191
総3-OH-DL（抱合体＋非抱合体）					
SN99109	LC-MS/MS	0.100~100	5.54~6.88	-2.73~4.80	P00117
ロラタジン					
LCMS 188.1	LC-MS/MS	0.0250~10.0	3.17~8.23	-0.34~1.83	P191
† 定量範囲の下限値は、定量下限を示す					

C Confidential

2.7.1.1.4.1　ガスクロマトグラフィ・窒素リン検出法（GC-NPD）

GC-NPD によるヒト血漿中デスロラタジン濃度の測定では、血漿検体を次のいずれかの方法で前処理したのち、GC-NPD による測定に供した。[資料 5.3.1.4.1: SN97476]では、血漿試料に内標準として SCH 40129 を加えたのち、リン酸緩衝液下（pH 6.0）でヘキサン処理して得られた水層から、強アルカリ性下でメチル-t-ブチルエーテル／ヘキサンにて抽出し、無水トリフルオロ酢酸（TFA）にて誘導化した。[資料 5.3.1.4.2: SN98133]では、血漿試料に内標準としてアモキサピンエチルクロロフォルメート誘導体を加えたのち、強アルカリ性下でメチル-t-ブチルエーテル／ヘキサンにて抽出し、トリフルオロアセタミド（MBTFA）にて誘導化した。

ヒトブランク血漿中に、デスロラタジン及び内標準の保持時間において測定を妨害するピークは認められなかった。GC-NPD の定量下限は、0.100 ng/mL（定量範囲：0.100～20.0 ng/mL）であった。

2.7.1.1.4.2　液体クロマトグラフィ・タンデム型質量分析法（LC-MS/MS）

LC-MS/MS による血漿中濃度の測定では、デスロラタジン、3-OH-DL 及びロラタジンの内標準として各重水素標識体を用い、次のいずれかの方法で前処理したのち、LC-MS/MS による測定に供した。[資料5.3.1.4.5: SN99105]、[資料5.3.1.4.6: SN03383]及び[資料5.3.1.4.7: LCMS188.1]では、血漿試料に内標準を添加後、逆相－陰イオン交換カートリッジによる固相抽出を行った。[資料5.3.1.4.3: SN98087]では、血漿試料に内標準を添加したのち、アセトニトリルで抽出・乾固後、蟻酸アンモニウム／エタノールに再溶解した。[資料5.3.1.4.4: SN99049]では、血漿試料に内標準を添加したのち、蟻酸アンモニウムにて抽出した上層を用いた。

なお、[資料5.3.1.4.8: SN99109]では、ヒト血漿中の総3-OH-DL（3-OH-DL のグルクロン酸抱合体＋非抱合体）の測定に際し、血漿試料を酢酸アンモニウム存在下で β-グルクロニダーゼ処理したのち、メタノール／アセトニトリルで抽出後、蒸発乾固し、蟻酸アンモニウム／エタノールにて再溶解した。

ヒトブランク血漿中に、デスロラタジン及び内標準の保持時間において測定を妨害するピークは認められなかった。LC-MS/MS の定量下限は、0.0250 ng/mL（定量範囲：0.0250～10.0 ng/mL）であった。

2.7.1.1.4.3　放射能

^{14}C 標識デスロラタジンの化学構造を[図2.7.1: 3]に示す（*は放射標識部位）。ヒトに^{14}C 標識デスロラタジンを投与した試験（C98-097試験）では、旧 Schering-Plough Corporation で合成及び製剤化した^{14}C 標識デスロラタジンを含有する10 mg カプセル製剤（管理番号：38101-134）を被験者に投与した。この製剤に含まれる^{14}C 標識デスロラタジンの放射化学的純度は99.0%であり、デスロラタジン含量は9.92 mg／カプセル、放射能含量は104 μCi（3.8 MBq）／カプセルであった。

試料中の放射能は、試料を自動燃焼装置で処理したのち、若しくは、試料に直接液体シンチレーターを加えたのち、LSC により測定した。定量下限は、3.52 ng Eq/g（デスロラタジン当量）であった。

C Confidential

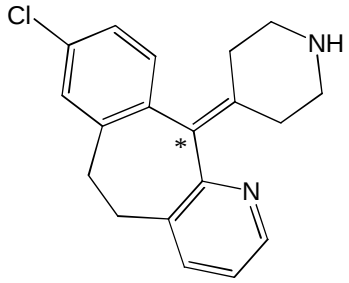


図 2.7.1: 3　　C98-097 試験で用いた ^{14}C 標識デスロラタジンの化学構造

2.7.1.1.4.4　併用薬及び対照薬の定量法

デスロラタジンの薬物相互作用試験では、バリデートされた分析法を用いて併用薬及び対照薬の血漿中濃度を測定した。対照薬及び併用薬の定量法一覧を定量範囲とともに[表2.7.1: 8]に示す。フェキソフェナジン、エリスロマイシン、アジスロマイシン、フルオキセチン及びノルフルオキセチンの測定には、LC-MS/MS を用いた。ケトコナゾールの測定には、HPLC を用いた。

表 2.7.1: 8　　対照薬又は併用薬の定量法一覧

測定対象	マトリックス	定量法	定量範囲 † (ng/mL)	バリデーション報告書	適用した臨床試験
フェキソフェナジン	ヒト血漿	LC-MS/MS	1.00-599.96	SN00137	P01429 P01381 P01380
ケトコナゾール		HPLC-UV	50-10000	SN99098	C98-352
エリスロマイシン		LC-MS/MS	20.1-2008.8	SN99242	C98-353
アジスロマイシン		LC-MS/MS	0.99-496.85	SN00059	P01381
フルオキセチン		LC-MS/MS	0.250-100	SN02092	P01378
ノルフルオキセチン		LC-MS/MS	0.250-100		

† 定量範囲の下限値は、定量下限を示す

Confidential

2.7.1.1.4.5　測定対象化合物の安定性

デスロラタジン及びその他の測定対象化合物について、各種条件下での安定性データを[表 2.7.1: 9]に要約する。

表 2.7.1: 9　　測定対象化合物の安定性一覧

測定対象	血漿検体				抽出物
	室温（時間）	-22±10℃（日）	凍結融解（回数）	希釈妥当性	室温（時間）
デスロラタジン	162 †	401 †	5 †	10倍†	288 §
3-OH-DL	162 †	540 ‡‖	5 †	10倍†	144 ‡
3-OH-DL グルクロン酸抱合体	ND	180 ‡‖	3 ‡	ND	NA
ロラタジン	96 §	>365	4 §	4倍§	288 §
フェキソフェナジン	14.4	54	4	1201.11 ng/mL	76.9 ¶
ケトコナゾール	72	ND	4	20.0 µg/mL	66
エリスロマイシン	9.0	49	4	6927.1 ng/mL	68.7
アジスロマイシン	5.25	74	4	1506.07 ng/mL	74.2
フルオキセチン	24	174	5	ND	60
ノルフルオキセチン	24	174	5	ND	60

† SN03383
‡ SN99109
§ SN97476
‖ -20±10℃
¶ 5℃
ND　データなし（No data）
NA　適用せず（Not applicable）

Confidential

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

各試験で得られたデスロラタジン及び3-OH-DL の薬物動態パラメータは、それぞれ[表2.7.1: 10]、[表2.7.1: 11]及び[表2.7.1: 12]に要約する。特に断らない限り、[2.7.1.2 項]に記載する薬物動態の結果は、評価可能なすべてのデータに基づくものであり、薬物動態パラメータは幾何平均及び%CV（T_{max}は中央値及び範囲）で表示する。

2.7.1.2.1　7.5 mg 製剤による食事の影響試験（C98-215試験）[2.7.6.2.1 項]

本試験は、非日本人健康成人男女18例（年齢：18～43歳）を対象とした、非盲検、無作為化、2期クロスオーバー、単回投与試験である。食後及び空腹時にデスロラタジン7.5 mg 錠を単回経口投与した際のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を同一被験者で比較するために実施した。各被験者に、標準的な高脂肪高カロリー食（朝食）を摂取させたのち（摂取後5分以内に治験薬を投与）、又は空腹時（投与前10時間の絶食後）に、デスロラタジン7.5 mg 錠を単回経口投与した。いずれの処置群とも、投与後4時間までは絶食とした。

結果

血漿中デスロラタジン濃度の C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$及び $AUC_{0\text{-}\infty}$について算出した空腹時投与に対する食後投与の幾何平均比（食後／空腹時）及び90%信頼区間は、それぞれ1.08（0.99-1.18）、1.00（0.93-1.07）及び1.01（0.93-1.08）で、いずれも生物学的同等性の基準（0.80-1.25）の範囲内であった[表2.7.1: 10]。したがって、デスロラタジン7.5 mg 錠のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響は認められなかった。

表 2.7.1: 10　非日本人健康被験者にデスロラタジン 7.5 mg 錠を食後又は空腹時に単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの要約（C98-215 試験）

投与量	処置	N	デスロラタジン			
			T_{max} † (hr)	C_{max} ‡ (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ ‡ (ng･hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ ‡ (ng･hr/mL)
7.5 mg	食後	18	3.00 [1-24]	3.37 (31)	61.8 (61)	57.9‖ (43)
7.5 mg	空腹時	18	3.00 [1-8]	3.11 (35)	62.0 (69)	57.6‖ (49)
食後／空腹時 §				1.08 (0.99-1.18)	1.00 (0.93-1.07)	1.01 (0.93-1.08)

† 中央値 [範囲]
‡ 幾何平均（%CV）
§ 幾何平均比（90%信頼区間）
‖ N=17

2.7.1.2.2　5 mg 製剤による食事の影響試験（P01379試験）[2.7.6.2.2 項]

本試験は、非日本人健康成人男女24例（年齢：21～45歳）を対象とした、非盲検、無作為化、4

C Confidential

期クロスオーバー、単回投与試験である。食後及び空腹時にデスロラタジン又はフェキソフェナジンを単回経口投与した際のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を同一被験者で比較するために実施した。各被験者に、標準的な高脂肪高カロリー食（朝食）を摂取させたのち（摂取後5分以内に治験薬を投与）、又は空腹時（投与前10時間の絶食後）に、デスロラタジン5 mg 錠又はフェキソフェナジン60 mg カプセルを単回経口投与した。いずれの処置群とも、投与後4時間までは絶食とした。なお、フェキソフェナジンに関する評価結果は[2.7.6.2.2 項]を参照のこと。

結果

血漿中デスロラタジン濃度の C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$について算出した空腹時投与に対する食後投与の幾何平均比（食後／空腹時）及び90%信頼区間は、それぞれ1.08（0.96-1.20）、1.08（0.97-1.20）及び1.07（0.97-1.19）で、いずれも生物学的同等性の基準（0.80-1.25）の範囲内であった[表2.7.1: 11]。したがって、デスロラタジン5 mg 錠のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響は認められなかった。

血漿中3-OH-DL 濃度について副次的に評価した結果、C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$について算出した空腹時投与に対する食後投与の幾何平均比（食後／空腹時）及び90%信頼区間は、それぞれ0.98（0.88-1.09）、0.99（0.90-1.08）及び0.98（0.90-1.07）であり、いずれも生物学的同等性の基準（0.80-1.25）の範囲内であった。

表 2.7.1: 11　非日本人健康被験者にデスロラタジン5 mg 錠を食後又は空腹時に単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン及び 3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（P01379 試験）

投与量	処置	N	デスロラタジン				3-OH-DL			
			T_{max} † (hr)	C_{max} ‡ (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ ‡ (ng･hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ ‡ (ng･hr/mL)	T_{max} † (hr)	C_{max} ‡ (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ ‡ (ng･hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ ‡ (ng･hr/mL)
5 mg	食後	24	3 [1-6]	2.62 (58)	46.2 (62)	48.2 (65)	4 [2-8]	0.996 (54)	25.4 (43)	27.9 (42)
5 mg	空腹時	24	2.25 [1-6]	2.43 (72)	42.9 (74)	44.8 (77)	5 [1.5-8]	1.01 (50)	25.8 (37)	28.4 (37)
食後／空腹時 §				1.08 (0.96-1.20)	1.08 (0.97-1.20)	1.07 (0.97-1.19)		0.98 (0.88-1.09)	0.99 (0.90-1.08)	0.98 (0.90-1.07)

† 中央値 [範囲]
‡ 幾何平均（%CV）
§ 幾何平均比（90%信頼区間）

2.7.1.2.3　バイオアベイラビリティに及ぼす結晶多形の影響（P00311試験）[2.7.6.2.3 項]

本試験は、非日本人健康成人男性63例（年齢：19～41歳）を対象とした、非盲検、無作為化、3期クロスオーバー、単回投与試験である。異なる2つの結晶形の含有率が異なる2種類の原薬をそれぞれ充填した2種類のカプセル剤と海外市販製剤との間で相対的バイオアベイラビリティを比較するために実施した。各被験者に、主としてデスロラタジンの結晶形1（Form 1の含有率：[redacted]%）又は2（Form 2の含有率：[redacted]%）を含有する原薬を充填した5 mg カプセル剤、若しくは、海外市販製剤（5 mg 錠）を一晩絶食後、単回経口投与した（詳細は[2.7.1.1 項]に記載）。

C Confidential

結果

血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$について実施した比較解析の結果を[表2.7.1: 12]に示す。C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$について各製剤間で比較した結果、血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度のいずれにおいても、幾何平均比及び90%信頼区間は生物学的同等性の基準（0.80-1.25）の範囲内であった。したがって、市販製剤中に含まれる2種類の結晶形の存在割合が変化したとしても、デスロラタジン及び3-OH-DL の薬物動態には影響しないことが明らかとなった。

表 2.7.1: 12　非日本人健康被験者にデスロラタジン 5 mg 錠又は 2 種類の結晶形の含有率が異なるカプセル剤を空腹時に単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン及び 3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータ及び相対的バイオアベイラビリティの比較結果の要約（P00311 試験）

投与量	処置	N	デスロラタジン				3-OH-DL			
			T_{max} † (hr)	C_{max} ‡ (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ ‡ (ng･hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ ‡ (ng･hr/mL)	T_{max} † (hr)	C_{max} ‡ (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ ‡ (ng･hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ ‡ (ng･hr/mL)
5 mg	Form 1 ‖ (A)	52	2.5 [0.5-6]	1.77 (38)	30.1 (38)	31.6 (38)	6 [1.5-8]	0.909 (26)	23.6 (25)	25.6 (26)
5 mg	Form 2 ¶ (B)	52	3 [1-8]	1.81 (33)	30.8 (47)	32.1 (47)	6 [1.5-12]	0.945 (24)	24.2 (31)	26.2 (33)
5 mg	錠剤 # (C)	52	2 [1-6]	1.92 (39)	32.1 (37)	33.6 (36)	6 [1.5-8]	0.970 (27)	24.9 (27)	26.6 (27)
A/C §				0.92 (0.88-0.97)	0.94 (0.89-0.99)	0.94 (0.89-1.00)		0.94 (0.90-0.97)	0.95 (0.91-0.99)	0.96 (0.92-1.01)
B/C §				0.94 (0.90-0.99)	0.96 (0.91-1.01)	0.96 (0.90-1.01)		0.98 (0.94-1.01)	0.97 (0.93-1.01)	0.98 (0.94-1.03)
A/B §				0.98 (0.93-1.03)	0.98 (0.93-1.03)	0.99 (0.93-1.04)		0.96 (0.93-1.00)	0.98 (0.94-1.02)	0.98 (0.94-1.02)

† 中央値 [範囲]
‡ 幾何平均（%CV）
§ 幾何平均比（90%信頼区間）
‖ 結晶形1：デスロラタジンの結晶形1を[redacted]%[redacted]含有する原薬を充填したカプセル剤
¶ 結晶形2：デスロラタジンの結晶形2を[redacted]%[redacted]含有する原薬を充填したカプセル剤
# 海外市販製剤（5 mg 錠）

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　溶出性及び剤形

海外の臨床試験で使用された製剤（2.5 mg、5 mg、7.5 mg 及び10 mg）はいずれもコンベンショナルな速放性の錠剤である。[2.7.1.1.2 項]に示したように、溶出は速く、[redacted]分までに完全に溶出し、速放性製剤であることを示している。

本邦での市販予定製剤は、フィルムコーティング剤を除き成分／分量は海外市販製剤と同一で、国内第Ⅲ相試験に使用された。海外市販製剤と本邦での市販予定製剤間のわずかな違い（[redacted]）は、両製剤間での品質や *in vivo* での挙動に影響を与えない。さらに、海外市販製剤と本邦での市販予定製剤間の溶出挙動の同等性が、f_2関数の値及び個々の溶出率の比較結果により示された[2.7.1.1.2 項]。したがって、国内第Ⅲ相試験を含め臨床開発段階で使用したデスロラタジン製剤と本邦での市販予定製剤の体内挙動の類似性が示された。

C Confidential

2.7.1.3.2　生物学的同等性及び相対的バイオアベイラビリティ

デスロラタジンには2種類の結晶形（Form 1及び Form 2）が存在する。海外市販製剤（5 mg 錠）及び本邦での市販予定製剤（5 mg 錠）には、これら2種類の結晶形が含まれ、Form 1の比率が[redacted]%[redacted]である。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（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（P00311試験）を実施した。その結果、デスロラタジンの2種類の結晶形の含有率の異なる原薬を充填した2つのカプセル剤間、並びに、デスロラタジンの2種類の結晶形の含有率の異なる原薬を充填した2つのカプセル剤と市販製剤5 mg 錠の間では、デスロラタジン及び3-OH-DL のいずれについても AUC 及び C_{max} について算出した幾何平均比の90%信頼区間は生物学的同等性の基準（0.80-1.25）を満たすものであった。このことから、市販製剤中に含まれる2種類の結晶形の存在割合が変化したとしても、デスロラタジン及び3-OH-DL の薬物動態には影響しないことが明らかとなった。

2.7.1.3.3　食事の影響

デスロラタジン及び3-OH-DL の曝露量に及ぼす高脂肪食の影響は認められず、AUC 及び C_{max} について算出した空腹時投与に対する食後投与時の幾何平均比の90%信頼区間は、いずれも生物学的同等性の基準（0.80-1.25）を満たすものであった。したがって、デスロラタジン5 mg 錠は、食事の有無に関係なく投与することが可能である。すべての第Ⅲ相試験は食事制限なしで実施している。

2.7.1.3.4　結論

デスロラタジンの溶出特性、経口バイオアベイラビリティ及び食事の影響について *in vitro* 及び *in vivo* で検討した結果の総括を以下に記載する：

- 国内第Ⅲ相試験を含め臨床開発段階で使用したデスロラタジン製剤と本邦での市販予定製剤の体内挙動は類似している。
- デスロラタジンには2種類の結晶形（Form 1及び Form 2）が存在し、海外市販製剤（5 mg 錠）及び本邦での市販予定製剤（5 mg 錠）には、これら2種類の結晶形が含まれるが（Form 1 の比率が[redacted]%[redacted]）、デスロラタジンの海外市販製剤（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結果、結晶形の違いによる吸収速度及び吸収量への影響は認められず、2つの結晶形は生物学的に同等であると考えられる[2.7.1.2.3 項]。
- 高脂肪食の摂取後に投与した際のデスロラタジンの吸収速度及び吸収量は、空腹時に投与した場合と類似していた（[2.7.1.2.1 項]及び[2.7.1.2.2 項]）。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り、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

Confidential

た。

- ^{14}C 標識デスロラタジンを投与した試験において、投与放射能の40%及び41%がそれぞれ糞中及び尿中に代謝物として回収されたことから、デスロラタジンの吸収率は、少なくとも81%と推定される[2.7.2.2.1.2.5 項]。

Confidential

2.7.1.4　付録

付録 2.7.1: 1　デスロラタジンの臨床試験に用いた製剤一覧

試験番号	試験の種類	有効成分	剤形	含量	管理番号
生物薬剤学試験					
C98-215	食事の影響	デスロラタジン	錠剤	7.5 mg	[redacted]
P01379	食事の影響	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
P00311	結晶多形の影響	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		デスロラタジン（結晶形1）	カプセル	5 mg	
		デスロラタジン（結晶形2）	カプセル	5 mg	
臨床薬理試験					
P191	第Ⅰ相 単回及び反復投与試験	デスロラタジン	錠剤	2.5 mg	
		デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		ロラタジン	錠剤	10 mg	
I97-248	第Ⅰ相 用量漸増単回投与試験	デスロラタジン	錠剤	2.5 mg	
		デスロラタジン	錠剤	10 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
C98-013	第Ⅰ相 用量漸増反復投与試験	デスロラタジン	錠剤	2.5 mg	
		デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		デスロラタジン	錠剤	10 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
C98-214	第Ⅰ相単回投与試験（用量比例性の検討）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		デスロラタジン	錠剤	7.5 mg	
		デスロラタジン	錠剤	10 mg	
P00117	第Ⅰ相反復投与試験（ロラタジンとの比較）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		デスロラタジン	錠剤	7.5 mg	
		ロラタジン	錠剤	10 mg	
C98-097	^{14}C 標識デスロラタジン投与による吸収、代謝、排泄試験	^{14}C 標識デスロラタジン	カプセル	10 mg (100 μCi)	
C98-356	第Ⅰ相反復投与薬物動態試験（性差及び人種差）	デスロラタジン	錠剤	7.5 mg	
P00275	DL 及び3-OH-DL の薬物動態プロファイル（年齢の影響）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
P01228	未成年者における薬物動態	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
C98-354	肝障害患者における薬物動態（単回投与試験）	デスロラタジン	錠剤	7.5 mg	
P00272	肝障害患者における薬物動態（反復投与試験）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
C98-355	腎障害患者における薬物動態（単回投与試験）	デスロラタジン	錠剤	7.5 mg	
P03312	腎障害患者における薬物動態（反復投与試験）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
C98-352	ケトコナゾールとの薬物相互作用試験	デスロラタジン	錠剤	7.5 mg	
		ケトコナゾール	錠剤	200 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
P01429	ケトコナゾールとの薬物相互作用試験	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		フェキソフェナジン	カプセル	60 mg	
		ケトコナゾール	錠剤	400 mg	
C98-353	エリスロマイシンとの薬物相互作用試験	デスロラタジン	錠剤	7.5 mg	
		エリスロマイシン	錠剤	250 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
P01381	アジスロマイシンとの薬物相互作用試験	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		フェキソフェナジン	カプセル	60 mg	
		アジスロマイシン	カプセル	250 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
P01378	フルオキセチンとの薬物相互作用試験	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		フルオキセチン	カプセル	20 mg	
		プラセボ	錠剤	---	

C Confidential

付録 2.7.1: 1　デスロラタジンの臨床試験に用いた製剤一覧（続き）

試験番号	試験の種類	有効成分	剤形	含量	管理番号
P01868	シメチジンとの薬物相互作用試験	デスロラタジン	錠剤	5 mg	[redacted]
		シメチジン	錠剤	300 mg	
P01380	グレープフルーツジュースの影響	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		フェキソフェナジン	カプセル	60 mg	
P01196	膨疹・発赤に対する抑制効果（薬力学試験）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
P01426	膨疹・発赤に対する抑制効果（薬力学試験）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
C98-357	高用量反復投与による心電図への影響	デスロラタジン	錠剤	7.5 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
I98-552	精神運動機能への影響（自動車運転能力）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		ジフェンヒドラミン	カプセル	50 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
			カプセル	---	
C98-335	精神運動機能への影響（日中傾眠）	デスロラタジン	錠剤	7.5 mg	
		セチリジン	カプセル	10 mg	
		ジフェンヒドラミン	カプセル	50 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
			カプセル	---	
C98-606	精神運動機能への影響（睡眠潜時）	デスロラタジン	錠剤	7.5 mg	
		セチリジン	カプセル	10 mg	
		ジフェンヒドラミン	カプセル	50 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
			カプセル	---	
P00090	精神運動機能への影響（操縦能力）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		ジフェンヒドラミン	カプセル	50 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
			カプセル	---	
C98-551	精神運動機能への影響（アルコール併用）	デスロラタジン	錠剤	7.5 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
第Ⅱ／Ⅲ／Ⅳ相試験（比較対照試験）					
P200	通年性アレルギー性鼻炎（国内第Ⅲ相試験）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
P204	季節性アレルギー性鼻炎（国内第Ⅲ相試験）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
P201	慢性蕁麻疹（国内第Ⅲ相試験）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
C98-001	季節性アレルギー性鼻炎（海外第Ⅱ相試験）	デスロラタジン	錠剤	2.5 mg	
		デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		デスロラタジン	錠剤	10 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
C98-223	季節性アレルギー性鼻炎（海外第Ⅲ相試験）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		デスロラタジン	錠剤	7.5 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
C98-224	季節性アレルギー性鼻炎（海外第Ⅲ相試験）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		デスロラタジン	錠剤	7.5 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
C98-225	季節性アレルギー性鼻炎（海外第Ⅲ相試験）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		デスロラタジン	錠剤	7.5 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
P02401	季節性アレルギー性鼻炎（海外第Ⅱ相試験）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
P00383	季節性アレルギー性鼻炎（海外第Ⅲ相試験）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
		セチリジン	錠剤†	10 mg	
		プラセボ	カプセル	---	

Confidential

付録 2.7.1: 1　デスロラタジンの臨床試験に用いた製剤一覧（続き）

試験番号	試験の種類	有効成分	剤形	含量	管理番号
P00384	季節性アレルギー性鼻炎（海外第Ⅲ相試験）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	[redacted]
		プラセボ	錠剤	---	
		セチリジン	錠剤†	10 mg	
		プラセボ	カプセル	---	
P01546	季節性アレルギー性鼻炎（海外第Ⅲ相試験）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
		フェキソフェナジン	錠剤†	120 mg	
		プラセボ	カプセル	---	
P01376	季節性アレルギー性鼻炎（海外第Ⅲ相試験）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
P04258	後鼻漏を伴う季節性アレルギー性鼻炎（海外第Ⅱ相試験）	デスロラタジン	錠剤†	2.5 mg	
		オキシブチニン	錠剤†	2.5 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
P00214	喘息を合併した季節性アレルギー性鼻炎（海外第Ⅲ相試験）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
		モンテルカスト	錠剤†	10 mg	
		プラセボ	カプセル	---	
P00215	喘息を合併した季節性アレルギー性鼻炎（海外第Ⅲ相試験）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
		モンテルカスト	錠剤†	10 mg	
		プラセボ	カプセル	---	
P00372	季節性アレルギー性鼻炎（海外第Ⅲ相試験）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
P00375	季節性アレルギー性鼻炎（海外第Ⅲ相試験）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
P00218	通年性アレルギー性鼻炎（海外第Ⅲ相試験）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
P00219	通年性アレルギー性鼻炎（海外第Ⅲ相試験）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
P02772	通年性アレルギー性鼻炎（海外第Ⅲ相試験）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
P04683	間欠性アレルギー性鼻炎（海外第Ⅲ相試験）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
P04684	持続性アレルギー性鼻炎（海外第Ⅲ相試験）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
P00355	季節性アレルギー性鼻炎（海外第Ⅲ相試験）	デスロラタジン プソイドエフェドリン	配合錠	2.5 mg 120 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
		デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
		プソイドエフェドリン	錠剤	120 mg	
P00362	季節性アレルギー性鼻炎（海外第Ⅲ相試験）	デスロラタジン プソイドエフェドリン	配合錠	2.5 mg 120 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
		デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
		プソイドエフェドリン	錠剤	120 mg	
P01434	季節性アレルギー性鼻炎（海外第Ⅲ相試験）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	
		プラセボ	錠剤	---	
		プソイドエフェドリン	徐放錠	240 mg	
		プラセボ	錠剤	---	

C Confidential

付録 2.7.1: 1　デスロラタジンの臨床試験に用いた製剤一覧（続き）

試験番号	試験の種類	有効成分	剤形	含量	管理番号
P01861	季節性アレルギー性鼻炎（海外第Ⅲ相試験）	デスロラタジン プソイドエフェドリン	配合錠	5 mg 120 mg	[redacted]
		プラセボ	錠剤	---	[redacted]
		デスロラタジン	錠剤	5 mg	[redacted]
		プラセボ	錠剤	---	[redacted]
		プソイドエフェドリン	徐放錠	240 mg	[redacted]
		プラセボ	錠剤	---	[redacted]
P01875	季節性アレルギー性鼻炎（海外第Ⅲ相試験）	デスロラタジン プソイドエフェドリン	配合錠	5 mg 240 mg	[redacted]
		デスロラタジン プソイドエフェドリン	配合錠	5 mg 240 mg	[redacted]
		デスロラタジン	錠剤	5 mg	[redacted]
		プラセボ	錠剤	---	[redacted]
		プソイドエフェドリン	錠剤	240 mg	[redacted]
		プラセボ	錠剤	---	[redacted]
P01884	季節性アレルギー性鼻炎（海外第Ⅲ相試験）	デスロラタジン プソイドエフェドリン	配合錠	5 mg 240 mg	[redacted]
		デスロラタジン プソイドエフェドリン	配合錠	5 mg 240 mg	[redacted]
		デスロラタジン	錠剤	5 mg	[redacted]
		プラセボ	錠剤	---	[redacted]
		プソイドエフェドリン	錠剤	240 mg	[redacted]
		プラセボ	錠剤	---	[redacted]
P00220	慢性特発性蕁麻疹（海外第Ⅲ相試験）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	[redacted]
		プラセボ	錠剤	---	[redacted]
P00221	慢性特発性蕁麻疹（海外第Ⅲ相試験）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	[redacted]
		プラセボ	錠剤	---	[redacted]
P00223	アトピー性皮膚炎（海外第Ⅲ相試験）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	[redacted]
		プラセボ	錠剤	---	[redacted]
P00224	アトピー性皮膚炎（海外第Ⅲ相試験）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	[redacted]
		プラセボ	錠剤	---	[redacted]
P04849	慢性特発性蕁麻疹（海外第Ⅳ相試験）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	[redacted]
		プラセボ	錠剤	---	[redacted]
第Ⅲ相（非対照試験）					
P202	湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症（国内第Ⅲ相長期投与試験）	デスロラタジン	錠剤	5 mg	[redacted]

† 錠剤をカプセルに入れて使用

C Confidential

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理試験

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 4
図一覧 7
付録一覧 11
略号及び用語の定義 12
2.7.2.1　背景及び概観 13
2.7.2.1.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観 17
2.7.2.1.1.1　血漿蛋白結合及び血球移行性 18
2.7.2.1.1.2　*In vitro* ヒトトランスポーター試験 19
2.7.2.1.1.3　*In vitro* での代謝 19
2.7.2.1.1.4　*In vitro* でのヒトチトクロム P450分子種阻害 20
2.7.2.1.2　用法・用量選択の妥当性 20
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 24
2.7.2.2.1　健康被験者と対象とする臨床薬物動態試験及び初期忍容性試験 25
2.7.2.2.1.1　日本人健康被験者を対象とする試験 25
2.7.2.2.1.1.1　日本人での単回及び反復投与試験（P191試験） 25
2.7.2.2.1.2　非日本人健康被験者を対象とする試験 30
2.7.2.2.1.2.1　非日本人での用量漸増単回投与試験（I97-248試験） 30
2.7.2.2.1.2.2　非日本人での用量漸増反復投与試験（C98-013試験） 30
2.7.2.2.1.2.3　クロスオーバー法による用量比例性の検討（C98-214試験） 30
2.7.2.2.1.2.4　定常状態におけるデスロラタジンとロラタジンの薬物動態の比較（P00117試験） 32
2.7.2.2.1.2.5　マスバランス試験（C98-097試験） 34
2.7.2.2.2　薬物動態に影響を及ぼす内因性要因の検討 36
2.7.2.2.2.1　性別及び人種の異なる被験者を対象とした反復投与試験（C98-356試験） 36
2.7.2.2.2.2　高齢者を含む健康成人を対象とした反復投与試験（P00275試験） 37
2.7.2.2.2.3　小児及び成人を対象とした単回投与試験（P01228試験） 38
2.7.2.2.2.4　肝機能障害による影響 38
2.7.2.2.2.4.1　肝機能障害を有する被験者を対象とした単回投与試験（C98-354試験） 38
2.7.2.2.2.4.2　肝機能障害を有する被験者を対象とした反復投与試験（P00272試験） 39
2.7.2.2.2.5　腎機能障害による影響 40
2.7.2.2.2.5.1　腎機能障害を有する被験者を対象とした単回投与試験（C98-355試験） 40
2.7.2.2.2.5.2　腎機能障害を有する被験者を対象とした反復投与試験（P03312試験） 41

Confidential

2.7.2.2.3　薬物動態に影響を及ぼす外因性要因の検討（薬物相互作用）.....43
2.7.2.2.3.1　デスロラタジンの薬物動態に及ぼすケトコナゾールの影響－高用量試験（C98-352試験）.....44
2.7.2.2.3.2　デスロラタジンの薬物動態に及ぼすケトコナゾールの影響－低用量試験（P01429試験）.....44
2.7.2.2.3.3　デスロラタジンの薬物動態に及ぼすエリスロマイシンの影響（C98-353試験）.....45
2.7.2.2.3.4　デスロラタジンの薬物動態に及ぼすアジスロマイシンの影響（P01381試験）.....45
2.7.2.2.3.5　デスロラタジンとフルオキセチンとの双方向薬物動態学的相互作用試験（P01378試験）.....46
2.7.2.2.3.6　デスロラタジンの薬物動態に及ぼすシメチジンの影響（P01868試験）.....47
2.7.2.2.3.7　デスロラタジンの薬物動態に及ぼすグレープフルーツジュースの影響（P01380試験）.....48
2.7.2.2.4　薬力学及び安全性を検討する試験.....48
2.7.2.2.4.1　健康被験者を対象としたヒスタミン誘発性の膨疹及び発赤反応に対する抑制効果評価試験（P01196試験）.....48
2.7.2.2.4.2　アレルギー症状を有する被験者対象とした膨疹及び発赤反応に対する抑制効果評価試験（P01426試験）.....49
2.7.2.2.4.3　高用量心電図試験（C98-357試験）.....51
2.7.2.2.4.4　自動車運転能力への影響評価試験（I98-552試験）.....51
2.7.2.2.4.5　日中の傾眠及び精神運動機能のへの影響評価試験（C98-335試験）.....52
2.7.2.2.4.6　睡眠潜時反復検査（MSLT）及びマイクロスリープの評価試験（C98-606試験）.....53
2.7.2.2.4.7　操縦能力への影響評価試験（P00090試験）.....54
2.7.2.2.4.8　アルコールの影響の評価試験（C98-551試験）.....55
2.7.2.2.5　複数試験の統合解析の要約.....56
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析.....57
2.7.2.3.1　デスロラタジンの薬物動態プロファイル.....58
2.7.2.3.1.1　Poor Metabolizer.....58
2.7.2.3.1.2　健康被験者におけるデスロラタジンの薬物動態プロファイル.....63
2.7.2.3.1.2.1　日本人及び非日本人における薬物動態の比較.....66
2.7.2.3.1.3　健康被験者における3-OH-DL の薬物動態プロファイル.....71
2.7.2.3.1.4　デスロラタジンの吸収、分布、代謝、排泄.....74
2.7.2.3.1.4.1　吸収.....74
2.7.2.3.1.4.2　分布及び血漿蛋白結合.....74
2.7.2.3.1.4.3　代謝.....74

C Confidential

2.7.2.3.1.4.4　排泄 75
2.7.2.3.1.4.5　定常状態 76
2.7.2.3.1.4.6　線形性（時間依存性） 77
2.7.2.3.1.4.7　用量比例性 77
2.7.2.3.2　内因性要因 79
2.7.2.3.2.1　性差及び人種差 82
2.7.2.3.2.2　年齢 82
2.7.2.3.2.3　体格（体重及び身長） 82
2.7.2.3.2.4　肝機能障害 84
2.7.2.3.2.5　腎機能障害 87
2.7.2.3.3　外因性要因（薬物相互作用） 90
2.7.2.3.4　薬力学的作用及び安全性 94
2.7.2.3.4.1　ヒスタミン誘発性の膨疹及び発赤反応に対する抑制効果 94
2.7.2.3.4.2　QTc 間隔に対するデスロラタジンの影響 95
2.7.2.3.4.3　精神運動機能に及ぼす影響の評価 97
2.7.2.3.5　結論 100
2.7.2.4　特別な試験 101
2.7.2.5　付録 102

Confidential

表一覧

頁

表2.7.2: 1　日本人健康成人男性にデスロラタジン2.5、5又は10 mg、若しくは、ロラタジン10 mg を空腹時単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの要約（P191試験）.....26
表2.7.2: 2　日本人健康成人男性にデスロラタジン2.5、5又は10 mg、若しくは、ロラタジン10 mg を空腹時単回経口投与した際の血漿中3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（P191試験）.....28
表2.7.2: 3　日本人健康成人男性にデスロラタジン5 mg を1日1回10日間空腹時反復経口投与した際の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（P191試験）.....29
表2.7.2: 4　非日本人健康成人男性にデスロラタジン5、7.5、10及び20 mg を空腹時単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの要約（C98-214試験）.....32
表2.7.2: 5　非日本人健康成人にデスロラタジン5及び7.5 mg、並びに、ロラタジン10 mg を1日1回10日間反復経口投与した際の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（P00117試験）.....34
表2.7.2: 6　非日本人健康成人男性に^{14}C 標識デスロラタジンの10 mg を単回経口投与した際の血漿、尿及び糞中代謝物組成（C98-097試験）.....35
表2.7.2: 7　非日本人健康成人にデスロラタジン5 mg を1日1回10日間反復経口投与した際の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（P00275試験）.....37
表2.7.2: 8　肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（C98-354試験）.....39
表2.7.2: 9　中等度肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回10日間反復経口投与した際の10日目における血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（P00272試験）.....40
表2.7.2: 10　腎機能障害を有する被験者及び腎機能が正常な健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（C98-355試験）.....41
表2.7.2: 11　腎機能障害を有する被験者及び腎機能が正常な健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回14日間反復経口投与した際の14日目における血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（P03312試験）.....42
表2.7.2: 12　デスロラタジンの臨床薬物相互作用試験一覧.....43

Confidential

表2.7.2: 13　健康被験者にデスロラタジン5 mg 又はプラセボを1日1回28日間反復経口投与した際のヒスタミン誘発性膨疹面積の最小値のベースラインからの平均変化量の差（P01196試験）.....49
表2.7.2: 14　健康被験者にデスロラタジン5 mg 又はプラセボを1日1回28日間反復経口投与した際の発赤反応の有無（P01196試験）.....49
表2.7.2: 15　アレルギー症状を有する被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回180日間投与した際の180日目及び終了時のヒスタミン又はアレルゲン誘発性膨疹及び発赤面積のベースラインからの変化量（P01426試験）.....50
表2.7.2: 16　非日本人被験者にデスロラタジン7.5 mg 又はプラセボを単回投与した際のMWT スコアのベースラインからの変化量の平均値（C98-335試験）.....53
表2.7.2: 17　非日本人被験者にデスロラタジン7.5 mg、セチリジン10 mg、ジフェンヒドラミン50 mg 又はプラセボを投与した際の MSLT スコアの平均値及び比較（C98-606試験）.....54
表2.7.2: 18　日本人及び非日本人健康被験者で評価した用法・用量一覧.....57
表2.7.2: 19　健康被験者にデスロラタジンを1日1回反復経口投与した際の定常状態における血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータについて実施した統合解析の結果の要約.....62
表2.7.2: 20　日本人及び非日本人の健康被験者にデスロラタジンを空腹時単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの比較（P191試験及びC98-214試験）.....64
表2.7.2: 21　日本人及び非日本人の健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回10日間反復経口投与した際の10日目（空腹時）における血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの比較（P191試験及び P00117試験）.....66
表2.7.2: 22　日本人健康成人男性にデスロラタジン2.5、5及び10 mg を空腹時単回経口投与した際の血漿中3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（P191試験）.....71
表2.7.2: 23　日本人及び非日本人健康成人男性にデスロラタジン5 mg を1日1回10日間反復経口投与した際の10日目（空腹時）における血漿中3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（P191試験及び P00117試験）.....73
表2.7.2: 24　日本人健康成人男性にデスロラタジン5 mg を単回又は1日1回10日間空腹時反復経口投与した際の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度に基づく時間依存性の評価（P191試験）.....77
表2.7.2: 25　肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な健康被験者にデスロラタジンを単回（C98-354試験）又は1日1回反復（P00272試験）経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの要約.....84
表2.7.2: 26　腎機能障害を有する被験者及び腎機能が正常な健康被験者にデスロラタジンを単回（C98-355試験）又は1日1回反復（P03312試験）経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの要約.....87

C Confidential

表2.7.2: 27　臨床薬物相互作用試験の結果の要約（デスロラタジンの薬物動態への影響）.....93
表2.7.2: 28　非日本人健康被験者を対象にデスロラタジンの精神運動機能への影響を評価した臨床試験の一覧及び評価項目.....98

C Confidential

図一覧

頁

図2.7.2: 1　日本人健康成人男性にデスロラタジン5 mg 又はロラタジン10 mg を空腹時単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度－時間プロファイル（P191試験）.....22
図2.7.2: 2　日本人健康成人男性にデスロラタジン2.5、5又は10 mg、若しくは、ロラタジン10 mg を空腹時単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度－時間プロファイル（P191試験）.....26
図2.7.2: 3　日本人健康成人男性にデスロラタジン2.5、5又は10 mg、若しくは、ロラタジン10 mg を空腹時単回経口投与した際の血漿中3-OH-DL 濃度－時間プロファイル（P191試験）.....27
図2.7.2: 4　日本人健康成人男性にデスロラタジン5 mg を1日1回10日間空腹時単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度－時間プロファイル（P191試験）.....29
図2.7.2: 5　非日本人健康成人男性にデスロラタジン5、7.5、10及び20 mg を空腹時単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度－時間プロファイル（C98-214試験）.....31
図2.7.2: 6　非日本人健康成人男性（N=20）にデスロラタジン5、7.5、10及び20 mg を空腹時単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ と投与量との関係（C98-214試験）.....32
図2.7.2: 7　非日本人健康成人にデスロラタジン5及び7.5 mg、並びに、ロラタジン10 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、3-OH-DL 及び3-OH-DL グルクロン酸抱合体の血漿中濃度－時間プロファイルの比較（P00117試験）.....33
図2.7.2: 8　非日本人健康成人男性に ^{14}C 標識デスロラタジンの10 mg を単回経口投与した際の血漿及び全血中放射能濃度、並びに、血漿中デスロラタジン濃度の比較（C98-097試験）.....35
図2.7.2: 9　健康被験者にデスロラタジンを単独で単回又は反復投与した際のデスロラタジンの曝露量（5 mg あたりに用量補正した AUC）と AUC 比（3-OH-DL／デスロラタジン）又は $t_{1/2}$（デスロラタジン）との関係.....59
図2.7.2: 10　健康被験者にデスロラタジンを単独で単回又は反復投与した際の AUC 比（3-OH-DL／デスロラタジン）及び $t_{1/2}$（デスロラタジン）に基づく PM の検出結果.....60
図2.7.2: 11　健康被験者にデスロラタジンを単独で単回又は1日1回反復投与した際の曝露量（5 mg あたりに用量補正した C_{max} 及び AUC）について実施した 箱ひげ図による EM と PM の比較.....61

Confidential

図2.7.2: 12　日本人及び非日本人健康成人男性にデスロラタジン5及び10 mg を空腹時単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度－時間プロファイル （PM は除外）（P191試験及び C98-214試験）.....63
図2.7.2: 13　日本人及び非日本人健康成人男性にデスロラタジン5 mg を1日1回10日間反復経口投与した際の10日目（空腹時）における血漿中デスロラタジン濃度－時間プロファイル（PM は除外）（P191試験及び P00117試験）.....65
図2.7.2: 14　日本人及び非日本人健康成人男性にデスロラタジン5 mg を空腹時単回経口投与した際の個体別血漿中デスロラタジン濃度－時間プロファイル（PM は除外）（P191試験及び C98-214試験）.....67
図2.7.2: 15　日本人及び非日本人健康被験者にデスロラタジン2.5、5及び10 mg を単回経口投与した際の個体別 C_{max} 及び AUC に基づく民族間比較.....68
図2.7.2: 16　日本人及び非日本人健康被験者にデスロラタジンを単回経口投与した際の個体別 CL/F 及び Vd/F に基づく民族間比較.....68
図2.7.2: 17　日本人及び非日本人健康成人男性にデスロラタジン5 mg を1日1回10日間空腹時反復経口投与した際の10日目における個体別血漿中デスロラタジン濃度－時間プロファイル（PM は除外）（P191試験及び P00117試験）.....70
図2.7.2: 18　日本人及び非日本人健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回反復経口投与した際の定常状態における個体別 C_{max} 及び $AUC_{0-24\ hr}$ に基づく民族間比較.....70
図2.7.2: 19　日本人及び非日本人健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回反復経口投与した際の定常状態における個体別 CL/F 及び Vd/F に基づく民族間比較.....71
図2.7.2: 20　日本人健康成人男性にデスロラタジンの2.5、5又は10 mg を空腹時単回経口投与した際の血漿中3-OH-DL 濃度－時間プロファイル（P191試験）.....72
図2.7.2: 21　日本人及び非日本人健康成人男性にデスロラタジン5 mg を1日1回10日間反復経口投与した際の10日目（空腹時）における血漿中3-OH-DL 濃度－時間プロファイル（PM を除外）（P191試験及び P00117試験）.....73
図2.7.2: 22　ヒトにおけるデスロラタジンの推定代謝経路.....75
図2.7.2: 23　日本人及び非日本人健康成人男性にデスロラタジン5 mg を1日1回10日間空腹時反復経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度のトラフ値（C_{trough}）の経日変化（PM を除く）（P191試験及び P00117試験）.....76
図2.7.2: 24　健康被験者にデスロラタジンを単独で1日1回反復経口投与した際の定常状態におけるデスロラタジンの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0-24\ hr}$）と投与量との関係.....78
図2.7.2: 25　健康被験者にデスロラタジンを単独で1日1回反復経口投与した際の定常状態におけるデスロラタジンの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0-24\ hr}$）と投与量との関係（PM を除外）.....78

C Confidential

図2.7.2: 26　内因性要因を検討した試験で得られた AUC の個別値について、統合解析で得られた健康被験者における5 mg 1日1回反復投与時の AUC の個別値、又は、20 mg 1日1回及び45 mg 1日1回（9倍の臨床的許容上限）における AUC の個別値と比較した結果の要約 80
図2.7.2: 27　内因性要因を検討した試験で得られた C_{max} の個別値について、統合解析で得られた健康被験者における5 mg 1日1回反復投与時の C_{max} の個別値、又は、20 mg 1日1回及び45 mg 1日1回（9倍の臨床的許容上限）における C_{max} の個別値と比較した結果の要約 81
図2.7.2: 28　健康被験者にデスロラタジンを単回及び反復経口投与した際の CL/F 又は Vd/F と被験者背景（体重及び身長）との関係 83
図2.7.2: 29　Child-Pugh 分類に基づく軽度、中等度又は重度の慢性肝機能障害を有する被験者（各4例）、若しくは健康被験者（8例）にデスロラタジン7.5 mg を単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の個別データの比較（C98-354試験） 85
図2.7.2: 30　Child-Pugh 分類に基づく中等度の慢性肝機能障害を有する被験者（12例）又は健康被験者（9例）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際の定常状態 における血漿中デスロラタジン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の個別データの比較（P00272試験） 86
図2.7.2: 31　軽度、中等度又は重度腎機能障害を有する被験者、若しくは、腎機能が正常な健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を単回経口投与した際のデスロラタジンの CL/F と CLcr との関係（C98-355試験） 88
図2.7.2: 32　軽度、中等度又は重度の慢性腎機能障害を有する被験者、若しくは、健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の個別データの比較（C98-355試験） 89
図2.7.2: 33　軽度、中等度又は重度の慢性腎機能障害を有する被験者、若しくは、健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回14日間反復経口投与した際の定常状態における血漿中デスロラタジン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の個別データの比較（P03312試験） 89
図2.7.2: 34　外因性要因を検討した試験で得られた AUC の個別値について、統合解析で得られた健康被験者における5 mg 1日1回反復投与時の AUC の個別値、又は、20 mg 1日1回及び45 mg 1日1回（9倍の臨床的許容上限）における AUC の個別値と比較した結果の要約 91
図2.7.2: 35　外因性要因を検討した試験で得られた C_{max} の個別値について、統合解析で得られた健康被験者における5 mg 1日1回反復投与時の C_{max} の個別値、又は、20 mg 1日1回及び45 mg 1日1回（9倍の臨床的許容上限）における C_{max} の個別値と比較した結果の要約 92

Confidential

図2.7.2: 36　非日本人健康被験者にデスロラタジン45 mg を1日1回10日間反復投与した際の血漿中デスロラタジン濃度と QTcB 間隔のベースラインからの変化量のプロット（C98-357試験）.....95
図2.7.2: 37　日本人健康被験者にデスロラタジン2.5、5及び10 mg を単回投与した際の血漿中デスロラタジン濃度と QTcB 間隔のベースラインからの変化量のプロット（P191試験）.....97

C Confidential

付録一覧

頁

付録2.7.2: 1　臨床薬理試験の一覧表 102
付録2.7.2: 2　デスロラタジンの薬物動態パラメータ一覧 106
付録2.7.2: 3　3位水酸化デスロラタジンの薬物動態パラメータ一覧 111

C Confidential

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）
ADME	Absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-24\ hr}$	AUC from the time of dosing to 24 hours	投与後0から24時間までの AUC
$AUC_{0-\infty}$	AUC from the time of dosing extrapolated to infinity	投与後0から無限大時間までの AUC
AUC_{0-last}	AUC from the time of dosing to the last measurable concentration	投与後0から最終測定可能時間までの AUC
^{14}C	Carbon fourteen	炭素14
Child-Pugh	Pugh's Modification of Child's Classification of Severity of Liver Disease	－
CLcr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CLss/F	Apparent total body clearance at steady-state	定常状態における見かけの全身クリアランス
$C_{24\ hr}$	Plasma concentration at 24 hours post dose	投与後24時間の血漿中濃度
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum observed plasma concentration	最低血漿中濃度
CTD	Common Technical Document	コモンテクニカルドキュメント
%CV	Coefficient of variation, expressed as percent	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
EM	Extensive metabolizer	通常の代謝能を有するヒト
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GC-NPD	Gas chromatography nitrogen-phosphorus detection	ガスクロマトグラフィ・窒素リン検出法
GFJ	Grapefruit juice	グレープフルーツジュース
K_m	Michaelis constant	ミカエリス定数
LC-MS	Liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィ・質量分析法
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
3-OH-DL	3-hydroxydesloratadine (SCH 45581)	3位水酸化デスロラタジン
5-OH-DL	5-hydroxydesloratadine (SCH 39091)	5位水酸化デスロラタジン
6-OH-DL	6-hydroxydesloratadine (SCH 39090)	6位水酸化デスロラタジン
MAT	Multi-Attribute Task Battery	－
MDR1	Multidrug resistance gene 1	多剤耐性遺伝子1
MSLT	Multiple Sleep Latency Test	睡眠潜時反復検査
MWT	Maintenance of Wakefulness Test	覚醒維持検査
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
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）
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
SDLP	Standard deviation of lateral position	側線からのずれの標準偏差
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
T_{max}	Time to maximum 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
Vd/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
VigTrack	Vigilance and Tracking Task	－

C Confidential

2.7.2.1　背景及び概観

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る。デスロラタジンは、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世代の抗ヒスタミン薬であり、「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」の適応取得を目指して開発された。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[2.6.3.2 項]。ヒトにデスロラタジンを経口投与した際の主代謝経路は、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の生成であることが判明している[2.7.2.3.1.4.3 項]。本邦におけるデスロラタジンの推奨用法・用量は、「通常、12歳以上の小児及び成人にはデスロラタジンとして1回5 mg を1日1回経口投与する。本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。」である。

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、^{14}C 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（GFJ）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、人種／民族、年齢、腎及び肝機能障害）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。デスロラタジンの臨床薬理試験及び生物薬剤学試験の一覧を[付録2.7.2: 1]に示す。

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。

C Confidential

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、臨床推奨用法・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（人種／民族、体重、年齢、性、肝・腎機能障害、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は、臨床的に意味がないと判断し、用量調整は不要と判断した。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る。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（ADME）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[付録 2.7.1: 1]。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の製剤が使用され、国内の第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。

吸収：ヒトに^{14}C 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、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。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

C Confidential

T_{max}（中央値）は3時間（範囲：1～8時間）であり、C_{max} 及び $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均［変動係数（%CV）］はそれぞれ3.51 ng/mL（48%）及び44.7 ng·hr/mL（61%）であった[表2.7.2: 19]。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（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] [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[図2.7.2: 22]、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的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）の生成にチトクロム P450（CYP）1A1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^{14}C 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（$t_{1/2}$）（幾何平均及び%CV）は、22.5時間（46%）であったことから[表2.7.2: 19]、1日1回投与の適切性が支持された。

<u>内因性要因及び特別な患者集団：</u>

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 への酸化的代謝と、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

C Confidential

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、当該試験におけるすべての条件下で、デスロラタジンの $t_{1/2}$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）の範囲内である。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3748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%（1460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%（3748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 CYP 分子種（CYP1A2、2C9、2C19、3A4及び2D6）による代謝、並びに、P-糖蛋白質（P-gp）による輸送を阻害しなかった[2.7.2.1.1.4 項] [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、GFJ 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剤との併用に際し、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

C Confidential

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]。高用量心電図試験では、臨床推奨用量の9倍のデスロラタジン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 $AUC_{0\text{-}12\ hr}$/12 hr) - (-1日目の $AUC_{0\text{-}12\ hr}$/12 hr)］[†]及び［(10日目の T_{max}[‡]時点) - (-1日目の T_{max}[‡]時点)］の5つの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 を単回投与した際の側線からのずれの標準偏差（SDLP）及び運転速度の標準偏差はデスロラタジン5 mg 群とプラセボ群で差はなく（P=0.510及び P=0.217）、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]。デスロラタジンの日中の眠気への影響を覚醒維持検査（Maintenance of Wakefulness Test、以下、MWT）及び睡眠潜時反復検査（Multiple Sleep Latency Test、以下、MSLT）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7.5 mg の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]。さらに、低気圧下での日中の傾眠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群と同程度であった[2.7.2.2.4.7 項]。また、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群と差がなかった[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。

2.7.2.1.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観

デスロラタジンは、類似した薬力学的活性を有するロラタジンの活性代謝物であり、動物試験で観測された経口投与（*in vivo*）でのロラタジンに対する相対的な薬力学的活性比は2.5～4倍である[2.6.3.2 項]。ヒトにおいて経口吸収されたデスロラタジンは、酸化及びそれに続くグルクロン酸抱合により広範に代謝される[図2.7.2: 22]。同定された複数の代謝物には、活性代謝物である3-OH-DL が含まれる。デスロラタジン（未変化体）に対する3-OH-DL の曝露比（AUC 比）は約50%であり、EM では40%～70%の範囲で変化する。3-OH-DL の消失速度はデスロラタジンからの生成律速であることが示唆されている。すなわち、血漿中3-OH-DL 濃度の消失相は、血漿中デスロラタジン濃度の消失相と概して平行に推移し、デスロラタジンに対する3-OH-DL の AUC 比（3-OH-DL/DL）は、デスロラタジンの曝露量の広範な分布範囲においてほぼ一定に維持される

C Confidential

[2.7.2.3.1.3 項]。3-OH-DL の *in vitro* での抗ヒスタミン活性はデスロラタジンの約30%である。これらの *in vitro* 試験の結果に基づいて、3-OH-DL の臨床効果への相対的寄与率を正確に外挿することは困難である。しかしながら、デスロラタジンと3-OH-DL の血漿蛋白結合率がほぼ類似していることを勘案すると、3-OH-DL による薬効への相対的寄与率がデスロラタジンの20%を超えることはないと考えられる。なお、前述したとおり、デスロラタジンから3-OH-DL への代謝過程には、表現型で分類される PM の存在が確認されているが、PM では、デスロラタジンに対する3-OH-DL の AUC 比が10%未満となるため、3-OH-DL による薬効への相対的寄与率はさらに低下する。したがって、3-OH-DL による全般的な臨床効果及び安全性への影響は限定的であり、デスロラタジンと比較して臨床的に意味のあるものではないと考えられる。内因性及び外因性要因による影響については、デスロラタジンの薬物動態に基づいて評価することが可能であるが、結果の解釈の一助とするため、3-OH-DL の薬物動態を合わせて評価している。[2.7.2.3.1.2.1 項]に詳述するとおり、デスロラタジンの薬物動態について、日本人と非日本人の間に臨床的に意味のある違いは認められなかったことから、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。したがって、薬物相互作用の可能性に関係するデスロラタジンの薬物動態学的特性に関する情報についても、非日本人から日本人へ外挿することは可能である。

ヒト由来の生体試料を用いたデスロラタジンの *in vitro* 試験として、血漿蛋白結合、代謝経路の推定及び代謝に関与している酵素の同定、並びに、代謝酵素及びトランスポーターが関与する薬物相互作用の可能性が評価された。*In vitro* 及び *in vivo* で検討したヒトにおけるデスロラタジンの薬物動態学的特徴については、非臨床試験に用いた他の動物種で得られたデータとの比較を踏まえ、非臨床薬物動態試験の概要文[2.6.4 項]及び概要表[2.6.5 項]により詳細に記述する。

2.7.2.1.1.1　血漿蛋白結合及び血球移行性

In vitro での血漿蛋白結合率は、平衡透析法及び限外ろ過法により測定した[2.6.4.4.1 項]。平衡透析法及び限外ろ過法で測定したヒトにおけるデスロラタジンの血漿蛋白結合率はそれぞれ70%～76%及び82.8%～87.2%であり、検討した添加濃度の範囲（5～400 ng/mL）では濃度依存的な変化は認められなかった。ヒトにおけるデスロラタジンの血清蛋白結合率は84.3%（添加濃度100 ng/mL）であった。また、肝機能障害を有する被験者を対象とする反復投与試験（P00272試験）、及び、腎機能障害を有する被験者を対象とする単回投与試験（C98-355試験）において、*ex vivo* でのデスロラタジン及び3-OH-DL の血漿蛋白結合率を限外ろ過法で測定した。肝機能障害又は腎機能障害を有する被験者におけるデスロラタジンの血漿蛋白結合率は、*in vitro* で得られた結果と類似するものであった（健康被験者：83%～85%、中等度肝機能障害：84%、腎機能障害：81%～84%）。同様に、3-OH-DL の血漿蛋白結合率は、肝機能障害及び腎機能障害でそれぞれ90%及び84%～86%、健康被験者で87%～88%であった。

^{14}C 標識デスロラタジンをヒトに投与した試験（C98-097試験）において、全血中放射能濃度に対する血漿中放射能濃度の比（血漿／全血）は、平均1.12～1.47であった。したがって、^{14}C 標識デスロラタジンの投与に由来する放射能の赤血球又は血球分画への移行性は極めて低いことが示唆された。

Confidential

2.7.2.1.1.2　*In vitro* ヒトトランスポーター試験

デスロラタジン及び3-OH-DL、並びに、デスロラタジンの親化合物であるロラタジンについて、P-gp の基質としての性質を評価するため、P-gp をコードする多剤耐性遺伝子1（MDR1）による排出を触媒する回路のアデノシン三リン酸（ATP）酵素水解活性を測定した。その結果、ロラタジンについては MDR1による輸送を受けることが確認され、その輸送速度は推定上の内因性基質で測定された基準レベルを上回るものであった。デスロラタジンについて ATP 加水分解速度の基準レベルからの有意な変化は認められず、実験条件下では、ロラタジンよりかなり高い濃度（約20倍）で当該トランスポーターとの相互作用が確認された。デスロラタジンの代謝物である3-OH-DL について、げっ歯類の MDR1トランスポーターとの相互作用は認められなかった。ロラタジンの K_m 値（3 μM）は、ヒトで観測された最高血漿中ロラタジン濃度（27 ng/mL=0.071 μM）の42倍に相当したことから、MDR1の有意な基質ではないことが示唆された。デスロラタジンについては、さらに約20倍高い濃度が必要であるため、MDR1との間に相互作用が発現する可能性はより低いと考えられる。

P-gp の活性に及ぼすデスロラタジンの影響について検討するため、MDR1を高レベルで発現させた培養細胞系を用いて、P-gp の基質となる既知化合物の細胞外への排出に対するデスロラタジンの阻害活性を評価した。まず、デスロラタジンの存在下又は非存在下で評価基質を細胞内に蓄積させたのち、評価基質を培養液から除去し、引き続き、デスロラタジンの存在下又は非存在下で細胞を30分間インキュベートすることにより、評価基質を細胞外に排出させた。その結果、デスロラタジンの存在下では、既知の P-gp 阻害剤で観測された最大阻害の約17%に相当するわずかな排出阻害が認められた。これらの結果の詳細は、非臨床薬物動態試験の概要文[2.6.4.7.2 項]に記載する。デスロラタジンについて推定された P-gp 活性に対する IC_{50}は111 μM であり、この値は、ヒトにデスロラタジン5 mg を投与した際に観測された最高血漿中濃度（3.51 ng/mL=0.011 μM）の9000倍超に相当する。以上の結果から、臨床推奨用量においてデスロラタジンは、P-gp が関与する生体外異物の細胞外への排出に影響しないことが示唆される。

2.7.2.1.1.3　*In vitro* での代謝

ヒトにおいて、デスロラタジンは広範に代謝され、^{14}C 標識デスロラタジンによるマスバランス試験（C98-097試験）では、投与放射能の大半が代謝物として尿中（41%）及び糞中（47%）に排泄された。未変化体としての排泄率は低く、尿中及び糞中への未変化体排泄率は、それぞれ投与量の1.7%及び6.7%であった[2.7.2.2.1.2.5項]。デスロラタジンの主代謝経路は、3-OH-DL の生成とそれに続くグルクロン酸抱合である。ヒトにおいてデスロラタジン及びロラタジンの代謝に関与している CYP 分子種を同定するための *in vitro* 試験を実施した[2.6.4.5.2 項]。その結果、CYP1A1、2C19、2D6及び3A4のスーパーソームでは、ロラタジンからデスロラタジンへの代謝が観察された。CYP2D6スーパーソームでは、痕跡量（総生成量の1%未満）の3-OH-DL 及び複数の水酸化体の生成が観測された。CYP1A1及び2D6のスーパーソームでは、デスロラタジンからの5-OH-DL 及び6-OH-DL の生成が観測された。CYP3A4については、ロラタジンからデスロラタジンへの代謝が認められたものの、デスロラタジンからの水酸化代謝物の生成は観測されなかった。

C Confidential

以上の結果から、*in vitro* 試験では、ヒトにおいてデスロラタジンから3-OH-DL の代謝に関与している代謝酵素を同定することはできなかった。単一のヒトヘパトサイト調製試料で得られたデータから、デスロラタジンから3-OH-DL への代謝に CYP2D6が関与している可能性が示唆されたが、CYP2D6を含有するスーパーソームを用いた検討で観測されたデスロラタジンからの3-OH-DL の生成は痕跡量であった。なお、痕跡量の3-OH-DL の生成が観測されたヘパトサイト調製試料は CYP1A1及び1A2の活性も有していたが、CYP1A1を含有するスーパーソームでは5-OH-DL 及び6-OH-DL の生成が認められたのみであり、デスロラタジンからの3-OH-DL の生成は認められなかった。^{14}C 標識デスロラタジンを用いた *in vitro* 試験で観測されたデスロラタジンから代謝物への代謝活性は低かったことから、デスロラタジンの水酸化に関与している責任酵素に関する追加情報を得ることは、恐らく不可能と考えられる。

2.7.2.1.1.4　*In vitro* でのヒトチトクロム P450分子種阻害

ヒト肝ミクロソームを用い、デスロラタジン、ロラタジン及び3-OH-DL による CYP 酵素活性への影響を評価した結果、デスロラタジンは添加濃度16.1 μM（検討した最大濃度）においてCYP2C19及び2D6の活性を阻害した（>25%）。検討したデスロラタジンの添加濃度の範囲では、CYP1A2、2C9及び3A4の活性に対する有意な阻害は認められなかった[2.6.4 項]。したがって、CYP活性に対し有意な阻害を惹起するデスロラタジン濃度は、健康成人にデスロラタジン5 mg を反復投与した際に観測された最高血漿中濃度の平均値（3.51 ng/mL=0.011 μM）の400倍を超えることから、これらの代謝酵素について臨床的に意味のある阻害が生じる可能性は低いと考えられる。一方、3-OH-DL については、最高10 μM までの添加濃度において、検討した CYP 分子種の活性に対する阻害は認められなかった。また、ロラタジンについては、添加濃度1.96 μM 以上で CYP2C9、2C19及び2D6の活性に対する有意な阻害が認められ、この結果から推定されたロラタジンの Ki 値は各 CYP 分子種についてそれぞれ22.7～40、1.03～2.6及び2.03～8.1 μM であった。検討した濃度範囲において、CYP1A2及び3A4の活性に対するロラタジンによる阻害は認められなかった。これらの試験の結果から、デスロラタジン、3-OH-DL 及びロラタジンのいずれについても、検討した CYP 分子種によって代謝される併用薬の薬物動態に影響する可能性は低く、臨床的に意味のある薬物相互作用を惹起する可能性は低いことが示唆される。

2.7.2.1.2　用法・用量選択の妥当性

本邦におけるデスロラタジンの臨床開発プログラムで用いたデスロラタジンの用法・用量は、日本人及び非日本人被験者におけるロラタジン及びデスロラタジンの薬物動態の比較に加え、本邦及び海外でのロラタジンの市販用量、並びに、デスロラタジンの海外での市販用量を考慮して決定した。

海外では、非日本人被験者で得られたデータ（P00117試験）に基づくと、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（本邦及び海外での市販用量）投与時のデスロラタジンの曝露量に相当したことから、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、

C Confidential

5 mg を至適用量として選定した[2.7.3.1 項]。その後、季節性・通年性アレルギー性鼻炎又は慢性特発性蕁麻疹の非日本人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。非日本人被験者で確認されたデスロラタジン5 mg とロラタジン10 mg との曝露量の類似性に基づき、以下に示す海外と類似のアプローチにより本邦での臨床開発を行った[2.7.3.4 項]。

本邦では、日本人健康被験者を対象とした第 I 相単回及び反復経口投与試験（P191試験）を計画し、デスロラタジン（海外承認用量である5 mg を含む3用量）とロラタジン10 mg（本邦及び海外の承認用量）の単回投与、並びに、デスロラタジン5 mg を1日1回10日間反復投与した際のデスロラタジンの薬物動態を検討した。日本人健康成人男性にデスロラタジン5 mg 又はロラタジン10 mg を空腹時単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度－時間プロファイルを[図2.7.2: 1]に示し、血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.2: 1]に要約する。

その結果、デスロラタジンの吸収速度はロラタジンよりわずかに遅く、同一の日本人被験者にデスロラタジン5 mg 及びロラタジン10 mg をそれぞれ単回経口投与した際のデスロラタジンの C_{max} は、それぞれ3.55及び5.73 ng/mL であった。一方、デスロラタジン5 mg を単回経口投与した際の全身曝露量（$AUC_{0-\infty}$）は、ロラタジン10 mg の単回投与時と類似していた（それぞれ43.1及び49.3 ng· hr/mL）。ロラタジン10 mg とデスロラタジン5 mg の間でデスロラタジンの AUC が類似した値を示した理由については、ロラタジンが CYP3A4又は2D6に依存した初回通過効果によってデスロラタジンに代謝されるのに対し、デスロラタジンについては初回通過効果の関与を示唆する決定的な証拠が報告されていないことと関係している。特に、AUC は、吸収及び消失過程の両方を記述する総合的なパラメータであり、全投与期間にわたる薬物への曝露の経時変化を良好に反映することから、デスロラタジンの薬物動態パラメータとして臨床的に最も重要と考えられる。ロラタジン10 mg の有効性及び安全性は、本邦及び海外で既に確立されていることから、デスロラタジン5 mg 及びロラタジン10 mg 投与時の AUC の類似性に基づいて、本邦でのデスロラタジンの臨床試験でデスロラタジン5 mg の有用性を検討することは妥当と判断した。

C Confidential

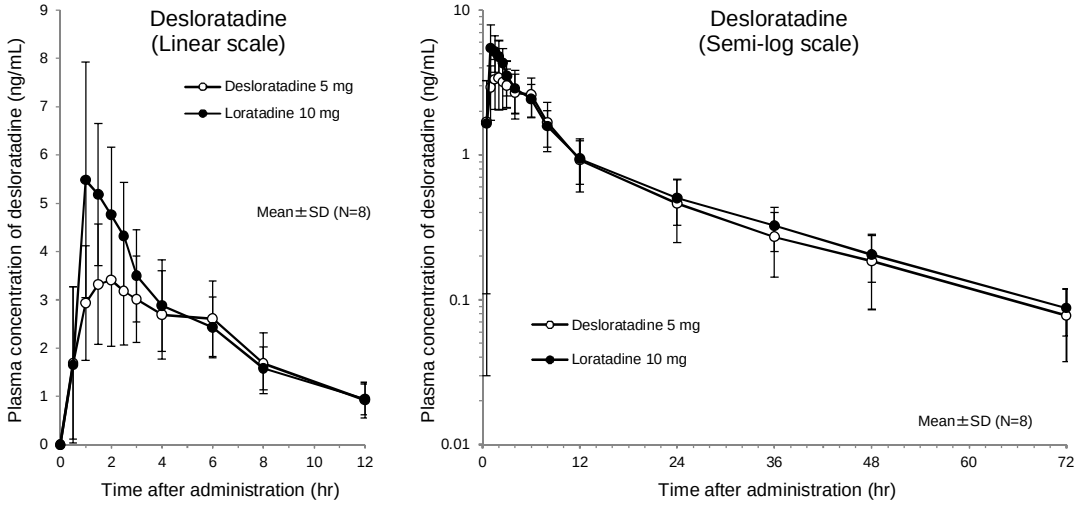


図 2.7.2: 1　　日本人健康成人男性にデスロラタジン5 mg又はロラタジン10 mgを空腹時単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度－時間プロファイル（P191 試験）

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} が、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} より低かったことを考慮し（P191試験）、通年性アレルギー性鼻炎患者（P200試験）及び慢性蕁麻疹患者（P201試験）を対象とする国内第Ⅲ相プラセボ対照試験では、至適用量を検討するため、デスロラタジンの用法・用量として、5 mg 1日1回に加え、10 mg 1日1回での有効性及び安全性も検討した。P201試験では、主要評価項目［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］について、デスロラタジン5 mg 1日1回及び10 mg 1日1回のいずれにおいてもプラセボに対する優越性が示されたが、デスロラタジン10 mg 1日1回投与時の効果は、数値上、デスロラタジン5 mg 1日1回投与時の効果を上回るものではなかった。この結果に基づき、日本人患者に対する至適用法・用量として5 mg 1日1回を選択した。季節性アレルギー性鼻炎を対象とする国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P204試験）を5 mg 1日1回投与で実施した結果、プラセボに対するデスロラタジン5 mg 1日1回の優越性が確認された。湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症を対象とする国内第Ⅲ相長期投与試験（P202試験）では、デスロラタジン5 mg（10 mg への増量を可とする）での8～12週間の治療による長期投与の有効性が確認された。

以上の考察に加え、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が食事の影響を受けなかったことを勘案し、本邦でのデスロラタジンの臨床推奨用法・用量を「12歳以上の小児及び成人にはデスロラタジンとして1回5 mg を1日1回経口投与する。本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。」と設定した。

Confidential

臨床的に有意な薬物動態変動を判断するための変動許容域（臨床許容域）の設定根拠：

本項では、臨床推奨用法・用量であるデスロラタジン5 mg 1日1回投与時の推定曝露量（幾何平均及び95%信頼区間として、$AUC_{0-24\ hr}$ = 44.7 (14.8-135) ng·hr/mL、C_{max} = 3.51 (1.44-8.53) ng/mL）[表2.7.2: 19]に対する曝露量の変動範囲を「臨床許容域」と定義し、デスロラタジンの安全性及び忍容性について臨床的比較可能性を確立するために使用する。観測又は予測された曝露量の変化が規定された許容域の範囲内であったとき、安全性及び忍容性は、臨床推奨用法・用量である5 mg 1日1回投与時と類似しているとみなし、当該患者集団に対する通常用量（5 mg 1日1回）の使用を妥当と判断する。なお、本承認申請に際しては、臨床的許容上限のみを設定する。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、定義しない。

最初に、デスロラタジンの薬物動態について臨床的に意味のある変化かどうかを判断するための適切な薬物動態パラメータを AUC 及び C_{max} と定義する。異なる民族集団（日本人及び非日本人）の間で血漿中デスロラタジン濃度－時間プロファイルの形状は一貫しており[図2.7.2: 12] [図2.7.2: 13]、デスロラタジンの AUC 及び C_{max} は民族集団の間で一貫性のある変化を示している。したがって、AUC 及び C_{max} のいずれかのパラメータを優先することなく、これらのパラメータに着目することは適切である。AUC は、投与間隔間の全体的な曝露量を示す代表値であり、有効性の評価に際し、持続的な抗ヒスタミン活性を説明するために重要である。安全性の観点からも、C_{max} のみが安全性に関係するわけではなく、前述のとおり一般的には AUC との関連が認められる。以上の考察に従い、デスロラタジンの臨床的許容上限については、AUC 及び C_{max} のみの変化に基づいて評価することとした。

デスロラタジン45 mg を1日1回10日間反復投与（C98-357試験）した際の安全性及び忍容性に基づき、デスロラタジンの臨床的許容上限は、9倍と設定する。45 mg 1日1回は、臨床用量としては選択されていないが、デスロラタジン45 mg 投与で発現した有害事象はいずれも軽度又は中等度で、有害事象による中止例はなかった[2.7.6.2.26.3.3 項]。したがって、デスロラタジン45 mg 1日1回10日間反復投与した際の安全性プロファイルは、デスロラタジン20 mg 1日1回14日間反復投与時（C98-013試験）の安全性プロファイル[2.7.6.2.6.3.2 項]とともに、臨床的に許容され得るものと判断した。デスロラタジン45 mg を1日1回反復投与した場合、5 mg 1日1回反復投与と比較して、定常状態における AUC の平均値は約9倍高値を示す[2.7.2.3.1.4.7 項]。

以上のことから、デスロラタジンの AUC 及び C_{max} に変化に基づく臨床的許容上限として9倍を設定し、デスロラタジンの安全性及び忍容性について臨床的比較可能性を検討するために使用する。

Confidential

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

デスロラタジンの薬物動態、薬力学、並びに、初期の安全性及び忍容性を評価するため、31の臨床薬理試験を実施し、1,057例の健康被験者が参加した。その中には、12～17歳の小児、65歳以上の高齢者、肝機能障害又は腎機能障害を有する被験者が含まれ、合計939例にデスロラタジンが投与された。臨床薬理試験プログラムには、17例の日本人被験者及び1,040例の非日本人被験者が参加しており、特に、第 I 相単回及び反復投与試験（P191試験）は、17例の日本人健康成人男性を対象として実施した。デスロラタジンの臨床薬理試験プログラムにおける安全性の結果は、[2.7.4 項]に要約する。内因性及び外因性要因を検討した試験の中には、臨床推奨用量（5 mg）より高用量となるデスロラタジン7.5 mg を用いた試験が多く含まれる。この用量は、許容可能な安全性及び忍容性プロファイルに基づくものであり、また、5 mg 1日1回反復投与時の定常状態におけるデスロラタジンの曝露量（累積係数は約1.5）を再現するために有用である。

初期の食事の影響試験（C98-215試験）、並びに、初期の3つの薬物動態及び忍容性確認試験（I97-248試験、C98-013試験及び C98-214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]。2つの生物薬剤学試験（P01379試験及び P00311試験）、並びに、19の臨床薬理試験（P191試験、P00117試験、C98-356試験、P00275試験、P01228試験、C98-354試験、P00272試験、C98-355試験、P03312試験、C98-352試験、P01429試験、C98-353試験、P01381試験、P01378試験、P01868試験、P01380試験、P01196試験、P01426試験、及び C98-357試験）では、血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度、並びに、ロラタジンを投与した試験では血漿中ロラタジン濃度を、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）で測定した[2.7.1.1.4.2 項]。安全性評価を目的とした5つの試験（I98-552試験、C98-335試験、C98-606試験、P00090試験、及び C98-551試験）では、薬物濃度の測定を実施しなかった。

各試験で得られたデスロラタジン及び3-OH-DL の薬物動態パラメータは、それぞれ[付録2.7.2: 2]及び[付録2.7.2: 3]に要約する。特に断らない限り、[2.7.2.2 項]に記載する薬物動態の結果は、評価可能なすべてのデータに基づくものであり、薬物動態パラメータは幾何平均及び%CV（T_{max} は中央値及び範囲）で表示する。また、結果の集計（要約統計量の算出）に際しデスロラタジンの PM を除外していない[2.7.2.3.1.1 項]。なお、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。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。本承認申請パッケージに含めなかったデスロラタジンの生物薬剤学試験及び臨床薬理試験の一覧を CTD に含めない資料一覧[資料5.4: 22]に示す。なお、シメチジンとの薬物相互作用を検討した P01430試験[資料5.4: 28]では、有害事象の発現が、デスロラタジン単独群（10/18例）と比較してシメチジンとデスロラタジン併用群（16/19例）で想定していた以上に多かったため、早期（Day 6）に試験を中止した［すべての有害事象の程度は軽度で、他覚所見（心電図、バイタルサイン）を伴う自覚症状はなかった］。このため、デスロラタジン及び3-OH-DL

C Confidential

の薬物動態に及ぼすシメチジンの影響を十分に評価することができなかった。したがって、同試験では正式な薬物動態解析を完了していないため、本項には含めず、CTD に含めない資料一覧[資料5.4: 22]に掲載した。シメチジンとの薬物相互作用については、中止した P01430試験と同一のデザイン、用量設定及び目的で別の試験（P01868試験）を実施し、計画どおりに完了している[2.7.2.2.3.6 項]。P01868試験が成功裏に完了していることから、中止した P01430試験で得られた知見が、デスロラタジンの安全性及び忍容性に関する最終的な結論、並びに、本項における臨床的許容上限設定の根拠に影響することはない。

2.7.2.2.1　健康被験者と対象とする臨床薬物動態試験及び初期忍容性試験

2.7.2.2.1.1　日本人健康被験者を対象とする試験

2.7.2.2.1.1.1　日本人での単回及び反復投与試験（P191試験）[2.7.6.2.4 項]

本試験は、第 I 相、非盲検、3期、交互パネル、用量漸増、単回及び反復投与試験である。1用量あたり8例の日本人健康成人（年齢：21～47歳）にデスロラタジン2.5、5及び10 mg を空腹時に単回経口投与、又は、5 mg を1日1回10日間、空腹時に反復経口投与した際の薬物動態、安全性及び忍容性を評価するために実施した。また、ロラタジン10 mg 投与時の薬物動態と比較するため、デスロラタジン5 mg を投与した被験者と同一の被験者にロラタジン10 mg を空腹時に単回経口投与した。

結果

単回投与：日本人健康成人男性にデスロラタジン2.5、5及び10 mg、若しくは、ロラタジン10 mg を空腹時に単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度－時間プロファイルを[図2.7.2: 2]に示し、薬物動態パラメータを[表2.7.2: 1]に要約する。血漿中デスロラタジン濃度は、投与後1.5～2.5時間に最高値を示したのち、二相性を示しながら低下した。血漿中デスロラタジン濃度－時間プロファイルには、投与後6時間付近に第2のピークが認められ、食事のタイミングと概して一致していたことから、腸肝循環の関与が示唆された。終末相の半減期（幾何平均）は18.5～19.7時間であり、用量に依存した変化は認められなかった。デスロラタジンの曝露量（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）については、検討した2.5～10 mg の用量範囲で用量比例性が認められた。デスロラタジンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} について算出した傾き及び対応する90%信頼区間は、それぞれ1.04（0.97-1.11）及び1.13（1.01-1.25）であり、検討した2.5～10 mg の用量範囲で厳密な用量比例性からの大きな逸脱は示唆されなかった。デスロラタジンの曝露量（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）の個体間変動（%CV）は14%～37%であった。

血漿中デスロラタジン濃度の $AUC_{0-\infty}$について算出したロラタジン10 mg 投与時に対するデスロラタジン2.5、5及び10 mg 投与時の幾何平均比（デスロラタジン投与／ロラタジン投与）及び90%信頼区間は、それぞれ0.41（0.32-0.53）、0.87（0.78-0.98）及び1.72（1.33-2.23）、血漿中デスロラタジン濃度の C_{max} について算出した幾何平均比（デスロラタジン投与／ロラタジン投与）及び90%信頼区間は、それぞれ0.25（0.20-0.32）、0.62（0.54-0.71）及び1.21（0.96-1.54）であった。

C Confidential

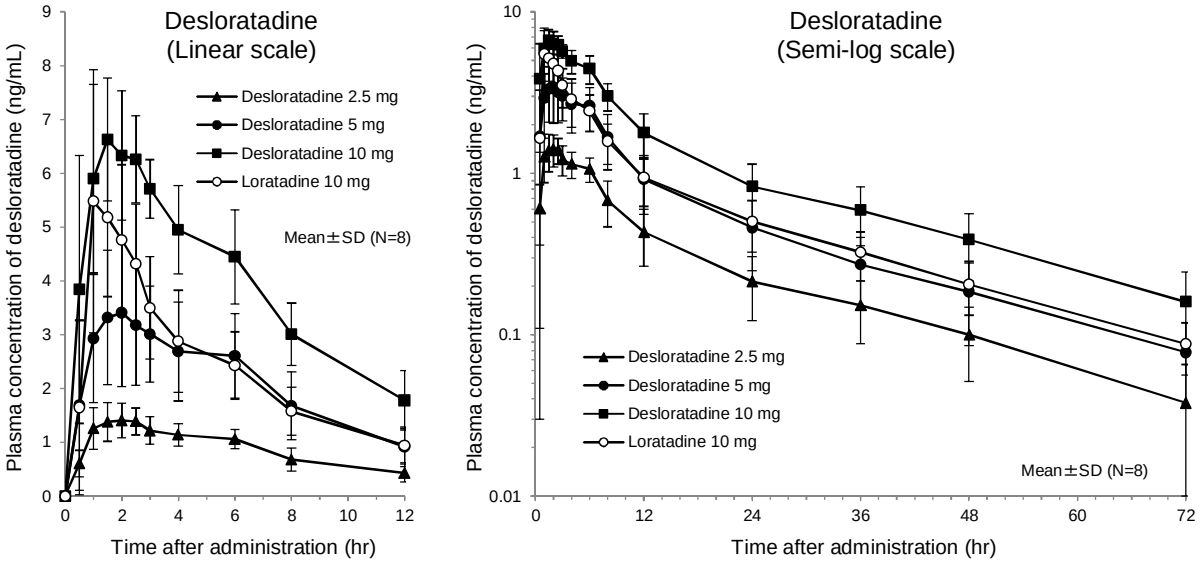


図 2.7.2: 2　　日本人健康成人男性にデスロラタジン 2.5、5 又は 10 mg、若しくは、ロラタジン 10 mg を空腹時単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度－時間プロファイル（P191 試験）

表 2.7.2: 1　　日本人健康成人男性にデスロラタジン 2.5、5 又は 10 mg、若しくは、ロラタジン 10 mg を空腹時単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの要約（P191 試験）

薬物動態パラメータ	DL 2.5 mg (N=8)	DL 5 mg (N=8)	DL 10 mg (N=8)	LRT 10 mg (N=8)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	20.1 (29)	43.1 (37)	84.8 (26)	49.3 (29)
AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	18.6 (31)	41.0 (36)	80.6 (24)	46.8 (29)
$AUC_{0-24\ hr}$ (ng·hr/mL)	14.0 (23)	31.8 (34)	61.3 (18)	35.9 (29)
C_{max} (ng/mL)	1.46 (24)	3.55 (37)	6.95 (14)	5.73 (32)
T_{max} (hr) †	2.50 [1-4]	1.75 [0.5-3]	1.50 [1-2.5]	1.00 [1-2.5]
$t_{1/2}$ (hr)	19.7 (11)	19.5 (18)	18.5 (18)	19.0 (16)
LRT 10 mg に対する相対的バイオアベイラビリティ‡				
薬物動態パラメータ	DL 2.5 mg / LRT 10 mg	DL 5 mg / LRT 10 mg	DL 10 mg / LRT 10 mg	rMSE §
$AUC_{0-\infty}$	0.41 (0.32, 0.53)	0.87 (0.78, 0.98)	1.72 (1.33, 2.23)	0.131
AUC_{0-last}	0.40 (0.31, 0.51)	0.87 (0.78, 0.99)	1.72 (1.33, 2.23)	0.136
$AUC_{0-24\ hr}$	0.39 (0.31, 0.49)	0.88 (0.79, 0.99)	1.71 (1.36, 2.14)	0.131
C_{max}	0.25 (0.20, 0.32)	0.62 (0.54, 0.71)	1.21 (0.96, 1.54)	0.158

DL：デスロラタジン、LRT：ロラタジン
各値は、幾何平均（%CV）を表す
† 中央値 [範囲]
‡ 幾何平均比（90%信頼区間）
§ 線形混合効果モデルによる平均二乗誤差の平方根（残差）

Confidential

日本人健康成人男性にデスロラタジン2.5、5又は10 mg、若しくはロラタジン10 mg を空腹時に単回経口投与した際の血漿中3-OH-DL 濃度－時間プロファイルを[図2.7.2: 3]に示し、薬物動態パラメータを[表2.7.2: 2]に要約する。デスロラタジン2.5～10 mg の用量範囲における血漿中3-OH-DL 濃度の T_{max}（中央値）は、4.5～6.0時間の範囲であり、以後、二相性を示しながら低下した。$t_{1/2}$（幾何平均）は、24.9～30.1時間であり、用量に依存した変化は認められなかった。3-OH-DL の曝露量（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）については、検討した2.5～10 mg の用量範囲で用量比例性が認められた。3-OH-DL の曝露量（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）の個体間変動（%CV）は9%～16%であった。デスロラタジンに対する3-OH-DL の AUC 比（3-OH-DL/DL）の平均は、約60%であった。

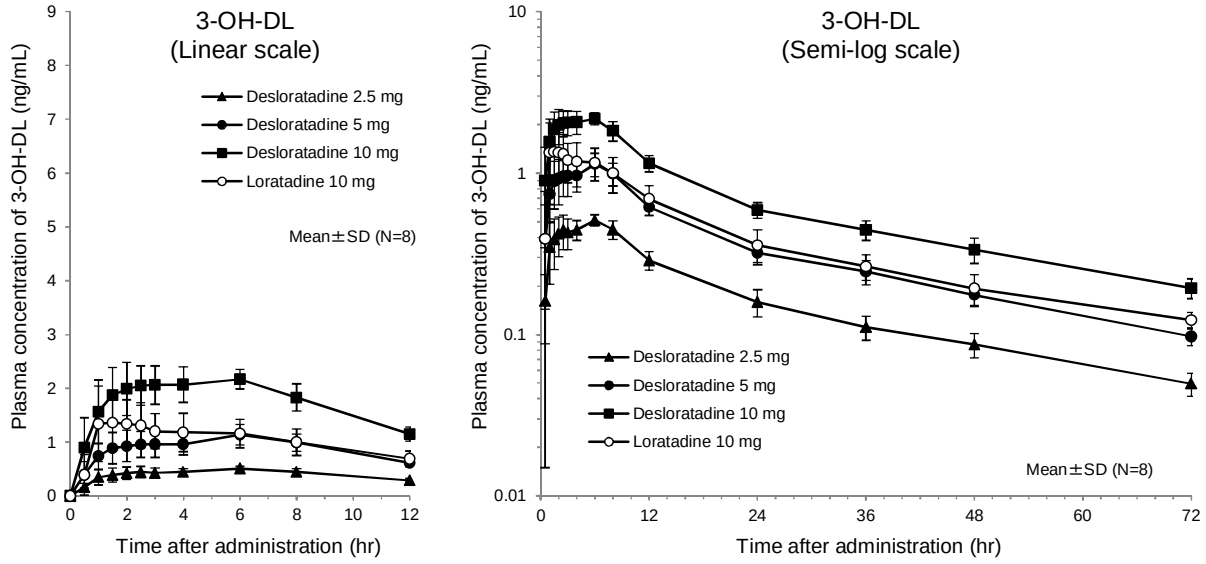


図 2.7.2: 3　　日本人健康成人男性にデスロラタジン 2.5、5 又は 10 mg、
若しくは、ロラタジン 10 mg を空腹時単回経口投与した際の
血漿中 3-OH-DL 濃度－時間プロファイル（P191 試験）

Confidential

表 2.7.2: 2　　日本人健康成人男性にデスロラタジン 2.5、5 又は 10 mg、若しくは、ロラタジン 10 mg を空腹時単回経口投与した際の血漿中 3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（P191 試験）

薬物動態パラメータ	DL 2.5 mg (N=8)	DL 5 mg (N=8)	DL 10 mg (N=8)	LRT 10 mg (N=8)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	14.0 (10)	28.3 (10)	56.2 (9)	32.7 (20)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	11.7 (11)	24.8 (12)	47.7 (10)	27.9 (20)
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	7.35 (10)	15.8 (15)	30.7 (13)	17.9 (22)
C_{max} (ng/mL)	0.529 (12)	1.16 (16)	2.25 (13)	1.45 (33)
T_{max} (hr) †	6.00 [1-8]	6.00 [1.5-6]	4.50 [1-6]	1.75 [1-6]
$t_{1/2}$ (hr)	30.1 (33)	24.9 (21)	29.9 (16)	28.3 (25)
AUC 比 (%) ‡	62.8 (33)	60.6 (32)	59.2 (29)	59.5 (19)

DL：デスロラタジン、LRT：ロラタジン
各値は、幾何平均（%CV）を表す
† 中央値 [範囲]
‡ 3-OH-DL／デスロラタジン

反復投与：日本人健康成人男性にデスロラタジン5 mg を1日1回、空腹時に反復経口投与した際の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度－時間プロファイルを[図2.7.2: 4]に示し、薬物動態パラメータを[表2.7.2: 3]に要約する。血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度のトラフ値に基づく評価から、投与開始後5日目までに定常状態に到達していることが確認された。

10日目における血漿中デスロラタジン濃度の T_{max}（中央値）は2.00時間、$t_{1/2}$（幾何平均）は22.7時間であり、単回投与時と同様の値であった。10日目におけるデスロラタジンの C_{max} 及び $AUC_{0-24\ hr}$ の個体間変動（%CV）はそれぞれ32%及び42%であり、C_{max} 及び $AUC_{0-24\ hr}$ に基づく累積係数（Day 1に対する Day 10の幾何平均比及び90%信頼区間）はそれぞれ1.30（1.09-1.55）及び1.47（1.29-1.68）であった。これらの値は、単回投与時の AUC 比（$AUC_{0-\infty}/AUC_{0-24\ hr}$）及び見かけの消失速度定数から予測した累積係数（それぞれ1.36及び1.75）と類似していた。

10日目における血漿中3-OH-DL 濃度の T_{max}（中央値）は4.50時間、$t_{1/2}$（幾何平均）は32.7時間であった。10日目におけるデスロラタジンに対する3-OH-DL の AUC 比（3-OH-DL/DL）の平均は65.2%であり、単回投与時の値（約60%）と類似していた。

Confidential

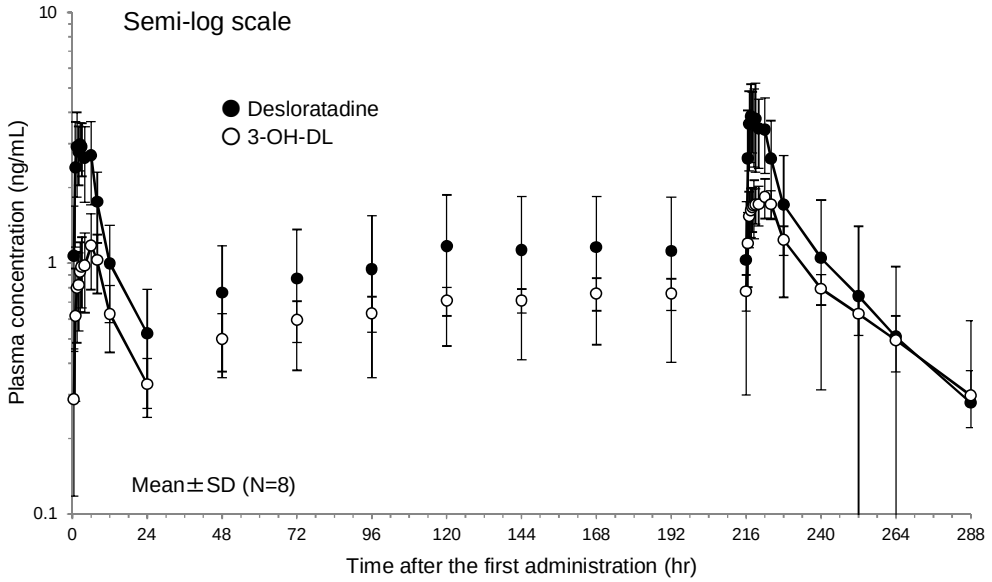


図 2.7.2: 4　　日本人健康成人男性にデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 10 日間空腹時単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン及び 3-OH-DL 濃度－時間プロファイル（P191 試験）

表 2.7.2: 3　　日本人健康成人男性にデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与した際の血漿中デスロラタジン及び 3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（P191 試験）

薬物動態パラメータ	デスロラタジン	3-OH-DL
Day 1（初回投与）：N=8		
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	32.2 (31)	15.4 (34)
AUC 比‡	47.8 (45)	
C_{max} (ng/mL)	3.23 (24)	1.12 (41)
$C_{24\ hr}$ (ng/mL)	0.479 (45)	0.321 (26)
T_{max} (hr)†	2.75 [1.5-6]	6.00 [2.5-8]
Day 10（最終投与）：N=8		
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	47.4 (42)	30.9 (14)
AUC 比‡	65.2 (40)	
C_{max} (ng/mL)	4.21 (32)	1.89 (16)
$C_{24\ hr}$ (ng/mL)	0.887 (64)	0.786 (14)
T_{max} (hr)†	2.00 [1-4]	4.50 [1-6]
$t_{1/2}$ (hr)	22.7 (19)	32.7 (16)
累積係数（Day 10 / Day 1）§		
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	1.47 (1.29, 1.68)	2.01 (1.68, 2.40)
C_{max}	1.30 (1.09, 1.55)	1.69 (1.39, 2.07)
$C_{24\ hr}$	1.85 (1.56, 2.19)	2.45 (2.06, 2.92)

各値は、幾何平均（%CV）を表す
† 中央値 [範囲]
‡ 3-OH-DL／デスロラタジン
§ 混合効果モデルに基づく幾何平均比（90%信頼区間）

C Confidential

2.7.2.2.1.2　非日本人健康被験者を対象とする試験

2.7.2.2.1.2.1　非日本人での用量漸増単回投与試験（I97-248試験）[2.7.6.2.5 項]

本試験は、第Ⅰ相、二重盲検、無作為化、並行群間、プラセボ対照、用量漸増、単回投与試験である。48例（1用量あたり12例：デスロラタジン10例＋プラセボ2例）の非日本人健康成人（年齢：18～45歳）にデスロラタジン2.5、5、10及び20 mg を空腹時に単回経口投与した際の薬物動態、安全性及び忍容性を評価するために実施した。

結果

非日本人健康成人男性にデスロラタジン2.5、5、10及び20 mg を空腹時単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度は、投与後1.7～3.6時間に最高値を示した。デスロラタジン2.5、5、10及び20 mg での C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$（幾何平均）はそれぞれ0.74～8.15 ng/mL 及び10.6～137 ng·hr/mLであり、投与量の増加に応じた曝露量の上昇が認められた。

2.7.2.2.1.2.2　非日本人での用量漸増反復投与試験（C98-013試験）[2.7.6.2.6 項]

本試験は、第Ⅰ相、二重盲検（投与群内）、無作為化、並行群間、プラセボ対照、用量漸増、反復投与試験である。49例（1用量あたり12～13例：デスロラタジン10～11例＋プラセボ2例）の非日本人健康成人（年齢：24～45歳）にデスロラタジン5、7.5、10及び20 mg を単回（1日目）及び1日1回14日間（4～17日目）、空腹時に反復経口投与した際の薬物動態、安全性及び忍容性を評価するために実施した。

結果

単回投与：非日本人健康成人男性にデスロラタジン5、7.5、10及び20 mg を空腹時に単回経口投与した際、血漿中デスロラタジン濃度は、投与後3～6時間に最高値を示した。血漿中デスロラタジン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$について、投与量の増加に応じた上昇が認められた。

反復投与：非日本人健康成人男性にデスロラタジン5、7.5、10及び20 mg を1日1回14日間（4～17日目）空腹時に反復経口投与した際、トラフ値に基づく解析の結果から、血漿中デスロラタジン濃度は、10日目までに定常状態に到達することが示された。反復投与後の定常状態における C_{max} 及び $AUC_{0-24\ hr}$ の%CV は、それぞれ20%～171%及び29%～186%と大きかったが、$t_{1/2}$及び定常状態における見かけの全身クリアランス（CLss/F）は単回投与時の値と類似していたことから、デスロラタジンの薬物動態について反復投与に伴う時間依存的な変化は認められず、定常状態において単回投与時からの予測を上回る曝露量の上昇は認められないことが示された。$AUC_{0-24\ hr}$ に基づく累積係数（17日目／1日目）は1.11～1.64であった。

2.7.2.2.1.2.3　クロスオーバー法による用量比例性の検討（C98-214試験）[2.7.6.2.7 項]

本試験は、20例の非日本人健康成人（年齢：19～45歳）を対象とする、第Ⅰ相、非盲検、無作為化、4期クロスオーバー、単回投与試験である。同一被験者にデスロラタジン5、7.5、10及び20 mg をクロスオーバーデザインに従って空腹時単回経口投与することにより、デスロラタジンの薬物

C Confidential

動態の線形性を評価するために実施した。

結果

非日本人健康成人男性にデスロラタジン5、7.5、10及び20 mg を空腹時に単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度－時間プロファイルを[図2.7.2: 5]に示し、薬物動態パラメータを[表2.7.2: 4]に要約する。血漿中デスロラタジン濃度は、5～20 mg のいずれの用量においても投与後約6時間に最高値を示した。C_{max} の個体間変動（%CV）は35%未満であったが、AUC の個体間変動（%CV）はいずれの用量でも極めて大きかった（75%～89%）。

非日本人健康成人男性にデスロラタジン5、7.5、10及び20 mg を空腹時単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ と投与量との関係を[図2.7.2: 6]に示す。対数変換後の $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} について対数変換後の投与量に対する線形回帰分析を実施した結果、回帰線の傾き（それぞれ0.96及び1.02）は、統計的に1と大きく異ならず、20%の差を検出する確率は、92%以上であった。

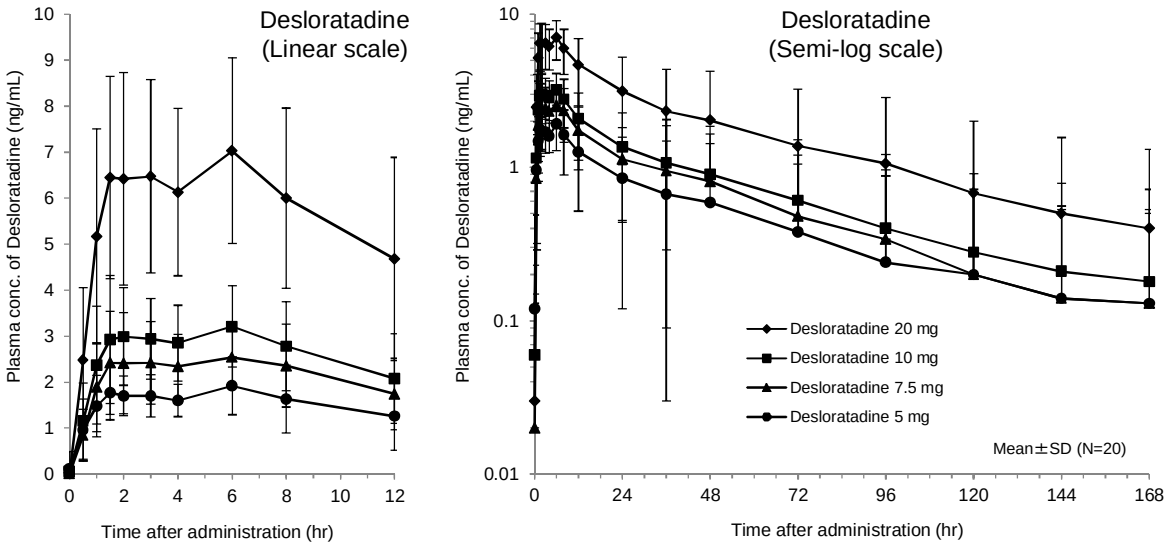


図 2.7.2: 5　　非日本人健康成人男性にデスロラタジン 5、7.5、10 及び 20 mg を空腹時単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度－時間プロファイル（C98-214 試験）

Confidential

表 2.7.2: 4　　非日本人健康成人男性にデスロラタジン 5、7.5、10 及び 20 mg を空腹時単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの要約（C98-214 試験）

薬物動態パラメータ	DL 5 mg (N=20)	DL 7.5 mg (N=20)	DL 10 mg (N=20)	DL 20 mg (N=20)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	53.3 (89)	80.4 (75)	95.1 (79)	222 (77)
C_{max} (ng/mL)	2.07 (34)	2.89 (34)	3.66 (30)	7.82 (27)
T_{max} (hr) †	6.00 [1-12]	3.00 [1.5-12]	4.50 [1-12]	3.00 [1-12]
$t_{1/2}$ (hr)	24.0 (63)	26.4 (57)	25.1 (66)	27.0 (60)

DL：デスロラタジン
各値は、幾何平均（%CV）を表す
†　　中央値 [範囲]

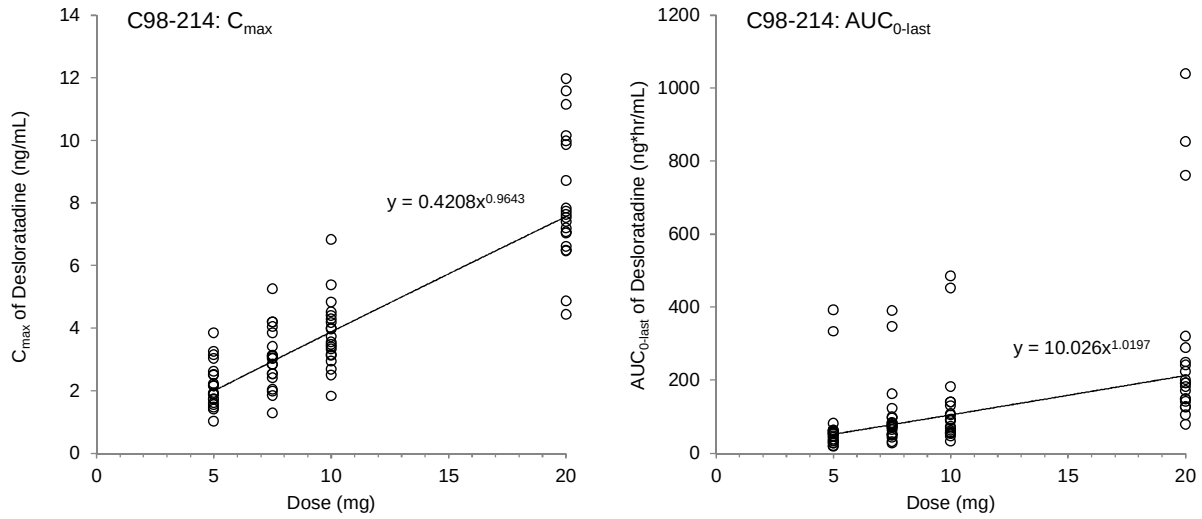


図 2.7.2: 6　　非日本人健康成人男性（N=20）にデスロラタジン 5、7.5、10 及び 20 mg を空腹時単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ と投与量との関係（クロスオーバー法に従って 4 用量を同一被験者に投与）（C98-214 試験）

2.7.2.2.1.2.4　定常状態におけるデスロラタジンとロラタジンの薬物動態の比較（P00117試験）[2.7.6.2.8 項]

本試験は、24例の非日本人健康成人（年齢：19～41歳）を対象とする、第 I 相、非盲検、無作為化、3期クロスオーバー、反復投与試験である。同一被験者にデスロラタジン5及び7.5 mg、並びに、ロラタジン10 mg をクロスオーバーデザインに従って1日1回10日間反復経口投与することにより、デスロラタジン、並びに、主代謝物である3-OH-DL 及びそのグルクロン酸抱合体の薬物動態を評価するために実施した。

Confidential

結果

非日本人健康成人にデスロラタジン5及び7.5 mg、並びに、ロラタジン10 mg をクロスオーバーデザインに従って1日1回10日間反復経口投与した際のデスロラタジン、3-OH-DL 及び3-OH-DL グルクロン酸抱合体の血漿中濃度－時間プロファイルを処置間で比較したグラフを[図2.7.2: 7]に示し、デスロラタジン及び3-OH-DL の薬物動態パラメータを[表2.7.2: 5]に要約する。

トラフ値に基づく解析の結果から、デスロラタジン、3-OH-DL 及びそのグルクロン酸抱合体のいずれについても10日目までに定常状態に到達することが示された。デスロラタジンの5 mg から7.5 mg への用量増加（50%）に伴い、デスロラタジン、3-OH-DL 及びそのグルクロン酸抱合体の曝露量（AUC 及び C_{max}）は、約50%上昇した。

ロラタジン10 mg に対するデスロラタジン5 mg の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ に基づく相対的バイオアベイラビリティ（幾何平均比及び90%信頼区間）は、デスロラタジン、3-OH-DL 及び3-OH-DL のグルクロン酸抱合体について、それぞれ0.95（0.91-1.00）、1.00（0.95-1.05）及び1.02（0.97-1.07）であり、概して類似していた。一方、デスロラタジン7.5 mg 投与時のデスロラタジンのバイオアベイラビリティは、ロラタジン10 mg 投与時のデスロラタジンのバイオアベイラビリティより明らかに高く、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ に基づく相対的バイオアベイラビリティ（幾何平均比及び90%信頼区間）は、デスロラタジン、3-OH-DL 及び3-OH-DL のグルクロン酸抱合体について、それぞれ1.41（1.35-1.47）、1.47（1.40-1.55）及び1.53（1.46-1.60）であった。

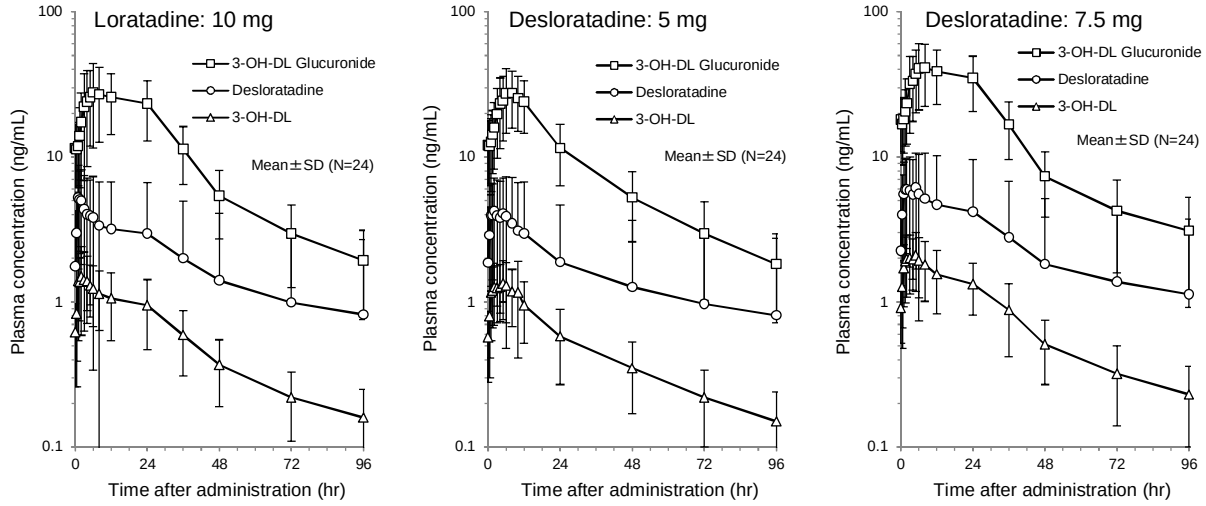


図 2.7.2: 7　　非日本人健康成人にデスロラタジン 5 及び 7.5 mg、並びに、ロラタジン 10 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した際のデスロラタジン、3-OH-DL 及び 3-OH-DL グルクロン酸抱合体の血漿中濃度－時間プロファイルの比較
（クロスオーバーデザインに従って 3 処方を同一被験者に投与）（P00117 試験）

Confidential

表 2.7.2: 5　　非日本人健康成人にデスロラタジン 5 及び 7.5 mg、並びに、ロラタジン 10 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した際の血漿中デスロラタジン及び 3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（P00117 試験）

薬物動態パラメータ	デスロラタジン			3-OH-DL		
	DL 5 mg (N=24)	DL 7.5 mg (N=24)	LRT 10 mg (N=24)	DL 5 mg (N=24)	DL 7.5 mg (N=24)	LRT 10 mg (N=24)
$AUC_{0-24\ hr}$ (ng·hr/mL)	50.6 (89)	75.0 (86)	53.1 (90)	20.1 (71)	29.9 (74)	20.4 (74)
C_{max} (ng/mL)	4.02 (66)	5.97 (67)	5.10 (63)	1.35 (85)	1.99 (73)	1.40 (93)
T_{max} (hr) †	2.00 [1-8]	2.00 [1-10]	1.25 [1-12]	5.00 [1-12]	5.00 [0-10]	2.00 [1-10]
$t_{1/2}$ (hr)	28.1 (61)	28.2 (55)	28.2 (51)	41.2 (55)	40.6 (50)	40.6 (42)
LRT 10 mg に対する相対的バイオアベイラビリティ‡						
$AUC_{0-24\ hr}$	0.95 (0.91, 1.00)	1.41 (1.35, 1.47)	NC	1.00 (0.95, 1.05)	1.47 (1.40, 1.55)	NC
C_{max}	0.79 (0.73, 0.85)	1.17 (1.09, 1.26)	NC	0.97 (0.88, 1.06)	1.42 (1.30, 1.56)	NC

DL：デスロラタジン、LRT：ロラタジン、3-OH-DL：3位水酸化デスロラタジン
各値は、幾何平均（%CV）を表す
† 中央値 [範囲]
‡ 混合効果モデルに基づく幾何平均比（90%信頼区間）
NC: 算出せず（Not calculated）

2.7.2.2.1.2.5　マスバランス試験（C98-097試験）[2.7.6.2.9 項]

本試験は、6例の非日本人健康成人男性（年齢：31～40歳）を対象とする、第 I 相、非盲検、単回投与試験である。^{14}C 標識デスロラタジン10 mg を単回経口投与した際の^{14}C 標識デスロラタジンの吸収、代謝及び排泄の特徴を明らかにするために実施した。

結果

非日本人健康成人男性に^{14}C 標識デスロラタジン10 mg を単回経口投与した際の血漿及び全血中放射能濃度、並びに、血漿中デスロラタジン濃度の比較を[図2.7.2: 8]に示す。また、血漿、尿及び糞中代謝物組成を[表2.7.2: 6]に示す。投与放射能の平均累積排泄率（0～240時間）は、尿及び糞についてそれぞれ40.6%及び46.5%であった。血漿、尿及び糞中の代謝物プロファイルから、デスロラタジンが多くの代謝物に代謝されることが示唆された。循環血中の主要代謝物は、3-OH-DL のグルクロン酸抱合体であった。また、糞中及び尿中に排泄された主要代謝物はそれぞれ3-OH-DL 及び3-OH-DL のグルクロン酸抱合体であった。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。なお、血漿中及び排泄物中のデスロラタジン濃度が他の被験者より高く、外れ値とされた1例（被験者5）については、PM であった可能性が示唆された。また、当該被験者では、糞中への3-OH-DL 排泄量及び尿中への3-OH-DL のグルクロン酸抱合体排泄量も低値を示した。^{14}C 標識デスロラタジンを経口投与した際、液体クロマトグラフィ・質量分析法（LC-MS）により検出又は同定された代謝物は、いずれ

Confidential

も^{14}C 標識ロラタジン投与時に確認された代謝物と質的に類似しており[資料5.4: 26]、また、いずれも動物試験で確認された代謝物と質的に類似していた。

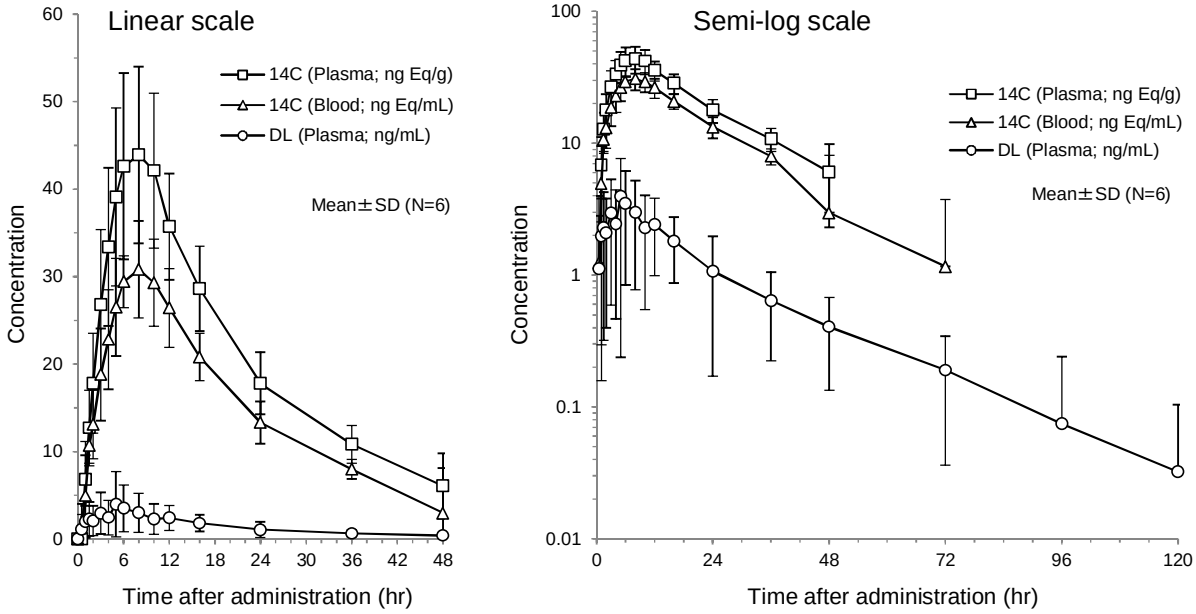


図 2.7.2: 8　　非日本人健康成人男性に ^{14}C 標識デスロラタジンの 10 mg を単回経口投与した際の血漿及び全血中放射能濃度、並びに、血漿中デスロラタジン濃度の比較（C98-097 試験）

表 2.7.2: 6　　非日本人健康成人男性に ^{14}C 標識デスロラタジンの 10 mg を単回経口投与した際の血漿、尿及び糞中代謝物組成（C98-097 試験）

主要代謝物	試料中放射能濃度比（%）			投与放射能に対する割合（%）			
	血漿			尿		糞	
	被験者1-4, 6 †			被験者1-4, 6	被験者5	被験者1-4, 6	被験者5
	3 hr	6 hr	12 hr	0-96 hr	0-240 hr	0-192 hr	0-192 hr
デスロラタジン	2.4	< 1	ND	1.7	24.7	6.7	17.2
3-OH-DL	1.3	4.2	ND	0.4	ND	28.4	1.5
3-OH-DL グルクロン酸抱合体	51.0	70.2	79.0	22.2	3.3	ND	ND
5-OH-DL	ND	< 1	ND	0.7	ND	2.6	< 1
6-OH-DL	ND	< 1	ND	1.9	ND	2.9	2.3
一水酸化代謝物のグルクロン酸抱合体	14.2 ‡	< 1	ND	1.1	ND	ND	ND
二水酸化代謝物のグルクロン酸抱合体	16.8 ‡	25.6 ‡	16.5 ‡	5.7 ‡	1.2 ‡	ND	ND

3-OH-DL: 3位水酸化デスロラタジン、5-OH-DL: 5位水酸化デスロラタジン、6-OH-DL: 6位水酸化デスロラタジン
ND: 未検出、< 1: 1%未満
† 被験者5を除く（被験者5では血漿試料中放射能が不十分であったため代謝物分析ができなかった）
‡ 複数のピークを認める

Confidential

2.7.2.2.2　薬物動態に影響を及ぼす内因性要因の検討

本項には、内因性要因（性別／人種、年齢、肝機能障害及び腎機能障害）によるデスロラタジンの薬物動態への影響について検討した7つの試験の結果を記載する。検討したすべての内因性要因に関する用量調整の必要性については、[2.7.2.3.2 項]で考察する。特に断らない限り、[2.7.2.2.2 項]に記載する薬物動態の結果は、評価可能なすべてのデータに基づくものであり、結果の集計（要約統計量の算出）に際しデスロラタジンの PM を除外していない[2.7.2.3.1.1 項]。

2.7.2.2.2.1　性別及び人種の異なる被験者を対象とした反復投与試験（C98-356試験）[2.7.6.2.10 項]

本試験は、第 I 相、非盲検、並行群間、反復投与試験である。性別及び人種の異なる48例の非日本人健康成人（年齢：19～45歳）（白人男性12例、黒人男性12例、白人女性12例、黒人女性12例）を対象にデスロラタジン7.5 mg を反復経口投与した際の薬物動態を評価するために実施した。

結果

単回投与：性別及び人種の異なる非日本人健康成人にデスロラタジン7.5 mg を単回経口投与した際、血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の C_{max} 及び AUC には中程度の被験者間変動（%CV：26%～222%）が認められた。デスロラタジン及び3-OH-DL の曝露量は概して男性より女性で高く、血漿中デスロラタジン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$について算出した幾何平均比（女性／男性）及び90%信頼区間はそれぞれ1.21（1.01-1.45）及び1.14（0.97-1.35）、血漿中3-OH-DL 濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$について算出した幾何平均比（女性／男性）及び90%信頼区間はそれぞれ1.63（1.07-2.49）及び1.24（1.08-1.43）であった。一方、人種間（黒人及び白人）の比較では、デスロラタジン及び3-OH-DL の曝露量について明らかな違いは認められず、血漿中デスロラタジン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$について算出した幾何平均比（黒人／白人）及び90%信頼区間はそれぞれ1.01（0.85-1.22）及び1.19（1.01-1.41）、血漿中3-OH-DL 濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$について算出した幾何平均比（黒人／白人）及び90%信頼区間はそれぞれ0.70（0.46-1.07）及び1.01（0.88-1.16）であった。

反復投与：単回投与時と同じ被験者にデスロラタジン7.5 mg を1日1回14日間反復経口投与した際、血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度のトラフ値に基づく解析から、11日目までに定常状態に到達することが示された。$AUC_{0\text{-}24\ hr}$に基づく累積係数（算術平均）は、デスロラタジン及び3-OH-DL についてそれぞれ1.13～1.24及び1.11～1.65の範囲であり、男女間及び人種間で類似していた。また、蓄積の程度は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。単回投与時と同様、定常状態におけるデスロラタジン及び3-OH-DL の曝露量は概して男性より女性で高く、血漿中デスロラタジン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ について算出した幾何平均比（女性／男性）及び90%信頼区間はそれぞれ1.10（0.85-1.43）及び1.03（0.75-1.40）、血漿中3-OH-DL 濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ について算出した幾何平均比（女性／男性）及び90%信頼区間はそれぞれ1.45（1.14-1.83）及び1.48（1.21-1.81）であった。一方、人種間（黒人及び白人）の比較では、デスロラタジンの曝露量が白人より黒人でやや高く、3-OH-DL の曝露量が白人より黒人でやや低い傾向が認められた。血漿

C Confidential

中デスロラタジン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ について算出した幾何平均比（黒人／白人）及び90%信頼区間はそれぞれ1.18（0.91-1.52）及び1.32（0.97-1.79）、血漿中3-OH-DL 濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ について算出した幾何平均比（黒人／白人）及び90%信頼区間はそれぞれ0.90（0.71-1.14）及び0.90（0.74-1.10）であった。

2.7.2.2.2.2　高齢者を含む健康成人を対象とした反復投与試験（P00275試験）[2.7.6.2.11 項]

本試験は、113例の非日本人健康成人（年齢：19～70歳）にデスロラタジン5 mg を反復経口投与した、第 I 相、非盲検試験である。季節性アレルギー性鼻炎に対する有効性及び安全性を評価する試験の対象患者集団と背景が類似した健康被験者集団に、デスロラタジン5 mg を反復経口投与した際のデスロラタジン及び3-OH-DL の薬物動態を評価するために実施した。

結果

薬物動態データが得られた112例（年齢：19～70歳）を年齢別に3つのグループ（19～45歳、46～64歳及び65～70歳）に分けて比較した。デスロラタジン及び3-OH-DL の薬物動態パラメータを[表2.7.2: 7]に要約する。デスロラタジンの曝露量は、2つの非高齢者グループ（19～45歳及び46～64歳）と比較して高齢者グループ（65～70歳）でやや高く、血漿中デスロラタジン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{–}24\ hr}$ は、高齢者グループでいずれも約20%高値を示した。また、高齢者グループでは、血漿中デスロラタジン濃度の $t_{1/2}$ が約30%延長した。一方、3-OH-DL については、高齢者グループで $t_{1/2}$ が約13%～20%延長したものの、曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{–}24\ hr}$）についてグループ間に明らかな違いは認められなかった。65歳未満の2つのグループ間（19～45歳及び46～64歳）では、デスロラタジン及び3-OH-DL のいずれの薬物動態パラメータについても明らかな違いは認められなかった。

表 2.7.2: 7　非日本人健康成人にデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した際の血漿中デスロラタジン及び 3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（P00275 試験）

薬物動態パラメータ		年齢：19～45歳 (N=65)	年齢：46～64歳 (N=30)	年齢：65～70歳 (N=17)
デスロラタジン				
C_{max}	(ng/mL)	3.47 (43)	3.61 (41)	4.34 (41)
T_{max}†	(hr)	3.00 [1-8]	2.00 [1-6]	2.00 [1-5]
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	(ng·hr/mL)	46.8 (55)	49.9 (43)	59.2 (50)
$t_{1/2}$	(hr)	23.5 (34)	25.9 (13)	31.0 (36)
CL/F	(L/hr)	107 (55)	100 (43)	84.4 (50)
3-OH-DL				
C_{max}	(ng/mL)	1.80 (46)	2.01 (34)	1.91 (48)
T_{max}†	(hr)	5.00 [1.5-12]	5.00 [2-8]	5.00 [1-8]
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	(ng·hr/mL)	28.9 (41)	32.7 (32)	32.4 (45)
$t_{1/2}$	(hr)	33.3 (26)	35.4 (11)	39.9 (28)

各値は、幾何平均（%CV）を表す
† 中央値 [範囲]

Confidential

2.7.2.2.2.3　小児及び成人を対象とした単回投与試験（P01228試験）[2.7.6.2.12 項]

本試験は、小児（年齢：12～17歳）及び成人（年齢：18～45歳）の非日本人健康被験者を対象とする、第 I 相、非盲検、並行群間、単回投与試験である。デスロラタジン5 mg を単回経口投与した際のデスロラタジン及び3-OH-DL の薬物動態プロファイルを小児と成人の間で比較するために実施した。なお、小児被験者は、12～17歳の1歳ごとに各4例（男女2例ずつ）、計24例を組み入れた。また、成人被験者は、20～29歳の被験者6例（男女各3例）、30～43歳の被験者6例（男女各3例）の計12例を組み入れた。

結果

小児及び成人にデスロラタジン5 mg を単回経口投与した際、血漿中デスロラタジン濃度はいずれも投与後2時間（T_{max}の中央値）に最高値を示した。小児及び成人におけるデスロラタジン及び3-OH-DL の薬物動態は、概して類似していた。小児及び成人における血漿中デスロラタジン濃度の C_{max}（幾何平均及び%CV）は、それぞれ2.27（34）及び2.18（28）ng/mL、$AUC_{0\text{-}last}$（幾何平均及び%CV）はそれぞれ48.4（41）及び53.7（54）ng·hr/mL であった。血漿中3-OH-DL 濃度の T_{max}（中央値）は、小児及び成人ともに6時間であり、C_{max}（幾何平均及び%CV）はそれぞれ0.89（33）及び0.69（87）ng/mL、$AUC_{0\text{-}last}$（幾何平均及び%CV）はそれぞれ31.1（35）及び22.9（54）ng·hr/mL であった。

2.7.2.2.2.4　肝機能障害による影響

2.7.2.2.2.4.1　肝機能障害を有する被験者を対象とした単回投与試験（C98-354試験）[2.7.6.2.13 項]

本試験は、第 I 相、非盲検、単一施設、並行群間、単回投与試験である。Child-Pugh 分類に従って3段階の重症度（軽度：Score 5～6、中等度：Score 7～9、重度：Score 10～15）に分類された肝機能障害を有する被験者（各4例）、並びに、肝機能が正常な健康成人（8例）を対象として、デスロラタジン7.5 mg を空腹時に単回経口投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価するために実施した。

結果

肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.2: 8]に要約する。肝機能が正常な健康被験者と比較して肝機能障害を有する被験者では、デスロラタジンの曝露量が概して高く、$t_{1/2}$は延長していた。しかしながら、肝機能障害を有する被験者内で比較した場合、デスロラタジンの曝露量（AUC 及び C_{max}）に肝機能障害の重症度に応じた一定の傾向は認められなかった。

軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者、並びに、肝機能が正常な健康被験者におけるデスロラタジンの C_{max}（幾何平均）はそれぞれ5.07、6.48、5.90及び2.89 ng/mL、$AUC_{0\text{–}\infty}$（幾何平均）はそれぞれ312、245、345及び120 ng·hr/mL であった。対応する3-OH-DL の C_{max}（幾何

C Confidential

平均）はそれぞれ0.161、0.590、0.194及び0.506 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$（幾何平均）はそれぞれ27.9、41.4、35.6及び21.3 ng·hr/mL であった。

表 2.7.2: 8　　肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な健康被験者にデスロラタジン 7.5 mg を単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン及び 3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（C98-354 試験）

肝機能障害の程度	N	デスロラタジン						3-OH-DL				
		T_{max}† (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL) 0-last	AUC (ng·hr/mL) 0-∞	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	T_{max}† (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL) 0-last	AUC (ng·hr/mL) 0-∞	$t_{1/2}$ (hr)
正常（健康成人）	8	5.00 [4-8]	2.89 (23)	110 (104)	120 (123)	43.4 (80)	62.3 (123)	5.00 [4-72]	0.506 (209)	13.5 (244)	21.3 (120)	40.3 (43)
軽度 (5-6)‡	4	6.75 [1-24]	5.07 (19)	269 (87)	312 (110)	68.7 (63)	24.0 (110)	6.00 [5-24]	0.161 (240)	1.44 (102176)	27.9 (4)	65.4 (30)
中等度 (7-9)‡	4	1.75 [1-2]	6.48 (52)	230 (19)	245 (19)	60.3 (10)	30.6 (19)	4.50 [4-5]	0.590 (71)	34.8 (25)	41.4 (17)	89.6 (23)
重度 (10-15)‡	4	1.75 [1-5]	5.90 (40)	316 (57)	345 (55)	62.3 (27)	21.7 (55)	5.50 [5-96]	0.194 (66)	24.5 (42)	35.6 (16)	122 (68)

各値は、幾何平均（%CV）を表す
† 中央値 [範囲]
‡ Child-Pugh スコア

2.7.2.2.2.4.2　肝機能障害を有する被験者を対象とした反復投与試験（P00272試験）[2.7.6.2.14 項]

本試験は、第 I 相、非盲検、並行群間、反復投与試験である。Child-Pugh 分類に従って中等度（Score 7～9）に分類された肝機能障害を有する被験者（12例）及び肝機能が正常な健康被験者（9例）を対象として、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安全性、忍容性及び薬物動態を評価するために実施した。

結果

中等度肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回10日間反復経口投与した際の10日目における血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.2: 9]に要約する。血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度のトラフ値に基づく評価から、中等度肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な健康被験者のいずれにおいても8日目までに定常状態に到達することが示唆された。中等度肝機能障害を有する被験者で10日目に得られた血漿中デスロラタジン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、肝機能が正常な健康被験者と比較していずれも約40%高値を示した。また、中等度肝機能障害を有する被験者で10日目に得られた血漿中3-OH-DL 濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、肝機能が正常な健康被験者と比較してそれぞれ約50%及び60%高値を示した。しかしながら、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ には大きな被験者間変動（%CV）が認められた（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ についてそれぞれ53%～180%及び45%～147%）。

デスロラタジンの血漿蛋白結合は肝機能障害による影響を受けず、中等度肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な健康被験者における血漿蛋白結合率（算術平均）はそれぞれ84.2%及

Confidential

び85.1%であった。同様に、3-OH-DL の血漿蛋白結合率にも肝機能障害による影響は認められず、血漿蛋白結合率（算術平均）は、中等度肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な健康被験者でそれぞれ89.7%及び87.8%であった。

表 2.7.2: 9　　中等度肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な健康被験者にデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した際の 10 日目における血漿中デスロラタジン及び 3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（P00272 試験）

肝機能障害の程度	N	デスロラタジン						3-OH-DL				
		T_{max}† (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL) 0-24hr	AUC (ng·hr/mL) 0-last	$t_{1/2}$ (hr)	CLss/F (L/hr)	T_{max}† (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL) 0-24hr	AUC (ng·hr/mL) 0-last	$t_{1/2}$ (hr)
正常（健康成人）	9	6.00 [1.5-8]	5.31 (76)	84.1 (113)	201 (192)	44.8 (60)	59.4 (113)	6.00 [1.5-8]	0.759 (180)	13.2 (147)	35.9 (103)	70.7 (85)
中等度 (7-9)‡	12	4.50 [0.5-12]	7.31 (43)	120 (41)	309 (56)	46.7 (24)	41.7 (41)	5.00 [2-12]	1.16 (53)	21.5 (45)	65.0 (40)	73.1 (46)

各値は、幾何平均（%CV）を表す
† 中央値 [範囲]
‡ Child-Pugh スコア

2.7.2.2.2.5　腎機能障害による影響

2.7.2.2.2.5.1　腎機能障害を有する被験者を対象とした単回投与試験（C98-355試験）[2.7.6.2.15 項]

本試験は、第 I 相、非盲検、並行群間、単回投与試験である。24時間蓄尿法で測定したクレアチニンクリアランス（CLcr）に従って3段階（軽度：51～80 mL/min/1.73 m^2、中等度：30～50 mL/min/1.73 m^2、重度：30 mL/min/1.73 m^2未満）に分類された重症度の異なる慢性腎機能障害を有する被験者（6～7例）及び血液透析を受けている末期腎不全患者（6例）、並びに、腎機能が正常な健康被験者（12例）を対象として、デスロラタジン7.5 mg を空腹時に単回経口投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価するために実施した。

結果

腎機能障害を有する被験者及び腎機能が正常な健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.2: 10]に要約する。腎機能障害を有する被験者におけるデスロラタジンの CL/F は、腎機能が正常な健康被験者と比べて少なくとも50%低値を示したが、個別データの分布には広範な重なりが認められた。腎機能障害を有する被験者におけるデスロラタジンの AUC 及び C_{max} は、いずれも腎機能が正常な健康被験者より高値を示した。軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者、並びに、腎機能が正常な健康被験者におけるデスロラタジンの C_{max}（幾何平均）はそれぞれ4.35、4.97、6.08及び3.50 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$（幾何平均）はそれぞれ153、146、150及び61.5 ng·hr/mL であった。対応する3-OH-DL の C_{max}（幾何平均）はそれぞれ0.823、1.32、1.71及び1.58 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$（幾何平均）はそれぞれ28.7、51.0、65.3及び42.4 ng·hr/mL であった。軽度、中等度及び重度の腎機能

Confidential

障害を有する被験者の間で比較した場合、デスロラタジンの $t_{1/2}$に腎機能障害の重症度に応じた明らかな違いは認められなかった。しかしながら、腎機能が正常な健康被験者との比較では、デスロラタジンの $t_{1/2}$は腎機能障害を有する被験者で60%～90%延長した。

デスロラタジンは血液透析によってほとんど除去されず、末期腎不全患者にデスロラタジンの7.5 mg を単回投与後4-8時間に実施した血液透析による除去率は、投与量の約0.3%（算術平均）にすぎなかった。この結果は、血液透析中の血漿中薬物濃度－時間プロファイルに動・静脈間でほとんど差が認められなかったことと一貫していた。

デスロラタジンの血漿蛋白結合は、腎機能障害による影響を受けず、腎機能障害を有する被験者及び腎機能が正常な健康被験者における血漿蛋白結合率（算術平均）はそれぞれ約81%～84%及び約83%であった。同様に、3-OH-DL の血漿蛋白結合率にも腎機能障害による影響は認められず、血漿蛋白結合率（算術平均）は腎機能障害を有する被験者及び腎機能が正常な健康被験者でそれぞれ約85%～86%及び約87%であった。

表 2.7.2: 10　腎機能障害を有する被験者及び腎機能が正常な健康被験者にデスロラタジン 7.5 mg を単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン及び 3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（C98-355 試験）

腎機能障害の程度		N	デスロラタジン						3-OH-DL				
			T_{max}† (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL) 0-last	AUC (ng·hr/mL) 0-∞	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	T_{max}† (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL) 0-last	AUC (ng·hr/mL) 0-∞	$t_{1/2}$ (hr)
正常（健康成人）(> 80)‡		12	2.00 [1-6]	3.50 (31)	59.6 (31)	61.5 (32)	19.0 (17)	122 (32)	6.00 [1.5-6]	1.58 (26)	39.2 (21)	42.4 (22)	25.4 (13)
軽度 (51-80)‡		7	6.00 [1.5-8]	4.35 (33)	129 (81)	153 (110)	30.7 (64)	49.1 (110)	6.00 [3-72]	0.823 (110)	23.3 (69)	28.7 (51)	38.3 (56)
中等度 (30-50)‡		6	4.00 [1-8]	4.97 (44)	116 (58)	146 (101)	35.3 (78)	51.3 (101)	4.50 [1-6]	1.32 (127)	38.6 (77)	51.0 (44)	41.7 (72)
重度 (< 30)‡		6	2.00 [1-6]	6.08 (22)	136 (36)	150 (40)	29.7 (18)	49.9 (40)	3.50 [2-12]	1.71 (37)	55.6 (53)	65.3 (56)	35.1 (14)
透析患者	第1期§	6	3.00 [1-4]	5.32 (47)	110 (36)	128 (39)	24.9 (32)	58.7 (39)	3.00 [1.5-6]	1.28 (55)	32.0 (43)	42.4 (35)	36.0 (28)
	第2期§		4.00 [2-4.5]	4.68 (26)	91.1 (32)	113 (40)	31.3 (26)	66.2 (40)	3.00 [1.5-7]	1.20 (47)	29.7 (35)	41.1 (33)	40.6 (14)

各値は、幾何平均（%CV）を表す
† 中央値 [範囲]
‡ クレアチニンクリアランス（mL/min/1.73 m^2）
§ 第1期：透析を実施せず、第2期：4時間の透析を実施

2.7.2.2.2.5.2　腎機能障害を有する被験者を対象とした反復投与試験（P03312試験）[2.7.6.2.16項]

本試験は、第Ⅰ相、非盲検、反復投与試験である。CLcr（24時間蓄尿法で測定）に従って3段階（軽度 : 51～80 mL/min/1.73 m^2、中等度 : 30～50 mL/min/1.73 m^2、重度 : 10～29 mL/min/1.73 m^2）に分類された重症度の異なる慢性腎機能障害を有する被験者（各6例）及び腎機能が正常な健康成人（9例）を対象として、デスロラタジン5 mg を1日1回14日間反復経口投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価するために実施した。

Confidential

結果

腎機能障害を有する被験者及び腎機能が正常な健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回14日間反復経口投与した際の14日目における血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.2: 11]に要約する。腎機能障害を有する被験者及び腎機能が正常な健康被験者のいずれにおいても、血漿中デスロラタジン濃度は、11日目までに定常状態に到達した。

デスロラタジンの曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び C_{max}）については、CLcr の低下に伴う上昇が認められた。腎機能が正常な健康被験者に対する軽度、中等度及び重度腎機能障害を有する被験者の幾何平均比及び対応する90%信頼区間は、デスロラタジンの C_{max} についてそれぞれ1.46（0.92-2.33）、2.06（1.29-3.29）及び2.57（1.61-4.09）、デスロラタジンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ についてそれぞれ1.32（0.74-2.35）、2.10（1.18-3.76）及び2.64（1.48-4.71）であった。

3-OH-DL の曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び C_{max}）については、軽度及び重度腎機能障害を有する被験者における値が、腎機能が正常な健康被験者と比べて約50%高値を示したが、中等度腎機能障害を有する被験者では、腎機能が正常な健康被験者と比べて35%～40%低値を示した。腎機能が正常な健康被験者に対する軽度、中等度及び重度腎機能障害を有する被験者の幾何平均比及び対応する90%信頼区間は、3-OH-DL の C_{max} についてそれぞれ1.69（0.95-3.02）、0.653（0.37-1.17）及び1.43（0.80-2.56）、3-OH-DL の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ についてそれぞれ1.56（0.88-2.75）、0.617（0.35-1.09）及び1.55（0.88-2.74）であった。

表 2.7.2: 11　腎機能障害を有する被験者及び腎機能が正常な健康被験者にデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した際の 14 日目における血漿中デスロラタジン及び 3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（P03312 試験）

腎機能障害の程度	N	デスロラタジン				3-OH-DL		
		T_{max} † (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	CLss/F (L/hr)	T_{max} † (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)
正常（健康成人）(> 80) ‡	9	3.00 [1.5-8]	2.96 (50)	45.5 (61)	110 (61)	5.00 [1.5-8]	1.33 (44)	23.2 (44)
軽度 (51-80) ‡	6	3.50 [1.5-5]	4.33 (21)	59.9 (28)	83.4 (28)	5.00 [2-8]	2.24 (24)	36.1 (24)
中等度 (30-50) ‡	6	3.00 [1.5-12]	6.11 (73)	95.8 (104)	52.2 (104)	4.00 [3-12]	0.866 (140)	14.3 (139)
重度 (10-29) ‡	6	1.75 [1.5-5]	7.61 (70)	120 (89)	41.6 (89)	3.00 [1.5-5]	1.90 (78)	35.9 (71)

各値は、幾何平均（%CV）を表す
† 中央値 [範囲]
‡ クレアチニンクリアランス（mL/min/1.73 m^2）

Confidential

2.7.2.2.3　薬物動態に影響を及ぼす外因性要因の検討（薬物相互作用）

デスロラタジンの臨床薬物相互作用試験として、非日本人健康成人を対象とする7つの海外試験を実施した。試験一覧及び結果の要約をそれぞれ[表2.7.2: 12]及び[表2.7.2: 27]に示す。ケトコナゾール併用試験2試験（C98-352試験及び P01429試験）、エリスロマイシン併用試験（C98-353試験）、並びに、GFJ の影響を検討した試験（P01380試験）は、クロスオーバーデザインで実施した。アジスロマイシン（P01381試験）、フルオキセチン（P01378試験）及びシメチジン（P01868試験）との各併用試験は、それぞれ並行群間比較法で実施した。

表 2.7.2: 12　デスロラタジンの臨床薬物相互作用試験一覧

試験番号	試験デザイン	併用薬 投与量（投与期間）	被験薬／対照薬 投与量（投与期間）
P01429	反復投与 非盲検 3期クロスオーバー	ケトコナゾール 400 mg 1日1回（Days 8-12）	デスロラタジン 5 mg 1日1回（Days 1-12）
			フェキソフェナジン 60 mg 1日2回（Days 1-12）
			なし （ケトコナゾール単独）
C98-352	反復投与 第三者盲検 プラセボ対照 2期クロスオーバー	ケトコナゾール 200 mg 1日2回（10日間）	デスロラタジン 7.5 mg 1日1回（10日間）
		プラセボ 1日2回（10日間）	
C98-353	反復投与 第三者盲検 プラセボ対照 2期クロスオーバー	エリスロマイシン 500 mg 1日3回（10日間）	デスロラタジン 7.5 mg 1日1回（10日間）
		プラセボ 1日3回（10日間）	
P01381	反復投与 第三者盲検 プラセボ対照 並行群間比較	アジスロマイシン 500 mg 単回（Day 3） 250 mg 1日1回（Days 4-7）	デスロラタジン 5 mg 1日1回（Days 1-7）
			フェキソフェナジン 60 mg 1日2回（Days 1-7）
			プラセボ 1日1回（Days 1-7）
		プラセボ 1日1回（Day 3-7）	デスロラタジン 5 mg 1日1回（Days 1-7）
			フェキソフェナジン 60 mg 1日2回（Days 1-7）
P01378	反復投与 第三者盲検 プラセボ対照 並行群間比較	フルオキセチン 20 mg 1日1回（Days 6-35）	デスロラタジン 5 mg 単回（Day 1） 5 mg 1日1回（Days 29-35）
			プラセボ 単回（Day 1） 1日1回（Days 29-35）
		プラセボ 1日1回（Days 6-35）	デスロラタジン 5 mg 単回（Day 1） 5 mg 1日1回（Days 29-35）
P01868	反復投与 非盲検 並行群間比較	シメチジン 600 mg 1日2回（Days 3-17）	デスロラタジン 5 mg 単回（Day 1） 5 mg 1日1回（Days 3-17）
		なし (デスロラタジン単独)	
P01380	単回投与 非盲検 4期クロスオーバー	グレープフルーツジュース （摂取／非摂取）	デスロラタジン 5 mg 単回
			フェキソフェナジン 60 mg 単回

Confidential

なお、2つのケトコナゾール併用試験の一方（C98-352試験）では、被験者24例中10例が PM と判定された。また、もう1つのケトコナゾール併用試験（P01429試験）及びエリスロマイシン併用試験（C98-353試験）でも、それぞれ薬物動態を評価した31例中1例及び24例中1例が PM と判定された。しかしながら、いずれの試験もクロスオーバーデザインであったことから、薬物相互作用の評価への影響はないと考えられた。並行群間比較法で実施した3試験（P01381試験、P01378試験及び P01868試験）並びに GFJ の影響を検討した試験（P01380試験）については、参加した被験者の中に PM は含まれなかった。

2.7.2.2.3.1　デスロラタジンの薬物動態に及ぼすケトコナゾールの影響－高用量試験（C98-352試験）[2.7.6.2.17 項]

本試験は、第 I 相、第三者盲検（治験薬を割り付けた薬剤師は非盲検、被験者及び治験責任医師は盲検）、無作為化、2期クロスオーバー、プラセボ対照、反復投与試験である。24例の非日本人健康被験者（年齢：19～50歳）を対象として、デスロラタジン7.5 mg 1日1回反復投与時の薬物動態及び薬力学的作用（心電図）に及ぼすケトコナゾール（CYP3A4阻害剤）200 mg 1日2回反復併用投与の影響を評価するために実施した。なお、薬力学的作用（心電図）に関する評価結果については[2.7.6.2.17 項]を参照すること。

結果

非日本人健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を1日1回及びケトコナゾール200 mg 又はプラセボを1日2回、10日間反復併用投与した。その結果、10日目における血漿中デスロラタジン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ について算出したプラセボ併用（デスロラタジン単独）に対するケトコナゾール併用の幾何平均比（併用／非併用）及び90%信頼区間は、それぞれ1.29（1.06-1.56）及び1.21（1.01-1.45）であった。また、10日目における血漿中3-OH-DL 濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ について算出したプラセボ併用（デスロラタジン単独）に対するケトコナゾール併用の幾何平均比（併用／非併用）及び90%信頼区間は、それぞれ1.77（1.27-2.47）及び2.10（1.63-2.70）であった。

2.7.2.2.3.2　デスロラタジンの薬物動態に及ぼすケトコナゾールの影響－低用量試験（P01429試験）[2.7.6.2.18 項]

本試験は、第 I 相、非盲検、無作為化、3期クロスオーバー、反復投与試験である。33例の非日本人健康被験者（年齢：19～44歳）を対象として、デスロラタジン5 mg 1日1回又はフェキソフェナジン60 mg 1日2回反復投与時の薬物動態及び薬力学的作用（心電図）に及ぼすケトコナゾール（CYP3A4阻害剤）400 mg 1日1回反復併用投与の影響を評価するために実施した。なお、薬力学的作用（心電図）に関する評価結果及びフェキソフェナジンの薬物動態に関する評価結果は[2.7.6.2.18 項]を参照すること。

結果

非日本人健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回12日間反復経口投与し、8日目からケトコ

C Confidential

ナゾール400 mg を1日1回5日間反復経口投与にて併用した。その結果、血漿中デスロラタジン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ について算出した7日目（デスロラタジン単独）に対する8日目（デスロラタジン＋ケトコナゾール単回）の幾何平均比（併用／非併用）及び90%信頼区間は、それぞれ1.38（1.27-1.50）及び1.43（1.33-1.53）であり、7日目（デスロラタジン単独）に対する12日目（デスロラタジン＋ケトコナゾール反復）の幾何平均比（併用／非併用）及び90%信頼区間は、それぞれ1.56（1.43-1.70）及び1.67（1.56-1.80）であった。また、血漿中3-OH-DL 濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ について算出した7日目（デスロラタジン単独）に対する8日目（デスロラタジン＋ケトコナゾール単回）の幾何平均比（併用／非併用）及び90%信頼区間は、それぞれ1.29（1.20-1.38）及び1.29（1.22-1.37）であり、7日目（デスロラタジン単独）に対する12日目（デスロラタジン＋ケトコナゾール反復）の幾何平均比（併用／非併用）及び90%信頼区間は、それぞれ1.59（1.48-1.71）及び1.68（1.58-1.78）であった。

2.7.2.2.3.3　デスロラタジンの薬物動態に及ぼすエリスロマイシンの影響（C98-353試験）[2.7.6.2.19 項]

本試験は、第Ⅰ相、第三者盲検（治験薬を割り付けた薬剤師は非盲検、被験者及び治験責任医師は盲検）、無作為化、プラセボ対照、2期クロスオーバー、反復投与試験である。24例の非日本人健康被験者（年齢：19～46歳）を対象として、デスロラタジン7.5 mg 1日1回反復投与時の薬物動態及び薬力学的作用（心電図）に及ぼすエリスロマイシン（CYP3A4阻害剤）500 mg 1日3回反復併用投与の影響を評価するために実施した。なお、薬力学的作用（心電図）に関する評価結果については[2.7.6.2.19 項]を参照すること。

結果

非日本人健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を1日1回及びエリスロマイシン500 mg 又はプラセボを1日3回、10日間反復併用投与した。その結果、10日目における血漿中デスロラタジン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ について算出したプラセボ併用（デスロラタジン単独）に対するエリスロマイシン併用の幾何平均比（併用／非併用）及び90%信頼区間は、それぞれ1.24（1.17-1.31）及び1.14（1.08-1.19）であった。また、10日目における血漿中3-OH-DL 濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ について算出したプラセボ併用（デスロラタジン単独）に対するエリスロマイシン併用の幾何平均比（併用／非併用）及び90%信頼区間は、それぞれ1.43（1.39-1.48）及び1.40（1.34-1.46）であった。

2.7.2.2.3.4　デスロラタジンの薬物動態に及ぼすアジスロマイシンの影響（P01381試験）[2.7.6.2.20 項]

本試験は、第Ⅰ相、第三者盲検（治験薬を割り付けた薬剤師は非盲検、被験者及び治験責任医師は盲検）、無作為化、並行群間、プラセボ対照、反復投与試験である。90例（1群18例）の非日本人健康被験者（年齢：19～46歳）を対象として、デスロラタジン5 mg 1日1回又はフェキソフェナジン60 mg 1日2回反復投与時の薬物動態及び薬力学的作用（心電図）に及ぼすアジスロマイシン250 mg（併用初日のみ500 mg）1日1回反復併用投与の影響を評価するために実施した。なお、

C Confidential

アジスロマイシンは、CYP3A4の阻害作用を有することが知られているエリスロマイシンと同じマクロライド系抗生物質である。薬力学的作用（心電図）に関する評価結果及びフェキソフェナジンの薬物動態に関する評価結果は[2.7.6.2.20 項]を参照すること。

アジスロマイシン併用群には、デスロラタジン5 mg を1日1回7日間反復経口投与し、アジスロマイシン500 mg（3日目）又は250 mg（4～7日）を1日1回5日間反復経口投与にて併用した。プラセボ併用群には、デスロラタジン5 mg を1日1回7日間反復経口投与し、3～7日目にプラセボを1日1回5日間反復経口投与した。得られた血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度について、2つの群間で比較した。

結果

定常状態（7日目）における血漿中デスロラタジン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ について算出したプラセボ併用群（デスロラタジン単独）に対するアジスロマイシン併用群（デスロラタジン＋アジスロマイシン）の幾何平均比（併用／非併用）及び90%信頼区間は、それぞれ1.15（0.92-1.44）及び1.05（0.82-1.34）であった。また、定常状態（7日目）における血漿中3-OH-DL 濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ について算出したプラセボ併用群（デスロラタジン単独）に対するアジスロマイシン併用群（デスロラタジン＋アジスロマイシン）の幾何平均比（併用／非併用）及び90%信頼区間は、それぞれ1.15（0.98-1.36）及び1.04（0.88-1.22）であった。

2.7.2.2.3.5　デスロラタジンとフルオキセチンとの双方向薬物動態学的相互作用試験（P01378試験）[2.7.6.2.21 項]

本試験は、第Ⅰ相、第三者盲検（治験薬を割り付けた薬剤師は非盲検、被験者及び治験責任医師は盲検）、無作為化、並行群間、反復投与試験である。54例（1群18例）の非日本人健康被験者（年齢：22～49歳）を対象として、デスロラタジン5 mg 1日1回反復投与時の薬物動態及び薬力学的作用（心電図）に及ぼすフルオキセチン（CYP2D6阻害剤）20 mg 1日1回反復併用投与の影響を評価するために実施した。また、フルオキセチン及び代謝物であるノルフルオキセチンの薬物動態に及ぼすデスロラタジン併用の影響についても併せて評価した。なお、薬力学的作用（心電図）に関する評価結果については[2.7.6.2.21 項]を参照すること。

デスロラタジン＋フルオキセチン併用群には、デスロラタジン5 mg を単回投与後（1日目）、6～35日目にフルオキセチン20 mg を1日1回反復投与し、29～35日目にデスロラタジン5 mg を1日1回反復投与した。デスロラタジン＋プラセボ併用群には、デスロラタジン5 mg を単回投与後（1日目）、6～35日目にプラセボを1日1回反復投与し、29～35日目にデスロラタジン5 mg を1日1回反復投与した。フルオキセチン＋プラセボ併用群には、プラセボを単回投与後（1日目）、6～35日目にフルオキセチン20 mg を1日1回反復投与し、29～35日目にプラセボを1日1回反復投与した。

結果

デスロラタジン＋フルオキセチン併用群とデスロラタジン＋プラセボ併用群の間で定常状態（35日目）におけるデスロラタジン及び3-OH-DL の薬物動態を比較したところ、血漿中デスロラ

Confidential

タジン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ について算出したプラセボ併用群（デスロラタジン単独）に対するフルオキセチン併用群（デスロラタジン＋フルオキセチン）の幾何平均比（併用／非併用）及び90%信頼区間はそれぞれ1.15（0.95-1.39）及び1.00（0.82-1.23）、血漿中3-OH-DL 濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ について算出したプラセボ併用群（デスロラタジン単独）に対するフルオキセチン併用群（デスロラタジン＋フルオキセチン）の幾何平均比（併用／非併用）及び90%信頼区間はそれぞれ1.17（1.00-1.36）及び1.13（0.96-1.32）であった。

一方、デスロラタジン＋フルオキセチン併用群とフルオキセチン＋プラセボ併用群の間で定常状態（35日目）におけるフルオキセチン及びノルフルオキセチンの薬物動態を比較したところ、血漿中フルオキセチン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ について算出したプラセボ併用群（フルオキセチン単独）に対するデスロラタジン併用群（デスロラタジン＋フルオキセチン）の幾何平均比（併用／非併用）及び90%信頼区間は、それぞれ0.91（0.72-1.15）及び0.89（0.69-1.13）、血漿中ノルフルオキセチン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ について算出したプラセボ併用群（フルオキセチン単独）に対するデスロラタジン併用群（デスロラタジン＋フルオキセチン）の幾何平均比（併用／非併用）及び90%信頼区間はそれぞれ1.22（1.07-1.39）及び1.18（1.01-1.36）であった。

2.7.2.2.3.6　デスロラタジンの薬物動態に及ぼすシメチジンの影響（P01868試験）[2.7.6.2.22 項]

本試験は、第 I 相、非盲検、無作為化、並行群間、反復投与試験である。36例（1群18例）の非日本人健康被験者（年齢：22～45歳）を対象として、デスロラタジン5 mg 1日1回反復投与時の薬物動態及び薬力学的作用（心電図）に及ぼすシメチジン（主に CYP2D6及び3A4の阻害剤）600 mg 1日2回反復併用投与の影響を評価するために実施した。なお、薬力学的作用（心電図）に関する評価結果については[2.7.6.2.22 項]を参照すること。

シメチジン併用群には、デスロラタジン5 mg を単回投与後（1日目）、3～17日目にデスロラタジン5 mg 1日1回とシメチジン600 mg 1日2回を反復併用投与した。デスロラタジン単独群には、デスロラタジン5 mg を単回投与後（1日目）、3～17日目にデスロラタジン5 mg を1日1回反復投与した。得られた血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度について、2つの群間で比較した。

結果

定常状態（17日目）における血漿中デスロラタジン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ について算出したデスロラタジン単独群に対するシメチジン併用群（デスロラタジン＋シメチジン）の幾何平均比（併用／非併用）及び90%信頼区間は、それぞれ1.12（0.86-1.45）及び1.19（0.88-1.61）、血漿中3-OH-DL 濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ について算出したデスロラタジン単独群に対するシメチジン併用群（デスロラタジン＋シメチジン）の幾何平均比（併用／非併用）及び90%信頼区間はそれぞれ0.888（0.73-1.07）及び0.972（0.81-1.16）であった。

C Confidential

2.7.2.2.3.7　デスロラタジンの薬物動態に及ぼすグレープフルーツジュースの影響（P01380試験）[2.7.6.2.23 項]

本試験は、第Ⅰ相、非盲検、無作為化、4期クロスオーバー、単回投与試験である。24例の非日本人健康被験者（年齢：19～44歳）を対象として、GFJ の摂取又は非摂取下でデスロラタジン5 mg 又はフェキソフェナジン60 mg を単回投与した際のバイオアベイラビリティに及ぼす GFJ の影響を評価するために実施した。なお、フェキソフェナジンに関する評価結果は[2.7.6.2.23 項]を参照すること。

結果

非日本人健康被験者（完了23例）に GFJ 摂取又は非摂取下でデスロラタジン5 mg を単回経口投与した際、血漿中デスロラタジン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ について算出した GFJ 非摂取時に対する GFJ 摂取時の幾何平均比（摂取／非摂取）及び90%信頼区間は、それぞれ1.07（1.00-1.15）及び1.09（1.04-1.14）、血漿中3-OH-DL 濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ について算出した GFJ 非摂取時に対する GFJ 摂取時の幾何平均比（摂取／非摂取）及び90%信頼区間は、それぞれ1.05（1.00-1.11）及び1.05（0.99-1.10）であった。

2.7.2.2.4　薬力学及び安全性を検討する試験

2.7.2.2.4.1　健康被験者を対象としたヒスタミン誘発性の膨疹及び発赤反応に対する抑制効果評価試験（P01196試験）[2.7.6.2.24 項]

本試験は、第Ⅰ相、健康被験者対象、第三者盲検（治験実施医療機関の薬剤師が治験薬の割付を行うが、被験者及び治験責任医師は盲検下で本試験を実施）、無作為化、並行群間、プラセボ対照、反復投与試験であり、デスロラタジン5 mg 又はプラセボを投与したときのヒスタミン誘発性膨疹及び発赤に対するデスロラタジンの抑制効果を評価するために実施した。被験者28例をデスロラタジン5 mg 又はプラセボのいずれかに14例ずつ割り付けた。皮膚プリック法にてヒスタミンを塗布し、塗布後10分の膨疹面積の測定並びにヒスタミン塗布直前、塗布後5及び10分のレーザードップラー血流計を用いた皮膚血流の測定により、ヒスタミンの反応を評価した。

結果

健康被験者にデスロラタジン5 mg 又はプラセボを1日1回28日間反復経口投与した際のヒスタミン誘発性膨疹面積の最小値のベースラインからの平均変化量の差を[表2.7.2: 13]に示した。ヒスタミン誘発性膨疹面積の最小値のベースラインからの変化量は、すべての測定日（1、7、14、21及び28日目）でデスロラタジン5 mg 群の方がプラセボ群よりも有意に小さかった（$P \leq 0.05$）。ヒスタミン誘発性膨疹面積の最小値は、試験期間を通してデスロラタジン5 mg 群で大きく変化することはなかったことから、28日間の投与期間にわたりタキフィラキシーが発現しないことが示された。

Confidential

表 2.7.2: 13　健康被験者にデスロラタジン 5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間反復経口投与した際のヒスタミン誘発性膨疹面積の最小値のベースラインからの平均変化量の差（P01196 試験）

	1日目	7日目	14日目	21日目	28日目
最小二乗平均の差†	-9.5	-11.07	-10.43	-12.01	-12.49
95%信頼区間	(-18.99, -0.01)	(-20.79, -1.35)	(-19.09, -1.77)	(-22.23, -1.80)	(-23.3, -1.66)
P 値	0.05	0.027	0.02	0.023	0.026
† デスロラタジン5mg－プラセボ					

[資料5.3.4.1.1: P01196]の Table 7より引用

デスロラタジン5 mg 群のほとんどの被験者で発赤反応に対する強い抑制効果が認められ、発赤反応は、治験実施計画書で規定していた発赤面積の変化量での評価が困難であったため、発赤反応の有無によるカテゴリーデータとして評価した。発赤反応の有無を[表2.7.2: 14]に示す。その結果、デスロラタジン5 mg 群では、7、14、21及び28日目の発赤反応を抑制する効果はプラセボ群よりも高かった（P≤0.013）。

表 2.7.2: 14　健康被験者にデスロラタジン 5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間反復経口投与した際の発赤反応の有無（P01196 試験）

被験者数	1日目		7日目		14日目		21日目		28日目	
	DL	PBO	DL	PBO	DL	PBO	DL	PBO	DL	PBO
発赤：なし	4	3	13	6	14	7	13	2	13	5
発赤：あり	10	11	1	8	0	7	1	10	0	6
Fisher の直接確率法による検定	P=1.0		P=0.013		P=0.006		P<0.001		P=0.003	
DL：デスロラタジン、PBO：プラセボ										

[資料5.3.4.1.1: P01196]の Table 8より引用

レーザードップラー血流計で測定した膨疹部位の血流は、14日目の投与後1時間の時点（P=0.013）を除き、いずれの時点でもデスロラタジン5 mg 群とプラセボ群に差は認められなかった。ヒスタミン誘発性の発赤部位の血流増加については、試験期間中の30の評価時点中16時点でデスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の間に統計的に有意な差（P<0.05）が認められ、全評価時点でデスロラタジン5 mg による発赤部位の血流増加の抑制傾向が見られた。

2.7.2.2.4.2　アレルギー症状を有する被験者対象とした膨疹及び発赤反応に対する抑制効果評価試験（P01426試験）[2.7.6.2.25 項]

本試験は、第 I 相、アレルギー症状を有する被験者にデスロラタジンを投与した、非盲検、長期反復投与試験であり、デスロラタジン5 mg を180日間投与したときのヒスタミン又はアレルゲン誘発性膨疹及び発赤反応に対する抑制効果を評価するために実施した。被験者30例にデスロラ

C Confidential

タジン5 mg を1日1回180日間投与した。アレルギー症状を有する被験者に対し、皮膚プリック法にてヒスタミン又はアレルゲンを塗布し、膨疹及び発赤を誘発した。スクリーニング時、-1日目（ベースライン）、1日目（投与前）及びトラフ血漿中薬物濃度の評価日（30、60、90、120、150及び180日目）に、膨疹及び発赤の面積を測定して評価した。膨疹及び発赤の面積測定はいずれも皮膚プリック法による塗布後15分に実施した。

結果

アレルギー症状を有する被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回180日間投与した際の180日目及び終了時のヒスタミン又はアレルゲン誘発性膨疹及び発赤の面積のベースラインからの変化量の要約を[表2.7.2: 15]に示す。

アレルギー症状を有する被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回180日間投与した際、治験薬投与開始後30～180日目まで、ヒスタミン誘発性膨疹の面積のベースラインからの変化量の95%信頼区間の上限が0未満であったことから、投与後の初回評価日であった30日目以降に膨疹面積が継続的に抑制されたことが示され、アレルゲン誘発性膨疹面積についても同様に継続的な抑制が見られた。

ヒスタミン又はアレルゲン誘発性発赤面積も、膨疹の結果と同様であった。治験薬投与開始後30～180日目まで、ヒスタミン又はアレルゲン誘発性発赤面積のベースラインからの変化量の95%信頼区間の上限が0未満であったことから、投与後の初回評価日であった30日目以降に発赤面積が継続的に抑制されたことが示された。

表 2.7.2: 15　アレルギー症状を有する被験者にデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 180 日間投与した際の 180 日目及び終了時のヒスタミン又はアレルゲン誘発性膨疹及び発赤面積のベースラインからの変化量（P01426 試験）

		ヒスタミン誘発性膨疹		ヒスタミン誘発性発赤	
来所	N	算術平均 †	95%信頼区間	算術平均 †	95%信頼区間
ベースライン	30	51.13	(43.00, 59.27)	830.07	(716.83, 943.31)
180日目	26	-20.96	(-31.70, -10.22)	-592.9	(-759.4, -426.4)
終了時 ‡	30	-19.37	(-28.84, -9.89)	-602.3	(-746.5, -458.1)
最小値 §	30	-38.50	(-46.60, -30.40)	-739.1	(-850.2, -628.1)
最大値 ‖	30	-4.17	(-14.49, 6.16)	-307.8	(-451.5, –164.0)
		アレルゲン誘発性膨疹		アレルゲン誘発性発赤	
ベースライン	30	26.97	(20.57, 33.36)	376.47	(291.42, 461.51)
180日目	26	-9.46	(-17.64, -1.28)	-352.4	(-449.1, -255.8)
終了時 ‡	30	-8.53	(-15.62, -1.44)	-330.0	(-421.0, -238.9)
最小値 §	30	-20.00	(-25.98, -14.02)	-368.2	(-452.3, -284.1)
最大値 ‖	30	-0.63	(-8.13, 6.86)	-256.1	(-341.4, -170.8)

† 面積の平均、mm^2
‡ 終了時は、ベースライン以降（1日目の投与前から）に測定されたすべてのデータの最終観察データを示す。
§ 最小値は、投与後に測定されたすべてのデータの最小面積を示す。
‖ 最大値は、投与後に測定されたすべてのデータの最大面積を示す。

[資料5.3.4.1.2: P01426]の Table 9、Table 10、Table 11及び Table 12より引用

C Confidential

2.7.2.2.4.3　高用量心電図試験（C98-357試験）[2.7.6.2.26 項]

本試験は、第Ⅰ相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、2期クロスオーバー、反復投与試験であり、健康被験者24例（20～48歳）にデスロラタジン45 mg（臨床推奨用量5 mg の9倍）を1日1回10日間反復経口投与した際の心電図における薬力学的影響を評価するとともに、高用量反復投与時のデスロラタジンの薬物動態プロファイル並びに安全性及び忍容性を評価するために実施した。

結果

薬力学：健康被験者にデスロラタジンの45 mg 又はプラセボを1日1回10日間反復経口投与した際、ベースライン値に対し6.5%を超える QTcB 間隔の延長は認められず、治験薬投与の中止に至る心電図所見も認められなかった。統計解析の結果、心拍数の平均変化量［(10日目の最大値) - (1日目の最大値)］では、デスロラタジン投与で心拍数の増加が認められたが、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)］は24 msec で、デスロラタジン投与とプラセボ投与で統計的に有意な差は認められなかった（P=0.09）。

薬物動態：24例の非日本人健康被験者（年齢：20～48歳）にデスロラタジン45 mg を1日1回10日間反復経口投与した際、5例の被験者では、それ以外の19例と比べ、10日目の血漿中デスロラタジン濃度が高値（C_{max}：> 100 ng/mL、AUC：> 2300 ng·hr/mL）を示し、対応する血漿中3-OH-DL 濃度が低値（C_{max}：< 2.5 ng/mL、AUC：< 48 ng·hr/mL）を示した。これらの被験者では、デスロラタジンに対する3-OH-DL の AUC 比が10%未満（0.55%～1.43%）であったことから、PM と判定された。なお、本試験では、CYP2D6及び2C19の遺伝子多型から予測された表現型とデスロラタジン及び3-OH-DL の曝露量との関係性についても探索的に評価しているが、CYP2D6及び2C19による代謝能が低いことが特定されたデスロラタジンの PM とは別の被験者2例におけるデスロラタジン及び3-OH-DL の曝露量は、いずれも他の大部分の被験者で認められた曝露量の範囲内であった。したがって、デスロラタジンから3-OH-DL への代謝にかかる PM と、CYP2D6及び2C19の遺伝子多型との間に関連はないことが示唆された。PM 以外の被験者における曝露量の範囲は、血漿中デスロラタジン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-24\ hr}$ についてそれぞれ21.8～57.6 ng/mL 及び284～838 ng·hr/mL、血漿中3-OH-DL 濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-24\ hr}$ についてそれぞれ8.79～25.4 ng/mL 及び127～365 ng·hr/mL であった。

2.7.2.2.4.4　自動車運転能力への影響評価試験（I98-552試験）[2.7.6.2.27 項]

本試験は、第Ⅱ相、二重盲検、無作為化、プラセボ及び実薬対照、ダブルダミー、単一施設、3期クロスオーバー試験であり、健康被験者18例にデスロラタジン5 mg を単回投与した際の、標準的な路上運転能力に対する投与後の短期的な影響を、プラセボ及び実薬対照のジフェンヒドラミン50 mg を単回投与した際と比較するために実施した。

主要能力評価は、標準高速道路運転テスト及び追従走行テストであった。標準高速道路運転テストでは、SDLP 及び運転速度の標準偏差を、追従走行テストでは、ブレーキ反応時間及び車間距離の標準偏差を測定した。副次能力評価は、精神運動機能検査として9つの検査（スタンフォー

C Confidential

ド眠気尺度、姿勢の不安定性検査、単語学習検査、数字符号置換検査、臨界フリッカー融合頻度、臨界不安定性追跡、分割的注意能力、構文論理思考検査及び意味的検証検査）により実施された。

結果

標準高速道路運転テストの SDLP 及び運転速度の標準偏差の平均値に、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群で差はなかった（P=0.510及び P=0.217）。一方、ジフェンヒドラミン50 mg 群では、デスロラタジン5 mg 群又はプラセボ群のいずれと比べても蛇行の動きが有意に大きかった（P<0.001）。運転速度の標準偏差の平均値は、ジフェンヒドラミン50 mg 群、デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ2.19 km/hr、1.99 km/hr 及び2.11 km/hr で同程度であったが、デスロラタジン5 mg 群はジフェンヒドラミン50 mg 群に比べ標準偏差が小さく、運転速度はデスロラタジン5 mg 群でより安定していた。追従走行テストのブレーキ反応時間の平均値は、プラセボ群及びジフェンヒドラミン50 mg 群に比べてデスロラタジン5 mg 群で有意に短かったが（プラセボ群 P=0.033及びジフェンヒドラミン50 mg 群 P=0.001）、ジフェンヒドラミン50 mg 群とプラセボ群の間に有意差はなかった。精神運動機能検査では、スタンフォード眠気尺度、分割的注意能力検査のうちのトラッキングエラー及び反応時間の3つのパラメータを除き、デスロラタジン5 mg、プラセボ及びジフェンヒドラミン50 mg の各投与群間に統計的な有意差は認められなかった。

2.7.2.2.4.5　日中の傾眠及び精神運動機能のへの影響評価試験（C98-335試験）[2.7.6.2.28 項]

本試験は、第Ⅱ相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単一施設、4期クロスオーバー試験であり、健康被験者20例にデスロラタジン7.5 mg を単回投与した際の日中の眠気を、セチリジン10 mg、ジフェンヒドラミン50 mg 及びプラセボを単回投与した際と比較するために実施した。

各投与日のベースライン（投与前）及び投与後2、4、6、8及び10時間で、MWT 及び5つの精神運動機能検査（Modified Romberg’s 検査、スタンフォード眠気尺度、数字符号置換検査、連続加減検査及び精神運動覚醒検査）を実施した。主要評価項目は、各投与日の MWT のベースラインからの変化量の平均値とした。その他の評価項目として、5つの精神運動機能検査スコアを評価した。

結果

主要評価項目である MWT スコアの投与後2～10時間の全評価時点のベースラインからの変化量の平均値ではデスロラタジン7.5 mg 群とプラセボ群の間に有意な差は認められなかった（P=0.61）[表2.7.2: 16]。セチリジン10 mg 群も同様にプラセボ群との間に有意な差はなかったが（P=0.45）、ジフェンヒドラミン50 mg 群は全評価時点でプラセボ群と比べ有意な差が認められた（P<0.01）。

精神運動機能検査として5つの検査を実施したが、このうち Modified Romberg’s 検査は、ほぼすべての測定値が最大値（同じ値）であったことから、解析は実施しなかった。スタンフォード眠気尺度、数字符号置換検査、連続加減検査及び精神運動覚醒検査では、いずれのスコアも投与後2～10時間の全評価時点のベースラインからの変化量の平均値では、デスロラタジン7.5 mg 群とプ

C Confidential

ラセボ群の間に有意な差は認められず、セチリジン10 mg 群も同様にプラセボ群との間に有意な差はなかった。一方で、精神運動覚醒検査を除くその他の検査では、ジフェンヒドラミン50 mg 群はプラセボ群との間に有意な差が認められた。

表 2.7.2: 16　非日本人被験者にデスロラタジン 7.5 mg 又はプラセボを単回投与した際の MWT スコアのベースラインからの変化量の平均値（C98-335 試験）

評価時点	DL 7.5 mg			変化率の平均（%）	PL			変化率の平均（%）	P 値‡
	N	最小二乗平均†	変化量の最小二乗平均†		N	最小二乗平均†	変化量の最小二乗平均†		DL 7.5 mg ／PL
ベースライン	19	20.02	—	—	19	19.82	—	—	—
2時間後	19	18.32	-1.70	-8.3	19	18.77	-1.05	-5.3	0.69
4時間後	19	19.46	-0.56	-2.5	19	18.85	-0.97	-4.9	0.78
6時間後	19	17.05	-2.97	-14.5	19	17.04	-2.78	-13.7	0.91
8時間後	19	18.69	-1.33	-6.6	19	19.72	-0.10	-0.4	0.31
10時間後	17	19.36	-0.63	-3.1	17	20.00	0.17	0.8	0.37
平均§	19	18.60	-1.42	-6.9	19	18.84	-0.97	-4.8	0.61

DL：デスロラタジン、PL：プラセボ
† 分散分析モデルに基づく最小二乗平均
‡ 分散分析モデルに基づく対比較
§ 各被験者の投与後2～10時間の平均値

[資料5.3.4.1.5: C98-335]の Table 9より引用

2.7.2.2.4.6　睡眠潜時反復検査（MSLT）及びマイクロスリープの評価試験（C98-606試験）[2.7.6.2.29 項]

本試験は、第Ⅱ相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単一施設、4期クロスオーバー試験であり、健康被験者24例にデスロラタジン7.5 mg を単回投与した際の日中の眠気を、セチリジン10 mg、ジフェンヒドラミン50 mg 又はプラセボを単回投与した際と比較するために実施した。スクリーニング検査で適格であった被験者から、原発性睡眠障害を有する被験者を除外するため、睡眠ポリグラフ検査を実施し、すべての検査で適格と判定された被験者を対象とした。

主要評価項目は、各投与日の MSLT スコアの平均値とした。その他に7つの精神運動機能検査（Modified Romberg's 検査、スタンフォード眠気尺度、数字符号置換検査、連続加減検査、精神運動覚醒検査、Kay 持続能力検査及び CCAB 標的数字検査）を評価した。副次評価項目としてマイクロスリープの持続時間を評価した。

結果

MSLT スコアの投与後2～10時間の全評価時点の平均値において、デスロラタジン7.5 mg 群とプラセボ群の間に有意な差は認められなかった（P=0.97）。セチリジン10 mg 群は、プラセボ群とわずかに有意な差があり（P<0.06）、ジフェンヒドラミン50 mg 群ではプラセボ群と有意な差が認められた（P<0.01）。デスロラタジン7.5 mg 群とセチリジン10 mg 群又はジフェンヒドラミン50 mg 群の間にはいずれも有意な差があった（P<0.05及び P<0.01）が、セチリジン10 mg 群とジフェンヒドラミン50 mg 群の間には有意な差はなかった（P=0.11）[表2.7.2: 17]。ノンパラメトリック法

C Confidential

による比較でも同様の結果が得られた。

一方、7つの精神運動機能検査及び副次評価項目のマイクロスリープ持続時間の評価では、いずれも4つの投与群間に有意な差は見られなかった。

表 2.7.2: 17　非日本人被験者にデスロラタジン 7.5 mg、セチリジン 10 mg、ジフェンヒドラミン 50 mg 又はプラセボを投与した際の MSLT スコアの平均値及び比較（C98-606 試験）

評価時点	デスロラタジン7.5 mg（A）		セチリジン 10 mg (B)		ジフェンヒドラミン50 mg（C）		プラセボ（D）		P 値‡					
	N	最小二乗平均†	N	最小二乗平均†	N	最小二乗平均†	N	最小二乗平均†	A/B	A/C	A/D	B/C	B/D	C/D
2時間後	22	681.46	22	601.73	22	386.36	22	540.91	0.38	<0.01	0.12	0.02	0.50	0.09
4時間後	22	767.92	22	584.81	22	375.22	22	721.15	0.05	<0.01	0.60	0.02	0.13	<0.01
6時間後	22	647.07	22	528.38	22	506.06	22	627.12	0.15	0.09	0.81	0.78	0.23	0.14
8時間後	22	576.21	22	511.97	22	559.01	22	690.08	0.42	0.83	0.15	0.55	0.03	0.10
10時間後	22	733.53	22	681.93	22	669.39	22	818.33	0.56	0.47	0.34	0.89	0.13	0.10
平均§	22	681.24	22	581.76	22	499.21	22	679.52	0.05	<0.01	0.97	0.11	0.06	<0.01

† 分散分析モデルに基づく最小二乗平均
‡ 分散分析モデルに基づく対比較
§ 各被験者の投与後2～10時間の平均値

[資料5.3.4.1.6: C98-606]の Table 9より引用

2.7.2.2.4.7　操縦能力への影響評価試験（P00090試験）[2.7.6.2.30 項]

本試験は、第Ⅱ相、二重盲検、無作為化、プラセボ又は実薬対照、単一施設、3期クロスオーバー試験であり、健康男性被験者21例にデスロラタジン5 mg を単回投与した際の低気圧下での日中の傾眠及び精神運動機能に対する影響を、プラセボ又は実薬対照のジフェンヒドラミン50 mg を単回投与した際と比較するために実施した。機内高度8000フィートに相当する環境気圧75.2 kPa の低圧室内で、Vigilance and Tracking Task（以下、VigTrack）でトラッキング能及びビジランス能、Multi-Attribute Task Battery（以下、MAT）でトラッキング能、リソースマネージメント能、システムモニタリング能及びコミュニケーション能、スタンフォード眠気尺度で眠気を測定した。すべての検査で適格と判定された被験者を対象とした。被験者は、低圧室内で投与前に VigTrack、MAT 及びスタンフォード眠気尺度、酸素飽和度を測定し、治験薬投与後1、2、3、5及び6時間で VigTrack、MAT 及びスタンフォード眠気尺度を測定した。

結果

VigTrack 成績では、トラッキング能及びビジランス能において治験薬投与後1～6時間でデスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の間に有意な差は認められなかった。一方、ジフェンヒドラミン50 mg 群においてはプラセボ群と比較して、トラッキング能及びビジランス能の両パラメータに対し能力の低下を示す有意な影響が認められた。MAT で測定した複合課題の成績では、5つのコミュニケーション能のうち1つ（平均決断時間）を除き、いずれのパラメータにおいてもデスロラ

Confidential

タジン5 mg 群とプラセボ群の間に有意な差は認められなかった。なお、平均決断時間については、デスロラタジン5 mg 群で投与後2時間及び5時間の平均決断時間に延長が見られ、プラセボ群と有意な差が認められた。一方、ジフェンヒドラミン50 mg 群は MAT で測定した複合課題の成績全般に明らかな影響を認めた。スタンフォード眠気尺度で測定した日中の眠気では、デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群で経時的に同様のプロファイルが見られ、いずれの評価時点でも両投与群に差は認められなかった。

2.7.2.2.4.8　アルコールの影響の評価試験（C98-551試験）[2.7.6.2.31 項]

本試験は、第Ⅱ相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単一施設、4期クロスオーバー、単回投与試験であり、健康被験者25例を対象にアルコール併用（アルコール添加ジュース、アルコール0.616 mL/Ib）又は非併用（ジュースのみ）下でデスロラタジン7.5 mg を単回投与した際の精神運動機能に対する影響を、アルコール併用又は非併用下でプラセボを投与した際の精神運動機能に対する影響と比較評価するために実施した。各投与期で被験者は朝7:00までに来所し、軽食を摂取し、15分間の順応時間の後（ベースライン）、治験薬投与後2、4、6、8及び10時間の各評価時点で、5つの精神運動機能検査（Modified Romberg's 検査、スタンフォード眠気尺度、数字符号置換検査、連続加減検査及び精神運動覚醒検査）を実施した。主要評価項目は、各投与日の各精神運動機能検査スコアの平均値とした。副次評価項目は、投与後の各評価時点での各精神運動機能検査スコアの平均値とした。

結果

Modified Romberg's 検査は、ほぼすべての測定値が最大値（同じ値）であったことから、解析は実施しなかった。

スタンフォード眠気尺度の眠気では、デスロラタジン7.5 mg 群とプラセボ群のベースラインからの変化率の全評価時点の平均値は、アルコール併用下でそれぞれ78%及び80%増加し、アルコール非併用下ではそれぞれ24%及び21%増加した。アルコール併用下とアルコール非併用下のベースラインからの変化率の全評価時点の平均値の間には、デスロラタジン7.5 mg 群及びプラセボ群いずれでも統計的に有意な差が認められた。アルコール併用の有無にかかわらず、デスロラタジン7.5 mg 群とプラセボ群での眠気に有意な差は認められなかった。

数字符号置換検査での数字置換の回答数は、アルコール非併用下のデスロラタジン7.5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ4%及び3%の増加が見られた一方、アルコール併用下のデスロラタジン7.5 mg 群及びプラセボ群では5%及び2%の減少が見られ、デスロラタジン7.5 mg 又はプラセボいずれの投与でもアルコール併用下での回答数は有意に減少した（P<0.01）。

連続加減検査の反応時間では、全評価時点のベースラインからの変化量の平均値は全投与群で短縮した（-2.6%～-12.6%）。アルコール非併用下のデスロラタジン7.5 mg 群の平均反応時間は、アルコール併用下のデスロラタジン7.5 mg 群及びプラセボ群と比べ有意に短縮した（-12.6%に対し-3.1%及び-2.6%、いずれも P<0.01）。アルコール併用又は非併用にかかわらず、デスロラタジン7.5 mg 群とプラセボ群に有意な差は見られなかった。

Confidential

精神運動覚醒検査での反応時間は、アルコール非併用下のデスロラタジン7.5 mg 群とプラセボ群でそれぞれ3%及び5%短縮し、アルコール併用下ではそれぞれ8%及び15%延長した。反応時間の変化量の平均値では、デスロラタジン7.5 mg 及びプラセボのいずれの投与でも、アルコール併用群とアルコール非併用群の差は有意であった（デスロラタジン7.5 mg 群 : P=0.01、プラセボ群 : P<0.01）。

2.7.2.2.5　複数試験の統合解析の要約

デスロラタジンの薬物動態学的特性、並びに、内因性及び外因性要因の影響について探索的に評価するため、複数の試験で得られたデータを併合した統合解析を実施した。この解析には、25の第 I 相試験で得られた最大814例のデスロラタジン投与例（日本人17例、非日本人797例）が含まれ、デスロラタジンを単回又は反復経口投与した際のモデルによらない解析（non-compartment model analysis）に基づく薬物動態パラメータを用いて実施した。第一に着目すべきパラメータとして、AUC 及び C_{max} に関する要約統計量及びグラフによる視察評価を実施した。異なる用量及び投与回数（単回／反復）で実施した試験のデータを併合することの適切性を確認するため、デスロラタジンの薬物動態について、用量比例性、並びに、単回及び反復投与の間の一貫性を確認した。異なる用量の間で比較する際は、必要に応じ、AUC 及び C_{max} を投与量5 mg あたりに基準化した。

健康被験者にデスロラタジン5 mg を単独で1日1回反復投与した12の試験で得られた341例のデータに基づいて、定常状態における代表的なデスロラタジンの薬物動態プロファイルを[表2.7.2:19]に要約し、20 mg/day を最長14日間（C98-013試験）又は45 mg/day を最長10日間（C98-357試験）、それぞれ反復投与した際の定常状態における結果と比較することにより、臨床的許容上限を推定した。また、本申請データパッケージに含まれるすべての臨床薬理試験で得られたデータに基づく統合解析により、日本人と非日本人の間の民族差の検討[2.7.2.3.1.2.1 項]、並びに、デスロラタジンの PM の全体的な存在割合の推定[2.7.2.3.1.1 項]を実施した。さらに、デスロラタジンの曝露量を異なる試験間で総合的に比較することにより、内因性要因[2.7.2.3.2 項]及び外因性要因[2.7.2.3.3 項]の影響の程度を評価するとともに、臨床的許容上限との比較を実施した。

Confidential

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

デスロラタジンの臨床薬理試験プログラムには、31の試験が含まれ、1,057例の被験者（日本人17例及び非日本人1,040例）が参加した。日本人及び非日本人健康被験者で評価した用法・用量一覧を[表2.7.2: 18]に示す。本項では、複数の試験間で比較した解析結果の包括的要約を記載する。

表 2.7.2: 18　日本人及び非日本人健康被験者で評価した用法・用量一覧

民族	単回投与	反復投与
日本人	2.5～10 mg	5 mg 1日1回
非日本人	2.5～20 mg	5～45 mg 1日1回

デスロラタジンの開発プログラムでは、日本人及び非日本人の間で薬物動態を比較するため、両民族集団の健康被験者で得られた薬物動態パラメータの範囲を評価した。デスロラタジンの薬物動態を評価する際は、日本人患者及び非日本人患者の両方について臨床推奨用法・用量となるデスロラタジン5 mg 1日1回を中心に記述する[2.7.2.3.1 項]。

本項で報告する薬物動態の結果は、異なる4つの含量の錠剤（2.5 mg 錠、5 mg 錠、7.5 mg 錠及び10 mg 錠）を使用した複数の試験に由来するものであるが、溶出特性及び製剤組成の類似性から、各製剤の生物薬剤学的特性は互いに類似していると考えられた[2.7.1 項]。したがって、本項に記載するデスロラタジンの薬物動態学的特性を、市販予定製剤に外挿することは可能である。

デスロラタジンの薬物動態及び人口統計学的要因の影響について評価するため、デスロラタジンの開発プログラムで集積された根拠データ全体で、2段階の方法を用いた。最初に、デスロラタジンの薬物動態及び人口統計学的要因（年齢、性、人種／民族、肝・腎機能障害）の影響を評価するための複数の第 I 相臨床薬理試験を実施した。次いで、デスロラタジンの曝露量の変動要因として各因子（体重、身長、年齢、民族、PM/EM）の影響を評価するため、第 I 相試験で得られたすべてのデータを併合した統合解析を実施し、あわせて最大45 mg 1日1回10日間までの用量範囲における用量比例性を評価した。統合解析では、25の臨床薬理試験で得られたデータを併合して解析していることから、デスロラタジンの薬物動態について用量比例性及び内因性要因の影響を含めた総合的な評価が可能である[2.7.2.2.5 項]。外因性要因の影響については、実施したすべての臨床薬物相互作用試験の結果の比較、並びに、併用薬を使用する場合の用量調節の要否を記述する[2.7.2.3.3 項]。

デスロラタジンの薬物動態に及ぼす内因性要因（肝機能、腎機能、年齢、人種、性、EM/PM、等）及び外因性要因（併用薬等）の影響について解釈する際、デスロラタジンの AUC 及び C_{max} の変動幅が臨床的許容上限として設定した9倍を超えない場合は、臨床的に意味がないと判断した。臨床的許容上限の設定根拠については、[2.7.2.1 項]を参照すること。薬物動態に基づくこれらの検討結果は、第Ⅲ相試験で得られた部分集団に跨る有効性及び安全性の評価によって補完され、部分集団及び特別な患者集団に対する用量調整の根拠情報となる。本項では、用量調整の適否を裏付けるため、内因性及び外因性要因の影響について記載した項目ごとに、総合的な根拠（薬物

C Confidential

動態への影響、第Ⅲ相臨床試験の有効性及び安全性）に基づく考察を記載する。

デスロラタジンの薬理作用及び安全性プロファイルを検討するため計8つの試験が実施された。デスロラタジンの膨疹及び発赤反応に対する抑制効果を評価した第Ⅰ相試験2試験の概要を[2.7.2.3.4.1 項]に記述する。高用量心電図試験では、非日本人健康被験者を対象にデスロラタジンの心電図パラメータに対する影響を評価した。血漿中デスロラタジン濃度と QTc 間隔のベースラインからの変化量の関連性評価及び盲検下の第三者により判読された心電図パラメータに対する追加解析結果を[2.7.2.3.4.2 項]に示す。非日本人健康被験者を対象としてデスロラタジンの自動車運転能力、日中の眠気及び精神運動機能への影響を評価した第Ⅱ相試験5試験の概要を[2.7.2.3.4.3 項]に記述する。

2.7.2.3.1　デスロラタジンの薬物動態プロファイル

デスロラタジンの薬物動態については、日本人及び非日本人被験者を対象とする複数の第Ⅰ相試験で連続的な採血によって得られたデータに基づいて評価した。17例の日本人健康被験者を対象とする1つの国内第Ⅰ相試験、並びに、797例の非日本人健康被験者を対象とする3つの生物薬剤学試験及び21の臨床薬理試験において、従来法（non-compartment model analysis）による薬物動態評価を実施した[付録2.7.2: 1]。

デスロラタジンの臨床薬理試験プログラムで実施した第Ⅰ相試験の大半は、本承認申請におけるデスロラタジンの臨床推奨用法・用量（5 mg 1日1回）を評価するため、デスロラタジンの用量として5 mg を用いて実施している。デスロラタジンの薬物動態については、2.5～45 mg の用量範囲で線形性が認められていることから、この用量範囲における体内動態の類似性が示唆される。本申請で予定している臨床推奨用法・用量は、5 mg 1日1回のみであるが、それより高用量で実施した試験の結果も合わせて要約する。デスロラタジンの全身クリアランスは線形で、投与量及び投与回数に依存的な変化を示さないことから、デスロラタジン5 mg の投与時に生じる可能性のある曝露量の変化の大きさが、5 mg を超える用量で実際に観測された範囲を超えることはないと考えられる。

2.7.2.3.1.1　Poor Metabolizer

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 への代謝が遅延することである。通常の代謝能を有する被験者（EM）では、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）は、概して20%以上である。一方、デスロラタジンから3-OH-DL への代謝能が低下した被験者は、この AUC 比（3-OH-DL/DL）が10%未満であることによって PM と定義され、血漿中3-OH-DL 濃度を測定していない試験では、当該試験におけるすべての条件下でデスロラタジンの $t_{1/2}$が50時間以上であることをもって PM と定義される。

デスロラタジンの $t_{1/2}$（50時間以上）に基づく PM の定義については、デスロラタジンの $t_{1/2}$とデスロラタジンに対する3-OH-DL の AUC 比（3-OH-DL/DL）との相関性を評価することにより設

Confidential

定した。すなわち、デスロラタジンの $t_{1/2}$を10時間間隔で層別化するとともに、デスロラタジンに対する3-OH-DL の AUC 比（3-OH-DL/DL）をパーセンテージに応じて3つのグループ（10%未満、10%～20%未満、20%以上）に分類したところ、10%未満のグループにおいてデスロラタジンの $t_{1/2}$が50時間未満となったケース、あるいは、10%以上のグループにおいてデスロラタジンの $t_{1/2}$が50時間以上となったケースは、いずれも極めて少なかった。以上の分析に基づき、血漿中3-OH-DL 濃度を測定していない（すなわち、デスロラタジンに対する3-OH-DL の AUC 比が算出できない）試験では、当該試験におけるすべての条件下でデスロラタジンの $t_{1/2}$が50時間以上であることを PM の定義とした。

本承認申請データパッケージに含まれる臨床薬理試験に参加したすべての被験者1,057例の中から、デスロラタジンを投与され、デスロラタジン及び3-OH-DL の血漿中濃度がともに測定された414例を抽出し、5 mg あたりに用量補正した $AUC_{0\text{-last}}$ と、デスロラタジンに対する3-OH-DL の AUC 比（3-OH-DL/DL）又はデスロラタジンの $t_{1/2}$との関係を評価した結果を[図2.7.2: 9]に示す。[図2.7.2: 9]に示すとおり、デスロラタジンに対する3-OH-DL の AUC 比（左図）及びデスロラタジンの $t_{1/2}$（右図）のいずれについても、デスロラタジンの AUC の分布に明らかな二極性が認められ、それらの閾値がそれぞれ10%及び50時間であることが視認された。同じデータセットを用い、前述の表現型に基づく PM の検出を試みたところ、414例中20例（4.8%）が PM として同定された[図2.7.2: 10]。

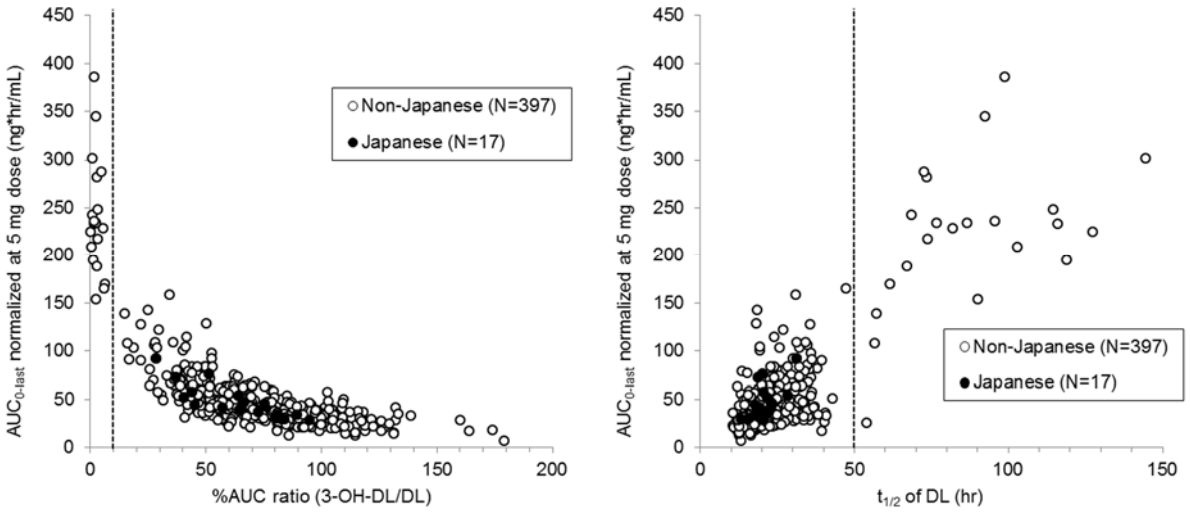


図 2.7.2: 9　健康被験者にデスロラタジンを単独で単回又は反復投与した際のデスロラタジンの曝露量（5 mg あたりに用量補正した $AUC_{0\text{-last}}$）と AUC 比（3-OH-DL／デスロラタジン）（左図）又は $t_{1/2}$（デスロラタジン）（右図）との関係

P01379 試験、P00311 試験、P191 試験、P00117 試験、C98-356 試験、P00275 試験、P01228 試験、C98-354 試験、P00272 試験、C98-355 試験、P03312 試験、P01380 試験、P01378 試験、P01868 試験、P01196 試験、及び C98-357 試験の結果を集計（3-OH-DL 濃度を測定していない試験データは除外した）

Confidential

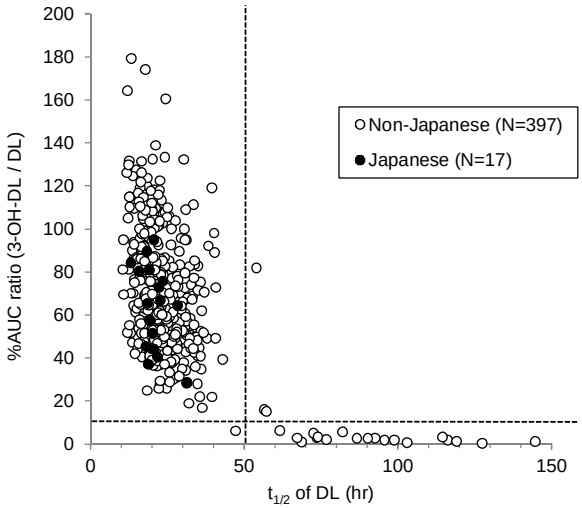


図 2.7.2: 10　健康被験者にデスロラタジンを単独で単回又は反復投与した際の AUC 比（3-OH-DL／デスロラタジン）及び $t_{1/2}$（デスロラタジン）に基づく PM の検出結果

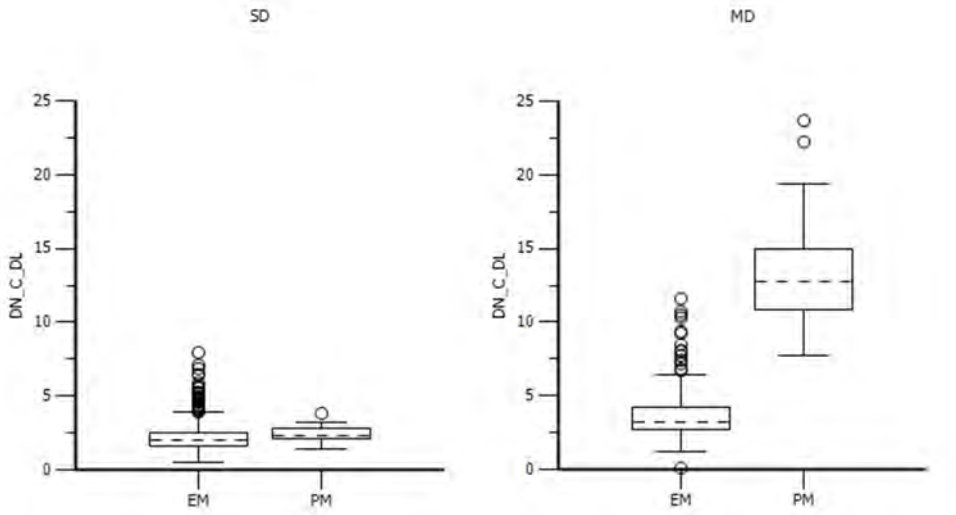
P01379 試験、P00311 試験、P191 試験、P00117 試験、C98-356 試験、P00275 試験、P01228 試験、C98-354 試験、P00272 試験、C98-355 試験、P03312 試験、P01380 試験、P01378 試験、P01868 試験、P01196 試験、及び C98-357 試験の結果を集計（3-OH-DL 濃度を測定していない試験データは除外した）

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 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、非日本人のアジア人（24例）に PM は含まれていなかった。また、P191試験に参加した日本人17例の中に PM は含まれていなかった[図2.7.2: 10]。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。さらに、デスロラタジンから 3-OH-DL への代謝過程は、ロラタジンを投与した場合と共通であるため、ロラタジンの投与例でデスロラタジンの薬物動態を評価した日本人420例について上記の表現型に基づく PM の検出を試みたところ、ロラタジンの市販後臨床試験（P05539試験、ロラタジンの再審査にて提出済み）[資料5.4: 23]で認められたスパースサンプリングでの疑い例1例（デスロラタジンに対する 3-OH-DL の血漿中濃度比が1.30%～1.47%）を除き、該当する症例は認められなかった。以上の結果から、日本人における PM の存在は極めてまれ（1%未満）であることが示唆された。

[図2.7.2: 11]に示すとおり、正常な代謝能を有する EM と PM では、単回投与時のデスロラタジンの曝露量が明らかに異なり、また、反復投与した際の曝露量の上昇（蓄積比）も EM と PM では大きく異なる結果となった。特に、デスロラタジン45 mg を1日1回10日間反復投与した C98-357 試験では5例の PM が認められ、それらの被験者では EM での平均値を5～7倍上回る高い曝露が観察されたが[表2.7.2: 19]、同試験ではそれらの PM を含め、良好な忍容性が確認されている。

C Confidential

5 mg あたりに用量補正した C_{max}:



5 mg あたりに用量補正した AUC:

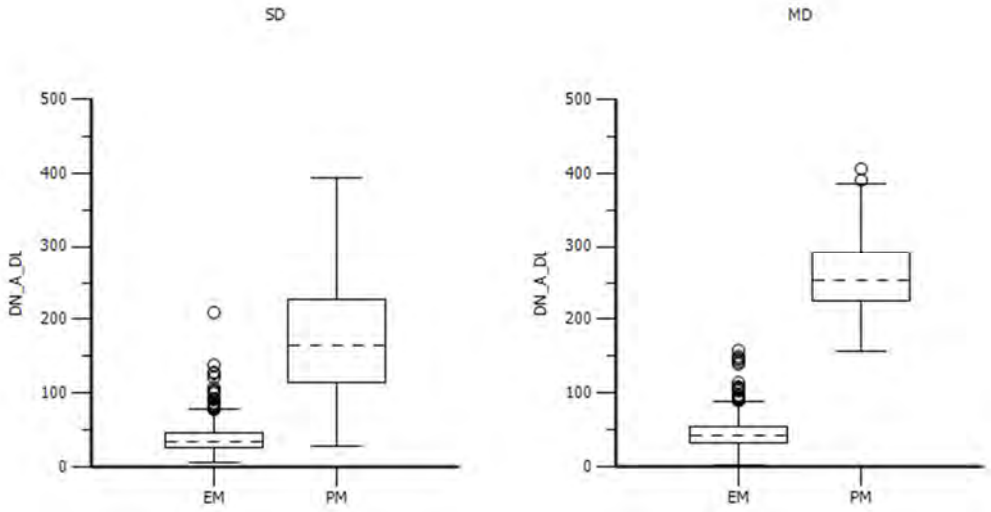


図 2.7.2: 11　健康被験者にデスロラタジンを単独で単回（左図）又は 1 日 1 回反復（右図）投与した際の曝露量（5 mg あたりに用量補正した C_{max} 及び AUC）について実施した箱ひげ図による EM と PM の比較

C98-215 試験、P01379 試験、P00311 試験、P191 試験、I98-248 試験、C98-214 試験、C98-013 試験、P00117 試験、C98-356 試験、P00275 試験、P01228 試験、C98-354 試験、P00272 試験、C98-355 試験、P03312 試験、C98-352 試験、P01429 試験、C98-353 試験、P01381 試験、P01378 試験、P01868 試験、P01380 試験、P01196 試験、P01426 試験、及び C98-357 試験の結果を集計

Confidential

さらに、前述した41の海外臨床試験で集積された成人のデスロラタジン投与例（年齢：12～70歳）に基づく報告[資料5.4: 24]によると、定常状態におけるデスロラタジンの曝露量は、EM（364例）と比較して PM（33例）で明らかに高く、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）であったが、18の反復投与プラセボ対照試験で同定された PM（35例）とプラセボ投与例（46例）との間に有害事象発現率の明らかな違いは認められなかった。

以上のように、PM では、定常状態におけるデスロラタジンの曝露量が EM と比較して顕著に高かったが、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[表2.7.2: 19]。したがって、PM に対する用量調整は不要である。デスロラタジンの臨床推奨用量である5 mg を1日1回反復投与した際の定常状態における曝露量は、PM を含めても、45 mg 1日1回10日間反復投与時の曝露量（C98-357試験）を明らかに下回ることから、仮に日本人で PM が存在したとしても、用量調整が必要な安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考えられる。特に、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。したがって、デスロラタジンの投与に際し、PM が存在する可能性に配慮した用量調整は不要と考えられる。

表 2.7.2: 19　健康被験者にデスロラタジンを 1 日 1 回反復経口投与した際の定常状態における血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータについて実施した統合解析の結果の要約

薬物動態パラメータ		5 mg 1日1回 † （統合解析）			20 mg 1日1回 (C98-013)	45 mg 1日1回 (C98-357)		
		全被験者 (N=341)	EM (N=326)	PM (N=15)	全被験者 ‡ (N=10)	全被験者 (N=24)	EM (N=19)	PM (N=5)
T_{max} (hr)	中央値 [範囲]	3.00 [1-8]	3.00 [1-8]	8.00 [4-8]	4.00 [1-8]	5.00 [1-10]	4.00 [1-8]	8.00 [5-10]
C_{max} (ng/mL)	幾何平均 (%CV)	3.51 (48)	3.32 (39)	11.8 (22)	11.6 (35)	50.1 (73)	37.2 (29)	154 (30)
	中央値 [範囲]	3.27 [1.20-15.9]	3.22 [1.20-10.5]	11.5 [7.70-15.9]	10.8 [7.17-23.7]	45.3 [21.8-213]	36.4 [21.8-57.6]	151 [110-213]
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	幾何平均 (%CV)	44.7 (61)	41.4 (46)	240 (20)	177 (33)	747 (92)	520 (34)	2950 (20)
	中央値 [範囲]	43.6 [14.2-301]	42.8 [14.2-158]	242 [158-301]	169 [121-328]	621 [284-3653]	547 [284-838]	2962 [2312-3653]
$t_{1/2}$ (hr)	幾何平均 (%CV)	22.5 (46)	20.9 (31)	92.5 (23)	25.8 (28)	NC	NC	NC
	中央値 [範囲]	21.7 [10.2-145]	21.4 [10.2-56.6]	87.0 [68.7-145]	27.1 [16.3-35.6]	NC	NC	NC

EM：デスロラタジンの extensive metabolizer、PM：デスロラタジンの poor metabolizer、NC：算出せず（Not calculated）
† P191試験、C98-013試験、P00117試験、P00275試験、P00272試験、P03312試験、P01196試験、P01426試験、P01429試験、P01381試験、P01378試験、及び P01868試験で得られたデータを集計
‡ EM のみ

Confidential

2.7.2.3.1.2　健康被験者におけるデスロラタジンの薬物動態プロファイル

単回投与

日本人及び非日本人健康成人男性にデスロラタジン5及び10 mg を空腹時単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度－時間プロファイルを[図2.7.2: 12]に示す（P191試験及びC98-214試験）。また、日本人及び非日本人の健康被験者にデスロラタジンを空腹時単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの比較を[表2.7.2: 20]に要約する。

いずれの民族集団においても、デスロラタジンは、概して速やかに吸収され、血漿中デスロラタジン濃度の T_{max}（中央値）は約2時間（範囲：1.5～4時間）であり、以後、二相性を示しながら低下した。また、いずれの民族集団とも、血漿中デスロラタジン濃度－時間プロファイルには、投与後6時間付近に第2のピークが認められ、食事のタイミングと概して一致していたことから、腸肝循環の関与が示唆される。デスロラタジンの曝露量（AUC 及び C_{max}）については、検討した用量範囲で用量比例性が認められており、CL/F 及び Vd/F は、検討した用量範囲でほぼ一定の値を示した。デスロラタジンの曝露量の個体間変動は中程度であり、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の%CV はそれぞれ14%～37%及び26%～48%であった。

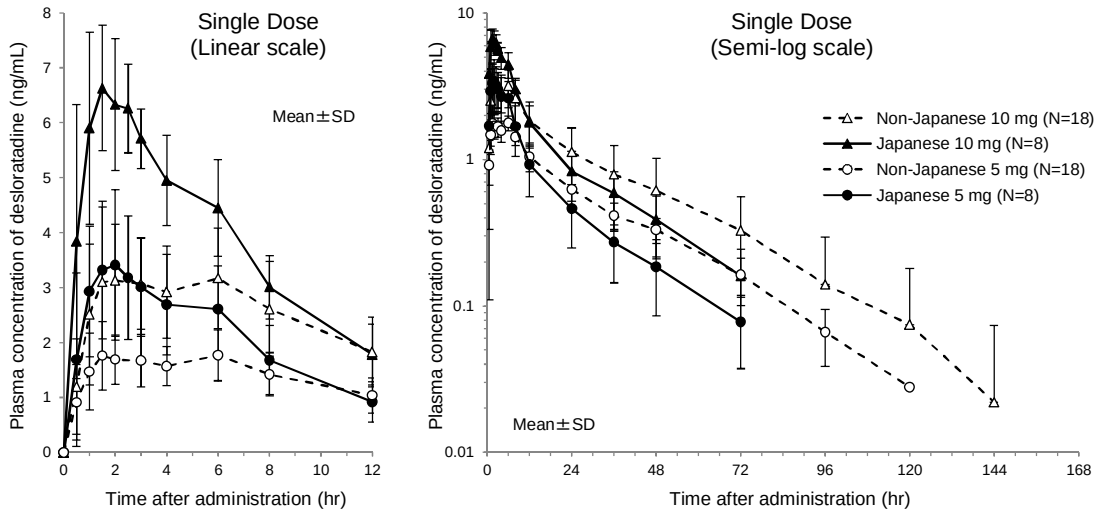


図 2.7.2: 12　日本人及び非日本人健康成人男性にデスロラタジン 5 及び 10 mg を空腹時単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度－時間プロファイル
（PM は除外）（P191 試験及び C98-214 試験）

Confidential

表 2.7.2: 20　日本人及び非日本人の健康被験者にデスロラタジンを空腹時単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの比較（P191 試験及び C98-214 試験）

薬物動態パラメータ	投与量	日本人 (P191試験)			非日本人 (C98-214試験)			比較（日本人／非日本人）	
	(mg)	N	幾何平均	(%CV)†	N	幾何平均	(%CV)†	幾何平均比‡	(90%信頼区間)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	2.5	8	20.1	(29)					
	5	8	43.1	(37)	18‖	44.7	(43)	0.96	(0.72, 1.29)
	7.5				18‖	70.1	(46)		
	10	8	84.8	(26)	18‖	81.7	(48)	1.04	(0.77, 1.40)
	20				17¶	176	(38)		
AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	2.5	8	18.6	(31)					
	5	8	41.0	(36)	18‖	43.1	(43)	0.95	(0.71, 1.27)
	7.5				18‖	67.9	(47)		
	10	8	80.6	(24)	18‖	79.7	(48)	1.01	(0.75, 1.36)
	20				17¶	174	(38)		
C_{max} (ng/mL)	2.5	8	1.46	(24)					
	5	8	3.55	(37)	18‖	1.95	(29)	1.82	(1.45, 2.28)
	7.5				18‖	2.77	(33)		
	10	8	6.95	(14)	18‖	3.59	(31)	1.94	(1.60, 2.34)
	20				17¶	7.48	(26)		
T_{max}§ (hr)	2.5	8	2.50	(1-4)					
	5	8	1.75	(0.5-3)	18‖	4.00	(1-8)		
	7.5				18‖	2.50	(1.5-12)		
	10	8	1.50	(1-2.5)	18‖	2.50	(1-8)		
	20				17¶	3.00	(1-6)		
$t_{1/2}$ (hr)	2.5	8	19.7	(11)					
	5	8	19.5	(18)	18‖	20.5	(32)		
	7.5				18‖	22.7	(29)		
	10	8	18.5	(18)	18‖	21.1	(30)		
	20				17¶	22.0	(25)		
CL/F (L/hr)	2.5	8	124	(29)					
	5	8	116	(37)	18‖	112	(43)		
	7.5				18‖	107	(46)		
	10	8	118	(26)	18‖	122	(48)		
	20				17¶	114	(38)		
Vd/F (L)	2.5	8	3532	(29)					
	5	8	3260	(39)	18‖	3305	(24)		
	7.5				18‖	3509	(35)		
	10	8	3143	(17)	18‖	3730	(28)		
	20				17¶	3604	(27)		

†：幾何変動係数＝100 x sqrt (exp (s^2) - 1)、ここで s^2は自然対数尺度上の分散の推定値
‡：幾何平均比（日本人／非日本人）は、対応する用量ごとに算出した
§：中央値（範囲）
‖：2例の PM を除外
¶：2例の PM 及び $t_{1/2}$が72時間であった1例を除外

C Confidential

反復投与

日本人及び非日本人健康成人男性にデスロラタジン5 mg を1日1回10日間反復経口投与した際の10日目（空腹時）における血漿中デスロラタジン濃度－時間プロファイルを[図2.7.2: 13]に示す（P191試験及び P00117試験）。また、日本人及び非日本人の健康被験者にデスロラタジンの5 mg を1日1回10日間反復経口投与した際の10日目（空腹時）における血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの比較を[表2.7.2: 21]に要約する。

トラフ値の経日変化の視察評価から、デスロラタジンの血漿中濃度について、1日1回投与では、5日目までに定常状態に到達することが明らかとなっている[図2.7.2: 23]。この結果は、見かけの$t_{1/2}$が約23時間であることと一貫している。デスロラタジンの AUC 及び C_{max} に基づく累積係数（定常状態／単回投与）はそれぞれ1.47及び1.30であり、見かけの消失速度定数に基づく予測値と一貫している[表2.7.2: 24]。日本人に反復投与した際のデスロラタジンの薬物動態は、単回投与時に観測された結果と一貫しており、このことから、デスロラタジンの薬物動態について時間依存性はないことが示唆された。

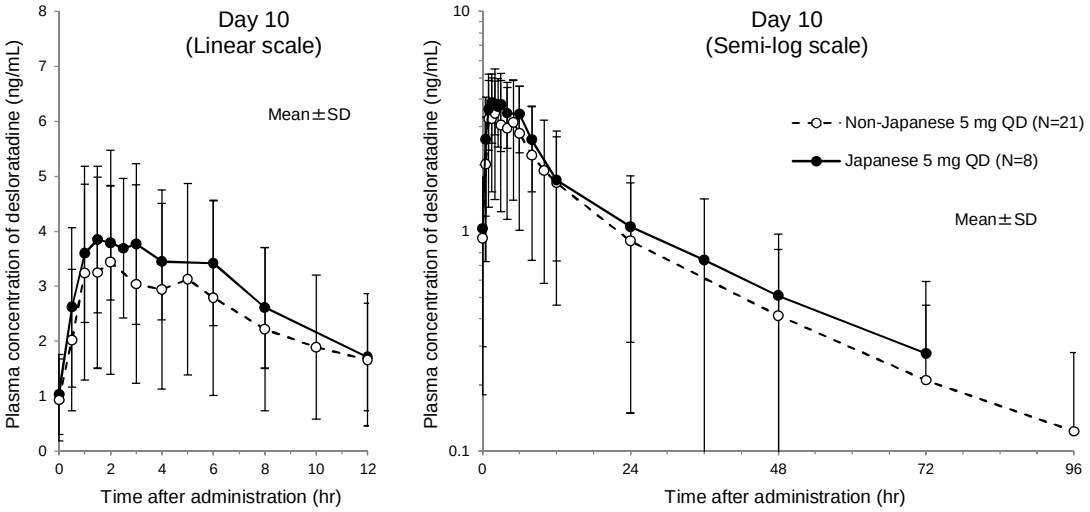


図 2.7.2: 13　日本人及び非日本人健康成人男性にデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した際の 10 日目（空腹時）における血漿中デスロラタジン濃度－時間プロファイル（PM は除外）（P191 試験及び P00117 試験）

Confidential

表 2.7.2: 21　日本人及び非日本人の健康被験者にデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した際の 10 日目（空腹時）における血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの比較（P191 試験及び P00117 試験）

薬物動態パラメータ	日本人 (P191試験)			非日本人 (P00117試験)§			比較 （日本人／非日本人）	
	N	幾何平均	(%CV)†	N	幾何平均	(%CV)†	幾何平均比	(90%信頼区間)
$AUC_{0-24\ hr}$ (ng·hr/mL)	8	47.4	(42)	21	40.2	(50)	1.18	(0.85, 1.63)
C_{max} (ng/mL)	8	4.21	(32)	21	3.43	(47)	1.23	(0.91, 1.65)
$C_{24\ hr}$ (ng/mL)	8	0.887	(64)	21	0.748	(62)	1.18	(0.79, 1.78)
T_{max} (hr)‡	8	2.00	(1-4)	21	2.00	(1-6)	--	--
$t_{1/2}$ (hr)	8	22.7	(19)	21	23.0	(17)	--	--
CLss/F (L/hr)	8	106	(42)	21	124	(50)		
Vd/F (L)	8	3457	(32)	21	4136	(42)		

†：幾何変動係数＝100 x sqrt (exp (s^2) - 1)、ここで s^2は自然対数尺度上の分散の推定値
‡：中央値（範囲）
§：3例の PM を除外

2.7.2.3.1.2.1　日本人及び非日本人における薬物動態の比較

<u>単回投与</u>

P191試験で日本人健康成人男性にデスロラタジンの2.5、5又は10 mg を空腹時単回経口投与した際の薬物動態データを、別の第 I 相試験（C98-214試験）で非日本人健康成人男性にデスロラタジンの5、7.5、10及び20 mg を空腹時単回経口投与した結果と比較した。その結果を[表2.7.2: 20]に示す。なお、使用製剤、投与量及び採血時点は、2つの試験間で一致していたことから、両試験で得られた結果を直接比較することは妥当である。薬物動態の比較に際しては、EM のみのデータで比較するため、非日本人データから PM を除外した（5、7.5、10 mg 群の20例中2例、並びに 20 mg 群の20例中3例）。日本人被験者に PM は含まれていなかった。デスロラタジンの PM ではデスロラタジンの代謝能が低下していることから、正常な代謝能を有する EM と比較して血漿中デスロラタジン濃度が顕著に上昇し、$t_{1/2}$が延長する。日本人と非日本人では、PM の存在割合の類似性が示されていないため、PM が存在しない日本人集団（国内臨床試験）と、ある割合で PM が存在する非日本人集団の間で PM を除外せずに薬物動態データを比較した場合、結果の解釈に偏りが生じるおそれがあると考えられる。したがって、日本人と非日本人の間でデスロラタジンの薬物動態を比較する場合、非日本人のデータから PM を除外した。

日本人と非日本人との比較に際し、デスロラタジンの C_{max} 及び AUC について幾何平均比及び対応する90%信頼区間を算出した[表2.7.2: 20]。なお、比較に用いた2つの試験はそれぞれ独立した試験であるため、曝露量を比較するための判定基準となる範囲が事前に規定されておらず、また、十分な検出力が確保されていないことに留意する必要がある。非日本人被験者と比較して、日本人被験者では C_{max} が約80%高値を示し、T_{max} は短縮したが、この違いについて解釈する際は、両試験における薬物動態データのばらつき、及び、日本人試験が比較的少数例で実施されていたことに注意する必要がある。[図2.7.2: 14]～[図2.7.2: 16]に示すとおり、データの全体的な分布を踏

C Confidential

まえて評価する方が、より頑健な比較を行うことができると考えられ、また、日本人及び非日本人被験者の間の類似性についてより適切な評価が可能と考えられる。

デスロラタジンの薬物動態パラメータとして臨床的に最も重要なのはAUCと考えられる。AUCは、内因性及び外因性要因による影響を受ける可能性のある吸収及び消失過程の両方を記述する総合的なパラメータであり、第Ⅰ相試験プログラムでは連続採血によって頑健な特徴付けによる評価が行われた。また、全治療期間にわたる薬物への曝露の経時変化を良好に反映することから、有効性の評価に際し、持続的な抗ヒスタミン活性を説明するために重要である。安全性の観点では、非日本人及び日本人を対象とする臨床試験プログラムで評価された用量において、C_{max}と関連のある用量依存的な忍容性の問題はなかったことから、C_{max}における点推定値の差異は、臨床的に意味のあるものではないと考えられる。さらに、日本人及び非日本人被験者の間で認められたC_{max}の点推定値の違いは、いずれも臨床的許容上限（9倍）の範囲内であったことから、この所見に基づく用量調整は不要である。

日本人被験者における血漿中デスロラタジン濃度－時間プロファイルの分布は、非日本人被験者で観測された分布範囲に完全には含まれなかったが、全般的には広範な重なりが認められ、非日本人被験者で観測された分布範囲より一貫して高い傾向は認められなかった[図2.7.2: 14]。この結果は、AUC と C_{max} で一貫しており、日本人被験者における個別値の分布範囲は、非日本人で観測された個別値の分布の範囲内であった[図2.7.2: 15]。さらに、同様の傾向はCL/F及びVd/Fについても観察されており[図2.7.2: 16]、日本人及び非日本人被験者で得られた個別値の分布には広範な重なりが認められ、明瞭に区別することはできなかった。

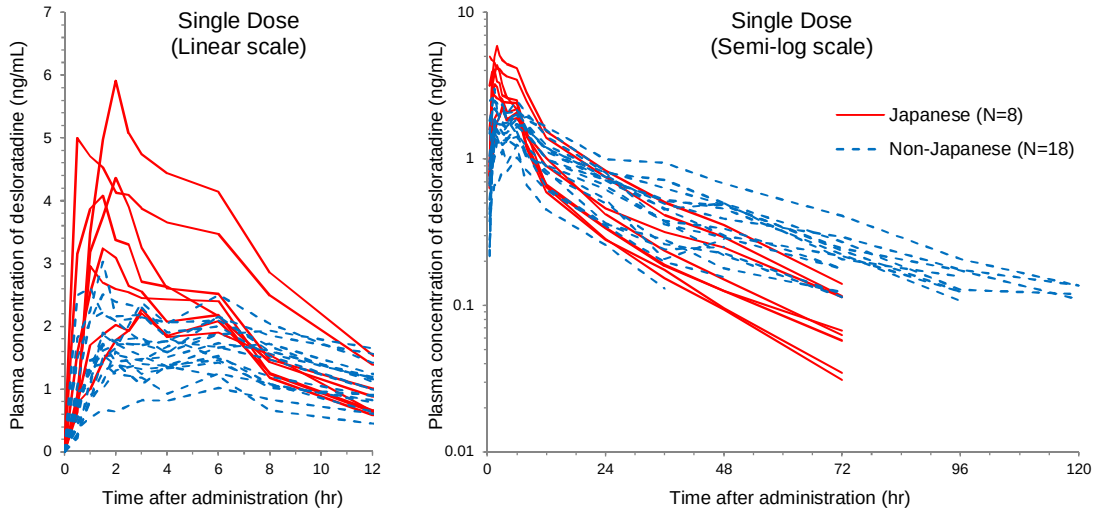


図 2.7.2: 14　日本人及び非日本人健康成人男性にデスロラタジン5 mgを空腹時単回経口投与した際の個体別血漿中デスロラタジン濃度－時間プロファイル（PMは除外）（P191試験及びC98-214試験）

Confidential

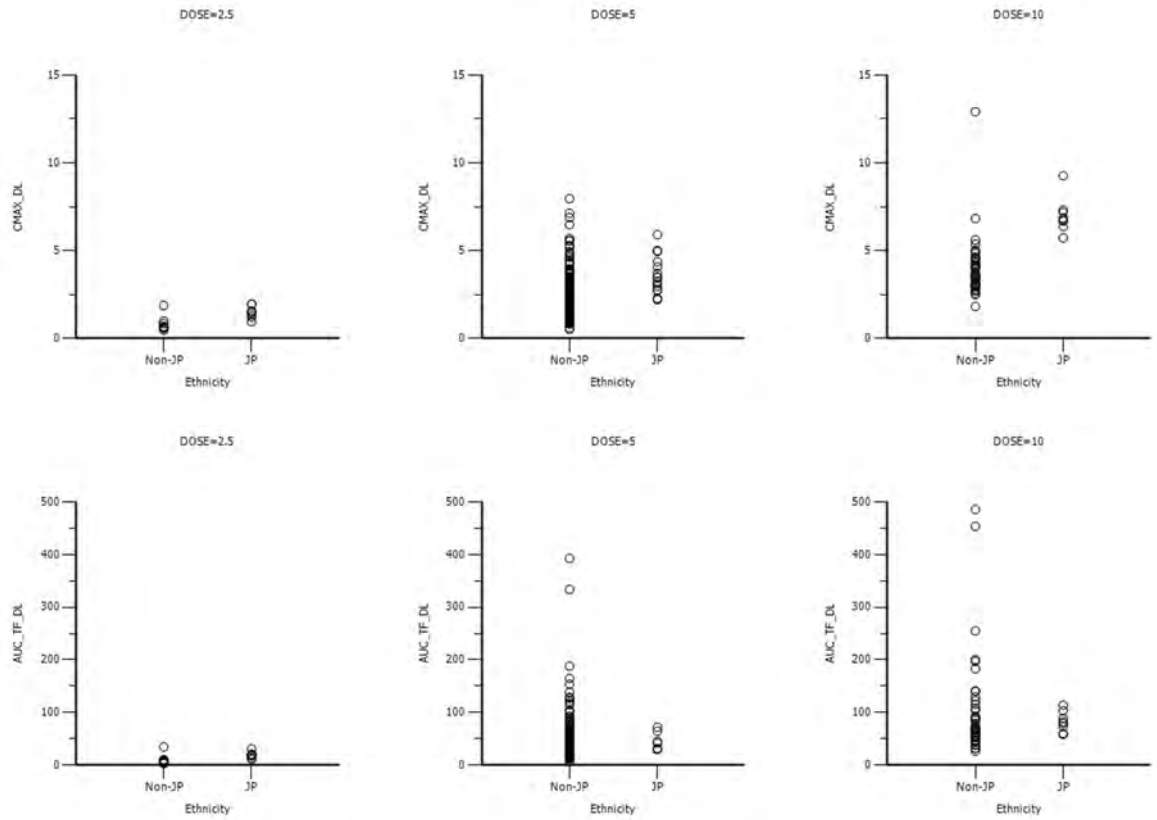


図 2.7.2: 15　日本人及び非日本人健康被験者にデスロラタジン 2.5、5 及び 10 mg を単回経口投与した際の個体別 C_{max}（上図）及び AUC（下図）に基づく民族間比較

C98-215 試験、P01379 試験、P00311 試験、P191 試験、I98-248 試験、C98-214 試験、C98-013 試験、C98-356 試験、P01228 試験、C98-354 試験、C98-355 試験、P01429 試験、P01378 試験、P01868 試験、及び P01380 試験の結果を集計

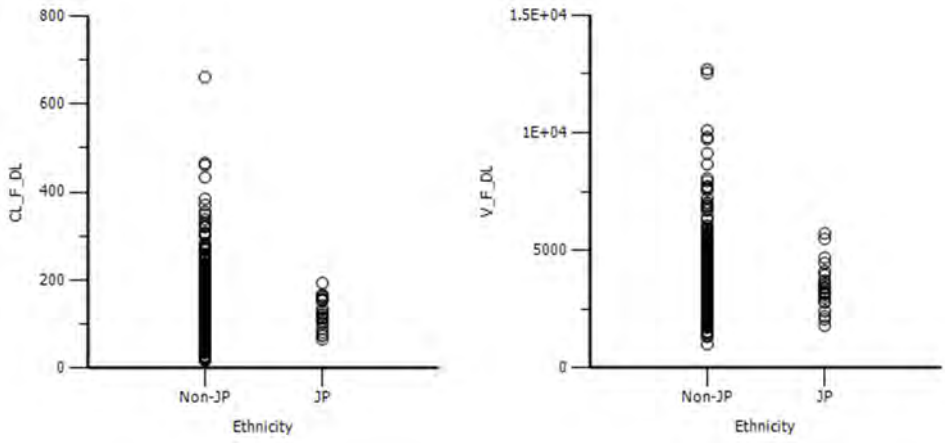


図 2.7.2: 16　日本人及び非日本人健康被験者にデスロラタジンを単回経口投与した際の個体別 CL/F（左図）及び Vd/F（右図）に基づく民族間比較

C98-215 試験、P01379 試験、P00311 試験、P191 試験、I98-248 試験、C98-214 試験、C98-013 試験、C98-356 試験、P01228 試験、C98-354 試験、C98-355 試験、P01429 試験、P01378 試験、P01868 試験、及び P01380 試験の結果を集計

Confidential

反復投与

P191試験では、日本人健康成人男性にデスロラタジンの5 mg を1日1回空腹時反復経口投与した際の薬物動態データを、別の第 I 相試験（P00117試験）で非日本人健康成人男性にデスロラタジンの5 mg を1日1回空腹時反復経口投与した結果と比較した。その結果を[表2.7.2: 21]に示す。なお、使用製剤、投与量及び採血時点は、2つの試験間で一致していたことから、両試験で得られた結果を直接比較することは妥当である。また、日本人と非日本人の薬物動態比較に際しては、単回投与時と同様の理由から、非日本人でのみ認められた PM（24例中3例）のデータを除外した。

日本人と非日本人との比較に際し、デスロラタジンの C_{max} 及び AUC について幾何平均比及び対応する90%信頼区間を算出した[表2.7.2: 21]。なお、比較に用いた2つの試験は、それぞれ独立した試験であるため、曝露量を比較するための判定基準となる範囲が事前に規定されておらず、また、十分な検出力が確保されていないことに留意する必要がある。デスロラタジン5 mg を1日1回反復投与した際の10日目におけるデスロラタジンの曝露量（C_{max} 及び AUC）は、日本人及び非日本人の間で概して類似しており、点推定値の差はわずか（18%～23%）であった。全般的に、T_{max}（約2時間）及び $t_{1/2}$（約23時間）のいずれについても、本質的には日本人及び非日本人被験者の間で類似しており、いずれの民族でも $t_{1/2}$の値は1日1回投与の妥当性を支持するものであった。

さらに、日本人被験者における血漿中デスロラタジン濃度－時間プロファイルの分布は、非日本人被験者で観測された分布範囲に含まれ、全般的に広範な重なりが認められ、非日本人被験者で観測された分布範囲より一貫して高い傾向は認められなかった[図2.7.2: 17]。この結果は、AUC と C_{max} で一貫しており、日本人被験者における個別値の分布範囲は、非日本人で観測された個別値の分布の範囲内であった[図2.7.2: 18]。さらに、同様の傾向は CL/F 及び Vd/F についても観察されており[図2.7.2: 19]、日本人及び非日本人被験者で得られた個別値の分布には広範な重なりが認められ、明瞭に区別することはできなかった。全般的に、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、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はないと考えられた。したがって、非日本人患者において既に確立されている有効性及び安全性に関する結論を日本人患者に外挿したとしても、臨床的に重大な違いは生じないことが期待された。

デスロラタジンの ADME は、両民族の間で基本的に類似していることから、臨床薬理試験で得られた結論について、非日本人集団から目標とする日本人集団への外挿可能性が支持された。

Confidential

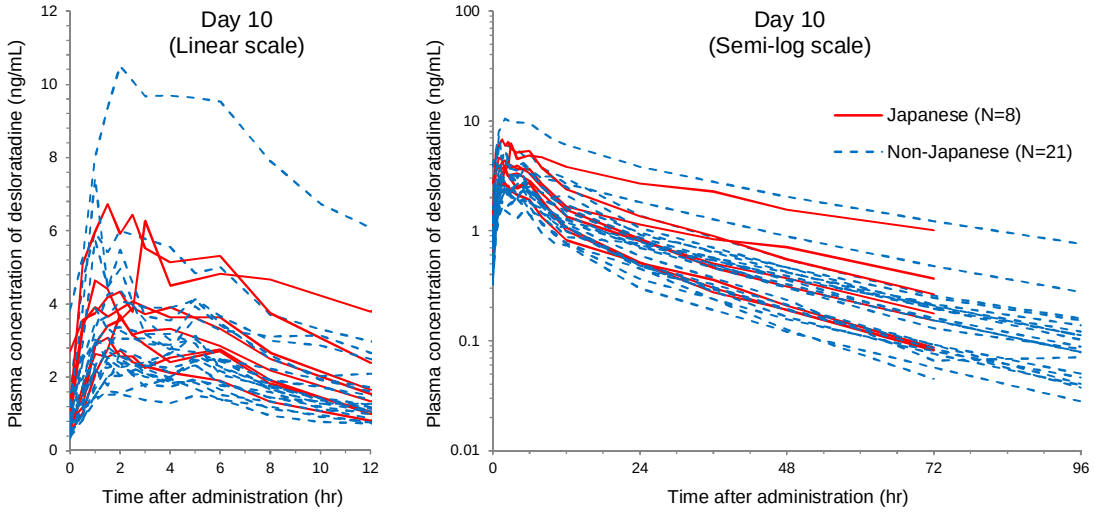


図 2.7.2: 17　日本人及び非日本人健康成人男性にデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与した際の 10 日目における個体別血漿中デスロラタジン濃度－時間プロファイル（PM は除外）（P191 試験及び P00117 試験）

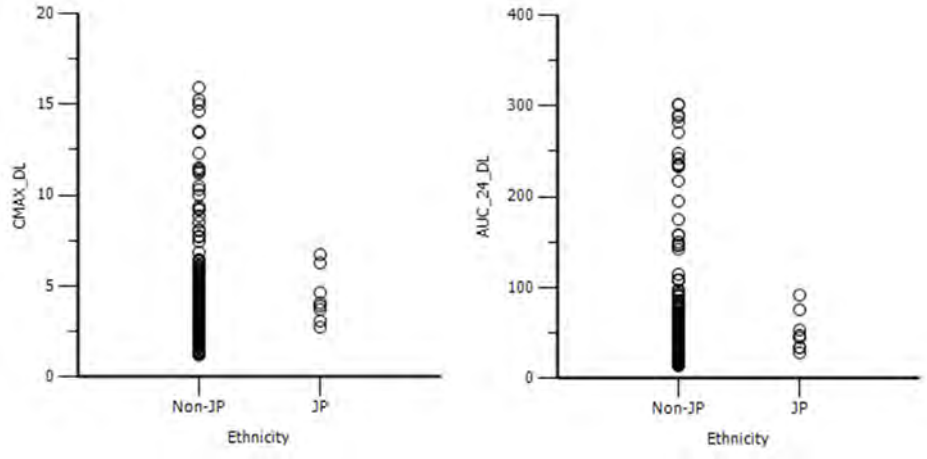


図 2.7.2: 18　日本人及び非日本人健康被験者にデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回反復経口投与した際の定常状態における個体別 C_{max}（左図）及び $AUC_{0-24\ hr}$（右図）に基づく民族間比較

P191 試験、C98-013 試験、P00117 試験、P00275 試験、P00272 試験、P03312 試験、P01196 試験、P01426 試験、P01429 試験、P01381 試験、P01378 試験、及び P01868 試験の結果を集計

Confidential

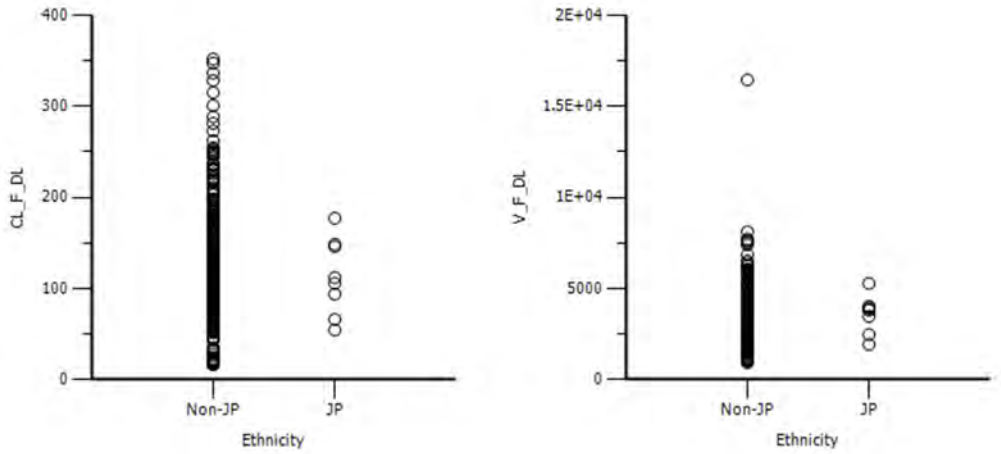


図 2.7.2: 19　日本人及び非日本人健康被験者にデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回反復経口投与した際の定常状態における個体別 CL/F（左図）及び Vd/F（右図）に基づく民族間比較

P191 試験、C98-013 試験、P00117 試験、P00275 試験、P00272 試験、P03312 試験、P01196 試験、P01426 試験、P01429 試験、P01381 試験、P01378 試験、及び P01868 試験の結果を集計

2.7.2.3.1.3　健康被験者における3-OH-DL の薬物動態プロファイル

単回投与

日本人健康成人男性にデスロラタジン2.5、5及び10 mg を空腹時単回経口投与した際の血漿中3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.2: 22]に要約する。また、日本人健康成人男性にデスロラタジンの2.5、5又は10 mg を空腹時単回経口投与した際の血漿中3-OH-DL 濃度－時間プロファイルを[図2.7.2: 20]に示す。デスロラタジンを単回経口投与した際、血漿中3-OH-DL 濃度の T_{max}（中央値）は4.5～6時間であり、以後、二相性を示しながら低下した。$t_{1/2}$（幾何平均）は24.9～30.1時間であり、デスロラタジンで観測された値と同様であったことから、3-OH-DL の消失速度はデスロラタジンからの生成律速であることが示唆された。デスロラタジンに対する3-OH-DL の曝露比（算術平均）は、約60%（$AUC_{0\text{-last}}$ 比）であった。

表 2.7.2: 22　日本人健康成人男性にデスロラタジン 2.5、5 及び 10 mg を空腹時単回経口投与した際の血漿中 3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（P191 試験）

投与量	N	T_{max}† (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng･hr/mL)			$t_{1/2}$ (hr)	AUC 比 (3-OH-DL/DL)
				0-24 hr	0-last	0-∞		
2.5 mg	8	6.00 [1-8]	0.529 (12)	7.35 (10)	11.7 (11)	14.0 (10)	30.1 (33)	62.8% (33)
5 mg	8	6.00 [1.5-6]	1.16 (16)	15.8 (15)	24.8 (12)	28.3 (10)	24.9 (21)	60.6% (32)
10 mg	8	4.50 [1-6]	2.25 (13)	30.7 (13)	47.7 (10)	56.2 (9)	29.9 (16)	59.2% (29)

各値は、幾何平均（%CV）を表す
† 中央値 [範囲]

C Confidential

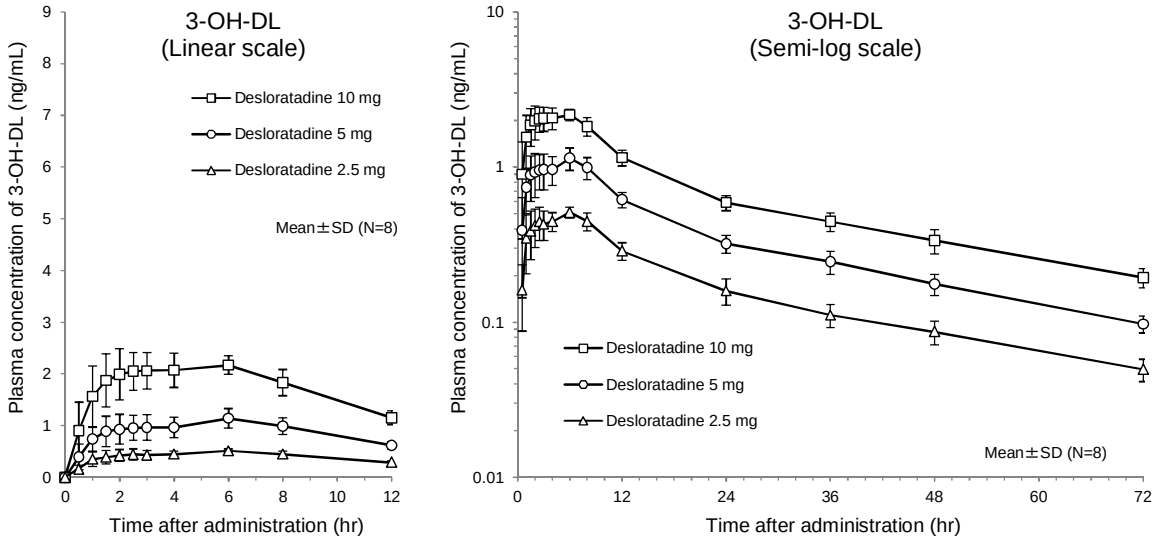


図 2.7.2: 20　日本人健康成人男性にデスロラタジンの 2.5、5 又は 10 mg を空腹時単回経口投与した際の血漿中 3-OH-DL 濃度－時間プロファイル（P191 試験）

反復投与

日本人及び非日本人健康成人男性にデスロラタジン5 mg を1日1回10日間反復経口投与した際の10日目（空腹時）における血漿中3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.2: 23]に要約する。また、日本人及び非日本人健康成人男性にデスロラタジン5 mg を1日1回10日間反復経口投与した際の10日目（空腹時）における血漿中3-OH-DL 濃度－時間プロファイルを[図2.7.2: 21]に示す。トラフ値の経日変化の視察評価から、3-OH-DL の血漿中濃度について、1日1回投与では、5日目までに定常状態に到達することが明らかとなっている[2.7.2.2.1.1.1 項] [図2.7.2: 4]。

日本人被験者におけるデスロラタジン反復投与後の3-OH-DL の薬物動態は、未変化体に対するAUC 比（3-OH-DL/DL）も含めて、デスロラタジン単回投与時に観測された結果[表2.7.2: 22]と一貫していたことから、デスロラタジンの薬物動態に時間依存性がないことが示唆された。また、3-OH-DL の薬物動態は、日本人被験者（P191試験）と非日本人被験者（P00117試験）の間で類似していた。

Confidential

表 2.7.2: 23　日本人及び非日本人健康成人男性にデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した際の 10 日目（空腹時）における血漿中 3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（P191 試験及び P00117 試験）

試験番号（民族）	投与量	N	T_{max} † (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-24\ hr}$ (ng･hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC 比 (3-OH-DL/DL)
P191（日本人）	5 mg/day (Day 10)	8	4.50 [1-6]	1.89 (16)	30.9 (14)	32.7 (16)	65.2% (40)
P00117（非日本人）	5 mg/day (Day 10)	24	5.00 [1-12]	1.35 (85)	20.1 (71)	41.2 (55)	40.7% (198)
		21 ‡	5.00 ‡ [1-10]	1.74 ‡ (30)	25.1 ‡ (24)	34.5 ‡ (15)	63.8% ‡ (38)

各値は、幾何平均（%CV）を表す
† 中央値 [範囲]
‡ PM を除く

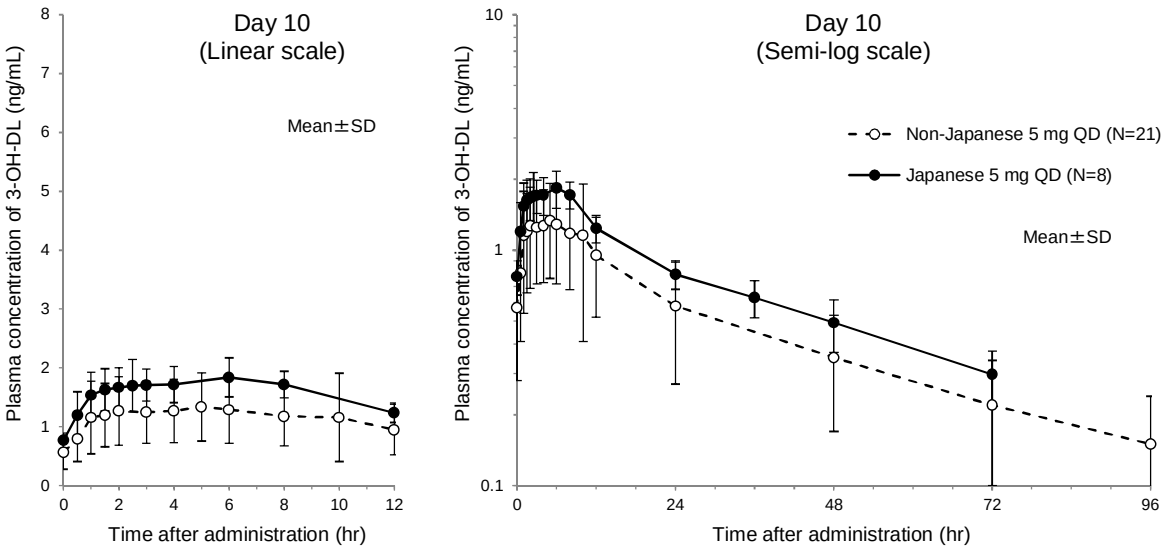


図 2.7.2: 21　日本人及び非日本人健康成人男性にデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した際の 10 日目（空腹時）における血漿中 3-OH-DL 濃度－時間プロファイル（PM を除外）（P191 試験及び P00117 試験）

Confidential

2.7.2.3.1.4　デスロラタジンの吸収、分布、代謝、排泄

2.7.2.3.1.4.1　吸収

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（C98-097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。341例の日本人及び非日本人健康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 $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均（%CV）はそれぞれ3.51 ng/mL（48%）及び44.7 ng·hr/mL（61%）であった[表2.7.2: 19]。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（P01379試験）。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。

2.7.2.3.1.4.2　分布及び血漿蛋白結合

ヒトに経口投与した際のデスロラタジンの Vd/F は約3200 L であり、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（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] [2.7.2.2.2.5.1 項]。

なお、ロラタジンの40 mg カプセルを授乳婦（N=6、年齢19～28歳）に単回経口投与した海外試験において、デスロラタジンの母乳中への移行が認められている[資料5.4: 27]。投与後48時間までに母乳中に分泌されたロラタジン及びデスロラタジンの割合は、投与量のそれぞれ0.01%及び0.02%であった。

2.7.2.3.1.4.3　代謝

デスロラタジンは、3位、5位又は6位の水酸化及びそれに続くグルクロン酸抱合により広範に代謝され、3-OH-DL、5-OH-DL 又は6-OH-DL、並びに、それらのグルクロン酸抱合体が生成する[図2.7.2: 22]。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が（C98-097試験）、その他の代謝物も含めてヒトに特異的な代謝物はなく、いずれの代謝物も動物試験で認められたものであった[2.6.4.5.1 項]。3-OH-DL の *in vitro* での抗ヒスタミン活性はデスロラタジンの約30%であり、健康被験者にデスロラタジンを経口投与した際のデスロラタジンに対する3-OH-DL の血漿中曝露比（AUC 比）は約60%であった。したがって、3-OH-DL による薬効への寄与は限定的であり、臨床的有効性及び安全性への影響はほとんどないことが予想される。

C Confidential

デスロラタジンの酸化的代謝に関与している代謝酵素のうち、5-OH-DL 及び6-OH-DL の生成には CYP1A1の関与が明らかであるが[2.6.4.5.2 項]、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。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、UGT1A1、1A3及び2B15の関与が示唆されている[資料5.4: 25]。

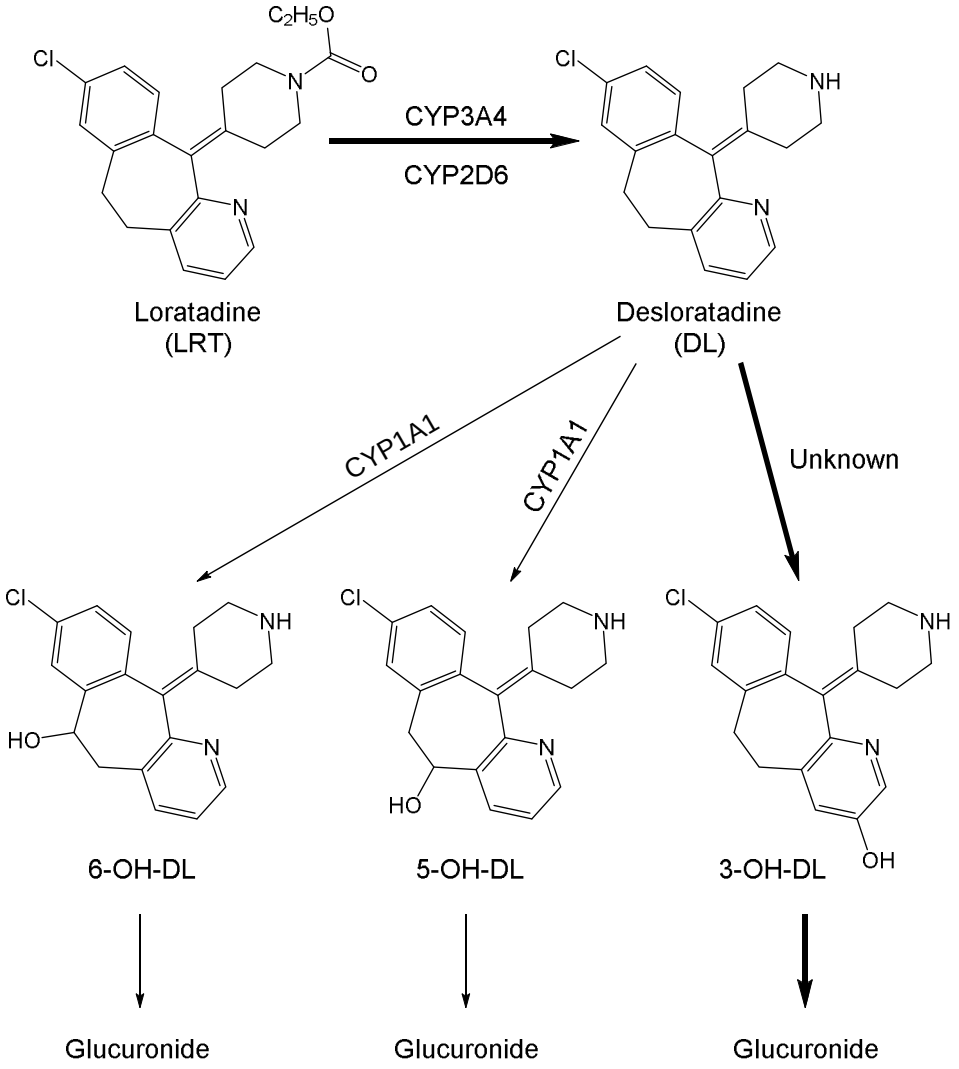


図 2.7.2: 22　ヒトにおけるデスロラタジンの推定代謝経路

2.7.2.3.1.4.4　排泄

ヒトに^{14}C 標識デスロラタジン10 mg を単回経口投与した際、投与放射能の平均累積排泄率（0～240時間）は、尿及び糞についてそれぞれ40.6%及び46.5%であった[2.7.2.2.1.2.5 項]。デスロラタジンは、主に代謝によって消失する（投与放射能の81%）。尿中には未変化体がほとんど検出さ

Confidential

れなかったことから、腎排泄によるデスロラタジンのクリアランスへの寄与はほとんどないことが示唆された。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。日本人及び非日本人健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回反復経口投与した際のデスロラタジンの見かけの $t_{1/2}$（幾何平均）は、被験者全体で約23時間（範囲：10～145時間）であり、PM を除外すると約21時間（範囲：10～57時間）であった[表2.7.2: 19]。3-OH-DL の見かけの $t_{1/2}$（幾何平均）は、約29時間（範囲：12～223時間）であり、概してデスロラタジンで観測された値と類似していたことから、3-OH-DL の消失速度はデスロラタジンからの生成律速であることが示唆された。

2.7.2.3.1.4.5　定常状態

デスロラタジンの臨床推奨用法・用量である5 mg 1日1回を日本人及び非日本人健康被験者に10日間反復経口投与した際、血漿中デスロラタジン濃度のトラフ値の経日変化について、5日目以降、一定の傾向は認められなかったことから、この時点までに定常状態に到達していたことが示唆された[図2.7.2: 23]。デスロラタジンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ に基づく累積係数（定常状態／単回投与）は、それぞれ約1.30及び約1.47であり、3-OH-DL について算出した値（約1.69～2.01）も類似していた。

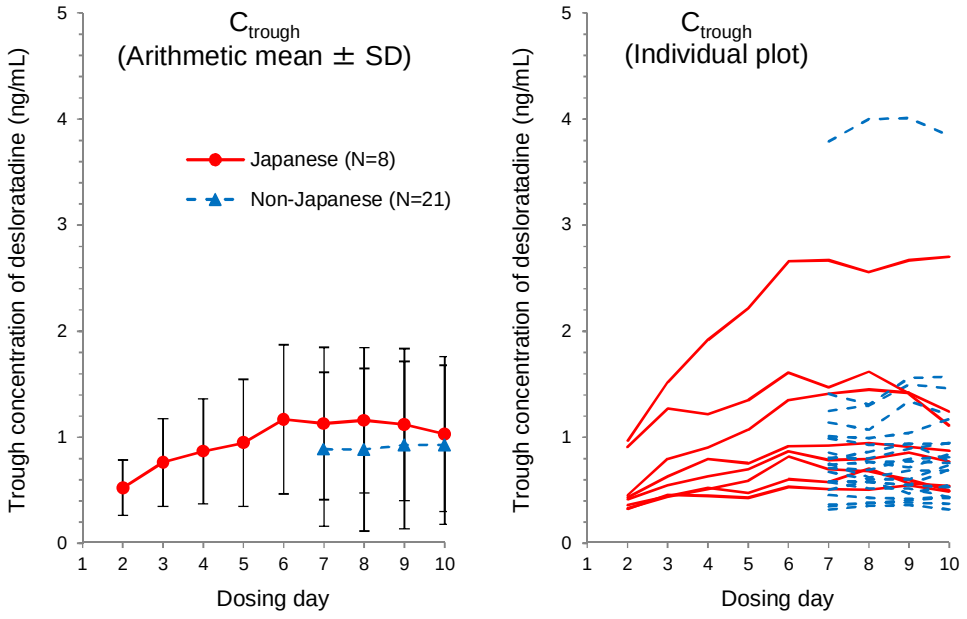


図 2.7.2: 23　日本人及び非日本人健康成人男性にデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度のトラフ値（C_{trough}）の経日変化（PM を除く）（P191 試験及び P00117 試験）（左図：算術平均±標準偏差、右図：個別データ）

2.7.2.3.1.4.6　線形性（時間依存性）

日本人健康成人男性にデスロラタジン5 mg を単回又は1日1回10日間空腹時反復経口投与した

Confidential

際の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度に基づく時間依存性の評価結果を[表2.7.2: 24]に要約する。定常状態におけるデスロラタジン及び3-OH-DL の薬物動態は、単回投与時に観測された結果と一貫しており、時間依存的な変化は認められなかった。

表 2.7.2: 24　日本人健康成人男性にデスロラタジン 5 mg を単回又は 1 日 1 回 10 日間空腹時反復経口投与した際の血漿中デスロラタジン及び 3-OH-DL 濃度に基づく時間依存性の評価（P191 試験）

	デスロラタジン		3-OH-DL	
	単回投与 (N=8)	定常状態 (N=8)	単回投与 (N=8)	定常状態 (N=8)
累積係数（AUC 比）†	1.36 (7) §	1.50 (21) ¶	1.79 (8) §	2.08 (30) ¶
累積係数（$C_{24\ hr}$ 比）†	1.76 (11) ‖	1.90 (27) #	2.08 (15) ‖	2.53 (27) #
CL/F (L/hr) ‡	116 (37)	106 (42)	NA	NA
Vd/F (L) ‡	3260 (39)	3457 (32)	NA	NA

† 算術平均（%CV）
‡ 幾何平均（%CV）
§ 予測値；$R = AUC_{0-\infty}/AUC_{0\text{-}24\ hr}$
‖ 予測値；R = 1/(1-exp(-kel*24))
¶ 実測値；$AUC_{0\text{-}24\ hr\ Day\ 10}/AUC_{0\text{-}24\ hr\ Day\ 1}$
# 実測値；$C_{24\ hr\ Day\ 10}/C_{24\ hr\ Day\ 1}$

2.7.2.3.1.4.7　用量比例性

[2.7.2.2.1.2.3 項]に記載したとおり、デスロラタジンの用量比例性については、クロスオーバー試験（C98-214試験）で検討されている。対数変換後の $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} について対数変換後の投与量に対する線形回帰分析を実施した結果、回帰線の傾き（それぞれ0.96及び1.02）は、統計的に1と大きく異ならず、20%の差を検出する確率は、92%以上であった。以上の結果から、検討した用量範囲における用量比例性が示された。

以上の解析結果は、デスロラタジンの5～45 mg を単独で1日1回反復投与した複数の臨床薬理試験で得られた血漿中デスロラタジン濃度データに基づく統合解析からも支持された[図2.7.2: 24]。統合解析に用いたデータ数が用量間で異なっていたことから（5 mg：341、7.5 mg：130、10 mg：10、20 mg：10、45 mg：24）、正確な線形性評価は困難であるものの、回帰線の傾き及び対応する90%信頼区間は、被験者全体の C_{max} 及び $AUC_{0-24\ hr}$ についてそれぞれ1.17（1.09-1.24）及び1.26（1.17-1.36）であり、検討した5～45 mg/day の用量範囲において厳密な用量比例性からの大きな逸脱はないことが示唆された。上記のデータセットから PM を除外した場合、回帰線の傾き及び対応する90%信頼区間は、C_{max} 及び $AUC_{0-24\ hr}$ についてそれぞれ1.05（0.99-1.11）及び1.13（1.06-1.20）となり、用量比例性が示唆された[図2.7.2: 25]。

Confidential

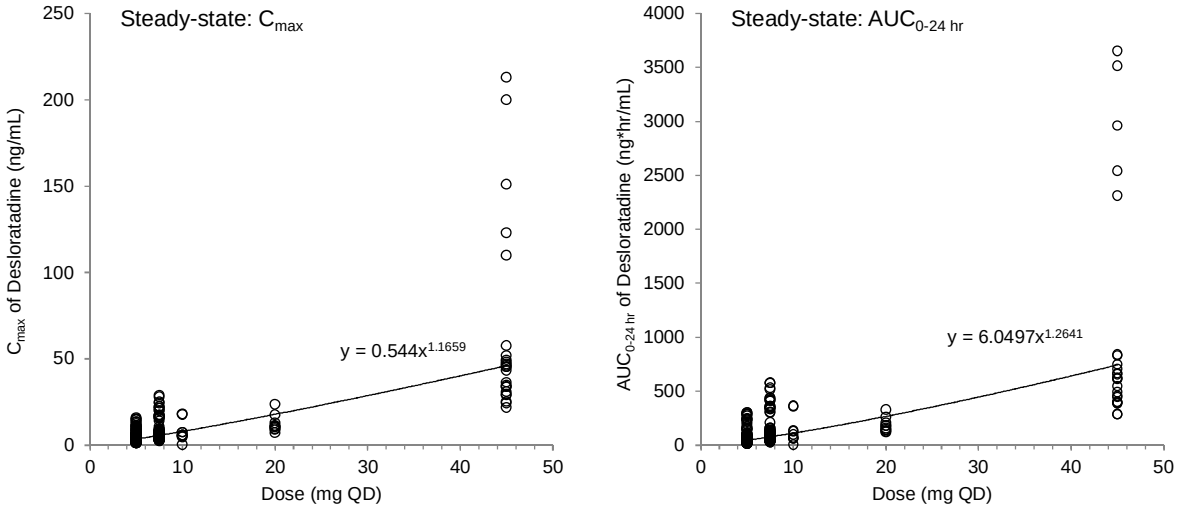


図 2.7.2: 24　健康被験者にデスロラタジンを単独で 1 日 1 回反復経口投与した際の定常状態におけるデスロラタジンの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0-24\ hr}$）と投与量との関係

P191 試験、C98-013 試験、P00117 試験、C98-356 試験、P00275 試験、P00272 試験、P03312 試験、P01196 試験、P01426 試験、C98-357 試験、C98-352 試験、P01429 試験、C98-353 試験、P01381 試験、P01378 試験、及び P01868 試験の結果を集計

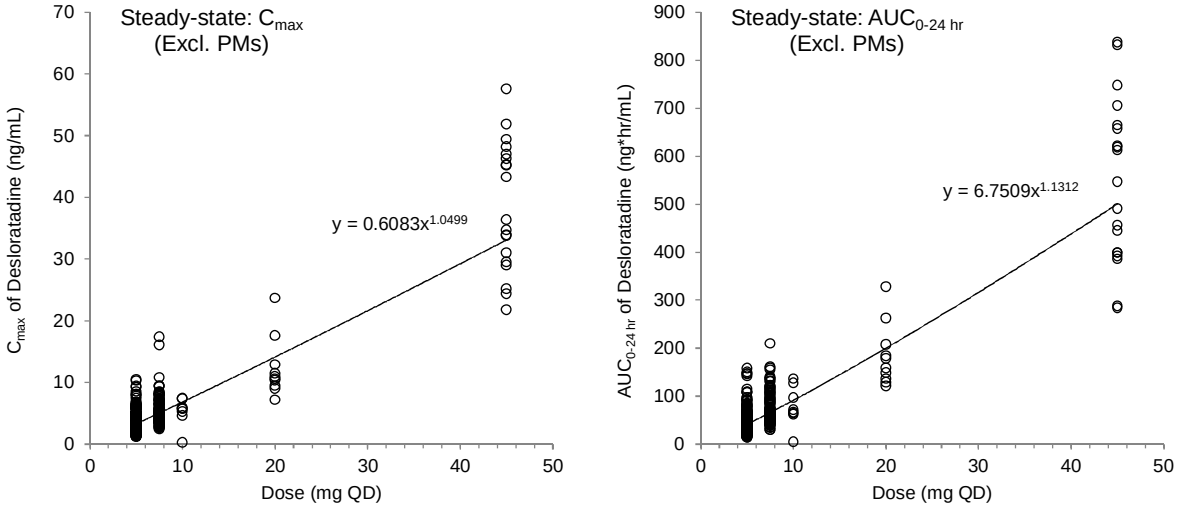


図 2.7.2: 25　健康被験者にデスロラタジンを単独で 1 日 1 回反復経口投与した際の定常状態におけるデスロラタジンの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0-24\ hr}$）と投与量との関係（PM を除外）

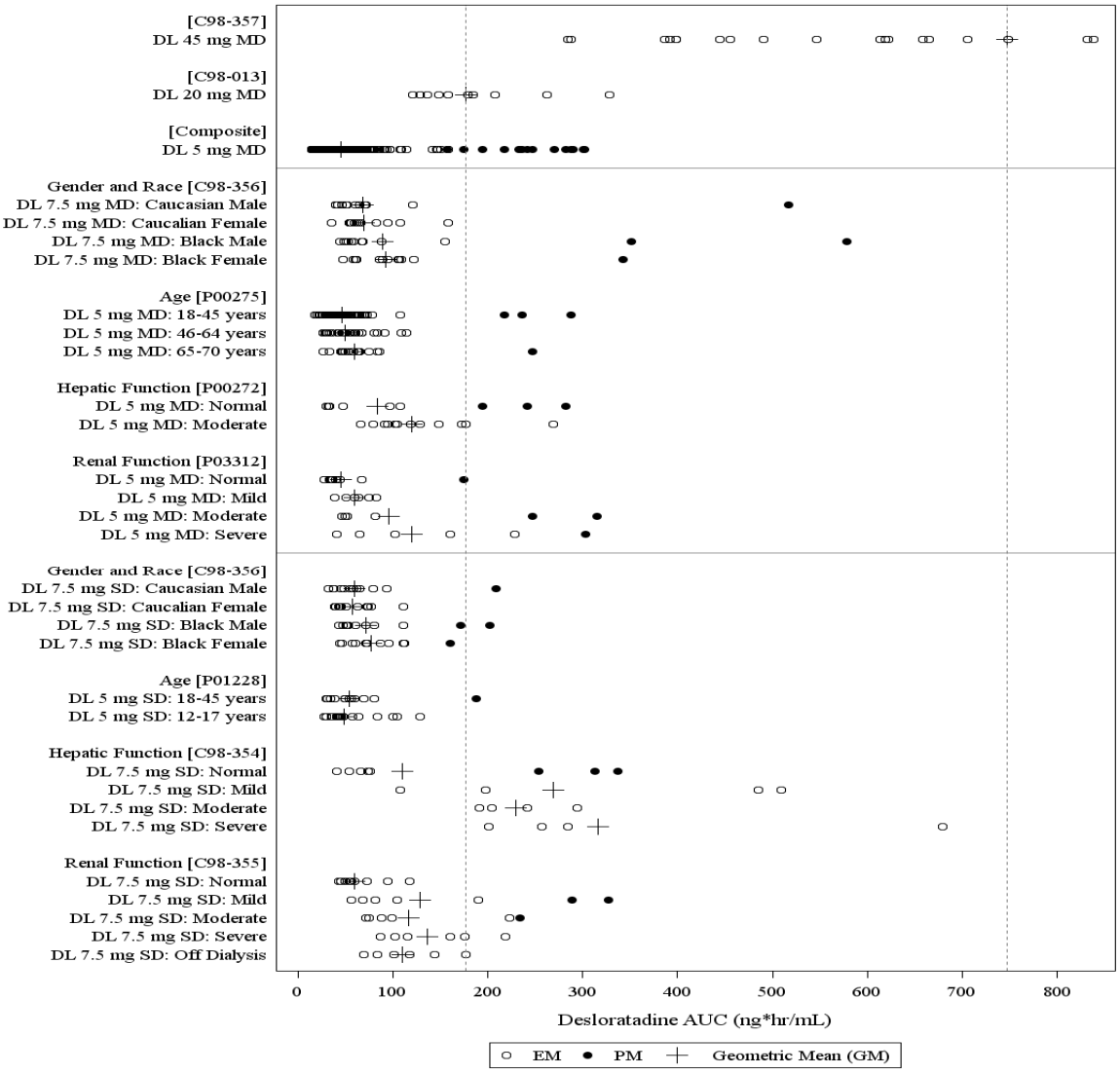
P191 試験、C98-013 試験、P00117 試験、C98-356 試験、P00275 試験、P00272 試験、P03312 試験、P01196 試験、P01426 試験、C98-357 試験、C98-352 試験、P01429 試験、C98-353 試験、P01381 試験、P01378 試験、及び P01868 試験の結果を集計

Confidential

2.7.2.3.2　内因性要因

本項では、内因性要因について検討した個別の試験結果、並びに、統合解析の結果に基づく包括的な考察を記述する。内因性要因を検討した各試験で得られた AUC 及び C_{max} の個別値について、健康被験者における5 mg 1日1回反復投与時の統合解析の個別値、並びに、20 mg/day 及び45 mg/day（9倍の臨床的許容上限）投与例の個別値と比較した結果をそれぞれ[図2.7.2: 26]及び[図2.7.2: 27]に示す。全般的に、デスロラタジンの曝露量に及ぼす内因性要因の影響は軽微であり、各試験で観測された個別値の分布範囲は、基準となる5 mg/day での統合解析のデータの分布範囲[表2.7.2: 19]とほぼ重なっていた。検討したいずれの内因性要因についても、デスロラタジンの曝露量の分布範囲は、臨床的許容上限（9倍）の範囲内であったことから、臨床的に意味のある変化ではないと結論された。したがって、検討したいずれの内因性要因についても用量調整の必要はないことが示された。薬物動態に基づくこれらの検討結果は、第Ⅲ相試験で得られた部分集団に跨る有効性及び安全性の評価によって補完され、部分集団及び特別な患者集団に対する用量調整の根拠情報となる。

Confidential



For 45 mg MD, 5 high data points not shown in figure to improve legibility; these 5 values ranged from 2312 to 3653.
Left Line: GM of DL 20 mg MD, Right Line: GM of DL 45 mg MD
AUC: AUC (0-last) for SD and AUC (0-24) for MD

図 2.7.2: 26　内因性要因を検討した試験で得られた AUC の個別値について、統合解析で得られた健康被験者における 5 mg 1 日 1 回反復投与時の AUC の個別値、又は、20 mg 1 日 1 回及び 45 mg 1 日 1 回（9 倍の臨床的許容上限）における AUC の個別値と比較した結果の要約

Confidential

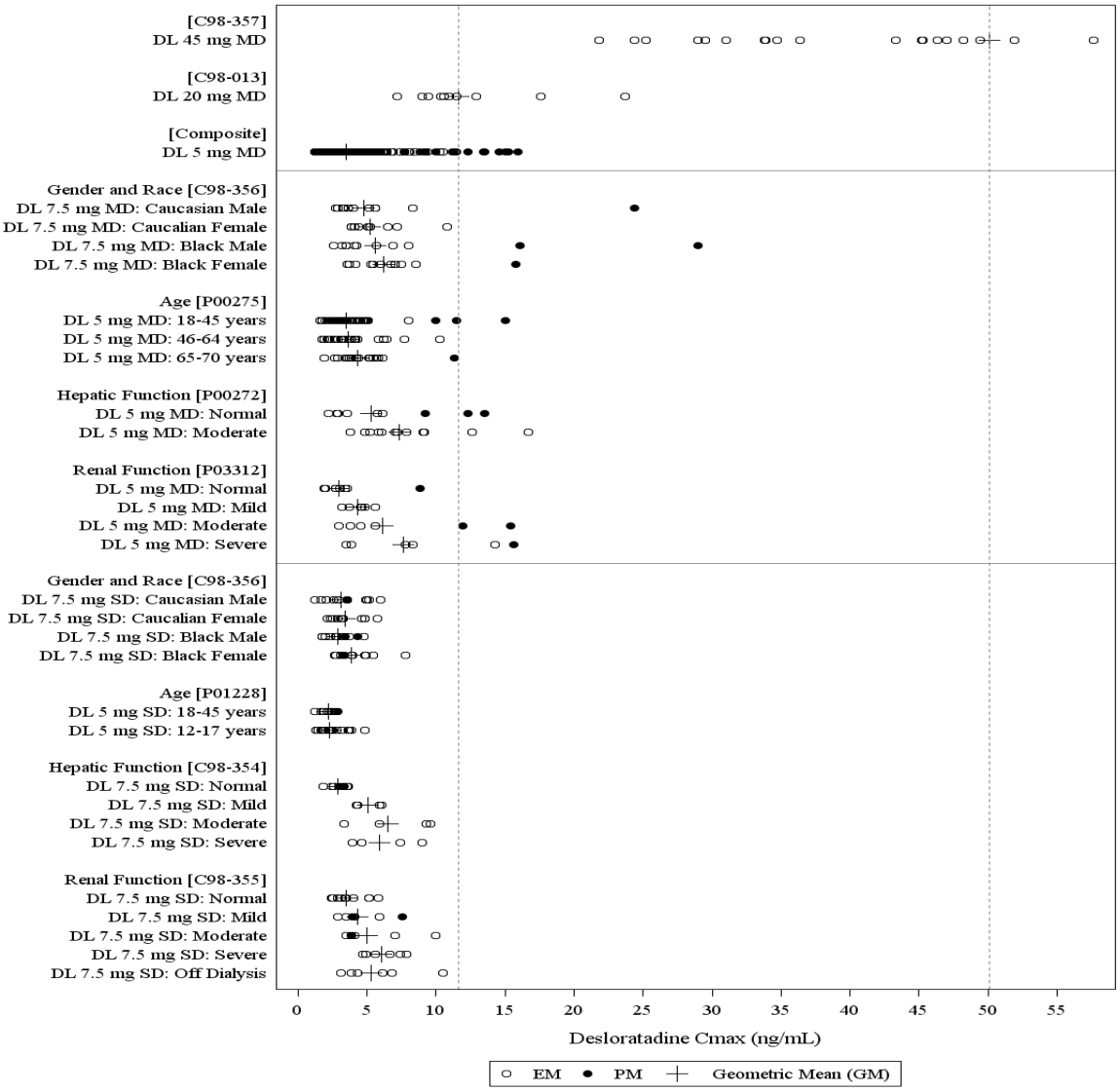


図 2.7.2: 27　内因性要因を検討した試験で得られた C_{max} の個別値について、統合解析で得られた健康被験者における 5 mg 1 日 1 回反復投与時の C_{max} の個別値、又は、20 mg 1 日 1 回及び 45 mg 1 日 1 回（9 倍の臨床的許容上限）における C_{max} の個別値と比較した結果の要約

Confidential

2.7.2.3.2.1　性差及び人種差

[2.7.2.2.2.1 項]に記載したとおり、非日本人健康被験者（年齢：19～45歳）を対象として、性差及び人種差によるデスロラタジンの薬物動態への影響を検討した試験（C98-356試験）では、検討したこれらの背景因子の違いによるデスロラタジンの薬物動態への影響は認められなかった。

2.7.2.3.2.2　年齢

[2.7.2.2.2.3 項]に記載したとおり、非日本人の小児（年齢：12～17歳）と成人（年齢：20～43歳）の間でデスロラタジン5 mg 単回投与時の薬物動態を比較した試験（P01228試験）において、デスロラタジンの薬物動態プロファイルについて両年齢層の間に違いは認められなかった。

一方、[2.7.2.2.2.2 項]に記載したとおり、112例の非日本人健康被験者（年齢：19～70歳）を対象にデスロラタジン5 mg を1日1回反復経口投与した第Ⅰ相試験（P00275試験）において、高齢者（年齢：65～70歳）と非高齢者（年齢：19～64歳）の間で定常状態におけるデスロラタジンの薬物動態を比較したところ、高齢者におけるデスロラタジンの曝露量は、非高齢者と比較して約20%高値を示した。しかしながら、高齢者で得られたすべての曝露量の個別値は、良好な忍容性が確認されている20 mg 1日1回反復投与時（臨床推奨用量の4倍）に認められた曝露量の分布の範囲内であった。さらに、当該試験で観測されたデータの分布範囲は、45 mg/day（C98-357試験）での安全性及び忍容性に基づいて設定した臨床的許容上限（9倍）よりはるかに低かったことから、高齢者で認められた約20%の曝露量の上昇は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

2.7.2.3.2.3　体格（体重及び身長）

個別の試験結果に基づく上記の考察に加え、健康被験者（年齢：12～70歳）にデスロラタジンを単回及び反復経口投与した複数の試験結果に基づいて、デスロラタジンの CL/F 及び Vd/F と被験者背景（体重及び身長）との関係を評価した。結果を[図2.7.2: 28]に示す。検討したいずれの背景因子（体重及び身長）についても、CL/F 及び Vd/F との間に明らかな相関は認められなかった。

以上の結果から、12歳以上の患者にデスロラタジンを投与する場合、患者の年齢、性別、人種、体重及び身長の違い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明らかとなった。したがって、これらの患者背景を考慮した用量調整は不要である。

Confidential

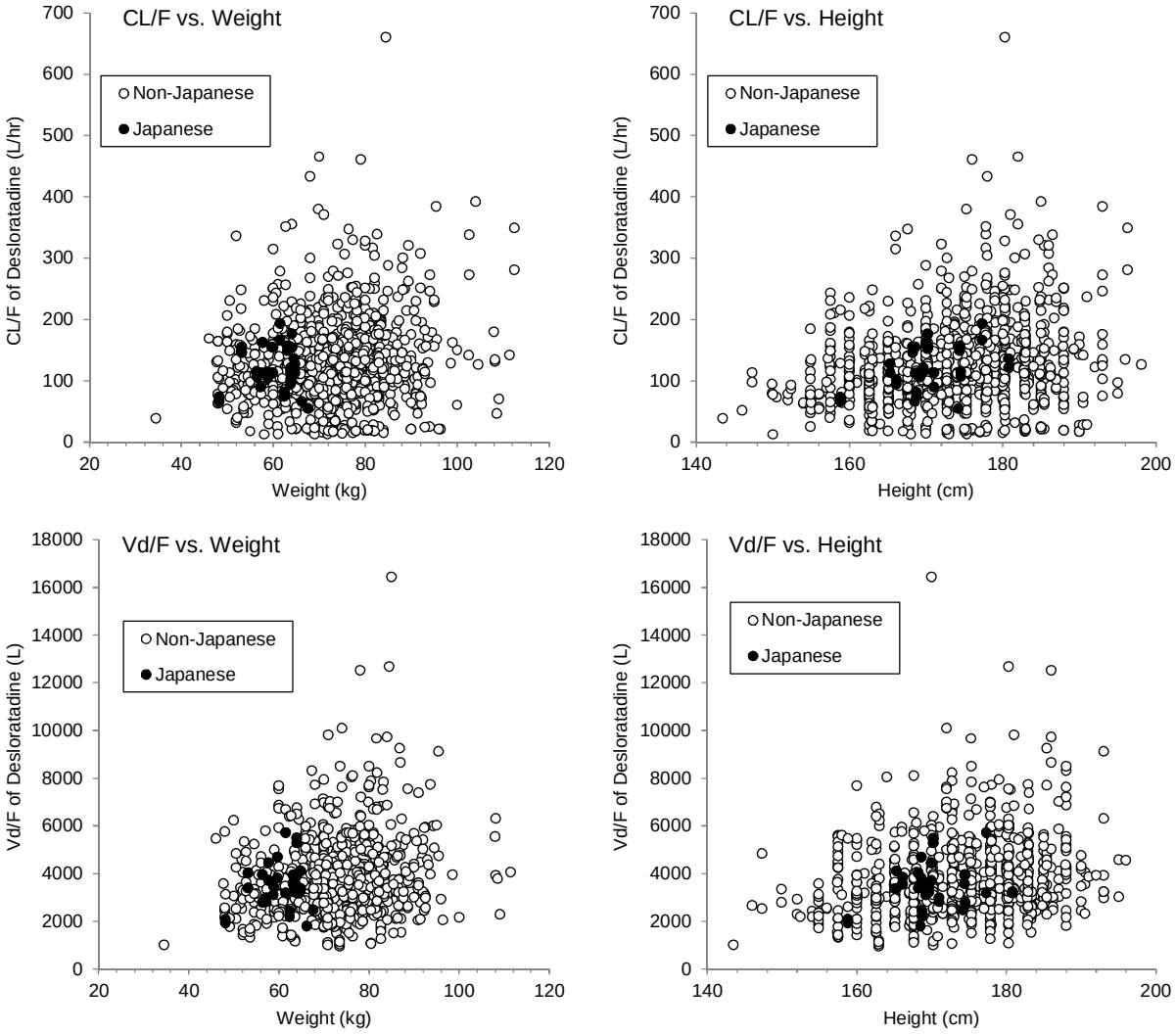


図 2.7.2: 28　健康被験者にデスロラタジンを単回及び反復経口投与した際の CL/F 又は Vd/F と被験者背景（体重及び身長）との関係

C98-215 試験、P01379 試験、P00311 試験、P191 試験、I98-248 試験、C98-214 試験、C98-013 試験、P00117 試験、C98-356 試験、P00275 試験、P01228 試験、C98-354 試験、P00272 試験、C98-355 試験、P03312 試験、C98-352 試験、P01429 試験、C98-353 試験、P01381 試験、P01378 試験、P01868 試験、P01380 試験、P01196 試験、P01426 試験、及び C98-357 試験の結果を集計

