ビラノア錠 20 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.5　参考文献

大鵬薬品工業株式会社

2.7.5 参考文献

2.7 臨床概要の参考文献掲載先を以下に示す.

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法：「参考文献」の項

2.7.2 臨床薬理試験：「参考文献」の項

2.7.3 臨床的有用性：「参考文献」の項

2.7.4 臨床的安全性：「参考文献」の項

ビラノア錠 20 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.6　個々の試験のまとめ

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次 2
略号一覧表 25
2.7.6 個々の試験のまとめ 29
2.7.6.1 10055070 試験（第 5.3.1.1.1 項） 37
2.7.6.1.1 試験方法の概略 37
2.7.6.1.2 被験者の内訳 41
2.7.6.1.3 被験者背景 42
2.7.6.1.4 服薬状況 43
2.7.6.1.5 併用薬・併用療法 43
2.7.6.1.6 薬物動態的評価 43
2.7.6.1.7 安全性の評価 49
2.7.6.1.8 結論 51
2.7.6.2 BILA459-02 試験（第 5.3.1.1.2 項） 53
2.7.6.2.1 試験方法及び成績 53
2.7.6.3 BILA459-12 試験（第 5.3.1.1.3 項） 55
2.7.6.3.1 試験方法及び成績 55
2.7.6.4 BILA2909/BA（CUNFI-0908）試験（第 5.3.1.1.4 項） 60
2.7.6.4.1 試験方法及び成績 60
2.7.6.5 10055010 試験（第 5.3.3.1.1 項） 63
2.7.6.5.1 試験方法の概略 63
2.7.6.5.2 被験者の内訳 69
2.7.6.5.3 被験者背景 71
2.7.6.5.4 服薬状況 73
2.7.6.5.5 有効性の評価 75
2.7.6.5.6 安全性の評価 92
2.7.6.5.7 結論 101
2.7.6.6 BILA459-08 試験（第 5.3.3.1.2 項） 103
2.7.6.6.1 試験方法及び成績 103
2.7.6.7 BILA459-13 試験（第 5.3.3.1.3 項） 111
2.7.6.7.1 試験方法及び成績 111
2.7.6.8 BILA459-01 試験（第 5.3.3.1.4 項） 114
2.7.6.8.1 試験方法及び成績 114
2.7.6.9 BILA459-03 試験（第 5.3.3.1.5 項） 117
2.7.6.9.1 試験方法及び成績 117
2.7.6.10 BILA459-05 試験（第 5.3.3.3.1 項） 121
2.7.6.10.1 試験方法及び成績 121
2.7.6.11 BILA2808/RI 試験（第 5.3.3.3.2 項） 126
2.7.6.11.1 試験方法及び成績 126

2.7.6.12 BILA459-06 試験（第 5.3.3.4.1 項）.....132
2.7.6.12.1 試験方法及び成績.....132
2.7.6.13 BILA459-07 試験（第 5.3.3.4.2 項）.....137
2.7.6.13.1 試験方法及び成績.....137
2.7.6.14 BILA459-11 試験（第 5.3.3.4.3 項）.....143
2.7.6.14.1 試験方法及び成績.....143
2.7.6.15 BILA459-10 試験（第 5.3.3.4.4 項）.....147
2.7.6.15.1 試験方法及び成績.....147
2.7.6.16 BILA2707/UMA 試験（第 5.3.4.1.1 項）.....151
2.7.6.16.1 試験方法及び成績.....151
2.7.6.16.2 被験者の内訳.....155
2.7.6.16.3 被験者背景.....156
2.7.6.16.4 服薬状況.....156
2.7.6.16.5 有効性の評価.....157
2.7.6.16.6 安全性の評価.....161
2.7.6.16.7 結論.....164
2.7.6.17 BILA3111/PET 試験（第 5.3.4.1.2 項）.....165
2.7.6.17.1 試験方法の概略.....165
2.7.6.17.2 被験者の内訳.....169
2.7.6.17.3 被験者背景.....170
2.7.6.17.4 有効性の評価.....171
2.7.6.17.5 安全性の評価.....195
2.7.6.17.6 結論.....198
2.7.6.18 BILA459-09 試験（第 5.3.4.1.3 項）.....200
2.7.6.18.1 試験方法の概略.....200
2.7.6.18.2 被験者の内訳.....206
2.7.6.18.3 被験者背景.....207
2.7.6.18.4 薬物動態の評価.....208
2.7.6.18.5 心臓力学の評価.....213
2.7.6.18.6 安全性の評価.....225
2.7.6.18.7 結論.....231
2.7.6.19 BILA459-04 試験（第 5.3.4.1.4 項）.....233
2.7.6.19.1 試験方法及び成績.....233
2.7.6.20 CIM/02/100/01 試験（第 5.3.4.1.5 項）.....243
2.7.6.20.1 試験方法及び成績.....243
2.7.6.21 CIM/04/100/07 試験（第 5.3.4.1.6 項）.....251
2.7.6.21.1 試験方法及び成績.....251
2.7.6.22 CIM/06/100/01 試験（第 5.3.4.1.7 項）.....256
2.7.6.22.1 試験方法及び成績.....256
2.7.6.23 10055020 試験（第 5.3.5.1.1 項）.....262
2.7.6.23.1 試験方法の概略.....262

2.7.6.23.2 患者の内訳 268
2.7.6.23.3 患者背景 270
2.7.6.23.4 服薬状況 275
2.7.6.23.5 有効性の評価 276
2.7.6.23.6 安全性の評価 297
2.7.6.23.7 結論 300
2.7.6.24 10055030 試験（第 5.3.5.1.2 項） 302
2.7.6.24.1 試験方法の概略 302
2.7.6.24.2 患者の内訳 313
2.7.6.24.3 患者背景 316
2.7.6.24.4 服薬状況 322
2.7.6.24.5 併用薬剤及び併用療法 322
2.7.6.24.6 有効性の評価 323
2.7.6.24.7 安全性の評価 400
2.7.6.24.8 結論 407
2.7.6.25 BILA0401/RAE 試験（第 5.3.5.1.3 項） 411
2.7.6.25.1 試験方法及び成績 411
2.7.6.26 BILA0701/RAE 試験（第 5.3.5.1.4 項） 416
2.7.6.26.1 試験方法及び成績 416
2.7.6.27 BILA0501/RAP 試験（第 5.3.5.1.5 項） 422
2.7.6.27.1 試験方法及び成績 422
2.7.6.28 BILA2306/ACC 試験（第 5.3.5.1.6 項） 428
2.7.6.28.1 試験方法及び成績 428
2.7.6.29 BILA0802/RAE 試験（第 5.3.5.1.7 項） 436
2.7.6.29.1 試験方法及び成績 436
2.7.6.30 BILA1003/RAE 試験（第 5.3.5.1.8 項） 443
2.7.6.30.1 試験方法及び成績 443
2.7.6.31 BILA1704/RAE 試験（第 5.3.5.1.9 項） 450
2.7.6.31.1 試験方法及び成績 450
2.7.6.32 BILA1503/RAP 試験（第 5.3.5.1.10 項） 459
2.7.6.32.1 試験方法及び成績 459
2.7.6.33 10055050 試験（第 5.3.5.1.11 項） 473
2.7.6.33.1 試験方法の概略 473
2.7.6.33.2 患者の内訳 482
2.7.6.33.3 患者背景 486
2.7.6.33.4 服薬状況 490
2.7.6.33.5 併用薬剤及び併用療法 491
2.7.6.33.6 有効性の評価 491
2.7.6.33.7 安全性の評価 544
2.7.6.33.8 結論 550
2.7.6.34 BILA0601/UCI 試験（第 5.3.5.1.12 項） 553

2.7.6.34.1 試験方法及び成績 553
2.7.6.35 BILA2006/UCI 試験（第 5.3.5.1.13 項） 561
2.7.6.35.1 試験方法及び成績 561
2.7.6.36 10055040 試験［第 5.3.5.2.1（治療期）項，第 5.3.5.2.1（全期間）項］ 573
2.7.6.36.1 試験方法の概略 573
2.7.6.36.2 患者の内訳 582
2.7.6.36.3 患者背景 587
2.7.6.36.4 服薬状況 589
2.7.6.36.5 併用薬剤及び併用療法 591
2.7.6.36.6 スギ・ヒノキ花粉飛散状況 591
2.7.6.36.7 有効性の評価 593
2.7.6.36.8 安全性の評価 710
2.7.6.36.9 結論 734
2.7.6.37 10055060 試験［第 5.3.5.2.3（治療期）項，第 5.3.5.2.3（全期間）項］ 739
2.7.6.37.1 試験方法の概略 739
2.7.6.37.2 患者の内訳 748
2.7.6.37.3 患者背景 756
2.7.6.37.4 服薬状況 762
2.7.6.37.5 併用薬剤及び併用療法 763
2.7.6.37.6 有効性の評価 764
2.7.6.37.7 安全性の評価 815
2.7.6.37.8 結論 841
2.7.6.38 BCRU/11/Bil-AR/001 試験（第 5.3.5.4.1 項） 844
2.7.6.38.1 試験方法及び成績 844
2.7.6.39 YCD159 試験（第 5.3.5.4.2 項） 853
2.7.6.39.1 試験方法及び成績 853

図一覧

図 2.7.6.1.2-1 被験者の内訳（10055070 試験） 41
図 2.7.6.1.6.1-1 ビラスチン 20mg 錠を空腹時又は食後に経口投与した場合の平均血漿中濃度推移（10055070 試験） 45
図 2.7.6.5.2-1 ステップごとの被験者の内訳（単回投与試験）（10055010 試験） ...69
図 2.7.6.5.2-2 ステップごとの被験者の内訳（反復投与試験）（10055010 試験） ...70
図 2.7.6.5.5.1-1 ヒスタミンプリックテスト（膨疹）（単回投与試験）（10055010 試験） 76
図 2.7.6.5.5.1-2 ヒスタミンプリックテスト（紅斑）（単回投与試験）（10055010 試験） 76

図 2.7.6.5.5.1-3 ヒスタミンプリックテスト（膨疹, Day -1～Day 2）（反復投与試験）（10055010 試験）.....79
図 2.7.6.5.5.1-4 ヒスタミンプリックテスト（膨疹, Day 14～Day 15）（反復投与試験）（10055010 試験）.....80
図 2.7.6.5.5.1-5 ヒスタミンプリックテスト（紅斑, Day -1～Day 2）（反復投与試験）（10055010 試験）.....80
図 2.7.6.5.5.1-6 ヒスタミンプリックテスト（紅斑, Day 14～Day 15）（反復投与試験）（10055010 試験）.....81
図 2.7.6.5.5.2.1-1 ビラスチンの平均血漿中濃度推移（単回投与）（10055010 試験）.....83
図 2.7.6.5.5.2.1-2 ビラスチンの平均累積尿中排泄率（10055010 試験）.....85
図 2.7.6.5.5.2.2-1 ビラスチン反復投与での平均血漿中濃度推移（10055010 試験）.....89
図 2.7.6.16.2-1 被験者の内訳（BILA 2707/UMA 試験）.....155
図 2.7.6.16.5.1-1 Day 1 及び Day 8 の側線からのずれ（SDLP）の平均値±SE （BILA 2707/UMA 試験）.....159
図 2.7.6.17.4.1-1 前頭部の受容体結合能（BILA3111/PET 試験）.....172
図 2.7.6.17.4.1-2 後頭部の受容体結合能（BILA3111/PET 試験）.....173
図 2.7.6.17.4.1-3 頭頂部の受容体結合能（BILA3111/PET 試験）.....174
図 2.7.6.17.4.1-4 側頭皮質の受容体結合能（BILA3111/PET 試験）.....175
図 2.7.6.17.4.1-5 島皮質の受容体結合能（BILA3111/PET 試験）.....176
図 2.7.6.17.4.1-6 5 部位の受容体結合能の平均値±SD（BILA3111/PET 試験）....177
図 2.7.6.17.4.1-7 部位別の受容体結合能の要約（BILA3111/PET 試験）.....178
図 2.7.6.17.4.1-8 前頭部の受容体占有率（%）（BILA3111/PET 試験）.....180
図 2.7.6.17.4.1-9 後頭部の受容体占有率（%）（BILA3111/PET 試験）.....181
図 2.7.6.17.4.1-10 頭頂部の受容体占有率（%）（BILA3111/PET 試験）.....182
図 2.7.6.17.4.1-11 側頭皮質の受容体占有率（%）（BILA3111/PET 試験）.....183
図 2.7.6.17.4.1-12 島皮質の受容体占有率（%）（BILA3111/PET 試験）.....184
図 2.7.6.17.4.1-13 5 部位の受容体占有率（%）の平均値±SD（BILA3111/PET 試験）.....185
図 2.7.6.17.4.1-14 部位別の受容体占有率（%）の要約（BILA3111/PET 試験）...186
図 2.7.6.17.4.1-15 ［^{11}C］-ドキセピンの投与量と 5 部位の受容体結合能の平均値の関係（BILA3111/PET 試験）.....188
図 2.7.6.17.4.2-1 投与後 6 時間の傾眠状態スコアの推移（BILA3111/PET 試験） 189
図 2.7.6.17.4.2-2 投与後 6 時間の放心状態スコアの推移（BILA3111/PET 試験） 190
図 2.7.6.17.4.2-3 投与後 6 時間の眠気スコアの推移（BILA3111/PET 試験）.....191
図 2.7.6.17.4.3-1 精神運動機能のベースラインからの変化量（BILA3111/PET 試験）.....193
図 2.7.6.17.4.4-1 本剤の $AUC_{0\text{-}2.5}$ と 5 部位の受容体結合能の平均値の関係（BILA3111/PET 試験）.....195

図 2.7.6.18.4.1-1 Day 1，3，4 のビラスチンの血漿中濃度推移（平均値±SD）（BILA459-09 試験） 209
図 2.7.6.18.4.3-1 投与法 A（ビラスチン 20 mg）投与時のビラスチンの血漿中濃度と QTcNi の変化量の関係（BILA459-09 試験） 210
図 2.7.6.18.4.3-2 投与法 B（ビラスチン 100 mg）投与時のビラスチンの血漿中濃度と QTcNi の変化量の関係（BILA459-09 試験） 211
図 2.7.6.18.4.3-3 投与法 C(ビラスチン 20 mg＋ケトコナゾール 400 mg)投与時の ビラスチンの血漿中濃度と QTcNi の変化量の関係（BILA459-09 試験） 211
図 2.7.6.18.5.2-1 QTcNi と RR 間隔の関係（BILA459-09 試験） 214
図 2.7.6.18.5.2-2 QTcNnl と RR 間隔の関係（BILA459-09 試験） 214
図 2.7.6.18.5.2-3 QTcF と RR 間隔の関係（BILA459-09 試験） 215
図 2.7.6.18.5.2-4 QTcB と RR 間隔の関係（BILA459-09 試験） 215
図 2.7.6.18.5.3-1 QTcNi のベースラインからの平均変化量 （BILA459-09 試験） 216
図 2.7.6.18.5.5-1 QTcNi のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（BILA459-09 試験） 218
図 2.7.6.18.5.6-1 ビラスチン 20 mg 投与及びビラスチン 100 mg 投与の QTcNi のベースラインからの変化量の プラセボとの差の最小二乗平均値及び両側 90%信頼区間（BILA459-09 試験） 219
図 2.7.6.18.5.6-2 ビラスチン 20 mg＋ケトコナゾール 400 mg 投与及びモキシフロキサシン 400 mg 投与の QTcNi のベースラインからの変化量のプラセボとの差の最小二乗平均値及び両側 90%信頼区間（BILA 459-09 試験） 221
図 2.7.6.18.5.7-1 心拍数のベースラインからの平均変化量 （BILA459-09 試験） 223
図 2.7.6.18.5.7-2 PR 間隔のベースラインからの平均変化量 （BILA459-09 試験） 224
図 2.7.6.18.5.7-3 QRS 群のベースラインからの平均変化量 （BILA459-09 試験） 224
図 2.7.6.23.2-1 患者の内訳（10055020 試験） 268
図 2.7.6.23.5.2.1-1 Day 1 の総合鼻症状スコア（TNSS）の経時グラフ（PPS）（10055020 試験） 279
図 2.7.6.23.5.2.2-1 Day 2 の総合鼻症状スコア（TNSS）の経時グラフ（PPS）（10055020 試験） 280
図 2.7.6.23.5.2.3-1 総合眼症状スコア（TOSS）の経時グラフ（PPS） （10055020 試験） 283
図 2.7.6.23.5.2.3-2 総合症状スコア（TSS）の経時グラフ（PPS） （10055020 試験） 286
図 2.7.6.23.5.2.3-3 総合鼻 3 症状スコア（T3NSS）の経時グラフ（PPS） （10055020 試験） 289
図 2.7.6.24.2-1 患者の内訳（10055030 試験） 313

図 2.7.6.24.6.2.1-1 TNSS の期間平均の経時グラフ（平均値±SD）（10055030 試験）.....329
図 2.7.6.24.6.2.1-2 TNSS の経時グラフ（平均値±SD）（FAS）（10055030 試験） 334
図 2.7.6.24.6.2.1-3 TOSS の期間平均の経時グラフ（平均値±SD）（10055030 試験）.....337
図 2.7.6.24.6.2.1-4 TSS の期間平均の経時グラフ（平均値±SD）（10055030 試験）.....340
図 2.7.6.24.6.2.1-5 T3NSS の期間平均の経時グラフ（平均値±SD）（10055030 試験）.....342
図 2.7.6.24.6.2.3-1 TNSS の経時グラフ（平均値±SD）（PPS2）（10055030 試験）.....360
図 2.7.6.24.6.2.4-1 Day 1 の治験薬投与前, 治験薬投与 1 時間後, 2 回目投与前の TNSS の経時グラフ（平均値±SD）（10055030 試験）.....363
図 2.7.6.24.6.2.6-1 日常生活の支障度の期間平均の経時グラフ（平均値±SD）（10055030 試験）.....380
図 2.7.6.24.6.2.7-1 改善率の分布図（10055030 試験）.....381
図 2.7.6.24.6.2.9-1 全般的治療満足度の分布図（10055030 試験）.....388
図 2.7.6.33.2-1 患者の内訳（10055050 試験）.....483
図 2.7.6.33.6.2.1-1 TSS の経時グラフ（期間平均）（平均値±SD）（10055050 試験）.....498
図 2.7.6.33.6.2.1-2 TSS の経時グラフ（Day 14 までの毎日）（平均値±SD）（FAS）（10055050 試験）.....503
図 2.7.6.33.6.2.2-1 発斑の総合スコアの経時グラフ（期間平均）（平均値±SD）（10055050 試験）.....506
図 2.7.6.33.6.2.2-2 発斑の総合スコアの経時グラフ（Day 14 までの毎日）（平均値±SD） （10055050 試験）.....511
図 2.7.6.33.6.2.3-1 日中及び夜間の平均かゆみスコアの経時グラフ（期間平均）（平均値±SD）（10055050 試験）.....518
図 2.7.6.33.6.2.3-2 日中及び夜間の平均かゆみスコアの経時グラフ（Day 14 までの毎日） （平均値±SD）（10055050 試験）.....523
図 2.7.6.33.6.2.4-1 全般改善度評価の経時グラフ（10055050 試験）.....529
図 2.7.6.33.6.2.6-1 TSS の経時グラフ（Day 14 までの毎日）（平均値±SD）（PPS2）（10055050 試験）.....540
図 2.7.6.36.2-1 患者の内訳（全期間）（10055040 試験）.....582
図 2.7.6.36.6.1-1 2015 年東京都区内観測地点（千代田区・葛飾区・杉並区・北区・太田区） 平均花粉飛散数の推移（10055040 試験）.....592
図 2.7.6.36.6.2-1 2015 年大阪府茨木保健所観測花粉飛散数の推移（10055040 試験）.....593
図 2.7.6.36.7.1.1-1 通年性アレルギー性鼻炎：TNSS の期間平均の経時グラフ（平均値±SD）（全期間）（10055040 試験）.....596

図 2.7.6.36.7.1.1-2 通年性アレルギー性鼻炎 : TNSS の日次データの経時グラフ （平均値±SD）（治療期）（10055040 試験） 596
図 2.7.6.36.7.1.1-3 通年性アレルギー性鼻炎 : TOSS の期間平均の経時グラフ（平均値±SD）（全期間）（10055040 試験） 599
図 2.7.6.36.7.1.1-4 通年性アレルギー性鼻炎 : TSS の期間平均の経時グラフ（平均値±SD） （全期間）（10055040 試験） 602
図 2.7.6.36.7.1.1-5 通年性アレルギー性鼻炎 : T3NSS の期間平均の経時グラフ （平均値±SD）（全期間）（10055040 試験） 605
図 2.7.6.36.7.1.3-1 通年性アレルギー性鼻炎 : QOL スコア （JRQLQ No1 パート I : 6 症状の合計スコア）の実測値の分布図（全期間）（10055040 試験） 623
図 2.7.6.36.7.1.3-2 通年性アレルギー性鼻炎 : QOL スコア （JRQLQ No1 パート II : 合計スコア）の実測値の分布図（全期間）（10055040 試験） 637
図 2.7.6.36.7.1.3-3 通年性アレルギー性鼻炎 : QOL スコア（JRQLQ No1 パート III : 総括的状態のスコア）の実測値の分布図（全期間）（10055040 試験） 651
図 2.7.6.36.7.1.4-1 通年性アレルギー性鼻炎 : 日常生活の支障度の期間平均の経時グラフ （平均値±SD）（全期間）（10055040 試験） 653
図 2.7.6.36.7.1.5-1 通年性アレルギー性鼻炎 : 改善度の分布図（全期間）（10055040 試験） 655
図 2.7.6.36.7.1.7-1 通年性アレルギー性鼻炎 : 全般的治療満足度の分布図（全期間）（10055040 試験） 659
図 2.7.6.36.7.2.1-1 季節性アレルギー性鼻炎 : TNSS の期間平均の経時グラフ（平均値±SD）（治療期）（10055040 試験） 662
図 2.7.6.36.7.2.1-2 季節性アレルギー性鼻炎 : TNSS の日次データの経時グラフ （平均値±SD）（治療期）（10055040 試験） 663
図 2.7.6.36.7.2.1-3 季節性アレルギー性鼻炎 : TOSS の期間平均の経時グラフ（平均値±SD）（治療期）（10055040 試験） 665
図 2.7.6.36.7.2.1-4 季節性アレルギー性鼻炎 : TSS の期間平均の経時グラフ（平均値±SD）（治療期）（10055040 試験） 667
図 2.7.6.36.7.2.1-5 季節性アレルギー性鼻炎 : T3NSS の期間平均の経時グラフ （平均値±SD）（治療期）（10055040 試験） 669
図 2.7.6.36.7.2.3-1 季節性アレルギー性鼻炎 : QOL スコア（JRQLQ No1 パート I : 6 症状の合計スコア）の実測値の分布図（治療期）（10055040 試験） 676
図 2.7.6.36.7.2.3-2 季節性アレルギー性鼻炎 : QOL スコア（JRQLQ No1 パート II : 合計スコア）の実測値の分布図（治療期）（10055040 試験） 681
図 2.7.6.36.7.2.3-3 季節性アレルギー性鼻炎 : QOL スコア（JRQLQ No1 パート III : 総括的状態のスコア）の実測値の分布図（治療期）（10055040 試験） 687
図 2.7.6.36.7.2.4-1 季節性アレルギー性鼻炎 : 日常生活の支障度の期間平均の経時的な変動 （治療期）（10055040 試験） 688
図 2.7.6.36.7.2.5-1 季節性アレルギー性鼻炎 : 改善度の分布図（治療期）（10055040 試験） 690

図 2.7.6.36.7.2.7-1 季節性アレルギー性鼻炎：全般的治療満足度の分布図（治療期）（10055040 試験）.....692
図 2.7.6.36.7.3.1-1 通年性アレルギー性鼻炎 : 経時的な TNSS の期間平均の部分集団解析 （層別因子：季節性アレルギー性鼻炎の合併の有無）（全期間）（10055040 試験）.....705
図 2.7.6.37.2-1 患者の内訳（全期間）（10055060 試験）.....749
図 2.7.6.37.6.1.1-1 慢性蕁麻疹：TSS の経時グラフ（期間平均）（平均値±SD）（全期間）（10055060 試験）.....766
図 2.7.6.37.6.1.1-2 慢性蕁麻疹：TSS の経時グラフ（Day 28 までの毎日）（平均値±SD） （治療期）（10055060 試験）.....766
図 2.7.6.37.6.1.2-1 慢性蕁麻疹：発斑の総合スコアの経時グラフ（期間平均）（平均値±SD）（全期間）（10055060 試験）.....770
図 2.7.6.37.6.1.3-1 慢性蕁麻疹 : 日中及び夜間の平均かゆみスコアの経時グラフ（期間平均）（平均値±SD）（全期間）（10055060 試験）.....774
図 2.7.6.37.6.1.4-1 慢性蕁麻疹：全般改善度評価の経時グラフ（全期間）（10055060 試験）.....775
図 2.7.6.37.6.2.1-1 皮膚疾患に伴うそう痒 : 日中及び夜間の平均かゆみスコアの経時グラフ（期間平均）（平均値±SD）（全期間）（10055060 試験）.....782
図 2.7.6.37.6.2.1-2 皮膚疾患に伴うそう痒 : 日中及び夜間の平均かゆみスコアの経時グラフ（Day 28 までの毎日）（平均値±SD）（治療期）（10055060 試験）.....782
図 2.7.6.37.6.2.2-1 皮膚疾患に伴うそう痒：全般改善度評価の経時グラフ（全期間）（10055060 試験）.....784
図 2.7.6.37.6.3.1-1 湿疹・皮膚炎群 : 日中及び夜間の平均かゆみスコアの経時グラフ（期間平均）（平均値±SD）（全期間）（10055060 試験）.....790
図 2.7.6.37.6.3.3-1 湿疹・皮膚炎群：全般改善度評価の経時グラフ（全期間）（10055060 試験）.....793
図 2.7.6.37.6.4.1-1 痒疹群 : 日中及び夜間の平均かゆみスコアの経時グラフ（期間平均） （平均値±SD）（全期間）（10055060 試験）.....799
図 2.7.6.37.6.4.3-1 痒疹群 : 全般改善度評価の経時グラフ（全期間）（10055060 試験）.....802
図 2.7.6.37.6.5.1-1 皮膚そう痒症：日中及び夜間の平均かゆみスコアの経時グラフ（期間平均）（平均値±SD）（全期間）（10055060 試験）.....808
図 2.7.6.37.6.5.2-1 皮膚そう痒症 : 全般改善度評価の経時グラフ（全期間）（10055060 試験）.....809

表一覧

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表.....30
表 2.7.6.1.3-1 被験者背景（安全性評価対象例）（10055070 試験）.....42
表 2.7.6.1.4-1 服薬状況（10055070 試験）.....43

表 2.7.6.1.6.1-1 ビラスチン 20 mg 錠を経口投与後の血漿中濃度（10055070 試験）.....44
表 2.7.6.1.6.2-1 ビラスチン 20 mg 錠を経口投与後の薬物速度論的パラメータ（10055070 試験）.....46
表 2.7.6.1.6.3-1 評価パラメータ（AUC_{0-t}）の分散分析結果及び 90%信頼区間（10055070 試験）.....47
表 2.7.6.1.6.3-2 評価パラメータ（C_{max}）の分散分析結果及び 90%信頼区間（10055070 試験）.....47
表 2.7.6.1.6.4-1 参考パラメータ（K_{el}）の分散分析結果及び 90%信頼区間（10055070 試験）.....48
表 2.7.6.1.6.4-2 参考パラメータ（AUC_{0-inf}）の分散分析結果及び 90%信頼区間（10055070 試験）.....48
表 2.7.6.1.6.4-3 参考パラメータ（MRT）の分散分析結果及び 90%信頼区間（10055070 試験）.....48
表 2.7.6.1.6.4-4 参考パラメータ（t_{max}）の Wilcoxon の符号順位検定結果（10055070 試験）.....48
表 2.7.6.1.7.1-1 有害事象項目ごとの発現割合（10055070 試験）.....50
表 2.7.6.1.7.1-2 有害事象の程度別集計（10055070 試験）.....50
表 2.7.6.5.2.2-1 逸脱例（単回投与試験）（10055010 試験）.....71
表 2.7.6.5.2.2-2 逸脱例（反復投与試験）（10055010 試験）.....71
表 2.7.6.5.3-1 被験者背景（単回投与試験）（10055010 試験）.....72
表 2.7.6.5.3-2 被験者背景（反復投与試験）（10055010 試験）.....73
表 2.7.6.5.4-1 服薬状況（単回投与試験）（10055010 試験）.....74
表 2.7.6.5.4-2 服薬状況（反復投与試験）（10055010 試験）.....75
表 2.7.6.5.5.1-1 ビラスチンの各投与群間での膨疹及び紅斑の抑制率の比較（単回投与試験） （10055010 試験）.....78
表 2.7.6.5.5.1-2 ビラスチンの各投与群間での膨疹及び紅斑の抑制率の比較（反復投与試験） （10055010 試験）.....82
表 2.7.6.5.5.2.1-1 ビラスチン血漿中濃度の要約統計量（単回投与）（10055010 試験）.....83
表 2.7.6.5.5.2.1-2 ビラスチンの薬物速度論的パラメータ（10055010 試験）.....84
表 2.7.6.5.5.2.1-3 線形モデル解析の線形性評価（ビラスチン）（10055010 試験）.85
表 2.7.6.5.5.2.1-4 パワーモデル解析の線形性評価（ビラスチン）（10055010 試験）.....86
表 2.7.6.5.5.2.1-5 一元配置分散分析の線形性評価（ビラスチン）（10055010 試験）.....86
表 2.7.6.5.5.2.1-6 欧米人データの線形モデル解析の線形性評価（ビラスチン）（10055010 試験）.....87
表 2.7.6.5.5.2.1-7 日本人及び欧米人の用量補正した C_{max} 及び AUC の比較（ビラスチン） （10055010 試験）.....87

表 2.7.6.5.5.2.1-8 日本人及び欧米人の経口クリアランス及び見かけの分布容積の比較 （ビラスチン）（10055010 試験）.....87
表 2.7.6.5.5.2.1-9 海外で実施されたバイオアベイラビリティ試験の 薬物速度論的パラメータとの比較（20 mg, ビラスチン）（10055010 試験）.....88
表 2.7.6.5.5.2.2-1 ビラスチン血漿中濃度の要約統計量（1 日 1 回 14 日間反復投与）（10055010 試験）.....89
表 2.7.6.5.5.2.2-2 ビラスチンの薬物速度論的パラメータ（1 日 1 回 14 日間反復投与）（10055010 試験）.....91
表 2.7.6.5.5.2.2-3 トラフ値の直線回帰解析結果（10055010 試験）.....91
表 2.7.6.5.5.2.2-4 日本人及び欧米人での投与量で補正した C_{max}（Day 1）及び AUC_{0-24} の比較（ビラスチン）（10055010 試験）.....92
表 2.7.6.5.5.2.2-5 日本人及び欧米人での体重当たりの投与量で補正した C_{max}（Day 1）及び AUC_{0-24} の比較（ビラスチン）（10055010 試験）.....92
表 2.7.6.5.6.1-1 すべての有害事象（単回投与試験）（10055010 試験）.....93
表 2.7.6.5.6.1-2 すべての有害事象（反復投与試験）（10055010 試験）.....94
表 2.7.6.5.6.2-1 すべての副作用（単回投与試験）（10055010 試験）.....96
表 2.7.6.5.6.2-2 すべての副作用（反復投与試験）（10055010 試験）.....97
表 2.7.6.5.6.9.1-1 Digit symbol substitution test の変化量（単回投与試験）（10055010 試験）.....99
表 2.7.6.5.6.9.1-2 Digit symbol substitution test の変化量（反復投与試験）（10055010 試験）.....100
表 2.7.6.5.6.9.2-1 Stanford Sleep Scale の変化量（単回投与試験）（10055010 試験）.....100
表 2.7.6.5.6.9.2-2 Stanford Sleep Scale の変化量（反復投与試験）（10055010 試験）.....101
表 2.7.6.16.2.1-1 逸脱例（BILA 2707/UMA 試験）.....156
表 2.7.6.16.3-1 被験者背景（BILA 2707/UMA 試験）.....156
表 2.7.6.16.4-1 治験薬投与の遵守状況（安全性解析対象集団）（BILA 2707/UMA 試験）.....157
表 2.7.6.16.5.1-1 側線からのずれ（SDLP）（cm）の記述統計量（PP）（BILA 2707/UMA 試験）.....158
表 2.7.6.16.5.1-2 側線からのずれ（SDLP）の分散分析結果（PP） （BILA 2707/UMA 試験）.....158
表 2.7.6.16.5.1-3 側線からのずれ（SDLP）のプラセボとの差（PP）（BILA 2707/UMA 試験）.....159
表 2.7.6.16.5.2-1 速度のばらつき（SDSP）（km/h）の記述統計量（PP） （BILA 2707/UMA 試験）.....160
表 2.7.6.16.5.2-2 速度（km/h）の記述統計量（PP）（BILA 2707/UMA 試験）.....160
表 2.7.6.16.5.2-3 速度のばらつき（SDSP）及び速度の分散分析結果（PP） （BILA 2707/UMA 試験）.....161
表 2.7.6.16.6.1.1-1 有害事象の要約（BILA 2707/UMA 試験）.....162

表 2.7.6.16.6.1.1-2 すべての有害事象及び副作用（BILA 2707/UMA 試験）.....163
表 2.7.6.16.6.5-1 臨床的に重要な臨床検査値異常（BILA 2707/UMA 試験）.....164
表 2.7.6.17.2-1 被験者の内訳（BILA3111/PET 試験）.....169
表 2.7.6.17.3-1 被験者背景（N=12）（BILA3111/PET 試験）.....170
表 2.7.6.17.3-2 スクリーニング時のバイタルサイン（N=12）（BILA3111/PET 試験）.....171
表 2.7.6.17.3-3 スクリーニング時の心電図パラメータ（N=12）（BILA3111/PET 試験）.....171
表 2.7.6.17.4.1-1 前頭部の受容体結合能（BILA3111/PET 試験）.....172
表 2.7.6.17.4.1-2 後頭部の受容体結合能（BILA3111/PET 試験）.....173
表 2.7.6.17.4.1-3 頭頂部の受容体結合能（BILA3111/PET 試験）.....174
表 2.7.6.17.4.1-4 側頭皮質の受容体結合能（BILA3111/PET 試験）.....175
表 2.7.6.17.4.1-5 島皮質の受容体結合能（BILA3111/PET 試験）.....176
表 2.7.6.17.4.1-6 5 部位の受容体結合能の平均値±SD（BILA3111/PET 試験）....177
表 2.7.6.17.4.1-7 部位別の受容体結合能の要約（BILA3111/PET 試験）.....178
表 2.7.6.17.4.1-8 受容体結合能の薬剤間比較（BILA3111/PET 試験）.....179
表 2.7.6.17.4.1-9 前頭部の受容体占有率（%）（BILA3111/PET 試験）.....180
表 2.7.6.17.4.1-10 後頭部の受容体占有率（%）（BILA3111/PET 試験）.....181
表 2.7.6.17.4.1-11 頭頂部の受容体占有率（%）（BILA3111/PET 試験）.....182
表 2.7.6.17.4.1-12 側頭皮質の受容体占有率（%）（BILA3111/PET 試験）.....183
表 2.7.6.17.4.1-13 島皮質の受容体占有率（%）（BILA3111/PET 試験）.....184
表 2.7.6.17.4.1-14 5 部位の受容体占有率（%）の平均値±SD（BILA3111/PET 試験）.....185
表 2.7.6.17.4.1-15 部位別の受容体占有率（%）の要約（BILA3111/PET 試験）...186
表 2.7.6.17.4.1-16 受容体占有率の薬剤間比較（BILA3111/PET 試験）.....187
表 2.7.6.17.4.1-17 ［^{11}C］-ドキセピンの投与量（BILA3111/PET 試験）.....187
表 2.7.6.17.4.2-1 傾眠状態スコア（BILA3111/PET 試験）.....189
表 2.7.6.17.4.2-2 放心状態スコア（BILA3111/PET 試験）.....190
表 2.7.6.17.4.2-3 眠気スコア（BILA3111/PET 試験）.....191
表 2.7.6.17.4.2-4 鎮静の被験者評価の 2 元配置分散分析の結果（BILA3111/PET 試験）.....192
表 2.7.6.17.4.3-1 精神運動機能のベースラインからの変化量（BILA3111/PET 試験）.....192
表 2.7.6.17.4.3-2 精神運動機能の 2 元配置分散分析の結果（BILA3111/PET 試験）.....193
表 2.7.6.17.4.4-1 本剤 20 mg 経口投与後の血漿中濃度（BILA3111/PET 試験）....194
表 2.7.6.17.5.2-1 有害事象の要約（BILA3111/PET 試験）.....196
表 2.7.6.17.5.2-2 すべての有害事象及び副作用（BILA3111/PET 試験）.....197
表 2.7.6.17.5.6-1 臨床検査値の変化量（BILA3111/PET 試験）.....198
表 2.7.6.17.5.6-2 バイタルサインの変化量（BILA3111/PET 試験）.....198
表 2.7.6.18.2-1 Period 6（追加評価期間）を受けた被験者（BILA459-09 試験）..207

表 2.7.6.18.3-1 被験者背景（BILA459-09 試験）.....208
表 2.7.6.18.4.2-1 ビラスチンの血漿中薬物動態パラメータ（BILA459-09 試験）.210
表 2.7.6.18.4.4.1-1 ビラスチンの母集団薬物動態パラメータ （base model : 投与法 A 及び B）（BILA459-09 試験）.....212
表 2.7.6.18.4.4.2-1 ビラスチンの母集団薬物動態パラメータ（full model: 投与法 A, B 及び C）（BILA459-09 試験）.....213
表 2.7.6.18.5.1-1 QTcB 延長の一覧（BILA459-09 試験）.....213
表 2.7.6.18.5.4-1 Full model と reduced model の共分散分析結果（BILA459-09 試験）.....217
表 2.7.6.18.5.6-1 QT/QTc のベースラインからの変化量のプラセボとの差の最大値（msec）（BILA459-09 試験）.....220
表 2.7.6.18.5.6-2 QTcNi のベースラインからの変化量のプラセボとの差（BILA 459-09 試験）.....222
表 2.7.6.18.5.8-1 QTcNi の最大値及び最大変化量（BILA459-09 試験）.....225
表 2.7.6.18.5.8-2 心電図波形の形態学的異常（BILA459-09 試験）.....225
表 2.7.6.18.6.2-1 有害事象の発現割合（BILA459-09 試験）.....226
表 2.7.6.18.6.2-2 すべての有害事象及び副作用（BILA459-09 試験）.....227
表 2.7.6.23.2.1-1 投与中止例数及び中止理由（10055020 試験）.....269
表 2.7.6.23.2.2-1 逸脱の内容別症例数（10055020 試験）.....270
表 2.7.6.23.2.3-1 解析対象集団の理由別除外症例一覧（10055020 試験）.....270
表 2.7.6.23.3-1 患者背景（PPS）（10055020 試験）.....271
表 2.7.6.23.3-2 患者背景（安全性解析対象集団）（10055020 試験）.....273
表 2.7.6.23.4-1 服薬状況（10055020 試験）.....275
表 2.7.6.23.5.1.1-1 Day1 の総合鼻症状スコア（TNSS）の合計の要約（PPS）（10055020 試験）.....276
表 2.7.6.23.5.2.1-1 総合鼻症状スコア（TNSS）の合計の検定（PPS）（10055020 試験）.....278
表 2.7.6.23.5.2.2-1 Day 2 の総合鼻症状スコア（TNSS）の合計の要約（PPS）（10055020 試験）.....280
表 2.7.6.23.5.2.3-1 総合眼症状スコア（TOSS）の合計の要約（PPS） （10055020 試験）.....281
表 2.7.6.23.5.2.3-2 総合眼症状スコア（TOSS）の合計の検定（PPS）（10055020 試験）.....282
表 2.7.6.23.5.2.3-3 総合症状スコア（TSS）の合計の要約（PPS）（10055020 試験）.....284
表 2.7.6.23.5.2.3-4 総合症状スコア（TSS）の合計の検定（PPS）（10055020 試験）.....285
表 2.7.6.23.5.2.3-5 総合鼻 3 症状スコア（T3NSS）の合計の要約（PPS）（10055020 試験）.....287
表 2.7.6.23.5.2.3-6 総合鼻 3 症状スコア（T3NSS）の合計の検定（PPS）（10055020 試験）.....288

表 2.7.6.23.5.2.4-1 総合鼻症状スコア（TNSS）の効果発現時間（PPS）（10055020 試験）.....291
表 2.7.6.23.5.2.7-1 全般的治療満足度評価の頻度集計（PPS）（10055020 試験）..296
表 2.7.6.23.6.1-1 すべての有害事象及び副作用（10055020 試験）.....298
表 2.7.6.23.6.4-1 有害事象で投与中止に至った患者一覧（10055020 試験）.....299
表 2.7.6.24.2.1-1 投与中止例数及び中止理由（10055030 試験）.....314
表 2.7.6.24.2.2-1 逸脱の内容別症例数（10055030 試験）.....315
表 2.7.6.24.2.3-1 解析対象集団の理由別除外症例一覧（10055030 試験）.....316
表 2.7.6.24.3-1 患者背景（FAS）（10055030 試験）.....317
表 2.7.6.24.3-2 患者背景（安全性解析対象集団）（10055030 試験）.....320
表 2.7.6.24.4-1 服薬状況（10055030 試験）.....322
表 2.7.6.24.5-1 併用薬・併用療法（10055030 試験）.....323
表 2.7.6.24.6.1.1-1 主解析：TNSS の期間平均変化量（プラセボ群との比較）（10055030 試験）.....324
表 2.7.6.24.6.1.1-2 主解析の詳細：TNSS の期間平均変化量（プラセボ群との比較）（10055030 試験）.....324
表 2.7.6.24.6.1.2-1 主解析の感度分析：TNSS の期間平均変化量（プラセボ群との比較）（10055030 試験）.....325
表 2.7.6.24.6.1.3-1 副次解析：TNSS の期間平均変化量（10055030 試験）.....326
表 2.7.6.24.6.2.1-1 TNSS の期間平均変化量（10055030 試験）.....328
表 2.7.6.24.6.2.1-2 TNSS の経時的な変動（10055030 試験）.....330
表 2.7.6.24.6.2.1-3 TOSS の期間平均変化量（10055030 試験）.....336
表 2.7.6.24.6.2.1-4 TSS の期間平均変化量（10055030 試験）.....339
表 2.7.6.24.6.2.1-5 T3NSS の期間平均変化量（10055030 試験）.....341
表 2.7.6.24.6.2.2-1 鼻汁の期間平均変化量（10055030 試験）.....344
表 2.7.6.24.6.2.2-2 くしゃみ発作の期間平均変化量（10055030 試験）.....346
表 2.7.6.24.6.2.2-3 鼻閉の期間平均変化量（10055030 試験）.....348
表 2.7.6.24.6.2.2-4 鼻内そう痒感の期間平均変化量（10055030 試験）.....350
表 2.7.6.24.6.2.2-5 眼のかゆみの期間平均変化量（10055030 試験）.....352
表 2.7.6.24.6.2-6 流涙の期間平均変化量（10055030 試験）.....354
表 2.7.6.24.6.2.2-7 鼻汁回数の期間平均変化量（10055030 試験）.....356
表 2.7.6.24.6.2.2-8 くしゃみ回数の期間平均変化量（10055030 試験）.....358
表 2.7.6.24.6.2.3-1 TNSS の曲線下面積の要約（10055030 試験）.....359
表 2.7.6.24.6.2.4-1 Day 1 の治験薬投与前，治験薬投与 1 時間後，2 回目投与前の TNSS （10055030 試験）.....362
表 2.7.6.24.6.2.4-2 Day 1 の治験薬投与前，治験薬投与 1 時間後の TNSS の解析の詳細（プラセボ群との比較）（10055030 試験）.....363
表 2.7.6.24.6.2.4-3 Day 1 の治験薬投与前，治験薬投与 1 時間後，2 回目投与前の鼻汁 （10055030 試験）.....365
表 2.7.6.24.6.2.4-4 Day 1 の治験薬投与前，治験薬投与 1 時間後，2 回目投与前のくしゃみ発作（10055030 試験）.....367

表 2.7.6.24.6.2.4-5 Day 1 の治験薬投与前，治験薬投与 1 時間後，2 回目投与前の鼻閉 （10055030 試験）.....369
表 2.7.6.24.6.2.4-6 Day 1 の治験薬投与前，治験薬投与 1 時間後，2 回目投与前の 鼻内そう痒感（10055030 試験）.....371
表 2.7.6.24.6.2.5-1 QOL スコア（JRQLQ No1 パート I：6 症状の合計スコア）及び その変化量の要約（10055030 試験）.....373
表 2.7.6.24.6.2.5-2 QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：合計スコア）及び その変化量の要約（10055030 試験）.....375
表 2.7.6.24.6.2.5-3 QOL スコア（JRQLQ No1 パート III：総括的状態のスコア）及び その変化量の要約（10055030 試験）.....377
表 2.7.6.24.6.2.6-1 日常生活の支障度の期間平均変化量（10055030 試験）.....379
表 2.7.6.24.6.2.7-1 治療改善率の分布（10055030 試験）.....381
表 2.7.6.24.6.2.8-1 鼻腔所見の程度の分布（10055030 試験）.....384
表 2.7.6.24.6.2.9-1 全般的治療満足度の分布（10055030 試験）.....387
表 2.7.6.24.6.2.10-1 TNSS の期間平均変化量の部分集団解析（層別因子：性別）（10055030 試験）.....389
表 2.7.6.24.6.2.10-2 TNSS の期間平均変化量の部分集団解析［層別因子：割付因子（TNSS）］（10055030 試験）.....392
表 2.7.6.24.6.2.10-3 TNSS の期間平均変化量の部分集団解析（層別因子：地域）（10055030 試験）.....395
表 2.7.6.24.6.2.10-4 TNSS の期間平均変化量の部分集団解析（層別因子：アレルギー性鼻炎症状の重症度分類）（10055030 試験）.....398
表 2.7.6.24.7.1-1 すべての有害事象（10055030 試験）.....401
表 2.7.6.24.7.2-1 すべての副作用（10055030 試験）.....404
表 2.7.6.24.7.9-1 12 誘導心電図の測定値及び最終評価時点のベースラインからの変化量の分布（10055030 試験）.....407
表 2.7.6.33.2.1-1 投与中止例数及び中止理由（10055050 試験）.....484
表 2.7.6.33.2.2-1 逸脱の内容別症例数（10055050 試験）.....485
表 2.7.6.33.2.3-1 解析対象集団の理由別除外症例一覧（10055050 試験）.....486
表 2.7.6.33.3-1 患者背景（FAS）（10055050 試験）.....487
表 2.7.6.33.3-2 患者背景（安全性解析対象集団）（10055050 試験）.....489
表 2.7.6.33.4-1 服薬状況（10055050 試験）.....490
表 2.7.6.33.5-1 併用薬・併用療法（10055050 試験）.....491
表 2.7.6.33.6.1.1-1 主解析：TSS の期間平均変化量 1 （ビラスチン 20 mg 群とプラセボ群の比較）（FAS）（10055050 試験）.....492
表 2.7.6.33.6.1.1-2 主解析の詳細：TSS の期間平均変化量 1 （ビラスチン 20 mg 群とプラセボ群の比較）（10055050 試験）.....492
表 2.7.6.33.6.1.2-1 主解析：TSS の期間平均変化量 1 （ビラスチン 20 mg 群とプラセボ群の比較）（PPS）（10055050 試験）.....493
表 2.7.6.33.6.1.3-1 主要評価項目の副次解析：TSS の期間平均変化量 1（10055050 試験）.....494

表 2.7.6.33.6.1.3-2 主要評価項目の副次解析：TSS の期間平均変化量 1 （ビラスチン投与群の用量反応性）（10055050 試験） 495
表 2.7.6.33.6.2.1-1 TSS 及びその期間平均変化量の要約（10055050 試験） 497
表 2.7.6.33.6.2.1-2 TSS の経時的な変動（10055050 試験） 499
表 2.7.6.33.6.2.2-1 発斑スコア（総合スコア）及びその期間平均変化量の要約（10055050 試験） 505
表 2.7.6.33.6.2.2-2 発斑スコア（総合スコア）の経時的な変動（10055050 試験） 507
表 2.7.6.33.6.2.2-3 発斑スコア（総合スコア）の期間平均変化量 1 （ビラスチン投与群の用量反応性）（10055050 試験） 512
表 2.7.6.33.6.2.2-4 発斑スコア（紅斑）及びその期間平均変化量の要約（10055050 試験） 513
表 2.7.6.33.6.2.2-5 発斑スコア（膨疹）及びその期間平均変化量の要約（10055050 試験） 515
表 2.7.6.33.6.2.3-1 かゆみスコア（日中及び夜間の平均）及びその期間平均変化量の要約 （10055050 試験） 517
表 2.7.6.33.6.2.3-2 かゆみスコア（日中及び夜間の平均）の経時的な変動（10055050 試験） 519
表 2.7.6.33.6.2.3-3 かゆみスコア（日中及び夜間の平均）の期間平均変化量 1 （ビラスチン投与群の用量反応性）（10055050 試験） 524
表 2.7.6.33.6.2.3-4 かゆみスコア（日中）及びその期間平均変化量の要約（10055050 試験） 525
表 2.7.6.33.6.2.3-5 かゆみスコア（夜間）及びその期間平均変化量の要約（10055050 試験） 527
表 2.7.6.33.6.2.4-1 全般改善度の頻度集計（10055050 試験） 528
表 2.7.6.33.6.2.5-1 QOL（総合得点）及びその変化量の要約（10055050 試験） ..530
表 2.7.6.33.6.2.5-2 QOL（症状・感情）及びその変化量の要約（10055050 試験） 531
表 2.7.6.33.6.2.5-3 QOL（日常活動）及びその変化量の要約（10055050 試験） ..532
表 2.7.6.33.6.2.5-4 QOL（レジャー）及びその変化量の要約（10055050 試験） ..534
表 2.7.6.33.6.2.5-5 QOL（仕事・学校）及びその変化量の要約（10055050 試験） 535
表 2.7.6.33.6.2.5-6 QOL（人間関係）及びその変化量の要約（10055050 試験） ..536
表 2.7.6.33.6.2.5-7 QOL（治療）及びその変化量の要約（10055050 試験） 538
表 2.7.6.33.6.2.6-1 TSS の曲線下面積の要約（10055050 試験） 539
表 2.7.6.33.6.3-1 TSS 及びその期間平均変化量の要約（部分集団 重症度：25 点未満） （10055050 試験） 541
表 2.7.6.33.6.3-2 TSS 及びその期間平均変化量の要約（部分集団 重症度：25 点以上）（10055050 試験） 542
表 2.7.6.33.7.1-1 すべての有害事象（10055050 試験） 545
表 2.7.6.33.7.2-1 すべての副作用（10055050 試験） 548

表 2.7.6.36.2.1-1 終了・中止理由（全期間）（10055040 試験）.....584
表 2.7.6.36.2.2-1 治験実施計画書からの逸脱内容（全期間）（10055040 試験）....585
表 2.7.6.36.2.3-1 解析対象集団の除外例一覧（除外理由別）（全期間）（10055040 試験）.....586
表 2.7.6.36.3-1 患者背景（全期間）（安全性解析対象集団）（10055040 試験）.....588
表 2.7.6.36.4-1 服薬状況（治療期）（10055040 試験）.....590
表 2.7.6.36.4-2 服薬状況（全期間）（10055040 試験）.....590
表 2.7.6.36.5-1 併用薬・併用療法（治療期）（10055040 試験）.....591
表 2.7.6.36.5-2 併用薬・併用療法（全期間）（10055040 試験）.....591
表 2.7.6.36.6.1-1 季節性アレルギー性鼻炎患者来院状況（本登録日～4 週来院日）（10055040 試験）.....592
表 2.7.6.36.6.2-1 通年性アレルギー性鼻炎患者来院状況［24 週（継続治療期 12 週）来院日～32 週（継続治療期 20 週）来院日］（10055040 試験）.....593
表 2.7.6.36.7.1.1-1 通年性アレルギー性鼻炎：TNSS の期間平均変化量（治療期）（10055040 試験）.....594
表 2.7.6.36.7.1.1-2 通年性アレルギー性鼻炎：TNSS の期間平均の経時的な変動（全期間）（10055040 試験）.....595
表 2.7.6.36.7.1.1-3 通年性アレルギー性鼻炎：TOSS の期間平均変化量（治療期）（10055040 試験）.....597
表 2.7.6.36.7.1.1-4 通年性アレルギー性鼻炎：TOSS の期間平均の経時的な変動（全期間）（10055040 試験）.....598
表 2.7.6.36.7.1.1-5 通年性アレルギー性鼻炎：TSS の期間平均変化量（治療期）（10055040 試験）.....600
表 2.7.6.36.7.1.1-6 通年性アレルギー性鼻炎：TSS の期間平均の経時的な変動（全期間）（10055040 試験）.....601
表 2.7.6.36.7.1.1-7 通年性アレルギー性鼻炎：T3NSS の期間平均変化量（治療期）（10055040 試験）.....603
表 2.7.6.36.7.1.1-8 通年性アレルギー性鼻炎：T3NSS の期間平均の経時的な変動（全期間）（10055040 試験）.....604
表 2.7.6.36.7.1.2-1 通年性アレルギー性鼻炎：鼻汁の期間平均の経時的な変動（全期間）（10055040 試験）.....606
表 2.7.6.36.7.1.2-2 通年性アレルギー性鼻炎：くしゃみ発作の期間平均の経時的な変動（全期間）（10055040 試験）.....608
表 2.7.6.36.7.1.2-3 通年性アレルギー性鼻炎：鼻閉の期間平均の経時的な変動（全期間）（10055040 試験）.....610
表 2.7.6.36.7.1.2-4 通年性アレルギー性鼻炎：鼻内そう痒感の期間平均の経時的な変動（全期間）（10055040 試験）.....612
表 2.7.6.36.7.1.2-5 通年性アレルギー性鼻炎：眼のかゆみの期間平均の経時的な変動（全期間）（10055040 試験）.....614
表 2.7.6.36.7.1.2-6 通年性アレルギー性鼻炎：流涙の期間平均の経時的な変動（全期間）（10055040 試験）.....616

表 2.7.6.36.7.1.2-7 通年性アレルギー性鼻炎：鼻汁回数の期間平均の経時的な変動（全期間）（10055040 試験）.....618
表 2.7.6.36.7.1.2-8 通年性アレルギー性鼻炎:くしゃみ回数の期間平均の経時的な変動（全期間）（10055040 試験）.....620
表 2.7.6.36.7.1.3-1 通年性アレルギー性鼻炎：QOL スコア （JRQLQ No1 パート I：6 症状の合計スコア）及びその変化量の要約（全期間）（10055040 試験）.....622
表 2.7.6.36.7.1.3-2 通年性アレルギー性鼻炎：QOL スコア （JRQLQ No1 パート I：水っぱな）及びその変化量の要約（全期間）（10055040 試験）.....624
表 2.7.6.36.7.1.3-3 通年性アレルギー性鼻炎：QOL スコア （JRQLQ No1 パート I：くしゃみ）及びその変化量の要約（全期間）（10055040 試験）.....626
表 2.7.6.36.7.1.3-4 通年性アレルギー性鼻炎：QOL スコア （JRQLQ No1 パート I：鼻づまり）及びその変化量の要約（全期間）（10055040 試験）.....628
表 2.7.6.36.7.1.3-5 通年性アレルギー性鼻炎：QOL スコア （JRQLQ No1 パート I：鼻のかゆみ）及びその変化量の要約（全期間）（10055040 試験）.....630
表 2.7.6.36.7.1.3-6 通年性アレルギー性鼻炎：QOL スコア （JRQLQ No1 パート I：目のかゆみ）及びその変化量の要約（全期間）（10055040 試験）.....632
表 2.7.6.36.7.1.3-7 通年性アレルギー性鼻炎：QOL スコア （JRQLQ No1 パート I：涙目）及びその変化量の要約（全期間）（10055040 試験）.....634
表 2.7.6.36.7.1.3-8 通年性アレルギー性鼻炎：QOL スコア （JRQLQ No1 パート II：合計スコア）及びその変化量の要約（全期間）（10055040 試験）.....636
表 2.7.6.36.7.1.3-9 通年性アレルギー性鼻炎：QOL スコア （JRQLQ No1 パート II：日常生活スコア）及びその変化量の要約（全期間）（10055040 試験）.....638
表 2.7.6.36.7.1.3-10 通年性アレルギー性鼻炎:QOL スコア （JRQLQ No1 パート II：戸外活動スコア）及びその変化量の要約（全期間）（10055040 試験）.....640
表 2.7.6.36.7.1.3-11 通年性アレルギー性鼻炎:QOL スコア （JRQLQ No1 パート II：社会生活スコア）及びその変化量の要約（全期間）（10055040 試験）.....642
表 2.7.6.36.7.1.3-12 通年性アレルギー性鼻炎:QOL スコア （JRQLQ No1 パート II：睡眠スコア）及びその変化量の要約（全期間）（10055040 試験）.....644
表 2.7.6.36.7.1.3-13 通年性アレルギー性鼻炎:QOL スコア （JRQLQ No1 パート II：身体スコア）及びその変化量の要約（全期間）（10055040 試験）.....646
表 2.7.6.36.7.1.3-14 通年性アレルギー性鼻炎:QOL スコア （JRQLQ No1 パート II：精神生活スコア）及びその変化量の要約（全期間）（10055040 試験）.....648
表 2.7.6.36.7.1.3-15 通年性アレルギー性鼻炎：QOL スコア （JRQLQ No1 パート III：総括的状態のスコア）及びその変化量の要約（全期間）（10055040 試験）...650
表 2.7.6.36.7.1.4-1 通年性アレルギー性鼻炎:日常生活の支障度の期間平均の経時的な変動（全期間）（10055040 試験）.....652
表 2.7.6.36.7.1.5-1 通年性アレルギー性鼻炎:治療改善率の分布（全期間）（10055040 試験）.....654
表 2.7.6.36.7.1.6-1 通年性アレルギー性鼻炎：鼻腔所見の程度の分布（全期間）（10055040 試験）.....657

表 2.7.6.36.7.1.6-2 通年性アレルギー性鼻炎：鼻腔所見の程度の分布の変更対比表（2w）（10055040 試験）.....658
表 2.7.6.36.7.1.7-1 通年性アレルギー性鼻炎：全般的治療満足度の分布（全期間）（10055040 試験）.....659
表 2.7.6.36.7.2.1-1 季節性アレルギー性鼻炎：TNSS の期間平均変化量（治療期）（10055040 試験）.....661
表 2.7.6.36.7.2.1-2 季節性アレルギー性鼻炎：TNSS の期間平均の経時的な変動（治療期） （10055040 試験）.....661
表 2.7.6.36.7.2.1-3 季節性アレルギー性鼻炎：TOSS の期間平均変化量（治療期）（10055040 試験）.....664
表 2.7.6.36.7.2.1-4 季節性アレルギー性鼻炎：TOSS の期間平均の経時的な変動（治療期） （10055040 試験）.....664
表 2.7.6.36.7.2.1-5 季節性アレルギー性鼻炎：TSS の期間平均変化量（治療期）（10055040 試験）.....666
表 2.7.6.36.7.2.1-6 季節性アレルギー性鼻炎：TSS の期間平均の経時的な変動（治療期） （10055040 試験）.....666
表 2.7.6.36.7.2.1-7 季節性アレルギー性鼻炎：T3NSS の期間平均変化量（治療期）（10055040 試験）.....668
表 2.7.6.36.7.2.1-8 季節性アレルギー性鼻炎：T3NSS の期間平均の経時的な変動（治療期） （10055040 試験）.....668
表 2.7.6.36.7.2.2-1 季節性アレルギー性鼻炎：鼻汁の期間平均の経時的な変動（治療期） （10055040 試験）.....670
表 2.7.6.36.7.2.2-2 季節性アレルギー性鼻炎：くしゃみ発作の期間平均の経時的な変動 （治療期）（10055040 試験）.....670
表 2.7.6.36.7.2.2-3 季節性アレルギー性鼻炎：鼻閉の期間平均の経時的な変動（治療期） （10055040 試験）.....671
表 2.7.6.36.7.2.2-4 季節性アレルギー性鼻炎：鼻内そう痒感の期間平均の経時的な変動 （治療期）（10055040 試験）.....672
表 2.7.6.36.7.2.2-5 季節性アレルギー性鼻炎：眼のかゆみの期間平均の経時的な変動（治療期）（10055040 試験）.....672
表 2.7.6.36.7.2.2-6 季節性アレルギー性鼻炎：流涙の期間平均の経時的な変動（治療期） （10055040 試験）.....673
表 2.7.6.36.7.2.2-7 季節性アレルギー性鼻炎：鼻汁回数の期間平均の経時的な変動（治療期）（10055040 試験）.....674
表 2.7.6.36.7.2.2-8 季節性アレルギー性鼻炎：くしゃみ回数の期間平均の経時的な変動 （治療期）（10055040 試験）.....674
表 2.7.6.36.7.2.3-1 季節性アレルギー性鼻炎：QOL スコア（JRQLQ No1 パート I：6 症状の合計スコア）及びその変化量の要約（治療期）（10055040 試験）.....675
表 2.7.6.36.7.2.3-2 季節性アレルギー性鼻炎：QOL スコア（JRQLQ No1 パート I：水っぱな）及びその変化量の要約（治療期）（10055040 試験）.....677

表 2.7.6.36.7.2.3-3 季節性アレルギー性鼻炎：QOL スコア（JRQLQ No1 パート I：くしゃみ）及びその変化量の要約（治療期）（10055040 試験）.....677
表 2.7.6.36.7.2.3-4 季節性アレルギー性鼻炎：QOL スコア（JRQLQ No1 パート I：鼻づまり）及びその変化量の要約（治療期）（10055040 試験）.....678
表 2.7.6.36.7.2.3-5 季節性アレルギー性鼻炎：QOL スコア（JRQLQ No1 パート I：鼻のかゆみ）及びその変化量の要約（治療期）（10055040 試験）.....679
表 2.7.6.36.7.2.3-6 季節性アレルギー性鼻炎：QOL スコア（JRQLQ No1 パート I：目のかゆみ）及びその変化量の要約（治療期）（10055040 試験）.....679
表 2.7.6.36.7.2.3-7 季節性アレルギー性鼻炎：QOL スコア（JRQLQ No1 パート I：涙目）及びその変化量の要約（治療期）（10055040 試験）.....680
表 2.7.6.36.7.2.3-8 季節性アレルギー性鼻炎：QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：合計スコア）及びその変化量の要約（治療期）（10055040 試験）.....681
表 2.7.6.36.7.2.3-9 季節性アレルギー性鼻炎：QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：日常生活スコア）及びその変化量の要約（治療期）（10055040 試験）.....682
表 2.7.6.36.7.2.3-10 季節性アレルギー性鼻炎：QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：戸外活動スコア）及びその変化量の要約（治療期）（10055040 試験）.....683
表 2.7.6.36.7.2.3-11 季節性アレルギー性鼻炎：QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：社会生活スコア）及びその変化量の要約（治療期）（10055040 試験）.....683
表 2.7.6.36.7.2.3-12 季節性アレルギー性鼻炎：QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：睡眠スコア）及びその変化量の要約（治療期）（10055040 試験）.....684
表 2.7.6.36.7.2.3-13 季節性アレルギー性鼻炎：QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：身体スコア）及びその変化量の要約（治療期）（10055040 試験）.....685
表 2.7.6.36.7.2.3-14 季節性アレルギー性鼻炎：QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：精神生活スコア）及びその変化量の要約（治療期）（10055040 試験）.....685
表 2.7.6.36.7.2.3-15 季節性アレルギー性鼻炎：QOL スコア（JRQLQ No1 パート III：総括的状態のスコア）及びその変化量の要約（治療期）（10055040 試験）.....686
表 2.7.6.36.7.2.4-1 季節性アレルギー性鼻炎：日常生活の支障度の期間平均の経時的な変動 （治療期）（10055040 試験）.....688
表 2.7.6.36.7.2.5-1 季節性アレルギー性鼻炎：治療改善率の分布（治療期）（10055040 試験）.....689
表 2.7.6.36.7.2.6-1 季節性アレルギー性鼻炎：鼻腔所見の程度の分布（治療期）（10055040 試験）.....691
表 2.7.6.36.7.2.7-1 季節性アレルギー性鼻炎：全般的治療満足度の分布（治療期）（10055040 試験）.....692
表 2.7.6.36.7.3.1-1 通年性アレルギー性鼻炎：TNSS の期間平均変化量の部分集団解析 （層別因子：性別）（治療期）（10055040 試験）.....693
表 2.7.6.36.7.3.1-2 通年性アレルギー性鼻炎：経時的な TNSS の期間平均の部分集団解析 （層別因子：性別）（全期間）（10055040 試験）.....694
表 2.7.6.36.7.3.1-3 通年性アレルギー性鼻炎：TNSS の期間平均変化量の部分集団解析 ［層別因子：本登録前 3 日間の TNSS の合計（16～23 点，24 点以上）］（治療期）（10055040 試験）.....696

表 2.7.6.36.7.3.1-4 通年性アレルギー性鼻炎：経時的な TNSS の期間平均の部分集団解析 ［層別因子：本登録前 3 日間の TNSS の合計（16～23 点，24 点以上）］（全期間）（10055040 試験） 697
表 2.7.6.36.7.3.1-5 通年性アレルギー性鼻炎：TNSS の期間平均変化量の部分集団解析 （層別因子：ベースラインのアレルギー性鼻炎症状の重症度分類）（治療期）（10055040 試験） 699
表 2.7.6.36.7.3.1-6 通年性アレルギー性鼻炎：経時的な TNSS の期間平均の部分集団解析 （層別因子：ベースラインのアレルギー性鼻炎症状の重症度分類）（全期間）（10055040 試験） 700
表 2.7.6.36.7.3.1-7 通年性アレルギー性鼻炎：経時的な TNSS の期間平均の部分集団解析 （層別因子：季節性アレルギー性鼻炎の合併の有無）（全期間）（10055040 試験） 703
表 2.7.6.36.7.3.2-1 季節性アレルギー性鼻炎：TNSS の期間平均変化量の部分集団解析 （層別因子：性別）（治療期）（10055040 試験） 706
表 2.7.6.36.7.3.2-2 季節性アレルギー性鼻炎：経時的な TNSS の期間平均の部分集団解析 （層別因子：性別）（治療期）（10055040 試験） 707
表 2.7.6.36.7.3.2-3 季節性アレルギー性鼻炎：TNSS の期間平均変化量の部分集団解析 （層別因子：ベースラインのアレルギー性鼻炎症状の重症度分類）（治療期）（10055040 試験） 708
表 2.7.6.36.7.3.2-4 季節性アレルギー性鼻炎：経時的な TNSS の期間平均の部分集団解析 （層別因子：ベースラインのアレルギー性鼻炎症状の重症度分類）（治療期）（10055040 試験） 709
表 2.7.6.36.8.1.1-1 すべての有害事象：程度別集計（治療期）（10055040 試験） .711
表 2.7.6.36.8.1.2-1 すべての副作用：程度別集計（治療期）（10055040 試験） 714
表 2.7.6.36.8.1.3-1 有害事象の発現時期別発現割合 対象疾患：全体（治療期）（10055040 試験） 716
表 2.7.6.36.8.1.3-2 副作用の発現時期別発現割合 対象疾患：全体（治療期）（10055040 試験） 717
表 2.7.6.36.8.1.9-1 12 誘導心電図の測定値及び各評価時点のベースラインからの変化量の分布（治療期）（10055040 試験） 720
表 2.7.6.36.8.2.1-1 すべての有害事象：程度別集計（通年性アレルギー性鼻炎：全期間）（10055040 試験） 722
表 2.7.6.36.8.2.2-1 すべての副作用：程度別集計（通年性アレルギー性鼻炎：全期間）（10055040 試験） 723
表 2.7.6.36.8.2.3-1 有害事象の発現時期別発現割合 対象疾患：通年性アレルギー性鼻炎（全期間）（10055040 試験） 725
表 2.7.6.36.8.2.3-2 副作用の発現時期別発現割合 対象疾患：通年性アレルギー性鼻炎（全期間）（10055040 試験） 728
表 2.7.6.36.8.2.5-1 重篤な有害事象の一覧（全期間）（10055040 試験） 729
表 2.7.6.36.8.2.10-1 12 誘導心電図の測定値及び各評価時点のベースラインからの変化量の分布（全期間）（10055040 試験） 733

表 2.7.6.37.2.1-1 終了・中止理由（全期間）（10055060 試験）.....753
表 2.7.6.37.2.2-1 逸脱の内容別患者数（全期間）（10055060 試験）.....754
表 2.7.6.37.2.3-1 解析対象集団除外患者一覧（除外理由別）（全期間）（10055060 試験）.....755
表 2.7.6.37.3-1 患者背景（全期間）（長期有効性評価例）（10055060 試験）.....757
表 2.7.6.37.3-2 患者背景（全期間）（安全性解析対象集団）（10055060 試験）.....760
表 2.7.6.37.4-1 服薬状況（全期間）（10055060 試験）.....762
表 2.7.6.37.5-1 併用薬・併用療法（全期間）（10055060 試験）.....763
表 2.7.6.37.5-2 湿疹・皮膚炎群及び痒疹群の併用可能薬（ステロイド外用剤）（全期間）（10055060 試験）.....763
表 2.7.6.37.6.1.1-1 慢性蕁麻疹：TSS 及びその期間平均変化量の要約（全期間）（10055060 試験）.....765
表 2.7.6.37.6.1.2-1 慢性蕁麻疹：発斑スコア（総合スコア，紅斑，膨疹）及びその期間平均変化量の要約（全期間）（10055060 試験）.....768
表 2.7.6.37.6.1.3-1 慢性蕁麻疹：かゆみスコア（日中，夜間，その平均）及びその期間平均変化量の要約（全期間）（10055060 試験）.....772
表 2.7.6.37.6.1.4-1 慢性蕁麻疹：全般改善度評価の頻度集計（全期間）（10055060 試験）.....775
表 2.7.6.37.6.1.5-1 慢性蕁麻疹：QOL スコア及びその変化量の要約（全期間）（10055060 試験）.....777
表 2.7.6.37.6.2.1-1 皮膚疾患に伴うそう痒：かゆみスコア（日中，夜間，その平均）及びその期間平均変化量の要約（全期間）（10055060 試験）.....780
表 2.7.6.37.6.2.2-1 皮膚疾患に伴うそう痒：全般改善度評価の頻度集計（全期間）（10055060 試験）.....783
表 2.7.6.37.6.2.3-1 皮膚疾患に伴うそう痒：QOL スコア及びその変化量の要約（全期間）（10055060 試験）.....785
表 2.7.6.37.6.3.1-1 湿疹・皮膚炎群：かゆみスコア（日中，夜間，その平均）及びその期間平均変化量の要約（全期間）（10055060 試験）.....788
表 2.7.6.37.6.3.2-1 湿疹・皮膚炎群：皮疹の状態及びその変化量の要約（全期間）（10055060 試験）.....791
表 2.7.6.37.6.3.3-1 湿疹・皮膚炎群：全般改善度評価の頻度集計（全期間）（10055060 試験）.....792
表 2.7.6.37.6.3.4-1 湿疹・皮膚炎群：QOL スコア及びその変化量の要約（全期間）（10055060 試験）.....794
表 2.7.6.37.6.4.1-1 痒疹群：かゆみスコア（日中，夜間，その平均）及びその期間平均変化量の要約（全期間）（10055060 試験）.....797
表 2.7.6.37.6.4.2-1 痒疹群：皮疹の状態及びその変化量の要約（全期間）（10055060 試験）.....800
表 2.7.6.37.6.4.3-1 痒疹群：全般改善度評価の頻度集計（全期間）（10055060 試験）.....801

表 2.7.6.37.6.4.4-1　痒疹群：QOL スコア及びその変化量の要約（全期間）（10055060 試験）.....803
表 2.7.6.37.6.5.1-1　皮膚そう痒症：かゆみスコア（日中，夜間，その平均）及びその期間平均変化量の要約（全期間）（10055060 試験）.....806
表 2.7.6.37.6.5.2-1　皮膚そう痒症：全般改善度評価の頻度集計（全期間）（10055060 試験）.....809
表 2.7.6.37.6.5.3-1　皮膚そう痒症：QOL スコア及びその変化量の要約（全期間）（10055060 試験）.....811
表 2.7.6.37.7.1-1　すべての有害事象：程度別集計（全期間）（10055060 試験）....817
表 2.7.6.37.7.2-1　すべての副作用：程度別集計（全期間）（10055060 試験）.....824
表 2.7.6.37.7.3-1　有害事象の発現時期別発現割合　概要：（全期間）（10055060 試験）.....825
表 2.7.6.37.7.3-2　有害事象の発現時期別発現割合　対象疾患：全体（全期間）（10055060 試験）.....826
表 2.7.6.37.7.3-3　副作用の発現時期別発現割合　対象疾患：全体（全期間）（10055060 試験）.....832
表 2.7.6.37.7.5-1　重篤な有害事象の一覧（全期間）（10055060 試験）.....834
表 2.7.6.37.7.6-1　有害事象のため治験薬の投与を中止した患者一覧（全期間）（10055060 試験）.....836

略号一覧表

略号	内容
λz	terminal elimination rate constant：最終相における消失速度定数
Ae	urinary excretion rate：尿中排泄率
ALT ALAT	alanine aminotransferase：アラニン・アミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance：共分散分析
ANOVA	analysis of variance：分散分析
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 plasma concentration-time curve：血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hr：投与 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-inf} $AUC_{0-\infty}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinite：投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 't' (where t = the final time of detection)：投与 0 時間から最終濃度検出時間（t 時間）までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{312-336}$	area under the plasma concentration-time curve from time 312 to 336 hr：投与 312 時間から 336 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-tau}	area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval：1 投与間隔での血漿中濃度-時間曲線下面積
AUCR	ratio of AUC_{0-t}（area under the plasma concentration-time curve from time zero to 't'）to AUC_{0-inf}（area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinite）：$AUC_{0-\tau}$ の AUC_{0-inf} に対する比
BA	bioavailability：バイオアベイラビリティ
BMI	body mass index：ボディマス指数
bpm	beats per minute：拍/分
BQL	below the limit of quantitation：定量限界未満
C_{avg}	average plasma concentration：平均血漿中濃度
CGI	clinical global impression scale：臨床全般印象尺度
CI	confidence interval：信頼区間
CIU	chronic idiopathic urticaria：慢性特発性蕁麻疹
CL	total clearance：全身クリアランス
CL/F	oral clearance：経口クリアランス
CL_p	total plasma clearance：血漿クリアランス
CL_r	renal clearance：腎クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
C_{min}	minimum plasma concentration：最低血漿中濃度
$(C_{ss})_{min}$	minimum plasma concentration at steady state：（定常状態での）最低血漿中濃度

略号	内容
C_τ	last measured plasma concentration：血漿中濃度が測定された投与後最も遅い時点の定量値
CV CV% %CV	coefficient of variation：変動係数
DLQI	dermatology life quality index：皮膚科用生活の質質問票
DSST	digit symbol substitution test
F	BA と同義
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
F~KTZ	effect of ketoconazole on bilastine bioavailability：ビラスチンバイオアベイラビリティへのケトコナゾールの影響
η	inter-individual variability：個体間変動
GFR	glomerular filtration rate：糸球体ろ過量
γ-GTP	γ-glutamyltransferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
IgE	immunoglobulin E：免疫グロブリン E
ITT	intention-to-treat (population)：［治療意図に基づく（集団)］
JRQLQ No.1	japanese rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire No.1：日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票
KA	absorption rate constant：吸収速度定数
K_{el}	elimination rate constant：消失速度定数
LF	linearity factor
ln	logarithm natural：自然対数
LOCF	last observation carried forward :（投与終了時の値が得られていない時に、最終観察時点での測定値で代用する方法）
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities
MRT	mean residence time：平均滞留時間
msec	millisecond：ミリ秒
NOS	not otherwise specified：他に特定されない
NS	not significant：有意差なし
PD	pharmacodynamic(s)：薬力学
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PPK	population pharmacokinetic methods：母集団薬物動態（解析）
PP PPS	per protocol set：（治験実施計画書に適合した対象集団）
PR	P-R interval：PR 間隔
PT	preferred term：基本語（MedDRA）
$\sigma_{additive}$	intra-individual variability of additive error model : 付加誤差モデルにおける個体内変動
$\sigma_{proportional}$	intra-individual variability of proportional error model：比例誤差モデルにおける個

略号	内容
	体内変動
Q	intercompartmental clearance：コンパートメント間のクリアランス
QOL	quality of life：生活の質
QRS	QRS complex：QRS 群
QTc	corrected QT：補正 QT（間隔）
QTcB	QT corrected for heart rate by Bazett's formula：Bazett's 法により心拍数で補正した QT 間隔（Bazett 法の補正式：$QT/RR^{0.5}$）
QTcF	QT corrected for heart rate by Fridericia's formula：Fridericia 法により心拍数で補正した QT 間隔（Fridericia 法の補正式：$QT/RR^{0.33}$）
QTcN	QT corrected for heart rate by linear regression：線形回帰により心拍数で補正した QT 間隔
QTcNi	QT corrected for heart rate by individual, linear correction：線形補正し個別の被験者データを用い心拍数で補正した QT 間隔［QTcNi=aQT(1-RR)］
QTcNnl	QT corrected for heart rate by individual, non-linear correction：非線形補正し個別の被験者データを用い心拍数で補正した QT 間隔［$QTcNnl=QT/(RR)^{a}$］
RAC	accumulation ratio：蓄積係数
RR	R-R interval：RR 間隔
RSE	relative standard error：相対標準誤差
SAR	seasonal allergic rhinitis：季節性アレルギー性鼻炎
SD	standard deviation：標準偏差
SDLP	standard deviation of lateral position：側線からのずれ
SDSP SDS	standard deviation of speed：速度のばらつき
SEM	standard error mean：標準誤差
SOC	system organ class：器官別大分類
SSS	stanford sleep scale：（スタンフォード大学で作成された眠気の自己評価尺度）
$T_{1/2}$ $t_{1/2}$	apparent elimination half-life：見かけの消失半減期
T_{max} t_{max}	time to reach the maximum drug concentration：最高血漿中濃度到達時間
T3NSS	total 3 nasal symptom score：総合鼻 3 症状スコア（鼻 3 症状：鼻汁・くしゃみ・鼻のかゆみ）
TNSS	total nasal symptom score：総合鼻症状スコア（鼻 4 症状：鼻汁・くしゃみ・鼻閉・鼻のかゆみ）
TOSS	total ocular symptom score：総合眼症状スコア（眼 2 症状：目のかゆみ，涙目）
Tot_u	total amount excreted in urine：尿中総排泄量
TSS	total symptoms score：総合症状スコア
TSS_3	total symptom score (3 symptoms)：かゆみの強度程度，膨疹の数，膨疹の最大の大きさの各症状スコアの合計

略号	内容
UCS_2	urticaria composite score：蕁麻疹複合スコア
V2	volume of central compartment：中央コンパートメントの分布容積
V3	volume of peripheral compartment：末梢コンパートメントの分布容積
VAS	visual analogue scale：視覚的アナログ尺度
VCC	vienna challenge chamber：ウィーン大学の花粉曝露室
V/F Vd/F Vz/F V_{SS}/F	apparent distribution volume：見かけの分布容積
Vd Vz	volume of distribution：分布容積

※図表中の F-96221-BM 及び TAC-202 はビラスチンを示す.

2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表を表 2.7.6-1 に示した.

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

項番号	添付場所 （試験番号）	開発相	試験デザイン	試験の目的	対象	投与量（ / 日） 投与方法	登録例数 *ランダム化例数	投与期間	試験の進行状況 （資料区分）
2.7.6.1	5.3.1.1.1 10055070	I	単一施設 非盲検 クロスオーバー	薬物動態（食事の影響） 安全性	国内 健康成人	ビラスチン 20 mg 錠剤，単回経口投与	20 名	単回投与/期	完了 （評価）
2.7.6.2	5.3.1.1.2 BILA459-02	I	単一施設 非盲検 ランダム化 2 期クロスオーバー	薬物動態（食事の影響） 安全性	海外 健康成人	ビラスチン 20 mg カプセル（以下，Cap），単回経口投与	12 名	単回投与/期	完了 （参考）
2.7.6.3	5.3.1.1.3 BILA459-12	I	単一施設 非盲検 ランダム化 3 期クロスオーバー	薬物動態（食事の影響） 薬力学的検討（ヒスタミン誘発皮膚反応） 忍容性 安全性	海外 健康成人	ビラスチン 20 mg 錠剤，単回経口投与	12 名	単回投与/期	完了 （参考）
2.7.6.4	5.3.1.1.4 BILA2909/BA （CUNFI-0908）	I	単一施設 非盲検 ランダム化 2 期クロスオーバー	バイオアベイラビリティ 忍容性 安全性	海外 健康成人	ビラスチン 20 mg 錠剤，単回経口投与 ビラスチン 10 mg 注射剤，単回静脈内投与	12 名	単回投与/期	完了 （参考）
2.7.6.5	5.3.3.1.1 10055010	I	単一施設 ランダム化 単盲検 プラセボ対照 並行群間比較	薬物動態 薬力学的検討（ヒスタミン誘発皮膚反応） 中枢神経系への影響 安全性	国内 健康成人	ビラスチン 10 mg ビラスチン 20 mg ビラスチン 50 mg プラセボ 錠剤，単回経口投与	9 名 9 名 9 名 9 名	単回投与	完了 （評価）
						ビラスチン 20 mg ビラスチン 50 mg プラセボ 錠剤，1 日 1 回経口投与	9 名 9 名 6 名	14 日間反復投与	
2.7.6.6	5.3.3.1.2 BILA459-08	I	単一施設 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	薬物動態 忍容性 安全性	海外 健康成人	ビラスチン 120 mg ビラスチン 160 mg ビラスチン 200 mg ビラスチン 220 mg プラセボ 錠剤，単回経口投与	72 名	単回投与	完了 （参考）
						ビラスチン 140 mg ビラスチン 200 mg プラセボ 錠剤，1 日 1 回経口投与		7 日間反復投与	

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

項番号	添付場所 （試験番号）	開発相	試験デザイン	試験の目的	対象	投与量（ / 日） 投与方法	登録例数 *ランダム化例数	投与期間	試験の進行状況 （資料区分）
2.7.6.7	5.3.3.1.3 BILA459-13	I	単一施設 非盲検 非ランダム化	マスバランス 忍容性 安全性	海外 健康成人	［^{14}C］-ビラスチン 20 mg Cap，単回経口投与	6 名	単回投与	完了 （参考）
2.7.6.8	5.3.3.1.4 BILA459-01	I	単一施設 二重盲検 プラセボ対照 ランダム化 用量漸増	薬物動態 忍容性 安全性	海外 健康成人	ビラスチン 2.5 mg ビラスチン 5 mg ビラスチン 10 mg ビラスチン 20 mg ビラスチン 30 mg ビラスチン 50 mg ビラスチン 80 mg ビラスチン 100 mg プラセボ Cap，単回経口投与	96 名	単回投与	完了 （参考）
2.7.6.9	5.3.3.1.5 BILA459-03	I	単一施設 二重盲検 プラセボ対照 ランダム化 用量漸増	薬物動態 忍容性 安全性	海外 健康成人	ビラスチン 10 mg ビラスチン 20 mg ビラスチン 50 mg ビラスチン 100 mg プラセボ Cap，1 日 1 回経口投与	48 名	14 日間反復投与	完了 （参考）
2.7.6.10	5.3.3.3.1 BILA459-05	I	単一施設 非盲検 並行群間比較	薬物動態（年齢及び性別の影響） 薬力学的検討（ヒスタミン誘発皮膚反応） 安全性	海外 健康成人	ビラスチン 20 mg 錠剤，単回経口投与	32 名	単回投与	完了 （参考）
2.7.6.11	5.3.3.3.2 BILA2808/RI	I	単一施設 非盲検 並行群間比較	薬物動態 忍容性 安全性	海外 健康成人及び腎機能低下被験者	ビラスチン 20 mg 錠剤，単回経口投与	24 名	単回投与	完了 （参考）
2.7.6.12	5.3.3.4.1 BILA459-06	I	単一施設 非盲検 薬物相互作用	薬物動態（エリスロマイシンとの薬物相互作用） 忍容性 安全性（心電図）	海外 健康成人	ビラスチン 20 mg 錠剤，1 日 1 回（Day 1-6 及び Day 14-20）経口投与 エリスロマイシン 1500 mg 錠剤，1 日 3 回 （Day 8-20）経口投与	24 名	20 日間	完了 （参考）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

項番号	添付場所 （試験番号）	開発相	試験 デザイン	試験の目的	対象	投与量（ / 日） 投与方法	登録例数 *ランダム化例数	投与 期間	試験の進行状況 （資料区分）
2.7.6.13	5.3.3.4.2 BILA459-07	I	単一施設 非盲検 薬物相互作用	薬物動態（ケトコナゾールとの薬物相互作用） 忍容性 安全性（心電図）	海外 健康成人	ビラスチン 20 mg 錠剤, 1 日 1 回（Day 7-12 及び Day 14-19） 経口投与 ケトコナゾール 400 mg 錠剤, 1 日 1 回（Day 1-12）経口投与	24 名	19 日間	完了 （参考）
2.7.6.14	5.3.3.4.3 BILA459-11	I	単一施設 非盲検 ランダム化 2 期クロスオーバー	薬物動態（ジルチアゼムの影響） 忍容性 安全性（心電図）	海外 健康成人	ビラスチン 20 mg 錠剤, 単回経口投与 ビラスチン 20 mg 及びジルチアゼム 60 mg 錠剤, 単回経口投与	12 名	単回投与/期	完了 （参考）
2.7.6.15	5.3.3.4.4 BILA459-10	I	単一施設 非盲検 ランダム化 2 期クロスオーバー	薬物動態（グレープフルーツジュースの影響） 忍容性 安全性（心電図）	海外 健康成人	ビラスチン 20 mg 及びグレープフルーツジュース 240 mL 錠剤, 単回経口投与 ビラスチン 20 mg 及び水 240 mL 錠剤, 単回経口投与	12 名	単回投与/期	完了 （参考）
2.7.6.16	5.3.4.1.1 BILA2707/UMA	I	単一施設 二重盲検 プラセボ及び実薬対照 ランダム化 4 期クロスオーバー	運転能力への影響 忍容性 安全性	海外 健康成人	ビラスチン 20 mg ビラスチン 40 mg ヒドロキシジン 50 mg プラセボ 錠剤（治験薬はカプセルに充填した）, 1 日 1 回経口投与	22 名	8 日間/期	完了 （参考）
2.7.6.17	5.3.4.1.2 BILA3111/PET	I	単一施設 二重盲検 プラセボ対照 ランダム化 3 期クロスオーバー	脳内ヒスタミン H_1 受容体占有率 忍容性 安全性	海外 健康成人	ビラスチン 20 mg ヒドロキシジン 25 mg プラセボ 錠剤（治験薬はカプセルに充填した）, 単回経口投与	12 名	単回投与/期	完了 （参考）
2.7.6.18	5.3.4.1.3 BILA459-09	I	単一施設 二重盲検 プラセボ及び実薬対照 ランダム化 5 期クロスオーバー	心室再分極に及ぼす影響 薬物動態 忍容性 安全性（心電図）	海外 健康成人	ビラスチン 20 mg（錠剤） ビラスチン 100 mg（錠剤） ビラスチン 20 mg（錠剤）及びケトコナゾール 400 mg（Cap） モキシフロキサシン 400 mg（Cap） プラセボ（錠剤, Cap） 1 日 1 回経口投与	30 名	4 日間/期	完了 （参考）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

項番号	添付場所 （試験番号）	開発相	試験 デザイン	試験の目的	対象	投与量（ / 日） 投与方法	登録例数 *ランダム化例数	投与 期間	試験の進行状況 （資料区分）
2.7.6.19	5.3.4.1.4 BILA459-04	I	単一施設 二重盲検 プラセボ対照 ランダム化 4 期クロスオーバー	薬物動態 薬力学的検討（ヒスタミン誘発皮膚反応） 忍容性 安全性	海外 健康成人	ビラスチン 2 5 mg ビラスチン 5 mg ビラスチン 10 mg ビラスチン 20 mg ビラスチン 50 mg セチリジン 10 mg プラセボ 錠剤（治験薬はカプセルに充填した），単回経口投与	21 名	単回投与/期	完了 （参考）
2.7.6.20	5.3.4.1.5 CIM/02/100/01	I	単一施設 二重盲検 プラセボ及び実薬対照 ランダム化 5 期クロスオーバー	中枢神経系への影響 薬物動態 抗ヒスタミン活性 抗コリン活性 忍容性	海外 健康成人	ビラスチン 20 mg ビラスチン 40 mg ビラスチン 80 mg ヒドロキシジン 25 mg プラセボ 錠剤（治験薬はカプセルに充填した），1 日 1 回経口投与	21 名	7 日間/期	完了 （参考）
2.7.6.21	5.3.4.1.6 CIM/04/100/07	I	単一施設 二重盲検 プラセボ及び実薬対照 ランダム化 6 期クロスオーバー	アルコール併用時の中枢神経系への影響 安全性 忍容性	海外 健康成人	ビラスチン 20 mg 及びアルコール（以下，Alc ）0.8 g/ kg, ビラスチン 80 mg 及び Alc 0.8 g/ kg, ヒドロキシジン 25 mg 及び Alc 0.8 g/ kg, セチリジン 10 mg 及び Alc 0.8 g/ kg, Alc 0.8 g/ kg, プラセボ 錠剤（治験薬はカプセルに充填した），単回経口投与	24 名	単回投与/期	完了 （参考）
2.7.6.22	5.3.4.1.7 CIM/06/100/01	I	単一施設 二重盲検 プラセボ対照 ランダム化 3 期クロスオーバー	ロラゼパム併用時の中枢神経系への影響 忍容性	海外 健康成人	ビラスチン 20 mg 及びロラゼパム 3 mg ロラゼパム 3 mg プラセボ 錠剤（治験薬はカプセルに充填した），1 日 1 回経口投与	18 名	8 日間/期	完了 （参考）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

項番号	添付場所 （試験番号）	開発相	試験 デザイン	試験の目的	対象	投与量（ / 日） 投与方法	登録例数 *ランダム化例数	投与 期間	試験の進行状況 （資料区分）
2.7.6.23	5.3.5.1.1 10055020	II	単一施設 二重盲検 プラセボ及び実薬対照 ランダム化 4 期クロスオーバー	用量反応性 臨床的有効性 薬効発現時間・持続性効果 安全性	国内 季節性アレルギー性鼻炎患者（スギ花粉）	ビラスチン 10 mg ビラスチン 20 mg フェキソフェナジン塩酸塩 120 mg プラセボ 錠剤（治験薬はカプセルに充填した），花粉曝露開始後 1 時間, 1 日 1 回又は 2 回経口投与	136 名	1 日間/期	完了 （評価）
2.7.6.24	5.3.5.1.2 10055030	III	多施設共同 二重盲検 プラセボ対照 ランダム化 並行群間比較	有効性 安全性	国内 通年性アレルギー性鼻炎患者	ビラスチン 20 mg フェキソフェナジン塩酸塩 120 mg プラセボ 錠剤，1 日 1 回又は 2 回経口投与	256 名 254 名 255 名 計 765 名*	最長 17 日間	完了 （評価）
2.7.6.25	5.3.5.1.3 BILA0401/RAE	II	多施設共同 二重盲検 プラセボ対照 ランダム化 並行群間比較	用量反応性 有効性 安全性	海外 季節性アレルギー性鼻炎患者	ビラスチン 5 mg ビラスチン 10 mg ビラスチン 20 mg プラセボ Cap，1 日 1 回経口投与	62 名 68 名 66 名 58 名 計 254 名*	14 日間	完了 （参考）
2.7.6.26	5.3.5.1.4 BILA0701/RAE	II	国際共同 多施設共同 二重盲検 プラセボ対照 ランダム化 並行群間比較	用量反応性 有効性 安全性	海外 季節性アレルギー性鼻炎患者	ビラスチン 2 5 mg ビラスチン 10 mg ビラスチン 20 mg ビラスチン 40 mg プラセボ 錠剤，1 日 1 回経口投与	62 名 72 名 81 名 76 名 69 名 計 360 名*	14 日間	完了 （参考）
2.7.6.27	5.3.5.1.5 BILA0501/RAP	II	国際共同 多施設共同 二重盲検 プラセボ対照 ランダム化 並行群間比較	用量反応性 有効性 安全性	海外 通年性アレルギー性鼻炎患者	ビラスチン 10 mg ビラスチン 20 mg ビラスチン 30 mg プラセボ 錠剤，1 日 1 回経口投与	70 名 66 名 71 名 68 名 計 275 名*	28 日間	完了 （参考）
2.7.6.28	5.3.5.1.6 BILA2306/ACC	II	単一施設 二重盲検 プラセボ対照 ランダム化 4 期クロスオーバー	臨床的有効性 薬効発現時間・持続効果 忍容性 安全性	海外 季節性アレルギー性鼻炎患者（草花粉）	ビラスチン 20 mg セチリジン 10 mg フェキソフェナジン塩酸塩 120 mg プラセボ 錠剤（治験薬はカプセルに充填した），花粉曝露開始後 2 時間，単回経口投与	75 名*	単回投与/期	完了 （参考）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

項番号	添付場所 （試験番号）	開発相	試験デザイン	試験の目的	対象	投与量（ / 日） 投与方法	登録例数 *ランダム化例数	投与期間	試験の進行状況 （資料区分）
2.7.6.29	5.3.5.1.7 BILA0802/RAE	III	国際共同 多施設共同 二重盲検 プラセボ及び実薬対照 ランダム化 並行群間比較	有効性 忍容性 安全性	海外 季節性アレルギー性鼻炎患者	ビラスチン 20 mg ビラスチン 40 mg セチリジン 10 mg プラセボ 錠剤（治験薬はカプセルに充填した），1 日 1 回経口投与	241 名 240 名 241 名 242 名 計 964 名*	14 日間	完了 （参考）
2.7.6.30	5.3.5.1.8 BILA1003/RAE	III	国際共同 多施設共同 二重盲検 プラセボ及び実薬対照 ランダム化 並行群間比較	有効性 安全性	海外 季節性アレルギー性鼻炎患者	ビラスチン 20 mg デスロラタジン 5 mg プラセボ 錠剤（治験薬はカプセルに充填した），1 日 1 回経口投与	233 名 243 名 245 名 計 721 名*	14 日間	完了 （参考）
2.7.6.31	5.3.5.1.9 BILA1704/RAE	III	国際共同 多施設共同 二重盲検 プラセボ及び実薬対照 ランダム化 並行群間比較	有効性 忍容性 安全性	海外 季節性アレルギー性鼻炎患者	ビラスチン 20 mg セチリジン 10 mg プラセボ 錠剤（治験薬はカプセルに充填した），1 日 1 回経口投与	227 名 228 名 228 名 計 683 名*	14 日間	完了 （参考）
2.7.6.32	5.3.5.1.10 5.3.5.2.2 BILA1503/RAP	III	国際共同 多施設共同 二重盲検 プラセボ及び実薬対照 ランダム化 並行群間比較	有効性 安全性	海外 通年性アレルギー性鼻炎患者	ビラスチン 20 mg セチリジン 10 mg プラセボ 錠剤（治験薬はカプセルに充填した），1 日 1 回経口投与	215 名 217 名 219 名 計 651 名*	28 日間	完了 （参考）
			非盲検	忍容性 長期安全性		ビラスチン 20 mg 錠剤，1 日 1 回経口投与	513 名	12 ヶ月	
2.7.6.33	5.3.5.1.11 10055050	II/ III	多施設共同 二重盲検 プラセボ対照 ランダム化 並行群間比較	用量反応性 有効性 安全性	国内 慢性蕁麻疹患者	ビラスチン 10 mg ビラスチン 20 mg プラセボ 錠剤，1 日 1 回経口投与	100 名 101 名 103 名 計 304 名*	最長 17 日間	完了 （評価）
2.7.6.34	5.3.5.1.12 BILA0601/UCI	II	国際共同 多施設共同 二重盲検 プラセボ対照 ランダム化 並行群間比較	用量反応性 有効性 安全性	海外 慢性特発性蕁麻疹患者	ビラスチン 10 mg ビラスチン 20 mg ビラスチン 30 mg プラセボ 錠剤，1 日 1 回経口投与	53 名 58 名 57 名 54 名 計 222 名*	28 日間	完了 （参考）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

項番号	添付場所 （試験番号）	開発相	試験デザイン	試験の目的	対象	投与量（ / 日） 投与方法	登録例数 *ランダム化例数	投与期間	試験の進行状況 （資料区分）
2.7.6.35	5.3.5.1.13 BILA2006/UCI	III	国際共同 多施設共同 二重盲検 プラセボ及び実薬対照 ランダム化 並行群間比較	有効性 忍容性 安全性	海外 慢性特発性蕁麻疹患者	ビラスチン 20 mg レボセチリジン 5 mg プラセボ 錠剤（治験薬はカプセルに充填した），1 日 1 回経口投与	174 名 167 名 184 名 計 525 名*	28 日間	完了 （参考）
2.7.6.36	5.3.5.2.1（治療期） 10055040	III	多施設共同 非盲検	長期安全性 有効性	国内 通年性及び季節性アレルギー性鼻炎患者	ビラスチン 20 mg 錠剤，1 日 1 回経口投与	122 名	12 週 （長期投与）	完了 （評価）
	5.3.5.2.1（全期間） 10055040				国内 通年性アレルギー性鼻炎患者	ビラスチン 20 mg 錠剤，1 日 1 回経口投与	55 名	最長 40 週 （継続投与）	完了 （評価）
2.7.6.37	5.3.5.2.3（治療期） 10055060	III	多施設共同 非盲検	長期安全性 有効性	国内 慢性蕁麻疹及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎，痒疹，皮膚そう痒症）に伴うそう痒患者	ビラスチン 20 mg 錠剤，1 日 1 回経口投与	198 名	12 週 （長期投与）	完了 （評価）
	5.3.5.2.3（全期間） 10055060						166 名	最長 40 週 （継続投与）	完了 （評価）
2.7.6.38	5.3.5.4.1 BCRU/11/Bil-AR/001	III	多施設共同 非盲検 ランダム化 実薬対照 並行群間比較	有効性 安全性	海外 アレルギー性鼻結膜炎患者	ビラスチン 20 mg デスロラタジン 5 mg 錠剤，1 日 1 回経口投与	112 名 110 名 計 222 名*	28 日間	完了 （参考）
2.7.6.39	5.3.5.4.2 YCD159	III	多施設共同 二重盲検 プラセボ及び実薬対照 ランダム化 並行群間比較	有効性 安全性 忍容性	海外 季節性アレルギー性鼻炎患者	ビラスチン 20 mg デスロラタジン 5 mg プラセボ 錠剤（治験薬はカプセルに充填した），1 日 1 回経口投与	81 名 81 名 77 名 計 239 名*	14 日間	完了 （参考）

2.7.6.1　10055070 試験（第 5.3.1.1.1 項）

2.7.6.1.1　試験方法の概略

表題	TAC-202 の食事の影響に関する臨床薬理試験
実施地域	国内
実施期間	2015 年 1 月 14 日（最初の被験者の同意取得日） 2015 年 2 月 7 日（最後の被験者の治験終了日）
開発段階	第 I 相
目的	【主目的】 健康成人男性を対象にビラスチン（以下，本剤）の空腹時及び食後単回経口投与時の血漿中薬物動態に及ぼす食事の影響を，クロスオーバー法を用いて検討する． 【副次目的】 本剤の空腹時及び食後単回経口投与時の安全性を検討する．
試験方法	単一施設，非盲検，ランダム化，クロスオーバー比較試験
被験者数	計画時：20 名 解析時：20 名
被験者数の設定根拠	本試験では食事の影響を「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に準じて評価することを計画している．「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」によると，総被験者数が 20 名以上（1 群 10 名）の場合には，約 10%以内の生物学的同等性判定パラメータの平均値の差と溶出試験の結果に基づいて生物学的同等性を判定することができるとされている．よって，当該ガイドラインを参考に目標被験者数を 20 名（1 群 10 名）と設定した．なお，Food and Drug Administration の食事の影響試験に関するガイダンスによると，食事の影響を評価するためには 12 名以上で検討することが必要とされており，個体内変動が大きくなる可能性や脱落例の可能性を考慮すると，20 名とする目標被験者数は妥当であると判断した．
選択基準	本試験の対象被験者は，登録時に以下の基準をすべて満たすこととした． (1) 文書による被験者本人の同意が得られた健康成人男性 (2) 同意取得時の年齢が満 20 歳以上 40 歳未満で入院での治験実施が可能である (3) スクリーニング検査時の体重が 50 kg 以上で，body mass index（BMI，体重(kg)/[身長$(m)^2$]）が 18.5 以上 25.0 未満の範囲にある (4) 治験薬投与前 90 日以内に喫煙又はニコチンを摂取していない（非喫煙者）
除外基準	登録時に以下のいずれかの基準に抵触する被験者は，本試験の対象から除外した． (1) 疾病（症状又は所見を含む）を有する (2) 肝疾患（ウィルス性肝炎，薬物性肝障害等），腎・泌尿器疾患（急性腎不全，糸球体腎炎，間質性腎炎等），心血管系疾患（うっ血性心不全，狭心症，治療を要する不整脈等），血液疾患（汎血球減少症，白血球減少症等），呼吸器疾患（治療を要する気管支喘息，慢性気管支炎等），消化器疾患（治療を要する消化性潰瘍，逆流性食道炎等），神経・精神疾患（統合失調症，認知症等），自己免疫疾患（膠原病等），代謝・内分泌系疾患，悪性腫瘍などの臨床上問題となる既往歴を有する (3) 薬物アレルギーの既往歴がある (4) 抗ヒスタミン薬の服薬により，治療を要した副作用を経験したことがある

	(5) 本剤を過去に服薬したことがある (6) 治験薬投与前 90 日以内に他の治験薬の投与を受けた (7) 治験薬投与前 90 日以内に 400 mL の献血, 30 日以内に 200 mL の献血又は 14 日以内に成分献血を行った (8) 治験薬投与前 30 日以内にダイエット又は過食など食生活が大きく変化（体重が±5%以上変動）した (9) 治験薬投与前 30 日以内にケトコナゾール，エリスロマイシン，シクロスポリン又はジルチアゼム等の p-glycoprotein 阻害作用を有する薬剤で治療を行った (10) 治験薬投与前 14 日以内に医薬品［一般用医薬品を含む］で治療を行った (11) 治験薬投与前 24 時間以内にグレープフルーツ，他のフルーツ，キサンチン又はアルコール含有の飲食物又は健康食品を摂取した (12) スクリーニング検査時又は Day -1 の 12 誘導心電図検査において，治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した［2 度以上の房室ブロック，Fridericia 法により心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）間隔が 450 msec 以上など］ (13) スクリーニング検査時又は治験薬投与直前の血圧・脈拍数・体温が以下のいずれかに該当する ・収縮期血圧：90 mmHg 未満又は 140 mmHg 以上 ・拡張期血圧：40 mmHg 未満又は 90 mmHg 以上 ・脈拍数：50 回/分未満又は 110 回/分以上 ・体温：35.0°C 未満又は 37.0°C 以上 (14) スクリーニング検査時の血液免疫学的検査において, hepatitis B virus surface 抗原, hepatitis C virus 抗体，human immunodeficiency virus 抗原抗体，梅毒血清反応のいずれかが陽性を示した (15) スクリーニング検査時の尿検査において, 薬物反応が陽性を示した被験者又はアルコール依存が疑われる (16) 本治験期間中及び治験薬投与終了後 90 日まで避妊することに同意しない (17) 治験薬投与日の朝食メニューのすべてを摂食できないと想定される (18) その他，治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した
治験薬 ロット番号 用法・用量	ビラスチン 20 mg 本剤 20 mg を含む錠剤（大鵬製）（ロット番号：[redacted]） 【用法・用量】 被験者は，Day 1 の朝の空腹時又は食後に治験薬を 1 回 1 錠，経口投与した．検査などを除き，治験薬投与後 4 時間の血漿中濃度測定用採血が終わるまでは，座位又は半座位を保った． 空腹時の場合，投与前 10 時間，投与後 4 時間は絶食とし，投与前後 1 時間は服薬時以外の飲水を禁止した．治験薬は 100～200 mL の水と共に服薬した． 食後の場合，食事*を治験薬投与予定時刻の 30 分前から摂食を開始し，20 分以内に完食することとした．また，食後 10 分以内に治験薬を 100～200 mL の水と共に服薬した．投与予定時刻の前 10 時間，投与後 4 時間は絶食とし，投与前後 1 時間は食事及び服薬時以外の飲水を禁止した． *食事は高脂肪食とし，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」を参考に，900 kcal

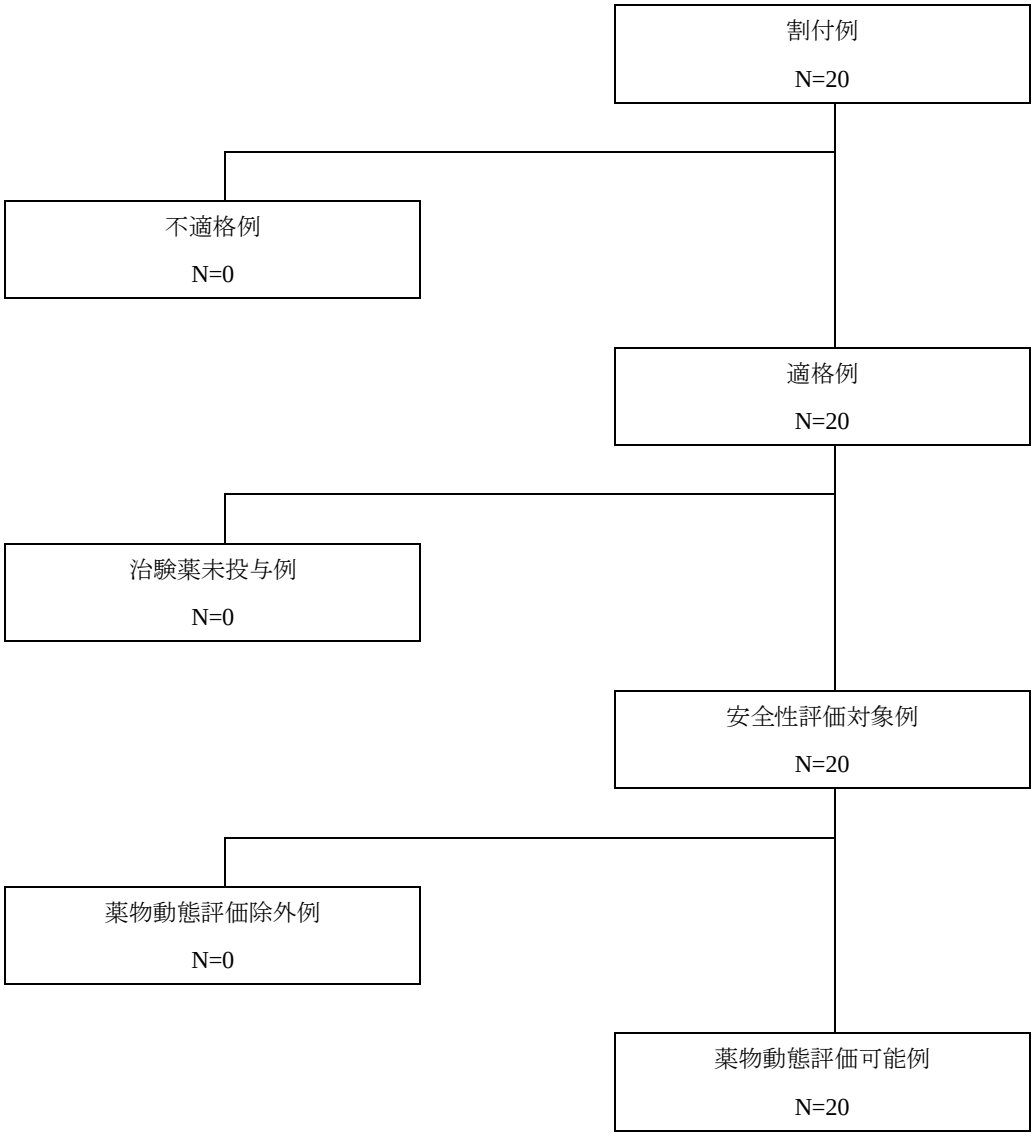
	以上，かつ，総エネルギーに対する脂質のエネルギーに占める割合は35%以上とした.
治療期間	被験者は1日1回の単回投与を受けた.
評価基準	【解析対象集団の定義】 割付例：本試験に割り付けられたすべての被験者の集団. 適格例：割付例のうち，選択基準を満たし，除外基準に抵触しない被験者の集団. 安全性評価対象例：割付例のうち，治験薬が1回でも投与された被験者の集団. 薬物動態評価可能例：治験薬が規定された投与量で投与され，薬物速度論的パラメータを算出するために必要な採血ポイントを満たした被験者の集団. 【評価項目】 (1) 本剤の血漿中薬物速度論的パラメータ (2) 有害事象及び副作用の発現状況 【PK】 血液サンプルは，治験薬投与前，投与後0.5，1，1.5，2，2.5，3，3.5，4，6，8，12，24，36，48時間で採血した. 本剤の血漿中濃度測定値を用いて，主に以下に示す薬物速度論的パラメータを算出した. ・最高血漿中濃度（C_{max}） ・最高血漿中濃度到達時間（t_{max}） ・投与0時間から最終濃度検出時間（t時間）までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}） ・投与0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-inf}） ・見かけの消失半減期（$t_{1/2}$） ・見かけの分布容積（Vd/F） ・消失速度定数（K_{el}） ・経口クリアランス（CL/F） ・平均滞留時間（MRT） 【安全性】 被験者の有害事象を評価し，その事象を最も適切に表現する用語を有害事象名として用いた. 臨床検査値は治療が必要な場合，治験薬の投与中止が必要な場合，治験責任医師又は治験分担医師が医学的に重要と判断した事象を有害事象とした．血圧，脈拍数，体温及び12誘導心電図の異常は，有害事象共通用語規準v4.0日本語訳Japan Clinical Oncology Group版を参考に治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に重要な異常と判断した場合に有害事象とした. 有害事象の重症度（程度）を下記のとおり評価した. 軽度：日常生活に不便をきたさない程度 中等度：日常生活に不便をきたすが，日常生活が維持できる程度 高度：日常生活ができず，医学的処置を要する程度 有害事象と治験薬との因果関係は，関係あり，多分関係あり，可能性あり，多分関係なし，関係なしの5段階で評価し，このうち，関係あり，多分関係あり又は可能性ありを本試験の副作用とした.
解析方法	被験者の構成，被験者背景及び投与状況を集計した. 【有効性】 本試験は健康成人を対象としているため，有効性の評価及び解析は行わなかった.

	【投与状況】 安全性評価対象例を対象に，食後及び空腹時別の服薬割合を集計した． 【安全性】 安全性評価対象例を対象に，食後及び空腹時別に以下を解析した． (1) 有害事象発現割合及び副作用発現割合 1) 有害事象の発現割合及びその 95%信頼区間（CI）を推定した 2) 副作用を対象とし，同様に上記を解析した (2) 有害事象項目別発現割合及び副作用項目別発現割合 1) 有害事象の項目別の発現割合及びその 95%CI を推定するとともに，有害事象の程度別の発現割合を集計した 2) 副作用を対象とし，同様に上記を解析した (3) 臨床検査 1) 臨床検査項目の評価時点の要約統計量を表示した 2) 臨床検査項目の各被験者の推移図を作成した (4) 血圧・脈拍数・体温 血圧・脈拍数・体温の評価時点の要約統計量を表示した (5) 12 誘導心電図 1) 各測定時点で QTcF 値を「450 msec 以下，450 msec を超える 480 msec 以下，480 msec を超える 500 msec 以下，500 msec を超える」のカテゴリーに分けて頻度集計した 2) 各測定時点における QTcF 値の投与前値からの変化量を「30 msec 以下，30 msec を超える 60 msec 以下，60 msec を超える」のカテゴリーに分けて頻度集計した 【PK】 各測定時点の血漿中濃度から，薬物速度論的パラメータを算出し，要約統計量（平均値，標準偏差，変動係数，例数，中央値，最大値，最小値）を計算し，一覧表を作成した． 食後投与及び空腹時投与の本剤の AUC_{0-t} 及び C_{max} を比較することで，食事が本剤の薬物動態に与える影響について評価した．AUC_{0-t} 及び C_{max} を常用対数変換して「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に準じて評価した．なお，参考パラメータとして t_{max}，K_{el}，AUC_{0-inf} 及び MRT を選択した．t_{max} を除くパラメータは常用対数変換後，2 群 2 期クロスオーバー分散分析を行った．2 名の被験者（TAC070-15 及び TAC070-20）は，いずれかの Period で AUC_{0-inf}，K_{el} 及び MRT が算出できなかったため，これらのパラメータの分散分析には用いなかった．t_{max} については対数未変換値を用いて Wilcoxon の符号順位検定を行った．t_{max} を除くパラメータについて食後及び空腹時投与のパラメータの対数値の平均値の差の 90%CI を算出した．
報告書の日付	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.1.2　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.1.2-1 に示した.

本試験の対象となる被験者のうち，割付例は 20 名，適格例は 20 名であり，未投与例はなく，割付例のすべてが 1 回以上治験薬を投与されたため，安全性評価対象例は 20 名であった．また，治験薬が規定された投与量で投与され，薬物速度論的パラメータを算出するために必要な採血ポイントを満たした被験者の集団である薬物動態評価可能例も 20 名であった.



解析対象集団：割付例
第 5.3.1.1.1 項　10055070 CSR 図 10.1.1-1

図 2.7.6.1.2-1　被験者の内訳（10055070 試験）

2.7.6.1.2.1　投与中止状況

割付例 20 名に中止例はなかった.

2.7.6.1.2.2　治験実施計画書からの逸脱

割付例の 20 名はすべて適格例であり，治験実施計画書からの重大な逸脱例はなかった．また，治験実施計画書からのその他の逸脱もなかった.

2.7.6.1.2.3 解析したデータセット

本試験は治療効果を目的とせず，安全性及び薬物動態の評価を目的とした試験であるため，有効性を解析しなかった.

薬物動態は薬物動態評価可能例（20 名）を対象に解析した.

安全性は安全性評価対象例（20 名）を対象に解析した.

2.7.6.1.3 被験者背景

安全性評価対象例を対象とした被験者背景を表 2.7.6.1.3-1 に示した.

性別はすべて男性で，年齢の平均値は 34.0 歳（範囲 24-39 歳），体重の平均値は 64.42 kg（範囲 53.4-81.1 kg），BMI の平均値は 22.02（範囲 19.3-24.7）であった.

すべての被験者 20 名（100%）に既往歴及び合併症はなかった.

薬物動態評価可能例の被験者背景は，安全性評価対象例と同様の結果であった.

表 2.7.6.1.3-1 被験者背景（安全性評価対象例）（10055070 試験）

項目	カテゴリーおよび要約統計量	(N=20) n(%)
性別	女	0(0.0)
	男	20(100.0)
年齢（歳）	n	20
	Mean(SD)	34.0(4.2)
	Median	35.0
	Min - Max	24 - 39
体重（kg）	n	20
	Mean(SD)	64.42(8.25)
	Median	64.00
	Min - Max	53.4 - 81.1
身長（cm）	n	20
	Mean(SD)	170.80(6.51)
	Median	169.80
	Min - Max	158.5 - 184.5
BMI	n	20
	Mean(SD)	22.02(1.85)
	Median	21.90
	Min - Max	19.3 - 24.7
既往歴	無	20(100.0)
	有	0(0.0)
合併症	無	20(100.0)
	有	0(0.0)

解析対象集団：安全性評価対象例
N：症例数
n(%)：例数，割合
第 5.3.1.1.1 項 10055070 CSR 表 11.2.1-1

2.7.6.1.4 服薬状況

安全性評価対象例の服薬状況を表 2.7.6.1.4-1 に示した.

服薬例数は Period 1：20/20 名（100%），Period 2：20/20 名（100%）であった.

表 2.7.6.1.4-1 服薬状況（10055070 試験）

時期	食後	空腹時
（Period）	服薬例数(%)	服薬例数(%)
1	(N=10)	(N=10)
	10(100.0)	10(100.0)
2	(N=10)	(N=10)
	10(100.0)	10(100.0)
Period Total	(N=20)	(N=20)
	20(100.0)	20(100.0)

解析対象集団：安全性評価対象例
N：時期ごとの被験者数
第 5.3.1.1.1 項 10055070 CSR 表 11.3.1-1

2.7.6.1.5 併用薬・併用療法

安全性評価対象例のすべての被験者に併用薬・併用療法はなかった.

2.7.6.1.6 薬物動態的評価

本試験において試料が採取できなかった場合や測定操作中の事故等による試料欠損はなかった．定量下限未満値（below quantifiable limit：BQL）は<BQL と表示した．測定値の平均値及び標準偏差を算出するとき，定量下限未満値は 0 として使用した．パラメータは統計量の算出において not calculated は除外した．算出不能のパラメータはなかった.

2.7.6.1.6.1 血漿中薬物濃度

空腹時及び食後で経口投与した場合の各採血時間における本剤の血漿中濃度値を表 2.7.6.1.6.1-1 に示した．両投与条件での平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.1.6.1-1 に示した.

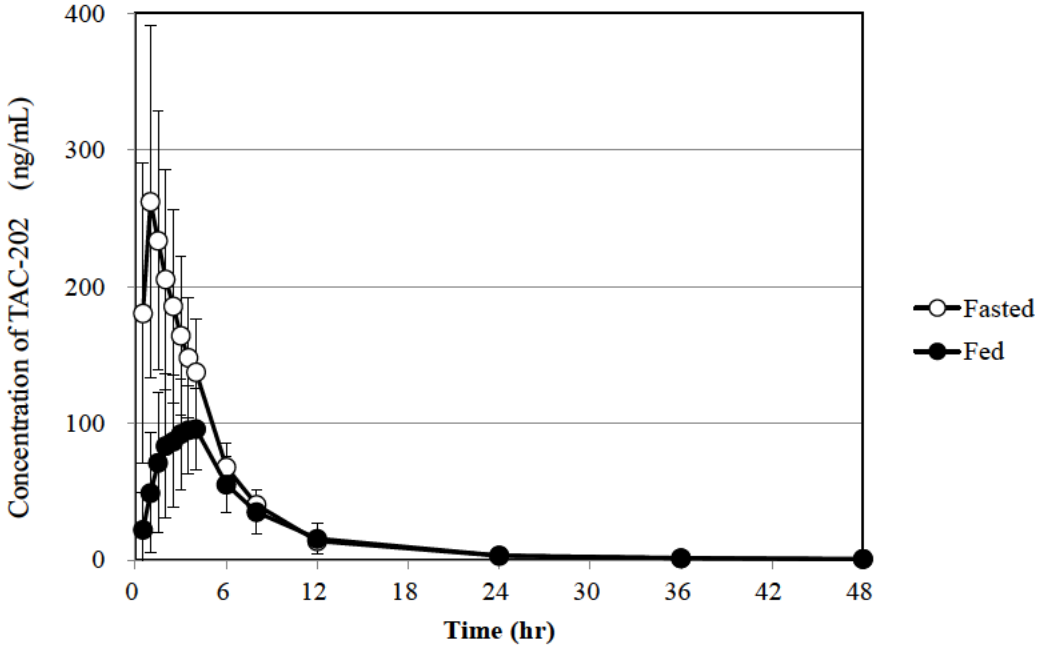
食後投与時の平均血漿中濃度は投与後 4 時間まで空腹時投与よりも低く，6 時間以降はほぼ同程度の濃度で推移した.

表 2.7.6.1.6.1-1　ビラスチン 20 mg 錠を経口投与後の血漿中濃度（10055070 試験）

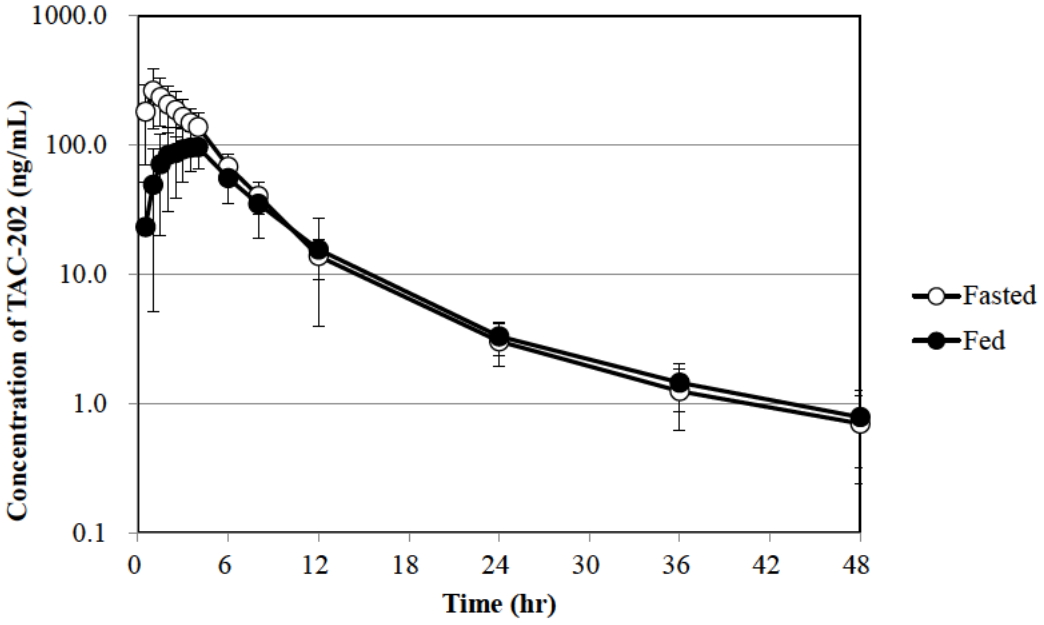
		Concentration（ng / mL）													
		0.5hr	1hr	1.5hr	2hr	2.5hr	3hr	3.5hr	4hr	6hr	8hr	12hr	24hr	36hr	48hr
Fasted	Mean	180.41	262.04	233.47	205.33	185.53	164.08	147.96	137.36	67.87	40.31	13.81	3.02	1.25	0.70
	SD	110.12	129.21	94.80	80.43	70.74	57.95	43.93	38.98	17.60	11.02	4.81	1.07	0.62	0.46
	CV（%）	61.0	49.3	40.6	39.2	38.1	35.3	29.7	28.4	25.9	27.3	34.8	35.5	50.0	66.0
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Fed	Mean	22.03	49.03	71.02	83.44	86.66	92.15	95.04	95.80	55.18	34.96	15.53	3.31	1.45	0.78
	SD	27.62	43.91	51.08	52.75	48.13	40.52	32.33	29.68	20.13	15.87	11.53	0.96	0.59	0.46
	CV（%）	125.4	89.5	71.9	63.2	55.5	44.0	34.0	31.0	36.5	45.4	74.2	28.9	40.9	59.1
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20

Mean，SD 及び CV（%）は＜BQL を 0 として算出した．Pre-dose の Mean，SD 及び CV（%）は算出しなかった．
Period は 2 回の投与時期を示した．
第 5.3.1.1.1 項　10055070 CSR 表 11.4.4.1-1

A）リニアスケール



B）対数スケール



平均値 ± 標準偏差，20 例
第 5.3.1.1.1 項　10055070 CSR 図 11.4.4.1-1

図 2.7.6.1.6.1-1　ビラスチン 20mg 錠を空腹時又は食後に経口投与した場合の平均血漿中濃度推移（10055070 試験）

2.7.6.1.6.2　　薬物速度論的パラメータ

空腹時及び食後で経口投与した場合の本剤の薬物速度論的パラメータを表 2.7.6.1.6.2-1 に示した.

空腹時投与では本剤の平均血漿中濃度は, 投与後 1.0 ± 0.4 hr（t_{max}）に C_{max} 277.86 ± 117.40 ng/mL に達し，その後 10.54 ± 5.50 hr の $t_{1/2}$ で消失した．一方，食後投与の場合，本剤の平均血漿中濃度は，投与後 3.0 ± 1.6 hr（t_{max}）に C_{max} 120.18 ± 31.74 ng/mL に達し，その後 11.58 ± 6.17 hr の $t_{1/2}$ で消失した．AUC_{0-t} は空腹時及び食後でそれぞれ 1283.53 ± 358.49 ng･hr/mL 及び 770.59 ± 122.11 ng･hr/mL，AUC_{0-inf} は空腹時及び食後でそれぞれ 1296.45 ± 368.26 ng･hr/mL 及び 787.61 ± 121.40 ng･hr/mL であり，MRT は空腹時及び食後でそれぞれ 6.10 ± 1.59 hr 及び 8.74 ± 2.02 hr，CL/F は空腹時及び食後でそれぞれ 16.81 ± 5.34 L/hr 及び 25.98 ± 4.10 L/hr，Vd/F は空腹時及び食後でそれぞれ 261.73 ± 177.95 L 及び 435.35 ± 258.95 L であった.

表 2.7.6.1.6.2-1　ビラスチン 20 mg 錠を経口投与後の薬物速度論的パラメータ（10055070 試験）

		AUC_{0-t} (ng･hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	K_{el} (1/hr)	AUC_{0-inf} (ng･hr/mL)	MRT (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	Vd/F (L)
Fasted	Mean	1283.53	277.86	1.03	0.0844	1296.45	6.10	10.54	16.81	261.73
	SD	358.49	117.40	0.44	0.0411	368.26	1.59	5.50	5.34	177.95
	CV（%）	27.9	42.3	43.3	48.7	28.4	26.0	52.2	31.8	68.0
	Median	1304.35	288.04	1.00	0.0804	1319.01	6.06	8.63	15.16	199.32
	Maximum	2012.63	532.11	2 5	0.1516	2014.48	8.40	22.81	28.33	679.54
	Minimum	686.37	109.55	0 5	0.0304	706.04	3.86	4.57	9.93	70.48
	N	20	20	20	19	19	19	19	19	19
Fed	Mean	770.59	120.18	3.03	0.0750	787.61	8.74	11.58	25.98	435.35
	SD	122.11	31.74	1.55	0.0339	121.40	2.02	6.17	4.10	258.95
	CV（%）	15.8	26.4	51.3	45.1	15.4	23 1	53.3	15.8	59.5
	Median	765.03	119.81	2.75	0.0786	781.91	8.41	8.82	25.65	364.87
	Maximum	952.67	179.17	8.0	0.1414	979.55	12.18	27.45	34.83	1204.77
	Minimum	569.78	58.96	1.0	0.0253	574.19	5.88	4.90	20.42	165.09
	N	20	20	20	18	18	18	18	18	18

NC：決定係数（R^2）が 0.9 未満のため not calculated とした.
Period は 2 回の投与時期を示した.
第 5.3.1.1.1 項　10055070 CSR 表 11.4.4.2-1

2.7.6.1.6.3　　評価パラメータの解析

評価パラメータである AUC_{0-t} 及び C_{max} の分散分析結果及び 90%CI を表 2.7.6.1.6.3-1 及び表 2.7.6.1.6.3-2 に示した. 食後及び空腹時投与の両パラメータの幾何平均値の比の 90%CI はそれぞれ 0.5574～0.6839 及び 0.3665～0.5669 であり，生物学的同等性の許容範囲である 0.80～1.25 の範囲よりも低かった．AUC_{0-t} 及び C_{max} について食後及び空腹時投与の対数値の平均値の差を比で示した場合，それぞれ 0.6174 及び 0.4558 であった.

分散分析の結果，両パラメータともに食事の有無により有意な差を認めた（$p<0.001$）．また，AUC_{0-t} の分散分析では被験者／群に有意な差を認めた．なお，パラメータともに群又は持込効果及び時期に有意な差はなかった.