Confidential

2.7.2.3.2.4　肝機能障害

肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な健康被験者にデスロラタジンを単回（C98-354試験）又は1日1回反復（P00272試験）経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.2: 25]に要約する。

表 2.7.2: 25　肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な健康被験者にデスロラタジンを単回（C98-354 試験）又は 1 日 1 回反復（P00272 試験）経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの要約

薬物動態パラメータ	単回投与（C98-354）：7.5 mg					反復投与（P00272）：5 mg QD		
	正常（健康被験者）		軽度 (5-6)†	中等度 (7-9)†	重度 (10-15)†	正常（健康被験者）		中等度 (7-9)†
	全被験者 (N=8)	PM を除外 (N=5)	(N=4)	(N=4)	(N=4)	全被験者 (N=9)	PM を除外 (N=6)	(N=12)
$AUC_{0-\infty}$‡ (ng·hr/mL)	120 (123)	61.5 (26)	312 (110)	245 (19)	345 (55)	NR	NR	NR
$AUC_{0-24\ hr}$‡ (ng·hr/mL)	41.6 (32)	34.1 (19)	74.2 (26)	79.7 (33)	86.5 (47)	84.1 (113)	50.1 (63)	120 (41)
C_{max}‡ (ng/mL)	2.89 (23)	2.74 (29)	5.07 (19)	6.48 (52)	5.90 (40)	5.31 (76)	3.60 (44)	7.31 (43)
T_{max}§ (hr)	5.00 [4-8]	5.00 [4-6]	6.75 [1-24]	1.75 [1-2]	1.75 [1-5]	6.00 [1.5-8]	5.50 [1.5-6]	4.50 [0.5-12]
$t_{1/2}$‡ (hr)	43.4 (80)	27.4 (32)	68.7 (63)	60.3 (10)	62.3 (27)	44.8 (60)	32.7 (32)	46.7 (24)
CL/F‡ (L/hr)	62.3 (123)	122 (26)	24.0 (110)	30.6 (19)	21.7 (55)	59.4 (113)	99.8 (63)	41.7 (41)
Vd/F‡ (L)	3897 (34)	4823 (19)	2380 (33)	2667 (24)	1954 (70)	3844 (49)	4701 (34)	2806 (34)

† Child-Pugh スコア
‡ 幾何平均（%CV）
§ 中央値 [範囲]
NR: 報告なし（Not reported）

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）の肝機能障害を有する被験者（各4例）、若しくは健康被験者（8例）にデスロラタジン7.5 mg を単回経口投与した試験（C98-354試験）では、肝機能が低下した被験者においてデスロラタジンのクリアランスの低下が認められたが、肝機能障害の重症度に応じた明らかな変化は認められなかった。肝機能障害を有する被験者におけるデスロラタジンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、健康被験者と比較してそれぞれ約2.0～2.9倍及び約1.8～2.2倍高値を示した。なお、比較対照とした健康被験者には8例中3例の PM が含まれていたことから、PM を除外した5例の健康被験者データと比較したところ、上記の値は $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} についてそれぞれ約4.0～5.6倍及び約1.9～2.4倍となった[図2.7.2: 29]。一方、肝機能障害を有する被験者の中にも PM の表現型（デスロラタジンの AUC に対する3-OH-DL の AUC の比が10%未満）に分類される症例が4例（軽度及び重度でそれぞれ2例）存在したが、それらの症例で観察されたデスロラタジンのクリアランスの低下が肝機能障害によ

Confidential

るものか、あるいは PM によるものかを識別することは困難であるため、該当症例の除外は検討しなかった。したがって、上述の PM を除外した5例の健康被験者データとの比較に基づいて算出した肝機能障害を有する被験者における曝露量の上昇率については、実際より保守的な値となっている可能性に留意する必要がある。

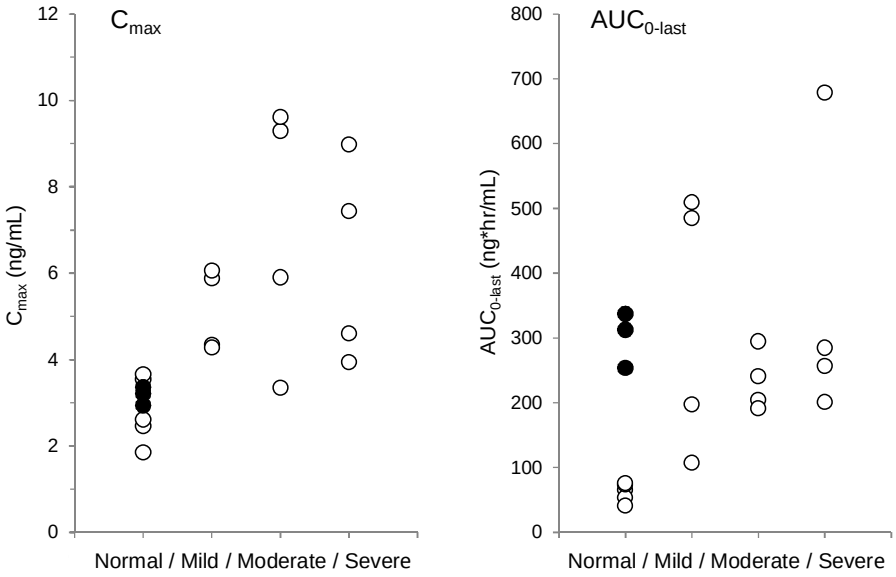


図 2.7.2: 29　Child-Pugh 分類に基づく軽度、中等度又は重度の慢性肝機能障害を有する被験者（各 4 例）、若しくは健康被験者（8 例）にデスロラタジン 7.5 mg を単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ の個別データの比較（C98-354 試験）
— ●は PM（健康被験者のみ）を示す —

Child-Pugh 分類に基づく中等度（Score 7～9）の慢性肝機能障害を有する被験者（12例）又は健康被験者（9例）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試験（P00272試験）でも同様に、比較対照とした健康被験者の9例中3例が PM であったことから、PM を含めた場合と除外した場合の両方と比較することにより、肝機能障害を有する被験者でのデスロラタジンの曝露量の変化を評価した。その結果、PM を含む9例の健康被験者との比較では、肝機能障害を有する被験者の定常状態（10日目）におけるデスロラタジンの $AUC_{0\text{-24 hr}}$ 及び C_{max} はいずれも約1.4倍高値を示したが、個別データの比較では、肝機能障害を有する被験者12例中11例の値（$AUC_{0\text{-24 hr}}$ で66.0～177 ng·hr/mL）は、健康被験者の PM で観測された曝露量（$AUC_{0\text{-24 hr}}$ で195～282 ng·hr/mL）を下回る結果となった[図2.7.2: 30]。PM を除外した6例の健康被験者との比較では、肝機能障害を有する被験者の定常状態（10日目）におけるデスロラタジンの $AUC_{0\text{-24 hr}}$ 及び C_{max} はそれぞれ約2.4倍及び約2.0倍高値を示した。

Confidential

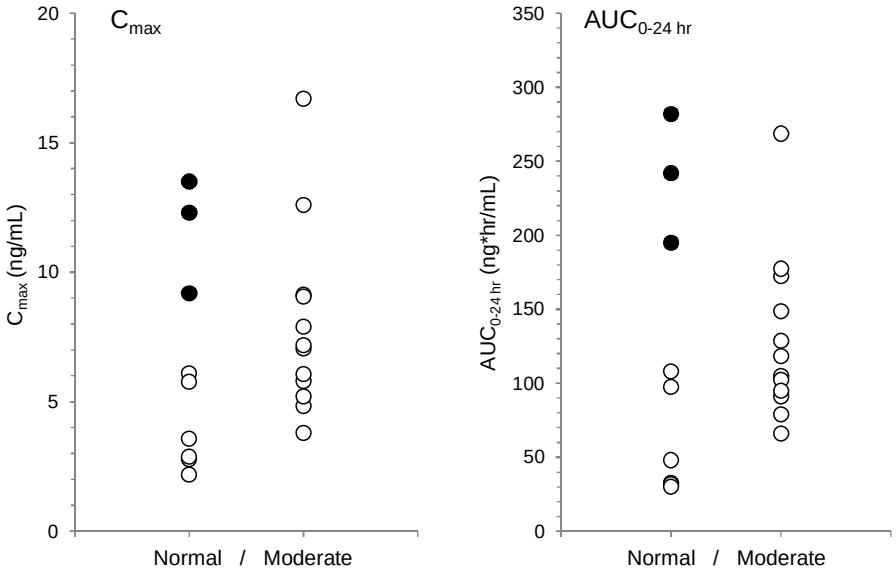


図 2.7.2: 30　Child-Pugh 分類に基づく中等度の慢性肝機能障害を有する被験者（12 例）又は健康被験者（9 例）にデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した際の定常状態における血漿中デスロラタジン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の個別データの比較（P00272 試験）
— ●は PM（健康被験者のみ）を示す —

以上の結果から、単回投与及び反復投与のいずれにおいても、肝機能障害を有する被験者におけるデスロラタジンの曝露量は、健康被験者と比較して上昇することが明らかとなったが、その程度は3倍未満であることが推察された。デスロラタジンについては臨床推奨用量（5 mg）の4倍に当たる20 mg を1日1回14日間反復投与した際の良好な忍容性が確認されており（C98-013試験）、さらに、臨床推奨用量（5 mg）の9倍に当たる45 mg を1日1回10日間反復投与した試験（C98-357試験）において高曝露域［デスロラタジンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$（幾何平均）で747 ng·hr/mL］での忍容性も確認している。したがって、肝機能障害を有する被験者で観測されたデスロラタジンの曝露量の上昇は臨床的に意味のあるものではなく、いずれの重症度の肝機能障害患者に処方する場合もデスロラタジンの用量調整は不要である。

Confidential

2.7.2.3.2.5　腎機能障害

腎機能障害を有する被験者及び腎機能が正常な健康被験者にデスロラタジンを単回（C98-355試験）又は1日1回反復（P03312試験）経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.2: 26]に要約する。

表 2.7.2: 26　腎機能障害を有する被験者及び腎機能が正常な健康被験者にデスロラタジンを単回（C98-355 試験）又は 1 日 1 回反復（P03312 試験）経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの要約

薬物動態パラメータ	単回投与（C98-355）：7.5 mg				反復投与（P03312）：5 mg QD			
	正常 (> 80)	軽度 (51-80)†	中等度 (30-50)†	重度 (< 30)†	正常 (> 80)	軽度 (51-80)†	中等度 (30-50)†	重度 (10-29)†
全被験者								
	N=12	N=7	N=6	N=6	N=9	N=6	N=6	N=6
$AUC_{0-\infty}$‡	61.5 (32)	153 (110)	146 (101)	150 (40)	NR	NR	NR	NR
$AUC_{0-24\ hr}$‡	NR	NR	NR	NR	45.5 (61)	59.9 (28)	95.8 (104)	120 (89)
C_{max}‡	3.50 (31)	4.35 (33)	4.97 (44)	6.08 (22)	2.96 (50)	4.33 (21)	6.11 (73)	7.61 (70)
T_{max}§	2.00 [1-6]	6.00 [1.5-8]	4.00 [1-8]	2.00 [1-6]	3.00 [1.5-8]	3.50 [1.5-5]	3.00 [1.5-12]	1.75 [1.5-5]
$t_{1/2}$‡	19.0 (17)	30.7 (64)	35.3 (78)	29.7 (18)	NR	NR	NR	NR
CL/F‡	122 (32)	49.1 (110)	51.3 (101)	49.9 (40)	110 (61)	83.4 (28)	52.2 (104)	41.6 (89)
Vd/F‡	3347 (38)	2171 (73)	2611 (35)	2138 (31)	NR	NR	NR	NR
PM を除外								
	N=12	N=5	N=5	N=6	N=8	N=6	N=4	N=5
$AUC_{0-\infty}$‡	61.5 (32)	97.1 (52)	109 (52)	150 (40)	NR	NR	NR	NR
$AUC_{0-24\ hr}$‡	NR	NR	NR	NR	38.5 (27)	59.9 (28)	56.1 (26)	99.8 (78)
C_{max}‡	3.50 (31)	3.97 (26)	5.23 (48)	6.08 (22)	2.59 (25)	4.33 (21)	4.11 (27)	6.60 (64)
T_{max}§	2.00 [1-6]	6.00 [1.5-6]	2.00 [1-6]	2.00 [1-6]	2.50 [1.5-5]	3.50 [1.5-5]	1.75 [1.5-6]	1.50 [1.5-2]
$t_{1/2}$‡	19.0 (17)	25.9 (22)	26.8 (15)	29.7 (18)	NR	NR	NR	NR
CL/F‡	122 (32)	77.3 (52)	68.8 (52)	49.9 (40)	130 (27)	83.4 (28)	89.1 (26)	50.1 (78)
Vd/F‡	3347 (38)	2885 (40)	2656 (40)	2038 (31)	NR	NR	NR	NR

† クレアチニンクリアランス（mL/min/1.73 m^2）
‡ 幾何平均（%CV）
§ 中央値 [範囲]
NR: 報告なし（Not reported）

軽度（CLcr: 51～80 mL/min/1.73 m^2）、中等度（CLcr: 30～50 mL/min/1.73 m^2）又は重度（CLcr: < 30 mL/min/1.73 m^2）の慢性腎機能障害を有する被験者、若しくは健康被験者（CLcr: > 80 mL/min/1.73 m^2）にデスロラタジン7.5 mg を単回経口投与した試験（C98-355試験）及び5 mg

Confidential

を1日1回14日間反復経口投与した試験（P03312試験）のいずれにおいても、腎機能が低下した被験者では健康被験者と比べてデスロラタジンの曝露量（AUC 及び C_{max}）の上昇が認められ、上昇の程度はいずれの試験とも最大2.6倍であった。デスロラタジンの曝露量について、CLcr に応じた明らかな変化は認められなかった[図2.7.2: 31]。

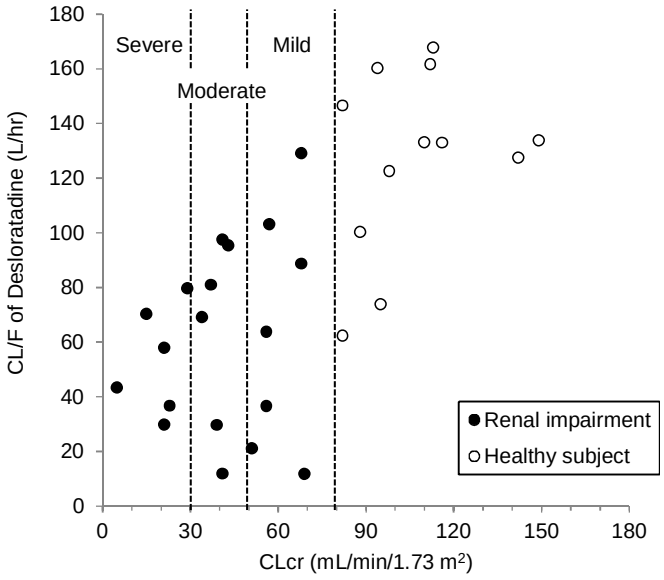


図 2.7.2: 31　軽度、中等度又は重度腎機能障害を有する被験者、若しくは、腎機能が正常な健康被験者にデスロラタジン 7.5 mg を単回経口投与した際のデスロラタジンの CL/F と CLcr との関係（C98-355 試験）

Confidential

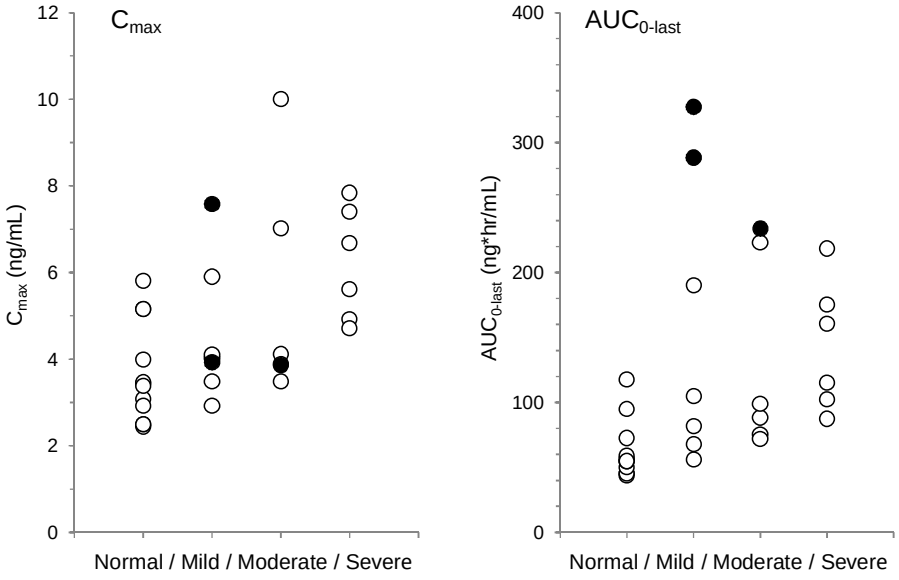


図 2.7.2: 32　軽度、中等度又は重度の慢性腎機能障害を有する被験者、若しくは、健康被験者にデスロラタジン 7.5 mg を単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ の個別データの比較（C98-355 試験）— ●は PM を示す —

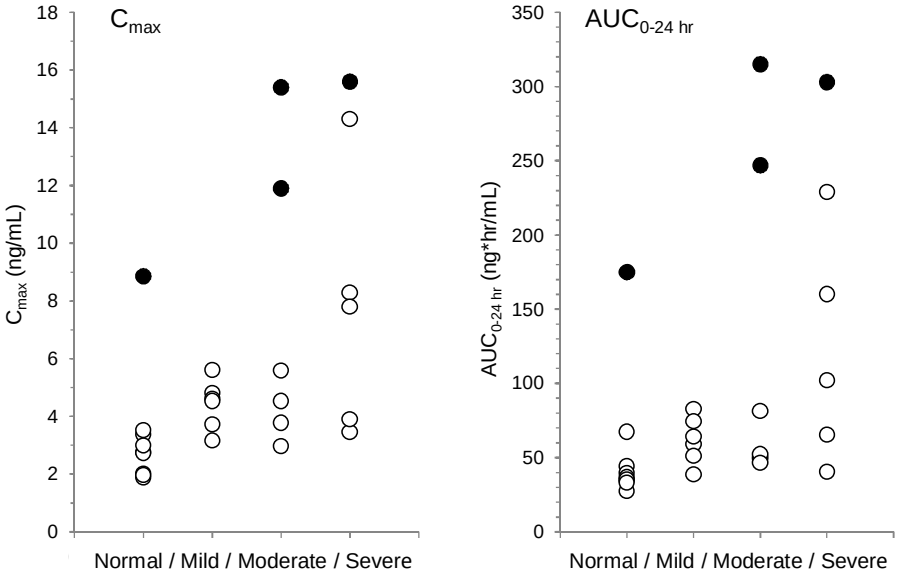


図 2.7.2: 33　軽度、中等度又は重度の慢性腎機能障害を有する被験者、若しくは、健康被験者にデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した際の定常状態における血漿中デスロラタジン濃度の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-24 hr}}$ の個別データの比較（P03312 試験）— ●は PM を示す —

Confidential

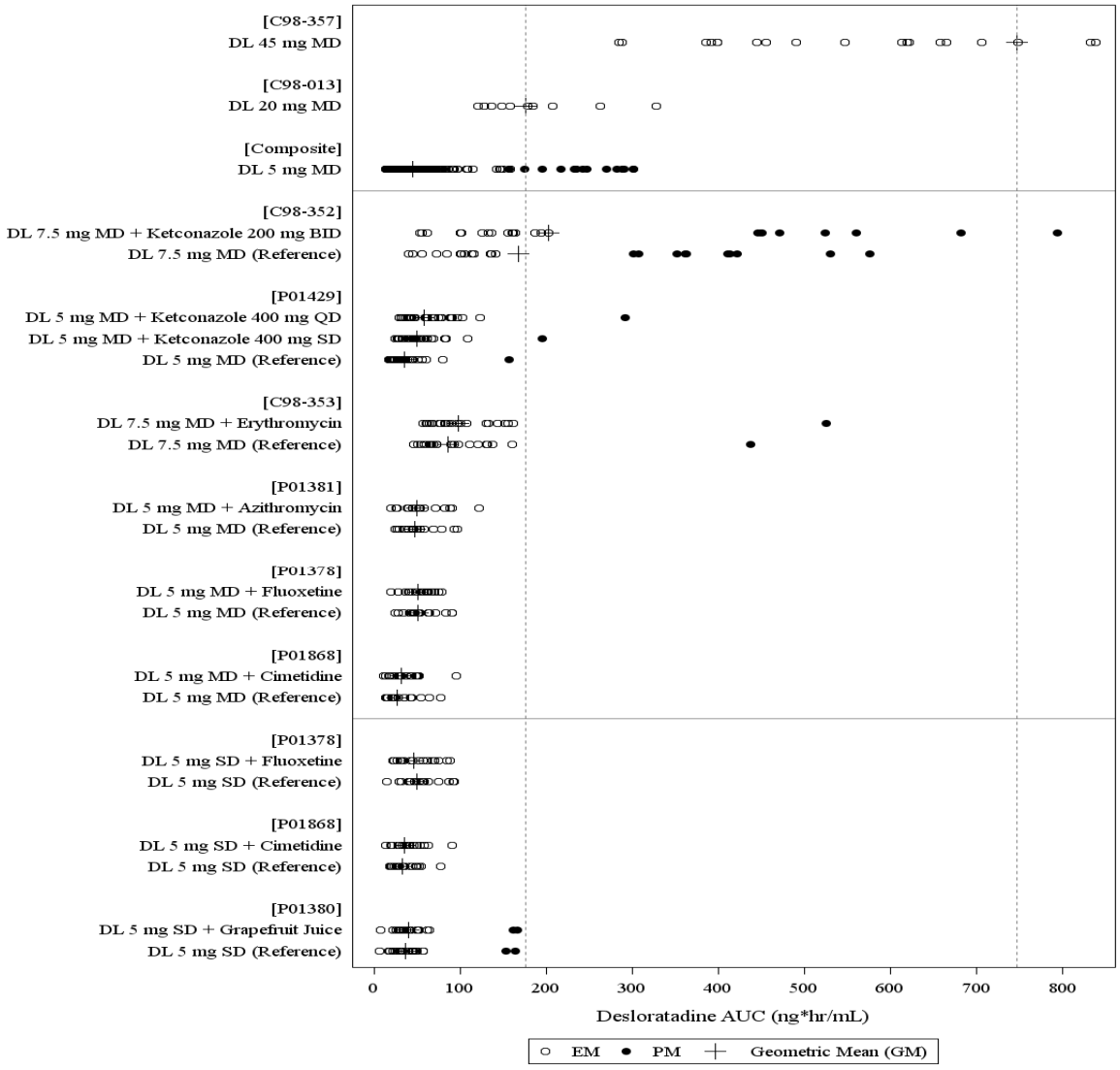
なお、単回投与試験（C98-355試験）では3例（軽度2例、中等度1例）、反復投与試験（P03312試験）では4例（中等度2例、重度1例、健康対象1例）の PM が含まれており、それらの被験者（PM）では、腎機能障害の重症度にかかわらず、他の被験者（EM）より高い曝露が観察された。PM を除外することにより、デスロラタジンのクリアランスと CLcr との相関がわずかに上昇したが（0.49→0.55）、結果の解釈に大きく影響するものではなかった。

デスロラタジンは、未変化体としてはほとんど尿中に排泄されないため、腎機能の低下がデスロラタジンのクリアランスに直接影響するとは考えにくい。ただし、重度の腎機能障害を有する患者では、全身状態の悪化から全身クリアランスが低下する可能性が否定できない。そのような重度の腎機能障害を有する被験者であっても、実施した2つの試験（C98-355試験及び P03312試験）で観測されたデスロラタジンの曝露量の上昇（約2.6倍）は、他の試験で忍容性が確認されている曝露量の範囲内であった。したがって、腎機能障害を有する被験者で観測されたデスロラタジンの曝露量の上昇は臨床的に意味のあるものではなく、いずれの重症度の腎機能障害患者に処方する場合もデスロラタジンの用量調整は不要である。

2.7.2.3.3　外因性要因（薬物相互作用）

本項では、外因性要因について検討した個別の試験結果、並びに、統合解析の結果に基づく包括的な考察を記述する。外因性要因を検討した試験で得られた AUC 及び C_{max} の個別値について、健康被験者における5 mg 1日1回反復投与時の統合解析の個別値、並びに、20 mg/day 及び45 mg/day（9倍の臨床的許容上限）投与例の個別値と比較した結果をそれぞれ[図2.7.2: 34]及び[図2.7.2: 35]に示す。全般的に、デスロラタジンの曝露量に及ぼす外因性要因の影響は軽微であり、各試験で観測された個別値の分布範囲は、基準となる5 mg 1日1回での統合解析のデータの分布範囲[表2.7.2: 19]とほぼ重なっていた。検討したいずれの外因性要因についても、デスロラタジンの曝露量の分布範囲は、臨床的許容上限（9倍）の範囲内であったことから、臨床的に意味のある変化ではないと結論された。したがって、検討したいずれの外因性要因についても用量調整の必要はないことが示された。

C Confidential



For 45 mg MD, 5 high data points not shown in figure to improve legibility; these 5 values ranged from 2312 to 3653.
Left Line: GM of DL 20 mg MD, Right Line: GM of DL 45 mg MD
AUC: AUC (0-last) for SD and AUC (0-24) for MD

図 2.7.2: 34　外因性要因を検討した試験で得られた AUC の個別値について、統合解析で得られた健康被験者における 5 mg 1 日 1 回反復投与時の AUC の個別値、又は、20 mg 1 日 1 回及び 45 mg 1 日 1 回（9 倍の臨床的許容上限）における AUC の個別値と比較した結果の要約

Confidential

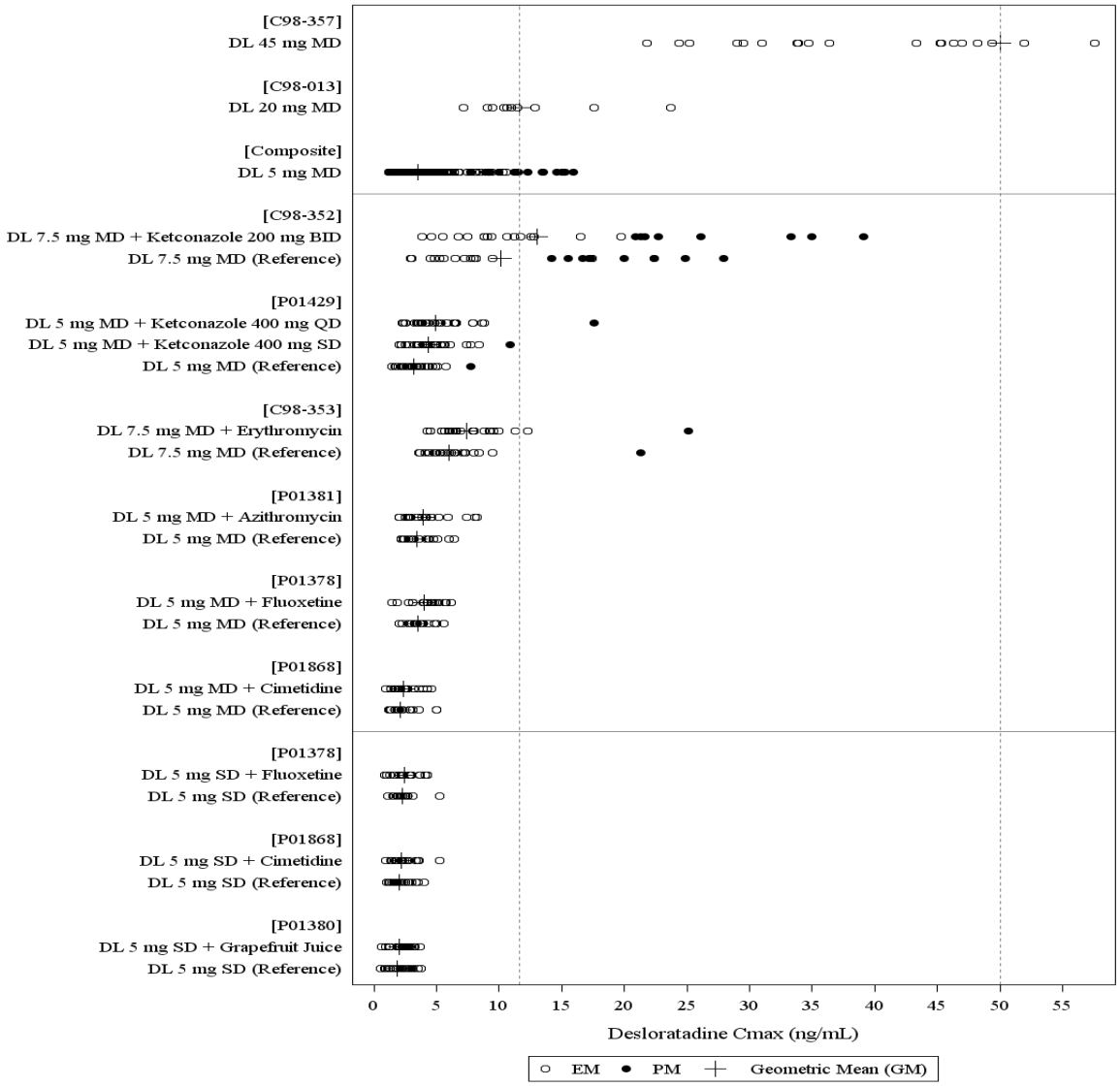


図 2.7.2: 35　外因性要因を検討した試験で得られた C_{max} の個別値について、統合解析で得られた健康被験者における 5 mg 1 日 1 回反復投与時の C_{max} の個別値、又は、20 mg 1 日 1 回及び 45 mg 1 日 1 回（9 倍の臨床的許容上限）における C_{max} の個別値と比較した結果の要約

In vitro 試験の結果から、デスロラタジンは、臨床治療域での曝露レベルにおいて主要な CYP 分子種及び P-糖蛋白質を阻害しないことが明らかであるため、臨床においてこれらの代謝酵素及びトランスポーターの基質となる薬物との間で薬物動態学的相互作用を惹起する可能性は低いと考えられる[2.7.2.1.1.4 項] [2.7.2.1.1.2 項]。したがって、これまでに得られている臨床及び非臨床試験データ（*in vitro / in vivo*）に基づくと、デスロラタジンを他剤と併用した際、併用薬の薬物動

Confidential

態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

一方、ロラタジンからデスロラタジンへの代謝経路には CYP3A4及び2D6の関与が確認されているが、デスロラタジンを投与した場合には、この代謝経路の関与はない[図2.7.2: 22]。したがって、デスロラタジンについては CYP3A4及び2D6が関与する薬物相互作用の可能性は低いと考えられる。しかしながら、ロラタジンの開発過程で実施したケトコナゾール及びエリスロマイシン（CYP3A4の阻害剤）若しくはシメチジン（CYP3A4及び2D6の阻害剤）との相互作用試験では、ロラタジンのみならずデスロラタジンについてもこれらの薬剤との併用による曝露量の上昇が観察された。以上を勘案し、デスロラタジンについても CYP3A4又は2D6に対する阻害作用を有する薬剤（ケトコナゾール、エリスロマイシン、アジスロマイシン、フルオキセチン及びシメチジン）又は GFJ との併用による薬物相互作用試験の実施が必要と判断した。実施したすべての薬物相互作用試験の結果を[表2.7.2: 27]に総括する。

表 2.7.2: 27　臨床薬物相互作用試験の結果の要約（デスロラタジンの薬物動態への影響）

試験番号	相互作用薬 （用法・用量）	幾何平均比（併用／単独） （90%信頼区間）			
		デスロラタジン		3-OH-DL	
		C_{max}	$AUC_{0\text{-}24\,hr}$	C_{max}	$AUC_{0\text{-}24\,hr}$
P01429 †	ケトコナゾール （400 mg 単回）	1.38 (1.27-1.50)	1.43 (1.33-1.53)	1.29 (1.20-1.38)	1.29 (1.22-1.37)
	ケトコナゾール （400 mg 1日1回5日間）	1.56 (1.43-1.70)	1.67 (1.56-1.80)	1.59 (1.48-1.71)	1.68 (1.58-1.78)
C98-352 ‡	ケトコナゾール （200 mg 1日2回10日間）	1.29 (1.06-1.56)	1.21 (1.01-1.45)	1.77 (1.27-2.47)	2.10 (1.63-2.70)
C98-353 ‡	エリスロマイシン （500 mg 1日3回10日間）	1.24 (1.17-1.31)	1.14 (1.08-1.19)	1.43 (1.39-1.48)	1.40 (1.34-1.46)
P01381 †	アジスロマイシン （500 mg 単回 ＋250 mg 1日1回4日間）	1.15 (0.92-1.44)	1.05 (0.82-1.34)	1.15 (0.98-1.36)	1.04 (0.88-1.22)
P01378 †	フルオキセチン （20 mg 1日1回30日間）	1.15 (0.95-1.39)	1.00 (0.82-1.23)	1.17 (1.00-1.36)	1.13 (0.96-1.32)
P01868 †	シメチジン （600 mg 1日2回15日間）	1.12 (0.86-1.45)	1.19 (0.88-1.61)	0.89 (0.73-1.07)	0.97 (0.81-1.16)
P01380 §	グレープフルーツジュース	1.07 (1.00-1.15)	1.09 ‖ (1.04-1.14)	1.05 (1.00-1.11)	1.05 ‖ (0.99-1.10)

デスロラタジンの用法・用量
† 5 mg 1日1回
‡ 7.5 mg 1日1回
§ 5 mg 単回（‖ $AUC_{0-\infty}$について算出）

GFJ の摂取によるデスロラタジン及び3-OH-DL の血漿中濃度への影響は認められなかった。また、アジスロマイシン、フルオキセチン及びシメチジンとの併用では、デスロラタジン及び3-OH-DL の AUC について臨床的に意味のある変化は認められなかった。特に、デスロラタジンのバイオアベイラビリティは、CYP2D6の阻害薬であるフルオキセチンとの併用による影響を受けなかった。したがって、デスロラタジンは CYP2D6の基質ではないことが示された。また、フ

C Confidential

ルオキセチンは CYP2D6の基質であるが、フルオキセチンの体内動態に臨床的に意味のある影響が見られなかったことから、デスロラタジンは、臨床推奨用法・用量（5 mg 1日1回）では CYP2D6の阻害薬ではないことが示された。一方、ケトコナゾール及びエリスロマイシンとの併用では、デスロラタジン及び3-OH-DL の AUC についてそれぞれ最大70%及び110%の上昇が認められた[表2.7.2: 27]。しかしながら、[図2.7.2: 34]及び[図2.7.2: 35]に示すとおり、すべての臨床薬物相互作用試験で観測されたデータの分布範囲は、45 mg/day（C98-357試験）での安全性及び忍容性に基づいて設定した臨床的許容上限（9倍）の範囲内であった。したがって、デスロラタジンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響を検討したすべての試験で認められたデスロラタジンの曝露量の上昇は、臨床的に意味のあるものではないと考えられることから、CYP3A4又は2D6の阻害薬となるこれらの薬剤又は食品との併用に際し、デスロラタジン又は併用薬等の用量を調整する必要はない。

2.7.2.3.4　薬力学的作用及び安全性

本項では、臨床薬理試験から得られた薬力学及び安全性評価を要約する。

デスロラタジンの膨疹及び発赤反応に対する抑制効果を、健康被験者対象の第 I 相試験2試験で検討した[2.7.2.3.4.1 項]。デスロラタジンの心電図パラメータへの影響を健康被験者対象試験（C98-357試験）で評価した[2.7.2.3.4.2 項]。デスロラタジンの自動車運転能力に対する影響、日中の眠気への評価及びアルコール併用下での精神運動機能に対する影響を健康被験者対象の第Ⅱ相試験5試験で検討した[2.7.2.3.4.3 項]。

2.7.2.3.4.1　ヒスタミン誘発性の膨疹及び発赤反応に対する抑制効果

非日本人被験者を対象とした2試験で、ヒスタミン又はアレルゲン誘発性膨疹及び発赤反応に対するデスロラタジンの抑制効果を評価した（P01196試験及び P01426試験）[2.7.2.2.4.1 項] [2.7.2.2.4.2 項]。

非日本人健康被験者に対するデスロラタジン5 mg の1日1回28日間投与は、ヒスタミン又はアレルゲン誘発性の膨疹及び発赤反応の抑制に有効であり、その抑制効果は投与開始後7日以内に発現し、投与中は効果が維持されることが確認された（P01196試験）。また、アレルギー症状を有する非日本人健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回180日間長期反復投与することで、デスロラタジンに対して継続的に曝露する状況下でも、膨疹及び発赤反応に対するタキフィラキシーの懸念は極めて低いことが確認された（P01426試験）。

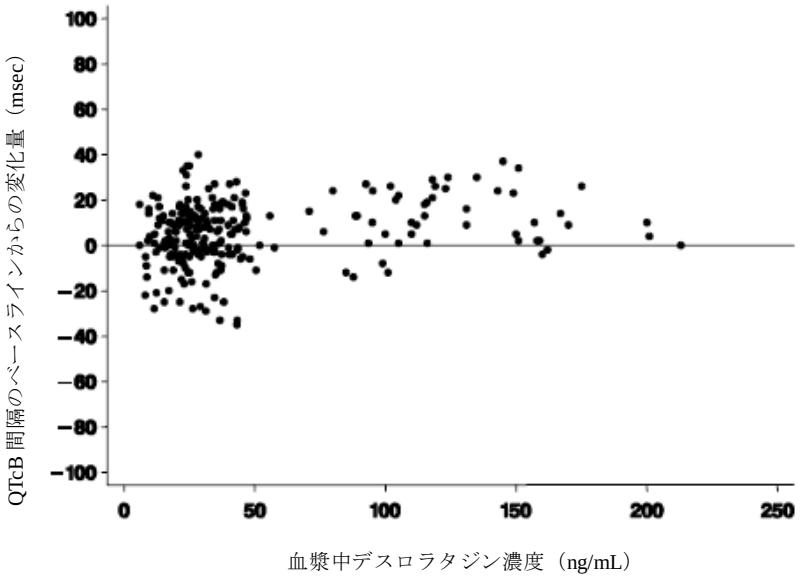
P01426試験では、膨疹及び発赤反応に対する抑制効果を評価した30～180日目のデスロラタジン（C_{min}：0.69～0.95 ng/mL）及び3-OH-DL（C_{min}：0.74～0.86 ng/mL）の血漿中トラフ濃度は、いずれも定常状態が維持されていた。日本人健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回反復経口投与した際の1日目及び10日目のデスロラタジンの $C_{24\,hr}$ は、それぞれ0.479 ng/mL 及び0.887 ng/mL で（P191試験）、P01426試験で報告されたデスロラタジンの定常状態の C_{min} と同程度であったことから、日本人でもデスロラタジン5 mg の1日1回投与でヒスタミン又はアレルゲン誘発性膨疹及び発赤反応に対する継続的な抑制効果が期待されると考えられた。

Confidential

2.7.2.3.4.2　QTc 間隔に対するデスロラタジンの影響

非日本人での QTc 間隔の評価

日本人又は非日本人を対象とした「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 QT/QTc 評価試験は実施していないものの、非日本人健康被験者を対象に臨床推奨用量の9倍のデスロラタジン45 mg を1日1回10日反復投与した高用量心電図試験（C98-357試験）で、デスロラタジンの薬力学的作用として心電図パラメータへの影響を評価した。その結果、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で統計的に有意な差は認められなかった[2.7.2.2.4.3 項]。血漿中デスロラタジン濃度と QTcB 間隔のベースラインからの変化量の回帰分析（混合効果モデル）から得られた傾きの推定値は0.08で、0に近かったことから血漿中デスロラタジン濃度と QTcB 間隔のベースラインからの変化量の間に臨床的に意味のある関連性がないことが示された[図2.7.2: 36]。



[資料5.3.4.1.3: C98-357]

図 2.7.2: 36　非日本人健康被験者にデスロラタジン 45 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与した際の血漿中デスロラタジン濃度と QTcB 間隔のベースラインからの変化量のプロット（C98-357 試験）

米国の FDA を含む海外の規制当局への初回申請後、高用量心電図試験（C98-357試験）で機械判読及び判定された心電図チャートを、Cardiac Alert, Quintiles, London, England に送付し、被験者の性別及び年齢並びに心電図測定日及び時刻について盲検下にある心臓専門医による心電図チャートのマニュアル判読及び判定を行った。マニュアル判読された心電図データは、依頼者に返送され、FDA から提案された、処方、投与順序、投与期及び被験者を項とするクロスオーバーデザ

C Confidential

インに適した分散分析モデルにて解析した。QTc 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 $AUC_{0\text{-}12\ hr}$/12 hr) - (-1日目の $AUC_{0\text{-}12\ hr}$/12 hr)］†及び［(10日目の T_{max}‡時点) - (-1日目の T_{max}‡時点)］の5つのパラメータについて、デスロラタジン45 mg 投与とプラセボ投与間の差を算出した。なお、QT 間隔データは、QTcB 間隔及び QTcF 間隔について評価した。さらに、機械判読の心電図パラメータ解析の結果、デスロラタジン45 mg 投与で心拍数の増加が見られたことから、マニュアル判読された心拍数についても解析をした。その結果、デスロラタジン45 mg 投与ではプラセボ投与に比べ心拍数が平均で9.2 bpm 増加した。QT 間隔については、デスロラタジン45 mg 投与ではプラセボ投与に比べ QTcB 間隔及び QTcF 間隔はそれぞれ8.1 msec 及び0.4 msec 延長したが、臨床的に意味のある変動及び心血管系関連の有害事象は報告されず、QTcF 間隔については評価した5つのパラメータでデスロラタジン45 mg 投与とプラセボ投与に有意な差はなかった[資料5.4: 21]。なお、盲検下心臓専門医による判読結果に基づく評価結果を米国添付文書に掲載している[1.6 項]。

† 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。

<u>日本人での QTc 間隔の評価</u>

日本人健康被験者を対象にデスロラタジンの安全性及び薬物動態を評価した試験（P191試験）で、デスロラタジン10 mg を単回投与した8例の C_{max}（幾何平均）は6.95 ng/mL で、T_{max} は1.50時間（中央値）であった。T_{max} 付近である投与後2時間時点の QTcB 間隔の平均値は413.50 msec、QTcB 間隔のベースラインからの変化量の平均値は-5.75 msec であり、デスロラタジンの曝露量が高い時点でも、臨床的に意味のある QTcB 間隔の変動及び心電図の異常所見は認められなかった。

日本人健康被験者にデスロラタジン2.5、5及び10 mg を単回投与した際の血漿中デスロラタジン濃度と QTcB 間隔のベースラインからの変化量のプロットを[図2.7.2: 37]に示した。QTcB 間隔のベースラインからの変化量と血漿中デスロラタジン濃度の回帰分析（混合効果モデル）から得られた傾きの推定値は0.000927で、QTcB 間隔のベースラインからの変化量と血漿中デスロラタジン濃度の間に臨床的に意味のある関連性がないことが示され、非日本人にデスロラタジン45 mg を1日1回投与した試験（C98-357試験）と一貫していた。

C Confidential

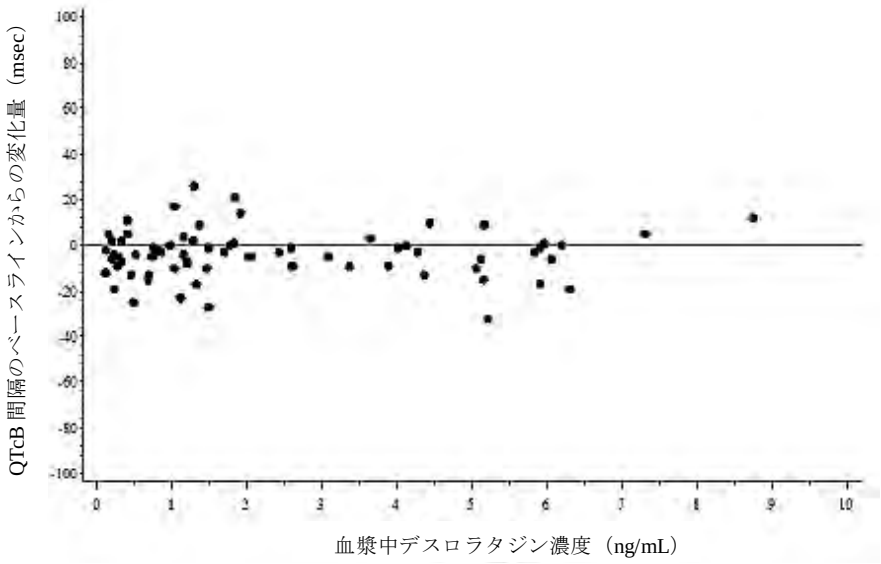


図 2.7.2: 37　日本人健康被験者にデスロラタジン 2.5、5 及び 10 mg を単回投与した際の血漿中デスロラタジン濃度と QTcB 間隔のベースラインからの変化量のプロット（P191 試験）

非日本人被験者にデスロラタジン 45 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与した際の 10 日目のデスロラタジンの C_{max}（幾何平均）は 50.1 ng/mL で（C98-357 試験）、日本人健康被験者に臨床予定用量のデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与した際の 10 日目のデスロラタジンの C_{max}（4.21 ng/mL、幾何平均）（P191 試験）[2.7.2.2.1.1.1 項]の約 11 倍であった。

デスロラタジン反復投与時の定常状態での薬物動態プロファイルは日本人と非日本人で類似していること[2.7.2.3.1.2.1 項]、さらに、日本人の臨床推奨用量投与時の約 11 倍高い曝露量でも非日本人で QTc 間隔への影響は認められなかったことから、日本人にデスロラタジンを投与した際に QT 間隔に臨床的に意味のある影響を与える可能性は低いことが推察された。

2.7.2.3.4.3　精神運動機能に及ぼす影響の評価

非日本人健康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自動車運転能力に対する影響及び日中の眠気の評価並びにアルコール併用下での精神運動機能に対する影響を評価した5試験の概要一覧を[表2.7.2: 28]に示す。

Confidential

表 2.7.2: 28　非日本人健康被験者を対象にデスロラタジンの精神運動機能への影響を評価した臨床試験の一覧及び評価項目

試験番号	目的	被験者数（年齢）	デスロラタジンの用法・用量	評価項目	結果要約
I98-552 [2.7.2.2.4.4 項]	自動車運転能力に対する影響の評価	18例 男女 21～38歳	5 mg 単回	標準高速道路運転テスト及び追従走行テスト 精神運動機能検査（スタンフォード眠気尺度、姿勢の不安定性検査、単語学習検査、数字符号置換検査、臨界フリッカー融合頻度、臨界不安定性追跡、分割的注意能力、構文論理思考検査及び意味的検証検査）	デスロラタジン投与時の標準高速道路運転テスト、追従走行テストの結果はプラセボと同様の結果であった。
C98-335 [2.7.2.2.4.5 項]	日中の眠気に対する影響の評価	20例 男女 23～50歳	7.5 mg 単回	覚醒維持検査 精神運動機能検査（Modified Romberg's 検査、スタンフォード眠気尺度、数字符号置換検査、連続加減検査及び精神運動覚醒検査）	デスロラタジン投与による眠気の誘発及び精神運動機能の低下はプラセボと差がなかった。
C98-606 [2.7.2.2.4.6 項]	日中の眠気に対する影響の評価	24例 男女 22～40歳	7.5 mg 単回	睡眠潜時反復検査 精神運動機能検査（Modified Romberg's 検査、スタンフォード眠気尺度、数字符号置換検査、連続加減検査、精神運動覚醒検査、Kay 持続能力検査、CCAB 標的数字検査、副次目的としてマイクロスリープの持続時間検査）	デスロラタジン投与による眠気の誘発はプラセボと差がなかった。
P00090 [2.7.2.2.4.7 項]	低気圧下での日中の傾眠及び精神運動機能への影響の評価	21例 男性 18～32歳	5 mg 単回	VigTrack、MAT 及びスタンフォード眠気尺度	デスロラタジン投与後1～6時間での眠気及び操縦能力課題に対する影響はプラセボと同程度であった。
C98-551 [2.7.2.2.4.8 項]	アルコール併用下での精神運動機能に対する影響の評価	25例 男女 21～54歳	7.5 mg 単回	精神運動機能検査（Modified Romberg's 検査、スタンフォード眠気尺度、数字符号置換検査、連続加減検査、精神運動覚醒検査）	デスロラタジン投与による精神運動機能への影響はプラセボと同程度であった。 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とプラセボで同程度であった。
VogTrack：Vigilance and Tracking Task、MAT：Multi-Attribute Task Battery					

<u>自動車運転能力に対する影響</u>

自動車運転能力に対する影響を評価した1試験（I98-552試験）では、2つの路上運転テストにより、自動車運転に対するデスロラタジン5 mg 単回投与の影響を評価した。なお、試験系の妥当性を評価するために、精神運動機能を低下させることが知られているジフェンヒドラミン50 mg を陽性対照、プラセボを陰性対照とした。SDLP 及び運転速度の標準偏差はデスロラタジン5 mg 群とプラセボ群で同程度であった（SDLP の P=0.510及び運転速度の標準偏差の P=0.217）。先導車との距離の平均値はデスロラタジン5 mg 群、ジフェンヒドラミン50 mg 群及びプラセボ群の間に統計的な有意な差はなかったが、ブレーキ反応時間の平均値はプラセボ群及びジフェンヒドラミン50 mg 群と比べデスロラタジン5 mg 群で有意に短かった（デスロラタジン5 mg 群対プラセボ群

Confidential

P=0.033及びデスロラタジン群対ジフェンヒドラミン50 mg 群 P=0.001）。

以上より、路上運転テストでは、デスロラタジン5 mg 群の自動車運転能力への影響はプラセボ群と同様の結果であり、ジフェンヒドラミン50 mg 群と比較しデスロラタジン5 mg 群の自動車運転能力への影響は小さいことが示唆された。

日中の眠気

日中の眠気を評価した2試験（C98-335試験及び C98-606試験）では、デスロラタジン7.5 mg を単回投与した際に誘発される日中の眠気を、それぞれ MWT 及び MSLT で評価した。両試験とも眠気によると考えられる精神運動機能の低下は見られず、眠気の誘発を評価した投与後2～10時間で、MWT スコアのベースラインからの変化量の平均値及び MSLT スコアの平均値に、デスロラタジン7.5 mg 群とプラセボ群の間に有意な差は見られなかった（P=0.61及び P=0.97）。2種類の異なる検査ともに、デスロラタジン7.5 mg 単回投与では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。

低気圧下での日中の傾眠について評価した1試験（P00090試験）では、デスロラタジン5 mg を単回投与した際の低気圧下での日中の傾眠について、VigTrack 及び MAT の複合課題の能力変数及びスタンフォード眠気尺度で評価した。その結果、デスロラタジン5 mg 投与後1～6時間での眠気及び操縦能力課題に対する影響はプラセボと同程度であった。

以上より、デスロラタジンの日中の眠気の誘発を異なる方法で評価した3試験の結果、デスロラタジン5 mg 又は7.5 mg を単回投与した際の日中の眠気の誘発については、プラセボと差がないという一貫した結果が得られた。

アルコール併用下での精神運動機能に対するデスロラタジンの影響

アルコール併用下での精神運動能力に対する影響を評価した1試験（C98-551試験）では、アルコール併用下でデスロラタジン7.5 mg を単回投与した際の精神運動能力に対する影響を5つの精神運動機能検査スコアのベースラインからの変化率の平均値で評価した。

全般的に、連続加減検査を除く各精神運動機能検査の結果は、デスロラタジン7.5 mg 群及びプラセボ群のいずれも、アルコール併用群とアルコール非併用群の差は有意であったが、アルコール併用の有無にかかわらずデスロラタジン7.5 mg 群とプラセボ群の間では有意な差は認められず、アルコール併用下でデスロラタジンを投与した際の精神運動機能への影響はアルコール併用下でプラセボを投与した場合と同程度であることが示唆された。

まとめ

非日本人被験者に対するデスロラタジン5 mg 又は7.5 mg 単回投与による自動車運転能力への影響及び日中の眠気の誘発は、いずれもプラセボ投与と差がなかったことから、日本人患者でもデスロラタジン投与による自動車運転能力への影響及び自動車運転に影響する眠気の誘発の可能性は低いことが推察される。

Confidential

2.7.2.3.5　結論

デスロラタジンの臨床薬理学的特性について精査した結果を以下に要約する：

- デスロラタジンは速やかに吸収され、5 mg 1日1回反復投与時の T_{max}（中央値）は3時間（範囲：1～8時間）であった。デスロラタジンの吸収は良好であり（投与量の81%以上と推定）、広範な代謝を受けたのち、主に代謝物として糞中（47%）及び尿中（41%）に排泄される。循環血中の主代謝物は、3-OH-DL 及びそのグルクロン酸抱合体であった。
- デスロラタジンを経口投与した際の分布容積（幾何平均）は約3200 L（95%信頼区間：1360～7568 L）であり、広範な分布が示唆される。デスロラタジンのヒト血漿蛋白結合率（*in vitro*）は83%～87%であり、赤血球への特異的移行性は認められなかった。主要活性代謝物である3-OH-DL のヒト血漿蛋白結合率（*ex vivo*）はデスロラタジンと同程度（87%～88%）であった。
- デスロラタジンの曝露量について45 mg 1日1回までの用量範囲で用量比例性が認められた。デスロラタジンの薬物動態は線形であり、投与量又は投与回数に依存的な全身クリアランスの変化は認められなかった。1日1回反復投与時の定常状態到達時間は約5日であり、単回投与時のデータから累積係数（約1.5倍）を予測することは可能であった。デスロラタジンの見かけの $t_{1/2}$（幾何平均）は23時間（範囲：10～145時間）であった。3-OH-DL の $t_{1/2}$は、デスロラタジンで観測された値と同様であったことから、3-OH-DL の消失速度はデスロラタジンからの生成律速であることが示唆される。
- デスロラタジンの血漿中薬物動態は、日本人と非日本人で類似している。このことから、デスロラタジンの ADME に関する基本的な性質は、両民族間で類似していることが示唆される。したがって、これらの民族間で得られた薬物動態に関する結果を相互に外挿することは可能と考えられる。
- 安全性及び有効性が確認されたデスロラタジン5 mg 1日1回投与時のデスロラタジンの曝露量（AUC 及び C_{max}）に対する相対的変動幅の臨床的許容上限は9倍（45 mg 1日1回）と設定した。
- 年齢、性、体重、身長、人種、及び、肝・腎機能障害の有無、並びに、PM であるかどうかを考慮した用量調整はいずれも不要である。
- デスロラタジンの薬物動態は、GFJ 摂取による影響を受けない。また、アジスロマイシン、フルオキセチン、シメチジン、ケトコナゾール又はエリスロマイシンとの併用に際し、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。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剤との併用に際し、デスロラタジン又は併用薬等の用量調整は不要である。
- 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及び発赤反応に対し継続的な抑制効果を示した。
- 臨床推奨用法・用量（5 mg 1日1回）の9倍の用量（45 mg 1日1回）を10日間反復投与した際、臨床的に意味のある QTc 間隔の延長は見られなかった。
- 自動車運転能力に対する影響及び日中の眠気の誘発について、デスロラタジン5 mg 群又は

C Confidential

7.5 mg 群とプラセボ群の間で差は認められなかった。さらに、精神運動機能に対する影響では、アルコール併用下でのデスロラタジン7.5 mg 群とプラセボ群の間で差は認められなかった。

2.7.2.4　特別な試験

特別な試験は実施していない。

Confidential

2.7.2.5　付録

付録 2.7.2: 1　臨床薬理試験の一覧表

試験番号 （実施国）	試験の種類	試験デザイン	製剤 （管理番号）	投与量 （回数又は日数）	被験者	
					背景 （年齢）	登録／完了
生物薬剤学試験（M 5.3.1）						
C98-215 （米）	食事の影響 （7.5 mg 錠）	単回投与、無作為化、非盲検、2期クロスオーバー	DL 7.5 mg 錠 (38833-140)	DL: 7.5 mg （単回）	健康被験者 (18-43)	18/18
P01379 （米）	食事の影響 （5 mg 錠）	単回投与、無作為化、非盲検、4期クロスオーバー	DL 5 mg 錠 (38833-147) FX 60 mg Cpsl. (1018103)	DL: 5 mg （単回） FX: 60 mg （単回）	健康被験者 (21-45)	24/24
P00311 （英）	結晶多形の影響	単回投与、無作為化、非盲検、3期クロスオーバー	DL 5 mg 錠 (38833-142) Form 1: 5 mg Cpsl. (52782-90) Form 2: 5 mg Cpsl. (52782-91)	DL: 5 mg （単回）	健康被験者 (19-41)	63/53
健康被験者を対象とする試験／初期の忍容性確認試験（M 5.3.3.1）						
P191 （日）	第 I 相単回及び反復投与試験	単回・反復、用量漸増、3期交互パネル、非盲検	DL 2.5 mg 錠 (WL00048530) DL 5 mg 錠 (WL00048527) LRT 10 mg 錠 (JM-0017)	DL: 2.5, 5, 10 mg （単回） LRT: 10 mg （単回） DL: 5 mg QD （10 days）	健康被験者 (21-47)	17/17
I97-248 （独）	第 I 相用量漸増単回投与試験	単回投与、用量漸増、無作為化、二重盲検、並行比較、プラセボ対照	DL 2.5 mg 錠 (51848-102) DL 10 mg 錠 (51848-104) プラセボ錠 (38833-003)	DL: 2.5, 5, 10, 20 mg （単回）	健康被験者 (18-45)	48/47
C98-013 （米）	第 I 相用量漸増反復投与試験	反復投与、用量漸増、無作為化、二重盲検、並行比較、プラセボ対照	DL 2.5 mg 錠 (38833-075) DL 5 mg 錠 (38833-077) DL 10 mg 錠 (38833-079) プラセボ錠 (38833-072)	DL: 5, 7.5, 10, 20 mg （単回） DL: 5, 7.5, 10, 20 mg （QD 14 days）	健康被験者 (24-45)	49/48
C98-214 （米）	第 I 相 単回投与試験 （用量比例性）	単回投与、無作為化、非盲検、4期クロスオーバー	DL 5 mg 錠 (38833-142) DL 7.5 mg 錠 (38833-140) DL 10 mg 錠 (38833-144)	DL: 5, 7.5, 10, 20 mg （単回）	健康被験者 (19-45)	20/20
P00117 （仏）	第 I 相 反復投与試験 （ロラタジンとの比較）	反復投与、無作為化、非盲検、3期クロスオーバー	DL 5 mg 錠 (38833-142) DL 7.5 mg 錠 (38833-140) LRT 10 mg 錠 (8026)	DL: 5, 7.5 mg QD （10 days） LRT: 10 mg QD （10 days）	健康被験者 (19-41)	25/24
C98-097 （米）	^{14}C-デスロラタジン投与によるマスバランス試験	単回投与、非盲検	^{14}C-DL 10 mg Cpsl. (38101-134)	10 mg [100 µCi] （単回）	健康被験者 (31-40)	6/6

Confidential

付録 2.7.2: 1　臨床薬理試験の一覧表（続き）

試験番号 （実施国）	試験の種類	試験デザイン	製剤 （管理番号）	投与量 （回数又は日数）	被験者	
					背景 （年齢）	登録／完了
内因性要因の影響（M 5.3.3.3）						
C98-356 （米）	第 I 相反復投与 薬物動態試験 （性差／人種差）	反復投与、非盲検、 並行比較	DL 7.5 mg 錠 (38833-140)	DL: 7.5 mg （単回） DL: 7.5 mg QD （14 days）	健康被験者 (19-45)	48/48
P00275 （米）	第 I 相反復投与 薬物動態試験 （年齢の影響）	反復投与、非盲検	DL 5 mg 錠 (38833-142)	DL: 5 mg QD （10 days）	健康被験者 (19-70)	113/112
P01228 （米）	未成年者における 薬物動態	単回投与、非盲検、 並行比較	DL 5 mg 錠 (38833-142)	DL: 5 mg （単回）	小児被験者 (12-17) 健康被験者 (20-43)	36/36
C98-354 （米）	肝障害患者におけ る薬物動態 （単回投与試験）	単回投与、非盲検、 並行比較	DL 7.5 mg 錠 (38833-140)	DL: 7.5 mg （単回）	肝障害者 (42-65) 健康被験者 (44-59)	20/20
P00272 （米）	肝障害患者におけ る薬物動態 （反復投与試験）	反復投与、非盲検、 並行比較	DL 5 mg 錠 (38833-142) (38833-147)	DL: 5 mg QD （10 days）	肝障害者 (43-66) 健康被験者 (40-64)	21/21
C98-355 （米）	腎障害患者におけ る薬物動態 （単回投与試験）	単回投与、非盲検、 並行比較	DL 7.5 mg 錠 (38833-140)	DL: 7.5 mg （単回）	腎障害者 (31-70) 健康被験者 (26-70)	37/37
P03312 （米）	腎障害患者におけ る薬物動態 （反復投与試験）	反復投与、非盲検、 並行比較	DL 5 mg 錠 (79103-055)	DL: 5 mg QD （14 days）	腎障害者 (30-74) 健康被験者 (21-65)	27/27
外因性要因の影響（M 5.3.3.4）						
C98-352 （米）	ケトコナゾール 併用による影響 （高用量）	反復投与、無作為 化、第三者盲検、 プラセボ対照、2 期クロスオーバー	DL 7.5 mg 錠 (38833-140) ケトコナゾール (98P0579E) プラセボ錠 (38833-072)	DL: 7.5 mg QD (10 days) KT: 200 mg BID (10 days)	健康被験者 (19-50)	24/24
P01429 （米）	ケトコナゾール 併用による影響 （低用量）	反復投与、無作為 化、非盲検、3期ク ロスオーバー	DL 5 mg 錠 (38833-142) FX 60 mg Cpsl. (1019175) ケトコナゾール (99P0406E)	DL: 5 mg QD (12 days) FX: 60 mg BID (12 days) KT: 400 mg QD (Days 8-12)	健康被験者 (19-44)	33/27
C98-353 （米）	エリスロマイシン 併用による影響	反復投与、無作為 化、第三者盲検、 プラセボ対照、2 期クロスオーバー	DL 7.5 mg 錠 (38833-140) エリスロマイシン (36773AF21) プラセボ錠 (38833-072)	DL: 7.5 mg QD (10 days) ER: 500 mg TID (10 days)	健康被験者 (19-46)	24/24
P01381 （米）	アジスロマイシン 併用による影響	反復投与、無作為 化、第三者盲検、 プラセボ対照、 並行比較	DL 5 mg 錠 (38833-147) FX 60 mg Cpsl. (1017174) アジスロマイシン (9HP059A) プラセボ錠 (38833-072)	DL: 5 mg QD (7 days) FX: 60 mg BID (7 days) AZ: 500 mg QD (Day 3) AZ: 250 mg QD (Days 4-7)	健康被験者 (19-46)	90/90

Confidential

付録 2.7.2: 1　臨床薬理試験の一覧表（続き）

試験番号 （実施国）	試験の種類	試験デザイン	製剤 （管理番号）	投与量 （回数又は日数）	被験者	
					背景 （年齢）	登録／完了
P01378 （米）	フルオキセチンとの相互作用	反復投与、無作為化、第三者盲検、プラセボ対照、並行比較	DL 5 mg 錠 (38833-146) フルオキセチン (3AI89A) プラセボ錠 (38833-072)	DL: 5 mg SD (Day 1) DL: 5 mg QD (Days 29-35) FL: 20 mg QD (Days 6-35)	健康被験者 (22-49)	54/54
P01868 （米）	シメチジン併用による影響	反復投与、無作為化、非盲検、並行比較	DL 5 mg 錠 (38833-142) シメチジン (900673A)	DL: 5 mg SD (Day 1) DL: 5 mg QD (Days 3-17) CM: 600 mg BID (Days 3-17)	健康被験者 (22-45)	36/36
P01380 （米）	グレープフルーツジュースの影響	単回投与、無作為化、非盲検、4期クロスオーバー	DL 5 mg 錠 (38833-146) FX 60 mg Cpsl. (1015988)	DL: 5 mg SD FX: 60 mg SD	健康被験者 (19-44)	24/23
薬力学試験（M 5.3.4）						
P01196 （米）	膨疹及び発赤反応	反復投与、無作為化、第三者盲検、プラセボ対照、並行群間	DL 5 mg 錠 (38833-146) プラセボ錠 (38833-072)	DL 5 mg 又は プラセボ QD (28 days)	健康被験者 (20-44)	28/24
P01426 （仏）	膨疹及び発赤反応	反復投与、非盲検、長期投与	DL 5 mg 錠 (38833-142)	DL 5 mg QD (180 days) （心電図観察群は治験薬を投与せず）	アレルギー症状を有する被験者 (18-44) 健康被験者 (19-44)	アレルギー症状を有する被験者 30/30 健康被験者 10/10
C98-357 （米）	高用量心電図試験	反復投与、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2期クロスオーバー	DL 7.5 mg 錠 (38833-140) プラセボ錠 (38833-072)	DL: 45 mg 又は プラセボ QD (10 days)	健康被験者 (20-48)	24/24
I98-552 （蘭）	運転能力への影響	単回投与、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、ダブルダミー、単一施設、3期クロスオーバー	DL 5 mg 錠 (38833-142) DPH 50 mg Cpsl. (39554-049) プラセボ錠 (38833-072) プラセボ Cpsl. (36809-132及び 38101-001)	DL 5 mg、DPH 50 mg 又はプラセボ	健康被験者 (21-38)	18/18
C98-335 （米）	日中の眠気／覚醒維持検査	単回投与、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単一施設、4期クロスオーバー	DL 7.5 mg 錠 (38833-143) CTZ 10 mg Cpsl. (38101-116) DPH 50 mg Cpsl. (39554-049) プラセボ錠 (38833-072) プラセボ Cpsl. (36809-132)	DL 7.5 mg、DPH 50 mg、CTZ 10 mg 又はプラセボ	健康被験者 (23-50)	20/19

Confidential

付録 2.7.2: 1　臨床薬理試験の一覧表（続き）

試験番号 （実施国）	試験の種類	試験デザイン	製剤 （管理番号）	投与量 （回数又は日数）	被験者	
					背景 （年齢）	登録／完了
C98-606 （米）	日中の眠気／睡眠潜時反復検査、マイクロスリープ及び精神運動機能への影響	単回投与、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単一施設、4期クロスオーバー	DL 7.5 mg 錠 (38833-143) DPH 50 mg Cpsl. (39554-049) CTZ 10 mg Cpsl. (38101-116) プラセボ錠 (38833-072) プラセボ Cpsl. (36809-132)	DL 7.5 mg、DPH 50 mg、CTZ 10 mg 又はプラセボ	健康被験者 (22-40)	24/22
P00090 （蘭）	低気圧下での操縦能力に対する影響	単回投与、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、単一施設、3期クロスオーバー	DL 5 mg 錠 (38833-142) DPH Cpsl. (39554-049) プラセボ錠 (38833-072) プラセボ Cpsl. (36809-132, 38101-001)	DL 5 mg 又は DPH 50 mg 又はプラセボ	健康被験者 (18-32)	21/21
C98-551 （米）	アルコール併用の精神運動機能への影響	単回投与、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4期クロスオーバー	DL 7.5 mg 錠 (38833-140) プラセボ錠 (38833-072)	DL 7.5 mg 又はプラセボ （アルコール併用又は非併用）	健康被験者 (21-54)	25/23

登録された総被験者数＝ 1,057（デスロラタジンが投与された被験者＝ 939）
日：日本、米：アメリカ、英：イギリス、独：ドイツ、仏：フランス、蘭：オランダ、Cpsl.：カプセル、DL：デスロラタジン、LRT：ロラタジン、FX：フェキソフェナジン、KT：ケトコナゾール、ER：エリスロマイシン、AZ：アジスロマイシン、FL：フルオキセチン、CM：シメチジン、SD：単回投与、QD：1日1回、BID：1日2回、TID：1日3回、CTZ：セチリジン、DPH：ジフェンヒドラミン

Confidential

付録 2.7.2: 2　デスロラタジンの薬物動態パラメーター一覧

試験の種類	区分	被験者	例数 (PM/EM)	投与量	デスロラタジンの薬物動態パラメータ							
					T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL) 0-24 hr	AUC (ng·hr/mL) 0-last	AUC (ng·hr/mL) 0-∞	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	Vd/F (L)
第 I 相 単回・反復 (P191) [日本人]	単回	健康 （男）	8 (0/8)	2.5 mg	2.50 [1-4]	1.46 (24)	14.0 (23)	18.6 (31)	20.1 (29)	19.7 (11)	124 (29)	3532 (29)
		健康 （男）	8 (0/8)	5 mg	1.75 [0.5-3]	3.55 (37)	31.8 (34)	41.0 (36)	43.1 (37)	19.5 (18)	116 (37)	3260 (39)
		健康 （男）	8 (0/8)	10 mg	1.50 [1-2.5]	6.95 (14)	61.3 (18)	80.6 (24)	84.8 (26)	18.5 (18)	118 (26)	3143 (17)
		健康 （男）	8 (0/8)	LRT 10 mg	1.00 [1-2.5]	5.73 (32)	35.9 (29)	46.8 (29)	49.3 (29)	19.0 (16)	NC	NC
	反復	健康 （男）	8 (0/8)	5 mg (Day 1)	2.75 [1.5-6]	3.23 (24)	32.2 (31)	NC	NC	NC	NC	NC
				5 mg (Day 10)	2.00 [1-4]	4.21 (32)	47.4 (42)	69.3 (54)	76.4 (61)	22.7 (19)	106 (42)	3457 (32)
第 I 相 用量漸増 単回投与 (I97-248) [非日本人]	単回	健康 （男）	10 (0/10)	2.5 mg	2.50 [1-6]	0.740 (40)	NC	7.74 (72)	10.6 (58)	9.96 (58)	237 (58)	3403 (35)
		健康 （男）	10 (0/10)	5 mg	2.00 [1-2]	1.55 (43)	NC	19.2 (44)	21.9 (40)	13.7 (33)	229 (40)	4507 (42)
		健康 （男）	10 (1/9)	10 mg	1.50 [1-6] 1.50† [1-3]	3.71 (51) 3.79† (54)	NC	57.9 (69) 50.5† (51)	64.4 (68) 55.9† (47)	22.2 (58) 20.1† (49)	155 (68) 179† (47)	4974 (48) 5190† (49)
		健康 （男）	10 (1/9)	20 mg	2.00 [1-6] 2.00† [1-3]	8.15 (24) 7.95† (24)	NC	129 (63) 109† (28)	137 (68) 115† (28)	21.4 (52) 18.8† (27)	146 (68) 174† (28)	4505 (26) 4710† (23)
第 I 相 用量漸増 反復投与 (C98-013) [非日本人]	単回	健康 （男）	10 (4/6)	5 mg	6.00 [2-12] 5.00† [2-6]	1.73 (36) 1.52† (35)	27.2 (44) 21.7† (36)	45.7 (88) 27.5† (51)	28.6† (55)	23.4 (113) 12.1† (41)	82.8 (141) 175† (55)	2793 (31) 3059† (34)
		健康 （男）	10 (0/10)	7.5 mg	3.00 [1.5-6]	2.19 (32)	25.5 (33)	37.5 (43)	40.7 (44)	18.4 (23)	184 (44)	4925 (38)
		健康 （男）	10 (2/8)	10 mg	2.00 [1-8] 2.00† [1-3]	3.99 (23) 3.82† (22)	52.3 (33) 46.3† (21)	87.3 (62) 68.8† (30)	69.1† (26)	27.5 (76) 20.8† (38)	89.0 (108) 131† (39)	3526 (33) 3930† (25)
		健康 （男）	10 (0/10)	20 mg	5.00 [1-6]	6.67 (37)	91.5 (39)	141 (46)	153 (51)	18.7 (25)	131 (51)	3515 (36)
	反復	健康 （男）	10 (3/7)	5 mg (Day 17)	6.00 [4-8] 6.00† [4-8]	4.23 (118) 2.47† (45)	65.4 (146) 34.7† (40)	141 (312) 56.0† (55)	85.5 (193) 56.9† (55)	29.9 (94) 18.7† (32)	75.2 (146) 141† (44)	3247 (44) 3809† (42)
		健康 （男）	10 (0/10)	7.5 mg (Day 17)	4.00 [2-6]	4.11 (20)	55.1 (29)	82.3 (36)	83.2 (36)	18.6 (17)	136 (29)	3646 (26)
		健康 （男）	10 (2/8)	10 mg (Day 17)	2.50 [1.5-36] 1.75† [1.5-6]	5.41 (171) 4.01† (157)	84.7 (186) 58.9† (149)	187 (404) 108 (243)	155 (314) 114† (218)	32.3 (59) 26.1† (33)	85.4 (80) 118† (34)	4246 (30) 4671† (23)
		健康 （男）	10 (0/10)	20 mg (Day 17)	4.00 [1-8]	11.6 (35)	177 (33)	316 (49)	321 (50)	25.8 (28)	113 (33)	4215 (18)
^{14}C-ADME (C98-097) [非日本人]	単回	健康 （男）	6 (1/5)	10 mg (100 μCi)	5.50 [5-12]	4.32 (79)	NC	77.7 (78)	19.5 (11)	NC	NC	NC

C Confidential

付録 2.7.2: 2　デスロラタジンの薬物動態パラメーター一覧（続き）

試験の種類	区分	被験者	例数 (PM/EM)	投与量	デスロラタジンの薬物動態パラメータ							
					T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL) 0-24 hr	AUC (ng·hr/mL) 0-last	AUC (ng·hr/mL) 0-∞	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	Vd/F (L)
第 I 相単回用量比例性 (C98-214) [非日本人]	単回	健康（男）	20 (2/18)	5 mg	6.00 [1-12] 4.00† [1-8]	2.07 (34) 1.95† (29)	NC	53.3 (89) 43.1† (43)	44.7† (43)	24.0 (63) 20.5† (32)	112† (43)	3305† (24)
				7.5 mg	3.00 [1.5-12] 2.50† [1.5-12]	2.89 (34) 2.77† (33)	NC	80.4 (75) 67.9† (47)	70.1† (46)	26.4 (57) 22.7† (29)	107† (46)	3509† (35)
				10 mg	4.50 [1-12] 2.50† [1-8]	3.66 (30) 3.59† (31)	NC	95.1 (79) 79.7† (48)	81.7† (48)	25.1 (66) 21.1† (30)	122† (48)	3730† (28)
				20 mg	3.00 [1-12] 3.00† [1-6]	7.82 (27) 7.48† (26)	NC	222 (77) 174† (38)	193 (58) 176† (38)	27.0 (60) 22.0† (25)	103 (58) 114† (38)	3505 (29) 3604† (27)
第 I 相反復 (P00117) [非日本人]	反復	健康（男女）	24 (3/21)	5 mg (Day 10)	2.00 [1-8] 2.00† [1-6]	4.02 (66) 3.43† (47)	50.6 (89) 40.2† (50)	84.6 (126) 62.0† (57)	NC	28.1 (61) 23.0† (17)	98.8 (89) 124† (50)	4007 (40) 4136† (42)
				7.5 mg (Day 10)	2.00 [1-10] 1.50† [1-5]	5.97 (67) 5.05† (45)	75.0 (86) 59.8† (47)	127 (121) 93.7† (54)	NC	28.2 (55) 23.6† (17)	100 (86) 126† (47)	4075 (40) 4767† (40)
				LRT 10 mg (Day 10)	1.25 [1-12] 1.00† [1-5]	5.10 (63) 4.47† (52)	53.1 (90) 42.4† (53)	90.6 (124) 66.6† (57)	NC	28.2 (51) 23.8† (15)	NC	NC
第 I 相反復 性差・人種差 (C98-356) [非日本人]	単回	白人（男）	12 (1/11)	7.5 mg	1.75 [0.5-12] 1.50† [0.5-6]	3.13 (52) 3.09† (54)	38.7 (39) 36.6† (34)	59.5 (54) 53.1† (34)	56.7† (34)	22.5 (56) 19.4† (11)	132† (34)	3705† (33)
		白人（女）	12 (0/12)	7.5 mg	2.00 [1.5-6]	3.40 (33)	40.6 (29)	57.9 (34)	62.0 (36)	20.5 (15)	121 (36)	3581 (34)
		黒人（男）	12 (2/10)	7.5 mg	6.00 [1-12] 4.50† [1-12]	2.86 (34) 2.69† (34)	42.5 (33) 38.7† (27)	72.1 (55) 59.6† (29)	64.8† (31)	26.0 (56) 20.9† (9)	116† (31)	3480† (26)
		黒人（女）	12 (1/11)	7.5 mg	3.00 [1.5-8] 3.00† [1.5-6]	3.83 (34) 3.89† (35)	51.2 (30) 50.2† (31)	77.1 (40) 72.1† (33)	77.2† (34)	21.8 (32) 20.1† (14)	97.2† (34)	2823† (35)
	反復	白人（男）	12 (1/11)	7.5 mg (Day 14)	2.00 [1-8] 2.00† [1-3]	4.80 (67) 4.14† (35)	68.3 (81) 56.8† (34)	127 (125) 97.7† (39)	NC	33.4 (37) 30.5† (17)	110 (81) 132† (34)	5299 (46) 5806† (32)
		白人（女）	12 (0/12)	7.5 mg (Day 14)	2.00 [1-6]	5.21 (31)	69.2 (41)	119 (50)	NC	29.7 (15)	108 (41)	4637 (33)
		黒人（男）	12 (2/10)	7.5 mg (Day 14)	5.00 [2-12] 3.50† [2-6]	5.57 (83) 4.24† (37)	88.8 (100) 64.2† (38)	187 (169) 117† (45)	NC	38.4 (42) 32.5† (14)	84.4 (100) 117† (38)	4672 (59) 5486† (46)
		黒人（女）	12 (1/11)	7.5 mg (Day 14)	2.00 [1-8] 2.00† [1-8]	6.19 (42) 5.69† (30)	92.4 (54) 82.0† (32)	169 (85) 140† (38)	NC	33.7 (30) 31.0† (10)	81.2 (54) 91.5† (32)	3943 (30) 4097† (28)

C Confidential

付録 2.7.2: 2　デスロラタジンの薬物動態パラメーター一覧（続き）

試験の種類	区分	被験者	例数 (PM/EM)	投与量	デスロラタジンの薬物動態パラメータ							
					T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL) 0-24 hr	AUC (ng·hr/mL) 0-last	AUC (ng·hr/mL) 0-∞	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	Vd/F (L)
第Ⅰ相反復 年齢の影響 (P00275) [非日本人]	反復	健康 19-45 y	65 (3/62)	5 mg (Day 10)	3.00 [1-8] 3.00† [1-6]	3.47 (43) 3.27† (32)	46.8 (55) 43.2† (38)	NC	NC	23.5 (34) 22.2† (19)	107 (55) 116† (38)	3624 (36) 3700† (35)
		健康 46-64 y	30 (0/30)	5 mg (Day 10)	2.00 [1-6]	3.61 (41)	49.9 (43)	NC	NC	25.9 (13)	100 (43)	3745 (36)
		健康 65-70 y	17 (1/16)	5 mg (Day 10)	2.00 [1-5] 2.00† [1-5]	4.34 (41) 4.09† (33)	59.2 (50) 54.2† (32)	NC	NC	31.0 (36) 28.5† (11)	84.4 (50) 92.3† (32)	3769 (26) 3798† (27)
第Ⅰ相単回 未成年者 (P01228) [非日本人]	単回	健康 12-17 y	24 (0/24)	5 mg	2.00 [1-12]	2.27 (34)	NC	48.4 (41)	49.3 (41)	17.7 (15)	101 (41)	2583 (34)
		健康 20-43 y	12 (1/11)	5 mg	2.00 [1-12] 2.00† [1-8]	2.18 (28) 2.12† (28)	NC	53.7 (54) 47.9† (33)	56.8 (63) 49.3† (33)	21.2 (43) 19.1† (21)	88.0 (63) 101† (33)	2691 (26) 2790† (24)
肝機能障害 (C98-354) [非日本人]	単回	正常	8 (3/5)	7.5 mg	5.00 [4-8] 5.00† [4-6]	2.89 (23) 2.74† (29)	41.6 (32) 34.1† (19)	110 (104) 60.5† (26)	120 (123) 61.5† (26)	43.4 (80) 27.4† (32)	62.3 (123) 122† (26)	3897 (34) 4823† (19)
		軽度	4 (NA)	7.5 mg	6.75 [1-24]	5.07 (19)	74.2 (26)	269 (87)	312 (110)	68.7 (63)	24.0 (110)	2380 (33)
		中等度	4 (NA)	7.5 mg	1.75 [1-2]	6.48 (52)	79.7 (33)	230 (19)	245 (19)	60.3 (10)	30.6 (19)	2667 (24)
		重度	4 (NA)	7.5 mg	1.75 [1-5]	5.90 (40)	86.5 (47)	316 (57)	345 (55)	62.3 (27)	21.7 (55)	1954 (70)
肝機能障害 (P00272) [非日本人]	反復	正常	9 (3/6)	5 mg (Day 10)	6.00 [1.5-8] 5.50† [1.5-6]	5.31 (76) 3.60† (44)	84.1 (113) 50.1† (63)	201 (192) 97.6† (88)	NC	44.8 (60) 32.7† (32)	59.4 (113) 99.8† (63)	3844 (49) 4701† (34)
		中等度	12 (NA)	5 mg (Day 10)	4.50 [0.5-12]	7.31 (43)	120 (41)	309 (56)	NC	46.7 (24)	41.7 (41)	2806 (34)
腎機能障害 (C98-355) [非日本人]	単回	正常	12 (0/12)	7.5 mg	2.00 [1-6]	3.50 (31)	NC	59.6 (31)	61.5 (32)	19.0 (17)	122 (32)	3347 (38)
		軽度	7 (2/5)	7.5 mg	6.00 [1.5-8] 6.00† [1.5-6]	4.35 (33) 3.97† (26)	NC	129 (81) 90.8† (50)	153 (110) 97.1† (52)	30.7 (64) 25.9† (22)	49.1 (110) 77.3† (52)	2171 (73) 2885† (40)
		中等度	6 (1/5)	7.5 mg	4.00 [1-8] 2.00† [1-6]	4.97 (44) 5.23† (48)	NC	116 (58) 101† (49)	146 (101) 109† (52)	35.3 (78) 26.8† (15)	51.3 (101) 68.8† (52)	2611 (35) 2656† (40)
		重度	6 (0/6)	7.5 mg	2.00 [1-6]	6.08 (22)	NC	136 (36)	150 (40)	29.7 (18)	49.9 (40)	2138 (31)
		透析 患者	6 (0/6)	7.5 mg 透析なし	3.00 [1-4]	5.32 (47)	NC	110 (36)	128 (39)	24.9 (32)	58.7 (39)	2105 (40)
				7.5 mg 透析あり	4.00 [2-4.5]	4.68 (26)	NC	91.1 (32)	113 (40)	31.3 (26)	66.2 (40)	2991 (29)

C Confidential

付録 2.7.2: 2　デスロラタジンの薬物動態パラメーター一覧（続き）

試験の種類	区分	被験者	例数 (PM/EM)	投与量	デスロラタジンの薬物動態パラメータ							
					T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL) 0-24 hr	AUC (ng·hr/mL) 0-last	AUC (ng·hr/mL) 0-∞	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	Vd/F (L)
腎機能障害 (P03312) [非日本人]	反復	正常	9 (1/8)	5 mg (Day 14)	3.00 [1.5-8] 2.50† [1.5-5]	2.96 (50) 2.59† (25)	45.5 (61) 38.5† (27)	NC	NC	NC	110 (61) 130† (27)	NC
		軽度	6 (0/6)	5 mg (Day 14)	3.50 [1.5-5]	4.33 (21)	59.9 (28)	NC	NC	NC	83.4 (28)	NC
		中等度	6 (2/4)	5 mg (Day 14)	3.00 [1.5-12] 1.75† [1.5-6]	6.11 (73) 4.11† (27)	95.8 (104) 56.1† (26)	NC	NC	NC	52.2 (104) 89.1† (26)	NC
		重度	6 (1/5)	5 mg (Day 14)	1.75 [1.5-5] 1.50† [1.5-2]	7.61 (70) 6.60† (64)	120 (89) 99.8† (78)	NC	NC	NC	41.6 (89) 50.1† (78)	NC
ケトコナゾールによる影響 高用量試験 (C98-352) [非日本人]	反復	健康（男女）	24 (10/14)	7.5 mg DL 単独	5.50 [0.5-12] 3.50† [0.5-6]	10.1 (76) 6.36† (49)	168 (97) 91.0† (43)	NC	NC	NC	44.7 (97) 82.5† (43)	NC
				7.5 mg w/ KET	5.00 [0.5-12] 5.00† [0.5-12]	13.1 (72) 9.12† (46)	203 (94) 125† (46)	NC	NC	NC	37.0 (94) 60.1† (46)	NC
ケトコナゾールによる影響 低用量試験 (P01429) [非日本人]	反復	健康（男女）	31 (1/30)	5 mg DL 単独 (Day 1)	3.00 [1-12] 3.00† [1-4]	2.17 (36) 2.20† (35)	22.0 (34) 21.8† (34)	NC	27.4† (37)	NC	183† (37)	NC
			30 (1/29)	5 mg DL 単独 (Day 7)	3.00 [1-6] 3.00† [1-6]	3.16 (39) 3.06† (36)	35.0 (51) 33.3† (41)	NC	48.8 (72) 45.0† (50)	NC	143 (51) 150† (41)	NC
			30 (1/29)	5 mg w/ KET (Day 8)	3.00 [2-6] 3.00† [2-6]	4.36 (41) 4.22† (38)	50.0 (48) 47.7† (39)	NC	66.1 (65) 61.1† (44)	NC	100 (48) 105† (39)	NC
			30 (1/29)	5 mg w/ KET (Day 12)	3.00 [3-6] 3.00† [3-6]	4.92 (48) 4.71† (40)	58.6 (54) 55.5† (43)	NC	73.8 (63) 68.8† (46)	NC	85.3 (54) 90.1† (43)	NC
エリスロマイシンによる影響 (C98-353) [非日本人]	反復	健康（男女）	24 (1/23)	7.5 mg DL 単独	2.00 [1-6] 2.00† [1-6]	6.00 (38) 5.68† (26)	86.4 (52) 80.5† (37)	NC	NC	NC	86.8 (52) 93.2† (37)	NC
				7.5 mg w/ ERY	2.00 [1.5-12] 2.00† [1.5-5]	7.41 (40) 7.03† (30)	98.2 (51) 91.3† (34)	NC	NC	NC	76.3 (51) 82.1† (34)	NC
アジスロマイシンによる影響 (P01381) [非日本人]	反復	健康（男女）	18 (0/18)	5 mg DL 単独	4.00 [1-6]	3.39 (36)	47.9 (41)	NC	NC	NC	104 (41)	NC
		健康（男女）	18 (0/18)	5 mg w/ AZI	2.00 [1-6]	3.90 (47)	50.2 (50)	NC	NC	NC	99.6 (50)	NC

Confidential

付録 2.7.2: 2　デスロラタジンの薬物動態パラメーター一覧（続き）

試験の種類	区分	被験者	例数 (PM/EM)	投与量	デスロラタジンの薬物動態パラメータ							
					T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng･hr/mL) 0-24 hr	AUC (ng･hr/mL) 0-last	AUC (ng･hr/mL) 0-∞	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	Vd/F (L)
フルオキセチンとの相互作用 (P01378) [非日本人]	単回	健康（男女）	18 (0/18)	5 mg DL 単独	4.50 [1-5]	2.23 (33)	30.3 (38)	49.9 (47)	51.6 (48)	21.9 (28)	96.9 (48)	3063 (33)
		健康（男女）	18 (0/18)	5 mg w/ FLU	2.00 [1-5]	2.39 (51)	28.6 (46)	46.5 (48)	48.1 (47)	23.5 (20)	104 (47)	3530 (50)
	反復	健康（男女）	18 (0/18)	5 mg DL 単独	1.75 [1.5-5]	3.49 (27)	51.0 (38)	NC	NC	23.8 (36)	51.5 (55)	1770 (44)
		健康（男女）	18 (0/18)	5 mg w/ FLU	1.50 [0.5-6]	3.99 (41)	51.1 (37)	NC	NC	26.4 (57)	50.1 (64)	1904 (30)
シメチジンによる影響 (P01868) [非日本人]	単回	健康（男女）	18 (0/18)	5 mg DL 単独	3.00 [1-6]	2.03 (43)	25.4 (43)	33.3 (45)	37.0 (48)	14.1 (25)	135 (48)	2744 (44)
		健康（男女）	18 (0/18)	5 mg w/ CIM	3.00 [1-4]	2.21 (43)	27.0 (45)	35.8 (50)	39.8 (55)	14.2 (21)	126 (55)	2571 (39)
	反復	健康（男女）	18 (0/18)	5 mg DL 単独	2.50 [1-6]	2.11 (49)	27.2 (56)	NC	39.4 (61)	13.9 (21)	184 (56)	3694 (55)
		健康（男女）	18 (0/18)	5 mg w/ CIM	2.00 [1-8]	2.36 (48)	32.3 (60)	NC	50.4 (78)	15.2 (33)	155 (60)	3406 (44)
グレープフルーツジュースによる影響 (P01380) [非日本人]	単回	健康（男女）	23 (2/21)	5 mg DL 単独	2.50 [1-12] 2.50† [1-6]	1.85 (54) 1.79† (55)	NC	36.2 (75) 31.5† (53)	38.6 (83) 32.6† (51)	21.4 (43) 19.2† (21)	130 (83) 153† (51)	3998 (47) 4256† (43)
				5 mg w/ GFJ	2.50 [1.5-12] 2.50† [1.5-6]	1.99 (45) 1.94† (46)	NC	39.7 (69) 34.7† (48)	42.0 (78) 35.7† (47)	21.4 (41) 19.3† (19)	119 (78) 140† (47)	3670 (44) 3902† (39)
膨疹・発赤 (P01196) [非日本人]	反復	健康（男女）	14 (0/14)	5 mg (Day 1)	3.00 [1-3]	2.67 (36)	28.1 (33)	NC	NC	13.9 (21)	178 (33)	3561 (28)
				5 mg (Day 7)	3.00 [1-3]	3.42 (35)	45.7 (40)	NC	NC	16.0 (15)	109 (40)	2528 (37)
				5 mg (Day 14)	3.00 [3-6]	3.56 (32)	46.5 (42)	NC	NC	17.3 (17)	107 (42)	2678 (35)
				5 mg (Day 21)	3.00 [1-3]	3.56 (32)	47.8 (40)	NC	NC	16.2 (17)	105 (40)	2445 (33)
				5 mg (Day 28)	3.00 [1-6]	3.63 (38)	49.4 (41)	NC	NC	14.2 (22)	101 (41)	2066 (32)
膨疹・発赤 (P01426) [非日本人]	反復	健康（男女）	30 (0/30)	5 mg (Day 1)	3.00 [1-6]	2.51 (49)	23.7 (37)	NC	NC	NC	NC	NC
				5 mg (Day 12)	3.00 [1-6]	3.51 (36)	27.6 (34)	NC	NC	NC	181 (34)	NC
高用量心電図 (C98-357) [非日本人]	反復	健康（男女）	24 (5/19)	45 mg (Day 10)	5.00 [1-10] 4.00† [1-8]	50.1 (73) 37.2† (29)	747 (92) 520† (34)	NC	NC	NC	60.3 (92) 86.5† (34)	NC

各値は、幾何平均及び%CV（T_{max}は中央値及び範囲）
PM：Poor metabolizer、EM：Extensive metabolizer、DL：デスロラタジン、LRT：ロラタジン、
KET：ケトコナゾール、ERY：エリスロマイシン、AZI：アジスロマイシン、FLU：フルオキセチン、CIM：シメチジン、
GFJ：グレープフルーツジュース、NC：算出せず（Not calculated）、NA：適用せず（Not applicable）
† PM を除外（肝機能障害を有する被験者については PM の検出を実施していない）

C Confidential

付録 2.7.2: 3　3 位水酸化デスロラタジンの薬物動態パラメーター一覧

試験の種類	区分	被験者	例数 (PM/EM)	投与量	3-OH-DL の薬物動態パラメータ						
					T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL) 0-24 hr	AUC (ng·hr/mL) 0-last	AUC (ng·hr/mL) 0-∞	$t_{1/2}$ (hr)	AUC 比 (3-OH-DL/DL)
第 I 相 単回・反復 (P191) [日本人]	単回	健康 （男）	8 (0/8)	2.5 mg	6.00 [1-8]	0.529 (12)	7.35 (10)	11.7 (11)	14.0 (10)	30.1 (33)	62.8% (33)
		健康 （男）	8 (0/8)	5 mg	6.00 [1.5-6]	1.16 (16)	15.8 (15)	24.8 (12)	28.3 (10)	24.9 (21)	60.6% (32)
		健康 （男）	8 (0/8)	10 mg	4.50 [1-6]	2.25 (13)	30.7 (13)	47.7 (10)	56.2 (9)	29.9 (16)	59.2% (29)
		健康 （男）	8 (0/8)	LRT 10 mg	1.75 [1-6]	1.45 (33)	17.9 (22)	27.9 (20)	32.7 (20)	28.3 (25)	59.5% (19)
	反復	健康 （男）	8 (0/8)	5 mg (Day 1)	6.00 [2.5-8]	1.12 (41)	15.4 (34)	NC	NC	NC	47.8% (45)
				5 mg (Day 10)	4.50 [1-6]	1.89 (16)	30.9 (14)	55.1 (15)	69.3 (18)	32.7 (16)	65.2% (40)
第 I 相反復 (P00117) [非日本人]	反復	健康 （男女）	24 (3/21)	5 mg (Day 10)	5.00 [1-12] 5.00† [1-10]	1.35 (85) 1.74† (30)	20.1 (71) 25.1† (24)	41.0 (55) 48.2† (29)	NC	41.2 (55) 34.5† (15)	40.7% (198) 63.8% † (38)
				7.5 mg (Day 10)	5.00 [0-10] 5.00† [1-8]	1.99 (73) 2.51† (22)	29.9 (74) 37.6† (22)	60.7 (58) 71.9† (28)	NC	40.6 (50) 34.5† (16)	39.8% (202) 62.9% † (31)
				LRT 10 mg (Day 10)	2.00 [1-10] 2.00† [1-6]	1.40 (93) 1.83† (35)	20.4 (74) 25.4† (28)	41.7 (57) 49.0† (31)	NC	40.6 (42) 35.3† (14)	38.3% (194) 59.9% † (33)
第 I 相反復 性差・人種差 (C98-356) [非日本人]	単回	白人 （男）	12 (1/11)	7.5 mg	3.00 [0-8] 3.00† [1-8]	1.18 (103) 1.48† (36)	15.8 (89) 19.5† (24)	26.7 (69) 31.6† (23)	37.0† (24)	30.8 (37) 28.1† (14)	44.9% (137) 59.6% † (34)
		白人 （女）	12 (0/12)	7.5 mg	4.00 [2-8]	1.61 (28)	23.1 (26)	37.5 (29)	42.6 (30)	24.6 (16)	64.8% (39)
		黒人 （男）	12 (2/10)	7.5 mg	6.00 [3-12] 6.00† [3-12]	0.681 (222) 1.17† (46)	10.4 (189) 17.4† (36)	18.5 (152) 29.1† (30)	34.6† (28)	39.2 (76) 29.4† (8)	25.7% (320) 48.8% † (48)
		黒人 （女）	12 (1/11)	7.5 mg	6.00 [2-8] 6.00† [2-8]	1.36 (88) 1.65† (38)	20.0 (79) 24.1† (27)	34.4 (65) 40.1† (28)	46.6† (30)	28.9 (32) 26.5† (10)	44.7% (102) 55.6% † (41)
	反復	白人 （男）	12 (1/11)	7.5 mg (Day 14)	2.50 [1.5-24] 2.00† [1.5-6]	2.14 (48) 2.40† (23)	36.0 (39) 39.2† (25)	83.2 (32) 86.0† (31)	NC	44.8 (34) 41.1† (16)	52.7% (130) 69.0% † (37)
		白人 （女）	12 (0/12)	7.5 mg (Day 14)	4.00 [1.5-8]	2.79 (21)	47.0 (23)	99.1 (25)	NC	36.2 (13)	67.9% (44)
		黒人 （男）	12 (2/10)	7.5 mg (Day 14)	3.50 [2-6] 3.00† [2-6]	1.73 (81) 2.27† (38)	28.7 (66) 36.2† (28)	70.3 (37) 79.6† (21)	NC	47.4 (41) 40.7† (13)	32.3% (233) 56.3% † (48)
		黒人 （女）	12 (1/11)	7.5 mg (Day 14)	3.50 [1.5-6] 3.00† [1.5-6]	2.78 (44) 3.08† (24)	47.9 (38) 52.1† (24)	105 (33) 109† (32)	NC	40.8 (45) 36.2† (11)	51.9% (93) 63.5% † (40)

C Confidential

付録 2.7.2: 3　3 位水酸化デスロラタジンの薬物動態パラメーター一覧（続き）

試験の種類	区分	被験者	例数 (PM/EM)	投与量	3-OH-DL の薬物動態パラメータ						
					T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL) 0-24 hr	AUC (ng·hr/mL) 0-last	AUC (ng·hr/mL) 0-∞	$t_{1/2}$ (hr)	AUC 比 (3-OH-DL/DL)
第 I 相反復年齢の影響 (P00275) [非日本人]	反復	健康 19-45 y	65 (3/62)	5 mg (Day 10)	5.00 [1.5-12] 5.00† [1.5-8]	1.80 (46) 1.94† (25)	28.9 (41) 30.8† (26)	NC	NC	33.3 (26) 31.8† (14)	61.7% (88) 71.3% † (38)
		健康 46-64 y	30 (0/30)	5 mg (Day 10)	5.00 [2-8]	2.01 (34)	32.7 (32)	NC	NC	35.4 (11)	65.7% (46)
		健康 65-70 y	17 (1/16)	5 mg (Day 10)	5.00 [1-8] 4.50† [1-8]	1.91 (48) 2.10† (22)	32.4 (45) 35.4† (24)	NC	NC	39.9 (28) 37.5† (9)	54.7% (89) 65.3% † (23)
第 I 相単回未成年者 (P01228) [非日本人]	単回	健康 12-17 y	24 (0/24)	5 mg	6.00 [2-12]	0.886 (33)	NC	31.1 (35)	32.9 (36)	26.9 (18)	64.2% (41)
		健康 20-43 y	12 (1/11)	5 mg	6.00 [1.5-8] 8.00† [1.5-8]	0.693 (87) 0.853† (21)	NC	22.9 (54) 26.2† (22)	26.0 (31) 27.7† (22)	32.7 (54) 28.4† (14)	42.7% (120) 54.6% † (44)
肝機能障害 (C98-354) [非日本人]	単回	正常	8 (3/5)	7.5 mg	5.00 [4-72] 5.00† [4-6]	0.506 (209) 1.22† (29)	5.68 (311) 15.9 (22)	13.5 (244) 31.3† (22)	21.3 (120) 32.8† (21)	40.3 (43) 33.6† (26)	12.2% (1040) 51.7% † (28)
		軽度	4 (NA)	7.5 mg	6.00 [5-24]	0.161 (240)	1.08 (2140)	1.44 (102176)	27.9 (4)	65.4 (30)	0.537% (1469844)
		中等度	4 (NA)	7.5 mg	4.50 [4-5]	0.590 (71)	8.38 (52)	34.8 (25)	41.4 (17)	89.6 (23)	15.2% (27)
		重度	4 (NA)	7.5 mg	5.50 [5-96]	0.194 (66)	3.04 (64)	24.5 (42)	35.6 (16)	122 (68)	7.76% (59)
肝機能障害 (P00272) [非日本人]	反復	正常	9 (3/6)	5 mg (Day 10)	6.00 [1.5-8] 6.00† [1.5-8]	0.759 (180) 1.57† (44)	13.2 (147) 24.9† (41)	35.9 (103) 58.1† (41)	NC	70.7 (85) 44.0† (17)	15.6% (516) 49.7% † (66)
		中等度	12 (NA)	5 mg (Day 10)	5.00 [2-12]	1.16 (53)	21.5 (45)	65.0 (40)	NC	73.1 (46)	17.9% (68)
腎機能障害 (C98-355) [非日本人]	単回	正常	12 (0/12)	7.5 mg	6.00 [1.5-6]	1.58 (26)	NC	39.2 (21)	42.4 (22)	25.4 (13)	65.8% (30)
		軽度	7 (2/5)	7.5 mg	6.00 [3-72] 6.00† [3-6]	0.823 (110) 1.38† (10)	NC	23.3 (69) 33.4† (11)	28.7 (51) 36.9† (13)	38.3 (56) 29.0† (19)	18.1% (196) 36.8% † (41)
		中等度	6 (1/5)	7.5 mg	4.50 [1-6] 3.00† [1-6]	1.32 (127) 1.93† (38)	NC	38.6 (77) 50.4† (22)	51.0 (44) 58.0† (31)	41.7 (72) 32.8† (30)	33.2% (141) 49.8% † (37)
		重度	6 (0/6)	7.5 mg	3.50 [2-12]	1.71 (37)	NC	55.6 (53)	65.3 (56)	35.1 (14)	40.9% (45)
		透析患者	6 (0/6)	7.5 mg 透析なし	3.00 [1.5-6]	1.28 (55)	NC	32.0 (43)	42.4 (35)	36.0 (28)	29.1% (77)
				7.5 mg 透析あり	3.00 [1.5-7]	1.20 (47)	NC	29.7 (35)	41.1 (33)	40.6 (14)	32.6% (57)

C Confidential

付録 2.7.2: 3　3 位水酸化デスロラタジンの薬物動態パラメーター一覧（続き）

試験の種類	区分	被験者	例数 (PM/EM)	投与量	3-OH-DL の薬物動態パラメータ						
					T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL) 0-24 hr	AUC (ng·hr/mL) 0-last	AUC (ng·hr/mL) 0-∞	$t_{1/2}$ (hr)	AUC 比 (3-OH-DL/DL)
腎機能障害 (P03312) [非日本人]	反復	正常	9 (1/8)	5 mg (Day 14)	5.00 [1.5-8] 5.00† [1.5-8]	1.33 (44) 1.50† (22)	23.2 (44) 25.9† (28)	NC	NC	NC	50.9% (104) 67.3% † (18)
		軽度	6 (0/6)	5 mg (Day 14)	5.00 [2-8]	2.24 (24)	36.1 (24)	NC	NC	NC	60.2% (38)
		中等度	6 (2/4)	5 mg (Day 14)	4.00 [3-12] 3.00† [3-5]	0.866 (140) 1.66† (28)	14.3 (139) 27.5† (28)	NC	NC	NC	14.9% (555) 49.0% † (31)
		重度	6 (1/5)	5 mg (Day 14)	3.00 [1.5-5] 2.00† [1.5-5]	1.90 (78) 2.42† (41)	35.9 (71) 44.8† (40)	NC	NC	NC	29.9% (171) 44.9% † (78)
ケトコナゾールによる影響 高用量試験 (C98-352) [非日本人]	反復	健康（男女）	24 (10/14)	7.5 mg DL 単独	5.00 [1-12] 5.00† [1-5]	1.24 (186) 2.54† (36)	19.0 (150) 42.2† (31)	NC	NC	NC	11.3% (475) 46.3%† (48)
				7.5 mg w/ KET	5.00 [2-12] 5.00† [2-12]	2.19 (137) 4.17† (22)	39.9 (127) 73.6† (22)	NC	NC	NC	19.7% (377) 59.0%† (38)
ケトコナゾールによる影響 低用量試験 (P01429) [非日本人]	反復	健康（男女）	31 (1/30)	5 mg DL 単独 (Day 1)	3.00 [3-6] 3.00† [3-6]	1.08 (63) 1.17† (39)	13.3 (54) 14.2† (35)	NC	18.7 (51) 19.8† (37)	NC	60.4% (56) 65.4%† (29)
			30 (1/29)	5 mg DL 単独 (Day 7)	3.00 [1-6] 3.00† [1-6]	1.72 (46) 1.81† (36)	25.7 (43) 26.7† (37)	NC	41.1 (43) 42.1† (41)	NC	73.3% (65) 80.3%† (32)
			30 (1/29)	5 mg w/ KET (Day 8)	4.00 [2-6] 4.00† [2-6]	2.22 (45) 2.32† (36)	33.2 (41) 34.6† (34)	NC	55.8 (41) 56.6† (41)	NC	66.5% (61) 72.6%† (32)
			30 (1/29)	5 mg w/ KET (Day 12)	4.00 [2-6] 4.00† [2-6]	2.74 (40) 2.85† (34)	43.1 (39) 44.5† (35)	NC	70.7 (42) 71.3† (42)	NC	73.5% (62) 80.3%† (33)
エリスロマイシンによる影響 (C98-353) [非日本人]	反復	健康（男女）	24 (1/23)	7.5 mg DL 単独	5.00 [2-8] 5.00† [2-8]	2.85 (34) 2.98† (26)	49.0 (34) 51.0† (28)	NC	NC	NC	56.8% (70) 63.3%† (36)
				7.5 mg w/ ERY	4.50 [1.5-8] 4.00† [1.5-8]	4.09 (36) 4.26† (30)	68.6 (38) 71.2† (33)	NC	NC	NC	69.8% (70) 78.0%† (33)
アジスロマイシンによる影響 (P01381) [非日本人]	反復	健康（男女）	18 (0/18)	5 mg DL 単独	5.00 [1-8]	1.83 (33)	30.9 (33)	NC	NC	NC	64.4% (58)
		健康（男女）	18 (0/18)	5 mg w/ AZI	4.50 [1.5-6]	2.11 (27)	32.0 (26)	NC	NC	NC	63.8% (40)

Confidential

付録 2.7.2: 3　3 位水酸化デスロラタジンの薬物動態パラメーター一覧（続き）

試験の種類	区分	被験者	例数 (PM/EM)	投与量	3-OH-DL の薬物動態パラメータ						
					T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL) 0-24 hr	AUC (ng·hr/mL) 0-last	AUC (ng·hr/mL) 0-∞	$t_{1/2}$ (hr)	AUC 比 (3-OH-DL/DL)
フルオキセチンとの相互作用 (P01378) [非日本人]	単回	健康（男女）	18 (0/18)	5 mg DL 単独	4.00 [3-5]	0.918 (38)	13.2 (32)	25.5 (28)	27.4 (27)	29.9 (22)	51.0% (52)
		健康（男女）	18 (0/18)	5 mg w/ FLU	3.50 [1.5-8]	1.09 (47)	15.5 (37)	29.3 (29)	31.1 (27)	29.7 (18)	62.9% (58)
	反復	健康（男女）	18 (0/18)	5 mg DL 単独	5.00 [2-10]	1.53 (26)	26.3 (26)	NC	NC	23.1 (33)	51.6% (50)
		健康（男女）	18 (0/18)	5 mg w/ FLU	3.00 [1-10]	1.78 (30)	29.7 (31)	NC	NC	22.2 (41)	58.1% (45)
シメチジンによる影響 (P01868) [非日本人]	単回	健康（男女）	18 (0/18)	5 mg DL 単独	6.00 [2-8]	1.08 (31)	15.9 (21)	22.6 (20)	27.0 (22)	17.8 (21)	67.6% (43)
		健康（男女）	18 (0/18)	5 mg w/ CIM	6.00 [2-8]	0.964 (32)	15.0 (26)	21.6 (26)	25.9 (29)	17.4 (26)	60.4% (53)
	反復	健康（男女）	18 (0/18)	5 mg DL 単独	3.00 [1-8]	1.43 (32)	22.0 (28)	NC	38.2 (39)	18.5 (33)	80.9% (41)
		健康（男女）	18 (0/18)	5 mg w/ CIM	3.50 [2-12]	1.27 (37)	21.4 (37)	NC	38.1 (59)	20.0 (40)	66.3% (48)
グレープフルーツジュースによる影響 (P01380) [非日本人]	単回	健康（男女）	23 (2/21)	5 mg DL 単独	6.00 [2-8] 6.00† [2-6]	0.774 (85) 0.926† (42)	NC	21.7 (59) 24.4† (39)	24.1 (46) 26.1† (37)	31.7 (35) 29.1† (16)	59.8% (125) 77.4%† (48)
				5 mg w/ GFJ	6.00 [2.5-8] 6.00† [2.5-8]	0.810 (89) 0.976† (44)	NC	22.8 (54) 25.4† (35)	25.2 (43) 27.3† (34)	32.7 (34) 30.3† (17)	57.3% (120) 73.2%† (52)
膨疹・発赤 (P01196) [非日本人]	反復	健康（男女）	14 (0/14)	5 mg (Day 1)	3.00 [3-6]	1.00 (23)	13.0 (19)	NC	NC	12.5 (13)	46.3% (37)
				5 mg (Day 7)	3.00 [3-6]	1.81 (22)	29.0 (21)	NC	NC	16.9 (18)	63.4% (42)
				5 mg (Day 14)	3.00 [1-6]	1.93 (23)	30.1 (24)	NC	NC	17.0 (17)	64.7% (43)
				5 mg (Day 21)	3.00 [1-6]	1.92 (19)	30.8 (22)	NC	NC	17.9 (19)	64.5% (42)
				5 mg (Day 28)	3.00 [3-6]	1.94 (18)	30.6 (19)	NC	NC	16.9 (19)	61.9% (42)
膨疹・発赤 (P01426) [非日本人]	反復	健康（男女）	30 (0/30)	5 mg (Day 1)	3.00 [1-6]	1.34 (32)	16.5 (24)	NC	NC	NC	69.9% (33)
				5 mg (Day 12)	3.00 [1-6]	2.13 (28)	19.9 (26)	NC	NC	NC	71.9% (32)
高用量心電図 (C98-357) [非日本人]	反復	健康（男女）	24 (5/19)	45 mg (Day 10)	4.00 [1.5-8] 3.00† [1.5-6]	8.95 (132) 14.4† (29)	141 (118) 220† (26)	NC	NC	NC	18.9% (370) 42.2% † (36)

各値は、幾何平均及び%CV（T_{max} は中央値及び範囲）
PM：Poor metabolizer、EM：Extensive metabolizer、DL：デスロラタジン、LRT：ロラタジン、
KET：ケトコナゾール、ERY：エリスロマイシン、AZI：アジスロマイシン、FLU：フルオキセチン、CIM：シメチジン、
GFJ：グレープフルーツジュース、NC：算出せず（Not calculated）、NA：適用せず（Not applicable）
† PM を除外（肝機能障害を有する被験者については PM の検出を実施していない）

C Confidential

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 2
図一覧 6
付録一覧 7
略号及び用語の定義 10
2.7.3.1　背景及び概観 11
2.7.3.1.1　有効性評価対象試験のデザイン及び設定根拠 15
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 27
2.7.3.2.1　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） 27
2.7.3.2.2　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） 28
2.7.3.2.3　通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験） 29
2.7.3.2.4　季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P204試験） 30
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 32
2.7.3.3.1　試験対象集団 32
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 40
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 110
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 116
2.7.3.4.1　薬物動態 116
2.7.3.4.2　有効性 117
2.7.3.4.3　安全性 119
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 121
2.7.3.6　有効性のまとめ 124
2.7.3.7　付録 126

Confidential

表一覧

頁

表2.7.3: 1　日本人患者を対象にデスロラタジンの有効性を評価した臨床試験一覧 14
表2.7.3: 2　痒みのスコア　（P201試験：慢性蕁麻疹、P202試験：湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症　共通） 16
表2.7.3: 3　発斑のスコア（P201試験：慢性蕁麻疹） 16
表2.7.3: 4　有効性変数に対する解析方針（P201試験：慢性蕁麻疹） 17
表2.7.3: 5　有効性変数に対する解析方針（P202試験：湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症） 20
表2.7.3: 6　鼻症状スコアの判定基準（P200試験：通年性アレルギー性鼻炎） 22
表2.7.3: 7　有効性変数に対する解析方針（P200試験：通年性アレルギー性鼻炎） 23
表2.7.3: 8　鼻症状スコアの判定基準（P204試験：季節性アレルギー性鼻炎） 25
表2.7.3: 9　有効性変数に対する解析方針（P204試験：季節性アレルギー性鼻炎） 26
表2.7.3: 10　主要有効性評価項目［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］の要約（FAS 及び PPS）（P201試験：慢性蕁麻疹） 28
表2.7.3: 11　主要有効性評価項目［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］の要約　（FAS）（P202試験：湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症） 29
表2.7.3: 12　主要有効性評価項目［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］の要約（FAS 及び PPS）　（P200試験：通年性アレルギー性鼻炎） 30
表2.7.3: 13　主要有効性評価項目［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前3日間の平均）からの変化量］の要約　（FAS 及び PPS）（P204試験：季節性アレルギー性鼻炎） 31
表2.7.3: 14　主な選択基準・除外基準（P201試験：慢性蕁麻疹） 32
表2.7.3: 15　主な選択基準・除外基準（P202試験：湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症） 33
表2.7.3: 16　主な選択基準・除外基準　（P200試験：通年性アレルギー性鼻炎、P204試験：季節性アレルギー性鼻炎） 34
表2.7.3: 17　患者の内訳（P201試験：慢性蕁麻疹） 35
表2.7.3: 18　患者の内訳（P202試験：湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症） 36
表2.7.3: 19　患者の内訳（P200試験：通年性アレルギー性鼻炎） 36
表2.7.3: 20　患者の内訳（P204試験：季節性アレルギー性鼻炎） 37

Confidential

表2.7.3: 21　ベースライン時の人口統計学的データの比較（P201試験、P202試験、P200試験及び P204試験）.....39
表2.7.3: 22　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）.....40
表2.7.3: 23　投与3日及び1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）.....41
表2.7.3: 24　投与3日、1週及び2週後の治験責任（分担）医師の評価した各痒みスコアのベースラインからの変化量（FAS）　（P201試験：慢性蕁麻疹）.....44
表2.7.3: 25　投与3日、1週及び2週後の治験責任（分担）医師の評価した各発斑スコアのベースラインからの変化量（FAS）　（P201試験：慢性蕁麻疹）.....47
表2.7.3: 26　投与3日、1週及び2週後の痒みの程度［VAS（100 mm)］のベースラインからの変化量（FAS）（P201試験：慢性蕁麻疹）.....50
表2.7.3: 27　投与3日、1週及び2週後の治験責任（分担）医師の評価した 全般改善度（FAS）（P201試験：慢性蕁麻疹）.....52
表2.7.3: 28　投与3日、1週（投与7日）及び2週（投与14日）後の 患者日記の各痒みスコアのベースラインからの変化量（FAS）（P201試験：慢性蕁麻疹）.....54
表2.7.3: 29　投与3日、1週（投与7日）及び2週（投与14日）後の 患者日記の各発斑スコアのベースラインからの変化量（FAS）（P201試験：慢性蕁麻疹）.....57
表2.7.3: 30　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）.....60
表2.7.3: 31　投与3日、1週、4週、6週、8週及び12週後の各時点の治験責任（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）.....61
表2.7.3: 32　投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後の各時点の治験責任（分担）医師の評価した全般改善度（FAS）　（P202試験：湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症）.....63
表2.7.3: 33　投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後の各時点の 痒みの程度［VAS（100 mm)］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）.....64
表2.7.3: 34　非増量例における投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後の各時点の治験責任（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）.....69
表2.7.3: 35　増量例における投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後の各時点の治

Confidential

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）.....70
表2.7.3: 36　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）.....73
表2.7.3: 37　投与3日及び1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（FAS）　（P200試験：通年性アレルギー性鼻炎）.....74
表2.7.3: 38　投与3日、1週及び2週後の治験責任（分担）医師の評価した各鼻症状スコア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）.....77
表2.7.3: 39　投与3日、1週及び2週後の治験責任（分担）医師の評価した各鼻所見スコア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）.....80
表2.7.3: 40　投与3日、1週及び2週後の治験責任（分担）医師の評価した眼症状（そう痒感）スコア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）.....83
表2.7.3: 41　投与3日、1週及び2週後の治験責任（分担）医師の評価した日常生活の支障度スコア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）.....85
表2.7.3: 42　投与3日、1週及び2週後の治験責任（分担）医師の評価した全般改善度（FAS）（P200試験：通年性アレルギー性鼻炎）.....86
表2.7.3: 43　投与3日、1週（投与7日）及び2週（投与13日）後の患者日記の4鼻症状スコア合計のベースラインからの変化量（FAS）　（P200試験：通年性アレルギー性鼻炎）.....88
表2.7.3: 44　投与3日、1週（投与7日）及び2週（投与13日）後の患者日記の各鼻症状スコア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）.....90
表2.7.3: 45　投与3日、1週（投与7日）及び2週（投与13日）後の患者日記の眼症状（そう痒感）スコア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）.....93
表2.7.3: 46　投与3日、1週（投与7日）及び2週（投与13日）後の患者日記の日常生活の支障度スコア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）.....95
表2.7.3: 47　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

C Confidential

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）.....96
表2.7.3: 48　投与1週時及び2週時の患者日記の 4鼻症状スコア合計のベースラインからの変化量（FAS）（P204試験：季節性アレルギー性鼻炎）.....98
表2.7.3: 49　投与1週、2週時及び2週間平均の患者日記の各鼻症状スコアのベースラインからの変化量（FAS）　（P204試験：季節性アレルギー性鼻炎）.....100
表2.7.3: 50　投与1週、2週時及び2週間平均の患者日記の眼症状スコアのベースラインからの変化量（FAS）　（P204試験：季節性アレルギー性鼻炎）.....102
表2.7.3: 51　投与1週、2週時及び2週間平均の患者日記の 日常生活の支障度スコアのベースラインからの変化量（FAS）（P204試験：季節性アレルギー性鼻炎）.....104
表2.7.3: 52　投与2週後の治験責任（分担）医師の評価した全般的印象（FAS）　（P204試験：季節性アレルギー性鼻炎）.....105
表2.7.3: 53　投与2週後の患者の評価した全般的印象（FAS）　（P204試験：季節性アレルギー性鼻炎）.....106
表2.7.3: 54　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）及び発斑スコア（総合）の合計のベースラインからの変化量（FAS）（部分集団解析）（P201試験：慢性蕁麻疹）.....111
表2.7.3: 55　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）（部分集団解析）（P202試験：湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症）.....112
表2.7.3: 56　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（FAS）（部分集団解析）（P200試験：通年性アレルギー性鼻炎）.....114
表2.7.3: 57　患者日記の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（FAS）（部分集団解析）（P204試験：季節性アレルギー性鼻炎）.....115
表2.7.3: 58　AM/PM PRIOR の5症状スコア合計のベースラインからの 変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P04684試験）.....122
表2.7.3: 59　AM/PM PRIOR の5症状スコア合計のベースラインからの 変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（LOCF）（P04684試験）.....122

C Confidential

図一覧

頁

図2.7.3: 1　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週後までの ベースラインからの変化量（Mean ± SE）の推移（FAS）（P201試験：慢性蕁麻疹）.....42
図2.7.3: 2　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）.....62
図2.7.3: 3　湿疹・皮膚炎群における非増量例と増量例別の治験責任（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（Mean ± SE）の推移（FAS）（P202試験：湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症）.....71
図2.7.3: 4　皮膚そう痒症群における非増量例と増量例別の治験責任（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（Mean ± SE）の推移（FAS）（P202試験：湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症）.....72
図2.7.3: 5　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（Mean ± SE）の推移（FAS）（P200試験：通年性アレルギー性鼻炎）.....75

Confidential

付録一覧

頁

付録2.7.3: 1　人口統計学的データ（無作為化された全患者）　（P201試験：慢性蕁麻疹）....126
付録2.7.3: 2　人口統計学的データ（治験薬を投与された全患者）　（P202試験：湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症）....127
付録2.7.3: 3　人口統計学的データ（無作為化された全患者）　（P200試験：通年性アレルギー性鼻炎）....129
付録2.7.3: 4　人口統計学的データ（無作為化された全患者）　（P204試験：季節性アレルギー性鼻炎）....131
付録2.7.3: 5　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）の総合得点及び下位尺度得点のベースラインからの変化量(FAS)(P201試験:慢性蕁麻疹)....133
付録2.7.3: 6　投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後の各時点の治験責任（分担）医師の評価した 痒みスコア(日中の症状)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）....135
付録2.7.3: 7　投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後の各時点の治験責任（分担）医師の評価した 痒みスコア(夜間の症状)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）....136
付録2.7.3: 8　投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後の各時点の治験責任（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）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）....137
付録2.7.3: 9　増量例における投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後の各時点の治験責任（分担）医師の評価した 痒みスコア（日中の症状）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）....138
付録2.7.3: 10　非増量例における投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後の各時点の治験責任（分担）医師の評価した 痒みスコア（日中の症状）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）....139
付録2.7.3: 11　増量例における投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後の各時点の治験責任（分担）医師の評価した 痒みスコア（夜間の症状）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）....140
付録2.7.3: 12　非増量例における投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後の各時点の治験責任（分担）医師の評価した 痒みスコア（夜間の症状）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）....141
付録2.7.3: 13　増量例における投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後の各時点の治験責任（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

C Confidential

度の高い方）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）.....142
付録2.7.3: 14　非増量例における投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後の各時点の治験責任（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）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）.....143
付録2.7.3: 15　増量時点別の投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後の各時点の治験責任（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）.....144
付録2.7.3: 16　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）の合計の増量前値からの変化量（FAS）　（P202試験：湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症）.....145
付録2.7.3: 17　投与3日、1週（7日）、2週（14日）、4週（28日）、6週（42日）、8週（56日）及び12週（84日）後の 患者日記の痒みスコア（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）.....146
付録2.7.3: 18　投与3日、1週（7日）、2週（14日）、4週（28日）、6週（42日）、8週（56日）及び12週（84日）後の 患者日記の痒みスコア（日中の症状）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）.....147
付録2.7.3: 19　投与3日、1週（7日）、2週（14日）、4週（28日）、6週（42日）、8週（56日）及び12週（84日）後の 患者日記の痒みスコア（夜間の症状）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）.....148
付録2.7.3: 20　投与3日、1週（7日）、2週（14日）、4週（28日）、6週（42日）、8週（56日）及び12週（84日）後の 患者日記の痒みスコア（日中又は夜間の症状のうち程度の高い方）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）.....149
付録2.7.3: 21　投与2週、4週及び12週後の皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）の総合得点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）.....150
付録2.7.3: 22　投与2週、4週及び12週後の皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）の下位尺度得点（症状・感情）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）.....151
付録2.7.3: 23　投与2週、4週及び12週後の皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）の下位尺度得点（日常活動）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）.....152
付録2.7.3: 24　投与2週、4週及び12週後の皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）の下位

Confidential

尺度得点（レジャー）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）.....153
付録2.7.3: 25　投与2週、4週及び12週後の皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）の下位尺度得点（仕事・学校）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）.....154
付録2.7.3: 26　投与2週、4週及び12週後の皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）の下位尺度得点（人間関係）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）.....155
付録2.7.3: 27　投与2週、4週及び12週後の皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）の下位尺度得点（治療）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）.....156
付録2.7.3: 28　投与1、2及び3日目の患者日記の4鼻症状スコア合計のベースラインからの変化量（FAS）　（P204試験：季節性アレルギー性鼻炎）.....157
付録2.7.3: 29　投与1、2及び3日目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）の ベースラインからの変化量（FAS）（P204試験：季節性アレルギー性鼻炎）.....158
付録2.7.3: 30　投与1、2及び3日目の患者日記の眼症状スコアのベースラインからの変化量（FAS）　（P204試験：季節性アレルギー性鼻炎）.....159
付録2.7.3: 31　投与1、2及び3日目の患者日記の日常生活の支障度スコアのベースラインからの変化量（FAS）　（P204試験：季節性アレルギー性鼻炎）.....160
付録2.7.3: 32　投与1週及び2週後の各鼻所見スコア（下鼻甲介粘膜の膨脹、下鼻甲介粘膜の色調、水様性分泌量、鼻汁の性状）の ベースラインからの変化量（FAS）（P204試験：季節性アレルギー性鼻炎）.....161

Confidential

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）
AUC	Area Under the Concentration-Time Curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
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
BMI	Body Mass Index	体格指数
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	デスロラタジン
DLQI	Dermatology Life Quality Index	皮膚の状態に関するアンケート
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
LDA	Longitudinal Data Analysis	経時測定データ解析
LS Mean	Least Squares Mean	最小二乗平均
3-OH-DL	3-hydroxydesloratadine (SCH 45581)	3位水酸化デスロラタジン
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
SD	Standard Deviation	標準偏差
SE	Standard Error	標準誤差
$t_{1/2}$	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
VAS	Visual Analogue Scale	視覚的評価スケール

C Confidential

2.7.3.1　背景及び概観

デスロラタジンは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世代の経口抗ヒスタミン薬である。ロラタジンは2002年7月に蕁麻疹、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を効能・効果として本邦で承認され、広く使用されている。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す。

海外ではデスロラタジンの錠剤は2001年の上市以降､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［欧州連合（European Union, EU）では蕁麻疹］の症状緩和を適応として承認されており、海外での承認用法・用量は、12歳以上の小児及び成人に対して5 mg 1日1回経口投与である。海外の臨床推奨用量の設定にあたっては、非日本人健康被験者を対象とした反復投与試験（P00117試験）の結果、デスロラタジン5 mg 投与時のデスロラタジン曝露量は、ロラタジン10 mg（国内外の承認用量）投与時のデスロラタジン曝露量と同程度であったことから、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択した。その後、12歳以上の小児及び成人患者を対象とした複数の第Ⅲ相及び第Ⅳ相試験では、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に対して症状スコア（アレルギー性鼻炎：鼻症状スコア、蕁麻疹：痒みスコア）を用いた有効性評価により、デスロラタジン5 mg 1日1回投与の有効性が確立されている[2.7.6.3 項]。

デスロラタジンの本邦での開発は、日本人健康被験者を対象とした単回及び反復経口投与試験（P191試験）より開始し、薬物動態と忍容性のデータに加えて日本人健康被験者におけるデスロラタジン（海外での承認用量を含む複数用量）と本邦での承認用量におけるロラタジン（10 mg）の薬物動態の比較、並びに日本人健康被験者と非日本人健康被験者におけるデスロラタジンの薬物動態の比較についての知見を得た。その後、12歳以上の小児及び成人患者における蕁麻疹、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する効能・効果を取得するための開発戦略について独立行政法人医薬品医療機器総合機構からの助言を得るため、医薬品[redacted]相談（受付番号[redacted]）を実施した。その結果、[redacted]との助言を受けた[2.5.1.2 項]。

対面助言の内容を踏まえ、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、それぞれ、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験）及び慢性蕁麻疹患者を対象とした国内

C Confidential

第Ⅲ相プラセボ対照試験（P201試験）を計画・実施した。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の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、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ことが考えられた。

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ており、かつ、割付け前7日から治験薬投与終了までの間が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。

そこで、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評価するため、試験デザインを再度検討し、季節性アレギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P204試験）を計画した。本試験では、上記の要因も考慮し、以下のとおりデザインを工夫した。

1) 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（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）を対象とすることで、観察期及び治療期

C Confidential

の3週間にわたり持続した鼻症状を有する患者の組入れが可能になる。これにより鼻症状の自然寛解する可能性を最小にすることで、より適切な有効性評価を可能にした。

2)　日記による主観的評価を適切に行える16歳以上の患者を対象とした。

また主要評価項目を、患者日記の4鼻症状スコア合計（治療期2週間の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）からの変化量とし、症状観察期及び治療期の4鼻症状スコア合計の平均を評価することで、各日の花粉飛散量による症状の変動の有効性評価への影響を抑えた。

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、原因抗原や好発時期に違いがあるものの、共通した発症機序による病態生理学的に同じ疾患であり、アレルギー性鼻炎に対するデスロラタジンの適切な有効性評価が可能であると考えた。

その結果、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたP204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5 mgのプラセボに対する優越性が示された（$p<0.001$）。

以上、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するデスロラタジンの有効性を裏付けるエビデンスとして、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）、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）、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験）及び季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P204試験）の4試験を有効性の評価資料とした[表2.7.3: 1]。

なお、参考資料とした海外第Ⅱ相、第Ⅲ相及び第Ⅳ相試験（30試験）の結果は[2.7.6.3 項]に示す。海外試験と同様の症状スコアを用いて評価した国内第Ⅲ相試験で得られた結果は、海外試験で得られた結果と一貫していた。

C Confidential

表 2.7.3: 1　　日本人患者を対象にデスロラタジンの有効性を評価した臨床試験一覧

対象疾患	資料の分類／試験番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	対象集団	用法・用量	投与期間	症例数
蕁麻疹	評価資料／国内第Ⅲ相P201試験[資料5.3.5.1.3:P201]	有効性・安全性、至適用量の検討	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験	12歳以上の慢性蕁麻疹患者	DL 5 mg、10 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（夕）	2週間	DL 5 mg：80 DL 10 mg：79 プラセボ：80
皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒症	評価資料／国内第Ⅲ相P202試験[資料5.3.5.2.1:P202]	有効性、長期投与時の有効性・安全性、増量効果の検討	多施設共同、非盲検、長期投与試験	12歳以上の湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症患者	DL 5 mg†を1日1回経口投与（夕）	8～12週間‡	DL 5 mg†：94（湿疹・皮膚炎：65、皮膚そう痒症：29）
アレルギー性鼻炎	評価資料／国内第Ⅲ相P200試験[資料5.3.5.1.1:P200]	有効性・安全性、至適用量の検討	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験	12歳以上の通年性アレルギー性鼻炎患者	観察期 プラセボ1日1回経口投与（朝） 治療期 DL 5 mg、10 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（朝）	観察期 7日間 治療期 2週間	DL 5 mg：203 DL 10 mg：203 プラセボ：202
	評価資料／国内第Ⅲ相P204試験[資料5.3.5.1.2:P204]	有効性・安全性の検討	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験	16歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者	症状観察期 プラセボ1日1回経口投与（朝） 治療期 DL 5 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（朝）	観察期 7日間 治療期 2週間	DL 5 mg：224 プラセボ：225

DL：デスロラタジン
† 治療期4週時以降、効果不十分かつ安全性に問題がない場合は、DL 10 mg の1日1回への増量を可とした。
‡ 主要評価時点は投与後2週間。

Confidential

2.7.3.1.1　有効性評価対象試験のデザイン及び設定根拠

有効性評価に用いた臨床試験計画の概略を以下に示す。各試験の試験計画の詳細は[2.7.6.3 項]及び治験総括報告書に示す。

2.7.3.1.1.1　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）

P201試験は、12歳以上の慢性蕁麻疹患者を対象にデスロラタジン（10 mg 及び5 mg）を1日1回2週間経口投与した際の有効性及び安全性を評価した、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。

P201試験では、2週間以内の観察期間後、患者をデスロラタジン10 mg 群、5 mg 群又はプラセボ群のいずれかに、1：1：1の比でそれぞれ約78例を無作為に割り付けることとした。

対象患者の年齢は、1）慢性蕁麻疹の疾病背景及び治療方法は10代の患者と成人患者で同様であること、2）海外では蕁麻疹に対するデスロラタジン5 mg の1日1回投与の有効性及び安全性が、12歳以上の小児及び成人において確立されていることから、本邦でも同様に12歳以上とした。治療期の期間は、1）慢性蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬の効果には個人差があり、また治療効果が現れるまでに3～4日を要すること、2）内服の継続により週単位で症状が軽減することがあるので、抗ヒスタミン薬の効果は1～2週間継続して内服した後に判断することが「蕁麻疹診療ガイドライン」[資料5.4: 1]で推奨されていること、3）海外の臨床試験において治療期間が2週間で本剤の有効性評価が可能であったことから2週間とした。

有効性の主要評価項目は、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とし、プラセボ群に対する優越性をデスロラタジン10 mg 群、5 mg 群の順で検証した（逐次検定手順）。

痒みスコアは[表2.7.3: 2]、発斑スコアは[表2.7.3: 3]の判定基準を参考に評価した。蕁麻疹は、紅斑を伴う一過性で限局性の浮腫（膨疹）が病的に現れる疾患であり、多くは痒みを伴う。そのため有効性主要評価項目を「痒みスコアと発斑スコアの合計」とし、治験責任（分担）医師が行う来院日当日の診察・問診に加えて、患者が記録した患者日記（皮膚症状日誌）の評価を参考に、治験責任（分担）医師が評価した。

有効性の主要解析集団として「最大の解析対象集団」（FAS）を用いた。FAS は、無作為割付後に治験薬が1回以上投与され、ベースライン又は投与後のデータが1つ以上ある患者とした。また、主要評価項目については、結果の頑健性を確認するために「治験実施計画書に適合した解析対象集団」（PPS）を用いた補助的な解析も行った。PPS は主要評価項目の結果に大きな影響を与えうる重大な治験実施計画書逸脱例を除外した集団であり、主要評価項目の値がない患者又は治験薬の服薬率が70%未満の患者等の逸脱例を除外した。

主要評価として、ベースライン及び投与後の値の両方を反応変数とした制約付き経時測定データ解析（cLDA）モデルを用いて、治験責任（分担）医師の評価した痒みスコアと発斑スコアの合計を評価した。このモデルは、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し、モデルを用いて各群の治験責任（分担）医師の評価した痒みスコアと発斑スコアの合計のベースラインからの投与2週後の平均変化量を推定した。また、デスロラタジン10 mg 群とプ

C Confidential

ラセボ群の平均変化量の差を、95%信頼区間及び P 値を用いて評価した。この解析モデルでは時点をカテゴリ変数として扱うため、平均値の経時的推移に仮定をおかず、また、反復測定されたデータ間の相関をモデル化するために無構造型の共分散行列を用いた。同様にデスロラタジン 5 mg 群とプラセボ群の平均変化量の差も評価した。他の評価も治験責任（分担）医師の評価した全般改善度を除き、cLDA モデルを用いて同様に評価した。全般改善度は、改善率を反応変数とし、投与群、年齢層及び重症度を因子とするロジスティック回帰モデルを用いて評価した。有効性変数に対する解析方針を[表2.7.3: 4]に要約する。

表 2.7.3: 2　　痒みのスコア

（P201 試験：慢性蕁麻疹、P202 試験：湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症　共通）

スコア	日中の症状	夜間の症状
4点　（重度）	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点　（中等度）	かなりかゆくて、人前でもかく	かゆくて目が覚める
2点　（軽度）	時に手がゆき、軽くかく	かけば眠れる
1点　（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点　（症状なし）	ほとんど、かゆみを感じない	ほとんどかゆみを感じない

表 2.7.3: 3　　発斑のスコア（P201 試験：慢性蕁麻疹）

スコア	紅斑（赤み）	膨疹（盛り上がり）	総合
4点　（重度）	－	－	－
3点　（中等度）	強い赤みがある	著しい盛り上がりがある	見た目がとてもひどい
2点　（軽度）	はっきりした赤みがある	明らかな盛り上がりがある	見た目がひどい
1点　（軽微）	かすかな赤みがある	わずかな盛り上がりがある	見た目はあまりひどくない
0点　（症状なし）	症状なし	症状なし	症状なし

Confidential

表 2.7.3: 4　　有効性変数に対する解析方針（P201 試験：慢性蕁麻疹）

評価項目／変数 (項目、時点)	主要(P)又は補足(S)[†]	統計手法	解析対象集団	欠測値の取扱い
主要評価＃1				
投与2週後の治験責任（分担）医師の評価した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 - デスロラタジン10 mg 群のプラセボ群に対する優越性	P	cLDA	FAS	モデルに基づく方法
投与2週後の治験責任（分担）医師の評価した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 - デスロラタジン10 mg 群のプラセボ群に対する優越性	S	cLDA	PPS	モデルに基づく方法
主要評価＃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と発斑スコアの合計のベースラインからの変化量 - デスロラタジン5 mg 群のプラセボ群に対する優越性	P	cLDA	FAS	モデルに基づく方法
投与2週後の治験責任（分担）医師の評価した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 - デスロラタジン5 mg 群のプラセボ群に対する優越性	S	cLDA	PPS	モデルに基づく方法
副次評価				
投与3日及び1週後の治験責任（分担）医師の評価した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	P	cLDA	FAS	モデルに基づく方法
以下の項目の投与3日、1週及び2週後のベースラインからの変化量 ・　治験責任（分担）医師の評価した各痒みスコア（日中の症状、夜間の症状、日中又は夜間の症状のうち程度の高い方、日中の症状及び夜間の症状の合計）及び各発斑スコア（紅斑、膨疹、総合、紅斑と膨疹のスコアの合計） ・　痒みの程度［VAS：Visual analogue scale（100 mm）］	P	cLDA	FAS	モデルに基づく方法
投与3日、1週及び2週後の治験責任（分担）医師の評価した全般改善度の改善率（中等度改善以上の割合）	P	ロジスティック回帰モデル	FAS	LOCF[††]
患者日記の以下の項目の投与3日、1週（投与7日）及び2週後（投与14日）のベースラインからの変化量 各痒みスコア（日中の症状、夜間の症状、日中又は夜間の症状のうち程度の高い方、日中の症状及び夜間の症状の合計）及び各発斑スコア（紅斑、膨疹、紅斑と膨疹のスコアの合計）	P	cLDA	FAS	モデルに基づく方法
探索的評価				
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）の総合得点及び各下位尺度得点（症状・感情、日常活動、レジャー、仕事・学校、人間関係及び治療）のベースラインからの変化量	P	cLDA	FAS	モデルに基づく方法

[†] P=主要解析、S=補足解析

[††] LOCF=last observation carried forward method

なお、主要評価項目以外の評価項目は補助的項目と考え、多重性の調整は行わなかった。

C Confidential

2.7.3.1.1.2　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）

P202試験は、12歳以上の湿疹・皮膚炎（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、皮脂欠乏性湿疹、神経皮膚炎などの湿疹・皮膚炎群のうちそう痒の観察に適するもの）及び皮膚そう痒症（全身性皮膚そう痒症、局所性皮膚そう痒症）患者を対象に、デスロラタジン5 mg 又は10 mg（増量時）を1日1回8～12週間経口投与した際の有効性及び安全性を評価した、多施設共同、非盲検、長期投与試験である。

P202試験では、2週間以内の観察期間後、デスロラタジン5 mg を非盲検下で経口投与した。デスロラタジン投与開始後4週時以降、治験責任（分担）医師により、効果不十分｛痒みの程度［VAS（100 mm）］のベースラインからの変化量が50%未満の改善であった場合、又は痒みスコア（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が1以下の改善であった場合｝かつ安全性に問題がないと判断された患者は、デスロラタジンを10 mg に増量することとした。増量後はその用量を維持することとしたが、治験責任（分担）医師が患者の安全性に問題があると判断した場合には、痒みの症状・程度を考慮し、デスロラタジン5 mg への減量を可とし、減量後の再度の増量は不可とした。また本試験では、湿疹・皮膚炎群に60例、皮膚そう痒症群に30例を割り付けることとした。

対象患者の年齢は、1）湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者の疾病背景及び治療方法は、10代の患者と成人患者で同様であること、2）海外ではそう痒の症状を示す蕁麻疹に対するデスロラタジン5 mg の1日1回投与の有効性及び安全性が、12歳以上の小児及び成人において確立されていることから、本邦でも同様に12歳以上とした。治験薬の投与期間は、1）「蕁麻疹診療ガイドライン」では、特発性蕁麻疹の治療においては抗ヒスタミン薬を1～2週間内服した後、症状の消失又は軽減傾向が認められれば、さらに1～2ヵ月内服を継続して症状を観察することが推奨されていること[資料5.4: 1]、2）「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン」によると、抗ヒスタミン薬の12週間の維持療法試験で連続投与法が間欠投与法よりもそう痒抑制効果が高いことが報告されていること[資料5.4: 5]、3）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を踏まえ、デスロラタジン長期投与の有効性及び安全性も確認するために8週間以上とし、最長12週間まで投与することとした。

有効性の主要評価項目は、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とし、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の有効性を評価した。「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン」によると、抗ヒスタミン薬の有効性の評価に2週間必要であると考えられることから、主要な評価時点は投与2週後とした[資料5.4: 9]。

痒みスコアは、P201試験で使用したものと同じ判定基準を利用した[表2.7.3: 2]。湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症の主訴は痒みであることから、有効性主要評価項目を「痒みスコアの合計」とし、治験責任（分担）医師が行う来院日当日の診察・問診に加えて、患者が記録した患者日記（皮膚症状日誌）の評価を参考に、治験責任（分担）医師が評価した。

Confidential

有効性の主要解析集団として FAS を用いた。FAS は、治験薬が1回以上投与され、ベースライン又は投与後のデータが1つ以上ある患者とした。また、主要評価項目については、結果の頑健性を確認するために PPS を用いた補助的な解析も行った。PPS は主要評価項目の結果に大きな影響を与えうる重大な治験実施計画書逸脱例を除外した集団であり、主要評価項目の値がない患者又は治験薬の服薬率が70%未満の患者等の逸脱例を除外した。

主要評価項目は、投与2週後の治験責任（分担）医師の評価した痒みスコア（日中の症状、夜間の症状）の合計のベースラインからの変化量であり、経時測定データ解析（LDA）モデルを用いて解析した。主要評価は、ベースライン及び投与後の値の両方を反応変数とし、時点、疾患群、時点と疾患群の交互作用を因子とする解析モデルを用いて、各疾患群の治験責任（分担）医師の評価した痒みスコア合計のベースラインからの平均変化量とその95%信頼区間を推定して評価した。このモデルでは時点はカテゴリ変数として扱い、反復されたデータ間の相関をモデル化するために無構造型の共分散行列を用いた。他の評価も治験責任（分担）医師の評価した全般改善度を除き LDA モデルを用い同様に評価した。各時点の全般改善度の改善率（中等度改善以上の割合）を算出した。有効性変数に対する解析方針を[表2.7.3: 5]に示す。

Confidential

表 2.7.3: 5　　有効性変数に対する解析方針（P202 試験：湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症）

評価項目／変数 (項目、時点)	主要(P)又は補足(S)[†]	統計手法	解析対象集団	欠測値の取扱い
主要評価				
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、夜間の症状）の合計のベースラインからの変化量（疾患群別）	P	LDA	FAS	モデルに基づく方法
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、夜間の症状）の合計のベースラインからの変化量（疾患群別）	S	LDA	PPS	モデルに基づく方法
副次評価				
各時点[§]（2週後以外）の治験責任（分担）医師の評価した痒みスコア（日中の症状、夜間の症状）の合計のベースラインからの変化量（疾患群別）	P	LDA	FAS	モデルに基づく方法
各時点[§]の治験責任（分担）医師の評価した全般改善度の改善率（疾患群別）	P	改善率の算出	FAS	LOCF[††]
各時点[§]の VAS スコアのベースラインからの変化量（疾患群別）	P	LDA	FAS	モデルに基づく方法
探索的評価				
各時点[§]の治験責任（分担）医師の評価した痒みスコア（日中の症状、夜間の症状、日中又は夜間の症状のうち程度の高い方）のベースラインからの変化量（疾患群別）	P	LDA	FAS	モデルに基づく方法
増量例と非増量例別の、各時点の治験責任（分担）医師の評価した痒みスコア（日中の症状、夜間の症状、日中又は夜間の症状のうち程度の高い方）のベースラインからの変化量（疾患群別）	P	LDA	FAS	モデルに基づく方法
患者日記の各時点[§§]の痒みスコア（日中の症状及び夜間の症状の合計、日中の症状、夜間の症状、日中又は夜間の症状のうち程度の高い方）のベースラインからの変化量（疾患群別）	P	LDA	FAS	モデルに基づく方法
各時点[§§§]の皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）の総合得点及び各下位尺度得点（症状・感情、日常活動、レジャー、仕事・学校、人間関係及び治療）のベースラインからの変化量（疾患群別）	P	LDA	FAS	モデルに基づく方法

[†] P=主要解析、S=補足解析

[††] LOCF=last observation carried forward method

[§]投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後
[§§]投与3日、1週（7日）、2週（14日）、4週（28日）、6週（42日）、8週（56日）及び12週（84日）後
[§§§]投与2週、4週、6週、8週及び12週後

なお、本試験は比較検証試験ではないため、多重性の調整は行わなかった。

Confidential

2.7.3.1.1.3　通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験）

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験）は、12歳以上の通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に、デスロラタジン10 mg 又は5 mg を1日1回2週間経口投与した際の有効性及び安全性を評価した、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。

P200試験では、7日間の観察期間後、患者をデスロラタジン10 mg 群、5 mg 群又はプラセボ群のいずれかに、1：1：1の比でそれぞれ約200例を無作為に割り付けることとした。

対象患者の年齢は、1）海外ではアレルギー性鼻炎に対するデスロラタジン5 mg の1日1回投与の有効性及び安全性が、12歳以上の小児及び成人において確立されていること、2）アレルギー性鼻炎の疾病背景及び治療方法は小児患者と成人患者で同様である[資料5.4: 34]ことから、12歳以上とした。

治療期の期間は、1）「鼻アレルギー診療ガイドライン（2013年度版）」では、第2世代の抗ヒスタミン薬の特徴として、「比較的即効性はあるものの、通年性アレルギー性鼻炎での臨床試験で十分な効果を得るために2週間程度を要する」と記載されていること[資料5.4: 33]、2）海外で実施されたデスロラタジンのアレルギー性鼻炎患者を対象とした試験では投与期間は2又は4週間で実施されており、本邦のロラタジンを含めた第2世代抗ヒスタミン薬の多くが2週間で評価されていることから、本治験でも投与期間を2週間とした。

P200試験の主要評価項目は、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（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とし、デスロラタジンのプラセボに対する優越性を10 mg 群、5 mg 群の順で検証した（逐次検定手順）。

「鼻アレルギー診療ガイドライン（2013年度版）」では、治療効果あるいは薬効の評価を目的として、アレルギー性鼻炎の重症度、各鼻症状等をスコア化し、その改善の指標として用いることが規定されていることから[資料5.4: 32]、有効性主要評価項目を「4鼻症状スコアの合計」とし、治験責任（分担）医師が各来院時（中止時含む）に、鼻症状の問診及び観察を行い、[表2.7.3: 6]の判定基準に基づき各鼻症状を4段階で判定した。来院2以降は、前評価時点から各来院時までの患者日記も参考にして評価した。未成年の患者について、治験責任（分担）医師が必要と判断した場合は、代諾者にも問診を行った。

有効性の主要解析集団として FAS を用いた。FAS は、無作為割付後に治験薬が1回以上投与され、ベースライン（来院2）又は投与後のデータが1つ以上ある患者とした。また、主要評価項目については、結果の頑健性を確認するために PPS を用いた補助的な解析も行った。PPS は主要評価項目の結果に大きな影響を与えうる重大な治験実施計画書逸脱例を除外した集団であり、主要評価項目の値がない患者又は治験薬の服薬率が70%未満の患者の逸脱例を除外した。

主要評価は、ベースライン（来院2）及び投与後の値の両方を反応変数とした cLDA モデルを用いて、治験責任（分担）医師の評価した4鼻症状スコア合計を評価した。このモデルは、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し、モデルを用いて各群の治験責任（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投与2週後の平均変化量を推定した。また、デスロラタジン10 mg 群とプラセボ群の平均変化量の差を、95%信頼区間及び P

C Confidential

値を用いて評価した。この解析モデルでは時点をカテゴリ変数として扱うため、平均値の経時的推移に仮定をおかず、また、反復測定されたデータ間の相関をモデル化するために無構造型の共分散行列を用いた。同様にデスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の平均変化量の差も評価した。副次仮説も治験責任（分担）医師の評価した全般改善度を除き、cLDA モデルを用いて同様に評価した。全般改善度は、改善率を反応変数とし、投与群、年齢層及び重症度を因子とするロジスティック回帰モデルを用いて評価した。このモデルを用いて、各時点のオッズ比を推定し、群間比較の検定を行った。有効性変数に対する解析方針を[表2.7.3: 7]に示す。

表 2.7.3: 6　　鼻症状スコアの判定基準（P200 試験：通年性アレルギー性鼻炎）

鼻症状	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	+未満
鼻汁（1日の平均擤鼻回数）	11回以上	10～6回	5～1回	+未満
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	+未満
鼻内そう痒感	鼻がむずむずし、たびたび鼻をこすったり、鼻をかむ	+++と+の中間	鼻はむずむずするが、あまり気にならない	なし

C Confidential

表 2.7.3: 7　　有効性変数に対する解析方針（P200 試験：通年性アレルギー性鼻炎）

評価項目／変数 (項目、時点)	主要(P)又は補足(S)†	統計手法	解析対象集団	欠測値の取扱い
主要評価＃1				
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 - デスロラタジン10 mg 群のプラセボ群に対する優越性	P	cLDA	FAS	モデルに基づく方法
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 - デスロラタジン10 mg 群のプラセボ群に対する優越性	S	cLDA	PPS	モデルに基づく方法
主要評価＃2				
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 - デスロラタジン5 mg 群のプラセボ群に対する優越性	P	cLDA	FAS	モデルに基づく方法
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 - デスロラタジン5 mg 群のプラセボ群に対する優越性	S	cLDA	PPS	モデルに基づく方法
副次評価				
投与3日及び1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	P	cLDA	FAS	モデルに基づく方法
以下の項目の投与3日、1週及び2週後のベースラインからの変化量 ・　治験責任（分担）医師の評価した各鼻症状スコア ・　治験責任（分担）医師の評価した各鼻所見スコア ・　治験責任（分担）医師の評価した眼症状（そう痒感）スコア ・　治験責任（分担）医師の評価した日常生活の支障度スコア	P	cLDA	FAS	モデルに基づく方法
投与3日、1週及び2週後の治験責任（分担）医師の評価した全般改善度の改善率（中等度改善以上の割合）	P	ロジスティック回帰モデル	FAS	LOCF††
投与3日（投与3日）、1週（投与7日）及び2週後（投与13日）の、患者日記の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	P	cLDA	FAS	モデルに基づく方法

† P=主要解析、S=補足解析
†† LOCF=last observation carried forward method

なお、主要評価項目以外の評価項目は補助的項目と考え、多重性の調整は行わなかった。

C Confidential

2.7.3.1.1.4　季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P204試験）

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P204試験）は、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 を1日1回2週間経口投与した際の有効性及び安全性を評価した、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。

P204試験では、スギ花粉の飛散開始以降にアレルギー性鼻炎の症状が現れた時点から7日間の症状観察期に単盲検下でプラセボを1日1回経口投与した患者を、デスロラタジン5 mg 群又はプラセボ群に1：1の割合でそれぞれ約220例を無作為に割り付けることとした。

対象患者の年齢は、1）海外ではアレルギー性鼻炎に対するデスロラタジン5 mg の1日1回投与の有効性及び安全性が、12歳以上の小児及び成人において確立されていること、2）アレルギー性鼻炎の疾病背景及び治療方法は小児患者と成人患者で同様である[資料5.4: 34]が、アレルギー性鼻炎の臨床試験の有効性評価ではプラセボ効果が高く出やすいことが報告されており[資料5.4: 11]、主観的評価をより適切に実施可能な集団と考えられることから、16歳以上とした。

治療期の期間は、季節性アレルギー性鼻炎を対象とした海外の臨床試験において2週間の治療期間で本剤の有効性評価が可能であったこと、また本邦の臨床試験において、第2世代の抗ヒスタミン薬を含め有効性の確認に2週間が用いられていることより、本試験でも2週間とした。

P204試験の主要評価項目は、患者が患者日記に記入した評価（患者日記）の2週間投与後の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（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）からの変化量とし、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。

「鼻アレルギー診療ガイドライン（2013年度版）」では、治療効果あるいは薬効の評価を目的として、アレルギー性鼻炎の重症度、各鼻症状等をスコア化し、その改善の指標として用いることが規定されていることから[資料5.4: 32]、有効性主要評価項目を「4鼻症状スコアの合計」とし、[表2.7.3: 8]の判定基準を参考に患者が評価し記入した患者日記から算出した。また、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）及び治療期2週間のスコア合計の平均を評価に用いることで、各日の花粉飛散量による症状の変動の有効性評価への影響を抑えることとした。

有効性の主要解析集団として FAS を用いた。FAS は、無作為割付後に治験薬が1回以上投与され、ベースライン（治療期開始前3日間の平均）又は投与後のデータ（治療期2週間の平均）がある患者とした。また、主要評価項目については、結果の頑健性を確認するために PPS を用いた補助的な解析も行った。PPS は主要評価項目の結果に大きな影響を与えうる重大な治験実施計画書逸脱例を除外した集団であり、主要評価項目の値がない患者又は治験薬の服薬率が70%未満の患者の逸脱例を除外した。

主要評価は、4鼻症状スコア合計についてベースライン（治療期開始前3日間の平均）及び投与後（治療期2週間の平均）の値の両方を反応変数とした、cLDA モデルを用いて評価した。このモデルは、時点、時点と投与群、時点と重症度の交互作用を因子とし、モデルを用いて各群の4鼻症状スコア合計（治療期2週間の平均）のベースラインからの平均変化量を推定した。また、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の平均変化量の差を、95%信頼区間及び P 値を用いて評価した。こ

Confidential

の解析モデルでは時点をカテゴリ変数として扱うため、平均値の経時的推移に仮定をおかず、また、反復測定されたデータ間の相関をモデル化するために無構造型の共分散行列を用いた。ベースラインは反応ベクトルに含めるが、投与群と独立であり、したがって、ベースラインの平均は投与群すべてで同じであるという制約をおいた。他の評価についても、全般的印象を除き、cLDAモデルを用いて同様に評価した。全般的印象は、改善率（よくなった以上の割合）を反応変数とし、投与群及び重症度を因子とするロジスティック回帰モデルを用いて評価した。このモデルを用いて、オッズ比を推定し、群間比較の検定を行った。有効性変数に対する解析方針を[表2.7.3: 9]に示す。

表 2.7.3: 8　　鼻症状スコアの判定基準（P204 試験：季節性アレルギー性鼻炎）

程度 / 鼻症状	++++（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	11回以上	10～6回	5～1回	+未満
鼻汁（1日の平均擤鼻回数）	21回以上	11回以上	10～6回	5～1回	+未満
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	+未満
鼻内そう痒感	+++より重度	鼻がむずむずし、たびたび鼻をこすったり、鼻をかむ	+++と+の中間	鼻はむずむずするが、あまり気にならない	なし

Confidential

表 2.7.3: 9　　有効性変数に対する解析方針（P204 試験：季節性アレルギー性鼻炎）

評価項目／変数 (項目、時点)	主要(P)又は補足(S)[†]	統計手法	解析対象集団	欠測値の取扱い
主要評価				
患者日記の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 - デスロラタジン5 mg 群のプラセボ群に対する優越性	P	cLDA	FAS	モデルに基づく方法
	S	cLDA	PPS	モデルに基づく方法
副次評価				
患者日記の投与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	S	cLDA	FAS	モデルに基づく方法
患者日記の以下の各項目の投与1週、2週時及び2週間平均のベースラインからの変化量 ・　各鼻症状スコア ・　眼症状（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）スコア ・　日常生活の支障度スコア	S	cLDA	FAS	モデルに基づく方法
投与2週後の治験責任（分担）医師、及び患者の評価した全般的印象の改善率（よくなった以上の割合）	S	ロジスティック回帰モデル	FAS	観測されたデータ
探索的評価				
患者日記の以下の項目の投与後1日、2日及び3日目のベースラインからの変化量 ・　4鼻症状スコア合計 ・　各鼻症状スコア ・　眼症状（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）スコア ・　日常生活の支障度スコア	S	cLDA	FAS	モデルに基づく方法
治験責任（分担）医師の評価した以下の項目の投与後1週、2週後のベースラインからの変化量 ・　各鼻所見スコア	S	cLDA	FAS	モデルに基づく方法
[†] P=主要解析、S=補足解析				

なお、主要評価項目以外の評価項目は補助的項目と考え、多重性の調整は行わなかった。

Confidential

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

デスロラタジンの有効性を評価した試験の一覧を[表2.7.3: 1]に示す。なお、これらの試験に組み入れられた患者の曝露状況及び安全性データの収集方法は[2.7.4.1.1 項]及び[2.7.4.1.2 項]に記載する。

2.7.3.2.1　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）

P201試験は、12歳以上の慢性蕁麻疹患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照第Ⅲ相試験である。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とし、デスロラタジン群（10 mg 及び5 mg）とプラセボ群の平均変化量の差を、95%信頼区間及び P 値を用いて評価し、デスロラタジンのプラセボに対する優越性を10 mg 群、5 mg 群の順で検証した。

P201試験には、239例（デスロラタジン10 mg 群79例、5 mg 群80例及びプラセボ群80例）が組み入れられ、全例が FAS に採用された。また、本試験の PPS には合計234例が採用され、内訳はデスロラタジン10 mg 群が78例､5 mg 群が78例及びプラセボ群が78例であった｡PPS 除外理由は、併用療法違反が2例（デスロラタジン10 mg 群1例及び5 mg 群1例）、用法・用量違反が2例（プラセボ群2例）及び選択・除外基準違反が1例（デスロラタジン5 mg 群1例）であった。

主要評価項目である FAS での投与2週後の治験責任（分担）医師の評価した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（LS Mean）の、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群とプラセボ群との差（95%信頼区間）は、それぞれ-1.13（-1.66, -0.61）及び-1.17（-1.69, -0.65）で、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群のいずれでも、プラセボ群との間に優越性が示された（p<0.001）。PPS でのデスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群とプラセボ群との差（95%信頼区間）は、それぞれ-1.08（-1.60, -0.55）及び-1.09（-1.62, -0.56）で、いずれのデスロラタジン群（10 mg 群及び5 mg 群）でもプラセボ群との間に優越性が示され（p<0.001）、結果の頑健性が確認された[表2.7.3: 10]。

また副次評価項目として、投与3日及び1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、投与3日、1週及び2週後の治験責任（分担）医師の評価した各痒みスコア（日中の症状、夜間の症状、日中又は夜間の症状のうち程度の高い方、日中の症状及び夜間の症状の合計）と各発斑スコア（紅斑、膨疹、総合、紅斑及び膨疹のスコアの合計）、投与3日、1週及び2週後の痒みの程度［VAS（100 mm）］、投与3日、1週及び2週後の治験責任（分担）医師の評価した全般改善度及び投与3日、1週及び2週後の患者日記の各痒みスコア及び発斑スコアを評価した。その結果、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群のいずれでも、主要評価項目を支持する結果が得られた。

さらに探索的評価項目である皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）では、投与1週及び2週後の総合得点のベースラインからの変化量について、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群ともプラセボ群よりも有意に低値を示した（投与1週後：p<0.001、投与2週後：p=0.001）。また、下位尺度得点（症状・感情、日常活動、レジャー、仕事・学校、人間関係及び治療）については、症状・

C Confidential

感情、日常生活、仕事・学校の項目で、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群ともプラセボ群よりも有意に低値を示した。

表 2.7.3: 10　主要有効性評価項目［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］の要約（FAS 及び PPS）（P201 試験：慢性蕁麻疹）

Estimated Difference		Difference in LS Means (95% CI)	p-value
FAS	DL 10 mg vs. Placebo	-1.13 (-1.66,-0.61)	<0.001
	DL 5 mg vs. Placebo	-1.17 (-1.69,-0.65)	<0.001
PPS	DL 10 mg vs. Placebo	-1.08 (-1.60,-0.55)	<0.001
	DL 5 mg vs. Placebo	-1.09 (-1.62,-0.56)	<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.
CI = Confidence Interval; LS Mean = Least-Squares Mean
DL: Desloratadine

2.7.3.2.2　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）

P202試験は、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多施設共同、非盲検、長期投与第Ⅲ相試験である。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とした。

P202試験には、94例（湿疹・皮膚炎群65例、皮膚そう痒症群29例）が組み入れられ、全例が FAS に採用された。また、本試験では PPS 除外例はなかった。

主要評価項目である投与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（LS Mean）は、湿疹・皮膚炎群で-1.63、皮膚そう痒症群で-2.17であり、いずれの疾患群においても、痒みスコアの合計はベースラインから有意に低下し、痒みスコアの改善が認められた（p<0.001）[表2.7.3: 11]。

また副次評価項目として、投与3日、1週、4週、6週、8週及び12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、投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後の各時点の治験責任（分担）医師の評価した全般改善度及び投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後の各時点の痒みの程度［VAS（100 mm）］を評価したところ、いずれの疾患群でも投与3日時点で改善が認められ、投与12週後まで改善が維持された。

さらに、治験責任（分担）医師の評価した各痒みスコア（日中の症状、夜間の症状、日中又は夜間の症状のうち程度の高い方）、患者日記の各痒みスコア（日中の症状及び夜間の症状の合計、日中の症状、夜間の症状、日中又は夜間の症状のうち程度の高い方）、16歳以上の患者を対象とした皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）（総合、症状・感情、日常活動、レジャー、仕事・学校、人間関係及び治療）は、湿疹・皮膚炎群及び皮膚そう痒症群ともに経時的な改善が示された。なお、P202試験ではデスロラタジン投与開始後4週時以降、治験責任（分担）医師の判断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場合は、デスロラタジンの用量を1日1回10 mg

C Confidential

へ増量可能とした。組み入れられた94例中28例は5 mg 1日1回を投与され（非増量例）、66例は10 mg 1日1回へ増量された（増量例）。いずれの疾患群でも、非増量例及び増量例ともに経時的な痒みスコアの改善が認められた。

表 2.7.3: 11　主要有効性評価項目［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］の要約（FAS）（P202 試験：湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症）

Group		Change from Baseline LS Mean (95% CI)†	p-value
FAS	All Subjects	-1.99 (-2.39, -1.59)	<0.001
	Eczema/Dermatitis	-1.63 (-2.01, -1.25)	<0.001
	Dermal Pruritus	-2.17 (-2.74, -1.61)	<0.001

† 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

2.7.3.2.3　通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験）

P200試験は、12歳以上の通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間第Ⅲ相比較試験である。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（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とし、デスロラタジン群（10 mg 及び5 mg）とプラセボ群の平均変化量の差を、95%信頼区間及び P 値を用いて評価し、デスロラタジンのプラセボに対する優越性を10 mg 群、5 mg 群の順で検証した。

P200試験には、608例（デスロラタジン10 mg 群203例、5 mg 群203例及びプラセボ群202例）が組み入れられ、治験実施計画書からの逸脱のため治療期用治験薬の投与を受けずに中止した2例を除く、606例（デスロラタジン10 mg 群203例、5 mg 群202例及びプラセボ群201例）が FAS に採用された。また本試験の PPS には合計598例が採用され、内訳はデスロラタジン10 mg 群が202例、5 mg 群が198例及びプラセボ群が198例であった。PPS 除外理由は、治験実施計画書違反（用法・用量違反）が6例（デスロラタジン10 mg 群1例、5 mg 群3例及びプラセボ群2例）、治験実施計画書違反（選択・除外基準違反）が2例（デスロラタジン5 mg 群1例及びプラセボ群1例）であった。

主要評価項目である、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（LS Mean）のデスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群のプラセボ群との差（95%信頼区間）は、FAS ではそれぞれ-0.08（-0.48, 0.32）及び-0.09（-0.49, 0.31）であり、プラセボ群に対する優越性は示されなかった（デスロラタジン10 mg 群 vs.プラセボ群：p=0.707、デスロラタジン5 mg 群 vs.プラセボ群：p=0.661）。PPS でのデスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群とプラセボ群との変化量の差（95%信頼区間）はそれぞれ-0.08（-0.48, 0.33）及び-0.11（-0.51, 0.30）であり、FAS と同様にデスロラタジン群のプラセボ群に対する優越性は示されなかった（デスロラタジン10 mg 群 vs.プラセボ群：p=0.712、デスロラタジン5 mg 群 vs.プラセボ群：p=0.608）[表2.7.3: 12]。

C Confidential

副次評価項目として、投与3日及び1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、投与3日、1週及び2週後の治験責任（分担）医師の評価した各鼻症状スコア（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）、各鼻所見スコア（下鼻甲介粘膜の膨脹、下鼻甲介粘膜の色調、水様性分泌量）、眼症状スコア（そう痒感）、日常生活の支障度スコア及び全般改善度を評価した。また、投与3日、1週（投与7日）及び2週（投与13日）後の患者日記の4鼻症状スコア合計、各鼻症状スコア、眼症状スコア（そう痒感）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。その結果、治験責任（分担）医師の評価した4鼻症状スコアの合計、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。

表 2.7.3: 12　主要有効性評価項目［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］の要約（FAS 及び PPS）
（P200 試験：通年性アレルギー性鼻炎）

解析対象集団	Estimated Difference	Difference in LS Means (95% CI)†	p-value
FAS	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
PPS	DL 10 mg vs. Placebo	-0.08 (-0.48,0.33)	0.712
	DL 5 mg vs. Placebo	-0.11 (-0.51,0.30)	0.608

†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.
CI = Confidence Interval; LS Mean = Least-Squares Mean
DL: Desloratadine

2.7.3.2.4　季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P204試験）

P204試験は、16歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間第Ⅲ相比較試験である。主要評価項目は、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）からの変化量とし、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の平均変化量の差を、95%信頼区間及び P 値を用いて評価し、デスロラタジン5 mg のプラセボに対する優越性を検証した。

P204試験には、449例（デスロラタジン5 mg 群224例、プラセボ群225例）が組み入れられ、このうち治療期用治験薬の投与を受けなかった1例を除く、448例（デスロラタジン5 mg 群223例、プラセボ群225例）が FAS に採用された。また本試験の PPS には合計446例が採用され、内訳はデスロラタジン5 mg 群が222例及びプラセボ群が224例であった。PPS 除外理由は、治験実施計画書違反（併用薬）が1例（デスロラタジン5 mg 群）、治験実施計画書違反（選択・除外基準違反）が1例（プラセボ群）であった。

主要評価項目である、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）

C Confidential

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（LS Mean）の、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の差（95%信頼区間）は、FAS では-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示された（p<0.001）。PPS でのデスロラタジン5 mg 群とプラセボ群とのベースラインからの変化量（LS Mean）の差（95%信頼区間）は-0.84（-1.15, -0.52）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示され（p<0.001）、結果の頑健性が確認された[表2.7.3: 13]。

副次評価項目として、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（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、各鼻症状スコア（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）、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）及び日常生活の支障度スコアの投与1週、2週時（評価時点前1週間の平均）及び2週間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、並びに投与2週後の治験責任（分担）医師及び患者の評価した全般的印象の改善率を評価したところ、主要評価項目を支持する結果が得られた。

さらに、探索的評価項目として、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（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、並びに投与1週及び2週後における治験責任（分担）医師の評価した各鼻所見スコア（下鼻甲介粘膜の膨脹、下鼻甲介粘膜の色調、水様性分泌量、鼻汁の性状）のベースラインからの変化量を評価したところ、主要評価項目を支持する結果が得られた。

表 2.7.3: 13　主要有効性評価項目［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前 3 日間の平均）からの変化量］の要約
（FAS 及び PPS）（P204 試験：季節性アレルギー性鼻炎）

解析対象集団	Estimated Difference	Difference in LS Means (95% CI)†	p-value
FAS	DL 5 mg vs. Placebo	-0.83 (-1.14,-0.51)	<0.001
PPS	DL 5 mg vs. Placebo	-0.84 (-1.15,-0.52)	<0.001

†Based on cLDA model with terms of timepoint, timepoint-by-treatment, timepoint-by-severity interactions; timepoint is treated as a categorical variable.
CI = Confidence Interval; LS Mean = Least-Squares Mean
DL: Desloratadine

C Confidential

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

有効性評価に用いた各試験の「選択基準・除外基準」、「患者の内訳」及び「人口統計学的データ及び他の基準特性」を比較検討した。

2.7.3.3.1.1　選択基準・除外基準の比較

慢性蕁麻疹患者を対象としたP201試験、湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者を対象としたP202試験、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたP200試験及び季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたP204試験の主な選択・除外基準を[表2.7.3: 14]、[表2.7.3: 15]及び[表2.7.3: 16]に示す。

組入れ対象患者の年齢は、P201試験、P202試験及びP200試験では12歳以上としたが、P204試験は16歳以上とした。アレルギー性鼻炎の患者は小児でも高い罹患率を示し、その診断が成人と大きく異なることはないが、P204試験は有効性の主要評価項目が患者日記による評価である。P200試験の部分集団解析結果[2.7.3.3.3.3 項]では、20歳未満の患者で評価が困難であった可能性が考えられたことから、比較的低年齢の小児患者では主観的な評価を適切に行うことが難しいと判断し、16歳以上とした。

表 2.7.3: 14　主な選択基準・除外基準（P201 試験：慢性蕁麻疹）

P201試験
対象疾患
慢性蕁麻疹
選択基準
1.　慢性蕁麻疹患者 2.　患者本人又は代諾者が患者日記を欠かさず記載できる者 3.　12歳以上の男女 4.　痒み、発斑（紅斑・膨疹）の症状の程度が規定の条件を満たし治験薬の評価が可能な症状を有する者
除外基準
1.　刺激誘発型の蕁麻疹である者 2.　規定の前治療薬の休薬期間が不十分である者 3.　抗ヒスタミン薬又は治験薬の成分に対し過敏症の既往のある者
併用禁止療法
1.　慢性蕁麻疹に対して治療効果の期待される薬剤 2.　他の治験薬

Confidential

表 2.7.3: 15　主な選択基準・除外基準（P202 試験：湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症）

P202試験
対象疾患
湿疹・皮膚炎又は皮膚そう痒症
選択基準
1.　湿疹・皮膚炎又は皮膚そう痒症患者 2.　患者本人又は代諾者が患者日記を欠かさず記載できる者 3.　12歳以上の男女 4.　痒みスコアが規定の条件を満たし、治験薬の評価が可能な症状を有する者
除外基準
1.　規定の前治療薬の休薬期間が不十分である者 2.　抗ヒスタミン薬又は治験薬の成分に対し過敏症の既往のある者
併用禁止療法
1.　対象疾患に対して治療効果の期待される薬剤 2.　他の治験薬 3.　光線療法

Confidential

表 2.7.3: 16　主な選択基準・除外基準

（P200 試験：通年性アレルギー性鼻炎、P204 試験：季節性アレルギー性鼻炎）

P200試験	P204試験
対象疾患	
通年性アレルギー性鼻炎	季節性アレルギー性鼻炎
選択基準	
1. 通年性アレルギー性鼻炎患者 2. 患者本人又は代諾者が患者日記を欠かさず記載できる者 3. 12歳以上の男女 割付け時 4. 直近1週間の症状が以下の基準をすべて満たす者 ・通年性アレルギー性鼻炎の重症度が中等症以上 ・4鼻症状スコア合計が4点以上 5. 通年性抗原に対するアレルギー性が確認された者	1. 過去2年以上、典型的な季節性アレルギー性鼻炎の症状を有する患者 2. 患者日記を読み、理解し、かつ欠かさずに記載できる者 3. 16歳以上の男女 症状観察期開始時 4. スギ花粉飛散後の来院前の連続2日間の症状が以下の基準をすべて満たす者 ・4鼻症状スコア合計が1日7点以上 ・鼻閉スコアが1日1点以下 割付け時 5. 割付前の連続する3日間の症状が以下の基準をすべて満たす者 ・4鼻症状スコア合計が1日7点以上 ・鼻閉スコアが1日2点以下 ・4鼻症状のうち、3日間連続でスコアが4点となる鼻症状が2症状以上ない
除外基準	
1. 下気道の呼吸器感染症を合併している者及び治療を要する程度と判断される鼻咽頭感染症を合併している者 2. 有効な抗菌剤の存在しない感染症又は全身性の真菌症を合併している者 3. 気管支喘息を合併しており、治療中である者 4. 鼻中隔潰瘍、鼻の手術、鼻外傷が治癒していない者 5. 血管運動性鼻炎又は好酸球増多性鼻炎を合併している者 6. 治験薬の効果判定に影響を及ぼすと考えられる鼻疾患を合併している者 7. 抗ヒスタミン薬又は治験薬の成分に対し過敏症の既往のある者 割付け時 8. 割付け前7日間に鼻症状に影響を及ぼす程度の疾患（急性上気道炎、急性咽喉頭炎又は急性扁桃炎等）を合併した者 9. 特異的 IgE 抗体定量検査又は皮膚テストで､花粉を重複アレルゲンとして保持しており、かつ割付け前7日から治験薬投与終了までの間がその花粉の飛散期にあたる者	1. 下気道の呼吸器感染症を合併している者及び治療を要する程度と判断される鼻咽頭感染症を合併している者 2. 有効な抗菌剤の存在しない感染症又は全身性の真菌症を合併している者 3. 喘息を合併しており、治療中である者又はコントロール不良の者 4. 鼻中隔潰瘍、鼻の手術、鼻外傷が治癒していない者 5. 血管運動性鼻炎又は好酸球増多性鼻炎を合併している者 6. 治験薬の効果判定に影響を及ぼすと考えられる鼻疾患を合併している者 7. 抗ヒスタミン薬又は治験薬の成分に対し過敏症の既往のある者 8. 患者日記を適切に記載できない又は実施医療機関からの日記の記載確認に応答しない者
併用禁止療法	
1. アレルギー性鼻炎に対して治療効果の期待される薬剤（合併症の皮膚疾患に対する外用剤の使用は可能） 2. 他の治験薬 3. 有効性評価に影響を及ぼす治療法	

Confidential

2.7.3.3.1.2　患者の内訳

P201試験、P202試験、P200試験及び P204試験の患者の内訳をそれぞれ[表2.7.3: 17]、[表2.7.3: 18]、[表2.7.3: 19]及び[表2.7.3: 20]に示す。

P201試験では261例の患者について、患者が成年の場合は本人から、未成年（20歳未満）の場合は本人（アセント）に加えてその代諾者からも同意を取得した。同意取得した患者のうち239例が無作為割付けされ、全例が治療期用治験薬を投与された。無作為割付けされた患者の内訳は、デスロラタジン5 mg 群80例、10 mg 群79例及びプラセボ群80例であった。229例が治療期用治験薬の投与を完了し、10例（デスロラタジン10 mg 群1例、5 mg 群0例及びプラセボ群9例）が治験を中止した。中止例の割合はデスロラタジン群が0.0%～1.3%、プラセボ群が11.3%であり、プラセボ群で中止例の割合が大きかった。主な中止理由は「効果不十分」（デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群0.0%、プラセボ群7.5%）であった[表2.7.3: 17]。

表 2.7.3: 17　患者の内訳（P201 試験：慢性蕁麻疹）

	DL 5 mg		DL 10 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Not Randomized							22	
Subjects in population	80		79		80		239	
Trial Disposition								
Completed	80	(100.0)	78	(98.7)	71	(88.8)	229	(95.8)
Discontinued	0	(0.0)	1	(1.3)	9	(11.3)	10	(4.2)
Adverse Event	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.5)	2	(0.8)
Lack Of Efficacy	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(7.5)	6	(2.5)
Physician Decision	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(0.4)
Protocol Violation	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)

Each subject is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.
DL: Desloratadine

P202試験では99例の患者について、患者が成年の場合は本人から、未成年（20歳未満）の場合は本人（アセント）に加えてその代諾者からも同意を取得した。同意取得した患者のうち94例に治療期用治験薬が投与された。治療期用治験薬が投与された患者の内訳は、湿疹・皮膚炎群が65例、皮膚そう痒症群が29例であった。本試験の増量規定に基づき5 mg 1日1回から10 mg 1日1回へ増量した患者は66例（湿疹・皮膚炎群47例、皮膚そう痒症群19例）であった。83例が治療期用治験薬の投与を完了し、11例（湿疹・皮膚炎群7例、皮膚そう痒症群4例）が治験を中止した。中止例の割合について、疾患群間に明らかな差はなかった（湿疹・皮膚炎群10.8%、皮膚そう痒症群13.8%）。主な中止理由は「有害事象」（湿疹・皮膚炎群6.2%、皮膚そう痒症群6.9%）及び「効果不十分」（湿疹・皮膚炎群3.1%、皮膚そう痒症群6.9%）であった[表2.7.3: 18]。

Confidential

表 2.7.3: 18　患者の内訳（P202 試験：湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症）

	Eczema/Dermatitis		Dermal Pruritus		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Not Allocated					5	
Subjects in population	65		29		94	
Trial Disposition						
Completed	58	(89.2)	25	(86.2)	83	(88.3)
Discontinued	7	(10.8)	4	(13.8)	11	(11.7)
Adverse Event	4	(6.2)	2	(6.9)	6	(6.4)
Lack Of Efficacy	2	(3.1)	2	(6.9)	4	(4.3)
Withdrawal By Subject	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)

Each subject is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.

P200試験では790例の患者について、患者が成年の場合は本人から、未成年（20歳未満）の場合は本人（アセント）に加えてその代諾者からも同意を取得した。同意取得した患者のうち608例が無作為割り付けされた。

無作為割り付けされた患者の内訳は、デスロラタジン5 mg 群が203例、10 mg 群が203例及びプラセボ群が202例であった。このうち、2例（デスロラタジン5 mg 群1例、プラセボ群1例）は治験実施計画書からの逸脱のため治療期用治験薬の投与を受けずに中止したため、合計606例に治療期用治験薬が投与された。598例が治療期用治験薬の投与を完了し、10例（デスロラタジン10 mg 群2例、5 mg 群5例及びプラセボ群3例）が治験を中止した。中止例の割合について、投与群間に明らかな差はなかった（デスロラタジン10 mg 群1.0%、5 mg 群2.5%、プラセボ群1.5%）。主な中止理由は「有害事象」（デスロラタジン10 mg 群0.0%、5 mg 群0.5%、プラセボ群1.0%）、「治験実施計画書からの逸脱」（デスロラタジン10 mg 群0.0%、5 mg 群1.0%、プラセボ群0.5%）及び「同意撤回」（デスロラタジン10 mg 群0.5%、5 mg 群1.0%、プラセボ群0.0%）であった[表2.7.3: 19]。

表 2.7.3: 19　患者の内訳（P200 試験：通年性アレルギー性鼻炎）

	DL 5 mg		DL 10 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Not Randomized							182	
Subjects in population	203		203		202		608	
Trial Disposition								
Completed	198	(97.5)	201	(99.0)	199	(98.5)	598	(98.4)
Discontinued	5	(2.5)	2	(1.0)	3	(1.5)	10	(1.6)
Adverse Event	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(1.0)	3	(0.5)
Lost To Follow-Up	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Protocol Violation	2	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(0.5)
Withdrawal By Subject	2	(1.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)

Each subject is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.
DL: Desloratadine

P204試験では1,148例の患者について、患者が成年の場合は本人から、未成年（20歳未満）の場合は本人に加えてその代諾者からも同意を取得した。同意取得した患者のうち449例が無作為割付

Confidential

けされた。無作為割付けされた患者の内訳は、デスロラタジン5 mg 群が224例及びプラセボ群が225例であった。このうちデスロラタジン5 mg 群の1例は治療期用治験薬の投与を受けずに中止したため、合計448例に治療期用治験薬が投与された。441例が治療期用治験薬の投与を完了し、8例（デスロラタジン5 mg 群4例、プラセボ群4例）が治験を中止した。中止例の割合について、投与群間に差はなかった（デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群1.8%）。主な中止理由は「有害事象」（デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群0.9%）及び「同意撤回」（デスロラタジン5 mg 群0.9%、プラセボ群0.0%）であった[表2.7.3: 20]。

表 2.7.3: 20　患者の内訳（P204 試験：季節性アレルギー性鼻炎）

	DL 5 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Not Randomized					699	
Subjects in population	224		225		449	
Trial Disposition						
Completed	220	(98.2)	221	(98.2)	441	(98.2)
Discontinued	4	(1.8)	4	(1.8)	8	(1.8)
Adverse Event	2	(0.9)	2	(0.9)	4	(0.9)
Pregnancy	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
Protocol Violation	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
Withdrawal By Subject	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.4)
Each subject is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record. DL: Desloratadine						

無作為化割付後の中止理由は、P201試験で中止理由「効果不十分」の割合がデスロラタジン群（0.0%）と比べてプラセボ群（7.5%）で大きかった。各試験でのその他の中止理由に、投与群間（P201試験、P200試験、P204試験）及び疾患群間（P202試験）で明らかな差はなかった。

Confidential

2.7.3.3.1.3　人口統計学的データ及び他の基準値の特性

各試験の人口統計学的データの比較を[表2.7.3: 21]、試験別の人口統計学的データ及び他の基準値の特性を[付録2.7.3: 1]～[付録2.7.3: 4]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 群で短かった。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試験では、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、通年性アレルギー性鼻炎の平均罹患期間は、デスロラタジン5 mg 群で9.9年、10 mg 群で8.5年及びプラセボ群で9.6年であり、大きな違いは認められなかった。その他の背景因子の分布についても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、季節性アレルギー性鼻炎の平均罹患期間は、デスロラタジン5 mg 群（15.3年）及びプラセボ群（15.6年）で同程度であった。その他の背景因子の分布についても投与群間で大きな違いは認められなかった。

Confidential

表 2.7.3: 21　ベースライン時の人口統計学的データの比較（P201 試験、P202 試験、P200 試験及び P204 試験）

	P201試験（N=239）				P202試験（N=94）			P200試験（N=608）				P204試験（N=449）		
	DL 5 mg 群	DL 10 mg 群	プラセボ群	合計	湿疹・皮膚炎群	皮膚そう痒症群	合計	DL 5 mg 群	DL 10 mg 群	プラセボ群	合計	DL 5 mg 群	プラセボ群	合計
性別														
男性	21	31	35	87	31	12	43	87	98	81	266	94	94	188
	(26.3%)	(39.2%)	(43.8%)	(36.4%)	(47.7%)	(41.4%)	(45.7%)	(42.9)	(48.3)	(40.1)	(43.8)	(42.0)	(41.8)	(41.9)
女性	59	48	45	152	34	17	51	116	105	121	342	130	131	261
	(73.8%)	(60.8%)	(56.3%)	(63.6%)	(52.3%)	(58.6%)	(54.3%)	(57.1)	(51.7)	(59.9)	(56.3)	(58.0)	(58.2)	(58.1)
年齢（歳）														
Mean	38.4	40.6	39.3	39.4	33.0	44.1	36.4	34.3	33.7	34.7	34.2	40.0	39.8	39.9
(SD)	(16.3)	(15.8)	(15.2)	(15.7)	(15.2)	(21.5)	(18.0)	(13.1)	(11.9)	(12.6)	(12.5)	(10.9)	(10.9)	(10.9)
Median	35.5	40.0	38.5	38.0	32.0	40.0	33.0	35.0	34.0	35.0	35.0	41.0	39.0	40.0
Range	15 to 76	14 to 74	12 to 77	12 to 77	12 to 78	13 to 85	12 to 85	12 to 70	12 to 59	12 to 70	12 to 70	18 to 64	20 to 64	18 to 64
12 to 19	7	6	7	20	12	4	16	32	32	30	94	1	0	1
	(8.8%)	(7.6)	(8.8%)	(8.4%)	(18.5%)	(13.8%)	(17.0%)	(15.8)	(15.8)	(14.9)	(15.5)	(0.4)	(0.0)	(0.2)
20 to 64	64	63	69	196	50	18	68	168	171	170	509	223	225	448
	(80.0%)	(79.7%)	(86.3)	(82.0%)	(76.9%)	(62.1%)	(72.3%)	(82.8)	(84.2)	(84.2)	(83.7)	(99.6%)	(100.0%)	(99.8%)
≥65	9	10	4	23	3	7	10	3	0	2	5	0	0	0
	(11.3%)	(12.7%)	(5.0%)	(9.6%)	(4.6%)	(24.1)	(10.6%)	(1.5)	(0.0)	(1.0)	(0.8)	(0.0%)	(0.0%)	(0.0%)
身長（cm）														
Mean	160.9	163.1	163.6	162.6	162.6	161.4	162.2	162.6	164.1	162.8	163.1	163.9	163.7	163.8
(SD)	(8.3)	(9.0)	(8.8)	(8.8)	(7.8)	(9.2)	(8.2)	(9.9)	(8.6)	(9.0)	(9.2)	(7.6)	(8.4)	(8.0)
Median	160.0	163.0	162.3	161.8	161.3	161.0	161.2	161.0	163.0	161.3	162.0	163.8	163.0	163.3
体重（kg）														
Mean	57.1	59.9	59.8	58.9	57.3	59.4	57.9	57.7	59.0	57.6	58.1	59.9	59.2	59.6
(SD)	(13.1)	(12.2)	(11.7)	(12.3)	(10.4)	(14.4)	(11.7)	(12.0)	(11.7)	(11.0)	(11.6)	(11.0)	(11.4)	(11.2)
Median	53.4	57.5	59.1	57.0	56.0	58.0	56.1	56.0	57.5	56.1	56.4	58.2	56.9	57.7
BMI（kg/m^2）														
Mean	21.9	22.4	22.2	22.2	21.6	22.7	21.9	21.7	21.8	21.7	21.7	22.2	22.0	22.1
(SD)	(3.7)	(3.4)	(3.5)	(3.6)	(3.2)	(4.3)	(3.6)	(3.4)	(3.5)	(3.1)	(3.3)	(3.2)	(2.9)	(3.1)
Median	20.8	21.6	22.1	21.5	21.0	21.5	21.1	21.3	21.1	21.2	21.2	21.6	21.6	21.6

C Confidential

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　蕁麻疹に対する有効性

デスロラタジンの蕁麻疹に対する有効性は、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）で評価した。

2.7.3.3.2.1.1　主要評価項目

####### 2.7.3.3.2.1.1.1　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

主要評価項目である、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）を[表2.7.3: 22]に示す。

投与2週後のベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-3.16、-3.19及び-2.02であった。ベースラインからの変化量（LS Mean）のプラセボ群との差（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、プラセボ群との間に優越性が示された（p<0.001）。

表 2.7.3: 22　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)	p-value
DL 10 mg vs. Placebo	-1.13 (-1.66,-0.61)	<0.001
DL 5 mg vs. Placebo	-1.17 (-1.69,-0.65)	<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

C Confidential

2.7.3.3.2.1.2　副次評価項目

2.7.3.3.2.1.2.1　投与3日及び1週後の治験責任（分担）医師の評価した痒みスコアと発斑スコアの合計

投与3日及び1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）を[表2.7.3: 23]に、また当該評価項目の投与2週後までのベースラインからの変化量の推移（FAS）を[図2.7.3: 1]に示す。

投与3日後のベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-2.75、-2.57及び-0.80であり、投与1週後では、デスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-3.16、-3.01及び-1.39であった。いずれの時点でもデスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群とプラセボ群の間に有意な差が認められた（p<0.001）。

表 2.7.3: 23　投与 3 日及び 1 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	Mean(SD)			Sum of Pruritus/itch (higher day or night) and Rash (overall) Score Change from Baseline			
					Day 3		Week 1	
		Baseline	Day 3	Week 1	Mean(SD)	LS Mean (95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean (95% CI)†
DL 10 mg	79	5.06 (0.91)	2.27 (1.57)	1.83 (1.38)	-2.80 (1.69)	-2.75 (-3.09,-2.41)	-3.22 (1.52)	-3.16 (-3.50,-2.83)
DL 5 mg	80	4.98 (1.02)	2.41 (1.50)	1.98 (1.36)	-2.56 (1.76)	-2.57 (-2.91,-2.23)	-3.00 (1.62)	-3.01 (-3.34,-2.68)
Placebo	80	4.91 (0.75)	4.15 (1.54)	3.56 (1.72)	-0.76 (1.47)	-0.80 (-1.14,-0.46)	-1.35 (1.76)	-1.39 (-1.72,-1.06)
Estimated Difference					Difference in LS Means (95% CI)	p-value	Difference in LS Means (95% CI)	p-value
DL 10 mg vs. Placebo					-1.95 (-2.43,-1.48)	<0.001	-1.78 (-2.24,-1.32)	<0.001
DL 5 mg vs. Placebo					-1.77 (-2.24,-1.30)	<0.001	-1.62 (-2.08,-1.16)	<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

C Confidential

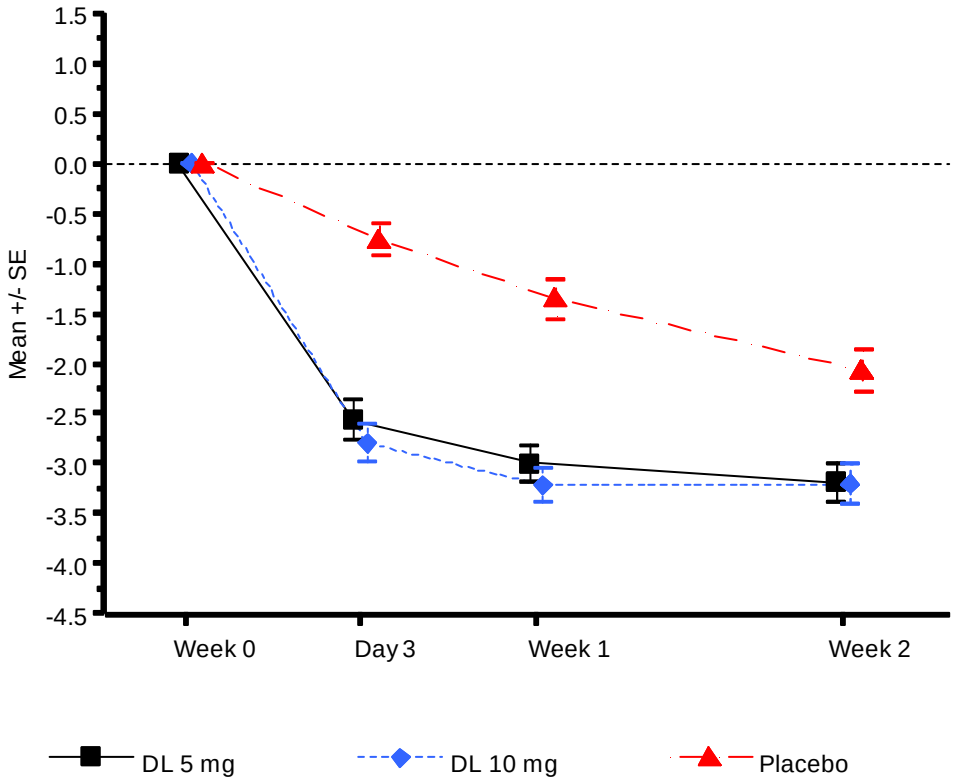


図 2.7.3: 1　　治験責任（分担）医師の評価した痒みスコア（日中又は夜間の症状のうち程度の高い方）と発斑スコア（総合）の合計の投与 2 週後までのベースラインからの変化量（Mean ± SE）の推移（FAS）（P201 試験：慢性蕁麻疹）

Confidential

2.7.3.3.2.1.2.2　投与3日、1週及び2週後の治験責任（分担）医師の評価した各痒みスコアと各発斑スコア

1)　治験責任（分担）医師の評価した各痒みスコア

投与3日、1週及び2週後の治験責任（分担）医師の評価した各痒みスコア（日中の症状、夜間の症状、日中又は夜間の症状のうち程度の高い方、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）を[表2.7.3: 24]に示す。

(1)　痒みスコア（日中の症状）

治験責任（分担）医師の評価した痒みスコア（日中の症状）のベースラインからの変化量（LS Mean）は、投与3日後ではデスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-1.34、-1.25及び-0.28であった。投与1週後ではそれぞれ-1.61、-1.58及び-0.60で、投与2週後ではそれぞれ-1.68、-1.62及び-1.04であった。いずれの時点でも、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群とプラセボ群の間に有意な差が認められた（p<0.001）。

(2)　痒みスコア（夜間の症状）

治験責任（分担）医師の評価した痒みスコア（夜間の症状）のベースラインからの変化量（LS Mean）は、投与3日後ではデスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-1.39、-1.36及び-0.33であった。投与1週後ではそれぞれ-1.53、-1.38及び-0.78で、投与2週後ではそれぞれ-1.54、-1.53及び-0.87であった。いずれの時点でも、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群とプラセボ群の間に有意な差が認められた（p<0.001）。

(3)　痒みスコア（日中又は夜間の症状のうち程度の高い方）

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）のベースラインからの変化量（LS Mean）は、投与3日後ではデスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-1.41、-1.40及び-0.29であった。投与1週後ではそれぞれ-1.66、-1.63及び-0.66で、投与2週後ではそれぞれ-1.73、-1.73及び-1.07であった。いずれの時点でも、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群とプラセボ群の間に有意な差が認められた（p<0.001）。

(4)　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（LS Mean）は、投与3日後ではデスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-2.72、-2.62及び-0.61であった。投与1週後ではそれぞれ-3.13、-2.98及び-1.38で、投与2週後ではそれぞれ-3.21、-3.17及び-1.91であった。いずれの時点でも、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群とプラセボ群の間に有意な差が認められた（p<0.001）。

Confidential

表 2.7.3: 24　投与 3 日、1 週及び 2 週後の治験責任（分担）医師の評価した各痒みスコアのベースラインからの変化量（FAS）

（P201 試験：慢性蕁麻疹）

Treatment	N	Mean(SD)				Pruritus/itch Score Change from Baseline					
						Day 3		Week 1		Week 2	
		Baseline	Day 3	Week 1	Week 2	Mean(SD)	LS Mean (95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean (95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean (95% CI)†
Daytime											
DL 10 mg	79	2.76(0.66)	1.37(0.95)	1.10(0.88)	1.03(0.95)	-1.39(1.06)	-1.34 (-1.55,-1.13)	-1.65(1.02)	-1.61 (-1.82,-1.40)	-1.73(1.07)	-1.68 (-1.91,-1.46)
DL 5 mg	80	2.59(0.72)	1.39(0.96)	1.05(0.93)	1.01(0.95)	-1.20(1.15)	-1.25 (-1.46,-1.04)	-1.54(1.01)	-1.58 (-1.79,-1.37)	-1.58(1.02)	-1.62 (-1.84,-1.40)
Placebo	80	2.66(0.64)	2.39(0.95)	2.05(1.06)	1.56(1.16)	-0.28(0.95)	-0.28 (-0.49,-0.07)	-0.61(1.08)	-0.60 (-0.81,-0.39)	-1.08(1.21)	-1.04 (-1.27,-0.81)
Nighttime											
DL 10 mg	79	2.13(1.07)	0.72(0.78)	0.58(0.75)	0.58(0.81)	-1.41(1.14)	-1.39 (-1.58,-1.20)	-1.55(1.20)	-1.53 (-1.74,-1.33)	-1.55(1.30)	-1.54 (-1.75,-1.33)
DL 5 mg	80	2.15(0.97)	0.76(0.75)	0.74(0.81)	0.59(0.74)	-1.39(1.08)	-1.36 (-1.55,-1.17)	-1.41(1.17)	-1.38 (-1.59,-1.18)	-1.56(1.02)	-1.53 (-1.74,-1.32)
Placebo	80	2.05(0.83)	1.76(0.92)	1.33(1.06)	1.19(1.06)	-0.29(0.94)	-0.33 (-0.52,-0.14)	-0.75(1.07)	-0.78 (-0.99,-0.57)	-0.93(1.04)	-0.87 (-1.09,-0.66)
Either daytime or nighttime that is higher than the other											
DL 10 mg	79	2.86(0.67)	1.41(0.94)	1.15(0.88)	1.08(0.98)	-1.46(1.04)	-1.41 (-1.62,-1.20)	-1.71(0.97)	-1.66 (-1.87,-1.45)	-1.78(1.10)	-1.73 (-1.96,-1.50)
DL 5 mg	80	2.76(0.66)	1.39(0.96)	1.15(0.92)	1.05(0.94)	-1.38(1.22)	-1.40 (-1.60,-1.19)	-1.61(1.07)	-1.63 (-1.84,-1.42)	-1.71(1.09)	-1.73 (-1.96,-1.51)
Placebo	80	2.75(0.56)	2.49(0.90)	2.10(1.06)	1.64(1.12)	-0.26(0.92)	-0.29 (-0.50,-0.08)	-0.65(1.13)	-0.66 (-0.87,-0.45)	-1.10(1.16)	-1.07 (-1.30,-0.84)
Sum of score of daytime and nighttime											
DL 10 mg	79	4.89(1.47)	2.09(1.56)	1.68(1.46)	1.60(1.62)	-2.80(1.91)	-2.72 (-3.07,-2.37)	-3.21(1.94)	-3.13 (-3.50,-2.76)	-3.28(2.16)	-3.21 (-3.60,-2.81)
DL 5 mg	80	4.74(1.40)	2.15(1.56)	1.79(1.55)	1.60(1.53)	-2.59(2.02)	-2.62 (-2.97,-2.27)	-2.95(1.83)	-2.98 (-3.35,-2.61)	-3.14(1.74)	-3.17 (-3.56,-2.77)
Placebo	80	4.71(1.07)	4.15(1.53)	3.38(1.93)	2.75(2.09)	-0.56(1.59)	-0.61 (-0.95,-0.26)	-1.35(1.95)	-1.38 (-1.75,-1.01)	-2.01(1.99)	-1.91 (-2.31,-1.50)

C Confidential

表 2.7.3: 24　投与 3 日、1 週及び 2 週後の治験責任（分担）医師の評価した各痒みスコアのベースラインからの変化量（FAS）

（P201 試験：慢性蕁麻疹）（続き）

	Pruritus/itch Score Change from Baseline					
	Day 3		Week 1		Week 2	
Estimated Difference	Difference in LS Means(95% CI)	p-value	Difference in LS Means(95% CI)	p-value	Difference in LS Means(95% CI)	p-value
Daytime						
DL 10 mg vs. Placebo	-1.06(-1.36,-0.77)	<0.001	-1.01(-1.30,-0.72)	<0.001	-0.64(-0.96,-0.32)	<0.001
DL 5 mg vs. Placebo	-0.97(-1.26,-0.68)	<0.001	-0.98(-1.27,-0.69)	<0.001	-0.58(-0.89,-0.26)	<0.001
Nighttime						
DL 10 mg vs. Placebo	-1.06(-1.31,-0.82)	<0.001	-0.75(-1.02,-0.48)	<0.001	-0.66(-0.94,-0.39)	<0.001
DL 5 mg vs. Placebo	-1.03(-1.28,-0.79)	<0.001	-0.60(-0.87,-0.33)	<0.001	-0.66(-0.93,-0.38)	<0.001
Either daytime or nighttime that is higher than the other						
DL 10 mg vs. Placebo	-1.12(-1.41,-0.83)	<0.001	-1.00(-1.30,-0.70)	<0.001	-0.66(-0.98,-0.33)	<0.001
DL 5 mg vs. Placebo	-1.11(-1.40,-0.82)	<0.001	-0.97(-1.27,-0.68)	<0.001	-0.66(-0.99,-0.34)	<0.001
Sum of score of daytime and nighttime						
DL 10 mg vs. Placebo	-2.11(-2.59,-1.64)	<0.001	-1.75(-2.26,-1.24)	<0.001	-1.30(-1.85,-0.74)	<0.001
DL 5 mg vs. Placebo	-2.01(-2.49,-1.54)	<0.001	-1.60(-2.11,-1.10)	<0.001	-1.26(-1.81,-0.71)	<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

Confidential

2)　治験責任（分担）医師の評価した各発斑スコア

投与3日、1週及び2週後の治験責任（分担）医師の評価した各発斑スコア（紅斑、膨疹、総合、紅斑及び膨疹のスコアの合計）のベースラインからの変化量（FAS）を[表2.7.3: 25]に示す。

(1)　発斑スコア（紅斑）

治験責任（分担）医師の評価した発斑スコア（紅斑）のベースラインからの変化量（LS Mean）は、投与3日後ではデスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-1.28、-1.11及び-0.50であった。投与1週後ではそれぞれ-1.43、-1.30及び-0.77で、投与2週後ではそれぞれ-1.37、-1.42及び-1.00であった。いずれの時点でも、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群とプラセボ群の間に有意な差が認められた（投与3日及び1週後：p<0.001、投与2週後のデスロラタジン10 mg：p=0.004、投与2週後のデスロラタジン5 mg 群：p=0.001）。

(2)　発斑スコア（膨疹）

治験責任（分担）医師の評価した発斑スコア（膨疹）のベースラインからの変化量（LS Mean）は、投与3日後ではデスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-1.32、-1.21及び-0.49であった。投与1週後ではそれぞれ-1.54、-1.35及び-0.69で、投与2週後ではそれぞれ-1.53、-1.52及び-1.00であった。いずれの時点でも、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群とプラセボ群の間に有意な差が認められた（p<0.001）。

(3)　発斑スコア（総合）

治験責任（分担）医師の評価した発斑スコア（総合）のベースラインからの変化量（LS Mean）は、投与3日後ではデスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-1.34、-1.17及び-0.52であった。投与1週後ではそれぞれ-1.51、-1.37及び-0.73で、投与2週後ではそれぞれ-1.42、-1.46及び-0.97であった。いずれの時点でも、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群とプラセボ群の間に有意な差が認められた（p<0.001）。

(4)　発斑スコア（紅斑及び膨疹のスコアの合計）

治験責任（分担）医師の評価した発斑スコア（紅斑及び膨疹のスコアの合計）のベースラインからの変化量（LS Mean）は、投与3日後ではデスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群で-2.61、-2.31及び-0.99であった。投与1週後ではそれぞれ-2.98、-2.65及び-1.44で、投与2週後ではそれぞれ-2.91、-2.94及び-1.98であった。いずれの時点でも、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群とプラセボ群の間に有意な差が認められた（p<0.001）。

C Confidential

表 2.7.3: 25　投与 3 日、1 週及び 2 週後の治験責任（分担）医師の評価した各発斑スコアのベースラインからの変化量（FAS）

（P201 試験：慢性蕁麻疹）

Treatment	N	Mean(SD)				Rash Score Change from Baseline					
						Day 3		Week 1		Week 2	
		Baseline	Day 3	Week 1	Week 2	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean (95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean (95% CI)†
Erythema											
DL 10 mg	79	2.28(0.50)	0.94(0.74)	0.79(0.74)	0.85(0.81)	-1.34(0.92)	-1.28 (-1.45,-1.11)	-1.47(0.89)	-1.43 (-1.60,-1.25)	-1.42(0.95)	-1.37 (-1.56,-1.19)
DL 5 mg	80	2.21(0.52)	1.10(0.74)	0.91(0.72)	0.79(0.72)	-1.11(0.90)	-1.11 (-1.28,-0.94)	-1.30(0.86)	-1.30 (-1.47,-1.12)	-1.43(0.85)	-1.42 (-1.60,-1.23)
Placebo	80	2.14(0.41)	1.70(0.68)	1.42(0.79)	1.14(0.89)	-0.44(0.69)	-0.50 (-0.67,-0.33)	-0.72(0.78)	-0.77 (-0.94,-0.59)	-0.96(0.90)	-1.00 (-1.19,-0.80)
Wheal											
DL 10 mg	79	2.01(0.67)	0.70(0.72)	0.47(0.64)	0.49(0.62)	-1.32(0.98)	-1.32 (-1.50,-1.14)	-1.53(0.89)	-1.54 (-1.72,-1.36)	-1.51(0.85)	-1.53 (-1.71,-1.35)
DL 5 mg	80	2.10(0.70)	0.83(0.73)	0.69(0.70)	0.51(0.71)	-1.28(0.87)	-1.21 (-1.39,-1.03)	-1.41(0.91)	-1.35 (-1.53,-1.17)	-1.59(0.91)	-1.52 (-1.70,-1.34)
Placebo	80	1.93(0.79)	1.50(0.90)	1.29(0.94)	0.93(0.92)	-0.43(0.96)	-0.49 (-0.67,-0.31)	-0.63(0.96)	-0.69 (-0.86,-0.51)	-0.93(1.01)	-1.00 (-1.19,-0.82)
Overall assessment score of rash											
DL 10 mg	79	2.20(0.40)	0.86(0.75)	0.68(0.61)	0.77(0.72)	-1.34(0.83)	-1.34 (-1.50,-1.17)	-1.51(0.73)	-1.51 (-1.66,-1.35)	-1.42(0.78)	-1.42 (-1.59,-1.25)
DL 5 mg	80	2.21(0.50)	1.03(0.67)	0.83(0.59)	0.74(0.67)	-1.19(0.76)	-1.17 (-1.33,-1.01)	-1.39(0.75)	-1.37 (-1.52,-1.22)	-1.48(0.75)	-1.46 (-1.63,-1.30)
Placebo	80	2.16(0.37)	1.66(0.76)	1.46(0.80)	1.17(0.84)	-0.50(0.73)	-0.52 (-0.68,-0.36)	-0.71(0.80)	-0.73 (-0.88,-0.57)	-0.97(0.82)	-0.97 (-1.14,-0.79)
Sum score of erythema and wheal											
DL 10 mg	79	4.29(0.98)	1.63(1.37)	1.27(1.28)	1.33(1.33)	-2.66(1.74)	-2.61 (-2.93,-2.29)	-3.00(1.55)	-2.98 (-3.30,-2.66)	-2.94(1.59)	-2.91 (-3.25,-2.57)
DL 5 mg	80	4.31(1.11)	1.93(1.34)	1.60(1.31)	1.30(1.33)	-2.39(1.60)	-2.31 (-2.63,-2.00)	-2.71(1.62)	-2.65 (-2.97,-2.33)	-3.01(1.59)	-2.94 (-3.28,-2.61)
Placebo	80	4.06(1.01)	3.20(1.48)	2.71(1.63)	2.07(1.73)	-0.86(1.52)	-0.99 (-1.31,-0.67)	-1.35(1.55)	-1.44 (-1.76,-1.12)	-1.89(1.70)	-1.98 (-2.33,-1.64)

C Confidential

表 2.7.3: 25　投与 3 日、1 週及び 2 週後の治験責任（分担）医師の評価した各発斑スコアのベースラインからの変化量（FAS）

（P201 試験：慢性蕁麻疹）（続き）

	Rash Score Change from Baseline					
	Day 3		Week 1		Week 2	
Estimated Difference	Difference in LS Means(95% CI)	p-value	Difference in LS Means(95% CI)	p-value	Difference in LS Means(95% CI)	p-value
Erythema						
DL 10 mg vs. Placebo	-0.78(-1.01,-0.56)	<0.001	-0.66(-0.89,-0.42)	<0.001	-0.38(-0.64,-0.12)	0.004
DL 5 mg vs. Placebo	-0.61(-0.83,-0.38)	<0.001	-0.53(-0.76,-0.29)	<0.001	-0.42(-0.68,-0.17)	0.001
Wheal						
DL 10 mg vs. Placebo	-0.83(-1.07,-0.59)	<0.001	-0.86(-1.09,-0.62)	<0.001	-0.53(-0.77,-0.29)	<0.001
DL 5 mg vs. Placebo	-0.72(-0.96,-0.48)	<0.001	-0.66(-0.90,-0.43)	<0.001	-0.52(-0.76,-0.28)	<0.001
Overall assessment score of rash						
DL 10 mg vs. Placebo	-0.82(-1.04,-0.59)	<0.001	-0.78(-0.99,-0.57)	<0.001	-0.45(-0.69,-0.22)	<0.001
DL 5 mg vs. Placebo	-0.65(-0.88,-0.43)	<0.001	-0.64(-0.85,-0.43)	<0.001	-0.50(-0.73,-0.26)	<0.001
Sum score of erythema and wheal						
DL 10 mg vs. Placebo	-1.62(-2.05,-1.19)	<0.001	-1.54(-1.98,-1.10)	<0.001	-0.93(-1.39,-0.46)	<0.001
DL 5 mg vs. Placebo	-1.33(-1.76,-0.90)	<0.001	-1.21(-1.64,-0.77)	<0.001	-0.96(-1.42,-0.49)	<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

Confidential

2.7.3.3.2.1.2.3　投与3日、1週及び2週後の痒みの程度［VAS（100 mm）］

投与3日、1週及び2週後の痒みの程度［VAS（100 mm）］のベースラインからの変化量（FAS）を[表2.7.3: 26]に示す。

痒みの程度［VAS（100 mm）］のベースラインからの変化量（LS Mean）は、投与3日後ではデスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-39.60、-35.94及び-5.22であった。投与1週後ではそれぞれ-48.82、-40.82及び-15.88で、投与2週後ではそれぞれ-45.01、-45.86及び-25.24であった。いずれの時点でも、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群とプラセボ群の間に有意な差が認められた（$p<0.001$）。

C Confidential

表 2.7.3: 26　投与 3 日、1 週及び 2 週後の痒みの程度［VAS（100 mm）］のベースラインからの変化量（FAS）（P201 試験：慢性蕁麻疹）

Treatment	N	Mean(SD)				VAS Scale of Pruritus/itchChange from Baseline					
						Day 3		Week 1		Week 2	
		Baseline	Day 3	Week 1	Week 2	Mean(SD)	LS Mean (95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean (95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean (95% CI)†
DL 10 mg	79	70.76 (18.92)	29.68 (27.03)	20.12 (20.56)	23.96 (26.79)	-41.08(29.95)	-39.60 (-45.61,-33.60)	-50.85(26.78)	-48.82 (-54.60,-43.03)	-47.00(31.25)	-45.01 (-51.17,-38.84)
DL 5 mg	80	65.45 (20.86)	31.36 (26.67)	27.06 (24.72)	21.96 (22.12)	-34.09(31.43)	-35.94 (-41.91,-29.97)	-38.39(31.52)	-40.82 (-46.55,-35.09)	-43.49(29.33)	-45.86 (-51.96,-39.75)
Placebo	80	69.01 (18.09)	63.40 (27.54)	52.39 (28.70)	41.49 (30.10)	-5.61(26.65)	-5.22 (-11.19,0.75)	-16.39(31.90)	-15.88 (-21.63,-10.13)	-26.56(32.21)	-25.24 (-31.52,-18.97)

Estimated Difference	Difference in LS Means (95% CI)	p-value	Difference in LS Means (95% CI)	p-value	Difference in LS Means (95% CI)	p-value
DL 10 mg vs. Placebo	-34.38 (-42.65,-26.11)	<0.001	-32.94 (-40.73,-25.15)	<0.001	-19.76 (-28.22,-11.31)	<0.001
DL 5 mg vs. Placebo	-30.72 (-38.96,-22.47)	<0.001	-24.94 (-32.69,-17.19)	<0.001	-20.61 (-29.02,-12.20)	<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

Confidential

2.7.3.3.2.1.2.4　投与3日、1週及び2週後の治験責任（分担）医師の評価した全般改善度

投与3日、1週及び2週後の治験責任（分担）医師の評価した全般改善度の結果（FAS）を[表2.7.3:27]に示す。

治験責任（分担）医師の評価した全般改善度の改善率（中等度改善以上の割合）は、投与3日後ではデスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ69.6%、67.5%及び18.8%であった。投与1週後ではそれぞれ73.4%、67.5%及び40.0%で、投与2週後ではそれぞれ67.1%、73.8%及び47.5%であった。いずれの時点でも、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群とプラセボ群の間に有意な差が認められた（投与3日及び1週後：$p<0.001$、投与2週後のデスロラタジン10 mg：$p=0.013$、投与2週後のデスロラタジン5 mg 群：$p=0.001$）。

C Confidential

表 2.7.3: 27　投与 3 日、1 週及び 2 週後の治験責任（分担）医師の評価した全般改善度（FAS）（P201 試験：慢性蕁麻疹）

Treatment	Score	Day 3 n (%)	Week 1 n (%)	Week 2 n (%)
DL 10 mg	1:Remarkably improved	26 (32.9)	30 (38.0)	34 (43.0)
	2:Moderately improved	29 (36.7)	28 (35.4)	19 (24.1)
	3:Slightly improved	15 (19.0)	19 (24.1)	20 (25.3)
	4:Unchanged	9 (11.4)	2 (2.5)	6 (7.6)
	5:Aggravated	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	9:Unevaluable	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate and more improvement	55 (69.6)	58 (73.4)	53 (67.1)
	Less than moderate	24 (30.4)	21 (26.6)	26 (32.9)
	Total	79	79	79
DL 5 mg	1:Remarkably improved	19 (23.8)	24 (30.0)	31 (38.8)
	2:Moderately improved	35 (43.8)	30 (37.5)	28 (35.0)
	3:Slightly improved	19 (23.8)	20 (25.0)	16 (20.0)
	4:Unchanged	6 (7.5)	6 (7.5)	5 (6.3)
	5:Aggravated	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	9:Unevaluable	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate and more improvement	54 (67.5)	54 (67.5)	59 (73.8)
	Less than moderate	26 (32.5)	26 (32.5)	21 (26.3)
	Total	80	80	80
Placebo	1:Remarkably improved	4 (5.0)	8 (10.0)	20 (25.0)
	2:Moderately improved	11 (13.8)	24 (30.0)	18 (22.5)
	3:Slightly improved	27 (33.8)	20 (25.0)	16 (20.0)
	4:Unchanged	25 (31.3)	21 (26.3)	17 (21.3)
	5:Aggravated	13 (16.3)	7 (8.8)	9 (11.3)
	9:Unevaluable	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate and more improvement	15 (18.8)	32 (40.0)	38 (47.5)
	Less than moderate	65 (81.3)	48 (60.0)	42 (52.5)
	Total	80	80	80
Treatment vs. Placebo				
[DL 10 mg/Placebo]Odds ratio†	Point estimate	10.284	4.220	2.257
	95% CI	(4.868, 21.722)	(2.145, 8.301)	(1.184, 4.300)
	p-Value	<0.001	<0.001	0.013
[DL 5 mg/Placebo]Odds ratio†	Point estimate	9.493	3.194	3.144
	95% CI	(4.517, 19.951)	(1.661, 6.141)	(1.614, 6.124)
	p-Value	<0.001	<0.001	0.001

†Based on logistic model with global improvement rate as response variable and treatment, age strata, and severity as factors;
CI = Confidence Interval;
Missing value handling approach: last observation carried forward method (LOCF).
DL: Desloratadine

C Confidential

2.7.3.3.2.1.2.5　投与3日、1週及び2週後の患者日記の各痒みスコア及び各発斑スコア

1)　患者日記の各痒みスコア

投与3日、1週（投与7日）及び2週（投与14日）後の患者日記の各痒みスコア（日中の症状、夜間の症状、日中又は夜間の症状のうち程度の高い方、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）を[表2.7.3: 28]に示す。

(1)　痒みスコア（日中の症状）

患者日記の痒みスコア（日中の症状）のベースラインからの変化量（LS Mean）は、投与3日後ではデスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-1.43、-1.24及び-0.24であった。投与1週後ではそれぞれ-1.51、-1.41及び-0.66で、投与2週後ではそれぞれ-1.62、-1.48及び-1.07であった。いずれの時点でも、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群とプラセボ群の間に有意な差が認められた（投与3日及び1週後：p<0.001、投与2週後のデスロラタジン10 mg：p=0.004、投与2週後のデスロラタジン5 mg 群：p=0.029）。

(2)　痒みスコア（夜間の症状）

患者日記の痒みスコア（夜間の症状）のベースラインからの変化量（LS Mean）は、投与3日後ではデスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-1.30、-1.13及び-0.26であった。投与1週後ではそれぞれ-1.36、-1.10及び-0.62で、投与2週後ではそれぞれ-1.35、-1.35及び-0.69であった。いずれの時点でも、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群とプラセボ群の間に有意な差が認められた（p<0.001）。

(3)　痒みスコア（日中又は夜間の症状のうち程度の高い方）

患者日記の痒みスコア（日中又は夜間の症状のうち程度の高い方）のベースラインからの変化量（LS Mean）は、投与3日後ではデスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-1.50、-1.36及び-0.31であった。投与1週後ではそれぞれ-1.55、-1.45及び-0.71で、投与2週後ではそれぞれ-1.68、-1.61及び-1.12であった。いずれの時点でも、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群とプラセボ群の間に有意な差が認められた（投与3日及び1週後：p<0.001、投与2週後のデスロラタジン10 mg：p=0.004、投与2週後のデスロラタジン5 mg 群：p=0.010）。

(4)　痒みスコア（日中の症状及び夜間の症状の合計）

患者日記の痒みスコア（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）は、投与3日後ではデスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-2.73、-2.37及び-0.50であった。投与1週後ではそれぞれ-2.85、-2.53及び-1.27で、投与2週後ではそれぞれ-2.97、-2.85及び-1.75であった。いずれの時点でも、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群とプラセボ群の間に有意な差が認められた（投与3日及び1週後：p<0.001、投与2週後のデスロラタジン10 mg：p<0.001、投与2週後のデスロラタジン5 mg 群：p=0.001）。

Confidential

表 2.7.3: 28　投与 3 日、1 週（投与 7 日）及び 2 週（投与 14 日）後の
患者日記の各痒みスコアのベースラインからの変化量（FAS）（P201 試験：慢性蕁麻疹）

Treatment	N	Mean(SD)				Pruritus/itch Score Change from Baseline					
						Day 3		Week 1 (Day 7)		Week 2 (Day 14)	
		Baseline	Day 3	Week 1 (Day 7)	Week 2 (Day 14)	Mean(SD)	LS Mean (95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean (95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean (95% CI)†
Daytime											
DL 10 mg	79	2.84(0.79)	1.24(1.00)	1.18(0.91)	1.06(1.12)	-1.59(1.25)	-1.43 (-1.66,-1.20)	-1.64(1.07)	-1.51 (-1.74,-1.29)	-1.82(1.30)	-1.62 (-1.88,-1.36)
DL 5 mg	80	2.45(0.98)	1.33(0.88)	1.14(1.06)	1.09(1.02)	-1.13(1.21)	-1.24 (-1.47,-1.01)	-1.31(1.26)	-1.41 (-1.63,-1.18)	-1.37(1.11)	-1.48 (-1.74,-1.23)
Placebo	80	2.54(0.87)	2.35(1.09)	1.92(1.10)	1.51(1.19)	-0.22(1.11)	-0.24 (-0.47,-0.01)	-0.65(1.13)	-0.66 (-0.88,-0.43)	-1.09(1.21)	-1.07 (-1.35,-0.79)
Nighttime											
DL 10 mg	79	1.96(1.22)	0.63(0.79)	0.56(0.73)	0.58(0.83)	-1.33(1.32)	-1.30 (-1.50,-1.10)	-1.40(1.36)	-1.36 (-1.57,-1.14)	-1.43(1.45)	-1.35 (-1.59,-1.11)
DL 5 mg	80	1.96(1.06)	0.80(0.75)	0.83(0.90)	0.61(0.77)	-1.16(1.11)	-1.13 (-1.33,-0.93)	-1.14(1.08)	-1.10 (-1.32,-0.89)	-1.39(1.17)	-1.35 (-1.58,-1.12)
Placebo	80	1.84(0.95)	1.65(1.01)	1.28(0.99)	1.23(1.15)	-0.22(1.00)	-0.26 (-0.46,-0.06)	-0.58(1.19)	-0.62 (-0.83,-0.40)	-0.74(1.20)	-0.69 (-0.95,-0.44)
Either daytime or nighttime that is higher than the other											
DL 10 mg	79	2.94(0.76)	1.27(1.01)	1.23(0.91)	1.09(1.10)	-1.67(1.28)	-1.50 (-1.73,-1.27)	-1.69(1.14)	-1.55 (-1.78,-1.32)	-1.88(1.33)	-1.68 (-1.94,-1.41)
DL 5 mg	80	2.64(0.89)	1.36(0.86)	1.26(1.03)	1.13(1.02)	-1.28(1.21)	-1.36 (-1.58,-1.13)	-1.38(1.25)	-1.45 (-1.68,-1.22)	-1.51(1.21)	-1.61 (-1.88,-1.35)
Placebo	80	2.64(0.86)	2.42(1.06)	2.00(1.07)	1.60(1.18)	-0.25(1.09)	-0.31 (-0.54,-0.08)	-0.68(1.18)	-0.71 (-0.94,-0.48)	-1.09(1.21)	-1.12 (-1.40,-0.83)
Sum of score of daytime and nighttime											
DL 10 mg	79	4.80(1.66)	1.87(1.64)	1.74(1.45)	1.65(1.82)	-2.92(2.21)	-2.73 (-3.10,-2.36)	-3.04(2.09)	-2.85 (-3.24,-2.47)	-3.25(2.45)	-2.97 (-3.42,-2.51)
DL 5 mg	80	4.41(1.73)	2.13(1.44)	1.96(1.77)	1.70(1.64)	-2.29(2.03)	-2.37 (-2.74,-2.00)	-2.45(2.01)	-2.53 (-2.91,-2.15)	-2.76(1.96)	-2.85 (-3.30,-2.41)
Placebo	80	4.38(1.47)	4.00(1.80)	3.21(1.90)	2.74(2.20)	-0.43(1.74)	-0.50 (-0.87,-0.13)	-1.23(2.01)	-1.27 (-1.65,-0.88)	-1.83(2.12)	-1.75 (-2.23,-1.27)

Confidential

表 2.7.3: 28　投与 3 日、1 週（投与 7 日）及び 2 週（投与 14 日）後の
患者日記の各痒みスコアのベースラインからの変化量（FAS）（P201 試験：慢性蕁麻疹）（続き）

	Pruritus/itch Score Change from Baseline					
	Day 3		Week 1 (Day 7)		Week 2 (Day 14)	
Estimated Difference	Difference in LS Means(95% CI)	p-value	Difference in LS Means(95% CI)	p-value	Difference in LS Means(95% CI)	p-value
Daytime						
DL 10 mg vs. Placebo	-1.19(-1.49,-0.88)	<0.001	-0.86(-1.16,-0.55)	<0.001	-0.55(-0.93,-0.17)	0.004
DL 5 mg vs. Placebo	-1.00(-1.30,-0.69)	<0.001	-0.75(-1.06,-0.44)	<0.001	-0.41(-0.78,-0.04)	0.029
Nighttime						
DL 10 mg vs. Placebo	-1.04(-1.30,-0.79)	<0.001	-0.74(-1.01,-0.47)	<0.001	-0.66(-0.98,-0.34)	<0.001
DL 5 mg vs. Placebo	-0.87(-1.13,-0.62)	<0.001	-0.49(-0.76,-0.22)	<0.001	-0.66(-0.97,-0.34)	<0.001
Either daytime or nighttime that is higher than the other						
DL 10 mg vs. Placebo	-1.19(-1.50,-0.89)	<0.001	-0.84(-1.15,-0.53)	<0.001	-0.56(-0.94,-0.18)	0.004
DL 5 mg vs. Placebo	-1.05(-1.36,-0.75)	<0.001	-0.74(-1.05,-0.43)	<0.001	-0.50(-0.87,-0.12)	0.010
Sum of score of daytime and nighttime						
DL 10 mg vs. Placebo	-2.23(-2.73,-1.73)	<0.001	-1.59(-2.11,-1.07)	<0.001	-1.21(-1.86,-0.57)	<0.001
DL 5 mg vs. Placebo	-1.87(-2.37,-1.38)	<0.001	-1.26(-1.78,-0.75)	<0.001	-1.10(-1.74,-0.47)	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

Confidential

2)　患者日記の各発斑スコア

投与3日、1週（投与7日）及び2週（投与14日）後の患者日記の各発斑スコア（紅斑、膨疹、紅斑及び膨疹のスコアの合計）のベースラインからの変化量（FAS）を[表2.7.3: 29]に示す。

(1)　発斑スコア（紅斑）

患者日記の発斑スコア（紅斑）のベースラインからの変化量（LS Mean）は、投与3日後ではデスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-1.11、-1.06及び-0.42であった。投与1週後ではそれぞれ-1.21、-1.00及び-0.63で、投与2週後ではそれぞれ-1.21、-1.22及び-0.97であった。投与3日及び1週後では、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群とプラセボ群の間に有意な差が認められた（投与3日 : p<0.001、投与1週後のデスロラタジン10 mg : p<0.001、投与1週後のデスロラタジン5 mg 群 : p=0.003、投与2週後のデスロラタジン10 mg : p=0.108、投与2週後のデスロラタジン5 mg 群 : p=0.088）。

(2)　発斑スコア（膨疹）

患者日記の発斑スコア（膨疹）のベースラインからの変化量（LS Mean）は、投与3日後ではデスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-1.19、-1.16及び-0.34であった。投与1週後ではそれぞれ-1.21、-1.16及び-0.55で、投与2週後ではそれぞれ-1.23、-1.29及び-0.74であった。いずれの時点でも、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群とプラセボ群の間に有意な差が認められた（p<0.001）。

(3)　発斑スコア（紅斑及び膨疹のスコアの合計）

患者日記の発斑スコア（紅斑及び膨疹のスコアの合計）のベースラインからの変化量（LS Mean）は、投与3日後ではデスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-2.31、-2.21及び-0.77であった。投与1週後ではそれぞれ-2.43、-2.15及び-1.17で、投与2週後ではそれぞれ-2.45、-2.51及び-1.70であった。いずれの時点でも、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群とプラセボ群の間に有意な差が認められた（投与3日及び1週後 : p<0.001、投与2週後のデスロラタジン10 mg : p=0.006、投与2週後のデスロラタジン5 mg 群 : p=0.003）。

C Confidential

表 2.7.3: 29　投与 3 日、1 週（投与 7 日）及び 2 週（投与 14 日）後の
患者日記の各発斑スコアのベースラインからの変化量（FAS）（P201 試験：慢性蕁麻疹）

Treatment	N	Mean(SD)				Rash Score Change from Baseline					
						Day 3		Week 1 (Day 7)		Week 2 (Day 14)	
		Baseline	Day 3	Week 1 (Day 7)	Week 2 (Day 14)	Mean(SD)	LS Mean (95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean (95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean (95% CI)†
Erythema											
DL 10 mg	79	2.18(0.66)	0.92(0.76)	0.83(0.73)	0.83(0.89)	-1.25(0.94)	-1.11 (-1.30,-0.92)	-1.33(0.92)	-1.21 (-1.40,-1.02)	-1.34(1.00)	-1.21 (-1.42,-1.00)
DL 5 mg	80	1.98(0.80)	0.95(0.73)	1.01(0.75)	0.83(0.78)	-1.03(1.08)	-1.06 (-1.25,-0.87)	-0.96(1.01)	-1.00 (-1.18,-0.81)	-1.17(1.10)	-1.22 (-1.43,-1.01)
Placebo	80	1.90(0.69)	1.58(0.87)	1.36(0.87)	1.06(0.91)	-0.34(1.00)	-0.42 (-0.61,-0.23)	-0.56(0.99)	-0.63 (-0.82,-0.44)	-0.81(0.94)	-0.97 (-1.19,-0.74)
Wheal											
DL 10 mg	79	1.87(0.94)	0.63(0.75)	0.62(0.69)	0.60(0.72)	-1.24(1.16)	-1.19 (-1.39,-0.99)	-1.26(1.09)	-1.21 (-1.40,-1.02)	-1.32(1.03)	-1.23 (-1.43,-1.03)
DL 5 mg	80	1.93(0.85)	0.68(0.69)	0.68(0.73)	0.60(0.75)	-1.25(1.00)	-1.16 (-1.36,-0.96)	-1.25(0.96)	-1.16 (-1.35,-0.97)	-1.39(1.03)	-1.29 (-1.48,-1.09)
Placebo	80	1.64(0.88)	1.44(1.01)	1.22(0.93)	1.04(0.94)	-0.22(1.09)	-0.34 (-0.54,-0.14)	-0.44(1.08)	-0.55 (-0.74,-0.36)	-0.60(0.93)	-0.74 (-0.95,-0.53)
Sum score of erythema and wheal											
DL 10 mg	79	4.05(1.46)	1.56(1.43)	1.45(1.33)	1.43(1.55)	-2.49(1.96)	-2.31 (-2.67,-1.94)	-2.59(1.85)	-2.43 (-2.77,-2.08)	-2.66(1.87)	-2.45 (-2.83,-2.06)
DL 5 mg	80	3.90(1.56)	1.63(1.31)	1.69(1.37)	1.43(1.43)	-2.28(1.97)	-2.21 (-2.57,-1.85)	-2.21(1.85)	-2.15 (-2.50,-1.81)	-2.56(2.00)	-2.51 (-2.88,-2.13)
Placebo	80	3.54(1.40)	3.03(1.75)	2.58(1.70)	2.09(1.76)	-0.56(1.94)	-0.77 (-1.13,-0.40)	-1.00(1.89)	-1.17 (-1.52,-0.83)	-1.42(1.74)	-1.70 (-2.11,-1.29)

Confidential

表 2.7.3: 29　投与 3 日、1 週（投与 7 日）及び 2 週（投与 14 日）後の
患者日記の各発斑スコアのベースラインからの変化量（FAS）（P201 試験：慢性蕁麻疹）（続き）

	Rash Score Change from Baseline					
	Day 3		Week 1 (Day 7)		Week 2 (Day 14)	
Estimated Difference	Difference in LS Means(95% CI)	p-value	Difference in LS Means(95% CI)	p-value	Difference in LS Means(95% CI)	p-value
Erythema						
DL 10 mg vs. Placebo	-0.69(-0.94,-0.44)	<0.001	-0.58(-0.83,-0.34)	<0.001	-0.24(-0.54,0.05)	0.108
DL 5 mg vs. Placebo	-0.64(-0.89,-0.39)	<0.001	-0.37(-0.61,-0.12)	0.003	-0.25(-0.55,0.04)	0.088
Wheal						
DL 10 mg vs. Placebo	-0.86(-1.11,-0.60)	<0.001	-0.66(-0.90,-0.42)	<0.001	-0.49(-0.76,-0.22)	<0.001
DL 5 mg vs. Placebo	-0.82(-1.08,-0.57)	<0.001	-0.61(-0.85,-0.37)	<0.001	-0.55(-0.81,-0.28)	<0.001
Sum score of erythema and wheal						
DL 10 mg vs. Placebo	-1.54(-2.01,-1.07)	<0.001	-1.25(-1.71,-0.80)	<0.001	-0.75(-1.28,-0.22)	0.006
DL 5 mg vs. Placebo	-1.45(-1.92,-0.98)	<0.001	-0.98(-1.43,-0.53)	<0.001	-0.81(-1.33,-0.28)	0.003

[†]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

Confidential

2.7.3.3.2.1.3　探索的評価項目

2.7.3.3.2.1.3.1　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）

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）の総合得点及び下位尺度得点（症状・感情、日常生活、レジャー、仕事・学校、人間関係及び治療）のベースラインからの変化量（FAS）を[付録2.7.3: 5]に示す。

皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）の総合得点のベースラインからの変化量（LS Mean）は、投与1週後では、デスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-4.08、-3.82及び-1.60であった。また、投与2週後ではそれぞれ-4.01、-4.10及び-2.53であった。いずれの時点でも、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群ともプラセボ群よりも低値を示した。また、下位尺度得点については、症状・感情、日常生活、仕事・学校の項目で、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群ともプラセボ群よりも有意に低値を示した。

Confidential

2.7.3.3.2.2　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

デスロラタジンの皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒に対する有効性は、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）で評価した。

2.7.3.3.2.2.1　主要評価項目

2.7.3.3.2.2.1.1　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

主要評価項目である、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）を[表2.7.3: 30]に示す。

投与2週後の変化量（LS Mean）は、湿疹・皮膚炎群で-1.63、皮膚そう痒症群で-2.17であった。いずれの疾患群においても、痒みスコアの合計はベースラインから有意に低下し、痒みスコアの改善が認められた（p<0.001）。

表 2.7.3: 30　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.

Confidential

2.7.3.3.2.2.2　副次評価項目

2.7.3.3.2.2.2.1　投与3日、1週、4週、6週、8週及び12週後の各時点の治験責任（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

投与3日、1週、4週、6週、8週及び12週後の各時点の治験責任（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）を[表2.7.3: 31]に示す。また、当該評価項目の投与12週後までのベースラインからの変化量の推移（FAS）を[図2.7.3: 2]に示す。

投与3日、1週、4週、6週、8週及び12週後のベースラインからの変化量（LS Mean）は、湿疹・皮膚炎群ではそれぞれ-0.83、-1.29、-1.88、-2.33、-2.18及び-2.51、皮膚そう痒症群ではそれぞれ-1.59、-2.07、-2.39、-2.48、-3.15及び-3.47であった。いずれの疾患群においても投与3日時点で痒みスコアの改善が認められ、その後12週まで経時的に痒みスコアの改善が維持された（p<0.001）。

表 2.7.3: 31　投与 3 日、1 週、4 週、6 週、8 週及び 12 週後の各時点の治験責任（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）

Visit	N	Mean (SD) at Baseline	Mean (SD) at post Baseline	Change from Baseline		
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI)[†]	p-value
All Subjects						
Day 3	94	4.86 (1.23)	3.80 (1.32)	-1.06 (1.44)	-1.33 (-1.70, -0.97)	<0.001
Week 1	94	4.86 (1.23)	3.33 (1.42)	-1.53 (1.53)	-1.81 (-2.20, -1.42)	<0.001
Week 4	91	4.84 (1.24)	2.75 (1.61)	-2.09 (1.64)	-2.22 (-2.65, -1.79)	<0.001
Week 6	88	4.81 (1.25)	2.42 (1.45)	-2.39 (1.50)	-2.43 (-2.85, -2.01)	<0.001
Week 8	86	4.83 (1.25)	2.34 (1.48)	-2.49 (1.68)	-2.83 (-3.27, -2.38)	<0.001
Week 12	83	4.81 (1.26)	1.98 (1.35)	-2.83 (1.52)	-3.15 (-3.55, -2.75)	<0.001
Eczema/Dermatitis						
Day 3	65	4.75 (1.10)	3.92 (1.15)	-0.83 (1.17)	-0.83 (-1.18, -0.49)	<0.001
Week 1	65	4.75 (1.10)	3.46 (1.30)	-1.29 (1.31)	-1.29 (-1.66, -0.92)	<0.001
Week 4	63	4.73 (1.11)	2.81 (1.62)	-1.92 (1.57)	-1.88 (-2.29, -1.47)	<0.001
Week 6	62	4.73 (1.12)	2.34 (1.37)	-2.39 (1.43)	-2.33 (-2.72, -1.94)	<0.001
Week 8	61	4.72 (1.13)	2.52 (1.50)	-2.20 (1.49)	-2.18 (-2.59, -1.76)	<0.001
Week 12	58	4.69 (1.14)	2.16 (1.35)	-2.53 (1.30)	-2.51 (-2.89, -2.14)	<0.001
Dermal Pruritus						
Day 3	29	5.10 (1.47)	3.52 (1.64)	-1.59 (1.82)	-1.59 (-2.10, -1.07)	<0.001
Week 1	29	5.10 (1.47)	3.03 (1.64)	-2.07 (1.85)	-2.07 (-2.62, -1.52)	<0.001
Week 4	28	5.07 (1.49)	2.61 (1.59)	-2.46 (1.75)	-2.39 (-3.01, -1.78)	<0.001
Week 6	26	5.00 (1.52)	2.62 (1.65)	-2.38 (1.70)	-2.48 (-3.07, -1.89)	<0.001
Week 8	25	5.08 (1.50)	1.88 (1.33)	-3.20 (1.91)	-3.15 (-3.79, -2.52)	<0.001
Week 12	25	5.08 (1.50)	1.56 (1.29)	-3.52 (1.78)	-3.47 (-4.04, -2.90)	<0.001

[†] 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.

C Confidential

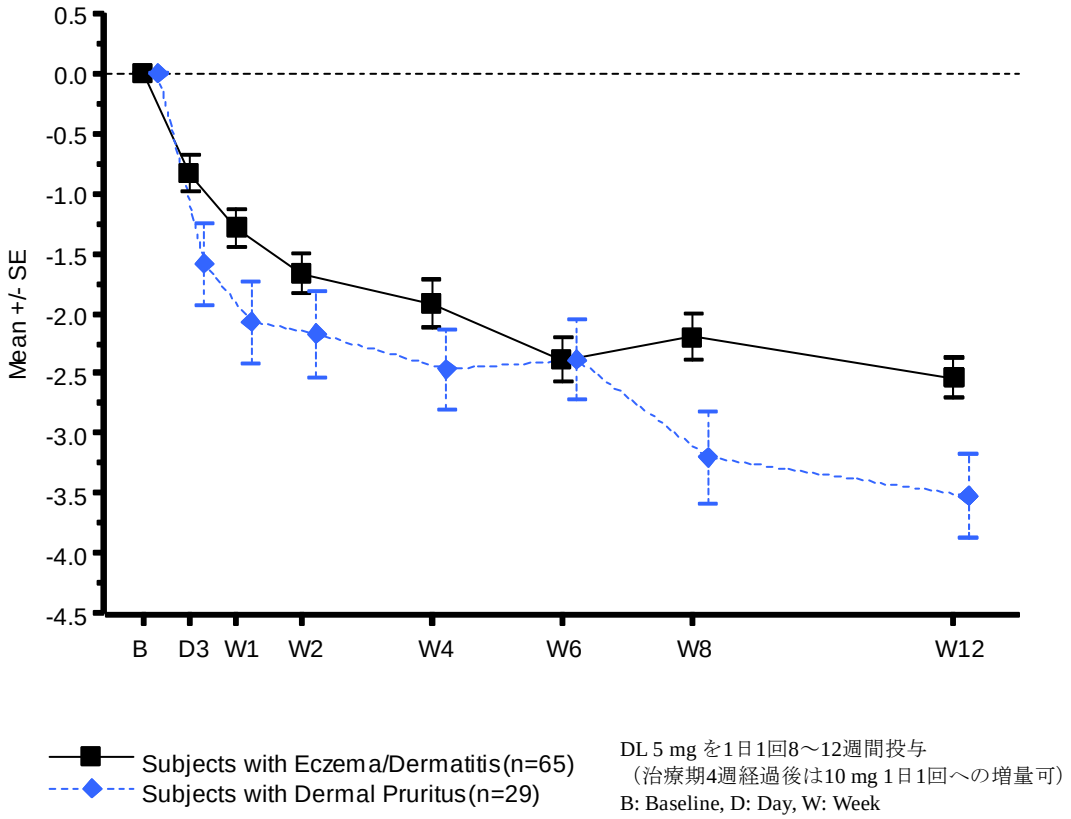


図 2.7.3: 2　　治験責任（分担）医師の評価した痒みスコア（日中の症状及び夜間の症状）の合計のベースラインからの変化量（Mean ± SE）の推移（FAS）
（P202 試験：湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症）

2.7.3.3.2.2.2.2　投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後の各時点の治験責任（分担）医師の評価した全般改善度

投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後の各時点の治験責任（分担）医師の評価した全般改善度（FAS）を[表2.7.3: 32]に示す。

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中等度改善以上の割合（%）は、湿疹・皮膚炎群ではそれぞれ16.9%、29.2%、33.8%、50.8%、60.0%、63.1%及び69.2%、皮膚そう痒症群ではそれぞれ34.5%、51.7%、51.7%、62.1%、62.1%、62.1%及び62.1%であった。いずれの疾患群においても投与3日時点で中等度改善以上の改善が認められ、12週後まで改善が維持された。

Confidential

表 2.7.3: 32　投与 3 日、1 週、2 週、4 週、6 週、8 週及び 12 週後の各時点の治験責任（分担）医師の評価した全般改善度（FAS）
（P202 試験：湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症）

Disease Group	Score	Day 3 N (%)	Week 1 N (%)	Week 2 N (%)	Week 4 N (%)	Week 6 N (%)	Week 8 N (%)	Week 12 N (%)
All Subjects	1: Remarkably improved	2 (2.1)	6 (6.4)	6 (6.4)	16 (17.0)	17 (18.1)	21 (22.3)	28 (29.8)
	2: Moderately improved	19 (20.2)	28 (29.8)	31 (33.0)	35 (37.2)	40 (42.6)	38 (40.4)	35 (37.2)
	3: Slightly improved	34 (36.2)	39 (41.5)	38 (40.4)	24 (25.5)	24 (25.5)	20 (21.3)	19 (20.2)
	4: Unchanged	39 (41.5)	19 (20.2)	15 (16.0)	14 (14.9)	9 (9.6)	11 (11.7)	8 (8.5)
	5: Aggravated	0 (0.0)	2 (2.1)	4 (4.3)	5 (5.3)	4 (4.3)	4 (4.3)	4 (4.3)
	9: Unevaluable	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate and more improvement	21 (22.3)	34 (36.2)	37 (39.4)	51 (54.3)	57 (60.6)	59 (62.8)	63 (67.0)
	Less than moderate	73 (77.7)	60 (63.8)	57 (60.6)	43 (45.7)	37 (39.4)	35 (37.2)	31 (33.0)
	Total	94	94	94	94	94	94	94
Eczema/Dermatitis	1: Remarkably improved	0 (0.0)	1 (1.5)	3 (4.6)	8 (12.3)	11 (16.9)	11 (16.9)	16 (24.6)
	2: Moderately improved	11 (16.9)	18 (27.7)	19 (29.2)	25 (38.5)	28 (43.1)	30 (46.2)	29 (44.6)
	3: Slightly improved	25 (38.5)	31 (47.7)	29 (44.6)	19 (29.2)	19 (29.2)	15 (23.1)	13 (20.0)
	4: Unchanged	29 (44.6)	13 (20.0)	11 (16.9)	9 (13.8)	5 (7.7)	6 (9.2)	4 (6.2)
	5: Aggravated	0 (0.0)	2 (3.1)	3 (4.6)	4 (6.2)	2 (3.1)	3 (4.6)	3 (4.6)
	9: Unevaluable	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate and more improvement	11 (16.9)	19 (29.2)	22 (33.8)	33 (50.8)	39 (60.0)	41 (63.1)	45 (69.2)
	Less than moderate	54 (83.1)	46 (70.8)	43 (66.2)	32 (49.2)	26 (40.0)	24 (36.9)	20 (30.8)
	Total	65	65	65	65	65	65	65
Dermal Pruritus	1: Remarkably improved	2 (6.9)	5 (17.2)	3 (10.3)	8 (27.6)	6 (20.7)	10 (34.5)	12 (41.4)
	2: Moderately improved	8 (27.6)	10 (34.5)	12 (41.4)	10 (34.5)	12 (41.4)	8 (27.6)	6 (20.7)
	3: Slightly improved	9 (31.0)	8 (27.6)	9 (31.0)	5 (17.2)	5 (17.2)	5 (17.2)	6 (20.7)
	4: Unchanged	10 (34.5)	6 (20.7)	4 (13.8)	5 (17.2)	4 (13.8)	5 (17.2)	4 (13.8)
	5: Aggravated	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)	2 (6.9)	1 (3.4)	1 (3.4)
	9: Unevaluable	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate and more improvement	10 (34.5)	15 (51.7)	15 (51.7)	18 (62.1)	18 (62.1)	18 (62.1)	18 (62.1)
	Less than moderate	19 (65.5)	14 (48.3)	14 (48.3)	11 (37.9)	11 (37.9)	11 (37.9)	11 (37.9)
	Total	29	29	29	29	29	29	29

Confidential

2.7.3.3.2.2.2.3　投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後の各時点の痒みの程度［VAS（100 mm）］

投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後の各時点の痒みの程度［VAS（100 mm）］のベースラインからの変化量（FAS）を[表2.7.3: 33]に示す。

投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後のベースラインからの変化量（LS Mean）は、湿疹・皮膚炎群ではそれぞれ-10.03、-12.17、-18.95、-22.36、-27.26、-29.87及び-33.02、皮膚そう痒症群ではそれぞれ-21.90、-24.72、-28.45、-27.74、-30.71、-32.44及び-38.74であった。いずれの疾患群においても投与3日時点で痒みスコアの改善が認められ、12週後まで経時的に痒みスコアの改善が維持された（p<0.001）。

表 2.7.3: 33　投与 3 日、1 週、2 週、4 週、6 週、8 週及び 12 週後の各時点の痒みの程度［VAS（100 mm）］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）

Visit	N	Mean (SD) at Baseline	Mean (SD) at post Baseline	Change from Baseline		
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	p-value
All Subjects						
Day 3	94	60.53 (20.66)	46.84 (21.01)	-13.69 (21.65)	-17.94 (-23.40, -12.48)	<0.001
Week 1	94	60.53 (20.66)	44.49 (22.97)	-16.04 (23.92)	-20.54 (-26.59, -14.49)	<0.001
Week 2	92	60.23 (20.78)	38.00 (23.01)	-22.23 (25.43)	-25.28 (-31.80, -18.76)	<0.001
Week 4	91	60.02 (20.80)	35.46 (24.98)	-24.56 (26.68)	-25.95 (-32.92, -18.97)	<0.001
Week 6	88	59.89 (21.07)	31.39 (21.60)	-28.50 (23.94)	-29.56 (-35.87, -23.25)	<0.001
Week 8	86	60.17 (20.47)	28.42 (22.66)	-31.76 (26.40)	-31.59 (-38.71, -24.46)	<0.001
Week 12	83	60.04 (20.75)	23.73 (20.31)	-36.30 (26.30)	-36.83 (-43.87, -29.80)	<0.001
Eczema/Dermatitis						
Day 3	65	60.42 (18.94)	50.38 (20.55)	-10.03 (18.21)	-10.03 (-15.22, -4.84)	<0.001
Week 1	65	60.42 (18.94)	48.25 (21.33)	-12.17 (20.22)	-12.17 (-17.92, -6.42)	<0.001
Week 2	63	59.97 (19.07)	40.60 (22.28)	-19.37 (24.57)	-18.95 (-25.18, -12.72)	<0.001
Week 4	63	59.97 (19.07)	37.30 (25.18)	-22.67 (26.68)	-22.36 (-29.01, -15.71)	<0.001
Week 6	62	59.79 (19.17)	32.00 (21.59)	-27.79 (22.45)	-27.26 (-33.20, -21.32)	<0.001
Week 8	61	59.70 (19.32)	29.43 (22.75)	-30.28 (24.67)	-29.87 (-36.55, -23.20)	<0.001
Week 12	58	59.48 (19.67)	25.34 (20.28)	-34.14 (24.41)	-33.02 (-39.65, -26.39)	<0.001
Dermal Pruritus						
Day 3	29	60.79 (24.45)	38.90 (20.17)	-21.90 (26.43)	-21.90 (-29.66, -14.13)	<0.001
Week 1	29	60.79 (24.45)	36.07 (24.63)	-24.72 (29.21)	-24.72 (-33.33, -16.12)	<0.001
Week 2	29	60.79 (24.45)	32.34 (23.94)	-28.45 (26.58)	-28.45 (-37.72, -19.18)	<0.001
Week 4	28	60.14 (24.64)	31.32 (24.46)	-28.82 (26.67)	-27.74 (-37.66, -17.82)	<0.001
Week 6	26	60.12 (25.46)	29.92 (21.97)	-30.19 (27.58)	-30.71 (-39.70, -21.72)	<0.001
Week 8	25	61.32 (23.43)	25.96 (22.71)	-35.36 (30.46)	-32.44 (-42.60, -22.29)	<0.001
Week 12	25	61.32 (23.43)	20.00 (20.31)	-41.32 (30.16)	-38.74 (-48.76, -28.73)	<0.001

† 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.

C Confidential

2.7.3.3.2.2.3　探索的評価項目

2.7.3.3.2.2.3.1　投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後の各時点の治験責任（分担）医師の評価した各痒みスコア

1)　治験責任（分担）医師の評価した痒みスコア（日中の症状）

投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後の各時点の治験責任（分担）医師の評価した痒みスコア（日中の症状）のベースラインからの変化量（FAS）を[付録2.7.3: 6]に示す。

投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後のベースラインからの変化量（LS Mean）は、湿疹・皮膚炎群ではそれぞれ-0.34、-0.58、-0.77、-0.95、-1.20、-1.16及び-1.28、皮膚そう痒症群ではそれぞれ-0.86、-0.93、-1.07、-1.24、-1.22、-1.64及び-1.90であった。いずれの群においても、投与3日時点で痒みスコアの改善が認められ、12週後まで経時的に痒みスコアの改善が維持された。

2)　治験責任（分担）医師の評価した痒みスコア（夜間の症状）

投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後の各時点の治験責任（分担）医師の評価した痒みスコア（夜間の症状）のベースラインからの変化量（FAS）を[付録2.7.3: 7]に示す。

投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後のベースラインからの変化量（LS Mean）は、湿疹・皮膚炎群ではそれぞれ-0.49、-0.71、-0.86、-0.94、-1.14、-1.03及び-1.25、皮膚そう痒症群ではそれぞれ-0.72、-1.14、-1.10、-1.15、-1.26、-1.53及び-1.59であった。いずれの群においても、投与3日時点で痒みスコアの改善が認められ、12週後まで経時的に痒みスコアの改善が維持された。

3)　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）

投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後の各時点の治験責任（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）のベースラインからの変化量（FAS）を[付録2.7.3: 8]に示す。

投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後のベースラインからの変化量（LS Mean）は、湿疹・皮膚炎群ではそれぞれ-0.46、-0.66、-0.88、-1.01、-1.31、-1.18及び-1.35、皮膚そう痒症群ではそれぞれ-0.72、-1.00、-1.03、-1.22、-1.27、-1.52及び-1.74であった。いずれの群においても、投与3日時点で痒みスコアの改善が認められ、12週後まで経時的に痒みスコアの改善が維持された。

Confidential

2.7.3.3.2.2.3.2　投与3日、1週（7日）、2週（14日）、4週（28日）、6週（42日）、8週（56日）及び12週（84日）後の患者日記の各痒みスコア

1)　患者日記の痒みスコア（日中の症状及び夜間の症状）の合計

投与3日、1週（7日）、2週（14日）、4週（28日）、6週（42日）、8週（56日）及び12週（84日）後の患者日記の痒みスコア（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）を[付録2.7.3: 17]に示す。なお、本解析は、患者日記の各時点（投与3、7、14、28、42、56及び84日目）の該当日のデータを有している患者について実施した。患者日記の痒みスコアは、2週時までは毎日、2週時以降は来院の前3日間で取得したため、早期中止例や来院許容範囲を利用して来院した症例等では、該当日のデータを有していない場合がある。

投与3日、1週（7日）、2週（14日）、4週（28日）、6週（42日）、8週（56日）及び12週（84日）後のベースラインからの変化量（LS Mean）は、湿疹・皮膚炎群ではそれぞれ-0.31、-0.87、-1.03、-1.33、-1.74、-1.71及び-1.78、皮膚そう痒症群ではそれぞれ-1.03、-1.24、-1.32、-1.29、-1.65、-2.00及び-2.28であり、いずれの疾患群においても、投与3日時点で痒みスコアの改善が認められ、12週後まで経時的に痒みスコアの改善が維持された。

2)　患者日記の痒みスコア（日中の症状）

投与3日、1週（7日）、2週（14日）、4週（28日）、6週（42日）、8週（56日）及び12週（84日）後の患者日記の痒みスコア（日中の症状）のベースラインからの変化量（FAS）を[付録2.7.3: 18]に示す。

投与3日、1週（7日）、2週（14日）、4週（28日）、6週（42日）、8週（56日）及び12週（84日）後のベースラインからの変化量（LS Mean）は、湿疹・皮膚炎群でそれぞれ-0.23、-0.53、-0.71、-0.80、-1.04、-1.06及び-1.10、皮膚そう痒症群ではそれぞれ-0.69、-0.69、-0.81、-0.73、-1.03、-1.22及び-1.29であった。いずれの群においても、投与3日時点で痒みスコアの改善が認められ、12週後まで経時的に痒みスコアの改善が維持された。

3)　患者日記の痒みスコア（夜間の症状）

投与3日、1週（7日）、2週（14日）、4週（28日）、6週（42日）、8週（56日）及び12週（84日）後の患者日記の痒みスコア（夜間の症状）のベースラインからの変化量（FAS）を[付録2.7.3: 19]に示す。

投与3日、1週（7日）、2週（14日）、4週（28日）、6週（42日）、8週（56日）及び12週（84日）後のベースラインからの変化量（LS Mean）は、湿疹・皮膚炎群でそれぞれ-0.08、-0.34、-0.32、-0.54、-0.73、-0.66及び-0.69、皮膚そう痒症群ではそれぞれ-0.34、-0.55、-0.50、-0.56、-0.61、-0.78及び-1.11であった。いずれの群においても、投与3日時点で痒みスコアの改善が認められ、12週後まで経時的に痒みスコアの改善が維持された。

Confidential

4)　患者日記の痒みスコア（日中又は夜間の症状のうち程度の高い方）

投与3日、1週（7日）、2週（14日）、4週（28日）、6週（42日）、8週（56日）及び12週（84日）後の患者日記の痒みスコア（日中又は夜間の症状のうち程度の高い方）のベースラインからの変化量（FAS）を[付録2.7.3: 20]に示す。

投与3日、1週（7日）、2週（14日）、4週（28日）、6週（42日）、8週（56日）及び12週（84日）後のベースラインからの変化量（LS Mean）は、湿疹・皮膚炎群でそれぞれ-0.23、-0.47、-0.65、-0.75、-1.01、-0.94及び-1.03、皮膚そう痒症群ではそれぞれ-0.52、-0.66、-0.67、-0.62、-0.97、-1.02及び-1.05であった。いずれの群においても、投与3日時点で痒みスコアの改善が認められ、12週後まで経時的に痒みスコアの改善が維持された。

C Confidential

2.7.3.3.2.2.3.3　非増量例と増量例別の治験責任（分担）医師の評価した各痒みスコア

1) 非増量例と増量例別の、投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後の各時点の治験責任（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

非増量例と増量例別の、投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後の各時点の治験責任（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）を、非増量例は[表2.7.3: 34]に、増量例は[表2.7.3: 35]に示す。また、湿疹・皮膚炎群及び皮膚そう痒症群の投与12週後までの非増量例と増量例別のベースラインからの変化量の推移（FAS）を、それぞれ[図2.7.3: 3]及び[図2.7.3: 4]に示す。

投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後のベースラインからの変化量（LS Mean）は、湿疹・皮膚炎群の非増量例でそれぞれ-0.83、-1.50、-1.98、-2.83、-3.27、-3.07及び-3.07、増量例でそれぞれ-0.83、-1.21、-1.49、-1.55、-2.04、-1.87及び-2.32であった。また皮膚そう痒症群の非増量例でそれぞれ-2.50、-2.90、-2.60、-3.57、-3.26、-4.11及び-3.88、増量例でそれぞれ-1.11、-1.63、-1.95、-1.84、-2.09、-2.76及び-3.19であった。いずれの疾患群においても、非増量例及び増量例ともに経時的な痒みスコアの改善の維持が認められた。

なお、非増量例と増量例別の投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後の治験責任（分担）医師の評価した各痒みスコア（日中の症状、夜間の症状、日中又は夜間の症状のうち程度の高い方）でも、いずれの疾患群においても、非増量例及び増量例ともに経時的な痒みスコアの改善の維持が認められた[付録2.7.3: 9]～[付録2.7.3: 14]。

2) 増量した患者での増量時点別の解析

増量時点別の治験責任（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）を[付録2.7.3: 15]に、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）の合計の増量前値からの変化量（FAS）を[付録2.7.3: 16]に示す。

湿疹・皮膚炎群では、4週時、6週時及び8週時に、それぞれ32例、9例及び6例が増量し、合計47/65例がデスロラタジン10 mg に増量した。皮膚そう痒症群では、4週時、6週時及び8週時に、それぞれ14例、2例及び3例が増量し、合計19/29例が増量した。

増量した患者において、増量直後の痒みスコア（日中の症状及び夜間の症状）の合計は増量前値より数値的に低下した。

Confidential

表 2.7.3: 34　非増量例における投与 3 日、1 週、2 週、4 週、6 週、8 週及び 12 週後の各時点の治験責任（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）

Visit	N	Mean (SD) at Baseline	Mean (SD) at post Baseline	Change from Baseline		
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI)[†]	p-value
All Subjects						
Day 3	28	4.75 (1.04)	3.32 (1.70)	-1.43 (1.62)	-1.94 (-2.60, -1.28)	<0.001
Week 1	28	4.75 (1.04)	2.75 (1.78)	-2.00 (1.63)	-2.43 (-3.13, -1.73)	<0.001
Week 2	26	4.69 (1.05)	2.35 (1.70)	-2.35 (1.67)	-2.39 (-3.23, -1.56)	<0.001
Week 4	25	4.64 (1.04)	1.36 (1.32)	-3.28 (1.49)	-3.32 (-4.08, -2.57)	<0.001
Week 6	23	4.57 (1.04)	1.17 (1.11)	-3.39 (1.03)	-3.26 (-3.91, -2.62)	<0.001
Week 8	22	4.55 (1.06)	1.00 (0.98)	-3.55 (1.41)	-3.76 (-4.53, -2.99)	<0.001
Week 12	22	4.55 (1.06)	1.05 (1.09)	-3.50 (1.34)	-3.61 (-4.35, -2.87)	<0.001
Eczema/Dermatitis						
Day 3	18	4.61 (0.85)	3.78 (1.40)	-0.83 (1.34)	-0.83 (-1.53, -0.14)	0.020
Week 1	18	4.61 (0.85)	3.11 (1.71)	-1.50 (1.54)	-1.50 (-2.23, -0.77)	<0.001
Week 2	16	4.50 (0.82)	2.31 (1.35)	-2.19 (1.17)	-1.98 (-2.88, -1.09)	<0.001
Week 4	16	4.50 (0.82)	1.50 (1.46)	-3.00 (1.46)	-2.83 (-3.62, -2.04)	<0.001
Week 6	15	4.47 (0.83)	1.00 (1.00)	-3.47 (1.13)	-3.27 (-3.94, -2.61)	<0.001
Week 8	14	4.43 (0.85)	1.14 (1.03)	-3.29 (1.33)	-3.07 (-3.88, -2.26)	<0.001
Week 12	14	4.43 (0.85)	1.21 (1.05)	-3.21 (1.05)	-3.07 (-3.85, -2.28)	<0.001
Dermal Pruritus						
Day 3	10	5.00 (1.33)	2.50 (1.96)	-2.50 (1.58)	-2.50 (-3.43, -1.57)	<0.001
Week 1	10	5.00 (1.33)	2.10 (1.79)	-2.90 (1.45)	-2.90 (-3.88, -1.92)	<0.001
Week 2	10	5.00 (1.33)	2.40 (2.22)	-2.60 (2.32)	-2.60 (-3.77, -1.43)	<0.001
Week 4	9	4.89 (1.36)	1.11 (1.05)	-3.78 (1.48)	-3.57 (-4.63, -2.51)	<0.001
Week 6	8	4.75 (1.39)	1.50 (1.31)	-3.25 (0.89)	-3.26 (-4.17, -2.35)	<0.001
Week 8	8	4.75 (1.39)	0.75 (0.89)	-4.00 (1.51)	-4.11 (-5.19, -3.02)	<0.001
Week 12	8	4.75 (1.39)	0.75 (1.16)	-4.00 (1.69)	-3.88 (-4.92, -2.85)	<0.001

[†] 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.

C Confidential

表 2.7.3: 35　増量例における投与 3 日、1 週、2 週、4 週、6 週、8 週及び 12 週後の各時点の治験責任（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）

Visit	N	Mean (SD) at Baseline	Mean (SD) at post Baseline	Change from Baseline		
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	p-value
All Subjects						
Day 3	66	4.91 (1.31)	4.00 (1.08)	-0.91 (1.33)	-1.01 (-1.44, -0.58)	<0.001
Week 1	66	4.91 (1.31)	3.58 (1.16)	-1.33 (1.45)	-1.49 (-1.96, -1.03)	<0.001
Week 2	66	4.91 (1.31)	3.29 (1.25)	-1.62 (1.44)	-1.79 (-2.26, -1.33)	<0.001
Week 4	66	4.91 (1.31)	3.27 (1.39)	-1.64 (1.46)	-1.75 (-2.22, -1.27)	<0.001
Week 6	65	4.89 (1.31)	2.86 (1.30)	-2.03 (1.49)	-2.07 (-2.56, -1.58)	<0.001
Week 8	64	4.92 (1.30)	2.80 (1.34)	-2.13 (1.62)	-2.47 (-2.99, -1.94)	<0.001
Week 12	61	4.90 (1.33)	2.31 (1.29)	-2.59 (1.52)	-2.90 (-3.39, -2.41)	<0.001
Eczema/Dermatitis						
Day 3	47	4.81 (1.19)	3.98 (1.05)	-0.83 (1.11)	-0.83 (-1.22, -0.44)	<0.001
Week 1	47	4.81 (1.19)	3.60 (1.10)	-1.21 (1.21)	-1.21 (-1.63, -0.79)	<0.001
Week 2	47	4.81 (1.19)	3.32 (1.24)	-1.49 (1.33)	-1.49 (-1.91, -1.07)	<0.001
Week 4	47	4.81 (1.19)	3.26 (1.44)	-1.55 (1.44)	-1.55 (-1.98, -1.13)	<0.001
Week 6	47	4.81 (1.19)	2.77 (1.18)	-2.04 (1.35)	-2.04 (-2.48, -1.60)	<0.001
Week 8	47	4.81 (1.19)	2.94 (1.37)	-1.87 (1.39)	-1.87 (-2.33, -1.41)	<0.001
Week 12	44	4.77 (1.22)	2.45 (1.30)	-2.32 (1.31)	-2.32 (-2.76, -1.89)	<0.001
Dermal Pruritus						
Day 3	19	5.16 (1.57)	4.05 (1.18)	-1.11 (1.79)	-1.11 (-1.72, -0.49)	<0.001
Week 1	19	5.16 (1.57)	3.53 (1.35)	-1.63 (1.92)	-1.63 (-2.30, -0.97)	<0.001
Week 2	19	5.16 (1.57)	3.21 (1.32)	-1.95 (1.68)	-1.95 (-2.61, -1.29)	<0.001
Week 4	19	5.16 (1.57)	3.32 (1.29)	-1.84 (1.54)	-1.84 (-2.52, -1.17)	<0.001
Week 6	18	5.11 (1.60)	3.11 (1.57)	-2.00 (1.85)	-2.09 (-2.79, -1.39)	<0.001
Week 8	17	5.24 (1.56)	2.41 (1.18)	-2.82 (2.01)	-2.76 (-3.51, -2.01)	<0.001
Week 12	17	5.24 (1.56)	1.94 (1.20)	-3.29 (1.83)	-3.19 (-3.89, -2.48)	<0.001

† 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.

Confidential

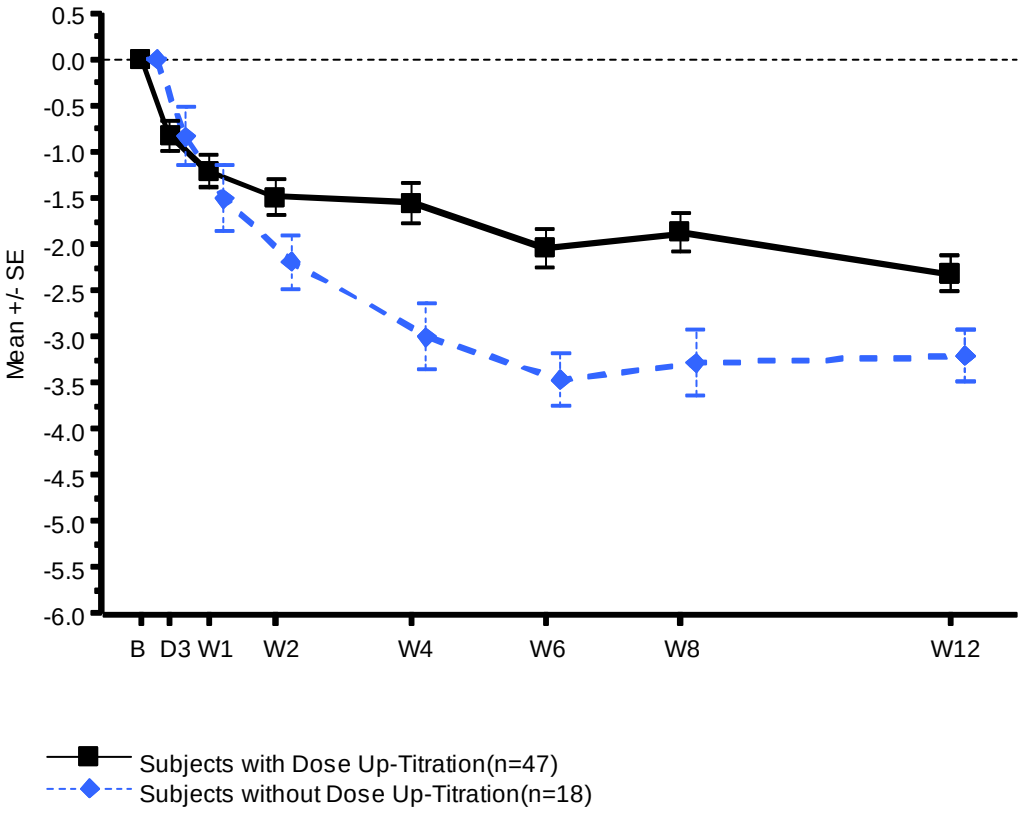


図 2.7.3: 3　　湿疹・皮膚炎群における非増量例と増量例別の治験責任（分担）医師の評価した痒みスコア（日中の症状及び夜間の症状）の合計のベースラインからの変化量（Mean ± SE）の推移（FAS）（P202 試験：湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症）

Confidential

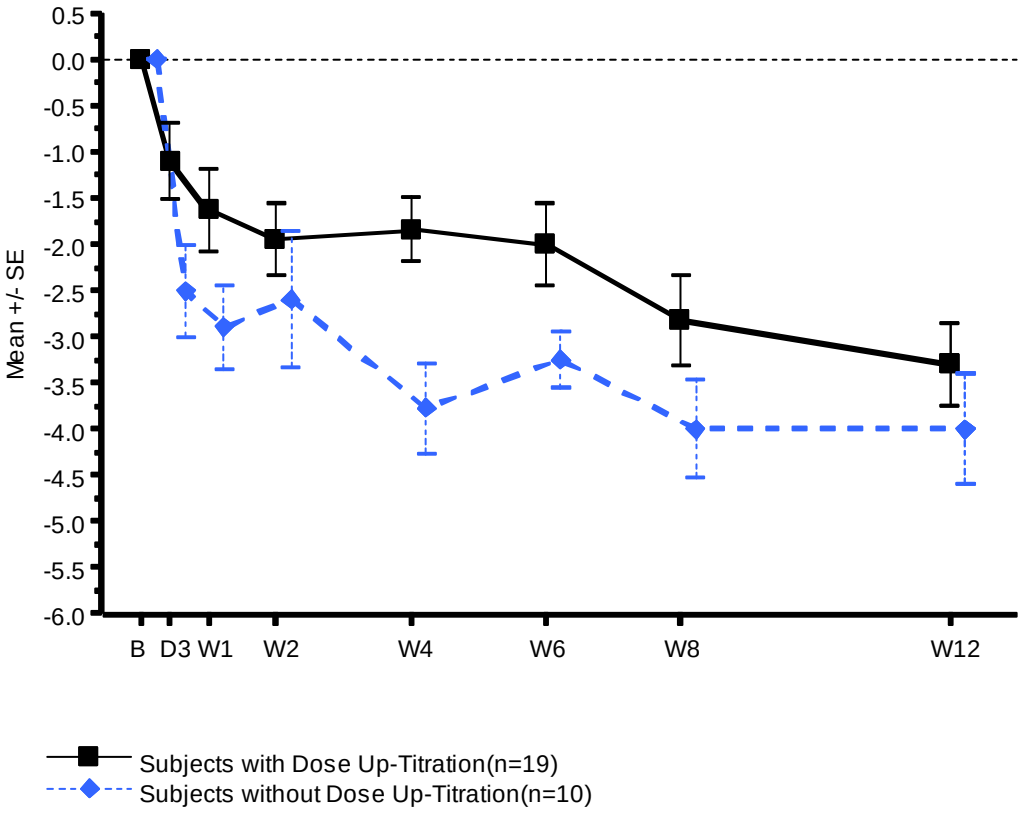


図 2.7.3: 4　　皮膚そう痒症群における非増量例と増量例別の治験責任（分担）医師の評価した痒みスコア（日中の症状及び夜間の症状）の合計のベースラインからの変化量（Mean ± SE）の推移（FAS）（P202 試験：湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症）

2.7.3.3.2.2.3.4　投与2週、4週及び12週後の皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）

16歳以上の患者を対象として実施した投与2週、4週及び12週後の皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）の総合得点のベースラインからの変化量（FAS）を[付録2.7.3: 21]に示す。また、DLQIの下位尺度得点（症状・感情、日常活動、レジャー、仕事・学校、人間関係及び治療）のベースラインからの変化量（FAS）を[付録2.7.3: 22]～[付録2.7.3: 27]に示す。

投与2週、4週及び12週後の総合得点のベースラインからの変化量（LS Mean）は、湿疹・皮膚炎群ではそれぞれ-2.33、-2.29及び-3.30、皮膚そう痒症群ではそれぞれ-3.88、-4.11及び-4.68であり、いずれの疾患群においても、皮膚の状態について、経時的な改善傾向が示された。

また、すべての下位尺度得点（症状・感情、日常活動、レジャー、仕事・学校、人間関係及び治療）で、投与2週時点で改善が認められ、その後12週まで改善が維持された。

Confidential

2.7.3.3.2.3　アレルギー性鼻炎に対する有効性

デスロラタジンのアレルギー性鼻炎に対する有効性は、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験）及び季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P204試験）で評価した。

2.7.3.3.2.3.1　通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験）

2.7.3.3.2.3.1.1　主要評価項目

2.7.3.3.2.3.1.1.1　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

主要有効性評価項目である、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）を[表2.7.3: 36]に示す。

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（LS Mean）は、デスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-1.94、-1.96及び-1.87であった。デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群のプラセボ群との差（95%信頼区間）は、それぞれ-0.08（-0.48, 0.32）及び-0.09（-0.49, 0.31）であり、プラセボ群との間に有意な差は認められなかった（p=0.707、p=0.661）。

表 2.7.3: 36　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

C Confidential

2.7.3.3.2.3.1.2　副次評価項目

2.7.3.3.2.3.1.2.1　投与3日及び1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

投与3日及び1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）を[表2.7.3: 37]に示す。また、当該評価項目のベースラインからの変化量の推移（FAS）を[図2.7.3: 5]に示す。

投与3日後の治験責任（分担）医師の評価した4鼻症状スコアの合計のベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-1.11、-1.12及び-0.63であり、プラセボ群とデスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群の間に有意差が認められた（p=0.013、p=0.010）。しかしながら、投与1週後では、デスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-1.39、-1.39及び-1.48となり、プラセボ群とデスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群の間に有意差は認められなかった（p=0.685、p=0.569）。

表 2.7.3: 37　投与 3 日及び 1 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（FAS）

（P200 試験：通年性アレルギー性鼻炎）

Treatment	N	Mean (SD)			TNSS Change from Baseline			
					Day 3		Week 1	
		Baseline	Day 3	Week 1	Mean (SD)	LS Mean (95% CI)[†]	Mean (SD)	LS Mean (95% CI)[†]
DL 10 mg	203	7.34 (1.90)	6.21 (2.04)	5.91 (2.29)	-1.14 (2.02)	-1.11 (-1.37,-0.85)	-1.44 (2.28)	-1.39 (-1.69,-1.10)
DL 5 mg	202	7.32 (1.78)	6.17 (2.23)	5.93 (2.28)	-1.15 (2.05)	-1.12 (-1.38,-0.86)	-1.40 (2.41)	-1.39 (-1.68,-1.09)
Placebo	201	7.19 (1.85)	6.59 (1.99)	5.76 (2.23)	-0.61 (2.03)	-0.63 (-0.89,-0.37)	-1.44 (2.32)	-1.48 (-1.78,-1.18)

Estimated Difference	Difference in LS Means (95% CI)	p-value	Difference in LS Means (95% CI)	p-value
DL 10 mg vs. Placebo	-0.46 (-0.82,-0.10)	0.013	0.09 (-0.33,0.50)	0.685
DL 5 mg vs. Placebo	-0.48 (-0.84,-0.11)	0.010	0.12 (-0.29,0.53)	0.569

[†]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

C Confidential

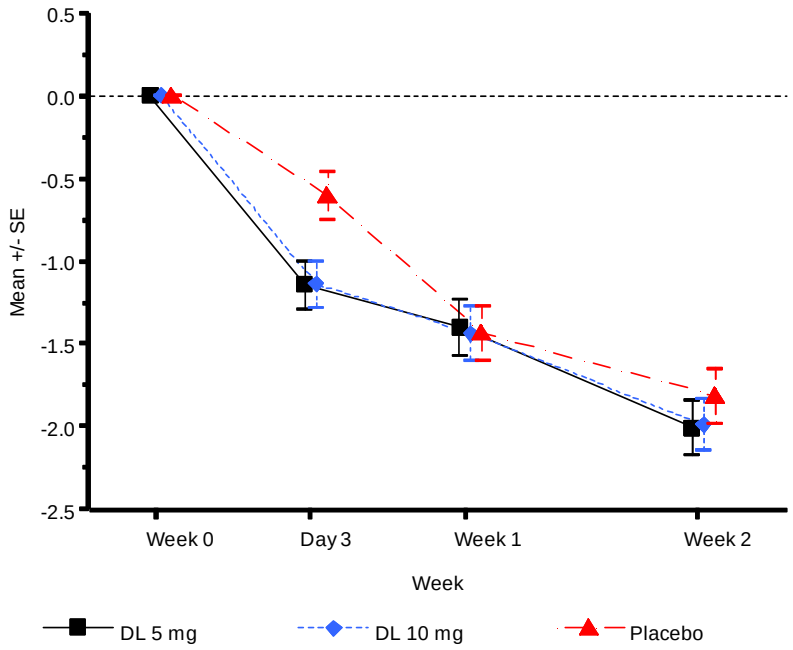


図 2.7.3: 5　　治験責任（分担）医師の評価した 4 鼻症状スコア合計のベースラインからの変化量（Mean ± SE）の推移（FAS）（P200 試験：通年性アレルギー性鼻炎）

Confidential

2.7.3.3.2.3.1.2.2　投与3日、1週及び2週後の治験責任（分担）医師の評価した各スコア

1)　各鼻症状スコア

投与3日、1週及び2週後の治験責任（分担）医師の評価した各鼻症状スコア（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）のベースラインからの変化量（FAS）を[表2.7.3: 38]に示す。

(1)　くしゃみ発作スコア

投与3日後の治験責任（分担）医師の評価したくしゃみ発作スコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.29、-0.21及び-0.13であった。同様に、投与1週後ではそれぞれ-0.36、-0.27及び-0.38であり、投与2週後ではそれぞれ-0.51、-0.44及び-0.40であった。投与3日後のデスロラタジン10 mg 群のみプラセボ群と比べて有意に低下した（p=0.005）。

(2)　鼻汁スコア

投与3日後の治験責任（分担）医師の評価した鼻汁スコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.32、-0.37及び-0.24であった。同様に、投与1週後ではそれぞれ-0.38、-0.39及び-0.44であり、投与2週後ではそれぞれ-0.53、-0.57及び-0.56であった。投与3日後のデスロラタジン5 mg 群のみプラセボ群と比べて有意に低下した（p=0.039）。

(3)　鼻閉スコア

投与3日後の治験責任（分担）医師の評価した鼻閉スコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.17、-0.22及び-0.13であった。同様に、投与1週後ではそれぞれ-0.22、-0.28及び-0.32であり、投与2週後ではそれぞれ-0.33、-0.33及び-0.37であった。いずれの時点でも、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群の変化量はプラセボ群と同程度であった。

(4)　鼻内そう痒感スコア

投与3日後の治験責任（分担）医師の評価した鼻内そう痒感スコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.33、-0.32及び-0.15であった。同様に、投与1週後ではそれぞれ-0.44、-0.44及び-0.35であり、投与2週後ではそれぞれ-0.58、-0.63及び-0.52であった。投与3日後のデスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群のみプラセボ群と比べて有意に低下した（p=0.009、p=0.010）。

Confidential

表 2.7.3: 38　投与 3 日、1 週及び 2 週後の治験責任（分担）医師の評価した各鼻症状スコア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	Mean(SD)				Each Nasal Symptom Score Change from Baseline					
						Day 3		Week 1		Week 2	
		Baseline	Day 3	Week 1	Week 2	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†
Sneezing											
DL 10 mg	203	1.64(0.72)	1.35(0.70)	1.28(0.66)	1.14(0.61)	-0.29(0.67)	-0.29(-0.38,-0.20)	-0.36(0.75)	-0.36(-0.45,-0.27)	-0.51(0.69)	-0.51(-0.59,-0.42)
DL 5 mg	202	1.61(0.70)	1.41(0.70)	1.37(0.70)	1.19(0.64)	-0.20(0.75)	-0.21(-0.30,-0.13)	-0.25(0.78)	-0.27(-0.36,-0.17)	-0.42(0.74)	-0.44(-0.52,-0.35)
Placebo	201	1.67(0.70)	1.53(0.66)	1.27(0.68)	1.24(0.66)	-0.14(0.65)	-0.13(-0.21,-0.04)	-0.40(0.76)	-0.38(-0.47,-0.29)	-0.43(0.73)	-0.40(-0.49,-0.32)
Rhinorrhea											
DL 10 mg	203	2.13(0.67)	1.82(0.75)	1.75(0.75)	1.60(0.74)	-0.32(0.73)	-0.32(-0.41,-0.22)	-0.38(0.83)	-0.38(-0.48,-0.28)	-0.53(0.83)	-0.53(-0.63,-0.43)
DL 5 mg	202	2.16(0.66)	1.77(0.74)	1.75(0.77)	1.56(0.76)	-0.39(0.66)	-0.37(-0.47,-0.28)	-0.41(0.77)	-0.39(-0.49,-0.29)	-0.60(0.73)	-0.57(-0.67,-0.47)
Placebo	201	2.08(0.64)	1.87(0.73)	1.67(0.74)	1.55(0.75)	-0.22(0.74)	-0.24(-0.33,-0.15)	-0.41(0.78)	-0.44(-0.54,-0.34)	-0.54(0.83)	-0.56(-0.66,-0.46)
Nasal congestion											
DL 10 mg	203	1.76(0.65)	1.59(0.71)	1.53(0.75)	1.42(0.76)	-0.18(0.68)	-0.17(-0.26,-0.09)	-0.23(0.70)	-0.22(-0.32,-0.13)	-0.34(0.75)	-0.33(-0.43,-0.23)
DL 5 mg	202	1.78(0.72)	1.55(0.77)	1.49(0.82)	1.43(0.83)	-0.23(0.68)	-0.22(-0.30,-0.13)	-0.29(0.81)	-0.28(-0.38,-0.18)	-0.34(0.78)	-0.33(-0.43,-0.23)
Placebo	201	1.73(0.65)	1.61(0.69)	1.42(0.76)	1.37(0.76)	-0.12(0.65)	-0.13(-0.22,-0.04)	-0.31(0.73)	-0.32(-0.42,-0.23)	-0.36(0.77)	-0.37(-0.47,-0.27)
Nasal itching											
DL 10 mg	203	1.81(0.76)	1.46(0.79)	1.34(0.86)	1.20(0.75)	-0.35(0.82)	-0.33(-0.43,-0.23)	-0.47(0.88)	-0.44(-0.55,-0.34)	-0.61(0.86)	-0.58(-0.68,-0.48)
DL 5 mg	202	1.77(0.73)	1.44(0.78)	1.33(0.76)	1.13(0.76)	-0.33(0.79)	-0.32(-0.42,-0.22)	-0.45(0.84)	-0.44(-0.55,-0.33)	-0.65(0.91)	-0.63(-0.74,-0.53)
Placebo	201	1.72(0.86)	1.60(0.78)	1.40(0.81)	1.23(0.77)	-0.13(0.80)	-0.15(-0.25,-0.05)	-0.32(0.88)	-0.35(-0.45,-0.24)	-0.49(0.84)	-0.52(-0.62,-0.42)

Confidential

表 2.7.3: 38　投与 3 日、1 週及び 2 週後の治験責任（分担）医師の評価した各鼻症状スコア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）（続き）

	Each Nasal Symptom Score Change from Baseline					
	Day 3		Week 1		Week 2	
Estimated Difference	Difference in LS Means(95% CI)	p-value	Difference in LS Means(95% CI)	p-value	Difference in LS Means(95% CI)	p-value
Sneezing						
DL 10 mg vs. Placebo	-0.16(-0.28,-0.05)	0.005	0.01(-0.11,0.14)	0.811	-0.10(-0.22,0.01)	0.067
DL 5 mg vs. Placebo	-0.09(-0.20,0.03)	0.146	0.11(-0.01,0.24)	0.070	-0.03(-0.15,0.08)	0.547
Rhinorrhea						
DL 10 mg vs. Placebo	-0.08(-0.20,0.05)	0.244	0.06(-0.08,0.20)	0.385	0.03(-0.10,0.17)	0.627
DL 5 mg vs. Placebo	-0.13(-0.26,-0.01)	0.039	0.05(-0.09,0.19)	0.493	-0.01(-0.15,0.13)	0.895
Nasal congestion						
DL 10 mg vs. Placebo	-0.04(-0.16,0.08)	0.500	0.10(-0.04,0.23)	0.151	0.04(-0.10,0.18)	0.557
DL 5 mg vs. Placebo	-0.09(-0.21,0.03)	0.158	0.04(-0.09,0.18)	0.542	0.04(-0.09,0.18)	0.535
Nasal itching						
DL 10 mg vs. Placebo	-0.18(-0.32,-0.05)	0.009	-0.10(-0.24,0.05)	0.192	-0.06(-0.20,0.08)	0.403
DL 5 mg vs. Placebo	-0.18(-0.31,-0.04)	0.010	-0.09(-0.24,0.05)	0.203	-0.11(-0.25,0.03)	0.119

[†]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

Confidential

2)　各鼻所見スコア

投与3日、1週及び2週後の治験責任（分担）医師の評価した各鼻所見スコア（下鼻甲介粘膜の腫脹、下鼻甲介粘膜の色調、水様性分泌量）のベースラインからの変化量（FAS）を[表2.7.3: 39]に示す。

(1)　下鼻甲介粘膜の腫脹スコア

投与3日後の治験責任（分担）医師の評価した下鼻甲介粘膜の腫脹スコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.17、-0.23及び-0.13であった。同様に、投与1週後ではそれぞれ-0.31、-0.35及び-0.34であり、投与2週後ではそれぞれ-0.34、-0.38及び-0.32であった。いずれの時点でも、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群の変化量は、プラセボ群と同程度であった。

(2)　下鼻甲介粘膜の色調スコア

投与3日後の治験責任（分担）医師の評価した下鼻甲介粘膜の色調スコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.26、-0.27及び-0.26であった。同様に、投与1週後ではそれぞれ-0.38、-0.35及び-0.40であり、投与2週後ではそれぞれ-0.48、-0.48及び-0.45であった。いずれの時点でも、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群の変化量は、プラセボ群と同程度であった。

(3)　水様性分泌量スコア

投与3日後の治験責任（分担）医師の評価した水様性分泌量スコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.24、-0.23及び-0.18であった。同様に、投与1週後ではそれぞれ-0.36、-0.33及び-0.41であり、投与2週後ではそれぞれ-0.38、-0.41及び-0.44であった。いずれの時点でも、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群の変化量は、プラセボ群と同程度であった。

Confidential

表 2.7.3: 39　投与 3 日、1 週及び 2 週後の治験責任（分担）医師の評価した各鼻所見スコア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	Mean(SD)				Nasal Finding Score Change from Baseline					
						Day 3		Week 1		Week 2	
		Baseline	Day 3	Week 1	Week 2	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†
Swelling of Inferior Nasal Concha Mucosa											
DL 10 mg	203	1.98(0.72)	1.80(0.70)	1.66(0.78)	1.62(0.81)	-0.18(0.68)	-0.17(-0.26,-0.08)	-0.32(0.69)	-0.31(-0.40,-0.21)	-0.36(0.71)	-0.34(-0.44,-0.24)
DL 5 mg	202	1.98(0.64)	1.73(0.70)	1.62(0.78)	1.58(0.78)	-0.25(0.70)	-0.23(-0.32,-0.14)	-0.37(0.71)	-0.35(-0.44,-0.25)	-0.39(0.74)	-0.38(-0.48,-0.28)
Placebo	201	1.88(0.76)	1.78(0.75)	1.57(0.77)	1.60(0.80)	-0.11(0.71)	-0.13(-0.22,-0.05)	-0.31(0.78)	-0.34(-0.43,-0.24)	-0.28(0.82)	-0.32(-0.41,-0.22)
Coloring Inferior Nasal Concha Mucosa											
DL 10 mg	203	2.16(0.87)	1.87(0.90)	1.74(0.95)	1.64(0.97)	-0.29(0.79)	-0.26(-0.36,-0.15)	-0.42(0.89)	-0.38(-0.49,-0.27)	-0.52(0.85)	-0.48(-0.60,-0.37)
DL 5 mg	202	2.05(0.90)	1.78(0.90)	1.71(0.94)	1.57(0.93)	-0.26(0.86)	-0.27(-0.37,-0.16)	-0.34(0.88)	-0.35(-0.47,-0.24)	-0.47(0.97)	-0.48(-0.60,-0.36)
Placebo	201	2.00(0.96)	1.77(0.91)	1.63(0.95)	1.58(0.98)	-0.23(0.81)	-0.26(-0.36,-0.15)	-0.36(0.91)	-0.40(-0.51,-0.28)	-0.42(0.96)	-0.45(-0.57,-0.33)
Nasal Discharge Production											
DL 10 mg	203	1.50(0.80)	1.28(0.78)	1.15(0.74)	1.12(0.79)	-0.21(0.75)	-0.24(-0.32,-0.15)	-0.34(0.75)	-0.36(-0.45,-0.26)	-0.36(0.76)	-0.38(-0.48,-0.29)
DL 5 mg	202	1.61(0.74)	1.34(0.68)	1.24(0.72)	1.16(0.76)	-0.27(0.76)	-0.23(-0.32,-0.14)	-0.37(0.75)	-0.33(-0.42,-0.24)	-0.45(0.71)	-0.41(-0.51,-0.32)
Placebo	201	1.48(0.78)	1.33(0.70)	1.10(0.76)	1.07(0.81)	-0.16(0.65)	-0.18(-0.27,-0.09)	-0.38(0.75)	-0.41(-0.50,-0.31)	-0.42(0.76)	-0.44(-0.54,-0.35)

Confidential

表 2.7.3: 39　投与 3 日、1 週及び 2 週後の治験責任（分担）医師の評価した各鼻所見スコア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）（続き）

	Nasal Finding Score Change from Baseline					
	Day 3		Week 1		Week 2	
Estimated Difference	Difference in LS Means(95% CI)	p-value	Difference in LS Means(95% CI)	p-value	Difference in LS Means(95% CI)	p-value
Swelling of Inferior Nasal Concha Mucosa						
DL 10 mg vs. Placebo	-0.03(-0.15,0.09)	0.587	0.03(-0.10,0.16)	0.620	-0.03(-0.16,0.11)	0.714
DL 5 mg vs. Placebo	-0.09(-0.21,0.03)	0.126	-0.01(-0.14,0.12)	0.861	-0.06(-0.20,0.07)	0.376
Coloring Inferior Nasal Concha Mucosa						
DL 10 mg vs. Placebo	0.00(-0.14,0.14)	0.980	0.02(-0.14,0.17)	0.848	-0.03(-0.19,0.13)	0.708
DL 5 mg vs. Placebo	-0.01(-0.15,0.13)	0.899	0.04(-0.11,0.20)	0.583	-0.03(-0.19,0.13)	0.725
Nasal Discharge Production						
DL 10 mg vs. Placebo	-0.06(-0.18,0.06)	0.359	0.05(-0.07,0.17)	0.430	0.06(-0.07,0.19)	0.373
DL 5 mg vs. Placebo	-0.05(-0.17,0.07)	0.422	0.08(-0.05,0.20)	0.214	0.03(-0.10,0.16)	0.680

[†]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

Confidential

3)　眼症状（そう痒感）スコア

投与3日、1週及び2週後の治験責任（分担）医師の評価した眼症状（そう痒感）スコアのベースラインからの変化量（FAS）を[表2.7.3: 40]に示す。

投与3日後の治験責任（分担）医師の評価した眼症状（そう痒感）スコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.24、-0.17及び-0.13であった。同様に、投与1週後ではそれぞれ-0.35、-0.28及び-0.26であり、投与2週後ではそれぞれ-0.44、-0.38及び-0.37であった。いずれの時点でも、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群の変化量は、プラセボ群と同程度であった。

C Confidential

表 2.7.3: 40　投与 3 日、1 週及び 2 週後の治験責任（分担）医師の評価した眼症状（そう痒感）スコア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	Mean(SD)				Eye(itching) Symptom Score Change from Baseline					
						Day 3		Week 1		Week 2	
		Baseline	Day 3	Week 1	Week 2	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†
DL 10 mg	203	1.19(0.93)	0.95(0.86)	0.84(0.84)	0.75(0.80)	-0.25(0.71)	-0.24(-0.34,-0.15)	-0.35(0.76)	-0.35(-0.44,-0.25)	-0.45(0.77)	-0.44(-0.54,-0.34)
DL 5 mg	202	1.22(0.89)	1.04(0.81)	0.93(0.83)	0.82(0.80)	-0.19(0.76)	-0.17(-0.27,-0.08)	-0.30(0.76)	-0.28(-0.38,-0.18)	-0.40(0.84)	-0.38(-0.48,-0.28)
Placebo	201	1.14(0.91)	1.03(0.88)	0.91(0.86)	0.80(0.81)	-0.12(0.74)	-0.13(-0.22,-0.04)	-0.24(0.83)	-0.26(-0.36,-0.16)	-0.35(0.79)	-0.37(-0.46,-0.27)

Estimated Difference	Difference in LS Means (95% CI)	p-value	Difference in LS Means (95% CI)	p-value	Difference in LS Means (95% CI)	p-value
DL 10 mg vs. Placebo	-0.11 (-0.24,0.01)	0.077	-0.09 (-0.22,0.04)	0.182	-0.07 (-0.20,0.06)	0.260
DL 5 mg vs. Placebo	-0.04 (-0.17,0.08)	0.510	-0.02 (-0.15,0.11)	0.770	-0.01 (-0.14,0.12)	0.849

†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

Confidential

4)　日常生活の支障度スコア

投与3日、1週及び2週後の治験責任（分担）医師の評価した日常生活の支障度スコアのベースラインからの変化量（FAS）を[表2.7.3: 41]に示す。

投与3日後の治験責任（分担）医師の評価した日常生活の支障度スコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.19、-0.18及び-0.07であった。同様に、投与1週後ではそれぞれ-0.21、-0.22及び-0.20であり、投与2週後ではそれぞれ-0.29、-0.25及び-0.27であった。投与3日後のデスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群のみプラセボ群と比べて有意に低下した（p=0.024、p=0.045）。

Confidential

表 2.7.3: 41　投与 3 日、1 週及び 2 週後の治験責任（分担）医師の評価した日常生活の支障度スコア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	Mean(SD)				Interference with Daily Activities Score Change from Baseline					
						Day 3		Week 1		Week 2	
		Baseline	Day 3	Week 1	Week 2	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)[†]	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)[†]	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)[†]
DL 10 mg	203	1.51(0.61)	1.28(0.57)	1.26(0.65)	1.16(0.65)	-0.24(0.58)	-0.19(-0.27,-0.12)	-0.25(0.68)	-0.21(-0.29,-0.12)	-0.35(0.69)	-0.29(-0.38,-0.20)
DL 5 mg	202	1.42(0.60)	1.25(0.61)	1.21(0.63)	1.17(0.60)	-0.18(0.63)	-0.18(-0.26,-0.10)	-0.21(0.69)	-0.22(-0.30,-0.13)	-0.25(0.73)	-0.25(-0.34,-0.16)
Placebo	201	1.37(0.59)	1.33(0.60)	1.21(0.61)	1.14(0.62)	-0.04(0.62)	-0.07(-0.15,0.00)	-0.16(0.64)	-0.20(-0.28,-0.11)	-0.23(0.71)	-0.27(-0.36,-0.19)

Estimated Difference	Day 3		Week 1		Week 2	
	Difference in LS Means (95% CI)	p-value	Difference in LS Means (95% CI)	p-value	Difference in LS Means (95% CI)	p-value
DL 10 mg vs. Placebo	-0.12 (-0.22,-0.02)	0.024	-0.01 (-0.12,0.10)	0.853	-0.02 (-0.13,0.10)	0.782
DL 5 mg vs. Placebo	-0.11 (-0.21,-0.00)	0.045	-0.02 (-0.13,0.09)	0.721	0.02 (-0.09,0.14)	0.705

[†]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

Confidential

2.7.3.3.2.3.1.2.3　投与3日、1週及び2週後の治験責任（分担）医師の評価した全般改善度

投与3日、1週及び2週後の治験責任（分担）医師の評価した全般改善度（FAS）を[表2.7.3: 42]に示す。

投与3日後の治験責任（分担）医師の評価した全般改善度［中等度改善以上の割合（%)］は、デスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ30.3%、33.7%及び26.5%であった。同様に、投与1週後ではそれぞれ40.9%、36.0%及び45.3%であり、投与2週後ではそれぞれ45.8%、48.0%及び52.7%であった。いずれの時点でも、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群の改善率はプラセボ群と同程度であった。

表 2.7.3: 42　投与 3 日、1 週及び 2 週後の治験責任（分担）医師の評価した全般改善度（FAS）（P200 試験：通年性アレルギー性鼻炎）

Treatment	Score	Day 3 n (%)	Week 1 n (%)	Week 2 n (%)
DL 10 mg	1:Remarkably improved	8 (4.0)	11 (5.4)	20 (9.9)
	2:Moderately improved	53 (26.4)	72 (35.5)	73 (36.0)
	3:Slightly improved	40 (19.9)	47 (23.2)	53 (26.1)
	4:Unchanged	83 (41.3)	59 (29.1)	46 (22.7)
	5:Aggravated	17 (8.5)	14 (6.9)	11 (5.4)
	9:Unevaluable	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate and more improvement	61 (30.3)	83 (40.9)	93 (45.8)
	Less than moderate	140 (69.7)	120 (59.1)	110 (54.2)
	Total	201	203	203
DL 5 mg	1:Remarkably improved	5 (2.5)	12 (6.0)	17 (8.5)
	2:Moderately improved	62 (31.2)	60 (30.0)	79 (39.5)
	3:Slightly improved	40 (20.1)	43 (21.5)	35 (17.5)
	4:Unchanged	70 (35.2)	64 (32.0)	56 (28.0)
	5:Aggravated	22 (11.1)	21 (10.5)	13 (6.5)
	9:Unevaluable	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate and more improvement	67 (33.7)	72 (36.0)	96 (48.0)
	Less than moderate	132 (66.3)	128 (64.0)	104 (52.0)
	Total	199	200	200
Placebo	1:Remarkably improved	5 (2.5)	12 (6.0)	24 (11.9)
	2:Moderately improved	48 (24.0)	79 (39.3)	82 (40.8)
	3:Slightly improved	37 (18.5)	36 (17.9)	33 (16.4)
	4:Unchanged	83 (41.5)	50 (24.9)	49 (24.4)
	5:Aggravated	27 (13.5)	24 (11.9)	13 (6.5)
	9:Unevaluable	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate and more improvement	53 (26.5)	91 (45.3)	106 (52.7)
	Less than moderate	147 (73.5)	110 (54.7)	95 (47.3)
	Total	200	201	201

C Confidential

表 2.7.3: 42　投与 3 日、1 週及び 2 週後の治験責任（分担）医師の評価した全般改善度（FAS）（P200 試験：通年性アレルギー性鼻炎）（続き）

		Day 3	Week 1	Week 2
Treatment vs. Placebo				
[DL 10 mg/Placebo]Odds ratio†	Point estimate	1.192	0.828	0.755
	95% CI	(0.770, 1.847)	(0.557, 1.230)	(0.510, 1.116)
	p-Value	0.431	0.349	0.159
[DL 5 mg/Placebo]Odds ratio†	Point estimate	1.407	0.675	0.826
	95% CI	(0.912, 2.169)	(0.452, 1.009)	(0.558, 1.223)
	p-Value	0.123	0.055	0.340

†Based on logistic model with global improvement rate as response variable and treatment, age strata, and severity as factors.
CI = Confidence Interval.
Missing value handling approach: last observation carried forward method (LOCF).
DL: Desloratadine

2.7.3.3.2.3.1.2.4　投与3日、1週及び2週後の患者日記の各スコア

1)　4鼻症状スコア合計

投与3日、1週（投与7日）及び2週（投与13日）後の患者日記の4鼻症状スコア合計のベースラインからの変化量（FAS）を[表2.7.3: 43]に示す。

投与3日後の患者日記の4鼻症状スコア合計のベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-1.13、-0.95及び-0.81であった。同様に、投与1週（投与7日）後ではそれぞれ-1.42、-1.31及び-1.27であり、投与2週（投与13日）後ではそれぞれ-1.57、-1.51及び-1.56であった。いずれの時点でも、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群の変化量はプラセボ群と同程度であった。

Confidential

表 2.7.3: 43　投与 3 日、1 週（投与 7 日）及び 2 週（投与 13 日）後の患者日記の 4 鼻症状スコア合計のベースラインからの変化量（FAS）
（P200 試験：通年性アレルギー性鼻炎）

Treatment	N	Mean(SD)				TNSS Change from Baseline					
						Day 3		Week 1 (Day 7)		Week 2 (Day 13)	
		Baseline	Day 3	Week 1 (Day 7)	Week 2 (Day 13)	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†
DL 10 mg	203	6.98(2.26)	5.83(2.34)	5.53(2.39)	5.43(2.42)	-1.15(2.23)	-1.13(-1.42,-0.84)	-1.45(2.43)	-1.42(-1.73,-1.12)	-1.60(2.69)	-1.57(-1.91,-1.23)
DL 5 mg	202	6.80(2.28)	5.92(2.46)	5.56(2.42)	5.29(2.53)	-0.90(2.19)	-0.95(-1.25,-0.66)	-1.24(2.32)	-1.31(-1.61,-1.00)	-1.53(2.51)	-1.51(-1.86,-1.16)
Placebo	201	6.99(2.28)	6.14(2.40)	5.68(2.42)	5.47(2.79)	-0.85(2.37)	-0.81(-1.10,-0.52)	-1.31(2.45)	-1.27(-1.57,-0.97)	-1.59(2.57)	-1.56(-1.91,-1.21)

Estimated Difference	Day 3		Week 1 (Day 7)		Week 2 (Day 13)	
	Difference in LS Means (95% CI)	p-value	Difference in LS Means (95% CI)	p-value	Difference in LS Means (95% CI)	p-value
DL 10 mg vs. Placebo	-0.32 (-0.71,0.08)	0.120	-0.15 (-0.57,0.26)	0.467	-0.01 (-0.49,0.46)	0.955
DL 5 mg vs. Placebo	-0.14 (-0.54,0.26)	0.485	-0.04 (-0.45,0.38)	0.855	0.04 (-0.43,0.52)	0.854

†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

Confidential

2)　各鼻症状スコア

投与3日、1週（投与7日）及び2週（投与13日）後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）のベースラインからの変化量（FAS）を[表2.7.3: 44]に示す。

(1)　くしゃみ発作スコア

投与3日後の患者日記のくしゃみ発作スコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.32、-0.27及び-0.23であった。同様に、投与1週（投与7日）後ではそれぞれ-0.40、-0.38及び-0.30であり、投与2週（投与13日）後ではそれぞれ-0.45、-0.43及び-0.33であった。いずれの時点でも、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群の変化量はプラセボ群と同程度であった。

(2)　鼻汁スコア

投与3日後の患者日記の鼻汁スコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.29、-0.20及び-0.17であった。同様に、投与1週（投与7日）後ではそれぞれ-0.36、-0.29及び-0.34であり、投与2週（投与13日）後ではそれぞれ-0.38、-0.33及び-0.45であった。いずれの時点でも、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群の変化量はプラセボ群と同程度であった。

(3)　鼻閉スコア

投与3日後の患者日記の鼻閉スコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.17、-0.18及び-0.18であった。同様に、投与1週（投与7日）後ではそれぞれ-0.24、-0.23及び-0.25であり、投与2週（投与13日）後ではそれぞれ-0.26、-0.23及び-0.32であった。いずれの時点でも、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群の変化量はプラセボ群と同程度であった。

(4)　鼻内そう痒感スコア

投与3日後の患者日記の鼻内そう痒感スコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.35、-0.29及び-0.22であった。同様に、投与1週（投与7日）後ではそれぞれ-0.42、-0.40及び-0.39であり、投与2週（投与13日）後ではそれぞれ-0.47、-0.52及び-0.44であった。いずれの時点でも、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群の変化量はプラセボ群と同程度であった。

Confidential

表 2.7.3: 44　投与 3 日、1 週（投与 7 日）及び 2 週（投与 13 日）後の患者日記の各鼻症状スコア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	Mean(SD)				Each Nasal Symptom Score Change from Baseline					
						Day 3		Week 1 (Day 7)		Week 2 (Day 13)	
		Baseline	Day 3	Week 1 (Day 7)	Week 2 (Day 13)	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†
Sneezing											
DL 10 mg	203	1.60(0.79)	1.29(0.72)	1.21(0.76)	1.17(0.73)	-0.32(0.76)	-0.32(-0.41,-0.23)	-0.40(0.84)	-0.40(-0.49,-0.30)	-0.46(0.86)	-0.45(-0.55,-0.35)
DL 5 mg	202	1.60(0.71)	1.33(0.75)	1.22(0.70)	1.16(0.74)	-0.27(0.72)	-0.27(-0.36,-0.18)	-0.38(0.72)	-0.38(-0.48,-0.29)	-0.43(0.81)	-0.43(-0.54,-0.32)
Placebo	201	1.61(0.80)	1.38(0.73)	1.31(0.70)	1.30(0.78)	-0.23(0.79)	-0.23(-0.32,-0.13)	-0.30(0.75)	-0.30(-0.39,-0.20)	-0.34(0.81)	-0.33(-0.44,-0.23)
Rhinorrhea											
DL 10 mg	203	1.97(0.78)	1.68(0.78)	1.61(0.80)	1.59(0.80)	-0.29(0.74)	-0.29(-0.39,-0.19)	-0.36(0.81)	-0.36(-0.46,-0.26)	-0.38(0.86)	-0.38(-0.50,-0.27)
DL 5 mg	202	1.95(0.77)	1.75(0.82)	1.67(0.80)	1.61(0.83)	-0.19(0.76)	-0.20(-0.30,-0.11)	-0.28(0.81)	-0.29(-0.39,-0.18)	-0.37(0.85)	-0.33(-0.45,-0.22)
Placebo	201	1.99(0.77)	1.80(0.83)	1.64(0.79)	1.54(0.86)	-0.18(0.80)	-0.17(-0.27,-0.08)	-0.35(0.84)	-0.34(-0.44,-0.23)	-0.46(0.88)	-0.45(-0.57,-0.34)
Nasal congestion											
DL 10 mg	203	1.70(0.73)	1.52(0.76)	1.45(0.79)	1.43(0.86)	-0.18(0.73)	-0.17(-0.27,-0.08)	-0.25(0.79)	-0.24(-0.34,-0.14)	-0.27(0.88)	-0.26(-0.37,-0.15)
DL 5 mg	202	1.64(0.76)	1.47(0.86)	1.42(0.82)	1.39(0.86)	-0.17(0.71)	-0.18(-0.28,-0.09)	-0.21(0.69)	-0.23(-0.33,-0.13)	-0.22(0.76)	-0.23(-0.34,-0.12)
Placebo	201	1.69(0.74)	1.50(0.81)	1.43(0.80)	1.39(0.85)	-0.19(0.75)	-0.18(-0.28,-0.09)	-0.25(0.83)	-0.25(-0.35,-0.15)	-0.32(0.78)	-0.32(-0.43,-0.20)
Nasal itching											
DL 10 mg	203	1.71(0.81)	1.35(0.85)	1.27(0.79)	1.23(0.82)	-0.36(0.85)	-0.35(-0.45,-0.25)	-0.44(0.80)	-0.42(-0.53,-0.32)	-0.49(0.90)	-0.47(-0.59,-0.36)
DL 5 mg	202	1.62(0.85)	1.36(0.82)	1.25(0.83)	1.12(0.79)	-0.27(0.76)	-0.29(-0.39,-0.19)	-0.38(0.88)	-0.40(-0.51,-0.30)	-0.51(0.92)	-0.52(-0.64,-0.40)
Placebo	201	1.71(0.85)	1.47(0.82)	1.30(0.83)	1.24(0.91)	-0.24(0.77)	-0.22(-0.33,-0.12)	-0.41(0.87)	-0.39(-0.50,-0.29)	-0.47(0.87)	-0.44(-0.56,-0.33)

Confidential

表 2.7.3: 44　投与 3 日、1 週（投与 7 日）及び 2 週（投与 13 日）後の患者日記の各鼻症状スコア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）（続き）

	Each Nasal Symptom Score Change from Baseline					
	Day 3		Week 1 (Day 7)		Week 2 (Day 13)	
	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)[†]	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)[†]	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)[†]
Estimated Difference	Difference in LS Means(95% CI)	p-value	Difference in LS Means(95% CI)	p-value	Difference in LS Means(95% CI)	p-value
Sneezing						
DL 10 mg vs. Placebo	-0.09(-0.22,0.03)	0.144	-0.10(-0.23,0.02)	0.106	-0.12(-0.26,0.02)	0.098
DL 5 mg vs. Placebo	-0.04(-0.17,0.08)	0.493	-0.09(-0.21,0.04)	0.176	-0.10(-0.24,0.04)	0.175
Rhinorrhea						
DL 10 mg vs. Placebo	-0.12(-0.25,0.02)	0.089	-0.03(-0.16,0.11)	0.713	0.07(-0.08,0.22)	0.375
DL 5 mg vs. Placebo	-0.03(-0.17,0.10)	0.653	0.05(-0.09,0.19)	0.485	0.12(-0.04,0.27)	0.130
Nasal congestion						
DL 10 mg vs. Placebo	0.01(-0.12,0.14)	0.857	0.00(-0.13,0.14)	0.945	0.05(-0.10,0.21)	0.490
DL 5 mg vs. Placebo	0.00(-0.13,0.13)	0.991	0.01(-0.12,0.15)	0.831	0.08(-0.07,0.24)	0.285
Nasal itching						
DL 10 mg vs. Placebo	-0.12(-0.26,0.01)	0.080	-0.03(-0.17,0.11)	0.663	-0.03(-0.19,0.13)	0.699
DL 5 mg vs. Placebo	-0.07(-0.20,0.07)	0.348	-0.01(-0.16,0.13)	0.852	-0.08(-0.23,0.08)	0.345

[†]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

Confidential

3)　眼症状（そう痒感）スコア

投与3日、1週（投与7日）及び2週（投与13日）後の患者日記の眼症状（そう痒感）スコアのベースラインからの変化量（FAS）を[表2.7.3: 45]に示す。

投与3日後の患者日記の眼症状（そう痒感）スコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.25、-0.28及び-0.20であった。同様に、投与1週（投与7日）後ではそれぞれ-0.33、-0.31及び-0.26であり、投与2週（投与13日）後ではそれぞれ-0.35、-0.33及び-0.27であった。いずれの時点でも、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群の変化量はプラセボ群と同程度であった。

Confidential

表 2.7.3: 45　投与 3 日、1 週（投与 7 日）及び 2 週（投与 13 日）後の患者日記の眼症状（そう痒感）スコア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	Mean(SD)				Eye(itching) Symptom Score Change from Baseline					
						Day 3		Week 1 (Day 7)		Week 2 (Day 13)	
		Baseline	Day 3	Week 1 (Day 7)	Week 2 (Day 13)	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†
DL 10 mg	203	1.11(0.93)	0.87(0.87)	0.79(0.83)	0.79(0.84)	-0.24(0.72)	-0.25(-0.34,-0.15)	-0.32(0.75)	-0.33(-0.43,-0.24)	-0.36(0.82)	-0.35(-0.45,-0.24)
DL 5 mg	202	1.19(0.93)	0.89(0.85)	0.86(0.86)	0.83(0.84)	-0.30(0.73)	-0.28(-0.38,-0.19)	-0.34(0.82)	-0.31(-0.40,-0.21)	-0.36(0.80)	-0.33(-0.44,-0.22)
Placebo	201	1.11(0.97)	0.92(0.92)	0.87(0.83)	0.89(0.87)	-0.19(0.83)	-0.20(-0.30,-0.11)	-0.24(0.80)	-0.26(-0.35,-0.16)	-0.26(0.84)	-0.27(-0.38,-0.17)

Estimated Difference	Day 3		Week 1 (Day 7)		Week 2 (Day 13)	
	Difference in LS Means (95% CI)	p-value	Difference in LS Means (95% CI)	p-value	Difference in LS Means (95% CI)	p-value
DL 10 mg vs. Placebo	-0.04 (-0.17,0.09)	0.514	-0.08 (-0.21,0.05)	0.237	-0.08 (-0.22,0.06)	0.281
DL 5 mg vs. Placebo	-0.08 (-0.21,0.05)	0.243	-0.05 (-0.18,0.08)	0.447	-0.06 (-0.20,0.08)	0.414

†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

Confidential

4)　日常生活の支障度スコア

投与3日、1週（投与7日）及び2週（投与13日）後の患者日記の日常生活の支障度スコアのベースラインからの変化量（FAS）を[表2.7.3: 46]に示す。

投与3日後の患者日記の日常生活の支障度スコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.21、-0.17及び-0.14であった。同様に、投与1週（投与7日）後ではそれぞれ-0.23、-0.20及び-0.21であり、投与2週（投与13日）後ではそれぞれ-0.25、-0.19及び-0.21であった。いずれの時点でも、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群の変化量はプラセボ群と同程度であった。

Confidential

表 2.7.3: 46　投与 3 日、1 週（投与 7 日）及び 2 週（投与 13 日）後の患者日記の日常生活の支障度スコア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	Mean(SD)				Interference with Daily Activities Score Change from Baseline					
						Day 3		Week 1 (Day 7)		Week 2 (Day 13)	
		Baseline	Day 3	Week 1 (Day 7)	Week 2 (Day 13)	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†
DL 10 mg	203	1.46(0.69)	1.22(0.60)	1.19(0.67)	1.18(0.70)	-0.25(0.63)	-0.21(-0.29,-0.13)	-0.27(0.73)	-0.23(-0.32,-0.15)	-0.30(0.81)	-0.25(-0.35,-0.15)
DL 5 mg	202	1.35(0.65)	1.22(0.66)	1.18(0.64)	1.18(0.66)	-0.14(0.61)	-0.17(-0.25,-0.09)	-0.17(0.64)	-0.20(-0.29,-0.11)	-0.17(0.70)	-0.19(-0.28,-0.09)
Placebo	201	1.39(0.68)	1.25(0.65)	1.18(0.67)	1.20(0.72)	-0.13(0.70)	-0.14(-0.22,-0.06)	-0.21(0.73)	-0.21(-0.30,-0.13)	-0.17(0.75)	-0.21(-0.31,-0.11)

Estimated Difference	Difference in LS Means (95% CI)	p-value	Difference in LS Means (95% CI)	p-value	Difference in LS Means (95% CI)	p-value
DL 10 mg vs. Placebo	-0.07 (-0.18,0.03)	0.179	-0.02 (-0.13,0.10)	0.768	-0.04 (-0.17,0.09)	0.523
DL 5 mg vs. Placebo	-0.03 (-0.13,0.08)	0.631	0.02 (-0.10,0.13)	0.782	0.02 (-0.11,0.15)	0.737

†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

Confidential

2.7.3.3.2.3.2　季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P204試験）

2.7.3.3.2.3.2.1　主要評価項目

2.7.3.3.2.3.2.1.1　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

主要評価項目である、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（FAS）を[表2.7.3: 47]に示す。

患者日記の4鼻症状スコア合計（2週間平均）のベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-1.41及び-0.59であった。両群の差（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示された（p<0.001）。

表 2.7.3: 47　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	Average during 2 weeks	TNSS Change from Baseline during 2 weeks	
		Mean(SD)	Mean(SD)	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.

Confidential

2.7.3.3.2.3.2.2　副次評価項目

2.7.3.3.2.3.2.2.1　投与1週時及び2週時の患者日記の4鼻症状スコア合計

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（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（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）を[表2.7.3: 48]に示す。

投与1週時の患者日記の4鼻症状スコア合計のベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-1.19及び-0.38であった。同様に、投与2週時ではそれぞれ-1.69及び-0.84であった。いずれの時点でも、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の間で有意な差が認められた（p<0.001）。

C Confidential

表 2.7.3: 48　投与 1 週時及び 2 週時の患者日記の
4 鼻症状スコア合計のベースラインからの変化量（FAS）（P204 試験：季節性アレルギー性鼻炎）

Treatment	N	Mean(SD)			TNSS Change from Baseline			
					Week 1		Week 2	
		Baseline	Week 1	Week 2	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)[†]	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)[†]
DL 5 mg	223	8.33(1.27)	7.15(1.99)	6.66(2.22)	-1.18(1.83)	-1.19(-1.42,-0.96)	-1.67(2.19)	-1.69(-1.96,-1.41)
Placebo	225	8.39(1.29)	8.00(1.83)	7.54(2.14)	-0.39(1.72)	-0.38(-0.61,-0.15)	-0.85(2.03)	-0.84(-1.12,-0.57)
Estimated Difference					Difference in LS Means(95% CI)	p-value	Difference in LS Means(95% CI)	p-value
DL 5 mg vs. Placebo					-0.82(-1.14,-0.50)	<0.001	-0.84(-1.23,-0.46)	<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.
Week 1: average score of 1 week prior to week 1 evaluation point.
Week 2: average score of 1 week prior to week 2 evaluation point.

Confidential

2.7.3.3.2.3.2.2.2　投与1週時、2週時及び2週間平均の患者日記の各スコア

1)　各鼻症状スコア

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）のベースラインからの変化量（FAS）を[表2.7.3: 49]に示す。

(1)　くしゃみ発作スコア

投与1週時の患者日記のくしゃみ発作スコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.39及び-0.14であった。同様に、投与2週時ではそれぞれ-0.51及び-0.27、2週間平均ではそれぞれ-0.44及び-0.20であった。いずれの時点でも、デスロラタジン5 mg 群のプラセボ群に対する有意な低下が認められた（p<0.001）。

(2)　鼻汁スコア

投与1週時の患者日記の鼻汁スコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.34及び-0.13であった。同様に、投与2週時ではそれぞれ-0.49及び-0.24、2週間平均ではそれぞれ-0.41及び-0.18であった。いずれの時点でも、デスロラタジン5 mg 群のプラセボ群に対する有意な低下が認められた（p<0.001）。

(3)　鼻閉スコア

投与1週時の患者日記の鼻閉スコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.02及び0.07であった。同様に、投与2週時ではそれぞれ-0.03及び0.06、2週間平均ではそれぞれ-0.02及び0.07であった。いずれの時点でも、デスロラタジン5 mg 群のプラセボ群に対する有意な低下が認められた（投与1週時：p=0.008、投与2週時：p=0.037、2週間平均：p=0.009）。

(4)　鼻内そう痒感スコア

投与1週時の患者日記の鼻内そう痒感スコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.45及び-0.18であった。同様に、投与2週時ではそれぞれ-0.65及び-0.39、2週間平均ではそれぞれ-0.54及び-0.27であった。いずれの時点でも、デスロラタジン5 mg 群のプラセボ群に対する有意な低下が認められた（p<0.001）。

Confidential

表 2.7.3: 49　投与 1 週、2 週時及び 2 週間平均の患者日記の各鼻症状スコアのベースラインからの変化量（FAS）

（P204 試験：季節性アレルギー性鼻炎）

Treatment	N	Mean(SD)				Each Nasal Symptom Score Change from Baseline					
						Week 1		Week 2		During 2 Weeks	
		Baseline	Week 1	Week 2	During 2 Weeks	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†
Sneezing											
DL 5 mg	223	2.23(0.65)	1.85(0.70)	1.73(0.73)	1.80(0.68)	-0.38(0.62)	-0.39(-0.47,-0.31)	-0.51(0.70)	-0.51(-0.60,-0.42)	-0.44(0.61)	-0.44(-0.52,-0.37)
Placebo	225	2.27(0.67)	2.12(0.72)	2.00(0.75)	2.07(0.70)	-0.15(0.58)	-0.14(-0.22,-0.06)	-0.27(0.67)	-0.27(-0.35,-0.18)	-0.20(0.58)	-0.20(-0.27,-0.12)
Rhinorrhea											
DL 5 mg	223	2.64(0.71)	2.31(0.78)	2.15(0.81)	2.24(0.75)	-0.33(0.62)	-0.34(-0.42,-0.26)	-0.48(0.69)	-0.49(-0.58,-0.40)	-0.40(0.60)	-0.41(-0.48,-0.33)
Placebo	225	2.69(0.64)	2.55(0.73)	2.44(0.82)	2.50(0.73)	-0.14(0.59)	-0.13(-0.21,-0.05)	-0.25(0.68)	-0.24(-0.33,-0.16)	-0.19(0.58)	-0.18(-0.26,-0.11)
Nasal Congestion											
DL 5 mg	223	0.97(0.43)	0.95(0.53)	0.94(0.57)	0.95(0.51)	-0.02(0.37)	-0.02(-0.07,0.03)	-0.03(0.50)	-0.03(-0.09,0.03)	-0.03(0.39)	-0.02(-0.07,0.03)
Placebo	225	0.95(0.39)	1.02(0.50)	1.01(0.53)	1.02(0.48)	0.07(0.37)	0.07(0.03,0.12)	0.07(0.46)	0.06(-0.00,0.12)	0.07(0.37)	0.07(0.02,0.12)
Nasal Itching											
DL 5 mg	223	2.49(0.61)	2.04(0.76)	1.84(0.85)	1.95(0.74)	-0.45(0.70)	-0.45(-0.53,-0.36)	-0.65(0.83)	-0.65(-0.75,-0.55)	-0.54(0.70)	-0.54(-0.62,-0.46)
Placebo	225	2.48(0.60)	2.31(0.70)	2.09(0.85)	2.21(0.71)	-0.18(0.61)	-0.18(-0.26,-0.09)	-0.39(0.75)	-0.39(-0.49,-0.29)	-0.27(0.60)	-0.27(-0.36,-0.19)

Estimated Difference	Difference in LS Means(95% CI)	p-value	Difference in LS Means(95% CI)	p-value	Difference in LS Means(95% CI)	p-value
Sneezing						
DL 5 mg vs. Placebo	-0.25(-0.35,-0.14)	<0.001	-0.25(-0.36,-0.13)	<0.001	-0.25(-0.35,-0.14)	<0.001
Rhinorrhea						
DL 5 mg vs. Placebo	-0.21(-0.32,-0.10)	<0.001	-0.25(-0.37,-0.12)	<0.001	-0.23(-0.33,-0.12)	<0.001
Nasal Congestion						
DL 5 mg vs. Placebo	-0.09(-0.16,-0.02)	0.008	-0.09(-0.18,-0.01)	0.037	-0.09(-0.16,-0.02)	0.009
Nasal Itching						
DL 5 mg vs. Placebo	-0.27(-0.38,-0.15)	<0.001	-0.26(-0.40,-0.12)	<0.001	-0.26(-0.38,-0.15)	<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.
CI = Confidence Interval; LS Mean = Least-Squares Mean; SD = Standard Deviation.
DL: Desloratadine
Baseline: average of score for 3 days prior to treatment
Week 1: average score of 1 week prior to week 1 evaluation point
Week 2: average score of 1 week prior to week 2 evaluation point
During 2 weeks: average score of 2 weeks

Confidential

2)　各眼症状スコア

投与1週時、2週時及び2週間平均の患者日記の各眼症状スコア（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（FAS）を[表2.7.3:50]に示す。

(1)　眼のかゆみスコア

投与1週時の患者日記の眼のかゆみスコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.34及び-0.09であった。同様に、投与2週時ではそれぞれ-0.56及び-0.32、2週間平均ではそれぞれ-0.44及び-0.19であった。いずれの時点でも、デスロラタジン5 mg 群のプラセボ群に対する有意な低下が認められた（p<0.001）。

(2)　流涙スコア

投与1週時の患者日記の流涙スコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.17及び-0.02であった。同様に、投与2週時ではそれぞれ-0.26及び-0.13、2週間平均ではそれぞれ-0.21及び-0.07であった。いずれの時点でも、デスロラタジン5 mg 群のプラセボ群に対する有意な低下が認められた（投与1週時及び2週間平均：p<0.001、投与2週時：p=0.010）。

(3)　眼のかゆみ又は流涙のいずれか症状の強い方のスコア

投与1週時の患者日記の眼のかゆみ又は流涙のいずれか症状の強い方のスコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.34及び-0.09であった。同様に、投与2週時ではそれぞれ-0.56及び-0.32、2週間平均ではそれぞれ-0.44及び-0.19であった。いずれの時点でも、デスロラタジン5 mg 群のプラセボ群に対する有意な低下が認められた（p<0.001）。

Confidential

表 2.7.3: 50　投与 1 週、2 週時及び 2 週間平均の患者日記の眼症状スコアのベースラインからの変化量（FAS）

（P204 試験：季節性アレルギー性鼻炎）

Treatment	N	Mean(SD)				Eye Symptom Score Change from Baseline					
						Week 1		Week 2		During 2 Weeks	
		Baseline	Week 1	Week 2	During 2 Weeks	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†
Eye Pruritus											
DL 5 mg	223	2.12(0.78)	1.77(0.80)	1.54(0.83)	1.66(0.76)	-0.36(0.62)	-0.34(-0.41,-0.26)	-0.58(0.81)	-0.56(-0.66,-0.46)	-0.46(0.64)	-0.44(-0.52,-0.36)
Placebo	225	2.02(0.76)	1.94(0.72)	1.73(0.79)	1.84(0.69)	-0.07(0.59)	-0.09(-0.17,-0.01)	-0.30(0.76)	-0.32(-0.41,-0.22)	-0.17(0.60)	-0.19(-0.27,-0.12)
Watering Eyes											
DL 5 mg	223	1.26(0.81)	1.09(0.75)	1.01(0.73)	1.06(0.70)	-0.18(0.51)	-0.17(-0.24,-0.11)	-0.26(0.66)	-0.26(-0.34,-0.18)	-0.21(0.53)	-0.21(-0.27,-0.15)
Placebo	225	1.27(0.80)	1.25(0.75)	1.13(0.72)	1.20(0.69)	-0.02(0.46)	-0.02(-0.08,0.05)	-0.13(0.62)	-0.13(-0.20,-0.05)	-0.07(0.48)	-0.07(-0.13,-0.00)
Worse of Pruritus or Watering											
DL 5 mg	223	2.14(0.77)	1.78(0.79)	1.56(0.83)	1.68(0.75)	-0.36(0.62)	-0.34(-0.42,-0.27)	-0.58(0.80)	-0.56(-0.66,-0.46)	-0.46(0.64)	-0.44(-0.52,-0.36)
Placebo	225	2.04(0.74)	1.96(0.70)	1.75(0.79)	1.86(0.68)	-0.07(0.58)	-0.09(-0.17,-0.01)	-0.30(0.76)	-0.32(-0.41,-0.22)	-0.17(0.60)	-0.19(-0.27,-0.12)

Estimated Difference	Difference in LS Means(95% CI)	p-value	Difference in LS Means(95% CI)	p-value	Difference in LS Means(95% CI)	p-value
Eye Pruritus						
DL 5 mg vs. Placebo	-0.25(-0.35,-0.15)	<0.001	-0.25(-0.37,-0.12)	<0.001	-0.25(-0.35,-0.14)	<0.001
Watering Eyes						
DL 5 mg vs. Placebo	-0.16(-0.24,-0.08)	<0.001	-0.13(-0.24,-0.03)	0.010	-0.15(-0.23,-0.07)	<0.001
Worse of Pruritus or Watering						
DL 5 mg vs. Placebo	-0.25(-0.35,-0.15)	<0.001	-0.24(-0.37,-0.12)	<0.001	-0.25(-0.35,-0.15)	<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.
CI = Confidence Interval; LS Mean = Least-Squares Mean; SD = Standard Deviation.
DL: Desloratadine
Baseline: average score of 3 days prior to treatment
Week 1: average score of 1 week prior to week 1 evaluation point
Week 2: average score of 1 week prior to week 2 evaluation point
During 2 weeks: average score of 2 weeks

Confidential

3)　日常生活の支障度スコア

投与1週時、2週時及び2週間平均の患者日記の日常生活の支障度スコアのベースラインからの変化量（FAS）を[表2.7.3: 51]に示す。

投与1週時の患者日記の日常生活の支障度スコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.23及び-0.07であった。同様に、投与2週時ではそれぞれ-0.34及び-0.14、2週間平均ではそれぞれ-0.28及び-0.10であった。いずれの時点でも、デスロラタジン5 mg 群のプラセボ群に対する有意な低下が認められた（p<0.001）。

C Confidential

表 2.7.3: 51　投与 1 週、2 週時及び 2 週間平均の患者日記の日常生活の支障度スコアのベースラインからの変化量（FAS）（P204 試験：季節性アレルギー性鼻炎）

Treatment	N	Mean(SD)				Interference with Daily Activities Change from Baseline					
						Week 1		Week 2		During 2 weeks	
		Baseline	Week 1	Week 2	During 2 weeks	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†
DL 5 mg	223	1.55(0.58)	1.32(0.62)	1.21(0.65)	1.27(0.59)	-0.23(0.52)	-0.23(-0.29,-0.16)	-0.33(0.65)	-0.34(-0.42,-0.26)	-0.27(0.53)	-0.28(-0.34,-0.21)
Placebo	225	1.56(0.60)	1.48(0.62)	1.41(0.65)	1.45(0.59)	-0.07(0.51)	-0.07(-0.14,-0.01)	-0.15(0.61)	-0.14(-0.22,-0.06)	-0.11(0.51)	-0.10(-0.17,-0.04)

Estimated Difference	Difference in LS Means(95% CI)	p-value	Difference in LS Means(95% CI)	p-value	Difference in LS Means(95% CI)	p-value
DL 5 mg vs. Placebo	-0.16(-0.24,-0.07)	<0.001	-0.19(-0.30,-0.09)	<0.001	-0.17(-0.26,-0.08)	<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.
CI = Confidence Interval; LS Mean = Least-Squares Mean; SD = Standard Deviation.
DL: Desloratadine.
Baseline: average of score for 3 days prior to treatment.
Week 1: average score of 1 week prior to week 1 evaluation point.
Week 2: average score of 1 week prior to week 2 evaluation point.
During 2 weeks: average score of 2 weeks.

C Confidential

2.7.3.3.2.3.2.2.3　投与2週後の治験責任（分担）医師、及び患者の評価した全般的印象の改善率

投与2週後の治験責任（分担）医師の評価した全般的印象（FAS）を[表2.7.3: 52]に、投与2週後の患者の評価した全般的印象（FAS）を[表2.7.3: 53]に示す。

治験責任（分担）医師の評価した全般的印象の改善率［よくなった以上の割合（%)］は、デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ28.4%及び21.0%であった。デスロラタジン5 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比の点推定値（95%信頼区間）は1.492（0.966, 2.303）であり、プラセボ群と比べてデスロラタジン5 mg 群で数値上の改善がみられた（p=0.071)。

患者の評価した全般的印象の改善率［よくなった以上の割合（%)］は、デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ36.5%及び21.1%であった。デスロラタジン5 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比の点推定値（95%信頼区間）は2.149（1.408, 3.280）であり、プラセボ群と比べてデスロラタジン5 mg 群で有意な改善が認められた（p<0.001)。

表 2.7.3: 52　投与 2 週後の治験責任（分担）医師の評価した全般的印象（FAS）
（P204 試験：季節性アレルギー性鼻炎）

Treatment	Score	Week 2 n (%)
DL 5 mg	1:Much better	5 (2.3)
	2:Better	58 (26.1)
	3:Slightly better	80 (36.0)
	4:Unchanged	70 (31.5)
	5:Worse	7 (3.2)
	6:Unevaluable	2 (0.9)
	Better and more improvement	63 (28.4)
	Less than better	159 (71.6)
	Total	222
Placebo	1:Much better	7 (3.1)
	2:Better	40 (17.9)
	3:Slightly better	71 (31.7)
	4:Unchanged	96 (42.9)
	5:Worse	9 (4.0)
	6:Unevaluable	1 (0.4)
	Better and more improvement	47 (21.0)
	Less than better	177 (79.0)
	Total	224
Treatment vs. Placebo		
[DL 5 mg/Placebo]Odds ratio[†]	Point estimate	1.492
	95% CI	(0.966, 2.303)
	p-Value	0.071

[†]Based on logistic model with impression rate as response variable and treatment, severity as factors;
CI = Confidence Interval;
DL: Desloratadine

C Confidential

表 2.7.3: 53　投与 2 週後の患者の評価した全般的印象（FAS）
（P204 試験：季節性アレルギー性鼻炎）

Treatment	Score	Week 2 n (%)
DL 5 mg	1:Much better	13 (5.9)
	2:Better	68 (30.6)
	3:Slightly better	83 (37.4)
	4:Unchanged	51 (23.0)
	5:Worse	6 (2.7)
	6:Unevaluable	1 (0.5)
	Better and more improvement	81 (36.5)
	Less than better	141 (63.5)
	Total	222
Placebo	1:Much better	11 (4.9)
	2:Better	36 (16.1)
	3:Slightly better	84 (37.7)
	4:Unchanged	83 (37.2)
	5:Worse	7 (3.1)
	6:Unevaluable	2 (0.9)
	Better and more improvement	47 (21.1)
	Less than better	176 (78.9)
	Total	223
Treatment vs. Placebo		
[DL 5 mg/Placebo]Odds ratio†	Point estimate	2.149
	95% CI	(1.408, 3.280)
	p-Value	<0.001

†Based on logistic model with impression rate as response variable and treatment, severity as factors;
CI = Confidence Interval;
DL: Desloratadine

2.7.3.3.2.3.2.3　探索的評価項目

2.7.3.3.2.3.2.3.1　投与1、2及び3日目の患者日記の各スコア

1)　4鼻症状スコア合計

投与1、2及び3日目の患者日記の4鼻症状スコア合計のベースラインからの変化量（FAS）を[付録2.7.3: 28]に示す。

投与1日目の患者日記の4鼻症状スコア合計のベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-1.26及び-0.51であった。同様に、投与2日目ではそれぞれ-1.39及び-0.47、投与3日目ではそれぞれ-1.24及び-0.51であった。いずれの時点でも、デスロラタジン5 mg 群のプラセボ群に対する有意な低下が認められた（p<0.001）。

Confidential

2)　各鼻症状スコア

投与1、2及び3日目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）のベースラインからの変化量（FAS）を[付録2.7.3: 29]に示す。

(1)　くしゃみ発作スコア

投与1日目の患者日記のくしゃみ発作スコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.42及び-0.18であった。同様に、投与2日目ではそれぞれ-0.41及び-0.20、投与3日目ではそれぞれ-0.40及び-0.15であった。投与1日目より、プラセボ群に対してデスロラタジン5 mg 群で有意な低下が認められた（投与1日目及び投与3日目：p<0.001、投与2日目：p=0.002）。

(2)　鼻汁スコア

投与1日目の患者日記の鼻汁スコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.37及び-0.17であった。同様に、投与2日目ではそれぞれ-0.41及び-0.15、投与3日目ではそれぞれ-0.38及び-0.17であった。投与1日目より、プラセボ群に対してデスロラタジン5 mg 群で有意な低下が認められた（投与1日目：p=0.001、投与2日目：p<0.001、投与3日目：p=0.005）。

(3)　鼻閉スコア

投与1日目の患者日記の鼻閉スコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.06及び0.04であった。同様に、投与2日目ではそれぞれ-0.07及び0.04、投与3日目ではそれぞれ-0.02及び0.03であった。投与3日目では有意差を認めなかったものの、投与1日目及び投与2日目でプラセボ群に対してデスロラタジン5 mg 群で有意な低下が認められた（投与1日目：p=0.007、投与2日目：p=0.006、投与3日目：p=0.219）。

(4)　鼻内そう痒感スコア

投与1日目の患者日記の鼻内そう痒感スコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.41及び-0.20であった。同様に、投与2日目ではそれぞれ-0.49及び-0.16、投与3日目ではそれぞれ-0.44及び-0.21であった。投与1日目より、プラセボ群に対してデスロラタジン5 mg 群で有意な低下が認められた（投与1日目及び投与2日目：p<0.001、投与3日目：p=0.003）。

Confidential

3)　眼症状スコア

投与1、2及び3日目の患者日記の各眼症状スコア（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（FAS）を[付録2.7.3: 30]に示す。

(1)　眼症状スコア（眼のかゆみ）

投与1日目の患者日記の眼のかゆみスコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.24及び-0.14であった。同様に、投与2日目ではそれぞれ-0.32及び-0.11、投与3日目ではそれぞれ-0.36及び-0.03であった。投与2日目より、プラセボ群に対してデスロラタジン5 mg 群で有意な低下が認められた（投与1日目：p=0.096、投与2日目：p=0.001、投与3日目：p<0.001）。

(2)　眼症状スコア（流涙）

投与1日目の患者日記の流涙スコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.12及び-0.01であった。同様に、投与2日目ではそれぞれ-0.21及び-0.02、投与3日目ではそれぞれ-0.18及び-0.02であった。投与1日目より、プラセボ群に対してデスロラタジン5 mg 群で有意な低下が認められた（投与1日目：p=0.018、投与2日目：p<0.001、投与3日目：p=0.005）。

(3)　眼症状スコア（眼のかゆみ又は流涙のいずれか症状の強い方）

投与1日目の患者日記の眼のかゆみ又は流涙のいずれか症状の強い方のスコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.24及び-0.14であった。同様に、投与2日目ではそれぞれ-0.32及び-0.11、投与3日目ではそれぞれ-0.36及び-0.03であった。投与2日目より、プラセボ群に対してデスロラタジン5 mg 群で有意な低下が認められた（投与1日目：p=0.079、投与2日目：p=0.001、投与3日目：p<0.001）。

4)　日常生活の支障度スコア

投与1、2及び3日目の患者日記の日常生活の支障度スコアのベースラインからの変化量（FAS）を[付録2.7.3: 31]に示す。

投与1日目の患者日記の日常生活の支障度スコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.19及び-0.10であった。同様に、投与2日目ではそれぞれ-0.24及び-0.10、投与3日目ではそれぞれ-0.24及び-0.11であった。投与2日目より、プラセボ群に対してデスロラタジン5 mg 群で有意な低下が認められた（投与1日目：p=0.057、投与2日目：p=0.017、投与3日目：p=0.032）。

Confidential

2.7.3.3.2.3.2.3.2　投与1週及び2週後の治験責任（分担）医師の評価した各鼻所見スコア（下鼻甲介粘膜の膨脹、下鼻甲介粘膜の色調、水様性分泌量、鼻汁の性状）

投与1週及び2週後の治験責任（分担）医師の評価した各鼻所見スコア（下鼻甲介粘膜の膨脹、下鼻甲介粘膜の色調、水様性分泌量、鼻汁の性状）のベースラインからの変化量（FAS）を[付録2.7.3: 32]に示す。

1)　下鼻甲介粘膜の膨脹スコア

投与1週後の下鼻甲介粘膜の膨脹スコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.32及び-0.23であった。同様に、投与2週後ではそれぞれ-0.44及び-0.34であった。各時点でプラセボ群と比べてデスロラタジン5 mg 群でスコアの数値上の改善がみられた（投与1週後：p=0.237、投与2週後：p=0.185）。

2)　下鼻甲介粘膜の色調スコア

投与1週後の下鼻甲介粘膜の色調スコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.23及び-0.25であった。同様に、投与2週後ではそれぞれ-0.47及び-0.31であった。投与1週後ではプラセボ群と比べてデスロラタジン5 mg 群でスコアの改善はみられなかったものの、投与2週後では数値上の改善がみられた（投与1週後：p=0.832、投与2週後：p=0.068）。

3)　水様性分泌量スコア

投与1週後の水様性分泌量スコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.16及び-0.19であった。同様に、投与2週後ではそれぞれ-0.43及び-0.33であった。投与1週後ではプラセボ群と比べてデスロラタジン5 mg 群でスコアの改善はみられなかったものの、投与2週後では数値上の改善がみられた（投与1週後：p=0.748、投与2週後：p=0.126）。

4)　鼻汁の性状スコア

投与1週後の鼻汁の性状スコアのベースラインからの変化量（LS Mean）は、デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-0.34及び-0.30であった。同様に、投与2週後ではそれぞれ-0.71及び-0.57であった。各時点でプラセボ群と比べてデスロラタジン5 mg 群でスコアの数値上の改善がみられた（投与1週後：p=0.764、投与2週後：p=0.281）。

C Confidential

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

本剤の有効性に関する患者背景の影響を評価するため、主要評価項目の部分集団解析を実施した。

2.7.3.3.3.1　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、主要評価項目である投与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ついて、性（男性、女性）、年齢（12歳以上20歳未満、20歳以上65歳未満、65歳以上）及び重症度［治験責任（分担）医師が割付け時に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）及び発斑スコア（総合）の合計：4点以下、5点以上］別に部分集団解析した[表2.7.3: 54]。

性及び重症度別の部分集団では、デスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群のベースラインからの変化量に明らかな差異はなかった。

一方、年齢別の部分集団では、12歳以上20歳未満の集団ではデスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群でプラセボ群と比較して改善傾向がみられなかったものの、20歳以上65歳未満及び65歳以上の集団では改善傾向がみられた。12歳以上20歳未満では、主観的評価が難しいことも考えられるが、評価患者数が少なく、厳密な評価は困難であった。

Confidential

表 2.7.3: 54　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）及び発斑スコア（総合）の合計のベースラインからの変化量（FAS）（部分集団解析）（P201 試験：慢性蕁麻疹）

Treatment	N	Baseline	Week 2	Sum of Pruritus/itch (higher day or night) and Rash (overall) Score Change from Baseline at Week 2		
		Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)	Difference in LS Means vs.*Placebo* (95% CI)
Gender[†1]: *Male*						
DL 10 mg	31	5.00(0.97)	1.77(1.69)	-3.23(1.76)	-3.22(-3.81,-2.63)	-0.90(-1.72,-0.08)
DL 5 mg	21	5.14(1.01)	1.52(1.33)	-3.62(1.53)	-3.51(-4.22,-2.79)	-1.18(-2.10,-0.27)
Placebo	35	4.89(0.80)	2.55(1.75)	-2.30(1.85)	-2.32(-2.89,-1.76)	
Gender[†1]: *Female*						
DL 10 mg	48	5.10(0.88)	1.89(1.52)	-3.19(1.70)	-3.12(-3.61,-2.63)	-1.36(-2.08,-0.65)
DL 5 mg	59	4.92(1.02)	1.88(1.58)	-3.03(1.72)	-3.08(-3.51,-2.64)	-1.32(-2.00,-0.65)
Placebo	45	4.93(0.72)	3.03(1.88)	-1.87(1.82)	-1.76(-2.28,-1.23)	
Age[†2]:*12 years ≤ age < 20 years*						
DL 10 mg	6	5.33(1.03)	1.33(0.82)	-4.00(1.41)	-3.27(-4.21,-2.32)	0.60(-0.63,1.84)
DL 5 mg	7	4.71(0.95)	2.57(0.53)	-2.14(1.07)	-2.19(-3.07,-1.30)	1.69(0.50,2.88)
Placebo	7	4.57(0.53)	1.29(1.38)	-3.29(1.25)	-3.87(-4.75,-2.99)	
Age[†2]:*20 years ≤ age < 65 years*						
DL 10 mg	63	5.13(0.87)	1.90(1.58)	-3.21(1.60)	-3.15(-3.56,-2.73)	-1.27(-1.85,-0.69)
DL 5 mg	64	5.02(1.08)	1.72(1.56)	-3.30(1.70)	-3.31(-3.72,-2.90)	-1.43(-2.01,-0.85)
Placebo	69	4.97(0.77)	3.00(1.82)	-1.93(1.84)	-1.88(-2.29,-1.47)	
Age[†2]:*≥ 65 years*						
DL 10 mg	10	4.50(0.97)	1.80(1.99)	-2.70(2.45)	-3.04(-4.34,-1.73)	-0.81(-3.16,1.53)
DL 5 mg	9	4.89(0.60)	1.67(1.66)	-3.22(1.86)	-2.75(-4.14,-1.36)	-0.53(-2.94,1.89)
Placebo	4	4.50(0.58)	2.50(1.73)	-2.00(2.16)	-2.22(-4.18,-0.26)	
Baseline Severity[†3]:*sum of pruritus/itch (higher day or night) and rash (overall) assessed by investigator = 4*						
DL 10 mg	24	4.00(0.00)	1.63(1.53)	-2.38(1.53)	-1.99(-2.57,-1.40)	-0.06(-0.83,0.71)
DL 5 mg	26	3.88(0.59)	1.50(1.39)	-2.38(1.39)	-2.17(-2.74,-1.61)	-0.25(-1.00,0.51)
Placebo	25	4.00(0.00)	2.58(1.77)	-1.42(1.77)	-1.93(-2.51,-1.35)	
Baseline Severity[†4]:*sum of pruritus/itch (higher day or night) and rash (overall) assessed by investigator ≥ 5*						
DL 10 mg	55	5.53(0.69)	1.94(1.61)	-3.57(1.68)	-3.51(-3.97,-3.06)	-1.15(-1.81,-0.50)
DL 5 mg	54	5.50(0.72)	1.93(1.56)	-3.57(1.69)	-3.55(-4.01,-3.09)	-1.19(-1.84,-0.53)
Placebo	55	5.33(0.51)	2.92(1.87)	-2.40(1.80)	-2.36(-2.84,-1.89)	

[†1]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.
[†2]Based on cLDA model with terms of visit, visit-by-treatment, visit-by-severity interactions; visit is treated as a categorical variable.
[†3]All subjects have the same baseline score. Therefore, there is no need to use cLDA model that assumes a common mean across treatment group. Thus a LDA model with change from baseline on each post baseline time point as the response variable, and visit (only post baseline), visit-by-treatment and visit-by-age-strata as the independent variables is used.
[†4]Based on cLDA model with terms of visit, visit-by-treatment, visit-by-age strata 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

Confidential

2.7.3.3.3.2　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、主要評価項目である投与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ついて、性（男性、女性)、年齢（12歳以上20歳未満、20歳以上65歳未満、65歳以上）及び重症度［治験責任（分担）医師が割付け時に評価した痒みスコア（日中の症状及び夜間の症状）の合計：4点以下、5点以上］別に部分集団解析した[表2.7.3: 55]。

いずれの部分集団でも、一貫して改善傾向がみられた。特に、重症度別の部分集団では、重症度の高い集団でより高い改善が認められた。

年齢別の部分集団解析の結果では、12歳以上20歳未満及び65歳以上の評価患者数が少なかったため、厳密な評価は困難であった。

表 2.7.3: 55　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）（部分集団解析）
（P202 試験：湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症）

Group	N	Mean (SD) at Baseline	Mean (SD) at Week 2	Change from Baseline		
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI)[†]	p-value
Gender: Male						
Eczema/Dermatitis	31	4.68 (1.11)	3.30 (1.51)	-1.33 (1.24)	-1.26 (-1.80, -0.72)	<0.001
Dermal Pruritus	12	4.42 (1.16)	2.50 (1.51)	-1.92 (1.88)	-1.92 (-2.78, -1.05)	<0.001
Gender: Female						
Eczema/Dermatitis	34	4.82 (1.11)	2.85 (1.12)	-1.97 (1.33)	-1.97 (-2.51, -1.43)	<0.001
Dermal Pruritus	17	5.59 (1.50)	3.24 (1.79)	-2.35 (1.97)	-2.35 (-3.12, -1.59)	<0.001
Age: 12 years ≤ age < 20 years						
Eczema/Dermatitis	12	3.92 (0.90)	2.33 (1.37)	-1.58 (1.24)	-1.58 (-2.35, -0.81)	<0.001
Dermal Pruritus	4	4.00 (0.82)	2.75 (0.50)	-1.25 (1.26)	-1.25 (-2.58, 0.08)	0.064
Age: 20 years ≤ age < 65 years						
Eczema/Dermatitis	50	4.92 (1.05)	3.23 (1.22)	-1.67 (1.37)	-1.62 (-2.04, -1.19)	<0.001
Dermal Pruritus	18	5.56 (1.54)	2.89 (1.84)	-2.67 (1.75)	-2.67 (-3.37, -1.96)	<0.001
Age: ≥ 65 years						
Eczema/Dermatitis	3	5.33 (1.53)	3.33 (2.31)	-2.00 (1.00)	-2.00 (-4.25, 0.25)	0.079
Dermal Pruritus	7	4.57 (1.13)	3.14 (1.86)	-1.43 (2.37)	-1.43 (-2.90, 0.04)	0.057
Severity: total nasal symptom score assessed by investigator ≤4						
Eczema/Dermatitis	25	3.60 (0.50)	2.48 (1.12)	-1.12 (1.13)	-1.12 (-1.57, -0.67)	<0.001
Dermal Pruritus	11	3.64 (0.50)	2.82 (1.33)	-0.82 (1.08)	-0.82 (-1.50, -0.13)	0.020
Severity: total nasal symptom score assessed by investigator ≥5						
Eczema/Dermatitis	40	5.48 (0.68)	3.45 (1.33)	-2.03 (1.33)	-1.94 (-2.44, -1.44)	<0.001
Dermal Pruritus	18	6.00 (1.08)	3.00 (1.91)	-3.00 (1.85)	-3.00 (-3.73, -2.27)	<0.001

[†] 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.

C Confidential

2.7.3.3.3.3　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患者を対象とした P200試験では、主要評価項目である治験責任（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ついて、性（男性、女性）、年齢（12歳以上20歳未満、20歳以上65歳未満、65歳以上）、重症度［治験責任（分担）医師の評価した4鼻症状スコア合計：4～7点、8点以上］の各部分集団別に解析した[表2.7.3: 56]。

性別の部分集団では、デスロラタジン10 mg 群のプラセボ群と比較した有効性は男女で一貫していたが、デスロラタジン5 mg 群では男女の有効性の方向が異なり、一貫していなかった。

年齢別の部分集団では、12歳以上20歳未満の集団ではデスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群でプラセボ群と比較して改善傾向がみられなかったものの、20歳以上65歳未満の集団では改善傾向がみられた。65歳以上の評価患者数が少なかったため、当該集団の解析は実施できなかった。

重症度別の部分集団では、重症度の低い（4～7点）集団ではデスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群でプラセボ群と比較して改善傾向がみられなかったものの、重症度の高い（8点以上）集団では改善傾向がみられた。

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした P204試験では、主要評価項目である患者日記の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について、性（男性、女性）、年齢（16歳以上20歳未満、20歳以上65歳未満、65歳以上）、重症度［無作為化前3日間の4鼻症状スコア合計の平均：7点以上11点未満、11点以上］及び季節性アレルギー性鼻炎の罹患期間（中央値以上、中央値未満）の各部分集団別に解析した[表2.7.3: 57]。

性別及び罹患期間別の部分集団では、プラセボ群と比較してデスロラタジン5 mg 群で一貫して改善傾向がみられた。

重症度別の部分集団では、11点以上の評価患者数が少なかったため、厳密な評価は困難であったものの、一貫してデスロラタジン5 mg 投与による改善傾向がみられた。

16歳以上20歳未満の症例はデスロラタジン5 mg 群の1例のみであり、65歳以上の症例はなかったため、年齢別の部分集団解析は実施できなかった。

Confidential

表 2.7.3: 56　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（FAS）（部分集団解析）（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)	Difference in LS Means vs.*Placebo* (95% CI)
Gender[†1]: *Male*						
DL 10 mg	98	7.13(1.93)	5.33(1.88)	-1.82(2.20)	-1.76(-2.15,-1.38)	-0.09(-0.64,0.46)
DL 5 mg	86	7.17(1.72)	5.70(2.26)	-1.48(2.07)	-1.44(-1.85,-1.03)	0.23(-0.34,0.80)
Placebo	81	7.01(1.93)	5.38(2.10)	-1.63(1.95)	-1.67(-2.09,-1.26)	
Gender[†1]: *Female*						
DL 10 mg	105	7.53(1.85)	5.39(2.27)	-2.14(2.22)	-2.09(-2.52,-1.67)	-0.09(-0.66,0.49)
DL 5 mg	116	7.42(1.82)	5.01(2.22)	-2.40(2.42)	-2.34(-2.75,-1.94)	-0.34(-0.90,0.22)
Placebo	120	7.32(1.79)	5.38(2.39)	-1.94(2.56)	-2.01(-2.41,-1.61)	
Age[†2]: 12 years ≤ age < 20 years						
DL 10 mg	32	7.66(1.93)	5.97(1.99)	-1.71(2.66)	-1.59(-2.36,-0.83)	0.77(-0.30,1.84)
DL 5 mg	32	7.50(1.39)	5.25(2.20)	-2.25(2.16)	-2.24(-3.00,-1.48)	0.12(-0.94,1.19)
Placebo	30	7.33(1.90)	5.10(2.37)	-2.23(2.27)	-2.37(-3.15,-1.59)	
Age[†2]: 20 years ≤ age < 65 years						
DL 10 mg	171	7.28(1.89)	5.25(2.09)	-2.04(2.13)	-2.01(-2.32,-1.70)	-0.26(-0.69,0.17)
DL 5 mg	167	7.29(1.84)	5.30(2.24)	-1.99(2.34)	-1.92(-2.24,-1.60)	-0.18(-0.61,0.26)
Placebo	169	7.17(1.84)	5.46(2.24)	-1.70(2.34)	-1.75(-2.06,-1.43)	
Age[†2]: ≥ 65 years [‡]						
DL 5 mg	3	6.67(2.52)	6.00(4.58)	-0.67(3.21)	NA	NA
Placebo	2	7.50(2.12)	2.50(2.12)	-5.00(0.00)	NA	
Baseline Severity[†3]: *4 ≤ total nasal symptom score assessed by investigator ≤ 7*						
DL 10 mg	117	5.97(0.89)	4.70(1.76)	-1.27(1.97)	-1.28(-1.64,-0.92)	0.10(-0.39,0.59)
DL 5 mg	119	6.09(0.87)	4.68(2.02)	-1.43(2.05)	-1.34(-1.70,-0.99)	0.04(-0.45,0.53)
Placebo	121	5.94(0.92)	4.60(1.95)	-1.34(2.08)	-1.38(-1.73,-1.03)	
Baseline Severity[†3]: *total nasal symptom score assessed by investigator ≥ 8*						
DL 10 mg	86	9.21(1.15)	6.26(2.16)	-2.95(2.17)	-2.89(-3.37,-2.40)	-0.33(-1.02,0.35)
DL 5 mg	83	9.07(1.17)	6.23(2.28)	-2.86(2.44)	-2.84(-3.34,-2.34)	-0.29(-0.98,0.41)
Placebo	80	9.09(1.14)	6.56(2.23)	-2.54(2.53)	-2.55(-3.06,-2.05)	

[†1]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.
[†2]Based on cLDA model with terms of visit, visit-by-treatment, visit-by-severity interactions; visit is treated as a categorical variable.
[†3]Based on cLDA model with terms of visit, visit-by-treatment, visit-by-age strata interactions; visit is treated as a categorical variable.
N = Number of subjects with baseline or at least one post baseline observation.
[‡]NA = Not available due to small sample size.
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

Confidential

表 2.7.3: 57　患者日記の 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（FAS）（部分集団解析）（P204 試験：季節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)	Difference in LS Means vs.*Placebo* (95% CI)
Gender[†1]: *Male*						
DL 5 mg	93	8.35(1.34)	7.26(1.91)	-1.09(1.62)	-1.12(-1.45,-0.79)	-0.41(-0.88,0.05)
Placebo	94	8.60(1.40)	7.86(1.87)	-0.74(1.63)	-0.71(-1.04,-0.38)	
Gender[†1]: *Female*						
DL 5 mg	130	8.32(1.22)	6.69(1.93)	-1.62(1.94)	-1.61(-1.91,-1.30)	-1.09(-1.52,-0.67)
Placebo	131	8.23(1.19)	7.74(1.77)	-0.49(1.73)	-0.51(-0.82,-0.20)	
Age[†1]: 16 years ≤ age < 20 years						
DL 5 mg	1	7.67	8.62	NA	NA	NA
Placebo	0	NA	NA	NA	NA	
Age[†1]: 20 years ≤ age < 65 years						
DL 5 mg	222	8.33(1.27)	6.92(1.93)	-1.41(1.82)	-1.42(-1.65,-1.20)	-0.84(-1.15,-0.52)
Placebo	225	8.39(1.29)	7.79(1.81)	-0.60(1.69)	-0.59(-0.81,-0.36)	
Age[†1]: ≥ 65 years						
DL 5 mg	0	NA	NA	NA	NA	NA
Placebo	0	NA	NA	NA	NA	
Baseline Severity[†2]: 7 ≤ total nasal symptom score < 11						
DL 5 mg	217	8.25(1.18)	6.88(1.88)	-1.37(1.81)	-1.38(-1.61,-1.15)	-0.82(-1.14,-0.50)
Placebo	218	8.29(1.17)	7.72(1.78)	-0.57(1.70)	-0.56(-0.79,-0.33)	
Baseline Severity[†2]: total nasal symptom score ≥ 11						
DL 5 mg	6	11.28(0.77)	8.82(3.02)	-2.46(2.36)	-2.30(-3.91,-0.69)	-0.66(-2.85,1.54)
Placebo	7	11.57(0.81)	10.06(1.40)	-1.51(1.24)	-1.65(-3.13,-0.16)	
Duration of Seasonal Allergic Rhinitis[†1]: *Median*[†3]≤						
DL 5 mg	110	8.35(1.20)	6.83(1.83)	-1.53(1.96)	-1.56(-1.90,-1.22)	-1.03(-1.49,-0.57)
Placebo	114	8.49(1.27)	7.93(1.85)	-0.56(1.77)	-0.53(-0.86,-0.19)	
Duration of Seasonal Allergic Rhinitis[†1]:<*Median*[†3]						
DL 5 mg	113	8.31(1.34)	7.03(2.04)	-1.28(1.69)	-1.28(-1.58,-0.97)	-0.64(-1.07,-0.21)
Placebo	111	8.29(1.31)	7.65(1.76)	-0.64(1.61)	-0.64(-0.94,-0.33)	

[†1]Based on cLDA model with terms of timepoint, timepoint-by-treatment, timepoint-by-severity interactions; timepoint is treated as a categorical variable.
[†2]Based on cLDA model with terms of timepoint, timepoint-by-treatment interactions; timepoint is treated as a categorical variable.
[†3]Median: this cut-off value will be calculated using FAS population firstly, then used as threshold of classification for cLDA model in subgroup analysis.
TNSS = Total nasal symptom score, the sum of the four nasal symptom scores of nasal congestion, rhinorrhea, nasal itching and sneezing.
Baseline: average of score for 3 days prior to treatment.
Baseline Severity: average of score for 3 days prior to randomization.
During 2 weeks: average score of 2 weeks.
CI = Confidence Interval; LS Mean = Least-Squares Mean; SD = Standard Deviation.
DL: Desloratadine.
NA: Not available due to small sample size or data wasn't obtained.

Confidential

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本項では、本邦における本剤の推奨用法・用量「通常、12歳以上の小児及び成人にはデスロラタジンとして1回5 mg を1日1回経口投与する。」とした根拠を、薬物動態、有効性及び安全性から説明する。

2.7.3.4.1　薬物動態

用法・用量

デスロラタジンはロラタジンの主要活性代謝物であり、海外ではデスロラタジンとして1回5 mg を1日1回経口投与の用法・用量で承認されている。非日本人健康被験者を対象とした反復投与試験（P00117試験）において、デスロラタジン5 mg 投与時のデスロラタジン曝露量は、ロラタジン10 mg（国内外の承認用量）投与時のデスロラタジン曝露量とほぼ同程度であった。

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）では、デスロラタジン（海外承認用量である5 mg を含む複数用量）とロラタジン10 mg（本邦及び海外の承認用量）の単回投与、並びに、デスロラタジン5 mg を1日1回10日間反復投与した際のデスロラタジンの薬物動態を検討した。その結果、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} より低い傾向があったものの、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 と同程度であり、この結果は非日本人被験者（P00117試験）の結果と一貫していた。また、デスロラタジン5 mg を1日1回10日間反復投与した際の定常状態でのデスロラタジンの薬物動態は、日本人被験者（P191試験）と非日本人被験者（P00117試験）で類似していた[2.7.2.3.1.2.1 項]。日本人被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回10日間反復投与した際の血漿中デスロラタジン濃度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[2.7.2.3.1.2 項]。なお、健康被験者の統合解析の結果からは、デスロラタジン5 mg を1日1回反復投与した際の定常状態における血漿中デスロラタジン濃度の T_{max}（中央値）は投与後3時間、見かけの $t_{1/2}$（幾何平均）は22.5時間であった[表2.7.2: 19]。

以上のように、日本人健康被験者においてデスロラタジン5 mg（海外承認用量）投与時のデスロラタジンの曝露量はロラタジン10 mg 投与時のデスロラタジンの曝露量に概して相当すること、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、また、デスロラタジン5 mg 投与時の薬物動態パラメータは1日1回投与を支持することから、薬物動態学的観点より、日本人における本剤の推奨用法・用量として、海外承認用法・用量と同じ5 mg 1日1回投与は適切であると考えられる。

用法・用量の調整に関する検討

デスロラタジンから主代謝物である3位水酸化体への代謝過程には通常の代謝能を有する患者［extensive metabolizer（以下、EM）］と比べてクリアランスが低下している患者［poor metabolizer

Confidential

（以下、PM）］が存在し、PM ではデスロラタジンの曝露量（AUC）が EM と比較して約6倍（点推定値）高くなることが確認されている（[2.7.2.3.1.1 項]及び[2.7.4.5.1.6 項]）。PM は白人と比較して黒人で多く認められるが、日本人には PM の存在が確認されていない（詳細は[2.7.2.3.1.1 項]を参照）。

非日本人季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（P01434試験）では、デスロラタジン5 mg 1日1回15日間投与時の PM（21例）の安全性を EM（488例）及びプラセボ群（615例）と比較して探索的に検討したところ、良好な忍容性が確認されている[2.7.4.5.1.6 項]。また、非日本人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）では、デスロラタジン20 mg（臨床推奨用量5 mg の4倍）まで投与しており、それぞれ、14日間及び28日間投与において良好な安全性プロファイルが確認されている[2.7.4.5.5 項]。さらに、非日本人健康被験者を対象に45 mg（臨床推奨用量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）においてもデスロラタジンの良好な忍容性が認められている[2.7.4.4.2 項]。以上より、本邦ではデスロラタジンの PM の存在は確認されていないが、存在した場合においても、PM に配慮した用量調整は不要であると考える。

内因性要因について、非日本人健康被験者を対象とした臨床薬理試験より、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た[2.7.2.3.2 項]。したがって、これらの患者背景を考慮した用量調整は不要である。

外因性要因について、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なかった[2.7.1.3.3 項][2.7.2.3.3 項]。また、他剤（CYP3A4又は CYP2D6阻害剤）によるデスロラタジンの薬物動態への影響を検討したところ、検討した薬剤（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）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た[2.7.2.3.3 項]。したがって、これらの食品及び薬物との併用に際し、デスロラタジン又は併用薬の用量調整、若しくは、併用の制限はいずれも不要である。

2.7.3.4.2　有効性

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）では、デスロラタジンの単回投与においてロラタジン10 mg 投与時に比べ、デスロラタジン5 mg 投与時の C_{max} が低い傾向が認められたことを踏まえ、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）では、デスロラタジンの用量として、5 mg に加え、10 mg の有効性及び安全性も検討した。有効性の主要評価項目でプラセボとの間で有意な改善が認められた P201試験の結果より、本邦の至適用量としてデスロラタジン5 mg 1日1回投与を選択し、季節性アレルギー性鼻炎を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P204試験）では、5 mg 1日1回投与のプラセボに対する有効性を検証した。また湿疹・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、投与8～12週間における5 mg 1日1回投与（増量時：10 mg 1日1回投与）の長期有効性を確認した。

C Confidential

蕁麻疹

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）では、デスロラタジン10 mg 1日1回、デスロラタジン5 mg 1日1回又はプラセボを2週間投与した。その結果、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週時点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 群のプラセボ群に対する優越性が検証された[2.7.3.3.2.1.1 項]。副次評価項目は主要評価項目を支持する結果であった[2.7.3.3.2.1.2 項]。なお、P201試験の有効性主要評価項目でのデスロラタジン10 mg 投与の効果は、デスロラタジン5 mg 投与時と類似しており、デスロラタジン5 mg 投与時を上回る効果は認められなかった[2.7.3.3.2.1.1 項]。

皮膚疾患（湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症）に伴うそう痒

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 1日1回を8～12週間投与し、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はデスロラタジンの用量を10 mg 1日1回へ増量することとした。その結果、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週時点の合計のベースラインからの変化量において、湿疹・皮膚炎群、皮膚そう痒症群とも、デスロラタジン5 mg により痒みスコアの有意な改善が認められた[2.7.3.3.2.2.1 項]。また、いずれの疾患群でも、副次評価項目は主要評価項目を支持する結果であった[2.7.3.3.2.2.2 項]。

アレルギー性鼻炎

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験）では、デスロラタジン10 mg 1日1回、デスロラタジン5 mg 1日1回又はプラセボを2週間投与した。その結果、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[2.7.3.3.2.3.1.2.1 項]、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[2.7.3.3.2.3.1.1 項]。

P200試験でこのような結果となった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（詳細は[2.7.3.1 項]を参照）。そこで、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評価するため、試験デザインを再度検討し、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P204試験）を計画した。

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P204試験）では、デスロラタジン5 mg 1日1回又はプラセボを2週間投与した。その結果、主要有効性評価項目である患者の評価した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（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

Confidential

日間の平均）からの変化量において、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[2.7.3.3.2.3.2.1 項]。副次評価項目は主要評価項目を支持する結果であった[2.7.3.3.2.3.2.2 項]。

以上、国内第Ⅲ相試験の有効性成績より、デスロラタジン5 mg 1日1回投与は、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て有効であると考えられた。

増量効果の検討

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]。

また「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。このように、デスロラタジン5 mg での明確な増量効果は認められなかったことから、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。

2.7.3.4.3　安全性

日本人患者を対象とした第Ⅲ相試験（P200、P201、P202、P204試験）では、デスロラタジン10 mg までの1日1回投与時の安全性は良好であった。10 mg 投与時でも重度又は重篤な有害事象並びに投与中止に至った有害事象は認められず、特定の事象が多く発現することはなかった[2.7.4.2.1 項]。さらに、デスロラタジン5 mg 1日1回投与の安全性プロファイルは、プラセボ投与時と比較して有害事象の全般的発現率は高かったが（治験薬との因果関係が否定された軽度の鼻咽頭炎の発現率の差が一因である）、2例以上に認められた中等度以上の有害事象は認めず、重度又は重篤の有害事象並びに投与中止に至った有害事象の発現率を含め、プラセボ投与時と同様であった。日本人患者へのデスロラタジン5 mg 又は10 mg 投与後に認められた副作用はいずれも軽度の事象であり、最も多く認められた副作用である傾眠の発現率もデスロラタジン5 mg 群とプラセボ群で同程度であった（それぞれ、1.0%、0.8%）。

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）ではデスロラタジン10 mg までを単回投与及び5 mg を1日1回10日間反復投与した際の安全性及び忍容性が確認されており、海外臨床試験成績[2.7.4.2.1 項]及び海外での市販後使用経験[2.7.4.6 項]においてもデスロラタジン5 mg の1日1回投与は良好な安全性プロファイルを示した。

なお、非日本人の健康被験者を対象とした精神運動機能検査（自動車運転能検査を含む）では、

Confidential

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）を生じないことが、デスロラタジン7.5 mg までの単回投与で確認されている[2.7.2.3.4.3 項]。また、非日本人を対象として高用量（デスロラタジン20 mg、45 mg）のデスロラタジン投与を評価した臨床試験（I97-248、C98-214、C98-013、C98-357、C98-001及び P04849 試験）において、高用量曝露時のデスロラタジンの安全性は確認されている[2.7.4.4.2 項]。

以上、デスロラタジンの薬物動態並びに日本人患者において確認された有効性及び安全性の成績に基づき、本邦におけるデスロラタジンの推奨用法・用量を「通常、12歳以上の小児及び成人にはデスロラタジンとして1回5 mg を1日1回経口投与する。」とすることは適切と考えられる。

Confidential

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

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を踏まえ[2.7.3.1.1.2 項]、デスロラタジン長期投与の有効性及び安全性も確認するために8週間以上とし、最長12週間まで投与することとした。

また、非日本人健康被験者を対象としたP01196試験では、デスロラタジンの長期投与におけるタキフィラキシーに関する知見が得られており、さらに非日本人持続性アレルギー性鼻炎患者を対象に実施したプラセボ対照12週間投与試験（P04684試験）、非日本人慢性特発性蕁麻疹患者を対象に実施した2つのプラセボ対照6週間投与試験（P00220試験、P00221試験）の結果についても確認した。

非日本人健康被験者を対象としたヒスタミン誘発性の膨疹及び発赤反応に対する抑制効果評価試験（P01196試験）において、デスロラタジン5 mg 又はプラセボを28日間反復投与したところ、デスロラタジン5 mg はプラセボと比較してヒスタミン誘発性膨疹及び発赤を有意に抑制した。ヒスタミン誘発性膨疹面積の最小値は、投与期間を通して大きく変化することはなかったことから、デスロラタジン28日間の投与による作用の減弱（耐性）又はタキフィラキシーは認められなかった[2.7.6.2.24 項]。

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試験では、各有効性評価項目について投与3日、1週、2週、4週、6週、8週及び12週後の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、各痒みスコア、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[2.7.3.3.2.2.2 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]。

なお、海外で実施した持続性アレルギー性鼻炎患者を対象にデスロラタジン5 mg 又はプラセボを最大85日間投与した第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（P04684試験）において、有効性の主要評価項目である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｝の5症状スコア（鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感、くしゃみ発作及び眼そう痒感）合計のベースラインからの変化量は、Day 1～29及びDay 1～85ともに、プラセボ群と比較してデスロラタジン5 mg 群で統計的に有意な改善が認められた（p<0.001）[2.7.6.3.22 項]。さらに、Day 1～

C Confidential

15、Day 16～29、Day 30～57及び Day 58～85の期間ごとに区切り、AM/PM PRIOR の5症状スコア合計のベースラインからの変化量の推移を確認した[表2.7.3: 58]。その結果、Day 1～15、Day 16～29及び Day 30～57における5症状スコア合計のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較してデスロラタジン5 mg 群で統計的に有意な改善が一貫して認められた（それぞれ $p < 0.001$、$p < 0.001$及び $p = 0.009$）。Day 58～85では、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の間に統計的に有意な差は認められなかったものの、デスロラタジン5 mg 群のベースラインからの低下は Day 58～85まで維持された。また、欠測値について last observation carried forward（LOCF）を適用した解析では、Day 1～15、Day 16～29、Day 30～57及び Day 58～85における5症状スコア合計のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較してデスロラタジン5 mg 群で統計的に有意な改善が一貫して認められた（それぞれ $p < 0.001$）。

表 2.7.3: 58　AM/PM PRIOR の 5 症状スコア合計のベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P04684 試験）

	DL 5 mg QD			Placebo QD			Analysis
	n	LS Mean†	Mean% Change‡	n	LS Mean	Mean% Change	p-values Treatment
Baseline	355	9.63		351	9.55		
Change from Baseline							
Days 1-15	355	-3.32	(-32.7%)	351	-2.53	(-25.2%)	< 0.001
Days 16-29	342	-4.41	(-42.9%)	322	-3.57	(-35.1%)	< 0.001
Days 30-57	332	-4.96	(-49.3%)	299	-4.28	(-43.6%)	0.009
Days 58-85	313	-5.63	(-53.8%)	269	-5.11	(-49.8%)	0.065

[CTD 資料5.3.5.1.22: P04684] 14.2.1.1.1 Table 1より改変
DL：デスロラタジン、QD：1日1回、LS Mean：最小二乗平均
† 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による。
‡ 算術平均

表 2.7.3: 59　AM/PM PRIOR の 5 症状スコア合計のベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（LOCF）（P04684 試験）

	DL 5 mg QD			Placebo QD			Analysis
	n	LS Mean†	Mean% Change‡	n	LS Mean	Mean% Change	p-values Treatment
Baseline	355	9.63		351	9.55		
Change from Baseline							
Days 1-15	355	-3.31	(-32.7%)	351	-2.50	(-25.1%)	< 0.001
Days 16-29	355	-4.22	(-42.4%)	351	-3.15	(-31.7%)	< 0.001
Days 30-57	355	-4.79	(-48.2%)	351	-3.79	(-38.0%)	< 0.001
Days 58-85	355	-5.16	(-52.0%)	351	-4.16	(-41.5%)	< 0.001

[CTD 資料5.3.5.1.22: P04684] 16.1.9.2, Table 1(p1258)より改変
DL：デスロラタジン、QD：1日1回、LS Mean：最小二乗平均、LOCF：last observation carried forward
† 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による。
‡ 算術平均

Confidential

また、海外で実施した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第Ⅲ相試験（P00220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、Day 1～8、Day 9～15、Day 16～22及び Day 23～29では、デスロラタジン5 mg 群は、プラセボ群と比較して統計的に有意に低下した（p≤0.023）。Day 30～36及び Day 37～42では、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の間に統計的に有意な差は認められなかったものの、デスロラタジン5 mg 群のベースラインからの低下は Day 37～42まで維持された[2.7.6.3.29 項]。

さらに、P00220試験と同じ試験デザインで実施したもう一つの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第Ⅲ相試験（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、Day 1～8、Day 9～15、Day 16～22、Day 23～29、Day 30～36及び Day 37～42のすべての評価週において、デスロラタジン5 mg 群は、プラセボ群と比較して統計的に有意に低下させた（p<0.001）[2.7.6.3.30 項]。

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回の8～12週間投与時の効果が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を対象とした海外第Ⅲ相試験においてスコア改善の持続が最大85日間まで確認されたこと、非日本人の慢性特発性蕁麻疹患者を対象とした2つの海外第Ⅲ相試験では痒みスコア改善の持続が最大42日間まで確認されたこと、また非日本人の健康被験者においてデスロラタジンの耐性又はタキフィラキシーは認められず、デスロラタジンが長期投与可能な薬剤であることが示されたことから、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時間持続させるものと考えられる。

Confidential

2.7.3.6　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。

Confidential

- 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値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る。

Confidential

2.7.3.7　付録

付録 2.7.3: 1　人口統計学的データ（無作為化された全患者）

（P201 試験：慢性蕁麻疹）

	DL 5 mg		DL 10 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	80		79		80		239	
Gender								
Male	21	(26.3)	31	(39.2)	35	(43.8)	87	(36.4)
Female	59	(73.8)	48	(60.8)	45	(56.3)	152	(63.6)
Age (Years)								
12 to 19	7	(8.8)	6	(7.6)	7	(8.8)	20	(8.4)
20 to 64	64	(80.0)	63	(79.7)	69	(86.3)	196	(82.0)
≥65	9	(11.3)	10	(12.7)	4	(5.0)	23	(9.6)
Mean	38.4		40.6		39.3		39.4	
SD	16.3		15.8		15.2		15.7	
Median	35.5		40.0		38.5		38.0	
Range	15 to 76		14 to 74		12 to 77		12 to 77	
Height (cm)								
Mean	160.9		163.1		163.6		162.6	
SD	8.3		9.0		8.8		8.8	
Median	160.0		163.0		162.3		161.8	
Range	142 to 184		146 to 190		142 to 181		142 to 190	
Weight (kg)								
Mean	57.1		59.9		59.8		58.9	
SD	13.1		12.2		11.7		12.3	
Median	53.4		57.5		59.1		57.0	
Range	37 to 121		40 to 112		31 to 91		31 to 121	
BMI (kg/m^2)								
Mean	21.9		22.4		22.2		22.2	
SD	3.7		3.4		3.5		3.6	
Median	20.8		21.6		22.1		21.5	
Range	16 to 39		17 to 32		15 to 37		15 to 39	
Sum score of pruritus/itch and rash								
1	1[†]	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
4	25	(31.3)	24	(30.4)	25	(31.3)	74	(31.0)
5	34	(42.5)	32	(40.5)	38	(47.5)	104	(43.5)
6	13	(16.3)	17	(21.5)	16	(20.0)	46	(19.2)
7	7	(8.8)	6	(7.6)	1	(1.3)	14	(5.9)
≥5	54	(67.5)	55	(69.6)	55	(68.8)	164	(68.6)
Mean	5.0		5.1		4.9		5.0	
SD	1.0		0.9		0.7		0.9	
Median	5.0		5.0		5.0		5.0	
Range	1 to 7		4 to 7		4 to 7		1 to 7	
Duration of Chronic Urticaria (Month)								
<3 month	38	(47.5)	25	(31.6)	27	(33.8)	90	(37.7)
≥3 month and < 1 year	20	(25.0)	23	(29.1)	16	(20.0)	59	(24.7)
≥1 year	22	(27.5)	31	(39.2)	37	(46.3)	90	(37.7)
Mean	14.3		23.0		24.3		20.5	
SD	25.6		34.7		42.0		34.9	
Median	3.8		5.7		7.3		5.1	
Range	0 to 131		0 to 143		0 to 289		0 to 289	

DL: Desloratadine

[†]　当該患者ではベースライン［来院2（治療期0週時）］評価の際に、来院前2日ではなく来院前7日間の日記に基づき皮膚症状の程度を評価していた。治験実施計画書に従い再評価したところ、組入れ基準を満たさなかった（PPS 除外症例）。

Confidential

付録 2.7.3: 2　人口統計学的データ（治験薬を投与された全患者）

（P202 試験：湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症）

	Eczema/Dermatitis		Dermal Pruritus		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	65		29		94	
Gender						
Male	31	(47.7)	12	(41.4)	43	(45.7)
Female	34	(52.3)	17	(58.6)	51	(54.3)
Age (Years)						
12 to 19	12	(18.5)	4	(13.8)	16	(17.0)
20 to 64	50	(76.9)	18	(62.1)	68	(72.3)
≥65	3	(4.6)	7	(24.1)	10	(10.6)
Mean	33.0		44.1		36.4	
SD	15.2		21.5		18.0	
Median	32.0		40.0		33.0	
Range	12 to 78		13 to 85		12 to 85	
Height (cm)						
Mean	162.6		161.4		162.2	
SD	7.8		9.2		8.2	
Median	161.3		161.0		161.2	
Range	144.2 to 180.0		133.8 to 175.3		133.8 to 180.0	
Weight (kg)						
Mean	57.3		59.4		57.9	
SD	10.4		14.4		11.7	
Median	56.0		58.0		56.1	
Range	33.0 to 83.5		41.2 to 95.0		33.0 to 95.0	
BMI (kg/m^2)						
Mean	21.6		22.7		21.9	
SD	3.2		4.3		3.6	
Median	21.0		21.5		21.1	
Range	15.6 to 31.8		17.0 to 32.5		15.6 to 32.5	
Primary Diagnosis						
Eczema/Dermatitis	65	(100.0)	0	(0.0)	65	(69.1)
Chronic eczema	7	(10.8)	0	(0.0)	7	(7.4)
Dermatitis atopic	43	(66.2)	0	(0.0)	43	(45.7)
Dermatitis contact	2	(3.1)	0	(0.0)	2	(2.1)
Eczema acute	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
Eczema asteatotic	5	(7.7)	0	(0.0)	5	(5.3)
Eczema nummular	2	(3.1)	0	(0.0)	2	(2.1)
Prurigo	2	(3.1)	0	(0.0)	2	(2.1)
Seborrhoeic dermatit	3	(4.6)	0	(0.0)	3	(3.2)
Dermal Pruritus	0	(0.0)	29	(100.0)	29	(30.9)
Localised itching	0	(0.0)	12	(41.4)	12	(12.8)
Pruritus generalised	0	(0.0)	17	(58.6)	17	(18.1)

C Confidential

付録 2.7.3: 2　人口統計学的データ（治験薬を投与された全患者）

（P202 試験：湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症）（続き）

	Eczema/Dermatitis		Dermal Pruritus		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Duration of primary diagnosis(Months)						
<3	15	(23.1)	21	(72.4)	36	(38.3)
≥3 and <6	7	(10.8)	2	(6.9)	9	(9.6)
≥6 and <12	3	(4.6)	0	(0.0)	3	(3.2)
≥12	40	(61.5)	6	(20.7)	46	(48.9)
Mean	5.5		1.8		4.4	
SD	7.2		7.7		7.5	
Median	2.7		0.0		0.9	
Range	0.0 to 33.7		0.0 to 41.8		0.0 to 41.8	
Baseline Pruritus/itch Score †						
3	10	(15.4)	4	(13.8)	14	(14.9)
4	15	(23.1)	7	(24.1)	22	(23.4)
5	25	(38.5)	7	(24.1)	32	(34.0)
6	11	(16.9)	7	(24.1)	18	(19.1)
7	4	(6.2)	1	(3.4)	5	(5.3)
8	0	(0.0)	3	(10.3)	3	(3.2)
≤4	25	(38.5)	11	(37.9)	36	(38.3)
≥5	40	(61.5)	18	(62.1)	58	(61.7)
Mean	4.8		5.1		4.9	
SD	1.1		1.5		1.2	
Median	5.0		5.0		5.0	
Range	3.0 to 7.0		3.0 to 8.0		3.0 to 8.0	

† Sum of daytime and nighttime pruritus/itch score.

Confidential

付録 2.7.3: 3　人口統計学的データ（無作為化された全患者）

（P200 試験：通年性アレルギー性鼻炎）

	DL 5 mg		DL 10 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	203		203		202		608	
Gender								
Male	87	(42.9)	98	(48.3)	81	(40.1)	266	(43.8)
Female	116	(57.1)	105	(51.7)	121	(59.9)	342	(56.3)
Age (Years)								
12 to 19	32	(15.8)	32	(15.8)	30	(14.9)	94	(15.5)
20 to 64	168	(82.8)	171	(84.2)	170	(84.2)	509	(83.7)
≥ 65	3	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.0)	5	(0.8)
Mean	34.3		33.7		34.7		34.2	
SD	13.1		11.9		12.6		12.5	
Median	35.0		34.0		35.0		35.0	
Range	12 to 70		12 to 59		12 to 70		12 to 70	
Height (cm)								
Mean	162.6		164.1		162.8		163.1	
SD	9.9		8.6		9.0		9.2	
Median	161.0		163.0		161.3		162.0	
Range	133 to 186		146 to 191		136 to 183		133 to 191	
Weight (kg)								
Mean	57.7		59.0		57.6		58.1	
SD	12.0		11.7		11.0		11.6	
Median	56.0		57.5		56.1		56.4	
Range	29 to 101		30 to 94		31 to 99		29 to 101	
BMI (kg/m^2)								
Mean	21.7		21.8		21.7		21.7	
SD	3.4		3.5		3.1		3.3	
Median	21.3		21.1		21.2		21.2	
Range	15 to 37		14 to 35		16 to 32		14 to 37	
Baseline TNSS Assessed by Investigator								
4	4	(2.0)	6	(3.0)	6	(3.0)	16	(2.6)
5	28	(13.8)	30	(14.8)	37	(18.3)	95	(15.6)
6	40	(19.7)	43	(21.2)	36	(17.8)	119	(19.6)
7	47	(23.2)	38	(18.7)	42	(20.8)	127	(20.9)
8	35	(17.2)	31	(15.3)	34	(16.8)	100	(16.4)
9	21	(10.3)	23	(11.3)	20	(9.9)	64	(10.5)
10	17	(8.4)	16	(7.9)	16	(7.9)	49	(8.1)
11	7	(3.4)	15	(7.4)	9	(4.5)	31	(5.1)
12	4	(2.0)	1	(0.5)	2	(1.0)	7	(1.2)
4 to 7	119	(58.6)	117	(57.6)	121	(59.9)	357	(58.7)
≥ 8	84	(41.4)	86	(42.4)	81	(40.1)	251	(41.3)
Mean	7.3		7.3		7.2		7.3	
SD	1.8		1.9		1.8		1.8	
Median	7.0		7.0		7.0		7.0	
Range	4 to 12		4 to 12		4 to 12		4 to 12	

C Confidential

付録 2.7.3: 3　人口統計学的データ（無作為化された全患者）

（P200 試験：通年性アレルギー性鼻炎）（続き）

	DL 5 mg		DL 10 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Duration of Perennial Allergic Rhinitis (Years)								
<1	58	(28.6)	61	(30.0)	62	(30.7)	181	(29.8)
≥1 and <3	19	(9.4)	29	(14.3)	16	(7.9)	64	(10.5)
≥3	126	(62.1)	113	(55.7)	124	(61.4)	363	(59.7)
Mean	9.9		8.5		9.6		9.4	
SD	10.9		9.8		10.0		10.2	
Median	5.8		5.3		7.1		5.8	
Range	0 to 49		0 to 42		0 to 41		0 to 49	
Allergen (Positive : score 2 and over in CAP-RAST)								
House dust[†]	200	(98.5)	199	(98.0)	193	(95.5)	592	(97.4)
Dermatophagoides pteronyssinus (Mite 1)	197	(97.0)	198	(97.5)	193	(95.5)	588	(96.7)
Dermatophagoides farinae (Mite 2)	199	(98.0)	196	(96.6)	193	(95.5)	588	(96.7)
Japanese cedar tree	150	(73.9)	145	(71.4)	130	(64.4)	425	(69.9)
Japanese cypress tree	86	(42.4)	87	(42.9)	81	(40.1)	254	(41.8)
Orchard grass	61	(30.0)	58	(28.6)	56	(27.7)	175	(28.8)
Timothy grass	59	(29.1)	52	(25.6)	53	(26.2)	164	(27.0)
Mugwort weed	25	(12.3)	28	(13.8)	22	(10.9)	75	(12.3)
Ragweed	27	(13.3)	24	(11.8)	21	(10.4)	72	(11.8)
Birch tree[‡]	9	(4.4)	9	(4.4)	8	(4.0)	26	(4.3)

[†]Either higher score of house dust IgE (i.e. house dust Green or house dust Hollister)
[‡]Tested only for subjects in Hokkaido area.
DL: Desloratadine
TNSS = Total nasal symptom score, the sum of the four nasal symptom scores of nasal congestion, rhinorrhea, nasal itching and sneezing.

Confidential

付録 2.7.3: 4　人口統計学的データ（無作為化された全患者）

（P204 試験：季節性アレルギー性鼻炎）

	DL 5 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	224		225		449	
Gender						
Male	94	(42.0)	94	(41.8)	188	(41.9)
Female	130	(58.0)	131	(58.2)	261	(58.1)
Age (Years)						
16 to 19	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
20 to 64	223	(99.6)	225	(100.0)	448	(99.8)
≥65	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mean	40.0		39.8		39.9	
SD	10.9		10.9		10.9	
Median	41.0		39.0		40.0	
Range	18 to 64		20 to 64		18 to 64	
Allergen (Positive : score 2 and over in CAP-RAST)						
Japanese cedar	224	(100.0)	225	(100.0)	449	(100.0)
Japanese cypress	132	(58.9)	110	(48.9)	242	(53.9)
Dermatophagoides Pteronyssinus	79	(35.3)	89	(39.6)	168	(37.4)
Mugwort	23	(10.3)	23	(10.2)	46	(10.2)
Cat Dander	29	(12.9)	25	(11.1)	54	(12.0)
Dog dander	6	(2.7)	10	(4.4)	16	(3.6)
Moth	43	(19.2)	61	(27.1)	104	(23.2)
Cockroach	8	(3.6)	17	(7.6)	25	(5.6)
Chironomid	5	(2.2)	11	(4.9)	16	(3.6)
Aspergillus fumigatus	1	(0.4)	6	(2.7)	7	(1.6)
Candida albicans	12	(5.4)	11	(4.9)	23	(5.1)
Alternaria alternata	19	(8.5)	15	(6.7)	34	(7.6)
Alder	38	(17.0)	36	(16.0)	74	(16.5)
Hamster epithelium	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
Height (cm)						
Mean	163.9		163.7		163.8	
SD	7.6		8.4		8.0	
Median	163.8		163.0		163.3	
Range	146 to 182		146 to 185		146 to 185	

C Confidential

付録 2.7.3: 4　人口統計学的データ（無作為化された全患者）

（P204 試験：季節性アレルギー性鼻炎）（続き）

	DL 5 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Weight (kg)						
Mean	59.9		59.2		59.6	
SD	11.0		11.4		11.2	
Median	58.2		56.9		57.7	
Range	40 to 97		40 to 97		40 to 97	
BMI (kg/m²)						
Mean	22.2		22.0		22.1	
SD	3.2		2.9		3.1	
Median	21.6		21.6		21.6	
Range	16 to 34		16 to 32		16 to 34	
Baseline TNSS						
<11	212	(94.6)	215	(95.6)	427	(95.1)
≥11	11	(4.9)	10	(4.4)	21	(4.7)
Mean	8.3		8.4		8.4	
SD	1.3		1.3		1.3	
Median	8.0		8.3		8.0	
Range	5 to 12		5 to 13		5 to 13	
Duration of Seasonal Allergic Rhinitis (Years)						
Mean	15.3		15.6		15.5	
SD	9.4		9.6		9.5	
Median	14.0		14.1		14.0	
Range	1 to 43		2 to 39		1 to 43	

DL: Desloratadine
TNSS = Total nasal symptom score, the sum of the four nasal symptom scores of nasal congestion, rhinorrhea, nasal itching and sneezing.

Confidential

付録 2.7.3: 5　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）の総合得点及び下位尺度得点のベースラインからの変化量（FAS）

（P201 試験：慢性蕁麻疹）

Treatment	N	Mean(SD)			DLQI Score Change from Baseline			
					Week 1		Week 2	
		Baseline	Week 1	Week 2	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†
Total								
DL 10 mg	77	6.31(4.46)	1.95(2.57)	1.99(3.23)	-4.36(4.22)	-4.08(-4.78,-3.37)	-4.33(4.73)	-4.01(-4.74,-3.28)
DL 5 mg	79	5.96(3.91)	2.10(2.55)	1.80(2.02)	-3.86(3.91)	-3.82(-4.52,-3.12)	-4.16(3.85)	-4.10(-4.83,-3.38)
Placebo	77	5.40(3.88)	4.13(3.83)	2.86(3.21)	-1.27(3.62)	-1.60(-2.31,-0.89)	-2.43(3.42)	-2.53(-3.28,-1.78)
Symptoms and feelings								
DL 10 mg	77	2.82(1.51)	1.10(1.07)	1.08(1.09)	-1.71(1.65)	-1.66(-1.94,-1.38)	-1.74(1.71)	-1.68(-1.95,-1.41)
DL 5 mg	79	2.78(1.30)	1.20(1.08)	1.15(0.99)	-1.58(1.39)	-1.56(-1.83,-1.28)	-1.63(1.34)	-1.60(-1.87,-1.34)
Placebo	77	2.64(1.33)	2.16(1.40)	1.58(1.19)	-0.48(1.49)	-0.56(-0.84,-0.28)	-0.96(1.40)	-1.04(-1.31,-0.76)
Daily activities								
DL 10 mg	77	1.22(1.23)	0.32(0.68)	0.26(0.68)	-0.90(1.08)	-0.84(-1.04,-0.64)	-0.96(1.31)	-0.89(-1.09,-0.69)
DL 5 mg	79	1.24(1.17)	0.42(0.73)	0.29(0.64)	-0.82(1.22)	-0.75(-0.95,-0.56)	-0.95(1.18)	-0.86(-1.06,-0.66)
Placebo	77	0.96(1.07)	0.70(1.01)	0.48(0.88)	-0.26(1.07)	-0.39(-0.59,-0.19)	-0.43(1.04)	-0.55(-0.76,-0.35)
Leisure								
DL 10 mg	77	0.88(1.37)	0.16(0.54)	0.20(0.71)	-0.73(1.21)	-0.68(-0.84,-0.51)	-0.68(1.27)	-0.63(-0.80,-0.46)
DL 5 mg	79	0.85(1.09)	0.22(0.63)	0.13(0.43)	-0.63(0.94)	-0.61(-0.77,-0.44)	-0.72(0.96)	-0.69(-0.86,-0.52)
Placebo	77	0.70(1.04)	0.43(0.79)	0.23(0.60)	-0.27(0.88)	-0.35(-0.52,-0.18)	-0.45(0.92)	-0.49(-0.66,-0.31)
Work and School								
DL 10 mg	77	0.92(0.97)	0.22(0.53)	0.26(0.60)	-0.70(0.99)	-0.61(-0.76,-0.46)	-0.66(1.05)	-0.56(-0.72,-0.40)
DL 5 mg	79	0.72(0.78)	0.18(0.47)	0.19(0.39)	-0.54(0.76)	-0.61(-0.76,-0.45)	-0.53(0.86)	-0.60(-0.75,-0.44)
Placebo	77	0.77(0.87)	0.55(0.77)	0.42(0.65)	-0.22(0.88)	-0.25(-0.40,-0.09)	-0.39(0.86)	-0.35(-0.51,-0.19)
Personal relationships								
DL 10 mg	77	0.18(0.48)	0.06(0.34)	0.11(0.56)	-0.12(0.46)	-0.11(-0.20,-0.02)	-0.08(0.51)	-0.07(-0.17,0.03)
DL 5 mg	79	0.16(0.46)	0.05(0.27)	0.03(0.16)	-0.11(0.53)	-0.12(-0.21,-0.03)	-0.14(0.47)	-0.14(-0.24,-0.05)
Placebo	77	0.17(0.47)	0.12(0.43)	0.04(0.27)	-0.05(0.54)	-0.05(-0.14,0.04)	-0.14(0.52)	-0.10(-0.19,0.00)
Treatment								
DL 10 mg	77	0.29(0.51)	0.08(0.27)	0.08(0.27)	-0.21(0.52)	-0.15(-0.23,-0.07)	-0.21(0.52)	-0.15(-0.22,-0.07)
DL 5 mg	79	0.20(0.49)	0.04(0.19)	0.01(0.11)	-0.16(0.54)	-0.18(-0.26,-0.09)	-0.19(0.51)	-0.20(-0.28,-0.13)
Placebo	77	0.17(0.38)	0.18(0.39)	0.10(0.30)	0.01(0.41)	-0.03(-0.11,0.05)	-0.06(0.38)	-0.10(-0.17,-0.02)

Confidential

付録 2.7.3: 5　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）の総合得点及び下位尺度得点のベースラインからの変化量（FAS）

（P201 試験：慢性蕁麻疹）（続き）

	DLQI Score Change from Baseline			
	Week 1		Week 2	
Estimated Difference	Difference in LS Means(95% CI)	p-value	Difference in LS Means(95% CI)	p-value
Total				
DL 10 mg vs. Placebo	-2.48(-3.35,-1.60)	<0.001	-1.48(-2.39,-0.58)	0.001
DL 5 mg vs. Placebo	-2.22(-3.09,-1.35)	<0.001	-1.57(-2.47,-0.68)	0.001
Symptoms and feelings				
DL 10 mg vs. Placebo	-1.10(-1.46,-0.74)	<0.001	-0.64(-0.98,-0.30)	<0.001
DL 5 mg vs. Placebo	-1.00(-1.36,-0.64)	<0.001	-0.56(-0.90,-0.22)	0.001
Daily activities				
DL 10 mg vs. Placebo	-0.45(-0.69,-0.21)	<0.001	-0.34(-0.58,-0.10)	0.006
DL 5 mg vs. Placebo	-0.37(-0.61,-0.13)	0.003	-0.31(-0.54,-0.07)	0.011
Leisure				
DL 10 mg vs. Placebo	-0.32(-0.51,-0.14)	0.001	-0.14(-0.32,0.04)	0.117
DL 5 mg vs. Placebo	-0.25(-0.44,-0.07)	0.006	-0.20(-0.38,-0.03)	0.025
Work and School				
DL 10 mg vs. Placebo	-0.36(-0.54,-0.18)	<0.001	-0.21(-0.39,-0.03)	0.022
DL 5 mg vs. Placebo	-0.36(-0.54,-0.18)	<0.001	-0.25(-0.43,-0.07)	0.006
Personal relationships				
DL 10 mg vs. Placebo	-0.05(-0.16,0.05)	0.321	0.03(-0.10,0.15)	0.680
DL 5 mg vs. Placebo	-0.07(-0.17,0.04)	0.231	-0.05(-0.17,0.07)	0.424
Treatment				
DL 10 mg vs. Placebo	-0.12(-0.21,-0.03)	0.012	-0.05(-0.13,0.03)	0.203
DL 5 mg vs. Placebo	-0.15(-0.24,-0.05)	0.002	-0.11(-0.18,-0.03)	0.007

[†]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

Confidential

付録 2.7.3: 6　投与 3 日、1 週、2 週、4 週、6 週、8 週及び 12 週後の各時点の治験責任（分担）医師の評価した痒みスコア（日中の症状）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）

Visit	N	Mean (SD) at Baseline	Mean (SD) at post Baseline	Change from Baseline		
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	p-value
All Subjects						
Day 3	94	2.62 (0.62)	2.12 (0.70)	-0.50 (0.76)	-0.69 (-0.87, -0.50)	<0.001
Week 1	94	2.62 (0.62)	1.93 (0.75)	-0.69 (0.78)	-0.82 (-1.01, -0.62)	<0.001
Week 2	92	2.61 (0.63)	1.73 (0.79)	-0.88 (0.84)	-0.97 (-1.19, -0.75)	<0.001
Week 4	91	2.60 (0.63)	1.54 (0.92)	-1.07 (0.88)	-1.14 (-1.38, -0.91)	<0.001
Week 6	88	2.59 (0.64)	1.38 (0.82)	-1.22 (0.85)	-1.21 (-1.45, -0.98)	<0.001
Week 8	86	2.60 (0.64)	1.29 (0.88)	-1.31 (0.95)	-1.48 (-1.73, -1.23)	<0.001
Week 12	83	2.59 (0.64)	1.12 (0.79)	-1.47 (0.90)	-1.69 (-1.92, -1.46)	<0.001
Eczema/Dermatitis						
Day 3	65	2.57 (0.61)	2.23 (0.61)	-0.34 (0.67)	-0.34 (-0.52, -0.16)	<0.001
Week 1	65	2.57 (0.61)	1.98 (0.70)	-0.58 (0.68)	-0.58 (-0.77, -0.40)	<0.001
Week 2	63	2.56 (0.62)	1.76 (0.73)	-0.79 (0.77)	-0.77 (-0.98, -0.57)	<0.001
Week 4	63	2.56 (0.62)	1.59 (0.96)	-0.97 (0.90)	-0.95 (-1.17, -0.73)	<0.001
Week 6	62	2.55 (0.62)	1.32 (0.76)	-1.23 (0.78)	-1.20 (-1.42, -0.98)	<0.001
Week 8	61	2.56 (0.62)	1.39 (0.88)	-1.16 (0.92)	-1.16 (-1.39, -0.93)	<0.001
Week 12	58	2.53 (0.63)	1.26 (0.76)	-1.28 (0.83)	-1.28 (-1.50, -1.07)	<0.001
Dermal Pruritus						
Day 3	29	2.72 (0.65)	1.86 (0.83)	-0.86 (0.83)	-0.86 (-1.13, -0.60)	<0.001
Week 1	29	2.72 (0.65)	1.79 (0.86)	-0.93 (0.92)	-0.93 (-1.21, -0.65)	<0.001
Week 2	29	2.72 (0.65)	1.66 (0.90)	-1.07 (0.96)	-1.07 (-1.38, -0.76)	<0.001
Week 4	28	2.71 (0.66)	1.43 (0.84)	-1.29 (0.81)	-1.24 (-1.57, -0.91)	<0.001
Week 6	26	2.69 (0.68)	1.50 (0.95)	-1.19 (1.02)	-1.22 (-1.55, -0.89)	<0.001
Week 8	25	2.72 (0.68)	1.04 (0.84)	-1.68 (0.95)	-1.64 (-2.00, -1.28)	<0.001
Week 12	25	2.72 (0.68)	0.80 (0.76)	-1.92 (0.91)	-1.90 (-2.23, -1.57)	<0.001

† 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.

Confidential

付録 2.7.3: 7　投与 3 日、1 週、2 週、4 週、6 週、8 週及び 12 週後の各時点の治験責任（分担）医師の評価した痒みスコア（夜間の症状）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）

Visit	N	Mean (SD) at Baseline	Mean (SD) at post Baseline	Change from Baseline		
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	p-value
All Subjects						
Day 3	94	2.24 (0.80)	1.68 (0.79)	-0.56 (0.92)	-0.65 (-0.89, -0.41)	<0.001
Week 1	94	2.24 (0.80)	1.40 (0.81)	-0.84 (0.97)	-0.99 (-1.24, -0.75)	<0.001
Week 2	92	2.24 (0.80)	1.29 (0.81)	-0.95 (0.93)	-1.02 (-1.26, -0.78)	<0.001
Week 4	91	2.23 (0.80)	1.21 (0.84)	-1.02 (1.02)	-1.08 (-1.35, -0.81)	<0.001
Week 6	88	2.22 (0.81)	1.05 (0.77)	-1.17 (0.94)	-1.22 (-1.47, -0.97)	<0.001
Week 8	86	2.22 (0.80)	1.05 (0.77)	-1.17 (1.00)	-1.36 (-1.62, -1.10)	<0.001
Week 12	83	2.22 (0.81)	0.86 (0.73)	-1.36 (0.90)	-1.48 (-1.72, -1.23)	<0.001
Eczema/Dermatitis						
Day 3	65	2.18 (0.73)	1.69 (0.71)	-0.49 (0.81)	-0.49 (-0.72, -0.27)	<0.001
Week 1	65	2.18 (0.73)	1.48 (0.77)	-0.71 (0.88)	-0.71 (-0.94, -0.47)	<0.001
Week 2	63	2.17 (0.73)	1.30 (0.73)	-0.87 (0.81)	-0.86 (-1.09, -0.63)	<0.001
Week 4	63	2.17 (0.73)	1.22 (0.81)	-0.95 (0.97)	-0.94 (-1.19, -0.69)	<0.001
Week 6	62	2.18 (0.74)	1.02 (0.74)	-1.16 (0.93)	-1.14 (-1.37, -0.90)	<0.001
Week 8	61	2.16 (0.73)	1.13 (0.76)	-1.03 (0.86)	-1.03 (-1.27, -0.78)	<0.001
Week 12	58	2.16 (0.74)	0.90 (0.74)	-1.26 (0.81)	-1.25 (-1.48, -1.02)	<0.001
Dermal Pruritus						
Day 3	29	2.38 (0.94)	1.66 (0.97)	-0.72 (1.13)	-0.72 (-1.06, -0.38)	<0.001
Week 1	29	2.38 (0.94)	1.24 (0.87)	-1.14 (1.09)	-1.14 (-1.49, -0.79)	<0.001
Week 2	29	2.38 (0.94)	1.28 (0.96)	-1.10 (1.14)	-1.10 (-1.45, -0.76)	<0.001
Week 4	28	2.36 (0.95)	1.18 (0.90)	-1.18 (1.12)	-1.15 (-1.53, -0.77)	<0.001
Week 6	26	2.31 (0.97)	1.12 (0.86)	-1.19 (0.98)	-1.26 (-1.62, -0.90)	<0.001
Week 8	25	2.36 (0.95)	0.84 (0.75)	-1.52 (1.23)	-1.53 (-1.90, -1.15)	<0.001
Week 12	25	2.36 (0.95)	0.76 (0.72)	-1.60 (1.08)	-1.59 (-1.94, -1.24)	<0.001

† 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.

Confidential

付録 2.7.3: 8　投与 3 日、1 週、2 週、4 週、6 週、8 週及び 12 週後の各時点の治験責任（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）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）

Visit	N	Mean (SD) at Baseline	Mean (SD) at post Baseline	Change from Baseline		
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	p-value
All Subjects						
Day 3	94	2.73 (0.61)	2.19 (0.69)	-0.54 (0.79)	-0.64 (-0.84, -0.43)	<0.001
Week 1	94	2.73 (0.61)	1.97 (0.73)	-0.77 (0.82)	-0.89 (-1.10, -0.68)	<0.001
Week 2	92	2.73 (0.61)	1.78 (0.81)	-0.95 (0.88)	-0.98 (-1.21, -0.75)	<0.001
Week 4	91	2.73 (0.62)	1.63 (0.85)	-1.10 (0.92)	-1.15 (-1.39, -0.91)	<0.001
Week 6	88	2.72 (0.62)	1.41 (0.81)	-1.31 (0.88)	-1.28 (-1.52, -1.04)	<0.001
Week 8	86	2.72 (0.63)	1.43 (0.85)	-1.29 (0.99)	-1.41 (-1.68, -1.14)	<0.001
Week 12	83	2.71 (0.63)	1.24 (0.77)	-1.47 (0.90)	-1.61 (-1.85, -1.37)	<0.001
Eczema/Dermatitis						
Day 3	65	2.71 (0.58)	2.25 (0.59)	-0.46 (0.66)	-0.46 (-0.65, -0.27)	<0.001
Week 1	65	2.71 (0.58)	2.05 (0.65)	-0.66 (0.73)	-0.66 (-0.86, -0.46)	<0.001
Week 2	63	2.70 (0.59)	1.79 (0.74)	-0.90 (0.80)	-0.88 (-1.10, -0.66)	<0.001
Week 4	63	2.70 (0.59)	1.67 (0.86)	-1.03 (0.92)	-1.01 (-1.24, -0.78)	<0.001
Week 6	62	2.69 (0.59)	1.35 (0.77)	-1.34 (0.83)	-1.31 (-1.53, -1.08)	<0.001
Week 8	61	2.69 (0.59)	1.51 (0.83)	-1.18 (0.92)	-1.18 (-1.43, -0.93)	<0.001
Week 12	58	2.67 (0.60)	1.33 (0.73)	-1.34 (0.78)	-1.35 (-1.57, -1.13)	<0.001
Dermal Pruritus						
Day 3	29	2.79 (0.68)	2.07 (0.88)	-0.72 (1.00)	-0.72 (-1.01, -0.44)	<0.001
Week 1	29	2.79 (0.68)	1.79 (0.86)	-1.00 (0.96)	-1.00 (-1.30, -0.70)	<0.001
Week 2	29	2.79 (0.68)	1.76 (0.95)	-1.03 (1.05)	-1.03 (-1.36, -0.71)	<0.001
Week 4	28	2.79 (0.69)	1.54 (0.84)	-1.25 (0.93)	-1.22 (-1.57, -0.88)	<0.001
Week 6	26	2.77 (0.71)	1.54 (0.90)	-1.23 (0.99)	-1.27 (-1.61, -0.93)	<0.001
Week 8	25	2.80 (0.71)	1.24 (0.88)	-1.56 (1.12)	-1.52 (-1.91, -1.14)	<0.001
Week 12	25	2.80 (0.71)	1.04 (0.84)	-1.76 (1.09)	-1.74 (-2.08, -1.40)	<0.001

† 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.

Confidential

付録 2.7.3: 9　増量例における投与 3 日、1 週、2 週、4 週、6 週、8 週及び 12 週後の各時点の治験責任（分担）医師の評価した痒みスコア（日中の症状）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）

Visit	N	Mean (SD) at Baseline	Mean (SD) at post Baseline	Change from Baseline		
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	p-value
All Subjects						
Day 3	66	2.67 (0.64)	2.21 (0.60)	-0.45 (0.68)	-0.58 (-0.79, -0.36)	<0.001
Week 1	66	2.67 (0.64)	2.03 (0.63)	-0.64 (0.74)	-0.69 (-0.93, -0.45)	<0.001
Week 2	66	2.67 (0.64)	1.86 (0.65)	-0.80 (0.77)	-0.88 (-1.13, -0.63)	<0.001
Week 4	66	2.67 (0.64)	1.80 (0.81)	-0.86 (0.84)	-0.94 (-1.21, -0.67)	<0.001
Week 6	65	2.66 (0.64)	1.62 (0.74)	-1.05 (0.84)	-1.01 (-1.29, -0.74)	<0.001
Week 8	64	2.67 (0.64)	1.53 (0.82)	-1.14 (0.92)	-1.30 (-1.60, -1.00)	<0.001
Week 12	61	2.66 (0.66)	1.26 (0.75)	-1.39 (0.90)	-1.60 (-1.89, -1.31)	<0.001
Eczema/Dermatitis						
Day 3	47	2.62 (0.61)	2.26 (0.57)	-0.36 (0.61)	-0.36 (-0.56, -0.17)	<0.001
Week 1	47	2.62 (0.61)	2.02 (0.64)	-0.60 (0.65)	-0.60 (-0.81, -0.38)	<0.001
Week 2	47	2.62 (0.61)	1.87 (0.65)	-0.74 (0.74)	-0.74 (-0.97, -0.52)	<0.001
Week 4	47	2.62 (0.61)	1.81 (0.88)	-0.81 (0.88)	-0.81 (-1.05, -0.56)	<0.001
Week 6	47	2.62 (0.61)	1.53 (0.69)	-1.09 (0.75)	-1.09 (-1.33, -0.84)	<0.001
Week 8	47	2.62 (0.61)	1.60 (0.83)	-1.02 (0.87)	-1.02 (-1.29, -0.76)	<0.001
Week 12	44	2.59 (0.62)	1.36 (0.75)	-1.23 (0.83)	-1.23 (-1.49, -0.98)	<0.001
Dermal Pruritus						
Day 3	19	2.79 (0.71)	2.11 (0.66)	-0.68 (0.82)	-0.68 (-0.99, -0.38)	<0.001
Week 1	19	2.79 (0.71)	2.05 (0.62)	-0.74 (0.93)	-0.74 (-1.08, -0.40)	<0.001
Week 2	19	2.79 (0.71)	1.84 (0.69)	-0.95 (0.85)	-0.95 (-1.30, -0.59)	<0.001
Week 4	19	2.79 (0.71)	1.79 (0.63)	-1.00 (0.75)	-1.00 (-1.39, -0.61)	<0.001
Week 6	18	2.78 (0.73)	1.83 (0.86)	-0.94 (1.06)	-0.98 (-1.37, -0.58)	<0.001
Week 8	17	2.82 (0.73)	1.35 (0.79)	-1.47 (1.01)	-1.44 (-1.87, -1.01)	<0.001
Week 12	17	2.82 (0.73)	1.00 (0.71)	-1.82 (0.95)	-1.78 (-2.19, -1.37)	<0.001

† 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.

C Confidential

付録 2.7.3: 10　　非増量例における投与 3 日、1 週、2 週、4 週、6 週、8 週及び 12 週後の各時点の治験責任（分担）医師の評価した痒みスコア（日中の症状）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）

Visit	N	Mean (SD) at Baseline	Mean (SD) at post Baseline	Change from Baseline		
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	p-value
All Subjects						
Day 3	28	2.50 (0.58)	1.89 (0.88)	-0.61 (0.92)	-0.89 (-1.27, -0.52)	<0.001
Week 1	28	2.50 (0.58)	1.68 (0.94)	-0.82 (0.86)	-1.05 (-1.42, -0.68)	<0.001
Week 2	26	2.46 (0.58)	1.38 (0.98)	-1.08 (0.98)	-1.15 (-1.62, -0.68)	<0.001
Week 4	25	2.44 (0.58)	0.84 (0.85)	-1.60 (0.76)	-1.62 (-2.02, -1.21)	<0.001
Week 6	23	2.39 (0.58)	0.70 (0.63)	-1.70 (0.70)	-1.72 (-2.12, -1.31)	<0.001
Week 8	22	2.41 (0.59)	0.59 (0.67)	-1.82 (0.85)	-1.93 (-2.42, -1.43)	<0.001
Week 12	22	2.41 (0.59)	0.73 (0.77)	-1.68 (0.89)	-1.84 (-2.35, -1.33)	<0.001
Eczema/Dermatitis						
Day 3	18	2.44 (0.62)	2.17 (0.71)	-0.28 (0.83)	-0.28 (-0.67, 0.12)	0.159
Week 1	18	2.44 (0.62)	1.89 (0.83)	-0.56 (0.78)	-0.56 (-0.94, -0.17)	0.007
Week 2	16	2.38 (0.62)	1.44 (0.89)	-0.94 (0.85)	-0.85 (-1.36, -0.34)	0.002
Week 4	16	2.38 (0.62)	0.94 (0.93)	-1.44 (0.81)	-1.35 (-1.78, -0.93)	<0.001
Week 6	15	2.33 (0.62)	0.67 (0.62)	-1.67 (0.72)	-1.59 (-2.01, -1.17)	<0.001
Week 8	14	2.36 (0.63)	0.71 (0.73)	-1.64 (0.93)	-1.50 (-2.01, -0.98)	<0.001
Week 12	14	2.36 (0.63)	0.93 (0.73)	-1.43 (0.85)	-1.32 (-1.86, -0.78)	<0.001
Dermal Pruritus						
Day 3	10	2.60 (0.52)	1.40 (0.97)	-1.20 (0.79)	-1.20 (-1.73, -0.67)	<0.001
Week 1	10	2.60 (0.52)	1.30 (1.06)	-1.30 (0.82)	-1.30 (-1.82, -0.78)	<0.001
Week 2	10	2.60 (0.52)	1.30 (1.16)	-1.30 (1.16)	-1.30 (-1.95, -0.65)	<0.001
Week 4	9	2.56 (0.53)	0.67 (0.71)	-1.89 (0.60)	-1.75 (-2.32, -1.18)	<0.001
Week 6	8	2.50 (0.53)	0.75 (0.71)	-1.75 (0.71)	-1.78 (-2.35, -1.21)	<0.001
Week 8	8	2.50 (0.53)	0.38 (0.52)	-2.13 (0.64)	-2.14 (-2.83, -1.45)	<0.001
Week 12	8	2.50 (0.53)	0.38 (0.74)	-2.13 (0.83)	-2.10 (-2.82, -1.38)	<0.001

† 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.

Confidential

付録 2.7.3: 11　　増量例における投与 3 日、1 週、2 週、4 週、6 週、8 週及び 12 週後の各時点の治験責任（分担）医師の評価した痒みスコア（夜間の症状）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）

Visit	N	Mean (SD) at Baseline	Mean (SD) at post Baseline	Change from Baseline		
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	p-value
All Subjects						
Day 3	66	2.24 (0.82)	1.79 (0.69)	-0.45 (0.84)	-0.44 (-0.71, -0.16)	0.002
Week 1	66	2.24 (0.82)	1.55 (0.71)	-0.70 (0.88)	-0.80 (-1.08, -0.52)	<0.001
Week 2	66	2.24 (0.82)	1.42 (0.75)	-0.82 (0.88)	-0.91 (-1.20, -0.63)	<0.001
Week 4	66	2.24 (0.82)	1.47 (0.71)	-0.77 (0.84)	-0.81 (-1.08, -0.54)	<0.001
Week 6	65	2.23 (0.82)	1.25 (0.73)	-0.98 (0.91)	-1.05 (-1.35, -0.75)	<0.001
Week 8	64	2.25 (0.82)	1.27 (0.72)	-0.98 (0.93)	-1.17 (-1.47, -0.87)	<0.001
Week 12	61	2.25 (0.83)	1.05 (0.72)	-1.20 (0.91)	-1.32 (-1.62, -1.02)	<0.001
Eczema/Dermatitis						
Day 3	47	2.19 (0.77)	1.72 (0.65)	-0.47 (0.72)	-0.47 (-0.72, -0.22)	<0.001
Week 1	47	2.19 (0.77)	1.57 (0.65)	-0.62 (0.77)	-0.62 (-0.87, -0.36)	<0.001
Week 2	47	2.19 (0.77)	1.45 (0.72)	-0.74 (0.79)	-0.74 (-1.00, -0.49)	<0.001
Week 4	47	2.19 (0.77)	1.45 (0.69)	-0.74 (0.82)	-0.74 (-0.99, -0.50)	<0.001
Week 6	47	2.19 (0.77)	1.23 (0.67)	-0.96 (0.86)	-0.96 (-1.22, -0.69)	<0.001
Week 8	47	2.19 (0.77)	1.34 (0.70)	-0.85 (0.78)	-0.85 (-1.12, -0.59)	<0.001
Week 12	44	2.18 (0.79)	1.09 (0.71)	-1.09 (0.80)	-1.10 (-1.37, -0.84)	<0.001
Dermal Pruritus						
Day 3	19	2.37 (0.96)	1.95 (0.78)	-0.42 (1.12)	-0.42 (-0.81, -0.03)	0.035
Week 1	19	2.37 (0.96)	1.47 (0.84)	-0.89 (1.10)	-0.89 (-1.30, -0.49)	<0.001
Week 2	19	2.37 (0.96)	1.37 (0.83)	-1.00 (1.05)	-1.00 (-1.40, -0.60)	<0.001
Week 4	19	2.37 (0.96)	1.53 (0.77)	-0.84 (0.90)	-0.84 (-1.23, -0.46)	<0.001
Week 6	18	2.33 (0.97)	1.28 (0.89)	-1.06 (1.06)	-1.10 (-1.52, -0.67)	<0.001
Week 8	17	2.41 (0.94)	1.06 (0.75)	-1.35 (1.22)	-1.33 (-1.76, -0.90)	<0.001
Week 12	17	2.41 (0.94)	0.94 (0.75)	-1.47 (1.12)	-1.43 (-1.86, -1.00)	<0.001

† 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.

Confidential

付録 2.7.3: 12　　非増量例における投与 3 日、1 週、2 週、4 週、6 週、8 週及び 12 週後の各時点の治験責任（分担）医師の評価した痒みスコア（夜間の症状）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）

Visit	N	Mean (SD) at Baseline	Mean (SD) at post Baseline	Change from Baseline		
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	p-value
All Subjects						
Day 3	28	2.25 (0.75)	1.43 (0.96)	-0.82 (1.06)	-1.05 (-1.52, -0.58)	<0.001
Week 1	28	2.25 (0.75)	1.07 (0.94)	-1.18 (1.09)	-1.38 (-1.87, -0.89)	<0.001
Week 2	26	2.23 (0.76)	0.96 (0.87)	-1.27 (1.00)	-1.26 (-1.74, -0.77)	<0.001
Week 4	25	2.20 (0.76)	0.52 (0.77)	-1.68 (1.18)	-1.68 (-2.24, -1.12)	<0.001
Week 6	23	2.17 (0.78)	0.48 (0.59)	-1.70 (0.82)	-1.59 (-2.01, -1.16)	<0.001
Week 8	22	2.14 (0.77)	0.41 (0.50)	-1.73 (0.98)	-1.86 (-2.32, -1.39)	<0.001
Week 12	22	2.14 (0.77)	0.32 (0.48)	-1.82 (0.73)	-1.81 (-2.17, -1.46)	<0.001
Eczema/Dermatitis						
Day 3	18	2.17 (0.62)	1.61 (0.85)	-0.56 (1.04)	-0.56 (-1.05, -0.07)	0.028
Week 1	18	2.17 (0.62)	1.22 (1.00)	-0.94 (1.11)	-0.94 (-1.46, -0.43)	<0.001
Week 2	16	2.13 (0.62)	0.88 (0.62)	-1.25 (0.77)	-1.17 (-1.69, -0.65)	<0.001
Week 4	16	2.13 (0.62)	0.56 (0.81)	-1.56 (1.15)	-1.48 (-2.06, -0.89)	<0.001
Week 6	15	2.13 (0.64)	0.33 (0.49)	-1.80 (0.86)	-1.66 (-2.10, -1.22)	<0.001
Week 8	14	2.07 (0.62)	0.43 (0.51)	-1.64 (0.84)	-1.61 (-2.10, -1.13)	<0.001
Week 12	14	2.07 (0.62)	0.29 (0.47)	-1.79 (0.58)	-1.77 (-2.14, -1.39)	<0.001
Dermal Pruritus						
Day 3	10	2.40 (0.97)	1.10 (1.10)	-1.30 (0.95)	-1.30 (-1.96, -0.64)	<0.001
Week 1	10	2.40 (0.97)	0.80 (0.79)	-1.60 (0.97)	-1.60 (-2.29, -0.91)	<0.001
Week 2	10	2.40 (0.97)	1.10 (1.20)	-1.30 (1.34)	-1.30 (-1.98, -0.62)	<0.001
Week 4	9	2.33 (1.00)	0.44 (0.73)	-1.89 (1.27)	-1.79 (-2.57, -1.00)	<0.001
Week 6	8	2.25 (1.04)	0.75 (0.71)	-1.50 (0.76)	-1.55 (-2.15, -0.95)	<0.001
Week 8	8	2.25 (1.04)	0.38 (0.52)	-1.88 (1.25)	-1.98 (-2.63, -1.32)	<0.001
Week 12	8	2.25 (1.04)	0.38 (0.52)	-1.88 (0.99)	-1.83 (-2.33, -1.34)	<0.001

† 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.

Confidential

付録 2.7.3: 13　　増量例における投与 3 日、1 週、2 週、4 週、6 週、8 週及び 12 週後の各時点の治験責任（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）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）

Visit	N	Mean (SD) at Baseline	Mean (SD) at post Baseline	Change from Baseline		
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	p-value
All Subjects						
Day 3	66	2.74 (0.64)	2.30 (0.55)	-0.44 (0.73)	-0.43 (-0.66, -0.20)	<0.001
Week 1	66	2.74 (0.64)	2.09 (0.57)	-0.65 (0.77)	-0.70 (-0.95, -0.45)	<0.001
Week 2	66	2.74 (0.64)	1.92 (0.69)	-0.82 (0.82)	-0.83 (-1.10, -0.57)	<0.001
Week 4	66	2.74 (0.64)	1.85 (0.77)	-0.89 (0.86)	-0.92 (-1.20, -0.64)	<0.001
Week 6	65	2.74 (0.64)	1.65 (0.74)	-1.09 (0.86)	-1.04 (-1.32, -0.76)	<0.001
Week 8	64	2.75 (0.64)	1.69 (0.75)	-1.06 (0.94)	-1.12 (-1.44, -0.81)	<0.001
Week 12	61	2.74 (0.66)	1.41 (0.72)	-1.33 (0.89)	-1.41 (-1.70, -1.12)	<0.001
Eczema/Dermatitis						
Day 3	47	2.72 (0.62)	2.28 (0.54)	-0.45 (0.62)	-0.45 (-0.66, -0.23)	<0.001
Week 1	47	2.72 (0.62)	2.11 (0.56)	-0.62 (0.71)	-0.62 (-0.84, -0.39)	<0.001
Week 2	47	2.72 (0.62)	1.91 (0.65)	-0.81 (0.80)	-0.81 (-1.05, -0.57)	<0.001
Week 4	47	2.72 (0.62)	1.85 (0.81)	-0.87 (0.88)	-0.87 (-1.13, -0.62)	<0.001
Week 6	47	2.72 (0.62)	1.57 (0.68)	-1.15 (0.78)	-1.15 (-1.40, -0.90)	<0.001
Week 8	47	2.72 (0.62)	1.72 (0.74)	-1.00 (0.86)	-1.00 (-1.28, -0.72)	<0.001
Week 12	44	2.70 (0.63)	1.45 (0.70)	-1.25 (0.78)	-1.25 (-1.51, -0.99)	<0.001
Dermal Pruritus						
Day 3	19	2.79 (0.71)	2.37 (0.60)	-0.42 (0.96)	-0.42 (-0.76, -0.09)	0.015
Week 1	19	2.79 (0.71)	2.05 (0.62)	-0.74 (0.93)	-0.74 (-1.09, -0.38)	<0.001
Week 2	19	2.79 (0.71)	1.95 (0.78)	-0.84 (0.90)	-0.84 (-1.22, -0.46)	<0.001
Week 4	19	2.79 (0.71)	1.84 (0.69)	-0.95 (0.85)	-0.95 (-1.35, -0.55)	<0.001
Week 6	18	2.78 (0.73)	1.83 (0.86)	-0.94 (1.06)	-0.99 (-1.39, -0.59)	<0.001
Week 8	17	2.82 (0.73)	1.59 (0.80)	-1.24 (1.15)	-1.19 (-1.64, -0.74)	<0.001
Week 12	17	2.82 (0.73)	1.29 (0.77)	-1.53 (1.12)	-1.49 (-1.91, -1.07)	<0.001

† 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.

Confidential

付録 2.7.3: 14　　非増量例における投与 3 日、1 週、2 週、4 週、6 週、8 週及び 12 週後の各時点の治験責任（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）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）

Visit	N	Mean (SD) at Baseline	Mean (SD) at post Baseline	Change from Baseline		
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	p-value
All Subjects						
Day 3	28	2.71 (0.53)	1.93 (0.90)	-0.79 (0.88)	-1.03 (-1.40, -0.66)	<0.001
Week 1	28	2.71 (0.53)	1.68 (0.94)	-1.04 (0.88)	-1.26 (-1.64, -0.88)	<0.001
Week 2	26	2.69 (0.55)	1.42 (0.99)	-1.27 (0.96)	-1.29 (-1.76, -0.82)	<0.001
Week 4	25	2.68 (0.56)	1.04 (0.79)	-1.64 (0.86)	-1.65 (-2.09, -1.22)	<0.001
Week 6	23	2.65 (0.57)	0.74 (0.62)	-1.91 (0.60)	-1.85 (-2.20, -1.50)	<0.001
Week 8	22	2.64 (0.58)	0.68 (0.65)	-1.95 (0.84)	-2.03 (-2.49, -1.58)	<0.001
Week 12	22	2.64 (0.58)	0.77 (0.75)	-1.86 (0.83)	-1.95 (-2.42, -1.49)	<0.001
Eczema/Dermatitis						
Day 3	18	2.67 (0.49)	2.17 (0.71)	-0.50 (0.79)	-0.50 (-0.89, -0.11)	0.013
Week 1	18	2.67 (0.49)	1.89 (0.83)	-0.78 (0.81)	-0.78 (-1.18, -0.38)	<0.001
Week 2	16	2.63 (0.50)	1.44 (0.89)	-1.19 (0.75)	-1.07 (-1.58, -0.56)	<0.001
Week 4	16	2.63 (0.50)	1.13 (0.81)	-1.50 (0.89)	-1.40 (-1.85, -0.94)	<0.001
Week 6	15	2.60 (0.51)	0.67 (0.62)	-1.93 (0.70)	-1.83 (-2.19, -1.46)	<0.001
Week 8	14	2.57 (0.51)	0.79 (0.70)	-1.79 (0.89)	-1.67 (-2.15, -1.20)	<0.001
Week 12	14	2.57 (0.51)	0.93 (0.73)	-1.64 (0.74)	-1.54 (-2.03, -1.04)	<0.001
Dermal Pruritus						
Day 3	10	2.80 (0.63)	1.50 (1.08)	-1.30 (0.82)	-1.30 (-1.82, -0.78)	<0.001
Week 1	10	2.80 (0.63)	1.30 (1.06)	-1.50 (0.85)	-1.50 (-2.03, -0.97)	<0.001
Week 2	10	2.80 (0.63)	1.40 (1.17)	-1.40 (1.26)	-1.40 (-2.06, -0.74)	<0.001
Week 4	9	2.78 (0.67)	0.89 (0.78)	-1.89 (0.78)	-1.78 (-2.39, -1.17)	<0.001
Week 6	8	2.75 (0.71)	0.88 (0.64)	-1.88 (0.35)	-1.86 (-2.36, -1.37)	<0.001
Week 8	8	2.75 (0.71)	0.50 (0.53)	-2.25 (0.71)	-2.21 (-2.85, -1.57)	<0.001
Week 12	8	2.75 (0.71)	0.50 (0.76)	-2.25 (0.89)	-2.16 (-2.82, -1.51)	<0.001

† 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.

Confidential

付録 2.7.3: 15　　増量時点別の投与 3 日、1 週、2 週、4 週、6 週、8 週及び 12 週後の各時点の治験責任（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）

	Timing of Dose up-Titration	Baseline		Change from Baseline															
				Day 3		Week 1		Week 2		Week 4		Week 6		Week 8		Week 12		At the end of Desloratadine therapy	
		N	Mean (SD)	N	Change from Baseline Mean (SD)	N	Change from Baseline Mean (SD)	N	Change from Baseline Mean (SD)	N	Change from Baseline Mean (SD)	N	Change from Baseline Mean (SD)	N	Change from Baseline Mean (SD)	N	Change from Baseline Mean (SD)	N	Change from Baseline Mean (SD)
All Subjects																			
Subjects with Dose Up-titration	All	66	4.91 (1.31)	66	-0.91 (1.33)	66	-1.33 (1.45)	66	-1.62 (1.44)	66	-1.64 (1.46)	65	-2.03 (1.49)	64	-2.13 (1.62)	61	-2.59 (1.52)	65	-2.45 (1.64)
	Week 4	46	4.80 (1.26)	46	-0.65 (1.23)	46	-1.04 (1.23)	46	-1.22 (1.25)	46	-1.02 (1.14)	46	-2.04 (1.37)	44	-2.09 (1.57)	44	-2.34 (1.52)	46	-2.24 (1.57)
	Week 6	11	4.73 (1.49)	11	-1.00 (1.26)	11	-1.27 (1.49)	11	-1.91 (1.22)	11	-2.64 (1.12)	11	-0.82 (1.17)	11	-2.18 (2.04)	9	-3.00 (1.32)	11	-2.55 (1.92)
	Week 8	9	5.67 (1.22)	9	-2.11 (1.36)	9	-2.89 (1.62)	9	-3.33 (1.41)	9	-3.56 (0.88)	8	-3.63 (1.06)	9	-2.22 (1.48)	8	-3.50 (1.41)	8	-3.50 (1.41)
Eczema/Dermatitis																			
Subjects with Dose Up-titration	All	47	4.81 (1.19)	47	-0.83 (1.11)	47	-1.21 (1.21)	47	-1.49 (1.33)	47	-1.55 (1.44)	47	-2.04 (1.35)	47	-1.87 (1.39)	44	-2.32 (1.31)	46	-2.24 (1.43)
	Week 4	32	4.81 (1.23)	32	-0.63 (0.91)	32	-1.00 (1.14)	32	-1.13 (1.24)	32	-0.91 (1.06)	32	-2.16 (1.17)	32	-1.97 (1.36)	32	-2.19 (1.40)	32	-2.19 (1.40)
	Week 6	9	4.44 (1.13)	9	-0.89 (1.17)	9	-1.22 (1.09)	9	-1.89 (0.93)	9	-2.56 (1.13)	9	-0.78 (1.20)	9	-1.78 (1.79)	7	-2.43 (0.53)	9	-2.00 (1.58)
	Week 8	6	5.33 (1.03)	6	-1.83 (1.60)	6	-2.33 (1.37)	6	-2.83 (1.47)	6	-3.50 (1.05)	6	-3.33 (1.03)	6	-1.50 (1.05)	5	-3.00 (1.41)	5	-3.00 (1.41)
Dermal Pruritus																			
Subjects with Dose Up-titration	All	19	5.16 (1.57)	19	-1.11 (1.79)	19	-1.63 (1.92)	19	-1.95 (1.68)	19	-1.84 (1.54)	18	-2.00 (1.85)	17	-2.82 (2.01)	17	-3.29 (1.83)	19	-2.95 (2.01)
	Week 4	14	4.79 (1.37)	14	-0.71 (1.82)	14	-1.14 (1.46)	14	-1.43 (1.28)	14	-1.29 (1.33)	14	-1.79 (1.76)	12	-2.42 (2.07)	12	-2.75 (1.82)	14	-2.36 (1.95)
	Week 6	2	6.00 (2.83)	2	-1.50 (2.12)	2	-1.50 (3.54)	2	-2.00 (2.83)	2	-3.00 (1.41)	2	-1.00 (1.41)	2	-4.00 (2.83)	2	-5.00 (1.41)	2	-5.00 (1.41)
	Week 8	3	6.33 (1.53)	3	-2.67 (0.58)	3	-4.00 (1.73)	3	-4.33 (0.58)	3	-3.67 (0.58)	2	-4.50 (0.71)	3	-3.67 (1.15)	3	-4.33 (1.15)	3	-4.33 (1.15)

Confidential

付録 2.7.3: 16　　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）の合計の増量前値からの変化量（FAS）
（P202 試験：湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症）

	Dose up-Titration		Change from Dose up-Titration									
			2 weeks		4 weeks		6 weeks		8 weeks		At the end of Desloratadine therapy	
	N	Mean (SD)	N	Change from Dose up-Titration Mean (SD)	N	Change from Dose up-Titration Mean (SD)	N	Change from Dose up-Titration Mean (SD)	N	Change from Dose up-Titration Mean (SD)	N	Change from Dose up-Titration Mean (SD)
All Subjects												
	66	3.77 (1.16)	59	-1.16 (1.21)	52	-1.18 (1.13)	14	-1.93 (1.38)	38	-1.37 (1.17)	65	-1.41 (1.33)
Eczema/Dermatitis												
	47	3.85 (1.09)	42	-1.29 (1.01)	37	-1.19 (1.08)	12	-1.58 (1.16)	26	-1.31 (1.16)	46	-1.42 (1.16)
Dermal Pruritus												
	19	3.56 (1.34)	17	-0.81 (1.60)	15	-1.14 (1.29)	2	-4.00 (0.00)	12	-1.50 (1.24)	19	-1.39 (1.72)

Confidential

付録 2.7.3: 17　　投与 3 日、1 週（7 日）、2 週（14 日）、4 週（28 日）、6 週（42 日）、8 週（56 日）及び 12 週（84 日）後の患者日記の痒みスコア（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）

Visit	N	Mean (SD) at Baseline	Mean (SD) at post Baseline	Change from Baseline		
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	p-value
All Subjects						
Day 3	94	4.53 (1.38)	3.74 (1.44)	-0.79 (1.71)	-0.79 (-1.07, -0.52)	<0.001
Week 1	93	4.53 (1.39)	3.28 (1.51)	-1.25 (1.70)	-1.12 (-1.46, -0.78)	<0.001
Week 2	89	4.52 (1.40)	3.12 (1.44)	-1.39 (1.72)	-1.22 (-1.64, -0.81)	<0.001
Week 4	77	4.52 (1.35)	2.92 (1.61)	-1.60 (1.65)	-1.30 (-1.74, -0.86)	<0.001
Week 6	75	4.51 (1.45)	2.45 (1.60)	-2.05 (1.76)	-1.68 (-2.13, -1.23)	<0.001
Week 8	71	4.38 (1.39)	2.25 (1.56)	-2.13 (1.82)	-1.90 (-2.36, -1.44)	<0.001
Week 12	46	4.33 (1.42)	2.22 (1.44)	-2.11 (1.59)	-2.11 (-2.65, -1.58)	<0.001
Eczema/Dermatitis						
Day 3	65	4.31 (1.27)	4.00 (1.22)	-0.31 (1.31)	-0.31 (-0.57, -0.04)	0.022
Week 1	64	4.30 (1.28)	3.42 (1.39)	-0.88 (1.49)	-0.87 (-1.20, -0.55)	<0.001
Week 2	62	4.31 (1.29)	3.24 (1.39)	-1.06 (1.52)	-1.03 (-1.42, -0.64)	<0.001
Week 4	56	4.38 (1.27)	2.98 (1.67)	-1.39 (1.69)	-1.33 (-1.73, -0.93)	<0.001
Week 6	52	4.29 (1.33)	2.40 (1.59)	-1.88 (1.80)	-1.74 (-2.16, -1.31)	<0.001
Week 8	49	4.16 (1.30)	2.35 (1.63)	-1.82 (1.70)	-1.71 (-2.15, -1.27)	<0.001
Week 12	33	4.12 (1.34)	2.39 (1.48)	-1.73 (1.44)	-1.78 (-2.27, -1.30)	<0.001
Dermal Pruritus						
Day 3	29	5.03 (1.50)	3.17 (1.71)	-1.86 (2.01)	-1.03 (-1.43, -0.64)	<0.001
Week 1	29	5.03 (1.50)	2.97 (1.72)	-2.07 (1.87)	-1.24 (-1.72, -0.76)	<0.001
Week 2	27	5.00 (1.54)	2.85 (1.56)	-2.15 (1.92)	-1.32 (-1.91, -0.73)	<0.001
Week 4	21	4.90 (1.51)	2.76 (1.48)	-2.14 (1.42)	-1.29 (-1.92, -0.65)	<0.001
Week 6	23	5.00 (1.60)	2.57 (1.65)	-2.43 (1.65)	-1.65 (-2.29, -1.01)	<0.001
Week 8	22	4.86 (1.49)	2.05 (1.40)	-2.82 (1.92)	-2.00 (-2.66, -1.34)	<0.001
Week 12	13	4.85 (1.52)	1.77 (1.30)	-3.08 (1.61)	-2.28 (-3.05, -1.51)	<0.001

† 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.

Confidential

付録 2.7.3: 18　　投与 3 日、1 週（7 日）、2 週（14 日）、4 週（28 日）、6 週（42 日）、8 週（56 日）及び 12 週（84 日）後の患者日記の痒みスコア（日中の症状）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）

Visit	N	Mean (SD) at Baseline	Mean (SD) at post Baseline	Change from Baseline		
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	p-value
All Subjects						
Day 3	94	2.48 (0.74)	2.10 (0.76)	-0.38 (0.93)	-0.54 (-0.72, -0.36)	<0.001
Week 1	93	2.47 (0.75)	1.88 (0.87)	-0.59 (1.05)	-0.64 (-0.87, -0.40)	<0.001
Week 2	89	2.47 (0.76)	1.71 (0.79)	-0.76 (0.99)	-0.78 (-1.03, -0.52)	<0.001
Week 4	77	2.48 (0.74)	1.68 (0.92)	-0.81 (1.00)	-0.75 (-1.04, -0.47)	<0.001
Week 6	75	2.48 (0.78)	1.39 (0.91)	-1.09 (1.02)	-1.03 (-1.30, -0.77)	<0.001
Week 8	71	2.42 (0.77)	1.25 (0.92)	-1.17 (1.04)	-1.17 (-1.45, -0.89)	<0.001
Week 12	46	2.39 (0.80)	1.26 (0.83)	-1.13 (0.98)	-1.23 (-1.54, -0.91)	<0.001
Eczema/Dermatitis						
Day 3	65	2.37 (0.74)	2.26 (0.64)	-0.11 (0.79)	-0.23 (-0.40, -0.06)	0.008
Week 1	64	2.36 (0.74)	1.95 (0.81)	-0.41 (1.02)	-0.53 (-0.75, -0.31)	<0.001
Week 2	62	2.37 (0.75)	1.76 (0.74)	-0.61 (0.93)	-0.71 (-0.95, -0.47)	<0.001
Week 4	56	2.41 (0.73)	1.70 (0.95)	-0.71 (1.07)	-0.80 (-1.06, -0.54)	<0.001
Week 6	52	2.38 (0.77)	1.40 (0.96)	-0.98 (1.08)	-1.04 (-1.29, -0.78)	<0.001
Week 8	49	2.33 (0.77)	1.33 (0.99)	-1.00 (1.08)	-1.06 (-1.33, -0.79)	<0.001
Week 12	33	2.27 (0.80)	1.33 (0.82)	-0.94 (0.90)	-1.10 (-1.39, -0.81)	<0.001
Dermal Pruritus						
Day 3	29	2.72 (0.70)	1.72 (0.88)	-1.00 (0.93)	-0.69 (-0.94, -0.44)	<0.001
Week 1	29	2.72 (0.70)	1.72 (1.00)	-1.00 (1.00)	-0.69 (-1.02, -0.36)	<0.001
Week 2	27	2.70 (0.72)	1.59 (0.89)	-1.11 (1.05)	-0.81 (-1.17, -0.45)	<0.001
Week 4	21	2.67 (0.73)	1.62 (0.86)	-1.05 (0.74)	-0.73 (-1.14, -0.32)	<0.001
Week 6	23	2.70 (0.76)	1.35 (0.83)	-1.35 (0.83)	-1.03 (-1.42, -0.65)	<0.001
Week 8	22	2.64 (0.73)	1.09 (0.75)	-1.55 (0.86)	-1.22 (-1.62, -0.82)	<0.001
Week 12	13	2.69 (0.75)	1.08 (0.86)	-1.62 (1.04)	-1.29 (-1.74, -0.83)	<0.001

† 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.

Confidential

付録 2.7.3: 19　　投与 3 日、1 週（7 日）、2 週（14 日）、4 週（28 日）、6 週（42 日）、8 週（56 日）及び 12 週（84 日）後の患者日記の痒みスコア（夜間の症状）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）

Visit	N	Mean (SD) at Baseline	Mean (SD) at post Baseline	Change from Baseline		
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI)[†]	p-value
All Subjects						
Day 3	94	2.05 (0.79)	1.65 (0.84)	-0.40 (0.99)	-0.26 (-0.43, -0.08)	0.004
Week 1	93	2.05 (0.80)	1.40 (0.81)	-0.66 (0.91)	-0.48 (-0.67, -0.30)	<0.001
Week 2	89	2.04 (0.80)	1.42 (0.82)	-0.63 (0.95)	-0.44 (-0.67, -0.21)	<0.001
Week 4	77	2.04 (0.79)	1.25 (0.86)	-0.79 (0.96)	-0.55 (-0.79, -0.31)	<0.001
Week 6	75	2.03 (0.82)	1.07 (0.84)	-0.96 (0.96)	-0.65 (-0.91, -0.39)	<0.001
Week 8	71	1.96 (0.78)	1.00 (0.83)	-0.96 (1.03)	-0.74 (-0.99, -0.49)	<0.001
Week 12	46	1.93 (0.80)	0.96 (0.82)	-0.98 (0.91)	-0.97 (-1.29, -0.64)	<0.001
Eczema/Dermatitis						
Day 3	65	1.94 (0.73)	1.74 (0.76)	-0.20 (0.79)	-0.08 (-0.24, 0.09)	0.356
Week 1	64	1.94 (0.73)	1.47 (0.80)	-0.47 (0.80)	-0.34 (-0.52, -0.17)	<0.001
Week 2	62	1.94 (0.72)	1.48 (0.80)	-0.45 (0.84)	-0.32 (-0.54, -0.10)	0.005
Week 4	56	1.96 (0.74)	1.29 (0.89)	-0.68 (0.96)	-0.54 (-0.75, -0.32)	<0.001
Week 6	52	1.90 (0.75)	1.00 (0.82)	-0.90 (0.98)	-0.73 (-0.97, -0.49)	<0.001
Week 8	49	1.84 (0.72)	1.02 (0.83)	-0.82 (0.91)	-0.66 (-0.90, -0.42)	<0.001
Week 12	33	1.85 (0.76)	1.06 (0.83)	-0.79 (0.86)	-0.69 (-0.98, -0.39)	<0.001
Dermal Pruritus						
Day 3	29	2.31 (0.89)	1.45 (0.99)	-0.86 (1.22)	-0.34 (-0.59, -0.10)	0.007
Week 1	29	2.31 (0.89)	1.24 (0.83)	-1.07 (1.03)	-0.55 (-0.82, -0.29)	<0.001
Week 2	27	2.30 (0.91)	1.26 (0.86)	-1.04 (1.06)	-0.50 (-0.83, -0.17)	0.004
Week 4	21	2.24 (0.89)	1.14 (0.79)	-1.10 (0.94)	-0.56 (-0.91, -0.22)	0.002
Week 6	23	2.30 (0.93)	1.22 (0.90)	-1.09 (0.95)	-0.61 (-0.98, -0.25)	0.001
Week 8	22	2.23 (0.87)	0.95 (0.84)	-1.27 (1.24)	-0.78 (-1.14, -0.42)	<0.001
Week 12	13	2.15 (0.90)	0.69 (0.75)	-1.46 (0.88)	-1.11 (-1.57, -0.64)	<0.001

[†] 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.

Confidential

付録 2.7.3: 20　　投与 3 日、1 週（7 日）、2 週（14 日）、4 週（28 日）、6 週（42 日）、8 週（56 日）及び 12 週（84 日）後の患者日記の痒みスコア（日中又は夜間の症状のうち程度の高い方）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）

Visit	N	Mean (SD) at Baseline	Mean (SD) at post Baseline	Change from Baseline		
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	p-value
All Subjects						
Day 3	94	2.54 (0.73)	2.17 (0.78)	-0.37 (0.93)	-0.42 (-0.60, -0.24)	<0.001
Week 1	93	2.54 (0.73)	1.96 (0.85)	-0.58 (0.97)	-0.59 (-0.82, -0.37)	<0.001
Week 2	89	2.53 (0.74)	1.82 (0.79)	-0.71 (0.96)	-0.66 (-0.91, -0.41)	<0.001
Week 4	77	2.55 (0.72)	1.77 (0.92)	-0.78 (0.98)	-0.67 (-0.94, -0.39)	<0.001
Week 6	75	2.53 (0.76)	1.45 (0.89)	-1.08 (1.02)	-0.98 (-1.25, -0.72)	<0.001
Week 8	71	2.48 (0.75)	1.42 (0.90)	-1.06 (1.05)	-0.99 (-1.27, -0.71)	<0.001
Week 12	46	2.48 (0.78)	1.37 (0.77)	-1.11 (0.88)	-1.04 (-1.34, -0.74)	<0.001
Eczema/Dermatitis						
Day 3	65	2.46 (0.73)	2.29 (0.65)	-0.17 (0.76)	-0.23 (-0.40, -0.06)	0.009
Week 1	64	2.45 (0.73)	2.05 (0.79)	-0.41 (0.92)	-0.47 (-0.68, -0.25)	<0.001
Week 2	62	2.45 (0.74)	1.85 (0.74)	-0.60 (0.91)	-0.65 (-0.88, -0.41)	<0.001
Week 4	56	2.50 (0.71)	1.79 (0.95)	-0.71 (1.06)	-0.75 (-1.01, -0.50)	<0.001
Week 6	52	2.46 (0.75)	1.46 (0.92)	-1.00 (1.08)	-1.01 (-1.26, -0.76)	<0.001
Week 8	49	2.41 (0.76)	1.49 (0.94)	-0.92 (1.04)	-0.94 (-1.21, -0.68)	<0.001
Week 12	33	2.39 (0.79)	1.42 (0.75)	-0.97 (0.77)	-1.03 (-1.30, -0.76)	<0.001
Dermal Pruritus						
Day 3	29	2.72 (0.70)	1.90 (0.98)	-0.83 (1.10)	-0.52 (-0.77, -0.26)	<0.001
Week 1	29	2.72 (0.70)	1.76 (0.95)	-0.97 (0.98)	-0.66 (-0.97, -0.34)	<0.001
Week 2	27	2.70 (0.72)	1.74 (0.90)	-0.96 (1.02)	-0.67 (-1.02, -0.31)	<0.001
Week 4	21	2.67 (0.73)	1.71 (0.85)	-0.95 (0.74)	-0.62 (-1.02, -0.22)	0.003
Week 6	23	2.70 (0.76)	1.43 (0.84)	-1.26 (0.86)	-0.97 (-1.34, -0.60)	<0.001
Week 8	22	2.64 (0.73)	1.27 (0.83)	-1.36 (1.05)	-1.02 (-1.42, -0.62)	<0.001
Week 12	13	2.69 (0.75)	1.23 (0.83)	-1.46 (1.05)	-1.05 (-1.47, -0.62)	<0.001

† 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.

Confidential

付録 2.7.3: 21　　投与 2 週、4 週及び 12 週後の皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）の総合得点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）

Visit	N	Mean (SD) at Baseline	Mean (SD) at post Baseline	Change from Baseline		
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	p-value
All Subjects						
Week 2	84	6.21 (4.49)	3.40 (3.27)	-2.81 (3.96)	-3.37 (-4.32, -2.41)	<0.001
Week 4	81	6.20 (4.51)	3.26 (3.79)	-2.94 (4.12)	-3.50 (-4.52, -2.49)	<0.001
Week 6	12	7.92 (5.71)	5.50 (5.11)	-2.42 (5.76)	0.04 (-1.97, 2.05)	0.969
Week 8	10	7.80 (4.59)	4.70 (4.55)	-3.10 (5.07)	-2.42 (-4.47, -0.36)	0.022
Week 12	73	6.22 (4.61)	2.32 (3.39)	-3.90 (4.14)	-4.22 (-5.28, -3.16)	<0.001
Eczema/Dermatitis						
Week 2	58	6.17 (4.36)	3.84 (3.31)	-2.33 (3.65)	-2.33 (-3.24, -1.42)	<0.001
Week 4	56	6.25 (4.42)	3.86 (4.34)	-2.39 (3.72)	-2.29 (-3.25, -1.32)	<0.001
Week 6	8	9.00 (5.50)	4.50 (5.42)	-4.50 (4.99)	-2.61 (-4.62, -0.59)	0.011
Week 8	7	6.86 (2.61)	4.14 (3.53)	-2.71 (3.15)	-2.41 (-4.32, -0.49)	0.014
Week 12	51	6.10 (4.49)	2.76 (3.89)	-3.33 (3.76)	-3.30 (-4.30, -2.30)	<0.001
Dermal Pruritus						
Week 2	26	6.31 (4.84)	2.42 (3.01)	-3.88 (4.46)	-3.88 (-5.25, -2.52)	<0.001
Week 4	25	6.08 (4.80)	1.92 (1.41)	-4.16 (4.75)	-4.11 (-5.55, -2.67)	<0.001
Week 6	4	5.75 (6.29)	7.50 (4.36)	1.75 (5.38)	1.36 (-1.48, 4.21)	0.346
Week 8	3	10.00 (8.00)	6.00 (7.21)	-4.00 (9.17)	-2.42 (-5.35, 0.51)	0.104
Week 12	22	6.50 (4.96)	1.27 (1.28)	-5.23 (4.76)	-4.68 (-6.19, -3.17)	<0.001

† Based on LDA model with terms of visit, group and group by visit interaction; visit is treated as a categorical variable.
DLQI scores were evaluated at baseline (Visit 2), Week 2 (Visit 5), Week 4 (Visit 6), when dose increasing, Week 12 (Visit 9) or Discontinue in the subjects who were equal to or more than 16 years old.
CI = Confidence Interval; LS Mean = Least-Squares Mean; SD = Standard Deviation.

C Confidential

付録 2.7.3: 22　　投与 2 週、4 週及び 12 週後の皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）の下位尺度得点（症状・感情）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）

Visit	N	Mean (SD) at Baseline	Mean (SD) at post Baseline	Change from Baseline		
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	p-value
All Subjects						
Week 2	84	2.63 (1.41)	1.64 (1.04)	-0.99 (1.48)	-1.13 (-1.48, -0.79)	<0.001
Week 4	81	2.63 (1.44)	1.58 (1.22)	-1.05 (1.49)	-1.12 (-1.51, -0.73)	<0.001
Week 6	12	2.92 (1.51)	2.17 (1.47)	-0.75 (1.54)	0.08 (-0.67, 0.83)	0.831
Week 8	10	2.80 (1.23)	2.10 (1.37)	-0.70 (1.16)	-0.61 (-1.35, 0.12)	0.101
Week 12	73	2.62 (1.48)	1.18 (1.03)	-1.44 (1.48)	-1.47 (-1.84, -1.09)	<0.001
Eczema/Dermatitis						
Week 2	58	2.69 (1.50)	1.83 (1.06)	-0.86 (1.53)	-0.86 (-1.19, -0.53)	<0.001
Week 4	56	2.70 (1.52)	1.73 (1.39)	-0.96 (1.56)	-0.94 (-1.30, -0.57)	<0.001
Week 6	8	3.25 (1.49)	1.75 (1.39)	-1.50 (1.20)	-0.96 (-1.71, -0.21)	0.012
Week 8	7	2.86 (1.21)	2.14 (1.21)	-0.71 (1.38)	-0.68 (-1.36, 0.01)	0.053
Week 12	51	2.65 (1.57)	1.29 (1.10)	-1.35 (1.45)	-1.32 (-1.68, -0.96)	<0.001
Dermal Pruritus						
Week 2	26	2.50 (1.21)	1.23 (0.86)	-1.27 (1.34)	-1.27 (-1.76, -0.78)	<0.001
Week 4	25	2.48 (1.23)	1.24 (0.60)	-1.24 (1.33)	-1.21 (-1.77, -0.66)	<0.001
Week 6	4	2.25 (1.50)	3.00 (1.41)	0.75 (0.96)	0.60 (-0.46, 1.67)	0.264
Week 8	3	2.67 (1.53)	2.00 (2.00)	-0.67 (0.58)	-0.58 (-1.63, 0.47)	0.272
Week 12	22	2.55 (1.26)	0.91 (0.81)	-1.64 (1.56)	-1.54 (-2.08, -1.01)	<0.001

† Based on LDA model with terms of visit, group and group by visit interaction; visit is treated as a categorical variable.

DLQI scores were evaluated at baseline (Visit 2), Week 2 (Visit 5), Week 4 (Visit 6), when dose increasing, Week 12 (Visit 9) or Discontinue in the subjects who were equal to or more than 16 years old.

CI = Confidence Interval; LS Mean = Least-Squares Mean; SD = Standard Deviation.

C Confidential

付録 2.7.3: 23　　投与 2 週、4 週及び 12 週後の皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）の下位尺度得点（日常活動）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）

Visit	N	Mean (SD) at Baseline	Mean (SD) at post Baseline	Change from Baseline		
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI)[†]	p-value
All Subjects						
Week 2	84	1.30 (1.42)	0.70 (1.11)	-0.60 (1.21)	-0.76 (-1.05, -0.48)	<0.001
Week 4	81	1.28 (1.41)	0.59 (1.01)	-0.69 (1.28)	-0.84 (-1.15, -0.53)	<0.001
Week 6	12	1.58 (1.51)	1.33 (1.37)	-0.25 (1.60)	0.22 (-0.39, 0.82)	0.478
Week 8	10	1.80 (1.75)	0.90 (0.99)	-0.90 (1.60)	-0.73 (-1.41, -0.04)	0.038
Week 12	73	1.29 (1.41)	0.41 (0.96)	-0.88 (1.21)	-0.98 (-1.31, -0.65)	<0.001
Eczema/Dermatitis						
Week 2	58	1.28 (1.32)	0.83 (1.22)	-0.45 (1.11)	-0.45 (-0.72, -0.17)	0.002
Week 4	56	1.30 (1.33)	0.73 (1.14)	-0.57 (1.06)	-0.53 (-0.83, -0.24)	<0.001
Week 6	8	1.88 (1.55)	1.13 (1.46)	-0.75 (1.49)	-0.45 (-1.05, 0.15)	0.142
Week 8	7	1.14 (0.90)	0.71 (0.76)	-0.43 (0.79)	-0.41 (-1.06, 0.23)	0.204
Week 12	51	1.25 (1.31)	0.51 (1.10)	-0.75 (1.04)	-0.76 (-1.07, -0.45)	<0.001
Dermal Pruritus						
Week 2	26	1.35 (1.65)	0.42 (0.76)	-0.92 (1.38)	-0.92 (-1.33, -0.51)	<0.001
Week 4	25	1.24 (1.59)	0.28 (0.54)	-0.96 (1.67)	-0.99 (-1.43, -0.55)	<0.001
Week 6	4	1.00 (1.41)	1.75 (1.26)	0.75 (1.50)	0.55 (-0.30, 1.41)	0.205
Week 8	3	3.33 (2.52)	1.33 (1.53)	-2.00 (2.65)	-0.88 (-1.86, 0.09)	0.076
Week 12	22	1.36 (1.65)	0.18 (0.39)	-1.18 (1.53)	-1.09 (-1.56, -0.62)	<0.001

[†] Based on LDA model with terms of visit, group and group by visit interaction; visit is treated as a categorical variable.

DLQI scores were evaluated at baseline (Visit 2), Week 2 (Visit 5), Week 4 (Visit 6), when dose increasing, Week 12 (Visit 9) or Discontinue in the subjects who were equal to or more than 16 years old.

CI = Confidence Interval; LS Mean = Least-Squares Mean; SD = Standard Deviation.

Confidential

付録 2.7.3: 24　　投与 2 週、4 週及び 12 週後の皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）の下位尺度得点（レジャー）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）

Visit	N	Mean (SD) at Baseline	Mean (SD) at post Baseline	Change from Baseline		
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI)[†]	p-value
All Subjects						
Week 2	84	0.83 (1.08)	0.36 (0.80)	-0.48 (1.12)	-0.61 (-0.90, -0.32)	<0.001
Week 4	81	0.81 (1.07)	0.36 (0.94)	-0.46 (1.06)	-0.63 (-0.88, -0.37)	<0.001
Week 6	12	1.17 (1.19)	0.83 (1.19)	-0.33 (1.23)	0.22 (-0.31, 0.76)	0.409
Week 8	10	1.20 (1.03)	0.70 (1.49)	-0.50 (1.65)	-0.25 (-0.81, 0.32)	0.386
Week 12	73	0.84 (1.11)	0.19 (0.74)	-0.64 (1.11)	-0.73 (-1.04, -0.43)	<0.001
Eczema/Dermatitis						
Week 2	58	0.78 (1.08)	0.41 (0.86)	-0.36 (1.15)	-0.36 (-0.64, -0.09)	0.011
Week 4	56	0.79 (1.09)	0.46 (1.09)	-0.32 (1.06)	-0.31 (-0.55, -0.07)	0.011
Week 6	8	1.38 (1.30)	0.50 (1.07)	-0.88 (0.99)	-0.54 (-1.07, -0.01)	0.046
Week 8	7	1.14 (0.90)	0.57 (1.51)	-0.57 (1.40)	-0.59 (-1.11, -0.07)	0.028
Week 12	51	0.78 (1.12)	0.27 (0.87)	-0.51 (1.10)	-0.47 (-0.75, -0.18)	0.002
Dermal Pruritus						
Week 2	26	0.96 (1.11)	0.23 (0.65)	-0.73 (1.04)	-0.73 (-1.14, -0.32)	<0.001
Week 4	25	0.88 (1.05)	0.12 (0.33)	-0.76 (1.01)	-0.78 (-1.14, -0.42)	<0.001
Week 6	4	0.75 (0.96)	1.50 (1.29)	0.75 (0.96)	0.60 (-0.15, 1.36)	0.115
Week 8	3	1.33 (1.53)	1.00 (1.73)	-0.33 (2.52)	-0.07 (-0.88, 0.73)	0.853
Week 12	22	0.95 (1.09)	0.00 (0.00)	-0.95 (1.09)	-0.87 (-1.30, -0.44)	<0.001

[†] Based on LDA model with terms of visit, group and group by visit interaction; visit is treated as a categorical variable.

DLQI scores were evaluated at baseline (Visit 2), Week 2 (Visit 5), Week 4 (Visit 6), when dose increasing, Week 12 (Visit 9) or Discontinue in the subjects who were equal to or more than 16 years old.

CI = Confidence Interval; LS Mean = Least-Squares Mean; SD = Standard Deviation.

Confidential

付録 2.7.3: 25　　投与 2 週、4 週及び 12 週後の皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）の下位尺度得点（仕事・学校）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）

Visit	N	Mean (SD) at Baseline	Mean (SD) at post Baseline	Change from Baseline		
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI)[†]	p-value
All Subjects						
Week 2	84	0.75 (0.85)	0.36 (0.59)	-0.39 (0.79)	-0.47 (-0.64, -0.29)	<0.001
Week 4	81	0.75 (0.86)	0.35 (0.57)	-0.41 (0.77)	-0.50 (-0.69, -0.31)	<0.001
Week 6	12	0.92 (1.08)	0.42 (0.51)	-0.50 (0.90)	-0.43 (-0.78, -0.07)	0.019
Week 8	10	0.90 (0.88)	0.20 (0.42)	-0.70 (0.95)	-0.75 (-1.16, -0.33)	<0.001
Week 12	73	0.78 (0.89)	0.22 (0.45)	-0.56 (0.91)	-0.58 (-0.80, -0.36)	<0.001
Eczema/Dermatitis						
Week 2	58	0.71 (0.77)	0.38 (0.56)	-0.33 (0.63)	-0.33 (-0.49, -0.16)	<0.001
Week 4	56	0.71 (0.78)	0.41 (0.63)	-0.30 (0.60)	-0.29 (-0.47, -0.11)	0.002
Week 6	8	1.00 (0.93)	0.38 (0.52)	-0.63 (0.74)	-0.50 (-0.86, -0.15)	0.006
Week 8	7	0.71 (0.49)	0.29 (0.49)	-0.43 (0.53)	-0.34 (-0.73, 0.05)	0.084
Week 12	51	0.71 (0.81)	0.27 (0.49)	-0.43 (0.78)	-0.42 (-0.63, -0.21)	<0.001
Dermal Pruritus						
Week 2	26	0.85 (1.01)	0.31 (0.68)	-0.54 (1.07)	-0.54 (-0.79, -0.29)	<0.001
Week 4	25	0.84 (1.03)	0.20 (0.41)	-0.64 (1.04)	-0.60 (-0.87, -0.34)	<0.001
Week 6	4	0.75 (1.50)	0.50 (0.58)	-0.25 (1.26)	-0.39 (-0.89, 0.12)	0.130
Week 8	3	1.33 (1.53)	0.00 (0.00)	-1.33 (1.53)	-0.95 (-1.54, -0.36)	0.002
Week 12	22	0.95 (1.05)	0.09 (0.29)	-0.86 (1.13)	-0.66 (-0.98, -0.34)	<0.001

[†] Based on LDA model with terms of visit, group and group by visit interaction; visit is treated as a categorical variable.

DLQI scores were evaluated at baseline (Visit 2), Week 2 (Visit 5), Week 4 (Visit 6), when dose increasing, Week 12 (Visit 9) or Discontinue in the subjects who were equal to or more than 16 years old.

CI = Confidence Interval; LS Mean = Least-Squares Mean; SD = Standard Deviation.

Confidential

付録 2.7.3: 26　　投与 2 週、4 週及び 12 週後の皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）の下位尺度得点（人間関係）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）

Visit	N	Mean (SD) at Baseline	Mean (SD) at post Baseline	Change from Baseline		
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI)[†]	p-value
All Subjects						
Week 2	84	0.18 (0.47)	0.06 (0.24)	-0.12 (0.42)	-0.14 (-0.25, -0.02)	0.020
Week 4	81	0.19 (0.48)	0.05 (0.27)	-0.14 (0.47)	-0.18 (-0.30, -0.05)	0.009
Week 6	12	0.33 (0.65)	0.17 (0.58)	-0.17 (0.39)	-0.09 (-0.36, 0.17)	0.426
Week 8	10	0.50 (0.71)	0.30 (0.67)	-0.20 (0.63)	0.24 (0.04, 0.44)	0.019
Week 12	73	0.18 (0.48)	0.08 (0.36)	-0.10 (0.41)	-0.12 (-0.22, -0.01)	0.028
Eczema/Dermatitis						
Week 2	58	0.16 (0.45)	0.05 (0.22)	-0.10 (0.41)	-0.10 (-0.21, 0.01)	0.065
Week 4	56	0.16 (0.46)	0.07 (0.32)	-0.09 (0.44)	-0.08 (-0.21, 0.04)	0.170
Week 6	8	0.50 (0.76)	0.25 (0.71)	-0.25 (0.46)	-0.13 (-0.40, 0.15)	0.291
Week 8	7	0.29 (0.49)	0.00 (0.00)	-0.29 (0.49)	-0.19 (-0.38, 0.00)	0.053
Week 12	51	0.14 (0.45)	0.08 (0.34)	-0.06 (0.42)	-0.07 (-0.16, 0.03)	0.181
Dermal Pruritus						
Week 2	26	0.23 (0.51)	0.08 (0.27)	-0.15 (0.46)	-0.15 (-0.32, 0.01)	0.066
Week 4	25	0.24 (0.52)	0.00 (0.00)	-0.24 (0.52)	-0.22 (-0.40, -0.04)	0.019
Week 6	4	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-0.08 (-0.45, 0.30)	0.641
Week 8	3	1.00 (1.00)	1.00 (1.00)	0.00 (1.00)	0.46 (0.17, 0.74)	0.002
Week 12	22	0.27 (0.55)	0.09 (0.43)	-0.18 (0.39)	-0.14 (-0.29, 0.01)	0.061

[†] Based on LDA model with terms of visit, group and group by visit interaction; visit is treated as a categorical variable.
DLQI scores were evaluated at baseline (Visit 2), Week 2 (Visit 5), Week 4 (Visit 6), when dose increasing, Week 12 (Visit 9) or Discontinue in the subjects who were equal to or more than 16 years old.
CI = Confidence Interval; LS Mean = Least-Squares Mean; SD = Standard Deviation.

C Confidential

付録 2.7.3: 27　　投与 2 週、4 週及び 12 週後の皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）の下位尺度得点（治療）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）

Visit	N	Mean (SD) at Baseline	Mean (SD) at post Baseline	Change from Baseline		
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	p-value
All Subjects						
Week 2	84	0.52 (0.69)	0.29 (0.53)	-0.24 (0.55)	-0.25 (-0.39, -0.12)	<0.001
Week 4	81	0.53 (0.69)	0.33 (0.59)	-0.20 (0.64)	-0.26 (-0.42, -0.10)	0.002
Week 6	12	1.00 (1.04)	0.58 (0.79)	-0.42 (1.08)	-0.02 (-0.33, 0.28)	0.890
Week 8	10	0.60 (0.70)	0.50 (0.71)	-0.10 (0.88)	0.15 (-0.17, 0.47)	0.354
Week 12	73	0.52 (0.69)	0.23 (0.54)	-0.29 (0.63)	-0.35 (-0.52, -0.19)	<0.001
Eczema/Dermatitis						
Week 2	58	0.57 (0.68)	0.34 (0.58)	-0.22 (0.50)	-0.22 (-0.35, -0.10)	<0.001
Week 4	56	0.59 (0.68)	0.45 (0.66)	-0.14 (0.62)	-0.13 (-0.28, 0.02)	0.085
Week 6	8	1.00 (0.93)	0.50 (0.76)	-0.50 (1.07)	-0.15 (-0.45, 0.15)	0.328
Week 8	7	0.71 (0.76)	0.43 (0.53)	-0.29 (0.49)	-0.19 (-0.50, 0.11)	0.206
Week 12	51	0.57 (0.67)	0.33 (0.62)	-0.24 (0.59)	-0.26 (-0.42, -0.11)	0.001
Dermal Pruritus						
Week 2	26	0.42 (0.70)	0.15 (0.37)	-0.27 (0.67)	-0.27 (-0.46, -0.08)	0.005
Week 4	25	0.40 (0.71)	0.08 (0.28)	-0.32 (0.69)	-0.32 (-0.55, -0.09)	0.006
Week 6	4	1.00 (1.41)	0.75 (0.96)	-0.25 (1.26)	0.04 (-0.39, 0.48)	0.847
Week 8	3	0.33 (0.58)	0.67 (1.15)	0.33 (1.53)	0.32 (-0.13, 0.78)	0.163
Week 12	22	0.41 (0.73)	0.00 (0.00)	-0.41 (0.73)	-0.40 (-0.63, -0.16)	0.001

† Based on LDA model with terms of visit, group and group by visit interaction; visit is treated as a categorical variable.
DLQI scores were evaluated at baseline (Visit 2), Week 2 (Visit 5), Week 4 (Visit 6), when dose increasing, Week 12 (Visit 9) or Discontinue in the subjects who were equal to or more than 16 years old.
CI = Confidence Interval; LS Mean = Least-Squares Mean; SD = Standard Deviation.

Confidential

付録 2.7.3: 28　　投与 1、2 及び 3 日目の患者日記の 4 鼻症状スコア合計のベースラインからの変化量（FAS）

（P204 試験：季節性アレルギー性鼻炎）

Treatment	N	Mean(SD)				TNSS Change from Baseline					
						Day 1		Day 2		Day 3	
		Baseline	Day 1	Day 2	Day 3	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)[†]	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)[†]	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)[†]
DL 5 mg	223	8.33(1.27)	7.07(2.17)	6.96(2.25)	7.10(2.36)	-1.26(1.85)	-1.26(-1.50,-1.02)	-1.38(2.14)	-1.39(-1.67,-1.11)	-1.23(2.19)	-1.24(-1.54,-0.94)
Placebo	225	8.39(1.29)	7.87(2.00)	7.91(2.17)	7.87(2.40)	-0.52(1.81)	-0.51(-0.75,-0.27)	-0.48(2.21)	-0.47(-0.75,-0.19)	-0.52(2.38)	-0.51(-0.80,-0.21)
Estimated Difference						Difference in LS Means(95% CI)	p-value	Difference in LS Means(95% CI)	p-value	Difference in LS Means(95% CI)	p-value
DL 5 mg vs. Placebo						-0.75(-1.09,-0.41)	<0.001	-0.92(-1.31,-0.53)	<0.001	-0.73(-1.15,-0.31)	<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.

Confidential

付録 2.7.3: 29　　投与 1、2 及び 3 日目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）のベースラインからの変化量（FAS）（P204 試験：季節性アレルギー性鼻炎）

Treatment	N	Mean(SD)				Each Nasal Symptom Score Change from Baseline					
						Day 1		Day 2		Day 3	
		Baseline	Day 1	Day 2	Day 3	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†
Sneezing											
DL 5 mg	223	2.23(0.65)	1.81(0.80)	1.83(0.81)	1.84(0.85)	-0.42(0.70)	-0.42(-0.51,-0.34)	-0.41(0.77)	-0.41(-0.51,-0.32)	-0.39(0.76)	-0.40(-0.50,-0.30)
Placebo	225	2.27(0.67)	2.08(0.84)	2.06(0.85)	2.11(0.91)	-0.19(0.66)	-0.18(-0.27,-0.09)	-0.21(0.76)	-0.20(-0.30,-0.10)	-0.16(0.83)	-0.15(-0.25,-0.05)
Rhinorrhea											
DL 5 mg	223	2.64(0.71)	2.27(0.92)	2.23(0.91)	2.27(0.89)	-0.37(0.68)	-0.37(-0.46,-0.28)	-0.41(0.80)	-0.41(-0.52,-0.31)	-0.37(0.80)	-0.38(-0.48,-0.27)
Placebo	225	2.69(0.64)	2.52(0.78)	2.53(0.85)	2.51(0.90)	-0.17(0.65)	-0.17(-0.25,-0.08)	-0.15(0.77)	-0.15(-0.25,-0.05)	-0.18(0.83)	-0.17(-0.28,-0.07)
Nasal Congestion											
DL 5 mg	223	0.97(0.43)	0.91(0.55)	0.90(0.55)	0.96(0.60)	-0.06(0.38)	-0.06(-0.11,-0.01)	-0.07(0.40)	-0.07(-0.13,-0.02)	-0.02(0.44)	-0.02(-0.08,0.04)
Placebo	225	0.95(0.39)	0.98(0.53)	0.99(0.55)	0.98(0.57)	0.04(0.38)	0.04(-0.01,0.08)	0.04(0.44)	0.04(-0.02,0.09)	0.04(0.46)	0.03(-0.02,0.09)
Nasal Itching											
DL 5 mg	223	2.49(0.61)	2.08(0.83)	2.00(0.88)	2.04(0.90)	-0.41(0.70)	-0.41(-0.50,-0.32)	-0.49(0.84)	-0.49(-0.59,-0.39)	-0.45(0.85)	-0.44(-0.55,-0.34)
Placebo	225	2.48(0.60)	2.29(0.82)	2.32(0.78)	2.27(0.86)	-0.20(0.68)	-0.20(-0.29,-0.11)	-0.16(0.76)	-0.16(-0.26,-0.06)	-0.21(0.83)	-0.21(-0.32,-0.11)

Estimated Difference	Difference in LS Means(95% CI)	p-value	Difference in LS Means(95% CI)	p-value	Difference in LS Means(95% CI)	p-value
Sneezing						
DL 5 mg vs. Placebo	-0.24(-0.37,-0.12)	<0.001	-0.21(-0.35,-0.08)	0.002	-0.25(-0.39,-0.10)	<0.001
Rhinorrhea						
DL 5 mg vs. Placebo	-0.20(-0.33,-0.08)	0.001	-0.27(-0.41,-0.13)	<0.001	-0.21(-0.35,-0.06)	0.005
Nasal Congestion						
DL 5 mg vs. Placebo	-0.10(-0.17,-0.03)	0.007	-0.11(-0.19,-0.03)	0.006	-0.05(-0.14,0.03)	0.219
Nasal Itching						
DL 5 mg vs. Placebo	-0.21(-0.34,-0.09)	<0.001	-0.33(-0.47,-0.19)	<0.001	-0.23(-0.38,-0.08)	0.003

†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.
CI = Confidence Interval; LS Mean = Least-Squares Mean; SD = Standard Deviation.
DL: Desloratadine
Baseline: average of score for 3 days prior to treatment

Confidential

付録 2.7.3: 30　　投与 1、2 及び 3 日目の患者日記の眼症状スコアのベースラインからの変化量（FAS）

（P204 試験：季節性アレルギー性鼻炎）

Treatment	N	Mean(SD)				Eye Symptom Score Change from Baseline					
						Day 1		Day 2		Day 3	
		Baseline	Day 1	Day 2	Day 3	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†
Eye Pruritus											
DL 5 mg	223	2.12(0.78)	1.87(0.87)	1.78(0.87)	1.75(0.93)	-0.25(0.63)	-0.24(-0.32,-0.16)	-0.34(0.75)	-0.32(-0.42,-0.23)	-0.37(0.74)	-0.36(-0.46,-0.26)
Placebo	225	2.02(0.76)	1.88(0.81)	1.93(0.83)	2.00(0.90)	-0.13(0.62)	-0.14(-0.22,-0.06)	-0.09(0.75)	-0.11(-0.20,-0.01)	-0.02(0.78)	-0.03(-0.13,0.06)
Watering Eyes											
DL 5 mg	222	1.26(0.81)	1.14(0.84)	1.05(0.81)	1.08(0.85)	-0.12(0.49)	-0.12(-0.19,-0.06)	-0.21(0.61)	-0.21(-0.29,-0.13)	-0.18(0.63)	-0.18(-0.26,-0.10)
Placebo	225	1.27(0.80)	1.25(0.83)	1.24(0.86)	1.24(0.86)	-0.01(0.52)	-0.01(-0.08,0.05)	-0.02(0.58)	-0.02(-0.10,0.05)	-0.02(0.63)	-0.02(-0.10,0.06)
Worse of Pruritus or Watering											
DL 5 mg	223	2.14(0.77)	1.89(0.87)	1.80(0.85)	1.77(0.92)	-0.25(0.63)	-0.24(-0.32,-0.16)	-0.34(0.75)	-0.32(-0.42,-0.23)	-0.37(0.74)	-0.36(-0.45,-0.26)
Placebo	225	2.04(0.74)	1.91(0.79)	1.95(0.83)	2.02(0.88)	-0.13(0.61)	-0.14(-0.22,-0.06)	-0.09(0.74)	-0.11(-0.20,-0.01)	-0.01(0.77)	-0.03(-0.13,0.07)

Estimated Difference	Difference in LS Means(95% CI)	p-value	Difference in LS Means(95% CI)	p-value	Difference in LS Means(95% CI)	p-value
Eye Pruritus						
DL 5 mg vs. Placebo	-0.09(-0.21,0.02)	0.096	-0.22(-0.35,-0.09)	0.001	-0.32(-0.46,-0.19)	<0.001
Watering Eyes						
DL 5 mg vs. Placebo	-0.11(-0.20,-0.02)	0.018	-0.19(-0.29,-0.08)	<0.001	-0.16(-0.27,-0.05)	0.005
Worse of Pruritus or Watering						
DL 5 mg vs. Placebo	-0.10(-0.21,0.01)	0.079	-0.21(-0.34,-0.08)	0.001	-0.33(-0.46,-0.19)	<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.
CI = Confidence Interval; LS Mean = Least-Squares Mean; SD = Standard Deviation.
DL: Desloratadine.
Baseline: average of score for 3 days prior to treatment.

Confidential

付録 2.7.3: 31　　投与 1、2 及び 3 日目の患者日記の日常生活の支障度スコアのベースラインからの変化量（FAS）

（P204 試験：季節性アレルギー性鼻炎）

Treatment	N	Mean(SD)				Interference with Daily Activities Change from Baseline					
						Day 1		Day 2		Day 3	
		Baseline	Day 1	Day 2	Day 3	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)[†]	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)[†]	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)[†]
DL 5 mg	223	1.55(0.58)	1.36(0.69)	1.31(0.73)	1.31(0.72)	-0.19(0.54)	-0.19(-0.26,-0.12)	-0.24(0.66)	-0.24(-0.33,-0.16)	-0.23(0.64)	-0.24(-0.32,-0.15)
Placebo	225	1.56(0.60)	1.46(0.69)	1.46(0.73)	1.44(0.74)	-0.10(0.56)	-0.10(-0.17,-0.02)	-0.10(0.68)	-0.10(-0.18,-0.01)	-0.11(0.64)	-0.11(-0.19,-0.03)

Estimated Difference	Difference in LS Means(95% CI)	p-value	Difference in LS Means(95% CI)	p-value	Difference in LS Means(95% CI)	p-value
DL 5 mg vs. Placebo	-0.10(-0.20,0.00)	0.057	-0.14(-0.26,-0.03)	0.017	-0.12(-0.24,-0.01)	0.032

[†]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.
CI = Confidence Interval; LS Mean = Least-Squares Mean; SD = Standard Deviation.
DL: Desloratadine.
Baseline: average of score for 3 days prior to treatment.

Confidential

付録 2.7.3: 32　　投与 1 週及び 2 週後の各鼻所見スコア（下鼻甲介粘膜の膨脹、下鼻甲介粘膜の色調、水様性分泌量、鼻汁の性状）のベースラインからの変化量（FAS）（P204 試験：季節性アレルギー性鼻炎）

Treatment	N	Mean(SD)			Nasal Finding Score Change from Baseline			
					Week 1		Week 2	
		Baseline	Week 1	Week 2	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean(95% CI)†
Swelling of Inferior Nasal Concha Mucosa								
DL 5 mg	223	1.55(0.80)	1.20(0.88)	1.07(0.86)	-0.35(0.93)	-0.32(-0.43,-0.20)	-0.47(0.90)	-0.44(-0.55,-0.32)
Placebo	225	1.44(0.85)	1.25(0.84)	1.13(0.85)	-0.20(0.92)	-0.23(-0.34,-0.11)	-0.30(0.97)	-0.34(-0.45,-0.22)
Coloring Inferior Nasal Concha Mucosa								
DL 5 mg	223	1.51(0.93)	1.27(0.96)	1.03(0.92)	-0.24(1.14)	-0.23(-0.36,-0.09)	-0.47(1.10)	-0.47(-0.60,-0.33)
Placebo	225	1.47(0.90)	1.24(0.88)	1.17(0.95)	-0.23(1.16)	-0.25(-0.38,-0.11)	-0.29(1.11)	-0.31(-0.44,-0.18)
Nasal Discharge Production								
DL 5 mg	223	1.00(0.82)	0.81(0.82)	0.54(0.66)	-0.20(0.91)	-0.16(-0.28,-0.05)	-0.47(0.84)	-0.43(-0.53,-0.32)
Placebo	225	0.90(0.78)	0.75(0.79)	0.61(0.74)	-0.16(0.96)	-0.19(-0.30,-0.08)	-0.28(0.92)	-0.33(-0.43,-0.22)
Properties of Nasal Mucosa								
DL 5 mg	223	1.93(1.34)	1.53(1.41)	1.15(1.39)	-0.40(1.64)	-0.34(-0.54,-0.14)	-0.78(1.60)	-0.71(-0.92,-0.51)
Placebo	225	1.76(1.38)	1.51(1.42)	1.25(1.40)	-0.24(1.64)	-0.30(-0.50,-0.10)	-0.49(1.79)	-0.57(-0.78,-0.37)

Estimated Difference	Difference in LS Means (95% CI)	p-value	Difference in LS Means (95% CI)	p-value
Swelling of Inferior Nasal Concha Mucosa				
DL 5 mg vs. Placebo	-0.09(-0.24,0.06)	0.237	-0.10(-0.25,0.05)	0.185
Coloring Inferior Nasal Concha Mucosa				
DL 5 mg vs. Placebo	0.02(-0.15,0.19)	0.832	-0.16(-0.32,0.01)	0.068
Nasal Discharge Production				
DL 5 mg vs. Placebo	0.02(-0.12,0.16)	0.748	-0.10(-0.22,0.03)	0.126
Properties of Nasal Mucosa				
DL 5 mg vs. Placebo	-0.04(-0.29,0.21)	0.764	-0.14(-0.39,0.11)	0.281

†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.
CI = Confidence Interval; LS Mean = Least-Squares Mean; SD = Standard Deviation.
DL: Desloratadine.
Baseline: score at Visit 3.

Confidential

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.4　臨床的安全性

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 3
付録一覧 8
略号及び用語の定義 12
2.7.4.1　医薬品への曝露 13
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 13
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験 13
2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法 25
2.7.4.1.1.3　安全性解析の集団 28
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 29
2.7.4.1.2.1　国内試験 29
2.7.4.1.2.2　海外試験 31
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 33
2.7.4.1.3.1　国内試験 33
2.7.4.1.3.2　海外試験 35
2.7.4.2　有害事象 38
2.7.4.2.1　有害事象の解析 38
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象 41
2.7.4.2.1.2　死亡 61
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 62
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 69
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 75
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 92
2.7.4.3　臨床検査値の評価 94
2.7.4.3.1　国内試験 94
2.7.4.3.2　海外試験 105
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 111
2.7.4.4.1　バイタルサイン 111
2.7.4.4.1.1　国内試験 111
2.7.4.4.1.2　海外試験 111
2.7.4.4.2　高用量投与（高曝露）の安全性 115
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 124
2.7.4.5.1　内因性要因 124
2.7.4.5.1.1　年齢 124
2.7.4.5.1.2　性別 129

Confidential

2.7.4.5.1.3　人種 132
2.7.4.5.1.4　肝機能障害 134
2.7.4.5.1.5　腎機能障害 136
2.7.4.5.1.6　Poor Metabolizer 139
2.7.4.5.2　外因性要因 143
2.7.4.5.2.1　食事の影響 143
2.7.4.5.3　薬物相互作用 145
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 153
2.7.4.5.5　過量投与 153
2.7.4.5.6　薬物乱用 153
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 153
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 154
2.7.4.6　市販後データ 155
2.7.4.6.1　安全性参照情報の改訂 155
2.7.4.6.1.1　使用患者数 156
2.7.4.6.1.2　有害事象 157
2.7.4.6.1.3　報告数が多い有害事象 158
2.7.4.6.1.4　アナフィラキシー等の過敏症反応 159
2.7.4.6.1.5　肝機能障害 160
2.7.4.6.1.6　QTc 延長を含む心臓障害 160
2.7.4.6.2　重篤な副作用の一覧 161
2.7.4.6.3　総合的な結論 162
2.7.4.7　安全性のまとめ 163
2.7.4.8　付録 165

Confidential

表一覧

頁

表2.7.4: 1　安全性評価に用いた臨床試験：国内第Ⅲ相試験（P200試験、P204試験、P201試験及びP202試験）....14
表2.7.4: 2　安全性評価に用いた臨床試験：併合解析に含めた海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照反復投与試験（計29試験）....15
表2.7.4: 3　安全性評価に用いた臨床試験：海外第Ⅳ相高用量反復投与試験（P04849試験）20
表2.7.4: 4　安全性評価に用いた臨床試験：国内第Ⅰ相試験（P191試験）....21
表2.7.4: 5　安全性評価に用いた臨床試験：海外第Ⅰ相及び臨床薬理試験....21
表2.7.4: 6　有害事象の程度の判定基準....26
表2.7.4: 7　有害事象及び副作用の判定基準....26
表2.7.4: 8　重篤な有害事象の定義....27
表2.7.4: 9　治験薬の期間別曝露状況　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....29
表2.7.4: 10　治験薬の期間別曝露状況　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）....30
表2.7.4: 11　治験薬の期間別曝露状況　海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析....31
表2.7.4: 12　治験薬の期間別曝露状況　海外第Ⅳ相高用量反復投与試験（P04849試験）....32
表2.7.4: 13　患者の背景因子の要約　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....34
表2.7.4: 14　患者の背景因子　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）....35
表2.7.4: 15　患者の背景因子　海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析....36
表2.7.4: 16　患者の背景因子　海外第Ⅳ相高用量反復投与試験（P04849試験）....37
表2.7.4: 17　有害事象の要約　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....39
表2.7.4: 18　有害事象の要約　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）....40
表2.7.4: 19　有害事象の要約　海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析....40
表2.7.4: 20　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率2%以上）　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....42
表2.7.4: 21　副作用発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率0%超）　国内第Ⅲ相プラセ

Confidential

ボ対照試験（P200試験、P204試験及びP201試験）の併合解析 43
表2.7.4: 22　中等度又は重度の有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率0%超）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 45
表2.7.4: 23　中等度又は重度の副作用発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率0%超）　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 47
表2.7.4: 24　有害事象発現例数（%）（いずれかの疾患群で発現率2%以上）　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）.....49
表2.7.4: 25　副作用発現例数（%）（いずれかの疾患群で発現率0%超）　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）.....51
表2.7.4: 26　中等度又は重度の有害事象発現例数（%）（いずれかの疾患群で発現率0%超）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）53
表2.7.4: 27　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率2%以上）　海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析.....55
表2.7.4: 28　副作用発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率2%以上）　海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析.....56
表2.7.4: 29　重度の有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で5例以上に発現）　海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析.....57
表2.7.4: 30　重度の副作用発現例数（%）（いずれかの投与群で2例以上に発現）　海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析.....59
表2.7.4: 31　重篤な有害事象の発現症例一覧　国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験：通年性アレルギー性鼻炎）.....63
表2.7.4: 32　重篤な有害事象の発現症例一覧　国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P204試験：季節性アレルギー性鼻炎）.....63
表2.7.4: 33　重篤な有害事象の発現症例一覧　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）.....64
表2.7.4: 34　重篤な有害事象の全般的発現例数（%）［妊娠報告を除く］　海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析.....65
表2.7.4: 35　重篤な有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率0%超）　海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析.....66
表2.7.4: 36　投与中止に至った有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率0%超）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 70
表2.7.4: 37　投与中止に至った有害事象発現例数（%）（いずれかの疾患群で発現率0%超）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）71

C Confidential

表2.7.4: 38　投与中止に至った有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で2例以上に発現）海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析 72
表2.7.4: 39　いずれかの投与群で4例以上に認められた有害事象　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 76
表2.7.4: 40　心臓血管系の有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率0%超）　海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析 78
表2.7.4: 41　心電図パラメータの評価時点における投与前からの変動区分別の症例数（%）海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析 81
表2.7.4: 42　心電図パラメータの評価時点における投与前からの変化率別の症例数（%）海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析 82
表2.7.4: 43　肝酵素及び総ビリルビンの測定結果の変動区分別、症例数（%）　（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）　海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析 86
表2.7.4: 44　腎および尿路障害の有害事象発現例数（%）　（いずれかの投与群で発現率0%超）　海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析 90
表2.7.4: 45　BUN 及びクレアチニンの測定結果の変動区分別、症例数（%）　（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析 91
表2.7.4: 46　重篤な有害事象一覧 93
表2.7.4: 47　血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）　（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）　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 96
表2.7.4: 48　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発現例数（%）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 100
表2.7.4: 49　血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）　（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）　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） 101
表2.7.4: 50　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発現例数（%）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） 104
表2.7.4: 51　血液一般検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）　（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）　海外第Ⅱ及びⅢ相､実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析 106
表2.7.4: 52　血液生化学検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）　（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）　海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析 107

C Confidential

表2.7.4: 53　尿検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）　（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）　海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析 108
表2.7.4: 54　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発現例数（%）　海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析 110
表2.7.4: 55　バイタルサインの平均値及び投与前からの変化率　海外第Ⅱ及びⅢ相､実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析 111
表2.7.4: 56　拡張期血圧（mmHg）の測定結果の変動区分別、症例数（%）　海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析 112
表2.7.4: 57　収縮期血圧（mmHg）の測定結果の変動区分別、症例数（%）　海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析 113
表2.7.4: 58　心拍数（bpm）の測定結果の変動区分別、症例数（%）　海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析 114
表2.7.4: 59　高用量のデスロラタジンを用いた臨床試験 115
表2.7.4: 60　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率0%超）（I97-248試験） 116
表2.7.4: 61　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率0%超）（C98-214試験） 116
表2.7.4: 62　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率0%超）（C98-013試験） 117
表2.7.4: 63　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与期で発現率0%超）（C98-357試験） 118
表2.7.4: 64　有害事象の要約（C98-001試験） 118
表2.7.4: 65　有害事象発現例数（%）　（いずれかの投与群で発現率1%以上）（C98-001試験） 120
表2.7.4: 66　有害事象の要約（P04849試験） 121
表2.7.4: 67　有害事象発現例数（%）　（いずれかの投与群で発現率0%超）（P04849試験） 122
表2.7.4: 68　年齢別、有害事象の要約（12～19歳）　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 125
表2.7.4: 69　年齢別、有害事象の要約（20～64歳）　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 125
表2.7.4: 70　年齢別、有害事象の要約（65歳以上）　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 126
表2.7.4: 71　年齢別、有害事象の全般的発現例数（%）　海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析 127
表2.7.4: 72　性別、有害事象の要約（男性）　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 130
表2.7.4: 73　性別、有害事象の要約（女性）　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 130
表2.7.4: 74　性別、有害事象の全般的発現例数（%）　海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析 131

Confidential

表2.7.4: 75　人種別、有害事象の全般的発現例数（%）　海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析 132
表2.7.4: 76　肝機能障害の重症度別、有害事象発現例数（%）（いずれかの肝機能障害の重症度区分で発現率0%超）（C98-354試験） 134
表2.7.4: 77　肝機能障害の重症度別、有害事象発現例数（%）（いずれかの肝機能障害の重症度区分で発現率0%超）（P00272試験） 135
表2.7.4: 78　腎機能障害の重症度別のクレアチニン・クリアランス（C98-355試験） 136
表2.7.4: 79　クレアチニン・クリアランス別、有害事象発現例数（%）（いずれかの腎機能障害の重症度区分で発現率0%超）（C98-355試験） 137
表2.7.4: 80　腎機能障害の重症度別のクレアチニン・クリアランス（P03312試験） 137
表2.7.4: 81　クレアチニン・クリアランス別、有害事象発現例数（%）（いずれかの腎機能障害の重症度区分で発現率0%超）（P03312試験） 138
表2.7.4: 82　デスロラタジン代謝能別、有害事象発現例数（%）（デスロラタジンの Poor Metabolizer で1例以上に発現）（P01434試験） 140
表2.7.4: 83　デスロラタジンの Poor Metabolizer 及び Extensive Metabolizer の心電図データ投与前及び評価時点の平均値、投与前からの平均変化量及び変化率（P01434試験） 141
表2.7.4: 84　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与期で発現率0%超）（C98-215試験） 143
表2.7.4: 85　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与期で発現率0%超）（P01379試験） 144
表2.7.4: 86　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与期で発現率0%超）（C98-352試験） 145
表2.7.4: 87　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与期で発現率0%超）（P01429試験） 147
表2.7.4: 88　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与期で発現率0%超）（C98-353試験） 148
表2.7.4: 89　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率0%超）（P01381試験） 149
表2.7.4: 90　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率0%超）（P01378試験） 150
表2.7.4: 91　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率0%超）（P01868試験） 151
表2.7.4: 92　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率0%超）（P01380試験） 152
表2.7.4: 93　海外市販後におけるデスロラタジンの推定曝露 156
表2.7.4: 94　器官別大分類別の有害事象一覧 157
表2.7.4: 95　報告数が多い自発報告の有害事象 158

C Confidential

付録一覧

頁

付録2.7.4: 1　治験薬の期間別曝露状況　国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験：通年性アレルギー性鼻炎）.....165
付録2.7.4: 2　治験薬の期間別曝露状況　国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P204試験：季節性アレルギー性鼻炎）.....165
付録2.7.4: 3　治験薬の期間別曝露状況　国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P201試験：慢性蕁麻疹）.....165
付録2.7.4: 4　治験薬の期間別曝露状況　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　（湿疹・皮膚炎）］.....166
付録2.7.4: 5　治験薬の期間別曝露状況　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　（皮膚そう痒症）］.....166
付録2.7.4: 6　患者の背景因子　国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験：通年性アレルギー性鼻炎）.....167
付録2.7.4: 7　患者の背景因子　国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P204試験：季節性アレルギー性鼻炎）.....168
付録2.7.4: 8　患者の背景因子　国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P201試験：慢性蕁麻疹）.....169
付録2.7.4: 9　患者の背景因子（非増量例）　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）.....170
付録2.7.4: 10 患者の背景因子（増量例）　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）.....171
付録2.7.4: 11 有害事象の要約　国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験：通年性アレルギー性鼻炎）.....172
付録2.7.4: 12 有害事象の要約　国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P204試験：季節性アレルギー性鼻炎）.....172
付録2.7.4: 13 有害事象の要約　国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P201試験：慢性蕁麻疹）.....173
付録2.7.4: 14 有害事象の要約（非増量例）　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）.....174
付録2.7.4: 15 有害事象の要約（増量例）　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）.....174
付録2.7.4: 16　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率2%以上）　国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験：通年性アレルギー性鼻炎）.....175
付録2.7.4: 17　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率2%以上）　国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P204試験：季節性アレルギー性鼻炎）.....175
付録2.7.4: 18　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率2%以上）　国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P201試験：慢性蕁麻疹）.....176

C Confidential

付録2.7.4: 19　副作用発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率0%超）　国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験：通年性アレルギー性鼻炎）.....177
付録2.7.4: 20　副作用発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率0%超）　国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P204試験：季節性アレルギー性鼻炎）.....178
付録2.7.4: 21　副作用発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率0%超）　国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P201試験：慢性蕁麻疹）.....179
付録2.7.4: 22　有害事象発現例数（%）（非増量例）（いずれかの疾患群で発現率2%以上）　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）.....180
付録2.7.4: 23　有害事象発現例数（%）（増量例）（いずれかの疾患群で発現率2%以上）　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）.....181
付録2.7.4: 24　副作用発現例数（%）（非増量例）（いずれかの疾患群で発現率0%超）　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）.....183
付録2.7.4: 25　副作用発現例数（%）（増量例）（いずれかの疾患群で発現率0%超）　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）.....183
付録2.7.4: 26　中等度又は重度の有害事象発現例数（%）（非増量例）　（いずれかの疾患群で発現率0%超）　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）.....184
付録2.7.4: 27　中等度又は重度の有害事象発現例数（%）（増量例）　（いずれかの疾患群で発現率0%超）　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）.....185
付録2.7.4: 28　投与中止に至った有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率0%超）国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験：通年性アレルギー性鼻炎）.....186
付録2.7.4: 29　投与中止に至った有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率0%超）国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P204試験：季節性アレルギー性鼻炎）.....186
付録2.7.4: 30　投与中止に至った有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率0%超）国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P201試験：慢性蕁麻疹）.....187
付録2.7.4: 31　投与中止に至った有害事象発現例数（%）（いずれかの疾患群で発現率0%超）（非増量例）　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）.....188
付録2.7.4: 32　投与中止に至った有害事象発現例数（%）（いずれかの疾患群で発現率0%超）（増量例）　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）.....188
付録2.7.4: 33 いずれかの投与群で認められた副作用 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.....189
付録2.7.4: 34 いずれかの投与群で4例以上に認められた有害事象　国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験：通年性アレルギー性鼻炎）.....192
付録2.7.4: 35 いずれかの投与群で4例以上に認められた有害事象　国内第Ⅲ相プラセボ対照

Confidential

試験（P204試験：季節性アレルギー性鼻炎）.....193
付録2.7.4: 36 いずれかの投与群で4例以上に認められた有害事象　国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P201試験：慢性蕁麻疹）.....194
付録2.7.4: 37　血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）　国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験：通年性アレルギー性鼻炎）.....195
付録2.7.4: 38　血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）　国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P204試験：季節性アレルギー性鼻炎）.....198
付録2.7.4: 39　血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）　国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P201試験：慢性蕁麻疹）.....200
付録2.7.4: 40　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発現例数（%）国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験：通年性アレルギー性鼻炎）.....203
付録2.7.4: 41　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発現例数（%）国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P204試験：季節性アレルギー性鼻炎）.....204
付録2.7.4: 42　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発現例数（%）国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P201試験：慢性蕁麻疹）.....205
付録2.7.4: 43　血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）（非増量例）　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）.....206
付録2.7.4: 44　血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）（増量例）　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）.....209
付録2.7.4: 45　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発現例数（%）（非増量例）　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）.....212
付録2.7.4: 46　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発現例数（%）（増量例）　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）.....213
付録2.7.4: 47　年齢別、有害事象発現例数（%）（12～19歳）　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、204試験及び P201試験）の併合解析.....214
付録2.7.4: 48　年齢別、有害事象発現例数（%）（20～64歳）　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、204試験及び P201試験）の併合解析.....215
付録2.7.4: 49　年齢別、有害事象発現例数（%）（65歳以上）　（いずれかの投与群で発現率2%

C Confidential

以上）　国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、204試験及び P201試験）の併合解析 216
付録2.7.4: 50 年齢別、有害事象発現例数（%）（12～17歳）　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析 217
付録2.7.4: 51 年齢別、有害事象発現例数（%）（18～64歳）　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析 218
付録2.7.4: 52 年齢別、有害事象発現例数（%）（65歳以上）　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析 219
付録2.7.4: 53 性別、有害事象発現例数 (%)（男性）（いずれかの投与群で発現率2%以上）　国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、204試験及び P201試験）の併合解析 220
付録2.7.4: 54 性別、有害事象発現例数 (%)（女性）（いずれかの投与群で発現率2%以上）　国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、204試験及び P201試験）の併合解析 220
付録2.7.4: 55 性別、有害事象発現例数 (%)（男性）（いずれかの投与群で発現率2%以上）　海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析 221
付録2.7.4: 56 性別、有害事象発現例数 (%)（女性）（いずれかの投与群で発現率2%以上）　海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析 222
付録2.7.4: 57 人種別、有害事象発現例数（%）（白人）（いずれかの投与群で発現率2%以上）海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析 224
付録2.7.4: 58 人種別、有害事象発現例数（%）（黒人）（いずれかの投与群で発現率2%以上）海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析 225
付録2.7.4: 59 人種別、有害事象発現例数（%）（ヒスパニック系）　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析 226
付録2.7.4: 60 人種別、有害事象発現例数（%）（アジア系）（いずれかの投与群で発現率2%以上）　海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析 227

C Confidential

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）
AE	Adverse Event	有害事象
AF	Alternative Formulation	別製剤
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ（SGPT）
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
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
BID	Twice daily	1日2回
BUN	Blood Urea Nitrogen	血中尿素窒素
CCSI	Company Core Safety Information	企業中核安全性情報
CLCr	Creatinine Clearance	クレアチニン・クリアランス
C_{max}	Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度
COSTART	Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms	MedDRA 導入以前（2005年以前に実施した試験）の海外臨床試験で使用していた有害事象報告用辞書。
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CSS	Comprehensive Safety Summary	包括的安全性概要
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）
DL D-12		DL 2.5 mg 速放層及び PSE 120 mg 徐放層を含有する1日2回投与用の二層錠
DL D-24		DL 5 mg速放層及びPSE 240 mg徐放層を含有する錠剤
γ-GTP	Gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ（Gamma-GT）
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
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
N/A		該当なし
3-OH-DL	3-hydroxy desloratadine	3位水酸化デスロラタジン（開発コード番号：SCH 45581）
OXY	Oxybutynin	オキシブチニン
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PSE	Pseudoephedrine	プソイドエフェドリン
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PSUR-AR	Periodic Safety Update Report Addendum Report	定期的安全性最新報告 補遺
PT	Preferred Term	基本語
PYT	Patient Years of Treatment	治療患者・年
QD	Once daily	1日1回
SD	Standard Deviation	標準偏差
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
ULN	Upper Limit of Normal	正常値上限

Confidential

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

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験

安全性評価に用いた臨床試験を、国内第Ⅲ相試験、併合解析に含めた海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照反復投与試験（計29試験）、並びに海外第Ⅳ相高用量反復投与試験については、それぞれ、[表2.7.4: 1]、[表2.7.4: 2]、[表2.7.4: 3]に、また、国内第Ⅰ相試験、海外第Ⅰ相試験並びに臨床薬理試験については、それぞれ、[表2.7.4: 4]、[表2.7.4: 5]に示す。

デスロラタジンの安全性の検討には、12歳以上の小児又は成人の通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験（P200試験）、16歳以上の小児又は成人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験（P204試験）及び12歳以上の小児又は成人の慢性蕁麻疹患者を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験（P201試験）、並びに12歳以上の小児又は成人の湿疹・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。また、12歳以上の小児又は成人の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18歳以上の慢性特発性蕁麻疹患者を対象とした高用量のデスロラタジンの投与経験データが含まれる海外第Ⅳ相高用量反復投与比較試験（P04849試験）はデスロラタジンの安全性評価の参考資料とした。

また、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。国内外で実施した第Ⅰ相試験及び臨床薬理試験（計31試験）におけるデスロラタジンの忍容性は良好であり、安全性に重大な影響を及ぼす有害事象は認められなかった。本項では、特別な集団を対象とした試験、薬物相互作用試験、並びにデスロラタジン高用量投与試験で確認されたデスロラタジンの安全性情報について [2.7.4.5 項]及び[2.7.4.4.2 項]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で確認されたデスロラタジンの安全性情報については[2.7.2.2.4 項]、[2.7.2.3.4 項]に示した。また、第Ⅰ相試験及び臨床薬理試験で確認された安全性評価の詳細は各試験の治験総括報告書（CSR）で報告しており、結果の要約は各試験の[2.7.6 項]に示した。

なお、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）[資料5.4: 22]。

C Confidential

表 2.7.4: 1　　安全性評価に用いた臨床試験：国内第Ⅲ相試験（P200 試験、P204 試験、P201 試験及び P202 試験）

試験の種類（資料の分類）	治験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	用法・用量	患者数	対象	投与期間	安全性評価項目
通年性アレルギー性鼻炎									
第Ⅲ相（評価資料）	P200	[資料 5.3.5.1.1: P200]	通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対する DL の2用量の有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験	観察期 プラセボ1日1回経口投与（朝） 治療期 DL 5 mg、10 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（朝）	DL 5 mg 群　202例 DL 10 mg 群　203例 プラセボ群　201例	12歳以上の通年性アレルギー性鼻炎患者	観察期 7日間 治療期 2週間	有害事象、臨床検査値
季節性アレルギー性鼻炎									
第Ⅲ相（評価資料）	P204	[資料 5.3.5.1.2: P204]	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対する DL5 mg の有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験	観察期 プラセボ1日1回経口投与（朝） 治療期 DL 5 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（朝）	DL 5 mg 群　224例 プラセボ群　225例	16歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者	観察期 7日間 治療期 2週間	有害事象、臨床検査値
慢性蕁麻疹									
第Ⅲ相（評価資料）	P201	[資料 5.3.5.1.3: P201]	慢性蕁麻疹患者を対象としたプラセボに対する DL の2用量の有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験	DL 5 mg、DL 10 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（夕）	DL 5 mg 群　80例 DL 10 mg 群　79例 プラセボ群　79例	12歳以上の慢性蕁麻疹患者	2週間	有害事象、臨床検査値
湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症									
第Ⅲ相（評価資料）	P202	[資料 5.3.5.2.1: P202]	湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者を対象とした DL の8～12週間投与時の有効性及び安全性の評価	多施設共同、非盲検、長期投与試験	DL 5 mg を1日1回経口投与（夕）。治療期4週時以降、効果不十分かつ安全性に問題ない場合は、DL 10 mg の1日1回に増量。	湿疹・皮膚炎　65例 皮膚そう痒症　29例	12歳以上の湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者	8～12週間	有害事象、臨床検査値
DL: デスロラタジン（MK-4117）									

Confidential

表 2.7.4: 2　　安全性評価に用いた臨床試験：併合解析に含めた海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照反復投与試験（計 29 試験）

試験の種類 （資料の分類）	治験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	用法・用量	患者数	対象	投与期間	安全性評価項目
季節性アレルギー性鼻炎									
第Ⅱ相 （参考資料）	C98-001	[資料 5.3.5.1.4: C98-001]	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対する DL の5用量の有効性及び安全性の検討（用量設定）	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 2.5、5、7.5、10、20 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	DL 2.5 mg 群　173例 DL　5 mg 群　172例 DL 7.5 mg 群　173例 DL 10 mg 群　172例 DL 20 mg 群　172例 プラセボ群　174例	12歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者	14日間	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅲ相 （参考資料）	C98-223	[資料 5.3.5.1.5: C98-223]	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対する DL 2用量の有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg、7.5 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	DL 5 mg 群　165例 DL 7.5 mg 群　166例 プラセボ群　165例	12歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者	14日間	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅲ相 （参考資料）	C98-224	[資料 5.3.5.1.6: C98-224]	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対する DL 2用量の有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg、7.5 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	DL 5 mg 群　164例 DL 7.5 mg 群　164例 プラセボ群　164例	12歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者	14日間	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅲ相 （参考資料）	C98-225	[資料 5.3.5.1.7: C98-225]	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対する DL 2用量の有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg、7.5 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	DL　5 mg 群　158例 DL 7.5 mg 群　159例 プラセボ群　158例	12歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者	4週間	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅱ相 （参考資料）	P02401	[資料 5.3.5.1.8: P02401]	季節性アレルギー性鼻炎患者の鼻閉に対する DL 5 mg の影響及び安全性の検討	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	DL 5 mg 群　124例 プラセボ群　122例	12歳以上の季節性アレルギー性鼻炎／鼻閉患者	8日間	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅲ相 （参考資料）	P00383	[資料 5.3.5.1.9: P00383]	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした DL 5 mg、セチリジン10 mg 及びプラセボの有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬及びプラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg、セチリジン10 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	DL 5 mg 群　179例 セチリジン10 mg 群　172例 プラセボ群　173例	12歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者	15日間	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図

C Confidential

表 2.7.4: 2　　安全性評価に用いた臨床試験：併合解析に含めた海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照反復投与試験（計 29 試験）（続き）

試験の種類（資料の分類）	治験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	用法・用量	患者数	対象	投与期間	安全性評価項目
季節性アレルギー性鼻炎（続き）									
第Ⅲ相（参考資料）	P00384	[資料 5.3.5.1.10: P00384]	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした DL 5 mg、セチリジン10 mg 及びプラセボの有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬及びプラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg、セチリジン10 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	DL 5 mg 群　163例 セチリジン10 mg 群　165例 プラセボ群　166例	12歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者	15日間	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅲ相（参考資料）	P01546	[資料 5.3.5.1.11: P01546]	季節性アレルギー性鼻炎の症状緩和における DL 5 mg、フェキソフェナジン120 mg 及びプラセボの有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬及びプラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg、フェキソフェナジン120 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	DL 5 mg 群　348例 フェキソフェナジン 120 mg 群　346例 プラセボ群　340例	12歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者	15日間	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅲ相（参考資料）	P01376	[資料 5.3.5.1.12: P01376]	季節性アレルギー性鼻炎患者の治療におけるプラセボに対する DL 5 mg の有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg、又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	DL 5 mg 群　288例 プラセボ群　290例	12～17歳の季節性アレルギー性鼻炎患者	15日間	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅱ相（参考資料）	P04258	[資料 5.3.5.1.13: P04258]	季節性アレルギー性鼻炎／後鼻漏患者を対象とした DL 及び OXY 併用投与の安全性及び有効性の検討	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 2.5 mg、 OXY 5 mg、 DL 2.5 mg + OXY 2.5 mg、 DL 2.5 mg + OXY 5 mg 又はプラセボを1日2回経口投与	DL 2.5 mg BID 群　106例 OXY 5 mg BID 群　108例 DL 2.5 mg+ OXY 2.5 mg BID 群　108例 DL 2.5 mg + OXY 5 mg BID 群　111例 プラセボ群　107例	18歳以上の季節性アレルギー性鼻炎／後鼻漏患者	7日間	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
季節性アレルギー性鼻炎／喘息									
第Ⅲ相（参考資料）	P00214[†]	[資料 5.3.5.1.14: P00214]	喘息を合併した季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした DL 5 mg、モンテルカスト10 mg 及びプラセボの有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg、モンテルカスト10 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	DL 5 mg 群　168例 モンテルカスト群　170例 プラセボ群　163例	15歳以上の喘息を合併した季節性アレルギー性鼻炎患者	4週間	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図

C Confidential

表 2.7.4: 2　　安全性評価に用いた臨床試験：併合解析に含めた海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照反復投与試験（計 29 試験）（続き）

試験の種類（資料の分類）	治験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	用法・用量	患者数	対象	投与期間	安全性評価項目
季節性アレルギー性鼻炎／喘息（続き）									
第Ⅲ相（参考資料）	P00215†	[資料 5.3.5.1.15: P00215]	喘息を合併した季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした DL 5 mg、モンテルカスト10 mg 及びプラセボの有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg、モンテルカスト10 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	DL 5 mg 群　143例 モンテルカスト 10 mg 群　141例 プラセボ群　139例	15歳以上の喘息を合併した季節性アレルギー性鼻炎患者	4週間	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
季節性アレルギー性鼻炎予防									
第Ⅲ相（参考資料）	P00372	[資料 5.3.5.1.16: P00372]	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対する DL5 mg の予防投与における有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	DL 5 mg 群　215例 プラセボ群　208例	12歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者	6週間	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅲ相（参考資料）	P00375	[資料 5.3.5.1.17: P00375]	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対する DL5 mg の予防投与における有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	DL 5 mg 群　184例 プラセボ群　187例	12歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者	6週間	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
通年性アレルギー性鼻炎									
第Ⅲ相（参考資料）	P00218†	[資料 5.3.5.1.18: P00218]	通年性アレルギー性鼻炎におけるプラセボに対する DL 5 mg の有効性・安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	DL 5 mg 群　337例 プラセボ群　339例	12歳以上の通年性アレルギー性鼻炎患者	4週間	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅲ相（参考資料）	P00219†	[資料 5.3.5.1.19: P00219]	通年性アレルギー性鼻炎におけるプラセボに対する DL 5 mg の有効性・安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	DL 5 mg 群　348例 プラセボ群　350例	12歳以上の通年性アレルギー性鼻炎患者	4週間	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅲ相（参考資料）	P02772	[資料 5.3.5.1.20: P02772]	通年性アレルギー性鼻炎におけるプラセボに対する DL 5 mg の有効性・安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	DL 5 mg 群　591例 プラセボ群　588例	12歳以上の通年性アレルギー性鼻患者	29日間	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図

C Confidential

表 2.7.4: 2　　安全性評価に用いた臨床試験：併合解析に含めた海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照反復投与試験（計 29 試験）（続き）

試験の種類（資料の分類）	治験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	用法・用量	患者数	対象	投与期間	安全性評価項目
間欠性・持続性アレルギー性鼻炎									
第Ⅲ相（参考資料）	P04683	[資料 5.3.5.1.21: P04683]	間欠性アレルギー性鼻炎の基準（週4日未満又は連続して4週間未満アレルギー性鼻炎の症状がある）を満たすアレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対するDLの有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	DL 5 mg 群　276例 プラセボ群　271例	間欠性アレルギー性鼻炎の基準を満たす12歳以上のアレルギー性鼻炎患者	15日間（2週間）	有害事象
第Ⅲ相（参考資料）	P04684	[資料 5.3.5.1.22: P04684]	持続性アレルギー性鼻炎の基準（週4日以上及び連続して4週間以上アレルギー性鼻炎の症状がある）を満たすアレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対するDLの有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	DL 5 mg 群　360例 プラセボ群　356例	持続性アレルギー性鼻炎の基準を満たす12歳以上のアレルギー性鼻炎患者	85日間（12週間）	有害事象、臨床検査値、12誘導心電図
季節性アレルギー性鼻炎／鼻閉									
第Ⅲ相（参考資料）	P00355	[資料 5.3.5.1.23: P00355]	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした DL D-12とその構成成分（DL、PSE）の有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間試験	DL D-12又は PSE 120 mg を1日2回経口投与、DL 5 mg を1日1回経口投与（午前中）	DL D-12 BID 群200例 DL 5mg QD 群 198例 PSE 120 mg BID 群 200例	12歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者	15日間	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅲ相（参考資料）	P00362	[資料 5.3.5.1.24: P00362]	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした DL D-12とその構成成分（DL、PSE）の有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間試験	DL D-12、PSE 120 mg を1日2回経口投与、DL 5 mg を1日1回経口投与（午前中）	DL D-12 BID 群214例 DL 5 mg QD 群214例 PSE 120 mg BID 群 222例	12歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者	15日間	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図

Confidential

表 2.7.4: 2　　安全性評価に用いた臨床試験：併合解析に含めた海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照反復投与試験（計 29 試験）（続き）

試験の種類（資料の分類）	治験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	用法・用量	患者数	対象	投与期間	安全性評価項目
季節性アレルギー性鼻炎／鼻閉（続き）									
第Ⅲ相（参考資料）	P01434	[資料 5.3.5.1.25: P01434]	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした DL5 mg、PSE 240 mg 及びプラセボの鼻詰まり（鼻閉）に及ぼす影響の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬及びプラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg、PSE 240 mg 徐放剤又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	DL 5 mg 群　610例 PSE 240 mg 群　307例 プラセボ群　615例	12歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者	15日間	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図、poor metabolizer の安全性
第Ⅲ相（参考資料）	P01861	[資料 5.3.5.1.26: P01861]	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした SCH 483（5/120）［DL 5 mg 及び PSE 120 mg からなる配合剤］、実薬及びプラセボの有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	SCH483 5/120 mg、DL 5 mg、DL 5 mg + PSE 240 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	SCH 483（5/120）群　614例 DL 5 mg 群　612例 DL 5 mg + PSE240 mg 群　612例 プラセボ群　608例	12歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者	15日間	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅲ相（参考資料）	P01875	[資料 5.3.5.1.27: P01875]	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした DL D-24の2剤型と DL 5 mg 及び PSE 240 mg QD 徐放剤の有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間試験	DL D-24、DL D-24 AF、DL 5 mg 又は PSE 240 mg を1日1回経口投与（午前中）	DL D-24群　372例 DL D-24 AF 群　374例 DL 5 mg 群　372例 PSE 群　377例	12歳以上の秋季季節性アレルギー性鼻炎患者	15日間	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅲ相（参考資料）	P01884	[資料 5.3.5.1.28: P01884]	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした DL D-24の2剤型と DL 5 mg 及び PSE 240 mg QD 徐放剤の安全性及び有効性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間試験	DL D-24、DL D-24 AF、DL 5 mg 又は PSE 240 mg を1日1回経口投与（午前中）	DL D-24群　336例 DL D-24 AF 群　339例 DL 5 mg 群　340例 PSE 群　342例	12歳以上の秋季季節性アレルギー性鼻炎患者	15日間	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図

C Confidential

表 2.7.4: 2　　安全性評価に用いた臨床試験：併合解析に含めた海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照反復投与試験（計 29 試験）（続き）

試験の種類（資料の分類）	治験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	用法・用量	患者数	対象	投与期間	安全性評価項目
慢性特発性蕁麻疹									
第Ⅲ相（参考資料）	P00220	[資料 5.3.5.1.29: P00220]	慢性特発性蕁麻疹患者を対象としたプラセボに対する DL 5 mg の有効性・安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	DL 5 mg 群　116例 プラセボ群　110例	12歳以上の慢性特発性蕁麻疹患者	6週間	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅲ相（参考資料）	P00221	[資料 5.3.5.1.30: P00221]	慢性特発性蕁麻疹患者を対象としたプラセボに対する DL 5 mg の有効性・安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	DL 5 mg 群　95例 プラセボ群　95例	12歳以上の慢性特発性蕁麻疹患者	6週間	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
アトピー性皮膚炎									
第Ⅲ相（参考資料）	P00223	[資料 5.3.5.1.31: P00223]	アトピー性皮膚炎患者を対象としたプラセボに対する DL 5 mg の有効性・安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg 又はプラセボを1日1回経口投（午前中）	DL 5 mg 群　150例 プラセボ群　150例	12歳以上のアトピー性皮膚炎患者	4週間	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅲ相（参考資料）	P00224	[資料 5.3.5.1.32: P00224]	アトピー性皮膚炎患者を対象としたプラセボに対する DL 5 mg の有効性・安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	DL 5 mg 群　159例 プラセボ群　163例	12歳以上のアトピー性皮膚炎患者	4週間	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図

DL: デスロラタジン（MK-4117）、OXY: オキシブチニン、PSE: プソイドエフェドリン、DL D-12: DL 2.5 mg 速放層及び PSE 120 mg 徐放層を含有する1日2回投与用の二層錠、DL D-24: DL 5 mg 速放層及び PSE 240 mg 徐放層を含有する錠剤、AF: alternative formulation（別製剤）、BID: 1日2回、QD: 1日1回

† 同じ試験デザインで計画された P00214試験、P00215試験及び P00216試験は、データベース固定前に治験実施計画書が改訂され、P00216試験の実施医療機関が P00214試験又は P00215試験に配分された。また、同じ試験デザインで計画された P00217試験、P00218試験及び P00219試験は、データベース固定前に治験実施計画書が改訂され、P00217試験の実施医療機関が P00218試験又は P00219試験に配分された。

表 2.7.4: 3　　安全性評価に用いた臨床試験：海外第Ⅳ相高用量反復投与試験（P04849 試験）

試験の種類（資料の分類）	治験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	用法・用量	患者数	対象	投与期間	安全性評価項目
第Ⅳ相（参考資料）	P04849	[資料 5.3.5.1.33: P04849]	慢性特発性蕁麻疹患者を対象とした DL の3用量の有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間試験	DL 5、10又は20 mg を1日1回経口投与（午前中）	DL 5 mg 群　106例 DL 10 mg 群　104例 DL 20 mg 群　104例	第2世代抗ヒスタミン薬服用中の成人の慢性特発性蕁麻疹患者	28日間	有害事象、バイタルサイン

DL: デスロラタジン（MK-4117）

C Confidential

表 2.7.4: 4　　安全性評価に用いた臨床試験：国内第Ⅰ相試験（P191 試験）

試験の種類（資料の分類）	治験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	用法・用量	被験者数	対象	投与期間	安全性評価項目
第Ⅰ相（評価資料）	P191	[資料5.3.3.1.1: P191]	安全性及び薬物動態の検討	非盲検、用量漸増、交互パネル試験	単回 DL 2.5 mg、5 mg 又は10 mg、ロラタジン10 mg を経口投与 反復 5 mg を1日1回経口投与	単回 16 反復 8	健康被験者	単回及び反復（10日間）	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
DL: デスロラタジン（MK-4117）									

表 2.7.4: 5　　安全性評価に用いた臨床試験：海外第Ⅰ相及び臨床薬理試験

試験の種類（資料の分類）	治験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	用法・用量	被験者数	対象	投与期間	安全性評価項目
第Ⅰ相（参考資料）	C98-215	[資料5.3.1.1.1: C98-215]	薬物動態（食事）の検討	無作為化、非盲検、クロスオーバー試験	DL 7.5 mg（摂食後／空腹時）を経口投与	18	健康被験者	単回	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅰ相（参考資料）	P01379	[資料5.3.1.1.2: P01379]	薬物動態（食事）の検討	無作為化、非盲検、クロスオーバー試験	DL 5 mg 又はフェキソフェナジン 60 mg（摂食後／空腹時）を経口投与	24	健康被験者	単回	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅰ相（参考資料）	P00311	[資料5.3.1.2.1: P00311]	薬物動態（結晶多形）の検討	無作為化、非盲検、クロスオーバー試験	DL 5 mg、DL 5 mg カプセル（多形体1）又は DL 5 mg カプセル（多形体2）を経口投与	63	健康被験者	単回	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅰ相（参考資料）	I97-248	[資料5.3.3.1.2: I97-248]	安全性及び薬物動態の検討	無作為化、二重盲検、用量漸増、プラセボ対照、並行群間試験	DL 2.5 mg、5 mg、10 mg 又は20 mg、プラセボを経口投与	48	健康被験者	単回	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅰ相（参考資料）	C98-013	[資料5.3.3.1.3: C98-013]	安全性及び薬物動態の検討	無作為化、二重盲検、用量漸増、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg、7.5 mg、10 mg 又は20 mg、プラセボを Day 1に単回経口投与、Day 4～17に1日1回経口投与	49	健康被験者	単回及び反復（14日間）	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図

C Confidential

表 2.7.4: 5　　安全性評価に用いた臨床試験：海外第Ⅰ相及び臨床薬理試験（続き）

試験の種類（資料の分類）	治験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	用法・用量	被験者数	対象	投与期間	安全性評価項目
第Ⅰ相（参考資料）	C98-214	[資料5.3.3.1.4: C98-214]	薬物動態（用量比例性）の検討	無作為化、非盲検、クロスオーバー試験	DL 5 mg、7.5 mg、10 mg 又は20 mg を経口投与	20	健康被験者	単回	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅰ相（参考資料）	P00117	[資料5.3.3.1.5: P00117]	薬物動態（DL 及びロラタジン）の検討	無作為化、非盲検、クロスオーバー試験	DL 5 mg 又は7.5 mg、ロラタジン 10 mg を1日1回経口投与	25	健康被験者	反復（10日間）	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅰ相（参考資料）	C98-097	[資料5.3.3.1.6: C98-097]	薬物動態（吸収、代謝及び排泄）の検討	非盲検試験	［^{14}C］DL 10 mg カプセルを経口投与	6	健康被験者	単回	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅰ相（参考資料）	C98-356	[資料5.3.3.3.1: C98-356]	薬物動態（性別及び人種）の検討	非盲検、並行群間試験	DL 7.5 mg を1日1回経口投与	48	健康被験者	反復（14日間）	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅰ相（参考資料）	P00275	[資料5.3.3.3.2: P00275]	薬物動態（成人及び高齢者）の検討	非盲検試験	DL 5 mg を1日1回経口投与	113	健康被験者	反復（10日間）	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅰ相（参考資料）	P01228	[資料5.3.3.3.3: P01228]	薬物動態（12歳以上の小児及び成人）の検討	非盲検、並行群間試験	DL 5 mg を経口投与	36	健康被験者	単回	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅰ相（参考資料）	C98-354	[資料5.3.3.3.4: C98-354]	薬物動態（肝機能障害患者）の検討	非盲検、並行群間試験	DL 7.5 mg を経口投与	20	健康被験者及び肝機能障害患者	単回	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅰ相（参考資料）	P00272	[資料5.3.3.3.5: P00272]	薬物動態（肝機能障害患者）の検討	非盲検、並行群間試験	DL 5 mg を1日1回経口投与	21	健康被験者及び肝機能障害患者	反復（10日間）	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図

C Confidential

表 2.7.4: 5　　安全性評価に用いた臨床試験：海外第Ⅰ相及び臨床薬理試験（続き）

試験の種類（資料の分類）	治験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	用法・用量	被験者数	対象	投与期間	安全性評価項目
第Ⅰ相（参考資料）	C98-355	[資料5.3.3.3.6: C98-355]	薬物動態（腎機能障害患者）の検討	非盲検、並行群間試験	DL 7.5 mg を経口投与	37	健康被験者及び腎機能障害患者	単回	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅰ相（参考資料）	P03312	[資料5.3.3.3.7: P03312]	薬物動態（腎機能障害患者）の検討	非盲検、並行群間試験	DL 5 mg を1日1回経口投与	27	健康被験者及び腎機能障害患者	反復（14日間）	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅰ相（参考資料）	C98-352	[資料5.3.3.4.1: C98-352]	薬物動態（薬物相互作用）の検討	無作為化、第三者盲検、クロスオーバー試験	DL 7.5 mg 又はプラセボを経口投与（ケトコナゾール併用）	24	健康被験者	反復（10日間）	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅰ相（参考資料）	P01429	[資料5.3.3.4.2: P01429]	薬物動態（薬物相互作用）の検討	無作為化、非盲検、クロスオーバー試験	DL 5 mg 又はフェキソフェナジン 120 mg を経口投与（ケトコナゾール併用）	33	健康被験者	反復（12日間）	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅰ相（参考資料）	C98-353	[資料5.3.3.4.3: C98-353]	薬物動態（薬物相互作用）の検討	無作為化、第三者盲検、クロスオーバー試験	DL 7.5 mg 又はプラセボを経口投与（エリスロマイシン併用）	24	健康被験者	反復（10日間）	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅰ相（参考資料）	P01381	[資料5.3.3.4.4: P01381]	薬物動態（薬物相互作用）の検討	無作為化、第三者盲検、並行群間試験	DL 5 mg、フェキソフェナジン 120 mg 又はプラセボを経口投与(アジスロマイシン併用)	90	健康被験者	反復（7日間）	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅰ相（参考資料）	P01378	[資料5.3.3.4.5: P01378]	薬物動態（薬物相互作用）の検討	無作為化、第三者盲検、並行群間試験	DL 5 mg 又はプラセボを経口投与（フルオキセチン併用）	54	健康被験者	反復（35日間）	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅰ相（参考資料）	P01868	[資料5.3.3.4.6: P01868]	薬物動態（薬物相互作用）の検討	無作為化、非盲検、並行群間試験	DL 5 mg を経口投与（シメチジン併用）	36	健康被験者	反復（17日間）	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図

C Confidential

表 2.7.4: 5　　安全性評価に用いた臨床試験：海外第Ⅰ相及び臨床薬理試験（続き）

試験の種類（資料の分類）	治験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	用法・用量	被験者数	対象	投与期間	安全性評価項目
第Ⅰ相（参考資料）	P01380	[資料5.3.3.4.7: P01380]	薬物動態（グレープフルーツ）の検討	無作為化、非盲検、クロスオーバー試験	DL 5 mg 又はフェキソフェナジン 60 mg を経口投与（グレープフルーツ摂取）	24	健康被験者	単回	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅰ相（参考資料）	P01196	[資料5.3.4.1.1: P01196]	有効性（膨疹及び発赤）の検討	無作為化、第三者盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg 又はプラセボを1日1回経口投与	28	健康被験者	反復（28日間）	有害事象、バイタルサイン
第Ⅰ相（参考資料）	P01426	[資料5.3.4.1.2: P01426]	有効性（膨疹及び発赤）の検討	非盲検試験	DL 5 mg を1日1回経口投与（心電図評価の対照群†：投薬なし）	30 (10†)	アレルギー症状を有する健康被験者（健康被験者†）	反復（180日間）	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅰ相（参考資料）	C98-357	[資料5.3.4.1.3: C98-357]	薬力学（心電図）の検討	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験	DL 45 mg 又はプラセボを1日1回経口投与	24	健康被験者	反復（10日間）	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図
第Ⅱ相（参考資料）	I98-552	[資料5.3.4.1.4: I98-552]	薬力学（精神運動機能：自動車運転能力）の検討	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験	DL 5 mg、ジフェンヒドラミン50 mg 又はプラセボを経口投与	18	健康被験者	単回	有害事象、バイタルサイン
第Ⅱ相（参考資料）	C98-335	[資料5.3.4.1.5: C98-335]	薬力学（精神運動機能：日中傾眠）の検討	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験	DL 7.5 mg、ジフェンヒドラミン 50 mg、セチリジン10 mg 又はプラセボを経口投与	20	健康被験者	単回	有害事象、バイタルサイン
第Ⅱ相（参考資料）	C98-606	[資料5.3.4.1.6: C98-606]	薬力学（精神運動機能：睡眠潜時）の検討	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験	DL 7.5 mg、ジフェンヒドラミン 50 mg、セチリジン10 mg 又はプラセボを経口投与	24	健康被験者	単回	有害事象、バイタルサイン
第Ⅱ相（参考資料）	P00090	[資料5.3.4.1.7: P00090]	薬力学（精神運動機能：操縦能力）の検討	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験	DL 5 mg、ジフェンヒドラミン50 mg 又はプラセボを経口投与	21	健康被験者	単回	有害事象、バイタルサイン
第Ⅱ相（参考資料）	C98-551	[資料5.3.4.1.8: C98-551]	薬力学（精神運動機能：アルコール併用の影響）の検討	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験	DL 7.5 mg 又はプラセボを経口投与（アルコール併用）	25	健康被験者	単回	有害事象、バイタルサイン

DL: デスロラタジン（MK-4117）
† 心電図の評価をするため、心電図観察群となる健康被験者10例を組み入れた。

C Confidential

2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法

安全性データの評価方法を本項に示した。詳細は各試験の CSR に示した。

解析対象集団

1) 国内第Ⅲ相試験（P200試験、P204試験、P201試験及び P202試験）

治験薬を1回以上投与されたすべての患者（ASaT）[†]を安全性の評価対象集団とした。

[†] P201試験においてプラセボ群に割り付けられたが、誤ってデスロラタジン5 mg を1日1回1週間投与され、残りの治験薬投与期間ではプラセボを投与された1例は、ASaT 集団に含めなかった。当該患者では有害事象は認められなかった。

2) 併合解析に含めた海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照反復投与試験（計29試験[‡]）

無作為化されたすべての患者[§]を安全性の評価対象集団とした。

[‡] C98-001試験、C98-223試験、C98-224試験、C98-225試験、P00214試験、P00215試験、P00218試験、P00219試験、P00220試験、P00221試験、P00223試験、P00224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、P02401試験、P02772試験、P04258試験、P04683試験、P04684試験

[§] これら29試験において無作為化された患者のうち、デスロラタジン5 mg 群の1例は治験薬を投与されなかった。その他のすべての患者は、治験薬を1回以上投与された。

3) 海外第Ⅳ相高用量反復投与試験（P04849試験）

無作為化されたすべての患者[‖]を安全性の評価対象集団とした。

[‖] 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）を安全性の評価対象集団とすることが規定されていたが、治験総括報告書では治験薬未服薬例も含む、無作為化されたすべての患者の安全性評価結果が報告された。

有害事象の定義及び収集期間

1) 国内第Ⅲ相試験（P200試験、P204試験、P201試験及び P202試験）

治験薬の投与初日から最終投与後14日までに発現（悪化）した有害事象を集計対象とした。国内第Ⅲ相試験のうち、P200試験及び P204試験はプラセボのみを投与する観察期が設定されているが、本資料では治療期のみの安全性評価データを提示した。

2) 併合解析に含めた海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照反復投与試験（計29試験[†]）

治験薬の投与初日から最終投与後30日までに発現（悪化）した有害事象を集計対象とした。アレルギー性鼻炎患者対象試験における「アレルギー性鼻炎の悪化」、特発性慢性蕁麻疹患者対象試験における「特発性慢性蕁麻疹の悪化」は有害事象として扱わなかった。

[†] C98-001試験、C98-223試験、C98-224試験、C98-225試験、P00214試験、P00215試験、P00218試験、P00219試験、P00220試験、P00221試験、P00223試験、P00224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、P02401試験、P02772試験、P04258試験、P04683試験、P04684試験

3) 海外第Ⅳ相高用量反復投与試験（P04849試験）

治験薬の投与初日から最終投与後30日までに発現（悪化）した有害事象を集計対象とした。

C Confidential

有害事象の程度

国内試験及び海外試験における有害事象の程度の判定基準は[表2.7.4: 6]のとおりとした。

表 2.7.4: 6　　有害事象の程度の判定基準

程度	判定基準	
	国内第Ⅲ相試験 （P200試験、P204試験、P201試験、P202試験）	海外第Ⅱ及びⅢ相試験†（併合）、 海外第Ⅳ相試験（P04849試験）
軽度	徴候又は症状が認められるが、容易に耐えられるもの（小児試験の場合は、症状は認められるが容易に耐えられる）。	徴候、症状又は事象が認められるが、容易に耐えられるもの。
中等度	通常の活動に支障をきたす程度の不快感をもたらすもの（小児試験の場合は、明らかに正常でない行動）。	通常の活動に支障をきたす程度の不快感をもたらすもの及び介入の根拠となる可能性があるもの。
重度	仕事又は通常の活動が不可能な程度の障害をきたしたもの（小児試験の場合は、極度に苦痛を訴えるか又は日常活動ができない状態）。	通常の活動が不可能な程度の障害をきたしたもの又は臨床状態に著しく影響するもの、及び介入の根拠となるもの。
生命を脅かすもの	-	直ちに死のリスクとなるもの。

† C98-001試験、C98-223試験、C98-224試験、C98-225試験、P00214試験、P00215試験、P00218試験、P00219試験、P00220試験、P00221試験、P00223試験、P00224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、P02401試験、P02772試験、P04258試験、P04683試験、P04684試験

治験薬との因果関係

安全性評価に用いた各臨床試験では、[表2.7.4: 7]に示す基準に従い有害事象及び副作用が判定された。

表 2.7.4: 7　　有害事象及び副作用の判定基準

国内第Ⅲ相試験 （P200試験、P204試験、P201試験、P202試験）		海外第Ⅱ及びⅢ相試験†（併合）、 海外第Ⅳ相試験（P04849試験）		副作用
関連あり	治験依頼者製品との因果関係に合理的な可能性があり。	たぶんあり（probably）	時間的関連性はあり、他の原因はゼロではないが考えにくい。	該当
		どちらともいえない（possibly）	時間的関連性はあるが、他の原因が考えられる。しかし、薬物との関連を除外できない。	
関連なし	治験依頼者製品との因果関係に合理的な可能性がなし。	考えにくい（unlikely）	時間的関連性なし、事象の原因が特定されていない又は薬物との関連なし。	非該当

† C98-001試験、C98-223試験、C98-224試験、C98-225試験、P00214試験、P00215試験、P00218試験、P00219試験、P00220試験、P00221試験、P00223試験、P00224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、P02401試験、P02772試験、P04258試験、P04683試験、P04684試験

Confidential

有害事象の読替え

今回の承認申請資料中において評価資料として利用する国内第Ⅲ相試験のうち、P200試験、P201試験及びP202試験については有害事象の報告用語としてMedDRA ver.16.1の基本語（preferred term、PT）を用い、P204試験ではMedDRA ver.17.1のPTを用いた。また、国内第Ⅲ相試験の安全性併合解析（P200試験、P204試験及びP201試験の3試験）には有害事象の報告用語としてMedDRA ver.17.1のPTを用いた。

一方、今回の承認申請資料中において参考資料として利用する海外臨床試験については、2005年以前に実施された臨床試験（P04683試験、P04684試験、P04849試験以外）ではCOSTART（coding symbols for a thesaurus of adverse reaction terms）dictionary、P04683試験ではMedDRA ver.10.1、P04684試験ではMedDRA ver.11.0、P04849試験ではMedDRA ver.11.1のPTを用いて有害事象がCSRに示されているため、個別の海外臨床試験の安全性について説明する場合は、各試験のCSRで使用された有害事象の表記を用いた。なお、海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬及びプラセボ対照反復投与試験の安全性併合解析については、有害事象の報告用語としてMedDRA ver.11.1のPTを用いた。

重篤な有害事象の定義

安全性評価に用いた各臨床試験では、[表2.7.4: 8]に示す基準に従い重篤な有害事象が判定された。

国内第Ⅲ相試験では、死亡に至るもの、生命を脅かすもの、永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、入院又は入院期間の延長が必要なもの、先天異常・出生異常、癌、過量投与に伴う有害事象及びその他の医学的に重要な事象を重篤な有害事象としてデータを収集・評価した。一方、海外第Ⅱ及びⅢ相試験、並びに第Ⅳ相試験では、国内第Ⅲ相試験で収集・評価対象とした事象のうち、癌、過量投与に伴う有害事象及びその他の医学的に重要な事象以外の事象を重篤な有害事象としてデータを収集・評価した。

表 2.7.4: 8　　重篤な有害事象の定義

	国内第Ⅲ相試験（P200試験、P204試験、P201試験、P202試験）	海外第Ⅱ及びⅢ相試験†（併合）、海外第Ⅳ相試験（P04849試験）
死亡に至るもの	○	○
生命を脅かすもの（患者に当該事象が発現した際に死に至る危険にさらされていたと治験責任医師等が考えるもの）	○	○
永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの	○	○
入院又は入院期間の延長が必要なもの	○	○
先天異常・出生異常	○	○
癌	○	×
過量投与に伴う有害事象	○	×
その他の医学的に重要な事象	○	×

† C98-001試験、C98-223試験、C98-224試験、C98-225試験、P00214試験、P00215試験、P00218試験、P00219試験、P00220試験、P00221試験、P00223試験、P00224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、P02401試験、P02772試験、P04258試験、P04683試験、P04684試験

C Confidential

2.7.4.1.1.3　安全性解析の集団

試験デザインが類似している国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P204試験及びP201試験）については、安全性データを併合し、解析した。また、通年性アレルギー性鼻炎患者（P200試験）、季節性アレルギー性鼻炎患者（P204試験）及び慢性蕁麻疹患者（P201試験）における安全性データ、並びに国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）では疾患群別（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）の安全性データも示した。

海外で実施した合計29の第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照反復投与試験の併合解析に際しては、各試験で検討された投与群のうち、デスロラタジン錠の単独投与群及びプラセボ群の安全性データのみを併合し、解析した。なお、海外安全性併合解析では、P04258試験でデスロラタジン2.5 mg BID 1週間投与を受けた106例のデータをデスロラタジン5 mg 群のデータに含めた。

Confidential

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　国内試験

1) 安全性の併合解析に含めた国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P204試験及びP201試験）

併合解析における治験薬の期間別曝露状況を[表2.7.4: 9]に示す。また、通年性アレルギー性鼻炎患者（P200試験）、季節性アレルギー性鼻炎患者（P204試験）及び慢性蕁麻疹患者（P201試験）の各試験における治験薬の期間別曝露状況については[付録2.7.4: 1]、[付録2.7.4: 2]及び[付録2.7.4: 3]に示す。

治験実施計画書に規定した投与期間（各試験とも治療期の投与期間は2週間）に従い治験薬を投与された患者が大多数であり、デスロラタジン5 mg 群では平均13.8日間（範囲：3～17日間）、デスロラタジン10 mg 群では平均13.8日間（範囲：4～18日間）、プラセボ群では平均13.7日間（範囲：1～17日間）であった。なお、通年性アレルギー性鼻炎患者（P200試験）、季節性アレルギー性鼻炎患者（P204試験）及び慢性蕁麻疹患者（P201試験）の各試験の治験薬の期間別曝露状況も、各投与群で同様であった。

表 2.7.4: 9　治験薬の期間別曝露状況
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

DL	=<3 days	>3 days to 1 week	>1 week to 2 weeks	> 2 weeks	Total Subjects	Duration Range	Duration Mean
DL 5 mg group							
Any Dose	3	1	447	54	505	3 to 17 days	13.8 days
5 mg	3	1	447	54	505	3 to 17 days	13.8 days
10 mg	1†	0	0	0	1	1 to 1 days	1.0 days
DL 10 mg group							
Any Dose	0	2	255	25	282	4 to 18 days	13.8 days
10 mg	0	2	255	25	282	4 to 18 days	13.8 days
Placebo group							
Any Dose	2	8	452	43	505	1 to 17 days	13.7 days

デスロラタジンの投与を受けた各患者は、「Any Dose」の行ではデスロラタジンンの総曝露期間に該当する区分の列で1回だけ、特定の用量区分の行では当該用量の曝露期間に該当する区分の列で1回だけ、それぞれカウントされた。
DL: デスロラタジン
† デスロラタジン5 mg 群の1例（P201試験）はデスロラタジン10 mg を誤って投与された。

Confidential

2)　国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）

国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）は、観察期（2週間以内）及び治療期（8～12週間）から構成され、観察期終了後すべての組入れ基準を満たした患者は、8週間から最長12週間の治療期に移行し、デスロラタジン5 mg を1日1回（5 mg/日）経口投与することとしていた。ただし、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、デスロラタジンの用量を4週時以降8週時までの期間であれば10 mg 1日1回（10 mg/日）に増量することを可能とした。また、増量後はその用量を維持するが、治験責任医師等が、患者の安全性に問題があると判断した場合には、痒みの症状・程度を考慮し、デスロラタジン5 mg/日への減量を可としていた。

国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）における治験薬の期間別曝露状況を[表2.7.4: 10]に示す。また、国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）に組み入れられた各疾患群別（湿疹・皮膚炎患者及び皮膚そう痒症患者）における治験薬の期間別曝露状況については[付録2.7.4: 4]及び[付録2.7.4: 5]に示す。

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%）であった。非増量例でのデスロラタジンの投与期間は平均68.8日間（範囲：5～87日間）であり、8週間を超えて投与された患者は78.6%（22/28例）であった。一方、増量例でのデスロラタジンの投与期間は平均79.4日間（範囲：30～91日間）であり、8週間を超えて投与された患者は93.9%（62/66例）であった。増量例の投与期間のうち、5 mg 1日1回での投与期間は平均34.1日間（範囲：20～64日間）であり、10 mg 1日1回での投与期間は平均45.3日間（範囲：10～61日間）であった。なお、治験薬の期間別曝露状況は、湿疹・皮膚炎患者と皮膚そう痒症患者で類似していた。

表 2.7.4: 10　治験薬の期間別曝露状況

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）

DL	=<3 days	>3 days to 1 week	>1 week to 2 weeks	>2 weeks to 4 weeks	>4 weeks to 6 weeks	>6 weeks to 8 weeks	>8 weeks to 12 weeks	> 12 weeks	Total Subjects	Duration Range	Duration Mean
All Subjects											
Any dose	0	2	0	3	2	3	74	10	94	5 to 91 days	76.2 days
5 mg	0	2	0	41	17	9	20	5	94	5 to 87 days	44.4 days
10 mg	0	0	3	9	10	42	2	0	66	10 to 61 days	45.3 days
Subjects with dose up-titration											
Any dose	0	0	0	0	1	3	57	5	66	30 to 91 days	79.4 days
5 mg	0	0	0	38	16	9	3	0	66	20 to 64 days	34.1 days
10 mg	0	0	3	9	10	42	2	0	66	10 to 61 days	45.3 days
Subjects without dose up-titration											
Any dose	0	2	0	3	1	0	17	5	28	5 to 87 days	68.8 days
5 mg	0	2	0	3	1	0	17	5	28	5 to 87 days	68.8 days

デスロラタジンの投与を受けた各患者は、「Any Dose」の行ではデスロラタジンンの総曝露期間に該当する区分の列で1回だけ、特定の用量区分の行では当該用量の曝露期間に該当する区分の列で1回だけ、それぞれカウントされた。
DL: デスロラタジン

C Confidential

2.7.4.1.2.2　海外試験

1)　安全性の併合解析に含めた海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）

海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析における治験薬の期間別曝露状況を[表2.7.4: 11]に示す。

治験実施計画書に規定した投与期間[表2.7.4: 2]に従いデスロラタジンを投与された患者が大多数であり、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。

表 2.7.4: 11　治験薬の期間別曝露状況
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

	Number (%) of Subjects						
Day Interval	DL 2.5 mg	DL 5 mg‡	DL 7.5 mg	DL 10 mg	DL 20 mg	Placebo	DL Total
1 to 3	170 (98.3)	7332 (99.7)	660 (99.7)	170 (98.8)	170 (98.8)	6175 (99.6)	8502 (99.6)
4 to 6	170 (98.3)	7277 (98.9)	658 (99.4)	168 (97.7)	169 (98.3)	6102 (98.4)	8442 (98.9)
7 to 9	168 (97.1)	7208 (98.0)	654 (98.8)	166 (96.5)	166 (96.5)	6018 (97.0)	8362 (98.0)
10 to 12	164 (94.8)	6875 (93.5)	648 (97.9)	165 (95.9)	164 (95.3)	5666 (91.4)	8016 (93.9)
13 to 15	162 (93.6)	6787 (92.3)	641 (96.8)	163 (94.8)	162 (94.2)	5569 (89.8)	7915 (92.7)
16 to 18	44 (25.4)	3812 (51.8)	276 (41.7)	53 (30.8)	47 (27.3)	3452 (55.7)	4232 (49.6)
19 to 21	1 (0.6)	2873 (39.1)	150 (22.7)	3 (1.7)	3 (1.7)	2745 (44.3)	3030 (35.5)
22 to 28	0 (0.0)	2790 (37.9)	150 (22.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2670 (43.1)	2940 (34.5)
29 to 35	0 (0.0)	2401 (32.6)	132 (19.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2281 (36.8)	2533 (29.7)
36 to 42	0 (0.0)	900 (12.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	805 (13.0)	900 (10.5)
43 to 49	0 (0.0)	766 (10.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	694 (11.2)	766 (9.0)
50 to 56	0 (0.0)	333 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	286 (4.6)	333 (3.9)
57 to 63	0 (0.0)	318 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	274 (4.4)	318 (3.7)
64 to 70	0 (0.0)	309 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	267 (4.3)	309 (3.6)
71 to 77	0 (0.0)	306 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	263 (4.2)	306 (3.6)
78 to 84	0 (0.0)	301 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	261 (4.2)	301 (3.5)
85 to 91	0 (0.0)	262 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	231 (3.7)	262 (3.1)
92 or more	0 (0.0)	31 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	33 (0.5)	31 (0.4)
Missing†	3 (1.7)	23 (0.3)	2 (0.3)	2 (1.2)	2 (1.2)	26 (0.4)	32 (0.4)

DL: デスロラタジン
† 投与開始日又は終了日が不明
‡ P04258試験で DL 2.5 mg BID 1週間投与を受けた106例のデータが含まれる。

2)　海外第Ⅳ相高用量反復投与試験（P04849試験）

海外第Ⅳ相高用量反復投与試験（P04849試験）における治験薬の期間別曝露状況を[表2.7.4: 12]に示す。

デスロラタジンの平均投与期間はいずれの投与群でも約4週間であった。

Confidential

表 2.7.4: 12　治験薬の期間別曝露状況

海外第Ⅳ相高用量反復投与試験（P04849 試験）

Day Interval	Number (%) of Subjects		
	DL 5 mg	DL 10 mg	DL 20 mg
≥1	106 (100)	104 (100)	102 (98.1)
≥7	102 (96.2)	101 (97.1)	100 (96.2)
≥9	98 (92.5)	100 (96.2)	99 (95.2)
≥14	97 (91.5)	98 (94.2)	97 (93.3)
≥15	96 (90.6)	98 (94.2)	97 (93.3)
≥21	96 (90.6)	97 (93.3)	95 (91.3)
≥22	93 (87.7)	96 (92.3)	95 (91.3)
≥28	88 (83.0)	93 (89.4)	92 (88.5)
≥29	67 (63.2)	60 (57.7)	68 (65.4)
Randomized, not treated	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
Mean	26.9	27.4	28.1
Median	29	29	29
Range	1 to 34	2 to 35	3 to 35

DL: デスロラタジン

Confidential

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　国内試験

1) 安全性の併合解析に含めた国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P204試験及びP201試験）

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P204試験及びP201試験）の併合解析におけるデスロラタジン群及びプラセボ群の患者の背景因子の要約を[表2.7.4: 13]に示す。また、通年性アレルギー性鼻炎患者（P200試験）、季節性アレルギー性鼻炎患者（P204試験）及び慢性蕁麻疹患者（P201試験）の各試験における患者の背景因子の要約については[付録2.7.4: 6]、[付録2.7.4: 7]及び[付録2.7.4: 8]に示す。

患者の背景因子はデスロラタジン5 mg群、10 mg群とプラセボ群とで類似していた。いずれの投与群でも、男性患者と比較して女性患者の割合が高く、54.3～60.2%が女性であった。患者の年齢は、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、小児患者（12～19歳）は7.3～13.5%、高齢患者（65歳以上）は1.2～3.5%であり、平均年齢は35.6～37.7歳であった。

患者の平均年齢は、通年性アレルギー性鼻炎患者（P200試験）（33.7～34.7歳）と比較して、季節性アレルギー性鼻炎患者（P204試験）（39.8～40.0歳）及び慢性蕁麻疹患者（P201試験）（38.4～40.6歳）で若干高かったが、その他の患者の背景因子は各試験とも各投与群で類似していた。

Confidential

表 2.7.4: 13　患者の背景因子の要約
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

	DL 5 mg		DL 10 mg		Placebo		Total	
	n†	(%)	n	(%)	n†	(%)	n†	(%)
Subjects in population	507		282		507		1,296	
Gender								
Male	202	(39.8)	129	(45.7)	210	(41.4)	541	(41.7)
Female	305	(60.2)	153	(54.3)	297	(58.6)	755	(58.3)
Age (Years)								
12 to 19	39	(7.7)	38	(13.5)	37	(7.3)	114	(8.8)
16 to 19	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
20 to 64	455	(89.7)	234	(83.0)	464	(91.5)	1,153	(89.0)
≥ 65	12	(2.4)	10	(3.5)	6	(1.2)	28	(2.2)
Mean	37.5		35.6		37.7		37.1	
SD	13.0		13.4		12.5		12.9	
Median	38.0		36.0		38.0		37.0	
Range	12 to 76		12 to 74		12 to 77		12 to 77	
Height (cm)								
Subjects with data	507		282		507		1296	
Mean	162.9		163.8		163.3		163.3	
SD	8.7		8.7		8.7		8.7	
Median	162.1		163.0		162.0		162.2	
Range	133 to 186		146 to 191		136 to 185		133 to 191	
Weight (kg)								
Subjects with data	507		282		507		1296	
Mean	58.6		59.2		58.7		58.8	
SD	11.7		11.9		11.3		11.6	
Median	56.7		57.5		57.0		57.0	
Range	29 to 121		30 to 112		31 to 99		29 to 121	

DL: デスロラタジン、SD: 標準偏差
† 無作為化されたが、治験薬を投与されなかった2例（DL5mg 群：1例、プラセボ群：1例）、並びにプラセボ群に割り付けられたが、誤ってデスロラタジン5 mg を1日1回1週間投与され、残りの治験薬投与期間はプラセボを投与された1例を含む。

2)　国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）

国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）におけるデスロラタジン投与患者94例（湿疹・皮膚炎群：65例、皮膚そう痒症群：29例）の患者の背景因子を[表2.7.4: 14]に示す。また、非増量例及び増量例における患者の背景因子については[付録2.7.4: 9]及び[付録2.7.4: 10]に示す。

全患者94例での性別の内訳は、男性43例、女性51例であった。患者の平均年齢は36.4歳であり、各年齢範囲では、12～19歳が16例、20～64歳が68例、65歳以上が10例であった。

湿疹・皮膚炎群では65例が治験薬を投与され、性別の内訳は男性31例、女性34例であった。患者の平均年齢は33.0歳であり、各年齢範囲では、12～19歳が12例、20～64歳が50例、65歳以上が3例であった。一方、皮膚そう痒症群では29例が治験薬を投与され、性別の内訳は男性12例、女性17例であった。患者の平均年齢は40.0歳であり、各年齢範囲では、12～19歳が4例、20～64歳が18例、65歳以上が7例であった。湿疹・皮膚炎群と比較して皮膚そう痒症群では、65歳以上の割合が若干高かったが、それ以外の患者の背景因子は両疾患群で同様であった。