表 2.7.6.1.6.3-1　評価パラメータ（AUC_{0-t}）の分散分析結果及び 90%信頼区間
（10055070 試験）

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値	マーク
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.003127	0.003127	0.1940	0.6648	n.s.
	被験者／群	18	0.290108	0.016117	2.4563	0.0321	*
被験者内変動	食事	1	0.438688	0.438688	66.8563	0.0000	***
	時期	1	0.000375	0.000375	0.0571	0.8138	n.s.
	残差	18	0.118110	0.006562	---	---	---

表示（同等性の範囲）		90%信頼区間		
	食後投与／空腹時投与	下限	-----	上限
率（0.80～1.25）	0.6174	0.5574	-----	0.6839

n.s.：有意差なし，*：$p<0.05$，***：$p<0.001$
第 5.3.1.1.1 項　10055070 CSR 表 11.4.4.2.1-1

表 2.7.6.1.6.3-2　評価パラメータ（C_{max}）の分散分析結果及び 90%信頼区間
（10055070 試験）

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値	マーク
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.000084	0.000084	0.0031	0.9562	n.s.
	被験者／群	18	0.487513	0.027084	0.9080	0.5800	n.s.
被験者内変動	食事	1	1.164158	1.164158	39.0280	0.0000	***
	時期	1	0.009588	0.009588	0.3214	0.5777	n.s.
	残差	18	0.536919	0.029829	---	---	---

表示（同等性の範囲）		90%信頼区間		
	食後投与／空腹時投与	下限	-----	上限
率（0.80～1.25）	0.4558	0.3665	-----	0.5669

n.s.：有意差なし，*：$p<0.05$，***：$p<0.001$
第 5.3.1.1.1 項　10055070 CSR 表 11.4.4.2.1-2

2.7.6.1.6.4　参考パラメータの解析

参考パラメータである K_{el}，AUC_{0-inf} 及び MRT の分散分析結果並びに 90%CI を表 2.7.6.1.6.4-1，表 2.7.6.1.6.4-2 及び表 2.7.6.1.6.4-3 に示した．t_{max} については Wilcoxon の符号順位検定結果を表 2.7.6.1.6.4-4 に示した．AUC_{0-inf} 及び MRT の分散分析では，評価パラメータと同様に食事の有無により有意な差を認めた（$p<0.001$）．K_{el} は食事の有無に有意な差はなかった．食後及び空腹時投与の幾何平均値の比の 90%CI は，AUC_{0-inf} 及び MRT についてはそれぞれ 0.5651～0.7105 及び 1.3335～1.6466 であり，生物学的同等性の許容範囲である 0.80～1.25 の範囲に含まれなかった．K_{el} の 90%CI は 0.7325～1.0169 であった．また，分散分析の結果 K_{el} 及び MRT の被験者／群に有意な差を認めた．t_{max} については，食事によりすべての被験者で延長し有意な差を認めた（$p<0.001$）．

表 2.7.6.1.6.4-1　参考パラメータ（K_{el}）の分散分析結果及び 90%信頼区間（10055070 試験）

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値	マーク
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.024399	0.024399	0.3068	0.5873	n.s.
	被験者／群	16	1.272262	0.079516	5.3710	0.0008	***
被験者内変動	食事	1	0.036356	0.036356	2.4557	0.1367	n.s.
	時期	1	0.003553	0.003553	0.2400	0.6309	n.s.
	残差	16	0.236876	0.014805	---	---	---

表示（同等性の範囲）		90%信頼区間		
	食後投与／空腹時投与	下限	-----	上限
率（0.80～1.25）	0.8631	0.7325	-----	1.0169

n.s.：有意差なし，*：p＜0.05，***：p＜0.001
第 5.3.1.1.1 項　10055070 CSR 表 11.4.4.2.2-1

表 2.7.6.1.6.4-2　参考パラメータ（$AUC_{0\text{-}inf}$）の分散分析結果及び 90%信頼区間（10055070 試験）

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値	マーク
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.002535	0.002535	0.1553	0.6987	n.s.
	被験者／群	16	0.261222	0.016326	2.2646	0.0561	n.s.
被験者内変動	食事	1	0.349108	0.349108	48.4249	0.0000	***
	時期	1	0.000029	0.000029	0.0040	0.9501	n.s.
	残差	16	0.115348	0.007209	---	---	---

表示（同等性の範囲）		90%信頼区間		
	食後投与／空腹時投与	下限	-----	上限
率（0.80～1.25）	0.6336	0.5651	-----	0.7105

n.s.：有意差なし，*：p＜0.05，***：p＜0.001
第 5.3.1.1.1 項　10055070 CSR 表 11.4.4.2.2-2

表 2.7.6.1.6.4-3　参考パラメータ（MRT）の分散分析結果及び 90%信頼区間（10055070 試験）

変動要因		自由度	平方和	平均平方	分散比	p 値	マーク
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.023157	0.023157	1.3483	0.2626	n.s.
	被験者／群	16	0.274809	0.017176	2.8070	0.0233	*
被験者内変動	食事	1	0.259271	0.259271	42.3732	0.0000	***
	時期	1	0.004192	0.004192	0.6852	0.4200	n.s.
	残差	16	0.097900	0.006119	---	---	---

表示（同等性の範囲）		90%信頼区間		
	食後投与／空腹時投与	下限	-----	上限
率（0.80～1.25）	1.4818	1.3335	-----	1.6466

n.s.：有意差なし，*：p＜0.05，***：p＜0.001
第 5.3.1.1.1 項　10055070 CSR 表 11.4.4.2.2-3

表 2.7.6.1.6.4-4　参考パラメータ（t_{max}）の Wilcoxon の符号順位検定結果（10055070 試験）

条件	例数	平均値	中央値	最大値	最小値	p 値	マーク
空腹時投与	20	1.03	1.00	2.5	0.5	0.0000	***
食後投与	20	3.03	2.75	8.0	1.0		

***：p＜0.001
第 5.3.1.1.1 項　10055070 CSR 表 11.4.4.2.2-4

2.7.6.1.6.5 食事の影響の判定

「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」に従い,「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に準じて，食事の影響を評価した結果，評価パラメータである $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} の食後及び空腹時投与の幾何平均値の比の 90%CI は，生物学的同等性の許容範囲である 0.80～1.25 の範囲に含まれなかった．このことから，本剤 20 mg を経口投与した場合には, 食事により影響を受け, バイオアベイラビリティが低下することが示された．この判定結果は，評価パラメータの分散分析結果，参考パラメータの 90%CI での評価・分散分析結果及び t_{max} については Wilcoxon の符号順位検定結果からも支持された．

なお，分散分析での $AUC_{0\text{-}t}$，K_{el} 及び MRT は，被験者/群に有意な差を認めた．この理由は不明であるが，これは被験者間の違いを示す結果であり，同一個体内での変動を検出する食事の影響評価の判定に問題はないと考えた．

2.7.6.1.7 安全性の評価

2.7.6.1.7.1 有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.1.7.1-1 に, 有害事象の程度別の発現割合を表 2.7.6.1.7.1-2 に示した．

有害事象は，空腹時投与群で 1/20 名（5.0%）に発現し，食後投与群では発現しなかった．空腹時投与群で発現した有害事象は脂肪腫 1 名（5.0%）で，その程度は軽度であった．発現した脂肪腫について，治験責任医師は，当該事象は突然発現するものではなく，投与翌日に発現しており，時間的経過から考えて本剤との因果関係を「関係なし」と判断した．

表 2.7.6.1.7.1-1　有害事象項目ごとの発現割合（10055070 試験）

MedDRA(ver.17.1) System Organ Class	Preferred Term	有害事象 食後 (N=20) n (%)	有害事象 食後 (N=20) 95%CI (%)	有害事象 空腹時 (N=20) n (%)	有害事象 空腹時 (N=20) 95%CI (%)	副作用 食後 (N=20) n (%)	副作用 食後 (N=20) 95%CI (%)	副作用 空腹時 (N=20) n (%)	副作用 空腹時 (N=20) 95%CI (%)
何らかの有害事象/副作用		0 (0.0)	0.0 - 16.8	1 (5.0)	0.1 - 24.9	0 (0.0)	0.0 - 16.8	0 (0.0)	0.0 - 16.8
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)	0.0 - 16.8	1 (5.0)	0.1 - 24.9	0 (0.0)	0.0 - 16.8	0 (0.0)	0.0 - 16.8
	脂肪腫	0 (0.0)	0.0 - 16.8	1 (5.0)	0.1 - 24.9	0 (0.0)	0.0 - 16.8	0 (0.0)	0.0 - 16.8

解析対象集団：安全性評価対象例
N：被験者数，n（%）：発現例数，割合
因果関係の判断基準：因果関係は，「関係なし」，「多分関係なし」，「可能性あり」，「多分関係あり」，「関係あり」の 5 段階で評価され，「可能性あり」，「多分関係あり」，「関係あり」と判断された場合に，副作用として集計した．
第 5.3.1.1.1 項　10055070 CSR 表 12.2.3.1-1

表 2.7.6.1.7.1-2　有害事象の程度別集計（10055070 試験）

MedDRA(ver.17.1) System Organ Class	Preferred Term	食後 (N=20) Total n(%)	食後 (N=20) 重症度 軽度 n(%)	食後 (N=20) 重症度 中等度 n(%)	食後 (N=20) 重症度 高度 n(%)	空腹時 (N=20) Total n(%)	空腹時 (N=20) 重症度 軽度 n(%)	空腹時 (N=20) 重症度 中等度 n(%)	空腹時 (N=20) 重症度 高度 n(%)
何らかの有害事象		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脂肪腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

解析対象集団：安全性評価対象例
N：被験者数，n（%）：発現例数，割合
第 5.3.1.1.1 項　10055070 CSR 表 12.2.3.1-2

2.7.6.1.7.2 副作用

本試験では，食後投与群及び空腹時投与群ともに副作用は発現しなかった.

2.7.6.1.7.3 死亡

本試験では，死亡例を認めなかった.

2.7.6.1.7.4 重篤な有害事象

本試験では，重篤な有害事象を認めなかった.

2.7.6.1.7.5 臨床検査値

臨床検査は各 Period の Day -1（入院日）及び Day 4 に実施した.

食後投与群及び空腹時投与群の臨床検査値及び尿検査値は，変動はあるものの，いずれも臨床的に問題となる変動を認めなかった.

2.7.6.1.7.6 個々の臨床的に重要な異常

有害事象と判断された臨床検査値異常はなく，本試験では，臨床的に重要な異常を認めなかった.

2.7.6.1.7.7 バイタルサイン

バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温）の検査は，各 Period の Day 1（投与直前），Day 2，Day 3 及び Day 4 に実施した.

食後投与群及び空腹時投与群のバイタルサインは，変動はあるものの，いずれも臨床的に問題となる変動を認めなかった.

2.7.6.1.7.8 12 誘導心電図

12 誘導心電図は，Day -1（入院日），Day 1（治験薬投与後 2 時間）及び Day 4 に実施した.

食後投与群及び空腹時投与群ともに, 12 誘導心電図検査で臨床的に重要な異常を認めた被験者はいなかった. また, 食後投与群及び空腹時投与群ともに QTcF 値はすべて 450 msec 以下であり，QTcF 値の変化量もすべて 30 msec 以下であった.

2.7.6.1.8 結論

健康成人男性を対象に本剤の空腹時及び食後単回経口投与時の血漿中薬物動態に及ぼす食事の影響を，クロスオーバー法を用いて検討し，以下の結果を得た.

＜薬物動態＞

・本剤 20 mg を高脂肪食下で経口投与した場合，空腹時に比して t_{max} が有意に延長し，AUC_{0-t} 及び C_{max} はそれぞれ約 40%及び約 60%低下した.

＜安全性＞

・本試験では，死亡，その他の重篤な有害事象の発現はなく，試験の中止に至った有害事象の発現もなかった.
・有害事象は，空腹時投与群で 1/20 名（5.0%）に認めたが，食後投与群では認めなかった．発現した有害事象は軽度の脂肪腫であり，治験責任医師は本剤との因果関係を否定した.
・臨床検査値及びバイタルサインの変動は，食後投与群及び空腹時投与群ともに臨床的に問題となる変動は認めなかった.

・12 誘導心電図検査で臨床的に重要な異常を認めた被験者はいなかった.

以上のことから，健康成人男性を対象に食事の影響を評価した本試験で，本剤 20 mg を経口投与した場合，空腹時及び食後で安全性に違いはなかったが，本剤は食事の影響を受け，バイオアベイラビリティは低下することが明らかとなった.

2.7.6.2　BILA459-02 試験（第 5.3.1.1.2 項）

2.7.6.2.1　試験方法及び成績

表題	A pharmacokinetic study to assess the single dose bioavailability of F-96221-BM under fed and fasted conditions
実施地域	北アイルランド
実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日） [redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）
開発段階	第 I 相
目的	ビラスチン（以下，本剤）の空腹及び摂食下（高脂肪食）での単回投与時の薬物動態（PK）を評価する.
試験方法	単一施設，単回投与，空腹及び摂食下（高脂肪食）の比較，ランダム化，非盲検，2 期クロスオーバー試験
被験者数	12 名が登録され試験を完了した. PK 解析対象集団 12 名，安全性解析対象集団 12 名.
試験対象集団及び主要な組入れ基準	18 歳以上 45 歳以下の健康成人男性を組み入れた.
治験薬 ロット番号 用法・用量	本剤 20 mg を含むカプセル剤（ロット番号：[redacted]） 【用法・用量】 次の投与順 1 又は 2 に被験者をランダムに割り付け，投与法 A 及び投与法 B で投与した. 投与順 / 1 期 / 2 期 1（n=6） / 投与法 A / 投与法 B 2（n=6） / 投与法 B / 投与法 A 投与法 A：朝食後（高脂肪食）30 分に本剤 20 mg 1 カプセルを単回投与した. 投与法 B：空腹時（夜間 10 時間絶食）に本剤 20 mg 1 カプセルを単回投与した.
治療期間	各被験者は 2 回の単回投与を受けた. 1 期と 2 期との間に 14 日間のウォッシュアウト期間を設定した.
評価基準	【PK】 投与法 A 及び投与法 B 後の本剤の血漿中薬物濃度から最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），投与 0 時間から最終濃度検出時間（t 時間）までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}），投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-inf}），消失速度定数（K_{el}）及び見かけの消失半減期（$T_{1/2}$）を算出した. 採血時間は，投与前，投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，3.5，4，6，8，12，16，24，36，48，72 及び 96 時間とした. 【安全性】 有害事象の発現割合並びにバイタルサイン，心電図，臨床検査値及び身体所見により安全性を評価した．なお，有害事象の因果関係は，関係あり，多分関係あり，可能性あり，多分関係なし，関係なしの 5 段階で評価し，程度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した.
解析方法	【PK】 朝食後（高脂肪食）及び空腹時（夜間 10 時間絶食）の本剤の C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の最小二乗平均値の差が 20%未満の場合は食事の影響がないと設定した．また，統計的有意性の有

	無を確認するために平均値の比の 95%信頼区間（CI）及び p 値を算出した．K_{el}，$T_{1/2}$ 及び T_{max} の値についても投与法間で比較した． 【安全性】 有害事象は coding symbols for thesaurus of adverse reaction terms 5th edition を用いて分類した．また，安全性データを要約したが，統計解析は行わなかった．
結果	【被験者の内訳】 12 名が登録され試験を完了した． すべての被験者が PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団となった． 【PK】 投与法 A 及び投与法 B の本剤の血漿中薬物速度論的パラメータの平均値及び比較解析結果を下表に要約した． Summary of the Pharmacokinetic Parameters of Plasma F-96221-BM for Treatments A and B Plasma F-96221-BM Treatment A　Treatment B Pharmacokinetic Parameters　Arithmetic Mean　SD　Arithmetic Mean　SD　% Difference　95% CI　P-Value Cmax(ng/mL)　155.60　49.61　270.47　97.18　-42.47　37.0 - 78.1　0.0010* Tmax(hr)　3.33　0.577　1.22　0.263　174.39　233.1 - 315.7　0.0001* AUC(0-t)(ng*hr/mL)　804.3　172.0　1170　237.1　-31.26　57.5 - 79.9　0.0001* AUC(0-inf)(ng*hr/mL)　813.7　173.5　1188　255.5　-31.78　55.3 - 81.2　0.0005* T1/2(hr)　16.0　13.7　15.8　12.4　-0.15　26.8 - 172.9　0.9963 Kel(1/hr)　0.0587　0.0255　0.0764　0.0527　-19.17　35.2 - 126.5　0.3611 AUCR　0.989　0.0121　0.992　0.00800　-0.33　98.6 - 100.7　0.4831 Treatment A = 1 x 20 mg F-96221-BM Capsule Following a High Fat Breakfast: test Treatment B = 1 x 20 mg F-96221-BM Capsule Following a 10 hour Overnight Fast: reference *Difference between treatments is statistically significant 【安全性】 本剤を投与した被験者 7/12 名（58%）に 14 件の有害事象を認めた．有害事象の大部分は朝食後（高脂肪食）に発現した．最も多く発現した有害事象は無力症及び頭痛で，各 3/12 名（25%）であった．すべての有害事象は軽度であった．本試験期間中に重篤な有害事象は発現せず，有害事象のために試験を中止した被験者はいなかった． バイタルサイン，臨床検査値，身体所見又は心電図において，本剤の投与に関連した所見を認めなかった．
結論	・朝食後（高脂肪食）及び空腹時（夜間 10 時間絶食）の本剤の C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の最小二乗平均値の差は 20%より大きかった． ・吸収速度及び吸収量が摂食下で減少したことから，ビラスチンカプセル剤の経口バイオアベイラビリティは食事により明らかに減少すると結論付けられた． ・本試験の対象とした健康成人男性では，空腹及び摂食下での本剤 20 mg 1 カプセルの投与時の安全性に問題はなく，忍容性は良好であると考えられた．
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.3　BILA459-12 試験（第 5.3.1.1.3 項）

2.7.6.3.1　試験方法及び成績

表題	A phase 1, open-label, randomized, 3-way crossover study to assess the effect of food with high and low-fat content on the single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of bilastine in healthy adult subjects
実施地域	北アイルランド
実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日） [redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）
開発段階	第 I 相
目的	【主目的】 ・絶食条件下，高脂肪朝食後及び低脂肪朝食後にビラスチン（以下，本剤）20 mg を単回投与したときの薬物動態（PK）を評価する． ・絶食条件下，高脂肪朝食後及び低脂肪朝食後に本剤を投与したときのヒスタミン誘発の膨疹・紅斑に対する抑制作用を評価する． 【副次目的】 ・絶食条件下，高脂肪朝食後及び低脂肪食後に本剤 20 mg を健康成人に投与したときの安全性及び忍容性を評価する．
試験方法	単一施設，単回投与，ランダム化，非盲検，3 期クロスオーバー，食事の影響の検討試験．絶食下（投与法 A），高脂肪朝食後（投与法 B）及び低脂肪朝食後（投与法 C）の 3 つを設定した．
被験者数	12 名（男性：7 名，女性：5 名）が登録され，11 名が試験を完了した． PK 解析対象集団（投与法 A：12 名，投与法 B：12 名，投与法 C：11 名），薬力学解析対象集団 12 名，安全性解析対象集団 12 名．
試験対象集団及び主要な組入れ基準	18 歳以上 45 歳以下の健康成人男性又は健康成人女性を組み入れた．
治験薬 ロット番号 用法・用量	本剤 20 mg を含む錠剤（ロット番号：[redacted]） 【用法・用量】 次の投与順 1～3 に被験者をランダムに割り付け，投与法 A～C で投与した．治験薬は 240 mL の水で投与し，投与後少なくとも 4 時間絶食とした．

投与順	1 期	2 期	3 期
1（n=4）	投与法 A	投与法 B	投与法 C
2（n=4）	投与法 B	投与法 C	投与法 A
3（n=4）	投与法 C	投与法 A	投与法 B

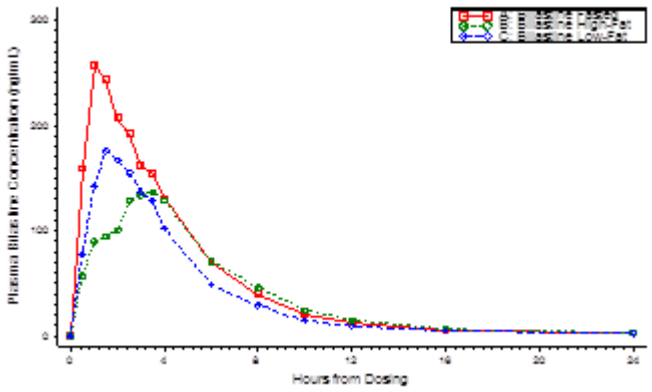
	投与法 A：夜間 10 時間絶食後に本剤 20 mg 1 錠を単回投与した． 投与法 B：高脂肪朝食後に本剤 20 mg 1 錠を単回投与した． 投与法 C：低脂肪朝食後に本剤 20 mg 1 錠を単回投与した．
治療期間	各被験者は 3 回の単回投与を受けた．各期の間には少なくとも 14 日間のウォッシュアウト期間を設定した．
評価基準	【PK】 WinNonlin Professional version 5.0 を用いて血漿中薬物濃度－時間データ（実際の採血時間を用い

	る）から本剤の薬物速度論的パラメータを算出した．薬物速度論的パラメータ［投与 0 時間から最終濃度検出時間（t 時間）までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}），投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-inf}），AUC_{0-t} の AUC_{0-inf} に対する比（AUCR），消失速度定数（K_{el}），見かけの消失半減期（$t_{1/2}$），最高血漿中濃度（C_{max}）及び最高血中濃度到達時間（T_{max}）］を投与法別に示した．投与前，投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，3.5，4，6，8，10，12，16，24，48 及び 72 時間に検体を採取した． 【ヒスタミン誘発膨疹及び紅斑の抑制】 投与後 0.5，1.5，4，8，12 及び 24 時間にヒスタミンで誘発した膨疹及び紅斑面積の投与前値に対する抑制率を投与法別に算出した． 【安全性】 有害事象，身体所見，定期的なバイタルサインの測定，12 誘導心電図及び臨床検査値（血液学的検査，生化学的検査及び尿検査）により安全性を評価した．なお，有害事象の因果関係は，関係あり，多分関係あり，可能性あり，多分関係なし，関係なしの 5 段階で評価し，程度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した．
解析方法	【PK】 投与法別に算術平均値，標準偏差（SD），被験者数，最小値，最大値，中央値及び変動係数（CV%）を含む要約統計量を算出した．平均値及び個別の濃度－時間プロットを示した．また，AUC_{0-t}，AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何平均値を算出した． 高脂肪朝食後と絶食下，低脂肪朝食後と絶食下，低脂肪朝食後と高脂肪朝食後をそれぞれ比較するため 3 期クロスオーバーデザインを用い，投与法，期，群及び同一群の被験者の影響を考慮した有意差検定を実施した．AUC_{0-t}，AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何平均値を算出した．AUC_{0-t}，AUC_{0-inf} 及び C_{max} を自然対数変換し，投与法，期，群及び群内の被験者の項を含む分散分析（ANOVA）モデルを当てはめた．各 ANOVA では，最小二乗平均値，投与法間の最小二乗平均値の差及び標準誤差を算出した． AUC_{0-t}，AUC_{0-inf} 及び C_{max} で試験群の平均値と対照群の平均値の比の 90%信頼区間（CI）を推定するとともに，有意水準 5%で 2 つの片側仮説を検定した．90%CI は，自然対数変換データの最小二乗平均値の差の 90%CI からその下限及び上限の真数として算出した．自然対数変換した AUC_{0-t}，AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何平均値比の 90%CI が 80%～125%の範囲内に入った場合は，有意な食事の影響はないとした． 【ヒスタミン誘発膨疹及び紅斑の抑制】 ヒスタミンで誘発した膨疹及び紅斑面積及びその抑制率を記述統計量で要約し，治験薬投与後時間－反応曲線を示した． 【安全性】 有害事象は medical dictionary for regulatory activities version 10.1 を用いて分類した．また，有害事象，臨床検査値，身体所見，バイタルサイン及び心電図を含めて記述的解析を行った．
結果	【被験者の内訳】 12 名が登録され，11 名が試験を完了した． 1 名は 3 期（投与法 C）開始前の尿検査でアルコールが検出され，試験を中止した． 12 名が投与法 A 及び投与法 B の PK 解析対象集団となり，11 名が投与法 C の PK 解析対象集団となった．安全性解析対象集団及び薬力学解析対象集団は 12 名であった．

【PK】

本剤の投与後の血中薬物濃度推移（平均値）及び血漿中薬物速度論的パラメータの算術平均値及び SD を下に示した.

本剤の平均血漿中 AUC は，絶食下が最高となり，次いで高脂肪朝食後，低脂肪朝食後の順であった.



Mean Plasma Bilastine Concentrations Versus Time

Summary of the Pharmacokinetic Parameters of Plasma Bilastine for Treatments A Through C

Pharmacokinetic Parameters	Bilastine (Fasted) Mean ± SD (N)	Bilastine (High-Fat) Mean ± SD (N)	Bilastine (Low-Fat) Mean ± SD (N)
C_{max} (ng/mL)	276 ± 136	168 ± 47.6	197 ± 77.6
	(12)	(12)	(11)
T_{max} (hr)	1.25 (0.499, 3.08)	3.00 (0.499, 4.00)	1.50 (0.995, 3.49)
	(12)	(12)	(11)
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	1236.8 ± 455.59	988.63 ± 249.31	911.29 ± 286.11
	(12)	(12)	(11)
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	1273.9 ± 464.62	996.60 ± 248.74	907.06 ± 295.83
	(11)	(12)	(10)
AUCR	0.993 ± 0.00692	0.992 ± 0.00552	0.984 ± 0.0139
	(11)	(12)	(10)
$t_{1/2}$ (hr)	10.1 ± 2.95	13.2 ± 4.24	13.0 ± 3.79
	(11)	(12)	(10)
K_{el} (1/hr)	0.0745 ± 0.0225	0.0577 ± 0.0186	0.0570 ± 0.0141
	(11)	(12)	(10)

Tmax is presented as Median (Minimum, Maximum)
Treatment A (fasted): Bilastine, 1 x 20 mg tablet single dose on Day 1 following a minimum 10-hour overnight fast
Treatment B (high-fat): Bilastine, 1 x 20 mg tablet single dose on Day 1 following a high-fat breakfast
Treatment C (low-fat): Bilastine, 1 x 20 mg tablet single dose on Day 1 following a low-fat breakfast

絶食下に対する高脂肪朝食後の本剤の血漿中薬物速度論的パラメータの統計的比較を次の表に示した.

絶食下に対する高脂肪朝食後の本剤の C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比の 90%CI はすべて 80%～125%の範囲外となり，高脂肪朝食後に本剤を投与した場合，本剤の曝露量は有意に減少した．幾何平均値を比較すると，高脂肪朝食後の本剤の血漿中 C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} は絶食下よりそれぞれ約 33%，17%及び 18%低かった.

Summary of Statistical Comparisons of Bilastine Pharmacokinetic Parameters AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, C_{max}: Bilastine (High-Fat) Versus Bilastine (Fasted)

Parameter	Geometric Means		% Ratio of Geometric Means	90% CI for Ratio of Geometric Means
	Bilastine (High-Fat)	Bilastine (Fasted)		
C_{max}	162.705	243.853	66.72	(53.45, 83.30)
AUC_{0-t}	963.302	1161.089	82.97	(74.44, 92.46)
AUC_{0-inf}	971.512	1187.136	81.84	(73.67, 90.91)

Geometric means are calculated by exponentiation of the LS means obtained from the general linear model.
% Ratio of geometric means = (geometric mean of bilastine [high-fat]/geometric mean of bilastine [fasted]) x 100

絶食下に対する低脂肪朝食後の本剤の血漿中薬物速度論的パラメータの統計的比較を次の表に示した.

絶食下に対する低脂肪朝食後の本剤の C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比の 90%CI はすべて 80%～125%の範囲外となり，低脂肪朝食後に本剤を投与した場合，本剤の曝露量が有意に減少した．幾何平均値を比較すると，低脂肪朝食後の本剤の血漿中 C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} は，絶食下よりそれぞれ約 25%，26%及び 25%低かった.

Summary of Statistical Comparisons of Bilastine Pharmacokinetic Parameters AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, C_{max}: Bilastine (Low-Fat) Versus Bilastine Fasted

Parameter	Geometric Means		% Ratio of Geometric Means	90% CI for Ratio of Geometric Means
	Bilastine (Low-Fat)	Bilastine (Fasted)		
C_{max}	183.553	243.853	75.27	(59.85, 94.67)
AUC_{0-t}	856.588	1161.089	73.77	(65.94, 82.54)
AUC_{0-inf}	890.990	1187.136	75.05	(67.05, 84.01)

Geometric means are calculated by exponentiation of the LS means obtained from the general linear model.
% Ratio of geometric means = (geometric mean of bilastine [low-fat]/geometric mean of bilastine [fasted]) x 100

高脂肪朝食後に対する低脂肪朝食後の本剤の血漿中薬物速度論的パラメータの統計的比較を次の表に示した.

高脂肪食後に対する低脂肪食後の本剤の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比の 90%CI は 80%～125%の範囲外であった．一方，本剤の AUC_{0-inf} の幾何平均値の比の 90%CI は 80%～125%の範囲に含まれた．幾何平均値を比較すると，高脂肪朝食後の本剤の血漿中 C_{max} は低脂肪朝後より，約 13%高かった．本剤の血漿中 AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値を比較すると，高脂肪朝食後の方が低脂肪朝食後より約 11%及び 8%低かった.

Summary of Statistical Comparisons of Bilastine Pharmacokinetic Parameters AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, C_{max}: Bilastine (Low-Fat) Versus Bilastine (High-Fat)

Parameter	Geometric Means		% Ratio of Geometric Means	90% CI for Ratio of Geometric Means
	Bilastine (Low-Fat)	Bilastine (High-Fat)		
C_{max}	183.553	162.705	112.81	(89.70, 141.88)
AUC_{0-t}	856.588	963.302	88.92	(79.48, 99.48)
AUC_{0-inf}	890.990	971.512	91.71	(82.25, 102.27)

Geometric means are calculated by exponentiation of the LS means obtained from the general linear model.
% Ratio of geometric means = (geometric mean of bilastine [low-fat]/geometric mean of bilastine [high-fat]) x 100

【ヒスタミン誘発膨疹及び紅斑の抑制】

本剤はヒスタミン誘発膨疹及び紅斑を抑制し，C_{max} 到達時付近で最も抑制した.

本剤の紅斑の抑制作用に食事の影響を認めなかった．本剤の膨疹の抑制作用に対する食事の影響は，被験者の反応が投与法内で大きく異なったため，確定的ではない.

【安全性】

本試験では重篤な有害事象を認めず，有害事象のために試験を中止した被験者はいなかった.

	なお，1 名はスクリーニング検査不適格のため試験を中止した． 本剤を投与した被験者 4/12 名（33%）に 8 件の有害事象が発現し，その内訳は 1 名は絶食下投与後で 1 名，高脂肪朝食後の投与後で 3 名，低脂肪朝食後の投与後で 2 名あった．最も多く発現した有害事象は鼻漏で，2 名（高脂肪朝食後の投与後で 1 名，低脂肪朝食後の投与後で 1 名）に発現した．有害事象はすべて軽度であり，治験責任医師は本剤との因果関係をすべて「多分関係なし」又は「関係なし」と判断した． QT 及び QTc 間隔延長に対する本剤投与の影響はわずかであり，すべての被験者で試験終了後に行った心電図検査は正常範囲内であった．1 名が高脂肪朝食後の投与後にベースラインから 60 msec を超える QTc 間隔延長（74 msec）を示したが，治験責任医師は正常と判断した． 臨床検査値，バイタルサイン，心電図及び身体所見では，明らかに本剤の投与に関連した所見を認めなかった．
結論	・本剤の血漿中 C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} は，絶食下と比べて高脂肪朝食後に本剤を投与した被験者でそれぞれ約 33%，17%及び 18%低下した． ・本剤の血漿中 C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} は，絶食下と比べて低脂肪朝食後に本剤を投与した被験者でそれぞれ約 25%，26%及び 25%低下した． ・本剤の血漿中 C_{max}（幾何平均値）は，高脂肪朝食後と比べて低脂肪朝食後に高く，2 つの食事条件間で本剤の吸収速度に有意差を認めた． ・高脂肪朝食後に対する低脂肪朝食後の本剤の AUC_{0-inf} の幾何平均値の比の 90%CI は 80%～125%の範囲に含まれ，低脂肪朝食後と高脂肪朝食後の本剤の曝露量に有意差は認めなかった． ・本剤 20 mg 投与によりヒスタミン誘発膨疹及び紅斑の抑制を認めた．本剤の紅斑抑制作用に食事の影響は認めなかったが，本剤の膨疹抑制に対する食事の影響は確定的ではなかった． ・本試験の対象とした健康成人男性及び女性被験者では，絶食下，高脂肪食及び低脂肪食条件下での本剤 20 mg の単回経口投与は概ね安全であり，忍容性は良好であると考えられた．
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.4　BILA2909/BA（CUNFI-0908）試験（第 5.3.1.1.4 項）

2.7.6.4.1　試験方法及び成績

表題	Study on the oral bioavailability of bilastine
実施地域	スペイン
実施期間	2010 年 5 月 26 日（最初の被験者のスクリーニング日） 2010 年 8 月 20 日（最終の被験者の完了日）
開発段階	第 I 相
目的	【主目的】 健康成人を対象として，ビラスチン（以下，本剤）の経口投与の絶対的バイオアベイラビリティ（BA）を静脈内投与と比較することで評価する． 【副次目的】 忍容性と安全性を評価し，薬物動態（PK）を評価する．
試験方法	単一施設，ランダム化，非盲検，単回投与，2 期クロスオーバー試験．
被験者数	29 名をスクリーニングし，12 名（男性：6 名，女性：6 名）が登録され試験を完了した． PK 解析対象集団：12 名，安全性解析対象集団：12 名．
試験対象集団及び主要な組入れ基準	非喫煙者，年齢が 18 歳～35 歳及びボディマス指数が 19～29 kg/m^2 の健康成人男性又は健康成人女性を組み入れた．
治験薬 ロット番号 用法・用量	本剤 20 mg を含む錠剤（ロット番号：[redacted]） 本剤 10 mg を含む注射剤（ロット番号：[redacted]） 【用法・用量】 次の 1 群又は 2 群に被験者をランダムに割り付け，夜間 10 時間絶食後に本剤を経口投与又は静脈内投与した． 群 / 1 期 / 2 期 1（n=6） / 経口投与 / 静脈内投与 2（n=6） / 静脈内投与 / 経口投与 経口投与：本剤 20 mg 1 錠を 150-200 mL の水で単回投与した． 静脈内投与：本剤 10 mg の注射剤を希釈せず，5 分間で静脈カテーテルを使って単回投与した．
治療期間	各被験者は 2 回の単回投与を受けた．1 期と 2 期との間に少なくとも 14 日間のウォッシュアウト期間を設定した．
評価基準	【PK】 本剤を経口投与した場合の BA の算出には用量で補正した投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積を用いた．採血は投与前，0.25，0.5，0.75，1，1.25，1.5，1.75，2，2.5，3，4，5，7，12，24，48 及び 72 時間に行い，0-2，2-6，6-12，12-24，24-48 及び 48-72 時間の蓄尿をサンプルとした． 【安全性】 有害事象，身体所見，心電図，定期的な臨床検査値及びバイタルサインにより安全性を評価した．なお，有害事象の因果関係は，関係あり，多分関係あり，可能性あり，多分関係なし，関係なしの 5 段階で評価し，程度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した．
解析方法	【PK】 記述統計量，反復測定値の分散分析又は Student の t 検定，WinNonlin を用いた．

	【安全性】 有害事象は medical dictionary for regulatory activities version 13.0 を用いて分類した.
結果	【被験者の内訳】 29 名をスクリーニングし，17 名を登録しなかった（試験の延期のため：10 名，ボディマス指数が基準外：2 名，臨床上の変化があったため：3 名，薬物摂取があったため：1 名，投薬治療があったため：1 名）．12 名が登録され試験を完了した．12 名が BA 解析対象集団となった. 【PK】 本剤 20 mg 経口投与及び 10 mg 静脈内投与時の薬物速度論的パラメーターの要約を次表に示した. 経口投与の BA は 60.67%（90%信頼区間：53.79%～67.56%）であった．経口投与後の本剤の血漿中薬物濃度は静脈内投与後に比べて低かった．最高濃度の平均到達時間は経口投与後 1.13* 時間であった．本剤 20 mg 経口投与後の尿中排泄率は 42%であったのに対して，静脈内投与後の尿中排泄率は 66%であった．腎クリアランスは両投与経路でよく似た値であり，平均値は経口投与及び静脈内投与でそれぞれ 9.2 及び 8.3 l/h であった. *：CSR では 1.31 時間と記載しているが，誤記のため訂正した. Bilastine pharmacokinetic parameters after a single oral dose of 20 mg and after a single intravenous dose of 10 mg (n=12) **Oral** / **Intravenous** Dose (mg): 20 / 10 $AUC_{(0-t)}$ (ngxh/ml): 993.99 ± 279.93 / 820.45 ± 142.18 $AUC_{0-\infty}$ (ngxh/ml): 997.40 ± 279.81 / 823.15 ± 142.52 % $AUC_{0-\infty}$ extrapolation: 0.37 ± 0.26 / 0.33 ± 0.17 Cmax (ng/ml): 219.67 ± 62.06 / 410.94 ± 91.47 tmax (h)#: 1.13 (0.75-3) / 0.25 (0.25-0.5) $t_{1/2}$ (h): 5.47 ± 2.13 / 3.65 ± 1.41 Ae (mg): 8.39 ± 4.70 / 6.59 ± 1.11 Clr (l/h): 9.20 ± 7.35 / 8.27 ± 2.44 Mean ± standard deviation; #: median and range Bilastine pharmacokinetic parameters normalised by dose **Oral** / **Intravenous** / **p (t Student)** Dose (mg): 20 / 10 / - AUC_{0-t}/D (ngxh/ml/mg): 49.70 ± 14.00 / 82.04 ± 14.22 / <0.001 $AUC_{0-\infty}$/D (ngxh/ml/mg): 49.87 ± 13.99 / 82.32 ± 14.25 / <0.001 Cmax/D (ng/ml/mg): 10.98 ± 3.10 / 41.09 ± 9.15 / <0.001 Ae/D: 0.42 ± 0.24 / 0.66 ± 0.11 / <0.001 Mean ± standard deviation 【安全性】 本剤 20 mg 経口投与と 10 mg 静脈内投与時の忍容性は良好であった. 本剤を経口投与した被験者 1/12 名に 1 件の有害事象を認めたが，軽度の胃腸炎であり，治験責任医師は本剤との因果関係を「関係なし」と判断した. フォローアップ検査時のバイタルサイン，心電図及び身体所見は，拡張期血圧（すべての値は

	正常範囲内であった）を除いてスクリーニング値と差がなかった．有害事象は治療せずに回復した．
結論	・本剤の経口投与の BA は 60.67%であり，90%信頼区間は 53.79%～67.56%であった． ・薬物速度論的パラメータは以前の試験と同様であった． ・経口投与及び静脈内投与のいずれにおいても本剤の忍容性は良好であり，本剤に関連した有害事象は認められなかった．
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.5　10055010 試験（第 5.3.3.1.1 項）

2.7.6.5.1　試験方法の概略

表題	健康成人男性を対象とした TAC-202 の臨床第 I 相単回投与及び反復投与試験
実施地域	国内
実施期間	2013 年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日） 2013 年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）
開発段階	第 I 相
目的	(1) 健康成人男性を対象にビラスチン（以下，本剤）の単回投与及び 14 日間反復投与時の安全性を検討する (2) 単回投与時及び 14 日間反復投与時の本剤の薬物動態（PK）を検討する (3) 本剤の単回投与及び 14 日間反復投与時のヒスタミンプリックテストを用いた膨疹及び紅斑の抑制作用を探索的に検討する (4) 本剤の単回投与及び 14 日間反復投与時の精神運動機能検査［digit symbol substitution test（DSST）に基づく］及び stanford sleep scale（SSS）に及ぼす影響を探索的に検討する (5) 本剤の PK を，海外試験結果と比較検討する
試験方法	単一施設，単盲検，プラセボ対照，ランダム化，並行群間比較試験
被験者数	計画時：60 名 解析時：割付例 60 名（単回投与試験 36 名，反復投与試験 24 名），適格例：60 名（単回投与試験 36 名，反復投与試験 24 名），治験薬投与例 60 名（単回投与試験 36 名，反復投与試験 24 名），薬力学的（PD）評価対象例 60 名（単回投与試験 36 名，反復投与試験 24 名），PK 解析対象集団（本剤投与被験者 45 名：単回投与試験 27 名，反復投与試験 18 名）
被験者数の設定根拠	日本人と外国人の PK 及び安全性を評価（比較検討）するため，海外試験と同様の症例数（ビラスチン群：各ステップ 9 名，プラセボ群：各ステップ 3 名）を設定し，本試験の目標症例数を，治験薬投与例として 60 名とした.
選択基準	【単回投与及び反復投与試験共通】 (1) 文書で被験者本人の同意を取得した健康成人男性 (2) 同意取得時の年齢が満 20 歳以上 40 歳未満 (3) スクリーニング検査時の体重が，50 kg 以上で，ボディマス指数［体重(kg)/身長$(m)^2$］が 18.5 以上 25.0 未満の範囲にある (4) 治験薬投与前 90 日以内に喫煙又はニコチン摂取していない（非喫煙者）
除外基準	【単回投与及び反復投与試験共通】 (1) 本試験に不適当と考えられる肝疾患，腎疾患，消化器疾患，呼吸器疾患，代謝・内分泌疾患，心血管系疾患，血液疾患，精神・神経疾患，自己免疫疾患，悪性腫瘍などの疾患（現在治療中又は経過観察中）や，活動性の感染症を有する (2) 薬物アレルギーの合併又は既往歴がある (3) 抗ヒスタミン薬の投与により，治療を要した副作用を経験した (4) 治験薬投与前 90 日以内に他の治験薬の投与を受けた (5) 治験薬投与前 90 日以内に 400 mL の献血, 30 日以内に 200 mL の献血又は 14 日以内に成分献血を行った (6) 治験薬投与前 30 日以内にダイエット又は過食など食生活が大きく変化した

	(7) 治験薬投与前 30 日以内に薬物代謝酵素を変動させる薬剤（バルビツール酸系，フェノチアジン系，シメチジン等）で治療を行った (8) 治験薬投与前 30 日以内にケトコナゾール，エリスロマイシン，シクロスポリン又はジルチアゼム等の P 糖タンパク質阻害作用を有する薬剤で治療を行った (9) 治験薬投与前 14 日以内に医薬品（一般用医薬品を含む．ただし，局所作用を目的とした外用剤を除く）で治療を行った (10) 治験薬投与前 24 時間以内にグレープフルーツ，他のフルーツ，カフェイン／キサンチン，アルコール又はセントジョーンズワート含有の飲食物又は健康食品を摂取した (11) スクリーニング検査時又は投与前の臨床所見若しくは 12 誘導心電図検査で，治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として不適当と判断した［2 度以上の房室ブロック，Fridercia 法により心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）が 450 msec 以上，完全房室ブロック，心房細動又は心室頻拍など］ (12) スクリーニング検査時又は投与前の血圧，脈拍数，体温が以下のいずれかに該当する ・収縮期血圧：90 mmHg 未満又は 140 mmHg 以上 ・拡張期血圧：40 mmHg 未満又は 90 mmHg 以上 ・脈拍数：40 回/分未満又は 110 回/分以上 ・体温：35.0°C 未満又は 37.0°C 以上 (13) スクリーニング検査時又は Day -1 の臨床検査で，施設基準値を逸脱する臨床検査値項目があり，治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として不適当と判断した (14) スクリーニング検査時のヒスタミンプリックテストで，生理食塩液に対し，膨疹反応が直径 2 mm を超えた被験者，ヒスタミン（1 mg/mL）に対し，膨疹反応が直径 3 mm 未満であった被験者又は過敏な反応を示し，繰り返しの実施が困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断した (15) スクリーニング検査時の血液免疫学的検査で，B 型肝炎ウィルス表面抗原，C 型肝炎ウィルス抗体，ヒト免疫不全ウィルス抗原抗体，梅毒血清反応のいずれかが陽性を示した (16) スクリーニング検査時の尿検査で，薬物反応が陽性を示した被験者又はアルコール依存が疑われる (17) 観察期間中避妊することに同意しない (18) その他，治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として不適当と判断した

<table>
<tr><td>治験薬
ロット番号
用法・用量</td><td>被験薬：
本剤 10 mg
本剤 10 mg を含む錠剤（ロット番号：[redacted]）
本剤 20 mg
本剤 20 mg を含む錠剤（ロット番号：[redacted]）
対照薬：
プラセボ
被験薬と外観上識別不能な白色の素錠（ロット番号：[redacted]）
【用法・用量】
単回投与試験：
治験薬を 1 日 1 回，Day 1 の 8 時に 150～250 mL の水で単回投与した．治験薬投与前 10 時間以上及び治験薬投与後 4 時間（4 時間時点の薬物濃度測定用採血後まで）は絶食とした．

<table>
<tr><th>ステップ</th><th>被験者数</th><th>本剤投与量</th></tr>
<tr><td>1</td><td>12 名（本剤：9 名，プラセボ：3 名）</td><td>10 mg（本剤 10 mg：1 錠）</td></tr>
<tr><td>2</td><td>12 名（本剤：9 名，プラセボ：3 名）</td><td>20 mg（本剤 20 mg：1 錠）</td></tr>
<tr><td>3</td><td>12 名（本剤：9 名，プラセボ：3 名）</td><td>50 mg（本剤 10 mg：1 錠及び本剤 20 mg：2 錠）</td></tr>
</table>

反復投与試験：
治験薬を 1 日 1 回, Day 1～Day 14 の 8 時に 150～250 mL の水で反復投与した. Day 1 及び Day 14 は，治験薬投与前 10 時間以上及び治験薬投与後 4 時間（Day 1 の 4 時間時点及び Day 14 の 316 時間時点の薬物濃度測定用採血後まで）は絶食とした．Day 2～Day 13 は，前日からの絶食や飲水の制限をしなかった.

<table>
<tr><th>ステップ</th><th>被験者数</th><th>本剤投与量</th></tr>
<tr><td>A</td><td>12 名（本剤 : 9 名，プラセボ : 3 名）</td><td>20 mg（本剤 20 mg 錠：1 錠）</td></tr>
<tr><td>B</td><td>12 名（本剤 : 9 名，プラセボ : 3 名）</td><td>50 mg（本剤 10 mg 錠：1 錠及び本剤 20 mg 錠：2 錠）</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>治療期間</td><td>単回投与試験：被験者は 1 日 1 回の単回投与を受けた.
反復投与試験：被験者は 1 日 1 回 14 日間の反復投与を受けた.</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>【解析対象集団の定義】
治験薬投与例：割付例のうち，治験薬が 1 回でも投与された被験者の集団
PD 評価対象例：治験薬投与例のうち，選択基準を満たし，除外基準に抵触しない被験者で，PD 評価が適切に実施できた被験者の集団.
PK 解析対象集団：治験薬が規定された投与量で投与され，薬物速度論的パラメータを算出するために必要な採血ポイントを満たした被験者の集団
【評価項目（単回投与及び反復投与試験共通）】
(1) 有害事象及び副作用の発現状況
(2) 本剤の血漿中及び尿中薬物速度論的パラメータ
(3) ヒスタミンプリックテストを用いた膨疹及び紅斑の抑制作用
(4) DSST 及び SSS スコア
【安全性（単回投与及び反復投与試験共通）】
被験者の有害事象を評価し，その事象を最も適切に表現する用語を有害事象名として用いた．臨</td></tr>
</table>

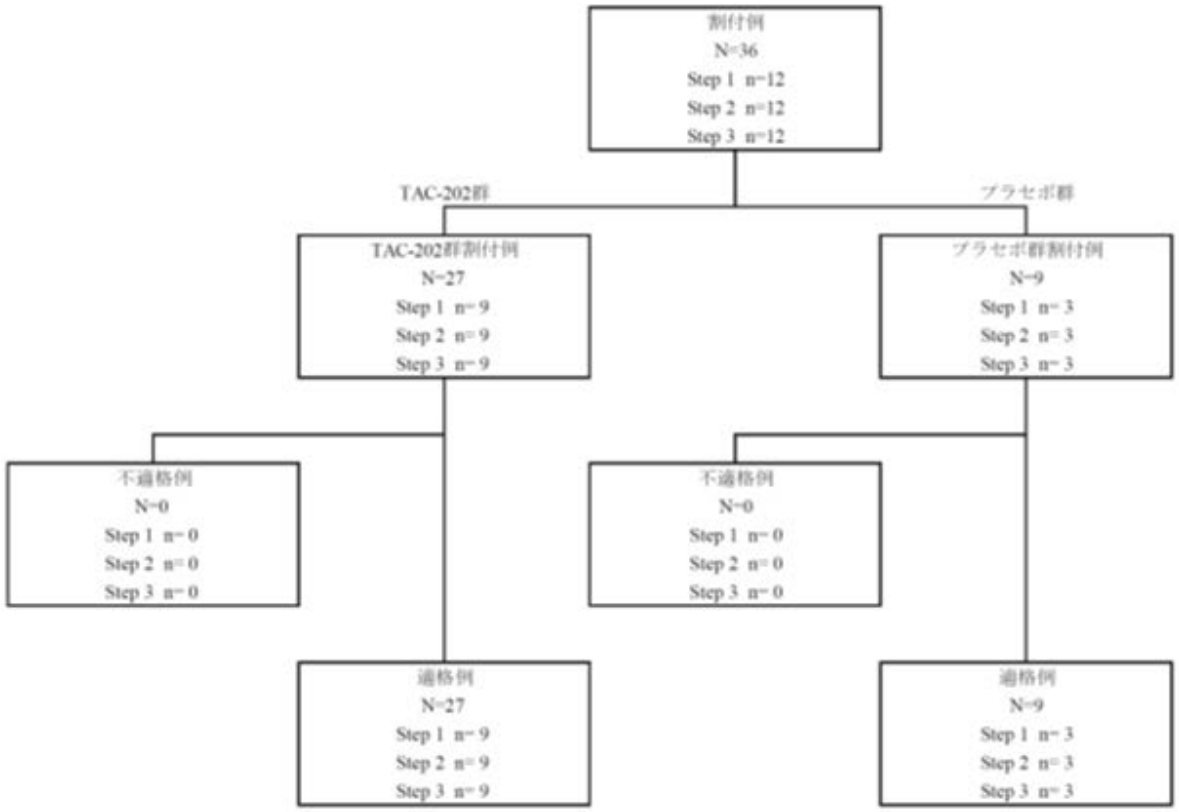
	床検査値は施設基準値を逸脱する臨床検査値を異常値とした．血圧，脈拍数，体温及び心電図の異常は，有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版を参考に治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に重要な異常と判断した場合に有害事象とした． 有害事象の重症度（程度）を下記のとおり評価した． 軽度：日常生活に不便をきたさない程度 中等度：日常生活に不便をきたすが，日常生活が維持できる程度 高度：日常生活ができず，医学的処置を要する程度 有害事象と治験薬との因果関係は，関係あり，多分関係あり，可能性あり，多分関係なし，関係なしの 5 段階で評価し，このうち，関係あり，多分関係あり又は可能性ありを本試験の副作用とした． 【PD】 ヒスタミンプリックテストにより発現した膨疹及び紅斑の面積に対する本剤の抑制効果を基に PD を評価した．単回投与試験ではプリックテストをスクリーニング時，Day -1，Day 1（投与後 1.5，8，12 時間）及び Day 2（投与後 24 時間）に行った．反復投与試験ではスクリーニング時，Day -1，Day 1（投与後 1.5，8，12 時間），Day 2（投与後 24 時間），Day 14（投与後 312，313.5，320，324 時間）及び Day 15（投与後 336 時間）に行った． また，精神運動機能の評価方法の一つである DSST 及び眠気の評価方法の一つである SSS を用い，本剤の精神運動機能及び眠気に及ぼす影響を基に PD を評価した．単回投与試験では DSST を Day -1，Day 1（投与後 2 時間）及び Day 2（投与後 24 時間）に，SSS を Day 1（投与前，投与後 2 時間）及び Day 2（投与後 24 時間）に行った．また，反復投与試験では DSST を Day -1，Day 1（投与後 2 時間），Day 2（投与後 24 時間），Day 8（投与後 168 及び 170 時間），Day 14（投与後 312 及び 314 時間）及び Day 15（投与後 336 時間）に，SSS を Day 1（投与前，投与後 2 時間），Day 2（投与後 24 時間），Day 8（投与後 168 及び 170 時間），Day 14（投与後 312 時間及び 314 時間）及び Day 15（投与後 336 時間）に行った． 【PK】 単回投与試験の血液サンプルは，治験薬投与前（0 時間），投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，3.5，4，6，8，12，16，24，36，48 及び 72 時間で採血した．反復投与試験の血液サンプルは Day 1［治験薬投与前（0 時間），投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，3.5，4，6，8，12 及び 16 時間］，Day 2（投与後 24 時間），Day 8（投与後 168 時間），Day 12（投与後 264 時間），Day 13（投与後 288 時間），Day 14（投与後 312，312.5，313，313.5，314，314.5，315，315.5，316，318，320，324 及び 328 時間），Day 15（投与後 336 及び 348 時間），Day 16（投与後 360 時間），Day 17（投与後 384 時間）で採血した． 単回投与試験の尿サンプルは，Day -1（治験薬投与前 12 時間）～治験薬投与前，投与後 0～6，6～12，12～24，24～36，36～48 及び 48～72 時間に採取した．反復投与試験の尿サンプルは，Day 1 では，Day -1（治験薬投与前 12 時間）～治験薬投与前，投与後 0～6，6～12，12～24 時間及び Day 14 では，312～318，318～324，324～336，336～348，348～360 及び 360～384 時間に採取した． 単回投与試験での本剤の血漿中濃度測定値又は尿中濃度測定値を用い，以下に示す薬物速度論的パラメータを算出した． ・最高血漿中濃度（C_{max}） ・最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）

	・投与 0 時間から最終濃度検出時間（t 時間）までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}） ・投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-inf}） ・見かけの消失半減期（$t_{1/2}$） ・見かけの分布容積（Vd/F） ・消失速度定数（K_{el}） ・経口クリアランス（CL/F） ・平均滞留時間（MRT） ・尿中排泄率（Ae） ・腎クリアランス（CLr） 反復投与試験での Day 1 及び Day 14 の本剤の血漿中濃度測定値又は尿中濃度測定値を用い，以下に示す薬物速度論的パラメータを算出した． ・C_{max} ・t_{max} ・投与 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-24}） ・投与後 312 から 336 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{312-336}$） ・定常状態での最低血漿中濃度［$(C_{ss})_{min}$］ ・定常状態到達時間 ・蓄積率（R） ・CLr
解析方法	被験者の構成，被験者背景及び投与状況を集計した． 【有効性】 本試験は健康成人を対象とした試験であるため，有効性の評価及び解析は行わなかった． 【安全性】 有害事象は日本語版 medical dictionary for regulatory activities（MedDRA/J） ver.15.1 を用いて分類し，治験薬投与例を対象に，次の解析を行った． (1) 有害事象発現割合及び副作用発現割合 (2) 有害事象項目別発現割合及び副作用項目別発現割合 (3) 臨床検査項目 (4) 12 誘導心電図の各検査項目（心拍数，PR 間隔，QRS 群，QT 間隔，QTcF）． (5) バイタルサイン（血圧・脈拍数・体温） 【PK】 単回投与試験： (1) 本剤の血漿中濃度測定値又は本剤の尿中濃度測定値を用いて，薬物速度論的パラメータを算出した．また，ノン・コンパートメント解析法によって被験者ごとに血漿中濃度を用いた薬物速度論的パラメータを算出した． (2) 血漿中薬物濃度は，投与量ごとに各測定時点の平均値及び標準偏差（SD）を算出した．各薬物速度論的パラメータも投与量ごとに平均値及び SD を算出し，一覧表を作成した． (3) 本剤の PK の線形性を評価した (4) 投与量，本剤の尿中濃度値及び尿量から排泄率を算出した．本剤の尿中濃度値，尿量及び曲線下面積より CLr を算出した．得られた Ae 及び CLr は投与量ごとに平均値及び SD を算出し

	た. (5)日本の健康成人の薬物速度論的パラメータと海外で実施された臨床試験の薬物速度論的パラメータを比較検討した 反復投与試験： (1) Day 1 及び Day 14 の本剤の血漿中濃度測定値又は本剤の尿中濃度測定値を用いて薬物速度論的パラメータを算出した．また，ノン・コンパートメント解析法によって被験者ごとに血漿中濃度を用いた薬物速度論的パラメータを算出した. (2) 血漿中薬物濃度は，投与量ごとに各測定時点の平均値及び SD を算出した．また，各薬物速度論的パラメータも投与量ごとに平均値及び SD を算出し，一覧表を作成した. (3) 尿中の本剤濃度値，尿量及び曲線下面積より CLr を算出した．得られた CLr は投与量ごとに平均値及び SD を算出した. (4)日本の健康成人の薬物速度論的パラメータと海外で実施した臨床試験の薬物速度論的パラメータを比較した 【PD】 (1) ヒスタミンプリックテスト（膨疹，紅斑）を用いた膨疹及び紅斑の抑制作用として，各測定時点の平均値及び SD を算出し，投与前値と比較した (2) DSST 及び SSS スコアについて，各測定時点の平均値及び SD を算出し，投与前値と比較した
報告書の日付	2013 年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.5.2　　被験者の内訳

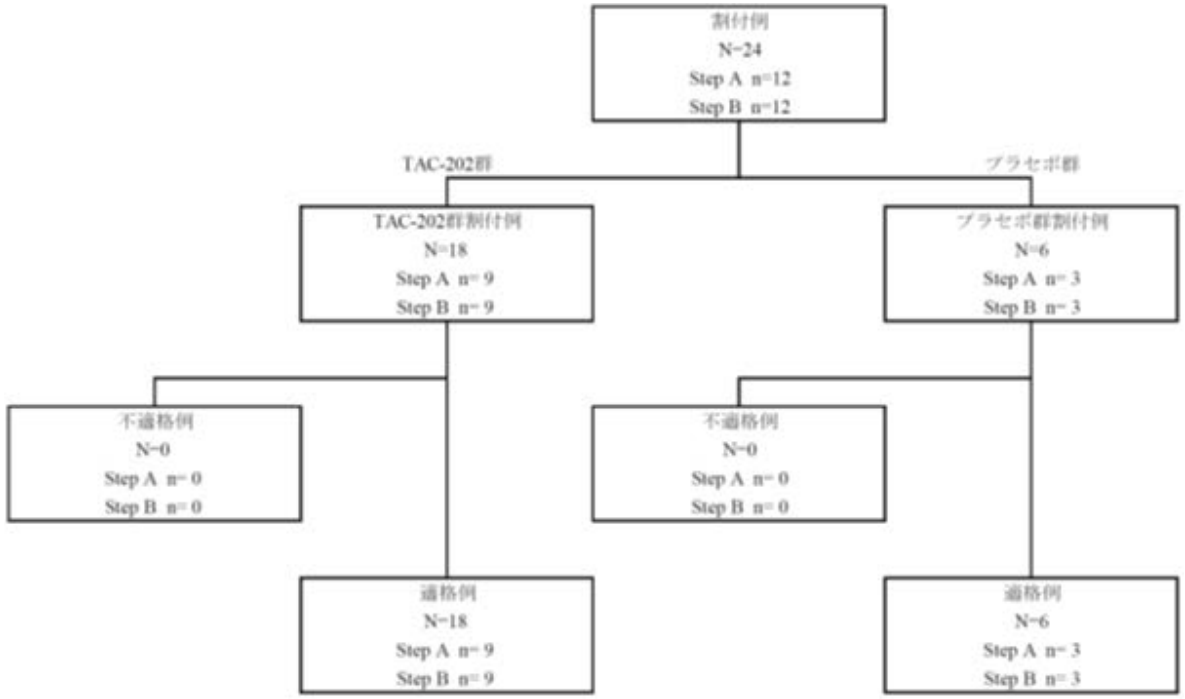
単回投与試験のステップごとの被験者の内訳を図2.7.6.5.2-1に示した. 計36名が割り付けられ, ビラスチン群のステップ 1～3（10～50 mg 投与）が各ステップ 9 名の計 27 名，プラセボ群が各ステップ 3 名の計 9 名であった．36 名すべてが適格例であった.



解析対象集団：割付例
第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 図 10.1.1-1

図 2.7.6.5.2-1　ステップごとの被験者の内訳（単回投与試験）（10055010 試験）

反復投与試験のステップごとの被験者の内訳を図2.7.6.5.2-2に示した. 計24名が割り付けられ, ビラスチン群のステップ A（20 mg 投与）及び B（50 mg 投与）が各ステップ 9 名の計 18 名，プラセボ群が各ステップ 3 名の計 6 名であった．24 名すべてが適格例であった.



解析対象集団：割付例

第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 図 10.1.1-2

図 2.7.6.5.2-2　ステップごとの被験者の内訳（反復投与試験）（10055010 試験）

2.7.6.5.2.1　投与中止状況

単回投与試験では，中止例はいなかった.

反復投与試験では，ビラスチン群のステップ A（20 mg 投与）の 1 名が Day 4 に「有害事象の発現により投与継続が困難なため」試験を中止した.

2.7.6.5.2.2　治験実施計画書からの逸脱

単回投与試験の治験実施計画書からの逸脱例を表 2.7.6.5.2.2-1 に示した．ビラスチン群のステップ 2（20 mg 投与）でバイタルサイン測定条件の不遵守を 1 名認めた.

表 2.7.6.5.2.2-1　逸脱例（単回投与試験）（10055010 試験）

ステップ	投与タイミング	逸脱の有無	逸脱内容	TAC-202 群 n(%)	プラセボ群 n(%)
1	絶食下				
				(N=9)	(N=3)
		無		9(100.0)	3(100.0)
		有		0(0.0)	0(0.0)
2	絶食下				
				(N=9)	(N=3)
		無		8(88.9)	3(100.0)
		有		1(11.1)	0(0.0)
			バイタルサイン測定条件の不遵守	1	0
3	絶食下				
				(N=9)	(N=3)
		無		9(100.0)	3(100.0)
		有		0(0.0)	0(0.0)

解析対象集団: 割付例

N：ステップごとの症例数

n：有無例数

第 5 3.3 1.1 項　10055010 CSR 表 10 2-1

反復投与試験の治験実施計画書からの逸脱例を表 2.7.6.5.2.2-2 に示した．ステップ A（20 mg 投与）のビラスチン群及びプラセボ群でヒスタミンプリックテストの許容範囲の不遵守を 8 名及び 3 名に認めた．

表 2.7.6.5.2.2-2　逸脱例（反復投与試験）（10055010 試験）

ステップ	投与タイミング	逸脱の有無	逸脱内容	TAC-202 群 n(%)	プラセボ群 n(%)
A	摂食下				
				(N=9)	(N=3)
		無		1(11.1)	0(0.0)
		有		8(88.9)	3(100.0)
			ヒスタミンプリックテストの許容範囲の不遵守	8	3
B	摂食下				
				(N=9)	(N=3)
		無		9(100.0)	3(100.0)
		有		0(0.0)	0(0.0)

解析対象集団: 割付例

N：ステップごとの症例数

n：有無例数

第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 表 10.2-2

2.7.6.5.3　被験者背景

単回投与試験の被験者背景を表 2.7.6.5.3-1 に示した．各項目で両群間に大きな差を認めなかった．

表 2.7.6.5.3-1　被験者背景（単回投与試験）（10055010 試験）

項目		ステップ	1		2		3	
		投与タイミング	絶食下		絶食下		絶食下	
		投与群	TAC-202 群	プラセボ群	TAC-202 群	プラセボ群	TAC-202 群	プラセボ群
		カテゴリー及び要約統計量	(N=9) n(%)	(N=3) n(%)	(N=9) n(%)	(N=3) n(%)	(N=9) n(%)	(N=3) n(%)
性別		女	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		男	9(100.0)	3(100.0)	9(100.0)	3(100.0)	9(100.0)	3(100.0)
年齢（歳）		n	9	3	9	3	9	3
		Mean(SD)	29.8(6.9)	21.0(1.0)	22.9(2.1)	32.0(8.7)	23.6(3.1)	26.3(7.6)
		Median	28.0	21.0	22.0	36.0	23.0	23.0
		Min - Max	22 - 39	20 - 22	21 - 27	22 - 38	20 - 31	21 - 35
体重（kg）		n	9	3	9	3	9	3
		Mean(SD)	62.12(6.12)	65.97(6.68)	61.94(8.22)	64.80(4.31)	62.30(5.19)	72.80(9.37)
		Median	64.00	63.10	62.80	66.50	63.20	70.20
		Min - Max	51.6 - 71.0	61.2 - 73.6	50.3 - 73.8	59.9 - 68.0	55.7 - 71.8	65.0 - 83.2
身長（cm）		n	9	3	9	3	9	3
		Mean(SD)	170.17(7.55)	173.53(6.85)	171.80(4.70)	175.23(4.54)	173.86(5.15)	177.70(10.49)
		Median	171.90	170.30	174.70	176.90	174.40	183.20
		Min - Max	155.1 - 178.6	168.9 - 181.4	164.4 - 177.2	170.1 - 178.7	166.7 - 183.7	165.6 - 184.3
BMI		n	9	3	9	3	9	3
		Mean(SD)	21.46(1.42)	21.87(0.68)	20.92(1.86)	21.07(0.55)	20.61(1.40)	23.03(1.89)
		Median	21.70	22.10	20.60	20.80	20.80	23.70
		Min - Max	18.7 - 22.9	21.1 - 22.4	18.6 - 23.9	20.7 - 21.7	18.7 - 22.7	20.9 - 24.5
既往歴		無	9(100.0)	3(100.0)	9(100.0)	3(100.0)	9(100.0)	3(100.0)
		有	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
合併症		無	9(100.0)	3(100.0)	9(100.0)	3(100.0)	9(100.0)	3(100.0)
		有	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ヒスタミンプリックテスト	膨疹 (mm^2)	n	9	3	9	3	9	3
		Mean(SD)	30.22(12.85)	40.50(14.76)	34.72(7.78)	32.67(14.36)	29.67(8.09)	28.00(1.32)
		Median	29.50	33.00	32.00	27.00	32.00	28.50
		Min - Max	8.5 - 49.5	31.0 - 57.5	24.0 - 44.5	22.0 - 49.0	17.5 - 41.5	26.5 - 29.0
	紅斑 (mm^2)	n	9	3	9	3	9	3
		Mean(SD)	814.50(377.38)	1039.00(52.18)	811.17(294.13)	1164.33(470.58)	810.28(176.61)	1068.00(28.94)
		Median	884.50	1017.50	875.00	1338.50	869.50	1077.50
		Min - Max	40.0 - 1430.5	1001.0 - 1098.5	382.0 - 1339.0	631.5 - 1523.0	493.5 - 1001.0	1035.5 - 1091.0

解析対象集団：治験薬投与例
N：ステップごとの症例数
n(%)：例数，割合
第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 表 11.2-1

反復投与試験の被験者背景を表 2.7.6.5.3-2 に示した．各項目で両群間に大きな差を認めなかった．

表 2.7.6.5.3-2　被験者背景（反復投与試験）（10055010 試験）

項目		ステップ	A		B	
		投与タイミング	摂食下		摂食下	
		投与群	TAC-202 群	プラセボ群	TAC-202 群	プラセボ群
		カテゴリー及び要約統計量	(N=9) n(%)	(N=3) n(%)	(N=9) n(%)	(N=3) n(%)
性別		女	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		男	9(100.0)	3(100.0)	9(100.0)	3(100.0)
年齢（歳）		n	9	3	9	3
		Mean(SD)	25.6(3.2)	28.3(8.4)	27.6(5.8)	26.0(4.4)
		Median	26.0	24.0	27.0	24.0
		Min - Max	20 - 31	23 - 38	20 - 37	23 - 31
体重（kg）		n	9	3	9	3
		Mean(SD)	61.51(5.89)	57.83(4.66)	64.20(6.00)	58.33(0.91)
		Median	61.40	55.50	61.80	58.70
		Min - Max	54.7 - 75.1	54.8 - 63.2	58.5 - 74.5	57.3 - 59.0
身長（cm）		n	9	3	9	3
		Mean(SD)	171.06(6.90)	167.23(3.44)	171.70(5.87)	166.53(4.91)
		Median	168.80	165.40	173.60	165.10
		Min - Max	162.1 - 183 1	165.1 - 171.2	161.3 - 179.6	162.5 - 172.0
BMI		n	9	3	9	3
		Mean(SD)	21.03(1.64)	20.67(0.81)	21.81(2.12)	21.03(0.99)
		Median	20.90	20.30	21.40	21.50
		Min - Max	19.2 - 24.2	20.1 - 21.6	18.6 - 24.7	19.9 - 21.7
既往歴		無	9(100.0)	3(100.0)	9(100.0)	3(100.0)
		有	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
合併症		無	9(100.0)	3(100.0)	9(100.0)	3(100.0)
		有	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ヒスタミンプリックテスト	膨疹 (mm^2)	n	9	3	9	3
		Mean(SD)	29.06(8.73)	20.50(6.00)	28.83(6.67)	29.83(3.69)
		Median	32.50	20.50	26.50	28.50
		Min - Max	19.5 - 38.0	14.5 - 26.5	21.5 - 41.0	27.0 - 34.0
	紅斑 (mm^2)	n	9	3	9	3
		Mean(SD)	796.22(305.59)	885.83(297.21)	833.33(133.55)	843 50(176.90)
		Median	685.00	751 50	788.50	861.00
		Min - Max	547.5 - 1511.0	679.5 - 1226.5	650.0 - 1072.5	658.5 - 1011.0

解析対象集団：治験薬投与例
N：ステップごとの症例数
n(%)：例数，割合
第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 表 11.2-2

2.7.6.5.4　服薬状況

単回投与試験の治験薬の服薬状況を表 2.7.6.5.4-1 に示した．すべての被験者が治験薬を服薬した．単回投与試験の本剤の服薬は，10，20 及び 50 mg の 3 ステップ（ステップ 1，ステップ 2 及びステップ 3）で行い，各ステップの被験者数は，ビラスチン群が 9 名，プラセボ群が 3 名の計 12 名であり，治験薬を服薬した被験者数の合計は，ビラスチン群が 27 名，プラセボ群が 9 名であった．

表 2.7.6.5.4-1　服薬状況（単回投与試験）（10055010 試験）

ステップ	投与タイミング	1 回投与量	TAC-202 群 服薬例数(%)	プラセボ群 服薬例数(%)
1	絶食下	10 mg	(N=9) 9(100.0)	(N=3) 3(100.0)
2	絶食下	20 mg	(N=9) 9(100.0)	(N=3) 3(100.0)
3	絶食下	50 mg	(N=9) 9(100.0)	(N=3) 3(100.0)

解析対象集団：治験薬投与例
N：ステップごとの症例数
第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 表 11 3-1

反復投与試験の治験薬の服薬状況を表 2.7.6.5.4-2 に示した．ビラスチン群のステップ A（20 mg 投与）の 1 名が Day 4 の治験薬服薬前に試験を中止したため，服薬を完遂した被験者は 8/9 名であった．ビラスチン群のステップ B（50 mg 投与）及びプラセボ群（ステップ A 及び B のプラセボ群の合計）の Day 1～Day 14 の服薬例数は，それぞれ 9/9 名（100%）及び 6/6 名（100%）であった．

表 2.7.6.5.4-2　服薬状況（反復投与試験）（10055010 試験）

ステップ	投与タイミング	1 回投与量	投与日	TAC-202 群 服薬例数(%)	プラセボ群 服薬例数(%)
A	摂食下	20 mg		(N=9)	(N=3)
			Day 1	9(100.0)	3(100.0)
			Day 2	9(100.0)	3(100.0)
			Day 3	9(100.0)	3(100.0)
			Day 4	8(88.9)	3(100.0)
			Day 5	8(88.9)	3(100.0)
			Day 6	8(88.9)	3(100.0)
			Day 7	8(88.9)	3(100.0)
			Day 8	8(88.9)	3(100.0)
			Day 9	8(88.9)	3(100.0)
			Day 10	8(88.9)	3(100.0)
			Day 11	8(88.9)	3(100.0)
			Day 12	8(88.9)	3(100.0)
			Day 13	8(88.9)	3(100.0)
			Day 14	8(88.9)	3(100.0)
B	摂食下	50 mg		(N=9)	(N=3)
			Day 1	9(100.0)	3(100.0)
			Day 2	9(100.0)	3(100.0)
			Day 3	9(100.0)	3(100.0)
			Day 4	9(100.0)	3(100.0)
			Day 5	9(100.0)	3(100.0)
			Day 6	9(100.0)	3(100.0)
			Day 7	9(100.0)	3(100.0)
			Day 8	9(100.0)	3(100.0)
			Day 9	9(100.0)	3(100.0)
			Day 10	9(100.0)	3(100.0)
			Day 11	9(100.0)	3(100.0)
			Day 12	9(100.0)	3(100.0)
			Day 13	9(100.0)	3(100.0)
			Day 14	9(100.0)	3(100.0)

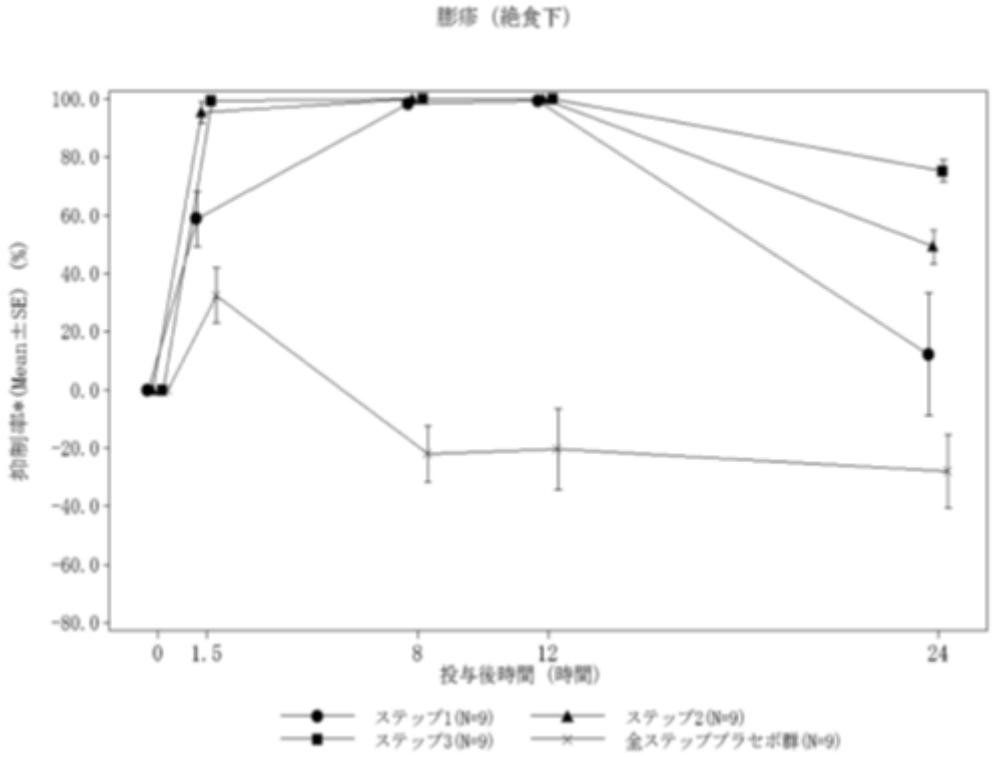
解析対象集団：治験薬投与例
N：ステップごとの症例数
第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 表 11.3-2

2.7.6.5.5　有効性の評価

本試験は治療効果を目的とせず，安全性及び PK の評価を目的とした試験であるため，有効性を解析しなかった．ただし，ヒスタミンプリックテストを用いた PD の検討を行った．

2.7.6.5.5.1　ヒスタミンプリックテストを用いた膨疹及び紅斑の抑制作用

単回投与試験のヒスタミンプリックテストを用いた膨疹及び紅斑の抑制率の経時推移図を図 2.7.6.5.5.1-1 及び図 2.7.6.5.5.1-2 に示した．ビラスチン群のステップ 2（20 mg 投与）及びステップ 3（50 mg 投与）では，投与後 1.5～12 時間までは 95%～100%と高い抑制率を示し，ヒスタミンの膨疹及び紅斑の発現をほぼ完全に抑制した．

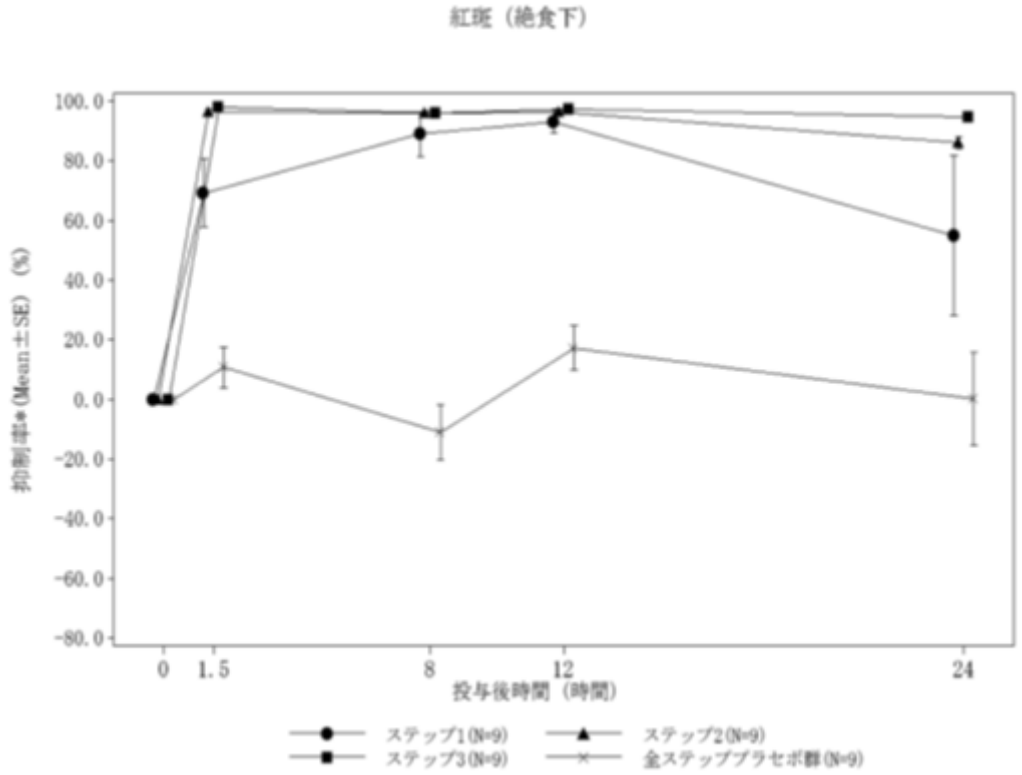


解析対象集団: PD 評価対象例

抑制率* = (Day -1 の面積 - 各時期の面積) / (Day -1 の面積) × 100

第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 図 11.4.1.1-1

図 2.7.6.5.5.1-1　ヒスタミンプリックテスト（膨疹）（単回投与試験）（10055010 試験）



解析対象集団: PD 評価対象例

抑制率* = (Day -1 の面積 - 各時期の面積) / (Day -1 の面積) × 100

第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 図 11.4.1.1-2

図 2.7.6.5.5.1-2　ヒスタミンプリックテスト（紅斑）（単回投与試験）（10055010 試験）

本剤の単回投与試験の各投与群間での膨疹及び紅斑の抑制率を表 2.7.6.5.5.1-1 に示した．ビラスチン群のステップ 2（20 mg 投与）及びステップ 3（50 mg 投与）では，プラセボ群と比較して投与後 1.5 時間から膨疹及び紅斑を有意（$p<0.001$）に抑制し，投与後 24 時間まで有意に抑制作用は持続した．一方，ビラスチン群のステップ 1（10 mg 投与）では，プラセボ群と比較して投与後 8 及び 12 時間で膨疹を，投与後 1.5，8 及び 12 時間で紅斑を有意（$p<0.001$）に抑制したが，投与後 24 時間では有意な差は認めなかった．

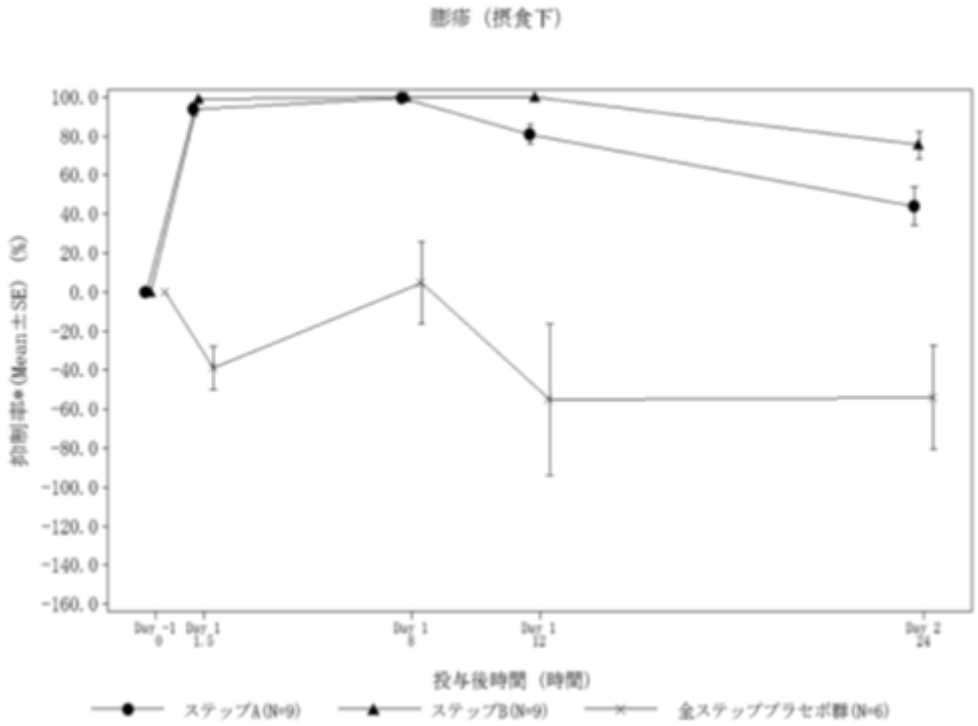
ビラスチン群のステップ 2（20 mg 投与）はビラスチン群のステップ 1（10 mg 投与）と比較して，投与後 1.5 時間で膨疹及び紅斑を有意に抑制した．ビラスチン群のステップ 3（50 mg 投与）はビラスチン群のステップ 1（10 mg 投与）に比し，膨疹を投与後 1.5 及び 24 時間で，紅斑を投与後 1.5 時間でそれぞれ有意に抑制した．また，ビラスチン群のステップ 3（50 mg 投与）はビラスチン群のステップ 2（20 mg 投与）と比較して，投与後 24 時間で膨疹及び紅斑を有意に抑制した．

表 2.7.6.5.5.1-1　ビラスチンの各投与群間での膨疹及び紅斑の抑制率の比較（単回投与試験）（10055010 試験）

項目	ステップ	投与タイミング	検査時期	n	TAC-202 群 (N=27) 抑制率*	SD	SE	全ステッププラセボ群 (N=9) 抑制率*	SD	SE	P value #	TAC-202 群 P value ##
膨疹	1	絶食下	Day -1	9	-	-	-	-	-	-	-	ステップ 1 vs ステップ 2
(%)			Day 1　1.5 時間後	9	58.8	28.5	9.5	32.5	28.6	9.5	0.069	0.002
			Day 1　8 時間後	9	98.3	2.6	0.9	-21.9	28.8	9.6	<0.001	0.069
			Day 1　12 時間後	9	99.2	2.5	0.8	-20.4	41.7	13.9	<0.001	0.332
			Day 2　24 時間後	9	12.3	63.2	21.1	-27.9	37.7	12.6	0.120	0.111
	2	絶食下	Day -1	9	-	-	-	-	-	-	-	ステップ 1 vs ステップ 3
			Day 1　1.5 時間後	9	95.4	11.0	3.7	32.5	28.6	9.5	<0.001	0.001
			Day 1　8 時間後	9	100.0	0.0	0.0	-21.9	28.8	9.6	<0.001	0.069
			Day 1　12 時間後	9	100.0	0.0	0.0	-20.4	41.7	13.9	<0.001	0.332
			Day 2　24 時間後	9	49.2	17.3	5.8	-27.9	37.7	12.6	<0.001	0.010
	3	絶食下	Day -1	9	-	-	-	-	-	-	-	ステップ 2 vs ステップ 3
			Day 1　1.5 時間後	9	99.2	1.2	0.4	32.5	28.6	9.5	<0.001	0.310
			Day 1　8 時間後	9	100.0	0.0	0.0	-21.9	28.8	9.6	<0.001	-
			Day 1　12 時間後	9	100.0	0.0	0.0	-20.4	41.7	13.9	<0.001	-
			Day 2　24 時間後	9	75.1	11.4	3.8	-27.9	37.7	12.6	<0.001	0.002
紅斑	1	絶食下	Day -1	9	-	-	-	-	-	-	-	ステップ 1 vs ステップ 2
(%)			Day 1　1.5 時間後	9	69.2	34.1	11.4	10.8	20.3	6.8	<0.001	0.030
			Day 1　8 時間後	9	88.9	22.2	7.4	-11.0	28.0	9.3	<0.001	0.357
			Day 1　12 時間後	9	93.1	11.1	3.7	17.3	22.7	7.6	<0.001	0.399
			Day 2　24 時間後	9	54.9	80.1	26.7	0.2	46.6	15.5	0.096	0.262
	2	絶食下	Day -1	9	-	-	-	-	-	-	-	ステップ 1 vs ステップ 3
			Day 1　1.5 時間後	9	96.4	2.3	0.8	10.8	20.3	6.8	<0.001	0.023
			Day 1　8 時間後	9	96.0	1.7	0.6	-11.0	28.0	9.3	<0.001	0.354
			Day 1　12 時間後	9	96.4	1.4	0.5	17.3	22.7	7.6	<0.001	0.294
			Day 2　24 時間後	9	86.0	5.8	1.9	0.2	46.6	15.5	<0.001	0.157
	3	絶食下	Day -1	9	-	-	-	-	-	-	-	ステップ 2 vs ステップ 3
			Day 1　1.5 時間後	9	98.0	0.5	0.2	10.8	20.3	6.8	<0.001	0.062
			Day 1　8 時間後	9	96.0	1.0	0.3	-11.0	28.0	9.3	<0.001	0.966
			Day 1　12 時間後	9	97.2	0.7	0.2	17.3	22.7	7.6	<0.001	0.146
			Day 2　24 時間後	9	94.5	2.2	0.7	0.2	46.6	15.5	<0.001	0.001

解析対象集団: PD 評価対象例
N：症例数
n：評価例数
#：TAC-202 群と全ステッププラセボ群の 2 標本 t 検定
##：ステップ間の 2 標本 t 検定(2 列目のステップは考慮しない)
抑制率* = (Day -1 の面積 - 各時期の面積) / (Day -1 の面積) × 100
第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 表 11.4.1.1-3

反復投与試験のヒスタミンプリックテストを用いた膨疹及び紅斑の抑制率の経時推移図を図 2.7.6.5.5.1-3～図 2.7.6.5.5.1-6 に示した. 反復投与試験でも単回投与試験と同様にビラスチン群のステップ A（20 mg 投与）及びステップ B（50 mg 投与）では，投与後 1.5～12 時間までは 80%～100%と高い抑制率を示し，ヒスタミンの膨疹及び紅斑の発現をほぼ完全に抑制した.

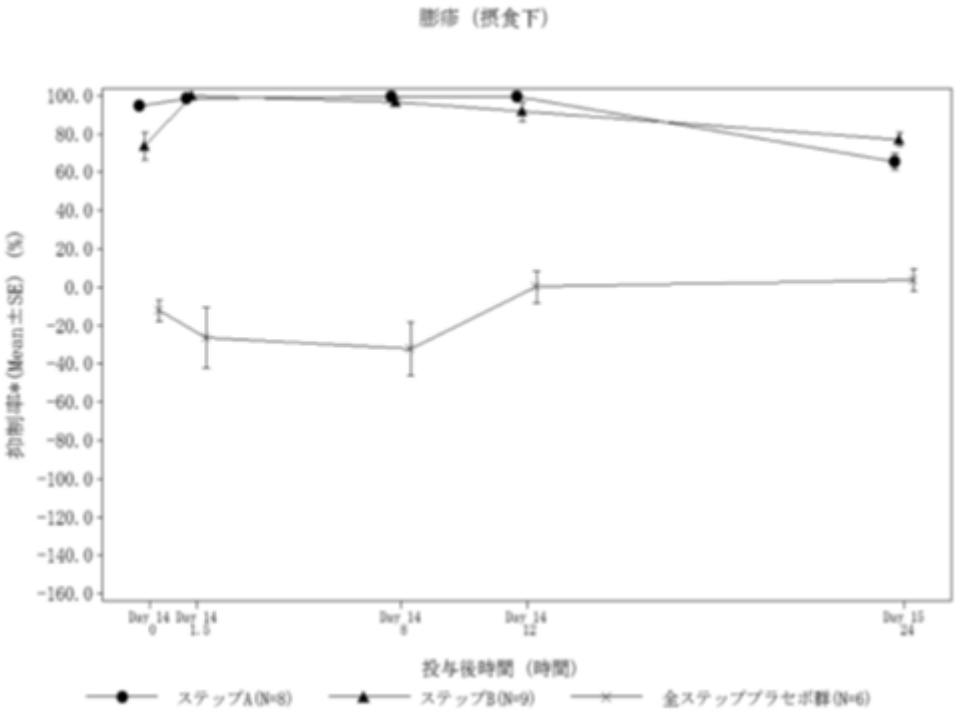


解析対象集団: PD 評価対象例

抑制率* = (Day -1 の面積 - 各時期の面積) / (Day -1 の面積) × 100

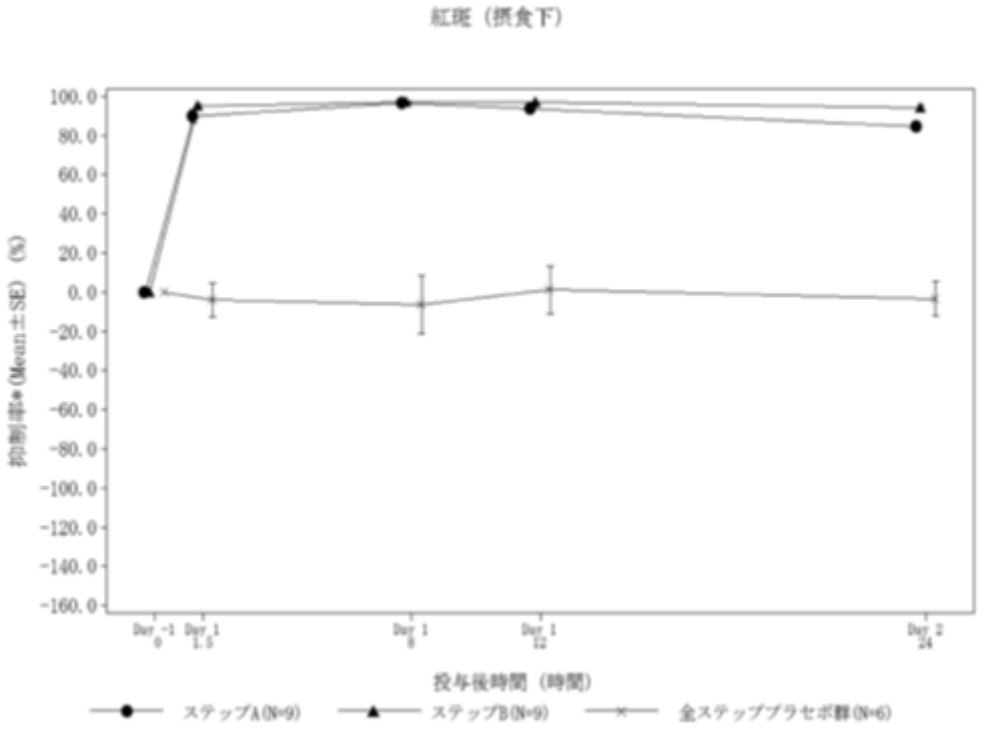
第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 図 11.4.1.1-3

図 2.7.6.5.5.1-3　ヒスタミンプリックテスト（膨疹，Day -1～Day 2）（反復投与試験）（10055010 試験）



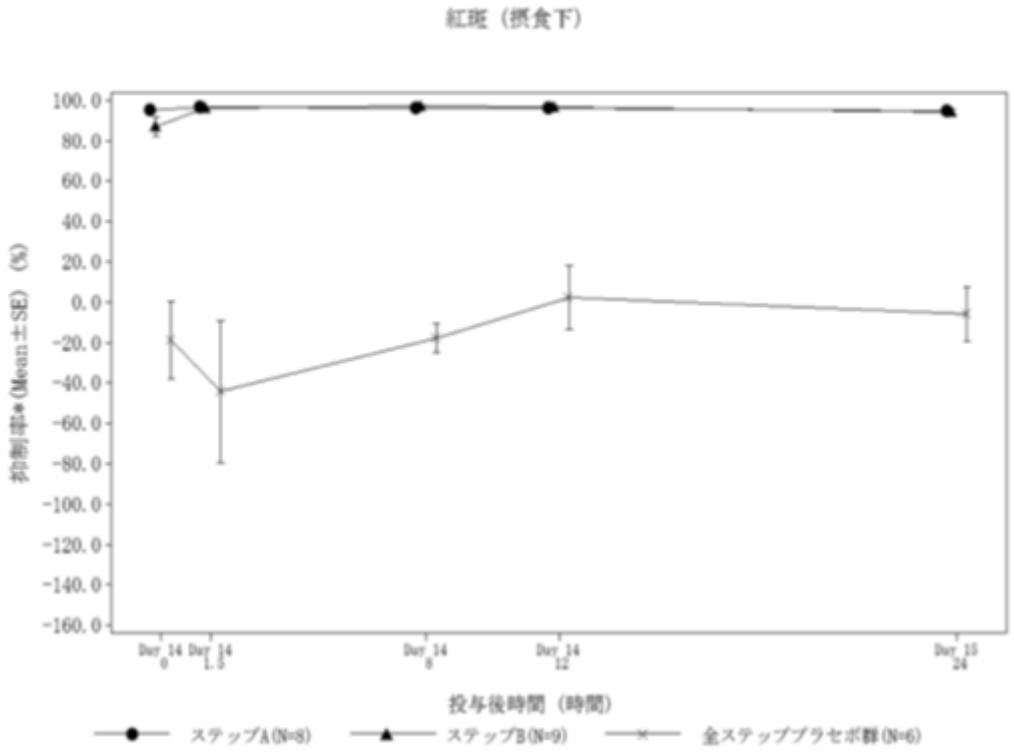
解析対象集団: PD 評価対象例
抑制率* = (Day -1 の面積 - 各時期の面積) / (Day -1 の面積) × 100
第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 図 11.4.1.1-4

図 2.7.6.5.5.1-4　ヒスタミンプリックテスト（膨疹，Day 14～Day 15）（反復投与試験）（10055010 試験）



解析対象集団: PD 評価対象例
抑制率* = (Day -1 の面積 - 各時期の面積) / (Day -1 の面積) × 100
第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 図 11.4.1.1-5

図 2.7.6.5.5.1-5　ヒスタミンプリックテスト（紅斑，Day -1～Day 2）（反復投与試験）（10055010 試験）



解析対象集団: PD 評価対象例
抑制率* = (Day -1 の面積 - 各時期の面積) / (Day -1 の面積) × 100
第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 図 11.4.1.1-6

図 2.7.6.5.5.1-6　ヒスタミンプリックテスト（紅斑，Day 14～Day 15）（反復投与試験）（10055010 試験）

反復投与試験の投与群間での膨疹及び紅斑の抑制率を表 2.7.6.5.5.1-2 に示した．反復投与試験の Day 1 でも単回投与試験と同様にビラスチン群のステップ A（20 mg 投与）及びステップ B（50 mg 投与）では，プラセボ群と比較して投与後 1.5 時間から膨疹及び紅斑を有意（$p < 0.001$）に抑制し，投与後 24 時間まで有意な抑制作用が持続した．また，14 日間反復投与後にも同様の結果を認め，14 日目の最終投与後から 24 時間まで有意な抑制作用が持続した．ビラスチン群のステップ B（50 mg 投与）は，ビラスチン群のステップ A（20 mg 投与）と比較して，Day 1 の治験薬投与後 12，24 時間及び Day 14（初回投与後 312 時間）に膨疹を有意に抑制し，Day 1 の治験薬投与後 12，24 時間及び Day 14（初回投与後 320 時間）に紅斑を有意に抑制した．

表 2.7.6.5.5.1-2　ビラスチンの各投与群間での膨疹及び紅斑の抑制率の比較（反復投与試験）（10055010 試験）

項目	ステップ	投与タイミング	検査時期	TAC-202 群 (N=18) n	抑制率*	SD	SE	全ステッププラセボ群 (N=6) n	抑制率*	SD	SE	P value #	TAC-202 群 P value ##
膨疹	A	摂食下	Day -1	9	-	-	-	6	-	-	-	-	ステップ A vs ステップ B
(%)			Day 1　1.5 時間後	9	93.7	9.9	3.3	6	-38.6	26.9	11.0	<0.001	0.144
			Day 1　8 時間後	9	99.6	1.3	0.4	6	4.8	51.2	20.9	<0.001	0.332
			Day 1　12 時間後	9	81.0	14.8	4.9	6	-55.1	94.7	38.7	0.001	0.001
			Day 2　24 時間後	9	44.1	29.7	9.9	6	-54.1	65.1	26.6	0.002	0.019
			Day 14 312 時間後	8	94.8	4.2	1.5	6	-12.3	13.5	5.5	<0.001	0.018
			Day 14 313.5 時間後	8	98.7	2.3	0.8	6	-26.3	38.8	15.9	<0.001	0.125
			Day 14 320 時間後	8	99.5	1.5	0.5	6	-32.1	34.0	13.9	<0.001	0.180
			Day 14 324 時間後	8	99.3	1.9	0.7	6	0.2	20.5	8.4	<0.001	0.153
			Day 15 336 時間後	8	65.6	12.5	4.4	6	3.7	13.9	5.7	<0.001	0.057
	B	摂食下	Day -1	9	-	-	-	6	-	-	-	-	
			Day 1　1.5 時間後	9	98.9	2.1	0.7	6	-38.6	26.9	11.0	<0.001	
			Day 1　8 時間後	9	100.0	0.0	0.0	6	4.8	51.2	20.9	<0.001	
			Day 1　12 時間後	9	100.0	0.0	0.0	6	-55.1	94.7	38.7	<0.001	
			Day 2　24 時間後	9	75.4	20.5	6.8	6	-54.1	65.1	26.6	<0.001	
			Day 14 312 時間後	9	73.6	22.1	7.4	6	-12.3	13.5	5.5	<0.001	
			Day 14 313.5 時間後	9	100.0	0.0	0.0	6	-26.3	38.8	15.9	<0.001	
			Day 14 320 時間後	9	96.5	5.8	1.9	6	-32.1	34.0	13.9	<0.001	
			Day 14 324 時間後	9	91.6	14.4	4.8	6	0.2	20.5	8.4	<0.001	
			Day 15 336 時間後	9	77.1	10.5	3.5	6	3.7	13.9	5.7	<0.001	
紅斑	A	摂食下	Day -1	9	-	-	-	6	-	-	-	-	ステップ A vs ステップ B
(%)			Day 1　1.5 時間後	9	90.0	10.4	3.5	6	-3.9	21.5	8.8	<0.001	0.180
			Day 1　8 時間後	9	96.8	1.6	0.5	6	-6.2	36.1	14.7	<0.001	0.415
			Day 1　12 時間後	9	93.6	2.6	0.9	6	1.2	29.7	12.1	<0.001	0.002
			Day 2　24 時間後	9	84.6	7.5	2.5	6	-3.2	21.6	8.8	<0.001	0.003
			Day 14 312 時間後	8	95.2	1.5	0.5	6	-18.7	47.1	19.2	<0.001	0.134
			Day 14 313.5 時間後	8	96.7	0.9	0.3	6	-44.3	85.9	35.1	0.001	0.270
			Day 14 320 時間後	8	95.9	0.5	0.2	6	-17.9	17.8	7.3	<0.001	0.002
			Day 14 324 時間後	8	96.2	0.8	0.3	6	2.3	38.2	15.6	<0.001	0.585
			Day 15 336 時間後	8	94.5	1.3	0.5	6	-5.8	32.8	13.4	<0.001	0.844
	B	摂食下	Day -1	9	-	-	-	6	-	-	-	-	
			Day 1　1.5 時間後	9	95.0	2.7	0.9	6	-3.9	21.5	8.8	<0.001	
			Day 1　8 時間後	9	97.3	0.7	0.2	6	-6.2	36.1	14.7	<0.001	
			Day 1　12 時間後	9	96.9	0.8	0.3	6	1.2	29.7	12.1	<0.001	
			Day 2　24 時間後	9	94.4	3.7	1.2	6	-3.2	21.6	8.8	<0.001	
			Day 14 312 時間後	9	87.1	14.2	4.7	6	-18.7	47.1	19.2	<0.001	
			Day 14 313.5 時間後	9	96.2	0.7	0.2	6	-44.3	85.9	35.1	<0.001	
			Day 14 320 時間後	9	97.1	0.8	0.3	6	-17.9	17.8	7.3	<0.001	
			Day 14 324 時間後	9	96.7	2.3	0.8	6	2.3	38.2	15.6	<0.001	
			Day 15 336 時間後	9	94.1	5.0	1.7	6	-5.8	32.8	13.4	<0.001	

解析対象集団: PD 評価対象例

N：症例数

n：評価例数

#：TAC-202 群と全ステッププラセボ群の 2 標本 t 検定

##：ステップ間の 2 標本 t 検定(2 列目のステップは考慮しない)

抑制率* = (Day -1 の面積 - 各時期の面積) / (Day -1 の面積) × 100

第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 表 11.4.1.1-6

2.7.6.5.5.2　薬剤の用量，薬物濃度及びそれらと反応との関係

2.7.6.5.5.2.1　単回投与

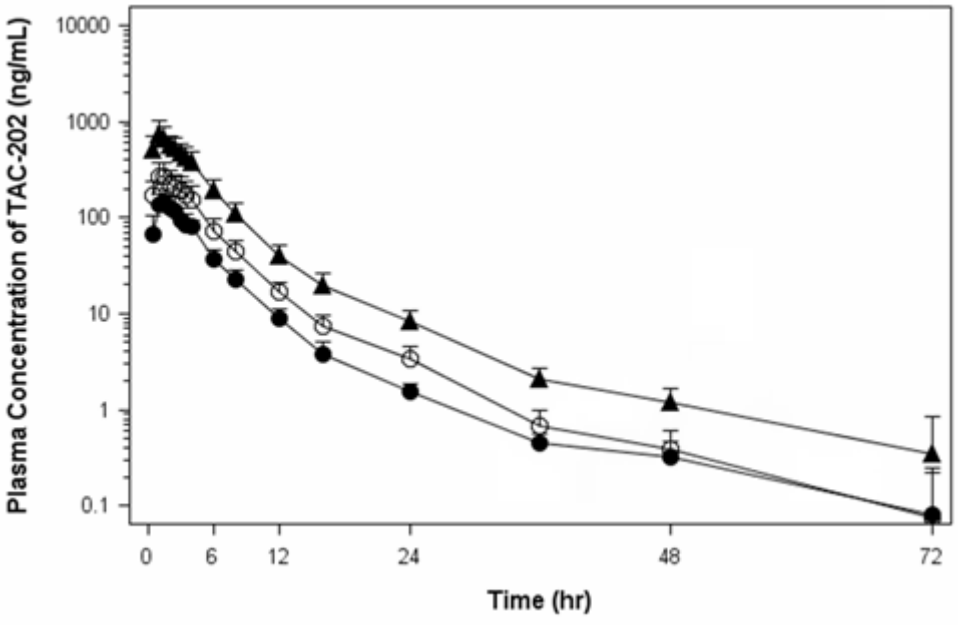
(1) 単回投与での血漿中薬物濃度

健康成人男性に本剤を 10，20 及び 50 mg（ステップ 1，2 及び 3）を投与した際の投与量別の本剤の血漿中濃度を表 2.7.6.5.5.2.1-1 に，平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.5.5.2.1-1 に示した．本剤は速やかに吸収され，投与後約 1 時間で C_{max} に達した後，二相性の消失を示し，平均血漿中濃度は投与量依存的に増加した．

表 2.7.6.5.5.2.1-1　ビラスチン血漿中濃度の要約統計量（単回投与）（10055010 試験）

		Concentration in plasma (ng/mL)															
ステップ		Pre	0.5 hr	1 hr	1.5 hr	2 hr	2.5 hr	3 hr	3.5 hr	4 hr	6 hr	8 hr	12 hr	16 hr	24 hr	36 hr	48 hr	72 hr
1	平均値	0.00	66.72	135.36	144.52	125.06	115.33	95.03	84.96	79.99	57.30	22.38	8.75	3.82	1.52	0.45	0.32	0.08
	標準偏差	0.00	36.94	38.52	55.55	48.18	47.58	31.79	23.72	12.76	9.00	5.67	2.50	1.24	0.36	0.11	0.14	0.17
	CV(%)	NC	55.4	28.5	38.4	38.5	41.3	33.5	27.9	15.9	24.1	25.3	28.5	32.6	23.3	24.2	44.1	212.1
	中央値	0.00	67.75	141.17	130.45	119.47	106.99	85.19	79.94	77.70	57.42	23.59	9.13	3.48	1.63	0.50	0.35	0.00
	最低値	0.00	10.79	57.99	75.96	84.88	76.01	68.30	64.78	64.36	24.94	13.17	3.94	1.83	0.74	0.22	0.00	0.00
	最高値	0.00	128.15	191.01	270.97	241.23	233.33	172.49	144.40	107.20	54.62	31.71	12.44	5.54	1.87	0.54	0.48	0.48
	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
2	平均値	0.00	170.76	263.17	262.04	219.09	203.99	187.05	168.48	152.64	72.54	44.94	16.89	7.34	3.39	0.67	0.38	0.07
	標準偏差	0.00	64.70	107.80	112.28	95.71	77.07	78.05	70.22	59.79	24.14	12.47	4.38	2.21	1.23	0.33	0.22	0.15
	CV(%)	NC	37.9	41.0	42.8	43.7	37.8	41.7	41.7	39.2	33.3	27.7	25.9	30.1	36.5	48.3	58.0	199.1
	中央値	0.00	170.39	243.69	242.22	218.22	206.14	169.78	155.21	142.25	70.46	45.70	17.74	7.87	3.20	0.66	0.39	0.00
	最低値	0.00	80.50	133.06	119.76	95.01	97.53	79.79	74.59	70.08	31.12	21.57	8.44	3.12	1.64	0.22	0.00	0.00
	最高値	0.00	274.61	500.93	503.30	429.23	337.58	325.42	282.41	244.79	110.43	59.22	23.94	10.91	5.54	1.24	0.72	0.36
	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
3	平均値	0.00	510.95	730.42	662.71	561.49	529.64	464.57	424.25	377.77	188.87	107.97	39.93	19.43	8.22	2.09	1.17	0.35
	標準偏差	0.00	204.54	302.14	213.48	148.27	156.24	119.61	125.51	100.42	57.34	33.25	10.71	7.17	2.54	0.61	0.52	0.51
	CV(%)	NC	40.0	41.4	32.2	26.4	29.5	25.7	29.6	26.6	30.4	30.8	26.8	36.9	30.9	29.2	44.0	148.1
	中央値	0.00	615.38	622.16	674.08	544.26	562.06	513.80	452.74	413.78	208.56	119.16	40.74	20.47	7.73	2.00	1.23	0.00
	最低値	0.00	196.49	364.62	378.27	324.39	257.35	255.91	210.85	200.15	125.79	68.73	27.04	10.88	5.53	1.09	0.40	0.00
	最高値	0.00	759.65	1192.87	985.65	727.61	690.07	591.65	589.27	487.29	281.02	164.53	52.03	34.40	13.66	3.04	1.92	1.36
	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9

ステップ 1：10 mg，ステップ 2：20 mg，ステップ 3：50 mg
NC：Not calculated
第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 表 11.4.4.1.1-1



●：10 mg，○：20 mg，▲：50 mg，平均値+SD（N=9）
第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 図 11.4.4.1.1-1

図 2.7.6.5.5.2.1-1　ビラスチンの平均血漿中濃度推移（単回投与）（10055010 試験）

(2) 単回投与での薬物速度論的パラメータ

本剤の 10，20 及び 50 mg（ステップ 1，2 及び 3）を単回投与した際の被験者ごとの本剤の薬物速度論的パラメータを算出し，投与量ごとに表 2.7.6.5.5.2.1-2 に示した．

本剤の 10 mg を単回投与した際の本剤の血漿中濃度は t_{max} が 1.4±0.5 時間後に，C_{max} が 153.13±52.47 ng/mL となり，その後，$t_{1/2}$ が 13.86±9.48 時間で消失し，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 681.1±110.6 ng･hr/mL であった．MRT は 6.02±0.93 時間，CL/F は 15.05±2.73 L/hr，Vd/F は 302.44 ±201.69 L であった．投与後 72 時間までの Ae は 44.8±12.1%であり，CLr は 6.37±1.71 L/hr であった．

本剤の 20 mg を単回投与した際の本剤の血漿中濃度は t_{max} が 1.4 ±0.6 時間後に，C_{max} が 274.87±109.94 ng/mL となり，その後，$t_{1/2}$ が 11.95±9.05 時間で消失し，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 1372.5±444.1 ng･hr/mL であった．MRT は 5.69±0.96 時間，CL/F は 16.23±6.31 L/hr，Vd/F は 286.08±243.24 L であった．投与後 72 時間までの Ae は 47.3±9.8%であり，CLr は 7.16±1.08 L/hr であった．

本剤の 50 mg を単回投与した際の本剤の血漿中濃度は t_{max} が 1.1±0.4 時間後に，C_{max} が 756.01±280.06 ng/mL となり，その後，$t_{1/2}$ が 12.90±8.24 時間で消失し，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 3434.8±922.7 ng･hr/mL であった．MRT は 5.64±1.11 時間，CL/F は 15.72±5.01 L/hr，Vd/F は 311.64±232.79 L であった．投与後 72 時間までの Ae は 51.9±10.6%であり，CLr は 7.62±1.62 L/hr であった．

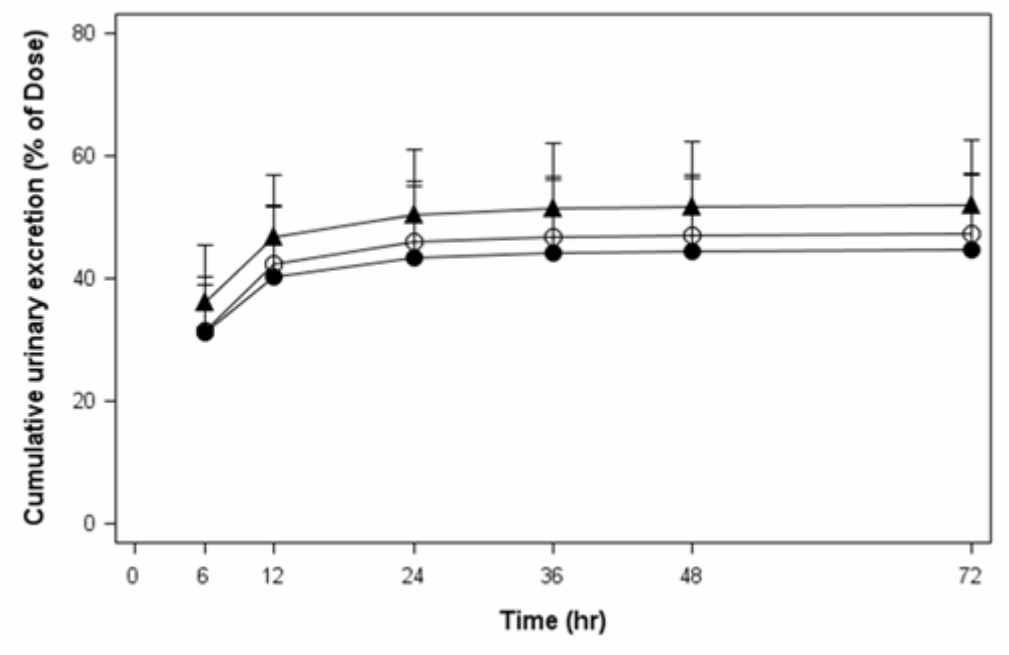
表 2.7.6.5.5.2.1-2　ビラスチンの薬物速度論的パラメータ（10055010 試験）

ステップ		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng･hr/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng･hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	Vd/F (L)	K_{el} (1/hr)	CL/F (L/hr)	Ae (%)	CLr (L/hr)	MRT (hr)
1	平均値	153.13	1.4	707.6	681.1	13.86	302.44	0.0673	15.05	44.8	6.37	6.02
	標準偏差	52.47	0.5	163.3	110.6	9.48	201.69	0.0379	2.73	12.1	1.71	0.93
	CV(%)	34.3	35.0	23.1	16.2	68.4	66.7	56.4	18.2	27.1	26.8	15.4
	中央値	141.17	1.5	691.1	723.9	10.74	233.21	0.0646	13.83	48.0	6.83	5.64
	最低値	89.43	1.0	504.5	511.9	5.09	97.11	0.0214	12.64	15.9	2.73	5.29
	最高値	270.97	2.5	1069.1	791.3	32.31	663.85	0.1363	19.54	58.2	8.49	7.68
	N	9	9	9	6	6	6	6	6	9	9	6
2	平均値	274.87	1.4	1366.2	1372.5	11.95	286.08	0.0884	16.23	47.3	7.16	5.69
	標準偏差	109.94	0.6	445.2	444.1	9.05	243.24	0.0517	6.31	9.8	1.08	0.96
	CV(%)	40.0	43.9	32.6	32.4	75.8	85.0	58.5	38.9	20.7	15.1	16.9
	中央値	247.68	1.0	1413.7	1418.6	7.93	176.93	0.0874	14.10	49.4	7.51	5.28
	最低値	133.06	1.0	635.0	648.9	3.85	72.41	0.0236	9.18	24.9	5.38	4.77
	最高値	503.30	2.5	2164.9	2178.0	29.42	723.60	0.1802	30.82	58.2	8.54	7.51
	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
3	平均値	756.01	1.1	3517.4	3434.8	12.90	311.64	0.0721	15.72	51.9	7.62	5.64
	標準偏差	280.06	0.4	921.3	922.7	8.24	232.79	0.0372	5.01	10.6	1.62	1.11
	CV(%)	37.0	37.5	26.2	26.9	63.9	74.7	51.6	31.9	20.3	21.3	19.7
	中央値	694.41	1.0	3839.1	3744.9	10.89	238.27	0.0688	13.37	51.5	7.15	5.64
	最低値	426.78	0.5	2074.0	2112.4	5.27	86.46	0.0230	11.30	34.1	6.36	4.49
	最高値	1192.87	2.0	4414.7	4423.2	30.10	742.53	0.1316	23.67	68.0	11.33	7.16
	N	9	9	9	8	8	8	8	8	9	9	8

ステップ 1：10 mg，ステップ 2：20 mg，ステップ 3：50 mg
第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 表 11.4.4.1.2-1

(3) Ae

本剤を単回投与した際の各投与量での本剤の平均累積 Ae を図 2.7.6.5.5.2.1-2 に示した．本剤の 10，20 及び 50 mg を単回投与した際，投与後 72 時間までの累積 Ae は平均約 45%～52%であり，そのほとんどが投与後 24 時間までに排泄された．



●：10 mg，○：20 mg，▲：50 mg，平均値+SD（N=9）
第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 図 11.4.4.1.3-1

図 2.7.6.5.5.2.1-2　ビラスチンの平均累積尿中排泄率（10055010 試験）

(4) 薬物動態の線形性に関する統計的検討

直線回帰分析を行った結果を表 2.7.6.5.5.2.1-3 に示した．C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} と投与量との間に有意な傾きを有する直線関係（$p<0.0001$）を認め，回帰直線の y 切片の 95%信頼区間（CI）には 0 を含み，線形性の基準を満たした．適合度検定（LOF）を検討した場合，$p>0.05$ となり，回帰モデルが適切であると判断した（$p = 0.7023$～0.9915）．以上の結果から，線形性の基準を満足した．

表 2.7.6.5.5.2.1-3　線形モデル解析の線形性評価（ビラスチン）（10055010 試験）

PK			LOF	切片α			傾きβ		
パラメータ	N	R^2	p値	推定値	95%信頼区間	p値	推定値	95%信頼区間	p値
C_{max}	27	0.7085	0.7023	-13.19	-140.99 ～ 114.61	0.8334	15.29	11.25 ～ 19.34	<.0001
AUC_{0-t}	27	0.8188	0.8646	-18.49	-451.00 ～ 414.01	0.9305	70.58	56.91 ～ 84.26	<.0001
AUC_{0-inf}	23	0.7993	0.9915	-5.23	-512.77 ～ 502.32	0.9831	68.81	53.16 ～ 84.46	<.0001

$Y = \alpha + \beta \cdot X$（X：投与量，Y：PK パラメータ）
第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 表 11.4.4.1.4-1

パワーモデル解析を行った結果を表 2.7.6.5.5.2.1-4 に示した．C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} と投与量との間のべき乗数の 95%CI には 1 が含まれた．LOF を検討した場合，$p>0.05$ となり，回帰モデルがデータに対して適切であると判断された（$p = 0.4245$～0.8512）．以上の結果から，線形性の基準を満足した．

表 2.7.6.5.5.2.1-4　パワーモデル解析の線形性評価（ビラスチン）（10055010 試験）

PK			LOF	切片α			傾き（べき乗数）β		
パラメータ	N	R^2	p値	推定値	95%信頼区間	p値	推定値	95%信頼区間	p値
C_{max}	27	0.7810	0.4245	1.15	0.86 ～ 1.45	<.0001	0.99	0.77 ～ 1.21	<.0001
AUC_{0-t}	27	0.8461	0.6419	1.84	1.60 ～ 2.08	<.0001	0.99	0.82 ～ 1.16	<.0001
AUC_{0-inf}	23	0.8387	0.8512	1.83	1.55 ～ 2.10	<.0001	0.99	0.80 ～ 1.19	<.0001

$Y=A\cdot X^{\beta}$（$\log Y= \alpha + \beta\cdot \log X$，$\alpha=\log A$）（X：投与量，Y：PK パラメータ）
第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 表 11.4.4.1.4-2

一元配置の分散分析の線形性評価を表 2.7.6.5.5.2.1-5 に示した．C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} を投与量で補正した後に対数変換した値では，いずれの値も有意差を認めなかったこと（$p = 0.7193$～0.9800）から，線形性の基準を満足した．

表 2.7.6.5.5.2.1-5　一元配置分散分析の線形性評価（ビラスチン）（10055010 試験）

PK		誤差分散		
パラメータ	N	群間	群内	p値
C_{max}	27	0.0082	0.0247	0.7193
AUC_{0-t}	27	0.0019	0.0163	0.8903
AUC_{0-inf}	23	0.0003	0.0164	0.9800

投与量で除し常用対数に変換した値で解析
第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 表 11.4.4.1.4-3

以上より，本剤の C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} と投与量の関係はいずれの解析方法でも線形性の基準を満たし，総合的に線形であると評価した．

(5) 海外で実施された臨床試験の薬物速度論的パラメータとの比較

1) 海外で実施された単回投与試験の薬物速度論的パラメータとの比較

日本人の健康成人を対象とした本剤を単回投与した結果と，海外で実施した欧米人の健康成人を対象とした本剤の単回投与試験（BILA459-01 試験，第 5.3.3.1.4 項）の結果を比較し，本剤の PK の民族差を検討した．

(a) 日本人と欧米人の線形性

欧米人データを直線回帰分析した結果を表 2.7.6.5.5.2.1-6 に示した．

回帰モデルはデータに対して適切であると判断され（$p = 0.3077$～0.8469），欧米人の PK は線形性の基準を満足した．

日本人の PK も線形性の基準を満足していたことから［第 2.7.6.5.5.2.1 項 (4) 薬物動態の線形性に関する統計的検討］，PK は日本人と欧米人ともに線形であった．

表 2.7.6.5.5.2.1-6　欧米人データの線形モデル解析の線形性評価（ビラスチン）（10055010 試験）

PK			LOF	切片α			傾きβ		
パラメータ	N	R^2	p値	推定値	95%信頼区間	p値	推定値	95%信頼区間	p値
C_{max}	36	0.9177	0.7020	0.65	-83.67 ～ 84.97	0.9875	14.38	12.88 ～ 15.88	<.0001
AUC_{0-t}	36	0.9066	0.8469	-16.67	-408.32 ～ 374.98	0.9316	62.32	55.35 ～ 69.29	<.0001
AUC_{0-inf}	11	0.9168	0.3077	302.50	-374.93 ～ 979.93	0.3388	50.83	39.28 ～ 62.38	<.0001

Y= α + β･X（X：投与量，Y：PK パラメータ）

第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 表 11.4.4.1.5.1-1

(b) 日本人と欧米人の薬物速度論的パラメータの比較

日本人及び欧米人の用量補正した本剤の C_{max} 及び AUC の比較を表 2.7.6.5.5.2.1-7 に示した.

C_{max}/DOSE の幾何平均値の比の推定値は 1.12，その 90%CI は 0.98～1.28 であったが，AUC_{0-t}/DOSE 及び AUC_{0-inf}/DOSE の幾何平均値の比の推定値はそれぞれ 1.18 及び 1.22，その 90%CI はそれぞれ 1 を超えて高く（AUC_{0-t}/DOSE：1.05～1.32 及び AUC_{0-inf}/DOSE：1.06～1.40），日本人の曝露は欧米人に比較し高かった.

表 2.7.6.5.5.2.1-7　日本人及び欧米人の用量補正した C_{max} 及び AUC の比較（ビラスチン）（10055010 試験）

薬物速度論的パラメータ		幾何平均値		幾何平均値の比	90%信頼区間
		日本人	欧米人	（日本人 / 欧米人）	下限 ～ 上限
C_{max}/DOSE	(ng/mL/mg)	13.87 (N=27)	12.39 (N=48)	1.12	0.98 ～ 1.28
AUC_{0-t}/DOSE	(ng･hr/mL/mg)	67.30 (N=27)	56.98 (N=48)	1.18	1.05 ～ 1.32
AUC_{0-inf}/DOSE	(ng･hr/mL/mg)	66.13 (N=23)	54.25 (N=23)	1.22	1.06 ～ 1.40

第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 表 11.4.4.1.5.2-1

日本人及び欧米人の本剤の CL/F 及び Vd/F の比較を表 2.7.6.5.5.2.1-8 に示した.

CL/F の幾何平均値の比の推定値は 0.82，その 90%CI は 1 を下回っており（0.71～0.94），日本人で CL/F は低かった.

一方，体格の違いを示す指標としての体重に着目して体重補正をした CL/F/体重では，欧米人と日本人の幾何平均値の比は 0.92，その 90%CI は 0.81～1.06 で，同等性の基準範囲（0.8～1.25）となり，日本人と欧米人に違いを認めなかった.

表 2.7.6.5.5.2.1-8　日本人及び欧米人の経口クリアランス及び見かけの分布容積の比較（ビラスチン）（10055010 試験）

薬物速度論的パラメータ		幾何平均値		幾何平均値の比	90%信頼区間
		日本人	欧米人	（日本人 / 欧米人）	下限 ～ 上限
CL/F	(L/hr)	15.12 (N=23)	18.43 (N=23)	0.82	0.71 ～ 0.94
Vd/F	(L)	230.96 (N=23)	236.53 (N=23)	0.98	0.69 ～ 1.39
CL/F/BW*	(L/hr/kg)	0.25 (N=23)	0.27 (N=23)	0.92	0.81 ～ 1.06
Vd/F/BW*	(L/kg)	3.77 (N=23)	3.43 (N=23)	1.10	0.79 ～ 1.54

*：体重で補正した値.

第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 表 11.4.4.1.5.2-2

2) 海外で実施されたバイオアベイラビリティ試験の薬物速度論的パラメータとの比較

日本人に本剤 20 mg を投与したステップ 2 と，欧米人に本剤 20 mg を投与したバイオアベイラビリティ試験（BILA2909/BA 試験，第 5.3.1.1.4）との薬物速度論的パラメータを比較した結果を表 2.7.6.5.5.2.1-9 に示した．

C_{max} の幾何平均値の比の推定値は 1.21，その 90%CI は 0.93～1.57 であった．AUC の幾何平均値の比の推定値は AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} ともにそれぞれ 1.36 で，その 90%CI はどちらも 1 を超えて高く，日本人の曝露は欧米人に比較し高かった．

見かけの分布容積の幾何平均値の比の推定値とその 90%CI の範囲は比較する被験者が少ないため広く，CL/F は体重補正によってもその 90%CI の範囲は 1 を下回っていた．

腎排泄に関わるパラメータである CLr については，日本人と欧米人で違いはなかった．

表 2.7.6.5.5.2.1-9　海外で実施されたバイオアベイラビリティ試験の薬物速度論的パラメータとの比較（20 mg，ビラスチン）（10055010 試験）

薬物速度論的パラメータ		幾何平均値		幾何平均値の比	90%信頼区間
		日本人	欧米人	（日本人 / 欧米人）	下限 ～ 上限
C_{max}	(ng/mL)	256.35 (N=9)	211.55 (N=12)	1.21	0.93 ～ 1.57
AUC_{0-t}	(ng·hr/mL)	1297.22 (N=9)	956.70 (N=12)	1.36	1.06 ～ 1.73
AUC_{0-inf}	(ng·hr/mL)	1304.89 (N=9)	960.25 (N=12)	1.36	1.07 ～ 1.73
CLr	(L/hr)	7.09 (N=9)	7.91 (N=12)	0.90	0.67 ～ 1.20
CL/F	(L/hr)	15.33 (N=9)	20.83 (N=12)	0.74	0.58 ～ 0.94
Vd/F	(L)	209.87 (N=9)	152.51 (N=12)	1.38	0.83 ～ 2.27
CL/F/BW*	(L/hr/kg)	0.25 (N=9)	0.32 (N=12)	0.78	0.63 ～ 0.96
Vd/F/BW*	(L/kg)	3.41 (N=9)	2.34 (N=12)	1.46	0.90 ～ 2.35

*：体重で補正した値，BA 試験：BILA2909/BA.