C Confidential

表 2.7.4: 14　患者の背景因子

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）

	Eczema/Dermatitis		Dermal Pruritus		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	65		29		94	
Gender						
Male	31	(47.7)	12	(41.4)	43	(45.7)
Female	34	(52.3)	17	(58.6)	51	(54.3)
Age (Years)						
12 to 19	12	(18.5)	4	(13.8)	16	(17.0)
20 to 64	50	(76.9)	18	(62.1)	68	(72.3)
≥ 65	3	(4.6)	7	(24.1)	10	(10.6)
Mean	33.0		44.1		36.4	
SD	15.2		21.5		18.0	
Median	32.0		40.0		33.0	
Range	12 to 78		13 to 85		12 to 85	
Height (cm)						
Mean	162.6		161.4		162.2	
SD	7.8		9.2		8.2	
Median	161.3		161.0		161.2	
Range	144.2 to 180.0		133.8 to 175.3		133.8 to 180.0	
Weight (kg)						
Mean	57.3		59.4		57.9	
SD	10.4		14.4		11.7	
Median	56.0		58.0		56.1	
Range	33.0 to 83.5		41.2 to 95.0		33.0 to 95.0	

SD: 標準偏差

2.7.4.1.3.2　海外試験

1)　安全性の併合解析に含めた海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）

海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析における投与量別の患者の背景因子を[表2.7.4: 15]に示す。

患者の背景因子はデスロラタジン5 mg 群とプラセボ群とで類似しており、デスロラタジンの各投与群間にも差は認められなかった。いずれの投与群でも、全般的に男性患者と比較して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%）。患者の年齢は、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）は12.7～16.3%、高齢患者（65歳以上）は1.2～2.0%であり、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歳であった。デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群の各1例は12歳の誕生日前に無作為化されたが、これら2例の患者に有害事象は認められなかった。

Confidential

表 2.7.4: 15　患者の背景因子

海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

	Number (%) of Subjects						
	DL 2.5 mg (n=173)	DL 5 mg (n=7355)	DL 7.5 mg (n=662)	DL 10 mg (n=172)	DL 20 mg (n=172)	Placebo (n=6201)	DL Total (n=8534)
Gender							
Male	73 (42.2)	2744 (37.3)	254 (38.4)	71 (41.3)	62 (36.0)	2337 (37.7)	3204 (37.5)
Female	100 (57.8)	4611 (62.7)	408 (61.6)	101 (58.7)	110 (64.0)	3864 (62.3)	5330 (62.5)
Race							
Caucasian	140 (80.9)	5968 (81.1)	518 (78.2)	142 (82.6)	134 (77.9)	5030 (81.1)	6902 (80.9)
Black	21 (12.1)	609 (8.3)	62 (9.4)	23 (13.4)	19 (11.0)	494 (8.0)	734 (8.6)
Asian	2 (1.2)	168 (2.3)	9 (1.4)	2 (1.2)	6 (3.5)	142 (2.3)	187 (2.2)
Hispanic	8 (4.6)	508 (6.9)	57 (8.6)	5 (2.9)	10 (5.8)	468 (7.5)	588 (6.9)
American Indian	0 (0.0)	20 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	20 (0.2)
Other	2 (1.2)	82 (1.1)	16 (2.4)	0 (0.0)	3 (1.7)	62 (1.0)	103 (1.2)
Age (Years)							
12 to 17	22 (12.7)	1017 (13.8)	99 (15.0)	28 (16.3)	25 (14.5)	864 (13.9)	1191 (14.0)
18 to 64	148 (85.5)	6205 (84.4)	550 (83.1)	142 (82.6)	145 (84.3)	5218 (84.1)	7190 (84.3)
≥ 65	3 (1.7)	132 (1.8)	13 (2.0)	2 (1.2)	2 (1.2)	118 (1.9)	152 (1.8)
Mean	34.4	34.1	33.9	34.3	33.9	34.0	34.1
(SD)	(12.7)	(13.7)	(13.3)	(13.1)	(13.3)	(13.6)	(13.6)
Median	33.3	34.0	33.9	34.9	33.8	33.9	34.0
Range	13 to 73	11 to 87	12 to 73	12 to 70	12 to 72	11 to 89	11 to 87

DL: デスロラタジン、SD: 標準偏差

2)　海外第Ⅳ相高用量反復投与試験（P04849試験）

海外第Ⅳ相高用量反復投与試験（P04849試験）における投与量別の患者の背景因子を[表 2.7.4: 16]に示す。

P04849試験における患者の背景因子は投与群間で類似しており、いずれの投与群でも全般的に男性患者と比較して女性患者の割合が66.0～67.3%を占め、また、人種では白人の割合が87.5～90.6%を占めた。患者の平均年齢は40.1～41.4歳であり、18～74歳までの患者が組み入れられた。

C Confidential

表 2.7.4: 16　患者の背景因子

海外第Ⅳ相高用量反復投与試験（P04849 試験）

	Number (%) of Subjects			
	DL 5 mg (n=106)	DL 10 mg (n=104)	DL 20 mg (n=104)	DL Total (n=314)
Gender				
Male	36 (34.0)	35 (33.7)	34 (32.7)	105 (33.4)
Female	70 (66.0)	69 (66.3)	70 (67.3)	209 (66.6)
Race				
Caucasian	96 (90.6)	93 (89.4)	91 (87.5)	280 (89.2)
Black	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.6)
Asian	2 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (1.3)
Hispanic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
American Indian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	8 (7.5)	9 (8.7)	11 (10.6)	28 (8.9)
Age (Years)				
18 to <65	101 (95.3)	98 (94.2)	97 (93.3)	296 (94.3)
≥65	5 (4.7)	6 (5.8)	7 (6.7)	18 (5.7)
Mean (SD)	41.4 (12.8)	40.4 (13.3)	40.1 (14.2)	40.6 (13.4)
Median	41	38	39	40
Range	19 to 74	18 to 72	18 to 72	18 to 74

DL: デスロラタジン、SD: 標準偏差

Confidential

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

国内試験

1)　安全性の併合解析に含めた国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P204試験及びP201試験）

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P204試験及びP201試験）の併合解析で認められた有害事象の要約を[表2.7.4: 17]に示す。また、通年性アレルギー性鼻炎患者（P200試験）、季節性アレルギー性鼻炎患者（P204試験）及び慢性蕁麻疹患者（P201試験）の各試験で認められた有害事象の要約については[付録2.7.4: 11]、[付録2.7.4: 12]及び[付録2.7.4: 13]に示す。

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）であった。重篤な有害事象の全般的発現率は、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0.0%（0/282例）、プラセボ群で0.0%（0/505例）であった。重篤な副作用及び死亡は、いずれの投与群でも認められなかった。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群で0.6%（3/505例）、デスロラタジン10 mg群で0.0%（0/282例）、プラセボ群で1.2%（6/505例）であった。このうち、投与中止に至った副作用はプラセボ群の0.4%（2/505例）のみで、投与中止に至った重篤な有害事象は、デスロラタジン5 mg群で0.4%（2/505例）のみであった。以上のように、有害事象についてはプラセボ群と比較してデスロラタジン5 mg群及びデスロラタジン10 mg群で、また、副作用についてはプラセボ群と比較してデスロラタジン10 mg群でより高い発現率が認められたが、その他の項目についてはデスロラタジン5 mg群並びにデスロラタジン10 mg群とプラセボ群の発現率に大きな差は認められなかった。

通年性アレルギー性鼻炎を対象としたP200試験、季節性アレルギー性鼻炎を対象としたP204試験及び慢性蕁麻疹を対象としたP201試験の個々の試験で評価した場合、P201試験の副作用ついてはプラセボ群と比較してデスロラタジン10 mg群でより高い発現率が認められたが、P201試験のその他の項目並びにP200試験及びP204試験のいずれの項目でもデスロラタジン5 mg群並びにデスロラタジン10 mg群とプラセボ群の発現率に大きな差は認められなかった。

Confidential

表 2.7.4: 17　有害事象の要約

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

	DL 5mg		DL 10mg		Placebo		DL Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	505		282		505		787	
有害事象あり	70	(13.9)	47	(16.7)	49	(9.7)	117	(14.9)
有害事象なし	435	(86.1)	235	(83.3)	456	(90.3)	670	(85.1)
副作用†	20	(4.0)	17	(6.0)	13	(2.6)	37	(4.7)
重篤な有害事象	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止‡に至った有害事象	3	(0.6)	0	(0.0)	6	(1.2)	3	(0.4)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な有害事象	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† 治験責任医師等により治験薬との関連ありと判定された有害事象。
‡ 治験薬投与の中止。
DL:デスロラタジン

2)　国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）

国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）における有害事象の要約を[表2.7.4: 18]に示す。また、非増量例及び増量例における有害事象の要約については[付録2.7.4: 14]及び[付録2.7.4: 15]に示す。

有害事象の発現率は、全体で52.1%（49/94例）、湿疹・皮膚炎群で53.8%（35/65例）、皮膚そう痒症群で48.3%（14/29例）であった。副作用の発現率は、全体で8.5%（8/94例）、湿疹・皮膚炎群で10.8%（7/65例）、皮膚そう痒症群で3.4%（1/29例）であった。

P202試験では死亡、重度の有害事象及び重度の副作用は認められず、重篤な有害事象の発現率は、全体で1.1%（1/94例）、湿疹・皮膚炎群で1.5%（1/65例）、皮膚そう痒症群で0.0%（0/29例）であり、湿疹･皮膚炎群の1例で認められた重篤な有害事象［軽度の皮膚の新生物（neoplasm skin）］と治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象の発現率は、全体で6.4%（6/94例）、湿疹・皮膚炎群で6.2%（4/65例）、皮膚そう痒症群で6.9%（2/29例）であり、投与中止に至った副作用の発現率は、全体で1.1%（1/94例）、湿疹・皮膚炎群で0.0%（0/65例）、皮膚そう痒症群で3.4%（1/29例）であった。

C Confidential

表 2.7.4: 18　有害事象の要約

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）

	Eczema/Dermatitis		Dermal Pruritus		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	65		29		94	
有害事象あり	35	(53.8)	14	(48.3)	49	(52.1)
有害事象なし	30	(46.2)	15	(51.7)	45	(47.9)
副作用†	7	(10.8)	1	(3.4)	8	(8.5)
重篤な有害事象	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止‡に至った有害事象	4	(6.2)	2	(6.9)	6	(6.4)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)
投与中止に至った重篤な有害事象	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† 治験責任医師等により治験薬との関連ありと判定された有害事象。
‡ 治験薬投与の中止。

海外試験

海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の安全性併合解析で認められた有害事象の要約を[表2.7.4: 19]に示す。

有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用、死亡、投与中止に至った有害事象、投与中止に至った副作用、投与中止に至った重篤な有害事象、投与中止に至った重篤な副作用の発現率は、いずれもデスロラタジン5 mg 群とプラセボ群で類似しており、また、デスロラタジンの用量に関連した発現率の上昇は認められなかった。

表 2.7.4: 19　有害事象の要約

海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

	Number (%) of Subjects						
	DL 2.5 mg (n=173)	DL 5 mg (n=7355)	DL 7.5 mg (n=662)	DL 10 mg (n=172)	DL 20 mg (n=172)	Placebo (n=6201)	DL Total (n=8534)
有害事象	75 (43.4)	2487 (33.8)	301 (45.5)	76 (44.2)	81 (47.1)	1952 (31.5)	3020 (35.4)
副作用†	34 (19.7)	922 (12.5)	102 (15.4)	32 (18.6)	38 (22.1)	626 (10.1)	1128 (13.2)
重篤な有害事象	0 (0.0)	20 (0.3)‡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (0.2)	20 (0.2)‡
重篤な副作用	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	4 (2.3)	161 (2.2)	11 (1.7)	5 (2.9)	2 (1.2)	128 (2.1)	183 (2.1)
投与中止に至った副作用	1 (0.6%)	50 (0.7%)	4 (0.6%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	36 (0.6%)	59 (0.7%)
投与中止に至った重篤な有害事象	0 (0.0)	11 (0.1%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (<.1%)	11 (0.1%)
投与中止に至った重篤な副作用	0 (0.0)	1 (<.1%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<.1%)

† 治験責任医師等により治験薬との因果関係が「どちらともいえない」又は「たぶんあり」と判定された有害事象。
‡ 本表では、一部の臨床試験では重篤な有害事象と同様に報告された妊娠［妊娠（pregnancy）、妊娠反応陽性（pregnancy test positive）、子宮外妊娠（ectopic pregnancy）、予定外妊娠（unintended pregnancy）］はカウントに含められたが、臨床試験データベースに含まれなかった1件の重篤な有害事象［C98-225試験の患者番号282（デスロラタジン5 mg 群）は、無作為化時点で不規則月経（irregular menstrual bleeding）が1年間持続しており、治験薬投与開始後に計画されていた子宮摘出（hysterectomy）のために入院した。治験薬投与開始から子宮摘出までの患者の状態は安定していた］はカウントされていない。

C Confidential

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　国内試験

2.7.4.2.1.1.1.1　有害事象

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P204試験及び P201試験）の併合解析で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）を[表2.7.4: 20]に示す。また、通年性アレルギー性鼻炎患者（P200試験）、季節性アレルギー性鼻炎患者（P204試験）及び慢性蕁麻疹患者（P201試験）の各試験で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）については[付録2.7.4: 16]、[付録2.7.4: 17]及び[付録2.7.4: 18]に示す。

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）であった。

認められた主な有害事象は、鼻咽頭炎（nasopharyngitis）［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（somnolence）［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。

通年性アレルギー性鼻炎を対象とした P200試験、季節性アレルギー性鼻炎を対象とした P204試験及び慢性蕁麻疹を対象とした P201試験の3試験すべてにおいて、いずれかの投与群で2%以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎（nasopharyngitis）のみであった。各試験における鼻咽頭炎（nasopharyngitis）の発現率は、プラセボ群と比較するとデスロラタジン5 mg 群で高かったが、P200試験では3つの投与群のうちデスロラタジン10 mg 群が最も高い発現率を示したのに対し［デスロラタジン5 mg 群 : 5.4%（11/202例）、デスロラタジン10 mg 群 : 8.4%（17/203例）、プラセボ群 : 4.5%（9/201例）］、P201試験ではデスロラタジン5 mg 群、デスロラタジン10 mg 群、プラセボ群の順に高い発現率を示した［デスロラタジン5 mg 群 : 10.0%（8/80例）、デスロラタジン10 mg 群 : 3.8%（3/79例）、プラセボ群 : 2.5%（2/79例）］。傾眠（somnolence）は、P201試験ではデスロラタジン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 群で若干高かったが、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群では同様に認められた［デスロラタジン5 mg 群 : 3.8%（3/80例）、デスロラタジン10 mg 群 : 6.3%（5/79例）、プラセボ群 : 3.8%（3/79例）］。P200試験及び P204試験では、傾眠（somnolence）はいずれの投与群でも2%以上には認められなかった。

Confidential

表 2.7.4: 20　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
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

SOC ／Preferred Term	器官別大分類 ／基本語	DL 5 mg n	 (%)	DL 10 mg n	 (%)	Placebo n	 (%)	DL Total n	 (%)
Subjects in population	患者数	505		282		505		787	
with one or more AEs	有害事象あり	**70**	**(13.9)**	**47**	**(16.7)**	**49**	**(9.7)**	**117**	**(14.9)**
with no AEs	有害事象なし	**435**	**(86.1)**	**235**	**(83.3)**	**456**	**(90.3)**	**670**	**(85.1)**
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	**36**	**(7.1)**	**26**	**(9.2)**	**17**	**(3.4)**	**62**	**(7.9)**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	24	(4.8)	20	(7.1)	12	(2.4)	44	(5.6)
Investigations	臨床検査	**12**	**(2.4)**	**4**	(1.4)	**9**	**(1.8)**	**16**	**(2.0)**
Nervous system disorders	神経系障害	**9**	**(1.8)**	**10**	**(3.5)**	**8**	**(1.6)**	**19**	**(2.4)**
Somnolence	傾眠	6	(1.2)	8	(2.8)	5	(1.0)	14	(1.8)

同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表には、いずれかの疾患群における発現率が四捨五入後に2%以上となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。
DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

C Confidential

2.7.4.2.1.1.1.2　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）の併合解析で認められた副作用（いずれかの投与群で発現率0%超）を[表2.7.4: 21]に示す。また、通年性アレルギー性鼻炎患者（P200試験）、季節性アレルギー性鼻炎患者（P204試験）及び慢性蕁麻疹患者（P201試験）の各試験で認められた副作用（いずれかの投与群で発現率0%超）については[付録2.7.4: 19]、[付録2.7.4: 20]及び[付録2.7.4: 21]に示す。

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、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）であった。

認められた主な副作用は、傾眠（somnolence）［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（thirst）［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（protein urine present）［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）］であった。いずれの投与群でも最も多く認められた有害事象であった鼻咽頭炎（nasopharyngitis）[表2.7.4: 20]は、いずれも治験薬との因果関係が否定された事象であった。

通年性アレルギー性鼻炎を対象とした P200試験、季節性アレルギー性鼻炎を対象とした P204試験及び慢性蕁麻疹を対象とした P201試験の3試験すべてにおいていずれかの投与群で2例以上に認められた副作用は、傾眠（somnolence）のみであった。各試験における傾眠（somnolence）の発現率も、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 群で若干高かったが、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群では同様であった。なお、P204試験では尿中蛋白陽性（protein urine present）及び白血球数増加（white blood cell count increased）、P201試験では口渇（thirst）も、いずれかの投与群で2例以上に認められたが、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: 21　副作用発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 0%超）
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

SOC ／Preferred Term	器官別大分類 ／基本語	DL 5 mg n	 (%)	DL 10 mg n	 (%)	Placebo n	 (%)	DL Total n	 (%)
Subjects in population	患者数	505		282		505		787	
with one or more drug-related AEs	副作用あり	20	(4.0)	17	(6.0)	13	(2.6)	37	(4.7)
with no drug-related AEs	副作用なし	485	(96.0)	265	(94.0)	492	(97.4)	750	(95.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	**2**	**(0.4)**	**3**	**(1.1)**	**1**	**(0.2)**	**5**	**(0.6)**
Constipation	便秘	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Dry mouth	口内乾燥	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Dysphagia	嚥下障害	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Stomatitis	口内炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)

Confidential

表 2.7.4: 21　副作用発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 0%超）
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（続き）

SOC ／Preferred Term	器官別大分類 ／基本語	DL 5 mg n	(%)	DL 10 mg n	(%)	Placebo n	(%)	DL Total n	(%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**(0.2)**	**3**	**(1.1)**	**1**	**(0.2)**	**4**	**(0.5)**
Thirst	口渇	1	(0.2)	3	(1.1)	1	(0.2)	4	(0.5)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.3)**
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)
Investigations	臨床検査	**11**	**(2.2)**	**3**	**(1.1)**	**7**	**(1.4)**	**14**	**(1.8)**
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Gamma-glutamyl transferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.2)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.3)
Haematocrit increased	ヘマトクリット増加	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Platelet count decreased	血小板数減少	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Protein urine present	尿中蛋白陽性	4	(0.8)	0	(0.0)	5	(1.0)	4	(0.5)
Red blood cell count increased	赤血球数増加	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Urobilinogen urine increased	尿中ウロビリノーゲン増加	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
White blood cell count increased	白血球数増加	3	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.4)
Nervous system disorders	神経系障害	**6**	**(1.2)**	**8**	**(2.8)**	**5**	**(1.0)**	**14**	**(1.8)**
Dizziness	浮動性めまい	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Headache	頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Somnolence	傾眠	5	(1.0)	8	(2.8)	4	(0.8)	13	(1.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1**	**(0.2)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.1)**
Cough	咳嗽	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.4)**	**0**	**(0.0)**
Rash	発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Urticaria	蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表には、いずれかの疾患群における発現率が四捨五入後に0%超となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。
DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

Confidential

2.7.4.2.1.1.1.3　重度の有害事象

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P204試験及び P201試験）の併合解析で認められた中等度又は重度の有害事象（いずれかの投与群で発現率0%超）を[表2.7.4: 22]に示す。

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、重度の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。また、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）であり、その他はいずれも軽度の事象であった。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、併合解析では中等度又は重度の有害事象に特定の発現傾向は認められなかった。認められた重度の有害事象は、デスロラタジン5 mg 群のてんかん（epilepsy）及び術後創感染（postoperative wound infection）であり、中等度の有害事象は、デスロラタジン5 mg 群の上腹部痛（abdominal pain upper）及び頻尿（pollakiuria）、デスロラタジン10 mg 群の咽頭炎（pharyngitis）、プラセボ群の鼻咽頭炎（nasopharyngitis）、蕁麻疹（urticaria）及び接触性皮膚炎（dermatitis contact）であった。国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P204試験及び P201試験）の併合解析で最も多く認められた有害事象である鼻咽頭炎（nasopharyngitis）及び傾眠（somnolence）[2.7.4.2.1.1.1.1 項]には中等度又は重度の事象はなかった。

表 2.7.4: 22　中等度又は重度の有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 0%超）
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

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Intensity Grading	DL 5 mg n	(%)	DL 10 mg n	(%)	Placebo n	(%)	DL Total n	(%)
Subjects in population	患者数		505		282		505		787	
With one or more AEs by maximum intensity	有害事象あり	Total	4	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.6)	5	(0.6)
		Moderate	2	(0.4)	1	(0.4)	3	(0.6)	3	(0.4)
		Severe	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	**Total**	**1**	**(0.2)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.1)**
		Moderate	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Abdominal pain upper	上腹部痛	Total	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
		Moderate	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	**Total**	**1**	**(0.2)**	**1**	**(0.4)**	**1**	**(0.2)**	**2**	**(0.3)**
		Moderate	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.1)
		Severe	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
		Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.4: 22　中等度又は重度の有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 0%超）
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（続き）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Intensity Grading	DL 5 mg n	DL 5 mg (%)	DL 10 mg n	DL 10 mg (%)	Placebo n	Placebo (%)	DL Total n	DL Total (%)
Pharyngitis	咽頭炎	Total	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
		Moderate	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
Postoperative wound infection	術後創感染	Total	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
		Severe	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Nervous system disorders	神経系障害	**Total**	**1**	**(0.2)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.1)**
		Severe	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Epilepsy	てんかん	Total	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
		Severe	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	**Total**	**1**	**(0.2)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.1)**
		Moderate	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Pollakiuria	頻尿	Total	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
		Moderate	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	**Total**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.4)**	**0**	**(0.0)**
		Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
		Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Urticaria	蕁麻疹	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
		Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

同一患者に発現した同一分類内の有害事象は1回のみカウントし、程度の最も高いグレードに分類した。
同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表には、いずれかの投与群における発現率が四捨五入後に0%超となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。
DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

C Confidential

2.7.4.2.1.1.1.4　重度の副作用

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P204試験及びP201試験）の併合解析で認められた中等度又は重度の副作用（いずれかの投与群で発現率0%超）を[表2.7.4: 23]に示す。

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、デスロラタジン群（5 mg群及び10 mg群）で認められた副作用に中等度又は重度の事象はなく、いずれも軽度の事象であった。プラセボ群では、中等度の副作用として蕁麻疹（urticaria）が0.2%（1/505例）で認められたが、それ以外はいずれも軽度の事象であった。

表 2.7.4: 23　中等度又は重度の副作用発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 0%超）
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

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Intensity Grading	DL 5 mg n	DL 5 mg (%)	DL 10 mg n	DL 10 mg (%)	Placebo n	Placebo (%)	DL Total n	DL Total (%)
Subjects in population	患者数		505		282		505		787	
With one or more drug related AEs by maximum intensity	副作用あり	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
		Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	**Total**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**	**0**	**(0.0)**
		Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Urticaria	蕁麻疹	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
		Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

同一患者に発現した同一分類内の有害事象は1回のみカウントし、程度の最も高いグレードに分類した。
同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表には、いずれかの投与群における発現率が四捨五入後に0%超となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。
DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

Confidential

2.7.4.2.1.1.1.5　長期投与の安全性

2.7.4.2.1.1.1.5.1　有害事象

国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）で認められた有害事象（いずれかの疾患群で発現率2%以上）を[表2.7.4: 24]に示し、非増量例及び増量例で認められた有害事象（いずれかの疾患群で発現率2%以上）はそれぞれ[付録2.7.4: 22]及び[付録2.7.4: 23]に示す。

国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）でデスロラタジン投与後に認められた有害事象の全般的発現率は、全体で52.1%（49/94例）、湿疹・皮膚炎群で53.8%（35/65例）、皮膚そう痒症群で48.3%（14/29例）であった。デスロラタジン投与後に認められた主な有害事象は、鼻咽頭炎（nasopharyngitis）［全体：18.1%（17/94例）、湿疹・皮膚炎群：20.0%（13/65例）、皮膚そう痒症群：13.8%（4/29例）］及び傾眠（somnolence）［全体：4.3%（4/94例）、湿疹・皮膚炎群：6.2%（4/65例）、皮膚そう痒症群：0.0%（0/29例）］であった。

なお、増量例の有害事象の発現率は、全体で51.5%（34/66例）、湿疹・皮膚炎群で48.9%（23/47例）、皮膚そう痒症群で57.9%（11/19例）であり、一方、非増量例の有害事象の発現率は、全体で53.6%（15/28例）、湿疹・皮膚炎群で66.7%（12/18例）、皮膚そう痒症群で30.0%（3/10例）であった。有害事象発現率は、増量例と非増量例で類似していた。

Confidential

表 2.7.4: 24　有害事象発現例数（%）（いずれかの疾患群で発現率 2%以上）
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）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Eczema/Dermatitis		Dermal Pruritus		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	患者数	65		29		94	
with one or more AEs	有害事象あり	35	(53.8)	14	(48.3)	49	(52.1)
with no AEs	有害事象なし	30	(46.2)	15	(51.7)	45	(47.9)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	**1**	**(1.5)**	**1**	**(3.4)**	**2**	**(2.1)**
Tinnitus	耳鳴	1	(1.5)	1	(3.4)	2	(2.1)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	**4**	**(6.2)**	**3**	**(10.3)**	**7**	**(7.4)**
Anal fissure	裂肛	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)
Diarrhoea	下痢	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)
Oral pain	口腔内痛	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	**23**	**(35.4)**	**8**	**(27.6)**	**31**	**(33.0)**
Bronchitis	気管支炎	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)
Epiglottitis	喉頭蓋炎	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)
Folliculitis	毛包炎	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)
Gastroenteritis	胃腸炎	2	(3.1)	1	(3.4)	3	(3.2)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	13	(20.0)	4	(13.8)	17	(18.1)
Oral herpes	口腔ヘルペス	2	(3.1)	1	(3.4)	3	(3.2)
Rash pustular	膿疱性皮疹	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)
Tonsillitis	扁桃炎	2	(3.1)	0	(0.0)	2	(2.1)
Investigations	臨床検査	**4**	**(6.2)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(4.3)**
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(3.1)	0	(0.0)	2	(2.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	**4**	**(6.2)**	**1**	**(3.4)**	**5**	**(5.3)**
Back pain	背部痛	2	(3.1)	1	(3.4)	3	(3.2)
Nervous system disorders	神経系障害	**5**	**(7.7)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(5.3)**
Headache	頭痛	2	(3.1)	0	(0.0)	2	(2.1)
Somnolence	傾眠	4	(6.2)	0	(0.0)	4	(4.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2**	**(3.1)**	**1**	**(3.4)**	**3**	**(3.2)**
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	**6**	**(9.2)**	**5**	**(17.2)**	**11**	**(11.7)**
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	2	(3.1)	0	(0.0)	2	(2.1)
Eczema	湿疹	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)
Erythema multiforme	多形紅斑	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	0	(0.0)	2	(6.9)	2	(2.1)
Vascular disorders	血管障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.4)**	**1**	**(1.1)**
Hypertension	高血圧	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)

同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表には、いずれかの疾患群における発現率が四捨五入後に2%以上となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。
AE: 有害事象

Confidential

2.7.4.2.1.1.1.5.2　副作用

国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）で認められた副作用（いずれかの疾患群で発現率0%超）を[表2.7.4: 25]に示し、非増量例及び増量例で認められた副作用（いずれかの疾患群で発現率0%超）はそれぞれ[付録2.7.4: 24]及び[付録2.7.4: 25]に示す。

国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）でデスロラタジン投与後に認められた副作用の全般的発現率は、全体で8.5%（8/94例）、湿疹・皮膚炎群で10.8%（7/65例）、皮膚そう痒症群で3.4%（1/29例）であった。デスロラタジン投与後に2例以上で認められた副作用は、傾眠（somnolence）［全体：4.3%（4/94例）、湿疹・皮膚炎群：6.2%（4/65例）、皮膚そう痒症群：0.0%（0/29例）］であったが、いずれも治験薬投与中に回復が確認されている。

なお、増量例の副作用の発現率は、全体で9.1%（6/66例）、湿疹・皮膚炎群で10.6%（5/47例）、皮膚そう痒症群で5.3%（1/19例）であり、非増量例の副作用の発現率は、全体で7.1%（2/28例）、湿疹・皮膚炎群で11.1%（2/18例）、皮膚そう痒症群で0.0%（0/10例）であった。

P202試験で最も多く認められた副作用である傾眠（somnolence）は、増量例では4.5%（3/66例）、非増量例では3.6%（1/28例）に認められた。増量例での傾眠の発現時期はいずれも増量前であり、すべて増量前に回復した。皮脂欠乏性湿疹（eczema asteatotic）（割付番号103437）は、増量前に発現し、増量後に副作用と判定され、投与が中止された。当該事象は軽度であり、治験薬投与中止後、回復した。その他の増量例で発現した副作用3例は、すべて1日1回10 mg へ増量後に発現した臨床検査値異常の事象である。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（alanine aminotransferase increased）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（aspartate aminotransferase increased）、血中アルブミン減少（blood albumin decreased）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）増加（gamma- glutamyltransferase increased）は同一患者（割付番号103372）で報告され、当該患者の最終来院時（来院9）である増量57日目で発現したが、いずれも軽度の事象であり、投与終了後に回復した。好酸球数増加（eosinophil count increased）（割付番号103370）は、当該患者の最終来院時（来院9）である増量56日目で発現したが、軽度の事象であり、投与終了後に回復した。また、肝酵素上昇（hepatic enzyme increased）（割付番号103440）が発現した患者は、当該事象の発現により減量した。当該患者は、4週の来院時に増量が判断され、増量15日目に肝酵素上昇（hepatic enzyme increased）が認められ減量し、その後12週の治験完了時まで減量した用量で継続した。当該副作用は、軽度であり、最終来院時に回復した。

Confidential

表 2.7.4: 25　副作用発現例数（%）（いずれかの疾患群で発現率 0%超）
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）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Eczema/Dermatitis n	(%)	Dermal Pruritus n	(%)	Total n	(%)
Subjects in population	患者数	65		29		94	
with one or more drug-related AEs	副作用あり	7	(10.8)	1	(3.4)	8	(8.5)
with no drug-related AEs	副作用なし	58	(89.2)	28	(96.6)	86	(91.5)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.1)**
Feeling abnormal	異常感	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
Thirst	口渇	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
Investigations	臨床検査	**3**	**(4.6)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(3.2)**
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
Blood albumin decreased	血中アルブミン減少	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
Eosinophil count increased	好酸球数増加	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
Nervous system disorders	神経系障害	**5**	**(7.7)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(5.3)**
Headache	頭痛	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
Somnolence	傾眠	4	(6.2)	0	(0.0)	4	(4.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.4)**	**1**	**(1.1)**
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)

同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表には、いずれかの疾患群における発現率が四捨五入後に0%超となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。
AE: 有害事象

Confidential

2.7.4.2.1.1.1.5.3　重度の有害事象

国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）で認められた中等度又は重度の有害事象（いずれかの疾患群で発現率0%超）を[表2.7.4: 26]に示し、非増量例及び増量例で認められた中等度又は重度の有害事象（いずれかの疾患群で発現率0%超）はそれぞれ[付録2.7.4: 26]及び[付録2.7.4: 27]に示す。

国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）でデスロラタジン投与後に認められた有害事象には重度の事象はなく、いずれも軽度又は中等度の事象であった。中等度の有害事象の発現率は全体で4.3%（4/94例）であり、胃腸炎（gastroenteritis）／アトピー性皮膚炎（dermatitis atopic）、リンパ節炎（lymphadenitis）、ダニ皮膚炎（acarodermatitis）及び背部痛（back pain）が各1例に認められた。

なお、増量例の中等度の有害事象の発現率は、全体で4.5%（3/66例）、湿疹・皮膚炎群で6.4%（3/47例）、皮膚そう痒症群で0.0%（0/19例）であり、一方、非増量例の中等度の有害事象の発現率は、全体で3.6%（1/28例）、湿疹・皮膚炎群で5.6%（1/18例）、皮膚そう痒症群で0.0%（0/10例）であった。中等度の有害事象発現率は、増量例と非増量例で類似していた。

Confidential

表 2.7.4: 26　中等度又は重度の有害事象発現例数（%）（いずれかの疾患群で発現率 0%超）
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）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Intensity Grading	Eczema/Dermatitis n	(%)	Dermal Pruritus n	(%)	Total n	(%)
Subjects in population	患者数		65		29		94	
With one or more AEs by maximum intensity	有害事象あり	Total	4	(6.2)	0	(0.0)	4	(4.3)
		Moderate	4	(6.2)	0	(0.0)	4	(4.3)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	**Total**	**1**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.1)**
		Moderate	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
Lymphadenitis	リンパ節炎	Total	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
		Moderate	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	**Total**	**2**	**(3.1)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(2.1)**
		Moderate	2	(3.1)	0	(0.0)	2	(2.1)
Acarodermatitis	ダニ皮膚炎	Total	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
		Moderate	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
Gastroenteritis	胃腸炎	Total	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
		Moderate	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	**Total**	**1**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.1)**
		Moderate	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
Back pain	背部痛	Total	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
		Moderate	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	**Total**	**1**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.1)**
		Moderate	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	Total	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
		Moderate	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)

同一患者に発現した同一分類内の有害事象は1回のみカウントし、程度の最も高いグレードに分類した。
同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表には、いずれかの疾患群における発現率が四捨五入後に0%超となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。
AE: 有害事象

2.7.4.2.1.1.1.5.4　重度の副作用

国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）でデスロラタジン投与後に認められた副作用に中等度又は重度の事象はなく、いずれも軽度の事象であった。

Confidential

2.7.4.2.1.1.2　海外試験

2.7.4.2.1.1.2.1　有害事象

海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の安全性併合解析で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）を[表2.7.4: 27]に示す。

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33.8%（2487/7355例）、プラセボ群で31.5%（1952/6201例）と両投与群で類似しており、また、用量関連性も認められなかった。認められた主な有害事象は頭痛（headache）［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）］、傾眠（somnolence）［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（oropharyngeal pain）［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（dry mouth）［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。傾眠（somnolence）の発現率は、デスロラタジンの高用量群［10 mg 群 : 5.2%（9/172例）、20 mg 群 : 7.0%（12/172例）］で高い傾向が認められたが、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。なお、併合解析に含まれたデスロラタジン2.5 mg 群、10 mg 群及び20 mg 群のデータは用量設定試験である C98-001試験のみから得られたものであるが、当該用量設定試験で確認されたデスロラタジンの安全性情報は[2.7.4.4.2項]に示した。

Confidential

表 2.7.4: 27　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

SOC ／Preferred Term	器官別大分類 ／基本語	Number (%) of Subjects						
		DL 2.5 mg (n=173)	DL 5 mg (n=7355)	DL 7.5 mg (n=662)	DL 10 mg (n=172)	DL 20 mg (n=172)	Placebo (n=6201)	DL Total (n=8534)
Any AE	有害事象あり	**75 (43.4)**	**2487 (33.8)**	**301 (45.5)**	**76 (44.2)**	**81 (47.1)**	**1952 (31.5)**	**3020 (35.4)**
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	**17 (9.8)**	**518 (7.0)**	**49 (7.4)**	**14 (8.1)**	**22 (12.8)**	**405 (6.5)**	**620 (7.3)**
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (1.2)	47 (0.6)	4 (0.6)	0 (0.0)	4 (2.3)	38 (0.6)	57 (0.7)
Diarrhea	下痢	1 (0.6)	79 (1.1)	9 (1.4)	2 (1.2)	4 (2.3)	71 (1.1)	95 (1.1)
Dry mouth	口内乾燥	7 (4.0)	151 (2.1)	14 (2.1)	4 (2.3)	7 (4.1)	88 (1.4)	183 (2.1)
General Disorders & Admin. Site Conditions	全身障害および投与局所様態	**6 (3.5)**	**292 (4.0)**	**40 (6.0)**	**13 (7.6)**	**15 (8.7)**	**207 (3.3)**	**366 (4.3)**
Fatigue	疲労	4 (2.3)	133 (1.8)	18 (2.7)	5 (2.9)	9 (5.2)	73 (1.2)	169 (2.0)
Musculoskeletal & Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	**14 (8.1)**	**248 (3.4)**	**44 (6.6)**	**17 (9.9)**	**8 (4.7)**	**186 (3.0)**	**331 (3.9)**
Back pain	背部痛	7 (4.0)	74 (1.0)	20 (3.0)	5 (2.9)	5 (2.9)	51 (0.8)	111 (1.3)
Myalgia	筋肉痛	4 (2.3)	48 (0.7)	7 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	29 (0.5)	61 (0.7)
Neck pain	頚部痛	0 (0.0)	20 (0.3)	3 (0.5)	4 (2.3)	0 (0.0)	21 (0.3)	27 (0.3)
Nervous System Disorders	神経系障害	**44 (25.4)**	**967 (13.1)**	**172 (26.0)**	**42 (24.4)**	**46 (26.7)**	**796 (12.8)**	**1271(14.9)**
Headache	頭痛	28 (16.2)	589 (8.0)	107 (16.2)	25 (14.5)	32 (18.6)	523 (8.4)	781 (9.2)
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	9 (5.2)	109 (1.5)	30 (4.5)	5 (2.9)	3 (1.7)	99 (1.6)	156 (1.8)
Somnolence	傾眠	4 (2.3)	178 (2.4)	18 (2.7)	9 (5.2)	12 (7.0)	102 (1.6)	221 (2.6)
Tension headache	緊張性頭痛	2 (1.2)	20 (0.3)	9 (1.4)	4 (2.3)	1 (0.6)	29 (0.5)	36 (0.4)
Reproductive System & Breast Disorders	生殖系および乳房障害	**5 (2.9)**	**71 (1.0)**	**29 (4.4)**	**3 (1.7)**	**1 (0.6)**	**46 (0.7)**	**109 (1.3)**
Dysmenorrhea	月経困難症	5 (2.9)	49 (0.7)	26 (3.9)	3 (1.7)	1 (0.6)	30 (0.5)	84 (1.0)
Respiratory, Thoracic & Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	**19 (11.0)**	**401 (5.5)**	**53 (8.0)**	**14 (8.1)**	**15 (8.7)**	**319 (5.1)**	**502 (5.9)**
Cough	咳嗽	6 (3.5)	72 (1.0)	5 (0.8)	4 (2.3)	3 (1.7)	69 (1.1)	90 (1.1)
Epistaxis	鼻出血	2 (1.2)	72 (1.0)	4 (0.6)	4 (2.3)	3 (1.7)	53 (0.9)	85 (1.0)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	6 (3.5)	152 (2.1)	24 (3.6)	2 (1.2)	6 (3.5)	108 (1.7)	190 (2.2)

DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

Confidential

2.7.4.2.1.1.2.2　副作用

海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の安全性併合解析で認められた副作用（いずれかの投与群で発現率2%以上）を[表2.7.4: 28]に示す。

海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析では、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）と両投与群で類似しており、また、用量関連性も認められなかった。認められた主な副作用は頭痛（headache）［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（somnolence）［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（dry mouth）［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）］及び疲労（fatigue）［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）］であった。傾眠（somnolence）及び疲労（fatigue）はデスロラタジン20 mg 群で発現率が高かったが［それぞれ、5.8%（10/172例）、4.1%（7/172例）］、頭痛（headache）及び口内乾燥（dry mouth）の発現率に用量関連性は認められなかった。

表 2.7.4: 28　副作用発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

SOC ／Preferred Term	器官別大分類 ／基本語	Number (%) of Subjects						
		DL 2.5 mg (n=173)	DL 5 mg (n=7355)	DL 7.5 mg (n=662)	DL 10 mg (n=172)	DL 20 mg (n=172)	Placebo (n=6201)	DL Total (n=8534)
Any Related AE†	副作用あり†	**34 (19.7)**	**922 (12.5)**	**102 (15.4)**	**32 (18.6)**	**38 (22.1)**	**626 (10.1)**	**1128 (13.2)**
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	**11 (6.4)**	**266 (3.6)**	**17 (2.6)**	**6 (3.5)**	**12 (7.0)**	**183 (3.0)**	**312 (3.7)**
Dry mouth	口内乾燥	7 (4.0)	141 (1.9)	14 (2.1)	3 (1.7)	6 (3.5)	81 (1.3)	171 (2.0)
General Disorders & Admin. Site Conditions	全身障害および投与局所様態	**5 (2.9)**	**152 (2.1)**	**24 (3.6)**	**9 (5.2)**	**8 (4.7)**	**82 (1.3)**	**198 (2.3)**
Fatigue	疲労	4 (2.3)	96 (1.3)	15 (2.3)	5 (2.9)	7 (4.1)	46 (0.7)	127 (1.5)
Nervous System Disorders	神経系障害	**22 (12.7)**	**459 (6.2)**	**56 (8.5)**	**20 (11.6)**	**23 (13.4)**	**324 (5.2)**	**580 (6.8)**
Headache	頭痛	14 (8.1)	228 (3.1)	34 (5.1)	10 (5.8)	13 (7.6)	176 (2.8)	299 (3.5)
Somnolence	傾眠	4 (2.3)	160 (2.2)	17 (2.6)	6 (3.5)	10 (5.8)	95 (1.5)	197 (2.3)

DL: デスロラタジン、AE: 有害事象
† 治験責任医師等により治験薬との因果関係が「どちらともいえない」又は「たぶんあり」と判定された有害事象。

Confidential

2.7.4.2.1.1.2.3　重度の有害事象

海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の安全性併合解析で認められた大部分の有害事象は軽度又は中等度の事象であった。併合解析における安全性評価で認められた重度の有害事象（いずれかの投与群で5例以上に発現）を[表2.7.4: 29]に示す。

海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析では、重度の有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群で4.8%（351/7355例）、プラセボ群で4.7%（290/6201例）と両投与群で類似しており、また、用量関連性も認められなかった。認められた主な重度の有害事象は頭痛（headache）[デスロラタジン5 mg 群：1.2%（85/7355例）、プラセボ群：1.4%（86/6201例）]、副鼻腔炎に伴う頭痛（sinus headache）[デスロラタジン5 mg 群：0.3%（25/7355例）、プラセボ群：0.4%（27/6201例）]、口腔咽頭痛（oropharyngeal pain）[デスロラタジン5 mg 群：0.3%（22/7355例）、プラセボ群：<0.1%（4/6201例）] 及び疲労（fatigue）[デスロラタジン5 mg 群：0.2%（16/7355例）、プラセボ群：0.1%（8/6201例）] であった。各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おり、また、用量関連性は認められなかった。

表 2.7.4: 29　重度の有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で 5 例以上に発現）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

SOC ／Preferred Term	器官別大分類 ／基本語	Number (%) of Subjects						
		DL 2.5 mg (n=173)	DL 5 mg (n=7355)	DL 7.5 mg (n=662)	DL 10 mg (n=172)	DL 20 mg (n=172)	Placebo (n=6201)	DL Total (n=8534)
Any Severe AE	重度の有害事象あり	**18 (10.4)**	**351 (4.8)**	**72 (10.9)**	**12 (7.0)**	**12 (7.0)**	**290 (4.7)**	**465 (5.4)**
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	**2 (1.2)**	**46 (0.6)**	**12 (1.8)**	**1 (0.6)**	**2 (1.2)**	**50 (0.8)**	**63 (0.7)**
Abdominal pain upper	上腹部痛	0 (0.0)	5 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)	5 (<0.1)
Diarrhea	下痢	0 (0.0)	6 (<0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (0.2)	7 (<0.1)
Dry mouth	口内乾燥	0 (0.0)	10 (0.1)	4 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	5 (<0.1)	15 (0.2)
Dyspepsia	消化不良	1 (0.6)	1 (<0.1)	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	5 (<0.1)
Nausea	悪心	1 (0.6)	9 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (0.2)	11 (0.1)
Toothache	歯痛	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)	2 (<0.1)
Vomiting	嘔吐	1 (0.6)	10 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (1.2)	8 (0.1)	14 (0.2)
General Disorders & Admin. Site Conditions	全身障害および投与局所様態	**0 (0.0)**	**29 (0.4)**	**8 (1.2)**	**0 (0.0)**	**2 (1.2)**	**21 (0.3)**	**39 (0.5)**
Fatigue	疲労	0 (0.0)	16 (0.2)	5 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.6)	8 (0.1)	22 (0.3)
Infections & Infestations	感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**67 (0.9)**	**4 (0.6)**	**2 (1.2)**	**0 (0.0)**	**46 (0.7)**	**73 (0.9)**
Bronchitis	気管支炎	0 (0.0)	6 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	6 (<0.1)
Influenza	インフルエンザ	0 (0.0)	10 (0.1)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)	12 (0.1)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0 (0.0)	4 (<0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)	5 (<0.1)
Sinusitis	副鼻腔炎	0 (0.0)	10 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	7 (0.1)	12 (0.1)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0 (0.0)	10 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	6 (0.1)	11 (0.1)

Confidential

表 2.7.4: 29　重度の有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で 5 例以上に発現）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析（続き）

SOC ／Preferred Term	器官別大分類 ／基本語	Number (%) of Subjects						
		DL 2.5 mg (n=173)	DL 5 mg (n=7355)	DL 7.5 mg (n=662)	DL 10 mg (n=172)	DL 20 mg (n=172)	Placebo (n=6201)	DL Total (n=8534)
Musculoskeletal & Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	**3 (1.7)**	**13 (0.2)**	**8 (1.2)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**16 (0.3)**	**25 (0.3)**
Back pain	背部痛	3 (1.7)	7 (0.1)	4 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (<0.1)	14 (0.2)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (0.6)	2 (<0.1)	3 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)	6 (<0.1)
Nervous System Disorders	神経系障害	**10 (5.8)**	**135 (1.8)**	**44 (6.6)**	**9 (5.2)**	**8 (4.7)**	**142 (2.3)**	**206 (2.4)**
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0)	7 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (<0.1)	9 (0.1)
Headache	頭痛	4 (2.3)	85 (1.2)	23 (3.5)	4 (2.3)	5 (2.9)	86 (1.4)	121 (1.4)
Migraine	片頭痛	2 (1.2)	6 (<0.1)	6 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.1)	14 (0.2)
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	4 (2.3)	25 (0.3)	8 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	27 (0.4)	38 (0.4)
Somnolence	傾眠	0 (0.0)	10 (0.1)	3 (0.5)	1 (0.6)	3 (1.7)	13 (0.2)	17 (0.2)
Psychiatric Disorders	精神障害	**0 (0.0)**	**13 (0.2)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**8 (0.1)**	**14 (0.2)**
Insomnia	不眠症	0 (0.0)	6 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (<0.1)
Reproductive System & Breast Disorders	生殖系および乳房障害	**2 (1.2)**	**12 (0.2)**	**5 (0.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**4 (<0.1)**	**19 (0.2)**
Dysmenorrhea	月経困難症	2 (1.2)	8 (0.1)	5 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	15 (0.2)
Respiratory, Thoracic & Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3 (1.7)**	**40 (0.5)**	**3 (0.5)**	**1 (0.6)**	**2 (1.2)**	**25 (0.4)**	**49 (0.6)**
Cough	咳嗽	0 (0.0)	6 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	7 (0.1)	7 (<0.1)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (0.6)	22 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	4 (<0.1)	26 (0.3)

DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

Confidential

2.7.4.2.1.1.2.4　重度の副作用

海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の安全性併合解析で認められた重度の副作用（いずれかの投与群で2例以上に発現）を[表2.7.4: 30]に示す。

海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の併合解析では、重度の副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群で1.4%（104/7355例）、プラセボ群で1.5%（90/6201例）と両投与群で類似しており、また、用量関連性も認められなかった。認められた主な重度の副作用は、頭痛（headache）［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（fatigue）［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（dry mouth）［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（somnolence）［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（sinus headache）［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）］であった。頭痛（headache）、疲労（fatigue）、口内乾燥（dry mouth）及び副鼻腔炎に伴う頭痛（sinus headache）の発現率に用量関連性は認められなかったが、傾眠（somnolence）についてはプラセボ群と比較してデスロラタジン20 mg 群で発現率が高かった［1.7%（3/172例）］。

表 2.7.4: 30　重度の副作用発現例数（%）（いずれかの投与群で 2 例以上に発現）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

SOC ／Preferred Term	器官別大分類 ／基本語	Number (%) of Subjects						
		DL 2.5 mg (n=173)	DL 5 mg (n=7355)	DL 7.5 mg (n=662)	DL 10 mg (n=172)	DL 20 mg (n=172)	Placebo (n=6201)	DL Total (n=8534)
Any Related Severe AE	重度の副作用†あり	**8 (4.6)**	**104 (1.4)**	**24 (3.6)**	**6 (3.5)**	**7 (4.1)**	**90 (1.5)**	**149 (1.7)**
Gastrointestinal System Disorders	胃腸障害	**2 (1.2)**	**18 (0.2)**	**5 (0.8)**	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**21 (0.3)**	**26 (0.3)**
Abdominal pain upper	上腹部痛	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
Diarrhea	下痢	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (<0.1)	2 (<0.1)
Dry mouth	口内乾燥	0 (0.0)	10 (0.1)	4 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (<0.1)	14 (0.2)
Dyspepsia	消化不良	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (<0.1)
Nausea	悪心	1 (0.6)	4 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)	5 (<0.1)
Stomach discomfort	胃不快感	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
Vomiting	嘔吐	1 (0.6)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
General Disorders & Admin. Site Conditions	全身障害および投与局所様態	**0 (0.0)**	**18 (0.2)**	**5 (0.8)**	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**10 (0.2)**	**24 (0.3)**
Fatigue	疲労	0 (0.0)	13 (0.2)	5 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.6)	6 (0.1)	19 (0.2)
Thirst	口渇	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
Nervous System Disorders	神経系障害	**5 (2.9)**	**55 (0.7)**	**16 (2.4)**	**5 (2.9)**	**5 (2.9)**	**57 (0.9)**	**86 (1.0)**
Disturbance in attention	注意力障害	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (0.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0)	5 (<0.1)	1 (0.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (<0.1)	7 (<0.1)
Headache	頭痛	3 (1.7)	33 (0.4)	8 (1.2)	2 (1.2)	2 (1.2)	35 (0.6)	48 (0.6)
Migraine	片頭痛	1 (0.6)	1 (<0.1)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)	4 (<0.1)

Confidential

表 2.7.4: 30　重度の副作用発現例数（%）（いずれかの投与群で 2 例以上に発現）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析（続き）

SOC ／Preferred Term	器官別大分類 ／基本語	Number (%) of Subjects						
		DL 2.5 mg (n=173)	DL 5 mg (n=7355)	DL 7.5 mg (n=662)	DL 10 mg (n=172)	DL 20 mg (n=172)	Placebo (n=6201)	DL Total (n=8534)
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.6)	7 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	6 (0.1)	11 (0.1)
Somnolence	傾眠	0 (0.0)	9 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.6)	3 (1.7)	12 (0.2)	15 (0.2)
Psychiatric Disorders	精神障害	**0 (0.0)**	**8 (0.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**7 (0.1)**	**8 (<0.1)**
Depression	うつ病	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
Insomnia	不眠症	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)
Restlessness	落ち着きのなさ	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
Respiratory, Thoracic & Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (1.2)**	**6 (<0.1)**	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**5 (<0.1)**	**9 (0.1)**
Cough	咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
Epistaxis	鼻出血	1 (0.6)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)
Nasal dryness	鼻乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0 (0.0)	4 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (<0.1)
Skin & Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	**0 (0.0)**	**4 (<0.1)**	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**1 (<0.1)**	**5 (<0.1)**
Pruritus	そう痒症	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)
Urticaria	蕁麻疹	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (<0.1)

DL: デスロラタジン、AE: 有害事象
† 治験責任医師等により治験薬との因果関係が「どちらともいえない」又は「たぶんあり」と判定された有害事象。

Confidential

2.7.4.2.1.2　死亡

2.7.4.2.1.2.1　国内試験

1) 安全性の併合解析に含めた国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P204試験及びP201試験）

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、デスロラタジン5 mg群（計505例）、10 mg群（計282例）及びプラセボ群（計505例）のいずれの投与群にも死亡は認められなかった[表2.7.4: 17]。

2) 国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）

国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）では94例にデスロラタジンが投与されたが、死亡は認められなかった[表2.7.4: 18]。

3) 第Ⅰ相試験

国内第Ⅰ相試験（P191試験）では17例にデスロラタジンが投与されたが、死亡は認められなかった。

2.7.4.2.1.2.2　海外試験

1) 安全性の併合解析に含めた海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）

安全性の併合解析に含めた海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬及びプラセボ対照試験（計29試験）では、デスロラタジンのいずれの投与群（計8534例、デスロラタジン5 mg群の7355例を含む）及びプラセボ群（計6201例）に死亡は認められなかった[表2.7.4: 19]。

2) 海外第Ⅳ相高用量反復投与試験（P04849試験）

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5 mg群（106例）、10 mg群（104例）及び20 mg群（104例）のいずれの投与群にも死亡は認められなかった[表2.7.4: 66]。

3) 第Ⅰ相試験及び臨床薬理試験

非日本人の健康被験者又は特殊集団を対象に実施した合計30の第Ⅰ相試験又は臨床薬理試験では922例にデスロラタジンが投与されたが、死亡は認められなかった。

Confidential

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1　国内試験

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P204試験、P201試験及びP202試験）で認められた重篤な有害事象の発現症例一覧をそれぞれ [表2.7.4: 31]、[表2.7.4: 32]及び[表2.7.4: 33]に、重篤な有害事象の叙述をそれぞれ [2.7.6.3.1 項]、[2.7.6.3.2 項]及び[2.7.6.4.1 項]に示す。

1) 安全性の併合解析に含めた国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P204試験及びP201試験）

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、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）、プラセボ群（計505例）には認められなかった[表2.7.4: 17]。デスロラタジン5 mg群で認められた重篤な有害事象は、てんかん（epilepsy）1例（P200試験、割付番号101818）及び術後創感染（postoperative wound infection）1例（P204試験、割付番号201773）であったが、いずれも治験責任医師等により当該事象と治験薬との因果関係は否定された。

2) 国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）

国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）では、重篤な有害事象はデスロラタジン投与を受けた患者の1.1%（1/94例）に認められた[表2.7.4: 18]。

P202試験のデスロラタジン5 mg投与患者（割付番号103384）で認められた重篤な有害事象は、皮膚の新生物（neoplasm skin）であり、他院での入院・手術及び併用禁止薬の投与を行うため治験薬の投与中止に至った。当該事象と治験薬との因果関係は否定され、治験薬投与中止後に回復が確認された。

3) 第Ⅰ相試験

国内第Ⅰ相試験（P191試験）では、デスロラタジン投与を受けた17例に重篤な有害事象は認められなかった。

Confidential

表 2.7.4: 31　重篤な有害事象の発現症例一覧　国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200 試験：通年性アレルギー性鼻炎）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
DL 5 mg									
Trial Number=4117-200, Site Number=0031, Subject ID=101818, Gender=F, Race=Asian, Age=24 Years, Weight=49.0 kg, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=10									
101818	Treatment	10	てんかん（Epilepsy）	4 Days	Severe	Y	N	Discontinued	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance：治験薬投与開始日を起点として患者の治験薬最終服薬記録日までの日数。
Action Taken：None = 用量変更なし、Reduced = 減量、Interrupted = 休薬、Discontinued = 投与中止、 Increased = 増量、N/A = 該当なし。
Outcome：回復= RECOVERED/RESOLVED、軽快 = RECOVERING/RESOLVING、後遺症= RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE、回復せず= NOT RECOVERED/NOT RESOLVED。
Related: 治験責任医師等により判定された治験薬との因果関係。
Rel Day of Onset：治験薬投与開始日を起点として重篤な有害事象発現日までの日数。
DL:デスロラタジン
Treatment（Epoch）：治験薬の投与初日から最終投与後14日まで。

表 2.7.4: 32　重篤な有害事象の発現症例一覧　国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P204 試験：季節性アレルギー性鼻炎）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
DL 5 mg									
Trial Number=4117-204, Site Number=0002, Subject ID=201773, Gender=M, Race=Asian, Age=38 Years, Weight=75.6 kg, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=12									
201773	Treatment	12	術後創感染（Postoperative wound infection）	Continuing	Severe	Y	N	Discontinued	Not Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance：治験薬投与開始日を起点として患者の治験薬最終服薬記録日までの日数。
Action Taken：None = 用量変更なし、Reduced = 減量、Interrupted = 休薬、Discontinued = 投与中止、 Increased = 増量、N/A = 該当なし。
Outcome：回復= RECOVERED/RESOLVED、軽快 = RECOVERING/RESOLVING、後遺症= RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE、回復せず= NOT RECOVERED/NOT RESOLVED。
Related: 治験責任医師等により判定された治験薬との因果関係。
Rel Day of Onset：治験薬投与開始日を起点として重篤な有害事象発現日までの日数。
DL:デスロラタジン
Treatment（Epoch）：治験薬の投与初日から最終投与後14日まで。

Confidential

表 2.7.4: 33　重篤な有害事象の発現症例一覧　　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）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome	Dose of AE Reporting	Rel Day of Onset from DL dose up-titration
Eczema/Dermatitis											
Trial Number=4117-202, Site Number=0004, Subject ID=103384, Gender=F, Race=Asian, Age=22 Years, Weight=61.4 kg, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=55											
103384	Treatment	11	皮膚の新生物（Neoplasm skin）	1.71 Months	Mild	Y	N	Discontinued	Resolved	5.00 mg	

†Relative Day of Study Medication Discontinuance：治験薬投与開始日を起点として患者の治験薬最終服薬記録日までの日数。
Action Taken：None = 用量変更なし、Reduced = 減量、Interrupted = 休薬、Discontinued = 投与中止、Increased = 増量、N/A = 該当なし。
Outcome：回復= RECOVERED/RESOLVED、軽快 = RECOVERING/RESOLVING、後遺症= RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE、回復せず= NOT RECOVERED/NOT RESOLVED。
Related：治験責任医師等により判定された治験薬との因果関係。
Rel Day of Onset：治験薬投与開始日を起点として重篤な有害事象発現日までの日数。
DL:デスロラタジン
Treatment（Epoch）：治験薬の投与初日から最終投与後14日まで。

Confidential

2.7.4.2.1.3.2　海外試験

1)　安全性の併合解析に含めた海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）

海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の安全性併合解析で認められた重篤な有害事象を[表2.7.4: 35]に示す。

併合解析に含まれたデスロラタジン群全体8534例の重篤な有害事象の発現率は0.2%（20/8534例）と低く、また、デスロラタジン5 mg 群では0.3%（20/7355例）、プラセボ群では0.2%（14/6201例）と類似していた。デスロラタジン5 mg を投与され、疲労（fatigue）とともに精神障害［激越（agitation）、不安（anxiety）、うつ病（depression）、自殺念慮（suicidal ideation）］を発現した1例を除き、これらの重篤な有害事象はいずれも治験責任医師等によって治験薬との因果関係は否定された[表2.7.4: 46]。2例以上に認められた重篤な有害事象はなく、併合解析では重篤な有害事象に特定の発現傾向は認められなかった。

臨床試験データベースには含まれなかったが、併合解析の対象とした C98-225試験において、無作為化時点で1年間持続していた不規則月経に対する子宮摘出（hysterectomy）のための入院が1例で報告された。子宮摘出は治験薬投与開始後に計画されたが、治験薬投与開始から子宮摘出までの当該患者の状態は安定していた。また、妊娠は重篤な有害事象ではないが、併合解析に含めた幾つかの臨床試験では、追跡目的で妊娠［妊娠（pregnancy）、妊娠反応陽性（pregnancy test positive）、子宮外妊娠（ectopic pregnancy）、予定外妊娠（unintended pregnancy）］が重篤な有害事象と同様に報告された。上記の子宮摘出の1件の重篤な有害事象を追加し、重篤な有害事象と同様に報告された妊娠を除外した、併合解析対象試験で認められた重篤な有害事象の全般的発現率は [表2.7.4: 34] に示すとおりであった。

表 2.7.4: 34　重篤な有害事象の全般的発現例数（%）［妊娠報告を除く］
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

	Number (%) of Subjects						
	DL 2.5 mg (n=173)	DL 5 mg (n=7355)	DL 7.5 mg (n=662)	DL 10 mg (n=172)	DL 20 mg (n=172)	Placebo (n=6201)	DL Total (n=8534)
重篤な有害事象あり	0 (0.0)	16 (0.2)†	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)	16 (0.2)†

DL: デスロラタジン
† 本表では、臨床試験データベースに含まれなかった1件の重篤な有害事象［C98-225試験の患者番号282（デスロラタジン5 mg 群）は無作為化時点で不規則月経（irregular menstrual bleeding）が1年間持続しており、治験薬投与開始後に計画されていた子宮摘出（hysterectomy）のために入院した。治験薬投与開始から子宮摘出までの患者の状態は安定していた。］をカウントに加え、「妊娠」（一部の臨床試験では「妊娠」が重篤な有害事象と同様に報告された）をカウントから外した。

C Confidential

表 2.7.4: 35　重篤な有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 0%超）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

SOC ／Preferred Term	器官別大分類 ／基本語	Number (%) of Subjects						
		DL 2.5 mg (n=173)	DL 5 mg (n=7355)	DL 7.5 mg (n=662)	DL 10 mg (n=172)	DL 20 mg (n=172)	Placebo (n=6201)	DL Total (n=8534)
Any Serious AE	重篤な有害事象あり	**0 (0.0)**	**20 (0.3)†**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**14 (0.2)**	**20 (0.2)†**
Cardiac Disorders	心臓障害	**0 (0.0)**	**1 (<0.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	**0 (0.0)**	**3 (<0.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**3 (<0.1)**
Abdominal pain	腹痛	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Colonic polyp	結腸ポリープ	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Intestinal obstruction	腸閉塞	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
General Disorders & Admin. Site Conditions	全身障害および投与局所様態	**0 (0.0)**	**2 (<0.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (<0.1)**
Chest pain	胸痛	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Fatigue	疲労	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Infections & Infestations	感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**3 (<0.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**3 (<0.1)**	**3 (<0.1)**
Bronchitis	気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Infection	感染	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Influenza	インフルエンザ	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Kidney infection	腎感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
Perirectal abscess	直腸周囲膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
Pneumonia	肺炎	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Streptococcal infection	レンサ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
Injury, Poisoning & Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	**0 (0.0)**	**4 (<0.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (<0.1)**	**4 (<0.1)**
Ankle fracture	足関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
Fracture	骨折	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Limb traumatic amputation	四肢外傷性切断	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Lower limb fracture	下肢骨折	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Postoperative fever	術後発熱	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Investigations	臨床検査	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**3 (<0.1)**	**0 (0.0)**
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
Pregnancy test positive	妊娠反応陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
Musculoskeletal & Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	**0 (0.0)**	**1 (<0.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (<0.1)**
Back pain	背部痛	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Neoplasms Benign, Malignant & Unspecified	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 (0.0)**	**1 (<0.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
Breast cancer	乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
Neoplasm	新生物	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)

C Confidential

表 2.7.4: 35　重篤な有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 0%超）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析（続き）

SOC ／Preferred Term	器官別大分類 ／基本語	Number (%) of Subjects						
		DL 2.5 mg (n=173)	DL 5 mg (n=7355)	DL 7.5 mg (n=662)	DL 10 mg (n=172)	DL 20 mg (n=172)	Placebo (n=6201)	DL Total (n=8534)
Nervous System Disorders	神経系障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (<0.1)**	**0 (0.0)**
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
Pregnancy, Puerperium & Perinatal Conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	**0 (0.0)**	**5 (<0.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**5 (<0.1)**	**5 (<0.1)**
Ectopic pregnancy	子宮外妊娠	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Pregnancy	妊娠	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (<0.1)	3 (<0.1)
Unintended pregnancy	予定外妊娠	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Psychiatric Disorders	精神障害	**0 (0.0)**	**1 (<0.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (<0.1)**
Agitation	激越	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Anxiety	不安	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Depression	うつ病	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Suicidal ideation	自殺念慮	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Respiratory, Thoracic & Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0 (0.0)**	**1 (<0.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (<0.1)**	**1 (<0.1)**
Asthma	喘息	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Bronchospasm	気管支痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
Surgical & Medical Procedures	外科および内科処置	**0 (0.0)**	**3 (<0.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**3 (<0.1)**
Appendectomy	虫垂切除	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Mammoplasty	乳房形成	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Renal stone removal	腎結石除去	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)

DL: デスロラタジン、AE: 有害事象
† 本表では、一部の臨床試験では重篤な有害事象と同様に報告された妊娠［妊娠（pregnancy）、妊娠反応陽性（pregnancy test positive）、子宮外妊娠（ectopic pregnancy）、予定外妊娠（unintended pregnancy）］はカウントに含められたが、臨床試験データベースに含まれなかった1件の重篤な有害事象［C98-225試験の患者番号282（デスロラタジン5 mg 群）は、無作為化時点で不規則月経（irregular menstrual bleeding）が1年間持続しており、治験薬投与開始後に計画されていた子宮摘出（hysterectomy）のために入院した。治験薬投与開始から子宮摘出までの患者の状態は安定していた］はカウントされていない。

2)　海外第Ⅳ相高用量反復投与試験（P04849試験）

海外第Ⅳ相高用量反復投与試験（P04849試験）における重篤な有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン10 mg 群及びデスロラタジン20 mg 群では各1.0%（1/104例）であったが、デスロラタジン5 mg 群では認められず（0/106例）、デスロラタジンのいずれの投与群でも低かった[表2.7.4: 66]。認められた重篤な有害事象は、デスロラタジン10 mg 群では肺炎（pneumonia）、デスロラタジン20 mg 群では蕁麻疹（urticaria）であったが、いずれの事象も治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定された。

Confidential

3)　第Ⅰ相試験及び臨床薬理試験

非日本人の健康被験者又は特殊集団を対象に実施した合計30の第Ⅰ相試験又は臨床薬理試験では922例にデスロラタジンが投与されたが、重篤な有害事象は、種々の重症度の腎機能障害患者を対象としたデスロラタジンの単回投与試験（C98-355試験）において、デスロラタジン7.5 mg の単回投与を受けた末期腎不全患者の1例でのみ認められた。当該患者は合併症の慢性閉塞性肺疾患（COPD）が悪化し、重度の気管支閉塞（bronchial obstruction）を発現し、経過観察のために入院したため、重篤な有害事象として報告されたが、治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定された[2.7.4.5.1.5 項]。

Confidential

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　国内試験

1) 安全性の併合解析に含めた国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P204試験及び P201試験）

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P204試験及び P201試験）の併合解析で認められた投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現率0%超）を[表2.7.4: 36]に示す。また、通年性アレルギー性鼻炎患者（P200試験）、季節性アレルギー性鼻炎患者（P204試験）及び慢性蕁麻疹患者（P201試験）の各試験で認められた投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現率0%超）については[付録2.7.4: 28]、[付録2.7.4: 29]及び[付録2.7.4: 30]に示す。

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 群で0.6%（3/505例）、デスロラタジン10 mg 群で0.0%（0/282例）、プラセボ群で1.2%（6/505例）であった。

鼻咽頭炎（nasopharyngitis）［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：0.0%（0/282例）、プラセボ群：0.4%（2/505例）］を除き、いずれかの投与群で2例以上に認められた投与中止に至った有害事象はなく、併合解析では投与中止に至った有害事象に特定の発現傾向は認められなかった。鼻咽頭炎（nasopharyngitis）以外の投与中止に至った有害事象は、デスロラタジン5 mg 群で認められた術後創感染（postoperative wound infection）及びてんかん（epilepsy）、並びにプラセボ群で認められた口内乾燥（dry mouth）、季節性アレルギー（seasonal allergy）、頭痛（headache）、接触性皮膚炎（dermatitis contact）及び蕁麻疹（urticaria）であった。

投与中止に至った副作用はデスロラタジン5 mg 群及び10 mg 群では認められず、プラセボ群で0.4%（2/505例）に認められた［蕁麻疹（urticaria）（P200試験、割付番号101922）、口内乾燥（dry mouth）及び頭痛（headache）（P204試験、割付番号200353）］。

Confidential

表 2.7.4: 36　投与中止に至った有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 0%超）
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

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	DL 5 mg		DL 10 mg		Placebo		DL Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	患者数	505		282		505		787	
with one or more AEs resulting in discontinuation	投与中止に至った有害事象あり	3	(0.6)	0	(0.0)	6	(1.2)	3	(0.4)
with no AEs resulting in discontinuation	投与中止に至った有害事象なし	502	(99.4)	282	(100.0)	499	(98.8)	784	(99.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**	**0**	**(0.0)**
Dry mouth	口内乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Immune system disorders	免疫系障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**	**0**	**(0.0)**
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	**2**	**(0.4)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.4)**	**2**	**(0.3)**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.1)
Postoperative wound infection	術後創感染	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Nervous system disorders	神経系障害	**1**	**(0.2)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**	**1**	**(0.1)**
Epilepsy	てんかん	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Headache	頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.4)**	**0**	**(0.0)**
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Urticaria	蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表には、いずれかの投与群における発現率が四捨五入後に0%超となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。
DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

2)　国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）

国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）で認められた投与中止に至った有害事象（いずれかの疾患群で発現率0%超）を[表2.7.4: 37]に示し、非増量例及び増量例で認められた投与中止に至った有害事象（いずれかの疾患群で発現率0%超）はそれぞれ[付録2.7.4: 31]及び[付録2.7.4: 32]に示す。

国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）で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）、湿疹・皮膚炎群で6.2%（4/65例）、皮膚そう痒症群で6.9%（2/29例）であった。その内訳は湿疹・皮膚炎群で認められた、皮膚の新生物（neoplasm skin）（割付番号103384）、ダニ皮膚炎（acarodermatitis）（割付番号103387）、胃腸炎（gastroenteritis）（割付番号103379）及び頭痛（headache）（割付番号103394）、皮膚そう痒症群で認められた皮脂欠乏性湿疹（eczema asteatotic）（割付番号103437）及び背部痛（back pain）（割付番号103441）であった。このうち、副作用と判定された事象は皮脂欠乏性湿疹（eczema asteatotic）（割付番号103437）のみであった。いずれの事象も投与中止後に回復が確認された。

C Confidential

増量例の投与中止に至った有害事象の発現率は、全体で4.5%（3/66例）、湿疹・皮膚炎群で4.3%（2/47例）、皮膚そう痒症群で5.3%（1/19例）であり、その内訳は湿疹・皮膚炎群で認められた皮膚の新生物（neoplasm skin）及び胃腸炎（gastroenteritis）が各1例、皮膚そう痒症群で認められた皮脂欠乏性湿疹（eczema asteatotic）が1例であった。このうち、副作用と判定された事象は皮脂欠乏性湿疹（eczema asteatotic）のみであった。当該事象は軽度であり、増量前に発現し、治験薬投与中止後に回復した。

非増量例の投与中止に至った有害事象の発現率は、全体で10.7%（3/28例）、湿疹・皮膚炎群で11.1%（2/18例）、皮膚そう痒症群で10.0%（1/10例）であり、その内訳は湿疹・皮膚炎群で認められたダニ皮膚炎（acarodermatitis）及び頭痛（headache）が各1例、皮膚そう痒症群で認められた背部痛（back pain）が1例であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4: 37　投与中止に至った有害事象発現例数（%）（いずれかの疾患群で発現率 0%超）
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）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Eczema/Dermatitis		Dermal Pruritus		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	患者数	65		29		94	
with one or more AEs resulting in discontinuation	投与中止に至った有害事象あり	4	(6.2)	2	(6.9)	6	(6.4)
with no AEs resulting in discontinuation	投与中止に至った有害事象なし	61	(93.8)	27	(93.1)	88	(93.6)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	**2**	**(3.1)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(2.1)**
Acarodermatitis	ダニ皮膚炎	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
Gastroenteritis	胃腸炎	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.4)**	**1**	**(1.1)**
Back pain	背部痛	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.1)**
Neoplasm skin	皮膚の新生物	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
Nervous system disorders	神経系障害	**1**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.1)**
Headache	頭痛	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.4)**	**1**	**(1.1)**
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)

同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表には、いずれかの疾患群における発現率が四捨五入後に0%超となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。
AE: 有害事象

Confidential

2.7.4.2.1.4.2　海外試験

1)　安全性の併合解析に含めた海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）

海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の安全性併合解析で認められた投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で2例以上に発現）を[表2.7.4: 38]に示す。

投与中止に至った有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン群全体で2.1%（183/8534例）であった。また、発現率はすべての投与群で類似しており、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%）。主な投与中止に至った有害事象は、副鼻腔炎（sinusitis）［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（upper respiratory tract infection）［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（headache）［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（nausea）及び気管支炎（bronchitis）［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）］及び疲労（fatigue）［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）］であった。

表 2.7.4: 38　投与中止に至った有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で 2 例以上に発現）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

SOC ／Preferred Term	器官別大分類 ／基本語	Number (%) of Subjects						
		DL 2.5 mg (n=173)	DL 5 mg (n=7355)	DL 7.5 mg (n=662)	DL 10 mg (n=172)	DL 20 mg (n=172)	Placebo (n=6201)	DL Total (n=8534)
Any AE Resulting in Discontinuation	投与中止に至った有害事象あり	**4 (2.3)**	**161 (2.2)**	**11 (1.7)**	**5 (2.9)**	**2 (1.2)**	**128 (2.1)**	**183 (2.1)**
Gastrointestinal System	胃腸障害	**0 (0.0)**	**24 (0.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**10 (0.2)**	**24 (0.3)**
Abdominal pain upper	上腹部痛	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)
Diarrhea	下痢	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	1 (<0.1)
Dry mouth	口内乾燥	0 (0.0)	4 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	4 (<0.1)
Nausea	悪心	0 (0.0)	11 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (<0.1)	11 (0.1)
Edema mouth	口腔浮腫	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)
Vomiting	嘔吐	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
General Disorders & Admin. Site Conditions	全身障害および投与局所様態	**0 (0.0)**	**22 (0.3)**	**1 (0.2)**	**3 (1.7)**	**0 (0.0)**	**5 (<0.1)**	**26 (0.3)**
Chest discomfort	胸部不快感	0 (0.0)	3 (<0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (<0.1)
Facial pain	顔面痛	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)
Fatigue	疲労	0 (0.0)	7 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (<0.1)
Feeling abnormal	異常感	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)
Irritability	易刺激性	0 (0.0)	5 (<0.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (<0.1)
Pain	疼痛	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)
Pyrexia	発熱	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
Infections & Infestations	感染症および寄生虫症	**2 (1.2)**	**83 (1.1)**	**6 (0.9)**	**2 (1.2)**	**0 (0.0)**	**68 (1.1)**	**93 (1.1)**
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	0 (0.0)	4 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	4 (<0.1)
Bronchitis	気管支炎	0 (0.0)	11 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (<0.1)	11 (0.1)
Cystitis	膀胱炎	1 (0.6)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
Gastroenteritis	胃腸炎	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)
Influenza	インフルエンザ	0 (0.0)	3 (<0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	4 (<0.1)

Confidential

表 2.7.4: 38　投与中止に至った有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で 2 例以上に発現）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析（続き）

SOC ／Preferred Term	器官別大分類 ／基本語	Number (%) of Subjects						
		DL 2.5 mg (n=173)	DL 5 mg (n=7355)	DL 7.5 mg (n=662)	DL 10 mg (n=172)	DL 20 mg (n=172)	Placebo (n=6201)	DL Total (n=8534)
Kidney infection	腎感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
Lower resp. tract infection	下気道感染	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0 (0.0)	4 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	4 (<0.1)
Pharyngitis	咽頭炎	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.1)	3 (<0.1)
Pneumonia	肺炎	0 (0.0)	4 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	4 (<0.1)
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (0.6)	23 (0.3)	3 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	19 (0.3)	28 (0.3)
Upper resp. tract infection	上気道感染	0 (0.0)	19 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	20 (0.3)	21 (0.2)
Viral Infection	ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)
Viral upper resp. tract inf.	ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	4 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)	4 (<0.1)
Musculoskeletal & Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	**0 (0.0)**	**4 (<0.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (<0.1)**	**4 (<0.1)**
Muscle spasms	筋痙縮	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)
Nervous System Disorders	神経系障害	**0 (0.0)**	**23 (0.3)**	**2 (0.3)**	**3 (1.7)**	**1 (0.6)**	**25 (0.4)**	**29 (0.3)**
Disturbance in attention	注意力障害	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (0.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	7 (0.1)	3 (<0.1)
Headache	頭痛	0 (0.0)	14 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.2)	14 (0.2)
Lethargy	嗜眠	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)
Sedation	鎮静	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	4 (<0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	5 (<0.1)
Somnolence	傾眠	0 (0.0)	5 (<0.1)	0 (0.0)	2 (1.2)	1 (0.6)	5 (<0.1)	8 (<0.1)
Psychiatric Disorders	精神障害	**0 (0.0)**	**9 (0.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**3 (<0.1)**	**9 (0.1)**
Anxiety	不安	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)
Depression	うつ病	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)
Insomnia	不眠症	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
Respiratory, Thoracic & Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (0.6)**	**14 (0.2)**	**1 (0.2)**	**2 (1.2)**	**0 (0.0)**	**9 (0.1)**	**18 (0.2)**
Asthma	喘息	0 (0.0)	5 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (<0.1)	5 (<0.1)
Cough	咳嗽	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
Dyspnea	呼吸困難	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0 (0.0)	4 (<0.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (<0.1)	5 (<0.1)
Skin & Subcutaneous Tissue	皮膚および皮下組織障害	**0 (0.0)**	**7 (0.1)**	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**14 (0.2)**	**9 (0.1)**
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
Pruritus	そう痒症	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
Rash	発疹	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
Urticaria	蕁麻疹	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (<0.1)	2 (<0.1)
Vascular Disorders	血管障害	**0 (0.0)**	**3 (<0.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (<0.1)**	**3 (<0.1)**
Hot flush	ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
Hypertension	高血圧	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)

DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

Confidential

2)　海外第Ⅳ相高用量反復投与試験（P04849試験）

海外第Ⅳ相高用量反復投与試験（P04849試験）における投与中止に至った有害事象の全般的発現率は低く、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[表2.7.4: 66]。投与中止に至った有害事象は、デスロラタジン10 mg群では肛門周囲痛（proctalgia）であり、デスロラタジン20 mg群では異常感（feeling abnormal）、頭痛（headache）、呼吸困難（dyspnea）及び血管浮腫（angioedema）であった。これらの事象のうち、肛門周囲痛（proctalgia）、異常感（feeling abnormal）、頭痛（headache）及び呼吸困難（dyspnea）は、治験責任医師等により副作用と判定された。

3)　第Ⅰ相試験及び臨床薬理試験

非日本人の健康被験者又は特殊集団を対象に実施した合計30の第Ⅰ相試験又は臨床薬理試験では922例にデスロラタジンが投与され、そのうちの2例で投与中止に至った有害事象が認められた。1例は、アルコール併用又は非併用下でデスロラタジンを投与した際の精神運動機能に対する影響を評価した C98-551試験（プラセボ対照、クロスオーバー試験）において、アルコール併用下でデスロラタジン7.5 mg の単回投与を受けた後、治験薬との因果関係がどちらともいえないと判定された重度の疲労（fatigue）を発現し、試験を中止した[2.7.6.2.31 項]。別の1例は、ケトコナゾールとの相互作用について検討した P01429試験（クロスオーバー試験）で、ケトコナゾールとデスロラタジンの併用投与期の Day 5（ケトコナゾール併用開始前、デスロラタジン5 mg 1日1回投与時）に治験薬との因果関係が否定された軽度の咽頭炎（pharyngitis）を発現し、試験を中止した[2.7.4.5.3 項]。

Confidential

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P204試験及び P201試験）の併合解析において、いずれかの投与群で4例以上に認められた有害事象を[表2.7.4: 39]に、いずれかの投与群で認められた副作用を[付録2.7.4: 33]に示す。また、通年性アレルギー性鼻炎患者（P200試験）、季節性アレルギー性鼻炎患者（P204試験）及び慢性蕁麻疹患者（P201試験）の各試験でいずれかの投与群で4例以上に認められた有害事象については[付録2.7.4: 34]、[付録2.7.4: 35]及び[付録2.7.4: 36]に示す。

いずれかの投与群で4例以上に認められた有害事象及び器官別大分類を[表2.7.4: 39]に示す。いずれかの投与群で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。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 群でプラセボ群との発現率の群間差が大きかった［群間差の推定値（95%信頼区間）: それぞれ、3.8 (1.0, 6.7)、5.9 (2.4, 10.0)］が、その他の器官別大分類の有害事象の発現率については、投与群間（デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群、及びデスロラタジン10 mg 群とプラセボ群）で発現率に大きな差は認められなかった。

いずれかの投与群で4例以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎（nasopharyngitis）、傾眠（somnolence）、尿中蛋白陽性（protein urine present）及び咽頭炎（pharyngitis）であった。このうち、鼻咽頭炎（nasopharyngitis）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 群でプラセボ群との発現率において群間差が認められた［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)］が、その他の有害事象の発現率については、投与群間（デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群、及びデスロラタジン10 mg 群とプラセボ群）で発現率に大きな差は認められなかった。

いずれかの投与群で認められた副作用では、傾眠（somnolence）が、デスロラタジン10 mg 群とプラセボ群との間の発現率において群間差が認められた［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の発現率には差が認めらず［群間差の推定値（95%信頼区間）: 0.2 (-1.1, 1.6)］、その他の副作用の発現率についても投与群間（デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群、及びデスロラタジン10 mg 群とプラセボ群）で差は認められなかった。

Confidential

表 2.7.4: 39　いずれかの投与群で 4 例以上に認められた有害事象
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

Treatment	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)[†]
Subjects in population 患者数			
DL 5 mg	505		
DL 10 mg	282		
Placebo	505		
with one or more AEs 有害事象あり			
DL 5 mg	70	(13.9)	4.2 (0.2, 8.2)
DL 10 mg	47	(16.7)	7.0 (2.1, 12.3)
Placebo	49	(9.7)	
with no AEs 有害事象なし			
DL 5 mg	435	(86.1)	-4.2 (-8.2, -0.2)
DL 10 mg	235	(83.3)	-7.0 (-12.3, -2.1)
Placebo	456	(90.3)	
Infections and infestations 感染症および寄生虫症			
DL 5 mg	36	(7.1)	3.8 (1.0, 6.7)
DL 10 mg	26	(9.2)	5.9 (2.4, 10.0)
Placebo	17	(3.4)	
Nasopharyngitis 鼻咽頭炎			
DL 5 mg	24	(4.8)	2.4 (0.1, 4.8)
DL 10 mg	20	(7.1)	4.7 (1.8, 8.5)
Placebo	12	(2.4)	
Pharyngitis 咽頭炎			
DL 5 mg	2	(0.4)	-0.2 (-1.4, 0.9)
DL 10 mg	5	(1.8)	1.2 (-0.3, 3.5)
Placebo	3	(0.6)	
Investigations 臨床検査			
DL 5 mg	12	(2.4)	0.6 (-1.3, 2.5)
DL 10 mg	4	(1.4)	-0.4 (-2.2, 2.0)
Placebo	9	(1.8)	
Protein urine present 尿中蛋白陽性			
DL 5 mg	4	(0.8)	-0.2 (-1.6, 1.1)
DL 10 mg	0	(0.0)	-1.0 (-2.3, 0.4)
Placebo	5	(1.0)	
Nervous system disorders 神経系障害			
DL 5 mg	9	(1.8)	0.2 (-1.5, 2.0)
DL 10 mg	10	(3.5)	2.0 (-0.2, 4.9)
Placebo	8	(1.6)	
Somnolence 傾眠			
DL 5 mg	6	(1.2)	0.2 (-1.3, 1.7)
DL 10 mg	8	(2.8)	1.8 (-0.0, 4.6)
Placebo	5	(1.0)	

[†] Miettinen & Nurminen 法に基づく。
同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表は「発現数」を基準に作成され、いずれかの列の発現数が4例以上の項目のみを表示している。
DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

Confidential

2.7.4.2.1.5.1　心血管系関連事象

1) 安全性の併合解析に含めた国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P204試験及びP201試験）

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P204試験及びP201試験）の安全性併合解析では、心臓障害（Cardiac Disorders）又は血管障害（Vascular Disorders）の器官別大分類の有害事象は、デスロラタジン5 mg群、10 mg群及びプラセボ群のいずれの投与群においても認められなかった[付録 2.7.6.3.1:1] [付録 2.7.6.3.2:1] [付録 2.7.6.3.3:1]。

2) 国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）

国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）でデスロラタジン投与後に認められた心臓障害（Cardiac Disorders）又は血管障害（Vascular Disorders）の器官別大分類の有害事象の発現率は、全体で1.1%（1/94例）であった。認められた有害事象は高血圧（hypertension）であったが、治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定された[付録 2.7.6.4.1:1]。

- トルサード　ド　ポアント／QT延長［国内第Ⅲ相試験（P200試験、P204試験、P201試験及びP202試験）］

国内第Ⅲ相試験（P200試験、P204試験、P201試験及びP202試験）に組み入れられた患者では、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（electrocardiogram QT interval abnormal）、心電図QT延長（electrocardiogram QT prolonged）、QT延長症候群（long QT syndrome）、先天性QT延長症候群（long QT syndrome congenital）、トルサード　ド　ポアント（Torsade de pointes）、心室性頻脈（ventricular tachycardia）］は、デスロラタジン5 mg群、デスロラタジン10 mg群及びプラセボ群のいずれの投与群でも認められなかった。

3) 安全性の併合解析に含めた海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）

海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の安全性併合解析で認められた心臓障害（Cardiac Disorders）又は血管障害（Vascular Disorders）の器官別大分類の有害事象を[表2.7.4: 40]に示す。

特定の有害事象の発現率は、デスロラタジン10 mg群で認められた高血圧（hypertension）1.2%（2/172例）及びデスロラタジン20 mg群で認められた動悸（palpitations）0.6%（1/172例）］を除き、0.2%以下であった。デスロラタジン群で認められた有害事象の発現率及び発現パターンは、プラセボ群と同様であった。これら2つの器官別大分類の有害事象の大多数は、軽度又は中等度の事象であった。高血圧（hypertension）はデスロラタジン群及びプラセボ群とも、最も多く認められた血管障害関連の有害事象であり、動悸（palpitations）はデスロラタジン群及びプラセボ群とも、最も多く認められた心臓障害関連の有害事象であった。

安全性併合解析のデスロラタジン投与例全体8534例のうち、心臓障害又は血管障害関連

Confidential

の重篤な有害事象はデスロラタジン5 mg 群の1例でのみ認められた[表2.7.4: 46]。当該患者（P01875-02/7244）は、治験実施計画書に従いデスロラタジン5 mg の投与を終了した69歳の男性であり、試験終了間際にくるぶし浮腫（ankle edema）が認められた。その後、当該患者は3回入院し、起原不明の心筋症（cardiomyopathy）によるうっ血性心不全（congestive heart failure）と最終的に診断された。治療を行った心臓病専門医の意見を確認後、治験責任医師等は当該事象と治験薬（デスロラタジン）との因果関係は「考えにくい」と判定した。

安全性併合解析集団で投与中止に至った有害事象の発現例311例（デスロラタジン群全体：183例、プラセボ群：128例）のうち、投与中止に至った心臓障害関連の有害事象は3例［頻脈（tachycardia）: デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群の各1例、動悸（palpitations）: デスロラタジン20 mg 群の1例］、投与中止に至った血管障害関連の有害事象は5例［高血圧（hypertension）: デスロラタジン5 mg 群2例、潮紅（flushing）: デスロラタジン5 mg 群1例、ほてり（hot flush）: プラセボ群2例］で認められた。

表 2.7.4: 40　心臓血管系の有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 0%超）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

SOC ／Preferred Term‡	器官別大分類 ／基本語‡	Number (%) of Subjects†						
		DL 2.5 mg (n=173)	DL 5 mg (n=7355)	DL 7.5 mg (n=662)	DL 10 mg (n=172)	DL 20 mg (n=172)	Placebo (n=6201)	DL Total (n=8534)
Cardiac Disorders	心臓障害	**0 (0.0)**	**20 (0.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**17 (0.3)**	**21 (0.2)**
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
Bundle branch block	脚ブロック	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Bundle branch block left	左脚ブロック	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Myocardial infarction	心筋梗塞	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Palpitations	動悸	0 (0.0)	12 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	7 (0.1)	13 (0.2)
Sinus arrhythmia	洞性不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Tachycardia	頻脈	0 (0.0)	3 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (<0.1)	3 (<0.1)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Vascular Disorders	血管障害	**0 (0.0)**	**20 (0.3)**	**1 (0.2)**	**2 (1.2)**	**0 (0.0)**	**16 (0.3)**	**23 (0.3)**
Flushing	潮紅	0 (0.0)	4 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)	4 (<0.1)
Hematoma	血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
Hot flush	ほてり	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (<0.1)	2 (<0.1)
Hypertension	高血圧	0 (0.0)	12 (0.2)	1 (0.2)	2 (1.2)	0 (0.0)	6 (0.1)	15 (0.2)
Hypotension	低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)
Ischemia	虚血	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Labile hypertension	不安定高血圧	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)

† 試験期間中に1件以上の有害事象を発現した患者。複数の有害事象を発現した患者もいる可能性がある。
‡ 治験薬との因果関係にはかかわらない。
DL: デスロラタジン

C Confidential

- トルサード　ド　ポアント／QT 延長

  安全性併合解析集団に含まれた患者では、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（electrocardiogram QT interval abnormal）、心電図 QT 延長（electrocardiogram QT prolonged）、QT 延長症候群（long QT syndrome）、先天性 QT 延長症候群（long QT syndrome congenital）、トルサード　ド　ポアント（Torsade de pointes）、心室性頻脈（ventricular tachycardia）］に含まれる事象のうち、心電図 QT 延長（electrocardiogram QT prolonged）がデスロラタジン5 mg 群では0.01%（1/7355例）、プラセボ群では0.03%（2/6201例）に認められたが、5 mg 群以外のデスロラタジン群では認められず、また、心電図 QT 延長（electrocardiogram QT prolonged）以外の狭域検索用語の事象はいずれの投与群でも認められなかった。デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群で認められた心電図 QT 延長（electrocardiogram QT prolonged）はいずれも副作用と判定されたが、重篤な有害事象、重度の有害事象並びに投与中止に至った有害事象ではなかった。

Confidential

2.7.4.2.1.5.2　心電図

1)　臨床薬理試験（計25試験）

日本人健康被験者を対象にした単回投与及び反復投与試験（P191試験）において、日本人健康被験者にデスロラタジン2.5 mg、5 mg 及び10 mg を単回投与並びに5 mg を10日間反復投与した際、臨床的に意味のある心電図の変動所見は認められなかった[2.7.2.3.4.2 項]。

非日本人健康被験者を対象にした高用量（45 mg：臨床推奨用量である5 mg の9倍）のデスロラタジン投与時の心電図に対する評価試験（C98-357試験）においてデスロラタジンの心電図に及ぼす影響について評価したところ、臨床的に意味のある心電図の変動所見は認められなかった[2.7.2.3.4.2 項]。この他に23の第Ⅰ相試験又は臨床薬理試験（C98-215試験、P01379試験、P00311試験、I97-248試験、C98-214試験、C98-013試験、P00117試験、C98-097試験、C98-356試験、P00275試験、P01228試験、C98-354試験、P00272試験、C98-355試験、P03312試験、C98-352試験、P01429試験、C98-353試験、P01381試験、P01378試験、P01868試験、P01380試験及び P01426試験）において心電図を測定したが、非日本人健康被験者又は特別な集団にデスロラタジンを投与した際に臨床的に意味のある心電図の変動所見は認められなかった[2.7.6.2 項]。

2)　安全性の併合解析に含めた海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）

安全性の併合解析に含めた多くの海外臨床試験で、心拍数、PR、QR、QRS、QT 及び QTc 間隔を含む心電図の評価をスクリーニング時及び投与後に実施した。12歳以上の患者における心電図パラメータに関する投与後時点の投与前からの変動の要約を[表2.7.4: 41]に示す。

大多数の心電図は治験責任医師等により投与前及び評価時に正常又は臨床的に意味がないと判定され、また、評価時点で臨床的に意味がある変化と判定されたものは少なかった。また、デスロラタジンの各投与群とプラセボ群で心電図パラメータに関する投与後時点の投与前からの変動別の患者数は類似していた。

Confidential

表 2.7.4: 41　心電図パラメータの評価時点における投与前からの変動区分別の症例数（%）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

Posttreatment Evaluation	Number (%) of Subjects						
	DL 2.5 mg (n=172)	DL 5 mg (n=6937)	DL 7.5 mg (n=657)	DL 10 mg (n=170)	DL 20 mg (n=169)	Placebo (n=5772)	DL Total (n=8105)
Baseline Normal							
Normal	102 (59.3)	3579 (51.6)	339 (51.6)	107 (62.9)	116 (68.6)	2993 (51.9)	4243 (52.4)
Abnormal, NCS	18 (10.5)	662 (9.5)	78 (11.9)	16 (9.4)	10 (5.9)	561 (9.7)	784 (9.7)
Abnormal, CS	0 (0.0)	10 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	10 (0.1)
Missing	0 (0.0)	9 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.2)	10 (0.1)
Baseline Abnormal, Not Clinically Significant							
Normal	17 (9.9)	760 (11.0)	82 (12.5)	17 (10.0)	20 (11.8)	608 (10.5)	896 (11.1)
Abnormal, NCS	35 (20.3)	1404 (20.2)	155 (23.6)	30 (17.6)	23 (13.6)	1133 (19.6)	1647 (20.3)
Abnormal, CS	0 (0.0)	21 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)	21 (0.3)
Missing	0 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.1)	5 (0.1)
Baseline Abnormal, Clinically Significant							
Normal	0 (0.0)	15 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.1)	15 (0.2)
Abnormal, NCS	0 (0.0)	41 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (0.5)	41 (0.5)
Abnormal, CS	0 (0.0)	21 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.2)	22 (0.3)
Missing	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
Missing							
Normal		2 (0.0)				1 (0.0)	2 (0.0)
Abnormal, NCS		0 (0.0)				1 (0.0)	0 (0.0)
Abnormal, CS		1 (0.0)				0 (0.0)	1 (0.0)
Missing		407 (5.9)				406 (7.0)	407 (5.0)

CS 臨床的意味あり、NCS 臨床的意味なし。
DL: デスロラタジン

心電図パラメータに関する投与後時点の投与前からの変化率の要約を[表2.7.4: 42]に示した。QTc 間隔は Bazett 補正法及び Fridericia 補正法の両方法で算出した。

PR 間隔、QRS 間隔、QT 及び QTc 間隔（Bazett 補正法）、QTc 間隔（Fridericia 補正法）、心拍数のいずれについても、大部分の患者では投与前値からの変動（いずれの方向にも）は10%を超えていなかった。デスロラタジンの各投与群とプラセボ群で心電図パラメータに関する投与後時点の投与前からの変化率別の患者数は類似していた。

Confidential

表 2.7.4: 42　心電図パラメータの評価時点における投与前からの変化率別の症例数（%）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

Percent Change	Number (%) of Subjects						
	DL 2.5 mg (n=173)	DL 5 mg (n=7075[†])	DL 7.5 mg (n=662)	DL 10 mg (n=172)	DL 20 mg (n=172)	Placebo (n=5922[‡])	DL Total (n=8254)
PR Interval							
<-20	0 (0.0)	116 (1.6)	7 (1.1)	1 (0.6)	4 (2.3)	81 (1.4)	128 (1.6)
≥-20 to <-15	4 (2.3)	164 (2.3)	14 (2.1)	2 (1.2)	3 (1.7)	127 (2.1)	187 (2.3)
≥-15 to <-10	9 (5.2)	402 (5.7)	24 (3.6)	10 (5.8)	9 (5.2)	342 (5.8)	454 (5.5)
≥-10 to <10	141 (81.5)	5452 (77.1)	550 (83.1)	127 (73.8)	139 (80.8)	4572 (77.2)	6409 (77.6)
≥10 to <15	11 (6.4)	421 (6.0)	29 (4.4)	11 (6.4)	7 (4.1)	334 (5.6)	479 (5.8)
≥15 to <20	2 (1.2)	151 (2.1)	15 (2.3)	6 (3.5)	4 (2.3)	126 (2.1)	178 (2.2)
≥20	5 (2.9)	205 (2.9)	15 (2.3)	13 (7.6)	3 (1.7)	162 (2.7)	241 (2.9)
Missing	1	164	8	2	3	174	178
QRS Interval							
<-20	1 (0.6)	94 (1.3)	11 (1.7)	3 (1.7)	4 (2.3)	84 (1.4)	113 (1.4)
≥-20 to <-15	3 (1.7)	130 (1.8)	11 (1.7)	3 (1.7)	3 (1.7)	112 (1.9)	150 (1.8)
≥-15 to <-10	11 (6.4)	276 (3.9)	35 (5.3)	11 (6.4)	6 (3.5)	233 (3.9)	339 (4.1)
≥-10 to <10	143 (82.7)	5662 (80.0)	536 (81.0)	139 (80.8)	148 (86.0)	4789 (80.9)	6628 (80.3)
≥10 to <15	7 (4.0)	499 (7.1)	37 (5.6)	6 (3.5)	4 (2.3)	312 (5.3)	553 (6.7)
≥15 to <20	2 (1.2)	81 (1.1)	10 (1.5)	2 (1.2)	3 (1.7)	99 (1.7)	98 (1.2)
≥20	5 (2.9)	186 (2.6)	14 (2.1)	6 (3.5)	1 (0.6)	133 (2.2)	212 (2.6)
Missing	1	147	8	2	3	160	161
QT Interval (msec)							
<-20	0 (0.0)	16 (0.2)	1 (0.2)	2 (1.2)	0 (0.0)	13 (0.2)	19 (0.2)
≥-20 to <-15	2 (1.2)	66 (0.9)	5 (0.8)	1 (0.6)	2 (1.2)	41 (0.7)	76 (0.9)
≥-15 to <-10	6 (3.5)	333 (4.7)	23 (3.5)	7 (4.1)	12 (7.0)	222 (3.7)	381 (4.6)
≥-10 to <10	156 (90.2)	6222 (87.9)	594 (89.7)	149 (86.6)	152 (88.4)	5223 (88.2)	7273 (88.1)
≥10 to <15	6 (3.5)	215 (3.0)	26 (3.9)	8 (4.7)	2 (1.2)	183 (3.1)	257 (3.1)
≥15 to <20	1 (0.6)	46 (0.7)	5 (0.8)	3 (1.7)	1 (0.6)	52 (0.9)	56 (0.7)
≥20	1 (0.6)	24 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (0.5)	25 (0.3)
Missing	1	152	8	2	3	161	166
QTc Interval (msec) Bazett Correction							
<-20	0 (0.0)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.2)	8 (0.1)
≥-20 to <-15	1 (0.6)	29 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (0.3)	30 (0.4)
≥-15 to <-10	5 (2.9)	163 (2.3)	3 (0.5)	4 (2.3)	1 (0.6)	107 (1.8)	176 (2.1)
≥-10 to <10	156 (90.2)	6408 (90.6)	633 (95.6)	156 (90.7)	158 (91.9)	5439 (91.8)	7511 (91.0)
≥10 to <15	9 (5.2)	229 (3.2)	11 (1.7)	8 (4.7)	8 (4.7)	134 (2.3)	265 (3.2)
≥15 to <20	0 (0.0)	56 (0.8)	4 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	36 (0.6)	63 (0.8)
≥20	1 (0.6)	29 (0.4)	3 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	19 (0.3)	34 (0.4)
Missing	1	153	8	2	3	162	167
QTc Interval (msec) Fridericia Correction							
<-20	0 (0.0)	5 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.1)	5 (0.1)
≥-20 to <-15	1 (0.6)	21 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (0.3)	22 (0.3)
≥-15 to <-10	2 (1.2)	129 (1.8)	2 (0.3)	5 (2.9)	2 (1.2)	75 (1.3)	140 (1.7)
≥-10 to <10	167 (96.5)	6598 (93.3)	644 (97.3)	160 (93.0)	165 (95.9)	5547 (93.7)	7734 (93.7)
≥10 to <15	0 (0.0)	129 (1.8)	4 (0.6)	3 (1.7)	2 (1.2)	77 (1.3)	138 (1.7)
≥15 to <20	2 (1.2)	21 (0.3)	4 (0.6)	2 (1.2)	0 (0.0)	25 (0.4)	29 (0.4)
≥20	0 (0.0)	19 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (0.2)	19 (0.2)
Missing	1	153	8	2	3	162	167
Ventricular Rate							
<-20	7 (4.0)	207 (2.9)	19 (2.9)	5 (2.9)	5 (2.9)	201 (3.4)	243 (2.9)
≥-20 to <-15	11 (6.4)	233 (3.3)	38 (5.7)	10 (5.8)	1 (0.6)	282 (4.8)	293 (3.5)
≥-15 to <-10	10 (5.8)	491 (6.9)	51 (7.7)	13 (7.6)	6 (3.5)	488 (8.2)	571 (6.9)
≥-10 to <10	103 (59.5)	3876 (54.8)	371 (56.0)	91 (52.9)	102 (59.3)	3326 (56.2)	4543 (55.0)
≥10 to <15	10 (5.8)	752 (10.6)	67 (10.1)	10 (5.8)	14 (8.1)	544 (9.2)	853 (10.3)
≥15 to <20	8 (4.6)	500 (7.1)	40 (6.0)	17 (9.9)	8 (4.7)	391 (6.6)	573 (6.9)
≥20	23 (13.3)	871 (12.3)	69 (10.4)	24 (14.0)	33 (19.2)	529 (8.9)	1020 (12.4)
Missing	1	145	7	2	3	161	158

Confidential

表 2.7.4: 42　心電図パラメータの評価時点における投与前からの変化率別の症例数（%）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析（続き）

Percent Change	Number (%) of Subjects						
	DL 2.5 mg (n=173)	DL 5 mg (n=7075†)	DL 7.5 mg (n=662)	DL 10 mg (n=172)	DL 20 mg (n=172)	Placebo (n=5922‡)	DL Total (n=8254)

† 併合解析に含めた1例では QT 間隔データがなかった。
‡ 4例の PR 間隔データは含まれていない。
DL: デスロラタジン

全般的に、スクリーニング時及び評価時のいずれの心電図も大部分の患者では正常であった。また、心電図の間隔及び心電図間隔の投与前からの変化量に関して投与群間に一定の傾向は認められなかった。

C Confidential

2.7.4.2.1.5.3　肝機能関連事象

1) 安全性の併合解析に含めた国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P204試験及び P201試験）

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P204試験及び P201試験）の安全性併合解析では、肝胆道系障害（Hepatobiliary Disorders）の器官別大分類の有害事象は、デスロラタジン10 mg 群0.7%（2/282例）で認められたが、デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群では認められなかった[付録 2.7.6.3.1:1] [付録 2.7.6.3.2:1] [付録 2.7.6.3.3:1]。デスロラタジン10 mg 群の2例で認められた事象は、いずれも治験責任医師等により軽度で治験薬との関連ありと判定された肝機能異常（hepatic function abnormal）であった。臨床検査（Investigations）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。その内訳は、γ-GTP 増加（gamma-glutamyltransferase increased）がデスロラタジン5 mg 群で0.2%（1/505例）及びデスロラタジン10 mg 群で0.4%（1/282例）、ALT 増加（alanine aminotransferase increased）がデスロラタジン10 mg 群で0.4%（1/282例）、血中ビリルビン増加（blood bilirubin increased）がプラセボ群で0.2%（1/505例）であり、いずれの事象も治験責任医師等により軽度で治験薬との関連ありと判定された。

肝酵素（ALT、AST、γ-GTP、ALP）及び総ビリルビンの測定結果の変動区分別の症例数（%）（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）を血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別の症例数（%）（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）をまとめた[表2.7.4: 47]中に示す。いずれの投与群でも患者の大多数（≥82%）は、投与前に正常値を示した肝酵素及び総ビリルビンが評価時点でも正常値を維持していた。ALT 又は ALP が正常値上限を超えて変動した患者の割合は、いずれも、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 群で若干高かったが、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群では差は認められなかった［ALT：デスロラタジン5 mg 群：1.8%（9/499例）、デスロラタジン10 mg 群：4.0%（11/276例）、プラセボ群：1.8%（9/503例）］、［ALP：デスロラタジン5 mg 群：1.0%（5/499例）、デスロラタジン10 mg 群：2.2%（6/276例）、プラセボ群：0.6%（3/503例）］。総ビリルビンが正常値上限を超えて変動した患者の割合は、デスロラタジン10 mg 群及びプラセボ群と比較してデスロラタジン5 mg 群で低かったが、デスロラタジン10 mg 群とプラセボ群では差は認められなかった［デスロラタジン5 mg 群：0.6%（3/499例）、デスロラタジン10 mg 群：1.4%（4/276例）、プラセボ群：1.6%（8/503例）］。γ-GTP が正常値上限を超えて変動した患者の割合は、デスロラタジン5 mg 及び10 mg 群ともプラセボ群より高かった［デスロラタジン5 mg 群：1.8%（9/499例）、デスロラタジン10 mg 群：1.8%（5/276例）、プラセボ群：0.8%（4/503例）］。AST が正常値上限を超えて変動した患者の割合は、デスロラタジン5 mg 群、デスロラタジン10 mg 群及びプラセボ群で類似していた［デスロラタジン5 mg 群：1.0%（5/499例）、デスロラタジン10 mg 群：1.4%（4/276例）、プラセボ群：0.8%（4/503例）］。

また、肝酵素（ALT、AST、γ-GTP、ALP）及び総ビリルビンに関して治験薬投与後に臨

C Confidential

床的に意味のある異常値（正常値上限の2.6倍以上）を発現した患者の割合を評価した[表2.7.4: 48]。治験薬投与後に臨床的に意味のある異常値を発現した患者は、γ-GTP に関してはデスロラタジン5 mg 群0.4%（2/504例）、デスロラタジン10 mg 群2.8%（8/281例）及びプラセボ群0.4%（2/505例）で認められ、ALP に関してはデスロラタジン5 mg 群0.6%（3/504例）、デスロラタジン10 mg 群1.8%（5/281例）及びプラセボ群1.0%（5/505例）で認められたが、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 群では認められなかった。

2)　国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）

[2.7.4.2.1.1.1.5 項]に示したとおり、国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）では、肝胆道系障害（Hepatobiliary Disorders）の器官別大分類の有害事象は認められず、臨床検査（Investigations）の器官別大分類の有害事象（肝機能関連）がデスロラタジン投与後に2.1%（2/94例）認められた[付録 2.7.6.4.1:1]。その内訳は、ALT 増加（alanine aminotransferase increased）／AST 増加（aspartate aminotransferase increased）／血中アルブミン減少（blood albumin decreased）／γ-GTP 増加（gamma-glutamyltransferase increased）が1例に、肝酵素上昇（hepatic enzyme increased）が1例に認められたが、いずれもデスロラタジンの用量を1日1回10 mg に増量後に認められた事象であり、治験責任医師等により軽度で治験薬との関連ありと判定された。

肝酵素（ALT、AST、γ-GTP、ALP）及び総ビリルビンの測定結果の変動区分別の症例数（%）（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）を、血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別の症例数（%）（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）をまとめた[表2.7.4: 49]中に示す。患者の大多数（≥94%）は、投与前に正常値を示した肝酵素（ALP を除く）及び総ビリルビンが評価時点でも正常値を維持していた。ALP については、投与前に正常値を示した患者は全体の約81%であったが、その大多数は評価時点でも正常値を維持していた。肝酵素又は総ビリルビンが投与前正常値から正常上限を超える変動を示した患者の割合は、ALT 及び γ-GTP がそれぞれ6.4%（6/94例）、総ビリルビンが4.3%（4/94例）、AST が2.1%（2/94例）、ALP が1.1%（1/94例）であった。デスロラタジン投与後に臨床的に意味のある異常値を発現した患者の割合[表2.7.4: 50]は、ALP が4.3%（4/94例）、γ-GTP が2.1%（2/94例）であったが、ALT、AST 及び総ビリルビンでは臨床的に意味のある異常値は認められなかった。

3)　安全性の併合解析に含めた海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）

肝胆道系障害（Hepatobiliary Disorders）の器官別大分類の有害事象は、海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の安全性併合解析では、デスロラタジン5 mg 群で0.1%未満（1/7355例）に認められたのみで、デスロラタジンの他の用量群（2.5 mg、7.5 mg、10 mg、20 mg）及びプラセボ群では認められなかった。デスロラタジン5 mg 群の1例に認められた事象は、胆嚢炎（cholecystitis）であり、治験責任医師等により治験薬との

C Confidential

因果関係は否定された。臨床検査（Investigations）の器官別大分類の有害事象（肝機能関連）は、AST 増加又は異常がデスロラタジン5 mg 群で0.2%（14/7355例）、プラセボ群で0.1%（7/6201例）、ALT 増加又は異常はデスロラタジン5 mg 群で0.2%（13/7355例）、プラセボ群で0.1%（9/6201例）で認められたが、これらの事象は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。AST 及び ALT 関連以外の臨床検査（Investigations）の有害事象（肝機能関連）の発現率はいずれも0.1%未満であり、総ビリルビン増加（デスロラタジン5 mg 群：3/7355例、プラセボ群：2/6201例）、肝酵素増加（デスロラタジン5 mg 群：2/7355例、デスロラタジン7.5 mg 群：1/662例、プラセボ群：2/6201例）、肝機能検査値異常（デスロラタジン5 mg 群：3/7355例）、トランスアミナーゼ増加（デスロラタジン5 mg 群：2/7355例、プラセボ群：1/6201例）及び ALP 増加（デスロラタジン5 mg 群：1/7355例、プラセボ群：1/6201例）であった。

肝酵素（ALT/SGPT、AST/SGOT 及び ALP）及び総ビリルビンの測定結果の変動区分別の症例数（%）（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）を[表2.7.4: 43]に示す。

いずれの投与群でも患者の大多数（≥89%）は、投与前に正常値を示した肝酵素及び総ビリルビンが評価時点でも正常値を維持していた。投与前正常値から正常値上限を超える変動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。

表 2.7.4: 43　肝酵素及び総ビリルビンの測定結果の変動区分別、症例数（%）（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

Range Baseline[†]/Endpoint[‡]	Number (%) of Subjects					
	DL 2.5 mg (n=172)	DL 5 mg (n=6657)[§,‖]	DL 7.5 mg (n=654)	DL 10 mg (n=170)	DL 20 mg (n=169)	Placebo (n=5508)[§,¶]
ALP						
Normal/Normal	157 (91.3)	6070 (91.2)	602 (92.0)	154 (90.6)	162 (95.9)	5054 (91.8)
Normal/Low	2 (1.2)	40 (0.6)	2 (0.3)	2 (1.2)	1 (0.6)	33 (0.6)
Normal/High	1 (0.6)	85 (1.3)	9 (1.4)	2 (1.2)	0 (0.0)	60 (1.1)
ALT/SGPT						
Normal/Normal	153 (89.0)	6046 (90.8)	584 (89.3)	151 (88.8)	155 (91.7)	5003 (90.8)
Normal/Low	1 (0.6)	4 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
Normal/High	4 (2.3)	200 (3.0)	31 (4.7)	6 (3.5)	6 (3.6)	143 (2.6)
AST/SGOT						
Normal/Normal	160 (93.0)	6356 (95.5)	626 (95.7)	159 (93.5)	163 (96.4)	5277 (95.8)
Normal/Low	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Normal/High	3 (1.7)	131 (2.0)	11 (1.7)	5 (2.9)	4 (2.4)	95 (1.7)
Total Bilirubin						
Normal/Normal	164 (95.3)	6381 (95.9)	613 (93.7)	156 (91.8)	160 (94.7)	5267 (95.6)
Normal/Low	1 (0.6)	11 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.6)	3 (1.8)	12 (0.2)
Normal/High	4 (2.3)	73 (1.1)	13 (2.0)	5 (2.9)	1 (0.6)	77 (1.4)

[†] 投与前値は投与前最後に得られた値。[‡] 評価時点の値は投与後最初に得られた値。
[§] いずれかのパラメータについて、投与前値又は評価時点の値が得られなかった患者がいた。
[‖] ALT/SGPT では4例、AST/SGOT では10例、また、総ビリルビンでは3例のデータが含まれていない。
[¶] ALP では2例、AST/SGOT では4例、総ビリルビンでは1例のデータが含まれていない。
DL: デスロラタジン

Confidential

血液生化学の検査値について、正常値上限の2.6倍以上の増加を臨床的に意味のある臨床検査値変動と定義した。肝酵素（ALT/SGPT、AST/SGOT 及び ALP）並びに総ビリルビンの評価時点の投与前からの変化量の分布では、評価時点で臨床的に意味のある ALT/SGPT、AST/SGOT、ALP 又は総ビリルビンを示した患者はデスロラタジンのいずれの投与群でも1%未満であった[表2.7.4: 54]。

C Confidential

2.7.4.2.1.5.4　腎機能関連事象

1)　安全性の併合解析に含めた国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P204試験及びP201試験）

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P204試験及びP201試験）の安全性併合解析では、腎および尿路障害（Renal and Urinary Disorders）の器官別大分類の有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg群では0.2%（1/505例）であったが、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[付録 2.7.6.3.1:1] [付録 2.7.6.3.2:1] [付録 2.7.6.3.3:1]。デスロラタジン5 mg 群で認められた事象は、中等度の頻尿（pollakiuria）であるが、治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定された。また、臨床検査（Investigations）の器官別大分類の有害事象（腎機能関連：血清クレアチニン及びBUNの変動）はデスロラタジン5 mg、10 mg群及びプラセボ群のいずれにも認められなかった。

血清クレアチニン及びBUNの測定結果の変動区分別の症例数（%）（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）を血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別の症例数（%）（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）をまとめた[表2.7.4: 47]中に示す。いずれの投与群でも患者の大多数（≥90%）は、投与前に正常値を示した血清クレアチニン及び BUN が評価時点でも正常値を維持していた。正常値上限を超えて変動した患者の割合は、血清クレアチニンについ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群で若干高かったが、デスロラタジン5 mg群とプラセボ群では同様であり［デスロラタジン5 mg群：1.4%（7/499例）、デスロラタジン10 mg群：3.6%（10/276例）、プラセボ群：0.8%（4/503例）］、BUNについてはデスロラタジン5 mg群、10 mg群及びプラセボ群に差は認められなかった［デスロラタジン5 mg群：0.4%（2/499例）、デスロラタジン10 mg群：0.4%（1/276例）、プラセボ群：0.6%（3/503例）］。

血清クレアチニン及び BUN に関して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、プラセボ群でのみ認められ、デスロラタジン5 mg群及び10 mg群では認められなかった［デスロラタジン5 mg 群：0.0%（0/504例）、デスロラタジン10 mg群：0.0%（0/281例）、プラセボ群：0.2%（1/505例）］ [表2.7.4: 48]。

2)　国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）

[2.7.4.2.1.1.1.5.1 項]に示したとおり、国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）では、腎および尿路障害（Renal and Urinary Disorders）の器官別大分類の有害事象及び臨床検査（Investigations）の器官別大分類の有害事象（腎機能関連：血清クレアチニン及びBUNの変動）はデスロラタジン投与後には認められなかった[付録 2.7.6.4.1:1]。

血清クレアチニン及びBUNの測定結果の変動区分別の症例数（%）（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）を、血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別の症例数（%）（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）をまとめた[表2.7.4: 49]中に示す。患者の大多数（≥88%）は、投与前に正常値を示した血清クレアチニン及び

Confidential

BUN が評価時点でも正常値を維持していた。また、デスロラタジンを投与された94例では、血清クレアチニン及び BUN に関してデスロラタジン投与後に臨床的に意味のある異常値を発現した患者はいなかった[表2.7.4: 50]。

3)　安全性の併合解析に含めた海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）

海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の安全性併合解析では、腎および尿路障害（Renal and Urinary Disorders）の器官別大分類の有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン群全体で0.3%（22/8534例）、デスロラタジン5 mg 群で0.2%（18/7355例）及びプラセボ群で0.2%（12/6201例）であった[表2.7.4: 44]。デスロラタジン群全体とプラセボ群の特定の有害事象の発現率は0.1%未満であり、その発現パターンは類似していた。

腎機能関連の重篤な有害事象は、デスロラタジンを投与された8534例のうち1例のみに認められた[表2.7.4: 46]。デスロラタジン5 mg を15日間投与された37歳の女性患者（P00221-02/068）は、重度の背部痛（back pain）のため投与を中止し、その後、腎結石（kidney stone）の外科的除去のために入院した。当該事象は、治験責任医師等により治験薬との因果関係が「考えにくい」と判定された。臨床検査（Investigations）の器官別大分類の有害事象（腎機能関連：血清クレアチニン及び BUN の変動）は、血中クレアチニン増加（blood creatinine increased）及び血中尿素増加（blood urea increased）が、いずれも、デスロラタジン5 mg 群で0.1%未満（1/7355例）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）及びプラセボ群では認められなかった。デスロラタジン5 mg 群で認められた血中クレアチニン増加（blood creatinine increased）及び血中尿素増加（blood urea increased）は、いずれも治験責任医師等により副作用と判定された。

Confidential

表 2.7.4: 44　腎および尿路障害の有害事象発現例数（%）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

SOC ／Preferred Term‡	器官別大分類 ／基本語‡	Number (%) of Subjects†						
		DL 2.5 mg (n=173)	DL 5 mg (n=7355)	DL 7.5 mg (n=662)	DL 10 mg (n=172)	DL 20 mg (n=172)	Placebo (n=6201)	DL Total (n=8534)
Renal & Urinary Disorders	腎および尿路障害	**3 (1.7)**	**18 (0.2)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (0.6)**	**12 (0.2)**	**22 (0.3)**
Bladder spasm	膀胱痙縮	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Dysuria	排尿困難	1 (0.6)	4 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	5 (<0.1)
Enuresis	遺尿	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Glycosuria	糖尿	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Hematuria	血尿	1 (0.6)	2 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
Nocturia	夜間頻尿	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Pollakiuria	頻尿	1 (0.6)	4 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (<0.1)	6 (<0.1)
Polyuria	多尿	0 (0.0)	2 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)
Proteinuria	蛋白尿	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Pyuria	膿尿	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Renal pain	腎臓痛	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (<0.1)	1 (<0.1)
Urethral cyst	尿道嚢胞	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Urinary retention	尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)
Urinary tract pain	尿路痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)

† 試験期間中に1件以上の有害事象を発現した患者。複数の有害事象を発現した患者もいる可能性がある。
‡ 治験薬との因果関係にはかかわらない。

デスロラタジンを投与された8534例では、血清クレアチニン値及び BUN 値にデスロラタジンが影響を及ぼすことを示すエビデンスは認められなかった[表2.7.4: 45]。いずれの投与群でも患者の大多数（≥97%）は、投与前に正常値を示した血清クレアチニン値及び BUN 値は評価時点でも正常値を維持していた[表2.7.4: 45]。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で同様な傾向を示し、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。

また、臨床的に意味のある異常値を示した患者は、血清クレアチニン値に関してはデスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群で0.1%未満（それぞれ、2/6660例、2/5510例）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 及び20 mg）では認められず、BUN 値に関してはデスロラタジンのすべての投与群及びプラセボ群とも認められなかった[表2.7.4: 54]。

Confidential

表 2.7.4: 45　BUN 及びクレアチニンの測定結果の変動区分別、症例数（%）
（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

Range Baseline[†]/Endpoint[‡]	DL 2.5 mg (n=172)	DL 5 mg (n=6660)[§]	DL 7.5 mg (n=654)	DL 10 mg (n=170)	DL 20 mg (n=169)	Placebo (n=5510)[‖]
BUN						
Normal/Normal	171 (99.4)	6536 (98.3)	647 (98.9)	165 (97.1)	167 (98.8)	5410 (98.3)
Normal/Low	1 (0.6)	12 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (0.3)
Normal/High	0 (0.0)	37 (0.6)	4 (0.6)	5 (2.9)	0 (0.0)	24 (0.4)
Creatinine						
Normal/Normal	169 (98.3)	6535 (98.1)	651 (99.5)	167 (98.2)	166 (98.2)	5411 (98.2)
Normal/Low	0 (0.0)	26 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	32 (0.6)
Normal/High	2 (1.2)	21 (0.3)	1 (0.2)	2 (1.2)	0 (0.0)	25 (0.5)

[†] 投与前値は投与前最後に得られた値。[‡] 評価時点の値は投与後最初に得られた値。
[§] BUN については14例が含まれていない。
[‖] BUN については7例が含まれていない。

C Confidential

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

国内外の臨床試験ではデスロラタジン投与後に死亡例は認められなかった。

国内外の臨床試験では[表2.7.4: 46]に示す重篤な有害事象が認められた。重篤な有害事象を発現した個別症例の叙述は、評価資料とした国内第Ⅲ相試験では重篤な有害事象が報告された個々の試験のまとめの項［P200試験 : [2.7.6.3.1　項]、P202試験 : [2.7.6.4.1　項]、P204試験 : [2.7.6.3.2　項]］に示す。参考資料とした安全性の併合解析の対象とした海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験、海外第Ⅳ相高用量投与試験並びに臨床薬理試験における重篤な有害事象を発現した個別症例の叙述は各試験の CSR に示す[資料5.3.5.1.7: C98-225]、[資料5.3.5.1.15: P00215]、[資料5.3.5.1.18: P00218]、[資料5.3.5.1.19: P00219]、[資料5.3.5.1.30: P00221]、[資料5.3.5.1.31: P00223]、[資料5.3.5.1.16: P00372]、[資料5.3.5.1.17: P00375]、[資料5.3.5.1.25: P01434]、[資料5.3.5.1.11: P01546]、[資料5.3.5.1.27: P01875]、[資料5.3.5.1.26: P01861]、[資料5.3.5.1.20: P02772]、[資料5.3.5.1.22: P04684]、[資料5.3.5.1.33: P04849]、[資料5.3.3.3.6: C98-355]。

Confidential

表 2.7.4: 46　重篤な有害事象一覧

Treatment	Study/Subject No.	Gender/Age/Race	MedDRA AE Term	Relationship (Investigator's assessment)	Action Taken
国内第Ⅲ相試験（計4試験）、国内第Ⅰ相試験（1試験）					
DL 5 mg	P200/0031-101818	F/24/ A(J)	てんかん（epilepsy）	関連なし	中止
DL 5 mg	P202/0004-103384	F/22/ A(J)	皮膚の新生物（neoplasm skin）	関連なし	中止
DL 5 mg	P204/0002/201773	M/38/ A(J)	術後創感染（postoperative wound infection）	関連なし	中止
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）					
DL 5 mg	C98-225/282	F/37/C	子宮摘出（hysterectomy）	考えにくい	中止
DL 5 mg	P00215-25/464	F/25/H	胸痛（chest pain）	考えにくい	中止
DL 5 mg	P00217-15/593†	F/23/C	骨折（fracture）	考えにくい	なし
DL 5 mg	P00217-04/280†	F/45/B	乳房形成（mammoplasty）	考えにくい	なし
DL 5 mg	P00218-01/328	M/40/C	喘息（asthma）、インフルエンザ（influenza）	考えにくい	中止
DL 5 mg	P00221-02/068	F/37/C	背部痛（back pain）、腎結石除去（renal stone removal）	考えにくい	中止
DL 5 mg	P00223-07/252	M/32/C	感染（infection）	考えにくい	中止
DL 5 mg	P00372-03/195	F/36/B	新生物（neoplasm NOS）	考えにくい	中止
DL 5 mg	P00372-15/254	M/44/C	結腸ポリープ（colonic polyp）	考えにくい	中止
DL 5 mg	P00375-10/404	F/26/C	胃腸炎（gastroenteritis）、肺炎（pneumonia）	考えにくい	中止
DL 5 mg	P00375-13/482	F/36/C	四肢外傷性切断（limb traumatic amputation）	考えにくい	なし
DL 5 mg	P01546-48/330	F/37/B	腸閉塞（intestinal obstruction）	考えにくい	中止
DL 5 mg	P01875-02/7244	M/69/C	うっ血性心不全（cardiac failure congestive）	考えにくい	なし
DL 5 mg	P01861/102/001464	F/51/C	腹痛（abdominal pain NOS）、虫垂切除（appendectomy）、術後発熱（postoperative fever）	考えにくい	なし
DL 5 mg	P02772/1790	F/46/C	激越（agitation）、不安（anxiety）、うつ病（depression）、自殺念慮（suicidal ideation）、疲労（fatigue）	どちらともいえない	中止
DL 5mg	P04684/1453	F/27/C	下肢骨折（lower limb fracture）	考えにくい	中止
プラセボ	P00216-18/102‡	M/52/American Indian	足関節部骨折（ankle fracture）	考えにくい	なし
プラセボ	P00218-23/495	F/42/C	乳癌（breast cancer）	考えにくい	なし
プラセボ	P00219-20/388	F/50/C	気管支炎（bronchitis）、レンサ球菌感染（streptococcal infection）	考えにくい	休薬
プラセボ	P00372-04/508	M/43/B	脳血管発作（cerebrovascular accident）	考えにくい	中止
プラセボ	P01434-19/214	M/45/C	直腸周囲膿瘍（perirectal abscess）	考えにくい	なし
プラセボ	P01861-95/001438	F/30/B	腎感染（kidney infection）、血中カリウム減少（blood potassium decreased）	考えにくい	なし
プラセボ	P04684/1449	M/41/C	心筋梗塞（myocardial infarction）、気管支痙攣（bronchospasm）	考えにくい	中止
海外第Ⅳ相高用量投与試験（1試験）					
DL 10 mg	P04849/000164	F/25/C	肺炎（pneumonia）	考えにくい	なし
DL 20 mg	P04849/000098	F/31/C	蕁麻疹（urticaria）	考えにくい	中止
海外臨床薬理試験（計30試験）					
DL 7.5 mg	C98-355/35	F/70/C	気管支閉塞（bronchial obstruction）	関連なし	なし

DL: デスロラタジン、AE: 有害事象、F 女性、M 男性、C 白人、B 黒人、H ヒスパニック系、A(J) アジア系（日本人）
† 同じ試験デザインで計画された P00217試験、P00218試験及び P00219試験の3試験は、データベース固定前に治験実施計画書が改訂され、P00217試験の実施医療機関が P00218試験又は P00219試験に配分された。本患者の医療機関は P00218試験に配分された。
‡ 同じ試験デザインで計画された P00214試験、P00215試験及び P00216試験の3試験は、データベース固定前に治験実施計画書が改訂され、P00216試験の実施医療機関が P00214試験又は P00215試験に配分された。本患者の医療機関は P00214試験に配分された。

C Confidential

2.7.4.3　臨床検査値の評価

国内第Ⅲ相試験及び海外臨床試験の安全性併合解析集団（計29試験）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。臨床的に意味のある臨床検査異常値は以下のように規定した。

- 血液生化学：正常値上限の2.6倍以上
- ヘモグロビン：≤9.4 g/dL
- 血小板数：≤74,000/μL
- 白血球数：≤2,900/μL

2.7.4.3.1　国内試験

1) 投与前正常値から評価時点での測定結果の変動

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P204試験及び P201試験）の併合解析における血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）を[表2.7.4: 47]に示す。また、通年性アレルギー性鼻炎患者（P200試験）、季節性アレルギー性鼻炎患者（P204試験）及び慢性蕁麻疹患者（P201試験）の各試験で認められた血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別の症例数（%）（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）については、それぞれ[付録2.7.4: 37]、[付録2.7.4: 38]及び[付録2.7.4: 39]に示す。

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%）が投与前で正常値内の値を示し、評価時点でも正常値内の値を維持していた。総コレステロール及び好酸球（%）については、投与前で正常値内にあった患者は各投与群の70.7～79.8%であったが、評価時点における測定結果の変動区分別の患者割合は各投与群で類似していた。また、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。血液生化学検査で投与前正常値から投与後に正常値上限を超えた症例数の割合（%）は、ALT［デスロラタジン5 mg 群：1.8%（9/499例）、デスロラタジン10 mg 群：4.0%（11/276例）、プラセボ群：1.8%（9/503例）］、ALP［デスロラタジン5 mg 群 : 1.0%（5/499例）、デスロラタジン10 mg 群 : 2.2%（6/276例）、プラセボ群 : 0.6%（3/503例）］及び血清クレアチニン［デスロラタジン5 mg 群 : 1.4%（7/499例）、デスロラタジン10 mg 群：3.6%（10/276例）、プラセボ群：0.8%（4/503例）］について、プラセボ群と比較してデスロラタジン10 mg 群で高かった。血液一般検査で投与前正常値から投与後に正常値下限を超えた症例数の割合（%）は、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数及び血小板数とも、デスロラタジン5 mg 群及びデスロラタジン10 mg 群ともプラセボ群と同程度か、プラセボ群より低かった。また、尿検査で投与前正常から投与後に異常を示した症例数の割合（%）は、デスロラタジン5 mg 群、デスロラタジン10 mg 群及びプラセボ群で同程度であった。

Confidential

なお、次項「2）臨床的に意味のある臨床検査異常値」で説明するとおり、臨床的に意味のある臨床検査異常値は、ALP についてはデスロラタジン10 mg 群とプラセボ群との発現率の差が1%未満であり、ALT 及び血清クレアチニンについてはデスロラタジン5 mg 群及び10 mg 群では認められていない[表2.7.4: 48]。

通年性アレルギー性鼻炎を対象とした P200試験、季節性アレルギー性鼻炎を対象とした P204試験及び慢性蕁麻疹を対象とした P201試験の3試験のいずれにおいても、P200試験の血清クレアチニン、P204試験のコレステロール及び P201試験のタンパクを除き、血液生化学検査の各検査項目における投与前正常値から投与後正常値上限超えの患者の割合はデスロラタジン5 mg 群とプラセボ群で同程度かデスロラタジン5 mg 群の方が低かった［P200試験 血清クレアチニン：デスロラタジン5 mg 群：2.5%（5/197例）、デスロラタジン10 mg 群：4.6%（9/197例）、プラセボ群：0.5%（1/199例）］［P204試験 コレステロール：デスロラタジン5 mg 群：10.8%（24/222例）、プラセボ群：7.1%（16/225例）］［P201試験 タンパク：デスロラタジン5 mg 群：3.8%（3/80例）、デスロラタジン10 mg 群：0.0%（0/79例）、プラセボ群：1.3%（1/79例）］。また、血液生化学検査で投与前正常値から投与後正常値上限超えの患者の割合が、P200試験の ALT［デスロラタジン5 mg 群：2.0%（4/197例）、デスロラタジン10 mg 群：4.1%（8/197例）、プラセボ群：1.5%（3/199例）］並びに P200試験及び P201試験の ALP［P200試験：デスロラタジン5 mg 群：1.0%（2/197例）、デスロラタジン10 mg 群：1.5%（3/197例）、プラセボ群：0.0%（0/199例）］、［P201試験：デスロラタジン5 mg 群：1.3%（1/80例）、デスロラタジン10 mg 群：3.8%（3/79例）、プラセボ群：1.3%（1/79例）］については、プラセボ群と比較してデスロラタジン10 mg 群で若干高かった。3試験のいずれにおいても、血液一般検査で投与前正常値から投与後に正常値下限を超えた症例数の割合（%）は、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数及び血小板数とも、デスロラタジン5 mg 群及びデスロラタジン10 mg 群ともプラセボ群と同程度か、プラセボ群より低かった。また、尿検査で投与前正常から投与後に異常を示した症例数の割合（%）は、デスロラタジン5 mg 群、デスロラタジン10 mg 群及びプラセボ群で同程度であった。

なお、血清クレアチニン、ALT、コレステロール及びタンパクについては、P200試験、P204試験及び P201試験のいずれにおいてもデスロラタジン5 mg 又は10 mg 投与後に臨床的に意味のある検査異常値は認められておらず、また、P201試験ではデスロラタジン5 mg 又は10 mg 投与後に ALP について臨床的に意味のある検査異常値は認められていない。P200試験では、ALP について臨床的に意味のある検査異常値は、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 群で若干高かったが、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群では同様であり［P200試験：デスロラタジン5 mg 群：1.5%（3/202例）、デスロラタジン10 mg 群：2.5%（5/202例）、プラセボ群：1.5%（3/201例）］、このうち有害事象［肝機能異常］として報告されたのは、デスロラタジン10 mg 群の1例のみであった。

Confidential

表 2.7.4: 47　血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）
（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）
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

Range Baseline/Endpoint	DL 5 mg n	 (%)	DL 10 mg n	 (%)	Placebo n	 (%)
Erythrocytes (10^6/microL)						
Normal/Normal	467	(93.6)	254	(92.0)	472	(93.8)
Normal/Low	4	(0.8)	3	(1.1)	3	(0.6)
Normal/High	11	(2.2)	1	(0.4)	5	(1.0)
Hemoglobin (gm/dL)						
Normal/Normal	470	(94.2)	243	(88.0)	453	(90.1)
Normal/Low	3	(0.6)	3	(1.1)	11	(2.2)
Normal/High	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)
Hematocrit (%)						
Normal/Normal	473	(94.8)	249	(90.2)	470	(93.4)
Normal/Low	2	(0.4)	5	(1.8)	7	(1.4)
Normal/High	7	(1.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
Leukocytes (10^3/microL)†						
Normal/Normal	458	(91.8)	250	(90.6)	451	(89.7)
Normal/Low	8	(1.6)	1	(0.4)	9	(1.8)
Normal/High	8	(1.6)	7	(2.5)	8	(1.6)
Platelet (10^3/microL)						
Normal/Normal	474	(95.0)	267	(96.7)	468	(93.0)
Normal/Low	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	6	(1.2)	2	(0.7)	12	(2.4)
Lymphocytes (10^3/microL)†						
Normal/Normal	231	(83.4)	233	(84.4)	242	(87.1)
Normal/Low	9	(3.2)	16	(5.8)	11	(4.0)
Normal/High	3	(1.1)	3	(1.1)	1	(0.4)
Lymphocytes/Leukocytes (%)						
Normal/Normal	482	(96.6)	259	(93.8)	480	(95.4)
Normal/Low	4	(0.8)	7	(2.5)	9	(1.8)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neutrophils (10^3/microL)†						
Normal/Normal	217	(78.3)	222	(80.4)	201	(72.3)
Normal/Low	19	(6.9)	10	(3.6)	24	(8.6)
Normal/High	2	(0.7)	4	(1.4)	1	(0.4)
Neutrophils/Leukocytes (%)						
Normal/Normal	457	(91.6)	256	(92.8)	458	(91.1)
Normal/Low	10	(2.0)	3	(1.1)	12	(2.4)
Normal/High	6	(1.2)	6	(2.2)	9	(1.8)
Basophils (10^3/microL)†						
Normal/Normal	256	(92.4)	255	(92.4)	261	(93.9)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	7	(2.5)	8	(2.9)	7	(2.5)
Basophils/Leukocytes (%)						
Normal/Normal	485	(97.2)	268	(97.1)	495	(98.4)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	9	(1.8)	4	(1.4)	2	(0.4)
Eosinophils (10^3/microL)†						
Normal/Normal	245	(88.4)	233	(84.4)	255	(91.7)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	8	(2.9)	16	(5.8)	6	(2.2)
Eosinophils/Leukocytes (%)						
Normal/Normal	349	(69.9)	177	(64.1)	365	(72.6)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	38	(7.6)	21	(7.6)	36	(7.2)

Confidential

表 2.7.4: 47　血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）
（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）
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（続き）

Range Baseline/Endpoint	DL 5 mg n	 (%)	DL 10 mg n	 (%)	Placebo n	 (%)
Monocytes (10^3/microL) †						
Normal/Normal	253	(91.3)	249	(90.2)	249	(89.6)
Normal/Low	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Normal/High	14	(5.1)	7	(2.5)	7	(2.5)
Monocytes/Leukocytes (%)						
Normal/Normal	448	(89.8)	253	(91.7)	455	(90.5)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	22	(4.4)	7	(2.5)	19	(3.8)
Aspartate Aminotransferase (IU/L)						
Normal/Normal	490	(98.2)	265	(96.0)	494	(98.2)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	5	(1.0)	4	(1.4)	4	(0.8)
Alanine Aminotransferase (IU/L)						
Normal/Normal	470	(94.2)	245	(88.8)	472	(93.8)
Normal/Low	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
Normal/High	9	(1.8)	11	(4.0)	9	(1.8)
Gamma Glutamyl Transferase (IU/L)						
Normal/Normal	445	(89.2)	232	(84.1)	456	(90.7)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	9	(1.8)	5	(1.8)	4	(0.8)
Alkaline Phosphatase (IU/L)						
Normal/Normal	443	(88.8)	227	(82.2)	436	(86.7)
Normal/Low	3	(0.6)	2	(0.7)	7	(1.4)
Normal/High	5	(1.0)	6	(2.2)	3	(0.6)
Protein (gm/dL)						
Normal/Normal	406	(81.4)	240	(87.0)	421	(83.7)
Normal/Low	25	(5.0)	19	(6.9)	22	(4.4)
Normal/High	3	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.4)
Cholesterol (mg/dL)						
Normal/Normal	305	(61.1)	168	(60.9)	311	(61.8)
Normal/Low	15	(3.0)	17	(6.2)	17	(3.4)
Normal/High	33	(6.6)	10	(3.6)	28	(5.6)
Bilirubin (mg/dL)						
Normal/Normal	449	(90.0)	248	(89.9)	456	(90.7)
Normal/Low	15	(3.0)	6	(2.2)	11	(2.2)
Normal/High	3	(0.6)	4	(1.4)	8	(1.6)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)						
Normal/Normal	450	(90.2)	250	(90.6)	454	(90.3)
Normal/Low	16	(3.2)	8	(2.9)	11	(2.2)
Normal/High	2	(0.4)	1	(0.4)	3	(0.6)
Creatinine (mg/dL)						
Normal/Normal	460	(92.2)	249	(90.2)	457	(90.9)
Normal/Low	4	(0.8)	3	(1.1)	7	(1.4)
Normal/High	7	(1.4)	10	(3.6)	4	(0.8)
Albumin (gm/dL)						
Normal/Normal	479	(96.0)	259	(94.2)	471	(93.6)
Normal/Low	5	(1.0)	4	(1.5)	6	(1.2)
Normal/High	2	(0.4)	0	(0.0)	8	(1.6)
Sodium (mEq/L)						
Normal/Normal	498	(99.8)	275	(100.0)	501	(99.6)
Normal/Low	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.4: 47　血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）
（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）
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（続き）

Range Baseline/Endpoint	DL 5 mg n	 (%)	DL 10 mg n	 (%)	Placebo n	 (%)
Potassium (mEq/L)						
Normal/Normal	484	(97.0)	256	(93.1)	473	(94.0)
Normal/Low	5	(1.0)	8	(2.9)	13	(2.6)
Normal/High	2	(0.4)	3	(1.1)	4	(0.8)
Chloride (mmol/L)						
Normal/Normal	493	(98.8)	273	(99.3)	501	(99.6)
Normal/Low	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
Normal/High	2	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.2)
Glucose‡						
Normal/Normal	492	(98.6)	273	(98.9)	501	(99.6)
Normal/Abnormal	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
Protein‡						
Normal/Normal	475	(95.2)	262	(94.9)	478	(95.0)
Normal/Abnormal	9	(1.8)	6	(2.2)	9	(1.8)
Urobilinogen‡						
Normal/Normal	492	(98.6)	267	(96.7)	494	(98.2)
Normal/Abnormal	2	(0.4)	3	(1.1)	3	(0.6)

† P204試験では評価せず。
‡尿検査
DL: デスロラタジン
投与前値及び投与後値を有する患者を分母とし、発現率を算出した。投与前値又は評価時点の値が得られなかった患者がいた。

Confidential

2)　臨床的に意味のある臨床検査異常値

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を[表2.7.4: 48]に示す。また、通年性アレルギー性鼻炎患者（P200試験）、季節性アレルギー性鼻炎患者（P204試験）及び慢性蕁麻疹患者（P201試験）の各試験で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はそれぞれ[付録2.7.4: 40]、[付録2.7.4: 41]及び[付録2.7.4: 42]に示す。

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、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。

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は、γ-GTP［デスロラタジン5 mg 群：0.4%（2/504例）、デスロラタジン10 mg 群：2.8%（8/281例）、プラセボ群：0.4%（2/505例）］、ALP［デスロラタジン5 mg 群：0.6%（3/504例）、デスロラタジン10 mg 群：1.8%（5/281例）、プラセボ群：1.0%（5/505例）］、ヘモグロビン［デスロラタジン5 mg 群：0.6%（3/504例）、デスロラタジン10 mg 群：1.4%（4/281例）、プラセボ群：0.8%（4/505例）］、白血球数［デスロラタジン5 mg 群：0.2%（1/504例）、デスロラタジン10 mg 群：0.0%（0/281例）、プラセボ群：0.4%（2/505例）］、血小板数［デスロラタジン5 mg 群：0.2%（1/504例）、デスロラタジン10 mg 群：0.0%（0/281例）、プラセボ群：0.0%（0/505例）］、ALT、BUN及び血清クレアチニン［いずれもデスロラタジン5 mg 群：0.0%（0/504例）、デスロラタジン10 mg 群：0.0%（0/281例）、プラセボ群：0.2%（1/505例）］であった。

通年性アレルギー性鼻炎を対象とした P200試験、季節性アレルギー性鼻炎を対象とした P204試験及び慢性蕁麻疹を対象とした P201試験の3試験のうちの2試験以上でデスロラタジン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は、γ-GTP 及びヘモグロビンであった。P200試験で γ-GTP の臨床的に意味のある臨床検査異常値がデスロラタジン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 群で若干高かったが、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群では同様であった［デスロラタジン5 mg 群：0.5%（1/202例）、デスロラタジン10 mg 群：3.0%（6/202例）、プラセボ群：0.0%（0/201例）］以外は、各試験で認められた特定の検査項目の臨床的に意味のある臨床検査異常値の発現率は各投与群で類似していた。

Confidential

表 2.7.4: 48　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発現例数（%）
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

Criteria	DL 5 mg n/m	(%)	DL 10 mg n/m	(%)	Placebo n/m	(%)
Subjects with clinically significant laboratory values	10/504	(2.0)	17/281	(6.0)	15/505	(3.0)
Hemoglobin						
≤9.4 g/dL	3/504	(0.6)	4/281	(1.4)	4/505	(0.8)
Leukocytes						
≤2,900/microL	1/504	(0.2)	0/281	(0.0)	2/505	(0.4)
Platelet						
≤74,000/microL	1/504	(0.2)	0/281	(0.0)	0/505	(0.0)
Aspartate Aminotransferase						
≥2.6 x ULN	0/504	(0.0)	0/281	(0.0)	0/505	(0.0)
Alanine Aminotransferase						
≥2.6 x ULN	0/504	(0.0)	0/281	(0.0)	1/505	(0.2)
Gamma Glutamyl Transferase						
≥2.6 x ULN	2/504	(0.4)	8/281	(2.8)	2/505	(0.4)
Alkaline Phosphatase						
≥2.6 x ULN	3/504	(0.6)	5/281	(1.8)	5/505	(1.0)
Protein						
≥2.6 x ULN	0/504	(0.0)	0/281	(0.0)	0/505	(0.0)
Cholesterol						
≥2.6 x ULN	0/504	(0.0)	0/281	(0.0)	0/505	(0.0)
Bilirubin						
≥2.6 x ULN	0/504	(0.0)	0/281	(0.0)	0/505	(0.0)
Blood Urea Nitrogen						
≥2.6 x ULN	0/504	(0.0)	0/281	(0.0)	1/505	(0.2)
Creatinine						
≥2.6 x ULN	0/504	(0.0)	0/281	(0.0)	1/505	(0.2)
Albumin						
≥2.6 x ULN	0/504	(0.0)	0/280	(0.0)	0/505	(0.0)
Sodium						
≥2.6 x ULN	0/504	(0.0)	0/280	(0.0)	0/505	(0.0)
Potassium						
≥2.6 x ULN	0/504	(0.0)	0/280	(0.0)	0/505	(0.0)
Chloride						
≥2.6 x ULN	0/504	(0.0)	0/280	(0.0)	0/505	(0.0)

n = 事前に規定した基準に合致する投与後値を示した患者数。
m = 投与後値を有する患者数。
DL: デスロラタジン、ULN = 正常値上限

Confidential

3)　長期投与時の臨床的に意味のある臨床検査異常値

(1)　投与前正常値から評価時点での測定結果の変動

国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）における血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）を[表2.7.4: 49]に示し、非増量例及び増量例における血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）はそれぞれ[付録2.7.4: 43]及び[付録2.7.4: 44]に示す。

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。

表 2.7.4: 49　血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）

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）

Range Baseline/Completion or Discontinuation	Eczema/Dermatitis		Dermal Pruritus		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Erythrocytes (10^6/microL)						
Normal/Normal	61	(93.8)	27	(93.1)	88	(93.6)
Normal/Low	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
Normal/High	2	(3.1)	0	(0.0)	2	(2.1)
Hemoglobin (g/dL)						
Normal/Normal	58	(89.2)	25	(86.2)	83	(88.3)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hematocrit (%)						
Normal/Normal	57	(87.7)	24	(82.8)	81	(86.2)
Normal/Low	1	(1.5)	1	(3.4)	2	(2.1)
Normal/High	2	(3.1)	2	(6.9)	4	(4.3)
Leukocytes (10^3/microL)						
Normal/Normal	53	(81.5)	26	(89.7)	79	(84.0)
Normal/Low	3	(4.6)	0	(0.0)	3	(3.2)
Normal/High	5	(7.7)	0	(0.0)	5	(5.3)
Platelet (10^3/microL)						
Normal/Normal	59	(90.8)	24	(82.8)	83	(88.3)
Normal/Low	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)
Normal/High	3	(4.6)	1	(3.4)	4	(4.3)
Lymphocytes (10^3/microL)						
Normal/Normal	45	(69.2)	26	(89.7)	71	(75.5)
Normal/Low	10	(15.4)	1	(3.4)	11	(11.7)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphocytes/Leukocytes (%)						
Normal/Normal	50	(76.9)	29	(100.0)	79	(84.0)
Normal/Low	8	(12.3)	0	(0.0)	8	(8.5)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neutrophils (10^3/microL)						
Normal/Normal	37	(56.9)	22	(75.9)	59	(62.8)
Normal/Low	15	(23.1)	4	(13.8)	19	(20.2)
Normal/High	4	(6.2)	0	(0.0)	4	(4.3)

Confidential

表 2.7.4: 49　血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）
（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）
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）（続き）

Range Baseline/Completion or Discontinuation	Eczema/Dermatitis		Dermal Pruritus		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Neutrophils/Leukocytes (%)						
Normal/Normal	52	(80.0)	28	(96.6)	80	(85.1)
Normal/Low	4	(6.2)	1	(3.4)	5	(5.3)
Normal/High	6	(9.2)	0	(0.0)	6	(6.4)
Basophils (10^3/microL)						
Normal/Normal	57	(87.7)	23	(79.3)	80	(85.1)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	4	(6.2)	4	(13.8)	8	(8.5)
Basophils/Leukocytes (%)						
Normal/Normal	62	(95.4)	28	(96.6)	90	(95.7)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	3	(4.6)	1	(3.4)	4	(4.3)
Eosinophils (10^3/microL)						
Normal/Normal	41	(63.1)	23	(79.3)	64	(68.1)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	7	(10.8)	5	(17.2)	12	(12.8)
Eosinophils/Leukocytes (%)						
Normal/Normal	32	(49.2)	22	(75.9)	54	(57.4)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	8	(12.3)	2	(6.9)	10	(10.6)
Monocytes (10^3/microL)						
Normal/Normal	53	(81.5)	21	(72.4)	74	(78.7)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	6	(9.2)	4	(13.8)	10	(10.6)
Monocytes/Leukocytes (%)						
Normal/Normal	54	(83.1)	24	(82.8)	78	(83.0)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	6	(9.2)	2	(6.9)	8	(8.5)
Aspartate Aminotransferase (IU/L)						
Normal/Normal	63	(96.9)	28	(96.6)	91	(96.8)
Normal/Low	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)
Normal/High	2	(3.1)	0	(0.0)	2	(2.1)
Alanine Aminotransferase (IU/L)						
Normal/Normal	59	(90.8)	29	(100.0)	88	(93.6)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	6	(9.2)	0	(0.0)	6	(6.4)
Gamma Glutamyl Transferase (IU/L)						
Normal/Normal	56	(86.2)	26	(89.7)	82	(87.2)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	5	(7.7)	1	(3.4)	6	(6.4)
Alkaline Phosphatase (IU/L)						
Normal/Normal	52	(80.0)	21	(72.4)	73	(77.7)
Normal/Low	2	(3.1)	0	(0.0)	2	(2.1)
Normal/High	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)
Protein (g/dL)						
Normal/Normal	57	(87.7)	23	(79.3)	80	(85.1)
Normal/Low	4	(6.2)	2	(6.9)	6	(6.4)
Normal/High	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)
Cholesterol (mg/dL)						
Normal/Normal	34	(52.3)	13	(44.8)	47	(50.0)
Normal/Low	6	(9.2)	1	(3.4)	7	(7.4)
Normal/High	7	(10.8)	5	(17.2)	12	(12.8)

C Confidential

表 2.7.4: 49　血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）
（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）
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）（続き）

Range Baseline/Completion or Discontinuation	Eczema/Dermatitis		Dermal Pruritus		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Bilirubin (mg/dL)						
Normal/Normal	55	(84.6)	27	(93.1)	82	(87.2)
Normal/Low	3	(4.6)	2	(6.9)	5	(5.3)
Normal/High	4	(6.2)	0	(0.0)	4	(4.3)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)						
Normal/Normal	58	(89.2)	25	(86.2)	83	(88.3)
Normal/Low	4	(6.2)	1	(3.4)	5	(5.3)
Normal/High	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)
Creatinine (mg/dL)						
Normal/Normal	59	(90.8)	27	(93.1)	86	(91.5)
Normal/Low	5	(7.7)	0	(0.0)	5	(5.3)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Albumin (g/dL)						
Normal/Normal	61	(93.8)	27	(93.1)	88	(93.6)
Normal/Low	2	(3.1)	1	(3.4)	3	(3.2)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sodium (mEq/L)						
Normal/Normal	65	(100.0)	29	(100.0)	94	(100.0)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Potassium (mEq/L)						
Normal/Normal	62	(95.4)	29	(100.0)	91	(96.8)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
Chloride (mmol/L)						
Normal/Normal	63	(96.9)	28	(96.6)	91	(96.8)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	2	(3.1)	1	(3.4)	3	(3.2)
Glucose†						
Normal/Normal	63	(96.9)	27	(93.1)	90	(95.7)
Normal/Abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Protein†						
Normal/Normal	62	(95.4)	27	(93.1)	89	(94.7)
Normal/Abnormal	3	(4.6)	0	(0.0)	3	(3.2)
Urobilinogen†						
Normal/Normal	61	(93.8)	27	(93.1)	88	(93.6)
Normal/Abnormal	0	(0.0)	2	(6.9)	2	(2.1)

Bilirubin = 総ビリルビン
† 尿検査

(2)　臨床的に意味のある臨床検査異常値

国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）においてデスロラタジン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を[表2.7.4: 50]に示し、非増量例及び増量例におけるデスロラタジン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はそれぞれ[付録2.7.4: 45]及び[付録2.7.4: 46]に示す。

国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P202試験）において臨床的に意味のある臨床検査異常

C Confidential

値がみられた検査項目は、ALP［湿疹・皮膚炎群：4.6%（3/65例）、皮膚そう痒症群：3.4%（1/29例）］、γ-GTP［湿疹・皮膚炎群：1.5%（1/65例）、皮膚そう痒症群：3.4%（1/29例）］、白血球数［湿疹・皮膚炎群：1.5%（1/65例）、皮膚そう痒症群：0.0%（0/29例）］であった。また、各臨床検査項目の変動に臨床的に問題となるものはなかった。

表 2.7.4: 50　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発現例数（%）
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）

Criteria	Eczema/Dermatitis n/m	(%)	Dermal Pruritus n/m	(%)	Total n/m	(%)
Subjects with clinically significant laboratory values	5/65	(7.7)	2/29	(6.9)	7/94	(7.4)
Hemoglobin						
≤9.4 g/dL	0/65	(0.0)	0/29	(0.0)	0/94	(0.0)
Leukocytes						
≤2,900/microL	1/65	(1.5)	0/29	(0.0)	1/94	(1.1)
Platelet						
≤74,000/microL	0/65	(0.0)	0/29	(0.0)	0/94	(0.0)
Aspartate Aminotransferase						
≥2.6 x ULN	0/65	(0.0)	0/29	(0.0)	0/94	(0.0)
Alanine Aminotransferase						
≥2.6 x ULN	0/65	(0.0)	0/29	(0.0)	0/94	(0.0)
Gamma Glutamyl Transferase						
≥2.6 x ULN	1/65	(1.5)	1/29	(3.4)	2/94	(2.1)
Alkaline Phosphatase						
≥2.6 x ULN	3/65	(4.6)	1/29	(3.4)	4/94	(4.3)
Protein						
≥2.6 x ULN	0/65	(0.0)	0/29	(0.0)	0/94	(0.0)
Cholesterol						
≥2.6 x ULN	0/65	(0.0)	0/29	(0.0)	0/94	(0.0)
Bilirubin						
≥2.6 x ULN	0/65	(0.0)	0/29	(0.0)	0/94	(0.0)
Blood Urea Nitrogen						
≥2.6 x ULN	0/65	(0.0)	0/29	(0.0)	0/94	(0.0)
Creatinine						
≥2.6 x ULN	0/65	(0.0)	0/29	(0.0)	0/94	(0.0)
Albumin						
≥2.6 x ULN	0/65	(0.0)	0/29	(0.0)	0/94	(0.0)
Sodium						
≥2.6 x ULN	0/65	(0.0)	0/29	(0.0)	0/94	(0.0)
Potassium						
≥2.6 x ULN	0/65	(0.0)	0/29	(0.0)	0/94	(0.0)
Chloride						
≥2.6 x ULN	0/65	(0.0)	0/29	(0.0)	0/94	(0.0)

n = 事前に規定した基準に合致する投与後値を示した患者数。
m = 投与後値を有する患者数。
ULN = 正常値上限

Confidential

2.7.4.3.2　海外試験

1)　投与前正常値から評価時点での測定結果の変動

海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の安全性併合解析において、投与前及び評価時点の臨床検査値が評価された（投与前値はスクリーニング時に測定）。海外安全性併合解析における臨床検査値の測定結果の変動区分別、症例数（%）（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）を、血液一般検査については[表2.7.4: 51]、血液生化学検査については[表2.7.4: 52]、尿検査については[表2.7.4: 53]に示す。肝酵素（ALT、AST、ALP、総ビリルビン）に及ぼすデスロラタジンの影響については[2.7.4.2.1.5.3 項]に、血清クレアチニン及び BUN に及ぼすデスロラタジンの影響については[2.7.4.2.1.5.4 項]に示す。

大多数の患者では、すべての臨床検査値が投与前では正常値内にあり、評価時点でも正常値内にあった。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。

Confidential

表 2.7.4: 51　血液一般検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）
（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

Range Baseline†/Endpoint†	DL 2.5 mg	DL 5 mg	DL 7.5 mg	DL 10 mg	DL 20 mg	Placebo
Basophils						
Normal/Normal	171 (99.4)	5871 (90.0)	588 (90.7)	168 (98.8)	169 (100.0)	4811 (89.4)
Normal/Low	0 (0.0)	92 (1.4)	8 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	89 (1.7)
Normal/High	1 (0.6)	143 (2.2)	7 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	128 (2.4)
Eosinophils						
Normal/Normal	152 (88.4)	5658 (86.8)	553 (85.3)	150 (88.2)	156 (92.3)	4625 (86.0)
Normal/Low	0 (0.0)	29 (0.4)	3 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (0.3)
Normal/High	5 (2.9)	327 (5.0)	33 (5.1)	9 (5.3)	5 (3.0)	255 (4.7)
Erythrocyte Count						
Normal/Normal	157 (91.3)	5784 (88.3)	566 (87.3)	152 (89.4)	149 (88.2)	4769 (88.2)
Normal/Low	7 (4.1)	275 (4.2)	29 (4.5)	5 (2.9)	6 (3.6)	188 (3.5)
Normal/High	0 (0.0)	19 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (0.2)
Hematocrit						
Normal/Normal	167 (97.1)	5572 (85.4)	571 (88.1)	165 (97.1)	162(95.9)	4601 (85.4)
Normal/Low	2 (1.2)	350 (5.4)	31 (4.8)	2 (1.2)	1 (0.6)	274 (5.1)
Normal/High	1 (0.6)	41 (0.6)	1 (0.2)	2 (1.2)	0 (0.0)	39 (0.7)
Hemoglobin						
Normal/Normal	165 (95.9)	5505 (84.2)	513 (79.2)	165 (97.1)	158 (93.5)	4563 (84.5)
Normal/Low	5 (2.9)	287 (4.4)	37 (5.7)	1 (0.6)	3 (1.8)	236 (4.4)
Normal/High	0 (0.0)	25 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (0.2)
Leukocyte Count						
Normal/Normal	156 (90.7)	5837 (89.4)	562 (86.7)	152 (89.4)	150 (88.8)	4808 (89.1)
Normal/Low	5 (2.9)	160 (2.4)	17 (2.6)	9 (5.3)	6 (3.6)	131 (2.4)
Normal/High	3 (1.7)	140 (2.1)	3 (0.5)	0 (0.0)	4 (2.4)	111 (2.1)
Lymphocytes						
Normal/Normal	157 (91.3)	5849 (89.7)	610 (94.1)	155 (91.2)	152 (89.9)	4799 (89.2)
Normal/Low	3 (1.7)	181 (2.8)	9 (1.4)	1 (0.6)	1 (0.6)	164 (3.0)
Normal/High	5 (2.9)	81 (1.2)	8 (1.2)	6 (3.5)	2 (1.2)	59 (1.1)
Monocytes						
Normal/Normal	168 (97.7)	5516 (84.6)	588 (90.7)	156 (91.8)	163 (96.4)	4561 (84.8)
Normal/Low	0 (0.0)	265 (4.1)	23 (3.5)	2 (1.2)	1 (0.6)	209 (3.9)
Normal/High	3 (1.7)	123 (1.9)	6 (0.9)	4 (2.4)	2 (1.2)	100 (1.9)
Neutrophils						
Normal/Normal	159 (92.4)	5714 (91.5)	606 (93.5)	152 (89.4)	148 (87.6)	4686 (91.8)
Normal/Low	2 (1.2)	119 (1.9)	12 (1.9)	6 (3.5)	3 (1.8)	73 (1.4)
Normal/High	4 (2.3)	110 (1.8)	6 (0.9)	1 (0.6)	3 (1.8)	86 (1.7)
Platelet Count						
Normal/Normal	167 (97.1)	5770 (88.3)	617 (95.8)	166 (97.6)	165 (97.6)	4782 (88.6)
Normal/Low	0 (0.0)	28 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	23 (0.4)
Normal/High	2 (1.2)	188 (2.9)	8 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	163 (3.0)

† 投与前値は投与前最後に得られた値。評価時点の値は投与後最初に得られた値。
投与前値及び投与後値を有する患者を分母とし、発現率を算出した。投与前値又は投与後値が欠測の患者は本表に含めなかった。
DL: デスロラタジン

Confidential

表 2.7.4: 52　血液生化学検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）
（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

Range Baseline†/Endpoint†	DL 2.5 mg	DL 5 mg	DL 7.5 mg	DL 10 mg	DL 20 mg	Placebo
Albumin						
Normal/Normal	166 (96.5)	6626 (99.6)	654 (100.0)	167 (98.2)	167 (98.8)	5481 (99.5)
Normal/Low	0 (0.0)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)
Normal/High	2 (1.2)	10 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	9 (0.2)
Calcium						
Normal/Normal	172 (100.0)	6378 (95.8)	638 (97.6)	169 (99.4)	169 (100.0)	5240 (95.1)
Normal/Low	0 (0.0)	36 (0.5)	9 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	38 (0.7)
Normal/High	0 (0.0)	66 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	57 (1.0)
Chloride						
Normal/Normal	171 (99.4)	6263 (94.2)	631 (96.5)	170 (100.0)	167 (98.8)	5184 (94.1)
Normal/Low	0 (0.0)	39 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (0.5)
Normal/High	1 (0.6)	156 (2.3)	4 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	121 (2.2)
Cholesterol						
Normal/Normal	131 (76.2)	5633 (88.9)	546 (83.5)	136 (80.0)	138 (81.7)	4631 (89.1)
Normal/Low	10 (5.8)	100 (1.6)	26 (4.0)	8 (4.7)	6 (3.6)	101 (1.9)
Normal/High	3 (1.7)	89 (1.4)	5 (0.8)	2 (1.2)	4 (2.4)	68 (1.3)
Glucose						
Normal/Normal	132 (76.7)	5601 (84.4)	529 (81.0)	137 (80.6)	129 (76.3)	4649 (84.6)
Normal/Low	11 (6.4)	302 (4.5)	45 (6.9)	11 (6.5)	7 (4.1)	235 (4.3)
Normal/High	15 (8.7)	257 (3.9)	28 (4.3)	9 (5.3)	19 (11.2)	205 (3.7)
LDH						
Normal/Normal	170 (98.8)	6223 (93.6)	622 (95.1)	165 (97.1)	164 (97.0)	5177 (94.2)
Normal/Low	0 (0.0)	18 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (0.4)
Normal/High	0 (0.0)	121 (1.8)	9 (1.4)	3 (1.8)	2 (1.2)	81 (1.5)
Phosphorus						
Normal/Normal	168 (97.7)	5535 (83.2)	529 (81.0)	168 (98.8)	166 (98.2)	4584 (83.2)
Normal/Low	0 (0.0)	243 (3.7)	35 (5.4)	0 (0.0)	1 (0.6)	190 (3.5)
Normal/High	1 (0.6)	233 (3.5)	19 (2.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	177 (3.2)
Potassium						
Normal/Normal	169 (98.3)	6447 (97.1)	630 (96.3)	168 (98.8)	164 (97.0)	5299 (96.4)
Normal/Low	0 (0.0)	43 (0.6)	4 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	47 (0.9)
Normal/High	1 (0.6)	51 (0.8)	7 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.2)	50 (0.9)
Total Protein						
Normal/Normal	170 (98.8)	6620 (99.4)	648 (99.1)	168 (98.8)	168 (99.4)	5466 (99.2)
Normal/Low	1 (0.6)	9 (0.1)	4 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	9 (0.2)
Normal/High	0 (0.0)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)
Sodium						
Normal/Normal	169 (98.3)	6520 (98.0)	641 (98.0)	170 (100.0)	168 (99.4)	5381 (97.8)
Normal/Low	1 (0.6)	41 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	28 (0.5)
Normal/High	2 (1.2)	28 (0.4)	4 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	18 (0.3)

† 投与前値は投与前最後に得られた値。評価時点の値は投与後最初に得られた値。
投与前値及び投与後値を有する患者を分母とし、発現率を算出した。投与前値又は投与後値が欠測の患者は本表に含めなかった。
DL: デスロラタジン

Confidential

表 2.7.4: 53　尿検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）
（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

Range Baseline†/Endpoint†	DL 2.5 mg	DL 5 mg	DL 7.5 mg	DL 10 mg	DL 20 mg	Placebo
BACTERIA						
Normal/Normal		2249 (100)				1837 (100)
Normal/Low		0 (0.0)				0 (0.0)
Normal/High		0 (0.0)				0 (0.0)
BLOOD						
Normal/Normal	144 (83.7)	4072 (99.3)	141 (82.9)	142 (83.5)	142 (84.0)	3140 (99.1)
Normal/Low	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Normal/High	7 (4.1)	10 (0.2)	16 (9.4)	15 (8.8)	10 (5.9)	12 (0.4)
BLOOD/HEMOGLOBIN						
Normal/Normal		1176 (100)				1130 (99.9)
Normal/Low		0 (0.0)				0 (0.0)
Normal/High		0 (0.0)				1 (0.1)
CLARITY						
Normal/Normal		149 (100)				145 (100)
Normal/Low		0 (0.0)				0 (0.0)
Normal/High		0 (0.0)				0 (0.0)
EPITHELIAL CELLS						
Normal/Normal		2530 (84.1)	453 (95.0)			2147 (82.3)
Normal/Low		0 (0.0)	0 (0.0)			0 (0.0)
Normal/High		210 (7.0)	11 (2.3)			216 (8.3)
EPITHELIAL CELLS, SQUAMOUS						
Normal/Normal		100 (100)				94 (100)
Normal/Low		0 (0.0)				0 (0.0)
Normal/High		0 (0.0)				0 (0.0)
GLUCOSE						
Normal/Normal	170 (98.8)	6308 (99.8)	643 (98.8)	170 (100)	168 (99.4)	5187 (99.7)
Normal/Low	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Normal/High	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.6)	9 (0.2)
GRANULAR CASTS						
Normal/Normal		2716 (100)	477 (100)			2299 (99.7)
Normal/Low		0 (0.0)	0 (0.0)			0 (0.0)
Normal/High		0 (0.0)	0 (0.0)			1 (0.0)
HYALINE CASTS						
Normal/Normal		2704 (99.6)	476 (99.8)			2291 (99.4)
Normal/Low		0 (0.0)	0 (0.0)			0 (0.0)
Normal/High		9 (0.3)	0 (0.0)			10 (0.4)
KETONES						
Normal/Normal	170 (98.8)	5586 (100)	169 (99.4)	167 (98.2)	166 (98.2)	4507 (99.9)
Normal/Low	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Normal/High	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	3 (1.8)	1 (0.0)
MENSES						
Normal/Normal		1869 (100)				1648 (100)
Normal/Low		0 (0.0)				0 (0.0)
Normal/High		0 (0.0)				0 (0.0)
MICROSCOPIC						
Normal/Normal	131 (97.0)	125 (95.4)	117 (95.1)	126 (100)	125 (95.4)	125 (96.2)
Normal/Low	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Normal/High	2 (1.5)	3 (2.3)	4 (3.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)

Confidential

表 2.7.4: 53　尿検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）
（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析（続き）

Range Baseline†/Endpoint†	DL 2.5 mg	DL 5 mg	DL 7.5 mg	DL 10 mg	DL 20 mg	Placebo
MUCOUS						
Normal/Normal		2306 (100)				1900 (100)
Normal/Low		0 (0.0)				0 (0.0)
Normal/High		0 (0.0)				0 (0.0)
pH						
Normal/Normal	172 (100)	6596 (99.8)	650 (99.8)	170 (100)	169 (100)	5481 (99.6)
Normal/Low	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Normal/High	0 (0.0)	8 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.2)
PROTEIN						
Normal/Normal	170 (98.8)	5971 (97.2)	460 (70.7)	167 (98.2)	164 (97.0)	4873 (96.4)
Normal/Low	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Normal/High	2 (1.2)	66 (1.1)	84 (12.9)	3 (1.8)	1 (0.6)	88 (1.7)
RED BLOOD CELLS						
Normal/Normal		2412 (81.3)	432 (90.6)			2094 (81.4)
Normal/Low		0 (0.0)	0 (0.0)			0 (0.0)
Normal/High		233 (7.9)	16 (3.4)			209 (8.1)
SPECIFIC GRAVITY						
Normal/Normal	143 (83.1)	6275 (95.4)	582 (89.4)	143 (84.1)	141 (83.4)	5197 (94.9)
Normal/Low	15 (8.7)	15 (0.2)	8 (1.2)	6 (3.5)	11 (6.5)	13 (0.2)
Normal/High	0 (0.0)	136 (2.1)	19 (2.9)	4 (2.4)	1 (0.6)	103 (1.9)
WHITE BLOOD CELLS						
Normal/Normal		2689 (90.8)	458 (96.0)			2329 (90.9)
Normal/Low		0 (0.0)	0 (0.0)			0 (0.0)
Normal/High		120 (4.1)	7 (1.5)			125 (4.9)
YEAST						
Normal/Normal		2249 (100)				1837 (100)
Normal/Low		0 (0.0)				0 (0.0)
Normal/High		0 (0.0)				0 (0.0)

† 投与前値は投与前最後に得られた値。評価時点の値は投与後最初に得られた値。
投与前値及び投与後値を有する患者を分母とし、発現率を算出した。投与前値又は投与後値が欠測の患者は本表に含めなかった。
DL: デスロラタジン

2)　臨床的に意味のある臨床検査異常値

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臨床検査異常値発現例数を[表2.7.4: 54]に示す。

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%（67/6714例）（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%（64/5550例）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臨床検査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上昇は認められなかった。

C Confidential

表 2.7.4: 54　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発現例数（%）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

Criteria	DL 2.5 mg		DL 5 mg		DL 7.5 mg		DL 10 mg		DL 20 mg		Placebo	
	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)
Subjects with clinically significant laboratory values	2/172	(1.2)	67/6714	(1.0)	5/654	(0.8)	2/170	(1.2)	2/169	(1.2)	64/5550	(1.2)
Hemoglobin	0/172	(0.0)	15/6537	(0.2)	0/648	(0.0)	0/170	(0.0)	0/169	(0.0)	9/5403	(0.2)
Leukocytes	0/172	(0.0)	13/6531	(0.2)	3/648	(0.5)	0/170	(0.0)	1/169	(0.6)	19/5397	(0.4)
Platelet	0/172	(0.0)	3/6536	(<0.1)	0/644	(0.0)	0/170	(0.0)	0/169	(0.0)	2/5399	(<0.1)
AST	0/172	(0.0)	16/6647	(0.2)	1/654	(0.2)	1/170	(0.6)	0/169	(0.0)	11/5504	(0.2)
ALT	1/172	(0.6)	24/6653	(0.4)	0/654	(0.0)	1/170	(0.6)	1/169	(0.6)	24/5508	(0.4)
ALP	0/172	(0.0)	1/6657	(<0.1)	0/654	(0.0)	0/170	(0.0)	0/169	(0.0)	1/5506	(<0.1)
Total protein	0/172	(0.0)	0/6661	(0.0)	0/654	(0.0)	0/170	(0.0)	0/169	(0.0)	1/5511	(<0.1)
Cholesterol	0/172	(0.0)	0/6335	(0.0)	0/654	(0.0)	0/170	(0.0)	0/169	(0.0)	0/5197	(0.0)
Total Bilirubin	0/172	(0.0)	0/6654	(0.0)	0/654	(0.0)	0/170	(0.0)	0/169	(0.0)	3/5507	(0.1)
Glucose	1/172	(0.6)	2/6638	(<0.1)	0/653	(0.0)	0/170	(0.0)	0/169	(0.0)	1/5495	(<0.1)
LDH	0/172	(0.0)	3/6645	(<0.1)	1/654	(0.2)	0/170	(0.0)	0/169	(0.0)	2/5497	(<0.1)
BUN	0/172	(0.0)	0/6646	(0.0)	0/654	(0.0)	0/170	(0.0)	0/169	(0.0)	0/5503	(0.0)
Creatinine	0/172	(0.0)	2/6660	(<0.1)	0/654	(0.0)	0/170	(0.0)	0/169	(0.0)	2/5510	(<0.1)
Albumin	0/172	(0.0)	0/6655	(0.0)	0/654	(0.0)	0/170	(0.0)	0/169	(0.0)	1/5509	(<0.1)
Sodium	0/172	(0.0)	0/6650	(0.0)	0/654	(0.0)	0/170	(0.0)	0/169	(0.0)	0/5501	(0.0)
Potassium	0/172	(0.0)	0/6638	(0.0)	0/654	(0.0)	0/170	(0.0)	0/169	(0.0)	0/5496	(0.0)
Chloride	0/172	(0.0)	0/6652	(0.0)	0/654	(0.0)	0/170	(0.0)	0/169	(0.0)	0/5508	(0.0)
Calcium	0/172	(0.0)	0/6659	(0.0)	0/654	(0.0)	0/170	(0.0)	0/169	(0.0)	0/5512	(0.0)
Phosphorus	0/172	(0.0)	0/6654	(0.0)	0/653	(0.0)	0/170	(0.0)	0/169	(0.0)	0/5507	(0.0)

n = 事前に規定した基準に合致する投与後値を示した患者数。
m = 投与前値及び投与後値を有する患者数。
DL: デスロラタジン

Confidential

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

2.7.4.4.1　バイタルサイン

2.7.4.4.1.1　国内試験

国内第Ⅲ相試験（P200試験、P204試験、P201試験及びP202試験）では、デスロラタジンの投与前後のバイタルサインの評価は実施しなかった。

2.7.4.4.1.2　海外試験

海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の安全性併合解析では、バイタルサイン（拡張期血圧、収縮期血圧、心拍数）の評価において、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タイルでの患者分布について検討した。拡張期血圧、収縮期血圧、心拍数について、投与前及び投与後の平均値並びに投与前からの変化率を[表2.7.4: 55]に示す。拡張期血圧、収縮期血圧及び心拍数の投与前からの変化率の区分ごとの患者分布を、それぞれ、[表2.7.4: 56]、[表2.7.4: 57]、[表2.7.4: 58]に示す。

拡張期血圧、収縮期血圧及び心拍数のいずれの項目についても、デスロラタジンの投与による影響を示唆する臨床的に意味のある変動は認められなかった。投与前の血圧又は心拍数から30%超える変動がみられた患者の割合は投与群間で類似していた。

表 2.7.4: 55　バイタルサインの平均値及び投与前からの変化率
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

Evaluation	DL 2.5 mg (n=173)†		DL 5 mg (n=6674)†		DL 7.5 mg (n=661)†		DL 10 mg (n=170)†		DL 20 mg (n=171)†		Placebo (n=5517)†		DL Total (n=7849)†	
	Mean	Chg‡	Mean	Chg‡	Mean	Chg‡	Mean	Chg‡	Mean	Chg‡	Mean	Chg‡	Mean	Chg‡
Diastolic Blood Pressure (mmHg)														
Baseline	71.9	–	73.3	–	71.9	–	73.9	–	72.1	–	73.0	–	73.1	–
Endpoint	71.7	0.6	72.9	0.3	72.0	1.1	71.9	-1.8	72.7	1.9	72.6	0.3	72.8	0.4
Systolic Blood Pressure (mmHg)														
Baseline	113.8	–	116.0	–	115.4	–	115.8	–	114.5	–	116.1	–	115.9	–
Endpoint	114.4	0.9	115.7	0.3	114.7	0	114.0	-0.8	115.0	1.0	115.5	0	115.6	0.2
Heart Rate (bpm)														
Baseline	70.7	–	71.5	–	71.7	–	71.4	–	71.6	–	71.5	–	71.5	–
Endpoint	70.9	1.4	73.1	3.2	72.5	2.1	72.9	3.1	74.7	5.0	72.2	1.9	73.0	3.1

† バイタルサインの投与前値及び投与後値を有する患者数。DL 群全体では5例（DL 5 mg 群5例）及びプラセボ群では9例は血圧データがなかった。
‡ 投与前値からの平均変化率。
DL: デスロラタジン

C Confidential

表 2.7.4: 56　拡張期血圧（mmHg）の測定結果の変動区分別、症例数（%）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

Treatment Day	% Change From Baseline	Number (%) of Subjects[†]					
		DL 2.5 mg	DL 5 mg	DL 7.5 mg	DL 10 mg	DL 20 mg	Placebo
Day 4	<-10	30 (17.8)	231 (19.8)	109 (17.0)	28 (16.8)	28 (17.0)	217 (18.8)
	-10 to <0	76 (45.0)	458 (39.3)	245 (38.2)	72 (43.1)	60 (36.4)	463 (40.1)
	0 to <10	30 (17.8)	260 (22.3)	152 (23.7)	29 (17.4)	45 (27.3)	246 (21.3)
	10 to <20	20 (11.8)	156 (13.4)	98 (15.3)	26 (15.6)	21 (12.7)	150 (13.0)
	20 to <30	9 (5.3)	27 (2.3)	20 (3.1)	10 (6.0)	6 (3.6)	48 (4.2)
	≥30	4 (2.4)	34 (2.9)	17 (2.7)	2 (1.2)	5 (3.0)	30 (2.6)
Day 8	<-10	29 (17.4)	725 (18.3)	126 (19.5)	36 (21.6)	33 (20.0)	656 (18.6)
	-10 to <0	76 (45.5)	1549 (39.0)	250 (38.7)	67 (40.1)	52 (31.5)	1402 (39.7)
	0 to <10	26 (15.6)	942 (23.7)	127 (19.7)	30 (18.0)	36 (21.8)	834 (23.6)
	10 to <20	25 (15.0)	525 (13.2)	97 (15.0)	27 (16.2)	31 (18.8)	473 (13.4)
	20 to <30	7 (4.2)	162 (4.1)	24 (3.7)	5 (3.0)	8 (4.8)	110 (3.1)
	≥30	4 (2.4)	66 (1.7)	22 (3.4)	2 (1.2)	5 (3.0)	55 (1.6)
Day 15	<-10	39 (22.8)	776 (19.4)	130 (20.1)	43 (25.6)	33 (19.5)	671 (19.0)
	-10 to <0	62 (36.3)	1518 (38.0)	238 (36.8)	67 (39.9)	56 (33.1)	1353 (38.2)
	0 to <10	26 (15.2)	899 (22.5)	133 (20.6)	32 (19.0)	28 (16.6)	790 (22.3)
	10 to <20	31 (18.1)	572 (14.3)	96 (14.9)	15 (8.9)	30 (17.8)	513 (14.5)
	20 to <30	9 (5.3)	154 (3.9)	25 (3.9)	9 (5.4)	12 (7.1)	146 (4.1)
	≥30	4 (2.3)	77 (1.9)	24 (3.7)	2 (1.2)	10 (5.9)	66 (1.9)
Day 29	<-10	−	399 (18.2)	38 (24.1)	−	−	384 (18.0)
	-10 to <0	−	869 (39.6)	45 (28.5)	−	−	821 (38.5)
	0 to <10	−	485 (22.1)	35 (22.2)	−	−	488 (22.9)
	10 to <20	−	303 (13.8)	29 (18.4)	−	−	317 (14.9)
	20 to <30	−	90 (4.1)	8 (5.1)	−	−	80 (3.7)
	≥30	−	48 (2.2)	3 (1.9)	−	−	44 (2.1)
Day 43	<-10	−	110 (18.3)	−	−	−	103 (17.5)
	-10 to <0	−	212 (35.3)	−	−	−	227 (38.6)
	0 to <10	−	138 (23.0)	−	−	−	131 (22.3)
	10 to <20	−	110 (18.3)	−	−	−	92 (15.6)
	20 to <30	−	23 (3.8)	−	−	−	21 (3.6)
	≥30	−	8 (1.3)	−	−	−	14 (2.4)

[†] バイタルサインの投与前値及び投与後値を有する患者数。投与前値及び投与後値を有する患者を分母とし、発現率を算出した。投与前値又は投与後値が欠測の患者は本表に含めなかった。
DL: デスロラタジン

Confidential

表 2.7.4: 57　収縮期血圧（mmHg）の測定結果の変動区分別、症例数（%）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

Treatment Day	% Change From Baseline	Number (%) of Subjects[†]					
		DL 2.5 mg	DL 5 mg	DL 7.5 mg	DL 10 mg	DL 20 mg	Placebo
Day 4	<-10	14 (8.3)	145 (12.4)	57 (8.9)	18 (10.8)	22 (13.3)	131 (11.4)
	-10 to <0	77 (45.6)	551 (47.3)	298 (46.5)	76 (45.5)	73 (44.2)	571 (49.5)
	0 to <10	58 (34.3)	331 (28.4)	179 (27.9)	53 (31.7)	45 (27.3)	314 (27.2)
	10 to <20	16 (9.5)	109 (9.3)	76 (11.9)	16 (9.6)	18 (10.9)	110 (9.5)
	20 to <30	4 (2.4)	25 (2.1)	26 (4.1)	1 (0.6)	7 (4.2)	19 (1.6)
	≥30	0 (0.0)	5 (0.4)	5 (0.8)	3 (1.8)	0 (0.0)	9 (0.8)
Day 8	<-10	17 (10.2)	473 (11.9)	82 (12.7)	24 (14.4)	19 (11.5)	430 (12.2)
	-10 to <0	70 (41.9)	1823 (45.9)	274 (42.4)	68 (40.7)	73 (44.2)	1583 (44.8)
	0 to <10	62 (37.1)	1247 (31.4)	191 (29.6)	48 (28.7)	47 (28.5)	1094 (31.0)
	10 to <20	10 (6.0)	336 (8.5)	75 (11.6)	26 (15.6)	19 (11.5)	322 (9.1)
	20 to <30	7 (4.2)	69 (1.7)	22 (3.4)	1 (0.6)	5 (3.0)	85 (2.4)
	≥30	1 (0.6)	21 (0.5)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (1.2)	16 (0.5)
Day 15	<-10	25 (14.6)	509 (12.7)	96 (14.9)	30 (17.9)	25 (14.8)	435 (12.3)
	-10 to <0	67 (39.2)	1782 (44.6)	268 (41.5)	66 (39.3)	64 (37.9)	1568 (44.3)
	0 to <10	52 (30.4)	1186 (29.7)	190 (29.4)	48 (28.6)	54 (32.0)	1027 (29.0)
	10 to <20	20 (11.7)	424 (10.6)	77 (11.9)	14 (8.3)	18 (10.7)	399 (11.3)
	20 to <30	5 (2.9)	75 (1.9)	11 (1.7)	8 (4.8)	6 (3.6)	86 (2.4)
	≥30	2 (1.2)	20 (0.5)	4 (0.6)	2 (1.2)	2 (1.2)	24 (0.7)
Day 29	<-10	−	289 (13.2)	21 (13.3)	−	−	271 (12.7)
	-10 to <0	−	946 (43.1)	50 (31.6)	−	−	954 (44.7)
	0 to <10	−	675 (30.8)	58 (36.7)	−	−	619 (29.0)
	10 to <20	−	220 (10.0)	23 (14.6)	−	−	223 (10.4)
	20 to <30	−	56 (2.6)	5 (3.2)	−	−	48 (2.2)
	≥30	−	8 (0.4)	1 (0.6)	−	−	19 (0.9)
Day 43	<-10	−	67 (11.1)	−	−	−	65 (11.1)
	-10 to <0	−	258 (42.9)	−	−	−	238 (40.5)
	0 to <10	−	190 (31.6)	−	−	−	201 (34.2)
	10 to <20	−	69 (11.5)	−	−	−	64 (10.9)
	20 to <30	−	14 (2.3)	−	−	−	13 (2.2)
	≥30	−	3 (0.5)	−	−	−	7 (1.2)

[†] バイタルサインの投与前値及び投与後値を有する患者数。投与前値及び投与後値を有する患者を分母とし、発現率を算出した。投与前値又は投与後値が欠測の患者は本表に含めなかった。
DL: デスロラタジン

Confidential

表 2.7.4: 58　心拍数（bpm）の測定結果の変動区分別、症例数（%）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

Treatment Day	% Change From Baseline	Number (%) of Subjects[†]					
		DL 2.5 mg	DL 5 mg	DL 7.5 mg	DL 10 mg	DL 20 mg	Placebo
Day 4	<-10	30 (17.8)	165 (14.2)	107 (16.7)	26 (15.6)	20 (12.1)	186 (16.1)
	-10 to <0	53 (31.4)	451 (38.7)	213 (33.2)	65 (38.9)	62 (37.6)	409 (35.5)
	0 to <10	47 (27.8)	276 (23.7)	142 (22.2)	35 (21.0)	42 (25.5)	272 (23.6)
	10 to <20	27 (16.0)	178 (15.3)	98 (15.3)	28 (16.8)	23 (13.9)	186 (16.1)
	20 to <30	7 (4.1)	57 (4.9)	53 (8.3)	8 (4.8)	6 (3.6)	65 (5.6)
	≥30	5 (3.0)	39 (3.3)	28 (4.4)	5 (3.0)	12 (7.3)	35 (3.0)
Day 8	<-10	41 (24.6)	675 (17.0)	103 (15.9)	26 (15.6)	29 (17.6)	630 (17.8)
	-10 to <0	50 (29.9)	1429 (36.0)	229 (35.4)	58 (34.7)	60 (36.4)	1291 (36.6)
	0 to <10	35 (21.0)	932 (23.5)	151 (23.4)	37 (22.2)	32 (19.4)	820 (23.2)
	10 to <20	26 (15.6)	601 (15.1)	100 (15.5)	26 (15.6)	24 (14.5)	511 (14.5)
	20 to <30	5 (3.0)	212 (5.3)	40 (6.2)	11 (6.6)	13 (7.9)	171 (4.8)
	≥30	10 (6.0)	118 (3.0)	23 (3.6)	9 (5.4)	7 (4.2)	107 (3.0)
Day 15	<-10	41 (24.0)	757 (19.0)	137 (21.2)	36 (21.4)	32 (18.9)	756 (21.3)
	-10 to <0	58 (33.9)	1367 (34.2)	196 (30.3)	56 (33.3)	48 (28.4)	1294 (36.5)
	0 to <10	32 (18.7)	873 (21.9)	149 (23.1)	36 (21.4)	37 (21.9)	741 (20.9)
	10 to <20	25 (14.6)	653 (16.4)	105 (16.3)	24 (14.3)	29 (17.2)	470 (13.3)
	20 to <30	9 (5.3)	220 (5.5)	34 (5.3)	12 (7.1)	9 (5.3)	178 (5.0)
	≥30	6 (3.5)	122 (3.1)	25 (3.9)	4 (2.4)	14 (8.3)	102 (2.9)
Day 29	<-10	–	429 (19.5)	34 (21.5)	–	–	475 (22.2)
	-10 to <0	–	787 (35.9)	45 (28.5)	–	–	760 (35.5)
	0 to <10	–	468 (21.3)	35 (22.2)	–	–	458 (21.4)
	10 to <20	–	310 (14.1)	24 (15.2)	–	–	291 (13.6)
	20 to <30	–	123 (5.6)	15 (9.5)	–	–	105 (4.9)
	≥30	–	78 (3.6)	5 (3.2)	–	–	53 (2.5)
Day 43	<-10	–	113 (18.7)	–	–	–	132 (22.4)
	-10 to <0	–	219 (36.3)	–	–	–	220 (37.4)
	0 to <10	–	118 (19.6)	–	–	–	116 (19.7)
	10 to <20	–	102 (16.9)	–	–	–	80 (13.6)
	20 to <30	–	33 (5.5)	–	–	–	28 (4.8)
	≥30	–	18 (3.0)	–	–	–	13 (2.2)

[†] バイタルサインの投与前値及び投与後値を有する患者数。投与前値及び投与後値を有する患者を分母とし、発現率を算出した。投与前値又は投与後値が欠測の患者は本表に含めなかった。
DL: デスロラタジン

Confidential

2.7.4.4.2　高用量投与（高曝露）の安全性

デスロラタジンの poor metabolizer の存在が明らかになっていることから[2.7.4.5.1.6 項]、デスロラタジンの曝露が高くなった場合の安全性について非日本人対象の臨床試験成績から検討した。[表2.7.4: 59]に示した6つの臨床試験には合計1,491例が参加したが、このうち、第Ⅱ相試験（C98-001試験）及び第Ⅳ相試験（P04849試験）では、それぞれ172例及び104例の非日本人患者がデスロラタジン20 mg（臨床推奨用量である5 mg の4倍）の反復投与を受け、臨床薬理試験では、30例の非日本人被験者が20 mg の単回投与（I97-248及び C98-214試験）、別の10例はデスロラタジン20 mg 反復投与を受け（C98-013試験）、さらに別の24例はデスロラタジン45 mg（臨床推奨用量である5 mg の9倍）の反復投与（C98-357試験）を受けた。なお、患者を対象とした臨床試験ではデスロラタジンの血漿中濃度は測定・評価していないが、健康被験者を対象とした臨床薬理試験で検討した5～45 mg/day の用量範囲では、デスロラタジンの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$）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]。

C98-001試験で認められた傾眠（somnolence）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被験者／患者で認められたものと同様であった。デスロラタジン20 mg は安全で忍容性は良好であった。血圧、脈拍、体温及び心電図の評価からは、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。

表 2.7.4: 59　高用量のデスロラタジンを用いた臨床試験

相	試験番号	評価項目	試験デザイン／用量／投与期間	性別／人数	年齢（歳）	人種／人数
I	I97-248	安全性、薬物動態	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量漸増単回投与(DL 2.5, 5, 10, 20 mg、プラセボ、単回)	男48	18-45	白人48
I	C98-214	薬物動態（用量比例性）	無作為化、非盲検、クロスオーバー単回投与(DL 5, 7.5, 10, 20 mg、単回)	男20	19-45	白人3、黒人17
I	C98-013	安全性、薬物動態	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量漸増反復投与(DL 5, 7.5, 10, 20 mg、プラセボ、単回及び14日間)	男49	24-45	白人13、黒人35、その他1
I	C98-357	薬力学（心電図）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー反復投与(DL 45 mg、プラセボ、各投与期間10日間)	男12、女12	20-48	白人10、黒人14
Ⅱ	C98-001	有効性、安全性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量設定(DL 2.5, 5, 7.5, 10, 20 mg、プラセボ、14日間)	男423、女613	12-75	白人809、黒人128、アジア系25、ヒスパニック系52、その他22
Ⅳ	P04849	有効性、安全性	無作為化、二重盲検、並行群間比較(DL 5, 10, 20 mg、28日間)	男105、女209	18-74	白人280、黒人2、アジア系4、その他28

1)　I97-248試験（無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量漸増単回投与試験）

非日本人健康成人被験者を対象としてデスロラタジン2.5～20 mg 及びプラセボを単回投与した際の安全性及び PK プロファイルを評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、

C Confidential

並行群間、用量漸増単回投与試験（I97-248試験）を実施した。

デスロラタジン投与後に認められた有害事象を[表2.7.4: 60]に示す。有害事象の発現率に用量関連性は認められず、特定の有害事象が2例以上に認められることはなかった。いずれの投与群でも認められた有害事象は治験薬との因果関係が否定された軽度の事象で、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4: 60　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（I97-248 試験）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Number (%) of Subjects				
		DL 2.5 mg (N=10)	DL 5 mg (N=10)	DL 10 mg (N=10)	DL 20 mg (N=10)	Placebo (N=8)
Any AEs	有害事象あり	**0 (0.0)**	**2 (20.0)**	**1 (10.0)**	**2 (20.0)**	**0 (0.0)**
Resistance Mechanism Disorders	抵抗機構障害					
Infection Viral	ウイルス感染	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Respiratory System Disorders	呼吸器系障害					
Rhinitis	鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Pharyngitis	咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Skin and Appendages Disorders	皮膚・皮膚付属器障害					
Skin Disorder	皮膚障害	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

2)　C98-214試験（無作為化、非盲検、クロスオーバー単回投与試験）

非日本人健康成人被験者を対象としてデスロラタジン5～20 mg を単回投与した際の PK プロファイル、用量比例性を評価する無作為化、非盲検、クロスオーバー単回投与試験（C98-214試験）を実施した。

デスロラタジン投与後に認められた有害事象を[表2.7.4: 61]に示す。有害事象の全般的発現率並びに特定の有害事象及び副作用の発現率に用量関連性は認められなかった。最も多く認められた有害事象は頭痛（headache）であり、いずれも治験薬との因果関係ありと判定された事象であった。デスロラタジン5 mg 群の1例で認められた頭痛（headache）は中等度の事象であったが、それ以外はいずれも軽度の事象で、いずれの投与群でも重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4: 61　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（C98-214 試験）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Number (%) of Subjects			
		DL 5 mg (N=20)	DL 7.5 mg (N=20)	DL 10 mg (N=20)	DL 20 mg (N=20)
Any AEs	有害事象あり	**7 (35.0)**	**6 (30.0)**	**3 (15.0)**	**4 (20.0)**
Body as a Whole General Disorders	一般的全身障害				
Pain	疼痛	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache	頭痛	5 (25.0)	4 (20.0)	3 (15.0)	3 (15.0)
Gastro-Intestinal System Disorders	消化管障害				
Dyspepsia	消化不良	2 (10.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
Toothache	歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
Musculoskeletal System Disorders	筋・骨格系障害				
Arthralgia	関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)

DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

C Confidential

3)　C98-013試験（無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量漸増反復投与試験）

非日本人健康成人被験者を対象としてデスロラタジン5～20 mg を単回及び1日1回14日間反復投与した際のデスロラタジンの PK プロファイル及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量漸増反復投与試験（C98-013試験）を実施した。

デスロラタジン投与後に認められた有害事象を[表2.7.4: 62]に示す。有害事象の全般的発現率並びに特定の有害事象及び副作用の発現率に用量関連性は認められなかった。最も多く認められた有害事象は頭痛（headache）であり、いずれも治験薬との因果関係ありと判定された事象であった。頭痛（headache）を除き、特定の副作用は2例以上に認められなかった。いずれの投与群でも、認められた有害事象は軽度又は中等度の事象で、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4: 62　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（C98-013 試験）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Number (%) of Subjects				
		DL 5 mg (N=10)	DL 7.5 mg (N=10)	DL 10 mg (N=11)	DL 20 mg (N=10)	Placebo (N=8)
Any AEs	有害事象あり	**7 (70.0)**	**6 (60.0)**	**3 (27.3)**	**3 (30.0)**	**7 (87.5)**
Body as a Whole - General Disorders	一般的全身障害					
Back Pain	背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
Headache	頭痛	7 (70.0)	4 (40.0)	1 (9.1)	2 (20.0)	7 (87.5)
Gastrointestinal System Disorders	消化管障害					
Constipation	便秘	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dyspepsia	消化不良	3 (30.0)	2 (20.0)	1 (9.1)	2 (20.0)	0 (0.0)
Nausea	悪心	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vomiting	嘔吐	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory System Disorders	呼吸器系障害					
Coughing	咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasal Congestion	鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

4)　C98-357試験（無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー反復投与試験）

非日本人の健康な男性及び女性被験者24例の心機能に及ぼすデスロラタジン45 mg（臨床推奨用量である5 mg の9倍）の1日1回10日間投与の影響を測定するために無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー反復投与試験（C98-357試験）を実施した。

高用量のデスロラタジン投与後に認められた有害事象を[表2.7.4: 63]に示す。本試験で確認された高用量のデスロラタジン投与時の心電図の評価は[2.7.4.2.1.5.2 項]に示す。

有害事象は、デスロラタジン45 mg 投与期に14/24例（58.3%）、プラセボ投与期に12/24例（50.0%）で認められた。最も多く認められた有害事象は、頭痛（headache）［デスロラタジン投与期：13/24例（54.2%）、プラセボ投与期：11/24例（45.8%）］であり、いずれも治験薬との因果関係ありと判定された事象であった。プラセボ投与期に1例で重度の頭痛（headache）が認められた以外は、有害事象は軽度又は中等度の事象であった。また、デスロラタジン投与期には、頭痛（headache）以外に副作用は認められなかった。本試験で

C Confidential

は、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4: 63　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与期で発現率 0%超）（C98-357 試験）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Number (%) of Subjects	
		DL 45 mg (n=24)	Placebo (n=24)
Any AEs	有害事象あり	**14 (58.3)**	**12 (50.0)**
Body as a Whole General Disorders	一般的全身障害	**13 (54.2)**	**11 (45.8)**
Headache	頭痛	13 (54.2%)	11 (45.8)
Gastro-Intestinal System Disorders	消化管障害	**0 (0.0)**	**1 (4.2)**
Dyspepsia	消化不良	0 (0.0)	1 (4.2)
Musculoskeletal System Disorders	筋・骨格系障害	**0 (0.0)**	**1 (4.2)**
Myalgia	筋肉痛	0 (0.0)	1 (4.2)
Resistance Mechanism Disorders	抵抗機構障害	**2 (8.3)**	**1 (4.2)**
Infection Viral	ウイルス感染	2 (8.3)	1 (4.2)
Respiratory System Disorders	呼吸器系障害	**3 (12.5)**	**0 (0.0)**
Coughing	咳嗽	1 (4.2)	0 (0.0)
Pharyngitis	咽頭炎	3 (12.5)	0 (0.0)

DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

5)　C98-001試験（無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量設定試験）

12歳以上の非日本人季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としてデスロラタジン2.5～20 mg を1日1回14日間反復投与した際の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験（C98-001試験）を実施した。

有害事象及び副作用の全般的な発現率は、プラセボ群と比較してデスロラタジン投与の各群で若干高かったが､用量依存的な発現率の上昇は認められなかった｡重度の有害事象、重度の副作用、投与中止に至った有害事象並びに投与中止に至った副作用の全般的な発現率についても用量依存的な発現率の上昇は認められなかった[表2.7.4: 64]。

表 2.7.4: 64　有害事象の要約（C98-001 試験）

	Number (%) of Subjects					
	DL 2.5 mg (n=173)	DL 5 mg (n=172)	DL 7.5 mg (n=173)	DL 10 mg (n=172)	DL 20 mg (n=172)	Placebo (n=174)
有害事象	75 (43.4)	69 (40.1)	66 (38.2)	76 (44.2)	81 (47.1)	64 (36.8)
副作用	34 (19.7)	33 (19.2)	26 (15.0)	32 (18.6)	38 (22.1)	24 (13.8)
重度の有害事象	18 (10.4)	18 (10.5)	14 (8.1)	12 (7.0)	12 (7.0)	15 (8.6)
重度の副作用	8 (4.6)	10 (5.8)	8 (4.6)	6 (3.5)	7 (4.1)	6 (3.4)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	3 (1.7)	5 (2.9)	1 (0.6)	5 (2.9)	2 (1.2)	3 (1.7)
投与中止に至った副作用	1 (0.6)	2 (1.2)	0 (0.0)	3 (1.7)	1 (0.6)	2 (1.1)
投与中止に至った重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

DL: デスロラタジン

高用量のデスロラタジン投与後に認められた有害事象を[表2.7.4: 65]に示す。

Confidential

最も多く認められた有害事象は頭痛（headache）であり、いずれの投与群でもその発現率は類似していた［デスロラタジン2.5 mg 群：20.8%（36/173例）、5 mg 群：16.3%（28/172例）、7.5 mg 群：17.9%（31/173例）、10 mg 群：17.4%（30/172例）、20 mg 群：20.9%（36/172例）、プラセボ群：14.4%（25/174例）］。頭痛（headache）に続いて多く認められた有害事象は、傾眠（somnolence）［デスロラタジン2.5 mg 群：3.5%（6/173例）、5 mg 群：2.9%（5/172例）、7.5 mg 群：4.0%（7/173例）、10 mg 群：5.2%（9/172例）、20 mg 群：7.6%（13/172例）、プラセボ群：2.3%（4/174例）］及び疲労（fatigue）［デスロラタジン2.5 mg 群：2.3%（4/173例）、5 mg 群：2.9%（5/172例）、7.5 mg 群：3.5%（6/173例）、10 mg 群：4.1%（7/172例）、20 mg 群：5.2%（9/172例）、プラセボ群：0.6%（1/174例）］であり、傾眠（somnolence）の発現率はデスロラタジン20 mg 群で他の投与群より若干高かったが、それ以外の有害事象の発現率には明らかな用量関連性は認められなかった。

最も多く認められた副作用は頭痛（headache）［デスロラタジン2.5 mg 群：8.7%（15/173例）、5 mg 群：6.4%（11/172例）、7.5 mg 群：6.9%（12/173例）、10 mg 群：7.0%（12/172例）、20 mg 群：7.6%（13/172例）、プラセボ群：4.6%（8/174例）］であり、続いて、傾眠（somnolence）［デスロラタジン2.5 mg 群：3.5%（6/173例）、5 mg 群：2.3%（4/172例）、7.5 mg 群：4.0%（7/173例）、10 mg 群：3.5%（6/172例）、20 mg 群：6.4%（11/172例）、プラセボ群：2.3%（4/174例）］、疲労（fatigue）［デスロラタジン2.5 mg 群：2.3%（4/173例）、5 mg 群：2.3%（4/172例）、7.5 mg 群：2.9%（5/173例）、10 mg 群：4.1%（7/172例）、20 mg 群：4.1%（7/172例）、プラセボ群：0.6%（1/174例）］が多く認められた。傾眠（somnolence）の発現率はデスロラタジン20 mg 群で他の投与群より若干高かったが、それ以外の副作用の発現率には明らかな用量関連性は認められなかった。

C98-001試験で認められた有害事象は大部分が軽度又は中等度の事象であり、最も多く認められた重度の有害事象は頭痛（headache）であったが、デスロラタジン群（3～6%）の発現率はプラセボ群（5%）と類似していた。傾眠（somnolence）についての重度の有害事象の発現率はデスロラタジン2.5 mg 群：0%（0/173例）、5 mg 群：0%（0/172例）、7.5 mg 群：0.6%（1/173例）、10 mg 群：0.6%（1/172例）、20 mg 群：1.7%（3/172例）、プラセボ群：1.1%（2/174例）であり、重度の副作用と判定された傾眠（somnolence）の発現率も同様であった。投与中止に至った傾眠（somnolence）はデスロラタジン2.5 mg 群：0%（0/173例）、5 mg 群：0%（0/172例）、7.5 mg 群：0%（0/173例）、10 mg 群：1.2%（2/172例）、20 mg 群：0.6%（1/172例）、プラセボ群：0.6%（1/174例）であり、用量関連性は認められなかった。投与中止に至った頭痛（headache）は、プラセボ群に1例認められたのみで、いずれのデスロラタジン群にも認められなかった。

Confidential

表 2.7.4: 65　有害事象発現例数（%）
（いずれかの投与群で発現率 1%以上）（C98-001 試験）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Number (%) of Subjects					
		DL 2.5 mg (n=173)	DL 5 mg (n=172)	DL 7.5 mg (n=173)	DL 10 mg (n=172)	DL 20 mg (n=172)	Placebo (n=174)
Any AE[†]	有害事象あり	**75 (43.4)**	**69 (40.1)**	**66 (38.2)**	**76 (44.2)**	**81 (47.1)**	**64 (36.8)**
Autonomic Nervous System Disorders	自律神経系障害	**7 (4.0)**	**5 (2.9)**	**1 (0.6)**	**4 (2.3)**	**7 (4.1)**	**4 (2.3)**
Mouth Dry	口内乾燥	7 (4.0)	5 (2.9)	1 (0.6)	4 (2.3)	7 (4.1)	3 (1.7)
Body As a Whole - General Disorders	一般的全身障害	**48 (27.7)**	**40 (23.3)**	**41 (23.7)**	**50 (29.1)**	**48 (27.9)**	**35 (20.1)**
Back Pain	背部痛	7 (4.0)	3 (1.7)	5 (2.9)	5 (2.9)	5 (2.9)	5 (2.9)
Fatigue	疲労	4 (2.3)	5 (2.9)	6 (3.5)	7 (4.1)	9 (5.2)	1 (0.6)
Fever	発熱	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)	3 (1.7)	0 (0.0)
Headache	頭痛	36 (20.8)	28 (16.3)	31 (17.9)	30 (17.4)	36 (20.9)	25 (14.4)
Influenza-Like Symptoms	インフルエンザ様症候群	3 (1.7)	1 (0.6)	4 (2.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)
Pain	疼痛	3 (1.7)	2 (1.2)	2 (1.2)	9 (5.2)	1 (0.6)	2 (1.1)
Cardiovascular Disorders, General	心・血管障害（一般）	**0 (0.0)**	**2 (1.2)**	**1 (0.6)**	**2 (1.2)**	**1 (0.6)**	**1 (0.6)**
Central and Peripheral Nervous System Disorders	中枢・末梢神経系障害	**1 (0.6)**	**3 (1.7)**	**1 (0.6)**	**2 (1.2)**	**5 (2.9)**	**3 (1.7)**
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.7)	3 (1.7)
Gastro-Intestinal System Disorders	消化管障害	**13 (7.5)**	**5 (2.9)**	**8 (4.6)**	**10 (5.8)**	**16 (9.3)**	**12 (6.9)**
Abdominal Pain	腹痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	4 (2.3)	2 (1.1)
Constipation	便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (1.7)	0 (0.0)
Diarrhea	下痢	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (1.2)	4 (2.3)	4 (2.3)
Dyspepsia	消化不良	3 (1.7)	0 (0.0)	4 (2.3)	3 (1.7)	3 (1.7)	2 (1.1)
Nausea	悪心	3 (1.7)	4 (2.3)	2 (1.2)	2 (1.2)	2 (1.2)	3 (1.7)
Vomiting	嘔吐	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	1 (0.6)
Hearing and Vestibular Disorders	聴覚・前庭障害	**5 (2.9)**	**1 (0.6)**	**2 (1.2)**	**3 (1.7)**	**4 (2.3)**	**2 (1.1)**
Earache	耳痛	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.7)	2 (1.1)
Metabolic and Nutritional Disorders	代謝・栄養障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (1.2)**	**1 (0.6)**	**2 (1.2)**	**0 (0.0)**
Musculo-Skeletal System Disorders	筋・骨格系障害	**9 (5.2)**	**4 (2.3)**	**3 (1.7)**	**10 (5.8)**	**6 (3.5)**	**2 (1.1)**
Arthralgia	関節痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	4 (2.3)	3 (1.7)	1 (0.6)
Myalgia	筋肉痛	6 (3.5)	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (1.7)	3 (1.7)	0 (0.0)
Psychiatric Disorders	精神障害	**8 (4.6)**	**12 (7.0)**	**11 (6.4)**	**14 (8.1)**	**15 (8.7)**	**8 (4.6)**
Appetite Increased	食欲亢進	0 (0.0)	4 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Insomnia	不眠症	1 (0.6)	3 (1.7)	1 (0.6)	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.1)
Irritability	易刺激性	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.2)	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)
Somnolence	傾眠	6 (3.5)	5 (2.9)	7 (4.0)	9 (5.2)	13 (7.6)	4 (2.3)
Reproductive Disorders, Female[‡]	女性生殖（器）障害[‡]	**7 (4.0)**	**3 (1.7)**	**4 (2.3)**	**3 (1.7)**	**1 (0.6)**	**4 (2.3)**
Dysmenorrhea	月経困難症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.1)
Menstrual Disorder	月経障害	5 (2.9)	3 (1.7)	4 (2.3)	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (1.7)
Pregnancy Unintended	予定外妊娠	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Resistance Mechanism Disorders	抵抗機構障害	**2 (1.2)**	**3 (1.7)**	**2 (1.2)**	**1 (0.6)**	**7 (4.1)**	**3 (1.7)**
Infection Viral	ウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	1 (0.6)
Respiratory System Disorders	呼吸器系障害	**20 (11.6)**	**14 (8.1)**	**12 (6.9)**	**17 (9.9)**	**15 (8.7)**	**18 (10.3)**
Coughing	咳嗽	6 (3.5)	2 (1.2)	3 (1.7)	4 (2.3)	3 (1.7)	2 (1.1)
Epistaxis	鼻出血	2 (1.2)	2 (1.2)	0 (0.0)	5 (2.9)	3 (1.7)	5 (2.9)
Nasal Disorder NOS	鼻部障害 NOS	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.4: 65　有害事象発現例数（%）
（いずれかの投与群で発現率 1%以上）（C98-001 試験）（続き）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Number (%) of Subjects					
		DL 2.5 mg (n=173)	DL 5 mg (n=172)	DL 7.5 mg (n=173)	DL 10 mg (n=172)	DL 20 mg (n=172)	Placebo (n=174)
Pharyngitis	咽頭炎	6 (3.5)	6 (3.5)	5 (2.9)	2 (1.2)	6 (3.5)	3 (1.7)
Rhinitis	鼻炎	2 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (1.7)	1 (0.6)	4 (2.3)
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
Skin and Appendages Disorders	皮膚・皮膚付属器障害	**1 (0.6)**	**1 (0.6)**	**3 (1.7)**	**1 (0.6)**	**3 (1.7)**	**0 (0.0)**
Urinary System Disorders	泌尿器系障害	**5 (2.9)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**	**2 (1.2)**	**1 (0.6)**	**1 (0.6)**
Vascular (Extracardiac) Disorders	血管（心臓外）障害	**3 (1.7)**	**1 (0.6)**	**2 (1.2)**	**1 (0.6)**	**1 (0.6)**	**2 (1.1)**
Migraine	片頭痛	3 (1.7)	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)
Vision Disorders	視覚障害	**2 (1.2)**	**4 (2.3)**	**1 (0.6)**	**1 (0.6)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**

† 治験薬との因果関係にかかわらない。
‡ 性別関連の患者数を分母とし、性別関連の事象発現率を算出した。
DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

6)　P04849試験（無作為化、二重盲検、並行群間比較試験）

18歳以上の非日本人慢性蕁麻疹患者を対象としてデスロラタジン5～20 mg を1日1回28日間反復投与した際の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、並行群間比較試験（P04849試験）を実施した。

有害事象、副作用、重度の有害事象、重度の副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用、投与中止に至った有害事象並びに投与中止に至った副作用の全般的発現率は、デスロラタジン投与の各群で類似しており、用量関連性の発現率の上昇は認められなかった[表2.7.4: 66]。

表 2.7.4: 66　有害事象の要約（P04849 試験）

	Number (%) of Subjects			
	DL 5 mg (n=106)	DL 10 mg (n=104)	DL 20 mg (n=104)	DL Total (n=314)
有害事象	16 (15.1)	17 (16.3)	19 (18.3)	52 (16.6)
副作用	5 (4.7)	8 (7.7)	6 (5.8)	19 (6.1)
重度の有害事象	2 (1.9)	2 (1.9)	3 (2.9)	7 (2.2)
重度の副作用	1 (0.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (1.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.6)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.0)
投与中止に至った副作用	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.6)
投与中止に至った重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

DL: デスロラタジン

C Confidential

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、頭痛（headache）［デスロラタジン5 mg 群：4.7%（5/106例）、10 mg 群：3.8%（4/104例）、20 mg 群：5.8%（6/104例）］、続いて鼻咽頭炎（nasopharyngitis）［デスロラタジン5 mg 群：4.7%（5/106例）、10 mg 群：2.9%（3/104例）、20 mg 群：0%（0/104例）］、疲労（fatigue）［デスロラタジン5 mg 群：0.9%（1/106例）、10 mg 群：1.9%（2/104例）、20 mg 群：1.9%（2/104例）］であるが、用量依存的な発現率上昇は認められなかった[表2.7.4: 67]。また、デスロラタジン投与後に最も多く認められた副作用は、頭痛（headache）［デスロラタジン5 mg 群：1.9%（2/106例）、10 mg 群：1.9%（2/104例）、20 mg 群：2.9%（3/104例）］、続いて疲労（fatigue）［デスロラタジン5 mg 群：0.9%（1/106例）、10 mg 群：1.9%（2/104例）、20 mg 群：1.9%（2/104例）］であるが、用量依存的な発現率上昇は認められなかった。傾眠（somnolence）の有害事象発現率は低く、デスロラタジン5 mg 群及び20 mg 群の各1例に認められたのみであった。認められた傾眠（somnolence）はいずれも副作用と判定されたが、重度、重篤な事象又は投与中止に至った事象ではなかった。

表 2.7.4: 67　有害事象発現例数（%）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）（P04849 試験）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Number (%) of Subjects			
		DL 5 mg (n=106)	DL 10 mg (n=104)	DL 20 mg (n=104)	DL Total (n=314)
Subjects Reporting any AE	有害事象あり	**16 (15.1)**	**17 (16.3)**	**19 (18.3)**	**52 (16.6)**
Cardiac Disorders	心臓障害				
Cyanosis	チアノーゼ	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Palpitations	動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
Eye Disorders	眼障害				
Abnormal Sensation in Eye	眼の異常感	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Xerophthalmia	眼球乾燥	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Gastrointestinal Disorders	消化管障害				
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.6)
Dry Mouth	口内乾燥	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Dyspepsia	消化不良	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.0)
Haemorrhoids	痔核	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
Hiatus Hernia	裂孔ヘルニア	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Nausea	悪心	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
Proctalgia	肛門周囲痛	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
General Disorders & Admin. Site Conditions	全身障害および投与局所様態				
Chest Pain	胸痛	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Fatigue	疲労	1 (0.9)	2 (1.9)	2 (1.9)	5 (1.6)
Feeling Abnormal	異常感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
Pain	疼痛	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Pyrexia	発熱	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
Infections and Infestations	感染症および寄生虫症				
Influenza	インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5 (4.7)	3 (2.9)	0 (0.0)	8 (2.5)
Pharyngitis	咽頭炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.6)
Pneumonia	肺炎	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	筋・骨格系障害				
Arthralgia	関節痛	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Back Pain	背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.6)

Confidential

表 2.7.4: 67　有害事象発現例数（%）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）（P04849 試験）（続き）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Number (%) of Subjects			
		DL 5 mg (n=106)	DL 10 mg (n=104)	DL 20 mg (n=104)	DL Total (n=314)
Nervous System Disorders	神経系障害				
Dizziness	浮動性めまい	1 (0.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
Headache	頭痛	5 (4.7)	4 (3.8)	6 (5.8)	15 (4.8)
Somnolence	傾眠	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (0.6)
Psychiatric Disorders	精神障害				
Affect Lability	感情不安定	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
Depression	うつ病	1 (0.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
Insomnia	不眠症	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Renal and Urinary Disorders	腎および尿路障害				
Glomerulonephritis	糸球体腎炎	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Renal Pain	腎臓痛	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Cough	咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
Dyspnoea	呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害				
Angioedema	血管浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.6)
Rash	発疹	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.6)
Urticaria	蕁麻疹	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (0.6)

DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

Confidential

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

2.7.4.5.1.1　年齢

2.7.4.5.1.1.1　国内試験

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P204試験及びP201試験）の安全性併合集団の小児患者（12～19歳）、成人患者（20～64歳）及び高齢患者（65歳以上）のそれぞれの年齢別の有害事象の要約を[表2.7.4: 68]、[表2.7.4: 69]、[表2.7.4: 70]に、安全性併合集団の小児患者（12～19歳）、成人患者（20～64歳）及び高齢患者（65歳以上）で多く認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）をそれぞれ[付録2.7.4: 47]、[付録2.7.4: 48]、[付録2.7.4: 49]に示す。

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デスロラタジンの投与を受けた787例のうち、小児患者（12～19歳）は78例、成人患者（20～64歳）は687例及び高齢患者（65歳以上）は22例であり、成人患者（20～64歳）が大部分を占め、高齢患者（65歳以上）の割合は低かった。しかし、各年齢区分では、投与群ごとの評価例数は類似していた[表2.7.4: 13]。

小児患者（12～19歳）における有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg群20.0%（8/40例）、10 mg 群13.2%（5/38例）、プラセボ群13.5%（5/37例）であった。小児患者では、いずれの投与群でも、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は認められなかった。

小児患者で最も多く認められた有害事象は、鼻咽頭炎（nasopharyngitis）［デスロラタジン5 mg群：7.5%（3/40例）、デスロラタジン10 mg群：10.5%（4/38例）、プラセボ群：5.4%（2/37例）］であった。デスロラタジン5 mg 群でこの事象に続いて多く認められた有害事象は、急性副鼻腔炎（acute sinusitis）及び発熱（pyrexia）であり、いずれも5.0%（2/40例）で認められた[付録2.7.4: 47]。

成人患者（20～64歳）における有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg群12.4%（56/453例）、10 mg群16.7%（39/234例）、プラセボ群9.3%（43/462例）であった。成人患者で最も多く認められた有害事象は、鼻咽頭炎（nasopharyngitis）［デスロラタジン5 mg群：4.6%（21/453例）、10 mg群：6.8%（16/234例）、プラセボ群：2.2%（10/462例）］であった。これに続いてデスロラタジン5 mg群で多く認められた有害事象は傾眠（somnolence）であり、1.1%（5/453例）で認められた。プラセボ群と比較してデスロラタジン5 mg 群の発現率が1%以上高かった事象は、鼻咽頭炎（nasopharyngitis）のみであった。国内第Ⅲ相プラセボ対照試験で治験薬を投与された患者の大多数は成人患者（20～64歳）であり、その結果、安全性併合解析で認められた有害事象、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全般的発現率だけでなく[表2.7.4: 17]、特定の有害事象の発現傾向も[表2.7.4: 20]、成人患者で認められたものと同様であった[表2.7.4: 69] [付録2.7.4: 48]。

高齢患者（65歳以上）における有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg群50.0%（6/12例）、10 mg 群30.0%（3/10例）、プラセボ群16.7%（1/6例）であった。いずれの投与群でも、2例以上に認められた特定の有害事象はなかった[付録2.7.4: 49]。また、副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg群25.0%（3/12例）、10 mg群20.0%（2/10例）、プラセボ群0.0%（0/6例）であり、重篤な有害事象、死亡、投与中止に至った有害事象等はいずれの投与群でも認められなかった。

Confidential

なお、高齢患者で治験薬の投与を受けた患者は、他の年齢区分の患者と比較して少数であり（デスロラタジン群全体22例、プラセボ群6例）、また、各投与群とも評価例数が少ないため、発現率の厳密な比較は困難である。

表 2.7.4: 68　年齢別、有害事象の要約（12～19 歳）
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

	DL 5mg		DL 10mg		Placebo		DL Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	40		38		37		78	
有害事象あり	8	(20.0)	5	(13.2)	5	(13.5)	13	(16.7)
有害事象なし	32	(80.0)	33	(86.8)	32	(86.5)	65	(83.3)
副作用†	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止‡に至った有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† 治験責任医師等により薬剤関連性ありと判定された有害事象。
‡ 治験薬投与の中止。
DL: デスロラタジン

表 2.7.4: 69　年齢別、有害事象の要約（20～64 歳）
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

	DL 5mg		DL 10mg		Placebo		DL Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	453		234		462		687	
有害事象あり	56	(12.4)	39	(16.7)	43	(9.3)	95	(13.8)
有害事象なし	397	(87.6)	195	(83.3)	419	(90.7)	592	(86.2)
副作用†	17	(3.8)	15	(6.4)	13	(2.8)	32	(4.7)
重篤な有害事象	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止‡に至った有害事象	3	(0.7)	0	(0.0)	6	(1.3)	3	(0.4)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な有害事象	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† 治験責任医師等により薬剤関連性ありと判定された有害事象。
‡ 治験薬投与の中止。
DL: デスロラタジン

C Confidential

表 2.7.4: 70　年齢別、有害事象の要約（65 歳以上）
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

	DL 5mg		DL 10mg		Placebo		DL Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	12		10		6		22	
有害事象あり	6	(50.0)	3	(30.0)	1	(16.7)	9	(40.9)
有害事象なし	6	(50.0)	7	(70.0)	5	(83.3)	13	(59.1)
副作用†	3	(25.0)	2	(20.0)	0	(0.0)	5	(22.7)
重篤な有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止‡に至った有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† 治験責任医師等により薬剤関連性ありと判定された有害事象。
‡ 治験薬投与の中止。
DL: デスロラタジン

C Confidential

2.7.4.5.1.1.2　海外試験

海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の安全性併合集団における年齢別、有害事象の全般的発現率を[表2.7.4: 71]に、安全性併合集団の小児患者（12～17歳）、成人患者（18～64歳）及び高齢患者（65歳以上）で多く認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）をそれぞれ[付録2.7.4: 50]、[付録2.7.4: 51]、[付録2.7.4: 52]に示す。

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、小児患者（12～17歳）は1191例、成人患者（18～64歳）は7190例及び高齢患者（65歳以上）は152例であり、成人患者（18～64歳）が大部分を占め、高齢患者（65歳以上）の割合は低かった。しかし、いずれのデスロラタジン群でも、各年齢区分の患者割合はプラセボ群と類似していた[表2.7.4: 15]。

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、以下に示すとおり、各年齢区分の有害事象の全般的発現率には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。

表 2.7.4: 71　年齢別、有害事象の全般的発現例数（%）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

Age (years)	Number (%) of Subjects													
	DL 2.5 mg		DL 5 mg		DL 7.5 mg		DL 10 mg		DL 20 mg		Placebo		DL Total	
	N	AE あり	N†	AE あり	N	AE あり	N	AE あり	N	AE あり	N†	AE あり	N	AE あり
12 to 17	22	6 (27.3)	1017	289 (28.4)	99	31 (31.3)	28	4 (14.3)	25	10 (40.0)	864	225 (26.0)	1191	340 (28.5)
18 to 64	148	67 (45.3)	6205	2147 (34.6)	550	267 (48.5)	142	71 (50.0)	145	70 (48.3)	5218	1697 (32.5)	7190	2622 (36.5)
≥65	3	2 (66.7)	132	51 (38.6)	13	3 (23.1)	2	1 (50.0)	2	1 (50.0)	118	30 (25.4)	152	58 (38.2)

† 11歳の患者2例（DL 5 mg 群及びプラセボ群：各1例）は併合解析に含められたが、この年齢別の部分集団解析からは除外された。
DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

小児患者（12～17歳）における有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群28.4%（289/1017例）、プラセボ群26.0%（225/864例）であった。小児患者で最も多く認められた有害事象は、頭痛（headache）［デスロラタジン5 mg 群：6.9%（70/1017例）、プラセボ群：5.7%（49/864例）］、口腔咽頭痛（oropharyngeal pain）［デスロラタジン5 mg 群：2.6%（26/1017例）、プラセボ群：1.6%（14/864例）］であった。デスロラタジン5 mg 群でこれらの事象に続いて、多く認められた有害事象は、疲労［fatigue：1.6%（16/1017例）］、上気道感染［upper respiratory tract infection：1.4%（14/1017例）］、咳嗽［cough：1.3%（13/1017例）］、傾眠［somnolence：1.2%（12/1017例）］であった[付録2.7.4: 50]。これらのうち、プラセボ群と比較してデスロラタジン5 mg 群の発現率が1%以上高かった事象は、頭痛（headache）と口腔咽頭痛（oropharyngeal pain）のみであった。

成人患者（18～64歳）における有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群34.6%（2147/6205例）、プラセボ群32.5%（1697/5218例）であった。成人患者で最も多く認められた有

Confidential

害事象は、頭痛（headache）［デスロラタジン5 mg 群：8.2%（510/6205例）、プラセボ群：9.0%（470/5218例）］であり、デスロラタジン5 mg 群でこれに続いて多く認められた有害事象は、傾眠［somnolence：2.7%（165/6205例）］、口内乾燥［dry mouth：2.1%（132/6205例）］、口腔咽頭痛［oropharyngeal pain：2.0%（125/6205例）］であった。プラセボ群と比較してデスロラタジン5 mg 群の発現率が1%以上高かった事象は、傾眠（somnolence）のみであった。海外臨床試験で治験薬を投与された患者の大多数は成人患者（18～64歳）であり、その結果、安全性併合解析で認められた有害事象[表2.7.4: 27]とこの年齢区分の患者で認められた有害事象の発現傾向は同様であった[付録2.7.4: 51]。

高齢患者（65歳以上）における有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群38.6%（51/132例）、プラセボ群25.4%（30/118例）であった。高齢患者で最も多く認められた有害事象は、頭痛（headache）［デスロラタジン5 mg 群：6.8%（9/132例）、プラセボ群：3.4%（4/118例）］であり、デスロラタジン5 mg 群でこれに続いて多く認められた有害事象は、口内乾燥［dry mouth：4.5%（6/132例）］、浮動性めまい［dizziness：3.0%（4/132例）］、不眠症［insomnia：3.0%（4/132例）］、神経過敏［nervousness：2.3%（3/132例）］であった[付録2.7.4: 52]。なお、高齢患者（65歳以上）で治験薬の投与を受けた患者は、他の年齢区分の患者と比較して少数であり（デスロラタジン群全体：152例、プラセボ群：118例）、また、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厳密な比較は困難である。

Confidential

2.7.4.5.1.2　性別

2.7.4.5.1.2.1　国内試験

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P204試験及び P201試験）の安全性併合集団の男性患者及び女性患者の有害事象の要約を[表2.7.4: 72]、[表2.7.4: 73]に、安全性併合集団の男性患者及び女性患者で多く認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）をそれぞれ[付録2.7.4: 53]、[付録2.7.4: 54]に示す。

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デスロラタジンの投与を受けた787例のうち、男性は329例、女性458例であり、女性患者が占める割合は約60%であった。また、いずれの投与群でも男性及び女性の患者割合は類似していた[表2.7.4: 13]。

有害事象の全般的発現率は、男性患者ではデスロラタジン5 mg 群：12.5%（25/200例）、デスロラタジン10 mg 群：17.1%（22/129例）、プラセボ群：10.5%（22/210例）であり、女性患者ではデスロラタジン5 mg 群：14.8%（45/305例）、デスロラタジン10 mg 群：16.3%（25/153例）、プラセボ群：9.2%（27/295例）であり、有害事象の発現率はいずれの投与群でも男性患者と女性患者で類似していた。また、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も男性患者と女性患者で同様であった。

男性患者で最も多く認められた有害事象は、鼻咽頭炎（nasopharyngitis）［デスロラタジン5 mg 群：3.0%（6/200例）、デスロラタジン10 mg 群：7.0%（9/129例）、プラセボ群：4.3%（9/210例）］であった。デスロラタジン5 mg 群でこの事象に続いて多く認められた有害事象は、傾眠（somnolence）1.5%（3/200例）、及び咽頭炎（pharyngitis）0.5%（1/200例）であった[付録2.7.4: 53]。

女性患者で最も多く認められた有害事象は、鼻咽頭炎（nasopharyngitis）［デスロラタジン5 mg 群：5.9%（18/305例）、デスロラタジン10 mg 群：7.2%（11/153例）、プラセボ群：1.0%（3/295例）］であった。デスロラタジン5 mg 群でこの事象に続いて多く認められた有害事象は、傾眠（somnolence）1.0%（3/305例）であった[付録2.7.4: 54]。

男性患者及び女性患者ともに最も多く認められた鼻咽頭炎（nasopharyngitis）は、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 群の発現率が低く、一方、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 群で高かったが、デスロラタジン10 mg 群の発現率は男性患者と女性患者で類似していた。なお、鼻咽頭炎（nasopharyngitis）は、いずれも治験薬との因果関係が否定された事象であった[2.7.4.2.1.1.1.2 項]。鼻咽頭炎（nasopharyngitis）以外にいずれかの投与群で発現率2%以上に認められた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有害事象発現率の差は1%未満であった。

Confidential

表 2.7.4: 72　性別、有害事象の要約（男性）
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

	DL 5mg		DL 10mg		Placebo		DL Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	200		129		210		329	
有害事象あり	25	(12.5)	22	(17.1)	22	(10.5)	47	(14.3)
有害事象なし	175	(87.5)	107	(82.9)	188	(89.5)	282	(85.7)
副作用†	7	(3.5)	8	(6.2)	6	(2.9)	15	(4.6)
重篤な有害事象	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止‡に至った有害事象	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(1.4)	1	(0.3)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な有害事象	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† 治験責任医師等により薬剤関連性ありと判定された有害事象。
‡ 治験薬投与の中止。
DL: デスロラタジン

表 2.7.4: 73　性別、有害事象の要約（女性）
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

	DL 5mg		DL 10mg		Placebo		DL Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	305		153		295		458	
有害事象あり	45	(14.8)	25	(16.3)	27	(9.2)	70	(15.3)
有害事象なし	260	(85.2)	128	(83.7)	268	(90.8)	388	(84.7)
副作用†	13	(4.3)	9	(5.9)	7	(2.4)	22	(4.8)
重篤な有害事象	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止‡に至った有害事象	2	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.0)	2	(0.4)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な有害事象	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† 治験責任医師等により薬剤関連性ありと判定された有害事象。
‡ 治験薬投与の中止。
DL: デスロラタジン

2.7.4.5.1.2.2　海外試験

海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の安全性併合集団における性別、有害事象の全般的発現率を[表2.7.4: 74]に、安全性併合集団の男性及び女性患者で多く認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）をそれぞれ[付録2.7.4: 55]、[付録2.7.4: 56]に示す。

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、男性は3204例、女性5330例であり、女性患者が占める割合は約60%であった。また、いずれのデスロラタジン群でも男性及び女性の患者割合はプラセボ群と類似していた[表2.7.4: 15]。

海外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、男性患者及び女性患者ともにデスロラタジンの各用量群とプラセボ群の間には性別に起因する一定の傾向は認められなかった。

C Confidential

表 2.7.4: 74　性別、有害事象の全般的発現例数（%）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

Gender	Number (%) of Subjects													
	DL 2.5 mg		DL 5 mg		DL 7.5 mg		DL 10 mg		DL 20 mg		Placebo		DL Total	
	N	AE あり	N	AE あり	N	AE あり	N	AE あり	N	AE あり	N	AE あり	N	AE あり
Male	73	26 (35.6)	2744	752 (27.4)	254	85 (33.5)	71	24 (33.8)	62	25 (40.3)	2337	582 (24.9)	3204	912 (28.5)
Female	100	49 (49.0)	4611	1735 (37.6)	408	216 (52.9)	101	52 (51.5)	110	56 (50.9)	3864	1370 (35.5)	5330	2108 (39.5)
DL: デスロラタジン、AE: 有害事象														

男性患者[付録2.7.4: 55]及び女性患者[付録2.7.4: 56]のそれぞれで認められた有害事象の種類及び発現率は、海外安全性併合解析で認められた有害事象の種類及び発現率と同様であった[表2.7.4: 27]。

有害事象の全般的発現率は、男性患者ではデスロラタジン5 mg 群27.4%（752/2744例）、プラセボ群24.9%（582/2337例）であり、女性患者ではデスロラタジン5 mg 群37.6%（1735/4611例）、プラセボ群35.5%（1370/3864例）であった。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おり、また、用量関連性は認められなかった。有害事象発現率の男女間の差は、頭痛（headache）の発現率が男性患者［デスロラタジン5 mg 群 : 6.4%（175/2744例）、プラセボ群 : 6.5%（152/2337例）］と比較して女性患者［デスロラタジン5 mg 群 : 9.0%（414/4611例）、プラセボ群 : 9.6%（371/3864例）］で高いことが一因であった。頭痛（headache）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（デスロラタジン5 mg 群で2.0～2.7%）は、傾眠［somnolence : 2.7%（126/4611例）］、口腔咽頭痛［oropharyngeal pain : 2.5%（114/4611例）］、口内乾燥［dry mouth : 2.4%（109/4611例）］、鼻咽頭炎［nasopharyngitis : 2.1%（98/4611例）］、悪心［nausea : 2.0%（91/4611例）］であり、いずれの事象もデスロラタジン5 mg 群とプラセボ群との発現率の差は1%未満であった。一方、デスロラタジン5 mg 群の男性患者で頭痛（headache）以外に多く認められた有害事象（デスロラタジン5 mg 群で1.4～1.9%）は、傾眠［somnolence : 1.9%（52/2744例）］、疲労［fatigue ; 1.7%（48/2744例）］、口内乾燥［dry mouth : 1.5%（42/2744例）］、口腔咽頭痛［oropharyngeal pain : 1.4%（38/2744例）］であり、いずれの事象もデスロラタジン5 mg 群とプラセボ群との発現率の差は1%未満であった。

Confidential

2.7.4.5.1.3　人種

人種に関する部分集団解析では、白人、黒人、ヒスパニック系、アジア系、アメリカ原住民及びその他（症例報告書の人種に関する記載欄で、白人、黒人、ヒスパニック系、アジア系又はアメリカ原住民のいずれにも分類されなかった患者）を評価した。海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計29試験）の安全性併合集団における人種別、有害事象の全般的発現率を[表2.7.4: 75]に、安全性併合集団の白人、黒人、ヒスパニック系及びアジア系患者で多く認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）をそれぞれ[付録2.7.4: 57]、[付録2.7.4: 58]、[付録2.7.4: 59]、[付録2.7.4: 60]に示す。

海外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、安全性併合解析集団に含まれる患者の大多数は白人であった（約80%）。いずれのデスロラタジン群でも各人種の患者割合はプラセボ群と類似していた[表2.7.4: 15]。

評価例数が少ない投与群もあるために有害事象の発現率の比較には注意が必要であるが、以下に示すとおり、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[表2.7.4: 27]。

表 2.7.4: 75　人種別、有害事象の全般的発現例数（%）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

Race	Number (%) of Subjects													
	DL 2.5 mg		DL 5 mg		DL 7.5 mg		DL 10 mg		DL 20 mg		Placebo		DL Total	
	N	AE あり	N	AE あり	N	AE あり	N	AE あり	N	AE あり	N	AE あり	N	AE あり
Caucasian	140	63 (45.0)	5968	2059 (34.5)	518	245 (47.3)	142	67 (47.2)	134	67 (50.0)	5030	1634 (32.5)	6902	2501 (36.2)
Black	21	9 (42.9)	609	176 (28.9)	62	21 (33.9)	23	6 (26.1)	19	6 (31.6)	494	125 (25.3)	734	218 (29.7)
Hispanic	8	2 (25.0)	508	158 (31.1)	57	21 (36.8)	5	2 (40.0)	10	4 (40.0)	468	129 (27.6)	588	187 (31.8)
Asian	2	0 (0.0)	168	60 (35.7)	9	4 (44.4)	2	1 (50.0)	6	2 (33.3)	142	49 (34.5)	187	67 (35.8)
American Indian	−	−	20	7 (35.0)	−	−	−	−	−	−	5	1 (20.0)	20	7 (35.0)
Other	2	1 (50.0)	82	27 (32.9)	16	10 (62.5)	−	−	3	2 (66.7)	62	14 (22.6)	103	40 (38.8)

DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

白人患者における有害事象の全般的発現率［デスロラタジン5 mg 群：34.5%（2059/5968例）、プラセボ群：32.5%（1634/5030例）］[付録2.7.4: 57]は安全性併合解析集団で認められたもの（デスロラタジン5 mg 群：33.8%、プラセボ群：31.5%）[表2.7.4: 27]と同様であった。

Confidential

黒人患者は安全性併合解析集団の約9%を占めていた[表2.7.4: 15]。黒人患者における有害事象の全般的発現率［デスロラタジン5 mg 群：28.9%（176/609例）、プラセボ群：25.3%（125/494例）］[付録2.7.4: 58]は、白人患者で認められた発現率より若干低かったが、有害事象の全般的なプロファイルは白人患者と黒人患者で類似していた。白人及び黒人の両集団で最も多く認められた有害事象は、頭痛（headache）であった［白人：デスロラタジン5 mg 群：8.2%（488/5968例）、プラセボ群：8.5%（426/5030例）］［黒人：デスロラタジン5 mg 群：6.7%（41/609例）、プラセボ群：7.5%（37/494例）］。頭痛（headache）以外にデスロラタジン5 mg 群で多く認められた有害事象（白人患者又は黒人患者のデスロラタジン5 mg 群で2.0%以上）は、白人患者では口腔咽頭痛［oropharyngeal pain：2.2%（131/5968例）］、傾眠［somnolence：2.1%（127/5968例）］、鼻咽頭炎［nasopharyngitis：2.1%（123/5968例）］、口内乾燥［dry mouth：2.0%（118/5968例）］であり、黒人患者では傾眠［somnolence：2.5%（15/609例）］、口内乾燥［dry mouth：2.0%（12/609例）］であったが、デスロラタジン5 mg 群での発現率がプラセボ群より1%以上高く認められた有害事象はなかった。

ヒスパニック系患者は安全性併合解析集団の約7%を占めていた[表2.7.4: 15]。ヒスパニック系患者における有害事象の全般的発現率は、白人患者と黒人患者で認められたものの中間にあった［デスロラタジン5 mg 群：31.1%（158/508例）、プラセボ群：27.6%（129/468例）］[付録2.7.4: 59]。ヒスパニック系患者で多く認められた有害事象（デスロラタジン5 mg 群で2.0%以上）は頭痛［headache：7.1%（36/508例）］、傾眠［somnolence：4.7%（24/508例）］、口内乾燥［dry mouth：2.8%（14/508例）］、疲労［fatigue：2.2%（11/508例）］であった。頭痛（headache）はプラセボ群の方が多く認められたが、その他の事象はデスロラタジン5 mg 群で多く認められた。

アジア系患者における有害事象の発現傾向は他の人種と同様であったが[付録2.7.4: 60]、アジア系患者及びアメリカ原住民の症例数は少なかったため、これらの人種については定量的な結論を導くことはできなかった。

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[2.7.4.5.1.6 項]、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。

Confidential

2.7.4.5.1.4　肝機能障害

1)　C98-354試験（肝機能障害患者対象、単回投与試験）

非日本人肝機能障害患者を対象とした非盲検、並行群間、単回投与試験（C98-354試験）では、非日本人の肝機能正常被験者、並びに軽度（Child-Pugh score：5～6）、中等度（Child-Pugh score：7～9）及び重度（Child-Pugh score：10～15）肝機能障害患者を対象にデスロラタジン7.5 mg 単回投与時の安全性及び忍容性を評価した。

肝機能障害の重症度別の有害事象発現例数を[表2.7.4: 76]に示す。

中等度肝機能障害患者の1例で認められた中等度の背部痛（back pain）及び肝機能正常被験者の1例で認められた中等度の頭痛（headache）を除き、有害事象はいずれも軽度であり、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。また、肝硬変による異常値を除き、臨床的に意味のある臨床検査値異常は認められなかった。

表 2.7.4: 76　肝機能障害の重症度別、有害事象発現例数（%）
（いずれかの肝機能障害の重症度区分で発現率 0%超）（C98-354 試験）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	肝機能障害の重症度			
		軽度 (n=4)	中等度 (n=4)	重度 (n=4)	正常 (n=8)
Any AEs	有害事象あり	**1 (25.0)**	**3 (75.0)**	**2 (50.0)**	**4 (50.0)**
Body As A Whole – General Disorders	一般的全身障害	**0 (0.0)**	**1 (25.0)**	**1 (25.0)**	**4 (50.0)**
Back Pain	背部痛	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Headache	頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (50.0)
Gastro-Intestinal System Disorder	消化管障害	**1 (25.0)**	**1 (25.0)**	**2 (50.0)**	**1 (12.5)**
Abdominal Pain	腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	1 (12.5)
Constipation	便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (12.5)
Diarrhea	下痢	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dyspepsia	消化不良	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Nausea	悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
Musculo-Skeletal System Disorders	筋・骨格系障害	**1 (25.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
Body Aches	疼痛	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Psychiatric Disorders	精神障害	**0 (0.0)**	**1 (25.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
Drowsiness	傾眠	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory System Disorders	呼吸器系障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (12.5)**
Allergic Rhinitis	アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
Skin and Appendage Disorder	皮膚・皮膚付属器障害	**1 (25.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
Itching	そう痒症	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vision Disorders	視覚障害	**0 (0.0)**	**1 (25.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
Left Eye Twitch	左眼瞼痙攣	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE: 有害事象

2)　P00272試験（肝機能障害患者対象、反復投与試験）

非日本人肝機能障害患者を対象とした非盲検、並行群間、反復投与 PK 試験（P00272試験）では、肝機能正常被験者及び中等度肝機能障害（Child-Pugh score：7～9）患者を対象にデスロラタジン5 mg 1日1回10日間反復投与時の安全性及び忍容性を評価した。

肝機能障害の重症度別の有害事象発現例数を[表2.7.4: 77]に示す。

Confidential

有害事象の全般的発現率は、肝機能正常被験者と中等度肝機能障害患者で同様であった。有害事象はいずれも軽度又は中等度の事象であり、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。主な有害事象は、中等度肝機能障害患者では傾眠（drowsiness）及び頭痛（headache）であり、いずれも2/12例（16.7%）に認められ、肝機能正常被験者では頭痛（headache）が4/9例（44.4%）に認められた。副作用と判定された事象は、中等度肝機能障害患者では傾眠（drowsiness）2例及び頭痛（headache）1例であり、肝機能正常被験者ではγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（Gamma-GT Increased）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（SGPT Increased）1例（同一症例で発現）であった。

表 2.7.4: 77　肝機能障害の重症度別、有害事象発現例数（%）
（いずれかの肝機能障害の重症度区分で発現率 0%超）（P00272 試験）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	肝機能障害の重症度	
		中等度 (n=12)	正常 (n=9)
Any AEs	有害事象あり	**6 (50.0)**	**5 (55.6)**
Body as a Whole General Disorders	一般的全身障害	**2 (16.7)**	**4 (44.4)**
Headache	頭痛	2 (16.7)	4 (44.4)
Gastro-Intestinal System Disorders	消化管障害	**1 (**8.3**)**	**0 (0.0)**
Tongue Discoloration	舌変色	1 (8.3)	0 (0.0)
Liver and Biliary System Disorders	肝臓・胆管系障害	**0 (0.0)**	**1 (11.1)**
Gamma-GT Increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (11.1)
SGPT Increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (11.1)
Psychiatric Disorders	精神障害	**2 (16.7)**	**0 (0.0)**
Drowsiness	傾眠	2 (16.7)	0 (0.0)
Resistance Mechanism Disorders	抵抗機構障害	**0 (0.0)**	**1 (11.1)**
Abscess	膿瘍	0 (0.0)	1 (11.1)
Respiratory System Disorders	呼吸器系障害	**0 (0.0)**	**2 (22.2)**
Pharyngitis	咽頭炎	0 (0.0)	1 (11.1)
Sinus Congestion	副鼻腔うっ血	0 (0.0)	1 (11.1)
Skin and Appendages Disorders	皮膚・皮膚付属器障害	**1 (8.3)**	**0 (0.0)**
Rash Aggravated	発疹	1 (8.3)	0 (0.0)

AE: 有害事象

Confidential

2.7.4.5.1.5　腎機能障害

1)　C98-355試験（腎機能障害患者対象、単回投与試験）

非日本人腎機能障害患者を対象とした非盲検、並行群間、単回投与 PK 試験（C98-355試験）では、腎機能正常被験者及び種々の重症度の腎機能障害患者を対象にデスロラタジン7.5 mg 単回投与の安全性及び忍容性を評価した。試験参加被験者の腎機能の区分を[表2.7.4: 78]に示す。

表 2.7.4: 78　腎機能障害の重症度別のクレアチニン・クリアランス（C98-355 試験）

Group	腎機能障害の重症度	Creatinine Clearance (mL/min/1.73 m^2)
1	腎機能正常被験者	>80
2	軽度	51-80
3	中等度	30-50
4	重度	<30
5	末期腎不全	Subjects who are hemodialysis dependent

クレアチニン・クリアランス別の有害事象発現例数を[表2.7.4: 79]に示す。

有害事象は、腎機能正常被験者及び軽度腎機能障害患者では認められず、中等度腎障害、重度腎障害及び末期腎不全（血液透析を受けている）患者で各2例に認められた。2例以上に認められた特定の有害事象はなかった。副作用は、重度腎障害患者の1例に認められた軽度の肝機能検査値上昇（increased liver function test）のみであった。有害事象の程度は、重度と判定された気管支閉塞（bronchial obstruction）を除き、いずれも軽度又は中等度と判定された。末期腎不全患者（被験者番号 C98-355/35）に発現した重度の気管支閉塞（bronchial obstruction）は、合併症の慢性閉塞性肺疾患（COPD）が悪化し、経過観察のために入院したため、重篤な有害事象として報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。

Confidential

表 2.7.4: 79　クレアチニン・クリアランス別、有害事象発現例数（%）
（いずれかの腎機能障害の重症度区分で発現率 0%超）（C98-355 試験）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Number (%) of Subjects					
		All Subjects (n=37)	CLCr Groups				
			1 (n=12)	2 (n=7)	3 (n=6)	4 (n=6)	5 (n=6)
Any AE	有害事象あり	**6 (16.2)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (33.3)**	**2 (33.3)**	**2 (33.3)**
Autonomic Nervous System Disorders	自律神経系障害	**1 (2.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**
Mouth dry	口内乾燥	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
Body as a Whole − General Disorders	一般的全身障害	**1 (2.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**0 (0.0)**
Headache	頭痛	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
Liver & Biliary System Disorders	肝臓・胆管系障害	**1 (2.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**0 (0.0)**
Increased liver function tests	肝機能検査値上昇	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
Respiratory System Disorders	呼吸器系障害	**2 (5.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**
Bronchial obstruction	気管支閉塞	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urinary System Disorders	泌尿器系障害	**1 (2.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
Urinary tract infection	尿路感染	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

CLCr クレアチニン・クリアランス、AE: 有害事象

2)　P03312試験（腎機能障害患者対象、反復投与試験）

非日本人腎機能障害患者を対象とした非盲検、並行群間、反復投与 PK 試験（P03312試験）では、腎機能正常被験者及び種々の重症度の腎機能障害患者を対象にデスロラタジン5 mg 1日1回14日間投与の安全性及び忍容性を評価した。試験参加被験者の腎機能の区分を[表2.7.4: 80]に示す。

表 2.7.4: 80　腎機能障害の重症度別のクレアチニン・クリアランス（P03312 試験）

Group	腎機能障害の重症度	Creatinine Clearance (mL/min/1.73 m^2)
1	腎機能正常被験者	>80
2	軽度	51-80
3	中等度	30-50
4	重度	10-29

有害事象は、合計7例（中等度腎障害1例、その他の腎機能区分では各2例）に認められた[表2.7.4: 81]。最も多く認められた有害事象は頭痛（headache：各腎機能区分1例、計4例）であり、頭痛（headache）以外に2例以上に認められた特定の有害事象はなかった。副作用

Confidential

は、軽度腎機能障害の1例で頭痛（headache）及び傾眠（somnolence）、中等度腎機能障害の1例で口内乾燥（dry mouth）が認められた。重度や重篤な有害事象は認められず、いずれも軽度又は中等度の事象であり、すべての患者が試験を終了した。

表 2.7.4: 81　クレアチニン・クリアランス別、有害事象発現例数（%）
（いずれかの腎機能障害の重症度区分で発現率 0%超）（P03312 試験）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Number (%) of Subjects				
		All Subjects (n=27)	CLCr Groups			
			1 (n=9)	2 (n=6)	3 (n=6)	4 (n=6)
Any AE	有害事象あり	**7 (25.9)**	**2 (22.2)**	**2 (33.3)**	**1 (16.7)**	**2 (33.3)**
Body as a Whole − General Disorders	一般的全身障害	**5 (18.5)**	**2 (22.2)**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**
Dizziness	浮動性めまい	1 (3.7)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache	頭痛	4 (14.8)	1 (11.1)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
Cardiovascular Disorders	心・血管障害（一般）	**1 (3.7)**	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
Cardiac murmur, NOS	心雑音 NOS	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Central & Peripheral Nervous System Disorders	中枢・末梢神経系障害	**1 (3.7)**	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
Somnolence	傾眠	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal System Disorders	消化管障害	**2 (7.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**
Mouth dry	口内乾燥	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
Nausea	悪心	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
Psychiatric Disorders	精神障害	**1 (3.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**
Anxiety	不安	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
Renal & Urinary System Disorders	泌尿器系障害	**1 (3.7)**	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
Polyuria	多尿	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

CLCr クレアチニン・クリアランス、AE: 有害事象

Confidential

2.7.4.5.1.6　Poor Metabolizer

デスロラタジン（DL）をヒトに投与した際に、その大部分は3位水酸化デスロラタジン（3-OH-DL、主要活性代謝物）に代謝され、引き続きグルクロン酸抱合を受け、その後、尿及び糞中に均等に排泄される。デスロラタジンから3-OH-DL の生成に関与する酵素は特定されていないが、*in vitro* 代謝試験の結果からは、一般的な代謝酵素であるチトクロム P450の関与は否定されている[2.7.2.1.1 項]。

しかし、デスロラタジンの投与を受けた被験者には3-OH-DL への代謝能が低く、未変化体の曝露量が高い被験者が存在することが確認されている。このため、3-OH-DL／DL の AUC 比が0.1未満の場合（3-OH-DL を測定していない試験では、その試験条件下での DL の $t_{1/2}$が50時間以上）を DL の poor metabolizer と定義し、DL の代謝能を同定するために表現型（phenotype）解析を実施した。その結果、DL の poor metabolizer の存在割合は、年齢とは無関係であるが、人種によって異なり、白人と比較して黒人で多く認められた。DL の poor metabolizer における DL の曝露量（AUC）は、extensive metabolizer（正常な代謝能を有するヒト）と比較して約6倍高かった[2.7.2.3.1.1 項]。

1) 12歳以上の非日本人季節性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジンの Poor Metabolizer（P01434試験）

12歳以上の非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、無作為化、二重盲検、プソイドエフェドリン及びプラセボ対照試験（P01434試験）において、DL の poor metabolizer（3-OH-DL／DL の血漿中濃度比が0.1未満）及び extensive metabolizer における DL 5 mg 1日1回の15日間投与の安全性を評価した。本試験では血漿中の DL 濃度及び 3-OH-DL 濃度を最終来院日の朝の治験薬投与2～6時間後に採取した検体を用いて測定した。その結果、DL 投与患者610例のうち、DL の poor metabolizer は21例、extensive metabolizer は488例、解析用検体得られず又は低血漿中濃度のため分類不能は101例であった。患者の背景因子は、DL の poor metabolizer では黒人52%及び白人38%であったが、extensive metabolizer では黒人11%及び白人79%、プラセボ群では黒人10%及び白人81%であった。DL の poor metabolizer 及び extensive metabolizer 並びにプラセボ群の患者は、いずれも、約2/3の割合を女性患者が占め、年齢の中央値は34歳であり、人種以外の患者の背景因子は各集団で同様であった。

DL の poor metabolizer 及び extensive metabolizer 並びにプラセボ群で認められた有害事象を[表2.7.4: 82]に示す。

有害事象の全般的発現率は、DL の poor metabolizer では23.8%、DL の extensive metabolizer では27.0%及びプラセボ群では24.1%であり、各集団で類似していた。なお、DL の poor metabolizer で2例以上に認められた特定の有害事象はなかった。

Confidential

表 2.7.4: 82　デスロラタジン代謝能別、有害事象発現例数（%）
（デスロラタジンの Poor Metabolizer で 1 例以上に発現）（P01434 試験）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Number (%) of Subjects[†]		
		DL 5 mg Poor Metabolizers[‡] (n=21)	DL 5 mg Extensive Metabolizers[§] (n=488)	Placebo (n=615)
Any AE[‖]	有害事象あり	**5 (23.8)**	**132 (27.0)**	**148 (24.1)**
Autonomic Nervous System Disorders	自律神経系障害	**1 (4.8)**	**13 (2.7)**	**8 (1.3)**
Mouth Dry	口内乾燥	1 (4.8)	13 (2.7)	7 (1.1)
Body As a Whole - General Disorders	一般的全身障害	**1 (4.8)**	**47 (9.6)**	**48 (7.8)**
Headache	頭痛	1 (4.8)	25 (5.1)	36 (5.9)
Central and Peripheral Nervous System Disorders	中枢・末梢神経系障害	**1 (4.8)**	**6 (1.2)**	**10 (1.6)**
Dizziness	浮動性めまい	1 (4.8)	5 (1.0)	8 (1.3)
Gastrointestinal System Disorders	消化管障害	**2 (9.5)**	**18 (3.7)**	**33 (5.4)**
Anorexia	食欲不振	1 (4.8)	1 (0.2)	2 (0.3)
Nausea	悪心	1 (4.8)	2 (0.4)	11 (1.8)
Liver and Biliary System Disorders	肝臓・胆管系障害	**1 (4.8)**	**2 (0.4)**	**1 (0.2)**
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (0.2)
Musculoskeletal Disorders	筋・骨格系障害	**1 (4.8)**	**16 (3.3)**	**14 (2.3)**
Muscle strain	筋挫傷	1 (4.8)	0 (0.0)	4 (0.7)
Respiratory System Disorders	呼吸器系障害	**1 (4.8)**	**25 (5.1)**	**27 (4.4)**
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (4.8)	4 (0.8)	3 (0.5)
Skin and Appendages Disorders	皮膚・皮膚付属器障害	**1 (4.8)**	**5 (1.0)**	**12 (2.0)**
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

[†] 試験期間中に1件以上の有害事象を発現した患者。複数の有害事象を発現した患者もいる可能性がある。
[‡] [資料5.3.5.1.25: P01434]では slow metabolizer と表記されている。[§] [資料5.3.5.1.25: P01434]では normal metabolizer と表記されている。
[‖] 治験薬との因果関係にはかかわらない。
DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

DL の poor metabolizer 及び extensive metabolizer 並びにプラセボ群の心電図データの要約を[表2.7.4: 83]に示す。

心血管系の安全性プロファイルに関して、デスロラタジンの poor metabolizer と extensive metabolizer に臨床的に意味のある差は認められなかった。QTc 間隔（Fridericia 補正法）の投与前からの平均変化量は、poor metabolizer では-2.8 msec、extensive metabolizer では-1.4 msec、プラセボ投与患者では-0.2 msec であった。同様に、QTc 間隔（Bazett 補正法）の投与前からの変化量も小さかった。心室拍動数の投与前からの平均変化量及び変化率は、poor metabolizer では3.2 bpm（5.3%）、extensive metabolizer では2.7 bpm（5.1%）、プラセボ投与患者では0.8 bpm（2.0%）であった。評価時点の心室拍動数の範囲は、poor metabolizer では44～93 bpm、extensive metabolizer では44～102 bpm、プラセボ投与患者では33～110 bpm であり、各集団の心室拍動数の範囲は投与前時に記録されたものと類似していた。また、評価時点における心電図間隔の値は、大部分の患者で投与前値の10%以内の変動範囲にあった。

デスロラタジンの安全性プロファイルには、デスロラタジンの代謝能の違いによる臨床的に意味のある影響は認められなかった。

Confidential

表 2.7.4: 83　デスロラタジンの Poor Metabolizer 及び Extensive Metabolizer の心電図データ投与前及び評価時点の平均値、投与前からの平均変化量及び変化率（P01434 試験）

	DL 5 mg Poor Metabolizers[†]			DL 5 mg Extensive Metabolizers[‡]			Placebo		
Study Period	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Ventricular Rate (bpm)									
Baseline[§]	21	65.3	11.5	486	66.8	10.4	611	67.1	10.5
Endpoint	21	68.5	13.0	486	69.6	10.5	611	67.9	10.6
Change	21	3.2	7.1	486	2.7	9.1	611	0.8	8.7
% Change	21	5.3	11.6	486	5.1	14.0	611	2.0	13.2
PR Interval (msec)									
Baseline	21	154.5	24.7	486	151.4	20.1	609	151.8	21.3
Endpoint	21	153.5	25.3	486	151.8	20.6	609	151.7	20.8
Change	21	-1.0	15.7	486	0.3	11.3	609	-0.1	12.5
% Change	21	-0.1	11.8	486	0.5	7.8	609	0.3	8.2
QRS Interval (msec)									
Baseline	21	86.6	11.1	486	88.5	11.2	611	88.0	11.5
Endpoint	21	86.4	11.1	486	87.8	11.2	611	88.2	11.6
Change	21	-0.2	8.1	486	-0.7	5.9	611	0.2	6.2
% Change	21	0.3	10.1	486	-0.5	6.7	611	0.4	6.9
QT Interval (msec)									
Baseline	21	400.8	36.4	486	390.6	28.3	611	389.7	29.3
Endpoint	21	391.9	29.2	486	384.0	27.5	611	387.9	29.4
Change	21	-8.9	26.2	486	-6.6	22.7	611	-1.8	22.3
% Change	21	-1.9	5.9	486	-1.5	5.6	611	-0.3	5.7
QTc Interval (msec) Bazett Formula									
Baseline	21	414.2	28.4	486	409.4	24.0	611	409.1	21.7
Endpoint	21	414.9	25.2	486	410.8	22.9	611	409.7	23.6
Change	21	0.6	22.4	486	1.4	18.5	611	0.6	18.6
% Change	21	0.3	5.3	486	0.5	4.5	611	0.2	4.6
QTc Interval (msec) Fridericia Formula									
Baseline	21	409.4	26.2	486	402.8	21.0	611	402.2	19.6
Endpoint	21	406.6	18.9	486	401.4	20.1	611	402.0	21.0
Change	21	-2.8	21.6	486	-1.4	15.8	611	-0.2	16.0
% Change	21	-0.5	4.9	486	-0.3	3.9	611	0.0	4.0

[†] [資料5.3.5.1.25: P01434]では slow metabolizer と表記されている。[‡] [資料5.3.5.1.25: P01434]では normal metabolizer と表記されている。
[§] 投与前又は投与後のデータが欠測の患者は、本表には含まれていない。
DL: デスロラタジン、SD: 標準偏差

2)　日本人におけるデスロラタジンの Poor Metabolizer

日本人健康被験者を対象とし、デスロラタジン2.5～10 mg 及びロラタジン10 mg の単回投与、並びにデスロラタジン5 mg の反復投与時のデスロラタジン及び3-OH-DL の血中濃度を評価した第 I 相試験（P191試験）では DL の poor metabolizer は認められなかった[2.7.2.3.1.2 項]。なお、当該試験ではデスロラタジン5 mg の反復投与時に薬剤関連性ありと判定された ALT 増加（alanine aminotransferase increased）が1/8例に認められたのみで、その他の有害事象、重篤な有害事象並びに投与中止に至った有害事象は認められなかった[2.7.6.2.4 項]。

ロラタジンの承認用量（1回10 mg）を日本人患者に反復投与した際の定常状態における血漿中薬物濃度をモニタリングし、小児（3～6歳、7～15歳）及び成人（16～64歳）の各年齢層における母集団薬物動態パラメータを推定するための製造販売後臨床試験が実施され

C Confidential

た。ロラタジンをヒトに経口投与した場合、速やかに DL に代謝され、通常、続いて3-OH-DL へ代謝されるが、試験に組み入れられた日本人患者261例のうち、3-OH-DL の生成能が低い DL の poor metabolizer は、その疑い例が小児（7～15歳）の1例で認められたのみであった。また、当該症例では、重篤な有害事象、並びに試験薬の投与中止、減量又は休薬に至る有害事象は認められなかった[資料5.4: 23]。

C Confidential

2.7.4.5.2　外因性要因

2.7.4.5.2.1　食事の影響

1)　食事摂取の影響

非日本人健康成人被験者を対象としてデスロラタジン7.5 mg 単回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クロスオーバー試験（C98-215試験）を実施した。

有害事象は、デスロラタジンの空腹時投与時には6/18例（33.3%）、食後投与時には5/18例（27.8%）に認められた。最も多く認められた有害事象は頭痛（headache）であり、デスロラタジンの空腹時投与時には5/18例（27.8%）、食後投与時には4/18例（22.2%）に認められたが[表2.7.4: 84]、空腹時投与時の1例が中等度であった以外はすべて軽度の事象であった。また、空腹時投与時の2例で認められた頭痛は、副作用と判定された。頭痛以外にデスロラタジン投与後に認められた有害事象は、空腹時投与時の軽度の咽喉乾燥1例及び食後投与時の軽度の背部痛1例のみであり、いずれも治験責任医師等により当該事象と治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、デスロラタジンの空腹時投与及び食後投与時のいずれにおいても認められなかった。なお、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の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ていない[2.7.1.2.1 項]。

表 2.7.4: 84　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与期で発現率 0%超）（C98-215 試験）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Number (%) of Subjects	
		DL 7.5 mg Fasted (n=18)	DL 7.5 mg Fed (n=18)
Any AE	有害事象あり	**6 (33.3)**	**5 (27.8)**
Body as a Whole General Disorders	一般的全身障害		
Back Pain	背部痛	0 (0.0)	1 (5.6)
Headache	頭痛	5 (27.8)	4 (22.2)
Respiratory System Disorders	呼吸器系障害		
Throat Dry	咽喉乾燥	1 (5.6)	0 (0.0)

DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

また、非日本人健康成人被験者を対象としてデスロラタジン5 mg 単回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クロスオーバー試験（P01379試験）も実施した。

有害事象は、デスロラタジンの空腹時投与時及び食後投与時のいずれにおいても5/24例（20.8%）に認められた。最も多く認められた有害事象は頭痛（headache）であり、デスロラタジンの空腹時投与時には3/24例（12.5%）、食後投与時には5/24例（20.8%）に認められたが[表2.7.4: 85]、いずれも軽度の事象であり、食後投与時に認められた1例を除き、副作用と判定された。これ以外にデスロラタジン投与後に認められた副作用は、空腹時投与時

Confidential

の軽度の浮動性めまい1例のみであり、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、デスロラタジンの空腹時投与及び食後投与時のいずれにおいても認められなかった。なお、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の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ていない[2.7.1.2.2 項]。

表 2.7.4: 85　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与期で発現率 0%超）（P01379 試験）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Number (%) of Subjects	
		DL 5 mg Fasted (n=24)	DL 5 mg Fed (n=24)
Any AEs	有害事象あり	**5 (20.8)**	**5 (20.8)**
Body As A Whole General Disorders	一般的全身障害	**3 (12.5)**	**5 (20.8)**
Headache	頭痛	3 (12.5)	5 (20.8)
Central and Peripheral Nervous System Disorders	中枢・末梢神経系障害	**1 (4.2)**	**0 (0.0)**
Dizziness	浮動性めまい	1 (4.2)	0 (0.0)
Respiratory System Disorders	呼吸器系障害	**1 (4.2)**	**1 (4.2)**
Pharyngitis	咽頭炎	0 (0.0)	1 (4.2)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (4.2)	0 (0.0)

DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

Confidential

2.7.4.5.3　薬物相互作用

非日本人健康成人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）、CYP3A4及び2D6の阻害剤（シメチジン）あるいはグレープフルーツジュースとデスロラタジン5 mg又は7.5 mgを反復併用投与したときの薬物相互作用に基づく安全性への影響について検討した。

1)　ケトコナゾールとの相互作用

非日本人健康成人被験者を対象とした無作為化、第三者盲検、クロスオーバー、反復投与試験（C98-352試験）では、ケトコナゾール（200 mg 12時間間隔）と併用してデスロラタジン7.5 mgが1日1回10日間投与された。デスロラタジンとケトコナゾールの併用投与後にデスロラタジンの血漿中曝露量（C_{max}及びAUC）に臨床的に意味のある増加は認められなかった[2.7.2.2.3.1 項]。有害事象の全般的発現率は、ケトコナゾールとデスロラタジンの併用投与時では10/24例（41.7%）、デスロラタジン単独投与時では11/24例（45.8%）であり、類似していた[表2.7.4: 86]。最も多く認められた有害事象は頭痛（headache）であり、ケトコナゾールとデスロラタジンの併用投与時及びデスロラタジン単独投与時とも10/24例（41.7%）に認められた。認められた有害事象は、ケトコナゾールとデスロラタジンの併用投与時の頭痛（headache）2例及びデスロラタジン単独投与時の咽頭炎（pharyngitis）及び呼吸障害（respiratory disorder）1例（同一症例で発現）を除き、副作用と判定された。ケトコナゾールとデスロラタジンの併用投与時及びデスロラタジン単独投与時でも、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。心電図パラメータ及びバイタルサインの評価では、デスロラタジンの安全性プロファイルに臨床的に意味のある変動は認められなかった[2.7.6.2.17 項]。

表 2.7.4: 86　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与期で発現率 0%超）（C98-352 試験）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Number (%) of Subjects	
		DL 7.5 mg + Placebo (n=24)	DL 7.5 mg + Ketoconazole (n=24)
Any AEs	有害事象あり	**11 (45.8)**	**10 (41.7)**
Body as a Whole General Disorders	一般的全身障害	**10 (41.7)**	**10 (41.7)**
Headache	頭痛	10 (41.7)	10 (41.7)
Gastro-Intestinal System Disorders	消化管障害	**1 (4.2)**	**1 (4.2)**
Abdominal Pain	腹痛	0 (0.0)	1 (4.2)
Diarrhea	下痢	1 (4.2)	0 (0.0)
Respiratory System Disorders	呼吸器系障害	**1 (4.2)**	**0 (0.0)**
Pharyngitis	咽頭炎	1 (4.2)	0 (0.0)
Respiratory Disorder	呼吸障害	1 (4.2)	0 (0.0)

DL: デスロラタジン、AE: 有害事象
DL 7.5 mg + Placebo: DL 7.5 mgは毎朝1回、プラセボは1日2回、10日間併用投与された。
DL 7.5 mg + Ketoconazole: DL 7.5 mgは毎朝1回、ケトコナゾール200 mgは1日2回、10日間併用投与された。

Confidential

ケトコナゾールとの相互作用について検討したもう一つの非日本人健康成人被験者を対象とした無作為化、非盲検、クロスオーバー、反復投与試験（P01429試験）では、1つの投与期ではデスロラタジン5 mg が1日1回12日間投与されたが、そのうち、Day 8から5日間はケトコナゾール400 mg が1日1回併用投与された。別の投与期では無処置で7日間経過後、Day 8からケトコナゾール400 mg が1日1回5日間投与された。デスロラタジンとケトコナゾールの併用投与後にデスロラタジン及び3-OH-DL の血漿中曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$）の増加が認められたが、臨床的に意味のあるものではなかった[2.7.2.2.3.2 項]。デスロラタジンとケトコナゾールの併用の忍容性は良好で、有害事象の全般的発現率は、ケトコナゾールとデスロラタジンの併用投与時では12/31例（38.7%）、ケトコナゾール単独投与時では12/28例（42.9%）であった[表2.7.4: 87]。ケトコナゾールとデスロラタジンの併用投与時に3例以上に認められた有害事象はなく、頭痛（headache）、腹痛（abdominal pain）、悪心（nausea）、耳痛（earache）が各2例に認められたが、このうちケトコナゾール単独投与時と比較して多く認められた事象は悪心（nausea）及び耳痛（earache）のみであった。ケトコナゾールとデスロラタジンの併用投与期には、重篤な有害事象は認められなかったが、治験薬との因果関係が否定された軽度の咽頭炎（pharyngitis）を発現した1例が Day 5（ケトコナゾール併用開始前、デスロラタジン5 mg 1日1回投与時）で試験を中止した。心電図パラメータ及びバイタルサインの評価では、デスロラタジンの安全性プロファイルに臨床的に意味のある変動は認められなかった[2.7.6.2.18 項]。

C Confidential

表 2.7.4: 87　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与期で発現率 0%超）（P01429 試験）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Number (%) of Subjects	
		DL 5 mg + Ketoconazole (N=31)	Ketoconazole (N=28)
Any AEs	有害事象あり	**12 (38.7)**	**12 (42.9)**
Body as a Whole General Disorders	一般的全身障害	**4 (12.9)**	**5 (17.9)**
Asthenia	無力症	1 (3.2)	0 (0.0)
Back pain	背部痛	1 (3.2)	0 (0.0)
Headache	頭痛	2 (6.5)	5 (17.9)
Injury accidental	損傷	1 (3.2)	0 (0.0)
Central and Peripheral Nervous System Disorders	中枢・末梢神経系障害	**1 (3.2)**	**1 (3.6)**
Dizziness	浮動性めまい	1 (3.2)	0 (0.0)
Hyperkinesia	運動過多	0 (0.0)	1 (3.6)
Gastro-Intestinal System Disorders	消化管障害	**6 (19.4)**	**4 (14.3)**
Abdominal pain	腹痛	2 (6.5)	2 (7.1)
Constipation	便秘	1 (3.2)	1 (3.6)
Diarrhea	下痢	0 (0.0)	1 (3.6)
Eructation	おくび	1 (3.2)	0 (0.0)
Flatulence	鼓腸	1 (3.2)	0 (0.0)
Nausea	悪心	2 (6.5)	1 (3.6)
Toothache	歯痛	1 (3.2)	0 (0.0)
Vomiting	嘔吐	0 (0.0)	1 (3.6)
Hearing and Vestibular Disorders	聴覚・前庭障害	**2 (6.5)**	**0 (0.0)**
Earache	耳痛	2 (6.5)	0 (0.0)
Infection and Infestations	感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**1 (3.6)**
Folliculitis	毛包炎	0 (0.0)	1 (3.6)
Psychiatric Disorders	精神障害	**2 (6.5)**	**1 (3.6)**
Dreaming abnormal	異常な夢	1 (3.2)	0 (0.0)
Insomnia	不眠症	1 (3.2)	1 (3.6)
Respiratory System Disorders	呼吸器系障害	**2 (6.5)**	**1 (3.6)**
Nasal congestion	鼻閉	0 (0.0)	1 (3.6)
Nasal dryness	鼻乾燥	1 (3.2)	0 (0.0)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (3.2)	0 (0.0)
Skin and Appendages Disorders	皮膚・皮膚付属器障害	**1 (3.2)**	**5 (17.9)**
Dry skin	皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (3.6)
Insect bite	節足動物咬傷	0 (0.0)	1 (3.6)
Papule	丘疹	1 (3.2)	1 (3.6)
Parasite skin	寄生虫性皮膚疾患	0 (0.0)	1 (3.6)
Pustule	膿疱性皮疹	0 (0.0)	1 (3.6)

DL: デスロラタジン、AE: 有害事象
DL + Ketoconazole：デスロラタジン5 mg は毎朝1回12日間、ケトコナゾール400 mg は Day 8から1日1回5日間投与された。
Ketoconazole：7日間の無処置で経過後、ケトコナゾール400 mg が Day 8から毎朝1回5日間投与された。

2)　エリスロマイシンとの相互作用

非日本人健康成人被験者を対象とした無作為化、第三者盲検、クロスオーバー、反復投与試験（C98-353試験）では、エリスロマイシン（500 mg 8時間間隔）と併用してデスロラタジン7.5 mg が1日1回10日間投与された。

デスロラタジンの血漿中曝露量（C_{max}及び AUC）には臨床的に意味のある増加は認められなかった[2.7.2.2.3.3 項]。デスロラタジンとエリスロマイシンの相互作用試験で最も多く認められた有害事象は、腹痛（abdominal pain）、頭痛（headache）、浮動性めまい（dizziness）

Confidential

及び悪心（nausea）であり[表2.7.4: 88]、デスロラタジン単独投与時と比較して併用投与時に多くの有害事象が認められた。これらの事象のうち、治験薬投与との因果関係ありと判定された有害事象はデスロラタジン単独投与時では頭痛（headache：4/24例、16.7%）のみであったが、エリスロマイシン併用投与時では腹痛（abdominal pain：9/24例、37.5%）、浮動性めまい（dizziness：6/24例、25.0%）、悪心（nausea：4/24例、16.7%）及び頭痛（headache：2/24例、12.5%）であり、主にエリスロマイシンで知られている消化管障害関連の有害事象[資料5.4: 12]が有害事象の全般的発現率の上昇に関係しているものと考えられた。いずれの投与期でも、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。心電図パラメータ及びバイタルサインの評価では、エリスロマイシン併用時のデスロラタジンの安全性プロファイルに臨床的に意味のある変動は認められなかった[2.7.6.2.19 項]。

表 2.7.4: 88　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与期で発現率 0%超）（C98-353 試験）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Number (%) of Subjects	
		DL 7.5 mg + Placebo (n=24)	DL 7.5 mg + Erythromycin (n=24)
Any AEs	有害事象あり	**10 (41.7)**	**15 (62.5)**
Body as a Whole General Disorders	一般的全身障害	**4 (16.7)**	**7 (29.2)**
Asthenia	無力症	0 (0.0)	1 (4.2)
Chest Pain	胸痛	0 (0.0)	3 (12.5)
Headache	頭痛	4 (16.7)	4 (16.7)
Pain	疼痛	0 (0.0)	1 (4.2)
Central and Peripheral Nervous System Disorders	中枢・末梢神経系障害	**3 (12.5)**	**6 (25.0)**
Dizziness	浮動性めまい	1 (4.2)	6 (25.0)
Vasovagal Attack	血管迷走神経性失神	2 (8.3)	0 (0.0)
Gastro-Intestinal System Disorders	消化管障害	**1 (4.2)**	**11 (45.8)**
Abdominal Pain	腹痛	0 (0.0)	9 (37.5)
Diarrhea	下痢	0 (0.0)	1 (4.2)
Dyspepsia	消化不良	0 (0.0)	2 (8.3)
Nausea	悪心	1 (4.2)	4 (16.7)
Vomiting	嘔吐	0 (0.0)	2 (8.3)
Musculo-Skeletal System Disorders	筋・骨格系障害	**0 (0.0)**	**1 (4.2)**
Pain	疼痛	0 (0.0)	1 (4.2)
Psychiatric Disorders	精神障害	**0 (0.0)**	**2 (8.3)**
Appetite Increased	食欲亢進	0 (0.0)	1 (4.2)
Concentration Impaired	注意力障害	0 (0.0)	1 (4.2)
Somnolence	傾眠	0 (0.0)	1 (4.2)
Resistance Mechanism Disorders	抵抗機構障害	**1 (4.2)**	**0 (0.0)**
Infection Viral	ウイルス感染	1 (4.2)	0 (0.0)
Respiratory System Disorders	呼吸器系障害	**4 (16.7)**	**1 (4.2)**
Nasal Congestion	鼻閉	3 (12.5)	1 (4.2)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (4.2)	0 (0.0)
Rhinorrhea	鼻漏	1 (4.2)	0 (0.0)

DL: デスロラタジン、AE: 有害事象
DL 7.5 mg + Placebo: DL 7.5 mg は毎朝1回、プラセボは8時間間隔、10日間併用投与された。
DL 7.5 mg + Erythromycin: DL 7.5 mg は毎朝1回、エリスロマイシン500 mg は8時間間隔、10日間併用投与された。

Confidential

3)　アジスロマイシンとの相互作用

非日本人健康成人被験者を対象とした無作為化、第三者盲検、並行群間、反復投与試験（P01381試験）においてデスロラタジン血漿中濃度が定常状態下でデスロラタジン5 mg をアジスロマイシン（Day 3に500 mg、Day 4～7に250 mg を毎朝1回）と併用投与した際の PK 及び安全性が評価された。

アジスロマイシンの併用投与は、デスロラタジンの PK に臨床的に意味のある変動を生じさせなかった[2.7.2.2.3.4 項]。有害事象の全般的発現率は、アジスロマイシンとデスロラタジンの併用投与群では5/18例（27.8%）、デスロラタジン単独投与群では4/18例（22.2%）、アジスロマイシン単独投与群では3/18例（16.7%）であった[表2.7.4: 89]。最も多く認められた有害事象は頭痛（headache）であり、アジスロマイシンとデスロラタジンの併用投与群では5/18例（27.8%）、デスロラタジン単独投与群では4/18例（22.2%）、アジスロマイシン単独投与群では2/18例（11.1%）に認められた。認められた有害事象は、いずれも副作用と判定された。いずれの投与群でも、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。心電図パラメータ及びバイタルサインの評価では、デスロラタジンの安全性プロファイルに臨床的に意味のある変動は認められなかった[2.7.6.2.20 項]。

表 2.7.4: 89　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（P01381 試験）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Number (%) of Subjects		
		DL 5 mg + Azithromycin n=18	DL 5 mg + Placebo n=18	Placebo + Azithromycin n=18
Any AEs	有害事象あり	**5 (27.8)**	**4 (22.2)**	**3 (16.7)**
Body as a Whole - General Disorders	一般的全身障害	**5 (27.8)**	**4 (22.2)**	**2 (11.1)**
Headache	頭痛	5 (27.8)	4 (22.2)	2 (11.1)
Center and Peripheral Nervous System Disorders	中枢・末梢神経系障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	1 **(5.6)**
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
Gastro-Intestinal System Disorders	消化管障害	**3 (16.7)**	**0 (0.0)**	1 **(5.6)**
Abdominal Pain	腹痛	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)
Diarrhea	下痢	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dyspepsia	消化不良	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vomiting	嘔吐	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

DL: デスロラタジン、AE: 有害事象
DL 5 mg + Azithromycin: DL 5 mg を毎朝1回 7日間、アジスロマイシンを Day 3に500 mg、Day 4～7に250 mg を毎朝1回投与した。
DL 5 mg + Placebo: DL 5 mg を毎朝1回 7日間、アジスロマイシンのプラセボを Day 3～7に毎朝1回投与した。
Placebo + Azithromycin: DL のプラセボを毎朝1回 7日間、アジスロマイシンを Day 3に500 mg、Day 4～7に250 mg を毎朝1回投与した。

4)　フルオキセチンとの相互作用

非日本人健康成人被験者を対象とした無作為化、非盲検、並行群間、反復投与試験（P01378試験）においてデスロラタジン血漿中濃度が定常状態下でデスロラタジン5 mg をフルオキセチン20 mg と併用投与した際の PK 及び安全性が評価された。

フルオキセチンとデスロラタジンの併用投与は、デスロラタジンの PK に臨床的に意味

Confidential

のある変動を生じさせなかった[2.7.2.2.3.5 項]。有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン単独投与群では13/18例（72.2%）、フルオキセチンとデスロラタジンの併用投与群では10/18例（55.6%）、フルオキセチン単独投与群では15/18例（83.3%）であった[表2.7.4: 90]。最も多く認められた有害事象は頭痛（headache）であり、デスロラタジン単独投与群では12/18例（66.7%）、フルオキセチンとデスロラタジンの併用投与群では10/18例（55.6%）、フルオキセチン単独投与群では15/18例（83.3%）に認められた。認められた有害事象は、デスロラタジン単独投与群の頭痛（headache）2例、フルオキセチン単独投与群の頭痛（headache）1例及びフルオキセチンとデスロラタジンの併用投与群の上気道感染（upper resp tract infection）1例を除き、副作用と判定された。いずれの投与群でも、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。心電図及びバイタルサインの評価では、デスロラタジンの安全性プロファイルに臨床的に意味のある変動は認められなかった[2.7.6.2.21 項]。

表 2.7.4: 90　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（P01378 試験）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Number (%) of Subjects		
		DL 5 mg + Fluoxetine (n=18)	DL 5 mg + Placebo (n=18)	Placebo + Fluoxetine (n=18)
Any AE	有害事象あり	**10 (55.6)**	**13 (72.2)**	**15 (83.3)**
Body as a Whole – General Disorders	一般的全身障害	**9 (50.0)**	**12 (66.7)**	**15 (83.3)**
Headache	頭痛	9 (50.0)	12 (66.7)	15 (83.3)
Gastrointestinal System Disorders	消化管障害	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**	**1 (5.6)**
Dyspepsia	消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
Loose Stools	下痢	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory System Disorders	呼吸器系障害	**2 (11.1)**	**1 (5.6)**	**0 (0.0)**
Upper Resp Tract Infection	上気道感染	2 (11.1)	1 (5.6)	0 (0.0)

DL: デスロラタジン、AE: 有害事象
DL + Fluoxetine: Day 1朝に DL 5 mg、Day 6～35朝にフルオキセチン20 mg、Day 29～35朝に DL 5 mg を投与した。
DL + Placebo: Day 1朝に DL 5 mg、Day 6～35朝に DL のプラセボ、Day 29～35朝に DL 5 mg を投与した。
Placebo + Fluoxetine: Day 1朝に DL のプラセボ、Day 6～35朝にフルオキセチン20 mg、Day 29～35朝に DL のプラセボを投与した。

5)　シメチジンとの相互作用

非日本人健康成人被験者を対象とした無作為化、非盲検、並行群間、反復投与試験（P01868試験）においてデスロラタジン血漿中濃度が定常状態下でデスロラタジン5 mg をシメチジン（Day 3～17に600 mg 12時間間隔）と併用投与した際の PK 及び安全性が評価された。

シメチジンとデスロラタジンの併用投与は、デスロラタジンの PK に臨床的に意味のある変動を生じさせなかった[2.7.2.2.3.6 項]。有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン単独投与群では5/18例（27.8%）、シメチジンとデスロラタジンの併用投与群では6/18例（33.3%）であった[表2.7.4: 91]。最も多く認められた有害事象は頭痛（headache）であり、デスロラタジン単独投与群及びシメチジンとデスロラタジンの併用投与群とも5/18例（27.8%）に認

Confidential

められた。認められた有害事象は、デスロラタジン単独投与群及びシメチジンとデスロラタジンの併用投与群の消化不良（dyspepsia）を除き、副作用と判定された。いずれの投与群でも、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。心電図及びバイタルサインの評価では、デスロラタジンの安全性プロファイルに臨床的に意味のある変動は認められなかった[2.7.6.2.22 項]。

表 2.7.4: 91　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（P01868 試験）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Number (%) of Subjects	
		DL 5 mg (n=18)	DL 5 mg + Cimetidine (n=18)
Any AE	有害事象あり	**5 (27.8)**	**6 (33.3)**
Body as a Whole – General Disorders	一般的全身障害	**5 (27.8)**	**5 (27.8)**
Headache	頭痛	5 (27.8)	5 (27.8)
Gastrointestinal System Disorders	消化管障害	**2 (11.1)**	**1(5.6)**
Abdominal Pain	腹痛	1 (5.6)	0 (0.0)
Dyspepsia	消化不良	1 (5.6)	1(5.6)

DL: デスロラタジン、AE: 有害事象
DL 5 mg: Day 1に DL 5 mg、Day 3～17に DL 5 mg を1日1回投与した。
DL 5 mg + Cimetidine: Day 1に DL 5 mg、Day 3～17にシメチジン 600 mg 12時間間隔と併用して DL 5 mg を1日1回投与した。

6)　グレープフルーツジュース摂取の影響

非日本人健康成人被験者を対象としてデスロラタジン5 mg を単回投与した際の経口バイオアベイラビリティに対するグレープフルーツジュースの影響を評価したクロスオーバー試験（P01380試験）を実施した。

デスロラタジン投与後の有害事象は、グレープフルーツジュースの非摂取時では4/23例（17.4%）、摂取時では3/23例（13.0%）に認められた[表2.7.4: 92]。デスロラタジン投与後に認められた有害事象はいずれも軽度で、特定の有害事象が2例以上に認められることはなかった。副作用は、グレープフルーツジュースの非摂取時に白血球減少症が1例認められたが、グレープフルーツジュース摂取時には認められなかった。また、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。なお、グレープフルーツジュース摂取時にデスロラタジンを投与した際の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）にグレープフルーツジュースの影響は認められていない[2.7.2.2.3.7 項]。

Confidential

表 2.7.4: 92　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（P01380 試験）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Number (%) of Subjects	
		DL 5 mg (n=23)	DL 5 mg + Grapefruit Juice (n=23)
Any AE	有害事象あり	**4 (17.4)**	**3 (13.0)**
Body as a Whole – General Disorders	一般的全身障害	**1 (4.3)**	**1 (4.3)**
Headache	頭痛	1 (4.3)	1 (4.3)
Psychiatric Disorders	精神障害	**1 (4.3)**	**0 (0.0)**
Nervousness	神経過敏	1 (4.3)	0 (0.0)
Respiratory System Disorders	呼吸器系障害	**1 (4.3)**	**1 (4.3)**
Coughing	咳嗽	1 (4.3)	0 (0.0)
Upper Resp Tract Infection	上気道感染	0 (0.0)	1 (4.3)
Skin and Appendages Disorders	皮膚・皮膚付属器障害	**0 (0.0)**	**1 (4.3)**
Furunculosis	せつ	0 (0.0)	1 (4.3)
White Cell and Res Disorders	白血球・網内系障害	**1 (4.3)**	**0 (0.0)**
Leukopenia	白血球減少症	1 (4.3)	0 (0.0)

DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

Confidential

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

デスロラタジンのすべての臨床試験では、妊娠及び授乳時の治験薬の投与は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。国内第Ⅲ相試験（P200試験、P204試験、P201試験及び P202試験）では、デスロラタジンを投与された509例の女性には妊娠の報告はなく、プラセボを投与された295例の女性では1件（P204試験）の妊娠が報告された。海外安全性併合解析（計29試験）に含めた試験では、妊娠はデスロラタジンを投与された5,330例の女性では7件、プラセボを投与された3,864例の女性では8件報告されたが、いずれの事例でも薬剤との因果関係は否定されている。海外第Ⅳ相試験（P04849試験）では妊娠の報告はなかった。

2.7.4.5.5　過量投与

これまでに実施した国内外の臨床試験では、デスロラタジン10 mg を誤って投与されたデスロラタジン5 mg 群の1例（P201試験）及びデスロラタジン5 mg を誤って投与されたプラセボ群の1例（P0218試験）を除き、デスロラタジンの過量投与の報告はなかった。

10 mg を超える用量（1回20 mg 又は45 mg）のデスロラタジンを投与した際の安全性は、海外で実施された6つの臨床試験で検討されている（第Ⅰ相試験：4試験、第Ⅱ相試験：1試験、第Ⅳ相試験：1試験）[2.7.4.4.2 項]。これらの臨床試験では、傾眠（somnolence）を除き、10 mg を超える用量のデスロラタジン投与後に安全性上の懸念は認められなかった。傾眠（somnolence）は、2つのデスロラタジンの用量比較反復投与試験のうち、C98-001試験では10 mg 以上の投与群で発現率が高い傾向が認められたが、P04849試験ではデスロラタジン5 mg 群、デスロラタジン10 mg 群及びデスロラタジン20 mg 群ともその発現率は低く、デスロラタジン5 mg 群とデスロラタジン20 mg 群に各1例発現したのみで、用量関連性は認められなかった。また、その他の4試験では、デスロラタジン投与後に傾眠（somnolence）は認められなかった[2.7.4.4.2 項]。

日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験及び日本人患者を対象とした第Ⅲ相試験では1日最大10 mg までのデスロラタジンの投与を規定しており、10 mg を超える用量を投与された患者はいなかった[表2.7.4: 9]、[表2.7.4: 10]。

2.7.4.5.6　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。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

国内及び海外で、離脱症状又は反跳現象を評価した臨床試験は実施していない。しかしながら、これまでに実施した臨床試験で、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。

Confidential

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

非日本人健康成人被験者を対象に精神運動機能に及ぼすデスロラタジンの影響を検討した5つのデスロラタジン（5 mg 又は7.5 mg）単回投与試験では、デスロラタジン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。いずれの試験においても、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]。

Confidential

2.7.4.6　市販後データ

デスロラタジンは、海外で2001年1月に販売開始されて以来、2015年7月現在、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されている。米国では2001年に季節性アレルギー性鼻炎、2002年に慢性特発性蕁麻疹並びにアレルギー性鼻炎（通年性及び季節性アレルギー性鼻炎）の適応が承認され、その後欧州連合（European Union、EU）で2008年に慢性特発性蕁麻疹から蕁麻疹への適応拡大が承認された。2014年7月までに、安全性上の理由による製造販売承認の取消しあるいは取下げは無く、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。本項では市販後の安全性について2014年7月14日付の包括的安全性概要（Comprehensive Safety Summary：以下 CSS）及び Periodic Safety Update Report　Addendum Report（以下 PSUR-AR）調査期間2014年7月16日～2015年1月15日）の内容に基づき記載する。なお、CSS[資料5.3.6.1: CSS]、PSUR-AR（調査期間2014年7月16日～2015年1月15日）[資料5.3.6.2: PSUR_AR]、並びに第1～8回 Periodic Safety Update Report（以下 PSUR）を添付した。[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]

2.7.4.6.1　安全性参照情報の改訂

デスロラタジンの海外での販売開始以降の安全性参照情報の改訂について以下に述べる。[資料5.3.6.2: PSUR_AR]

PSUR の COMPANY CORE SAFETY INFORMATION （以下 CCSI）は2001年1月の海外でのデスロラタジンの販売開始以降5回改訂されている。その履歴を以下に記載する。経緯及び改訂内容については各々当該検討及び改訂時期の PSUR に記載した。[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]

- 第3回 PSUR（調査期間2002年1月16日～2002年7月15日）の調査期間中：集積検討の結果アナフィラキシー及び発疹を含む過敏症反応について安全性シグナルを認め、副作用の項に「デスロラタジンの市販後において、非常にまれにアナフィラキシー及び発疹を含む過敏症が報告されている」を追記。
- 2002年12月[第4回 PSUR（調査期間2002年7月16日～2003年1月15日）調査期間中]：肝胆道系障害に関する集積検討の結果、デスロラタジン投与との因果関係を否定できず、副作用の項に「非常にまれに、アナフィラキシー及び発疹を含む過敏症が報告されている。加えて、非常にまれに肝酵素及びビリルビンの増加の報告がある」（下線部）を追記。動悸及び頻脈について集積検討の結果、継続的にモニタリングを行うとの結論に達し、副作用の項に「市販後においてデスロラタジンで、まれに頻脈及び動悸が報告されているが、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た」を追記。
- 2003年10月：第5回 PSUR（調査期間2003年1月16日～2004年1月15日）及び第6回 PSUR（調査期間2004年1月16日～2005年1月15日）の2回にわたり集積検討を行った結果、関連性を否

Confidential

定できないとの結論に達し、副作用の項に「肝炎」を追記。

- 2006年1月［第8回 PSUR（調査期間2005年7月16日～2006年1月15日）調査期間中］：協調運動障害を含む錐体外路障害について検討した結果、副作用の項に「精神運動亢進」を追記。「痙攣発作」について第2回 PSUR 以降継続的に検討した結果、副作用の項に「痙攣発作」を追記。
- 2014年11月：副作用の項に「傾眠」を追記。

PSUR で検討され、追記された副作用は、国内においてもリスクが否定できないため、添付文書の使用上の注意に記載し、注意喚起を行う予定である。

2.7.4.6.1.1　使用患者数

海外では、日本で今回申請する5 mg の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が承認、販売されている。

IMS Health MIDAS database は、年齢及び剤型［5 mg フィルムコーティング錠、2.5 mg 及び5 mg の口腔内崩壊錠、1 mg（2 mL）から2.5 mg（5 mL）までの小児用シロップ剤、5 mg（10 mL）の成人用シロップ剤)］ごとの分類が可能であることから、市販後のデスロラタジンの使用患者数（臨床試験を除く）を推定した。なお、平均推奨1日用量は、錠剤及び口腔内崩壊錠を使用する成人では5 mg、シロップ剤を使用する小児では2～5 mL（1～2.5 mg)、成人では10 mL（5 mg）である。シロップ剤は、ほとんどが小児に投与されたと仮定し、シロップ剤の1日投与量は平均5 mL（2.5 mg）として市販後のデスロラタジンの使用患者数を推定した。全世界における処方単位数（Units）の形式で情報を取得したところ、2001年1月のデスロラタジンの発売開始から2014年1月31日までの累積出荷単位数（Units）は20,258,374,671であり、これは、約33,490,113 Patient Years of Treatment（PYT）に相当する。海外市販後におけるデスロラタジンの推定曝露（PYT）を[表2.7.4: 93]に示す。

表 2.7.4: 93　海外市販後におけるデスロラタジンの推定曝露
2001 年 1 月 15 日（国際誕生日）～2014 年 1 月 31 日

	推定曝露					
年齢	2歳未満	2～11歳	12～17歳	18～65歳	66歳以上	合計
累積出荷単位数	968,682,843	8,827,219,856	1,538,311,912	7,257,934,762	1,666,225,298	20,258,374,671
PYT	547,365	5,859,858	3,411,784	19,181,223	4,489,883	33,490,113

算出された PYT は市場に流通した錠剤数と1年間を通じた治療を仮定して計算された推定値であり、使用患者の絶対数と同等ではない。真の曝露患者数に比べて過小推定となっていることに留意すべきである。多くの患者は慢性の場合でも年間を通じた治療ではないことから、真の患者数はこれより多い可能性が高い。

Confidential

2.7.4.6.1.2　有害事象

米国本社では自社製品の安全性情報を保持するためのデータベース（MARRS）を使用している。2001年1月15日の国際誕生日から2014年1月31日までに、自発報告として10,372例が報告された。器官別大分類別の有害事象の一覧を[表2.7.4: 94]に示す。これらの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。

表 2.7.4: 94　器官別大分類別の有害事象一覧
2001 年 1 月 15 日（国際誕生日）～2014 年 1 月 31 日

器官別大分類	総数		重篤な有害事象		非重篤な有害事象	
	報告数	%	報告数	%	報告数	%
総報告数†	10372		1297		9075	
血液およびリンパ系障害	70	0.67	51	3.93	19	0.21
心臓障害	619	5.97	167	12.88	452	4.98
先天性、家族性および遺伝性障害	11	0.11	10	0.77	1	0.01
耳および迷路障害	165	1.59	21	1.62	144	1.59
内分泌障害	9	0.09	4	0.31	5	0.06
眼障害	332	3.20	68	5.24	264	2.91
胃腸障害	1472	14.19	176	13.57	1296	14.28
一般・全身障害および投与部位の状態	3871	37.32	332	25.60	3539	39.00
肝胆道系障害	109	1.05	86	6.63	23	0.25
免疫系障害	308	2.97	86	6.63	222	2.45
感染症および寄生虫症	195	1.88	64	4.93	131	1.44
傷害、中毒および処置合併症	1354	13.05	124	9.56	1230	13.55
臨床検査	576	5.55	134	10.33	442	4.87
代謝および栄養障害	135	1.30	40	3.08	95	1.05
筋骨格系および結合組織障害	342	3.30	64	4.93	278	3.06
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）	21	0.20	20	1.54	1	0.01
神経系障害	2205	21.26	341	26.29	1864	20.54
妊娠、産褥および周産期の状態	28	0.27	23	1.77	5	0.06
精神障害	874	8.43	167	12.88	707	7.79
腎および尿路障害	131	1.26	29	2.24	102	1.12
生殖系および乳房障害	115	1.11	7	0.54	108	1.19
呼吸器、胸郭および縦隔障害	931	8.98	197	15.19	734	8.09
皮膚および皮下組織障害	1371	13.22	243	18.74	1128	12.43
社会環境	13	0.13	2	0.15	11	0.12
外科および内科処置	235	2.27	33	2.54	202	2.23
血管障害	210	2.02	63	4.86	147	1.62

† 複数の器官別大分類に分類される有害事象が１つの報告中に含まれる場合があるため、器官別大分類の報告数の合計が自発報告の総報告数を上回る場合がある。

報告数が多い器官別大分類は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（37.32%）、「神経系障害」（21.26%）、「胃腸障害」（14.19%）であった。

Confidential

2.7.4.6.1.3　報告数が多い有害事象

2001年1月15日の国際誕生日から2014年1月31日の間に報告された自発報告のうち、報告数が多くて類似する事象について総合的な記述が可能である、報告数上位23事象を[表2.7.4: 95]に示す。また全事象の一覧を[資料5.3.6.1: CSS]に添付した。

表 2.7.4: 95　報告数が多い自発報告の有害事象

2001 年 1 月 15 日（国際誕生日）～2014 年 1 月 31 日

有害事象	報告数	重篤な有害事象の報告†	非重篤な有害事象の報告
薬効欠如	1024	3	1021
頭痛	658	14	644
傾眠	583	20	563
過量投与	473	5	468
浮動性めまい	428	16	412
疲労	409	15	394
治療用製品無効	396	0	396
悪心	335	18	317
蕁麻疹	312	33	279
そう痒症	308	27	281
発疹	281	8	273
動悸	275	21	254
呼吸困難	275	58	217
治療効果なし	261	0	261
頻脈	238	41	197
過敏症	231	34	197
不眠症	231	7	224
下痢	213	11	202
口内乾燥	212	4	208
嘔吐	207	26	181
適応外使用	206	0	206
治療効果減弱	162	0	162
腹痛	157	10	147

† 当該集積症例中の重篤イベント数。個々の事象レベルでは必ずしも重篤に分類されていない。
「有害事象なし」の MedDRA 基本語（以下、PT）（383例）は本検討には含めなかった。

報告数の多かった上位23の有害事象のうち、8事象（頭痛、傾眠、発疹、疲労、動悸、頻脈、過敏症、口内乾燥）はデスロラタジンの PSUR に CCSI として記載された事象であり、残りは未記載である。

投薬に関する事象（過量投与、適応外使用）の重篤症例についてみると、「過量投与」の症例のうち「自殺企図」とともに報告された多剤過量投与の症例が含まれていた。薬効に関する事象（薬効欠如、治療用製品無効、治療効果なし、治療効果減弱）の重篤症例については、事象レベルで重篤な「薬効欠如」が含まれていたが、他の重篤事象（呼吸困難、喘息、肺結核、パンコースト症候群、肺扁平上皮癌・病期不明、等）とともに報告されていた。

C Confidential

胃腸障害の有害事象（悪心、下痢、口内乾燥、嘔吐、腹痛）は、大多数が非重篤であった。嘔吐と下痢は18歳未満の年齢層に比較的多く、下痢と口内乾燥は65歳超の年齢層に比較的多くみられた。なお、口内乾燥はCCSIとして記載された事象である。前述のCCSIとして記載された有害事象、投薬に関する有害事象、薬効に関する有害事象、胃腸障害の有害事象、これら以外の有害事象の多くは、CCSIとして記載された副作用（頭痛、傾眠、疲労、動悸、頻脈、過敏症反応、精神運動亢進、痙攣発作、肝酵素及びビリルビン上昇、肝炎）に関連した事象、ならびにデスロラタジンにおいてCCSIとして記載されていないが医薬品リスク管理計画書[1.11 項]で潜在的リスクと考えられている事象（運動障害、精神障害）及びその関連症状であった。なお、CCSI及び潜在的リスクに関連しない事象の大多数は非重篤であった。

このように本剤の安全性プロファイルは、海外市販後において適切にモニタリング及びコントロールされていると考える。なお、CCSIとして追記された事象のうち医薬品リスク管理計画書で本剤の重要な特定されたリスクと考えるアナフィラキシー等の過敏症反応、及び肝機能障害についてはそれぞれ[2.7.4.6.1.4 項]及び[2.7.4.6.1.5 項]に検討結果を記載した。他に自発報告の集積により本剤の安全性シグナルと考えられたQTc延長を含む心臓障害については、[2.7.4.6.1.6 項]に検討結果を記載した。

2.7.4.6.1.4　アナフィラキシー等の過敏症反応

2001年1月15日の国際誕生日から2014年1月31日までに報告された医療関係者及び消費者から得られた個別症例安全性報告から、1件以上の過敏症関連事象［MedDRA 標準検索式（SMQ）の広域検索用語］を含む報告を抽出したところ、MedDRAの基本語で報告数の多い順に、蕁麻疹（312例）、そう痒症（308例）、発疹（281例）、及び過敏症（231例）であった。このうち、重篤と判定された事象は蕁麻疹（33例）、そう痒症（27例）、発疹（8例）及び過敏症（34例）であり、多くは非重篤であった。転帰が報告された自発報告症例は、その多くが回復または回復途中であった。過敏症に特異的な皮膚症状としては上記の他、紅斑（126例）、顔面腫脹（45例）等がみられた。重篤な皮膚反応には中毒性皮疹（14例）、スティーブンス・ジョンソン症候群（10例）、中毒性表皮壊死融解症（2例）が含まれ、主に65歳超の年齢層で発現がみられた。これらについて症例毎に評価したところ、いずれの重篤な皮膚反応についてもその寄与因子の可能性が考えられる併用薬（パロキセチン、テルビナフィン、プリスチナマイシン、パントプラゾール、エノキサパリン、ジクロフェナク、アロプリノール、フルコナゾール、アセトアミノフェン、シプロフロキサシン、フェニトイン、フロセミド、ラベプラゾール、ヒドロクロロチアジド、セフポドキシム、ラミプリル、ドキシサイクリン等）が使用されていた。一方、アナフィラキシーとしての報告例は、アナフィラキシー反応（25例、重篤24例）、アナフィラキシーショック（11例、すべて重篤例）、アナフィラキシー様反応（2例、重篤1例）であった。呼吸器系の有害事象は、呼吸困難（275例）、喘鳴（33例）、咽頭浮腫（24例）、気管支痙攣（18例）、喉頭浮腫（12例）等であった。重篤な呼吸器系の有害事象は、喘息（20例）、咽頭浮腫（14例）、気管支痙攣（12例）等であった。これら過敏症反応はいずれもデスロラタジンの処方目的としてのアレルギー状態、または過敏症反応のいずれかと考えられた。過敏症反応はデスロラタジンでは発現頻度が高い有害事象ではないが、発

Confidential

現した場合の重症度、重篤な転帰をもたらす可能性を考慮すれば「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が報告されている。」を CCSI として PSUR に追記したことは妥当であると考えられ、デスロラタジンにおける重要な特定されたリスクとして注意深いモニタリングを行う必要があると考える。

2.7.4.6.1.5　肝機能障害

肝胆道系障害及びトランスアミナーゼとビリルビンの増加は、デスロラタジンの推定曝露（33,490,113 PYT）を考慮すれば発現頻度が高い有害事象ではない（肝胆道系障害：合計109例、重篤例86例）。肝胆道系障害の主要な事象は、肝炎（27例、重篤21例）及び薬物性肝障害（21例、重篤19例）であった。これらの事象は第3回 PSUR（調査期間2002年1月16日～2002年7月15日）で追記の根拠となる集積検討が行われた。デスロラタジンの販売開始以降の自発報告を評価した結果では、事象の特性、重症度、及び発現状況のトレンドの変化を示唆する知見は認められていない。CCSI での肝機能障害（薬剤誘発性肝炎、薬物性肝障害を含む）に関する記載は適切であると考える。しかし、肝機能障害はデスロラタジンにおける重要な特定されたリスクとして、注意深いモニタリングを行う必要があると考える。

2.7.4.6.1.6　QTc 延長を含む心臓障害

2014年1月31日までに、海外で自発報告として報告された有害事象で、心血管系有害事象と QT 延長について MedDRA PT ごとに集計した。

最も多く報告された事象は動悸（275例、重篤21例）及び頻脈（238例、重篤41例）であった。心電図の結果に基づいて評価された事象は非常に少数であり、期外収縮又は不整脈の一種として報告された。多くの上室性頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、上室性頻脈）の患者では、デスロラタジン投与と症状発現の間に密接な時間的関連性があり、また、デスロラタジンの投与中止に伴って症状が回復していた。このことに基づくとデスロラタジンとの因果関係を否定できないため、デスロラタジンの投与により動悸または頻脈もしくは両方の病歴がある多くの患者で、一時的な調律異常を伴うことがあると考えるのは妥当と考えられた。転帰が判明している患者の大多数では症状は回復し良好な転帰を示していた。

心室性頻脈性不整脈及び伝導障害は、期外収縮や上室性頻脈性不整脈とは対照的に、心血管疾患と他の薬剤に関連する重要な交絡因子を有する多くの患者に共通してみられる事象であることから、デスロラタジン投与の開始時期とこれらの事象の発現時期との間には、時間的関連性が乏しいことが考えられる。

海外自発報告の有害事象に関して、MedDRA 標準検索式（SMQ）の狭域検索用語「トルサードド　ポアント／QT 延長」を用いて潜在的な症例を含めて抽出した上で、明らかな QT 延長がみられたすべての症例について、幅広く評価を実施した。その結果、2012年10月に実施した集積評価では合計13症例のうち、明らかな QT 延長がみられた8例を集積評価した結果、2例では因果関係を判定するための重要な詳細情報がなく、4例ではデスロラタジン以外に原因として考えられる既往歴や併用薬に関する交絡因子を伴っていた。別の2例は、デスロラタジンとの関連性を完全には

Confidential

否定することができなかった。なお、このうち1症例は、無症候性の QT 延長が定期的な検診で見つかった9歳の小児であるが、デスロラタジンを中止後に心電図は正常に復した。もう1例は高血圧の既往がある40歳の男性で、QT 間隔の延長（480、540 msec）がみられたが、デスロラタジン投与中止の8日後に心電図は正常に復した。なお、当該症例では補正 QT 間隔や心拍数、事象発生時刻の報告はなかった。

2012年10月実施した集積評価後の、2012年10月から2014年1月31日までに新たに海外市販後において3例の QT 延長の報告があった。以下に詳細を記す。

18歳女性：

デスロラタジン67錠（5 mg/錠）とイブプロフェン30錠（200 mg/錠）を故意に過量摂取し、QTc 間隔の延長が報告された（詳細不明）。当該患者は、輸液とプロトンポンプ阻害剤の静注による治療で3日後に回復した。

20歳女性：

デスロラタジン10錠（計50 mg）、クエチアピンフマル酸塩10錠（計250 mg）、イソトレチノイン（用量不明）及びロペラミド塩酸塩（用量不明）を自殺目的で摂取し、幻覚、発熱、傾眠、頻脈（130拍/分）がみられた。治療は行われず、頻脈と幻覚は未回復、他の有害事象は回復と報告された。治療用量のクエチアピンフマル酸塩は QT 延長及び幻覚を起こすことが知られており、報告事象の発現を説明しうるものであり、デスロラタジンの関与は低いと考える。

89歳女性：

デスロラタジン107日間投与。心電図 QT 延長、洞性徐脈、第1度房室ブロックがみられた。当該患者は、レボチロキシンを併用しており、甲状腺機能低下症の合併が考えられた。相当日数投与してから発現していることから、QT 延長はデスロラタジンに起因するものではなく、偶発的事象であると考えられた。

結論として、デスロラタジンの心臓に対する安全性について、市販後に得られたデータからは、QTc 延長を含む心臓障害に大きな問題はないと考えている。心臓伝導、心室性不整脈、QTc 延長に関する副作用のエビデンスは弱く、発現症例が非常に少数であり、またその症例の多くは評価するには情報が十分とはいえない。しかし、心電図の十分な評価結果は得られていないものの、頻拍と不整脈は一定の頻度で報告される事象であり、特に、上室性頻脈性不整脈は、少なくとも一定の頻度で発現する可能性があるため、潜在的リスクとして注意深いモニタリングを行う必要があると考える。

2.7.4.6.2　重篤な副作用の一覧

本邦での初回治験計画届の提出日（2012年4月13日）以降 P204試験の治験終了届の提出日（2015年6月26日）までに入手した海外の市販後及び臨床試験におけるデスロラタジンの重篤な副作用を添付した。[資料5.3.6.11: SAR] 副作用名は、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver.18.0 を用いて PT への読み替えを行った。

C Confidential

2.7.4.6.3　総合的な結論

市販後データの解析結果から2001年1月の海外における市販開始から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。

Confidential

2.7.4.7　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れていないが、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。
- 非日本人健康被験者を対象に精神運動機能に及ぼすデスロラタジンの影響を検討した5つのデスロラタジン（5 mg 又は7.5 mg）単回投与試験では、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。
- 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。

Confidential

- デスロラタジンのすべての臨床試験では、妊娠及び授乳時の治験薬の投与は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。

Confidential

2.7.4.8　付録

付録 2.7.4: 1　治験薬の期間別曝露状況

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200 試験：通年性アレルギー性鼻炎）

	=<3 days	>3 days to 1 week	>1 week to 2 weeks	> 2 weeks	Total Subjects	Duration Range	Duration Mean
DL 5 mg group							
Any Dose	2	1	189	10	202	3 to 17 days	13.7 days
5 mg	2	1	189	10	202	3 to 17 days	13.7 days
DL 10 mg group							
Any Dose	0	1	188	14	203	4 to 18 days	13.8 days
10 mg	0	1	188	14	203	4 to 18 days	13.8 days
Placebo group							
Any Dose	0	0	191	10	201	9 to 17 days	13.8 days

デスロラタジンの投与を受けた各患者は、「Any Dose」の行ではデスロラタジンンの総曝露期間に該当する区分の列で1回だけ、特定の用量区分の行では当該用量の曝露期間に該当する区分の列で1回だけ、それぞれカウントされた。
DL: デスロラタジン

付録 2.7.4: 2　治験薬の期間別曝露状況

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P204 試験：季節性アレルギー性鼻炎）

	=<3 days	>3 days to 1 week	>1 week to 2 weeks	> 2 weeks	Total Subjects	Duration Range	Duration Mean
DL 5 mg group							
Any Dose	1	0	192	30	223	3 to 17 days	14.0 days
5 mg	1	0	192	30	223	3 to 17 days	14.0 days
Placebo group							
Any Dose	1	3	196	25	225	3 to 16 days	13.9 days

デスロラタジンの投与を受けた各患者は、「Any Dose」の行ではデスロラタジンンの総曝露期間に該当する区分の列で1回だけ、特定の用量区分の行では当該用量の曝露期間に該当する区分の列で1回だけ、それぞれカウントされた。
DL: デスロラタジン

付録 2.7.4: 3　治験薬の期間別曝露状況

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P201 試験：慢性蕁麻疹）

	=<3 days	>3 days to 1 week	>1 week to 2 weeks	> 2 weeks	Total Subjects	Duration Range	Duration Mean
DL 5 mg group							
Any Dose	0	0	66	14	80	11 to 16 days	14.0 days
5 mg	0	0	66	14	80	11 to 16 days	14.0 days
10 mg	1[†]	0	0	0	1	1 to 1 days	1.0 days
DL 10 mg group							
Any Dose	0	1	67	11	79	4 to 16 days	13.7 days
10 mg	0	1	67	11	79	4 to 16 days	13.7 days
Placebo group							
Any Dose	1	5	65	8	79	1 to 16 days	13.0 days

デスロラタジンの投与を受けた各患者は、「Any Dose」の行ではデスロラタジンンの総曝露期間に該当する区分の列で1回だけ、特定の用量区分の行では当該用量の曝露期間に該当する区分の列で1回だけ、それぞれカウントされた。
DL: デスロラタジン
[†] デスロラタジン5 mg 群の1例はデスロラタジン10 mg を誤って投与された。

Confidential

付録 2.7.4: 4　治験薬の期間別曝露状況

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　（湿疹・皮膚炎）］

DL	=<3 days	>3 days to 1 week	>1 week to 2 weeks	>2 weeks to 4 weeks	>4 weeks to 6 weeks	>6 weeks to 8 weeks	>8 weeks to 12 weeks	> 12 weeks	Total Subjects	Duration Range	Duration Mean
All Subjects											
Any dose	0	2	0	1	1	2	55	4	65	5 to 91 days	76.5 days
5 mg	0	2	0	27	13	7	14	2	65	5 to 86 days	43.7 days
10 mg	0	0	2	7	6	31	1	0	47	13 to 61 days	45.4 days
Subjects with dose up-titration											
Any dose	0	0	0	0	0	2	43	2	47	52 to 91 days	79.9 days
5 mg	0	0	0	26	12	7	2	0	47	23 to 64 days	34.5 days
10 mg	0	0	2	7	6	31	1	0	47	13 to 61 days	45.4 days
Subjects without dose up-titration											
Any dose	0	2	0	1	1	0	12	2	18	5 to 86 days	67.8 days
5 mg	0	2	0	1	1	0	12	2	18	5 to 86 days	67.8 days

デスロラタジンの投与を受けた各患者は、「Any Dose」の行ではデスロラタジンの総曝露期間に該当する区分の列で1回だけ、特定の用量区分の行では当該用量の曝露期間に該当する区分の列で1回だけ、それぞれカウントされた。
DL: デスロラタジン

付録 2.7.4: 5　治験薬の期間別曝露状況

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　（皮膚そう痒症）］

DL	=<3 days	>3 days to 1 week	>1 week to 2 weeks	>2 weeks to 4 weeks	>4 weeks to 6 weeks	>6 weeks to 8 weeks	>8 weeks to 12 weeks	> 12 weeks	Total Subjects	Duration Range	Duration Mean
All Subjects											
Any dose	0	0	0	2	1	1	19	6	29	15 to 91 days	75.5 days
5 mg	0	0	0	14	4	2	6	3	29	15 to 87 days	46.0 days
10 mg	0	0	1	2	4	11	1	0	19	10 to 58 days	44.9 days
Subjects with dose up-titration											
Any dose	0	0	0	0	1	1	14	3	19	30 to 91 days	78.1 days
5 mg	0	0	0	12	4	2	1	0	19	20 to 57 days	33.2 days
10 mg	0	0	1	2	4	11	1	0	19	10 to 58 days	44.9 days
Subjects without dose up-titration											
Any dose	0	0	0	2	0	0	5	3	10	15 to 87 days	70.5 days
5 mg	0	0	0	2	0	0	5	3	10	15 to 87 days	70.5 days

デスロラタジンの投与を受けた各患者は、「Any Dose」の行ではデスロラタジンの総曝露期間に該当する区分の列で1回だけ、特定の用量区分の行では当該用量の曝露期間に該当する区分の列で1回だけ、それぞれカウントされた。
DL: デスロラタジン

Confidential

付録 2.7.4: 6　患者の背景因子

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200 試験：通年性アレルギー性鼻炎）

	DL 5 mg		DL 10 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	203		203		202		608	
Gender								
Male	87	(42.9)	98	(48.3)	81	(40.1)	266	(43.8)
Female	116	(57.1)	105	(51.7)	121	(59.9)	342	(56.3)
Age (Years)								
12 to 19	32	(15.8)	32	(15.8)	30	(14.9)	94	(15.5)
20 to 64	168	(82.8)	171	(84.2)	170	(84.2)	509	(83.7)
≥ 65	3	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.0)	5	(0.8)
Mean	34.3		33.7		34.7		34.2	
SD	13.1		11.9		12.6		12.5	
Median	35.0		34.0		35.0		35.0	
Range	12 to 70		12 to 59		12 to 70		12 to 70	
Height (cm)								
Mean	162.6		164.1		162.8		163.1	
SD	9.9		8.6		9.0		9.2	
Median	161.0		163.0		161.3		162.0	
Range	133 to 186		146 to 191		136 to 183		133 to 191	
Weight (kg)								
Mean	57.7		59.0		57.6		58.1	
SD	12.0		11.7		11.0		11.6	
Median	56.0		57.5		56.1		56.4	
Range	29 to 101		30 to 94		31 to 99		29 to 101	

DL: デスロラタジン、SD: 標準偏差

Confidential

付録 2.7.4: 7　患者の背景因子

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P204 試験：季節性アレルギー性鼻炎）

	DL 5 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	224		225		449	
Gender						
Male	94	(42.0)	94	(41.8)	188	(41.9)
Female	130	(58.0)	131	(58.2)	261	(58.1)
Age (Years)						
16 to 19	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
20 to 64	223	(99.6)	225	(100.0)	448	(99.8)
≥ 65	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mean	40.0		39.8		39.9	
SD	10.9		10.9		10.9	
Median	41.0		39.0		40.0	
Range	18 to 64		20 to 64		18 to 64	
Height (cm)						
Mean	163.9		163.7		163.8	
SD	7.6		8.4		8.0	
Median	163.8		163.0		163.3	
Range	146 to 182		146 to 185		146 to 185	
Weight (kg)						
Mean	59.9		59.2		59.6	
SD	11.0		11.4		11.2	
Median	58.2		56.9		57.7	
Range	40 to 97		40 to 97		40 to 97	

DL: デスロラタジン、SD: 標準偏差

Confidential

付録 2.7.4: 8　患者の背景因子

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P201 試験：慢性蕁麻疹）

	DL 5 mg		DL 10 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	80		79		80		239	
Gender								
Male	21	(26.3)	31	(39.2)	35	(43.8)	87	(36.4)
Female	59	(73.8)	48	(60.8)	45	(56.3)	152	(63.6)
Age (Years)								
12 to 19	7	(8.8)	6	(7.6)	7	(8.8)	20	(8.4)
20 to 64	64	(80.0)	63	(79.7)	69	(86.3)	196	(82.0)
≥ 65	9	(11.3)	10	(12.7)	4	(5.0)	23	(9.6)
Mean	38.4		40.6		39.3		39.4	
SD	16.3		15.8		15.2		15.7	
Median	35.5		40.0		38.5		38.0	
Range	15 to 76		14 to 74		12 to 77		12 to 77	
Height (cm)								
Mean	160.9		163.1		163.6		162.6	
SD	8.3		9.0		8.8		8.8	
Median	160.0		163.0		162.3		161.8	
Range	142 to 184		146 to 190		142 to 181		142 to 190	
Weight (kg)								
Mean	57.1		59.9		59.8		58.9	
SD	13.1		12.2		11.7		12.3	
Median	53.4		57.5		59.1		57.0	
Range	37 to 121		40 to 112		31 to 91		31 to 121	

DL: デスロラタジン、SD: 標準偏差

C Confidential

付録 2.7.4: 9　患者の背景因子（非増量例）

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）

	Eczema/Dermatitis		Dermal Pruritus		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	18		10		28	
Gender						
Male	4	(22.2)	5	(50.0)	9	(32.1)
Female	14	(77.8)	5	(50.0)	19	(67.9)
Age (Years)						
12 to 19	2	(11.1)	1	(10.0)	3	(10.7)
20 to 64	14	(77.8)	7	(70.0)	21	(75.0)
≥65	2	(11.1)	2	(20.0)	4	(14.3)
Mean	35.7		41.5		37.8	
SD	17.6		19.8		18.3	
Median	32.5		38.0		35.0	
Range	12 to 78		14 to 76		12 to 78	
Height (cm)						
Mean	159.5		163.1		160.8	
SD	7.9		6.6		7.6	
Median	159.5		161.8		160.4	
Range	145.5 to 175.0		153.5 to 175.0		145.5 to 175.0	
Weight (kg)						
Mean	54.1		57.4		55.3	
SD	11.5		16.1		13.1	
Median	52.3		52.5		52.5	
Range	33.0 to 83.5		42.5 to 95.0		33.0 to 95.0	

SD: 標準偏差

C Confidential

付録 2.7.4: 10 患者の背景因子（増量例）

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）

	Eczema/Dermatitis		Dermal Pruritus		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	47		19		66	
Gender						
Male	27	(57.4)	7	(36.8)	34	(51.5)
Female	20	(42.6)	12	(63.2)	32	(48.5)
Age (Years)						
12 to 19	10	(21.3)	3	(15.8)	13	(19.7)
20 to 64	36	(76.6)	11	(57.9)	47	(71.2)
≥65	1	(2.1)	5	(26.3)	6	(9.1)
Mean	32.0		45.4		35.8	
SD	14.3		22.7		18.0	
Median	31.0		45.0		32.5	
Range	12 to 71		13 to 85		12 to 85	
Height (cm)						
Mean	163.7		160.5		162.8	
SD	7.5		10.3		8.5	
Median	162.5		161.0		162.0	
Range	144.2 to 180.0		133.8 to 175.3		133.8 to 180.0	
Weight (kg)						
Mean	58.4		60.5		59.0	
SD	9.7		13.8		11.0	
Median	58.7		60.0		59.3	
Range	40.0 to 80.8		41.2 to 92.5		40.0 to 92.5	

SD: 標準偏差

C Confidential

付録 2.7.4: 11 有害事象の要約

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200 試験：通年性アレルギー性鼻炎）

	DL 5mg		DL 10mg		Placebo		DL Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	202		203		201		405	
有害事象あり	27	(13.4)	29	(14.3)	20	(10.0)	56	(13.8)
有害事象なし	175	(86.6)	174	(85.7)	181	(90.0)	349	(86.2)
副作用†	0	(0.0)	6	(3.0)	2	(1.0)	6	(1.5)
重篤な有害事象	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止‡に至った有害事象	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(0.2)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な有害事象	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† 治験責任医師等により治験薬との関連ありと判定された有害事象。
‡ 治験薬投与の中止。
DL: デスロラタジン

付録 2.7.4: 12 有害事象の要約

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P204 試験：季節性アレルギー性鼻炎）

	DL 5 mg		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
患者数	223		225	
有害事象あり	19	(8.5)	13	(5.8)
有害事象なし	204	(91.5)	212	(94.2)
副作用†	13	(5.8)	9	(4.0)
重篤な有害事象	1	(0.4)	0	(0.0)
重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止‡に至った有害事象	2	(0.9)	2	(0.9)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	1	(0.4)
投与中止に至った重篤な有害事象	1	(0.4)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)

† 治験責任医師等により治験薬との関連ありと判定された有害事象。
‡ 治験薬投与の中止。
DL: デスロラタジン

Confidential

付録 2.7.4: 13 有害事象の要約

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P201 試験：慢性蕁麻疹）

	DL 5mg		DL 10mg		Placebo		DL Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	80		79		79		159	
有害事象あり	24	(30.0)	18	(22.8)	16	(20.3)	42	(26.4)
有害事象なし	56	(70.0)	61	(77.2)	63	(79.7)	117	(73.6)
副作用†	7	(8.8)	11	(13.9)	2	(2.5)	18	(11.3)
重篤な有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止‡に至った有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.5)	0	(0.0)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† 治験責任医師等により治験薬との関連ありと判定された有害事象。
‡ 治験薬投与の中止。
DL: デスロラタジン

Confidential

付録 2.7.4: 14 有害事象の要約（非増量例）

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）

	Eczema/Dermatitis		Dermal Pruritus		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	18		10		28	
有害事象あり	12	(66.7)	3	(30.0)	15	(53.6)
有害事象なし	6	(33.3)	7	(70.0)	13	(46.4)
副作用†	2	(11.1)	0	(0.0)	2	(7.1)
重篤な有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止‡に至った有害事象	2	(11.1)	1	(10.0)	3	(10.7)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† 治験責任医師等により治験薬との関連ありと判定された有害事象。
‡ 治験薬投与の中止。

付録 2.7.4: 15 有害事象の要約（増量例）

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）

	Eczema/Dermatitis		Dermal Pruritus		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	47		19		66	
有害事象あり	23	(48.9)	11	(57.9)	34	(51.5)
有害事象なし	24	(51.1)	8	(42.1)	32	(48.5)
副作用†	5	(10.6)	1	(5.3)	6	(9.1)
重篤な有害事象	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止‡に至った有害事象	2	(4.3)	1	(5.3)	3	(4.5)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(1.5)
投与中止に至った重篤な有害事象	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† 治験責任医師等により治験薬との関連ありと判定された有害事象。
‡ 治験薬投与の中止。

C Confidential

付録 2.7.4: 16　　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200 試験：通年性アレルギー性鼻炎）

SOC ／Preferred Term	器官別大分類 ／基本語	DL 5 mg n	(%)	DL 10 mg n	(%)	Placebo n	(%)	DL Total n	(%)
Subjects in population	患者数	202		203		201		405	
with one or more AEs	有害事象あり	27	(13.4)	29	(14.3)	20	(10.0)	56	(13.8)
with no AEs	有害事象なし	175	(86.6)	174	(85.7)	181	(90.0)	349	(86.2)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	**4**	**(2.0)**	**1**	**(0.5)**	**1**	**(0.5)**	**5**	**(1.2)**
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	**17**	**(8.4)**	**21**	**(10.3)**	**13**	**(6.5)**	**38**	**(9.4)**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	11	(5.4)	17	(8.4)	9	(4.5)	28	(6.9)
Pharyngitis	咽頭炎	2	(1.0)	4	(2.0)	3	(1.5)	6	(1.5)

同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表には、いずれかの投与群における発現率が四捨五入後に2%以上となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。
DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

付録 2.7.4: 17　　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P204 試験：季節性アレルギー性鼻炎）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	DL 5 mg n	(%)	Placebo n	(%)
Subjects in population	患者数	223		225	
with one or more AEs	有害事象あり	19	(8.5)	13	(5.8)
with no AEs	有害事象なし	204	(91.5)	212	(94.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	**7**	**(3.1)**	**1**	**(0.4)**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5	(2.2)	1	(0.4)
Investigations	臨床検査	**9**	**(4.0)**	**8**	**(3.6)**

同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表には、いずれかの投与群における発現率が四捨五入後に2%以上となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。
DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

Confidential

付録 2.7.4: 18　　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P201 試験：慢性蕁麻疹）

SOC ／Preferred Term	器官別大分類 ／基本語	DL 5 mg n	DL 5 mg (%)	DL 10 mg n	DL 10 mg (%)	Placebo n	Placebo (%)	DL Total n	DL Total (%)
Subjects in population	患者数	**80**		**79**		**79**		**159**	
with one or more AEs	有害事象あり	24	(30.0)	18	(22.8)	16	(20.3)	42	(26.4)
with no AEs	有害事象なし	56	(70.0)	61	(77.2)	63	(79.7)	117	(73.6)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	**2**	**(2.5)**	**2**	**(2.5)**	**2**	**(2.5)**	**4**	**(2.5)**
Thirst	口渇	1	(1.3)	2	(2.5)	1	(1.3)	3	(1.9)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	**11**	**(13.8)**	**5**	**(6.3)**	**3**	**(3.8)**	**16**	**(10.1)**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	8	(10.0)	3	(3.8)	2	(2.5)	11	(6.9)
Nervous system disorders	神経系障害	**5**	**(6.3)**	**7**	**(8.9)**	**4**	**(5.1)**	**12**	**(7.5)**
Headache	頭痛	0	(0.0)	2	(2.5)	1	(1.3)	2	(1.3)
Somnolence	傾眠	3	(3.8)	5	(6.3)	3	(3.8)	8	(5.0)

同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表には、いずれかの投与群における発現率が四捨五入後に2%以上となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。
DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

Confidential

付録 2.7.4: 19　　副作用発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 0%超）
国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200 試験：通年性アレルギー性鼻炎）

SOC ／Preferred Term	器官別大分類 ／基本語	DL 5 mg n	 (%)	DL 10 mg n	 (%)	Placebo n	 (%)	DL Total n	 (%)
Subjects in population	患者数	202		203		201		405	
with one or more drug-related AEs	副作用あり	0	(0.0)	6	(3.0)	2	(1.0)	6	(1.5)
with no drug-related AEs	副作用なし	202	(100.0)	197	(97.0)	199	(99.0)	399	(98.5)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.5)**	**1**	**(0.5)**	**1**	**(0.2)**
Thirst	口渇	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.2)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Investigations	臨床検査	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Nervous system disorders	神経系障害	**0**	**(0.0)**	**3**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(0.7)**
Somnolence	傾眠	0	(0.0)	3	(1.5)	0	(0.0)	3	(0.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**
Urticaria	蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)

同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表には、いずれかの投与群における発現率が四捨五入後に0%超となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。
DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

Confidential

付録 2.7.4: 20　　副作用発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 0%超）
国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P204 試験：季節性アレルギー性鼻炎）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	DL 5 mg n	DL 5 mg (%)	Placebo n	Placebo (%)
Subjects in population	患者数	223		225	
with one or more drug-related AEs	副作用あり	13	(5.8)	9	(4.0)
with no drug-related AEs	副作用なし	210	(94.2)	216	(96.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	**2**	**(0.9)**	**1**	**(0.4)**
Constipation	便秘	1	(0.4)	0	(0.0)
Dry mouth	口内乾燥	1	(0.4)	1	(0.4)
Investigations	臨床検査	**9**	**(4.0)**	**6**	**(2.7)**
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	(0.0)	1	(0.4)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	1	(0.4)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.4)	0	(0.0)
Platelet count decreased	血小板数減少	1	(0.4)	0	(0.0)
Protein urine present	尿中蛋白陽性	3	(1.3)	4	(1.8)
White blood cell count increased	白血球数増加	3	(1.3)	2	(0.9)
Nervous system disorders	神経系障害	**2**	**(0.9)**	**3**	**(1.3)**
Headache	頭痛	0	(0.0)	1	(0.4)
Somnolence	傾眠	2	(0.9)	2	(0.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1**	**(0.4)**	**0**	**(0.0)**
Cough	咳嗽	1	(0.4)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**
Rash	発疹	0	(0.0)	1	(0.4)

同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表には、いずれかの投与群における発現率が四捨五入後に0%超となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。
DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

Confidential

付録 2.7.4: 21　　副作用発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 0%超）
国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P201 試験：慢性蕁麻疹）

SOC ／Preferred Term	器官別大分類 ／基本語	DL 5 mg n	DL 5 mg (%)	DL 10 mg n	DL 10 mg (%)	Placebo n	Placebo (%)	DL Total n	DL Total (%)
Subjects in population	患者数	80		79		79		159	
with one or more drug-related AEs	副作用あり	7	(8.8)	11	(13.9)	2	(2.5)	18	(11.3)
with no drug-related AEs	副作用なし	73	(91.3)	68	(86.1)	77	(97.5)	141	(88.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	**0**	**(0.0)**	**3**	**(3.8)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(1.9)**
Dysphagia	嚥下障害	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.6)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.6)
Stomatitis	口内炎	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.6)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**(1.3)**	**2**	**(2.5)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(1.9)**
Thirst	口渇	1	(1.3)	2	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.9)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.6)**
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.6)
Investigations	臨床検査	**2**	**(2.5)**	**2**	**(2.5)**	**1**	**(1.3)**	**4**	**(2.5)**
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.6)
Haematocrit increased	ヘマトクリット増加	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Protein urine present	尿中蛋白陽性	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(0.6)
Red blood cell count increased	赤血球数増加	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Urobilinogen urine increased	尿中ウロビリノーゲン増加	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.6)
Nervous system disorders	神経系障害	**4**	**(5.0)**	**5**	**(6.3)**	**2**	**(2.5)**	**9**	**(5.7)**
Dizziness	浮動性めまい	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Somnolence	傾眠	3	(3.8)	5	(6.3)	2	(2.5)	8	(5.0)

同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表には、いずれかの投与群における発現率が四捨五入後に0%超となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。
DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

Confidential

付録 2.7.4: 22　　有害事象発現例数（%）（非増量例）（いずれかの疾患群で発現率 2%以上）
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）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Eczema/Dermatitis		Dermal Pruritus		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	患者数	18		10		28	
with one or more AEs	有害事象あり	12	(66.7)	3	(30.0)	15	(53.6)
with no AEs	有害事象なし	6	(33.3)	7	(70.0)	13	(46.4)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	**1**	**(5.6)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.6)**
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(3.6)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**(5.6)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.6)**
Feeling abnormal	異常感	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(3.6)
Thirst	口渇	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(3.6)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	**9**	**(50.0)**	**1**	**(10.0)**	**10**	**(35.7)**
Acarodermatitis	ダニ皮膚炎	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(3.6)
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(3.6)
Gastroenteritis	胃腸炎	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(3.6)
Hordeolum	麦粒腫	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(3.6)
Influenza	インフルエンザ	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(3.6)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5	(27.8)	0	(0.0)	5	(17.9)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(3.6)
Investigations	臨床検査	**1**	**(5.6)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.6)**
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(3.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	**2**	**(11.1)**	**1**	**(10.0)**	**3**	**(10.7)**
Arthritis	関節炎	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(3.6)
Back pain	背部痛	1	(5.6)	1	(10.0)	2	(7.1)
Nervous system disorders	神経系障害	**2**	**(11.1)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(7.1)**
Headache	頭痛	2	(11.1)	0	(0.0)	2	(7.1)
Somnolence	傾眠	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(3.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2**	**(11.1)**	**1**	**(10.0)**	**3**	**(10.7)**
Cough	咳嗽	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(3.6)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(3.6)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(3.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	**1**	**(5.6)**	**1**	**(10.0)**	**2**	**(7.1)**
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(3.6)
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(3.6)

同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表には、いずれかの疾患群における発現率が四捨五入後に2%以上となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。
AE: 有害事象

Confidential

付録 2.7.4: 23　　有害事象発現例数（%）（増量例）（いずれかの疾患群で発現率 2%以上）
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）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Eczema/Dermatitis		Dermal Pruritus		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	患者数	47		19		66	
with one or more AEs	有害事象あり	23	(48.9)	11	(57.9)	34	(51.5)
with no AEs	有害事象なし	24	(51.1)	8	(42.1)	32	(48.5)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	**1**	**(2.1)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.5)**
Lymphadenitis	リンパ節炎	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	**1**	**(2.1)**	**1**	**(5.3)**	**2**	**(3.0)**
Tinnitus	耳鳴	1	(2.1)	1	(5.3)	2	(3.0)
Eye disorders	眼障害	**2**	**(4.3)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(3.0)**
Eye discharge	眼脂	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	**3**	**(6.4)**	**3**	**(15.8)**	**6**	**(9.1)**
Abdominal pain upper	上腹部痛	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Anal fissure	裂肛	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(1.5)
Constipation	便秘	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Dental caries	齲歯	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Diarrhoea	下痢	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(1.5)
Oral pain	口腔内痛	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(1.5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	**14**	**(29.8)**	**7**	**(36.8)**	**21**	**(31.8)**
Acne pustular	膿疱性ざ瘡	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Bronchitis	気管支炎	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(1.5)
Epiglottitis	喉頭蓋炎	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(1.5)
Folliculitis	毛包炎	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(1.5)
Gastroenteritis	胃腸炎	1	(2.1)	1	(5.3)	2	(3.0)
Herpes simplex	単純ヘルペス	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	8	(17.0)	4	(21.1)	12	(18.2)
Oral herpes	口腔ヘルペス	2	(4.3)	0	(0.0)	2	(3.0)
Otitis externa	外耳炎	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Otitis media acute	急性中耳炎	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Rash pustular	膿疱性皮疹	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(1.5)
Tonsillitis	扁桃炎	2	(4.3)	0	(0.0)	2	(3.0)
Investigations	臨床検査	**3**	**(6.4)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(4.5)**
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Blood albumin decreased	血中アルブミン減少	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Eosinophil count increased	好酸球数増加	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)

C Confidential

付録 2.7.4: 23　　有害事象発現例数（%）（増量例）（いずれかの疾患群で発現率 2%以上）
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）（続き）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Eczema/Dermatitis		Dermal Pruritus		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	**2**	**(4.3)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(3.0)**
Back pain	背部痛	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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**	**(2.1)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.5)**
Neoplasm skin	皮膚の新生物	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Nervous system disorders	神経系障害	**3**	**(6.4)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(4.5)**
Somnolence	傾眠	3	(6.4)	0	(0.0)	3	(4.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	**5**	**(10.6)**	**4**	**(21.1)**	**9**	**(13.6)**
Acne	ざ瘡	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Eczema	湿疹	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(1.5)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(1.5)
Erythema multiforme	多形紅斑	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(1.5)
Excessive granulation tissue	過剰肉芽組織	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Miliaria	汗疹	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Papule	丘疹	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(1.5)
Vascular disorders	血管障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(5.3)**	**1**	**(1.5)**
Hypertension	高血圧	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(1.5)

同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表には、いずれかの疾患群における発現率が四捨五入後に2%以上となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。
AE: 有害事象

Confidential

付録 2.7.4: 24　　副作用発現例数（%）（非増量例）（いずれかの疾患群で発現率 0%超）
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）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Eczema/Dermatitis		Dermal Pruritus		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	患者数	18		10		28	
with one or more drug-related AEs	副作用あり	2	(11.1)	0	(0.0)	2	(7.1)
with no drug-related AEs	副作用なし	16	(88.9)	10	(100.0)	26	(92.9)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**(5.6)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.6)**
Feeling abnormal	異常感	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(3.6)
Thirst	口渇	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(3.6)
Nervous system disorders	神経系障害	**2**	**(11.1)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(7.1)**
Headache	頭痛	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(3.6)
Somnolence	傾眠	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(3.6)

同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表には、いずれかの疾患群における発現率が四捨五入後に0%超となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。
AE: 有害事象

付録 2.7.4: 25　　副作用発現例数（%）（増量例）（いずれかの疾患群で発現率 0%超）
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）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Eczema/Dermatitis		Dermal Pruritus		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	患者数	47		19		66	
with one or more drug-related AEs	副作用あり	5	(10.6)	1	(5.3)	6	(9.1)
with no drug-related AEs	副作用なし	42	(89.4)	18	(94.7)	60	(90.9)
Investigations	臨床検査	**3**	**(6.4)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(4.5)**
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Blood albumin decreased	血中アルブミン減少	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Eosinophil count increased	好酸球数増加	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Nervous system disorders	神経系障害	**3**	**(6.4)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(4.5)**
Somnolence	傾眠	3	(6.4)	0	(0.0)	3	(4.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(5.3)**	**1**	**(1.5)**
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(1.5)

同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表には、いずれかの疾患群における発現率が四捨五入後に0%超となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。
AE: 有害事象

Confidential

付録 2.7.4: 26　　中等度又は重度の有害事象発現例数（%）（非増量例）
（いずれかの疾患群で発現率 0%超）
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）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Intensity Grading	Eczema/Dermatitis n	Eczema/Dermatitis (%)	Dermal Pruritus n	Dermal Pruritus (%)	Total n	Total (%)
Subjects in population	患者数		18		10		28	
With one or more AEs by maximum intensity	有害事象あり	Total	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(3.6)
		Moderate	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(3.6)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	**Total**	**1**	**(5.6)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.6)**
		Moderate	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(3.6)
Acarodermatitis	ダニ皮膚炎	Total	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(3.6)
		Moderate	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(3.6)

同一患者に発現した同一分類内の有害事象は1回のみカウントし、程度の最も高いグレードに分類した。
同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表には、いずれかの疾患群における発現率が四捨五入後に0%超となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。
AE: 有害事象

C Confidential

付録 2.7.4: 27　　中等度又は重度の有害事象発現例数（%）（増量例）
（いずれかの疾患群で発現率 0%超）
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）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Intensity Grading	Eczema/Dermatitis n	(%)	Dermal Pruritus n	(%)	Total n	(%)
Subjects in population	患者数		47		19		66	
With one or more AEs by maximum intensity	有害事象あり	Total	3	(6.4)	0	(0.0)	3	(4.5)
		Moderate	3	(6.4)	0	(0.0)	3	(4.5)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	**Total**	**1**	**(2.1)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.5)**
		Moderate	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Lymphadenitis	リンパ節炎	Total	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
		Moderate	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	**Total**	**1**	**(2.1)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.5)**
		Moderate	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Gastroenteritis	胃腸炎	Total	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
		Moderate	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	**Total**	**1**	**(2.1)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.5)**
		Moderate	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Back pain	背部痛	Total	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
		Moderate	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	**Total**	**1**	**(2.1)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.5)**
		Moderate	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	Total	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
		Moderate	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)

同一患者に発現した同一分類内の有害事象は1回のみカウントし、程度の最も高いグレードに分類した。
同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表には、いずれかの疾患群における発現率が四捨五入後に0%超となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。
AE: 有害事象

Confidential

付録 2.7.4: 28　　投与中止に至った有害事象発現例数（%）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200 試験：通年性アレルギー性鼻炎）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	DL 5 mg		DL 10 mg		Placebo		DL Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	患者数	202		203		201		405	
with one or more AEs resulting in discontinuation	投与中止に至った有害事象あり	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(0.2)
with no AEs resulting in discontinuation	投与中止に至った有害事象なし	201	(99.5)	203	(100.0)	199	(99.0)	404	(99.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	**1**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
Epilepsy	てんかん	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**
Urticaria	蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)

同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表には、いずれかの投与群における発現率が四捨五入後に0%超となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。
DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

付録 2.7.4: 29　　投与中止に至った有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 0%超）
国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P204 試験：季節性アレルギー性鼻炎）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	DL 5 mg		Placebo	
		n	(%)	n	(%)
Subjects in population	患者数	223		225	
with one or more AEs resulting in discontinuation	投与中止に至った有害事象あり	2	(0.9)	2	(0.9)
with no AEs resulting in discontinuation	投与中止に至った有害事象なし	221	(99.1)	223	(99.1)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**
Dry mouth	口内乾燥	0	(0.0)	1	(0.4)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	**2**	**(0.9)**	**1**	**(0.4)**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1	(0.4)	1	(0.4)
Postoperative wound infection	術後創感染	1	(0.4)	0	(0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**
Headache	頭痛	0	(0.0)	1	(0.4)

同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表には、いずれかの投与群における発現率が四捨五入後に0%超となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。
DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

Confidential

付録 2.7.4: 30　　投与中止に至った有害事象発現例数（%）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）
国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P201 試験：慢性蕁麻疹）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	DL 5 mg		DL 10 mg		Placebo		DL Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	患者数	80		79		79		159	
with one or more AEs resulting in discontinuation	投与中止に至った有害事象あり	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.5)	0	(0.0)
with no AEs resulting in discontinuation	投与中止に至った有害事象なし	80	(100.0)	79	(100.0)	77	(97.5)	159	(100.0)
Immune system disorders	免疫系障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)

同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表には、いずれかの投与群における発現率が四捨五入後に0%超となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。
DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

Confidential

付録 2.7.4: 31　　投与中止に至った有害事象発現例数（%）（いずれかの疾患群で発現率 0%超）
（非増量例）　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）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Eczema/Dermatitis		Dermal Pruritus		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	患者数	18		10		28	
with one or more AEs resulting in discontinuation	投与中止に至った有害事象あり	2	(11.1)	1	(10.0)	3	(10.7)
with no AEs resulting in discontinuation	投与中止に至った有害事象なし	16	(88.9)	9	(90.0)	25	(89.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	**1**	**(5.6)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.6)**
Acarodermatitis	ダニ皮膚炎	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(3.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(10.0)**	**1**	**(3.6)**
Back pain	背部痛	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(3.6)
Nervous system disorders	神経系障害	**1**	**(5.6)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.6)**
Headache	頭痛	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(3.6)

同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表には、いずれかの疾患群における発現率が四捨五入後に0%超となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。
AE: 有害事象

付録 2.7.4: 32　　投与中止に至った有害事象発現例数（%）（いずれかの疾患群で発現率 0%超）
（増量例）　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）

SOC／Preferred Term	器官別大分類／基本語	Eczema/Dermatitis		Dermal Pruritus		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	患者数	47		19		66	
with one or more AEs resulting in discontinuation	投与中止に至った有害事象あり	2	(4.3)	1	(5.3)	3	(4.5)
with no AEs resulting in discontinuation	投与中止に至った有害事象なし	45	(95.7)	18	(94.7)	63	(95.5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	**1**	**(2.1)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.5)**
Gastroenteritis	胃腸炎	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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**	**(2.1)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.5)**
Neoplasm skin	皮膚の新生物	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(5.3)**	**1**	**(1.5)**
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(1.5)

同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表には、いずれかの疾患群における発現率が四捨五入後に0%超となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。
AE: 有害事象

C Confidential

付録 2.7.4: 33 いずれかの投与群で認められた副作用
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

Treatment	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)[†]
Subjects in population 患者数			
DL 5 mg	505		
DL 10 mg	282		
Placebo	505		
with one or more drug-related AEs 副作用あり			
DL 5 mg	20	(4.0)	1.4 (-0.9, 3.7)
DL 10 mg	17	(6.0)	3.5 (0.6, 7.1)
Placebo	13	(2.6)	
with no drug-related AEs 副作用なし			
DL 5 mg	485	(96.0)	-1.4 (-3.7, 0.9)
DL 10 mg	265	(94.0)	-3.5 (-7.1, -0.6)
Placebo	492	(97.4)	
Gastrointestinal disorders 胃腸障害			
DL 5 mg	2	(0.4)	0.2 (-0.7, 1.3)
DL 10 mg	3	(1.1)	0.9 (-0.2, 2.9)
Placebo	1	(0.2)	
Constipation 便秘			
DL 5 mg	1	(0.2)	0.2 (-0.6, 1.1)
DL 10 mg	0	(0.0)	0.0 (-0.8, 1.3)
Placebo	0	(0.0)	
Dry mouth 口内乾燥			
DL 5 mg	1	(0.2)	0.0 (-0.9, 0.9)
DL 10 mg	0	(0.0)	-0.2 (-1.1, 1.1)
Placebo	1	(0.2)	
Dysphagia 嚥下障害			
DL 5 mg	0	(0.0)	0.0 (-0.8, 0.8)
DL 10 mg	1	(0.4)	0.4 (-0.4, 2.0)
Placebo	0	(0.0)	
Mouth ulceration 口腔内潰瘍形成			
DL 5 mg	0	(0.0)	0.0 (-0.8, 0.8)
DL 10 mg	1	(0.4)	0.4 (-0.4, 2.0)
Placebo	0	(0.0)	
Stomatitis 口内炎			
DL 5 mg	0	(0.0)	0.0 (-0.8, 0.8)
DL 10 mg	1	(0.4)	0.4 (-0.4, 2.0)
Placebo	0	(0.0)	
General disorders and administration site conditions 一般・全身障害および投与部位の状態			
DL 5 mg	1	(0.2)	0.0 (-0.9, 0.9)
DL 10 mg	3	(1.1)	0.9 (-0.2, 2.9)
Placebo	1	(0.2)	
Thirst 口渇			
DL 5 mg	1	(0.2)	0.0 (-0.9, 0.9)
DL 10 mg	3	(1.1)	0.9 (-0.2, 2.9)
Placebo	1	(0.2)	
Hepatobiliary disorders 肝胆道系障害			
DL 5 mg	0	(0.0)	0.0 (-0.8, 0.8)
DL 10 mg	2	(0.7)	0.7 (-0.1, 2.6)
Placebo	0	(0.0)	
Hepatic function abnormal 肝機能異常			
DL 5 mg	0	(0.0)	0.0 (-0.8, 0.8)
DL 10 mg	2	(0.7)	0.7 (-0.1, 2.6)
Placebo	0	(0.0)	

C Confidential

付録 2.7.4: 33 いずれかの投与群で認められた副作用

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（続き）

Treatment	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)[†]
Investigations 臨床検査			
DL 5 mg	11	(2.2)	0.8 (-0.9, 2.6)
DL 10 mg	3	(1.1)	-0.3 (-2.0, 1.8)
Placebo	7	(1.4)	
Alanine aminotransferase increased アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			
DL 5 mg	0	(0.0)	0.0 (-0.8, 0.8)
DL 10 mg	1	(0.4)	0.4 (-0.4, 2.0)
Placebo	0	(0.0)	
Blood bilirubin increased 血中ビリルビン増加			
DL 5 mg	0	(0.0)	-0.2 (-1.1, 0.6)
DL 10 mg	0	(0.0)	-0.2 (-1.1, 1.1)
Placebo	1	(0.2)	
Blood cholesterol increased 血中コレステロール増加			
DL 5 mg	2	(0.4)	0.4 (-0.4, 1.4)
DL 10 mg	0	(0.0)	0.0 (-0.8, 1.3)
Placebo	0	(0.0)	
Gamma-glutamyltransferase increased γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加			
DL 5 mg	1	(0.2)	0.2 (-0.6, 1.1)
DL 10 mg	1	(0.4)	0.4 (-0.4, 2.0)
Placebo	0	(0.0)	
Haematocrit increased ヘマトクリット増加			
DL 5 mg	1	(0.2)	0.2 (-0.6, 1.1)
DL 10 mg	0	(0.0)	0.0 (-0.8, 1.3)
Placebo	0	(0.0)	
Haemoglobin increased ヘモグロビン増加			
DL 5 mg	1	(0.2)	0.2 (-0.6, 1.1)
DL 10 mg	0	(0.0)	0.0 (-0.8, 1.3)
Placebo	0	(0.0)	
Platelet count decreased 血小板数減少			
DL 5 mg	1	(0.2)	0.2 (-0.6, 1.1)
DL 10 mg	0	(0.0)	0.0 (-0.8, 1.3)
Placebo	0	(0.0)	
Protein urine present 尿中蛋白陽性			
DL 5 mg	4	(0.8)	-0.2 (-1.6, 1.1)
DL 10 mg	0	(0.0)	-1.0 (-2.3, 0.4)
Placebo	5	(1.0)	
Red blood cell count increased 赤血球数増加			
DL 5 mg	1	(0.2)	0.2 (-0.6, 1.1)
DL 10 mg	0	(0.0)	0.0 (-0.8, 1.3)
Placebo	0	(0.0)	
Urobilinogen urine increased 尿中ウロビリノーゲン増加			
DL 5 mg	0	(0.0)	0.0 (-0.8, 0.8)
DL 10 mg	1	(0.4)	0.4 (-0.4, 2.0)
Placebo	0	(0.0)	
White blood cell count increased 白血球数増加			
DL 5 mg	3	(0.6)	0.2 (-0.9, 1.4)
DL 10 mg	0	(0.0)	-0.4 (-1.4, 1.0)
Placebo	2	(0.4)	

Confidential

付録 2.7.4: 33 いずれかの投与群で認められた副作用

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（続き）

Treatment	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)[†]
Nervous system disorders 神経系障害			
DL 5 mg	6	(1.2)	0.2 (-1.3, 1.7)
DL 10 mg	8	(2.8)	1.8 (-0.0, 4.6)
Placebo	5	(1.0)	
Dizziness 浮動性めまい			
DL 5 mg	1	(0.2)	0.2 (-0.6, 1.1)
DL 10 mg	0	(0.0)	0.0 (-0.8, 1.3)
Placebo	0	(0.0)	
Headache 頭痛			
DL 5 mg	0	(0.0)	-0.2 (-1.1, 0.6)
DL 10 mg	0	(0.0)	-0.2 (-1.1, 1.1)
Placebo	1	(0.2)	
Somnolence 傾眠			
DL 5 mg	5	(1.0)	0.2 (-1.1, 1.6)
DL 10 mg	8	(2.8)	2.0 (0.3, 4.8)
Placebo	4	(0.8)	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 呼吸器・胸部および縦隔障害			
DL 5 mg	1	(0.2)	0.2 (-0.6, 1.1)
DL 10 mg	0	(0.0)	0.0 (-0.8, 1.3)
Placebo	0	(0.0)	
Cough 咳嗽			
DL 5 mg	1	(0.2)	0.2 (-0.6, 1.1)
DL 10 mg	0	(0.0)	0.0 (-0.8, 1.3)
Placebo	0	(0.0)	
Skin and subcutaneous tissue disorders 皮膚および皮下組織障害			
DL 5 mg	0	(0.0)	-0.4 (-1.4, 0.4)
DL 10 mg	0	(0.0)	-0.4 (-1.4, 1.0)
Placebo	2	(0.4)	
Rash 発疹			
DL 5 mg	0	(0.0)	-0.2 (-1.1, 0.6)
DL 10 mg	0	(0.0)	-0.2 (-1.1, 1.1)
Placebo	1	(0.2)	
Urticaria 蕁麻疹			
DL 5 mg	0	(0.0)	-0.2 (-1.1, 0.6)
DL 10 mg	0	(0.0)	-0.2 (-1.1, 1.1)
Placebo	1	(0.2)	

[†] Miettinen & Nurminen 法に基づく。
同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表は「発現数」を基準に作成され、いずれかの列の発現数が1例以上の項目のみを表示している。
DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

Confidential

付録 2.7.4: 34 いずれかの投与群で 4 例以上に認められた有害事象
国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200 試験：通年性アレルギー性鼻炎）

Treatment	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)[†]
Subjects in population　患者数			
DL 5 mg	202		
DL 10 mg	203		
Placebo	201		
with one or more AEs　有害事象あり			
DL 5 mg	27	(13.4)	3.4 (-2.9, 9.9)
DL 10 mg	29	(14.3)	4.3 (-2.1, 10.9)
Placebo	20	(10.0)	
with no AEs　有害事象なし			
DL 5 mg	175	(86.6)	-3.4 (-9.9, 2.9)
DL 10 mg	174	(85.7)	-4.3 (-10.9, 2.1)
Placebo	181	(90.0)	
Infections and infestations　感染症および寄生虫症			
DL 5 mg	17	(8.4)	1.9 (-3.3, 7.4)
DL 10 mg	21	(10.3)	3.9 (-1.6, 9.6)
Placebo	13	(6.5)	
Nasopharyngitis　鼻咽頭炎			
DL 5 mg	11	(5.4)	1.0 (-3.5, 5.6)
DL 10 mg	17	(8.4)	3.9 (-1.0, 9.1)
Placebo	9	(4.5)	
Pharyngitis　咽頭炎			
DL 5 mg	2	(1.0)	-0.5 (-3.4, 2.2)
DL 10 mg	4	(2.0)	0.5 (-2.6, 3.7)
Placebo	3	(1.5)	

[†] Miettinen & Nurminen 法に基づく。
同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表は「発現数」を基準に作成され、いずれかの列の発現数が4例以上の項目のみを表示している。
DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

Confidential

付録 2.7.4: 35 いずれかの投与群で 4 例以上に認められた有害事象
国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P204 試験：季節性アレルギー性鼻炎）

Treatment	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)[†]
Subjects in population　患者数			
DL 5 mg	223		
Placebo	225		
with one or more AEs　有害事象あり			
DL 5 mg	19	(8.5)	2.7 (-2.1, 7.8)
Placebo	13	(5.8)	
with no AEs　有害事象なし			
DL 5 mg	204	(91.5)	-2.7 (-7.8, 2.1)
Placebo	212	(94.2)	
Infections and infestations　感染症および寄生虫症			
DL 5 mg	7	(3.1)	2.7 (0.3, 6.0)
Placebo	1	(0.4)	
Nasopharyngitis 鼻咽頭炎			
DL 5 mg	5	(2.2)	1.8 (-0.5, 4.8)
Placebo	1	(0.4)	
Investigations　臨床検査			
DL 5 mg	9	(4.0)	0.5 (-3.3, 4.4)
Placebo	8	(3.6)	
Protein urine present　尿中蛋白陽性			
DL 5 mg	3	(1.3)	-0.4 (-3.3, 2.3)
Placebo	4	(1.8)	

[†] Miettinen & Nurminen 法に基づく。
同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表は「発現数」を基準に作成され、いずれかの列の発現数が4例以上の項目のみを表示している。
DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

Confidential

付録 2.7.4: 36 いずれかの投与群で 4 例以上に認められた有害事象

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P201 試験：慢性蕁麻疹）

Treatment	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)[†]
Subjects in population　患者数			
DL 5 mg	80		
DL 10 mg	79		
Placebo	79		
with one or more adverse events　有害事象あり			
DL 5 mg	24	(30.0)	9.7 (-3.8, 23.1)
DL 10 mg	18	(22.8)	2.5 (-10.4, 15.5)
Placebo	16	(20.3)	
with no adverse events　有害事象なし			
DL 5 mg	56	(70.0)	-9.7 (-23.1, 3.8)
DL 10 mg	61	(77.2)	-2.5 (-15.5, 10.4)
Placebo	63	(79.7)	
Infections and infestations　感染症および寄生虫症			
DL 5 mg	11	(13.8)	10.0 (1.3, 19.7)
DL 10 mg	5	(6.3)	2.5 (-5.1, 10.7)
Placebo	3	(3.8)	
Nasopharyngitis　鼻咽頭炎			
DL 5 mg	8	(10.0)	7.5 (-0.1, 16.4)
DL 10 mg	3	(3.8)	1.3 (-5.5, 8.4)
Placebo	2	(2.5)	
Nervous system disorders　神経系障害			
DL 5 mg	5	(6.3)	1.2 (-6.9, 9.5)
DL 10 mg	7	(8.9)	3.8 (-4.7, 12.9)
Placebo	4	(5.1)	
Somnolence　傾眠			
DL 5 mg	3	(3.8)	-0.0 (-7.4, 7.2)
DL 10 mg	5	(6.3)	2.5 (-5.1, 10.7)
Placebo	3	(3.8)	

[†] Miettinen & Nurminen 法に基づく。
同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表は「発現数」を基準に作成され、いずれかの列の発現数が4例以上の項目のみを表示している。
DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

Confidential

付録 2.7.4: 37　　血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）
（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）
国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200 試験：通年性アレルギー性鼻炎）

Range Baseline/Endpoint	DL 5 mg n	 (%)	DL 10 mg n	 (%)	Placebo n	 (%)
Erythrocytes (10^6/microL)						
Normal/Normal	185	(93.9)	181	(91.9)	188	(94.5)
Normal/Low	2	(1.0)	2	(1.0)	3	(1.5)
Normal/High	4	(2.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
Hemoglobin (gm/dL)						
Normal/Normal	182	(92.4)	171	(86.8)	178	(89.4)
Normal/Low	2	(1.0)	2	(1.0)	6	(3.0)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
Hematocrit (%)						
Normal/Normal	186	(94.4)	174	(88.3)	188	(94.5)
Normal/Low	2	(1.0)	5	(2.5)	3	(1.5)
Normal/High	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)
Leukocytes (10^3/microL)						
Normal/Normal	180	(91.4)	180	(91.4)	182	(91.5)
Normal/Low	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(1.5)
Normal/High	3	(1.5)	3	(1.5)	2	(1.0)
Platelet (10^3/microL)						
Normal/Normal	190	(96.4)	190	(96.4)	185	(93.0)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	2	(1.0)	2	(1.0)	8	(4.0)
Lymphocytes (10^3/microL)						
Normal/Normal	162	(82.2)	166	(84.3)	174	(87.4)
Normal/Low	6	(3.0)	10	(5.1)	8	(4.0)
Normal/High	3	(1.5)	1	(0.5)	0	(0.0)
Lymphocytes/Leukocytes (%)						
Normal/Normal	192	(97.5)	185	(93.9)	187	(94.0)
Normal/Low	4	(2.0)	4	(2.0)	5	(2.5)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neutrophils (10^3/microL)						
Normal/Normal	156	(79.2)	156	(79.2)	143	(71.9)
Normal/Low	12	(6.1)	6	(3.0)	18	(9.0)
Normal/High	2	(1.0)	2	(1.0)	1	(0.5)
Neutrophils/Leukocytes (%)						
Normal/Normal	179	(90.9)	183	(92.9)	177	(88.9)
Normal/Low	3	(1.5)	1	(0.5)	5	(2.5)
Normal/High	5	(2.5)	3	(1.5)	4	(2.0)
Basophils (10^3/microL)						
Normal/Normal	179	(90.9)	182	(92.4)	183	(92.0)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	6	(3.0)	4	(2.0)	7	(3.5)
Basophils/Leukocytes (%)						
Normal/Normal	192	(97.5)	193	(98.0)	197	(99.0)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	3	(1.5)	2	(1.0)	0	(0.0)
Eosinophils (10^3/microL)						
Normal/Normal	170	(86.3)	161	(81.7)	179	(89.9)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	7	(3.6)	14	(7.1)	4	(2.0)
Eosinophils/Leukocytes (%)						
Normal/Normal	127	(64.5)	113	(57.4)	143	(71.9)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	18	(9.1)	17	(8.6)	12	(6.0)
Monocytes (10^3/microL)						
Normal/Normal	179	(90.9)	183	(92.9)	178	(89.4)
Normal/Low	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)
Normal/High	10	(5.1)	4	(2.0)	5	(2.5)

Confidential

付録 2.7.4: 37　　血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）
（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）
国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200 試験：通年性アレルギー性鼻炎）（続き）

Range	DL 5 mg		DL 10 mg		Placebo	
Baseline/Endpoint	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Monocytes/Leukocytes (%)						
Normal/Normal	181	(91.9)	182	(92.4)	181	(91.0)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	7	(3.6)	6	(3.0)	8	(4.0)
Aspartate Aminotransferase (IU/L)						
Normal/Normal	192	(97.5)	192	(97.5)	198	(99.5)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	2	(1.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
Alanine Aminotransferase (IU/L)						
Normal/Normal	183	(92.9)	172	(87.3)	186	(93.5)
Normal/Low	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
Normal/High	4	(2.0)	8	(4.1)	3	(1.5)
Gamma Glutamyl Transferase (IU/L)						
Normal/Normal	177	(89.8)	168	(85.3)	180	(90.5)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	4	(2.0)	3	(1.5)	3	(1.5)
Alkaline Phosphatase (IU/L)						
Normal/Normal	166	(84.3)	156	(79.2)	167	(83.9)
Normal/Low	1	(0.5)	2	(1.0)	5	(2.5)
Normal/High	2	(1.0)	3	(1.5)	0	(0.0)
Protein (gm/dL)						
Normal/Normal	171	(86.8)	170	(86.3)	171	(85.9)
Normal/Low	11	(5.6)	16	(8.1)	13	(6.5)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cholesterol (mg/dL)						
Normal/Normal	119	(60.4)	115	(58.4)	129	(64.8)
Normal/Low	8	(4.1)	13	(6.6)	6	(3.0)
Normal/High	7	(3.6)	8	(4.1)	7	(3.5)
Bilirubin (mg/dL)						
Normal/Normal	175	(88.8)	173	(87.8)	179	(89.9)
Normal/Low	6	(3.0)	6	(3.0)	4	(2.0)
Normal/High	1	(0.5)	3	(1.5)	2	(1.0)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)						
Normal/Normal	183	(92.9)	178	(90.4)	183	(92.0)
Normal/Low	6	(3.0)	7	(3.6)	5	(2.5)
Normal/High	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
Creatinine (mg/dL)						
Normal/Normal	175	(88.8)	174	(88.3)	176	(88.4)
Normal/Low	3	(1.5)	3	(1.5)	3	(1.5)
Normal/High	5	(2.5)	9	(4.6)	1	(0.5)
Albumin (gm/dL)						
Normal/Normal	191	(97.0)	183	(92.9)	187	(94.0)
Normal/Low	1	(0.5)	3	(1.5)	2	(1.0)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.5)
Sodium (mEq/L)						
Normal/Normal	196	(99.5)	197	(100.0)	199	(100.0)
Normal/Low	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Potassium (mEq/L)						
Normal/Normal	188	(95.4)	185	(93.9)	185	(93.0)
Normal/Low	3	(1.5)	6	(3.0)	9	(4.5)
Normal/High	2	(1.0)	2	(1.0)	0	(0.0)
Chloride (mmol/L)						
Normal/Normal	194	(98.5)	196	(99.5)	198	(99.5)
Normal/Low	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)

Confidential

付録 2.7.4: 37　　血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）
（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）
国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200 試験：通年性アレルギー性鼻炎）（続き）

Range Baseline/Endpoint	DL 5 mg n	 (%)	DL 10 mg n	 (%)	Placebo n	 (%)
Glucose†						
Normal/Normal	194	(98.5)	196	(99.5)	198	(99.5)
Normal/Abnormal	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)
Protein†						
Normal/Normal	191	(97.0)	185	(93.9)	184	(92.5)
Normal/Abnormal	3	(1.5)	6	(3.0)	4	(2.0)
Urobilinogen†						
Normal/Normal	193	(98.0)	193	(98.0)	196	(98.5)
Normal/Abnormal	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)

† 尿検査
DL: デスロラタジン
投与前値及び投与後値を有する患者を分母とし、発現率を算出した。投与前値又は評価時点の値が得られなかった患者がいた。

Confidential

付録 2.7.4: 38　　血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）
（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）
国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P204 試験：季節性アレルギー性鼻炎）

Range Baseline/Endpoint	DL 5 mg n	(%)	Placebo n	(%)
Erythrocytes (10^6/microL)				
Normal/Normal	212	(95.5)	212	(94.2)
Normal/Low	1	(0.5)	0	(0.0)
Normal/High	0	(0.0)	4	(1.8)
Hemoglobin (gm/dL)				
Normal/Normal	211	(95.0)	202	(89.8)
Normal/Low	1	(0.5)	4	(1.8)
Normal/High	1	(0.5)	0	(0.0)
Hematocrit (%)				
Normal/Normal	213	(95.9)	209	(92.9)
Normal/Low	0	(0.0)	3	(1.3)
Normal/High	2	(0.9)	1	(0.4)
Leukocytes (10^3/microL)				
Normal/Normal	204	(91.9)	196	(87.1)
Normal/Low	6	(2.7)	5	(2.2)
Normal/High	4	(1.8)	6	(2.7)
Platelet (10^3/microL)				
Normal/Normal	211	(95.0)	209	(92.9)
Normal/Low	1	(0.5)	0	(0.0)
Normal/High	2	(0.9)	2	(0.9)
Lymphocytes/Leukocytes (%)				
Normal/Normal	213	(95.9)	214	(95.1)
Normal/Low	0	(0.0)	4	(1.8)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)
Neutrophils/Leukocytes (%)				
Normal/Normal	204	(91.9)	206	(91.6)
Normal/Low	5	(2.3)	6	(2.7)
Normal/High	0	(0.0)	5	(2.2)
Basophils/Leukocytes (%)				
Normal/Normal	215	(96.8)	219	(97.3)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	5	(2.3)	2	(0.9)
Eosinophils/Leukocytes (%)				
Normal/Normal	152	(68.5)	154	(68.4)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	18	(8.1)	19	(8.4)
Monocytes/Leukocytes (%)				
Normal/Normal	195	(87.8)	200	(88.9)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	11	(5.0)	11	(4.9)
Aspartate Aminotransferase (IU/L)				
Normal/Normal	218	(98.2)	222	(98.7)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	3	(1.4)	2	(0.9)
Alanine Aminotransferase (IU/L)				
Normal/Normal	213	(95.9)	213	(94.7)
Normal/Low	0	(0.0)	1	(0.4)
Normal/High	4	(1.8)	3	(1.3)
Gamma Glutamyl Transferase (IU/L)				
Normal/Normal	199	(89.6)	204	(90.7)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	4	(1.8)	1	(0.4)
Alkaline Phosphatase (IU/L)				
Normal/Normal	206	(92.8)	197	(87.6)
Normal/Low	1	(0.5)	2	(0.9)
Normal/High	2	(0.9)	2	(0.9)

C Confidential

付録 2.7.4: 38　　血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）
（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）
国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P204 試験：季節性アレルギー性鼻炎）（続き）

Range Baseline/Endpoint	DL 5 mg n	(%)	Placebo n	(%)
Protein (gm/dL)				
Normal/Normal	172	(77.5)	180	(80.0)
Normal/Low	9	(4.1)	9	(4.0)
Normal/High	0	(0.0)	1	(0.4)
Cholesterol (mg/dL)				
Normal/Normal	137	(61.7)	135	(60.0)
Normal/Low	2	(0.9)	8	(3.6)
Normal/High	24	(10.8)	16	(7.1)
Bilirubin (mg/dL)				
Normal/Normal	203	(91.4)	210	(93.3)
Normal/Low	4	(1.8)	3	(1.3)
Normal/High	2	(0.9)	3	(1.3)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)				
Normal/Normal	199	(89.6)	198	(88.0)
Normal/Low	5	(2.3)	4	(1.8)
Normal/High	1	(0.5)	2	(0.9)
Creatinine (mg/dL)				
Normal/Normal	211	(95.0)	210	(93.3)
Normal/Low	1	(0.5)	1	(0.4)
Normal/High	2	(0.9)	3	(1.3)
Albumin (gm/dL)				
Normal/Normal	211	(95.0)	209	(92.9)
Normal/Low	2	(0.9)	2	(0.9)
Normal/High	1	(0.5)	4	(1.8)
Sodium (mEq/L)				
Normal/Normal	222	(100.0)	223	(99.1)
Normal/Low	0	(0.0)	1	(0.4)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)
Potassium (mEq/L)				
Normal/Normal	220	(99.1)	216	(96.0)
Normal/Low	0	(0.0)	3	(1.3)
Normal/High	0	(0.0)	3	(1.3)
Chloride (mmol/L)				
Normal/Normal	221	(99.5)	224	(99.6)
Normal/Low	0	(0.0)	1	(0.4)
Normal/High	1	(0.5)	0	(0.0)
Glucose†				
Normal/Normal	220	(99.1)	225	(100.0)
Normal/Abnormal	1	(0.5)	0	(0.0)
Protein†				
Normal/Normal	210	(94.6)	217	(96.4)
Normal/Abnormal	4	(1.8)	4	(1.8)
Urobilinogen†				
Normal/Normal	220	(99.1)	224	(99.6)
Normal/Abnormal	1	(0.5)	1	(0.4)

† 尿検査
DL: デスロラタジン
投与前値及び投与後値を有する患者を分母とし、発現率を算出した。投与前値又は評価時点の値が得られなかった患者がいた。

Confidential

付録 2.7.4: 39　　血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）
（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）
国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P201 試験：慢性蕁麻疹）

Range Baseline/Endpoint	DL 5 mg n	 (%)	DL 10 mg n	 (%)	Placebo n	 (%)
Erythrocytes (10^6/microL)						
Normal/Normal	70	(87.5)	73	(92.4)	72	(91.1)
Normal/Low	1	(1.3)	1	(1.3)	0	(0.0)
Normal/High	7	(8.8)	0	(0.0)	1	(1.3)
Hemoglobin (gm/dL)						
Normal/Normal	77	(96.3)	72	(91.1)	73	(92.4)
Normal/Low	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.3)
Normal/High	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.3)
Hematocrit (%)						
Normal/Normal	74	(92.5)	75	(94.9)	73	(92.4)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)
Normal/High	4	(5.0)	0	(0.0)	1	(1.3)
Leukocytes (10^3/microL)						
Normal/Normal	74	(92.5)	70	(88.6)	73	(92.4)
Normal/Low	1	(1.3)	1	(1.3)	1	(1.3)
Normal/High	1	(1.3)	4	(5.1)	0	(0.0)
Platelet (10^3/microL)						
Normal/Normal	73	(91.3)	77	(97.5)	74	(93.7)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	2	(2.5)	0	(0.0)	2	(2.5)
Lymphocytes (10^3/microL)						
Normal/Normal	69	(86.3)	67	(84.8)	68	(86.1)
Normal/Low	3	(3.8)	6	(7.6)	3	(3.8)
Normal/High	0	(0.0)	2	(2.5)	1	(1.3)
Lymphocytes/Leukocytes (%)						
Normal/Normal	77	(96.3)	74	(93.7)	79	(100.0)
Normal/Low	0	(0.0)	3	(3.8)	0	(0.0)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neutrophils (10^3/microL)						
Normal/Normal	61	(76.3)	66	(83.5)	58	(73.4)
Normal/Low	7	(8.8)	4	(5.1)	6	(7.6)
Normal/High	0	(0.0)	2	(2.5)	0	(0.0)
Neutrophils/Leukocytes (%)						
Normal/Normal	74	(92.5)	73	(92.4)	75	(94.9)
Normal/Low	2	(2.5)	2	(2.5)	1	(1.3)
Normal/High	1	(1.3)	3	(3.8)	0	(0.0)
Basophils (10^3/microL)						
Normal/Normal	77	(96.3)	73	(92.4)	78	(98.7)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	1	(1.3)	4	(5.1)	0	(0.0)
Basophils/Leukocytes (%)						
Normal/Normal	78	(97.5)	75	(94.9)	79	(100.0)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	1	(1.3)	2	(2.5)	0	(0.0)
Eosinophils (10^3/microL)						
Normal/Normal	75	(93.8)	72	(91.1)	76	(96.2)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	1	(1.3)	2	(2.5)	2	(2.5)
Eosinophils/Leukocytes (%)						
Normal/Normal	70	(87.5)	64	(81.0)	68	(86.1)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	2	(2.5)	4	(5.1)	5	(6.3)
Monocytes (10^3/microL)						
Normal/Normal	74	(92.5)	66	(83.5)	71	(89.9)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	4	(5.0)	3	(3.8)	2	(2.5)

C Confidential

付録 2.7.4: 39　　血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）
（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）
国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P201 試験：慢性蕁麻疹）（続き）

Range Baseline/Endpoint	DL 5 mg n	 (%)	DL 10 mg n	 (%)	Placebo n	 (%)
Monocytes/Leukocytes (%)						
Normal/Normal	72	(90.0)	71	(89.9)	74	(93.7)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	4	(5.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
Aspartate Aminotransferase (IU/L)						
Normal/Normal	80	(100.0)	73	(92.4)	74	(93.7)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	0	(0.0)	3	(3.8)	2	(2.5)
Alanine Aminotransferase (IU/L)						
Normal/Normal	74	(92.5)	73	(92.4)	73	(92.4)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	1	(1.3)	3	(3.8)	3	(3.8)
Gamma Glutamyl Transferase (IU/L)						
Normal/Normal	69	(86.3)	64	(81.0)	72	(91.1)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	1	(1.3)	2	(2.5)	0	(0.0)
Alkaline Phosphatase (IU/L)						
Normal/Normal	71	(88.8)	71	(89.9)	72	(91.1)
Normal/Low	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	1	(1.3)	3	(3.8)	1	(1.3)
Protein (gm/dL)						
Normal/Normal	63	(78.8)	70	(88.6)	70	(88.6)
Normal/Low	5	(6.3)	3	(3.8)	0	(0.0)
Normal/High	3	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.3)
Cholesterol (mg/dL)						
Normal/Normal	49	(61.3)	53	(67.1)	47	(59.5)
Normal/Low	5	(6.3)	4	(5.1)	3	(3.8)
Normal/High	2	(2.5)	2	(2.5)	5	(6.3)
Bilirubin (mg/dL)						
Normal/Normal	71	(88.8)	75	(94.9)	67	(84.8)
Normal/Low	5	(6.3)	0	(0.0)	4	(5.1)
Normal/High	0	(0.0)	1	(1.3)	3	(3.8)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)						
Normal/Normal	68	(85.0)	72	(91.1)	73	(92.4)
Normal/Low	5	(6.3)	1	(1.3)	2	(2.5)
Normal/High	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.3)
Creatinine (mg/dL)						
Normal/Normal	74	(92.5)	75	(94.9)	71	(89.9)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.8)
Normal/High	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
Albumin (gm/dL)						
Normal/Normal	77	(96.3)	76	(97.4)	75	(94.9)
Normal/Low	2	(2.5)	1	(1.3)	2	(2.5)
Normal/High	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.3)
Sodium (mEq/L)						
Normal/Normal	80	(100.0)	78	(100.0)	79	(100.0)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Potassium (mEq/L)						
Normal/Normal	76	(95.0)	71	(91.0)	72	(91.1)
Normal/Low	2	(2.5)	2	(2.6)	1	(1.3)
Normal/High	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.3)
Chloride (mmol/L)						
Normal/Normal	78	(97.5)	77	(98.7)	79	(100.0)
Normal/Low	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4: 39　　血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P201 試験：慢性蕁麻疹）（続き）

Range Baseline/Endpoint	DL 5 mg n	 (%)	DL 10 mg n	 (%)	Placebo n	 (%)
Glucose†						
Normal/Normal	78	(97.5)	77	(97.5)	78	(98.7)
Normal/Abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Protein†						
Normal/Normal	74	(92.5)	77	(97.5)	77	(97.5)
Normal/Abnormal	2	(2.5)	0	(0.0)	1	(1.3)
Urobilinogen†						
Normal/Normal	79	(98.8)	74	(93.7)	74	(93.7)
Normal/Abnormal	0	(0.0)	2	(2.5)	2	(2.5)

† 尿検査
DL: デスロラタジン
投与前値及び投与後値を有する患者を分母とし、発現率を算出した。投与前値又は評価時点の値が得られなかった患者がいた。

Confidential

付録 2.7.4: 40　　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発現例数（%）

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200 試験：通年性アレルギー性鼻炎）

Criteria	DL 5 mg		DL 10 mg		Placebo	
	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)
Subjects with clinically significant laboratory values	6/202	(3.0)	13/202	(6.4)	5/201	(2.5)
Hemoglobin						
≤9.4 g/dL	2/202	(1.0)	2/202	(1.0)	2/201	(1.0)
Leukocytes						
≤2,900/microL	0/202	(0.0)	0/202	(0.0)	0/201	(0.0)
Platelet						
≤74,000/microL	0/202	(0.0)	0/202	(0.0)	0/201	(0.0)
Aspartate Aminotransferase						
≥2.6 x ULN	0/202	(0.0)	0/202	(0.0)	0/201	(0.0)
Alanine Aminotransferase						
≥2.6 x ULN	0/202	(0.0)	0/202	(0.0)	0/201	(0.0)
Gamma Glutamyl Transferase						
≥2.6 x ULN	1/202	(0.5)	6/202	(3.0)	0/201	(0.0)
Alkaline Phosphatase						
≥2.6 x ULN	3/202	(1.5)	5/202	(2.5)	3/201	(1.5)
Protein						
≥2.6 x ULN	0/202	(0.0)	0/202	(0.0)	0/201	(0.0)
Cholesterol						
≥2.6 x ULN	0/202	(0.0)	0/202	(0.0)	0/201	(0.0)
Bilirubin						
≥2.6 x ULN	0/202	(0.0)	0/202	(0.0)	0/201	(0.0)
Blood Urea Nitrogen						
≥2.6 x ULN	0/202	(0.0)	0/202	(0.0)	0/201	(0.0)
Creatinine						
≥2.6 x ULN	0/202	(0.0)	0/202	(0.0)	0/201	(0.0)
Albumin						
≥2.6 x ULN	0/202	(0.0)	0/202	(0.0)	0/201	(0.0)
Sodium						
≥2.6 x ULN	0/202	(0.0)	0/202	(0.0)	0/201	(0.0)
Potassium						
≥2.6 x ULN	0/202	(0.0)	0/202	(0.0)	0/201	(0.0)
Chloride						
≥2.6 x ULN	0/202	(0.0)	0/202	(0.0)	0/201	(0.0)

n = 事前に規定した基準に合致する投与後値を示した患者数。
m = 投与後値を有する患者数。
DL: デスロラタジン、ULN = 正常値上限

Confidential

付録 2.7.4: 41　　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発現例数（%）

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P204 試験：季節性アレルギー性鼻炎）

Criteria	DL 5 mg n/m	(%)	Placebo n/m	(%)
Subjects with clinically significant laboratory values	2/222	(0.9)	7/225	(3.1)
Hemoglobin				
≤9.4 g/dL	1/222	(0.5)	2/225	(0.9)
Leukocytes				
≤2,900/microL	0/222	(0.0)	2/225	(0.9)
Platelet				
≤74,000/microL	0/222	(0.0)	0/225	(0.0)
Aspartate Aminotransferase				
≥2.6 x ULN	0/222	(0.0)	0/225	(0.0)
Alanine Aminotransferase				
≥2.6 x ULN	0/222	(0.0)	1/225	(0.4)
Gamma Glutamyl Transferase				
≥2.6 x ULN	1/222	(0.5)	1/225	(0.4)
Alkaline Phosphatase				
≥2.6 x ULN	0/222	(0.0)	0/225	(0.0)
Protein				
≥2.6 x ULN	0/222	(0.0)	0/225	(0.0)
Cholesterol				
≥2.6 x ULN	0/222	(0.0)	0/225	(0.0)
Bilirubin				
≥2.6 x ULN	0/222	(0.0)	0/225	(0.0)
Blood Urea Nitrogen				
≥2.6 x ULN	0/222	(0.0)	1/225	(0.4)
Creatinine				
≥2.6 x ULN	0/222	(0.0)	1/225	(0.4)
Albumin				
≥2.6 x ULN	0/222	(0.0)	0/225	(0.0)
Sodium				
≥2.6 x ULN	0/222	(0.0)	0/225	(0.0)
Potassium				
≥2.6 x ULN	0/222	(0.0)	0/225	(0.0)
Chloride				
≥2.6 x ULN	0/222	(0.0)	0/225	(0.0)

n = 事前に規定した基準に合致する投与後値を示した患者数。
m = 投与後値を有する患者数。
DL: デスロラタジン、ULN = 正常値上限

Confidential

付録 2.7.4: 42　　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発現例数（%）
国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P201 試験：慢性蕁麻疹）

Criteria	DL 5 mg n/m	DL 5 mg (%)	DL 10 mg n/m	DL 10 mg (%)	Placebo n/m	Placebo (%)
Subjects with clinically significant laboratory values	2/80	(2.5)	4/79	(5.1)	3/79	(3.8)
Hemoglobin						
≤9.4 g/dL	0/80	(0.0)	2/79	(2.5)	0/79	(0.0)
Leukocytes						
≤2,900/microL	1/80	(1.3)	0/79	(0.0)	0/79	(0.0)
Platelet						
≤74,000/microL	1/80	(1.3)	0/79	(0.0)	0/79	(0.0)
Aspartate Aminotransferase						
≥2.6 x ULN	0/80	(0.0)	0/79	(0.0)	0/79	(0.0)
Alanine Aminotransferase						
≥2.6 x ULN	0/80	(0.0)	0/79	(0.0)	0/79	(0.0)
Gamma Glutamyl Transferase						
≥2.6 x ULN	0/80	(0.0)	2/79	(2.5)	1/79	(1.3)
Alkaline Phosphatase						
≥2.6 x ULN	0/80	(0.0)	0/79	(0.0)	2/79	(2.5)
Protein						
≥2.6 x ULN	0/80	(0.0)	0/79	(0.0)	0/79	(0.0)
Cholesterol						
≥2.6 x ULN	0/80	(0.0)	0/79	(0.0)	0/79	(0.0)
Bilirubin						
≥2.6 x ULN	0/80	(0.0)	0/79	(0.0)	0/79	(0.0)
Blood Urea Nitrogen						
≥2.6 x ULN	0/80	(0.0)	0/79	(0.0)	0/79	(0.0)
Creatinine						
≥2.6 x ULN	0/80	(0.0)	0/79	(0.0)	0/79	(0.0)
Albumin						
≥2.6 x ULN	0/80	(0.0)	0/78	(0.0)	0/79	(0.0)
Sodium						
≥2.6 x ULN	0/80	(0.0)	0/78	(0.0)	0/79	(0.0)
Potassium						
≥2.6 x ULN	0/80	(0.0)	0/78	(0.0)	0/79	(0.0)
Chloride						
≥2.6 x ULN	0/80	(0.0)	0/78	(0.0)	0/79	(0.0)

n = 事前に規定した基準に合致する投与後値を示した患者数。
m = 投与後値を有する患者数。
DL: デスロラタジン、ULN = 正常値上限

Confidential

付録 2.7.4: 43　　血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）
（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）（非増量例）
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）

Range Baseline/Completion or Discontinuation	Eczema/Dermatitis		Dermal Pruritus		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Erythrocytes (10^6/microL)						
Normal/Normal	17	(94.4)	8	(80.0)	25	(89.3)
Normal/Low	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(3.6)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hemoglobin (g/dL)						
Normal/Normal	17	(94.4)	8	(80.0)	25	(89.3)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hematocrit (%)						
Normal/Normal	17	(94.4)	8	(80.0)	25	(89.3)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Leukocytes (10^3/microL)						
Normal/Normal	16	(88.9)	10	(100.0)	26	(92.9)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	2	(11.1)	0	(0.0)	2	(7.1)
Platelet (10^3/microL)						
Normal/Normal	16	(88.9)	9	(90.0)	25	(89.3)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	2	(11.1)	1	(10.0)	3	(10.7)
Lymphocytes (10^3/microL)						
Normal/Normal	11	(61.1)	8	(80.0)	19	(67.9)
Normal/Low	5	(27.8)	1	(10.0)	6	(21.4)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphocytes/Leukocytes (%)						
Normal/Normal	14	(77.8)	10	(100.0)	24	(85.7)
Normal/Low	3	(16.7)	0	(0.0)	3	(10.7)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neutrophils (10^3/microL)						
Normal/Normal	9	(50.0)	8	(80.0)	17	(60.7)
Normal/Low	4	(22.2)	2	(20.0)	6	(21.4)
Normal/High	3	(16.7)	0	(0.0)	3	(10.7)
Neutrophils/Leukocytes (%)						
Normal/Normal	14	(77.8)	9	(90.0)	23	(82.1)
Normal/Low	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(3.6)
Normal/High	3	(16.7)	0	(0.0)	3	(10.7)
Basophils (10^3/microL)						
Normal/Normal	18	(100.0)	10	(100.0)	28	(100.0)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Basophils/Leukocytes (%)						
Normal/Normal	18	(100.0)	10	(100.0)	28	(100.0)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eosinophils (10^3/microL)						
Normal/Normal	15	(83.3)	10	(100.0)	25	(89.3)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(3.6)
Eosinophils/Leukocytes (%)						
Normal/Normal	11	(61.1)	9	(90.0)	20	(71.4)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(3.6)

Confidential

付録 2.7.4: 43　　血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）
（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）（非増量例）
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）（続き）

Range Baseline/Completion or Discontinuation	Eczema/Dermatitis		Dermal Pruritus		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Monocytes (10^3/microL)						
Normal/Normal	15	(83.3)	8	(80.0)	23	(82.1)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	2	(11.1)	1	(10.0)	3	(10.7)
Monocytes /Leukocytes (%)						
Normal/Normal	15	(83.3)	8	(80.0)	23	(82.1)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aspartate Aminotransferase (IU/L)						
Normal/Normal	17	(94.4)	10	(100.0)	27	(96.4)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(3.6)
Alanine Aminotransferase (IU/L)						
Normal/Normal	18	(100.0)	10	(100.0)	28	(100.0)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gamma Glutamyl Transferase (IU/L)						
Normal/Normal	15	(83.3)	10	(100.0)	25	(89.3)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	2	(11.1)	0	(0.0)	2	(7.1)
Alkaline Phosphatase (IU/L)						
Normal/Normal	13	(72.2)	8	(80.0)	21	(75.0)
Normal/Low	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(3.6)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Protein (g/dL)						
Normal/Normal	15	(83.3)	7	(70.0)	22	(78.6)
Normal/Low	3	(16.7)	1	(10.0)	4	(14.3)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cholesterol (mg/dL)						
Normal/Normal	13	(72.2)	6	(60.0)	19	(67.9)
Normal/Low	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(3.6)
Normal/High	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(3.6)
Bilirubin (mg/dL)						
Normal/Normal	14	(77.8)	10	(100.0)	24	(85.7)
Normal/Low	2	(11.1)	0	(0.0)	2	(7.1)
Normal/High	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(3.6)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)						
Normal/Normal	15	(83.3)	10	(100.0)	25	(89.3)
Normal/Low	3	(16.7)	0	(0.0)	3	(10.7)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Creatinine (mg/dL)						
Normal/Normal	16	(88.9)	10	(100.0)	26	(92.9)
Normal/Low	2	(11.1)	0	(0.0)	2	(7.1)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Albumin (g/dL)						
Normal/Normal	16	(88.9)	8	(80.0)	24	(85.7)
Normal/Low	1	(5.6)	1	(10.0)	2	(7.1)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sodium (mEq/L)						
Normal/Normal	18	(100.0)	10	(100.0)	28	(100.0)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4: 43　　血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）
（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）（非増量例）
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）（続き）

Range Baseline/Completion or Discontinuation	Eczema/Dermatitis		Dermal Pruritus		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Potassium (mEq/L)						
Normal/Normal	15	(83.3)	10	(100.0)	25	(89.3)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(3.6)
Chloride (mmol/L)						
Normal/Normal	16	(88.9)	9	(90.0)	25	(89.3)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	2	(11.1)	1	(10.0)	3	(10.7)
Glucose†						
Normal/Normal	17	(94.4)	9	(90.0)	26	(92.9)
Normal/Abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Protein†						
Normal/Normal	18	(100.0)	9	(90.0)	27	(96.4)
Normal/Abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urobilinogen†						
Normal/Normal	18	(100.0)	10	(100.0)	28	(100.0)
Normal/Abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† 尿検査
投与前値及び投与後値を有する患者を分母とし、発現率を算出した。投与前値又は評価時点の値が得られなかった患者がいた。

Confidential

付録 2.7.4: 44　　血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）
（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）（増量例）
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）

Range Baseline/Completion or Discontinuation	Eczema/Dermatitis		Dermal Pruritus		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Erythrocytes (10^6/microL)						
Normal/Normal	44	(93.6)	19	(100.0)	63	(95.5)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	2	(4.3)	0	(0.0)	2	(3.0)
Hemoglobin (g/dL)						
Normal/Normal	41	(87.2)	17	(89.5)	58	(87.9)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hematocrit (%)						
Normal/Normal	40	(85.1)	16	(84.2)	56	(84.8)
Normal/Low	1	(2.1)	1	(5.3)	2	(3.0)
Normal/High	2	(4.3)	2	(10.5)	4	(6.1)
Leukocytes (10^3/microL)						
Normal/Normal	37	(78.7)	16	(84.2)	53	(80.3)
Normal/Low	3	(6.4)	0	(0.0)	3	(4.5)
Normal/High	3	(6.4)	0	(0.0)	3	(4.5)
Platelet (10^3/microL)						
Normal/Normal	43	(91.5)	15	(78.9)	58	(87.9)
Normal/Low	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(1.5)
Normal/High	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Lymphocytes (10^3/microL)						
Normal/Normal	34	(72.3)	18	(94.7)	52	(78.8)
Normal/Low	5	(10.6)	0	(0.0)	5	(7.6)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphocytes/Leukocytes (%)						
Normal/Normal	36	(76.6)	19	(100.0)	55	(83.3)
Normal/Low	5	(10.6)	0	(0.0)	5	(7.6)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neutrophils (10^3/microL)						
Normal/Normal	28	(59.6)	14	(73.7)	42	(63.6)
Normal/Low	11	(23.4)	2	(10.5)	13	(19.7)
Normal/High	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Neutrophils/Leukocytes (%)						
Normal/Normal	38	(80.9)	19	(100.0)	57	(86.4)
Normal/Low	4	(8.5)	0	(0.0)	4	(6.1)
Normal/High	3	(6.4)	0	(0.0)	3	(4.5)
Basophils (10^3/microL)						
Normal/Normal	39	(83.0)	13	(68.4)	52	(78.8)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	4	(8.5)	4	(21.1)	8	(12.1)
Basophils/Leukocytes (%)						
Normal/Normal	44	(93.6)	18	(94.7)	62	(93.9)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	3	(6.4)	1	(5.3)	4	(6.1)
Eosinophils (10^3/microL)						
Normal/Normal	26	(55.3)	13	(68.4)	39	(59.1)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	6	(12.8)	5	(26.3)	11	(16.7)
Eosinophils/Leukocytes (%)						
Normal/Normal	21	(44.7)	13	(68.4)	34	(51.5)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	7	(14.9)	2	(10.5)	9	(13.6)

Confidential

付録 2.7.4: 44　　血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）
（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）（増量例）
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）（続き）

Range Baseline/Completion or Discontinuation	Eczema/Dermatitis		Dermal Pruritus		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Monocytes　(10^3/microL)						
Normal/Normal	38	(80.9)	13	(68.4)	51	(77.3)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	4	(8.5)	3	(15.8)	7	(10.6)
Monocytes /Leukocytes (%)						
Normal/Normal	39	(83.0)	16	(84.2)	55	(83.3)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	6	(12.8)	2	(10.5)	8	(12.1)
Aspartate Aminotransferase (IU/L)						
Normal/Normal	46	(97.9)	18	(94.7)	64	(97.0)
Normal/Low	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(1.5)
Normal/High	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Alanine Aminotransferase (IU/L)						
Normal/Normal	41	(87.2)	19	(100.0)	60	(90.9)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	6	(12.8)	0	(0.0)	6	(9.1)
Gamma Glutamyl Transferase (IU/L)						
Normal/Normal	41	(87.2)	16	(84.2)	57	(86.4)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	3	(6.4)	1	(5.3)	4	(6.1)
Alkaline Phosphatase (IU/L)						
Normal/Normal	39	(83.0)	13	(68.4)	52	(78.8)
Normal/Low	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Normal/High	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(1.5)
Protein (g/dL)						
Normal/Normal	42	(89.4)	16	(84.2)	58	(87.9)
Normal/Low	1	(2.1)	1	(5.3)	2	(3.0)
Normal/High	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(1.5)
Cholesterol (mg/dL)						
Normal/Normal	21	(44.7)	7	(36.8)	28	(42.4)
Normal/Low	6	(12.8)	0	(0.0)	6	(9.1)
Normal/High	7	(14.9)	4	(21.1)	11	(16.7)
Bilirubin (mg/dL)						
Normal/Normal	41	(87.2)	17	(89.5)	58	(87.9)
Normal/Low	1	(2.1)	2	(10.5)	3	(4.5)
Normal/High	3	(6.4)	0	(0.0)	3	(4.5)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)						
Normal/Normal	43	(91.5)	15	(78.9)	58	(87.9)
Normal/Low	1	(2.1)	1	(5.3)	2	(3.0)
Normal/High	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(1.5)
Creatinine (mg/dL)						
Normal/Normal	43	(91.5)	17	(89.5)	60	(90.9)
Normal/Low	3	(6.4)	0	(0.0)	3	(4.5)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Albumin (g/dL)						
Normal/Normal	45	(95.7)	19	(100.0)	64	(97.0)
Normal/Low	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sodium (mEq/L)						
Normal/Normal	47	(100.0)	19	(100.0)	66	(100.0)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4: 44　　血液一般、血液生化学及び尿検査の測定結果の変動区分別、症例数（%）
（投与前正常値症例の評価時点における変動結果）（増量例）
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）（続き）

Range Baseline/Completion or Discontinuation	Eczema/Dermatitis		Dermal Pruritus		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Potassium (mEq/L)						
Normal/Normal	47	(100.0)	19	(100.0)	66	(100.0)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chloride (mmol/L)						
Normal/Normal	47	(100.0)	19	(100.0)	66	(100.0)
Normal/Low	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normal/High	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Glucose†						
Normal/Normal	46	(97.9)	18	(94.7)	64	(97.0)
Normal/Abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Protein†						
Normal/Normal	44	(93.6)	18	(94.7)	62	(93.9)
Normal/Abnormal	3	(6.4)	0	(0.0)	3	(4.5)
Urobilinogen†						
Normal/Normal	43	(91.5)	17	(89.5)	60	(90.9)
Normal/Abnormal	0	(0.0)	2	(10.5)	2	(3.0)

† 尿検査
投与前値及び投与後値を有する患者を分母とし、発現率を算出した。投与前値又は評価時点の値が得られなかった患者がいた。

C Confidential

付録 2.7.4: 45　　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発現例数（%）（非増量例）

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）

Criteria	Eczema/Dermatitis		Dermal Pruritus		Total	
	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)
Subjects with clinically significant laboratory values	1/18	(5.6)	1/10	(10.0)	2/28	(7.1)
Hemoglobin						
≤9.4 g/dL	0/18	(0.0)	0/10	(0.0)	0/28	(0.0)
Leukocytes						
≤2,900/microL	0/18	(0.0)	0/10	(0.0)	0/28	(0.0)
Platelet						
≤74,000/microL	0/18	(0.0)	0/10	(0.0)	0/28	(0.0)
Aspartate Aminotransferase						
≥2.6 x ULN	0/18	(0.0)	0/10	(0.0)	0/28	(0.0)
Alanine Aminotransferase						
≥2.6 x ULN	0/18	(0.0)	0/10	(0.0)	0/28	(0.0)
Gamma Glutamyl Transferase						
≥2.6 x ULN	0/18	(0.0)	0/10	(0.0)	0/28	(0.0)
Alkaline Phosphatase						
≥2.6 x ULN	1/18	(5.6)	1/10	(10.0)	2/28	(7.1)
Protein						
≥2.6 x ULN	0/18	(0.0)	0/10	(0.0)	0/28	(0.0)
Cholesterol						
≥2.6 x ULN	0/18	(0.0)	0/10	(0.0)	0/28	(0.0)
Bilirubin						
≥2.6 x ULN	0/18	(0.0)	0/10	(0.0)	0/28	(0.0)
Blood Urea Nitrogen						
≥2.6 x ULN	0/18	(0.0)	0/10	(0.0)	0/28	(0.0)
Creatinine						
≥2.6 x ULN	0/18	(0.0)	0/10	(0.0)	0/28	(0.0)
Albumin						
≥2.6 x ULN	0/18	(0.0)	0/10	(0.0)	0/28	(0.0)
Sodium						
≥2.6 x ULN	0/18	(0.0)	0/10	(0.0)	0/28	(0.0)
Potassium						
≥2.6 x ULN	0/18	(0.0)	0/10	(0.0)	0/28	(0.0)
Chloride						
≥2.6 x ULN	0/18	(0.0)	0/10	(0.0)	0/28	(0.0)

n = 事前に規定した基準に合致する投与後値を示した患者数。
m = 投与後値を有する患者数。
ULN = 正常値上限

Confidential

付録 2.7.4: 46　　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発現例数（%）（増量例）

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）

Criteria	Eczema/Dermatitis		Dermal Pruritus		Total	
	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)
Subjects with clinically significant laboratory values	4/47	(8.5)	1/19	(5.3)	5/66	(7.6)
Hemoglobin						
≤9.4 g/dL	0/47	(0.0)	0/19	(0.0)	0/66	(0.0)
Leukocytes						
≤2,900/microL	1/47	(2.1)	0/19	(0.0)	1/66	(1.5)
Platelet						
≤74,000/microL	0/47	(0.0)	0/19	(0.0)	0/66	(0.0)
Aspartate Aminotransferase						
≥2.6 x ULN	0/47	(0.0)	0/19	(0.0)	0/66	(0.0)
Alanine Aminotransferase						
≥2.6 x ULN	0/47	(0.0)	0/19	(0.0)	0/66	(0.0)
Gamma Glutamyl Transferase						
≥2.6 x ULN	1/47	(2.1)	1/19	(5.3)	2/66	(3.0)
Alkaline Phosphatase						
≥2.6 x ULN	2/47	(4.3)	0/19	(0.0)	2/66	(3.0)
Protein						
≥2.6 x ULN	0/47	(0.0)	0/19	(0.0)	0/66	(0.0)
Cholesterol						
≥2.6 x ULN	0/47	(0.0)	0/19	(0.0)	0/66	(0.0)
Bilirubin						
≥2.6 x ULN	0/47	(0.0)	0/19	(0.0)	0/66	(0.0)
Blood Urea Nitrogen						
≥2.6 x ULN	0/47	(0.0)	0/19	(0.0)	0/66	(0.0)
Creatinine						
≥2.6 x ULN	0/47	(0.0)	0/19	(0.0)	0/66	(0.0)
Albumin						
≥2.6 x ULN	0/47	(0.0)	0/19	(0.0)	0/66	(0.0)
Sodium						
≥2.6 x ULN	0/47	(0.0)	0/19	(0.0)	0/66	(0.0)
Potassium						
≥2.6 x ULN	0/47	(0.0)	0/19	(0.0)	0/66	(0.0)
Chloride						
≥2.6 x ULN	0/47	(0.0)	0/19	(0.0)	0/66	(0.0)

n = 事前に規定した基準に合致する投与後値を示した患者数。
m = 投与後値を有する患者数。
ULN = 正常値上限

Confidential

付録 2.7.4: 47　　年齢別、有害事象発現例数（%）（12～19 歳）
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200 試験、204 試験及び P201 試験）の併合解析

SOC ／Preferred Term	器官別大分類 ／基本語	DL 5 mg n	 (%)	DL 10 mg n	 (%)	Placebo n	 (%)	DL Total n	 (%)
Subjects in population	患者数	40		38		37		78	
with one or more AEs	有害事象あり	8	(20.0)	5	(13.2)	5	(13.5)	13	(16.7)
with no AEs	有害事象なし	32	(80.0)	33	(86.8)	32	(86.5)	65	(83.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.7)**	**0**	**(0.0)**
Nausea	悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.7)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	**2**	**(5.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.7)**	**2**	**(2.6)**
Feeling abnormal	異常感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.7)	0	(0.0)
Pyrexia	発熱	2	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.6)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	**5**	**(12.5)**	**5**	**(13.2)**	**3**	**(8.1)**	**10**	**(12.8)**
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	2	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.6)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.7)	0	(0.0)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3	(7.5)	4	(10.5)	2	(5.4)	7	(9.0)
Pharyngitis	咽頭炎	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(1.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	**1**	**(2.5)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.3)**
Back pain	背部痛	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)
Nervous system disorders	神経系障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.7)**	**0**	**(0.0)**
Headache	頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.7)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	**1**	**(2.5)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.3)**
Acne	ざ瘡	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)

同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表には、いずれかの投与群における発現率が四捨五入後に2%以上となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。
DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

C Confidential

付録 2.7.4: 48　　年齢別、有害事象発現例数（%）（20～64 歳）
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200 試験、204 試験及び P201 試験）の併合解析

SOC ／Preferred Term	器官別大分類 ／基本語	DL 5 mg n	 (%)	DL 10 mg n	 (%)	Placebo n	 (%)	DL Total n	 (%)
Subjects in population	患者数	453		234		462		687	
with one or more AEs	有害事象あり	56	(12.4)	39	(16.7)	43	(9.3)	95	(13.8)
with no AEs	有害事象なし	397	(87.6)	195	(83.3)	419	(90.7)	592	(86.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	**31**	**(6.8)**	**20**	**(8.5)**	**14**	**(3.0)**	**51**	**(7.4)**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	21	(4.6)	16	(6.8)	10	(2.2)	37	(5.4)
Investigations	臨床検査	**11**	**(2.4)**	**4**	**(1.7)**	**9**	**(1.9)**	**15**	**(2.2)**
Nervous system disorders	神経系障害	**7**	**(1.5)**	**8**	**(3.4)**	**7**	**(1.5)**	**15**	**(2.2)**
Somnolence	傾眠	5	(1.1)	7	(3.0)	5	(1.1)	12	(1.7)

同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表には、いずれかの投与群における発現率が四捨五入後に2%以上となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。
DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

C Confidential

付録 2.7.4: 49　　年齢別、有害事象発現例数（%）（65 歳以上）
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200 試験、204 試験及び P201 試験）の併合解析

SOC ／Preferred Term	器官別大分類 ／基本語	DL 5 mg n	 (%)	DL 10 mg n	 (%)	Placebo n	 (%)	DL Total n	 (%)
Subjects in population	患者数	12		10		6		22	
with one or more AEs	有害事象あり	6	(50.0)	3	(30.0)	1	(16.7)	9	(40.9)
with no AEs	有害事象なし	6	(50.0)	7	(70.0)	5	(83.3)	13	(59.1)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	**1**	**(8.3)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(4.5)**
Presbyacusis	老人性難聴	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.5)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(10.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(4.5)**
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	0	(0.0)	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(4.5)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)
Thirst	口渇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	(0.0)	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(4.5)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	(0.0)	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(4.5)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.5)
Laceration	裂傷	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.5)
Investigations	臨床検査	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.5)
Protein urine present	尿中蛋白陽性	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.5)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.5)
Nervous system disorders	神経系障害	2	(16.7)	2	(20.0)	0	(0.0)	4	(18.2)
Dizziness	浮動性めまい	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.5)
Headache	頭痛	0	(0.0)	1	(10.0)	0	(0.0)	1	(4.5)
Somnolence	傾眠	1	(8.3)	1	(10.0)	0	(0.0)	2	(9.1)

同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表には、いずれかの投与群における発現率が四捨五入後に2%以上となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。
DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

Confidential

付録 2.7.4: 50 年齢別、有害事象発現例数（%）（12～17 歳）
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

SOC ／Preferred Term	器官別大分類 ／基本語	DL 2.5 mg (n=22)	DL 5 mg (n=1017)	DL 7.5 mg (n=99)	DL 10 mg (n=28)	DL 20 mg (n=25)	Placebo (n=864)	DL Total (n=1191)
Any AE	有害事象あり	**6 (27.3)**	**289 (28.4)**	**31 (31.3)**	**4 (14.3)**	**10 (40.0)**	**225 (26.0)**	**340 (28.5)**
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	**2 (9.1)**	**56 (5.5)**	**6 (6.1)**	**0 (0.0)**	**5 (20.0)**	**38 (4.4)**	**69 (5.8)**
Abdominal pain upper	上腹部痛	0 (0.0)	11 (1.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	9 (1.0)	13 (1.1)
Diarrhea	下痢	1 (4.5)	7 (0.7)	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	5 (0.6)	12 (1.0)
Dyspepsia	消化不良	0 (0.0)	5 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (0.1)	6 (0.5)
Oral pain	口腔内痛	1 (4.5)	4 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	5 (0.4)
Toothache	歯痛	0 (0.0)	3 (0.3)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (0.1)	5 (0.4)
Vomiting	嘔吐	0 (0.0)	2 (0.2)	**1 (1.0)**	0 (0.0)	1 (4.0)	4 (0.5)	4 (0.3)
General Disorders & Admin. Site Conditions	全身障害および投与局所様態	**0 (0.0)**	**30 (2.9)**	**3 (3.0)**	**0 (0.0)**	**2 (8.0)**	**21 (2.4)**	**35 (2.9)**
Fatigue	疲労	0 (0.0)	16 (1.6)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.7)	18 (1.5)
Pyrexia	発熱	0 (0.0)	9 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	9 (1.0)	11 (0.9)
Infections & Infestations	感染症および寄生虫症	**1 (4.5)**	**70 (6.9)**	**3 (3.0)**	**0 (0.0)**	**1 (4.0)**	**48 (5.6)**	**75 (6.3)**
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	3 (0.3)	2 (0.2)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (4.5)	14 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (1.0)	15 (1.3)
Injury, Poisoning & Procedural	傷害、中毒および処置合併症	**1 (4.5)**	**34 (3.3)**	**2 (2.0)**	**1 (3.6)**	**0 (0.0)**	**14 (1.6)**	**38 (3.2)**
Hand fracture	手骨折	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Head injury	頭部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Nervous System Disorders	神経系障害	**3 (13.6)**	**95 (9.3)**	**19 (19.2)**	**2 (7.1)**	**4 (16.0)**	**80 (9.3)**	**123 (10.3)**
Headache	頭痛	2 (9.1)	70 (6.9)	12 (12.1)	1 (3.6)	3 (12.0)	49 (5.7)	88 (7.4)
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (4.5)	6 (0.6)	5 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (1.4)	12 (1.0)
Somnolence	傾眠	0 (0.0)	12 (1.2)	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	15 (1.7)	15 (1.3)
Tension headache	緊張性頭痛	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)
Reproductive System & Breast Disorders	生殖系および乳房障害	**0 (0.0)**	**10 (1.0)**	**4 (4.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**5 (0.6)**	**14 (1.2)**
Dysmenorrhea	月経困難症	0 (0.0)	7 (0.7)	**4 (4.0)**	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.5)	11 (0.9)
Respiratory, Thoracic & Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (9.1)**	**58 (5.7)**	**5 (5.1)**	**1 (3.6)**	**4 (16.0)**	**44 (5.1)**	**70 (5.9)**
Cough	咳嗽	1 (4.5)	13 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	13 (1.5)	16 (1.3)
Dry throat	咽喉乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
Epistaxis	鼻出血	0 (0.0)	10 (1.0)	1 (1.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	10 (1.2)	12 (1.0)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (4.5)	26 (2.6)	4 (4.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	14 (1.6)	33 (2.8)
Wheezing	喘鳴	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	2 (0.2)	2 (0.2)

DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

Confidential

付録 2.7.4: 51 年齢別、有害事象発現例数（%）（18～64 歳）
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

SOC ／Preferred Term	器官別大分類 ／基本語	DL 2.5 mg (n=148)	DL 5 mg (n=6205)	DL 7.5 mg (n=550)	DL 10 mg (n=142)	DL 20 mg (n=145)	Placebo (n=5218)	DL Total (n=7190)
Any AE	有害事象あり	**67 (45.3)**	**2147 (34.6)**	**267 (48.5)**	**71 (50.0)**	**70 (48.3)**	**1697 (32.5)**	**2622 (36.5)**
Ear & Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	**5 (3.4)**	**58 (0.9)**	**7 (1.3)**	**3 (2.1)**	**4 (2.8)**	**39 (0.7)**	**77 (1.1)**
Ear pain	耳痛	2 (1.4)	28 (0.5)	3 (0.5)	2 (1.4)	3 (2.1)	20 (0.4)	38 (0.5)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	**14 (9.5)**	**451 (7.3)**	**43 (7.8)**	**13 (9.2)**	**16 (11.0)**	**359 (6.9)**	**537 (7.5)**
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (1.4)	34 (0.5)	3 (0.5)	0 (0.0)	3 (2.1)	29 (0.6)	42 (0.6)
Constipation	便秘	0 (0.0)	8 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.1)	5 (0.1)	11 (0.2)
Dry mouth	口内乾燥	7 (4.7)	132 (2.1)	13 (2.4)	4 (2.8)	6 (4.1)	83 (1.6)	162 (2.3)
Nausea	悪心	3 (2.0)	104 (1.7)	4 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.4)	85 (1.6)	115 (1.6)
General Disorders & Admin. Site Conditions	全身障害および投与局所様態	**5 (3.4)**	**257 (4.1)**	**36 (6.5)**	**13 (9.2)**	**13 (9.0)**	**185 (3.5)**	**324 (4.5)**
Fatigue	疲労	3 (2.0)	115 (1.9)	15 (2.7)	5 (3.5)	9 (6.2)	67 (1.3)	147 (2.0)
Pain	疼痛	1 (0.7)	28 (0.5)	5 (0.9)	3 (2.1)	3 (2.1)	26 (0.5)	40 (0.6)
Infections & Infestations	感染症および寄生虫症	**8 (5.4)**	**473 (7.6)**	**33 (6.0)**	**8 (5.6)**	**7 (4.8)**	**405 (7.8)**	**529 (7.4)**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (0.7)	120 (1.9)	7 (1.3)	1 (0.7)	3 (2.1)	92 (1.8)	132 (1.8)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (0.7)	4 (<0.1)	2 (0.4)	1 (0.7)	3 (2.1)	8 (0.2)	11 (0.2)
Musculoskeletal & Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	**13 (8.8)**	**214 (3.4)**	**38 (6.9)**	**17 (12.0)**	**8 (5.5)**	**169 (3.2)**	**290 (4.0)**
Arthralgia	関節痛	1 (0.7)	27 (0.4)	7 (1.3)	3 (2.1)	0 (0.0)	24 (0.5)	36 (0.5)
Back pain	背部痛	6 (4.1)	70 (1.1)	20 (3.6)	5 (3.5)	5 (3.4)	45 (0.9)	106 (1.5)
Myalgia	筋肉痛	4 (2.7)	41 (0.7)	6 (1.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	28 (0.5)	53 (0.7)
Neck pain	頚部痛	0 (0.0)	16 (0.3)	2 (0.4)	4 (2.8)	0 (0.0)	20 (0.4)	22 (0.3)
Pain in extremity	四肢痛	0 (0.0)	15 (0.2)	4 (0.7)	3 (2.1)	0 (0.0)	17 (0.3)	22 (0.3)
Nervous System Disorders	神経系障害	**40 (27.0)**	**857 (13.8)**	**150 (27.3)**	**40 (28.2)**	**41 (28.3)**	**704 (13.5)**	**1128 (15.7)**
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0)	77 (1.2)	2 (0.4)	2 (1.4)	3 (2.1)	52 (1.0)	84 (1.2)
Headache	頭痛	25 (16.9)	510 (8.2)	92 (16.7)	24 (16.9)	28 (19.3)	470 (9.0)	679 (9.4)
Migraine	片頭痛	3 (2.0)	21 (0.3)	9 (1.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	25 (0.5)	35 (0.5)
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	8 (5.4)	103 (1.7)	25 (4.5)	5 (3.5)	3 (2.1)	85 (1.6)	144 (2.0)
Somnolence	傾眠	4 (2.7)	165 (2.7)	16 (2.9)	9 (6.3)	11 (7.6)	83 (1.6)	205 (2.9)
Tension headache	緊張性頭痛	2 (1.4)	19 (0.3)	9 (1.6)	3 (2.1)	1 (0.7)	26 (0.5)	34 (0.5)
Reproductive System & Breast Disorders	生殖系および乳房障害	**5 (3.4)**	**61 (1.0)**	**25 (4.5)**	**3 (2.1)**	**1 (0.7)**	**41 (0.8)**	**95 (1.3)**
Dysmenorrhea	月経困難症	5 (3.4)	42 (0.7)	22 (4.0)	3 (2.1)	1 (0.7)	26 (0.5)	73 (1.0)
Respiratory, Thoracic & Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	**17 (11.5)**	**333 (5.4)**	**47 (8.5)**	**13 (9.2)**	**11 (7.6)**	**272 (5.2)**	**421 (5.9)**
Cough	咳嗽	5 (3.4)	57 (0.9)	5 (0.9)	4 (2.8)	1 (0.7)	56 (1.1)	72 (1.0)
Epistaxis	鼻出血	2 (1.4)	61 (1.0)	3 (0.5)	3 (2.1)	3 (2.1)	43 (0.8)	72 (1.0)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	5 (3.4)	125 (2.0)	19 (3.5)	2 (1.4)	4 (2.8)	93 (1.8)	155 (2.2)

DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

Confidential

付録 2.7.4: 52 年齢別、有害事象発現例数（%）（65 歳以上）
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

SOC ／Preferred Term	器官別大分類 ／基本語	DL 2.5 mg (n=3)	DL 5 mg (n=132)	DL 7.5 mg (n=13)	DL 10 mg (n=2)	DL 20 mg (n=2)	Placebo (n=118)	DL Total (n=152)
Any AE	有害事象あり	**2 (66.7)**	**51 (38.6)**	**3 (23.1)**	**1 (50.0)**	**1 (50.0)**	**30 (25.4)**	58 (38.2)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	**1 (33.3)**	**11 (8.3)**	**0 (0.0)**	**1 (50.0)**	**1 (50.0)**	**8 (6.8)**	**14 (9.2)**
Constipation	便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
Dry mouth	口内乾燥	0 (0.0)	6 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	2 (1.7)	7 (4.6)
Flatulence	鼓腸	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.7)
General Disorders & Administration Site Conditions	全身障害および投与局所様態	**1 (33.3)**	**5 (3.8)**	**1 (7.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (0.8)**	**7 (4.6)**
Fatigue	疲労	1 (33.3)	2 (1.5)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.6)
Infections & Infestations	感染症および寄生虫症	**0 (0.0)**	**9 (6.8)**	**1 (7.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**5 (4.2)**	**10 (6.6)**
Influenza	インフルエンザ	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (2.0)
Musculoskeletal & Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	**1 (33.3)**	**10 (7.6)**	**1 (7.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (1.7)**	**12 (7.9)**
Arthritis	関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.7)
Back pain	背部痛	1 (33.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.3)
Nervous System Disorders	神経系障害	**1 (33.3)**	**15 (11.4)**	**3 (23.1)**	**0 (0.0)**	**1 (50.0)**	**12 (10.2)**	**20 (13.2)**
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0)	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	4 (2.6)
Headache	頭痛	1 (33.3)	9 (6.8)	3 (23.1)	0 (0.0)	1 (50.0)	4 (3.4)	14 (9.2)
Somnolence	傾眠	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.4)	1 (0.7)
Psychiatric Disorders	精神障害	**0 (0.0)**	**9 (6.8)**	**1 (7.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (1.7)**	**10 (6.6)**
Depression	うつ病	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
Insomnia	不眠症	0 (0.0)	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	4 (2.6)
Nervousness	神経過敏	0 (0.0)	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)
Respiratory, Thoracic & Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0 (0.0)**	**10 (7.6)**	**1 (7.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**3 (2.5)**	**11 (7.2)**
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.3)
Skin & Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	**0 (0.0)**	**5 (3.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**9 (7.6)**	**5 (3.3)**
Pruritus	そう痒症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.5)	1 (0.7)
Rash	発疹	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.5)	2 (1.3)

DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

Confidential

付録 2.7.4: 53 性別、有害事象発現例数（%）（男性）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200 試験、204 試験及び P201 試験）の併合解析

SOC ／Preferred Term	器官別大分類 ／基本語	DL 5 mg n	 (%)	DL 10 mg n	 (%)	Placebo n	 (%)	DL Total n	 (%)
Subjects in population	患者数	200		129		210		329	
with one or more AEs	有害事象あり	25	(12.5)	22	(17.1)	22	(10.5)	47	(14.3)
with no AEs	有害事象なし	175	(87.5)	107	(82.9)	188	(89.5)	282	(85.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	**13**	**(6.5)**	**12**	**(9.3)**	**11**	**(5.2)**	**25**	**(7.6)**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	6	(3.0)	9	(7.0)	9	(4.3)	15	(4.6)
Pharyngitis	咽頭炎	1	(0.5)	3	(2.3)	1	(0.5)	4	(1.2)
Investigations	臨床検査	**3**	**(1.5)**	**3**	**(2.3)**	**5**	**(2.4)**	**6**	**(1.8)**
Nervous system disorders	神経系障害	**5**	**(2.5)**	**4**	**(3.1)**	**4**	**(1.9)**	**9**	**(2.7)**
Somnolence	傾眠	3	(1.5)	3	(2.3)	3	(1.4)	6	(1.8)

同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表には、いずれかの投与群における発現率が四捨五入後に2%以上となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。
DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

付録 2.7.4: 54 性別、有害事象発現例数（%）（女性）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200 試験、204 試験及び P201 試験）の併合解析

SOC ／Preferred Term	器官別大分類 ／基本語	DL 5 mg n	 (%)	DL 10 mg n	 (%)	Placebo n	 (%)	DL Total n	 (%)
Subjects in population	患者数	305		153		295		458	
with one or more AEs	有害事象あり	45	(14.8)	25	(16.3)	27	(9.2)	70	(15.3)
with no AEs	有害事象なし	260	(85.2)	128	(83.7)	268	(90.8)	388	(84.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	**23**	**(7.5)**	**14**	**(9.2)**	**6**	**(2.0)**	**37**	**(8.1)**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	18	(5.9)	11	(7.2)	3	(1.0)	29	(6.3)
Investigations	臨床検査	**9**	**(3.0)**	**1**	**(0.7)**	**4**	**(1.4)**	**10**	**(2.2)**
Nervous system disorders	神経系障害	**4**	**(1.3)**	**6**	**(3.9)**	**4**	**(1.4)**	**10**	**(2.2)**
Somnolence	傾眠	3	(1.0)	5	(3.3)	2	(0.7)	8	(1.7)

同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であればそれぞれの分類で1件として集計した。
本表には、いずれかの投与群における発現率が四捨五入後に2%以上となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。
DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

Confidential

付録 2.7.4: 55 性別、有害事象発現例数（%）（男性）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

SOC ／Preferred Term	器官別大分類 ／基本語	DL 2.5 mg (n=73)	DL 5 mg (n=2744)	DL 7.5 mg (n=254)	DL 10 mg (n=71)	DL 20 mg (n=62)	Placebo (n=2337)	DL Total (n=3204)
Any AE	有害事象あり	**26 (35.6)**	**752 (27.4)**	**85 (33.5)**	**24 (33.8)**	**25 (40.3)**	**582 (24.9)**	**912 (28.5)**
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	**8 (11.0)**	**140 (5.1)**	**9 (3.5)**	**3 (4.2)**	**9 (14.5)**	**113 (4.8)**	**169 (5.3)**
Abdominal pain upper	上腹部痛	0 (0.0)	12 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	7 (0.3)	14 (0.4)
Diarrhea	下痢	1 (1.4)	29 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (3.2)	25 (1.1)	33 (1.0)
Dry mouth	口内乾燥	3 (4.1)	42 (1.5)	3 (1.2)	2 (2.8)	0 (0.0)	26 (1.1)	50 (1.6)
Vomiting	嘔吐	0 (0.0)	6 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	10 (0.4)	8 (0.2)
General Disorders & Admin. Site Conditions	全身障害および投与局所様態	**1 (1.4)**	**91 (3.3)**	**11 (4.3)**	**4 (5.6)**	**4 (6.5)**	**64 (2.7)**	**111 (3.5)**
Fatigue	疲労	1 (1.4)	48 (1.7)	5 (2.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	21 (0.9)	55 (1.7)
Pain	疼痛	0 (0.0)	8 (0.3)	2 (0.8)	1 (1.4)	2 (3.2)	4 (0.2)	13 (0.4)
Pyrexia	発熱	0 (0.0)	16 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (3.2)	17 (0.7)	19 (0.6)
Musculoskeletal & Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	**3 (4.1)**	**72 (2.6)**	**8 (3.1)**	**5 (7.0)**	**1 (1.6)**	**53 (2.3)**	**89 (2.8)**
Back pain	背部痛	1 (1.4)	19 (0.7)	4 (1.6)	2 (2.8)	1 (1.6)	13 (0.6)	27 (0.8)
Myalgia	筋肉痛	2 (2.7)	19 (0.7)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (0.5)	24 (0.7)
Nervous System Disorders	神経系障害	**14 (19.2)**	**285 (10.4)**	**47 (18.5)**	**11 (15.5)**	**14 (22.6)**	**229 (9.8)**	**371 (11.6)**
Headache	頭痛	10 (13.7)	175 (6.4)	28 (11.0)	6 (8.5)	10 (16.1)	152 (6.5)	229 (7.1)
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (1.4)	28 (1.0)	9 (3.5)	1 (1.4)	0 (0.0)	25 (1.1)	39 (1.2)
Somnolence	傾眠	2 (2.7)	52 (1.9)	4 (1.6)	3 (4.2)	3 (4.8)	27 (1.2)	64 (2.0)
Psychiatric Disorders	精神障害	**1 (1.4)**	**27 (1.0)**	**2 (0.8)**	**2 (2.8)**	**1 (1.6)**	**9 (0.4)**	**33 (1.0)**
Insomnia	不眠症	0 (0.0)	15 (0.5)	1 (0.4)	2 (2.8)	0 (0.0)	5 (0.2)	18 (0.6)
Respiratory, Thoracic & Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	**7 (9.6)**	**119 (4.3)**	**11 (4.3)**	**1 (1.4)**	**5 (8.1)**	**82 (3.5)**	**143 (4.5)**
Cough	咳嗽	1 (1.4)	25 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	17 (0.7)	28 (0.9)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (2.7)	38 (1.4)	9 (3.5)	0 (0.0)	2 (3.2)	23 (1.0)	51 (1.6)

DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

Confidential

付録 2.7.4: 56 性別、有害事象発現例数（%）（女性）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

SOC ／Preferred Term	器官別大分類 ／基本語	DL 2.5 mg (n=100)	DL 5 mg (n=4611)	DL 7.5 mg (n=408)	DL 10 mg (n=101)	DL 20 mg (n=110)	Placebo (n=3864)	DL Total (n=5330)
Any AE	有害事象あり	**49 (49.0)**	**1735 (37.6)**	**216 (52.9)**	**52 (51.5)**	**56 (50.9)**	**1370 (35.5)**	**2108 (39.5)**
Ear & Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	**4 (4.0)**	**46 (1.0)**	**6 (1.5)**	**3 (3.0)**	**4 (3.6)**	**33 (0.9)**	**63 (1.2)**
Ear pain	耳痛	2 (2.0)	28 (0.6)	3 (0.7)	2 (2.0)	3 (2.7)	20 (0.5)	38 (0.7)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	**9 (9.0)**	**378 (8.2)**	**40 (9.8)**	**11 (10.9)**	**13 (11.8)**	**292 (7.6)**	**451 (8.5)**
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (2.0)	35 (0.8)	4 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.8)	31 (0.8)	43 (0.8)
Constipation	便秘	0 (0.0)	7 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (2.7)	3 (<0.1)	11 (0.2)
Diarrhea	下痢	0 (0.0)	50 (1.1)	8 (2.0)	2 (2.0)	2 (1.8)	46 (1.2)	62 (1.2)
Dry mouth	口内乾燥	4 (4.0)	109 (2.4)	11 (2.7)	2 (2.0)	7 (6.4)	62 (1.6)	133 (2.5)
Dyspepsia	消化不良	1 (1.0)	30 (0.7)	6 (1.5)	2 (2.0)	1 (0.9)	17 (0.4)	40 (0.8)
Nausea	悪心	2 (2.0)	91 (2.0)	4 (1.0)	2 (2.0)	2 (1.8)	75 (1.9)	101 (1.9)
Vomiting	嘔吐	2 (2.0)	36 (0.8)	5 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.9)	20 (0.5)	44 (0.8)
General Disorders & Admin. Site Conditions	全身障害および投与局所様態	**5 (5.0)**	**201 (4.4)**	**29 (7.1)**	**9 (8.9)**	**11 (10.0)**	**143 (3.7)**	**255 (4.8)**
Fatigue	疲労	3 (3.0)	85 (1.8)	13 (3.2)	4 (4.0)	9 (8.2)	52 (1.3)	114 (2.1)
Pain	疼痛	1 (1.0)	23 (0.5)	4 (1.0)	2 (2.0)	1 (0.9)	25 (0.6)	31 (0.6)
Infections & Infestations	感染症および寄生虫症	**8 (8.0)**	**405 (8.8)**	**29 (7.1)**	**7 (6.9)**	**6 (5.5)**	**326 (8.4)**	**455 (8.5)**
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (2.0)	9 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)	11 (0.2)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0 (0.0)	98 (2.1)	5 (1.2)	1 (1.0)	3 (2.7)	69 (1.8)	107 (2.0)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (1.0)	4 (<0.1)	2 (0.5)	1 (1.0)	3 (2.7)	6 (0.2)	11 (0.2)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (2.0)	57 (1.2)	1 (0.2)	1 (1.0)	0 (0.0)	50 (1.3)	61 (1.1)
Musculoskeletal & Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	**11 (11.0)**	**176 (3.8)**	**36 (8.8)**	**12 (11.9)**	**7 (6.4)**	**133 (3.4)**	**242 (4.5)**
Arthralgia	関節痛	1 (1.0)	24 (0.5)	6 (1.5)	2 (2.0)	0 (0.0)	18 (0.5)	33 (0.6)
Back pain	背部痛	6 (6.0)	55 (1.2)	16 (3.9)	3 (3.0)	4 (3.6)	38 (1.0)	84 (1.6)
Muscle spasms	筋痙縮	2 (2.0)	15 (0.3)	6 (1.5)	2 (2.0)	0 (0.0)	12 (0.3)	25 (0.5)
Myalgia	筋肉痛	2 (2.0)	29 (0.6)	4 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.9)	18 (0.5)	37 (0.7)
Neck pain	頚部痛	0 (0.0)	14 (0.3)	3 (0.7)	4 (4.0)	0 (0.0)	14 (0.4)	21 (0.4)
Pain In extremity	四肢痛	0 (0.0)	18 (0.4)	3 (0.7)	2 (2.0)	0 (0.0)	18 (0.5)	23 (0.4)
Nervous System Disorders	神経系障害	**30 (30.0)**	**682 (14.8)**	**125 (30.6)**	**31 (30.7)**	**32 (29.1)**	**567 (14.7)**	**900 (16.9)**
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0)	64 (1.4)	1 (0.2)	2 (2.0)	3 (2.7)	47 (1.2)	70 (1.3)
Headache	頭痛	18 (18.0)	414 (9.0)	79 (19.4)	19 (18.8)	22 (20.0)	371 (9.6)	552 (10.4)
Lethargy	嗜眠	2 (2.0)	12 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (<0.1)	16 (0.3)
Migraine	片頭痛	3 (3.0)	18 (0.4)	9 (2.2)	1 (1.0)	1 (0.9)	21 (0.5)	32 (0.6)
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	8 (8.0)	81 (1.8)	21 (5.1)	4 (4.0)	3 (2.7)	74 (1.9)	117 (2.2)
Somnolence	傾眠	2 (2.0)	126 (2.7)	14 (3.4)	6 (5.9)	9 (8.2)	75 (1.9)	157 (2.9)
Tension headache	緊張性頭痛	2 (2.0)	16 (0.3)	8 (2.0)	3 (3.0)	0 (0.0)	19 (0.5)	29 (0.5)
Reproductive System & Breast Disorders	生殖系および乳房障害	**5 (5.0)**	**70 (1.5)**	**28 (6.9)**	**3 (3.0)**	**1 (0.9)**	**46 (1.2)**	**107 (2.0)**
Dysmenorrhea	月経困難症	5 (5.0)	49 (1.1)	26 (6.4)	3 (3.0)	1 (0.9)	30 (0.8)	84 (1.6)

Confidential

付録 2.7.4: 56 性別、有害事象発現例数（%）（女性）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析（続き）

SOC ／Preferred Term	器官別大分類 ／基本語	DL 2.5 mg (n=100)	DL 5 mg (n=4611)	DL 7.5 mg (n=408)	DL 10 mg (n=101)	DL 20 mg (n=110)	Placebo (n=3864)	DL Total (n=5330)
Respiratory, Thoracic & Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	**12 (12.0)**	**282 (6.1)**	**42 (10.3)**	**13 (12.9)**	**10 (9.1)**	**237 (6.1)**	**359 (6.7)**
Asthma	喘息	1 (1.0)	16 (0.3)	8 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	18 (0.5)	26 (0.5)
Cough	咳嗽	5 (5.0)	47 (1.0)	5 (1.2)	4 (4.0)	1 (0.9)	52 (1.3)	62 (1.2)
Epistaxis	鼻出血	1 (1.0)	47 (1.0)	2 (0.5)	4 (4.0)	2 (1.8)	34 (0.9)	56 (1.1)
Nasal dryness	鼻乾燥	1 (1.0)	14 (0.3)	4 (1.0)	2 (2.0)	1 (0.9)	15 (0.4)	22 (0.4)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	4 (4.0)	114 (2.5)	15 (3.7)	2 (2.0)	4 (3.6)	85 (2.2)	139 (2.6)

DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

C Confidential

付録 2.7.4: 57 人種別、有害事象発現例数（%）（白人）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

SOC ／Preferred Term	器官別大分類 ／基本語	DL 2.5 mg (n=140)	DL 5 mg (n=5968)	DL 7.5 mg (n=518)	DL 10 mg (n=142)	DL 20 mg (n=134)	Placebo (n=5030)	DL Total (n=6902)
Any AE	有害事象あり	**63 (45.0)**	**2059 (34.5)**	**245 (47.3)**	**67 (47.2)**	**67 (50.0)**	**1634 (32.5)**	**2501 (36.2)**
Ear & Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	**4 (2.9)**	**58 (1.0)**	**8 (1.5)**	**3 (2.1)**	**4 (3.0)**	**37 (0.7)**	**77 (1.1)**
Ear pain	耳痛	2 (1.4)	30 (0.5)	4 (0.8)	2 (1.4)	3 (2.2)	19 (0.4)	41 (0.6)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	**15 (10.7)**	**424 (7.1)**	**43 (8.3)**	**13 (9.2)**	**18 (13.4)**	**329 (6.5)**	**513 (7.4)**
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (1.4)	38 (0.6)	3 (0.6)	0 (0.0)	4 (3.0)	31 (0.6)	47 (0.7)
Diarrhea	下痢	1 (0.7)	66 (1.1)	9 (1.7)	2 (1.4)	3 (2.2)	57 (1.1)	81 (1.2)
Dry mouth	口内乾燥	7 (5.0)	118 (2.0)	12 (2.3)	4 (2.8)	7 (5.2)	69 (1.4)	148 (2.1)
General Disorders & Admin. Site Conditions	全身障害および投与局所様態	**4 (2.9)**	**246 (4.1)**	**34 (6.6)**	**10 (7.0)**	**14 (10.4)**	**182 (3.6)**	**308 (4.5)**
Fatigue	疲労	3 (2.1)	112 (1.9)	16 (3.1)	4 (2.8)	8 (6.0)	66 (1.3)	143 (2.1)
Pain	疼痛	0 (0.0)	26 (0.4)	5 (1.0)	3 (2.1)	3 (2.2)	25 (0.5)	37 (0.5)
Infections & Infestations	感染症および寄生虫症	**7 (5.0)**	**474 (7.9)**	**30 (5.8)**	**8 (5.6)**	**6 (4.5)**	**400 (8.0)**	**525 (7.6)**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (0.7)	123 (2.1)	5 (1.0)	1 (0.7)	3 (2.2)	89 (1.8)	133 (1.9)
Musculoskeletal & Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	**11 (7.9)**	**215 (3.6)**	**42 (8.1)**	**16 (11.3)**	**6 (4.5)**	**170 (3.4)**	**290 (4.2)**
Arthralgia	関節痛	1 (0.7)	30 (0.5)	7 (1.4)	3 (2.1)	0 (0.0)	24 (0.5)	41 (0.6)
Back pain	背部痛	5 (3.6)	62 (1.0)	19 (3.7)	4 (2.8)	4 (3.0)	45 (0.9)	94 (1.4)
Myalgia	筋肉痛	4 (2.9)	42 (0.7)	7 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	26 (0.5)	55 (0.8)
Neck pain	頚部痛	0 (0.0)	16 (0.3)	3 (0.6)	4 (2.8)	0 (0.0)	20 (0.4)	23 (0.3)
Pain in extremity	四肢痛	0 (0.0)	19 (0.3)	4 (0.8)	3 (2.1)	0 (0.0)	19 (0.4)	26 (0.4)
Nervous System Disorders	神経系障害	**35 (25.0)**	**801 (13.4)**	**135 (26.1)**	**37 (26.1)**	**39 (29.1)**	**649 (12.9)**	**1047 (15.2)**
Headache	頭痛	22 (15.7)	488 (8.2)	80 (15.4)	24 (16.9)	26 (19.4)	426 (8.5)	640 (9.3)
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	7 (5.0)	99 (1.7)	27 (5.2)	4 (2.8)	3 (2.2)	83 (1.7)	140 (2.0)
Somnolence	傾眠	4 (2.9)	127 (2.1)	12 (2.3)	6 (4.2)	11 (8.2)	70 (1.4)	160 (2.3)
Tension headache	緊張性頭痛	2 (1.4)	20 (0.3)	9 (1.7)	4 (2.8)	1 (0.7)	25 (0.5)	36 (0.5)
Reproductive System & Breast Disorders	生殖系および乳房障害	**3 (2.1)**	**57 (1.0)**	**23 (4.4)**	**3 (2.1)**	**1 (0.7)**	**38 (0.8)**	**87 (1.3)**
Dysmenorrhea	月経困難症	3 (2.1)	39 (0.7)	21 (4.1)	3 (2.1)	1 (0.7)	25 (0.5)	67 (1.0)
Respiratory, Thoracic & Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	**16 (11.4)**	**344 (5.8)**	**43 (8.3)**	**13 (9.2)**	**13 (9.7)**	**275 (5.5)**	**429 (6.2)**
Cough	咳嗽	5 (3.6)	61 (1.0)	4 (0.8)	4 (2.8)	2 (1.5)	58 (1.2)	76 (1.1)
Epistaxis	鼻出血	2 (1.4)	63 (1.1)	4 (0.8)	4 (2.8)	3 (2.2)	45 (0.9)	76 (1.1)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	4 (2.9)	131 (2.2)	22 (4.2)	2 (1.4)	6 (4.5)	99 (2.0)	165 (2.4)

DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

C Confidential

付録 2.7.4: 58 人種別、有害事象発現例数（%）（黒人）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

SOC ／Preferred Term	器官別大分類 ／基本語	DL 2.5 mg (n=21)	DL 5 mg (n=609)	DL 7.5 mg (n=62)	DL 10 mg (n=23)	DL 20 mg (n=19)	Placebo (n=494)	DL Total (n=734)
Any AE	有害事象あり	**9 (42.9)**	**176 (28.9)**	**21 (33.9)**	**6 (26.1)**	**6 (31.6)**	**125 (25.3)**	**218 (29.7)**
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	**2 (9.5)**	**40 (6.6)**	**2 (3.2)**	**1 (4.3)**	**2 (10.5)**	**27 (5.5)**	**47 (6.4)**
Constipation	便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (5.3)	1 (0.2)	2 (0.3)
Diarrhea	下痢	0 (0.0)	4 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	4 (0.8)	5 (0.7)
Dry mouth	口内乾燥	0 (0.0)	12 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (1.6)	12 (1.6)
Flatulence	鼓腸	1 (4.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
Nausea	悪心	1 (4.8)	10 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (10.5)	8 (1.6)	14 (1.9)
Vomiting	嘔吐	0 (0.0)	4 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	2 (0.4)	5 (0.7)
General Disorders & Admin. Site Conditions	全身障害および投与局所様態	**0 (0.0)**	**15 (2.5)**	**4 (6.5)**	**1 (4.3)**	**0 (0.0)**	**11 (2.2)**	**20 (2.7)**
Chest pain	胸痛	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.3)
Fatigue	疲労	0 (0.0)	5 (0.8)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	7 (1.0)
Irritability	易刺激性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Infections & Infestations	感染症および寄生虫症	**1 (4.8)**	**29 (4.8)**	**2 (3.2)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**24 (4.9)**	**32 (4.4)**
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (4.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (2.0)	2 (0.3)
Investigations	臨床検査	1 (4.8)	9 (1.5)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (5.3)	7 (1.4)	12 (1.6)
Blood pressure increased	血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
Red blood cells urine	尿中赤血球	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Musculoskeletal & Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	**2 (9.5)**	**14 (2.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (5.3)**	**6 (1.2)**	**17 (2.3)**
Back pain	背部痛	1 (4.8)	7 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	8 (1.1)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (4.8)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
Nervous System Disorders	神経系障害	**6 (28.6)**	**61 (10.0)**	**14 (22.6)**	**4 (17.4)**	**4 (21.1)**	**55 (11.1)**	**89 (12.1)**
Disturbance in attention	注意力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Headache	頭痛	4 (19.0)	41 (6.7)	9 (14.5)	1 (4.3)	4 (21.1)	37 (7.5)	59 (8.0)
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	2 (9.5)	5 (0.8)	2 (3.2)	1 (4.3)	0 (0.0)	5 (1.0)	10 (1.4)
Somnolence	傾眠	0 (0.0)	15 (2.5)	2 (3.2)	2 (8.7)	1 (5.3)	10 (2.0)	20 (2.7)
Renal & Urinary Disorders	腎および尿路障害	**0 (0.0)**	**2 (0.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (5.3)**	**2 (0.4)**	**3 (0.4)**
Pollakiuria	頻尿	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.2)	2 (0.3)
Reproductive System & Breast Disorders	生殖系および乳房障害	**2 (9.5)**	**11 (1.8)**	**3 (4.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**4 (0.8)**	**16 (2.2)**
Dysmenorrhea	月経困難症	2 (9.5)	8 (1.3)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	12 (1.6)
Respiratory, Thoracic & Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (4.8)**	**26 (4.3)**	**3 (4.8)**	**1 (4.3)**	**0 (0.0)**	**14 (2.8)**	**31 (4.2)**
Hemoptysis	喀血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Nasal dryness	鼻乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (4.8)	10 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	12 (1.6)
Vascular Disorders	血管障害	**0 (0.0)**	**5 (0.8)**	**0 (0.0)**	**1 (4.3)**	**0 (0.0)**	**1 (0.2)**	**6 (0.8)**
Hypertension	高血圧	0 (0.0)	4 (0.7)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	5 (0.7)

DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

Confidential

付録 2.7.4: 59 人種別、有害事象発現例数（%）（ヒスパニック系）
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

SOC ／Preferred Term	器官別大分類 ／基本語	DL 2.5 mg (n=8)	DL 5 mg (n=508)	DL 7.5 mg (n=57)	DL 10 mg (n=5)	DL 20 mg (n=10)	Placebo (n=468)	DL Total (n=588)
Any AE	有害事象あり	**2 (25.0)**	**158 (31.1)**	**21 (36.8)**	**2 (40.0)**	**4 (40.0)**	**129 (27.6)**	**187 (31.8)**
Ear & Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	**1 (12.5)**	**5 (1.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (0.4)**	**6 (1.0)**
Tinnitus	耳鳴	1 (12.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.3)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	**0 (0.0)**	**37 (7.3)**	**2 (3.5)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**31 (6.6)**	**39 (6.6)**
Dry mouth	口内乾燥	0 (0.0)	14 (2.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (1.7)	15 (2.6)
General Disorders & Admin. Site Conditions	全身障害および投与局所様態	**1 (12.5)**	**20 (3.9)**	**1 (1.8)**	**2 (40.0)**	**1 (10.0)**	**8 (1.7)**	**25 (4.3)**
Fatigue	疲労	1 (12.5)	11 (2.2)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	3 (0.6)	14 (2.4)
Feeling abnormal	異常感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Thirst	口渇	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
Infections & Infestations	感染症および寄生虫症	**1 (12.5)**	**28 (5.5)**	**4 (7.0)**	**0 (0.0)**	**2 (20.0)**	**25 (5.3)**	**35 (6.0)**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0 (0.0)	4 (0.8)	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.3)	6 (1.0)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (12.5)	7 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	8 (1.4)
Viral Infection	ウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (0.2)	2 (0.3)
Musculoskeletal & Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	**1 (12.5)**	**11 (2.2)**	**2 (3.5)**	**0 (0.0)**	**1 (10.0)**	**6 (1.3)**	**15 (2.6)**
Back pain	背部痛	1 (12.5)	3 (0.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (10.0)	3 (0.6)	6 (1.0)
Nervous System Disorders	神経系障害	**2 (25.0)**	**62 (12.2)**	**12 (21.1)**	**1 (20.0)**	**3 (30.0)**	**63 (13.5)**	**80 (13.6)**
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0)	5 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	7 (1.5)	6 (1.0)
Headache	頭痛	1 (12.5)	36 (7.1)	9 (15.8)	0 (0.0)	2 (20.0)	39 (8.3)	48 (8.2)
Migraine	片頭痛	1 (12.5)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
Psychomotor hyperactivity	精神運動亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Somnolence	傾眠	0 (0.0)	24 (4.7)	3 (5.3)	1 (20.0)	0 (0.0)	20 (4.3)	28 (4.8)
Psychiatric Disorders	精神障害	**0 (0.0)**	**8 (1.6)**	**2 (3.5)**	**0 (0.0)**	**1 (10.0)**	**4 (0.9)**	**11 (1.9)**
Anxiety	不安	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (0.4)	2 (0.3)
Renal & Urinary Disorders	腎および尿路障害	**1 (12.5)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (0.2)**	**1 (0.2)**
Pollakiuria	頻尿	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Reproductive System & Breast Disorders	生殖系および乳房障害	**0 (0.0)**	**3 (0.6)**	**2 (3.5)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**3 (0.6)**	**5 (0.9)**
Dysmenorrhea	月経困難症	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.7)
Respiratory, Thoracic & Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (12.5)**	**12 (2.4)**	**5 (8.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**19 (4.1)**	**18 (3.1)**
Cough	咳嗽	1 (12.5)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)	4 (0.7)
Dysphonia	発声障害	1 (12.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)

DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

Confidential

付録 2.7.4: 60 人種別、有害事象発現例数（%）（アジア系）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
海外第Ⅱ及びⅢ相、実薬又はプラセボ対照試験（計 29 試験）の併合解析

SOC ／Preferred Term	器官別大分類 ／基本語	DL 2.5 mg (n=2)	DL 5 mg (n=168)	DL 7.5 mg (n=9)	DL 10 mg (n=2)	DL 20 mg (n=6)	Placebo (n=142)	DL Total (n=187)
Any AE	有害事象あり	**0 (0.0)**	**60 (35.7)**	**4 (44.4)**	**1 (50.0)**	**2 (33.3)**	**49 (34.5)**	**67 (35.8)**
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	0 (0.0)	**13 (7.7)**	**1 (11.1)**	0 (0.0)	**1 (16.7)**	**15 (10.6)**	**15 (8.0)**
Abdominal pain upper	上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)
Dry mouth	口内乾燥	0 (0.0)	4 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	4 (2.1)
Nausea	悪心	0 (0.0)	5 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.1)	5 (2.7)
Stomach discomfort	胃不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (1.4)	1 (0.5)
Toothache	歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.8)	0 (0.0)
Musculoskeletal & Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	**0 (0.0)**	**4 (2.4)**	**0 (0.0)**	**1 (50.0)**	**0 (0.0)**	**4 (2.8)**	**5 (2.7)**
Back pain	背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)
Nervous System Disorders	神経系障害	**0 (0.0)**	**29 (17.3)**	**3 (33.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**23 (16.2)**	**32 (17.1)**
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0)	6 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	6 (3.2)
Headache	頭痛	0 (0.0)	17 (10.1)	3 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (12.7)	20 (10.7)
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.5)	1 (0.5)
Somnolence	傾眠	0 (0.0)	8 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	8 (4.3)
Reproductive System & Breast Disorders	生殖系および乳房障害	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (11.1)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (0.5)**
Dysmenorrhea	月経困難症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Respiratory, Thoracic & Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0 (0.0)**	**9 (5.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**7 (4.9)**	**10 (5.3)**
Cough	咳嗽	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (1.6)

DL: デスロラタジン、AE: 有害事象

Confidential

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.5　参考文献

MSD 株式会社

2.7.5 参考資料

添付資料番号	文書タイトル	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: 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: 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: 11]	アレルギー性鼻炎における治験の問題点.	岡野光博	アレルギー・免疫 2012; 19: 1693-1700.
[資料5.4: 12]	米国添付文書：ERYTHROMYCIN-erythromycin tablet, film coated.	Arbor Pharmaceuticals , Inc.	米国添付文書：ERYTHROMYCIN- erythromycin tablet, film coated. (Revised: 7/2014). http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=ca1326d6-c5c6-4572-96b6-e56cd944799c&type=pdf&name=ca1326d6-c5c6-4572-96b6-e56cd944799c. (参照 2015-08-24)
[資料5.4: 21]	SCH 34117: Evaluation of the electrocardiographic pharmacodynamic effects following administration of multiple high-doses of SCH 34117 with blinded third party reading of the electrocardiographs	Schering-Plough Corporation	社内資料
[資料5.4: 22]	List of Clinical studies which are not included in This Filing		社内資料
[資料5.4: 23]	ロラタジンの小児及び成人患者における母集団薬物動態の検討 試験報告書（試験実施計画書番号：P05539）	シェリング・プラウ株式会社	社内資料
[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: 26]	Disposition of loratadine in healthy volunteers	Ramanathan R, et al.	Xenobiotica 37(7): 753-769 (2007)
[資料5.4: 27]	Excretion of Loratadine in Human Breast Milk	Hilbert J, Radwanski E, Affrime MB, et al.	J Clin Pharmacol. 1988;28:234-9.

Confidential

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 28]	SCH 34117: EVALUATION OF THE PHARMACOKINETICS AND ELECTROCARDIOGRAPHIC PHARMACOKYNAMICS OF DESLORATADINE WITH CONCOMITANT ADMINISTRATION OF CIMETIDINE (P01430)	Schering-Plough Corporation	社内資料
[資料5.4: 32]	第4 章 検査・診断.	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.p17-32.
[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: 34]	第6 章 その他.	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.p77-90.

C Confidential

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 16
図一覧 32
付録一覧 33
略号及び用語の定義 34
2.7.6.1　臨床試験一覧表 36
2.7.6.2　臨床薬理試験 47
2.7.6.2.1　非日本人を対象とした食事（高脂肪食）の影響試験（C98-215試験）［参考資料］ 47
2.7.6.2.1.1　試験方法の概要 47
2.7.6.2.1.2　被験者の内訳 48
2.7.6.2.1.3　結果 49
2.7.6.2.1.3.1　薬物動態 49
2.7.6.2.1.3.2　安全性 50
2.7.6.2.1.4　結論 50
2.7.6.2.2　非日本人を対象とした食事（高脂肪食）の影響試験（P01379試験）［参考資料］ 51
2.7.6.2.2.1　試験方法の概要 51
2.7.6.2.2.2　被験者の内訳 52
2.7.6.2.2.3　結果 53
2.7.6.2.2.3.1　薬物動態 53
2.7.6.2.2.3.2　安全性 55
2.7.6.2.2.4　結論 55
2.7.6.2.3　非日本人を対象としたバイオアベイラビリティ比較試験(P00311試験)[参考資料] 56
2.7.6.2.3.1　試験方法の概要 56
2.7.6.2.3.2　被験者の内訳 57
2.7.6.2.3.3　結果 58
2.7.6.2.3.3.1　薬物動態 58
2.7.6.2.3.3.2　安全性 59
2.7.6.2.3.4　結論 60
2.7.6.2.4　日本人を対象とした単回及び反復投与試験（P191試験）［評価資料］ 61
2.7.6.2.4.1　試験方法の概要 61
2.7.6.2.4.2　被験者の内訳 64
2.7.6.2.4.3　結果 65
2.7.6.2.4.3.1　薬物動態 65
2.7.6.2.4.3.1.1　単回経口投与 65

Confidential

2.7.6.2.4.3.1.2　反復経口投与 68
2.7.6.2.4.3.2　安全性 70
2.7.6.2.4.4　結論 71
2.7.6.2.5　非日本人を対象とした単回投与試験（I97-248試験）［参考資料］ 72
2.7.6.2.5.1　試験方法の概要 72
2.7.6.2.5.2　被験者の内訳 73
2.7.6.2.5.3　結果 74
2.7.6.2.5.3.1　薬物動態 74
2.7.6.2.5.3.2　安全性 75
2.7.6.2.5.4　結論 75
2.7.6.2.6　非日本人を対象とした反復投与試験（C98-013試験）［参考資料］ 76
2.7.6.2.6.1　試験方法の概要 76
2.7.6.2.6.2　被験者の内訳 77
2.7.6.2.6.3　結果 78
2.7.6.2.6.3.1　薬物動態 78
2.7.6.2.6.3.1.1　単回投与 78
2.7.6.2.6.3.1.2　反復投与 79
2.7.6.2.6.3.2　安全性 80
2.7.6.2.6.4　結論 81
2.7.6.2.7　非日本人を対象とした単回投与試験（C98-214試験）［参考資料］ 82
2.7.6.2.7.1　試験方法の概要 82
2.7.6.2.7.2　被験者の内訳 83
2.7.6.2.7.3　結果 84
2.7.6.2.7.3.1　薬物動態 84
2.7.6.2.7.3.2　安全性 85
2.7.6.2.7.4　結論 85
2.7.6.2.8　非日本人を対象とした反復投与試験（P00117試験）［参考資料］ 86
2.7.6.2.8.1　試験方法の概要 86
2.7.6.2.8.2　被験者の内訳 87
2.7.6.2.8.3　結果 89
2.7.6.2.8.3.1　薬物動態 89
2.7.6.2.8.3.2　安全性 91
2.7.6.2.8.4　結論 91
2.7.6.2.9　非日本人を対象としたマスバランス試験（C98-097試験）［参考資料］ 93
2.7.6.2.9.1　試験方法の概要 93
2.7.6.2.9.2　被験者の内訳 94
2.7.6.2.9.3　結果 94

C Confidential

2.7.6.2.9.3.1　薬物動態 94
2.7.6.2.9.3.2　安全性 95
2.7.6.2.9.4　結論 95
2.7.6.2.10　非日本人を対象とした反復投与試験（C98-356試験）［参考資料］ 96
2.7.6.2.10.1 試験方法の概要 96
2.7.6.2.10.2 被験者の内訳 97
2.7.6.2.10.3 結果 98
2.7.6.2.10.3.1 薬物動態 98
2.7.6.2.10.3.1.1　単回投与 98
2.7.6.2.10.3.1.2　反復投与 99
2.7.6.2.10.3.2 安全性 101
2.7.6.2.10.4 結論 101
2.7.6.2.11　非日本人を対象とした反復投与試験（P00275試験）［参考資料］ 102
2.7.6.2.11.1 試験方法の概要 102
2.7.6.2.11.2 被験者の内訳 103
2.7.6.2.11.3 結果 104
2.7.6.2.11.3.1 薬物動態 104
2.7.6.2.11.3.2 安全性 105
2.7.6.2.11.4 結論 105
2.7.6.2.12　非日本人小児被験者を対象とした単回投与試験（P01228試験）［参考資料］ 107
2.7.6.2.12.1 試験方法の概要 107
2.7.6.2.12.2 被験者の内訳 108
2.7.6.2.12.3 結果 109
2.7.6.2.12.3.1 薬物動態 109
2.7.6.2.12.3.2 安全性 110
2.7.6.2.12.4 結論 110
2.7.6.2.13　非日本人肝機能障害患者を対象とした単回投与試験（C98-354試験）［参考資料］ . 111
2.7.6.2.13.1 試験方法の概要 111
2.7.6.2.13.2 被験者の内訳 112
2.7.6.2.13.3 結果 113
2.7.6.2.13.3.1 薬物動態 113
2.7.6.2.13.3.2 安全性 114
2.7.6.2.13.4 結論 115
2.7.6.2.14　非日本人中等度肝機能障害患者を対象とした反復投与試験（P00272試験）［参考資料］ 116
2.7.6.2.14.1 試験方法の概要 116
2.7.6.2.14.2 被験者の内訳 117

C Confidential

2.7.6.2.14.3 結果 118
2.7.6.2.14.3.1 薬物動態 118
2.7.6.2.14.3.2 安全性 121
2.7.6.2.14.4 結論 122
2.7.6.2.15　非日本人腎機能障害患者を対象とした単回投与試験（C98-355試験）［参考資料］ 123
2.7.6.2.15.1 試験方法の概要 123
2.7.6.2.15.2 被験者の内訳 125
2.7.6.2.15.3 結果 125
2.7.6.2.15.3.1 薬物動態 125
2.7.6.2.15.3.2 安全性 129
2.7.6.2.15.4 結論 129
2.7.6.2.16　非日本人腎機能障害患者を対象とした反復投与試験（P03312試験）［参考資料］ 130
2.7.6.2.16.1 試験方法の概要 130
2.7.6.2.16.2 被験者の内訳 132
2.7.6.2.16.3 結果 132
2.7.6.2.16.3.1 薬物動態 132
2.7.6.2.16.3.2 安全性 137
2.7.6.2.16.4 結論 137
2.7.6.2.17　非日本人を対象としたケトコナゾールとの薬物相互作用試験（C98-352試験）［参考資料］ 139
2.7.6.2.17.1 試験方法の概要 139
2.7.6.2.17.2 被験者の内訳 141
2.7.6.2.17.3 結果 141
2.7.6.2.17.3.1 薬物動態 141
2.7.6.2.17.3.2 薬力学 143
2.7.6.2.17.3.3 安全性 144
2.7.6.2.17.4 結論 145
2.7.6.2.18　非日本人を対象としたケトコナゾールとの薬物相互作用試験（P01429試験）［参考資料］ 146
2.7.6.2.18.1 試験方法の概要 146
2.7.6.2.18.2 被験者の内訳 148
2.7.6.2.18.3 結果 149
2.7.6.2.18.3.1 薬物動態 149
2.7.6.2.18.3.2 薬力学 151
2.7.6.2.18.3.3 安全性 152
2.7.6.2.18.4 結論 153
2.7.6.2.19　非日本人を対象としたエリスロマイシンとの薬物相互作用試験（C98-353試験）［参

C Confidential

考資料］ 154
2.7.6.2.19.1 試験方法の概要 154
2.7.6.2.19.2 被験者の内訳 156
2.7.6.2.19.3 結果 156
2.7.6.2.19.3.1 薬物動態 156
2.7.6.2.19.3.2 薬力学 158
2.7.6.2.19.3.3 安全性 159
2.7.6.2.19.4 結論 160
2.7.6.2.20　非日本人を対象としたアジスロマイシンとの薬物相互作用試験（P01381試験）［参考資料］ 161
2.7.6.2.20.1 試験方法の概要 161
2.7.6.2.20.2 被験者の内訳 163
2.7.6.2.20.3 結果 164
2.7.6.2.20.3.1 薬物動態 164
2.7.6.2.20.3.2 薬力学 168
2.7.6.2.20.3.3 安全性 169
2.7.6.2.20.4 結論 169
2.7.6.2.21　非日本人を対象としたフルオキセチンとの薬物相互作用試験（P01378試験）［参考資料］ 171
2.7.6.2.21.1 試験方法の概要 171
2.7.6.2.21.2 被験者の内訳 173
2.7.6.2.21.3 結果 173
2.7.6.2.21.3.1 薬物動態 173
2.7.6.2.21.3.2 薬力学 175
2.7.6.2.21.3.3 安全性 175
2.7.6.2.21.4 結論 176
2.7.6.2.22　非日本人を対象としたシメチジンとの薬物相互作用試験（P01868試験）［参考資料］ 177
2.7.6.2.22.1 試験方法の概要 177
2.7.6.2.22.2 被験者の内訳 179
2.7.6.2.22.3 結果 179
2.7.6.2.22.3.1 薬物動態 179
2.7.6.2.22.3.2 薬力学 182
2.7.6.2.22.3.3 安全性 184
2.7.6.2.22.4 結論 184
2.7.6.2.23　非日本人を対象とした経口バイオアベイラビリティに及ぼすグレープフルーツジュースの影響試験（P01380試験）［参考資料］ 185

C Confidential

2.7.6.2.23.1 試験方法の概要 185
2.7.6.2.23.2 被験者の内訳 186
2.7.6.2.23.3 結果 187
2.7.6.2.23.3.1 薬物動態 187
2.7.6.2.23.3.2 安全性 189
2.7.6.2.23.4 結論 189
2.7.6.2.24　非日本人を対象とした膨疹及び発赤反応に対する抑制効果評価試験（P01196試験）［参考資料］ 190
2.7.6.2.24.1 試験方法の概要 190
2.7.6.2.24.2 被験者の内訳 191
2.7.6.2.24.3 結果 192
2.7.6.2.24.3.1 薬力学 192
2.7.6.2.24.3.2 薬物動態 193
2.7.6.2.24.3.3 安全性 194
2.7.6.2.24.4 結論 194
2.7.6.2.25 非日本人を対象とした膨疹及び発赤反応に対する抑制効果評価試験（P01426試験）［参考資料］ 195
2.7.6.2.25.1 試験方法の概要 195
2.7.6.2.25.2 被験者の内訳 197
2.7.6.2.25.3 結果 197
2.7.6.2.25.3.1 薬力学 197
2.7.6.2.25.3.2 薬物動態 199
2.7.6.2.25.3.3 安全性 200
2.7.6.2.25.4 結論 200
2.7.6.2.26　非日本人を対象とした心電図に及ぼす影響評価試験（C98-357試験）［参考資料］ 201
2.7.6.2.26.1 試験方法の概要 201
2.7.6.2.26.2 被験者の内訳 202
2.7.6.2.26.3 結果 203
2.7.6.2.26.3.1 薬力学 203
2.7.6.2.26.3.2 薬物動態 204
2.7.6.2.26.3.3 安全性 205
2.7.6.2.26.4 結論 205
2.7.6.2.27　非日本人を対象とした精神運動機能への影響評価試験（I98-552試験）［参考資料］ 206
2.7.6.2.27.1 試験方法の概要 206
2.7.6.2.27.2 被験者の内訳 208
2.7.6.2.27.3 結果 208

C Confidential

2.7.6.2.27.3.1 薬力学 208
2.7.6.2.27.3.2 安全性 209
2.7.6.2.27.4 結論 209
2.7.6.2.28　非日本人を対象とした精神運動機能への影響評価試験（C98-335試験）［参考資料］ 210
2.7.6.2.28.1 試験方法の概要 210
2.7.6.2.28.2 被験者の内訳 212
2.7.6.2.28.3 結果 212
2.7.6.2.28.3.1 薬力学 212
2.7.6.2.28.3.2 安全性 212
2.7.6.2.28.4 結論 213
2.7.6.2.29　非日本人を対象とした精神運動機能への影響評価試験（C98-606試験）［参考資料］ 214
2.7.6.2.29.1 試験方法の概要 214
2.7.6.2.29.2 被験者の内訳 216
2.7.6.2.29.3 結果 216
2.7.6.2.29.3.1 薬力学 216
2.7.6.2.29.3.2 安全性 216
2.7.6.2.29.4 結論 217
2.7.6.2.30　非日本人を対象とした精神運動機能への影響評価試験（P00090試験）［参考資料］ 218
2.7.6.2.30.1 試験方法の概要 218
2.7.6.2.30.2 被験者の内訳 220
2.7.6.2.30.3 結果 220
2.7.6.2.30.3.1 薬力学 220
2.7.6.2.30.3.2 安全性 223
2.7.6.2.30.4 結論 223
2.7.6.2.31　非日本人を対象とした精神運動機能への影響評価試験（C98-551試験）［参考資料］ 225
2.7.6.2.31.1 試験方法の概要 225
2.7.6.2.31.2 被験者の内訳 226
2.7.6.2.31.3 結果 227
2.7.6.2.31.3.1 薬力学 227
2.7.6.2.31.3.2 安全性 227
2.7.6.2.31.4 結論 228
2.7.6.3　有効性及び安全性試験－比較対照試験－ 229
2.7.6.3.1　日本人の通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたデスロラタジン2用量の有効

C Confidential

性及び安全性をプラセボと比較し評価するための第Ⅲ相試験（P200試験）［評価資料］ 229
2.7.6.3.1.1　試験方法の概要 229
2.7.6.3.1.2　患者の内訳 231
2.7.6.3.1.3　有効性 233
2.7.6.3.1.4　安全性 234
2.7.6.3.1.5　結論 234
2.7.6.3.1.6　付録 236
2.7.6.3.2　日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたデスロラタジンの有効性及び安全性をプラセボと比較し評価するための第Ⅲ相試験（P204試験）［評価資料］ 241
2.7.6.3.2.1　試験方法の概要 241
2.7.6.3.2.2　患者の内訳 244
2.7.6.3.2.3　有効性 245
2.7.6.3.2.4　安全性 247
2.7.6.3.2.5　結論 248
2.7.6.3.2.6　付録 249
2.7.6.3.3　日本人の慢性蕁麻疹患者を対象としたデスロラタジン2用量の有効性及び安全性をプラセボと比較し評価するための第Ⅲ相試験（P201試験）［評価資料］ 252
2.7.6.3.3.1　試験方法の概要 252
2.7.6.3.3.2　患者の内訳 254
2.7.6.3.3.3　有効性 256
2.7.6.3.3.4　安全性 258
2.7.6.3.3.5　結論 259
2.7.6.3.3.6　付録 260
2.7.6.3.4　非日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対するデスロラタジンの5用量の有効性及び安全性を検討するための第Ⅱ相試験（C98-001試験）［参考資料］ 266
2.7.6.3.4.1　試験方法の概要 266
2.7.6.3.4.2　患者の内訳 268
2.7.6.3.4.3　有効性 269
2.7.6.3.4.4　安全性 270
2.7.6.3.4.5　結論 274
2.7.6.3.5　非日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対するデスロラタジンの2用量の有効性及び安全性を検討するための第Ⅲ相試験（C98-223試験）［参考資料］ 275
2.7.6.3.5.1　試験方法の概要 275
2.7.6.3.5.2　患者の内訳 277

C Confidential

2.7.6.3.5.3　有効性 278
2.7.6.3.5.4　安全性 279
2.7.6.3.5.5　結論 281
2.7.6.3.6　非日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対するデスロラタジンの2用量の有効性及び安全性を検討するための第Ⅲ相試験（C98-224試験）［参考資料］ 282
2.7.6.3.6.1　試験方法の概要 282
2.7.6.3.6.2　患者の内訳 284
2.7.6.3.6.3　有効性 285
2.7.6.3.6.4　安全性 286
2.7.6.3.6.5　結論 288
2.7.6.3.7　非日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対するデスロラタジンの2用量の有効性及び安全性を検討するための第Ⅲ相試験（C98-225試験）［参考資料］ 289
2.7.6.3.7.1　試験方法の概要 289
2.7.6.3.7.2　患者の内訳 291
2.7.6.3.7.3　有効性 292
2.7.6.3.7.4　安全性 293
2.7.6.3.7.5　結論 295
2.7.6.3.8　非日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者の鼻閉に対するデスロラタジンの影響を評価する第Ⅱ相試験（P02401試験）［参考資料］ 296
2.7.6.3.8.1　試験方法の概要 296
2.7.6.3.8.2　患者の内訳 298
2.7.6.3.8.3　有効性 299
2.7.6.3.8.4　安全性 299
2.7.6.3.8.5　結論 300
2.7.6.3.9　非日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたデスロラタジン、セチリジン及びプラセボの有効性及び安全性を比較・検討するための第Ⅲ相試験（P00383試験）［参考資料］ 301
2.7.6.3.9.1　試験方法の概要 301
2.7.6.3.9.2　患者の内訳 303
2.7.6.3.9.3　有効性 304
2.7.6.3.9.4　安全性 305
2.7.6.3.9.5　結論 306
2.7.6.3.10　非日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたデスロラタジン、セチリジン及びプラセボの有効性及び安全性を比較・検討するための第Ⅲ相試験（P00384試験）［参考資料］ 307

C Confidential

2.7.6.3.10.1 試験方法の概要 307
2.7.6.3.10.2 患者の内訳 309
2.7.6.3.10.3 有効性 310
2.7.6.3.10.4 安全性 311
2.7.6.3.10.5 結論 312
2.7.6.3.11　非日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたデスロラタジン、フェキソフェナジン及びプラセボの有効性及び安全性を比較・検討するための第Ⅲ相試験（P01546試験）［参考資料］ 313
2.7.6.3.11.1 試験方法の概要 313
2.7.6.3.11.2 患者の内訳 315
2.7.6.3.11.3 有効性 316
2.7.6.3.11.4 安全性 317
2.7.6.3.11.5 結論 319
2.7.6.3.12　非日本人季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対するデスロラタジンの有効性及び安全性を比較・検討するための第Ⅲ相試験（P01376試験）［参考資料］ 320
2.7.6.3.12.1 試験方法の概要 320
2.7.6.3.12.2 患者の内訳 322
2.7.6.3.12.3 有効性 323
2.7.6.3.12.4 安全性 324
2.7.6.3.12.5 結論 325
2.7.6.3.13　非日本人の後鼻漏を伴う季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたデスロラタジンとオキシブチニンの併用投与の有効性及び安全性を検討するための探索試験（P04258試験）［参考資料］ 326
2.7.6.3.13.1 試験方法の概要 326
2.7.6.3.13.2 患者の内訳 328
2.7.6.3.13.3 有効性 329
2.7.6.3.13.4 安全性 331
2.7.6.3.13.5 結論 332
2.7.6.3.14　非日本人の喘息を合併した季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたデスロラタジン、モンテルカスト及びプラセボの有効性及び安全性を検討するための第Ⅲ相試験（P00214試験）［参考資料］ 333
2.7.6.3.14.1 試験方法の概要 333
2.7.6.3.14.2 患者の内訳 336
2.7.6.3.14.3 有効性 337
2.7.6.3.14.4 安全性 339
2.7.6.3.14.5 結論 340

C Confidential

2.7.6.3.15　非日本人の喘息を合併した季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたデスロラタジン、モンテルカスト及びプラセボの有効性及び安全性を検討するための第Ⅲ相試験（P00215試験）［参考資料］ 341
2.7.6.3.15.1 試験方法の概要 341
2.7.6.3.15.2 患者の内訳 344
2.7.6.3.15.3 有効性 345
2.7.6.3.15.4 安全性 347
2.7.6.3.15.5 結論 348
2.7.6.3.16　非日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたデスロラタジンの予防投与の有効性及び安全性を検討するための第Ⅲ相試験（P00372試験）［参考資料］ 350
2.7.6.3.16.1 試験方法の概要 350
2.7.6.3.16.2 患者の内訳 352
2.7.6.3.16.3 有効性 353
2.7.6.3.16.4 安全性 354
2.7.6.3.16.5 結論 355
2.7.6.3.17　非日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたデスロラタジンの予防投与の有効性及び安全性を検討するための第Ⅲ相試験（P00375試験）［参考資料］ 356
2.7.6.3.17.1 試験方法の概要 356
2.7.6.3.17.2 患者の内訳 358
2.7.6.3.17.3 有効性 359
2.7.6.3.17.4 安全性 360
2.7.6.3.17.5 結論 361
2.7.6.3.18　非日本人の通年性アレルギー性鼻炎の患者を対象としたプラセボに対するデスロラタジンの有効性及び安全性を検討するための第Ⅲ相試験（P00218試験）［参考資料］ 362
2.7.6.3.18.1 試験方法の概要 362
2.7.6.3.18.2 患者の内訳 364
2.7.6.3.18.3 有効性 365
2.7.6.3.18.4 安全性 366
2.7.6.3.18.5 結論 367
2.7.6.3.19　非日本人の通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対するデスロラタジンの有効性及び安全性を検討するための第Ⅲ相試験（P00219試験）［参考資料］ 368
2.7.6.3.19.1 試験方法の概要 368
2.7.6.3.19.2 患者の内訳 370
2.7.6.3.19.3 有効性 371
2.7.6.3.19.4 安全性 372

C Confidential

2.7.6.3.19.5 結論 373
2.7.6.3.20　非日本人の通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対するデスロラタジンの有効性及び安全性を検討するための第Ⅲ相試験（P02772試験）［参考資料］ 374
2.7.6.3.20.1 試験方法の概要 374
2.7.6.3.20.2 患者の内訳 376
2.7.6.3.20.3 有効性 377
2.7.6.3.20.4 安全性 378
2.7.6.3.20.5 結論 379
2.7.6.3.21　非日本人の間欠性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対するデスロラタジンの有効性及び安全性を検討するための第Ⅲ相試験（P04683試験）［参考資料］ 380
2.7.6.3.21.1 試験方法の概要 380
2.7.6.3.21.2 患者の内訳 382
2.7.6.3.21.3 有効性 382
2.7.6.3.21.4 安全性 383
2.7.6.3.21.5 結論 384
2.7.6.3.22　非日本人の持続性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対するデスロラタジンの有効性及び安全性を検討するための第Ⅲ相試験（P04684試験）［参考資料］ 385
2.7.6.3.22.1 試験方法の概要 385
2.7.6.3.22.2 患者の内訳 387
2.7.6.3.22.3 有効性 387
2.7.6.3.22.4 安全性 388
2.7.6.3.22.5 結論 389
2.7.6.3.23　非日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたデスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤と各構成成分の薬剤の有効性及び安全性を比較するための第Ⅲ相試験（P00355試験）［参考資料］ 390
2.7.6.3.23.1 試験方法の概要 390
2.7.6.3.23.2 患者の内訳 393
2.7.6.3.23.3 有効性 393
2.7.6.3.23.4 安全性 395
2.7.6.3.23.5 結論 397
2.7.6.3.24　非日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたデスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤と各構成成分の薬剤の有効性及び安全性を比較するための第Ⅲ相試験（P00362試験）［参考資料］ 398
2.7.6.3.24.1 試験方法の概要 398

C Confidential

2.7.6.3.24.2 患者の内訳 401
2.7.6.3.24.3 有効性 401
2.7.6.3.24.4 安全性 403
2.7.6.3.24.5 結論 404
2.7.6.3.25　非日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者の鼻閉におけるデスロラタジン、プソイドエフェドリン及びプラセボの有効性及び安全性を比較するための第Ⅲ相試験（P01434試験）［参考資料］ 406
2.7.6.3.25.1 試験方法の概要 406
2.7.6.3.25.2 患者の内訳 408
2.7.6.3.25.3 有効性 409
2.7.6.3.25.4 安全性 410
2.7.6.3.25.5 結論 411
2.7.6.3.26　非日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたデスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤、実薬及びプラセボの有効性及び安全性を比較するための第Ⅲ相試験（P01861試験）［参考資料］ 412
2.7.6.3.26.1 試験方法の概要 412
2.7.6.3.26.2 患者の内訳 415
2.7.6.3.26.3 有効性 416
2.7.6.3.26.4 安全性 419
2.7.6.3.26.5 結論 420
2.7.6.3.27　非日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたデスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤（2剤型）、各構成成分の薬剤の有効性及び安全性を比較するための第Ⅲ相試験（P01875試験）［参考資料］ 421
2.7.6.3.27.1 試験方法の概要 421
2.7.6.3.27.2 患者の内訳 424
2.7.6.3.27.3 有効性 424
2.7.6.3.27.4 安全性 428
2.7.6.3.27.5 結論 429
2.7.6.3.28　非日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたデスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤、デスロラタジン及びプソイドエフェドリンの有効性及び安全性を比較するための第Ⅲ相試験（P01884試験）［参考資料］ 430
2.7.6.3.28.1 試験方法の概要 430
2.7.6.3.28.2 患者の内訳 433
2.7.6.3.28.3 有効性 434
2.7.6.3.28.4 安全性 437
2.7.6.3.28.5 結論 438
2.7.6.3.29　非日本人の慢性特発性蕁麻疹患者を対象としたデスロラタジンの有効性及び安全

C Confidential

性をプラセボと比較するための第Ⅲ相試験（P00220試験）［参考資料］ 439
2.7.6.3.29.1 試験方法の概要 439
2.7.6.3.29.2 患者の内訳 441
2.7.6.3.29.3 有効性 441
2.7.6.3.29.4 安全性 443
2.7.6.3.29.5 結論 444
2.7.6.3.30　非日本人の慢性特発性蕁麻疹患者を対象としたデスロラタジンの有効性及び安全性をプラセボと比較するための第Ⅲ相試験（P00221試験）［参考資料］ 445
2.7.6.3.30.1 試験方法の概要 445
2.7.6.3.30.2 患者の内訳 447
2.7.6.3.30.3 有効性 447
2.7.6.3.30.4 安全性 448
2.7.6.3.30.5 結論 450
2.7.6.3.31　非日本人のアトピー性皮膚炎患者を対象としたデスロラタジンの有効性及び安全性をプラセボと比較するための第Ⅲ相試験（P00223試験）［参考資料］ 451
2.7.6.3.31.1 試験方法の概要 451
2.7.6.3.31.2 患者の内訳 453
2.7.6.3.31.3 有効性 453
2.7.6.3.31.4 安全性 454
2.7.6.3.31.5 結論 455
2.7.6.3.32　非日本人のアトピー性皮膚炎患者を対象としたデスロラタジンの有効性及び安全性をプラセボと比較するための第Ⅲ相試験（P00224試験）［参考資料］ 456
2.7.6.3.32.1 試験方法の概要 456
2.7.6.3.32.2 患者の内訳 458
2.7.6.3.32.3 有効性 458
2.7.6.3.32.4 安全性 459
2.7.6.3.32.5 結論 460
2.7.6.3.33　非日本人の慢性特発性蕁麻疹患者を対象としたデスロラタジン3用量の有効性及び安全性並びに生活の質（QOL）に対する影響を評価するための第Ⅳ相試験（P04849試験）［参考資料］ 461
2.7.6.3.33.1 試験方法の概要 461
2.7.6.3.33.2 患者の内訳 463
2.7.6.3.33.3 有効性 464
2.7.6.3.33.4 安全性 464
2.7.6.3.33.5 結論 466
2.7.6.4　有効性及び安全性試験－非対照試験－ 467
2.7.6.4.1　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デスロラタジンの8～12

C Confidential

週間投与時の有効性及び安全性を検討するための第Ⅲ相試験（P202試験）［評価資料］ 467
2.7.6.4.1.1　試験方法の概要 467
2.7.6.4.1.2　患者の内訳 469
2.7.6.4.1.3　有効性 471
2.7.6.4.1.4　安全性 471
2.7.6.4.1.5　結論 473
2.7.6.4.1.6　付録 474

C Confidential

表一覧

頁

表 2.7.6.1:1　臨床試験一覧表 37
表2.7.6.2.1: 1　治験薬の内容（C98-215試験） 48
表2.7.6.2.1: 2　被験者の内訳（C98-215試験） 49
表2.7.6.2.1: 3　健康被験者に食後又は空腹時にデスロラタジン7.5 mg を単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの要約（C98-215試験） 49
表2.7.6.2.1: 4　健康被験者に食後又は空腹時にデスロラタジン7.5 mg を単回経口投与した際の空腹時投与に対する食後投与時の対数変換後の相対的バイオアベイラビリティの推定値（幾何平均比及び90%信頼区間）（C98-215試験） 50
表2.7.6.2.2: 1　治験薬の内容（P01379試験） 52
表2.7.6.2.2: 2　被験者の内訳（P01379試験） 53
表2.7.6.2.2: 3　健康被験者にデスロラタジン5 mg 又はフェキソフェナジン60 mg を食後又は空腹時に単回経口投与した際のデスロラタジン及び3-OH-DL 又はフェキソフェナジンの薬物動態パラメータの要約（P01379試験） 54
表2.7.6.2.2: 4　健康被験者にデスロラタジン5 mg 又はフェキソフェナジン60 mg を食後又は空腹時に単回経口投与した際のデスロラタジン及び3-OH-DL 又はフェキソフェナジンについて算出した空腹時投与に対する食後投与時の相対的バイオアベイラビリティ（幾何平均比）及び90%信頼区間（P01379試験） 54
表2.7.6.2.3: 1　治験薬の内容（P00311試験） 57
表2.7.6.2.3: 2　被験者の内訳（P00311試験） 58
表2.7.6.2.3: 3　デスロラタジンの市販予定製剤（5 mg 錠）若しくはデスロラタジンの Form 1（5 mg カプセル）又は Form 2（5 mg カプセル）をそれぞれ単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（P00311試験） 58
表2.7.6.2.3: 4　デスロラタジンの市販予定製剤（5 mg 錠）若しくはデスロラタジンの Form 1（5 mg カプセル）又は Form 2（5 mg カプセル）をそれぞれ単回経口投与した際の C_{max} 及び AUC の相対的バイオベイラビリティ（P00311試験） 59
表2.7.6.2.4: 1　治験薬の投与計画（P191試験） 62
表2.7.6.2.4: 2　治験薬の内容（P191試験） 63
表2.7.6.2.4: 3　被験者の内訳（P191試験） 65
表2.7.6.2.4: 4　日本人健康被験者にデスロラタジン2.5、5及び10 mg 並びにロラタジン10 mg を空腹時に単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの要約（P191試験） 66
表2.7.6.2.4: 5　日本人及び非日本人健康被験者にデスロラタジンを空腹時に単回経口投与

C Confidential

した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの民族間比較（P191試験及びC98-214試験）.....67
表2.7.6.2.4: 6　日本人健康被験者にデスロラタジン5 mgを1日1回10日間、空腹時に反復経口投与した際の1日目及び10日目における血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの要約（P191試験）.....69
表2.7.6.2.4: 7　日本人及び非日本人健康被験者にデスロラタジン5 mgを1日1回10日間空腹時に反復経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの民族間比較（10日目、P191試験及びP00117試験）.....70
表2.7.6.2.4: 8　日本人健康被験者にデスロラタジン 5 mgを1日1回10日間反復投与した際の有害事象及び副作用の発現率（P191試験）.....70
表2.7.6.2.5: 1　治験薬の内容（I97-248試験）.....73
表2.7.6.2.5: 2　被験者の内訳（I97-248試験）.....74
表2.7.6.2.5: 3　健康被験者にデスロラタジン2.5～20 mgを単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの要約（I97-248試験）.....74
表2.7.6.2.6: 1　治験薬の内容（C98-013試験）.....77
表2.7.6.2.6: 2　被験者の内訳（C98-013試験）.....78
表2.7.6.2.6: 3　健康被験者にデスロラタジン5、7.5、10及び20 mgを単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの要約（1日目、C98-013試験）.....79
表2.7.6.2.6: 4　健康被験者にデスロラタジン5、7.5、10及び20 mgを1日1回14日間反復経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの要約（17日目、C98-013試験）.....80
表2.7.6.2.7: 1　治験薬の内容（C98-214試験）.....83
表2.7.6.2.7: 2　被験者の内訳（C98-214試験）.....84
表2.7.6.2.7: 3　健康被験者にデスロラタジン5、7.5、10及び20 mgを単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの要約（C98-214試験）.....84
表2.7.6.2.8: 1　治験薬の内容（P00117試験）.....87
表2.7.6.2.8: 2　被験者の内訳（P00117試験）.....88
表2.7.6.2.8: 3　健康被験者にデスロラタジン5 mg及び7.5 mg並びにロラタジン10 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、3-OH-DL、3-OH-DLのグルクロン酸抱合体及びロラタジンのC_{min}の要約［算術平均（%CV）］（7～10日目、P00117試験）.....89
表2.7.6.2.8: 4　健康被験者にデスロラタジン5 mg及び7.5 mg並びにロラタジン10 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、3-OH-DL及び3-OH-DLのグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータの要約［算術平均（%CV）］（10日目、P00117試験）.....90
表2.7.6.2.8: 5　健康被験者にデスロラタジン5 mg及び7.5 mgを1日1回10日間反復経口投与

Confidential

した際のデスロラタジン、3-OH-DL 及び3-OH-DL のグルクロン酸抱合体のロラタジン10 mg 投与時との比較（相対的バイオアベイラビリティ）（P00117試験）　91
表2.7.6.2.9: 1　治験薬の内容（C98-097試験）　93
表2.7.6.2.9: 2　被験者の内訳（C98-097試験）　94
表2.7.6.2.9: 3　健康男性被験者に^{14}C 標識デスロラタジン10 mg を単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度、並びに、血漿及び全血中総放射能濃度の薬物動態パラメータの要約［算術平均（%CV）］（C98-097試験）　95
表2.7.6.2.10: 1　治験薬の内容（C98-356試験）　97
表2.7.6.2.10: 2　被験者の内訳（C98-356試験）　97
表2.7.6.2.10: 3　健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を単回投与した際の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（C98-356試験）　98
表2.7.6.2.10: 4　健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を単回投与した際のデスロラタジン及び3-OH-DL の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の性別及び人種間比較（C98-356試験）　99
表2.7.6.2.10: 5　健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を1日1回14日間（4～17日目）反復経口投与した際の最終投与時（17日目）における血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（C98-356試験）　100
表2.7.6.2.10: 6　健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を1日1回14日間（4～17日目）反復経口投与した際の最終投与時（17日目）におけるデスロラタジン及び3-OH-DL の C_{max} 及び $AUC_{0-24\ hr}$ の性別及び人種間比較（C98-356試験）　100
表2.7.6.2.11: 1　治験薬の内容（P00275試験）　103
表2.7.6.2.11: 2　被験者の内訳（P00275試験）　103
表2.7.6.2.11: 3　健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回10日間反復投与した際の10日目におけるデスロラタジン及び3-OH-DL の薬物動態パラメータの要約（P00275試験）　104
表2.7.6.2.11: 4　健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回10日間反復投与した際の10日目における年齢ごとのデスロラタジン及び3-OH-DL の薬物動態パラメータの要約（P00275試験）　105
表2.7.6.2.12: 1　治験薬の内容（P01228試験）　108
表2.7.6.2.12: 2　被験者の内訳（P01228試験）　108
表2.7.6.2.12: 3　健康小児被験者及び健康成人被験者にデスロラタジン5 mg を単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（P01228試験）　110
表2.7.6.2.13: 1　治験薬の内容（C98-354試験）　112
表2.7.6.2.13: 2　被験者の内訳（C98-354試験）　113
表2.7.6.2.13: 3　重症度の異なる慢性肝機能障害患者及び健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の

薬物動態パラメータの要約（C98-354試験）.....114
表2.7.6.2.14: 1　治験薬の内容（P00272試験）.....117
表2.7.6.2.14: 2　被験者の内訳（P00272試験）.....118
表2.7.6.2.14: 3　中等度肝機能障害患者及び健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回10日間反復経口投与した際のデスロラタジン及び3-OH-DL の C_{min} の要約（P00272試験）.....118
表2.7.6.2.14: 4　中等度肝機能障害患者及び健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回10日間反復経口投与した際の10日目における血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（P00272試験）.....119
表2.7.6.2.14: 5　中等度肝機能障害患者及び健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回10日間反復経口投与した際の10日目における血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの要約（黒人及び白人別に集計）（P00272試験）.....120
表2.7.6.2.14: 6　中等度肝機能障害患者及び健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回10日間反復経口投与した際の10日目の血漿中3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（黒人及び白人別に集計）（P00272試験）.....121
表2.7.6.2.15: 1　腎機能障害の重症度による分類（C98-355試験）.....124
表2.7.6.2.15: 2　治験薬の内容（C98-355試験）.....124
表2.7.6.2.15: 3　被験者の内訳（C98-355試験）.....125
表2.7.6.2.15: 4　血液透析を受けている末期腎不全患者を含む重症度の異なる慢性腎機能障害患者及び健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を単回投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの要約（C98-355試験）.....126
表2.7.6.2.15: 5　血液透析を受けている末期腎不全患者を含む重症度の異なる慢性腎機能障害患者及び健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を単回投与した際の血漿中3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（C98-355試験）.....128
表2.7.6.2.16: 1　腎機能障害の重症度による分類（P03312試験）.....131
表2.7.6.2.16: 2　治験薬の内容（P03312試験）.....131
表2.7.6.2.16: 3　被験者の内訳（P03312試験）.....132
表2.7.6.2.16: 4　重症度の異なる腎機能障害患者及び健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回14日間反復投与した際の定常状態（14日目）における血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（P03312試験）.....134
表2.7.6.2.16: 5　重症度の異なる腎機能障害患者及び健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回14日間反復投与した際のデスロラタジン及び3-OH-DL の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の比較（P03312試験）.....135
表2.7.6.2.16: 6　重症度の異なる腎機能障害患者及び健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回14日間反復投与した際の定常状態（14日目）における血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（PM を除く）（P03312試験）.....136

Confidential

表2.7.6.2.16: 7　重症度の異なる腎機能障害患者及び健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回14日間反復投与した際のデスロラタジン及び3-OH-DL の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の比較（PM を除く）（P03312試験）.....137
表2.7.6.2.17: 1　治験薬の内容（C98-352試験）.....140
表2.7.6.2.17: 2　被験者の内訳（C98-352試験）.....141
表2.7.6.2.17: 3　健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を1日1回及びケトコナゾール200 mg 又はプラセボを1日2回10日間反復併用投与した際の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（10日目、C98-352試験）.....142
表2.7.6.2.17: 4　健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を1日1回及びケトコナゾール200 mg 又はプラセボを1日2回10日間反復併用投与した際のデスロラタジン及び3-OH-DL の C_{max} 及び $AUC_{0-24\ hr}$ の比較（C98-352試験）.....143
表2.7.6.2.17: 5　健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を1日1回及びケトコナゾール200 mg 又はプラセボを1日2回10日間反復併用投与した際の10日目の心電図パラメータの最大値並びにベースラインからの変化量の最大値（N=24）（C98-352試験）.....144
表2.7.6.2.17: 6　健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を1日1回及びケトコナゾール200 mg 又はプラセボを1日2回10日間併用投与した際の10日目の心電図パラメータのベースラインからの変化量の比較（N=24）（C98-352試験）.....144
表2.7.6.2.18: 1　治験薬の内容（P01429試験）.....147
表2.7.6.2.18: 2　被験者の内訳（P01429試験）.....148
表2.7.6.2.18: 3　健康被験者にケトコナゾール400 mg 1日1回5日間反復投与の併用又は非併用下でデスロラタジン5 mg を1日1回12日間反復投与した際の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（P01429試験）.....150
表2.7.6.2.18: 4　健康被験者にケトコナゾール400 mg 1日1回5日間反復投与の併用又は非併用下でフェキソフェナジン60 mg を1日2回12日間反復投与した際の血漿中フェキソフェナジン濃度の薬物動態パラメータの要約（P01429試験）.....151
表2.7.6.2.18: 5　健康被験者にデスロラタジン5 mg 1日1回又はフェキソフェナジン60 mg 1日2回とケトコナゾール400 mg 1日1回投与を併用又は各単独投与並びにいずれの薬剤の投薬もなかった際の QTc 間隔の要約（P01429試験）.....152
表2.7.6.2.18: 6　健康被験者にデスロラタジン5 mg 1日1回又はフェキソフェナジン60 mg 1日2回とケトコナゾール400 mg 1日1回投与を併用又は各単独投与並びにいずれの薬剤の投薬もなかった際の QTc 間隔のベースラインからの平均変化量（P01429試験）.....152
表2.7.6.2.19: 1　治験薬の内容（C98-353試験）.....155
表2.7.6.2.19: 2　被験者の内訳（C98-353試験）.....156
表2.7.6.2.19: 3　健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を1日1回及びエリスロマイシン500 mg 又はプラセボを1日3回10日間反復併用投与した際の血漿中デスロラタジン

及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（10日目、C98-353試験）　....157
表2.7.6.2.19: 4　健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を1日1回及びエリスロマイシン500 mg 又はプラセボを1日3回10日間反復併用投与した際のデスロラタジン及び 3-OH-DL の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の比較（C98-353試験）　....158
表2.7.6.2.19: 5　健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を1日1回及びエリスロマイシン500 mg 又はプラセボを1日3回10日間反復併用投与した際の10日目の心電図パラメータの最大値及びベースラインからの変化量の最大値（C98-353試験）　....159
表2.7.6.2.19: 6　健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を1日1回及びエリスロマイシン500 mg 又はプラセボを1日3回10日間反復併用投与した際の心電図パラメータの10日目のベースラインからの変化量の比較（C98-353試験）　....159
表2.7.6.2.20: 1　治験薬の内容（P01381試験）　....162
表2.7.6.2.20: 2　被験者の内訳（P01381試験）　....164
表2.7.6.2.20: 3　健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回及びアジスロマイシン250 mg（併用初日は500 mg）又はプラセボを1日1回反復併用投与した際の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（7日目、P01381試験）　....164
表2.7.6.2.20: 4　健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回及びアジスロマイシン250 mg（併用初日は500 mg）又はプラセボを1日1回反復併用投与した際のデスロラタジン及び3-OH-DL の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の比較（P01381試験）　....165
表2.7.6.2.20: 5　健康被験者にフェキソフェナジン60 mg を1日2回及びアジスロマイシン250 mg（併用初日は500 mg）又はプラセボを1日1回反復併用投与した際の血漿中フェキソフェナジン濃度の薬物動態パラメータの要約（7日目、P01381試験）　....166
表2.7.6.2.20: 6　健康被験者にフェキソフェナジン60 mg を1日2回及びアジスロマイシン250 mg（併用初日は500 mg）又はプラセボを1日1回反復併用投与した際のフェキソフェナジンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ の比較（P01381試験）　....166
表2.7.6.2.20: 7　健康被験者にデスロラタジン5 mg の1日1回投与又はフェキソフェナジン60 mg の1日2回投与の併用又は非併用下で、アジスロマイシン250 mg（併用初日は500 mg）を1日1回投与した際の血漿中アジスロマイシン濃度の薬物動態パラメータの要約（7日目、P01381試験）　....167
表2.7.6.2.20: 8　健康被験者にデスロラタジン5 mg の1日1回投与又はフェキソフェナジン60 mg の1日2回投与の併用又は非併用下で、アジスロマイシン250 mg（併用初日は500 mg）を1日1回投与した際のアジスロマイシンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の比較（P01381試験）　....167
表2.7.6.2.20: 9　健康被験者にデスロラタジン 5 mg とプラセボを併用投与、デスロラタジン5 mg とアジスロマイシン250 mg を併用投与又はアジスロマイシン250 mg とプラセボを併用投与した際の心電図パラメータのベースラインからの変化

Confidential

量の比較（P01381試験）.....168
表2.7.6.2.20: 10　健康被験者にフェキソフェナジン60 mg とプラセボを併用投与、フェキソフェナジン60 mg とアジスロマイシン250 mg を併用投与又はアジスロマイシン250 mg とプラセボを併用投与した際の心電図パラメータのベースラインからの変化量の比較（P01381試験）.....169
表2.7.6.2.21: 1　治験薬の内容（P01378試験）.....172
表2.7.6.2.21: 2　被験者の内訳（P01378試験）.....173
表2.7.6.2.21: 3　健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回及びフルオキセチン20 mg 又はプラセボを1日1回反復併用投与した際の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（35日目、P01378試験）.....174
表2.7.6.2.21: 4　健康被験者にフルオキセチン20 mg を1日1回及びデスロラタジン5 mg 又はプラセボを1日1回反復併用投与した際の血漿中フルオキセチン及びノルフルオキセチン濃度の薬物動態パラメータの要約（35日目、P01378試験）.....174
表2.7.6.2.21: 5　デスロラタジン及び3-OH-DL、並びに、フルオキセチン及びノルフルオキセチンの C_{max} 又は $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の比較（P01378試験）.....174
表2.7.6.2.21: 6　健康被験者にデスロラタジン5 mg とプラセボを併用投与、デスロラタジン5 mg とフルオキセチン20 mg を併用投与又はフルオキセチン20 mg とプラセボを併用投与した際の心電図パラメータのベースラインからの変化量の比較（P01378試験）.....175
表2.7.6.2.22: 1　治験薬の内容（P01868試験）.....178
表2.7.6.2.22: 2　被験者の内訳（P01868試験）.....179
表2.7.6.2.22: 3　健康被験者にデスロラタジン5 mg を単独単回投与（1日目）したのち、シメチジン600 mg 1日2回反復投与の併用又は非併用下でデスロラタジン5 mg を1日1回15日間（3～17日目）反復投与した際の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（1日目及び17日目、P01868試験）.....181
表2.7.6.2.22: 4　健康被験者にシメチジン600 mg 1日2回反復投与の併用又は非併用下でデスロラタジン5 mg を1日1回15日間（3～17日目）反復投与した際の17日目におけるデスロラタジン及び3-OH-DL の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の比較（P01868試験）.....181
表2.7.6.2.22: 5　健康被験者にデスロラタジン5 mg を単独単回投与（1日目）したのち、シメチジン600 mg 1日2回反復投与の併用又は非併用下でデスロラタジン5 mg を1日1回15日間（3～17日目）反復投与した際の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータについて算出した1日目（デスロラタジン単独）に対する17日目（デスロラタジン単独投与又はデスロラタジンとシメチジン併用投与）の比（P01868試験）.....182
表2.7.6.2.22: 6　健康被験者にデスロラタジン5 mg を単独単回投与（1日目）したのち、シメ

Confidential

チジン600 mg 1日2回反復投与の併用又は非併用下でデスロラタジン5 mg を1日1回15日間（3～17日目）反復投与した際の1日目（デスロラタジン単独投与）の心電図パラメータのベースラインからの変化量の比較（各群 N=18）（P01868試験） 183
表2.7.6.2.22: 7　健康被験者にシメチジン600 mg 1日2回反復投与の併用又は非併用下でデスロラタジン5 mg を1日1回15日間（3～17日目）反復投与した際の3日目（シメチジン併用又は非併用投与初日）の心電図パラメータのベースラインからの変化量の比較（各群 N=18）（P01868試験） 183
表2.7.6.2.22: 8　健康被験者にシメチジン600 mg 1日2回反復投与の併用又は非併用下でデスロラタジン5 mg を1日1回15日間（3～17日目）反復投与した際の17日目（シメチジン併用又は非併用投与15日目）の心電図パラメータのベースラインからの変化量の比較（各群 N=18）（P01868試験） 184
表2.7.6.2.23: 1　治験薬の内容（P01380試験） 186
表2.7.6.2.23: 2　被験者の内訳（P01380試験） 187
表2.7.6.2.23: 3　健康被験者に GFJ 摂取又は非摂取下でデスロラタジン5 mg を単回投与した際の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（P01380試験） 188
表2.7.6.2.23: 4　健康被験者にGFJ摂取又は非摂取下でフェキソフェナジン60 mg を単回投与した際のフェキソフェナジンの薬物動態パラメータの要約（P01380試験） ... 188
表2.7.6.2.23: 5　健康被験者に GFJ 摂取又は非摂取下でデスロラタジン又はフェキソフェナジンを単回投与した際のデスロラタジン、3-OH-DL 及びフェキソフェナジンの相対的バイオアベイラビリティ及び90%信頼区間（P01380試験） 189
表2.7.6.2.24: 1　治験薬の内容（P01196試験） 191
表2.7.6.2.24: 2　被験者の内訳（P01196試験） 192
表2.7.6.2.24: 3　デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群間のヒスタミン誘発性膨疹面積の最小値のベースラインからの平均変化量の差（P01196試験） 192
表2.7.6.2.24: 4　健康被験者にデスロラタジン5 mg 又はプラセボを1日1回28日間反復経口投与した際の発赤反応の有無（P01196試験） 193
表2.7.6.2.24: 5　健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回28日間反復経口投与した際の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約 (N=14)（P01196試験） 194
表2.7.6.2.25: 1　治験薬の内容（P01426試験） 196
表2.7.6.2.25: 2　被験者の内訳（P01426試験） 197
表2.7.6.2.25: 3　アレルギー症状を有する被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回180日間投与した際のヒスタミン誘発性膨疹及び発赤面積の平均値の要約 (P01426試験) 198
表2.7.6.2.25: 4　アレルギー症状を有する被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回180日間投

与した際のアレルゲン誘発性膨疹及び発赤面積の平均値の要約（P01426試験）
.....198
表2.7.6.2.25: 5　アレルギー症状を有する被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回180日間反復経口投与した際の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度のトラフ値［算術平均（%CV）］（P01426試験）.....200
表2.7.6.2.26: 1　治験薬の内容（C98-357試験）.....202
表2.7.6.2.26: 2　被験者の内訳（C98-357試験）.....203
表2.7.6.2.26: 3　健康被験者にデスロラタジン45 mg 又はプラセボを1日1回10日間反復投与した際の心電図パラメータの最大値の変化量の比較（N=24）（C98-357試験）
.....203
表2.7.6.2.26: 4　健康被験者にデスロラタジン45 mg を1日1回10日間反復経口投与した際の10日目における血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（C98-357試験）.....204
表2.7.6.2.27: 1　治験薬の内容（I98-552試験）.....207
表2.7.6.2.27: 2　被験者の内訳（I98-552試験）.....208
表2.7.6.2.27: 3　デスロラタジン5 mg、ジフェンヒドラミン50 mg 及びプラセボを単回投与した際の標準高速道路運転テスト及び追従走行テストの平均値（標準誤差）（I98-552試験）.....209
表2.7.6.2.28: 1　治験薬の内容（C98-335試験）.....211
表2.7.6.2.28: 2　被験者の内訳（C98-335試験）.....212
表2.7.6.2.29: 1　治験薬の内容（C98-606試験）.....215
表2.7.6.2.29: 2　被験者の内訳（C98-606試験）.....216
表2.7.6.2.30: 1　治験薬の内容（P00090試験）.....219
表2.7.6.2.30: 2　被験者の内訳（P00090試験）.....220
表2.7.6.2.31: 1　治験薬の内容（C98-551試験）.....226
表2.7.6.2.31: 2　被験者の内訳（C98-551試験）.....227
表 2.7.6.3.1:1　治験薬のロット（P200試験）.....230
表 2.7.6.3.1:2　患者の内訳（P200試験）.....232
表 2.7.6.3.1:3　患者の背景因子（All Randomized Subjects）（P200試験）.....232
表 2.7.6.3.1:4　投与2週後の治験責任（分担）医師の評価した4鼻症状スコア合計のベースラインからの変化量（FAS）（P200試験）.....233
表 2.7.6.3.1:5　有害事象の要約（ASaT）（P200試験）.....234
表 2.7.6.3.2:1　治験薬の内容（P204試験）.....242
表 2.7.6.3.2:2　患者の内訳（P204試験）.....244
表 2.7.6.3.2:3　患者の背景因子（All Randomized Subjects）（P204試験）.....245
表 2.7.6.3.2:4　投与2週間の4鼻症状スコア合計のベースラインからの変化量（FAS）（P204試験）.....246

表 2.7.6.3.2:5　有害事象の要約（ASaT）（P204試験）.....247
表 2.7.6.3.3:1　治験薬のロット（P201試験）.....253
表 2.7.6.3.3:2　患者の内訳（P201試験）.....255
表 2.7.6.3.3:3　患者の背景因子（All Randomized Subjects）（P201試験）.....256
表 2.7.6.3.3:4　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）.....257
表 2.7.6.3.3:5　投与3日及び1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）.....258
表 2.7.6.3.3:6　有害事象の要約（ASaT）（P201試験）.....259
表 2.7.6.3.4:1　治験薬のロット番号（C98-001試験）.....267
表 2.7.6.3.4:2　患者の内訳（C98-001試験）.....269
表 2.7.6.3.4:3　Day 2～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計のベースラインからの変化量（Intent-to-Treat）（C98-001試験）.....270
表 2.7.6.3.4:4　Day 2～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計のベースラインからの変化量における解析結果（Intent-to-Treat）（C98-001試験）.....270
表 2.7.6.3.4:5　有害事象発現例数 (%) (いずれかの投与群で発現率1%以上) (All Randomized Subjects)（C98-001試験）.....272
表 2.7.6.3.5:1　治験薬のロット番号（C98-223試験）.....276
表 2.7.6.3.5:2　患者の内訳（C98-223試験）.....278
表 2.7.6.3.5:3　Day 2～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（咳嗽を含む）のベースラインからの変化量（Intent-to-Treat）（C98-223試験）.....279
表 2.7.6.3.5:4　Day 2～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（咳嗽を除く）のベースラインからの変化量における解析結果（Intent-to-Treat）（C98-223試験）.....279
表 2.7.6.3.5:5　有害事象発現例数 (%) (いずれかの投与群で発現率2%以上) (All Randomized Subjects†)（C98-223試験）.....281
表 2.7.6.3.6:1　治験薬のロット番号（C98-224試験）.....283
表 2.7.6.3.6:2　患者の内訳（C98-224試験）.....285
表 2.7.6.3.6:3　Day 2～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（咳嗽を含む場合）のベースラインからの変化量（Intent-to-Treat）（C98-224試験）.....286
表 2.7.6.3.6:4　Day 2～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（咳嗽を除く場合）のベースラインからの変化量（Intent-to-Treat）（C98-224試験）.....286
表 2.7.6.3.6:5　有害事象発現例数 (%) (いずれかの投与群で発現率2%以上) (All Randomized Subjects†)（C98-224試験）.....287
表 2.7.6.3.7:1　治験薬のロット番号（C98-225試験）.....290
表 2.7.6.3.7:2　患者の内訳（C98-225試験）.....292

C Confidential

表 2.7.6.3.7:3　Day 2～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（咳嗽を含む）のベースラインからの変化量（Intent-to-Treat）（C98-225試験）....293
表 2.7.6.3.7:4　Day 2～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（咳嗽を除く）のベースラインからの変化量（Intent-to-Treat）（C98-225試験）....293
表 2.7.6.3.7:5　有害事象発現例数 (%)（いずれかの投与群で発現率2%以上）（All Randomized Subjects†）　（C98-225試験）....294
表 2.7.6.3.8:1　治験薬のロット番号（P02401試験）....297
表 2.7.6.3.8:2　患者の内訳（P02401試験）....298
表 2.7.6.3.8:3　Day 1～8における AM/PM PRIOR の鼻閉スコアのベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P02401試験）....299
表 2.7.6.3.8:4　有害事象発現例数 (%)（いずれかの投与群で発現率2%以上）（All Randomized Subjects）（P02401試験）....300
表 2.7.6.3.9:1　治験薬のロット番号（P00383試験）....302
表 2.7.6.3.9:2　患者の内訳（P00383試験）....304
表 2.7.6.3.9:3　Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を含む場合）のベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P00383試験）....305
表 2.7.6.3.9:4　有害事象発現例数 (%)（いずれかの投与群で発現率2%以上）（All Randomized Subjects）（P00383試験）....306
表 2.7.6.3.10:1　治験薬のロット番号（P00384試験）....308
表 2.7.6.3.10:2　患者の内訳（P00384試験）....310
表 2.7.6.3.10:3　Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を含む場合）のベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P00384試験）....311
表 2.7.6.3.10:4　有害事象発現例数 (%)（いずれかの投与群で発現率2%以上）（All Randomized Subjects）（P00384試験）....312
表 2.7.6.3.11:1　治験薬のロット番号（P01546試験）....314
表 2.7.6.3.11:2　患者の内訳（P01546試験）....316
表 2.7.6.3.11:3　Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計のベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P01546試験）....317
表 2.7.6.3.11:4　有害事象発現例数 (%)（いずれかの投与群で発現率2%以上）（All Randomized Subjects）（P01546試験）....318
表 2.7.6.3.12:1　治験薬のロット番号（P01376試験）....321
表 2.7.6.3.12:2　患者の内訳（P01376試験）....323
表 2.7.6.3.12:3　Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計のベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P01376試験）....324
表 2.7.6.3.12:4　有害事象発現例数 (%)（いずれかの投与群で発現率2%以上）（All Randomized

C Confidential

Subjects）（P01376試験）.....325
表 2.7.6.3.13:1　治験薬のロット番号（P04258試験）.....327
表 2.7.6.3.13:2　患者の内訳（P04258試験）.....329
表 2.7.6.3.13:3　Day 1～8における AM/PM PRIOR の後鼻漏スコアのベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P04258試験）.....330
表 2.7.6.3.13:4　有害事象発現例数 (%)（いずれかの投与群で発現率2%以上）（All Randomized Subjects）（P04258試験）.....332
表 2.7.6.3.14:1　治験薬のロット番号（P00214試験）.....334
表 2.7.6.3.14:2　患者の内訳（P00214試験）.....336
表 2.7.6.3.14:3　Day 1～15における AM/PM PRIOR の鼻炎の症状スコア合計の.....337
表 2.7.6.3.14:4　FEV_1 (Liters) のベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P00214試験）.....338
表 2.7.6.3.14:5　有害事象発現例数 (%)（いずれかの投与群で発現率2%以上）（All Randomized Subjects）（P00214試験）.....340
表 2.7.6.3.15:1　治験薬のロット番号（P00215試験）.....342
表 2.7.6.3.15:2　患者の内訳（P00215試験）.....345
表 2.7.6.3.15:3　Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計のベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P00215試験）.....345
表 2.7.6.3.15:4　FEV_1 (Liters) のベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P00215試験）.....346
表 2.7.6.3.15:5　有害事象発現例数 (%)（いずれかの投与群で発現率2%以上）（All Randomized Subjects）（P00215試験）.....348
表 2.7.6.3.16:1　治験薬のロット番号（P00372試験）.....351
表 2.7.6.3.16:2　患者の内訳（P00372試験）.....353
表 2.7.6.3.16:3　予防投与期間（ブタクサ花粉飛散期前）、治療投与期間（ブタクサ花粉飛散期）、全投与期間（予防投与期間＋治療投与期間）における、症状が基準以下であった日の割合［All Randomized Subjects（有効性）］（P00372試験）.....354
表 2.7.6.3.16:4　有害事象発現例数 (%)（いずれかの投与群で発現率2%以上）（All Randomized Subjects）（P00372試験）.....355
表 2.7.6.3.17:1　治験薬のロット番号（P00375試験）.....357
表 2.7.6.3.17:2　患者の内訳（P00375試験）.....359
表 2.7.6.3.17:3　予防投与期間（ブタクサ花粉飛散期前）、治療投与期間（ブタクサ花粉飛散期）、全投与期間（予防投与期間＋治療投与期間）における、症状が基準以下であった日の割合及び解析結果［All Randomized Subjects（有効性）］（P00375試験）.....360
表 2.7.6.3.17:4　有害事象発現例数 (%)（いずれかの投与群で発現率2%以上）（All Randomized Subjects）（P00375試験）.....361

C Confidential

表 2.7.6.3.18:1　治験薬のロット番号（P00218試験）.....363
表 2.7.6.3.18:2　患者の内訳（P00218試験）.....365
表 2.7.6.3.18:3　Day 1～29における AM/PM NOW の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P00218試験）.....366
表 2.7.6.3.18:4　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率2%以上）（All Randomized Subjects）（P00218試験）.....367
表 2.7.6.3.19:1　治験薬のロット番号（P00219試験）.....369
表 2.7.6.3.19:2　患者の内訳（P00219試験）.....371
表 2.7.6.3.19:3　Day 1～29における AM/PM NOW の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P00219試験）.....372
表 2.7.6.3.19:4　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率2%以上）（All Randomized Subjects）（P00219試験）.....373
表 2.7.6.3.20:1　治験薬のロット番号（P02772試験）.....375
表 2.7.6.3.20:2　患者の内訳（P02772試験）.....377
表 2.7.6.3.20:3　Day 1～29における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を含む場合）のベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P02772試験）.....378
表 2.7.6.3.20:4　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率2%以上）（All Randomized Subjects）（P02772試験）.....379
表 2.7.6.3.21:1　治験薬のロット番号（P04683試験）.....381
表 2.7.6.3.21:2　患者の内訳（P04683試験）.....382
表 2.7.6.3.21:3　Day 1～15における AM/PM PRIOR の5症状スコア合計のベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P04683試験）.....383
表 2.7.6.3.21:4　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率1%以上）（All Randomized Subjects）（P04683試験）.....384
表 2.7.6.3.22:1　治験薬のロット番号（P04684試験）.....386
表 2.7.6.3.22:2　患者の内訳（P04684試験）.....387
表 2.7.6.3.22:3　AM/PM PRIOR の5症状スコア合計のベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P04684試験）.....388
表 2.7.6.3.22:4　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率2%以上）（All Randomized Subjects）（P04684試験）.....389
表 2.7.6.3.23:1　治験薬のロット番号（P00355試験）.....391
表 2.7.6.3.23:2　患者の内訳（P00355試験）.....393
表 2.7.6.3.23:3　Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P00355試

C Confidential

験）……394
表 2.7.6.3.23:4　Day 1～15における AM/PM PRIOR の鼻閉スコアのベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P00355試験）……395
表 2.7.6.3.23:5　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率2%以上）（All Randomized Subjects）（P00355試験）……396
表 2.7.6.3.24:1　治験薬のロット番号（P00362試験）……399
表 2.7.6.3.24:2　患者の内訳（P00362試験）……401
表 2.7.6.3.24:3　Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインからの変化量及び解析結果［All Randomized Subjects（有効性）］（P00362試験）……402
表 2.7.6.3.24:4　Day 1～15における AM/PM PRIOR の鼻閉スコアのベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P00362試験）……403
表 2.7.6.3.24:5　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率2%以上）（All Randomized Subjects）（P00362試験）……404
表 2.7.6.3.25:1　治験薬のロット番号（P01434試験）……407
表 2.7.6.3.25:2　患者の内訳（P01434試験）……409
表 2.7.6.3.25:3　Day 1～15における AM/PM NOW の鼻閉スコアのベースラインからの変化量及び解析結果［All Randomized Subjects（有効性）］（P01434試験）……410
表 2.7.6.3.25:4　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率2%以上）（All Randomized Subjects）（P01434試験）……411
表 2.7.6.3.26:1　治験薬のロット番号（P01861試験）……413
表 2.7.6.3.26:2　患者の内訳（P01861試験）……415
表 2.7.6.3.26:3　Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P01861試験）……417
表 2.7.6.3.26:4　Day 2～15における AM NOW の鼻閉スコアのベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P01861試験）……418
表 2.7.6.3.26:5　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率2%以上）（All Randomized Subjects）（P01861試験）……420
表 2.7.6.3.27:1　治験薬のロット番号（P01875試験）……422
表 2.7.6.3.27:2　患者の内訳（P01875試験）……424
表 2.7.6.3.27:3　Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］　（P01875試験）……426
表 2.7.6.3.27:4　Day 1～15における AM/PM PRIOR の鼻閉スコアのベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］　（P01875試験）……427
表 2.7.6.3.27:5　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率2%以上）（All Randomized

C Confidential

Subjects）（P01875試験）.....429
表 2.7.6.3.28:1　治験薬のロット番号（P01884試験）.....431
表 2.7.6.3.28:2　患者の内訳（P01884試験）.....433
表 2.7.6.3.28:3　Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P01884試験）.....435
表 2.7.6.3.28:4　Day 1～15における AM/PM PRIOR の鼻閉スコアのベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P01884試験）.....436
表 2.7.6.3.28:5　有害事象発現例数 (%)（いずれかの投与群で発現率2%以上）（All Randomized Subjects）（P01884試験）.....438
表 2.7.6.3.29:1　治験薬のロット番号（P00220試験）.....440
表 2.7.6.3.29:2　患者の内訳（P00220試験）.....441
表 2.7.6.3.29:3　AM/PM PRIOR の痒みスコアのベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P00220試験）.....442
表 2.7.6.3.29:4　有害事象発現例数 (%)（いずれかの投与群で発現率2%以上）（All Randomized Subjects）（P00220試験）.....444
表 2.7.6.3.30:1　治験薬のロット番号（P00221試験）.....446
表 2.7.6.3.30:2　患者の内訳（P00221試験）.....447
表 2.7.6.3.30:3　AM/PM PRIOR の痒みスコアのベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P00221試験）.....448
表 2.7.6.3.30:4　有害事象発現例数 (%)（いずれかの投与群で発現率2%以上）（All Randomized Subjects）（P00221試験）.....450
表 2.7.6.3.31:1　治験薬のロット番号（P00223試験）.....452
表 2.7.6.3.31:2　患者の内訳（P00223試験）.....453
表 2.7.6.3.31:3　Day 1～15における AM/PM PRIOR の痒みスコアのベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P00223試験）.....454
表 2.7.6.3.31:4　有害事象発現例数 (%)（いずれかの投与群で発現率2%以上）（All Randomized Subjects）（P00223試験）.....455
表 2.7.6.3.32:1　治験薬のロット番号（P00224試験）.....457
表 2.7.6.3.32:2　患者の内訳（P00224試験）.....458
表 2.7.6.3.32:3　Day 1～15における AM/PM PRIOR の痒みスコアのベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P00224試験）.....459
表 2.7.6.3.32:4　有害事象発現例数 (%)（いずれかの投与群で発現率2%以上）（All Randomized Subjects）（P00224試験）.....460
表 2.7.6.3.33:1　治験薬のロット番号（P04849試験）.....462
表 2.7.6.3.33:2　患者の内訳（P04849試験）.....463
表 2.7.6.3.33:3　治療期最終週における蕁麻疹活動性スコアのベースラインからの変化量（デ

C Confidential

スロラタジン5 mg 群及び20 mg 群）（Intent to treat）（P04849試験） 464
表 2.7.6.3.33:4　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率0%超）（All Randomized Subjects）（P04849試験） 465
表 2.7.6.4.1:1　治験薬のロット（P202試験） 468
表 2.7.6.4.1:2　患者の内訳（P202試験） 470
表 2.7.6.4.1:3　患者の背景因子（ASaT）（P202試験） 470
表 2.7.6.4.1:4　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） 471
表 2.7.6.4.1:5　有害事象の要約（ASaT）（P202試験） 472

C Confidential

図一覧

頁

図2.7.6.2.12: 1　健康小児被験者及び健康成人被験者にデスロラタジン5 mg を単回経口投与した際のデスロラタジン及び3-OH-DL の平均血漿中濃度－時間プロファイル（上図：線形スケール、挿入図は24時間までの拡大図、下図：対数スケール、P01228試験）.....109
図2.7.6.2.25: 1　母集団薬物動態解析による予測値と実測値の比較（P01426試験）－ 反復投与12日目の血漿中デスロラタジン濃度のトラフ値 －.....199
図2.7.6.2.30: 1　健康被験者にデスロラタジン5 mg、ジフェンヒドラミン50 mg 又はプラセボを単回投与した際のトラッキングエラーの二乗平均の平方根のベースラインからの平均変化量（P00090試験）.....221
図2.7.6.2.30: 2　健康被験者にデスロラタジン5 mg、ジフェンヒドラミン50 mg 又はプラセボを単回投与した際のオミッション率のベースラインからの平均変化量（P00090試験）.....221
図2.7.6.2.30: 3　健康被験者にデスロラタジン5 mg、ジフェンヒドラミン50 mg 又はプラセボを単回投与した際のトラッキングエラーの二乗平均の平方根のベースラインからの平均変化量（P00090試験）.....222
図2.7.6.2.30: 4　健康被験者にデスロラタジン5 mg、ジフェンヒドラミン50 mg 又はプラセボを単回投与した際のリソースマネージメントの乖離の絶対値のベースラインからの平均変化量（P00090試験）.....223

C Confidential

付録一覧

頁

付録 2.7.6.3.1:1 有害事象及び副作用発現例数(%)(いずれかの投与群で発現率0%超)(ASaT)（P200試験） 236
付録 2.7.6.3.1:2 重篤な有害事象の叙述（P200試験） 240
付録 2.7.6.3.2:1 有害事象及び副作用発現例数(%)(いずれかの投与群で発現率0%超)(ASaT)（P204試験） 249
付録 2.7.6.3.2:2 重篤な有害事象の叙述（P204試験） 251
付録 2.7.6.3.3:1 有害事象及び副作用発現例数(%)(いずれかの投与群で発現率0%超)(ASaT)（P201試験） 260
付録 2.7.6.4.1:1 有害事象発現例数（%）（いずれかの疾患群で発現率0%超）(ASaT)（P202試験） 474
付録 2.7.6.4.1:2 副作用発現例数（%）（いずれかの疾患群で発現率0%超）(ASaT)（P202試験） 477
付録 2.7.6.4.1:3 重篤な有害事象の叙述（P202試験） 478

Confidential

略号及び用語の定義

略号（又は用語）	定義	
%CV	Coefficient of variation, expressed as percent	変動係数
^{14}C	Carbon fourteen	炭素14
3-OH-DL	3-hydroxydesloratadine	3位水酸化デスロラタジン
Ae_{day}	Amount excreted, per day	1日あたりの排泄量
Ae_{total}	Amount excreted, total	総排泄量
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
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
AUC	Area under the concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	AUC from the time of dosing to 24 hours	投与後0から24時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}\infty}$	AUC from the time of dosing extraporated to infinity	投与後0から無限大時間までの AUC
$AUC_{0\text{-last}}$	AUC from the time of dosing to the last measurable concentration	投与後0から最終測定可能時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}\tau}$	AUC during the steady state dosing interval	定常状態における投与間隔間の AUC
BID	Twice daily	1日2回
BMI	Body mass index	－
$C_{24\ hr}$	Plasma concentration at 24 hours postdose	投与後24時間の血漿中濃度
Child-Pugh	Pugh's Modification of Child's Classification of Severity of Liver Disease	－
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CLcr	Creatinine clearance	クレアチニン・クリアランス
cLDA	Constrained longitudinal data analysis	制約付き経時測定データ解析
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum observed plasma concentration	最低血漿中濃度
COSTART	Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms	MedDRA 導入以前（2005年以前に実施した試験）の海外臨床試験で使用していた有害事象報告用辞書
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DL	Desloratadine	デスロラタジン
DLQI	Dermatology life quality index	皮膚の状態に関するアンケート
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FEF(25-75%)	Forced expiratory flow 25-75%	FVC の25-75%の呼気中の努力呼気流量
FEV_1	Forced expiratory volume in one second	1秒間の努力呼気量
FVC	Forced vital capacity	努力肺活量
GC-NPD	Gas chromatography nitrogen-phosphorus detection	ガスクロマトグラフィ・窒素リン検出法
GFJ	Grapefruit juice	グレープフルーツジュース
HrQOL	Health-related quality of life	健康関連の QOL
kel	Elimination rate constant	消失速度定数
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
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限
LOF	Lack of fit	直線性からのずれ
LS Mean	Least squares mean	最小二乗平均
MAT	Multi-Attribute Task Battery	－
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MOS	Medical outcomes study	－
MWT	Maintenance of Wakefulness Test	覚醒維持検査
OXY	Oxybutynin	オキシブチニン
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）
PNIF	Peak nasal inspiratory flow	最大鼻吸息流量
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PSE	pseudoephidrene	プソイドエフェドリン
QD	Once daily	1日1回

Confidential

略号（又は用語）	定義	
QOL	Quality of life	―
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
SCORAD	Scoring atopic dermatitis	―
SD	Standard deviation	標準偏差
SDLP	Standard deviation of lateral position	側線からのずれの標準偏差
SGOT	Serum glutamic oxaloacetic transaminase	血清グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ
SGPT	Serum glutamic pyruvic transaminase	血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
T_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TNSS	Total of 4 nasal symptom scores	4鼻症状スコア合計
VAS	Visual analog scale	視覚的評価スケール
Vd/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
VigTrack	Vigilance and Tracking Task	―
γ-GT	γ-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
All Randomized Subjects		無作為化されたすべての患者
All Randomized Subjects（有効性）		無作為化されたすべての患者のうち、ベースライン及び投与後のデータがある患者
AM NOW		患者が午前に患者日記に記入する、患者日記記入時点の評価
AM PRIOR		患者が午前に患者日記に記入する、患者日記記入前12時間の評価
AM/PM NOW		患者が1日2回［午前（AM）と午後（PM）］患者日記に記入する、患者日記記入時点の評価（NOW）
AM/PM PRIOR		患者が1日2回［午前（AM）と午後（PM）］患者日記に記入する、患者日記記入時点の前12時間の評価（PRIOR）
DL D-12		デスロラタジン2.5 mg 速放層及びプソイドエフェドリン120 mg 徐放層を含有する1日2回投与用の二層錠
DL D-24		デスロラタジン5 mg 速放層及びプソイドエフェドリン240 mg 徐放層を含有する錠剤
DL D-24 AF		DL D-24の別剤型の製剤
NOW		患者が患者日記に記入する、患者日記記入時点の評価
PM NOW		患者が午後に患者日記に記入する、患者日記記入時点の評価
PM PRIOR		患者が午後に患者日記に記入する、患者日記記入前12時間の評価
PRIOR		患者が患者日記に記入する、患者日記記入前12時間の評価
SCH483（5/120 mg）		デスロラタジン5 mg 及びプソイドエフェドリン120 mg 含有の二層錠

Confidential

2.7.6.1　臨床試験一覧表

2.7.6 項の臨床試験を一覧表で[表 2.7.6.1:1]に示す。

国内で実施した健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（P191試験）、通年性アレルギー性鼻炎患者、季節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第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験（P200試験、P204試験及び P201試験）、並びに湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒患者を対象とした第Ⅲ相非盲検非対照長期投与試験（P202試験）の5試験を評価資料とした。

また、海外で実施した薬物動態、薬力学及び安全性を評価した合計30の第Ⅰ相試験（5試験は第Ⅱ相試験に分類）、各種疾患を対象とした合計29の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験、並びに高用量のデスロラタジンの投与経験データが含まれた海外第Ⅳ相高用量反復投与比較試験（P04849試験）を参考資料とした。

C Confidential

表 2.7.6.1:1　臨床試験一覧表

試験の種類（資料の分類）	試験番号（国内／海外）	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	対象	投与期間	症例数（例）年齢範囲（歳）	試験の進行状況・報告書の種類
第Ⅰ相試験（精神運動機能を評価した5試験は第Ⅱ相試験に分類）									
第Ⅰ相（参考資料)	C98-215（海外）	[資料 5.3.1.1.1: C98-215]	薬物動態（食事の影響）の検討	無作為化、非盲検、2期クロスオーバー試験	DL 7.5 mg（食後／空腹時）を経口投与	健康被験者	単回	18 18-43	完了 完全な報告書
第Ⅰ相（参考資料）	P01379（海外）	[資料 5.3.1.1.2: P01379]	薬物動態（食事の影響）の検討	無作為化、非盲検、4期クロスオーバー試験	DL 5 mg 又はフェキソフェナジン60 mg（食後／空腹時）を経口投与	健康被験者	単回	24 21-45	完了 完全な報告書
第Ⅰ相（参考資料）	P00311（海外）	[資料 5.3.1.2.1: P00311]	薬物動態（結晶型）の検討	無作為化、非盲検、3期クロスオーバー試験	DL 5 mg 錠、DL 5 mg カプセル（Form 1）又はDL 5 mg カプセル（Form 2）を経口投与	健康被験者	単回	63 19-41	完了 完全な報告書
第Ⅰ相（評価資料）	P191（国内）	[資料 5.3.3.1.1: P191]	安全性及び薬物動態の検討	非盲検、用量漸増、3期交互パネル試験	単回 DL 2.5、5又は10 mg、ロラタジン10 mg を経口投与 反復 DL 5 mg を1日1回経口投与	健康被験者	単回及び反復（10日間）	17 21-47	完了 完全な報告書
第Ⅰ相（参考資料）	I97-248（海外）	[資料 5.3.3.1.2: I97-248]	安全性及び薬物動態の検討	無作為化、二重盲検、用量漸増、プラセボ対照、並行群間試験	DL 2.5、5、10又は20 mg、プラセボを経口投与	健康被験者	単回	48 18-45	完了 完全な報告書
第Ⅰ相（参考資料）	C98-013（海外）	[資料 5.3.3.1.3: C98-013]	安全性及び薬物動態の検討	無作為化、二重盲検（投与群内）、用量漸増、プラセボ対照、並行群間試験	単回 DL 5、7.5、10又は20 mg、プラセボを経口投与 反復 DL 5、7.5、10又は20 mg、プラセボを1日1回経口投与	健康被験者	単回及び反復（14日間）	49 24-45	完了 完全な報告書
第Ⅰ相（参考資料）	C98-214（海外）	[資料 5.3.3.1.4: C98-214]	薬物動態（用量比例性）の検討	無作為化、非盲検、4期クロスオーバー試験	DL 5、7.5、10又は20 mg を経口投与	健康被験者	単回	20 19-45	完了 完全な報告書
第Ⅰ相（参考資料）	P00117（海外）	[資料 5.3.3.1.5: P00117]	薬物動態（DL 及びロラタジン）の検討	無作為化、非盲検、3期クロスオーバー試験	DL 5 mg 又は7.5 mg、ロラタジン10 mg を1日1回経口投与	健康被験者	反復（10日間）	25 19-41	完了 完全な報告書
第Ⅰ相（参考資料）	C98-097（海外）	[資料 5.3.3.1.6: C98-097]	薬物動態（吸収、代謝及び排泄）の検討	非盲検試験	［^{14}C］DL 10 mg カプセルを経口投与	健康男性被験者	単回	6 31-40	完了 完全な報告書
第Ⅰ相（参考資料）	C98-356（海外）	[資料 5.3.3.3.1: C98-356]	薬物動態(性別及び人種）の検討	非盲検、並行群間試験	単回 DL 7.5 mg を経口投与 反復 DL 7.5 mg を1日1回経口投与	健康被験者	単回及び反復（14日間）	48 19-45	完了 完全な報告書

C Confidential

表 2.7.6.1:1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類（資料の分類）	試験番号（国内／海外）	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	対象	投与期間	症例数（例）年齢範囲（歳）	試験の進行状況・報告書の種類
第Ⅰ相（参考資料）	P00275（海外）	[資料 5.3.3.3.2: P00275]	薬物動態（成人及び高齢者）の検討	非盲検試験	DL 5 mg を1日1回経口投与	健康被験者	反復（10日間）	113 19-70	完了 完全な報告書
第Ⅰ相（参考資料）	P01228（海外）	[資料 5.3.3.3.3: P01228]	薬物動態（12歳以上の小児及び成人）の検討	非盲検、並行群間試験	DL 5 mg を経口投与	健康被験者	単回	36 12-43	完了 完全な報告書
第Ⅰ相（参考資料）	C98-354（海外）	[資料 5.3.3.3.4: C98-354]	薬物動態（肝機能障害患者）の検討	非盲検、単一施設、並行群間試験	DL 7.5 mg を経口投与	健康被験者及び肝機能障害患者	単回	20 42-65	完了 完全な報告書
第Ⅰ相（参考資料）	P00272（海外）	[資料 5.3.3.3.5: P00272]	薬物動態（中等度肝機能障害患者）の検討	非盲検、並行群間試験	DL 5 mg を1日1回経口投与	健康被験者及び中等度肝機能障害患者	反復（10日間）	21 40-66	完了 完全な報告書
第Ⅰ相（参考資料）	C98-355（海外）	[資料 5.3.3.3.6: C98-355]	薬物動態（腎機能障害患者）の検討	非盲検、並行群間試験	DL 7.5 mg を経口投与	健康被験者及び腎機能障害患者	単回	37 26-70	完了 完全な報告書
第Ⅰ相（参考資料）	P03312（海外）	[資料 5.3.3.3.7: P03312]	薬物動態（腎機能障害患者）の検討	非盲検、並行群間試験	DL 5 mg を1日1回経口投与	健康被験者及び腎機能障害患者	反復（14日間）	27 21-74	完了 完全な報告書
第Ⅰ相（参考資料）	C98-352（海外）	[資料 5.3.3.4.1: C98-352]	薬物動態(薬物相互作用)の検討	無作為化、第三者盲検、プラセボ対照、2期クロスオーバー試験	処方 A：DL 7.5 mg を1日1回＋DL プラセボを1日2回投与（1～10日目） 処方 B：DL 7.5 mg を1日1回＋ケトコナゾール 200 mg を1日2回投与（1～10日目）	健康被験者	反復（10日間）	24 19-50	完了 完全な報告書
第Ⅰ相（参考資料）	P01429（海外）	[資料 5.3.3.4.2: P01429]	薬物動態(薬物相互作用)の検討	無作為化、非盲検、3期クロスオーバー試験	処方 A：DL 5 mg を1日1回（1～12日目）＋ケトコナゾール400 mg を1日1回投与（8～12日目） 処方 B：フェキソフェナジン 60 mg を1日2回（1～12日目）＋ケトコナゾール400 mg を1日1回投与（8～12日目） 処方 C：ケトコナゾール400 mg を1日1回5日間投与（8～12日目）	健康被験者	反復（12日間）	33 19-44	完了 完全な報告書
第Ⅰ相（参考資料）	C98-353（海外）	[資料 5.3.3.4.3: C98-353]	薬物動態(薬物相互作用)の検討	無作為化、第三者盲検、プラセボ対照、2期クロスオーバー試験	処方 A：DL 7.5 mg を1日1回＋DL プラセボを1日3回投与（1～10日目） 処方 B：DL 7.5 mg を1日1回＋エリスロマイシン500 mg を1日3回投与（1～10日目）	健康被験者	反復（10日間）	24 19-46	完了 完全な報告書

Confidential

表 2.7.6.1:1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類（資料の分類）	試験番号（国内／海外）	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	対象	投与期間	症例数（例）年齢範囲（歳）	試験の進行状況・報告書の種類
第Ⅰ相（参考資料）	P01381（海外）	[資料 5.3.3.4.4: P01381]	薬物動態（薬物相互作用）の検討	無作為化、第三者盲検、プラセボ対照、並行群間試験	処方 A：DL 5 mg を1日1回（1～7日目）＋アジスロマイシン500 mg を単回（3日目）＋アジスロマイシン250 mg を1日1回投与（4～7日目） 処方 B：DL 5 mg を1日1回（1～7日目）＋DL プラセボ2錠を単回（3日目）＋DL プラセボ1錠を1日1回投与（4～7日目） 処方 C：DL プラセボ1錠を1日1回（1～7日目）＋アジスロマイシン500 mg を単回（3日目）＋アジスロマイシン250 mg を1日1回投与（4～7日目） 処方 D：フェキソフェナジン60 mg を1日2回（1～7日目）＋アジスロマイシン500 mg を単回（3日目）＋アジスロマイシン250 mg を1日1回投与（4～7日目） 処方 E：フェキソフェナジン60 mg を1日2回（1～7日目）＋DL プラセボ2錠を単回（3日目）＋DL プラセボ1錠を1日1回投与（4～7日目）	健康被験者	反復（7日間）	90 19-46	完了 完全な報告書
第Ⅰ相（参考資料）	P01378（海外）	[資料 5.3.3.4.5: P01378]	薬物動態（薬物相互作用）の検討	無作為化、非盲検、プラセボ対照、並行群間試験	処方 A：DL 5 mg を単回（1日目）＋フルオキセチン20 mg を1日1回（6～35日目）＋DL 5 mg を1日1回投与（29～35日目） 処方 B：DL 5 mg を単回（1日目）＋DL プラセボを1日1回（6～35日目）＋DL 5 mg を1日1回投与（29～35日目） 処方 C：DL プラセボを単回（1日目）＋フルオキセチン20 mg を1日1回（6～35日目）＋DL プラセボを1日1回投与（29～35日目）	健康被験者	単回及び反復（35日間）	54 22-49	完了 完全な報告書
第Ⅰ相（参考資料）	P01868（海外）	[資料 5.3.3.4.6: P01868]	薬物動態（薬物相互作用）の検討	無作為化、非盲検、並行群間試験	処方 A：DL 5 mg を単回（1日目）＋DL 5 mg を1日1回投与（3～17日目） 処方 B：DL 5 mg を単回（1日目）＋DL 5 mg を1日1回＋シメチジン600 mg を1日2回投与（3～17日目）	健康被験者	単回及び反復（17日間）	36 22-45	完了 完全な報告書

Confidential

表 2.7.6.1:1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類（資料の分類）	試験番号（国内／海外）	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	対象	投与期間	症例数（例）年齢範囲（歳）	試験の進行状況・報告書の種類
第Ⅰ相（参考資料）	P01380（海外）	[資料 5.3.3.4.7: P01380]	薬物動態（グレープフルーツの影響）の検討	無作為化、非盲検、4期クロスオーバー試験	処方 A：DL 5 mg を単回投与 処方 B：グレープフルーツジュース摂取下で DL 5 mg を単回投与 処方 C：フェキソフェナジン60 mg を単回投与 処方 D：グレープフルーツジュース摂取下でフェキソフェナジン60 mg を単回投与	健康被験者	単回	24 19-44	完了 完全な報告書
第Ⅰ相（参考資料）	P01196（海外）	[資料 5.3.4.1.1: P01196]	有効性（膨疹及び発赤反応）の検討	無作為化、第三者盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg 又はプラセボを1日1回経口投与	健康被験者	反復（28日間）	28 20-44	完了 完全な報告書
第Ⅰ相（参考資料）	P01426（海外）	[資料 5.3.4.1.2: P01426]	有効性（膨疹及び発赤反応）の検討	非盲検、長期投与試験	DL 5 mg を1日1回経口投与	アレルギー症状を有する健康被験者（健康被験者）†	反復（180日間）	30 18-44（10 19-44）†	完了 完全な報告書
第Ⅰ相（参考資料）	C98-357（海外）	[資料 5.3.4.1.3: C98-357]	薬力学（心電図）の検討	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2期クロスオーバー試験	DL 45 mg 又はプラセボを1日1回経口投与	健康被験者	反復（10日間）	24 20-48	完了 完全な報告書
第Ⅱ相（参考資料）	I98-552（海外）	[資料 5.3.4.1.4: I98-552]	薬力学（精神運動機能：自動車運転能力）の検討	無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、ダブルダミー、単一施設、3期クロスオーバー試験	DL 5 mg、ジフェンヒドラミン50 mg 又はプラセボを経口投与	健康被験者	単回	18 21-38	完了 完全な報告書
第Ⅱ相（参考資料）	C98-335（海外）	[資料 5.3.4.1.5: C98-335]	薬力学（精神運動機能：日中傾眠）の検討	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単一施設、4期クロスオーバー試験	DL 7.5 mg、セチリジン10 mg、ジフェンヒドラミン50 mg 又はプラセボを経口投与	健康被験者	単回	20 23-50	完了 完全な報告書
第Ⅱ相（参考資料）	C98-606（海外）	[資料 5.3.4.1.6: C98-606]	薬力学（精神運動機能：睡眠潜時）の検討	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単一施設、4期クロスオーバー試験	DL 7.5 mg、セチリジン10 mg、ジフェンヒドラミン50 mg 又はプラセボを経口投与	健康被験者	単回	24 22-40	完了 完全な報告書

C Confidential

表 2.7.6.1:1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類（資料の分類）	試験番号（国内／海外）	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	対象	投与期間	症例数（例）年齢範囲（歳）	試験の進行状況・報告書の種類
第Ⅱ相（参考資料）	P00090（海外）	[資料 5.3.4.1.7: P00090]	薬力学（精神運動機能：操縦能力）の検討	無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、単一施設、3期クロスオーバー試験	DL 5 mg、ジフェンヒドラミン50 mg 又はプラセボを経口投与	健康被験者	単回	21 18-32	完了 完全な報告書
第Ⅱ相（参考資料）	C98-551（海外）	[資料 5.3.4.1.8: C98-551]	薬力学（精神運動機能：アルコール併用の影響）の検討	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4期クロスオーバー試験	DL 7.5 mg 又はプラセボを経口投与（アルコール併用又は非併用）	健康被験者	単回	25 21-54	完了 完全な報告書
第Ⅱ／Ⅲ／Ⅳ相試験（比較対照試験）									
第Ⅲ相（評価資料）	P200（国内）	[資料 5.3.5.1.1: P200]	通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対する DL の2用量の有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験	観察期 プラセボ1日1回経口投与（朝） 治療期 DL 5 mg、10 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（朝）	12歳以上の通年性アレルギー性鼻炎患者	観察期 7日間 治療期 2週間	608 12-70	完了 完全な報告書
第Ⅲ相（評価資料）	P204（国内）	[資料 5.3.5.1.2: P204]	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対する DL5 mg の有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験	観察期 プラセボ1日1回経口投与（朝） 治療期 DL 5 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（朝）	16歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者	観察期 7日間 治療期 2週間	449 18-64	完了 完全な報告書
第Ⅲ相（評価資料）	P201（国内）	[資料 5.3.5.1.3: P201]	慢性蕁麻疹患者を対象としたプラセボに対する DL の2用量の有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験	DL 5 mg、DL 10 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（夕）	12歳以上の慢性蕁麻疹患者	2週間	239 12-77	完了 完全な報告書
第Ⅱ相（参考資料）	C98-001（海外）	[資料 5.3.5.1.4: C98-001]	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対する DL の5用量の有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 2.5、5、7.5、10、20 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	12歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者	14日間	1036 12-75	完了 完全な報告書
第Ⅲ相（参考資料）	C98-223（海外）	[資料 5.3.5.1.5: C98-223]	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対する DL 2用量の有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg、7.5 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	12歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者	14日間	496 12-72	完了 完全な報告書

C Confidential

表 2.7.6.1:1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類（資料の分類）	試験番号（国内／海外）	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	対象	投与期間	症例数（例）年齢範囲（歳）	試験の進行状況・報告書の種類
第Ⅲ相（参考資料）	C98-224（海外）	[資料 5.3.5.1.6: C98-224]	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対する DL 2用量の有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg、7.5 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	12歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者	14日間	492 12-73	完了 完全な報告書
第Ⅲ相（参考資料）	C98-225（海外）	[資料 5.3.5.1.7: C98-225]	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対する DL 2用量の有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg、7.5 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	12歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者	4週間	475 12-75	完了 完全な報告書
第Ⅱ相（参考資料）	P02401（海外）	[資料 5.3.5.1.8: P02401]	季節性アレルギー性鼻炎患者の鼻閉におけるプラセボに対する DL 5 mg の影響の比較・検討	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	12歳以上の季節性アレルギー性鼻炎／鼻閉患者	8日間	246 12-77	完了 完全な報告書
第Ⅲ相（参考資料）	P00383（海外）	[資料 5.3.5.1.9: P00383]	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした DL 5 mg、セチリジン10 mg 及びプラセボの有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬及びプラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg、セチリジン10 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	12歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者	15日間	524 12-69	完了 完全な報告書
第Ⅲ相（参考資料）	P00384（海外）	[資料 5.3.5.1.10: P00384]	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした DL 5 mg、セチリジン10 mg 及びプラセボの有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬及びプラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg、セチリジン10 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	12歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者	15日間	494 12-76	完了 完全な報告書
第Ⅲ相（参考資料）	P01546（海外）	[資料 5.3.5.1.11: P01546]	季節性アレルギー性鼻炎の症状軽減における DL 5 mg、フェキソフェナジン120 mg 及びプラセボの有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬及びプラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg、フェキソフェナジン120 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	12歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者	15日間	1043 12-87	完了 完全な報告書
第Ⅲ相（参考資料）	P01376（海外）	[資料 5.3.5.1.12: P01376]	12～17歳の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対する DL 5 mg の有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg、又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	12～17歳の季節性アレルギー性鼻炎患者	15日間	578 12-18	完了 完全な報告書

C Confidential

表 2.7.6.1:1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類（資料の分類）	試験番号（国内／海外）	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	対象	投与期間	症例数（例）年齢範囲（歳）	試験の進行状況・報告書の種類
第Ⅱ相（参考資料）	P04258（海外）	[資料 5.3.5.1.13: P04258]	季節性アレルギー性鼻炎／後鼻漏患者を対象としたDL及びOXY併用投与の有効性及び安全性の比較・検討	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬及びプラセボ対照、並行群間試験	DL 2.5 mg、OXY 5 mg、DL 2.5 mg + OXY 2.5 mg、DL 2.5 mg + OXY 5 mg 又はプラセボを1日2回経口投与	18歳以上の季節性アレルギー性鼻炎／後鼻漏患者	7日間	540 18-76	完了 完全な報告書
第Ⅲ相（参考資料）	P00214‡（海外）	[資料 5.3.5.1.14: P00214]	喘息を合併した季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした DL 5 mg、モンテルカスト10 mg 及びプラセボの有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬及びプラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg、モンテルカスト10 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	15歳以上の喘息を合併した季節性アレルギー性鼻炎患者	4週間	501 15-75	完了 完全な報告書
第Ⅲ相（参考資料）	P00215‡（海外）	[資料 5.3.5.1.15: P00215]	喘息を合併した季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした DL 5 mg、モンテルカスト10 mg 及びプラセボの有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬及びプラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg、モンテルカスト10 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	15歳以上の喘息を合併した季節性アレルギー性鼻炎患者	4週間	423 15-68	完了 完全な報告書
第Ⅲ相（参考資料）	P00372（海外）	[資料 5.3.5.1.16: P00372]	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対する DL 5 mg の予防投与における有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	12歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者	6週間	423 12-72	完了 完全な報告書
第Ⅲ相（参考資料）	P00375（海外）	[資料 5.3.5.1.17: P00375]	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対する DL 5 mg の予防投与における有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	12歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者	6週間	371 12-73	完了 完全な報告書
第Ⅲ相（参考資料）	P00218‡（海外）	[資料 5.3.5.1.18: P00218]	通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対する DL 5 mg の有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	12歳以上の通年性アレルギー性鼻炎患者	4週間	676 11-79	完了 完全な報告書
第Ⅲ相（参考資料）	P00219‡（海外）	[資料 5.3.5.1.19: P00219]	通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対する DL 5 mg の有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	12歳以上の通年性アレルギー性鼻炎患者	4週間	698 12-80	完了 完全な報告書

C Confidential

表 2.7.6.1:1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類（資料の分類）	試験番号（国内／海外）	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	対象	投与期間	症例数（例）年齢範囲（歳）	試験の進行状況・報告書の種類
第Ⅲ相（参考資料）	P02772（海外）	[資料 5.3.5.1.20: P02772]	通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対する DL 5 mg の有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	12歳以上の通年性アレルギー性鼻患者	29日間	1179 12-76	完了 完全な報告書
第Ⅲ相（参考資料）	P04683（海外）	[資料 5.3.5.1.21: P04683]	間欠性アレルギー性鼻炎の基準(週4日未満又は連続して4週間未満アレルギー性鼻炎の症状がある）を満たすアレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対する DL の有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	間欠性アレルギー性鼻炎の基準を満たす12歳以上のアレルギー性鼻炎患者	15日間（2週間）	547 13-72	完了 完全な報告書
第Ⅲ相（参考資料）	P04684（海外）	[資料 5.3.5.1.22: P04684]	持続性アレルギー性鼻炎の基準(週4日以上及び連続して4週間以上アレルギー性鼻炎の症状がある）を満たすアレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対する DL の有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	持続性アレルギー性鼻炎の基準を満たす12歳以上のアレルギー性鼻炎患者	85日間（12週間）	716 13-82	完了 完全な報告書
第Ⅲ相（参考資料）	P00355（海外）	[資料 5.3.5.1.23: P00355]	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした DL D-12と各構成成分の薬剤（DL、PSE）の有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間試験	DL D-12又は PSE 120 mg を1日2回経口投与、DL 5 mg を1日1回経口投与（午前中）	12歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者	15日間	598 12-76	完了 完全な報告書
第Ⅲ相（参考資料）	P00362（海外）	[資料 5.3.5.1.24: P00362]	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした DL D-12と各構成成分の薬剤（DL、PSE）の有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間試験	DL D-12、PSE 120 mg を1日2回経口投与、DL 5 mg を1日1回経口投与（午前中）	12歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者	15日間	650 12-78	完了 完全な報告書

C Confidential

表 2.7.6.1:1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類（資料の分類）	試験番号（国内／海外）	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	対象	投与期間	症例数（例）年齢範囲（歳）	試験の進行状況・報告書の種類
第Ⅲ相（参考資料）	P01434（海外）	[資料 5.3.5.1.25: P01434]	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした DL5 mg、PSE 240 mg 及びプラセボの鼻閉に及ぼす影響の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬及びプラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg、PSE 240 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	12歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者	15日間	1532 12-75	完了 完全な報告書
第Ⅲ相（参考資料）	P01861（海外）	[資料 5.3.5.1.26: P01861]	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした SCH 483（5/120）［DL 5 mg 及び PSE 120 mg からなる配合剤］、実薬及びプラセボの有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	SCH483 5/120 mg、 DL 5 mg、DL 5 mg + PSE 240 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	12歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者	15日間	2446 11-77	完了 完全な報告書
第Ⅲ相（参考資料）	P01875（海外）	[資料 5.3.5.1.27: P01875]	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした DL D-24の2剤型と DL 5 mg 及び PSE 240 mg 徐放剤の有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間試験	DL D-24、DL D-24 AF、DL 5 mg 又は PSE 240 mg を1日1回経口投与（午前中）	12歳以上の秋季季節性アレルギー性鼻炎患者	15日間	1495 12-78	完了 完全な報告書
第Ⅲ相（参考資料）	P01884（海外）	[資料 5.3.5.1.28: P01884]	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした DL D-24の2剤型と DL 5 mg 及び PSE 240 mg 徐放剤の安全性及び有効性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間試験	DL D-24、DL D-24 AF、DL 5 mg 又は PSE 240 mg を1日1回経口投与（午前中）	12歳以上の秋季季節性アレルギー性鼻炎患者	15日間	1357 11-78	完了 完全な報告書
第Ⅲ相（参考資料）	P00220（海外）	[資料 5.3.5.1.29: P00220]	慢性特発性蕁麻疹患者を対象としたプラセボに対する DL 5 mg の有効性・安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	12歳以上の慢性特発性蕁麻疹患者	6週間	226 13-84	完了 完全な報告書
第Ⅲ相（参考資料）	P00221（海外）	[資料 5.3.5.1.30: P00221]	慢性特発性蕁麻疹患者を対象としたプラセボに対する DL 5 mg の有効性・安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	12歳以上の慢性特発性蕁麻疹患者	6週間	190 12-79	完了 完全な報告書

C Confidential

表 2.7.6.1:1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類（資料の分類）	試験番号（国内／海外）	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	対象	投与期間	症例数（例）年齢範囲（歳）	試験の進行状況・報告書の種類
第Ⅲ相（参考資料）	P00223（海外）	[資料 5.3.5.1.31: P00223]	アトピー性皮膚炎患者を対象としたプラセボに対する DL 5 mg の有効性・安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg 又はプラセボを1日1回経口投（午前中）	12歳以上のアトピー性皮膚炎患者	4週間	300 12-78	完了 完全な報告書
第Ⅲ相（参考資料）	P00224（海外）	[資料 5.3.5.1.32: P00224]	アトピー性皮膚炎患者を対象としたプラセボに対する DL 5 mg の有効性・安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	DL 5 mg 又はプラセボを1日1回経口投与（午前中）	12歳以上のアトピー性皮膚炎患者	4週間	322 12-89	完了 完全な報告書
第Ⅳ相（参考資料）	P04849（海外）	[資料 5.3.5.1.33: P04849]	慢性特発性蕁麻疹患者を対象とした DL の3用量の有効性及び安全性の比較・評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間試験	DL 5、10又は20 mg を1日1回経口投与（午前中）	第2世代抗ヒスタミン薬服用中の成人の慢性特発性蕁麻疹患者	28日間	314 18-74	完了 完全な報告書
第Ⅲ相（非対照試験）									
第Ⅲ相（評価資料）	P202（国内）	[資料 5.3.5.2.1: P202]	湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者を対象とした DL の8～12週間投与時の有効性及び安全性の評価	多施設共同、非盲検、長期投与試験	DL 5 mg を1日1回経口投与（夕）。治療期4週時以降､効果不十分かつ安全性に問題ない場合は、DL10 mg の1日1回に増量。	12歳以上の湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者	8～12週間	94 12-85	完了 完全な報告書

DL：デスロラタジン
DL D-12：デスロラタジン2.5 mg 速放層及びプソイドエフェドリン120 mg 徐放層を含有する1日2回投与用の二層錠
DL D-24：デスロラタジン5 mg 速放層及びプソイドエフェドリン240 mg 徐放層を含有する錠剤
DL D-24 AF：DL D-24の別剤型
SCH 483（5/120）：デスロラタジン5 mg 及びプソイドエフェドリン120 mg を含有する二層錠
† 心電図の評価をするため、心電図観察群となる健康被験者10例を組み入れた。
‡ 同じ試験デザインで計画された P00214試験、P00215試験及び P00216試験は、データベース固定前に治験実施計画書が改訂され、P00216試験の実施医療機関が P00214試験又は P00215試験に配分された。また、同じ試験デザインで計画された P00217試験、P00218試験及び P00219試験は、データベース固定前に治験実施計画書が改訂され、P00217試験の実施医療機関が P00218試験又は P00219試験に配分された。

C Confidential

2.7.6.2　臨床薬理試験

2.7.6.2.1　非日本人を対象とした食事（高脂肪食）の影響試験（C98-215試験）[参考資料]

治験総括報告書[資料5.3.1.1.1: C98-215]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.1.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

健康被験者に食後及び空腹時にデスロラタジンを投与することによる経口バイオアベイラビリティに対する食事の影響を検討する2期クロスオーバー試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

標準的な高脂肪高カロリー食摂食後（朝食として摂食し、摂取後5分以内に治験薬を投与）又は空腹時（10時間の絶食後）に、デスロラタジン7.5 mg を午前中（午前8時ごろ）単回投与した。いずれも治験薬の投与後4時間までは食事の摂取を制限した。各投与期の間には7日以上のウォッシュアウト期間を設定した。投与後168時間まで被験者を実施医療機関に滞在させた。

目的

食後及び空腹時にデスロラタジンを投与した際のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価する。

治験デザイン

本試験は、健康被験者対象、非盲検、無作為化、2期クロスオーバー、単回投与試験である。投与順序は、コンピュータで作成した無作為化コードに基づき決定した。事前に規定した時点で、薬物濃度測定及び安全性評価用の採血を実施した。また、安全性評価のため、事前に規定した時点で心電図及びバイタルサインを測定した。試験期間を通して有害事象をモニタリングした。血漿中デスロラタジン濃度は、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）法で測定した［定量下限（LLOQ）=0.1 ng/mL］。

Confidential

用量・剤型

治験薬の内容を[表2.7.6.2.1: 1]に示す。

表 2.7.6.2.1: 1　　治験薬の内容（C98-215 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
デスロラタジン	7.5 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]

診断／選択基準

年齢18～45歳、Body mass index（BMI）が19～27 kg/m^2、既往歴、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）により健康状態が良好と判定された、男性又は女性を組み入れた。

評価基準

投与後168時間までの規定した時点で採血し、食後又は空腹時に投与した際の薬物動態パラメータ［血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（C_{max}）］を評価した。

バイタルサイン、心電図測定及び臨床検査を実施し、試験期間を通した有害事象のモニタリングにより安全性を評価した。

統計計画及び解析

各投与群の薬物動態パラメータを算術平均、標準偏差及び変動係数（%CV）を用いて要約した。さらに、実測尺度上及び対数変換後の投与後0から最終測定可能時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}last}$）及び C_{max} の値を、投与群を項とする分散分析モデルを用いて解析した。分散分析による残差と対応する自由度を用いて、投与群の最小二乗平均値の差の90%信頼区間を算出し、逆変換により幾何平均比とその90%信頼区間を算出した。