第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 表 11.4.4.1.5.3-1

2.7.6.5.5.2.2　　反復投与

(1) 反復投与での血漿中薬物濃度

健康成人男性に本剤の 20 及び 50 mg（ステップ A 及び B）を 1 日 1 回 14 日間反復投与した際の投与量ごとの本剤の血漿中濃度を表 2.7.6.5.5.2.2-1，平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.5.5.2.2-1 に示した．本剤を 14 日間反復投与した際の平均血漿中濃度は各用量ともに初回投与後（Day 1）及び最終投与後（Day 14）で，ほぼ同様な濃度推移を示し，投与後約 1 時間で C_{max} に達した後，二相性の消失を示した．

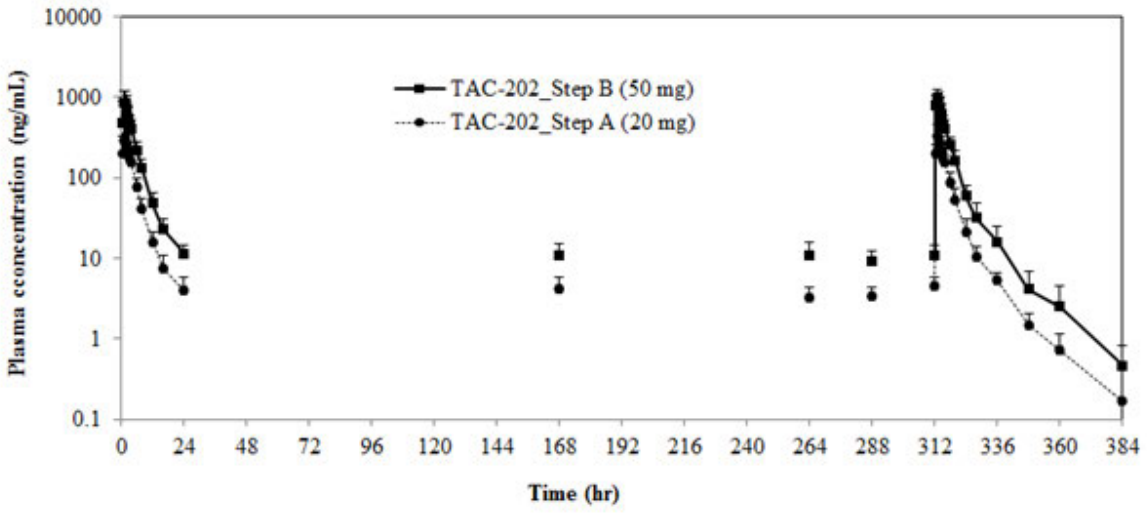
表 2.7.6.5.5.2.2-1　ビラスチン血漿中濃度の要約統計量（1 日 1 回 14 日間反復投与）（10055010 試験）

		Concentration in plasma (ng/mL)															
ステップ		Pre	0.5 hr	1 hr	1.5 hr	2 hr	2.5 hr	3 hr	3.5 hr	4 hr	6 hr	8 hr	12 hr	16 hr	24 hr	168 hr	264 hr	288 hr
A	平均値	0.00	203.40	296.16	310.16	263.29	235.02	195.90	167.76	157.91	78.11	42.02	15.59	7.61	3.97	4.11	3.32	3.35
	標準偏差	0.00	125.43	121.39	114.79	93.73	102.11	88.34	57.94	55.65	22.23	14.08	5.94	3.07	1.78	1.73	1.05	1.02
	CV (%)	NC	61.7	41.0	37.0	35.6	43.4	45.1	34.5	35.2	28.5	33.5	38.1	40.3	44.7	42.1	31.6	30.3
	中央値	0.00	185.65	283.84	293.45	262.64	226.38	191.34	155.48	150.05	69.87	41.14	14.72	6.89	4.12	3.31	3.46	3.33
	最低値	0.00	48.23	166.51	157.04	130.99	131.21	107.26	108.43	95.86	49.68	21.77	7.87	3.49	1.51	2.68	2.08	1.95
	最高値	0.00	492.48	528.89	505.99	396.03	469.10	398.41	292.81	276.44	108.35	67.36	26.38	12.39	6.89	7.25	4.75	4.88
	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	8	8	8
B	平均値	0.00	479.56	848.99	859.75	742.61	643.93	542.42	449.57	399.86	220.12	131.38	48.21	23.29	11.58	11.06	10.74	9.31
	標準偏差	0.00	404.89	332.37	324.70	310.65	244.27	201.53	153.11	131.56	61.12	39.85	16.22	7.20	2.86	4.17	4.83	3.05
	CV (%)	NC	84.4	39.1	38.2	41.8	37.9	37.2	34.1	32.9	27.8	30.3	33.7	30.9	24.7	37.7	45.0	32.8
	中央値	0.00	388.08	785.46	893.92	690.00	643.53	517.77	412.32	390.50	221.44	141.23	48.75	23.06	11.29	10.36	9.81	8.43
	最低値	0.00	101.99	462.98	389.32	363.77	322.68	238.57	230.45	222.38	119.30	69.79	24.75	14.04	8.61	5.73	4.65	6.66
	最高値	0.00	1174.78	1275.42	1279.89	1118.99	954.67	801.13	653.58	609.31	345.85	205.64	74.40	34.19	16.56	17.87	18.55	16.19
	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9

NC：Not calculated，ステップ A：20 mg，B：50 mg

		Concentration in plasma (ng/mL)															
ステップ		312 hr	312.5 hr	313 hr	313.5 hr	314 hr	314.5 hr	315 hr	315.5 hr	316 hr	318 hr	320 hr	324 hr	328 hr	336 hr	348 hr	360 hr	384 hr
A	平均値	4.59	199.63	333.92	308.62	266.97	220.53	197.42	171.48	157.00	87.36	53.34	21.16	10.62	5.29	1.45	0.73	0.17
	標準偏差	1.15	59.72	134.49	94.65	56.57	39.81	33.62	39.56	37.99	28.48	20.85	9.06	3.47	1.38	0.62	0.40	0.33
	CV (%)	25.1	29.9	40.3	30.7	21.2	18.0	17.0	23.1	24.2	32.6	39.1	42.8	32.7	26.1	43.0	54.6	198.4
	中央値	4.40	183.29	291.25	270.46	259.41	226.07	200.70	165.01	153.72	80.96	49.31	17.61	10.10	5.31	1.25	0.68	0.00
	最低値	2.92	113.94	208.39	214.05	193.93	168.76	140.71	112.74	102.77	51.64	27.42	12.44	7.03	3.65	0.80	0.27	0.00
	最高値	5.91	287.32	607.56	493.48	363.45	291.56	260.29	231.04	221.74	139.29	92.26	39.28	17.34	7.52	2.39	1.60	0.90
	N	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
B	平均値	11.11	774.50	975.98	868.64	730.08	608.93	517.22	450.67	411.49	257.12	163.35	59.00	31.62	16.04	4.13	2.52	0.47
	標準偏差	3.59	262.62	282.61	301.29	266.31	223.34	188.42	136.05	105.52	56.37	50.33	22.76	16.53	9.01	2.71	2.04	0.37
	CV (%)	32.3	33.9	29.0	34.7	36.5	36.7	36.4	30.2	25.6	21.9	30.8	38.6	52.3	56.2	65.7	81.0	78.6
	中央値	10.84	816.23	899.99	797.99	676.76	518.02	465.28	370.53	343.25	260.22	156.86	51.99	25.17	14.07	3.23	1.42	0.48
	最低値	6.84	357.49	492.59	388.55	309.75	267.74	223.06	288.67	283.67	185.03	116.05	37.94	16.41	6.97	1.40	0.28	0.00
	最高値	18.84	1175.75	1441.89	1407.34	1136.72	920.99	773.56	642.41	538.26	353.72	275.24	105.50	71.89	38.45	9.55	5.61	1.03
	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9

ステップ A：20 mg，B：50 mg
第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 表 11.4.4.2.1-1



投与：1 日 1 回，14 日間反復投与，平均値+SD
Step A（0-24 hr：N=9，168-384 hr：N=8），Step B：N=9
第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 図 11.4.4.2.1-1

図 2.7.6.5.5.2.2-1　ビラスチン反復投与での平均血漿中濃度推移（10055010 試験）

(2) 反復投与での薬物速度論的パラメータ

本剤を 20 及び 50 mg（ステップ A 及び B）で反復投与した際の被験者ごとの本剤の薬物速度論的パラメータを算出し，投与量ごとに表 2.7.6.5.5.2.2-2 に示した．また，トラフ値-時間プロットの直線回帰解析により定常状態到達時間を検討した結果を表 2.7.6.5.5.2.2-3 に示した．

本剤の 20 mg を 14 日間反復投与した際の本剤の薬物速度論的パラメータは Day 1 では t_{max} が 1.4±0.5 時間，C_{max} が 344.92±123.27 ng/mL，AUC_{0-24} が 1439.4±395.4 ng･hr/mL，CLr が 7.61±1.43 L/hr であった．8 名のトラフ値を用いて直線回帰解析により検討した結果，168，264，288 時間のトラフ値-時間プロットの傾きが 0 と有意差が無く，168 時間（7 日）で既に定常状態に達していると考えられた．Day 14（n=8）の t_{max} は 1.3±0.4 時間，C_{max} は 342.32±127.26 ng/mL，$AUC_{312-336}$ は 1550.9±382.1 ng･hr/mL，CLr は 7.96±1.60 L/hr，$(C_{ss})_{min}$ は 4.13±1.13 ng/mL であった．1 日目及び 14 日目の AUC から求めた反復投与の R は 1.06（n=8）であった．

本剤の 50 mg を 14 日間反復投与した際の本剤の薬物速度論的パラメータは Day 1 では t_{max} が 1.2±0.4 時間, C_{max} が 948.50±332.32 ng/mL, AUC_{0-24} が 3992.0±1119.8 ng･hr/mL, CLr が 6.85±1.41 L/hr であった．反復投与したすべての被験者のトラフ値（168，264，288 時間）を用いた直線回帰解析により傾きを認めなかったことから，168 時間（7 日）で既に定常状態に達していると考えられた. Day 14 の t_{max} は 0.9±0.2 時間, C_{max} は 1006.19±284.17 ng/mL, $AUC_{312-336}$ は 4474.3±1281.1 ng･hr/mL，CLr は 7.28±1.77 L/hr，$(C_{ss})_{min}$ は 11.65±4.55 ng/mL であった．1 日目及び 14 日目の AUC から求めた反復投与の R は 1.14 であった．

表 2.7.6.5.5.2.2-2　ビラスチンの薬物速度論的パラメータ（1 日 1 回 14 日間反復投与）（10055010 試験）

ステップ		C_{max} (Day 1) ng/mL	C_{max} (Day 14) ng/mL	t_{max} (Day 1) hr	t_{max} (Day 14) hr	$AUC_{0\text{-}24}$ ng·hr/mL	$AUC_{312\text{-}336}$ ng·hr/mL	CLr (Day 1) L/hr	CLr (Day 14) L/hr
A	平均値	344.92	342.32	1.4	1.3	1439.4	1550.9	7.61	7.96
	標準偏差	123.27	127.26	0.5	0.4	395.4	382.1	1.43	1.60
	CV (%)	35.7	37.2	35.0	30.2	27.5	24.6	18.8	20.1
	中央値	293.45	292.39	1.5	1.0	1368.1	1477.8	7.20	8.36
	最低値	181.81	222.07	1.0	1.0	939.1	1171.1	5.80	5.89
	最高値	528.89	607.56	2.5	2.0	1975.9	2179.5	10.23	10.22
	N	9	8	9	8	9	8	9	8
B	平均値	948.50	1006.19	1.2	0.9	3992.0	4474.3	6.85	7.28
	標準偏差	332.32	284.17	0.4	0.2	1119.8	1281.1	1.41	1.77
	CV (%)	35.0	28.2	36.1	24.8	28.1	28.6	20.6	24.4
	中央値	1073.56	899.99	1.0	1.0	4221.2	4084.8	6.67	6.69
	最低値	462.98	492.59	0.5	0.5	2278.3	2621.9	4.85	4.99
	最高値	1279.89	1441.89	2.0	1.0	5445.5	6344.2	9.49	10.46
	N	9	9	9	9	9	9	9	9

ステップ A：20 mg，B：50 mg

ステップ		K_{el} (Multiple) l/hr	$t_{1/2}$ (Multuiple) hr	$(C_{ss})_{min}$ ng/mL	R
A	平均値	0.0776	11.56	4.13	1.06
	標準偏差	0.0336	7.42	1.13	0.20
	CV (%)	43.3	64.2	27.3	18.9
	中央値	0.0827	8.44	4.29	1.06
	最低値	0.0267	5.54	2.67	0.82
	最高値	0.1251	25.98	5.80	1.33
	N	8	8	8	8
B	平均値	0.0745	10.87	11.65	1.14
	標準偏差	0.0353	3.95	4.55	0.20
	CV (%)	47.4	36.3	39.0	17.7
	中央値	0.0643	10.78	10.90	1.17
	最低値	0.0420	4.77	6.67	0.78
	最高値	0.1453	16.52	21.98	1.41
	N	9	9	9	9

ステップ A：20 mg，B：50 mg
第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 表 11.4.4.2.2-1

表 2.7.6.5.5.2.2-3　トラフ値の直線回帰解析結果（10055010 試験）

			LOF	切片α			傾きβ		
ステップ	N	R^2	p値	推定値	95%信頼区間	p値	推定値	95%信頼区間	p値
A	24	0.0768	0.7629	5.23	2.66 ～ 7.79	0.0003	-0.01	-0.02 ～ 0.00	0.1898
B	27	0.0224	0.5444	13.09	5.52 ～ 20.66	0.0015	-0.01	-0.04 ～ 0.02	0.4559

Y = α＋β・X（X：時間，Y：濃度）
第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 表 11.4.4.2.2-2

(3) 海外で実施された臨床試験の薬物速度論的パラメータとの比較

日本人の健康成人を対象とした本剤を反復投与した結果と，海外で実施した欧米人の健康成人を対象とした本剤の反復投与試験（BILA459-03 試験，第 5.3.3.1.5 項）の結果を比較し，本剤の PK の民族差を検討した.

日本人及び欧米人での投与量で補正した本剤の C_{max}（Day 1）及び $AUC_{0\text{-}24}$ の比較を表 2.7.6.5.5.2.2-4 に示した.

C_{max}（Day 1）/DOSE に関する幾何平均値の比は 1.35, その 90%CI は 1.11～1.65 で, $AUC_{0\text{-}24}$/DOSE の幾何平均値の比は 1.40，その 90%CI は 1 を超えて高く（1.22～1.60），日本人の曝露は欧米人に比較し高かった.

表 2.7.6.5.5.2.2-4　日本人及び欧米人での投与量で補正した C_{max}（Day 1）及び AUC_{0-24} の比較（ビラスチン）（10055010 試験）

薬物速度論的パラメータ		幾何平均値		幾何平均値の比	90%信頼区間
		日本人	欧米人	（日本人／欧米人）	下限 ～ 上限
C_{max} (Day 1)／DOSE	(ng/mL/mg)	16.97 (N=18)	12.56 (N=36)	1.35	1.11 ～ 1.65
AUC_{0-24}／DOSE	(ng·hr/mL/mg)	73.07 (N=18)	52.22 (N=36)	1.40	1.22 ～ 1.60

第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 表 11.4.4.2.3-1

日本人及び欧米人での体重当たりの投与量で補正した C_{max}（Day 1）及び AUC_{0-24} の比較（ビラスチン）を表 2.7.6.5.5.2.2-5 に示した．

体格の違いを示す指標として体重に着目して体重補正をした C_{max}（Day 1）/（DOSE/体重），AUC_{0-24}/（DOSE/体重）の幾何平均値の比はそれぞれ 1.09 及び 1.13，その 90%CI はそれぞれ 0.90～1.32 及び 0.99～1.29 であった．その比はやや高く，90%CI も同等性の基準範囲（0.8～1.25）を超えるものの，統計的な差は認めず，体重補正することで，日本人と欧米人に違いを認めなくなった．

表 2.7.6.5.5.2.2-5　日本人及び欧米人での体重当たりの投与量で補正した C_{max}（Day 1）及び AUC_{0-24} の比較（ビラスチン）（10055010 試験）

薬物速度論的パラメータ		幾何平均値		幾何平均値の比	90%信頼区間
		日本人	欧米人	（日本人／欧米人）	下限 ～ 上限
C_{max} (Day 1)／(DOSE／BW)	[ng/mL/(mg/kg)]	1062.19 (N=18)	974.84 (N=36)	1.09	0.90 ～ 1.32
AUC_{0-24}／(DOSE／BW)	[ng·hr/mL/(mg/kg)]	4574.41 (N=18)	4053.24 (N=36)	1.13	0.99 ～ 1.29

第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 表 11.4.4.2.3-2

2.7.6.5.6　安全性の評価

2.7.6.5.6.1　有害事象

単回投与試験のすべての有害事象を表 2.7.6.5.6.1-1 に示した．ビラスチン群で発現した有害事象は，ステップ 2（20 mg 投与）で浮動性めまいが 2/9 名，ステップ 3（50 mg 投与）で下痢が 1/9 名であり，これらの程度はすべて軽度で，いずれも処置なく回復した．なお，浮動性めまいは，いずれの被験者とも同時刻に血圧低下を認めていた．ビラスチン群のステップ 1（10 mg 投与）及びプラセボ群で発現した有害事象はなかった．

表 2.7.6.5.6.1-1　すべての有害事象（単回投与試験）（10055010 試験）

ステップ	投与タイミング	MedDRA(ver.15.1) System Organ Class Preferred Term	有害事象 TAC-202 群 Total n(%)	有害事象 プラセボ群 Total n(%)
1	絶食下		(N=9)	(N=3)
		何らかの有害事象	0(0.0)	0(0.0)
2	絶食下		(N=9)	(N=3)
		何らかの有害事象	2(22 2)	0(0.0)
		神経系障害	2(22 2)	0(0.0)
		浮動性めまい	2(22 2)	0(0.0)
3	絶食下		(N=9)	(N=3)
		何らかの有害事象	1(11 1)	0(0.0)
		胃腸障害	1(11 1)	0(0.0)
		下痢	1(11 1)	0(0.0)
全ステップ	絶食下		(N=27)	(N=9)
		何らかの有害事象	3(11 1)	0(0.0)
		胃腸障害	1(3.7)	0(0.0)
		下痢	1(3.7)	0(0.0)
		神経系障害	2(7.4)	0(0.0)
		浮動性めまい	2(7.4)	0(0.0)

解析対象集団：治験薬投与例

N：ステップごとの症例数

n(%)：発現例数，割合

第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 表 12.2.3.1-1 抜粋

反復投与試験のすべての有害事象を表 2.7.6.5.6.1-2 に示した. ビラスチン群のステップ A（20 mg 投与）で，何らかの有害事象が発現した被験者数は 5/9 名で，PT 別では，鼻炎が 2/9 名，下痢，口内炎，胃腸炎，心拍数増加及び頚部痛が各 1/9 名であった．ステップ B（50 mg 投与）で，何らかの有害事象が発現した被験者数は 4/9 名で，PT 別では，背部痛が 2/9 名，舌炎，鼻出血及び湿疹が各 1/9 名であった．これらの程度は，ステップ A（20 mg 投与）で発現した胃腸炎 1 件を除きすべて軽度であり，いずれも処置なく回復した．胃腸炎は中等度と判断され処置薬を要したが，その後回復した．治験責任医師は，細菌性感染に伴うものと判断し，本剤との因果関係を否定した．プラセボ群で何らかの有害事象が発現した被験者数は 4/6 名で，PT 別では，上気道の炎症，下痢，背部痛，筋骨格痛及び湿疹が各 1/6 名であった．程度はすべて軽度で，いずれも処置なく回復した.

表 2.7.6.5.6.1-2　すべての有害事象（反復投与試験）（10055010 試験）

ステップ	投与タイミング	MedDRA(ver.15.1) System Organ Class / Preferred Term	有害事象 TAC-202 群 Total n(%)	有害事象 プラセボ群 Total n(%)
A	摂食下		(N=9)	(N=3)
		何らかの有害事象	5(55.6)	1(33.3)
		胃腸障害	2(22.2)	0(0.0)
		下痢	1(11.1)	0(0.0)
		口内炎	1(11.1)	0(0.0)
		感染症および寄生虫症	3(33.3)	0(0.0)
		胃腸炎	1(11.1)	0(0.0)
		鼻炎	2(22.2)	0(0.0)
		臨床検査	1(11.1)	0(0.0)
		心拍数増加	1(11.1)	0(0.0)
		筋骨格系および結合組織障害	1(11.1)	0(0.0)
		頚部痛	1(11.1)	0(0.0)
		呼吸器，胸郭および縦隔障害	0(0.0)	1(33.3)
		上気道の炎症	0(0.0)	1(33.3)
B	摂食下		(N=9)	(N=3)
		何らかの有害事象	4(44.4)	3(100.0)
		胃腸障害	1(11.1)	1(33.3)
		下痢	0(0.0)	1(33.3)
		舌炎	1(11.1)	0(0.0)
		筋骨格系および結合組織障害	2(22.2)	2(66.7)
		背部痛	2(22.2)	1(33.3)
		筋骨格痛	0(0.0)	1(33.3)
		呼吸器，胸郭および縦隔障害	1(11.1)	0(0.0)
		鼻出血	1(11.1)	0(0.0)
		皮膚および皮下組織障害	1(11.1)	1(33.3)
		湿疹	1(11.1)	1(33.3)

解析対象集団：治験薬投与例

N：ステップごとの症例数

n(%)：発現例数，割合

第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 表 12 2 3 1-2 抜粋

表 2.7.6.5.6.1-2　すべての有害事象（反復投与試験）（続き）（10055010 試験）

ステップ	投与タイミング	MedDRA(ver.15.1) System Organ Class / Preferred Term	有害事象 TAC-202 群 Total n(%)	有害事象 プラセボ群 Total n(%)
全ステップ	摂食下		(N=18)	(N=6)
		何らかの有害事象	9(50.0)	4(66.7)
		胃腸障害	3(16.7)	1(16.7)
		下痢	1(5.6)	1(16.7)
		舌炎	1(5.6)	0(0.0)
		口内炎	1(5.6)	0(0.0)
		感染症および寄生虫症	3(16.7)	0(0.0)
		胃腸炎	1(5.6)	0(0.0)
		鼻炎	2(11.1)	0(0.0)
		臨床検査	1(5.6)	0(0.0)
		心拍数増加	1(5.6)	0(0.0)
		筋骨格系および結合組織障害	3(16.7)	2(33.3)
		背部痛	2(11.1)	1(16.7)
		筋骨格痛	0(0.0)	1(16.7)
		頚部痛	1(5.6)	0(0.0)
		呼吸器，胸郭および縦隔障害	1(5.6)	1(16.7)
		鼻出血	1(5.6)	0(0.0)
		上気道の炎症	0(0.0)	1(16.7)
		皮膚および皮下組織障害	1(5.6)	1(16.7)
		湿疹	1(5.6)	1(16.7)

解析対象集団：治験薬投与例

N：ステップごとの症例数

n(%)：発現例数，割合

第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 表 12 2 3 1-2 抜粋

2.7.6.5.6.2　副作用

単回投与試験のすべての副作用を表 2.7.6.5.6.2-1 に示した. ビラスチン群で発現した副作用は，ステップ 2（20 mg 投与）で浮動性めまいが 2/9 名，ステップ 3（50 mg 投与）で下痢が 1/9 名であり，程度はすべて軽度で，いずれも処置なく回復した．ビラスチン群のステップ 1（10 mg 投与）及びプラセボ群では，副作用の報告はなかった.

表 2.7.6.5.6.2-1　すべての副作用（単回投与試験）（10055010 試験）

ステップ	投与タイミング	MedDRA(ver.15.1) System Organ Class Preferred Term	副作用 TAC-202 群 Total n(%)	副作用 プラセボ群 Total n(%)
1	絶食下		(N=9)	(N=3)
		何らかの副作用	0(0.0)	0(0.0)
2	絶食下		(N=9)	(N=3)
		何らかの副作用	2(22 2)	0(0.0)
		神経系障害	2(22 2)	0(0.0)
		浮動性めまい	2(22 2)	0(0.0)
3	絶食下		(N=9)	(N=3)
		何らかの副作用	1(11 1)	0(0.0)
		胃腸障害	1(11 1)	0(0.0)
		下痢	1(11 1)	0(0.0)
全ステップ	絶食下		(N=27)	(N=9)
		何らかの副作用	3(11 1)	0(0.0)
		胃腸障害	1(3.7)	0(0.0)
		下痢	1(3.7)	0(0.0)
		神経系障害	2(7.4)	0(0.0)
		浮動性めまい	2(7.4)	0(0.0)

解析対象集団: 治験薬投与例

N：ステップごとの症例数

n(%)：発現例数，割合

第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 表 12.2.3.2-1 抜粋

反復投与試験のすべての副作用を表 2.7.6.5.6.2-2 に示した.

ビラスチン群のステップ A（20 mg 投与）で，何らかの副作用が発現した被験者数は 2/9 名で，PT 別では，下痢及び口内炎が各 1/9 名であった．ステップ B（50 mg 投与）では，何らかの副作用が発現した被験者数は 2/9 名で，PT 別では，舌炎，鼻出血及び湿疹が各 1/9 名であった．程度はすべて軽度で，いずれも処置なく回復した．プラセボ群で何らかの副作用が発現した被験者数は 1/6 名で，PT 別では，下痢及び湿疹が各 1/6 名であり，程度はすべて軽度で，いずれも処置なく回復した.

表 2.7.6.5.6.2-2　すべての副作用（反復投与試験）（10055010 試験）

ステップ	投与タイミング	MedDRA(ver.15.1) System Organ Class / Preferred Term	副作用 TAC-202 群 Total n(%)	副作用 プラセボ群 Total n(%)
A	摂食下		(N=9)	(N=3)
		何らかの副作用	2(22.2)	0(0.0)
		胃腸障害	2(22.2)	0(0.0)
		下痢	1(11.1)	0(0.0)
		口内炎	1(11.1)	0(0.0)
B	摂食下		(N=9)	(N=3)
		何らかの副作用	2(22.2)	1(33.3)
		胃腸障害	1(11.1)	1(33.3)
		下痢	0(0.0)	1(33.3)
		舌炎	1(11.1)	0(0.0)
		呼吸器，胸郭および縦隔障害	1(11.1)	0(0.0)
		鼻出血	1(11.1)	0(0.0)
		皮膚および皮下組織障害	1(11.1)	1(33.3)
		湿疹	1(11.1)	1(33.3)
全ステップ	摂食下		(N=18)	(N=6)
		何らかの副作用	4(22.2)	1(16.7)
		胃腸障害	3(16.7)	1(16.7)
		下痢	1(5.6)	1(16.7)
		舌炎	1(5.6)	0(0.0)
		口内炎	1(5.6)	0(0.0)
		呼吸器，胸郭および縦隔障害	1(5.6)	0(0.0)
		鼻出血	1(5.6)	0(0.0)
		皮膚および皮下組織障害	1(5.6)	1(16.7)
		湿疹	1(5.6)	1(16.7)

解析対象集団：治験薬投与例

N：ステップごとの症例数

n(%)：発現例数，割合

第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 表 12 2 3 2-2 抜粋

2.7.6.5.6.3　死亡

本試験では，死亡の報告はなかった．

2.7.6.5.6.4　重篤な有害事象

本試験では，重篤な有害事象の発現はなかった．

2.7.6.5.6.5　投与中止に至った有害事象

単回投与試験では，投与中止に至った有害事象はなかった．

反復投与試験では，ビラスチン群のステップ A（20 mg 投与）で，投与中止に至った有害事象を 1/9 名に認め，有害事象名は胃腸炎であった．胃腸炎は中等度で，処置後に回復した．治験責任医師は細菌性感染に伴うものと判断し，本剤との因果関係を否定した．ビラスチン群のステップ B（50 mg 投与）及びプラセボ群では投与中止に至った有害事象はなかった．

2.7.6.5.6.6 臨床検査値

2.7.6.5.6.6.1 試験期間を通しての臨床検査値

単回投与試験及び反復投与試験ともに，ビラスチン群の各ステップの臨床検査値及び尿検査値で，用量に依存して変動する検査値及び臨床的に問題となる変動を示す検査値はなかった.

なお，反復投与試験で，ビラスチン群のステップ A（20 mg 投与）で 1 名に好中球の異常変動（白血球分画の割合の増加）を認めたが，治験責任医師は胃腸炎が原因と判断しており，臨床的に重要と考えられる異常ではなかった.

2.7.6.5.6.7 バイタルサイン

単回投与試験及び反復投与試験ともに，ビラスチン群の各ステップの血圧，脈拍数及び体温の変動は，プラセボ群と同様な変動であり，また，用量に依存して変動したバイタルサインはなかった.

単回投与試験で，治験責任医師により異常変動と判断されたバイタルサインは血圧で，ビラスチン群のステップ 2（20 mg 投与）の 2 名に認めた．そのうち 1 名（被験者識別コード：S-207）は本剤投与後 8 時間に，残りの 1 名（被験者識別コード：S-208）は本剤投与後 1 及び 48 時間に血圧低下を認めたが, 治験責任医師は, 同時刻に浮動性めまいを認めたことから,「浮動性めまい」を有害事象名として報告した．なお，浮動性めまいはいずれも発現から数分後に回復した.

反復投与試験では，治験責任医師により異常変動と判断されたバイタルサインは脈拍数及び体温で，ビラスチン群のステップ A（20 mg 投与）の 1 名に認めた．当該被験者（被験者識別コード：M-A12）は，本剤投与 2 日目に心拍数 137 回/分を認め，有害事象名「心拍数増加」として報告された．治験責任医師は心拍数増加は体位変動の影響と考え，本剤との因果関係を否定した．体温の異常変動は, 胃腸炎による試験中止時の検査で 38.5℃ を認めたものであり, 有害事象名「胃腸炎」として報告された.

2.7.6.5.6.8 12 誘導心電図

単回投与試験及び反復投与試験ともに，ビラスチン群及びプラセボ群で治験責任医師により異常変動と判断されたものはなく，臨床的に重要と考えられる異常はなかった．

なお，単回投与試験で，ビラスチン群のステップ 1（10 mg 投与）で，QTcF 値が「450 msec を超え，かつ 480 msec 以下」に変動した被験者が 1 名（被験者識別コード：S-102）おり，ビラスチン投与後 4 時間に QTcF 値の変動を認めた．しかしながら，当該被験者の投与前の QTcF 値は 448 msec，投与後 4 時間は 458 msec であり，QTcF 値の変化量は 30 msec 以下であった．ビラスチン群のステップ 2（20 mg 投与），ステップ 3（50 mg 投与），プラセボ群及び反復投与試験のビラスチン群, プラセボ群の QTcF 値はすべて 450 msec 以下であり, QTcF 値の変化量もすべて 30 msec 以下であった．

2.7.6.5.6.9 安全性に関連する他の観察項目

2.7.6.5.6.9.1 精神運動機能検査（DSSTに基づく）

単回投与試験の DSST スコア（変化量）を表 2.7.6.5.6.9.1-1 に示した．ビラスチン群のいずれのステップでもプラセボ群との間に有意な差はなかった．一方，ビラスチン投与群間では，ビラスチン群のステップ 3（50 mg 投与）はビラスチン群のステップ 1（10 mg 投与）及びビラスチン群のステップ 2（20 mg 投与）と比較して，投与後 24 時間で有意な差を認めた．

表 2.7.6.5.6.9.1-1 Digit symbol substitution test の変化量（単回投与試験）（10055010 試験）

項目	ステップ	投与タイミング	検査時期	n	TAC-202 群 (N=27)			全ステッププラセボ群 (N=9)			P value #	TAC-202 群 P value ##
					変化量	SD	SE	変化量	SD	SE		
DSST	1	絶食下	Day -1	9	-	-	-	-	-	-	-	ステップ 1 vs ステップ 2
			Day 1 2 時間後	9	-3.2	4.7	1.6	0.6	7.2	2.4	0.207	0.806
			Day 2 24 時間後	9	4.8	9.0	3.0	1.9	6.3	2.1	0.443	0.408
	2	絶食下	Day -1	9	-	-	-	-	-	-	-	ステップ 1 vs ステップ 3
			Day 1 2 時間後	9	-2.7	4.8	1.6	0.6	7.2	2.4	0.281	0.239
			Day 2 24 時間後	9	2.1	2.7	0.9	1.9	6.3	2.1	0.924	0.038
	3	絶食下	Day -1	9	-	-	-	-	-	-	-	ステップ 2 vs ステップ 3
			Day 1 2 時間後	9	0.0	6.4	2.1	0.6	7.2	2.4	0.865	0.329
			Day 2 24 時間後	9	-4.2	7.8	2.6	1.9	6.3	2.1	0.087	0.036

解析対象集団: PD 評価対象例
N：症例数
n：評価例数
#：TAC-202 群と全ステッププラセボ群の 2 標本 t 検定
##：ステップ間の 2 標本 t 検定(2 列目のステップは考慮しない)
第 5.3.3.1.1 項 10055010 CSR 表 12.4.5-1

反復投与試験の DSST スコア（変化量）を表 2.7.6.5.6.9.1-2 に示した．ビラスチン群のステップ A（20 mg 投与）はプラセボ群と比較して Day 14 の治験薬投与後 2 時間（初回投与後 314 時間）及び Day 15 の初回投与後 336 時間に DSST スコアが有意に減少した．一方，ビラスチン群のステップ B（50 mg 投与）ではいずれの測定時点でもプラセボ群との間に有意な差はなかった．なお，ビラスチン投与群間では，いずれの測定時点でも有意な差はなかった．

表 2.7.6.5.6.9.1-2　Digit symbol substitution test の変化量（反復投与試験）（10055010 試験）

項目	ステップ	投与タイミング	検査時期	TAC-202 群 (N=18) n	変化量	SD	SE	全ステッププラセボ群 (N=6) n	変化量	SD	SE	P value #	TAC-202 群 P value ##
DSST	A	摂食下	Day -1	9	-	-	-	6	-	-	-	-	ステップ A vs ステップ B
			Day 1　2 時間後	9	-0.2	4.8	1.6	6	-0.5	4.4	1.8	0.911	0.312
			Day 2　24 時間後	9	-5.8	4.2	1.4	6	-3.0	5.0	2.0	0.263	0.493
			Day 8 168 時間後	8	-3.3	8.0	2.8	6	-0.8	9.9	4.0	0.621	0.883
			Day 8 170 時間後	8	-2.5	5.2	1.8	6	3.0	7.1	2.9	0.118	0.285
			Day 14 312 時間後	8	-1.0	6.2	2.2	6	3.2	5.6	2.3	0.220	0.575
			Day 14 314 時間後	8	-5.8	6.6	2.3	6	2.2	5.1	2.1	0.032	0.124
			Day 15 336 時間後	8	-7.1	9.6	3.4	6	4.2	7.4	3.0	0.034	0.149
	B	摂食下	Day -1	9	-	-	-	6	-	-	-	-	
			Day 1　2 時間後	9	-2.6	4.7	1.6	6	-0.5	4.4	1.8	0.411	
			Day 2　24 時間後	9	-4.2	5.2	1.7	6	-3.0	5.0	2.0	0.657	
			Day 8 168 時間後	9	-2.8	4.8	1.6	6	-0.8	9.9	4.0	0.617	
			Day 8 170 時間後	9	0.2	5.0	1.7	6	3.0	7.1	2.9	0.387	
			Day 14 312 時間後	9	0.9	7.2	2.4	6	3.2	5.6	2.3	0.527	
			Day 14 314 時間後	9	-0.2	7.3	2.4	6	2.2	5.1	2.1	0.499	
			Day 15 336 時間後	9	-1.7	4.6	1.5	6	4.2	7.4	3.0	0.081	

解析対象集団: PD 評価対象例
N：症例数
n：評価例数
#：TAC-202 群と全ステッププラセボ群の 2 標本 t 検定
##：ステップ間の 2 標本 t 検定(2 列目のステップは考慮しない)
第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 表 12.4 5-2

2.7.6.5.6.9.2　Stanford Sleep Scale（SSS）

単回投与試験の SSS スコア（変化量）を表 2.7.6.5.6.9.2-1 に示した．ビラスチン群のいずれのステップでもプラセボ群との間に有意な差はなかった．

表 2.7.6.5.6.9.2-1　Stanford Sleep Scale の変化量（単回投与試験）（10055010 試験）

項目	ステップ	投与タイミング	検査時期	n	TAC-202 群 (N=27) 変化量	SD	SE	全ステッププラセボ群 (N=9) 変化量	SD	SE	P value #	TAC-202 群 P value ##
SSS	1	絶食下	Day 1　投与前	9	-	-	-	-	-	-	-	ステップ 1 vs ステップ 2
			Day 1　2 時間後	9	-0.4	0.5	0.2	-0.1	0.6	0.2	0.229	1.000
			Day 2　24 時間後	9	-0.2	0.4	0.1	0.3	1.2	0.4	0.219	0.282
	2	絶食下	Day 1　投与前	9	-	-	-	-	-	-	-	ステップ 1 vs ステップ 3
			Day 1　2 時間後	9	-0.4	0.5	0.2	-0.1	0.6	0.2	0.229	0.461
			Day 2　24 時間後	9	0.1	0.8	0.3	0.3	1.2	0.4	0.653	0.435
	3	絶食下	Day 1　投与前	9	-	-	-	-	-	-	-	ステップ 2 vs ステップ 3
			Day 1　2 時間後	9	-0.7	0.7	0.2	-0.1	0.6	0.2	0.091	0.461
			Day 2　24 時間後	9	0.0	0.7	0.2	0.3	1.2	0.4	0.490	0.756

解析対象集団: PD 評価対象例
N：症例数
n：評価例数
#：TAC-202 群と全ステッププラセボ群の 2 標本 t 検定
##：ステップ間の 2 標本 t 検定(2 列目のステップは考慮しない)
第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 表 12.4.7-1

反復投与試験の SSS スコア（変化量）を表 2.7.6.5.6.9.2-2 に示した．ビラスチン群のいずれのステップでもプラセボ群との間に有意な差はなかった．

表 2.7.6.5.6.9.2-2　Stanford Sleep Scale の変化量（反復投与試験）（10055010 試験）

項目	ステップ	投与タイミング	検査時期	TAC-202 群 (N=18)				全ステッププラセボ群 (N=6)				P value #	TAC-202 群 P value ##
				n	変化量	SD	SE	n	変化量	SD	SE		
SSS	A	摂食下	Day 1　投与前	9	-	-	-	6	-	-	-	-	ステップ A vs ステップ B
			Day 1　2 時間後	9	-0.6	0.9	0.3	6	-0.5	0.5	0.2	0.893	0.750
			Day 2　24 時間後	9	0.9	1.3	0.4	6	0.2	0.8	0.3	0.235	0.594
			Day 8 168 時間後	8	0.0	0.5	0.2	6	-0.2	1.0	0.4	0.690	0.464
			Day 8 170 時間後	8	-0.1	1.1	0.4	6	-0.7	0.8	0.3	0.340	0.248
			Day 14 312 時間後	8	0.4	1.4	0.5	6	-0.2	1.0	0.4	0.437	0.615
			Day 14 314 時間後	8	-0.3	0.9	0.3	6	-0.7	0.8	0.3	0.386	0.626
			Day 15 336 時間後	8	0.8	1.3	0.5	6	0.3	1.0	0.4	0.527	0.174
	B	摂食下	Day 1　投与前	9	-	-	-	6	-	-	-	-	
			Day 1　2 時間後	9	-0.4	0.5	0.2	6	-0.5	0.5	0.2	0.847	
			Day 2　24 時間後	9	0.6	1.3	0.4	6	0.2	0.8	0.3	0.531	
			Day 8 168 時間後	9	-0.2	0.7	0.2	6	-0.2	1.0	0.4	0.898	
			Day 8 170 時間後	9	-0.7	0.7	0.2	6	-0.7	0.8	0.3	1.000	
			Day 14 312 時間後	9	0.1	0.6	0.2	6	-0.2	1.0	0.4	0.506	
			Day 14 314 時間後	9	-0.4	0.7	0.2	6	-0.7	0.8	0.3	0.590	
			Day 15 336 時間後	9	0.0	0.9	0.3	6	0.3	1.0	0.4	0.510	

解析対象集団: PD 評価対象例
N：症例数
n：評価例数
#：TAC-202 群と全ステッププラセボ群の 2 標本 t 検定
##：ステップ間の 2 標本 t 検定(2 列目のステップは考慮しない)
第 5.3.3.1.1 項　10055010 CSR 表 12.4.7-2

2.7.6.5.7　結論

健康成人男性を対象に，ビラスチンの単回投与及び 14 日間反復投与時の安全性，PK 及び PD を検討し，以下の結果を得た．

＜PK＞

・本剤の体内動態は 10～50 mg までの投与量範囲で線形であった．
・反復投与試験の PK では，本剤を 20 及び 50 mg で反復投与した際の血漿中濃度及び薬物速度論パラメータ（C_{max}，AUC 及び CLr）並びに本剤の尿中排泄量の平均値は初回投与後と 14 日目投与後で顕著な違いが無く，反復投与により体内動態は変化しないと考えた．
・本剤は，少なくとも投与 7 日目には定常状態に達しているものと考えた．
・本剤の反復投与での蓄積性もほとんど無いと考えた．
・薬物速度論的パラメータを海外試験と比較した結果，本剤の用量補正した C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比は 1 を超えて高く，日本人の曝露は欧米人に比較し高かった．
・CL/F は日本人が欧米人よりも低い値を示したが，体重で補正することによって欧米人と日本人に違いを認めなくなった．腎排泄に関わるパラメータである CLr は，日本人と欧米人で違いはなかった．

・本剤は欧米人に比較し日本人で高い曝露を示し，欧米人と日本人で違いを認めたが，体重で補正することにより，その差異を認めなくなったことから，体格の違いがその要因の一つであると考えた．

＜PD＞

・本剤の 20 及び 50 mg の単回投与は，プラセボ群と比較して投与後 1.5 時間から膨疹及び紅斑を有意に抑制し，投与後 24 時間まで有意な抑制作用が持続した．特に，投与後 1.5～12 時間まで 95%～100%と高い抑制率を示した．

・本剤 20 mg は 10 mg と比較して，投与後 1.5 時間で膨疹及び紅斑を有意に抑制した．また，50 mg は 10 mg に比し，膨疹では投与後 1.5 及び 24 時間で，紅斑では投与後 1.5 時間で有意に抑制し，20 mg と比較しても，投与後 24 時間で膨疹及び紅斑を有意に抑制した．

・本剤の 20 及び 50 mg の反復投与でも，プラセボ群と比較して投与後 1.5 時間から膨疹及び紅斑を有意に抑制し，投与後 24 時間（初回投与後 336 時間）まで有意に抑制作用が持続した．

・DSST 及び SSS を用いて精神神経機能を探索的に評価した結果，いずれの投与群でもプラセボ群との間に有意な差を認めなかった．

＜安全性＞

・単回投与試験及び反復投与試験ともに，ビラスチン群の有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度であり，また本剤の投与量及び投与期間に依存した有害事象の増加傾向や程度の増悪傾向を認めなかった．

・死亡，その他の重篤な有害事象の発現はなく，反復投与試験で，中等度の胃腸炎により治験を中止した被験者が 1 名いたが，因果関係は否定され，本剤の安全性に問題となるものではなかった．その他の有害事象はすべて軽度であった．

以上より，本剤の 1 日 1 回 10，20 及び 50 mg の単回投与時の忍容性は良好であり，また，本剤の 1 日 1 回 20 及び 50 mg の 14 日間反復投与時の忍容性も良好であった．

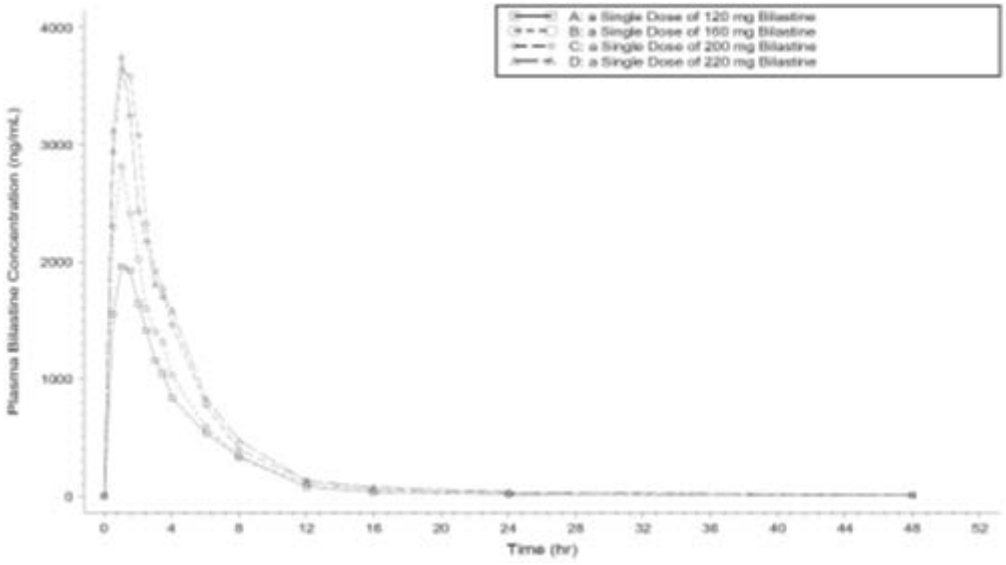
2.7.6.6　BILA459-08 試験（第 5.3.3.1.2 項）

2.7.6.6.1　試験方法及び成績

表題	A two-part, phase 1, double-blind, randomised, placebo-controlled, sequential group study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of single ascending doses of bilastine and of multiple doses of bilastine in healthy adult subjects
実施地域	北アイルランド
実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日） [redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）
開発段階	第 I 相
目的	【主目的】 ・健康成人を対象にビラスチン（以下，本剤）を単回投与で用量を漸増した場合の安全性及び忍容性を評価する. ・健康成人を対象に本剤を反復投与した場合の安全性及び忍容性を評価する. 【副次目的】 ・健康成人を対象に本剤を単回投与で用量を漸増した場合の薬物動態（PK）を評価する. ・健康成人を対象に本剤を反復投与した場合の PK を評価する.
試験方法	Part 1：二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，逐次投与，用量漸増試験（4 用量）. Part 2：二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，反復投与試験（2 用量） Part 2 の用量は Part 1 の結果により決定した.
被験者数	72 名が登録され，71 名が試験を完了した. PK 解析対象集団：54 名.
試験対象集団及び主要な組入れ基準	18 歳以上 60 歳以下の健康成人男性又は健康成人女性を組み入れた
治験薬 ロット番号 用法・用量	被験薬： 本剤 20 mg を含む錠剤（ロット番号：[redacted]） 対照薬： プラセボ錠（ロット番号：[redacted]） 【用法・用量】 投与法 A～F にそれぞれ 12 名（ビラスチン群：9 名，プラセボ群：3 名）の被験者をランダムに割り付けた. 次の用法・用量で本剤又はプラセボを夜間 10 時間絶食後に 240 mL の水で投与した. 投与法 A：本剤 120 mg（6 錠）又はプラセボ 6 錠を単回投与した. 投与法 B：本剤 160 mg（8 錠）又はプラセボ 8 錠を単回投与した. 投与法 C：本剤 200 mg（10 錠）又はプラセボ 10 錠を単回投与した. 投与法 D：本剤 220 mg（11 錠）又はプラセボ 11 錠を単回投与した. 投与法 E：本剤 140 mg（7 錠，1 日 1 回，7 日間反復投与）又はプラセボ 7 錠を 1 日 1 回，7 日間反復投与した. 投与法 F：本剤 200 mg（10 錠，1 日 1 回，7 日間反復投与）又はプラセボ 10 錠を 1 日 1 回，7 日間反復投与した.

	用量の増加は，その前の低用量にて安全性と忍容性が確認された場合のみ許容することとした.
治療期間	投与法 A～D の各被験者は 1 回の単回投与を受けた. 投与法 E 又は投与法 F の各被験者は 7 日間の反復投与を受けた.
評価基準	【PK】 初回投与時は投与前，投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，3.5，4，6，8，12，16，24 及び 48 時間（Part 2 では 1 日目の 48 時間なし）に，Part 2 では 5 及び 6 日目の投与前 1 回と 7 日目に 1 日目と同様に採血を行った．WinNonlin Professional version 4.0 又は SAS version 8.2 を用いてノンコンパートメント法により本剤の単回及び反復投与後の個々の血漿中薬物濃度から薬物速度論的パラメータ［投与 0 時間から最終濃度検出時間（t 時間）までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$），投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$），最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），消失速度定数（K_{el}）及び見かけの消失半減期（$T_{1/2}$）］を算出した．さらに，Part 2 では，1 日目及び 7 日目の後に 1 投与間隔での血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}tau}$）を算出し，7 日目の後に最低血漿中濃度（C_{min}），平均血漿中濃度（C_{avg}），経口クリアランス（CL/F），見かけの分布容積（Vz/F），linearity factor（LF），蓄積係数（RAC）及び蓄積率（R）を算出した. 【心臓力学】 全被験者は－1 日目に，本剤又はプラセボを投与した Part 1 の被験者は 1 日目に，Part 2 の被験者は 1 日目～7 日目に QT 間隔，Bazett’s 法により心拍数で補正した QT 間隔（QTcB），Fridercia 法により心拍数で補正した QT 間隔（QTcF），線形回帰により心拍数で補正した QT 間隔（QTcN）の心臓力学解析を行った. 予定された各時点で 1 分間の間隔を設けて心電図測定を繰り返した. Part 1 では，次の時点で心電図を測定した. －1 日目：0，0.5，1，1.5，2，3，4，6，12，24 時間 1 日目：投与前，投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，12，24 時間 Part 2 では，次の時点で心電図を測定した. －1 日目：0，0.5，1，1.5，2，3，4，6，12，24 時間 1 日目：投与前，投与後 0.5，1，1.5，2 時間 2～6 日目：投与前，投与後 1.5 時間 7 日目：投与前，投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，12，24 時間 【安全性】 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図及び身体所見により安全性を評価した．なお，有害事象の因果関係は，関係あり，多分関係あり，可能性あり，多分関係なし，関係なしの 5 段階で評価し，程度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した.
解析方法	【PK】 Part 1 及び Part 2 では各時点の薬物濃度データから各薬物速度論的パラメータを投与法別に平均値，標準偏差（SD），変動係数，平均値の標準誤差，中央値，最小値及び最大値を含む記述要約統計量を算出した．自然対数変換した本剤の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）及び C_{max} の記述統計量も投与法別に示した．平均値及び中央値の濃度－時間グラフを投与法別に示した. Part 1 では，自然対数変換した用量を共変量として含む線形モデルを用いて，自然対数変換し

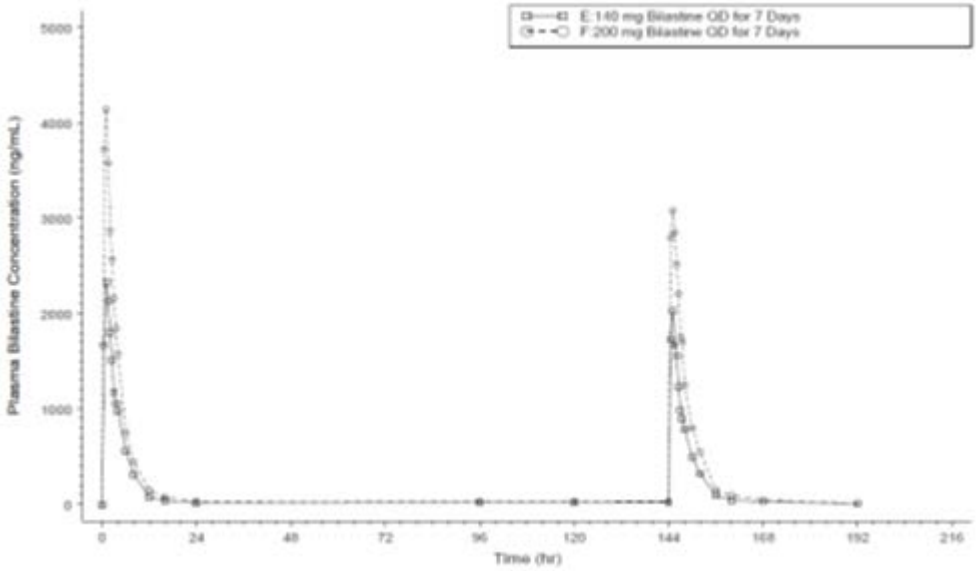
	た $AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} を解析して治験薬投与後の用量比例性を検討した．共変量の勾配の 95%信頼区間（CI）に 1 が含まれる場合は，用量比例性があると結論することとした． Part 2 では，5，6 及び 7 日目の投与前，及び 8 日目（7 日目の投与後 24 時間目）の個別の濃度と時間の直線回帰分析を用いて，各群の 8 日目までの定常状態の到達を評価した．各被験者の毎日のトラフ濃度で分散分析（ANOVA）を行い，8 日目までの定常状態の達成を判断するため平均勾配の検定を行った．勾配の p 値が 0.05 より大きく，勾配が 0 と有意差がない場合に，定常状態に達したと判断した． Part 2 では，定常状態の薬物速度論的パラメータである C_{avg}，RAC 及び R を用いて治験薬の蓄積性を評価した．その他の薬物速度論的パラメータでは，治験薬の蓄積を評価するための解析は行わなかった． 【心臓力学】 主要評価項目は，Part 1 ではベースラインから 1 日目までの QT/QTc 間隔の変化，Part 2 ではベースラインから 7 日目までの QT/QTc 間隔の変化とした． 補正しない QT 間隔及び補正した 3 つの QT 間隔（QTcB，QTcF 及び QTcN）で次の解析を実施した． (1) 投与群を固定効果とした ANOVA モデルを用い，ベースラインから Part 1 の 1 日目まで及び Part 2 の 7 日目までの QT/QTc 間隔の変化をビラスチン群とプラセボ群とで比較解析した．各投与群内の QT/QTc 間隔のベースラインからの変化がゼロであることの検定に ANOVA モデルを用いた． (2) QT/QTc 間隔の最大の変化，ベースラインから治験実施計画書で規定されたベースライン後の時点までの QT/QTc 間隔の変化，及び QT/QTc 間隔の時間平均変化を(1)と同様に解析した． (3) QT/QTc 間隔のベースラインから Part 1 の 1 日目まで及び Part 2 の 7 日目までの変化を以下の 3 つのカテゴリーに分類した． (a) 30 msec 以下の延長（短縮を含む） (b) 30 msec を超えて 60 msec 以下の延長 (c) 60 msec を超える延長 (4) QT/QTc 間隔時間 AUC を対数変換し，(1)で述べた方法で ANOVA によりビラスチン群とプラセボ群を比較した． (5) 用量と QT/QTc 間隔の線形性，本剤の用量／濃度と QT/QTc 間隔延長の関連性を回帰分析で検討した． 探索的な目的で Part 1 と Part 2 の全被験者の 1 日目のデータを合わせて上記をすべて解析した．また，各 Part で男女別及び年齢別（40 歳未満の被験者と 40 歳以上の被験者）に分類した．男女別及び年齢別のデータを投与群及び日別に要約した．心臓力学的評価のためのその他の心電図パラメータ（心拍数，PR 間隔，QRS 群及び RR 間隔）を投与群及び日別に要約した． 【安全性】 有害事象は medical dictionary for regulatory activities version 7.0 を用いて分類した．有害事象が認められた被験者数及び有害事象の発現割合を各投与群で基本語別に要約した． 安全性データは投与群別及び収集時点別に要約した．定量的な安全性データのために記述統計量（平均値，被験者数及び SD）を算出し，定性的な安全性データの分類のため頻度を集計した．臨床検査値を用いて投与群別に予定された各収集時点での平均値及び投与前からの平均変

	化量の要約表を作成した．投与前から投与後までの基準値外の臨床検査値の推移を示すシフトテーブルを示した．各臨床検査値で基準値外及び臨床的な意義のあるすべての臨床検査値を被験者ごとに一覧に示した．バイタルサインの投与群別及び測定時点別に平均値及びベースラインからの平均変化量の要約表を作成した．心電図は，投与群別及び測定時点別に平均値及びベースラインからの平均変化量で要約した．各投与群のベースラインから投与後の測定時点までの推移をシフトテーブルで示した．
結果	【被験者の内訳】 72 名（男性 : 64 名，女性 : 8 名）が登録され，71 名が試験を完了した．1 名（ビラスチン 200 mg 群）が同意撤回のため試験を中止した（1～6 日目まで投与し，7 日目は投与しなかった）．本剤を投与した 54 名が PK 解析対象集団となった．安全性解析対象集団は 72 名，心臓力学解析対象集団は 71 名となった． 【PK】 Part 1 及び Part 2 の血漿中薬物濃度推移及び本剤の血漿中薬物速度論的パラメータの算術平均値及び SD を以下に示した．  Mean Bilastine Concentrations Following Single Bilastine Doses (Part 1)

Summary of the Plasma Bilastine Pharmacokinetic Parameters Following Single 120 mg Through 220 mg Bilastine Doses (Part 1)

	- Plasma Bilastine -							
	Treatment A		Treatment B		Treatment C		Treatment D	
Pharmacokinetic Parametres	Arithmetic Mean	SD	Arithmetic Mean	SD	Arithmetic Mean	SD	Arithmetic Mean	SD
Cmax(ng/mL)	2130	788.3	3039	1397	4092	902.1	3980	1679
*Tmax(hr)	1.03	(0.534, 1.54)	1.03	(0.532, 2.50)	1.04	(0.533, 1.53)	1.03	(0.534, 2.50)
AUC(0-t)(ng*hr/mL)	9265.5	3184.9	11425	2292.4	15616	2855.7	15808	4351.4
AUC(0-inf)(ng*hr/mL)	9354.3	3222.3	11498	2277.8	15703	2832.8	15939	4410.4
T1/2(hr)	11.1	3.94	10.2	2.59	10.1	2.55	10.2	2.40
Kel(1/hr)	0.0705	0.0269	0.0712	0.0158	0.0731	0.0205	0.0715	0.0189
ln(Cmax)	7.608	0.3527	7.930	0.4477	8.292	0.2477	8.219	0.3847
ln[AUC(0-t)]	9.082	0.3411	9.325	0.2032	9.640	0.1928	9.639	0.2509
ln[AUC(0-inf)]	9.092	0.3387	9.332	0.2007	9.646	0.1901	9.647	0.2509

*T_{max} presented as median (minimum, maximum) values rather than as mean and SD.
Treatment A = A Single Dose of 120 mg Bilastine
Treatment B = A Single Dose of 160 mg Bilastine
Treatment C = A Single Dose of 200 mg Bilastine
Treatment D = A Single Dose of 220 mg Bilastine



Mean Bilastine Concentrations Following Multiple Bilastine Doses (Part 2)

Summary of the Plasma Bilastine Pharmacokinetic Parameters Following Multiple 140 mg QD and 200 mg QD Bilastine Doses (Part 2)

	- Plasma Bilastine -							
	Treatment E Day 1		Treatment E Day 7		Treatment F Day 1		Treatment F Day 7	
Pharmacokinetic Parametres	Arithmetic Mean	SD	Arithmetic Mean	SD	Arithmetic Mean	SD	Arithmetic Mean	SD
Cmax(ng/mL)	2480	783.6	2251	571.6	4320	1044	3487	591.0
*Tmax(hr)	1.03	(0.533, 1.58)	1.04	(0.543, 2.04)	1.03	(0.533, 2.03)	0.789	(0.538, 2.04)
AUC(0-t)(ng*hr/mL)	9723.0	3006.6	9170.0	2193.6	16340	2748.9	15373	3664.7
AUC (0-tau) (ng*hr/mL)	9723.0	3006.6	8746.0	2113.2	16340	2748.9	14674	3343.0
AUC(0-inf)(ng*hr/mL)	9838.7	3024.5	9761.7	2150.6	16581	2758.7	15558	3774.1
T1/2(hr)	5.01	1.31	13.8	5.28	4.95	1.49	9.82	2.83
Kel(1/hr)	0.150	0.0492	0.0597	0.0311	0.152	0.0485	0.0767	0.0263
Cmin(ng/mL)			9.45	6.97			11.1	9.04
Cavg(ng/mL)			364	88.1			611	139
Cl/F(L/hr)			17.00	4.735			14.29	3.368
Vz/F(L)			321.3	150.1			196.3	53.95
LF			0.926	0.170			0.897	0.124
RAC			0.938	0.177			0.912	0.134
R			1.44	0.271			1.23	0.131
ln(Cmax)	7.761	0.3763	7.690	0.2600	8.348	0.2224	8.145	0.1650
ln[AUC(0-t)]	9.127	0.3799	9.096	0.2548	9.690	0.1607	9.614	0.2465
ln[AUC(0-tau)]	9.127	0.3799	9.048	0.2611	9.690	0.1607	9.570	0.2338
ln[AUC(0-inf)]	9.140	0.3750	9.163	0.2357	9.704	0.1605	9.625	0.2520

*T_{max} presented as median (minimum, maximum) values rather than as mean and SD.
Treatment E = Multiple Doses of 140 mg Bilastine
Treatment F = Multiple Doses of 200 mg Bilastine

120 mg から 220 mg 単回投与時の自然対数変換した AUC_{0-t}，AUC_{0-inf} 及び C_{max} は用量に応じて増加し，勾配の 95%CI は 1 を含んでいたことから用量比例性を示した．
Part 2 の 140 mg 及び 200 mg 反復投与時における各被験者の毎日のトラフ濃度（day 5, day 6, day 7 及び day 7 投与後 24 時間）で ANOVA を行い，8 日目までの定常状態の達成を判断するため平均勾配の検定を行った結果，p 値は 0.05 未満であった．

【心臓力学及び安全性】治験薬を投与した被験者 21/72 名（29%）に 65 件の有害事象が発現した．単回投与時の有害事象の発現割合はビラスチン群とプラセボ群で同程度であった．反復投与時の有害事象の発現割合は，プラセボ群に比べてビラスチン群で約 2 倍高かった．次の表に有害事象の発現割合と件数を示した．

Summary of Adverse Event Incidence by Treatment

Treatment		Number (%) of Subjects Reporting AEs	Number of AE Episodes Reported
Bilastine	1 x 120 mg	2 (22%)	9
	1 x 160 mg	0 (0%)	0
	1 x 200 mg	1 (11%)	2
	1 x 220 mg	2 (22%)	3
	7 x 140 mg	6 (67%)	22
	7 x 200 mg	6 (67%)	20
Placebo	single dose	2(17%)	3
	multiple dose	2 (33%)	6
Total		**21 (29%)**	**65**

中等度の頭痛 1 件及び高度の失神 1 件を除いて，すべての有害事象は軽度であった．グレード 2（世界保健機関の毒性グレード）の失神を除いて，すべての有害事象はグレード 1 であった．治験責任医師は，65 件の有害事象のうち 40 件を治験薬との因果関係が「可能性あり」，1 件を

「多分関係あり」と判断した.
アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加を除いて，本試験で報告された有害事象はすべて回復した．本試験では重篤な有害事象は報告されず，有害事象のために試験を中止した被験者はいなかった.
投与 9 日目にトランスフェラーゼ増加が 3 名に発現し，治験責任医師はこれらの事象は軽度であり，治験薬との因果関係を「可能性あり」と判断した．本剤 140 mg を反復投与した 1 名及びプラセボを投与した 1 名に ALT 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が発現し，本剤 140 mg を反復投与した 1 名に ALT 増加が発現した.
ビラスチン群及びプラセボ群の QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量とプラセボ群と比較した統計解析結果を下表に示した.

Statistical Analysis for Change From Baseline in QT/QTc Intervals for Bilastine and Placebo

		Change From Baseline					
Day	Parametre	Treatment 1	LSM (msec)	Treatment 2	LSM (msec)	Difference in LSM	p-values
Part 1, Day 1	QT	120 mg Bilastine	1.99	Placebo	-8.43	10.41	**0.0013**
		160 mg Bilastine	3.31	Placebo	-8.43	11.74	**0.0004**
		200 mg Bilastine	1.77	Placebo	-8.43	10.20	**0.0017**
		220 mg Bilastine	-1.76	Placebo	-8.43	6.67	**0.0335**
	QTcB	120 mg Bilastine	3.46	Placebo	1.48	1.98	0.4596
		160 mg Bilastine	-0.89	Placebo	1.48	-2.36	0.3788
		200 mg Bilastine	-0.89	Placebo	1.48	-2.37	0.3778
		220 mg Bilastine	2.22	Placebo	1.48	0.75	0.7796
	QTcF	120 mg Bilastine	2.93	Placebo	-1.88	4.81	**0.0135**
		160 mg Bilastine	0.48	Placebo	-1.88	2.36	0.2123
		200 mg Bilastine	-0.14	Placebo	-1.88	1.75	0.3550
		220 mg Bilastine	0.84	Placebo	-1.88	2.72	0.1525
	QTcN	120 mg Bilastine	2.77	Placebo	-0.89	3.67	0.0968
		160 mg Bilastine	0.81	Placebo	-0.89	1.71	0.4333
		200 mg Bilastine	-0.46	Placebo	-0.89	0.44	0.8412
		220 mg Bilastine	1.69	Placebo	-0.89	2.59	0.2370
Part 2, Day 7	QT	140 mg Bilastine	0.10	Placebo	-10.57	10.67	0.0927
		200 mg Bilastine	-0.80	Placebo	-10.57	9.77	0.1302
	QTcB	140 mg Bilastine	6.63	Placebo	5.74	0.89	0.8731
		200 mg Bilastine	4.77	Placebo	5.74	-0.97	0.8655
	QTcF	140 mg Bilastine	4.50	Placebo	0.07	4.43	0.3038
		200 mg Bilastine	2.94	Placebo	0.07	2.86	0.5131
	QTcN	140 mg Bilastine	4.32	Placebo	-0.36	4.68	0.2597
		200 mg Bilastine	3.62	Placebo	-0.36	3.98	0.3471

Note: Statistically significant results are presented in bold

Part 1 の 1 日目では，プラセボ群と比較してビラスチン群に全体的に見て連続した QTcB，QTcF 及び QTcN 間隔のベースラインからの有意な延長作用は認めなかった．Part 1 の QT 間隔のベースラインからの変化量において，ビラスチン群とプラセボ群の間に有意差を認めた．ビラスチン群ではベースラインからの QT 間隔の変化量に有意差は認められなかったが，プラセボ群はベースラインからの変化量が有意に減少した．従って，プラセボ群とビラスチン群で認められた QT 間隔の統計的な有意差はこれで説明できる可能性がある．Part 2 の 7 日目では，プラセボ群とビラスチン群で QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量に有意な差はなかった.
Part 1 の 1 日目の QTcB，QTcF 及び QTcN のベースラインからの最大変化量では，プラセボ群と比較してビラスチン群に有意な延長作用は認めなかった．3 つのビラスチン群（120，160 及び 200 mg）での QT 間隔の最大変化量は，プラセボ群の最大変化量に比べて有意な高値を示したが，Part 2 の 7 日目の QT/QTc 間隔のベースラインからの最大変化量では，プラセボ群とビラスチン群間で有意な延長はなかった.

	Part 1 及び Part 2 の QT/QTc 間隔の AUC のビラスチン群とプラセボ群の幾何平均値の比の 95%CI は 1 が含まれていたため，群間で有意差はなかった．プラセボと本剤 220 mg の QTcF の AUC の幾何平均値の比に有意差を認めたが，これが重要であることを示唆する一貫した結果はなかった． QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量又は投与後の絶対値の各カテゴリーの被験者の割合に統計的な傾向又は差は認めなかった． 用量と QT/QTc 間隔，及び濃度と QT/QTc 間隔に関連を認めなかった．用量線形性に関しては，Part 1 の被験者の QT 間隔のみ非線形性の関連を示した． 初期の個別評価で投与後の臨床的に意義のある心臓力学的な心電図所見を 7 名に認めた．このうち，5 名が洞性徐脈（最低 49 bpm），2 名が QTcB 延長（最大 455 msec）であった．これらの個別の心臓力学的異常は，投与又は時間に関連した傾向を認めなかった．治験責任医師はすべての心電図異常に臨床的な意義はないと判断した． 臨床検査値，バイタルサイン，12 誘導心電図又は身体所見において治験薬の投与に関連した所見は認めなかった．
結論	・健康成人男性又は女性を対象とした本試験で，本剤 220 mg までの単回投与及び本剤 200 mg までの反復投与時の安全に問題はなく，忍容性は良好であった． ・ビラスチン群のベースラインからの QT/QTc 間隔の変化量はプラセボ群と比較して有意な延長を示さなかった． ・経口投与した本剤は速やかに吸収され，T_{max} は単回投与及び反復投与ともに約 1 時間であり，終末相の $T_{1/2}$ は 10～14 時間であった． ・本剤の自然対数変換した C_{max}, AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} 値から 120 mg～220 mg 単回投与の範囲内で PK は用量比例性を示した． ・反復投与時の PK も本質的に線形性であり，1 日 1 回の反復投与で蓄積性を示さないことが確認された．LF 及び RAC 値は 1 よりわずかに小さく，1 日目に比べて 7 日目に薬物濃度がわずかに低くなるような本剤の体内動態の潜在的に小さな変化を示した．実際に，1 日目に比べて 7 日目の平均 C_{max} 値は低かった．しかし，推定された AUC 及び C_{max} の被験者間の変動を考慮すると，7 日目の薬物濃度のわずかな減少に臨床的な意義はないと考えられた．
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.7　BILA459-13 試験（第 5.3.3.1.3 項）

2.7.6.7.1　試験方法及び成績

表題	A phase I study to investigate the absorption, metabolism and excretion of［^{14}C］-bilastine following oral administraton to healthy volunteers
実施地域	英国
実施期間	2007 年 11 月 7 日（試験開始日） 2007 年 12 月 21 日（試験完了日）
開発段階	第 I 相
目的	【主目的】 ビラスチン（以下，本剤）をヒトに経口投与したときのマスバランスを検討する． 【副次目的】 本剤の安全性と忍容性を評価する．
試験方法	非盲検，非ランダム化試験．
被験者数	6 名が登録され試験を完了した． 薬物動態（PK）解析対象集団：6 名，安全性解析対象集団：6 名．
試験対象集団及び主要な組入れ基準	年齢が 30 歳～60 歳及びボディマス指数が 18～30 kg/m^2 の健康成人男性を組み入れた．
治験薬 ロット番号 用法・用量	［^{14}C］-ビラスチン 20 mg を含むカプセル剤 放射性標識体の［^{14}C］-ビラスチン 20 mg（ロット番号：[redacted]及び[redacted]）と非標識体（ロット番号：[redacted]）のビラスチン 20 mg をハードゼラチンカプセルに充填（ロット番号：[redacted]）． 【用法・用量】 夜間 10 時間絶食後に治験薬 1 カプセルを 240 mL の水で単回投与した．治験薬投与後 4 時間絶食とした．水は投与前 1 時間と投与後 2 時間を除き，自由摂取とした．
治療期間	被験者は 1 回の単回投与を受けた． スクリーニング期間として 28 日間を設定し，治験薬投与の 1 日前より入院とした．1 日目に［^{14}C］-ビラスチンを単回投与した．投与後 216 時間後の 10 日目に退院としたが，回収量が投与量の 90%を超えた場合又は 24 時間の排泄が投与量の 1%未満となった場合，168 時間後に退院とした．放射線が収集期間に回収しきれない場合には，その後の追跡調査（自宅での尿又は便の回収）を行うこととした．
評価基準	【PK】 血漿中の未変化体並びに全血及び血漿中の総放射能について，次に示す薬物速度論的パラメータの推定値を算出した． ・最高血漿中濃度（C_{max}） ・最高血中濃度到達時間（T_{max}） ・投与 0 時間から最終濃度検出時間（t 時間）までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ・投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ・終末相の見かけの消失半減期（$T_{1/2}$） ・消失速度定数

	経口クリアランス及び見かけの分布容積は未変化体についてのみ算出した. 尿中の親薬物及び総放射能について，以下に示す薬物速度論的パラメータの推定値を算出した. ・尿中排泄量 ・投与量に対する尿中排泄率（%） ・腎クリアランス（CLr） 【安全性】 有害事象，血液学的検査，生化学的検査，尿検査，バイタルサイン，心電図，体重及び身体所見により安全性を評価した．なお，有害事象の因果関係は，関係あり，多分関係あり，可能性あり，多分関係なし，関係なしの 5 段階で評価し，程度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した.
解析方法	通常の統計解析は実施しなかった. 有害事象は medical dictionary for regulatory activities version 10.1 を用いて分類した.
結果	【被験者の内訳】 健康成人男性 6 名が登録され試験を完了した. すべての被験者が PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団となった. 【PK 及び総放射能】 ［^{14}C］-ビラスチン 20 mg 単回投与後の血漿及び全血中の総放射能濃度から算出した薬物速度論的パラメーターを下表に示した. ［^{14}C］-ビラスチン 20 mg 単回投与後, 1～3 時間で全血及び血漿中の総放射能が C_{max} に達した. 終末相の $T_{1/2}$ の個体毎の推定値は, 全血中で 1.42～3.95 時間（信頼度の低い推定値であった 9.42 時間を除く），血漿中で 1.68～2.31 時間であった．CLr の推定値は 3741～9530 mL/h，投与量に対する尿中排泄率の推定値は 24.82%～45.92%であった. Plasma and whole blood geometric mean (CV%) PK parameter estimates indicative of systemic exposure to total radioactivity following a single oral dose of 20 mg [^{14}C]-bilastine to healthy volunteers Matrix / n / AUC(0-∞) [1] (ng equiv.h/mL) / AUC(0-t) [1] (ng equiv.h/mL) / Cmax(obs) [1] (ng equiv/mL) / Tmax(obs) [2] (h) / T½el [3] (h) / CLr [3] (mL/h) Plasma / 6 / 750.6 (32.5) / 681.5 (36.8) / 177 (43.0) / 1.75 (1.00, 3.00) / 2.05 (0.23) / 7144 (2160) Whole blood / 6 / 471.6 (44.6) / 383.8 (71.6) / 116 (49.0) / 1.50 (1.00, 3.00) / 2.52 (0.94) / - [1]Total radioactivity PK parameters were calculated using concentrations in µg equiv/mL, however these PK parameters are reported in ng equiv/mL for ease of comparison with the [^{14}C]-bilastine data. [2] Median (range) reported. [3] Arithmetic mean (SD) reported ［^{14}C］-ビラスチン 20 mg 単回投与後の未変化体の血漿中薬物速度論的パラメーターを下表に示した. ［^{14}C］-ビラスチン 20 mg 経口投与後，l.5～4 時間で血漿中の未変化体が C_{max} に達し，終末相の $T_{1/2}$ の個別推定値は 3.09～9.99 時間であった．経口クリアランス及び見かけの分布容積の推定値はそれぞれ，17590～38680 mL/h 及び 88170～419300 mL であった．CLr の推定値は 5751～9186 mL/h，投与量に対する尿中排泄率の推定値は 21.76%～42.81%であった.

	Plasma geometric mean (CV %) PK parameter estimates indicative of systemic exposure to bilastine following a single oral dose of 20 mg [^{14}C]-bilastine to healthy volunteers | Matrix	n	AUC(0-∞) (ng.h/mL)	AUC(0-t) (ng.h/mL)	Cmax(obs) (ng/mL)	Tmax(obs)[1] (h)	T½el[2] (h)	CL/F[2] (mL/h)	CLr[2] (mL/h)	Vd/F[2] (mL)
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Plasma	6	715.1 (29.9)	708.9 (30.2)	151 (41.9)	1.75 (1.50, 4.00)	5.61 (2.91)	28200 (8128)	7580 (1591)	232900 (133600)	 [1] Median (range) reported [2] Arithmetic mean (SD) reported 本剤の投与0時間から無限大時間までの曲線下面積と総放射能の血漿中全身曝露量に明らかな差を認めなかった（それぞれ715.1 ng h/mL及び750.6 ng equiv h/mL）．同様に，血漿中の C_{max}，T_{max}，終末相の $T_{1/2}$ 及びCLrの各推定値は，総放射能と未変化体で同程度であった． 経口投与後の総放射能の排泄経路は主に糞便中で，その平均は投与量の67.0%（53.7 - 76.8%，最小値-最大値，以下同様）であり，投与後72時間までに投与量の平均64.8%（52.2 - 74.9%）が排泄された．尿中排泄は投与量の平均33.1%（25.3 - 46.8%）であった．投与量の回収は基本的に収集期間（168時間）終了時までに終わり，平均回収率は100.1%（96.9 - 103.3%）であった． 【安全性】 本試験期間中，有害事象，重篤な有害事象又は死亡の報告はなかった．血液学的検査，生化学的検査，尿検査，バイタルサイン又は心電図パラメータに臨床的に問題となる変化を認めなかった．
結論	・全血及び血漿中の総放射能の最高濃度到達時間及び本剤の血漿中最高濃度到達時間はいずれも投与後1～4時間であった． ・血漿中総放射能に基づく全身曝露量は，全血液中放射能に基づく全身曝露量より約1.5倍高かった．この結果と，T_{max} 及び $T_{1/2}$ の推定値が血漿と全血で比較的近い値であったことより，総放射能が全血の細胞成分に強く結合したり広く分布しないことが示された． ・［^{14}C］-ビラスチン経口投与後の総放射能の腎クリアランスは腎血漿流量の制限を受けないことが示された． ・血漿中の本剤（未変化体）の全身曝露量と総放射能曝露量の比較から，本剤は *in vivo* で代謝を受けやすい薬剤ではないことが示された． ・投与量の回収は基本的に採取期間（168時間）終了時までに終わり，平均回収率は100.1%であった． ・総放射能の排出経路は主に糞便中で，その平均は投与量の67.0%であり，尿中排出率は平均33.1%であった． ・［^{14}C］-ビラスチン20 mgの単回経口投与により，安全性に懸念を認めなかった．
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.8　BILA459-01 試験（第 5.3.3.1.4 項）

2.7.6.8.1　試験方法及び成績

表題	A randomised, single-dose rising study to evaluate the safety and tolerability and pharmacokinetics of F-96221-BM
実施地域	北アイルランド
実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日） [redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）
開発段階	第 I 相
目的	1) 健康成人男性を対象とし，用量漸増法にて単回投与されたビラスチン（以下，本剤）の安全性及び忍容性を評価する． 2) 本剤を経口投与した時の薬物動態（PK）データを収集する．
試験方法	単一施設，プラセボ対照，ランダム化，二重盲検，用量漸増試験.
被験者数	96 名が登録され試験を完了した． 安全性解析対象集団：96 名． PK 解析対象集団：レベル B（5 mg）9 名，レベル C（10 mg）9 名，レベル F（50 mg）9 名，レベル H（100 mg）9 名．
試験対象集団及び主要な組入れ基準	18 歳以上 45 歳以下の健康成人男性を組み入れた
治験薬 ロット番号 用法・用量	被験薬： ビラスチンカプセル剤（2.5，5，10，20，30，50 mg） ロット番号を次に示す． <table><tr><th>ビラスチンカプセル剤</th><th>ロット番号</th><th>ビラスチンカプセル剤</th><th>ロット番号</th></tr><tr><td>2.5 mg</td><td>[redacted]</td><td>20 mg</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>5 mg</td><td>[redacted]</td><td>30 mg</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>10 mg</td><td>[redacted]</td><td>50 mg</td><td>[redacted]</td></tr></table>対照薬： プラセボ（ロット番号：[redacted]） 被験薬と同じみかけのカプセル． 【用法・用量】 各用量レベルに 12 名（本剤投与：9 名，プラセボ投与：3 名）をランダムに割り付け，夜間 10 時間絶食後に 240 mL の水でそれぞれの用量を単回投与した． レベル A～F：治験薬を 1 回 1 カプセル レベル G：ビラスチン群（本剤 30 mg 1 カプセル＋本剤 50 mg 1 カプセル），プラセボ群（プラセボ 2 カプセル） レベル H：ビラスチン群（本剤 50 mg 2 カプセル），プラセボ群（プラセボ 2 カプセル）

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th>レベル</th><th>被験者数</th><th>用量</th></tr>
<tr><td>A</td><td>12（本剤 9, プラセボ 3）</td><td>2.5 mg</td></tr>
<tr><td>B</td><td>12（本剤 9, プラセボ 3）</td><td>5 mg</td></tr>
<tr><td>C</td><td>12（本剤 9, プラセボ 3）</td><td>10 mg</td></tr>
<tr><td>D</td><td>12（本剤 9, プラセボ 3）</td><td>20 mg</td></tr>
<tr><td>E</td><td>12（本剤 9, プラセボ 3）</td><td>30 mg</td></tr>
<tr><td>F</td><td>12（本剤 9, プラセボ 3）</td><td>50 mg</td></tr>
<tr><td>G</td><td>12（本剤 9, プラセボ 3）</td><td>80 mg</td></tr>
<tr><td>H</td><td>12（本剤 9, プラセボ 3）</td><td>100 mg</td></tr>
</table>
単回投与から 7 日後に，安全性と忍容性のデータに基づき増量を決定した.
</td></tr>
<tr><td>治療期間</td><td>各被験者は 1 回の単回投与を受けた.</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>【PK】
ノンコンパートメント法を用いてレベル B（5 mg），レベル C（10 mg），レベル F（50 mg）及びレベル H（100 mg）の血漿中薬物濃度から薬物速度論的パラメータ［最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），投与 0 時間から最終濃度検出時間（t 時間）までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}），投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-inf}），消失速度定数（K_{el}），見かけの消失半減期（$T_{1/2}$），経口クリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V/F）］を算出した．採血時間は，投与前，投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，3.5，4，6，8，12，16，24，36，48，72 及び 96 時間とした.
【安全性】
有害事象の発現割合並びにバイタルサイン，心電図，臨床検査値及び身体所見により安全性を評価した．なお，有害事象の因果関係は，関係あり，多分関係あり，可能性あり，多分関係なし，関係なしの 5 段階で評価し，程度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した.</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>【PK】
以下の記述統計量を用いてレベル別に薬物速度論的パラメータを要約した：平均値，標準偏差（SD），百分率で表した変動係数（CV%），平均値の標準誤差（SEM），被験者数，最小値及び最大値．C_{max}/用量及び AUC_{0-t}/用量の分散分析を行って用量比例性を評価した.
【安全性】
安全性データを要約したが，統計解析は行わなかった．有害事象は coding symbols for thesaurus of adverse reaction terms 5th edition を用いて分類した.</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>【被験者の内訳】
96 名が登録され試験を完了した.
PK 解析対象集団は本剤を投与したうちのレベル B（5 mg），レベル C（10 mg），レベル F（50 mg）及びレベル H（100 mg）の各 9 名であった．安全性解析対象集団は 96 名であった.
【PK】
本剤の血漿中薬物速度論的パラメータを次の表に要約した.
大部分の被験者では，終末消失相での血漿中薬物濃度が十分でなかったため，K_{el} は算出できなかった．外挿した AUC の平均百分率は K_{el} 値のある被験者で 0.42%～3.2%でしかなかった．したがって，AUC の大部分は AUC_{0-t} で占められ，AUC_{0-t} は用量比例性を評価するのに妥当なパラメータであった．用量で補正した C_{max} 又は AUC_{0-t} で，4 つの用量間に有意差を認めなかった.</td></tr>
</table>

Summary of the Pharmacokinetic Parameters of Plasma F-96221-BM

Pharmacokinetic Parameters	Plasma F-96221-BM Treatment B Arithmetic Mean	SD	N	Treatment C Arithmetic Mean	SD	N	Treatment F Arithmetic Mean	SD	N	Treatment H Arithmetic Mean	SD	N
Cmax(ng/mL)	59.6	15.6	9	134.9	55.8	9	761.1	233.6	9	1419.1	246.6	9
Tmax(hr)	1.48	0.389	9	1.52	0.546	9	1.12	0.421	9	1.28	0.362	9
AUC(0-t)(ng*hr/mL)	302.6	73.06	9	670.2	219.3	9	2970	722.5	9	6273	1420	9
AUC(0-inf)(ng*hr/mL)	325.6	29.14	2	693.1	115.8	3	3348	831.1	3	5153	798.6	3
% Extrapolated	3.21	1.99	2	1.40	0.379	3	0.415	0.321	3	0.493	0.402	3
CL/F(L/hr)	15.42	1.380	2	14.69	2.348	3	15.49	3.362	3	19.70	2.826	3
V/F(L)	645.57	468.25	2	297.68	35.953	3	341.36	221.78	3	515.14	209.79	3
Kel(1/hr)	0.0335	0.0264	2	0.0500	0.0107	3	0.0545	0.0222	3	0.0410	0.0110	3
T1/2(hr)	30.1	23.7	2	14.4	3.40	3	14.8	7.70	3	17.9	5.45	3

Treatment B = Oral Administration of 5 mg F-96221-BM
Treatment C = Oral Administration of 10 mg F-96221-BM
Treatment F = Oral Administration of 50 mg F-96221-BM
Treatment H = Oral Administration of 100 mg F-96221-BM

【安全性】

本試験期間中に治験薬を投与した被験者 16/96 名（17%）に 20 件の有害事象が発現し，ビラスチン群で 11 名（15%），プラセボ群で 5 名（21%）であった．最も多く発現した有害事象は浮動性めまいであった．有害事象の多くは軽度であった．重篤な有害事象は発現せず，有害事象のために試験を中止した被験者はいなかった．

バイタルサイン，臨床検査値，臨床所見又は心電図において治験薬の投与に関連した所見は認めなかった．

結論

・本剤は 5～100 mg の用量範囲で用量比例性を示した．
・本剤の C_{max} は投与後約 1～1.5 時間に認めた．
・被験者の大部分で消失速度が評価できなかった．今後の試験で消失速度を評価するには別のサンプル採取方法が必要となる可能性がある．
・本試験の対象である健康成人では，本剤のすべての用量で安全性に問題はなく，忍容性は良好であった．
・安全性プロファイルから本剤による鎮静作用はなく，また，本剤 30 mg を投与した 1 名でのみ頻脈を認めた．

報告書作成日　[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.9　BILA459-03 試験（第 5.3.3.1.5 項）

2.7.6.9.1　試験方法及び成績

表題	A randomised, multi-dose study to evaluate the safety and tolerability and pharmacokinetics of F-96221-BM at escalating doses
実施地域	北アイルランド
実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日） [redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）
開発段階	第 I 相
目的	1）健康男性を対象としてビラスチン（以下，本剤）を用量漸増法で反復投与した場合の安全性及び忍容性を評価する． 2）本剤を用量漸増法で反復投与した場合の薬物動態（PK）データを収集する．
試験方法	単一施設，プラセボ対照，ランダム化，二重盲検，用量漸増，反復投与試験．
被験者数	48 名が登録され試験を完了した． 安全性解析対象集団：48 名． PK 解析対象集団：レベル A（10 mg）9 名，レベル B（20 mg）9 名，レベル C（50 mg）9 名，レベル D（100 mg）9 名．
試験対象集団及び主要な組入れ基準	18 歳以上 45 歳以下の健康成人男性を組み入れた．
治験薬 ロット番号 用法・用量	被験薬： ビラスチンカプセル剤（10 mg，20 mg，50 mg） ロット番号を次に示す．

ビラスチンカプセル剤	ロット番号	ビラスチンカプセル剤	ロット番号
10 mg	[redacted]	50 mg	[redacted]
20 mg	[redacted]		

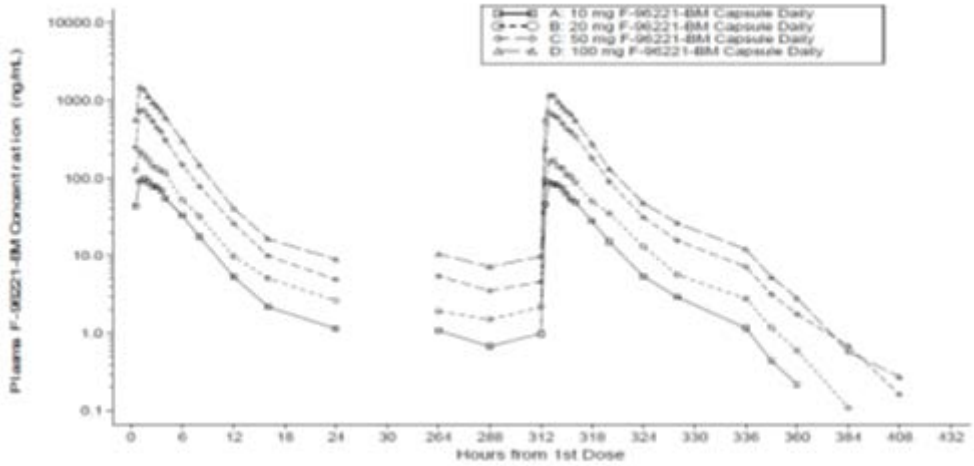
対照薬：
プラセボ
被験薬と同じみかけのカプセル（ロット番号：[redacted]）．
【用法・用量】
各用量レベルに 12 名（本剤投与：9 名，プラセボ投与：3 名）をランダムに割り付け，夜間 10 時間絶食後に 240 mL の水でそれぞれの用量を 14 日間反復投与した．
レベル A～C：治験薬を 1 日 1 回 1 カプセル
レベル D：ビラスチン群（本剤 50 mg 2 カプセル），プラセボ群（プラセボ 2 カプセル）

レベル	被験者	用量
A	12（本剤 9，プラセボ 3）	10 mg を 14 日間連続投与
B	12（本剤 9，プラセボ 3）	20 mg を 14 日間連続投与
C	12（本剤 9，プラセボ 3）	50 mg を 14 日間連続投与
D	12（本剤 9，プラセボ 3）	100 mg を 14 日間連続投与

14 日間の反復投与から 7 日後に，安全性と忍容性のデータに基づき増量を決定した．

治療期間	各被験者は 14 日間の反復投与を受けた．

評価基準	【PK】 ノンコンパートメント解析を用いて薬物速度論的パラメータ［1 日目：最高血漿中濃度（C_{max}），最高血中濃度到達時間（T_{max}），投与 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-24}），消失速度定数（K_{el}）及び見かけの消失半減期（$T_{1/2}$），14 日目：C_{max}，T_{max}，初回投与 312 時間から 336 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{312-336}$），経口クリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積］を算出した． 血液サンプルは次の時点で採取した（時間は初回投与後）． 1 日目：投与前，投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，3.5，4，6，8，12，16 時間 2 日目：投与後 24 時間 12 日目：投与前（264 時間） 13 日目：投与前（288 時間） 14 日目：投与前（312 時間），投与後 312.5，313，313.5，314，314.5，315，315.5，316，318，320，324，328 時間 15 日目：336，348 時間 16 日目：360 時間 17 日目：384 時間 18 日目：408 時間 【安全性】 有害事象の発現割合並びにバイタルサイン，心電図，臨床検査値及び身体所見により安全性を評価した．また，ベースライン，投与前及び投与後に精神運動機能検査及びスタンフォード眠気尺度検査を行った．なお，有害事象の因果関係は，関係あり，多分関係あり，可能性あり，多分関係なし，関係なしの 5 段階で評価し，程度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した．
解析方法	【PK】 本剤 10 mg，20 mg，50 mg 又は 100 mg の初回投与後（1 日目）及び最終反復投与後（14 日目）のそれぞれの測定時点で本剤の血漿中薬物濃度を測定して健康成人における本剤の PK を評価した．血漿中薬物濃度から，1 日目の C_{max}，T_{max}，AUC_{0-24}，K_{el} 及び $T_{1/2}$ 並びに 14 日目の C_{max}，T_{max}，$AUC_{312-336}$，K_{el}，$T_{1/2}$，CL/F 及び見かけの分布容積を算出した． 【安全性】 有害事象は coding symbols for thesaurus of adverse reaction terms 5th edition を用いて分類した．安全性データを要約したが，統計解析は行わなかった．
結果	【被験者の内訳】 48 名が登録され試験を完了した． 48 名が安全性解析対象集団となった．PK 解析対象集団は本剤を投与した 36 名で，レベル A（10 mg）9 名，レベル B（20 mg）9 名，レベル C（50 mg）9 名，レベル D（100 mg）9 名であった． 【PK】 本剤 10 mg，20 mg，50 mg 及び 100 mg の単回及び反復投与時の本剤の血漿中薬物濃度の経時推移を次図に，血漿中薬物速度論的パラメータの算術平均値及び標準偏差を次表に示した．



Mean plasma concentration of F-96221-BM versus time　(semi-log scale)

Summary of the Pharmacokinetic Parameters of Plasma F-96221-BM for Day 1

	Plasma F-96221-BM											
	Treatment A			Treatment B			Treatment C			Treatment D		
Pharmacokinetic Parameters	Arithmetic Mean	SD	N	Arithmetic Mean	SD	N	Arithmetic Mean	SD	N	Arithmetic Mean	SD	N
Cmax(ng/mL)	106.8	52.9	9	231.8	100.7	9	820.7	217.5	9	1579.6	382.8	9
Tmax(hr)	1.74	0.922	9	1.11	0.416	9	1.24	0.367	9	1.17	0.353	9
AUC(0-24)(ng*hr/mL)	505.369	198.698	9	900.181	291.832	9	2982.26	558.959	9	5674.68	919.901	9
T1/2(hr)	4.33	1.24	9	4.73	0.853	9	4.57	1.08	9	4.03	0.961	9
Kel(1/hr)	0.170	0.0384	9	0.150	0.0248	9	0.159	0.0364	9	0.179	0.0331	9
ln(Cmax)	4.562	0.4851	9	5.362	0.4300	9	6.676	0.2823	9	7.337	0.2512	9
ln(AUC(0-24))	6.160	0.3855	9	6.860	0.2953	9	7.985	0.1879	9	8.633	0.1578	9

Treatment A = 10 mg F-96221-BM Capsule Once Daily for 14 Days
Treatment B = 20 mg F-96221-BM Capsule Once Daily for 14 Days
Treatment C = 50 mg F-96221-BM Capsule Once Daily for 14 Days
Treatment D = 100 mg F-96221-BM Dose Once Daily for 14 Days

Summary of the Pharmacokinetic Parameters of Plasma F-96221-BM for Day 14

	Plasma F-96221-BM											
	Treatment A			Treatment B			Treatment C			Treatment D		
Pharmacokinetic Parameters	Arithmetic Mean	SD	N	Arithmetic Mean	SD	N	Arithmetic Mean	SD	N	Arithmetic Mean	SD	N
Cmax(ng/mL)	99.1	24.1	9	182.4	75.5	9	739.6	208.4	9	1277.9	404.9	9
Tmax(hr)	1.23	0.357	9	1.56	0.982	9	1.28	0.710	9	1.28	0.363	9
AUC(312-336)(ng*hr/mL)	453.635	99.0634	9	875.578	184.664	9	3086.61	731.227	9	5108.80	1034.48	9
T1/2(hr)	7.76	3.32	8	9.63	5.25	9	9.68	4.46	9	10.2	5.13	9
Kel(1/hr)	0.106	0.0478	8	0.0950	0.0579	9	0.0832	0.0299	9	0.0820	0.0357	9
CL/F(L/hr)	23.146	5.8231	9	23.615	4.1589	9	17.023	4.0120	9	20.224	3.6726	9
Vd/F(L)	262.7	148.4	8	332.4	200.2	9	238.3	121.6	9	294.6	153.3	9
ln(Cmax)	4.588	0.2556	9	5.145	0.3547	9	6.560	0.3468	9	7.109	0.3159	9
ln(AUC(312-336))	6.094	0.2345	9	6.757	0.1936	9	8.010	0.2368	9	8.522	0.1919	9

Treatment A = 10 mg F-96221-BM Capsule Once Daily for 14 Days
Treatment B = 20 mg F-96221-BM Capsule Once Daily for 14 Days
Treatment C = 50 mg F-96221-BM Capsule Once Daily for 14 Days
Treatment D = 100 mg F-96221-BM Dose Once Daily for 14 Days

【安全性】

本剤を投与した被験者 32/48 名（67%）に 110 件の有害事象が発現し，ビラスチン群で 24/36 名，プラセボ群で 8/12 名であった．最も多く発現した有害事象は鼻炎及び頭痛であった．有害事象の多くは軽度であり，治療せずに回復した．重篤な有害事象は発現せず，有害事象のために試験を中止した被験者はいなかった．

バイタルサイン，臨床検査値，臨床所見又は心電図に治験薬の投与に関連した所見はなかった．精神運動機能検査及びスタンフォード眠気尺度検査の結果では，本剤は鎮静作用を示さないものと考えられた．

結論	・単回投与後及び反復投与後で，本剤の AUC 及び C_{max} は比較的用量に比例しており，本剤の

	薬物動態は 10 mg～100 mg の用量範囲で線形性を示した. ・各用量の 14 日目と 1 日目の平均 $AUC_{0\text{-}t}$ 値を比較すると，反復投与で本剤の蓄積はなかった. ・本剤の 1 日目（24 時間のサンプル採取期間で平均範囲 4.03～4.73 時間）の $T_{1/2}$ は 14 日目（96 時間のサンプル採取期間で平均範囲 7.76～10.2 時間）に比べてかなり短かった．投与後 24 時間には体内に投与量の約 4%しか残らないことが示されているため，本剤の真の機能的な $T_{1/2}$ はおそらく 4～5 時間の範囲であり，反復投与後の $T_{1/2}$ が 7.76～10.2 時間と長いことは本剤が深部及び末梢組織の結合部位から遊離すること示している. ・本剤の見かけの分布容積が大きく，CL/F は低かった. ・本試験の健康成人男性では，本剤はすべての用量で安全性に問題はなく，忍容性は概して良好であり，鎮静性の副作用も示さなかった.
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

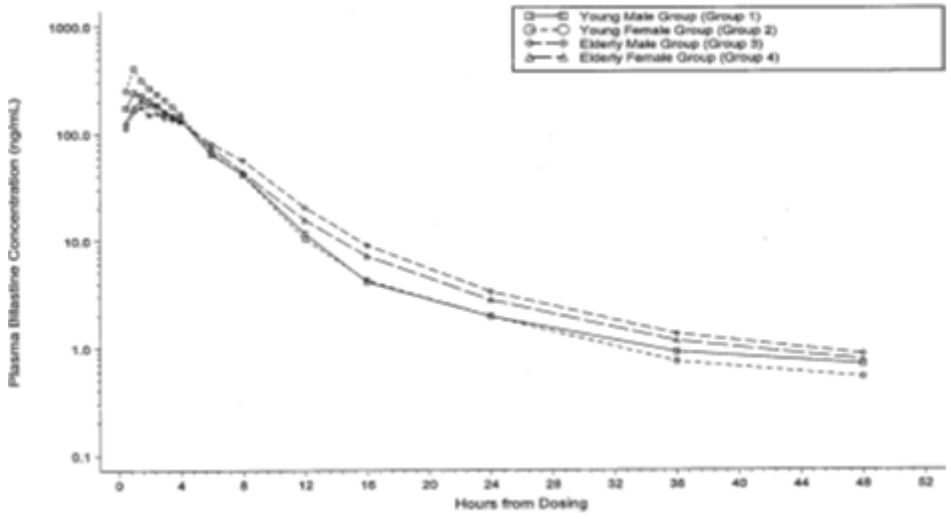
2.7.6.10　BILA459-05 試験（第 5.3.3.3.1 項）

2.7.6.10.1　試験方法及び成績

表題	An open-label study to assess the effects of age and gender on the pharmacokinetic profile and pharmacodynamics of bilastine in healthy volunteers
実施地域	北アイルランド
実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日） [redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）
開発段階	第 I 相
目的	年齢及び性別がビラスチン（以下，本剤）の健康成人の薬物動態に及ぼす影響を評価する． 年齢及び性別が本剤のヒスタミン誘発膨疹及び紅斑の抑制作用に及ぼす影響を評価する．
試験方法	単一施設，非盲検，単一用量，並行群間比較試験．
被験者数	32 名が登録され試験を完了した． PD 解析対象集団：32 名，PK 解析対象集団：32 名．
試験対象集団及び主要な組入れ基準	18 歳以上 35 歳以下又は 65 歳以上の健康成人男性及び健康成人女性を組み入れた．試験対象集団を次に示した．

群	年齢及び性別	年齢	被験者数
1	若年男性	18 - 35	8
2	若年女性	18 - 35	8
3	高齢男性	≥ 65	8
4	高齢女性	≥ 65	8

治験薬 ロット番号 用法・用量	本剤 20 mg を含む錠剤（ロット番号：[redacted]） 【用法・用量】 1 日 1 回 1 錠を 240 mL の水で単回投与した．治験薬投与前は 10 時間絶食し，治験薬投与後は少なくとも 4 時間絶食とした．水は治験薬投与前 1 時間及び治験薬投与後 2 時間を除き，自由摂取とした．
治療期間	各被験者は 1 回の単回投与を受けた．
評価基準	【PK】 投与前及び投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，3.5，4，6，8，12，16，24，36 及び 48 時間に血液サンプルを採取した．若年男女及び高齢男女の被験者を対象に本剤 20 mg を投与し，ノンコンパートメント法を用いて，本剤の血漿中薬物濃度を基に薬物速度論的パラメータ［最高血漿中濃度（C_{max}），最高血中濃度到達時間（T_{max}），投与 0 時間から最終濃度検出時間（t 時間）までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}），投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-inf}），消失速度定数（K_{el}），見かけの消失半減期（$T_{1/2}$），平均滞留時間（MRT），見かけの分布容積及び経口クリアランス（CL/F）］を算出した． 【安全性】 徴候と症状，有害事象，血圧，心拍数，体温，呼吸数，尿検査，血液学的検査及び生化学的検査で安全性を評価した．なお，有害事象の因果関係は，関係あり，多分関係あり，可能性あり，多分関係なし，関係なしの 5 段階で評価し，程度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した． 【PD】 ヒスタミンで誘発した皮膚膨疹･紅斑の表面積に対する本剤の抑制作用を基に PD を評価した．プリックテストを投与前（ベースライン）及び投与後 1.5，4，8，12 及び 24 時間に行った．

解析方法	【PK】 次の記述統計量を用いて群毎に薬物速度論的パラメータ［平均，標準偏差（SD），変動係数（CV%），平均の標準誤差（SEM），被験者数，最小値及び最大値］を要約した．自然対数変換した本剤の薬物速度論的パラメータ（C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）の年齢及び性別での比較には，年齢及び性別を項とした分散分析を用いて p 値及び 90%信頼区間（CI）を算出した．健康成人を対象に本剤の PK に対する性別及び年齢の影響を評価するため，若年男性（1 群）と高齢男性（3 群），若年女性（2 群）と高齢女性（4 群），高齢男性（3 群）と高齢女性（4 群），若年男性（1 群）と若年女性（2 群）の比較を行った． 【安全性】 有害事象は medical dictionary for regulatory activities version 4.0 を用いて分類し，有害事象の発現被験者数及び発現件数を群別に要約した．臨床検査結果及びバイタルサインを群別及び測定時期別に要約した．また，ベースラインからの平均変化量も算出した．定量的な安全性データのために記述統計量を算出し，定性的な安全性データを分類するための頻度を集計した． 【PD】 膨疹・紅斑に対する本剤の効果は，年齢及び性別で測定時点別に分けて集計し，各群と測定時点別の相互作用について投与前値（面積）を共変量とした共分散分析を用いて評価した．膨疹及び紅斑は，表面積の実測値，ベースラインからの変化量，抑制率を用いて解析した．
結果	【被験者の内訳】 32 名が登録され試験を完了した． 32 名を PD 解析対象集団及び PK 解析対象集団とした． 【PK】 各群の血漿中薬物濃度の経時推移を次図に示した．  Mean plasma bilastine concentrations versus time (semi-log scale) また，本剤の血漿中薬物速度論的パラメータの算術平均及び群別の比較［1 群と 2 群，1 群と 3 群，2 群と 4 群，3 群と 4 群］の要約を次の表に示した．

Summary of the Pharmacokinetic Parameters of Plasma Bilastine for Groups 1 and 2

Pharmacokinetic Parameters	Plasma Bilastine Group 1 Arithmetic Mean	SD	Group 2 Arithmetic Mean	SD	90% CI	% Mean Ratio	PR>|T|
Cmax (ng/mL)	272.700	115.231	409.500	240.390	. - .	.	.
Tmax (hr)	1.38	0.641	1.06	0.177	. - .	.	.
AUC (0-t) (ng*hr/mL)	1191.685	350.898	1473.912	588.478	. - .	.	.
AUC (0-inf) (ng*hr/mL)	1204.727	351.800	1482.627	590.743	. - .	.	.
T1/2 (hr)	13.11	2.387	10.35	2.103	. - .	.	.
Kel (1/hr)	0.0543	0.00911	0.0702	0.0187	. - .	.	.
AUCR	0.988	0.00478	0.994	0.00295	. - .	.	.
MRT (hr)	5.62	0.778	4.47	0.540	. - .	.	.
Vz/F (L)	353.63	184.44	228.45	89.871	. - .	.	.
CL/F (L/hr)	18.37	7.372	15.94	7.722	. - .	.	.
ln (Cmax)	5.522	0.4573	5.878	0.5582	47.86-102.62	70.1	0.1240
ln[AUC (0-t)]	7.037	0.3436	7.218	0.4391	62.02-112.37	83.5	0.3102
ln[AUC (0-inf)]	7.049	0.3394	7.224	0.4386	62.46-112.88	84.0	0.3236

Group 1 = Young Male Group: test
Group 2 = Young Female Group: reference

Summary of the Pharmacokinetic Parameters of Plasma Bilastine for Groups 1 and 3

Pharmacokinetic Parameters	Plasma Bilastine Group 1 Arithmetic Mean	SD	Group 3 Arithmetic Mean	SD	90% CI	% Mean Ratio	PR>|T|
Cmax (ng/mL)	272.700	115.231	195.113	57.416	. - .	.	.
Tmax (hr)	1.38	0.641	1.50	0.707	. - .	.	.
AUC (0-t) (ng*hr/mL)	1191.685	350.898	1198.494	275.865	. - .	.	.
AUC (0-inf) (ng*hr/mL)	1204.727	351.800	1213.379	281.298	. - .	.	.
T1/2 (hr)	13.11	2.387	11.08	3.837	. - .	.	.
Kel (1/hr)	0.0543	0.00911	0.0695	0.0245	. - .	.	.
AUCR	0.988	0.00478	0.988	0.00578	. - .	.	.
MRT (hr)	5.62	0.778	6.88	0.952	. - .	.	.
Vz/F (L)	353.63	184.44	277.02	125.85	. - .	.	.
CL/F (L/hr)	18.37	7.372	17.29	4.007	. - .	.	.
ln (Cmax)	5.522	0.4573	5.233	0.3114	91.24-195.62	133.6	0.2069
ln[AUC (0-t)]	7.037	0.3436	7.065	0.2334	72.23-130.86	97.2	0.8731
ln[AUC (0-inf)]	7.049	0.3394	7.077	0.2341	72.30-130.67	97.2	0.8714

Group 1 = Young Male Group: test
Group 3 = Elderly Male Group: reference

Summary of the Pharmacokinetic Parameters of Plasma Bilastine for Groups 2 and 4

Pharmacokinetic Parameters	Plasma Bilastine Group 2 Arithmetic Mean	SD	Group 4 Arithmetic Mean	SD	90% CI	% Mean Ratio	PR>|T|
Cmax (ng/mL)	409.500	240.390	226.100	97.178	. - .	.	.
Tmax (hr)	1.06	0.177	1.57	0.417	. - .	.	.
AUC (0-t) (ng*hr/mL)	1473.912	588.478	1182.578	448.129	. - .	.	.
AUC (0-inf) (ng*hr/mL)	1482.627	590.743	1195.330	451.515	. - .	.	.
T1/2 (hr)	10.35	2.103	11.22	2.973	. - .	.	.
Kel (1/hr)	0.0702	0.0187	0.0652	0.0152	. - .	.	.
AUCR	0.994	0.00295	0.989	0.00512	. - .	.	.
MRT (hr)	4.47	0.540	6.33	0.512	. - .	.	.
Vz/F (L)	228.45	89.871	295.24	116.15	. - .	.	.
CL/F (L/hr)	15.94	7.722	18.60	5.867	. - .	.	.
ln (Cmax)	5.878	0.5582	5.341	0.4318	116.87-250.58	171.1	0.0235
ln[AUC (0-t)]	7.218	0.4391	7.019	0.3504	90.61-164.16	122.0	0.2653
ln[AUC (0-inf)]	7.224	0.4386	7.030	0.3489	90.27-163.13	121.4	0.2754

Group 2 = Young Female Group: test
Group 4 = Elderly Female Group: reference

Summary of the Pharmacokinetic Parameters of Plasma Bilastine for Groups 3 and 4

Pharmacokinetic Parameters	Plasma Bilastine Group 3 Arithmetic Mean	SD	Group 4 Arithmetic Mean	SD	90% CI	% Mean Ratio	PR>|T|
Cmax(ng/mL)	195.113	57.416	226.100	97.178	. - .	.	.
Tmax(hr)	1.50	0.707	1.57	0.417	. - .	.	.
AUC(0-t)(ng*hr/mL)	1198.494	275.865	1182.578	448.129	. - .	.	.
AUC(0-inf)(ng*hr/mL)	1213.379	281.298	1195.330	451.515	. - .	.	.
T1/2(hr)	11.08	3.837	11.22	2.973	. - .	.	.
Kel(1/hr)	0.0695	0.0245	0.0652	0.0152	. - .	.	.
AUCR	0.988	0.00578	0.989	0.00512	. - .	.	.
MRT(hr)	6.88	0.952	6.33	0.512	. - .	.	.
Vz/F(L)	277.02	125.85	295.24	116.15	. - .	.	.
CL/F(L/hr)	17.29	4.007	18.60	5.867	. - .	.	.
ln(Cmax)	5.233	0.3114	5.341	0.4318	61.31-131.46	89.8	0.6342
ln[AUC(0-t)]	7.065	0.2334	7.019	0.3504	77.81-140.96	104.7	0.7933
ln[AUC(0-inf)]	7.077	0.2341	7.030	0.3489	77.98-140.92	104.8	0.7883

Group 3 = Elderly Male Group: test
Group 4 = Elderly Female Group: reference

【安全性】

治験薬を投与した 9/32 名（28%）に，計 12 件の有害事象が発現した．若年群と高齢群のいずれでも，男性より女性の方が有害事象の発現割合が高かった．最も多く発現した有害事象は頭痛であった．中等度の嘔吐 1 件を除き，有害事象はすべて軽度であった．有害事象の 12 件のうち，治験責任医師が本剤との因果関係を「可能性あり」と判断したのは 9 件であった．重篤な有害事象の発現はなく，有害事象による試験中止例もいなかった．

高齢女性被験者 1 名で有害事象：T 波平低化が発現し，治験責任医師は本剤との因果関係を「可能性あり」と判断した．高齢女性被験者 1 名で QTc 間隔のわずかな延長が発現したが，治験責任医師は臨床的に重要ではないと判断した．

臨床検査値，心電図測定又は身体所見に臨床的に問題となる傾向はなかった．

有害事象と判断されたバイタルサインはなかったが，いくつか平均値の上昇を認めた．高齢被験者では，投与 4 時間後まで収縮期血圧（平均）のわずかな上昇を認めた． 459-04 試験でみられたように，すべての群で投与の約 6 時間後に平均心拍数がベースラインからわずかに増加した．

【PD】

l.5 時間及び 4 時間時点では，若年男性と高齢男性間で膨疹抑制作用に有意差を認め，若年男性の方が高齢男性より抑制作用（平均値）は高かった．若年女性と高齢女性の間，又は男性と女性の間（いずれの年齢群でも）では，膨疹抑制作用に有意差を認めなかった．

1.5 時間及び 24 時間時点では，若年女性と高齢女性間で紅斑抑制作用に統計学的な有意差を認めた．紅斑抑制作用（平均値）は，l.5 時間時点では，若年女性の方が高齢女性より高かったが，24 時間時点ではその逆であった．1.5 時間時点では，高齢男女間で統計学的に有意で，高齢男性の紅斑抑制作用（平均値）は高齢女性より高かった．同性で年齢を比較した場合，又は同一年齢群で性別を比較した場合，紅斑抑制作用に関して他には統計学的有意差を認めなかった．

結論

【PK：性別】

・若年男女及び高齢男女の被験者に本剤 20 mg を単回投与した場合の PK 解析から，CI は広いものの，性別は本剤の PK に対し統計学的に有意な影響を示さなかった（$p > 0.05$）．

・若年男性と若年女性被験者での本剤の C_{max}，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比率は，それぞれ 70.1%，83.5%及び 84.0%であった．

	・高齢男性と高齢女性被験者での本剤の C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比率は，それぞれ 89.8%，104.7%及び 104.8%であった. 【PK：年齢】 ・若年男女及び高齢男女の被験者に本剤 20 mg を単回投与した場合の PK 解析から，CI は広いものの，男性では年齢は本剤の PK に対し統計学的に有意な影響を示さなかった（$p>0.05$）. ・若年男性と高齢男性被験者での本剤の C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比率は，133.6%，97.2%及び 97.2%であった. ・若年と高齢女性で比較した場合，C_{max} に統計学的有意差を認めたものの（$p=0.0235$），AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} には統計学的有意差を認めなかった（$p>0.05$）. ・若年女性と高齢女性の本剤の C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比率は，171.1%，122.0%及び 121.4%であった. 【PD】 ・ヒスタミンを用いたプリックテストで得られた膨疹・紅斑の PD 解析では，95%CI を基に比較した場合，少数の時点を除いてほとんど統計学的な有意差を認めなかった．総じて，評価に用いた指標は群間で大きな違いはなかった. ・膨疹・紅斑はいずれの群でも概ね抑制され，互いにほぼ同程度であった. ・膨疹測定の平均値及び中央値から, 全年齢及び全性別群で膨疹抑制作用は少なくとも 12 時間持続した. ・紅斑測定の平均値及び中央値から，若年男性，高齢男性及び高齢女性では紅斑抑制作用は少なくとも 24 時間持続し，若年女性では少なくとも 12 時間持続した. 【安全性】 ・健康な男女の被験者を対象とし，本剤 20 mg を単回経口投与した時の安全性に問題なく，忍容性は良好であると考えられた. ・本試験での高齢女性被験者の有害事象発現割合は，若年男性，高齢男性及び若年女性被験者に比べ高かった.
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.11　BILA2808/RI試験（第 5.3.3.3.2 項）

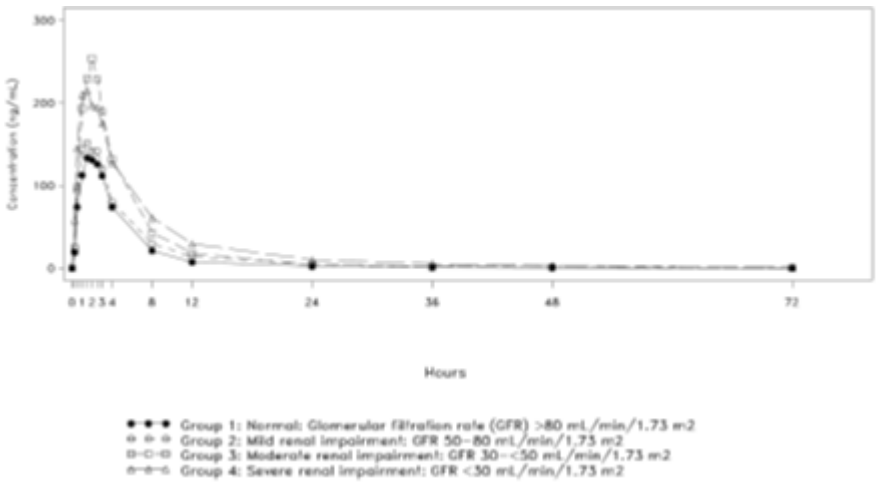
2.7.6.11.1　試験方法及び成績

表題	Evaluation of the single-dose pharmacokinetics of bilastine in subjects with various degrees of renal insufficiency
実施地域	米国
実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験開始日） [redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験完了日）
開発段階	第 I 相
目的	健康成人及び腎機能低下被験者でのビラスチン（以下，本剤）20 mg の薬物動態（PK），安全性及び忍容性を評価する
試験方法	非盲検，単回投与，並行群間比較試験
被験者数	24 名が登録され試験を完了した. PK 解析対象集団：24 名，安全性解析対象集団：24 名.
試験対象集団及び主要な組入れ基準	18 歳以上の男性又は女性を組み入れた（健康成人 6 名，軽度腎機能低下被験者 6 名，中等度腎機能低下被験者 6 名，高度の腎機能低下被験者 6 名）. 1 群：健康成人：糸球体ろ過量（GFR）> 80 mL/min/1.73 m^2 2 群：軽度腎機能低下：GFR 50-80 mL/min/1.73 m^2 3 群：中等度腎機能低下：GFR 30- < 50 mL/min/1.73 m^2 4 群：高度腎機能低下：GFR < 30 mL/min/1.73 m^2 【健康成人】 ・18 歳以上の男性及び女性 ・避妊に関する規定を遵守できる ・体重，病歴，身体所見，バイタルサイン，心電図及び臨床検査に関する基準を満たすと治験責任医師が判断した ・基質的又は精神的疾患を有していない ・文書で同意が得られている 【腎機能低下被験者】 ・18 歳から 80 歳までの男性及び女性でイオタラム酸塩を用いた GFR 検査で以下のように分類した腎機能の状態に該当する被験者 2 群：軽度腎機能低下：GFR 50 - 80 mL/min/1.73 m^2 3 群：中等度腎機能低下：GFR 30 - < 50 mL/min/1.73 m^2 4 群：高度腎機能低下：GFR < 30 mL/min/1.73 m^2 ・避妊に関する規定を遵守できる ・試験開始 3 ヶ月前の腎機能が安定している ・体重が 45 から 110 kg まで ・文書で同意が得られている
治験薬 ロット番号 用法・用量	本剤 20 mg を含む錠剤（ロット番号：[redacted]） 【用法・用量】 本剤 20 mg 1 錠を 8～10 時間絶食後に 200 mL の水で単回投与した.
治療期間	各被験者は 1 回の単回投与を受けた.

評価基準	【PK】 血液サンプルは，投与前，投与後 0.25，0.50，1.0，1.5，2.0，2.5，3.0，4.0，8.0，12，24，36，48 及び 72 時間の計 15 ポイントで採取した． 尿サンプルは，治験薬投与後 0～12，12～24，24～48 及び 48～72 時間に採取した． 次に示すパラメータを算出した：最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），投与 0 時間から最終濃度検出時間（t 時間）までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}），投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$），血漿中濃度が測定された投与後最も遅い時点の定量値（C_t），血漿クリアランス（CL_p），分布容積，尿中総排泄量（Tot_u）及び腎クリアランス（CL_r）．算出可能な場合は，最終相における消失速度定数（λz）と終末相の見かけの消失半減期（$T_{1/2}$）を求めた． 【安全性】 有害事象，身体所見，心電図，定期的な臨床検査及びバイタルサインの測定の記録並びにモニタリングにより安全性を評価した．なお，有害事象の因果関係は，多分関係あり，可能性あり，関係なしの 3 段階で評価し，程度は軽度，中等度，高度，生命を脅かすの 4 段階で評価した．
解析方法	【PK】 すべての解析は SAS（Release 8.2）を用いて行った．薬物速度論的パラメータの計算には WinNonlin Enterprise（version 5.2）を用いた．PK の結果はすべて適切な記述統計量を用いて要約した．対数変換した $AUC_{0-\infty}$，AUC_{0-t} 及び C_{max} について，対片側 t 検定を用いて群間比較した． 対数変換した $AUC_{0-\infty}$，AUC_{0-t} 及び C_{max} について分散分析を行った．それぞれのパラメータでの各群の最小二乗平均値は，群を固定効果とする線形固定効果分散分析モデルで算出した．T_{max} を除き，群間の薬物速度論的パラメータの比較には 90%信頼区間（CI）法を用いた．90%CI は，テスト/対照（テストは各程度の腎機能低下群，対照は正常腎機能群）の比率から算出した．90%CI が 0.8～1.25 の範囲に収まれば，2 群間で生物学的に同等と判断することにした．T_{max} の比較には適切なノンパラメトリック検定を用いた． なお，本試験データを用いて追加解析を実施し，2 件の報告書（第 5.3.2.1.1 項及び第 5.3.3.5.3 項）を作成した． 【安全性】 有害事象名は medical dictionary for regulatory activities version 11.1 を用いて分類した．臨床検査値（血液学的検査，生化学的検査，尿検査）の絶対値及びベースライン（スクリーニング）から投与後 72 時間までの変化量を要約した．バイタルサイン及びベースライン（1 日目投与前，又は 1 日目の投与前が欠測の場合，直近の値）から投与後 72 時間までの変化量を，記述統計量を用いて要約した．心電図を記述統計量を用いて要約し，はずれ値は別途要約した．身体所見の異常及び病歴を認めた被験者の一覧表を作成した．前治療薬及び併用薬の分類には，World Health Organization Drug Dictionary（version 2008，第 2 四半期）を用いた．
試験結果	【被験者の内訳】 健康成人 6 名（男性/女性：5/1，平均年齢：65.7 歳，以下同様），軽度腎機能低下被験者 6 名（5/1，71.2 歳），中等度腎機能低下被験者 6 名（5/1，71.3 歳），高度の腎機能低下被験者 6 名（4/2，65.0 歳）の計 24 名が登録され，試験を完了した． 24 名が安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団となった．

【PK】

各群の平均血漿中薬物濃度の経時推移を次図に，血漿中薬物速度論的パラメータの要約を次表に示した.



Mean Plasma Concentrations by Group

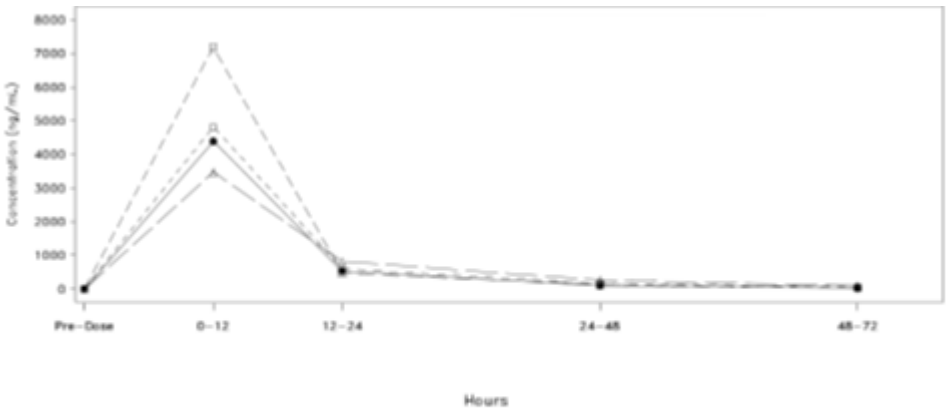
Mean (SD) Plasma Pharmacokinetic Parameter Results

Variable (units of measure)	Group 1 Healthy N=6	Group 2 Mild N=6	Group 3 Moderate N=6	Group 4 Severe N=6
AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	732.8 (259.95)	946.9 (147.74)	1378.6 (264.36)	1654.6 (664.76)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	737.4 (260.77)	967.4 (140.22)	1384.2 (263.23)	1708.5 (698.97)
C_{max} (ng/mL)	144.000 (57.7644)	172.105 (44.9980)	271.088 (30.4087)	228.790 (81.8148)
T_{max} (hr)*	1.5 (1.0–3.0)	1.5 (0.5–3.0)	2.25 (1.0–2.5)	1.5 (0.5–3.0)
Ct (ng/mL)	0.348 (0.0757)	0.848 (0.3407)	0.382 (0.1230)	1.512 (1.0794)
λz (1/hr)	0.0796 (0.01943)	0.0593 (0.03263)	0.0691 (0.01551)	0.0499 (0.02544)
Clp (mL/hr)	29666.0 (8855.61)	21054.6 (3183.41)	14878.7 (2750.75)	16236.2 (14203.1)
V_Z (mL)	382962.2 (122104.09)	461752.4 (244269.74)	222688.0 (55675.91)	351098.0 (193422.14)
t½ (hr)	9.264 (2.7887)	15.084 (7.6555)	10.466 (2.3409)	18.389 (11.396)

Group 1=Healthy or Normal: Glomerular filtration rate (GFR) >80 mL/min/1.73 m²
Group 2=Mild renal impairment: GFR 50 – 80 mL/min/1.73 m²
Group 3=Moderate renal impairment: GFR 30 – <50 mL/min/1.73 m²
Group 4=Severe renal impairment: GFR <30 mL/min/1.73 m²
* median (range)

本剤の平均血漿中薬物濃度は，全般的に投与から 12 時間にわたり腎機能低下被験者（2～4 群）の方が対照群の健康成人（1 群）を上回った．3 群及び 4 群の本剤の平均血漿中薬物濃度は，健康成人と比較すると明らかに高かった．腎機能低下被験者では，健康成人より血漿中濃度-時間曲線下面積及び C_{max} が高かった．$AUC_{0-\infty}$は健康成人の 737.4 ng·hr/mL に対し，重度腎機能低下被験者では 1708.5 ng·hr/mL であった．C_{max} は健康成人の 144.000 ng/mL に対し，中等度腎機能低下被験者では 271.088 ng/mL であった．本剤の T_{max} 中央値又は消失速度定数の平均値に大きな差を認めなかった.

各群の平均尿中薬物濃度の経時推移を次図に，尿中薬物速度論的パラメータの要約を次表に示した.