2.7.6.2.1.2　被験者の内訳

被験者の内訳を[表2.7.6.2.1: 2]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.2.1: 2　　被験者の内訳（C98-215 試験）

例数（年齢の範囲）:	18例（18～43歳）
性別：	
男性	11例
女性	7例
人種：	
白人	11例
黒人	5例
ヒスパニック系	2例
完了：	18例
中止：	0例

2.7.6.2.1.3　結果

2.7.6.2.1.3.1　薬物動態

健康被験者に食後又は空腹時にデスロラタジン7.5 mg を単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.1: 3]に要約し、C_{max} 及び AUC について算出した空腹時投与に対する食後投与時の相対的バイオアベイラビリティ（幾何平均比）及び90%信頼区間を[表2.7.6.2.1: 4]に示す。空腹時及び食後投与時の最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）（算術平均）はそれぞれ3.36時間及び4.75時間、C_{max}（算術平均）はそれぞれ3.30 ng/mL 及び3.53 ng/mL であった。C_{max} 及び AUC の幾何平均比は、1に近い値を示し、その90%信頼区間は生物学的同等性の基準（0.80～1.25）を満たしていた。食後及び空腹時投与した際の T_{max} の中央値は、類似していた（いずれも3時間）。消失半減期（$t_{1/2}$）は食事の影響を受けず、食後及び空腹時投与のいずれの値も過去の試験で報告された算術平均（25時間）と類似していた。

表 2.7.6.2.1: 3　健康被験者に食後又は空腹時にデスロラタジン 7.5 mg を単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの要約（C98-215 試験）

薬物動態パラメータ	N	食後	空腹時
		算術平均（%CV）	算術平均（%CV）
C_{max} (ng/mL)	18	3.53 (33)	3.30 (36)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	18	73.8 (81)	77.5 (92)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	17 †	62.5 (40)	63.5 (45)
T_{max} (hr)	18	3.00 [1-24] ‡	3.00 [1-8] ‡
$t_{1/2}$ (hr)	18	20.9 (86)	22.0 (100)
tf (hr)	18	75.3 (41)	78.0 (39)

† 1例で食後及び空腹時ともに $t_{1/2}$が100時間前後の値を示し、投与後0から無限大時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}\infty}$）の外挿部分が $AUC_{0\text{-last}}$ の25%を超えたことから、$AUC_{0\text{-}\infty}$は算出しなかった
‡ 中央値 [範囲]

Confidential

表 2.7.6.2.1: 4　健康被験者に食後又は空腹時にデスロラタジン 7.5 mg を単回経口投与した際の空腹時投与に対する食後投与時の対数変換後の相対的バイオアベイラビリティの推定値（幾何平均比及び 90%信頼区間）（C98-215 試験）

薬物動態パラメータ	幾何平均比§	90%信頼区間
C_{max}†	1.08	0.99-1.18
$AUC_{0\text{-}last}$†	1.00	0.93-1.07
$AUC_{0\text{-}\infty}$‡	1.01	0.93-1.08

† N=18
‡ N=17（1例で食後及び空腹時ともに$t_{1/2}$が100時間前後の値を示し、$AUC_{0\text{-}\infty}$の外挿部分が$AUC_{0\text{-}last}$の25%を超えたことから、$AUC_{0\text{-}\infty}$は算出しなかった）
§ 空腹時投与に対する食後投与時の幾何平均比

2.7.6.2.1.3.2　安全性

死亡及びその他の重篤な有害事象、並びに有害事象による中止例はなかった。試験期間を通して、全体で18例中9例（50%）に有害事象が報告された。その内訳は、空腹時投与では18例中6例（33%）、食後投与では18例中5例（28%）であった。副作用は、空腹時投与で18例中2例（11%）に頭痛が報告されたが、食後投与では副作用はなかった。最も頻度の高かった有害事象は頭痛で空腹時投与では18例中5例（28%）、食後投与では18例中4例（22%）であった。空腹時投与で報告された中等度の頭痛1件を除き、その他の有害事象の程度はいずれも軽度であった。

臨床的に意味のある臨床検査値の異常は認められなかった。バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.2.1.4　結論

1) デスロラタジン7.5 mg を単回経口投与した際、食後又は空腹時いずれも安全で忍容性は良好であった。
2) デスロラタジンの経口バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響は見られなかった。

Confidential

2.7.6.2.2　非日本人を対象とした食事（高脂肪食）の影響試験（P01379試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.1.1.2: P01379]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.2.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

健康被験者に食後及び空腹時にデスロラタジン又はフェキソフェナジンを投与することによる経口バイオアベイラビリティに対する食事の影響を検討する4期クロスオーバー試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

標準的な高脂肪高カロリー食摂食後（朝食として摂食し、摂取後5分以内に治験薬を投与）又は空腹時（10時間の絶食後）に、デスロラタジン5 mg 又はフェキソフェナジン60 mg を午前中（午前8時ごろ）単回投与した。いずれも治験薬の投与後4時間までは食事の摂取を制限した。各投与期の間には10日以上のウォッシュアウト期間を設定した。投与後120時間まで被験者を実施医療機関に滞在させた。

目的

食後及び空腹時にデスロラタジン又はフェキソフェナジンを投与した際のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を同一健康被験者で比較する。

治験デザイン

本試験は、健康被験者対象、非盲検、無作為化、4期クロスオーバー、単回投与試験である。投与順序は、コンピュータで作成した無作為化コードに基づき決定した。事前に規定した時点で、薬物濃度測定及び安全性評価用の採血を実施した。また、安全性評価のため、事前に規定した時点で心電図及びバイタルサインを測定した。試験期間を通して有害事象をモニタリングした。血漿中デスロラタジン及び3位水酸化デスロラタジン（3-OH-DL）濃度［LLOQ=0.025 ng/mL（定量範囲：0.025～10 ng/mL）］及び血漿中フェキソフェナジン濃度［LLOQ=1 ng/mL（定量範囲：1～600 ng/mL）］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（LC-MS/MS）法で測定した。

C Confidential

用量・剤型

治験薬の内容を[表2.7.6.2.2: 1]に示す。

表 2.7.6.2.2: 1　　治験薬の内容（P01379 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
デスロラタジン	5 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]
フェキソフェナジン（[redacted]）†	60 mg	－	カプセル	[redacted]
† フェキソフェナジン（[redacted]）は、治験責任医師が購入した。				

診断／選択基準

年齢18～45歳、BMI が19～27 kg/m^2、既往歴、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）により健康状態が良好と判定された、男性又は女性を組み入れた。

評価基準

投与前及び投与後120時間までの規定した時点で採血し、食後又は空腹時に投与した際のデスロラタジン、3-OH-DL 及びフェキソフェナジンの薬物動態［AUC、C_{max}、T_{max}、終末相の消失速度定数（kel）、$AUC_{0\text{-last}}$、$t_{1/2}$］を評価した。

バイタルサイン、心電図測定及び臨床検査を実施し、試験期間を通した有害事象のモニタリングにより安全性を評価した。

統計計画及び解析

各検体採取時点の濃度データ及び導出される薬物動態パラメータの要約統計量（算術平均、標準偏差及び%CV）を算出した。実測尺度上及び対数変換後の C_{max} 及び AUC の値を、被験者、投与期、投与群を項とする分散分析モデルを用いて解析した。食後又は空腹時にデスロラタジン又はフェキソフェナジンを投与した際のデスロラタジン及び3-OH-DL 又はフェキソフェナジンの薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC）を算出した。各測定対象の対数変換後の C_{max} 及び AUC の平均値の差を逆変換し、比（食後投与／空腹時投与）で示した。また、この比の90%信頼区間を算出した。

2.7.6.2.2.2　被験者の内訳

被験者の内訳を[表2.7.6.2.2: 2]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.2: 2　　被験者の内訳（P01379 試験）

例数（年齢の範囲）：	24例（21～45歳）
性別： 　男性 　女性	 12例 12例
人種： 　白人 　黒人	 22例 2例
完了：	24例
中止：	0例

2.7.6.2.2.3　結果

2.7.6.2.2.3.1　薬物動態

健康被験者に食後又は空腹時にデスロラタジン5 mg 又はフェキソフェナジン60 mg を単回経口投与した際のデスロラタジン及び3-OH-DL 又はフェキソフェナジンの薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.2: 3]に要約し、空腹時投与に対する食後投与時の相対的バイオアベイラビリティ（幾何平均比）及び90%信頼区間を[表2.7.6.2.2: 4]に示す。C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の統計的な比較の結果から、食後又は空腹時に投与した際のデスロラタジンのバイオアベイラビリティは、食後投与と空腹時投与の間で類似していることが示された。デスロラタジン及び3-OH-DL の C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の90%信頼区間から、食事の影響はないと判断された。一方、フェキソフェナジンについては、C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の統計的な比較の結果から、空腹時投与と比較して食後投与時にバイオアベイラビリティが低下することが示された。すなわち、食後にフェキソフェナジンを投与した場合、空腹時投与と比較して C_{max} 及び AUC がそれぞれ31%及び12%低下することが確認された。

Confidential

表 2.7.6.2.2: 3　健康被験者にデスロラタジン 5 mg 又はフェキソフェナジン 60 mg を食後又は空腹時に単回経口投与した際のデスロラタジン及び 3-OH-DL 又はフェキソフェナジンの薬物動態パラメータの要約（P01379 試験）

薬物動態パラメータ		デスロラタジン（N=24）				3-OH-DL（N=24）			
		空腹時		食後		空腹時		食後	
		算術平均（%CV）	中央値	算術平均（%CV）	中央値	算術平均（%CV）	中央値	算術平均（%CV）	中央値
C_{max}	(ng/mL)	2.98 (69)	2.33	2.96 (46)	2.87	1.12 (46)	1.02	1.12 (50)	1.04
T_{max}	(hr)	2.60 (55)	2.25 [1-6]‡	3.25 (46)	3.00 [1-6]‡	4.73 (50)	5.00 [1.5-8]‡	4.54 (41)	4.00 [2-8]‡
AUC_{0-last}	(ng·hr/mL)	53.0 (69)	38.3	54.0 (63)	43.9	27.3 (32)	26.7	27.4 (39)	26.7
$AUC_{0-\infty}$	(ng·hr/mL)	56.6 (76)	―	57.6 (72)	―	30.0 (31)	―	30.0 (37)	―
AUC_{0-last} 比†	(%)	―	―	―	―	68.2 (45)	66.3	60.2 (38)	60.9

薬物動態パラメータ		フェキソフェナジン（N=24）			
		空腹時		食後	
		算術平均（%CV）	中央値	算術平均 (%CV)	中央値
C_{max}	(ng/mL)	200 (42)	200	138 (42)	131
T_{max}	(hr)	2.02 (50)	1.75 [1-4]‡	3.46 (35)	3.00 [2-6]‡
AUC_{0-last}	(ng·hr/mL)	1273 (45)	1098	1115 (46)	1083
$AUC_{0-\infty}$	(ng·hr/mL)	1301 (45)	―	1145 (45)	―

† 3-OH-DL／デスロラタジン
‡ 範囲

表 2.7.6.2.2: 4　健康被験者にデスロラタジン 5 mg 又はフェキソフェナジン 60 mg を食後又は空腹時に単回経口投与した際のデスロラタジン及び 3-OH-DL 又はフェキソフェナジンについて算出した空腹時投与に対する食後投与時の相対的バイオアベイラビリティ（幾何平均比）及び 90%信頼区間（P01379 試験）

薬物動態パラメータ	デスロラタジン食後投与／デスロラタジン空腹時投与			
	デスロラタジン		3-OH-DL	
	比†	90%信頼区間†	比†	90%信頼区間†
C_{max}	108	96-120	98	88-109
AUC_{0-last}	108	97-120	99	90-108
$AUC_{0-\infty}$	107	97-119	98	90-107

薬物動態パラメータ	フェキソフェナジン食後投与／フェキソフェナジン空腹時投与	
	フェキソフェナジン	
	比†	90%信頼区間†
C_{max}	69	61-79
AUC_{0-last}	88	77-99
$AUC_{0-\infty}$	88	78-99

† 対数変換後に算出した幾何平均比（%）及び90%信頼区間

C Confidential

2.7.6.2.2.3.2　安全性

死亡及びその他の重篤な有害事象、並びに有害事象による中止例はなかった。試験期間を通して、全体で24例中13例（54%）に有害事象が報告された。その内訳は、デスロラタジン投与では、空腹時及び食後投与でいずれも24例中5例（21%）、フェキソフェナジン投与では、空腹時投与で24例中2例（8%）及び食後投与で24例中6例（25%）であり、各投与での有害事象発現率は概して類似していた。副作用は、デスロラタジン投与では、空腹時及び食後投与でいずれも24例中4例（17%）、フェキソフェナジン投与では、食後投与で24例中3例（13%）であったが、フェキソフェナジンの空腹時投与では副作用はなかった。最も頻度の高かった有害事象は頭痛で、デスロラタジン投与では、空腹時投与で24例中3例（13%）及び食後投与で24例中5例（21%）であり、フェキソフェナジン投与では、空腹時投与で24例中1例（4%）及び食後投与では24例中6例（25%）であった。中等度の頭痛1件を除き、その他の頭痛の程度はいずれも軽度であった。頭痛を発現したうちの2例に対してアセトアミノフェンが投与された。臨床的に意味のある臨床検査値の異常は認められなかった。バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.2.2.4　結論

1) デスロラタジン5 mg 又はフェキソフェナジン60 mg を単回経口投与した際、食後又は空腹時いずれも安全で忍容性は良好であった。
2) デスロラタジンの経口バイオアベイラビリティに高脂肪高カロリー食の影響は見られなかった。
3) デスロラタジンを投与した際の3-OH-DL の C_{max} 及び AUC に高脂肪高カロリー食の影響は見られなかった。
4) フェキソフェナジンの経口バイオアベイラビリティは、食後投与により低下した（C_{max} で31%、AUC で12%低下）。

Confidential

2.7.6.2.3　非日本人を対象としたバイオアベイラビリティ比較試験（P00311試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.1.2.1: P00311]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.3.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

健康被験者を対象として結晶型が異なる原薬間でデスロラタジンのバイオアベイラビリティを比較する3期クロスオーバー試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（イギリス）

治験期間

19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

各投与期の朝（午前8時ごろ）に、主にデスロラタジンの結晶型1又は2を含有する原薬を充填した5 mg カプセル（以下、Form 1又は Form 2）若しくは市販予定製剤5 mg 錠を一晩絶食後、単回投与した。投与後120時間まで被験者を実施医療機関に滞在させた。各投与期の間には14日以上のウォッシュアウト期間を設定した。

目的

対数変換後のC_{max}及びAUCに基づき、デスロラタジンの市販予定製剤5 mg錠（処方C）とForm 1（処方 A）又はForm 2（処方 B）の間でバイオアベイラビリティを比較するとともに、Form 1（処方 A）及びForm 2（処方 B）間の生物学的同等性を評価する。

治験デザイン

本試験は、健康被験者対象、非盲検、無作為化、3期クロスオーバー、単回投与試験である。投与順序は、コンピュータで作成した無作為化コードに基づき決定した。事前に規定した時点で、薬物動態測定及び安全性評価用の採血を実施した。安全性評価のため、事前に規定した時点で、心電図及びバイタルサインを測定した。試験期間を通して、有害事象をモニタリングした。血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度をバリデートされた LC-MS/MS 法で測定した（LLOQ=0.025 ng/mL）。

C Confidential

用量・剤型

治験薬の内容を [表2.7.6.2.3: 1]に示す。

表 2.7.6.2.3: 1　治験薬の内容（P00311 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
デスロラタジン（Form 1）	5 mg	[redacted]	カプセル	[redacted]
デスロラタジン（Form 2）	5 mg	[redacted]	カプセル	[redacted]
デスロラタジン（市販予定製剤）	5 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]

診断／選択基準

年齢18～45歳、BMI が19～27 kg/m^2、既往歴、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）により健康状態が良好と判定された、男性又は女性を組み入れた。

評価基準

投与後120時間まで採血し、デスロラタジン及び3-OH-DL の薬物動態パラメータを算出した。さらに、デスロラタジン及び3-OH-DL の AUC 及び C_{max} について対数変換後の値を算出した。

バイタルサイン、心電図測定及び臨床検査を実施し、試験期間を通した有害事象のモニタリングにより安全性を評価した。

統計計画及び解析

薬物動態パラメータについて、被験者、投与期及び処方を項とするクロスオーバーデザインに適した分散分析モデルを用いて解析した。対数変換後の AUC 及び C_{max} の処方間の算術平均の差の90%信頼区間に基づき、生物学的同等性を評価した。その算術平均の差を各処方の幾何平均比で表した。

2.7.6.2.3.2　被験者の内訳

被験者の内訳を[表2.7.6.2.3: 2]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.3: 2　　被験者の内訳（P00311 試験）

例数（年齢の範囲）：	63例（19～41歳）
性別： 　男性	 63例
人種： 　白人 　アジア系 　その他	 61例 1例 1例
完了：	53例
中止： 　臨床症状の有害事象 　臨床検査値の有害事象 　その他	10例 0例 0例 10例†
† 被験者番号12、13、32、42、51及び55の被験者はコンプライアンス違反、被験者番号63、64及び65の被験者は管理上の問題、被験者番号43の被験者は治験実施計画書に規定した組入基準に不適格であった（心電図）。	

2.7.6.2.3.3　結果

2.7.6.2.3.3.1　薬物動態

デスロラタジンの Form 1、Form 2又は市販予定製剤5 mg をそれぞれ単回投与した際の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.3: 3]に要約する。デスロラタジン及び3-OH-DL の薬物動態パラメータの算術平均は、処方間で類似していた。

表 2.7.6.2.3: 3　　デスロラタジンの市販予定製剤（5 mg 錠）若しくはデスロラタジンの Form 1（5 mg カプセル）又は Form 2（5 mg カプセル）をそれぞれ単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン及び 3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（P00311 試験）

薬物動態パラメータ		Form 1：5 mg カプセル（処方 A）（N=52）	Form 2：5 mg カプセル（処方 B）（N=52）	市販予定製剤：5 mg 錠（処方 C）（N=52）
		算術平均（%CV）	算術平均（%CV）	算術平均（%CV）
デスロラタジン				
C_{max}	（ng/mL）	1.90 (39)	1.90 (31)	2.05 (36)
$AUC_{0-\infty}$	（ng·hr/mL）	33.7 (36)	36.7 (85)	35.6 (34)
AUC_{0-last}	（ng·hr/mL）	32.1 (36)	35.0 (78)	34.2 (35)
T_{max}	（hr）	3.14 (59)	3.26 (55)	2.65 (55)
$t_{1/2}$	（hr）	22.6 (38)	21.6 (30)	22.4 (37)
3-OH-DL				
C_{max}	（ng/mL）	0.938 (25)	0.973 (23)	1.00 (27)
$AUC_{0-\infty}$	（ng·hr/mL）	26.4 (25)	27.9 (50)	27.5 (26)
AUC_{0-last}	（ng·hr/mL）	24.4 (24)	25.5 (42)	25.7 (26)
T_{max}	（hr）	4.68 (37)	4.79 (41)	5.08 (33)
$t_{1/2}$	（hr）	32.2 (24)	31.3 (20)	30.1 (13)

C Confidential

C_{max}及びAUCを対数変換して算出した処方間の相対的バイオアベイラビリティ（幾何平均比）及び90%信頼区間を[表2.7.6.2.3: 4]に示す。錠剤に対する2種類のカプセル製剤及び2種類のカプセル製剤間で比較したC_{max}及びAUCの比の90%信頼区間は、デスロラタジン及び3-OH-DLのいずれについても生物学的同等性の基準（80%～125%）を満たした。

表 2.7.6.2.3: 4　デスロラタジンの市販予定製剤（5 mg 錠）若しくはデスロラタジンの Form 1（5 mg カプセル）又は Form 2（5 mg カプセル）をそれぞれ単回経口投与した際の C_{max} 及び AUC の相対的バイオベイラビリティ（P00311 試験）

薬物動態パラメータ	比[†]	相対的バイオアベイラビリティ（%）	90%信頼区間[‡]（%）
デスロラタジン			
C_{max}	A/C	92	88-97
	B/C	94	90-99
	A/B	98	93-103
AUC_{0-last}	A/C	94	89-99
	B/C	96	91-101
	A/B	98	93-103
$AUC_{0-\infty}$	A/C	94	89-100
	B/C	96	90-101
	A/B	99	93-104
3-OH-DL			
C_{max}	A/C	94	90-97
	B/C	98	94-101
	A/B	96	93-100
AUC_{0-last}	A/C	95	91-99
	B/C	97	93-101
	A/B	98	94-102
$AUC_{0-\infty}$	A/C	96	92-101
	B/C	98	94-103
	A/B	98	94-102

[†] A：Form 1（5 mg カプセル）、B：Form 2（5 mg カプセル）、C：市販予定製剤（5 mg 錠）
[‡] 対数変換後のデータに基づく90%信頼区間

2.7.6.2.3.3.2　安全性

死亡及びその他の重篤な有害事象、並びに有害事象による中止例はなかった。試験期間を通して、全体で63例中43例（68%）に有害事象が報告された。その内訳は、市販予定製剤5 mg錠で55例中19例（35%）、Form 1（5 mg カプセル）で59例中22例（37%）及びForm 2（5 mg カプセル）で55例中16例（29%）であった。最も頻度の高かった有害事象は頭痛で、全体では63例中10例（16%）で、市販予定製剤5 mg 錠で55例中4例（7%）、Form 1（5 mg カプセル）で59例中4例（7%）及びForm 2（5 mg カプセル）で55例中4例（7%）であった。有害事象の程度は、いずれも軽度又は中等度であった。8例の被験者で有害事象に対する処置をした。歯の神経を抜いたため、被験者番号5の被験者に局所用水酸化カルシウム、歯肉内にキシロカイン及びアドレナリンを、足白癬を発現した被験者番号20の被験者には局所用抗真菌薬を投与した。また、頭痛を発現した被験者番号21

Confidential

及び52の被験者には、いずれもアセトアミノフェンを投与した。被験者番号24の被験者は腹部痙攣を発現し、パラセタモール及び制酸薬（水酸化アルミニウム／三ケイ酸マグネシウム）の投与を受けた。外耳炎を発現した被験者番号30の被験者には、点耳薬（硫酸フラミセチン0.5%＋デキサメタゾン0.5%＋グラミシジン0.005%）を投与し、目の中に異物が入った被験者番号35の被験者にはフシジン酸点眼薬を投与した。さらに、腹痛を発現した被験者番号65の被験者にコデインを投与した。除外基準に抵触した途中不適格となった2例（被験者番号32及び43）を除き、臨床的に意味のある臨床検査値の異常は認められなかった。バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.2.3.4　結論

1) 健康被験者にデスロラタジンの市販予定製剤（5 mg 錠）及び異なる2種類の結晶型のいずれかを主に含有する原薬を充填した2種類の5 mg カプセル（Form 1及び Form 2）を単回経口投与した際、安全で忍容性は良好であった。
2) デスロラタジンの市販予定製剤（5 mg 錠）と、主に結晶型1を含有する原薬を充填した5 mg カプセル（Form 1）は生物学的に同等であった。
3) デスロラタジンの市販予定製剤（5 mg 錠）と、主に結晶型2を含有する原薬を充填した5 mg カプセル（Form 2）は生物学的に同等であった。
4) デスロラタジンの主に結晶型1を含有する原薬を充填した5 mg カプセル（Form 1）と主に結晶型2を含有する原薬を充填した5 mg カプセル（Form 2）は生物学的に同等であった。

C Confidential

2.7.6.2.4　日本人を対象とした単回及び反復投与試験（P191試験）［評価資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.1.1: P191]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.4.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

日本人健康被験者を対象としたデスロラタジンの薬物動態、安全性及び忍容性を評価するための単回及び反復投与試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（日本）

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

パネル A の第1期、パネル B の第1期及びパネル A の第2期の1日目に、それぞれデスロラタジン2.5、5及び10 mg を単回経口投与した。さらに、パネル B では、第2期の1日目にロラタジン10 mg を単回経口投与し、第3期にデスロラタジン5 mg を1日1回10日間反復経口投与した。各投与期の間には7日以上のウォッシュアウト期間を設定した。各被験者の試験期間は、最大で約22週間であった。

目的

【主要目的】

1) 日本人健康被験者にデスロラタジンを単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、T_{max}及び$t_{1/2}$等）を得る。
2) 日本人健康被験者にデスロラタジンを反復経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータ［投与後0から24時間までの AUC（$AUC_{0-24\,hr}$）、C_{max}、投与後24時間の血漿中濃度（$C_{24\,hr}$）、T_{max}、$t_{1/2}$及び累積係数（10日目／1日目）等］を得る。

【副次目的】

1) 日本人健康被験者にデスロラタジンを単回経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。
2) 日本人健康被験者にデスロラタジンを反復経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

C Confidential

【探索的目的】

1) 日本人健康被験者にデスロラタジンを単回経口投与した際の血漿中薬物動態プロファイル（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、T_{max}及び$t_{1/2}$等）を非日本人健康被験者の血漿中薬物動態プロファイル（C98-214試験）と比較する。
2) 日本人健康被験者にデスロラタジンを単回経口投与した際の血漿中薬物動態プロファイル（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、T_{max}及び$t_{1/2}$等）を日本人健康被験者にロラタジンを単回経口投与した際の血漿中薬物動態プロファイルと比較する。
3) 日本人健康被験者にデスロラタジンを単回経口投与した際の3-OH-DL の血漿中薬物動態プロファイル（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、T_{max}、及び$t_{1/2}$等）を網羅的に検討し、デスロラタジンに対する3-OH-DL の曝露比に基づき日本人 poor metabolizer（PM）を探索する。

仮説

【副次仮説】

臨床症状及び臨床検査値の評価及び有害事象の発現から、日本人健康被験者にデスロラタジンを単回及び反復経口投与した際、十分に安全で、良好な忍容性を示し、継続して臨床試験を実施できる。

治験デザイン

本試験は、日本人健康被験者対象、非盲検、3期、交互パネル、用量漸増、デスロラタジン単回及び反復投与試験である。第1期及び第2期の1日目に、デスロラタジン（2.5、5及び10 mg）又はロラタジン10 mg を単回経口投与した。第3期の1～10日目の朝に、デスロラタジン5 mg を1日1回反復経口投与した。

治験薬の投与計画を[表2.7.6.2.4: 1]に示す。

表 2.7.6.2.4: 1　　治験薬の投与計画（P191 試験）

パネル	N	単回経口投与		反復経口投与
		第1期	第2期	第3期
A	8	デスロラタジン 2.5 mg	デスロラタジン 10 mg	―
B	8	デスロラタジン 5 mg	ロラタジン 10 mg	デスロラタジン5 mg 1日1回10日間
各投与期の間には7日以上のウォッシュアウト期間を設定した。				

用量・剤型

治験薬の内容を[表2.7.6.2.4: 2]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.4: 2　　治験薬の内容（P191 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
デスロラタジン	2.5 mg	－	錠剤	[redacted]
デスロラタジン	5 mg	－	錠剤	[redacted]
ロラタジン ([redacted])	10 mg	－	錠剤	[redacted]

診断／選択基準

スクリーニング時に、年齢20～50歳、BMI が18.5 kg/m^{2}以上25.0 kg/m^{2}未満の日本人健康男性を組み入れた。

評価基準

【薬物動態】

デスロラタジン又はロラタジンの投与前及び投与後72時間までの規定した時点で、デスロラタジン及び代謝物（3-OH-DL）又はロラタジンの血漿中濃度測定用の採血を実施した。デスロラタジンを単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度について $AUC_{0-\infty}$、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$等の薬物動態パラメータを算出した。また、デスロラタジンを反復経口投与した際の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度について $AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$等の薬物動態パラメータを算出した。

【安全性】

デスロラタジンの安全性及び忍容性は、身体所見、バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数及び体温）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）、心電図及び有害事象を含む臨床評価により検討した。

統計計画及び解析

【薬物動態】

単回経口投与：デスロラタジン及びロラタジンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} を自然対数変換し、投与群を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。投与群ごとの幾何平均及び95%信頼区間を算出した。すべてのデスロラタジンの薬物動態パラメータについて投与群ごとに最小値、中央値及び最大値を示した。$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、実測尺度上の算術平均及び標準偏差を示した。さらに、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の%CV を100×sqrt (exp(s^2) - 1)により算出した。s^2は自然対数尺度上の分散の推定値である。$t_{1/2}$は、調和平均及びジャックナイフ法による標準偏差を示した。3-OH-DL 及びロラタジンの薬物動態パラメータの統計解析についても、デスロラタジンと同じ方法で実施した。

デスロラタジンとロラタジンの薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）を比較するため、上記

Confidential

モデルに基づき幾何平均比（デスロラタジン／ロラタジン）の90%信頼区間を求めた。

デスロラタジンの $AUC_{0-\infty}$の用量比例性を予備的に評価するため、探索的解析を実施した。被験者を変量効果、対数用量を共変量とする線形混合効果モデルを用いて、対数用量の傾きを推定した。血漿中濃度の実測値をプロットし、実測尺度上の回帰曲線及び Schéffe 法による95%信頼領域を示した。デスロラタジンの $AUC_{0-\infty}$と同じ方法で、デスロラタジンの C_{max} の用量比例性も評価した。

日本人と非日本人の類似性の予備的検討として、日本人及び非日本人（C98-214試験）にデスロラタジンを単回経口投与した際の薬物動態パラメータを比較した。$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} を自然対数変換し、幾何平均比（日本人／非日本人）及び90%信頼区間を日本人と非日本人ともに投与された用量ごとに算出した。

反復経口投与：デスロラタジンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$及び C_{max} を自然対数変換し、被験者を変量効果、投与日（1日目及び10日目）を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。1日目及び10日目のデスロラタジンの薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$及び C_{max}）の幾何平均及び95%信頼区間を算出した。反復投与によるデスロラタジンの蓄積を評価するため、幾何平均比（10日目／1日目）の90%信頼区間を求めた。投与日ごとに要約統計量を示した。すべての薬物動態パラメータについて、最小値、中央値及び最大値を示した。$AUC_{0\text{-}24\ hr}$及び C_{max} は、実測尺度上の算術平均及び標準偏差を示した。さらに、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$及び C_{max} の%CV を$100\times sqrt\ (exp(s^2) - 1)$により算出した。$t_{1/2}$は調和平均及びジャックナイフ法による標準偏差を示した。3-OH-DL の薬物動態パラメータについても、デスロラタジンと同じ方法で要約した。

主要解析である AUC の累積係数に基づく effective rate 及び副次解析であるトラフ濃度（$C_{24\ hr}$）のモデルに基づく解析を用いて、定常状態到達時間を評価した。

【安全性】

バイタルサイン、心電図及び安全性に関する臨床検査パラメータのベースラインからの変化量について、要約統計量及びプロットを作成した。心電図及びバイタルサインのベースラインからの変化量は実測尺度上で算出し、臨床検査値のベースラインからの変化率は、対数変換した後、逆変換して示した。

2.7.6.2.4.2　被験者の内訳

被験者の内訳を[表2.7.6.2.4: 3]に示す。

表 2.7.6.2.4: 3　　被験者の内訳（P191 試験）

	全体	パネル A 及び B の第1期及び第2期（単回投与）	パネル B の第3期（反復投与）
例数（年齢の範囲）：	17例（21～47歳）	16例（21～47歳）	8例（23～47歳）
男性	17例	16例	8例
女性	0例	0例	0例
完了：	16例	16例	8例
中止：	1例	0例	0例
臨床症状の有害事象	0例	0例	0例
臨床検査の有害事象	0例	0例	0例
その他	1例†	0例	0例

† パネル B に組み入れられた割付番号0016は、第1期及び第2期でそれぞれデスロラタジン5 mg 及びロラタジン10 mg の単回投与を受け、第2期終了後に自己都合により同意を撤回した。割付番号0016に代わり割付番号0116が第3期に組み入れられ第3期のデスロラタジン5 mg 1日1回10日間投与を受け試験を完了した。なお、割付番号0016は第3期で反復投与は受けていない。

2.7.6.2.4.3　結果

2.7.6.2.4.3.1　薬物動態

2.7.6.2.4.3.1.1　単回経口投与

日本人健康被験者にデスロラタジン2.5、5及び10 mg 並びにロラタジン10 mg を空腹時に単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.4: 4]に要約する。

1) デスロラタジンの曝露量（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）は用量に比例して増加した。
2) 曝露量（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）の被験者間変動（%CV）は、14%～37%であった。
3) デスロラタジンの T_{max} の中央値は1.5～2.5時間であり、用量依存性は見られなかった。
4) 血漿中デスロラタジン濃度は、T_{max} 以降、二相性を示しながら低下した。終末相の開始は、投与後12時間であった。
5) デスロラタジンの $t_{1/2}$の調和平均は18.2～19.6時間であり、用量依存性は見られなかった。
6) デスロラタジン及びロラタジンをそれぞれ単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態プロファイルを比較すると、ロラタジン10 mg 投与時に対するデスロラタジン2.5、5及び10 mg 投与時の血漿中デスロラタジン濃度の $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（デスロラタジン／ロラタジン）及び90%信頼区間は、それぞれ0.41（0.32, 0.53）、0.87（0.78, 0.98）及び1.72（1.33, 2.23）、血漿中デスロラタジン濃度の C_{max} の幾何平均比（デスロラタジン／ロラタジン）及び90%信頼区間は、それぞれ0.25（0.20, 0.32）、0.62（0.54, 0.71）及び1.21（0.96, 1.54）であった。

C Confidential

表 2.7.6.2.4: 4　　日本人健康被験者にデスロラタジン 2.5、5 及び 10 mg 並びにロラタジン 10 mg を空腹時に単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの要約（P191 試験）

薬物動態パラメータ	デスロラタジン 2.5 mg（N=8）	デスロラタジン 5 mg（N=8）	デスロラタジン 10 mg（N=8）	ロラタジン 10 mg（N=8）
	幾何平均（95%信頼区間）†	幾何平均（95%信頼区間）†	幾何平均（95%信頼区間）†	幾何平均（95%信頼区間）†
$AUC_{0-\infty}$† (ng·hr/mL)	20.1 (16.1, 25.1)	43.1 (34.6, 53.7)	84.8 (68.0, 106)	49.3 (39.5, 61.4)
$AUC_{0\text{-last}}$† (ng·hr/mL)	18.6 (15.0, 23.2)	41.0 (32.9, 51.1)	80.6 (64.7, 101)	46.8 (37.6, 58.4)
$AUC_{0\text{-24 hr}}$† (ng·hr/mL)	14.0 (11.5, 17.0)	31.8 (26.2, 38.6)	61.3 (50.5, 74.5)	35.9 (29.6, 43.7)
C_{max}† (ng/mL)	1.46 (1.19, 1.79)	3.55 (2.90, 4.35)	6.95 (5.68, 8.52)	5.73 (4.67, 7.02)
T_{max}‡ (hr)	2.50 [1.00, 4.00]	1.75 [0.500, 3.00]	1.50 [1.00, 2.50]	1.00 [1.00, 2.50]
$t_{1/2}$§ (hr)	19.6 (2.22)	19.2 (3.43)	18.2 (3.52)	18.8 (2.83)

幾何平均比（90%信頼区間）†

薬物動態パラメータ	デスロラタジン2.5 mg／ロラタジン10 mg	デスロラタジン5 mg／ロラタジン10 mg	デスロラタジン10 mg／ロラタジン10 mg	rMSE‖
$AUC_{0-\infty}$	0.41 (0.32, 0.53)	0.87 (0.78, 0.98)	1.72 (1.33, 2.23)	0.131
$AUC_{0\text{-last}}$	0.40 (0.31, 0.51)	0.87 (0.78, 0.99)	1.72 (1.33, 2.23)	0.136
$AUC_{0\text{-24 hr}}$	0.39 (0.31, 0.49)	0.88 (0.79, 0.99)	1.71 (1.36, 2.14)	0.131
C_{max}	0.25 (0.20, 0.32)	0.62 (0.54, 0.71)	1.21 (0.96, 1.54)	0.158

† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより算出した最小二乗平均及びその信頼区間を逆変換
‡ 中央値[範囲]
§ 調和平均（ジャックナイフ法により計算した標準偏差）
‖ rMSE：線形混合効果モデルで得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は実測尺度上の被験者内%CV の近似となる。
パネル A の被験者にはデスロラタジン2.5 mg 及び10 mg、パネル B の被験者にはデスロラタジン5 mg 及びロラタジン10 mg をそれぞれ投与した。このため、幾何平均比（デスロラタジン5 mg／ロラタジン）は個体内比較であり、他の用量の幾何平均比は個体間比較である。

日本人と非日本人のデスロラタジンの薬物動態プロファイルの類似性

日本人及び非日本人健康被験者にデスロラタジンを空腹時に単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの民族間比較を[表2.7.6.2.4: 5]に示す。本試験及び非日本人健康被験者にデスロラタジン5～20 mg をクロスオーバー法により単回経口投与した試験（C98-214試験）で、それぞれ得られた血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータについて、双方に共通する用量間で比較した。なお、比較に際しては、C98-214試験で得られた結果から PM 2例（全用量）及びデスロラタジン20 mg 単回経口投与時に $t_{1/2}$が外れ値（=72時間）であった1例（20 mg のみ）を除外した。その結果、デスロラタジン5 mg 及び10 mg を単回経口投与した際の $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（日本人／非日本人）及び90%信頼区間は、それぞれ0.96（0.72, 1.29）及び1.04（0.77, 1.40）、C_{max} の幾何平均比（日本人／非日本人）及び90%信頼区間は、それぞれ1.82（1.45,

C Confidential

2.28）及び1.94（1.60, 2.34）であり、デスロラタジンの曝露量（$AUC_{0-\infty}$）について日本人と非日本人の間に明らかな民族差は認められなかった。

表 2.7.6.2.4: 5　日本人及び非日本人健康被験者にデスロラタジンを空腹時に単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの民族間比較（P191 試験及び C98-214 試験）

薬物動態パラメータ	用量（mg）	日本人（P191試験）		非日本人（C98-214試験）		比（日本人／非日本人）
		N	GM (95% CI)	N	GM (95% CI)	GMR (90%CI)‡
$AUC_{0-\infty}$† (ng·hr/mL)	2.5	8	20.1 (15.9, 25.5)	－	－	－
	5	8	43.1 (32.0, 58.0)	18¶	44.7 (36.4, 54.8)	0.96 (0.72, 1.29)
	7.5	－	－	18¶	70.1 (56.3, 87.3)	－
	10	8	84.8 (68.6, 105)	18¶	81.7 (65.0, 103)	1.04 (0.77, 1.40)
	20	－	－	17#	176 (146, 213)	－
AUC_{0-last}† (ng·hr/mL)	2.5	8	18.6 (14.5, 23.9)	－	－	－
	5	8	41.0 (30.6, 54.9)	18¶	43.1 (35.0, 52.9)	0.95 (0.71, 1.27)
	7.5	－	－	18¶	67.9 (54.4, 84.8)	－
	10	8	80.6 (66.3, 98.2)	18¶	79.7 (63.5, 99.9)	1.01 (0.75, 1.36)
	20	－	－	17#	174 (144, 210)	－
C_{max}† (ng/mL)	2.5	8	1.46 (1.20, 1.78)	－	－	－
	5	8	3.55 (2.63, 4.80)	18¶	1.95 (1.69, 2.25)	1.82 (1.45, 2.28)
	7.5	－	－	18¶	2.77 (2.36, 3.26)	－
	10	8	6.95 (6.19, 7.81)	18¶	3.59 (3.09, 4.17)	1.94 (1.60, 2.34)
	20	－	－	17#	7.48 (6.55, 8.55)	－
T_{max}§ (hr)	2.5	8	2.50 [1.00, 4.00]	－	－	－
	5	8	1.75 [0.500, 3.00]	18¶	4.00 [1.00, 8.00]	－
	7.5	－	－	18¶	2.50 [1.50, 12.0]	－
	10	8	1.50 [1.00, 2.50]	18¶	2.50 [1.00, 8.00]	－
	20	－	－	17#	3.00 [1.00, 6.00]	－
$t_{1/2}$‖ (hr)	2.5	8	19.6 (2.22)	－	－	－
	5	8	19.2 (3.43)	18¶	19.5 (7.10)	－
	7.5	－	－	18¶	21.9 (6.46)	－
	10	8	18.2 (3.52)	18¶	20.3 (6.14)	－
	20	－	－	17#	21.4 (5.27)	－

† 自然対数変換後に推定した平均及びその信頼区間を逆変換
‡ 日本人及び非日本人被験者の双方に共通する用量間での比較により得られた GMR（日本人／非日本人）及び90%CI
§ 中央値[範囲]
‖ 調和平均（ジャックナイフ法により計算した標準偏差）
¶ PM 2例（被験者3及び19）を除く
# PM 2例（被験者3及び19）及び$t_{1/2}$が外れ値（=72時間）であった1例（被験者12）を除く
GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間、PM：Poor metabolizer

C Confidential

2.7.6.2.4.3.1.2　反復経口投与

日本人健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回10日間、空腹時に反復経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.4: 6]に要約する。

1) デスロラタジン5 mg を1日1回反復経口投与した際、トラフ値の経日変化に関する視察評価から、ほとんどの被験者で投与開始後5日目までに定常状態に到達していることが確認された。
2) デスロラタジン5 mg を1日1回反復経口投与した際、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ に基づく累積係数［幾何平均比（10日目／1日目）及び90%信頼区間］は、1.47（1.29, 1.68）であった。
3) 定常状態（10日目）における血漿中デスロラタジン濃度の T_{max}（中央値）は2.00時間であり、以後、二相性を示しながら低下した。$t_{1/2}$の調和平均は22.4時間であった。
4) 定常状態における曝露量の被験者間変動（%CV）は、C_{max}、最低血漿中濃度（C_{min}）及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ についてそれぞれ32%、64%及び42%であった。

C Confidential

表 2.7.6.2.4: 6　日本人健康被験者にデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 10 日間、空腹時に反復経口投与した際の 1 日目及び 10 日目における血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの要約（P191 試験）

薬物動態パラメータ		デスロラタジン5 mg
1日目（初回投与）N=8		
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ †	(ng·hr/mL)	32.2 (24.1, 43.0)
C_{max} †	(ng/mL)	3.23 (2.60, 4.02)
$C_{24\ hr}$ †	(ng/mL)	0.479 (0.315, 0.731)
T_{max} ‡	(hr)	2.75 [1.50, 6.00]
10日目（最終投与）N=8		
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ †	(ng·hr/mL)	47.4 (35.4, 63.4)
C_{max} †	(ng/mL)	4.21 (3.38, 5.23)
$C_{24\ hr}$ †	(ng/mL)	0.887 (0.582, 1.35)
T_{max} ‡	(hr)	2.00 [1.00, 4.00]
$t_{1/2}$ §	(hr)	22.4 (3.96)
累積係数：10日目／1日目‖		
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$		1.47 (1.29, 1.68)
C_{max}		1.30 (1.09, 1.55)
$C_{24\ hr}$		1.85 (1.56, 2.19)

† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより算出した最小二乗平均及びその95%信頼区間を逆変換
‡ 中央値[範囲]
§ 調和平均（ジャックナイフ法により計算した標準偏差）
‖ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより算出した最小二乗平均及び90%信頼区間を逆変換
線形混合効果モデルで得られた平均二乗誤差（残差）の平方根：$AUC_{0\text{-}24\ hr}$=0.138、C_{max}=0.183、$C_{24\ hr}$=0.177。これらに100を乗ずると、被験者内%CV の推定値となる。

日本人と非日本人のデスロラタジンの薬物動態プロファイルの類似性

日本人及び非日本人健康被験者にデスロラタジンを空腹時に反復経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの民族間比較を[表2.7.6.2.4: 7]に示す。本試験及び非日本人健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回反復経口投与した試験（P00117試験）でそれぞれ得られた血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータについて比較した。なお、比較に際しては、P00117試験で得られた結果から PM 3例を除外した。その結果、定常状態（10日目）における C_{max}、$C_{24\ hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ について算出した非日本人に対する日本人の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ1.23（0.91, 1.65）、1.18（0.79, 1.78）及び1.18（0.85, 1.63）であり、デスロラタジンの曝露量について日本人と非日本人の間に明らかな民族差は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.4: 7　日本人及び非日本人健康被験者にデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 10 日間空腹時に反復経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの民族間比較（10 日目、P191 試験及び P00117 試験）

薬物動態パラメータ		日本人（P191試験）		非日本人（P00117試験）¶		比（日本人／非日本人）
		N	GM (95%CI)	N	GM (95%CI)	GMR (90%CI)‖
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ †	(ng·hr/mL)	8	47.4 (34.0, 66.0)	21	40.2 (32.7, 49.3)	1.18 (0.85, 1.63)
C_{max} †	(ng/mL)	8	4.21 (3.10, 5.70)	21	3.43 (2.84, 4.14)	1.23 (0.91, 1.65)
$C_{24\,hr}$ †	(ng/mL)	8	0.887 (0.584, 1.35)	21	0.748 (0.578, 0.969)	1.18 (0.79, 1.78)
T_{max} ‡	(hr)	8	2.00 [1.00, 4.00]	21	2.00 [1.00, 6.00]	–
$t_{1/2}$ §	(hr)	8	22.4 (3.96)	21	22.7 (4.07)	–

† 自然対数変換後に分散分析モデルにより算出した最小二乗平均及びその95%信頼区間を逆変換
‡ 中央値[範囲]
§ 調和平均（ジャックナイフ法により計算した標準偏差）
‖ 自然対数変換後に分散分析モデルにより算出した最小二乗平均及び90%信頼区間を逆変換
¶ poor metabolizer 3例を除く
GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間

2.7.6.2.4.3.2　安全性

日本人健康被験者にデスロラタジン2.5、5及び10 mg を単回経口投与並びに5 mg を反復経口投与した際の忍容性は概して良好であった。死亡及びその他の重篤な有害事象、並びに有害事象による中止例はなかった。単回投与を受けた被験者16例に臨床症状及び臨床検査値の有害事象はみられなかった。デスロラタジン5 mg 反復投与を受けた8例中1例（12.5%）に1件の臨床検査値の有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）がみられ、治験薬との因果関係は「どちらともいえない」と判定された。有害事象及び副作用の一覧を[表2.7.6.2.4: 8]に示す。当該被験者（割付番号0014）は、事後検査（21日目）に59 U/L（基準値 : 5～45 U/L）を示し有害事象と判定され、その後、無処置にてフォローアップ（37日目）で34 U/L に回復した（1日目に34 U/L 及び10日目に48 U/L であった）。有害事象を発現した1例を除き、バイタルサイン、心電図及び臨床検査値に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

表 2.7.6.2.4: 8　日本人健康被験者にデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与した際の有害事象及び副作用の発現率（P191 試験）

	有害事象		副作用	
	N	(%)	N	(%)
被験者数	8	―	8	―
有害事象／副作用が1件以上発現した被験者	1	(12.5)	1	(12.5)
有害事象／副作用が発現しなかった被験者	7	(87.5)	7	(87.5)
臨床検査	1	(12.5)	1	(12.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(12.5)	1	(12.5)
MedDRA version 15.0				

Confidential

2.7.6.2.4.4　結論

1) 日本人健康被験者にデスロラタジン2.5、5及び10 mg を空腹時に単回経口投与した際、速やかに吸収され、血漿中デスロラタジン濃度は、T_{max} 以降、二相性を示しながら低下した。デスロラタジン5 mg を1日1回10日間、空腹時に反復経口投与した際の定常状態においても同様であった。
2) 日本人健康被験者にデスロラタジン2.5、5及び10 mg を空腹時に単回経口投与した際のデスロラタジンの曝露量（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）は、用量比に応じて増加した。
3) 単回経口投与時に得られた消失速度定数又は $AUC_{0-\infty}$/定常状態における投与間隔間の AUC（$AUC_{0-\tau}$）比のいずれからも、予測できない蓄積性は認められなかった。
4) デスロラタジン5 mg 単回経口投与時及びロラタジン10 mg 単回経口投与時のデスロラタジンの曝露量（$AUC_{0-\infty}$）は同程度であった。
5) 日本人及び非日本人の健康被験者にデスロラタジンを単回経口投与した際、デスロラタジンの C_{max} は非日本人と比べて日本人で約2倍高値を示したが、AUC は日本人及び非日本人の間で概して同程度であった。日本人及び非日本人の健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回10日間反復経口投与した際、デスロラタジンの曝露量（C_{max} 及び AUC）は日本人及び非日本人の間で概して同程度であった。
6) 日本人健康被験者にデスロラタジンを最高10 mg まで単回経口投与及び5 mg を1日1回10日間反復経口投与した際の忍容性は、概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.5　非日本人を対象とした単回投与試験（I97-248試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.1.2: I97-248]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.5.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

健康被験者にデスロラタジンを用量漸増単回投与した際の安全性及び忍容性を評価する試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（ドイツ）

治験期間

1997年9月24日～1997年11月11日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

4つのパネルからなり、各パネルでデスロラタジン2.5、5、10又は20 mg 若しくはプラセボを朝（午前8時ごろ）単回投与した。投与後168時間まで被験者を実施医療機関に滞在させた。

目的

1) 健康被験者に、デスロラタジン2.5、5、10及び20 mg を単回経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。
2) 健康被験者に、デスロラタジンを単回経口投与した際の薬物動態プロファイルを確認する。

治験デザイン

本試験は、健康被験者対象、二重盲検、無作為化、並行群間、プラセボ対照、用量漸増、単回投与試験である。コンピュータで作成した無作為化コードに基づき、被験者48例を4つのパネル（パネルⅠ～Ⅳ）に12例ずつ（各パネル5:1の比でデスロラタジン又はプラセボ）割り付けた。一晩絶食後、各パネルでデスロラタジン2.5、5、10及び20 mg のうち1用量又はプラセボを用量漸増単回経口投与した。前の用量の安全性及び忍容性を確認後に次用量の投与を開始した。事前に規定した時点で、薬物濃度測定及び安全性評価用の採血及び採尿（パネルⅢ及びⅣのみ）を実施した。試験期間を通して有害事象をモニタリングした。血漿中デスロラタジン濃度をバリデートされたGC-NPD で測定した（LLOQ=0.1 ng/mL）。

C Confidential

用量・剤型

治験薬の内容を[表2.7.6.2.5: 1]に示す。

表 2.7.6.2.5: 1　　治験薬の内容（I97-248 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
デスロラタジン	2.5 mg	3334	錠剤	[redacted]
デスロラタジン	10 mg	3336	錠剤	[redacted]
プラセボ	－	3349	錠剤	[redacted]

診断／選択基準

年齢18～45歳、体重（標準平均体重±15%）、既往歴、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）により健康状態が良好と判定された、男性又は女性を組み入れた。

評価基準

投与後168時間まで採血し、薬物動態パラメータ［C_{max}、T_{max}、AUC、経口投与時の見かけの全身クリアランス（CL/F）及び$t_{1/2}$］を評価した。

バイタルサイン、心電図測定及び臨床検査を実施し、試験期間を通した有害事象のモニタリングにより安全性を評価した。

統計計画及び解析

各用量の薬物動態パラメータを算術平均、標準偏差及び%CV を用いて要約した。さらに、用量を項とする分散分析モデルにて解析した。用量補正済み及び補正前の対数変換後の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} を解析した。

2.7.6.2.5.2　被験者の内訳

被験者の内訳を[表2.7.6.2.5: 2]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.5: 2　　被験者の内訳（I97-248 試験）

	全体	デスロラタジン2.5 mg	デスロラタジン5 mg	デスロラタジン10 mg	デスロラタジン20 mg	プラセボ
例数 （年齢の範囲）：	48例 （18～45歳）	10例	10例	10例	10例	8例
性別：						
男性	48例	10例	10例	10例	10例	8例
女性	0例	0例	0例	0例	0例	0例
人種：						
白人	48例	10例	10例	10例	10例	8例
完了：	47例	10例	10例	10例	10例	7例
中止：	1例	0例	0例	0例	0例	1例
臨床症状の有害事象	0例	0例	0例	0例	0例	0例
臨床検査の有害事象	0例	0例	0例	0例	0例	0例
その他	1例†	0例	0例	0例	0例	1例

† プラセボ投与を受けた被験者番号013の被験者は、投与後72時間の治験実施計画書で規定された手順終了後に自己都合により試験を中止した。

2.7.6.2.5.3　結果

2.7.6.2.5.3.1　薬物動態

健康被験者にデスロラタジン2.5～20 mg を単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.5: 3]に要約する。血漿中デスロラタジン濃度は、投与後1.7～3.6時間で C_{max} に到達した。デスロラタジン2.5～20 mg を単回経口投与した際の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の算術平均は、それぞれ0.80～8.36 ng/mL 及び9.77～158 ng·hr/mL であった。血漿中デスロラタジン濃度は、用量の増加に応じて上昇した。

表 2.7.6.2.5: 3　　健康被験者にデスロラタジン 2.5～20 mg を単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの要約（I97-248 試験）

薬物動態パラメータ		N	デスロラタジン 2.5 mg	デスロラタジン 5 mg	デスロラタジン 10 mg	デスロラタジン 20 mg
		10	算術平均（%CV）	算術平均（%CV）	算術平均（%CV）	算術平均（%CV）
C_{max}	(ng/mL)	10	0.80 (51)	1.67 (40)	4.26 (73)	8.36 (22)
$AUC_{0\text{-}last}$	(ng·hr/mL)	10	9.77 (93)	20.7 (39)	70.4 (75)	158 (92)
DN-C_{max} †	(ng/mL)	10	0.32 (51)	0.33 (40)	0.43 (73)	0.42 (22)
DN-$AUC_{0\text{-}last}$ †	(ng·hr/mL)	10	3.91 (93)	4.14 (39)	7.04 (75)	7.90 (92)
T_{max}	(hr)	10	3.55 (61)	1.70 (25)	2.15 (68)	2.20 (66)
$t_{1/2}$	(hr)	10	NC	NC	NC	24.6 (70)

† 投与量1 mg あたりに用量補正
NC：算出せず

Confidential

2.7.6.2.5.3.2　安全性

死亡及びその他の重篤な有害事象、並びに有害事象による中止例はなかった。試験期間を通して、全体で48例中5例（10%）に有害事象が報告された。その内訳は、デスロラタジン5 mg 投与で10例中2例（20%、ウイルス感染1例及び／又は皮膚障害1例）、デスロラタジン10 mg 投与で10例中1例（10%、ウイルス感染1例）及び20 mg 投与で10例中2例（20%、ウイルス感染1例、鼻炎1例及び／又は咽頭炎1例）であり、デスロラタジン2.5 mg 投与及びプラセボ投与では有害事象は認められなかった。なお、副作用は報告されなかった。有害事象の程度はいずれも軽度であった。被験者番号014の被験者を除き、いずれの有害事象も無処置で回復した。被験者番号014の被験者は、自動車との衝突をさけた際に自転車から転落して、右耳及び頬に擦傷を負い、ヨードによる局所治療を行った。バイタルサイン、心電図及び臨床検査値に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.2.5.4　結論

1) 健康被験者にデスロラタジン2.5、5、10及び20 mg を単回経口投与した際の忍容性は良好であった。
2) 血漿中デスロラタジン濃度は用量の増加に応じて上昇した。

C Confidential

2.7.6.2.6　非日本人を対象とした反復投与試験（C98-013試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.1.3: C98-013]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.6.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

健康被験者にデスロラタジンを用量漸増反復投与した際の安全性及び忍容性を評価する試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

1998年4月14日～1998年6月25日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

1日目（単回投与）及び4～17日目にデスロラタジン5、7.5、10 又は20 mg 若しくはプラセボを1日1回朝（午前8時ごろ）に反復経口投与した。17日目の投与後168時間まで被験者を実施医療機関に滞在させた。

目的

1) 健康被験者にデスロラタジン5、7.5、10及び20 mg を反復経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。
2) 健康被験者にデスロラタジンを反復経口投与した際の薬物動態プロファイルを確認する。

治験デザイン

本試験は、健康被験者対象、二重盲検（投与群内）、無作為化、並行群間、プラセボ対照、用量漸増、反復投与試験である。コンピュータで作成した無作為化コードに基づき、被験者を4つのパネル（パネルⅠ～Ⅳ）に12例ずつ（各パネル5:1の比でデスロラタジン又はプラセボ）割り付けた。各パネルでデスロラタジン5、7.5、10及び20 mg のうち1用量又はプラセボを一晩絶食後に単回経口投与し、72時間の投与間隔を空けて4日目から17日目まで同用量のデスロラタジンを1日1回14日間反復経口投与した。前の用量の安全性及び忍容性を確認後に次用量の投与を開始した。事前に規定した時点で、薬物濃度測定及び安全性評価用の採血を実施した。試験期間を通して有害事象をモニタリングした。血漿中デスロラタジン濃度をバリデートされた GC-NPD 法で測定した（LLOQ=0.1 ng/mL）。

C Confidential

用量・剤型

治験薬の内容を[表2.7.6.2.6: 1]に示す。

表 2.7.6.2.6: 1　治験薬の内容（C98-013 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
デスロラタジン	2.5 mg	3383	錠剤	[redacted]
デスロラタジン	5 mg	3375	錠剤	[redacted]
デスロラタジン	10 mg	3384	錠剤	[redacted]
プラセボ	－	3391	錠剤	[redacted]

診断／選択基準

年齢18～45歳、既往歴、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）により健康状態が良好と判定された、男性又は女性を組み入れた。

評価基準

1日目の投与後72時間まで（単回投与）及び17日目の投与後168時間まで（反復投与）採血し、薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max}、AUC、CL/F 及び $t_{1/2}$）を評価した。

バイタルサイン、心電図測定及び臨床検査を実施し、試験期間を通した有害事象のモニタリングにより安全性を評価した。

統計計画及び解析

各用量の薬物動態パラメータを算術平均、標準偏差及び%CV を用いて要約した。さらに、用量を項とする分散分析モデルにて解析した。用量補正済み及び補正前の対数変換後の $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} について解析した。

2.7.6.2.6.2　被験者の内訳

被験者の内訳を[表2.7.6.2.6: 2]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.6: 2　被験者の内訳（C98-013 試験）

	全体	DL 5 mg	DL 7.5 mg	DL 10 mg	DL 20mg	プラセボ
例数（年齢の範囲）：	49例 （24～45歳）	10例	10例	11例	10例	8例
性別：						
男性	49例	10例	10例	11例	10例	8例
女性	0例	0例	0例	0例	0例	0例
人種：						
白人	13例	1例	2例	3例	4例	3例
黒人	35例	9例	8例	8例	6例	4例
その他	1例	0例	0例	0例	0例	1例
完了：	48例	10例	10例	10例	10例	8例
中止：	1例	0例	0例	1例	0例	0例
臨床症状の有害事象	0例	0例	0例	0例	0例	0例
臨床検査の有害事象	0例	0例	0例	0例	0例	0例
その他	1例†	0例	0例	1例	0例	0例

† デスロラタジン10 mg 投与を受けた被験者番号34の被験者は自己都合により試験を中止し、代わりの被験者が組み入れられ試験を完了した。
DL：デスロラタジン

2.7.6.2.6.3　結果

2.7.6.2.6.3.1　薬物動態

2.7.6.2.6.3.1.1　単回投与

健康被験者にデスロラタジン5、7.5、10及び20 mg を単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.6: 3]に要約する。T_{max} は約3～6時間であった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ について中等度の被験者間変動が認められた。投与量5 mg あたりに用量補正した C_{max} はすべての投与群で類似していた。C_{max} と用量及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ と用量の関係から、デスロラタジン5～20 mg を投与した際の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ は用量比に応じて上昇することが示された。

Confidential

表 2.7.6.2.6: 3　健康被験者にデスロラタジン 5、7.5、10 及び 20 mg を単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの要約（1 日目、C98-013 試験）

薬物動態パラメータ		デスロラタジン 5 mg (N=10)		デスロラタジン 7.5 mg (N=10)		デスロラタジン 10 mg (N=10)		デスロラタジン 20 mg (N=10)	
		算術平均 (%CV)	幾何平均	算術平均 (%CV)	幾何平均	算術平均 (%CV)	幾何平均	算術平均 (%CV)	幾何平均
C_{max}	(ng/mL)	1.83 (35)	1.73	2.28 (31)	2.19	4.08 (22)	3.99	7.08 (39)	6.67
DN-C_{max} †	(ng/mL)	1.83	—	1.52	—	2.04	—	1.77	—
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	(ng·hr/mL)	29.4 (42)	27.2	26.6 (29)	25.5	55.0 (36)	52.3	97.5 (39)	91.5
DN-$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ †	(ng·hr/mL)	29.4	—	17.8	—	27.5	—	24.4	—
$AUC_{0\text{-}\infty}$	(ng·hr/mL)	32.5‡ (65)	28.6	43.7 (37)	40.7	71.1§ (27)	69.1	169 (46)	153
DN-$AUC_{0\text{-}\infty}$ †	(ng·hr/mL)	32.5‡	—	29.2	—	35.6§	—	42.3	—
T_{max}	(hr)	6.00 (50)	6.00‖	2.95 (41)	3.00‖	2.95 (78)	2.00‖	3.95 (59)	5.00‖
$t_{1/2}$	(hr)	33.4 (85)	16.8¶	19.0 (24)	18.1¶	34.6 (81)	23.2¶	19.2 (26)	18.2¶
CL/F	(L/hr)	126.0 (82)	—	200.9 (47)	—	114.4 (56)	—	144.8 (50)	—
Vd/F	(L)	2911 (30)	—	5241 (39)	—	3689 (30)	—	3712 (36)	—

† 投与量5 mg あたりに用量補正
‡ N=6［被験者番号2、4、7及び9を除く。外挿範囲（最終測定可能時間から無限大時間まで）は $AUC_{0\text{-}last}$ の25%超であった］
§ N=7［被験者番号32、35及び36を除く。外挿範囲（最終測定可能時間から無限大時間まで）は $AUC_{0\text{-}last}$ の25%超であった］
‖ 中央値
¶ 調和平均

2.7.6.2.6.3.1.2　反復投与

各用量の14～17日目の C_{min}（0時間）を解析し、定常状態への到達について検討した。その結果、1日1回投与では14日目（投与回数10回）までに定常状態に到達することが示された。健康被験者にデスロラタジン5、7.5、10及び20 mg を1日1回14日間反復経口投与した際の薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.6: 4]に要約する。C_{max} 及び AUC の%CV（73%～107%）が示す通り、5 mg 群及び10 mg 群における血漿中デスロラタジン濃度の被験者間変動は概して大きかった。反復投与後の定常状態における $t_{1/2}$ の調和平均及び CL/F の算術平均は、単回投与した際の値と類似していたことから、反復投与でもデスロラタジンの消失速度は変化せず、デスロラタジン1日1回投与では、定常状態において臨床的に意味のある蓄積は認められないことが示された。

C Confidential

表 2.7.6.2.6: 4　健康被験者にデスロラタジン 5、7.5、10 及び 20 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの要約（17 日目、C98-013 試験）

薬物動態パラメータ		デスロラタジン 5 mg（N=10）		デスロラタジン 7.5 mg（N=10）		デスロラタジン 10 mg（N=10）		デスロラタジン 20 mg（N=10）	
		算術平均（%CV）	幾何平均	算術平均（%CV）	幾何平均	算術平均（%CV）	幾何平均	算術平均（%CV）	幾何平均
C_{max}	(ng/mL)	6.33 (95)	4.23	4.18 (19)	4.11	7.81 (73)	5.41	12.3 (39)	11.6
DN-C_{max}[†]	(ng/mL)	6.33	—	2.79	—	3.91	—	3.08	—
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	(ng·hr/mL)	113 (107)	66.5	57.1 (28)	55.1	135 (92)	84.7	185 (35)	177
DN- $AUC_{0\text{-}24\ hr}$[†]	(ng·hr/mL)	113	—	38.1	—	67.6	—	46.4	—
T_{max}	(hr)	6.40 (20)	6.00[‡]	4.60 (29)	4.00[‡]	9.50 (148)	2.50[‡]	4.35 (71)	4.00[‡]
$t_{1/2}$	(hr)	40.4 (85)	23.5[§]	18.8 (18)	18.3[§]	37.4 (65)	28.7[§]	26.7 (26)	24.9[§]
R[‖]		1.64 (58)	—	1.39 (23)	—	1.11 (43)	—	1.23 (36)	—
CL_{ss}/F	(L/hr)	111.2 (72)	—	141.2 (29)	—	311.5 (213)	—	118.2 (29)	—
Vd_{ss}/F	(L)	3527 (45)	—	3758 (27)	—	9643 (172)	—	4276 (18)	—

† 5 mg に用量補正
‡ 中央値
§ 調和平均
‖ $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ に基づく累積係数（17日目／1日目）

2.7.6.2.6.3.2　安全性

死亡及びその他の重篤な有害事象、並びに有害事象による中止例はなかった。試験期間を通して、全体で49例中26例（53%）に有害事象が報告され、その内訳は、デスロラタジン5 mg 投与で10例中7例（70%、頭痛7例及び／又は消化不良3例）、7.5 mg 投与で10例中6例（60%、頭痛4例、消化不良2例、便秘1例、悪心1例及び／又は嘔吐1例）、10 mg 投与で11例中3例（27%、頭痛1例、便秘1例、消化不良1例、咳嗽1例及び／又は鼻閉1例）、20 mg 投与で10例中3例（30%、頭痛2例及び／又は消化不良2例）、プラセボ投与で8例中7例（88%、頭痛7例及び／又は背部痛1例）であった。副作用は、デスロラタジン5 mg 投与で10例中7例（70%、頭痛7例）、7.5 mg 投与で10例中6例（60%、頭痛4例、便秘1、消化不良1例、悪心1例及び／又は嘔吐1例）、10 mg 投与で11例中2例（18%、頭痛1例及び／又は便秘1例）、20 mg 投与で10例中2例（20%、頭痛2例）、プラセボ投与で8例中7例（88%、頭痛7例及び／又は背部痛1例）であった。最も頻度の高かった有害事象は頭痛で、5 mg 投与で10例中7例（70%）、7.5 mg 投与で10例中4例（40%）、10 mg 投与で11例中1例（9%）、20 mg 投与で10例中2例（20%）及びプラセボ投与で8例中7例（88%）であった。報告された有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。有害事象に対する処置が必要となった4例の被験者（頭痛3例

C Confidential

及び／又は背部痛1例）に対してアセトアミノフェンが投与された。デスロラタジン5～20 mg までの用量では、投与量の増量に伴う有害事象の発現率の明らかな増加は認められなかった。バイタルサイン、心電図及び臨床検査値に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.2.6.4　結論

1) 健康被験者にデスロラタジン5～20 mg を反復経口投与した際、安全で忍容性は良好であった。
2) 健康被験者にデスロラタジンを反復経口投与した際、5～20 mg の用量範囲で、血漿中デスロラタジン濃度は用量比に応じて上昇した。
3) 健康被験者にデスロラタジンを反復経口投与した際、14日目（反復投与10日目）までに定常状態に到達した。
4) デスロラタジン1日1回投与では、定常状態において臨床的に意味のある蓄積は認められなかった。
5) $t_{1/2}$（調和平均）及び CL/F（算術平均）について、単回投与と反復投与との間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

C Confidential

2.7.6.2.7　非日本人を対象とした単回投与試験（C98-214試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.1.4: C98-214]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.7.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

健康被験者にデスロラタジンを経口投与した際の用量比例性、線形性及び薬物動態を評価する試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

1998年6月1日～1998年7月28日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

デスロラタジン5、7.5、10及び20 mg を朝（午前8時ごろ）単回経口投与した。各投与期の間に14日以上のウォッシュアウト期間を設定した。投与後168時間まで被験者を実施医療機関に滞在させた。

目的

健康被験者に4つの用量（5、7.5、10及び20 mg）のデスロラタジンを単回経口投与した際のデスロラタジンの用量比例性、線形性及び薬物動態プロファイルを評価する。

治験デザイン

本試験は、健康被験者対象、非盲検、無作為化、4期クロスオーバー、単回投与試験である。各投与期に健康被験者に4つの用量のうち1用量を投与した。投与順序は、コンピュータで作成した無作為化コードに基づき決定し、すべての被験者が異なる投与順序だった。事前に規定した時点で、薬物濃度測定及び安全性評価用の採血を実施した。安全性評価のため、事前に規定した時点で心電図及びバイタルサインを測定した。試験期間を通して有害事象をモニタリングした。血漿中デスロラタジン濃度はバリデートされた GC-NPD 法で測定した（LLOQ=0.1 ng/mL）。

用量・剤型

治験薬の内容を[表2.7.6.2.7: 1]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.2.7: 1　　治験薬の内容（C98-214 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
デスロラタジン	5 mg	3408	錠剤	[redacted]
デスロラタジン	7.5 mg	3409	錠剤	[redacted]
デスロラタジン	10 mg	3410	錠剤	[redacted]

診断／選択基準

年齢18～45歳、BMI が19～27 kg/m^2、既往歴、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）により健康状態が良好と判定された、男性又は女性を組み入れた。

評価基準

投与後168時間まで採血し、空腹時にデスロラタジンを投与した際の薬物動態パラメータ（AUC 及び C_{max} 等）を算出した。

バイタルサイン、心電図測定及び臨床検査を実施し、試験期間を通した有害事象のモニタリングにより安全性を評価した。

統計計画及び解析

各用量の薬物動態パラメータを算術平均、標準偏差及び%CV を用いて要約した。線形回帰分析を用いて用量と対数変換後の AUC の関係を検討した。回帰モデルを用いて被験者、用量（直線性）及び直線性からのずれ（Lack of fit : LOF）について検討した。

被験者、投与期及び用量を項とするクロスオーバー法に適した分散分析モデルにて、導出されたすべての薬物動態パラメータの統計解析を実施した。対数尺度上で5 mg に用量補正済みの AUC 及び C_{max} を解析した。分散分析による残差と対応する自由度を用いて、両側有意水準0.05で20%の用量間の差を検出する検出力を算出した。

2.7.6.2.7.2　被験者の内訳

被験者の内訳を[表2.7.6.2.7: 2]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.2.7: 2　　被験者の内訳（C98-214 試験）

例数（年齢の範囲）：	20例（19～45歳）
性別： 　男性 　女性	 20例 0例
人種： 　白人 　黒人	 3例 17例
完了：	20例
中止：	0例

2.7.6.2.7.3　結果

2.7.6.2.7.3.1　薬物動態

健康被験者にデスロラタジン5、7.5、10及び20 mg を単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.7: 3]に要約する。5～20 mg のいずれの用量においても血漿中デスロラタジン濃度は投与後約4時間で C_{max} に達したことから、デスロラタジンの吸収速度は用量に依存しないことが示された。C_{max} の被験者間変動（%CV）は35%未満であったが、AUC の被験者間変動はいずれの用量でも極めて大きかった（%CV=92%～127%）。

対数変換後の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} について用量に対する線形回帰分析を実施した結果、傾きは統計的に1と大きく異ならず、20%の差を検出する確率は92%以上であった。また、投与量5 mg あたりに用量補正した C_{max} 及び AUC について対数変換後に実施した分散分析の結果から、統計的に有意な差が示されなかったことからも、5～20 mg の用量範囲における用量比例性が支持された。

表 2.7.6.2.7: 3　　健康被験者にデスロラタジン 5、7.5、10 及び 20 mg を単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの要約（C98-214 試験）

薬物動態パラメータ		デスロラタジン 5 mg（N=20）		デスロラタジン 7.5 mg（N=20）		デスロラタジン 10 mg（N=20）		デスロラタジン 20 mg（N=20）	
		算術平均（%CV）	幾何平均	算術平均（%CV）	幾何平均	算術平均（%CV）	幾何平均	算術平均（%CV）	幾何平均
C_{max}	(ng/mL)	2.18 (33)	2.07	3.03 (31)	2.88	3.80 (29)	3.66	8.08 (26)	7.83
DN-C_{max}[†]	(ng/mL)	2.18	2.07	2.02	1.92	1.90	1.83	2.02	1.96
$AUC_{0\text{-last}}$	(ng·hr/mL)	78.0 (127)	53.3	104 (93)	80.4	126 (98)	95.1	290 (92)	222
DN-$AUC_{0\text{-last}}$[†]	(ng·hr/mL)	78.0	53.3	69.2	53.6	63.0	47.6	72.4	55.4
T_{max}	(hr)	4.55 (70)	6.00[‡]	4.13 (72)	3.00[‡]	4.45 (71)	4.50[‡]	3.90 (71)	3.00[‡]
$t_{1/2}$	(hr)	29.4 (86)	21.2[§]	31.4 (80)	23.8[§]	31.7 (96)	22.1[§]	32.3 (76)	24.1[§]

[†]　投与量5 mg あたりに用量補正
[‡]　中央値
[§]　調和平均

C Confidential

2.7.6.2.7.3.2　安全性

死亡及びその他の重篤な有害事象、並びに有害事象による中止例はなかった。試験期間を通して、全体で20例中12例（60%）に有害事象が報告され、その内訳は、デスロラタジン5 mg 投与で20例中7例（35%、頭痛5例、消化不良2例及び／又は疼痛1例）、7.5 mg 投与で20例中6例（30%、頭痛4例及び／又は消化不良2例）、10 mg 投与で20例中3例（15%、頭痛3例及び／又は消化不良1例）、20 mg 投与で20例中4例（20%、頭痛3例、歯痛1例及び／又は関節痛1例）であった。副作用は、デスロラタジン 5 mg 投与で20例中5例（25%、頭痛5例）、7.5 mg 投与で20例中4例（20%、頭痛4例）、10 mg 投与で20例中3例（15%、頭痛3例）、20 mg 投与で20例中4例（20%、頭痛3例、歯痛1例及び／又は関節痛1例）であった。最も頻度の高かった有害事象は頭痛で、5 mg 投与で20例中5例（25%）、7.5 mg 投与で20例中4例（20%）、10 mg 及び20 mg 投与で各20例中3例（15%）であった。各投与群の有害事象を発現した被験者数に相違は認められなかった。中等度と判定された頭痛1件を除き、報告された有害事象はいずれも軽度であった。臨床的に意味のある臨床検査値の異常は認められなかった。バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.2.7.4　結論

1) デスロラタジン5、7.5、10及び20 mg を単回経口投与した際、安全で忍容性は良好であった。
2) C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ について、5～20 mg の用量範囲で用量比例性が確認された。

C Confidential

2.7.6.2.8　非日本人を対象とした反復投与試験（P00117試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.1.5: P00117]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.8.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

デスロラタジン及び3-OH-DL の薬物動態を評価する試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（フランス）

治験期間

19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

投与期間

デスロラタジン5 mg 及び7.5 mg 並びにロラタジン10 mg を1日1回10日間、朝（午前8時ごろ）に反復投与した。各投与期の間に14日以上のウォッシュアウト期間を設定した。10日目の投与後96時間まで被験者を実施医療機関に滞在させた。

目的

健康被験者にデスロラタジン5 mg 及び7.5 mg 並びにロラタジン10 mg を反復投与した際のデスロラタジン、3-OH-DL 及び3-OH-DL のグルクロン酸抱合体の薬物動態プロファイルを明らかにする。

治験デザイン

本試験は、健康被験者対象、非盲検、無作為化、3期クロスオーバー、反復投与試験である。3つの投与期で、被験者24例（男性18例、女性6例）に反復投与した。投与順序は、コンピュータで作成した無作為化コードに基づき決定した。事前に規定した時点で、薬物濃度測定及び安全性評価用の採血を実施した。-1日目（ベースライン時）及び14日目に心電図を測定した。安全性評価のため、事前に規定した時点でバイタルサインを測定した。試験期間を通して、有害事象をモニタリングした。血漿中デスロラタジン、3-OH-DL 及びロラタジン（いずれも LLOQ=0.025 ng/mL）並びに総3-OH-DL（3-OH-DL の非抱合体及びグルクロン酸抱合体、LLOQ=0.1 ng/mL）濃度をいずれもバリデートされた LC-MS/MS 法で測定した。

Confidential

用量・剤型

治験薬の内容を[表2.7.6.2.8: 1]に示す。

表 2.7.6.2.8: 1　　治験薬の内容（P00117 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
デスロラタジン	5 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]
デスロラタジン	7.5 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]
ロラタジン ([redacted]) †	10 mg	－	錠剤	－

† ロラタジン（[redacted]）は、治験責任医師が購入した。

診断／選択基準

年齢18～50歳、BMI が19～27 kg/m^2、既往歴、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）により健康状態が良好と判定された、男性又は女性を組み入れた。

評価基準

10日目の投与後96時間まで採血し、薬物動態（AUC 及び C_{max}）の評価をした。デスロラタジン、3-OH-DL 及び3-OH-DL のグルクロン酸抱合体の尿中濃度を測定する可能性があったため、各投与期の初回投与前12時間、並びに最終投与後0～6、6～12及び12～24時間に蓄尿を実施した。

バイタルサイン、心電図測定及び臨床検査を実施し、試験期間を通した有害事象のモニタリングにより安全性を評価した。

統計計画及び解析

導出した薬物動態パラメータは、被験者、投与期及び処方を項とするクロスオーバー法に適した分散分析モデルを用いて解析した。また、対比較を実施した。多重性は調整しなかった。ロラタジン10 mg 反復投与時に対するデスロラタジン5 mg 及び7.5 mg 反復投与時の相対的バイオアベイラビリティを示すために、デスロラタジン、3-OH-DL 及び3-OH-DL のグルクロン酸抱合体の対数変換後の AUC 及び C_{max} に基づく比（デスロラタジン5 mg 又は7.5 mg／ロラタジン10 mg）を示した。また、分散分析による残差と対応する自由度を用いて、これらのバイオアベイラビリティの推定値の信頼区間及び両側有意水準0.05での20%の群間差を検出する検出力を算出した。各測定時点の濃度データ及び薬物動態パラメータについて、デスロラタジン、3-OH-DL 及び3-OH-DL のグルクロン酸抱合体並びにロラタジンの算術平均及び標準偏差等の要約統計量を示した。

2.7.6.2.8.2　被験者の内訳

被験者の内訳を[表2.7.6.2.8: 2]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.8: 2　　被験者の内訳（P00117 試験）

例数（年齢の範囲）:	25例（19～41歳）
性別：	
男性	18例
女性	7例
人種：	
白人	20例
黒人	4例
アジア系	1例
完了：	24例
中止：	1例
臨床症状の有害事象	0例
臨床検査の有害事象	0例
その他	1例†

† 被験者番号18の被験者は、第1期で2回目のデスロラタジン 7.5 mg の投与を受けた後、有害事象以外の理由で試験を中止した。被験者番号18の代わりに被験者番号25が組み入れられ治験を完了した。

C Confidential

2.7.6.2.8.3　結果

2.7.6.2.8.3.1　薬物動態

デスロラタジン、3-OH-DL、3-OH-DL のグルクロン酸抱合体、及びロラタジンの血漿中濃度について、7～10日目の C_{min}（0時間）を処置ごとに[表2.7.6.2.8: 3]に要約する。いずれの処置においても、10日目までに定常状態に達することが示された。

表 2.7.6.2.8: 3　健康被験者にデスロラタジン 5 mg 及び 7.5 mg 並びにロラタジン 10 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、3-OH-DL、3-OH-DL のグルクロン酸抱合体及びロラタジンの C_{min} の要約［算術平均（%CV)］（7～10 日目、P00117 試験）

投与日	デスロラタジン5 mg (N=24)		デスロラタジン7.5 mg (N=24)		ロラタジン10 mg (N=24)	
デスロラタジンの C_{min} (ng/mL)						
7日目	1.37	(128)	2.76	(117)	1.79	(135)
8日目	1.78	(144)	2.53	(127)	2.16	(160)
9日目	1.85	(142)	2.70	(135)	1.99	(143)
10日目	1.86	(143)	2.25	(140)	2.08	(140)
3-OH-DL の C_{min} (ng/mL)						
7日目	0.56	(47)	0.79	(55)	0.56	(49)
8日目	0.55	(51)	0.84	(47)	0.58	(55)
9日目	0.57	(52)	0.87	(51)	0.59	(48)
10日目	0.57	(50)	0.91	(43)	0.62	(58)
3-OH-DL のグルクロン酸抱合体の C_{min} (ng/mL)						
7日目	11.3	(52)	15.9	(48)	12.2	(59)
8日目	10.9	(42)	16.4	(48)	11.3	(52)
9日目	10.7	(43)	16.0	(43)	10.3	(39)
10日目	12.1	(47)	18.1	(40)	11.5	(46)
ロラタジンの C_{min} (ng/mL)						
7日目	NA		NA		0.099	(60)
8日目	NA		NA		0.11	(64)
9日目	NA		NA		0.11	(63)
10日目	NA		NA		0.12	(74)
NA：ロラタジンを投与していないため該当なし						

Confidential

10日目のデスロラタジン、3-OH-DL 及び3-OH-DL のグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.8: 4]に要約する。デスロラタジン5 mg から7.5 mg への用量漸増に伴い、デスロラタジン、3-OH-DL 及び3-OH-DL のグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ（AUC 及び C_{max}）は用量比に応じて増加した。また、3-OH-DL のグルクロン酸抱合体の曝露量は、3-OH-DL（非抱合体）の約22倍であり、3-OH-DL はグルクロン酸抱合を強く受けることが確認された。

表 2.7.6.2.8: 4　健康被験者にデスロラタジン 5 mg 及び 7.5 mg 並びにロラタジン 10 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、3-OH-DL 及び 3-OH-DL のグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータの要約［算術平均（%CV)］（10 日目、P00117 試験）

測定対象		デスロラタジン濃度			3-OH-DL 濃度			3-OH-DL のグルクロン酸抱合体濃度		
投与薬剤		デスロラタジン		ロラタジン	デスロラタジン		ロラタジン	デスロラタジン		ロラタジン
投与量		5 mg	7.5 mg	10 mg	5 mg	7.5 mg	10 mg	5 mg	7.5 mg	10 mg
C_{max} (ng/mL)	算術平均 (CV%)	4.89 (72)	7.30 (75)	6.03 (63)	1.62 (50)	2.30 (41)	1.73 (54)	29.4 (43)	46.0 (43)	29.9 (56)
	幾何平均	4.03	5.97	5.10	1.35	1.99	1.40	25.4	40.1	24.7
T_{max} (hr)	算術平均 (CV%)	3.08 (73)	3.23 (86)	2.17 (121)	5.06 (59)	4.38 (54)	3.29 (81)	8.04 (30)	7.38 (39)	7.48 (37)
	中央値 [範囲]	2 [1-8]	2 [1-10]	1.25 [1-12]	5 [1-12]	5 [0-10]	2 [1-10]	8 [4-12]	8 [0-12]	8 [0.5-12]
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng･hr/mL)	算術平均 (CV%)	71.9 (107)	104 (105)	74.9 (103)	23.1 (44)	34.3 (42)	23.4 (47)	488 (41)	735 (41)	489 (47)
	幾何平均	50.6	75.0	53.1	20.1	29.5	20.0	427	641	419
AUC 比[†]	算術平均 (CV%)	---	---	---	56.5[‡] (52)	56.2[‡] (49)	53.7[‡] (49)	22.0[§] (26)	22.5[§] (26)	22.0[§] (34)
$t_{1/2}$ (hr)	算術平均 (CV%)	34.9 (93)	33.5 (79)	32.7 (72)	49.1 (85)	46.7 (72)	44.8 (58)	34.9 (79)	36.5 (131)	27.5 (31)
	調和平均	25.2	25.7	26.0	37.6	37.5	38.2	27	26.1	26.1

各値は24例の要約統計量
† N=23（被験者番号22の被験者のデスロラタジン5 mg 投与後24時間の血漿中濃度を測定していなかったため、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ を算出せず）
‡ デスロラタジンの AUC に対する3-OH-DL の AUC の比のパーセント表示（3-OH-DL／デスロラタジン×100）
§ 3-OH-DL の AUC に対する3-OH-DL のグルクロン酸抱合体の AUC の比（3-OH-DL のグルクロン酸抱合体／3-OH-DL）

対数変換後の AUC 及び C_{max} に基づくデスロラタジン、3-OH-DL 及び3-OH-DL のグルクロン酸抱合体の相対的バイオアベイラビリティに関する統計的評価の結果を[表2.7.6.2.8: 5]に示す。統計的評価から、デスロラタジン5 mg 及びロラタジン10 mg を投与した際の、デスロラタジンの AUC、並びに、3-OH-DL 及び3-OH-DL のグルクロン酸抱合体の C_{max} 及び AUC は、生物学的同等性の基準を満たしていることが示された。一方、デスロラタジン7.5 mg 投与時のデスロラタジンのバイオアベイラビリティは、ロラタジン10 mg 投与時のデスロラタジンのバイオアベイラビリティより明らかに高かった。

Confidential

表 2.7.6.2.8: 5　健康被験者にデスロラタジン 5 mg 及び 7.5 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、3-OH-DL 及び 3-OH-DL のグルクロン酸抱合体のロラタジン 10 mg 投与時との比較（相対的バイオアベイラビリティ）（P00117 試験）

薬物動態パラメータ	投与量	相対的バイオアベイラビリティ(%)†	信頼区間‡	検出力§ (%)
デスロラタジン				
C_{max}	デスロラタジン5 mg	79.0	73-85	98
	デスロラタジン7.5 mg	117	109-126	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	デスロラタジン5 mg	95.2	91-100	100
	デスロラタジン7.5 mg	141	135-147	
3-OH-DL				
C_{max}	デスロラタジン5 mg	96.6	88-106	89
	デスロラタジン7.5 mg	142	130-156	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	デスロラタジン5 mg	100	95-105	100
	デスロラタジン7.5 mg	147	140-155	
3-OH-DL のグルクロン酸抱合体				
C_{max}	デスロラタジン5 mg	103	96-110	99
	デスロラタジン7.5 mg	163	152-174	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	デスロラタジン5 mg	102	97-107	100
	デスロラタジン7.5 mg	153	146-160	

† ロラタジン10 mg に対するデスロラタジン5 mg 及び7.5 mg の比（%）で示した
‡ 対数変換後のデータに基づく90%信頼区間
§ 20%差を検出する

2.7.6.2.8.3.2　安全性

死亡及びその他の重篤な有害事象、並びに有害事象による中止例はなかった。試験期間を通して、全体で25例中4例（16%）に有害事象が報告され、その内訳は、デスロラタジン7.5 mg 投与で25例中3例（12%、頭痛1例、背部痛1例及び／又は咽頭炎1例）、ロラタジン10 mg 投与で24例中1例（4%、発熱1例）であり、デスロラタジン5 mg 投与では有害事象の報告はなかった。なお、副作用は報告されなかった。有害事象の程度はいずれも軽度であったが、有害事象を発現した全被験者に対しアセトアミノフェンが投与された。臨床的に意味のある臨床検査値の異常は認められなかった。バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.2.8.4　結論

1) デスロラタジン5 mg 及び7.5 mg を1日1回10日間投与した際、安全で忍容性は良好であった。
2) デスロラタジン5 mg 及びロラタジン10 mg を経口投与した際のデスロラタジン、3-OH-DL 及び3-OH-DL のグルクロン酸抱合体のバイオアベイラビリティは、類似していた。AUC に基づいたロラタジン10 mg に対するデスロラタジン5 mg の相対的バイオアベイラビリティは、デスロラタジン、3-OH-DL 及び3-OH-DL のグルクロン酸抱合体について、それぞれ95%、100%及び102%であった。

C Confidential

3) デスロラタジン7.5 mg 投与時のデスロラタジンのバイオアベイラビリティは、ロラタジン10 mg 投与時のデスロラタジンのバイオアベイラビリティより高かった。
4) デスロラタジン5 mg 及び7.5 mg を投与した際のデスロラタジン、3-OH-DL 及び3-OH-DL のグルクロン酸抱合体の AUC 及び C_{max} は、用量比に応じて増加した。
5) 3-OH-DL はグルクロン酸抱合を強く受けた。3-OH-DL のグルクロン酸抱合体の曝露量は、3-OH-DL（非抱合体）の約22倍であった。

C Confidential

2.7.6.2.9　非日本人を対象としたマスバランス試験（C98-097試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.1.6: C98-097]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.9.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

健康男性被験者に^{14}C 標識デスロラタジンを投与した際の吸収、代謝及び排泄を検討する試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

投与期間

^{14}C 標識デスロラタジン10 mg（約104 μCi=約3.85 MBq）を単回投与した。投与前12時間から投与後240時間まで被験者を実施医療機関に滞在させた。

目的

健康男性被験者に^{14}C 標識デスロラタジン10 mg を単回経口投与した際の^{14}C 標識デスロラタジンの吸収、代謝及び排泄の特徴を明らかにする。

治験デザイン

本試験は、健康男性被験者対象、非盲検、単回投与試験である。

用量・剤型

治験薬の内容を[表2.7.6.2.9: 1]に示す。

表 2.7.6.2.9: 1　治験薬の内容（C98-097 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
^{14}C 標識 デスロラタジン	10 mg （約104 μCi=約3.85 MBq）	[redacted]	カプセル	[redacted]

C Confidential

診断／選択基準

年齢18～40歳、既往歴、身体所見、心電図、臨床検査及び尿中薬物検査により健康状態が良好と判定された、非喫煙の男性を組み入れた。

評価基準

投与後240時間まで血液、尿及び糞検体を採取し、薬物動態パラメータ［C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、AUC、1日あたりの尿中及び糞中排泄量（Ae_{day}）及び総排泄量（Ae_{total}）］を算出した。

バイタルサイン、心電図測定及び臨床検査を実施し、試験期間を通した有害事象のモニタリングにより安全性を評価した。

統計計画及び解析

要約統計量（算術平均、標準偏差及び%CV）を示した。

2.7.6.2.9.2　被験者の内訳

被験者の内訳を[表2.7.6.2.9: 2]に示す。

表 2.7.6.2.9: 2　　被験者の内訳（C98-097 試験）

例数（年齢の範囲）：	6例（31～40歳）
性別： 　男性	 6例
人種： 　白人 　黒人 　ヒスパニック系	 1例 2例 3例
完了：	6例
中止：	0例

2.7.6.2.9.3　結果

2.7.6.2.9.3.1　薬物動態

健康男性被験者に^{14}C 標識デスロラタジン10 mg を単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度並びに血漿及び全血中総放射能濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.9: 3]に要約する。投与放射能の平均累積回収率（0～240時間）は、尿及び糞についてそれぞれ41%及び47%であった。血漿、尿及び糞中の代謝物プロファイルから、デスロラタジンが多くの代謝物に代謝されることが示唆された。循環血中の主要代謝物は、3-OH-DL のグルクロン酸抱合体であった。また、糞中及び尿中の主要代謝物はそれぞれ3-OH-DL 及び3-OH-DL のグルクロン酸抱合体であった。なお、血漿中及び排泄物中のデスロラタジン濃度が他の被験者より高く、薬物動態的に外れ値とされた1

C Confidential

例（被験者番号5）については、PM であった可能性が示唆された。また、当該被験者では、糞中への3-OH-DL 排泄量及び尿中への3-OH-DL のグルクロン酸抱合体排泄量も低値を示した。^{14}C 標識デスロラタジンを経口投与した際、LC-MS 法により検出又は同定された代謝物は、いずれも^{14}C 標識ロラタジン投与時に確認された代謝物とほぼ同様であることが示唆された。

表 2.7.6.2.9: 3　健康男性被験者に ^{14}C 標識デスロラタジン 10 mg を単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン濃度、並びに、血漿及び全血中総放射能濃度の薬物動態パラメータの要約［算術平均（%CV)］（C98-097 試験）

薬物動態パラメータ		デスロラタジン濃度	総放射能濃度	
		血漿	血漿	全血
C_{max}	(ng/mL)	4.32 (79)	44.6 (22)†	31.0 (18)‡
T_{max}	(hr)	5.80 (22)	7.60 (22)	7.20 (15)
$t_{1/2}$	(hr)	19.5 (11)	NC	NC
$AUC_{0\text{-last}}$	(ng·hr/mL)	77.7 (78)	971 (19)†	701 (30)‡

各値は5例の要約統計量（Poor metabolizer の可能性が示唆された被験者番号5を除く）。
† C_{max} の単位：ng Eq/g、AUC の単位：ng Eq·hr/g
‡ C_{max} の単位：ng Eq/mL、AUC の単位：ng Eq·hr/mL
NC：算出せず

2.7.6.2.9.3.2　安全性

健康男性被験者に^{14}C 標識デスロラタジン10 mg カプセル（約104 μCi=約3.85 MBq）を単回経口投与した際、安全で忍容性は良好であった。死亡及びその他の重篤な有害事象、並びに有害事象による中止例はなかった。試験期間を通して、6例中1例（17%）に有害事象が報告され、事象は背部痛で、程度は軽度であった。なお、副作用は報告されなかった。臨床的に意味のある臨床検査値の異常は認められなかった。バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.2.9.4　結論

1) 健康男性被験者に^{14}C 標識デスロラタジン10 mg カプセル（約104 μCi=約3.85 MBq）を単回経口投与した際、安全で忍容性は良好であった。
2) デスロラタジンを経口投与した際の吸収は良好で、そのほとんどが代謝された。薬物由来の放射能が、尿中（41%）及び糞中（47%）に回収された。
3) 1例を除き、デスロラタジンは広範に代謝された。主要な代謝経路は、主に C-3位の水酸化とそれに続くグルクロン酸抱合である。また、これらよりも少量であるが、他の水酸化代謝物とそれぞれのグルクロン酸抱合体が認められた。
4) 被験者番号5の被験者のデスロラタジン代謝が他の5例に比べて遅かったことから、当該被験者のデスロラタジンの薬物動態において、消失が遅延することが明らかになった。

C Confidential

2.7.6.2.10　非日本人を対象とした反復投与試験（C98-356試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.3.1: C98-356]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.10.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

性別及び人種が異なる健康被験者にデスロラタジンを反復投与した際の薬物動態を評価する試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

デスロラタジン7.5 mg を1日目に単回投与、4～17日目の朝に1日1回14日間反復投与した。最終投与後7日目まで被験者を実施医療機関に滞在させた。

目的

性別及び人種の異なる健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を投与した際の薬物動態プロファイルを明らかにする。

治験デザイン

本試験は、健康被験者対象、非盲検、並行群間試験である。性別及び人種の異なる被験者48例（白人男性12例、黒人男性12例、白人女性12例、黒人女性12例）にデスロラタジン7.5 mg を単回及び反復投与した。-1日目（ベースライン時）、1、4～17及び24日目（事後検査時）に心電図を測定した。事前に規定した時点で、薬物動態測定及び安全性評価用の採血を実施した。安全性評価のため、事前に規定した時点にバイタルサインを測定した。試験期間を通して、有害事象をモニタリングした。血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度をバリデートされた LC-MS/MS 法で測定した（LLOQ=25 pg/mL）。

用量・剤型

治験薬の内容を[表2.7.6.2.10: 1]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.2.10: 1　　治験薬の内容（C98-356 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
デスロラタジン	7.5 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]

診断／選択基準

年齢18～45歳、BMI が19～27 kg/m^2、既往歴、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）により健康状態が良好と判定された、白人及び黒人の男性又は女性を組み入れた。

評価基準

薬物動態パラメータ測定用の採血を実施し、デスロラタジン及び3-OH-DL の AUC 及び C_{max} を算出した。

バイタルサイン、心電図測定及び臨床検査を実施し、試験期間を通した有害事象のモニタリングにより安全性を評価した。

統計計画及び解析

各時点の濃度データ及び薬物動態パラメータの要約統計量(平均値及び標準偏差)を算出した。薬物動態パラメータ（対数変換後の C_{max} 及び AUC）を、性別、人種及び性別と人種の交互作用を項とする分散分析モデルを用いて解析した。男女差（性別の影響）及び白人と黒人の差（人種の影響）を評価した。14～17日目の C_{min} について、被験者及び時点を項とする分散分析モデルを用い、定常状態を評価した。

2.7.6.2.10.2　被験者の内訳

被験者の内訳を[表2.7.6.2.10: 2]に示す。

表 2.7.6.2.10: 2　　被験者の内訳（C98-356 試験）

例数（年齢の範囲）：	48例（19～45歳）
性別及び人種：	
男性	24例
白人	12例
黒人	12例
女性	24例
白人	12例
黒人	12例
完了：	48例
中止：	0例

Confidential

2.7.6.2.10.3　結果

2.7.6.2.10.3.1　薬物動態

2.7.6.2.10.3.1.1　単回投与

性別及び人種の異なる健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を単回投与した際の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.10: 3]に要約する。デスロラタジン及び3-OH-DL の C_{max} 及び AUC には中等度の被験者間変動（%CV：25%～63%）が認められた。被験者4例（白人男性1例、黒人男性2例及び黒人女性1例）の血漿中デスロラタジン濃度は、その他の大多数の被験者より高かった。チトクロム P450（CYP）2D6及び CYP2C19の遺伝子多型解析から予測された表現型（代謝能の高い被験者）とデスロラタジンの代謝能との間に関係性は認められなかった。

表 2.7.6.2.10: 3　　健康被験者にデスロラタジン 7.5 mg を単回投与した際の血漿中デスロラタジン及び 3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（C98-356 試験）

薬物動態パラメータ		白人				黒人			
		男性（N=12）		女性（N=12）		男性（N=12）		女性（N=12）	
		算術平均（%CV）	幾何平均	算術平均（%CV）	幾何平均	算術平均（%CV）	幾何平均	算術平均（%CV）	幾何平均
デスロラタジン									
C_{max}	(ng/mL)	3.46 (44)	3.13	3.57 (33)	3.40	3.00 (32)	2.86	4.05 (37)	3.83
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$	(ng·hr/mL)	41.2 (37)	38.7	42.2 (31)	40.6	44.6 (34)	42.5	53.3 (29)	51.3
$AUC_{0\text{-}\infty}$	(ng·hr/mL)	59.7† (35)	56.7†	65.8 (37)	62.1	67.9‡ (36)	64.8‡	81.0§ (32)	77.2§
T_{max}	(hr)	3.04 (104)	1.75‖	2.54 (47)	2.00‖	5.58 (66)	2.00‖	3.42 (61)	3.00‖
$t_{1/2}$	(hr)	27.5 (100)	20.7¶	20.7 (16)	20.3¶	30.6 (74)	23.7¶	23.1 (43)	21.1¶
3-OH-DL									
C_{max}	(ng/mL)	1.45 (49)	1.19	1.66 (26)	1.61	1.07 (63)	0.692	1.62 (49)	1.36
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$	(ng·hr/mL)	18.5 (39)	15.8	23.8 (25)	23.1	15.4 (56)	10.4	23.0 (38)	20.0
$AUC_{0\text{-}\infty}$	(ng·hr/mL)	38.0† (25)	37.0†	44.3 (29)	42.6	35.8‡ (26)	34.6‡	48.6§ (32)	46.6§
T_{max}	(hr)	3.46 (71)	3.00‖	4.50 (42)	4.00‖	5.92 (44)	6.00‖	5.00 (43)	6.00‖
$t_{1/2}$	(hr)	33.2 (53)	29.5¶	24.9 (16)	24.3¶	52.1 (103)	34.0¶	30.5 (45)	27.9¶

† N=11［被験者番号27を除く。外挿範囲（最終測定可能時間から無限大時間まで）は $AUC_{0\text{-}last}$ の25%超であった。］
‡ N=10［被験者番号4及び13を除く。外挿範囲（最終測定可能時間から無限大時間まで）は $AUC_{0\text{-}last}$ の25%超であった。］
§ N=11［被験者番号19を除く。外挿範囲（最終測定可能時間から無限大時間まで）は $AUC_{0\text{-}last}$ の25%超であった。］
‖ 中央値
¶ 調和平均

健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を単回投与した際のデスロラタジン及び3-OH-DL の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の性別及び人種間比較を[表2.7.6.2.10: 4]に示す。3-OH-DL の C_{max} を除き、性差（女性／男性）及び人種差（黒人／白人）による曝露量への影響はいずれも25%未満であった。

Confidential

表 2.7.6.2.10: 4　　健康被験者にデスロラタジン 7.5 mg を単回投与した際のデスロラタジン及び 3-OH-DL の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の性別及び人種間比較（C98-356 試験）

測定対象	薬物動態パラメータ	自由度	女性（N=24）	男性（N=24）	比（%）（女性／男性）	90% 信頼区間（%）†
デスロラタジン	C_{max} (ng/mL)	44	3.61	2.99	121	101 - 145
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	40§	69.2	60.6	114	97 - 135
3-OH-DL	C_{max} (ng/mL)	44	1.48	0.907	163	107 - 249
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	40§	44.5	35.8	124‡	108 - 143
測定対象	薬物動態パラメータ	自由度	黒人（N=24）	白人（N=24）	比（%）（黒人／白人）	90% 信頼区間（%）†
デスロラタジン	C_{max} (ng/mL)	44	3.31	3.26	101	85 - 122
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	40§	70.7	59.3	119	101 - 141
3-OH-DL	C_{max} (ng/mL)	44	0.970	1.38	70	46 - 107
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	40§	40.2	39.7	101	88 - 116

† 対数変換後のデータに基づく90%信頼区間
‡ 統計的に有意、P=0.012
§ 被験者番号4、13、19及び24を除く

2.7.6.2.10.3.1.2 反復投与

各投与群の14～17日目の C_{min} 値（0時間）を解析し、定常状態への到達について検討した。その結果、1日1回投与では15日目（投与回数11回）までに定常状態に到達することが示された。

性別及び人種の異なる健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を1日1回14日間（4～17日目）反復投与した際の最終投与時（17日目）における血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.10: 5]に要約する。デスロラタジン及び3-OH-DL の $AUC_{0-24\ hr}$ に基づく累積係数（算術平均）は1.11～1.65の範囲であり、男女間及び人種間で類似していた。また、蓄積の程度は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

C Confidential

表 2.7.6.2.10: 5　　健康被験者にデスロラタジン 7.5 mg を 1 日 1 回 14 日間（4～17 日目）反復経口投与した際の最終投与時（17 日目）における血漿中デスロラタジン及び 3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（C98-356 試験）

薬物動態パラメータ		白人				黒人			
		男性（N=12）		女性（N=12）		男性（N=12）		女性（N=12）	
		算術平均（%CV）	幾何平均	算術平均（%CV）	幾何平均	算術平均（%CV）	幾何平均	算術平均（%CV）	幾何平均
デスロラタジン									
C_{max}	(ng/mL)	6.05 (99)	4.80	5.46 (36)	5.21	7.52 (103)	5.57	6.73 (48)	6.19
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	(ng·hr/mL)	98.1 (136)	68.3	74.5 (44)	69.2	135 (122)	88.8	107 (73)	92.4
T_{max}	(hr)	2.29 (82)	2.00†	2.50 (62)	2.00†	5.08 (57)	5.00†	3.33 (78)	2.00†
$t_{1/2}$	(hr)	36.0 (51)	31.8‡	29.9 (14)	29.4‡	42.0 (53)	36‡	35.4 (42)	32.6‡
累積係数		1.13 (39)	---	1.14 (12)	---	1.24 (49)	---	1.16 (28)	---
3-OH-DL									
C_{max}	(ng/mL)	2.31 (34)	2.14	2.85 (21)	2.79	2.09 (54)	1.73	2.98 (33)	2.78
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	(ng·hr/mL)	38.1 (32)	36.0	48.1 (22)	47.0	32.7 (44)	28.7	50.6 (31)	47.9
T_{max}	(hr)	5.04 (123)	2.50†	4.67 (47)	4.00†	4.17 (41)	3.5†	3.75 (49)	3.5†
$t_{1/2}$	(hr)	47.7 (46)	43‡	36.5 (12)	35.9‡	51.7 (55)	44.8‡	46.2 (74)	38.4‡
累積係数		1.25 (53)	---	1.11 (12)	---	1.65 (86)	---	1.28 (43)	---

† 中央値
‡ 調和平均

健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を1日1回14日間（4～17日目）反復経口投与した際の最終投与時（17日目）におけるデスロラタジン及び3-OH-DL の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の性別及び人種間比較を[表2.7.6.2.10: 6]に示す。男性に比べ女性の3-OH-DL の曝露量が約1.5倍高かったことを除き、性差（女性／男性）及び人種差（黒人／白人）による曝露量への影響は概して35%以下であった。

表 2.7.6.2.10: 6　　健康被験者にデスロラタジン 7.5 mg を 1 日 1 回 14 日間（4～17 日目）反復経口投与した際の最終投与時（17 日目）におけるデスロラタジン及び 3-OH-DL の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の性別及び人種間比較（C98-356 試験）

測定対象	薬物動態パラメータ	自由度	女性（N=24）	男性（N=24）	比（%）（女性／男性）	90% 信頼区間（%） ‡
デスロラタジン	C_{max} (ng/mL)	44	5.68	5.17	110	85 - 143
	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	44	80.0	77.9	103	75 - 140
3-OH-DL	C_{max} (ng/mL)	44	2.79	1.93	145‡	114 - 183
	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	44	47.5	32.1	148§	121 - 181
測定対象	薬物動態パラメータ	自由度	黒人（N=24）	白人（N=24）	比（%）（黒人／白人）	90% 信頼区間（%） †
デスロラタジン	C_{max} (ng/mL)	44	5.87	5.00	118	91 - 152
	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	44	90.6	68.8	132	97 - 179
3-OH-DL	C_{max} (ng/mL)	44	2.20	2.45	90	71 - 114
	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	44	37.1	41.1	90	74 - 110

† 対数変換後のデータに基づく90%信頼区間
‡ 統計的に有意、P=0.011
§ 統計的に有意、P=0.002

C Confidential

2.7.6.2.10.3.2　安全性

死亡及びその他の重篤な有害事象、並びに有害事象による中止例はなかった。デスロラタジン7.5 mgを1日1回14日間反復投与した際、試験期間を通して、全体で48例中11例（23%）に有害事象が報告された。人種別では、白人で24例中5例（21%）及び黒人で24例中6例（25%）であり、有害事象の発現率は人種間で類似していた。性別では、男性で24例中2例（8%）及び女性で24例中9例（38%）であり、有害事象の発現率は男性に比べ女性で高かった。最も頻度の高かった有害事象は頭痛で、女性のみに認められ、内訳は、白人24例中4例（17%）及び黒人24例中3例（13%）であった。1例の被験者で中等度の頭痛が認められたが、それ以外はいずれも軽度であった。なお、副作用は報告されなかった。臨床的に意味のある臨床検査値の異常は認められなかった。バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.2.10.4　結論

1) 性別及び人種の異なる健康被験者にデスロラタジン7.5 mgを反復経口投与した際、安全で忍容性は良好であった。
2) デスロラタジンを14日間反復投与した際のデスロラタジン及び3-OH-DLの全身曝露量（AUC及びC_{max}）は、男性に比べ女性でそれぞれ3%～10%及び45%～48%高値を示した。
3) デスロラタジンを14日間反復投与した際のデスロラタジンの全身曝露量（AUC及びC_{max}）は白人と比べ黒人で18%～32%高値を示したが、3-OH-DLの全身曝露量（AUC及びC_{max}）は白人と比べ黒人で10%低値を示した。
4) デスロラタジンを14日間反復投与した際のAUC及びC_{max}の値を比較した結果、人種及び性別のいずれについても用量調整を必要としないことが示唆された。

Confidential

2.7.6.2.11　非日本人を対象とした反復投与試験（P00275試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.3.2: P00275]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.11.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

健康被験者にデスロラタジンを反復投与した際のデスロラタジン及び3-OH-DL の薬物動態を評価する試験

治験責任医師／実施医療機関

1) [redacted]（米国）
2) [redacted]（米国）
3) [redacted]（米国）

治験期間

19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

デスロラタジン5 mg を1日1回朝（午前8時ごろ）に10日間反復投与した。10日目の投与後120時間まで被験者を実施医療機関に滞在させた。

目的

季節性アレルギー性鼻炎に対する有効性及び安全性を評価する試験の対象患者集団と背景が類似した健康被験者にデスロラタジン5 mg を反復投与した際のデスロラタジン及び3-OH-DL の薬物動態プロファイルを明らかにする。

治験デザイン

本試験は、健康被験者対象、非盲検、反復投与試験である。事前に規定した時点で、薬物動態測定及び安全性評価用の採血を実施した。試験期間を通して、有害事象をモニタリングした。血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度をバリデートされた LC-MS/MS 法で測定した（LLOQ=0.025 ng/mL）。

用量・剤型

治験薬の内容を[表2.7.6.2.11: 1]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.2.11: 1　　治験薬の内容（P00275 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
デスロラタジン	5 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]

診断／選択基準

年齢18～70歳、BMI が19～27 kg/m^2、既往歴、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）により健康状態が良好と判定された、白人及び黒人の男性又は女性を組み入れた。

評価基準

10日目の投与後120時間までの規定した時点で採血し、薬物動態パラメータを評価した。デスロラタジンの薬物動態と年齢の関係について追加解析を実施した。

バイタルサイン、心電図測定及び臨床検査を実施し、試験期間を通した有害事象のモニタリングにより安全性を評価した。

統計計画及び解析

薬物動態パラメータを平均値、標準偏差及び%CV を用いて要約した。

2.7.6.2.11.2　被験者の内訳

被験者の内訳を[表2.7.6.2.11: 2]に示す。

表 2.7.6.2.11: 2　　被験者の内訳（P00275 試験）

例数（年齢の範囲）：	113例（19～70歳）
性別：	
男性	57例
女性	56例
人種：	
白人	95例
黒人	18例
完了：	112例
中止：	1例
臨床症状の有害事象	0例
臨床検査値の有害事象	0例
その他	1例†

† 被験者番号38の被験者は、7日目の投与後に自己都合により試験を中止した。

Confidential

2.7.6.2.11.3　結果

2.7.6.2.11.3.1　薬物動態

健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回10日間反復投与した際の10日目における血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.11: 3]に要約する。デスロラタジン及び3-OH-DL の T_{max}（中央値）はそれぞれ2時間及び5時間であった。デスロラタジンの $t_{1/2}$（算術平均）は26.8時間で、これまでの試験で報告されている値と類似していたが、CL/F（算術平均：112 L/hr）はこれまでの試験で報告されている値より高かった。

表 2.7.6.2.11: 3　健康被験者にデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与した際の 10 日目におけるデスロラタジン及び 3-OH-DL の薬物動態パラメータの要約（P00275 試験）

測定対象		薬物動態パラメータ						
		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr)	tf (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	比‖ (%)
デスロラタジン	N=112							
	算術平均	3.98	3.17	56.9	112	118	26.8	-‡
	%CV	52	56	73	43	7	50	-‡
	幾何平均	3.63	2.00†	49.4	101	117	24.2§	-‡
3-OH-DL	算術平均	1.99	4.76	32.3	-‡	120	36.0	71.0
	%CV	31	40	31	-‡	0	33	41
	幾何平均	1.87	5.00†	30.4	-‡	120	34.0§	61.6

tf：最終測定可能時点
† 中央値
‡ 算出せず
§ 調和平均
‖ デスロラタジンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ に対する3-OH-DL の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の比（3-OH-DL／デスロラタジン）
算術平均以外は%CV を算出していない。

健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回10日間反復投与した際の10日目におけるデスロラタジン及び3-OH-DL の薬物動態パラメータを年齢ごとに[表2.7.6.2.11: 4]に要約する。デスロラタジン及び3-OH-DL ともに、65歳以上の被験者における $t_{1/2}$は、65歳未満の被験者と比べ約30%延長した。

C Confidential

表 2.7.6.2.11: 4　　健康被験者にデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与した際の 10 日目における年齢ごとのデスロラタジン及び 3-OH-DL の薬物動態パラメータの要約（P00275 試験）

薬物動態パラメータ		19～45歳（N=65）	46～64歳（N=30）	65～70歳（N=17）
		算術平均（%CV）	算術平均（%CV）	算術平均（%CV）
デスロラタジン				
C_{max}	(ng/mL)	3.83 (57)	3.92 (46)	4.69 (44)
T_{max}	(hr)	3.35 (55)	2.98 (56)	2.76 (63)
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$	(ng·hr/mL)	55.4 (83)	54.1 (43)	67.8 (72)
$t_{1/2}$	(hr)	25.3 (53)	26.1 (13)	33.7 (62)
CL/F·kg	(mL/hr/kg)	20.4 (26)	16.8 (28)	19.7 (34)
3-OH-DL				
C_{max}	(ng/mL)	1.92 (30)	2.12 (33)	2.05 (30)
T_{max}	(hr)	4.82 (41)	4.87 (34)	4.35 (48)
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$	(ng·hr/mL)	30.7 (30)	34.3 (32)	34.6 (30)
$t_{1/2}$	(hr)	34.7 (36)	35.6 (11)	41.8 (42)

2.7.6.2.11.3.2　安全性

死亡及びその他の重篤な有害事象、並びに有害事象による中止例はなかった。デスロラタジン 5 mg を1日1回10日間反復投与した際、試験期間を通して、全体で113例中30例（27%）に有害事象が報告された。最も頻度の高かった有害事象は頭痛及び便秘で、いずれも全体で113例中8例（7%）であった。男女別の有害事象の発現率は、男性で57例中11例（19%）、女性で56例中19例（34%）であった。また、65歳以上の被験者では17例中3例（18%）に有害事象が報告された。その内訳は便秘2例及び背部痛1例であり、安全性プロファイルに性別及び年齢による明らかな差は認められなかった。有害事象の程度は、いずれも軽度又は中等度であった。臨床検査値の有害事象を発現した被験者番号57の被験者は、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（SGPT）値が 88 U/L（基準値上限：50 U/L）で、NCI-共通毒性基準（National Cancer Insutitute, Common Toxicity Criteria）の Grade 1に相当したが、その他の肝機能検査の結果はいずれも基準値範囲内であった。当該事象を除き、臨床的に意味のある臨床検査値の異常は認められなかった。被験者番号103の被験者から「心臓がドキドキする」と訴えがあったため、有害事象として頻脈が報告されたが、心拍数は96 bpm で、頻脈の臨床的定義に相当する数値ではなく、その後回復が確認された。12例の被験者で有害事象に対する処置をした。頭痛、歯痛、発熱、咳嗽、鼻閉、咽喉乾燥、咽喉痛及び副鼻腔うっ血に対しアセトアミノフェン（10例）、便秘に対しグリセリン坐薬（1例）及び下痢に対し Pepto-Bismal（1例）を投与した。

バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.2.11.4　結論

1) 健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回10日間投与した際、安全で忍容性は良好であった。
2) デスロラタジン5 mg を反復経口投与した際の定常状態における血漿中デスロラタジン濃

度の C_{max} 及び AUC のすべての被験者での算術平均は、それぞれ3.98 ng/mL 及び56.9 ng·hr/mL であった。

3) 血漿中デスロラタジン濃度の T_{max}（中央値）は2時間であった。
4) 血漿中デスロラタジン濃度の $t_{1/2}$（算術平均）は26.8時間であった。
5) デスロラタジンの AUC に対する3-OH-DL の AUC の比（算術平均）は71%であった。
6) デスロラタジンの CL/F は、これまでの試験で報告されている値より高値を示した。
7) 高齢者に対して用量調整をする必要はないと考える。

C Confidential

2.7.6.2.12　非日本人小児被験者を対象とした単回投与試験（P01228試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.3.3: P01228]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.12.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

12～17歳の健康小児被験者及び18～45歳の健康成人被験者にデスロラタジン錠を単回投与した際の薬物動態を検討する試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

デスロラタジン5 mg を単回投与した。投与後120時間まで被験者を実施医療機関に滞在させた。

目的

12～17歳の健康小児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及び3-OH-DL の薬物動態プロファイルを明らかにし、18～45歳の健康成人被験者の薬物動態プロファイルと比較する。

治験デザイン

本試験は、12～17歳の健康小児被験者の薬物動態を18～45歳の健康成人被験者の薬物動態と比較する、非盲検、並行群間、単回投与試験である。小児被験者は、12～17歳の1歳ごとに各4例（男女各2例）、合計24例を組み入れた。また、成人被験者は、18～29歳の被験者6例（男女各3例）、30～45歳の被験者6例（男女各3例）の合計12例を組み入れた。投与後120時間まで、デスロラタジン及び3-OH-DL の薬物濃度測定用の採血を実施した。血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度はバリデートされた LC-MS/MS 法で測定した（LLOQ=0.025 ng/mL）。血漿中濃度－時間データに基づいて薬物動態パラメータを算出し、標準的な統計手法を用い評価した。

用量・剤型

治験薬の内容を[表2.7.6.2.12: 1]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.12: 1　　治験薬の内容（P01228 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
デスロラタジン	5 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]

診断／選択基準

既往歴、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）により健康状態が良好と判定された、小児（12～17歳）及び成人（18～45歳）の男性又は女性を組み入れた。

評価基準

投与後120時間まで採血し、主要な薬物動態パラメータとして C_{max} 及び AUC を算出した。

バイタルサイン、心電図測定及び臨床検査を実施し、試験期間を通した有害事象のモニタリングにより安全性を評価した。

統計計画及び解析

すべての主要な薬物動態パラメータを分散分析モデルを用いて解析した。

2.7.6.2.12.2　被験者の内訳

被験者の内訳を[表2.7.6.2.12: 2]に示す。

表 2.7.6.2.12: 2　　被験者の内訳（P01228 試験）

	全体	小児	成人
例数：（年齢の範囲）	36例（12～43歳）	24例（12～17歳）	12例（20～43歳）
性別：			
男性	18例	12例	6例
女性	18例	12例	6例
人種：			
白人	35例	23例	12例
ヒスパニック系	1例	1例	0例
完了：	36例	24例	12例
中止：	0例	0例	0例

Confidential

2.7.6.2.12.3　結果

2.7.6.2.12.3.1　薬物動態

健康小児被験者及び健康成人被験者にデスロラタジン5 mg を単回経口投与した際のデスロラタジン及び3-OH-DL の平均血漿中濃度－時間プロファイルを[図2.7.6.2.12: 1]に示し、薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.12: 3]に要約する。本試験で評価した年齢の範囲では、デスロラタジン及び3-OH-DL の薬物動態パラメータの算術平均は、小児及び成人で類似していた。

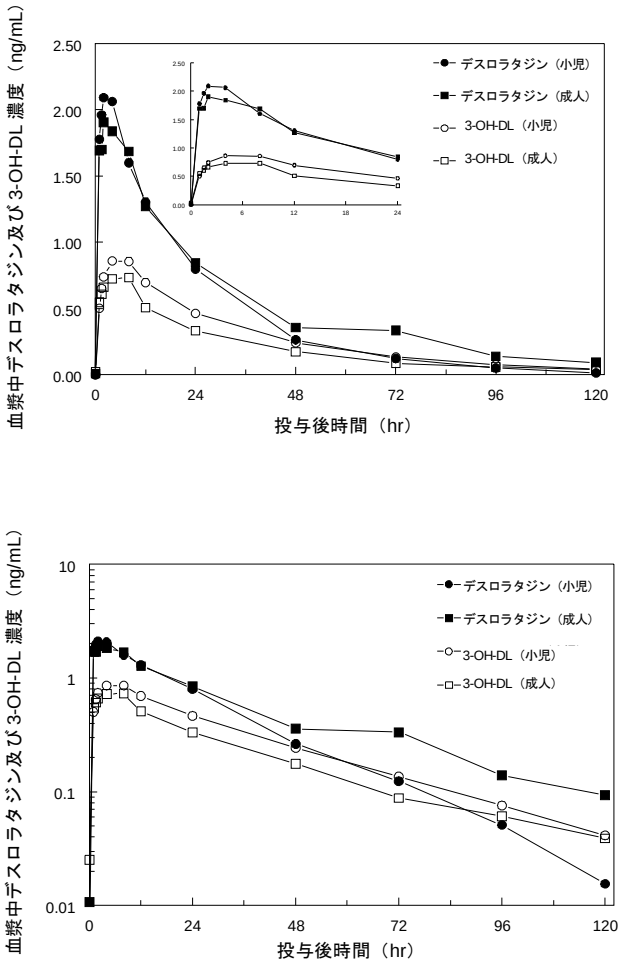


図 2.7.6.2.12: 1　　健康小児被験者及び健康成人被験者にデスロラタジン 5 mg を単回経口投与した際のデスロラタジン及び 3-OH-DL の平均血漿中濃度－時間プロファイル（上図：線形スケール、挿入図は 24 時間までの拡大図、下図：対数スケール、P01228 試験）

Confidential

表 2.7.6.2.12: 3　　健康小児被験者及び健康成人被験者にデスロラタジン 5 mg を単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン及び 3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（P01228 試験）

薬物動態パラメータ		デスロラタジン		3-OH-DL	
		算術平均（%CV）	中央値	算術平均（%CV）	中央値
小児（N=24）					
C_{max}	(ng/mL)	2.40 (36)	2.23	0.93 (29)	0.95
$AUC_{0\text{-}last}$	(ng·hr/mL)	52.7 (49)	43.9	32.9 (35)	33.2
T_{max}	(hr)	2.81 (80)	2.00	5.92 (45)	6
成人（N=12）					
C_{max}	(ng/mL)	2.25 (25)	2.24	0.80 (36)	0.8
$AUC_{0\text{-}last}$	(ng·hr/mL)	61.7 (69)	53.7	24.9 (33)	25.7
T_{max}	(hr)	3.63 (91)	2.00	5.42 (52)	6

2.7.6.2.12.3.2　安全性

死亡及びその他の重篤な有害事象、並びに有害事象による中止例はなかった。デスロラタジン 5 mg を単回投与した際、試験期間を通して、全体で36例中5例（14%）に有害事象が報告された。その内訳は、小児被験者（12～17歳）で24例中3例（13%）、成人被験者（20～43歳）で12例中2例（17%）であった。成人被験者では頭痛及び消化不良が各1例、小児被験者では頭痛及び悪心が各2例であった。有害事象の程度はいずれも軽度であった。なお、副作用は、小児被験者で24例中2例（8%）及び成人被験者で12例中1例（8%）に報告された。臨床的に意味のある臨床検査値の異常は認められなかった。バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.2.12.4　結論

1) 健康小児被験者及び健康成人被験者にデスロラタジン5 mg を単回投与した際の忍容性は良好であった。
2) デスロラタジン及び3-OH-DL の薬物動態は、健康小児被験者及び健康成人被験者で類似していた。
3) 12歳以上の被験者ではデスロラタジン5 mg の1日1回経口投与が妥当であることが示された。

Confidential

2.7.6.2.13　非日本人肝機能障害患者を対象とした単回投与試験（C98-354試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.3.4: C98-354]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.13.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

重症度の異なる慢性肝機能障害患者にデスロラタジンを単回投与した際の薬物動態を検討する試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

10時間絶食後、デスロラタジン7.5 mg を単回投与した。投与後240時間まで被験者を実施医療機関に滞在させた。

目的

主要目的は、肝機能が正常な健康被験者（以下、健康被験者）と安定状態で重症度が異なる慢性肝機能障害患者にデスロラタジンを単回投与した際のデスロラタジンの薬物動態を比較することである。副次目的は、慢性肝機能障害患者にデスロラタジンを単回投与した際の安全性及び忍容性を評価することである。

治験デザイン

本試験は、健康被験者8例及び慢性肝機能障害患者12例対象、非盲検、単一施設、並行群間、単回投与試験である。肝機能障害患者を Pugh’s Modification of Child’s Classification of Severity of Liver Disease（Child-Pugh 分類）のスコアに従い、3つの肝機能障害の程度のいずれかに分類した。事前に規定した時点で、薬物濃度測定及び安全性評価用の採血を実施した。安全性評価のため、事前に規定した時点でバイタルサインを測定した。試験期間を通して有害事象をモニタリングした。血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度をバリデートされた LC-MS/MS 法で測定した（LLOQ=25 pg/mL）。

Confidential

用量・剤型

治験薬の内容を[表2.7.6.2.13: 1]に示す。

表 2.7.6.2.13: 1　　治験薬の内容（C98-354 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
デスロラタジン	7.5 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]

診断／選択基準

年齢18～65歳、慢性肝機能障害を有する男性又は女性、並びに既往歴、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）により健康状態が良好と判定された肝機能が正常な男性又は女性を組み入れた。

評価基準

投与後240時間までの規定した時点で採血し、薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}、T_{max}、kel、CL/F 及び $t_{1/2}$）を算出した。

バイタルサイン、心電図測定及び臨床検査を実施し、試験期間を通した有害事象のモニタリングにより安全性を評価した。

統計計画及び解析

各検体採取時点の濃度データ及び薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。実測尺度及び対数変換後の $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} を、投与群（4群及び統合した慢性肝機能障害患者群と健康被験者群）を項とする分散分析モデルを用いて解析した。また、多重性の調整をせず対比較を実施した。

数例の被験者の $t_{1/2}$の値に、算術平均から標準偏差の2倍以上の乖離が認められたため、算術平均以外に調和平均も示した。

2.7.6.2.13.2　被験者の内訳

被験者の内訳を[表2.7.6.2.13: 2]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.13: 2　　被験者の内訳（C98-354 試験）

肝機能障害の重症度	軽度 肝機能障害患者	中等度 肝機能障害患者	重度 肝機能障害患者†	健康被験者
Child-Pugh スコア	5～6	7～9	10～15	-
例数（年齢の範囲）:	4例（48～61歳）	4例（42～65歳）	4例（46～48歳）	8例（44～59歳）
性別： 男性 女性	 3例 1例	 2例 2例	 4例 0例	 7例 1例
人種： 白人 黒人	 2例 2例	 2例 2例	 3例 1例	 4例 4例
完了：	4例	4例	4例	8例
中止：	0例	0例	0例	0例

† 被験者番号2は、Child-Pugh スコア分類では中等度肝機能障害患者に分類されたが、肝臓－膵臓スキャン検査の結果、重度肝機能障害患者と判定され、重度肝機能障害患者に分類された。

2.7.6.2.13.3　結果

2.7.6.2.13.3.1　薬物動態

重症度の異なる慢性肝機能障害患者及び健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.13: 3]に要約する。

健康被験者と比較して肝機能障害患者では、デスロラタジンの曝露量が概して高く、すべての重症度の肝機能障害患者を併合した C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均は、健康被験者より有意に高かったが（P<0.01）、AUC の値の分布範囲には広範な重なりが認められた。また、血漿中デスロラタジン濃度の $t_{1/2}$が長い被験者では、肝機能障害の有無に関わらず、類似した曝露量（AUC）が観測された。

肝機能障害の重症度別に健康被験者との対比較を実施したところ、健康被験者におけるデスロラタジンの C_{max} の幾何平均は、他のいずれの重症度の肝機能障害患者で得られた値より有意に低かった（P<0.02）。一方、健康被験者におけるデスロラタジンの $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均は、いずれの重症度の肝機能障害患者で得られた値より低かったが、重度肝機能障害患者との比較では有意差が認められたものの（P=0.025）、軽度及び中等度肝機能障害患者との比較において有意差は認められなかった（P>0.05）。重症度の異なる肝機能障害患者間での対比較において、薬物動態パラメータに有意差は認められなかった（P>0.3）。

本試験で長い $t_{1/2}$を示した被験者について定常状態での蓄積を評価するため、薬物動態シミュレーションを実施した。その結果、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曝露量（C98-357試験）を上回る被験者はいないと予測された。

C Confidential

表 2.7.6.2.13: 3　　重症度の異なる慢性肝機能障害患者及び健康被験者に
デスロラタジン 7.5 mg を単回経口投与した際の血漿中デスロラタジン及び 3-OH-DL 濃度の
薬物動態パラメータの要約（C98-354 試験）

肝機能障害の重症度		デスロラタジンの薬物動態パラメータ					
		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)
軽度（N=4）	算術平均	5.14	9.63	325	406	77.3	32.2
	%CV	19	113	62	72	52	85
	幾何平均	5.07	6.75†,§	269	312	60.6‡	24.0
中等度（N=4）	算術平均	7.04	1.63	233	248	60.6	31.0
	%CV	42	29	20	19	10	18
	幾何平均	6.48	1.75†	230	245	60.3‡	30.6
重度（N=4）	算術平均	6.24	2.38	355	384	64.0	23.8
	%CV	38	76	61	57	28	44
	幾何平均	5.90	1.75†	316	345	60.7‡	21.7
正常（N=8）	算術平均	2.95	5.50	152	181	54.3	86.2
	%CV	21	22	83	95	74	70
	幾何平均	2.89	5.00†	110	120	43.4‡	62.3

† 中央値
‡ 調和平均
§ 2例の T_{max} が最初の1.5時間以内、その他の2例が12時間以上であった

肝機能障害の重症度		3-OH-DL の薬物動態パラメータ				
		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	AUC 比‖ (%)
軽度（N=4）	算術平均	0.299	10.3	12.7	27.9‡	19.8‡
	%CV	115	90	113	---	---
	幾何平均	0.158	6.00†	1.44	27.9‡	---
中等度（N=4）	算術平均	0.677	4.50	35.6	41.8	17.2
	%CV	57	13	24	17	20.7
	幾何平均	0.587	4.50†	34.8	41.4	---
重度（N=4）	算術平均	0.216	28.0	25.9	36.0	11.3
	%CV	45	162	33.8	16	45.6
	幾何平均	0.192	5.50†	24.5	35.6	---
正常（N=8）	算術平均	0.835	13.8	22.3	27.0§	40.4
	%CV	75	171	67	49	70.1
	幾何平均	0.507	5.00†	13.5	21.3§	---

† 中央値
‡ N=2（%CV は算出せず）
§ N=7
‖ AUC 比：（3-OH-DL の $AUC_{0\text{-}\infty}$／デスロラタジンの $AUC_{0\text{-}\infty}$）×100

2.7.6.2.13.3.2　安全性

死亡及びその他の重篤な有害事象、並びに有害事象による中止例はなかった。デスロラタジン 7.5 mg を単回投与した際、試験期間を通して、全体で20例中10例（50%）に臨床症状の有害事象が報告された。その内訳は、健康被験者で8例中4例（50%、頭痛3例、腹痛1例、便秘1例及び／又はアレルギー性鼻炎1例）、肝機能障害患者では、軽度で4例中1例（25%、全身の痛み1例、消化不良1例及び／又はそう痒1例）、中等度で4例中3例（75%、頭痛1例、背部痛1例、下痢1例、傾眠状態1例及び／又は左眼瞼攣縮1例）及び重度で4例中2例（50%、腹痛2例、背部痛1例、便秘1例、消

C Confidential

化不良1例及び／又は悪心1例）であった。臨床症状の副作用はいずれも軽度の事象であり、軽度肝機能障害患者ではそう痒1例、重度肝機能障害患者では便秘1例及び同一被験者に認められた悪心及び腹痛各1例であり、健康被験者及び中等度肝機能障害患者では認められなかった。なお、健康被験者1例で臨床検査値の有害事象として軽度の肝機能検査値増加が報告され、副作用として判定された。

肝機能障害の重症度によらず最も頻度が高かった有害事象は頭痛で、20例中4例（20%）で認められた。程度が中等度であった背部痛を発現した1例を除いて、いずれの有害事象も軽度であった。

5例の被験者で有害事象に対する処置をした。2例（被験者番号2及び7）の消化不良及び腹痛に対し重炭酸ナトリウム、2例（被験者番号13及び15）の頭痛に対しアセトアミノフェン、1例（被験者番号3）の頭痛及び背部痛に対し同様にアセトアミノフェンを投与し、いずれも回復が確認された。健康被験者1例で認められた肝機能検査値増加及び肝機能障害に起因する異常値を除き、臨床的に意味のある臨床検査値の異常は認められなかった。バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.2.13.4　結論

1) 肝機能障害患者に対するデスロラタジンの用量調整をする必要はないと考える。
2) 重症度の異なる肝機能障害患者にデスロラタジン7.5 mg を単回投与した際、安全で忍容性は良好であった。
3) 肝機能障害患者におけるデスロラタジンの $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の算術平均は、健康被験者に比べそれぞれ最大2.3倍及び2.4倍高かったが、健康被験者及び重症度が異なる肝機能障害患者で得られたデスロラタジンの AUC の値の分布範囲には広範な重なりが認められた。

C Confidential

2.7.6.2.14　非日本人中等度肝機能障害患者を対象とした反復投与試験（P00272試験）[参考資料]

治験総括報告書[資料5.3.3.3.5: P00272]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.14.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

中等度肝機能障害患者にデスロラタジンを反復投与した際の薬物動態を検討する試験

治験責任医師／実施医療機関

1) [redacted]（米国）
2) [redacted]（米国）

治験期間

19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

デスロラタジン5 mg を1日1回朝に10日間反復投与した。10日目の投与後120時間まで被験者を実施医療機関に滞在させた。

目的

主要目的は、肝機能が正常な健康被験者（以下、健康被験者）と中等度肝機能障害患者にデスロラタジンを反復投与した際のデスロラタジン及び3-OH-DL の薬物動態を比較することである。副次目的は、臨床検査及び有害事象に基づき、中等度肝機能障害患者にデスロラタジンを反復投与した際の安全性及び忍容性を評価することである。

治験デザイン

本試験は、健康被験者及び中等度肝機能障害患者対象、非盲検、並行群間、反復投与試験である。被験者を2群に分けた。

- 第1群：中等度肝機能障害、Child-Pugh 分類 B、スコア7～9（12例）
- 第2群：健康被験者（9例）

中等度肝機能障害患者は投与前48時間以内に、健康被験者は投与前12時間までにそれぞれ実施医療機関に入所した。各被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回、1～10日目に経口投与した。10日目のみ一晩の絶食後にデスロラタジン5 mg を投与し、投与後4時間の採血まで絶食を継続した。-2～1日目並びに8及び9日目の投与前、さらに、10日目の最終投与直前及び投与後0.5、1、1.5、2、

3、4、5、6、8、12、24、36、48、72、96及び120時間の時点で、デスロラタジン及び3-OH-DL の薬物濃度測定用の採血を実施した。安全性評価のため、事前に規定した時点で臨床検査、身体検査、バイタルサイン及び心電図測定を実施した。試験期間を通して、有害事象をモニタリングした。

用量・剤型

治験薬の内容を[表2.7.6.2.14: 1]に示す。

表 2.7.6.2.14: 1　　治験薬の内容（P00272 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
デスロラタジン	5 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]及び[redacted]

診断／選択基準

年齢18～65歳、Child-Pugh 分類で中等度慢性肝機能障害（スコア7～9、分類 B）を有する男性又は女性、並びに既往歴、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）により健康状態が良好と判定された男性又は女性を組み入れた。

評価基準

主要評価項目は、ノンコンパートメントモデル解析で算出した主要薬物動態パラメータ［C_{max}、T_{max}、AUC、CL_{ss}/F、見かけの分布容積（Vd/F）及び $t_{1/2}$］とした。

副次評価項目は、バイタルサイン、心電図測定及び臨床検査を実施し、試験期間を通した有害事象のモニタリングにより安全性を評価した。

統計計画及び解析

各検体採取時点の濃度データ及び薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。分散分析モデルを用いて、薬物動態パラメータを解析した。

2.7.6.2.14.2　被験者の内訳

当初は中等度肝機能障害患者及び健康被験者を各16例、合計32例組み入れることを計画していたが、治験実施計画書で規定した選択／除外基準が厳しく、規定例数の適格被験者を組み入れることが困難となった。結果的に、本試験では中等度肝機能障害患者12例及び健康被験者9例の合計21例が組み入れられ、21例全例が試験を完了した。

被験者の内訳を[表2.7.6.2.14: 2]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.2.14: 2　　被験者の内訳（P00272 試験）

	中等度肝機能障害患者	健康被験者
例数（年齢の範囲）：	12例（43～66歳）	9例（40～64歳）
性別： 　男性 　女性	 5例 7例	 5例 4例
人種： 　白人 　黒人	 6例 6例	 5例 4例
完了：	12例	9例
中止：	0例	0例

2.7.6.2.14.3　結果

2.7.6.2.14.3.1　薬物動態

中等度肝機能障害患者及び健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回10日間反復経口投与した際のデスロラタジン及び3-OH-DL の C_{min} の算術平均を[表2.7.6.2.14: 3]に要約する。8～10日目の C_{min} 値の群内比較では、統計的に有意な差は認められなかった。以上のことから、定常状態への到達が示唆された。

表 2.7.6.2.14: 3　　中等度肝機能障害患者及び健康被験者にデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した際のデスロラタジン及び 3-OH-DL の C_{min} の要約（P00272 試験）

投与日	デスロラタジンの C_{min} (ng/mL)		3-OH-DL の C_{min} (ng/mL)	
	中等度肝機能障害患者 (N=12)	健康被験者 (N=9)	中等度肝機能障害患者 (N=12)	健康被験者 (N=9)
8	3.78 (48)	3.40 (94)	0.71 (43)	0.47 (71)
9	3.66 (49)	3.43 (93)	0.72 (46)	0.53 (83)
10	3.70 (53)	3.48 (100)	0.69 (43)	0.48 (81)
各値は算術平均及び%CV				

中等度肝機能障害患者及び健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回10日間反復投与した際の10日目における血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.14: 4]に要約する。対数変換後の値に基づく統計解析の結果、デスロラタジンの C_{max} 及び AUC については中等度肝機能障害患者の方が健康被験者よりそれぞれ37.8%及び42.8%高く、3-OH-DL の C_{max} 及び AUC については中等度肝機能障害患者の方が健康被験者よりそれぞれ51.9%及び63.2%高かった。しかしながら、被験者間変動が大きく、これらの差は統計的に有意ではなかった。健康被験者におけるデスロラタジンの $t_{1/2}$ の算術平均（51.8時間）がこれまでの試験で報告されている値より大きかったことから、健康被験者群での PM の存在が示唆された。

Confidential

更なる解析の結果、健康被験者群の黒人4例中3例が PM であったことが判明した。中等度肝機能障害患者及び健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回10日間反復経口投与した際の10日目における血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータを黒人及び白人ごとにそれぞれ[表2.7.6.2.14: 5]及び[表2.7.6.2.14: 6]に要約する。健康被験者群の白人（5例）に PM はおらず、デスロラタジンの代謝能は正常であった。本試験における白人健康被験者の平均曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$=48.0 ng･hr/mL）は、P00275試験で PM を除外した108例から得られた平均曝露量（49.9 ng·hr/mL）と同程度であったことから、白人被験者のみのデータを解析することで、中等度肝機能障害患者におけるデスロラタジンの薬物動態をより正確に評価できると考えられた。中等度肝機能障害を有する白人患者で得られたデスロラタジンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の中央値は、白人健康被験者と比べて、それぞれ2.2倍及び3.1倍であった。

表 2.7.6.2.14: 4　　中等度肝機能障害患者及び健康被験者にデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した際の 10 日目における 血漿中デスロラタジン及び 3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（P00272 試験）

デスロラタジンの薬物動態パラメータ								
投与群		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_{ss}/F (L/hr)	Vd/F (L/kg)	PB† (%)
第1群（N=12）	算術平均	7.94	4.13	129	47.9	44.5	12.6	84.2
	%CV	46	82	43	23	36	56	2
	幾何平均	7.31	2.77	120	45.5‡	41.7	10.9	84.2
	中央値	7.12	4.50	112	46.8	45.0	11.6	84.1
第2群（N=9）	算術平均	6.47	5.61	119	51.8	82.4	21.6	85.1
	%CV	66	36	82	61	76	75	2
	幾何平均	5.31	5.14	84.1	39.6‡	59.5	15.4	85.1
	中央値	5.76	6.00	97.3	35.9	51.4	18.5	85.5

3-OH-DL の薬物動態パラメータ							
投与群		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	PB† (%)	比§ (%)
第1群（N=12）	算術平均	1.30	5.75	23.4	79.7	89.7	21.2
	%CV	51	41	43	44	3	61
	幾何平均	1.16	5.34	21.5	67.1‡	89.6	17.9
	中央値	1.12	5.00	22.2	72.8	89.2	18.7
第2群（N=9）	算術平均	1.20	5.72	19.3	92.0	87.8	38.0
	%CV	78	40	78	82	1	88
	幾何平均	0.764	5.14	13.2	58.2‡	87.8	15.7
	中央値	1.01	6.00	17.4	48.7	88.1	49.7

第1群：中等度肝機能障害患者
第2群：健康被験者
† 血漿蛋白結合率
‡ 調和平均
§ デスロラタジンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ に対する3-OH-DL の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の比（%）

Confidential

表 2.7.6.2.14: 5　　中等度肝機能障害患者及び健康被験者にデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した際の 10 日目における血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの要約（黒人及び白人別に集計）（P00272 試験）

デスロラタジンの薬物動態パラメータ								
投与群		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL_{ss}/F (L/hr)	Vd/F (L/kg)	PB† (%)
黒人								
第1群 (N=6)	算術平均	9.56	5.00	155	48.5	37.8	8.73	84.7
	%CV	48	77	44	17	43	43	2
	幾何平均	8.58	3.87	143	47.2‡	35.0	7.97	84.7
	中央値	9.10	5.00	150	48.5	33.9	8.79	84.7
第2群 (N=4)	算術平均	10.3	6.75	207	79.5	27.6	6.42	85.1
	%CV	32	22	36	34	47	38	1
	幾何平均	9.82	6.62	195	73.8‡	25.7	6.08	85.1
	中央値	10.7	7.00	218	71.1	23.2	6.02	85.2
白人								
第1群 (N=6)	算術平均	6.33	3.25	104	47.2	51.2	16.5	83.8
	%CV	19	92	27	30	28	47	2
	幾何平均	6.23	1.98	101	43.9‡	49.6	15.0	83.8
	中央値	6.43	2.75	99.9	45.0	50.2	15.0	83.7
第2群 (N=5)	算術平均	3.43	4.70	48.0	29.6	126	33.7	85.2
	%CV	41	42	59	17	38	30	3
	幾何平均	3.24	4.19	42.9	28.9‡	116	32.3	85.1
	中央値	2.87	6.00	32.7	27.0	153	34.5	85.6

第1群：中等度肝機能障害患者
第2群：健康被験者
† 血漿蛋白結合率
‡ 調和平均

Confidential

表 2.7.6.2.14: 6　　中等度肝機能障害患者及び健康被験者にデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した際の 10 日目の血漿中 3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（黒人及び白人別に集計）（P00272 試験）

3-OH-DL の薬物動態パラメータ							
投与群		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	PB[†] (%)	比[‖] (%)
黒人							
第1群 (N=6)	算術平均	1.21	6.50	21.5	76.5	90.3	16.2
	%CV	47	42	38	40	4	53
	幾何平均	1.11	6.15	20.1	67.6[‡]	90.2	14.1
	中央値	1.10	5.50	21.4	66.1	89.9	17.0
第2群 (N=4)	算術平均	0.417	6.25	7.68	154	88.7[§]	5.3
	%CV	101	38	92	48	1	135
	幾何平均	0.277	5.83	5.42	117[‡]	88.7	2.8
	中央値	0.272	7.00	5.53	169	88.7	2.2
白人							
第1群 (N=6)	算術平均	1.38	5.00	25.3	83.0	89.1	26.2
	%CV	56	38	49	50	2	58
	幾何平均	1.22	4.64	23.0	66.7[‡]	89.1	22.8
	中央値	1.24	5.00	23.9	74.7	89.2	19.9
第2群 (N=5)	算術平均	1.83	5.30	28.7	41.9	87.5	64.1
	%CV	39	45	45	12	1	26
	幾何平均	1.72	4.64	26.8	41.5[‡]	87.5	62.4
	中央値	1.71	6.00	24.8	42.7	88.1	53.2

第1群：中等度肝機能障害患者
第2群：健康被験者
† 血漿蛋白結合率
‡ 調和平均
§ N=2［限外ろ過液中濃度が定量下限を下回ったため、被験者2例（被験者番号017及び018）の値が算出できなかった］
‖ デスロラタジンの $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ に対する3-OH-DL の $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の比（%）

2.7.6.2.14.3.2 安全性

死亡及びその他の重篤な有害事象、並びに有害事象による中止例はなかった。デスロラタジン 5 mg を1日1回10日間反復投与した際、試験期間を通して、全体で21例中11例の有害事象が報告された。その内訳は、健康被験者では9例中5例［56%、頭痛4例、膿瘍1例、咽頭炎1例、副鼻腔うっ血1例、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GT）増加1例及び／又は SGPT 増加1例］に、中等度肝機能障害患者では12例中6例（50%、頭痛2例、傾眠状態2例、舌変色1例及び／又は発疹増悪1例）で報告された。有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。副作用はいずれも軽度で、健康被験者で9例中1例（11%、γ-GT 増加及び SGPT 増加）、中等度肝機能障害患者で12例中3例（25%、傾眠状態2例及び頭痛1例）に認められた。最も頻度が高かった有害事象は、健康被験者では頭痛（9例中4例、44%）、中等度肝機能障害患者では頭痛及び傾眠状態（それぞれ12例中2例、17%）であった。健康被験者1例（被験者番号020）に γ-GT 増加（ベースライン時：35 U/L、15日目：66 U/L）及び SGPT 増加（ベースライン時：22 U/L、15日目：49 U/L）の臨床検査値の有害事象が認められたが、その他の被験者では、臨床的に意味のある臨床検査値の異常は認められなかった。バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.2.14.4　結論

1) 中等度肝機能障害患者にデスロラタジン5 mg を1日1回反復投与した際の忍容性は良好であった。
2) 人種、代謝能の違いなどの交絡因子を除外するため、PM を含まない白人データのみを解析したところ、中等度肝機能障害患者におけるデスロラタジンの曝露量の中央値は、健康被験者の約3倍を示した。
3) デスロラタジンの主要活性代謝物である3-OH-DL の曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$及び C_{max}）は、中等度肝機能障害患者と正常な代謝能を有する健康被験者（PM 以外）の間で類似していた。

C Confidential

2.7.6.2.15　非日本人腎機能障害患者を対象とした単回投与試験（C98-355試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.3.6: C98-355]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.15.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

重症度の異なる慢性腎機能障害患者に単回投与した際のデスロラタジンの薬物動態を検討する試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

血液透析を受けている末期腎不全患者には、第1期（血液透析なし）及び第2期（血液透析あり）の各投与期の1日目に10時間絶食後デスロラタジン7.5 mg を単回投与した。それ以外の腎機能障害患者及び腎機能が正常な健康被験者（以下、健康被験者）には、第1期のみで1日目に10時間絶食後デスロラタジン7.5 mg を単回投与した。

目的

主要目的は、健康被験者、安定状態で（急性でなく、短期間で進行することのない）重症度の異なる慢性腎機能障害患者及び血液透析を受けている末期腎不全患者にデスロラタジンを単回投与した際のデスロラタジン及び3-OH-DL の薬物動態を評価することである。副次目的は、臨床検査及び有害事象に基づき、慢性腎機能障害患者にデスロラタジンを単回投与した際の安全性及び忍容性を評価することである。

治験デザイン

本試験は、血液透析を受けている末期腎不全患者を含む重症度の異なる慢性腎機能障害患者及び健康被験者対象、非盲検、並行群間、単回投与試験である。クレアチニン・クリアランス（CLcr）を測定するため、スクリーニング時に約36時間にわたり被験者を入所させた。最大3週間にわたるスクリーニング期間を経て、投与前24時間以内に被験者を入所させた（-1日目）。デスロラタジン単回投与後、健康被験者及び軽度から重度腎機能障害患者は投与後48時間まで入所し、投与後96時間に来所した。血液透析を受けている末期腎不全患者は第1期（血液透析なし）及び第2期（血

C Confidential

液透析あり）ともに投与後48時間まで入所し、投与後72時間に来所した。

腎機能障害の重症度の分類を[表2.7.6.2.15: 1]に示す。

表 2.7.6.2.15: 1　　腎機能障害の重症度による分類（C98-355 試験）

腎機能障害の重症度	CLcr（mL/min/1.73 m^2）
健康被験者	> 80
軽度	51～80
中等度	30～50
重度	< 30
末期腎不全	血液透析を受けている

用量・剤型

治験薬の内容を[表2.7.6.2.15: 2]に示す。

表 2.7.6.2.15: 2　　治験薬の内容（C98-355 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
デスロラタジン	7.5 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]

診断／選択基準

年齢18～70歳、体重が50～110 kg の健康被験者及び慢性腎機能障害患者を組み入れた。既往歴、身体所見及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）でいずれも正常範囲内にある者を健康被験者とし、慢性腎機能障害患者で予想される範囲内にある者を慢性腎機能障害患者とした。

評価基準

主要薬物動態パラメータを C_{max}、T_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ とした。また、血液透析により除去された薬物量及び血漿蛋白結合率を評価した。

バイタルサイン、心電図測定及び臨床検査を実施し、試験期間を通した有害事象のモニタリングにより安全性を評価した。

統計計画及び解析

各検体採取時点の濃度データ及び薬物動態パラメータの算術平均、標準偏差、%CV などの要約統計量を算出した。CLcr とデスロラタジンの CL/F の相関は、線形回帰分析を用いて検討した。

C Confidential

2.7.6.2.15.2　被験者の内訳

被験者の内訳を[表2.7.6.2.15: 3]に示す。

表 2.7.6.2.15: 3　　被験者の内訳（C98-355 試験）

腎機能障害の重症度	健康被験者	軽度 腎機能障害患者	中等度 腎機能障害患者	重度 腎機能障害患者	末期腎不全患者
CLcr (mL/min/1.73 m^2)	> 80	51～80	30～50	< 30	血液透析を受けている
例数 （年齢の範囲）：	12例 （26～70歳）	7例 （45～69歳）	6例 （31～70歳）	6例 （46～66歳）	6例 （35～70歳）
性別： 男性 女性	 9例 3例	 5例 2例	 3例 3例	 4例 2例	 5例 1例
人種： 白人 黒人 ヒスパニック系 アジア系	 12例 0例 0例 0例	 5例 2例 0例 0例	 3例 1例 1例 1例	 3例 2例 1例 0例	 2例 4例 0例 0例
完了：	12例	7例	6例	6例	6例
中止：	0例	0例	0例	0例	0例

2.7.6.2.15.3　結果

2.7.6.2.15.3.1　薬物動態

血液透析を受けている末期腎不全患者を含む重症度の異なる慢性腎機能障害患者及び健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を単回投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.15: 4]に要約する。

腎機能障害患者3例（軽度2例及び中等度1例）で、デスロラタジンの AUC に対する3-OH-DL の AUC の比が10%を下回ったことから、これらの被験者が PM であった可能性が示唆された。これらの被験者では、同じ重症度の他の被験者に比べ、デスロラタジンの曝露量は高値を示し、3-OH-DL の曝露量は低値を示した。この3例の PM におけるデスロラタジンの曝露量の範囲は、デスロラタジン7.5 mg を単回投与した別の4試験（C98-214、C98-218、C98-354及び C98-356試験）で PM と同定された腎機能が正常な健康被験者におけるデスロラタジンの曝露量の範囲と同程度であった。

腎機能障害患者におけるデスロラタジンの CL/F は健康被験者と比べて50%低下した。回帰分析の結果、CL/F の被験者間変動の49%は CLcr（r^2=0.49、P=0.001）によって説明されたが、PM を除外することにより、この値は55%に増加した。腎機能障害患者におけるデスロラタジンの AUC 及び C_{max} の中央値はいずれも健康被験者より高値を示したが、デスロラタジンの代謝能が正常な被験者のみで比較した場合、個別値の分布範囲には広範な重なりが認められた。軽度腎機能障害患者と中等度腎機能障害患者の間でデスロラタジンの曝露量の違いはほとんど認められなかったが、重度腎機能障害患者では、健康被験者と比べ、C_{max} 及び AUC の中央値がそれぞれ約1.8倍及び約2.5倍上昇した。

C Confidential

表 2.7.6.2.15: 4　　血液透析を受けている末期腎不全患者を含む重症度の異なる慢性腎機能障害患者及び健康被験者にデスロラタジン 7.5 mg を単回投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータの要約（C98-355 試験）

薬物動態パラメータ		第1群（N=12）		第2群（N=7）		第3群（N=6）		第4群（N=6）		第5群（N=6）	
		算術平均（%CV）	中央値	算術平均（%CV）	中央値	算術平均（%CV）	中央値	算術平均（%CV）	中央値	算術平均（%CV）	中央値
C_{max}	(ng/mL)	3.65 (31)	3.41	4.56 (35) 4.08 (25)†	4.02	5.39 (48) 5.70 (44)†	4.00	6.20 (21)	6.15	5.79 (47)	5.20
T_{max}	(hr)	2.63 (65)	2.00	4.64 (53) 4.50 (42)†	6.00 6.00†	4.00 (76) 3.20 (72)†	4.00 2.00†	2.42 (75)	2.00	2.58 (43)	3.00
$AUC_{0\text{-last}}$	(ng·hr/mL)	62.4 (36)	55.1	160 (70) 100 (48)†	105	132 (57) 111 (51)†	93.5	143 (35)	138	116 (35)	109
$t_{1/2}$	(hr)	19.3 (17)	18.8‡	37.0 (84)	27.5‡	45.8 (101)	30.7‡	30.1 (18)	29.3‡	---	---
CL/F	(mL/min)	2115 (26)	---	1081 (68)	---	1068 (56)	---	882 (37)	---	1037 (38)	---
CLcr	(mL/min)	107 (20)	---	60.7 (12)	---	39.2 (8)	---	19.0 (43)	---	---	---

第1群：CLcr > 80 mL/min（健康被験者）
第2群：CLcr 51～80 mL/min（軽度腎機能障害患者）
第3群：CLcr 30～50 mL/min（中等度腎機能障害患者）
第4群：CLcr < 30 mL/min（重度腎機能障害患者）
第5群：血液透析を受けている末期腎不全患者（透析未実施期）
† 軽度腎機能障害患者の被験者番号5及び23並びに中等度腎機能障害患者の被験者番号11を除く
‡ 調和平均

C Confidential

血液透析を受けている末期腎不全患者を含む重症度の異なる慢性腎機能障害患者及び健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を単回投与した際の血漿中3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.15: 5]に要約する。3-OH-DL の薬物動態の被験者間変動は、腎機能障害患者の方が健康被験者と比べ小さかった。

4時間の血液透析によりデスロラタジン投与量の約0.3%（平均値）が除去された。この結果は、血液透析中の血漿中薬物濃度－時間プロファイルに動・静脈間でほとんど差が認められなかったことと一致していた。

デスロラタジンの血漿蛋白結合率は、腎機能障害による影響を受けず、腎機能障害患者及び健康被験者における血漿蛋白結合率（算術平均）はそれぞれ約81%～84%及び約83%であった。同様に、3-OH-DL の血漿蛋白結合率にも腎機能障害による影響は認められず、血漿蛋白結合率（算術平均）は、腎機能障害患者及び健康被験者でそれぞれ約84%～86%及び約87%であった。

C Confidential

表 2.7.6.2.15: 5　　血液透析を受けている末期腎不全患者を含む重症度の異なる慢性腎機能障害患者及び健康被験者にデスロラタジン 7.5 mg を単回投与した際の血漿中 3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（C98-355 試験）

薬物動態パラメータ		第1群（N=12）		第2群（N=7）		第3群（N=6）		第4群（N=6）		第5群（N=6）	
		算術平均（%CV）	中央値	算術平均（%CV）	中央値	算術平均（%CV）	中央値	算術平均（%CV）	中央値	算術平均（%CV）	中央値
C_{max}	(ng/mL)	1.63 (25)	1.65	1.06 (55) 1.39 (9)†	1.30	1.74 (61) 2.04 (37)†	1.72	1.79 (33)	1.76	1.42 (50)	1.35
T_{max}	(hr)	4.33 (48)	6.00	15.0 (168) 5.00 (25)†	6.00 6.00†	3.92 (61) 3.50 (61)†	4.50 3.00†	4.83 (79)	3.50	3.42 (44)	3.00
$AUC_{0\text{-last}}$	(ng·hr/mL)	40.0 (21)	39.9	26.7 (45) 33.6 (9)†	33.2	44.5 (44) 51.3 (20)†	48.0	61.6 (50)	56	34.4 (43)	29.2
$t_{1/2}$	(hr)	25.6 (12)	25.4‡	43.8 (63)	34.7‡	51.6 (86)	36.5‡	35.4 (13)	34.8‡	---	---
$AUC_{0\text{-last}}$ の比§	(%)	68.3 (28)	---	28.7 (71)	---	44.4 (57)	---	44.0 (40)	---	35.7 (75)	---

第1群：CLcr > 80 mL/min（健康被験者）
第2群：CLcr 51～80 mL/min（軽度腎機能障害患者）
第3群：CLcr 30～50 mL/min（中等度腎機能障害患者）
第4群：CLcr < 30 mL/min（重度腎機能障害患者）
第5群：血液透析を受けている末期腎不全患者（透析未実施期）
† 軽度腎機能障害患者の被験者番号5及び23並びに中等度腎機能障害患者の被験者番号11を除く
‡ 調和平均
§ デスロラタジンの $AUC_{0\text{-last}}$ に対する3-OH-DL の $AUC_{0\text{-last}}$ の比

Confidential

2.7.6.2.15.3.2　安全性

重篤な有害事象が血液透析を受けている末期腎不全患者1例において報告された。本患者は、慢性閉塞性肺疾患の増悪（気管支閉塞）を認め救急処置室に搬送され入院を要した。なお、当該事象はその後回復が確認された。当該重篤な有害事象の程度は重度であったが、副作用とは判断されなかった。なお、死亡及び有害事象による中止例はなかった。

デスロラタジン7.5 mg を単回投与した際、試験期間を通して、全体で37例中6例（16%）に有害事象が報告された。その内訳は、中等度及び重度腎機能障害患者並びに血液透析を受けている末期腎不全患者で、いずれも6例中2例（33%）に認められ、具体的な事象はそれぞれ、中等度腎機能障害患者で上気道感染1例及び尿路感染1例、重度腎機能障害患者で頭痛1例及び肝機能検査値増加1例、並びに末期腎不全患者で口内乾燥1例及び気管支閉塞1例であった。なお、健康被験者及び軽度腎機能障害患者では有害事象は認められなかった。重度腎機能障害患者1例で認められた軽度の肝機能検査値上昇のみが副作用と判定された。当該被験者（被験者番号12）は、投与後72時間の SGPT 値（146 U/L）及び血清グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ（SGOT）値（126 U/L）の上昇が認められたが、事後検査時には基準値の範囲内に回復した。腎機能障害の重症度と有害事象発現率に一定の傾向はみられなかった。重度の慢性閉塞性肺疾患の増悪（気管支閉塞）1件を除くその他の有害事象の程度は軽度又は中等度であった。

肝機能検査値上昇の有害事象を発現した1例を除き、臨床検査値異常はいずれも腎機能障害によるものであり、臨床的に意味のある臨床検査値の異常は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.2.15.4　結論

1) 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際のデスロラタジンの C_{max} 及び AUC は、健康被験者に比べ増加した（約2.5倍以下）。
2) デスロラタジン及び3-OH-DL は、血液透析で除去されなかった。
3) 軽度及び中等度腎機能障害患者のうちの PM で得られたデスロラタジンの AUC は、別の試験で PM と同定された腎機能が正常な健康被験者で得られた値と同程度であった。
4) デスロラタジン及び3-OH-DL の血漿蛋白結合は、腎機能障害による影響を受けなかった。
5) 血液透析を受けている末期腎不全患者も含め、慢性腎機能障害患者に対するデスロラタジンの用量調整は不要と考えられた。

C Confidential

2.7.6.2.16　非日本人腎機能障害患者を対象とした反復投与試験（P03312試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.3.7: P03312]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.16.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

重症度の異なる腎機能障害患者にデスロラタジンを反復投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する試験

治験責任医師／実施医療機関

1) [redacted]（米国）
2) [redacted]（米国）
3) [redacted]（米国）

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

デスロラタジン5 mg を1日1回朝（8時ごろ）に14日間反復投与した。1、7、11、12、13及び14日目は実施医療機関にて、2～6日目及び8～10日目は朝食摂取前又は後に被験者が各自でデスロラタジン5 mg を服用した。13日目の夜から15日目まで実施医療機関に滞在した。

目的

主要目的は、重症度の異なる腎機能障害患者、並びに年齢及び人種を対応させた腎機能が正常な健康被験者（以下、健康被験者）にデスロラタジンを反復投与した際の定常状態でのデスロラタジンの薬物動態を比較することである。副次的目的は、重症度の異なる腎機能障害患者にデスロラタジンを反復投与した際の安全性及び忍容性を評価することである。

治験デザイン

本試験は、重症度の異なる腎機能障害患者及び健康被験者対象、非盲検、反復投与試験である。被験者を組み入れた後、スクリーニング時に評価した24時間 CLcr による腎機能に応じて4つの群に分類した。

各被験者に、1～14日目にデスロラタジン5 mg を1日1回反復投与した。ベースライン（1日目の投与前）、14日目の投与前（0時間）、投与後0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12及び24時間、さらに、11、12及び13日目の投与直前（0時間）に血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度測定用

の採血を実施した。安全性評価のため、スクリーニング時及び事前に規定した時点で、身体所見、バイタルサイン及び心電図を測定し、臨床検査を実施した。血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL濃度をバリデートされた LC-MS/MS 法で測定した（LLOQ=0.025 ng/mL）。

CLcr（mL/min/1.73 m^2）による腎機能障害の重症度の分類を[表2.7.6.2.16: 1]に示す。

表 2.7.6.2.16: 1　　腎機能障害の重症度による分類（P03312 試験）

腎機能障害の重症度	CLcr（mL/min/1.73 m^2）
健康被験者	> 80
軽度	51～80
中等度	30～50
重度	10～29

用量・剤型

治験薬の内容を[表2.7.6.2.16: 2]に示す。

表 2.7.6.2.16: 2　　治験薬の内容（P03312 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
デスロラタジン	5 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]

診断／選択基準

年齢18～75歳、体重が50～115 kg の健康被験者及び慢性腎機能障害患者を組み入れた。既往歴、身体所見及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）でいずれも正常範囲内にある者を健康被験者とし、慢性腎機能障害患者で予想される範囲内にある者を慢性腎機能障害患者とした。

評価基準

腎機能障害が血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度－時間データ及び薬物動態パラメータに及ぼす影響を、対数変換後の AUC 及び C_{max} の算術平均の群間差（腎機能障害患者と健康被験者の比）を用いて評価した。

バイタルサイン、心電図測定及び臨床検査を実施し、試験期間を通した有害事象のモニタリングにより安全性を評価した。

統計計画及び解析

薬物濃度－時間データ及び薬物動態パラメータの平均値、標準偏差、%CV などの要約統計量を算出した。対数変換後の AUC 及び C_{max} を、腎機能障害を項とする分散分析モデルを用いて解析

C Confidential

した。AUC 及び C_{max} について、PM を含めた場合と除外した場合の両方で、健康被験者と各腎機能障害患者の算術平均の群間差の90%信頼区間を算出した。最終的な結論は、PM を除外した結果に基づくこととした。定常状態への到達を評価するため、11～14日目及び15日目（14日目の投与後24時間）の C_{min} データについて、投与日及び被験者を項とする反復測定型の分散分析を実施した。

2.7.6.2.16.2　被験者の内訳

被験者の内訳を[表2.7.6.2.16: 3]に示す。

表 2.7.6.2.16: 3　　被験者の内訳（P03312 試験）

腎機能障害の重症度	健康被験者	軽度 腎機能障害患者	中等度 腎機能障害患者	重度 腎機能障害患者
CLcr (mL/min/1.73 m^2)	> 80	51～80	30～50	10～29
例数 （年齢の範囲）：	9例 （21～65歳）	6例 （62～74歳）	6例 （30～73歳）	6例 （35～63歳）
性別： 　男性 　女性	 3例 6例	 3例 3例	 1例 5例	 4例 2例
人種： 　白人 　黒人 　アメリカンインディアン 　その他	 3例 6例 0例 0例	 4例 1例 0例 1例	 3例 3例 0例 0例	 3例 1例 2例 0例
完了：	9例	6例	6例	6例
中止：	0例	0例	0例	0例

2.7.6.2.16.3　結果

2.7.6.2.16.3.1　薬物動態

血漿中デスロラタジン濃度は、投与開始後11日目に定常状態に到達した。軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者、並びに、健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回14日間反復投与した際の定常状態（14日目）における血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.16: 4]に要約し、デスロラタジン及び3-OH-DL の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ について算出した健康被験者に対する腎機能障害患者の幾何平均比及び90%信頼区間を[表2.7.6.2.16: 5]に示す。

デスロラタジンの $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max} について算出した幾何平均比（腎機能障害患者／健康被験者）及び90%信頼区間は、軽度腎機能障害患者でそれぞれ1.32（0.74, 2.35）及び1.46（0.92, 2.33）、中等度腎機能障害患者でそれぞれ2.10（1.18, 3.76）及び2.06（1.29, 3.29）、並びに、重度腎機能障害患者でそれぞれ2.64（1.48, 4.71）及び2.57（1.61, 4.09）であり、腎機能障害の重症度に応じた曝露量の増加が認められた。一方、3-OH-DL の $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max} について算出した幾何平均比（腎機能障害患者／健康被験者）及び90%信頼区間は、軽度腎機能障害患者でそれぞれ1.56（0.88, 2.75）及び1.69（0.95, 3.02）、中等度腎機能障害患者でそれぞれ0.62（0.35, 1.09）及び0.65（0.37, 1.17）、並びに、重度腎機能障害患者でそれぞれ1.55（0.88, 2.74）及び1.43（0.80, 2.56）であり、軽度及

Confidential

び重度腎機能障害患者では健康被験者より高値を示したが、中等度腎機能障害患者では健康被験者より低値を示した。3-OH-DL の曝露量が中等度腎機能障害患者で健康被験者より低値を示した理由については、中等度腎機能障害患者群に2例の PM が含まれていた影響によると推察された。

Confidential

表 2.7.6.2.16: 4　　重症度の異なる腎機能障害患者及び健康被験者にデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した際の定常状態（14 日目）における血漿中デスロラタジン及び 3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（P03312 試験）

薬物動態パラメータ		健康被験者 （N=9）	軽度腎機能障害 （N=6）	中等度腎機能障害 （N=6）	重度腎機能障害 （N=6）
デスロラタジン					
C_{max} †	(ng/mL)	3.35 (64)	4.41 (20)	7.36 (69)	8.89 (57)
T_{max} ‡	(hr)	3.0 [1.5-8.0]	3.5 [1.5-5.0]	3.0 [1.5-12]	1.75 [1.5-5.0]
$AUC_{0-\tau}$ †	(ng·hr/mL)	54.8 (85)	61.7 (26)	132 (89)	150 (68)
3-OH-DL					
C_{max} †	(ng/mL)	1.42 (33)	2.30 (27)	1.22 (69)	2.23 (52)
T_{max} ‡	(hr)	5.0 [1.5-8.0]	5.0 [2.0-8.0]	4.0 [3.0-12]	3.0 [1.5-5.0]
$AUC_{0-\tau}$ †	(ng·hr/mL)	24.9 (37)	37.0 (27)	20.2 (70)	41.6 (52)

健康被験者：CLcr > 80 mL/min/1.73 m^2
軽度腎機能障害患者：CLcr 51～80 mL/min/1.73 m^2
中等度腎機能障害患者：CLcr 30～50 mL/min/1.73 m^2
重度腎機能障害患者：CLcr 10～29 mL/min/1.73 m^2
† 算術平均（%CV）
‡ 中央値[範囲]

Confidential

表 2.7.6.2.16: 5　　重症度の異なる腎機能障害患者及び健康被験者に デスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した際のデスロラタジン及び 3-OH-DL の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の比較（P03312 試験）

	AUC 比（90%信頼区間）	C_{max} 比（90%信頼区間）
デスロラタジン		
軽度腎機能障害患者／健康被験者	131.6% (74-235)	146.2% (92-233)
中等度腎機能障害患者／健康被験者	210.4% (118-376)	206.1% (129-329)
重度腎機能障害患者／健康被験者	263.9% (148-471)	256.8% (161-409)
3-OH-DL		
軽度腎機能障害患者／健康被験者	155.7% (88-275)	169.3% (95-302)
中等度腎機能障害患者／健康被験者	61.7% (35-109)	65.3% (37-117)
重度腎機能障害患者／健康被験者	155.0% (88-274)	143.2% (80-256)

腎機能障害患者3例（中等度2例、重度1例）及び健康被験者1例は、デスロラタジンの AUC に対する3-OH-DL の AUC の比が10%を下回ったことから PM と同定された。これらの被験者では、デスロラタジンの曝露量が高値を示し、3-OH-DL の曝露量は低値を示した。中等度及び重度腎機能障害を有する被験者で認められた3例の PM におけるデスロラタジンの AUC は、デスロラタジンを反復投与した別の4試験（C98-013、C98-356、C98-357及び P00275試験）で PM と同定された腎機能が正常な健康被験者におけるデスロラタジンの AUC の分布の範囲内であった。デスロラタジンの代謝能が正常な被験者のみから得られた定常状態（14日目）におけるデスロラタジン及び3-OH-DL の薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.16: 6]に要約し、デスロラタジン及び3-OH-DL の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ について算出した健康被験者に対する腎機能障害患者の幾何平均比及び90%信頼区間を[表2.7.6.2.16: 7]に示す。

デスロラタジンの $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max} について算出した幾何平均比（腎機能障害患者／健康被験者）及び90%信頼区間は、軽度腎機能障害患者でそれぞれ1.56（1.08, 2.25）及び1.68（1.22, 2.31）、中等度腎機能障害患者でそれぞれ1.46（0.96, 2.21）及び1.59（1.10, 2.28）、並びに、重度腎機能障害患者でそれぞれ2.59（1.76, 3.83）及び2.55（1.82, 3.58）であり、健康被験者と比較して軽度及び中等度腎機能障害患者では約1.5～1.7倍、重度腎機能障害患者では約2.6倍、それぞれ高値を示した。3-OH-DL の $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max} について算出した幾何平均比（腎機能障害患者／健康被験者）及び90%信頼区間は、軽度腎機能障害患者でそれぞれ1.39（1.06, 1.83）及び1.50（1.16, 1.94）、中等度腎機能障害患者でそれぞれ1.06（0.78, 1.45）及び1.11（0.82, 1.49）、並びに、重度腎機能障害患者でそれぞれ1.73（1.29, 2.31）及び1.61（1.23, 2.12）であり、健康被験者と比較して軽度及び重度腎機能障害患者ではそれぞれ約1.4～1.5倍及び約1.6～1.7倍高値を示したが、中等度腎機能障害患者における曝露量の増加はわずかであった。

C Confidential

表 2.7.6.2.16: 6　　重症度の異なる腎機能障害患者及び健康被験者にデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した際の定常状態（14 日目）における血漿中デスロラタジン及び 3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（PM を除く）（P03312 試験）

薬物動態パラメータ		健康被験者 （N=8）	軽度腎機能障害 （N=6）	中等度腎機能障害 （N=4）	重度腎機能障害 （N=5）
デスロラタジン（PM†を除く）					
C_{max} ‡	(ng/mL)	2.66 (24)	4.41 (20)	4.22 (26)	7.55 (58)
T_{max} §	(hr)	2.5 [1.5-5.0]	3.5 [1.5-5.0]	1.75 [1.5-6.0]	1.5 [1.5-2.0]
$AUC_{0-\tau}$ ‡	(ng·hr/mL)	39.8 (31)	61.7 (26)	57.6 (28)	119 (64)
3-OH-DL（PM†を除く）					
C_{max} ‡	(ng/mL)	1.53 (23)	2.30 (27)	1.71 (27)	2.56 (37)
T_{max} §	(hr)	5.0 [1.5-8.0]	5.0 [2.0-8.0]	3.0 [3.0-5.0]	2.0 [1.5-5.0]
$AUC_{0-\tau}$ ‡	(ng·hr/mL)	26.8 (29)	37.0 (27)	28.3 (28)	47.5 (38)

健康被験者：CLcr > 80 mL/min/1.73 m^2
軽度腎機能障害患者：CLcr 51～80 mL/min/1.73 m^2
中等度腎機能障害患者：CLcr 30～50 mL/min/1.73 m^2
重度腎機能障害患者：CLcr 10～29 mL/min/1.73 m^2
† 被験者番号104（中等度腎機能障害患者）、106（重度腎機能障害患者）、201（中等度腎機能障害患者）及び306（健康被験者）
‡ 算術平均（%CV）
§ 中央値[範囲]

Confidential

表 2.7.6.2.16: 7　　重症度の異なる腎機能障害患者及び健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回 14 日間反復投与した際のデスロラタジン及び 3-OH-DL の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の比較（PM を除く）（P03312 試験）

	AUC 比（90%信頼区間）	C_{max} 比（90%信頼区間）
デスロラタジン（PM†を除く）		
軽度腎機能障害患者／健康被験者	155.7% (108-225)	167.6% (122-231)
中等度腎機能障害患者／健康被験者	145.8% (96-221)	158.8% (110-228)
重度腎機能障害患者／健康被験者	259.4% (176-383)	255.1% (182-358)
3-OH-DL（PM†を除く）		
軽度腎機能障害患者／健康被験者	139.3% (106-183)	149.9% (116-194)
中等度腎機能障害患者／健康被験者	106.1% (78-145)	110.7% (82-149)
重度腎機能障害患者／健康被験者	172.9% (129-231)	161.3% (123-212)

† 被験者番号104（中等度腎機能障害患者）、106（重度腎機能障害患者）、201（中等度腎機能障害患者）及び306（健康被験者）

2.7.6.2.16.3.2 安全性

死亡及びその他の重篤な有害事象、並びに有害事象による中止例はなかった。デスロラタジン 5 mg を1日1回14日間反復投与した際、試験期間を通して、全体で27例中7例（26%）に有害事象が報告された。その内訳は、健康被験者で9例中2例（22%、浮動性めまい1例及び／又は頭痛1例）、軽度腎機能障害患者で6例中2例（33%、頭痛1例、心雑音 NOS1例、傾眠1例及び／又は多尿1例）、中等度腎機能障害患者で6例中1例（17%、頭痛1例及び／又は口内乾燥1例）、重度腎機能障害患者で6例中2例（33%、頭痛1例、悪心1例及び／又は不安1例）、であった。副作用は、頭痛、傾眠及び口内乾燥で、全体で27例中2例（7%）であり、その内訳は、軽度及び中等度腎機能障害患者でいずれも6例中1例（17%）、健康被験者及び重度腎機能障害患者では副作用は報告されなかった。重症度が異なるそれぞれの腎機能障害患者と健康被験者の有害事象発現率は同程度であった。最も頻度の高かった有害事象は頭痛であり、全体で27例中4例（15%）（各投与群1例）報告された。有害事象の程度はいずれも軽度又は中等度であった。また、本試験で PM と同定された被験者又は患者で有害事象は報告されなかった。

バイタルサイン、心電図及び臨床検査値に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.2.16.4 結論

1) 健康被験者及び重症度の異なる腎機能障害患者にデスロラタジン5 mg を反復投与した際、安全で忍容性は良好であった。
2) 4例の PM を除外して比較した場合、デスロラタジンの曝露量（AUC 及び C_{max}）は、健康被験者と比較して軽度及び中等度腎機能障害患者では約1.5～1.7倍、重度腎機能障害患者では約2.6倍、それぞれ高値を示した。
3) 4例の PM を除外して比較した場合、3-OH-DL の曝露量（AUC 及び C_{max}）は、健康被験者と比較して軽度及び重度腎機能障害患者ではそれぞれ約1.4～1.5倍及び約1.6～1.7倍高値を

C Confidential

示したが、中等度腎機能障害患者における曝露量の増加はわずかであった。

4) 中等度及び重度の腎機能障害患者で PM と同定された被験者におけるデスロラタジンの AUC は、デスロラタジンを反復投与した他の4試験で PM と同定された腎機能が正常な健康被験者で得られた AUC の分布の範囲内であった。

C Confidential

2.7.6.2.17　非日本人を対象としたケトコナゾールとの薬物相互作用試験（C98-352試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.1: C98-352]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.17.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

健康被験者においてケトコナゾールと併用投与した際のデスロラタジンの薬物動態と薬力学（心電図）を評価する試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

2つの投与期からなり、各投与期に処方 A［デスロラタジン7.5 mg を1日1回朝（午前8時）とプラセボを12時間ごとに1日2回（午前8時及び午後8時）］又は処方 B［デスロラタジン7.5 mg を1日1回朝（午前8時）とケトコナゾール200 mg を12時間ごとに1日2回（午前8時及び午後8時）］を10日間反復投与した。前投与期の最終投与から次投与期の間には7日以上のウォッシュアウト期間を設定した。

目的

主要目的は、デスロラタジンとケトコナゾール（CYP3A4の阻害剤）の併用投与が、デスロラタジンの薬物動態パラメータと薬力学（心電図）に及ぼす影響を評価することであった。副次目的は、デスロラタジンとケトコナゾールを併用投与した際のデスロラタジンの安全性及び忍容性を評価することであった。

治験デザイン

本試験は、健康被験者対象、第三者盲検（治験薬を割り付けた薬剤師は非盲検、被験者及び治験責任医師は盲検）、無作為化、2期クロスオーバー、プラセボ対照、反復投与試験である。被験者24例（男性12例、女性12例）に対して、2つの投与期で反復投与を実施した。被験者の投与順序は、コンピュータで作成した無作為化コードに基づき決定した。

事前に規定した時点で薬物濃度測定及び安全性評価用の採血を実施した。心電図は-1日目（ベースライン）及び10日目に複数回測定し、ベースラインからの変化量を用いて薬力学を評価した。安全性評価のため、事前に規定した時点でバイタルサインを測定した。試験期間を通して、有害事象をモニタリングした。血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度をバリデートされたLC-MS/MS 法で測定した（LLOQ=0.025 ng/mL）。

用量･剤型

治験薬の内容を[表2.7.6.2.17: 1]に示す。

表 2.7.6.2.17: 1　　治験薬の内容（C98-352 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
デスロラタジン	7.5 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]
ケトコナゾール（Nizoral®）†	200 mg	--	錠剤	[redacted]
プラセボ	--	[redacted]	錠剤	[redacted]

† ケトコナゾール（[redacted]、[redacted]社製品）は、治験責任医師が購入し、当該治験では同一バッチのものを用いた。

診断／選択基準

年齢18～50歳、BMI が19～27 kg/m^2、既往歴、身体所見、心電図［補正した QT 間隔（QTc 間隔）<420 msec］及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）により健康状態が良好と判定された、非喫煙の男性又は女性を組み入れた。

評価基準

10日目の投与後24時間まで採血し、薬物動態パラメータ（AUC 及び C_{max}）を評価した。-1日目の規定時刻及び10日目の投与後24時間まで心電図を測定し、PR 間隔、QR 間隔、QRS 間隔、QTc 間隔及び心拍数を評価した。

バイタルサイン測定及び臨床検査を実施し、試験期間を通した有害事象のモニタリングにより安全性を評価した。

統計計画及び解析

デスロラタジンとプラセボの併用投与に対するデスロラタジンとケトコナゾールを併用投与した際のデスロラタジンの相対的バイオアベイラビリティを示すため、対数変換後の AUC 及び C_{max} の比（デスロラタジン＋ケトコナゾール／デスロラタジン＋プラセボ）を用いた。また、これらのバイオアベイラビリティの推定値の信頼区間及び両側有意水準0.05で20%の群間差を検出する検出力を算出した。各測定時点のデスロラタジン及びケトコナゾールの濃度データの

C Confidential

要約統計量（平均値、標準偏差など）を算出した。

本試験の主要薬力学パラメータは、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔のベースライン（-1日目）の最大値と10日目の最大値の差とし、投与順序、投与順序内被験者、投与期及び処方を項とする線形モデルを用いて解析した。本モデルで得られた併合分散を用いて、平均値の差の95%信頼区間を算出した。各被験者の PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔のベースライン及び10日目の最大値を用いて、ベースライン、10日目並びに10日目のベースラインからの変化量及び変化率（%）の記述統計量を算出した。

2.7.6.2.17.2　被験者の内訳

被験者の内訳を[表2.7.6.2.17: 2]に示す。

表 2.7.6.2.17: 2　　被験者の内訳（C98-352 試験）

例数（年齢の範囲）：	24例（19～50歳）
性別： 　男性 　女性	 12例 12例
人種： 　白人 　黒人	 7例 17例
完了：	24例
中止：	0例

2.7.6.2.17.3　結果

2.7.6.2.17.3.1　薬物動態

健康被験者に、デスロラタジン7.5 mg を1日1回及びケトコナゾール200 mg 又はプラセボを1日2回10日間反復併用投与した際の10日目における血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.17: 3]に要約する。デスロラタジンは緩やかに吸収され、T_{max} の中央値はいずれの投与でも約5時間であった。定常状態におけるデスロラタジン及び3-OH-DL の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均は、ケトコナゾールの併用投与によって増加した。

Confidential

表 2.7.6.2.17: 3　　健康被験者にデスロラタジン 7.5 mg を 1 日 1 回及びケトコナゾール 200 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 10 日間反復併用投与した際の血漿中デスロラタジン及び 3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（10 日目、C98-352 試験）

薬物動態パラメータ		デスロラタジン＋プラセボ（N=24）		デスロラタジン＋ケトコナゾール（N=24）	
		算術平均（%CV）	幾何平均	算術平均（%CV）	幾何平均
デスロラタジン					
C_{max}	(ng/mL)	12.4 (61)	10.1	15.8 (63)	13.1
T_{max}	(hr)	6.10 (65)	5.5†	5.94 (59)	5.0†
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	(ng·hr/mL)	225 (74)	168	272 (79)	203
3-OH-DL					
C_{max}	(ng/mL)	2.06 (76)	1.24	3.09 (60)	2.19
T_{max}	(hr)	4.98 (58)	5.0†	5.92 (43)	5.0†
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	(ng·hr/mL)	29.0 (71)	19.0	55.0 (59)	39.9

† 中央値

健康被験者に、デスロラタジン7.5 mg を1日1回及びケトコナゾール200 mg 又はプラセボを1日2回10日間反復併用投与した際のデスロラタジン及び3-OH-DL の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の比較を[表2.7.6.2.17: 4]に示す。デスロラタジンとケトコナゾールの併用投与によって、デスロラタジンの C_{max} の算術平均は29%～45%増加した。同様に、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の算術平均は21%～39%増加した。3-OH-DL の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の算術平均もデスロラタジンとケトコナゾールの併用投与で、それぞれ43%～77%及び72%～110%増加した。

C Confidential

表 2.7.6.2.17: 4　　健康被験者にデスロラタジン 7.5 mg を 1 日 1 回及びケトコナゾール 200 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 10 日間反復併用投与した際のデスロラタジン及び 3-OH-DL の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の比較（C98-352 試験）

薬物動態パラメータ	比（処方 B／処方 A）（%）	検出力† （%）	90%信頼区間‡	P 値
デスロラタジン				
C_{max}§	129	34	106-156	0.034
C_{max}‖	145	59	127-167	0.001
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$§	121	38	101-145	0.086
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‖	139	100	134-145	0.001
3-OH-DL				
C_{max}§	177	14	127-247	0.008
C_{max}‖	143	25	113-180	0.015
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$§	210	22	163-270	0.001
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‖	172	98	160-186	0.001

処方 A：デスロラタジン＋プラセボ
処方 B：デスロラタジン＋ケトコナゾール
† 有意水準0.05で対数変換後の平均値の20%の群間差を検出する検出力
‡ 対数変換後のデータに基づく90%信頼区間
§ N = 24
‖ N = 22（ケトコナゾール併用によりデスロラタジンの曝露量が低下した被験者番号10及び11を除く）

2.7.6.2.17.3.2　薬力学

ベースラインに対して5.4%を超える QTc 間隔の延長は認められず、治験薬投与の中止に至る心電図所見も認められなかった。健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を1日1回及びケトコナゾール200 mg 又はプラセボを1日2回10日間反復併用投与した際の10日目の心電図パラメータの最大値及びベースラインからの変化量の最大値並びに比較を[表2.7.6.2.17: 5]及び[表2.7.6.2.17: 6]に示す。

デスロラタジンとプラセボ併用投与又はデスロラタジンとケトコナゾール併用投与の10日目に測定された QTc 間隔の最大値は、それぞれ431 msec 及び435 msec であった。また、QTc 間隔のベースラインからの変化量の最大値は、デスロラタジンとケトコナゾール併用投与では 22 msec であった。

心拍数を除く心電図パラメータ（PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔）には、デスロラタジンとケトコナゾール併用投与による統計的に有意な影響は認められなかった。なお、心拍数のベースラインからの平均変化量は、デスロラタジンとプラセボ併用投与の12.2 bpm に対し、デスロラタジンとケトコナゾール併用投与では5.6 bpm であり、デスロラタジンとプラセボ併用投与で変化量が大きかった。

C Confidential

性別による部分集団解析では、女性の PR 間隔に対しデスロラタジンとケトコナゾール併用投与による統計的に有意な影響が認められた（P<0.04）が、男性では認められなかった。いずれの処方でも治験薬投与中に PR 間隔が200 msec を超えた女性被験者はいなかったことから、女性で見られた PR 間隔の差は臨床的に意味のある差ではないと考えられた。

表 2.7.6.2.17: 5　健康被験者にデスロラタジン 7.5 mg を 1 日 1 回及びケトコナゾール 200 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 10 日間反復併用投与した際の 10 日目の心電図パラメータの最大値並びにベースラインからの変化量の最大値（N=24）（C98-352 試験）

パラメータ（単位）	10日目の最大値（頻度†）		変化量の最大値［(10日目の最大値) - (-1日目の最大値)］(頻度†)	
	デスロラタジン＋プラセボ	デスロラタジン＋ケトコナゾール	デスロラタジン＋プラセボ	デスロラタジン＋ケトコナゾール
PR（msec）	216 (1)	200 (2)	-48 (1)	32 (1)
QRS（msec）	120 (1)	120 (1)	12 (1)	-16 (1)
QT（msec）	440 (1)	432 (1)	-60 (1)	64 (1)
QTc（msec）	431 (1)	435 (1)	13 (2)	22 (1)
心拍数（bpm）	132 (1)	121 (1)	36 (1)	31 (1)

† 当該最大値が観測された例数

表 2.7.6.2.17: 6　健康被験者にデスロラタジン 7.5 mg を 1 日 1 回及びケトコナゾール 200 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 10 日間併用投与した際の 10 日目の心電図パラメータのベースラインからの変化量の比較（N=24）（C98-352 試験）

パラメータ（単位）	平均変化量［(10日目の最大値) -（-1日目の最大値)］			差の95%信頼区間	
	デスロラタジン＋プラセボ	デスロラタジン＋ケトコナゾール	P 値	下限	上限
PR（msec）	0.0	5.4	0.14	-12.6	1.9
QRS（msec）	-1.3	-0.3	0.56	-4.5	2.5
QT（msec）	-7.2	-3.7	0.61	-17.4	10.4
QTc（msec）	2.3	5.4	0.14	-7.3	11
心拍数（bpm）	12.2	5.6	0.05	-0.1	13.3

2.7.6.2.17.3.3　安全性

健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を1日1回及びケトコナゾール200 mg 又はプラセボを1日2回10日間併用投与した際、安全で忍容性は良好であった。

死亡及びその他の重篤な有害事象、並びに有害事象による中止例はなかった。試験期間を通して、全体で24例中14例（58%）に有害事象が報告された。その内訳は、デスロラタジンとプラセボ併用投与で24例中11例（46%）、デスロラタジンとケトコナゾール併用投与で24例中10例（42%）であった。最も頻度の高かった有害事象は頭痛で、全体で24例中14例（58%）［デスロラタジンとプラセボ併用投与で24例中10例（42%）、デスロラタジンとケトコナゾール併用投与

C Confidential

で24例中10例（42%）］であった。中等度の頭痛を発現した4例5件（被験者番号4、16、23及び24）を除き、報告された有害事象の程度はいずれも軽度であった。5例の被験者で有害事象に対する処置をした。頭痛4例及び胸部感冒1例に対しアセトアミノフェンを投与した。有害事象の発現頻度に、処方間で明らかな差はみられなかった。

臨床的に意味のある臨床検査値の異常は認められなかった。バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.2.17.4　結論

1) デスロラタジン7.5 mg 1日1回をケトコナゾール200 mg 1日2回と10日間反復併用投与した際、安全で忍容性は良好であった。
2) デスロラタジンとケトコナゾール併用投与中に、臨床的に意味のある心電図パラメータの変化は認められなかった。
3) デスロラタジンとケトコナゾールを併用投与した際のデスロラタジンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の算術平均は、デスロラタジンとプラセボ併用投与時と比べてそれぞれ1.3倍及び1.2倍増加した。
4) デスロラタジンとケトコナゾールを併用投与した際、3-OH-DL の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の算術平均は、デスロラタジンとプラセボ併用投与時と比べてそれぞれ1.8倍及び2.1倍増加した。

Confidential

2.7.6.2.18　非日本人を対象としたケトコナゾールとの薬物相互作用試験（P01429試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.2: P01429]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.18.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

健康被験者においてケトコナゾールを併用投与した際のフェキソフェナジン及びデスロラタジンの薬物動態及び薬力学を評価する試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

3つの投与期からなり、各投与期で処方A（デスロラタジン5 mgを1日1回朝12日間投与し、ケトコナゾール400 mgを8日目から1日1回朝5日間併用投与）、処方B（フェキソフェナジン60 mgを1日2回朝夕12日間投与し、ケトコナゾール400 mgを8日目から1日1回朝5日間併用投与）及び処方C（1～7日目は治験薬の投与はなく、ケトコナゾール400 mgのみを8日目から1日1回朝5日間投与）を投与した。各投与期は12日間であり、前投与期の治験薬最終投与から次投与期の開始の間に14日間のウォッシュアウト期間を設定した。

目的

主要目的は、デスロラタジン又はフェキソフェナジンとケトコナゾール（CYP3A4の阻害剤）の併用投与が、デスロラタジン又はフェキソフェナジンの薬物動態パラメータに及ぼす影響を評価することであった。副次目的は、デスロラタジン又はフェキソフェナジンとケトコナゾールを併用投与した際のデスロラタジン及びフェキソフェナジンの安全性、忍容性及び薬力学を臨床検査及び有害事象に基づき評価することであった。

治験デザイン

本試験は、健康被験者対象、非盲検、無作為化、3期クロスオーバー、反復投与試験である。被験者を治験薬投与の48時間前までに実施医療機関に入所させた。被験者33例（男性27例、女

C Confidential

性6例）に対して、3つの投与期で反復投与を実施した。各処方の投与順序は、コンピュータで作成した無作為化コードに基づき決定した。

血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度測定用の採血は、1、7、8及び12日目の投与直前（0時間）並びに投与後1、2、3、4、6、12及び24時間、さらに、4、5、6、9、10及び11日目の投与直前（0時間）に実施した。血漿中フェキソフェナジン濃度測定用の採血は、1、7、8及び12日目の投与前（0時間）並びに朝の投与後1、2、3、6、8及び12時間、さらに、4、5、6、9、10及び11日目の朝の投与直前（0時間）に実施した。血漿中デスロラタジン、3-OH-DL 及びフェキソフェナジン濃度をバリデートされた LC-MS/MS 法で測定した（デスロラタジン及び3-OH-DL の LLOQ=0.025 ng/mL、フェキソフェナジンの LLOQ=1.00 ng/mL）。

事前に規定した時点で、安全性評価のため、臨床検査、身体所見、バイタルサイン及び心電図を測定した。

用量･剤型

治験薬の内容を[表2.7.6.2.18: 1]に示す。

表 2.7.6.2.18: 1　　治験薬の内容（P01429 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
デスロラタジン	5 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]
フェキソフェナジン（[redacted]）†	60 mg	--	カプセル	[redacted]
ケトコナゾール（[redacted]）‡	200 mg	--	錠剤	[redacted]

† フェキソフェナジン（[redacted]、[redacted]社製品、治験実施当時の社名）は、治験責任医師が購入し、当該治験では同一バッチのものを用いた。
‡ ケトコナゾール（[redacted]、[redacted]社製品）は、治験責任医師が購入し、当該治験では同一バッチのものを用いた。

診断／選択基準

年齢18～45歳、BMI が19～27 kg/m^2、既往歴、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）により健康状態が良好と判定された男性又は女性を組み入れた。

評価基準

薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max}、AUC 及び CL）を算出した。薬物動態に関する主要評価項目は、デスロラタジン又はフェキソフェナジンを12日間投与し、8日目から5日間ケトコナゾールを併用投与した際の1～12日目の AUC 及び C_{max} の増加量の評価であった。薬力学に関する評価項目は、ベースライン時、7、8及び12日目の心電図パラメータの比較であった。主要薬力学

Confidential

パラメータは、QTc 間隔の最大値のベースラインからの変化量であった。副次的評価項目は、バイタルサイン測定及び臨床検査を実施し、試験期間を通した有害事象のモニタリングによる安全性の評価であった。

統計計画及び解析

各測定時点の濃度データ及び算出された薬物動態パラメータの要約統計量（算術平均、標準偏差及び%CV）を算出した。処方内の解析では、実測尺度上及び対数変換後の C_{max} 及び AUC の値を、被験者及び投与日を項とした分散分析モデルを用いて解析した。処方間の比較の解析では、実測尺度上及び対数変換後の C_{max} 及び AUC の比（デスロラタジン又はフェキソフェナジン＋ケトコナゾール／デスロラタジン単独又はフェキソフェナジン単独）を、被験者、投与期及び処方を項とする分散分析モデルを用いて解析した。薬力学解析では、心電図パラメータのベースラインからの変化量を、被験者、投与期及び処方を項とする分散分析モデルを用いて解析した。また、Fridericia の式を用いた心拍数で補正した QT 間隔（QTcF 間隔）及び Bazett の式を用いた心拍数で補正した QT 間隔（QTcB 間隔）も分散分析モデルを用いて解析した。

2.7.6.2.18.2　被験者の内訳

被験者の内訳を[表2.7.6.2.18: 2]に示す。

表 2.7.6.2.18: 2　　被験者の内訳（P01429 試験）

例数（年齢の範囲）	33例（19～44歳）
性別：	
男性	27例
女性	6例
人種：	
白人	28例
黒人	1例
アジア系	1例
ヒスパニック系	3例
完了：	27例†
中止：	6例
臨床症状の有害事象	3例‡
臨床検査値の有害事象	0例
その他	3例§

† 各投与を完了した被験者数は、デスロラタジン+ケトコナゾール群30例、フェキソフェナジン+ケトコナゾール群30例、ケトコナゾール単独群28例であった
‡ 被験者番号010は処方 B の16日目に発疹、被験者番号018は処方 B の4日目に精巣上体炎、被験者番号033は処方 A の5日目に咽頭炎のため試験を中止した。
§ 被験者番号015が投与とは関連しない事情、被験者番号022が自己都合、被験者番号019がコンプライアンス違反によって試験を中止した。

C Confidential

2.7.6.2.18.3　結果

2.7.6.2.18.3.1　薬物動態

健康被験者にケトコナゾール400 mg 1日1回5日間反復投与の併用又は非併用下でデスロラタジン5 mgを1日1回12日間反復投与した際の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.18: 3]に要約する。デスロラタジンとケトコナゾールを併用投与した際のデスロラタジン及び3-OH-DLの曝露量は、デスロラタジン単独投与と比べて統計的に有意な増加を示し、1日目に対する12日目のデスロラタジン及び3-OH-DLのAUC比（12日目／1日目）は、それぞれ2.9倍及び3.2倍であった。しかし、これらの曝露量の増加には、反復投与に伴うデスロラタジンの蓄積（7日目／1日目）による影響が含まれていると考えられた。そこで、ケトコナゾール併用による影響をより正確に評価するため、デスロラタジンとケトコナゾールの併用投与開始初日となる8日目と、デスロラタジン単独投与最終日となる7日目の間で曝露量を比較した結果、デスロラタジンのAUC比（8日目／7日目）は1.4倍であった。また、デスロラタジンとケトコナゾール併用投与最終日となる12日目と、デスロラタジン単独投与最終日となる7日目の間で比較した結果、デスロラタジンのAUC比（12日目／7日目）は1.7倍であった。デスロラタジンとケトコナゾール併用投与時のデスロラタジン及び3-OH-DLの平均曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）の最高値は、それぞれ68.0 ng·hr/mL及び46.1 ng·hr/mLであり、これまでに健康被験者で安全性及び良好な忍容性が確認されているデスロラタジン45 mgの1日1回10日間反復投与時のデスロラタジン及び3-OH-DLの最大曝露量（それぞれ1057 ng·hr/mL及び185 ng·hr/mL）より低かった。

Confidential

表 2.7.6.2.18: 3　健康被験者にケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回 5 日間反復投与の併用又は非併用下でデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 12 日間反復投与した際の血漿中デスロラタジン及び 3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（P01429 試験）

薬物動態パラメータ	N	デスロラタジン単独		デスロラタジン＋ケトコナゾール	
		1日目	7日目	8日目	12日目
		算術平均（%CV）	算術平均（%CV）	算術平均（%CV）	算術平均（%CV）
デスロラタジン					
C_{max} (ng/mL)	30	2.31† (39)	3.39 (39)	4.70 (41)	5.46 (54)
T_{max} (hr)	30	3.29† (52) 3.00 [1.00-12.0]†‡	3.00 (28) 3.00 [1.00-6.00]‡	3.27 (34) 3.00 [2.00-6.00]‡	3.50 (23) 3.00 [3.00-6.00]‡
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	30	23.2† (35)	39.9 (66)	56.0 (59)	68.0 (72)
CL/F (L/hr)	30	N/A	157 (41)	109 (40)	94.9 (43)
3-OH-DL					
C_{max} (ng/mL)	30	1.21† (41)	1.87 (38)	2.39 (37)	2.93 (36)
T_{max} (hr)	30	3.61† (22) 3.00 [3.00-6.00]†‡	3.37 (31) 3.00 [1.00-6.00]‡	3.80 (30) 4.00 [2.00-6.00]‡	4.23 (30) 4.00 [2.00-6.00]‡
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	30	14.6† (39)	27.8 (42)	35.7 (38)	46.1 (38)

† N = 31
‡ 中央値 [範囲]
N/A: 算出せず

健康被験者に、ケトコナゾール400 mg 1日1回5日間反復投与の併用又は非併用下で、フェキソフェナジン60 mg を1日2回12日間反復投与した際の血漿中フェキソフェナジン濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.18: 4]に要約する。フェキソフェナジンとケトコナゾールを併用投与した際のフェキソフェナジンの曝露量は、フェキソフェナジン単独投与と比べて統計的に有意な増加を示し、1日目に対する12日目のフェキソフェナジンの AUC 比（12日目／1日目）は3.2倍であった。フェキソフェナジンとケトコナゾールの併用投与開始日となる8日目のフェキソフェナジンの曝露量はフェキソフェナジン単独投与最終日（7日目）の曝露量の2.6倍（8日目／7日目）であった。フェキソフェナジンとケトコナゾール併用投与最終日である12日目のフェキソフェナジンの曝露量は、フェキソフェナジン単独投与最終日（7日目）と比較して2.9倍（12日目／7日目）であった。

Confidential

表 2.7.6.2.18: 4　　健康被験者にケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回 5 日間反復投与の併用又は非併用下でフェキソフェナジン 60 mg を 1 日 2 回 12 日間反復投与した際の血漿中フェキソフェナジン濃度の薬物動態パラメータの要約（P01429 試験）

薬物動態パラメータ	N	フェキソフェナジン単独		フェキソフェナジン＋ケトコナゾール	
		1日目	7日目	8日目	12日目
		算術平均（%CV）	算術平均（%CV）	算術平均（%CV）	算術平均（%CV）
C_{max} (ng/mL)	30	193[†] (43)	216[‡] (44)	480 (24)	537 (26)
T_{max} (hr)	30	2.42[†] (39) 2.00 [1.00-6.00][†§]	2.32[‡] (32) 2.00 [1.00-3.00][‡§]	2.37 (28) 2.00 [1.00-3.00][§]	2.47 (28) 3.00 [1.00-3.00][§]
$AUC_{0\text{-}12\ hr}$ (ng·hr/mL)	30	953[†] (37)	1054[‡] (37)	2728 (25)	3011 (27)
CL/F (L/hr)	30	N/A	64.3[‡] (34)	23.6 (31)	21.6 (32)

[†] N = 33
[‡] N = 31
[§] 中央値 [範囲]
N/A: 算出せず

2.7.6.2.18.3.2　薬力学

健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回又はフェキソフェナジン60 mg を1日2回とケトコナゾール400 mg 1日1回を併用又はケトコナゾール単独投与並びにいずれの薬剤の投与もなかった際の QTc 間隔及びベースラインからの平均変化量をそれぞれ[表2.7.6.2.18: 5]及び[表2.7.6.2.18: 6]に要約する。

デスロラタジン又はフェキソフェナジン単独投与7日目といずれの薬剤の投与もせず観察した7日目の QTc 間隔は、ベースラインと比較して短縮する傾向が見られた。一方、デスロラタジン又はフェキソフェナジンとケトコナゾールを併用投与又はケトコナゾールを単独投与した8日目又は12日目の QTc 間隔はベースラインと比較して延長する傾向が見られた。8日目（ケトコナゾールの投与1日目）のケトコナゾール単独投与の QTc 間隔は、デスロラタジン又はフェキソフェナジンとケトコナゾール併用投与に比べ、延長する傾向が見られた。12日目のベースラインからの QTc 間隔の延長の程度はすべての処方で同程度であった。QTc 間隔の変化量に、処方間で統計的な有意差は見られなかった。QTc 間隔の最大値は、デスロラタジンとケトコナゾール併用投与で429 msec、フェキソフェナジンとケトコナゾール併用投与で432 msec 及びケトコナゾール単独投与で442 msec であった。治験実施計画書で規定した QTc 間隔が500 msec を超えた又はベースラインに比べ30%を超える延長を認めた被験者はいなかった。

QTcF 間隔及び QTcB 間隔についても同様に、平均値及び QTc 間隔の最大値のベースラインからの平均変化量に、処方間で統計的な有意差は見られなかった。

C Confidential

表 2.7.6.2.18: 5　　健康被験者にデスロラタジン 5 mg 1 日 1 回又はフェキソフェナジン 60 mg 1 日 2 回とケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回投与を併用又は各単独投与並びにいずれの薬剤の投薬もなかった際の QTc 間隔の要約（P01429 試験）

処方	投与の内容	N	QTc 間隔（msec）			
			中央値	平均値	最小値	最大値
処方 A（7日目）	デスロラタジン単独	30	389.5	390.6	341	423
処方 A（8日目及び12日目）	デスロラタジン＋ケトコナゾール	30	405.5	401	351	429
処方 B（7日目）	フェキソフェナジン単独	31	396	388.6	328	415
処方 B（8日目及び12日目）	フェキソフェナジン＋ケトコナゾール	30	403.5	401.8	351	432
処方 C（7日目）	投薬なし	28	392.5	391.6	333	424
処方 C（8日目及び12日目）	ケトコナゾール単独	28	402	404	351	442

表 2.7.6.2.18: 6　　健康被験者にデスロラタジン 5 mg 1 日 1 回又はフェキソフェナジン 60 mg 1 日 2 回とケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回投与を併用又は各単独投与並びにいずれの薬剤の投薬もなかった際の QTc 間隔のベースラインからの平均変化量（P01429 試験）

処方	投与の内容	QTc 間隔の平均変化量（msec）					
		N	7日目	N	8日目	N	12日目
処方 A（7日目）	デスロラタジン単独	30	-1.33	-	-	-	-
処方 A（8日目及び12日目）	デスロラタジン＋ケトコナゾール	-	-	30	0.70	30	8.43
処方 B（7日目）	フェキソフェナジン単独	31	-1.97	-	-	-	-
処方 B（8日目及び12日目）	フェキソフェナジン＋ケトコナゾール	-	-	30	2.00	30	9.37
処方 C（7日目）	投薬なし	28	-4.18				
処方 C（8日目及び12日目）	ケトコナゾール単独	-	-	28	5.71	28	7.71

PR 間隔、QR 間隔、QT 間隔又は心拍数について、処方間で統計的に有意差がみられたものもあったが、いずれも臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.6.2.18.3.3　安全性

健康被験者にデスロラタジン5 mg 1日1回又はフェキソフェナジン60 mg 1日2回とケトコナゾール400 mg 1日1回投与を併用した際の忍容性は良好であった。

死亡及びその他の重篤な有害事象はなかった。3例が有害事象により試験を中止した。被験者番号010は、処方 B（フェキソフェナジン単独投与、フェキソフェナジンとケトコナゾール併用投与）の16日目に発疹を認め試験を中止した。被験者番号018は、処方 B（フェキソフェナジン単独投与、フェキソフェナジンとケトコナゾール併用投与）の4日目に精巣上体炎を認め試験を中止した。被験者番号033は、処方 A（デスロラタジン単独投与、デスロラタジンとケトコナゾ

C Confidential

ール併用投与）の5日目に咽頭炎を認め試験を中止した。

試験期間を通して、全体で33例中21例（64%）に有害事象が報告された。その内訳は、処方 A で31例中12例（39%）［デスロラタジン単独投与で31例中9例（29%）及びデスロラタジンとケトコナゾール併用投与で30例中5例（17%）］、処方 B で33例中16例（48%）［フェキソフェナジン単独投与で33例中8例（24%）及びフェキソフェナジンとケトコナゾール併用投与で30例中10例（33%）］及び処方 C（投薬なし、ケトコナゾール単独投与）で28例中12例（43%）［投薬なしで28例中6例（21%）及びケトコナゾール単独投与で28例中9例（32%）］であった。最も頻度の高かった有害事象は頭痛（30%）及び悪心（15%）であった。頭痛は全体で10例に報告され、内訳は、処方 A で2例（6%）、処方 B で7例（21%）及び処方 C で5例（18%）であった。頭痛を発現した被験者数は、処方 A（2例）に比べ処方 B（7例）及び処方 C（5例）で多かった。有害事象を発現した被験者数は、フェキソフェナジン単独投与では8例、デスロラタジン単独投与では9例で同程度であった。一方、ケトコナゾールとの併用では、フェキソフェナジンとケトコナゾール併用投与［10例（33%）］はデスロラタジンとケトコナゾール併用投与［5例（17%）］に比べ有害事象の発現頻度が高かった。有害事象の程度はいずれも軽度又は中等度であった。

副作用は、試験期間を通して、全体で14例に報告された。その内訳は、処方 A で8例（デスロラタジン単独投与で4例及びデスロラタジンとケトコナゾール併用投与で4例）、処方 B で9例（フェキソフェナジン単独投与で5例及びフェキソフェナジンとケトコナゾール併用投与で6例）及び処方 C で7例（投薬なしで0例及びケトコナゾール単独投与で7例）であった。最も頻度の高かった副作用は頭痛（24%）であった。副作用の頻度は処方間で同程度であった。

臨床的に意味のある臨床検査値の異常は認められなかった。バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.2.18.4　結論

1) ケトコナゾール併用の影響は、デスロラタジンの薬物動態パラメータに比べフェキソフェナジンの薬物動態パラメータで顕著であった。
2) デスロラタジン又はフェキソフェナジンの単独投与後の QTc 間隔について、処方内及び処方間ともに有意な差は認められなかった。ケトコナゾールとの併用投与後に認められた QTc 間隔のベースラインからの変化量はデスロラタジンとフェキソフェナジンで同程度であり、ケトコナゾール単独投与とも同程度であった。
3) QTc 間隔が500 msec を超えた又はベースラインに比べ30%を超える延長を認めた被験者はいなかった。
4) デスロラタジン又はフェキソフェナジンとケトコナゾールを併用投与した際の忍容性は良好であった。

C Confidential

2.7.6.2.19　非日本人を対象としたエリスロマイシンとの薬物相互作用試験（C98-353試験）[参考資料]

治験総括報告書[資料5.3.3.4.3: C98-353]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.19.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

健康被験者においてエリスロマイシンと併用投与した際のデスロラタジンの薬物動態と薬力学（心電図）を評価する試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

2つの投与期からなり、各投与期に処方 A［デスロラタジン7.5 mg を1日1回朝（午前8時）とプラセボを8時間ごとに1日3回（午前8時、午後4時及び午後12時）］又は処方 B［デスロラタジン7.5 mg を1日1回朝（午前8時）とエリスロマイシン500 mg を8時間ごとに1日3回（午前8時、午後4時及び午後12時）］を10日間反復投与した。前投与期の最終投与から次投与期の投与開始の間には7日以上のウォッシュアウト期間を設定した。

目的

主要目的は、デスロラタジンとエリスロマイシン（CYP3A4の阻害剤）の併用投与が、デスロラタジンの薬物動態パラメータ及び薬力学（心電図）に及ぼす影響を評価することであった。副次目的は、デスロラタジンとエリスロマイシンを併用投与した際のデスロラタジンの安全性及び忍容性を評価することであった。

治験デザイン

本試験は、健康被験者対象、第三者盲検（治験薬を割り付けた薬剤師は非盲検、被験者及び治験責任医師は盲検）、無作為化、2期クロスオーバー、プラセボ対照、反復投与試験である。健康被験者24例（男性12例、女性12例）に対して、2つの投与期で反復投与を実施した。被験者の投与順序は、コンピュータで生成した無作為化コードに基づき決定した。薬物濃度測定及び

安全性評価用の採血を事前に規定した時点で実施した。心電図は-1日目（ベースライン）、各投与日及び10日目に測定した。安全性評価のため、事前に規定した時点でバイタルサインを測定した。試験期間を通して、有害事象をモニタリングした。血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL濃度をバリデートされた LC-MS/MS 法で測定した（LLOQ=0.025 ng/mL）。

用量・剤型

治験薬の内容を[表2.7.6.2.19: 1]に示す。

表 2.7.6.2.19: 1　　治験薬の内容（C98-353 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
デスロラタジン	7.5 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]
エリスロマイシン（[redacted]）†	250 mg	--	錠剤	[redacted]
プラセボ	--	[redacted]	錠剤	[redacted]

† エリスロマイシン（[redacted]、[redacted]社製品）は、治験責任医師が購入し、当該治験では同一バッチのものを用いた。

診断／選択基準

年齢18～50歳、BMI が19～27 kg/m^2、既往歴、身体所見、心電図（QTc 間隔<420 msec）及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）により健康状態が良好と判定された、非喫煙の男性又は女性を組み入れた。

評価基準

10日目の投与後24時間まで採血し、薬物動態パラメータ（AUC 及び C_{max}）を評価した。-1日目の規定時刻及び10日目の投与後24時間まで心電図を測定し、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTc 間隔及び心拍数を評価した。

バイタルサイン測定及び臨床検査を実施し、試験期間を通した有害事象のモニタリングにより安全性を評価した。

統計計画及び解析

デスロラタジンとプラセボ併用投与に対するデスロラタジンとエリスロマイシンを併用投与した際のデスロラタジンの相対的バイオアベイラビリティを示すため、対数変換後の AUC 及び C_{max} の比（デスロラタジン＋エリスロマイシン／デスロラタジン＋プラセボ）を用いた。また、これらのバイオアベイラビリティの推定値の信頼区間及び両側有意水準0.05で20%の群間差を検出する検出力を算出した。各測定時点のデスロラタジン及びエリスロマイシンの濃度データの要約統計量（平均値、標準偏差など）を算出した。

C Confidential

本試験の主要薬力学パラメータは、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔のベースライン（-1日目）の最大値と10日目の最大値の差とし、投与順序、投与順序内被験者、投与期及び処方を項とする線形モデルを用いて解析した。本モデルで得られた併合分散を用いて、平均値の差の95%信頼区間を算出した。各被験者の PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔の最大値を用いて、ベースライン、10日目及び10日目のベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

2.7.6.2.19.2　被験者の内訳

被験者の内訳を[表2.7.6.2.19: 2]に示す。

表 2.7.6.2.19: 2　　被験者の内訳（C98-353 試験）

例数（年齢の範囲）：	24例（19～46歳）
性別： 　男性 　女性	 12例 12例
人種： 　白人 　ヒスパニック系 　アジア系	 18例 5例 1例
完了：	24例
中止：	0例

2.7.6.2.19.3　結果

2.7.6.2.19.3.1　薬物動態

健康被験者に、デスロラタジン7.5 mg を1日1回及びエリスロマイシン500 mg 又はプラセボを1日3回10日間反復併用投与した際の10日目における血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.19: 3]に要約する。デスロラタジンは緩やかに吸収され、T_{max} の中央値はいずれの投与でも2時間であった。定常状態におけるデスロラタジン及び3-OH-DL の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均は、エリスロマイシンの併用投与によって増加した。

C Confidential

表 2.7.6.2.19: 3　　健康被験者にデスロラタジン 7.5 mg を 1 日 1 回及びエリスロマイシン 500 mg 又はプラセボを 1 日 3 回 10 日間反復併用投与した際の血漿中デスロラタジン及び 3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（10 日目、C98-353 試験）

薬物動態パラメータ		デスロラタジン＋プラセボ（N=24）		デスロラタジン＋エリスロマイシン（N=24）	
		算術平均（%CV）	幾何平均	算術平均（%CV）	幾何平均
デスロラタジン					
C_{max}	(ng/mL)	6.51 (54)	6.00	8.07 (52)	7.41
T_{max}	(hr)	2.88 (63)	2.00†	2.77 (81)	2.00†
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	(ng·hr/mL)	100 (78)	86.4	114 (82)	98.2
3-OH-DL					
C_{max}	(ng/mL)	2.98 (27)	2.85	4.30 (30)	4.09
T_{max}	(hr)	4.71 (30)	5.00†	4.31 (50)	4.50†
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	(ng·hr/mL)	51.3 (28)	49.0	72.7 (33)	68.6

† 中央値

健康被験者に、デスロラタジン7.5 mg を1日1回及びエリスロマイシン500 mg 又はプラセボを1日3回10日間反復併用投与した際のデスロラタジン及び3-OH-DL の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の比較を[表2.7.6.2.19: 4]に示す。デスロラタジンとエリスロマイシンの併用投与によって、デスロラタジンの C_{max} の算術平均が24%、AUC の算術平均が14%増加した。同様に、3-OH-DL の C_{max} 及び AUC の算術平均も、デスロラタジンとエリスロマイシン併用投与でそれぞれ43%及び40%増加した。

Confidential

表 2.7.6.2.19: 4　　健康被験者にデスロラタジン 7.5 mg を 1 日 1 回及びエリスロマイシン 500 mg 又はプラセボを 1 日 3 回 10 日間反復併用投与した際のデスロラタジン及び 3-OH-DL の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の比較（C98-353 試験）

薬物動態パラメータ	比（処方 B／処方 A）（%）	検出力† （%）	90%信頼区間‡
デスロラタジン			
C_{max}	124	100	117-131
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	114	100	108-119
3-OH-DL			
C_{max}	143	100	139-148
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	140	100	134-146

処方 A：デスロラタジン＋プラセボ
処方 B：デスロラタジン＋エリスロマイシン
† 有意水準0.05で対数変換後の平均値の20%の群間差を検出する検出力
‡ 対数変換後のデータに基づく90%信頼区間

2.7.6.2.19.3.2 薬力学

ベースラインに対して8%を超える QTc 間隔の延長は認められず、治験薬投与の中止に至る心電図所見も認められなかった。健康被験者に、デスロラタジン7.5 mg を1日1回及びエリスロマイシン500 mg 又はプラセボを1日3回10日間併用投与した際の10日目の心電図パラメータの最大値及びベースラインからの変化量の最大値及び比較をそれぞれ[表2.7.6.2.19: 5]及び[表2.7.6.2.19: 6]に示す。デスロラタジンとプラセボ併用投与又はデスロラタジンとエリスロマイシン併用投与の10日目に測定された QTc 間隔の最大値は両処方ともに445 msec であった。また、QTc 間隔のベースラインからの変化量の最大値は、デスロラタジンとエリスロマイシン併用投与では31 msec であった。いずれの心電図パラメータでもデスロラタジンとエリスロマイシン併用投与による統計的に有意な影響は認められなかった。また、部分集団解析で、性別による心電図パラメータの差は認められなかった。

C Confidential

表 2.7.6.2.19: 5　　健康被験者にデスロラタジン 7.5 mg を 1 日 1 回及びエリスロマイシン 500 mg 又はプラセボを 1 日 3 回 10 日間反復併用投与した際の 10 日目の心電図パラメータの最大値及びベースラインからの変化量の最大値（C98-353 試験）

パラメータ（単位）	10日目の最大値（頻度†）		変化量の最大値［(10日目の最大値) -（-1日目の最大値)］	
	デスロラタジン＋プラセボ	デスロラタジン＋エリスロマイシン	デスロラタジン＋プラセボ	デスロラタジン＋エリスロマイシン
PR（msec）	242 (2)	211 (1)	-35	13
QRS（msec）	105 (2)	103 (1)	-6	-8
QT（msec）	460 (1)	439 (1)	-38	-40
QTc（msec）	445 (1)	445 (1)	29	31
心拍数（bpm）	107 (1)	102 (1)	24	28

† 当該最大値が観測された例数

表 2.7.6.2.19: 6　　健康被験者にデスロラタジン 7.5 mg を 1 日 1 回及びエリスロマイシン 500 mg 又はプラセボを 1 日 3 回 10 日間反復併用投与した際の心電図パラメータの 10 日目のベースラインからの変化量の比較（C98-353 試験）

パラメータ（単位）	平均変化量［(10日目の最大値) -（-1日目の最大値)］			差の95%信頼区間	
	デスロラタジン＋プラセボ	デスロラタジン＋エリスロマイシン	P 値	下限	上限
PR（msec）	4.2	2.3	0.45	-3.2	7.1
QRS（msec）	-1.3	-0.8	0.54	-2.0	1.1
QT（msec）	-8.9	-8.3	0.89	-9.6	8.5
QTc（msec）	7.8	9.8	0.53	-8.4	4.5
心拍数（bpm）	9.5	11.5	0.31	-5.7	1.9

2.7.6.2.19.3.3 安全性

健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を1日1回及びエリスロマイシン500 mg 又はプラセボを1日3回10日間反復併用投与した際、安全で忍容性は良好であった。

死亡及びその他の重篤な有害事象、並びに有害事象による中止例はなかった。試験期間を通して、全体で24例中18例（75%）に有害事象が報告された。その内訳は、デスロラタジンとプラセボ併用投与で24例中10例（42%）、デスロラタジンとエリスロマイシン併用投与で24例中15例（63%）であった。最も頻度の高かった有害事象は、腹痛（デスロラタジンとエリスロマイシン併用投与で9例）、頭痛（デスロラタジンとプラセボ併用投与で4例、デスロラタジンとエリスロマイシン併用投与で4例）、浮動性めまい（デスロラタジンとプラセボ併用投与で1例、デスロラタジンとエリスロマイシン併用投与で6例）、悪心（デスロラタジンとプラセボ併用投与で1例、デスロラタジンとエリスロマイシン併用投与で4例）であった。全体としても有害事象を発現した被験者数はデスロラタジンとプラセボ併用投与（42%）に比べデスロラタジンとエリスロマイシン併用投与（63%）で多かったが、胃腸障害系の有害事象に注目すると、デスロラタジンとプラセボ併用投与では悪心1例のみであったのに対し、デスロラタジンとエリスロマイシ

C Confidential

ン併用投与では、腹痛9例、悪心4例、嘔吐2例、消化不良2例及び下痢1例が報告された。有害事象の程度は軽度又は中等度であった。

臨床的に意味のある臨床検査値の異常は認められなかった。バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.2.19.4　結論

1) デスロラタジン7.5 mg を1日1回及びエリスロマイシン500 mg を1日3回10日間反復併用投与した際、安全で忍容性は良好であった。
2) デスロラタジンとエリスロマイシンの併用投与中に、臨床的に意味のある心電図パラメータの変化は認められなかった。
3) デスロラタジンとエリスロマイシンを併用投与した際のデスロラタジンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の算術平均は、デスロラタジンとプラセボ併用投与時と比べてそれぞれ24%及び14%増加した。
4) デスロラタジンとエリスロマイシンを併用投与した際の3-OH-DL の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の算術平均は、デスロラタジンとプラセボ併用投与時と比べてそれぞれ43%及び40%増加した。

Confidential

2.7.6.2.20　非日本人を対象としたアジスロマイシンとの薬物相互作用試験（P01381試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.4: P01381]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.20.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

健康被験者においてアジスロマイシンと併用投与した際のデスロラタジンの薬物動態と薬力学（心電図）を評価する試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

各処方の投与期間はいずれも7日間であった。各処方の内容を以下に示す。

- 処方 A［1～7日目にデスロラタジン5 mg を1日1回（午前）反復投与、3日目にアジスロマイシン500 mg を（午前）単回併用投与、4～7日目にアジスロマイシン250 mg を1日1回（午前）反復併用投与］
- 処方 B［1～7日目にデスロラタジン5 mg を1日1回（午前）反復投与、3日目にプラセボ錠2錠を（午前）単回併用投与、4～7日目にプラセボ錠1錠を1日1回（午前）反復併用投与］
- 処方 C［1～7日目にプラセボ錠1錠を1日1回（午前）反復投与、3日目にアジスロマイシン500 mg を（午前）単回併用投与、4～7日目にアジスロマイシン250 mg を1日1回（午前）反復併用投与］
- 処方 D［1～7日目にフェキソフェナジン60 mg を1日2回（午前8時及び午後8時）反復投与、3日目にアジスロマイシン500 mg を（午前）単回併用投与、4～7日目にアジスロマイシン250 mg を1日1回（午前）反復併用投与］
- 処方 E［1～7日目にフェキソフェナジン60 mg を1日2回（午前8時及び午後8時）反復投与、3日目にプラセボ錠2錠を（午前）単回併用投与、4～7日目にプラセボ錠1錠を1日1回（午前）反復併用投与］

Confidential

目的

主要目的は、デスロラタジン又はフェキソフェナジンとアジスロマイシン（CYP3A4の阻害作用を有することが知られているエリスロマイシンと同じマクロライド系抗生物質である）の併用投与が、デスロラタジン及びフェキソフェナジンの薬物動態パラメータ及び薬力学（心電図）に及ぼす影響を評価することであった。副次目的は、デスロラタジンとアジスロマイシンを併用投与した際のデスロラタジンの安全性及び忍容性を評価し、デスロラタジン及びフェキソフェナジンがアジスロマイシンの薬物動態に及ぼす影響を評価することであった。

治験デザイン

本試験は、健康被験者対象、第三者盲検（治験薬を割り付けた薬剤師は非盲検、被験者及び治験責任医師は盲検）、無作為化、並行群間、プラセボ対照、反復投与試験である。コンピュータで作成した無作為化コードに基づき、被験者を5つの処方（処方 A～E）に18例（男性9例及び女性9例）ずつ割り付けた。事前に規定した時点で薬物濃度測定及び安全性評価用の採血を実施した。安全性評価のため、事前に規定した時点でバイタルサインを測定した。また、心電図は、-1日目（ベースライン）及び7日目の規定時刻、並びに各投与日の午前治験薬投与後約2時間に測定した。試験期間を通して、有害事象をモニタリングした。血漿中デスロラタジン、3-OH-DL、フェキソフェナジン及びアジスロマイシン濃度はバリデートされた LC-MS/MS 法で測定した。各測定対象化合物の LLOQ は、デスロラタジン及び3-OH-DL について0.025 ng/mL、フェキソフェナジン及びアジスロマイシンについて1.00 ng/mL であった。

用量・剤型

治験薬の内容を[表2.7.6.2.20: 1]に示す。

表 2.7.6.2.20: 1　　治験薬の内容（P01381 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
デスロラタジン	5 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]
アジスロマイシン（[redacted]）†	250 mg	--	カプセル	[redacted]
フェキソフェナジン（[redacted]）‡	60 mg	--	カプセル	[redacted]
プラセボ	--	[redacted]	錠剤	[redacted]

† アジスロマイシン（[redacted]、[redacted]社製品）は、治験責任医師が購入し、当該治験では同一バッチのものを用いた。
‡ フェキソフェナジン（[redacted]、[redacted]社製品、治験実施当時の社名）は、治験責任医師が購入し、当該治験では同一バッチのものを用いた。

Confidential

診断／選択基準

年齢18～45歳、BMI が19～27 kg/m^2、既往歴、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）により健康状態が良好と判定された、男性又は女性を組み入れた。

評価基準

1、4、5及び6日目の治験薬投与前、並びに7日目の投与後24時間まで採血し、デスロラタジン、3-OH-DL、フェキソフェナジン及びアジスロマイシンの薬物動態パラメータを評価した。

バイタルサイン、心電図測定及び臨床検査を実施し、試験期間を通した有害事象のモニタリングにより安全性を評価した。

統計計画及び解析

薬物動態パラメータの要約統計量（平均値、標準偏差、%CV など）を算出した。また、各測定時点の濃度データの平均値、標準偏差及び%CV を算出した。実測尺度上及び対数変換後の C_{max} 及び AUC の値を、被験者、投与期及び処方を項とする分散分析モデルを用いて解析した。

デスロラタジンとプラセボ併用投与又はフェキソフェナジンとプラセボ併用投与とデスロラタジン又はフェキソフェナジンとアジスロマイシン併用投与でのデスロラタジン及び3-OH-DL又はフェキソフェナジンの C_{max} 及び AUC、並びにアジスロマイシンとプラセボ併用投与とデスロラタジン又はフェキソフェナジンとアジスロマイシン併用投与でのアジスロマイシンの C_{max} 及び AUC を比較するため、対数変換後の C_{max} 及び AUC の比（併用投与／単独投与）を用いた。

本試験の主要薬力学パラメータは、心電図パラメータの-1日目の最大値と7日目の最大値の差とし、処方を項とする分散分析モデルを用いて解析した。これらの解析結果に基づいて対比較を実施した。

2.7.6.2.20.2　被験者の内訳

被験者の内訳を[表2.7.6.2.20: 2]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.20: 2　　被験者の内訳（P01381 試験）

	全体	処方 A DL+AZ	処方 B DL+PBO	処方 C PBO+AZ	処方 D FX+AZ	処方 E FX+PBO
例数 （年齢の範囲）：	90例 （19～46歳）	18例 （19～45歳）	18例 （19～44歳）	18例 （23～46歳）	18例 （20～43歳）	18例 （19～46歳）
性別： 　男性 　女性	 45例 45例	 9例 9例	 9例 9例	 9例 9例	 9例 9例	 9例 9例
人種： 　白人 　黒人	 80例 10例	 15例 3例	 16例 2例	 18例 0例	 14例 4例	 17例 1例
完了：	90例	18例	18例	18例	18例	18例
中止：	0例	0例	0例	0例	0例	0例
DL：デスロラタジン、AZ：アジスロマイシン、FX：フェキソフェナジン、PBO：プラセボ						

2.7.6.2.20.3　結果

2.7.6.2.20.3.1　薬物動態

健康被験者に、デスロラタジン5 mg を1日1回及びアジスロマイシン250 mg（併用初日は500 mg）又はプラセボを1日1回反復併用投与した際の7日目の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.20: 3]に要約する。デスロラタジンとアジスロマイシンを併用投与した際、デスロラタジンとプラセボ併用投与時と比較してデスロラタジンの C_{max} 及び AUC の算術平均は8%～19%、3-OH-DL の C_{max} 及び AUC の算術平均は2%～14%増加した。

表 2.7.6.2.20: 3　　健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回及びアジスロマイシン250 mg（併用初日は 500 mg）又はプラセボを 1 日 1 回反復併用投与した際の血漿中デスロラタジン及び 3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（7 日目、P01381 試験）

薬物動態パラメータ		DL				3-OH-DL			
		DL + PBO （N=18）		DL + AZ （N=18）		DL + PBO （N=18）		DL + AZ （N=18）	
		AM (%CV)	GM	AM (%CV)	GM	AM (%CV)	GM	AM (%CV)	GM
C_{max}	(ng/mL)	3.60 (37)	3.39	4.29 (46)	3.90	1.92 (31)	1.83	2.18 (27)	2.11
T_{max}	(hr)	3.75 (48)	---	3.19 (57)	---	4.83 (38)	---	4.11 (38)	---
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	(ng·hr/mL)	51.6 (41)	47.9	55.6 (47)	50.2	32.3 (30)	30.9	33.1 (26)	32.1
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 比[†]	(%)	---	---	---	---	72.9 (50)	---	74.0 (70)	---
DL：デスロラタジン、AZ：アジスロマイシン、PBO：プラセボ、AM：算術平均、GM：幾何平均 [†]　デスロラタジンに対する3-OH-DL の比									

Confidential

健康被験者に、デスロラタジン5 mgを1日1回及びアジスロマイシン250 mg（併用初日は500 mg）又はプラセボを1日1回反復併用投与した際のデスロラタジン及び3-OH-DL の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ について算出した幾何平均比（デスロラタジン＋アジスロマイシン／デスロラタジン＋プラセボ）及び90%信頼区間を[表2.7.6.2.20: 4]に示す。デスロラタジンとアジスロマイシンを併用投与した際のデスロラタジン及び3-OH-DL の C_{max} 及び AUC の増加はわずか（デスロラタジン：15%及び5%、3-OH-DL：15%及び4%）で、臨床的に意味のある増加ではなかった。

表 2.7.6.2.20: 4　健康被験者にデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回及びアジスロマイシン 250 mg（併用初日は 500 mg）又はプラセボを 1 日 1 回反復併用投与した際のデスロラタジン及び 3-OH-DL の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の比較（P01381 試験）

薬物動態パラメータ	デスロラタジン		3-OH-DL	
	比（%）†	90%信頼区間‡	比（%）†	90%信頼区間‡
C_{max}	115	92-144	115	98-136
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	105	82-134	104	88-122

† 幾何平均比：（デスロラタジン＋アジスロマイシン）／（デスロラタジン＋プラセボ）
‡ 対数変換後のデータに基づく90%信頼区間

定常状態への到達を確認するため、4、5、6及び7日目の投与前に、血漿中フェキソフェナジン濃度測定用の採血を実施した。フェキソフェナジンのトラフ濃度と投与日との関係について、平滑化アルゴリズムを用いて確認した。4～7日目に濃度上昇の傾向は認められなかった。このことから、フェキソフェナジンは4日目に定常状態に達していることが示された。

健康被験者に、フェキソフェナジン60 mg を1日2回及びアジスロマイシン250 mg（併用初日は500 mg）又はプラセボを1日1回反復併用投与した際の7日目の血漿中フェキソフェナジン濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.20: 5]に要約する。フェキソフェナジンとアジスロマイシンを併用投与した際、フェキソフェナジンとプラセボ併用投与時と比較してフェキソフェナジンの C_{max} 及び AUC の算術平均は、71%～75%増加した。

Confidential

表 2.7.6.2.20: 5　　健康被験者にフェキソフェナジン 60 mg を 1 日 2 回及びアジスロマイシン 250 mg（併用初日は 500 mg）又はプラセボを 1 日 1 回反復併用投与した際の血漿中フェキソフェナジン濃度の薬物動態パラメータの要約（7 日目、P01381 試験）

薬物動態パラメータ		FX + PBO（N=18）		FX + AZ（N=18）	
		算術平均（%CV）	幾何平均	算術平均（%CV）	幾何平均
C_{max}	(ng/mL)	199 (52)	174	349 (56)	294
T_{max}	(hr)	4.56 (119)	---	3.81 (87)	---
$AUC_{0\text{-}12\ hr}$	(ng·hr/mL)	1041 (48)	924	1785 (52)	1547
FX：フェキソフェナジン、AZ：アジスロマイシン、PBO：プラセボ					

健康被験者に、フェキソフェナジン60 mg を1日2回及びアジスロマイシン250 mg（併用初日は500 mg）又はプラセボを1日1回反復併用投与した際のフェキソフェナジンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ について算出した幾何平均比（フェキソフェナジン＋アジスロマイシン／フェキソフェナジン＋プラセボ）及び90%信頼区間を[表2.7.6.2.20: 6]に示す。フェキソフェナジンとアジスロマイシンを併用投与した際のフェキソフェナジンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ69%及び67%増加した。

表 2.7.6.2.20: 6　　健康被験者にフェキソフェナジン 60 mg を 1 日 2 回及びアジスロマイシン 250 mg（併用初日は 500 mg）又はプラセボを 1 日 1 回反復併用投与した際のフェキソフェナジンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ の比較（P01381 試験）

薬物動態パラメータ	比（%）†	90%信頼区間‡
C_{max}	169	120-237
$AUC_{0\text{-}12\ hr}$	167	122-229
† 幾何平均比：（フェキソフェナジン＋アジスロマイシン）／（フェキソフェナジン＋プラセボ） ‡ 対数変換後のデータに基づく90%信頼区間		

健康被験者にデスロラタジン5 mg の1日1回投与又はフェキソフェナジン60 mg の1日2回投与の併用又は非併用下で、アジスロマイシン250 mg（併用初日は500 mg）を1日1回投与した際の血漿中アジスロマイシン濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.20: 7]に要約する。アジスロマイシンとデスロラタジンを併用投与した際、アジスロマイシンとプラセボ併用投与時と比較してアジスロマイシンの AUC の平均値はわずかに増加し、フェキソフェナジンとアジスロマイシンを併用投与した際には、わずかに減少した。デスロラタジンとアジスロマイシンの併用投与により、アジスロマイシンの C_{max} は中程度に増加した。

C Confidential

表 2.7.6.2.20: 7　　健康被験者にデスロラタジン 5 mg の 1 日 1 回投与又はフェキソフェナジン 60 mg の 1 日 2 回投与の併用又は非併用下で、アジスロマイシン 250 mg（併用初日は 500 mg）を 1 日 1 回投与した際の血漿中アジスロマイシン濃度の薬物動態パラメータの要約（7 日目、P01381 試験）

薬物動態パラメータ	AZ + PBO (N=18)		AZ + DL (N=18)		AZ + FX (N=18)	
	算術平均（%CV）	幾何平均	算術平均（%CV）	幾何平均	算術平均（%CV）	幾何平均
C_{max} (ng/mL)	241 (47)	217	338 (56)	285	249 (91)	189
T_{max} (hr)	4.69 (53)	---	3.17 (58)	---	4.81 (57)	---
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	3223 (43)	2980	3845 (46)	3351	3132 (62)	2620

AZ：アジスロマイシン、DL：デスロラタジン、FX：フェキソフェナジン、PBO：プラセボ

健康被験者にデスロラタジン5 mg の1日1回投与又はフェキソフェナジン60 mg の1日2回投与の併用又は非併用下で、アジスロマイシン250 mg（併用初日は500 mg）を1日1回投与した際のアジスロマイシンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ について算出した幾何平均比（アジスロマイシン＋デスロラタジン／アジスロマイシン＋プラセボ、又はアジスロマイシン＋フェキソフェナジン／アジスロマイシン＋プラセボ）及び90%信頼区間を[表2.7.6.2.20: 8]に示す。アジスロマイシンとフェキソフェナジンを併用投与した際、アジスロマイシンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ13%及び12%減少した。アジスロマイシンとデスロラタジンを併用投与した際、アジスロマイシンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ31%及び12%増加したが、臨床的に意味のある増加ではないと考えられた。

表 2.7.6.2.20: 8　　健康被験者にデスロラタジン 5 mg の 1 日 1 回投与又はフェキソフェナジン 60 mg の 1 日 2 回投与の併用又は非併用下で、アジスロマイシン 250 mg（併用初日は 500 mg）を 1 日 1 回投与した際のアジスロマイシンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の比較（P01381 試験）

薬物動態パラメータ	(AZ + DL) / (AZ + PBO)		(AZ + FX) / (AZ + PBO)	
	比（%）	90%信頼区間†	比（%）	90%信頼区間†
C_{max}	131	92-187	87	61-124
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	112	83-153	88	65-120

AZ：アジスロマイシン、DL：デスロラタジン、FX：フェキソフェナジン、PBO：プラセボ
† 対数変換後のデータに基づく90%信頼区間

Confidential

2.7.6.2.20.3.2　薬力学

健康被験者にデスロラタジン5 mg とプラセボを併用投与、デスロラタジン5 mg とアジスロマイシン250 mg を併用投与又はアジスロマイシン250 mg とプラセボを併用投与した際の7日目の心電図パラメータのベースライン（-1日目）からの変化量の比較を[表2.7.6.2.20: 9]に示す。

デスロラタジンとプラセボ併用投与時及びデスロラタジンとアジスロマイシン併用投与時の心電図パラメータに統計的に有意な差は認められなかった。アジスロマイシンとプラセボ併用投与時及びデスロラタジンとアジスロマイシン併用投与時の心電図パラメータにも同様に統計的に有意な差は認められなかった。性別による部分集団解析では、いずれの心電図パラメータでも性別による差は見られなかった。

表 2.7.6.2.20: 9　健康被験者にデスロラタジン 5 mg とプラセボを併用投与、デスロラタジン 5 mg とアジスロマイシン 250 mg を併用投与又はアジスロマイシン 250 mg とプラセボを併用投与した際の心電図パラメータのベースラインからの変化量の比較（P01381 試験）

パラメータ（単位）	平均変化量［(7日目の最大値) -（-1日目の最大値)］			P 値	
	DL+AZ	DL+PBO	PBO+AZ	DL+AZ vs DL+PBO	DL+AZ vs PBO+AZ
PR（msec）	1.8	0.4	1.4	0.65	0.91
QRS（msec）	-0.9	0.0	0.0	0.68	0.68
QT（msec）	-7.4	-8.2	-10	0.90	0.70
QTc（msec）	-4.2	-6.3	-0.1	0.61	0.32
心拍数（bpm）	4.8	5.3	4.5	0.85	0.92
DL：デスロラタジン、AZ：アジスロマイシン、PBO：プラセボ					

健康被験者にフェキソフェナジン60 mg とプラセボを併用投与、フェキソフェナジン60 mg とアジスロマイシン250 mg を併用投与又はアジスロマイシン250 mg とプラセボを併用投与した際の7日目の心電図パラメータのベースライン（-1日目）からの変化量の比較を[表2.7.6.2.20: 10]に示す。いずれの心電図パラメータにも、フェキソフェナジンとアジスロマイシンの併用投与による統計的に有意な影響は認められなかった。性別による部分集団解析では、男性の PR 間隔でフェキソフェナジンとアジスロマイシン併用投与による統計的に有意な影響が認められたが、それ以外の心電図パラメータには処方による差は認められなかった。

C Confidential

表 2.7.6.2.20: 10　健康被験者にフェキソフェナジン 60 mg とプラセボを併用投与、フェキソフェナジン 60 mg とアジスロマイシン 250 mg を併用投与又はアジスロマイシン 250 mg とプラセボを併用投与した際の心電図パラメータのベースラインからの変化量の比較（P01381 試験）

パラメータ（単位）	平均変化量［(7日目の最大値) - (-1日目の最大値)］			P 値	
	FX+AZ	FX+PBO	PBO+AZ	DL+AZ vs DL+PBO	DL+AZ vs PBO+AZ
PR（msec）	0.7	1.3	1.4	0.82	0.79
QRS（msec）	1.8	-0.7	0.0	0.26	0.41
QT（msec）	-6.9	-4.0	-10	0.67	0.65
QTc（msec）	1.4	1.4	-0.1	1.0	0.71
心拍数（bpm）	2.9	5.2	4.5	0.43	0.59
DL：デスロラタジン、FX：フェキソフェナジン、AZ：アジスロマイシン、PBO：プラセボ					

2.7.6.2.20.3.3　安全性

健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回及びアジスロマイシン250 mg(併用初日は500 mg)又はプラセボを1日1回併用投与した際、安全で忍容性は良好であった。

死亡及びその他の重篤な有害事象、並びに有害事象による中止例はなかった。試験期間を通して、全体で90例中24例（27%）に有害事象が報告された。その内訳は、デスロラタジンとアジスロマイシン併用投与で18例中5例（28%)、デスロラタジンとプラセボ併用投与で18例中4例（22%）及びアジスロマイシンとプラセボ併用投与で18例中3例（17%)、フェキソフェナジンとアジスロマイシン併用投与及びフェキソフェナジンとプラセボ併用投与でいずれも18例中6例（33%）であった。なお、いずれの有害事象も副作用と判断された。

最も頻度の高かった有害事象は頭痛で、全体で90例中21例（23%）[デスロラタジンとアジスロマイシン併用投与で18例中5例(28%)、デスロラタジンとプラセボ併用投与で18例中4例(22%)、アジスロマイシンとプラセボ併用投与で18例中2例（11%)、フェキソフェナジンとアジスロマイシン併用投与で18例中4例(22%)、フェキソフェナジンとプラセボ併用投与で18例中6例(33%)]であった。有害事象の程度は軽度又は中等度であった。なお、胃腸障害系の有害事象に注目すると、デスロラタジンとアジスロマイシン併用投与で3例（腹痛、下痢、消化不良及び嘔吐)、アジスロマイシンとプラセボ併用投与（腹痛及び下痢）及びフェキソフェナジンとアジスロマイシン併用投与（腹痛、悪心及び嘔吐）でいずれも1例であった。

臨床的に意味のある臨床検査値の異常は認められなかった。バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.2.20.4　結論

1) 健康被験者にデスロラタジンとアジスロマイシンを併用投与した際、デスロラタジン及び3-OH-DL の薬物動態に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

C Confidential

2) フェキソフェナジンとアジスロマイシンを併用投与した際、フェキソフェナジンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ69%及び67%増加した。
3) アジスロマイシンとデスロラタジンを併用投与した際、アジスロマイシンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ31%及び12%増加した。
4) アジスロマイシンとフェキソフェナジンを併用投与した際、アジスロマイシンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ13%及び12%減少した。
5) デスロラタジンとプラセボを併用投与又はデスロラタジンとアジスロマイシンを併用投与した際、安全で忍容性は良好であった。
6) フェキソフェナジンとプラセボを併用投与又はフェキソフェナジンとアジスロマイシンを併用投与した際、安全で忍容性は良好であった。
7) 心血管系に対するデスロラタジンの安全性について、アジスロマイシン併用による影響は認められなかった。
8) いずれの心電図パラメータにも、統計的に有意な影響（フェキソフェナジンとアジスロマイシンの相互作用）は認められなかった。

C Confidential

2.7.6.2.21　非日本人を対象としたフルオキセチンとの薬物相互作用試験（P01378試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.5: P01378]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.21.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

健康被験者においてフルオキセチンと併用投与した際のデスロラタジンの薬物動態と薬力学（心電図）を評価する試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

各処方の投与期間はいずれも35日間であった。各処方の内容を以下に示す。

- 処方A［1日目にデスロラタジン5 mgを（午前）単回投与、6～35日目にフルオキセチン20 mgを1日1回（午前）反復投与、29～35日目にデスロラタジン5 mgを1日1回（午前）反復併用投与］
- 処方B［1日目にデスロラタジン5 mgを（午前）単回投与、6～35日目にプラセボ錠1錠を1日1回（午前）反復投与、29～35日目にデスロラタジン5 mgを1日1回（午前）反復併用投与］
- 処方C［1日目にプラセボ錠1錠を（午前）単回投与、6～35日目にフルオキセチン20 mgを1日1回（午前）反復投与、29～35日目にプラセボ錠1錠を1日1回（午前）反復併用投与］

目的

主要目的は、デスロラタジンとフルオキセチン（CYP2D6の阻害剤）の併用投与が、デスロラタジンの薬物動態パラメータと薬力学（心電図）に及ぼす影響を評価することであった。副次目的は、デスロラタジンとフルオキセチンを併用投与した際のデスロラタジンの安全性及び忍容性を評価し、デスロラタジンがフルオキセチン及びその代謝物ノルフルオキセチンの薬物動態に及ぼす影響を評価することであった。

治験デザイン

本試験は、健康被験者対象、第三者盲検（治験薬を割り付けた薬剤師は非盲検、被験者及び治験責任医師は盲検）、無作為化、並行群間、プラセボ対照、反復投与試験である。コンピュータで作成した無作為化コードに基づき、被験者を3つの処方（処方 A～C）のうち1つに18例ずつ割り付けた。事前に規定した時点で薬物濃度測定及び安全性評価用の採血を実施した。試験期間を通し有害事象をモニタリングした。血漿中デスロラタジン、3-OH-DL、フルオキセチン及びノルフルオキセチン濃度はバリデートされた LC-MS/MS 法で測定した。各測定対象化合物の LLOQ は、デスロラタジン及び3-OH-DL について0.025 ng/mL、フルオキセチン及びノルフルオキセチンについて0.25 ng/mL であった。

用量・剤型

治験薬の内容を[表2.7.6.2.21: 1]に示す。

表 2.7.6.2.21: 1　　治験薬の内容（P01378 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
デスロラタジン	5 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]
フルオキセチン† ([redacted])	20 mg	--	カプセル	[redacted]
プラセボ	--	[redacted]	錠剤	[redacted]

† フルオキセチン（[redacted]、[redacted]）は、治験責任医師が購入し、当該治験では同一バッチのものを用いた。

診断／選択基準

年齢18～50歳、BMI が19～27 kg/m^2、既往歴、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）により健康状態が良好と判定された、男性又は女性を組み入れた。

評価基準

35日目の投与後24時間まで採血し、薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max}及び AUC）を評価した。心電図は-1日目（ベースライン）、各投与日及び35日目に測定した。バイタルサイン測定及び臨床検査を実施し、試験期間を通した有害事象のモニタリングにより安全性を評価した。

統計計画及び解析

薬物動態パラメータは、算術平均、中央値、標準偏差及び%CV を用いて要約した。対数変換後の C_{max} 及び AUC の値を、分散分析モデルを用いて解析した。薬力学パラメータは、処方を項とする分散分析モデルを用いて解析した。両側有意水準0.05で処方間の対比較を実施した。

C Confidential

2.7.6.2.21.2　被験者の内訳

被験者の内訳を[表2.7.6.2.21: 2]に示す。

表 2.7.6.2.21: 2　　被験者の内訳（P01378 試験）

	全体	処方 A DL+FL	処方 B DL+PBO	処方 C PBO+FL
例数 （年齢の範囲）：	54例 （22～49歳）	18例 （22～49歳）	18例 （24～49歳）	18例 （23～49歳）
性別： 　男性 　女性	 38例 16例	 13例 5例	 13例 5例	 12例 6例
人種： 　白人 　黒人 　アメリカンインディアン	 49例 4例 1例	 18例 0例 0例	 15例 3例 0例	 16例 1例 1例
完了：	54例	18例	18例	18例
中止：	0例	0例	0例	0例
DL：デスロラタジン、FL：フルオキセチン、PBO：プラセボ				

2.7.6.2.21.3　結果

2.7.6.2.21.3.1　薬物動態

健康被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回及びフルオキセチン20 mg 又はプラセボを1日1回反復併用投与した際の35日目の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.21: 3]に要約する。また、健康被験者にフルオキセチン20 mg を1日1回及びデスロラタジン5 mg 又はプラセボを1日1回反復併用投与した際の35日目の血漿中フルオキセチン及びノルフルオキセチン濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.21: 4]に要約する。さらに、デスロラタジン及び3-OH-DL 並びにフルオキセチン及びノルフルオキセチンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の比較を[表2.7.6.2.21: 5]に示す。

デスロラタジンとフルオキセチンを併用投与した際のデスロラタジンの C_{max} は15%増加し、AUC に変動はなかった。また、3-OH-DL の C_{max} 及び AUC の増加はそれぞれ17%及び13%とわずかで、薬物動態学的かつ臨床的に意味のある変化ではなかったことから、デスロラタジンはCYP2D6の基質ではないことが示唆された。また、フルオキセチンの C_{max} 及び AUC は、それぞれ9%及び11%減少し、ノルフルオキセチンの C_{max} 及び AUC は、それぞれ22%及び18%増加した。これらの変化は薬物動態学的かつ臨床的に意味のあるものではなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.21: 3　　健康被験者にデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回及びフルオキセチン 20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回反復併用投与した際の血漿中デスロラタジン及び 3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（35 日目、P01378 試験）

薬物動態パラメータ	DL				3-OH-DL			
	DL + PBO（N=18）		DL + FL（N=18）		DL + PBO（N=18）		DL + FL（N=18）	
	算術平均	%CV	算術平均	%CV	算術平均	%CV	算術平均	%CV
C_{max} (ng/mL)	3.60	26	4.25	32	1.57	26	1.86	34
T_{max} (hr)	2.42	50	1.83	61	5.11	45	4.08	62
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ (ng·hr/mL)	54.3	36	53.9	30	27.2	26	31.1	36
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ 比†	---	---	---	---	56.8	43	64.1	58

DL：デスロラタジン、FL：フルオキセチン、PBO：プラセボ
† DL に対する3-OH-DL の比（%）

表 2.7.6.2.21: 4　　健康被験者にフルオキセチン 20 mg を 1 日 1 回及びデスロラタジン 5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回反復併用投与した際の血漿中フルオキセチン及びノルフルオキセチン濃度の薬物動態パラメータの要約（35 日目、P01378 試験）

薬物動態パラメータ	FL				NFL			
	FL + PBO（N=18）		FL + DL（N=18）		FL + PBO（N=18）		FL + DL（N=18）	
	算術平均	% CV	算術平均	% CV	算術平均	% CV	算術平均	% CV
C_{max} (ng/mL)	70.9	54	61.5	34	82.9	28	99.4	19
T_{max} (hr)	7.89	50	7.56	42	8.39	77	7.58	74
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ (ng·hr/mL)	1442	56	1191	32	1719	31	1981	22
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ 比†	-	-	-	-	145	43	184	41

FL：フルオキセチン、NFL：ノルフルオキセチン、DL：デスロラタジン、PBO：プラセボ
† FL に対する NFL の比（%）

表 2.7.6.2.21: 5　　デスロラタジン及び 3-OH-DL、並びに、フルオキセチン及びノルフルオキセチンの C_{max} 又は $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の比較（P01378 試験）

薬物動態パラメータ	比（%）	90%信頼区間†	比（%）	90%信頼区間†
	デスロラタジン		3-OH-DL	
C_{max}	115‡	95-139	117‡	100-136
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$	100‡	82-123	113‡	96-132
	フルオキセチン		ノルフルオキセチン	
C_{max}	91§	72-115	122§	107-139
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$	89§	69-113	118§	101-136

† 対数変換後のデータに基づく90%信頼区間
‡ （デスロラタジン＋フルオキセチン）／（デスロラタジン＋プラセボ）
§ （フルオキセチン＋デスロラタジン）／（フルオキセチン＋プラセボ）

C Confidential

2.7.6.2.21.3.2　薬力学

健康被験者にデスロラタジン5 mg とプラセボを併用投与、デスロラタジン5 mg とフルオキセチン20 mg を併用投与、又はフルオキセチン20 mg とプラセボを併用投与した際の35日目とベースライン（-1日目）の心電図パラメータのベースラインからの変化量の最大値の比較を[表 2.7.6.2.21: 6]に示す。

デスロラタジンとプラセボ併用投与とデスロラタジンとフルオキセチン併用投与の間で、心電図パラメータに統計的に有意な差は認められなかった。フルオキセチンとプラセボ併用投与とデスロラタジンとフルオキセチン併用投与の間でも心拍数のわずかな有意差を除けば同様に、心電図パラメータに統計的に有意な差はなかった。いずれの処方においても男性被験者数が女性被験者数に比べ多く、男女の例数が異なっていたが、心電図パラメータに性別による差は認められなかった。

35日目の QTc 間隔とベースラインの QTc 間隔の最大値の差（ベースラインからの変化量）の平均値及び35日目とベースラインの0時間から10時間までの QTc 曲線下面積（$AUC_{0\text{-}10\ hr}$ QTc）の差の平均値に、統計的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.21: 6　　健康被験者にデスロラタジン 5 mg とプラセボを併用投与、デスロラタジン 5 mg とフルオキセチン 20 mg を併用投与又はフルオキセチン 20 mg とプラセボを併用投与した際の心電図パラメータのベースラインからの変化量の比較（P01378 試験）

パラメータ（単位）	平均変化量の平均［(35日目の最大値) - (-1日目の最大値)］			P 値	
	DL+FL	DL+PBO	PBO+FL	DL+FL vs DL+PBO	DL+FL vs PBO+FL
PR（msec）	0.2	3.1	0.4	0.31	0.94
QRS（msec）	-0.2	1.1	0.2	0.36	0.76
QT（msec）	-0.7	-8.4	3.8	0.30	0.55
QTc（msec）	8.2	6.9	6.4	0.71	0.61
心拍数（bpm）	4.7	7.3	-1.3	0.40	0.055
DL：デスロラタジン、FL：フルオキセチン、PBO：プラセボ					

2.7.6.2.21.3.3　安全性

健康被験者にデスロラタジン5 mg とプラセボを併用投与、デスロラタジン5 mg とフルオキセチン20 mg を1日1回併用投与した際、安全で忍容性は良好であった。

死亡及びその他の重篤な有害事象、並びに有害事象による中止例はなかった。試験期間を通して、全体で54例中38例（70%）に有害事象が報告された。その内訳は、デスロラタジンとフルオキセチン併用投与で18例中10例（56%）、デスロラタジンとプラセボ併用投与で18例中13例（72%）、フルオキセチンとプラセボ併用投与で18例中15例（83%）であった。デスロラタジンとフルオキセチン併用投与の1例に認められた上気道感染及び頭痛、デスロラタジンとプラセボ

Confidential

併用投与の2例並びにフルオキセチンとプラセボ併用投与の4例に認められた頭痛を除き、その他の有害事象は副作用と判定された。最も頻度の高かった有害事象は頭痛で、全体で54例中36例（67%）に認められ、デスロラタジンとフルオキセチン併用投与で18例中9例（50%）、デスロラタジンとプラセボ併用投与で18例中12例（67%）、フルオキセチンとプラセボ併用投与で18例中15例（83%）であった。有害事象の程度は軽度又は中等度であった。

臨床的に意味のある臨床検査値の異常は認められなかった。バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.2.21.4　結論

デスロラタジンのバイオアベイラビリティは、CYP2D6の阻害剤であるフルオキセチンとの併用による影響を受けなかった。したがって、デスロラタジンは CYP2D6の基質ではないことが示された。また、フルオキセチンは CYP2D6の基質でもあるが、フルオキセチンの体内動態に臨床的に意味のある影響が見られなかったことから、デスロラタジンは CYP2D6の阻害剤ではないことが示された。心血管系に対するデスロラタジンの安全性は、フルオキセチンによる影響を受けなかった。主要な結果に基づく結論を以下に示す。

1) 健康被験者にデスロラタジンとフルオキセチンを併用投与した際のデスロラタジン及び3-OH-DL の薬物動態に変化は見られなかった。
2) 健康被験者にフルオキセチンとデスロラタジンを併用投与した際のフルオキセチン及びノルフルオキセチンの薬物動態に変化は見られなかった。
3) デスロラタジンとプラセボを併用投与又はデスロラタジンとフルオキセチンを併用投与した際、安全で忍容性は良好であった。
4) デスロラタジンとフルオキセチン併用投与時の心電図パラメータをデスロラタジンとプラセボ併用投与時と比較した場合、35日目とベースラインの心電図パラメータの変化量の最大値に、フルオキセチン投与による影響は認められなかった。
5) デスロラタジンとフルオキセチン併用投与時の心電図パラメータをフルオキセチンとプラセボ併用投与時と比較した場合、心拍数のわずかな有意差を除き心電図パラメータに統計的に有意な変化は認められなかった。

C Confidential

2.7.6.2.22　非日本人を対象としたシメチジンとの薬物相互作用試験（P01868試験）[参考資料]

治験総括報告書[資料5.3.3.4.6: P01868]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.22.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

健康被験者においてシメチジンと併用投与した際のデスロラタジンの薬物動態と薬力学（心電図）を評価する試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

各処方の投与期間はいずれも17日間であった。各処方の内容を以下に示す。

- 処方 A［1日目及び3～17日目にデスロラタジン5 mg を1日1回投与］
- 処方 B［1日目及び3～17日目にデスロラタジン5 mg を1日1回投与、3～17日目にシメチジン600 mg（300 mg 錠×2）を1日2回投与］

目的

デスロラタジン単独投与と、デスロラタジンとシメチジン（特に CYP2D6及び CYP3A4を強く阻害する CYP 阻害剤）の併用投与とを比較して、デスロラタジンの薬物動態及び薬力学（心電図）に及ぼす影響を評価することであった。

治験デザイン

本試験は、健康被験者対象、非盲検、無作為化、並行群間、反復投与試験である。コンピュータで作成した無作為化コードに基づき、被験者を2つの処方（処方 A 又は B）に18例ずつ割り付けた。事前に規定した時点で薬物濃度測定及び安全性評価用の採血を実施した。事前に規定した時点で安全性評価及び処方の影響の比較のため心電図を測定した。また、安全性評価のため事前に規定した時点でバイタルサインを測定し、試験期間を通し有害事象をモニタリングした。血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度をバリデートされた LC-MS/MS 法で測定した（LLOQ=0.025 ng/mL）。

C Confidential

用量・剤型

治験薬の内容を[表2.7.6.2.22: 1]に示す。

表 2.7.6.2.22: 1　　治験薬の内容（P01868 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
デスロラタジン	5 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]
シメチジン ([redacted]) †	300 mg	--	錠剤	[redacted]

† シメチジン（[redacted]）は、治験責任医師が購入し、当該治験では同一バッチのものを用いた。

診断／選択基準

年齢18～45歳、BMI が19～27 kg/m^2、既往歴、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）により健康状態が良好と判定された、非喫煙の男性又は女性を組み入れた。

評価基準

17日目の投与後24時間まで採血し、薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max}、AUC、CL/F 及び Vd/F）を評価した。各処方で、1、3及び17日目の心電図パラメータ（PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTc 間隔及び心拍数）をベースライン（-1日目）と比較した。

バイタルサイン測定及び臨床検査を実施し、試験期間を通した有害事象のモニタリングにより安全性を評価した。

統計計画及び解析

各測定時点の濃度データと算出された薬物動態パラメータの要約統計量（算術平均、標準偏差及び%CV）を算出した。17日目と1日目の対数変換後の AUC 及び C_{max} の値を、処方を項とする分散分析モデルを用いて解析した。また、実測尺度上のデータを用いた解析も実施した。本試験の主要薬力学パラメータは、1、3及び17日目の心電図パラメータの最大値及び最大値のベースラインからの変化量であった。これらの差を、処方を項とする線形モデルを用いて、両側有意水準0.05で比較し、群間差の95%信頼区間を算出した。ベースライン、1、3及び17日目の最大値、変化量及び変化率を要約した。さらに、ベースライン、1、3及び17日目の QTc 間隔の AUC 並びに QTc 間隔の最小値及び最大値について解析した。

C Confidential

2.7.6.2.22.2　被験者の内訳

被験者の内訳を[表2.7.6.2.22: 2]に示す。

表 2.7.6.2.22: 2　　被験者の内訳（P01868 試験）

	全体	デスロラタジン 単独	デスロラタジン +シメチジン
例数（年齢の範囲）:	36例（22～45歳）	18例（22～45歳）	18例（24～45歳）
性別： 　男性 　女性	 18例 18例	 10例 8例	 8例 10例
人種： 　白人 　黒人	 34例 2例	 17例 1例	 17例 1例
完了：	36例	18例	18例
中止：	0例	0例	0例

2.7.6.2.22.3　結果

2.7.6.2.22.3.1　薬物動態

健康被験者にデスロラタジン5 mg を単独単回投与（1日目）し、引き続き、シメチジン600 mg 1日2回反復投与の併用又は非併用下でデスロラタジン5 mg を1日1回15日間（3～17日目）反復投与した際の1日目（デスロラタジン単独投与）及び17日目（デスロラタジン単独投与又はデスロラタジンとシメチジン併用投与）の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.22: 3]に要約する。また、17日目のデスロラタジン及び3-OH-DL の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ について算出した幾何平均比（デスロラタジン＋シメチジン／デスロラタジン単独）及び90%信頼区間を[表2.7.6.2.22: 4]に、デスロラタジン及び3-OH-DL の薬物動態パラメータを1日目（デスロラタジン単独投与）と17日目（デスロラタジン単独投与又はデスロラタジンとシメチジン併用投与）の間で比較した結果を[表2.7.6.2.22: 5]に示す。

デスロラタジンとシメチジンの併用投与群における1日目（シメチジン併用前）のデスロラタジンの C_{max}（算術平均）は、デスロラタジン単独投与群（シメチジン非併用）における1日目の値と比べ、約10%高かった。同様に、デスロラタジンとシメチジン併用投与群における17日目のデスロラタジンの C_{max} もデスロラタジン単独投与群における17日目の値と比べ、約10%高かった。デスロラタジンとシメチジンの併用投与群における1日目（シメチジン併用前）及び17日目（デスロラタジンとシメチジン併用投与）の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$（算術平均）は、デスロラタジン単独投与群（シメチジン非併用）における1日目及び17日目の値と比べそれぞれ約7%及び約19%高かった。

デスロラタジン単独投与群（シメチジン非併用）における1日目の3-OH-DL の C_{max}（算術平均）

Confidential

は、デスロラタジンとシメチジンの併用投与群における1日目（シメチジン併用前）と比べ、約10%高かった。同様に、デスロラタジン単独投与群における17日目の3-OH-DL の C_{max} もデスロラタジンとシメチジン併用投与群における17日目の値と比べ、約10%高かった。3-OH-DL の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ については、1日目及び17日目ともに投与群間で明らかな違いは認められなかった。また、3-OH-DL の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ に基づく累積係数（17日目／1日目）は両投与群でほぼ類似していた。

17日目のデスロラタジン及び3-OH-DL の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ について算出した幾何平均比（デスロラタジン＋シメチジン／デスロラタジン単独）及び90%信頼区間の結果から、いずれの薬物動態パラメータについても投与群間で臨床的に意味のある差はないことが示された。また、1日目に対する17日目の比の値がほぼ1であったことから、同一被験者内では1日目と17日目の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC）が類似していることが示唆された。また、各薬物動態パラメータについて算出した17日目と1日目の比（17日目／1日目）の算術平均は、投与群間（処方A 及び処方 B）で類似していた。

各投与群の性別の要約統計量を算出した。定常状態におけるデスロラタジン及び3-OH-DL の AUC 及び C_{max} の算術平均は、各投与群とも男性より女性の方が約1.3～2.2倍高かった。これは、体重が男性（平均78.8 kg）より女性（平均65.1 kg）の方が低かったことによるものであると考えられる。

Confidential

表 2.7.6.2.22: 3　　健康被験者にデスロラタジン 5 mg を単独単回投与（1 日目）したのち、シメチジン 600 mg 1 日 2 回反復投与の併用又は非併用下でデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 15 日間（3～17 日目）反復投与した際の血漿中デスロラタジン及び 3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（1 日目及び 17 日目、P01868 試験）

薬物動態パラメータ		デスロラタジン							
		1日目				17日目			
		処方 A（N=18）		処方 B（N=18）		処方 A（N=18）		処方 B（N=18）	
		算術平均	%CV	算術平均	%CV	算術平均	%CV	算術平均	%CV
C_{max}	(ng/mL)	2.19	40	2.40	42	2.35	51	2.59	44
T_{max}†	(hr)	3.00	---	3.00	---	2.50	---	2.00	---
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	(ng·hr/mL)	27.6	42	29.4	44	31.2	59	37.1	54
CL/F	(L/hr)	148	43	142	54	205	44	180	59
Vd/F	(L)	2972	41	2751	39	4157	49	3714	45
薬物動態パラメータ		3-OH-DL							
		1日目				17日目			
		処方 A（N=18）		処方 B（N=18）		処方 A（N=18）		処方 B（N=18）	
		算術平均	%CV	算術平均	%CV	算術平均	%CV	算術平均	%CV
C_{max}	(ng/mL)	1.13	33	1.01	29	1.49	30	1.35	38
T_{max}†	(hr)	6.00	---	6.00	---	3.00	---	3.50	---
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	(ng·hr/mL)	16.2	21	15.5	24	22.8	27	22.7	37
$AUC_{0\text{-}last}$ 比‡	(%)	72.8	37	67.5	48	86.7	35	72.1	37

処方 A： 1日目及び3～17日目にデスロラタジン5 mg を1日1回投与
処方 B： 1日目及び3～17日目にデスロラタジン5 mg を1日1回投与、3～17日目にシメチジン600 mg（300 mg 錠×2）を1日2回12時間ごとに投与
† 中央値
‡ 3-OH-DL／デスロラタジン

表 2.7.6.2.22: 4　　健康被験者にシメチジン 600 mg 1 日 2 回反復投与の併用又は非併用下でデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 15 日間（3～17 日目）反復投与した際の 17 日目におけるデスロラタジン及び 3-OH-DL の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の比較（P01868 試験）

薬物動態パラメータ	デスロラタジン		3-OH-DL	
	比（%）†	90%信頼区間‡	比（%）†	90%信頼区間‡
C_{max}	112	86-145	88.8	73-107
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	119	88-161	97.2	81-116

† （デスロラタジン＋シメチジン）／（デスロラタジン単独）
‡ 対数変換後のデータに基づく90%信頼区間

C Confidential

表 2.7.6.2.22: 5　　健康被験者にデスロラタジン 5 mg を単独単回投与（1 日目）したのち、シメチジン 600 mg 1 日 2 回反復投与の併用又は非併用下でデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 15 日間（3～17 日目）反復投与した際の血漿中デスロラタジン及び 3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータについて算出した 1 日目（デスロラタジン単独）に対する 17 日目（デスロラタジン単独投与又はデスロラタジンとシメチジン併用投与）の比（P01868 試験）

対比	デスロラタジン				3-OH-DL			
	処方 A（N=18）		処方 B（N=18）		処方 A（N=18）		処方 B（N=18）	
	比の算術平均	%CV	比の算術平均	%CV	比の算術平均	%CV	比の算術平均	%CV
C_{max}（17日目／1日目）	1.07	23	1.09	22	1.37	27	1.37	29
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$（17日目）／$AUC_{0\text{-}\infty}$（1日目）	0.750	19	0.860	40	0.828	16	0.845	22
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$（17日目）／$AUC_{0\text{-}last}$（1日目）	0.834	21	0.958	40	0.993	19	1.02	26
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$（17日目／1日目）	1.10	25	1.28	40	1.42	23	1.48	31
CL/F（17日目／1日目）	1.38	21	1.29	29	---	---	---	---
Vd/F（17日目／1日目）	1.40	32	1.36	24	---	---	---	---

処方 A：　1日目及び3～17日目にデスロラタジン5 mg を1日1回投与
処方 B：　1日目及び3～17日目にデスロラタジン5 mg を1日1回投与、3～17日目にシメチジン600 mg（300 mg 錠×2）を1日2回12時間ごとに投与

2.7.6.2.22.3.2　薬力学

健康被験者にデスロラタジン5 mg を単独単回投与（1日目）したのち、シメチジン600 mg 1日2回反復投与の併用又は非併用下でデスロラタジン5 mg を1日1回15日間（3～17日目）反復投与した際の心電図パラメータについて、デスロラタジン単独単回投与（1日目）、シメチジン併用又は非併用投与初日（3日目）及びシメチジン併用又は非併用投与15日目（17日目）のベースラインからの変化量の最大値の比較を[表2.7.6.2.22: 6]、[表2.7.6.2.22: 7]及び[表2.7.6.2.22: 8]に示す。

各測定時点の心電図パラメータの最大値並びにベースライン（-1日目）からの変化量及び変化率について、臨床的に意味のある群間差は認められなかった（P≥0.07）。

C Confidential

表 2.7.6.2.22: 6　　健康被験者にデスロラタジン 5 mg を単独単回投与（1 日目）したのち、シメチジン 600 mg 1 日 2 回反復投与の併用又は非併用下でデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 15 日間（3～17 日目）反復投与した際の 1 日目（デスロラタジン単独投与）の心電図パラメータのベースラインからの変化量の比較（各群 N=18）（P01868 試験）

パラメータ（単位）	平均変化量†［(1日目の最大値) - (-1日目の最大値)］		P 値†	95%信頼区間
	処方 A デスロラタジン単独	処方 B デスロラタジン＋シメチジン	処方 A／処方 B	処方 A／処方 B
PR（msec）	-3.1	1.3	0.09	-9.6, 0.7
QRS（msec）	-0.2	0.2	0.70	-2.8, 1.9
QT（msec）	1.1	5.1	0.5	-15.9, 7.9
QTc（msec）	-1.1	-2.9	0.68	-6.8, 10.3
心拍数（bpm）	0.2	-0.9	0.65	-3.8, 6.0
† 処方を項とする分散分析モデルにより算出した最小二乗平均及び P 値				

表 2.7.6.2.22: 7　　健康被験者にシメチジン 600 mg 1 日 2 回反復投与の併用又は非併用下でデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 15 日間（3～17 日目）反復投与した際の 3 日目（シメチジン併用又は非併用投与初日）の心電図パラメータのベースラインからの変化量の比較（各群 N=18）（P01868 試験）

パラメータ（単位）	平均変化量†［(3日目の最大値) - (-1日目の最大値)］		P 値†	95%信頼区間
	処方 A デスロラタジン単独	処方 B デスロラタジン＋シメチジン	処方 A／処方 B	処方 A／処方 B
PR（msec）	-2.4	0.4	0.29	-8.3, 2.5
QRS（msec）	-0.7	0.9	0.2	-4.0, 0.9
QT（msec）	-13	-2.7	0.07	-21.0, 1.0
QTc（msec）	1.4	-2.9	0.25	-3.2, 12.0
心拍数（bpm）	3.6	0.4	0.31	-3.0, 9.3
† 処方を項とする分散分析モデルにより算出した最小二乗平均及び P 値				

C Confidential

表 2.7.6.2.22: 8　　健康被験者にシメチジン 600 mg 1 日 2 回反復投与の併用又は非併用下でデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 15 日間（3～17 日目）反復投与した際の 17 日目（シメチジン併用又は非併用投与 15 日目）の心電図パラメータのベースラインからの変化量の比較（各群 N=18）（P01868 試験）

パラメータ（単位）	平均変化量†［(17日目の最大値) - (-1日目の最大値)］		P 値†	95%信頼区間
	処方 A デスロラタジン 単独	処方 B デスロラタジン＋シメチジン	処方 A／処方 B	処方 A／処方 B
PR（msec）	-3.6	1.3	0.12	-11.1, 1.3
QRS（msec）	0.2	0.7	0.9	-7.3, 6.4
QT（msec）	-9.1	-3.8	0.43	-19.0, 8.3
QTc（msec）	-0.8	-0.3	0.91	-9.2, 8.2
心拍数（bpm）	0.7	-0.7	0.65	-4.9, 7.6
† 処方を項とする分散分析モデルにより算出した最小二乗平均及び P 値				

2.7.6.2.22.3.3 安全性

健康被験者にデスロラタジン5 mg 単独投与又はデスロラタジン5 mg とシメチジン600 mg を併用投与した際、安全で忍容性は良好であった。

死亡及びその他の重篤な有害事象、並びに有害事象による中止例はなかった。試験期間を通して、全体で36例中11例（31%）に有害事象が報告された。その内訳は、デスロラタジン単独投与で18例中5例（28%）、デスロラタジンとシメチジン併用投与で18例中6例（33%）であった。副作用は、デスロラタジン単独投与及びデスロラタジンとシメチジン併用投与で、いずれも18例中5例（28%）に認められた。最も頻度の高かった有害事象は頭痛でデスロラタジン単独投与及びデスロラタジンとシメチジン併用投与で各5例に認められた。報告された有害事象の程度はいずれも軽度又は中等度であった。有害事象の発現頻度は両処方で同程度であった。なお、デスロラタジンとシメチジン併用投与では、消化不良を発現した1例を除き、その他の有害事象はいずれもシメチジンとの併用投与時（3～17日目）に発現した。

臨床的に意味のある臨床検査値の異常は認められなかった。バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.2.22.4 結論

1) デスロラタジン単独投与又はデスロラタジンとシメチジンを併用投与した際、安全で忍容性は良好であった。
2) 健康被験者にデスロラタジンとシメチジンを併用投与した際、デスロラタジン及び 3-OH-DL の薬物動態に、デスロラタジンを単独投与した際と比べて臨床的に意味のある変化は認められなかった。
3) いずれの心電図パラメータにも、ベースラインからの変化量の最大値についてデスロラタジン単独投与とデスロラタジンとシメチジン併用投与との間に差はなかった。

2.7.6.2.23　非日本人を対象とした経口バイオアベイラビリティに及ぼすグレープフルーツジュースの影響試験（P01380試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.7: P01380]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.23.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

健康被験者にグレープフルーツジュース（以下、GFJ）摂取又は非摂取下でデスロラタジン及びフェキソフェナジンを投与した際の経口バイオアベイラビリティを評価する試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

GFJ の摂取又は非摂取下でデスロラタジン5 mg 又はフェキソフェナジン60 mg を単回投与した。各投与期の間には10日以上のウォッシュアウト期間を設定した。

処方 A（GFJ 非摂取下でデスロラタジン5 mg を単回投与）、処方 B（GFJ 摂取下でデスロラタジン5 mg を単回投与）、処方 C（GFJ 非摂取下でフェキソフェナジン60 mg を単回投与）及び処方 D（GFJ 摂取下でフェキソフェナジン60 mg を単回投与）を投与した。

目的

GFJ がデスロラタジン及びフェキソフェナジンのバイオアベイラビリティに及ぼす影響を比較する。

治験デザイン

本試験は、健康被験者対象、非盲検、無作為化、4期クロスオーバー、単回投与試験である。GFJ 摂取又は非摂取下で、デスロラタジン5 mg 又はフェキソフェナジン60 mg を投与した。事前に規定した時点で、薬物濃度測定用及び安全性評価用の採血を実施した。試験期間を通して有害事象をモニタリングした。血漿中デスロラタジン、3-OH-DL 及びフェキソフェナジン濃度をバリデートされた LC-MS/MS 法で測定した（デスロラタジン及び3-OH-DL の LLOQ=0.025 ng/mL、フェキソフェナジンの LLOQ=1.00 ng/mL）。

C Confidential

用量･剤型

治験薬の内容を[表2.7.6.2.23: 1]に示す。

表 2.7.6.2.23: 1　　治験薬の内容（P01380 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
デスロラタジン	5 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]
フェキソフェナジン塩酸塩（[redacted]）†	60 mg	--	カプセル	[redacted]

† フェキソフェナジン塩酸塩（[redacted]、[redacted]社製品、治験実施当時の社名）は、治験責任医師が購入し、当該治験では同一バッチのものを用いた。

診断／選択基準

年齢18～45歳、BMI が19～27 kg/m^2、既往歴、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）により健康状態が良好と判定された、男性又は女性を組み入れた。

評価基準

投与後120時間まで採血し、薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max}及び AUC）を評価した。

バイタルサイン、心電図測定及び臨床検査を実施し、試験期間を通した有害事象のモニタリングにより安全性を評価した。

統計計画及び解析

薬物動態パラメータは、算術平均、中央値、標準偏差及び%CV を用いて要約した。実測尺度上及び対数変換後の C_{max} 及び AUC の値を、分散分析モデルを用いて解析した。GFJ 摂取及び非摂取下のデスロラタジン、3-OH-DL 又はフェキソフェナジンのバイオアベイラビリティは、対数変換後の AUC 及び C_{max} の値の比で示した。また、これらの比の信頼区間を算出した。

2.7.6.2.23.2　被験者の内訳

被験者の内訳を[表2.7.6.2.23: 2]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.23: 2　　被験者の内訳（P01380 試験）

例数（年齢の範囲）：	24例（19～44歳）
性別： 　男性 　女性	 13例 11例
人種： 　白人 　黒人 　ヒスパニック系	 3例 2例 19例
完了：	23例
中止： 　臨床症状の有害事象 　臨床検査値の有害事象 　その他	1例 0例 0例 1例†
† 女性被験者1例（被験者番号14）は、GFJ 非摂取下でフェキソフェナジン60 mg の単回投与を受けたのち、妊娠が判明したため、試験を中止した。	

2.7.6.2.23.3　結果

2.7.6.2.23.3.1　薬物動態

健康被験者に GFJ 摂取又は非摂取下でデスロラタジン5 mg を単回投与した際の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.23: 3]に要約する。また、健康被験者に GFJ 摂取又は非摂取下でフェキソフェナジン60 mg を単回投与した際の血漿中フェキソフェナジン濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.23: 4]に要約する。さらに、デスロラタジン、3-OH-DL 及びフェキソフェナジンの相対的バイオアベイラビリティ（GFJ 摂取／GFJ 非摂取）及び90%信頼区間を[表2.7.6.2.23: 5]に示す。

健康被験者に GFJ 摂取又は非摂取下でデスロラタジン5 mg を単回投与した際のデスロラタジン及び3-OH-DL の C_{max} 及び AUC は、生物学的に同等であった。これに対して、フェキソフェナジンの C_{max} 及び AUC は、GFJ 摂取下でいずれも約30%低下した。

Confidential

表 2.7.6.2.23: 3　　健康被験者にGFJ摂取又は非摂取下でデスロラタジン5 mgを単回投与した際の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL濃度の薬物動態パラメータの要約（P01380試験）

薬物動態パラメータ		DL（N=23）				3-OH-DL（N=23）			
		DL 単独		DL+GFJ		DL 単独		DL+GFJ	
		算術平均（%CV）	中央値	算術平均（%CV）	中央値	算術平均（%CV）	中央値	算術平均（%CV）	中央値
C_{max}	（ng/mL）	2.06[†] (43)	2.10	2.14[‡] (36)	2.13	0.923 (47)	0.930	0.980 (51)	0.930
T_{max}	（hr）	3.41 (77)	2.50[§]	3.57 (65)	2.50[‖]	4.96 (33)	6.00	5.48 (31)	6.00
$AUC_{0\text{-}last}$	（ng·hr/mL）	45.5[†] (84)	38.4	48.7[‡] (80)	37.4	24.4 (43)	24.4	25.2 (39)	25.6
$AUC_{0\text{-}\infty}$	（ng·hr/mL）	52.5[†](110)	---	55.5[‡] (105)	---	26.2 (39)	---	27.2 (37)	---
$AUC_{0\text{-}last}$比	（%）	---	---	---	---	78.1 (55)	71.2	75.1 (59)	74.5

DL：デスロラタジン、GFJ：グレープフルーツジュース
† PM2例を除いた場合：算術平均 C_{max}=2.10、算術平均 $AUC_{0\text{-}last}$=34.6、算術平均 $AUC_{0\text{-}\infty}$=35.7
‡ PM2例を除いた場合：算術平均 C_{max}=2.10、算術平均 $AUC_{0\text{-}last}$=37.7、算術平均 $AUC_{0\text{-}\infty}$=38.7
§ PM2例を除いた場合：算術平均=2.70、中央値=2.50
‖ PM2例を除いた場合：算術平均=3.05、中央値=2.50
上記 PM 2例（被験者番号4及び22）では、デスロラタジンに対する3-OH-DL の AUC 比が10%を下回った。

表 2.7.6.2.23: 4　　健康被験者に GFJ 摂取又は非摂取下でフェキソフェナジン 60 mg を単回投与した際のフェキソフェナジンの薬物動態パラメータの要約（P01380試験）

薬物動態パラメータ		フェキソフェナジン（N=23）			
		フェキソフェナジン単独		フェキソフェナジン＋GFJ	
		算術平均	中央値	算術平均	中央値
C_{max}	（ng/mL）	201	181	128	132
T_{max}	（hr）	2.28	2.00	2.57	2.50
$AUC_{0\text{-}last}$	（ng·hr/mL）	1130	987	756	717

GFJ：グレープフルーツジュース

C Confidential

表 2.7.6.2.23: 5　　健康被験者に GFJ 摂取又は非摂取下でデスロラタジン又はフェキソフェナジンを単回投与した際のデスロラタジン、3-OH-DL 及びフェキソフェナジンの相対的バイオアベイラビリティ及び 90%信頼区間（P01380 試験）

薬物動態パラメータ	DL + GFJ／DL 単独				FX + GFJ／FX 単独	
	DL（N=23）		3-OH-DL（N=23）		FX（N=23）	
	比†	90%信頼区間	比†	90%信頼区間	比†	90%信頼区間
C_{max}	107	100-115	105	100-111	69	59-80
$AUC_{0\text{-}last}$	110	104-116	105	99-111	69	61-77
$AUC_{0\text{-}\infty}$	109	104-114	105	99-110	70	62-79

DL：デスロラタジン、FX：フェキソフェナジン、GFJ：グレープフルーツジュース
† 幾何平均比を%で表し、対数変換後のデータに基づく90%信頼区間を算出した。

2.7.6.2.23.3.2　安全性

健康被験者に GFJ 摂取又は非摂取下でデスロラタジン5 mg 又はフェキソフェナジン60 mg を投与した際、安全で忍容性は良好であった。

死亡及びその他の重篤な有害事象、並びに有害事象による中止例はなかった。試験期間を通して、全体で24例中9例（38%）に有害事象が報告された。その内訳は、GFJ 非摂取下のデスロラタジン投与で23例中4例（17%）、GFJ 摂取下のデスロラタジン投与で23例中3例（13%）、GFJ 非摂取下のフェキソフェナジン投与で24例中3例（13%）及び GFJ 摂取下のフェキソフェナジン投与で23例中3例（13%）であった。最も頻度の高かった有害事象は頭痛で全体では4例、その内訳は、GFJ 摂取又は非摂取下のデスロラタジン投与及びフェキソフェナジン投与でそれぞれ1例に認められた。GFJ 非摂取下のデスロラタジン投与の1例に認められた白血球数減少症のみ副作用と判定された。報告された有害事象の程度は軽度であった。

白血球数減少症を除き、その他の臨床検査値については、臨床的に意味のある異常は認められなかった。バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.2.23.4　結論

1) 健康被験者に GFJ 摂取又は非摂取下でデスロラタジン及びフェキソフェナジンを単回経口投与した際、安全で忍容性は良好であった。
2) GFJ 摂取下でデスロラタジンを投与した際、デスロラタジン及び3-OH-DL の C_{max} 及び AUC への影響は認められなかった。
3) GFJ 摂取下でフェキソフェナジンを投与した際、フェキソフェナジンの C_{max} 及び AUC は、いずれも約30%低下した。

Confidential

2.7.6.2.24　非日本人を対象とした膨疹及び発赤反応に対する抑制効果評価試験（P01196試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.4.1.1: P01196]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.24.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

健康被験者にデスロラタジン5 mg を反復投与した際の膨疹及び発赤反応に対する抑制効果を評価する試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

デスロラタジン5 mg 又はプラセボを1日1回午前に28日間反復経口投与した。

目的

健康被験者にデスロラタジンを28日間投与した際の皮膚プリック法によるヒスタミン誘発性膨疹及び発赤に対する抑制効果を評価する。

治験デザイン

本試験は、健康被験者対象、第三者盲検（治験実施医療機関の薬剤師が治験薬の割付を行うが、被験者及び治験責任医師は盲検下で本試験を実施）、無作為化、並行群間、プラセボ対照、反復投与試験である。スクリーニング時に被験者のヒスタミンへの反応性を評価し、適格な被験者を試験に組み入れた。ベースラインとして、-1日目に各被験者に対し皮膚プリック法にてヒスタミンを塗布し、その後、1～28日目にデスロラタジン5 mg 又はプラセボを1日1回28日間投与した。また、治験薬投与後1、7、14、21及び28日目の規定した時点でヒスタミンを繰り返し塗布するとともに、デスロラタジン及び3-OH-DL の薬物濃度測定用検体を採取した。ヒスタミン塗布後10分の膨疹及び発赤面積の測定並びにヒスタミン塗布直前、塗布後5及び10分のレーザードップラー血流計を用いた皮膚血流の測定により、ヒスタミンの反応を評価した。試験期間を通して有害事象をモニタリングした。血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度をバリデートされた LC-MS/MS 法で測定した（LLOQ=0.025 ng/mL）。

C Confidential

用量・剤型

治験薬の内容を[表2.7.6.2.24: 1]に示す。

表 2.7.6.2.24: 1　　治験薬の内容（P01196 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
デスロラタジン	5 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]
プラセボ	－	[redacted]	錠剤	[redacted]

診断／選択基準

年齢18～45歳、BMI が17～29 kg/m^2、既往歴、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）により健康状態が良好と判定された、男性及び女性を組み入れた。また、ヒスタミン誘発性の膨疹が直径3 mm 以上かつ陰性対照（生理食塩液）誘発性の膨疹の直径の2倍以上であることとした。

評価基準

ベースラインとして、-1日目に皮膚プリック法にてヒスタミン（5 mg/mL）を1回塗布した。また、1、7、14、21及び28日目の規定した時点で、ヒスタミンを繰り返し塗布し、血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度測定用の採血を実施した。ヒスタミン塗布後10分の膨疹面積及び発赤反応の有無並びにヒスタミン塗布直前、塗布後5及び10分のレーザードップラー血流計を用いた皮膚血流の測定により、ヒスタミンの反応を評価した。

1、7、14、21及び28日目の投与後24時間までの規定した時点で採血し、血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度より薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$）を算出した。

バイタルサイン測定を実施し、試験期間を通した有害事象のモニタリングにより安全性を評価した。

統計計画及び解析

薬力学パラメータ（膨疹面積及び発赤反応の有無並びに血流）及び薬物動態パラメータを一覧で示し、算術平均、標準偏差及び%CV を用いて要約した。膨疹面積のベースラインからの変化量及び実際の面積は、デスロラタジン5 mg とプラセボを t 検定にて比較した。発赤反応の有無は、デスロラタジン5 mg とプラセボを Fisher の直接確率法にて比較した。ドップラー血流計による各測定時点の膨疹及び発赤の平均変化量は、デスロラタジン5 mg とプラセボを t 検定にて比較した。

2.7.6.2.24.2　被験者の内訳

被験者の内訳を[表2.7.6.2.24: 2]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.2.24: 2　　被験者の内訳（P01196 試験）

	全体	デスロラタジン5 mg 群	プラセボ群
例数 （年齢の範囲）：	28例 （20～44歳）	14例 （20～44歳）	14例 （20～40歳）
性別：			
男性	25例	13例	12例
女性	3例	1例	2例
人種：			
白人	10例	4例	6例
黒人	12例	7例	5例
アジア系	3例	1例	2例
ヒスパニック系	2例	2例	0例
その他	1例	0例	1例
完了：	24例	13例	11例
中止：	4例	1例	3例
臨床症状の有害事象	2例	0例	2例‡
臨床検査の有害事象	0例	0例	0例
その他	2例	1例†	1例§

† 被験者番号28は自己都合で同意を撤回した。
‡ 被験者番号9は前立腺炎、被験者番号15はウイルス症候群により試験を中止した。
§ 被験者番号20は自己都合で同意を撤回した。

2.7.6.2.24.3　結果

2.7.6.2.24.3.1　薬力学

ヒスタミン誘発性膨疹面積の最小値のベースラインからの変化量は、すべての測定日（1、7、14、21及び28日目）でデスロラタジン5 mg 群の方がプラセボ群よりも有意に小さかった（P≤0.05）[表2.7.6.2.24: 3]。ヒスタミン誘発性膨疹面積の最小値は、試験期間を通してデスロラタジン5 mg 群で大きく変化することはなかったことから、28日間の投与期間にわたりタキフィラキシーが発現しないことが示された。

表 2.7.6.2.24: 3　　デスロラタジン 5 mg 群とプラセボ群間のヒスタミン誘発性膨疹面積の最小値のベースラインからの平均変化量の差（P01196 試験）

	1日目	7日目	14日目	21日目	28日目
最小二乗平均の差	-9.5	-11.07	-10.43	-12.01	-12.49
95%信頼区間	(-18.99, -0.01)	(-20.79, -1.35)	(-19.09, -1.77)	(-22.23, -1.80)	(-23.3, -1.66)
P 値	0.05	0.027	0.02	0.023	0.026

デスロラタジン5 mg 群のほとんどの被験者で発赤反応に対する強い抑制効果を認められ、ヒスタミン誘発性発赤面積の評価が困難であったため、発赤反応に対するデスロラタジン5 mg の抑制効果は、発赤反応の有無によるカテゴリーデータとして評価した。その結果、デスロラタジン5 mg 群では、7、14、21及び28日目の発赤反応を抑制する効果はプラセボ群よりも高かった（P≤0.013）

C Confidential

[表2.7.6.2.24: 4]。

表 2.7.6.2.24: 4　　健康被験者にデスロラタジン 5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間反復経口投与した際の発赤反応の有無（P01196 試験）

被験者数	1日目		7日目		14日目		21日目		28日目	
	DL	PBO	DL	PBO	DL	PBO	DL	PBO	DL	PBO
発赤：なし	4	3	13	6	14	7	13	2	13	5
発赤：あり	10	11	1	8	0	7	1	10	0	6
Fisher の直接確率法による検定	P=1.0		P=0.013		P=0.006		P<0.001		P=0.003	
DL：デスロラタジン、PBO：プラセボ										

レーザードップラー血流計で測定した膨疹部位の血流は、14日目の投与後1時間の時点（P=0.013）を除き、いずれの時点でもデスロラタジン5 mg 群とプラセボ群に差は認められなかった。ヒスタミン誘発性の発赤部位の血流増加については、試験期間中の30の評価時点中16時点でデスロラタジン5 mg 群とプラセボ群との間に統計的に有意な差（P<0.05）が認められ、全評価時点でデスロラタジン5 mg による発赤部位の血流増加の抑制傾向が見られた。

全体として、デスロラタジン5 mg 群はプラセボ群に比べ、膨疹及び発赤反応を有意に抑制した。

2.7.6.2.24.3.2　薬物動態

薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max}、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び累積係数）を[表2.7.6.2.24: 5]に要約する。血漿中デスロラタジン濃度の被験者間変動（%CV）は約50%と大きかった。T_{max} は約3時間であり、定常状態到達以降、C_{max} 及び AUC は同程度の値で推移した。デスロラタジンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ について算出した累積係数は、28日間の投与期間を通して1.64～1.75であった。血漿中3-OH-DL 濃度の被験者間変動（%CV）は約20%と小さかった。T_{max} は約3.5～3.9時間であり、定常状態到達以降、C_{max} 及び AUC は同程度の値で推移した。3-OH-DL の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ について算出した累積係数は、28日間の投与期間を通して2.19～2.37であった。

Confidential

表 2.7.6.2.24: 5　　健康被験者にデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与した際の血漿中デスロラタジン及び 3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（N=14）（P01196 試験）

薬物動態パラメータ		デスロラタジン					3-OH-DL				
		測定日					測定日				
		1	7	14	21	28‡	1	7	14	21	28‡
C_{max} (ng/mL)	算術平均（%CV）	2.83 (39)	3.65 (48)	3.75 (38)	3.77 (44)	3.89 (43)	1.03 (21)	1.85 (20)	1.98 (22)	1.95 (18)	1.97 (17)
T_{max} (hr)	算術平均	2.86	2.71	3.21	2.86	3.08	3.21	3.86	3.50	3.50	3.69
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	算術平均（%CV）	29.6 (36)	49.8 (56)	51.1 (57)	52.2 (57)	54.0 (54)	13.2 (18)	29.5 (20)	30.9 (23)	31.5 (21)	31.1 (18)
累積係数†	算術平均（%CV）	NA	1.64 (23)	1.67 (23)	1.72 (22)	1.75 (20)	NA	2.19 (14)	2.27 (16)	2.33 (18)	2.37 (13)

† 1日目の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ に対する各測定日の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の比
‡ N=13
NA：該当なし

2.7.6.2.24.3.3 安全性

死亡及びその他の重篤な有害事象はなかった。有害事象により2例が試験を中止した（前立腺炎1例及びウイルス症候群1例）。中止した2例はいずれもプラセボの投与を受けており、中止に至った有害事象の治験薬との因果関係は「考えにくい」と判定された。試験期間を通して、全体で28例中16例に有害事象が28件報告された。その内訳は、デスロラタジン5 mg 投与では14例中6例（43%）、プラセボ投与では14例中10例（71%）であった。副作用は、3例で発現した頭痛で、その内訳は、デスロラタジン投与で14例中1例（7%）、プラセボ投与で14例中2例（14%）であった。プラセボ投与を受けた1例の被験者で重度の浮動性めまいが報告されたが、それ以外の有害事象の程度は軽度又は中等度であった。

バイタルサインに臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.2.24.4 結論

1) デスロラタジン5 mg はプラセボと比べ、ヒスタミン誘発性の膨疹面積を有意に縮小させヒスタミン誘発性発赤反応の発現を有意に減少させた。
2) ヒスタミン誘発性膨疹面積の最小値から判断し、デスロラタジン28日間の投与による作用の減弱（耐性）又はタキフィラキシーは認められなかった。
3) 定常状態到達後（7、14、21及び28日目）の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度、並びに薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$）は、同程度であった。

Confidential

2.7.6.2.25　非日本人を対象とした膨疹及び発赤反応に対する抑制効果評価試験（P01426試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.4.1.2: P01426]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.25.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

アレルギー症状を有する被験者にデスロラタジン5 mg を反復投与した際の膨疹及び発赤反応に対する抑制効果を評価する試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（フランス）

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

デスロラタジン5 mg を1日1回180日間経口投与した（心電図観察群は治験薬の投与なし）。

目的

アレルギー症状を有する被験者にデスロラタジンを180日間投与した際の皮膚プリック法によるヒスタミン又はアレルゲン誘発性膨疹及び発赤反応に対する抑制効果を評価する。

治験デザイン

本試験は、アレルギー症状を有する被験者にデスロラタジンを投与した、非盲検、長期反復投与試験である。アレルギー症状を有する被験者30例にデスロラタジン5 mg を1日1回180日間投与した。アレルギー症状を有する被験者には皮膚プリック法にてヒスタミン（10 mg/mL）及びアレルゲン†を塗布し、膨疹及び発赤を誘発した。事前に規定した時点で、薬物動態測定及び安全性評価用の採血を実施した。試験期間を通して有害事象をモニタリングした。血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度をバリデートされた LC-MS/MS 法で測定した（LLOQ=0.025 ng/mL）。

なお、本試験では、心電図の評価をするため、心電図観察群となる健康被験者10例を組み入れた。心電図観察群の被験者には治験薬の投与をせず、1、90及び180日目に心電図のみを評価した。

Confidential

†標準的なアレルゲンの一覧

1. Negative control (glycero phenolated saline).
2. Positive control 9-% codeine phosphate.
3. Histamine (chlorhydrate) at 10 mg/mL.
4. Mites: Dermatophagoides Farinae Prick/IDR
5. Mites: Dermatophagoides Pteronyssinus Prick/IDR
6. Fodder Grasses: 5 Graminaceae (cocksfoot, sweet vernal grass, cockle, meadow grass, and phleum) Prick/IDR.
7. Herbaceous Plants: Artemisia (artemisia vulgaris) Prick/IDR.
8. Tree Mixture: Betulaceae (alder, birch, and hornbeam, hazel) Prick/IDR.
9. Tree Mixture: Cupressaceae (cypress, juniper) Prick.
10. Tree Mixture: Fagaceae (chestnut, oak, and beech) Prick.
11. Tree Mixture: Salicaceae (poplar, willow) Prick.
12. Mildew (mold) Mixture: Alternaria (alternata, longpipes) Prick.
13. Herbaceous Mixture: Chenopodiaceae (goosefoot, amaranth) Prick.
14. Herbaceous Mixture: Compositae (goldenrod, dandelion, xanthium, and daisy) Prick.

用量・剤型

治験薬の内容を[表2.7.6.2.25: 1]に示す。

表 2.7.6.2.25: 1　　治験薬の内容（P01426 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
デスロラタジン	5 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]

診断／選択基準

アレルギー症状を有する被験者：年齢18～45歳、BMI が17～29 kg/m^2、既往歴、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）により健康状態が良好と判定された、非喫煙のアレルギー症状を有する男性及び女性を組み入れた。また、ヒスタミン誘発性の膨疹が直径3 mm 以上かつ陰性対照（生理食塩液）誘発性の膨疹の直径の2倍以上であることとした。

心電図観察群の健康被験者：年齢18～45歳、BMI が17～29 kg/m^2、既往歴、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）により健康状態が良好と判定された、非喫煙の男性及び女性を組み入れた。なお、心電図観察群被験者にはアレルギー検査は実施しなかった。

評価基準

スクリーニング時、-1日目（ベースライン）、1日目（投与前）及びトラフ血漿中薬物濃度の評価日に、膨疹及び発赤の面積を測定して評価した。膨疹及び発赤の面積測定はいずれも皮膚プリック法によって塗布後15分に実施した。面積は、反応過程が偽足様に拡大する可能性を考慮し、コンピュータプログラムで数値化した。

1日目の投与後24時間まで、血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度測定用の採血を実施した。

これらのデータを用いて12日目のトラフ血漿中濃度を予測し、実測値と比較した。10～14日目の投与後0、1、3、6及び12時間にも薬物濃度測定用の採血を実施し、30、60、90、120、150及び180日目のデスロラタジン投与前にトラフ濃度を評価した。

デスロラタジン5 mg 投与を受けた被験者は、バイタルサイン、心電図測定及び臨床検査を実施し、試験期間を通した有害事象のモニタリングにより安全性を評価した。

治験薬の投与を受けない心電図観察群の被験者は、バイタルサイン、心電図測定及び臨床検査を実施し安全性を評価したが、有害事象の評価はしなかった。

統計計画及び解析

薬力学パラメータ（膨疹及び発赤面積）は、ベースライン（-1日目）からの平均変化量の95%信頼区間を各時点で評価し、各心電図間隔及び心拍数は、各群で要約統計量（例数及び平均）を算出した。

母集団薬物動態解析で予測した12日目のトラフ濃度と実測値の関係を、図示して検討した。

2.7.6.2.25.2　被験者の内訳

被験者の内訳を[表2.7.6.2.25: 2]に示す。

表 2.7.6.2.25: 2　　被験者の内訳（P01426 試験）

全体	40例（18～44歳）	
	デスロラタジン 5 mg 群	心電図観察群
例数 （年齢の範囲）：	30例 （18～44歳）	10例 （19～44歳）
性別： 　男性 　女性	 11例 19例	 1例 9例
人種： 　白人	 30例	 10例
完了：	30例	10例
中止：	0例	0例

2.7.6.2.25.3　結果

2.7.6.2.25.3.1　薬力学

アレルギー症状を有する被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回180日間投与した際のヒスタミン又はアレルゲン誘発性膨疹及び発赤の面積の平均値の要約をそれぞれ[表2.7.6.2.25: 3]及び[表2.7.6.2.25: 4]に示す。

治験薬投与開始日を1日目として、治験薬投与開始後30～180日目まで、ヒスタミン誘発性膨疹及び発赤面積のベースラインからの変化量の95%信頼区間の上限が0未満であったことから、投与

Confidential

後の初回評価日であった30日目以降は膨疹及び発赤面積が継続的に抑制されたことが示された。

表 2.7.6.2.25: 3　　アレルギー症状を有する被験者にデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 180 日間投与した際のヒスタミン誘発性膨疹及び発赤面積の平均値の要約（P01426 試験）

		ヒスタミン誘発性膨疹		ヒスタミン誘発性発赤	
来所	N	算術平均†	95%信頼区間	算術平均†	95%信頼区間
ベースライン	30	51.13	(43.00, 59.27)	830.07	(716.83, 943.31)
ベースラインからの変化量（日数は治験薬投与開始日を起点とした日数）					
1日目（投与前）	30	-7.83	(-16.06, 0.39)	-153.4	(-280.8, -26.10)
30日目	29	-22.24	(-31.53, -12.95)	-516.9	(-636.4, -397.4)
60日目	30	-28.90	(-37.56, -20.24)	-573.8	(-695.9, -451.6)
90日目	29	-19.62	(-30.95, -8.29)	-500.2	(-660.8, -339.7)
120日目	29	-27.69	(-35.68, -19.70)	-550.3	(-699.1, -401.6)
150日目	29	-28.62	(-37.20, -20.04)	-643.2	(-772.7, -513.7)
180日目	26	-20.96	(-31.70, -10.22)	-592.9	(-759.4, -426.4)
終了時‡	30	-19.37	(-28.84, -9.89)	-602.3	(-746.5, -458.1)
最小値§	30	-38.50	(-46.60, -30.40)	-739.1	(-850.2, -628.1)
最大値¶	30	-4.17	(-14.49, 6.16)	-307.8	(-451.5, -164.0)

† 面積の平均、mm^2
‡ 終了時は、ベースライン以降（1日目の投与前から）に測定されたすべてのデータの最終観察データを示す。
§ 最小値は、投与後に測定されたすべてのデータの最小面積を示す。
¶ 最大値は、投与後に測定されたすべてのデータの最大面積を示す。

ヒスタミン誘発性と同様にアレルゲン誘発性膨疹及び発赤面積も、95%信頼区間の上限が0未満であったことから、30～180日目までアレルゲン誘発性膨疹及び発赤面積が抑制されたことが示された。

表 2.7.6.2.25: 4　　アレルギー症状を有する被験者にデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 180 日間投与した際のアレルゲン誘発性膨疹及び発赤面積の平均値の要約（P01426 試験）

		アレルゲン誘発性膨疹		アレルゲン誘発性発赤	
来所	N	算術平均†	95%信頼区間	算術平均†	95%信頼区間
ベースライン	30	26.97	(20.57, 33.36)	376.47	(291.42, 461.51)
ベースラインからの変化量（日数は治験薬投与開始日を起点とした日数）					
1日目（投与前）	30	-2.60	(-8.79, 3.59)	-43.57	(-135.5, 48.33)
30日目	29	-14.34	(-20.66, -8.03)	-316.2	(-395.3, -237.2)
60日目	30	-15.07	(-20.57, -9.56)	-319.0	(-407.8, -230.2)
90日目	29	-11.00	(-17.36, -4.64)	-352.6	(-436.9, -268.2)
120日目	29	-11.14	(-18.43, -3.85)	-316.3	(-410.6, -222.0)
150日目	29	-14.21	(-21.03, -7.38)	-341.9	(-430.9, -252.9)
180日目	26	-9.46	(-17.64, -1.28)	-352.4	(-449.1, -255.8)
終了時‡	30	-8.53	(-15.62, -1.44)	-330.0	(-421.0, -238.9)
最小値§	30	-20.00	(-25.98, -14.02)	-368.2	(-452.3, -284.1)
最大値¶	30	-0.63	(-8.13, 6.86)	-256.1	(-341.4, -170.8)

† 面積の平均、mm^2
‡ 終了時は、ベースライン以降（1日目の投与前から）に測定されたすべてのデータの最終観察データを示す。
§ 最小値は、投与後に測定されたすべてのデータの最小面積を示す。
¶ 最大値は、投与後に測定されたすべてのデータの最大面積を示す。

C Confidential

2.7.6.2.25.3.2　薬物動態

母集団薬物動態解析により血漿中デスロラタジン濃度について12日目のトラフ濃度を予測した。予測値と実測値の関係を[図2.7.6.2.25: 1]に示す。母集団薬物動態解析で得られた薬物動態パラメータの予測値と、モデルに依らない従来の方法で算出した実測値に基づくパラメータが同程度であったことから、この手法の頑健性が示された。[図2.7.6.2.25: 1]に示したように、当該モデルは、概して、12日目のトラフ濃度を適切に予測していたが、被験者30例中7例で予測値が実測値の70%未満となった。すべての予測値は、実測値の125%以下であった。

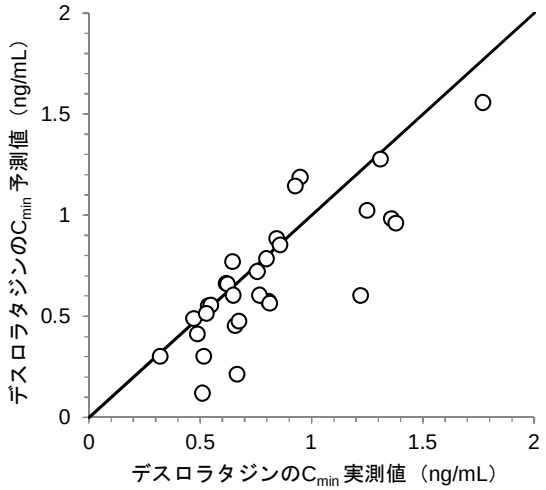


図 2.7.6.2.25: 1　　母集団薬物動態解析による予測値と実測値の比較（P01426 試験）
－ 反復投与 12 日目の血漿中デスロラタジン濃度のトラフ値 －

30～180日目の投与後の規定した時点で採血し、血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度のトラフ値（実測値）を[表2.7.6.2.25: 5]に要約する。

各被験者とも反復投与開始後の初回評価日であった30日目までに定常状態に到達した。定常状態到達後に蓄積は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.25: 5　　アレルギー症状を有する被験者にデスロラタジン 5 mg を 1 日 1 回 180 日間反復経口投与した際の血漿中デスロラタジン及び 3-OH-DL 濃度のトラフ値［算術平均（%CV）］（P01426 試験）

投与開始後日数	デスロラタジン C_{min} (ng/mL)（%CV） （N = 30）	3-OH-DL C_{min} (ng/mL)（%CV） （N = 30）
30	0.69 (47)	0.75 (37)
60	0.91 (96)	0.82 (39)
90	0.77 (52)	0.77 (41)
120	0.84 (59)	0.81 (35)
150	0.95 (57)	0.86 (40)
180	0.71 (60)	0.74 (39)

2.7.6.2.25.3.3　安全性

デスロラタジン5 mg の1日1回180日間投与を受けたアレルギー症状を有する被験者について有害事象を評価し、心電図観察群（治験薬の投与なし）10例については有害事象の評価をしなかった。

死亡及びその他の重篤な有害事象、並びに有害事象による中止例はなかった。デスロラタジン5 mg 投与で30例中21例（70%）に有害事象が報告された。最も頻度の高かった有害事象は、アレルギー及び扁桃炎がそれぞれ30例中4例（13%）、気管支炎及び咽頭炎がそれぞれ30例中3例（10%）であった。有害事象の程度はいずれも軽度又は中等度であった。

心電図の評価では、臨床的に意味のある変動は認められず、心電図観察群とデスロラタジン投与で臨床的に意味のある差はなかった。QTcF 間隔が500 msec を超える被験者はなかった。バイタルサイン、心電図及び臨床検査値に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.2.25.4　結論

1) ヒスタミン及びアレルゲン誘発性膨疹及び発赤面積は、いずれもデスロラタジン5 mg の1日1回180日間継続投与により抑制された。
2) デスロラタジン5 mg を1日1回180日間投与した際、安全で忍容性は良好であった。
3) 母集団薬物動態解析による血漿中デスロラタジン濃度の12日目のトラフ値の推定精度は、良好であった。
4) 薬力学評価を実施した30～180日目の間、デスロラタジンの薬物動態は、定常状態に維持されていた。

C Confidential

2.7.6.2.26　非日本人を対象とした心電図に及ぼす影響評価試験（C98-357試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.4.1.3: C98-357]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.26.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

高用量のデスロラタジンを反復投与した際の心電図における薬力学的影響を評価する試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

2つの投与期からなり、各投与期でデスロラタジン45 mg 又はプラセボを1日1回朝（午前9時）に10日間反復投与した。第1期の最終投与と第2期の初回投与の間に14日間以上のウォッシュアウト期間を設定した。

目的

主要目的は、健康被験者にデスロラタジン45 mg（臨床推奨用量5 mg の9倍）を投与した際の心電図における薬力学的影響を評価することであった。副次目的はデスロラタジンの薬物動態プロファイル並びに安全性及び忍容性を確認することであった。

治験デザイン

本試験は、健康被験者対象、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、2期クロスオーバー、反復投与試験である。投与順序は、コンピュータで作成した無作為化コードに基づき決定し、被験者24例（男性12例及び女性12例）に第1期及び第2期でそれぞれデスロラタジン又はプラセボを10日間反復投与した。-1日目（ベースライン）、1日目の投与前、1～9日目の投与後2時間及び10日目（経過観察）に心電図を複数回測定した。-1日目（ベースライン）及び10日目に得られた、複数回の心電図のベースラインからの変化量を用い心電図における薬力学的影響を評価した。事前に規定した時点で、薬物濃度測定及び安全性評価用の採血を実施した。また、遺伝子多型（CYP2D6及びCYP2C19）解析用の血液も採取した。安全性評価のため、事前に規定した時点でバイタルサインを測定した。試験期間を通して有害事象をモニタリングした。血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度をバリデートされた LC-MS/MS 法で測定した（LLOQ=25 pg/mL）。

C Confidential

用量・剤型

治験薬の内容を[表2.7.6.2.26: 1]に示す。

表 2.7.6.2.26: 1　　治験薬の内容（C98-357 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
デスロラタジン	7.5 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]
プラセボ	－	[redacted]	錠剤	[redacted]

診断／選択基準

年齢18～50歳、BMI が19～27 kg/m^2、既往歴、身体所見、心電図（QTc 間隔<420 msec）及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）により健康状態が良好と判定された、非喫煙の男性又は女性を組み入れた。

評価基準

薬力学パラメータを算出するため、-1日目から10日目の投与後24時間までの規定した時点で心電図を測定した。

10日目の投与後24時間までの規定した時点で採血し、薬物動態パラメータ（AUC 及び C_{max}）を算出した。バイタルサイン、心電図測定及び臨床検査を実施し、試験期間を通した有害事象のモニタリングにより安全性を評価した。

統計計画及び解析

本試験の主要薬力学パラメータは、心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTcB 間隔のベースライン（-1日目）及び10日目の最大値の差とした。これらの差を、投与順序、投与順序内被験者、投与期及び投与群を項とする線形モデルを用いて解析した。本モデルで得られた併合分散を用いて、平均値の差の95%信頼区間を算出した。PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTcB 間隔のベースライン及び10日目の最大値並びにこれらの変化量及び変化率（%）について、要約統計量を算出した。

各評価時点の血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度並びに薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。算術平均に加え、C_{max} 及び AUC の幾何平均並びに T_{max} の中央値を算出した。

2.7.6.2.26.2　被験者の内訳

被験者の内訳を[表2.7.6.2.26: 2]に示す。

表 2.7.6.2.26: 2　　被験者の内訳（C98-357 試験）

例数（年齢の範囲）：	24例（20～48歳）
性別： 　男性 　女性	 12例 12例
人種： 　白人 　黒人	 10例 14例
完了：	24例
中止：	0例

2.7.6.2.26.3　結果

2.7.6.2.26.3.1　薬力学

ベースライン値に対し6.5%を超える QTcB 間隔の延長は認められず、治験薬投与の中止に至る心電図所見も認められなかった。デスロラタジン45 mg 又はプラセボを1日1回10日間反復投与した際の10日目の QTcB 間隔の最大値は、それぞれ433 msec 及び429 msec であった。

心電図パラメータの最大値の変化量の、群間比較の P 値の要約を[表2.7.6.2.26: 3]に示す。心拍数及び QT 間隔の95%信頼区間が0を含まなかったことから、高用量のデスロラタジン反復投与による心拍数の増加及び QT 間隔の短縮が示唆された。PR 間隔、QRS 間隔及び QTcB 間隔の最大値の変化量では、デスロラタジン投与とプラセボ投与で統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.26: 3　　健康被験者にデスロラタジン 45 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間反復投与した際の心電図パラメータの最大値の変化量の比較（N=24）（C98-357 試験）

心電図パラメータ	変化量の算術平均［(10日目の最大値) - (-1日目の最大値)］		群間比較の P 値	95%信頼区間	
	プラセボ	デスロラタジン 45 mg		下限	上限
PR（msec）	6.2	2.3	0.10	-8.5	0.8
QRS（msec）	0.0	-0.7	0.63	-3.5	2.2
QT（msec）	3.8	-17.8	0.00	-32.3	-11.0
QTcB（msec）	0.3	4.3	0.09	-0.6	8.7
心拍数（bpm）	4.2	13.6	0.00	3.7	15.1

部分集団解析（男女別）の結果、PR 間隔及び心拍数に対するデスロラタジン投与による有意な影響（P=0.02）が女性のみに認められ、男性では認められなかった。男女共に QT 間隔に対するデスロラタジン投与の有意な影響（短縮）が認められた。また、QTcB 間隔では、男女共にデスロラタジン投与とプラセボ投与の間で統計学的に有意な差はなかった。

QTcB 間隔、QRS 間隔及び心拍数のベースラインからの変化量と血漿中デスロラタジン濃度の回帰分析（混合効果モデル）から得られた傾きの推定値は、それぞれ0.08、-0.002及び0.06であっ

C Confidential

た。これらの傾きはいずれも0に近く、心電図パラメータと血漿中デスロラタジン濃度の間に臨床的に意味のある関連性がないことが示された。

2.7.6.2.26.3.2　薬物動態

健康被験者にデスロラタジン45 mg を1日1回10日間反復経口投与した際の10日目における血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータを[表2.7.6.2.26: 4]に要約する。なお、被験者番号22の被験者では、第1期のプラセボ投与期間中の血漿検体からデスロラタジン及び3-OH-DL が検出された。そのため、薬物動態パラメータの要約統計量の算出に当たっては、当該被験者の第2期（実薬投与）に得られた薬物動態データを含めた場合と除外した場合の両方を記載した。しかしながら、当該被験者のデータの有無にかかわらず、結論は変わらなかった。

デスロラタジンの吸収は緩やかであった（T_{max} の中央値：約5時間）。5例の被験者では、他のすべての被験者と比べ、デスロラタジン濃度が高値（C_{max} : 100 ng/mL 超、AUC : 2300 ng·hr/mL 超）を示し、対応する3-OH-DL 濃度が低値（C_{max} : 2.5 ng/mL 未満、AUC : 48 ng·hr/mL 未満）を示したことから、デスロラタジンの代謝能が低下した PM であったことが示唆された。これら5例の被験者について、CYP2D6及び CYP2C19に関する遺伝子多型解析を実施したところ、いずれの被験者とも当該 CYP 分子種による代謝能は正常であることが予測された。一方、別の被験者2例では、同様の遺伝子多型解析にて CYP2D6及び CYP2C19による代謝能が低下していることが予測されたが、これら2例における血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度は、いずれも他の大部分の被験者で認められた濃度の範囲内であった。したがって、CYP2D6及び CYP2C19に関する遺伝子多型と血漿中デスロラタジン及び3-OH-DL 濃度の間に関連性はないと考えられた。デスロラタジンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ に対する3-OH-DL の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の割合（算術平均）は、デスロラタジンの PM を含むすべての被験者では35.6%であったのに対し、デスロラタジンの PM では約1%であった。

表 2.7.6.2.26: 4　　健康被験者にデスロラタジン 45 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した際の 10 日目における血漿中デスロラタジン及び 3-OH-DL 濃度の薬物動態パラメータの要約（C98-357 試験）

薬物動態パラメータ	デスロラタジン		3-OH-DL	
	算術平均（%CV）	幾何平均	算術平均（%CV）	幾何平均
C_{max} (ng/mL)	63.8 (85) 57.3 (79) †	50.1	12.2 (56) 12.6 (52) †	8.95
T_{max} (hr)	4.54 (58) 4.52 (59) †	5.0 ‡	4.04 (47) 3.96 (48) †	4.0 ‡
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng･hr/mL)	1057 (100) 944 (97) †	747	185 (52) 192 (49) †	141

N=24
† N=23、被験者番号22の被験者（プラセボ投与期間中の血漿検体からデスロラタジン及び3-OH-DL が検出された）を除く。
‡ 中央値
幾何平均については、%CV を算出しなかった。

Confidential

2.7.6.2.26.3.3　安全性

死亡及びその他の重篤な有害事象、並びに有害事象による中止例はなかった。試験期間を通して、デスロラタジン45 mg 投与では24例中14例（58%）、プラセボ投与では24例中12例（50%）に有害事象が報告された。最も頻度の高かった有害事象は頭痛であり、デスロラタジン投与では24例中13例（54%）、プラセボ投与では24例中11例（46%）に認められた。その他の有害事象として、デスロラタジン投与では、咽頭炎3例（13%）、ウイルス感染2例（8%）及び／又は咳嗽1例（4%）プラセボ投与では、消化不良、筋肉痛及び／又はウイルス感染が各1例（4%）に報告されたが、いずれの投与でも傾眠及び鎮静などの事象は認められなかった。プラセボ投与で重度の頭痛を発現した1例を除き、報告された有害事象の程度はいずれも軽度又は中等度であった。なお、デスロラタジン投与では頭痛以外の副作用は認められず、また、副作用と判定された頭痛の発現率はデスロラタジン投与で24例中13例（54%）、プラセボ投与では24例中11例（46%）であった。

臨床的に意味のある臨床検査値の異常は認められなかった。バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.2.26.4　結論

1) デスロラタジン45 mg を1日1回10日間反復投与した際、安全で忍容性は良好であった。
2) 臨床推奨用量の9倍のデスロラタジン45 mg を反復投与しても、臨床的に意味のある QTcB 間隔の延長は認められなかったが、心拍数の増加が認められた。
3) デスロラタジンは緩やかに吸収され（T_{max} の中央値：約5時間）、緩やかに消失した。
4) デスロラタジンの全身曝露量（すべての被験者の幾何平均）は、C_{max} が50 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ が747 ng·hr/mL であった。
5) 被験者24例中5例でデスロラタジンから3-OH-DL への代謝が他の被験者より遅延し、デスロラタジンの PM であることが示唆された。遺伝子多型解析から、これらの被験者は CYP2D6 及び CYP2C19に関する代謝能が正常と予測されたことから、CYP2D6及び CYP2C19の遺伝子多型とデスロラタジンの代謝能との間に関連性はないと考えられた。
6) デスロラタジンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ に対する3-OH-DL の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の割合（算術平均）は、デスロラタジンの PM を含むすべての被験者では35.6%であったのに対し、デスロラタジンの PM では約1%であった。

C Confidential

2.7.6.2.27　非日本人を対象とした精神運動機能への影響評価試験（I98-552試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.4.1.4: I98-552]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.27.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

デスロラタジン、ジフェンヒドラミン及びプラセボを投与した際の運転能力及び精神運動機能に対する影響を比較評価する試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]及び[redacted]（オランダ）

治験期間

19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅱ相

投与期間

3つの投与期からなり、各投与期にデスロラタジン5 mg、ジフェンヒドラミン50 mg 又はプラセボを単回投与した。試験期間は3週間で、各投与期の間には5日間以上のウォッシュアウト期間を設定した。

目的

主要目的は、健康被験者にデスロラタジン5 mg を単回投与した際の、標準的な路上運転能力に対する投与後の短期効果を、プラセボ及び実薬対照のジフェンヒドラミン50 mg を単回投与した際と比較することであった。副次目的は、運転前（治験薬投与前）及び運転後に従来の精神運動機能検査を実施し、薬剤の服用による精神運動機能パラメータの変化から実際の運転パラメータの変化を予測することの可否について評価することであった。

治験デザイン

本試験は、健康被験者対象、二重盲検、無作為化、プラセボ及び実薬対照、ダブルダミー、単一施設、3期クロスオーバー試験である。投与順序は、コンピュータで作成した無作為化コードに基づき決定した。

用量・剤型

治験薬の内容を[表2.7.6.2.27: 1]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.2.27: 1　　治験薬の内容（I98-552 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
デスロラタジン	5 mg	－	錠剤	[redacted]
ジフェンヒドラミン	50 mg	－	カプセル	[redacted]
プラセボ	－ －	－ －	錠剤 カプセル	[redacted]、[redacted]

診断／選択基準

1) 年齢21～40歳の健康男性又は女性（人種は問わない）
2) 運転経験の豊富な者。すなわち、過去3年以上運転免許証を保持しており、かつ該当期間の走行距離が8000 km／年を上回っている者。
3) 臨床検査を含む通常の検査から健康状態が良好と判定された者。
   臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）が基準値範囲内又は治験責任医師／治験依頼者が臨床的に問題ないと判断する範囲内である者。
4) 乱用の可能性が高い薬物に対する尿中薬物検査（スクリーニング時）が陰性である者
5) 試験の評価を妨げる可能性のある臨床的に重大な疾患のない者
6) コミュニケーションをとることができ、治験の制限規定を遵守できる者
7) 性別、年齢及び身長に応じた標準平均体重の±10%以内である者
8) 矯正後又は未矯正での両眼の視力が正常である者

評価基準

主要能力評価は2つの路上運転テストで実施された。標準高速道路運転テストでは、側線からのずれの標準偏差（SDLP）及び速度の標準偏差を測定した。追従走行テストでは、ブレーキの反応時間及び車間距離の標準偏差を測定した。副次能力評価は次の精神運動機能検査（スタンフォード眠気尺度、姿勢の不安定性検査、単語学習検査、数字符号置換検査、臨界フリッカー融合頻度、臨界不安定性追跡、分割的注意能力、構文論理思考検査及び意味的検証検査）により実施された。

バイタルサイン測定を実施し、試験期間を通した有害事象のモニタリングにより安全性を評価した。

統計計画及び解析

薬力学変数は、投与群、投与期及び被験者を項とするクロスオーバーデザインに適した分散分析モデルにて解析した。このモデルから得られた最小二乗平均を用いて対比較を実施した。参考のために、実薬対照（ジフェンヒドラミン）群を解析に含めた。本試験は安全性に重点をおくことから、統計的検定では有意水準0.05を用いて投与群間の反応の差を検出した。有害事象の発現率を投与群ごとに要約した。

Confidential

2.7.6.2.27.2　被験者の内訳

被験者の内訳を[表2.7.6.2.27: 2]に示す。

表 2.7.6.2.27: 2　　被験者の内訳（I98-552 試験）

例数（年齢の範囲）：	18例（21～38歳）
性別： 　男性 　女性	 8例 10例
人種： 　白人	 18例
完了：	18例
中止：	0例

2.7.6.2.27.3　結果

2.7.6.2.27.3.1　薬力学

標準高速道路運転テスト及び追従走行テストの結果を[表2.7.6.2.27: 3]に示す。

デスロラタジン5 mg 群に薬剤誘発性の運転能力の低下は認められなかった。SDLP は、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群で同程度であった。一方、ジフェンヒドラミン50 mg 群では、デスロラタジン5 mg 群又はプラセボ群のいずれと比べても蛇行の動きが有意に大きかった（P<0.001）。SDLP の平均値はデスロラタジン5 mg 群で20.29 cm、ジフェンヒドラミン50 mg 群で24.64 cm、プラセボ群で20.71 cm であった。デスロラタジン5 mg 群とジフェンヒドラミン50 mg 群の SDLP の平均値の差は4.35 cm で、予測された検出可能な差2.7 cm を上回った。プラセボ群とジフェンヒドラミン50 mg 群の間でも同様の差が認められた。運転速度の標準偏差の平均値はデスロラタジン5 mg 群で1.99 km/hr、ジフェンヒドラミン50 mg 群で2.19 km/hr、プラセボ群で2.11 km/hr であった。ブレーキ反応時間の平均値はデスロラタジン5 mg 群で473.72 msec、ジフェンヒドラミン50 mg 群で541.22 msec、プラセボ群で512.06 msec であった。先導車との距離の平均値はいずれの投与群でも約22 m であった。

全体として、デスロラタジン5 mg 群とジフェンヒドラミン50 mg 群を比較すると、蛇行はデスロラタジン5 mg 群の方が有意に小さく（P<0.001）、運転速度の標準偏差の平均値は同程度であったが（P=0.045）、運転速度は、デスロラタジン5 mg 群の方がより安定していた。ブレーキ反応時間はデスロラジン5 mg 群の方がより短かった（P=0.001）。

スタンフォード眠気尺度、分割的注意能力検査のうちのトラッキングエラー及び反応時間の3つのパラメータを除き、薬剤誘発による精神運動機能パラメータの変化からは、運転能力への影響は概して予測されなかった。

C Confidential

表 2.7.6.2.27: 3　　デスロラタジン 5 mg、ジフェンヒドラミン 50 mg 及びプラセボを単回投与した際の標準高速道路運転テスト及び追従走行テストの平均値（標準誤差）（I98-552 試験）

	投与群			モデルに基づく標準誤差	P 値†		
	デスロラタジン 5 mg（A）	ジフェンヒドラミン50 mg（B）	プラセボ（C）		A vs B	A vs C	B vs C
例数	18	18	18				
側線からのずれの標準偏差（cm）	20.29 (1.14)	24.64 (1.25)	20.71 (1.10)	0.45	<0.001	0.510	<0.001
運転速度の標準偏差（km/h）	1.99 (0.11)	2.19 (0.10)	2.11 (0.11)	0.07	0.045	0.217	0.412
ブレーキ反応時間（msec）	473.72 (14.39)	541.22 (24.08)	512.06 (21.10)	12.19	0.001	0.033	0.100
先導車との距離‡（m）	21.93 (0.76)	22.14 (0.83)	22.14 (1.08)	0.71	0.878	0.900	0.977

† 分散分析モデルに基づく投与群の対比較
‡ デスロラタジン群:16例、ジフェンヒドラミン群：17例、プラセボ群：17例

2.7.6.2.27.3.2 安全性

死亡又はその他の重篤な有害事象、並びに有害事象による中止例はなかった。試験期間を通して、デスロラタジン5 mg 投与では18例中2例（11%）に有害事象が認められたのに対して、ジフェンヒドラミン50 mg 投与及びプラセボ投与では、いずれも18例中5例（28%）に有害事象が報告された。副作用は、ジフェンヒドラミン投与では18例中3例（17%）及びプラセボ投与では18例中2例（11%）にみられたが、デスロラタジン投与ではみられなかった。最も頻度の高かった有害事象は頭痛で、ジフェンヒドラミン投与及びプラセボ投与でそれぞれ18例中2例（11%）に報告された。プラセボ投与で発現した中等度の便秘（1件）を除き、すべての有害事象の程度は軽度であった。

バイタルサインに臨床的に意味のある異常値は認められなかった。

2.7.6.2.27.4 結論

1) 標準高速道路運転テスト、追従走行テスト及び一連の精神運動機能検査の結果、デスロラタジンは薬剤誘発の鎮静作用を引き起こさなかった。
2) デスロラタジン5 mg を単回投与した際の忍容性は良好であった。

C Confidential

2.7.6.2.28　非日本人を対象とした精神運動機能への影響評価試験（C98-335試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.4.1.5: C98-335]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.28.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

デスロラタジン、セチリジン、ジフェンヒドラミン又はプラセボを投与した際の日中の眠気及び精神運動機能に対する影響を比較評価する試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅱ相

投与期間

4つの投与期からなり、各投与期にデスロラタジン7.5 mg、セチリジン10 mg、ジフェンヒドラミン50 mg 又はプラセボを単回投与した。各投与期の間に5日間以上のウォッシュアウト期間を設定した。

目的

健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を単回投与した際の日中の眠気に対する影響を、セチリジン10 mg、ジフェンヒドラミン50 mg 及びプラセボを単回投与した際と比較する。

治験デザイン

本試験は、健康被験者対象、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単一施設、4期クロスオーバー試験である。投与順序は、コンピュータで作成した無作為化コードに基づき決定した。

用量・剤型

治験薬の内容を[表2.7.6.2.28: 1]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.2.28: 1　　治験薬の内容（C98-335 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
デスロラタジン	7.5 mg	－	錠剤	[redacted]
セチリジン	10 mg	－	カプセル	
ジフェンヒドラミン	50 mg	－	カプセル	
プラセボ	－ －	－ －	錠剤 カプセル	

診断／選択基準

1) 年齢21～55歳、非喫煙の健康男性又は女性（人種は問わない）
2) 十分な睡眠がとれていると自覚していて、過去6ヵ月間に睡眠に関する訴えがなく、睡眠歴に臨床的に重大な異常がない者
3) 乱用の可能性が高い薬物に対する尿中薬物検査（スクリーニング時）が陰性である者
4) 原発性睡眠障害を除外するため、組入れの5日以上前に睡眠検査室で標準的な夜間の終夜睡眠ポリグラフ検査を受けた者
5) 睡眠ポリグラフ検査前1週間及び試験期間中、カフェインを含有するすべての製品の摂取を控えることが可能な者
6) 毎日の就寝時間が習慣的に夜10時から12時の間となる睡眠スケジュールである者。
睡眠パターンが乱される可能性がある被験者（シフト制業務、広範囲にわたる旅行など）は除外した。
7) スクリーニング時の睡眠ポリグラフ検査後に実施する覚醒維持検査（Maintenance of Wakefulness Test、以下 MWT）の平均スコアが15分以上である者

評価基準

主要評価項目は、各投与日の MWT のベースラインからの変化量の平均値とした。その他の評価項目として、5つの精神運動機能検査スコア（Modified Romberg's 検査、スタンフォード眠気尺度、数字符号置換検査、連続加減検査及び精神運動覚醒検査）を評価した。

バイタルサイン測定を実施し、試験期間を通した有害事象のモニタリングにより安全性を評価した。

統計計画及び解析

MWT スコアを、投与群、投与期及び被験者を項とするクロスオーバーデザインに適した分散分析モデルにて解析した。このモデルから得られた最小二乗平均を用いて対比較を実施した。いくつかの反応変数に誤差の非正規性を示すエビデンスがあったため、対応のある差について、補足的に Wilcoxon 符号付順位和検定にて解析した。有害事象の発現率を投与群ごとに要約した。

C Confidential

2.7.6.2.28.2　被験者の内訳

被験者の内訳を[表2.7.6.2.28: 2]に示す。

表 2.7.6.2.28: 2　　被験者の内訳（C98-335 試験）

例数（年齢の範囲）:	20例（23～50歳）
性別： 　男性 　女性	 6例 14例
人種： 　白人 　黒人 　アジア系	 18例 1例 1例
完了：	19例
中止： 　臨床症状の有害事象 　臨床検査の有害事象 　その他	1例 0例 0例 1例†
† 被験者番号015の被験者は治験実施計画書の除外基準の体重の規定に抵触したため、逸脱となり、セチリジン10 mg 及びジフェンヒドラミン50 mg の投与を完了後、治験を中止した。	

2.7.6.2.28.3　結果

2.7.6.2.28.3.1　薬力学

主要評価項目である MWT スコアの投与後2～10時間の全評価時点のベースラインからの変化量の平均値からデスロラタジン7.5 mg 群とプラセボ群に有意な差は認められなかった（-6.9%及び-4.8%、P=0.61）。セチリジン10 mg 群も同様にプラセボ群と比べ有意な差はなかったが（-6.2%及び-4.8%、P=0.45）、ジフェンヒドラミン50 mg 群はプラセボ群と比べ有意な差が認められた（-21.3%及び-4.8%、P<0.01）。精神運動機能検査として5つの検査を実施したが、Modified Romberg's 検査は、ほぼすべての測定値が最大値（同じ値）であったことから、解析は実施しなかった。その他の4つの検査である、スタンフォード眠気尺度、数字符号置換検査、連続加減検査及び精神運動覚醒検査では、いずれのスコアも投与後2～10時間の全評価時点のベースラインからの変化量の平均値にデスロラタジン7.5 mg 群とプラセボ群に有意な差は認められず、セチリジン10 mg 群も同様にプラセボ群と有意な差はなかった。一方で、精神運動覚醒検査を除くその他の検査では、ジフェンヒドラミン50 mg 群はプラセボ群と有意な差が認められた。

2.7.6.2.28.3.2　安全性

死亡及びその他の重篤な有害事象、有害事象による中止例はなかった。試験期間を通して、デスロラタジン7.5 mg 投与で19例中3例（15%）、セチリジン10 mg 投与で20例中2例（10%）、ジフェンヒドラミン50 mg 投与で20例中5例（25%）及びプラセボ投与で19例中4例（20%）に有害事象

C Confidential

が報告された。最も頻度の高かった有害事象は頭痛であり、デスロラタジン投与で19例中2例（10%）、セチリジン投与で20例中1例（5%）、ジフェンヒドラミン投与で20例中2例（10%）及びプラセボ投与で19例中4例（20%）に報告された。多くの有害事象（口内乾燥、疲労、頭痛、悪寒及び／又は浮動性めまい）はジフェンヒドラミン投与で発現し、デスロラタジン投与とプラセボ投与では有害事象の傾向が類似していた。なお、有害事象の程度はいずれも軽度又は中等度であった。

副作用は、デスロラタジン投与で19例中1例（5%）、セチリジン投与で20例中1例（5%）、ジフェンヒドラミン投与で20例中4例（20%）及びプラセボ投与で19例中2例（10%）に報告された。デスロラタジン投与及びプラセボ投与で報告された副作用は頭痛でそれぞれ1例及び2例に報告された。ジフェンヒドラミン投与では浮動性めまい（2例）、悪寒（2例）、疲労（1例）、頭痛（1例）及び／又は口内乾燥（1例）が、セチリジン投与では頭痛（1例）、悪心（1例）及び／又は末梢循環不良（1例）が報告された。

バイタルサインに臨床的に意味のある異常値は認められなかった。

2.7.6.2.28.4　結論

1) MWT で評価した眠気の誘発及び4つの精神運動機能検査（スタンフォード眠気尺度、数字符号置換検査、連続加減検査及び精神運動覚醒検査）で評価した精神運動機能の低下について、デスロラタジン7.5 mg の単回投与はプラセボと比べ有意な差はなかった。
2) デスロラタジン7.5 mg を単回投与した際の忍容性は良好であった。

C Confidential

2.7.6.2.29　非日本人を対象とした精神運動機能への影響評価試験（C98-606試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.4.1.6: C98-606]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.29.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

デスロラタジン、セチリジン、ジフェンヒドラミン及びプラセボを投与した際の睡眠潜時反復検査、マイクロスリープ及び精神運動機能に対する影響を比較評価する試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅱ相

投与期間

4つの投与期からなり、各投与期にデスロラタジン7.5 mg、セチリジン10 mg、ジフェンヒドラミン50 mg 又はプラセボを単回投与した。各投与期の間に5日間以上のウォッシュアウト期間を設定した。

目的

健康被験者にデスロラタジン7.5 mg を単回投与した際の日中の眠気を、セチリジン10 mg、ジフェンヒドラミン50 mg 又はプラセボを単回投与した際と比較する。

治験デザイン

本試験は、健康被験者対象、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単一施設、4期クロスオーバー試験である。投与順序は、コンピュータで作成した無作為化コードに基づき決定した。

用量・剤型

治験薬の内容を[表2.7.6.2.29: 1]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.2.29: 1　　治験薬の内容（C98-606 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
デスロラタジン	7.5 mg	－	錠剤	[redacted]
セチリジン	10 mg	－	カプセル	[redacted]
ジフェンヒドラミン	50 mg	－	カプセル	[redacted]
プラセボ	－ －	－ －	錠剤 カプセル	[redacted]

診断／選択基準

1) 年齢21～40歳、非喫煙の健康男性又は女性（人種は問わない）
2) 十分な睡眠がとれていると自覚していて、過去6ヵ月間に睡眠に関する訴えがなく、睡眠歴に臨床的に重大な異常がない者
3) 乱用の可能性が高い薬物に対する尿中薬物検査（スクリーニング時）が陰性である者
4) 原発性睡眠障害を除外するため、組入れの5日以上前に睡眠検査室で標準的な夜間の終夜睡眠ポリグラフ検査を受けた者
5) 実施医療機関入所中、カフェインを含有するすべての製品の摂取を控えることが可能な者
6) 毎日の就寝時間が習慣的に夜10時から12時の間となる睡眠スケジュールである者。
   睡眠パターンが乱される可能性がある被験者（シフト制業務、時差のある旅行など）は除外した。
7) スクリーニング時の睡眠ポリグラフ検査後に実施する睡眠潜時反復検査の平均スコアが10分を超え、かつ5回の睡眠検査のうち2回以上で覚醒していた者

評価基準

主要評価項目は、各投与日の睡眠潜時反復検査スコアの平均値とした。その他に7つの精神運動機能検査（Modified Romberg's 検査、スタンフォード眠気尺度、数字符号置換検査、連続加減検査、精神運動覚醒検査、Kay 持続能力検査及び CCAB 標的数字検査）を評価した。副次評価項目としてマイクロスリープの持続時間を評価した。

バイタルサイン測定を実施し、及び試験期間を通した有害事象のモニタリングにより安全性を評価した。

統計計画及び解析

睡眠潜時反復検査スコアを、投与群、投与期及び被験者を項とするクロスオーバーデザインに適した分散分析モデルにて解析した。このモデルから得られた最小二乗平均を用いて対比較を実施した。各パラメータの対応のある差について、Wilcoxon 符号付順位和検定にて補足的に解析した。有害事象の発現率を投与群ごとに要約した。

C Confidential

2.7.6.2.29.2　被験者の内訳

被験者の内訳を[表2.7.6.2.29: 2]に示す。

表 2.7.6.2.29: 2　　被験者の内訳（C98-606 試験）

例数（年齢の範囲）:	24例（22～40歳）
性別： 　男性 　女性	 6例 18例
人種： 　白人 　黒人 　その他	 18例 3例 3例
完了：	22例
中止： 　臨床症状の有害事象 　臨床検査の有害事象 　その他	2例 1例† 0例 1例‡
† 被験者番号01001は有害事象（インフルエンザ様症状）により治験を中止した。 ‡ 被験者番号01015は自己都合により同意を撤回した。	

2.7.6.2.29.3　結果

2.7.6.2.29.3.1　薬力学

睡眠潜時反復検査スコアの投与後2～10時間の全評価時点の平均値において、デスロラタジン7.5 mg 群は、プラセボ群と比べ有意な差は認められなかったが（P=0.97）、デスロラタジン7.5 mg 群とセチリジン10 mg 群とは有意な差が認められた（P<0.05）。同様にデスロラタジン7.5 mg 群とジフェンヒドラミン50 mg 群にも有意な差が認められた（P<0.01）。セチリジン10 mg 群は、プラセボ群とわずかに有意な差があり（P<0.06）、ジフェンヒドラミン50 mg 群と有意な差はなかった（P=0.11）。ジフェンヒドラミン50 mg 群はプラセボ群と有意な差が認められた（P<0.01）。投与後2～10時間の睡眠潜時反復検査スコアは、ジフェンヒドラミン50 mg 群は375.22～669.39であったのに対し、デスロラタジン7.5 mg 群とプラセボ群では、それぞれ576.21～767.92及び540.91～818.33で、スコアの低下の程度はジフェンヒドラミン50 mg 群に比べ、デスロラタジン7.5 mg 群又はプラセボ群で小さかった。

一方、7つの精神運動機能検査及びマイクロスリープ持続時間の評価では、プラセボも含めた4つの投与群間に有意な差は見られなかった。

2.7.6.2.29.3.2　安全性

死亡及びその他の重篤な有害事象はなかった。プラセボ投与を受けた1例の被験者が有害事象（インフルエンザ様症状）のため試験を中止した。有害事象と治験薬との因果関係は「考えにく

い」と判定された。

試験期間を通して、デスロラタジン7.5 mg 投与で23例中4例（17%）、セチリジン10 mg 投与で22例中1例（4%）、ジフェンヒドラミン50 mg 投与で23例中6例（27%）及びプラセボ投与で24例中5例（22%）に有害事象が報告された。副作用はデスロラタジン投与で23例中1例（4%）に報告された頭痛のみであった。有害事象の程度はいずれも軽度又は中等度であった。最も頻度の高かった有害事象は頭痛［デスロラタジン投与で23例中4例（17%）、セチリジン投与で22例中1例（4%）、ジフェンヒドラミン投与で23例中5例（23%）及びプラセボ投与で24例中4例（17%）］であった。デスロラタジン投与とプラセボ投与で有害事象の発現率に差はみられなかった。

バイタルサインに臨床的に意味のある異常値は認められなかった。

2.7.6.2.29.4　結論

1) 睡眠潜時反復検査で評価した眠気の誘発において、デスロラタジン7.5 mg の単回投与はプラセボと比べ有意な差はなかった。
2) デスロラタジン7.5 mg を単回投与した際の忍容性は良好であった。

Confidential

2.7.6.2.30　非日本人を対象とした精神運動機能への影響評価試験（P00090試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.4.1.7: P00090]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.30.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

健康被験者にデスロラタジンを単回投与した際の、模擬客室与圧下での操縦能力に対する影響を評価する試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（オランダ）

治験期間

19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅱ相

投与期間

3つの投与期からなり、各投与期にデスロラタジン5 mg、ジフェンヒドラミン50 mg 又はプラセボを単回投与した。各投与期の間には7日間のウォッシュアウト期間を設定した。

目的

健康被験者にデスロラタジン5 mg を単回投与した際の、Vigilance and Tracking Task（VigTrack）、Multi-Attribute Task Battery（MAT）及びスタンフォード眠気尺度で測定した、低気圧下での日中の傾眠及び精神運動機能に対する影響を、プラセボ又は実薬対照のジフェンヒドラミン50 mg を単回投与した際と比較する。

治験デザイン

本試験は、健康被験者にデスロラタジン5 mg、ジフェンヒドラミン50 mg 及びプラセボを単回投与した際の、機内高度8000フィートに相当する環境気圧75.2 kPa の低圧室内での影響を比較する、二重盲検、無作為化、プラセボ及び実薬対照、単一施設、3期クロスオーバー試験である。投与順序は、コンピュータで作成した無作為化コードに基づき決定した。

用量・剤型

治験薬の内容を[表2.7.6.2.30: 1]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.30: 1　　治験薬の内容（P00090 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
デスロラタジン	5 mg	－	錠剤	[redacted]
ジフェンヒドラミン	50 mg	－	カプセル	[redacted]
プラセボ	－ －	－ －	錠剤 カプセル	[redacted] [redacted]、[redacted]

診断／選択基準

年齢18～40歳、体格及び身長に対する標準平均体重の±10%以内、臨床検査を含む検査から健康状態が良好と判定され、乱用の可能性が高い薬物に対する尿中薬物検査（スクリーニング時）が陰性、試験の評価を妨げる可能性のある臨床的に重大な疾患のない、非喫煙の健康男性を組み入れた。客室与圧の違いに十分に適応でき、能力テストを適切に実施できる者、コミュニケーションをとることができ、治験の制限規定を遵守できる者を選択した。

評価基準

VigTrack[†]（トラッキング能及びビジランス能）、MAT の複合課題[‡]（トラッキング能、リソースマネージメント能、システムモニタリング能及びコミュニケーション能）の能力変数及びスタンフォード眠気尺度を評価した。

バイタルサイン測定を実施し、試験期間を通した有害事象のモニタリングにより安全性を評価した。

[†]Vig Track

トラッキング能及びビジランス能は、トラッキングエラーの二乗平均の平方根、オミッション率及び偽反応の回数で評価した。

[‡]MAT の複合課題

トラッキング能は、トラッキングエラーの二乗平均の平方根、リソースマネージメント能は、目標値からの乖離の絶対値、システムモニタリング能は、偽反応の回数、オミッション回数及び平均反応時間、コミュニケーション能は、適切な反応の回数、偽反応の回数、オミッションの回数、平均決断時間及び平均反応時間で評価した。

統計計画及び解析

VigTrack 及び MAT のすべての変数は、投与期、評価時点及び評価時点と投与群の交互作用を項とする反復測定型分散分析モデルを用いてそれぞれ解析した。分散分析モデルの平均値の解析で投与群間差が有意（P<0.05）となった場合は、プラセボとの対比較を F 検定にて実施した。同一投与群内のベースラインとの比較では、対応のあるデータに対するスチューデントの t 検定を実施した。スタンフォード眠気尺度スコアも反復測定型分散分析モデルにて解析した。有害事象は投与群ごとに要約した。

Confidential

2.7.6.2.30.2　被験者の内訳

被験者の内訳を[表2.7.6.2.30: 2]に示す。

表 2.7.6.2.30: 2　　被験者の内訳（P00090 試験）

例数（年齢の範囲）：	21例（18～32歳）
性別： 　男性	 21例
人種： 　白人	 21例
完了：	21例
中止：	0例

2.7.6.2.30.3　結果

2.7.6.2.30.3.1　薬力学

VigTrack の成績では、トラッキング能及びビジランス能において治験薬投与後1～6時間でデスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の間に有意な差は認められなかった。いずれの投与群でも検査日のトラッキング能はベースラインに近いレベルにとどまった。ビジランス能では、デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群いずれの投与群においても投与後数時間にわずかに改善が認められ、初期にわずかな学習効果がある可能性が示された。

ジフェンヒドラミン50 mg 群においては、トラッキング能及びビジランス能の両パラメータに対し能力の低下を示す有意な影響が認められた。プラセボ群と比較して、トラッキング能は投与後3時間まで有意に低下し[図2.7.6.2.30: 1]、ビジランス能は投与後2時間まで有意に低下した[図2.7.6.2.30: 2]。

Confidential

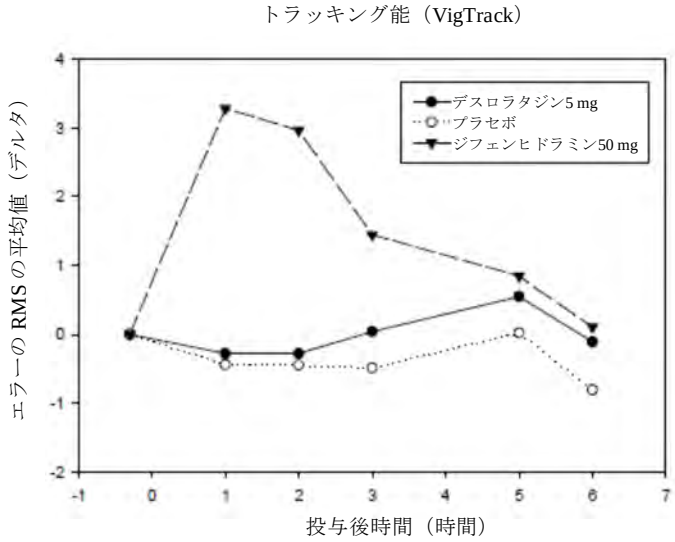


図 2.7.6.2.30: 1　　健康被験者にデスロラタジン 5 mg、ジフェンヒドラミン 50 mg 又はプラセボを単回投与した際のトラッキングエラーの二乗平均の平方根のベースラインからの平均変化量（P00090 試験）

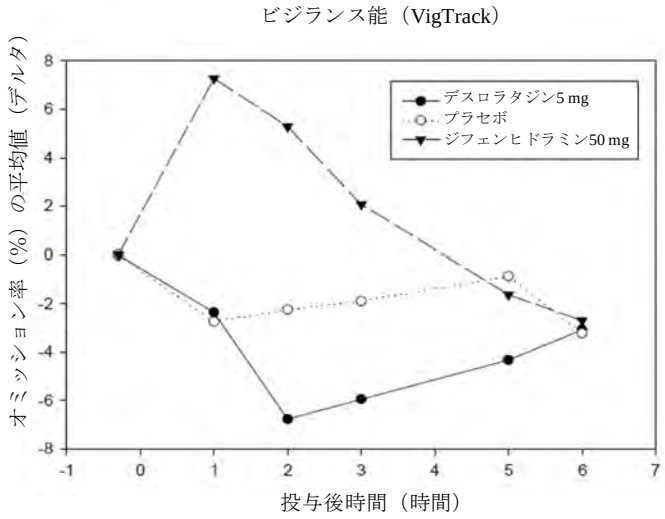


図 2.7.6.2.30: 2　　健康被験者にデスロラタジン 5 mg、ジフェンヒドラミン 50 mg 又はプラセボを単回投与した際のオミッション率のベースラインからの平均変化量（P00090 試験）

MAT で測定した複合課題の成績では、5つのコミュニケーション能のうち1つ（平均決断時間）を除き、いずれのパラメータにおいてもデスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の間に有意な差は認められなかった。なお、平均決断時間については、デスロラタジン5 mg 群で投与後2時間及び5時間の平均決断時間の延長が見られ、プラセボ群と有意な差が認められた。ジフェンヒドラミン50 mg 群は複合課題の成績に明らかな影響を及ぼした。[図2.7.6.2.30: 3]に示したとおり、プラセボ

Confidential

投与群と比較して、ジフェンヒドラミン50 mg 投与後のトラッキング能は評価をした投与後6時間まで低下したままであった。

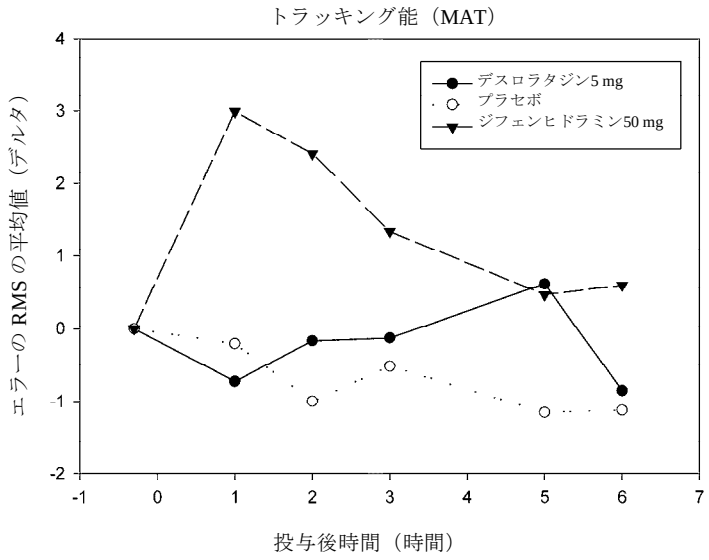


図 2.7.6.2.30: 3　　健康被験者にデスロラタジン 5 mg、ジフェンヒドラミン 50 mg 又はプラセボを単回投与した際のトラッキングエラーの二乗平均の平方根のベースラインからの平均変化量（P00090 試験）

リソースマネージメント能は、[図2.7.6.2.30: 4]に示したとおり、デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群では投与後に改善が認められたが、ジフェンヒドラミン50 mg 群では、投与後直ちに能力低下が認められ、投与後2時間にはベースラインのレベルまで改善したものの、それ以降の評価時点での改善は見られなかった。一方、システムモニタリング能は、デスロラタジン5 mg 群と比較して、ジフェンヒドラミン50 mg 群で投与後2時間まで及び投与後6時間の反応時間が延長した。

Confidential

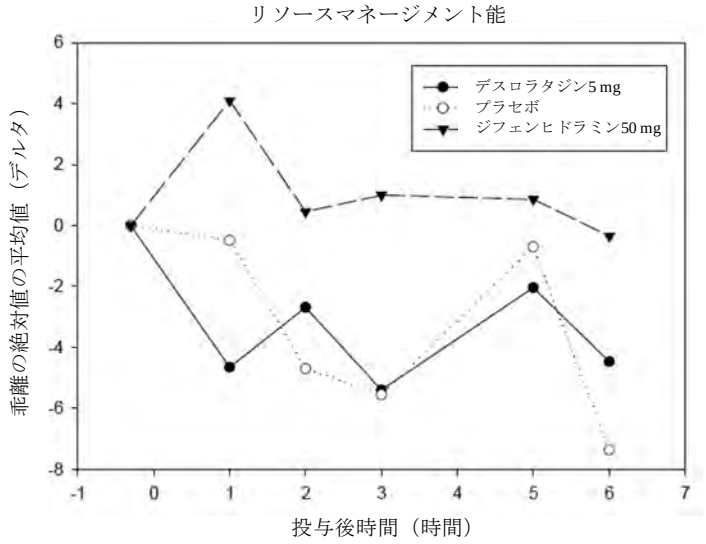


図 2.7.6.2.30: 4　　健康被験者にデスロラタジン 5 mg、ジフェンヒドラミン 50 mg 又はプラセボを単回投与した際のリソースマネージメントの乖離の絶対値のベースラインからの平均変化量（P00090 試験）

スタンフォード眠気尺度で測定した主観的な眠気は、試験期間を通してデスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群で経時的に同様のプロファイルが見られた（いずれの評価時点でも両投与群に差は認められなかった）が、ジフェンヒドラミン50 mg 群では投与後1～5時間に眠気の有意な増加が報告された。

2.7.6.2.30.3.2　安全性

死亡及びその他の重篤な有害事象、並びに有害事象による中止例はなかった。試験期間を通して、ジフェンヒドラミン50 mg 投与で21例中3例（14%）に、浮動性めまい2例（10%）、不安1例（5%）、ウイルス感染1例（5%）、咽頭炎1例（5%）及び／又は気管炎1例（5%）の合計6件の有害事象が報告され、浮動性めまい（1件）は副作用と判定された。デスロラタジン投与及びプラセボ投与で有害事象は認められなかった。有害事象の程度はいずれも軽度であった。

バイタルサインに臨床的に意味のある異常値は認められなかった。

2.7.6.2.30.4　結論

1)　プラセボ単回投与と比較して、デスロラタジン5 mg の単回投与では、投与後1～6時間での主観的な眠気、並びに VigTrack（ビジランス能及びトラッキング能）及び MAT の複合課題の成績を含む複数の操縦能力課題に問題となる影響は認められなかった。
2)　ジフェンヒドラミン50 mg（実薬対照）を単回投与した際、投与後1～5時間に主観的な眠気

Confidential

が有意に増加し、また複数の操縦能力課題の成績が低下した。

3)　デスロラタジン5 mg を単回投与した際の忍容性は良好で、デスロラタジン投与で有害事象は報告されなかった。

C Confidential

2.7.6.2.31　非日本人を対象とした精神運動機能への影響評価試験（C98-551試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.4.1.8: C98-551]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.31.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

アルコール併用及び非併用下でデスロラタジン及びプラセボを投与した際の精神運動機能に対する影響を比較する試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅱ相

投与期間

4つの投与期からなり、各投与期にアルコール併用又は非併用下でデスロラタジン7.5 mg 又はプラセボを単回投与した。各投与期の間には5日間以上のウォッシュアウト期間を設定した。試験期間は4週間であった。

目的

4期クロスオーバーデザインにて、健康被験者にアルコール併用又は非併用下でデスロラタジン7.5 mg を単回投与した際の精神運動機能に対する影響を、アルコール併用又は非併用下でプラセボを投与した際の精神運動機能に対する影響と比較し評価する。

治験デザイン

本試験は、健康被験者対象、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単一施設、4期クロスオーバー、単回投与試験である。投与順序は、コンピュータで作成した無作為化コードに基づき決定した。

用量・剤型

治験薬の内容を[表2.7.6.2.31: 1]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.2.31: 1　　治験薬の内容（C98-551 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
デスロラタジン	7.5 mg	－	錠剤	[redacted]
プラセボ	－	－	錠剤	[redacted]

診断／選択基準

1) 年齢21～55歳、非喫煙の健康男性又は女性（人種は問わない）
2) 乱用の可能性が高い薬物に対する尿中薬物検査（スクリーニング時）が陰性である者
3) 試験の評価を妨げる可能性のある臨床的に重大な疾患のない者
4) 第1期開始前1週間及び試験期間中、カフェインを含有するすべての製品の摂取を控えることが可能な者

評価基準

4つの各投与期のベースライン、投与後2、4、6、8及び10時間の各評価時点で、5つの精神運動機能検査（Modified Romberg's 検査、スタンフォード眠気尺度、数字符号置換検査、連続加減検査及び精神運動覚醒検査）を実施した。有効性の評価項目は、各投与日の各精神運動機能検査スコアの平均値とした。副次評価項目は、投与後の各評価時点での各精神運動機能検査スコアの平均値とした。

バイタルサイン測定を実施し、試験期間を通した有害事象のモニタリングにより安全性を評価した。

統計計画及び解析

検査スコアを、投与群、投与期及び被験者を項とするクロスオーバーデザインに適した分散分析モデルにて解析した。このモデルから得られた最小二乗平均を用いて対比較を実施した。いくつかのパラメータに非正規性を示すエビデンスがある場合、対応のある差について、Wilcoxon 符号付順位和検定にて解析した。

2.7.6.2.31.2　被験者の内訳

被験者の内訳を[表2.7.6.2.31: 2]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.31: 2　　被験者の内訳（C98-551 試験）

例数（年齢の範囲）：	25例（21～54歳）
性別： 　男性 　女性	 11例 14例
人種： 　白人 　その他	 24例 1例
完了：	23例
中止： 　臨床症状の有害事象 　臨床検査の有害事象 　その他	2例 1例† 0例 1例‡
† 被験者番号001は、第1期でアルコール併用下でデスロラタジン7.5 mg の投与を受けた後、有害事象（重度の疲労）のため治験を中止した。 ‡ 被験者番号015は自己都合により同意を撤回した。	

2.7.6.2.31.3　結果

2.7.6.2.31.3.1　薬力学

Modified Romberg's 検査は、ほぼすべての測定値が最大値（同じ値）であったことから、解析は実施しなかった。その他の4つの精神運動機能検査（スタンフォード眠気尺度、数字符号置換検査、連続加減検査及び精神運動覚醒検査）では、アルコール併用の有無にかかわらず、デスロラタジン7.5 mg 群とプラセボ群の間に有意な差は認められなかった。また、アルコール非併用下でデスロラタジン7.5 mg とプラセボを投与したときの精神運動機能はアルコール併用下での投与ほど低下しなかった。

スタンフォード眠気尺度の眠気では、デスロラタジン7.5 mg 群とプラセボ群のベースラインからの変化率の全評価時点の平均値は、アルコール併用下でそれぞれ78%及び80%増加し、アルコール非併用下ではそれぞれ24%及び21%増加した。数字符号置換検査での数字置換の回答数は、アルコール併用下ではそれぞれ5%及び2%減少し、アルコール非併用下ではそれぞれ4%及び3%増加した。連続加減検査での反応時間は、アルコール併用下ではいずれも3%短縮し、アルコール非併用下ではそれぞれ13%及び8%短縮した。精神運動覚醒検査での反応時間は、アルコール併用下ではそれぞれ8%及び15%延長し、アルコール非併用下ではそれぞれ3%及び5%短縮した。デスロラタジン7.5 mg 及びプラセボのいずれの投与でも、アルコール併用群とアルコール非併用群の差は有意であり、投与後2～4時間に最大の差が見られた。投与後10時間に有意な差はほとんど見られなかった。

2.7.6.2.31.3.2　安全性

デスロラタジン7.5 mg を単回投与した際の忍容性は良好であった。死亡及びその他の重篤な有害事象はなかった。アルコール併用下でデスロラタジン7.5 mg の投与を受けた1例の被験者が有

C Confidential

害事象（重度の疲労）のため試験を中止した。なお、当該事象の治験薬との因果関係は「どちらともいえない」と判定された。

試験期間を通して、アルコール併用下のデスロラタジン投与で24例中16例（67%）、アルコール非併用下のデスロラタジン投与で23例中8例（35%）、アルコール併用下のプラセボ投与で23例中12例（52%）、及びアルコール非併用下のプラセボ投与で24例中4例（17%）に有害事象が発現した。各投与群で10%以上の被験者で報告された有害事象は、頭痛、疲労、口内乾燥、悪心及び／又は嘔吐であり、ほとんどの有害事象はアルコール併用下で認められ、アルコール非併用下のデスロラタジン投与及びプラセボ投与で2例以上の被験者で報告されたのは頭痛のみで、それぞれ23例中4例及び24例中3例であった。有害事象の程度はほとんどが軽度又は中等度であったが、重度の有害事象が、アルコール併用下のデスロラタジン投与及びプラセボ投与で、それぞれ9例及び8例、また、アルコール非併用下のデスロラタジン投与の1例で認められた。アルコール併用の有無にかかわらず、デスロラタジン投与とプラセボ投与で有害事象の発現率にほとんど差はなかった。副作用は、アルコール併用下のデスロラタジン投与で24例中15例（63%）、アルコール非併用下のデスロラタジン投与で23例中6例（26%）、アルコール併用下のプラセボ投与で23例中12例（52%）、及びアルコール非併用下のプラセボ投与で24例中4例（17%）に報告され、デスロラタジン投与及びプラセボ投与で発現した多くの副作用（疲労、頭痛、悪心、嘔吐、口内乾燥及び／又は浮動性めまい）はアルコール併用下で発現した。なお、アルコール非併用下で発現した主な副作用は頭痛であった。

バイタルサインに臨床的に意味のある異常値はみられなかった。

2.7.6.2.31.4　結論

1) デスロラタジン7.5 mg を単回投与した際の精神運動機能に対する影響はプラセボと差がなかった。
2) アルコール併用下での精神運動機能検査で見られた低下の影響は、デスロラタジン7.5 mg 単回投与とプラセボ単回投与とで同程度であった。
3) 試験期間を通して報告された有害事象は、デスロラタジンの投与又はアルコールの摂取の際に報告されている典型的な事象であった。

C Confidential

2.7.6.3　有効性及び安全性試験－比較対照試験－

2.7.6.3.1　日本人の通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたデスロラタジン2用量の有効性及び安全性をプラセボと比較し評価するための第Ⅲ相試験（P200試験）［評価資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P200]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.1.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたデスロラタジンの有効性及び安全性を評価するための多施設共同、無作為化、プラセボ対照、第Ⅲ相二重盲検試験

実施医療機関

多施設共同（[redacted] 他、計44施設）

治験期間

2013年8月24日（第1症例の来院1の来院日）～2014年2月9日（最終症例の最終来院日）

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

観察期：（プラセボ）7日間
治療期：（デスロラタジン又はプラセボ）14日間

目的

1) 投与2週後における治験責任（分担）医師の評価した4鼻症状スコア合計（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感の各スコアの合計）のベースラインからの変化量を、デスロラタジン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を評価する。
仮説：デスロラタジン10 mg の有効性は、プラセボと比べ優れている。
2) 投与2週後における治験責任（分担）医師の評価した4鼻症状スコア合計（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感の各スコアの合計）のベースラインからの変化量を、デスロラタジン5 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を評価する。
仮説：デスロラタジン5 mg の有効性は、プラセボと比べ優れている。
3) デスロラタジン10 mg 又は5 mg を1日1回2週間投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、プラセボ対照、第Ⅲ相二重盲検試験

C Confidential

用法・用量／剤型／ロット番号

【用法・用量】

観察期：観察期用治験薬（デスロラタジン5 mg プラセボ錠）を1日1回（朝2錠）1週間経口投与

治療期：治療期用治験薬（デスロラタジン5 mg 錠又はデスロラタジン5 mg プラセボ錠）を1日1回（朝2錠）2週間経口投与

【剤型】

デスロラタジン5 mg 錠及びデスロラタジン5 mg プラセボ錠

【ロット番号】

本試験で用いた治験薬のロットを[表 2.7.6.3.1:1]に示す。

表 2.7.6.3.1:1 治験薬のロット（P200 試験）

治験薬	剤型	力価	ロット番号	包装番号
観察期				
デスロラタジン5 mg プラセボ錠	錠剤	0	[redacted]	[redacted]
治療期				
デスロラタジン5 mg 錠	錠剤	5 mg	[redacted]	[redacted]
デスロラタジン5 mg プラセボ錠	錠剤	0		

診断／選択基準

来院1（治療期-1週時）及び来院2（治療期0週時）にそれぞれ以下の基準を満たす患者

【来院1】

1) 通年性アレルギー性鼻炎の患者
2) 文書による同意取得時の年齢が12歳以上の男女
3) 患者本人又は代諾者が患者日記を欠かさず記載できる患者

【来院2】

4) 直近1週間の症状が以下の両方の基準を満たすと治験責任（分担）医師が判断した患者
   (1) 通年性アレルギー性鼻炎症状の重症度が中等症以上
   (2) 4鼻症状スコア合計（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感の各スコアの合計）が4点以上
5) 通年性抗原（ダニ又はハウスダスト）に対するアレルギー性が確認された患者

評価基準

【有効性】

- 主要評価項目

本試験の主要評価項目は、投与2週後における治験責任（分担）医師の評価した4鼻症状スコア合計（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感の各スコアの合計）のベースラインから

Confidential

の変化量とした。

- 副次評価項目

副次評価項目は、投与3日及び1週後における治験責任（分担）医師の評価した4鼻症状スコア合計とした。また、投与3日、1週及び2週後における各鼻症状スコア（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感の各スコア）、各鼻所見スコア（下鼻甲介粘膜の腫脹、下鼻甲介粘膜の色調、水様性分泌量の各スコア）、眼症状（そう痒感）スコア、全般改善度の改善率（中等度改善以上の割合）及び日常生活の支障度とした。さらに、投与3日、1週及び2週後における患者日記による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を評価した。

【安全性】

有害事象及び臨床検査値を評価した。

統計計画及び解析

【有効性】

最大の解析対象集団（FAS）を有効性の主要な解析対象集団とした。FAS は、治験薬が1回以上投与され、ベースライン（治療期0週時）又は投与後のデータが1つ以上ある患者とした。

ベースライン及び投与後の値の両方を反応変数とした制約付き経時測定データ解析（cLDA）モデルを用いて、治験責任（分担）医師の評価した4鼻症状スコア合計を評価した。このモデルは、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し、モデルを用いて各投与群の治験責任（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投与2週後の平均変化量を推定した。また、デスロラタジン10 mg 群とプラセボ群の平均変化量の差を、95%信頼区間及び P 値を用いて評価した。同様にデスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の平均変化量の差も評価した。

二つの仮説の検定の多重性は、第一種の過誤の確率を逐次検定手順によって0.05に制御した。すなわち、プラセボ群に対する優越性を、デスロラタジン10 mg 群、5 mg 群の順で検証した。

【安全性】

治験薬を1回以上投与されたすべての患者（ASaT）を安全性の解析対象集団とした。有害事象及び臨床検査値を要約し、集計した。

2.7.6.3.1.2　患者の内訳

患者の内訳及び背景因子を[表 2.7.6.3.1:2]及び[表 2.7.6.3.1:3]に示す。本試験では計608例（12～70歳、男性266例／女性342例）が無作為に割り付けられた。このうちデスロラタジン10 mg 群99.0%（201/203例）、5 mg 群97.5%（198/203例）及びプラセボ群98.5%（199/202例）が投与を完了した。なお、デスロラタジン5 mg 群1例及びプラセボ群1例は治療期用治験薬の投与前に中止した。患者の背景因子は、各投与群間でおおむね同様であった。

Confidential

表 2.7.6.3.1:2　患者の内訳（P200 試験）

	DL 5 mg		DL 10 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Not Randomized							182	
Subjects in population	203		203		202		608	
Trial Disposition								
Completed	198	(97.5)	201	(99.0)	199	(98.5)	598	(98.4)
Discontinued	5	(2.5)	2	(1.0)	3	(1.5)	10	(1.6)
Adverse Event	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(1.0)	3	(0.5)
Lost To Follow-Up	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Protocol Violation	2	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(0.5)
Withdrawal By Subject	2	(1.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)

DL：デスロラタジン
Trial Disposition 欄の完了・中止については、各患者を1回ずつカウントした。

表 2.7.6.3.1:3　患者の背景因子（All Randomized Subjects）（P200 試験）

	DL 5 mg		DL 10 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	203		203		202		608	
Gender								
Male	87	(42.9)	98	(48.3)	81	(40.1)	266	(43.8)
Female	116	(57.1)	105	(51.7)	121	(59.9)	342	(56.3)
Age (Years)								
12 to 19	32	(15.8)	32	(15.8)	30	(14.9)	94	(15.5)
20 to 64	168	(82.8)	171	(84.2)	170	(84.2)	509	(83.7)
≥ 65	3	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.0)	5	(0.8)
Mean	34.3		33.7		34.7		34.2	
SD	13.1		11.9		12.6		12.5	
Height (cm)								
Mean	162.6		164.1		162.8		163.1	
SD	9.9		8.6		9.0		9.2	
Weight (kg)								
Mean	57.7		59.0		57.6		58.1	
SD	12.0		11.7		11.0		11.6	
BMI (kg/m²)								
Mean	21.7		21.8		21.7		21.7	
SD	3.4		3.5		3.1		3.3	
Baseline TNSS Assessed by Investigator								
4	4	(2.0)	6	(3.0)	6	(3.0)	16	(2.6)
5	28	(13.8)	30	(14.8)	37	(18.3)	95	(15.6)
6	40	(19.7)	43	(21.2)	36	(17.8)	119	(19.6)
7	47	(23.2)	38	(18.7)	42	(20.8)	127	(20.9)
8	35	(17.2)	31	(15.3)	34	(16.8)	100	(16.4)
9	21	(10.3)	23	(11.3)	20	(9.9)	64	(10.5)
10	17	(8.4)	16	(7.9)	16	(7.9)	49	(8.1)
11	7	(3.4)	15	(7.4)	9	(4.5)	31	(5.1)
12	4	(2.0)	1	(0.5)	2	(1.0)	7	(1.2)
4 to 7	119	(58.6)	117	(57.6)	121	(59.9)	357	(58.7)
≥ 8	84	(41.4)	86	(42.4)	81	(40.1)	251	(41.3)
Mean	7.3		7.3		7.2		7.3	
SD	1.8		1.9		1.8		1.8	

DL：デスロラタジン、BMI：Body Mass Index、TNSS：4鼻症状スコア合計（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感の各スコアの合計）

Confidential

2.7.6.3.1.3　有効性

主要評価項目

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（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感の各スコアの合計）のベースラインからの変化量は、デスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-1.94、-1.96及び-1.87であった[表 2.7.6.3.1:4]。また、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（LS Mean）のプラセボ群との差は、デスロラタジン10 mg 群では-0.08、5 mg 群では-0.09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。

表 2.7.6.3.1:4　投与 2 週後の治験責任（分担）医師の評価した 4 鼻症状スコア合計のベースラインからの変化量（FAS）（P200 試験）

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

N：ベースライン又はベースライン後のデータが1つ以上ある患者数
TNSS：4鼻症状スコア合計（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感の各スコアの合計）
CI：信頼区間、 LS Mean ：最小二乗平均、SD ：標準偏差
DL：デスロラタジン
† 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した cLDA モデルによる。なお、時点はカテゴリ変数として扱った。

副次評価項目

投与3日後における治験責任（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は、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群ともに、プラセボ群と比較して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[表2.7.3:37]。投与3日、1週及び2週後における治験責任（分担）医師の評価した各鼻症状スコア、各鼻所見スコア、眼症状（そう痒感）スコア、日常生活の支障度スコア、並びに患者日記の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は、全般的に、主要評価項目［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］と類似した結果であった[表2.7.3:38] [表2.7.3:39] [表2.7.3:40] [表2.7.3:41] [表2.7.3:43] [表2.7.3:44] [表2.7.3:45] [表2.7.3:46]。また、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）についても、デスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群で同程度の改善率であった[表2.7.3:42]。

Confidential

2.7.6.3.1.4　安全性

本試験の有害事象の要約を[表 2.7.6.3.1:5]に示す。また、本試験で認められた有害事象及び副作用（いずれかの投与群で発現率0%超）を[付録 2.7.6.3.1:1]に示す。

有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群13.4%（27/202例）、10 mg 群14.3%（29/203例）及びプラセボ群10.0%（20/201例）であった。最も多く認められた有害事象は鼻咽頭炎で、デスロラタジン5 mg 群5.4%（11/202例）、10 mg 群8.4%（17/203例）及びプラセボ群4.5%（9/201例）の発現率であった。重度の有害事象は、デスロラタジン5 mg 群に認められたてんかん1例［0.5%（1/202例）］のみであった（本事象は後述のとおり重篤な有害事象として報告された）。

副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群0%（0/202例）、10 mg 群3.0%（6/203例）及びプラセボ群1.0%（2/201例）であった。最も多く認められた副作用は傾眠で、デスロラタジン10 mg 群のみに1.5%（3/203例）の発現率であった。本試験では重度の副作用は認められなかった。

本試験では死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象としてデスロラタジン5 mg 群の1例にてんかんが認められ、本症例は他院に入院したが、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係は否定された。なお、本事象の叙述を[付録 2.7.6.3.1:2]に示す。投与中止に至った有害事象は、デスロラタジン5 mg 群0.5%（1/202例）及びプラセボ群1.0%（2/201例）に認められ、その内訳は、デスロラタジン5 mg 群のてんかん（1例）、プラセボ群の鼻咽頭炎及び蕁麻疹（各1例）であった。このうち、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係が否定されなかった事象は蕁麻疹のみであった。臨床検査値は、いずれの投与群でも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

表 2.7.6.3.1:5　有害事象の要約（ASaT）（P200 試験）

	DL 5 mg		DL 10 mg		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	202		203		201	
有害事象あり	27	(13.4)	29	(14.3)	20	(10.0)
有害事象なし	175	(86.6)	174	(85.7)	181	(90.0)
副作用†	0	(0.0)	6	(3.0)	2	(1.0)
重篤な有害事象	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止‡に至った有害事象	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(1.0)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
投与中止に至った重篤な有害事象	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

DL：デスロラタジン
† 治験責任（分担）医師により治験薬との関連ありと判定された有害事象
‡ 治験薬投与の中止

2.7.6.3.1.5　結論

- 主要評価項目である投与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（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感の各スコアの合計）のベースラインからの変化

C Confidential

量は、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同程度であり、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群のプラセボ群に対する優越性は示されなかった。

- 副次評価項目では、投与3日後における治験責任（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は、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群ともに、プラセボ群と比較して統計的に有意な差が認められたが、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。投与3日、1週及び2週後における治験責任（分担）医師の評価した各鼻症状スコア、各鼻所見スコア、眼症状（そう痒感）スコア、日常生活の支障度スコア、並びに患者日記の4鼻症状スコア合計及び各鼻症状スコア、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は、全般的に、主要評価項目［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］の結果と類似していた。
- デスロラタジン10 mg 又は5 mg の1日1回2週間投与は安全で、良好な忍容性を示した。

Confidential

2.7.6.3.1.6　付録

付録 2.7.6.3.1:1有害事象及び副作用発現例数（%）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）（ASaT）（P200 試験）

器官別大分類／基本語	DL 5 mg				DL 10 mg				Placebo			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	202		202		203		203		201		201	
有害事象（副作用）あり	27	(13.4)	0	(0.0)	29	(14.3)	6	(3.0)	20	(10.0)	2	(1.0)
有害事象（副作用）なし	175	(86.6)	202	(100.0)	174	(85.7)	197	(97.0)	181	(90.0)	199	(99.0)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
リンパ節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳および迷路障害	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
老人性難聴	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)
結膜浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
角膜びらん	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
胃腸障害	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
口内炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.1:1有害事象及び副作用発現例数（%）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）（ASaT）（P200 試験）（続き）

器官別大分類／基本語	DL 5 mg				DL 10 mg				Placebo			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(2.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)
発熱	2	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口渇	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)
前庭炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝胆道系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
免疫系障害	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
食物アレルギー	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	17	(8.4)	0	(0.0)	21	(10.3)	0	(0.0)	13	(6.5)	0	(0.0)
急性副鼻腔炎	2	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
急性扁桃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
胃腸炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻咽頭炎	11	(5.4)	0	(0.0)	17	(8.4)	0	(0.0)	9	(4.5)	0	(0.0)
中耳炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽頭炎	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(2.0)	0	(0.0)	3	(1.5)	0	(0.0)
上気道感染	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1:1有害事象及び副作用発現例数（%）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）（ASaT）（P200 試験）（続き）

器官別大分類／基本語	DL 5 mg				DL 10 mg				Placebo			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	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	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿中ブドウ糖陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
背部痛	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(1.5)	3	(1.5)	1	(0.5)	0	(0.0)
てんかん	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
傾眠	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(1.5)	3	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
鼻乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1:1有害事象及び副作用発現例数（%）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）（ASaT）（P200 試験）（続き）

器官別大分類／基本語	DL 5 mg				DL 10 mg				Placebo			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)
湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
紅斑	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)

DL：デスロラタジン　（MedDRA:Ver.16.1）

† 治験責任（分担）医師により治験薬との関連ありと判定された有害事象（副作用）

同一患者に発現した同一分類内の有害事象は1回のみカウントした。

本表には、いずれかの投与群における発現率が四捨五入後に0%超となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。

Confidential

付録 2.7.6.3.1:2　重篤な有害事象の叙述（P200 試験）

1)　割付番号101818（デスロラタジン5 mg 群）

重篤な有害事象名：てんかん（治験薬との因果関係：関連なし）

(1)　患者背景

既往歴：てんかん（てんかんの既往歴は、症例報告書では報告されなかったが、治験責任（分担）医師からの重篤な有害事象に関する報告書では報告されていたため記載する）

合併症：なし

併用薬：バルプロ酸ナトリウム

重篤な有害事象（てんかん）発現までに使用された併用薬：なし

(2)　有害事象の経過

患者（女性、24歳）は、てんかんの病歴があり、中学生までてんかん発作を抑えるための治療薬を服用していた。その後、本試験参加に至るまでてんかん発作は起こっておらず、治療も受けていなかった。

患者は本試験に参加し、2013年9月15日～2013年9月21日まで観察期用治験薬（プラセボ）を1日1回投与され、その後、2013年9月22日より治療期用治験薬（デスロラタジン5 mg）の1日1回投与が開始された。2013年10月1日（投与10日目）夜にてんかん発作を発現し、他院に入院した。2013年10月2日に治験責任（分担）医師により治験薬の投与中止が決定された。入院中に、てんかん発作に対してバルプロ酸ナトリウム（2013年10月2日から3日間）による治療が行われた。患者は2013年10月4日（投与中止後3日目）に本事象（てんかん）の回復が確認され、退院した（持続期間：4日間）。患者は、てんかん発作予防のため、引き続きバルプロ酸ナトリウム（2013年10月4日から継続）による治療を継続した。

治験責任（分担）医師は、患者にてんかんの病歴があることから、当該事象は患者の体質によって生じたものと考え、治験薬との因果関係はなしと判定した。

Confidential

2.7.6.3.2　日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたデスロラタジンの有効性及び安全性をプラセボと比較し評価するための第Ⅲ相試験（P204試験）［評価資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P204]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.2.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたデスロラタジンの有効性及び安全性を評価するための無作為化、プラセボ対照、第Ⅲ相二重盲検試験

実施医療機関

多施設共同（[redacted] 他、計3施設）

治験期間

2015年1月10日（第1症例の来院1の来院日）～2015年4月13日（最終症例の最終来院日）

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

症状観察期：（プラセボ）7日間
治　療　期：（デスロラタジン又はプラセボ）14日間

目的

1) デスロラタジン5 mg を2週間投与後の4鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感）スコア合計（治療期2週間の平均）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）からの変化量をプラセボと比較する。
   仮説：デスロラタジン5 mg は、プラセボと比較し、治療期2週間において、4鼻症状スコア合計の変化量を改善する。
2) デスロラタジン5 mg を1日1回2週間投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、プラセボ対照、第Ⅲ相二重盲検試験

用法・用量／剤型／ロット番号

【用法・用量】

症状観察期：症状観察期用治験薬（デスロラタジン5 mg プラセボ錠）を1日1回（朝1錠）1週間経口投与

Confidential

治療期：治療期用治験薬（デスロラタジン5 mg 錠又はデスロラタジン5 mg プラセボ錠）を1日1回（朝1錠）2週間経口投与

【剤型】

デスロラタジン5 mg 錠及びデスロラタジン5 mg プラセボ錠

【ロット番号】

本試験で用いた治験薬のロットを[表 2.7.6.3.2:1]に示す。

表 2.7.6.3.2:1　治験薬の内容（P204 試験）

治験薬	剤型	力価	ロット番号	包装番号
症状観察期				
デスロラタジン5 mg プラセボ錠	錠剤	0	[redacted]	[redacted]
治療期				
デスロラタジン5 mg 錠	錠剤	5 mg	[redacted]	[redacted]
デスロラタジン5 mg プラセボ錠	錠剤	0		

診断／選択基準

来院1（同意取得時）、来院2（症状観察期開始時）及び来院3（割付け時）にそれぞれ以下の基準を満たす患者

【来院1】

1) 以下を満たす季節性アレルギー性鼻炎の患者
   (1) 少なくとも過去2年間（2013年春及び2014年春）にわたり、典型的な季節性アレルギー性鼻炎の症状を有する患者
   (2) 同意取得時に実施する特異的 IgE 抗体定量検査で、スギ花粉に対するスコアが2以上
2) 文書による同意取得時の年齢が16歳以上
3) 患者日記を読み、理解し、かつ欠かさずに記載できる者

【来院2】

4) スクリーニング期間中の患者日記の確認結果に基づき、治験責任（分担）医師により、患者日記を適切に記載できると判断される患者
5) スギ花粉の飛散後の来院前の連続する2日間の症状が以下の基準をすべて満たす患者
   (1) 4鼻症状スコア合計が1日7点以上
   (2) 鼻閉スコアが1日1点以下

【来院3】

6) 症状観察期間中の患者日記の確認結果に基づき、治験責任（分担）医師により、患者日記を適切に記載できると判断される患者
7) 割付前の連続する3日間の症状が以下の基準をすべて満たす患者
   (1) 4鼻症状スコア合計が1日7点以上
   (2) 鼻閉スコアが1日2点以下

Confidential

(3)　4鼻症状のうち、3日間連続でスコアが4点となる鼻症状が2症状以上ない

評価基準

【有効性】

- 主要評価項目

本試験の主要評価項目は、投与2週間（治療期2週間の平均）における、4鼻症状スコア合計のベースライン（治療期開始前3日間の平均）からの変化量とした。

- 副次評価項目

副次評価項目は、投与1週時及び2週時（評価時点前1週間の平均）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とした。また、投与1週時、2週時及び2週間における各鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感）スコア、眼症状（眼のかゆみ、流涙、及び眼のかゆみ又は流涙のいずれか症状の強い方）スコア及び日常生活の支障度スコアとした。さらに、投与2週後における、治験責任（分担）医師及び患者の評価した全般的印象の改善率（「よくなった」以上の割合）を評価した。

- 探索的評価項目

投与1、2、3日目における、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、並びに投与1週及び2週後における各鼻所見（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）スコアを評価した。

【安全性】

有害事象及び臨床検査値を評価した。

統計計画及び解析

【有効性】

最大の解析対象集団（FAS）を有効性の主要な解析対象集団とした。FAS は、治験薬が1回以上投与され、ベースライン（治療期開始前3日間の平均）又は投与後のデータ（治療期2週間の平均）がある患者とした。

主要仮説は、4鼻症状スコア合計についてベースライン（治療期開始前3日間の平均）及び投与後の値（治療期2週間の平均）の両方を反応変数とした、制約付き経時測定データ解析（cLDA）モデルを用いて評価した。このモデルは、時点、時点と投与群、時点と重症度の交互作用を因子とし、モデルを用いて各群の4鼻症状スコア合計（治療期2週間の平均）のベースラインからの平均変化量を推定した。また、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の平均変化量の差を、95%信頼区間及び P 値を用いて評価した。この解析モデルでは時点をカテゴリ変数として扱うため、平均値の経時的推移に仮定をおかず、反復測定されたデータ間の相関をモデル化するために無構造型の共分散行列を用いた。ベースラインは反応ベクトルに含めるが、投与群と独立であり、したがって、ベースラインの平均は投与群すべてで同じであるという制約をおいた。

【安全性】

治験薬を1回以上投与されたすべての患者（ASaT）を安全性の解析対象集団とした。有害事象

C Confidential

及び臨床検査値を要約し、集計した。

2.7.6.3.2.2　患者の内訳

患者の内訳及び背景因子を[表 2.7.6.3.2:2]及び[表 2.7.6.3.2:3]に示す。本試験では計449例（18～64歳、男性188例／女性261例）が無作為に割り付けられた。このうちデスロラタジン5 mg 群98.2%（220/224例）及びプラセボ群98.2%（221/225例）が投与を完了した。なお、デスロラタジン5 mg 群1例は治療期用治験薬の投与前に中止した。患者の背景因子に、投与群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.3.2:2　患者の内訳（P204 試験）

	DL 5 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Not Randomized					699	
Subjects in population	224		225		449	
Trial Disposition						
Completed	220	(98.2)	221	(98.2)	441	(98.2)
Discontinued	4	(1.8)	4	(1.8)	8	(1.8)
Adverse Event	2	(0.9)	2	(0.9)	4	(0.9)
Pregnancy	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
Protocol Violation	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
Withdrawal By Subject	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.4)

DL：デスロラタジン
Trial Disposition 欄の完了・中止については、各患者を1回ずつカウントした。

Confidential

表 2.7.6.3.2:3　患者の背景因子（All Randomized Subjects）（P204 試験）

	DL 5 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	224		225		449	
Gender						
Male	94	(42.0)	94	(41.8)	188	(41.9)
Female	130	(58.0)	131	(58.2)	261	(58.1)
Age (Years)						
16 to 19	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
20 to 64	223	(99.6)	225	(100.0)	448	(99.8)
≥65	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mean	40.0		39.8		39.9	
SD	10.9		10.9		10.9	
Height (cm)						
Mean	163.9		163.7		163.8	
SD	7.6		8.4		8.0	
Weight (kg)						
Mean	59.9		59.2		59.6	
SD	11.0		11.4		11.2	
BMI (kg/m²)						
Mean	22.2		22.0		22.1	
SD	3.2		2.9		3.1	
Baseline TNSS						
<11	212	(94.6)	215	(95.6)	427	(95.1)
≥11	11	(4.9)	10	(4.4)	21	(4.7)
Mean	8.3		8.4		8.4	
SD	1.3		1.3		1.3	

DL: デスロラタジン、BMI：Body Mass Index、TNSS：4鼻症状スコア合計（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感の各スコアの合計）

2.7.6.3.2.3　有効性

主要評価項目

投与2週間の4鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感）スコアの合計（治療期2週間の平均）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（FAS）を[表 2.7.6.3.2:4]に示す。4鼻症状スコア合計の変化量は、デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群で、それぞれ-1.41及び-0.59、投与群間の差（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示された（P<0.001）。

Confidential

表 2.7.6.3.2:4　投与 2 週間の 4 鼻症状スコア合計の
ベースラインからの変化量（FAS）（P204 試験）

Treatment	N	Baseline	Average during 2 weeks	TNSS Change from Baseline during 2 weeks	
		Mean(SD)	Mean(SD)	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

N：ベースライン又はベースライン後のデータが1つ以上ある患者数
TNSS：4鼻症状スコア合計（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感の各スコアの合計）
CI：信頼区間、 LS Mean ：最小二乗平均、SD ：標準偏差
DL：デスロラタジン
Baseline：治療期前3日間の平均スコア
Average during 2 weeks：治療期2週間の平均スコア
† 時点、時点と投与群、時点と重症度の交互作用を因子とした cLDA モデルによる。なお、時点はカテゴリ変数として扱った。

副次評価項目

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は、デスロラタジン 5 mg 群でプラセボ群と比較して統計的に有意に低下した（P<0.001）[表2.7.3:48]。さらに、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においても投与1週時、2週時及び2週間でデスロラタジン5 mg 群はプラセボ群と比較して統計的に有意に低下した（P≤0.037）[表2.7.3:49] [表2.7.3.50] [表2.7.3:51]。また、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）では、患者の評価した全般的印象でプラセボ群に比較して、デスロラタジン5 mg 群で統計的に有意な改善が認められた（P<0.001）。治験責任（分担）医師の評価した全般的印象では、統計的に有意ではないものの、プラセボ群と比較して、デスロラタジン5 mg 群で数値的な改善が認められた [表2.7.3:52] [表2.7.3.53]。これらの結果は、主要評価項目の結果を支持していた。

探索的評価項目

投与1日目、2日目、3日目における、4鼻症状スコア合計及び各鼻症状スコアのベースラインからの変化量は、3日目の鼻閉スコアを除き、デスロラタジン5 mg 群ではプラセボ群と比較して統計的に有意に低下した（P≤0.007）[付録2.7.3:28] [付録2.7.3.29]。また、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は、流涙スコアが1日目から、眼のかゆみスコア及び日常生活の支障度スコアについては2日目から、プラセボ群と比較してデスロラタジン5 mg 群で統計的に有意に低下した（P≤0.032）[付録2.7.3:30] [付録2.7.3.31]。

投与1週後及び2週後の各鼻所見スコアのベースラインからの変化量は、いずれの項目においてもデスロラタジン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[付録2.7.3:32]。

Confidential

2.7.6.3.2.4　安全性

本試験の有害事象の要約を[表 2.7.6.3.2:5]に示す。また、本試験で認められた有害事象及び副作用（いずれかの投与群で発現率0%超）を[付録 2.7.6.3.2:1]に示す。

有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群8.5%（19/223例）及びプラセボ群5.8%（13/225例）であった。デスロラタジン5mg 群で最も多く認められた有害事象は鼻咽頭炎で、デスロラタジン5 mg 群2.2%（5/223例）及びプラセボ群0.4%（1/225例）の発現率であった。重度の有害事象は、デスロラタジン5 mg 群に認められた術後創感染1例［0.4%（1/223例）］のみであった（本事象は後述のとおり重篤な有害事象として報告された）。

副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群5.8%（13/223例）及びプラセボ群4.0%（9/225例）であった。最も多く認められた副作用は尿中蛋白陽性で、デスロラタジン5 mg 群1.3%（3/223例）及びプラセボ群1.8%（4/225例）の発現率であった。本試験では重度の副作用は認められなかった。

本試験では死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象としてデスロラタジン5 mg 群の1例に術後創感染が認められ、当該患者は他院に入院したが、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係は否定された。本事象の叙述を[付録 2.7.6.3.2:2]に示す。投与中止に至った有害事象は、デスロラタジン5 mg 群0.9%（2/223例）及びプラセボ群0.9%（2/225例）に認められ、その内訳は、デスロラタジン5 mg 群の鼻咽頭炎及び術後創感染（各1例）、プラセボ群の鼻咽頭炎（1例）並びに頭痛及び口内乾燥（1例）であった。このうち、頭痛及び口内乾燥を除き、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係は否定された。臨床検査値では、両投与群とも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

表 2.7.6.3.2:5　有害事象の要約（ASaT）（P204 試験）

	DL 5 mg		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
患者数	223		225	
有害事象あり	19	(8.5)	13	(5.8)
有害事象なし	204	(91.5)	212	(94.2)
副作用†	13	(5.8)	9	(4.0)
重篤な有害事象	1	(0.4)	0	(0.0)
重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止‡に至った有害事象	2	(0.9)	2	(0.9)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	1	(0.4)
投与中止に至った重篤な有害事象	1	(0.4)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)

DL：デスロラタジン
† 治験責任（分担）医師により治験薬との関連ありと判定された有害事象
‡ 治験薬投与の中止

Confidential

2.7.6.3.2.5　結論

- 主要評価項目である投与2週後の4鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感）スコア合計（治療期2週間の平均）のベースライン（治療期前3日間の平均）からの変化量について、デスロラタジン5 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された。
- 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4鼻症状スコアの合計、及び投与1週時、2週時及び2週間の各鼻症状スコア、各眼症状スコア、日常生活の支障度スコアのベースラインからの変化量について、デスロラタジン5 mg 群ではプラセボ群と比較して統計的に有意に低下した。また、探索的な評価項目である投与1日目、2日目及び3日目の4鼻症状合計スコア、各鼻症状スコア、及び各眼症状スコアのベースラインからの変化量については、投与3日目の鼻閉スコア、及び投与1日目の眼のかゆみスコアを除き、デスロラタジン5 mg 群ではプラセボ群と比較して統計的に有意に低下した。さらに、投与2週後の患者の評価した全般的印象において、デスロラタジン5 mg 群ではプラセボ群に比較して有意な改善効果が示された。これらの結果は主要評価項目の結果を支持していた。
- デスロラタジン5 mg の1日1回2週間投与は、安全で良好な忍容性を示した。

Confidential

2.7.6.3.2.6　付録

付録 2.7.6.3.2:1　有害事象及び副作用発現例数（%）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）（ASaT）（P204 試験）

器官別大分類／基本語	DL 5 mg				Placebo			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	223		223		225		225	
有害事象（副作用）あり	19	(8.5)	13	(5.8)	13	(5.8)	9	(4.0)
有害事象（副作用）なし	204	(91.5)	210	(94.2)	212	(94.2)	216	(96.0)
胃腸障害	2	(0.9)	2	(0.9)	2	(0.9)	1	(0.4)
便秘	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
口内乾燥	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
感染症および寄生虫症	7	(3.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
鼻咽頭炎	5	(2.2)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
口腔ヘルペス	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
爪囲炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
術後創感染	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	9	(4.0)	9	(4.0)	8	(3.6)	6	(2.7)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
血中コレステロール増加	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中カリウム増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
血小板数減少	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿中蛋白陽性	3	(1.3)	3	(1.3)	4	(1.8)	4	(1.8)
白血球数増加	3	(1.3)	3	(1.3)	2	(0.9)	2	(0.9)
神経系障害	2	(0.9)	2	(0.9)	3	(1.3)	3	(1.3)
頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
傾眠	2	(0.9)	2	(0.9)	2	(0.9)	2	(0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
咳嗽	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.2:1　有害事象及び副作用発現例数（%）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）（ASaT）（P204 試験）（続き）

	DL 5 mg				Placebo			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)

DL：デスロラタジン　（MedDRA:Ver.17.1）
† 治験責任（分担）医師により治験薬との関連ありと判定された有害事象（副作用）
同一患者に発現した同一分類内の有害事象は1回のみカウントした。
本表には、いずれかの投与群における発現率が四捨五入後に0%超となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。

Confidential

付録 2.7.6.3.2:2　重篤な有害事象の叙述（P204 試験）

1)　割付番号201773（デスロラタジン5 mg 群）

重篤な有害事象名：術後創感染（治験薬との因果関係：なし）

(1)　患者背景

既往歴：なし

合併症：右足関節外果骨折

重篤な有害事象（術後創感染）発現までに使用された併用薬：なし

(2)　有害事象の経過

患者（男性、38歳）は、2015年3月18日に本治験に同意し、スクリーニングを開始した。2015年3月24日～2015年3月28日まで症状観察期用治験薬（プラセボ）を1日1回投与され、その後、2015年3月29日より治療期用治験薬（デスロラタジン5 mg）の投与が開始された。

患者は2015年2月28日に右足関節外果を骨折しており、2015年3月10日に観血的手術を行った。2015年4月9日（投与12日目）に、その骨折部位の痛みと熱感により他院を受診した。その際、血液検査結果にて CRP 高値（18.26 mg/dL：基準値0.00～0.29 mg/dL）を認め、同日入院となった。2015年4月10日に患者より報告を受け、治験責任医師は治験薬の投与中止を指示した。2015年4月20日、有害事象名が「右足関節外果術後感染」であること、処置として2015年4月10日にデブリートメントを実施したこと、及び治療薬としてメロペネム（2015年4月9日から5日間）、ペンタゾシン（2015年4月10日）、ヒドロキシジン塩酸塩（2015年4月10日）、テイコプラニン（2015年4月10日）、セレコキシブ（2015年4月10日から8日間）、インドメタシン（2015年4月10日から入院中使用）を使用したことを入院先の医療機関より確認した。その後、患者は2015年5月22日に抜釘、デブリートメントを実施し、2015年7月3日、臨床検査による炎症反応の沈静化を確認、翌日に退院した。治験責任医師は退院した2015年7月4日を本事象の回復日と判断した（持続期間：87日間）。

治験責任医師は、本事象について、合併していた右足関節外果骨折の手術後部位からの感染が原因であり、治験薬との因果関係はないと判定した。

C Confidential

2.7.6.3.3　日本人の慢性蕁麻疹患者を対象としたデスロラタジン2用量の有効性及び安全性をプラセボと比較し評価するための第Ⅲ相試験（P201試験）［評価資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.3: P201]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.3.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

慢性蕁麻疹患者を対象としたデスロラタジンの有効性及び安全性を評価するための多施設共同、無作為化、プラセボ対照、第Ⅲ相二重盲検比較試験

実施医療機関

多施設共同（[redacted] 他、計33施設）

治験期間

2013年9月3日（第1症例の来院1の来院日）～2014年3月13日（最終症例の最終来院日）

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

治療期（デスロラタジン又はプラセボ）14日間

目的

1) 投与2週後における治験責任（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）の合計のベースラインからの変化量をデスロラタジン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を評価する。
   仮説：デスロラタジン10 mg の有効性は、プラセボと比べ優れている。
2) 投与2週後における治験責任（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）の合計のベースライン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を評価する。
   仮説：デスロラタジン5 mg の有効性は、プラセボと比べ優れている。
3) デスロラタジン10 mg 又は5 mg を1日1回2週間投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、プラセボ対照、第Ⅲ相二重盲検試験

Confidential

用法・用量／剤型／ロット番号

【用法・用量】

治療期：治療期用治験薬（デスロラタジン5 mg 錠又はデスロラタジン5 mg プラセボ錠）を1日1回（夕2錠）2週間経口投与

【剤型】

デスロラタジン5 mg 錠及びデスロラタジン5 mg プラセボ錠

【ロット番号】

本試験で用いた治験薬のロットを[表 2.7.6.3.3:1]に示す。

表 2.7.6.3.3:1　治験薬のロット（P201 試験）

治験薬	剤型	力価	ロット番号	包装番号
デスロラタジン5 mg 錠	錠剤	5 mg	[redacted]	[redacted]
デスロラタジン5 mg プラセボ錠	錠剤	0		

診断／選択基準

来院1（治療期0週時から2週間前以内）及び来院2（治療期0週時）にそれぞれ以下の基準を満たす患者

【来院1】

1) 慢性蕁麻疹患者
2) 文書による同意取得時の年齢が12歳以上の男女
3) 患者本人又は代諾者が患者日記を欠かさず記載できる患者

【来院2】

4) 治験責任（分担）医師が、痒み及び発斑（紅斑・膨疹）の両方の条件を満たすと判断した患者
   (1) 日中及び夜間の症状スコアのうちいずれかが2点以上の患者
   (2) 発斑（紅斑・膨疹）が以下の条件の両方を満たす患者
   - 紅斑スコア又は膨疹スコアのどちらかが2点（軽度）以上
   - 総合スコアが2点（軽度）以上

評価基準

【有効性】

- 主要評価項目

本試験の主要評価項目は、投与2週後における治験責任（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）の合計のベースラインからの変化量とした。

Confidential

- 副次評価項目

副次評価項目は、投与3日及び1週後における治験責任（分担）医師の評価した痒みスコアと発斑スコア（総合）の合計、並びに投与3日、1週及び2週後における各痒みスコア（日中の症状、夜間の症状、日中又は夜間の症状のうち程度の高い方、日中及び夜間の症状スコアの合計）、各発斑スコア［紅斑、膨疹、発斑スコア（総合）、紅斑及び膨疹のスコアの合計］及び全般改善度の改善率（中等度改善以上の割合）とした。また、患者が記録した痒みの程度［VAS：Visual analogue scale（100 mm）］、患者日記の各痒みスコア（日中の症状、夜間の症状、日中又は夜間の症状のうち程度の高い方、日中及び夜間の症状スコアの合計）及び各発斑スコア（紅斑、膨疹、紅斑及び膨疹のスコアの合計）を評価した。

- 探索的評価項目

投与1週及び2週後に皮膚の状態に関するアンケート（DLQI：Dermatology Life Quality Index）を実施し、総合得点及び6つの下位尺度得点（症状・感情、日常活動、レジャー、仕事・学校、人間関係及び治療）について評価した。

【安全性】

有害事象及び臨床検査値を評価した。

統計計画及び解析

【有効性】

最大の解析対象集団（FAS）を有効性の主要な解析対象集団とした。FAS は、治験薬が1回以上投与され、ベースライン（治療期0週時）又は投与後のデータが1つ以上ある患者とした。

ベースライン及び投与後の値の両方を反応変数とした制約付き経時測定データ解析（cLDA）モデルを用いて、治験責任（分担）医師の評価した痒みと発斑の合計スコアを評価した。このモデルは、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し、モデルを用いて各投与群の治験責任（分担）医師の評価した痒みと発斑の合計スコアのベースラインからの投与2週後の平均変化量を推定した。また、デスロラタジン10 mg 群とプラセボ群の平均変化量の差を、95%信頼区間及び P 値を用いて評価した。同様にデスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の平均変化量の差も評価した。

二つの仮説の検定の多重性は、第一種の過誤の確率を逐次検定手順によって0.05に制御した。すなわち、プラセボ群に対する優越性を、デスロラタジン10 mg 群、5 mg 群の順で検証した。

【安全性】

治験薬を1回以上投与されたすべての患者（ASaT）を安全性の解析対象集団とした。有害事象及び臨床検査値を要約し、集計した。

2.7.6.3.3.2　患者の内訳

患者の内訳及び背景因子を[表 2.7.6.3.3:2]及び[表 2.7.6.3.3:3]に示す。本試験では計239例（12～77歳、男性87例／女性152例）が無作為に割り付けられた。このうちデスロラタジン10 mg 群98.7%（78/79例）、5 mg 群100%（80/80例）及びプラセボ群88.8%（71/80例）が投与を完了した。

C Confidential

なお、プラセボ群に割り付けられた1例は誤って異なる治験薬が処方されたため、安全性解析対象集団から除外された。背景因子では、性別の内訳は、デスロラタジン5 mg 群（男性21例及び女性59例）の男女比が、10 mg 群（男性31例及び女性48例）及びプラセボ群（男性35例及び女性45例）の男女比と若干異なっていた。また、慢性蕁麻疹の罹患期間の平均値は、デスロラタジン5 mg 群14.3ヵ月、10 mg 群23.0ヵ月及びプラセボ群24.3ヵ月と、デスロラタジン5 mg 群の慢性蕁麻疹の罹病期間が他の投与群よりも短い傾向であった。その他の項目では、各投与群間でおおむね同様であった。

表 2.7.6.3.3:2　患者の内訳（P201 試験）

	DL 5 mg		DL 10 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Not Randomized							22	
Subjects in population	80		79		80		239	
Trial Disposition								
Completed	80	(100.0)	78	(98.7)	71	(88.8)	229	(95.8)
Discontinued	0	(0.0)	1	(1.3)	9	(11.3)	10	(4.2)
Adverse Event	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.5)	2	(0.8)
Lack Of Efficacy	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(7.5)	6	(2.5)
Physician Decision	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(0.4)
Protocol Violation	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)

DL：デスロラタジン
Trial Disposition 欄の完了・中止については、各患者を1回ずつカウントした。

Confidential

表 2.7.6.3.3:3　患者の背景因子（All Randomized Subjects）（P201 試験）

	DL 5 mg		DL 10 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	80		79		80		239	
Gender								
Male	21	(26.3)	31	(39.2)	35	(43.8)	87	(36.4)
Female	59	(73.8)	48	(60.8)	45	(56.3)	152	(63.6)
Age (Years)								
12 to 19	7	(8.8)	6	(7.6)	7	(8.8)	20	(8.4)
20 to 64	64	(80.0)	63	(79.7)	69	(86.3)	196	(82.0)
≥65	9	(11.3)	10	(12.7)	4	(5.0)	23	(9.6)
Mean	38.4		40.6		39.3		39.4	
SD	16.3		15.8		15.2		15.7	
Height (cm)								
Mean	160.9		163.1		163.6		162.6	
SD	8.3		9.0		8.8		8.8	
Weight (kg)								
Mean	57.1		59.9		59.8		58.9	
SD	13.1		12.2		11.7		12.3	
BMI (kg/m²)								
Mean	21.9		22.4		22.2		22.2	
SD	3.7		3.4		3.5		3.6	
Sum score of pruritus/itch and rash								
1	1†	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
4	25	(31.3)	24	(30.4)	25	(31.3)	74	(31.0)
5	34	(42.5)	32	(40.5)	38	(47.5)	104	(43.5)
6	13	(16.3)	17	(21.5)	16	(20.0)	46	(19.2)
7	7	(8.8)	6	(7.6)	1	(1.3)	14	(5.9)
≥5	54	(67.5)	55	(69.6)	55	(68.8)	164	(68.6)
Mean	5.0		5.1		4.9		5.0	
SD	1.0		0.9		0.7		0.9	
Duration of Chronic Urticaria (Month)								
<3 month	38	(47.5)	25	(31.6)	27	(33.8)	90	(37.7)
≥3 month and < 1 year	20	(25.0)	23	(29.1)	16	(20.0)	59	(24.7)
≥1 year	22	(27.5)	31	(39.2)	37	(46.3)	90	(37.7)
Mean	14.3		23.0		24.3		20.5	
SD	25.6		34.7		42.0		34.9	

DL：デスロラタジン、BMI：Body Mass Index
† 当該患者ではベースライン［来院2（治療期0週時）］評価の際に、来院前2日ではなく来院前7日間の日記に基づき皮膚症状の程度を評価していた。治験実施計画書に従い再評価したところ、組入れ基準を満たさなかった（PPS 除外症例）。

2.7.6.3.3.3　有効性

主要評価項目

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は、デスロラタジン10 mg 群、5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-3.16、-3.19及び-2.02であった[表 2.7.6.3.3:4]。また、投与2週後の治験責任（分担）医師の評価した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のプ

C Confidential

ラセボ群との差は、デスロラタジン10 mg 群では-1.13、5 mg 群では-1.17であり、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群のいずれでも、プラセボ群と比較して統計的に有意に低下した（いずれもP<0.001）。

表 2.7.6.3.3:4　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）

Treatment	N	Baseline	Week 2	Sum of Pruritus/itch (higher day or night) and Rash (overall) Change from Baseline at Week 2	
		Mean(SD)	Mean(SD)	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)	p-value
DL 10 mg vs. Placebo	-1.13(-1.66,-0.61)	<0.001
DL 5 mg vs. Placebo	-1.17(-1.69,-0.65)	<0.001

N：ベースライン又はベースライン後のデータが1つ以上ある患者数
CI：信頼区間、 LS Mean ：最小二乗平均、SD ：標準偏差
DL：デスロラタジン
† 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した cLDA モデルによる。なお、時点はカテゴリ変数として扱った。

副次評価項目

投与3日及び1週後における治験責任（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）の合計のベースラインからの変化量は、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群ともにプラセボ群と比較して統計的に有意に低下した（いずれも P<0.001）[表 2.7.6.3.3:5]。さらに、投与3日、1週及び2週後における治験責任（分担）医師の評価した各スコア（痒みスコア、発斑スコア）のベースラインからの変化量及び全般改善度の結果 [表2.7.3:24] [表2.7.3.25] [表2.7.3:27] 並びに、患者が記録した VAS による痒みの程度及び患者日記の各スコア（痒みスコア、発斑スコア）のベースラインからの変化量 [表2.7.3:26] [表2.7.3.28] [表2.7.3:29] も、主要評価項目［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］の結果を支持していた。

探索的評価項目

DLQI では、投与1週及び2週後の総合得点のベースラインからの変化量は、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して統計的に有意な低値を示した（投与1週後：P<0.001、投与2週後：P=0.001）。また、下位尺度得点については、症状・感情、日常活動、仕事・学校の項目で、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群ともプラセボ群よりも統計的に有意な低値を示した [付録2.7.3:5]。

C Confidential

表 2.7.6.3.3:5　投与 3 日及び 1 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）

Treatment	N	Mean(SD)			Sum of Pruritus/itch (higher day or night) and Rash (overall) Score Change from Baseline			
					Day 3		Week 1	
		Baseline	Day 3	Week 1	Mean(SD)	LS Mean (95% CI)†	Mean(SD)	LS Mean (95% CI)†
DL 10 mg	79	5.06 (0.91)	2.27 (1.57)	1.83 (1.38)	-2.80(1.69)	-2.75 (-3.09,-2.41)	-3.22(1.52)	-3.16 (-3.50,-2.83)
DL 5 mg	80	4.98 (1.02)	2.41 (1.50)	1.98 (1.36)	-2.56(1.76)	-2.57 (-2.91,-2.23)	-3.00(1.62)	-3.01 (-3.34,-2.68)
Placebo	80	4.91 (0.75)	4.15 (1.54)	3.56 (1.72)	-0.76(1.47)	-0.80 (-1.14,-0.46)	-1.35(1.76)	-1.39 (-1.72,-1.06)
Estimated Difference					Difference in LS Means (95% CI)	p-value	Difference in LS Means (95% CI)	p-value
DL 10 mg vs. Placebo					-1.95 (-2.43,-1.48)	<0.001	-1.78 (-2.24,-1.32)	<0.001
DL 5 mg vs. Placebo					-1.77 (-2.24,-1.30)	<0.001	-1.62 (-2.08,-1.16)	<0.001

N：ベースライン又はベースライン後のデータが1つ以上ある患者数
CI：信頼区間、 LS Mean ：最小二乗平均、SD ：標準偏差
DL：デスロラタジン
† 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した cLDA モデルによる。なお、時点はカテゴリ変数として扱った。

2.7.6.3.3.4　安全性

本試験の有害事象の要約を[表 2.7.6.3.3:6]に示す。また、本試験で認められた有害事象及び副作用（いずれかの投与群で発現率0%超）を[付録 2.7.6.3.3:1]に示す。

有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群30.0%（24/80例）、10 mg 群22.8%（18/79例）及びプラセボ群20.3%（16/79例）であった。最も多く認められた有害事象は鼻咽頭炎で、デスロラタジン5 mg 群10.0%（8/80例）、10 mg 群3.8%（3/79例）及びプラセボ群2.5%（2/79例）の発現率であった。本試験では重度の有害事象は認められなかった。

副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群8.8%（7/80例）、10 mg 群13.9%（11/79例）及びプラセボ群2.5%（2/79例）であった。最も多く認められた副作用は傾眠で、デスロラタジン5 mg 群3.8%（3/80例）、10 mg 群6.3%（5/79例）及びプラセボ群2.5%（2/79例）の発現率であった。

本試験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象はプラセボ群のみで2例［2.5%（2/79例）］に認められた。投与中止に至ったこれらの有害事象は、接触性皮膚炎及び季節性アレルギー（各1例）であったが、治験責任（分担）医師によりいずれも治験薬との因果関係は否定された。臨床検査値は、有害事象又は副作用と報告された γ-GTP 増加（デスロラタジン10 mg 群 : 1例）及び白血球数減少（デスロラタジン5 mg 群 : 1例）を除き、臨床的に問題となるものはなかった。

C Confidential

表 2.7.6.3.3:6　有害事象の要約（ASaT）（P201 試験）

	DL 5 mg		DL 10 mg		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	80		79		79	
有害事象あり	24	(30.0)	18	(22.8)	16	(20.3)
有害事象なし	56	(70.0)	61	(77.2)	63	(79.7)
副作用†	7	(8.8)	11	(13.9)	2	(2.5)
重篤な有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止‡に至った有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.5)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

DL：デスロラタジン
† 治験責任（分担）医師により治験薬との関連ありと判定された有害事象
‡ 治験薬投与の中止

2.7.6.3.3.5　結論

- 主要評価項目である投与2週後の治験責任（分担）医師の評価した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は、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群のいずれでも、プラセボ群と比較して統計的に有意な低下が認められ、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された。
- 副次評価項目では、投与3日及び1週後の治験責任（分担）医師の評価した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は、デスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群ともにプラセボ群と比較して統計的に有意な差が認められた。さらに、治験責任（分担）医師の評価した各スコア（痒みスコア、発斑スコア）及び全般改善度の結果や、患者が記録した VAS による痒みの程度及び患者日記の各スコア（痒みスコア、発斑スコア）での結果も、主要評価項目の結果を支持していた。
- デスロラタジン10 mg 又は5 mg の1日1回2週間投与は安全で、良好な忍容性を示した。傾眠の副作用の発現例数はいずれの群でも少なく（デスロラタジン5 mg 群：3/80例、10 mg 群：5/79例、プラセボ群：2/79例）、いずれも治験薬投与中あるいは投与終了後2日以内に回復を認めた。

Confidential

2.7.6.3.3.6　付録

付録 2.7.6.3.3:1　有害事象及び副作用発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 0%超）(ASaT)　（P201 試験）

器官別大分類／基本語	DL 5 mg				DL 10 mg				Placebo			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	80		80		79		79		79		79	
有害事象（副作用）あり	24	(30.0)	7	(8.8)	18	(22.8)	11	(13.9)	16	(20.3)	2	(2.5)
有害事象（副作用）なし	56	(70.0)	73	(91.3)	61	(77.2)	68	(86.1)	63	(79.7)	77	(97.5)
胃腸障害	2	(2.5)	0	(0.0)	3	(3.8)	3	(3.8)	2	(2.5)	0	(0.0)
上腹部痛	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
嚥下障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔内潰瘍形成	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯痛	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(2.5)	1	(1.3)	2	(2.5)	2	(2.5)	2	(2.5)	0	(0.0)
異常感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.3:1　有害事象及び副作用発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 0%超）(ASaT)　（P201 試験）（続き）

器官別大分類／基本語	DL 5 mg				DL 10 mg				Placebo			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(2.5)	1	(1.3)	2	(2.5)	2	(2.5)	2	(2.5)	0	(0.0)
発熱	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口渇	1	(1.3)	1	(1.3)	2	(2.5)	2	(2.5)	1	(1.3)	0	(0.0)
肝胆道系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
免疫系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
季節性アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	11	(13.8)	0	(0.0)	5	(6.3)	0	(0.0)	3	(3.8)	0	(0.0)
毛包炎	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸炎	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
インフルエンザ	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻咽頭炎	8	(10.0)	0	(0.0)	3	(3.8)	0	(0.0)	2	(2.5)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.3:1　有害事象及び副作用発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 0%超）(ASaT)　（P201 試験）（続き）

器官別大分類／基本語	DL 5 mg				DL 10 mg				Placebo			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	11	(13.8)	0	(0.0)	5	(6.3)	0	(0.0)	3	(3.8)	0	(0.0)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.5)	0	(0.0)
偶発的過量投与	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
裂傷	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
熱傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
臨床検査	3	(3.8)	2	(2.5)	2	(2.5)	2	(2.5)	1	(1.3)	1	(1.3)
血中コレステロール増加	1	(1.3)	1	(1.3)	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	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
ヘマトクリット増加	1	(1.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ヘモグロビン増加	1	(1.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿中蛋白陽性	1	(1.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.3)

Confidential

付録 2.7.6.3.3:1　有害事象及び副作用発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 0%超）(ASaT)　（P201 試験）（続き）

器官別大分類／基本語	DL 5 mg				DL 10 mg				Placebo			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	3	(3.8)	2	(2.5)	2	(2.5)	2	(2.5)	1	(1.3)	1	(1.3)
赤血球数増加	1	(1.3)	1	(1.3)	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	(1.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球数減少	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格硬直	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	5	(6.3)	4	(5.0)	7	(8.9)	5	(6.3)	4	(5.1)	2	(2.5)
頚腕症候群	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮動性めまい	1	(1.3)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.5)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
傾眠	3	(3.8)	3	(3.8)	5	(6.3)	5	(6.3)	3	(3.8)	2	(2.5)
腎および尿路障害	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.3:1　有害事象及び副作用発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 0%超）(ASaT)　（P201 試験）（続き）

器官別大分類／基本語	DL 5 mg				DL 10 mg				Placebo			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頻尿	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
月経困難症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
上気道の炎症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	5	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.8)	0	(0.0)
ざ瘡	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚嚢腫	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
接触性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.3:1　有害事象及び副作用発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 0%超）(ASaT)　（P201 試験）（続き）

器官別大分類／基本語	DL 5 mg				DL 10 mg				Placebo			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	5	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.8)	0	(0.0)
湿疹	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
皮脂欠乏性湿疹	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脂漏性皮膚炎	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
慢性蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
乾皮症	1	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

DL：デスロラタジン　（MedDRA：Ver.16.1）

† 治験責任（分担）医師により治験薬との関連ありと判定された有害事象（副作用）
同一患者に発現した同一分類内の有害事象は1回のみカウントした。
本表には、いずれかの投与群における発現率が四捨五入後に0%超となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。

Confidential

2.7.6.3.4　非日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対するデスロラタジンの5用量の有効性及び安全性を検討するための第Ⅱ相試験（C98-001試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.4: C98-001]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.4.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

季節性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジン用量設定試験

実施医療機関

多施設共同（米国、計29施設）

治験期間

1998年4月10日～1998年6月17日

開発の相

第Ⅱ相

投与期間

14日間

目的

季節性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジン2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg 及び20 mg（各用量1日1回投与）の有効性及び安全性をプラセボと比較し評価する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験

用法・用量／剤型／ロット番号

【用法・用量】

治験薬（デスロラタジン2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、20 mg 又はプラセボ）を1日1回（午前中）経口投与した。

【剤型】

デスロラタジン2.5 mg 錠、5 mg 錠及び10 mg 錠、並びにプラセボ錠

【ロット番号】

本試験で用いた治験薬のロットを[表 2.7.6.3.4:1]に示す。

Confidential

表 2.7.6.3.4:1　治験薬のロット番号（C98-001 試験）

治験薬	ロット番号
デスロラタジン2.5 mg 群 （デスロラタジン2.5 mg 錠）	[redacted]
デスロラタジン5 mg 群 （デスロラタジン5 mg 錠）	[redacted]
デスロラタジン7.5 mg 群 （デスロラタジン2.5 mg 錠、5 mg 錠）	[redacted]
デスロラタジン10 mg 群 （デスロラタジン10 mg 錠）	[redacted]
デスロラタジン20 mg 群 （デスロラタジン10 mg 錠）	[redacted]
プラセボ群 （プラセボ錠）	[redacted]

診断／選択基準

1) 12歳以上の患者。性別及び人種は問わない。
2) 2年以上の季節性アレルギー性鼻炎の既往を有する患者。
3) 来院1（Day -7～-4）の前12ヵ月以内に季節性アレルゲンの皮膚テスト（プリック、皮内）で陽性と判定された患者。
4) 来院1（Day -7～-4）及び来院2（Day 1）の両時点で臨床症状が認められること。すなわち、患者日記記入前12時間の鼻汁スコアが中等度以上（スコアが2以上）で記入前12時間の鼻症状スコア合計が6以上かつ記入前12時間の非鼻症状スコア合計が5以上の患者。
5) 来院2（Day 1）の時点で全般的状態が中等度以上（スコアが2以上）の患者。

評価基準

【有効性】

患者は各症状スコア（下表）について1日2回［午前（AM）と午後（PM）］患者日記に患者日記記入時点の前12時間の評価（PRIOR）及び患者日記記入時点の評価（NOW）を記入した。記入した症状スコアのうち、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を、AM/PM PRIOR の症状スコア合計として扱った。

症状スコア	
鼻症状スコア	非鼻症状スコア
鼻汁	眼そう痒／灼熱感
鼻閉	流涙
鼻内そう痒感	眼の発赤
くしゃみ発作	耳・口蓋のそう痒感

Confidential

- 主要評価項目

本試験における主要評価項目は、Day 2～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（Day 2～15の各日における症状スコア合計の平均）のベースライン（Day 1の直前3日間における AM/PM PRIOR 及び Day 1における AM PRIOR の症状スコア合計の平均）からの変化量とした。

- 副次評価項目

副次評価項目は、患者が患者日記に記入した評価による症状スコア合計、鼻症状スコア合計、非鼻症状スコア合計及び各症状スコアとし、AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW について評価した。また、治験責任医師等及び患者により共同評価†されたアレルギー性鼻炎の全般的状態、並びに治験責任医師等及び患者により共同評価†された治療効果度を評価した。さらに、患者が患者日記に記入した評価による症状スコア合計（鼻閉を除く場合）及び鼻症状スコア合計（鼻閉を除く場合）に関する追加解析を実施した。

†治験責任医師等と患者が一緒に、来院時のアレルギー性鼻炎の徴候・症状の程度に基づき評価した。

【安全性】

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を評価した。

統計計画及び解析

【有効性】

Intent-to-Treat（治験薬を1回以上投与され、ベースライン及び投与後のデータがある患者）を有効性の主要な解析対象集団とした。有効性の主要及び副次評価項目は、投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。

【安全性】

無作為化されたすべての患者を安全性の解析対象集団とした（All Randomized Subjects）。有害事象、臨床検査値及びバイタルサインを要約し、集計した。

2.7.6.3.4.2　患者の内訳

本試験では計1036例（12～75歳、男性423例／女性613例）が無作為に割り付けられた。投与群ごとの内訳は、デスロラタジン2.5 mg 群173例（12～17歳：22例、18～64歳：150例、65歳以上：1例）、5 mg 群172例（12～17歳：26例、18～64歳：143例、65歳以上：3例）、7.5 mg 群173例（12～17歳：25例、18～64歳：145例、65歳以上：3例）、10 mg 群172例（12～17歳：28例、18～64歳：143例、65歳以上：1例）、20 mg 群172例（12～17歳：25例、18～64歳：145例、65歳以上：2例）及びプラセボ群174例（12～17歳：22例、18～64歳：152例、65歳以上：0例）であった。割り付けられた患者のうち、デスロラタジン2.5 mg 群94%（162/173例）、5 mg 群93%（160/172例）、7.5 mg 群95%（164/173例）、10 mg 群95%（163/172例）、20 mg 群95%（164/172例）及びプラセボ群95%（165/174例）が投与を完了した[表 2.7.6.3.4:2]。

Confidential

表 2.7.6.3.4:2 患者の内訳（C98-001 試験）

	Treatment Group (DL)					
	2.5 mg (n=173)	5 mg (n=172)	7.5 mg (n=173)	10 mg (n=172)	20 mg (n=172)	Placebo (n=174)
Number (%) Completed	162 (94%)	160 (93%)	164 (95%)	163 (95%)	164 (95%)	165 (95%)
Reason for Discontinuation						
Adverse Event†	2 (1%)	3 (2%)	0	4 (2%)	2 (1%)	3 (2%)
Treatment Failure	5 (3%)	3 (2%)	2 (1%)	2 (1%)	2 (1%)	6 (3%)
Lost to Follow-up	0	0	0	2 (1%)	2 (1%)	0
Did Not Continue for Reasons Unrelated	0	0	1 (1%)	0	1 (1%)	0
Non-Compliance	3 (2%)	4 (2%)	3 (2%)	0	0	0
Did Not Meet Protocol Eligibility Criteria	1 (1%)	2 (1%)	3 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	0
TOTAL NUMBER (%) DISCONTINUING	11 (6%)	12 (7%)	9 (5%)	9 (5%)	8 (5%)	9 (5%)

DL：デスロラタジン
† 症例報告書で報告された中止理由では、「有害事象」によるものは14例であったが、「中止に至った有害事象」はさらに6例が発現していた。症例報告書ではこれら6例の患者の中止理由は「服薬不遵守」又は「治療失敗」にカウントされたことから、本表では「有害事象」にカウントされていない。

2.7.6.3.4.3　有効性

ベースラインの患者の背景因子に、各投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。Day 2～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（有効性の主要評価項目）のベースラインからの変化量及びその解析結果を[表 2.7.6.3.4:3]及び[表 2.7.6.3.4:4]に示す。Day 2～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群、7.5 mg 群、10 mg 群及び20 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に低下した（P≤0.01）。

Day 2～15における症状スコア合計、鼻症状スコア合計、非鼻症状スコア合計及び各症状スコアを、それぞれ AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW で評価したベースラインからの変化量は、全般的に、Day 2～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計のベースラインからの変化量と類似した結果であった。

最終来院時における、治験責任医師等及び患者により共同評価されたアレルギー性鼻炎の全般的状態のベースラインからの変化量は、デスロラタジン7.5 mg 群でプラセボと比較して統計的に有意に低下した（P<0.01）。また、最終来院時における治験責任医師等及び患者により共同評価された治療効果度は、デスロラタジン7.5 mg 群、10 mg 群及び20 mg 群でプラセボ群と比較して高い有効性が認められた（それぞれ P≤0.03）。一方、デスロラタジン2.5 mg 群では、試験期間全体で季節性アレルギー性鼻炎の症状を軽減する効果は認められなかった。症状スコア合計に基づくと、デスロラタジン10 mg 群及び20 mg 群には、5 mg 群及び7.5 mg 群を上回る統計的に有意な効果は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.4:3　Day 2～15 における AM/PM PRIOR の症状スコア合計の
ベースラインからの変化量（Intent-to-Treat）（C98-001 試験）

	DL 2.5 mg QD (A)			DL 5 mg QD (B)			DL 7.5 mg QD (C)		
	n	LS Mean†	(Mean % Change)‡	n	LS Mean	(Mean % Change)	n	LS Mean	(Mean % Change)
Baseline	171	13.4		171	14.2		173	13.9	
Change from Baseline									
Days 2-15	171	-3.2	(-20.0%)	171	-4.3	(-28.0%)	172	-4.3	(-26.7%)
	DL 10 mg QD (D)			DL 20 mg QD (E)			Placebo (F)		
	n	LS Mean	(Mean % Change)	n	LS Mean	(Mean % Change)	n	LS Mean	(Mean % Change)
Baseline	172	13.7		170	13.9		173	13.7	
Change from Baseline									
Days 2-15	170	-3.9	(-24.8%)	169	-4.8	(-32.5%)	173	-2.5	(-12.5%)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
† 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による。
‡ 算術平均

表 2.7.6.3.4:4　Day 2～15 における AM/PM PRIOR の症状スコア合計の
ベースラインからの変化量における解析結果（Intent-to-Treat）（C98-001 試験）

	Dose vs. Placebo Pairwise Comparisons P-values				
	A-F	B-F	C-F	D-F	E-F
Change from Baseline					
Days 2-15	0.19	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

	Dose Pairwise Comparisons P-values									
	A-B	A-C	A-D	A-E	B-C	B-D	B-E	C-D	C-E	D-E
Change from Baseline										
Days 2-15	0.02	0.02	0.12	<0.01	0.98	0.40	0.31	0.38	0.32	0.06

DL：デスロラタジン
A：DL 2.5 mg 群、B：DL 5 mg 群、C：DL 7.5 mg 群、D：DL 10 mg 群、E：DL 20 mg 群、F：プラセボ群

2.7.6.3.4.4　安全性

本試験で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率1%以上）を[表 2.7.6.3.4:5]に示す。

有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン2.5 mg 群43.3%（75/173例）、5 mg 群40.1%（69/172例）、7.5 mg 群38.2%（66/173例）、10 mg 群44.2%（76/172例）、20 mg 群47.1%（81/172例）及びプラセボ群36.8%（64/174例）で、すべての投与群間で類似していた。最も多く認められた有害事象は頭痛で、デスロラタジン2.5 mg 群20.8%（36/173例）、5 mg 群16.3%（28/172例）、7.5 mg 群17.9%（31/173例）、10 mg 群17.4%（30/172例）、20 mg 群20.9%（36/172例）及びプラセボ群14.4%（25/174

Confidential

例）の発現率であった。頭痛に次いで多く認められた有害事象は傾眠で、デスロラタジン2.5 mg群3.5%（6/173例）、5 mg群2.9%（5/172例）、7.5 mg群4.0%（7/173例）、10 mg群5.2%（9/172例）、20 mg群7.6%（13/172例）及びプラセボ群2.3%（4/172例）の発現率であった。傾眠の発現率はデスロラタジン20 mg 群で他の投与群より若干高かったが、それ以外の事象で発現率に明らかな用量関連性は認められなかった。重度の有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン2.5 mg群10.4%（18/173例）、5 mg群10.5%（18/172例）、7.5 mg群8.1%（14/173例）、10 mg群7.0%（12/172例）、20 mg群7.0%（12/172例）及びプラセボ群8.6%（15/174例）であった。

副作用の全般的発現率は、デスロラタジン2.5 mg 群19.7%（34/173例）、5 mg 群19.2%（33/172例）、7.5 mg群15.0%（26/173例）、10 mg群18.6%（32/172例）、20 mg群22.1%（38/172例）及びプラセボ群13.8%（24/174例）であった。最も多く認められた副作用は頭痛で、発現率は、デスロラタジン2.5 mg群8.7%（15/173例）、5 mg群6.4%（11/172例）、7.5 mg群6.9%（12/173例）、10 mg群7.0%（12/172例）、20 mg群7.6%（13/172例）及びプラセボ群4.6%（8/174例）であった。頭痛に次いで多く認められた副作用は傾眠で、発現率は、デスロラタジン2.5 mg群3.5%（6/173例）、5 mg群2.3%（4/172例）、7.5 mg群4.0%（7/173例）、10 mg群3.5%（6/172例）、20 mg群6.4%（11/172例）及びプラセボ群2.3%（4/174例）であった。重度の副作用の全般的発現率は、デスロラタジン2.5 mg群4.6%（8/173例）、5 mg群5.8%（10/172例）、7.5 mg群4.6%（8/173例）、10 mg群3.5%（6/172例）、20 mg群4.1%（7/172例）及びプラセボ群3.4%（6/174例）であった。

本試験では死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。なお、本試験では予定外妊娠がデスロラタジン2.5 mg 群に2例認められたが、いずれも治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は20例に認められ、その割合は、デスロラタジン2.5 mg群2.3%（4/173例）、5 mg群2.9%（5/172例）、7.5 mg群0.6%（1/173例）、10 mg群2.9%（5/172例）、20 mg群1.2%（2/172例）及びプラセボ群1.7%（3/174例）で、発現率は投与群間で類似していた。投与中止に至った有害事象の約半数は尿路感染症、上気道感染症、インフルエンザ様症候群又は咽頭炎などの合併症によるものであり、治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った副作用は10例に認められ、その割合は、デスロラタジン2.5 mg群0.6%（1/173例）、5 mg 群1.2%（2/172例）、7.5 mg 群0%（0/173例）、10 mg 群2.3%（4/172例）、20 mg群0.6%（1/172例）及びプラセボ群1.1%（2/174例）であった。臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図に、いずれの投与群でも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.4:5 有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 1%以上）
（All Randomized Subjects）（C98-001 試験）

Body System/Organ Class	Number[‡](%) of Subjects Treatment Group (DL) 2.5 mg (n=173)	5 mg (n=172)	7.5 mg (n=173)	10 mg (n=172)	20 mg (n=172)	Placebo (n=174)
有害事象あり[†]	75 (43)	69 (40)	66 (38)	76 (44)	81 (47)	64 (37)
自律神経系障害	7 (4)	5 (3)	1 (<1)	4 (2)	7 (4)	4 (2)
口内乾燥	7 (4)	5 (3)	1 (<1)	4 (2)	7 (4)	3 (2)
一般的全身障害	48 (28)	40 (23)	41 (24)	50 (29)	48 (28)	35 (20)
背部痛	7 (4)	3 (2)	5 (3)	5 (3)	5 (3)	5 (3)
疲労	4 (2)	5 (3)	6 (3)	7 (4)	9 (5)	1 (<1)
発熱	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (1)	3 (2)	0
頭痛	36 (21)	28 (16)	31 (18)	30 (17)	36 (21)	25 (14)
インフルエンザ様症候群	3 (2)	1 (<1)	4 (2)	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)
事故による外傷	0	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	0	0
疼痛	3 (2)	2 (1)	2 (1)	9 (5)	1 (<1)	2 (1)
外傷	0	2 (1)	0	0	0	0
心・血管障害（一般）	0	2 (<1)	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)
高血圧	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)
中枢・末梢神経系障害	1 (<1)	3 (2)	1 (<1)	2 (1)	5 (3)	3 (2)
浮動性めまい	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	3 (2)	3 (2)
消化管障害	13 (8)	5 (3)	8 (5)	10 (6)	16 (9)	12 (7)
腹痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0	4 (2)	2 (1)
便秘	0	0	0	1 (<1)	3 (2)	0
下痢	1 (<1)	0	2 (1)	2 (1)	4 (2)	4 (2)
消化不良	3 (2)	0	4 (2)	3 (2)	3 (2)	2 (1)
胃腸炎	2 (1)	0	0	0	0	0
悪心	3 (2)	4 (2)	2 (1)	2 (1)	2 (1)	3 (2)
歯痛	0	0	0	2 (1)	2 (1)	1 (<1)
嘔吐	2 (1)	0	0	0	3 (2)	1 (<1)
心拍数・心リズム障害	5 (3)	1 (<1)	2 (1)	3 (2)	4 (2)	2 (1)
耳痛	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	3 (2)	2 (1)
耳鳴	2 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
代謝・栄養障害	0	0	2 (1)	1 (<1)	2 (1)	0
口渇	0	0	0	1 (<1)	2 (1)	0
筋・骨格系障害	9 (5)	4 (2)	3 (2)	10 (6)	6 (3)	2 (1)
関節痛	0	1 (<1)	0	4 (2)	3 (2)	1 (<1)
筋骨格痛	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	0	1 (<1)
筋肉痛	6 (3)	2 (1)	1 (<1)	3 (2)	3 (2)	0
精神障害	8 (5)	12 (7)	11 (6)	14 (8)	15 (9)	8 (5)
食欲亢進	0	4 (2)	0	0	0	1 (<1)
不眠症	1 (<1)	3 (2)	1 (<1)	2 (1)	0	2 (1)
易刺激性	0	1 (<1)	2 (1)	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)
傾眠	6 (3)	5 (3)	7 (4)	9 (5)	13 (8)	4 (2)

Confidential

表 2.7.6.3.4:5 有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 1%以上）
（All Randomized Subjects）（C98-001 試験）（続き）

Body System/Organ Class	Number[‡] (%) of Subjects Treatment Group (DL) 2.5 mg (n=173)	5 mg (n=172)	7.5 mg (n=173)	10 mg (n=172)	20 mg (n=172)	Placebo (n=174)
女性生殖（器）障害[§]	7 (7)	3 (3)	4 (4)	3 (3)	1 (<1)	4 (4)
月経困難症	0	0	0	0	1 (<1)	2 (2)
月経障害	5 (5)	3 (3)	4 (4)	3 (3)	0	3 (3)
予定外妊娠	2 (2)	0	0	0	0	0
抵抗機構障害	2 (1)	3 (2)	2 (1)	1 (<1)	7 (4)	3 (2)
単純ヘルペス	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	0
ウイルス感染	0	1 (<1)	0	0	3 (2)	1 (<1)
呼吸器系障害	20 (12)	14 (8)	12 (7)	17 (10)	15 (9)	18 (10)
咳嗽	6 (3)	2 (1)	3 (2)	4 (2)	3 (2)	2 (1)
呼吸困難	1 (<1)	2 (1)	0	2 (1)	0	1 (<1)
鼻出血	2 (1)	2 (1)	0	5 (3)	3 (2)	5 (3)
喉頭炎	1 (<1)	0	2 (1)	0	0	0
鼻部障害	0	1 (<1)	2 (1)	0	0	0
咽頭炎	6 (3)	6 (3)	5 (3)	2 (1)	6 (3)	3 (2)
鼻炎	2 (1)	0	1 (<1)	3 (2)	1 (<1)	4 (2)
副鼻腔うっ血	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0
咽喉乾燥	0	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
上気道感染	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	0	1 (<1)
喘鳴	0	0	1 (<1)	0	2 (1)	0
皮膚・皮膚付属器障害	1 (<1)	1 (<1)	3 (2)	1 (<1)	3 (2)	0
そう痒症	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	0
泌尿器系障害	5 (3)	1 (<1)	0	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)
血尿	2 (1)	0	0	0	0	0
尿路感染	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
血管（心臓外）障害	3 (2)	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)
片頭痛	3 (2)	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)
視覚障害	2 (1)	4 (2)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
結膜炎	0	2 (1)	0	0	0	0
眼乾燥	1 (<1)	2 (1)	0	1 (<1)	0	0

DL：デスロラタジン
有害事象の表記は、COSTART（coding symbols for a thesaurus of adverse reaction terms）dictionary による。
[†] 治験薬との因果関係は問わない。
[‡] 試験期間中に1件以上の有害事象を発現した患者数。複数の有害事象を発現した患者もいる可能性がある。
[§] 性別関連の患者数を分母とし、性別関連の事象発現率を算出した。

Confidential

2.7.6.3.4.5　結論

- 季節性アレルギー性鼻炎の徴候及び症状は、デスロラタジンの2.5 mg 群を除くすべての用量（5 mg、7.5 mg、10 mg、20 mg）でプラセボ群と比較して統計的に有意に改善した。
- デスロラタジン10 mg 群及び20 mg 群の高用量では、5 mg 群及び7.5 mg 群を上回る統計的に有意な効果の増強は示さなかった。
- デスロラタジンは検討したすべての用量（2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、20 mg）の1日1回14日間投与は、安全で、良好な忍容性を示した。
- 本試験の結果から、季節性アレルギー性鼻炎患者対象の第Ⅲ相試験におけるデスロラタジンの評価用量として5 mg 及び7.5 mg を選択した。

Confidential

2.7.6.3.5　非日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対するデスロラタジンの2用量の有効性及び安全性を検討するための第Ⅲ相試験（C98-223試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.5: C98-223]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.5.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

季節性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジンの有効性及び安全性を検討するための試験

実施医療機関

多施設共同（米国、計10施設）

治験期間

1998年8月12日～1998年11月10日

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

14日間

目的

季節性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジン5 mg 及び7.5 mg（各用量1日1回投与）の有効性及び安全性をプラセボと比較し評価する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験

用法・用量／剤型／ロット番号

【用法・用量】

治験薬（デスロラタジン5 mg、7.5 mg 又はプラセボ）を1日1回（午前中）経口投与した。

【剤型】

デスロラタジン5 mg 錠及び7.5 mg 錠、並びにプラセボ錠

【ロット番号】

本試験で用いた治験薬のロットを[表 2.7.6.3.5:1]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.3.5:1　治験薬のロット番号（C98-223 試験）

治験薬	ロット番号
デスロラタジン 5 mg 錠 デスロラタジン7.5 mg 錠 プラセボ錠	[redacted]

診断／選択基準

1) 12歳以上の患者。性別及び人種は問わない。
2) 2年以上の季節性アレルギー性鼻炎の既往を有する患者。
3) 来院1（Day -14～-4）の前12ヵ月以内に季節性アレルゲンの皮膚テスト（プリック、皮内）で陽性と判定された患者。
4) 来院1（Day -14～-4）の時点で臨床症状が認められること。すなわち、患者日記記入前12時間の鼻汁スコアが中等度以上（スコアが2以上）で記入前12時間の鼻症状スコア合計が6以上かつ記入前12時間の非鼻症状スコア合計が5以上の患者。
5) 来院2（Day 1）の時点で全般的状態が中等度以上（スコアが2以上）の患者。
6) 来院2（Day 1）の直前3日間に患者日記に1日2回記入した6回分の評価（記入前12時間）の総計において、鼻症状スコア合計が36以上、非鼻症状スコア合計が30以上及び鼻汁スコアが12以上の患者。

評価基準

【有効性】

患者は各症状スコア（下表）について1日2回［午前（AM）と午後（PM）］患者日記に患者日記記入時点の前12時間の評価（PRIOR）及び患者日記記入時点の評価（NOW）を記入した。記入した症状スコアのうち、患者日記記入時点の前12時間（PRIOR）の症状スコアの合計（咳嗽を含む場合／除く場合）について AM と PM のスコアを平均したものを、AM/PM PRIOR の症状スコア合計（咳嗽を含む場合／除く場合）として扱った。

症状スコア	
鼻症状スコア	非鼻症状スコア
鼻汁	眼そう痒／灼熱感
鼻閉	流涙
鼻内そう痒感	眼の発赤
くしゃみ発作	耳・口蓋のそう痒感
	咳嗽

Confidential

- 主要評価項目

本試験における主要評価項目は、Day 2～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（咳嗽を含む場合／除く場合）（Day 2～15の各日における症状スコア合計の平均）のベースライン（Day 1の直前3日間における AM/PM PRIOR 及び Day 1における AM PRIOR の症状スコア合計の平均）からの変化量とした。

- 副次評価項目

副次評価項目は、患者が患者日記に記入した評価による症状スコア合計（咳嗽を含む場合／除く場合）、鼻症状スコア合計、非鼻症状スコア合計（咳嗽を含む場合／除く場合）及び各症状スコアとし、AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW について評価した。また、治験責任医師等及び患者により共同評価†されたアレルギー性鼻炎の全般的状態、治験責任医師等及び患者により共同評価†された治療効果度、並びに健康関連の QOL（HrQOL）を評価した。

†治験責任医師等と患者が一緒に、来院時のアレルギー性鼻炎の徴候・症状の程度に基づき評価した。

【安全性】

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を評価した。

統計計画及び解析

【有効性】

Intent-to-Treat（治験薬を1回以上投与され、ベースライン及び投与後のデータがある患者）を有効性の主要な解析対象集団とした。有効性の主要及び副次評価項目は、投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。

【安全性】

無作為化され、治験薬を1回以上投与された患者を安全性の解析対象集団とした（All Randomized Subjects）。有害事象、臨床検査値及びバイタルサインを要約し、集計した。

2.7.6.3.5.2　患者の内訳

本試験では計496例（12～72歳、男性181例／女性315例）が無作為に割り付けられた。投与群ごとの内訳は、デスロラタジン5 mg 群165例（12～17歳：26例、18～64歳：137例、65歳以上：2例）、7.5 mg 群166例（12～17歳：23例、18～64歳：141例、65歳以上：2例）及びプラセボ群165例（12～17歳：26例、18～64歳：139例、65歳以上：0例）であった。このうち、デスロラタジン5 mg 群98.8%（163/165例）、7.5 mg 群97.0%（161/166例）及びプラセボ群93.3%（154/165例）が投与を完了した[表 2.7.6.3.5:2]。

Confidential

表 2.7.6.3.5:2 患者の内訳（C98-223 試験）

	Treatment Group		
	DL 5 mg QD (N = 165)	DL 7.5 mg QD (N = 166)	Placebo QD (N = 165)
Number (%) Completed	163 (99%)	161 (97%)	154 (93%)
Reason for Discontinuation			
Adverse Event	1 (1%)	0†	3 (2%)
Treatment Failure	0	1 (1%)†	2 (1%)
Lost to Follow-up	0	1 (1%)	5 (3%)
Did Not Wish to Continue	0	1 (1%)	1 (1%)
Non-Compliance	1 (1%)	1 (1%)	0
Did Not Meet Protocol Eligibility Criteria	0	1 (1%)	0
TOTAL NUMBER (%) DISCONTINUING	2 (1%)	5 (3%)	11 (7%)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
† デスロラタジン7.5 mg 群の1例は最終の症例報告書では治療失敗による中止と記載されているが、症例報告書の有害事象欄では有害事象（頭痛）による投与中止と記載された。

2.7.6.3.5.3　有効性

Day 2～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（咳嗽を含む場合／除く場合）（有効性の主要評価項目）のベースラインからの変化量及びその解析結果を[表 2.7.6.3.5:3]及び[表 2.7.6.3.5:4]に示す。Day 2～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（咳嗽を含む場合／除く場合）のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群及び7.5 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に低下した（P<0.05）。症状スコア合計に咳嗽を含む場合及び除く場合とも結果はほぼ同じであった。

Day 2～15における症状スコア合計（咳嗽を含む場合／除く場合）、鼻症状スコア合計、非鼻症状スコア合計（咳嗽を含む場合／除く場合）及び各症状スコアを、それぞれ AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW で評価したベースラインからの変化量は、全般的に、Day 2～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（咳嗽を含む場合／除く場合）のベースラインからの変化量と類似した結果であった。

最終来院時における、治験責任医師等及び患者により共同評価されたアレルギー性鼻炎の全般的状態のベースラインからの変化量は、デスロラタジンのいずれの用量群（5 mg 群及び7.5 mg 群）でもプラセボ群と比較して数値的に低下したが、統計的に有意な差は認められなかった。最終来院時における、治験責任医師等及び患者により共同評価された治療効果度は、デスロラタジン7.5 mg 群でプラセボ群と比較して有意に高い有効性が認められた（P≤0.04）。HrQOL のいくつかの調査項目では、プラセボ群と比較してデスロラタジン群（5 mg 群及び7.5 mg 群）で有意に改善した（P<0.05）。症状スコア合計に基づくと、デスロラタジン7.5 mg では5 mg を上回る統計的に有意な効果は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.5:3　Day 2～15 における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（咳嗽を含む場合）のベースラインからの変化量（Intent-to-Treat）（C98-223 試験）

	DL 5 mg QD (A)			DL 7.5 mg QD (B)			Placebo QD (C)		
	n	LS Mean†	(Mean % Change)‡	n	LS Mean	(Mean % Change)	n	LS Mean	(Mean % Change)
Baseline	165	17.70		166	18.10		165	18.01	
Change from Baseline									
Days 2-15	165	-5.02	(-28.2%)	164	-5.73	(-31.2%)	163	-3.94	(-22.1%)

	Pairwise Comparisons P-values		
	A-C	B-C	A-B
Change from Baseline			
Days 2-15	0.04	<0.01	0.18

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
† 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による。
‡ 算術平均

表 2.7.6.3.5:4　Day 2～15 における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（咳嗽を除く場合）のベースラインからの変化量における解析結果（Intent-to-Treat）（C98-223 試験）

	DL 5 mg QD (A)			DL 7.5 mg QD (B)			Placebo QD (C)		
	n	LS Mean†	(Mean % Change)‡	n	LS Mean	(Mean % Change)	n	LS Mean	(Mean % Change)
Baseline	165	16.31		166	16.63		165	16.47	
Change from Baseline									
Days 2-15	165	-4.56	(-27.8%)	164	-5.22	(-30.9%)	163	-3.52	(-21.7%)

	Pairwise Comparisons P-values		
	A-C	B-C	A-B
Change from Baseline			
Days 2-15	0.03	<0.01	0.17

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
† 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による。
‡ 算術平均

2.7.6.3.5.4　安全性

本試験で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）を[表 2.7.6.3.5:5]に示す。

有害事象の全般的発現率はすべての投与群間で類似していた［デスロラタジン5 mg 群46.1%（76/165例）、7.5 mg 群44.0%（73/166例）、プラセボ群41.2%（68/165例）］。最も多く認められた有害事象は頭痛で、デスロラタジン5 mg 群24.2%（40/165例）、7.5 mg 群22.3%（37/166例）及びプラセボ群21.8%（36/165例）の発現率であった。重度の有害事象の全般的発現率は、デスロラタ

Confidential

ジン5 mg 群8.5%（14/165例）、7.5 mg 群10.8%（18/166例）及びプラセボ群7.9%（13/165例）であった。

副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群15.8%（26/165例）、7.5 mg 群15.1%（25/166例）及びプラセボ群12.1%（20/165例）であった。最も多く認められた副作用は頭痛で、デスロラタジン5 mg 群6.1%（10/165例）、7.5 mg 群4.8%（8/166例）及びプラセボ群4.2%（7/165例）の発現率であった。重度の副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群3.0%（5/165例）、7.5 mg 群3.6%（6/166例）及びプラセボ群2.4%（4/165例）であった。

本試験では死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は5例に認められ、その割合は、デスロラタジン5 mg 群0.6%（1/165例）、7.5 mg 群0.6%（1/166例）及びプラセボ群1.8%（3/165例）であった。投与中止に至った有害事象のうち、頭痛（デスロラタジン7.5 mg 群1例、プラセボ群1例）の2例及び脈拍異常の1例（プラセボ群）は、治験責任医師等により治験薬との因果関係が否定されなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図に、いずれの投与群でも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.5:5　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
（All Randomized Subjects†）（C98-223 試験）

Body System/Organ Class	Number §(%) of Subjects		
	DL5 mg QD (n = 165)	DL 7.5 mg QD (n= 166)	Placebo QD (n = 165)
有害事象あり‡	76 (46)	73 (44)	68 (41)
自律神経系障害	5 (3)	2 (1)	3 (2)
口内乾燥	5 (3)	2 (1)	3 (2)
一般的全身障害	48 (29)	51 (31)	43 (26)
背部痛	2 (1)	4 (2)	4 (2)
疲労	5 (3)	4 (2)	2 (1)
頭痛	40 (24)	37 (22)	36 (22)
疼痛	7 (4)	9 (5)	3 (2)
中枢・末梢神経系障害	4 (2)	0	0
浮動性めまい	3 (2)	0	0
消化管障害	9 (5)	5 (3)	14 (8)
下痢	1 (<1)	0	5 (3)
消化不良	6 (4)	3 (2)	6 (4)
悪心	3 (2)	0	4 (2)
嘔吐	1 (<1)	0	3 (2)
筋・骨格系障害	4 (2)	6 (4)	2 (1)
関節痛	0	3 (2)	0
筋肉痛	3 (2)	2 (1)	1 (<1)
精神障害	7 (4)	6 (4)	6 (4)
傾眠	5 (3)	6 (4)	3 (2)
女性生殖（器）障害‖	4 (3)	7 (7)	5 (5)
月経困難症	4 (3)	7 (7)	3 (3)
呼吸器系障害	15 (9)	7 (4)	13 (8)
咽頭炎	7 (4)	3 (2)	4 (2)
副鼻腔炎	0	1 (<1)	3 (2)
血管（心臓外）障害	3 (2)	2 (1)	2 (1)
片頭痛	3 (2)	2 (1)	2 (1)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
有害事象の表記は、COSTART（coding symbols for a thesaurus of adverse reaction terms）dictionary による。
† 本試験では無作為化されたすべての患者が安全性解析対象集団に含まれたため、All Randamized Subjects と表記した。
‡ 治験薬との因果関係は問わない。
§ 試験期間中に1件以上の有害事象を発現した患者数。複数の有害事象を発現した患者もいる可能性がある。
‖ 性別関連の患者数を分母とし、性別関連の事象発現率を算出した。

2.7.6.3.5.5　結論

- 季節性アレルギー性鼻炎の徴候及び症状は、デスロラタジン5 mg 群及び7.5 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に改善した。
- デスロラタジン5 mg 群と7.5 mg 群との有効性に統計的に有意な差は認められなかった。
- 季節性アレルギー性鼻炎患者では、デスロラタジン5 mg 群及び7.5 mg 群で HrQOL の改善が認められた。
- デスロラタジン5 mg 又は7.5 mg の1日1回14日間投与は安全で良好な忍容性を示した。

Confidential

2.7.6.3.6　非日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対するデスロラタジンの2用量の有効性及び安全性を検討するための第Ⅲ相試験（C98-224試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.6: C98-224]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.6.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

季節性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジンの有効性及び安全性を検討するための試験

実施医療機関

多施設共同（米国、計10施設）

治験期間

1998年8月12日～1998年11月13日

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

14日間

目的

季節性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジン5 mg 及び7.5 mg（各用量1日1回投与）の有効性及び安全性をプラセボと比較し評価する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験

用法・用量／剤型／ロット番号

【用法・用量】

治験薬（デスロラタジン5 mg、7.5 mg 又はプラセボ）を1日1回（午前中）経口投与した。

【剤型】

デスロラタジン5 mg 錠及び7.5 mg 錠、並びにプラセボ錠

【ロット番号】

本試験で用いた治験薬のロットを[表 2.7.6.3.6:1]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.3.6:1　治験薬のロット番号（C98-224 試験）

治験薬	ロット番号
デスロラタジン5 mg 錠	[redacted]
デスロラタジン7.5 mg 錠	
プラセボ錠	

診断／選択基準

1) 12歳以上の患者。性別及び人種は問わない。
2) 2年以上の季節性アレルギー性鼻炎の既往を有する患者。
3) 来院1（Day -14～-4）の前12ヵ月以内に季節性アレルゲンの皮膚テスト（プリック、皮内）で陽性と判定された患者。
4) 来院1（Day -14～-4）の時点で臨床症状が認められること。すなわち、患者日記記入前12時間の鼻汁スコアが中等度以上（スコアが2以上）で記入前12時間の鼻症状スコア合計が6以上かつ記入前12時間の非鼻症状スコア合計が5以上の患者。
5) 来院2の時点で全般的状態が中等度以上（スコアが2以上）の患者。
6) 来院2（Day 1）の直前3日間に患者日記に1日2回記入した6回分の評価（記入前12時間）の総計において、鼻症状スコア合計が36以上、非鼻症状スコア合計が30以上及び鼻汁スコアが12以上の患者。

評価基準

【有効性】

患者は各症状スコア（下表）について1日2回［午前（AM）と午後（PM)］患者日記に患者日記記入時点の前12時間の評価（PRIOR）及び患者日記記入時点の評価（NOW）を記入した。記入した症状スコアのうち、患者日記記入時点の前12時間（PRIOR）の症状スコアの合計（咳嗽を含む場合／除く場合）について AM と PM のスコアを平均したものを、AM/PM PRIOR の症状スコア合計（咳嗽を含む場合／除く場合）として扱った。

症状スコア	
鼻症状スコア	非鼻症状スコア
鼻汁	眼そう痒／灼熱感
鼻閉	流涙
鼻内そう痒感	眼の発赤
くしゃみ発作	耳・口蓋のそう痒感
	咳嗽

Confidential

- 主要評価項目

本試験における主要評価項目は、Day 2～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（咳嗽を含む場合／除く場合）（Day 2～15の各日における症状スコア合計の平均）のベースライン（Day 1の直前3日間における AM/PM PRIOR 及び Day 1における AM PRIOR の症状スコア合計の平均）からの変化量とした。

- 副次評価項目

副次評価項目は、患者が患者日記に記入した評価による症状スコア合計（咳嗽を含む場合／除く場合）、鼻症状スコア合計、非鼻症状スコア合計（咳嗽を含む場合／除く場合）及び各症状スコアとし、AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW について評価した。また、治験責任医師等及び患者により共同評価†されたアレルギー性鼻炎の全般的状態、治験責任医師等及び患者により共同評価†された治療効果度、並びに健康関連の QOL（HrQOL）を評価した。

†治験責任医師等と患者が一緒に、来院時のアレルギー性鼻炎の徴候・症状の程度に基づき評価した。

【安全性】

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を評価した。

統計計画及び解析

【有効性】

Intent-to-Treat（治験薬を1回以上投与され、ベースライン及び投与後のデータがある患者）を有効性の主要な解析対象集団とした。有効性の主要及び副次評価項目は、投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。

【安全性】

無作為化され、治験薬を1回以上投与された患者を安全性の解析対象集団とした（All Randomized Subjects）。有害事象、臨床検査値及びバイタルサインを要約し、集計した。

2.7.6.3.6.2　患者の内訳

本試験では計492例（12～73歳、男性168例／女性324例）が無作為に割り付けられた。投与群ごとの内訳は、デスロラタジン5 mg 群164例（12～17歳：14例、18～64歳：147例、65歳以上：3例）、7.5 mg 群164例（12～17歳：27例、18～64歳：131例、65歳以上：6例）及びプラセボ群164例（12～17歳：26例、18～64歳：136例、65歳以上：2例）であった。このうちデスロラタジン5 mg 群92.1%（151/164例）、7.5 mg 群98.2%（161/164例）及びプラセボ群94.5%（155/164例）が投与を完了した[表 2.7.6.3.6:2]。

Confidential

表 2.7.6.3.6:2 患者の内訳（C98-224 試験）

	Treatment Group (DL)		
	5 mg QD (n = 164)	7.5 mg QD (n = 164)	Placebo QD (n = 164)
Number (%) Completed	151 (92%)	161 (98%)	155 (95%)
Reason for Discontinuation			
Adverse Event	4 (2%)†	3 (2%)	2 (1%)†
Treatment Failure	7 (4%)†	0	4 (2%)†
Lost to Follow-up	0	0	2 (1%)
Non-Compliance	2 (1%)	0	1 (1%)
TOTAL NUMBER (%) DISCONTINUING	13 (8%)	3 (2%)	9 (5%)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
† デスロラタジン5 mg 群の1例及びプラセボ群の1例は最終の症例報告書では治療失敗による投与中止（本表での集計カウント）と記載されているが、症例報告書の有害事象用欄では有害事象（デスロラタジン5 mg 群の1例：副鼻腔炎、プラセボ群の1例：副鼻腔炎及び発熱）による投与中止と記載された。

2.7.6.3.6.3　有効性

Day 2～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（咳嗽を含む場合／除く場合）（有効性の主要評価項目）のベースラインからの変化量及びその解析結果を[表 2.7.6.3.6:3]及び[表 2.7.6.3.6:4]に示す。Day 2～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（咳嗽を含む場合／除く場合）のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して、デスロラタジン5 mg 群では統計的に有意に低下した（P≤0.02）。また、デスロラタジン7.5 mg 群ではプラセボ群と比較して、数値的に大きく低下したが統計的に有意ではなかった。Day 2～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計に咳嗽を含む場合も除く場合も同様の結果であった。

Day 2～15における症状スコア合計（咳嗽を含む場合／除く場合）、鼻症状スコア合計、非鼻症状スコア合計（咳嗽を含む場合／除く場合）及び鼻炎の各症状スコアを、それぞれ AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW で評価したベースラインからの変化量は、全般的に、Day 2～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（咳嗽を含む場合／除く場合）のベースラインからの変化量と類似した結果であった。

治験責任医師等及び患者により共同評価されたアレルギー性鼻炎の全般的状態のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群ではプラセボ群と比較してすべての評価来院時で数値的に低下しており、Day 15では有意に優れていた（P≤0.04）。一方、デスロラタジン7.5 mg 群では Day 8を除き、プラセボ群と比較して数値的に低下が認められた。

Day 15及び最終来院時における治験責任医師等及び患者により共同評価された治療効果度は、デスロラタジン5 mg 群及び7.5 mg 群のいずれもプラセボ群より有意に高い有効性が認められた（P<0.01）。また、HrQOL の評価では、デスロラタジン5 mg 群及び7.5 mg 群で改善傾向が認められた。

Confidential

表 2.7.6.3.6:3　Day 2～15 における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（咳嗽を含む場合）のベースラインからの変化量（Intent-to-Treat）（C98-224 試験）

	DL 5 mg QD (A)			DL 7.5 mg QD (B)			Placebo QD (C)		
	n	LS Mean†	(Mean % Change)‡	n	LS Mean	(Mean % Change)	n	LS Mean	(Mean % Change)
Baseline	164	18.64		164	18.63		163	18.71	
Change from Baseline									
Days 2-15	164	-5.57	(-30.4%)	164	-4.45	(-23.8%)	161	-4.23	(-21.8%)

	Pairwise Comparisons p-values		
	A-C	B-C	A-B
Change from Baseline			
Days 2-15	0.02	0.68	0.04

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
† 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による。
‡ 算術平均

表 2.7.6.3.6:4　Day 2～15 における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（咳嗽を除く場合）のベースラインからの変化量（Intent-to-Treat）（C98-224 試験）

	DL 5 mg QD (A)			DL 7.5 mg QD (B)			Placebo QD (C)		
	n	LS Mean†	(Mean % Change)‡	n	LS Mean	(Mean % Change)	n	LS Mean	(Mean % Change)
Baseline	164	17.02		164	16.99		163	17.14	
Change from Baseline									
Days 2-15	164	-5.06	(-30.2%)	164	-4.08	(-23.9%)	161	-3.85	(-21.7%)

	Pairwise Comparisons p-values		
	A-C	B-C	A-B
Change from Baseline			
Days 2-15	0.02	0.64	0.05

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
† 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による。
‡ 算術平均

2.7.6.3.6.4　安全性

本試験で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）を[表 2.7.6.3.6:5]に示す。

有害事象の全般的発現率はすべての投与群間で類似していた。最も多く認められた有害事象は頭痛で、各投与群の発現率は類似していた［デスロラタジン5 mg 群24.4%（40/164例）、7.5 mg 群17.1%（28/164例）、プラセボ群26.8%（44/164例）］。重度の有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群12.8%（21/164例）、7.5 mg 群9.8%（16/164例）及びプラセボ群9.8%（16/164例）で

Confidential

あった。

副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群12.2%（20/164例）、7.5 mg 群11.0%（18/164例）及びプラセボ群9.8%（16/164例）であった。最も多く認められた副作用は口内乾燥で、デスロラタジン5 mg 群4.3%（7/164例）、7.5 mg 群1.8%（3/164例）及びプラセボ群1.2%（2/164例）の発現率であった。重度の副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群1.8%（3/164例）、7.5 mg 群1.2%（2/164例）及びプラセボ群1.8%（3/164例）であった。

本試験では死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は11例に認められ、その割合は、デスロラタジン5 mg 群3.0%（5/164例）、7.5 mg 群1.8%（3/164例）及びプラセボ群1.8%（3/164例）であった。投与中止に至った主な有害事象は、副鼻腔炎（デスロラタジン5 mg 群2例、7.5 mg 群1例、プラセボ群2例）であった。投与中止に至った有害事象のうち、デスロラタジン5 mg 群の1例（消化不良、疲労）及びデスロラタジン7.5 mg 群の1例（胸痛）の事象については治験責任医師等により治験薬との因果関係が否定されなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図に、いずれの投与群でも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

表 2.7.6.3.6:5　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
（All Randomized Subjects†）（C98-224 試験）

Body System/Organ Class	Number[$](%) of Subjects		
	DL 5 mg QD (n = 164)	DL 7.5 mg QD (n = 164)	Placebo QD (n = 164)
有害事象あり‡	81 (49)	71 (43)	85 (52)
自律神経系障害	8 (5)	3 (2)	3 (2)
口内乾燥	8 (5)	3 (2)	2 (1)
一般的全身障害	49 (30)	41 (25)	55 (34)
背部痛	3 (2)	7 (4)	6 (4)
疲労	3 (2)	4 (2)	2 (1)
頭痛	40 (24)	28 (17)	44 (27)
インフルエンザ様症候群	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)
疼痛	4 (2)	2 (1)	4 (2)
中枢・末梢神経系障害	4 (2)	3 (2)	2 (1)
浮動性めまい	3 (2)	0	2 (1)
眼障害	3 (2)	0	1 (<1)
結膜浮腫	3 (2)	0 (0)	1 (<1)
消化管障害	12 (7)	9 (5)	6 (4)
消化不良	5 (3)	2 (1)	4 (2)
聴覚・前庭障害	3 (2)	3 (2)	2 (1)
耳痛	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)
筋・骨格系障害	8 (5)	3 (2)	4 (2)
関節痛	3 (2)	2 (1)	2 (1)
筋肉痛	4 (2)	1 (<1)	0 (0)

C Confidential

表 2.7.6.3.6:5　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）（All Randomized Subjects†）（C98-224 試験）（続き）

Body System/Organ Class	Number§(%) of Subjects		
	DL 5 mg QD (n = 164)	DL 7.5 mg QD (n = 164)	Placebo QD (n = 164)
精神障害	5 (3)	9 (5)	4 (2)
不眠症	1 (<1)	5 (3)	1 (<1)
神経過敏	1 (<1)	3 (2)	0 (0)
傾眠	3 (2)	2 (1)	3 (2)
女性生殖（器）障害‖	7 (6)	7 (7)	9 (8)
月経困難症	7 (6)	7 (7)	8 (7)
呼吸器系障害	24 (15)	15 (9)	12 (7)
呼吸困難	3 (2)	1 (<1)	0 (0)
咽頭炎	11 (7)	7 (4)	5 (3)
副鼻腔炎	2 (1)	4 (2)	4 (2)
咽喉乾燥	5 (3)	2 (1)	1 (<1)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
有害事象の表記は、COSTART（coding symbols for a thesaurus of adverse reaction terms）dictionary による。
† 本試験では無作為化されたすべての患者が安全性解析対象集団に含まれたため、All Randamized Subjects と表記した。
‡ 治験薬との因果関係は問わない。
§ 試験期間中に1件以上の有害事象を発現した患者数。複数の有害事象を発現した患者もいる可能性がある。
‖ 性別関連の患者数を分母とし、性別関連の事象発現率を算出した。

2.7.6.3.6.5　結論

- 季節性アレルギー性鼻炎の徴候及び症状は、デスロラタジン5 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に改善効果が認められ、デスロラタジン7.5 mg 群ではプラセボ群と比較して数値的に高い改善効果が認められた。
- デスロラタジン5 mg 群と7.5 mg 群の季節性アレルギー性鼻炎の徴候及び症状に対する有効性に統計的に有意な差は認められなかった。
- 季節性アレルギー性鼻炎患者では、デスロラタジン5 mg 群及び7.5 mg 群で HrQOL の改善傾向が認められた。
- デスロラタジン5 mg 又は7.5 mg の1日1回14日間投与は安全で、良好な忍容性を示した。

Confidential

2.7.6.3.7　非日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対するデスロラタジンの2用量の有効性及び安全性を検討するための第Ⅲ相試験（C98-225試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.7: C98-225]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.7.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

季節性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジンの有効性及び安全性を検討するための試験

実施医療機関

多施設共同（米国、計10施設）

治験期間

1998年8月18日～1998年11月19日

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

4週間

目的

季節性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジン5 mg 及び7.5 mg（各用量1日1回投与）の有効性及び安全性をプラセボと比較し評価する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験

用法・用量／剤型／ロット番号

【用法・用量】

治験薬（デスロラタジン5 mg、7.5 mg 又はプラセボ）を1日1回（午前中）経口投与した。

【剤型】

デスロラタジン5 mg 錠及び7.5 mg 錠、並びにプラセボ錠

【ロット番号】

本試験で用いた治験薬のロットを[表 2.7.6.3.7:1]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.3.7:1　治験薬のロット番号（C98-225 試験）

治験薬	ロット番号
デスロラタジン5 mg 錠	[redacted]
デスロラタジン7.5 mg 錠	
プラセボ錠	

診断／選択基準

1) 12歳以上の患者。性別及び人種は問わない。
2) 2年以上の季節性アレルギー性鼻炎の既往を有する患者。
3) 来院1（Day -7～-4）の前12ヵ月以内に季節性アレルゲンの皮膚テスト（プリック、皮内）で陽性と判定された患者。
4) 来院1（Day -7～-4）の時点で臨床症状が認められること。すなわち、患者日記記入前12時間の鼻汁スコアが中等度以上（スコアが2以上）で、記入前12時間の鼻症状スコア合計が6以上、かつ記入前12時間の非鼻症状スコア合計が5以上の患者。
5) 来院2（Day 1）の時点で全般的状態が中等度以上（スコアが2以上）の患者。
6) 来院2（Day 1）の直前3日間に患者日記に1日2回記入した6回分の評価（記入前12時間）の総計において、鼻症状スコア合計が36以上、非鼻症状スコア合計が30以上及び鼻汁スコアが12以上の患者。

評価基準

【有効性】

患者は各症状スコア（下表）について1日2回［午前（AM）と午後（PM）］患者日記に患者日記記入時点の前12時間の評価（PRIOR）及び患者日記記入時点の評価（NOW）を記入した。記入した症状スコアのうち、患者日記記入時点の前12時間（PRIOR）の症状スコアの合計（咳嗽を含む場合／除く場合）について AM と PM のスコアを平均したものを、AM/PM PRIOR の症状スコア合計（咳嗽を含む場合／除く場合）として扱った。

症状スコア	
鼻症状スコア	非鼻症状スコア
鼻汁	眼そう痒／灼熱感
鼻閉	流涙
鼻内そう痒感	眼の発赤
くしゃみ発作	耳・口蓋のそう痒感
	咳嗽

Confidential

- 主要評価項目

本試験における主要評価項目は、Day 2～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（咳嗽を含む場合／除く場合）（Day 2～15の各日における症状スコア合計の平均）のベースライン（Day 1の直前3日間における AM/PM PRIOR 及び Day 1における AM PRIOR の症状スコア合計の平均）からの変化量とした。

- 副次評価項目

副次評価項目は、患者が患者日記に記入した評価による症状スコア合計（咳嗽を含む場合／除く場合）、鼻症状スコア合計、非鼻症状スコア合計（咳嗽を含む場合／除く場合）及び各症状スコアとし、AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW について評価した。また、治験責任医師等及び患者により共同評価†されたアレルギー性鼻炎の全般的状態、治験責任医師等及び患者により共同評価†された治療効果度、並びに健康関連の QOL（HrQOL）を評価した。

†治験責任医師等と患者が一緒に、来院時のアレルギー性鼻炎の徴候・症状の程度に基づき評価した。

【安全性】

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を評価した。

統計計画及び解析

【有効性】

Intent-to-Treat（治験薬を1回以上投与され、ベースライン及び投与後のデータがある患者）を有効性の主要な解析対象集団とした。有効性の主要及び副次評価項目は、投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。

【安全性】

無作為化され、治験薬を1回以上投与された患者を安全性の解析対象集団とした（All Randomized Subjects）。有害事象、臨床検査値及びバイタルサインを要約し、集計した。

2.7.6.3.7.2　患者の内訳

本試験では計475例（12～75歳、男性162例／女性313例）が無作為に割り付けられた。投与群ごとの内訳は、デスロラタジン5 mg 群158例（12～17歳：25例、18～64歳：132例、65歳以上：1例）、デスロラタジン7.5 mg 群159例（12～17歳：24例、18～64歳：134例、65歳以上：1例）及びプラセボ群158例（12～17歳：19例、18～64歳：134例、65歳以上：5例）であった。このうちデスロラタジン5 mg 群93.0%（147/158例）、7.5 mg 群93.1%（148/159例）及びプラセボ群90.5%（143/158例）が投与を完了した[表 2.7.6.3.7:2]。

Confidential

表 2.7.6.3.7:2 患者の内訳（C98-225 試験）

	Treatment Group (DL)		
	5 mg QD (n = 158)	7.5 mg QD (n = 159)	Placebo QD (n = 158)
Number (%) Completed	147 (93)	148 (93)	143 (91)
Reason for Discontinuation			
Adverse Event	2 (1)	6 (4)	5 (3)
Treatment Failure	5 (3)	3 (2)	7 (4)
Lost to Follow-up	2 (1)	1 (1)	2 (1)
Non-Compliance	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Administrative	1 (1)	0	0
TOTAL NUMBER (%) DISCONTINUING	11 (7)	11 (7)	15 (9)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回

2.7.6.3.7.3　有効性

Day 2～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（咳嗽を含む場合／除く場合）（有効性の主要評価項目）のベースラインからの変化量及びその解析結果を[表 2.7.6.3.7:3]及び[表 2.7.6.3.7:4]に示す。Day 2～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（咳嗽を含む場合／除く場合）のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して、デスロラタジン7.5 mg 群で統計的に有意に低下した（P≤0.04）。また、デスロラタジン5 mg 群ではプラセボ群と比較して、数値的に大きく低下したが統計的に有意ではなかった。症状スコア合計に咳嗽を含む場合も除く場合とも結果はほぼ同じであった。

Day 2～15における症状スコア合計（咳嗽を含む場合／除く場合）、鼻症状スコア合計、非鼻症状スコア合計（咳嗽を含む場合／除く場合）及び各症状スコアを、それぞれ AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW で評価したベースラインからの変化量は、全般的に、Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（咳嗽を含む場合／除く場合）のベースラインからの変化量と類似した結果であった。

最終来院時における、治験責任医師等及び患者により共同評価されたアレルギー性鼻炎の全般的状態のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群及び7.5 mg 群でプラセボ群と比較して数値的に低下した。治験責任医師等及び患者により共同評価された治療効果度は、最終来院時においてデスロラタジン7.5 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に高い有効性が認められた（P<0.05）。HrQOL の評価では、デスロラタジン5 mg 群及び7.5 mg 群で改善傾向が認められた。症状スコア合計に基づくと、デスロラタジン5 mg と7.5 mg との間に統計的に有意な差は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.7:3　Day 2～15 における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（咳嗽を含む場合）のベースラインからの変化量（Intent-to-Treat）（C98-225 試験）

	DL 5 mg QD (A)			DL 7.5 mg QD (B)			Placebo QD (C)		
	n	LS Mean†	(Mean % Change)‡	n	LS Mean	(Mean % Change)	n	LS Mean	(Mean % Change)
Baseline	158	18.38		159	18.23		158	18.44	
Change from Baseline									
Days 2-15	157	-4.63	(-24.8%)	159	-5.22	(-28.1%)	158	-4.15	(-22.4%)

	Pairwise Comparisons p-values		
	A-C	B-C	A-B
Change from Baseline			
Days 2-15	0.35	0.04	0.25

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
† 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による。
‡ 算術平均

表 2.7.6.3.7:4　Day 2～15 における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（咳嗽を除く場合）のベースラインからの変化量（Intent-to-Treat）（C98-225 試験）

	DL 5 mg QD (A)			DL 7.5 mg QD (B)			Placebo QD (C)		
	n	LS Mean†	(Mean % Change)‡	n	LS Mean	(Mean % Change)	n	LS Mean	(Mean % Change)
Baseline	158	16.77		159	16.64		158	16.97	
Change from Baseline									
Days 2-15	157	-4.16	(-24.6%)	159	-4.78	(-28.2%)	158	-3.78	(-22.3%)

	Pairwise Comparisons p-values		
	A-C	B-C	A-B
Change from Baseline			
Days 2-15	0.41	0.03	0.18

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
† 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による。
‡ 算術平均

2.7.6.3.7.4　安全性

本試験で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）を[表 2.7.6.3.7:5]に示す。

有害事象の全般的発現率は、すべての投与群間で類似していた。最も多く認められた有害事象は頭痛で、デスロラタジン5 mg 群28.3%（45/158例）、7.5 mg 群28.5%（45/159例）及びプラセボ群31.6%（50/158例）の発現率であった。重度の有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群13.9%（22/158例）、7.5 mg 群15.1%（24/159例）及びプラセボ群12.7%（20/158例）であった。

Confidential

副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群20.3%（32/158例）、7.5 mg 群20.8%（33/159例）及びプラセボ群14.6%（23/158例）であった。最も多く認められた副作用は頭痛で、デスロラタジン5 mg 群8.9%（14/158例）、7.5 mg 群8.8%（14/159例）及びプラセボ群4.4%（7/158例）の発現率であった。重度の副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群2.5%（4/158例）、7.5 mg 群5.0%（8/159例）及びプラセボ群3.2%（5/158例）であった。

本試験では死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象はデスロラタジン5 mg 群の1例に認められた。本事象は、無作為化時点で1年間持続していた不規則月経に対する子宮摘出の手術を実施するための入院であり、治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は13例に認められ、その割合は、デスロラタジン5 mg 群1.3%（2/158例）、7.5 mg 群3.8%（6/159例）及びプラセボ群3.2%（5/158例）であった。投与中止に至った有害事象のほとんどは、副鼻腔炎、感冒、上気道感染といった合併症によるものであった。投与中止に至った副作用は5例に認められ、その割合は、デスロラタジン5 mg 群0.6%（1/158例）、7.5 mg 群1.3%（2/159例）及びプラセボ群1.3%（2/158例）であった。臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図に、いずれの投与群でも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

表 2.7.6.3.7:5　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
（All Randomized Subjects†）　（C98-225 試験）

Body System/Organ Class	Number§ (%) of Subjects		
	DL Treatment Groups		
	5 mg QD (n = 158)	7.5 mg QD (n = 159)	Placebo QD (n = 158)
有害事象あり‡	99 (63)	91 (57)	81 (51)
自律神経系障害	6 (4)	8 (5)	4 (3)
口内乾燥	6 (4)	8 (5)	4 (3)
一般的全身障害	66 (42)	57 (36)	64 (41)
背部痛	7 (4)	4 (3)	4 (3)
疲労	8 (5)	7 (4)	6 (4)
頭痛	45 (28)	45 (28)	50 (32)
インフルエンザ様症候群	9 (6)	5 (3)	2 (1)
疼痛	8 (5)	6 (4)	8 (5)
処置後の疼痛	3 (2)	0	0
中枢・末梢神経系障害	7 (4)	4 (3)	3 (2)
浮動性めまい	6 (4)	2 (1)	3 (2)
消化管障害	6 (4)	14 (9)	7 (4)
下痢	1 (< 1)	6 (4)	1 (< 1)
消化不良	3 (2)	5 (3)	4 (3)
嘔吐	1 (< 1)	4 (3)	0
聴覚・前庭障害	5 (3)	1 (< 1)	4 (3)
耳痛	3 (2)	1 (< 1)	2 (1)
筋・骨格系障害	11 (7)	7 (4)	12 (8)
関節痛	3 (2)	0	3 (2)
筋肉痛	4 (3)	4 (3)	5 (3)

Confidential

表 2.7.6.3.7:5　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
（All Randomized Subjects†）　（C98-225 試験）（続き）

Body System/Organ Class	Number§ (%) of Subjects		
	DL Treatment Groups		
	5 mg QD (n = 158)	7.5 mg QD (n = 159)	Placebo QD (n = 158)
精神障害	11 (7)	14 (9)	11 (7)
不眠症	4 (3)	1 (< 1)	3 (2)
神経過敏	0	4 (3)	1 (< 1)
傾眠	4 (3)	3 (2)	6 (4)
女性生殖（器）障害‖	9 (8)	8 (8)	2 (2)
月経困難症	7 (6)	8 (8)	2 (2)
抵抗機構障害	2 (1)	5 (3)	3 (2)
ウイルス感染	2 (1)	3 (2)	3 (2)
呼吸器系障害	28 (18)	27 (17)	12 (8)
喘息	1 (< 1)	5 (3)	1 (< 1)
鼻出血	4 (3)	2 (1)	3 (2)
鼻部障害	3 (2)	2 (1)	0
咽頭炎	9 (6)	11 (7)	2 (1)
副鼻腔炎	3 (2)	2 (1)	1 (< 1)
咽喉乾燥	2 (1)	1 (< 1)	4 (3)
上気道感染	6 (4)	2 (1)	2 (1)
血管（心臓外）障害	2 (1)	4 (3)	1 (< 1)
片頭痛	2 (1)	4 (3)	1 (< 1)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
有害事象の表記は、COSTART（coding symbols for a thesaurus of adverse reaction terms）dictionary による。
† 本試験の治験総括報告書では All Treated Subjects と表記されているが、無作為化されたすべての患者が安全性解析対象集団に含まれたため、All Randamized Subjects と表記した。
‡ 治験薬との因果関係は問わない。
§ 試験期間中に1件以上の有害事象を発現した患者数。複数の有害事象を発現した患者もいる可能性がある。
‖ 性別関連の患者数を分母とし、性別関連の事象発現率を算出した。

2.7.6.3.7.5　結論

- 季節性アレルギー性鼻炎の徴候及び症状は、デスロラタジン7.5 mg 群ではプラセボ群よりも有意に高い改善効果が認められ、デスロラタジン5 mg 群では数値的に高い改善効果が認められた。
- Day 2～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計のベースラインからの変化量による比較では、デスロラタジン5 mg 群と7.5 mg 群の間に統計的に有意な差は認められなかった。
- 季節性アレルギー性鼻炎患者では、デスロラタジン5 mg 群及び7.5 mg 群で HrQOL の改善傾向が認められた。
- デスロラタジン5 mg 又は7.5 mg の1日1回4週間投与は安全で、良好な忍容性を示した。

Confidential

2.7.6.3.8　非日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者の鼻閉に対するデスロラタジンの影響を評価する第Ⅱ相試験（P02401試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.8: P02401]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.8.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

季節性アレルギー性鼻炎患者の鼻閉に対するデスロラタジンの影響に関する探索的試験

実施医療機関

多施設共同（米国、計12施設）

治験期間

2001年5月16日～2001年7月9日

開発の相

第Ⅱ相

投与期間

8日間

目的

ベースライン時に鼻閉スコアが鼻汁スコアよりも高い季節性アレルギー性鼻炎患者を対象として、鼻閉（鼻閉塞／鼻腔通気度低下）等の季節性アレルギー性鼻炎の症状の軽減について、1週間投与におけるデスロラタジン1日1回投与の影響をプラセボと比較し検討する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験

用法・用量／剤型／ロット番号

【用法・用量】

治験薬（デスロラタジン5 mg 又はプラセボ）を1日1回（午前中）経口投与した。

【剤型】

デスロラタジン5 mg 錠及びプラセボ錠

【ロット番号】

本試験で用いた治験薬のロットを[表 2.7.6.3.8:1]に示す。

Confidential

表 2.7.6.3.8:1　治験薬のロット番号（P02401 試験）

治験薬	ロット番号
デスロラタジン5 mg 錠 プラセボ錠	[redacted]

診断／選択基準

1) 12歳以上の患者。性別及び人種は問わない。
2) 2年以上の中等度又は重度の季節性アレルギー性鼻炎の既往を有する患者。
3) 来院1（Day -14～-3）の前12ヵ月以内に、季節性アレルゲンの皮膚テスト（プリック、皮内）で陽性と判定された患者。
4) 来院1（Day -14～-3）の時点で臨床症状が認められること。すなわち、患者日記記入前12時間の鼻汁スコアが中等度以上（スコアが2以上）、記入前12時間の鼻症状スコア合計が6以上、かつ記入前12時間の非鼻症状スコア合計が4以上の患者。
5) 来院2（Day 1）の直前3日間に患者日記に1日2回記入した6回分の評価（記入前12時間）及び来院2の午前（AM）に記入した評価（記入前12時間）の計7回分の評価において、鼻汁スコア合計14以上、鼻閉スコア合計が鼻汁スコア合計よりも2以上大きいこと、鼻症状スコア合計が42以上、かつ非鼻症状スコア合計が28以上の患者。

評価基準

【有効性】

患者は各症状スコア（下表）について1日2回［AM と午後（PM）］患者日記に患者日記記入時点の前12時間の評価（PRIOR）及び患者日記記入時点の評価（NOW）を記入した。

症状スコア	
鼻症状スコア	非鼻症状スコア
鼻汁	眼そう痒／灼熱感
鼻閉	流涙
鼻内そう痒感	耳そう痒感
くしゃみ発作	

- 主要評価項目

本試験における主要評価項目は、Day 1～8における AM/PM PRIOR の鼻閉スコア（Day 1の PM と Day 2～8の各日における鼻閉スコア合計の平均）のベースライン（Day 1の直前3日間における AM/PM PRIOR 及び Day 1における AM PRIOR の鼻閉スコア合計の平均）からの変化量とした。

Confidential

- 副次評価項目

副次評価項目は、患者が患者日記に記入した評価による症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）、鼻症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）、非鼻症状スコア合計及び各症状スコアとし、AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW について評価した。また、治験責任医師等及び患者により共同評価†された治療効果度を評価した。さらに、In-Check Nasal Inspiratory Flow Meter™機器を用いて、1日2回（午前と午後）最大鼻吸息流量（Peak nasal inspiratory flow ：PNIF）を測定し、評価した。

†治験責任医師等と患者が一緒に、来院時のアレルギー性鼻炎の徴候・症状の程度に基づき評価した。

【安全性】

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を評価した。

統計計画及び解析

【有効性】

ベースライン及び投与後のデータがある患者を有効性の主要な解析対象集団とした［All Randomized Subjects（有効性）］。有効性の主要及び副次評価項目は、投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。

【安全性】

無作為化されたすべての患者を安全性の解析対象集団とした（All Randomized Subjects）。有害事象、臨床検査値及びバイタルサインを要約し、集計した。

2.7.6.3.8.2　患者の内訳

本試験では計246例（12～77歳、男性92例／女性154例）が無作為に割り付けられた。投与群ごとの内訳は、デスロラタジン5 mg 群124例（12～17歳：30例、18～64歳：90例、65歳以上：4例）及びプラセボ群122例（12～17歳：20例、18～64歳：99例、65歳以上：3例）であった。このうち、デスロラタジン5 mg 群100%（124/124例）及びプラセボ群97.5%（119/122例）が投与を完了した[表 2.7.6.3.8:2]。

表 2.7.6.3.8:2 患者の内訳（P02401 試験）

	DL 5 mg QD (n = 124)	Placebo QD (n = 122)
Number (%) Randomized	124 (100)	122 (100)
Number (%) Completed	124 (100)	119 (97.5)
Number (%) Discontinued	0	3 (2.5)
Reason for Discontinuation		
Adverse Event	0	2 (1.6)
Non-Compliance	0	1 (0.8)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回

Confidential

2.7.6.3.8.3　有効性

Day 1～8における AM/PM PRIOR の鼻閉スコア（有効性の主要評価項目）のベースラインからの変化量及びその解析結果を[表 2.7.6.3.8:3]に示す。Day 1～8における AM/PM PRIOR の鼻閉スコアのベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群でプラセボ群よりも数値的に低下したが、その差はわずかであり、統計的に有意な差は認められなかった。

また、症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）、鼻症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）、非鼻症状スコア合計、各症状スコア及び鼻閉スコアを、それぞれ AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW で評価したベースラインからの変化量は、AM/PM PRIOR の鼻閉スコアのベースラインからの変化量と類似した結果であった。Day 1～8における PNIF では、デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群とも同程度の改善（午前と午後の平均で、両投与群とも約10%増加）が認められた。Day 8における治験責任医師等及び患者により共同評価された治療効果度はデスロラタジン5 mg 群とプラセボ群で同程度であった。

表 2.7.6.3.8:3　Day 1～8 における AM/PM PRIOR の鼻閉スコアのベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P02401 試験）

	DL 5 mg QD			Placebo QD			Analysis
	n	LS Mean†	(Mean % Change)‡	n	LS Mean	(Mean % Change)	Model P-values Treatment
Baseline	124	2.80		120	2.77		
Change from Baseline							
Days 1-8	124	-0.52	(-20.6%)	120	-0.45	(-18.5%)	0.316

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
† 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による。
‡ 算術平均

2.7.6.3.8.4　安全性

本試験で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）を[表 2.7.6.3.8:4]に示す。

有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群15.3%（19/124例）及びプラセボ群22.1%（27/122例）で、デスロラタジン5 mg 群の方がプラセボ群よりも低かった。最も多く認められた有害事象は頭痛で、両投与群の発現率は同程度であった［デスロラタジン5 mg 群4.8%（6/124例）、プラセボ群5.7%（7/122例）］。重度の有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群3.2%（4/124例）及びプラセボ群6.6%（8/122例）であった。

副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群7.3%（9/124例）及びプラセボ群11.5%（14/122例）であった。最も多く認められた副作用は頭痛及び傾眠で、頭痛の発現率はデスロラタジン5 mg 群2.4%（3/124例）及びプラセボ群3.3%（4/122例）、傾眠の発現率はデスロラタジン5 mg 群3.2%

Confidential

（4/124例）及びプラセボ群2.5%（3/122例）であった。重度の副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群0.8%（1/124例）及びプラセボ群4.1%（5/122例）であった。

本試験では死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の2例に認められ、そのうち咽頭炎により投与を中止した1例については治験責任医師等により治験薬との因果関係は考えにくいと判定されたが、他の1例（傾眠により投与中止）については治験薬との因果関係は否定されなかった。デスロラタジン5 mg 群では投与中止に至った有害事象は認められなかった。バイタルサイン、臨床検査値及び12誘導心電図に、いずれの投与群でも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

表 2.7.6.3.8:4　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）（All Randomized Subjects）（P02401 試験）

Body System/Organ Class	Number‡ (%) of Subjects	
	DL 5 mg QD (n=124)	Placebo QD (n=122)
有害事象あり†	19 (15.3)	27 (22.1)
自律神経系障害	1 (0.8)	4 (3.3)
口内乾燥	1 (0.8)	3 (2.5)
一般的全身障害	8 (6.5)	13 (10.7)
疲労	2 (1.6)	4 (3.3)
頭痛	6 (4.8)	7 (5.7)
消化管障害	3 (2.4)	5 (4.1)
悪心	1 (0.8)	3 (2.5)
心拍数・心リズム障害	0	5 (4.1)
不整脈	0	3 (2.5)
精神障害	4 (3.2)	4 (3.3)
傾眠	4 (3.2)	3 (2.5)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
有害事象の表記は、COSTART（coding symbols for a thesaurus of adverse reaction terms）dictionary による。
† 治験薬との因果関係は問わない。
‡ 試験期間中に1件以上の有害事象を発現した患者数。複数の有害事象を発現した患者もいる可能性がある。

2.7.6.3.8.5　結論

- 鼻閉を有する季節性アレルギー性鼻炎患者において、デスロラタジン5 mg 群ではプラセボ群よりもわずかに鼻閉スコアが低下したものの、統計的に有意な差は認められなかった。
- デスロラタジン5 mg の1日1回8日間投与は安全で、良好な忍容性を示した。

Confidential

2.7.6.3.9　非日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたデスロラタジン、セチリジン及びプラセボの有効性及び安全性を比較・検討するための第Ⅲ相試験（P00383試験）[参考資料]

治験総括報告書[資料5.3.5.1.9: P00383]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.9.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

季節性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジンとセチリジンの有効性及び安全性の比較試験

実施医療機関

多施設共同（カナダ、チリ、ブラジル、アルゼンチン、オーストラリア、南アフリカ、計24施設）

治験期間

1999年8月31日～2000年1月4日

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

15日間

目的

季節性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジン5 mg 1日1回投与、セチリジン10 mg 1日1回投与及びプラセボの有効性及び安全性を比較し評価する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬及びプラセボ対照、並行群間試験

用法・用量／剤型／ロット番号

【用法・用量】

治験薬（デスロラタジン5 mg、セチリジン10 mg 又はプラセボ）を1日1回（午前中）経口投与した。

【剤型】

デスロラタジン5 mg 錠及びデスロラタジンプラセボ錠

Confidential

セチリジン10 mg 錠†及びセチリジンプラセボカプセル

†錠剤をカプセルに入れたものを使用

【ロット番号】

本試験で用いた治験薬のロットを[表 2.7.6.3.9:1]に示す。

表 2.7.6.3.9:1　治験薬のロット番号（P00383 試験）

治験薬	ロット番号
デスロラタジン5 mg 錠	[redacted]
デスロラタジンプラセボ錠	[redacted]
セチリジン10 mg 錠（錠剤をカプセルに入れたもの）	[redacted]
セチリジンプラセボカプセル	[redacted]

診断／選択基準

1) 12歳以上の患者。性別及び人種は問わない。
2) 2年以上の季節性アレルギー性鼻炎の既往を有する患者。
3) 来院1（Day -14～-4）の前12ヵ月以内に季節性アレルゲンの皮膚テスト（プリック、皮内）で陽性と判定された患者。
4) 来院1（Day -14～-4）及び来院2（Day 1）の時点で臨床症状が認められること。すなわち、患者日記記入前12時間の鼻汁スコアが中等度以上（スコアが2以上）、かつ記入前12時間の症状スコア合計が11以上の患者。

評価基準

【有効性】

患者は各症状スコア（下表）について1日2回［午前（AM）と午後（PM）］患者日記に患者日記記入時点の前12時間の評価（PRIOR）及び患者日記記入時点の評価（NOW）を記入した。記入した症状スコアのうち、患者日記記入時点の前12時間（PRIOR）の症状スコアの合計（鼻閉を含む場合／除く場合）について AM と PM のスコアを平均したものを、AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）として扱った。

症状スコア	
鼻症状スコア	非鼻症状スコア
鼻汁	眼そう痒／灼熱感
鼻閉	流涙
鼻内そう痒感	眼の発赤
くしゃみ発作	耳・口蓋のそう痒感

Confidential

- 主要評価項目

本試験における主要評価項目は、Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を含む場合）（Day 1の PM と Day 2～15の各日における症状スコア合計の平均）のベースライン（Day 1の直前3日間における AM/PM PRIOR 及び Day 1の AM PRIOR の症状スコア合計の平均）からの変化量とした。

- 副次評価項目

副次評価項目は、患者が患者日記に記入した評価による症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）、鼻症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）、非鼻症状スコア合計及び各症状スコアとし、AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW について評価した。また、治験責任医師等及び患者により共同評価†されたアレルギー性鼻炎の全般的状態、並びに治験責任医師等及び患者により共同評価†された治療効果度を評価した。

†治験責任医師等と患者が一緒に、来院時のアレルギー性鼻炎の徴候・症状の程度に基づき評価した。

【安全性】

安全性評価項目は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を評価した。

統計計画及び解析

【有効性】

ベースライン及び投与後のデータがある患者を主要な有効性解析対象集団とした［All Randomized Subjects（有効性）］。有効性評価項目は、投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。

【安全性】

無作為化されたすべての患者を安全性の解析対象集団とした（All Randomized Subjects）。有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を要約し、集計した。

2.7.6.3.9.2　患者の内訳

本試験では計524例（12～69歳、男性209例／女性315例）が無作為に割り付けられた。投与群ごとの内訳は、デスロラタジン5 mg 群179例（12～17歳：14例、18～64歳：164例、65歳以上：1例）、セチリジン10 mg 群172例（12～17歳：9例、18～64歳：161例、65歳以上：2例）及びプラセボ群173例（12～17歳：11例、18～64歳：159例、65歳以上：3例）であった。このうちデスロラタジン5 mg 群94.4%（169/179例）、セチリジン10 mg 群94.2%（162/172例）及びプラセボ群92.5%（160/173例）が投与を完了した[表 2.7.6.3.9:2]。

Confidential

表 2.7.6.3.9:2 患者の内訳（P00383 試験）

	DL 5 mg QD (n=179)	Cetirizine 10 mg QD (n=172)	Placebo QD (n=173)
Number (%) Randomized	179	172	173
Number (%) Completed	169 (94.4)	162 (94.2)	160 (92.5)
Number (%) Discontinued	10 (5.6)	10 (5.8)	13 (7.5)
Reason for Discontinuation			
Treatment Failure	6 (3.4)	3 (1.7)	8 (4.6)
Adverse Event	2 (1.1)	6 (3.5)	4 (2.3)
Non-compliance	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Did Not Wish to Continue	1 (<1)	0	0

DL：デスロラタジン、QD：1日1回

2.7.6.3.9.3　有効性

Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を含む場合）（有効性の主要評価項目）のベースラインからの変化量及びその解析結果を[表 2.7.6.3.9:3]に示す。Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を含む場合）のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に低下した（P=0.013）。また、デスロラタジン5 mg 群と同様に、セチリジン10 mg 群ではプラセボ群と比較して統計的に有意に低下した（P<0.001）。

症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）、鼻症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）、非鼻症状スコア合計及び各症状スコアを、それぞれ AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW で評価したベースラインからの変化量は、全般的に、AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を含む場合）のベースラインからの変化量と類似した結果であった。また、最終来院時における治験責任医師等及び患者により共同評価されたアレルギー性鼻炎の全般的状態のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群及びセチリジン10 mg 群ともに、プラセボ群よりも数値的に大きく低下した。治験責任医師等及び患者により共同評価された治療効果度は、最終来院時におけるデスロラタジン5 mg 群及びセチリジン10 mg 群でプラセボ群と比較して有意に高い有効性が認められた（P≤0.003）。試験期間中のすべての評価来院時において、すべての有効性評価項目でデスロラタジン5 mg 群とセチリジン10 mg 群との間に統計的に有意な差は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.9:3　Day 1～15 における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を含む場合）のベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P00383 試験）

	DL 5 mg QD (A)			Cetirizine 10 mg QD (B)			Placebo QD (C)		
	n	LS Mean†	(Mean % Change)‡	n	LS Mean	(Mean % Change)	n	LS Mean	(Mean % Change)
Baseline	169	12.27		163	12.43		160	12.25	
Change from Baseline									
Days 1-15	169	-4.19	(-25.0)	163	-4.82	(-34.3)	160	-3.02	(-20.0)

	Pairwise Comparisons P-values		
	A-C	B-C	A-B
Change from Baseline			
Days 1-15	0.013	<0.001	0.173

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
† 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による。
‡ 算術平均

2.7.6.3.9.4　安全性

本試験で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）を[表 2.7.6.3.9:4]に示す。

有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群47.5%（85/179例）、セチリジン10 mg 群43.6%（75/172例）及びプラセボ群34.1%（59/173例）であった。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16.2%（29/179例）、セチリジン10 mg 群17.4%（30/172例）、プラセボ群13.9%（24/173例）］及び傾眠［デスロラタジン5 mg 群15.6%（28/179例）、セチリジン10 mg 群15.7%（27/172例）、プラセボ群5.2%（9/173例）］であった。重度の有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群3.4%（6/179例）、セチリジン10 mg 群7.0%（12/172例）及びプラセボ群5.8%（10/173例）であった。

副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群28.5%（51/179例）、セチリジン10 mg 群33.7%（58/172例）及びプラセボ群17.3%（30/173例）であった。最も多く認められた副作用は傾眠で、デスロラタジン5 mg 群14.0%（25/179例）、セチリジン10 mg 群13.4%（23/172例）及びプラセボ群4.6%（8/173例）の発現率であった。重度の副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群2.2%（4/179例）、セチリジン10 mg 群5.8%（10/172例）及びプラセボ群2.9%（5/173例）であった。

本試験では死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は12例に認められ、その割合は、デスロラタジン5 mg 群1.1%（2/179例）、セチリジン10 mg 群3.5%（6/172例）及びプラセボ群2.3%（4/173例）であった。投与中止に至った主な有害事象は、傾眠（デスロラタジン5 mg 群1例、セチリジン10 mg 群3例、プラセボ群1例）であった。投与中止に至った副作用は8例に認められ、その割合は、デスロラタジン5 mg 群0.6%（1/179例）、セチリジン10 mg 群2.3%（4/172例）及びプラセボ群1.7%（3/173例）であった。臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図に、いずれの投与群でも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.9:4　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
（All Randomized Subjects）（P00383 試験）

Body System/Organ Class	Number‡ (%) of Subjects		
	DL 5 mg QD (n=179)	Cetirizine 10 mg QD (n=172)	Placebo QD (n=173)
有害事象あり†	85 (47.5)	75 (43.6)	59 (34.1)
自律神経系障害	3 (1.7)	9 (5.2)	6 (3.5)
口内乾燥	3 (1.7)	9 (5.2)	6 (3.5)
一般的全身障害	36 (20.1)	33 (19.2)	29 (16.8)
疲労	4 (2.2)	4 (2.3)	3 (1.7)
発熱	0	0	4 (2.3)
頭痛	29 (16.2)	30 (17.4)	24 (13.9)
中枢・末梢神経系障害	4 (2.2)	6 (3.5)	4 (2.3)
浮動性めまい	1 (<1)	6 (3.5)	4 (2.3)
消化管障害	15 (8.4)	8 (4.7)	10 (5.8)
下痢	1 (<1)	4 (2.3)	3 (1.7)
消化不良	4 (2.2)	3 (1.7)	5 (2.9)
悪心	7 (3.9)	2 (1.2)	2 (1.2)
精神障害	31 (17.3)	29 (16.9)	11 (6.4)
不眠症	4 (2.2)	2 (1.2)	2 (1.2)
傾眠	28 (15.6)	27 (15.7)	9 (5.2)
抵抗機構障害	7 (3.9)	5 (2.9)	3 (1.7)
ウイルス感染	7 (3.9)	4 (2.3)	2 (1.2)
呼吸器系障害	9 (5.0)	14 (8.1)	14 (8.1)
咽頭炎	3 (1.7)	7 (4.1)	5 (2.9)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
有害事象の表記は、COSTART（coding symbols for a thesaurus of adverse reaction terms）dictionary による。
† 治験薬との因果関係は問わない。
‡ 試験期間中に1件以上の有害事象を発現した患者数。複数の有害事象を発現した患者もいる可能性がある。

2.7.6.3.9.5　結論

- 季節性アレルギー性鼻炎の症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群でプラセボ群と比較して有意に低下した。
- 投与期間のいずれの評価来院時においても、すべての有効性評価項目でデスロラタジン5 mg 群とセチリジン10 mg 群との間に統計的に有意な差は認められなかった。
- デスロラタジン5 mg の1日1回15日間投与は安全で、良好な忍容性を示した。

Confidential

2.7.6.3.10　非日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたデスロラタジン、セチリジン及びプラセボの有効性及び安全性を比較・検討するための第Ⅲ相試験（P00384試験）[参考資料]

治験総括報告書[資料5.3.5.1.10: P00384]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.10.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

季節性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジンとセチリジンの有効性及び安全性の比較試験

実施医療機関

多施設共同（米国、計15施設）

治験期間

1999年8月31日～1999年12月14日

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

15日間

目的

季節性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジン5 mg 1日1回投与、セチリジン10.0 mg 1日1回投与及びプラセボの有効性及び安全性を比較し評価する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬及びプラセボ対照、並行群間試験

用法・用量／剤型／ロット番号

【用法・用量】

治験薬（デスロラタジン5 mg、セチリジン10 mg 又はプラセボ）を1日1回（午前中）経口投与した。

【剤型】

デスロラタジン5 mg 錠及びデスロラタジンプラセボ錠

Confidential

セチリジン10 mg 錠†及びセチリジンプラセボカプセル

†錠剤をカプセルに入れたものを使用

【ロット番号】

本試験で用いた治験薬のロットを[表 2.7.6.3.10:1]に示す。

表 2.7.6.3.10:1 治験薬のロット番号（P00384 試験）

治験薬	ロット番号
デスロラタジン5 mg 錠	[redacted]
デスロラタジンプラセボ錠	[redacted]
セチリジン10 mg 錠（錠剤をカプセルに入れたもの）	[redacted]
セチリジンプラセボカプセル	[redacted]

診断／選択基準

1) 12歳以上の患者。性別及び人種は問わない。
2) 2年以上の季節性アレルギー性鼻炎の既往を有する患者。
3) 来院1（Day -14～-4）の前12ヵ月以内に季節性アレルゲンの皮膚テスト（プリック、皮内）で陽性と判定された患者。
4) 来院1（Day -14～-4）及び来院2（Day 1）の時点で臨床症状が認められること。すなわち、患者日記記入前12時間の鼻汁スコアが中等度以上（スコアが2以上）かつ記入前12時間の症状スコア合計が11以上の患者。

評価基準

【有効性】

患者は各症状スコア（下表）について1日2回［午前（AM）と午後（PM）］患者日記に患者日記記入時点の前12時間の評価（PRIOR）及び患者日記記入時点の評価（NOW）を記入した。記入した症状スコアのうち、患者日記記入時点の前12時間（PRIOR）の症状スコアの合計（鼻閉を含む場合／除く場合）について AM と PM のスコアを平均したものを、AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）として扱った。

症状スコア	
鼻症状スコア	非鼻症状スコア
鼻汁	眼そう痒／灼熱感
鼻閉	流涙
鼻内そう痒感	眼の発赤
くしゃみ発作	耳・口蓋のそう痒感

Confidential

- 主要評価項目

本試験における主要評価項目は、Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を含む場合）（Day 1の PM と Day 2～15の各日における症状スコア合計の平均）のベースライン（Day 1の直前3日間における AM/PM PRIOR 及び Day 1の AM PRIOR の症状スコア合計の平均）からの変化量とした。

- 副次評価項目

副次評価項目は、患者が患者日記に記入した評価による症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）、鼻症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）、非鼻症状スコア合計及び各症状スコアとし、AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW について評価した。また、治験責任医師等及び患者により共同評価†されたアレルギー性鼻炎の全般的状態、並びに治験責任医師等及び患者により共同評価†された治療効果度を評価した。

†治験責任医師等と患者が一緒に、来院時のアレルギー性鼻炎の徴候・症状の程度に基づき評価した。

【安全性】

安全性評価項目は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を評価した。

統計計画及び解析

【有効性】

ベースライン及び投与後のデータがある患者を主要な有効性解析対象集団とした［All Randomized Subjects（有効性）］。有効性評価項目は、投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。

【安全性】

無作為化されたすべての患者を安全性の解析対象集団とした（All Randomized Subjects）。有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を要約し、集計した。

2.7.6.3.10.2　患者の内訳

本試験では計494例（12～76歳、男性171例／女性323例）が無作為に割り付けられた。投与群ごとの内訳は、デスロラタジン5 mg 群163例（12～17歳：21例、18～64歳：134例、65歳以上：8例）、セチリジン10 mg 群165例（12～17歳：23例、18～64歳：138例、65歳以上：4例）及びプラセボ群166例（12～17歳：30例、18～64歳：133例、65歳以上：3例）であった。このうちデスロラタジン5 mg 群96.3%（157/163例）、セチリジン10.0 mg 群95.8%（158/165例）及びプラセボ群94.6%（157/166例）が投与を完了した[表 2.7.6.3.10:2]。

Confidential

表 2.7.6.3.10:2 患者の内訳（P00384 試験）

	DL 5 mg QD (n=163)	Cetirizine 10 mg QD (n=165)	Placebo QD (n=166)
Number Randomized	163	165	166
Number (%) Completed	157 (96.3)	158 (95.8)	157 (94.6)
Number (%) Discontinued	6 (3.7)	7 (4.2)	9 (5.4)
Reason for Discontinuation			
Adverse Event	3 (1.8)	2 (1.2)	2 (1.2)
Treatment Failure	2 (1.2)	1 (<1)	1 (<1)
Did Not Meet Protocol Criteria	0	2 (1.2)	1 (0.6)
Did Not Wish to Continue	0	0	2 (1.2)
Lost to Follow-up	0	0	2 (1.2)
Non-compliance	1 (<1)	2 (1.2)	1 (<1)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回

2.7.6.3.10.3　有効性

Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を含む場合）（有効性の主要評価項目）のベースラインからの変化量及びその解析結果を[表 2.7.6.3.10:3]に示す。Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を含む場合）のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群ではプラセボ群よりも数値的に大きく低下したが統計的に有意ではなかった。一方、セチリジン群ではプラセボ群と比較して統計的に有意に改善した（P<0.003）。

症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）、鼻症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）、非鼻症状スコア合計及び各症状スコアを、それぞれ AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW で評価したベースラインからの変化量は、全般的に、AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を含む場合）のベースラインからの変化量と類似した結果であった。また、最終来院時の治験責任医師等及び患者により共同評価されたアレルギー性鼻炎の全般的状態のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群及びセチリジン群ともに、プラセボ群よりも数値的に低下した。治験責任医師等及び患者により共同評価された治療効果度は、最終来院時でデスロラタジン5 mg 群及びセチリジン群ともに、プラセボ群と比較して有意に高い有効性が認められた（P≤0.048）。

ほとんどの有効性評価項目でセチリジン群はデスロラタジン5 mg 群よりも数値的な改善が認められたが、一貫した統計的に有意な差は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.10:3 Day 1～15 における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を含む場合）のベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P00384 試験）

	DL 5 mg QD (A)			Cetirizine 10 mg QD (B)			Placebo QD (C)		
	n	LS Mean[†]	(Mean % Change)[‡]	n	LS Mean	(Mean % Change)	n	LS Mean	(Mean % Change)[§]
Baseline	163	13.85		163	13.78		162	14.56	
Change from Baseline									
Days 1-15	163	-2.82	(-18.6)	163	-3.50	(-22.5)	162	-2.13	(5.3)

	Pairwise Comparisons P-values		
	A-C	B-C	A-B
Change from Baseline			
Days 1-15	0.131	0.003	0.142

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
[†]:　投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による。
[‡]:　算術平均
[§]:　1例のベースラインからの変化量が2000%超であったため、平均変化量がプラス(0<)となった。

2.7.6.3.10.4　安全性

本試験で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）を[表 2.7.6.3.10:4]に示す。

有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群25.2%（41/163例）、セチリジン10 mg 群31.5%（52/165例）及びプラセボ群26.5%（44/166例）であった。最も多く認められた有害事象は頭痛で、デスロラタジン5 mg 群6.7%（11/163例）、セチリジン10 mg 群5.5%（9/165例）及びプラセボ群5.4%（9/166例）の発現率であった。傾眠の発現率は、デスロラタジン5 mg 群［3.7%（6/163例）］及びプラセボ群［1.8%（3/166例）］と比較してセチリジン10 mg 群［9.7%（16/165例）］で高かった。重度の有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群3.1%（5/163例）、セチリジン10 mg 群9.1%（15/165例）及びプラセボ群6.6%（11/166例）であった。

副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群11.7%（19/163例）、セチリジン10 mg 群18.8%（31/165例）及びプラセボ群10.8%（18/166例）であった。最も多く認められた副作用は傾眠で、デスロラタジン5 mg 群2.5%（4/163例）、セチリジン10 mg 群9.1%（15/165例）及びプラセボ群1.8%（3/166例）の発現率であった。重度の副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群1.2%（2/163例）、セチリジン10 mg 群3.6%（6/165例）及びプラセボ群3.0%（5/166例）であった。

本試験では死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は7例に認められ、その割合は、デスロラタジン5 mg 群1.8%（3/163例）、セチリジン10 mg 群1.2%（2/165例）、プラセボ群1.2%（2/166例）であった。投与中止に至った主な有害事象は、7例中5例が呼吸器感染であった。投与中止に至った副作用は2例に認められ、その割合は、デスロラタジン5 mg 群0.6%（1/163例）、セチリジン10 mg 群0.6%（1/165例）、プラセボ群0%（0/166例）であった。臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図に、いずれの投与群でも臨床的に意味のある変化

Confidential

は認められなかった。

表 2.7.6.3.10:4　有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）（All Randomized Subjects）（P00384 試験）

Body System/Organ Class	Number‡ (%) of Subjects		
	DL 5 mg QD (n=163)	Cetirizine 10 mg QD (n=165)	Placebo QD (n=166)
有害事象あり†	41 (25.2)	52 (31.5)	44 (26.5)
自律神経系障害	4 (2.5)	6 (3.6)	4 (2.4)
口内乾燥	4 (2.5)	5 (3.0)	3 (1.8)
一般的全身障害	17 (10.4)	15 (9.1)	15 (9.0)
疲労	2 (1.2)	5 (3.0)	3 (1.8)
頭痛	11 (6.7)	9 (5.5)	9 (5.4)
消化管障害	10 (6.1)	11 (6.7)	9 (5.4)
下痢	4 (2.5)	2 (1.2)	2 (1.2)
消化不良	5 (3.1)	3 (1.8)	3 (1.8)
悪心	3 (1.8)	4 (2.4)	3 (1.8)
精神障害	9 (5.5)	17 (10.3)	7 (4.2)
傾眠	6 (3.7)	16 (9.7)	3 (1.8)
呼吸器系障害	8 (4.9)	9 (5.5)	8 (4.8)
咽頭炎	4 (2.5)	2 (1.2)	5 (3.0)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
有害事象の表記は、COSTART（coding symbols for a thesaurus of adverse reaction terms）dictionary による。
† 治験薬との因果関係は問わない。
‡ 試験期間中に1件以上の有害事象を発現した患者数。複数の有害事象を発現した患者もいる可能性がある。

2.7.6.3.10.5　結論

- Day 1～15における季節性アレルギー性鼻炎の症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群でプラセボ群よりも数値的に大きく低下したが統計的に有意ではなかった。一方、セチリジン群ではプラセボ群と比較して統計的に有意に低下した。
- デスロラタジン5 mg 群及びセチリジン10 mg 群の有効性に、一貫した統計的に有意な差は認められなかった。
- デスロラタジン5 mg の1日1回15日間投与は安全で、良好な忍容性を示した。

Confidential

2.7.6.3.11　非日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたデスロラタジン、フェキソフェナジン及びプラセボの有効性及び安全性を比較・検討するための第Ⅲ相試験（P01546試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.11: P01546]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.11.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

季節性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジン、フェキソフェナジン及びプラセボの安全性及び有効性を比較する、第Ⅲ相、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照試験

実施医療機関

多施設共同（オーストリア、英国、ドイツ、フィンランド、ベルギー、デンマーク、ブラジル、アルゼンチン、オーストラリア、ニュージーランド、計96施設）

治験期間

2000年5月18日～2000年11月30日

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

15日間

目的

季節性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジン5 mg 1日1回、フェキソフェナジン120 mg 1日1回、プラセボ1日1回の2週間投与による症状軽減の有効性及び安全性を比較し評価する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬及びプラセボ対照、並行群間試験

用法・用量／剤型／ロット番号

【用法・用量】

治験薬（デスロラタジン5 mg、フェキソフェナジン120 mg 又はプラセボ）を1日1回（午前中）経口投与した。

【剤型】

デスロラタジン5 mg 錠及びデスロラタジンプラセボ錠

Confidential

フェキソフェナジン120 mg 錠†及びフェキソフェナジンプラセボカプセル

†錠剤をカプセルに入れたものを使用

【ロット番号】

本試験で用いた治験薬のロットを[表 2.7.6.3.11:1]に示す。

表 2.7.6.3.11:1 治験薬のロット番号（P01546 試験）

治験薬	ロット番号
デスロラタジン5 mg 錠 フェキソフェナジン120 mg 錠（錠剤をカプセルに入れたもの） デスロラタジンプラセボ錠 フェキソフェナジンプラセボカプセル	[redacted]

診断／選択基準

1) 12歳以上の患者。性別及び人種は問わない。
2) 2年以上の季節性アレルギー性鼻炎の既往を有する患者。通年性アレルギー性鼻炎の患者は、季節性の増悪を伴う季節性アレルギー性鼻炎と診断され、季節性アレルゲンに対する皮膚テストで陽性の場合は組入れ可能。
3) 来院1（Day -14～-3）の前12ヵ月以内に季節性アレルゲンに対する皮膚テスト（プリック、皮内）で陽性と判定された患者。
4) 来院1（Day -14～-3）の時点で臨床症状が認められること。すなわち、患者日記記入前12時間の鼻症状スコア合計が6以上、かつ記入前12時間の非鼻症状スコア合計が5以上の患者。
5) 来院2（Day 1）の直前3日間に患者日記に1日2回記入した6回分の評価（記入前12時間）において、鼻症状スコア合計が36以上、かつ非鼻症状スコア合計が30以上の患者。
6) 来院2の時点で全般的状態が中等度以上（スコアが2以上）の患者。

評価基準

【有効性】

患者は各症状スコア（下表）について1日2回［午前（AM）と午後（PM）］患者日記に患者日記記入時点の前12時間の評価（PRIOR）及び患者日記記入時点の評価（NOW）を記入した。記入した症状スコアのうち、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を、AM/PM PRIOR の症状スコア合計として扱った。

Confidential

症状スコア	
鼻症状スコア	非鼻症状スコア
鼻汁	眼そう痒／灼熱感
鼻閉	流涙
鼻内そう痒感	眼の発赤
くしゃみ発作	耳・口蓋のそう痒感

- 主要評価項目

本試験における主要評価項目は、Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（Day 1の PM と Day 2～15の各日における症状スコア合計の平均）のベースライン（Day 1の直前3日間における AM/PM PRIOR 及び Day 1の AM PRIOR の症状スコア合計の平均）からの変化量とした。

- 副次評価項目

副次評価項目は、患者が患者日記に記入した評価による症状スコア合計、鼻症状スコア合計、非鼻症状スコア合計及び各症状スコアとし、AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW について評価した。また、治験責任医師等及び患者により共同評価†されたアレルギー性鼻炎の全般的状態、並びに治験責任医師等及び患者により共同評価†された治療効果度を評価した。

†治験責任医師等と患者が一緒に、来院時のアレルギー性鼻炎の徴候・症状の程度に基づき評価した。

【安全性】

安全性評価項目は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を評価した。

統計計画及び解析

【有効性】

ベースライン及び投与後のデータがある患者を主要な有効性解析対象集団とした［All Randomized Subjects（有効性）］。有効性評価項目は、投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。

【安全性】

無作為化されたすべての患者を安全性の解析対象集団とした（All Randomized Subjects）。有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を要約し、集計した。

2.7.6.3.11.2　患者の内訳

本試験では計1034例（12～87歳、男性475例／女性559例）が無作為に割り付けられた。投与群ごとの内訳は、デスロラタジン5 mg 群348例（12～17歳：15例、18～64歳：327例、65歳以上：6例）、フェキソフェナジン120 mg 群346例（12～17歳：16例、18～64歳：327例、65歳以上：3例）及びプラセボ群340例（12～17歳：11例、18～64歳：325例、65歳以上：4例）であった。このうちデスロラタジン5 mg 群94.5%（329/348例）、フェキソフェナジン120 mg 群91.9%（318/348例）及

Confidential

びプラセボ群86.8%（295/340例）が投与を完了した[表 2.7.6.3.11:2]。

表 2.7.6.3.11:2 患者の内訳（P01546 試験）

	DL 5 mg QD (n=348)	Fexofenadine 120 mg QD (n=346)	Placebo QD (n=340)
Number Randomized	348 (100)	346 (100)	340 (100)
Number (%) Completed	329 (94.5)	318 (91.9)	295 (86.8)
Number (%) Discontinued	19 (5.5)	28 (8.1)	45 (13.2)
Reason for Discontinuation			
Administrative	0	1 (0.3)	0
Adverse Event	7 (2.0)†	5 (1.4)	8 (2.4)
Did Not Meet Protocol Eligibility	1 (0.3)	0	0
Did Not Wish to Continue	4 (1.1)	3 (0.9)	4 (1.2)
Lost to Follow-up	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
Noncompliance	3 (0.9)	4 (1.2)	3 (0.9)
Treatment Failure	2 (0.6)	14 (4.0)	29 (8.5)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
†: 症例報告書ではデスロラタジン5 mg 群の投与中止に至った有害事象は7例と記載されているが、症例報告書の有害事象欄によるカウントでは6例。

2.7.6.3.11.3　有効性

Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（有効性の主要評価項目）のベースラインからの変化量及びその解析結果を[表 2.7.6.3.11:3]に示す。Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群及びフェキソフェナジン群ではプラセボ群と比較して統計的に有意に低下した（P<0.001）。

Day 1～15における症状スコア合計、鼻症状スコア合計、非鼻症状スコア合計及び各症状スコアを、それぞれ AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW で評価したベースラインからの変化量は、全般的に、AM/PM PRIOR の症状スコア合計のベースラインからの変化量と類似した結果であった。また、最終来院時における治験責任医師等及び患者により共同評価されたアレルギー性鼻炎の全般的状態のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群及びフェキソフェナジン群でプラセボ群と比較して統計的に有意に低下した（デスロラタジン5 mg 群：P≤0.004、フェキソフェナジン群：P<0.001）。最終来院時における治験責任医師等及び患者により共同評価された治療効果度は、デスロラタジン5 mg 群及びフェキソフェナジン群でプラセボ群と比較して有意に高い有効性が認められた（両投与群とも P<0.001）。

治療失敗による投与中止例の割合は、フェキソフェナジン群［4.0%（14/346例）］及びプラセボ群［8.5%（29/340例）］よりもデスロラタジン5 mg 群［0.6%（2/348例）］で低かった。

Confidential

表 2.7.6.3.11:3 Day 1～15 における AM/PM PRIOR の症状スコア合計の
ベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P01546 試験）

	DL 5 mg QD (A)			Fexofenadine 120 mg QD (B)			Placebo (C)		
	n	LS Mean†	(Mean % Change)‡	n	LS Mean	(Mean % Change)	n	LS Mean	(Mean % Change)
Baseline	344	14.55		344	14.70		336	14.71	
Change from Baseline									
Days 1-15	344	-6.47	(-43.3%)	344	-6.57	(-42.2%)	336	-4.52	(-29.9%)

	Analysis Results (Change from Baseline) Pairwise Comparisons P-values		
	A-C	A-B	B-C
Days 1-15	<0.001	0.772	<0.001

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
†:　投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による。
‡:　算術平均

2.7.6.3.11.4　安全性

本試験で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）を[表 2.7.6.3.11:4]に示す。

有害事象の全般的発現率は投与群間で同程度であり、デスロラタジン5 mg 群36.2%（126/348例）、フェキソフェナジン120 mg 群33.5%（116/346例）及びプラセボ群33.5%（114/340例）であった。最も多く認められた有害事象は頭痛で、デスロラタジン5 mg 群12.9%（45/348例）、フェキソフェナジン120 mg 群11.8%（41/346例）及びプラセボ群10.6%（36/340例）の発現率であった。疲労の発現率は、デスロラタジン5 mg 群2.9%（10/348例）及びプラセボ群2.6%（9/340例）であったのに対し、フェキソフェナジン120 mg 群では5.2%（18/346例）と高かった。傾眠の発現率は、デスロラタジン5 mg 群6.3%（22/348例）及びプラセボ群5.9%（20/340例）であったのに対し、フェキソフェナジン120 mg 群では4.0%（14/346例）と低かった。重度の有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群4.0%（14/348例）、フェキソフェナジン120 mg 群2.0%（7/346例）及びプラセボ群4.1%（14/340例）であった。

副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群22.4%（78/348例）、フェキソフェナジン120 mg 群21.4%（74/346例）及びプラセボ群19.1%（65/340例）であった。最も多く認められた副作用は頭痛で、デスロラタジン5 mg 群7.5%（26/348例）、フェキソフェナジン120 mg 群6.9%（24/346例）及びプラセボ群5.9%（20/340例）であった。重度の副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群1.7%（6/348例）、フェキソフェナジン120 mg 群0.9%（3/346例）及びプラセボ群1.5%（5/340例）であった。

本試験では死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、腸閉塞1例（デスロラタジン5 mg 群）が認められたが、治験責任医師等により治験薬との因果関係は考えにくいと判定された。

Confidential

なお、本試験では予定外妊娠2例（デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群に各1例）が認められたが、いずれも治験責任医師等により治験薬との因果関係は考えにくいと判定された。投与中止に至った有害事象は20例に認められ、その割合は、デスロラタジン5 mg 群2.0%（7/348例）、フェキソフェナジン120 mg 群1.4%（5/346例）及びプラセボ群2.4%（8/340例）であった。投与中止に至った主な有害事象は、悪心3例（デスロラタジン5 mg 群、フェキソフェナジン120 mg 群及びプラセボ群に各1例）であった。投与中止に至った副作用は10例に認められ、その割合は、デスロラタジン5 mg 群0.9%（3/348例）、フェキソフェナジン120 mg 群0.6%（2/346例）及びプラセボ群1.5%（5/340例）であった。臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図に、いずれの投与群でも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

表 2.7.6.3.11:4 有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）（All Randomized Subjects）（P01546 試験）

Body System/Organ Class	Number‡ (%) of Subjects		
	DL 5 mg QD (n=348)	Fexofenadine 120 mg QD (n=346)	Placebo QD (n=340)
有害事象あり†	126 (36.2)	116 (33.5)	114 (33.5)
自律神経系障害	10 (2.9)	12 (3.5)	8 (2.4)
口内乾燥	10 (2.9)	9 (2.6)	4 (1.2)
一般的全身障害	58 (16.7)	65 (18.8)	51 (15.0)
無力症	5 (1.4)	7 (2.0)	4 (1.2)
疲労	10 (2.9)	18 (5.2)	9 (2.6)
頭痛	45 (12.9)	41 (11.8)	36 (10.6)
中枢・末梢神経系障害	9 (2.6)	15 (4.3)	11 (3.2)
浮動性めまい	6 (1.7)	7 (2.0)	6 (1.8)
消化管障害	32 (9.2)	20 (5.8)	25 (7.4)
下痢	9 (2.6)	1 (0.3)	5 (1.5)
悪心	13 (3.7)	11 (3.2)	8 (2.4)
精神障害	29 (8.3)	21 (6.1)	22 (6.5)
傾眠	22 (6.3)	14 (4.0)	20 (5.9)
呼吸器系障害	25 (7.2)	31 (9.0)	36 (10.6)
咳嗽	4 (1.1)	9 (2.6)	4 (1.2)
咽頭炎	8 (2.3)	3 (0.9)	14 (4.1)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
有害事象の表記は、COSTART（coding symbols for a thesaurus of adverse reaction terms）dictionary による。
† 治験薬との因果関係は問わない。
‡ 試験期間中に1件以上の有害事象を発現した患者数。複数の有害事象を発現した患者もいる可能性がある。

Confidential

2.7.6.3.11.5　結論

- 季節性アレルギー性鼻炎患者における AM/PM PRIOR の症状スコア合計のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群及びフェキソフェナジン120 mg 群でプラセボ群と比較して統計的に有意に低下した。
- AM NOW の鼻閉スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して、フェキソフェナジン120 mg 群では有意な差は認められなかったが、デスロラタジン5 mg 群では有意に低下した。
- デスロラタジン5 mg の1日1回15日間投与は安全で、良好な忍容性を示した。

Confidential

2.7.6.3.12　非日本人季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対するデスロラタジンの有効性及び安全性を比較・検討するための第Ⅲ相試験（P01376試験）[参考資料]

治験総括報告書[資料5.3.5.1.12: P01376]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.12.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

12～17歳の季節性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジン5 mg 錠の有効性及び安全性を検討するための試験

実施医療機関

多施設共同（米国、計38施設）

治験期間

2000年3月27日～2000年11月8日

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

15日間

目的

12～17歳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回投与の有効性及び安全性をプラセボと比較し評価する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験

用法・用量／剤型／ロット番号

【用法・用量】

治験薬（デスロラタジン5 mg 又はプラセボ）を1日1回（午前中）経口投与した。

【剤型】

デスロラタジン5 mg 錠及びプラセボ錠

【ロット番号】

本試験で用いた治験薬のロットを[表 2.7.6.3.12:1]に示す。

Confidential

表 2.7.6.3.12:1 治験薬のロット番号（P01376 試験）

治験薬	ロット番号
デスロラタジン5 mg 錠 プラセボ錠	[redacted]

診断／選択基準

1) 12～17歳の患者。性別及び人種は問わない。
2) 2年以上の季節性アレルギー性鼻炎の既往を有する患者。
3) 来院1（Day -14～-3）の前12ヵ月以内に季節性アレルゲンについて皮膚テスト（プリック、皮内）で陽性と判定された患者。
4) 来院1（Day -14～-3）の時点で臨床症状があり、記入前12時間の鼻汁スコアが中等度以上（スコアが2以上）、記入前12時間の鼻症状スコア合計が6以上、かつ記入前12時間の非鼻症状スコア合計が5以上の患者。
5) 来院2（Day 1）の直前3日間に患者日記に1日2回記入した6回分の評価（記入前12時間）において、鼻症状スコア合計が36以上、非鼻症状スコア合計が30以上、かつ鼻汁スコアが12以上の患者。
6) 来院2（Day 1）の時点で全般的状態が中等度以上（スコアが2以上）の患者

評価基準

【有効性】

患者は各症状スコア（下表）について1日2回［午前（AM）と午後（PM）］患者日記に患者日記記入時点の前12時間の評価（PRIOR）及び患者日記記入時点の評価（NOW）を記入した。記入した症状スコアのうち、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を、AM/PM PRIOR の症状スコア合計として扱った。

症状スコア	
鼻症状スコア	非鼻症状スコア
鼻汁	眼そう痒／灼熱感
鼻閉	流涙
鼻内そう痒感	眼の発赤
くしゃみ発作	耳・口蓋のそう痒感

- 主要評価項目

本試験における主要評価項目は、Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（Day 1の PM と Day 2～15の各日における症状スコア合計の平均）のベースライン（Day 1の直前3日

Confidential

間における AM/PM PRIOR 及び Day 1の AM PRIOR の症状スコア合計の平均）からの変化量とした。

- 副次評価項目

副次評価項目は､患者が患者日記に記入した評価による症状スコア合計､鼻症状スコア合計、非鼻症状スコア合計及び各症状スコアとし、AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW について評価した。また、治験責任医師等及び患者により共同評価†されたアレルギー性鼻炎の全般的状態、並びに治験責任医師等及び患者により共同評価†された治療効果度を評価した。

†治験責任医師等と患者が一緒に、来院時のアレルギー性鼻炎の徴候・症状の程度に基づき評価した。

【安全性】

安全性評価項目は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を評価した。

統計計画及び解析

【有効性】

ベースライン及び投与後のデータがある患者を主要な有効性解析対象集団とした［All Randomized Subjects（有効性)］。有効性評価項目は、投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。

【安全性】

無作為化されたすべての患者を安全性の解析対象集団とした。有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を要約し、集計した。

2.7.6.3.12.2　患者の内訳

本試験では計578例（12～18歳、男性340例／女性238例）が無作為に割り付けられた。投与群ごとの内訳は、デスロラタジン5 mg 群288例（12～14歳：155例、15～18歳：133例）及びプラセボ群290例（12～14歳：165例、15～17歳：125例）であった。このうちデスロラタジン5 mg 群97.6%（281/288例）及びプラセボ群97.6%（283/290例）が投与を完了した[表 2.7.6.3.12:2]。

Confidential

表 2.7.6.3.12:2 患者の内訳（P01376 試験）

	DL 5.0 mg QD (n=288)	Placebo QD (n=290)
Number Randomized	288 (100)	290 (100)
Number (%) Completed	281 (97.6)	283 (97.6)
Number (%) Discontinued	7 (2.4)	7 (2.4)
Reason for Discontinuation		
Administrative	0	1 (0.3)
Adverse Event	2 (0.7)	1 (0.3)
Lost to Follow-up	2 (0.7)	1 (0.3)
Noncompliance	1 (0.3)	2 (0.7)
Did Not Wish to Continue	0	1 (0.3)
Treatment Failure	2 (0.7)	1 (0.3)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回

2.7.6.3.12.3　有効性

Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（有効性の主要評価項目）のベースラインからの変化量及びその解析結果を[表 2.7.6.3.12:3]に示す。Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群ではプラセボ群よりも数値的に低下した。

Day 1～15における症状スコア合計、鼻症状スコア合計、非鼻症状スコア合計及び各症状スコアを、それぞれ AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW で評価したベースラインからの変化量は、全般的に、AM/PM PRIOR の症状スコア合計のベースラインからの変化量と類似した結果であった。また、治験責任医師等及び患者により共同評価されたアレルギー性鼻炎の全般的状態、並びに治験責任医師等及び患者により共同評価された治療効果度では、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群に統計的に有意な差は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.12:3 Day 1～15 における AM/PM PRIOR の症状スコア合計の
ベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P01376 試験）

	DL 5 mg QD			Placebo QD			Analysis
	n	LS Mean†	(Mean % Change)‡	n	LS Mean	(Mean % Change)	Model P-values Treatment
Baseline	288	17.94		290	17.81		
Change from Baseline							
Days 1-15	288	-5.10	(-25.9%)	290	-4.72	(-24.2%)	0.299

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
† 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による。
‡ 算術平均

2.7.6.3.12.4　安全性

本試験で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）を[表 2.7.6.3.12:4]に示す。

有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群28.8%（83/288例）及びプラセボ群23.1%（67/290例）であった。最も多く認められた有害事象は頭痛で、デスロラタジン5 mg 群5.9%（17/288例）及びプラセボ群6.9%（20/290例）の発現率であった。重度の有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群3.5%（10/288例）及びプラセボ群3.4%（10/290例）であった。

副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群6.9%（20/288例）及びプラセボ群6.6%（19/290例）であった。最も多く認められた副作用は頭痛で、デスロラタジン5 mg 群2.1%（6/288例）及びプラセボ群2.4%（7/290例）の発現率であった。重度の副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群1.4%（4/288例）及びプラセボ群2.4%（7/290例）であった。

本試験では死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は3例に認められ、その割合は、デスロラタジン5 mg 群0.7%（2/288例）及びプラセボ群0.3%（1/290例）であった。投与中止に至った有害事象は咽頭炎（デスロラタジン5 mg 群）、副鼻腔炎（デスロラタジン5 mg 群）及び喘息増悪（プラセボ群）であったが、いずれも治験責任医師等により治験薬との因果関係は考えにくいと判定された。臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図に、いずれの投与群でも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.12:4 有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）（All Randomized Subjects）（P01376 試験）

Body System/Organ Class	Number[‡] (%) of Subjects	
	DL 5 mg QD (n=288)	Placebo QD (n=290)
有害事象あり[†]	83 (28.8)	67 (23.1)
一般的全身障害	29 (10.1)	29 (10.0)
疲労	6 (2.1)	3 (1.0)
頭痛	17 (5.9)	20 (6.9)
精神障害	3 (1.0)	6 (2.1)
傾眠	3 (1.0)	6 (2.1)
女性生殖（器）障害[§]	3 (2.4)	1 (0.9)
月経困難症	3 (2.4)	1 (0.9)
呼吸器系障害	26 (9.0)	18 (6.2)
咽頭炎	8 (2.8)	6 (2.1)
上気道感染	6 (2.1)	2 (0.7)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
有害事象の表記は、COSTART（coding symbols for a thesaurus of adverse reaction terms）dictionary による。
[†] 治験薬との因果関係は問わない。
[‡] 試験期間中に1件以上の有害事象を発現した患者数。複数の有害事象を発現した患者もいる可能性がある。
[§] 性別関連の患者数を分母とし、性別関連の事象発現率を算出した。

2.7.6.3.12.5　結論

- 12～17歳の季節性アレルギー性鼻炎患者における AM/PM PRIOR の症状スコア合計のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群でプラセボ群と比較して数値的に低下したが、統計的に有意な差は認められなかった。
- デスロラタジン5 mg の1日1回15日間投与は安全で、良好な忍容性を示した。

Confidential

2.7.6.3.13　非日本人の後鼻漏を伴う季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたデスロラタジンとオキシブチニンの併用投与の有効性及び安全性を検討するための探索試験（P04258試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.13: P04258]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.13.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

後鼻漏を伴う季節性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジンとオキシブチニンの併用投与の有効性及び安全性を検討するための探索試験

実施医療機関

多施設共同（米国、計28施設）

治験期間

2005年4月16日～2005年6月30日

開発の相

第Ⅱ相

投与期間

7日間

目的

季節性アレルギー性鼻炎患者の後鼻漏に対するデスロラタジン2.5 mg＋オキシブチニン（2.5 mg 及び5 mg の2用量）の1日2回併用投与による有効性及び安全性について、デスロラタジン2.5 mg 1日2回投与及びプラセボと比較し検討する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験

用法・用量／剤型／ロット番号

【用法・用量】

治験薬（デスロラタジン2.5 mg、オキシブチニン5 mg、デスロラタジン2.5 mg+オキシブチニン2.5 mg、デスロラタジン2.5 mg+オキシブチニン5 mg 又はプラセボ）を1日2回経口投与した。

【剤型】

デスロラタジン2.5 mg 錠†

Confidential

オキシブチニン2.5 mg 錠†
プラセボカプセル

†錠剤をカプセルに入れたものを使用

【ロット番号】

本試験で用いた治験薬のロットを[表 2.7.6.3.13:1]に示す。

表 2.7.6.3.13:1 治験薬のロット番号（P04258 試験）

治験薬	ロット番号
デスロラタジン2.5 mg 錠（錠剤をカプセルに入れたもの）	[redacted]
オキシブチニン2.5 mg 錠（錠剤をカプセルに入れたもの）	[redacted]
プラセボカプセル	[redacted]

診断／選択基準

1) 18歳以上の患者。性別及び人種は問わない。
2) 2年以上の春季の季節性アレルギー性鼻炎の既往を有する患者。
3) 来院1（Day -14～-3）の前12ヵ月以内に、春季の季節性アレルゲンの皮膚テスト（プリック）で陽性と判定された患者。
4) 来院1（Day -14～-3）の時点で臨床症状が認められること。すなわち、患者日記記入前12時間の後鼻漏スコアが2以上、記入前12時間の鼻閉スコアが2以上、記入前12時間の鼻症状スコア合計が6以上、かつ記入前12時間の非鼻症状スコア合計が4以上の患者。
5) 来院2（Day 1）の直前3日間に患者日記に1日2回記入した6回分の評価（記入前12時間）及び来院2の午前（AM）に記入した評価（記入前12時間）の計7回分の評価において、鼻症状スコア合計が42以上、非鼻症状スコア合計が28以上、かつ後鼻漏スコア合計が14以上の患者。

評価基準

【有効性】

患者は各症状スコア（下表）について1日2回［AM と午後（PM)］患者日記に患者日記記入時点の前12時間の評価（PRIOR）及び患者日記記入時点の評価（NOW）を記入した。記入した症状スコアのうち、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を、AM/PM PRIOR の症状スコア合計として扱った。

Confidential

症状スコア	
鼻症状スコア	非鼻症状スコア
前鼻漏 後鼻漏 鼻閉 鼻内そう痒感 くしゃみ発作	眼そう痒／灼熱感 流涙 耳・口蓋のそう痒感

- 主要評価項目

本試験における主要評価項目は、Day 1～8における AM/PM PRIOR の後鼻漏スコア（Day 1 の PM、Day 2～7の各日及び Day 8の AM における後鼻漏スコアの平均）のベースライン（Day 1 の直前3日間における AM/PM PRIOR 及び Day 1の AM PRIOR の後鼻漏スコア合計の平均）からの変化量とした。

- 副次評価項目

副次評価項目は、患者が患者日記に記入した評価による症状スコア合計（後鼻漏を含む場合／除く場合）、鼻症状スコア合計、非鼻症状スコア合計及び各症状スコアとし、AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW について評価した。また、治験責任医師等及び患者により共同評価†された治療効果度を評価した。

†治験責任医師等と患者が一緒に、来院時のアレルギー性鼻炎の徴候・症状の程度に基づき評価した。

【安全性】

安全性評価項目は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を評価した。

統計計画及び解析

【有効性】

ベースライン及び投与後のデータがある患者を主要な有効性解析対象集団とした［All Randomized Subjects（有効性）］。有効性評価項目は、投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。

【安全性】

無作為化されたすべての患者を安全性の解析対象集団とした（All Randomized Subjects）。有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を要約し、集計した。

2.7.6.3.13.2　患者の内訳

本試験では計540例（18～76歳、男性156例／女性384例）が無作為に割り付けられた。投与群ごとの内訳は、デスロラタジン2.5 mg 1日2回（BID）群106例（18～64歳：106例、65歳以上：0例）、オキシブチニン5 mg BID 群108例（18～64歳：105例、65歳以上：3例）、デスロラタジン2.5 mg＋オキシブチニン2.5 mg BID 群108例（18～64歳：104例、65歳以上：4例）、デスロラタジン2.5 mg

Confidential

＋オキシブチニン5 mg BID 群111例（18～64歳 : 111例、65歳以上 : 0例）及びプラセボ群107例（18～64歳 : 105例、65歳以上 : 2例）であった。このうち、デスロラタジン2.5 mg BID 群98.1%（104/106例）、オキシブチニン5 mg BID 群94.4%（102/108例）、デスロラタジン2.5 mg＋オキシブチニン2.5 mg BID 群99.1%（107/108例）、デスロラタジン2.5 mg＋オキシブチニン5 mg BID 群98.2%（109/111例）及びプラセボ群97.2%（104/107例）が投与を完了した[表 2.7.6.3.13:2]。

表 2.7.6.3.13:2 患者の内訳（P04258 試験）

	Treatment Group				
	DL 2.5 mg BID	OXY 5 mg BID	DL 2.5 mg + OXY 2.5 mg BID	DL 2.5 mg + OXY 5 mg BID	Placebo BID
Randomized	106 (100)	108 (100)	108 (100)	111 (100)	107 (100)
Discontinued Treatment	2 (2)	6 (6)	1 (1)	2 (2)	3 (3)
Reason for Discontinuation					
Adverse Event	0	4 (4)	0	1 (1)	1 (1)
Lost to Follow-Up	2 (2)	0	0	0	0
Did Not Wish to Continue (unrelated)	0	0	0	0	1 (1)
Did Not Wish to Continue (related)	0	1 (1)	0	0	0
Noncompliance with Protocol	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Completed Treatment	104 (98)	102 (94)	107 (99)	109 (98)	104 (97)

DL：デスロラタジン、OXY：オキシブチニン、BID：1日2回　　N（%）

2.7.6.3.13.3　有効性

Day 1～8における AM/PM PRIOR の後鼻漏スコア（有効性の主要評価項目）のベースラインからの変化量及びその解析結果を[表 2.7.6.3.13:3]に示す。Day 1～8における AM/PM PRIOR の後鼻漏スコアのベースラインからの変化量は、デスロラタジン2.5 mg＋オキシブチニン5 mg BID 群ではプラセボ群と比較して数値的に低下したが、デスロラタジン2.5 mg BID 群よりも数値的に低下は小さかった。

Day 1～8における症状スコア合計（後鼻漏を含む場合／除く場合）、鼻症状スコア合計、非鼻症状スコア合計及び各症状スコアを、それぞれ AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW で評価したベースラインからの変化量は、全般的に、AM/PM PRIOR の後鼻漏スコアのベースラインからの変化量と類似した結果であった。最終来院時における治験責任医師等及び患者により共同評価された治療効果度では、デスロラタジン2.5 mg＋オキシブチニン5 mg BID 群はプラセボ群と比較して統計的に有意に高い有効性が認められ（P=0.025）、デスロラタジン2.5 mg BID 群と比較して数値的に優れていた。

Confidential

表 2.7.6.3.13:3 Day 1～8 における AM/PM PRIOR の後鼻漏スコアの
ベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P04258 試験）

	DL 2.5 mg BID (A)			OXY 5 mg BID (B)			DL 2.5 mg + OXY 2.5 BID (C)			DL 2.5 mg + OXY 5 BID (D)			Placebo BID (E)		
	n	LS Mean[†]	(Mean% Change)[‡]	n	LS Mean	(Mean% Change)	n	LS Mean	(Mean% Change)	n	LS Mean	(Mean% Change)	n	LS Mean	(Mean% Change)
Baseline	105	2.65		106	2.63		107	2.60		109	2.64		106	2.66	
Change from Baseline															
Days 1 to 8	105	-0.68	(-24.8%)	106	-0.49	(-17.8%)	107	-0.60	(-22.2%)	109	-0.63	(-23.8%)	106	-0.57	(-20.7%)

Pairwise Comparisons P-Values[a]										
	Between Active Treatments						Actives vs Placebo			
	A-B	A-C	A-D	B-C	B-D	C-D	A-E	B-E	C-E	D-E
Change from Baseline										
Days 1 to 8	0.017	0.350	0.542	0.144	0.072	0.741	0.186	0.286	0.694	0.468

DL：デスロラタジン、OXY：オキシブチニン、BID：1日2回
[†]　投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による。
[‡]　算術平均

Confidential

2.7.6.3.13.4　安全性

本試験で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）を[表 2.7.6.3.13:4]に示す。

有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン2.5 mg 群16.0%（17/106例）、オキシブチニン5 mg 群30.6%（33/108例）、デスロラタジン2.5 mg＋オキシブチニン2.5 mg BID 群20.4%（22/108例）、デスロラタジン2.5 mg＋オキシブチニン5 mg BID 群32.4%（36/111例）及びプラセボ群14.0%（15/107例）であった。最も多く認められた有害事象は口内乾燥であり、発現率は、オキシブチニン5 mg 群［13.9%（15/108例）］及びデスロラタジン2.5 mg＋オキシブチニン5 mg BID 群［17.1%（19/111例）］がデスロラタジン2.5 mg＋オキシブチニン2.5 mg BID 群［7.4%（8/108例）］、デスロラタジン2.5 mg BID 群［3.8%（4/106例）］及びプラセボ群［2.8%（3/107例）］よりも高かった。重度の有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン2.5 mg 群3.8%（4/106例）、オキシブチニン5 mg 群8.3%（9/108例）、デスロラタジン2.5 mg＋オキシブチニン2.5 mg BID 群1.9%（2/108例）、デスロラタジン2.5 mg＋オキシブチニン5 mg BID 群10.8%（12/111例）及びプラセボ群1.9%（2/107例）であった。

副作用の全般的発現率は、デスロラタジン2.5 mg 群9.4%（10/106例）、オキシブチニン5 mg 群25.0%（27/108例）、デスロラタジン2.5 mg＋オキシブチニン2.5 mg BID 群16.7%（18/108例）、デスロラタジン2.5 mg＋オキシブチニン5 mg BID 群27.0%（30/111例）及びプラセボ群6.5%（7/107例）であった。最も多く認められた副作用は口内乾燥で、デスロラタジン2.5 mg 群3.8%（4/106例）、オキシブチニン5 mg 群13.9%（15/108例）、デスロラタジン2.5 mg＋オキシブチニン2.5 mg BID 群7.4%（8/108例）、デスロラタジン2.5 mg＋オキシブチニン5 mg BID 群17.1%（19/111例）及びプラセボ群2.8%（3/107例）の発現率であった。重度の副作用の全般的発現率は、デスロラタジン2.5 mg 群0.9%（1/106例）、オキシブチニン5 mg 群8.3%（9/108例）、デスロラタジン2.5 mg＋オキシブチニン2.5 mg BID 群1.9%（2/108例）、デスロラタジン2.5 mg＋オキシブチニン5 mg BID 群10.8%（12/111例）及びプラセボ群1.9%（2/107例）であった。

本試験では死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。なお、デスロラタジン2.5 mg BID 群の2例及びオキシブチニン5 mg BID 群の1例の計3例に予定外妊娠が認められたが、いずれの事象も治験責任医師等により治験薬との因果関係は考えにくいと判定された。投与中止に至った有害事象は6例に認められ、その割合は、オキシブチニン5 mg BID 群3.7%（4/108例）、デスロラタジン2.5 mg＋オキシブチニン5 mg BID 群0.9%（1/111例）及びプラセボ群0.9%（1/107例）であった。投与中止に至った有害事象はいずれも1例ずつの発現であった。投与中止に至った副作用は5例に認められ、その割合は、オキシブチニン5 mg BID 群2.8%（3/108例）、デスロラタジン2.5 mg＋オキシブチニン5 mg BID 群0.9%（1/111例）及びプラセボ群0.9%（1/107例）であった。臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図に、いずれの投与群でも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.13:4 有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
（All Randomized Subjects）（P04258 試験）

Body System/Organ Class	Number‡ (%) of Subjects				
	DL 2.5 mg BID (n=106)	OXY 5 mg BID (n=108)	DL 2.5 mg + OXY 2.5 mg BID (n=108)	DL 2.5 mg + OXY 5 mg BID (n=111)	Placebo BID (n=107)
有害事象あり†	17 (16.0)	33 (30.6)	22 (20.4)	36 (32.4)	15 (14.0)
一般的全身障害					
頭痛	0	0	2 (1.9)	2 (1.8)	3 (2.8)
中枢・末梢神経系障害					
傾眠	1 (0.9)	3 (2.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
視覚障害					
眼乾燥	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (2.8)	0	0
消化管障害					
口内乾燥	4 (3.8)	15 (13.9)	8 (7.4)	19 (17.1)	3 (2.8)
代謝・栄養障害					
口渇	1 (0.9)	3 (2.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0
呼吸器系障害					
鼻出血	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (2.8)	2 (1.8)	0
鼻乾燥	0	3 (2.8)	1 (0.9)	2 (1.8)	0

DL：デスロラタジン、OXY：オキシブチニン、BID：1日2回
有害事象の表記は、COSTART（coding symbols for a thesaurus of adverse reaction terms）dictionary による。
† 治験薬との因果関係は問わない。
‡ 試験期間中に1件以上の有害事象を発現した患者数。複数の有害事象を発現した患者もいる可能性がある。

2.7.6.3.13.5　結論

- デスロラタジン2.5 mg＋オキシブチニン5 mg 1日2回又はデスロラタジン2.5 mg＋オキシブチニン2.5 mg 1日2回の併用投与と、プラセボ又はデスロラタジン単独投与との間に、後鼻漏スコアによる有効性の差は認められなかった。
- デスロラタジン2.5 mg を1日2回7日間単独投与した場合でも、オキシブチニン2.5 mg 又は5 mg と1日2回7日間併用投与した場合でも安全で、良好な忍容性が示された。

Confidential

2.7.6.3.14　非日本人の喘息を合併した季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたデスロラタジン、モンテルカスト及びプラセボの有効性及び安全性を検討するための第Ⅲ相試験（P00214試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.14: P00214]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.14.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

喘息を合併した季節性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジンの有効性及び安全性を検討するための試験

実施医療機関

多施設共同（米国、計37施設：P00214試験24施設、P00216試験13施設）†

† 同じ試験デザインで計画された P00214試験、P00215試験及び P00216試験は、データベース固定前に治験実施計画書が改訂され、P00216試験の実施医療機関が P00214試験又は P00215試験に配分された。

治験期間

1999年8月11日～2000年3月3日

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

4週間

目的

喘息を合併した季節性アレルギー性鼻炎患者における季節性アレルギー性鼻炎の徴候／症状の軽減及び1秒間の努力呼気量（FEV_1）の改善に対するデスロラタジン5 mg 1日1回投与、モンテルカスト10 mg 1日1回投与及びプラセボの有効性及び安全性を比較し評価する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験

用法・用量／剤型／ロット番号

【用法・用量】

治験薬（デスロラタジン5 mg、モンテルカスト10 mg 又はプラセボ）を1日1回（午前中）経口投与した。

Confidential

【剤型】

デスロラタジン5 mg 錠及びデスロラタジンプラセボ錠

モンテルカスト10 mg 錠‡及びモンテルカストプラセボカプセル

‡錠剤をカプセルに入れたものを使用

【ロット番号】

本試験で用いた治験薬のロットを[表 2.7.6.3.14:1]に示す。

表 2.7.6.3.14:1 治験薬のロット番号（P00214 試験）

治験薬	ロット番号
デスロラタジン5 mg 錠 モンテルカスト10 mg 錠（錠剤をカプセルに入れたもの） デスロラタジンプラセボ錠 モンテルカストプラセボカプセル	[redacted]

診断／選択基準

1) 15歳以上の患者。性別及び人種は問わない。
2) 2年以上の季節性アレルギー性鼻炎の既往を有し、秋／冬の花粉飛散期に喘息の徴候／症状が亢進する患者。
3) 来院1（Day -14～-3）の前24ヵ月以内に季節性アレルゲンの皮膚テスト（プリック、皮内）で陽性と判定された患者。
4) 来院1（Day -14～-3）の時点で臨床症状が認められる患者。すなわち、患者日記記入前12時間の鼻汁（前鼻漏、後鼻漏）スコアが中等度以上（スコアが2以上）、記入前12時間の鼻症状スコア合計が6以上、かつ記入前12時間の非鼻症状スコア合計が5以上の患者。
5) 来院2（Day 1）の直前3日間に患者日記に1日2回記入した6回分の評価（記入前12時間）及び来院2の午前（AM）に記入した評価（記入前12時間）の計7回分の評価の総計において、鼻症状スコア合計が42以上、かつ非鼻症状スコア合計が35以上の患者。
6) 過去2年間に、吸入気管支拡張薬の投与で可逆的な効果が認められている患者。
7) スクリーニング時（Day -14～-3）に FEV_1が予測値の70%以上の患者。
8) 来院1（Day -14～-3）の時点で喘息スコア合計又は気管支拡張薬使用スコア合計が2以上の患者。

評価基準

【有効性】

患者は鼻炎の各症状スコア（下表）について1日2回［AM と午後（PM)］患者日記に患者日記記入時点の前12時間の評価（PRIOR）及び患者日記記入時点の評価（NOW）を記入した。記