Mean Urine Concentrations by Group

Mean (SD) Urine Pharmacokinetic Parameter Results

Variable (units of measure)	Group 1 Healthy N=6	Group 2 Mild N=6	Group 3 Moderate N=6	Group 4 Severe N=6
Tot_u (μg)	6073.0 (1394.92)	6527.5 (960.20)	7233.1 (2129.42)	4680.5 (1370.95)
Cl, (L/hr)	8.7202 (2.21194)	6.9363 (0.79575)	5.4913 (2.07552)	4.0342 (3.75613)

Group 1=Healthy or Normal: Glomerular filtration rate (GFR) >80 mL/min/1.73 m²
Group 2=Mild renal impairment: GFR 50 – 80 mL/min/1.73 m²
Group 3=Moderate renal impairment: GFR 30 – <50 mL/min/1.73 m²
Group 4=Severe renal impairment: GFR <30 mL/min/1.73 m²

尿中総排泄量は，中等度腎機能低下被験者が最も高く，重度腎機能低下被験者が最も低く，健康成人と軽度腎機能低下被験者は同程度であった．腎クリアランスは健康成人が 8.7202 L/hr で最も高く，重度腎機能低下被験者が 4.0342 L/hr で最も低かった．いずれの被験者も 48～72 時間の収集期間終了時までに本剤の尿中排泄がほぼ終了し，尿中排泄率-時間曲線はいずれの群においてもほぼ平行となった．

腎機能低下被験者と健康成人の $AUC_{0-\infty}$，AUC_{0-t} 及び C_{max} について分散分析の結果を下表に示した．血漿中濃度-時間曲線下面積及び C_{max} の幾何平均の比の 90%CI は 0.8～1.25 の範囲外であった．

Statistical Comparisons of Bilastine

Group	PK Parameter	Geometric LS Means: Test (Group)	Geometric LS Means: Reference (Group 1)	Geometric Mean Ratio	90% CI
2	$AUC_{0-\tau}$	958.7552	703.3004	1.3632	0.9411–1.9748
	AUC_{0-t}	936.9642	698.5830	1.3412	0.9284–1.9376
	C_{max}	166.9912	134.6276	1.2404	0.8948–1.7194
	T_{max}	1.50	1.50	0.00	
3	$AUC_{0-\tau}$	1363.8775	703.3004	1.9393	1.3387–2.8092
	AUC_{0-t}	1357.9857	698.5830	1.9439	1.3456–2.8082
	C_{max}	269.7325	134.6276	2.0035	1.4454–2.7773
	T_{max}	2.25	1.50	0.75	
4	$AUC_{0-\tau}$	1513.9421	703.3004	2.1526	1.4860–3.1183
	AUC_{0-t}	1472.3087	698.5830	2.1076	1.4589–3.0446
	C_{max}	214.0441	134.6276	1.5899	1.1470–2.2039
	T_{max}	1.50	1.50	0.00	

Group 1=Healthy or Normal: Glomerular filtration rate (GFR) >80 mL/min/1.73 m²
Group 2=Mild renal impairment: GFR 50 – 80 mL/min/1.73 m²
Group 3=Moderate renal impairment: GFR 30 – <50 mL/min/1.73 m²
Group 4=Severe renal impairment: GFR <30 mL/min/1.73 m²

【安全性】

発現事象の群別の発現割合を次表に示した．

治験薬を投与した被験者 6/24 名（25%）（1 群，2 群，3 群の各 1 名及び 4 群の 3 名）に 7 件の有害事象が発現した．発現割合が最も高かった有害事象は胃腸障害（主に下痢）であった．有害事象はいずれも軽度で，治験責任医師は本剤との因果関係を「可能性あり」と判断した．

死亡，重篤な有害事象及び有害事象により中止した被験者はいなかった．臨床的に重要なバイタルサインの変化や，明らかな時間的関連性は認められなかった．

本試験では，血糖値以外の臨床検査値はおおむね基準値範囲内であった．心電図及び身体所見は，重要な安全性上の懸念を認めなかった．

Incidence of Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term, Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Group 1 Healthy (N=6)	Group 2 Mild (N=6)	Group 3 Moderate (N=6)	Group 4 Severe (N=6)	All Subjects (N=24)
Subjects with any AEs	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	6 (25.0%)
Gastrointestinal disorders	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	4 (16.7%)
Diarrhea	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	3 (12.5%)
Abdominal discomfort	0	0	0	1 (16.7%)	1 (4.2%)
Nervous system disorders	1 (16.7%)	0	0	1 (16.7%)	2 (8.3%)
Headache	1 (16.7%)	0	0	0	1 (4.2%)
Tension headache	0	0	0	1 (16.7%)	1 (4.2%)
Metabolism and nutrition disorders	0	0	1 (16.7%)	0	1 (4.2%)
Anorexia	0	0	1 (16.7%)	0	1 (4.2%)

Group 1=Healthy or Normal: Glomerular filtration rate (GFR) >80 mL/min/1.73 m²
Group 2=Mild renal impairment: GFR 50 – 80 mL/min/1.73 m²
Group 3=Moderate renal impairment: GFR 30 – <50 mL/min/1.73 m²
Group 4=Severe renal impairment: GFR <30 mL/min/1.73 m²

結論	・腎機能低下被験者では, 本剤の平均血漿中濃度が投与から 12 時間にわたり対照群（健康成人）を上回った. ・本剤の尿中排泄は，48～72 時間にわたる収集時間の終了時までにすべての被験者で終了した. ・本剤 20 mg の単回経口投与の忍容性は良好であった.
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.12　BILA459-06 試験（第 5.3.3.4.1 項）

2.7.6.12.1　試験方法及び成績

表題	A pharmacokinetic and safety study evaluating the potential interaction of erythromycin and bilastine under steady-state conditions in healthy volunteers
実施地域	北アイルランド
実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日） [redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）
開発段階	第 I 相
目的	(1) 健康成人でのビラスチン（以下，本剤）の定常状態での薬物動態（PK）に対するエリスロマイシンの影響を検討する． (2) 健康成人でのエリスロマイシンの定常状態での PK に対する本剤の影響を検討する． (3) 本剤とエリスロマイシンの併用投与時の心血管系に対する潜在的相互作用について，健康成人の QT 間隔に対する影響も含めて検討する．
試験方法	単一施設，非盲検，反復投与，複数用量，薬物相互作用試験．
被験者数	24 名が登録され試験を完了した． PK 解析対象集団：24 名，安全性解析対象集団：24 名．
試験対象集団及び主要な組入れ基準	18 歳以上 45 歳以下の健康成人男性又は健康成人女性を組み入れた．
治験薬 ロット番号 用法・用量	本剤 20 mg を含む錠剤（ロット番号：[redacted]） エリスロマイシン 500 mg を含む錠剤（ロット番号：[redacted]） 【用法・用量】 次の投与法 A～C の順に，治験薬を 240 mL の水で投与した． 投与法 A：本剤 20 mg 1 錠を 1 日 1 回 1 日目から 6 日目まで投与し，7 日目は休薬した． 投与法 B：エリスロマイシン 500 mg を 1 日 3 回（1 回 1 錠）で 8 日目～13 日目まで投与した． 投与法 C：エリスロマイシン 500 mg の 1 日 3 回（1 回 1 錠）及び本剤 20 mg 1 錠の 1 日 1 回を 14 日目～20 日目まで投与した． 6 日目，13 日目及び 20 日目は，夜間約 10 時間絶食後の朝に治験薬を投与し，投与後 4 時間は絶食とした．それ以外の日は約 10 時間絶食後の朝に治験薬を投与した．エリスロマイシン錠 500 mg は，1 回 1 錠を 8 時間間隔で 3 回投与した．
治療期間	被験者は 1 日目～6 日目及び 8 日目～20 日目に反復投与を受けた．
評価基準	【PK】 健康成人を対象とし，本剤 20 mg 及びエリスロマイシン 500 mg のそれぞれ単剤での反復経口及び併用反復経口投与時の PK 特性を，ノンコンパートメント解析を用いて検討した．本剤及びエリスロマイシンの薬物速度論的パラメータ［1 投与間隔での血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}tau}$），最高血漿中濃度（C_{max}），最低血漿中濃度（C_{min}），最高血中濃度到達時間（T_{max}），平均血漿中濃度（C_{avg}），見かけの消失半減期（$T_{1/2}$），消失速度定数（K_{el}），経口クリアランス（CL/F），見かけの分布容積及び平均滞留時間（MRT）］を算出した．また，自然対数（ln）変換したパラメータ［ln（C_{max}），ln（$AUC_{0\text{-}t}$）及び ln（C_{max}/C_{min}）］も算出した．本剤の定常状態

	は，投与法 A での経時的な 4，5 及び 6 日目の本剤トラフ濃度及び投与法 C での経時的な 18，19 及び 20 日目の本剤トラフ濃度に対し線形回帰分析を用いて評価した．傾きの平均が 0 と統計学的に有意差を認めない場合，定常状態と判断した．エリスロマイシンの定常状態は，経時的な 11，12 及び 13 日目のエリスロマイシントラフ濃度，及び 18，19 及び 20 日目のエリスロマイシントラフ濃度に対し回帰分析を用いて評価した．各傾き（エリスロマイシン単独投与，及び本剤と同時投与されたエリスロマイシン）が 0 と統計学的に有意差を認めない場合，エリスロマイシンが定常状態に達したと判断した．本剤の PK 解析には，6 及び 20 日目は投与前，投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，3.5，4，6，8，12，16，24，36 及び 48 時間を，4，5，18 及び 19 日目は投与前を用いた．エリスロマイシンの PK 解析には，13 及び 20 日目は投与前，投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，3.5，4，6 及び 8 時間を，11，12，18 及び 19 日目は投与前を用いた． 【安全性】 徴候と症状，有害事象，血圧，心拍数，体温，呼吸数，12 誘導心電図，尿検査，血液学的検査及び生化学的検査を基に安全性及び忍容性を評価した．また，心血管系の安全性解析を目的に詳細な心電図検査を-1，6，13 及び 20 日目に行った．なお，有害事象の因果関係は，関係あり，多分関係あり，可能性あり，多分関係なし，関係なしの 5 段階で評価し，程度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した．
解析方法	【PK】 本剤及びエリスロマイシンの濃度を被験者，時間及び投与法別に一覧にした．薬物速度論的パラメータを被験者及び投与法別に算出し一覧表を作成した．各採取時点及び薬物速度論的パラメータに関し投与法別に記述統計量［平均，標準偏差（SD），変動係数（CV），平均の標準誤差（SEM），被験者数，最小値及び最大値］を算出した．パラメトリック（正規理論）一般線形モデルを自然対数変換した AUC_{0-24}，C_{max}/C_{min} 及び C_{max} に適用した．本剤（又はエリスロマイシン）単独投与と，エリスロマイシン（又は本剤）を併用投与した時の本剤（又はエリスロマイシン）の幾何平均の比率について 90%信頼区間（CI）を算出し，自然対数変換した AUC_{0-24}，C_{max}/C_{min} 及び C_{max} に対し，有意水準を 5%として対片側仮説の検定を行った．自然対数変換した AUC_{0-24}，C_{max}/C_{min} 及び C_{max} の 90%CI が 80%～125%以内に収まれば，本剤（又はエリスロマイシン）はエリスロマイシン（又は本剤）の PK に有意な影響を及ぼさないと判断した．消失速度定数算出時の決定係数が 85%未満の被験者の薬物速度論的パラメータは PK 要約統計量の対象から除外した． 【安全性】 有害事象は medical dictionary for regulatory activities version 6.0 を用いて分類した．臨床検査値，バイタルサインを含め，安全性データは投与法及び測定時点別に要約した．定量的な安全性データのために記述統計量を算出し，定性的な安全性データを分類するため頻度を集計した．臨床検査値及びバイタルサインは，ベースラインからの平均変化の要約を算出し，基準値範囲内から外れた臨床検査値はシフト表を作成した．また，QTc 間隔のベースラインからの変化も要約した．
試験結果	【被験者の内訳】 24 名（男性：18 名，女性：6 名，平均年齢：26 歳）が登録され試験を完了した．すべての被験者が PK 解析対象集団及び安全性解析対象となった．

【本剤の PK】

単独投与時の本剤は速やかに吸収され，T_{max} の平均は 1.26 時間であった．エリスロマイシンと併用投与した場合，AUC_{0-24} は 1130 ng•hr/mL から 2130 ng•hr/mL に増大し，曝露量の著しい増加を認めた．C_{max} の平均は，投与法 A 及び投与法 C で，それぞれ 262 ng/mL 及び 753 ng/mL であり，増加した．本剤の曝露期間がエリスロマイシンにより変化することはなく，14 時間後，本剤の平均血漿中濃度は投与法 A 及び投与法 C のいずれも 0 に近づいた．

4，5 及び 6 日目の投与前平均値の傾きに関する線形回帰分析では，定常状態への到達を確認できなかった．AUC_{0-24}（89%）及び定常状態の C_{avg}（89%）は有意に増加したことから，本剤とエリスロマイシンの併用投与により，本剤の曝露量と蓄積量が増加することが示唆された．また，本剤とエリスロマイシンの併用投与後，対数変換した C_{max}/C_{min} の平均が 4.461 から 5.901 に増加し，本剤の濃度が変動した．

全身クリアランス（平均）は投与法 A の 19478.8 mL/hr に対し投与法 C では 9838.66 mL/hr であり，有意な減少を認めた．エリスロマイシンの併用投与後，本剤の MRT（平均）も 6.98 時間から 3.62 時間に減少した. エリスロマイシン併用投与前後の本剤の薬物速度論的パラメータ（平均）を次の要約表に示した．

Summary of the Pharmacokinetics Parameters of Plasma Blastine for Treatments A and C

	Plasma Bilastine			
	Treatment A		Treatment C	
Pharmacokinetic Parameters	Arithmetic Mean	SD	Arithmetic Mean	SD
Cmax(ng/mL)	262	99.5	753	173
Cmin(ng/mL)	3.02	1.04	2.29	1.18
Cmax/Cmin	92.7	33.6	436	308
Tmax(hr)	1.26	0.347	1.02	0.248
AUC(0-24)(ng*hr/mL)	1130	330	2130	489
T1/2(hr)	16.2	5.84	10.2	4.80
Kel(1/hr)	0.0464	0.0119	0.0802	0.0323
Cl/F(mL/hr)	19478.8	7118.71	9838.66	2156.95
Vz/F(L)	455.00	212.97	143.96	76.086
MRT(hr)	6.98	1.89	3.62	0.612
Cavg(ng/mL)	47.3	13.7	88.8	20.4
ln(Cmax)	5.500	0.3926	6.594	0.2600
ln[AUC(0-24)]	6.988	0.3258	7.640	0.2231
ln[Cmax/Cmin]	4.461	0.3963	5.901	0.5724
ln(Cmin)	1.039	0.3989	0.6932	0.5635

Treatment A = 1 × 20 mg q.d. Bilastine Tablet: reference
Treatment C = 1 × 20 mg q.d. Bilastine Tablet and 1 × 500 mg t.i.d. Erythromycin Tablet: test

Statistical Comparisons of Plasma Bilastine Pharmacokinetic Parameters Administered Alone and in Combination with Erythromycin (Treatment A versus Treatment C)

	Treatment Means			
Parameter	A	C	Confidence Intervals (90% Confidence)	% Mean Ratio
ln(Cmax)	5.505	6.612	257.13 - 355.93	302.5
ln[AUC(0-24)]	6.983	7.641	171.24 - 217.46	193.0
ln[Cmax/Cmin]	4.427	5.925	373.02 - 535.97	447.1

Treatment A = 1 × 20 mg q.d. Bilastine Tablet: reference
Treatment C = 1 × 20 mg q.d. Bilastine Tablet and 1 × 500 mg t i.d. Erythromycin Tablet: test
Values for Treatment A and C are the least-squares mean (LSMEAN) from ANOVA Parameters with the 'ln' prefix are ln-transformed parameters
Mean Ratio = 100*exp(test-reference) for ln-transformed parameters

【エリスロマイシンの PK】

単独投与の場合，エリスロマイシンも速やかに吸収され，T_{max} の平均は 1.076 時間であった．本剤の併用投与は，エリスロマイシンの血漿中薬物濃度プロファイルに影響を及ぼさなかった．片対数の濃度－時間曲線で表したエリスロマイシンの消失は単独投与及び本剤併用投与でともに一次の消失と思われた．

11，12 及び 13 日目の投与前エリスロマイシン濃度の傾き（平均）の線形回帰分析では，定常状態に到達しており，本剤の併用投与の影響を受けなかった．対数変換した C_{max} 及び AUC_{0-24} に基づくエリスロマイシンの曝露状況は，本剤の併用投与の影響を受けなかった．$\ln(C_{max}/C_{min})$ で評価した定常状態での変動は，投与法 B と投与法 C で違いを認めなかった．

エリスロマイシンの消失パラメータの推定値（$T_{1/2}$ の平均及び MRT の平均）が本剤の併用投与により有意に変化することはなかった．本剤併用投与前後のエリスロマイシンの薬物速度論的パラメータ（平均）を以下の要約表に示した．

Summary of the Pharmacokinetics Parameters of Plasma Erythromycin for Treatments B and C

	Plasma Erythromycin			
	Treatment B		Treatment C	
Pharmacokinetic Parameters	Arithmetic Mean	SD	Arithmetic Mean	SD
Cmax(ng/mL)	1420	570	1380	651
Cmin(ng/mL)	282	227	246	179
Cmax/Cmin	7.76	5.73	7.89	6.68
Tmax(hr)	1.076	0.4066	0.9798	0.4016
AUC(0-8)(ng*hr/mL)	6121.58	2797.42	5350.93	2802.32
T1/2(hr)	3.74	1.05	4.14	1.53
Kel(1/hr)	0.198	0.0513	0.187	0.0615
Cl/F(mL/hr)	90884.3	45049.6	154018	181286
Vz/F(L)	469.30	210.74	1088.1	2213.6
MRT(hr)	5.650	1.630	5.885	2.108
Cavg(ng/mL)	765.2	349.7	668.9	350.3
ln(Cmax)	7.171	0.4427	7.048	0.7427
ln[AUC(0-8)]	8.620	0.4651	8.404	0.7061
ln[Cmax/Cmin]	1.826	0.6621	1.848	0.6307
ln(Cmin)	5.344	0.8148	5.201	0.8546

Treatment B = 1 × 500 mg t i.d. Erythromycin Tablet: reference
Treatment C = 1 × 500 mg t i.d. Erythromycin Tablet and 1 × 20 mg q.d. Bilastine Tablet : test

Statistical Comparisons of Plasma Erythromycin Pharmacokinetic Parameters Administered Alone and in Combination with Erythromycin (Treatment B versus Treatment C)

	Means		Treatment Confidence Intervals	% Mean
Parameter	B	C	(90% Confidence)	Ratio
ln(Cmax)	7.133	7.040	64.62 - 128.49	91.1
ln[AUC(0-8)]	8.589	8.375	60.28 - 108.12	80.7
ln[Cmax/Cmin]	1.811	1.852	76.34 - 142.21	104.2

Treatment B = 1 × 500 mg t.i.d. Erythromycin Tablet: reference
Treatment C = 1 × 500 mg t.i.d. Erythromycin Tablet and 1 × 20 mg q.d. Bilastine Tablet : test
Values for Treatment B and C are the least-squares mean (LSMEAN) from ANOVA Parameters with the 'ln' prefix are ln-transformed parameters
Mean Ratio = 100*exp(test-reference) for ln-transformed parameters

【安全性】

治験薬を投与した被験者 20/24 名（83%）に計 73 件の有害事象が発現した．投与法別では，本剤単独投与で 10 名 13 件，エリスロマイシン単独投与で 15 名 40 件，本剤及びエリスロマイシ

	ンの併用投与時で 15 名 20 件に有害事象が発現した．有害事象が発現した被験者数は同様であったが，エリスロマイシン単独投与時に発現した有害事象は本剤とエリスロマイシンの併用投与時の 2 倍であった． 最も発現割合の高かった有害事象は頭痛であり，11 名（46%）に 16 件発現した（本剤単独投与：4 名/4 件，エリスロマイシン単独投与：6 名/7 件，併用投与：4 名/5 件）．その他の中枢神経系に対する有害事象として浮動性めまいが，7 名（29%）に 7 件（エリスロマイシン単独投与：6 名/6 件，併用投与：1 名/1 件），眠気が，1 名（4%）に 1 件（本剤単独投与：1 名/1 件）発現したが，本剤とエリスロマイシンの併用投与群で発現割合が高くなることはなかった．エリスロマイシン単独投与時に発現した中等度の月経困難症 1 件を除き，いずれの有害事象も軽度であった．73 件の有害事象のうち，治験責任医師が治験薬（本剤又はエリスロマイシン）との因果関係を「可能性あり」又は「多分関係あり」と判断したのは 56 件であった．重篤な有害事象の発現はなく，有害事象による試験中止例もなかった． バイタルサイン（平均）はいずれも基準値範囲内であった．いずれの投与法でも，心拍数（平均）は治験薬の投与から 6 時間後にベースラインからの増加を認めた．これらの心拍数のベースラインからの増加（平均）は約 11～23 bpm で，心拍数（平均）は約 80～90 bpm であった．バイタルサインでは，これ以外は傾向を認めなかった． すべての測定時点で QTc 間隔を含む心電図パラメータの平均値は基準範囲内であった. 試験期間中，QTc 間隔（平均）及びベースラインからの上昇がピークに達したのは 20 日目の投与 6 時間後で，QTc 間隔（平均）は 396.17 msec，ベースラインからの増加は 23.38 msec であった．治験実施計画書の規定（男性 430 msec 以内，女性 450 msec 以内）を超える QTc 延長が発現したのは 1 名のみであった．被験者 3（26 歳の男性）で 20 日目の併用投与から 6 時間後に QTc が 443 msec（ベースラインからの上昇 44 msec）を示したが，治験責任医師は臨床的に重要な値ではないと判断した． 身体所見では，治験薬投与中に発現した異常はなかった．
結論	・本剤とエリスロマイシンの併用投与により，本剤経口投与時の曝露の割合及び量が増加した． ・本剤とエリスロマイシンの併用投与により，本剤経口投与時の二相性消失プロファイルに変化を認めなかったが，全身クリアランス及び MRT は有意に低下した． ・エリスロマイシンの曝露の速度及び量，又はエリスロマイシン反復投与後の定常状態到達に対し，本剤は影響しなかった． ・本剤とエリスロマイシンの併用投与により，エリスロマイシンの消失又はエリスロマイシンの定常状態での変動に明らかな変化を認めなかった． ・本試験の対象とした健康成人男性又は健康成人女性では，本剤 20 mg（1 回 1 錠，1 日 1 回）とエリスロマイシン 500 mg（1 回 1 錠，1 日 3 回）を併用投与した場合の安全性にほとんど問題なく忍容性は良好であると考えられた． ・本剤及びエリスロマイシンの併用投与後に，臨床的に問題となる心血管系の異常を認めなかった．
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.13　BILA459-07 試験（第 5.3.3.4.2 項）

2.7.6.13.1　試験方法及び成績

表題	A pharmacokinetic and safety study evaluating the potential interaction of ketoconazole and bilastine under steady-state conditions in healthy volunteers
実施地域	北アイルランド
実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日） [redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）
開発段階	第 I 相
目的	(1) 健康成人でのビラスチン（以下，本剤）の定常状態での薬物動態（PK）に対するケトコナゾールの影響を検討する． (2) 健康成人でのケトコナゾールの定常状態での PK に対する本剤の影響を検討する． (3) 健康成人での本剤とケトコナゾールの併用投与時の QT 間隔に対する影響も含めた心血管系の安全性に対する潜在的相互作用を検討する．
試験方法	単一施設，非盲検，反復投与，薬物相互作用試験
被験者数	24 名が登録され試験を完了した． PK 解析対象集団：24 名，安全性解析対象集団：24 名．
試験対象集団及び主要な組入れ基準	18歳以上45歳以下の健康成人男性又は健康成人女性を組み入れた．
治験薬 ロット番号 用法・用量	本剤 20 mg を含む錠剤（ロット番号：[redacted]） ケトコナゾール 200 mg を含む錠剤（ロット番号：[redacted]及び[redacted]） 【用法・用量】 治験薬は次の投与法 A～C の順で投与された． 投与法 A：ケトコナゾール 200 mg 2 錠を 1 日 1 回，1 日目から 6 日目まで投与した． 投与法 B：ケトコナゾール 200 mg 2 錠及び本剤 20 mg1 錠を 1 日 1 回，7 日目から 12 日目まで投与した．13 日目は休薬した． 投与法 C：本剤 20 mg 1 錠を 1 日 1 回，14 日目から 19 日目まで投与した． 治験薬投与前は約 10 時間絶食した．また，6 日目，12 日目及び 19 日目は治験薬投与後 4 時間絶食とした．
治療期間	各被験者は 1 日目～12 日目及び 14 日目～19 日目に反復投与を受けた．
評価基準	【PK】 健康成人を対象とし，本剤及びケトコナゾールを反復投与並びに併用投与時の PK 特性をノンコンパートメント解析を用いて検討した．本剤及びケトコナゾールの血漿中薬物速度論的パラメータ［投与 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-24}），最高血漿中濃度（C_{max}），最低血漿中濃度（C_{min}），最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），平均血漿中濃度（C_{avg}），見かけの消失半減期（$T_{1/2}$），消失速度定数（K_{el}），経口クリアランス（CL/F），見かけの分布容積及び平均滞留時間（MRT）］を算出した．また，自然対数（ln）変換したパラメータ［ln（C_{max}），ln（AUC_{0-24}），ln（C_{max}/C_{min}）］も算出した．ケトコナゾールの定常状態では，投与法 A の 4，5，6 日目のケトコナゾールトラフ濃度，及び投与法 B の 10，11，12 日目のケトコナゾールトラフ濃度に対し線形回帰分析を用いて評価した．傾きの平均が 0 と統計学的に有意差を認めない

	場合，定常状態と判断した．本剤の定常状態は，投与法 B の 10，11，12 日目の本剤トラフ濃度及び投与法 C の 17，18，19 日目の本剤トラフ濃度に対し回帰分析を用いて評価した．各傾き（本剤単独投与及び本剤とケトコナゾールと併用投与）が 0 と統計学的に有意差を認めない場合，定常状態と判断した．本剤の PK 解析には，12 及び 19 日目の投与前，投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，3.5，4，6，8，12，16，24，36 及び 48 時間と，10，11，17 及び 18 日目の投与前を用いた．ケトコナゾールの PK 解析には，6 及び 12 日目の投与前，投与後 0.5，0.75，1，1.25，1.5，2，2.5，3，3.5，4，6，8，12，16 及び 24 時間と，4，5，10 及び 11 日目の投与前を用いた． 【安全性】 徴候と症状，有害事象，血圧，心拍数，体温，呼吸数，12 誘導心電図，尿検査，血液学的検査及び生化学的検査を基に安全性及び忍容性を評価した．また，心血管系の安全性解析を目的とした詳細な心電図検査を-1，6，12，19 日目に行った．なお，有害事象の因果関係は，関係あり，多分関係あり，可能性あり，多分関係なし，関係なしの 5 段階で評価し，程度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した．
解析方法	【PK】 本剤及びケトコナゾールの濃度を被験者，時間及び投与法別に一覧にした．薬物速度論的パラメータを被験者及び投与法別に算出し一覧表を作成した．各採血時点及び薬物速度論的パラメータに関し，投与法別に記述統計量［平均，標準偏差（SD），変動係数，平均の標準誤差，被験者数，最小値，最大値］を算出した．パラメトリック（正規理論）一般線形モデルを自然対数変換した AUC_{0-24}，C_{max}/C_{min} 及び C_{max} に適用した．本剤（又はケトコナゾール）の単独投与時と，本剤とケトコナゾールの併用投与時の本剤（又はケトコナゾール）の幾何平均の比率について 90%信頼区間（CI）を算出し，自然対数変換した AUC_{0-24}，C_{max}/C_{min} 及び C_{max} に対し，有意水準を 5%として対片側検定を行った．自然対数変換した AUC_{0-24}，C_{max}/C_{min} 及び C_{max} の 90%CI が 80～125%以内に収まれば，本剤はケトコナゾールの PK に，又はケトコナゾールは本剤の PK に有意な影響を及ぼさないと判断した． 【安全性】 有害事象を medical dictionary for regulatory activities version 6.0 を用いて分類した．臨床検査値，バイタルサインを含む安全性データを投与法及び測定時点別に要約した．定量的な安全性データは記述統計量を算出し，定性的な安全性データは頻度で分類集計した．臨床検査値及びバイタルサインはベースラインからの平均変化量を要約し，基準値範囲内から外れた臨床検査値はシフト表を作成した．また，補正 QTc 間隔（QTc）のベースラインからの変化も要約した．
試験結果	【被験者の内訳】 24 名（男性：17 名，女性：7 名，平均年齢：25 歳）が登録され試験を完了した． 24 名が PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団となった． 【本剤の PK】 単独投与時の本剤は速やかに吸収され，T_{max} の平均は 1.333 時間であった．ケトコナゾールと併用投与時の，AUC_{0-24} は 1023.23 ng•hr/mL から 2060.66 ng•hr/mL に増大し，曝露量の著しい増加を認めた．C_{max} の平均は，投与法 B 及び投与法 C で，それぞれ 518 ng/mL 及び 200 ng/mL であり，減少した．しかし，本剤の曝露期間がケトコナゾールにより変化することはなく，投与法 B 及び C 共に 48 時間後の本剤の平均血漿中濃度はベースラインを上回った．

投与前平均値の傾きに関する線形回帰分析で，投与法 B（10，11，12 日目）で定常状態への到達を確認できたが，投与法 C（17，18，19 日目）では確認できなかった．$AUC_{0\text{-}24}$（101%）及び定常状態の C_{avg}（101%）の有意な増加から，本剤とケトコナゾールを併用投与した場合，本剤の曝露量と蓄積量が増加することが示唆された．また，本剤とケトコナゾールの併用投与後，ln（C_{max}/C_{min}）の平均が 4.122 から 5.075 に増加し，本剤の濃度は変動した．

本剤の全身クリアランス（平均）は，投与法 C の 21185.8 mL/hr に対し投与法 B では 10199.1 mL/hr であり，有意に減少した．ケトコナゾールの併用投与後，本剤の MRT（平均）も 7.350 時間から 4.755 時間に減少した．本剤単独投与後及び本剤とケトコナゾールの併用投与後の薬物速度論的パラメータ（平均）及び統計的比較を次の要約表に示した．

Summary of the Pharmacokinetic Parameters of Plasma Bilastine for Treatments B and C

	Plasma Bilastine			
	Treatment B		Treatment C	
Pharmacokinetic Parameters	Arithmetic Mean	SD	Arithmetic Mean	SD
Cmax(ng/mL)	518	114	200	80.7
Cmin(ng/mL)	3.43	1.35	3.33	1.38
Cmax/Cmin	182	112	78.4	61.0
Tmax(hr)	1.289	0.5955	1.333	0.5423
AUC(0-24)(ng*hr/mL)	2060.66	421.941	1023.23	291.796
T1/2(hr)	10.4	5.84	13.8	6.66
Kel(1/hr)	0.0799	0.0312	0.0620	0.0291
Cl/F(mL/hr)	10199.1	2636.58	21185.8	6314.17
Vz/F(L)	153.71	82.770	434.30	256.93
MRT(hr)	4.755	0.8479	7.350	2.199
Cavg(ng/mL)	85.86	17.58	42.63	12.16
ln(Cmax)	6.224	0.2399	5.226	0.3898
ln[AUC(0-24)]	7.608	0.2270	6.891	0.2906
ln[Cmax/Cmin]	5.075	0.4903	4.122	0.6823
ln(Cmin)	1.148	0.4479	1.104	0.4826

Treatment B = 1 × 20 mg q.d. Bilastine Tablet and 2 × 200 mg q. d. Ketoconazole Tablets: test
Treatment C = 1 × 20 mg q.d. Bilastine Tablet: reference

Statistical Comparisons of Plasma Bilastine Pharmacokinetic Parameters Administered Alone and in Combination with Ketokonazole (Treatment B Versus Treatment C)

	Treatment Means		Confidence Intervals	% Mean
Parameter	C	B	(90% Confidence)	Ratio
ln(Cmax)	5.226	6.224	241.62 - 304.55	271.3
ln[AUC(0-24)]	6.891	7.608	190.82 - 219.81	204.8
ln[Cmax/Cmin]	4.122	5.075	226.60 - 296.93	259.4

Treatment B = 1 × 20 mg q.d. Bilastine Tablet and 2 × 200 mg q. d. Ketoconazole Tablets: test
Treatment C = 1 × 20 mg q.d. Bilastine Tablet: reference
Values for Treatments C and B are the least-squares means (LSMEANS) from the ANOVA
Parameteres with the 'ln' prefix are ln-transformed parameters
Mean Ratio = 100*exp (test-reference) for ln-transformed parameters

【ケトコナゾールの PK】

単独投与の場合（投与法 A），ケトコナゾールも速やかに吸収され，T_{max} の平均は 2.244 時間であった．本剤の併用投与は，ケトコナゾールの血漿中濃度プロファイルに影響しなかった．片対数の濃度－時間曲線で示されたケトコナゾールの消失相は単独投与及び本剤併用投与でともに一次の消失と思われた．

投与法 A の期間中，ケトコナゾールの定常状態到達は確認できなかったが（p＝0.0029），10，

11 及び 12 日目の投与前ケトコナゾール濃度の傾き（平均）の線形回帰分析では，定常状態に到達していること及び本剤の併用投与の影響を受けないことが示された（p＝0.7316）．本剤の併用投与は，対数変換した C_{max} 及び AUC_{0-24} に基づく曝露状況に有意な影響を及ぼさなかった．ln（C_{max}/C_{min}）に基づくと，定常状態での変動に投与法 A と投与法 B とで違いを認めなかった．本剤の併用投与により，ケトコナゾールの消失パラメータの推定値（$T_{1/2}$ の平均及び MRT の平均）が有意に変化することはなかった．

ケトコナゾール単剤及び本剤とケトコナゾールの併用投与時のケトコナゾールの薬物速度論的パラメータ（平均）及び統計的比較を次の要約表に示した．

Summary of the Pharmacokinetic Parameters of Plasma Ketoconazole for Treatments A and B

	Plasma Ketoconazole			
	Treatment A		Treatment B	
Pharmacokinetic Parameters	Arithmetic Mean	SD	Arithmetic Mean	SD
Cmax(ng/mL)	11900	5500	11300	5310
Cmin(ng/mL)	300	335	306	350
Cmax/Cmin	106	187	67.9	57.9
Tmax(hr)	2.244	0.8400	2.302	1.430
AUC(0-24)(ng*hr/mL)	85559.4	34048.8	76213.5	33422.7
T1/2(hr)	4.23	1.30	4.51	1.25
Kel(1/hr)	0.177	0.0476	0.165	0.0461
Cl/F(mL/hr)	6326.91	6023.49	8851.62	14776.5
Vz/F(L)	42.131	60.341	61.450	125.21
MRT(hr)	7.139	1.435	7.260	1.841
Cavg(ng/mL)	3565	1419	3176	1393
ln(Cmax)	9.267	0.5459	9.197	0.6312
ln[AUC(0-24)]	11.25	0.5412	11.10	0.6686
ln[Cmax/Cmin]	4.030	1.015	3.908	0.7968
ln(Cmin)	5.237	1.011	5.289	0.9300

Treatment A = 2 × 200 mg q. d. Ketoconazole Tablets: reference
Treatment B = 2 × 200 mg q. d. Ketoconazole Tablets and 1 × 20 mg q.d. Bilastine Tablet and: test

Statistical Comparisons of Plasma Ketoconazole Pharmacokinetic Parameters Administered Alone and in Combination with Bilastine (Treatment B Versus Treatment A)

	Treatment Means			
Parameter	A	B	Confidence Intervals (90% Confidence)	% Mean Ratio
ln(Cmax)	9.267	9.197	70.41 - 123.51	93.3
ln[AUC(0-24)]	11.249	11.098	65.76 - 112.41	86.0
ln[Cmax/Cmin]	4.030	3.908	71.95 - 109.00	88.6

Treatment A = 2 × 200 mg q. d. Ketoconazole Tablets: reference
Treatment B = 2 × 200 mg q. d. Ketoconazole Tablets and 1 × 20 mg q.d. Bilastine Tablet : test
Values for Treatments A and B are the least-squares means (LSMEANS) from the ANOVA
Parameteres with the 'ln' prefix are ln-transformed parameters
Mean Ratio = 100*exp (test-reference) for ln-transformed parameters

【安全性】

治験薬を投与した被験者 20/24 名（83%）に計 78 件の有害事象が発現した．投与法別では，ケトコナゾール単独投与で 12 名 25 件，ケトコナゾールと本剤との併用投与で 13 名 27 件，本剤単独投与で 12 名 26 件に有害事象が発現した．有害事象の発現割合は併用投与及び単独投与で同程度であった．

最も多く発現した有害事象は頭痛であり，9 名（38%）に発現した（本剤単独投与：4 名/4 件，ケトコナゾール単独投与：5 名/6 件，併用投与：2 名/2 件）．次いで，悪心が 6 名（25%）（本

	剤単独投与：2 名/2 件，ケトコナゾール単独投与：3 名/6 件，併用投与：5 名/5 件），胸部絞扼感が 3 名（13%）（本剤単独投与：2 名/4 件，併用投与：2 名/4 件），浮動性めまいが 3 名（13%）（本剤単独投与：1 名/1 件，ケトコナゾール単独投与：2 名/2 件）に発現した．失神 2 件（本剤単独投与），悪心 1 件（併用投与），痔核 1 件（本剤単独投与）は中等度であり，その他の有害事象はすべて軽度であった．治験責任医師は，78 件中 47 件は治験薬と「可能性あり」又は「多分関係あり」と判断した．重篤な有害事象はなく，有害事象による試験中止例もなかった． すべての血液学的検査，生化学的検査の平均値及び尿検査値は正常基準値内であり，投与前値からの明らかな変化は認めなかった．臨床検査値は，ケトコナゾールと本剤との併用投与時及び本剤単独投与時に，軽度の肝機能検査値上昇（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アラニン･アミノトランスフェラーゼ又はγ-グルタミルトランスフェラーゼ）を 2 名に認めた．治験責任医師はアラニン・アミノトランスフェラーゼ上昇を有害事象とし，治験薬と関連ありと判断した． バイタルサイン（平均）はいずれも基準値範囲内であった．臨床的に問題となるバイタルサインのベースラインからの変化（平均）は認めなかった．しかし，12 日目から 19 日目にかけて収縮期血圧はベースラインから全体的に低下した．拡張期血圧（平均）はいずれも基準値範囲内であったが，ベースラインの平均値を下回った．呼吸数（平均）はいずれも基準値範囲内であったが，ベースラインの平均値を下回った．これ以外にバイタルサインでは何らかの傾向を認めなかった． QTc を含む心電図パラメータの平均値はすべての測定時点で基準値範囲内であった．ケトコナゾール単独投与時の QTc（平均）延長に臨床的に問題となるものはなく，ケトコナゾールと本剤の併用投与及び本剤単独投与で，QTc 間隔のベースラインからの延長を認めなかった．臨床的に問題となる心電図 P 波逆転の有害事象が 1 名に発現した．当該事象は，ケトコナゾール単独投与から約 2～4 時間後に発現し，本剤単独投与から約 2 時間後にも再度発現した．治験責任医師は，治験薬との因果関係を「多分関係なし」と判断した．治験実施計画書の規定（男性 430 msec 以内，女性 450 msec 以内）に基づく QTc 延長が 3 名に発現した．ベースラインからの QTc 延長は 45～53 msec であり，本剤単独投与後に 2 回，ケトコナゾール単独投与後に 1 回認めた．この QTc 延長に関して，治験責任医師が有害事象と判断した事象はなく，臨床的に問題となるものはなかった． 本剤単独投与群の 2 名に身体所見の異常（結膜炎及び脱肛）が発現したが，いずれも高度ではなく，治験薬との関連はないと判断された．
結論	・P 糖タンパク及びシトクロム P450 3A4 の阻害薬として知られているケトコナゾール（200 mg ×2，1 日 1 回）と本剤（20 mg を 1 日 1 回）を併用反復経口投与した場合，本剤の全身曝露量は増加した． ・本剤の血漿中薬物濃度の片対数プロットから，プロットの配置は双指数関数的であり，本剤とケトコナゾールの併用投与による変化は認めなかった．本剤とは対照的に，ケトコナゾールのプロット配置は単一指数関数的であり，本剤の併用投与により変化を認めなかった． ・本剤とケトコナゾールの併用投与により，本剤の曝露［C_{max}（平均）及び AUC（平均）］は有意に増加したが，ケトコナゾールの曝露［C_{max}（平均）又は AUC（平均）］は有意な増加を示さなかった． ・本剤とケトコナゾールの併用投与で，本剤の C_{max}（平均）が 159%上昇した（投与法 C 期間

	中の 200.0 ng/mL に対し，投与法 B 期間中の 518.0 ng/mL）が，ケトコナゾールの C_{max}（平均）は僅かに 5%低下しただけであった（投与法 A 期間中の 11900 ng/mL に対し投与法 B 期間中の 11300 ng/mL）. ・本剤とケトコナゾールとの併用投与では，本剤の ln（C_{max}/C_{min}）の平均は 23.1%増加した（4.122 から 5.075 へ）が，ケトコナゾールの ln（C_{max}/C_{min}）の平均には変化を認めなかった（投与法 A 期間中の 4.030 に対し，投与法 B 期間中は 3.908）. ・本剤とケトコナゾールの併用投与では，本剤の $T_{1/2}$（平均）が 25%低下した（投与 C 期間中の 13.8 時間から投与法 B 期間中の 10.4 時間へ）が，ケトコナゾールの $T_{1/2}$（平均）には変化を認めなかった（投与法 A 期間中の 4.23 時間から投与法 B 期間中の 4.51 時間へ）. ・ケトコナゾールは本剤の PK に有意な影響を及ぼしたが，本剤はケトコナゾールの PK に対し有意な影響を及ぼさなかった. ・これらの結果から，本剤と P 糖タンパク阻害薬及びシトクロム P450 CYP3A4 阻害薬を併用投与することで，経口投与後の本剤の全身曝露量を著しく増加させる可能性が示唆された. ・本試験の対象とした健康成人男性及び健康成人女性では，ケトコナゾール（200 mg×2，1 日 1 回）と本剤（20 mg 1 日 1 回）の併用投与時の安全性にほとんど問題はなく，忍容性は良好であると考えられた．また，ケトコナゾールと本剤の併用投与により，臨床的に問題となる心血管系の事象の発現は認めなかった.
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月

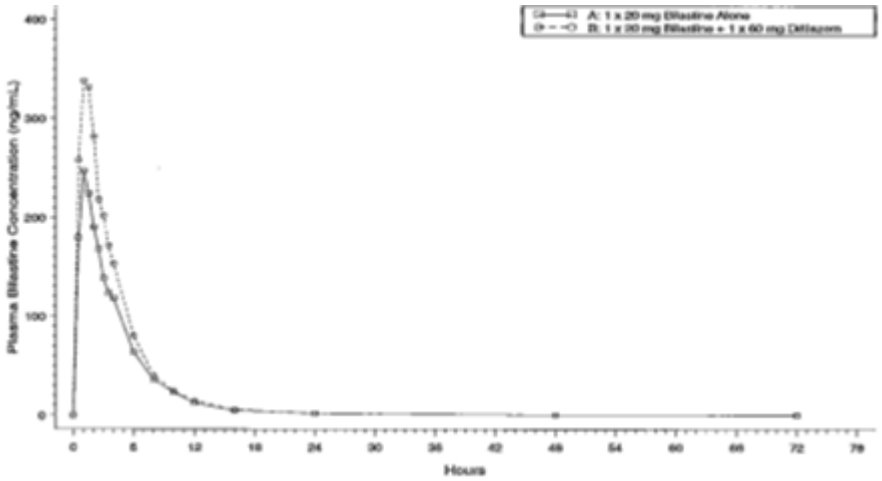
2.7.6.14　BILA459-11 試験（第 5.3.3.4.3 項）

2.7.6.14.1　試験方法及び成績

表題	A phase I, open-label, randomised, two-way crossover study to evaluate the effect of diltiazem on the single-dose pharmacokinetics of bilastine in healthy adult subjects
実施地域	北アイルランド
実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日） [redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）
開発段階	第 I 相
目的	【主目的】 健康成人を対象とし，ビラスチン（以下，本剤）20 mg 単回投与時の薬物動態（PK）に及ぼすジルチアゼム 60 mg の影響を検討する． 【副次目的】 健康成人を対象とし，本剤 20 mg とジルチアゼム 60 mg 併用投与時の安全性及び忍容性を評価する．
試験方法	単一用量，非盲検，ランダム化，2 期クロスオーバー試験．
被験者数	12 名が登録され，10 名が試験を完了した． PK 解析対象集団：11 名，安全性解析対象集団：12 名．
試験対象集団及び主要な組入れ基準	18歳以上45歳以下の健康成人男性又は健康成人女性を組み入れた．
治験薬 ロット番号 用法・用量	本剤 20 mg を含む錠剤（ロット番号：[redacted]） ジルチアゼム 60 mg を含む錠剤（ロット番号：[redacted]） 【用法・用量】 次の 1 群又は 2 群に被験者をランダムに割り付け，投与法 A 又は投与法 B で治験薬をそれぞれ 240 mL の水で投与した． 群 / 1 期 / 2 期 1（n = 6） / 投与法 A / 投与法 B 2（n = 6） / 投与法 B / 投与法 A 投与法 A：本剤 20 mg 1 錠を単回投与した． 投与法 B：本剤 20 mg 1 錠及びジルチアゼム 60 mg 1 錠を単回併用投与した．
治療期間	各被験者は 2 回の単回投与を受けた．1 期と 2 期との間に少なくとも 14 日間のウォッシュアウト期間を設けた．
評価基準	【解析対象集団の定義】 PK 解析対象集団：少なくとも 1 つの投与法の PK プロファイルが完了したすべての被験者． 安全性解析対象集団：1 回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者． 【PK】 WinNonlin® Professional version 5.0 を用い，実際の採血時間を用いた血漿中薬物濃度－時間データを基に本剤の薬物速度論的パラメータを算出した．血漿中薬物速度論的パラメータ［投与 0 時間から最終濃度検出時間（t 時間）までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}），投与 0 時間

	から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$），$AUC_{0\text{-}t}$ の $AUC_{0\text{-}inf}$ に対する比（AUCR），消失速度定数（K_{el}），見かけの消失半減期（$t_{1/2}$），最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）］を投与法別に表にまとめた．本剤の PK 解析には，投与前，投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，3.5，4，6，8，10，12，16，24，48 及び 72 時間を用いた． 【安全性】 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図及び身体所見を基に安全性を評価した．なお，有害事象の因果関係は，関係あり，多分関係あり，可能性あり，多分関係なし，関係なしの 5 段階で評価し，程度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した． 【心臓力学】 心電図検査を用いて，QT 間隔に対する影響を検討した．QT 間隔はバゼット式及びフリデリシア式で補正した．
解析方法	【PK】 投与群別に，要約統計量［算術平均，標準偏差（SD），被験者数，最小値，最大値，中央値及び変動係数（CV%）］を算出した．平均及び個別の薬物濃度－時間プロットを提示した．また，$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の幾何平均を算出した． 混合効果分散分析（ANOVA）モデルを用い，自然対数（ln）変換した本剤の薬物速度論的パラメータ（C_{max}，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）を解析した．ANOVA モデルには，投与法，期，割付群及び群内の被験者に関する項を考慮した．ln 変換した本剤の C_{max}，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の最小二乗平均値の差を 90%信頼区間（CI）で算出した．CI は，本剤単独投与に対する本剤とジルチアゼム併用投与時の割合（%）を用いた．薬物相互作用の検討は米国食品医薬品局の生物学的同等性基準に基づいて行い，AUC 及び C_{max} の幾何平均値で，本剤とジルチアゼム併用投与時と本剤単独投与時の比率の 90%CI が 80%～125%に収まらなかった場合，薬物相互作用ありとした． 【安全性】 すべての有害事象は medical dictionary for regulatory activities version 9.0 を用いて分類し，投与法別に有害事象の発現例数及び発現件数を要約した．臨床検査値，バイタルサイン，12 誘導心電図及びそのベースラインからの変化量を投与法別及び測定時点別に要約した．定量的な安全性データに関する記述統計量を算出し，定性的な安全性データを分類するため頻度を集計した． 【心臓力学】 2 回の心電図検査を平均し，バゼット式とフリデリシア式で補正し，ベースラインからの変化量及びベースラインからの最大変化量の平均を算出した．ANOVA を用い，投与法，期，割付群及び群別の被験者を因子として，QT 間隔のベースラインからの最大変化量の平均を投与法間で比較した．

試験結果	【被験者の内訳】 12 名が登録され（男性：10 名，女性：2 名，平均年齢：25 歳），10 名が試験を完了した．1 名は 1 期に重篤な有害事象（痛み及び嘔吐で入院）のため，試験を中止した．もう 1 名は 2 期の尿検査で薬物陽性となり，試験を中止した． 11 名が PK 解析対象集団，12 名が安全性解析対象集団となった． 【PK】 本剤の群別の血漿中薬物濃度の経時推移を次図に，血漿中薬物速度論的パラメータの算術平均及び SD を次の表に示した． 本剤とジルチアゼム併用投与時の本剤の血漿中 C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の平均値は，本剤単独投与時より高かった．



Mean Plasma Bilastine Concentration Versus Time

Summary of the Pharmcokinetic Parameters of Plasma Bilastione + Diltiazem and Bilastine Alone

Pharmacokinetic Parameters	Bilastine + Diltiazem Mean ± SD (N)	Bilastine Alone Mean ± SD (N)
C_{max} (ng/mL)	374 ± 119	255 ± 125
	(11)	(11)
T_{max} (hr)	1.00 (0.494, 2.00)	0.998 (0.500, 1.50)
	(11)	(11)
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	1492 ± 424.6	1140 ± 479.0
	(11)	(11)
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	1498 ± 425.0	1144 ± 477.4
	(11)	(11)
AUCR	0.996 ± 0.00291	0.994 ± 0.00617
	(11)	(11)
$t_{1/2}$ (hr)	7.68 ± 3.83	8.94 ± 1.99
	(11)	(11)
K_{el} (1/hr)	0.116 ± 0.0641	0.0811 ± 0.0180
	(11)	(11)
$ln(C_{max})$	5.870 ± 0.3623	5.430 ± 0.5058
	(11)	(11)
$ln(AUC_{0-t})$	7.265 ± 0.3225	6.954 ± 0.4379
	(11)	(11)
$ln(AUC_{0-inf})$	7.269 ± 0.3218	6.960 ± 0.4332
	(11)	(11)

T_{max} is presented as Median (Minimum, Maximum)

本剤の血漿中薬物速度論的パラメータを比較し，次の表に示した．本剤の C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比率（%）の 90%CI はいずれも 80%～125%の範囲に収まらなかったことから，本剤とジルチアゼムの併用投与は，本剤の PK に影響を及ぼすことが明らかとなった．

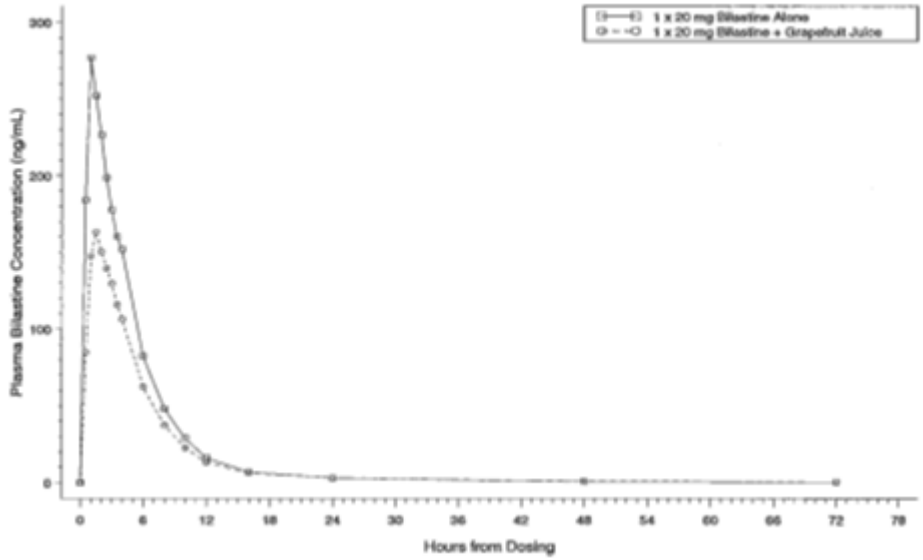
	Statistical Comparisons of Plasma Bilastine Pharmacokinetic Parameters $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-inf)}$, and C_{max}: Bilastine + Diltiazem Versus Bilastine Alone Geometric Means / Parameter / Bilastine + Diltiazem / Bilastine Alone / % Ratio of Geometric Means / 90% CI for Ratio of Geometric Means C_{max} / 343.54 / 212.61 / 161.58 / (124.4, 209.9) $AUC_{(0-t)}$ / 1392.76 / 997.78 / 139.59 / (117.2, 166.3) $AUC_{(0-inf)}$ / 1399.13 / 1004.01 / 139.35 / (117.1, 165.8) Geometric means were calculated by exponentiation of the least-squares means obtained from the ANOVA. Percent Ratio of geometric means = (Geometric mean of Bilastine + Diltiazem / geometric mean of Bilastine Alone) × 100 【安全性】 本試験では死亡例はなかった．また，12 名中 1 名（8%）に重篤な有害事象（高度の疼痛及び嘔吐）が発現し，結果的に入院し，試験を中止した．これらの事象は，本剤とジルチアゼムの併用投与から約 11 日後に発現し，治験薬との因果関係は「関係なし」と判断された． 有害事象は, 本剤単独投与群で 4/11 名（36%）, 本剤とジルチアゼムの併用投与群で 5/11 名（45%）に発現した．最も発現割合の高かった有害事象は便秘及び頭痛でありそれぞれ本剤単独投与群で 1 名（頭痛：3 件，便秘：1 件），併用投与群で 2 名（頭痛：2 件，便秘：3 件）に発現した．その他の事象はすべて各 1 名であった． 臨床検査値，バイタルサイン，心電図又は身体所見で，本剤と関連する所見は認められなかった． 【心臓力学の結果】 QT 間隔及びバゼット式とフリデリシア式で補正した QTc 間隔のベースラインからの変化量に投与法間で統計的に意味のある差は認められなかった．
結論	・最小二乗平均値を用いて比較した場合，本剤とジルチアゼムの併用投与では，本剤単独投与時より，本剤の血漿中 C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の値がそれぞれ約 62%，40%及び 39%高かった． ・本剤単独投与と本剤とジルチアゼム併用投与の PK を比較したところ，統計学的に有意な薬物相互作用を認めた． ・本試験の対象とした健康成人男性及び健康成人女性では，本剤 20 mg を単回経口投与，又は本剤とジルチアゼム 60 mg を単回併用投与した場合の安全性にほとんど問題はなく，忍容性は良好であると考えられた．
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.15　BILA459-10 試験（第 5.3.3.4.4 項）

2.7.6.15.1　試験方法及び成績

表題	A phase I, open-label, randomised, two-way crossover study to evaluate the effect of grapefruit juice on the single-dose pharmacokinetics of bilastine in healthy adult subjects
実施地域	北アイルランド
実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日） [redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）
開発段階	第 I 相
目的	【主目的】 健康成人を対象とし，ビラスチン（以下，本剤）20 mg 単回投与時の薬物動態（PK）に及ぼすグレープフルーツジュースの影響を評価する． 【副次目的】 健康成人を対象とし，本剤 20 mg とグレープフルーツジュース併用投与時の安全性及び忍容性を評価する．
試験方法	単一用量，非盲検，ランダム化，2 期クロスオーバー試験．
被験者数	12 名が登録され，11 名が試験を完了した． 安全性解析対象集団：12 名，PK 解析対象集団：11 名．
試験対象集団及び主要な組入れ基準	18 歳以上 45 歳以下の健康成人男性又は健康成人女性を組み入れた．
治験薬 ロット番号 用法・用量	本剤 20 mg を含む錠剤（ロット番号：[redacted]） 【用法・用量】 次の 1 群又は 2 群に被験者をランダムに割り付け，投与法 A 及び投与法 B で投与した． 治験薬投与前は夜間 10 時間絶食した． 群 / 1 期 / 2 期 1 群（n = 6） / 投与法 A / 投与法 B 2 群（n = 6） / 投与法 B / 投与法 A 投与法 A：本剤 20 mg 1 錠を 240 mL の水で単回投与した． 投与法 B：本剤 20 mg 1 錠を 240 mL のグレープフルーツジュースで単回投与した．
治療期間	各被験者は 2 回の単回投与を受けた．1 期と 2 期との間に少なくとも 14 日間のウォッシュアウト期間を設けた．
評価基準	【解析対象集団の定義】 PK 解析対象集団：少なくとも 1 つの投与法の PK プロファイルが完了したすべての被験者． 安全性解析対象集団：1 回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者． 【PK】 WinNonlin® Professional version 5.0 を用い，実際の採血時間を用いた血漿薬物中濃度－時間のデータを基に本剤の薬物速度論的パラメータを算出した．血漿中 PK パラメータ［投与 0 時間から最終濃度検出時間（t 時間）までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}），投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-inf}），AUC_{0-t} の AUC_{0-inf} に対する比（AUCR），消失速度定数（K_{el}），見かけの消失半減期（$t_{1/2}$），最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）］を投与法別に表にまとめた．本剤の PK 解析には，投与前，投与後 0.5，1，1.5，

	2，2.5，3，3.5，4，6，8，10，12，16，24，48 及び 72 時間を用いた． 【安全性】 臨床検査値，バイタルサイン，心電図，身体所見及び有害事象を基に安全性を評価した．なお，有害事象の因果関係は，関係あり，多分関係あり，可能性あり，多分関係なし，関係なしの 5 段階で評価し，程度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した． 【心臓力学】 心電図検査を用いて QT 間隔に対する影響を検討した．QT 間隔はバゼット式及びフリデリシア式で補正した．
解析方法	【PK】 投与群別に，要約統計量［算術平均，標準偏差（SD），被験者数，最小値，最大値，中央値及び変動係数（CV%）］を算出した．平均及び個別の薬物濃度－時間プロットを示した．また，$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の幾何平均値を算出した． 混合効果分散分析（ANOVA）モデルを用い，自然対数（ln）変換した本剤の薬物速度論的パラメータ（C_{max}，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）を解析した．ANOVA モデルには，投与法，期，割付群及び群内の被験者に関する項を考慮した．ln 変換した本剤の C_{max}，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の最小二乗平均値の差を 90%信頼区間（CI）で算出した．CI は，本剤単独投与に対する本剤とグレープフルーツジュース併用投与時の割合（%）を用いた．薬物相互作用の検討は米国食品医薬品局の生物学的同等性基準に基づいて行い，本剤とグレープフルーツジュース併用投与時（投与法 B）と本剤単独投与時（投与法 A）の AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比率（90% CI）が 80%～125%に収まらなかった場合，薬物相互作用ありとした． 【安全性】 すべての有害事象は medical dictionary for regulatory activities version 9.0 を用いて分類し，投与法別に有害事象の発現例数及び発現件数を要約した．臨床検査値，バイタルサイン，12 誘導心電図及びそのベースラインからの変化量を投与法別及び測定時点別に要約した．定量的な安全性データに関する記述統計量を算出し，定性的な安全性データを分類するため頻度を集計した． 【心臓力学】 2 回の心電図検査を平均し，バゼット式とフリデリシア式で補正し，ベースラインからの変化量及びベースラインからの最大変化量の平均を算出した．ANOVA を用い，投与法，期，割付群及び割付群別の被験者を因子として，QT 間隔のベースラインからの最大変化量の平均を投与法間で比較した．
試験結果	【被験者の内訳】 12 名（男性：7 名，女性：5 名，平均年齢：25 歳）が登録され，11 名が試験を完了した．1 名が有害事象のため，試験を中止した． 12 名が安全性解析対象集団，11 名が PK 解析対象集団となった． 【PK】 本剤の群別の血漿中薬物濃度の経時推移を次の図に，血漿中薬物速度論的パラメータの算術平均及び SD を次の表に示した． 本剤とグレープフルーツジュース併用投与時の本剤の血漿中 C_{max}，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値は，本剤単独投与時より低かった．



Mean Plasma Bilastine Concentration Versus Time

Summary of the Pharmacokinetic Parameters of Plasma Bilastine for Bilastine + Grapefruit Juice and Bilastine Alone

Pharmacokinetic Parameters	Bilastine + Grapefruit Juice Mean ± SD (N)	Bilastine Alone Mean ± SD (N)
C_{max} (ng/mL)	175 ± 54.3	282 ± 115
	(12)	(11)
T_{max} (hr)	1.50 (0.492, 2.99)	1.00 (0.589, 3.00)
	(12)	(11)
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	999.20 ± 352.24	1389.1 ± 551.00
	(12)	(11)
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	1008.5 ± 357.79	1399.9 ± 549.09
	(12)	(11)
AUCR	0.991 ± 0.00742	0.990 ± 0.0120
	(12)	(11)
$t_{1/2}$ (hr)	13.4 ± 4.74	9.74 ± 2.95
	(12)	(11)
K_{el} (1/hr)	0.0585 ± 0.0227	0.0818 ± 0.0403
	(12)	(11)
$ln(C_{max})$	5.112 ± 0.3534	5.552 ± 0.4689
	(12)	(11)
$ln(AUC_{0-t})$	6.851 ± 0.3501	7.163 ± 0.4146
	(12)	(11)
$ln(AUC_{0-inf})$	6.860 ± 0.3505	7.174 ± 0.4052
	(12)	(11)

T_{max} is presented as Meadian (Minimum, Maximum)

本剤とグレープフルーツジュースの併用投与及び本剤単独投与を比較すると，本剤の C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比率（%）の 90% CI はいずれも 80%～125%の範囲に収まらなかったことから，本剤とグレープフルーツジュースの併用投与は本剤の曝露量を明らかに減少させると判断した．最小二乗平均値を用いて比較した場合，本剤の血漿中 C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の値は，本剤とグレープフルーツジュースを併用投与時の方が，本剤単独投与時よりそれぞれ約 33%，24%及び 24%低下した．

<table>
<tr><td></td><td>
Statistical Comparisons of Plasma Bilastine Pharmacokinetic Parameters $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-inf)}$, and C_{max}: Bilastine and Grapefruit Juice Versus Bilastine Alone
<table>
<tr><th></th><th colspan="3">- Geometric Means -</th></tr>
<tr><th>Parameter</th><th>Bilastine + Grapefruit Juice</th><th>Bilastine Alone</th><th>% Ratio of Geometric Means</th><th>90% CI for Ratio of Geometric Means</th></tr>
<tr><td>C_{max}</td><td>171.517</td><td>256.560</td><td>66.85</td><td>(49.83, 89.70)</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-t}</td><td>983.026</td><td>1289.199</td><td>76.25</td><td>(63.90, 90.99)</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-inf}</td><td>990.834</td><td>1302.333</td><td>76.08</td><td>(64.10, 90.30)</td></tr>
</table>
Geometric means are calculated by exponentiation of the least-squares means obtained from the ANOVA.
Percent Ratio of geometric means = (Geometric mean of Bilastine + Grapefruit Juice / geometric mean of Bilastine Alone) × 100
Parameters were ln-transformed prior to analysis

【安全性】
本試験では死亡例及び重篤な有害事象は認めなかった．1 名（2 群，1 期：投与法 B）が歯の不快感のため試験を中止したが，治験責任医師は治験薬との因果関係を「関係なし」と判断した．本剤を投与した被験者 3/12 名（25%）に 3 件の有害事象（歯の不快感，頭痛，月経過多）が発現した．2 件（頭痛，月経過多）は軽度，1 件（歯の不快感）は中等度であった．いずれの有害事象も本剤とグレープフルーツジュースとの併用後に発現し，治験薬との因果関係は「多分関係なし」又は「関係なし」と判断された．すべての有害事象は回復した．
臨床検査値，バイタルサイン，心電図又は身体所見で，本剤と関連する所見は認められなかった．
【心臓力学】
QT 間隔及びバゼット式とフリデリシア式で補正した QTc 間隔のベースラインからの変化量に投与法間で統計的に意味のある差は認められなかった．
</td></tr>
<tr><td>結論</td><td>・最小二乗平均値を用いて比較した場合，本剤とグレープフルーツジュースの併用投与では，本剤単独投与時より，本剤の血漿中 C_{max}，AUC_{0-t}，AUC_{0-inf} の値がそれぞれ約 33%，24%，24% 低下した．
・健康成人男性及び健康成人女性を対象とした本試験では，グレープフルーツジュースと本剤 20 mg を併用投与した場合の安全性に問題はなく，忍容性は良好であると考えられた．</td></tr>
<tr><td>報告書作成日</td><td>[redacted]年[redacted]月[redacted]日</td></tr>
</table>

2.7.6.16　BILA2707/UMA試験（第 5.3.4.1.1 項）

2.7.6.16.1　試験方法及び成績

表題	Double-blind, randomised, four-way crossover study to assess the effect of two doses of bilastine 20 and 40 mg compared with hydroxyzine 50 mg and placebo on actual driving performance
実施地域	オランダ
実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日） [redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の終了日）
開発段階	第 I 相
目的	主目的 ・　ビラスチン（以下，本剤）20 及び 40 mg，ヒドロキシジン並びにプラセボの運転能力に及ぼす影響を評価する 副次目的 ・　本剤 20 及び 40 mg の反復投与時の運転能力に及ぼす影響を評価する ・　本剤 20 及び 40 mg の安全性及び忍容性を評価する
試験方法	ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，実薬対照，4 群 4 期クロスオーバー試験
被験者数	計画時：20 名 解析時：スクリーニングした被験者：22 名，ランダム化した被験者：22 名，安全性解析対象集団：22 名，per protocol set（PP）：18 名.
被験者数の設定根拠	プラセボに対して，被験薬の側線からのずれ（SDLP）の平均差 2cm を 90%以上の検出力で検出するために必要な被験者数を 20 名と算出した.
選択基準	次のすべての基準を満たす被験者を本試験への登録に適格とした. ・　年齢が 21～45 歳である ・　健康成人 ・　ボディマス指数（BMI）が 19～30 である ・　有効な運転免許を 3 年以上所有している ・　年間 5000 km/以上の運転経験を有する ・　文書での同意を得ることができる ・　治験責任医師が試験の要求事項を遵守できると判断した ・　治験実施計画書を理解し，外来での実施が可能である ・　妊娠可能な女性は，避妊法を用いることに同意する
除外基準	次の基準のいずれかに該当する被験者を本試験から除外した. 病理に関する基準： ・　治験責任医師が被験者の健康を損なう又は治験薬投与の変更を必要とする可能性があると判断した重大な身体疾患，精神疾患又は手術の既往（特にてんかん，緑内障，筋無力症，尿閉）を有する ・　試験実施を妨げる可能性のある未矯正の視覚障害又は運動障害を有する ・　急性又は慢性の全身性疾患又は障害を有する ・　ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬，ベンズイミダゾール系薬剤又は乳糖に対する薬物過敏症の既往を有する ・　抗ヒスタミン薬で治療している季節性アレルギー性鼻炎又は蕁麻疹を有する

	・　アルコール乱用の既往を有する 治療に関する基準： ・　過去 1 ヶ月にアトロピン又はアトロピン類似薬（イミプラミン系抗うつ薬，抗コリン系パーキンソン病治療薬，アトロピン系鎮痙薬，ジソピラミド，フェノチアジン系神経遮断薬など）を使用した ・　過去 1 ヶ月に中枢神経系抑制作用を有する薬剤［鎮静性抗うつ薬，モノアミン酸化酵素阻害薬，バルビツール酸系薬剤，ベンゾジアゼピン系薬剤，クロニジン系薬剤やその類似薬，睡眠薬，モルヒネ誘導体（鎮痛薬，鎮咳薬，補充療法），神経遮断薬，抗不安薬など］を使用した ・　過去 1 ヶ月に肝ミクロソーム酵素の誘導又は阻害作用を有する薬剤を使用した ・　鎮静薬，睡眠薬，精神安定薬又はその他の依存性薬物を常用している 生活習慣に関する基準： ・　薬物乱用の傾向がある ・　アルコール摂取量が週 21 ユニットを超える ・　カフェイン摂取量が 1 日 6 カップ/を超える ・　グレープフルーツジュースを常飲している 対象集団に関する基準： ・　臨床検査値の異常を認め，医学専門家が臨床的に重要な異常と判断した ・　臨床的に重要なバイタルサインの異常を認めた ・　臨床的に重要な心電図異常（特に補正 QT 間隔が女性で 430 msec 超，男性で 450 msec 超）を認めた ・　安静時心拍数が 55 拍/分未満 ・　尿中薬物検査が陽性 ・　過去 3 ヶ月又は試験期間中に他の臨床試験に参加した ・　行政上又は法律上の措置により自由を制限されている又は被後見人の保護下にある ・　緊急時に連絡がとれない 女性のみ： ・　妊娠中又は授乳中の女性
治験薬， ロット番号 用法・用量	被験薬： ・本剤 20 mg 本剤 20 mg を含む錠剤 1 錠（ロット番号：[redacted]）及びプラセボ錠（ロット番号：[redacted]）1 錠をハードゼラチンカプセルに充填した（ロット番号：[redacted]）. ・本剤 40 mg 本剤 20 mg を含む錠剤 2 錠（ロット番号：[redacted]）をハードゼラチンカプセルに充填した（ロット番号：[redacted]）. 対照薬： プラセボ プラセボ錠 2 錠（ロット番号：[redacted]）をハードゼラチンカプセルに充填した（ロット番号：[redacted]）. 陽性対照薬：

<table>
<tr><td></td><td>
ヒドロキシジン 50 mg
ヒドロキシジン 25 mg を含む錠剤 2 錠（ロット番号：[redacted]）をハードゼラチンカプセルに充填した（ロット番号：[redacted]）.
【用法・用量】
割付順列を設定し，いずれかの割付順列に無作為に被験者を割り付けることとした.

<table>
<tr><th>割付順</th><th>Period 1</th><th>Period 2</th><th>Period 3</th><th>Period 4</th></tr>
<tr><td>1（n =3）</td><td>ビラスチン 20 mg</td><td>ビラスチン 40 mg</td><td>プラセボ</td><td>ヒドロキシジン</td></tr>
<tr><td>2（n =3）</td><td>ビラスチン 20 mg</td><td>ビラスチン 40 mg</td><td>ヒドロキシジン</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>3（n =3）</td><td>ヒドロキシジン</td><td>プラセボ</td><td>ビラスチン 20 mg</td><td>ビラスチン 40 mg</td></tr>
<tr><td>4（n =3）</td><td>ヒドロキシジン</td><td>プラセボ</td><td>ビラスチン 40 mg</td><td>ビラスチン 20 mg</td></tr>
<tr><td>5（n =3）</td><td>プラセボ</td><td>ビラスチン 20 mg</td><td>ビラスチン 40 mg</td><td>ヒドロキシジン</td></tr>
<tr><td>6（n =3）</td><td>プラセボ</td><td>ビラスチン 20 mg</td><td>ヒドロキシジン</td><td>ビラスチン 40 mg</td></tr>
<tr><td>7（n = 3）</td><td>ビラスチン 40 mg</td><td>ヒドロキシジン</td><td>ビラスチン 20 mg</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>8（n =3）</td><td>ビラスチン 40 mg</td><td>ヒドロキシジン</td><td>プラセボ</td><td>ビラスチン 20 mg</td></tr>
</table>

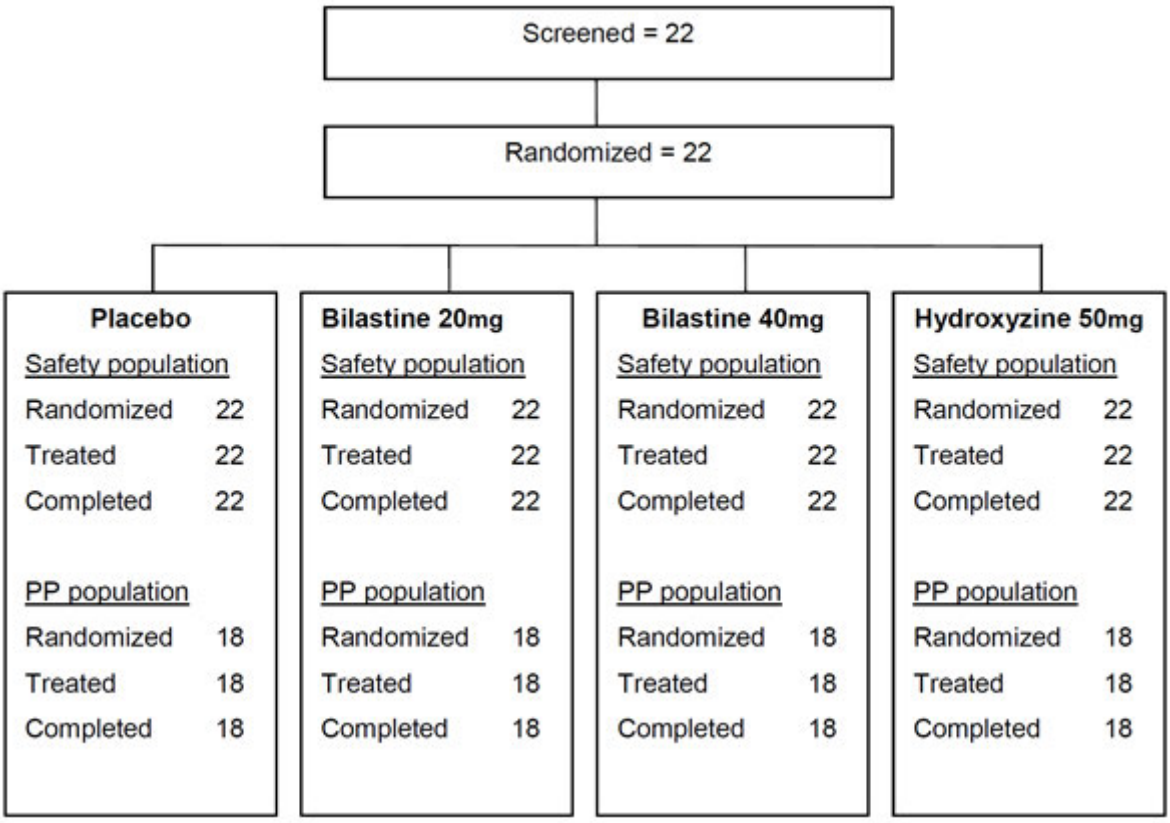
各 Period の Day 1～8 に治験薬を 1 日 1 回 1 カプセルで投与した.
各 Period の投与時刻を次に示す.
Day 1 及び Day 8：施設で空腹時（昼食前 1 時間又は昼食後 2 時間）の正午.
Day 2～7：各被験者の自宅で原則として，空腹時の夕方（夕食前 1 時間又は夕食後 2 時間）.
服薬時間を日誌に記載した.
</td></tr>
<tr><td>治療期間</td><td>各 Period は Day 1～8 の計 8 日間で構成され，1 日 1 回治験薬の投与を受けた．各 Period の間には 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設定した.</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>
【解析対象集団の定義】
安全性解析対象集団：ランダム化され，治験薬を 1 回以上投与され，1 つ以上の安全性を評価したすべての被験者.
PP : ランダム化され，試験を完了し，治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての被験者.
【有効性】
各 Period の Day 1 及び Day 8 の治験薬投与 1 時間後にドライビング試験を行い，運転能力を評価した．ドライビング試験では，被験者は 100 km を超えるハイウエイサーキット場を時速 95 km/hr を維持しながら，右側車線との境界側面が一定になるように，特殊な測定装置を装着した車を操作した．車体の後部に取り付けた電子光学装置で左側車線と車体側面との距離を常時測定した．記録データから，SDLP と時速を計算した．SDLP は運転能力の誤りの指標であり，実験的には，許容されるジグザグ走法（外れることとその過大修正）の複合指数である．その他に，運転速度のばらつき（SDSP）も算出した．ドライビング試験時間は 1 時間であった.
被験者は最初の治験薬投与前の 1 から 2 週間前に個別にドライビング試験のトレーニングを受けた.
また，視覚的アナログ尺度を用いて，運転能力，並びに眠気を主観的に評価した．被験者は運転能力については，ドライビング試験前後に，眠気は Day 1 及び Day 8 の治験薬投与後 1 時間と Day 2～7 は自宅で行った．前日夜の睡眠の質を評価する目的で，投与前に Groningen Sleep Quality Scale（14 項目の睡眠，目が覚める回数，寝入るまでの時間に関する質問票）を用いて評価した（0：良好な睡眠～14：最悪）．被験者の運転能力と鎮静の発現状態についてはドライビング試験の運転指導員も試験中と終了後に視覚的アナログ尺度を用いて評価した.
</td></tr>
</table>

	主要評価項目 ・　ドライビング試験での SDLP 副次評価項目 ・　ドライビング試験での SDSP ・　ドライビング試験での視覚的アナログ尺度を用いた運転能力，鎮静作用及び睡眠の質に関する主観的及び客観的な総合評価 【安全性】 有害事象，臨床検査値（血液学的検査，生化学的検査，尿検査），身体所見，心電図及びバイタルサインを評価した．なお，有害事象は，多分関係あり，可能性あり，多分関係なし，関係なしの 4 段階で評価し，程度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した．
解析方法	【有効性】 PP 及び安全性解析対象集団を解析対象として，投与群（4 群）及び投与日（Day 1 及び Day 8）を従属因子とする反復測定分散分析（ANOVA）により，ドライビング試験のパラメータを解析した．その後，各投与群とプラセボ群との差を検定した．両側 5%未満を有意差ありとした． 【安全性】 有害事象を medical dictionary for regulatory activities（MedDRA）version 11.1 を用いて分類した．なお，ウォッシュアウト期間（又は，追跡調査まで）に発現した有害事象は，前の Period の投与群に割り当てた．安全性評価項目を記述的に解析した．
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.16.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.16.2-1 に示した.

ランダム化された全 22 名が治験薬の投与を受け，試験を完了した．全 22 名を安全性解析対象集団とした．ドライビング試験の欠測があった 2 名及び治験実施計画書からの重大な逸脱があった 2 名（過去 3 ヶ月に他の臨床試験に参加していた 1 名及びスクリーニング時の尿中薬物検査が陽性であった 1 名）を除く 18 名を PP とした.



第 5.3.4.1.1 項 BILA 2707/UMA CSR Figure 1

図 2.7.6.16.2-1 被験者の内訳（BILA 2707/UMA 試験）

2.7.6.16.2.1 投与中止状況

中止例はいなかった.

2.7.6.16.2.2 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱例を表 2.7.6.16.2.1-1 に示した．逸脱のあった 4 名を PP から除外した.

表 2.7.6.16.2.1-1 逸脱例（BILA 2707/UMA 試験）

Subject no	Inclusion criteria	Exclusion criteria
p4003		Patient participated in another clinical study in the 3 previous months
p4006		Urine drug test positive on screening

Subject no	Principal variable
p4008	Missing driving test at Day 1 of period D
p4020	Missing driving test at Day 8 of period C

2.7.6.16.3 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.16.3-1 に示した.

本試験に登録された 22 名のうち，男性は 11 名（50%），女性は 11 名（50%）であり，22 名すべてが白人であった．平均年齢は 29.9 歳，平均 BMI は 24.18 kg/m^2 であった．すべての被験者が試験を完了したため，投与群間で被験者背景の差はなかった.

表 2.7.6.16.3-1 被験者背景（BILA 2707/UMA 試験）

		Safety population (N=22)	PP population (N=18)
Gender (N (%))	Female	11 (50)	9 (50)
	Male	11 (50)	9 (50)
Race (N (%))	Caucasian	22 (100)	18 (100)
Age (Years)	Mean (SD)	29.9 (7.9)	29.5 (7.7)
	Median	26.5	26.5
	Min-Max	21 – 45	21 – 45
Height (cm)	Mean (SD)	175.8 (10.5)	175 (10.8)
	Median	174.5	173
	Min-Max	160 – 197	160 – 197
Weight (kg)	Mean (SD)	74.8 (10.8)	75.4 (11.7)
	Median	72.5	72.5
	Min-Max	57 – 105	57 – 105
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	24.18 (2.4)	24.6 (2.3)
	Median	23.9	24.8
	Min-Max	20.2 – 28.1	20.2 – 27.1

Note: N = number of subjects; SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum.
第 5.3.4.1.1 項 BILA 2707/UMA CSR Table 2

2.7.6.16.4 服薬状況

治験薬投与の遵守状況を表 2.7.6.16.4-1 に示した.

安全性解析対象集団 22 名中 21 名がすべての治験薬の投与を受けた．すべての治験薬の投与を受けなかった 1 名はヒドロキシジン 1 カプセルの服薬忘れであった．

表 2.7.6.16.4-1 治験薬投与の遵守状況（安全性解析対象集団）（BILA 2707/UMA 試験）

		Placebo N = 22	Bilastine 20 N = 22	Bilastine 40 N = 22	Hydroxyzine N = 22
Compliance (N (%))	Day 1	22 (100%)	22 (100%)	22 (100%)	22 (100%)
	Day 2	22 (100%)	22 (100%)	22 (100%)	22 (100%)
	Day 3	22 (100%)	22 (100%)	22 (100%)	22 (100%)
	Day 4	22 (100%)	22 (100%)	22 (100%)	21 (95.5%)
	Day 5	22 (100%)	22 (100%)	22 (100%)	22 (100%)
	Day 6	22 (100%)	22 (100%)	22 (100%)	22 (100%)
	Day 7	22 (100%)	22 (100%)	22 (100%)	22 (100%)
	Day 8	22 (100%)	22 (100%)	22 (100%)	22 (100%)

Note: N= number of subjects; Bilastine 20 = Bilastine 20 mg; Bilastine 40 = Bilastine 40 mg; hydroxyzine = hydroxyzine 50 mg.
第 5.3.4.1.1 項 BILA 2707/UMA CSR Table 3

2.7.6.16.5 有効性の評価

2.7.6.16.5.1 主要評価項目

2.7.6.16.5.1.1 側線からのずれ（SDLP）

SDLP の記述統計量を表 2.7.6.16.5.1-1 に，SDLP の ANOVA の主効果を表 2.7.6.16.5.1-2 に示した．

ANOVA の結果，投与群単独［F（3, 15）= 12.65，p＜0.001］及び投与群と投与日の交互作用［F（3, 15）= 3.64，p＜0.05］は統計学的に有意であった．投与日単独は統計学的に有意ではなかった．

表 2.7.6.16.5.1-1　側線からのずれ（SDLP）（cm）の記述統計量（PP）
（BILA 2707/UMA 試験）

		Placebo (N=18)	Bilastine 20 (N=18)	Bilastine 40 (N=18)	Hydroxyzine (N=18)
Day 1	Mean (SD)	18.35 (2.93)	19.15 (3.93)	18.79 (3.29)	23.11 (4.38)
	Median	17.96	18.44	18.42	22.83
	Min – Max	13.21 – 23.62	12.36 – 26.91	13.67 – 26.45	14.56 – 29.79
Day 8	Mean (SD)	18.86 (3.65)	19.25 (3.89)	19.35 (3.43)	21.10 (4.0)
	Median	18.44	19.00	19.04	21.2
	Min – Max	13.22 – 27.81	14.13 – 27.47	13.95 – 26.40	12.3 – 29.1

Note: N = number of subjects; SD =standard deviation; Min = minimum; max = maximum; Bilastine 20 = Bilastine 20 mg; Bilastine 40 = Bilastine 40 mg; hydroxyzine = hydroxyzine 50 mg.
第 5.3.4.1.1 項 BILA 2707/UMA CSR Table 4

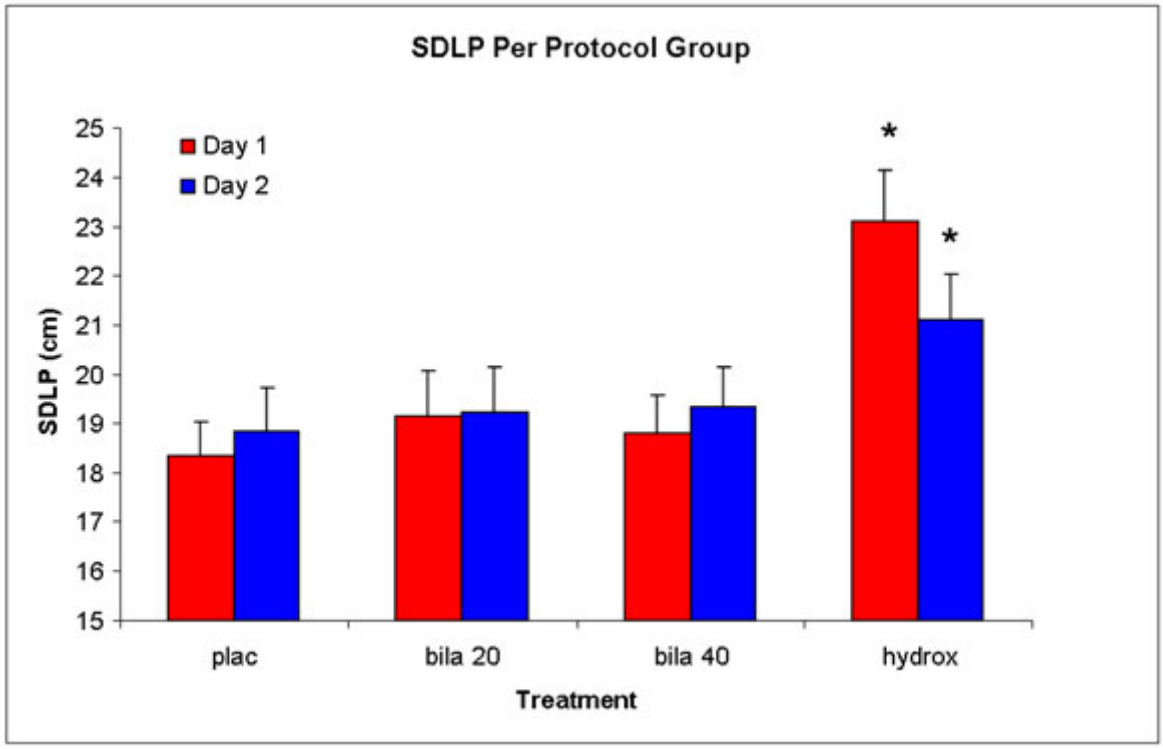
表 2.7.6.16.5.1-2　側線からのずれ（SDLP）の分散分析結果（PP）
（BILA 2707/UMA 試験）

	F	df	*p-value*
Treatment effect	12.65	3, 15	0.000
Day effect	0.58	1, 17	0.46
Treatment x Day effect	3.64	3, 15	0.037

Note: SDLP = Standard Deviation of Lateral Position; *F* = F-value; df = degrees of freedom
第 5.3.4.1.1 項 BILA 2707/UMA CSR Table 5

Day 1 及び Day 8 の SDLP の平均値±SE を図 2.7.6.16.5.1-1 に，SDLP のプラセボとの差を表 2.7.6.16.5.1-3 に示した．

ビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 40 mg 群では，Day 1 及び Day 8 でともに SDLP のプラセボ群との差は統計学的に有意ではなかった．一方，ヒドロキシジン 50 mg 群では Day 1 及び Day 8 でともにプラセボ群と比べて統計学的に有意に SDLP が増加した．また，ヒドロキシジン 50 mg 群の Day 1 の障害は Day 8 に比して強かった［F（1, 17）= 8.2，p=0.011］.



Treatments are Placebo (plac), Bilastine 20 mg (bila 20), bilastine 40 mg (bila 40), and hydroxyzine 50 mg (hydrox).
Asteriks indicate significant differences from placebo, p < 0.001.
第 5.3.4.1.1 項 BILA 2707/UMA CSR Figure 2
注：図中の Day 2 は Day 8 の誤り

図 2.7.6.16.5.1-1　Day 1 及び Day 8 の側線からのずれ（SDLP）の平均値±SE
（BILA 2707/UMA 試験）

表 2.7.6.16.5.1-3　側線からのずれ（SDLP）のプラセボとの差（PP）（BILA 2707/UMA 試験）

	F	df	*p-value*
Treatment Day 1			
Bilastine 20 mg versus placebo	1.60	1, 17	0.22
Bilastine 40 mg versus placebo	1.03	1, 17	0.33
Hydroxyzine 50 mg versus placebo	41.82	1, 17	0.000
Treatment Day 8			
Bilastine 20 versus placebo	0.33	1, 17	0.57
Bilastine 40 versus placebo	0.76	1, 17	0.40
Hydroxyzine 50 mg versus placebo	14.30	1, 17	0.001

Note: SDLP = Standard Deviation of Lateral Position; *F* = F-value; df = degrees of freedom
第 5.3.4.1.1 項 BILA 2707/UMA CSR Table 6

2.7.6.16.5.2　副次評価項目

2.7.6.16.5.2.1　速度のばらつき（SDSP）

SDSP の記述統計量を表 2.7.6.16.5.2-1 に，速度の記述統計量を表 2.7.6.16.5.2-2 に，SDSP 及び速度の ANOVA の結果を表 2.7.6.16.5.2-3 に示した.

ANOVA の結果，SDSP に対する投与群，速度に対する投与群及び投与群と投与日の交互作用では統計学的に有意差はなかったが，SDSP に対する投与群と投与日の交互作用［F（3, 15）= 4.32, p＜0.05］でのみ統計学的に有意であった．

また，Day 1 及び Day 8 間での SDSP 及び速度に関する性別単独，投与群及び性別の交互作用では，いずれも統計学的に有意差はなかった．

表 2.7.6.16.5.2-1　速度のばらつき（SDSP）（km/h）の記述統計量（PP）（BILA 2707/UMA 試験）

		Placebo (N=18)	Bilastine 20 (N=18)	Bilastine 40 (N=18)	Hydroxyzine (N=18)
Day 1	Mean (SD)	1.66 (0.56)	1.73 (0.64)	1.88 (0.49)	1.87 (0.55)
	Median	1.69	1.64	1.96	1.94
	Min – Max	0.90 – 2.88	0.80 – 3.13	0.86 – 2.89	0.78 – 2.92
Day 8	Mean (SD)	1.92 (0.65)	1.91 (0.65)	1.73 (0.44)	1.86 (0.62)
	Median	1.91	1.90	1.71	1.88
	Min – Max	0.87 – 3.19	0.89 – 3.45	0.94 – 2.60	0.86 – 3.17

Note: N = number of subjects; SD =standard deviation; Min = minimum; max = maximum; Bilastine 20 = Bilastine 20 mg; Bilastine 40 = Bilastine 40 mg; hydroxyzine = hydroxyzine 50 mg.
第 5.3.4.1.1 項 BILA 2707/UMA CSR Table 7

表 2.7.6.16.5.2-2　速度（km/h）の記述統計量（PP）（BILA 2707/UMA 試験）

		Placebo (N=18)	Bilastine 20 (N=18)	Bilastine 40 (N=18)	Hydroxyzine (N=18)
Day 1	Mean (SD)	95.22 (0.78)	95.30 (1.09)	95.34 (1.13)	95.31 (1.24)
	Median	95.25	95.25	95.50	95.50
	Min – Max	93.40 – 96.30	93.00 – 97.40	93.00 – 97.10	92.30 – 98.00
Day 8	Mean (SD)	95.55 (1.28)	95.35 (1.18)	95.72 (0.80)	95.38 (1.10)
	Median	95.70	95.20	95.45	95.40
	Min – Max	93.10 – 97.70	93.10 – 97.60	94.90 – 97.90	93.60 – 98.00

Note: N = number of subjects; SD =standard deviation; Min = minimum; max = maximum; Bilastine 20 = Bilastine 20 mg; Bilastine 40 = Bilastine 40 mg; hydroxyzine = hydroxyzine 50 mg.
第 5.3.4.1.1 項 BILA 2707/UMA CSR Table 8

表 2.7.6.16.5.2-3　速度のばらつき（SDSP）及び速度の分散分析結果（PP）
（BILA 2707/UMA 試験）

SDSP	*F*	df	*p-value*
Treatment effect	0.37	3, 15	0.78
Day effect	2.42	1, 17	0.14
Treatment * Day effect	4.32	3, 15	0.02
Speed			
Treatment effect	1.23	3, 15	0.33
Day effect	2.59	1, 17	0.13
Treatment * Day effect	0.50	3, 15	0.691

Note: SDSP = Standard Deviation of Speed; *F* = F-value; df = degrees of freedom
第 5.3.4.1.1 項 BILA 2707/UMA CSR Table 9

2.7.6.16.5.2.2　　質問票による評価（運転能力，鎮静作用，睡眠の質への影響）

ドライビング試験前の運転能力は投与群，性別及び投与日のいずれも統計学的な有意差はなかった．しかし，ドライビング試験後の被験者が評価した運転能力への影響では投与群で統計学的に有意であった［F（3, 15）= 5.30，p＜0.05］．被験者が評価した運転能力への影響はプラセボ群と比べてヒドロキシジン 50 mg 群で有意に悪化した［F（1, 17）= 17.42，p = 0.001］． また，運転指導員がドライビング試験後の被験者を客観的に評価した運転能力への影響は投与群で統計学的に有意であった．運転指導員が評価した運転能力への影響はプラセボ群と比べてビラスチン 40 mg 群［F（1, 17）= 10.94，p＜0.01］及びヒドロキシジン 50 mg 群［F（1, 17）= 23.47，p = 0.00］で有意に悪化した．運転指導員が評価した被験者の鎮静作用は，プラセボ群と比べてヒドロキシジン 50 mg 群で有意に悪化した［F（1, 17）= 14.18，p＜0.01］．

被験者が評価した鎮静作用，Day 1 と Day 8 の睡眠の質については主効果のいずれも統計学的な有意差はなかった．

2.7.6.16.6　　安全性の評価

2.7.6.16.6.1.1　　有害事象及び副作用

有害事象の要約を表 2.7.6.16.6.1.1-1 に，すべての有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.6.16.6.1.1-2 に示した．

有害事象の発現割合は，ビラスチン 20 mg 群で 36.4%（8/22 名），ビラスチン 40 mg 群で 63.6%（14/22 名），ヒドロキシジン 50 mg 群で 81.8%（18/22 名）及びプラセボ群で 40.9%（9/22 名）であり，ビラスチン 20 mg 群とプラセボ群は同程度であった．発現割合が高かった有害事象は頭痛［ビラスチン 20 mg 群 4.6%（1/22 名），ビラスチン 40 mg 群 22.7%（5/22 名），ヒドロキシジン 50 mg 群 9.1%（2/22 名）及びプラセボ群 13.6%（3/22 名）］及び疲労［それぞれ 4.6%（1/22 名），4.6%（1/22 名），18.2%（4/22 名）及び 0.0%（0/22 名）］であった．頭痛及び疲労の発現割合に統計学的な有意差はなかった．高度な有害事象はビラスチン 40 mg 群で傾眠，ヒドロキシジン 50 mg 群で疲労が各 1/22 名（4.6%）に発現し，ビラスチン 20 mg 群及びプラセボ群では発現しなかった．

副作用の発現割合は，ビラスチン 20 mg 群で 27.3%（6/22 名），ビラスチン 40 mg 群で 36.4%（8/22 名），ヒドロキシジン 50 mg 群で 68.2%（15/22 名）及びプラセボ群で 18.2%（4/22 名）であった．

発現割合が高い副作用は頭痛［ビラスチン 20 mg 群 4.6%（1/22 名），ビラスチン 40 mg 群 13.6%（3/22 名），ヒドロキシジン 50 mg 群 9.1%（2/22 名）及びプラセボ群 9.1%（2/22 名）］，疲労［それぞれ 4.6%（1/22 名），4.6%（1/22 名），18.2%（4/22 名）及び 0.0%（0/22 名）］，浮動性めまい［それぞれ 4.6%（1/22 名），0%（0/22 名），13.6%（3/22 名）及び 0%（0/22 名）］及び傾眠状態［それぞれ 0%（0/22 名），4.6%（1/22 名），9.1%（2/22 名）及び 0.0%（0/22 名）］であった.

表 2.7.6.16.6.1.1-1　有害事象の要約（BILA 2707/UMA 試験）

Event type	Placebo (N = 22)	Bilastine 20 (N = 22)	Bilastine 40 (N = 22)	Hydroxyzine (N = 22)
Subjects With AEs	9 (40.9)	8 (36.4)	14 (63.6)	18 (81.8)
Subjects with SAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects drug-related AEs (a)	4 (18.2)	6 (27.3)	8 (36.4)	15 (68.2)
Subjects with AEs of known severe intensity	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.6)	1 (4.6)

Note: a) Relationship specified as ‘Definite’, ‘Probable’, ‘Possible’ according to the investigator.
第 5.3.4.1.1 項 BILA 2707/UMA CSR Table 10

表 2.7.6.16.6.1.1-2　すべての有害事象及び副作用（BILA 2707/UMA 試験）

MedDRA(ver.11.1) System organ class preferred term	有害事象				副作用			
	Placebo (N=22)	Bilastine 20 mg (N=22)	Bilastine 40 mg (N=22)	Hydroxyzine 50 mg (N=22)	Placebo (N=22)	Bilastine 20 mg (N=22)	Bilastine 40 mg (N=22)	Hydroxyzine 50 mg (N=22)
Number of Adverse Events	9 (40.9)	8 (36.4)	14 (63.6)	18 (81.8)	4 (18.2)	6 (27.3)	8 (36.4)	15 (68.2)
神経系障害	3 (13.6)	2 (9.1)	7 (31.8)	8 (36.4)	2 (9.1)	2 (9.1)	5 (22.7)	8 (36.4)
頭痛	3 (13.6)	1 (4.6)	5 (22.7)	2 (9 1)	2 (9.1)	1 (4.6)	3 (13.6)	2 (9.1)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (4.6)	0 (0.0)	3 (13.6)	0 (0.0)	1 (4.6)	0 (0.0)	3 (13.6)
傾眠状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.6)	2 (9 1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.6)	2 (9.1)
不眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.6)
片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.6)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	0 (0.0)	2 (9.1)	1 (4.6)	4 (18.2)	0 (0.0)	1 (4.6)	1 (4.6)	4 (18.2)
疲労	0 (0.0)	1 (4.6)	1 (4.6)	4 (18.2)	0 (0.0)	1 (4.6)	1 (4.6)	4 (18.2)
発熱	0 (0.0)	1 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	4 (18.2)	2 (9.1)	2 (9.1)	2 (9 1)	2 (9.1)	2 (9.1)	1 (4.6)	1 (4.6)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (4.6)	1 (4.6)	1 (4.6)	0 (0.0)	1 (4.6)	1 (4.6)	1 (4.6)
腹痛	1 (4.6)	0 (0.0)	1 (4.6)	1 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	1 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道不快感	1 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	1 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	1 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	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	0 (0.0)	1 (4.6)	1 (4.6)	1 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	1 (4.6)	1 (4.6)	1 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	2 (9.1)	1 (4.6)	1 (4.6)	2 (9 1)	0 (0.0)	1 (4.6)	0 (0.0)	1 (4.6)
感冒	2 (9.1)	1 (4.6)	1 (4.6)	1 (4.6)	0 (0.0)	1 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎 NOS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.6)
鼻部そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.6)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.6)	0 (0.0)
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.6)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

A subject could have adverse events in more than one class/term, and in more than one group. Related: relationship specified as ‘Definite’, ‘Probable’, ‘Possible’.
第 5.3.4.1.1 項 BILA 2707/UMA CSR Table 10 及び BILA 2707/UMA CSR Errata Table 11 を改変

2.7.6.16.6.2　死亡

死亡の報告はなかった.

2.7.6.16.6.3　重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった.

2.7.6.16.6.4　重要な有害事象

重要な有害事象は発現しなかった.

2.7.6.16.6.5　臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導心電図

臨床検査値，バイタルサインの平均値に臨床的に重要な変化はなかった．また，心電図に臨床的に重要な異常は認めなかった.

臨床的に重要な臨床検査値異常を認めた被験者を表 2.7.6.16.6.5-1 に示した.

ヒドロキシジン 50 mg 群の 1 名で臨床的に重要な臨床検査値異常を認め，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが 289 U/L（正常範囲 10～50 U/L），アラニン・アミノトランスフェラーゼが 182 U/L（正常範囲＜50 U/L）であった．いずれの検査値も 6 日後の追跡調査時には正常範囲内であった．

表 2.7.6.16.6.5-1　臨床的に重要な臨床検査値異常（BILA 2707/UMA 試験）

									Laboratory tests	
Subject	Medication	Day	Age (yrs)	Sex	Race	Weight (kg)	Height (cm)	BMI (kg/m2)	ASAT GOT	ASAT GPT
P4019	Hydroxyzine	8	23	Male	Caucasian	88	183	26.3	289 U/l	182 U/l

Note Hydroxyzine = hydroxyzine 50 mg
ASAT/GPT は ALAT/GPT の誤り
第 5.3.4.1.1 項 BILA 2707/UMA CSR Table 12

バイタルサインは臨床的に重要な異常を認めなかった．また，投与群間，投与群と投与日間で統計学的に有意差は認めなかった．

2.7.6.16.6.6　身体所見

スクリーニング時の身体所見のうち，処置が必要な関連所見は認めなかった．

2.7.6.16.7　結論

健康成人を対象に，本剤 20 及び 40 mg，ヒドロキシジン並びにプラゼボの運転能力に及ぼす影響と安全性を評価し，以下の結果を得た．

＜有効性＞
- プラセボ群と比較してビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 40 mg 群での Day 1 及び Day 8 の運転能力への影響を認めなかった．
- ヒドロキシジン 50 mg 群では，プラセボと比較して Day 1 及び Day 8 で運転能力の有意な低下を認めた．

＜安全性＞
- 本剤 20 及び 40 mg の安全性及び忍容性は全体的に良好であった．
- 発現割合が高い有害事象は頭痛及び疲労であり，頭痛の発現割合はビラスチン 40 mg 群で高く，疲労の発現割合はヒドロキシジン 50 mg 群で高かった．
- 死亡例の報告はなく，重篤な有害事象は認めなかった．
- 臨床検査値及びバイタルサインは，時間及び用量に依存的な臨床的に重要な変化はなかった．

以上のことから，本剤 20 及び 40 mg は，運転能力への影響を認めず，安全性及び忍容性は全体的に良好であった．

2.7.6.17　BILA3111/PET試験（第 5.3.4.1.2 項）

2.7.6.17.1　試験方法の概略

表題	Occupation of brain histamine H-1 receptors after administration of single doses of bilastine and hydroxyzine, evaluated by positron emission tomography (PET) with [^{11}C]-doxepin. A randomised, double-blind, cross-over clinical trial in healthy volunteers.
実施地域	スペイン
実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回観察日） [redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院日）
開発段階	第 I 相
目的	ビラスチン（以下，本剤），ヒドロキシジン及びプラセボの単回投与時の脳内ヒスタミン H_1 受容体占有率（RO）を評価する.
試験方法	ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，3 群 3 期クロスオーバー試験
被験者数	計画時：評価可能被験者数として 12 名 解析時：12 名がランダム化された．有効性解析対象集団 12 名，安全性解析対象集団 12 名であった.
被験者数の設定根拠	過去の試験のデータでは，ヒドロキシジン投与時の脳内ヒスタミン H_1RO は 65%以上であった．本剤投与時の占有率を 15%未満と仮定したとき，有意水準 0.05，検出力 80%以上でヒドロキシジン投与時と 50%の差を検出するためには，実薬 2 剤の投与を受けた被験者 11 名が必要であり，最大 12 名の評価可能被験者数を確保することとした.
選択基準	次のすべての基準を満たす被験者を本試験への登録に適格とした. (1) 試験手順を理解し，本試験への参加に文書で同意した (2) 年齢が 18～55 歳の男女（男女比は設定せず） (3) 既往歴及び身体所見で器質的障害又は精神障害がない (4) 試験前の心電図，臨床検査及び尿検査が正常範囲内である．軽度又は一過性の正常範囲外の値は，臨床的に重要ではなく，被験者の生命を脅かさず，治験薬の評価を妨げないと治験担当医師が判断した場合，許容することとした．これらの値及び臨床的に重要ではないと判断した理由を記録することとした. (5) ボディマス指数（BMI）が 19～27 kg/m^2 及び体重が 50～100 kg である 被験者は試験期間中に食事，薬物使用及び運動に関する次の制限を遵守することに同意することとした. (1) 各 Period の開始 72 時間前から終了まで柑橘系の果物（グレープフルーツ，オレンジ，レモンなど），ブルーベリー及びフルーツジュースを摂取しない (2) 各 Period の開始 72 時間前から終了 24 時間後までアルコール，ワイン又はアルコール飲料を摂取しない (3) 各 Period の開始 24 時間前から終了までキサンチン類（コーヒー，紅茶，マテ茶，チョコレート，コーラ，栄養ドリンク）を摂取しない (4) 各 Period の開始前 48 時間以内に過度の運動を行わない (5) スクリーニング来院時から試験終了まであらゆる種類の薬物を使用しない

除外基準	(1) 選択基準を満たさない (2) 試験の性質，試験の重要性及び遵守すべき試験手順を理解できない (3) 薬物の吸収，分布，代謝又は排泄の障害の原因となるか，薬物で消化管刺激を起こす可能性のある消化管，肝臓，腎臓若しくはその他の障害の既往，又はその症候がある (4) 精神障害，アルコール依存症，薬物乱用の既往又は症候があるか，向精神薬を常用している (5) 過去 8 週間に献血を行った者又は過去 12 週間に他の薬剤の臨床試験に参加した (6) 過去 1 年間に陽電子放射断層撮影法（PET）の放射標識薬剤を投与する臨床試験に参加した又は 10.2 ミリシーベルトを超える放射線の照射を受けた（過去 1 年間及び本試験の合計） (7) 試験開始前の 3 ヶ月間に何らかの器質的疾患が認められたか，大手術を受けた (8) 治験薬又はその賦形剤に対する不耐性又は重篤な副作用が認められた（特に乳糖不耐性） (9) 試験開始前の 1 ヶ月間に何らかの薬物を常用していた（被験者へのリスクを生じず，試験の目的を妨げないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したビタミン剤又は栄養補助食品は除く．これらの薬剤を使用していた場合，各 Period の開始 1 週間前から終了まで中止することとした．各 Period の開始 1 週間前に対症療法として単回又は限定的な用量で薬剤を使用した場合は，各 Period の開始時に完全にその薬剤が消失していると確認できた場合のみ，組入れ可能とした.） (10) 5 本/日を超える喫煙者 (11) アルコール摂取量が女性で 20 g/日，男性で 30 g/日を超える (12) 試験開始前の 3 ヶ月間のコーヒー，紅茶，コーラ，その他の刺激性飲料又はキサンチン類の摂取量が 5 杯/日を超える (13) B 型肝炎，C 型肝炎又はヒト免疫不全ウィルス検査が陽性である (14) 妊娠中，授乳中又は尿妊娠検査が陽性の女性．試験期間中に信頼できる避妊法（禁欲，ホルモン避妊薬，子宮内避妊器具，二重バリア法又はパートナーの精管切除）を使用しない女性. (15) 本剤又はヒドロキシジンの禁忌に該当する
治験薬， ロット番号 用法・用量	被験薬： 本剤 20 mg 本剤 20 mg を含む錠剤 1 錠をハードゼラチンカプセルに充填した（ロット番号：[redacted]）. 対照薬：プラセボ プラセボ錠 1 錠をハードゼラチンカプセルに充填した（ロット番号：[redacted]）. 陽性対照薬：ヒドロキシジン 25 mg ヒドロキシジン 25 mg を含む錠剤 1 錠をハードゼラチンカプセルに充填した（ロット番号：[redacted]）. 【用法・用量】 次の 6 群のいずれかに被験者をランダムに割り付け，本剤 20 mg，ヒドロキシジン 25 mg 又はプラセボを 1 回 1 カプセルで単回経口投与した．治験薬は 250 mL の水で投与した.

	群 / 1 Period / 2 Period / 3 Period 1（n = 2） / 本剤 / ヒドロキシジン / プラセボ 2（n = 2） / 本剤 / プラセボ / ヒドロキシジン 3（n = 2） / ヒドロキシジン / プラセボ / 本剤 4（n = 2） / ヒドロキシジン / 本剤 / プラセボ 5（n = 2） / プラセボ / 本剤 / ヒドロキシジン 6（n = 2） / プラセボ / ヒドロキシジン / 本剤
治療期間	各被験者は3回の単回投与を受けた. 各 Period 間に 1 週間のウォッシュアウト期間を設定した.
評価基準	【解析対象集団】 3 Period を完了したすべての被験者を有効性解析対象集団とした. ランダム化され，割り付けられた治験薬を 1 回以上投与した被験者を安全性解析対象集団とした. 【主要評価項目】 ・ ［^{11}C］-ドキセピンを使用して PET で計測した本剤，ヒドロキシジン及びプラセボの単回投与時の脳内ヒスタミン H_1RO 【副次評価項目】 ・ PET 実施時の本剤の血漿中濃度（投与前，投与後 1，1.75 及び 2.5 時間） ・ プラセボと比較した本剤及びヒドロキシジンの鎮静［視覚的アナログ尺度（VAS）に基づく］及び精神運動機能［精神運動機能検査（DSST）に基づく］への影響 ・ 本剤及びヒドロキシジン投与時の忍容性及び安全性（有害事象，バイタルサイン，臨床検査値）．有害事象名は medical dictionary for regulatory activities（MedDRA）version15.0 を用いて分類した．なお，有害事象は，関係あり，多分関係あり，可能性あり，多分関係なし，関係なしの 5 段階で評価し，程度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した.
解析方法	(1) PET 治験薬投与後 1 時間に，放射性リガンドである［^{11}C］-ドキセピンを静脈内投与し（放射活性として 8 mCi を超えない用量), PET スキャン断層写真撮影装置シーメンス ECAT EXACT HR+ で，放射線測定を 90 分（26 のフレームを含む）行った．評価領域としては前頭部，頭頂部，後頭部，側頭皮質及び島皮質の 5 つの領域を選択した．PET によるイメージング像を，スキャナ・メーカーのアルゴリズムに従い，フィルター処理した前投射によってイメージ化し，減衰，分散，偶発同時計数及び非活動時間によって補正した．グラフィック法（Logan method）によって処理された各評価部位におけるイメージングから，ベースラインと治験薬投与後の［^{11}C］-ドキセピンの受容体結合能（BP）を参照領域として小脳を用いることで算出した．ヒスタミン H_1RO は［RO（%）=100×（BP placebo − BP antihistamine）/BP placebo］にて算出した. 抗ヒスタミン薬の血漿中濃度に対する%表示された H_1RO をシグモイドモデル（E_{max} モデル）を用いて調整した. $RO=(RO_{max} \cdot Cp)/(C_{p,50} + Cp)$ RO_{max}：最大濃度，$C_{p,50}$：RO が 50%のときの抗ヒスタミン薬の血漿中濃度 薬剤効果を因子とする反復測定分散分析（ANOVA）により 3 つの薬剤間の BP の差を解析した．必要に応じて異なる条件下の評価として Tukey 法により 2 つの薬剤間の差を事後解析した．本剤とヒドロキシジンの RO の差を評価するために, Wilcoxon の符号順位検定を行うこととした. (2) 鎮静，精神運動機能，バイタルサイン 投与後 6 時間（鎮静，精神運動機能）及び 12 時間（バイタルサイン）の最大効果（E_{max}）（ベ

	ースラインからの最大変化量）及び曲線下面積を算出した．これらのパラメータに関して，薬剤効果を因子とする反復測定 ANOVA 及び Tukey 法による事後の多重比較を実施した．薬剤効果と時間（0-6 時間/0-12 時間）を因子とする二元配置反復測定 ANOVA を実施し，薬剤効果の経時変化を比較した．薬剤効果又は薬剤効果と時間の交互作用が統計的に有意であるときは，薬剤効果と時間の交互作用項の平均二乗誤差を使って，Tukey 法による事後の多重比較を各時点で実施した． (3) バイタルサイン，臨床検査，尿検査 スクリーニング時と最終来院時のデータの差を検討するために，対応のある Student の t 検定を行うこととした． (4) 有害事象 有害事象は記述的に解析した． すべての解析の有意水準は 0.05（p 値）に設定した．
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.17.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.17.2-1 に示した.

13 名をスクリーニングし，13 名を試験対象者とした．そのうち 1 名は試験参加のための時間がないため，組み入れなかった．そのため，12 名を組み入れ，ランダム化し，6 群に割り付けた．組入れ後の試験中止はなかった．試験中の追跡不能もなかった.

表 2.7.6.17.2-1 被験者の内訳（BILA3111/PET 試験）

Status	All
Included (randomised)	**12**
in compliance with the protocol	3
with a protocol deviation at inclusion	9
Lost to follow-up	**0**
Withdrawn due to	**0**
adverse event	0
recovery	0
non-medical reason	0
protocol deviation	0
Completed	**12**
in compliance with the protocol	0
with a protocol deviation during the study	12

第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Table 1

2.7.6.17.2.1 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱は試験開始から終了まで明確にされた．すべての逸脱が「Protocol deviation log」に記載された．すべての被験者が少なくとも一回，逸脱をした.

1) 組入れ時の逸脱

組入れ時の逸脱はスクリーニング時のグロブリン又は globular sedimentation rate の欠測であった．磁気共鳴画像法（MRI）実施の遅れ（組入れ基準にはない）もあった.

グロブリンについては，スクリーニング時及び最終来院時の臨床検査項目から除外するという治験実施計画書の改訂となった（version 2：[redacted]年[redacted]月[redacted]日改訂）.

2) 試験期間中の逸脱

試験期間中の逸脱は PET スキャン開始が遅れたことによる薬物動態の採血の遅れ(服薬時間を考慮して）であった．放射性トレーサーの合成の難しさが，PET スキャンが遅れた理由であり，一人の被験者に注入されたドキセピンが低用量であった理由でもあった.

何人かの被験者では，観察期間が一週間以上となった．その理由は PET 装置が試験期間内に故障していたからであった.

最終来院時で，何人かの被験者でグロブリンが測定されていなかった．スクリーニング時及び最終来院時の臨床検査項目からグロブリンを除外する治験実施計画書の改訂（version 2：[redacted]年[redacted]月[redacted]日改訂）が行われるまで逸脱として取り扱った．

すべての逸脱は治験依頼者に知らされた．逸脱のために試験を中止した被験者はいなかった．これらの逸脱が被験者の安全性に影響を与えることはなかった．

2.7.6.17.3　　被験者背景

被験者の背景を表 2.7.6.17.3-1 に示した．

本試験に登録された被験者 12 名のすべてが男性であり，平均年齢は 26.2 歳（範囲：20～39 歳），平均体重は 75.6 kg*，平均身長は 175.1 cm，平均 BMI は 24.7 kg/m^2 であった．

*CSR では 77.6 kg であったが，明らかな誤記であるため 75.6 kg とした．

表 2.7.6.17.3-1　被験者背景（N=12）（BILA3111/PET 試験）

	Age (yr)	Weight (kg)	Height (cm)	BMI (kg/m^2)
Mean	26.17	75.62	175.08	24.67
Median	23.5	75.50	175.5	24.30
SD	5.75	5.35	4.94	1.68
Min	20	66.70	167	22.40
Max	39	82.50	184	27.00

第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Table 2

喫煙・・常習的に喫煙する被験者はいなかった．

飲酒・・すべての被験者が 0.5 g～10.7 g/日（平均アルコール 4.8 g/日）を飲酒していた．

カフェイン摂取・・すべての被験者が平均 1.4 杯のカフェイン含有飲料を摂取していた．

食事・・すべての被験者が正常な食事習慣であった．

前治療・・スクリーニング時に一人の被験者の前治療が報告されたが，それは数日前のアセトアミノフェンであった（除外基準ではない）．

尿中薬物検査・・すべての被験者がスクリーニング時，組入れ基準で実施したテストで陰性であった．

HIV 抗体検査・肝炎ウィルス検査・・すべての被験者がスクリーニング時の HIV-1，HIV-2 抗体検査，B 型肝炎ウィルス検査及び C 型肝炎ウィルス検査陰性であった．

臨床検査値・・ベースラインのすべての臨床検査値は正常値又はわずかな異常値であった．治験担当医師は臨床的に重要ではないと判断した．

スクリーニング時のバイタルサインを表 2.7.6.17.3-2 に示した．

被験者のバイタルサインは正常範囲であった．

表 2.7.6.17.3-2 スクリーニング時のバイタルサイン（N=12）（BILA3111/PET 試験）

	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	HR (bpm)	T (°C)
Mean	124.67	67.83	68.08	36.44
Median	124	65	65	36.35
SD	8.73	11.04	11.7	0.29
Min	108	53	52	36.1
Max	138	8	88	37

第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Table 3

スクリーニング時の心電図パラメータを表 2.7.6.17.3-3 に示した.

被験者の一人が一度心電図異常値（不完全右脚ブロック）を示した．治験担当医師はその異常値は臨床的に重要ではないと判断し，その被験者を試験に組み入れた.

表 2.7.6.17.3-3 スクリーニング時の心電図パラメータ（N=12）（BILA3111/PET 試験）

	HR (bpm)	PR interval (msec)	QR axis (°)	QT interval (msec)	QTc interval (msec)
Mean	65.50	159.17	68.08	388.00	402.00
Median	66.50	154.00	65	381.00	404.50
SD	9.12	16.44	11.7	27.79	16.69
Min	50	136	52	348	371
Max	79	194	88	448	422

第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Table 4

2.7.6.17.4 有効性の評価

3 Period を完了したすべての被験者を有効性解析対象集団とした.

PET をスケジュールどおりに実施できなかったため，3 名の被験者に追加試験期間が必要となった．この 3 名は 4 Period の投与を受け，3 回 PET を受けた．有効性の結果は PET 試験を含めて完了できた Period のデータで算出した. 3 名のうち, 2 名は Period 2 を追加試験期間（2R）として，1 名は Period 3 を追加試験期間（3R）として繰り返した.

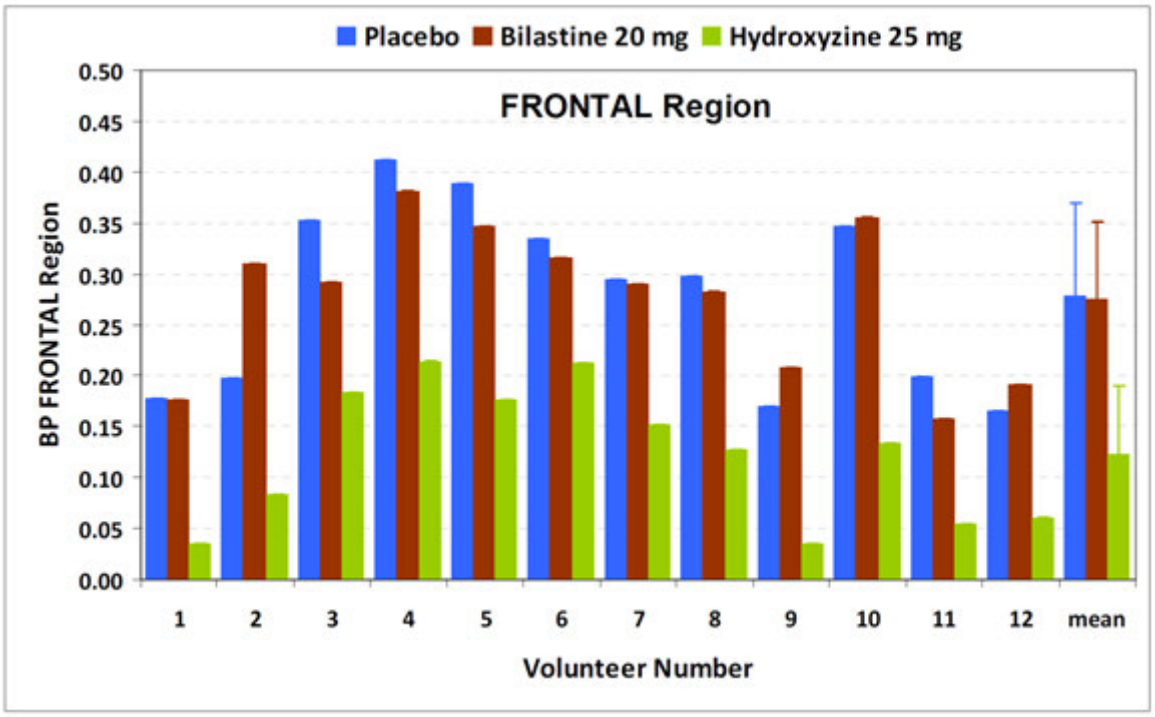
2.7.6.17.4.1 脳内ヒスタミンH_1受容体占有率

脳の 5 部位（前頭部，後頭部，頭頂部，側頭皮質，島皮質）で測定した個々の被験者の BP をそれぞれ表 2.7.6.17.4.1-1～表 2.7.6.17.4.1-5 及び図 2.7.6.18.4.1-1～図 2.7.6.17.4.1-5 に示した．さらに，5 部位の BP の被験者ごとの平均値を表 2.7.6.17.4.1-6 及び図 2.7.6.17.4.1-6 に，部位別の BP の要約を表 2.7.6.17.4.1-7 及び図 2.7.6.17.4.1-7，BP の薬剤間比較を表 2.7.6.17.4.1-8 に示した.

表 2.7.6.17.4.1-1　前頭部の受容体結合能（BILA3111/PET 試験）

FRONTAL			
Binding Potential (from Logan plot BP=DVR-1)			
Volunteer Number	Placebo	Bilastine 20 mg	Hydroxyzine 25 mg
1	0.1776	0.1758	0.0353
2	0.1982	0.3103	0.0834
3	0.3528	0.2922	0.1836
4	0.4124	0.3814	0.2139
5	0.3883	0.3468	0.1761
6	0.3343	0.3161	0.2129
7	0.2944	0.2897	0.1526
8	0.2986	0.2831	0.1274
9	0.1696	0.2077	0.0348
10	0.3460	0.3552	0.1330
11	0.1988	0.1586	0.0545
12	0.1650	0.1916	0.0615
mean	**0.2780**	**0.2757**	**0.1224**
SD	0.0912	0.0746	0.0670
vs. Placebo	-	NS	p<0.01
vs . Hydroxyzine	p<0.01	p<0.01	-

Data on gray colour are the minimum and maximum values.
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Table 5



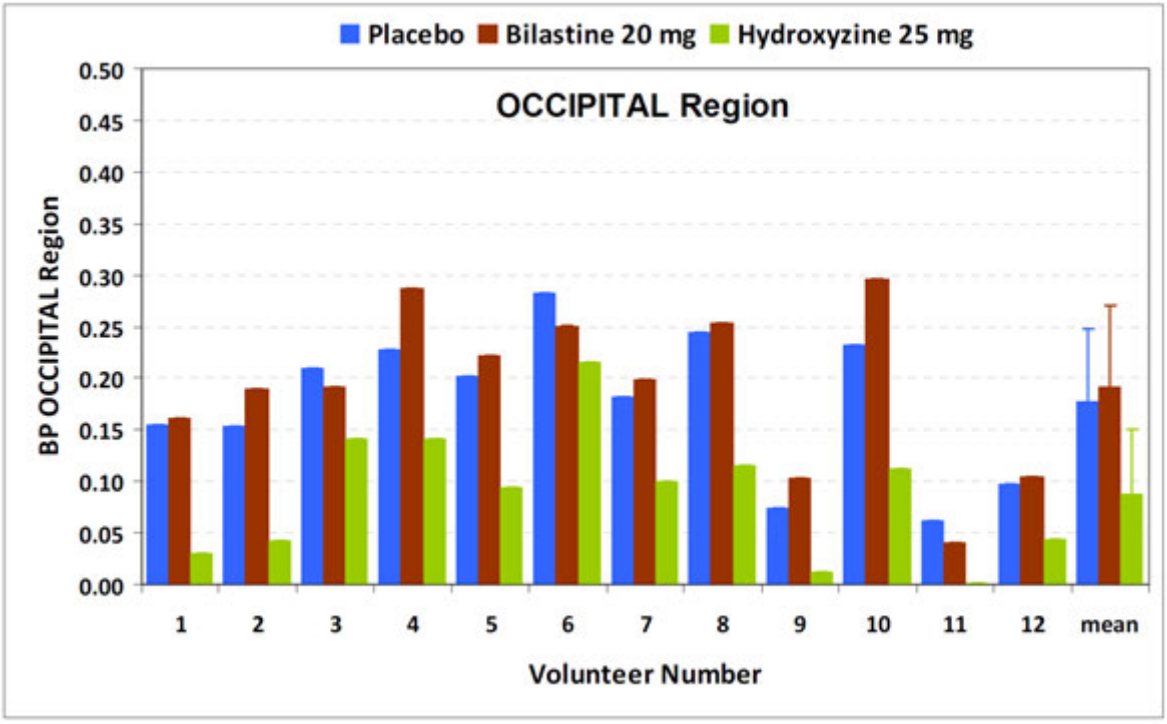
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Figure 3

図 2.7.6.17.4.1-1　前頭部の受容体結合能（BILA3111/PET 試験）

表 2.7.6.17.4.1-2 後頭部の受容体結合能（BILA3111/PET 試験）

OCCIPITAL			
Binding Potential (from Logan plot BP=DVR-1)			
Volunteer Number	Placebo	Bilastine 20 mg	Hydroxyzine 25 mg
1	0.1551	0.1610	0.0308
2	0.1528	0.1897	0.0433
3	0.2096	0.1912	0.1411
4	0.2283	0.2872	0.1420
5	0.2019	0.2225	0.0939
6	0.2832	0.2515	0.2154
7	0.1822	0.1988	0.0998
8	0.2451	0.2537	0.1153
9	0.0752	0.1035	0.0120
10	0.2330	0.2961	0.1130
11	0.0620	0.0413	0.0022
12	0.0966	0.1052	0.0448
mean	**0.1771**	**0.1918**	**0.0878**
SD	0.0704	0.0782	0.0631
vs. Placebo	-	NS	p<0.01
vs . Hydroxyzine	p<0.01	p<0.01	-

Data on gray colour are the minimum and maximum values.
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Table 6



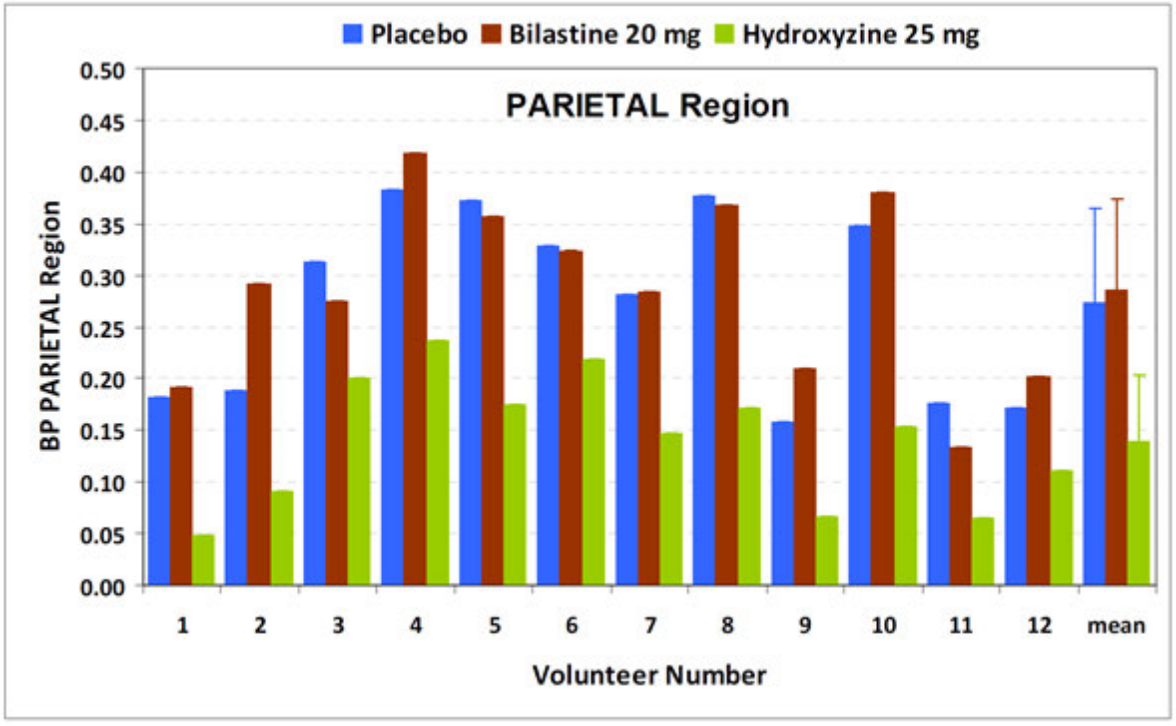
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Figure 4

図 2.7.6.17.4.1-2 後頭部の受容体結合能（BILA3111/PET 試験）

表 2.7.6.17.4.1-3　頭頂部の受容体結合能（BILA3111/PET 試験）

PARIETAL			
Binding Potential (from Logan plot BP=DVR-1)			
Volunteer Number	Placebo	Bilastine 20 mg	Hydroxyzine 25 mg
1	0.1826	0.1919	0.0484
2	0.1885	0.2912	0.0918
3	0.3126	0.2754	0.2004
4	0.3835	0.4185	0.2369
5	0.3729	0.3569	0.1746
6	0.3279	0.3237	0.2194
7	0.2806	0.2847	0.1468
8	0.3768	0.3685	0.1714
9	0.1574	0.2100	0.0672
10	0.3475	0.3794	0.1538
11	0.1764	0.1332	0.0656
12	0.1724	0.2024	0.1104
mean	**0.2733**	**0.2863**	**0.1406**
SD	0.0911	0.0877	0.0634
vs. Placebo	-	NS	p<0.01
vs . Hydroxyzine	p<0.01	p<0.01	-

Data on gray colour are the minimum and maximum values.
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Table 7



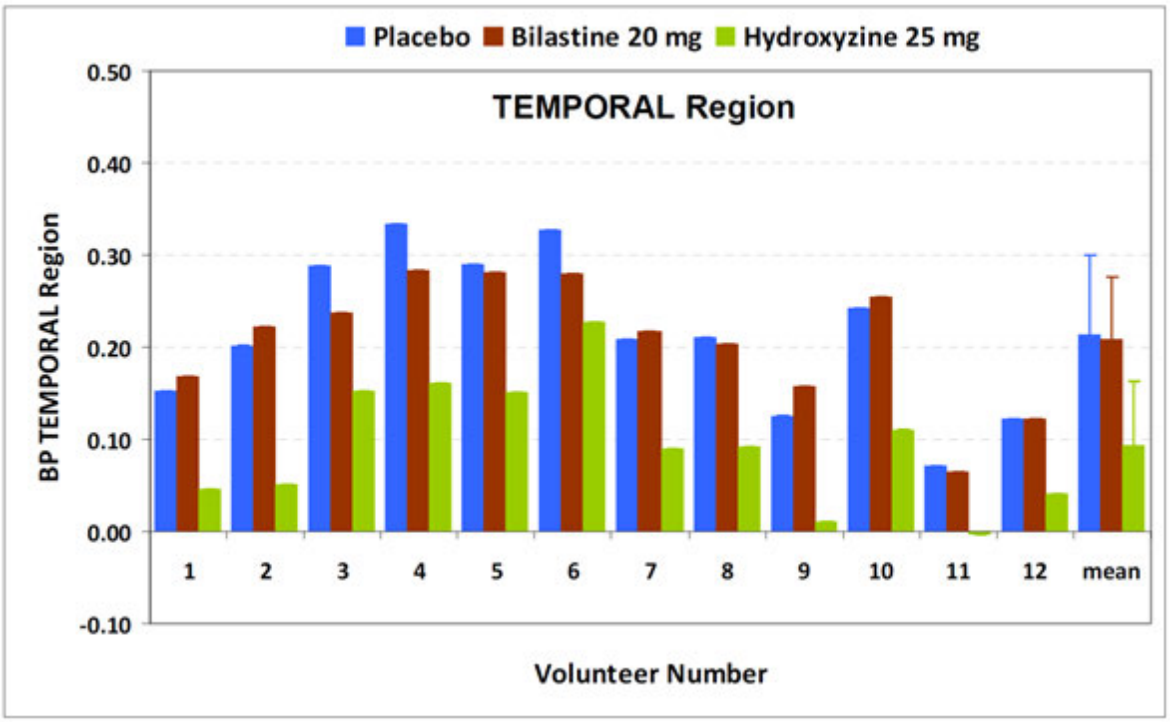
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Figure 5

図 2.7.6.17.4.1-3　頭頂部の受容体結合能（BILA3111/PET 試験）

表 2.7.6.17.4.1-4 側頭皮質の受容体結合能（BILA3111/PET 試験）

TEMPORAL			
Binding Potential (from Logan plot BP=DVR-1)			
Volunteer Number	Placebo	Bilastine 20 mg	Hydroxyzine 25 mg
1	0.1523	0.1686	0.0453
2	0.2013	0.2214	0.0516
3	0.2881	0.2372	0.1527
4	0.3337	0.2827	0.1618
5	0.2898	0.2822	0.1507
6	0.3266	0.2805	0.2274
7	0.2083	0.2177	0.0900
8	0.2095	0.2032	0.0917
9	0.1257	0.1583	0.0101
10	0.2422	0.2538	0.1097
11	0.0704	0.0650	-0.0038
12	0.1227	0.1226	0.0401
mean	**0.2142**	**0.2078**	**0.0939**
SD	0.0852	0.0683	0.0694
vs. Placebo	-	NS	p<0.01
vs . Hydroxyzine	p<0.01	p<0.01	-

Data on gray colour are the minimum and maximum values.
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Table 8



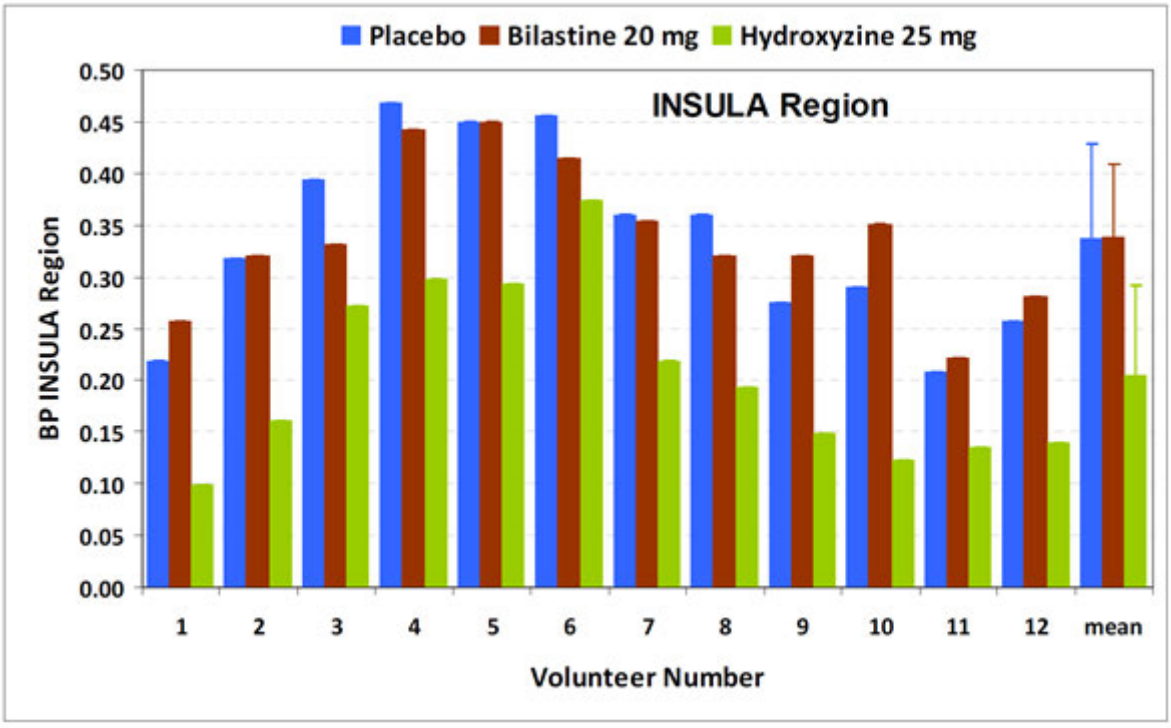
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Figure 6

図 2.7.6.17.4.1-4 側頭皮質の受容体結合能（BILA3111/PET 試験）

表 2.7.6.17.4.1-5　島皮質の受容体結合能（BILA3111/PET 試験）

INSULA			
Binding Potential (from Logan plot BP=DVR-1)			
Volunteer Number	Placebo	Bilastine 20 mg	Hydroxyzine 25 mg
1	0.2196	0.2564	0.0994
2	0.3176	0.3210	0.1604
3	0.3935	0.3316	0.2724
4	0.4684	0.4427	0.2986
5	0.4502	0.4500	0.2934
6	0.4553	0.4143	0.3745
7	0.3604	0.3543	0.2192
8	0.3602	0.3201	0.1928
9	0.2751	0.3202	0.1489
10	0.2903	0.3512	0.1235
11	0.2086	0.2221	0.1359
12	0.2575	0.2813	0.1395
mean	**0.3381**	**0.3388**	**0.2049**
SD	0.0911	0.0701	0.0864
vs. Placebo	-	NS	p<0.01
vs . Hydroxyzine	p<0.01	p<0.01	-

Data on gray colour are the minimum and maximum values.
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Table 9



第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Figure 7

図 2.7.6.17.4.1-5　島皮質の受容体結合能（BILA3111/PET 試験）

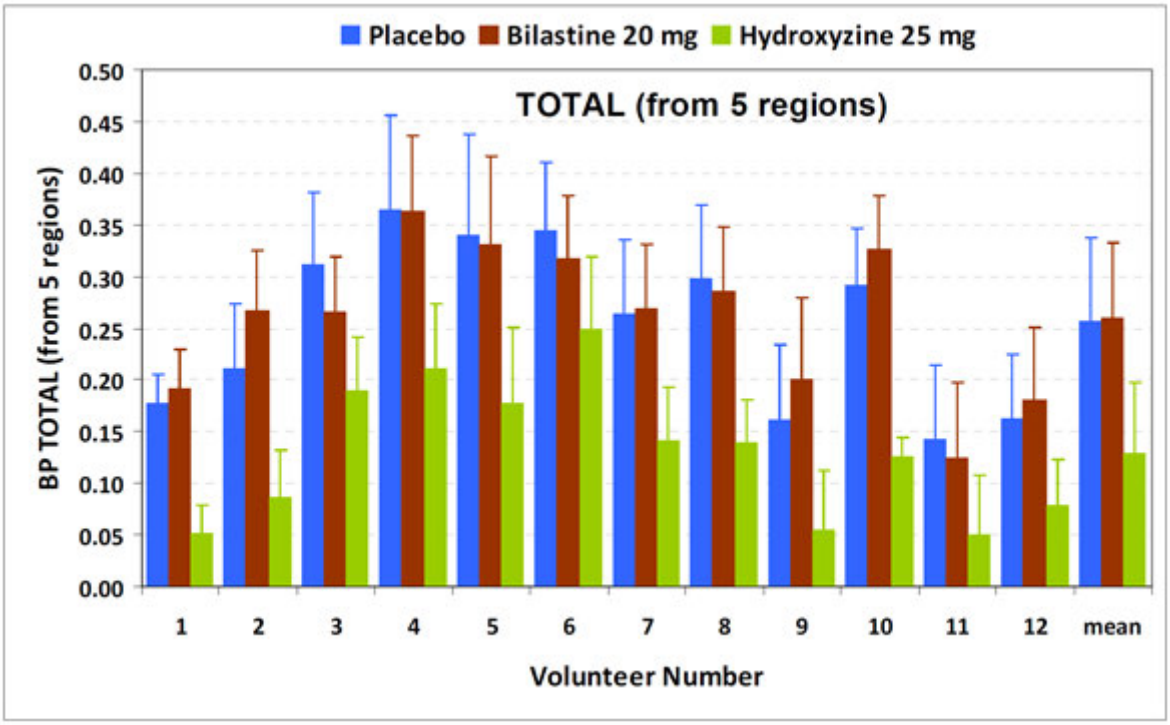
5 部位の BP の平均値±標準偏差は, プラセボで 0.2561 ± 0.0809, 本剤 20 mg で 0.2601 ± 0.0723, ヒドロキシジン 25 mg で 0.1299 ± 0.0671 であった．各部位の BP 及び 5 部位の BP の平均値は，い

ずれも本剤 20 mg 及びプラセボと比べてヒドロキシジン 25 mg で低く，統計的に有意（p<0.01）であった．各部位の BP 及び 5 部位の BP の平均値は本剤 20 mg とプラセボで差はなかった．

表 2.7.6.17.4.1-6　5 部位の受容体結合能の平均値±SD（BILA3111/PET 試験）

TOTAL: mean ± SD from 5 regions			
Binding Potential (from Logan plot BP=DVR-1)			
Volunteer Number	Placebo	Bilastine 20 mg	Hydroxyzine 25 mg
1	0.1774 ± 0.0271	0.1907 ± 0.0384	0.0518 ± 0.0275
2	0.2117 ± 0.0623	0.2667 ± 0.0579	0.0861 ± 0.0463
3	0.3113 ± 0.0696	0.2655 ± 0.0536	0.1900 ± 0.0518
4	0.3653 ± 0.0908	0.3625 ± 0.0741	0.2106 ± 0.0623
5	0.3406 ± 0.0964	0.3317 ± 0.0855	0.1777 ± 0.0727
6	0.3455 ± 0.0647	0.3172 ± 0.0615	0.2499 ± 0.0699
7	0.2652 ± 0.0712	0.2690 ± 0.0623	0.1417 ± 0.0514
8	0.2980 ± 0.0720	0.2857 ± 0.0630	0.1397 ± 0.0415
9	0.1606 ± 0.0737	0.1999 ± 0.0801	0.0546 ± 0.0575
10	0.2918 ± 0.0547	0.3271 ± 0.0511	0.1266 ± 0.0178
11	0.1432 ± 0.0714	0.1240 ± 0.0728	0.0509 ± 0.0566
12	0.1628 ± 0.0614	0.1806 ± 0.0703	0.0793 ± 0.0437
mean ± SD	**0.2561** ± 0.0809	**0.2601** ± 0.0723	**0.1299** ± 0.0671
vs. Placebo	-	NS	p<0.01
vs . Hydroxyzine	p<0.01	p<0.01	-

Data on gray colour are the minimum and maximum values.
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Table 10



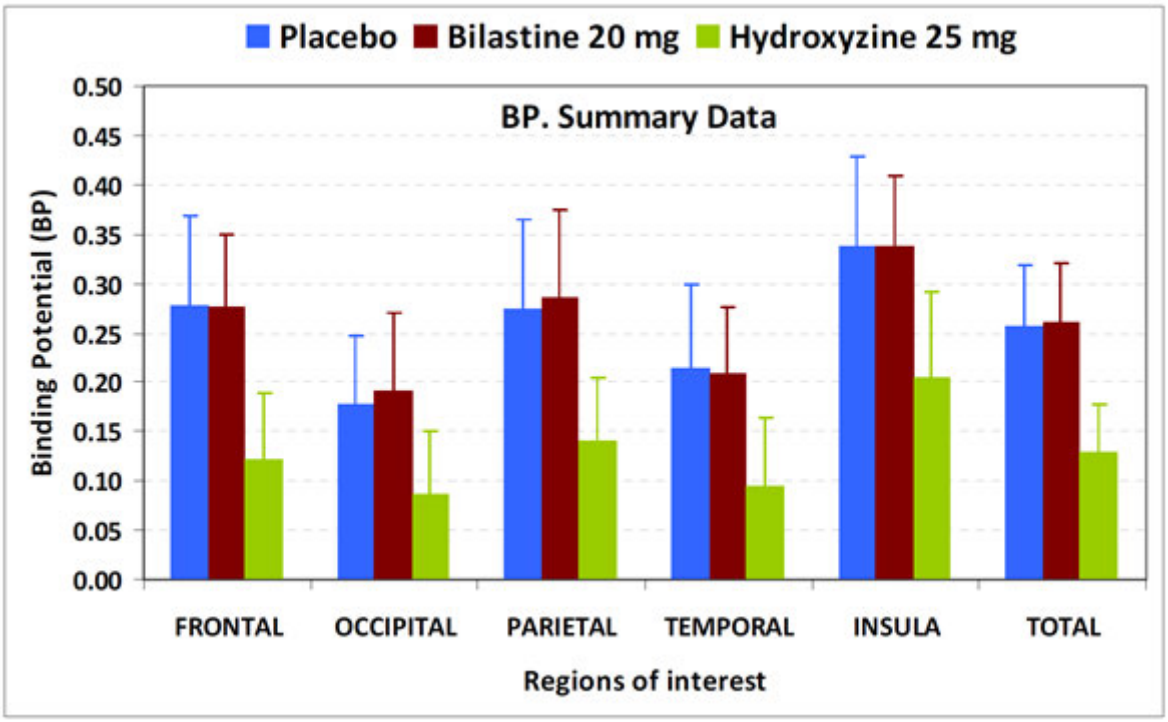
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Figure 8

図 2.7.6.17.4.1-6　5 部位の受容体結合能の平均値±SD（BILA3111/PET 試験）

表 2.7.6.17.4.1-7　部位別の受容体結合能の要約（BILA3111/PET 試験）

Binding Potential (from Logan plot BP=DVR-1). SUMMARY TABLE			
Region of Interest	Placebo	Bilastine 20 mg	Hydroxyzine 25 mg
FRONTAL	0.2780 ± 0.0912	0.2757 ± 0.0746	0.1224 ± 0.0670
OCCIPITAL	0.1771 ± 0.0704	0.1918 ± 0.0782	0.0878 ± 0.0631
PARIETAL	0.2733 ± 0.0911	0.2863 ± 0.0877	0.1406 ± 0.0634
TEMPORAL	0.2142 ± 0.0852	0.2078 ± 0.0683	0.0939 ± 0.0694
INSULA	0.3381 ± 0.0911	0.3388 ± 0.0701	0.2049 ± 0.0864
TOTAL	**0.2561** ± 0.0809	**0.2601** ± 0.0723	**0.1299** ± 0.0671
vs. Placebo	-	NS	p<0.01
vs . Hydroxyzine	p<0.01	p<0.01	-

Data on gray colour are the minimum and maximum values.
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Table 11



第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Figure 9

図 2.7.6.17.4.1-7　部位別の受容体結合能の要約（BILA3111/PET 試験）

表 2.7.6.17.4.1-8　受容体結合能の薬剤間比較（BILA3111/PET 試験）

ANOVA (df=2.22)			Tukey test		
PET parameter	F	p	Hydroxyzine *vs.* placebo	Bilastine *vs.* placebo	Hydroxyzine *vs.* bilastine
BP Frontal	109.504	< 0.0001	p<0.01	NS	p<0.01
BP Occipital	56.789	< 0.0001	p<0.01	NS	p<0.01
BP Parietal	72.040	< 0.0001	p<0.01	NS	p<0.01
BP Temporal	117.719	< 0.0001	p<0.01	NS	p<0.01
BP Insula	83.491	< 0.0001	p<0.01	NS	p<0.01
BP TOTAL	111.781	< 0.0001	p<0.01	NS	p<0.01
Administered doses of [^{11}C]-doxepin	3.883	0.036	p<0.05	NS	NS

NS: not significant
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Table 20

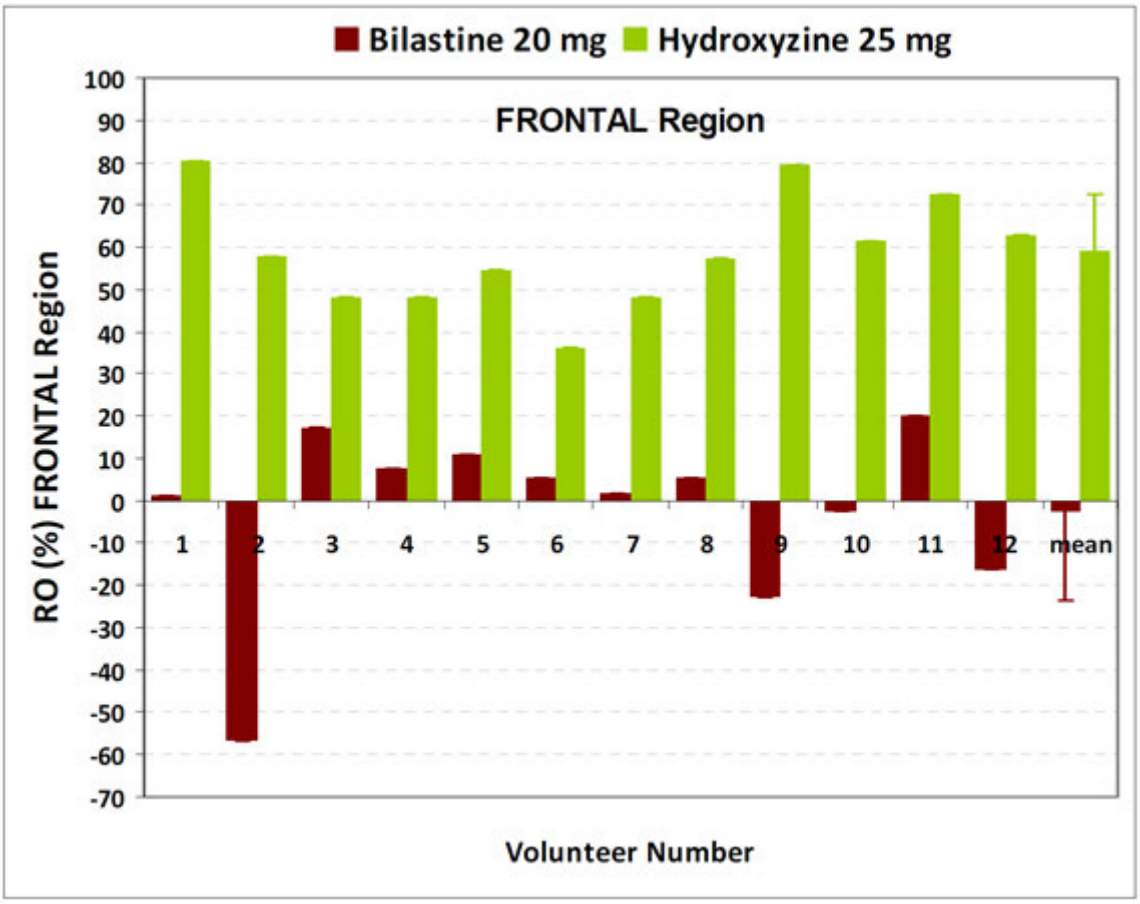
脳の 5 部位で測定した個々の被験者の RO を表 2.7.6.17.4.1-9～表 2.7.6.17.4.1-13 及び図 2.7.6.17.4.1-8～図 2.7.6.17.4.1-12 に示した．さらに，5 部位の RO の被験者ごとの平均値を表 2.7.6.18.4.2-1 及び図 2.7.6.17.4.1-13 に, 部位別の RO の要約を表 2.7.6.17.4.1-15 及び図 2.7.6.17.4.1-14, RO の薬剤間比較を表 2.7.6.17.4.1-16 に示した.

5 部位の RO の平均値±標準偏差は，本剤 20 mg で−3.92 ± 14.39%，ヒドロキシジン 25 mg で 53.95 ± 14.13%であった．各部位の RO 及び 5 部位の RO の平均値は，いずれもヒドロキシジン 25 mg と比べて本剤 20 mg で低く統計的に有意であった（Wilcoxon の符号順位検定 p<0.002）．RO が最も高かった部位は両薬剤ともに側頭皮質であった.

表 2.7.6.17.4.1-9　前頭部の受容体占有率（%）（BILA3111/PET 試験）

FRONTAL		
Receptor Occupancy (RO %)		
Volunteer Number	Bilastine 20 mg	Hydroxyzine 25 mg
1	1.01	80.12
2 *	-56.56	57.92
3	17.18	47.96
4	7.52	48.13
5	10.69	54.65
6	5.44	36.31
7	1.60	48.17
8	5.19	57.33
9	-22.46	79.48
10	-2.66	61.56
11	20.22	72.59
12	-16.12	62.73
mean	**-2.41**	**58.91**
SD	20.97	13.37

Data on gray colour are the minimum and maximum values.
Statistical differences between groups: p<0.002 (Wilcoxon signed ranks test).
*: High negative value.
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Table 12



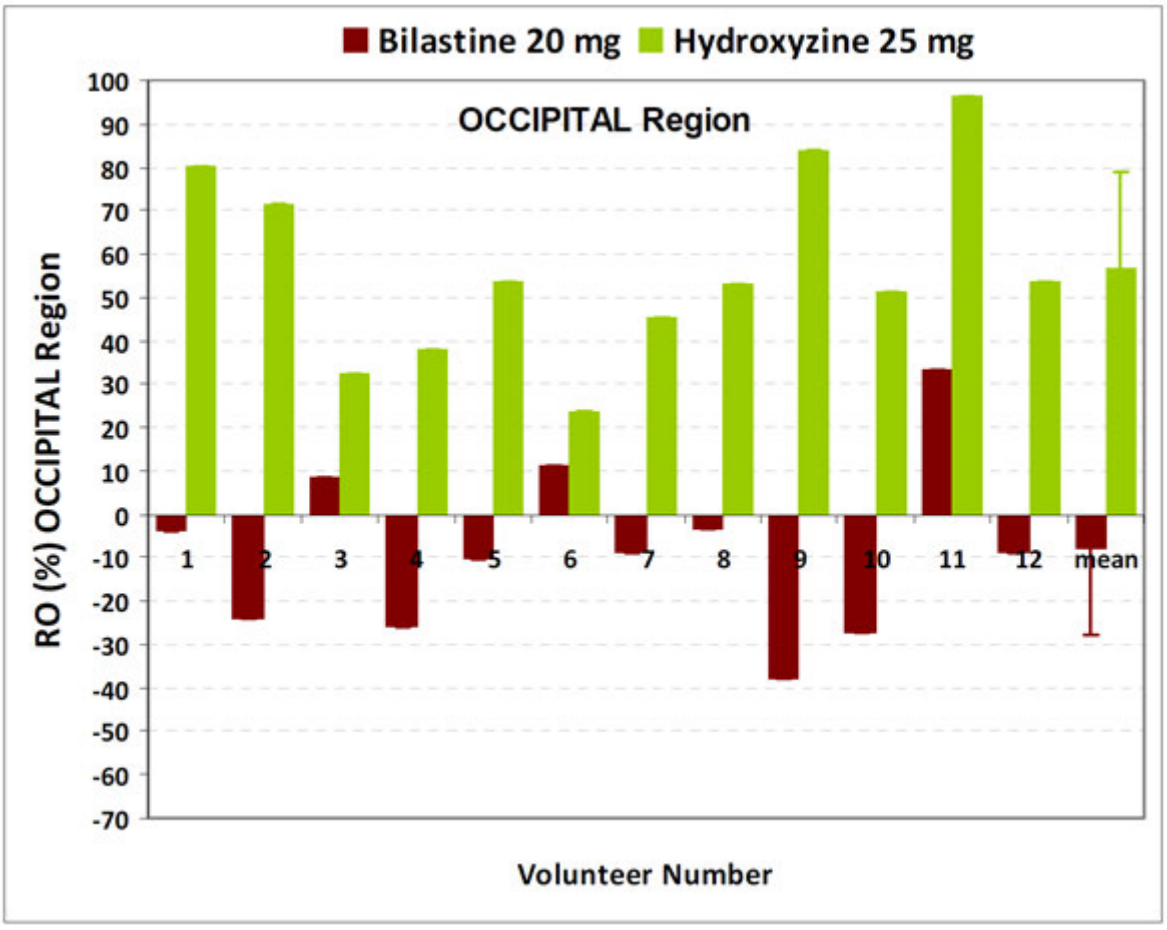
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Figure 10

図 2.7.6.17.4.1-8　前頭部の受容体占有率（%）（BILA3111/PET 試験）

表 2.7.6.17.4.1-10　後頭部の受容体占有率（%）（BILA3111/PET 試験）

OCCIPITAL		
Receptor Occupancy (RO %)		
Volunteer Number	Bilastine 20 mg	Hydroxyzine 25 mg
1	-3.80	80.14
2	-24.15	71.66
3	8.78	32.68
4	-25.80	37.80
5	-10.20	53.49
6	11.19	23.94
7	-9.11	45.23
8	-3.51	52.96
9	-37.63	84.04
10	-27.08	51.50
11	33.39	96.45
12	-8.90	53.62
mean	**-8.07**	**56.96**
SD	19.60	21.95

Data on gray colour are the minimum and maximum values.
Statistical differences between groups: p<0.002 (Wilcoxon signed ranks test).
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Table 13



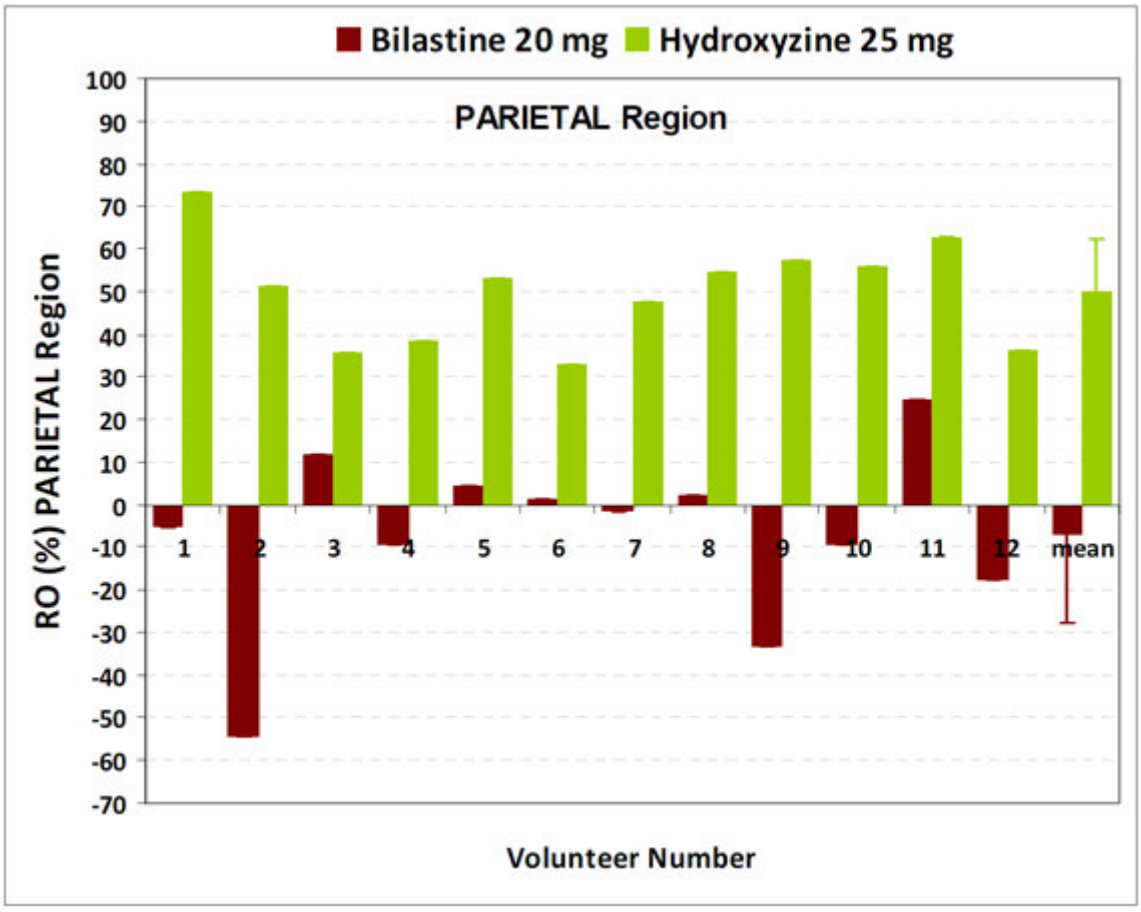
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Figure 11

図 2.7.6.17.4.1-9　後頭部の受容体占有率（%）（BILA3111/PET 試験）

表 2.7.6.17.4.1-11 頭頂部の受容体占有率（%）（BILA3111/PET 試験）

PARIETAL		
Receptor Occupancy (RO %)		
Volunteer Number	Bilastine 20 mg	Hydroxyzine 25 mg
1	-5.09	73.49
2 *	-54.48	51.30
3	11.90	35.89
4	-9.13	38.23
5	4.29	53.18
6	1.28	33.09
7	-1.46	47.68
8	2.20	54.51
9	-33.42	57.31
10	-9.18	55.74
11	24.49	62.81
12	-17.40	35.96
mean	**-7.17**	**49.93**
SD	20.74	12.29

Data on gray colour are the minimum and maximum values.
Statistical differences between groups: p<0.002 (Wilcoxon signed ranks test).
*: High negative value.
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Table 14



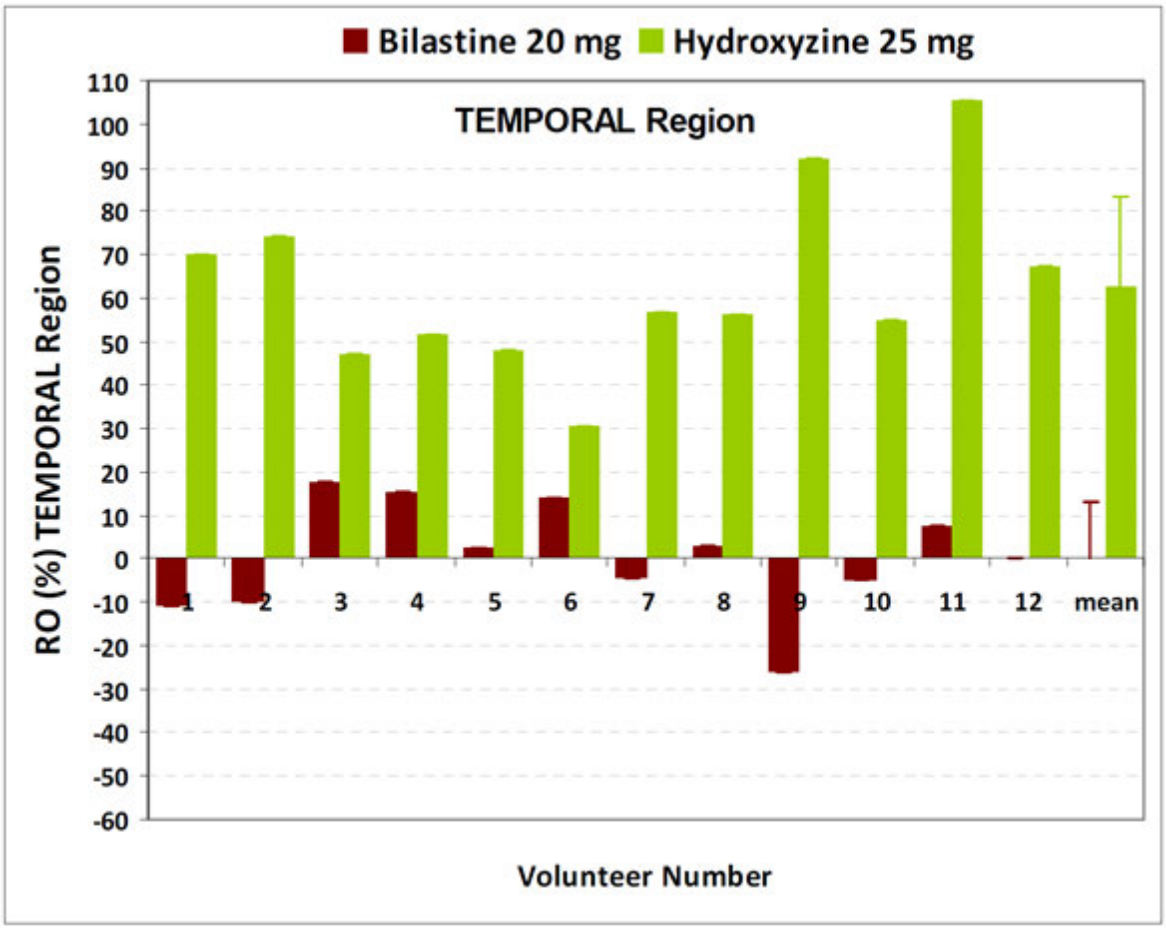
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Figure 12

図 2.7.6.17.4.1-10 頭頂部の受容体占有率（%）（BILA3111/PET 試験）

表 2.7.6.17.4.1-12　側頭皮質の受容体占有率（%）（BILA3111/PET 試験）

TEMPORAL		
Receptor Occupancy (RO %)		
Volunteer Number	Bilastine 20 mg	Hydroxyzine 25 mg
1	-10.70	70.26
2	-9.99	74.37
3	17.67	47.00
4	15.28	51.51
5	2.62	48.00
6	14.12	30.37
7	-4.51	56.79
8	3.01	56.23
9	-25.93	91.96
10	-4.79	54.71
11	7.67	105.40
12	0.08	67.32
mean	**0.38**	**62.83**
SD	12.61	20.60

Data on gray colour are the minimum and maximum values.
Statistical differences between groups: p<0.002 (Wilcoxon signed ranks test).
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Table 15



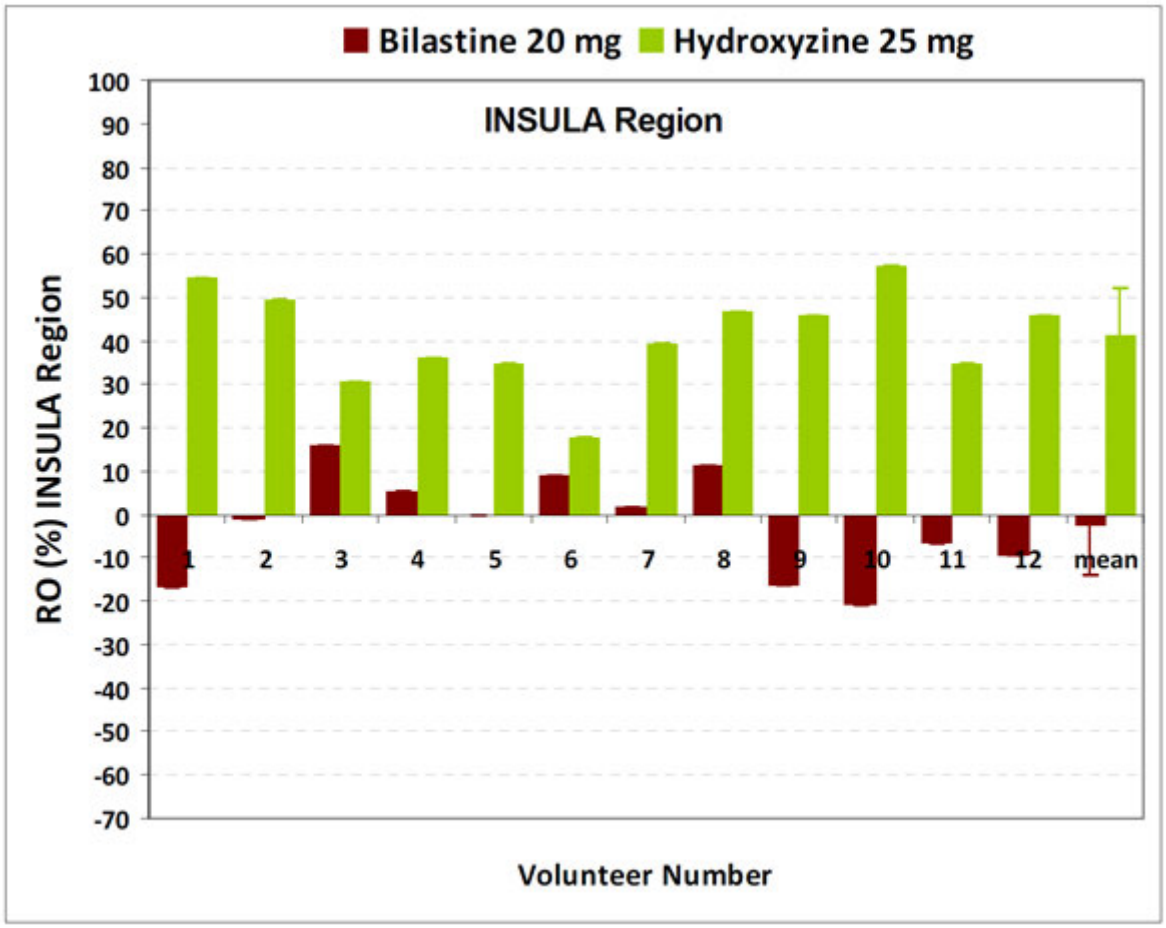
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Figure 13

図 2.7.6.17.4.1-11　側頭皮質の受容体占有率（%）（BILA3111/PET 試験）

表 2.7.6.17.4.1-13 島皮質の受容体占有率（%）（BILA3111/PET 試験）

INSULA		
Receptor Occupancy (RO %)		
Volunteer Number	Bilastine 20 mg	Hydroxyzine 25 mg
1	-16.76	54.74
2	-1.07	49.50
3	15.73	30.78
4	5.49	36.25
5	0.04	34.83
6	9.01	17.75
7	1.69	39.18
8	11.13	46.47
9	-16.39	45.87
10	-20.98	57.46
11	-6.47	34.85
12	-9.24	45.83
mean	**-2.32**	**41.12**
SD	11.83	11.10

Data on gray colour are the minimum and maximum values.
Statistical differences between groups: p<0.002 (Wilcoxon signed ranks test).
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Table 16



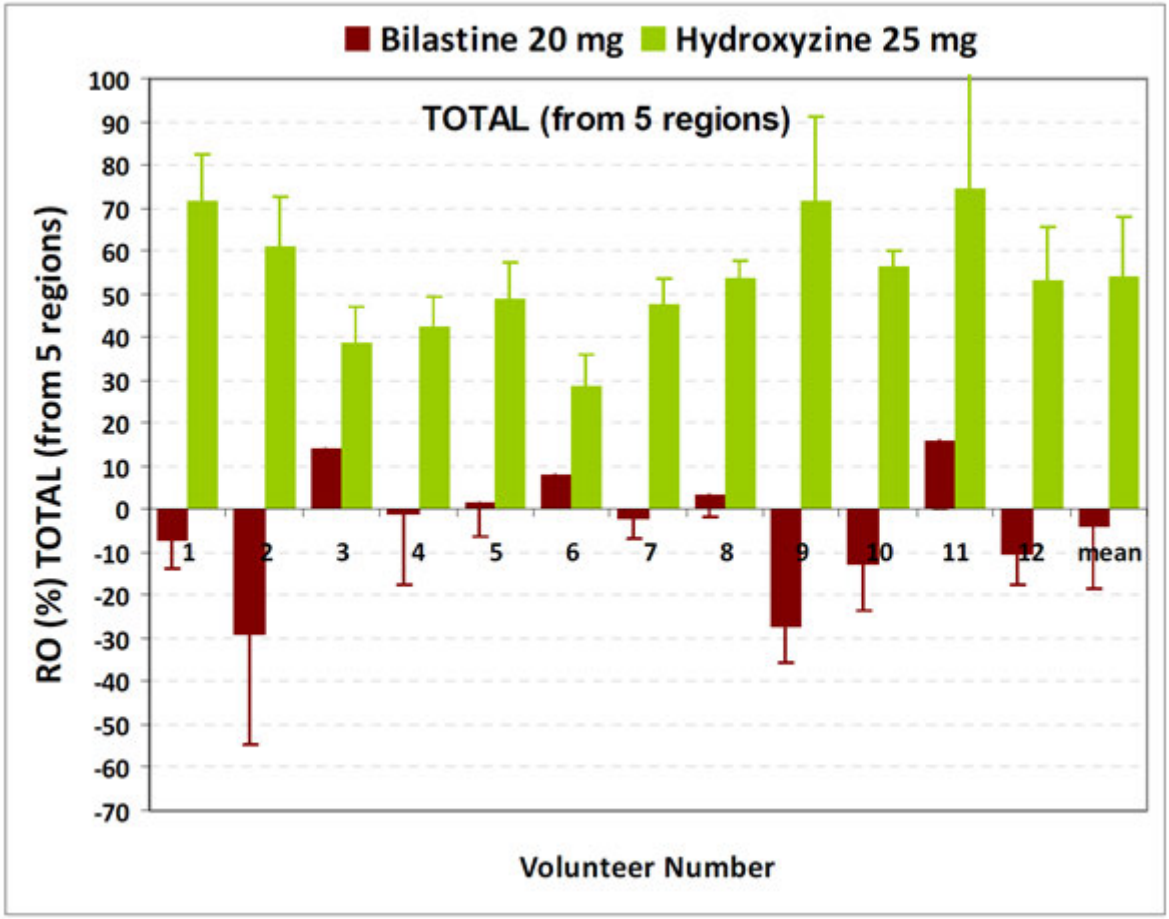
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Figure 14

図 2.7.6.17.4.1-12 島皮質の受容体占有率（%）（BILA3111/PET 試験）

表 2.7.6.17.4.1-14　5 部位の受容体占有率（%）の平均値±SD（BILA3111/PET 試験）

TOTAL: mean ± SD from 5 regions						
Receptor Occupancy (RO %)						
Volunteer Number	Bilastine 20 mg			Hydroxyzine 25 mg		
1	-7.07	±	6.84	71.75	±	10.43
2	-29.25	±	25.37	60.95	±	11.43
3	14.25	±	3.80	38.86	±	8.08
4	-1.33	±	16.28	42.39	±	6.93
5	1.49	±	7.62	48.83	±	8.23
6	8.21	±	5.00	28.29	±	7.44
7	-2.36	±	4.56	47.41	±	6.35
8	3.60	±	5.29	53.50	±	4.27
9	-27.17	±	8.49	71.73	±	19.32
10	-12.94	±	10.62	56.19	±	3.70
11	15.86	±	15.54	74.42	±	28.06
12	-10.32	±	6.98	53.09	±	12.67
mean ± SD	**-3.92**	±	14.39	**53.95**	±	14.13

Data on gray colour are the minimum and maximum values.
Statistical differences between groups: p<0.002 (Wilcoxon signed ranks test).
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Table 17



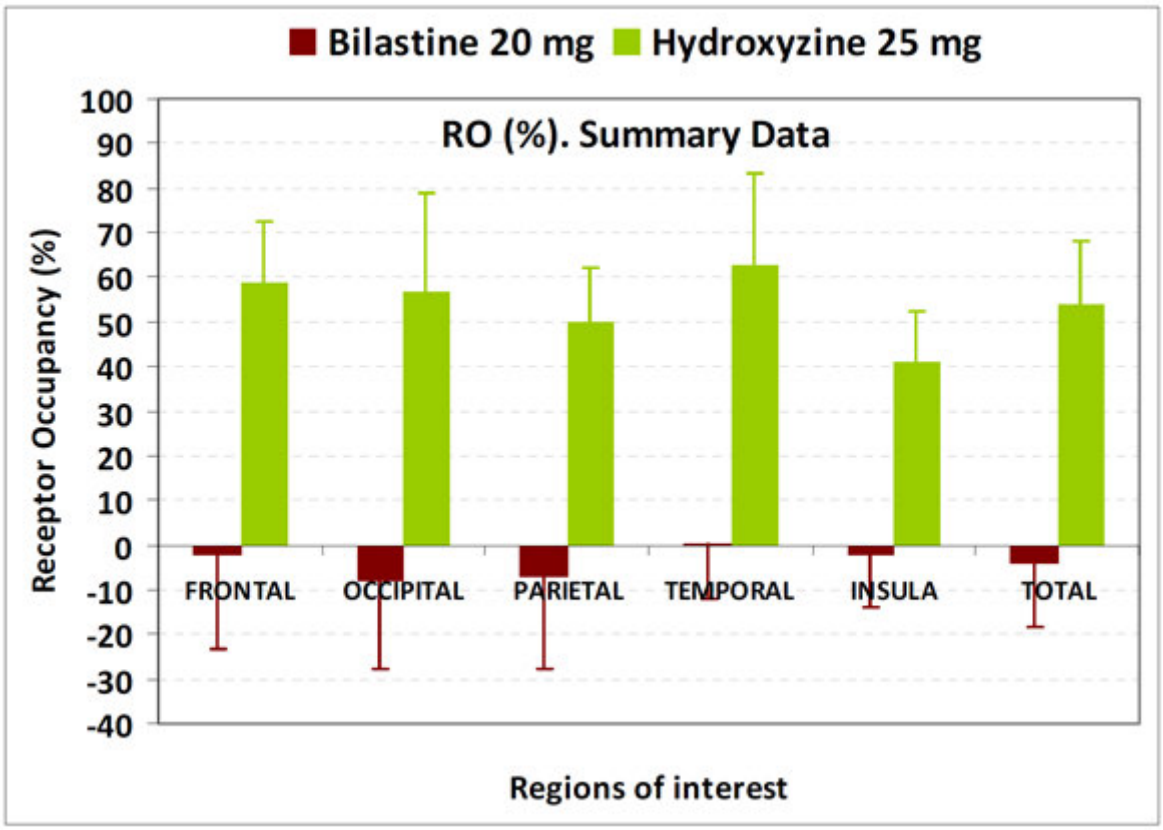
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Figure 15

図 2.7.6.17.4.1-13　5 部位の受容体占有率（%）の平均値±SD（BILA3111/PET 試験）

表 2.7.6.17.4.1-15　部位別の受容体占有率（%）の要約（BILA3111/PET 試験）

Receptor Occupancy (%). SUMMARY TABLE						
Region of Interest	Bilastine 20 mg			Hydroxyzine 25 mg		
FRONTAL	-2.41	±	20.97	58.91	±	13.37
OCCIPITAL	-8.07	±	19.60	56.96	±	21.95
PARIETAL	-7.17	±	20.74	49.93	±	12.29
TEMPORAL	0.38	±	12.61	62.83	±	20.60
INSULA	-2.32	±	11.83	41.12	±	11.10
TOTAL	**-3.92**	±	14.39	**53.95**	±	14.13

Data on gray colour are the minimum and maximum values.
Statistical differences between groups: p<0.002 (Wilcoxon signed ranks test).
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Table 18



第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Figure 16

図 2.7.6.17.4.1-14　部位別の受容体占有率（%）の要約（BILA3111/PET 試験）

表 2.7.6.17.4.1-16　受容体占有率の薬剤間比較（BILA3111/PET 試験）

	H1 Receptor Occupancy: Hydroxyzine vs. bilastine[a]					
	FRONTAL	OCCIPITAL	PARIETAL	TEMPORAL	INSULA	TOTAL
Z[b]	-3.059	-3.059	-3.059	-3.059	-3.059	-3.059
Asymp. Sig. (2- tailed)	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002
Exact Sig. (2-tailed)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Exact Sig. (1-tailed)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Point Probability	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

a: Based on negative ranks
b: Wilcoxon Signed Ranks Test
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Table 21

［^{11}C］-ドキセピンの投与量を表 2.7.6.17.4.1-17 に，［^{11}C］-ドキセピンの投与量と 5 部位の BP の平均値の関係を図 2.7.6.17.4.1-15 に示した.

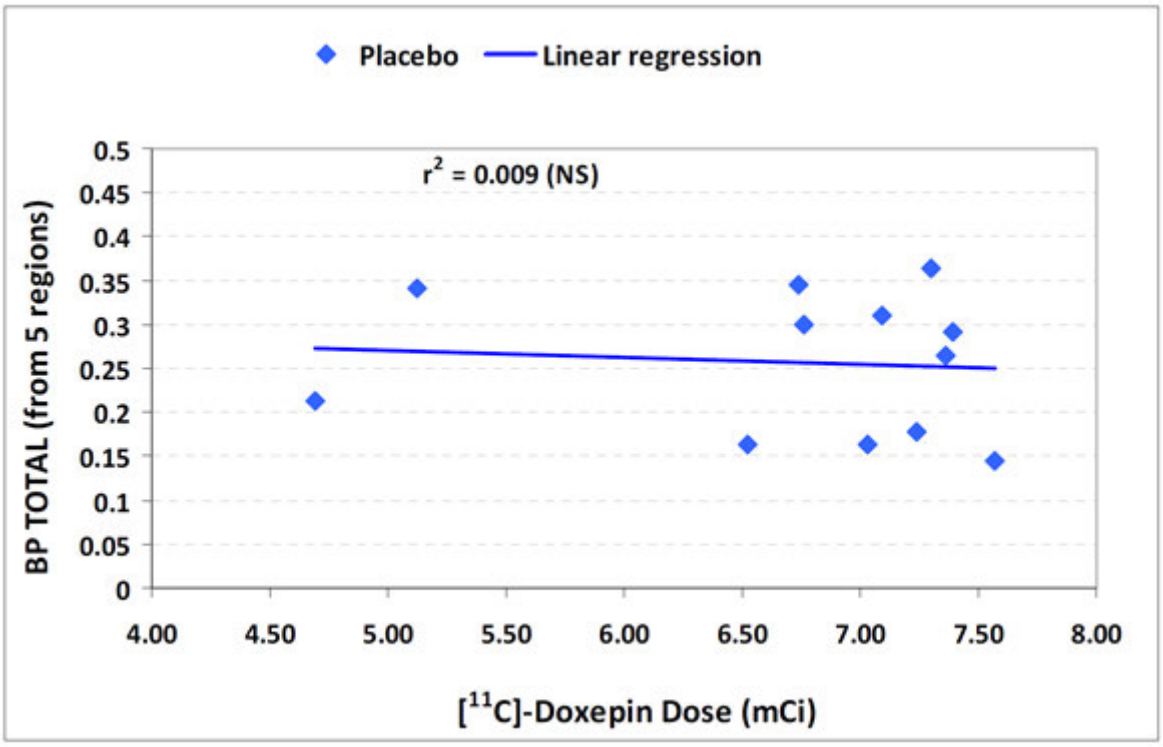
［^{11}C］-ドキセピンの投与量の平均値はヒドロキシジン 25 mg（平均 7.41 mCi）と比べてプラセボ（平均 6.73 mCi）で低かった.

プラセボ投与時の［^{11}C］-ドキセピンの投与量と 5 部位の BP の平均値の間に有意な相関関係を認めなかった（r^2=0.009，p>0.05）.

表 2.7.6.17.4.1-17　［^{11}C］-ドキセピンの投与量（BILA3111/PET 試験）

Volunteer Number	Placebo			Bilastine 20 mg			Hydroxyzine 25 mg		
	Spec. Activity GBq/µmol	Mass µg	Dose mCi	Spec. Activity GBq/µmol	Mass µg	Dose mCi	Spec. Activity GBq/µmol	Mass µg	Dose mCi
1	64.28	2.25	**7.24**	60.92	2.18	**7.09**	43.29	3.38	**7.27**
2 *	38.41	3.78	**4.70**	87.32	1.53	**7.62**	49.88	2.76	**7.60**
3	84.30	1.43	**7.09**	65.12	2.32	**7.67**	55.58	2.64	**7.44**
4	54.66	2.57	**7.30**	34.41	4.12	**7.11**	50.95	3.47	**7.23**
5	40.92	3.22	**5.12**	102.58	2.87	**6.95**	48.09	3.77	**7.73**
6	70.32	2.5	**6.74**	44.92	2.94	**6.76**	70.47	2.12	**7.02**
7	41.08	4.23	**7.36**	44.55	3.28	**7.20**	33.23	4.69	**7.45**
8	75.53	2.37	**6.76**	46.91	3.51	**7.33**	21.25	6.43	**7.69**
9	21.43	6.65	**7.03**	65.66	2.66	**6.48**	40.49	3.50	**7.05**
10	39.71	4.46	**7.39**	49.89	2.60	**7.16**	36.71	3.62	**7.41**
11	46.40	2.98	**7.57**	33.32	5.07	**7.57**	9.99	16.35	**7.41**
12	40.74	3.08	**6.52**	46.48	3.23	**7.23**	44.62	3.98	**7.63**
Mean	51.48	3.29	**6.73**	56.84	3.03	**7.18**	42.05	4.73	**7.41**
SD	18.48	1.36	**0.91**	20.86	0.93	**0.35**	15.80	3.82	**0.23**
vs. Placebo			-			NS			p<0.05
vs . Hydroxyzine			p<0.05			NS			-

Data on gray colour are the minimum and maximum values (mCi). In none case the dose of [^{11}C]-doxepine reached 8 mCi.
*: Low Dose of [^{11}C]-doxepin.
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Table 19



第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Figure 17

図 2.7.6.17.4.1-15 ［^{11}C］-ドキセピンの投与量と 5 部位の受容体結合能の平均値の関係（BILA3111/PET 試験）

2.7.6.17.4.2 鎮静スコア（被験者の評価）

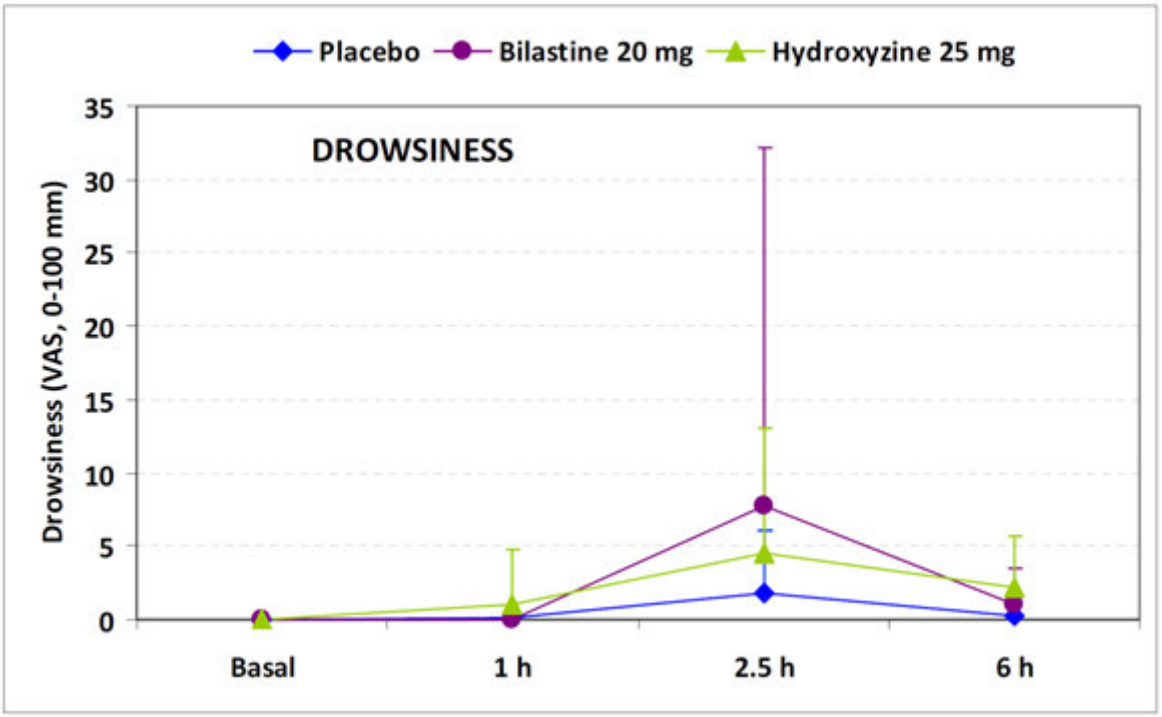
VAS で被験者が評価した傾眠状態スコア，放心状態スコア及び眠気スコアに基づく鎮静スコアを表 2.7.6.17.4.2-1～表 2.7.6.17.4.2-3 及び図 2.7.6.17.4.2-1～図 2.7.6.17.4.2-3 に示し，鎮静の被験者評価の 2 元配置 ANOVA の結果を表 2.7.6.17.4.2-4 に示した.

鎮静スコアは，薬剤間で有意差を認めなかった.

表 2.7.6.17.4.2-1　傾眠状態スコア（BILA3111/PET 試験）

Data for DROWSINESS. Visual Analogue Scale, VAS (0 -100 mm). N=12						
Time of assessment	Placebo (N=12)		Bilastine 20 mg (N=12)		Hydroxyzine 25 mg (N=12)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Basal	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1 h	0.17	0.39	0.00	0.00	1.08	3.75
2.5 h	1.75	4.29	7.75	24.41	4.50	8.54
6 h	0.25	0.87	1.00	2.49	2.25	3.39
Maximum Emax	15.00		85.00*		23.00	
Emax	2.08	4.23	8.42	24.29	5.50	8.46
Maximum AUC_{0-6}	37.5		212.5		86	
AUC_{0-6}	5.02	10.59	21.13	60.76	16.54	28.11

* Data corresponding to subject 12-LLL at time 2.5 h after bilastine administration
Data on gray colour are the maximum values. In all cases were registered at 2.5 h
AUC：曲線下面積
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Table 22



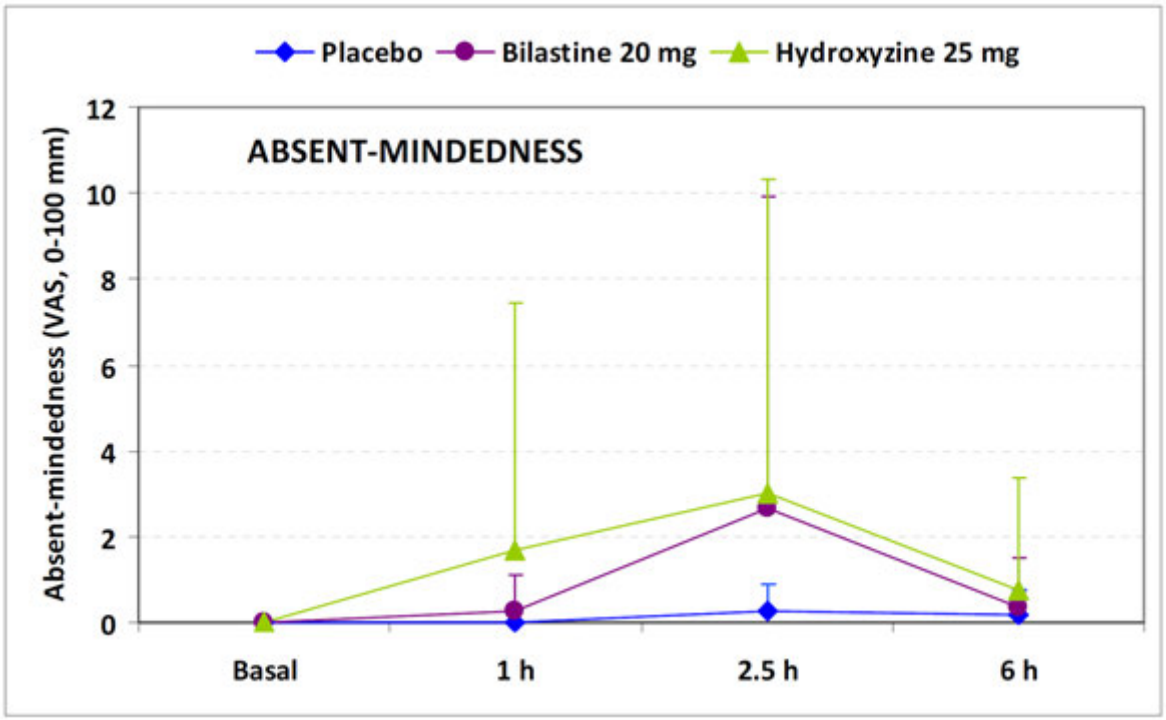
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Figure 18

図 2.7.6.17.4.2-1　投与後 6 時間の傾眠状態スコアの推移（BILA3111/PET 試験）

表 2.7.6.17.4.2-2　放心状態スコア（BILA3111/PET 試験）

Data for ABSENT-MINDEDNESS. Visual Analogue Scale, VAS (0 -100 mm). N=12						
Time of assessment	Placebo (N=12)		Bilastine 20 mg (N=12)		Hydroxyzine 25 mg (N=12)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Basal	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1 h	0.00	0.00	0.25	0.87	1.67	5.77
2.5 h	0.25	0.62	2.67	7.24	3.00	7.30
6 h	0.17	0.58	0.33	1.15	0.75	2.60
Maximum Emax	2.00		25.00		25.00	
Emax	0.25	0.62	2.67	7.24	3.00	7.30
Maximum AUC_{0-6}	8.5		62.5		103.25	
AUC_{0-6}	0.92	2.49	7.56	18.80	10.90	29.65

Data on gray colour are the maximum values. In all cases were registered at 2.5 h
AUC：曲線下面積
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Table 23



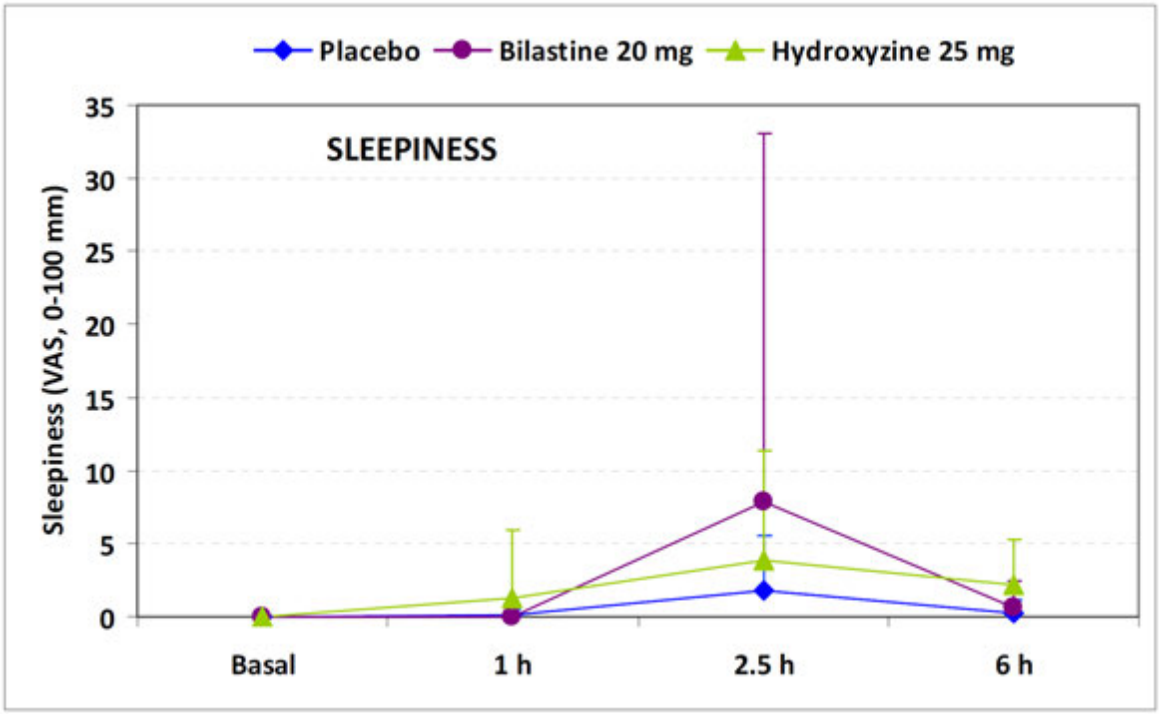
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Figure 19

図 2.7.6.17.4.2-2　投与後 6 時間の放心状態スコアの推移（BILA3111/PET 試験）

表 2.7.6.17.4.2-3　眠気スコア（BILA3111/PET 試験）

Data for SLEEPINESS. Visual Analogue Scale, VAS (0 -100 mm). N=12						
Time of assessment	Placebo (N=12)		Bilastine 20 mg (N=12)		Hydroxyzine 25 mg (N=12)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Basal	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1 h	0.17	0.39	0.00	0.00	1.33	4.62
2.5 h	1.75	3.84	7.83	25.29	3.92	7.39
6 h	0.25	0.87	0.67	1.78	2.17	3.16
Maximum Emax	13.00		88.00*		20.00	
Emax	2.00	3.81	8.33	25.18	5.00	7.29
Maximum AUC_{0-6}	32.50		220.00		80.50	
AUC_{0-6}	5.02	9.46	20.75	62.96	15.25	25.94

* Data corresponding to subject 12-LLL at time 2.5 h after bilastine administration
Data on gray colour are the maximum values. In all cases were registered at 2.5 h
AUC：曲線下面積
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Table 24



第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Figure 20

図 2.7.6.17.4.2-3　投与後 6 時間の眠気スコアの推移（BILA3111/PET 試験）

表 2.7.6.17.4.2-4　鎮静の被験者評価の 2 元配置分散分析の結果（BILA3111/PET 試験）

Visual Analogic Scale (VAS) assessments						
Analysed Parameter	Drowsiness		Absent-Mindedness		Sleepiness	
	F	p	F	p	F	p
AUC	0.70	0.51	0.76	0.48	0.83	0.45
Emax	0.74	0.49	0.83	0.45	0.83	0.45
Treatment	0.71	0.50	0.74	0.49	0.86	0.44
Treatment and time	0.80	0.57	0.88	0.52	0.81	0.57

AUC：曲線下面積
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Table 25

2.7.6.17.4.3　精神運動機能検査

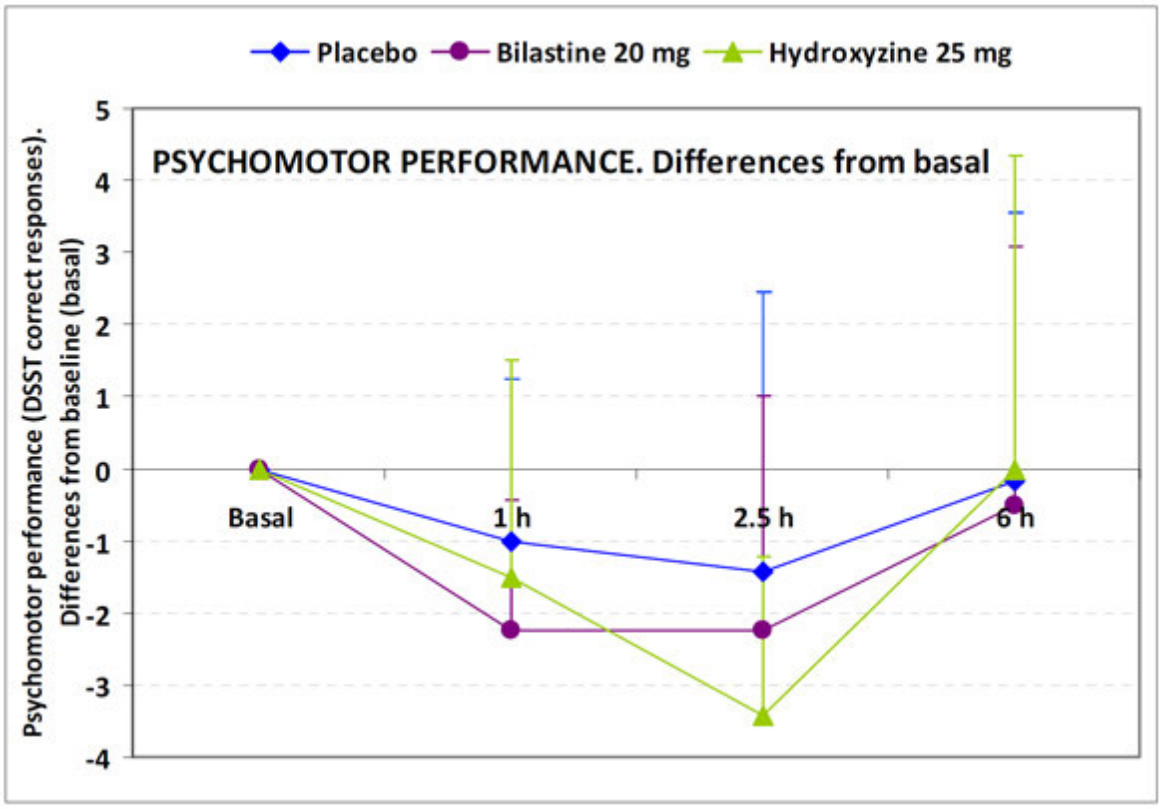
DSST のベースラインからの変化量を表 2.7.6.17.4.3-1 及び図 2.7.6.17.4.3-1 に示し，精神運動機能の 2 元配置 ANOVA の結果を表 2.7.6.17.4.3-2 に示した.

DSST で測定した精神運動機能は，薬剤間で差を認めなかった.

表 2.7.6.17.4.3-1　精神運動機能のベースラインからの変化量（BILA3111/PET 試験）

Data for PSYCHOMOTOR PERFORMANCE (DSST correct responses). Differences from Baseline (Basal). N=12						
Time of assessment	Placebo (N=12)		Bilastine 20 mg (N=12)		Hydroxyzine 25 mg (N=12)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Basal	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1 h	-1.00	2.26	-2.25	1.82	-1.50	3.00
2.5 h	-1.42	3.87	-2.25	3.25	-3.42	2.19
6 h	-0.17	3.71	-0.50	3.58	0.00	4.35
Minimun Emax	-6.00		-8.00		-8.00	
Maximum Emax	8.00		4.00		8.00	
Emax	-1.00	4.51	-2.00	4.05	-2.17	5.08
Minimum AUC_{0-6}	-27.50		-38.50		-34.00	
Maximum AUC_{0-6}	31.00		8.00		14.00	
AUC_{0-6}	-5.08	17.03	-9.31	14.55	-10.42	13.35

Data on gray colour are the maximum values. In all cases were registered at 2.5 h
AUC：曲線下面積
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Table 26



第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Figure 21

図 2.7.6.17.4.3-1　精神運動機能のベースラインからの変化量（BILA3111/PET 試験）

表 2.7.6.17.4.3-2　精神運動機能の 2 元配置分散分析の結果（BILA3111/PET 試験）

DSST correct responses		
Analysed Parameter	F	p
AUC	0.79	0.47
Emax	0.36	0.70
Treatment	0.65	0.53
Treatment and time	0.83	0.55

AUC：曲線下面積
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Table 27

2.7.6.17.4.4　薬物濃度解析

2 名の被験者で実際の採血時刻がスケジュールからそれぞれ 27 分及び 17 分遅れた．他の被験者は数分の遅れであった．採血が遅れた理由は放射性トレーサーの合成の難しさであった．採血が遅れた場合，PET スキャンは計画されたスケジュールより遅れて実施された．

本剤 20 mg 経口投与後の血漿中濃度を表 2.7.6.17.4.4-1 に，本剤の投与 0 時間から 2.5 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}2.5}$）と 5 部位の BP の平均値の関係を図 2.7.6.17.4.4-1 に示した．

1 名で本剤の血漿中濃度が非常に低く，嘔吐や他の要因などで説明できなかった．血漿中濃度が低かった原因は，本被験者で本剤のバイオアベイラビリティが低かったため，又は最高濃度への到達が遅延したためと推察した．

本剤の血漿中濃度の $AUC_{0\text{-}2.5}$ と 5 部位の BP の平均値の間に有意な相関関係を認めなかった（r^2=0.0634，p>0.05）．

抗ヒスタミン薬の血漿中濃度に対する%表示された H_1RO をシグモイドモデル（E_{max} モデル）を用いて調整した．

$$RO=(RO_{max} \cdot Cp)/(C_{p,50} + Cp)$$

RO_{max}：最大濃度，$C_{p,50}$：RO が 50%のときの抗ヒスタミン薬の血漿中濃度

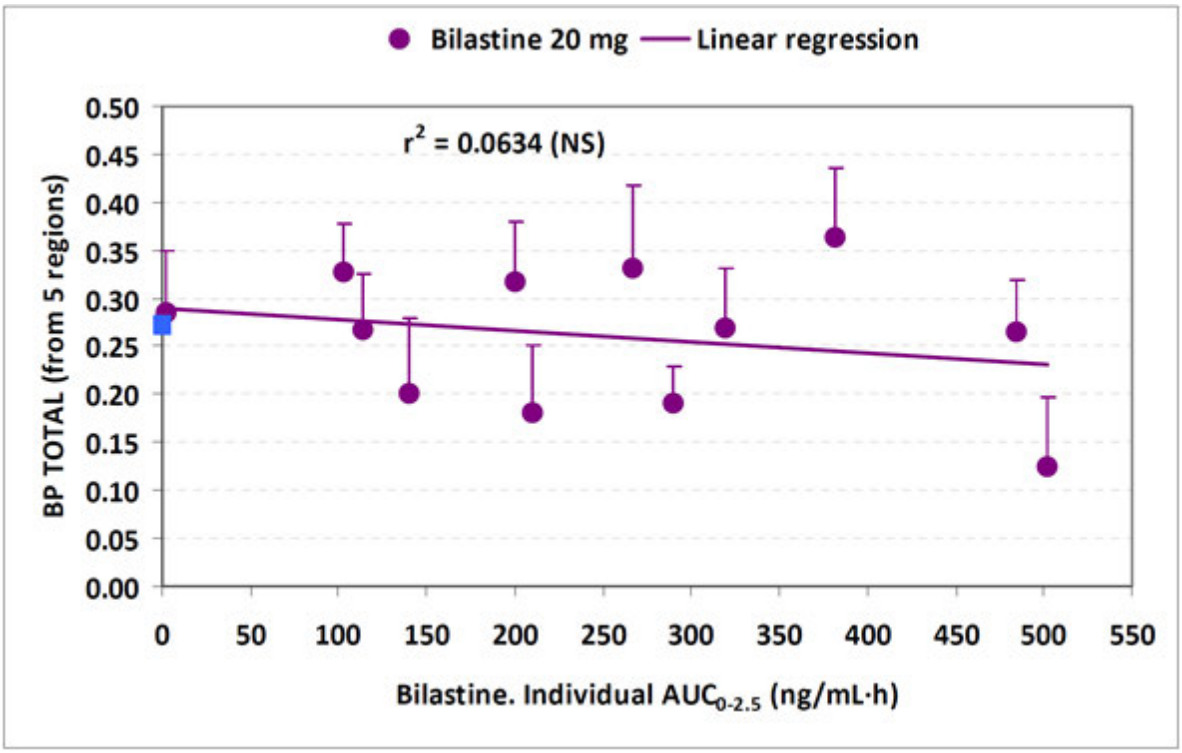
信頼できる状態で決定するにはRO_{max}の高値が必要であるので，RO_{max}は100%で固定した．

RO_{max}を固定すると$Cp_{,50}$の推定値は17285 µg/mL（標準誤差96397 µg/mL）であり，とても高い標準誤差であった．この値はROの高値の欠如により，シグモイドモデルのパラメータを信頼できる状態で決定することができないことから説明できる．

表 2.7.6.17.4.4-1　本剤 20 mg 経口投与後の血漿中濃度（BILA3111/PET 試験）

Volunteer Number	Plasma concentration of Bilastine (ng/mL)				$AUC_{0\text{-}2.5}$ (ng/mL·h)
	0 h	1 h	1.75 h	2.5 h	
1	< 0.20	145.02	132.39	170.69	290.19
2	< 0.20	66.42	52.19	45.27	114.24
3	< 0.20	301.98	214.01	157.80	483.92
4	< 0.20	195.16	188.91	184.02	381.46
5	< 0.20	153.37	121.20	110.69	266.61
6	< 0.20	111.66	88.79	96.54	200.50
7	< 0.20	205.33	125.58	121.49	319.41
8 *	< 0.20	0.66	1.62	2.22	2.63
9	< 0.20	72.29	72.58	60.25	140.28
10	< 0.20	44.25	46.24	78.15	102.71
11	< 0.20	282.21	256.38	168.15	502.28
12	< 0.20	106.48	102.76	107.03	210.38
Mean	-	140.40	116.89	108.53	112.71
SD	-	92.68	73.75	55.94	64.84

*: Very low plasma concentration.
Data on gray colour are the minimum and maximum values at each time after administration.
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Table 29



In blue the mean value of BP TOTAL for the placebo group is represented.
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Figure 22

図 2.7.6.17.4.4-1　本剤の $AUC_{0-2.5}$ と 5 部位の受容体結合能の平均値の関係（BILA3111/PET 試験）

2.7.6.17.5　安全性の評価

ランダム化され，割り付けられた治験薬を 1 回以上投与した被験者を安全性解析対象集団とした．

2.7.6.17.5.1　曝露の程度

12 名に 1 日 1 回，本剤 20mg，プラセボ及びヒドロキシジン 25 mg を単回投与し，その忍容性を評価した．

安全性解析対象集団 12 名中 12 名がすべての治験薬の投与を受けた．

2.7.6.17.5.2　有害事象

有害事象の発現割合を表 2.7.6.17.5.2-1 に示した．

本試験に登録された 12 名中 10 名（83.3%）に有害事象を認めた．重篤な有害事象，重度の有害事象及び中止に至った有害事象を認めなかった．

表 2.7.6.17.5.2-1　有害事象の要約（BILA3111/PET 試験）

Adverse Events Summary	Subjects	
	N	(%)
At least an AE	10	83.33
At least a SAE	0	0
AE with severe intensity	0	0
AE with severe intensity and related	0	0
AE with withdraw medication action	0	0

第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Table 30

すべての有害事象及び副作用を表 2.7.6.17.5.2-2 に示した.

有害事象が本剤 20 mg で 9 件，プラセボで 7 件，ヒドロキシジン 25 mg で 6 件発現した．最も多く発現した有害事象は頭痛で，4 名［本剤 20 mg：2/12 名（16.7%），プラセボ 1/12 名（8.3%），ヒドロキシジン 25 mg：1/12 名（8.3%)］に認められた．また，有害事象の程度は，22 件のうち 20 件は軽度で，中等度は 2 件［嘔吐（本剤 20mg）及び頭痛（本剤 20mg）各 1 件］であった．治験責任医師が判断した治験薬との因果関係は，「多分関係あり」が 2 件（ヒドロキシジン 25 mg)，「可能性あり」が 6 件［本剤 20 mg：4 件，プラセボ 1 件，ヒドロキシジン 25 mg：1 件]，「多分関係なし」が 11 件［本剤 20 mg : 4 件，プラセボ 5 件，ヒドロキシジン 25 mg : 2 件]，「関係なし」が 4 件［本剤 20 mg：1 件，プラセボ 1 件，ヒドロキシジン 25 mg：2 件］であった.

表 2.7.6.17.5.2-2 すべての有害事象及び副作用（BILA3111/PET 試験）

System organ class		Placebo (N=12)		Bilastine 20 mg (N=12)		Hydroxyzine 25 mg (N=12)	
	preferred term	Total	Related	Total	Related	Total	Related
神経系障害	頭痛	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)
	傾眠	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鎮静	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
	Total	**2 (16.7)**	**1 (8.3)**	**2 (16.7)**	**2 (16.7)**	**2 (16.7)**	**1 (8.3)**
一般・全身障害および投与部位の状態	血管穿刺部位疼痛	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血管穿刺部位血腫	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
	Total	**2 (16.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (8.3)**	**0 (0.0)**
胃腸障害	下痢	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	**1 (8.3)**	**0 (0.0)**	**3 (25.0)**	**2 (16.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
筋骨格系および結合組織障害	頸部痛	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	**2 (16.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
傷害，中毒および処置合併症	熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
	Total	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (16.7)**	**0 (0.0)**	**1 (8.3)**	**0 (0.0)**
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
	Total	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (8.3)**	**0 (0.0)**
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	脳の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (8.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
呼吸器，胸郭および縦隔障害	嚥下痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
	Total	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (8.3)**	**0 (0.0)**	**1 (8.3)**	**0 (0.0)**

Note: Based on MedRA version 15.0.
Related: relationship specified as ‘Definite’, ‘Probable’, ‘Possible’.
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR 有害事象 Amendment Table 改変

2.7.6.17.5.3 死亡

死亡は認めなかった.

2.7.6.17.5.4 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった.

2.7.6.17.5.5 重要な有害事象

重要な有害事象は発現しなかった.

2.7.6.17.5.6 臨床検査値及びバイタルサイン

スクリーニング時と最終来院時の臨床検査値の変化量を表2.7.6.17.5.6-1に, バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温）の変化量を表 2.7.6.17.5.6-2 に示した.

臨床検査項目のうち，白血球数，好中球数，単球数，プロトロンビン比，ナトリウム及びリンで統計的に有意な差を認めたが, 個々の被験者で臨床的に重要な臨床検査値異常は認めなかった.

また，最終来院時のバイタルサインはベースラインに比べて臨床的に問題となる変動を示す項目はなく，薬剤間で差を認めなかった.

表 2.7.6.17.5.6-1　臨床検査値の変化量（BILA3111/PET 試験）

Parameter	Differences between screening visit to final visit							
	mean	SD	SEM	Confidence Limits (95%		Statistical Analysis		
				Inferior	Superior	*t* value	p	df
Erythrocyte count	0.078	0.256	0.074	-0.092	0.233	0.960	0.358	11
Hemoglobin	0.200	0.712	0.206	-0.253	0.653	0.973	0.352	11
Hematocrit	0.425	2.258	0.652	-1.009	1.859	0.652	0.528	11
Leukocyte count	-1.202	1.347	0.389	-2.057	-0.346	-3.091	0.010	11
Absolute neutrophil count	-0.676	0.867	0.250	-1.227	-0.125	-2.701	0.021	11
Absolute lymphocyte count	-0.383	0.692	0.200	-0.823	0.056	-1.920	0.081	11
Absolute monocyte count	-0.133	0.130	0.038	-0.216	-0.051	-3.553	0.005	11
Absolute eosinophil count	-0.008	0.035	0.010	-0.030	0.015	-0.744	0.473	11
Absolute basophil count	-0.003	0.016	0.005	-0.013	0.008	-0.540	0.600	11
Platelet count	-17.250	31.895	9.207	-37.515	3.015	-1.874	0.088	11
ESR	1.833	6.631	1.941	-2.380	6.046	0.958	0.359	11
Prothrombin rate	2.167	3.407	0.983	0.002	4.331	2.203	0.050	11
Prothrombin time	-0.175	2.245	0.648	-1.601	1.251	-0.270	0.792	11
Glucose	2.250	11.450	3.305	-5.025	9.525	0.681	0.510	11
Urea nitrogen	-1.750	8.248	2.381	-6.990	3.490	-0.735	0.478	11
Creatinine	0.049	0.089	0.026	-0.007	0.106	1.912	0.082	11
Uric acid	0.225	0.719	0.208	-0.232	0.682	1.084	0.301	11
Sodium	0.833	1.030	0.297	0.179	1.488	2.803	0.017	11
Potassium	0.150	0.440	0.127	-0.130	0.430	1.181	0.263	11
Chloride	-0.333	1.155	0.333	-1.067	0.400	-1.000	0.339	11
Lactate dehydrogenase	-6.333	44.089	12.728	-34.346	21.680	-0.498	0.629	11
Creatine kinase	-22.500	45.948	13.264	-51.694	6.694	-1.696	0.118	11
Bilirubin total	0.028	0.251	0.072	-0.132	0.187	0.380	0.711	11
Aspartate aminotransferase	-2.250	5.895	1.702	-5.995	1.495	-1.322	0.213	11
Alanine aminotransferase	-1.167	9.003	2.599	-6.887	4.554	-0.449	0.662	11
Gamma glutamyltransferase	1.667	9.884	2.853	-4.613	7.947	0.584	0.571	11
Alkaline phosphatase	-1.833	9.870	2.849	-8.105	4.438	-0.643	0.533	11
Calcium	0.075	0.485	0.140	-0.233	0.383	0.536	0.602	11
Phosphorus	-0.483	0.616	0.178	-0.875	-0.092	-2.717	0.020	11
Total protein	0.007	0.358	0.103	-0.161	0.294	0.646	0.532	11
Albumin	0.067	0.210	0.061	-0.067	0.200	1.098	0.296	11
Total Cholesterol	7.167	19.591	5.655	-5.281	19.614	1.267	0.231	11
Triglycerides	-3.250	29.585	8.541	-22.048	15.548	-0.381	0.711	11
Urinary Specific gravity	-0.005	0.103	0.003	-0.011	0.002	-1.519	0.157	11
Urinary pH	0.333	0.749	0.216	-0.142	0.809	1.542	0.151	11
Urinary Urobilinogen	-0.333	0.778	0.225	-0.828	0.161	-1.483	0.166	11
Urinary Protein	-2.500	4.523	1.306	-5.374	0.374	-1.915	0.082	11
Urinary Erythrocytes	-1.250	6.077	1.754	-5.111	2.611	-0.713	0.491	11

Data on gray colour are parameters with significant differences.
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Table 34

表 2.7.6.17.5.6-2　バイタルサインの変化量（BILA3111/PET 試験）

Parameter	Differences between screening visit to final visit							
	mean	SD	SEM	Confidence Limits (95%		Statistical Analysis		
				Inferior	Superior	*t* value	p	df
Systolic Blood Pressure (SBP)	2.083	9.395	2.712	-3.886	8.053	0.768	0.459	11
Diastolic Blood Pressure (DBP)	-1.750	7.956	2.297	-6.805	3.305	-0.762	0.462	11
Heart Rate (HR)	0.000	12.512	3.612	-7.950	7.950	0.000	1.000	11
Temperature (T)	0.050	0.410	0.118	-0.211	0.311	0.422	0.681	11

Abbreviations used for the parameters are listed in the document with instructions to enter the data in the trial databases (ANEXO 1).
第 5.3.4.1.2 項 BILA3111/PET CSR Table 35

2.7.6.17.6　　結論

・5 部位の BP の平均値±標準偏差は，プラセボで 0.2561 ± 0.0809，本剤 20 mg で 0.2601 ± 0.0723，ヒドロキシジン 25 mg で 0.1299 ± 0.0671 であった．各部位の BP 及び 5 部位の BP の平均値は，

いずれも本剤 20 mg 及びプラセボと比べてヒドロキシジン 25 mg で低く, 統計的に有意（$p<0.01$）であった．各部位の BP 及び 5 部位の BP の平均値は本剤 20 mg とプラセボで差はなかった．

・5 部位の RO の平均値±標準偏差は, 本剤 20 mg で−3.92 ± 14.39%, ヒドロキシジン 25 mg で 53.95 ± 14.13%であった．各部位の RO 及び 5 部位の RO の平均値は，いずれもヒドロキシジン 25 mg と比べて本剤 20 mg で低く，統計的に有意であった（Wilcoxon の符号順位検定 $p<0.002$）．

・本剤の血漿中濃度の $AUC_{0\text{-}25}$ と 5 部位の BP の平均値の間に有意な相関関係を認めなかった（$r^2=0.0634$，$p>0.05$）．

・鎮静スコア及び精神運動機能検査では，薬剤間で差を認めなかった．

・本剤，ヒドロキシジン及びプラセボ投与時の安全性及び忍容性はすべての被験者で良好であった．

以上より，本剤の脳内ヒスタミン H_1RO は非常に低く，鎮静スコアへの影響を認めず，重大な副作用はなかったことから，本剤 20 mg は非鎮静性の抗ヒスタミン薬として安全に使用できると推察した．

2.7.6.18　BILA459-09 試験（第 5.3.4.1.3 項）

2.7.6.18.1　試験方法の概略

表題	A phase I, randomized, multiple-dose, double-blind, 5-way crossover study of the electrocardiographic effects of bilastine in healthy adult subjects
実施地域	米国
実施期間	最初の被験者の組入れ日：2006 年 9 月 20 日 最後の被験者の終了日：2006 年 12 月 13 日
開発段階	第 I 相
目的	主目的： 健康成人を対象にビラスチン（以下，本剤）の心室再分極に及ぼす影響を評価する．特に，本剤 2 用量［予想される治療用量（20 mg）及び予想される最大治療曝露量（100 mg)］の影響及び本剤の予想される治療用量（20 mg）とケトコナゾール 400 mg を 4 日間併用投与した際の影響を評価する． 副次目的： 本剤の予想される治療用量及び予想される最大治療曝露量の投与時並びにケトコナゾールとの併用投与時の安全性及び忍容性を評価する．
試験方法	ランダム化，二重盲検，トリプルダミー，反復投与（本剤 20 mg，100 mg 及び本剤 20 mg + ケトコナゾール 400 mg)，プラセボ対照，実薬対照（モキシフロキサシン 400 mg)，5 期クロスオーバー試験．
被験者数	計画時：登録例として 30 名 解析時：登録例 30 名，安全性解析対象集団 30 名，心臓力学評価解析対象集団 30 名，薬物動態（PK）解析対象集団 30 名，薬力学（PD）解析対象集団 30 名．
被験者数の設定根拠	時間を一致させた補正 QT 間隔（QTc）のベースラインからの平均変化量の最大値のプラセボとの真の差を 0，標準偏差を 11 msec と仮定したとき，時間を一致させたベースラインからの平均変化量の最大値のプラセボとの 10 msec の差を 80%の検出力で検出し，片側 95%信頼区間（CI）を算出するために必要な被験者数は 20 名であった．完了例 25 名を得るため，計 30 名を登録することとした．
選択基準	次のすべての基準を満たす被験者を本試験への登録に適格とした． ・ 18～45 歳の健康成人男性又は女性 ・ 体重が男性で 132 ポンド以上，女性で 106 ポンド以上であり，理想体重との差が 15%以内 ・ スクリーニング検査（臨床検査，既往歴及び身体所見）で臨床的に重要な所見がなく，医学的に健康である ・ スクリーニング時及び Period 1 の入院時（Day −2）の 12 誘導心電図が正常であり，次のすべてを満たす： − 正常洞調律（心拍数が 50～100 bpm） − Bazett’s 法により心拍数で補正した QT 間隔（QTcB）が男性で 430 msec 以下，女性で 450 msec 以下 − QRS 群が 110 msec 以下 − PR 間隔が 220 msec 以下

	・ Period 1 開始前の 3 ヶ月間に喫煙又はニコチンの摂取を行っていない ・ 自由意思により本試験への参加に同意した ・ 妊娠の可能性がない女性の場合，Period 1 開始の 6 ヶ月以上前に避妊手術（両側卵管結紮，子宮摘出，両側卵巣摘出）を受けた，若しくは，Period 1 開始の 2 年以上前から閉経している女性である. ・ 妊娠の可能性がある女性の場合は，スクリーニングの 14 日前から試験期間を通して禁欲又は次のいずれかの避妊法を用いることに同意した： － Period 1 開始の 3 ヶ月以上前から子宮内避妊器具を使用 － スクリーニングの 14 日前から試験完了までにバリア法（コンドーム又はペッサリー）と殺精子剤を併用 － Period 1 開始の 6 ヶ月以上前にパートナーが避妊手術（精管切除）を実施
除外基準	次の基準のいずれかに該当する被験者を本試験から除外した. ・ 治験責任医師が臨床的に重要と判断した心血管系，肺，肝臓，腎臓，血液，消化管，内分泌，免疫系，皮膚，神経系若しくは精神の疾患の既往・合併を有する ・ Period 1 開始前の 2 年間にアルコール依存症又は薬物乱用の既往を有する ・ 抗ヒスタミン薬，キノロン系薬剤（モキシフロキサシンなど），イミダゾール系薬剤（ケトコナゾールなど）又はその関連化合物に対する過敏症又は特異体質反応を有する ・ 臨床的に重要な心電図異常の既往又は QT 延長症候群の家族歴を有する ・ ヒト免疫不全ウィルス，B 型肝炎，C 型肝炎，アルコール乱用又は薬物乱用検査で陽性 ・ 妊娠検査で陽性の女性，妊娠の疑いのある女性又は授乳中の女性 ・ Period 1 開始前の 30 日間に肝薬物代謝酵素（シトクロム P450）を強い阻害又は誘導作用を有する医療用又は一般用医薬品を使用した ・ Period 1 開始前の 14 日間に医療用医薬品を使用した ・ Period 1 開始前の 7 日間に一般用医薬品（ハーブ製剤を含む）を使用した ・ Period 1 開始前の 30 日間に他の臨床試験に参加した ・ Period 1 開始前の 30 日間に普通ではない食事療法（理由不問）を行った ・ Period 1 開始前の 56 日間に献血を実施した ・ Period 1 開始前の 7 日間に血漿成分献血を実施した ・ スクリーニング時又は Period 1，2 若しくは 3 の入院時のヘモグロビンが 12.0 g/dL 未満 ・ Period 4 又は 5 の入院時のヘモグロビンが 11.0 g/dL 以下
治験薬 ロット番号 用法・用量	【被験薬】 ・本剤 20 mg 本剤 20 mg を含む錠剤（ロット番号：[redacted]） ・ケトコナゾールカプセル ケトコナゾール 200 mg を含む錠剤（ロット番号：[redacted]）1 錠を盲検用の不透明なグレーのカプセルに充填した. 【対照薬】 ・プラセボ 次の 3 種類のプラセボを用意した. － プラセボ錠（本剤）：

本剤 20 mg と同様のみかけのプラセボ錠（ロット番号：[redacted]）.

－ プラセボカプセル（ケトコナゾール）：

ケトコナゾール錠 200 mg と同様のみかけのプラセボ錠（ロット番号：[redacted]）1 錠を盲検用の不透明なグレーのカプセルに充填した.

－ プラセボカプセル（モキシフロキサシン）：

モキシフロキサシン錠 400 mg と同様のみかけのプラセボ錠（ロット番号：[redacted]）1 錠を盲検用の不透明なオレンジのカプセルに充填した.

【陽性対照薬】

・モキシフロキサシンカプセル

モキシフロキサシン錠 400 mg（ロット番号：[redacted]）1 錠を盲検用の不透明なオレンジのカプセルに充填した.

【用法・用量】

被験者は 5 群の投与群（I～V）にランダムに割り付けられ，投与法 A～E を 1 回ずつ受けた．治験薬は 1 日 1 回 4 日間，240 mL の水で投与した．治験薬投与前は 8 時間絶食し，投与後は 4 時間絶食とした．Day −1 も同様の時間絶食とした.

投与法 A：本剤 20 mg 投与

Day 1，2，3 及び 4 に本剤 20 mg 1 錠，プラセボ錠（本剤）4 錠，プラセボカプセル（モキシフロキサシン）1 カプセル及びプラセボカプセル（ケトコナゾール）2 カプセルを投与

投与法 B：本剤 100 mg 投与

Day 1，2，3 及び 4 に本剤 20 mg 5 錠，プラセボカプセル（モキシフロキサシン）1 カプセル及びプラセボカプセル（ケトコナゾール）2 カプセルを投与

投与法 C：本剤 20 mg＋ケトコナゾール 400 mg 投与

Day 1，2，3 及び 4 に本剤 20 mg 1 錠，プラセボ錠（本剤）4 錠，プラセボカプセル（モキシフロキサシン）1 カプセル及びケトコナゾールカプセル 2 カプセルを投与

投与法 D：プラセボ投与

Day 1，2，3 及び 4 にプラセボ錠（本剤）5 錠，プラセボカプセル（モキシフロキサシン）1 カプセル及びプラセボカプセル（ケトコナゾール）2 カプセルを投与

投与法 E：モキシフロキサシン 400 mg 投与

Day 1 にプラセボカプセル（モキシフロキサシン）1 カプセル，プラセボ錠（本剤）5 錠及びプラセボカプセル（ケトコナゾール）2 カプセルを投与し，Day 2，3 及び 4 にモキシフロキサシンカプセル 1 カプセル，プラセボ錠（本剤）5 錠及びプラセボカプセル（ケトコナゾール）2 カプセルを投与

投与群	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4	Period 5
I	投与法 A	投与法 B	投与法 C	投与法 D	投与法 E
II	投与法 B	投与法 A	投与法 E	投与法 C	投与法 D
III	投与法 C	投与法 D	投与法 A	投与法 E	投与法 B
IV	投与法 D	投与法 E	投与法 B	投与法 A	投与法 C
V	投与法 E	投与法 C	投与法 D	投与法 B	投与法 A

治療期間	各被験者は各 Period の Day 1～4 に 1 日 1 回治験薬の投与を受けた. 各 Period の間には 7 日以上のウォッシュアウト期間を設定した．すべての Period の間でウォッシュアウト期間は一定とした.
評価基準	【解析対象集団】 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者 心臓力学評価解析対象集団：投与法 A～E のすべての治験薬を投与され，ベースライン（Day −1）及び Day 4 に利用可能な QT/QTc のデータを有するすべての被験者 PK 解析対象集団：本剤を投与され，評価可能なプロファイルを有するすべての被験者 PK/PD 解析対象集団:本剤を投与した Period を完了（投与及び心臓力学の評価）し, その Period で評価可能な PK プロファイルを有するすべての被験者 【PK】 各 Period の次の時点に採血を行った. ・ Day 1：投与前，投与後 1，1.5，3，12 時間 ・ Day 3：投与前，投与後 1，1.5，3，12 時間 ・ Day 4：投与前，投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，10，12，16，24（Day 5），36，48（Day 6），72（Day 7）時間 本剤投与時のすべてのサンプルを用いて本剤の血漿中濃度を分析した. Day 4 の本剤の血漿中濃度からノンコンパートメント法により薬物速度論的パラメータ［投与 0 時間から最終濃度検出時間（t 時間）までの曲線下面積（AUC_{0-t}），最高血漿中濃度（C_{max}），最低血漿中濃度（C_{min}），最高血中濃度到達時間（T_{max}），平均血漿中濃度（C_{avg}），消失速度定数（K_{el}），見かけの消失半減期（$T_{1/2}$），経口クリアランス（CL/F），見かけの分布容積，経口投与後の平均滞留時間（MRT）］を算出した. PK/PD 解析として，本剤の血漿中濃度と QT/QTc 及び心拍数との関係を評価した. 【心臓力学】 心臓力学の解析用の心電図を次の時点で各 3 回測定した. ・ Day −1： 0，0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，10，12，16，24 時間（0 時間を投与 24 時間前とした） ・ Day 1： 投与前，投与後 1，1.5，3，12 時間（投与前の心電図は Day −1 の 24 時間目の心電図と同一） ・ Day 3： 投与前，投与後 1，1.5，3，12 時間 ・ Day 4： 投与前，投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，10，12，16，24（Day 5），36，48（Day 6），72（Day 7）時間 各 Priod の Day 1 及び Day 3 の心電図は中央判定を行わなかったため，心臓力学の解析には Day −1（ベースライン）及び Day 4 のデータのみを用いた. 各時点で 3 回測定した心電図の平均値，心拍数，RR 間隔（RR），PR 間隔，QRS 群，QT 間隔，線形補正し個別の被験者データを用い補正した QT 間隔（QTcNi），非線形補正し個別の被験者データを用い補正した QT 間隔（QTcNnl），QTcB，Fridericia 法により心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）の当該時点の値として算出した. 【安全性】 有害事象名は medical dictionary for regulatory activities version 9.0 を用いて分類した. 有害事象,

	臨床検査値（血液学的検査，生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，12 誘導心電図及び身体所見を評価した．なお，有害事象は，関係あり，多分関係あり，可能性あり，多分関係なし，関係なしの 5 段階で評価し，程度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した．関係あり，多分関係あり，可能性あり，を副作用とした．
解析方法	【PK】 本剤の薬物速度論的パラメータに関して，投与法ごとに，要約統計量（算術平均，標準偏差，最小値，最大値，中央値及び変動係数）を算出した．各投与法について，自然対数変換した AUC_{0-t}，$C_{max,}$の記述統計を行った．更に，平均値及び中央値の濃度と時間のグラフを作成した．本剤投与時（本剤 20 mg，本剤 100 mg，本剤 20 mg＋ケトコナゾール 400 mg）の自然対数変換した C_{max} 及び AUC_{0-}に関して，固定効果を投与法，投与群，Period，登録群の Period，登録群，投与法と登録群の交互作用，性別，ランダム効果を被験者とした分散分析を用いて比較した．幾何平均の比と対応する 90%CI を算出した． QT/QTc 及び心拍数のベースラインからの変化量に関して，本剤の血漿中濃度の用量反応関係を評価し特徴づけるために，非線形混合効果モデルで探索的に解析することとした．この解析は本剤投与時（本剤 20 mg，本剤 100 mg，本剤 20 mg＋ケトコナゾール 400 mg）に得られたデータで行った． 用量反応グラフは，Day 4 の時間を一致させた血漿中の本剤と QT/QTc 及び心拍数のベースラインから観察された変化量をプロットして作成した．これらのグラフで QT/QTc 及び心拍数との本剤の潜在的な関係を調べた．PPK 解析は本剤投与時（本剤 20 mg，本剤 100 mg，本剤 20 mg＋ケトコナゾール 400 mg）から本剤の血漿中濃度の予測可能性を確かめるために行った． 【心臓力学】 個々の被験者について，Day 4 で時間を一致させベースラインで補正した QT/QTc を，Day 4 の各測定時点から Day-1 で一致する測定時点を引き，欠測値を除くデータの平均値として算出した．時間を一致させベースラインで補正した QT/QTc の推定は反復測定共分散分析を用いて行った．主要評価項目は個別の被験者データで補正した QTcNi = aQT [1-RR]とした． 各測定時点でのプラセボと本剤投与及びモキシフロキサシン投与との最小二乗平均の差の評価は両側 90%CI（その上限は片側 95%CI の上限と同じとした）で行った．モキシフロキサシン投与に対し，モキシフロキサシンとプラセボ間の最小二乗平均の差の両側 90%CI の下限を用いて，この試験で陽性対照による QT/QTc の延長が検出可能かどうかを確認した．プラセボとの差の片側 95%CI の上限が 10 msec 以下であった場合，QT/QTc の延長作用はないと判断することとした．すべての測定時点でモキシフロキサシンとプラセボとの差の両側 90%CI の下限が 0 を上回った場合，本試験は陽性対照とプラセボとの QT/QTc の平均値の差を検出するのに十分な感度を有すると判断することとした． カテゴリカル解析は，次に示す間隔で，時間を一致させた QT/QTc のベースラインからの変化量の最大値で行った．：≤30 msec，> 30 msec ～ ≤60 msec，> 60 msec．同様に，投与後の QT/QTc の最大値は同様に次に示す間隔で解析した．：≤450 msec，> 450 msec ～ ≤480 msec，> 480 msec ～ ≤500 msec，> 500 msec． 【安全性】 治療下で発現した有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，12 誘導心電図及び身体所見を記

	述的に解析した．なお，ウォッシュアウト期間に発現した有害事象は，前の Period の投与法に割り当てた．
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.18.2 被験者の内訳

スクリーニング評価を受け，組入れ基準に適格（又は治験責任医師が適格とした）であった被験者を，個別の被験者番号（1～30）に割り当てた（登録群 1：1～15，登録群 2：16~30）．各登録群で女性被験者が 40%以上（男女ともに各登録群の 60%未満）となるようにした．性別で層別化するために，男性被験者は登録群 1 の被験者番号 1 から割り付け，女性被験者は登録群 1 の被験者番号 15 から割り付けた．その後，登録群 2 も同様とした．各登録群で 3 名ずつを 5 群の投与群にランダム化して割り当て，治験薬を投与した．

30 名が登録され，28 名が試験を完了した．

30 名全員を安全性，心臓力学，PK 及び PD の解析対象とした．

2 名［1 名は Period 3 の入院時の臨床検査値のため，もう 1 名は Period 6（追加評価期間）の入院時にヘモグロビン減少の有害事象のため］が試験を中止した．

除外基準により，各 Period の入院時にヘモグロビン値が低値（Period 1～3：12.0 g/dL 未満，Period 4～5：11.0 g/dL 以下）の被験者は試験中止であったが，試験開始後の治験実施計画書の改訂 2（[redacted]年[redacted]月[redacted]日改訂）で，試験中止とせず，追加評価期間として該当 Period 6 をもうけることとした．予定された投与群の順序で投与を受けた後に，除外基準に抵触した該当 Period の投与法を Period 6 で受けることとした．

Period 6（追加評価期間）を受けた被験者を表 2.7.6.18.2-1 に示した．

Period 6 の投与を受けたのは，Period 2 又は 3 の入院時にヘモグロビン値が 12 g/dL 未満であった 6 名であった．

被験者番号 24，26，29 及び 30 はヘモグロビン値が 12.0 g/dL 未満であったため，Period 2 の投与を受けることができなかった．被験者番号 24，26，29 の 3 名の被験者は，Period 3，4 及び 5 は予定された投与法で投与を受け，その後，Period 6 で Period 2 の投与法の投与を受けた．被験者番号 30 は Period 6 の入院時にヘモグロビン減少の有害事象のため試験中止となり，投与されなかった．

被験者番号 25 及び 28 はヘモグロビン値が 12.0 g/dL 未満であったため，Period 3 の投与を受けなかった．この 2 名の被験者は，Period 4 及び 5 は予定された投与法で投与を受け，その後，Period 6 で Period 3 の投与法の投与を受けた．

統計解析では，線形モデルで使用した投与群の投与順序は被験者が実際に受けた投与順序であった．

表 2.7.6.18.2-1 Period 6（追加評価期間）を受けた被験者（BILA459-09 試験）

Subject Number	Sequence	1	2	3	4	5	6 (make-up period)
24	According to randomization	E	C	D	B	A	
	Actual dosing sequence	E		D	B	A	C
26	According to randomization	B	A	E	C	D	
	Actual dosing sequence	B		E	C	D	A
29	According to randomization	C	D	A	E	B	
	Actual dosing sequence	C		A	E	B	D
30*	According to randomization	A	B	C	D	E	
	Actual dosing sequence	A		C	D	E	
25	According to randomization	D	E	B	A	C	
	Actual dosing sequence	D	E		B	A	C
28	According to randomization	E	C	D	B	A	
	Actual dosing sequence	E	C		D	B	A

*Subject discontinued participation in the study due to an AE and was not dosed in Period 6.

第 5.3.4.1.3 項 BILA459-09 CSR Table 9.8:1

2.7.6.18.2.1 治験実施計画書からの逸脱

試験の結果に影響を及ぼす逸脱はなかった.

2.7.6.18.3 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.18.3-1 に示した.

本試験に登録された 30 名のうち，女性は 14 名，男性は 16 名であった．人種はヒスパニックが 29 名，白人が 1 名であった．平均年齢は 33 歳（範囲：20～44 歳），平均体重は 66.3 kg（範囲：50.3～84.4 kg），平均身長は 166 cm（範囲：146～182 cm）であった.

表 2.7.6.18.3-1　被験者背景（BILA459-09 試験）

Trait		Female	Male	Overall
Gender	Female	-	-	14
	Male	-	-	16
Race	Caucasian	0	1	1
	Hispanic	14	15	29
Frame Size	Small	2	8	10
	Medium	9	7	16
	Large	3	1	4
Age (years)	Mean	33	32	33
	SD	7	8	7
	Minimum	22	20	20
	Maximum	44	43	44
	N	14	16	30
Weight (kg)	Mean	63.4	68.9	66.3
	SD	8.7	6.4	7.9
	Minimum	50.3	60.8	50.3
	Maximum	84.4	80.7	84.4
	N	14.0	16.0	30.0
Height (cm)	Mean	161	170	166
	SD	8	8	9
	Minimum	146	158	146
	Maximum	174	182	182
	N	14	16	30

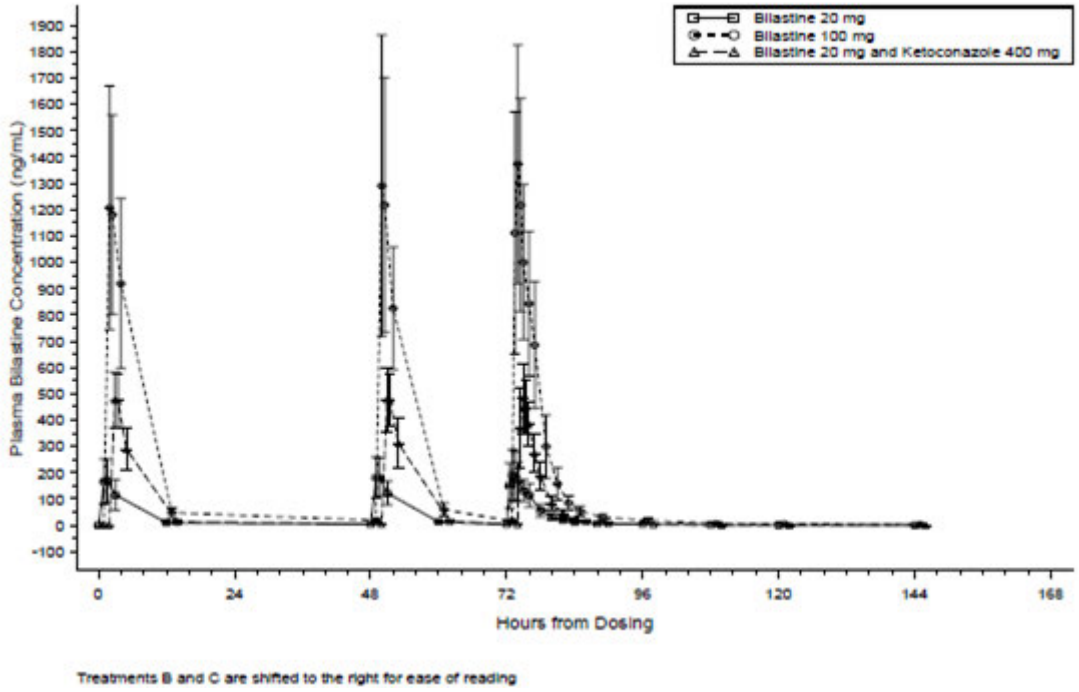
第 5.3.4.1.3 項 BILA459-09 CSR Table 14 1 3

2.7.6.18.4　薬物動態の評価

2.7.6.18.4.1　血漿中濃度

Day 1，3，4 の本剤の血漿中濃度推移を図 2.7.6.18.4.1-1 に示した.

本剤は速やかに吸収され，投与後 1 時間以内に C_{max} に到達し，その後の消失相は多相性を示した.



第 5.3.4.1.3 項 BILA459-09 CSR Figure 11.4.1.1:1

図 2.7.6.18.4.1-1　Day 1，3，4 のビラスチンの血漿中濃度推移（平均値±SD）（BILA459-09 試験）

2.7.6.18.4.2　　薬物動態パラメータ

本剤の血漿中薬物速度論的パラメータを表 2.7.6.18.4.2-1 に示した．

本剤の曝露量（$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max}）は本剤 20 mg 投与で最も小さく，本剤 100 mg 投与で最も大きかった．T_{max} の平均値は各投与法で 1.24～1.52 時間であり，投与法間で同程度であった．$T_{1/2}$ は本剤 20 mg 投与（12.5 時間）と本剤 100 mg 投与（14.7 時間）で同程度であったが，本剤 20 mg＋ケトコナゾール 400 mg 投与（8.35 時間）では短かった．本剤 20 mg＋ケトコナゾール 400 mg 投与では CL/F 及びみかけの分布容積が小さかった．

また，ケトコナゾール併用及び非併用投与後の本剤の曝露量（$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max}）の比較から，曝露量はケトコナゾール併用により本剤 20 mg 単独の約 2 倍に増加し，本剤 100 mg 単独の 32～38%に相当した．

表 2.7.6.18.4.2-1　ビラスチンの血漿中薬物動態パラメータ（BILA459-09 試験）

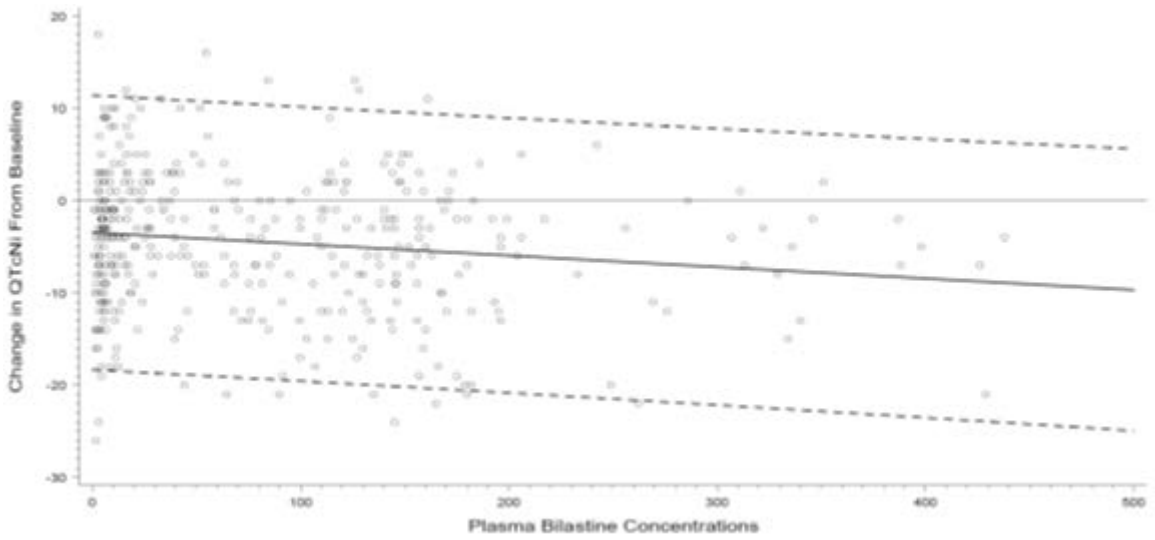
Pharmacokinetic Parameters	Treatment A Mean ± SD	Treatment B Mean ± SD	Treatment C Mean ± SD	Treatment C Versus Treatment A % MR (90% CI)*	Treatment C Versus Treatment B % MR (90% CI)*
$AUC_{(0-\tau)}$ (ng*hr/mL)	1068.5 ± 326.78	6318.6 ± 1682.1	1942.1 ± 344.58	188.8 (177.96, 200.33)	32.1 (30.23, 34.14)
C_{max} (ng/mL)	208 ± 92.2	1410 ± 454	515 ± 95.5	264.3 (236.85, 294.83)	38.2 (34.12, 42.70)
C_{min} (ng/mL)	1.11 ± 0.918	4.68 ± 4.43	0.637 ± 0.490		
T_{max} (hr)	1.12 (0.583, 4.10)	1.08 (0.583, 3.16)	1.08 (0.584, 3.09)		
C_{avg} (ng/mL)	14.84 ± 4.539	87.76 ± 23.36	26.97 ± 4.786		
K_{el} (1/hr)	0.0740 ± 0.0359	0.0569 ± 0.0312	0.0971 ± 0.0383		
$T_{1/2}$ (hr)	12.5 ± 8.03	14.7 ± 5.57	8.35 ± 3.70		
CL/F (L/hr)	20.176 ± 5.1978	16.967 ± 4.7329	10.592 ± 1.7484		
Vz/F (L)	350.249 ± 222.217	341.783 ± 122.573	125.704 ± 52.9155		
MRT (hr)	7.52 ± 3.00	6.36 ± 2.71	4.31 ± 0.637		

T_{max} is presented as median (minimum, maximum)
Treatment A = 1 x 20 mg Bilastine
Treatment B = 5 x 20 mg Bilastine
Treatment C = 1 x 20 mg Bilastine and 2 x 200 mg Ketoconazole
%MR is the Mean Ratio of the test treatment versus the reference treatment
第 5.3.4.1.3 項 BILA459-09 CSR Table 11.4.1.2:1

2.7.6.18.4.3　PK/PD解析

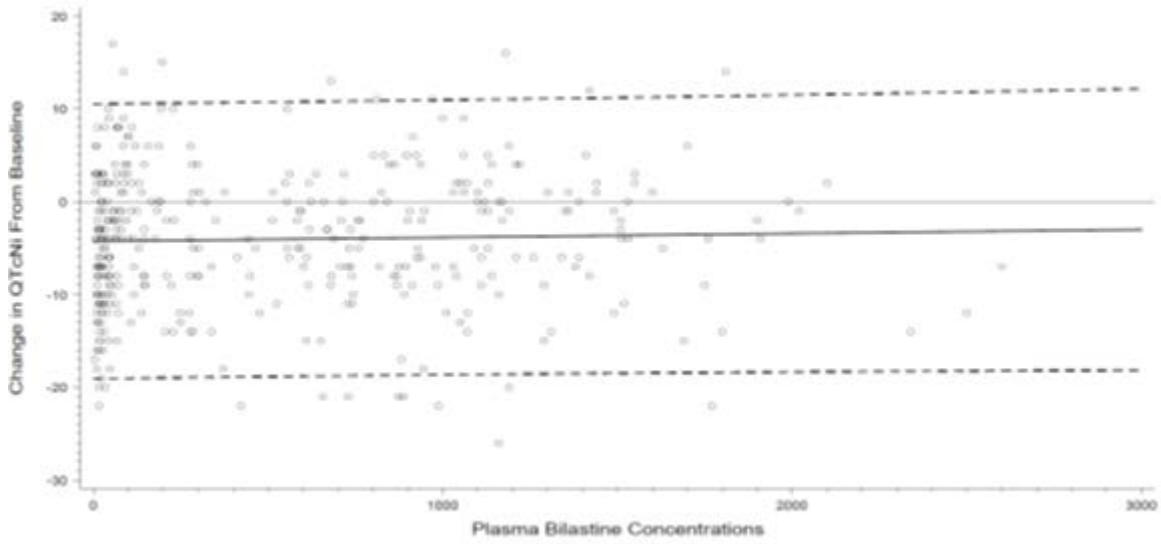
本剤の血漿中濃度と QTcNi の変化量の関係を図 2.7.6.18.4.3-1（本剤 20 mg 投与），図 2.7.6.18.4.3-2（本剤 100 mg 投与）及び図 2.7.6.18.4.3-3（本剤 20 mg＋ケトコナゾール 400 mg 投与）に示した．

本剤の血漿中濃度と心臓力学の変化量の間に関連はなかった．また，心臓力学の主要評価項目である QTcNi の変化量と本剤の用量との関連も認めなかった．



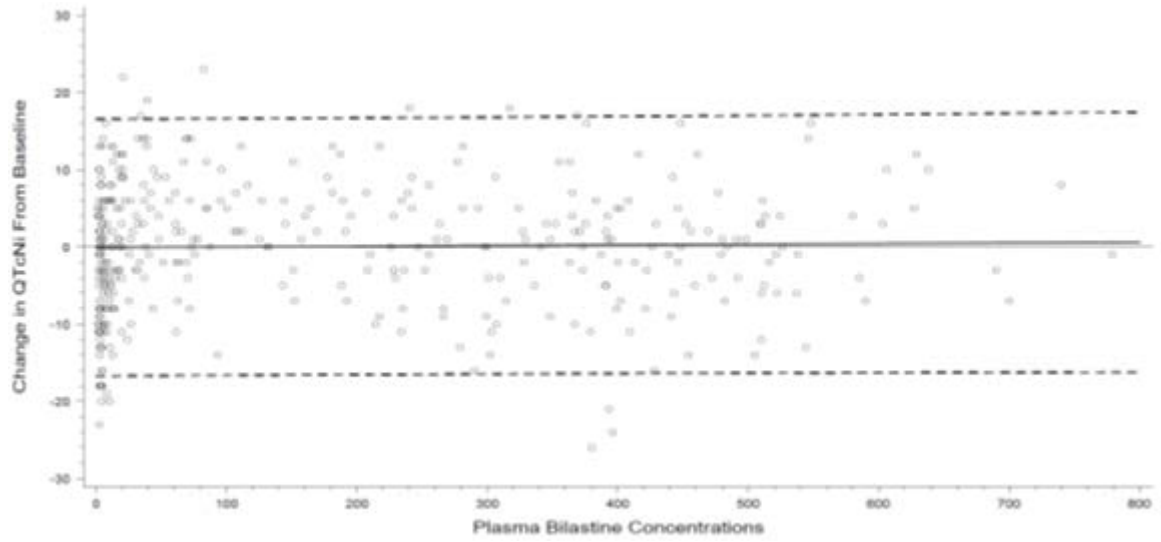
The regression equation is: Y = -3.4720 + (-0.0124) * X, R-square is: 0.0211
Regression line (solid line), 95% CI of regression line (dashed line)
第 5.3.4.1.3 項 BILA459-09 CSR Figure 14.4.9:1

図 2.7.6.18.4.3-1　投与法 A（ビラスチン 20 mg）投与時のビラスチンの血漿中濃度と QTcNi の変化量の関係（BILA459-09 試験）



The regression equation is: Y = -4.2780 + (0.0004) * X, R-square is: 0.0010
Regression line (solid line), 95% CI of regression line (dashed line)
第 5.3.4.1.3 項 BILA459-09 CSR Figure 14.4.9:2

図 2.7.6.18.4.3-2　投与法 B（ビラスチン 100 mg）投与時のビラスチンの血漿中濃度と QTcNi の変化量の関係（BILA459-09 試験）



Regression line (solid line), 95% CI of regression line (dashed line)
The regression equation is: Y = -0.1102 + (0.0009) * X, R-square is: 0.0004
第 5.3.4.1.3 項 BILA459-09 CSR Figure 14.4.9:3

図 2.7.6.18.4.3-3　投与法 C（ビラスチン 20 mg＋ケトコナゾール 400 mg）投与時のビラスチンの血漿中濃度と QTcNi の変化量の関係（BILA459-09 試験）

2.7.6.18.4.4　母集団薬物動態解析

血漿中濃度と心臓力学の関連はなかったが，母集団薬物動態解析（PPK 解析）はすべての用量で本剤の血漿中濃度が予測可能であることを明らかにするために行った．PPK モデル構築は最初に，本剤 20 mg 投与（投与法 A）及び本剤 100 mg 投与（投与法 B）で行った．これによって，本剤の PK でケトコナゾールの潜在的な交絡因子を削除した．本剤 20 mg 投与（投与法 A）及び本剤 100 mg 投与（投与法 B）の PPK モデルを base model とした．次に，本剤の PK に本剤 20 mg＋

ケトコナゾール 400 mg 投与（投与法 C）とケトコナゾールの因子を組込み，full model を構築した．

2.7.6.18.4.4.1　Base model

Base model での本剤の母集団薬物動態パラメータを表 2.7.6.18.4.4.1-1 に示した．

本剤 20 mg 投与（投与法 A）及び本剤 100 mg 投与（投与法 B）の PK データより，本剤は一次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルを採用した．

吸収速度定数（KA）及びバイオアベイラビリティ［BA（F）］を固定した後，個体間変動の比例誤差モデル，残差変動の比例誤差モデル及び付加誤差モデルを用いて，本剤の血漿中濃度-時間を 2-コンパートメントモデルに当てはめた．

母集団薬物動態パラメータ［全身クリアランス（CL），コンパートメント間のクリアランス（Q），中央コンパートメントの分布容積（V2），末梢コンパートメントの分布容積（V3）］はすべて 13%より少ない%相対標準誤差（%RSE）で良好に推定された．個体間変動はすべてのパラメータ（η_{CL}，η_{Q}，η_{V2}，η_{V3}）で 40%又はそれ以下であった．残差変動［比例誤差モデルにおける個体内変動（$\sigma_{proportional}$）及び付加誤差モデルにおける個体内変動（$\sigma_{additive}$）］では変動係数（%CV）は 30%より少なく，それは本剤の血漿中濃度の変動が 70%以上であること示唆していた．Base model はケトコナゾールの交互作用を含むモデルへ発展させるに妥当であると考えた．

表 2.7.6.18.4.4.1-1　ビラスチンの母集団薬物動態パラメータ
（base model：投与法 A 及び B）（BILA459-09 試験）

Parameter	Estimate	%RSE	%CV
KA (hr^{-1})	1.5 (fixed)		
CL (L/hr)	9.62	4.33	
Q (L/hr)	29.0	5.41	
V2 (L)	18.2	12.6	
V3 (L)	1.35	9.93	
F	0.5 (fixed)		
η_{CL}	0.0494	30.4	22.2
η_{Q}	0.0733	40.0	27.1
η_{V2}	0.425	21.9	65.2
η_{V3}	0.224	28.6	47.3
$\sigma_{proportional}$	0.0809	9.02	28.4
$\sigma_{additive}$	0.0882	59.6	SD = 0.297

%RSE is the percent relative standard error of the estimate
%CV is the coefficient of variation of the estimate
For $\sigma_{additive}$, the standard deviation is calculated rather than the %CV.
第 5.3.4.1.3 項 BILA459-09 CSR Table 11.4.4 1:1

2.7.6.18.4.4.2　Full model

Full model での本剤の母集団薬物動態パラメータを表 2.7.6.18.4.4.2-1 に示した．

Full model のパラメータの推定値は base model で得られた推定値と同様であった．Full model では，ケトコナゾールによって，本剤の BA（F）が 50%から 81%（50%＋31%）に増加した．

表 2.7.6.18.4.4.2-1　ビラスチンの母集団薬物動態パラメータ
（full model：投与法 A，B 及び C）（BILA459-09 試験）

Parameter	Estimate	%RSE	%CV
KA (hr^{-1})	1.5 (fixed)		
CL (L/hr)	9.13	4.29	
Q (L/hr)	1.12	9.11	
V2 (L)	25.2	4.60	
V3 (L)	14.9	11.3	
F	0.5 (fixed)		
F~KTZ	0.31	7.87	
η_{CL}	0.0316	27.3	17.8
η_{Q}	0.0279	41.6	16.7
η_{V2}	0.313	25.5	55.9
η_{V3}	0.148	25.5	38.5
$\sigma_{proportional}$	0.0959	9.36	31.0
$\sigma_{additive}$	0.261	47.5	SD = 0.511

%RSE is the percent relative standard error of the estimate
%CV is the coefficient of variation of the estimate
For $\sigma_{additive}$, the standard deviation is calculated rather than the %CV.
第 5.3.4.1.3 項 BILA459-09 CSR Table 11.4.4 2:1

Base model 及び Full model の PPK 解析の結果より，本剤の血漿中濃度は 3 投与法すべてで予測可能であることが示唆された．

2.7.6.18.5　心臓力学の評価

2.7.6.18.5.1　心電図異常

臨床的に重要な心電図異常は発現しなかった．投与前後で心電図異常の発現割合は変化しなかった．QTcB 延長が散見される被験者を 7 名に認めた（表 2.7.6.18.5.1-1）．

表 2.7.6.18.5.1-1　QTcB 延長の一覧（BILA459-09 試験）

Subject	Treatment	Study Day	QTcB Value (msec)
1	D	-2	440
	E	4	433
9	A	-1	452
	A	1	467
	B	4	455
	C	1	454
	D	3	455
	D	7	458
	E	-2	453
	E	2	461
12	B	1	459
18	C	1	437
	E	-2	435
	E	3	438
	E	4	441
22	E	1	450
27	E	4	460
30	C	-1	463

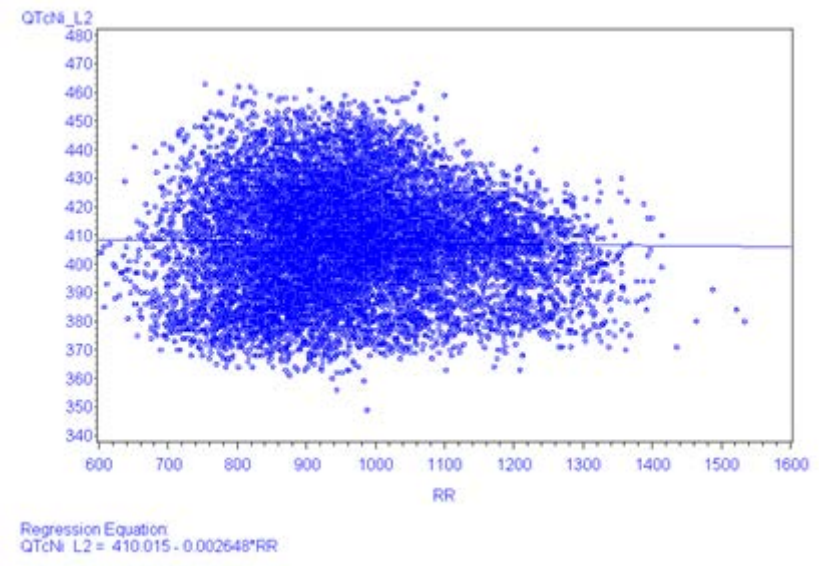
第 5.3.4.1.3 項 BILA459-09CSR Table 12.5.2:1

2.7.6.18.5.2　　QT補正

QTc と RR の関係を図 2.7.6.18.5.2-1～図 2.7.6.18.5.2-4 に示した．

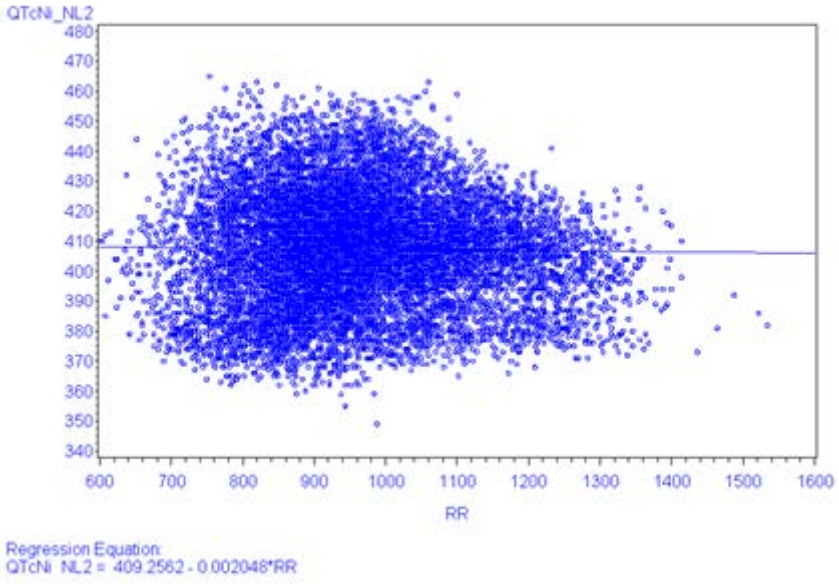
QT は心拍数に反比例して変化するので，QT を補正する必要がある．Bazett 法や Fridericia 法のような補正法が一般的に考えられるが，QT/RR の関連性は健康成人では特殊であるため，主要評価項目として QTcNi を使用することとした．また，QTcNnl，QTcB 及び QTcF でも解析した．

理想的には，QTc と RR の関係が水平（傾きが 0）に近くなると想定したことから，図に傾きを示した．QTc と RR の傾き基づく本試験では，Bazett 法より個別の被験者データを用いた補正法及び Fridericia 法が心拍数の影響を受けないことが示された．



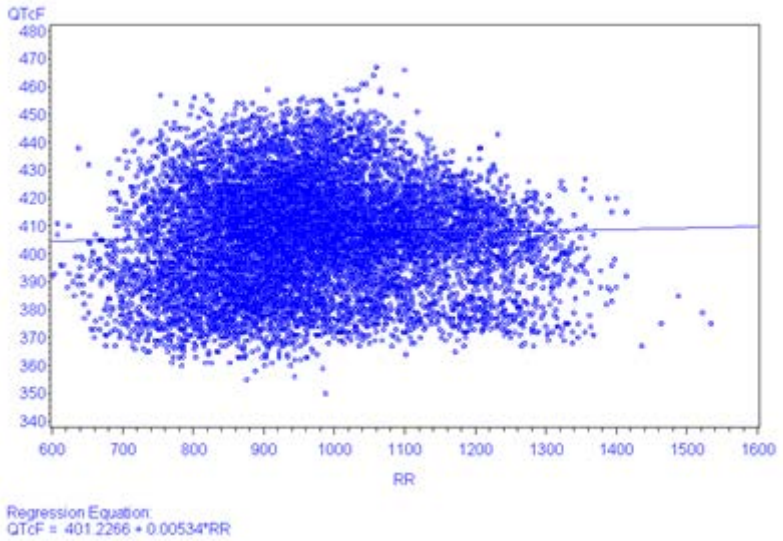
第 5.3.4.1.3 項 BILA459-09 CSR Figure 12.5.3.1:1

図 2.7.6.18.5.2-1　QTcNi と RR 間隔の関係（BILA459-09 試験）



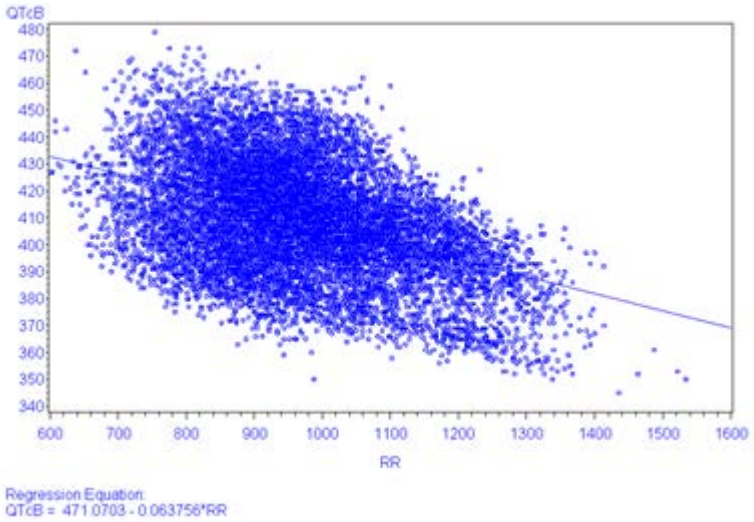
第 5.3.4.1.3 項 BILA459-09 CSR Figure 12.5.3.1:2

図 2.7.6.18.5.2-2　QTcNnl と RR 間隔の関係（BILA459-09 試験）



第 5.3.4.1.3 項 BILA459-09 CSR Figure 12.5.3.1:3

図 2.7.6.18.5.2-3　QTcF と RR 間隔の関係（BILA459-09 試験）



第 5.3.4.1.3 項 BILA459-09 CSR Figure 12.5.3.1:4

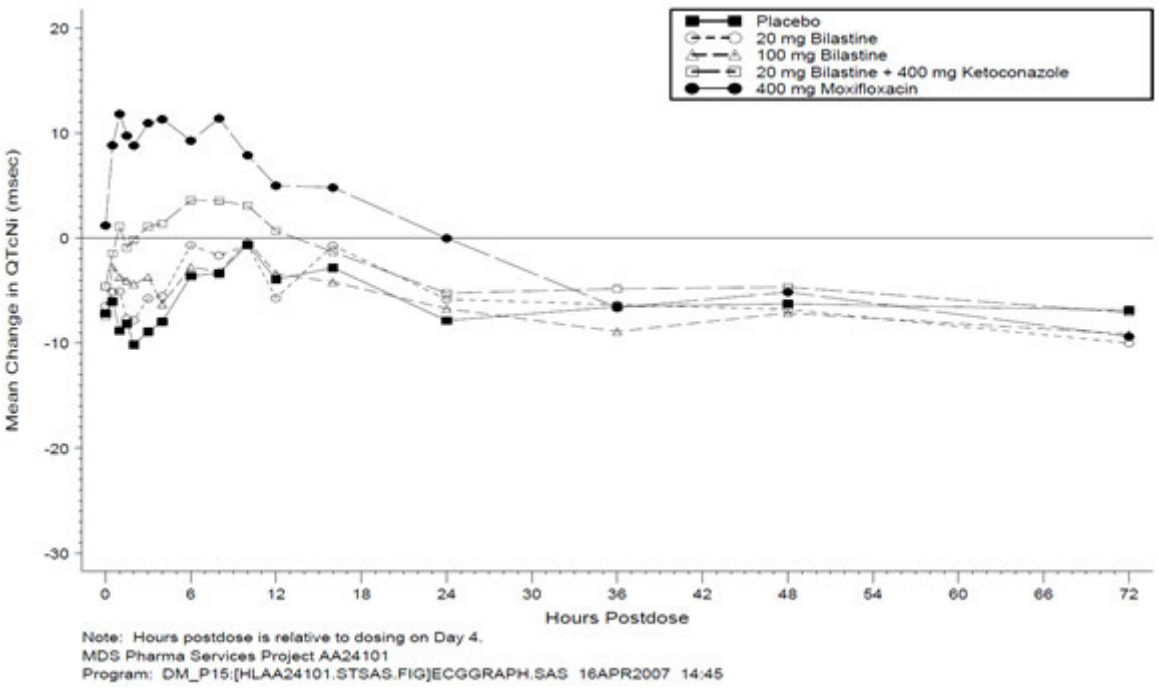
図 2.7.6.18.5.2-4　QTcB と RR 間隔の関係（BILA459-09 試験）

2.7.6.18.5.3　QTcのベースラインからの変化量

QTcNi のベースラインからの平均変化量を図 2.7.6.18.5.3-1 に示した．なお，ベースラインの心電図は，投与後に実施する予定の規定時刻と時間を一致させた同時刻（time-matched baseline）に測定した．

本剤 20 mg 投与及び本剤 100 mg 投与では QTcNi のベースラインからの平均変化量に明らかな延長を認めなかった．本剤 20 mg＋ケトコナゾール 400 mg 投与では投与後 1，3，4，6，8，10 及び 12 時間に QTcNi のベースラインからの平均変化量がわずかに延長し，投与後 6 及び 8 時間で延長が最大（3.6 msec）となった．モキシフロキサシン 400 mg 投与では投与後 0～16 時間に QTcNi のベースラインからの平均変化量が大きく延長し，投与後 1 時間で延長が最大（11.8 msec）となった．

QTcNnl，QTcF 及び QTcB でも同様の結果を認めた．



第 5.3.4.1.3 項 BILA459-09 CSR Figure 12.5.3.2:1

図 2.7.6.18.5.3-1　QTcNi のベースラインからの平均変化量
（BILA459-09 試験）

2.7.6.18.5.4　　QT/QTcのベースラインからの変化量の共分散分析

ベースラインで補正した QT/QTc は反復測定 ANCOVA を行った．最初に，登録群，Period，投与群，投与法，性別及び時間の固定効果，並びに投与法と登録群の交互作用及び投与法と時間の交互作用を含むモデルでデータを解析した．各被験者のベースラインの値は共変量として含まれた．登録群，登録群別の投与法，性別の変動に 0.05 の有意差がなければ，モデルから除外することとした．

Full model と reduced model の反復測定共分散分析結果を表 2.7.6.18.5.4-1 に示した．

性別はいずれの QT/QTc も有意な変動を示さなかったため，reduced model には含めなかった．被験者の登録群及び登録群別の投与法の交互作用に QT/QTc の有意な変動を認めたため，これらの共変量の交互作用は reduced model に含めた．

Full model の効果に加えて，登録群，投与法，時間の 3 要因の交互作用を含む探索的モデルでは，3 要因の交互作用は QT/QT に有意な変動は示さなかった．

表 2.7.6.18.5.4-1 Full model と reduced model の共分散分析結果（BILA459-09 試験）

Effect	QT		QTcNi		QTcNnl		QTcF		QTcB	
Model:	F	R	F	R	F	R	F	R	F	R
Group	*	*	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Period (Group)	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***
Sequence	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Treatment	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***
Gender	NS		NS		NS		NS		NS	
Group*Treatment	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***
Hour	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***
Treatment*Hour	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***
Baseline Covariate	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***
Covariance Parameter Estimates										
Subject (Sequence)	154.96	159.67	97.11	112.49	96.16	112.41	79.75	92.29	150.78	164.16
Residual	88.85	88.85	30.07	30.07	31.21	31.21	31.33	31.33	46.32	46.31

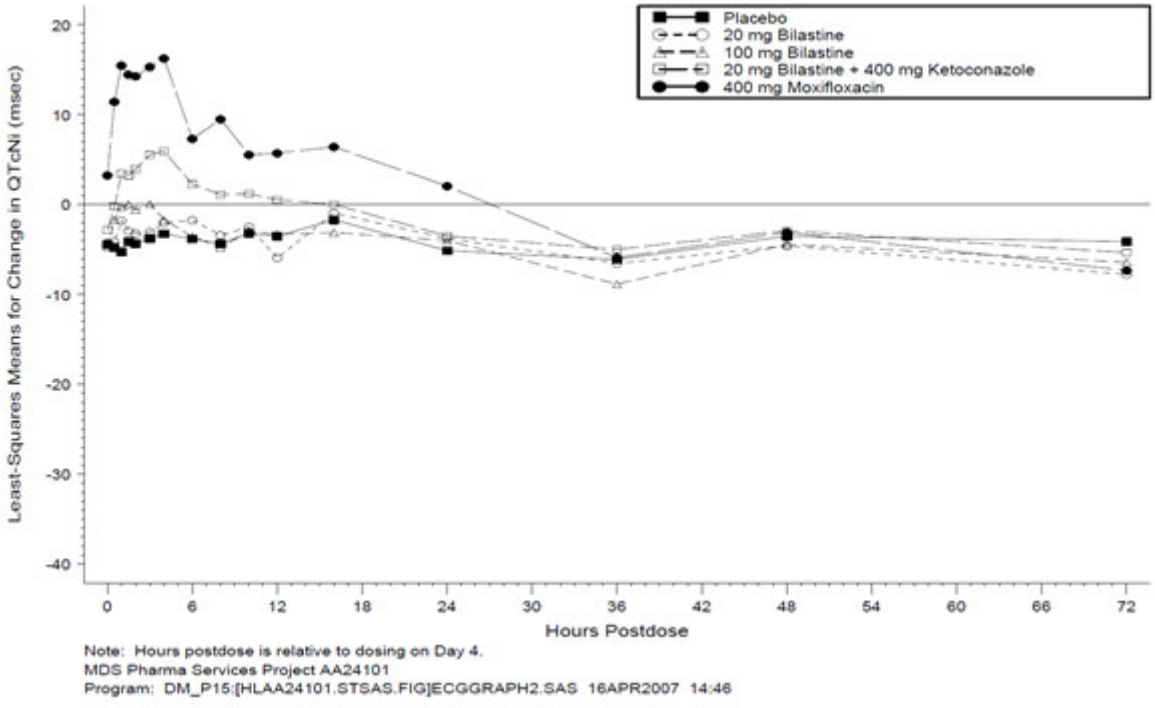
Model: F = Full model, R = Reduced model.
NS = Not significant, $p > 0.05$,
* $p < 0.05$, **$p < 0.01$, *** $p < 0.001$.
第 5.3.4.1.3 項 BILA459-09 CSR Table 12 5 3 3 1:1

2.7.6.18.5.5 ベースラインからの変化量の最小二乗平均値

QTcNi のベースラインからの変化量の最小二乗平均値を図 2.7.6.18.5.5-1 に示した.