Confidential

入した鼻炎の症状スコアのうち、患者日記記入時点の前12時間（PRIOR）の鼻炎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を、AM/PM PRIOR の鼻炎の症状スコア合計として扱った。

また、患者は喘息の各症状スコア（下表）について1日2回（AM と PM）患者日記に患者日記記入時点の前12時間の評価（PRIOR）及び患者日記記入時点の評価（NOW）を記入した。記入した喘息の症状スコアのうち、患者日記記入時点の前12時間（PRIOR）の喘息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を、AM/PM PRIOR の喘息の症状スコア合計として扱った。

鼻炎の症状スコア		喘息の症状スコア
鼻症状スコア	非鼻症状スコア	-
鼻汁	眼そう痒／灼熱感	咳嗽
鼻閉	流涙	喘鳴
鼻内そう痒感	眼の発赤	呼吸困難
くしゃみ発作	耳・口蓋のそう痒感	

- 主要評価項目

アレルギー性鼻炎に関する主要評価項目：

Day 1～15における AM/PM PRIOR の鼻炎の症状スコア合計（Day 1の PM と Day 2～15の各日における鼻炎の症状スコア合計の平均）のベースライン（Day 1の直前3日間における AM/PM PRIOR 及び Day 1の AM PRIOR の鼻炎の症状スコア合計の平均）からの変化量とした。

喘息に関する主要評価項目：

FEV_1（Day 8、Day 15、Day 22及び Day 29における FEV_1の平均）のベースライン（Day 1）からの変化量とした。

- 副次評価項目

アレルギー性鼻炎に関する副次評価項目：

患者が患者日記に記入した評価による鼻炎の症状スコア合計、鼻症状スコア合計、非鼻症状スコア合計及び鼻炎の各症状スコアとし、AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW について評価した。また、アレルギー性鼻炎の健康関連の QOL（HrQOL）、治験責任医師等及び患者により共同評価†された アレルギー性鼻炎の全般的状態、並びに治験責任医師等及び患者により共同評価†された治療効果度を評価した。

喘息に関する副次評価項目：

患者が患者日記に記入した評価による喘息の症状スコア合計及び喘息の各症状スコアとし、

Confidential

AM/PM PRIOR、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW について評価した。また、肺機能検査［努力肺活量（FVC）、 FEF（25-75%）（FVC の25−75%の呼気中の努力呼気流量)］、β 刺激薬の使用回数、喘息の HrQOL、治験責任医師等及び患者により共同評価†された喘息の全般的状態、並びに治験責任医師等及び患者により共同評価†された治療効果度を評価した。

†治験責任医師等と患者が一緒に、来院時のアレルギー性鼻炎の徴候・症状の程度に基づき評価した。

【安全性】

安全性評価項目は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を評価した。

統計計画及び解析

【有効性】

ベースライン及び投与後のデータがある患者を主要な有効性解析対象集団とした［All Randomized Subjects（有効性)］。有効性評価項目は、投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。

【安全性】

無作為化されたすべての患者を安全性の解析対象集団とした（All Randomized Subjects)。有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を要約し、集計した。

2.7.6.3.14.2　患者の内訳

本試験では計501例（15～75歳、男性171例／女性330例）が無作為に割り付けられた。投与群ごとの内訳は、デスロラタジン5 mg 群168例（12～17歳：14例、18～64歳：150例、65歳以上：4例)、モンテルカスト群170例（12～17歳：8例、18～64歳：160例、65歳以上：2例）及びプラセボ群163例（12～17歳：13例、18～64歳：146例、65歳以上：4例）であった。このうちデスロラタジン5 mg 群91%（153/168例)、モンテルカスト10 mg 群90.6%（154/170例）及びプラセボ群80.4%（131/163例）が投与を完了した[表 2.7.6.3.14:2]。

表 2.7.6.3.14:2 患者の内訳（P00214 試験）

	DL 5 mg QD	Montelukast 10 mg QD	Placebo QD
Number Randomized	168 (100)	170 (100)	163 (100)
Number (%) Completed	153 (91)	154 (91)	131 (80)
Number (%) Discontinued	15 (9)	16 (9)	32 (20)
Reason for Discontinuation			
Treatment Failure	6 (4)	4 (2)	14 (9)
Adverse Event	3 (2)	3 (2)	6 (4)
Non-compliance	3 (2)	3 (2)	4 (2)
Lost to Follow-up	2 (1)	4 (2)	5 (3)
Did Not Meet Protocol Eligibility Criteria	1 (<1)	1 (<1)	0
Did Not Wish to Continue	0	1 (<1)	3 (2)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回

Confidential

2.7.6.3.14.3　有効性

・アレルギー性鼻炎に関する評価項目

Day 1～15における AM/PM PRIOR の鼻炎の症状スコア合計（有効性の主要評価項目）のベースラインからの変化量及びその解析結果を[表 2.7.6.3.14:3]に示す。Day 1～15における AM/PM PRIOR の鼻炎の症状スコア合計のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群及びモンテルカスト群ではプラセボ群と比較して統計的に有意に低下した（P<0.001）。

表 2.7.6.3.14:3 Day 1～15 における AM/PM PRIOR の鼻炎の症状スコア合計のベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P00214 試験）

	DL 5 mg QD (A)			Montelukast 10 mg QD (B)			Placebo QD (C)		
	n	LS Mean†	(Mean % Change)‡	n	LS Mean	(Mean % Change)	n	LS Mean	(Mean % Change)
Baseline	166	15.45		168	15.37		160	15.43	
Change from Baseline									
Days 1-15	166	-4.90	(-31.3)	168	-4.62	(-30.9)	160	-2.98	(-20.1)

	Pairwise Comparisons p-values		
	A-C	A-B	B-C
Days 1-15	<0.001	0.519	<0.001

† 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による。
‡ 算術平均
DL：デスロラタジン、QD：1日1回

Day 1～15における鼻炎の症状スコア合計、鼻症状スコア合計、非鼻症状スコア合計及び鼻炎の各症状スコアを、それぞれ AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW で評価したベースラインからの変化量は、全般的に、主要評価項目（Day 1～15における AM/PM PRIOR の鼻炎の症状スコア合計のベースラインからの変化量）と類似した結果であった。

治験責任医師等及び患者により共同評価されたアレルギー性鼻炎の全般的状態（Day 8、Day 15、Day 22及び Day 29の平均）では、デスロラタジン5 mg 群及びモンテルカスト群は、プラセボ群と比較して統計的に有意な差は認められなかった。治験責任医師等及び患者により共同評価されたアレルギー性鼻炎の治療効果度（Day 8、Day 15、Day 22及び Day 29の平均）では、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の間に統計的に有意な差は認められなかったが、モンテルカスト群は、プラセボ群と比較して統計的に有意に高い有効性が認められた（P<0.001）。

最終来院時のアレルギー性鼻炎の HrQOL では、総合及び日常生活支障度の項目でデスロラタジン5 mg 群及びモンテルカスト群がプラセボ群と比較して統計的に優れていた（P≤0.040）。

C Confidential

・喘息に関する評価項目

FEV_1（Day 8、Day 15、Day 22及び Day 29における FEV_1の平均）（有効性の主要評価項目）のベースラインからの変化量及びその解析結果を[表 2.7.6.3.14:4]に示す。FEV_1（Day 8、Day 15、Day 22及び Day 29における FEV_1の平均）のベースラインからの変化量では、デスロラタジン5 mg群及びモンテルカスト群とプラセボ群の間に統計的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.3.14:4 FEV_1 (Liters) のベースラインからの変化量

［All Randomized Subjects（有効性）］（P00214 試験）

	DL 5 mg QD (A)			Montelukast 10 mg QD (B)			Placebo QD (C)		
	n	LS Mean†	(Mean % Change)‡	n	LS Mean	(Mean % Change)	n	LS Mean	(Mean % Change)
Baseline	165	3.15		168	3.04		158	2.99	
Change from Baseline									
Average	165	0.02	(1.2)	168	0.04	(2.2)	158	0.02	(0.6)

	Pairwise Comparisons p-values		
	A-C	A-B	B-C
Average	0.908	0.450	0.388

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
Average：Day 8、Day 15、Day 22及び Day 29の平均
† 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による
‡ 算術平均

Day 1～15における喘息症状スコア合計及び喘息の各症状スコアを、それぞれ AM/PM PRIOR、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW で評価したベースラインからの変化量は、モンテルカスト群では、全般的に、プラセボ群と比較して統計的に有意に低下した（P≤0.043）。一方、デスロラタジン5 mg 群では、全般的に、プラセボ群と比較して統計的に有意な差は認められなかった。

肺機能検査［FVC 及び FEF（25-75%）］の Day 8、Day 15、Day 22及び Day 29の平均のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群及びモンテルカスト群とプラセボ群の間に統計的に有意な差は認められなかった。

Day 1～15における β 刺激薬の使用回数では、デスロラタジン5 mg 群及びモンテルカスト群はプラセボ群と比較して統計的に有意に減少させた（P≤0.031）。一方、Day 1～29における β 刺激薬の使用回数では、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の間に統計的に有意な差は認められなかったが、モンテルカスト群はプラセボ群と比較して統計的に有意に減少させた（P=0.003）。

治験責任医師等及び患者により共同評価された喘息の全般的状態、並びに治験責任医師等及び患者により共同評価された治療効果度（Day 8、Day 15、Day 22及び Day 29の平均）では、デスロ

Confidential

ラタジン5 mg 群とプラセボ群の間に統計的に有意な差は認められなかったが、モンテルカスト群は、プラセボ群と比較して統計的に有意に高い有効性が認められた。（P<0.001）。

最終来院時の喘息の HrQOL では、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の間に統計的に有意な差は認められなかったが、モンテルカスト群はプラセボ群と比較して統計的に有意に優れていた（P<0.01）。

2.7.6.3.14.4　安全性

本試験で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）を[表 2.7.6.3.14:5]に示す。

有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群36.9%（62/168例）、モンテルカスト群39.4%（67/170例）及びプラセボ群35.6%（58/163例）であった。最も多く認められた有害事象は頭痛で、デスロラタジン5 mg 群10.1%（17/168例）、モンテルカスト10 mg 群11.2%（19/170例）及びプラセボ群8.0%（13/163例）の発現率であった。重度の有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群8.9%（15/168例）、モンテルカスト10 mg 群4.1%（7/170例）及びプラセボ群9.2%（15/163例）であった。

副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群15.5%（26/168例）、モンテルカスト群11.8%（20/170例）及びプラセボ群14.1%（23/163例）であった。最も多く認められた副作用は頭痛で、デスロラタジン5 mg 群3.0%（5/168例）、モンテルカスト10 mg 群3.5%（6/170例）及びプラセボ群3.7%（6/163例）の発現率であった。重度の副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群1.8%（3/168例）、モンテルカスト10 mg 群0.6%（1/170例）及びプラセボ群1.8%（3/163例）であった。

本試験では死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群で骨折が1例に認められたが、治験責任医師等により治験薬との因果関係は考えにくいと判定された。なお、本試験では予定外妊娠がモンテルカスト群に2例認められたが、いずれも治験責任医師等により治験薬との因果関係は考えにくいと判定された。投与中止に至った有害事象は12例に認められ、その割合はデスロラタジン5 mg 群1.8%（3/168例）、モンテルカスト群1.8%（3/170例）及びプラセボ群3.7%（6/163例）であった。投与中止に至った主な有害事象は、上気道感染5例（デスロラタジン5 mg 群1例、モンテルカスト群1例、プラセボ群3例）及び副鼻腔炎4例（モンテルカスト群1例、プラセボ群3例）であった。投与中止に至った副作用はデスロラタジン5 mg 群のみに認められ、その割合は1.2%（2/168例）であった。臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図に、いずれの投与群でも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.14:5 有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）（All Randomized Subjects）（P00214 試験）

Body System/Organ Class	Number‡ (%) of Subjects		
	DL 5 mg QD (n=168)	Montelukast 10 mg QD (n=170)	Placebo QD (n=163)
有害事象あり†	62 (36.9)	67 (39.4)	58 (35.6)
自律神経系障害	2 (1.2)	2 (1.2)	4 (2.5)
口内乾燥	2 (1.2)	2 (1.2)	4 (2.5)
一般的全身障害	32 (19.0)	24 (14.1)	21 (12.9)
疲労	5 (3.0)	1 (<1)	3 (1.8)
頭痛	17 (10.1)	19 (11.2)	13 (8.0)
中枢・末梢神経系障害	2 (1.2)	7 (4.1)	5 (3.1)
浮動性めまい	2 (1.2)	2 (1.2)	4 (2.5)
消化管障害	16 (9.5)	14 (8.2)	15 (9.2)
下痢	4 (2.4)	2 (1.2)	1 (<1)
消化不良	2 (1.2)	8 (4.7)	3 (1.8)
悪心	4 (2.4)	1 (<1)	9 (5.5)
筋・骨格系障害	4 (2.4)	11 (6.5)	9 (5.5)
筋肉痛	3 (1.8)	7 (4.1)	6 (3.7)
抵抗機構障害	6 (3.6)	9 (5.3)	8 (4.9)
ウイルス感染	5 (3.0)	8 (4.7)	6 (3.7)
呼吸器系障害	12 (7.1)	16 (9.4)	17 (10.4)
鼻出血	4 (2.4)	1 (<1)	3 (1.8)
咽頭炎	3 (1.8)	4 (2.4)	3 (1.8)
副鼻腔炎	1 (<1)	2 (1.2)	4 (2.5)
上気道感染	2 (1.2)	7 (4.1)	6 (3.7)
皮膚・皮膚付属器障害	1 (<1)	8 (4.7)	3 (1.8)
発疹	0	4 (2.4)	1 (<1)

DL: デスロラタジン、QD：1日1回
有害事象の表記は、COSTART（coding symbols for a thesaurus of adverse reaction terms）dictionary による。
† 治験薬との因果関係は問わない。
‡ 試験期間中に1件以上の有害事象を発現した患者数。複数の有害事象を発現した患者もいる可能性がある。

2.7.6.3.14.5　結論

- Day 1～15における AM/PM PRIOR の鼻炎の症状スコア合計のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群ではプラセボ群と比較して統計的に有意に低下した。一方、FEV_1（Day 8、Day 15、Day 22及び Day 29における FEV_1の平均）のベースラインからの変化量では、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の間に統計的に有意な差は認められなかった。
- FEV_1（Day 8、Day 15、Day 22及び Day 29における FEV_1の平均）のベースラインからの変化量では、デスロラタジン5 mg 群及びモンテルカスト群とプラセボ群の間に統計的に有意な差は認められなかった。
- デスロラタジン5 mg の1日1回4週間投与は安全で、良好な忍容性を示した。

Confidential

2.7.6.3.15　非日本人の喘息を合併した季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたデスロラタジン、モンテルカスト及びプラセボの有効性及び安全性を検討するための第Ⅲ相試験（P00215試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.15: P00215]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.15.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

喘息を合併した季節性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジンの有効性及び安全性を検討するための試験

実施医療機関

多施設共同（米国、計32施設：P00215試験22施設、P00216試験10施設）†

† 同じ試験デザインで計画された P00214試験、P00215試験及び P00216試験は、データベース固定前に治験実施計画書が改訂され、P00216試験の実施医療機関が P00214試験又は P00215試験に配分された。

治験期間

1999年8月6日～2000年3月3日

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

4週間

目的

喘息を合併した季節性アレルギー性鼻炎患者における季節性アレルギー性鼻炎の徴候／症状の軽減及び1秒間の努力呼気量（FEV_1）の改善に対するデスロラタジン5 mg1日1回投与、モンテルカスト10 mg 1日1回投与及びプラセボの有効性及び安全性を比較し評価する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験

用法・用量／剤型／ロット番号

【用法・用量】

治験薬（デスロラタジン5 mg、モンテルカスト10 mg 又はプラセボ）を1日1回（午前中）経口投与した。

Confidential

【剤型】

デスロラタジン5 mg 錠及びデスロラタジンプラセボ錠

モンテルカスト10 mg 錠‡及びモンテルカストプラセボカプセル

‡錠剤をカプセルに入れたものを使用

【ロット番号】

本試験で用いた治験薬のロットを[表 2.7.6.3.15:1]に示す。

表 2.7.6.3.15:1 治験薬のロット番号（P00215 試験）

治験薬	ロット番号
デスロラタジン5 mg 錠	[redacted]
モンテルカスト10 mg 錠（錠剤をカプセルに入れたもの）	
デスロラタジンプラセボ錠	
モンテルカストプラセボカプセル	

診断／選択基準

1) 15歳以上の患者。性別及び人種は問わない。
2) 2年以上の季節性アレルギー性鼻炎の既往を有し、秋／冬の花粉飛散期に喘息の徴候／症状が亢進する患者。
3) 来院1（Day -14～-3）の前24ヵ月以内に季節性アレルゲンの皮膚テスト（プリック、皮内）で陽性と判定された患者。
4) 来院1（Day -14～-3）の時点で臨床症状が認められること。すなわち、患者日記記入前12時間の鼻汁（前鼻漏、後鼻漏）スコアが中等度以上（スコアが2以上）、記入前12時間の鼻症状スコア合計が6以上、かつ記入前12時間の非鼻症状スコア合計が5以上の患者。
5) 来院2（Day 1）の直前3日間に患者日記に1日2回記入した6回分の評価（記入前12時間）及び来院2の午前（AM）に記入した評価（記入前12時間）の計7回分の評価の総計において、鼻症状スコア合計が42以上、かつ非鼻症状スコア合計が35以上の患者。
6) 過去2年間に、吸入気管支拡張薬の投与で可逆的な効果が認められている患者。
7) スクリーニング時（Day -14～-3）に FEV_1が予測値の70%以上の患者。
8) 来院1（Day -14～-3）の時点で喘息スコア合計又は気管支拡張薬使用スコア合計が2以上の患者。

評価基準

【有効性】

患者は鼻炎の各症状スコア（下表）について1日2回［AM と午後（PM)］患者日記に患者日記記入時点の前12時間の評価（PRIOR）及び患者日記記入時点の評価（NOW）を記入した。記

Confidential

入した鼻炎の症状スコアのうち、患者日記記入時点の前12時間（PRIOR）の鼻炎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を、AM/PM PRIOR の鼻炎の症状スコア合計として扱った。

また、患者は喘息の各症状スコア（下表）について1日2回（AM と PM）患者日記に患者日記記入時点の前12時間の評価（PRIOR）及び患者日記記入時点の評価（NOW）を記入した。記入した喘息の症状スコアのうち、患者日記記入時点の前12時間（PRIOR）の喘息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を、AM/PM PRIOR の喘息の症状スコア合計として扱った。

鼻炎の症状スコア		喘息の症状スコア
鼻症状スコア	非鼻症状スコア	-
鼻汁	眼そう痒／灼熱感	咳嗽
鼻閉	流涙	喘鳴
鼻内そう痒感	眼の発赤	呼吸困難
くしゃみ発作	耳・口蓋のそう痒感	

- 主要評価項目

アレルギー性鼻炎に関する主要評価項目：

Day 1～15における AM/PM PRIOR の鼻炎の症状スコア合計（Day 1の PM と Day 2～15の各日における鼻炎の症状スコア合計の平均）のベースライン（Day 1の直前3日間における AM/PM PRIOR 及び Day 1の AM PRIOR の鼻炎の症状スコア合計の平均）からの変化量とした。

喘息に関する主要評価項目：

FEV_1（Day 8、Day 15、Day 22及び Day 29における FEV_1の平均）のベースライン（Day 1）からの変化量とした。

- 副次評価項目

アレルギー性鼻炎に関する副次評価項目：

患者が患者日記に記入した評価による鼻炎の症状スコア合計、鼻症状スコア合計、非鼻症状スコア合計及び鼻炎の各症状スコアとし、AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW について評価した。また、アレルギー性鼻炎の健康関連の QOL（HrQOL）、治験責任医師等及び患者により共同評価†されたアレルギー性鼻炎の全般的状態、並びに治験責任医師等及び患者により共同評価†された治療効果度を評価した。

喘息に関する副次評価項目：

患者が患者日記に記入した評価による喘息の症状スコア合計及び喘息の各症状スコアとし、

Confidential

AM/PM PRIOR、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW について評価した。また、肺機能検査［努力肺活量（FVC）、 FEF（25-75%）（FVC の25−75%の呼気中の努力呼気流量）］、β 刺激薬の使用回数、喘息の HrQOL、治験責任医師等及び患者により共同評価†された喘息の全般的状態、並びに治験責任医師等及び患者により共同評価†された治療効果度を評価した。

†治験責任医師等と患者が一緒に、来院時のアレルギー性鼻炎の徴候・症状の程度に基づき評価した。

【安全性】

安全性評価項目は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を評価した。

統計計画及び解析

【有効性】

ベースライン及び投与後のデータがある患者を主要な有効性解析対象集団とした［All Randomized Subjects（有効性）］。有効性評価項目は、投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析（ANOVA）モデルを用いて評価した。

【安全性】

無作為化されたすべての患者を安全性の解析対象集団とした（All Randomized Subjects）。有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、及び12誘導心電図を要約し、集計した。

2.7.6.3.15.2　患者の内訳

本試験では計423例（15～68歳、男性166例／女性257例）が無作為に割り付けられた。投与群ごとの内訳は、デスロラタジン5 mg 群143例（12～17歳：13例、18～64歳：130例、65歳以上：0例）、モンテルカスト10 mg 群141例（12～17歳：13例、18～64歳：127例、65歳以上：1例）及びプラセボ群139例（12～17歳：14例、18～64歳：125例、65歳以上：0例）であった。このうちデスロラタジン5 mg 群91.6%（131/143例）及びモンテルカスト10 mg 群95.0%（134/141例）及びプラセボ群82.7%（115/139例）が投与を完了した[表 2.7.6.3.15:2]。

Confidential

表 2.7.6.3.15:2 患者の内訳（P00215 試験）

	DL 5 mg QD	Montelukast 10 mg QD	Placebo QD
Number Randomized	143 (100)	141 (100)	139 (100)
Number (%) Completed	131 (92)	134 (95)	115 (83)
Number (%) Discontinued	12 (8)	7 (5)	24 (17)
Reason for Discontinuation			
Adverse Event	5 (3)	3 (2)	5 (4)
Lost to Follow-up	4 (3)	2 (1)	2 (1)
Non-compliance	2 (1)	0	3 (2)
Treatment Failure	1 (<1)	2 (1)	14 (10)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回

2.7.6.3.15.3　有効性

・アレルギー性鼻炎に関する評価項目

Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（有効性の主要評価項目）のベースラインからの変化量及びその解析結果を[表 2.7.6.3.15:3]に示す。Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（有効性の主要評価項目）のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群ではプラセボ群と比較して統計的に有意に低下した（P=0.021）が、モンテルカスト群ではプラセボ群と比較して数値的に大きく低下したものの統計的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.3.15:3 Day 1～15 における AM/PM PRIOR の症状スコア合計のベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P00215 試験）

	DL 5 mg QD (A)			Montelukast 10 mg QD (B)			Placebo QD (C)		
	n	LS Mean†	(Mean % Change)‡	n	LS Mean	(Mean % Change)	n	LS Mean	(Mean % Change)
Baseline	140	16.13		141	16.03		138	16.09	
Change from Baseline									
Days 1-15	140	-4.33	(-26.5)	141	-3.69	(-22.4)	138	-3.22	(-19.7)

	Pairwise Comparisons p-values		
	A-C	A-B	B-C
Days 1-15	0.021	0.183	0.322

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
† 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による
‡ 算術平均

Day 1～15における鼻炎の症状スコア合計、鼻症状スコア合計、非鼻症状スコア合計及び鼻炎の

Confidential

各症状スコアを、それぞれ AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW で評価したベースラインからの変化量は、眼そう痒／灼熱感、目の発赤及び流涙の症状スコアについてはデスロラタジン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ものの、それ以外のスコアについては、デスロラタジン5 mg 群ではプラセボ群と比較して、全般的に AM/PM PRIOR の症状スコア合計と類似した結果であった。一方、モンテルカスト群では、全般的に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。

治験責任医師等及び患者により共同評価されたアレルギー性鼻炎の全般的状態におけるベースラインからの変化量、治験責任医師等及び患者により共同評価された治療効果度、並びにアレルギー性鼻炎の HrQOL では、デスロラタジン5 mg 群及びモンテルカスト群とも、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。

・喘息に関する評価項目

FEV_1（Day 8、Day 15、Day 22及び Day 29における FEV_1の平均）（有効性の主要評価項目）のベースラインからの変化量及びその解析結果を[表 2.7.6.3.15:4]に示す。FEV_1（Day 8、Day 15、Day 22及び Day 29における FEV_1の平均）のベースラインからの変化量では、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の間に統計的に有意な差は認められなかったが、モンテルカスト群では、プラセボ群と比較して統計的に有意に大きかった。

表 2.7.6.3.15:4 FEV_1 (Liters) のベースラインからの変化量

[All Randomized Subjects（有効性）]（P00215 試験）

	DL 5 mg QD (A)			Montelukast 10 mg QD (B)			Placebo QD (C)		
	n	LS Mean†	(Mean % Change)‡	n	LS Mean	(Mean % Change)	n	LS Mean	(Mean % Change)
Baseline	139	3.05		140	3.11		138	3.11	
Change from Baseline									
Average	139	0.00	(0.6)	140	0.07	(3.6)	138	-0.05	(-1.3)

	Pairwise Comparisons p-values		
	A-C	A-B	B-C
Average	0.196	0.042	<0.001

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
Average：Day 8、Day 15、Day 22及び Day 29の平均
† 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による
‡ 算術平均

Day 1～15における喘息症状スコア合計及び喘息の各症状スコアを、それぞれ AM/PM PRIOR、

C Confidential

AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW で評価したベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群及びモンテルカスト群では、全般的に、プラセボ群と比較して統計的に有意な差は認められなかった。

FVC 及び FEF（25-75%）のベースラインからの変化量においても、FEV_1と類似した結果であった。

喘息の症状スコア合計及び各症状スコアのベースラインからの変化量は、ほとんどの評価時点で、デスロラタジン5 mg 群及びモンテルカスト群とも、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。治験責任医師等及び患者により共同評価された喘息の全般的状態におけるベースラインからの変化量、治験責任医師等及び患者により共同評価された治療効果度、並びにβ刺激薬の使用回数では、デスロラタジン5 mg 群及びモンテルカスト群がプラセボ群と比較して統計的に有意に高い有効性が認められた（P≤0.010）。喘息の HrQOL では、デスロラタジン5 mg 群及びモンテルカスト群とも、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。

2.7.6.3.15.4　安全性

本試験で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）を[表 2.7.6.3.15:5]に示す。

有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群47.6%（68/143例）、モンテルカスト群48.2%（68/141例）、プラセボ群41.7%（58/139例）であった。最も多く認められた有害事象は頭痛で、デスロラタジン5 mg 群9.1%（13/143例）、モンテルカスト群13.5%（19/141例）及びプラセボ群7.9%（11/139例）の発現率であった。重度の有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群7.7%（11/143例）、モンテルカスト群9.9%（14/141例）及びプラセボ群12.2%（17/139例）であった。

副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群16.1%（23/143例）、モンテルカスト群12.1%（17/141例）及びプラセボ群14.4%（20/139例）であった。重度の副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群2.1%（3/143例）、モンテルカスト群2.1%（3/141例）及びプラセボ群2.2%（3/139例）であった。

本試験では死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は胸痛がデスロラタジン5 mg 群の1例に認められたが、治験責任医師等により治験薬との因果関係は考えにくいと判定された。投与中止に至った有害事象は、デスロラタジン5 mg 群3.5%（5/143例）、モンテルカスト群2.1%（3/141例）及びプラセボ群3.6%（5/139例）に認められた。投与中止に至った主な有害事象は、副鼻腔炎5例（デスロラタジン5 mg 群2例、プラセボ群3例）及び上気道感染3例（デスロラタジン5 mg 群1例、モンテルカスト群1例、プラセボ群1例）であった。投与中止に至った副作用は、デスロラタジン5 mg 群0.7%（1/143例）、モンテルカスト群1.4%（2/141例）及びプラセボ群0%（0/139例）に認められた。臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図に、いずれの投与群でも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.15:5 有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）（All Randomized Subjects）（P00215 試験）

Body System/Organ Class	Number‡ (%) of Subjects		
	DL 5 mg QD (n=143)	Montelukast 10 mg QD (n=141)	Placebo QD (n=139)
有害事象あり†	68 (47.6)	68 (48.2)	58 (41.7)
一般的全身障害	25 (17.5)	25 (17.7)	15 (10.8)
背部痛	4 (2.8)	2 (1.4)	1 (0.7)
発熱	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (0.7)
頭痛	13 (9.1)	19 (13.5)	11 (7.9)
事故による外傷	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (0.7)
消化管障害	12 (8.4)	16 (11.3)	10 (7.2)
下痢	2 (1.4)	2 (1.4)	4 (2.9)
消化不良	2 (1.4)	7 (5.0)	3 (2.2)
悪心	3 (2.1)	5 (3.5)	1 (0.7)
嘔吐	3 (2.1)	2 (1.4)	1 (0.7)
筋・骨格系障害	7 (4.9)	7 (5.0)	10 (7.2)
関節痛	4 (2.8)	2 (1.4)	1 (0.7)
筋肉痛	2 (1.4)	4 (2.8)	5 (3.6)
女性生殖（器）障害§	2 (2.2)	3 (3.9)	2 (2.2)
月経困難症	0	3 (3.9)	0
月経障害	2 (2.2)	0	1 (1.1)
抵抗機構障害	7 (4.9)	18 (12.8)	11 (7.9)
ウイルス感染	5 (3.5)	16 (11.3)	9 (6.5)
呼吸器系障害	23 (16.1)	18 (12.8)	16 (11.5)
気管支炎	4 (2.8)	0	1 (0.7)
咳嗽	2 (1.4)	0	4 (2.9)
鼻出血	4 (2.8)	3 (2.1)	1 (0.7)
咽頭炎	9 (6.3)	7 (5.0)	2 (1.4)
鼻炎	0	3 (2.1)	3 (2.2)
副鼻腔炎	4 (2.8)	2 (1.4)	3 (2.2)
上気道感染	2 (1.4)	5 (3.5)	3 (2.2)

DL: デスロラタジン、QD：1日1回
有害事象の表記は、COSTART（coding symbols for a thesaurus of adverse reaction terms）dictionary による。
† 治験薬との因果関係は問わない。
‡ 試験期間中に1件以上の有害事象を発現した患者数。複数の有害事象を発現した患者もいる可能性がある。
§ 性別関連の患者数を分母とし、性別関連の事象発現率を算出した。

2.7.6.3.15.5　結論

- Day 1～15における AM/PM PRIOR の鼻炎の症状スコア合計のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群ではプラセボ群と比較して統計的に有意に低下した。一方、FEV_1（Day 8、Day 15、Day 22及び Day 29における FEV_1の平均）のベースラインからの変化量

Confidential

では、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の間に統計的に有意な差は認められなかった。

- FEV_1（Day 8、Day 15、Day 22及び Day 29における FEV_1の平均）のベースラインからの変化量では、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の間に統計的に有意な差は認められなかったが、モンテルカスト群では、プラセボ群と比較して統計的に有意に大きかった。
- デスロラタジン5 mg の1日1回4週間投与は安全で、良好な忍容性を示した。

Confidential

2.7.6.3.16　非日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたデスロラタジンの予防投与の有効性及び安全性を検討するための第Ⅲ相試験（P00372試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.16: P00372]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.16.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

季節性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジンの予防投与の有効性及び安全性を検討するための試験

実施医療機関

多施設共同（米国、計14施設）

治験期間

1999年7月7日～1999年9月28日

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

6週間

目的

ブタクサ花粉の飛散開始前から投与を開始し、飛散期に継続した場合の季節性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジン5 mg 1日1回投与の有効性及び安全性をプラセボと比較し評価する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験

用法・用量／剤型／ロット番号

【用法・用量】

治験薬（デスロラタジン5 mg 又はプラセボ）を1日1回（午前中）経口投与した。

【剤型】

デスロラタジン5 mg 錠及びプラセボ錠

【ロット番号】

本試験で用いた治験薬のロットを[表 2.7.6.3.16:1]に示す。

Confidential

表 2.7.6.3.16:1 治験薬のロット番号（P00372 試験）

治験薬	ロット番号
デスロラタジン5 mg 錠 プラセボ錠	[redacted]

診断／選択基準

1) 12歳以上の患者。性別及び人種は問わない。
2) 2年以上の季節性アレルギー性鼻炎の既往を有する患者。
3) 来院1（Day -30～-3）の前12ヵ月以内にブタクサアレルゲンの皮膚テスト（プリック、皮内）で陽性と判定された患者。
4) 来院1（Day -30～-3）の時点で臨床症状が認められないこと。すなわち、患者日記記入前12時間の症状スコア合計が4以下、かつ中等度及び重度に該当する記入前12時間の症状（鼻症状、非鼻症状）がない患者。
5) 来院2（Day 1）の時点で臨床症状が認められないこと。すなわち、来院2の直前3日間に患者日記に1日2回記入した6回分の評価（記入前12時間）及び来院2の午前（AM）に記入した評価（記入前12時間）の計7回分の評価において、各回の症状スコア合計が4以下、かつ中等度及び重度に該当する記入前12時間の症状（鼻症状、非鼻症状）がない患者。

評価基準

【有効性】

患者は各症状スコア（下表）について1日2回［AM と午後（PM)］患者日記に患者日記記入時点の前12時間の評価を記入した。記入した症状スコアのうち、患者日記記入時点の前12時間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を、AM/PM の症状スコア合計として扱った。

症状が基準以下の日とは、AM/PM の症状スコア合計が4以下、かつ各症状スコアの平均が1以下を満たした日と定義した。

症状スコア	
鼻症状スコア	非鼻症状スコア
鼻汁	眼そう痒／灼熱感
鼻閉	流涙
鼻内そう痒感	眼の発赤
くしゃみ発作	耳・口蓋のそう痒感

Confidential

- 主要評価項目

本試験における主要評価項目は、治療投与期間（ブタクサ花粉飛散期）のうち、症状が基準以下の日の割合とした。

- 副次評価項目

副次評価項目は、予防投与期間（ブタクサ花粉飛散期前）のうち症状が基準以下の日の割合、全投与期間（予防投与期間＋治療投与期間）のうち症状が基準以下の日の割合、治療投与期間第1週のうち症状が基準以下の日の割合、治療投与期間における症状が認められなかった（症状スコア合計が0）日の割合とした。また、患者が患者日記に記入したブタクサ花粉飛散期の症状スコア合計、鼻症状スコア合計、非鼻症状スコア合計及び各症状スコアの、AM/PM、AM 及び PM について評価した。

【安全性】

安全性評価項目は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を評価した。

統計計画及び解析

【有効性】

ベースライン及び投与後のデータがある患者を主要な有効性解析対象集団とした［All Randomized Subjects（有効性）］。有効性評価項目は、投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。

【安全性】

無作為化されたすべての患者を安全性の解析対象集団とした（All Randomized Subjects）。有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、及び12誘導心電図を要約し、集計した。

2.7.6.3.16.2　患者の内訳

本試験では計423例（12～72歳、男性172例／女性251例）が無作為に割り付けられた。投与群ごとの内訳は、デスロラタジン5 mg 群215例（12～17歳：12例、18～64歳：198例、65歳以上：5例）及びプラセボ群208例（12～17歳：29例、18～64歳：174例、65歳以上：5例）であった。このうちデスロラタジン5 mg 群88.8%（191/215例）及びプラセボ群85.1%（177/208例）が投与を完了した[表 2.7.6.3.16:2]。

Confidential

表 2.7.6.3.16:2 患者の内訳（P00372 試験）

	DL 5 mg QD (n=215)	Placebo QD (n=208)
Number (%) Randomized	215 (100)	208 (100)
Number (%) Completed	191 (88.8)	177 (85.1)
Number (%) Discontinued	24 (11.2)	31 (14.9)
Reason for Discontinuation		
Treatment Failure	10 (4.7)	11 (5.3)
Adverse Event	8 (3.7)	11 (5.3)
Non-compliance	5 (2.3)	4 (1.9)
Did Not Wish to Continue†	1 (<1)	2 (1.0)
Lost to Follow-up	0	2 (1.0)
Did Not Meet Protocol Criteria	0	1 (<1)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
† 治験薬とは無関係な理由による

2.7.6.3.16.3　有効性

予防投与期間（ブタクサ花粉飛散期前）、治療投与期間（ブタクサ花粉飛散期）、全投与期間（予防投与期間＋治療投与期間）における、症状が基準以下であった日の割合及びその解析結果を[表 2.7.6.3.16:3]に示す。

治療投与期間の症状が基準以下の日の割合（有効性の主要評価項目）は、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群で類似しており、統計的に有意な差は認められなかった。また、全投与期間の症状が基準以下の日の割合についても、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群で類似しており、統計的に有意な差は認められなかった。デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群の治療投与期間の症状が基準以下の日の割合は、予防投与期間と比較すると、わずかに減少した。このことは、ブタクサ花粉飛散期中に季節性アレルギー性鼻炎の症候にごくわずかな増悪が認められたことを示している。

治療投与期間第1週における症状が基準以下の日の割合、治療投与期間における症状が認められなかった日の割合についても、治療投与期間の症状が基準以下の日の割合と類似した結果であった。また、ブタクサ花粉飛散期の鼻症状スコア合計、非鼻症状スコア合計及び各症状スコアにおけるベースラインからの変化量は、ほとんどの評価時点について、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の間に統計的に有意な差は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.16:3 予防投与期間（ブタクサ花粉飛散期前）、治療投与期間（ブタクサ花粉飛散期）、全投与期間（予防投与期間＋治療投与期間）における、症状が基準以下であった日の割合［All Randomized Subjects（有効性）］（P00372 試験）

	DL 5 mg QD		Placebo QD		Analysis
	n	LS Mean†	n	LS Mean	Model P-values Treatment
Prior to Pollen‡	214	0.88	208	0.85	0.347
Pollen Season§	213	0.66	196	0.60	0.074
Entire Study‖	215	0.73	208	0.69	0.117

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
† 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による
‡ 予防投与期間（ブタクサ花粉飛散期前）
§ 治療投与期間（ブタクサ花粉飛散期）
‖ 全投与期間（予防投与期間＋治療投与期間）

2.7.6.3.16.4　安全性

本試験で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）を[表 2.7.6.3.16:4]に示す。

有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群42.8%（92/215例）、プラセボ群43.3%（90/208例）と同程度であった。最も多く認められた有害事象は頭痛で、デスロラタジン5 mg 群18.1%（39/215例）及びプラセボ群17.8%（37/208例）の発現率であった。重度の有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群6.5%（14/215例）及びプラセボ群で2.4%（5/208例）であった。

副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群で14.0%（30/215例）及びプラセボ群で12.0%（25/208例）であった。最も多く認められた副作用は頭痛で、デスロラタジン5 mg 群7.0%（15/215例）及びプラセボ群で3.4%（7/208例）の発現率であった。重度の副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群1.4%（3/215例）及びプラセボ群で1.0%（2/208例）であった。

本試験では死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、デスロラタジン5 mg 群2例［特定不能の新生物、結腸ポリープ（悪性の結腸ポリープ）］、プラセボ群1例（脳卒中）に認められたが、いずれの事象も治験責任医師等により治験薬との因果関係は考えにくいと判定された。投与中止に至った有害事象は19例に認められ、その割合はデスロラタジン5 mg 群3.7%（8/215例）及びプラセボ群5.3%（11/208例）であった。投与中止に至った有害事象のうち最も多く認められたのは頭痛4例［デスロラタジン5 mg 群3例（頭痛の増悪1例を含む）、プラセボ群1例］で、次いで副鼻腔炎3例（プラセボ群3例）であった。投与中止に至った副作用は8例に認められ、その割合はデスロラタジン5 mg 群2.3%（5/215例）及びプラセボ群1.4%（3/208例）であった。臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図に、いずれの投与群でも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.16:4 有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
（All Randomized Subjects）（P00372 試験）

Body System/Organ Class	Number[‡] (%) of Subjects	
	DL 5 mg QD (n=215)	Placebo QD (n=208)
有害事象あり[†]	92 (42.8)	90 (43.3)
自律神経系障害	6 (2.8)	4 (1.9)
口内乾燥	6 (2.8)	4 (1.9)
一般的全身障害	48 (22.3)	47 (22.6)
背部痛	3 (1.4)	6 (2.9)
頭痛	39 (18.1)	37 (17.8)
消化管障害	18 (8.4)	11 (5.3)
腹痛	7 (3.3)	2 (1.0)
消化不良	6 (2.8)	3 (1.4)
筋・骨格系障害	11 (5.1)	13 (6.3)
筋肉痛	7 (3.3)	9 (4.3)
精神障害	5 (2.3)	6 (2.9)
傾眠	5 (2.3)	4 (1.9)
女性生殖（器）障害[§]	4 (3.3)	1 (<1)
月経困難症	3 (2.5)	1 (<1)
呼吸器系障害	19 (8.8)	17 (8.2)
咽頭炎	8 (3.7)	2 (1.0)
副鼻腔炎	1 (<1)	5 (2.4)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
有害事象の表記は、COSTART（coding symbols for a thesaurus of adverse reaction terms）dictionary による。
[†] 治験薬との因果関係は問わない。
[‡] 試験期間中に1件以上の有害事象を発現した患者数。複数の有害事象を発現した患者もいる可能性がある。
[§] 性別関連の患者数を分母とし、性別関連の事象発現率を算出した。

2.7.6.3.16.5　結論

- 季節性アレルギー性鼻炎の予防治療において、デスロラタジン5 mg 1日1回投与による有効性はプラセボ投与と同程度であった。
- デスロラタジン5 mg の1日1回6週間投与は安全で、良好な忍容性を示した。

Confidential

2.7.6.3.17　非日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたデスロラタジンの予防投与の有効性及び安全性を検討するための第Ⅲ相試験（P00375試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.17: P00375]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.17.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

季節性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジンの予防投与の有効性及び安全性を検討するための試験

実施医療機関

多施設共同（米国、計16施設）

治験期間

1999年7月3日～1999年10月26日

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

6週間

目的

ブタクサ花粉の飛散開始前から投与を開始し、飛散期に継続した場合の季節性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジン5 mg 1日1回投与の有効性及び安全性をプラセボと比較し評価する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験。

用法・用量／剤型／ロット番号

【用法・用量】

治験薬（デスロラタジン5 mg 又はプラセボ）を1日1回（午前中）経口投与した。

【剤型】

デスロラタジン5 mg 錠及びプラセボ錠。

【ロット番号】

本試験で用いた治験薬のロットを[表 2.7.6.3.17:1]に示す。

Confidential

表 2.7.6.3.17:1 治験薬のロット番号（P00375 試験）

治験薬	ロット番号
デスロラタジン5 mg 錠 プラセボ錠	[redacted]

診断／選択基準

1) 12歳以上の患者。性別及び人種は問わない。
2) 2年以上の季節性アレルギー性鼻炎の既往を有する患者。
3) 来院1（Day -30～-3）の前12ヵ月以内にブタクサアレルゲンの皮膚テスト（プリック、皮内）で陽性と判定された患者。
4) 来院1（Day -30～-3）の時点で臨床症状が認められないこと。すなわち、患者日記記入前12時間の合計症状スコアが4以下、かつ中等度及び重度に該当する記入前12時間の症状（鼻症状、非鼻症状）がない患者。
5) 来院2（Day 1）の時点で臨床症状が認められないこと。すなわち、来院2の直前3日間に患者日記に1日2回記入した6回分の評価（記入前12時間）及び来院2の午前（AM）に記入した評価（記入前12時間）の計7回分の評価において、各回の症状スコア合計が4以下、かつ中等度及び重度に該当する記入前12時間の症状（鼻症状、非鼻症状）がない患者。

評価基準

【有効性】

患者は各症状スコア（下表）について1日2回［AM と午後（PM)］患者日記に患者日記記入時点の前12時間の評価を記入した。記入した症状スコアのうち、患者日記記入時点の前12時間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を、AM/PM の症状スコア合計として扱った。

症状が基準以下の日とは、AM/PM の症状スコア合計が4以下、かつ各症状スコアの平均が1以下を満たした日と定義した。

症状スコア	
鼻症状スコア	非鼻症状スコア
鼻汁	眼そう痒／灼熱感
鼻閉	流涙
鼻内そう痒感	眼の発赤
くしゃみ発作	耳・口蓋のそう痒感

Confidential

- 主要評価項目

本試験における主要評価項目は、治療投与期間（ブタクサ花粉飛散期）のうち、症状が基準以下の日の割合とした。

- 副次評価項目

副次評価項目は、予防投与期間（ブタクサ花粉飛散期前）のうち症状が基準以下の日の割合、全投与期間（予防投与期間＋治療投与期間）のうち症状が基準以下の日の割合、治療投与期間第1週のうち症状が基準以下の日の割合、治療投与期間における症状が認められなかった（症状スコア合計が0）日の割合とした。また、患者が患者日記に記入したブタクサ花粉飛散期の症状スコア合計、鼻症状スコア合計、非鼻症状スコア合計及び各症状スコアの、AM/PM、AM 及び PM について評価した。

【安全性】

安全性評価項目は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を評価した。

統計計画及び解析

【有効性】

ベースライン及び投与後のデータがある患者を主要な有効性解析対象集団とした［All Randomized Subjects（有効性）］。有効性評価項目は、投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。

【安全性】

無作為化されたすべての患者を安全性の解析対象集団とした（All Randomized Subjects）。有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、及び12誘導心電図を要約し、集計した。

2.7.6.3.17.2　患者の内訳

本試験では計371例（12～73歳、男性133例／女性238例）が無作為に割り付けられた。投与群ごとの内訳は、デスロラタジン5 mg 群184例（12～17歳：20例、18～64歳：161例、65歳以上：3例）及びプラセボ群187例（12～17歳：23例、18～64歳：163例、65歳以上：1例）であった。このうちデスロラタジン5 mg 群91.3%（168/184例）及びプラセボ群89.8%（168/187例）が投与を完了した[表 2.7.6.3.17:2]。

Confidential

表 2.7.6.3.17:2 患者の内訳（P00375 試験）

	DL 5 mg QD (n=184)	Placebo QD (n=187)
Number (%) Randomized	184	187
Number (%) Completed	168 (91.3)	168 (89.8)
Number (%) Discontinued	16 (8.7)	19 (10.2)
Reason for Discontinuation		
Adverse Event	8 (4.3)‡	4 (2.1)
Noncompliance	3 (1.6)	4 (2.1)
Treatment Failure	2 (1.1)	7 (3.7)
Did Not Wish to Continue†	2 (1.1)	2 (1.1)
Did Not Meet Protocol Criteria	1 (<1)	1 (<1)
Lost to Follow-up	0 (0)	1 (<1)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
† 治験薬とは無関係な理由による
‡ 観察期間中に発現した有害事象により投与中止した1例を含む（治験薬投与中の発現ではない）

2.7.6.3.17.3 有効性

予防投与期間（ブタクサ花粉飛散期前）、治療投与期間（ブタクサ花粉飛散期）、全投与期間（予防投与期間＋治療投与期間）における、症状が基準以下であった日の割合及びその解析結果を[表 2.7.6.3.17:3]に示す。

治療投与期間の症状が基準以下の日の割合（有効性の主要評価項目）は、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群で類似しており、統計的に有意な差は認められなかった。また、全投与期間の症状が基準以下の日の割合についても、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群で類似しており、統計的に有意な差は認められなかった。デスロラタジン5 mg 群及びプラセボ群の治療投与期間の症状が基準以下の日の割合は、予防投与期間と比較すると、わずかに減少した。このことは、ブタクサ花粉飛散期中に季節性アレルギー性鼻炎の症候にごくわずかな増悪が認められたことを示している。

治療投与期間第1週における症状が基準以下の日の割合、治療投与期間における症状が認められなかった日の割合についても、治療投与期間の症状が基準以下の日の割合と類似した結果であった。ブタクサ花粉飛散期の鼻症状スコア合計、非鼻症状スコア合計及び各症状スコアにおけるベースラインからの変化量は、すべての評価時点について、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の間に統計的に有意な差は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.17:3 予防投与期間（ブタクサ花粉飛散期前）、治療投与期間（ブタクサ花粉飛散期）、全投与期間（予防投与期間＋治療投与期間）における、症状が基準以下であった日の割合及び解析結果［All Randomized Subjects（有効性）］（P00375 試験）

	DL 5 mg QD		Placebo QD		Analysis
	n	LS Mean[†]	n	LS Mean	Model P-values Treatment
Prior to Pollen[‡]	179	0.88	184	0.87	0.703
Pollen Season[§]	182	0.70	183	0.67	0.457
Entire Study[‖]	184	0.75	187	0.72	0.443

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
† 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による
‡ 予防投与期間（ブタクサ花粉飛散期前）
§ 治療投与期間（ブタクサ花粉飛散期）
‖ 全投与期間（予防投与期間＋治療投与期間）

2.7.6.3.17.4　安全性

本試験で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）を[表 2.7.6.3.17:4]に示す。

有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群35.9%（66/184例）及びプラセボ群32.1%（60/187例）と同程度であった。最も多く認められた有害事象は頭痛で、デスロラタジン5 mg 群12.5%（23/184例）及びプラセボ群12.8%（24/187例）の発現率であった。重度の有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群7.6%（14/184例）及びプラセボ群4.8%（9/187例）であった。

副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群8.2%（15/184例）及びプラセボ群5.9%（11/187例）であった。最も多く認められた副作用は頭痛で、デスロラタジン5 mg 群1.6%（3/184例）及びプラセボ群3.2%（6/187例）の発現率であった。重度の副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群1.1%（2/184例）及びプラセボ群1.1%（2/187例）であった。

本試験では死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象はデスロラタジン5 mg 群で2例に認められ、1例は2本の指の偶発的切断、他の1例は胃腸炎及び肺炎であった。いずれの事象も治験責任医師等により治験薬との因果関係は考えにくいと判定された。投与中止に至った有害事象は11例に認められ、その割合は、デスロラタジン5 mg 群3.8%（7/184例）及びプラセボ群2.1%（4/187例）であった。投与中止に至った有害事象のうち複数例に認められた事象は上気道感染3例（デスロラタジン5 mg 群2例、プラセボ群1例）及び副鼻腔炎2例（デスロラタジン5 mg 群2例）であった。投与中止に至った副作用はデスロラタジン5 mg 群に認められた1例［0.5%（1/184例）］のみであった。臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図に、いずれの投与群でも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.17:4 有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）（All Randomized Subjects）（P00375 試験）

Body System/Organ Class	Number‡ (%) of Subjects	
	DL 5 mg QD (n=184)	Placebo QD (n=187)
有害事象あり†	66 (35.9)	60 (32.1)
一般的全身障害	33 (17.9)	26 (13.9)
頭痛	23 (12.5)	24 (12.8)
筋・骨格系障害	8 (4.3)	4 (2.1)
筋肉痛	5 (2.7)	3 (1.6)
抵抗機構障害	6 (3.3)	10 (5.3)
ウイルス感染	3 (1.6)	7 (3.7)
呼吸器系障害	17 (9.2)	16 (8.6)
鼻出血	3 (1.6)	4 (2.1)
咽頭炎	3 (1.6)	5 (2.7)
副鼻腔炎	4 (2.2)	2 (1.1)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
有害事象の表記は、COSTART（coding symbols for a thesaurus of adverse reaction terms）dictionaryによる。
† 治験薬との因果関係は問わない。
‡ 試験期間中に1件以上の有害事象を発現した患者数。複数の有害事象を発現した患者もいる可能性がある。

2.7.6.3.17.5　結論

- 季節性アレルギー性鼻炎の予防治療において、デスロラタジン5 mg 1日1回投与による有効性はプラセボ投与と同程度であった。
- デスロラタジン5 mg の1日1回6週間投与は安全で、良好な忍容性を示した。

Confidential

2.7.6.3.18　非日本人の通年性アレルギー性鼻炎の患者を対象としたプラセボに対するデスロラタジンの有効性及び安全性を検討するための第Ⅲ相試験（P00218試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.18: P00218]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.18.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

通年性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジンの有効性及び安全性を検討するための試験

実施医療機関

多施設共同（米国、カナダ、ドイツ、計33施設：P00217試験9施設、P00218試験24施設）†

† 同じ試験デザインで計画された P00217試験、P00218試験及び P00219試験は、データベース固定前に治験実施計画書が改訂され、P00217試験の実施医療機関が P00218試験又は P00219試験に配分された。

治験期間

1999年8月2日～2000年1月17日

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

4週間

目的

通年性アレルギー性鼻炎に対するデスロラタジン5 mg1日1回投与の有効性及び安全性をプラセボと比較し評価する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験

用法・用量／剤型／ロット番号

【用法・用量】

治験薬（デスロラタジン5 mg 又はプラセボ）を1日1回（午前中）経口投与した。

【剤型】

デスロラタジン5 mg 錠及びプラセボ錠

Confidential

【ロット番号】

本試験で用いた治験薬のロットを[表 2.7.6.3.18:1]に示す。

表 2.7.6.3.18:1 治験薬のロット番号（P00218 試験）

治験薬	ロット番号
デスロラタジン5 mg 錠 プラセボ錠	[redacted]

診断／選択基準

1) 12歳以上の患者。性別及び人種は問わない。
2) 2年以上の、中等度の通年性アレルギー性鼻炎の既往を有する患者。
3) 来院1（Day -14～-4）の前12ヵ月以内に通年性アレルゲンの皮膚テスト（プリック、皮内）で陽性と判定された患者。
4) 来院1（Day -14～-4）の時点で臨床症状が認められること。すなわち、患者日記記入前12時間の鼻閉スコアが中等度以下（スコアが2以下）、かつ記入前12時間の症状スコア合計が10以上の患者。
5) 来院2（Day 1）の直前3日間に患者日記に1日2回記入した6回分の評価（記入前12時間）の総計において、鼻閉スコアが12以下、かつ症状スコア合計が60以上。また、来院2の時点の全般的状態スコアが2以上（中等度～重度）の患者。

評価基準

【有効性】

患者は各症状スコア（下表）について1日2回［午前（AM）と午後（PM）］患者日記に患者日記記入時点の前12時間の評価（PRIOR）及び患者日記記入時点の評価（NOW）を記入した。記入した症状スコアのうち、患者日記記入時点（NOW）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を、AM/PM NOW の症状スコア合計として扱った。

症状スコア	
鼻症状スコア	非鼻症状スコア
鼻汁	眼そう痒／灼熱感
後鼻漏	流涙
鼻閉	耳・口蓋のそう痒感
鼻内そう痒感	
くしゃみ発作	

Confidential

- 主要評価項目

本試験における主要評価項目は、Day 1～29における AM/PM NOW の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）（Day 1の PM と Day 2～29の各日における症状スコア合計の平均）のベースライン［Day 1の直前3日間における AM/PM NOW 及び Day 1における AM NOW の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）の平均］からの変化量とした。

- 副次評価項目

副次評価項目は、患者が患者日記に記入した評価による症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）、鼻症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）、非鼻症状スコア合計及び各症状スコアとし、AM/PM PRIOR、AM/PM NOW（主要評価項目を除く）、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW について評価した。また、治験責任医師等及び患者により共同評価†されたアレルギー性鼻炎の全般的状態、並びに治験責任医師等及び患者により共同評価†された治療効果度を評価した。

†治験責任医師等と患者が一緒に、来院時のアレルギー性鼻炎の徴候・症状の程度に基づき評価した。

【安全性】

安全性評価項目は、有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、12誘導心電図を評価した。

統計計画及び解析

【有効性】

ベースライン及び投与後のデータがある患者を主要な有効性解析対象集団とした［All Randomized Subjects（有効性）］。有効性評価項目は、投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。

【安全性】

無作為化されたすべての患者を安全性の解析対象集団とした（All Randomized Subjects）。有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を要約し、集計した。

2.7.6.3.18.2　患者の内訳

本試験では計676例（11～79歳、男性199例／女性477例）が無作為に割り付けられた。投与群ごとの内訳は、デスロラタジン5 mg 群337例（12歳未満：0例、12～17歳：29例、18～64歳：305例、65歳以上：3例）及びプラセボ群339例（12歳未満：1例、12～17歳：28例、18～64歳：300例、65歳以上：10例）であった。このうちデスロラタジン5 mg 群94.1%（317/337例）及びプラセボ群93.5%（317/339例）が投与を完了した[表 2.7.6.3.18:2]。

Confidential

表 2.7.6.3.18:2 患者の内訳（P00218 試験）

	DL 5 mg QD	Placebo QD
Number Randomized	337 (100)	339 (100)
Number (%) Completed	317 (94.1)	317 (93.5)
Number (%) Discontinued	20 (5.9)	22 (6.5)
Reason for Discontinuation		
Adverse Event	11 (3.3)	7 (2.1)
Non-compliance	4 (1.2)	1(<1)
Treatment Failure	2 (<1)	8 (2.4)
Did Not Wish to Continue	1 (<1)	3 (<1)
Lost to Follow-up	1 (<1)	3 (<1)
Did Not Meet Protocol Criteria	1 (<1)	0

DL：デスロラタジン、QD：1日1回

2.7.6.3.18.3　有効性

Day 1～29における AM/PM NOW の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）（有効性の主要評価項目）のベースラインからの変化量及びその解析結果を[表 2.7.6.3.18:3]に示す。Day 1~29における AM/PM NOW の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して、デスロラタジン5 mg 群では統計的に有意に低下した（P=0.005）。

Day 1～29における症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）、鼻症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）、非鼻症状スコア合計及び各症状スコアを、それぞれ AM/PM PRIOR、AM/PM NOW（主要評価項目を除く）、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW で評価したベースラインからの変化量は、鼻閉、眼そう痒／灼熱感及び流涙の症状スコアを除き、全般的に、主要評価項目［Day 1～29における AM/PM NOW の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインからの変化量］と類似した結果であった。

最終来院時における、治験責任医師等及び患者により共同評価されたアレルギー性鼻炎の全般的状態のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群でプラセボ群と比較して数値的に低下した。最終来院時における治験責任医師等及び患者により共同評価された治療効果度は、デスロラタジン5 mg 群ではプラセボ群と比較して統計的に有意に高い有効性が認められた（P<0.001）。

Confidential

表 2.7.6.3.18:3 Day 1～29 における AM/PM NOW の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P00218 試験）

	DL 5 mg QD			Placebo QD			Analysis
	n	LS Mean†	(Mean % Change)‡	n	LS Mean	(Mean % Change)	Model P-values Treatment
Baseline	337	10.70		337	10.64		
Change from Baseline							
Days 1-29	337	-3.73	(-35.0)	337	-2.95	(-27.4)	0.005

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
† 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による
‡ 算術平均

2.7.6.3.18.4　安全性

本試験で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）を[表 2.7.6.3.18:4]に示す。

有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群25.8%（87/337例）及びプラセボ群31.6%（107/339例）であった。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7.4%（25/337例）、プラセボ群7.1%（24/339例）］及びウイルス感染［デスロラタジン5 mg 群3.3%（11/337例）、プラセボ群5.3%（18/339例）］であった。重度の有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群4.5%（15/337例）及びプラセボ群4.4%（15/339例）であった。

副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群8.0%（27/337例）及びプラセボ群8.3%（28/339例）であった。最も多く認められた副作用は頭痛で、デスロラタジン5 mg 群2.4%（8/337例）及びプラセボ群2.9%（10/339例）の発現率であった。重度の副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群1.5%（5/337例）及びプラセボ群0.9%（3/339例）であった。

本試験では死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は4例に認められた。内訳は、デスロラタジン5 mg 群3例［事故による外傷（右股関節骨折の疑い及び右肘の骨折）、手術（両側乳房縮小術）、ウイルス感染及び喘息増悪］及びプラセボ群1例（悪性乳房新生物）で、いずれの事象も治験責任医師等により治験薬との因果関係は考えにくいと判定された。なお、本試験では予定外妊娠がプラセボ群1例に認められたが、治験責任医師等により治験薬との因果関係は考えにくいと判定された。投与中止に至った有害事象は18例に認められ、その割合はデスロラタジン5 mg 群3.3%（11/337例）及びプラセボ群2.1%（7/339例）であった。投与中止に至った主な有害事象は、副鼻腔炎（デスロラタジン5 mg 群2例、プラセボ群2例）であった。投与中止に至った副作用はデスロラタジン5 mg 群に認められた2例［0.6%（2/337例）］のみであった。臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図に、いずれの投与群でも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.18:4 有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）（All Randomized Subjects）（P00218 試験）

Body System/Organ Class	Number‡ (%) of Subjects	
	DL 5 mg QD (n=337)	Placebo QD (n=339)
有害事象あり†	87 (25.8)	107 (31.6)
自律神経系障害	8 (2.4)	7 (2.1)
口内乾燥	8 (2.4)	6 (1.8)
一般的全身障害	33 (9.8)	40 (11.8)
頭痛	25 (7.4)	24 (7.1)
抵抗機構障害	11 (3.3)	21 (6.2)
ウイルス感染	11 (3.3)	18 (5.3)
呼吸器系障害	31 (9.2)	34 (10.0)
咽頭炎	10 (3.0)	5 (1.5)
上気道感染	9 (2.7)	9 (2.7)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
有害事象の表記は、COSTART（coding symbols for a thesaurus of adverse reaction terms）dictionary による。
† 治験薬との因果関係は問わない。
‡ 試験期間中に1件以上の有害事象を発現した患者数。複数の有害事象を発現した患者もいる可能性がある。

2.7.6.3.18.5　結論

- Day 1～29における AM/PM NOW の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して、デスロラタジン5 mg 群で統計的に有意に低下した。
- デスロラタジン5 mg の1日1回4週間投与は安全で、良好な忍容性を示した。

Confidential

2.7.6.3.19　非日本人の通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対するデスロラタジンの有効性及び安全性を検討するための第Ⅲ相試験（P00219試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.19: P00219]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.19.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

通年性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジンの有効性及び安全性を検討するためのプラセボ対照比較試験

実施医療機関

多施設共同（米国、カナダ、コロンビア、グアテマラ、ペルー、メキシコ、ベネズエラ、計30施設：P00217試験8施設、P00219試験22施設）†

† 同じ試験デザインで計画された P00217試験、P00218試験及び P00219試験は、データベース固定前に治験実施計画書が改訂され、P00217試験の実施医療機関が P00218試験又は P00219試験に配分された。

治験期間

1999年7月29日～2000年1月11日

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

4週間

目的

通年性アレルギー性鼻炎に対するデスロラタジン5 mg1日1回投与の有効性及び安全性をプラセボと比較し評価する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験

用法・用量／剤型／ロット番号

【用法・用量】

治験薬（デスロラタジン5 mg 又はプラセボ）を1日1回（午前中）経口投与した。

【剤型】

デスロラタジン5 mg 錠及びプラセボ錠

Confidential

【ロット番号】

本試験で用いた治験薬のロットを[表 2.7.6.3.19:1]に示す。

表 2.7.6.3.19:1 治験薬のロット番号（P00219 試験）

治験薬	ロット番号
デスロラタジン5 mg 錠 プラセボ錠	[redacted]

診断／選択基準

1) 12歳以上の患者。性別及び人種は問わない。
2) 2年以上の、中等度の通年性アレルギー性鼻炎の既往を有する患者。
3) 来院1（Day -14～-4）の前12ヵ月以内に通年性アレルゲンの皮膚テスト（プリック、皮内）で陽性と判定された患者。
4) 来院1（Day -14～-4）の時点で臨床症状が認められること。すなわち、患者日記記入前12時間の鼻閉スコアが中等度以下（スコアが2以下）、かつ記入前12時間の症状スコア合計が10以上の患者。
5) 来院2（Day 1）の直前3日間に患者日記に1日2回記入した6回分の評価（記入前12時間）の総計において、鼻閉スコアが12以下、かつ症状スコア合計が60以上。また、来院2の時点の全般的状態スコアが2以上（中等度～重度）の患者。

評価基準

【有効性】

患者は各症状スコア（下表）について1日2回［午前（AM）と午後（PM）］患者日記に患者日記記入時点の前12時間の評価（PRIOR）及び患者日記記入時点の評価（NOW）を記入した。記入した症状スコアのうち、患者日記記入時点（NOW）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を、AM/PM NOW の症状スコア合計として扱った。

症状スコア	
鼻症状スコア	非鼻症状スコア
鼻汁	眼そう痒／灼熱感
後鼻漏	流涙
鼻閉	耳・口蓋のそう痒感
鼻内そう痒感	
くしゃみ発作	

Confidential

- 主要評価項目

本試験における主要評価項目は、Day 1～29における AM/PM NOW の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）（Day 1の PM と Day 2～29の各日における症状スコア合計の平均）のベースライン（Day 1の直前3日間における AM/PM NOW 及び Day 1における AM NOW の症状スコア合計の平均）からの変化量とした。

- 副次評価項目

副次評価項目は、患者が患者日記に記入した評価による症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）、鼻症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）、非鼻症状スコア合計及び各症状スコアとし、AM/PM PRIOR、AM/PM NOW（主要評価項目を除く）、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW について評価した。また、治験責任医師等及び患者により共同評価†されたアレルギー性鼻炎の全般的状態、並びに治験責任医師等及び患者により共同評価†された治療効果度を評価した。

†治験責任医師等と患者が一緒に、来院時のアレルギー性鼻炎の徴候・症状の程度に基づき評価した。

【安全性】

安全性評価項目は、有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、12誘導心電図を評価した。

統計計画及び解析

【有効性】

ベースライン及び投与後のデータがある患者を主要な有効性解析対象集団とした［All Randomized Subjects（有効性）］。有効性評価項目は、投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。

【安全性】

無作為化されたすべての患者を安全性の解析対象集団とした（All Randomized Subjects）。有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を要約し、集計した。

2.7.6.3.19.2　患者の内訳

本試験では計698例（12～80歳、男性232例／女性466例）が無作為に割り付けられた。投与群ごとの内訳は、デスロラタジン5 mg 群348例（12～17歳：47例、18～64歳：296例、65歳以上：5例）及びプラセボ群350例（12～17歳：33例、18～64歳：309例、65歳以上：8例））であった。このうちデスロラタジン5 mg 群93.7%（326/348例）及びプラセボ群93.7%（328/350例）が投与を完了した[表 2.7.6.3.19:2]。

Confidential

表 2.7.6.3.19:2 患者の内訳（P00219 試験）

	DL 5 mg QD	Placebo QD
Number Randomized	(n=348)	(n=350)
Number (%) Completed	326 (93.7)	328 (93.7)
Number (%) Discontinued	22 (6.3)	22 (6.3)
Reason for Discontinuation		
Treatment Failure	7 (2.0)	3 (<1)
Adverse Event	6 (1.7)	12 (3.4)
Lost to Follow-up	5 (1.4)	2 (<1)
Non-compliance	2 (<1)	2 (<1)
Did Not Meet Protocol Criteria	1 (<1)	0
Did Not Wish to Continue	1 (<1)	3 (<1)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回

2.7.6.3.19.3　有効性

Day 1～29における AM/PM NOW の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）（有効性の主要評価項目）のベースラインからの変化量及びその解析結果を[表 2.7.6.3.19:3]に示す。Day 1~29における AM/PM NOW の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群で同程度低下し、統計的に有意な差は認められなかった。

Day 1～29における症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）、鼻症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）、非鼻症状スコア合計及び各症状スコアを、それぞれ AM/PM PRIOR、AM/PM NOW（主要評価項目を除く）、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW で評価したベースラインからの変化量は、Day 1～29における AM/PM NOW の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインからの変化量と類似した結果であった。

最終来院時における、治験責任医師等及び患者により共同評価されたアレルギー性鼻炎の全般的状態のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群でプラセボ群と比較して数値的に低下した。最終来院時における治験責任医師等及び患者により共同評価された治療効果度は、デスロラタジン5 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に高い有効性が認められた（P<0.001）。

Confidential

表 2.7.6.3.19:3 Day 1～29 における AM/PM NOW の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P00219 試験）

	DL 5 mg QD			Placebo QD			Analysis
	n	LS Mean†	(Mean % Change)‡	n	LS Mean	(Mean % Change)	Model P-values Treatment
Baseline	346	10.28		349	11.00		
Change from Baseline							
Days 1-29	346	-3.32	(-31.1)	349	-3.49	(-30.9)	0.493

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
† 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による
‡ 算術平均

2.7.6.3.19.4　安全性

本試験で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）を[表 2.7.6.3.19:4]に示す。

有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群41.1%（143/348例）及びプラセボ群37.1%（130/350例）であった。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9.8%（34/348例）、プラセボ群11.7%（41/350例）］及びウイルス感染［デスロラタジン5 mg 群6.0%（21/348例）、プラセボ群5.4%（19/350例）］であった。重度の有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群5.5%（19/348例）及びプラセボ群4.9%（17/350例）であった。

副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群14.4%（50/348例）及びプラセボ群14.0%（49/350例）であった。最も多く認められた副作用は頭痛で、デスロラタジン5 mg 群4.3%（15/348例）及びプラセボ群4.9%（17/350例）の発現率であった。重度の副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群2.3%（8/348例）及びプラセボ群2.3%（8/350例）であった。

本試験では死亡は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群の1例に気管支炎及び咽頭炎が認められたが、治験責任医師等により治験薬との因果関係は考えにくいと判定された。なお、本試験では予定外妊娠がプラセボ群1例に認められたが、治験責任医師等により治験薬との因果関係は考えにくいと判定された。投与中止に至った有害事象は18例に認められ、その割合はデスロラタジン5 mg 群1.7%（6/348例）及びプラセボ群3.4%（12/350例）であった。投与中止に至った主な有害事象は、頭痛（デスロラタジン5 mg 群1例、プラセボ群3例）、上気道感染（プラセボ群3例）及び副鼻腔炎（デスロラタジン5 mg 群1例、プラセボ群2例）であった。投与中止に至った副作用は4例に認められ、その割合は、デスロラタジン5 mg 群0.3%（1/348例）及びプラセボ群0.9%（3/350例）であった。臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図に、いずれの投与群でも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.19:4 有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
（All Randomized Subjects）（P00219 試験）

Body System/Organ Class	Number‡ (%) of Subjects	
	DL 5 mg QD (n=348)	Placebo QD (n=350)
有害事象あり†	143 (41.1)	130 (37.1)
自律神経系障害	15 (4.3)	7 (2.0)
口内乾燥	14 (4.0)	7 (2.0)
一般的全身障害	48 (13.8)	54 (15.4)
頭痛	34 (9.8)	41 (11.7)
中枢・末梢神経系障害	8 (2.3)	4 (1.1)
浮動性めまい	8 (2.3)	3 (<1)
消化管障害	21 (6.0)	22 (6.3)
悪心	5 (1.4)	7 (2.0)
筋・骨格系障害	16 (4.6)	13 (3.7)
筋肉痛	12 (3.4)	8 (2.3)
精神障害	17 (4.9)	10 (2.9)
傾眠	12 (3.4)	7 (2.0)
抵抗機構障害	22 (6.3)	25 (7.1)
ウイルス感染	21 (6.0)	19 (5.4)
呼吸器系障害	46 (13.2)	32 (9.1)
咽頭炎	13 (3.7)	9 (2.6)
副鼻腔炎	7 (2.0)	3 (<1)
上気道感染	7 (2.0)	6 (1.7)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
有害事象の表記は、COSTART（coding symbols for a thesaurus of adverse reaction terms）dictionary による。
† 治験薬との因果関係は問わない。
‡ 試験期間中に1件以上の有害事象を発現した患者数。複数の有害事象を発現した患者もいる可能性がある。

2.7.6.3.19.5　結論

- Day 1～29における AM/PM NOW の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群で同程度であった。
- デスロラタジン5 mg の1日1回4週間投与は安全で、良好な忍容性を示した。

Confidential

2.7.6.3.20　非日本人の通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対するデスロラタジンの有効性及び安全性を検討するための第Ⅲ相試験（P02772試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.20: P02772]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.20.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

通年性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジンの有効性を評価する二重盲検プラセボ対照試験

実施医療機関

多施設共同（米国、カナダ、フィンランド、スウェーデン、オーストリア、計67施設）

治験期間

2001年11月30日～2002年3月19日

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

29日間

目的

通年性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジン5 mg1日1回投与の有効性及び安全性をプラセボと比較し評価する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験

用法・用量／剤型／ロット番号

【用法・用量】

治験薬（デスロラタジン5 mg 又はプラセボ）を1日1回（午前中）経口投与した。

【剤型】

デスロラタジン5 mg 錠及びプラセボ錠

【ロット番号】

本試験で用いた治験薬のロットを[表 2.7.6.3.20:1]に示す。

Confidential

表 2.7.6.3.20:1 治験薬のロット番号（P02772 試験）

治験薬	ロット番号
デスロラタジン5 mg 錠 プラセボ錠	[redacted]

診断／選択基準

1) 12歳以上の患者。性別及び人種は問わない。
2) 2年以上の通年性アレルギー性鼻炎の既往を有する患者。
3) 来院1（Day -14～-3）の前12ヵ月以内に、通年性アレルゲンの皮膚テスト（プリック、皮内）で陽性と判定された患者。
4) 来院1（Day -14～-3）の時点で臨床症状が認められること。すなわち、患者日記記入前12時間の症状スコア合計が9以上（鼻症状スコア合計が5以上、非鼻症状スコア合計が4以上）の患者。
5) 来院2（Day 1）の直前3日間に患者日記に1日2回記入した6回分の評価（記入前12時間）及び来院2の午前（AM）に記入した評価（記入前12時間）の計7回分の評価の総計において、症状スコア合計が63以上（鼻症状スコア合計が35以上、かつ非鼻症状スコア合計が28以上）の患者。

評価基準

【有効性】

患者は各症状スコア（下表）について1日2回［AM と午後（PM）］患者日記に患者日記記入時点の前12時間の評価（PRIOR）及び患者日記記入時点の評価（NOW）を記入した。記入した症状スコアのうち、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を、AM/PM PRIOR の症状スコア合計として扱った。

症状スコア	
鼻症状スコア	非鼻症状スコア
鼻汁 鼻閉 鼻内そう痒感 くしゃみ発作	眼そう痒／灼熱感 流涙 耳のそう痒感

- 主要評価項目

本試験における主要評価項目は、Day 1～29における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を含む場合）（Day 1の PM と Day 2～29の各日における AM/PM PRIOR の症状スコア合計の平

Confidential

均）のベースライン［Day 1の直前3日間における AM/PM PRIOR 及び Day 1における AM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を含む場合）の平均］からの変化量とした。

- 副次評価項目

副次評価項目は、患者が患者日記に記入した評価による症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）、鼻症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）、非鼻症状スコア合計及び各症状スコアとし、AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW について評価した。また、治験責任医師等及び患者により共同評価†されたアレルギー性鼻炎の全般的状態、治験責任医師等及び患者により共同評価された治療効果度、並びに健康関連の QOL（HrQOL）を評価した。さらに、In-Check Nasal Inspiratory Flow Meter™機器を用いて、1日2回（午前と午後）最大鼻吸息流速（PNIF）を測定し、評価した。

†治験責任医師等と患者が一緒に、来院時のアレルギー性鼻炎の徴候・症状の程度に基づき評価した。

【安全性】

安全性評価項目は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図とした。

統計計画及び解析

【有効性】

ベースライン及び投与後のデータがある患者を主要な有効性解析対象集団とした［All Randomized Subjects（有効性）］。有効性の主要及び副次評価項目の解析では、投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。

【安全性】

無作為化されたすべての患者を安全性の解析対象集団とした（All Randomized Subjects）。有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を要約し、集計した。

2.7.6.3.20.2　患者の内訳

本試験では計1179例（12～76歳、男性403例／女性776例）が無作為に割り付けられた。投与群ごとの内訳は、デスロラタジン5 mg 群591例（12～17歳：70例、18～64歳：507例、65歳以上：14例）及びプラセボ群588例（12～17歳：67例、18～64歳：511例、65歳以上：10例）。このうちデスロラタジン5 mg 群91.0%（538/591例）及びプラセボ群90.8%（534/588例）が投与を完了した[表 2.7.6.3.20:2]。

Confidential

表 2.7.6.3.20:2 患者の内訳（P02772 試験）

	DL 5 mg QD	Placebo QD
Number (%) Randomized	591 (100)	588 (100)
Number (%) Completed	538 (91.0)	534 (90.8)
Number (%) Discontinued	53 (9.0)	54 (9.2)
Reason for Discontinuation		
Adverse Event	29 (4.9)	19 (3.2)
Did Not Meet Protocol Criteria	3 (0.5)	5 (0.9)
Lost to Follow-up	3 (0.5)	8 (1.4)
Non-compliance	7 (1.2)	10 (1.7)
Subject Did Not Wish to Continue (Reason Related)	0	3 (0.5)
Subject Did Not Wish to Continue (Reason Unrelated)	4 (0.7)	0
Treatment Failure	7 (1.2)	9 (1.5)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回

2.7.6.3.20.3　有効性

Day 1～29における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を含む場合）（有効性の主要評価項目）のベースラインからの変化量及びその解析結果を[表 2.7.6.3.20:3]に示す。Day 1~29における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を含む場合）のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群でプラセボ群と比較して統計的に有意に低下した（P=0.001）。

Day 1～29における症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）、鼻症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）、非鼻症状スコア合計及び各症状スコアを、それぞれ AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW で評価したベースラインからの変化量は、全般的に、Day 1～29における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を含む場合）のベースラインからの変化量と類似した結果であった。

最終来院時における、治験責任医師等及び患者により共同評価されたアレルギー性鼻炎の全般的状態のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群でプラセボ群と比較して統計的に有意に低下した（P=0.014）。一方、最終来院時における治験責任医師等及び患者により共同評価された治療効果度は、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の間に統計的に有意な差は認められなかった。また、最終来院時における HrQOL についてもデスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の間に統計的に有意な差は認められなかった。

Day 1~29における AM、PM 及び AM/PM（AM と PM の平均）の PNIF のベースラインからの変化量は、いずれもデスロラタジン5 mg 群でプラセボ群と比較して数値的に大きく改善しており、そのうち、Day 1~29における AM 及び AM/PM の PNIF のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群でプラセボ群と比較して統計的に有意に改善した（P≤0.033）。

Confidential

表 2.7.6.3.20:3 Day 1～29 における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を含む場合）のベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P02772 試験）

	DL 5 mg QD			Placebo QD			Analysis
	n	LS Mean†	(Mean % Change)‡	n	LS Mean	(Mean % Change)	Model P-values Treatment
Baseline	587	14.34		583	14.20		
Change from Baseline							
Days 1-29	587	-3.90	(-26.6%)	583	-3.20	(-22.3%)	0.001

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
† 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による
‡ 算術平均

2.7.6.3.20.4　安全性

本試験で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）を[表 2.7.6.3.20:4]に示す。

有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群33.8%（200/591例）及びプラセボ群33.3%（196/588例）であった。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5.6%（33/591例）、プラセボ群6.1%（36/588例）］及び上気道感染［デスロラタジン5 mg 群5.9%（35/591例）、プラセボ群4.4%（26/588例）］であった。重度の有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群3.9%（23/591例）及びプラセボ群3.4%（20/588例）であった。

副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群9.5%（56/591例）及びプラセボ群8.3%（49/588例）であった。最も多く認められた副作用は口内乾燥で、デスロラタジン5 mg 群1.7%（10/591例）及びプラセボ群1.4%（8/588例）の発現率であった。重度の副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群1.0%（6/591例）及びプラセボ群0.7%（4/588例）であった。

本試験では死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、デスロラタジン5 mg 群の1例に疲労及び精神障害が認められ、治験責任医師等により治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定された。投与中止に至った有害事象は48例に認められ、その割合はデスロラタジン5 mg 群4.9%（29/591例）及びプラセボ群3.2%（19/588例）であった。投与中止に至った主な有害事象は、上気道感染（デスロラタジン5 mg 群13例、プラセボ群7例）及び副鼻腔炎（デスロラタジン5 mg 群6例、プラセボ群3例）であった。投与中止に至った副作用は10例に認められ、その割合はデスロラタジン5 mg 群1.5%（9/591例）及びプラセボ群0.2%（1/588例）であった。臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図に、いずれの投与群でも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.20:4 有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
（All Randomized Subjects）（P02772 試験）

Body System/Organ Class	Number‡ (%) of Subjects	
	DL 5 mg QD (n=591)	Placebo QD (n=588)
有害事象あり†	200 (33.8)	196 (33.3)
一般的全身障害	59 (10.0)	60 (10.2)
頭痛	33 (5.6)	36 (6.1)
消化管障害	40 (6.8)	50 (8.5)
悪心	9 (1.5)	12 (2.0)
感染症および寄生虫症	67 (11.3)	57 (9.7)
咽頭炎	16 (2.7)	16 (2.7)
上気道感染	35 (5.9)	26 (4.4)
呼吸器系障害	28 (4.7)	30 (5.1)
咳嗽	7 (1.2)	12 (2.0)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
有害事象の表記は、COSTART（coding symbols for a thesaurus of adverse reaction terms）dictionary による。
† 治験薬との因果関係は問わない。
‡ 試験期間中に1件以上の有害事象を発現した患者数。複数の有害事象を発現した患者もいる可能性がある。

2.7.6.3.20.5　結論

- Day 1～29における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を含む）のベースラインからの変化量の比較ではデスロラタジン5 mg 群はプラセボ群と比較して有意に低下した。
- デスロラタジン5 mg の1日1回29日間投与は安全で、良好な忍容性を示した。

Confidential

2.7.6.3.21　非日本人の間欠性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対するデスロラタジンの有効性及び安全性を検討するための第Ⅲ相試験（P04683試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.21: P04683]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.21.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

間欠性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジン5 mg の有効性及び安全性を評価するための二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、多施設共同／国際共同試験

実施医療機関

多施設共同（ポルトガル、スペイン、フランス、ドイツ、オランダ、ベルギー、スイス、イタリア、デンマーク、フィンランド、スウェーデン、ギリシャ、ハンガリー、トルコ、ロシア、カナダ、計58施設）

治験期間

2006年9月6日～2007年11月21日

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

15日間

目的

12歳以上の間欠性アレルギー性鼻炎患者の対症療法におけるデスロラタジン5 mg1日1回投与の有効性及び安全性をプラセボと比較し評価する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験

用法・用量／剤型／ロット番号

【用法・用量】

治験薬（デスロラタジン5 mg 又はプラセボ）を1日1回（午前中）経口投与した。

【剤型】

デスロラタジン5 mg 錠及びプラセボ錠

Confidential

【ロット番号】

本試験で用いた治験薬のロットを[表 2.7.6.3.21:1]に示す。

表 2.7.6.3.21:1 治験薬のロット番号（P04683 試験）

治験薬	ロット番号
デスロラタジン5 mg 錠 プラセボ錠	[redacted]

診断／選択基準

1) 12歳以上の患者。性別は問わない。
2) 2年以上の間欠性アレルギー性鼻炎の既往を有する患者。
3) 間欠性アレルギー性鼻炎の基準（週4日未満又は1年に連続して4週間未満のアレルギー性鼻炎の症状がある）を満たす患者。

評価基準

【有効性】

患者は5つの各症状スコア（鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感、くしゃみ発作及び眼そう痒感の症状スコア）について1日2回［午前（AM）と午後（PM）］患者日記に患者日記記入時点の前12時間の評価（PRIOR）及び患者日記記入時点の評価（NOW）を記入した。記入した5つの症状スコアのうち、患者日記記入時点の前12時間（PRIOR）の5つ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を、AM/PM PRIOR の5症状スコア合計として扱った。

- 主要評価項目

本試験における主要評価項目は、Day 1～15における AM/PM PRIOR の5症状スコア合計（Day 1の PM と Day 2～15の各日における AM/PM PRIOR の5症状スコア合計の平均）のベースライン（Day 1の直前4日間における AM/PM PRIOR 及び Day 1における AM PRIOR の5症状スコア合計の平均）からの変化量とした。

- 副次評価項目

副次評価項目は、患者が患者日記に記入した評価による5症状スコア合計及び各症状スコアとし、AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW について評価した。また、視覚的評価スケール（VAS）による症状の重症度、患者評価による治療効果度、鼻炎用 QOL 調査票（標準版）によるスコア、並びに睡眠及び日常生活の支障度を評価した。

【安全性】

有害事象を評価した。

Confidential

統計計画及び解析

【有効性】

ベースライン及び投与後のデータがある患者を主要な有効性解析対象集団とした［All Randomized Subjects（有効性）］。有効性評価項目は、投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。治療効果度の評価には、Mantel-Haenzel 検定を用いた。

【安全性】

無作為化されたすべての患者を安全性の解析対象集団とした（All Randomized Subjects）。

2.7.6.3.21.2　患者の内訳

本試験では計547例（13～72歳、男性229例／女性318例）が無作為に割り付けられた。投与群ごとの内訳は、デスロラタジン5 mg 群276例（12～17歳：12例、18～64歳：262例、65歳以上：2例）及びプラセボ群271例（12～17歳：8例、18～64歳：257例、65歳以上：6例）であった。このうちデスロラタジン5 mg 群94.9%（262/276例）及びプラセボ群94.5%（256/271例）が投与を完了した[表 2.7.6.3.21:2]。

表 2.7.6.3.21:2 患者の内訳（P04683 試験）

Disposition of Subjects	DL 5 mg QD	Placebo QD
Received Randomized Treatment Assignment	276 (100)	271 (100)
Completed Treatment	262 (95)	256 (94)
Discontinued Treatment	14 (5)	15 (6)
Adverse event	4 (1)	4 (1)
Treatment failure	2 (1)	3 (1)
Lost to follow-up	3 (1)	0
Subject did not wish to continue, reasons unrelated	1 (<1)	4 (1)
Noncompliance with protocol	4 (1)	3 (1)
Did not meet protocol eligibility	0	1 (<1)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回　　N（%）

2.7.6.3.21.3　有効性

Day 1～15における AM/PM PRIOR の5症状スコア合計（有効性の主要評価項目）のベースラインからの変化量及びその解析結果を[表 2.7.6.3.21:3]に示す。Day 1～15における AM/PM PRIOR の5症状スコア合計のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群ではプラセボ群と比較して統計的に有意に低下した（P<0.001）。

Day 1～15における5症状スコア合計及び各症状スコアを、それぞれ AM/PM PRIOR（主要評価

Confidential

項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW で評価したベースラインからの変化量は、全般的に、Day 1～15における AM/PM PRIOR の5症状スコア合計のベースラインからの変化量と類似した結果であった。また、視覚的評価スケール（VAS）による症状の重症度、並びに睡眠及び日常生活の支障度についても、Day 1～15における AM/PM PRIOR の5症状スコア合計のベースラインからの変化量と類似した結果であった。最終来院時における患者評価による治療効果度及び鼻炎用 QOL 調査票（標準版）のスコアのほとんどにおいて、デスロラタジン5 mg 群ではプラセボ群と比較して統計的に有意に高い有効性が認められた（P≤0.039）。

表 2.7.6.3.21:3 Day 1～15 における AM/PM PRIOR の 5 症状スコア合計のベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P04683 試験）

	DL 5 mg QD			Placebo QD			Analysis
	n	LS Mean†	Mean% Change‡	n	LS Mean	Mean% Chang	p-values Treatment
Baseline	271	8.50		265	8.33		
Change from Baseline							
Days 1 to 15	271	-3.01	(-36.0%)	265	-2.13	(-26.9%)	<0.001

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
† 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による
‡ 算術平均

2.7.6.3.21.4　安全性

本試験で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率1%以上）を[表 2.7.6.3.21:4]に示す。

有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群20.7%（57/276例）及びプラセボ群21.4%（58/271例）であった。最も多く認められた有害事象は頭痛で、デスロラタジン5 mg 群6.5%（18/276例）及びプラセボ群6.3%（17/271例）の発現率であった。重度の有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群1.1%（3/276例）及びプラセボ群1.5%（4/271例）であった。

副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群7.2%（20/276例）及びプラセボ群7.0%（19/271例）であった。最も多く認められた副作用は頭痛で、デスロラタジン5 mg 群2.5%（7/276例）及びプラセボ群1.8%（5/271例）の発現率であった。本試験では重度の副作用は認められなかった。

本試験では死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は8例に認められ、その割合は、デスロラタジン5 mg 群1.4%（4/276例）及びプラセボ群1.5%（4/271例）であった。投与中止に至った主な有害事象は悪心（デスロラタジン5 mg 群1例、プラセボ群2例）であった。投与中止に至った副作用は5例に認められ、その割合はデスロラタジン5 mg 群1.1%（3/276例）及びプラセボ群0.7%（2/271例）であった。

Confidential

表 2.7.6.3.21:4 有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 1%以上）（All Randomized Subjects）（P04683 試験）

Body System/Organ Class	Number‡ (%) of Subjects		
	DL 5 mg QD (n=276)	Placebo QD (n=271)	Total (n=547)
有害事象あり†	57 (20.7)	58 (21.4)	115 (21.0)
胃腸障害			
口内乾燥	3 (1.1)	0	3 (0.5)
悪心	4 (1.4)	3 (1.1)	7 (1.3)
全身障害および投与局所様態			
疲労	5 (1.8)	2 (0.7)	7 (1.3)
口渇	1 (0.4)	4 (1.5)	5 (0.9)
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	5 (1.8)	6 (2.2)	11 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (0.9)
神経系障害			
頭痛	18 (6.5)	17 (6.3)	35 (6.4)
傾眠	5 (1.8)	1 (0.4)	6 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (0.9)
呼吸困難	0	3 (1.1)	3 (0.5)
咽喉頭疼痛	3 (1.1)	5 (1.8)	8 (1.5)

DL:デスロラタジン、QD:1日1回　（MedDRA: Ver. 10.1）
† 治験薬との因果関係は問わない。
‡ 試験期間中に1件以上の有害事象を発現した患者数。複数の有害事象を発現した患者もいる可能性がある。

2.7.6.3.21.5　結論

- Day 1～15における AM/PM PRIOR の5症状スコア合計のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群ではプラセボ群と比較して統計的に有意に低下した。
- デスロラタジン5 mg の1日1回15日間投与は安全で、良好な忍容性を示した。

Confidential

2.7.6.3.22　非日本人の持続性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボに対するデスロラタジンの有効性及び安全性を検討するための第Ⅲ相試験（P04684試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.22: P04684]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.22.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

持続性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジン5 mg の有効性及び安全性を評価するための二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、多施設共同／国際共同試験

実施医療機関

多施設共同（ポルトガル、スペイン、フランス、ドイツ、オランダ、ベルギー、スイス、イタリア、デンマーク、フィンランド、スウェーデン、ギリシャ、ハンガリー、トルコ、ロシア、カナダ、計17施設）

治験期間

2006年9月11日～2008年4月3日

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

85日間

目的

持続性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジン5 mg1日1回投与の有効性及び安全性をプラセボと比較し評価する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験

用法・用量／剤型／ロット番号

【用法・用量】

治験薬（デスロラタジン5 mg 又はプラセボ）を1日1回（午前中）経口投与した。

【剤型】

デスロラタジン5 mg 錠及びプラセボ錠

Confidential

【ロット番号】

本試験で用いた治験薬のロットを[表 2.7.6.3.22:1]に示す。

表 2.7.6.3.22:1 治験薬のロット番号（P04684 試験）

治験薬	ロット番号
デスロラタジン5 mg 錠 プラセボ錠	[redacted]

診断／選択基準

1) 12歳以上の患者。性別は問わない。
2) 2年以上の持続性アレルギー性鼻炎の既往を有する患者。
3) 持続性アレルギー性鼻炎の基準（週4日以上又は1年に連続して4週間以上のアレルギー性鼻炎の症状がある）を満たす患者。

評価基準

【有効性】

患者は5つの各症状スコア（鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感、くしゃみ発作及び眼そう痒感の症状スコア）について1日2回［午前（AM）と午後（PM）］患者日記に患者日記記入時点の前12時間の評価（PRIOR）及び患者日記記入時点の評価（NOW）を記入した。記入した5つの症状スコアのうち、患者日記記入時点の前12時間（PRIOR）の5つ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を、AM/PM PRIOR の5症状スコア合計として扱った。

- 主要評価項目

本試験の主要評価項目は、Day 1～29における AM/PM PRIOR の5症状スコア合計（Day 1の PM と Day 2～29の各日における AM/PM PRIOR の5症状スコア合計の平均）のベースライン（Day 1の直前4日間における AM/PM PRIOR 及び Day 1における AM PRIOR の5症状スコア合計の平均）からの変化量とした。

- 副次評価項目

副次評価項目は、患者が患者日記に記入した評価による5症状スコア合計及び各症状スコアとし、AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW について評価した。また、視覚的評価スケール（VAS）による症状の重症度、患者評価による治療効果度、鼻炎用 QOL 調査票（標準版）によるスコア、並びに睡眠及び日常生活の支障度を評価した。

【安全性】

有害事象を評価した。

Confidential

統計計画及び解析

【有効性】

ベースライン及び投与後のデータがある患者を主要な有効性解析対象集団とした［All Randomized Subjects（有効性）］。有効性評価項目は、投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。治療効果度の評価には、Mantel-Haenzel検定を用いた。

【安全性】

無作為化されたすべての患者を安全性の解析対象集団とした（All Randomized Subjects）。

2.7.6.3.22.2　患者の内訳

本試験では計716例（13～82歳、男性310例／女性406例）が無作為に割り付けられた。投与群ごとの内訳は、デスロラタジン5 mg 群360例（12～17歳：9例、18～64歳：348例、65歳以上：3例）及びプラセボ群356例（12～17歳：9例、18～64歳：341例、65歳以上：6例）であった。このうちデスロラタジン5 mg 群83.6%（301/360例）及びプラセボ群73.3%（261/356例）が投与を完了した[表 2.7.6.3.22:2]。

表 2.7.6.3.22:2 患者の内訳（P04684 試験）

Disposition of Subjects	DL 5 mg QD	Placebo QD
Received Randomized Treatment Assignment	360 (100)	356 (100)
Completed Treatment	301 (84)	261 (73)
Discontinued Treatment	59 (16)	95 (27)
Adverse event	7 (2)	16 (4)
Treatment Failure	17 (5)	45 (13)
Lost to follow-up	5 (1)	5 (1)
Subject did not wish to continue, reasons unrelated	19 (5)	23 (6)
Noncompliance with protocol	11 (3)	6 (2)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回　　N（%）

2.7.6.3.22.3　有効性

Day 1～29及び Day 1～85における AM/PM PRIOR の5症状スコア合計のベースラインからの変化量及びその解析結果を[表 2.7.6.3.22:3]に示す。Day 1～29における AM/PM PRIOR の5症状スコア合計（有効性の主要評価項目）のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群ではプラセボ群と比較して統計的に有意に低下した（P<0.001）。また、Day 1～85における AM/PM PRIOR の5症状スコア合計のベースラインからの変化量についても、デスロラタジン5 mg 群ではプラセボ群と比較して統計的に有意に低下した（P<0.001）。

Confidential

Day 1～29及び Day 1～85における5症状スコア合計及び各症状スコアを、それぞれ AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW で評価したベースラインからの変化量は、全般的に、Day 1～29における AM/PM PRIOR の5症状スコア合計のベースラインからの変化量と類似した結果であった。また、視覚的評価スケール（VAS）による症状の重症度、並びに睡眠及び日常生活の支障度についても、Day 1～29における AM/PM PRIOR の5症状スコア合計のベースラインからの変化量と類似した結果であった。最終来院時における患者評価による治療効果度については、デスロラタジン5 mg 群ではプラセボ群と比較して統計的に有意に高い有効性が認められた（P<0.001）。さらに、睡眠及び日常生活の支障度、並びに鼻炎用 QOL 調査票（標準版）によるスコアは、全般的にデスロラタジン5 mg 群がプラセボ群と比較して統計的に有意に優れていた（P≤0.052）。

表 2.7.6.3.22:3 AM/PM PRIOR の 5 症状スコア合計のベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P04684 試験）

	DL 5 mg QD			Placebo QD			Analysis
	n	LS Mean†	Mean% Change‡	n	LS Mean	Mean% Change	p-values Treatment
Baseline	355	9.63		351	9.55		
Days 1-29	355	-3.76	(-37.5%)	351	-2.87	(-28.8%)	<0.001
Days 1-85	355	-4.50	(-45.4%)	351	-3.61	(-36.4%)	<0.001

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
† 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による。
‡ 算術平均

2.7.6.3.22.4　安全性

本試験で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）を[表 2.7.6.3.22:4]に示す。

有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群40.6%（146/360例）及びプラセボ群34.6%（123/356例）であった。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6.9%（25/360例）、プラセボ群10.4%（37/356例）］及び鼻咽頭炎［デスロラタジン5 mg 群10.6%（38/360例）、プラセボ群4.8%（17/356例）］であった。重度の有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群4.4%（16/360例）及びプラセボ群4.2%（15/356例）であった。

副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群10.0%（36/360例）及びプラセボ群8.4%（30/356例）であった。最も多く認められた副作用は疲労で、デスロラタジン5 mg 群1.9%（7/360例）及びプラセボ群2.5%（9/356例）の発現率であった。重度の副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群0.8%（3/360例）及びプラセボ群0.6%（2/356例）であった。

本試験では死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は3例に認められた。内訳は、下肢骨折1例（デスロラタジン5 mg 群）、腸憩室1例（プラセボ群）、及び気管支痙攣と急性心筋梗塞

Confidential

を発現した1例（プラセボ群）であった。いずれの事象も治験責任医師等により治験薬との因果関係は考えにくいと判定された。投与中止に至った有害事象は23例に認められ、その割合はデスロラタジン5 mg 群1.9%（7/360例）及びプラセボ群4.5%（16/356例）であった。投与中止に至った主な有害事象は、気管支炎（デスロラタジン5 mg 群2例）、疲労（デスロラタジン5 mg 群1例、プラセボ群1例）及び頭痛（プラセボ群2例）であった。投与中止に至った副作用は7例に認められ、その割合はデスロラタジン5 mg 群1.1%（4/360例）及びプラセボ群0.8%（3/356例）であった。

表 2.7.6.3.22:4 有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
（All Randomized Subjects）（P04684 試験）

Body System/Organ Class	Number‡ (%) of Subjects		
	DL 5 mg QD (n=360)	Placebo QD (n=356)	Total (n=716)
有害事象あり†	146 (40.6)	123 (34.6)	269 (37.6)
全身障害および投与局所様態			
疲労	13 (3.6)	11 (3.1)	24 (3.4)
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	38 (10.6)	17 (4.8)	55 (7.7)
神経系障害			
頭痛	25 (6.9)	37 (10.4)	62 (8.7)
傾眠	8 (2.2)	1 (0.3)	9 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	10 (2.8)	5 (1.4)	15 (2.1)
咽喉頭疼痛	12 (3.3)	9 (2.5)	21 (2.9)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回　（MedDRA：Ver.11.0）
† 治験薬との因果関係は問わない。
‡ 試験期間中に1件以上の有害事象を発現した患者数。複数の有害事象を発現した患者もいる可能性がある。

2.7.6.3.22.5　結論

- Day 1～29における AM/PM PRIOR の5症状スコア合計のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群ではプラセボ群と比較して統計的に有意に低下した。また、Day 1～85における AM/PM PRIOR の5症状スコア合計のベースラインからの変化量についても、デスロラタジン5 mg 群ではプラセボ群と比較して統計的に有意に低下した。
- デスロラタジン5 mg の1日1回85日間投与は安全で、良好な忍容性を示した。

Confidential

2.7.6.3.23　非日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたデスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤と各構成成分の薬剤の有効性及び安全性を比較するための第Ⅲ相試験（P00355試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.23: P00355]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.23.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

季節性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤1日2回投与の有効性及び安全性を各構成成分の薬剤と比較する試験

実施医療機関

多施設共同（米国、計20施設）

治験期間

1999年8月19日～1999年12月11日

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

15日間

目的

デスロラタジン速放剤2.5 mg 及びプソイドエフェドリン徐放剤120 mg を含有する二層錠（抗ヒスタミン薬／血管収縮薬）である DL D-12を、季節性アレルギー性鼻炎患者に1日2回投与した際の有効性及び安全性を、各構成成分の薬剤（デスロラタジン5 mg、プソイドエフェドリン120 mg）と比較し評価する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間試験

用法・用量／剤型／ロット番号

【用法・用量】

治験薬（DL D-12、プソイドエフェドリン120 mg 又はプラセボ）を1日2回、及び治験薬（デスロラタジン5 mg 又はプラセボ）を1日1回（午前中）経口投与した。

Confidential

【剤型】

DL D-12錠（デスロラタジン2.5 mg 速放層及びプソイドエフェドリン120 mg 徐放層を含有する二層錠）及び DL D-12プラセボ錠

デスロラタジン5 mg 錠及びデスロラタジンプラセボ錠

プソイドエフェドリン120 mg 錠。

【ロット番号】

本試験で用いた治験薬のロットを[表 2.7.6.3.23:1]に示す。

表 2.7.6.3.23:1 治験薬のロット番号（P00355 試験）

治験薬	ロット番号
DL D-12 錠 DL D-12 プラセボ錠 デスロラタジン5 mg 錠 デスロラタジンプラセボ錠 プソイドエフェドリン120 mg 錠	[redacted]
DL D-12：デスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤	

診断／選択基準

1) 12歳以上の患者。性別及び人種は問わない。
2) 2年以上の季節性アレルギー性鼻炎の既往を有する患者。
3) 来院1（Day -14～-3）の前12ヵ月以内に季節性アレルゲンの皮膚テスト（プリック、皮内）で陽性と判定された患者。
4) 来院1（Day -14～-3）の時点で臨床症状が認められること。すなわち、治験責任医師等及び患者の共同評価により、評価時点の前12時間（PRIOR）において、鼻汁が中等度以上（スコアが2以上）、鼻閉が中等度以上、鼻症状スコア合計が6以上、かつ非鼻症状スコア合計が5以上の患者。
5) 来院2（Day 1）の直前3日間に患者日記に1日2回記入した6回分の評価（記入前12時間）及び来院2の午前（AM）に記入した評価（記入前12時間）の計7回分の評価の総計において、鼻症状スコア合計が42以上、非鼻症状スコア合計が35以上、かつ鼻閉スコア及び鼻汁スコアが各々14以上の患者。

評価基準

【有効性】

患者は各症状スコア（下表）について1日2回［AM と午後（PM）］患者日記に患者日記記入時点の前12時間の評価（PRIOR）及び患者日記記入時点の評価（NOW）を記入した。記入した症状スコアのうち、患者日記記入時点の前12時間（PRIOR）の症状スコアの合計（鼻閉を除く

Confidential

場合）についてAMとPMのスコアを平均したものを、AM/PM PRIORの症状スコア合計（鼻閉を除く場合）として扱った。

症状スコア	
鼻症状スコア	非鼻症状スコア
鼻汁	眼そう痒／灼熱感
鼻閉	流涙
鼻内そう痒感	眼の発赤
くしゃみ発作	耳・口蓋のそう痒感

- 主要評価項目

DL D-12の抗ヒスタミン作用に関する主要評価項目：

DL D-12の抗ヒスタミン作用に関する主要評価項目は、Day 1～15におけるAM/PM PRIORの症状スコア合計（鼻閉を除く場合）（Day 1のPMとDay 2～15の各日におけるAM/PM PRIORの症状スコア合計の平均）のベースライン（Day 1の直前3日間におけるAM/PM PRIOR及びDay 1におけるAM PRIORの症状スコア合計の平均）からの変化量とした。

DL D-12の血管収縮作用に関する主要評価項目：

DL D-12の血管収縮作用に関する主要評価項目は、Day 1～15におけるAM/PM PRIORの鼻閉スコア（Day 1のPMとDay 2～15の各日におけるAM/PM PRIORの鼻閉スコアの平均）のベースライン（Day 1の直前3日間におけるAM/PM PRIOR及びDay 1におけるAM PRIORの鼻閉スコアの平均）からの変化量とした。

- 副次評価項目

副次評価項目は、患者が患者日記に記入した評価による症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）、鼻症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）、非鼻症状スコア合計及び各症状スコアとし、AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR及びPM NOWについて評価した。また、治験責任医師等及び患者により共同評価†されたアレルギー性鼻炎の全般的状態、並びに治験責任医師等及び患者により共同評価†された治療効果度を評価した。

†治験責任医師等と患者が一緒に、来院時のアレルギー性鼻炎の徴候・症状の程度に基づき評価した。

【安全性】

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を評価した。

統計計画及び解析

【有効性】

ベースライン及び投与後のデータがある患者を主要な有効性解析対象集団とした［All Randomized Subjects（有効性）］。有効性評価項目は、投与群及び実施医療機関を因子とした二

Confidential

元配置分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。

【安全性】

無作為化されたすべての患者を安全性の解析対象集団とした（All Randomized Subjects）。有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を要約し、集計した。

2.7.6.3.23.2　患者の内訳

本試験では計598例（12～76歳、男性224例／女性374例）が無作為に割り付けられた。投与群ごとの内訳は、DL D-12群200例（12～17歳：18例、18～64歳：177例、65歳以上：5例）、デスロラタジン5 mg 群198例（12～17歳：23例、18～64歳：173例、65歳以上：2例）及びプソイドエフェドリン群200例（12～17歳：25例、18～64歳：172例、65歳以上：3例）であった。このうちDL D-12群94.5%（189/200例）、デスロラタジン5 mg 群96.5%（191/198例）及びプソイドエフェドリン群90.5%（181/200例）が投与を完了した[表 2.7.6.3.23:2]。

表 2.7.6.3.23:2 患者の内訳（P00355 試験）

	DL D-12 DL 2.5/PSE 120 mg BID		DL 5 mg QD		PSE 120 mg BID	
Number Randomized	200		198		200	
Number (%) Completed	189	(94.5)	191	(96.5)	181	(90.5)
Number (%) Discontinued	11	(5.5)	7	(3.5)	19	(9.5)
Reason for Discontinuation						
Adverse Event	7	(3.5)	4	(2.0)	9	(4.5)
Treatment Failure	1	(<1)	0		4	(2.0)
Lost to Follow-up	2	(1.0)	0		0	
Non-Compliance	0		2	(1.0)	2	(1.0)
Did Not Meet Protocol Eligibility	1	(<1)	0		1	(<1)
Did Not Wish to Continue	0		1	(<1)	3	(1.5)

DL D-12：デスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤、
DL：デスロラタジン、PSE：プソイドエフェドリン、QD：1日1回、BID：1日2回

2.7.6.3.23.3　有効性

- DL D-12の抗ヒスタミン作用に関する主要評価項目

Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）（抗ヒスタミン作用に関する主要評価項目）のベースラインからの変化量及びその解析結果を[表 2.7.6.3.23:3]に示す。Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインからの変化量は、DL D-12群ではプソイドエフェドリン群及びデスロラタジン5 mg 群と比較して統計的に有意に低下した（P<0.001）。

- DL D-12の血管収縮作用に関する主要評価項目：

Day 1～15における AM/PM PRIOR の鼻閉スコア（血管収縮作用に関する主要評価項目）のベ

Confidential

ースラインからの変化量及びその解析結果を[表 2.7.6.3.23:4]に示す。Day 1～15における AM/PM PRIOR の鼻閉スコアのベースラインからの変化量は、DL D-12群ではプソイドエフェドリン群及びデスロラタジン5 mg 群と比較して統計的に有意に低下した（P≤0.006）。

副次評価項目については、症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）、鼻症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）、非鼻症状スコア合計及び各症状スコアを、それぞれ AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW で評価したベースラインからの変化量は、全般的に、抗ヒスタミン作用及び血管収縮作用に関する主要評価項目［Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインからの変化量、及び Day 1～15における AM/PM PRIOR の鼻閉スコアのベースラインからの変化量］と類似した結果であった。一方、最終評価時において、治験責任医師等及び患者により共同評価されたアレルギー性鼻炎の全般的状態、並びに治験責任医師等及び患者により共同評価された治療効果度は、DL D-12群ではプソイドエフェドリン群及びデスロラタジン5 mg 群との間に統計的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.3.23:3 Day 1～15 における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P00355 試験）

	DL D-12 DL 2.5/PSE 120 mg BID (A)			DL 5 mg QD (B)			PSE 120 mg BID (C)		
	n	LS Mean†	(Mean % Change)‡	n	LS Mean	(Mean % Change)	n	LS Mean	(Mean % Change)
Baseline	199	14.18		197	14.82		197	14.06	
Change from Baseline									
Days 1-15	199	-6.54	(-46.0)	197	-5.09	(-33.5)	197	-5.07	(-35.9)

	Pairwise Comparison p-values		
	A-C	B-C	A-B
Change from Baseline			
Days 1-15	<0.001	0.953	<0.001

DL D-12：デスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤、
DL：デスロラタジン、PSE：プソイドエフェドリン、QD：1日1回、BID：1日2回
† 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による。
‡ 算術平均

Confidential

表 2.7.6.3.23:4 Day 1～15 における AM/PM PRIOR の鼻閉スコアの
ベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P00355 試験）

	DL D-12 DL 2.5/PSE 120 mg BID (A)			DL 5 mg QD (B)			PSE 120 mg BID (C)		
	n	LS Mean†	(Mean % Change)‡	n	LS Mean	(Mean % Change)	n	LS Mean	(Mean % Change)
Baseline	199	2.47		197	2.50		197	2.46	
Change from Baseline									
Days 1-15	199	-0.93	(-37.4)	197	-0.66	(-26.7)	197	-0.75	(-31.2)

	Pairwise Comparison p-values		
	A-C	B-C	A-B
Change from Baseline			
Days 1-15	0.006	0.166	<0.001

DL D-12：デスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤、
DL：デスロラタジン、PSE：プソイドエフェドリン、QD：1日1回、BID：1日2回
† 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による。
‡ 算術平均

2.7.6.3.23.4　安全性

本試験で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）を[表 2.7.6.3.23:5]に示す。

有害事象の全般的発現率は、DL D-12群46.5%（93/200例）、デスロラタジン5 mg 群38.4%（76/198例）及びプソイドエフェドリン群48.0%（96/200例）であった。最も多く認められた有害事象は頭痛で、DL D-12群6.5%（13/200例）、デスロラタジン5 mg 群7.1%（14/198例）及びプソイドエフェドリン群12.0%（24/200例）の発現率であった。重度の有害事象の全般的発現率は、DL D-12群9.5%（19/200例）、デスロラタジン5 mg 群6.6%（13/198例）及びプソイドエフェドリン群13.5%（27/200例）であった。

副作用の全般的発現率は、DL D-12群27.0%（54/200例）、デスロラタジン5 mg 群15.7%（31/198例）及びプソイドエフェドリン群25.5%（51/200例）であった。最も多く認められた副作用は不眠症で、DL D-12群8.5%（17/200例）、デスロラタジン5 mg 群2.5%（5/198例）及びプソイドエフェドリン群13.0%（26/200例）の発現率であった。重度の副作用の全般的発現率は、DL D-12群5.5%（11/200例）、デスロラタジン5 mg 群1.0%（2/198例）及びプソイドエフェドリン群6.5%（13/200例）であった。

本試験では死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象はプソイドエフェドリン群の1例に ECG 異常が認められたが、治験責任医師等により治験薬との因果関係は考えにくいと判定された。投与中止に至った有害事象は20例に認められ、その割合は DL D-12群3.5%（7/200例）、デスロラタジン5 mg 群2.0%（4/198例）及びプソイドエフェドリン群4.5%（9/200例）であった。投与中止に至った主な有害事象は、不眠症（DL D-12群1例、プソイドエフェドリン群4例）、副鼻腔炎（DL D-12群1例、デスロラタジン5 mg 群1例、プソイドエフェドリン群2例）、気管支炎（DL D-12群1例、デスロラタジン5 mg 群1例、プソイドエフェドリン群1例）及び動悸（プソイドエフェド

Confidential

リン群3例）であった。投与中止に至った副作用は9例に認められ、その割合は、DL D-12群2.0%（4/200例）、デスロラタジン5 mg 群0.5%（1/198例）及びプソイドエフェドリン群2.0%（4/200例）であった。臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図に、いずれの投与群でも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

表 2.7.6.3.23:5 有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
（All Randomized Subjects）（P00355 試験）

Body System/Organ Class	Number‡ (%) of Subjects		
	DL D-12 DL 2.5/PSE 120 mg BID (n=200)	DL 5 mg QD (n=198)	PSE 120 mg BID (n=200)
有害事象あり†	93 (46.5)	76 (38.4)	96 (48.0)
自律神経系障害	21 (10.5)	4 (2.0)	16 (8.0)
口内乾燥	19 (9.5)	4 (2.0)	16 (8.0)
一般的全身障害	27 (13.5)	20 (10.1)	33 (16.5)
背部痛	1 (<1)	2 (1.0)	4 (2.0)
疲労	7 (3.5)	4 (2.0)	5 (2.5)
頭痛	13 (6.5)	14 (7.1)	24 (12.0)
中枢・末梢神経系障害	11 (5.5)	5 (2.5)	10 (5.0)
浮動性めまい	5 (2.5)	3 (1.5)	6 (3.0)
消化管障害	23 (11.5)	15 (7.6)	18 (9.0)
食欲不振	5 (2.5)	0	6 (3.0)
便秘	6 (3.0)	0	1 (<1)
下痢	1 (<1)	4 (2.0)	1 (<1)
消化不良	4 (2.0)	2 (1.0)	1 (<1)
悪心	4 (2.0)	5 (2.5)	6 (3.0)
心拍数・心リズム障害	4 (2.0)	0	5 (2.5)
動悸	1 (<1)	0	4 (2.0)
筋・骨格系障害	5 (2.5)	3 (1.5)	9 (4.5)
関節痛	2 (1.0)	1 (<1)	4 (2.0)
筋肉痛	3 (1.5)	2 (1.0)	4 (2.0)
精神障害	34 (17.0)	18 (9.1)	35 (17.5)
不眠症	19 (9.5)	6 (3.0)	28 (14.0)
神経過敏	0	0	4 (2.0)
睡眠障害	5 (2.5)	0	1 (<1)
傾眠	8 (4.0)	11 (5.6)	1 (<1)
女性生殖（器）障害§	0	5 (3.9)	1 (<1)
月経困難症	0	3 (2.3)	1 (1.0)
腟炎	0	3 (2.3)	0
抵抗機構障害	3 (1.5)	6 (3.0)	7 (3.5)
ウイルス感染	3 (1.5)	4 (2.0)	5 (2.5)

Confidential

表 2.7.6.3.23:5 有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
（All Randomized Subjects）（P00355 試験）（続き）

Body System/Organ Class	Number‡ (%) of Subjects		
	DL D-12 DL 2.5/PSE 120 mg BID (n=200)	DL 5 mg QD (n=198)	PSE 120 mg BID (n=200)
呼吸器系障害	20 (10.0)	18 (9.1)	21 (10.5)
気管支炎	1 (<1)	1 (<1)	4 (2.0)
咳嗽	6 (3.0)	1 (<1)	2 (1.0)
咽頭炎	8 (4.0)	7 (3.5)	7 (3.5)
副鼻腔炎	2 (1.0)	3 (1.5)	6 (3.0)
上気道感染	0	2 (1.0)	5 (2.5)
泌尿器系障害	4 (2.0)	6 (3.0)	4 (2.0)
尿路感染	0	6 (3.0)	1 (<1)

DL D-12：デスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤、
DL: デスロラタジン、PSE：プソイドエフェドリン、QD：1日1回、BID：1日2回
有害事象の表記は、COSTART（coding symbols for a thesaurus of adverse reaction terms）dictionary による。
† 治験薬との因果関係は問わない。
‡ 試験期間中に1件以上の有害事象を発現した患者数。複数の有害事象を発現した患者もいる可能性がある。
§ 性別関連の患者数を分母とし、性別関連の事象発現率を算出した。

2.7.6.3.23.5　結論

- Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く）のベースラインからの変化量は、DL D-12群ではプソイドエフェドリン群及びデスロラタジン5 mg 群と比較して統計的に有意に低下した。また、Day 1～15における AM/PM PRIOR の鼻閉スコアのベースラインからの変化量は、DL D-12群ではプソイドエフェドリン群及びデスロラタジン5 mg 群と比較して統計的に有意に低下した。
- DL D-12の1日2回15日間投与は安全で、良好な忍容性を示した。

Confidential

2.7.6.3.24　非日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたデスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤と各構成成分の薬剤の有効性及び安全性を比較するための第Ⅲ相試験（P00362試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.24: P00362]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.24.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

季節性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジン及びプソイドエフェドリンの配合剤1日2回投与の有効性及び安全性を各構成成分の薬剤と比較する試験

実施医療機関

多施設共同（米国、計20施設）

治験期間

1999年8月21日～1999年11月29日

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

15日間

目的

デスロラタジン速放剤2.5 mg 及びプソイドエフェドリン徐放剤120 mg を含有する二層錠（抗ヒスタミン薬／血管収縮薬）である DL D-12を、季節性アレルギー性鼻炎患者に1日2回投与したときの有効性及び安全性を、各構成成分の薬剤（デスロラタジン5 mg、プソイドエフェドリン120 mg）と比較し評価する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間試験

用法・用量／剤型／ロット番号

【用法・用量】

治験薬（DL D-12、プソイドエフェドリン120 mg 又はプラセボ）を1日2回、及び治験薬（デスロラタジン5 mg 又はプラセボ）を1日1回（午前中）経口投与した。

Confidential

【剤型】

DL D-12錠（デスロラタジン2.5 mg 速放層及びプソイドエフェドリン120 mg 徐放層を含有する二層錠）及び DL D-12プラセボ錠

デスロラタジン5 mg 錠及びデスロラタジンプラセボ錠

プソイドエフェドリン120 mg 錠

【ロット番号】

本試験で用いられた治験薬のロットを[表 2.7.6.3.24:1]に示す。

表 2.7.6.3.24:1 治験薬のロット番号（P00362 試験）

治験薬	ロット番号
DL D-12 錠 DL D-12 プラセボ錠 デスロラタジン5 mg 錠 デスロラタジンプラセボ錠 プソイドエフェドリン120 mg 錠	[redacted]
DL D-12：デスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤、	

診断／選択基準

1) 12歳以上の患者。性別及び人種は問わない。
2) 2年以上の季節性アレルギー性鼻炎の既往を有する患者。
3) 来院1（Day -14～-3）の前12ヵ月以内に季節性アレルゲンの皮膚テスト（プリック、皮内）で陽性と判定された患者。
4) 来院1（Day -14～-3）の時点で臨床症状が認められること。すなわち、治験責任医師等及び患者の共同評価により、評価時点の前12時間（PRIOR）において、鼻汁が中等度以上（スコアが2以上）、鼻閉が中等度以上、鼻症状スコア合計が6以上、かつ非鼻症状スコア合計が5以上の患者。
5) 来院2（Day 1）の直前3日間に患者日記に1日2回記入した6回分の評価（記入前12時間）及び来院2の午前（AM）に記入した評価（記入前12時間）の計7回分の評価の総計において、鼻症状スコア合計が42以上、非鼻症状スコア合計が35以上、かつ鼻閉スコア及び鼻汁スコアが各々14以上の患者。

評価基準

【有効性】

患者は各症状スコア（下表）について1日2回［AM と午後（PM）］、患者日記に患者日記記入時点の前12時間の評価（PRIOR）及び患者日記記入時点の評価（NOW）を記入した。記入した症状スコアのうち、患者日記記入時点の前12時間（PRIOR）の症状スコアの合計（鼻閉を除く

Confidential

場合）について AM と PM のスコアを平均したものを、AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）として扱った。

症状スコア	
鼻症状スコア	非鼻症状スコア
鼻汁	眼そう痒／灼熱感
鼻閉	流涙
鼻内そう痒感	眼の発赤
くしゃみ発作	耳・口蓋のそう痒感

- 主要評価項目

DL D-12の抗ヒスタミン作用に関する主要評価項目：

DL D-12の抗ヒスタミン作用に関する主要評価項目は、Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）（Day 1の PM と Day 2～15の各日における症状スコア合計の平均）のベースライン（Day 1の直前3日間における AM/PM PRIOR 及び Day 1における AM PRIOR の症状スコア合計の平均）からの変化量とした。

DL D-12の血管収縮作用に関する主要評価項目：

DL D-12の血管収縮作用に関する主要評価項目は、Day 1～15における AM/PM PRIOR の鼻閉スコア（Day 1の PM と Day 2～15の各日における鼻閉スコアの平均）のベースライン［Day 1の直前3日間における AM/PM PRIOR 及び Day 1における AM PRIOR の鼻閉スコアの平均］からの変化量とした。

- 副次評価項目

副次評価項目は、患者が患者日記に記入した評価による症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）、鼻症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）、非鼻症状スコア合計及び各症状スコアとし、AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW について評価した。また、治験責任医師等及び患者により共同評価†されたアレルギー性鼻炎の全般的状態、並びに治験責任医師等及び患者により共同評価†された治療効果度とした。さらに、健康関連の QOL（HrQOL）を評価した。

†治験責任医師等と患者が一緒に、来院時のアレルギー性鼻炎の徴候・症状の程度に基づき評価した。

【安全性】

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を評価した。

統計計画及び解析

【有効性】

ベースライン及び投与後のデータがある患者を主要な有効性解析対象集団とした［All Randomized Subjects（有効性）］。有効性評価項目は、投与群及び実施医療機関を因子とした二

C Confidential

元配置分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。

【安全性】

無作為化されたすべての患者を安全性の解析対象集団とした（All Randomized Subjects）。有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を要約し、集計した。

2.7.6.3.24.2　患者の内訳

本試験では計650例（12～78歳、男性221例／女性429例）が無作為に割り付けられた。投与群ごとの内訳は、DL D-12群214例（12～17歳：17例、18～64歳：192例、65歳以上：5例）、デスロラタジン5 mg 群214例（12～17歳：25例、18～64歳：182例、65歳以上：7例）及びプソイドエフェドリン群222例（12～17歳：13例、18～64歳：206例、65歳以上：3例）であった。このうちDL D-12群93.5%（200/214例）、デスロラタジン5 mg 群93.5%（200/214例）及びプソイドエフェドリン群91.9%（204/222例）が投与を完了した[表 2.7.6.3.24:2]。

表 2.7.6.3.24:2 患者の内訳（P00362 試験）

	DL D-12 DL 2.5 mg / PSE 120 mg BID	DL 5 mg QD	PSE 120 mg BID
Number Randomized	214	214	222
Number (%) Completed	200 (93.5)	200 (93.5)	204 (91.9)
Number (%) Discontinued	14 (6.5)	14 (6.5)	18 (8.1)
Reason for Discontinuation			
Adverse Event	7 (3.3)	5 (2.3)	12 (5.4)
Treatment Failure	2 (1)	5 (2.3)	5 (2.3)
Did Not Wish to Continue†	1 (<1)	0	0
Lost to Follow-up	1 (<1)	2 (1)	0
Non-Compliance	3 (1.4)	2 (1)	1 (<1)

DL D-12：デスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤
DL：デスロラタジン、PSE：プソイドエフェドリン、QD：1日1回、BID：1日2回
†DL D-12群の1例は治験責任医師等により患者都合による中止と分類されているが、症例報告書の有害事象欄では、有害事象による投与中止と記載された。

2.7.6.3.24.3　有効性

- DL D-12の抗ヒスタミン作用に関する主要評価項目

Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインからの変化量及びその解析結果を[表 2.7.6.3.24:3]に示す。Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインからの変化量は、DL D-12群ではデスロラタジン5 mg 群及びプソイドエフェドリン群と比較して統計的に有意に低下した（P≤0.001）。

- DL D-12の血管収縮作用に関する主要評価項目

Day 1～15における AM/PM PRIOR の鼻閉スコアのベースラインからの変化量及びその解析結果を[表 2.7.6.3.24:4]に示す。Day 1～15における AM/PM PRIOR の鼻閉スコアのベースライン

Confidential

からの変化量は、DL D-12群ではデスロラタジン5 mg 群と比較して統計的に有意に低下した（P=0.005）が、プソイドエフェドリン群と比較して統計的に有意な差は認められなかった。

副次評価項目については、症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）、鼻症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）、非鼻症状スコア合計及び各症状スコアを、それぞれ AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW で評価したベースラインからの変化量は、抗ヒスタミン作用及び血管収縮作用に関する主要評価項目［Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインからの変化量、及び Day 1～15における AM/PM PRIOR の鼻閉スコアのベースラインからの変化量］と類似した結果であった。また、治験責任医師等及び患者により共同評価されたアレルギー性鼻炎の全般的状態、並びに治験責任医師等及び患者により共同評価された治療効果度においても、主要評価項目［Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインからの変化量、及び Day 1～15における AM/PM PRIOR の鼻閉スコアのベースラインからの変化量］と類似した結果であった。

表 2.7.6.3.24:3 Day 1～15 における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインからの変化量及び解析結果［All Randomized Subjects（有効性）］（P00362 試験）

	DL D-12 DL 2.5 mg/ PSE 120 mg BID (A)			DL 5 mg QD (B)			PSE 120 mg BID (C)		
	n	LS Mean[†]	(Mean % Change)[‡]	n	LS Mean	(Mean % Change)	n	LS Mean	(Mean % Change)
Baseline	213	15.19		212	14.66		221	14.86	
Change from Baseline									
Days 1-15	213	-6.65	(-43.0)	212	-5.35	(-36.1)	221	-5.28	(-35.4)

	Pairwise Comparison p-values		
	A-C	B-C	A-B
Change from Baseline			
Days 1-15	<0.001	0.862	0.001

DL D-12：デスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤
DL：デスロラタジン、PSE：プソイドエフェドリン、QD：1日1回、BID：1日2回
[†] 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による。
[‡] 算術平均

Confidential

表 2.7.6.3.24:4 Day 1～15 における AM/PM PRIOR の鼻閉スコアの
ベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P00362 試験）

	DL D-12 DL 2.5 mg/ PSE 120 mg BID (A)			DL 5 mg QD (B)			PSE 120 mg BID (C)		
	n	LS Mean†	(Mean % Change)‡	n	LS Mean	(Mean % Change)	n	LS Mean	(Mean % Change)
Baseline	214	2.55		213	2.56		221	2.56	
Change from Baseline									
Days 1-15	214	-0.92	(-36.0)	213	-0.73	(-28.9)	221	-0.83	(-31.8)

	Pairwise Comparison p-values		
	A-C	B-C	A-B
Change from Baseline			
Days 1-15	0.167	0.150	0.005

DL D-12：デスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤、
DL：デスロラタジン、PSE：プソイドエフェドリン、QD：1日1回、BID：1日2回
† 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による。
‡ 算術平均

2.7.6.3.24.4　安全性

本試験で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）を[表 2.7.6.3.24:5]に示す。

有害事象の全般的発現率は、DL D-12群41.6%（89/214例）、デスロラタジン5 mg 群37.4%（80/214例）、プソイドエフェドリン群41.9%（93/222例）であった。最も多く認められた有害事象は不眠症で、DL D-12群9.8%（21/214例）、デスロラタジン5 mg 群2.3%（5/214例）及びプソイドエフェドリン群11.3%（25/222例）の発現率であった。重度の有害事象の全般的発現率は、DL D-12群6.1%（13/214例）、デスロラタジン5 mg 群3.3%（7/214例）及びプソイドエフェドリン群5.4%（12/222例）であった。

副作用の全般的発現率は、DL D-12群26.2%（56/214例）、デスロラタジン5 mg 群14.5%（31/214例）及びプソイドエフェドリン群26.6%（59/222例）であった。最も多く認められた副作用は不眠症で、DL D-12群9.3%（20/214例）、デスロラタジン5 mg 群1.9%（4/214例）及びプソイドエフェドリン群11.3%（25/222例）の発現率であった。重度の副作用の全般的発現率は、DL D-12群2.8%（6/214例）、デスロラタジン5 mg 群1.4%（3/214例）及びプソイドエフェドリン群2.7%（6/222例）であった。

本試験では死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は25例に認められ、その割合は、DL D-12群3.7%（8/214例）、デスロラタジン5 mg 群2.3%（5/214例）及びプソイドエフェドリン群5.4%（12/222例）であった。投与中止に至った主な有害事象は、浮動性めまい（DL D-12群4例）、不眠症（DL D-12群2例、プソイドエフェドリン群2例）、頭痛（DL D-12群2例、プソイドエフェドリン群1例）、副鼻腔炎（プソイドエフェドリン群3例）及び傾眠（DL D-12群2例、プソイドエフェドリン群1例）であった。投与中止に至った副作用は17例に認められ、その割合は、DL D-12群3.7%（8/214例）、デスロラタジン5 mg 群1.4%（3/214例）及びプソイドエ

Confidential

フェドリン群2.7%（6/222例）であった。臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図に、いずれの投与群でも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

表 2.7.6.3.24:5 有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）（All Randomized Subjects）（P00362 試験）

Body System/Organ Class	Number‡ (%) of Subjects		
	DL D-12 DL 2.5 mg/ PSE 120 mg BID (n = 214)	DL 5 mg QD (n = 214)	PSE 120 mg BID (n = 222)
有害事象あり†	89 (41.6)	80 (37.4)	93 (41.9)
自律神経系障害	13 (6.1)	7 (3.3)	17 (7.7)
口内乾燥	12 (5.6)	6 (2.8)	17 (7.7)
一般的全身障害	27 (12.6)	30 (14.0)	23 (10.4)
疲労	9 (4.2)	5 (2.3)	5 (2.3)
頭痛	18 (8.4)	17 (7.9)	13 (5.9)
中枢・末梢神経系障害	13 (6.1)	8 (3.7)	7 (3.2)
浮動性めまい	9 (4.2)	7 (3.3)	3 (1.4)
消化管障害	12 (5.6)	12 (5.6)	19 (8.6)
悪心	5 (2.3)	0	7 (3.2)
筋・骨格系障害	6 (2.8)	11 (5.1)	3 (1.4)
筋肉痛	3 (1.4)	7 (3.3)	2 (1)
精神障害	32 (15.0)	13 (6.1)	38 (17.1)
不眠症	21 (9.8)	5 (2.3)	25 (11.3)
神経過敏	6 (2.8)	0	7 (3.2)
睡眠障害	1 (<1)	0	6 (2.7)
傾眠	5 (2.3)	5 (2.3)	6 (2.7)
抵抗機構障害	7 (3.3)	6 (2.8)	6 (2.7)
ウイルス感染	6 (2.8)	4 (1.9)	5 (2.3)
呼吸器系障害	12 (5.6)	15 (7.0)	17 (7.7)
咽頭炎	6 (2.8)	4 (1.9)	4 (1.8)
副鼻腔炎	1 (<1)	1 (<1)	5 (2.3)
上気道感染	1 (<1)	5 (2.3)	3 (1.4)

DL D-12：デスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤
DL：デスロラタジン、PSE：プソイドエフェドリン、QD：1日1回、BID：1日2回
有害事象の表記は、COSTART（coding symbols for a thesaurus of adverse reaction terms）dictionary による。
† 治験薬との因果関係は問わない。
‡ 試験期間中に1件以上の有害事象を発現した患者数。複数の有害事象を発現した患者もいる可能性がある。

2.7.6.3.24.5　結論

- Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインか

Confidential

らの変化量は、DL D-12群ではデスロラタジン5 mg 群及びプソイドエフェドリン群と比較して統計的に有意に低下した。また、Day 1～15における AM/PM PRIOR の鼻閉スコアのベースラインからの変化量は、DL D-12群ではデスロラタジン5 mg 群と比較して統計的に有意に低下した。

- DL D-12の1日2回15日間投与は安全で、良好な忍容性を示した。

Confidential

2.7.6.3.25　非日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者の鼻閉におけるデスロラタジン、プソイドエフェドリン及びプラセボの有効性及び安全性を比較するための第Ⅲ相試験（P01434試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.25: P01434]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.25.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

季節性アレルギー性鼻炎患者の鼻閉におけるデスロラタジン5 mg 及びプソイドエフェドリン240 mg の影響に関する試験

実施医療機関

多施設共同（米国、計52施設）

治験期間

2000年4月29日～2000年7月11日

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

15日間

目的

季節性アレルギー性鼻炎患者の鼻閉におけるデスロラタジン5 mg 1日1回投与とプラセボの有効性及び安全性を比較し評価する。また、季節性アレルギー性鼻炎患者の鼻閉におけるプソイドエフェドリン240 mg 1日1回投与とプラセボ、並びにプソイドエフェドリン240 mg 1日1回投与とデスロラタジン5 mg 1日1回投与の有効性及び安全性を比較し評価する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬及びプラセボ対照、並行群間試験

用法・用量／剤型／ロット番号

【用法・用量】

治験薬（デスロラタジン5 mg、プソイドエフェドリン240 mg 又はプラセボ）を1日1回（午前中）経口投与した。

Confidential

【剤型】

デスロラタジン5 mg 錠及びデスロラタジンプラセボ錠

プソイドエフェドリン240 mg 徐放錠及びプソイドエフェドリンプラセボ錠

【ロット番号】

本試験で用いた治験薬のロットを[表 2.7.6.3.25:1]に示す。

表 2.7.6.3.25:1 治験薬のロット番号（P01434 試験）

治験薬	ロット番号
デスロラタジン5 mg 錠 デスロラタジンプラセボ錠 プソイドエフェドリン240 mg 徐放錠 プソイドエフェドリンプラセボ錠	[redacted]

診断／選択基準

1) 12歳以上の患者。性別及び人種は問わない。
2) 2年以上の春季の季節性アレルギー性鼻炎の既往を有する患者。
3) 来院1（Day -14～-3）の前12ヵ月以内に季節性アレルゲンの皮膚テスト（プリック、皮内）で陽性と判定された患者。
4) 来院1（Day -14～-3）及び来院2（Day 1）のいずれの時点でも季節性アレルギー性鼻炎の臨床症状が認められること。すなわち、患者日記に記入した記入時点の評価（NOW）又は記入前12時間の評価（PRIOR）において、来院1の午前（AM）の鼻閉が中等度以上（スコアが2以上）の患者。
5) 来院2（Day 1）の直前3日間に患者日記に1日2回記入した6回分の評価（記入時点）及び来院2の AM に記入した評価（記入時点）の計7回分の評価の総計において、鼻閉スコアが14以上。かつ、記入時点の評価（NOW）において、来院2の午前の鼻閉が中等度以上（スコアが2以上）の患者。

評価基準

【有効性】

患者は鼻閉スコアについて1日2回［AM と午後（PM)］患者日記に患者日記記入時点の前12時間の評価（PRIOR）及び患者日記記入時点の評価（NOW）を記入した。記入した鼻閉スコアのうち、患者日記記入時点（NOW）における鼻閉スコアの AM と PM の平均を、AM/PM NOW における鼻閉スコアとして扱った。

- 主要評価項目

本試験における主要評価項目は、Day 1～15における AM/PM NOW の鼻閉スコア（Day 1の

Confidential

PM と Day 2～15の各日における AM/PM NOW の鼻閉スコアの平均）のベースライン［Day 1の直前3日間における AM/PM NOW 及び Day 1の AM NOW の鼻閉スコアの平均］からの変化量とした。

- 副次評価項目

副次評価項目は、患者が患者日記に記入した評価による鼻閉スコアとし、AM/PM PRIOR、AM PRIOR、PM PRIOR、AM NOW 及び PM NOW を評価した。また、治験責任医師等及び患者の共同評価[†]による治療効果度を評価した。

[†]治験責任医師等と患者が一緒に、鼻閉の徴候・症状の程度に基づき評価した。

【安全性】

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を評価した。また、デスロラタジンの poor metabolizer[‡]（3-OH DL／DL[§]の血漿中濃度比が0.1未満）及び extensive metabolizer[‖]におけるデスロラタジン5 mg 1日1回の15日間投与の安全性も評価した。

[‡][資料5.3.5.1.25: P01434]では slow metabolizer と表記されている
[§]3-OH DL：3位水酸化デスロラタジン、DL：デスロラタジン
[‖][資料5.3.5.1.25: P01434]では normal metabolizer と表記されている

<u>統計計画及び解析</u>

【有効性】

ベースライン及び投与後のデータがある患者を主要な有効性解析対象集団とした［All Randomized Subjects（有効性）］。有効性評価項目は、投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。

【安全性】

無作為化されたすべての患者を安全性の解析対象集団とした（All Randomized Subjects）。有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を要約し、集計した。

2.7.6.3.25.2　患者の内訳

本試験では計1532例（12～75歳、男性594例／女性938例）が無作為に割り付けられた。投与群ごとの内訳は、デスロラタジン5 mg 群610例（12～17歳：83例、18～64歳：517例、65歳以上：10例）、プソイドエフェドリン群307例（12～17歳：45例、18～64歳：258例、65歳以上：4例）及びプラセボ群615例（12～17歳：81例、18～64歳：521例、65歳以上：13例）であった。このうちデスロラタジン5 mg 群95.1%（580/610例）、プソイドエフェドリン群94.5%（290/307例）及びプラセボ群94.5%（581/615例）が投与を完了した[表 2.7.6.3.25:2]。

Confidential

表 2.7.6.3.25:2 患者の内訳（P01434 試験）

	DL 5 mg QD (n=610)	PSE 240 mg QD (n=307)	Placebo QD (n=615)
Number (%) Randomized	610 (100)	307 (100)	615 (100)
Number (%) Completed	580 (95.1)	290 (94.5)	581 (94.5)
Number (%) Discontinued	30 (4.9)	17 (5.5)	34 (5.5)
Reason for Discontinuation			
Adverse Event	7 (1.1)	8 (2.6)	11 (1.8)
Did Not Meet Protocol Eligibility	7 (1.1)	3 (1.0)	5 (0.8)
Noncompliance	5 (0.8)	3 (1.0)	7 (1.1)
Lost to Follow-up	4 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
Treatment Failure	4 (0.7)	1 (0.3)	5 (0.8)
Did Not Wish to Continue	3 (0.5)	0	2 (0.3)

DL：デスロラタジン、PSE：プソイドエフェドリン、QD：1日1回

2.7.6.3.25.3　有効性

Day 1～15における AM/PM NOW の鼻閉スコアのベースラインからの変化量及びその解析結果を[表 2.7.6.3.25:3]に示す。有効性の主要評価項目である Day 1～15における AM/PM NOW の鼻閉スコアのベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群でプラセボ群と比較して数値的に低下したものの統計的に有意ではなかった。一方、プソイドエフェドリン群ではプラセボ群及びデスロラタジン5 mg 群と比較して統計的に有意に低下した（P<0.001）。

副次評価項目である AM/PM PRIOR、AM PRIOR、PM PRIOR、AM NOW 及び PM NOW の鼻閉スコアのベースラインからの変化量についても、Day 1～15における AM/PM NOW の鼻閉スコアのベースラインからの変化量の結果と類似した結果であった。

最終来院時における治験責任医師等及び患者の共同評価による治療効果度では、デスロラタジン5 mg 群及びプソイドエフェドリン群はプラセボ群と比較して統計的に有意に高い有効性が認められた（P<0.001）。

C Confidential

表 2.7.6.3.25:3 Day 1～15 における AM/PM NOW の鼻閉スコアのベースラインからの変化量及び解析結果［All Randomized Subjects（有効性）］（P01434 試験）

	DL 5 mg QD (A)			PSE 240 mg QD (B)			Placebo QD (C)		
	n	LS Mean†	(Mean % Change)‡	n	LS Mean	(Mean % Change)	n	LS Mean	(Mean % Change)
Baseline	607	2.37		306	2.38		613	2.38	
Change from Baseline									
Days 1-15	607	-0.49	(-20.1)	306	-0.66	(-27.3)	613	-0.45	(-18.7)

	Pairwise Comparison p-values		
	A-C	B-C	A-B
Change from Baseline			
Days 1-15	0.262	<0.001	<0.001

DL：デスロラタジン、PSE：プソイドエフェドリン、QD：1日1回
† 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による。
‡ 算術平均

2.7.6.3.25.4　安全性

本試験で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）を[表 2.7.6.3.25:4]に示す。

有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群27.0%（165/610例）、プソイドエフェドリン群30.6%（94/307例）及びプラセボ群24.1%（148/615例）であった。最も多く認められた有害事象は頭痛で、デスロラタジン5 mg 群5.2%（32/610例）、プソイドエフェドリン群6.5%（20/307例）及びプラセボ群5.9%（36/615例）の発現率であった。重度の有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群1.8%（11/610例）、プソイドエフェドリン群3.9%（12/307例）及びプラセボ群3.3%（20/615例）であった。

副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群11.5%（70/610例）、プソイドエフェドリン群12.7%（39/307例）及びプラセボ群8.1%（50/615例）であった。最も多く認められた副作用は口内乾燥［デスロラタジン5 mg 群2.3%（14/610例）、プソイドエフェドリン群2.3%（7/307例）、プラセボ群1.1%（7/615例）］及び頭痛［デスロラタジン5 mg 群2.3%（14/610例）、プソイドエフェドリン群1.6%（5/307例）、プラセボ群1.5%（9/615例）］であった。

本試験では死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、肛門周囲膿瘍（肛門周囲膿瘍のドレナージのための入院）1例（プラセボ群）及び予定外妊娠4例（プソイドエフェドリン群1例、プラセボ群3例）が認められた。いずれの事象も治験責任医師等により治験薬との因果関係は考えにくいと判定された。投与中止に至った有害事象は26例に認められ、その割合は、デスロラタジン5 mg 群1.1%（7/610例）、プソイドエフェドリン群2.6%（8/307例）及びプラセボ群1.8%（11/615例）であった。投与中止に至った主な有害事象は、不眠症（プソイドエフェドリン群3例、プラセボ群1例）、副鼻腔炎（デスロラタジン5 mg 群2例、プソイドエフェドリン群1例）及び上気道感染（プソイドエフェドリン群1例、プラセボ群2例）であった。投与中止に至った副作用は13例に認められ、その割合は、デスロラタジン5 mg 群0.3%（2/610例）、プソイドエフェドリン群1.3%（4/307

Confidential

例）及びプラセボ群1.1%（7/615例）であった。臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図に、いずれの投与群でも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

デスロラタジンの poor metabolizer 及び extensive metabolizer の安全性については、デスロラタジン5 mg 群610例中、3-OH DL／DL の結果が得られた509例で評価した。このうち poor metabolizer は4.1%（21/509例）、extensive metabolizer は95.9%（488/509例）であった。有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群の poor metabolizer で23.8%（5/21例）、デスロラタジン5 mg 群の extensive metabolizer で27.0%（132/488例）及びプラセボ群で24.1%（148/615例）であり、各集団で類似していた。なお、デスロラタジン5 mg 群の poor metabolizer で2例以上に認められた特定の有害事象はなかった。また、12誘導心電図の結果から、心血管系の安全性プロファイルに関して、デスロラタジンの poor metabolizer と extensive metabolizer に臨床的に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.6.3.25:4 有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）（All Randomized Subjects）（P01434 試験）

Body System/Organ Class	Number‡ (%) of Subjects		
	DL 5 mg QD (n=610)	PSE 240 mg QD (n=307)	Placebo QD (n=615)
有害事象あり†	165 (27.0)	94 (30.6)	148 (24.1)
自律神経系障害	16 (2.6)	9 (2.9)	8 (1.3)
口内乾燥	15 (2.5)	9 (2.9)	7 (1.1)
一般的全身障害	60 (9.8)	27 (8.8)	48 (7.8)
頭痛	32 (5.2)	20 (6.5)	36 (5.9)
消化管障害	26 (4.3)	19 (6.2)	33 (5.4)
悪心	6 (1.0)	7 (2.3)	11 (1.8)
精神障害	24 (3.9)	18 (5.9)	16 (2.6)
不眠症	6 (1.0)	10 (3.3)	6 (1.0)
傾眠	14 (2.3)	4 (1.3)	5 (0.8)

DL：デスロラタジン、PSE：プソイドエフェドリン、QD：1日1回
有害事象の表記は、COSTART（coding symbols for a thesaurus of adverse reaction terms）dictionary による。
† 治験薬との因果関係は問わない。
‡ 試験期間中に1件以上の有害事象を発現した患者数。複数の有害事象を発現した患者もいる可能性がある。

2.7.6.3.25.5　結論

- Day 1～15における AM/PM NOW の鼻閉スコアのベースラインからの変化量を指標とした鼻閉の改善効果について、デスロラタジン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。一方、プソイドエフェドリン群ではプラセボ群と比較して有意な改善効果が認められた。
- デスロラタジン5 mg の1日1回15日間投与は安全で、良好な忍容性を示した。
- poor metabolizer の安全性を評価した結果、デスロラタジンの安全性プロファイルには、デスロラタジンの代謝能の違いによる臨床的に意味のある影響は認められなかった。

Confidential

2.7.6.3.26　非日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたデスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤、実薬及びプラセボの有効性及び安全性を比較するための第Ⅲ相試験（P01861試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.26: P01861]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.26.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

季節性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジン5 mg 及びプソイドエフェドリン120 mg 含有の配合剤［SCH 483（5/120）］1日1回投与のプラセボ及び実薬を対照とした有効性及び安全性を比較するための試験

実施医療機関

多施設共同［米国、計109施設（なお、患者組入れは106施設）］

治験期間

2002年8月26日～2003年1月14日

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

15日間

目的

デスロラタジン5 mg 及びプソイドエフェドリン120 mg 含有の錠剤［SCH 483（5/120 mg）］1日1回投与の抗ヒスタミン効果及び血管収縮効果、並びに安全性を、プラセボ1日1回投与及びデスロラタジン5 mg 錠1日1回投与と比較し評価する†。

†抗ヒスタミン薬及び血管収縮薬の併用投与は、季節性アレルギー性鼻炎の症状に対してそれぞれの薬剤を単独で投与するよりも大きな効果（相加効果）が認められる。市販では抗ヒスタミン薬とプソイドエフェドリン（通常用量240 mg/日）の配合剤が知られているが、プソイドエフェドリンの副作用として睡眠障害、神経過敏、激越及び口内乾燥等が認められ、忍容性は高くない。本試験では比較対照としてデスロラタジン5 mg＋プソイドエフェドリン240 mg を1日1回併用投与した群も設定し、SCH 483（5/120 mg）の有効性及び安全性を比較した。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、プラセボ対照、並行群間試験

Confidential

用法・用量／剤型／ロット番号

【用法・用量】

治験薬［SCH 483（5/120 mg)、デスロラタジン5 mg、デスロラタジン5 mg とプソイドエフェドリン240 mg 又はプラセボ］を1日1回（午前中）経口投与した。

【剤型】

SCH 483（5/120）及び SCH 483（5/120）プラセボ錠

デスロラタジン5 mg 錠及びデスロラタジンプラセボ錠

プソイドエフェドリン240 mg 徐放錠及びプソイドエフェドリンプラセボ錠

【ロット番号】

本試験で用いた治験薬のロットを[表 2.7.6.3.26:1]に示す。

表 2.7.6.3.26:1 治験薬のロット番号（P01861 試験）

治験薬	ロット番号
SCH 483（5/120）錠 SCH 483（5/120）プラセボ錠 デスロラタジン5 mg 錠 デスロラタジンプラセボ錠 プソイドエフェドリン240 mg 徐放錠 プソイドエフェドリンプラセボ錠	[redacted]
SCH483（5/120）：デスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤	

診断／選択基準

1) 12歳以上の患者。性別及び人種は問わない。
2) 2年以上の季節性アレルギー性鼻炎の既往を有する患者。
3) 来院1（Day -14～-3）又は来院1の前12ヵ月以内に皮膚テスト（プリック）で陽性と判定された患者。
4) 来院1（Day -14～-3）の時点で臨床症状が認められること。すなわち、患者及び治験責任医師等の共同評価により、評価時点の前12時間（PRIOR）において、鼻汁が中等度以上（スコアが2以上)、鼻閉が中等度以上、鼻症状スコア合計が6以上、かつ非鼻症状スコア合計が4以上の患者。
5) 来院2（Day 1）の直前3日間に患者日記に1日2回記入した6回分の評価（記入前12時間）及び来院2の午前（AM）に記入した評価（記入前12時間）の計7回分の評価の総計において、症状スコア合計が70以上、鼻症状スコア合計（鼻閉を含む）が42以上、非鼻症状スコア合計が28以上、かつ鼻汁スコアが14以上の患者。
6) 来院2（Day 1）の直前3日間に患者日記に1日2回記入した6回分の評価（記入時点）及び来院2の AM に記入した評価（記入時点）の計7回分の評価の総計において、鼻閉スコアが8

Confidential

以上の患者。

評価基準

【有効性】

患者は各症状スコア（下表）について1日2回［AM と午後（PM)］患者日記に患者日記記入時点の前12時間の評価（PRIOR）及び患者日記記入時点の評価（NOW）を記入した。記入した症状スコアのうち、患者日記記入時点の前12時間（PRIOR）の症状スコアの合計（鼻閉を除く場合）について AM と PM のスコアを平均したものを、AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）として扱った。

症状スコア	
鼻症状スコア	非鼻症状スコア
鼻汁 鼻閉 鼻内そう痒感 くしゃみ発作	眼そう痒／灼熱感 流涙 耳・口蓋のそう痒感

- 主要評価項目

抗ヒスタミン作用に関する主要評価項目：

Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）(Day 2～15の各日における症状スコア合計の平均) のベースライン (Day 1の直前3日間における AM/PM PRIOR 及び Day 1における AM PRIOR の症状スコア合計の平均）からの変化量とした。

血管収縮作用に関する主要評価項目：

Day 2～15における AM NOW の鼻閉スコアのベースライン（Day 1の直前3日間における AM NOW 及び Day 1における AM NOW の鼻閉スコアの平均）からの変化量とした。

- 副次評価項目

副次評価項目は、患者が患者日記に記入した評価による鼻症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合)、非鼻症状スコア合計、各症状スコア、症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）とし、AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く)、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW について評価した。また、治験責任医師等及び患者により共同評価† されたアレルギー性鼻炎の全般的状態、並びに治験責任医師等及び患者により共同評価† された治療効果度を評価した。

†治験責任医師等と患者が一緒に、来院時のアレルギー性鼻炎の徴候・症状の程度に基づき評価した。

【安全性】

安全性評価項目は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を評価した。

Confidential

統計計画及び解析

【有効性】

ベースライン及び投与後のデータがある患者を主要な有効性解析対象集団とした［All Randomized Subjects（有効性）］。有効性評価項目は、投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。

【安全性】

無作為化されたすべての患者を安全性の解析対象集団とした（All Randomized Subjects）。有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を要約し、集計した。

2.7.6.3.26.2　患者の内訳

本試験では計2446例（11～77歳、男性896例／女性1550例）が無作為に割り付けられた。投与群ごとの内訳は、SCH 483（5/120）群614例（12歳未満：0例、12～17歳：69例、18～64歳：537例、65歳以上：8例）、デスロラタジン5 mg 群612例（12歳未満：0例、12～17歳：58例、18～64歳：549例、65歳以上：5例）、デスロラタジン5 mg＋プソイドエフェドリン 240 mg 群612例（12歳未満：1例、12～17歳：65例、18～64歳：533例、65歳以上：13例）、プラセボ群608例（12歳未満：0例、12～17歳：68例、18～64歳：529例、65歳以上：11例）であった。このうち SCH 483（5/120）群93.6%（575/614例）、デスロラタジン5 mg 群95.1%（582/612例）、デスロラタジン5 mg＋プソイドエフェドリン群93.3%（571/612例）、プラセボ群93.9%（571/608例）が投与を完了した[表 2.7.6.3.26:2]。

表 2.7.6.3.26:2 患者の内訳（P01861 試験）

	SCH 483 (5/120) QD	DL 5 mg QD	DL 5 mg + PSE 240 mg QD	Placebo QD
Number (%) Randomized	614 (100)	612 (100)	612 (100)	608 (100)
Number (%) Completed	575 (93.6)	582 (95.1)	571 (93.3)	571 (93.9)
Number (%) Discontinued	39 (6.4)	30 (4.9)	41 (6.7)	37 (6.1)
Reason for Discontinuation				
Adverse Event	11 (1.8)	13 (2.1)	9 (1.5)	7 (1.2)
Did Not Meet Protocol Criteria	8 (1.3)	5 (0.8)	5 (0.8)	7 (1.2)
Lost to Follow-up	5 (0.8)	1 (0.2)	5 (0.8)	1 (0.2)
Non-compliance	7 (1.1)	6 (1.0)	6 (1.0)	14 (2.3)
Subject Did Not Wish to Continue (Reason Related)	4 (0.7)	1 (0.2)	8 (1.3)	6 (1.0)
Subject Did Not Wish to Continue (Reason Unrelated)	3 (0.5)	1 (0.2)	5 (0.8)	0
Treatment Failure	1 (0.2)	3 (0.5)	3 (0.5)	2 (0.3)

SCH483（5/120）：デスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤
DL：デスロラタジン、PSE：プソイドエフェドリン

Confidential

2.7.6.3.26.3　有効性

- 抗ヒスタミン作用に関する主要評価項目

Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインからの変化量及びその解析結果を[表 2.7.6.3.26:3]に示す。

Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインからの変化量は、SCH 483（5/120）群で、プラセボと比較して統計的に有意に低下した（P<0.001）。同様に、デスロラタジン5 mg 群及びデスロラタジン5 mg＋プソイドエフェドリン240 mg 群でも、プラセボ群と比較して統計的に有意に低下した（P<0.001）。

- 血管収縮作用に関する主要評価項目

Day 2～15における AM NOW の鼻閉スコアのベースラインからの変化量及びその解析結果を[表 2.7.6.3.26:4]に示す。Day 2～15における AM NOW の鼻閉スコアのベースラインからの変化量は、SCH 483（5/120）群では、プラセボ群と比較して統計的に有意に低下した（P<0.001）が、デスロラタジン5 mg 群との間に統計的に有意な差は認められなかった。また、デスロラタジン5 mg 群及びデスロラタジン5 mg＋プソイドエフェドリン240 mg 群のいずれも、プラセボ群と比較して統計的に有意に低下した（P<0.001）。

副次評価項目については、症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）、鼻症状スコア合計（鼻閉を含む場合／除く場合）、非鼻症状スコア合計及び各症状スコアを、それぞれ AM/PM PRIOR（抗ヒスタミン作用に関する主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW（血管収縮作用に関する主要評価項目を除く）、PM PRIOR 及び PM NOW で評価したベースラインからの変化量は、抗ヒスタミン作用及び血管収縮作用に関する主要評価項目［Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインからの変化量、及び Day 2～15における AM NOW の鼻閉スコアのベースラインからの変化量］と類似した結果であった。

最終来院時において、SCH 483（5/120）群、デスロラタジン5 mg 群及びデスロラタジン5 mg＋プソイドエフェドリン240 mg 群の治験責任医師等及び患者により共同評価されたアレルギー性鼻炎の全般的状態のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して統計的に有意に低下した（いずれも P<0.001）。また、最終来院時において、SCH 483（5/120）群、デスロラタジン5 mg 群、デスロラタジン5 mg＋プソイドエフェドリン240 mg 群の、治験責任医師等及び患者により共同評価された治療効果度は、プラセボ群と比較して統計的に有意に高い有効性が認められた（いずれも P<0.001）。

Confidential

表 2.7.6.3.26:3 Day 1～15 における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）の
ベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P01861 試験）

	SCH 483 (5/120) QD (A)			DL 5 mg QD (B)			DL 5 mg + PSE 240 mg QD (C)			Placebo QD (D)		
	n	LS Mean[†]	(Mean % Change)[‡]	n	LS Mean	(Mean % Change)	n	LS Mean	(Mean % Change)	n	LS Mean	(Mean % Change)
Baseline	605	12.92		612	13.03		605	12.88		605	12.87	
Change from Baseline												
Days 1-15	605	-4.09	(-31.1)	612	-3.77	(-28.3)	605	-4.53	(-35.0)	605	-2.77	(-21.1)

	Pairwise Comparisons P-values					
	A-B	A-C	A-D	B-C	B-D	C-D
Change From Baseline						
Days 1-15	0.108	0.028	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

SCH483（5/120）：デスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤
DL：デスロラタジン、PSE：プソイドエフェドリン、QD：1日1回
[†] 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による。
[‡] 算術平均

Confidential

表 2.7.6.3.26:4 Day 2～15 における AM NOW の鼻閉スコアの
ベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P01861 試験）

	SCH 483 (5/120) QD (A)			DL 5 mg QD (B)			DL 5 mg + PSE 240 mg QD (C)			Placebo QD (D)		
	n	LS Mean†	(Mean % Change)‡	n	LS Mean	(Mean % Change)	n	LS Mean	(Mean % Change)	n	LS Mean	(Mean % Change)
Baseline	606	2.53		612	2.57		605	2.52		604	2.52	
Change from Baseline												
Days 2-15	606	-0.47	(-17.5)	612	-0.46	(-17.0)	605	-0.60	(-23.2)	604	-0.34	(-12.4)

	Pairwise Comparisons P-values					
	A-B	A-C	A-D	B-C	B-D	C-D
Change From Baseline						
Day 2-15	0.695	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

SCH483（5/120）：デスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤
DL：デスロラタジン、PSE：プソイドエフェドリン、QD：1日1回
† 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による。
‡ 算術平均

Confidential

2.7.6.3.26.4　安全性

本試験で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）を[表 2.7.6.3.26:5]に示す。

有害事象の全般的発現率は、SCH 483（5/120）群15.3%（94/614例）、デスロラタジン5 mg 群19.0%（116/612例）、デスロラタジン5 mg＋プソイドエフェドリン240 mg 群19.9%（122/612例）及びプラセボ群15.5%（94/608例）であった。最も多く認められた有害事象は頭痛で、SCH 483（5/120）群1.5%（9/614例）、デスロラタジン5 mg 群2.8%（17/612例）、デスロラタジン5 mg 錠＋プソイドエフェドリン240 mg 群3.1%（19/612例）及びプラセボ群2.1%（13/608例）の発現率であった。重度の有害事象の全般的発現率は、SCH 483（5/120）群1.0%（6/614例）、デスロラタジン5 mg 群1.8%（11/612例）、デスロラタジン5 mg＋プソイドエフェドリン240 mg 群2.3%（14/612例）及びプラセボ群1.8%（11/608例）であった。

副作用の全般的発現率は、SCH 483（5/120）群5.2%（32/614例）、デスロラタジン5 mg 群4.2%（26/612例）、デスロラタジン5 mg＋プソイドエフェドリン240 mg 群5.6%（34/612例）及びプラセボ群4.1%（25/608例）であった。最も多く認められた副作用は頭痛及び悪心であった。頭痛の発現率は、SCH 483（5/120）群1.0%（6/614例）、デスロラタジン5 mg 群1.5%（9/612例）、デスロラタジン5 mg＋プソイドエフェドリン240 mg 群1.0%（6/612例）及びプラセボ群0.7%（4/608例）であった。また、悪心の発現率は、SCH 483（5/120）群1.5%（9/614例）、デスロラタジン5 mg 群0.8%（5/612例）、デスロラタジン5 mg＋プソイドエフェドリン240 mg 群1.0%（6/612例）及びプラセボ群0.8%（5/608例）であった。

本試験では、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は SCH 483（5/120）群1例（腹痛）、デスロラタジン5 mg 群1例（発熱、腹痛）及びプラセボ群1例（腎感染）の計3例に認められたが、いずれの事象も治験責任医師等により治験薬との因果関係は考えにくいと判定された。投与中止に至った有害事象は40例に認められ、その割合は、SCH 483（5/120）群1.8%（11/614例）、デスロラタジン5 mg 群2.1%（13/612例）、デスロラタジン5 mg＋プソイドエフェドリン240 mg 群1.5%（9/612例）及びプラセボ群1.2%（7/608例）であった。投与中止に至った主な有害事象は、悪心［SCH 483（5/120）群2例、デスロラタジン5 mg 群1例、デスロラタジン5 mg＋プソイドエフェドリン240 mg 群2例、プラセボ群1例］及び頭痛［SCH 483（5/120）群1例、デスロラタジン5 mg 群2例、プラセボ群1例］であった。投与中止に至った副作用は12例に認められ、その割合は、SCH 483（5/120例）群0.5%（3/614例）、デスロラタジン5 mg 群0.7%（4/612例）、デスロラタジン5 mg＋プソイドエフェドリン240 mg 群0.5%（3/612例）及びプラセボ群0.3%（2/608例）であった。臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図に、いずれの投与群でも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.26:5 有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
（All Randomized Subjects）（P01861 試験）

Body System/Organ Class	Number‡ (%) of Subjects			
	SCH 483 (5/120) QD (n=614)	DL 5 mg QD (n=612)	DL 5 mg + PSE 240 mg QD (n=612)	Placebo QD (n=608)
有害事象あり†	94 (15.3)	116 (19.0)	122 (19.9)	94 (15.5)
一般的全身障害				
頭痛	9 (1.5)	17 (2.8)	19 (3.1)	13 (2.1)
消化管障害				
悪心	14 (2.3)	9 (1.5)	11 (1.8)	8 (1.3)
感染症および寄生虫症				
上気道感染	14 (2.3)	8 (1.3)	7 (1.1)	13 (2.1)

SCH483（5/120）：デスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤
DL：デスロラタジン、PSE：プソイドエフェドリン
有害事象の表記は、COSTART（coding symbols for a thesaurus of adverse reaction terms）dictionary による。
† 治験薬との因果関係は問わない。
‡ 試験期間中に1件以上の有害事象を発現した患者数。複数の有害事象を発現した患者もいる可能性がある。

2.7.6.3.26.5　結論

- Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインからの変化量を指標とした季節性アレルギー性鼻炎に対する効果は、SCH 483（5/120）群で、プラセボと比較して統計的に有意な改善効果が認められた。また、デスロラタジン5 mg 群及びデスロラタジン5 mg＋プソイドエフェドリン240 mg 群でも、プラセボ群と比較して統計的に有意な改善効果が認められた。
- Day 2～15における AM NOW の鼻閉スコアのベースラインからの変化量を指標とした、季節性アレルギー性鼻炎に対する血管収縮効果では、SCH 483（5/120）群とデスロラタジン 5 mg 群の間に統計的に有意な差は認められなかった。
- SCH 483（5/120）の1日1回15日間投与は安全で、良好な忍容性を示した。

Confidential

2.7.6.3.27　非日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたデスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤（2剤型）、各構成成分の薬剤の有効性及び安全性を比較するための第Ⅲ相試験（P01875試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.27: P01875]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.27.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

季節性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジン5 mg 及びプソイドエフェドリン240 mg 含有の2種類の配合剤（徐放錠）の有効性及び安全性をデスロラタジン5 mg 錠及びプソイドエフェドリン240 mg 錠1日1回投与と比較する試験

実施医療機関

多施設共同（米国、計47施設）

治験期間

2000年8月17日～2000年12月15日

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

15日間

目的

デスロラタジン5 mg 及びプソイドエフェドリン240 mg 含有の2種類の配合剤（DL D-24及び DL D-24 AF）の1日1回投与による有効性及び安全性を、デスロラタジン5 mg 錠1日1回投与及びプソイドエフェドリン240 mg 錠1日1回投与と比較し評価する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間試験

用法・用量／剤型／ロット番号

【用法・用量】

治験薬（DL D-24、DL D-24 AF、デスロラタジン5 mg 又はプソイドエフェドリン240 mg）を1日1回（午前中）経口投与した。

Confidential

【剤型】

DL D-24錠（デスロラタジン 5 mg 速放層及びプソイドエフェドリン240 mg 徐放層を含有する錠剤）。

DL D-24 AF 錠（デスロラタジン 5 mg 速放層及びプソイドエフェドリン240 mg 徐放層を含有する錠剤。DL D-24と錠剤の添加物量がわずかに異なる）

デスロラタジン5 mg 錠及びデスロラタジンプラセボ錠

プソイドエフェドリン240 mg 錠及びプソイドエフェドリンプラセボ錠

【ロット番号】

本試験で用いた治験薬のロットを[表 2.7.6.3.27:1]に示す。

表 2.7.6.3.27:1 治験薬のロット番号（P01875 試験）

治験薬	ロット番号
DL D-24 錠 DL D-24 AF 錠 デスロラタジン5 mg 錠 デスロラタジンプラセボ錠 プソイドエフェドリン錠 プソイドエフェドリンプラセボ錠	[redacted]
DL D-24、DL D-24 AF : デスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤	

診断／選択基準

1) 12歳以上の患者。性別及び人種は問わない。
2) 2年以上の、秋の季節性アレルギー性鼻炎の既往を有する患者。
3) 来院1（Day -14～-3）の前12ヵ月以内に秋の季節性アレルゲンの皮膚テスト（プリック、皮内）で陽性と判定された患者。
4) 来院1（Day -14～-3）の時点で臨床症状が認められること。すなわち、治験責任医師等及び患者の共同評価により、評価時点の前12時間（PRIOR）において、鼻汁が中等度以上（スコアが2以上）、鼻閉が中等度以上、鼻症状スコア合計が6以上、かつ非鼻症状スコア合計が5以上の患者。
5) 来院2（Day 1）の直前3日間に患者日記に1日2回記入した6回分の評価（記入前12時間）及び来院2の午前（AM）に記入した評価（記入前12時間）の計7回分の評価の総計において、鼻症状スコア合計が42以上、非鼻症状スコア合計が35以上、かつ鼻閉スコア及び鼻汁スコアがそれぞれ14以上の患者。

Confidential

評価基準

【有効性】

患者は各症状スコア（下表）について1日2回［AM と午後（PM)］患者日記に患者日記記入時点の前12時間の評価（PRIOR）及び患者日記記入時点の評価（NOW）を記入した。記入した症状スコアのうち、患者日記記入時点の前12時間（PRIOR）の症状スコアの合計（鼻閉を除く場合）について AM と PM のスコアを平均したものを、AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）として扱った。

症状スコア	
鼻症状スコア	非鼻症状スコア
鼻汁	眼そう痒／灼熱感
鼻閉	流涙
鼻内そう痒感	眼の発赤
くしゃみ発作	耳・口蓋のそう痒感

- 主要評価項目

抗ヒスタミン作用に関する主要評価項目：

Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）（Day 1の PM と Day 2～15の各日における症状スコア合計の平均）のベースライン（Day 1の直前3日間における AM/PM PRIOR 及び Day 1における AM PRIOR の症状スコア合計の平均）からの変化量とした。

血管収縮作用に関する主要評価項目：

Day 1～15における AM/PM PRIOR の鼻閉スコア（Day 1の PM と Day 2～15の各日における鼻閉スコアの平均）のベースライン［Day 1の直前3日間における AM/PM PRIOR 及び Day 1における AM PRIOR の鼻閉スコアの平均］からの変化量とした。

- 副次評価項目

副次評価項目は、患者が患者日記に記入した評価による症状スコア合計、鼻症状スコア合計、非鼻症状スコア合計、各症状スコアとし、AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW について評価した。また、治験責任医師等及び患者により共同評価†されたアレルギー性鼻炎の全般的症状、並びに治験責任医師等及び患者により共同評価†された治療効果度を評価した。

†治験責任医師等と患者が一緒に、来院時のアレルギー性鼻炎の徴候・症状の程度に基づき評価した。

【安全性】

安全性評価項目は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を評価した。

Confidential

統計計画及び解析

【有効性】

ベースライン及び投与後のデータがある患者を主要な有効性解析対象集団とした［All Randomized Subjects（有効性）］。有効性評価項目は、投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。

【安全性】

無作為化されたすべての患者を安全性の解析対象集団とした（All Randomized Subjects）。有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を要約し、集計した。

2.7.6.3.27.2　患者の内訳

本試験では計1495例（12～78歳の男性527例／女性968例）が無作為に割り付けられた。投与群ごとの内訳は、DL D-24群372例（12～17歳：63例、18～64歳：305例、65歳以上：4例）、DL D-24 AF 群374例（12～17歳：51例、18～64歳：318例、65歳以上：5例）、デスロラタジン5 mg 群372例（12～17歳：52例、18～64歳：312例、65歳以上：8例）、プソイドエフェドリン群377例（12～17歳：36例、18～64歳：336例、65歳以上：5例）であった。このうち DL D-24群94.4%（351/372例）、DL D-24 AF 群92.0%（344/374例）、デスロラタジン5 mg 群93.0%（346/372例）、プソイドエフェドリン群92.8%（350/377例）、が投与を完了した[表 2.7.6.3.27:2]。

表 2.7.6.3.27:2 患者の内訳（P01875 試験）

	DL D-24 QD		DL D-24 AF QD		DL 5 mg QD		PSE 240 mg QD	
Number Randomized	372	(100)	374	(100)	372	(100)	377	(100)
Number (%) Completed	351	(94.4)	344	(92.0)	346	(93.0)	350	(92.8)
Number (%) Discontinued	21	(5.6)	30	(8.0)	26	(7.0)	27	(7.2)
Reason for Discontinuation								
Adverse Event	13	(3.5)	17	(4.5)	17	(4.6)	14	(3.7)
Treatment Failure	1	(0.3)	2	(0.5)	1	(0.3)	2	(0.5)
Lost to Follow-up	0		2	(0.5)	4	(1.1)	2	(0.5)
Noncompliance	2	(0.5)	4	(1.1)	1	(0.3)	3	(0.8)
Did Not Meet Protocol Eligibility†	3	(0.8)	2	(0.5)	2	(0.5)	3	(0.8)
Did Not Wish to Continue	2	(0.5)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.5)
Administrative	0		2	(0.5)	0		1	(0.3)

DL D-24、DL D-24 AF：デスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤
DL：デスロラタジン、PSE：プソイドエフェドリン、QD：1日1回
† DL D-24 AF 群の1例は治験責任医師等により選択除外基準に合致しないため中止したと症例報告書に記載されたが、症例報告書の有害事象欄には有害事象により投与中止と記載された。

2.7.6.3.27.3　有効性

- 抗ヒスタミン作用に関する主要評価項目

Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインから

Confidential

の変化量及びその解析結果を[表 2.7.6.3.27:3]に示す。Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインからの変化量は、DL D-24群では、プソイドエフェドリン群又はデスロラタジン5 mg 群と比較して統計的に有意に低下した（いずれもP=0.001）。一方、DL D-24 AF 群では、デスロラタジン5 mg 群と比較して統計的に有意に低下した（P=0.038）ものの、プソイドエフェドリン群との間に統計的に有意な差は認められなかった。

- 血管収縮作用に関する主要評価項目

Day 1～15における AM/PM PRIOR の鼻閉スコアのベースラインからの変化量及びその解析結果を[表 2.7.6.3.27:4]に示す。Day 1～15における AM/PM PRIOR の鼻閉スコアのベースラインからの変化量は、DL D-24群では、デスロラタジン5 mg 群又はプソイドエフェドリン群と比較して統計的に有意に低下した（P≤0.009）。DL D-24 AF 群では、デスロラタジン5 mg 群と比較して統計的に有意に低下した（P=0.022）ものの、プソイドエフェドリン群との間に統計的に有意な差は認められなかった。

副次評価項目については、Day 1～15における症状スコア合計、鼻症状スコア合計、非鼻症状スコア合計及び各症状スコアを、それぞれ AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW で評価したベースラインからの変化量は、全般的に、主要評価項目［Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインからの変化量、及び Day 1～15における AM/PM PRIOR の鼻閉スコアのベースラインからの変化量］と類似した結果であった。

最終来院時での治験責任医師等及び患者に共同評価されたアレルギー性鼻炎の全般的状態の改善は、DL D-24群ではデスロラタジン5 mg 群及びプソイドエフェドリン群と比較して数値的に優れていたが、統計的に有意な差は認められなかった。一方、最終来院時での DL D-24 AF 群では、デスロラタジン群及びプソイドエフェドリン群と比較して統計的に有意に優れていた（P≤0.017）。

最終来院時における治験責任医師等及び患者により共同評価された治療効果度は、DL D-24群ではプソイドエフェドリン群と比較して有意に優れていた（P=0.005）が、デスロラタジン5 mg 群との間に統計的に有意な差は認められなかった。最終来院時における治験責任医師等及び患者により共同評価された治療効果度は、DL D-24 AF 群では、デスロラタジン5 mg 群及びプソイドエフェドリン群と比較して有意に高い有効性が認められた（P≤0.002）。

試験期間中のすべての評価来院時において、いずれの有効性の評価項目でも、DL D-24群と DL D-24 AF 群との間に統計的に有意な差は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.27:3 Day 1～15 における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）の
ベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］　（P01875 試験）

	DL D24 QD (A)			DL D24 AF QD (B)			DL 5 mg QD (C)			PSE 240 mg QD (D)		
	n	LS Mean[†]	(Mean Change)[‡]	n	LS Mean	(Mean Change)	n	LS Mean	(Mean Change)	n	LS Mean	(Mean Change)
Baseline	372	15.01		368	14.88		369	14.71		372	15.08	
Change from Baseline												
Days 1-15	372	-6.09	(-38.8%)	368	-5.74	(-37.2%)	369	-5.10	(-33.5%)	372	-5.08	(-32.4%)

	Pairwise Comparisons P-values					
	A-B	A-C	A-D[§]	B-C	B-D[§]	C-D
Change from Baseline						
Days 1-15	0.250	0.001	0.001	0.038	0.033	0.960

DL D-24、DL D-24 AF：デスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤
DL：デスロラタジン、PSE：プソイドエフェドリン、QD：1日1回
[†] 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による。
[‡] 算術平均
[§] $\alpha = 0.025$

Confidential

表 2.7.6.3.27:4 Day 1～15 における AM/PM PRIOR の鼻閉スコアの
ベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］　（P01875 試験）

	DL D24 QD (A)			DL D24 AF QD (B)			DL 5 mg QD (C)			PSE 240 mg QD (D)		
	n	LS Mean[†]	(Mean Change)[‡]	n	LS Mean	(Mean Change)	n	LS Mean	(Mean Change)	n	LS Mean	(Mean Change)
Baseline	372	2.57		368	2.57		369	2.55		372	2.56	
Change from Baseline												
Days 1-15	372	-0.90	(-33.4%)	368	-0.86	(-31.7%)	369	-0.74	(-28.0%)	372	-0.78	(-28.6%)

	Pairwise Comparisons P-values					
	A-B	A-C[§]	A-D	B-C[§]	B-D	C-D
Change from Baseline						
Days 1-15	0.353	0.001	0.009	0.022	0.096	0.527

DL D-24、DL D-24 AF：デスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤
DL：デスロラタジン、PSE：プソイドエフェドリン、QD：1日1回
[†] 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による。
[‡] 算術平均
[§] $\alpha = 0.025$

Confidential

2.7.6.3.27.4　安全性

本試験で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）を[表 2.7.6.3.27:5]に示す。

有害事象の全般的発現率は、DL D-24群35.8%（133/372例）、DL D-24 AF 群39.8%（149/374例）、デスロラタジン5 mg 群28.8%（107/372例）及びプソイドエフェドリン群38.7%（146/377例）であった。最も多く認められた有害事象は口内乾燥で、DL D-24群8.3%（31/372例）、DL D-24 AF 群11.8%（44/374例）、デスロラタジン5 mg 群3.0%（11/372例）及びプソイドエフェドリン群13.5%（51/377例）の発現率であった。重度の有害事象の全般的発現率は、DL D-24群7.3%（27/372例）、DL D-24 AF 群6.1%（23/374例）、デスロラタジン5 mg 群4.3%（16/372例）及びプソイドエフェドリン群5.8%（22/377例）であった。

副作用の全般的発現率は、DL D-24群23.4%（87/372例）、DL D-24 AF 群27.0%（101/374例）、デスロラタジン5 mg 群15.3%（57/372例）及びプソイドエフェドリン群27.9%（105/377例）であった。最も多く認められた副作用は、口内乾燥で、DL D-24群8.3%（31/372例）、DL D-24 AF 群11.8%（44/374例）、デスロラタジン5 mg 群3.0%（11/372例）、プソイドエフェドリン群13.3%（50/377例）の発現率であった。重度の副作用の全般的発現率は、DL D-24群3.5%（13/372例）、DL D-24 AF 群4.5%（17/374例）、デスロラタジン5 mg 群2.2%（8/372例）及びプソイドエフェドリン群3.4%（13/377例）であった。

本試験では死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、4例［DL D-24 AF 群1例（咽頭炎に伴い発現した異常高熱）、デスロラタジン5 mg 群1例（うっ血性心不全）及びプソイドエフェドリン群2例（喘息1例、肺炎1例）］に認められた。いずれの事象も治験責任医師等により治験薬との因果関係は考えにくいと判定された。なお、試験期間中に、DL D-24 AF 群1例、デスロラタジン5 mg 群1例及びプソイドエフェドリン群2例の計4例に予定外妊娠が認められたが、いずれも治験責任医師等により治験薬との因果関係は考えにくいと判定された。投与中止に至った有害事象は62例に認められ、その割合は、DL D-24群3.5%（13/372例）、DL D-24 AF 群4.8%（18/374例）、デスロラタジン5 mg 群4.6%（17/372例）及びプソイドエフェドリン群3.7%（14/377例）であった。投与中止に至った主な有害事象は、頭痛（DL D-24 AF 群2例、デスロラタジン5 mg 群5例、プソイドエフェドリン群3例）、副鼻腔炎（DL D-24群1例、DL D-24 AF 群1例、デスロラタジン5 mg 群3例、プソイドエフェドリン群2例）及び不眠症（DL D-24群4例、DL D-24 AF 群1例、デスロラタジン5 mg 群1例、プソイドエフェドリン群3例）であった。投与中止に至った副作用は34例に認められ、その割合は、DL D-24群1.6%（6/372例）、DL D-24 AF 群2.7%（10/374例）、デスロラタジン5 mg 群2.4%（9/372例）及びプソイドエフェドリン群2.4%（9/377例）であった。いずれの投与群も臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.27:5 有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
（All Randomized Subjects）（P01875 試験）

Body System/Organ Class	Number‡ (%) of Subjects			
	DL D-24 QD (n=372)	DL D-24 AF QD (n=374)	DL 5 mg QD (n=372)	PSE 240 mg QD (n=377)
有害事象あり†	133 (35.8)	149 (39.8)	107 (28.8)	146 (38.7)
自律神経系障害	31 (8.3)	48 (12.8)	14 (3.8)	56 (14.9)
口内乾燥	31 (8.3)	44 (11.8)	11 (3.0)	51 (13.5)
一般的全身障害	29 (7.8)	34 (9.1)	39 (10.5)	39 (10.3)
疲労	7 (1.9)	7 (1.9)	12 (3.2)	9 (2.4)
頭痛	19 (5.1)	16 (4.3)	22 (5.9)	24 (6.4)
中枢・末梢神経系障害	13 (3.5)	24 (6.4)	9 (2.4)	19 (5.0)
浮動性めまい	6 (1.6)	12 (3.2)	5 (1.3)	8 (2.1)
精神運動亢進	7 (1.9)	10 (2.7)	1 (0.3)	10 (2.7)
消化管障害	33 (8.9)	20 (5.3)	13 (3.5)	32 (8.5)
消化不良	8 (2.2)	3 (0.8)	4 (1.1)	4 (1.1)
悪心	6 (1.6)	7 (1.9)	3 (0.8)	10 (2.7)
心拍数・心リズム障害	5 (1.3)	8 (2.1)	4 (1.1)	11 (2.9)
頻脈	3 (0.8)	7 (1.9)	1 (0.3)	10 (2.7)
筋・骨格系障害	7 (1.9)	11 (2.9)	13 (3.5)	10 (2.7)
筋肉痛	1 (0.3)	5 (1.3)	9 (2.4)	6 (1.6)
精神障害	37 (9.9)	41 (11.0)	12 (3.2)	45 (11.9)
不眠症	17 (4.6)	22 (5.9)	3 (0.8)	27 (7.2)
傾眠	14 (3.8)	11 (2.9)	5 (1.3)	10 (2.7)
呼吸器系障害	33 (8.9)	22 (5.9)	22 (5.9)	30 (8.0)
咽頭炎	14 (3.8)	4 (1.1)	5 (1.3)	12 (3.2)

DL D-24、DL D-24 AF：デスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤、
DL：デスロラタジン、PSE：プソイドエフェドリン、QD：1日1回
有害事象の表記は、COSTART（coding symbols for a thesaurus of adverse reaction terms）dictionary による。
† 治験薬との因果関係は問わない。
‡ 試験期間中に1件以上の有害事象を発現した患者数。複数の有害事象を発現した患者もいる可能性がある。

2.7.6.3.27.5　結論

- Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインからの変化量を指標とした DL D-24群の抗ヒスタミン作用による有効性は、プソイドエフェドリン群又はデスロラタジン5 mg 群と比較して統計的に有意に優れていた。一方、DL D-24 AF 群はデスロラタジン5 mg 群と比較して統計的に有意に優れていたが、プソイドエフェドリン群との間に統計的に有意な差は認められなかった。
- Day 1～15における AM/PM PRIOR の鼻閉スコアのベースラインからの変化量を指標とした DL D-24群及び DL D-24 AF 群の血管収縮作用による有効性は、DL D-24群では、デスロラタジン5 mg 群又はプソイドエフェドリン群と比較して統計的に有意に優れていた。DL D-24 AF 群では、デスロラタジン5 mg 群と比較して統計的に有意に優れていたが、プソイドエフェドリン群との間に統計的に有意な差は認められなかった。
- DL D-24又は DL D-24 AF の1日1回15日間投与は安全で、良好な忍容性を示した。

Confidential

2.7.6.3.28　非日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたデスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤、デスロラタジン及びプソイドエフェドリンの有効性及び安全性を比較するための第Ⅲ相試験（P01884試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.28: P01884]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.28.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

季節性アレルギー性鼻炎患者におけるデスロラタジン5 mg 及びプソイドエフェドリン240 mg 含有の2種類の錠剤（徐放錠）1日1回投与の有効性及び安全性を、デスロラタジン5 mg 錠又はプソイドエフェドリン240 mg 1日1回投与と比較する試験

実施医療機関

多施設共同（米国、計47施設）

治験期間

2000年8月19日～2000年12月18日

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

15日間

目的

デスロラタジン5 mg 及びプソイドエフェドリン240 mg 含有の2種類の錠剤（DL D-24及びDL D-24 AF）をそれぞれ1日1回投与した際の有効性及び安全性を、デスロラタジン5 mg 錠1日1回投与又はプソイドエフェドリン240 mg 錠1日1回投与した際と比較し評価する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間試験

用法・用量／剤型／ロット番号

【用法・用量】

治験薬（DL D-24、DL D-24 AF、デスロラタジン5 mg 又はプソイドエフェドリン240 mg）を1日1回（午前中）経口投与した。

Confidential

【剤型】

DL D-24錠（デスロラタジン 5 mg 速放層及びプソイドエフェドリン240 mg 徐放層を含有する錠剤）

DL D-24 AF 錠（デスロラタジン 5 mg 速放層及びプソイドエフェドリン240 mg 徐放層を含有する錠剤。DL D-24と錠剤の添加物量がわずかに異なる）

デスロラタジン5 mg 錠及びデスロラタジンプラセボ錠

プソイドエフェドリン240 mg 錠及びプソイドエフェドリンプラセボ錠

【ロット番号】

本試験で用いた治験薬のロットを[表 2.7.6.3.28:1]に示す。

表 2.7.6.3.28:1 治験薬のロット番号（P01884 試験）

治験薬	ロット番号
DL D-24 錠 DL D-24 AF 錠 デスロラタジン5 mg 錠 デスロラタジンプラセボ錠 プソイドエフェドリン錠 プソイドエフェドリンプラセボ錠	[redacted]
DL D-24、DL D-24 AF：デスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤	

診断／選択基準

1) 12歳以上の患者。性別及び人種は問わない。
2) 2年以上の秋の季節性アレルギー性鼻炎の既往を有する患者。
3) 来院1（Day -14～-3）の前12ヵ月以内に季節性アレルゲンの皮膚テスト（プリック、皮内）で陽性と判定された患者。
4) 来院1（Day -14～-3）の時点で臨床症状が認められること。すなわち、治験責任医師等及び患者の共同評価により、評価時点の前12時間（PRIOR）において、鼻汁が中等度以上（スコアが2以上）、鼻閉が中等度以上、鼻症状スコア合計が6以上、かつ非鼻症状スコア合計が5以上の患者。
5) 来院2（Day 1）の直前3日間に患者日記に1日2回記入した6回分の評価（記入前12時間）及び来院2の午前（AM）に記入した評価（記入前12時間）の計7回分の評価の総計において、鼻症状スコア合計が42以上、非鼻症状スコア合計が35以上、かつ鼻閉スコア及び鼻汁スコアがそれぞれ14以上の患者。

Confidential

評価基準

【有効性】

患者は各症状スコア（下表）について、1日2回［AM と午後（PM)］患者日記に、記入時点の前12時間の評価（PRIOR）及び患者日記記入時点の評価（NOW）を記入した。記入した症状スコアのうち、患者日記記入時点の前12時間（PRIOR）の症状スコアの合計（鼻閉を除く場合）について AM と PM のスコアを平均したものを、AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）として扱った。

症状スコア	
鼻症状スコア	非鼻症状スコア
鼻汁	眼そう痒／灼熱感
鼻閉	流涙
鼻内そう痒感	眼の発赤
くしゃみ発作	耳・口蓋のそう痒感

- 主要評価項目

抗ヒスタミン作用に関する主要評価項目：

Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）（Day 1の PM と Day 2～15の各日における症状スコア合計の平均）のベースライン（Day 1の直前3日間における AM/PM PRIOR 及び Day 1における AM PRIOR の症状スコア合計の平均）からの変化量とした。

血管収縮作用に関する主要評価項目：

Day 1～15における AM/PM PRIOR の鼻閉スコア（Day 1の PM と Day 2～15の各日における鼻閉スコアの平均）のベースライン［Day 1の直前3日間における AM/PM PRIOR 及び Day 1における AM PRIOR の鼻閉スコアの平均］からの変化量とした。

- 副次評価項目

患者が患者日記に記入した評価による症状スコア合計、鼻症状スコア合計、非鼻症状スコア合計、各症状スコアとし、AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW について評価した。また、治験責任医師等及び患者により共同評価†されたアレルギー性鼻炎の全般的症状、並びに治験責任医師等及び患者により共同評価†された治療効果度を評価した。

†治験責任医師等と患者が一緒に、来院時のアレルギー性鼻炎の徴候・症状の程度に基づき評価した。

【安全性】

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を評価した。

Confidential

統計計画及び解析

【有効性】

ベースライン及び投与後のデータがある患者を主要な有効性解析対象集団とした［All Randomized Subjects（有効性）］。有効性評価項目は、投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。

【安全性】

無作為化されたすべての患者を安全性の解析対象集団とした（All Randomized Subjects）。有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を要約し、集計した。

2.7.6.3.28.2　患者の内訳

本試験では計1357例（11～78歳、男性516例／女性841例）が無作為に割り付けられた。投与群ごとの内訳は、DL D-24群336例（12歳未満：0例、12～17歳：54例、18～64歳：278例、65歳以上：4例）、DL D-24 AF 群339例（12歳未満：0例、12～17歳：57例、18～64歳：278例、65歳以上：4例）、デスロラタジン5 mg 群340例（12歳未満：1例、12～17歳：44例、18～64歳：290例、65歳以上：5例）及びプソイドエフェドリン群342例（12歳未満：0例、12～17歳：45例、18～64歳：287例、65歳以上：10例）であった。このうち DL D-24群93.5%（314/336例）、DL D-24 AF 群94.1%（319/339例）、デスロラタジン5 mg 群95.6%（325/340例）及びプソイドエフェドリン群92.4%（316/342例）、が投与を完了した[表 2.7.6.3.28:2]。

表 2.7.6.3.28:2 患者の内訳（P01884 試験）

	Number (%) of Subjects			
	DL D-24 QD	DL D-24 AF QD	DL 5 mg QD	PSE 240 mg QD
Number Randomized	336 (100)	339 (100)	340 (100)	342 (100)
Number (%) Completed	314 (93.5)	319 (94.1)	325 (95.6)	316 (92.4)
Number (%) Discontinued	22 (6.5)	20 (5.9)	15 (4.4)	26 (7.6)
Reason for Discontinuation				
Adverse Event	11 (3.3)	14 (4.1)	4 (1.2)	11 (3.2)
Treatment Failure	0	0	1 (0.3)	7 (2.0)
Lost to Follow-up	2 (0.6)	1 (0.3)	5 (1.5)	5 (1.5)
Noncompliance	4 (1.2)	3 (0.9)	2 (0.6)	2 (0.6)
Did Not Meet Protocol Eligibility	4 (1.2)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
Did Not Wish to Continue	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0
Administrative	0	1 (0.3)†	0	0

DL D-24、DL D-24 AF：デスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤
DL：デスロラタジン、PSE：プソイドエフェドリン、QD：1日1回
† この1例は治験依頼者の別の試験の観察期間中に、誤って DL D-24 AF を1回投与され、すぐに投与中止した。中止理由は服薬基準違反として本表に記載されているが、ベースライン及び投与後の有効性データは得られなかった。

Confidential

2.7.6.3.28.3　有効性

抗ヒスタミン作用に関する主要評価項目：

Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインからの変化量及びその解析結果を[表 2.7.6.3.28:3]に示す。Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインからの変化量は、DL D-24群は、プソイドエフェドリン群及びデスロラタジン5 mg 群と比較して統計的に有意に低下した（P≤0.015）が、DL D-24 AF 群は、デスロラタジン5 mg 群と比較して統計的に有意に低下したものの（P≤0.021）、プソイドエフェドリンとの間に統計的に有意な差は認められなかった。

血管収縮作用に関する主要評価項目：

Day 1～15における AM/PM PRIOR の鼻閉スコアのベースラインからの変化量及びその解析結果を[表 2.7.6.3.28:4]に示す。Day 1～15における AM/PM PRIOR の鼻閉スコアのベースラインからの変化量は、DL D-24群及び DL D-24 AF 群は、デスロラタジン5 mg 群及びプソイドエフェドリン群と比較して統計的に有意に低下した（P≤0.031）。

副次評価項目については、Day 1～15における症状スコア合計、鼻症状スコア合計、非鼻症状スコア合計及び各症状スコアを、それぞれ AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW で評価したベースラインからの変化量は、全般的に、主要評価項目［Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインからの変化量及び Day 1～15における AM/PM PRIOR の鼻閉スコアのベースラインからの変化量］の結果と類似していた。

最終来院時での治験責任医師等及び患者に共同評価されたアレルギー性鼻炎の全般的状態のベースラインからの変化量は、DL D-24ではデスロラタジン5 mg 群と比較して統計的に有意に低下した（P=0.005）が、プソイドエフェドリン群との比較では、数値的に低下したものの、統計的に有意な差は認められなかった。一方、DL D-24 AF 群では、デスロラタジン5 mg 群及びプソイドエフェドリン群と比較して統計的に有意に低下した（P≤0.016）。

最終来院時における治験責任医師等及び患者により共同評価された治療効果度は、DL D-24群ではデスロラタジン5 mg 群及びプソイドエフェドリン群と比較して統計的に有意に高い有効性が認められた（P≤0.013）。また、DL D-24 AF 群は、デスロラタジン5 mg 群及びプソイドエフェドリン群と比較して統計的に有意に高い有効性が認められた（P≤0.022）。

試験期間中、すべての評価来院時のいずれの有効性の評価項目においても、DL D-24群と DL D-24 AF 群の間に統計的に有意な差は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.28:3 Day 1～15 における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）の
ベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P01884 試験）

	DL D24 QD (A)			DL D24 AF QD (B)			DL 5 mg QD (C)			PSE 240 mg QD (D)		
	n	LS Mean[†]	(Mean % Chg)[‡]	n	LS Mean	(Mean % Chg)	n	LS Mean	(Mean % Chg)	n	LS Mean	(Mean % Chg
Baseline	333	14.84		338	14.95		337	15.06		337	15.03	
Change from Baseline												
Days 1-15	333	-5.71	(-37.4%)	338	-5.50	(-35.8%)	337	-4.78	(-30.8%)	337	-4.95	(-32.0%)

	Pairwise Comparisons P-values					
	A-B	A-C	A-D[§]	B-C	B-D[§]	C-D
Change from Baseline						
Days 1-15	0.498	0.003	0.015	0.021	0.076	0.594

DL D-24、DL D-24 AF：デスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤、DL：デスロラタジン、PSE：プソイドエフェドリン、QD：1日1回
[†] 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による。
[‡] 算術平均
[§] α= 0.025

C Confidential

表 2.7.6.3.28:4 Day 1～15 における AM/PM PRIOR の鼻閉スコアの
ベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P01884 試験）

	DL D24 QD (A)			DL D24 AF QD (B)			DL 5 mg QD (C)			PSE 240 mg QD (D)		
	n	LS Mean[†]	(Mean % Chg)[‡]	n	LS Mean	(Mean % Chg)	n	LS Mean	(Mean % Chg)	n	LS Mean	(Mean % Chg)
Baseline	333	2.56		338	2.58		337	2.57		337	2.54	
Change from Baseline												
Days 1-15	333	-0.85	(-32.3%)	338	-0.81	(-30.8%)	337	-0.65	(-24.8%)	337	-0.70	(-27.1%)

	Pairwise Comparisons P-values					
	A-B	A-C[§]	A-D	B-C[§]	B-D	C-D
Change from Baseline						
Days 1-15	0.343	< 0.001	0.002	0.001	0.031	0.294

DL D-24、DL D-24 AF：デスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤、DL：デスロラタジン、PSE：プソイドエフェドリン、QD：1日1回
[†] 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による。
[‡] 算術平均
[§] α= 0.025

Confidential

2.7.6.3.28.4　安全性

本試験で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）を[表 2.7.6.3.28:5]に示す。

有害事象の全般的発現率は、DL D-24群38.7%（130/336例）、DL D-24 AF 群44.2%（150/339例）、デスロラタジン5 mg 群26.2%（89/340例）及びプソイドエフェドリン群35.7%（122/342例）であった。最も多く認められた有害事象は口内乾燥で、DL D-24群8.3%（28/336例）、DL D-24 AF 群10.9%（37/339例）、デスロラタジン5 mg 群1.8%（6/340例）及びプソイドエフェドリン群7.6%（26/342例）であった。重度の有害事象の全般的発現率は、DL D-24群6.8%（23/336例）、DL D-24 AF 群10.9%（37/339例）、デスロラタジン5 mg 群3.8%（13/340例）及びプソイドエフェドリン群8.2%（28/342例）であった。

副作用の全般的発現率は、DL D-24群25.3%（85/336例）、DL D-24 AF 群28.3%（96/339例）、デスロラタジン5 mg 群10.6%（36/340例）及びプソイドエフェドリン群22.8%（78/342例）であった。最も多く認められた副作用は口内乾燥で、DL D-24群7.1%（24/336例）、DL D-24 AF 群10.0%（34/339例）、デスロラタジン5 mg 群1.5%（5/340例）及びプソイドエフェドリン群7.3%（25/342例）であった。重度の副作用の全般的発現率は、DL D-24群4.2%（14/336例）、DL D-24 AF 群7.4%（25/339例）、デスロラタジン5 mg 群0.9%（3/340例）及びプソイドエフェドリン群5.0%（17/342例）であった。

本試験では死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、DL D-24 AF 群及びプソイドエフェドリン群で、それぞれ1例に認められ、DL D-24 AF 群の1例は胆石症による胆嚢炎を発現し、胆嚢切除を受けた。プソイドエフェドリン群の1例は、悪心、嘔吐及び下痢のため入院し、入院中に下気道感染及び急性副鼻腔炎と診断された。これらの2例の重篤な有害事象は、いずれも治験責任医師等により治験薬との因果関係は考えにくいと判定された。投与中止に至った有害事象は40例に認められ、その割合は、DL D-24群3.3%（11/336例）、DL D-24 AF 群4.1%（14/339例）、デスロラタジン5 mg 群1.2%（4/340例）及びプソイドエフェドリン群3.2%（11/342例）であった。投与中止の原因となった主な有害事象は、悪心、口内乾燥、不眠症及び上気道感染であった。投与中止に至った副作用は27例に認められ、その割合は、DL D-24群2.7%（9/336例）、DL D-24 AF 群2.7%（9/339例）、デスロラタジン5 mg 群0.3%（1/340例）及びプソイドエフェドリン群2.3%（8/342例）であった。いずれの投与群も臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.28:5 有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
（All Randomized Subjects）（P01884 試験）

Body System/Organ Class	Number‡ (%) of Subjects			
	DL D-24 QD (n=336)	DL D-24 AF QD (n=339)	DL 5 mg QD (n=340)	PSE 240 mg QD (n=342)
有害事象あり†	130 (38.7)	150 (44.2)	89 (26.2)	122 (35.7)
自律神経系障害	32 (9.5)	38 (11.2)	7 (2.1)	28 (8.2)
口内乾燥	28 (8.3)	37 (10.9)	6 (1.8)	26 (7.6)
一般的全身障害	42 (12.5)	34 (10.0)	29 (8.5)	35 (10.2)
疲労	11 (3.3)	9 (2.7)	7 (2.1)	5 (1.5)
頭痛	26 (7.7)	21 (6.2)	15 (4.4)	23 (6.7)
中枢・末梢神経系障害	21 (6.3)	22 (6.5)	7 (2.1)	12 (3.5)
浮動性めまい	8 (2.4)	10 (2.9)	1 (0.3)	5 (1.5)
精神運動亢進	10 (3.0)	9 (2.7)	1 (0.3)	6 (1.8)
消化管障害	33 (9.8)	35 (10.3)	19 (5.6)	30 (8.8)
腹痛	7 (2.1)	5 (1.5)	7 (2.1)	2 (0.6)
食欲不振	9 (2.7)	12 (3.5)	1 (0.3)	7 (2.0)
便秘	7 (2.1)	4 (1.2)	0	5 (1.5)
悪心	6 (1.8)	10 (2.9)	4 (1.2)	8 (2.3)
筋・骨格系障害	9 (2.7)	11 (3.2)	5 (1.5)	7 (2.0)
筋肉痛	7 (2.1)	7 (2.1)	4 (1.2)	6 (1.8)
精神障害	42 (12.5)	39 (11.5)	16 (4.7)	41 (12.0)
不眠症	18 (5.4)	18 (5.3)	2 (0.6)	27 (7.9)
神経過敏	10 (3.0)	5 (1.5)	3 (0.9)	3 (0.9)
傾眠	10 (3.0)	16 (4.7)	7 (2.1)	8 (2.3)
呼吸器系障害	17 (5.1)	23 (6.8)	21 (6.2)	24 (7.0)
咽頭炎	4 (1.2)	5 (1.5)	6 (1.8)	8 (2.3)
上気道感染	3 (0.9)	6 (1.8)	7 (2.1)	7 (2.0)

DL D-24、DL D-24 AF：デスロラタジンとプソイドエフェドリンの配合剤、DL：デスロラタジン、
PSE：プソイドエフェドリン、QD：1日1回
有害事象の表記は、COSTART（coding symbols for a thesaurus of adverse reaction terms）dictionary による。
† 治験薬との因果関係は問わない。
‡ 試験期間中に1件以上の有害事象を発現した患者数。複数の有害事象を発現した患者もいる可能性がある。

2.7.6.3.28.5　結論

- Day 1～15における AM/PM PRIOR の症状スコア合計（鼻閉を除く場合）のベースラインからの変化量を指標とした DL D-24群の抗ヒスタミン作用は、プソイドエフェドリン群又はデスロラタジン5 mg 群と比較して有意に優れていた。一方、DL D-24 AF 群はデスロラタジン5 mg 群と比較して統計的に有意に低下したが、プソイドエフェドリン群との間に統計的に有意な差は認められなかった。
- Day 1～15における AM/PM PRIOR の鼻閉スコアのベースラインからの変化量を指標とした DL D-24群及び DL D-24 AF 群の血管収縮作用による有効性は、プソイドエフェドリン群又はデスロラタジン5 mg 群と比較して統計的に有意に優れていた。
- DL D-24又は DL D-24 AF の1日1回15日間投与は安全で、良好な忍容性を示した。

Confidential

2.7.6.3.29　非日本人の慢性特発性蕁麻疹患者を対象としたデスロラタジンの有効性及び安全性をプラセボと比較するための第Ⅲ相試験（P00220試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.29: P00220]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.29.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

慢性特発性蕁麻疹患者におけるデスロラタジンの有効性及び安全性を評価する試験

実施医療機関

多施設共同（米国、カナダ、ベネズエラ、チリ、計29施設）

治験期間

1999年7月1日～2000年3月2日

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

6週間

目的

慢性特発性蕁麻疹患者にデスロラタジン5 mg を1日1回投与した際の有効性及び安全性をプラセボと比較し評価する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験

用法・用量／剤型／ロット番号

【用法・用量】

治験薬（デスロラタジン5 mg 又はプラセボ）を1日1回（午前中）経口投与した。

【剤型】

デスロラタジン5 mg 錠及びプラセボ錠

【ロット番号】

本試験で用いた治験薬のロットを[表 2.7.6.3.29:1]に示す。

Confidential

表 2.7.6.3.29:1 治験薬のロット番号（P00220 試験）

治験薬	ロット番号
デスロラタジン5 mg 錠 プラセボ錠	[redacted]

診断／選択基準

1) 12歳以上の患者。性別及び人種は問わない。
2) 来院1（Day -14～-3）の前から6週間以上の徴候及び症状を有し、慢性特発性蕁麻疹と診断された患者。
3) 来院1（Day -14～-3）の3週間以上前から慢性特発性蕁麻疹が再燃し、その再燃中に週3日以上、蕁麻疹が発現している患者。
4) 来院1（Day -14～-3）及び来院2（Day 1）の時点で全般的状態が中等度以上（スコアが2以上）の患者。
5) 来院1（Day -14～-3）の時点で中等度以上（スコアが2以上）の痒みがあり、蕁麻疹が発現している（スコアが1以上）患者。
6) 来院2（Day 1）の直前3日間に患者日記に1日2回記入した6回分の評価（記入前12時間）及び来院2の午前（AM）に記入した評価（記入前12時間）の計7回分の評価において、痒みスコア合計が14以上の患者。

評価基準

【有効性】

患者は各症状スコア（痒み、蕁麻疹の数及び蕁麻疹の最大サイズの症状スコア）について1日2回［AM と午後（PM）］患者日記に、患者日記記入時点の前12時間の評価（PRIOR）及び患者日記記入時点の評価（NOW）を記入した。

記入した症状スコアのうち、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を、AM/PM PRIOR の症状スコア合計として扱った。

- 主要評価項目

Day 1～8における AM/PM PRIOR の痒みスコア（Day 1の PM と Day 2～8の各日における痒みスコアの平均）のベースライン（Day 1の直前3日間における AM/PM PRIOR 及び Day 1における AM PRIOR の痒みスコアの平均）からの変化量とした。

- 副次評価項目

患者が患者日記に記入した評価による症状スコア合計及び各症状スコアとし、AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW について評価した。また、患者が患者日記に記入した評価による睡眠支障度及び日常生活の支障度を評価した。さらに、治験責任医師等及び患者により共同評価†されたアレルギー性鼻炎の全般的状態、並びに治験責任医師等及び患者により共同評価†された治療効果度を評価した。

Confidential

†治験責任医師等と患者が一緒に、来院時の慢性特発性蕁麻疹の徴候・症状の程度に基づき評価した。

【安全性】

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を評価した。

統計計画及び解析

【有効性】

ベースライン及び投与後のデータがある患者を主要な有効性解析対象集団とした［All Randomized Subjects（有効性）］。有効性評価項目は、投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。

【安全性】

無作為化されたすべての患者を安全性の解析対象集団とした（All Randomized Subjects）。有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を要約し、集計した。

2.7.6.3.29.2　患者の内訳

本試験では計226例（13～84歳、男性56例／女性170例）が無作為に割り付けられた。投与群ごとの内訳は、デスロラタジン5 mg 群116例（12～17歳：7例、18～64歳：104例、65歳以上：5例）、プラセボ群110例（12～17歳：6例、18～64歳：101例、65歳以上：3例）であった。このうちデスロラタジン5 mg 群83.6%（97/116例）、プラセボ群68.2%（75/110例）が投与を完了した[表 2.7.6.3.29:2]。

表 2.7.6.3.29:2 患者の内訳（P00220 試験）

	DL 5 mg QD	Placebo QD
Number Randomized	116 (100)	110 (100)
Number (%) Completed	97 (83.6)	75 (68.2)
Number (%) Discontinued	19 (16.4)	35 (31.8)
Reason for Discontinuation		
Treatment Failure	14 (12.1)	29 (26.4)
Adverse Event	3 (2.6)	2 (1.8)
Non-compliance	1 (0.9)	1 (0.9)
Lost to Follow-up	1 (0.9)	2 (1.8)
Did Not Wish to Continue	0	1 (0.9)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回

2.7.6.3.29.3　有効性

AM/PM PRIOR の痒みスコアのベースラインからの変化量及びその解析結果を[表 2.7.6.3.29:3]に示す。Day 1～8、Day 9～15、Day 16～22及び Day 23～29では、デスロラタジン5 mg 群は、プラセボ群と比較して統計的に有意に低下した（P≤0.023）。Day 30～36及び Day 37～42では、デス

Confidential

ロラタジン5 mg 群とプラセボ群の間に統計的に有意な差は認められなかったが、これは、プラセボ群で早期の投与中止例（最も多かった中止理由は「治療失敗」）がデスロラタジン5 mg 群よりも多かったことが影響したと考えられる。なお、最終評価週（患者ごとの投与最終の1週間）における AM/PM PRIOR の痒みスコアのベースラインからの変化量を比較したところ、デスロラタジン5 mg 群は、プラセボ群と比較して統計的に有意に低下した（P<0.004）。

副次評価項目については、症状スコア合計及び各症状スコアを、それぞれ AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW で評価したベースラインからの変化量は、全般的に、AM/PM PRIOR の痒みスコアのベースラインからの変化量の結果と類似していた。

Day 2～8における、患者が患者日記に記入した評価による睡眠支障度スコアのベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群では、プラセボ群と比較して統計的に有意に低下した（P≤0.007）が、それ以外の評価週ではデスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の間に有意な差は認められなかった。また、Day 1～8及び Day 9～15における、患者が患者日記に記入した評価による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、デスロラタジン5 mg 群ではプラセボ群と比較して統計的に有意に低下した（P≤0.007）が、それ以外の評価週ではデスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の間に有意な差は認められなかった。

最終評価時における治験責任医師等及び患者により共同評価された慢性特発性蕁麻疹の全般的状態のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群はプラセボ群と比較して統計的に有意に低下した（P<0.001）。また、最終評価時における治験責任医師等及び患者により共同評価された治療効果度は、デスロラタジン5 mg 群ではプラセボ群と比較して統計的に有意に高い有効性が認められた（P<0.001）。

表 2.7.6.3.29:3 AM/PM PRIOR の痒みスコアのベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P00220 試験）

	DL 5 mg QD			Placebo QD			Analysis
	n	LS Mean†	(Mean % Change)‡	n	LS Mean	(Mean % Change)	Model P-values Treatment
Baseline	115	2.19		110	2.21		
Change from Baseline							
Days 1-8	115	-1.05	(-47.9)	110	-0.52	(-21.9)	<0.001
Days 9-15	107	-1.28	(-59.1)	90	-0.85	(-39.8)	<0.001
Days 16-22	103	-1.37	(-63.3)	83	-1.03	(-48.1)	0.013
Days 23-29	100	-1.44	(-67.0)	80	-1.13	(-52.9)	0.023
Days 30-36	99	-1.44	(-66.1)	78	-1.27	(-59.1)	0.224
Days 37-42	96	-1.54	(-69.2)	73	-1.28	(-58.6)	0.076

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
† 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による。
‡ 算術平均

Confidential

2.7.6.3.29.4　安全性

本試験で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）を[表 2.7.6.3.29:4]に示す。

有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群43.1%（50/116例）及びプラセボ群38.2%（42/110例）であった。最も多く認められた有害事象は頭痛で、デスロラタジン5 mg 群15.5%（18/116例）及びプラセボ群で10.0%（11/110例）の発現率であった。重度の有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群6.0%（7/116例）及びプラセボ群3.6%（4/110例）であった。

副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群22.4%（26/116例）及びプラセボ群20.0%（22/110例）であった。最も多く認められた副作用は頭痛で、デスロラタジン5 mg 群7.8%（9/116例）及びプラセボ群5.5%（6/110例）の発現率であった。重度の副作用の発現率は、デスロラタジン5 mg 群0.9%（1/116例）及びプラセボ群1.8%（2/110例）であった。

本試験では死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は5例に認められ、その割合はデスロラタジン5 mg 群2.6%（3/116例）及びプラセボ群1.8%（2/110例）であった。投与中止の原因となった有害事象は、デスロラタジン5 mg 群では、それぞれ上気道感染、悪心並びに気管支炎及び副鼻腔炎であり、プラセボ群では、それぞれ嘔吐及び傾眠であった。このうちデスロラタジン5 mg 群の悪心並びにプラセボ群の嘔吐及び傾眠については、治験責任医師等により治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれの投与群も臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.29:4 有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
（All Randomized Subjects）（P00220 試験）

Body System/Organ Class	Number‡ (%) of Subjects	
	DL 5 mg QD (n=116)	Placebo QD (n=110)
有害事象あり†	50 (43.1)	42 (38.2)
自律神経系障害	7 (6.0)	5 (4.5)
口内乾燥	6 (5.2)	5 (4.5)
一般的全身障害	21 (18.1)	13 (11.8)
疲労	3 (2.6)	1 (0.9)
発熱	0	3 (2.7)
頭痛	18 (15.5)	11 (10.0)
中枢・末梢神経系障害	4 (3.4)	5 (4.5)
浮動性めまい	3 (2.6)	4 (3.6)
消化管障害	15 (12.9)	11 (10.0)
消化不良	3 (2.6)	0
悪心	7 (6.0)	2 (1.8)
筋・骨格系障害	7 (6.0)	2 (1.8)
筋肉痛	5 (4.3)	1 (0.9)
精神障害	6 (5.2)	6 (5.5)
傾眠	5 (4.3)	6 (5.5)
抵抗機構障害	5 (4.3)	4 (3.6)
ウイルス感染	5 (4.3)	4 (3.6)
呼吸器系障害	9 (7.8)	10 (9.1)
鼻閉	2 (1.7)	3 (2.7)
上気道感染	3 (2.6)	4 (3.6)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
有害事象の表記は、COSTART（coding symbols for a thesaurus of adverse reaction terms）dictionary による。
† 治験薬との因果関係は問わない。
‡ 試験期間中に1件以上の有害事象を発現した患者数。複数の有害事象を発現した患者もいる可能性がある。

2.7.6.3.29.5　結論

- Day 1～8における AM/PM PRIOR の痒みスコアのベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群では、プラセボ群と比較して統計的に有意に低下した。
- デスロラタジン5 mg の1日1回6週間投与は安全で、良好な忍容性を示した。

Confidential

2.7.6.3.30　非日本人の慢性特発性蕁麻疹患者を対象としたデスロラタジンの有効性及び安全性をプラセボと比較するための第Ⅲ相試験（P00221試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.30: P00221]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.30.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

慢性特発性蕁麻疹患者におけるデスロラタジンの有効性及び安全性を評価する試験

実施医療機関

多施設共同（米国、ドイツ、ベルギー、スウェーデン、ノルウェー、計29施設）

治験期間

1999年7月12日～2000年3月16日

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

6週間

目的

慢性特発性蕁麻疹患者にデスロラタジン5 mg を1日1回投与した際の有効性及び安全性をプラセボと比較し評価する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験

用法・用量／剤型／ロット番号

【用法・用量】

治験薬（デスロラタジン5 mg 又はプラセボ）を1日1回（午前中）経口投与した。

【剤型】

デスロラタジン5 mg 錠及びプラセボ錠

【ロット番号】

本試験で用いた治験薬のロットを[表 2.7.6.3.30:1]に示す。

Confidential

表 2.7.6.3.30:1 治験薬のロット番号（P00221 試験）

治験薬	ロット番号
デスロラタジン5 mg 錠 プラセボ錠	[redacted]

診断／選択基準

1) 12歳以上の患者。性別及び人種は問わない。
2) 来院1（Day -14～-3）の前から6週間以上継続する症状を有し、慢性特発性蕁麻疹と診断された患者。
3) 来院1（Day -14～-3）の3週間以上前から慢性特発性蕁麻疹が再燃し、その再燃中に週3日以上、蕁麻疹が発現している患者。
4) 来院1（Day -14～-3）及び来院2（Day 1）の時点で全般的状態が中等度以上（スコアが2以上）の患者。
5) 来院1（Day -14～-3）の時点で中等度以上（スコアが2以上）の痒みがあり、蕁麻疹が発現している（スコアが1以上）患者。
6) 来院2（Day 1）の直前3日間に患者日記に1日2回記入した6回分の評価（記入前12時間）及び来院2の午前（AM）に記入した評価（記入前12時間）の計7回分の評価において、痒みスコア合計が14以上の患者。

評価基準

【有効性】

患者は各症状スコア（痒み、蕁麻疹の数及び蕁麻疹の最大サイズの症状スコア）について1日2回［AM と午後（PM）］患者日記に、患者日記記入時点の前12時間の評価（PRIOR）及び患者日記記入時点の評価（NOW）を記入した。

記入した症状スコアのうち、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を、AM/PM PRIOR の症状スコア合計として扱った。

- 主要評価項目

Day 1～8における AM/PM PRIOR の痒みスコア（Day 1の PM と Day 2～8の各日における痒みスコアの平均）のベースライン（Day 1の直前3日間における AM/PM PRIOR 及び Day 1における AM PRIOR の痒みスコアの平均）からの変化量とした。

- 副次評価項目

患者が患者日記に記入した評価による症状スコア合計及び各症状スコアとし、AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW について評価した。また、患者が患者日記に記入した評価による睡眠支障度及び日常生活の支障度を評価した。さらに、治験責任医師等及び患者により共同評価†された慢性特発性蕁麻疹

Confidential

の全般的状態、並びに治験責任医師等及び患者により共同評価†された治療効果度を評価した。

†治験責任医師等と患者が一緒に、来院時の慢性特発性蕁麻疹の徴候・症状の程度に基づき評価した。

【安全性】

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を評価した。

統計計画及び解析

【有効性】

ベースライン及び投与後のデータがある患者を主要な有効性解析対象集団とした［All Randomized Subjects（有効性）］。有効性評価項目は、投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。

【安全性】

無作為化されたすべての患者を安全性の解析対象集団とした（All Randomized Subjects）。有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を要約し、集計した。

2.7.6.3.30.2　患者の内訳

本試験では計190例（12～79歳、男性48例／女性142例）が無作為に割り付けられた。投与群ごとの内訳は、デスロラタジン5 mg 群95例（12～17歳：6例、18～64歳：86例、65歳以上：3例）及びプラセボ群95例（12～17歳：3例、18～64歳：86例、65歳以上：6例）であった。このうちデスロラタジン5 mg 群80.0%（76/95例）、プラセボ群66.3%（63/95例）が投与を完了した[表 2.7.6.3.30:2]。

表 2.7.6.3.30:2 患者の内訳（P00221 試験）

	DL 5 mg QD	Placebo QD
Number Randomized	95 (100)	95 (100)
Number (%) Completed	76 (80.0)	63 (66.3)
Number (%) Discontinued	19 (20.0)	32 (33.7)
Reason for Discontinuation		
Treatment Failure	13 (13.7)	21 (22.1)
Noncompliance	3 (3.2)	6 (6.3)
Adverse Event	3 (3.2)	2 (2.1)
Lost to Follow-up	0	2 (2.1)
Did Not Wish to Continue	0	1 (1.1)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回

2.7.6.3.30.3　有効性

AM/PM PRIOR の痒みスコアのベースラインからの変化量及びその解析結果を[表 2.7.6.3.30:3]に示す。Day 1～8、Day 9～15、Day 16～22、Day 23～29、Day 30～36及び Day 37～42 のすべての評価週において、デスロラタジン5 mg 群は、プラセボ群と比較して統計的に有意に低

Confidential

下させた（P<0.001）。

副次評価項目については、症状スコア合計及び各症状スコアを、それぞれ AM/PM PRIOR（主要評価項目を除く）、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW で評価したベースラインからの変化量は、全般的に、AM/PM PRIOR の痒みスコアのベースラインからの変化量の結果と類似していた。

Day 1～8、Day 9～15、Day 16～22、Day 23～29、Day 30～36及び Day 37～42のすべての評価週において、患者が患者日記に記入した睡眠支障度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、デスロラタジン5 mg 群ではプラセボ群と比較して統計的に有意に低下した（P≤0.032）。

最終評価時における治験責任医師等及び患者により共同評価†された慢性特発性蕁麻疹の全般的状態のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群ではプラセボ群と比較して統計的に有意に低下した（P<0.001）。また、最終評価時における治験責任医師等及び患者により共同評価された治療効果度は、デスロラタジン5 mg 群ではプラセボ群と比較して統計的に有意に高い有効性が認められた（P<0.001）。

表 2.7.6.3.30:3 AM/PM PRIOR の痒みスコアの
ベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P00221 試験）

	DL 5 mg QD			Placebo QD			Analysis
	n	LS Mean†	(Mean % Change)‡	n	LS Mean	(Mean % Change)	Model P-values Treatment
Baseline	95	2.24		94	2.22		
Change from Baseline							
Days 1-8	95	-1.22	(-56.0)	94	-0.49	(-21.5)	<0.001
Days 9-15	89	-1.53	(-69.3)	76	-0.79	(-34.1)	<0.001
Days 16-22	81	-1.59	(-70.5)	69	-0.91	(-40.7)	<0.001
Days 23-29	79	-1.66	(-74.9)	67	-1.00	(-46.8)	<0.001
Days 30-36	77	-1.64	(-73.9)	62	-1.07	(-49.2)	<0.001
Days 37-42	77	-1.63	(-74.0)	62	-1.07	(-48.7)	<0.001

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
† 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による。
‡ 算術平均

2.7.6.3.30.4　安全性

本試験で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）を[表 2.7.6.3.30:4]に示す。有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群55.8%（53/95例）及びプラセボ群43.2%（41/95例）であった。最も多く認められた有害事象は頭痛で、デスロラタジン5 mg 群12.6%（12/95例）及びプラセボ群16.8%（16/95例）であった。重度の有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg

Confidential

群6.3%（6/95例）及びプラセボ群3.2%（3/95例）であった。

副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群18.9%（18/95例）及びプラセボ群7.4%（7/95例）であった。最も多く認められた副作用は頭痛で、デスロラタジン5 mg 群で3.2%（3/95例）及びプラセボ群で2.1%（2/95例）であった。重度の副作用は、デスロラタジン5 mg 群で認められた頭痛の1例のみであった。

本試験では死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、デスロラタジン5 mg 群の1例に背部痛及び手術（腎結石の除去）が認められた。これらの事象は治験責任医師等により治験薬との因果関係は考えにくいと判定された。なお、プラセボ群の1例に予定外妊娠が認められた。投与中止に至った有害事象は5例に認められ、その割合は、デスロラタジン5 mg 群3.2%（3/95例）、プラセボ群2.1%（2/95例）であった。投与中止の原因となった有害事象は、デスロラタジン5 mg 群では、背部痛及び手術（腎結石除去）、激越及び不安（パニック発作）、並びに感染（手首の感染）で、プラセボ群では、事故による外傷（頸部神経の圧迫）及び腎感染であった。これらの事象はいずれも治験責任医師等により治験薬との因果関係は考えにくいと判定された。いずれの投与群も臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.30:4 有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
（All Randomized Subjects）（P00221 試験）

Body System/Organ Class	Number‡ (%) of Subjects	
	DL 5 mg QD (n=95)	Placebo QD (n=95)
有害事象あり†	53 (55.8)	41 (43.2)
一般的全身障害	21 (22.1)	19 (20.0)
背部痛	3 (3.2)	1 (1.1)
疲労	8 (8.4)	0
頭痛	12 (12.6)	16 (16.8)
頭痛増悪	2 (2.1)	0
中枢・末梢神経系障害	5 (5.3)	5 (5.3)
浮動性めまい	5 (5.3)	2 (2.1)
消化管障害	11 (11.6)	6 (6.3)
下痢	3 (3.2)	1 (1.1)
消化不良	3 (3.2)	1 (1.1)
悪心	4 (4.2)	1 (1.1)
嘔吐	1 (1.1)	2 (2.1)
筋・骨格系障害	3 (3.2)	2 (2.1)
筋肉痛	2 (2.1)	1 (1.1)
精神障害	4 (4.2)	3 (3.2)
傾眠	2 (2.1)	2(2.1)
抵抗機構障害	8 (8.4)	8 (8.4)
ウイルス感染	7 (7.4)	8 (8.4)
呼吸器系障害	19 (20.0)	13 (13.7)
咳嗽	1 (1.1)	3 (3.2)
呼吸困難	2 (2.1)	0
鼻閉	2 (2.1)	0
咽頭炎	6 (6.3)	3 (3.2)
鼻炎	2 (2.1)	0
副鼻腔炎	0	2 (2.1)
上気道感染	5 (5.3)	4 (4.2)
皮膚・皮膚付属器障害	5 (5.3)	2 (2.1)
ざ瘡	2 (2.1)	0
視覚障害	3 (3.2)	0
結膜炎	3 (3.2)	0

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
有害事象の表記は、COSTART（coding symbols for a thesaurus of adverse reaction terms）dictionary による。
† 治験薬との因果関係は問わない。
‡ 試験期間中に1件以上の有害事象を発現した患者数。複数の有害事象を発現した患者もいる可能性がある。

2.7.6.3.30.5　結論

- Day 1～8における AM/PM PRIOR の痒みスコアのベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群では、プラセボ群と比較して統計的に有意に低下させた。
- デスロラタジン5 mg の1日1回6週間投与は安全で、良好な忍容性を示した。

Confidential

2.7.6.3.31　非日本人のアトピー性皮膚炎患者を対象としたデスロラタジンの有効性及び安全性をプラセボと比較するための第Ⅲ相試験（P00223試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.31: P00223]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.31.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

アトピー性皮膚炎患者におけるデスロラタジンの有効性及び安全性を評価する試験

実施医療機関

多施設共同（米国、カナダ、メキシコ、ドイツ、計20施設）

治験期間

1999年10月8日～2000年5月19日

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

4週間

目的

アトピー性皮膚炎患者にデスロラタジン5 mg を1日1回投与した際の有効性及び安全性をプラセボと比較し評価する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験

用法・用量／剤型／ロット番号

【用法・用量】

治験薬（デスロラタジン5 mg 又はプラセボ）を1日1回（午前中）経口投与した。

【剤型】

デスロラタジン5 mg 錠及びプラセボ錠

【ロット番号】

本試験で用いた治験薬のロットを[表 2.7.6.3.31:1]に示す。

Confidential

表 2.7.6.3.31:1 治験薬のロット番号（P00223 試験）

治験薬	ロット番号
デスロラタジン5 mg 錠 プラセボ錠	[redacted]

診断／選択基準

1) 12歳以上の患者。性別及び人種は問わない。
2) Hanifin & Rajka の診断基準によりアトピー性皮膚炎と診断された患者。
3) アトピー性皮膚炎の病変が来院1（Day -14～-3）の1週間以上前から存在し、体表面積の50%以下である患者。
4) 来院2（Day 1）の直前3日間に患者日記に1日2回記入した6回分の評価（記入前12時間）及び来院2の午前（AM）に記入した評価（記入前12時間）の計7回分の評価において、痒みスコア合計が14以上の患者。

評価基準

【有効性】

患者は痒みスコアについて1日2回［AM と午後（PM)］患者日記に、患者日記記入時点の前12時間の評価（PRIOR）及び患者日記記入時点の評価（NOW）を記入した。記入した痒みスコアのうち、患者日記記入時点の前12時間（PRIOR）の痒みスコアの合計について AM と PM のスコアを平均したものを、AM/PM PRIOR の痒みスコアとして扱った。

- 主要評価項目

Day 1～15における AM/PM PRIOR の痒みスコア（Day 1の PM と Day 2～15の各日における痒みスコアの平均）のベースライン（Day 1の直前3日間における AM/PM PRIOR 及び Day 1における AM PRIOR の痒みスコアの平均）からの変化量とした。

- 副次評価項目

患者が患者日記に記入した痒みスコアを、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW について評価した。また、治験責任医師等の評価による SCORAD Index、並びに患者が患者日記に記入した評価による睡眠支障度及び日常生活の支障度を評価した。さらに、治験責任医師等及び患者により共同評価†されたアトピー性皮膚炎の全般的状態、並びに治験責任医師等及び患者により共同評価†された治療効果度を評価した。

†治験責任医師等と患者が一緒に、来院時のアトピー性皮膚炎の徴候・症状の程度に基づき評価した。

【安全性】

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を評価した。

Confidential

統計計画及び解析

【有効性】

ベースライン及び投与後のデータがある患者を主要な有効性解析対象集団とした［All Randomized Subjects（有効性）］。有効性評価項目は、投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。

【安全性】

無作為化されたすべての患者を安全性の解析対象集団とした（All Randomized Subjects）。有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を要約し、集計した。

2.7.6.3.31.2　患者の内訳

本試験では計300例（12～78歳、男性105例／女性195例）が無作為に割り付けられた。投与群ごとの内訳は、デスロラタジン5 mg 群150例（12～17歳：20例、18～64歳：122例、65歳以上：8例）及びプラセボ群150例（12～17歳：11例、18～64歳：137例、65歳以上：2例）であった。このうちデスロラタジン5 mg 群76.0%（114/150例）及びプラセボ群76.7%（115/150例）が投与を完了した[表 2.7.6.3.31:2]。

表 2.7.6.3.31:2 患者の内訳（P00223 試験）

	DL 5 mg QD	Placebo QD
Number (%) Randomized	150 (100)†	150 (100)
Number (%) Completed	114 (76.0)	115 (76.7)
Total Number (%) Discontinued	36 (24.0)	35 (23.3)
Reason for Discontinuation		
Treatment Failure	21 (14.0)	21 (14.0)
Adverse Event	6 (4.0)	4 (2.7)
Lost to Follow-up	3 (2.0)	2 (1.3)
Did Not Wish to Continue	3 (2.0)	3 (2.0)
Non-compliance	2 (1.3)	4 (2.7)
Did Not Meet Protocol Criteria	1 (0.7)	1 (0.7)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
† 1 例は、デスロラタジン5 mg 群に割り付けられたが投与されなかった。

2.7.6.3.31.3　有効性

Day 1～15における AM/PM PRIOR の痒みスコアのベースラインからの変化量（有効性の主要評価項目）及びその解析結果を[表 2.7.6.3.31:3]に示す。デスロラタジン5 mg 群はプラセボ群と比較して数値的に低下させたものの、統計的に有意な差は認められなかった。

副次評価項目については、Day 1～15における痒みスコアを、それぞれ AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW で評価したベースラインからの変化量は、全般的に、主要評価項目（AM/PM PRIOR の痒みスコアのベースラインからの変化量）の結果と類似していた。

Confidential

最終来院時における、治験責任医師等の評価によるSCORAD Index、患者が患者日記に記入した睡眠支障度及び日常生活の支障度、並びに治験責任医師等及び患者により共同評価されたアトピー性皮膚炎の全般的状態のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg群とプラセボ群の間に統計的に有意な差は認められなかった。最終来院時における治験責任医師等及び患者により共同評価された治療効果度は、デスロラタジン5 mg群ではプラセボ群と比較して統計的に有意に高い有効性が認められた（P=0.013）。

表 2.7.6.3.31:3 Day 1～15 における AM/PM PRIOR の痒みスコアのベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P00223 試験）

	DL 5 mg QD			Placebo QD			Analysis
	n	LS Mean†	(Mean % Change)‡	n	LS Mean	(Mean % Change)	Model P-values Treatment
Baseline	146	2.29		145	2.31		
Change from Baseline							
Days 1-15	146	-0.45	(-20.0)	145	-0.35	(-15.8)	0.076

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
† 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による。
‡ 算術平均

2.7.6.3.31.4 安全性

本試験で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）を[表 2.7.6.3.31:4]に示す。有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg群36.7%（55/150例）及びプラセボ群42.0%（63/150例）であった。最も多く認められた有害事象は頭痛で、デスロラタジン5 mg群10.0%（15/150例）及びプラセボ群13.3%（20/150例）の発現率であった。重度の有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg群4.0%（6/150例）及びプラセボ群3.3%（5/150例）であった。

副作用の全般的発現率は、両投与群とも11.3%（17/150例）であった。最も多く認められた副作用は傾眠で、デスロラタジン5 mg群で4.0%（6/150例）及びプラセボ群で2.7%（4/150例）の発現率であった。重度の副作用は、デスロラタジン5 mg群1例のみで、口渇であった。

本試験では死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、デスロラタジン5 mg 群の1例に下肢感染が認められたが、治験責任医師等により治験薬との因果関係は考えにくいと判定された。投与中止に至った有害事象は10例に認められ、その割合はデスロラタジン5 mg 群4.0%（6/150例）及びプラセボ群2.7%（4/150例）であった。投与中止の原因となった主な有害事象は、ウイルス感染2例（デスロラタジン5 mg群及びプラセボ群に各1例）であった。投与中止の原因となった有害事象のうち治験責任医師等により治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、プラセボ群の頭痛1例のみであった。いずれの投与群も臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

C Confidential

表 2.7.6.3.31:4 有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
（All Randomized Subjects）（P00223 試験）

Body System/Organ Class	Number‡ (%) of Subjects	
	DL 5 mg QD (n=150)	Placebo QD (n=150)
有害事象あり†	55 (36.7)	63 (42.0)
自律神経系障害	2 (1.3)	5 (3.3)
口内乾燥	2 (1.3)	5 (3.3)
一般的全身障害	22 (14.7)	27 (18.0)
背部痛	5 (3.3)	2 (1.3)
頭痛	15 (10.0)	20 (13.3)
消化管障害	8 (5.3)	10 (6.7)
下痢	2 (1.3)	3 (2.0)
悪心	4 (2.7)	1 (0.7)
筋・骨格系障害	3 (2.0)	7 (4.7)
関節痛	2 (1.3)	3 (2.0)
筋肉痛	1 (0.7)	4 (2.7)
精神障害	9 (6.0)	10 (6.7)
不眠症	2 (1.3)	3 (2.0)
傾眠	6 (4.0)	6 (4.0)
抵抗機構障害	14 (9.3)	12 (8.0)
ウイルス感染	11 (7.3)	8 (5.3)
呼吸器系障害	6 (4.0)	13 (8.7)
咳嗽	2 (1.3)	3 (2.0)
鼻炎	0	3 (2.0)
上気道感染	1 (0.7)	3 (2.0)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
有害事象の表記は、COSTART（coding symbols for a thesaurus of adverse reaction terms）dictionary による。
† 治験薬との因果関係は問わない。
‡ 試験期間中に1件以上の有害事象を発現した患者数。複数の有害事象を発現した患者もいる可能性がある。

2.7.6.3.31.5　結論

- Day 1～15における AM/PM PRIOR の痒みスコアのベースラインからの変化量では、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の間に統計的に有意な差は認められなかった。
- デスロラタジン5 mg の1日1回4週間投与は安全で、良好な忍容性を示した。

Confidential

2.7.6.3.32　非日本人のアトピー性皮膚炎患者を対象としたデスロラタジンの有効性及び安全性をプラセボと比較するための第Ⅲ相試験（P00224試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.32: P00224]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.32.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

アトピー性皮膚炎患者におけるデスロラタジンの有効性及び安全性を評価する試験

実施医療機関

多施設共同（米国、スウェーデン、フィンランド、ノルウェー、オーストリア、アルゼンチン、計19施設）

治験期間

1999年10月7日～2000年5月17日

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

4週間

目的

アトピー性皮膚炎患者にデスロラタジン5 mg を1日1回投与した際の有効性及び安全性をプラセボと比較し評価する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験

用法・用量／剤型／ロット番号

【用法・用量】

治験薬（デスロラタジン5 mg 又はプラセボ）を1日1回（午前中）経口投与した。

【剤型】

デスロラタジン5 mg 錠及びプラセボ錠

【ロット番号】

本試験で用いた治験薬のロットを[表 2.7.6.3.32:1]に示す。

Confidential

表 2.7.6.3.32:1 治験薬のロット番号（P00224 試験）

治験薬	ロット番号
デスロラタジン5 mg 錠 プラセボ錠	[redacted]

診断／選択基準

1) 12歳以上の患者。性別及び人種は問わない。
2) Hanifin & Rajka の診断基準によりアトピー性皮膚炎と診断された患者。
3) アトピー性皮膚炎の病変が来院1（Day -14～-3）の1週間以上前から存在し、体表面積の50%以下である患者。
4) 来院2（Day 1）の直前3日間に患者日記に1日2回記入した6回分の評価（記入前12時間）及び来院2の午前（AM）に記入した評価（記入前12時間）の計7回分の評価において、痒みスコア合計が14以上の患者。

評価基準

【有効性】

患者は痒みスコアについて1日2回［AM と午後（PM)］患者日記に、患者日記記入時点の前12時間の評価（PRIOR）及び患者日記記入時点の評価（NOW）を記入した。記入した痒みスコアのうち、患者日記記入時点の前12時間（PRIOR）の痒みスコアの合計について AM と PM のスコアを平均したものを、AM/PM PRIOR の痒みスコアとして扱った。

- 主要評価項目

Day 1～15における AM/PM PRIOR の痒みスコア（Day 1の PM と Day 2～15の各日における痒みスコアの平均）のベースライン（Day 1の直前3日間における AM/PM PRIOR 及び Day 1における AM PRIOR の痒みスコアの平均）からの変化量とした。

- 副次評価項目

患者が患者日記に記入した評価による痒みスコアとし、AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW について評価した。また、治験責任医師等の評価による SCORAD Index、患者が患者日記に記入した評価による睡眠支障度及び日常生活の支障度を評価した。さらに、治験責任医師等及び患者により共同評価†されたアトピー性皮膚炎の全般的状態、並びに治験責任医師等及び患者により共同評価†された治療効果度を評価した。

†治験責任医師等と患者が一緒に、来院時のアトピー性皮膚炎の徴候・症状の程度に基づき評価した。

【安全性】

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を評価した。

Confidential

統計計画及び解析

【有効性】

ベースライン及び投与後のデータがある患者を主要な有効性解析対象集団とした［All Randomized Subjects（有効性）］。有効性評価項目は、投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。

【安全性】

無作為化されたすべての患者を安全性の解析対象集団とした（All Randomized Subjects）。有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図を要約し、集計した。

2.7.6.3.32.2　患者の内訳

本試験では計322例（12～89歳、男性127例、女性195例）が無作為に割り付けられた。投与群ごとの内訳は、デスロラタジン5 mg 群159例（12～17歳：15例、18～64歳：133例、65歳以上：11例）及びプラセボ群163例（12～17歳：16例、18～64歳：138例、65歳以上：9例）であった。このうちデスロラタジン5 mg 群82.4%（131/159例）、プラセボ群75.5%（123/163例）、が投与を完了した[表 2.7.6.3.32:2]。

表 2.7.6.3.32:2 患者の内訳（P00224 試験）

	DL 5 mg QD	Placebo QD
Number (%) Randomized	159 (100)	163 (100)
Number (%) Completed	131 (82.4)	123 (75.5)
Number (%) Discontinued	28 (17.6)	40 (24.5)
Reason for Discontinuation		
Treatment Failure	18 (11.3)	23 (14.1)
Adverse Event	4 (2.5)	7 (4.3)
Lost to Follow-up	3 (1.9)	2 (1.2)
Did Not Wish to Continue	2 (1.3)	3 (1.8)
Non-compliance	1 (0.6)	4 (2.5)
Did Not Meet Protocol Criteria	0	1 (0.6)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回

2.7.6.3.32.3　有効性

Day 1～15における AM/PM PRIOR の痒みスコアのベースラインからの変化量及びその解析結果を[表 2.7.6.3.32:3]に示す。ベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群で同程度であり、統計的に有意な差は認められなかった。

副次評価項目については、Day 1～15における痒みスコアを、それぞれ AM/PM NOW、AM PRIOR、AM NOW、PM PRIOR 及び PM NOW で評価したベースラインからの変化量は、AM/PM PRIOR の痒みスコアのベースラインからの変化量と類似した結果であった。

最終来院時における、治験責任医師等の評価による SCORAD Index、患者が患者日記に記入し

Confidential

た睡眠支障度及び日常生活の支障度、並びに治験責任医師等及び患者により共同評価されたアトピー性皮膚炎の全般的状態のベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の間に統計的に有意な差は認められなかった。また、最終来院時における治験責任医師等及び患者により共同評価された治療効果度でも、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の間に統計的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.3.32:3 Day 1～15 における AM/PM PRIOR の痒みスコアの
ベースラインからの変化量［All Randomized Subjects（有効性）］（P00224 試験）

	DL 5 mg QD			Placebo QD			Analysis
	n	LS Mean†	(Mean % Change)‡	n	LS Mean	(Mean % Change)	Model P-values Treatment
Baseline	156	2.14		161	2.17		
Change from Baseline							
Days 1-15	156	-0.48	(-22.3)	161	-0.47	(-21.4)	0.870

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
† 投与群及び実施医療機関を因子とした二元配置分散分析による。
‡ 算術平均

2.7.6.3.32.4　安全性

本試験で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）を[表 2.7.6.3.32:4]に示す。

有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群49.7%（79/159例）及びプラセボ群36.8%（60/163例）であった。最も多く認められた有害事象は頭痛で、デスロラタジン5 mg 群18.2%（29/159例）及びプラセボ群13.5%（22/163例）の発現率であった。重度の有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群8.2%（13/159例）及びプラセボ群6.1%（10/163例）であった。

副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群18.2%（29/159例）及びプラセボ群9.2%（15/163例）であった。最も多く認められた副作用は頭痛で、デスロラタジン5 mg 群で8.2%（13/159例）及びプラセボ群で4.9%（8/163例）の発現率であった。重度の副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群2.5%（4/159例）及びプラセボ群0.6%（1/163例）であった。

本試験では死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群の1例に予定外の妊娠が認められたが、治験責任医師等により治験薬との因果関係は考えにくいと判定された。投与中止に至った有害事象は11例に認められ、その割合は、デスロラタジン5 mg 群2.5%（4/159例）及びプラセボ群4.3%（7/163例）であった。投与中止の原因となった主な有害事象は、ウイルス感染（デスロラタジン5 mg 群2例）、咽頭炎（デスロラタジン5 mg 群1例、プラセボ群1例）及び咳嗽（デスロラタジン5 mg 群1例、プラセボ群1例）であった。投与中止の原因となった有害事象のうち治験責任医師等により治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、プラセボ群の蕁麻疹（1例）並びに、頭痛及び浮動性めまい（1例）の2例のみであった。いずれの投与群も臨床検査値、

Confidential

バイタルサイン及び12誘導心電図に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

表 2.7.6.3.32:4 有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 2%以上）（All Randomized Subjects）（P00224 試験）

Body System/Organ Class	Number‡ (%) of Subjects	
	DL 5 mg QD (n=159)	Placebo QD (n=163)
有害事象あり†	79 (49.7)	60 (36.8)
自律神経系障害	4 (2.5)	4 (2.5)
口内乾燥	4 (2.5)	4 (2.5)
一般的全身障害	36 (22.6)	31 (19.0)
疲労	6 (3.8)	3 (1.8)
頭痛	29 (18.2)	22 (13.5)
消化管障害	15 (9.4)	13 (8.0)
腹痛	5 (3.1)	2 (1.2)
悪心	4 (2.5)	5 (3.1)
精神障害	5 (3.1)	4 (2.5)
傾眠	4 (2.5)	4 (2.5)
抵抗機構障害	11 (6.9)	9 (5.5)
ウイルス感染	8 (5.0)	8 (4.9)
呼吸器系障害	23 (14.5)	20 (12.3)
鼻閉	4 (2.5)	1 (0.6)
咽頭炎	8 (5.0)	4 (2.5)
上気道感染	9 (5.7)	6 (3.7)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回
有害事象の表記は、COSTART（coding symbols for a thesaurus of adverse reaction terms）dictionary による。
† 治験薬との因果関係は問わない。
‡ 試験期間中に1件以上の有害事象を発現した患者数。複数の有害事象を発現した患者もいる可能性がある。

2.7.6.3.32.5　結論

- Day 1～15における AM/PM PRIOR の痒みスコアのベースラインからの変化量では、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の間に統計的に有意な差は認められなかった。
- デスロラタジン5 mg の1日1回4週間投与は安全で、良好な忍容性を示した。

Confidential

2.7.6.3.33　非日本人の慢性特発性蕁麻疹患者を対象としたデスロラタジン3用量の有効性及び安全性並びに生活の質（QOL）に対する影響を評価するための第Ⅳ相試験（P04849試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.33: P04849]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.33.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

慢性特発性蕁麻疹患者におけるデスロラタジン錠（5 mg、10 mg、又は20 mg）　1日1回投与の有効性及び安全性並びに QOL に及ぼす影響を検討する試験

実施医療機関

多施設共同（フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、ギリシャ、ルーマニア、ノルウェー、スウェーデン、トルコ、スロバキア、チェコ、南アフリカ、計57施設）

治験期間

2007年10月31日～2009年4月3日

開発の相

第Ⅳ相（イタリア及びトルコは第Ⅲ相）

投与期間

28日間

目的

慢性特発性蕁麻疹患者にデスロラタジン5 mg、10 mg 又は20 mg を1日1回投与した際の影響を比較し評価する。

治験デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間試験

用法・用量／剤型／ロット番号

【用法・用量】

観察期：スクリーニング時に服用していた第2世代抗ヒスタミン薬を継続して投与した。

治療期：治験薬（デスロラタジン5 mg、10 mg 又は20 mg）を1日1回（午前中）経口投与した。

【剤型】

デスロラタジン5 mg 錠又はプラセボ錠

Confidential

【ロット番号】

本試験で用いた治験薬のロットを[表 2.7.6.3.33:1]に示す。

表 2.7.6.3.33:1 治験薬のロット番号（P04849 試験）

治験薬	ロット番号
デスロラタジン5 mg 錠 プラセボ錠	[redacted]

診断／選択基準

1) 18～75歳の患者。性別及び人種は問わない。
2) 慢性特発性蕁麻疹の症状が6週間以上継続し、2週間以上第2世代抗ヒスタミン薬を服用している患者。
3) 来院1（Day -9～-8）の時点で慢性特発性蕁麻疹の症状が認められる患者。
4) ベースライン（Day -7～-1）の蕁麻疹活動性スコアが10～30の患者。

評価基準

【有効性】

患者は各症状スコア（膨疹及び痒みのスコア）について1日2回［午前（AM）と午後（PM）］患者日記に、患者日記記入時点の前12時間の評価（PRIOR）を記入した。記入した症状スコアのうち、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を、当日の蕁麻疹活動性スコアとして扱った。各評価週及び最終週における蕁麻疹活動性スコアは、当該7日間分の蕁麻疹活動性スコアの合計とした。

- 主要評価項目

治療期の最終週における、蕁麻疹活動性スコアのベースラインからの変化量とした。主要な比較はデスロラタジン5 mg 群と20 mg 群について実施した。また、デスロラタジン5 mg 群と10 mg群の比較、及びデスロラタジン10 mg群と20 mg群の比較を副次的な比較として実施した。

- 副次評価項目

1) 蕁麻疹活動性スコアのベースラインからの変化量（主要評価項目を除く）
2) 蕁麻疹活動性スコアがベースラインから50%以上改善した患者の割合
3) 皮膚疾患の QOL 評価、エプワースの眠気尺度、MOS 睡眠スケール、不眠指数Ⅰ及びⅡ、睡眠障害尺度、睡眠充足尺度、及び日中の眠気尺度のベースラインからの変化量
4) 睡眠支障度及び日常生活支障度
5) 治療効果度
6) 慢性特発性蕁麻疹の全般的状態

Confidential

【安全性】

有害事象及びバイタルサインを評価した。

統計計画及び解析

【有効性】

Intent-to-Treat（無作為化され、投与後のデータがある患者）を有効性の解析対象集団とした。

【安全性】

無作為化されたすべての患者†を安全性の評価対象集団とした。有害事象及びバイタルサインを要約し、集計した。

†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を安全性の評価対象集団とすることが規定されていたが、治験総括報告書では治験薬未服薬例も含む、無作為化されたすべての患者の安全性評価結果が報告された。

2.7.6.3.33.2　患者の内訳

本試験では計314例（18～74歳、男性105例、女性209例）が無作為に割り付けられた。投与群ごとの内訳は、デスロラタジン5 mg 群106例（18～64歳：101例、65歳以上：5例）、10 mg 群104例（18～64歳：98例、65歳以上：6例）及び20 mg 群104例（18～64歳：97例、65歳以上：7例）であった。このうちデスロラタジン5 mg 群88.7%（94/106例）、10 mg 群91.3%（95/104例）、20 mg 群90.4%（94/104例）が投与を完了した[表 2.7.6.3.33:2]。

なお、本試験の組入れ前から患者が服用し症状が安定している抗ヒスタミン薬を治験薬に切り替えることが難しかったこと、並びに通常用量又はそれ以上の用量で症状をコントロールできない患者を選定することが難しかったことから、本試験の組入れ患者数は目標の600例に届かなかった

表 2.7.6.3.33:2 患者の内訳（P04849 試験）

Disposition of Subjects	Number (%) of Subjects		
	DL 5 mg QD	DL 10 mg QD	DL 20 mg QD
Received Randomized Treatment Assignment	106 (100)	104 (100)	104 (100)
Completed Treatment	94 (89)	95 (91)	94 (90)
Discontinued Treatment	12 (11)	9 (9)	10 (10)
Adverse event	0	2 (2)	2 (2)
Lost to follow-up	0	0	1 (1)
Subject did not wish to continue for reasons unrelated to study treatment	2 (2)	0	1 (1)
Subject did not wish to continue for reasons related to study treatment	7 (7)	5 (5)	2 (2)
Noncompliance with protocol	3 (3)	2 (2)	2 (2)
Did not meet protocol eligibility	0	0	1 (1)
Administrative	0	0	1 (1)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回

Confidential

2.7.6.3.33.3　有効性

デスロラタジン5 mg 群及び20 mg 群の、治療期の最終週における蕁麻疹活動性スコアのベースラインからの変化量（有効性の主要評価項目）及びその解析結果を[表 2.7.6.3.33:3]に示す。ベースラインからの変化量は、デスロラタジン5 mg 群と20 mg 群で同程度であり、統計的に有意な差は認められなかった。

副次評価項目である、治療期の最終週以外の評価週（投与1週時、2週時、3週時、4週時）における蕁麻疹活動性スコアのベースラインからの変化量に、デスロラタジン5 mg 群と20 mg 群の間で統計的に有意な差は認められなかった。投与2週時における蕁麻疹活動性スコアのベースラインからの変化量は、デスロラタジン10 mg 群は5 mg 群と比較して統計的に有意に低下した（P=0.049）が、それ以外の評価週（投与1週時、3週時、4週時、最終週）では、両投与群の間に統計的に有意な差は認められなかった。また、デスロラタジン10 mg 群と20 mg 群の間では、すべての評価週（投与1週時、2週時、3週時、4週時、最終週）において、統計的に有意な差は認められなかった。

その他のすべての副次評価項目についても、全般的に、蕁麻疹活動性スコアのベースラインからの変化量と類似した結果であった。

表 2.7.6.3.33:3 治療期最終週における蕁麻疹活動性スコアのベースラインからの変化量（デスロラタジン 5 mg 群及び 20 mg 群）（Intent to treat）（P04849 試験）

	DL 5 mg QD			DL 20 mg QD			Analysis
	n	LS Mean	Mean % Change	n	LS Mean	Mean % Change	Treatment
Baseline	104	2.9		100	2.8		
Final Week	104	-1.0	-30.0	100	-1.0	-26.2	0.721

DL：デスロラタジン、QD：1日1回

2.7.6.3.33.4　安全性

本試験で認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率0%超）を[表 2.7.6.3.33:4]に示す。

有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群15.1%（16/106例）、10 mg 群16.3%（17/104例）及び20 mg 群18.3%（19/104例）であった。最も多く認められた有害事象は頭痛で、デスロラタジン5 mg 群4.7%（5/106例）、10 mg 群3.8%（4/104例）及び20 mg 群5.8%（6/104例）であった。重度の有害事象の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群1.9%（2/106例）、10 mg 群1.9%（2/104例）及び20 mg 群2.9%（3/104例）であった。

副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群4.7%（5/106例）、10 mg 群7.7%（8/104例）及び20 mg 群5.8%（6/104例）であった。最も多く認められた副作用は頭痛で、デスロラタジン5 mg 群1.9%（2/106例）、10 mg 群1.9%（2/104例）及び20 mg 群2.9%（3/104例）の発現率であった。重

Confidential

度の副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 群0.9%（1/106例）、10 mg 群1.0%（1/104例）及び20 mg 群1.0%（1/104例）であった。

本試験では死亡例は認められなかった。また、その他の重篤な有害事象は、デスロラタジン10 mg 群1例（肺炎）及び20 mg 群1例（蕁麻疹）の計2例に認められたが、いずれも治験責任医師等により治験薬との因果関係は考えにくいと判定された。投与中止に至った有害事象は3例に認められ、その割合はデスロラタジン5 mg 群0%（0/106例）、10 mg 群1.0%（1/104例）及び20 mg 群1.9%（2/104例）であった。投与中止の原因となった有害事象は、デスロラタジン10 mg 群の1例が肛門周囲痛、デスロラタジン20 mg 群の1例が血管浮腫、他の1例が異常感、頭痛及び呼吸困難であった。これらの有害事象のうち血管浮腫は治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定されたが、ほかは否定されなかった。いずれの投与群もバイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

表 2.7.6.3.33:4 有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 0%超）
（All Randomized Subjects）（P04849 試験）

Body System/Organ Class	Number (%) of Subjects			
	DL 5 mg QD (n=106)	DL 10 mg QD (n=104)	DL 20 mg QD (n=104)	Total (n=314)
有害事象あり†	16 (15.1)	17 (16.3)	19 (18.3)	52 (16.6)
心臓障害				
チアノーゼ	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)
動悸	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)
眼障害				
眼の異常感	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)
眼球乾燥	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)
胃腸障害				
上腹部痛	0	0	2 (1.9)	2 (0.6)
口内乾燥	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)
消化不良	0	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.0)
痔核	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)
裂孔ヘルニア	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)
悪心	0	2 (1.9)	0	2 (0.6)
肛門周囲痛	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)
全身障害および投与局所様態				
胸痛	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)
疲労	1 (0.9)	2 (1.9)	2 (1.9)	5 (1.6)
異常感	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)
疼痛	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)
発熱	0	2 (1.9)	0	2 (0.6)
感染症および寄生虫症				
インフルエンザ	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)
鼻咽頭炎	5 (4.7)	3 (2.9)	0	8 (2.5)
咽頭炎	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.6)
肺炎	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)
背部痛	0	0	2 (1.9)	2 (0.6)

Confidential

表 2.7.6.3.33:4 有害事象発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 0%超）
（All Randomized Subjects）（P04849 試験）（続き）

Body System/Organ Class	Number (%) of Subjects			
	DL 5 mg QD (n=106)	DL 10 mg QD (n=104)	DL 20 mg QD (n=104)	Total (n=314)
神経系障害				
浮動性めまい	1 (0.9)	1 (1.0)	0	2 (0.6)
頭痛	5 (4.7)	4 (3.8)	6 (5.8)	15 (4.8)
傾眠	1 (0.9)	0	1 (1.0)	2 (0.6)
精神障害				
感情不安定	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)
うつ病	1 (0.9)	1 (1.0)	0	2 (0.6)
不眠症	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)
腎および尿路障害				
糸球体腎炎	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)
腎臓痛	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)
呼吸困難	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害				
血管浮腫	0	0	2 (1.9)	2 (0.6)
発疹	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.6)
蕁麻疹	1 (0.9)	0	1 (1.0)	2 (0.6)

DL：デスロラタジン、QD：1日1回　（MedDRA：Ver.11.1）
† 治験薬との因果関係は問わない。

2.7.6.3.33.5　結論

- 本試験で無作為化された患者は314例で、目標例数600例に届かなかった。当該症例数では統計的な検出力及び頑健性が不足しており、結論に達することはできなかった。
- デスロラタジンの3用量（5 mg、10 mg 又は20 mg）はいずれも、慢性特発性蕁麻疹の徴候及び症状の改善に有効であった。
- デスロラタジンの3用量（5 mg、10 mg 又は20 mg）1日1回28日間投与は、いずれも安全で、良好な忍容性を示した。
- 有害事象の発現例数及び種類は3つの投与群で類似しており、デスロラタジンの用量増加に伴う新たな有害事象の発現は認められなかった。

Confidential

2.7.6.4　有効性及び安全性試験－非対照試験－

2.7.6.4.1　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デスロラタジンの8～12週間投与時の有効性及び安全性を検討するための第Ⅲ相試験（P202試験）［評価資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.2.1: P202]の概要を以下に示す。

2.7.6.4.1.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者を対象としたデスロラタジンの有効性及び安全性を検討するための多施設共同、非盲検、第Ⅲ相長期投与試験

実施医療機関

多施設共同（[redacted] 他、計14施設）

治験期間

2013年8月29日（第1症例の来院1の来院日）～2014年3月22日（最終症例の最終来院日）

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

治療期（デスロラタジン）：56～84日間

目的

1) 投与2週後における治験責任（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の有効性を評価する。
   仮説：各疾患群の投与2週後の痒みスコアの合計は、ベースラインに比較し改善する。
2) 湿疹・皮膚炎群及び皮膚そう痒症群の各疾患群で、デスロラタジン5 mg 又は10 mg（増量時）を1日1回8～12週間投与した場合の安全性及び忍容性を検討する。

治験デザイン

多施設共同、非盲検、第Ⅲ相長期投与試験

用法・用量／剤型／ロット番号

【用法・用量】

治療期：治療期用治験薬（デスロラタジン5 mg 錠）1錠を1日1回（夕1錠）経口投与（8～12週間）

C Confidential

増量時：治療期用治験薬（デスロラタジン5 mg 錠）2錠を1日1回（夕2錠）経口投与（増量後4～8週間）

なお、デスロラタジン5 mg からデスロラタジン10 mg への増量は投与4週時以降、8週時までの期間で可能とし、増量後はその用量を維持した。増量後の減量を可とするが、再度の増量は不可とした。

【剤型】

デスロラタジン5 mg 錠

【ロット番号】

本試験で用いられた治験薬のロットを[表 2.7.6.4.1:1]に示す。

表 2.7.6.4.1:1　　治験薬のロット（P202 試験）

治験薬	剤型	力価	ロット番号	包装番号
デスロラタジン5 mg 錠	錠剤	5 mg	[redacted]	[redacted]

診断／選択基準

来院1（治療期0週時から2週間前以内）及び来院2（治療期0週時）にそれぞれ以下の基準を満たす患者

【来院1】

1)　湿疹・皮膚炎又は皮膚そう痒症の患者
2)　文書による同意取得時の年齢が12歳以上の男女
3)　患者本人又は代諾者が患者日記を欠かさず記載できる患者

【来院2】

4)　治験責任（分担）医師が、以下の条件を満たすと判断した患者
- 日中及び夜間の症状の痒みスコアの合計が2点以上

評価基準

【有効性】

- 主要評価項目

本試験における主要評価項目は、投与2週後における治験責任（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）の合計のベースラインからの変化量とした。

- 副次評価項目

副次評価項目は、投与3日、1週、2週、4週、6週、8週、12週後における、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）の合計（投与2週後を除く）及び全般改善度の改善率（中等度改善以上の割合）とした。また、患者が記録した痒みの程度［VAS：Visual analogue scale（100 mm）］を評価した。

C Confidential

- 探索的評価項目

投与3日、1週、2週、4週、6週、8週、12週後における、治験責任（分担）医師の評価した各痒みスコア（日中の症状、夜間の症状、日中又は夜間の症状のうち程度の高い方）、患者日記の各痒みスコア（日中の症状、夜間の症状、日中又は夜間の症状のうち程度の高い方、日中及び夜間の症状スコアの合計）、並びに皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）の総合得点及び6つの各下位尺度得点（症状・感情、日常活動、レジャー、仕事・学校、人間関係及び治療）について評価した。また、増量例と非増量例に分けて、治験責任（分担）医師の評価した各痒みスコアについても評価した。

【安全性】

有害事象及び臨床検査値を評価した。

統計計画及び解析

【有効性】

最大の解析対象集団（FAS）を有効性の主要な解析対象集団とした。FAS は、治験薬を1回以上投与され、ベースライン（0週時）又は投与後のデータが1つ以上ある患者とした。

ベースライン及び投与後の値の両方を反応変数とした経時測定データ解析（LDA）モデルを用いて、治験責任（分担）医師の評価した痒みスコアの合計を評価した。このモデルは、時点、疾患群及び時点と疾患群の交互作用を因子とし、モデルを用いて投与2週後の治験責任（分担）医師の評価した痒みスコア合計のベースラインからの平均変化量とその95%信頼区間を算出し、評価した。

【安全性】

治験薬を1回以上投与されたすべての患者（ASaT）を安全性の解析対象の集団とした。有害事象及び臨床検査値を、湿疹・皮膚炎群、皮膚そう痒症群の各疾患群及び全体で要約し、集計した。

2.7.6.4.1.2　患者の内訳

患者の内訳及び背景因子を[表 2.7.6.4.1:2]及び[表 2.7.6.4.1:3]に示す。本試験では計94例（12～85歳、男性43例／女性51例）が湿疹・皮膚炎群又は皮膚そう痒症群に組み入れられた。このうち湿疹・皮膚炎群89.2%（58/65例）及び皮膚そう痒症群86.2%（25/29例）が8～12週間の投与を完了した。背景因子では、患者の年齢範囲として65歳以上の割合が湿疹・皮膚炎群［4.6%（3/65例）］よりも皮膚そう痒症群［24.1%（7/29例）］で高い傾向がみられた。それ以外の項目では両疾患群間でおおむね同様であった。

C Confidential

表 2.7.6.4.1:2　　患者の内訳（P202 試験）

	Eczema/Dermatitis		Dermal Pruritus		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Not Allocated					5	
Subjects in population	65		29		94	
Trial Disposition						
Completed	58	(89.2)	25	(86.2)	83	(88.3)
Discontinued	7	(10.8)	4	(13.8)	11	(11.7)
Adverse Event	4	(6.2)	2	(6.9)	6	(6.4)
Lack Of Efficacy	2	(3.1)	2	(6.9)	4	(4.3)
Withdrawal By Subject	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)

Trial Disposition 欄の完了・中止については、各患者を1回ずつカウントした。

表 2.7.6.4.1:3　　患者の背景因子（ASaT）（P202 試験）

	Eczema/Dermatitis		Dermal Pruritus		Total	
	n	(%)	N	(%)	n	(%)
Subjects in population	65		29		94	
Gender						
Male	31	(47.7)	12	(41.4)	43	(45.7)
Female	34	(52.3)	17	(58.6)	51	(54.3)
Age (Years)						
12 to 19	12	(18.5)	4	(13.8)	16	(17.0)
20 to 64	50	(76.9)	18	(62.1)	68	(72.3)
≥65	3	(4.6)	7	(24.1)	10	(10.6)
Mean	33.0		44.1		36.4	
SD	15.2		21.5		18.0	
Height (cm)						
Mean	162.6		161.4		162.2	
SD	7.8		9.2		8.2	
Weight (kg)						
Mean	57.3		59.4		57.9	
SD	10.4		14.4		11.7	
BMI (kg/m^2)						
Mean	21.6		22.7		21.9	
SD	3.2		4.3		3.6	
Primary Diagnosis						
Eczema/Dermatitis	65	(100.0)	0	(0.0)	65	(69.1)
Chronic eczema	7	(10.8)	0	(0.0)	7	(7.4)
Dermatitis atopic	43	(66.2)	0	(0.0)	43	(45.7)
Dermatitis contact	2	(3.1)	0	(0.0)	2	(2.1)
Eczema acute	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
Eczema asteatotic	5	(7.7)	0	(0.0)	5	(5.3)
Eczema nummular	2	(3.1)	0	(0.0)	2	(2.1)
Prurigo	2	(3.1)	0	(0.0)	2	(2.1)
Seborrhoeic dermatit	3	(4.6)	0	(0.0)	3	(3.2)
Dermal Pruritus	0	(0.0)	29	(100.0)	29	(30.9)
Localised itching	0	(0.0)	12	(41.4)	12	(12.8)
Pruritus generalised	0	(0.0)	17	(58.6)	17	(18.1)

BMI：Body Mass Index

C Confidential

2.7.6.4.1.3　有効性

主要評価項目

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）を、疾患群（湿疹・皮膚炎群及び皮膚そう痒症群）ごとに[表 2.7.6.4.1:4]に示す。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は、湿疹・皮膚炎群及び皮膚そう痒症群でそれぞれ-1.63（p<0.001）及び-2.17（p<0.001）であり、いずれの疾患群においても痒みスコアの統計的に有意な改善が認められた。

表 2.7.6.4.1:4　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）

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

† 時点、時点と疾患群の交互作用を因子とした LDA モデルによる。なお、時点はカテゴリ変数として扱った。
CI：信頼区間、 LS Mean ：最小二乗平均、SD ：標準偏差

副次評価項目

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、全般改善度の中等度改善以上の改善率（%）、及び患者が記録した VAS による痒みの程度のベースラインからの変化量は、いずれの疾患群においても、投与12週後まで経時的な改善が維持された[表2.7.3:31] [表2.7.3:32] [表2.7.3:33]。

探索的評価項目

治験責任（分担）医師の評価した各痒みスコア（日中の症状、夜間の症状、日中又は夜間の症状のうち程度の高い方）、患者日記の各痒みスコア（日中の症状、夜間の症状、日中又は夜間の症状のうち程度の高い方、日中及び夜間の症状スコアの合計）、16歳以上の患者を対象とした DLQI は、湿疹・皮膚炎群及び皮膚そう痒症群ともに経時的な改善が示された[付録2.7.3:6] [付録2.7.3:7] [付録2.7.3:8] [付録2.7.3:17] [付録2.7.3:18] [付録2.7.3:19] [付録2.7.3:20] [付録2.7.3:21] [付録2.7.3:22] [付録2.7.3:23] [付録2.7.3:24] [付録2.7.3:25] [付録2.7.3:26] [付録2.7.3:27]。また、増量した患者では、増量後痒みスコアは低下し、増量による痒みスコアの改善が示された[付録2.7.3:9] [付録2.7.3:10] [付録2.7.3:11] [付録2.7.3:12] [付録2.7.3:13] [付録2.7.3:14] [付録2.7.3:15] [付録2.7.3:16]。

2.7.6.4.1.4　安全性

本試験の有害事象の要約を疾患群別に[表 2.7.6.4.1:5]に示す。また、本試験で認められた有害事

C Confidential

象及び副作用（いずれかの疾患群で発現率0%超）をそれぞれ[付録 2.7.6.4.1:1]及び[付録 2.7.6.4.1:2]に示す。

有害事象の全般的発現率は、全体52.1%（49/94例）、湿疹・皮膚炎群53.8%（35/65例）及び皮膚そう痒症群48.3%（14/29例）であった。最も多く認められた有害事象は鼻咽頭炎で、全体18.1%（17/94例）、湿疹・皮膚炎群20.0%（13/65例）及び皮膚そう痒症群13.8%（4/29例）の発現率であった。本試験では重度の有害事象は認められなかった。

副作用の全般的発現率は、全体8.5%（8/94例）、湿疹・皮膚炎群10.8%（7/65例）及び皮膚そう痒症群3.4%（1/29例）であった。最も多く認められた副作用は、傾眠［全体：4.3%（4/94例）、湿疹・皮膚炎群：6.2%（4/65例）、皮膚そう痒症群：0%（0/29例）］であったが、すべて治験薬投与中に回復した。

本試験では死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象として湿疹・皮膚炎群の1例に入院を必要とする軽度の皮膚の新生物が認められ、本事象の発現後に治験薬を10 mg に増量したが、手術及び併用禁止薬の投与を行うため治験薬の投与を中止した。本事象と治験薬との因果関係は治験責任（分担）医師により否定された。なお、本事象の叙述を[付録 2.7.6.4.1:3]に示す。投与中止に至った有害事象は6例に認められ、その割合は湿疹・皮膚炎群6.2%（4/65例）及び皮膚そう痒症群6.9%（2/29例）であった。投与中止に至った有害事象の内訳は、湿疹・皮膚炎群の皮膚の新生物（重篤な有害事象として前述）、ダニ皮膚炎、胃腸炎及び頭痛（各1例）、皮膚そう痒症群の皮脂欠乏性湿疹及び背部痛（各1例）であった。このうち皮膚そう痒症群の1例（皮脂欠乏性湿疹）のみは、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係が否定されなかった。臨床検査値は、いずれの疾患群でも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

表 2.7.6.4.1:5　　有害事象の要約（ASaT）（P202 試験）

	Eczema/Dermatitis		Dermal Pruritus		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	65		29		94	
有害事象あり	35	(53.8)	14	(48.3)	49	(52.1)
有害事象なし	30	(46.2)	15	(51.7)	45	(47.9)
副作用†	7	(10.8)	1	(3.4)	8	(8.5)
重篤な有害事象	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止‡に至った有害事象	4	(6.2)	2	(6.9)	6	(6.4)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)
投与中止に至った重篤な有害事象	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† 治験責任（分担）医師により治験薬との関連ありと判定された有害事象
‡ 治験薬投与の中止

<u>治験薬を増量した患者での安全性</u>

本試験では94例中66例が、投与4週目以降にデスロラタジンの投与量を10 mg 1日1回へ増量した。増量例の有害事象の全般的発現率は、51.5%（34/66例）であった。増量例で最も多く認められた

C Confidential

有害事象は鼻咽頭炎で、18.2%（12/66例）に認められた。

増量例の副作用の発現率は、9.1%（6/66例）であった。増量例で最も多く認められた副作用は傾眠で、4.5%（3/66例）に認められたが、発現時期はいずれも増量前であり、また、すべて増量前に回復した。治験薬の増量後では、3例に臨床検査値の副作用が認められた。このうち2例は最終来院時に発現したもので、1例は好酸球数増加、他の1例は ALT 増加、AST 増加、γ-GTP 増加及び血中アルブミン減少であった。これらはいずれも軽度で、投与終了後に回復した。その他の1例は、投与4週時の治験薬増量後15日目に認められた軽度の肝酵素上昇である。処置として治験薬を減量し、最終来院時に回復した。

増量例の重篤な有害事象は、前述の皮膚の新生物であった[付録 2.7.6.4.1:3]。増量例の投与中止に至った有害事象の発現率は4.5%（3/66例）で、その内訳は皮膚の新生物、皮脂欠乏性湿疹及び胃腸炎（それぞれ1例）であった。このうち、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係が否定されなかった事象は皮脂欠乏性湿疹のみであった。

2.7.6.4.1.5　結論

- 主要評価項目である投与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）の合計スコアは、湿疹・皮膚炎群及び皮膚そう痒症群ともにベースラインから統計的に有意な低下（改善）が認められた。
- 副次評価項目である、治験責任（分担）医師の評価した痒みスコアの合計及び患者が記録した VAS による痒みの程度は、いずれの疾患群においても、投与12週後まで経時的な低下（改善）が維持された。
- 投与4週時以降に効果不十分のため増量した患者において、いずれの疾患群でも、増量後、痒みスコアのさらなる低下が認められ、増量による痒みの症状の改善が示された。
- デスロラタジン5 mg 又は10 mg（増量時）の1日1回8～12週間投与は安全で、良好な忍容性を示した。

C Confidential

2.7.6.4.1.6　付録

付録 2.7.6.4.1:1　有害事象発現例数（%）
（いずれかの疾患群で発現率 0%超）(ASaT)　（P202 試験）

器官別大分類 ／基本語	Eczema/Dermatitis		Dermal Pruritus		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	65		29		94	
有害事象あり	35	(53.8)	14	(48.3)	49	(52.1)
有害事象なし	30	(46.2)	15	(51.7)	45	(47.9)
血液およびリンパ系障害	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
リンパ節炎	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
耳および迷路障害	1	(1.5)	1	(3.4)	2	(2.1)
耳鳴	1	(1.5)	1	(3.4)	2	(2.1)
眼障害	2	(3.1)	0	(0.0)	2	(2.1)
眼脂	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
眼瞼浮腫	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
胃腸障害	4	(6.2)	3	(10.3)	7	(7.4)
上腹部痛	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
裂肛	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)
便秘	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
齲歯	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
下痢	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)
口の感覚鈍麻	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
口腔内痛	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
異常感	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
口渇	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
感染症および寄生虫症	23	(35.4)	8	(27.6)	31	(33.0)
ダニ皮膚炎	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
膿疱性ざ瘡	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
急性副鼻腔炎	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
気管支炎	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.1:1　有害事象発現例数（%）

（いずれかの疾患群で発現率 0%超）(ASaT)　（P202 試験）（続き）

器官別大分類 ／基本語	Eczema/Dermatitis n	 (%)	Dermal Pruritus n	 (%)	Total n	 (%)
感染症および寄生虫症	23	(35.4)	8	(27.6)	31	(33.0)
喉頭蓋炎	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)
毛包炎	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)
胃腸炎	2	(3.1)	1	(3.4)	3	(3.2)
単純ヘルペス	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
麦粒腫	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
インフルエンザ	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
鼻咽頭炎	13	(20.0)	4	(13.8)	17	(18.1)
口腔ヘルペス	2	(3.1)	1	(3.4)	3	(3.2)
外耳炎	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
急性中耳炎	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
膿疱性皮疹	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)
扁桃炎	2	(3.1)	0	(0.0)	2	(2.1)
臨床検査	4	(6.2)	0	(0.0)	4	(4.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(3.1)	0	(0.0)	2	(2.1)
血中アルブミン減少	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
好酸球数増加	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
肝酵素上昇	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
筋骨格系および結合組織障害	4	(6.2)	1	(3.4)	5	(5.3)
関節炎	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
背部痛	2	(3.1)	1	(3.4)	3	(3.2)
変形性脊椎症	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
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	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
皮膚の新生物	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)

Confidential

付録 2.7.6.4.1:1　有害事象発現例数（%）

（いずれかの疾患群で発現率 0%超）(ASaT)　（P202 試験）（続き）

器官別大分類 ／基本語	Eczema/Dermatitis n	 (%)	Dermal Pruritus n	 (%)	Total n	 (%)
神経系障害	5	(7.7)	0	(0.0)	5	(5.3)
頭痛	2	(3.1)	0	(0.0)	2	(2.1)
傾眠	4	(6.2)	0	(0.0)	4	(4.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(3.1)	1	(3.4)	3	(3.2)
咳嗽	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)
アレルギー性鼻炎	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
皮膚および皮下組織障害	6	(9.2)	5	(17.2)	11	(11.7)
ざ瘡	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
アトピー性皮膚炎	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
接触性皮膚炎	2	(3.1)	0	(0.0)	2	(2.1)
湿疹	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)
皮脂欠乏性湿疹	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)
多形紅斑	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)
過剰肉芽組織	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
汗疹	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
丘疹	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
脂漏性皮膚炎	0	(0.0)	2	(6.9)	2	(2.1)
血管障害	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)
高血圧	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)

同一患者に発現した同一分類内の有害事象は1回のみカウントした。　（MedDRA : Ver.16.1）
本表には、いずれかの疾患群における発現率が四捨五入後に0%超となった器官別大分類及び特定の有害事象のみ提示した。

C Confidential

付録 2.7.6.4.1:2　副作用発現例数（%）
（いずれかの疾患群で発現率 0%超）(ASaT)　（P202 試験）

器官別大分類 ／基本語	Eczema/Dermatitis		Dermal Pruritus		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	65		29		94	
副作用あり	7	(10.8)	1	(3.4)	8	(8.5)
副作用なし	58	(89.2)	28	(96.6)	86	(91.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
異常感	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
口渇	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
臨床検査	3	(4.6)	0	(0.0)	3	(3.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
血中アルブミン減少	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
好酸球数増加	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
肝酵素上昇	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
神経系障害	5	(7.7)	0	(0.0)	5	(5.3)
頭痛	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.1)
傾眠	4	(6.2)	0	(0.0)	4	(4.3)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)
皮脂欠乏性湿疹	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.1)

同一患者に発現した同一分類内の副作用は1回のみカウントした。　（MedDRA : Ver.16.1）
本表には、いずれかの疾患群における発現率が四捨五入後に0%超となった器官別大分類及び特定の副作用のみ提示した。

C Confidential

付録 2.7.6.4.1:3　重篤な有害事象の叙述（P202 試験）

1)　割付番号103384（デスロラタジン増量例）

重篤な有害事象名：皮膚の新生物（治験薬との因果関係：関連なし）

(1)　患者背景

原疾患（疾患群）：アトピー性皮膚炎（湿疹・皮膚炎群）

既往歴：なし

合併症：皮膚の新生物、季節性アレルギー

重篤な有害事象（皮膚の新生物）発現までに使用された併用薬：ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、ヒドロコルチゾン酪酸エステル、酸化亜鉛、ムコ多糖体多硫酸エステル、ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩、白色ワセリン、ジフルプレドナート

(2)　有害事象の経過

患者（女性、22歳）は、2012年から右拇指の皮膚腫瘍（PT：皮膚の新生物）を合併しており、2013年1月には穿刺吸引による排膿処置が実施されていた。患者は本試験に参加し、2013年9月26日からデスロラタジン5 mg 1日1回の投与を開始した。2013年10月6日（投与11日目）に右拇指の腫れが認められたため、軽度の非重篤な有害事象として右拇指の皮膚腫瘍の悪化（PT：皮膚の新生物）が報告された。当該事象の処置として、セフカペンピボキシル塩酸塩及びゲンタマイシン硫酸塩軟膏が処方され、治験薬の投与は継続した。2013年10月23日（投与28日目）に腫れの消失が確認されたが、しこりが残っており、また徐々に大きくなってきていることから、治験責任（分担）医師は他院整形外科を患者に紹介した。2013年11月5日（投与41日目）、原疾患に伴うそう痒に対する効果不十分のため、デスロラタジン10 mg 1日1回投与に増量し、2013年11月19日（投与55日目）まで、患者は増量用量での投与を継続した。2013年11月20日（投与56日目）、当該皮下腫瘍を他院整形外科にて手術摘出すること、またその際に併用禁止薬の使用が見込まれたため、治験責任（分担）医師は、本試験の中止を判断した。2013年11月25日に入院し、2013年11月26日に右拇指皮下腫瘍摘出術が施行され、回復が確認された（持続期間：52日間）。

治験責任（分担）医師は、当該皮下腫瘍は2012年から合併しており、2013年1月にも腫れが認められていたことから、当該事象は合併症の自然経過によるものと考え、治験薬との因果関係はなしと判定した。

Confidential