本剤 20 mg 投与及び本剤 100 mg 投与では，投与後のいずれの時点でも QTcNi のベースラインからの変化量に有意な延長はなかった．本剤 20 mg＋ケトコナゾール 400 mg 投与では投与後 4 時間（5.9 msec，$p < 0.05$）に有意に延長した．モキシフロキサシン 400 mg 投与では，投与後 0.5～4 時間（11.5～16.3 msec，$p < 0.001$），投与後 6（7.3 msec，$p < 0.05$），8（9.5 msec，$p < 0.01$）及び 16（6.4 msec，$p < 0.05$）時間に有意に延長した.

QTcNnl，QTcF 及び QTcB でも同様の結果を認めた.



第 5.3.4.1.3 項 BILA459-09 CSR Figure 12.5.3.3.2:1

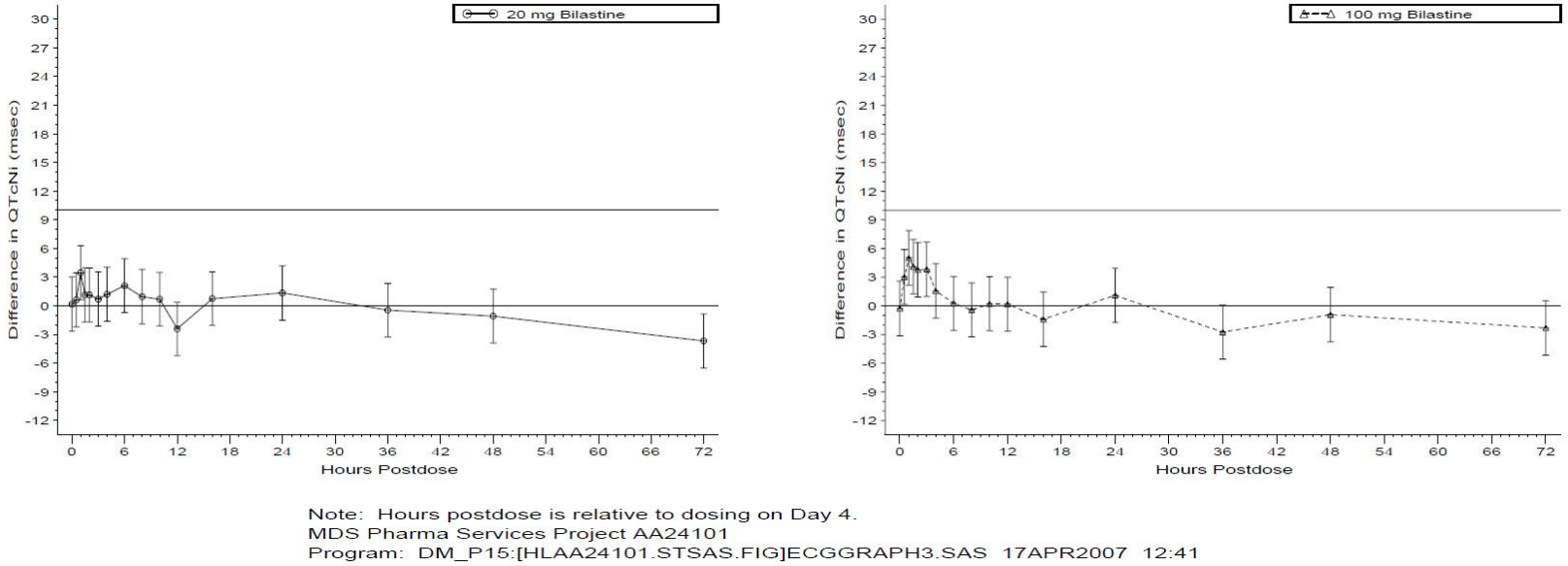
図 2.7.6.18.5.5-1　QTcNi のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（BILA459-09 試験）

2.7.6.18.5.6　QTcNiのベースラインからの変化量のプラセボとの差の最小二乗平均値

本剤 20 mg 投与及び本剤 100 mg 投与の QTcNi のベースラインからの変化量のプラセボとの差の最小二乗平均値及び両側 90%CI を図 2.7.6.18.5.6-1 に示した．なお．両側 90%CI の上限は片側 95%CI の上限と同じとした.

E14 ガイドラインでは，QTc 間隔のプラセボとの差の平均値としておよそ 5 msec であり，時間を一致させた効果の平均値の最も大きい値の 95%CI の上限によって確かめる．QT/QTc 評価試験が陰性とは，その薬剤の QTc 間隔への時間を一致させた平均効果の最大値に対する片側 95%CI の上限が 10 msec を上回る場合を指す.

本剤 20 mg 投与では，QTcNi のベースラインからの変化量のプラセボとの差は，投与後 1 時間（3.5 msec，片側 95%CI の上限：6.3 msec）で有意（$p < 0.05$）であった．本剤 100 mg 投与では，QTcNi のベースラインからの変化量のプラセボとの差は，投与後 0.5～3.0 時間（3.0～5.0 msec，片側 95%CI の上限の最大値:7.87 msec）で有意であった. 以上より, 本剤 20 mg 投与及び本剤 100 mg 投与では QTcNi のベースラインからの変化量のプラセボとの差の片側 95%CI の上限は 10 msec を上回らなかった.



第 5.3.4.1.3 項 BILA459-09 CSR Figure 12.5.3.3.3:1

図 2.7.6.18.5.6-1　ビラスチン 20 mg 投与及びビラスチン 100 mg 投与の QTcNi のベースラインからの変化量のプラセボとの差の最小二乗平均値及び両側 90%信頼区間（BILA459-09 試験）

QT/QTc のベースラインからの変化量のプラセボとの差の最大値を表 2.7.6.18.5.6-1 に示した．本剤 20 mg 投与では，QT/QTc のベースラインからの変化量のプラセボとの差の最大値の片側 95%CI の上限は，いずれも 10 msec を上回らなかった．本剤 100 mg 投与では，投与後 3 時間の QT 間隔及び投与後 1 時間の QTcB のベースラインからの変化量のプラセボとの差の最大値の片側 95%CI の上限が 10 msec をわずかに上回った．

本剤 20 mg＋ケトコナゾール 400 mg 投与では，QT/QTc のベースラインからの変化量のプラセボとの差の最大値の片側 95%CI の上限は，いずれも 10 msec を上回った．QTcNi のベースラインからの変化量のプラセボとの差は，投与後 0.5～12.0 時間（4.0～9.3 msec，片側 95%CI の上限：6.87～12.16 msec）で有意であった．

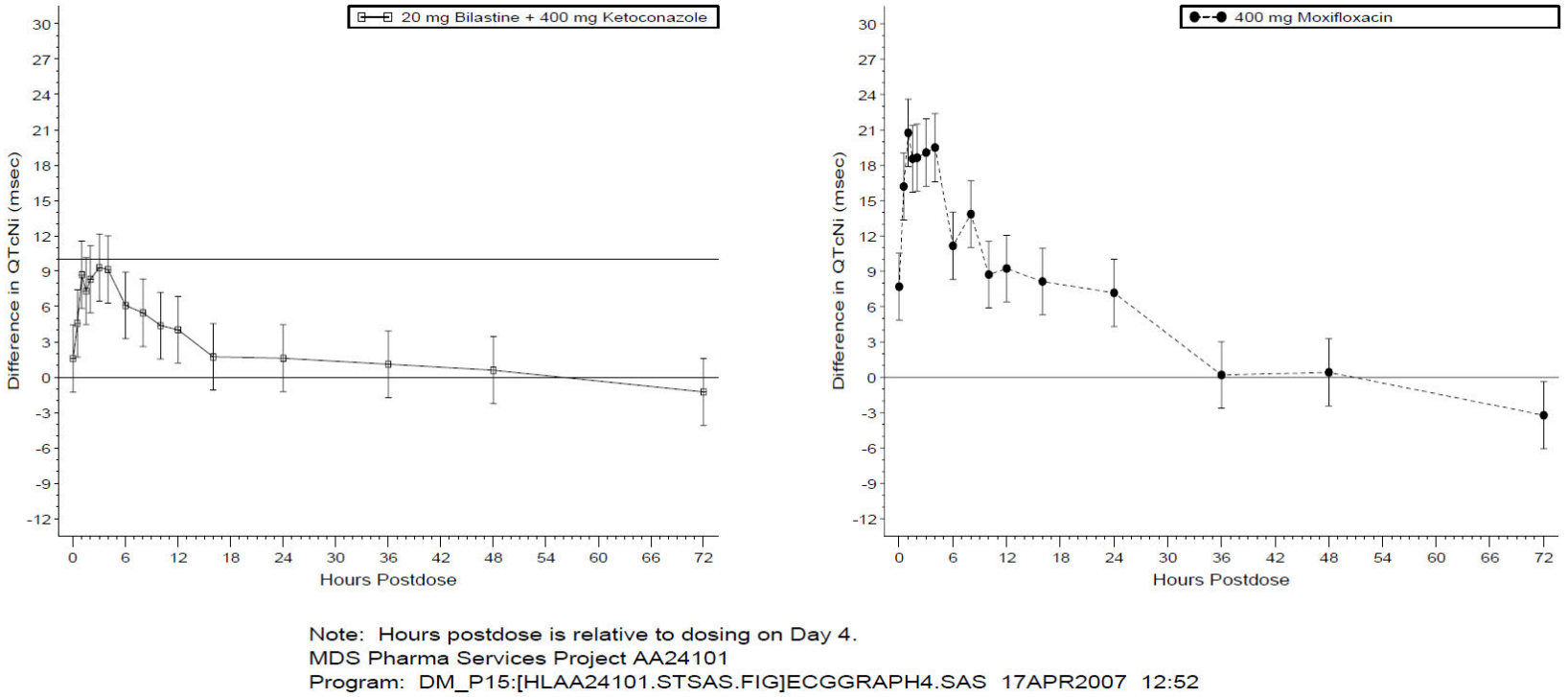
表 2.7.6.18.5.6-1　QT/QTc のベースラインからの変化量のプラセボとの差の最大値（msec）（BILA459-09 試験）

	20 mg bilastine			100 mg bilastine			20 mg bilastine and 400 mg ketoconazole		
Parameter	Hour	Diff	UCL	Hour	Diff	UCL	Hour	Diff	UCL
QT	3.0	4.09	8.95	3.0	6.98	11.89	3.0	12.32	17.22
QTcNi	1.0	3.47	6.30	1.0	5.02	7.87	3.0	9.31	12.16
QTcB	1.0	4.07	7.58	1.0	6.53	10.07	1.0	9.45	12.99
QTcF	1.0	3.31	6.20	1.0	4.88	7.79	3.0	9.17	12.08
QTcNnl	1.0	3.54	6.42	1.0	4.97	7.87	3.0	9.61	12.52

Hour is the hour postdose at which the largest placebo-corrected change from time-matched baseline occurred. Diff is the largest placebo-corrected change from time-matched baseline (the estimate of the difference between LS means for active and placebo). UCL is the 95% upper one-sided confidence limit from the ANCOVA.
第 5.3.4.1.3 項 BILA459-09 CSR Table 12 5 3 3 3:1

本剤 20 mg＋ケトコナゾール 400 mg 投与及びモキシフロキサシン 400 mg 投与の QTcNi のベースラインからの変化量のプラセボとの差の最小二乗平均値及び両側 90%CI を図 2.7.6.18.5.6-2 に示した．

E14 ガイドラインでは，陽性対照は QT/QTc の平均値を 5 msec 延長することを示す必要があり，そのために，モキシフロキサシンのような陽性対照を使用するよう要求している．仮説検定では要求されていないが，モキシフロキサシンとプラセボの最小二乗平均の差を評価するために，両側 90%CI を算出した．すべての測定時点で下限 0 msec を上回っており，モキシフロキサシンの QT/QTc の延長を示すことができた（表 2.7.6.18.5.6-2）．モキシフロキサシン 400 mg 投与では，QTcNi のベースラインからの変化量のプラセボとの差は，投与後 0～24 時間（7.2～20.7 msec，片側 95%CI の下限：4.32～17.89 msec）で有意であった．したがって，本試験は陽性対照とプラセボとの QT/QTc の平均値の差を検出するのに十分な感度を有することが示された．



第 5.3.4.1.3 項 BILA459-09 CSR Figure 12.5.3.3.3:2

図 2.7.6.18.5.6-2　ビラスチン 20 mg＋ケトコナゾール 400 mg 投与及びモキシフロキサシン 400 mg 投与の QTcNi のベースラインからの変化量のプラセボとの差の最小二乗平均値及び両側 90%信頼区間（BILA 459-09 試験）

表 2.7.6.18.5.6-2　QTcNi のベースラインからの変化量のプラセボとの差（BILA 459-09 試験）

		20 mg Bilastine			100 mg Bilastine			20 mg Bilastine 400 mg Ketoconazole			400 mg Moxifloxacin		
Day	Hour	Difference#	(90% CI)	p-value	Difference#	(90% CI)	p-value	Difference#	(90% CI)	p-value	Difference#	(90% CI)	p-value
4	0.0	0.2	(-2.64, 3.02)	0.8947	-0.3	(-3.11, 2.59)	0.8576	1.6	(-1.25, 4.45)	0.2707	7.7	(4.84, 10.55)	<.0001***
	0.5	0.6	(-2.20, 3.46)	0.6628	3.0	(0.18, 5.89)	0.0370*	4.6	(1.73, 7.43)	0.0016**	16.2	(13.35, 19.05)	<.0001***
	1.0	3.5	(0.65, 6.30)	0.0161*	5.0	(2.17, 7.87)	0.0006***	8.7	(5.85, 11.55)	<.0001***	20.7	(17.89, 23.60)	<.0001***
	1.5	1.2	(-1.67, 3.99)	0.4224	4.1	(1.26, 6.96)	0.0047**	7.3	(4.47, 10.17)	<.0001***	18.5	(15.70, 21.40)	<.0001***
	2.0	1.2	(-1.68, 3.98)	0.4252	3.8	(0.94, 6.64)	0.0093**	8.3	(5.48, 11.18)	<.0001***	18.6	(15.79, 21.49)	<.0001***
	3.0	0.7	(-2.11, 3.55)	0.6174	3.8	(0.98, 6.69)	0.0084**	9.3	(6.46, 12.16)	<.0001***	19.1	(16.19, 21.95)	<.0001***
	4.0	1.2	(-1.61, 4.04)	0.3997	1.6	(-1.28, 4.42)	0.2804	9.2	(6.31, 12.01)	<.0001***	19.5	(16.59, 22.40)	<.0001***
	6.0	2.1	(-0.69, 4.91)	0.1399	0.3	(-2.56, 3.09)	0.8541	6.1	(3.28, 8.93)	<.0001***	11.2	(8.31, 14.01)	<.0001***
	8.0	1.0	(-1.90, 3.81)	0.5111	-0.4	(-3.25, 2.41)	0.7703	5.5	(2.60, 8.36)	0.0002***	13.9	(11.03, 16.68)	<.0001***
	10.0	0.7	(-2.09, 3.51)	0.6183	0.2	(-2.60, 3.05)	0.8773	4.4	(1.56, 7.21)	0.0024**	8.7	(5.90, 11.55)	<.0001***
	12.0	-2.4	(-5.20, 0.40)	0.0933	0.2	(-2.64, 3.01)	0.8968	4.0	(1.22, 6.87)	0.0051**	9.2	(6.41, 12.06)	<.0001***
	16.0	0.8	(-2.03, 3.57)	0.5900	-1.4	(-4.25, 1.46)	0.3375	1.7	(-1.08, 4.56)	0.2272	8.1	(5.30, 10.96)	<.0001***
5	24.0	1.3	(-1.50, 4.20)	0.3543	1.1	(-1.74, 3.96)	0.4465	1.6	(-1.23, 4.48)	0.2637	7.2	(4.32, 10.02)	<.0001***
	36.0	-0.4	(-3.25, 2.36)	0.7547	-2.7	(-5.57, 0.08)	0.0570	1.1	(-1.71, 3.94)	0.4403	0.2	(-2.62, 3.03)	0.8887
6	48.0	-1.1	(-3.90, 1.76)	0.4577	-0.9	(-3.77, 1.94)	0.5299	0.6	(-2.25, 3.46)	0.6776	0.4	(-2.43, 3.27)	0.7714
7	72.0	-3.7	(-6.49, -0.84)	0.0111*	-2.3	(-5.16, 0.55)	0.1128	-1.2	(-4.09, 1.61)	0.3951	-3.2	(-6.06, -0.36)	0.0272*

Note1：＃Difference between active treatment and placebo.

Note2：*, **, *** indicate that the differences between active treatment and placebo for time-matched change from baseline are significantly different from 0 at alpha-levels of 0.05, 0.01, and 0.001, respectively.

Note3：*, **, *** indicate p-values that are significant at 0.05, 0.01, and 0.001 levels, respectively.

第 5.3.4.1.3 項 BILA459-09 CSR Table 14.3.6.4.2

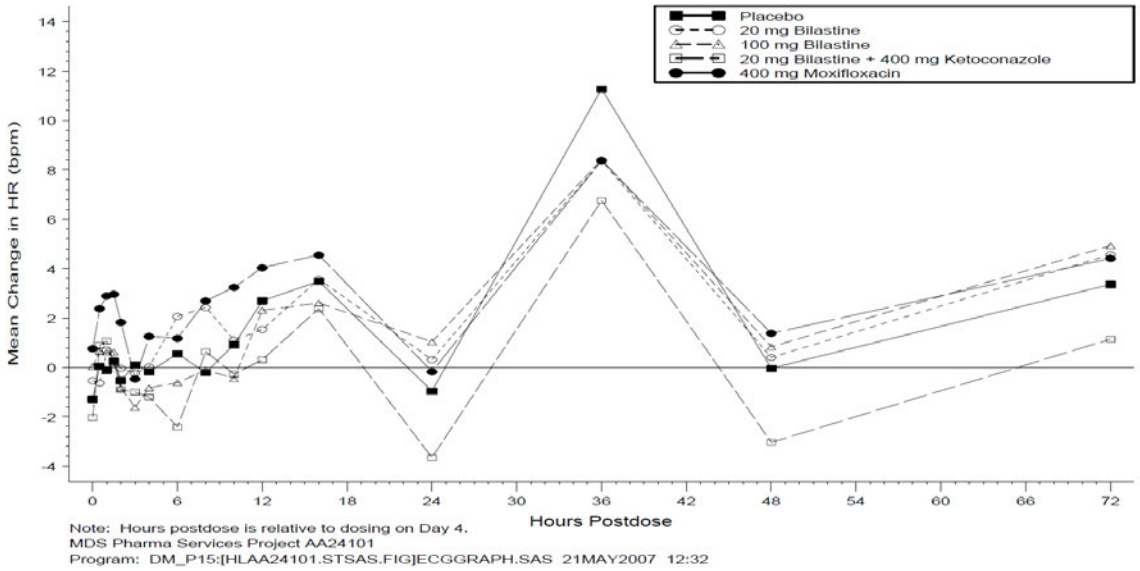
2.7.6.18.5.7 心拍数，PR間隔及びQRS群

心拍数，PR 間隔及び QRS 群のベースラインからの平均変化量をそれぞれ図 2.7.6.18.5.7-1，図 2.7.6.18.5.7-2 及び図 2.7.6.18.5.7-3 に示した．

心拍数のベースラインからの平均変化量は，プラセボ投与の投与後 36 時間（< 12 bpm の変化）を除き，10 bpm を上回らなかった．すべての投与法で同様の傾向であった．

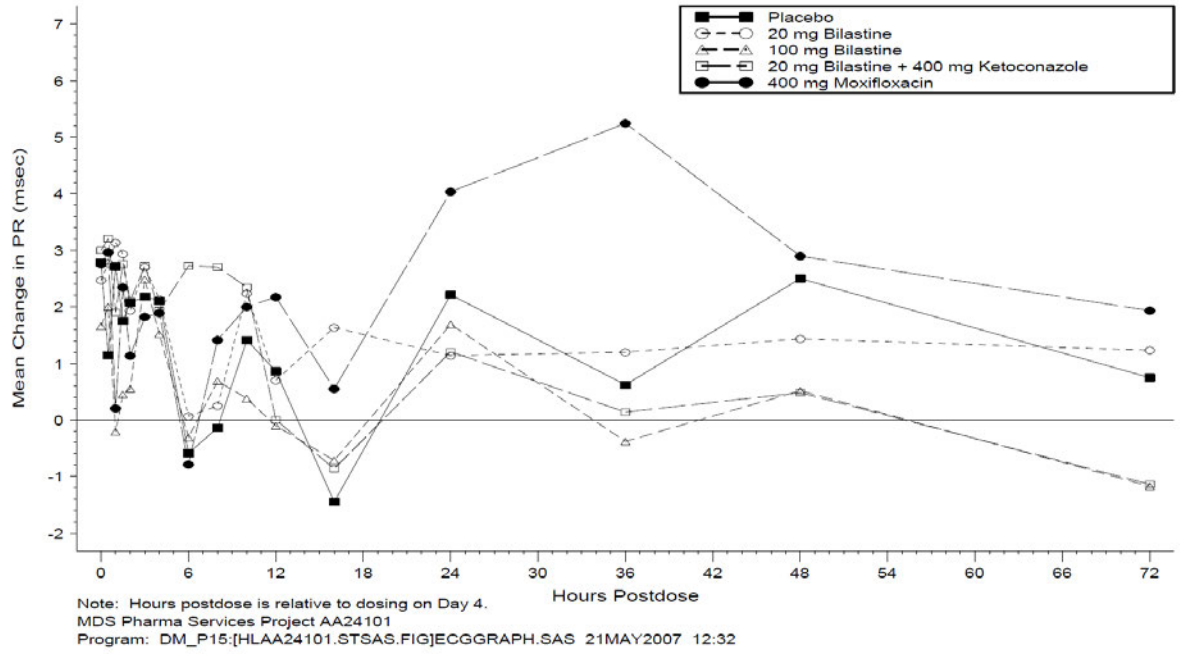
PR 間隔の平均値は，いずれの時点でも 220 msec を上回らず，ベースラインからの平均変化量は 25%を上回らなかった．モキシフロキサシン 400 mg 投与の投与後 36 時間を除き，投与法間の明らかな差はなかった．

QRS 群の平均値は，いずれの時点でも 120 msec を上回らず，ベースラインからの平均変化量は 25%を上回らなかった．投与法間の明らかな差はなかった．



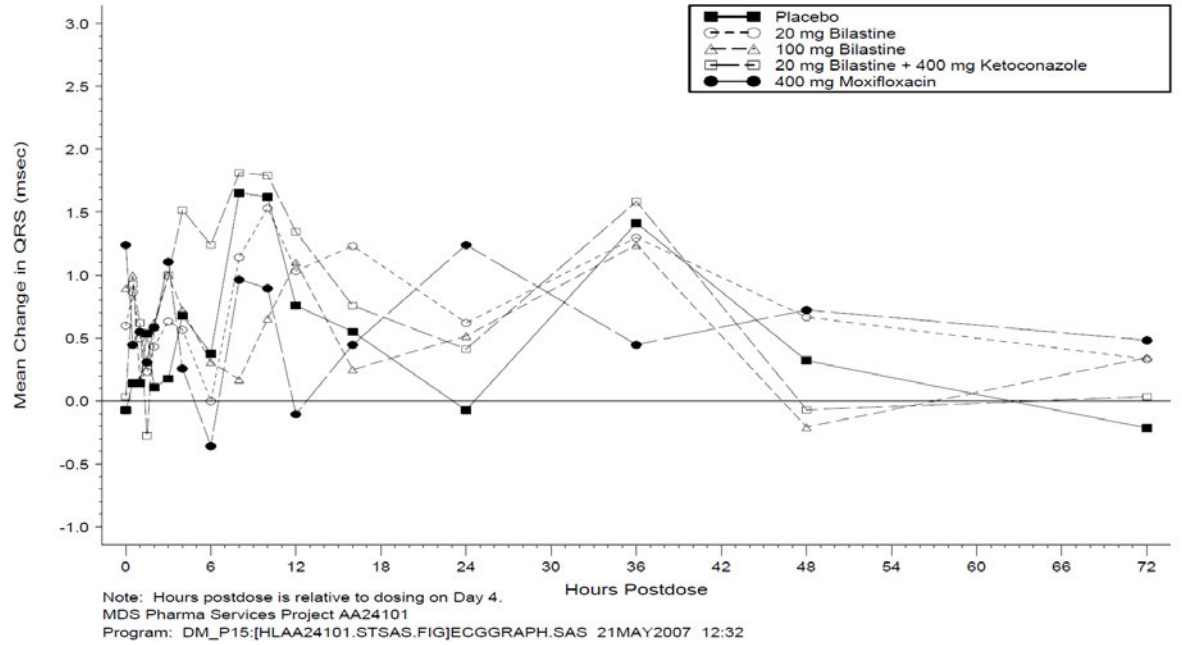
第 5.3.4.1.3 項 BILA459-09 CSR Figure 12.5.3.4:1

図 2.7.6.18.5.7-1 心拍数のベースラインからの平均変化量
（BILA459-09 試験）



第 5.3.4.1.3 項 BILA459-09 CSR Figure 12.5.3.4:2

図 2.7.6.18.5.7-2　PR 間隔のベースラインからの平均変化量
（BILA459-09 試験）



第 5.3.4.1.3 項 BILA459-09 CSR Figure 12.5.3.4:3

図 2.7.6.18.5.7-3　QRS 群のベースラインからの平均変化量
（BILA459-09 試験）

2.7.6.18.5.8　カテゴリカル解析

QTcNi の最大値及びベースラインからの最大変化量を表 2.7.6.18.5.8-1 に示した.

本剤 20 mg 投与，本剤 100 mg 投与及び本剤 20 mg＋ケトコナゾール 400 mg 投与では，すべての被験者で QTcNi の最大値は 450 msec 以下であり，最大変化量は 30 msec 以下であった．モキシフロキサシン 400 mg 投与では，QTcNi の最大値が>450～≤480 msec の被験者が 2 名，最大変化量が>30～≤60 msec の被験者が 1 名であった．

表 2.7.6.18.5.8-1　QTcNi の最大値及び最大変化量（BILA459-09 試験）

Category (msec)		placebo N = 29 n %	20 mg bilastine N = 30 n %	100 mg bilastine N = 30 n %	20 mg bilastine 400 mg and ketoconazole N = 29 n %	400 mg moxifloxacin N = 29 n %
Maximum Postdose QTcNi Interval	≤450	29 (100%)	30 (100%)	29 (100%)	29 (100%)	27 (93%)
	>450 to ≤480	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (7%)
	>480 to ≤500	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	>500	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Maximum Change From Time-Matched Baseline in QTcNi Interval	≤30	29 (100%)	30 (100%)	29 (100%)	29 (100%)	28 (97%)
	>30 to ≤60	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
	>60	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

注）100 mg bilastine N=30 は誤記．正しくは N=29.
第 5.3.4.1.3 項 BILA459-09 CSR Table 12 5 3 5:1

心臓専門医により心電図波形が形態学的に異常と判断された件数を表 2.7.6.18.5.8-2 に示した．形態学的異常はわずかであり，投与法間に差は認めなかった．

表 2.7.6.18.5.8-2　心電図波形の形態学的異常（BILA459-09 試験）

Abnormality Code	placebo N = 29	20 mg bilastine N = 30	100 mg bilastine N = 29	20 mg bilastine and 400 mg ketoconazole N = 29	400 mg moxifloxacin N = 29
Non-specific T wave abnormalities possible drug effect	5	0	6	5	26
Non-specific T wave abnormalities possible electrolyte imbalance	0	2	3	0	0
Non-specific T wave abnormalities possibly secondary to heart disease	4	2	7	5	8
Prolonged QTc interval	85	81	61	79	135
Sinus bradycardia	65	59	60	64	53

Note: The numbers in the table represent the number of subjects and time points at which a given abnormality was recorded, e.g., if one subject had sinus bradycardia at Hour 6 and Hour 8, then n=2.
第 5.3.4.1.3 項 BILA459-09 CSR Table 12 5 3.6:1

2.7.6.18.6　安全性の評価

2.7.6.18.6.1　曝露の程度

治験薬を 1 回以上投与された 30 名すべてが安全性の解析対象とされた．本剤 20 mg 投与は 30 名，本剤 100 mg 投与は 29 名，本剤 20 mg＋ケトコナゾール 400 mg 投与は 29 名，プラセボ投与は 29 名，モキシフロキサシン 400 mg 投与は 29 名であった．

2.7.6.18.6.2 有害事象及び副作用

有害事象の発現割合を表 2.7.6.18.6.2-1 に，すべての有害事象を表 2.7.6.18.6.2-2 に示した.

有害事象の発現割合は 77%（23/30 名）に 162 件発現した．投与法別での有害事象の発現割合は，本剤 20 mg 投与で 30%（9/30 名），本剤 100 mg 投与で 34%（10/29 名），本剤 20 mg＋ケトコナゾール 400 mg 投与で 34%(10/29 名), プラセボ投与で 28%(8/29 名), モキシフロキサシン 400 mg 投与で 55%（16/29 名）であった．また，有害事象の程度は，162 件のうち 160 件は軽度で，中等度は 1 件で便秘（プラセボ投与），高度は 1 件で下腹部痛（本剤 100 mg 投与）であった．治験責任医師が判断した治験薬との因果関係は,「可能性あり」が 63 件,「多分関係なし」が 79 件,「関係なし」が 20 件であった.

発現割合が高かった有害事象（3 名以上）は，便秘［本剤 20 mg＋ケトコナゾール 400 mg 投与：4/29 名（13.8%），プラセボ投与：3/29 名（10.3%)］，下痢［モキシフロキサシン 400 mg 投与：4/29 名（13.8%)］，頭痛［プラセボ投与：4/29 名（13.8%)］，消化不良［モキシフロキサシン 400 mg 投与：3/29 名（10.3%)］，浮動性めまい［モキシフロキサシン 400 mg 投与：3/29（10.3%)］であった.

発現割合が高かった副作用（3 名以上）は，下痢［モキシフロキサシン 400 mg 投与：4/29 名（13.8%)］，消化不良［モキシフロキサシン 400 mg 投与：3/29 名（10.3%)］，浮動性めまい［モキシフロキサシン 400 mg 投与：3/29（10.3%)］，頭痛［プラセボ投与：3/29 名（10.3%)］であった.

なお, 器官別大分類の「心臓障害」に分類される有害事象を本剤 100 mg 投与で 2/29 名 (6.9%)，プラセボ投与で 1/29 名(3.4%)に認めた．本剤 100 mg 投与で発現した事象名は胸部不快感 2/29 名（6.9%）であり，どちらの有害事象も治験責任医師は因果関係を「多分関係なし」と判断した．プラセボ投与で発現した事象名は呼吸困難 1/29 名(3.4%)及び動悸 1/29 名(3.4%)であり，どちらの有害事象も治験責任医師は因果関係を「可能性あり」と判断した.

表 2.7.6.18.6.2-1　有害事象の発現割合（BILA459-09 試験）

Treatment	Number of Subjects Reporting AEs	Number of AE Episodes Reported
A (N = 30)	9 (30%)	17
B (N = 29)	10 (34%)	18
C (N = 29)	10 (34%)	39
D (N = 29)	8 (28%)	34
E (N = 29)	16 (55%)	54

第 5.3.4.1.3 項 BILA459-09 CSR Table 12 2 1:1

表 2.7.6.18.6.2-2　すべての有害事象及び副作用（BILA459-09 試験）

MedDRA(ver.9.0) System Organ Class Preferred Term	有害事象 投与法 A (N=30) ビラスチン 20 mg n(%)	 B (N=29) ビラスチン 100 mg n(%)	 C (N=29) ビラスチン 20 mg ＋ケトコナゾール 400 mg n(%)	 D (N=29) プラセボ n(%)	 E (N=29) モキシフロキサシン 400 mg n(%)	副作用 投与法 A (N=30) ビラスチン 20 mg n(%)	 B (N=29) ビラスチン 100 mg n(%)	 C (N=29) ビラスチン 20 mg ＋ケトコナゾール 400 mg n(%)	 D (N=29) プラセボ n(%)	 E (N=29) モキシフロキサシン 400 mg n(%)
何らかの有害事象/副作用	9(30.0)	10(34.5)	10(34.5)	8(27.6)	16(55.2)	5(16.7)	2(6.9)	1(3.4)	5(17.2)	11(37 9)
心臓障害		2(6.9)		1(3.4)					1(3.4)	
胸部不快感		2(6.9)								
呼吸困難				1(3.4)					1(3.4)	
動悸				1(3.4)					1(3.4)	
内分泌障害					1(3.4)					
不規則月経					1(3.4)					
眼障害		2(6.9)	2(6.9)				1(3.4)			
結膜充血			1(3.4)							
眼刺激			1(3.4)							
眼痛		2(6.9)	1(3.4)							
眼瞼痛			1(3.4)							
流涙増加			1(3.4)							
眼充血		1(3.4)	1(3.4)							
霧視		1(3.4)	1(3.4)				1(3.4)			

第 5.3.4.1.3 項 BILA459-09 CSR 有害事象再集計データ

表 2.7.6.18.6.2-2　すべての有害事象及び副作用（BILA459-09 試験）（続き）

MedDRA(ver.9.0) System Organ Class Preferred Term	有害事象					副作用				
	投与法					投与法				
	A (N=30) ビラスチン 20 mg	B (N=29) ビラスチン 100 mg	C (N=29) ビラスチン 20 mg ＋ケトコナゾール 400 mg	D (N=29) プラセボ	E (N=29) モキシフロキサシン 400 mg	A (N=30) ビラスチン 20 mg	B (N=29) ビラスチン 100 mg	C (N=29) ビラスチン 20 mg ＋ケトコナゾール 400 mg	D (N=29) プラセボ	E (N=29) モキシフロキサシン 400 mg
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
胃腸障害	6(20.0)	4(13.8)	5(17 2)	4(13.8)	10(34.5)	5(16.7)		1(3.4)	3(10.3)	9(31.0)
腹部不快感	2(6.7)					1(3.3)				
腹部膨満	1(3.3)				1(3.4)	1(3.3)				1(3.4)
腹痛					1(3.4)					1(3.4)
下腹部痛	1(3.3)	1(3.4)		1(3.4)	1(3.4)	1(3.3)			1(3.4)	
上腹部痛	2(6.7)			1(3.4)		2(6.7)			1(3.4)	
肛門不快感					1(3.4)					1(3.4)
便秘	2(6.7)	2(6.9)	4(13.8)	3(10.3)	2(6.9)	1(3.3)		1(3.4)	1(3.4)	
下痢			1(3.4)	1(3.4)	4(13.8)				1(3.4)	4(13.8)
消化不良	1(3.3)				3(10.3)	1(3.3)				3(10.3)
鼓腸				2(6.9)	2(6.9)				2(6.9)	2(6.9)
悪心				1(3.4)	1(3.4)				1(3.4)	1(3.4)
胃不快感					2(6.9)					2(6.9)
咽喉刺激感		1(3.4)								
全身障害および投与局所様態	1(3.3)	1(3.4)	3(10 3)	1(3.4)	1(3.4)		1(3.4)			
悪寒				1(3.4)						
疲労		1(3.4)					1(3.4)			
熱感			1(3.4)							
限局性浮腫			1(3.4)							
疼痛					1(3.4)					
末梢冷感			1(3.4)							
穿刺部位疼痛	1(3.3)									
恥骨上痛			1(3.4)							
免疫系障害		1(3.4)	1(3.4)							
接触性皮膚炎			1(3.4)							
眼瞼浮腫		1(3.4)								

第 5.3.4.1.3 項 BILA459-09 CSR 有害事象再集計データ

表 2.7.6.18.6.2-2　すべての有害事象及び副作用（BILA459-09 試験）（続き）

MedDRA(ver.9.0) System Organ Class Preferred Term	有害事象 投与法 A (N=30) ビラスチン 20 mg n(%)	 B (N=29) ビラスチン 100 mg n(%)	 C (N=29) ビラスチン 20 mg ＋ケトコナゾール 400 mg n(%)	 D (N=29) プラセボ n(%)	 E (N=29) モキシフロキサシン 400 mg n(%)	副作用 投与法 A (N=30) ビラスチン 20 mg n(%)	 B (N=29) ビラスチン 100 mg n(%)	 C (N=29) ビラスチン 20 mg ＋ケトコナゾール 400 mg n(%)	 D (N=29) プラセボ n(%)	 E (N=29) モキシフロキサシン 400 mg n(%)
感染症および寄生虫症			2(6.9)		1(3.4)					
麦粒腫			1(3.4)							
上気道感染			1(3.4)		1(3.4)					
臨床検査		1(3.4)	1(3.4)		2(6.9)					
ヘモグロビン減少					1(3.4)					
体重減少		1(3.4)			1(3.4)					
尿中白血球陽性			1(3.4)							
筋骨格系および結合組織障害	3(10.0)	2(6.9)			2(6.9)					
関節痛		1(3.4)								
背部痛	1(3.3)				1(3.4)					
側腹部痛					1(3.4)					
関節腫脹	1(3.3)									
頚部痛		1(3.4)								
四肢痛	1(3.3)									
神経系障害	1(3.3)	2(6.9)	2(6.9)	4(13.8)	5(17.2)	1(3.3)	1(3.4)	1(3.4)	3(10.3)	4(13.8)
浮動性めまい	1(3.3)		2(6.9)		3(10.3)	1(3.3)		1(3.4)		3(10.3)
頭痛		1(3.4)		4(13.8)	1(3.4)		1(3.4)		3(10.3)	1(3.4)
感覚鈍麻		1(3.4)								
錯感覚		1(3.4)			1(3.4)					
精神障害				1(3.4)					1(3.4)	
不安				1(3.4)					1(3.4)	
傾眠				1(3.4)					1(3.4)	

第 5.3.4.1.3 項 BILA459-09 CSR 有害事象再集計データ

表 2.7.6.18.6.2-2　すべての有害事象及び副作用（BILA459-09 試験）（続き）

MedDRA(ver.9.0) System Organ Class Preferred Term	有害事象 投与法 A (N=30) ビラスチン 20 mg n(%)	 B (N=29) ビラスチン 100 mg n(%)	 C (N=29) ビラスチン 20 mg ＋ケトコナゾール 400 mg n(%)	 D (N=29) プラセボ n(%)	 E (N=29) モキシフロキサシン 400 mg n(%)	副作用 投与法 A (N=30) ビラスチン 20 mg n(%)	 B (N=29) ビラスチン 100 mg n(%)	 C (N=29) ビラスチン 20 mg ＋ケトコナゾール 400 mg n(%)	 D (N=29) プラセボ n(%)	 E (N=29) モキシフロキサシン 400 mg n(%)
生殖系および乳房障害					1(3.4)					
月経困難症					1(3.4)					
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2(6.7)		3(10 3)	1(3.4)						
咳嗽				1(3.4)						
しゃっくり			1(3.4)							
鼻閉	1(3.3)			1(3.4)						
咽喉頭疼痛	1(3.3)		1(3.4)	1(3.4)						
鼻漏			1(3.4)							
くしゃみ			1(3.4)							
皮膚および皮下組織障害	1(3.3)		2(6.9)	3(10.3)	2(6.9)					
紅斑	1(3.3)			1(3.4)	1(3.4)					
そう痒症			1(3.4)	2(6.9)	2(6.9)					
斑状丘疹状皮疹				2(6.9)	1(3.4)					
丘疹				1(3.4)						
皮膚小結節			1(3.4)							
蕁麻疹					1(3.4)					

第 5.3.4.1.3 項 BILA459-09 CSR 有害事象再集計データ

2.7.6.18.6.3 死亡

死亡は認めなかった.

2.7.6.18.6.4 重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった.

2.7.6.18.6.5 重要な有害事象

重要な有害事象は 2 名 2 件発現した. 1 名は Period 5 に本剤 100 mg 投与で発現した高度の下腹部痛であった. もう 1 名は Period 6 にモキシフロキサシン 400 mg 投与で発現し, 試験の中止を要した軽度のヘモグロビン減少であった. いずれの事象も治験責任医師により, 本剤との因果関係は「多分関係なし」と判断された.

2.7.6.18.6.6 臨床検査値, バイタルサイン及び身体所見

臨床検査, バイタルサイン及び身体所見に関して, 治験薬と関連する臨床所見は認められず, 臨床的に重要な変動もなかった.

2.7.6.18.7 結論

健康成人男女を対象にビラスチン（以下, 本剤）の心室再分極に及ぼす影響を評価し, 以下の結果を得た.

＜心臓力学の評価＞

・本剤の予想される治療用量（20 mg）及び予想される最大治療曝露量（100 mg）では, 投与後のいずれの時点でも QTcNi のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の有意な延長はなく, QTcNi のベースラインからの変化量のプラセボとの差の片側 95%CI の上限は 10 msec を上回らなかった.

・予想される治療用量の本剤 20 mg とケトコナゾール 400 mg を併用すると, 投与後 4 時間でベースラインからの QTcNi の変化量の最小二乗平均が増加し（5.9 msec, $p < 0.05$）, QTcNi のベースラインからの変化量のプラセボとの差は, 投与後 0.5～12.0 時間（4.0～9.3 msec, 片側 95%CI の上限：6.87～12.16 msec）で, 変化量は多くなかったが有意であった.

本剤 20 mg 投与時の血漿中濃度は, いずれの時点でも本剤 100 mg 投与時と比べて低かった. 更に, QTc の延長の程度は, 公表されているケトコナゾール単独投与時の結果と同程度であった. 加えて, PK/PD 解析の結果, 本剤の血漿中濃度と QTcNi の変化量の間には関連がないことが示唆された. 以上より, 本剤 20 mg とケトコナゾール 400 mg 投与での QTc の延長は, 本剤よりもケトコナゾールに起因する可能性が高いと考えた.

・モキシフロキサシン 400 mg 投与時では, QTcNi のベースラインからの変化量の最小二乗平均値が投与後 0.5～4 時間（11.5～16.3 msec, $p < 0.001$）, 投与後 6（7.3 msec, $p < 0.05$）, 8（9.5 msec, $p < 0.01$）及び 16（6.4 msec, $p < 0.05$）時間に有意に延長した. QTcNi のベースラインからの変化量のプラセボとの差は, 投与後 0～24 時間（7.2～20.7 msec, 片側 95%CI の上限：4.32～17.89 msec）で有意であった. これらの時点では片側 95%CI の下限が 0 を上回っており, 本試験は陽性対照薬とプラセボとの QT/QTc の平均値の差を検出するのに十分な感度を有することが示された.

＜PK＞
・本剤の血漿中曝露量は，本剤 100 mg 投与時，本剤 20 mg＋ケトコナゾール 400 mg 投与時，本剤 20 mg 投与時の順で高かった．
・PK/PD 解析の結果，本剤の血漿中濃度と心臓力学の変化量の間に関連はなかった．また，心臓力学の主要評価項目である QTcNi の変化量と本剤の用量との関連も認めなかった．
・PPK 解析の結果，いずれの投与法でも本剤の血漿中濃度は予測可能であり，ケトコナゾールは本剤の BA（F）を増加させることが示唆された．
＜安全性＞
・いずれの投与法でも死亡例及びその他の重篤な有害事象は発現しなかった．
・有害事象の発現割合は 30 名中 23 名（77%）に 162 件発現した．投与法別では，本剤 20 mg 投与で 9/30 名（30%），本剤 100 mg 投与で 10/29 名（34%），本剤 20 mg＋ケトコナゾール 400 mg 投与で 10/29 名（34%），プラセボ投与で 8/29 名（28%），モキシフロキサシン 400 mg 投与で 16/29 名（55%）であった．また，有害事象の程度は，162 件のうち 160 件は軽度で，中等度及び高度は各 1 件であった．治験責任医師が判断した治験薬との因果関係は，「可能性あり」が 63 件，「多分関係なし」が 79 件，「関係なし」が 20 件であった．
・1 名が Period 6 の入院時にヘモグロビン減少の有害事象のため試験を中止したが，治験責任医師は本事象とモキシフロキサシンとの因果関係を「多分関係なし」と判断した．
・臨床検査，バイタルサイン（血圧，脈拍数及び体重），身体所見に関して，治験薬と関連する臨床所見はなかった．

以上より，健康成人男女での本剤 20 mg 及び 100 mg 投与時並びに本剤 20 mg とケトコナゾールの併用投与時の心室再分極への影響は認められず，安全性及び忍容性は良好であった．

2.7.6.19　BILA459-04 試験（第 5.3.4.1.4 項）

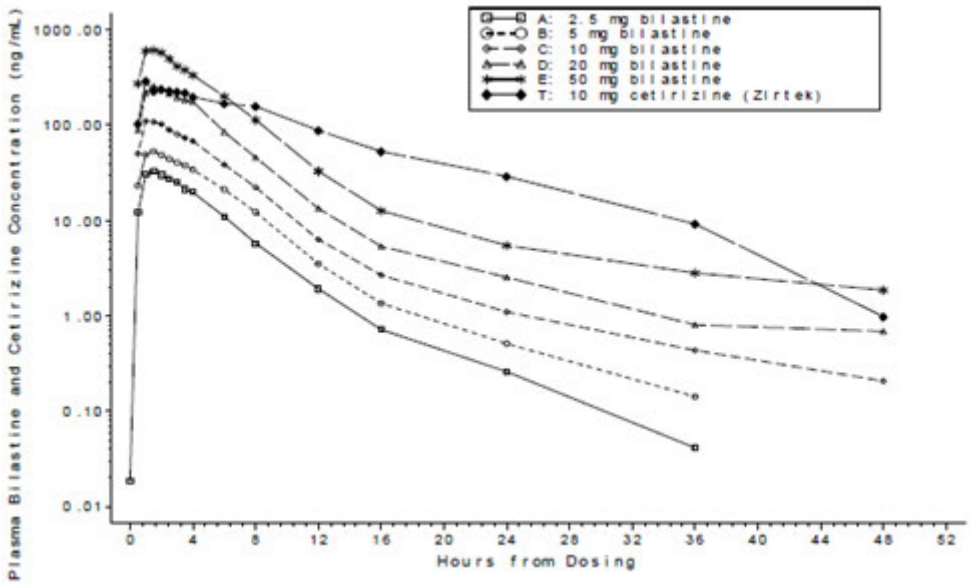
2.7.6.19.1　試験方法及び成績

表題	A randomised, double-blinded, single-dose, placebo-controlled, 4-period crossover study to evaluate the safety and tolerability, pharmacokinetics, and anti-histaminic activity of bilastine at 5 dose levels compared with cetirizine
実施地域	北アイルランド
実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日） [redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）
開発段階	第 I 相
目的	【主目的】 ・健康成人男性を対象に，ビラスチン（以下，本剤）5 用量を単回経口投与した場合の安全性と忍容性をセチリジン 10 mg の単回経口投与を対照として評価する． ・健康成人男性を対象に，本剤 5 用量を単回経口投与した場合の薬物動態（PK）をセチリジン 10 mg の単回経口投与を対照として評価する． ・本剤 5 用量投与時のヒスタミンプリックテストによる膨疹・紅斑の抑制作用をセチリジン 10 mg の単回経口投与を対照として評価する．
試験方法	単一施設，単回投与，プラセボ対照，ランダム化，二重盲検，4 期クロスオーバー試験
被験者数	21 名が登録され試験を完遂した． PK 解析対象集団：21 名，薬力学（PD）解析対象集団：21 名，安全性解析対象集団：21 名．
試験対象集団及び主要な組入れ基準	18 歳以上 45 歳以下の健康成人男性を組み入れた．
治験薬 ロット番号 用法・用量	被験薬： 本剤（2.5 mg，5 mg，10 mg，20 mg，50 mg） 本剤の 5 用量（2.5 mg，5 mg，10 mg，20 mg，50 mg）の含量を含む錠剤をそれぞれ盲検用カプセルに充填した．ロット番号を次に示す．

本剤	Lot No	本剤	Lot No
2.5 mg 錠	[redacted]	20 mg 錠	[redacted]
5 mg 錠	[redacted]	50 mg 錠	[redacted]
10 mg 錠	[redacted]		

対照薬：
プラセボ
プラセボ錠を盲検用カプセルに充填した（ロット番号：[redacted]）．
陽性対照薬：
セチリジン 10 mg
セチリジン 10 mg 錠を盲検用カプセルに充填した（ロット番号：[redacted]）．
【用法・用量】
21 名の被験者に投与群 A～E，P，T からそれぞれ 4 期をランダムに割り付けた（各期に各投与群 3 名とし，全期で各投与群 12 名とした）．
治験薬投与前は夜間 10 時間絶食し，投与後は 4 時間絶食とした．治験薬は 240 mL の水で投与した．

	投与群 A：本剤 2.5 mg を 1 回 1 カプセルで単回投与 投与群 B：本剤 5 mg を 1 回 1 カプセルで単回投与 投与群 C：本剤 10 mg を 1 回 1 カプセルで単回投与 投与群 D：本剤 20 mg を 1 回 1 カプセルで単回投与 投与群 E：本剤 50 mg を 1 回 1 カプセルで単回投与 投与群 P：プラセボを 1 回 1 カプセルで単回投与 投与群 T：セチリジン 10 mg を 1 回 1 カプセルで単回投与
治療期間	投与群 A～E，P，T のうち，4 群 4 期を被験者にランダムに割り付け，単回投与した．各期の間には少なくとも 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた.
評価基準	【PK】 血液サンプルは投与前（0 時間）及び投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，3.5，4，6，8，12，16，24，36 及び 48 時間に採取した．ノンコンパートメントモデルを用いて，投与群 A（2.5 mg），投与群 B（5 mg），投与群 C（10 mg），投与群 D（20 mg）及び投与群 E（50 mg）の本剤血漿中濃度並びに投与群 T のセチリジン血漿中薬物濃度を基に，薬物速度論的パラメータ［最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），投与 0 時間から最終濃度検出時間（t 時間）までの曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$），投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$），消失速度定数（K_{el}），見かけの消失半減期（$T_{1/2}$），平均滞留時間（MRT），見かけの分布容積（V_{SS}/F），経口クリアランス（CL/F）］を算出した. 【安全性】 徴候，症状，有害事象，心電図，血圧，心拍数，体温，呼吸数，尿検査，血液学的検査及び生化学的検査により安全性及び忍容性を評価した．なお，有害事象の因果関係は，関係あり，多分関係あり，可能性あり，多分関係なし，関係なしの 5 段階で評価し，程度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した. 【PD】 ヒスタミンプリックテストから 10 分後の膨疹及び紅斑の面積に対する本剤及びセチリジンの抑制作用を確認することで PD を評価した. ヒスタミンプリックテスト（ヒスタミン 100 mg/mL 溶液）は，被験者の背中で投与前（0 時間），投与後 1.5，4，8，12 及び 24 時間に実施した.
解析方法	【PK】 記述統計量を用いて投与群別に薬物速度論的パラメータを要約した：平均，標準偏差（SD），変動係数［割合（CV%）で示した］，平均の標準誤差（SEM），被験者数，最小値及び最大値. セチリジン 10 mg と同程度の PK を示す本剤の用量を確認するため，分散分析（ANOVA）を用い，本剤の複数用量とセチリジンの自然対数（ln）変換した ln（C_{max}），ln（$AUC_{0\text{-}t}$），ln（$AUC_{0\text{-}inf}$）及び MRT を比較した．ANOVA モデルには，投与順，期，投与群及び投与群内の被験者を因子として含めた. 【安全性】 有害事象は medical dictionary for regulatory activities version 4.1 を用いて分類し, 投与群別に有害事象の発現例数及び発現件数を要約した．臨床検査値及びバイタルサインは投与群別及び測定時点別に要約した．定量的な安全性データに関する記述統計量を算出し，定性的な安全性データを分類するため頻度を集計した.

	【PD】 膨疹・紅斑に対する本剤及びセチリジンの抑制作用を 3 種類の解析法でプラセボと比較した．1 番目に，表面積の実測データ，対数変換した表面積データ及び抑制率（投与前値に対する）を用い，別々の共分散分析モデルを膨疹・紅斑の表面積測定の各時点にあてはめた．2 番目に，用量を連続因子とした別々の共分散分析モデルを膨疹・紅斑データの各時点にあてはめた．3 番目に，Repeat ANOVA を用いて反復測定分析を行った．
結果	【被験者の内訳】 健康成人男性 21 名（平均年齢：27 歳）が登録され，試験を完遂した．21 名が PK 解析対象集団，PD 解析対象集団及び安全性解析対象集団となった． 【PK】 本剤（2.5，5，10，20 及び 50 mg）及びセチリジン 10 mg 投与時の血漿中薬物濃度の経時推移を次図に，各投与群の薬物速度論的パラメータを次表に示した．  Mean Plasma Bilastine and Plasma Cetirizine Concentration Versus Time (Semi-Log Scale) 本剤の T_{max}（平均値）は 1.54（20 mg）～1.71 時間（50 mg），MRT（平均値）は 4.83（2.5 mg）～5.89 時間（50 mg），$T_{1/2}$（平均値）は 4.31（2.5 mg）～14.5 時間（50 mg）であった．C_{max}（平均値）は 34.31（2.5 mg）～705.39 ng/mL（50 mg）であり，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値はそれぞれ 166.1（2.5 mg）～3130 ng･hr/mL（50 mg），167.8（2.5 mg）～3172 ng･hr/mL（50 mg）であった．セチリジン 10 mg 投与時の薬物速度論的パラメータの平均値は以下の通りであった；T_{max} : 1.38 時間，MRT : 11.4 時間，$T_{1/2}$: 8.47 時間，C_{max} : 31.95 ng/mL，$AUC_{(0\text{-}t)}$: 279.1 ng･hr/mL，$AUC_{(0\text{-}inf)}$：298.6 ng･hr/mL．

Summary of the Pharmacokinetic Parameters of Plasma Bilastine and Plasma Cetirizine

	Plasma Bilastine							
	Treatment A			Treatment T				
Pharmacokinetic Parameters	N	Arithmetic Mean	SD	N	Arithmetic Mean	SD	90% CI	% Mean Ratio
Cmax(ng/mL)	12.0	34.31	18.40	12.0	319.54	63.96	. - .	.
Tmax(hr)	12.0	1.58	0.633	12.0	1.38	0.772	. - .	.
AUC(0-t)(ng*hr/mL)	12.0	166.1	73.11	12.0	2791	605.1	. - .	.
AUC(0-inf)(ng*hr/mL)	12.0	167.8	73.25	12.0	2986	582.1	. - .	.
T1/2(hr)	12.0	4.31	2.89	12.0	8.47	1.66	. - .	.
Kel(1/hr)	12.0	0.206	0.0870	12.0	0.0851	0.0184	. - .	.
CL/F(mL/min)	12.0	282	89.1	12.0	57.9	11.7	. - .	.
Vss/F(L)	12.0	104	83.8	12.0	41.5	8.38	. - .	.
MRT(hr)	12.0	4.83	0.833	12.0	11.4	1.86	36.0- 48.2	42.1
ln(Cmax)	12.0	3.431	0.4495	12.0	5.747	0.2156	55.9- 62.9	59.4
ln[AUC(0-t)]	12.0	5.041	0.3759	12.0	7.911	0.2246	61.5- 65.2	63.4
ln[AUC(0-inf)]	12.0	5.052	0.3734	12.0	7.984	0.1986	61.1- 64.7	62.9

	Plasma Bilastine							
	Treatment B			Treatment T				
Pharmacokinetic Parameters	N	Arithmetic Mean	SD	N	Arithmetic Mean	SD	90% CI	% Mean Ratio
Cmax(ng/mL)	12.0	59.77	21.06	12.0	319.54	63.96	. - .	.
Tmax(hr)	12.0	1.63	0.910	12.0	1.38	0.772	. - .	.
AUC(0-t)(ng*hr/mL)	12.0	295.2	92.28	12.0	2791	605.1	. - .	.
AUC(0-inf)(ng*hr/mL)	12.0	297.9	93.02	12.0	2986	582.1	. - .	.
T1/2(hr)	12.0	4.54	2.24	12.0	8.47	1.66	. - .	.
Kel(1/hr)	12.0	0.184	0.0751	12.0	0.0851	0.0184	. - .	.
CL/F(mL/min)	12.0	302	82.3	12.0	57.9	11.7	. - .	.
Vss/F(L)	12.0	116	53.2	12.0	41.5	8.38	. - .	.
MRT(hr)	12.0	5.09	1.09	12.0	11.4	1.86	39.4- 52.3	45.9
ln(Cmax)	12.0	4.042	0.3137	12.0	5.747	0.2156	65.9- 73.3	69.6
ln[AUC(0-t)]	12.0	5.648	0.2882	12.0	7.911	0.2246	69.2- 73.1	71.1
ln[AUC(0-inf)]	12.0	5.657	0.2881	12.0	7.984	0.1986	68.7- 72.5	70.6

	Plasma Bilastine							
	Treatment C			Treatment T				
Pharmacokinetic Parameters	N	Arithmetic Mean	SD	N	Arithmetic Mean	SD	90% CI	% Mean Ratio
Cmax(ng/mL)	12.0	123.91	40.86	12.0	319.54	63.96	. - .	.
Tmax(hr)	12.0	1.67	0.937	12.0	1.38	0.772	. - .	.
AUC(0-t)(ng*hr/mL)	12.0	592.0	125.3	12.0	2791	605.1	. - .	.
AUC(0-inf)(ng*hr/mL)	12.0	597.2	124.2	12.0	2986	582.1	. - .	.
T1/2(hr)	12.0	9.91	3.88	12.0	8.47	1.66	. - .	.
Kel(1/hr)	12.0	0.0883	0.0625	12.0	0.0851	0.0184	. - .	.
CL/F(mL/min)	12.0	293	73.4	12.0	57.9	11.7	. - .	.
Vss/F(L)	12.0	265	164	12.0	41.5	8.38	. - .	.
MRT(hr)	12.0	5.62	1.27	12.0	11.4	1.86	43.1- 56.7	49.9
ln(Cmax)	12.0	4.764	0.3605	12.0	5.747	0.2156	79.5- 87.3	83.4
ln[AUC(0-t)]	12.0	6.360	0.2324	12.0	7.911	0.2246	78.9- 82.9	80.9
ln[AUC(0-inf)]	12.0	6.370	0.2278	12.0	7.984	0.1986	78.3- 82.2	80.3

	Plasma Bilastine							
	Treatment D			Treatment T				
Pharmacokinetic Parameters	N	Arithmetic Mean	SD	N	Arithmetic Mean	SD	90% CI	% Mean Ratio
Cmax(ng/mL)	12.0	285.67	77.03	12.0	319.54	63.96	. - .	.
Tmax(hr)	12.0	1.54	0.866	12.0	1.38	0.772	. - .	.
AUC(0-t)(ng*hr/mL)	12.0	1346	370.1	12.0	2791	605.1	. - .	.
AUC(0-inf)(ng*hr/mL)	12.0	1357	374.7	12.0	2986	582.1	. - .	.
T1/2(hr)	12.0	11.1	4.74	12.0	8.47	1.66	. - .	.
Kel(1/hr)	12.0	0.0791	0.0512	12.0	0.0851	0.0184	. - .	.
CL/F(mL/min)	12.0	262	72.1	12.0	57.9	11.7	. - .	.
Vss/F(L)	12.0	261	147	12.0	41.5	8.38	. - .	.
MRT(hr)	12.0	5.40	1.03	12.0	11.4	1.86	40.7- 54.4	47.6
ln(Cmax)	12.0	5.620	0.2778	12.0	5.747	0.2156	94.2-102.1	98.2
ln[AUC(0-t)]	12.0	7.172	0.2684	12.0	7.911	0.2246	88.9- 92.9	90.9
ln[AUC(0-inf)]	12.0	7.180	0.2688	12.0	7.984	0.1986	88.2- 92.2	90.2

	Plasma Bilastine							
	Treatment E			Treatment T				
Pharmacokinetic Parameters	N	Arithmetic Mean	SD	N	Arithmetic Mean	SD	90% CI	% Mean Ratio
Cmax(ng/mL)	12.0	705.39	256.66	12.0	319.54	63.96	. - .	.
Tmax(hr)	12.0	1.71	1.41	12.0	1.38	0.772	. - .	.
AUC(0-t)(ng*hr/mL)	12.0	3130	1012	12.0	2791	605.1	. - .	.
AUC(0-inf)(ng*hr/mL)	12.0	3172	1033	12.0	2986	582.1	. - .	.
T1/2(hr)	12.0	14.5	3.74	12.0	8.47	1.66	. - .	.
Kel(1/hr)	12.0	0.0526	0.0211	12.0	0.0851	0.0184	. - .	.
CL/F(mL/min)	12.0	289	91.8	12.0	57.9	11.7	. - .	.
Vss/F(L)	12.0	365	162	12.0	41.5	8.38	. - .	.
MRT(hr)	12.0	5.89	1.12	12.0	11.4	1.86	44.9- 57.9	51.4
ln(Cmax)	12.0	6.499	0.3607	12.0	5.747	0.2156	110.2-117.7	114.0
ln[AUC(0-t)]	12.0	8.002	0.3205	12.0	7.911	0.2246	99.9-103.8	101.8
ln[AUC(0-inf)]	12.0	8.015	0.3205	12.0	7.984	0.1986	99.2-103.0	101.1

Treatment A = 2.5 mg bilastine: test
Treatment B = 5 mg bilastine: test
Treatment C = 10 mg bilastine: test
Treatment D = 20 mg bilastine: test
Treatment E = 50 mg bilastine: test
Treatment T = 10 mg cetirizine: reference

セチリジン 10 mg と比較した場合, 本剤の 2.5, 5 及び 10 mg のパラメータ［ln（C_{max}）, ln（AUC_{0-t}）, ln（AUC_{0-inf}）］の 90%信頼区間（CI）は 100%をまたがず，比率（平均）も明らかに 100%未満であった．一方，本剤 20 及び 50 mg のパラメータ［ln（C_{max}），ln（AUC_{0-t}），ln（AUC_{0-inf}）］の 90%CI は 100%をまたぐか，又は 100%に近接した値を示し，比率（平均）は 100%前後であった．セチリジンの MRT（平均）と比較し，ビラスチン群の MRT（平均）はいずれもかなり短かった．

【安全性】
各投与群の有害事象の発現割合を下表に示した．
13/21 名（62%）に計 30 件の有害事象が発現した．重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められず，治療を必要とした有害事象もなかった．

Adverse Events Frequency by Treatment – Number of Subjects Reporting the Events

(% of Subjects Dosed)

Adverse Event**	Overall	Placebo	A	B	C
Number of Subjects Dosed	21 (100%)	12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)
Number of Subjects With Adverse Events	13 (62%)	5 (42%)	3 (25%)	5 (42%)	4 (33%)
Number of Subjects Without Adverse Events	8 (38%)	7 (58%)	9 (75%)	7 (58%)	8 (67%)
Application site pruritus	1 (5%)	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Bacteriuria	1 (5%)	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Blood creatine phosphokinase increased	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)	0 (0%)
Blood creatinine increased	1 (5%)	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Dizziness (excl vertigo)	3 (14%)	2 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Dry mouth	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)
Eosinophilia	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)	0 (0%)
Fatigue	8 (38%)	1 (8%)	2 (17%)	2 (17%)	1 (8%)
Headache NOS	3 (14%)	1 (8%)	0 (0%)	1 (8%)	1 (8%)
Pain in limb	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)
Paraesthesia	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Pruritus NOS	1 (5%)	0 (0%)	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)

Adverse Event**	[illegible]	D	E	T
Number of Subjects Dosed	[illegible]	12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)
Number of Subjects With Adverse Events	[illegible]	2 (17%)	2 (17%)	4 (33%)
Number of Subjects Without Adverse Events	[illegible]	10 (83%)	10 (83%)	8 (67%)
Application site pruritus	[illegible]	0 (0%)	1 (8%)	0 (0%)
Bacteriuria	[illegible]	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Blood creatine phosphokinase increased	[illegible]	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Blood creatinine increased	[illegible]	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Dizziness (excl vertigo)	[illegible]	0 (0%)	1 (8%)	0 (0%)
Dry mouth	[illegible]	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Eosinophilia	[illegible]	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Fatigue	[illegible]	0 (0%)	0 (0%)	4 (33%)
Headache NOS	[illegible]	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)
Pain in limb	[illegible]	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Paraesthesia	[illegible]	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)
Pruritus NOS	[illegible]	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Treatment A = 2.5 mg bilastine
Treatment B = 5 mg bilastine
Treatment C = 10 mg bilastine
Treatment D = 20 mg bilastine
Treatment E = 50 mg bilastine
Treatment T = 10 mg cetirizine
第 5.3.4.1.4 項 BILA459-04 CSR Table 14.3.1.1. 改変

いずれの有害事象も軽度であった．発現割合が高かった有害事象は疲労であり，次いで，頭痛及び浮動性めまいであった．これらの事象は本剤，セチリジン及びプラセボ投与後に発現し，本剤及びセチリジンとの因果関係は「可能性あり」と判断された．臨床検査値異常の有害事象が 4 名に発現し，その内訳は，血清クレアチニン増加，クレアチンキナーゼ増加，好酸球増加症及び細菌尿が各 1 件であった．いずれも治験薬との因果関係は「関係なし」又は「多分関係なし」と判断された．臨床的に問題となる臨床検査値異常はいずれも孤発性であり，臨床検査パラメータの平均は基準範囲内であった．

心電図，バイタルサイン又は身体所見において，臨床的に重要となる事象は，いずれの投与群においても認めなかった．

【PD】

各投与群の膨疹・紅斑の表面積の投与前値に対する抑制率を下表に示した．

Wheal Inhibitions by treatment

Hour	Statistic	Placebo		A		B		C	
Wheal									
1.5	N	12		12		12		12	
	Mean	-12.4		36.22		40.35		67.48	
	Median	-13.3		42.31		51.68		70.31	
	Minimum	-92.3		-25.8		-92.3		19.98	
	Maximum	49.25		79.37		100.0		94.16	
	Q1-Q3	-32.1	-13.87	25.73	-47.80	22.56	-73.27	60.81	-80.50
	SD	38.08		28.22		50.62		20.92	
4	N	12		12		12		12	
	Mean	-24.8		68.57		88.28		89.33	
	Median	-29.9		77.99		93.10		89.22	
	Minimum	-123		8.03		54.50		69.43	
	Maximum	57.53		100.0		100.0		100.0	
	Q1-Q3	-56.9	-20.05	61.94	-88.97	82.05	-100.0	83.81	-100.0
	SD	57.22		29.55		15.79		10.62	
8	N	12		12		12		12	
	Mean	-32.7		42.79		79.24		85.39	
	Median	-12.6		49.37		86.36		90.43	
	Minimum	-234		-44.1		41.83		44.28	
	Maximum	28.14		86.77		100.0		100.0	
	Q1-Q3	-46.6	- 2.30	19.44	-75.97	60.26	-100.0	80.86	-100.0
	SD	68.97		41.10		22.51		18.00	
12	N	12		12		12		12	
	Mean	-22.8		44.68		38.56		50.76	
	Median	6.13		49.47		55.50		69.23	
	Minimum	-194		-2.24		-50.3		-85.5	
	Maximum	76.46		81.37		100.0		91.25	
	Q1-Q3	-69.5	-24.89	23.44	-66.72	-2.01	-68.66	38.63	-79.79
	SD	79.40		28.31		44.80		49.38	
24	N	12		12		12		12	
	Mean	-6.55		6.71		31.14		16.49	
	Median	-6.95		16.02		30.33		29.23	
	Minimum	-80.3		-114		-26.5		-123	
	Maximum	57.95		74.04		75.23		78.62	
	Q1-Q3	-23.5	-23.29	-12.0	-46.32	9.41	-58.34	4.63	-38.15
	SD	39.09		55.06		32.52		50.41	

Note: Wheal inhibition (t) = [(W0-Wt)/W0]*100.
Treatment A = 2.5 mg bilastine: test
Treatment B = 5 mg bilastine: test
Treatment C = 10 mg bilastine: test
Treatment D = 20 mg bilastine: Test
Treatment E = 50 mg bilastine: test
Treatment T = 10 mg cetirizine: reference
第 5.3.4.1.4 項 BILA459-04 CSR Table 14.3.11.2 改変

Wheal Inhibitions by treatment（続き）

Hour	Statistic	D	E	T
Wheal				
1.5	N	12	12	12
	Mean	88.53	86.03	44.33
	Median	90.61	96.05	61.23
	Minimum	67.83	-10.6	-96.7
	Maximum	100.0	100.0	87.38
	Q1-Q3	84.24 -95.67	89.79 -100.0	35.91 -69.71
	SD	10.10	31.12	48.66
4	N	12	12	12
	Mean	91.29	93.23	76.92
	Median	92.95	98.12	85.06
	Minimum	74.49	65.48	4.57
	Maximum	100.0	100.0	100.0
	Q1-Q3	86.86 -96.68	89.54 -100.0	70.30 -100.0
	SD	7.82	10.60	28.97
8	N	12	12	12
	Mean	90.38	93.77	83.67
	Median	91.99	100.0	89.75
	Minimum	74.16	58.79	31.53
	Maximum	100.0	100.0	100.0
	Q1-Q3	85.05 -95.91	100.0 -100.0	73.25 -100.0
	SD	7.79	14.64	21.21
12	N	12	12	12
	Mean	65.06	91.01	41.87
	Median	72.32	94.89	46.31
	Minimum	-9.59	64.83	-40.7
	Maximum	89.62	100.0	97.58
	Q1-Q3	58.31 -80.83	86.50 -100.0	13.32 -77.52
	SD	26.18	11.53	44.83
24	N	12	12	12
	Mean	26.45	68.81	46.39
	Median	45.58	72.66	50.28
	Minimum	-125	0.86	-15.8
	Maximum	79.40	93.88	74.12
	Q1-Q3	9.50 -63.82	65.61 -83.81	32.17 -67.15
	SD	56.66	24.45	26.11

Note: Wheal inhibition (t) = [(W0-Wt)/W0]*100.

Treatment A = 2.5 mg bilastine: test

Treatment B = 5 mg bilastine: test

Treatment C = 10 mg bilastine: test

Treatment D = 20 mg bilastine: Test

Treatment E = 50 mg bilastine: test

Treatment T = 10 mg cetirizine: reference

第 5.3.4.1.4 項 BILA459-04 CSR Table 14.3.11.2 改変

Flare Inhibitions by treatment

			Treatment					
Hour	Statistic	Placebo		A		B		C
Flare								
1.5	N	12		12		12		12
	Mean	-13.4		33.08		47.55		74.13
	Median	6.82		41.14		54.04		73.70
	Minimum	-112		-71.4		-19.9		47.52
	Maximum	38.10		81.19		80.80		95.06
	Q1-Q3	-48.5 -20.34	20.52	-51.59	29.99	-73.67	61.80	-88.84
	SD	45.14		37.69		32.62		15.10
4	N	12		12		12		12
	Mean	-5.13		85.31		93.47		96.20
	Median	17.51		88.11		95.75		97.31
	Minimum	-128		49.28		84.96		93.05
	Maximum	42.12		97.26		96.86		98.25
	Q1-Q3	-21.1 -27.73	79.49	-96.51	89.80	-96.37	94.40	-97.69
	SD	52.07		13.71		4.13		1.96
8	N	12		12		12		12
	Mean	-23.3		74.99		86.01		91.45
	Median	-13.8		83.20		86.27		92.69
	Minimum	-165		-1.53		74.69		72.27
	Maximum	46.74		94.69		97.40		96.99
	Q1-Q3	-42.1 - 7.75	79.03	-89.30	81.06	-89.34	91.08	-95.24
	SD	52.76		27.25		6.79		6.64
12	N	12		12		12		12
	Mean	-8.55		64.89		74.69		84.33
	Median	15.02		75.96		73.95		82.84
	Minimum	-243		-5.66		54.41		71.40
	Maximum	96.65		94.49		92.44		96.57
	Q1-Q3	-17.3 -31.35	59.95	-81.71	65.65	-86.29	77.97	-92.82
	SD	84.74		30.62		13.48		8.75
24	N	12		12		12		12
	Mean	-4.62		38.93		44.36		53.41
	Median	7.22		50.30		51.73		50.85
	Minimum	-55.9		-54.3		-28.9		20.60
	Maximum	32.02		76.88		81.44		82.27
	Q1-Q3	-34.0 -20.00	23.96	-60.46	30.91	-63.47	42.83	-63.96
	SD	30.50		37.32		31.04		17.55

Flare inhibition (t) = [(F0-Ft)/F0]*100
Treatment A = 2.5 mg bilastine: test
Treatment B = 5 mg bilastine: test
Treatment C = 10 mg bilastine: test
Treatment D = 20 mg bilastine: Test
Treatment E = 50 mg bilastine: test
Treatment T = 10 mg cetirizine: reference
第 5.3.4.1.4 項 BILA459-04 CSR Table 14.3.11 2 改変

Flare Inhibitions by treatment（続き）

Hour	Statisti	D		E		T	
Flare							
1.5	N	12		12		12	
	Mean	85.33		87.18		44.70	
	Median	91.35		96.73		57.59	
	Minimum	46.29		37.30		-98.0	
	Maximum	98.06		98.12		77.87	
	Q1-Q3	77.39	-95.60	87.31	-97.21	38.47	-71.12
	SD	15.06		19.16		47.89	
4	N	12		12		12	
	Mean	95.21		95.19		86.12	
	Median	94.92		96.84		89.44	
	Minimum	87.09		82.91		43.07	
	Maximum	99.17		97.83		97.86	
	Q1-Q3	94.07	-97.83	94.72	-97.14	82.67	-95.86
	SD	3.30		4.11		14.80	
8	N	12		12		12	
	Mean	91.14		94.13		84.18	
	Median	92.46		95.11		87.31	
	Minimum	79.26		82.73		54.49	
	Maximum	98.06		97.46		95.72	
	Q1-Q3	86.62	-96.58	93.35	-96.43	80.53	-92.16
	SD	6.08		3.92		11.58	
12	N	12		12		12	
	Mean	69.75		92.64		75.63	
	Median	89.37		92.62		87.26	
	Minimum	-125		85.50		13.41	
	Maximum	96.17		97.26		97.55	
	Q1-Q3	80.13	-93.15	90.64	-95.32	64.75	-91.65
	SD	61.67		3.44		24.68	
24	N	12		12		12	
	Mean	66.02		83.99		77.16	
	Median	72.80		88.24		79.14	
	Minimum	33.23		48.57		52.86	
	Maximum	94.16		94.00		88.67	
	Q1-Q3	49.73	-78.21	83.90	-91.47	71.80	-86.14
	SD	17.52		13.00		10.65	

Flare inhibition (t) = [(F0-Ft)/F0]*100
Treatment A = 2.5 mg bilastine: test
Treatment B = 5 mg bilastine: test
Treatment C = 10 mg bilastine: test
Treatment D = 20 mg bilastine: Test
Treatment E = 50 mg bilastine: test
Treatment T = 10 mg cetirizine: reference
第 5.3.4.1.4 項 BILA459-04 CSR Table 14.3.11.2 改変

プラセボ群と比較して，すべての実薬群は，ほとんど測定時点で膨疹・紅斑面積を著明に抑制した．本剤及びセチリジンは，投与後 12 時間まで統計学的に有意に膨疹面積を抑制し，本剤 20 及び 50 mg 並びにセチリジン 10 mg では有意な抑制作用が投与後 24 時間まで持続した．また，本剤及びセチリジン投与後 24 時間まで統計学的に有意な紅斑面積の抑制作用を示した．
本剤は，用量増加と共に，膨疹・紅斑面積（平均値）を減少させた．膨疹・紅斑の面積に対する本剤の用量（又は対数変換した用量）を持続変数とした ANOVA 解析では本剤投与後 4 時間を除いて，傾きは投与後 24 時間までマイナス値が持続した．本剤の低用量に比べ，本剤 50 mg は，最も効果的で持続的であり，長時間にわたってヒスタミン反応を抑制した．
本剤の膨疹・紅斑面積の抑制作用は，投与後 12 時間まではいずれの用量でもセチリジン 10 mg と同程度以上であった．投与後 24 時間では，本剤 2.5，5 及び 10 mg の膨疹面積抑制作用はわずかにセチリジン 10 mg より劣ったが，本剤 20 mg の膨疹・紅斑面積の抑制作用はセチリジンと同程度であり，本剤 50 mg の膨疹・紅斑面積の抑制作用はセチリジンと同程度以上であった．

結論	・本試験の対象とした健康成人男性では，セチリジン 10 mg 単回経口投与と比較し，本剤 2.5,

	5，10，20 及び 50 mg の単回経口投与時の安全に問題はなく忍容性も良好であると考えられた． ・セチリジンの MRT（平均）と比較し，本剤各用量の MRT（平均）はいずれもかなり短かった．本剤 2.5，5 及び 10 mg の C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の平均値は，セチリジン 10 mg よりも低かった． ・AUC は本剤 20 mg の方がセチリジン 10 mg よりわずかに低かったが，セチリジン 10 mg と本剤 20 mg の C_{max} の平均値は同程度であった．C_{max} は本剤 50 mg の方が高かったが，セチリジン 10 mg と本剤 50 mg 投与後の AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の平均値は同程度であった．本剤 20 mg 投与後のピーク濃度プロファイルがセチリジン 10 mg 投与後の同プロファイルに最も近かった． ・本剤とセチリジンの薬物速度論的パラメータの比較及びヒスタミンプリックテストによる膨疹・紅斑に対する作用から，本剤はセチリジンと同程度又はそれ以上であることが示された．血漿中薬物濃度は本剤の方が低いものの，ヒスタミンに対する抑制作用は，本剤 2.5，5 及び 10 mg の投与後とセチリジン 10 mg の投与後で同程度であった．セチリジン 10 mg と本剤 20 mg 投与後の C_{max}（平均）は同程度であり，またセチリジン 10 mg と本剤 50 mg 投与後の AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} は同程度であったが，ヒスタミンに対する抑制作用は本剤の方が同程度以上であった． ・ヒスタミンで誘発した膨疹・紅斑面積の本剤投与後 12 時間までの抑制作用は，いずれの用量でもセチリジン 10 mg と同程度以上であった． ・本剤 2.5，5 及び 10 mg 投与後 24 時間の膨疹面積の抑制作用はわずかにセチリジン 10 mg に劣ったが，本剤 20 mg の膨疹・紅斑面積の抑制作用はセチリジンと同程度であり，本剤 50 mg の膨疹・紅斑面積の抑制作用はセチリジンと同程度以上であった．
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.20　CIM/02/100/01 試験（第 5.3.4.1.5 項）

2.7.6.20.1　試験方法及び成績

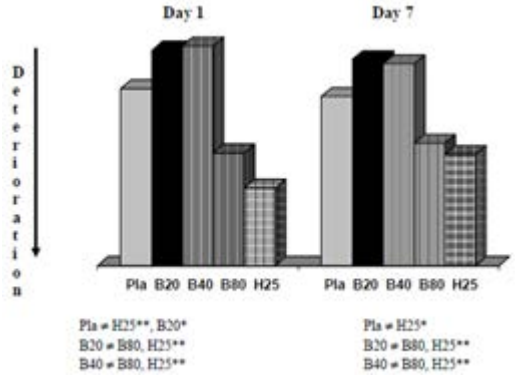
表題	Crossover, randomised, double-blind, placebo and positive standard-controlled, unicenter clinical trial for evaluation of central nervous system effects of F-96221-BM at different doses after single and repeat oral administration during 7 days in healthy subjects
実施地域	スペイン
実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初に治験薬を投与した日） [redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後に治験薬を投与した日）
開発段階	第 I 相
目的	【主目的】 ビラスチン（以下，本剤）3 用量（20，40 及び 80 mg）を 7 日間経口投与した場合の中枢神経系への影響をヒドロキシジン及びプラセボを対照として評価する． 【副次目的】 本剤の 3 用量（20，40 及び 80 mg）の末梢抗ヒスタミン活性，抗コリン活性，薬物動態（PK），忍容性を評価する．
試験方法	ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，実薬対照，5 期クロスオーバー試験
被験者数	21 名が登録され，20 名が試験を完了した． 薬力学解析対象集団：20 名，PK 解析対象集団：20 名，忍容性解析対象集団：20 名．
試験対象集団及び主要な組入れ基準	18 歳以上 40 歳以下の白色人種の健康成人男性又は健康成人女性を組み入れた．
治験薬 ロット番号 用法・用量	被験薬： 本剤（20，40 及び 80 mg） 本剤 20 mg を含む錠剤（ロット番号：[redacted]），本剤 40 mg を含む錠剤（ロット番号：[redacted]）をそれぞれ 1 錠ずつ盲検用カプセルに充填し，本剤 20 mg，本剤 40 mg とした． 本剤 80 mg は本剤 40 mg の錠剤 2 錠を盲検用カプセルに充填した． 対照薬： プラセボ プラセボ錠（ロット番号：[redacted]）1 錠を盲検用カプセルに充填した． 陽性対照薬： ヒドロキシジン 25 mg ヒドロキシジン 25 mg を含む錠剤（ロット番号：[redacted]）1 錠を盲検用カプセルに充填した． 【用法・用量】 20 名の被験者を 4 群（5 名/1 群）に分け，各群で次の 5 つの投与法から，それぞれ 5 期をランダムに割り付けた． ・本剤 20 mg 1 日 1 回 7 日間反復投与 ・本剤 40 mg 1 日 1 回 7 日間反復投与 ・本剤 80 mg 1 日 1 回 7 日間反復投与 ・プラセボ 1 錠 1 日 1 回 7 日間反復投与 ・ヒドロキシジン 25 mg 1 日 1 回 7 日間反復投与

	治験薬は 10 時間絶食後の朝（8 時～9 時）に 120 mL の水で投与し，投与後 3.5 時間は絶食とした.
治療期間	各期に被験者は 1 日 1 回，7 日間反復投与を受けた. 各期の間には少なくとも 14 日間のウォッシュアウト期間を設定した.
評価基準	次の 2 つの変数を用いて中枢神経系に及ぼす影響を評価した（測定時点：治験薬投与 1 日目と 7 日目の投与前，投与後 1，2，4，6，8，及び 24 時間）. ・ 精神運動機能検査の客観的評価（臨界フリッカー融合頻度の閾値，平均反応時間，正しくキャンセルできた記号数，正しく点を打つことのできた長方形の数）の変化 ・ 質問票を用いた心的状態の主観的評価（抑鬱，活動，怒り，不安，傾眠状態）の回答の変化 ヒスタミン 100 μg/mL 溶液 0.05 mL を前腕腹側領域に皮内注射し，皮膚反応を定量化すること（膨疹面積）と視覚的アナログ尺度を用いた主観的評価（痒み，熱感，痛み）を用いて抗ヒスタミン活性を評価した（測定時点：治験薬投与 1 日目と 7 日目の投与前，投与後 1，2，4，6，8，及び 24 時間）. 瞳孔反応性（測定時点：治験薬投与 1 日目と 7 日目の投与前，投与後 1，2，4，6，8，及び 24 時間）と 11 分間の瞳孔径の自発変化（治験薬投与 1 日目と 7 日目の投与後 3 時間）を記録し，抗コリン作用を評価した. 複数回採血を行い，治験薬の PK 特性を評価した（測定時点：治験薬投与 1 日目と 7 日目の投与前，投与後 0,5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8 及び 24 時間）. バイタルサイン，有害事象，臨床検査値及び心電図により忍容性を評価した.
解析方法	【中枢神経系への影響，抗ヒスタミン活性及び抗コリン作用】 分散分析（ANOVA）及び対応のある t 検定を用い，投与前値の類似性（各検査期間の開始前に得た値），急性効果（投与初日），初回投与後の残存効果（初回投与後 24 時間），反復投与後の効果（最終投与前に得た値），最終投与に伴う重畳効果（投与 7 日目）及び最終投与後の残存効果（最終投与後 24 時間）を解析することで，精神運動機能検査，主観的評価質問票，皮膚反応及び瞳孔反射の記録から得た各変数を評価した. 今回検討した各投与群の中枢神経系への影響を総合的に評価するため，最初に，精神運動機能検査で得たすべての結果を併合し，また一方で，主観的評価の様々な質問票で得た結果を考慮し，全体的なノンパラメトリック法を用いて多変量解析を行った. Friedman’s rank ANOVA 及び Wilcoxon 検定を用いて投与群/効果の関係を解析した. 抗ヒスタミン活性を総合的に評価するため，単回投与後に片方の前腕，最終投与後にはもう片方の前腕を用い，各投与群の測定時点ごとの膨疹面積の抑制作用を統合して解析した. 解析には対比較 t 検定を用いた. 抗コリン作用については，中枢神経系への影響の評価と同じ手法を用いたが，各投与群の初回及び最終投与後 3 時間に実施した瞳孔径の連続記録変数（PUI インデックス及び瞳孔の直径の平均）については，各投与群別に単回投与時と反復投与時で対比較検定を用いて解析した. 同様に，各投与群別の初回投与後と最終投与後間についても対比較検定を用いて解析した. 統計解析にはプログラム SPSS/WIN 11.5 を用いた. Greenhouse-Greisser 補正で得られた単変量の結果を，一般化線形モデルに従って ANOVA を行った. すべての統計解析で $p<0.05$ を帰無仮説棄却の基準とした.

	【PK】 プログラム WinNonlin-Pro 2.1 を使い，本剤 20，40 及び 80 mg の血漿中薬物濃度を基にノンコンパートメント法を用いて主要な薬物速度論的パラメータを算出し，記述的解析を行った．更に，一般化線形モデルに従った ANOVA を用いて様々な用量の動態的線形性を評価した．この解析には，投与量で標準化した投与 0 時間から最終濃度検出時間（t 時間）までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}），投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-inf}）及び最高血漿中濃度（C_{max}）を用いた．また Greenhouse-Greisser 補正で得られた最高血漿中濃度到達時間及び見かけの消失半減期の解析は実数値を用いた． 【忍容性】 有害事象を medical dictionary for regulatory activities version 6.1 を用いて分類した．「臨床的に意義のある変化」の観点で変動の関連性を評価し，心電図及びバイタルサイン，血液学的検査及び生化学的検査に関する表をそれぞれ作成した．
結果	【被験者の内訳】 21 名（男性：12 名，女性：9 名，平均年齢：26.8 歳）が登録され，20 名が試験を完了した．1 名（女性）は 1 期終了後に有害事象により治験を中止した． 薬力学解析対象集団，PK 解析対象集団及び忍容性解析対象集団は 20 名となった． 【中枢神経系への影響】 精神運動機能検査及び心的状態の主観的評価のいずれにおいても，試験法の特性に関連する変化を認めた．単純反応時間試験は，ヒドロキシジン初回投与により他の群より延長した．その作用は，特に投与後 2～6 時間で顕著であり，投与後 24 時間でもわずかに残存効果を示した．本剤 80 mg 初回投与時にも同様の反応時間の延長を認めたが，その程度と効果発現時間は少なく，残存効果も認めなかった．他の投与群でも観察期間中に数値的な変化は観察されたものの，臨床的な意味はなく，統計学的な関連性もなかった．反復投与後の各投与群間で有意な差はなく，最終投与後の重畳効果も認めなかった．ヒドロキシジン投与は，初回投与時に比して程度は低かったものの，他の投与群に比して反応時間を延長させた．なお，最終投与後の残存効果は示さなかった． ヒドロキシジン投与は，初回，反復投与後のいずれにおいても臨界フリッカー融合頻度の閾値を他の投与群より低下させた．特に，本剤の高用量は同様に閾値を低下させたものの，その程度はヒドロキシジンより低かった． “d2”シンボルキャンセル試験では，試験を複数回実施したことによる学習効果の結果として，全投与群でキャンセルしたシンボルの総数，正しくキャンセルしたシンボル数は増加した（試験開始前の訓練時に十分にキャンセルできなかった効果）．ヒドロキシジン初回投与のシンボルの総数と正しい数は，他の投与群のように増加しなかった．一方，最終投与時の数は他の投与群と類似していた． “fine movement”試験では，明確な結果は得られなかったが，“d2”シンボルキャンセル試験とほぼ同様な結果であった．ヒドロキシジン及び本剤 80 mg 投与では幾分スコアは低値であった．視覚的アナログ尺度及び質問票（P.O.M.S.）を用いた心的状態の主観的な評価では，抑鬱，不安及び怒りといった感情に関連のある違いはなかった．一方，眠気やおとなしさといったスコアに違いを認め，ヒドロキシジンでは最高値を示した．本剤 80 mg も，数値は低く他の群と有意な差はないものの，眠気やおとなしさはプラセボより高い値を示した（特に初回時）．

精神運動機能検査及び主観的評価で得られたすべての数値を用いて総合的な解析を行った結果を下図に示した．最大の精神運動機能の障害は，初回投与時のヒドロキシジンで認められ，それより程度は弱いものの，次いで本剤の高用量（80 mg）であった．一方，本剤の 2 用量（20, 40 mg）とプラセボとの間に違いは認められなかった．ヒドロキシジンによる障害は初回投与より反復投与後の方が減弱したものの，反復投与時の最終投与後（7 日目）も同様の傾向を示した．

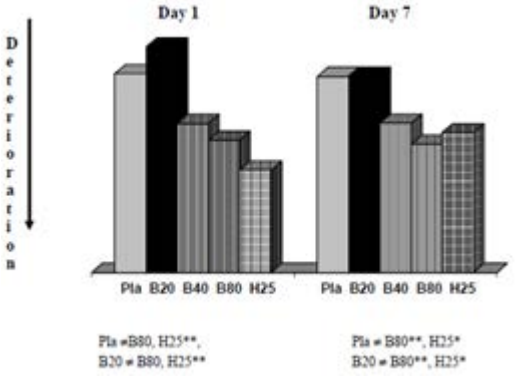
治験薬投与後に実施した中枢神経系の鎮静作用（眠気，おとなしさ，不安）に関する指標（スコア，状態）を統合して総合的な解析を行った結果，プラセボ又は本剤 20 mg と比較して，ヒドロキシジン及び本剤の 2 用量（40，80 mg）の投与を受けた被験者は明らかに眠気，おとなしさや鎮静といった感情を示した．このプラセボとの差は，初回投与後で明らかに認められ，特に，ヒドロキシジンでは顕著であったが，反復投与後の最終投与でも同じように認めた．



* : p<0.05, ** : p<0.01

SUM OF RANGES: Relationship Treatment/Response

Psychomotor Performance: differences with respect to baseline



* : p<0.05, ** : p<0.01

SUM OF RANGES: Relationship Treatment/Response

Subjective evaluation: differences with respect to baseline

【抗ヒスタミン活性】

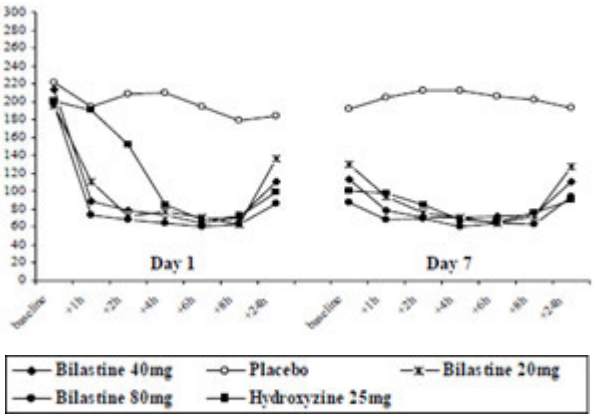
実薬群では，プラセボに比較して統計学的に有意なヒスタミン皮内注射による膨疹面積の抑制作用を示した．投与後の膨疹面積の経時推移を次図に示した．

ヒドロキシジン初回投与後の抗ヒスタミン活性は，本剤に比して遅発性であったが，投与後 4 時間には差は認められなくなった．本剤投与後 1 時間の抗ヒスタミン活性は，わずかな用量反応性を示したものの，本剤投与後 2 時間では用量間で違いは認めなくなった．

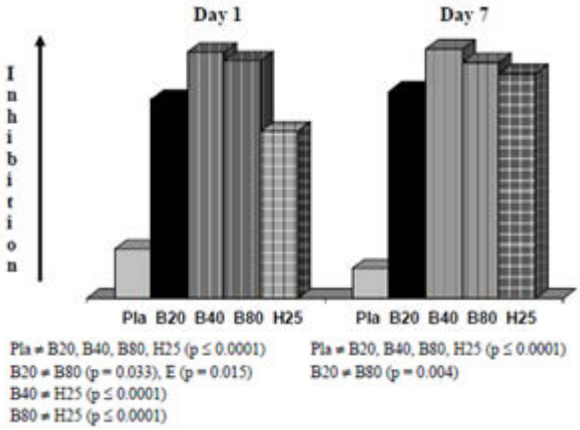
抗ヒスタミン活性を評価したすべての指標を用いて総合的に評価した結果，最も強い皮膚反応

の抑制を示したのは，本剤の 40 及び 80 mg であり，ヒドロキシジンと比較して有意差を認めた．本剤 20 mg の抗ヒスタミン活性は，ヒドロキシジンと高用量（40，80 mg）の中間であり，ヒドロキシジンと本剤 80 mg と比較して有意差が認められた．

反復投与の最終投与後 24 時間の値は，初回投与後 24 時間の値ととても類似しており，連投による耐性及び蓄積作用はなかった．また，実薬投与群間で反復投与の最終投与後の皮膚反応の値に違いはなく，初回投与時と同程度の抑制作用を示した．



Skin reactivity: wheal area (mm^2): Direct data



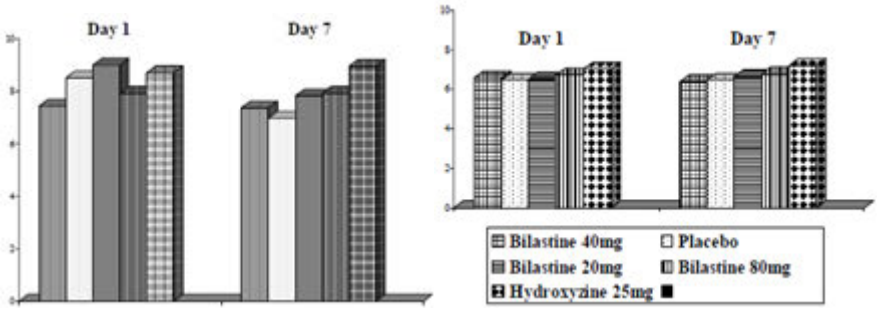
SUM OF EFFECTS: Relationship Treatment/Response
Skin reactivity: differences with respect to baseline

【抗コリン作用】

瞳孔反射の記録から得た各変数のいずれにおいても，投与群で明らかな変化は認めなかった．

投与後 3 時間に 11 分間連続で測定した PUI インデックスと瞳孔径の投与群の平均値を下図に示した．

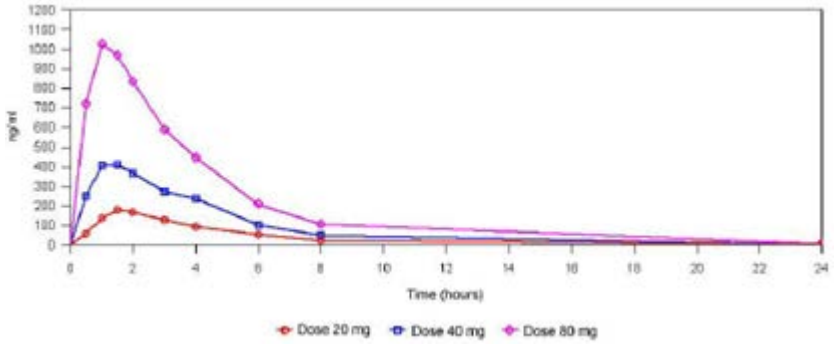
PUI Index　　Mean pupil diameter



Continuous pupillometric data

【PK】

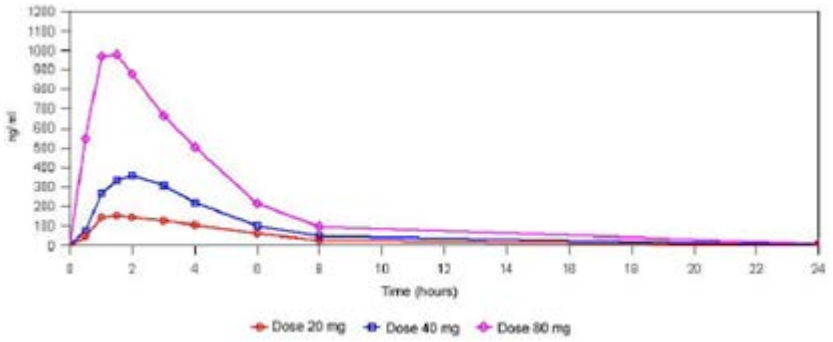
本剤 20，40 及び 80 mg 初回及び反復投与の最終投与後の血漿中薬物濃度推移（平均値）を下図に，薬物速度論的パラメータを次表に示した.



Bilastine plasma concentrations
- After the single dose -

Mean values of the pharmacokinetic parameters of bilastine
- After the single dose -

Single dose	Bilastine 20mg	Bilastine 40mg	Bilastine 80mg
AUC_0^t	823.96 (234.23) [505.49-1335.45]	1892.39 (489.02) [1001.24-2775.32]	4200.93 (939.61) [3159.52-6255.29]
AUC_0^∞	831.95 (233.62) [516.93-1345.29]	1908.52 (488.32) [1009.12-2785.29]	4225.57 (939.71) [3174.70-6278.40]
C_{max}	205.71 (86.22) [60.20-401.00]	535.90 (196.67) [226.00-966.00]	1192.25 (367.34) [603.00-1910.00]
AUC_0^t standardized at 1mg	41.20 (11.71) [25.27-66.77]	47.31 (12.23) [25.03-69.38]	52.51 (11.75) [39.49-78.19]
AUC_0^∞ standardized at 1mg	41.60 (11.68) [25.85-67.26]	47.71 (12.21) [25.23-69.63]	52.82 (11.75) [39.68-78.48]
C_{max} standardized at 1mg	10.29 (4.31) [3.01-20.05]	13.40 (4.92) [5.65-24.15]	14.90 (4.59) [7.54-23.88]



Bilastine plasma concentrations
- After the repeated dose -

Mean values of the pharmacokinetic parameters of bilastine
- After the repeated dose -

Repeated dose	Bilastine 20mg	Bilastine 40mg	Bilastine 80mg
AUC_0^t	952.16 (256.73) [552.08-1499.88]	1924.59 (540.64) [1125.60-3230.99]	4799.03 (1020.62) [3003.17-6595.60]
C_{max}	209.12 (95.28) [81.40-390.00]	428.05 (170.69) [200.00-880.00]	1268.53 (334.18) [561.00-1690.00]
C_{min}	1.75 (1.21) [0.00-5.68]	3.47 (1.53) [0.00-6.15]	7.39 (3.07) [2.53-15.50]
$C_{average}$	39.67 (10.70) [23.00-62.49]	80.19 (22.53) [46.90-134.62]	199.96 (42.53) [125.13-274.82]
AUC_0^t standardized at 1mg	47.61 (12.84) [27.60-74.99]	48.12 (13.52) [28.14-80.77]	59.99 (12.76) [37.54-82.44]
C_{max} standardized at 1mg	10.46 (4.76) [4.07-19.50]	10.70 (4.27) [5.00-22.00]	15.86 (4.18) [7.01-21.13]
C_{min} standardized at 1mg	0.09 (0.06) [0.00-0.28]	0.09 (0.04) [0.00-0.15]	0.09 (0.04) [0.03-0.19]
$C_{average}$ standardized at 1mg	1.98 (0.54) [1.15-3.12]	2.01 (0.56) [1.17-3.37]	2.50 (0.53) [1.56-3.44]

薬物速度論的パラメータの解析では，初回投与後及び反復投与後に算出したパラメータ共に，本剤の各用量間に線形性を認めなかった．同様に，各用量内で単回投与と反復投与を比較した場合も，中用量を除いて線形性を認めなかった．線形性を認めなかったのは，投与量の増加につれて用量補正した後の値も増加したことが原因であった．いずれの場合もこの増加の度合いに臨床的意義はないものと考えられた．

【忍容性】

試験期間中重篤な有害事象は発現しなかった．1 名が 1 期の最終投与後 24 時間の血液学的検査（ヘモグロビン値，赤血球数）で異常値を示し，13 日後にも正常値まで回復しなかったことから治験を中止した．

18 件の有害事象が発現し，7 件は治験薬との因果関係は否定された．最も発現割合の高かった有害事象は傾眠で，プラセボで 2 名，本剤 20，40 及び 80 mg でそれぞれ 3，4 及び 8 名に，ヒドロキシジンで 15 名に発現した．傾眠は各治験薬投与後に頻発し，投与後数時間で消失した．心電図パラメータに投与前と各治験薬投与後で臨床的に重要な変化は認めず，群間で有意な差も検出されなかった．最終投与後 24 時間目に実施した心電図では，ベースライン時に比べ，QT 間隔の軽度の延長及び QTc 間隔及び心室頻度の減少のみを認めた．しかしながら，これらの変動はすべての実薬群又はプラセボ群で同程度に認めた．臨床検査値，バイタルサイン，臨床所見に治験薬投与に関連する臨床的に意義のある変化は認めなかった．

結論	・いずれの実薬群でも明確な抗ヒスタミン活性を示し，ヒドロキシジンで急性効果の発現が遅延した以外は，投与群間並びに初回及び反復投与間で活性は同程度であった．本剤の抗ヒスタミン活性は，投与後 1 時間でわずかな用量依存性を示したものの，投与後 2 時間からは群間で違いはなかった． ・中枢神経系の精神運動機能評価では，いずれの投与でも明らかな障害はなかったが，ヒドロキシジンでは反応時間の延長，臨界フリッカー融合頻度の閾値の低下，”d2”キャンセル試験試験と fine movement 試験のスコア低下を認め，特に，初回投与後は大きかった． ・主観的評価で得られた鎮静作用に関するすべての変数を総合的に解析した結果，ヒドロキシジンと本剤 2 用量（40 mg と 80 mg）の投与を受けた被験者ではプラセボ及び本剤 20 mg と比較して眠気やおとなしさといった感情がより強く発現した． ・いずれの投与においても瞳孔径に関する明らかな変化を認めず，抗コリン作用を示さなかった． ・PK 解析では本剤の投与量間で線形性を示さなかった． ・忍容性と安全性はいずれの投与群でも良好であった．
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月

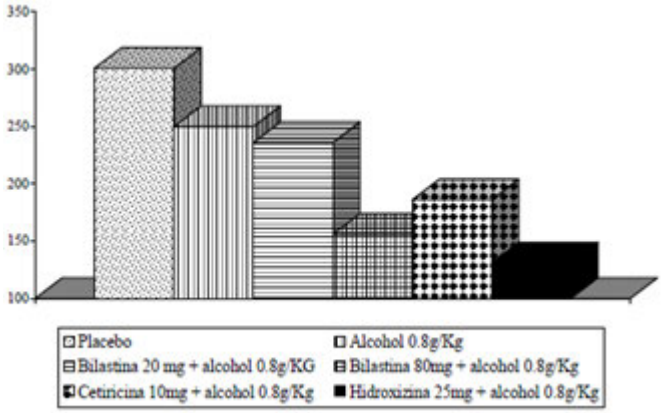
2.7.6.21　CIM/04/100/07 試験（第 5.3.4.1.6 項）

2.7.6.21.1　試験方法及び成績

表題	Crossover, randomised, double-blind, double-dummy, placebo and positive standard -controlled, unicenter clinical trial to assess the possible interaction on CNS effects between bilastine (20 mg and 80 mg) and alcohol (0.8 g/kg) after single simultaneous administration in healthy subjects.
実施地域	スペイン
実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初に治験薬を投与した日） [redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後に治験薬を投与した日）
開発段階	第 I 相
目的	【主目的】 アルコールのみの摂取，アルコールと同時にヒドロキシジン 25 mg 又はセチリジン 10 mg を単回投与した場合を対照として，アルコール（0.8 g/kg）と同時にビラスチン（以下，本剤）20 mg 及び 80 mg を単回投与した場合の中枢神経系に対する本剤とアルコールの相互作用を評価する． 【副次目的】 安全性と忍容性を評価する．
試験方法	ランダム化，二重盲検，ダブルダミー，プラセボ対照，実薬対照，単一用量，6 群クロスオーバー試験
被験者数	24 名が登録され試験を完了した． 薬力学解析対象集団：24 名，安全性解析対象集団：24 名．
試験対象集団及び主要な組入れ基準	18 歳以上 40 歳以下の白色人種の健康成人男性又は健康成人女性を組み入れた
治験薬 ロット番号 用法・用量	被験薬： 本剤 本剤 20 mg を含む錠剤（ロット番号：[redacted]）1 錠を盲検用カプセルに充填した． 対照薬： プラセボ プラセボ錠（ロット番号：[redacted]）1 錠を盲検用カプセルに充填した． 陽性対照薬： ヒドロキシジン ヒドロキシジン 10 mg を含む錠剤（ロット番号：[redacted]）1 錠を盲検用カプセルに充填した． 陽性対照薬： セチリジン セチリジン 10 mg を含む錠剤（ロット番号：[redacted]）1 錠を盲検用カプセルに充填した． 【用法・用量】 被験者に次の 6 投与群をランダムに割り付け，治験薬を絶食下の朝に単回投与した．治験薬投与後 3 時間は絶食とした． ・本剤 20 mg＋アルコール飲料 0.8 g/kg ・本剤 80 mg＋アルコール飲料 0.8 g/kg

	・ヒドロキシジン 25 mg＋アルコール飲料 0.8 g/kg ・セチリジン 10 mg＋アルコール飲料 0.8 g/kg ・プラセボ＋アルコール飲料 0.8 g/kg ・プラセボ＋非アルコール飲料 被験者には各期の初日に 4 個の盲検用カプセルを投与した：本剤 20 mg（本剤 20 mg 1 錠を含有するカプセル 1 個＋プラセボ 1 錠を含有するカプセル 3 個），本剤 80 mg（本剤 20 mg 1 錠を含有するカプセル 4 個），ヒドロキシジン 25 mg（ヒドロキシジン 25 mg 1 錠を含有するカプセル 1 個＋プラセボ 1 錠を含有するカプセル 3 個），セチリジン 10 mg（セチリジン 10 mg 1 錠を含有するカプセル 1 個＋プラセボ 1 錠を含有するカプセル 3 個），プラセボ（プラセボ 1 錠を含有するカプセル 4 個）． アルコールの投与量は 0.8 g/kg とした. アルコール度数 40%のウォッカを水で 200 ml に希釈し，最終容量が 400 ml になるようにオレンジジュースを加えた.
治療期間	各被験者は 6 回の単回投与を受けた．各期の間にそれぞれ少なくとも 7 日間のウォッシュアウト期間を設定した.
評価基準	主要評価項目は中枢神経系に及ぼす影響であり，客観的精神運動機能検査（tapping 試験の打撃数/秒，眼振反応の程度，推定した時間の長さ，視覚刺激に対する反応及び時間，フリッカー融合頻度の閾値，キャンセルした記号数及び正しくキャンセルできた記号数及び点を打った四角の数及び正しく点を打つことのできた四角の数）から導かれる変化量，及び主観的評価として心的状態の質問票［視覚的アナログ尺度（VAS）：酩酊，傾眠状態，活動性，敏捷性，怒り，注意力，応答能，幸福，敵意，興味及び外向性］から導かれる変化量を解析した．これらの評価は，各期の投与前，投与後 1，2，4，6，8 及び 10 時間に実施した. また，バイタルサイン，臨床検査値，心電図及び有害事象により安全性及び忍容性を評価した．なお，有害事象の因果関係は，関係あり，多分関係あり，可能性あり，多分関係なし，関係なしの 5 段階で評価し，程度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した.
解析方法	【中枢神経系への影響】 Repeat 分散分析（ANOVA）及び対応のある t 検定を用いて次に示す解析を行い，精神運動機能検査及び主観的評価の質問票で得られた各項目を評価した：ベースライン条件の類似性（各投与日の開始前に得た値），投与効果の解析，各測定時点での投与群間の差及び各投与後の異なる測定時点間での差に関する記述統計. 検討した各投与群の中枢神経系に及ぼす影響を総合的に評価するため，最初に精神運動機能検査で得られたすべての結果，及びその後主観的評価の様々な質問票で得た結果を考慮して，Friedman’s rank ANOVA 及び Wilcoxon-Wilcox 検定を基に，全体的にノンパラメトリックな手法を用いて多変量解析を行った. 統計解析にはプログラム SPSS/WIN 11.5 を用いた．Greenhouse-Greisser 補正で得られた単変量の結果を，一般化線形モデルに従って ANOVA を行った．すべての統計解析で $p<0.05$ を帰無仮説棄却の基準とした. 【安全性及び忍容性】 有害事象は medical dictionary for regulatory activities version 9.0 を用いて分類した．心電図検査，生化学的検査，血液学的検査，バイタルサインの変化及び有害事象の発現割合を解析し，安全性及び忍容性を評価した．いずれの場合も，「臨床的に意義のある変化」の観点で変動の関連

	性を評価した.
結果	【被験者の内訳】 24 名（男性：15 名，女性：9 名，平均年齢：25.92 歳，平均体重：69.12 kg）が登録され試験を完了した. 薬力学解析対象集団は 24 名，安全性解析対象集団は 24 名となった. 【中枢神経系への影響】 中枢神経系に対する作用を評価した精神運動機能検査では，すべての実薬投与群で明確な障害が発現した．また，投与群間で障害の程度に統計学的な有意差を認めた．最大かつ最も長期間続いた障害は，アルコール＋ヒドロキシジンの同時投与で認め，アルコール＋本剤 80 mg，アルコール＋セチリジンがそれに続いた．アルコールと，本剤 20 mg 又はプラセボの同時投与では，障害の程度は同程度であった. 次に示す中枢性の作用から，アルコールとヒドロキシジンの相互作用（特に，長時間続く障害）が最も強いことが明瞭に評価できた：打撃数/秒の減少（運動速度のテスト），キャンセルした記号数及び正しくキャンセルできた記号数の減少（注意力のテスト），フリッカー融合頻度の閾値の低下（大脳皮質の覚醒の検査），視覚刺激に対する反応時間の低下（刺激提示から停止ボタンを放すまでの時間）．Fine motricity test（点を打った四角の総数及び正しく点を打つことのできた四角の数）では，アルコール＋ヒドロキシジン及びアルコール＋本剤 80 mg の投与での障害の程度は同程度であった．すべての実薬投与群で，運動時間（刺激提示後，停止ボタンを放してから反応ボタンを押すまでの時間）に同程度の障害が発現した．同様に，アルコール摂取後，予想どおり眼振発現の遅れを認め，実薬投与群で同程度の障害であった．しかし，時間経過の主観的認知では，アルコール摂取の影響（同時投与した治験薬とは無関係）を認めなかった. 主観的評価で得た項目を対象とした全体的解析では，すべての実薬投与群で著しい鎮静効果を示した．予想されたとおり，被験者はアルコール摂取後の酩酊度を，同時投与の実薬とは無関係に，いずれも同程度と自己評価した．すべての実薬投与群で，行動に対する認知（傾眠状態，活動性，敏捷性，注意力及び応答能）に関連した項目に有意な変化を認めた．投与群間の差の度合いに臨床的意義はなかったが，セチリジン及びヒドロキシジンの投与群では，不注意と眠気が高まる傾向を認めた．対照的にプラセボ群では，覚醒と活動性が高まる傾向を認めた．心的状態との関連がより強い主観的項目（怒り，幸福，敵意，興味及び外向性）には明らかな影響を認めなかった. 客観的評価で用いた 7 試験分 10 項目，主観的評価の 11 項目の評価指標を用いて，各投与群の投与前値からの変化量を合算した結果を次図に，検定結果を次表にそれぞれ示した.

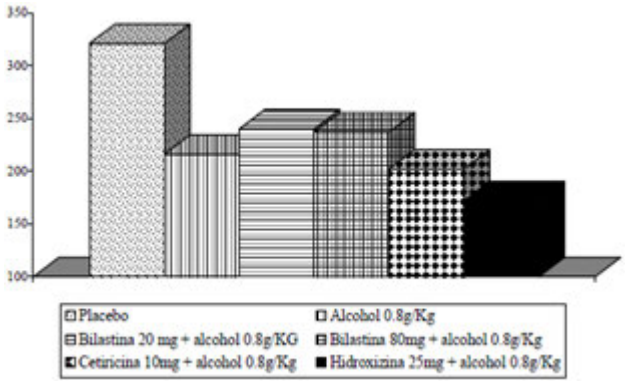


Treatment/effects relations on objective laboratory tests

Treatment/effects relations on objective laboratory tests

	PLA	ALCH	B20+A	B80+A	CET+A	HYD+A	χ^2	p	Wilcoxon-Wilcox
+1h	58	28	38	28	29	29	20.23	0.001	PLA: ALCH, B80+A, CET+A, HYD+A**
+2h	56	42	37	27	32	16	26.51	0.000	PLA:B80+A, HYD+A**; CET+A* ALCH:HYD+A*
+4h	52	48	39	26	30	15	28.00	0.000	PLA: HYD+A**; B80+A* ALCH: HYD+A** B20+A:HYD+A*
+6h	45	45	41	30	31	18	16.17	0.006	HYD+A: PLA, ALCH*
+8h	49	42	38	25	29	27	12.97	0.024	
+10h	41	45	43	20	35	26	14.46	0.013	B80+A: ALCH*
TOTAL	301	250	236	156	186	131	96.62	<0.001	PLA: B80+A, CET+A, HYD+A**; B20* ALCH: B80+A, HYD+A**, CET+A* B20+A: B80+A, HYD+A**

Based on Friedman's rank ANOVA and Wilcoxon-Wilcox tests of changes from pre-medication values using 10 objective combined from 7 psychomotor performance tests. Transformations were applied in order that a lower Friedman's rank means a higher psychomotor impairment.
*: $p<0.05$, **: $p<0.01$, n.s.: no statistical significant differences



Treatment/effects relations on subjective assessments

Treatment/effects relations on subjective assessments.

	PLA	ALCH	B20+A	B80+A	CET+A	HYD+A	χ^2	p	Wilcoxon-Wilcox
+1h	52	38	38	30	36	37	6.84	0.232	n.s.
+2h	57	26	40	39	34	36	13.97	0.016	PLA: ALCH*
+4h	57	37	39	45	35	19	20.86	0.001	PLA: HYD+A**
+6h	56	43	38	46	28	20	21.70	0.001	PLA: HYD+A**
+8h	54	41	33	48	35	20	18.74	0.002	PLA: HYD+A**
+10h	45	31	52	29	34	40	10.22	0.069	n.s.
TOTAL	321	216	240	237	202	172	59.25	<0.001	PLA: ALCH, B20+A, B80+A, CET+A, HYD+A** B20+A: HYD+A* B80+A: HYD+A*

Based on Friedman's rank ANOVA and Wilcoxon-Wilcox tests of changes from pre-medication values using 11 subjective combined variables from VAS. Transformations were applied in order that a lower Friedman's rank means a higher subjective effect.

*: $p<0.05$, **: $p<0.01$, n.s.: no statistical significant differences

【安全性及び忍容性】

試験期間中に重篤な有害事象を認めなかった.

試験期間中に発現した有害事象を次表に示した.

Treatment-emergent Adverse Events

Organ class	Preferred term	PLA	CET+A	ALCH	B20+A	B80+A	HYD+A
Nervous system disorders							
	Headache		2 (8.3%)	5 (20.8%)	3 (12.5%)	4 (16.7%)	4 (16.7%)
Gastrointestinal disorders							
	Nausea		1 (4.2%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)	
	Dry mouth						1 (4.2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders							
	Hiccup						2 (8.3%)
Reproductive system and breast disorders							
	Dysmenorrhoea		1 (4.2%)				
Infections and infestations							
	Escherichia urinary tract infection					1 (4.2%)	

有害事象が 19/24 名（79.2%）27 件に発現した．月経困難（アルコール+セチリジン），尿道大腸菌感染（アルコール+本剤 80 mg）の各 1 名を除いてすべて治験薬との因果関係はありと判断された．発現割合の高かった有害事象は，アルコール摂取に関連した事象であった（頭痛，悪心の総件数に占める割合はそれぞれ，66.7%，14.8%）．アルコール投与下での投与群間で，有害事象の発現に明らかな違いを認めなかった．

心電図，バイタルサイン，臨床検査値又は身体所見で臨床的に問題となる変化はなかった．

結論	・健康成人を対象とした臨床的薬力学検討から，本剤の予想治療用量（20 mg）はアルコールの中枢神経系抑制作用を増強しないことが示された．しかし，アルコールと本剤の高用量を併用投与すると，日常活動の安全性に対する負の相加効果が現れる可能性があることを患者に伝える必要がある． ・いずれの投与群も忍容性及び安全性プロファイルは良好であった．
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月

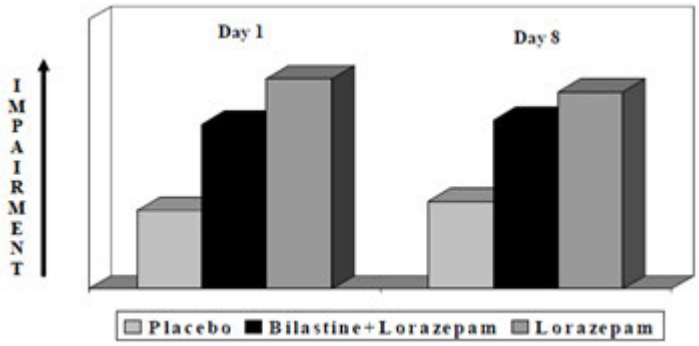
2.7.6.22　CIM/06/100/01 試験（第 5.3.4.1.7 項）

2.7.6.22.1　試験方法及び成績

表題	A crossover, randomized, double-blind, placebo-controlled, single-centre clinical trial on possible interactions on the central nervous system of bilastine 20 mg and lorazepam 3 mg after simultaneous administration of single and repeated doses (Days 1 and 8) in healthy subjects.
実施地域	スペイン
実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初に治験薬を投与した日） [redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後に治験薬を投与した日）
開発段階	第 I 相
目的	【主目的】 ビラスチン（以下，本剤）の単回投与及び 8 日間の反復投与により，本剤がロラゼパム（3 mg/日）の中枢神経系抑制作用を増強するか否かを評価する． 【副次目的】 忍容性を評価する．
試験方法	ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，3 期クロスオーバー試験
被験者数	18 名が登録され，17 名が試験を完了した． 薬力学解析対象集団：17 名，安全性解析対象集団：18 名．
試験対象集団及び主要な組入れ基準	18 歳以上 45 歳以下の白色人種の健康成人男性又は健康成人女性を組み入れた
治験薬 ロット番号 用法・用量	被験薬： 本剤 本剤 20 mg を含む錠剤（ロット番号：[redacted]）1 錠を盲検用カプセルに充填した（ロット番号：[redacted]） 対照薬： プラセボ プラセボ錠 1 錠を盲検用カプセルに充填した（ロット番号：[redacted]）． 陽性対照薬： ロラゼパム ロラゼパム 1 mg を含む錠剤（ロット番号：[redacted]）3 錠を盲検用カプセルに充填した（ロット番号：[redacted]）． 【用法・用量】 下記の投与群 A～C で構成される 6 つの投与順に 18 名の被験者をランダムに割り付け，順に治験薬を投与した．治験薬は絶食下の朝に 8 日間反復投与した．治験薬投与後 2 時間は絶食とした． 投与群 A：本剤 20 mg＋ロラゼパム 3 mg［本剤（カプセル 1 個）＋ロラゼパム（カプセル 1 個）］ 投与群 B：プラセボ（プラセボカプセル 2 個） 投与群 C：ロラゼパム 3 mg［ロラゼパム（カプセル 1 個）＋プラセボ（カプセル 1 個）］
治療期間	各期に被験者は 1 日 1 回，連続 8 日間反復投与を受けた．各期の間に少なくとも 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた．

評価基準	主要評価項目は中枢神経系に及ぼす影響であり，客観的精神運動機能検査（打撃数/秒，計算テストの回答総数と不正解の割合，視覚的なアイテムの正当認識数と認識までの平均反応時間，複数刺激した後の平均反応時間と正当反応数，単回刺激に対する反応とその時間，フリッカー融合頻度の閾値，キャンセルした記号総数及び正しくキャンセルできた記号数，点を打った四角の総数及び正しく点を打つことのできた四角の数）から導かれる変化量，及び主観的評価として心的状態の質問票［視覚的アナログ尺度（VAS）：眠気，動揺，精神状態の低下，不器用さ，消極性，緊張性，注意力，言語能力］から導かれる変化量を解析した．これらの評価は，各期の投与 1 及び 8 日目の投与前，投与後 1.5，3，6 及び 8 時間に実施した．また，バイタルサイン，臨床検査値，心電図及び有害事象により安全性及び忍容性を評価した．なお，有害事象の因果関係は，関係あり，多分関係あり，可能性あり，多分関係なし，条件付き分類不能，評価不能/分類不能，関係なしの 7 段階で評価し，程度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した．
解析方法	【中枢神経系への影響】 Repeat 分散分析（ANOVA）及び対応のある t 検定を用いて次に示す解析を行い，精神運動機能検査及び主観的評価質問票で得られた各項目を評価した：ベースライン条件（各投与日の開始前に得た値），急性期の影響（投与 1 日目），反復投与後の影響（最終投与前に得た値），最終投与後に得た重畳効果（投与 8 日目）． 検討した 3 つの投与群の中枢神経系に及ぼす影響を総合的に評価するため，全体的なノンパラメトリック法を用いて多変量解析を行った．本解析では精神運動機能検査で得られたすべての項目と主観的評価の質問票で得られた結果を併合した．Friedman’s rank ANOVA 及び Wilcoxon-Wilcox 検定を用いて，投与群/効果の関係を投与前値からの変化量として解析した．比の算出には初回投与と最終投与で得た結果を用いた． 統計解析にはプログラム SPSS/WIN 11.5 を用いた．Greenhouse-Greisser 補正で得られた単変量の結果を，一般化線形モデルに従って ANOVA を行った．すべての統計解析で $p < 0.05$ を帰無仮説棄却の基準とした． 【安全性及び忍容性】 有害事象は medical dictionary for regulatory activities version 10.0 を用いて分類した．心電図検査，生化学的検査，血液学的検査，バイタルサインの変化及び有害事象発現割合を解析し，安全性及び忍容性を評価した．いずれの場合も，「臨床的に意義のある変化」の観点で変動の関連性を評価した．
結果	【被験者の内訳】 18 名（男性：9 名，女性：9 名，平均年齢：26.72 歳）が登録され，17 名が試験を完了した．1 名は有害事象（肝機能値の増加）により，2 期終了時で試験を中止した． 17 名が薬力学解析対象集団となり，18 名が安全性解析対象集団となった． 【中枢神経系への影響】 客観的評価で用いた 8 試験分 14 項目の評価指標を用いて，投与 1 日目と 8 日目の各投与群の投与前値からの変化量を合算した結果を次図に，ノンパラメトリック検定結果を次表に示した． 精神運動機能検査を用いた結果の総合的な解析では，ロラゼパム単独投与とロラゼパムと本剤の併用投与の 1 日目と 8 日目に明らかな障害を認めた．両実薬投与群で比較すると初回投与の

1.5 時間後に明らかな違いを認め，ロラゼパム単独投与群で最も高い障害を認めた．各投与群の投与 1 日目と 8 日目で統計学的な有意差を認めなかった．



Treatment/effects relationship on objective psychomotor performance evaluations

Treatment/effects relations on objective laboratory tests after acute administration.

Time	Placebo	Lorazepam	Bilastina + Lorazepam	X^2	p	Wilcoxon-Wilcox
+1.5h	14	41.02	28.98	26.143	0.000	PLA : LOR, B+L** LOR : B+L*
+3h	14	39.06	30.94	23.286	0.000	PLA : LOR, B+L **
+6h	14.98	39.06	29.96	21.000	0.000	PLA : LOR, B+L**
+8h	14.98	36.96	32.06	19.000	0.000	PLA : LOR, B+L**
Total	57.96	156.1	121.94	88.64	<0.01	PLA : LOR, B+L** LOR : B+L**

Based on Friedman's rank ANOVA and Wilcoxon-Wilcox tests of changes from premedication (day 1) values using 14 objective combined variables from 8 psychomotor performance tests. Transformations were applied in order that a higher Friedman's rank means a higher psychomotor impairment.
**p<0.01, *p<0.05, + p<0.10, PLA = Placebo, LOR = Lorazepam, B+L = Bilastine + Lorazepam

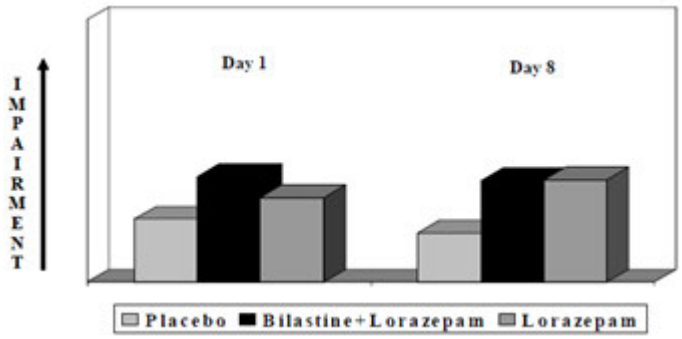
Treatment/effects relations on objective laboratory tests after repeated administration.

Time	Placebo	Lorazepam	Bilastina + Lorazepam	X^2	P	Wilcoxon-Wilcox
+1.5h	14	39.06	30.94	23.286	0.000	PLA : LOR, B+L**
+3h	14.98	35.00	34.02	18.143	0.000	PLA : LOR, B+L**
+6h	15.96	35.00	33.04	15.571	0.000	PLA : LOR, B+L**
+8h	20.02	36.96	27.02	10.429	0.005	PLA : LOR**
Total	64.96	146.02	125.02	63.20	<0.01	PLA : LOR, B+L**

Based on Friedman's rank ANOVA, Wilcoxon and Wilcoxon-Wilcox tests of changes from premedication (day 1) values using 14 objective combined variables from 8 psychomotor performance tests. Transformations were applied in order that a higher Friedman's rank means a higher psychomotor impairment.
+: p<0.10, *: p<0.05, **: p<0.01, PLA=Placebo, LOR=Lorazepam, B+L=Bilastine+Lorazepam

主観的評価で用いた 8 項目の評価指標を用いて，投与 1 日目と 8 日目の各投与群の投与前値か

らの変化量を合算した結果を次図に，ノンパラメトリック検定結果を次表に示した．



Treatment/effects relationship on subjective assessments

Treatment/effects relations on subjective assessments after acute administration.

Time	Placebo	Lorazepam	Bilastina + Lorazepam	X^2	P	Wilcoxon-Wilcox
+1.5h	12	16	20	4.000	0.135	
+3h	12	17.04	19.04	3.250	0.197	
+6h	12	15.04	21.04	5.250	0.072	PLA : B+L+
+8h	12	16	20	4.000	0.135	
Total	48	64.08	80.08	16.72	<0.01	PLA : B+L**

Based on Friedman's rank ANOVA, Wilcoxon and Wilcoxon-Wilcox tests of changes from pre-medication (day 1) values using 8 subjective combined variables from VAS. Transformations were applied in order that a higher Firedman's rank means a higher subjective effect.
**p<0.01, *p<0.05, + p<0.10, PLA = Placebo, LOR = Lorazepam, B+L = Bilastine + Lorazepam

Treatment/effects relations on subjective assessments after repeated administration.

Time	Placebo	Lorazepam	Bilastina + Lorazepam	X^2	p	Wilcoxon-Wilcox
+1.5h	9.04	19.04	20	9.250	0.010	PLA : LOR, B+L*
+3h	11.04	20	17.04	5.250	0.072	PLA : LOR+
+6h	8	19.04	21.04	12.250	0.002	PLA : LOR, B+L*
+8h	9.04	20	19.04	9.250	0.010	PLA : LOR, B+L*
Total	37.12	78.08	77.12	35.43	<0.01	PLA : LOR, B+L**

Based on Friedman's rank ANOVA, Wilcoxon and Wilcoxon-Wilcox tests of changes from pre-medication (day 1) values using 8 objective combined variables from VAS. Transformations were applied in order that a higher Friedman's rank means a higher subjective effect.
+: p<0.10, *: p<0.05, **: p<0.01, PLA=Placebo, LOR=Lorazepam, B+L=Bilastine+Lorazepam

質問票を用いた主観的評価結果の解析では，投与群間で 1 日目と 8 日目に明らかな違いを認めた．投与 1 日目では，ロラゼパムと本剤併用投与群でプラセボ投与群と明らかな差を認めたが，8 日目では，両実薬投与群で有意な鎮静作用を認めた．各投与群の投与 1 日目と 8 日目に統計的な有意差を認めなかった．

両実薬投与群では，次の結果を認めたことから精神運動機能及び認知機能が障害を受けたと推

	察された. a) 打撃数/秒（運動速度の測定を用いた）の減少 b) 計算テストの回答総数の減少及び不正解の増加（速い課題認識の持続的集中を測定） c) アイテムの正当認識数の減少及び認識までの時間の増加（短時間記憶の測定） d) 素早く持続的な視覚と聴覚の刺激による正当反応数の減少と反応時間の増加（運動速度の測定及び作業効率の測定） e) 単刺激による運動時間と反応時間の増加（運動速度の測定及び作業効率の測定） f) フリッカー融合頻度の閾値の減少（中枢神経系情報処理速度の測定） g) キャンセルした記号総数及び正しくキャンセルできた記号数の減少（感覚情報の認識及び注意力の測定） h) 点を打った四角の総数及び正しく点を打つことのできた四角の数の減少（視覚と手の連携による反射神経能力を測定） 両実薬投与群では，眠気，精神状態の低下，不器用さ及び消極性といった感覚の増加，注意力と能力の低下から，鎮静作用を認めたと推察された．対照的に，プラセボ投与群では活気づいて，頭がすっきりし，よく調和が取れている傾向を認めた．被験者の興奮又は緊張を測る項目ではどの投与群でも変化を認めなかった．投与 8 日目の投与前値の結果の解析から，反復投与後の残存効果を認めなかった. 【安全性及び忍容性】 試験期間中に重篤な有害事象は発現しなかった. 試験期間中に発現した有害事象の件数と総発現件数に対する発現割合を次表に示した.

Treatment-emergent adverse events

Organ class	Preferred term	B+L	PLA	LOR
Gastrointestinal Disorders	Heartburn	0	0	1 (0.4%)
	Nausea	1 (0.4%)	0	3 (1.1%)
	Vomiting	0	1 (0.4%)	3 (1.1%)
	Dyspepsia	0	1 (0.4%)	0
Blood and Lymphatic S.D.	Anaemia	0	0	1 (0.4%)
Psychiatric Disorders	Anxiety	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)
	Abnormal dreams	1 (0.4%)	0	3 (1.1%)
	Nightmares	0	0	3 (1.1%)
	Labile Affect	1 (0.4%)	0	0
Investigations	ALT Increase	0	2 (0.7%)	0
	Cholesterol increase	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
	Triglycerides increase	0	0	1 (0.4%)
	Platelets Increase	0	1 (0.4%)	0
	Blood Urea Increase	1 (0.4%)	0	0
Nervous System Disorders	Headache	5 (1.8%)	5 (1.8%)	5 (1.8%)
	Depressed level of consciousness	3 (1.1%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)
	Gait disturbance	14 (5.0%)	0	19 (6.8%)
	Insomnia	5 (1.8%)	0	0
	Restlessness	1 (0.4%)	0	0
	Amnesia	2 (0.7%)	0	5 (1.8%)
	Dizziness	12 (4.3%)	0	7 (2.5%)
	Somnolence	55 (19.8%)	7 (2.5%)	53 (19.1%)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders.	Nasal Congestion	0	1 (0.4%)	0
	Hiccup	7 (2.5%)	0	11 (4.0%)
Eye Disorders	Diplopia	4 (1.4%)		7 (2.5%)
Reproductive System and Breast Disorders.	Dysmenorrhea	0	1 (0.4%)	0
Neurological Disorders	Abnormal Coordination	0	0	2 (0.7%)
General Disorders and Administration Site Conditions	Asthenia	2 (0.7%)	0	3 (1.1%)
	Sluggishness	0	0	1 (0.4%)
Infection and Infestations	Influenza	1 (0.4%)	2 (0.7%)	3 (1.1%)

Note: Percentage from total adverse event (278)

18/18 名（100%）に 278 件の有害事象が発現した．プラセボ投与群で 10/18 名（55.6%）に 24 件，本剤とロラゼパム併用投与群で 17/17 名（100%）に 118 件，ロラゼパム単独投与群で 18/18 名（100%）に 136 件の有害事象が発現した．発現割合が高かった有害事象は中枢神経系（73.4%）に関連した事象であり，傾眠が 56.4%であった．傾眠はロラゼパム投与により明らかに高率に発現した（プラセボ投与群で 3.4%に対して，ロラゼパム単独投与群で 27.0%，本剤とロラゼパムの併用投与群で 26.0%）．

試験期間中，バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧及び心拍数），心電図，臨床検査値及び身体所見に臨床的に問題となる変化を認めなかった．

結論

・ 健康成人を対象とした臨床的薬力学検討で，本剤とロラゼパムの併用投与群の投与 1 及び 8 日目に，ロラゼパム単独投与群よりも大きな精神運動機能障害は引き起こされないことを示した．
・ ロラゼパム単独投与群の初回投与後の主観的な中枢神経系への影響は低かったものの，本剤とロラゼパムの併用投与及びロラゼパム単独投与を反復投与した 8 日目の被験者の主観的評価では，明らかな影響を示した．
・ 本試験結果から，ロラゼパム単独投与時と比較して，ロラゼパムと本剤を併用投与した場合に行動安全に関する更なる懸念事項は想定されなかった．
・ いずれの投与群も忍容性及び安全性プロファイルは良好であった．

報告書作成日　[redacted]年[redacted]月

2.7.6.23　10055020 試験（第 5.3.5.1.1 項）

2.7.6.23.1　試験方法の概略

表題	スギ花粉曝露室を用いた TAC-202 の前期臨床第 II 相試験
実施地域	国内
実施期間	2013 年 8 月 22 日（最初の患者の同意取得日） 2014 年 1 月 25 日（最後の患者の試験終了日）
開発段階	前期第 II 相
目的	主目的： 成人スギ花粉症患者を対象に，スギ花粉曝露室を用いてビラスチン（以下，本剤）単回投与時の有効性及び安全性について，プラセボを対照に比較検討する． 副次目的： ・ 本剤の用量反応性を探索的に検討する． ・ 主要評価項目及び副次評価項目等で，プラセボ群に対するビラスチン 20 mg 群の優越性が確認された場合，フェキソフェナジン塩酸塩群に対するビラスチン群の有効性の違いを探索的に検討する．
試験方法	単一施設，二重盲検，プラセボ対照，実薬対照，用量群対照，ランダム化，4 群 4 期クロスオーバー比較試験
患者数	計画時：130 名（割付例として） 解析時：登録例 136 名，割付例 136 名，安全性解析対象集団 136 名，最大の解析対象集団（FAS）136 名，per protocol set（PPS）126 名
患者数の設定根拠	本試験の主目的はスギ花粉曝露室での有効性の検討であった．そこで，有効性の主要評価項目である「スギ花粉曝露室での抗原誘発試験で Day 1 の治験薬投与後 0～3 時間の総合鼻症状スコア（TNSS）の合計」のプラセボ群に対するビラスチン 20 mg 群の優越性を確認するために必要な患者数を設定した． 海外で実施された臨床第 II 相試験（BILA2306 試験）（第 5.3.5.1.6 項）の結果を参考にビラスチン 20 mg 群及びプラセボ群の TNSS の合計の平均値の差を 20，標準偏差（SD）は各群共通の 45 と想定した．有意水準両側 5%，検出力 90%として患者数を計算すると，本試験に必要な患者数は 108 名であった．本試験は PPS を主たる解析対象集団とすることから，中止・脱落などの解析除外例を 20%程度考慮して目標症例数を 130 名に設定した．
試験対象集団及び主要な組入れ基準	1. 対象：スギ花粉症患者 2. 組入れ基準（選択基準）： 以下のすべての基準を満たす患者を選択することとした． (1) 過去 2 シーズンのスギ花粉飛散期に明らかなスギ花粉症の症状を有し，かつ抗ヒスタミン薬（経口剤）を含む薬物治療を行っていた (2) スクリーニング検査時の血清スギ免疫グロブリン E（IgE）抗体が陽性（同意取得前 1 年以内に実施した検査データを用いてもよい） (3) 同意取得時の年齢が満 20 歳以上 60 歳以下 (4) 文書で患者本人の同意を取得した (5) 計画された試験スケジュールが実施可能である

	3. 除外基準： 以下のいずれかの基準に抵触する患者は除外することとした. (1) 高度な肝疾患（劇症肝炎及び肝硬変等），腎疾患（ネフローゼ症候群，急性腎不全及び尿毒症等），心疾患（うっ血性心不全，心筋梗塞や洞性頻脈，心房細動及び心房粗動等の不整脈等）及び血液疾患（汎血球減少症及び白血球減少症等）を有する又は既往がある (2) 精神・神経疾患（統合失調症及び認知症等），自己免疫疾患（膠原病等）及び悪性腫瘍を有する又は既往がある (3) 過去にスギ花粉曝露試験（スギ花粉ディスク及びスギ花粉曝露室等）で，重篤な有害事象の発現経験がある (4) 過去のスギ花粉症治療に対し，抗ヒスタミン薬単剤では症状の改善が認められなかった (5) 治験薬の効果判定の妨げとなる以下の鼻・眼・耳疾患を合併している ・血管運動性鼻炎 ・薬剤性鼻炎 ・ウィルス性結膜炎 ・中耳炎 ・その他（肥厚性鼻炎，副鼻腔炎，鼻茸，鼻中隔弯曲症及び反復性鼻出血など） (6) 薬物アレルギーの合併又は既往歴がある (7) フェキソフェナジン塩酸塩に対し，過敏症の既往がある (8) 気管支喘息を合併している (9) 過去に鼻腔内手術療法（凝固壊死法，切除など）の治療を受けた (10) 同意取得前 5 年以内に特異的免疫療法（スギ花粉舌下免疫療法等を含む）又は非特異的変調療法を受けたことがある (11) 同意取得前 180 日以内にステロイド剤の注射を受けた (12) 同意取得前 90 日以内に他の治験薬の投与を受けた (13) 同意取得前 30 日以内にステロイド剤（経口，外用）を投与した (14) 同意取得前 30 日以内にケトコナゾール，エリスロマイシン，シクロスポリン又はジルチアゼム等の P 糖タンパク質阻害作用を有する薬剤を投与した (15) 治験薬投与前 14 日以内に上気道感染症状を発現した (16) 妊婦，授乳婦，試験期間中に妊娠の予定のある女性患者，試験期間中避妊することに同意しない女性，妊娠検査に同意しない又は検査できない女性（閉経後 1 年以上経過している場合及び医学的に妊娠の可能性が否定されている場合は除く） (17) その他，治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として不適切と判断した
治験薬， ロット番号 用法・用量	被験薬： 本剤（10 mg，20 mg） 本剤 10 mg を含む錠剤 1 錠を内部が識別不能なカプセルに充填した（ロット番号：[redacted]）. 本剤 20 mg を含む錠剤 1 錠を内部が識別不能なカプセルに充填した（ロット番号：[redacted]）. 対照薬： プラセボ プラセボ 1 錠を内部が識別不能なカプセルに充填した（ロット番号：[redacted]）.

陽性対照薬：

フェキソフェナジン塩酸塩

フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg を含む錠剤 1 錠を内部が識別不能なカプセルに充填した（ロット番号：[redacted]）.

【用法・用量】

(1) スクリーニング期曝露

曝露を 4 時間行い，曝露開始後 1 時間にプラセボ錠を投与した．なお，60 分時の症状アンケートは治験薬投与前に記載した.

(2) 治療期曝露

次の割付順 1～4 に患者をランダムに割り付け，治験薬 A～D を投与した.

1 Period は Day -1，Day 1 及び Day 2 の 3 日間で構成され，4 Period を実施した.

Day -1 は，priming visit として曝露を 2 時間行った.

Day 1 は，1 回 1 錠，1 日 2 回治験薬を投与した．曝露を 4 時間行い，曝露開始後 1 時間に 1 回目の治験薬を投与した．また，1 回目の治験薬投与後 12 時間に 2 回目の治験薬を投与した.

Day 2 は，1 回目の治験薬投与後 22 時間より，曝露を 4 時間行った.

なお，スクリーニング期から治療期へのウォッシュアウト期間は 10 日間以上（28 日間以内）とすることとした．また，各 Period 間のウォッシュアウト期間は 10 日間以上（28 日間以内）とすることとした．後観察は Period 4 治験薬投与終了後 7～14 日以内に実施することとした.

割付順	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4
1	治験薬 A	治験薬 D	治験薬 C	治験薬 B
2	治験薬 B	治験薬 A	治験薬 D	治験薬 C
3	治験薬 C	治験薬 B	治験薬 A	治験薬 D
4	治験薬 D	治験薬 C	治験薬 B	治験薬 A

治験薬の割付は一例

各投与群の治験薬の用法・用量

投与群	1 回目	2 回目
プラセボ群	プラセボ	プラセボ
ビラスチン 20 mg 群	本剤 20 mg	プラセボ
ビラスチン 10 mg 群	本剤 10 mg	プラセボ
フェキソフェナジン塩酸塩群	フェキソフェナジン塩酸塩 60mg	フェキソフェナジン塩酸塩 60mg

Day 1 の曝露開始時間別の治験薬投与時間

曝露開始時間	投与 1 回目	投与 2 回目 [1)]
午前	11 時	23 時
午後	18 時	6 時（翌朝）

1) 2 回目の治験薬投与時間の許容範囲は 1 回目の投与時間より 12 ± 1 時間として調整した.

治療期間	文書同意を取得した時点から Period 4 終了後の後観察期の検査・観察終了時までの期間
評価基準	【解析対象集団の定義】 登録例：本試験に登録されたすべての患者 割付例：登録例のうち，本試験に割り付けられた患者 安全性解析対象集団：割付例のうち，治験薬が 1 回でも投与されたすべての患者 FAS：割付例のうち，選択基準を満たし，除外基準に抵触しない症例で，有効性に関する評価項

	目（主要評価項目）を満たす患者（13 評価時点すべての時点のデータが存在している患者） PPS：FAS のうち，以下の条件を満たす患者の集団 ・4 つの period の主要評価項目及び副次評価項目(1)「1 回目の治験薬投与 22～26 時間（Day 2）の TNSS の合計」を満たす患者（17 評価時点すべての時点のデータが存在している患者） ・用法・用量・投与期間の設定を遵守した患者 ・その他，有効性及び安全性に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がない患者 【有効性】 1 日目及び 2 日目にスギ花粉曝露室内でスギ花粉（8000 個/m^3）を 4 時間曝露した．患者は，曝露室入室前，曝露開始から 4 時間後（花粉曝露終了時）まで 15 分置きに各症状スコア，くしゃみ回数を，鼻汁量と症状のつらさは 60 分置きに評価した．1 日目の曝露室退出後 2 時間（1 回目の治験薬投与後 5 時間）及び 9 時間（2 回目の治験薬投与直前）にも各症状スコアを評価した． 主要評価項目： 1 回目の治験薬投与後 0～3 時間（Day 1）の TNSS の合計（13 評価時点） 副次評価項目： (1) 1 回目の治験薬投与後 22～26 時間（Day 2）の TNSS の合計 (2) 1 回目の治験薬投与後 0～3 時間（Day 1），5 時間，12 時間及び 22～26 時間（Day 2）の TNSS，総合眼症状スコア（TOSS）及び総合症状スコア（TSS）のベースライン（治験薬投与直前値）からの変化量及び変化量の合計 (3) 1 回目の治験薬投与後 0～3 時間（Day 1）及び 22～26 時間（Day 2）の鼻汁量，くしゃみ回数，症状のつらさ［視覚的アナログ尺度（VAS）を用いた評価］ (4) 1 回目の治験薬投与後 0～3 時間（Day 1）及び 22～26 時間（Day 2）の TSS の合計 (5) 1 回目の治験薬投与後 0～3 時間（Day 1）及び 22～26 時間（Day 2）の TOSS の合計 (6) 1 回目の治験薬投与後 0～3 時間（Day 1）及び 22～26 時間（Day 2）の TNSS のベースライン（治験薬投与直前値）からの変化率 (7) 1 回目の治験薬投与後 0～3 時間（Day 1），5 時間，12 時間及び 22～26 時間（Day 2）の鼻症状（4 項目）と眼症状（2 項目）の各症状スコア，TNSS，TOSS，TSS (8) 1 回目の治験薬投与の効果発現時間 (9) 患者が評価した全般的治療満足度 各症状スコアの定義： ・TNSS 鼻症状（鼻汁・くしゃみ・鼻閉・鼻のかゆみ）の各症状スコアの評価時点ごとの合計 ・TOSS 眼症状（目のかゆみ・涙目）の各症状スコアの評価時点ごとの合計 ．TSS 鼻症状（鼻汁・くしゃみ・鼻閉・鼻のかゆみ）及び眼症状（目のかゆみ・涙目）の各症状スコアの評価時点ごとの合計 各症状は，0-4 のスコア（0：症状無し，1：軽い，2：やや重い，3：重い，4：非常に重い）で評価した． ・くしゃみ回数 曝露開始後，患者がくしゃみをした回数

	・全般的治療満足度評価 Day 2 の曝露終了後に各 Period の患者の印象に基づく治療満足度を以下の 5 段階（1：極めて不満，2：不満，3：普通，4：満足，5：極めて満足）で評価した． 【安全性】 患者の有害事象を評価し，その事象を最も適切に表現する用語を有害事象名として用いた．なお，スギ花粉症状（鼻・眼症状）は有害事象としなかった．臨床検査値の異常は，治療が必要な場合，治験薬の投与中止が必要な場合，治験責任医師又は治験分担医師により医学的に重要と判断された場合を有害事象とした．血圧，脈拍数，体温及び心電図の異常は，有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版を参考に治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に重要な異常と判断した場合に有害事象とした． 有害事象の重症度（程度）を下記のとおり評価した． 軽度：通常，一過性の症状であり，治療を必要とせず，日常生活を妨げない程度 中等度：不便をきたす症状である，日常生活を妨げることもあるが，通常，最小限/局所的/非侵襲的な治療によって改善する程度 高度：耐えられない程度であり，日常生活を妨げ，全身性の薬物療法や外科的処置等の侵襲的な治療を必要とする程度 有害事象と治験薬との因果関係は，多分関係あり，可能性あり，多分関係なし，関係なしの 4 段階で評価し，このうち，多分関係あり又は可能性ありを本試験の副作用とした．
解析方法	【主要評価項目】 (1) 主解析 ・PPS を対象に，線形混合効果モデル（固定効果：投与群，Period，割付順列，投与前値，変量効果：被験者）を用いてプラセボ群に対するビラスチン 20 mg 群の 1 回目の治験薬投与後 0～3 時間（Day 1）の TNSS の合計の優越性の検討を行った．検定の有意水準は両側 5%，信頼区間（CI）推定の信頼係数は両側 95%とした． 主要評価項目に対する検定の仮説を次に示した． H0: $\mu_{\text{TAC-202 20mg}} = \mu_{\text{placebo}}$ H1: $\mu_{\text{TAC-202 20mg}} \neq \mu_{\text{placebo}}$ $\mu_{\text{TAC-202 20mg}}$ と μ_{placebo} は，それぞれ，本剤 20 mg 又はプラセボを用いた時の主要評価項目の平均値とした． (2) 主要評価項目に対する補足的解析 ・FAS を対象に，(1)の評価を実施した 【副次評価項目】 (1) 1 回目の治験薬投与後 22～26 時間（Day 2）の TNSS の合計 (2) 1 回目の治験薬投与後 0～3 時間（Day 1），5 時間，12 時間及び 22～26 時間（Day 2）の TNSS，総合眼症状スコア（TOSS）及び総合症状スコア（TSS）のベースライン（治験薬投与直前値）からの変化量及び変化量の合計 (3) 1 回目の治験薬投与後 0～3 時間（Day 1）及び 22～26 時間（Day 2）の鼻汁量，くしゃみ回数，症状のつらさ［視覚的アナログ尺度（VAS）を用いた評価］ (4) 1 回目の治験薬投与後 0～3 時間（Day 1）及び 22～26 時間（Day 2）の TSS の合計 (5) 1 回目の治験薬投与後 0～3 時間（Day 1）及び 22～26 時間（Day 2）の TOSS の合計

	(6) 1 回目の治験薬投与後 0～3 時間（Day 1）及び 22～26 時間（Day 2）の TNSS のベースライン（治験薬投与直前値）からの変化率 (7) 1 回目の治験薬投与後 0～3 時間（Day 1），5 時間，12 時間及び 22～26 時間（Day 2）の鼻症状（4 項目）と眼症状（2 項目）の各症状スコア，TNSS，TOSS，TSS (8) 1 回目の治験薬投与の効果発現時間 (9) 患者が評価した全般的治療満足度 PPS 及び FAS を対象に次の解析を行った．検定の有意水準は両側 5%，CI 推定の信頼係数は両側 95%とした． (1)，(4)，(5) は各項目の規定区間の合計値を算出した (2) は各投与群の要約統計量を算出した (3) は各投与群の要約統計量並びに経時的な変動を図示した (6) は変化率をカテゴリー分類して頻度集計を実施した (7) は各投与群で各測定時点での要約統計量を算出し，TNSS は経時的な変動を図示した (8) は各投与群の各評価時点の TNSS の要約統計量を算出し，プラセボ群と最初に有意差を認めたポイントを算出した (9) は各投与群の頻度集計を実施した また，主要評価項目及び副次評価項目(1)，(4)はプラセボ群，ビラスチン 10 mg 群，ビラスチン 20 mg 群の用量反応性を探索的に検討した．なお，主要評価項目及び副次評価項目で，プラセボ群に対するビラスチン 20 mg 群の優越性が確認された場合，フェキソフェナジン塩酸塩群に対するビラスチン群の有効性の違いを探索的に検討した．主な副次評価項目では線形混合効果モデルを用いて優越性の検討を行った． 【安全性】 有害事象は日本語版 medical dictionary for regulatory activities （MedDRA/J）ver.16.1 を用いて分類し，安全性解析対象集団を対象に，次の解析を行った．なお，有害事象の集計は各 Period の治験薬投与日を起点とし，Day 1 の治験薬投与日から次 Period の治験薬投与前までに発現した有害事象を，当該治験薬の有害事象として集計した． (1) 有害事象発現割合及び副作用発現割合 1) 投与群ごとの有害事象の発現患者割合及びその 95%CI を推定した 2) 副作用を対象とし，同様に上記の解析を行った (2) 有害事象項目別発現割合及び副作用項目別発現割合 1) 投与群ごとに，MedDRA の基本語（PT）の有害事象の項目別の発現割合及びその 95%CI を推定するとともに，有害事象の程度別の発現割合を集計した 2) 副作用を対象とし，同様に上記の解析を行った (3) 臨床検査 1) 投与群ごとに，各臨床検査項目の評価時点の要約統計量を表示した 2) 投与群ごとに，各患者の各臨床検査項目の推移図を作成した (4) 血圧・脈拍数・体温 投与群ごとに，血圧・脈拍数・体温の各評価時点の要約統計量を表示した
報告書の日付	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.23.2　　患者の内訳

患者の内訳を図 2.7.6.23.2-1 に示した.

本試験の対象となる患者のうち，同意取得例は 391 名，登録例は 136 名，割付例は 136 名であり，割付例のすべてが 1 回以上治験薬を投与されたため，安全解析対象集団は 136 名であった.

FAS は 136 名であり，PPS は 126 名であった.



解析対象集団： 同意取得例
第 5.3.5.1.1 項　10055020 CSR 図 10.1.1-1

図 2.7.6.23.2-1　患者の内訳（10055020 試験）

2.7.6.23.2.1　投与中止状況

投与中止例数及び中止理由を表 2.7.6.23.2.1-1 に示した.

割付例 136 名のうち，投与中止例数は 5 名であり，中止理由の内訳は,「有害事象の発現により投与継続が困難な場合」が 1 名,「患者から同意撤回の申し出があった場合」が 2 名,「患者の転居・転院・多忙などにより，治験継続が不能となった場合」が 2 名であった.

表 2.7.6.23.2.1-1　投与中止例数及び中止理由（10055020 試験）

中止の有無	中止理由*	プラセボ群 n(%) (N=134)	TAC-202 10 mg 群 n(%) (N=134)	TAC-202 20 mg 群 n(%) (N=134)	フェキソフェナジン塩酸塩群 n(%) (N=135)
無		132(98.5)	132(98.5)	134(100.0)	134(99.3)
有		2(1.5)	2(1.5)	0(0.0)	1(0.7)
	1	0	1	0	0
	2	1	0	0	1
	4	1	1	0	0

解析対象集団：割付例
N：症例数
n：有無例数
中止理由*
1.有害事象の発現により投与継続が困難な場合
2.被験者から同意撤回の申し出があった場合
3.治験実施手順の重大な不遵守が認められた場合
4.被験者の転居・転院・多忙などにより，治験継続が不能となった場合
5.被験者が本治験の対象に合致しないこと（選択基準を満たさない又は除外基準に抵触）が判明した場合
6.被験者の妊娠が判明した場合
7.治療期の Day 1 移行基準を満たさなかった場合
8.その他の理由で治験責任医師又は治験分担医師により治験中止が必要と判断された場合
第 5.3.5.1.1 項　10055020 CSR 表 10.1.2-1

2.7.6.23.2.2　治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱の内容別症例数を表 2.7.6.23.2.2-1 に示した.

登録例の 136 名はすべて適格例であり，治験実施計画書からの重大な逸脱例はなかった.

治験実施計画書からのその他の逸脱は 4 名（2.9%）であり，その逸脱内容の内訳は,「観察項目又は実施時期の不備」が 3 名,「用法・用量違反」が 1 名であった．なお，これらの逸脱は試験結果又はその解釈に影響を及ぼすものではなかった.

表 2.7.6.23.2.2-1　逸脱の内容別症例数（10055020 試験）

逸脱の有無	逸脱内容	n(%)
		(N=136)
無		132(97.1)
有		4(2.9)
	観察項目又は実施時期の不備（Period 2 開始時期）	2
	観察項目又は実施時期の不備（後観察の許容範囲）	1
	用法・用量違反（Period1 2 回目の治験薬服薬時間）	1

解析対象集団：割付例
N：症例数
n：有無例数
第 5.3.5.1.1 項　10055020 CSR 表 10 2-1

2.7.6.23.2.3　解析したデータセット

解析対象集団の理由別除外症例一覧を表 2.7.6.23.2.3-1 に示した.

割付例 136 名のうち，未投与例はなく，割付例のすべてが 1 回以上治験薬を投与されたため，安全性解析対象集団は 136 名で，FAS 除外例もなかったため，FAS も 136 名であった.

PPS 除外例数は 10 名であり，その除外理由の内訳は,「有効性データの欠測」が 9 名,「用法・用量・投与期間の設定を不遵守」が 1 名であり，PPS は 126 名であった.

表 2.7.6.23.2.3-1　解析対象集団の理由別除外症例一覧（10055020 試験）

解析対象集団	除外理由	n
		10
PPS	有効性データの欠測	9
	用法・用量・投与期間の設定を不遵守	1

解析対象集団：割付例
第 5.3.5.1.1 項　10055020 CSR 表 11.1-1 抜粋

2.7.6.23.3　患者背景

PPS の患者背景を表 2.7.6.23.3-1 に示した.

性別は男性 44 名（34.9%），女性 82 名（65.1%），年齢の平均値は 40.7 歳（範囲 20-59 歳），体重の平均値は 57.76 kg（範囲 40.3-100.2 kg）であった.

多くの患者 122 名（96.8%）に既往歴がなく，合併症を有する患者は 36 名（28.6%）であった.

なお，FAS の患者背景は，安全性解析対象集団と同様であった.

表 2.7.6.23.3-1　患者背景（PPS）（10055020 試験）

項目	カテゴリー及び要約統計量	(N=126) n(%)
性別	女	82(65.1)
	男	44(34.9)
年齢（歳）	N	126
	Mean(SD)	40.7(10.6)
	Median	42.5
	Min - Max	20 - 59
体重（kg）	N	126
	Mean(SD)	57.76(11.78)
	Median	55.70
	Min - Max	40.3 - 100.2
身長（cm）	N	126
	Mean(SD)	162.81(7.91)
	Median	161.25
	Min - Max	148.0 - 181.9
BMI	N	126
	Mean(SD)	21.65(3.20)
	Median	20.80
	Min - Max	15.8 - 31.2
既往歴	無	122(96.8)
	有	4(3 2)
合併症	無	90(71.4)
	有	36(28.6)
スクリーニング期	N	126
TNSS 合計 #	Mean(SD)	65.1(23.2)
	Median	60 5
	Min - Max	36 - 157
スクリーニング期	N	126
鼻汁スコア合計 #	Mean(SD)	21.3(7.2)
	Median	20.0
	Min - Max	8 - 48
スクリーニング期	N	126
くしゃみスコア合計 #	Mean(SD)	6.7(6.0)
	Median	6.0
	Min - Max	0 - 30
スクリーニング期	N	126
鼻閉スコア合計 #	Mean(SD)	18.9(9.1)
	Median	19.0
	Min - Max	0 - 47

解析対象集団： PPS
N：症例数
n(%)：例数，割合
合計：曝露後 75～240 分の各症状アンケート，TNSS，TOSS，TSS 及び T3NSS の合計
鼻汁量合計値：曝露後 4 時間までの鼻汁量の合計
第 5.3.5.1.1 項　10055020 CSR 表 11.2.1-1

表 2.7.6.23.3-1　患者背景（PPS）（続き）（10055020 試験）

項目	カテゴリー及び要約統計量	(N=126) n(%)
スクリーニング期	N	126
鼻のかゆみスコア合計 #	Mean(SD)	18.3(8.3)
	Median	17.0
	Min - Max	0 - 47
スクリーニング期	N	126
TOSS 合計 #	Mean(SD)	17.8(17.7)
	Median	13.0
	Min - Max	0 - 91
スクリーニング期	N	126
目のかゆみスコア合計 #	Mean(SD)	11.0(9.9)
	Median	11.0
	Min - Max	0 - 45
スクリーニング期	N	126
涙目スコア合計 #	Mean(SD)	6.8(8.8)
	Median	2.5
	Min - Max	0 - 46
スクリーニング期	N	126
TSS 合計 #	Mean(SD)	82.9(36.8)
	Median	74.5
	Min - Max	36 - 248
スクリーニング期	N	126
T3NSS 合計 #	Mean(SD)	46.2(16.2)
	Median	43.0
	Min - Max	20 - 110
スクリーニング期	N	126
鼻汁量合計値（g）	Mean(SD)	12.20(10.17)
	Median	8.85
	Min - Max	2.1 - 48.2
血清スギ IgE 抗体価（クラス）	0	0(0.0)
	1	0(0.0)
	2	7(5.6)
	3	42(33.3)
	4	52(41.3)
	5	13(10.3)
	6	12(9.5)

解析対象集団： PPS
N：症例数
n(%)：例数，割合
合計：曝露後 75～240 分の各症状アンケート，TNSS，TOSS，TSS 及び T3NSS の合計
鼻汁量合計値：曝露後 4 時間までの鼻汁量の合計
第 5.3.5.1.1 項　10055020 CSR 表 11.2.1-1

安全性解析対象集団の患者背景を表 2.7.6.23.3-2 に示した.

性別は男性 49 名（36.0%），女性 87 名（64.0%），年齢の平均値は 40.1 歳（範囲 20-59 歳），体重の平均値は 57.98 kg（範囲 40.3-100.2 kg）であった.

表 2.7.6.23.3-2　患者背景（安全性解析対象集団）（10055020 試験）

項目	カテゴリー及び要約統計量	(N=136) n(%)
性別	女	87(64.0)
	男	49(36.0)
年齢（歳）	N	136
	Mean(SD)	40.1(10.8)
	Median	42.0
	Min - Max	20 - 59
体重（kg）	N	136
	Mean(SD)	57.98(11.63)
	Median	55.85
	Min - Max	40.3 - 100.2
身長（cm）	N	136
	Mean(SD)	163.15(8.17)
	Median	161.75
	Min - Max	148.0 - 182.5
BMI	N	136
	Mean(SD)	21.65(3.15)
	Median	20.90
	Min - Max	15.8 - 31.2
既往歴	無	132(97.1)
	有	4(2 9)
合併症	無	99(72.8)
	有	37(27.2)
スクリーニング期	N	136
TNSS 合計 #	Mean(SD)	66.7(23.6)
	Median	61 5
	Min - Max	36 - 157
スクリーニング期	N	136
鼻汁スコア合計 #	Mean(SD)	21.8(7.3)
	Median	21.0
	Min - Max	8 - 48
スクリーニング期	N	136
くしゃみスコア合計 #	Mean(SD)	6.9(6.0)
	Median	6.0
	Min - Max	0 - 30

解析対象集団： 安全性解析対象集団
N：症例数
n(%)：例数，割合
合計：曝露後 75～240 分の各症状アンケート，TNSS，TOSS，TSS 及び T3NSS の合計
鼻汁量合計値：曝露後 4 時間までの鼻汁量の合計
第 5.3.5.1.1 項　10055020 CSR 表 11.2.2-1

表 2.7.6.23.3-2　患者背景（安全性解析対象集団）（続き）（10055020 試験）

項目	カテゴリー及び要約統計量	(N=136) n(%)
スクリーニング期	N	136
鼻閉スコア合計 #	Mean(SD)	19.5(9.1)
	Median	19.5
	Min - Max	0 - 47
スクリーニング期	N	136
鼻のかゆみスコア合計 #	Mean(SD)	18.6(8.5)
	Median	17.5
	Min - Max	0 - 47
スクリーニング期	N	136
TOSS 合計 #	Mean(SD)	18.4(17.8)
	Median	13.0
	Min - Max	0 - 91
スクリーニング期	N	136
目のかゆみスコア合計 #	Mean(SD)	11.3(9.9)
	Median	11.0
	Min - Max	0 - 45
スクリーニング期	N	136
涙目スコア合計 #	Mean(SD)	7.1(8 9)
	Median	3.0
	Min - Max	0 - 46
スクリーニング期	N	136
TSS 合計 #	Mean(SD)	85.1(37.2)
	Median	77.0
	Min - Max	36 - 248
スクリーニング期	N	136
T3NSS 合計 #	Mean(SD)	47.2(16.6)
	Median	44.0
	Min - Max	20 - 110
スクリーニング期	N	136
鼻汁量合計値（g）	Mean(SD)	12.77(10.66)
	Median	9.20
	Min - Max	2.1 - 54.8
血清スギ IgE 抗体価（クラス）	0	0(0.0)
	1	0(0.0)
	2	7(5.1)
	3	45(33.1)
	4	56(41.2)
	5	14(10.3)
	6	14(10.3)

解析対象集団： 安全性解析対象集団
N：症例数
n(%)：例数，割合
合計：曝露後 75～240 分の各症状アンケート，TNSS，TOSS，TSS 及び T3NSS の合計
鼻汁量合計値：曝露後 4 時間までの鼻汁量の合計
第 5.3.5.1.1 項　10055020 CSR 表 11.2.2-1

2.7.6.23.4　服薬状況

安全性解析対象集団の服薬状況を表 2.7.6.23.4-1 に示した.

ビラスチン 20 mg 群では，服薬例数は 1 回目 : 134/134 名（100%），2 回目 : 134/134 名（100%）であった．ビラスチン 10 mg 群及びプラセボ群では，服薬例数は 1 回目：133/134 名（99.3%），2 回目 : 133/134 名 (99.3%) であった. フェキソフェナジン塩酸塩群では, 服薬例数は 1 回目 : 133/135 名（98.5%），2 回目 132/135 名（97.8%）であった.

表 2.7.6.23.4-1　服薬状況（10055020 試験）

時期		プラセボ群	TAC-202 10 mg 群	TAC-202 20 mg 群	フェキソフェナジン塩酸塩群
（Period）	投与回数	服薬例数(%)	服薬例数(%)	服薬例数(%)	服薬例数(%)
スクリーニング検査		(N=136)			
		136(100.0)			
1		(N=35)	(N=34)	(N=34)	(N=33)
	1 回目	35(100.0)	34(100.0)	34(100.0)	33(100.0)
	2 回目	35(100.0)	34(100.0)	34(100.0)	33(100.0)
2		(N=34)	(N=33)	(N=34)	(N=34)
	1 回目	34(100.0)	32(97.0)	34(100.0)	33(97.1)
	2 回目	34(100.0)	32(97.0)	34(100.0)	33(97.1)
3		(N=33)	(N=34)	(N=32)	(N=34)
	1 回目	33(100.0)	34(100.0)	32(100.0)	33(97.1)
	2 回目	33(100.0)	34(100.0)	32(100.0)	32(94.1)
4		(N=32)	(N=33)	(N=34)	(N=34)
	1 回目	31(96.9)	33(100.0)	34(100.0)	34(100.0)
	2 回目	31(96.9)	33(100.0)	34(100.0)	34(100.0)
Period Total		(N=134)	(N=134)	(N=134)	(N=135)
	1 回目	133(99.3)	133(99.3)	134(100.0)	133(98.5)
	2 回目	133(99.3)	133(99.3)	134(100.0)	132(97.8)

解析対象集団： 安全性解析対象集団
N：時期ごとの症例数
第 5.3.5.1.1 項　10055020 CSR 表 11.3.1-1

2.7.6.23.5 有効性の評価

2.7.6.23.5.1 主要評価項目

2.7.6.23.5.1.1 治験薬投与後 0～3 時間（Day 1）の総合鼻症状スコア（TNSS）の合計（PPS）

PPS を対象に, 治験薬投与後 0～3 時間（Day 1）の TNSS の合計の要約（PPS）を表 2.7.6.23.5.1.1-1 に示した.

Day 1 の TNSS の合計の平均値±SD は，ビラスチン 20 mg 群で 67.7±28.4，プラセボ群で 85.0±31.1 であった.

線形混合効果モデル（固定効果：投与群，Period，割付順列，投与前値，変量効果：被験者）を用いて優越性を検討した結果, Day 1 の TNSS の合計のビラスチン 20 mg 群とプラセボ群の差の推定値は 16.2 であり, Day 1 のプラセボ群に対する差の検定の p 値に, 有意差を認めた（p＜0.001）.

なお，FAS でも PPS と同様の結果であった.

表 2.7.6.23.5.1.1-1 Day1 の総合鼻症状スコア（TNSS）の合計の要約（PPS）（10055020 試験）

項目	要約統計量	プラセボ群 (N=126)	TAC-202 10 mg 群 (N=126)	TAC-202 20 mg 群 (N=126)	フェキソフェナジン塩酸塩群 (N=126)
TNSS	n	126	126	126	126
	Mean(SD)	85.0(31.1)	69.7(26.7)	67.7(28.4)	73.3(26.0)
	Median	81.0	68.0	65.0	68.5
	Min - Max	22 - 166	21 - 152	21 - 151	22 - 154
	推定値 #	84.7	-	68.5	-
	差の推定値 #	-	-	16.2	-
	95%CI #	-	-	12.3 - 20.1	-
	P Value #	-	-	<0.001	-

解析対象集団： PPS
TNSS：1 回目の治験薬投与後 0～3 時間(Day 1)の TNSS の合計
N：症例数
n：評価例数
#：プラセボ群に対する対比較（線形混合効果モデル（固定効果：投与群，Period，割付順列，投与前値，変量効果：被験者））
第 5.3.5.1.1 項　10055020 CSR 表 11.4.1.1.1-1

2.7.6.23.5.2 副次評価項目

2.7.6.23.5.2.1 治験薬投与後 0～3 時間（Day 1）の総合鼻症状スコア（TNSS）の合計（PPS）

PPS を対象に，線形混合効果モデル（固定効果：投与群，Period，割付順列，投与前値，変量効果：被験者）を用いた TNSS の合計の検定を表 2.7.6.23.5.2.1-1 に，Day 1 の TNSS の経時推移を図 2.7.6.23.5.2.1-1 に示した.

Day 1 の TNSS の合計のビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群とプラセボ群の差の推定値は，それぞれ 16.2，14.5 及び 12.0 であり，プラセボ群に対し，いずれも有意差を認めた（p＜0.001）.

ビラスチン 20 mg 群とフェキソフェナジン塩酸塩群の差の推定値は 4.2 であり，有意差を認めたが（p=0.032），ビラスチン 10 mg 群の差の推定値は 2.6 で有意差を認めなかった．一方，ビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群の差の検定では，有意差を認めなかった．

FAS を対象にした場合も同様の結果であった．

表 2.7.6.23.5.2.1-1　総合鼻症状スコア（TNSS）の合計の検定（PPS）（10055020 試験）

TNSS

検査時期	投与群	推定値	95%CI
Day 1	プラセボ群	84.7	81.3 - 88.1
	TAC-202 10 mg 群	70.2	66.7 - 73.6
	TAC-202 20 mg 群	68.5	65.1 - 71.9
	フェキソフェナジン塩酸塩群	72.7	69.3 - 76.1

固定効果	自由度	F Value	P Value
投与群	3	27.836	<0.001
Period	3	0.061	0.980
割付順列	3	1.605	0.192
投与前値	1	348.379	<0.001

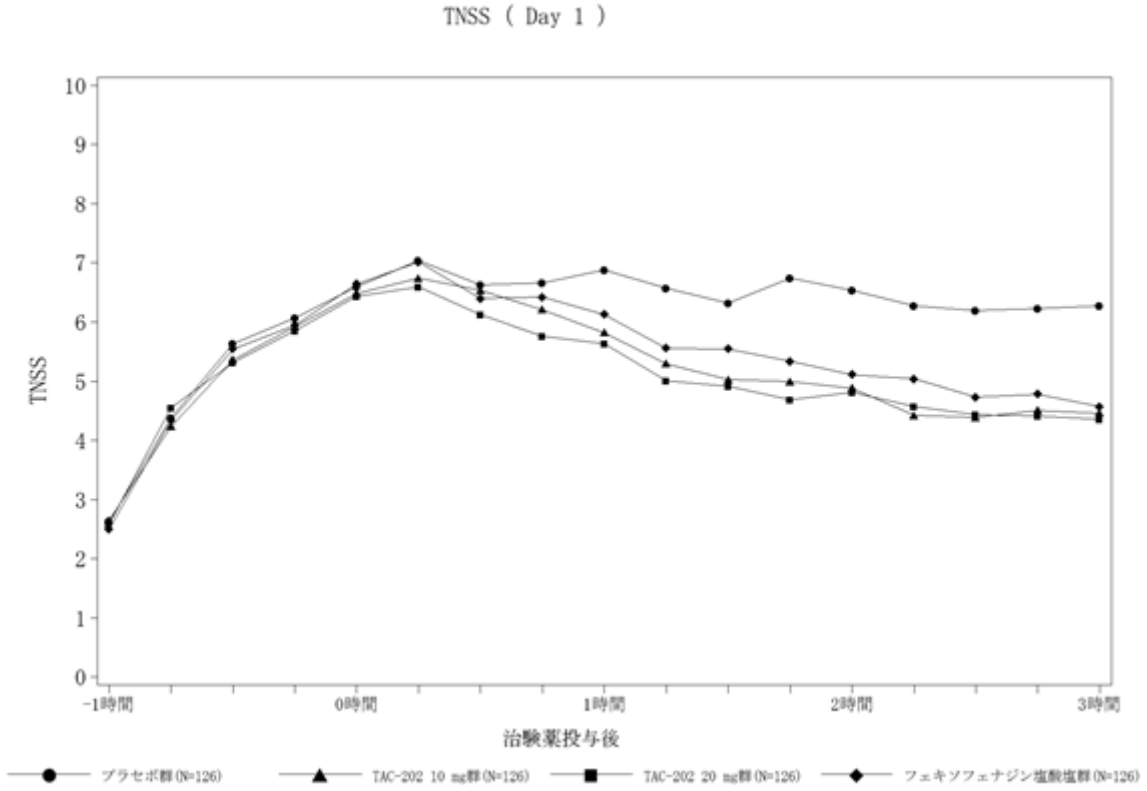
検査時期	投与群	推定値	95%CI
Day 2	プラセボ群	109 5	104.0 - 115.1
	TAC-202 10 mg 群	83.1	77.6 - 88.7
	TAC-202 20 mg 群	85.0	79.4 - 90.5
	フェキソフェナジン塩酸塩群	84.2	78.6 - 89.7

固定効果	自由度	F Value	P Value
投与群	3	35.004	<0.001
Period	3	5.160	0.002
割付順列	3	1.473	0.226
投与前値	1	68.858	<0.001

検定方法		差の推定値	95%CI	P Value
プラセボ vs TAC-202 10 mg (1,-1,0,0)		14.5	10.7 - 18.4	<0.001
プラセボ vs TAC-202 20 mg (1,0,-1,0)		16.2	12.3 - 20.1	<0.001
プラセボ vs フェキソフェナジン塩酸塩 (1,0,0,-1)		12.0	8.1 - 15.8	<0.001
用量反応性	TAC-202 10 mg vs TAC-202 20 mg (0,1,-1,0)	1.7	-2.2 - 5 5	0.395
	線形傾向 (1,0,-1,0)	16.2	12.3 - 20.1	<0.001
	10 mg 飽和 (2,-1,-1,0)	15.4	12.0 - 18.7	<0.001
	20 mg 飽和 (1,1,-2,0)	8.9	5.6 - 12.3	<0.001
フェキソフェナジン塩酸塩 vs TAC-202 10 mg (0,-1,0,1)		2.6	-1.3 - 6.4	0.194
フェキソフェナジン塩酸塩 vs TAC-202 20 mg (0,0,-1,1)		4.2	0.4 - 8.1	0.032

検定方法		差の推定値	95%CI	P Value
プラセボ vs TAC-202 10 mg (1,-1,0,0)		26.4	20.4 - 32.4	<0.001
プラセボ vs TAC-202 20 mg (1,0,-1,0)		24.5	18.5 - 30.5	<0.001
プラセボ vs フェキソフェナジン塩酸塩 (1,0,0,-1)		25.3	19.4 - 31.3	<0.001
用量反応性	TAC-202 10 mg vs TAC-202 20 mg (0,1,-1,0)	-1.9	-7.9 - 4 1	0.540
	線形傾向 (1,0,-1,0)	24.5	18.5 - 30.5	<0.001
	10 mg 飽和 (2,-1,-1,0)	25.5	20.3 - 30.6	<0.001
	20 mg 飽和 (1,1,-2,0)	11.3	6.1 - 16.5	<0.001
フェキソフェナジン塩酸塩 vs TAC-202 10 mg (0,-1,0,1)		1.1	-4.9 - 7.0	0.730
フェキソフェナジン塩酸塩 vs TAC-202 20 mg (0,0,-1,1)		-0.8	-6.8 - 5 2	0.789

解析対象集団： PPS
Day 1：1 回目の治験薬投与後 0～3 時間(Day 1)の TNSS の合計
Day 2：1 回目の治験薬投与後 22～26 時間(Day 2)の TNSS の合計
線形混合効果モデル（固定効果：投与群，Period，割付順列，投与前値，変量効果：被験者）
第 5.3.5.1.1 項　10055020 CSR 表 11.4.1.2.1-1



解析対象集団： PPS
第 5.3.5.1.1 項　10055020 CSR 図 11.4.1.2.1-1

図 2.7.6.23.5.2.1-1　Day 1 の総合鼻症状スコア（TNSS）の経時グラフ（PPS）（10055020 試験）

2.7.6.23.5.2.2　治験薬投与後 22～26 時間（Day 2）の総合鼻症状スコア（TNSS）の合計（PPS）

PPS を対象に, 治験薬投与 22～26 時間（Day 2）の TNSS の合計の要約（PPS）を表 2.7.6.23.5.2.2-1 に，Day 2 の TNSS の経時推移を図 2.7.6.23.5.2.2-1 に示した.

Day 2 の TNSS の合計の平均値±SD は，ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群，フェキソフェナジン塩酸塩群及びプラセボ群で，それぞれ 84.4±33.0，82.8±34.0，84.6±36.3 及び 109.5±41.6 であった.

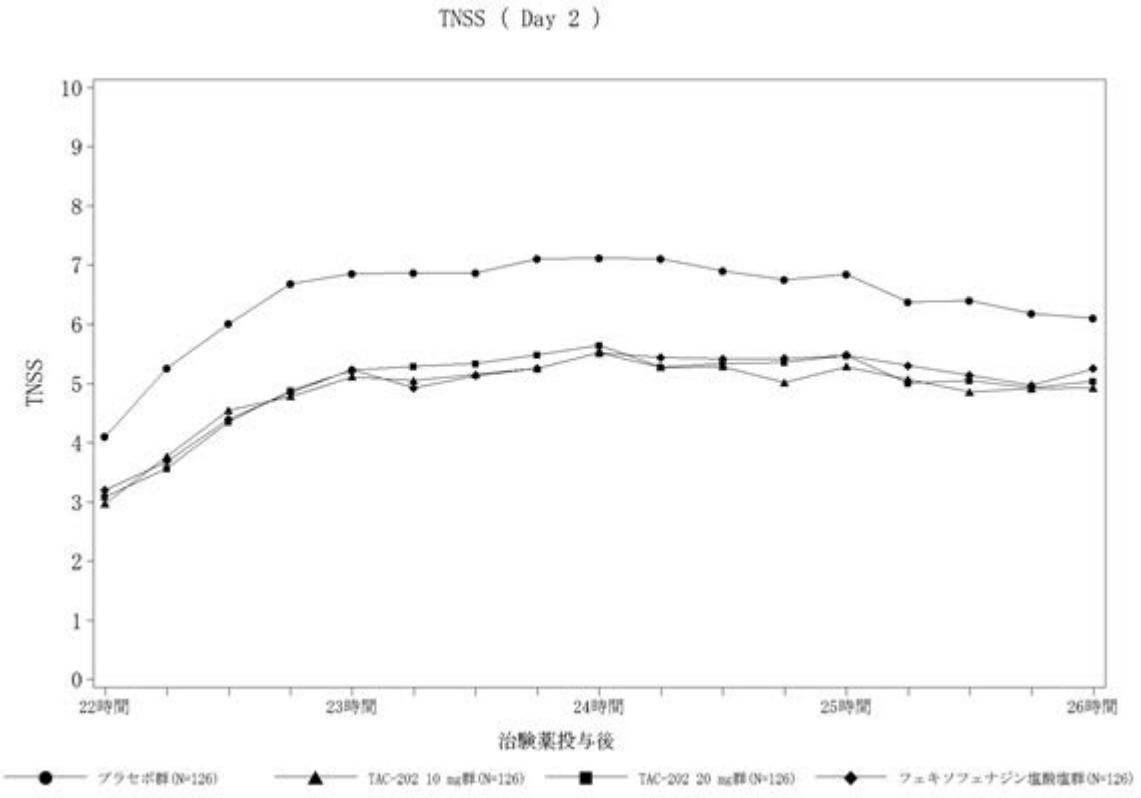
線形混合効果モデル（固定効果：投与群，Period，割付順列，投与前値，変量効果：被験者）を用いた Day 2 の TNSS の合計の検定（表 2.7.6.23.5.2.2-1）で，ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群とプラセボ群の差の推定値は，それぞれ 24.5，26.4 及び 25.3 であり，プラセボ群に対し，いずれも有意差を認めた（$p<0.001$）.

また，ビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群，ビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群とフェキソフェナジン塩酸塩群との間に有意差は認めなかった.

表 2.7.6.23.5.2.2-1　Day 2 の総合鼻症状スコア（TNSS）の合計の要約（PPS）
（10055020 試験）

項目	要約統計量	プラセボ群 (N=126)	TAC-202 10 mg 群 (N=126)	TAC-202 20 mg 群 (N=126)	フェキソフェナジン塩酸塩群 (N=126)
TNSS	N	126	126	126	126
	Mean(SD)	109.5(41.6)	82.8(34.0)	84.4(33.0)	84.6(36.3)
	Median	107.5	78.0	83.0	82.5
	Min - Max	34 - 205	22 - 181	2 - 165	6 - 192

解析対象集団： PPS
TNSS：1 回目の治験薬投与後 22～26 時間(Day 2)の TNSS の合計
N：症例数
n：評価例数
第 5 3 5 1 1 項　10055020 CSR 表 11.4.1.2.3 -1



解析対象集団：PPS
第 5.3.5.1.1 項　10055020 CSR 図 11.4.1.2.3-1

図 2.7.6.23.5.2.2-1　Day 2 の総合鼻症状スコア（TNSS）の経時グラフ（PPS）
（10055020 試験）

2.7.6.23.5.2.3　治験薬投与後 0～3 時間（Day 1）及び 22～26 時間（Day 2）の合計

(1) 総合眼症状スコア（TOSS）

PPS を対象に，治験薬投与後 0～3 時間（Day 1）及び 22～26 時間（Day 2）の TOSS の合計の要約を表 2.7.6.23.5.2.3-1 に示した.

表 2.7.6.23.5.2.3-1　総合眼症状スコア（TOSS）の合計の要約（PPS）
（10055020 試験）

TOSS		プラセボ群	TAC-202 10 mg 群	TAC-202 20 mg 群	フェキソフェナジン塩酸塩群
検査時期	要約統計量	(N=126)	(N=126)	(N=126)	(N=126)
Day 1	N	126	126	126	126
	Mean(SD)	28.6(21.5)	23 2(20.0)	20.8(17.6)	22.8(19.8)
	Median	24.0	18.5	16.0	20.0
	Min - Max	0 - 83	0 - 87	0 - 84	0 - 102
Day 2	n	126	126	126	126
	Mean(SD)	43.9(31.4)	30.4(26.9)	31.2(24.2)	33.9(28.7)
	Median	35.0	25.0	26.0	25.5
	Min - Max	0 - 127	0 - 132	0 - 95	0 - 117

解析対象集団：PPS
Day 1：1 回目の治験薬投与後 0～3 時間（Day 1）の TOSS の合計
Day 2：1 回目の治験薬投与後 22～26 時間（Day 2）の TOSS の合計
N：症例数，n：評価例数
第 5.3.5.1.1 項　10055020 CSR 表 11.4.1.2.4.1-1

線形混合効果モデル（固定効果：投与群，Period，割付順列，投与前値，変量効果：被験者）を用いた TOSS の合計の検定を表 2.7.6.23.5.2.3-2 に，Day 1 及び Day 2 の TOSS の経時推移を図 2.7.6.23.5.2.3-1 に示した．

Day 1 の TOSS の合計のビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群とプラセボ群の差の推定値は，それぞれ 4.8，4.6 及び 5.1，Day 2 はそれぞれ 9.8，12.8 及び 9.5 であり，Day 1 及び Day 2 のいずれの投与群もプラセボ群に対する差の検定の p 値は，いずれも $p<0.001$ であった．

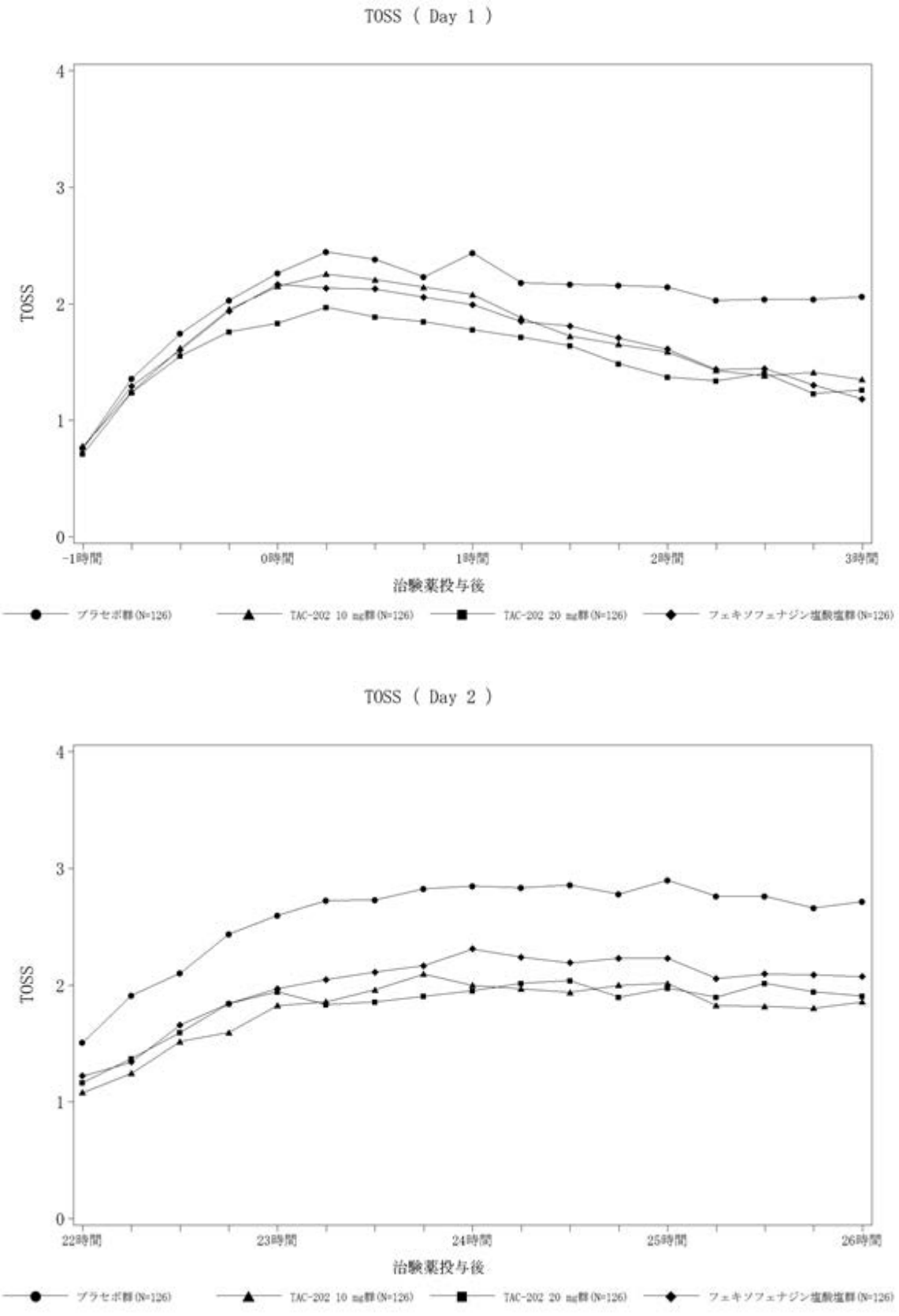
また，Day 1 及び Day 2 のビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群との間に有意差は認めなかった．同じく Day 1 及び Day 2 のビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群とフェキソフェナジン塩酸塩群との間に有意差は認めなかった．

表 2.7.6.23.5.2.3-2　総合眼症状スコア（TOSS）の合計の検定（PPS）（10055020 試験）

TOSS

検査時期	投与群	推定値	95%CI	検定方法	差の推定値	95%CI	P Value
Day 1	プラセボ群	27.5	25.4 - 29.6	プラセボ vs TAC-202 10 mg (1,-1,0,0)	4.6	2.4 - 6.7	<0.001
	TAC-202 10 mg 群	23.0	20.9 - 25.0	プラセボ vs TAC-202 20 mg (1,0,-1,0)	4.8	2.6 - 7.0	<0.001
	TAC-202 20 mg 群	22.7	20.6 - 24.8	プラセボ vs フェキソフェナジン塩酸塩 (1,0,0,-1)	5.1	3.0 - 7.3	<0.001
	フェキソフェナジン塩酸塩群	22.4	20.3 - 24.4				
				TAC-202 10 mg vs TAC-202 20 mg (0,1,-1,0)	0.2	-2.0 - 2.4	0.827
	固定効果	自由度	F Value	P Value			
	投与群	3	9 501	<0.001	フェキソフェナジン塩酸塩 vs TAC-202 10 mg (0,-1,0,1)	-0.6	-2.8 - 1.6	0.593
	Period	3	3.403	0.018	フェキソフェナジン塩酸塩 vs TAC-202 20 mg (0,0,-1,1)	-0.4	-2.5 - 1.8	0.754
	割付順列	3	0 595	0.620				
	投与前値	1	511.917	<0.001				
Day 2	投与群	推定値	95%CI				
	プラセボ群	42.9	39.3 - 46.6	プラセボ vs TAC-202 10 mg (1,-1,0,0)	12.8	9.2 - 16.5	<0.001
	TAC-202 10 mg 群	30.1	26.5 - 33.8	プラセボ vs TAC-202 20 mg (1,0,-1,0)	9.8	6.1 - 13.5	<0.001
	TAC-202 20 mg 群	33.2	29.5 - 36.8	プラセボ vs フェキソフェナジン塩酸塩 (1,0,0,-1)	9.5	5.9 - 13.1	<0.001
	フェキソフェナジン塩酸塩群	33.4	29.8 - 37.1				
				TAC-202 10 mg vs TAC-202 20 mg (0,1,-1,0)	-3.0	-6.7 - 0.6	0.104
	固定効果	自由度	F Value	P Value			
	投与群	3	17.902	<0.001	フェキソフェナジン塩酸塩 vs TAC-202 10 mg (0,-1,0,1)	3.3	-0.3 - 7.0	0.075
	Period	3	6 533	<0.001	フェキソフェナジン塩酸塩 vs TAC-202 20 mg (0,0,-1,1)	0.3	-3.4 - 3.9	0.880
	割付順列	3	1.024	0.386				
	投与前値	1	170.775	<0.001				

解析対象集団：PPS
Day 1：1 回目の治験薬投与後 0～3 時間（Day 1）の TOSS の合計
Day 2：1 回目の治験薬投与後 22～26 時間（Day 2）の TOSS の合計
線形混合効果モデル（固定効果：投与群，Period，割付順列，投与前値，変量効果：被験者）
第 5.3.5.1.1 項　10055020 CSR 表 11.4.1.2.4.1-2



解析対象集団：PPS
第 5.3.5.1.1 項　10055020 CSR 図 11.4.1.2.4.1-1

図 2.7.6.23.5.2.3-1　総合眼症状スコア（TOSS）の経時グラフ（PPS）（10055020 試験）

(2) 総合症状スコア（TSS）

PPS を対象に，治験薬投与後 0～3 時間（Day 1）及び 22～26 時間（Day 2）の TSS の合計の要約を表 2.7.6.23.5.2.3-3 に示した.

表 2.7.6.23.5.2.3-3　総合症状スコア（TSS）の合計の要約（PPS）（10055020 試験）

TSS		プラセボ群	TAC-202 10 mg 群	TAC-202 20 mg 群	フェキソフェナジン塩酸塩群
検査時期	要約統計量	(N=126)	(N=126)	(N=126)	(N=126)
Day 1	n	126	126	126	126
	Mean(SD)	113.5(45.5)	93.0(40.0)	88.5(38.9)	96.1(39.8)
	Median	108.0	88.5	84.5	89.0
	Min - Max	33 - 220	21 - 206	24 - 204	25 - 235
Day 2	n	126	126	126	126
	Mean(SD)	153.5(63.6)	113.2(54.0)	115 5(51.0)	118.4(56.5)
	Median	152.0	103.5	112.0	111.0
	Min - Max	44 - 323	22 - 290	2 - 243	9 - 293

解析対象集団：PPS
Day 1：1 回目の治験薬投与後 0～3 時間（Day 1）の TSS の合計
Day 2：1 回目の治験薬投与後 22～26 時間（Day 2）の TSS の合計
N：症例数，n：評価例数
第 5.3.5.1.1 項　10055020 CSR 表 11.4.1.2.4.2-1

線形混合効果モデル（固定効果：投与群，Period，割付順列，投与前値，変量効果：被験者）を用いた TSS の合計の検定を表 2.7.6.23.5.2.3-4 に, TSS の経時推移を図 2.7.6.23.5.2.3-2 に示した.

Day 1 の TSS の合計のビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群とプラセボ群の差の推定値は，それぞれ 21.1，19.1 及び 17.2，Day 2 はそれぞれ 34.7，39.2 及び 35.0 であり，Day 1 及び Day 2 のいずれの投与群もプラセボ群に対する差の検定の p 値は，いずれも $p<0.001$ であった.

また，Day 1 及び Day 2 のビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群との間に有意差は認めなかった．同じく Day 1 及び Day 2 のビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群とフェキソフェナジン塩酸塩群との間に有意差は認めなかった.

表 2.7.6.23.5.2.3-4　総合症状スコア（TSS）の合計の検定（PPS）（10055020 試験）

TSS

検査時期	投与群	推定値	95%CI
Day 1	プラセボ群	112.2	107.6 - 116.9
	TAC-202 10 mg 群	93.2	88.5 - 97.8
	TAC-202 20 mg 群	91.1	86.5 - 95.8
	フェキソフェナジン塩酸塩群	95.0	90.4 - 99.7

固定効果	自由度	F Value	P Value
投与群	3	28.721	<0.001
Period	3	0.716	0.543
割付順列	3	1.414	0.243
投与前値	1	412.753	<0.001

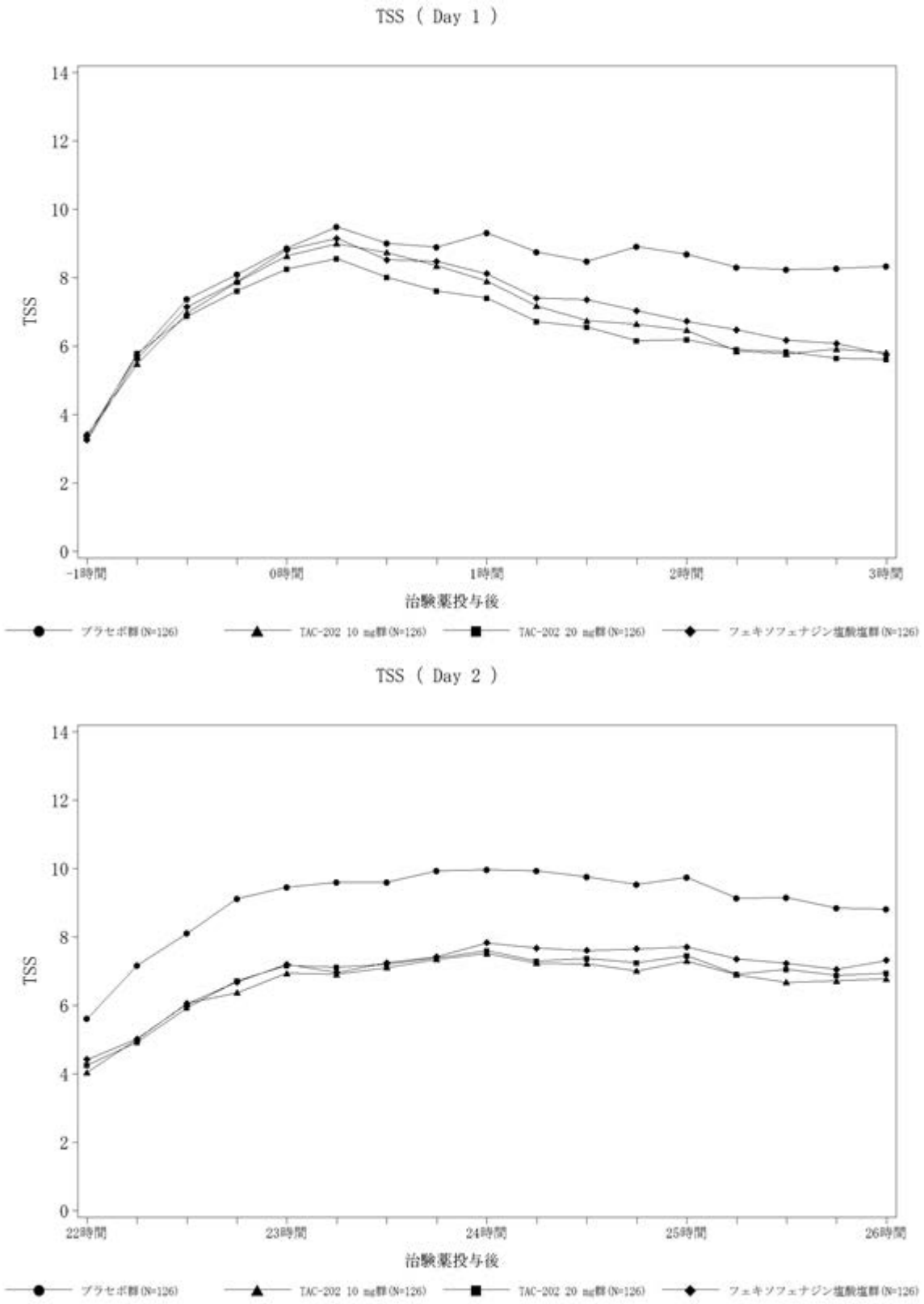
検定方法		差の推定値	95%CI	P Value
プラセボ vs TAC-202 10 mg (1,-1,0,0)		19.1	14.0 - 24.1	<0.001
プラセボ vs TAC-202 20 mg (1,0,-1,0)		21.1	16.1 - 26.1	<0.001
プラセボ vs フェキソフェナジン塩酸塩 (1,0,0,-1)		17.2	12.2 - 22.2	<0.001
用量反応性	TAC-202 10 mg vs TAC-202 20 mg (0,1,-1,0)	2.0	-3.0 - 7.1	0.428
	線形傾向 (1,0,-1,0)	21.1	16.1 - 26.1	<0.001
	10 mg 飽和 (2,-1,-1,0)	20.1	15.7 - 24.4	<0.001
	20 mg 飽和 (1,1,-2,0)	11.6	7.2 - 15.9	<0.001
フェキソフェナジン塩酸塩 vs TAC-202 10 mg (0,-1,0,1)		1.9	-3.1 - 6.9	0.462
フェキソフェナジン塩酸塩 vs TAC-202 20 mg (0,0,-1,1)		3.9	-1.1 - 8.9	0.128

検査時期	投与群	推定値	95%CI
Day 2	プラセボ群	152.6	144.5 - 160.7
	TAC-202 10 mg 群	113.4	105.3 - 121.4
	TAC-202 20 mg 群	117.9	109.9 - 126.0
	フェキソフェナジン塩酸塩群	117.5	109.5 - 125.6

固定効果	自由度	F Value	P Value
投与群	3	37.994	<0.001
Period	3	8.104	<0.001
割付順列	3	1.301	0.278
投与前値	1	106.983	<0.001

検定方法		差の推定値	95%CI	P Value
プラセボ vs TAC-202 10 mg (1,-1,0,0)		39.2	31.0 - 47.5	<0.001
プラセボ vs TAC-202 20 mg (1,0,-1,0)		34.7	26.4 - 42.9	<0.001
プラセボ vs フェキソフェナジン塩酸塩 (1,0,0,-1)		35.0	26.8 - 43.3	<0.001
用量反応性	TAC-202 10 mg vs TAC-202 20 mg (0,1,-1,0)	-4.6	-12.8 - 3.7	0.278
	線形傾向 (1,0,-1,0)	34.7	26.4 - 42.9	<0.001
	10 mg 飽和 (2,-1,-1,0)	36.9	29.8 - 44.1	<0.001
	20 mg 飽和 (1,1,-2,0)	15.1	7.9 - 22.2	<0.001
フェキソフェナジン塩酸塩 vs TAC-202 10 mg (0,-1,0,1)		4.2	-4.1 - 12.4	0.320
フェキソフェナジン塩酸塩 vs TAC-202 20 mg (0,0,-1,1)		-0.4	-8.6 - 7.9	0.927

解析対象集団：PPS
Day 1：1 回目の治験薬投与後 0～3 時間（Day 1）の TSS の合計
Day 2：1 回目の治験薬投与後 22～26 時間（Day 2）の TSS の合計
線形混合効果モデル（固定効果：投与群，Period，割付順列，投与前値，変量効果：被験者）
第 5.3.5.1.1 項　10055020 CSR 表 11.4.1.2.4.2 -2



解析対象集団：PPS
第 5.3.5.1.1 項　10055020 CSR 図 11.4.1.2.4.2-1

図 2.7.6.23.5.2.3-2　総合症状スコア（TSS）の経時グラフ（PPS）
（10055020 試験）

(3) 総合鼻症状スコア（T3NSS）

PPS を対象に，鼻汁・くしゃみ・鼻のかゆみの鼻 3 症状を総合鼻 3 症状スコア（T3NSS）とし，治験薬投与後 0～3 時間（Day 1）及び 22～26 時間（Day 2）の T3NSS の合計の要約を表 2.7.6.23.5.2.3-5 に示した.

表 2.7.6.23.5.2.3-5　総合鼻 3 症状スコア（T3NSS）の合計の要約（PPS）（10055020 試験）

T3NSS		プラセボ群	TAC-202 10 mg 群	TAC-202 20 mg 群	フェキソフェナジン塩酸塩群
検査時期	要約統計量	(N=126)	(N=126)	(N=126)	(N=126)
Day 1	n	126	126	126	126
	Mean(SD)	61.3(23.4)	48.4(19.5)	47.1(20.5)	50.8(18.3)
	Median	61.0	47.0	43.5	48.5
	Min - Max	9 - 136	13 - 131	3 - 124	15 - 109
Day 2	n	126	126	126	126
	Mean(SD)	79.0(30.3)	58.0(24.6)	57.8(23.4)	58.6(25.2)
	Median	79.0	54.0	56.0	55.5
	Min - Max	19 - 156	17 - 137	2 - 127	6 - 132

解析対象集団： PPS
Day 1：1 回目の治験薬投与後 0～3 時間(Day 1)の T3NSS の合計
Day 2：1 回目の治験薬投与後 22～26 時間(Day 2)の T3NSS の合計
N：症例数
n：評価例数
第 5.3.5.1.1 項　10055020 CSR 表 11.4.1.2.4.3-1

線形混合効果モデル（固定効果：投与群，Period，割付順列，投与前値，変量効果：被験者）を用いた T3NSS の合計の検定を表 2.7.6.23.5.2.3-6 に，Day 1 及び Day 2 の T3NSS の経時推移を図 2.7.6.23.5.2.3-3 に示した.

Day 1 の T3NSS の合計のビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群とプラセボ群の差の推定値は，それぞれ 12.8，12.0 及び 9.6，Day 2 はそれぞれ 20.4，20.5 及び 20.0 であり，Day 1 及び Day 2 のいずれの投与群もプラセボ群に対する差の検定の p 値は，いずれも $p<0.001$ であった.

また，Day 1 及び Day 2 のビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群との間に有意差は認めなかった．同じく Day 1 のビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群とフェキソフェナジン塩酸塩群の差の検定の p 値は，それぞれ $p=0.036$ 及び $p=0.124$ でビラスチン 20 mg の Day 1 では有意差を認めたが，Day 2 はいずれも有意差は認めなかった.

表 2.7.6.23.5.2.3-6　総合鼻 3 症状スコア（T3NSS）の合計の検定（PPS）（10055020 試験）

T3NSS

検査時期	投与群	推定値	95%CI
Day 1	プラセボ群	60.6	58.0 - 63.2
	TAC-202 10 mg 群	48.6	46.0 - 51.2
	TAC-202 20 mg 群	47.7	45.1 - 50.3
	フェキソフェナジン塩酸塩群	51.0	48.4 - 53.6

固定効果	自由度	F Value	P Value
投与群	3	29.036	<0.001
Period	3	0.134	0.940
割付順列	3	1.616	0.190
投与前値	1	296.779	<0.001

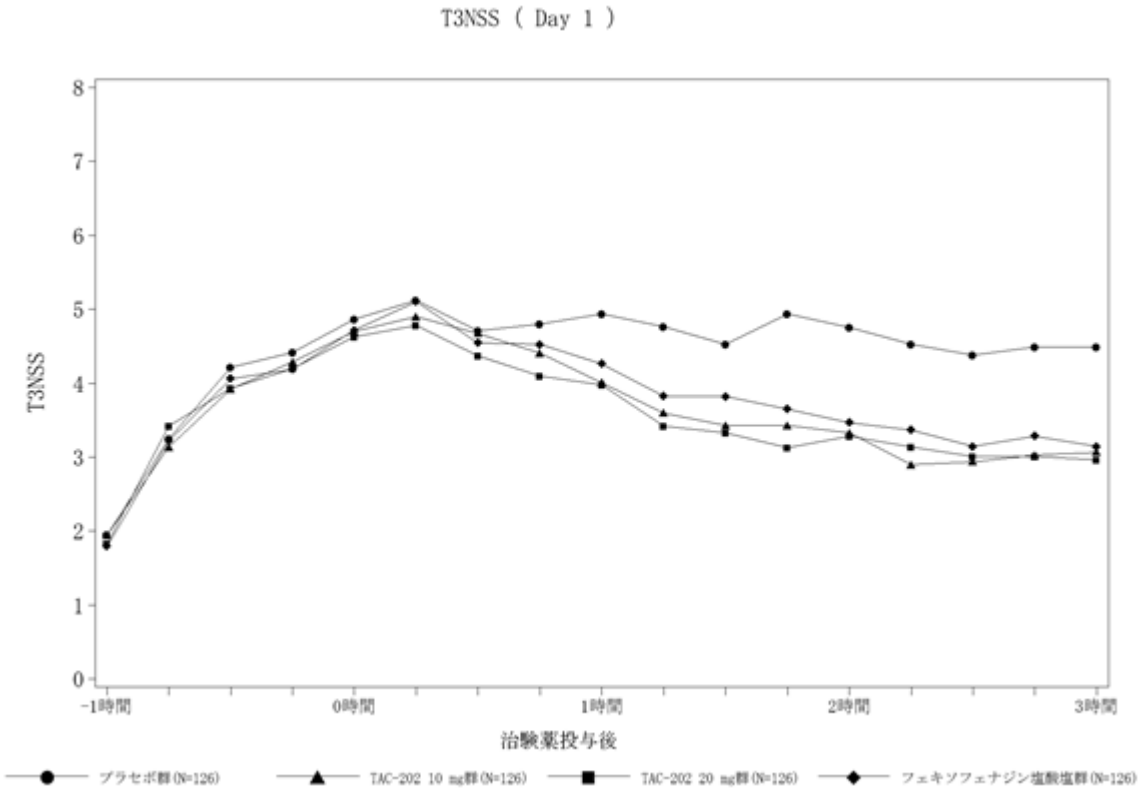
検定方法		差の推定値	95%CI	P Value
プラセボ vs TAC-202 10 mg (1,-1,0,0)		12.0	8.9 - 15.0	<0.001
プラセボ vs TAC-202 20 mg (1,0,-1,0)		12.8	9.8 - 15.9	<0.001
プラセボ vs フェキソフェナジン塩酸塩 (1,0,0,-1)		9.6	6.5 - 12.6	<0.001
用量反応性	TAC-202 10 mg vs TAC-202 20 mg (0,1,-1,0)	0.9	-2.2 - 3.9	0.572
	線形傾向 (1,0,-1,0)	12.8	9.8 - 15.9	<0.001
	10 mg 飽和 (2,-1,-1,0)	12.4	9.8 - 15.0	<0.001
	20 mg 飽和 (1,1,-2,0)	6.9	4.2 - 9.5	<0.001
フェキソフェナジン塩酸塩 vs TAC-202 10 mg (0,-1,0,1)		2.4	-0.7 - 5.4	0.124
フェキソフェナジン塩酸塩 vs TAC-202 20 mg (0,0,-1,1)		3.3	0.2 - 6.3	0.036

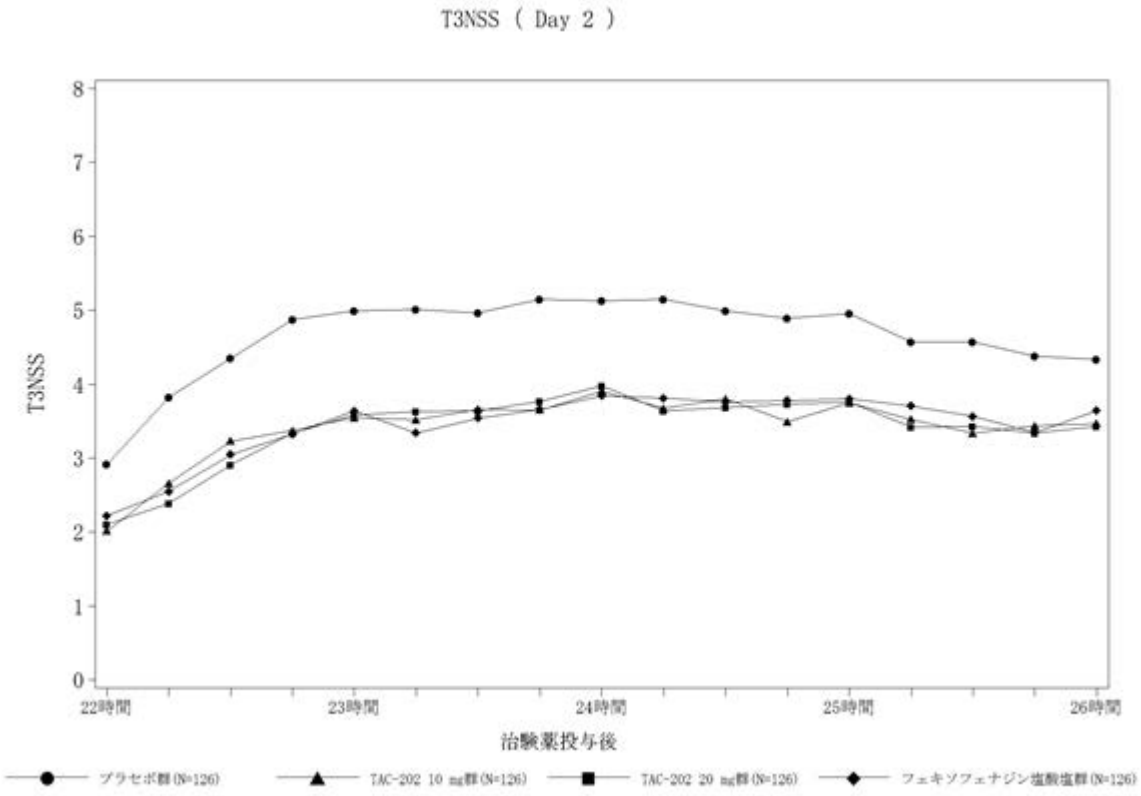
Day 2	投与群	推定値	95%CI
	プラセボ群	78.7	74.6 - 82.8
	TAC-202 10 mg 群	58.3	54.2 - 62.3
	TAC-202 20 mg 群	58.3	54.2 - 62.3
	フェキソフェナジン塩酸塩群	58.7	54.6 - 62.8

固定効果	自由度	F Value	P Value
投与群	3	38.806	<0.001
Period	3	3.137	0.026
割付順列	3	2.022	0.115
投与前値	1	53.474	<0.001

検定方法		差の推定値	95%CI	P Value
プラセボ vs TAC-202 10 mg (1,-1,0,0)		20 5	15.9 - 25.0	<0.001
プラセボ vs TAC-202 20 mg (1,0,-1,0)		20.4	15.9 - 25.0	<0.001
プラセボ vs フェキソフェナジン塩酸塩 (1,0,0,-1)		20.0	15.5 - 24.5	<0.001
用量反応性	TAC-202 10 mg vs TAC-202 20 mg (0,1,-1,0)	0.0	-4.5 - 4.5	0.999
	線形傾向 (1,0,-1,0)	20.4	15.9 - 25.0	<0.001
	10 mg 飽和 (2,-1,-1,0)	20.4	16.5 - 24.4	<0.001
	20 mg 飽和 (1,1,-2,0)	10 2	6.3 - 14 1	<0.001
フェキソフェナジン塩酸塩 vs TAC-202 10 mg (0,-1,0,1)		0.4	-4.1 - 5.0	0.847
フェキソフェナジン塩酸塩 vs TAC-202 20 mg (0,0,-1,1)		0.4	-4.1 - 5.0	0.847

解析対象集団： PPS
Day 1：1 回目の治験薬投与後 0～3 時間(Day 1)の T3NSS の合計
Day 2：1 回目の治験薬投与後 22～26 時間(Day 2)の T3NSS の合計
線形混合効果モデル（固定効果：投与群，Period，割付順列，投与前値，変量効果：被験者）
第 5.3.5.1.1 項　10055020 CSR 表 11.4.1.2.4.3-2





解析対象集団： PPS
第 5.3.5.1.1 項　10055020 CSR 図 11.4.1.2.4.3-1

図 2.7.6.23.5.2.3-3　総合鼻 3 症状スコア（T3NSS）の経時グラフ（PPS）（10055020 試験）

2.7.6.23.5.2.4 総合鼻症状スコア（TNSS）の効果発現時間（PPS）

PPS を対象に，TNSS の効果発現時間を表 2.7.6.23.5.2.4-1 に示した.

各評価時点のプラセボ群と各投与群で 2 標本 t 検定を実施し，最初に有意差を認めた時点を効果発現時間と定義した.

ビラスチン 20 mg 群の効果発現時間は投与後 45 分（p=0.019），ビラスチン 10 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群は投与後 1 時間であった（それぞれ p=0.002，p=0.037）. いずれの投与群ともプラセボ群に比して投与後 26 時間まで TNSS の有意な低下が持続した.

表 2.7.6.23.5.2.4-1　総合鼻症状スコア（TNSS）の効果発現時間（PPS）（10055020 試験）

TNSS		検査時期														
		治験薬投与後														
投与群	要約統計量	0 時間 (Day 1 曝露後 60 分)	15 分	30 分	45 分	1 時間	75 分	90 分	105 分	2 時間	135 分	150 分	165 分	3 時間	5 時間	12 時間
プラセボ群	n	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126
(N=126)	Mean(SD)	6.6(2.8)	7.0(2.9)	6.6(2.7)	6.7(3.1)	6.9(2.8)	6.6(3.0)	6.3(2.7)	6.7(3.1)	6.5(3.0)	6.3(2.9)	6.2(2.9)	6.2(3.0)	6.3(2.8)	5.5(3.1)	5.3(3.7)
	Median	6.0	7.0	6.5	6.0	7.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	5.0	4.0
	Min - Max	1 - 14	1 - 14	2 - 15	0 - 14	1 - 14	1 - 15	1 - 14	2 - 16	1 - 14	1 - 15	1 - 15	1 - 15	1 - 15	1 - 14	0 - 16
TAC-202	n	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126
10mg 群	Mean(SD)	6.5(2.9)	6.7(2.8)	6.5(2.7)	6.2(2.8)	5.8(2.7)	5.3(2.4)	5.0(2.5)	5.0(2.7)	4.9(2.5)	4.4(2.2)	4.4(2.4)	4.5(2.3)	4.5(2.4)	3.8(2.5)	3.9(2.8)
(N=126)	Median	6.0	7.0	6.0	6.0	5.0	5.0	5.0	4.5	5.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.0	3.0
	Min - Max	1 - 15	2 - 16	2 - 14	1 - 14	2 - 15	1 - 13	0 - 15	1 - 16	1 - 12	1 - 11	1 - 13	1 - 12	0 - 14	0 - 13	0 - 14
	P Value #	0.758	0.403	0.778	0.219	0.002 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	0.001 *
TAC-202	n	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126
20mg 群	Mean(SD)	6.4(2.8)	6.6(3.0)	6.1(2.6)	5.8(3.0)	5.6(3.0)	5.0(2.7)	4.9(2.4)	4.7(2.4)	4.8(2.5)	4.6(2.4)	4.4(2.4)	4.4(2.4)	4.4(2.4)	3.7(2.5)	4.1(3.3)
(N=126)	Median	6.0	6.0	6.0	5.0	5.0	5.0	5.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.0	4.0
	Min - Max	2 - 16	1 - 16	2 - 15	1 - 16	1 - 16	1 - 14	0 - 12	1 - 12	0 - 11	1 - 12	0 - 13	0 - 12	0 - 12	0 - 11	0 - 15
	P Value #	0.640	0.232	0.137	0.019 *	0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	0.007 *
フェキソ	n	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126
フェナジン	Mean(SD)	6.6(2.8)	7.0(2.9)	6.4(2.7)	6.4(2.9)	6.1(2.9)	5.6(2.7)	5.5(2.4)	5.3(2.5)	5.1(2.4)	5.0(2.2)	4.7(2.2)	4.8(2.4)	4.6(2.3)	3.8(2.3)	4.1(2.8)
塩酸塩群	Median	6.0	7.0	6.0	6.0	6.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	4.0	4.0	4.0	3.0	3.0
(N=126)	Min - Max	1 - 14	1 - 14	2 - 16	1 - 15	0 - 14	1 - 16	1 - 14	1 - 15	1 - 13	1 - 12	1 - 12	1 - 12	1 - 11	0 - 13	0 - 15
	P Value #	0.894	0.948	0.496	0.520	0.037 *	0.005 *	0.019 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	0.004 *

解析対象集団：PPS
N：症例数，n：評価例数
＊：有意差（p<0.05）
＃：プラセボ群と各投与群間の 2 標本 t 検定
第 5.3.5.1.1 項　10055020 CSR 表 11.4.1.2.5-1

表 2.7.6.23.5.2.4-1　総合鼻症状スコア（TNSS）の効果発現時間（PPS）（続き）（10055020 試験）

TNSS		検査時期																
		治験薬投与後																
投与群	要約統計量	22 時間 (Day 2 入室前)	22 時間 15 分	22 時間 30 分	22 時間 45 分	23 時間	23 時間 15 分	23 時間 30 分	23 時間 45 分	24 時間	24 時間 15 分	24 時間 30 分	24 時間 45 分	25 時間	25 時間 15 分	25 時間 30 分	25 時間 45 分	26 時間 (Day 2 曝露後 240 分)
プラセボ群	n	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126
(N=126)	Mean(SD)	4.1(2.8)	5.3(2.9)	6.0(3.1)	6.7(2.9)	6.9(3.1)	6.9(3 1)	6.9(3.0)	7 1(2.8)	7.1(3.2)	7 1(3.0)	6.9(2.9)	6.8(3.1)	6.8(3.0)	6.4(2.9)	6.4(2.9)	6.2(3.0)	6.1(2.8)
	Median	3.0	5.0	5.5	6.0	6.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	6.0	7.0	6.0	6.0	6.0	6.0
	Min - Max	0 - 14	0 - 15	0 - 16	1 - 14	2 - 15	2 - 16	1 - 15	2 - 14	1 - 15	1 - 15	0 - 14	0 - 16	2 - 16	0 - 14	1 - 16	1 - 15	1 - 15
TAC-202	n	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126
10mg 群	Mean(SD)	3.0(2.3)	3.8(2.5)	4.5(2.7)	4.8(2.4)	5.1(2.5)	5.0(2.4)	5.2(2.5)	5 3(2.4)	5.5(2.4)	5 3(2.5)	5.3(2.4)	5.0(2.3)	5.3(2.4)	5.1(2.5)	4.9(2.3)	4.9(2.5)	4.9(2.7)
(N=126)	Median	3.0	3.0	4.0	4.5	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	4.5	5.0	5.0	5.0	4.0	5.0
	Min - Max	0 - 10	0 - 13	0 - 14	1 - 13	1 - 12	1 - 12	1 - 14	1 - 13	1 - 13	1 - 13	1 - 13	1 - 11	1 - 12	1 - 12	0 - 11	1 - 14	0 - 16
	P Value #	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	0.001 *
TAC-202	n	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126
20mg 群	Mean(SD)	3.1(2.4)	3.6(2.3)	4.3(2.3)	4.9(2.4)	5.2(2.6)	5.3(2.6)	5.3(2.4)	5 5(2.6)	5.7(2.5)	5 3(2.6)	5.3(2.4)	5.4(2.5)	5.5(2.4)	5.0(2.3)	5.0(2.5)	4.9(2.3)	5.0(2.3)
(N=126)	Median	3.0	3.0	4.0	4.0	5.0	5.0	5.0	5.0	6.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
	Min - Max	0 - 12	0 - 10	0 - 11	0 - 12	1 - 13	0 - 13	0 - 12	1 - 15	0 - 12	0 - 15	0 - 12	0 - 15	0 - 14	0 - 12	0 - 13	0 - 11	0 - 11
	P Value #	0.002 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	0.001 *
フェキソ	n	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126
フェナジン	Mean(SD)	3.2(2.4)	3.7(2.5)	4.4(2.5)	4.8(2.3)	5.2(2.7)	4.9(2.4)	5.1(2.6)	5 3(2.7)	5.5(2.7)	5.4(2.5)	5.4(2.5)	5.4(2.7)	5.5(2.7)	5.3(2.7)	5.1(2.7)	5.0(2.6)	5.2(2.8)
塩酸塩群	Median	3.0	3.0	4.0	4.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
(N=126)	Min - Max	0 - 12	0 - 14	0 - 12	0 - 12	1 - 13	0 - 12	1 - 14	0 - 15	0 - 15	0 - 12	0 - 12	0 - 16	0 - 14	0 - 13	0 - 13	0 - 12	1 - 14
	P Value #	0.006 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	0.003 *	<0.001 *	0.001 *	0.016 *

解析対象集団：PPS
N：症例数，n：評価例数
＊：有意差（p<0.05）
＃：プラセボ群と各投与群間の 2 標本 t 検定
第 5.3.5.1.1 項　10055020 CSR 表 11.4.1.2.5-1

2.7.6.23.5.2.5 治験薬投与後 0～3 時間（Day 1）及び 22～26 時間（Day 2）の鼻汁量，くしゃみ回数，症状のつらさ

(1) 鼻汁量

PPS を対象とした鼻汁量のベースライン（治験薬投与直前値）は，ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群，フェキソフェナジン塩酸塩群及びプラセボ群で，ベースラインでプラセボ群に比して，差を認めず，治験薬投与後 2 時間は，プラセボ群に比して，鼻汁量は低値を示し（$p \leqq 0.001$），治験薬投与後 26 時間までその効果は持続した．

Day 1 の鼻汁量の合計は，線形混合効果モデル（固定効果：投与群，Period，割付順列，投与前値，変量効果：被験者）を用いた鼻汁量の合計の検定で，Day 1 及び Day 2 のビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群とプラセボ群を比較した場合，有意差を認めた（$p < 0.001$）．

また，Day 1 及び Day 2 のビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群を比較した場合，有意差は認めなかった．同じく Day 1 及び Day 2 のビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群とフェキソフェナジン塩酸塩群を比較した場合，有意差は認めなかった．

(2) くしゃみ回数

PPS を対象とした線形混合効果モデル（固定効果：投与群，Period，割付順列，変量効果：被験者）を用いたくしゃみ回数の合計の検定で，Day 1 及び Day 2 のビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群とプラセボ群を比較した場合，有意差を認めた（$p < 0.001$）．

また，Day 1 及び Day 2 のビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群を比較した場合，有意差は認めなかった．同じく Day 1 及び Day 2 のビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群とフェキソフェナジン塩酸塩群を比較した場合，有意差は認めなかった．

(3) 症状のつらさ（VAS）

PPS を対象とした治験薬投与後 1 時間の症状のつらさ（VAS）のベースラインからの変化量は，ビラスチン 20 mg 群でプラセボ群と比して明らかに低下し（$p=0.015$），その効果は，治験薬投与後 22 時間を除いて，治験薬投与後 26 時間まで持続した．

治験薬投与後 2 時間の症状のつらさ（VAS）のベースラインからの変化量は，ビラスチン 10 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群でプラセボ群と比して明らかに低下した（いずれも $p < 0.001$）．その効果は，ビラスチン 10 mg 群の治験薬投与後 22 時間を除いて，治験薬投与後 26 時間まで継続した．

また，Day 1 及び Day 2 のビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群を比較した場合，変化量に差はなかった．同じく Day 1 及び Day 2 のビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群とフェキソフェナジン塩酸塩群との間にも $p < 0.05$ となる評価時点はなかった．

2.7.6.23.5.2.6 治験薬投与後 0～3 時間（Day 1），5 時間，12 時間及び 22～26 時間（Day 2）の鼻症状（4 項目）と眼症状（2 項目）の各症状スコア

(1) 鼻汁スコア

PPS を対象とした Day 1 の鼻汁スコアの合計は，ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群，フェキソフェナジン塩酸塩群及びプラセボ群で，それぞれ 21.5±9.6（平均値±SD，以下同様），

22.1±9.1，23.3±9.0 及び 26.6±10.5，Day 2 はそれぞれ 25.4±11.8，25.7±11.1，25.5±11.8 及び 33.4±13.0 であった．

線形混合効果モデル（固定効果：投与群，Period，割付順列，投与前値，変量効果：被験者）を用いた Day 1 及び Day 2 の各投与群とプラセボ群の差の検定の p 値は，いずれも p＜0.001 であった．

また，Day 1 及び Day 2 のビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群との間に有意差は認めなかった．同じく Day 1 及び Day 2 のビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群とフェキソフェナジン塩酸塩群との間に有意差は認めなかった．

ビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群の鼻汁スコアに対する効果発現時間は治験薬投与後 1 時間（それぞれ p=0.003，p=0.034），フェキソフェナジン塩酸塩群は治験薬投与後 75 分であった（p=0.024）．いずれの群もプラセボ群に比して，治験薬投与後 26 時間まで鼻汁スコアの有意な低下が持続した．

(2) くしゃみスコア

PPS を対象とした Day 1 のくしゃみスコアの合計は，ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群，フェキソフェナジン塩酸塩群及びプラセボ群で，それぞれ 4.3±5.3（平均値±SD，以下同様），4.9±5.2，5.5±4.5 及び 8.8±7.0，Day 2 はそれぞれ 5.2±4.9，6.1±5.7，6.0±5.9 及び 10.4±7.9 であった．線形混合効果モデル（固定効果：投与群，Period，割付順列，投与前値，変量効果：被験者）を用いた Day 1 及び Day 2 の各投与群とプラセボ群の差の検定の p 値は，いずれも p＜0.001 であった．

また，Day 1 及び Day 2 のビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg との間に有意差は認めなかった．同じく Day 1 のビラスチン 20 mg 群とフェキソフェナジン塩酸塩群の差の検定は，有意差を認めたが（p=0.011），ビラスチン 10 mg 群では認めなかった．一方，Day 2 では有意差を認めなかった．

ビラスチン 20 mg 群の効果発現時間は治験薬投与後 45 分（p=0.034），ビラスチン 10 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群は治験薬投与後 1 時間であった（それぞれ p<0.001，p=0.010）．各群とも治験薬投与後 12 時間まではプラセボ群に比して明らかな低値を示した（p<0.05）が，Day 2（治験薬投与後 22 時間以降）で有意差のない評価時点が散見された．

(3) 鼻閉スコア

PPS を対象とした Day 1 の鼻閉スコアの合計は，ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群，フェキソフェナジン塩酸塩群及びプラセボ群で，それぞれ 20.6±10.8（平均値±SD，以下同様），21.4±10.5，22.4±10.8 及び 23.7±11.0，Day 2 はそれぞれ 26.6±13.7，24.7±14.0，26.0±14.6 及び 30.5±15.9 であった．

線形混合効果モデル（固定効果：投与群，Period，割付順列，投与前値，変量効果：被験者）を用いた Day 1 及び Day 2 の各投与群とプラセボ群の差の検定の p 値は，いずれも p＜0.001 であった．

また，Day 1 及び Day 2 のビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群との間に有意差は認めなかった．

ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群の効果発現時間は，それぞれ治験薬投与後 1 時間（p=0.021），105 分（p=0.048）及び 3 時間（p=0.004）であった．いずれの群もプラセボ群に比して，治験薬投与後 5 時間までは鼻閉スコアの有意な低下を認めたが，治験薬投与後 12 時間以降では有意差のない評価時点が散見された．

(4) 鼻のかゆみスコア

PPS を対象とした Day 1 の鼻のかゆみスコアの合計は, ビラスチン 20 mg 群, ビラスチン 10 mg 群，フェキソフェナジン塩酸塩群及びプラセボ群で，それぞれ 21.2±10.0（平均値±SD，以下同様），21.4±9.8，22.1±9.6 及び 25.9±10.3，Day 2 はそれぞれ 27.1±12.7，26.3±13.6，27.1±13.0 及び 35.2±15.3 であった.

線形混合効果モデル（固定効果：投与群，Period，割付順列，投与前値，変量効果：被験者）を用いた Day 1 及び Day 2 の各投与群とプラセボ群の差の検定の p 値は，いずれも p＜0.001 であった.

Day 1 及び Day 2 のビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群との間に有意差は認めなかった. 同じく Day 1 及び Day 2 のビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群とフェキソフェナジン塩酸塩群との間に有意差は認めなかった.

ビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群の効果発現時間は，治験薬投与後 1 時間（それぞれ p=0.018，p=0.042），フェキソフェナジン塩酸塩群は，治験薬投与後 75 分（p=0.014）であった. いずれの群もプラセボ群に比して，治験薬投与後 26 時間まで鼻のかゆみスコアの有意な低下（p<0.05）を認めた.

(5) 目のかゆみスコア

PPS を対象とした Day 1 の目のかゆみスコアの合計は, ビラスチン 20 mg 群, ビラスチン 10 mg 群, フェキソフェナジン塩酸塩群及びプラセボ群で, それぞれ 12.7±9.9（平均値±SD, 以下同様），13.9±11.5，13.8±11.3 及び 17.0±11.9，Day 2 はそれぞれ 19.8±14.9，18.8±15.8，21.4±16.2 及び 27.1±17.0 であった.

線形混合効果モデル（固定効果：投与群，Period，割付順列，投与前値，変量効果：被験者）を用いた Day 1 及び Day 2 の各投与群とプラセボ群の差の検定の p 値は，いずれも p＜0.001 であった.

Day 1 と Day 2 のビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群との間に有意差は認めなかった. Day 1 及び Day 2 のビラスチン 20 mg 群はフェキソフェナジン塩酸塩群との間に有意差は認めなかったが，Day 2 のビラスチン 10 mg 群は有意差を認めた（p=0.044）.

(6) 涙目スコア

PPS を対象とした Day 1 の涙目スコアの合計は，ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群，フェキソフェナジン塩酸塩群及びプラセボ群で，それぞれ 8.0±8.9（平均値±SD，以下同様），9.3±10.2，9.0±10.0 及び 11.5±10.7，Day 2 はそれぞれ 11.4±11.6，11.6±13.4，12.5±14.2 及び 16.9±16.2 であった.

線形混合効果モデル（固定効果：投与群，Period，割付順列，投与前値，変量効果：被験者）を用いた Day 1 及び Day 2 の各投与群とプラセボ群の差の検定の p 値は，いずれも p≦0.001 であった.

Day 1 及び Day 2 のビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群との間に有意差は認めなかった. 同じく Day 1 及び Day 2 のビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群とフェキソフェナジン塩酸塩群との間に有意差は認めなかった.

2.7.6.23.5.2.7 患者の全般的治療満足度評価

PPS を対象に，全般的治療満足度評価の頻度集計を表 2.7.6.23.5.2.7-1 に示した.

全般的治療満足度評価のスコア「4：満足」又は「5：極めて満足」の患者数の集計は，ビラスチン 20 mg 群は 56/126 名（44.4%），ビラスチン 10 mg 群は 52/126 名（41.3%），フェキソフェナジン塩酸塩群は 51/126 名（40.5%）及びプラセボ群は 18/126 名（14.3%）であった.

表 2.7.6.23.5.2.7-1　全般的治療満足度評価の頻度集計（PPS）（10055020 試験）

全般的治療満足度評価		
投与群	スコア	n(%)
プラセボ群	Total	126
(N=126)	1：極めて不満	20(15.9)
	2：不満	57(45.2)
	3：普通	31(24.6)
	4：満足	18(14.3)
	5：極めて満足	0(0.0)
TAC-202 10mg 群	Total	126
(N=126)	1：極めて不満	6(4.8)
	2：不満	24(19.0)
	3：普通	44(34.9)
	4：満足	45(35.7)
	5：極めて満足	7(5.6)
TAC-202 20mg 群	Total	126
(N=126)	1：極めて不満	3(2.4)
	2：不満	27(21.4)
	3：普通	40(31.7)
	4：満足	51(40.5)
	5：極めて満足	5(4.0)
フェキソフェナジン塩酸塩群	Total	126
(N=126)	1：極めて不満	9(7.1)
	2：不満	25(19.8)
	3：普通	41(32.5)
	4：満足	42(33.3)
	5：極めて満足	9(7.1)

解析対象集団： PPS
N：症例数
n(%)：評価例数，割合
第 5.3.5.1.1 項　10055020 CSR 表 11.4.1.2.10-1

2.7.6.23.6 安全性の評価

2.7.6.23.6.1 有害事象及び副作用

すべての有害事象及び副作用を表 2.7.6.23.6.1-1 に示した.

何らかの有害事象が，ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群，フェキソフェナジン塩酸塩群及びプラセボ群でそれぞれ 8/134 名（6.0%），8/134 名（6.0%），8/135 名（5.9%）及び 7/134 名（5.2%）に発現した．また，各投与群で 2 名以上に発現した有害事象は，ビラスチン 20 mg 群では胃腸炎及び鼻咽頭炎が各 2/134 名(1.5%), ビラスチン 10 mg 群では鼻咽頭炎が 2/134 名(1.5%)，フェキソフェナジン塩酸塩群では胃腸炎，鼻咽頭炎及び頭痛が各 2/135 名（1.5%），プラセボ群では鼻咽頭炎が 2/134 名（1.5%）であった.

各投与群で発現した有害事象は，ビラスチン 10 mg 群で発現した坐骨神経痛［1/134 名 (0.7%)］を除きすべて軽度と治験責任医師が判断し，これらはいずれも軽快又は回復した．なお，坐骨神経痛は治験責任医師が中等度と判断し，合併症に腰痛があること，また，本剤 10 mg の投与 9 日後に発現したことから，治験責任医師は本剤との因果関係を否定した.

何らかの副作用が，ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群，フェキソフェナジン塩酸塩群及びプラセボ群でそれぞれ 0/134 名，1/134 名（0.7%），3/135 名（2.2%）及び 0/134 名に発現した．また，個々の副作用では，各投与群で 2 名以上に発現した PT はなく，ビラスチン 10 mg 群で口渇が 1/134 名（0.7%），フェキソフェナジン塩酸塩群で肝機能検査異常，頭痛及び傾眠が各 1/135 名（0.7%）に発現した．ビラスチン 20 mg 群及びプラセボ群では副作用は認めなかった.

表 2.7.6.23.6.1-1　すべての有害事象及び副作用（10055020 試験）

MedDRA(ver.16.1) System Organ Class / Preferred Term	有害事象 プラセボ群 (N=134) n (%)	95%CI (%)	TAC-202 10 mg 群 (N=134) n (%)	95%CI (%)	TAC-202 20 mg 群 (N=134) n (%)	95%CI (%)	フェキソフェナジン塩酸塩群 (N=135) n (%)	95%CI (%)	副作用 プラセボ群 (N=134) n (%)	95%CI (%)	TAC-202 10 mg 群 (N=134) n (%)	95%CI (%)	TAC-202 20 mg 群 (N=134) n (%)	95%CI (%)	フェキソフェナジン塩酸塩群 (N=135) n (%)	95%CI (%)
何らかの有害事象/副作用	7 (5.2)	2.1 - 10.5	8 (6.0)	2.6 - 11.4	8 (6.0)	2.6 - 11.4	8 (5.9)	2.6 - 11.3	0 (0.0)	0.0 - 2.7	1 (0.7)	0.0 - 4.1	0 (0.0)	0.0 - 2.7	3 (2.2)	0.5 - 6.4
胃腸障害	0 (0.0)	0.0 - 2.7	1 (0.7)	0.0 - 4.1	2 (1.5)	0.2 - 5.3	1 (0.7)	0.0 - 4.1	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7
腹部不快感	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	1 (0.7)	0.0 - 4.1	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7
上腹部痛	0 (0.0)	0.0 - 2.7	1 (0.7)	0.0 - 4.1	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7
下痢	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	1 (0.7)	0.0 - 4.1	1 (0.7)	0.0 - 4.1	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7)	0.0 - 4.1	1 (0.7)	0.0 - 4.1	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	1 (0.7)	0.0 - 4.1	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7
発熱	1 (0.7)	0.0 - 4.1	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7
口渇	0 (0.0)	0.0 - 2.7	1 (0.7)	0.0 - 4.1	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	1 (0.7)	0.0 - 4.1	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7
感染症および寄生虫症	3 (2.2)	0.5 - 6.4	2 (1.5)	0.2 - 5.3	4 (3.0)	0.8 - 7.5	4 (3.0)	0.8 - 7.4	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7
気管支炎	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	1 (0.7)	0.0 - 4.1	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7
胃腸炎	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	2 (1.5)	0.2 - 5.3	2 (1.5)	0.2 - 5.2	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7
インフルエンザ	1 (0.7)	0.0 - 4.1	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7
鼻咽頭炎	2 (1.5)	0.2 - 5.3	2 (1.5)	0.2 - 5.3	2 (1.5)	0.2 - 5.3	2 (1.5)	0.2 - 5.2	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7
臨床検査	1 (0.7)	0.0 - 4.1	0 (0.0)	0.0 - 2.7	2 (1.5)	0.2 - 5.3	1 (0.7)	0.0 - 4.1	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	1 (0.7)	0.0 - 4.1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.7)	0.0 - 4.1	0 (0.0)	0.0 - 2.7	1 (0.7)	0.0 - 4.1	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7
肝機能検査異常	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	1 (0.7)	0.0 - 4.1	1 (0.7)	0.0 - 4.1	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	1 (0.7)	0.0 - 4.1
神経系障害	0 (0.0)	0.0 - 2.7	2 (1.5)	0.2 - 5.3	0 (0.0)	0.0 - 2.7	3 (2.2)	0.5 - 6.4	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	2 (1.5)	0.2 - 5.2
頭痛	0 (0.0)	0.0 - 2.7	1 (0.7)	0.0 - 4.1	0 (0.0)	0.0 - 2.7	2 (1.5)	0.2 - 5.2	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	1 (0.7)	0.0 - 4.1
坐骨神経痛	0 (0.0)	0.0 - 2.7	1 (0.7)	0.0 - 4.1	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7
傾眠	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	1 (0.7)	0.0 - 4.1	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	1 (0.7)	0.0 - 4.1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0.7)	0.0 - 4.1	2 (1.5)	0.2 - 5.3	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7
発声障害	0 (0.0)	0.0 - 2.7	1 (0.7)	0.0 - 4.1	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7
鼻出血	0 (0.0)	0.0 - 2.7	1 (0.7)	0.0 - 4.1	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7
口腔咽頭痛	1 (0.7)	0.0 - 4.1	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7)	0.0 - 4.1	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7
発疹	1 (0.7)	0.0 - 4.1	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7	0 (0.0)	0.0 - 2.7

解析対象集団： 安全性解析対象集団
N：症例数
n(%)：発現例数，割合
因果関係の判断基準：因果関係は，「関係なし」，「多分関係なし」，「可能性あり」，「多分可能性あり」の 4 段階で評価され，
「可能性あり」又は「多分可能性あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
第 5.3.5.1.1 項　10055020 CSR 表 12.2.3.1-1

2.7.6.23.6.2　死亡

本試験では，死亡例の報告はなかった．

2.7.6.23.6.3　重篤な有害事象

本試験では，重篤な有害事象を認めなかった．

2.7.6.23.6.4　投与中止に至った有害事象

有害事象で投与中止に至った患者一覧を表 2.7.6.23.6.4-1 に示した．試験の中止に至った有害事象は，Period 2 のビラスチン 10 mg 群で発現した鼻咽頭炎 1 名 2 件であった．鼻咽頭炎はビラスチン 10 mg 投与 10 日後に 1 件目が発現し，発現から 7 日目に回復した．また，その 5 日後に 2 件目が発現し，発現から 6 日目に回復した．治験責任医師はいずれも程度は軽度で，一過性の感染が原因と判断し，本剤との因果関係を「関係なし」と判断した．その他の投与群では，試験の中止に至った有害事象の発現はなかった．

表 2.7.6.23.6.4-1　有害事象で投与中止に至った患者一覧（10055020 試験）

		有害事象					
投与群	被験者識別コード	PT(MedDRA ver 16.1) [医師記載名]	重症度	重篤性	治療の有無	転帰	因果関係
プラセボ群	該当症例なし						
TAC-202 10 mg 群	T-1117	鼻咽頭炎 [感冒]	軽度	非重篤	有	回復	関係なし
		鼻咽頭炎 [感冒]	軽度	非重篤	無	回復	関係なし
TAC-202 20 mg 群	該当症例なし						
フェキソフェナジン塩酸塩群	該当症例なし						

解析対象集団： 安全性解析対象集団
第 5.3.5.1.1 項　10055020 CSR 表 12.3.1.3.2-1

2.7.6.23.6.5　臨床検査値

ビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群の臨床検査値の変動は，プラセボ群と同様の変動であり，臨床的に問題となる変動を示す検査項目はなかった．なお，フェキソフェナジン塩酸塩群もプラセボ群と同様の変動であった．

また，有害事象と判断された臨床検査値異常は，ビラスチン 20 mg 群で 2 名，フェキソフェナジン塩酸塩群及びプラセボ群で各 1 名に発現した．

ビラスチン 20 mg 群の 1 名で認めた有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加で，本剤投与前の値は 239 U/L であったが，投与翌日の検査で 1948 U/L を認め，有害事象と判断された．しかし，治験責任医師は血中クレアチンホスホキナーゼ増加を投与後の院外での激しい運動が原因と判断し，本剤との因果関係を否定した．また，残りの 1 名は肝機能検査異常で，本剤投与前のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが 58 U/L 及びアラニンアミノトランスフェラーゼが 106 U/L であったが，投与から 2 週間後の検査で，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが 94 U/L 及びアラニンアミノトランスフェラーゼが 153 U/L を認め，有害事象と判断された．しか

し，治験責任医師は肝機能検査異常を年末年始の過飲食が原因と判断し，本剤との因果関係を否定した．

フェキソフェナジン塩酸塩群では肝機能検査異常，プラセボ群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加が有害事象と判断された．

2.7.6.23.6.6　バイタルサイン

ビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群の血圧，脈拍数及び体温の変動は，プラセボ群と同様の変動であった．なお，フェキソフェナジン塩酸塩群もプラセボ群と同様の変動であった．

また，体温で，治験責任医師が異常変動と判断した患者を，ビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群では認めなかったが，フェキソフェナジン塩酸塩群及びプラセボ群で各 1 名に認めた．血圧及び脈拍数は，いずれの投与群でも異常変動と判断された値はなかった．

2.7.6.23.6.7　12 誘導心電図

後観察期/中止時検査に異常を認めた患者が 3 名おり，これらの内訳は，左軸偏位が 2 名（患者識別コード：T-1024，T-1114），右軸偏位が 1 名（患者識別コード：T-1130）であった．これらの患者はすべてスクリーニング期にも同様の所見を認めており，治験責任医師は臨床的に重要な所見とは判断せず，有害事象として取り上げなかった．

2.7.6.23.7　結論

成人スギ花粉症患者を対象に，スギ花粉曝露室を用いて本剤単回投与時の有効性及び安全性について，プラセボを対照に比較検討し，以下の結果を得た．

＜有効性＞

・ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群の 1 回目の治験薬投与後 0～3 時間（Day 1）の TNSS の合計は，プラセボ群に比して明らかな低値を示し，いずれの投与群ともプラセボ群に対し，有意な差を認めた（いずれも $p<0.001$）．

・ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群の 1 回目の治験薬投与後 22～26 時間（Day 2）の TNSS の合計は，プラセボ群に比して明らかな低値を示し，いずれの投与群ともプラセボ群に対し，有意差を認めた（いずれも $p<0.001$）．

・ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群は，Day 1 及び Day 2 の TOSS，TSS，T3NSS 及び各症状スコア（鼻汁，くしゃみ，鼻閉，鼻のかゆみ，目のかゆみ，涙目）の合計で，プラセボ群に比して有意な低値を示した（いずれも $p<0.001$）．

・TNSS を指標にした効果発現時間は，ビラスチン 20 mg 群は投与後 45 分，ビラスチン 10 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群は投与後 60 分であった．

・ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群は，Day 1 及び Day 2 の鼻汁量，くしゃみ回数，症状のつらさ（VAS）で，プラセボ群に比して明らかな改善作用を示した．

・ビラスチン群の 1 日 1 回投与は，フェキソフェナジン塩酸塩群の 1 回 60 mg，1 日 2 回投与に対して，症状の改善が同程度以上であったことから，本剤の 1 日 1 回投与は妥当であると考えた．

・ビラスチン 20 mg 群がビラスチン 10 mg 群より有効性に関して統計学的に優った項目はなかったものの，ビラスチン 20 mg 群はビラスチン 10 mg 群より立ち上がりが早いこと，Day 1 の TNSS，T3NSS 及びくしゃみスコアの合計で，フェキソフェナジン塩酸塩群に比べ有意な差を認めたことから，ビラスチン 20 mg 群はビラスチン 10 mg 群に比べ，有用性が高いと考えた．

・フェキソフェナジン塩酸塩群に対するビラスチン群の有効性の違いを探索的に検討した結果，線形混合効果モデルで調整した Day 1 の TNSS の合計の差で，ビラスチン 20 mg 群はフェキソフェナジン塩酸塩群に対して有意な差を認めた（p=0.032）. また, Day 1 のくしゃみスコアでも，ビラスチン 20 mg 群はフェキソフェナジン塩酸塩群に対して有意な差を認めた（p=0.011）.
・ビラスチン 10 mg 群はフェキソフェナジン塩酸塩群に対して有意差を示した項目はなかった.

＜安全性＞

・いずれの投与群でも死亡例及びその他の重篤な有害事象の発現はなかった.
・試験の中止に至った有害事象はビラスチン 10 mg 群に発現した鼻咽頭炎であったが，治験責任医師は本剤との因果関係を「関係なし」と判断していること，また，ビラスチン 20 mg 群では当該事象を含めて中止に至った有害事象は発現していなかったことから，当該事象が本剤の安全性に影響を与えることはないと考えた.
・ビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群の有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度であり，臨床的に問題となる有害事象の発現はなかった．また，本剤の投与量に依存した有害事象の増加傾向や程度の増悪傾向も認めなかった.
・抗ヒスタミン薬のクラスエフェクトの事象である傾眠は，フェキソフェナジン塩酸塩群で 1/135 名（0.7%）に発現したが，ビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群では認めなかった．今後，反復投与下での当該事象の発現を注視していく必要があると考える.

以上より，本剤 10 及び 20 mg はプラセボに比べて有効性を示し，単回投与時の安全性に問題はなく，忍容性は良好であった．また，**本剤** 20 mg（1 日 1 回）**は** 10 mg **より有用性が高く**，フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg（1 日 2 回）と同程度以上の有効性を示したことから，本剤はアレルギー性鼻炎治療薬の選択肢の一つになると考えた.

2.7.6.24　10055030 試験（第 5.3.5.1.2 項）

2.7.6.24.1　試験方法の概略

表題	通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした TAC-202 の臨床第 III 相試験
実施地域	国内
実施期間	2014 年 7 月 19 日（治験開始日） 2015 年 1 月 26 日（治験終了日）
開発段階	第 III 相
目的	主目的： 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に，ビラスチン（以下，本剤）20 mg のプラセボに対する優越性を検証する 副次目的： (1) 本剤 20 mg の安全性を検討する (2) 本剤 20 mg の有効性及び安全性をフェキソフェナジン塩酸塩 60 mg と比較検討する（プラセボに対する優越性が確認できた場合）
試験方法	多施設共同，二重盲検，プラセボ対照，ランダム化，並行群間比較試験 本試験は，通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に，本剤 20 mg のプラセボに対する優越性を検証する多施設共同，二重盲検，プラセボ対照，ランダム化並行群間比較試験であった．プラセボに対する本剤 20 mg の優越性が確認できた場合にビラスチン 20 mg 群及びプラセボ群に加え，本剤 20 mg の有効性及び安全性をフェキソフェナジン塩酸塩 60 mg と比較検討するための参照群としてフェキソフェナジン塩酸塩群を設定した．適格性が確認された患者を仮登録した後，プラセボを最長 14 日間投与した（単盲検）．観察期終了時の観察・検査で適格性が確認された患者を本登録した．症例登録は仮登録及び本登録のいずれも中央登録方式で実施した．本登録時に，患者をビラスチン 20 mg 群，プラセボ群又はフェキソフェナジン塩酸塩群の 3 つの治療群のいずれかにランダムに割り付けた．割付因子として本登録前 3 日間の総合鼻症状スコア（TNSS）の合計 16～23 点と 24 点以上を設定した．
患者数	計画時：750 名（本登録例として） 解析時： 本登録例 765 名，安全性解析対象集団 764 名，最大の解析対象集団（FAS）747 名，Per protocol set（PPS）745 名，PPS2 742 名
患者数の設定根拠	海外で実施した臨床第 III 相試験（BILA1503 試験，第 2.7.6.32 項）では，ビラスチン 20 mg 群及びプラセボ群の TNSS の期間平均変化量*の平均値（標準偏差）は，それぞれ-2.58（2.41）及び-1.81（2.17）であった．この結果を参考に，本試験でのビラスチン 20 mg 群及びプラセボ群の TNSS の期間平均変化量*の平均値をそれぞれ-2.55，-1.8，標準偏差を各群共通の 2.45 と仮定した．有意水準を両側 5%，検出力を 90%とし，ビラスチン 20 mg 群のプラセボ群に対する優越性を検証するために必要な患者数は 1 群当たり 226 名と算出した．参照群として設定したフェキソフェナジン塩酸塩群も同様の患者数を確保することとし，3 群で必要な患者数を 678 名と設定した．治療期脱落率を 10%程度考慮し，目標患者数（本登録例）として 750 名を設定した． *：ベースライン（Day -3～0 の計 4 日間の平均スコア）に対する治療期後半 4 日間（Day 11～14 の計 4 日間）の平均スコアの変化量

試験対象集団及び主要な組入れ基準	1. 対象：通年性アレルギー性鼻炎患者 2. 組入れ基準（選択基準）： 以下のすべての基準を満たす患者を選択することとした <u>スクリーニング～仮登録時</u> (1) 通年性アレルギー性鼻炎と診断されており，2 年以上症状を有する (2) 本登録時に TNSS が 1 日当たり 5 点以上（最大 15 点）と予測される (3) 鼻誘発テスト（ハウスダスト）が陽性である (4) 血清特異的免疫グロブリン E（IgE）定量検査で，ハウスダスト，ヤケヒョウヒダニ，コナヒョウヒダニのいずれかに対し陽性である (5) 同意取得時の年齢が満 18 歳以上 74 歳以下で外来での治験実施が可能である（性別は問わない） (6) 文書による同意が得られた．ただし，未成年の場合は，法的保護者（代諾者）から文書による同意の取得と同時に，患者本人からも文書による同意を取得する． <u>本登録時</u> (1) 本登録前 3 日間の TNSS の合計スコアが 16 点以上（最大 45 点）である (2) 本登録前 3 日間の鼻汁，くしゃみ発作の各症状スコアの合計スコアのいずれかが 5 点以上（最大 12 点）である (3) 仮登録前 3 日間及び本登録前 3 日間において，患者日記の症状スコアがもれなく記載され，かつ観察期全体の患者日記の症状スコアの記入率及び治験薬の服薬率が 80%以上である 3. 除外基準： 以下のいずれかの基準に抵触する患者を除外することとした <u>スクリーニング～仮登録時</u> (1) 高度な肝疾患（劇症肝炎，肝硬変等），腎疾患（ネフローゼ症候群，急性腎不全，尿毒症等），心疾患（うっ血性心不全，心筋梗塞や洞性頻脈，心房細動，心房粗動等の不整脈等），血液疾患（汎血球減少症，白血球減少症等），精神・神経疾患（統合失調症，認知症等），自己免疫疾患（膠原病等）等の重篤な合併症を有する，又は悪性腫瘍の既往，合併を有する (2) 感染性疾患（急性上気道炎，急性咽喉頭炎，急性扁桃炎又は感染性眼疾患等）を罹患している (3) 過去の通年性アレルギー性鼻炎治療に対し，抗ヒスタミン薬（通常量）では症状の改善が認められなかった (4) 鼻中隔潰瘍，鼻の手術，鼻外傷が治癒していない (5) 治験薬の効果判定の妨げとなる以下の鼻・眼・耳疾患を合併している ・血管運動性鼻炎 ・好酸球増多性鼻炎 ・薬剤性鼻炎 ・ウィルス性結膜炎 ・中耳炎 ・その他（急性・慢性鼻炎，肥厚性鼻炎，副鼻腔炎，鼻茸，反復性鼻出血，治療の必要な鼻中隔弯曲症など） (6) 抗ヒスタミン薬，フェキソフェナジン塩酸塩又は治験薬の成分に対し，過敏症の既往がある (7) 本剤を過去に服用したことがある

	(8) 気管支喘息を合併している (9) 仮登録日前 3 年以内に鼻腔内手術療法（レーザー治療等による凝固法や切除など），特異的免疫療法（スギ花粉舌下免疫療法等を含む）又は非特異的変調療法の治療を受けた (10) 仮登録日前 180 日以内にヒト化抗免疫グロブリン E（IgE）抗体薬（Omalizumab），免疫療法又は副腎皮質ステロイド剤の注射を受けた (11) 仮登録日前 90 日以内に他の治験薬の投与を受けた (12) 仮登録日前 30 日以内に副腎皮質ステロイド剤（内服，外用剤，坐剤）の投与を受けた (13) 仮登録日前 30 日以内にケトコナゾール，エリスロマイシン，シクロスポリン又はジルチアゼム等の P 糖タンパク阻害作用を有する薬剤が投与された (14) 仮登録日前 7 日以内に下記の薬剤の投与を受けた（外用剤及び一般用医薬品を含む） ・抗アレルギー薬，抗ヒスタミン薬，抗コリン薬，点鼻・点眼用血管収縮薬，抗ヒスタミン薬又はプソイドエフェドリン/メチルエフェドリン/フェニレフリン/メトキシフェナミンを含む一般用医薬品（鼻炎薬，感冒薬等），抗アレルギー作用・抗ヒスタミン作用の期待される薬剤［漢方薬（葛根湯，柴朴湯，小青竜湯等），グリチルリチン製剤を含む］，その他アレルギー様症状（鼻汁，くしゃみ，鼻閉，鼻内そう痒感，眼症状等）に対する適応を有する薬剤 ・水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤 (15) 妊婦，授乳婦，治験期間中妊娠の予定のある女性，治験期間中及び治験薬投与終了後 30 日まで避妊することに同意しない女性，治験期間中及び治験薬投与終了後 90 日まで避妊することに同意しない男性，妊娠検査に同意しない又は検査できない女性（閉経後 1 年以上経過している場合及び医学的に妊娠の可能性が否定されている場合は除く） (16) 本登録時の除外基準(2)～(4)の規定に抵触することが明らかである (17) 血清特異的 IgE 定量検査において花粉抗原（スギ，ヒノキ，カモガヤ，ヨモギ属，ブタクサ属）に対して陽性であり，治験参加時期（同意取得日から治験薬投与終了日）がその飛散期にあたる．ただし，スギ，ヒノキを除くアレルゲンについては，血清特異的 IgE 定量検査が陽性であっても，被験者問診により例年各花粉飛散期に症状の発現がない患者（感作未発症例）は治験参加可能とする． (18) その他，治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として不適切と判断した <u>本登録時</u> (1) スクリーニング～仮登録時の除外基準のいずれかに該当した (2) 観察期間中の本登録前 3 日間の鼻閉症状スコアが 1 日でもスコア 4 であった (3) 観察期間中の本登録前 3 日間の TNSS の変動幅が 3 を超える (4) 本登録前 3 日間の TNSS の合計が仮登録前 3 日間の TNSS の合計より 40%以上減少した
治験薬， ロット番号 用法・用量	治験薬は盲検性を維持するため，外観から識別不能な薬剤を用いた 被験薬： 本剤 20 mg 本剤 20 mg を含む錠剤（ロット番号：[redacted]） 対照薬： プラセボ ビラスチンプラセボ錠（ロット番号：[redacted]）

	フェキソフェナジン塩酸塩プラセボ錠（ロット番号：[redacted]） 参照薬： フェキソフェナジン塩酸塩 フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg を含む錠剤（ロット番号：[redacted]） 【用法・用量】 観察期（単盲検）： 仮登録日翌日の朝より観察期用治験薬（プラセボ錠）投与を開始し，本登録適格症例においては本登録日（Day 0）の夕まで投与した．観察期用治験薬を 1 日 2 回（朝，夕），7 日間（最長 14 日間）投与した．朝の治験薬投与は朝食の 1 時間以上前又は 2 時間以上後，夕の治験薬投与は夕食前又は夕食後に 1 日 2 回経口投与した．朝の治験薬投与については午前中に投与した．なお，治験薬は水又はぬるま湯で服用し，可能な限り毎日同じ時間に服用した（本剤はグレープフルーツジュースにより血漿中濃度が低下するため，グレープフルーツジュースなどのフルーツジュースでの投与は避けることとした）． 朝の治験薬投与前 2 時間から投与後 1 時間は飲食を禁止した．ただし，水分補給（水又は茶のみ）については可とした．夕の治験薬投与には制限を設定しなかった． 治療期（二重盲検）： 患者は治療期開始日（Day 1）の朝より治験薬投与を開始した．本剤 20 mg を含む錠剤，プラセボ錠（本剤），フェキソフェナジン塩酸塩 60 mg 錠，プラセボ錠（フェキソフェナジン塩酸塩）の薬剤のいずれかを組み合わせ 1 回 2 錠とし，朝の治験薬投与は朝食の 1 時間以上前又は 2 時間以上後，夕の治験薬投与は夕食前又は夕食後に 1 日 2 回，14 日間（最長 17 日間）投与した．なお，治験薬は水又はぬるま湯で服用し，可能な限り毎日同じ時間に服用した（本剤はグレープフルーツジュースにより血漿中濃度が低下するため，グレープフルーツジュースなどのフルーツジュースでの投与は避けた）． 朝の治験薬投与前 2 時間から投与後 1 時間は飲食を禁止した．ただし，水分補給（水又は茶のみ）については可とした．夕の治験薬投与に制限を設定しなかった． ビラスチン 20 mg 群： 朝：ビラスチン 20 mg を含む錠剤 1 錠及びプラセボ（フェキソフェナジン塩酸塩）を含む錠剤 1 錠 夕：プラセボ（本剤）を含む錠剤 1 錠及びプラセボ（フェキソフェナジン塩酸塩）を含む錠剤 1 錠 プラセボ群： 朝：プラセボ（本剤）を含む錠剤 1 錠及びプラセボ（フェキソフェナジン塩酸塩）を含む錠剤 1 錠 夕：プラセボ（本剤）を含む錠剤 1 錠及びプラセボ（フェキソフェナジン塩酸塩）を含む錠剤 1 錠 フェキソフェナジン塩酸塩群： 朝：プラセボ（本剤）を含む錠剤 1 錠及びフェキソフェナジン塩酸塩 60 mg 錠 1 錠 夕：プラセボ（本剤）を含む錠剤 1 錠及びフェキソフェナジン塩酸塩 60 mg 錠 1 錠

治療期間	スクリーニング検査日から後観察期までの期間
評価基準	【解析対象集団の定義】 仮登録例：本試験に仮登録されたすべての患者 本登録例：本試験に本登録されたすべての患者 安全性解析対象集団：本登録例のうち，治療期用治験薬が 1 回でも投与された患者 FAS：本登録例で治療期用治験薬が 1 回でも投与された患者のうち，選択基準を満たし，除外基準に抵触しない患者で，主要評価項目である TNSS の Day 10 から Day 13 の計 4 日間のデータが 2 日間以上存在する患者 PPS：FAS から，以下のいずれかの条件を満たす患者を除いた集団 ・治験薬の投与不十分（治療期の服薬割合 80%未満）な患者 ・治療期に併用禁止薬を使用又は併用禁止療法を実施した患者 ・治療期の患者日記の評価が 80%未満の患者 PPS2：PPS のうち，Day 0 から Day 13 までの計 14 日間の TNSS のデータが存在する患者 【有効性】 主要評価項目： TNSS の期間平均変化量[*1] *1：ベースライン（Day -3～0 の計 4 日間の平均スコア）に対する Day 10 から Day 13 の計 4 日間の平均スコアの変化量 副次評価項目： 【有効性評価項目】 (1) 総合症状スコア（TSS），総合鼻 3 症状スコア（T3NSS）及び総合眼症状スコア（TOSS）の期間平均変化量[*1] (2) TSS，TNSS，T3NSS 及び TOSS (3) TSS，TNSS，T3NSS 及び TOSS の期間平均変化量[*2, *3, *4] (4) Day 0 から Day 13 の TNSS の曲線下面積（14 日間） (5) Day 1 の治験薬投与前，治験薬投与後 1 時間，2 回目投与前の TNSS 及び各症状スコア (6) 症状別スコアの期間平均変化量[*1] (7) 症状別スコア (8) 生活の質（QOL）スコアの変化量［日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票（JRQLQ No 1）♯］ (9) 日常生活の支障度の期間平均変化量[*1] (10) 日常生活の支障度 (11) 治療改善率（治療前後での重症度判定による） (12) 鼻腔所見の程度 (13) 全般的治療満足度 期間平均変化量は以下の方法で算出した． *1：期間平均変化量：各評価項目のベースライン（Day -3～0 の計 4 日間の平均スコア）に対する Day 10 から Day 13 の計 4 日間の平均スコアの変化量 *2：期間平均変化量：各評価項目のベースラインに対する Day 1 から Day 3 の 3 日間の平均スコアの変化量 *3：期間平均変化量：各評価項目のベースラインに対する Day 1 から Day 7 の 7 日間の平均スコアの変化量 *4：期間平均変化量：各評価項目のベースラインに対する Day 4 から Day 7 の 4 日間の平均スコアの変化量 ♯：変化量は，Day 0 に対する各規定時期の変化量とした．

各症状スコアの定義：

・TNSS

1 日ごとの鼻症状（鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感）の各症状スコアの合計

・TSS

1 日ごとの鼻症状（鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感）及び眼症状（眼のかゆみ，流涙）の各症状スコアの合計

・TOSS

1 日ごとの眼症状（眼のかゆみ，流涙）の各症状スコアの合計

・T3NSS

1 日ごとの鼻症状（鼻汁，くしゃみ発作，鼻内そう痒感）の各症状スコアの合計

・1 日のくしゃみ発作回数

治験薬投与後から就寝前までと就寝後から翌朝の治験薬投与前までのくしゃみ発作回数の合計

・1 日の鼻汁回数

治験薬投与後から就寝前までと就寝後から翌朝の治験薬投与前までの鼻汁回数の合計

患者は，仮登録日翌日より治療期終了時/中止時まで，毎日，鼻汁及びくしゃみ発作の回数を 1 日 2 回，就寝前（朝の治験薬投与後から就寝前までを記載）と翌朝（就寝後から翌朝の治験薬投与前までを記載）の治験薬投与前に記載することとした．回数を合計し，「鼻症状の程度（スコア）」に従って，1 日のスコアを算出した．鼻閉，鼻内そう痒感，眼症状及び日常生活の支障度は 1 日 1 回，朝の治験薬投与前に，前日の症状について，「鼻症状の程度（スコア）」，「眼症状の程度（スコア）」，「日常生活の支障度の程度（スコア）」に従ってスコアを患者日記に記載した．
また，Day 1 の治験薬投与前，治験薬投与 1 時間後，2 回目投与前に鼻症状（鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感）についての程度を評価基準（0 : 症状なし，1 : 軽い，2 : やや重い，3 : 重い，4 : 非常に重い）に従って，スコアを患者日記に記載することとした．

鼻症状の程度（スコア）

程度 / 種類	++++（4 点）	+++（3 点）	++（2 点）	+（1 点）	－（0 点）
くしゃみ発作（1 日の平均発作回数）	21 回以上	20～11 回	10～6 回	5～1 回	+未満
鼻汁（1 日の平均こう鼻回数）	21 回以上	20～11 回	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		鼻がむずむずし，たびたび鼻をこすったり，鼻をかむ	鼻がむずむずし，ときに鼻をこすったり，鼻をかみたくなる（+++と+の中間）	鼻がむずむずするが，あまり気にならない	なし

眼症状の程度（スコア）

種類＼程度	++++ （4 点）	+++ （3 点）	++ （2 点）	+ （1 点）	－ （0 点）
眼のかゆみ	+++以上	たびたび眼をこする	ときに眼をこする	眼をこするほどではない	なし
流涙	+++以上	たびたび涙をふく	ときに涙をふく	涙をふくほどではない	なし

日常生活の支障度の程度（スコア）

種類＼程度	++++ （4 点）	+++ （3 点）	++ （2 点）	+ （1 点）	－ （0 点）
日常生活の支障度	全くできない	手につかないほど苦しい	+++ と + の中間	あまり差し支えない	+未満

患者日記より得られた鼻汁，くしゃみ発作及び鼻閉からの情報より，Day -3 から Day 0 の計 4 日間の平均スコアと最終投与前 4 日間の平均スコアから「アレルギー性鼻炎の重症度」に従って，アレルギー性鼻炎の重症度を算出し，治療改善率を評価した．改善率は「改善」以上，「著明改善」以上，「消失」の割合とした．治療改善率は「治療前後での重症度判定と改善度」より算出した．

アレルギー性鼻炎症状の重症度分類

程度および重症度		くしゃみ発作または鼻漏*				
		++++	+++	++	+	－
鼻閉	++++	最重症	最重症	最重症	最重症	最重症
	+++	最重症	重症	重症	重症	重症
	++	最重症	重症	中等症	中等症	中等症
	+	最重症	重症	中等症	軽症	軽症
	－	最重症	重症	中等症	軽症	無症状

＊くしゃみか鼻漏の強い方をとる

治療前後での重症度判定と改善度

重症度および改善度		治験終了時				
		最重症	重症	中等症	軽症	無症状
治験開始前	最重症	不変	改善	著明改善	著明改善	消失
	重症	悪化	不変	改善	著明改善	消失
	中等症	悪化	悪化	不変	改善	消失
	軽症	悪化	悪化	悪化	不変	消失
	無症状	悪化	悪化	悪化	悪化	不変

鼻腔所見（下鼻甲介の腫脹，下鼻甲介粘膜の色調，水様性分泌量，鼻汁の性状）については，「局所所見の程度分類」に従って，治験責任医師又は治験分担医師がその程度を判定した．

局所所見の程度分類

種類＼程度	+++ （3 点）	++ （2 点）	+ （1 点）	－ （0 点）
下鼻甲介粘膜の腫張	中鼻甲介みえず	(+++) と (+)の中間	中鼻甲介中央までみえる	なし
下鼻甲介粘膜の色調*	蒼白	赤	薄赤	正常
水様性分泌量	充満	(+++) と (+)の中間	付着程度	なし
鼻汁の性状*	水様性	粘性	膿性	なし

* 程度ではなく質の変化

治療満足度については，治療期 Day 14 又は中止時に観察期と比較し，治療効果や安全性などに対するを 5 段階（1：極めて不満，2：不満，3：普通，4：満足，5：極めて満足）で，患者が評価した.

【安全性】

患者の有害事象を評価し，その事象を最も適切に表現する用語を有害事象名として用いた．臨床検査値の異常は，治療が必要な場合，治験薬の投与中止が必要な場合，治験責任医師又は治験分担医師により医学的に重要と判断された場合を有害事象とした．血圧，脈拍数，体温及び 12 誘導心電図の異常は，有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 Japan Clinical Oncology Group（JCOG）版を参考に治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に重要な異常と判断した場合に有害事象とした.

有害事象の重症度（程度）を下記のとおり評価した.

軽度：通常，一過性の症状であり，治療を必要とせず，日常生活を妨げない程度

中等度：不便をきたす症状であり，日常生活を妨げることもあるが，通常，最小限/局所的/非侵襲的な治療によって改善する程度

高度：耐えられない症状であり，日常生活を大きく妨げ，全身性の薬物療法や外科的処置等の侵襲的な治療を必要とする程度

有害事象と治験薬との因果関係は，多分関係あり，可能性あり，多分関係なし，関係なしの 4 段階で評価し，このうち，多分関係あり又は可能性ありを本試験の副作用とした.

解析方法

【主要評価項目】

(1) 主解析

FAS を対象に，線形モデルを用いてビラスチン 20 mg 群のプラセボ群に対する優越性を検証した．調整解析で用いる因子は，TNSS のベースライン及び施設とした．検定の有意水準は両側 5%とした．両側 p 値が 5%以下であった時，ビラスチン 20 mg 群のプラセボ群における優越性が検証されたと判断した.

主要評価項目に対する検定の仮説は以下のとおりとした.

$H0: \mu_{本剤\ 20\ mg} = \mu_{プラセボ}$

$H1: \mu_{本剤\ 20\ mg} \neq \mu_{プラセボ}$

$\mu_{本剤\ 20\ mg}$ と $\mu_{プラセボ}$は，それぞれ，本剤 20 mg 又はプラセボを用いた時の主要評価項目の平均値とした.

(2) 主解析の感度分析

PPS を対象に，(1)の評価を実施した．

(3) 主要評価項目の副次解析

FAS を対象に，以下を解析した．

1)ビラスチン 20 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証できた場合，ビラスチン 20 mg 群の有効性をフェキソフェナジン塩酸塩群と比較検討した．

PPS を対象に，以下を解析した．

1) 投与群ごとに，要約統計量を算出し，群間で比較した．

【副次評価項目】

(1) TSS，T3NSS 及び TOSS の期間平均変化量[*1]

(2) TSS，TNSS，T3NSS 及び TOSS

(3) TSS，TNSS，T3NSS，TOSS の期間平均変化量[*2, *3, *4]

(4) Day 0 から Day 13 の TNSS の曲線下面積（14 日間）

(5) Day 1 の治験薬投与前，治験薬投与後 1 時間，2 回目投与前の TNSS 及び各症状スコア

(6) 症状別スコアの期間平均変化量[*1]

(7) 症状別スコア

(8) QOL スコアの変化量（JRQLQ No 1）[♯]

(9) 日常生活の支障度の期間平均変化量[*1]

(10) 日常生活の支障度

(11) 治療改善率（治療前後での重症度判定による）

(12) 鼻腔所見の程度

(13) 全般的治療満足度

期間平均変化量は以下の方法で算出した．

*1：期間平均変化量：各評価項目のベースライン（Day -3～0 の計 4 日間の平均スコア）に対する Day 10 から Day 13 の計 4 日間の平均スコアの変化量

*2：期間平均変化量：各評価項目のベースラインに対する Day 1 から Day 3 の 3 日間の平均スコアの変化量

*3：期間平均変化量：各評価項目のベースラインに対する Day 1 から Day 7 の 7 日間の平均スコアの変化量

*4：期間平均変化量：各評価項目のベースラインに対する Day 4 から Day 7 の 4 日間の平均スコアの変化量

♯：変化量は，Day 0 に対する各規定時期の変化量とした．

【解析方法】

FAS 及び PPS を対象に以下を解析した．信頼区間（CI）推定の信頼係数は両側 95%とした．

(1)，(3)，(6)，(9)については投与群ごとに，要約統計量を算出し，群間で比較した

(2)，(5)，(7)，(8)，(10)については投与群ごとに，各測定時点でのスコア及びベースラインに対する変化量の要約統計量を算出し，群間で比較した．また，投与群ごとに経時的な変動を図示した．

(11)については投与群ごとに，最終投与前 4 日間の平均スコアから導出した重症度を用いた．ベースライン（Day -3～0 の計 4 日間から導出した重症度）と比較して治療改善率（「改善」以上の症例の割合，「著明改善」以上の症例の割合，「消失」の症例の割合）を算出し，群間で比較した．治療改善率については次表を元に判定した．

治療前後での重症度判定と改善度

重症度および改善度		治験終了時				
		最重症	重症	中等症	軽症	無症状
治験開始前	最重症	不変	改善	著明改善	著明改善	消失
	重症	悪化	不変	改善	著明改善	消失
	中等症	悪化	悪化	不変	改善	消失
	軽症	悪化	悪化	悪化	不変	消失
	無症状	悪化	悪化	悪化	悪化	不変

(12)については投与群ごとに，評価時点別に集計した

(13)については投与群ごとに，頻度を集計するとともに満足度（スコア：4 又は 5）の割合を算出し，群間で比較した

PPS2 を対象に以下を解析した.

(4)投与群ごとに，各項目の Day 0 から Day 13 の曲線下面積の要約統計量を算出し，群間で比較した

【安全性】

有害事象は日本語版 medical dictionary for regulatory activities（MedDRA/J）ver. 17.1 を用いて分類し，安全性解析対象集団を対象に，以下を解析した．なお，本登録例を対象に，仮登録時から後観察期間までに発現した事象を当該治験薬の有害事象として集計した.

(1) 有害事象発現割合及び副作用発現割合

1) 投与群ごとの有害事象の発現割合及びその 95%CI を推定した

2) 副作用を対象とし，同様に上記を解析した

(2) 有害事象項目別発現割合及び副作用項目別発現割合

1) 投与群ごとに，MedDRA の基本語（PT）の有害事象の項目別の発現割合及びその 95%CI を推定するとともに，有害事象の程度別の発現割合を集計した

2) 副作用を対象とし，同様に上記を解析した

(3) 臨床検査

1) 投与群ごとに，各臨床検査項目の評価時点の要約統計量を表示した

2)臨床検査項目の各患者の推移図を作成した

(4) 血圧・脈拍数・体温

投与群ごとに，血圧・脈拍数・体温の各評価時点の要約統計量を表示した

(5) 12 誘導心電図

QT 間隔は，Fridericia 法により心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）による心拍数補正を行った

1) 12 誘導心電図の各検査項目［心拍数，PR 間隔（PR），QRS 群（QRS），QT，QTcF］の各評価時点の要約統計量を表示した．また，投与後の各評価時点でのベースラインからの変化量の要約統計量を表示した.

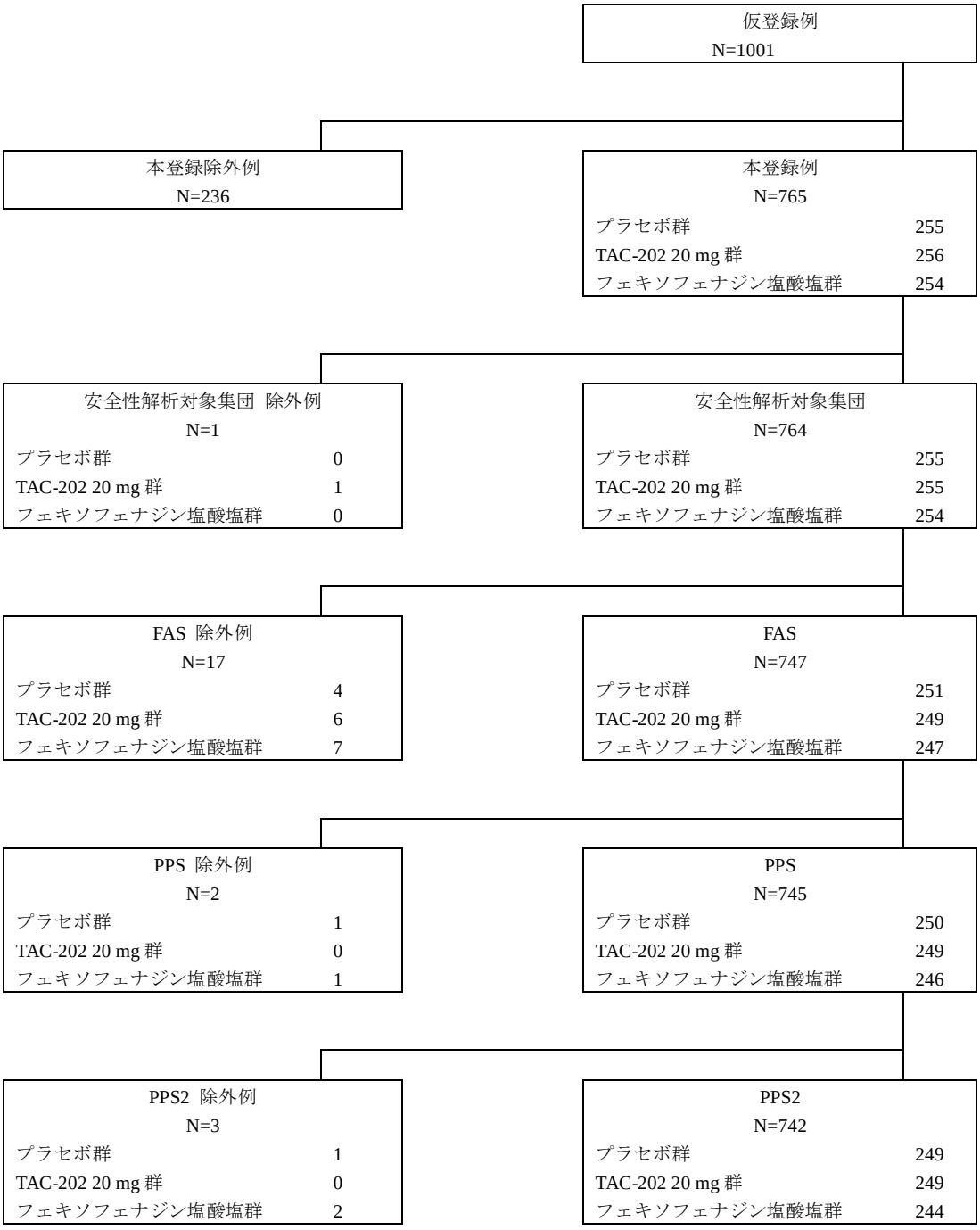
2) 各評価時点での QTcF を「450 msec 以下，450 msec を超える 480 msec 以下，480 msec を超える 500 msec 以下，500 msec を超える」のカテゴリーに分けて頻度集計を行った．また，投与後の QTcF の各評価時点でのベースラインからの変化量を「30 msec 以下，30 msec を

	超える 60 msec 以下，60 msec を超える」のカテゴリーに分けて頻度集計を行った 3) 異常の発現割合を集計した
報告書の日付	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.24.2　患者の内訳

患者の内訳を図 2.7.6.24.2-1 に示した.

本試験の対象となる患者のうち，本登録例 765 名のうち，安全性解析対象集団は 764 名，FAS は 747 名，PPS は 745 名，PPS2 は 742 名であった.



解析対象集団：仮登録例

FAS：Full Analysis Set

PPS：Per Protocol Set

PPS2：Per Protocol Set 2

.3.5.1.2 項　10055030 CSR 図 11 1-1

図 2.7.6.24.2-1　患者の内訳（10055030 試験）

2.7.6.24.2.1　投与中止状況

投与中止例数及び中止理由を表 2.7.6.24.2.1-1 に示した.

本登録例 765 名のうち，ビラスチン 20 mg 群の 1 名を除く 764 名（ビラスチン 20 mg 群：255 名，プラセボ群 : 255 名，フェキソフェナジン塩酸塩群 : 254 名）に治療期用治験薬が投与された. 治療期中にビラスチン 20 mg 群で 5 名（2.0%），プラセボ群で 7 名（2.7%），フェキソフェナジン塩酸塩群で 9 名（3.5%）が治験を中止し，治療期を終了した患者はビラスチン 20 mg 群で 251 名，プラセボ群で 248 名，フェキソフェナジン塩酸塩群で 245 名であった．中止理由で多かったものは，「治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の継続投与を不適当と判断した場合」が，ビラスチン 20 mg 群で 5 名，プラセボ群で 3 名，フェキソフェナジン塩酸塩群で 4 名，次いで「被験者の転居・転院・多忙などにより，治験継続が不能となった場合」が，ビラスチン 20 mg 群で 0 名，プラセボ群で 2 名，フェキソフェナジン塩酸塩群で 4 名であった.「有害事象の発現により投与継続が困難な場合」はいずれの群でもいなかった. その他の中止理由は,「被験者又は法的保護者（代諾者）から同意撤回の申し出があった場合」がプラセボ群のみ 2 名に,「被験者が本治験の対象に合致しないこと（選択基準を満たさない又は除外基準に抵触）が判明した場合」がフェキソフェナジン塩酸塩群のみ 1 名に認めた.

表 2.7.6.24.2.1-1　投与中止例数及び中止理由（10055030 試験）

終了・中止	中止理由	プラセボ群 n(%) (N=255)	TAC-202 20 mg 群 n(%) (N=256)	フェキソフェナジン塩酸塩群 n(%) (N=254)
治療期症例数		255(100.0)	256(100.0)	254(100.0)
終了症例数		248(97.3)	251(98.0)	245(96.5)
中止症例数		7(2.7)	5(2.0)	9(3.5)
	1	0	0	0
	2	2	0	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	5	2	0	4
	6	0	0	1
	7	0	0	0
	8	3	5	4

解析対象集団：本登録例
N：症例数
n：有無例数

中止理由
1.有害事象の発現により投与継続が困難な場合
2.被験者又は法的保護者（代諾者）から同意撤回の申し出があった場合
3.治験薬の効果が不十分又は症状が悪化し，治験責任医師または治験分担医師が中止すべきと判断した場合
4.治験実施手順の重大な不遵守が認められた場合
5.被験者の転居・転院・多忙などにより，治験継続が不能となった場合
6.被験者が本治験の対象に合致しないこと（選択基準を満たさない又は除外基準に抵触）が判明した場合
7.被験者の妊娠がわかった場合
8.治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の継続投与を不適当と判断した場合
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 10.1-1

2.7.6.24.2.2　治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱の内容別症例数を表 2.7.6.24.2.2-1 に示した.

本登録除外例のうち治験実施計画書からの逸脱を認めた患者は 1 名であり，逸脱内容は「その他」（2014/9/14 に仮登録を行わず，観察期治験薬を処方した．2014/9/19 に IWRS に登録し仮登録を行った.）であった．本登録例のうち治験実施計画書からの逸脱を認めた患者は 34 名（ビラスチン 20 mg 群：9 名，プラセボ群：10 名，フェキソフェナジン塩酸塩群：15 名）で，フェキソフェナジン塩酸塩群でわずかに多かった．本登録例で最も多かった逸脱内容は「観察項目又は実施時期の不備」が 26 名（ビラスチン 20 mg 群：7 名，プラセボ群：9 名，フェキソフェナジン塩酸塩群：10 名），次いで「選択除外基準違反」が 3 名（各群 1 名），「併用禁止薬違反」が 3 名（ビラスチン 20 mg 群：1 名，フェキソフェナジン塩酸塩群：2 名），「治験薬服薬不遵守」が 2 名（プラセボ群：1 名，フェキソフェナジン塩酸塩群：1 名），「その他」（2014/9/14 に仮登録を行わず，観察期治験薬を処方した．2014/9/19 に IWRS に登録し仮登録を行った.）が 2 名（フェキソフェナジン塩酸塩群：2 名）であった．

表 2.7.6.24.2.2-1　逸脱の内容別症例数（10055030 試験）

逸脱の有無	逸脱内容（重複集計）	全体 n(%)	プラセボ群 n(%)	TAC-202 20 mg 群 n(%)	フェキソフェナジン塩酸塩群 n(%)
仮登録例		(N=1001)			
本登録除外例					
無		235(23.5)			
有		1(0.1)			
	その他	1			
本登録例			(N=255)	(N=256)	(N=254)
無		731(73.0)	245(96.1)	247(96.5)	239(94.1)
有		34(3.4)	10(3.9)	9(3.5)	15(5.9)
	選択除外基準違反	3	1	1	1
	治験薬服薬不遵守	2	1	0	1
	併用禁止薬違反	3	0	1	2
	観察項目又は実施時期の不備	26	9	7	10
	その他	2	0	0	2

解析対象集団：仮登録例
N：症例数
n：有無例数
全体の症例割合の分母は仮登録例とし，各群の症例割合(%)の分母は各群の本登録例とする
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 10.2-1

2.7.6.24.2.3　解析したデータセット

解析対象集団の理由別除外症例一覧を表 2.7.6.24.2.3-1 に示した．

安全性解析対象集団から除外された患者はビラスチン 20 mg 群の 1 名のみであり，除外理由は「治療期用治験薬未投与例」であった（第 2 回症例検討会議事録：本登録日以降，当該患者と連絡が取れず治験担当医師は治験中止と判断し，治療期用治験薬の投与結果を確認できていないことより未投与と判断している）．FAS から除外された患者は 17 名（ビラスチン 20 mg 群：6 名，プラセボ群：4 名，フェキソフェナジン塩酸塩群：7 名）であった．最も多かった除外理由は「主要評価項目未評価」がビラスチン 20 mg 群で 5 名，プラセボ群で 3 名，フェキソフェナジン塩酸塩群で 6 名，他には「除外基準に抵触」がビラスチン 20 mg 群で 1 名，「選択基準に抵触」がプラセボ群で 1 名，「選択基準に抵触・主要評価項目未評価」がフェキソフェナジン塩酸塩群で 1 名であった．PPS から除外された患者は 2 名（ビラスチン 20 mg 群：0 名，プラセボ群：1 名，フェキソフェナジン塩酸塩群：1 名）で，除外理由はいずれも「治験薬投与不遵守例（治療期の服薬割

合 80%未満)」であった．PPS2 から除外された患者は 3 名（ビラスチン 20 mg 群：0 名，プラセボ群：1 名，フェキソフェナジン塩酸塩群：2 名）で，除外理由はいずれも「Day 0 から Day 13 までの計 14 日間の TNSS データのうち 1 日以上データが存在しない患者」であった．

表 2.7.6.24.2.3-1　解析対象集団の理由別除外症例一覧（10055030 試験）

解析対象集団除外	除外理由	投与群	n
本登録除外例	(2) 被験者又は法的保護者（代諾者）から同意撤回の申し出があったため	-	10
	(5) 被験者の転居・転院・多忙などにより，治験継続が不能となったため	-	4
	(6) 被験者が本治験の対象に合致しないこと（選択基準を満たさない又は除外基準に抵触）が判明したため	-	222
安全性解析対象集団除外例	治療期用治験薬未投与例	TAC-202 20 mg 群	1
FAS 除外例	主要評価項目未評価	プラセボ群	3
		TAC-202 20 mg 群	5
		フェキソフェナジン塩酸塩群	6
	除外基準に抵触	TAC-202 20 mg 群	1
	選択基準に抵触	プラセボ群	1
	選択基準に抵触・主要評価項目未評価	フェキソフェナジン塩酸塩群	1
PPS 除外例	治験薬投与不遵守例（治療期の服薬割合 80%未満）	プラセボ群	1
		フェキソフェナジン塩酸塩群	1
PPS2 除外例	Day0 から Day13 までの計 14 日間の TNSS データのうち 1 日以上データが存在しない被験者	プラセボ群	1
		フェキソフェナジン塩酸塩群	2

解析対象集団：仮登録例
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.1-1 改変

2.7.6.24.3　患者背景

FAS の患者背景を表 2.7.6.24.3-1 に示した．

FAS での性別の割合は，男性がビラスチン 20 mg 群で 46.6%（116/249 名），プラセボ群で 44.6%（112/251 名），フェキソフェナジン塩酸塩群で 47.0%（116/247 名），女性がビラスチン 20 mg 群で 53.4%（133/249 名），プラセボ群で 55.4%（139/251 名），フェキソフェナジン塩酸塩群で 53.0%（131/247 名）であった．年齢［平均値±標準偏差（SD），以下同様］はビラスチン 20 mg 群で 35.9±10.9 歳，プラセボ群で 34.4±10.1 歳，フェキソフェナジン塩酸塩群で 36.1±10.4 歳であった．体重はビラスチン 20 mg 群で 58.59±11.25 kg，プラセボ群で 59.31±11.42 kg，フェキソフェナジン塩酸塩群で 59.50±11.18 kg，ボディマス指数（BMI）はビラスチン 20 mg 群で 21.54±3.07 kg/m^2，プラセボ群で 22.00±3.33 kg/m^2，フェキソフェナジン塩酸塩で 21.76±3.33 kg/m^2 であった．通年性アレルギー性鼻炎の罹病期間はビラスチン 20 mg 群で 260.1±132.7 ヶ月，プラセボ群で 239.8±118.5 ヶ月，フェキソフェナジン塩酸塩群で 253.7±122.5 ヶ月であった．鼻誘発テストはいずれの投与群も+が最も多かった［ビラスチン 20 mg 群 50.2%（125/249 名），プラセボ群 53.8%（135/251 名），フェキソフェナジン塩酸塩群 50.6%（125/247 名）］．アレルギー性鼻炎症状の重症度分類では中等症が最も多かった［ビラスチン 20 mg 群 65.1%（162/249 名），プラセボ群 63.3%（159/251 名），フェキソフェナジン塩酸塩群 61.9%（153/247）名］．ベースラインの TNSS はビラスチン 20 mg 群で 7.48±1.54，プラセボ群で 7.33±1.49，フェキソフェナジン塩酸塩群で 7.38±1.43 であった．

いずれの項目でも投与群間で統計学的な差を認めなかった．また，PPS 及び PPS2 の患者背景も FAS と同様であった．

表 2.7.6.24.3-1　患者背景（FAS）（10055030 試験）

項目	カテゴリーおよび要約統計量	プラセボ群 n(%) (N=251)	TAC-202 20 mg 群 n(%) (N=249)	フェキソフェナジン塩酸塩群 n(%) (N=247)	P Value #
性別	女	139(55.4)	133(53.4)	131(53.0)	0.852
	男	112(44.6)	116(46.6)	116(47.0)	
年齢（歳）	18 歳以上 65 歳未満	251(100.0)	249(100.0)	246(99.6)	0.331
	65 歳以上	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	
	n	251	249	247	0.161
	Mean(SD)	34.4(10.1)	35.9(10.9)	36.1(10.4)	
	Median	33.0	36.0	36.0	
	Min - Max	19 - 64	18 - 62	20 - 65	
身長（cm）	n	251	249	247	0.267
	Mean(SD)	163.83(8.16)	164.51(8.80)	165.06(8.40)	
	Median	163.20	164.10	163.50	
	Min - Max	142.6 - 186.2	143.0 - 187.6	144.2 - 191.9	
体重（kg）	n	251	249	247	0.632
	Mean(SD)	59.31(11.42)	58.59(11.25)	59.50(11.18)	
	Median	57.30	57.30	58.00	
	Min - Max	40.0 - 100.7	40.0 - 113.5	35.6 - 108.6	
BMI（kg/m2）	n	251	249	247	0.282
	Mean(SD)	22.00(3.33)	21.54(3.07)	21.76(3.33)	
	Median	21.53	20.94	21.25	
	Min - Max	15.8 - 34.8	16.5 - 37.9	14.9 - 41.6	
既往歴	無	226(90.0)	232(93.2)	215(87.0)	0.075
	有	25(10.0)	17(6.8)	32(13.0)	
合併症	無	30(12.0)	29(11.6)	24(9.7)	0.700
	有	221(88.0)	220(88.4)	223(90 3)	
通年性アレルギー性鼻炎の罹病期間（月）	n	251	249	247	0.179
	Mean(SD)	239.8(118.5)	260.1(132.7)	253.7(122.5)	
	Median	226.0	238.0	238.0	
	Min - Max	27 - 537	24 - 621	29 - 634	
鼻誘発テスト	－	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0.905
	±	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	+	135(53.8)	125(50.2)	125(50.6)	
	++	76(30.3)	91(36.5)	87(35.2)	
	+++	40(15.9)	33(13.3)	35(14.2)	

解析対象集団：FAS
N：症例数
n(%)：例数，割合
#：項目が計量値の場合は分散分析，名義尺度の場合は Fisher 検定，順序尺度の場合は Kruskal-Wallis 検定
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.2.1-1

表 2.7.6.24.3-1　患者背景（FAS）（10055030 試験）（続き）

項目	カテゴリーおよび要約統計量	プラセボ群 n(%) (N=251)	TAC-202 20 mg 群 n(%) (N=249)	フェキソフェナジン塩酸塩群 n(%) (N=247)	P Value #
鼻鏡検査（Day0）（下鼻甲介粘膜の腫脹）	－	13(5.2)	10(4.0)	10(4.0)	0.648
	+	97(38.6)	93(37.3)	90(36.4)	
	++	118(47.0)	123(49.4)	120(48.6)	
	+++	23(9.2)	23(9.2)	27(10.9)	
鼻鏡検査（Day0）（下鼻甲介粘膜の色調）	－	15(6.0)	11(4.4)	13(5.3)	0.586
	+	150(59.8)	147(59.0)	141(57.1)	
	++	36(14.3)	29(11.6)	39(15.8)	
	+++	50(19.9)	62(24.9)	54(21.9)	
鼻鏡検査（Day0）（水様性分泌量）	－	54(21.5)	61(24.5)	49(19.8)	0.880
	+	143(57.0)	126(50.6)	142(57.5)	
	++	49(19.5)	57(22.9)	51(20.6)	
	+++	5(2.0)	5(2.0)	5(2.0)	
鼻鏡検査（Day0）（鼻汁の性状）	－	68(27.1)	73(29.3)	64(25.9)	0.792
	+	4(1.6)	5(2.0)	4(1.6)	
	++	29(11.6)	17(6.8)	23(9.3)	
	+++	150(59.8)	154(61.8)	156(63.2)	
アレルギー性鼻炎症状の重症度分類	最重症	4(1.6)	3(1.2)	9(3.6)	0.508
	重症	49(19.5)	52(20.9)	52(21.1)	
	中等症	159(63.3)	162(65.1)	153(61.9)	
	軽症	39(15.5)	32(12.9)	33(13.4)	
	無症状	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
評価項目のベースライン					
TNSS	n	251	249	247	0.520
	Mean(SD)	7.33(1.49)	7.48(1.54)	7.38(1.43)	
	Median	7.00	7.25	7.00	
	Min - Max	5.0 - 12.5	4.8 - 12.5	4.8 - 11.5	
TOSS	n	251	249	247	0.669
	Mean(SD)	2.09(1.44)	1.99(1.38)	2.08(1.32)	
	Median	2.00	2.00	2.00	
	Min - Max	0.0 - 6.8	0.0 - 6.5	0.0 - 5.3	
TSS	n	251	249	247	0.964
	Mean(SD)	9.42(2.45)	9.47(2.46)	9.46(2.18)	
	Median	9.25	9.25	9.25	
	Min - Max	5.0 - 19.3	4.8 - 16.5	5.3 - 15.8	
T3NSS	n	251	249	247	0.375
	Mean(SD)	5.51(1.26)	5.66(1.27)	5.56(1.13)	
	Median	5.25	5.50	5.25	
	Min - Max	2.3 - 10.0	3.3 - 10.0	3.5 - 9.5	

解析対象集団：FAS
N：症例数
n(%)：例数，割合
#：項目が計量値の場合は分散分析，名義尺度の場合は Fisher 検定，順序尺度の場合は Kruskal-Wallis 検定
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.2.1-1

安全性解析対象集団の患者背景を表 2.7.6.24.3-2 に示した.

安全性解析対象集団での性別の割合は，男性がビラスチン 20 mg 群で 47.1%（120/255 名），プラセボ群で 43.9%（112/255 名），フェキソフェナジン塩酸塩群で 47.6%（121/254 名），女性がビラスチン 20 mg 群で 52.9%（135/255 名），プラセボ群で 56.1%（143/255 名），フェキソフェナジン塩酸塩群で 52.4%（133/254 名）であった．年齢（平均値±SD，以下同様）はビラスチン 20 mg 群で 35.7±10.9 歳，プラセボ群で 34.3±10.1 歳，フェキソフェナジン塩酸塩群で 36.1±10.4 歳であった．体重はビラスチン 20 mg 群で 58.56±11.17 kg，プラセボ群で 59.11±11.45 kg，フェキソフェナジン塩酸塩群で 59.81±11.33 kg，BMI はビラスチン 20 mg 群で 21.50±3.05 kg/m^2，プラセボ群で 21.97±3.32 kg/m^2，フェキソフェナジン塩酸塩で 21.87±3.37 kg/m^2 であった．通年性アレルギー性鼻炎の罹病期間はビラスチン 20 mg 群で 259.6±131.7 ヶ月，プラセボ群で 238.5±118.2 ヶ月，フェキソフェナジン塩酸塩群で 254.6±122.2 ヶ月で，アレルギー性鼻炎症状の重症度分類では中等症が最も多く［ビラスチン 20 mg 群 65.5%（167/255 名），プラセボ群 63.1%（161/255 名），フェキソフェナジン塩酸塩群 61.8%（157/254 名）］，次いで重症であり［ビラスチン 20 mg 群 20.8%（53/255 名），プラセボ群 19.2%（49/255 名），フェキソフェナジン塩酸塩群 21.3%（54/254 名）］，最重症はビラスチン 20 mg 群で 1.2%（3/255 名），プラセボ群で 1.6%（4/255 名），フェキソフェナジン塩酸塩群で 3.5%（9/254 名）であった．ベースラインの TNSS はビラスチン 20 mg 群で 7.48±1.53，プラセボ群で 7.31±1.48，フェキソフェナジン塩酸塩群で 7.37±1.43 であった.

いずれの項目でも投与群間で統計学的な差を認めなかった.

表 2.7.6.24.3-2　患者背景（安全性解析対象集団）（10055030 試験）

項目	カテゴリーおよび要約統計量	プラセボ群 n(%) (N=255)	TAC-202 20 mg 群 n(%) (N=255)	フェキソフェナジン塩酸塩群 n(%) (N=254)	P Value #
性別	女	143(56 1)	135(52.9)	133(52.4)	0.665
	男	112(43 9)	120(47.1)	121(47.6)	
年齢（歳）	18 歳以上 65 歳未満	255(100.0)	255(100.0)	253(99.6)	0.332
	65 歳以上	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	
	n	255	255	254	0.138
	Mean(SD)	34.3(10.1)	35.7(10.9)	36.1(10.4)	
	Median	33.0	36.0	36.5	
	Min - Max	19 - 64	18 - 62	20 - 65	
身長（cm）	n	255	255	254	0.157
	Mean(SD)	163.65(8.21)	164.63(8.80)	165.07(8.43)	
	Median	162.80	164.40	163.65	
	Min - Max	142.6 - 186.2	143.0 - 187.6	144.2 - 191.9	
体重（kg）	n	255	255	254	0.456
	Mean(SD)	59.11(11.45)	58.56(11.17)	59.81(11 33)	
	Median	56.70	57.30	58.60	
	Min - Max	40.0 - 100.7	40.0 - 113.5	35.6 - 108.6	
BMI（kg/m2）	n	255	255	254	0.231
	Mean(SD)	21.97(3.32)	21.50(3.05)	21.87(3.37)	
	Median	21.49	20.89	21.38	
	Min - Max	15.8 - 34.8	16 5 - 37.9	14.9 - 41.6	
既往歴	無	230(90 2)	238(93.3)	221(87.0)	0.055
	有	25(9.8)	17(6.7)	33(13.0)	
合併症	無	30(11.8)	29(11.4)	24(9.4)	0.671
	有	225(88 2)	226(88.6)	230(90.6)	
通年性アレルギー性鼻炎の罹病期間（月）	n	255	255	254	0.135
	Mean(SD)	238.5(118.2)	259.6(131.7)	254.6(122.2)	
	Median	225.0	238.0	243.0	
	Min - Max	27 - 537	24 - 621	29 - 634	
鼻誘発テスト	－	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0.847
	±	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	
	+	137(53.7)	128(50.2)	130(51.2)	
	++	77(30.2)	92(36.1)	89(35.0)	
	+++	40(15.7)	35(13.7)	35(13.8)	

解析対象集団：安全性解析対象集団
N：症例数
n(%)：例数，割合
#：項目が計量値の場合は分散分析，名義尺度の場合は Fisher 検定，順序尺度の場合は Kruskal-Wallis 検定
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.2.2-1

表 2.7.6.24.3-2　患者背景（安全性解析対象集団）（10055030 試験）（続き）

項目	カテゴリーおよび要約統計量	プラセボ群 n(%) (N=255)	TAC-202 20 mg 群 n(%) (N=255)	フェキソフェナジン塩酸塩群 n(%) (N=254)	P Value #
鼻鏡検査（Day0）（下鼻甲介粘膜の腫脹）	－	13(5.1)	10(3.9)	10(3.9)	0.731
	+	99(38.8)	97(38.0)	95(37.4)	
	++	120(47.1)	124(48.6)	122(48.0)	
	+++	23(9.0)	24(9.4)	27(10.6)	
鼻鏡検査（Day0）（下鼻甲介粘膜の色調）	－	15(5.9)	11(4.3)	13(5.1)	0.569
	+	152(59.6)	151(59.2)	144(56.7)	
	++	38(14.9)	30(11.8)	41(16.1)	
	+++	50(19.6)	63(24.7)	56(22.0)	
鼻鏡検査（Day0）（水様性分泌量）	－	56(22.0)	64(25.1)	52(20.5)	0.800
	+	144(56.5)	129(50.6)	143(56.3)	
	++	50(19.6)	57(22.4)	53(20.9)	
	+++	5(2.0)	5(2.0)	6(2.4)	
鼻鏡検査（Day0）（鼻汁の性状）	－	69(27.1)	77(30.2)	67(26.4)	0.859
	+	4(1.6)	5(2.0)	4(1.6)	
	++	29(11.4)	17(6.7)	25(9.8)	
	+++	153(60.0)	156(61.2)	158(62.2)	
アレルギー性鼻炎症状の重症度分類	最重症	4(1.6)	3(1.2)	9(3.5)	0.397
	重症	49(19.2)	53(20.8)	54(21.3)	
	中等症	161(63.1)	167(65.5)	157(61.8)	
	軽症	41(16.1)	32(12.5)	34(13.4)	
	無症状	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
評価項目のベースライン					
TNSS	n	255	255	254	0.464
	Mean(SD)	7.31(1.48)	7.48(1.53)	7.37(1.43)	
	Median	7.00	7.25	7.00	
	Min - Max	5.0 - 12.5	4.8 - 12.5	4.8 - 11.5	
TOSS	n	255	255	254	0.532
	Mean(SD)	2.10(1.43)	1.97(1.38)	2.08(1.31)	
	Median	2.00	2.00	2.00	
	Min - Max	0.0 - 6.8	0.0 - 6.5	0.0 - 5.3	
TSS	n	255	255	254	0.982
	Mean(SD)	9.41(2.43)	9.44(2.45)	9.45(2.18)	
	Median	9.25	9.25	9.25	
	Min - Max	5.0 - 19.3	4.8 - 16.5	5 3 - 15.8	
T3NSS	n	255	255	254	0.365
	Mean(SD)	5.50(1.26)	5.65(1.26)	5.55(1.12)	
	Median	5.25	5.50	5.25	
	Min - Max	2.3 - 10.0	3 3 - 10.0	3.5 - 9.5	

解析対象集団：安全性解析対象集団
N：症例数
n(%)：例数，割合
#：項目が計量値の場合は分散分析，名義尺度の場合は Fisher 検定，順序尺度の場合は Kruskal-Wallis 検定
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.2.2-1

2.7.6.24.4　服薬状況

安全性解析対象集団の服薬状況を表 2.7.6.24.4-1 に示した.

投与群別の服薬割合（平均値±SD，以下同様）はビラスチン 20 mg 群で 99.26±2.18%，プラセボ群で 98.95±2.54%，フェキソフェナジン塩酸塩群で 99.05±2.77%であり，いずれの投与群も 98%を超えていた.

総投与期間はビラスチン 20 mg 群で 14.0±0.9 日，プラセボ群で 14.1±1.1 日，フェキソフェナジン塩酸塩群で 13.9±1.3 日であった．総投与量はビラスチン 20 mg 群で 278.3±18.1 mg，フェキソフェナジン塩酸塩群で 1604.4±165.2 mg であった.

FAS での結果も同様であった.

表 2.7.6.24.4-1　服薬状況（10055030 試験）

項目	要約統計量	プラセボ群 (N=255)	TAC-202 20 mg 群 (N=255)	フェキソフェナジン塩酸塩群 (N=254)
総投与期間	Mean(SD)	14.1(1 1)	14.0(0.9)	13.9(1.3)
(日)	Median	14.0	14.0	14.0
	Min - Max	4 - 17	7 - 17	5 - 17
服薬割合	Mean(SD)	98.95(2 54)	99 26(2.18)	99.05(2.77)
（%）	Median	100.00	100.00	100.00
	Min - Max	85.2 - 100.0	81.5 - 100.0	76.9 - 100.0
総投与量	Mean(SD)	-	278.3(18.1)	1604.4(165.2)
(mg)	Median	-	280.0	1620.0
	Min - Max	-	140 - 340	540 - 2040

解析対象集団：安全性解析対象集団
N：症例数
n(%)：例数，割合
総投与期間(日)：治療期用治験薬の最終投与日－治療期用治験薬の投与開始日＋1
服薬割合(%)　：最終投与日の朝に服薬を完了した場合，服薬割合(%)=服薬回数／(総投与期間×2－1）×100
　　：最終投与日の夕に服薬を完了した場合，服薬割合(%)=服薬回数／(総投与期間×2）×100
　　ただし，Day0 の夕から投与開始した症例は Day0 を投与開始日とする
TAC-202 20 mg 群の総投与量(mg)：投与期間中の TAC-202 の実薬服薬錠数合計×20mg
フェキソフェナジン塩酸塩群の総投与量(mg)：投与期間中のフェキソフェナジン塩酸塩の実薬服薬錠数合計×60mg
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.3.1-1

2.7.6.24.5　併用薬剤及び併用療法

安全性解析対象集団での併用薬・併用療法を表 2.7.6.24.5-1 に示した.

安全性解析対象集団での併用薬・併用療法を使用した患者の割合はビラスチン 20 mg 群で 22.4%（57/255 名），プラセボ群で 29.0%（74/255 名），フェキソフェナジン塩酸塩群で 25.6%（65/254 名）であり，投与群間で大きな差を認めなかった．使用した併用薬は鎮痛薬，女性ホルモン剤が多かった.

表 2.7.6.24.5-1　併用薬・併用療法（10055030 試験）

併用薬・併用療法の有無	プラセボ群 n(%)	TAC-202 20 mg 群 n(%)	フェキソフェナジン塩酸塩群 n(%)
	(N=255)	(N=255)	(N=254)
無	181(71.0)	198(77.6)	189(74.4)
有	74(29.0)	57(22.4)	65(25.6)

解析対象集団：安全性解析対象集団
N：症例数
n：有無例数
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11 3 2-1

2.7.6.24.6　有効性の評価

有効性は評価時点ごとに集計した．更に，QOL スコアの変化量及び鼻腔所見の程度は，評価時点にかかわらず，各患者の最後の評価を「最終評価時」として集計した．患者日記による，鼻症状，眼症状スコア及び日常生活の支障度のスコアのベースラインは，各症状スコアの Day -3～0 の計 4 日間の平均スコアとした．

2.7.6.24.6.1　主要評価項目

主要評価項目は TNSS（鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感）の期間平均変化量（ベースラインに対する Day 10～13 の計 4 日間の平均スコアの変化量）とした．主解析として，FAS を対象にプラセボ群に対するビラスチン 20 mg 群の優越性を，線形モデルを用いて検証した．盲検下レヴューの解析結果から TNSS のベースライン及び施設を調整因子として調整解析を行った．

2.7.6.24.6.1.1　主解析

FAS を対象に，ビラスチン 20 mg 群及びプラセボ群の TNSS の期間平均変化量（ベースラインに対する Day 10～13 の計 4 日間の平均スコアの変化量）を表 2.7.6.24.6.1.1-1 に，その調整解析結果の詳細を表 2.7.6.24.6.1.1-2 に示した．

TNSS の Day 10～13 の期間平均変化量の調整平均値（95%CI，以下同様）はビラスチン 20 mg 群で-0.98（-1.19～-0.77），プラセボ群で-0.63（-0.84～-0.42）であった．ビラスチン 20 mg 群のプラセボ群に対する調整平均値の差の推定値は-0.35（-0.65～-0.05）であり，事前に規定した有意水準（両側）5%を群間比較の検定の p 値が下回ったことから（p=0.023），ビラスチン 20 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された．

表 2.7.6.24.6.1.1-1　主解析：TNSS の期間平均変化量（プラセボ群との比較）
（10055030 試験）

項目　TNSS		
要約統計量	プラセボ群 (N=251)	TAC-202 20 mg 群 (N=249)
n	251	249
Mean(SD)	-0.60(1.72)	-1.00(1.83)
Median	-0.50	-1.00
Min - Max	-8.0 - 4.5	-8.0 - 5.5
平均値の推定値 #	-0.63	-0.98
平均値の 95%CI #	-0.84 - -0.42	-1.19 - -0.77
平均値の差の推定値 #	-	-0.35
平均値の差の 95%CI #	-	-0.65 - -0.05
P Value #	-	0.023

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
期間平均変化量：ベースライン（Day -3～Day 0 の計 4 日間の平均スコア）に対する Day 10 ～Day13 の計 4 日間の平均スコアの変化量
#：線形モデルの固定効果：投与群，TNSS の期間平均のベースライン及び施設
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.4.1.1.1-1

表 2.7.6.24.6.1.1-2　主解析の詳細：TNSS の期間平均変化量（プラセボ群との比較）
（10055030 試験）

項目　TNSS						
線形モデルの固定効果 #	n	固定効果の推定値	標準誤差	自由度	t 統計量	P Value
切片	500	2.08	0.41	494	5.02	<0.001
TAC-202 20 mg 群		-0.35	0.15	494	-2.27	0.023
プラセボ群		0.00	-	-	-	-
TNSS の期間平均のベースライン		-0.34	0.05	494	-6.52	<0.001
医療法人[redacted]クリニック		-0.48	0.22	494	-2.20	0.028
医療法人[redacted]クリニック		-0.04	0.21	494	-0.17	0.866
医療法人[redacted]病院		-0.38	0.22	494	-1.73	0.084
医療法人社団[redacted]クリニック		0.00	-	-	-	-

解析対象集団：FAS
n：調整解析に使用された評価例数
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
期間平均変化量：ベースライン（Day -3～Day 0 の計 4 日間の平均スコア）に対する Day 10 ～Day13 の計 4 日間の平均スコアの変化量
#：線形モデルの固定効果：投与群，TNSS の期間平均のベースライン及び施設
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.4.1.1.1-2

2.7.6.24.6.1.2　主解析の感度分析

PPS を対象に，ビラスチン 20 mg 群及びプラセボ群に対するビラスチン 20 mg 群の TNSS の期間平均変化量（ベースラインに対する Day 10～13 の計 4 日間の平均スコアの変化量）を表 2.7.6.24.6.1.2-1 に示した.

TNSS の Day 10～13 の期間平均変化量の調整平均値（95%CI，以下同様）はビラスチン 20 mg 群で-0.98（-1.19～-0.77），プラセボ群で-0.63（-0.84～-0.41）であり，プラセボ群に対するビラスチン 20 mg 群の調整平均値の差の推定値は-0.35（-0.65～-0.05）であった（p=0.021）. PPS でも FAS と同様の結果であった.

表 2.7.6.24.6.1.2-1　主解析の感度分析：TNSS の期間平均変化量（プラセボ群との比較）（10055030 試験）

項目　TNSS		
要約統計量	プラセボ群 (N=250)	TAC-202 20 mg 群 (N=249)
n	250	249
Mean(SD)	-0.60(1.72)	-1.00(1.83)
Median	-0.50	-1.00
Min - Max	-8.0 - 4.5	-8.0 - 5.5
平均値の推定値 #	-0.63	-0.98
平均値の 95%CI #	-0.84 - -0.41	-1.19 - -0.77
平均値の差の推定値 #	-	-0.35
平均値の差の 95%CI #	-	-0.65 - -0.05
P Value #	-	0.021

解析対象集団：PPS
N：症例数
n：評価例数
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
期間平均変化量：ベースライン（Day -3～Day 0 の計 4 日間の平均スコア）に対する Day 10 ～Day13 の計 4 日間の平均スコアの変化量
#：線形モデルの固定効果：投与群，TNSS の期間平均のベースライン及び施設
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.4.1.1.2-1

2.7.6.24.6.1.3　副次解析

主解析でビラスチン 20 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証できたため，副次解析としてビラスチン 20 mg 群の有効性をフェキソフェナジン塩酸塩群と比較検討した．FAS を対象に，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群の TNSS の期間平均変化量（ベースラインに対する Day 10～13 の計 4 日間の平均スコアの変化量）を表 2.7.6.24.6.1.3-1 に示した．

FAS を対象としたフェキソフェナジン塩酸塩群に対するビラスチン 20 mg 群の調整平均値の差の推定値は 0.00（-0.31～0.31）であった（p=0.999）．PPS での結果も同様であった．なお，プラセボ群に対するフェキソフェナジン塩酸塩群の調整平均値の差の推定値は-0.34（-0.64～-0.04）であった（p=0.027）．

表 2.7.6.24.6.1.3-1　副次解析：TNSS の期間平均変化量（10055030 試験）

項目　TNSS

要約統計量	プラセボ群 (N=251)	TAC-202 20 mg 群 (N=249)	フェキソフェナジン塩酸塩群 (N=247)
n	251	249	247
Mean(SD)	-0.60(1.72)	-1.00(1.83)	-0.96(1.87)
Median	-0.50	-1.00	-0.75
Min - Max	-8.0 - 4.5	-8.0 - 5.5	-7.5 - 5.5
平均値の推定値 1) #	-0.63	-0.98	-0.96
平均値の 95%CI1) #	-0.84 - -0.42	-1.19 - -0.77	-1.17 - -0.75
平均値の差の推定値 1) #	-	-0.35	-0.34
平均値の差の 95%CI1) #	-	-0.65 - -0.05	-0.64 - -0.04
P Value1) #	-	0.023	0.027
平均値の差の推定値 2) #	-	0.00	-
平均値の差の 95%CI2) #	-	-0 31 - 0.31	-
P Value2) #	-	0.999	-

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
期間平均変化量：ベースライン（Day -3～Day 0 の計 4 日間の平均スコア）に対する Day 10 ～Day13 の計 4 日間の平均スコアの変化量
1) プラセボ群との比較
2) フェキソフェナジン塩酸塩群との比較
#：線形モデルの固定効果：投与群，TNSS の期間平均のベースライン及び施設
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.4.1.1.3-1

2.7.6.24.6.2　副次評価項目

2.7.6.24.6.2.1　総合鼻症状スコア（TNSS），総合眼症状スコア（TOSS），総合症状スコア（TSS）及び総合鼻 3 症状スコア（T3NSS）の期間平均並びにその変化量

(1) 総合鼻症状スコア（TNSS）

FAS を対象に，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群での Day 1～3，Day 1～7，1W（Day 4～7）及び 2W（Day 10～13）の TNSS の期間平均及びベースラインからの期間平均変化量を表 2.7.6.24.6.2.1-1 に，FAS での各群の TNSS のベースライン，1W 及び 2W の期間平均の推移を図 2.7.6.24.6.2.1-1 に示した．また，FAS での各群の TNSS 及びベースラインからの変化量の毎日の変動値（Day 1～13）を表 2.7.6.24.6.2.1-2 に，FAS での各群の TNSS 及びベースラインからの変化量の毎日の推移を図 2.7.6.24.6.2.1-2 に示した．

TNSS の Day 1～3 の期間平均変化量の調整平均値（95%CI，以下同様）は，ビラスチン 20 mg 群, プラセボ群, フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ-0.94（-1.12～-0.75）, -0.36（-0.55～-0.18），-0.74（-0.92～-0.55），Day 1～7 ではそれぞれ-0.87（-1.04～-0.69），-0.43（-0.61～-0.25），-0.84（-1.01～-0.66），1W ではそれぞれ-0.81（-1.01～-0.62），-0.48（-0.68～-0.28），-0.91（-1.11～-0.72）であり，ビラスチン 20 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群の変化量はいずれの期間もプラセボ群と比べて大きかった．

ビラスチン 20 mg 群はプラセボ群と比べていずれの期間でも有意な差を認め（Day 1～3：p<0.001，Day 1～7：p=0.001，1W：p=0.018），フェキソフェナジン塩酸塩群もプラセボ群と比べていずれの期間でも有意な差を認めた（Day 1～3：p=0.006，Day 1～7：p=0.001，1W：p=0.002）．

一方，ビラスチン 20 mg 群とフェキソフェナジン塩酸塩群の間にいずれの期間でも有意な差を認めなかった（Day 1～3：p=0.135，Day 1～7：p=0.820，1W：p=0.478）．PPS での結果も同様であった．

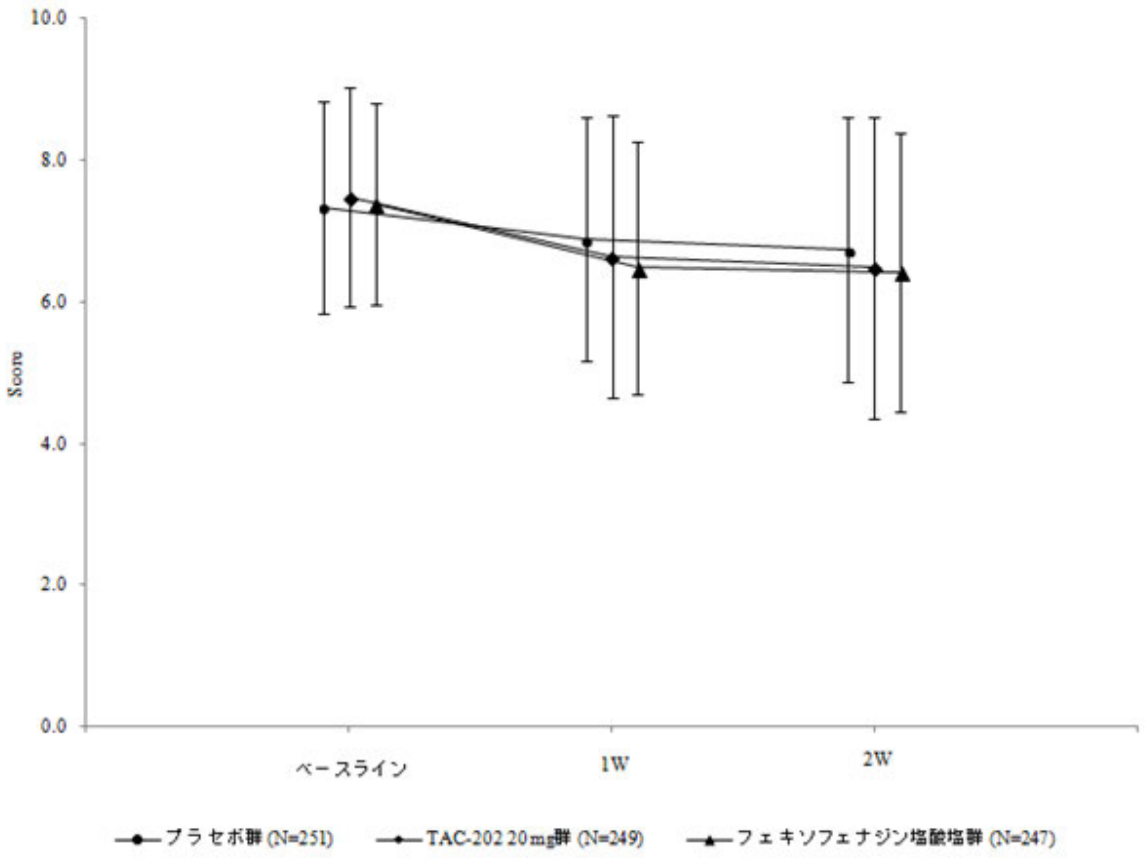
各群の TNSS の経時的な変動（Day 1～13）では，ビラスチン 20 mg 群では Day 1 で-0.99±1.87（平均値±SD，以下同様）を示し，プラセボ群の-0.28±1.67 と比較して差を示し（p<0.001），ベースラインからの変化量は投与期間を通してほぼ一定であった．フェキソフェナジン塩酸塩群も Day 1 で-0.62±1.90 とプラセボ群との間に差を認め（p=0.032），ビラスチン 20 mg 群とフェキソフェナジン塩酸塩群でも，差を認めた（p=0.032）．Day 3 以降はビラスチン 20 mg 群とフェキソフェナジン塩酸塩群の TNSS の変化量の推移はほぼ類似していた．

表 2.7.6.24.6.2.1-1　TNSS の期間平均変化量（10055030 試験）

項目　TNSS

投与群	期間平均	要約統計量	ベースライン (N=747)	Day1～3 (N=747)	Day1～7 (N=747)	1W (N=747)	2W (N=747)
プラセボ群	実測値	n	251	251	251	251	251
		Mean (SD)	7 33(1 49)	6 99(1 72)	6 93(1 61)	6 88(1 73)	6 73(1 87)
		Median	7 00	6 67	6 86	6 75	6 50
		Min - Max	5 0 - 12 5	3 0 - 11 7	3 3 - 11 9	3 0 - 12 3	2 5 - 14 0
	期間平均変化量	n	-	251	251	251	251
		Mean (SD)	-	-0 34(1 44)	-0 40(1 38)	-0 45(1 56)	-0 60(1 72)
		Median	-	-0 33	-0 36	-0 50	-0 50
		Min - Max	-	-6 5 - 4 4	-6 9 - 3 5	-7 3 - 4 8	-8 0 - 4 5
		平均値の推定値 #	-	-0 36	-0 43	-0 48	-0 63
		平均値の 95%CI #	-	-0 55 - -0 18	-0 61 - -0 25	-0 68 - -0 28	-0 85 - -0 42
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	249	249	249	249	249
		Mean (SD)	7 48(1 54)	6 51(1 93)	6 58(1 85)	6 63(1 99)	6 48(2 12)
		Median	7 25	6 33	6 43	6 50	6 25
		Min - Max	4 8 - 12 5	1 3 - 11 3	2 1 - 12 1	1 5 - 12 8	1 8 - 12 8
	期間平均変化量	n	-	249	249	249	249
		Mean (SD)	-	-0 97(1 69)	-0 90(1 64)	-0 84(1 82)	-1 00(1 83)
		Median	-	-0 92	-0 89	-1 00	-1 00
		Min - Max	-	-8 8 - 3 0	-8 5 - 3 6	-8 3 - 4 3	-8 0 - 5 5
		平均値の推定値 #	-	-0 94	-0 87	-0 81	-0 98
		平均値の 95%CI #	-	-1 12 - -0 75	-1 04 - -0 69	-1 01 - -0 62	-1 19 - -0 76
フェキソフェナジン塩酸塩群	実測値	n	247	247	247	247	247
		Mean(SD)	7 38(1 43)	6 65(1 77)	6 55(1 68)	6 48(1 79)	6 42(1 97)
		Median	7 00	6 67	6 57	6 50	6 25
		Min - Max	4 8 - 11 5	2 0 - 11 3	2 6 - 11 7	2 3 - 13 8	2 0 - 12 3
	期間平均変化量	n	-	247	247	247	247
		Mean (SD)	-	-0 73(1 63)	-0 83(1 53)	-0 90(1 66)	-0 96(1 87)
		Median	-	-0 58	-0 75	-0 75	-0 75
		Min - Max	-	-5 8 - 4 3	-5 6 - 3 8	-5 8 - 4 3	-7 5 - 5 5
		平均値の推定値 #	-	-0 74	-0 84	-0 91	-0 98
		平均値の 95%CI #	-	-0 92 - -0 55	-1 01 - -0 66	-1 11 - -0 72	-1 19 - -0 76
プラセボ群 vs TAC-202 20 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 57	-0 44	-0 33	-0 34
		平均値の差の 95%CI #	-	-0 84 - -0 31	-0 69 - -0 19	-0 61 - -0 06	-0 64 - -0 04
		P Value #	-	<0 001	0 001	0 018	0 028
プラセボ群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 37	-0 41	-0 44	-0 34
		平均値の差の 95%CI #	-	-0 64 - -0 11	-0 66 - -0 16	-0 71 - -0 16	-0 64 - -0 04
		P Value #	-	0 006	0 001	0 002	0 027
TAC-202 20 mg 群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	0 20	0 03	-0 10	0 00
		平均値の差の 95%CI #	-	-0 06 - 0 47	-0 22 - 0 28	-0 38 - 0 18	-0 30 - 0 30
		P Value #	-	0 135	0 820	0 478	0 995

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
#：線形モデルの固定効果：投与群，TNSS の期間平均のベースライン及び施設
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.4.1.2.1.1-1 改変



解析対象集団：FAS
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 図 11.4.1.2.1.1-1

図 2.7.6.24.6.2.1-1　TNSS の期間平均の経時グラフ（平均値±SD）（10055030 試験）

表 2.7.6.24.6.2.1-2　TNSS の経時的な変動（10055030 試験）

項目　TNSS

投与群		要約統計量	ベースライン (N=747)	Day1 (N=747)	Day2 (N=747)	Day3 (N=747)	Day4 (N=747)	Day5 (N=747)	Day6 (N=747)	Day7 (N=746)
プラセボ群	実測値	n	251	251	251	251	251	251	251	250
		Mean (SD)	7.33(1.49)	7.0(2.1)	7.0(1.9)	6.9(2.1)	6.9(2.0)	7.0(2.1)	6.9(2.1)	6.7(1.9)
		Median	7.00	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
		Min – Max	5.0 - 12.5	2 - 13	3 - 14	2 - 13	2 - 13	3 - 13	2 - 14	2 - 13
	変化量	n	-	251	251	251	251	251	251	250
		Mean (SD)	-	-0.28(1.67)	-0.33(1.77)	-0.40(1.96)	-0.44(1.88)	-0.30(1.99)	-0.46(1.98)	-0.60(1.73)
		Median	-	-0.25	-0.25	-0.50	-0.50	-0.50	-0.25	-0.50
		Min – Max	-	-5.8 - 5 5	-7.5 - 5.8	-6.5 - 7.0	-6.5 - 4 5	-6.5 - 6.0	-9.5 - 5.5	-6.5 - 4 5
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	249	249	249	249	249	249	249	249
		Mean (SD)	7.48(1.54)	6.5(2.1)	6.5(2.1)	6.6(2.2)	6.6(2.3)	6.7(2.3)	6.6(2.3)	6.6(2.2)
		Median	7.25	6.0	6.0	6.0	6.0	7.0	7.0	6.0
		Min – Max	4.8 - 12.5	0 - 12	1 - 12	2 - 12	2 - 14	2 - 14	1 - 13	1 - 13
	変化量	n	-	249	249	249	249	249	249	249
		Mean (SD)	-	-0.99(1.87)	-1.01(1.84)	-0 90(2.00)	-0.92(2.08)	-0.73(2.22)	-0.86(2.15)	-0.86(2.01)
		Median	-	-1.00	-1.00	-1.00	-1.00	-1.00	-1.00	-1.00
		Min – Max	-	-8.5 - 3 5	-8.5 - 3.3	-9.5 - 4.0	-8.5 - 7.0	-8.5 - 6.8	-10.5 - 5.0	-5.8 - 6.0
フェキソフェナジン塩酸塩群	実測値	n	247	247	247	247	247	247	247	247
		Mean(SD)	7.38(1.43)	6.8(2.0)	6.7(2.0)	6.5(2.1)	6.5(2.0)	6.6(2.2)	6.5(2.1)	6.3(2.0)
		Median	7.00	7.0	7.0	6.0	7.0	7.0	6.0	6.0
		Min – Max	4.8 - 11.5	2 - 13	1 - 12	1 - 12	1 - 15	1 - 15	1 - 12	1 - 13
	変化量	n	-	247	247	247	247	247	247	247
		Mean (SD)	-	-0.62(1.90)	-0.73(1.86)	-0.84(1.95)	-0.85(1.92)	-0.80(2.10)	-0 92(1.93)	-1.04(1.86)
		Median	-	-0.50	-0.75	-0.75	-0.75	-0.75	-1.00	-1.00
		Min – Max	-	-6.5 - 5 3	-7.5 - 4.8	-6.0 - 5.3	-6.0 - 4.0	-8.0 - 7.5	-6.0 - 5.0	-7.5 - 4 3

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
ベースライン：Day -3～Day 0 の計 4 日間の平均スコア
#：Student の t 検定
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.4.1.2.1.1-2

表 2.7.6.24.6.2.1-2　TNSS の経時的な変動（10055030 試験）（続き）

項目　TNSS

投与群		要約統計量	ベースライン (N=747)	Day1 (N=747)	Day2 (N=747)	Day3 (N=747)	Day4 (N=747)	Day5 (N=747)	Day6 (N=747)	Day7 (N=746)
プラセボ群	変化量	平均値の差	-	-0.71	-0.68	-0.50	-0.48	-0.44	-0.40	-0.26
vs		平均値の差の 95%CI	-	-1.02 - -0.40	-1.00 - -0.37	-0.85 - -0.16	-0.83 - -0.13	-0.81 - -0.07	-0.76 - -0.04	-0.59 - 0.07
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	<0.001	<0.001	0.005	0.007	0.020	0.031	0.119
プラセボ群	変化量	平均値の差	-	-0.34	-0.40	-0.44	-0.40	-0.51	-0.47	-0.44
vs		平均値の差の 95%CI	-	-0.66 - -0.03	-0.72 - -0.08	-0.78 - -0.09	-0.74 - -0.07	-0.87 - -0.15	-0.81 - -0.12	-0.76 - -0.12
フェキソフェナジン塩酸塩群		P Value #	-	0.032	0.014	0.013	0.018	0.006	0.008	0.006
TAC-202 20 mg 群	変化量	平均値の差	-	0.36	0.28	0.07	0.08	-0.07	-0.07	-0.18
vs		平均値の差の 95%CI	-	0.03 - 0.70	-0.04 - 0.61	-0.28 - 0.42	-0.28 - 0.43	-0.45 - 0.31	-0.43 - 0.29	-0.52 - 0.16
フェキソフェナジン塩酸塩群		P Value #	-	0.032	0.090	0.699	0.670	0.727	0.708	0.307

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
ベースライン：Day -3～Day 0 の計 4 日間の平均スコア
#：Student の t 検定
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.4.1.2.1.1-2

表 2.7.6.24.6.2.1-2　TNSS の経時的な変動（10055030 試験）（続き）

項目　TNSS

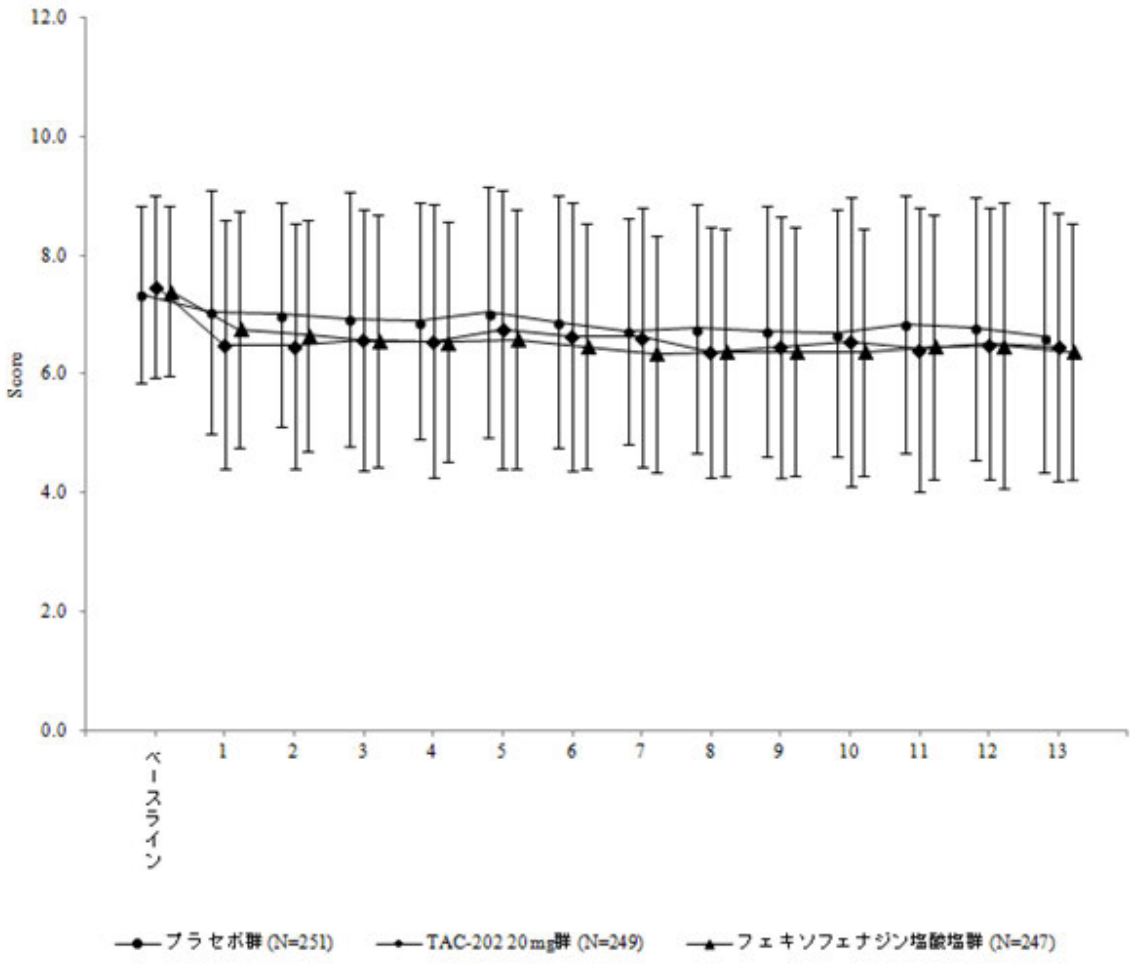
投与群		要約統計量	ベースライン (N=747)	Day8 (N=747)	Day9 (N=747)	Day10 (N=747)	Day11 (N=747)	Day12 (N=747)	Day13 (N=746)
プラセボ群	実測値	n	251	251	251	251	251	251	251
		Mean (SD)	7 33(1.49)	6.8(2.1)	6.7(2.1)	6.7(2.1)	6.8(2.2)	6.8(2.2)	6.6(2.3)
		Median	7.00	7.0	7.0	6.0	7.0	7.0	6.0
		Min - Max	5.0 - 12.5	2 - 13	2 - 15	3 - 14	2 - 14	2 - 14	1 - 14
	変化量	n	-	251	251	251	251	251	251
		Mean (SD)	-	-0 57(1.98)	-0.61(1.88)	-0.65(1.89)	-0.48(2.01)	-0.56(2.15)	-0.71(2.16)
		Median	-	-0.50	-0.75	-0.75	-0.50	-0.50	-0.75
		Min - Max	-	-6.8 - 5.8	-7.5 - 4.8	-8.5 - 7.0	-6.5 - 5.8	-9.5 - 6.8	-8.5 - 7.5
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	249	249	249	249	249	249	249
		Mean (SD)	7.48(1.54)	6.4(2.1)	6.5(2.2)	6.5(2.4)	6.4(2.4)	6.5(2.3)	6.5(2.3)
		Median	7.25	6.0	6.0	6.0	6.0	7.0	6.0
		Min - Max	4.8 - 12.5	1 - 13	1 - 13	1 - 15	1 - 14	1 - 12	1 - 13
	変化量	n	-	249	249	249	249	249	249
		Mean (SD)	-	-1 11(1.99)	-1.02(1.98)	-0.94(2.15)	-1.07(2.14)	-0.98(2.00)	-1.02(2.04)
		Median	-	-1.00	-1.00	-1.00	-1.00	-1.00	-1.00
		Min - Max	-	-7.8 - 5.0	-6.0 - 6.0	-7.8 - 8.0	-7.8 - 7.0	-7.8 - 5.0	-8.8 - 4.0
フェキソフェナジン塩酸塩群	実測値	n	247	247	247	247	247	247	246
		Mean(SD)	7 38(1.43)	6.4(2.1)	6.4(2.1)	6.4(2.1)	6.5(2.2)	6.5(2.4)	6.4(2.2)
		Median	7.00	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
		Min - Max	4.8 - 11.5	1 - 13	2 - 12	1 - 13	1 - 13	2 - 14	0 - 12
	変化量	n	-	247	247	247	247	247	246
		Mean (SD)	-	-1.02(2.03)	-1.01(1.97)	-1.02(2.06)	-0 92(2.05)	-0.91(2.25)	-1.00(2.14)
		Median	-	-1.00	-1.00	-1.00	-1.00	-1.00	-1.00
		Min - Max	-	-7.5 - 5.3	-7.3 - 4 3	-8.3 - 5.5	-7.3 - 5.5	-7.0 - 7 3	-8.3 - 5.3

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
ベースライン：Day -3～Day 0 の計 4 日間の平均スコア
#：Student の t 検定
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.4.1.2.1.1-2

表 2.7.6.24.6.2.1-2　TNSS の経時的な変動（10055030 試験）（続き）

項目　TNSS									
投与群		要約統計量	ベースライン (N=747)	Day8 (N=747)	Day9 (N=747)	Day10 (N=747)	Day11 (N=747)	Day12 (N=747)	Day13 (N=746)
プラセボ群	変化量	平均値の差	-	-0.54	-0.42	-0.29	-0.59	-0.42	-0.31
vs		平均値の差の 95%CI	-	-0.89 - -0.19	-0.76 - -0.08	-0.64 - 0.07	-0.95 - -0.22	-0.78 - -0.05	-0.68 - 0.06
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	0.002	0.016	0.115	0.002	0.025	0.095
プラセボ群	変化量	平均値の差	-	-0.45	-0.40	-0.37	-0.44	-0.35	-0.29
vs		平均値の差の 95%CI	-	-0.80 - -0.10	-0.74 - -0.06	-0.71 - -0.02	-0.80 - -0.08	-0.74 - 0.04	-0.67 - 0.09
フェキソフェナジン塩酸塩群		P Value #	-	0.012	0.020	0.039	0.016	0.077	0.138
TAC-202 20 mg 群	変化量	平均値の差	-	0.09	0.01	-0.08	0.14	0.07	0.03
vs		平均値の差の 95%CI	-	-0.26 - 0.45	-0.33 - 0.36	-0.45 - 0.29	-0.23 - 0.51	-0.31 - 0.44	-0.34 - 0.40
フェキソフェナジン塩酸塩群		P Value #	-	0.613	0.933	0.667	0.444	0.722	0.885

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
ベースライン：Day -3～Day 0 の計 4 日間の平均スコア
#：Student の t 検定
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.4.1.2.1.1-2



解析対象集団：FAS
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
横軸の数値は Day1～Day13 を示す
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 図 11.4.1.2.1.1-2

図 2.7.6.24.6.2.1-2　TNSS の経時グラフ（平均値±SD）（FAS）（10055030 試験）

(2)　総合眼症状スコア（TOSS）

FAS を対象に，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群での Day 1～3，Day 1～7，1W 及び 2W の TOSS の期間平均及びベースラインからの期間平均変化量を表 2.7.6.24.6.2.1-3 に，FAS での各群の TOSS のベースライン，1W 及び 2W の期間平均の推移を図 2.7.6.24.6.2.1-3 に示した.

FAS を対象としたベースラインの TOSS（平均値±SD）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 1.99±1.38，2.09±1.44，2.08±1.32 であり，投与群間に差を認めなかった（表 2.7.6.24.3-1，分散分析，p=0.669）.

TOSS の Day 1～3 の期間平均変化量の調整平均値（95%CI，以下同様）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ-0.33（-0.43～-0.23），-0.12（-0.22～-0.02），-0.40（-0.50～-0.30），Day 1～7 ではそれぞれ-0.30（-0.39～-0.20），-0.12（-0.22～-0.03），-0.42（-0.52～-0.33），1W ではそれぞれ-0.27（-0.38～-0.17），-0.12（-0.22～-0.02），-0.45（-0.55～-0.34），2W ではそれぞれ-0.32（-0.43～-0.22），-0.20（-0.31～-0.10），-0.50（-0.61～-0.39）であり，ビラスチ

ン 20 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群の変化量はいずれの期間もプラセボ群と比べて大きかった.

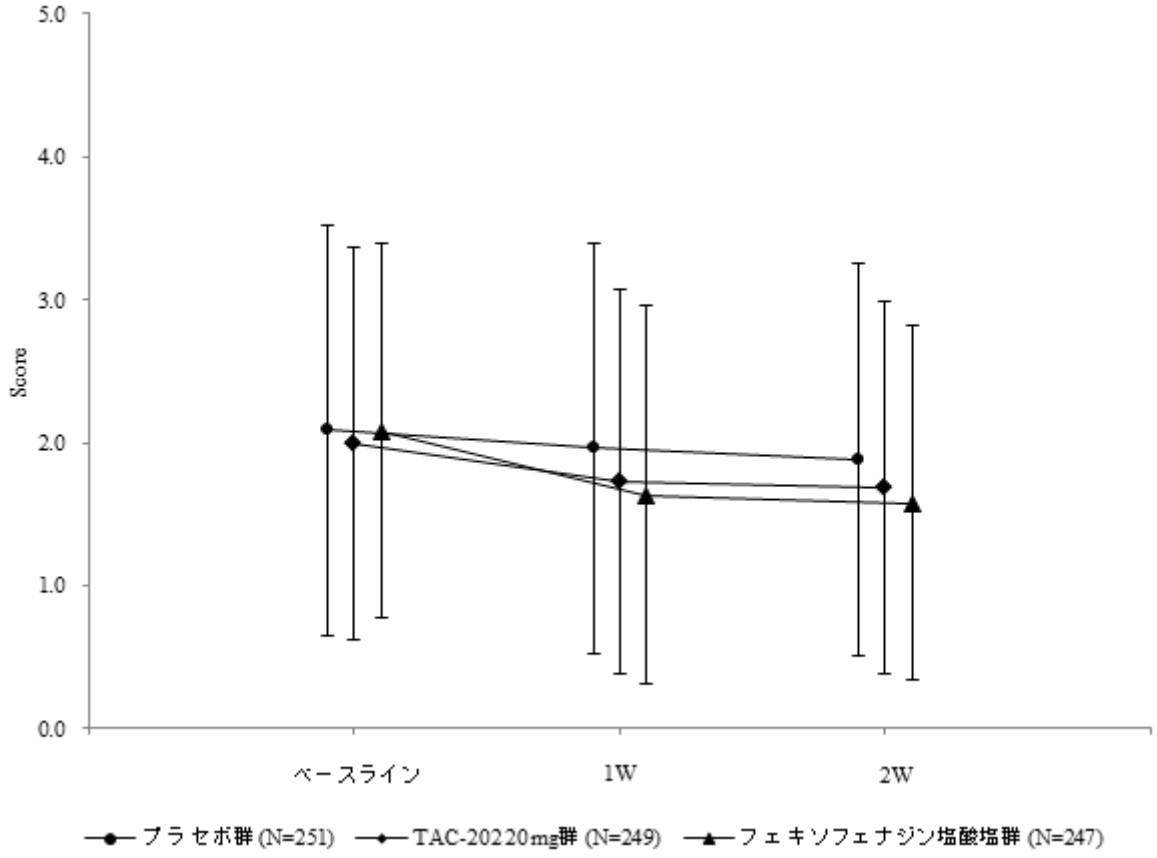
ビラスチン 20 mg 群はプラセボ群と比べて Day 1～3, Day 1～7 及び 1W で差を認めたが 2W では差を認めなかった（Day 1～3：p=0.004，Day 1～7：p=0.009，1W：p=0.038，2W：p=0.113）．一方, フェキソフェナジン塩酸塩群はプラセボ群と比べていずれの期間でも差を認めた（Day 1～3, Day 1～7，1W，2W：p<0.001）．ビラスチン 20 mg 群はフェキソフェナジン塩酸塩群と比べていずれの期間でも期間平均変化量は小さく，1W 及び 2W で差を認めた（Day 1～3：p=0.374，Day 1～7：p=0.067，1W：p=0.022，2W：p=0.020）．PPS での結果も同様であった.

表 2.7.6.24.6.2.1-3　TOSS の期間平均変化量（10055030 試験）

項目　TOSS

投与群	期間平均	要約統計量	ベースライン (N=747)	Day1～3 (N=747)	Day1～7 (N=747)	1W (N=747)	2W (N=747)
プラセボ群	実測値	n	251	251	251	251	251
		Mean (SD)	2 09(1 44)	1 96(1 44)	1 96(1 41)	1 96(1 44)	1 88(1 37)
		Median	2 00	2 00	2 00	2 00	2 00
		Min - Max	0 0 - 6 8	0 0 - 5 7	0 0 - 5 6	0 0 - 5 8	0 0 - 6 0
	期間平均変化量	n	-	251	251	251	251
		Mean (SD)	-	-0 13(0 84)	-0 13(0 77)	-0 13(0 83)	-0 21(0 97)
		Median	-	0 00	0 00	0 00	0 00
		Min - Max	-	-4 3 - 2 8	-3 8 - 2 3	-3 8 - 2 5	-5 0 - 3 0
		平均値の推定値 #	-	-0 12	-0 12	-0 12	-0 20
		平均値の 95%CI #	-	-0 22 - -0 02	-0 22 - -0 03	-0 22 - -0 02	-0 31 - -0 10
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	249	249	249	249	249
		Mean (SD)	1 99(1 38)	1 67(1 27)	1 70(1 29)	1 73(1 35)	1 69(1 31)
		Median	2 00	2 00	1 86	1 75	2 00
		Min - Max	0 0 - 6 5	0 0 - 5 0	0 0 - 4 9	0 0 - 5 0	0 0 - 6 3
	期間平均変化量	n	-	249	249	249	249
		Mean (SD)	-	-0 32(0 85)	-0 29(0 82)	-0 26(0 87)	-0 30(0 93)
		Median	-	-0 08	-0 11	0 00	0 00
		Min - Max	-	-3 7 - 1 8	-3 6 - 1 9	-4 0 - 2 5	-3 8 - 2 8
		平均値の推定値 #	-	-0 33	-0 30	-0 27	-0 32
		平均値の 95%CI #	-	-0 43 - -0 23	-0 39 - -0 20	-0 38 - -0 17	-0 43 - -0 22
フェキソフェナジン塩酸塩群	実測値	n	247	247	247	247	247
		Mean(SD)	2 08(1 32)	1 68(1 29)	1 65(1 27)	1 63(1 32)	1 58(1 24)
		Median	2 00	2 00	2 00	2 00	1 75
		Min - Max	0 0 - 5 3	0 0 - 5 3	0 0 - 5 3	0 0 - 6 0	0 0 - 6 5
	期間平均変化量	n	-	247	247	247	247
		Mean (SD)	-	-0 40(0 89)	-0 43(0 86)	-0 45(0 95)	-0 51(0 90)
		Median	-	-0 17	-0 25	-0 25	-0 25
		Min - Max	-	-3 3 - 2 5	-3 5 - 2 0	-3 8 - 2 5	-3 8 - 1 8
		平均値の推定値 #	-	-0 40	-0 42	-0 45	-0 50
		平均値の 95%CI #	-	-0 50 - -0 30	-0 52 - -0 33	-0 55 - -0 34	-0 61 - -0 39
プラセボ群 vs TAC-202 20 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 21	-0 18	-0 15	-0 12
		平均値の差の 95%CI #	-	-0 35 - -0 07	-0 31 - -0 04	-0 30 - -0 01	-0 27 - 0 03
		P Value #	-	0 004	0 009	0 038	0 113
プラセボ群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 27	-0 30	-0 33	-0 30
		平均値の差の 95%CI #	-	-0 42 - -0 13	-0 44 - -0 17	-0 47 - -0 18	-0 45 - -0 15
		P Value #	-	<0 001	<0 001	<0 001	<0 001
TAC-202 20 mg 群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 06	-0 13	-0 17	-0 18
		平均値の差の 95%CI #	-	-0 21 - 0 08	-0 26 - 0 01	-0 32 - -0 03	-0 33 - -0 03
		P Value #	-	0 374	0 067	0 022	0 020

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
TOSS：眼のかゆみ，流涙
#：線形モデルの固定効果：投与群，TOSS の期間平均のベースライン及び施設
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.4.1.2.1.2-1 改変



解析対象集団：FAS
TOSS：眼のかゆみ，流涙
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 図 11.4.1.2.1.2-1

図 2.7.6.24.6.2.1-3　TOSS の期間平均の経時グラフ（平均値±SD）（10055030 試験）

(3)　総合症状スコア（TSS）

FAS を対象に，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群での Day 1～3，Day 1～7，1W 及び 2W の TSS の期間平均及びベースラインからの期間平均変化量を表 2.7.6.24.6.2.1-4 に，FAS での各群の TSS のベースライン，1W 及び 2W の期間平均の推移を図 2.7.6.24.6.2.1-4 に示した.

FAS を対象としたベースラインの TSS（平均値±SD）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 9.47±2.46，9.42±2.45，9.46±2.18 であり，投与群間に差を認めなかった（表 2.7.6.24.3-1，分散分析，p=0.964）.

TSS の Day 1～3 の期間平均変化量の調整平均値（95%CI，以下同様）は，ビラスチン 20 mg 群, プラセボ群, フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ-1.28（-1.53～-1.02）, -0.48（-0.73～-0.23），-1.13（-1.38～-0.87），Day 1～7 ではそれぞれ-1.18（-1.42～-0.93），-0.54（-0.79～-0.30），-1.26（-1.50～-1.01），1W ではそれぞれ-1.10（-1.37～-0.83），-0.59（-0.86～-0.32），-1.35（-1.63～-1.08），2W ではそれぞれ-1.30（-1.59～-1.02），-0.83（-1.11～-0.55），-1.47（-1.76～-1.19）であり，ビラスチン 20 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群の変化量はいずれの期間もプラセボ群と比べて大きかった.

ビラスチン 20 mg 群はプラセボ群と比べていずれの期間でも差を認めた（Day 1～3：p<0.001，Day 1～7：p<0.001，1W：p=0.009，2W：p=0.021）．フェキソフェナジン塩酸塩群もプラセボ群と比べていずれの期間でも差を認めた（Day 1～3 : p<0.001，Day 1～7 : p<0.001，1W : p<0.001，2W :

p=0.002）．ビラスチン 20 mg 群とフェキソフェナジン塩酸塩群との間でいずれの期間でも差を認めなかった（Day 1～3：p=0.407，Day 1～7：p=0.656，1W：p=0.198，2W：p=0.412）．PPS での結果も同様であった．

表 2.7.6.24.6.2.1-4　TSS の期間平均変化量（10055030 試験）

項目　TSS

投与群	期間平均	要約統計量	ベースライン (N=747)	Day1～3 (N=747)	Day1～7 (N=747)	1W (N=747)	2W (N=747)
プラセボ群	実測値	n	251	251	251	251	251
		Mean (SD)	9 42(2 45)	8 95(2 68)	8 89(2 56)	8 84(2 67)	8 60(2 77)
		Median	9 25	8 67	8 71	8 75	8 50
		Min - Max	5 0 - 19 3	3 7 - 15 7	3 4 - 16 7	3 0 - 17 5	2 5 - 17 3
	期間平均変化量	n	-	251	251	251	251
		Mean (SD)	-	-0 47(2 01)	-0 53(1 91)	-0 58(2 11)	-0 81(2 31)
		Median	-	-0 50	-0 39	-0 50	-0 75
		Min - Max	-	-10 3 - 7 2	-10 7 - 5 1	-11 0 - 6 3	-12 5 - 6 0
		平均値の推定値 #	-	-0 48	-0 54	-0 59	-0 83
		平均値の 95%CI #	-	-0 73 - -0 23	-0 79 - -0 30	-0 86 - -0 32	-1 11 - -0 55
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	249	249	249	249	249
		Mean (SD)	9 47(2 46)	8 18(2 75)	8 29(2 71)	8 36(2 87)	8 16(2 91)
		Median	9 25	8 00	8 00	8 25	8 00
		Min - Max	4 8 - 16 5	1 3 - 15 7	2 1 - 16 7	1 5 - 17 5	2 3 - 16 0
	期間平均変化量	n	-	249	249	249	249
		Mean (SD)	-	-1 29(2 29)	-1 18(2 23)	-1 11(2 42)	-1 31(2 45)
		Median	-	-1 08	-1 11	-1 00	-1 25
		Min - Max	-	-9 3 - 3 5	-9 0 - 4 3	-9 0 - 5 5	-10 5 - 6 3
		平均値の推定値 #	-	-1 28	-1 18	-1 10	-1 30
		平均値の 95%CI #	-	-1 53 - -1 02	-1 42 - -0 93	-1 37 - -0 83	-1 59 - -1 02
フェキソフェナジン塩酸塩群	実測値	n	247	247	247	247	247
		Mean(SD)	9 46(2 18)	8 33(2 49)	8 21(2 45)	8 11(2 64)	7 99(2 69)
		Median	9 25	8 33	8 29	8 00	8 00
		Min - Max	5 3 - 15 8	2 7 - 16 3	2 9 - 15 4	2 3 - 18 5	2 0 - 18 8
	期間平均変化量	n	-	247	247	247	247
		Mean (SD)	-	-1 13(2 21)	-1 26(2 16)	-1 35(2 37)	-1 47(2 47)
		Median	-	-0 92	-1 00	-1 25	-1 25
		Min - Max	-	-8 6 - 6 0	-8 8 - 5 9	-9 0 - 5 8	-9 5 - 5 5
		平均値の推定値 #	-	-1 13	-1 26	-1 35	-1 47
		平均値の 95%CI #	-	-1 38 - -0 87	-1 50 - -1 01	-1 63 - -1 08	-1 76 - -1 19
プラセボ群 vs TAC-202 20 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 80	-0 63	-0 51	-0 47
		平均値の差の 95%CI #	-	-1 16 - -0 44	-0 98 - -0 29	-0 89 - -0 13	-0 87 - -0 07
		P Value #	-	<0 001	<0 001	0 009	0 021
プラセボ群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 65	-0 71	-0 76	-0 64
		平均値の差の 95%CI #	-	-1 01 - -0 29	-1 06 - -0 37	-1 15 - -0 38	-1 04 - -0 24
		P Value #	-	<0 001	<0 001	<0 001	0 002
TAC-202 20 mg 群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	0 15	-0 08	-0 25	-0 17
		平均値の差の 95%CI #	-	-0 21 - 0 51	-0 43 - 0 27	-0 64 - 0 13	-0 57 - 0 23
		P Value #	-	0 407	0 656	0 198	0 412

解析対象集団：FAS

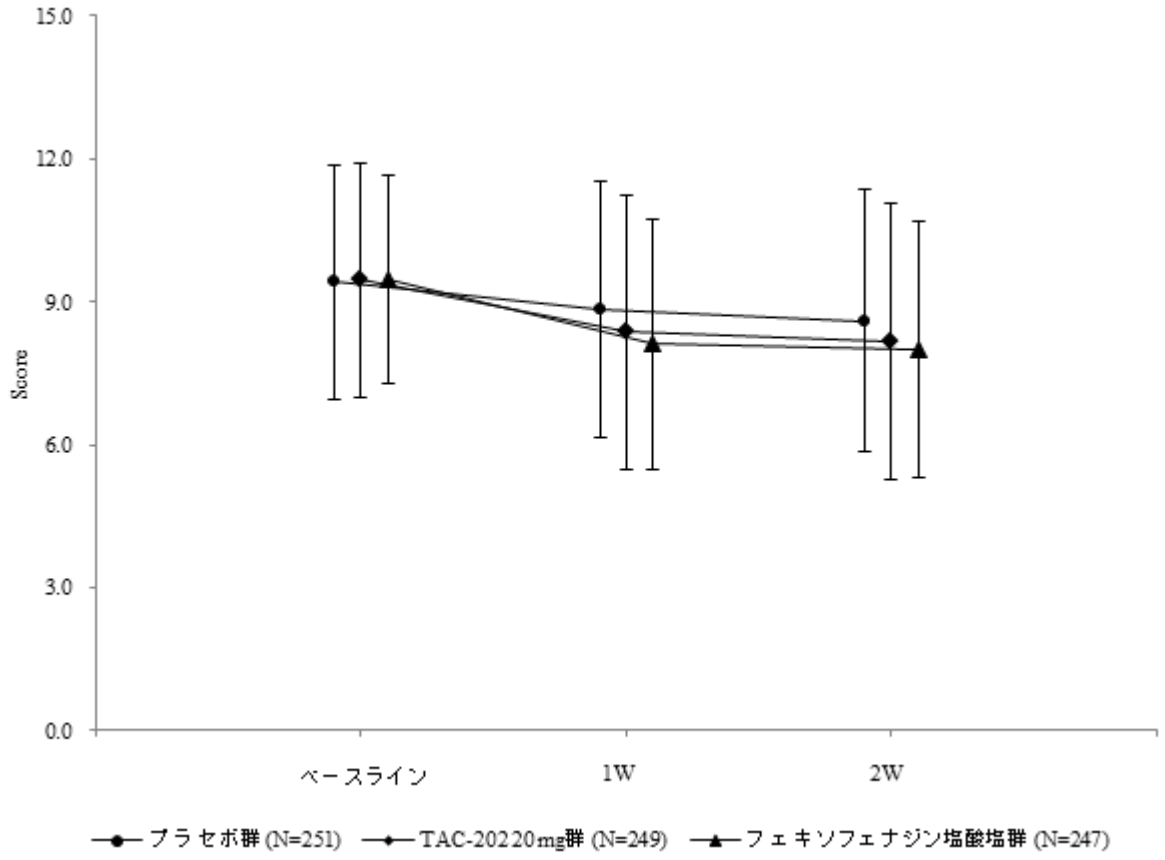
N：症例数

n：評価例数

TSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感，眼のかゆみ，流涙

#：線形モデルの固定効果：投与群，TSS の期間平均のベースライン及び施設

第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.4.1.2.1.3-1 改変



解析対象集団：FAS
TSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感，眼のかゆみ，流涙
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 図 11.4.1.2.1.3-1

図 2.7.6.24.6.2.1-4　TSS の期間平均の経時グラフ（平均値±SD）（10055030 試験）

(4)　総合鼻 3 症状スコア（T3NSS）

FAS を対象に，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群での Day 1～3，Day 1～7，1W 及び 2W の T3NSS の期間平均及びベースラインからの期間平均変化量をそれぞれ表 2.7.6.24.6.2.1-5 に，FAS での各群の T3NSS のベースライン，1W 及び 2W の期間平均の推移を図 2.7.6.24.6.2.1-5 に示した．

FAS を対象としたベースラインの T3NSS（平均値±SD）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 5.66±1.27，5.51±1.26，5.56±1.13 であり，投与群間に差を認めなかった（表 2.7.6.24.3-1，分散分析，p=0.375）．

T3NSS の Day 1～3 の期間平均変化量の調整平均値（95%CI，以下同様）は，ビラスチン 20 mg 群, プラセボ群, フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ-0.82（-0.97～-0.67），-0.28（-0.43～-0.13），-0.63（-0.78～-0.48），Day 1～7 ではそれぞれ-0.75（-0.89～-0.61），-0.35（-0.49～-0.22），-0.71（-0.85～-0.57），1W ではそれぞれ-0.70（-0.86～-0.55），-0.41（-0.56～-0.25），-0.78（-0.93～-0.62），2W ではそれぞれ-0.80（-0.97～-0.63），-0.52（-0.69～-0.35），-0.81（-0.98～-0.64）であり，ビラスチン 20 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群の変化量はいずれの期間もプラセボ群と比べて大きかった．

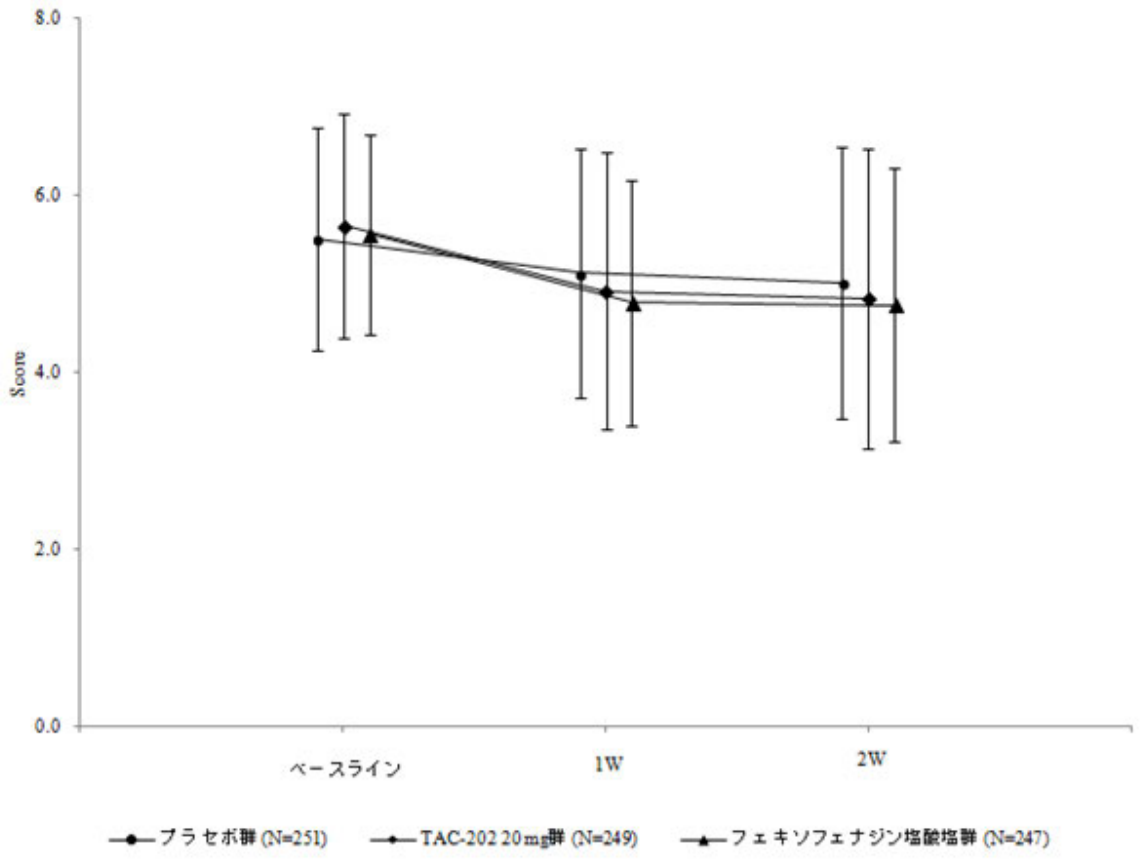
ビラスチン 20 mg 群はプラセボ群と比べていずれの期間でも差を認めた（Day 1～3：p<0.001，Day 1～7：p<0.001，1W：p=0.007，2W：p=0.024）．フェキソフェナジン塩酸塩群もプラセボ群と比べていずれの期間でも差を認めた（Day 1～3 : p=0.002，Day 1～7 : p<0.001，1W : p=0.001，2W :

p=0.019）．ビラスチン 20 mg 群とフェキソフェナジン塩酸塩群との間でいずれの期間でも差は認めなかった（Day 1～3：p=0.083，Day 1～7：p=0.689，1W：p=0.516，2W：p=0.933）．PPS での結果も同様であった．

表 2.7.6.24.6.2.1-5　T3NSS の期間平均変化量（10055030 試験）

項目　T3NSS							
投与群	期間平均	要約統計量	ベースライン (N=747)	Day1～3 (N=747)	Day1～7 (N=747)	1W (N=747)	2W (N=747)
プラセボ群	実測値	n	251	251	251	251	251
		Mean (SD)	5 51(1 26)	5 25(1 45)	5 18(1 34)	5 13(1 41)	5 02(1 54)
		Median	5 25	5 00	5 14	5 00	4 75
		Min - Max	2 3 - 10 0	1 3 - 9 3	1 3 - 9 6	1 3 - 9 8	1 5 - 11 0
	期間平均変化量	n	-	251	251	251	251
		Mean (SD)	-	-0 26(1 15)	-0 33(1 08)	-0 38(1 21)	-0 49(1 36)
		Median	-	-0 17	-0 29	-0 25	-0 50
		Min - Max	-	-4 8 - 3 6	-5 0 - 2 5	-5 3 - 3 0	-6 3 - 4 3
		平均値の推定値 #	-	-0 28	-0 35	-0 41	-0 52
		平均値の 95%CI #	-	-0 43 - -0 13	-0 49 - -0 22	-0 56 - -0 25	-0 69 - -0 35
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	249	249	249	249	249
		Mean (SD)	5 66(1 27)	4 81(1 54)	4 87(1 46)	4 92(1 56)	4 83(1 69)
		Median	5 50	4 67	4 71	4 75	4 50
		Min - Max	3 3 - 10 0	0 7 - 9 3	1 7 - 9 7	1 3 - 10 3	1 3 - 10 8
	期間平均変化量	n	-	249	249	249	249
		Mean (SD)	-	-0 85(1 39)	-0 78(1 32)	-0 73(1 43)	-0 83(1 47)
		Median	-	-0 75	-0 75	-0 75	-0 75
		Min - Max	-	-7 3 - 2 5	-7 0 - 3 2	-6 8 - 3 8	-5 8 - 4 8
		平均値の推定値 #	-	-0 82	-0 75	-0 70	-0 80
		平均値の 95%CI #	-	-0 97 - -0 67	-0 89 - -0 61	-0 86 - -0 55	-0 97 - -0 63
フェキソフェナジン塩酸塩群	実測値	n	247	247	247	247	247
		Mean(SD)	5 56(1 13)	4 94(1 39)	4 85(1 29)	4 79(1 39)	4 76(1 55)
		Median	5 25	5 00	4 86	4 75	4 75
		Min - Max	3 5 - 9 5	1 0 - 9 3	2 1 - 8 7	1 8 - 10 3	1 3 - 8 8
	期間平均変化量	n	-	247	247	247	247
		Mean (SD)	-	-0 62(1 31)	-0 71(1 20)	-0 77(1 28)	-0 80(1 47)
		Median	-	-0 58	-0 68	-0 75	-0 75
		Min - Max	-	-4 8 - 3 6	-4 7 - 2 8	-4 8 - 2 5	-5 8 - 3 5
		平均値の推定値 #	-	-0 63	-0 71	-0 78	-0 81
		平均値の 95%CI #	-	-0 78 - -0 48	-0 85 - -0 57	-0 93 - -0 62	-0 98 - -0 64
プラセボ群 vs TAC-202 20 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 53	-0 40	-0 30	-0 28
		平均値の差の 95%CI #	-	-0 75 - -0 32	-0 59 - -0 20	-0 51 - -0 08	-0 52 - -0 04
		P Value #	-	<0 001	<0 001	0 007	0 024
プラセボ群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 35	-0 36	-0 37	-0 29
		平均値の差の 95%CI #	-	-0 56 - -0 13	-0 56 - -0 16	-0 59 - -0 15	-0 53 - -0 05
		P Value #	-	0 002	<0 001	0 001	0 019
TAC-202 20 mg 群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	0 19	0 04	-0 07	-0 01
		平均値の差の 95%CI #	-	-0 02 - 0 40	-0 16 - 0 24	-0 29 - 0 14	-0 25 - 0 23
		P Value #	-	0 083	0 689	0 516	0 933

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
T3NSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻内そう痒感
#：線形モデルの固定効果：投与群，T3NSS の期間平均のベースライン及び施設
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.4.1.2.1.4-1 改変



解析対象集団：FAS
T3NSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻内そう痒感
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 図 11.4.1.2.1.4-1

図 2.7.6.24.6.2.1-5　T3NSS の期間平均の経時グラフ（平均値±SD）（10055030 試験）

2.7.6.24.6.2.2　　症状別スコアの期間平均及びその変化量

(1)　鼻汁

FAS を対象に，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群での Day 1～3，Day 1～7，1W 及び 2W の鼻汁スコアの期間平均及びベースラインからの期間平均変化量を表 2.7.6.24.6.2.2-1 に示した.

FAS を対象としたベースラインの鼻汁スコア（平均値±SD）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 2.27±0.62，2.19±0.63，2.25±0.73 であり，投与群間で大きな差を認めなかった.

鼻汁スコアの Day 1～3 の期間平均変化量の調整平均値（95%CI，以下同様）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ-0.30（-0.37～-0.23），-0.10（-0.16～-0.03），-0.18（-0.25～-0.12），Day 1～7 ではそれぞれ-0.29（-0.35～-0.22），-0.14（-0.20～-0.08），-0.23（-0.29～-0.17），1W ではそれぞれ-0.27（-0.34～-0.21），-0.17（-0.24～-0.10），-0.26（-0.33～-0.19），2W ではそれぞれ-0.30（-0.37～-0.22），-0.21（-0.29～-0.14），-0.31（-0.39～-0.24）であり，ビラスチン 20 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群の変化量はいずれの期間もプラセボ群と比べて大きかった.

ビラスチン 20 mg 群はプラセボ群と比べて Day 1～3，Day 1～7 及び 1W で差を認めたが，2W では差を認めなかった（Day 1～3：p<0.001，Day 1～7：p=0.001，1W：p=0.030，2W：p=0.120）．フェキソフェナジン塩酸塩群はプラセボ群と比べて，Day1～7 で差を認めたが，Day1～3，1W 及び 2W では差を認めなかった（Day 1～3：p=0.074, Day 1～7：p=0.042, 1W：p=0.059, 2W：p=0.068）．ビラスチン 20 mg 群はフェキソフェナジン塩酸塩群と比べて Day 1～3 で期間平均変化量は大きく，差を認めた（Day 1～3：p=0.015，Day 1～7：p=0.186，1W：p=0.775，2W：p=0.785）．PPS での結果も同様であった．

表 2.7.6.24.6.2.2-1　鼻汁の期間平均変化量（10055030 試験）

項目　鼻汁							
投与群	期間平均	要約統計量	ベースライン (N=747)	Day1～3 (N=747)	Day1～7 (N=747)	1W (N=747)	2W (N=747)
プラセボ群	実測値	n	251	251	251	251	251
		Mean (SD)	2 19(0 63)	2 11(0 73)	2 07(0 67)	2 04(0 68)	2 00(0 73)
		Median	2 00	2 00	2 00	2 00	2 00
		Min - Max	0 8 - 4 0	0 0 - 4 0	0 4 - 4 0	0 5 - 4 0	0 8 - 4 0
	期間平均変化量	n	-	251	251	251	251
		Mean (SD)	-	-0 09(0 49)	-0 12(0 46)	-0 15(0 53)	-0 20(0 61)
		Median	-	0 00	-0 07	0 00	-0 25
		Min - Max	-	-1 8 - 1 0	-1 6 - 1 3	-2 0 - 1 5	-2 3 - 1 3
		平均値の推定値 #	-	-0 10	-0 14	-0 17	-0 21
		平均値の 95%CI #	-	-0 16 - -0 03	-0 20 - -0 08	-0 24 - -0 10	-0 29 - -0 14
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	249	249	249	249	249
		Mean (SD)	2 27(0 62)	1 96(0 75)	1 98(0 71)	1 99(0 74)	1 97(0 78)
		Median	2 25	2 00	2 00	2 00	2 00
		Min - Max	1 0 - 4 0	0 3 - 4 0	0 7 - 4 0	0 5 - 4 0	0 3 - 4 0
	期間平均変化量	n	-	249	249	249	249
		Mean (SD)	-	-0 31(0 60)	-0 29(0 57)	-0 28(0 62)	-0 30(0 64)
		Median	-	-0 33	-0 29	-0 25	-0 25
		Min - Max	-	-2 3 - 1 4	-2 2 - 1 4	-2 3 - 1 8	-2 0 - 1 8
		平均値の推定値 #	-	-0 30	-0 29	-0 27	-0 30
		平均値の 95%CI #	-	-0 37 - -0 23	-0 35 - -0 22	-0 34 - -0 21	-0 37 - -0 22
フェキソフェナジン塩酸塩群	実測値	n	247	247	247	247	247
		Mean(SD)	2 25(0 73)	2 06(0 81)	2 02(0 76)	1 99(0 79)	1 94(0 84)
		Median	2 00	2 00	2 00	2 00	2 00
		Min - Max	1 0 - 4 0	0 0 - 4 0	0 6 - 4 0	0 8 - 4 0	0 0 - 4 0
	期間平均変化量	n	-	247	247	247	247
		Mean (SD)	-	-0 19(0 58)	-0 23(0 52)	-0 26(0 56)	-0 31(0 66)
		Median	-	-0 08	-0 18	-0 25	-0 25
		Min - Max	-	-2 3 - 1 5	-2 1 - 1 3	-2 5 - 1 5	-2 5 - 2 0
		平均値の推定値 #	-	-0 18	-0 23	-0 26	-0 31
		平均値の 95%CI #	-	-0 25 - -0 12	-0 29 - -0 17	-0 33 - -0 19	-0 39 - -0 24
プラセボ群 vs TAC-202 20 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 20	-0 15	-0 11	-0 09
		平均値の差の 95%CI #	-	-0 30 - -0 11	-0 23 - -0 06	-0 20 - -0 01	-0 19 - 0 02
		P Value #	-	<0 001	0 001	0 030	0 120
プラセボ群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 09	-0 09	-0 09	-0 10
		平均値の差の 95%CI #	-	-0 18 - 0 01	-0 18 - 0 00	-0 19 - 0 00	-0 21 - 0 01
		P Value #	-	0 074	0 042	0 059	0 068
TAC-202 20 mg 群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	0 12	0 06	0 01	-0 01
		平均値の差の 95%CI #	-	0 02 - 0 21	-0 03 - 0 14	-0 08 - 0 11	-0 12 - 0 09
		P Value #	-	0 015	0 186	0 775	0 785

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
#：線形モデルの固定効果：投与群,鼻汁の期間平均のベースライン及び施設
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.4.1.2.2.1-1 改変

(2) くしゃみ発作

FAS を対象に，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群での Day 1～3，Day 1～7，1W 及び 2W のくしゃみ発作スコアの期間平均及びベースラインからの期間平均変化量を表 2.7.6.24.6.2.2-2 に示した.

FAS を対象としたベースラインのくしゃみ発作スコア（平均値±SD）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 1.55±0.66，1.55±0.68，1.50±0.60 であり，投与群間で大きな差を認めなかった.

くしゃみ発作スコアの Day 1～3 の期間平均変化量の調整平均値（95%CI，以下同様）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ-0.24（-0.30～-0.18），-0.10（-0.15～-0.04），-0.23（-0.29～-0.17），Day 1～7 ではそれぞれ-0.22（-0.27～-0.16），-0.10（-0.15～-0.04），-0.23（-0.29～-0.18），1W ではそれぞれ-0.20（-0.26～-0.14），-0.10（-0.16～-0.04），-0.24（-0.30～-0.17），2W ではそれぞれ-0.23（-0.29～-0.16），-0.11（-0.17～-0.04），-0.22（-0.29～-0.16）であり，ビラスチン 20 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群の変化量はいずれの期間もプラセボ群と比べて大きかった.

ビラスチン 20 mg 群はプラセボ群と比べていずれの期間でも差を認めた（Day 1～3：p=0.001，Day 1～7：p=0.002，1W：p=0.014，2W：p=0.013）．フェキソフェナジン塩酸塩群もプラセボ群と比べていずれの期間でも差を認めた（Day 1～3：p=0.001，Day 1～7：p=0.001，1W：p=0.002，2W：p=0.016）．ビラスチン 20 mg 群とフェキソフェナジン塩酸塩群の間にいずれの期間でも差を認めなかった（Day 1～3：p=0.888，Day 1～7：p=0.696，1W：p=0.465，2W：p=0.942）．PPS での結果も同様であった.

表 2.7.6.24.6.2.2-2　くしゃみ発作の期間平均変化量（10055030 試験）

項目　くしゃみ発作

投与群	期間平均	要約統計量	ベースライン (N=747)	Day1～3 (N=747)	Day1～7 (N=747)	1W (N=747)	2W (N=747)
プラセボ群	実測値	n	251	251	251	251	251
		Mean (SD)	1 55(0 68)	1 45(0 67)	1 45(0 64)	1 44(0 65)	1 43(0 67)
		Median	1 50	1 33	1 29	1 25	1 25
		Min - Max	0 0 - 4 0	0 0 - 4 0	0 0 - 4 0	0 0 - 4 0	0 0 - 4 0
	期間平均変化量	n	-	251	251	251	251
		Mean (SD)	-	-0 10(0 51)	-0 10(0 47)	-0 10(0 50)	-0 11(0 56)
		Median	-	0 00	-0 07	0 00	0 00
		Min - Max	-	-2 2 - 1 8	-2 1 - 1 2	-2 0 - 1 3	-2 5 - 1 8
		平均値の推定値 #	-	-0 10	-0 10	-0 10	-0 11
		平均値の 95%CI #	-	-0 15 - -0 04	-0 15 - -0 04	-0 16 - -0 04	-0 17 - -0 04
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	249	249	249	249	249
		Mean (SD)	1 55(0 66)	1 30(0 66)	1 32(0 63)	1 34(0 67)	1 31(0 69)
		Median	1 50	1 00	1 14	1 00	1 00
		Min - Max	0 0 - 3 8	0 0 - 3 0	0 0 - 3 4	0 0 - 3 8	0 0 - 4 0
	期間平均変化量	n	-	249	249	249	249
		Mean (SD)	-	-0 25(0 55)	-0 22(0 53)	-0 21(0 58)	-0 23(0 61)
		Median	-	-0 25	-0 25	-0 25	-0 25
		Min - Max	-	-2 5 - 1 4	-2 2 - 1 3	-2 0 - 1 5	-2 8 - 1 8
		平均値の推定値 #	-	-0 24	-0 22	-0 20	-0 23
		平均値の 95%CI #	-	-0 30 - -0 18	-0 27 - -0 16	-0 26 - -0 14	-0 29 - -0 16
フェキソフェナジン塩酸塩群	実測値	n	247	247	247	247	247
		Mean(SD)	1 50(0 60)	1 28(0 61)	1 28(0 58)	1 28(0 60)	1 29(0 66)
		Median	1 50	1 00	1 14	1 00	1 00
		Min - Max	0 0 - 3 5	0 0 - 3 3	0 0 - 3 1	0 0 - 3 8	0 0 - 3 3
	期間平均変化量	n	-	247	247	247	247
		Mean (SD)	-	-0 22(0 53)	-0 22(0 49)	-0 22(0 52)	-0 21(0 58)
		Median	-	-0 17	-0 18	-0 25	-0 25
		Min - Max	-	-2 3 - 1 8	-2 1 - 1 8	-2 3 - 1 8	-2 0 - 2 0
		平均値の推定値 #	-	-0 23	-0 23	-0 24	-0 22
		平均値の 95%CI #	-	-0 29 - -0 17	-0 29 - -0 18	-0 30 - -0 17	-0 29 - -0 16
プラセボ群 vs TAC-202 20 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 15	-0 12	-0 11	-0 12
		平均値の差の 95%CI #	-	-0 23 - -0 06	-0 20 - -0 05	-0 19 - -0 02	-0 21 - -0 03
		P Value #	-	0 001	0 002	0 014	0 013
プラセボ群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 14	-0 14	-0 14	-0 12
		平均値の差の 95%CI #	-	-0 22 - -0 05	-0 22 - -0 06	-0 22 - -0 05	-0 21 - -0 02
		P Value #	-	0 001	0 001	0 002	0 016
TAC-202 20 mg 群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	0 01	-0 02	-0 03	0 00
		平均値の差の 95%CI #	-	-0 08 - 0 09	-0 09 - 0 06	-0 12 - 0 05	-0 09 - 0 10
		P Value #	-	0 888	0 696	0 465	0 942

解析対象集団：FAS

N：症例数

n：評価例数

#：線形モデルの固定効果：投与群,くしゃみ発作の期間平均のベースライン及び施設

第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.4.1.2.2.2-1 改変

(3) 鼻閉

FAS を対象に，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群での Day 1～3，Day 1～7，1W 及び 2W の鼻閉スコアの期間平均及びベースラインからの期間平均変化量を表 2.7.6.24.6.2.2-3 に示した.

FAS を対象としたベースラインの鼻閉スコア（平均値±SD）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 1.82±0.61，1.82±0.57，1.82±0.56 であり，投与群間で大きな差を認めなかった.

鼻閉スコアの Day 1～3 の期間平均変化量の調整平均値（95%CI，以下同様）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ-0.12（-0.18～-0.06），-0.08（-0.14～-0.02），-0.11（-0.17～-0.05），Day 1～7 ではそれぞれ-0.11（-0.17～-0.06），-0.08（-0.13～-0.02），-0.13（-0.18～-0.07），1W ではそれぞれ-0.11（-0.17～-0.05），-0.07（-0.14～-0.01），-0.14（-0.20～-0.07），2W ではそれぞれ-0.18（-0.24～-0.11），-0.11（-0.18～-0.04），-0.17（-0.24～-0.10）であった.

ビラスチン 20 mg 群はプラセボ群と比べていずれの期間でも差を認めず（Day 1～3：p=0.338，Day 1～7：0.343，1W：p=0.418．2W：p=0.179），フェキソフェナジン塩酸塩群もプラセボ群と比べていずれの期間でも差を認めなかった（Day 1～3 : p=0.499，Day 1～7 : p=0.219，1W : p=0.150，2W：p=0.254）．PPS での結果も同様であった.

表 2.7.6.24.6.2.2-3　鼻閉の期間平均変化量（10055030 試験）

項目　鼻閉							
投与群	期間平均	要約統計量	ベースライン (N=747)	Day1～3 (N=747)	Day1～7 (N=747)	1W (N=747)	2W (N=747)
プラセボ群	実測値	n	251	251	251	251	251
		Mean (SD)	1 82(0 57)	1 74(0 61)	1 74(0 60)	1 75(0 65)	1 71(0 63)
		Median	2 00	2 00	1 86	1 75	1 75
		Min - Max	0 8 - 3 0	0 3 - 3 3	0 1 - 3 3	0 0 - 3 8	0 3 - 3 3
	期間平均変化量	n	-	251	251	251	251
		Mean (SD)	-	-0 08(0 47)	-0 08(0 47)	-0 07(0 54)	-0 11(0 56)
		Median	-	0 00	0 00	0 00	0 00
		Min - Max	-	-1 8 - 1 8	-1 9 - 1 6	-2 0 - 2 5	-1 8 - 2 3
		平均値の推定値 #	-	-0 08	-0 08	-0 07	-0 11
		平均値の 95%CI #	-	-0 14 - -0 02	-0 13 - -0 02	-0 14 - -0 01	-0 18 - -0 04
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	249	249	249	249	249
		Mean (SD)	1 82(0 61)	1 70(0 66)	1 71(0 64)	1 71(0 68)	1 64(0 70)
		Median	2 00	1 67	1 86	1 75	1 75
		Min - Max	0 3 - 3 0	0 0 - 3 0	0 0 - 3 3	0 0 - 3 5	0 0 - 3 0
	期間平均変化量	n	-	249	249	249	249
		Mean (SD)	-	-0 12(0 51)	-0 11(0 51)	-0 11(0 57)	-0 18(0 60)
		Median	-	0 00	0 00	0 00	0 00
		Min - Max	-	-2 3 - 1 4	-2 4 - 1 3	-2 5 - 1 5	-2 3 - 1 3
		平均値の推定値 #	-	-0 12	-0 11	-0 11	-0 18
		平均値の 95%CI #	-	-0 18 - -0 06	-0 17 - -0 06	-0 17 - -0 05	-0 24 - -0 11
フェキソフェナジン塩酸塩群	実測値	n	247	247	247	247	247
		Mean(SD)	1 82(0 56)	1 72(0 66)	1 70(0 61)	1 68(0 63)	1 66(0 68)
		Median	2 00	2 00	1 86	1 75	1 75
		Min - Max	0 5 - 3 0	0 0 - 3 3	0 3 - 3 4	0 0 - 3 5	0 0 - 4 0
	期間平均変化量	n	-	247	247	247	247
		Mean (SD)	-	-0 11(0 50)	-0 13(0 49)	-0 14(0 53)	-0 17(0 59)
		Median	-	0 00	-0 04	0 00	0 00
		Min - Max	-	-1 5 - 1 1	-1 5 - 1 3	-1 5 - 1 8	-1 8 - 3 0
		平均値の推定値 #	-	-0 11	-0 13	-0 14	-0 17
		平均値の 95%CI #	-	-0 17 - -0 05	-0 18 - -0 07	-0 20 - -0 07	-0 24 - -0 10
プラセボ群 vs TAC-202 20 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 04	-0 04	-0 04	-0 07
		平均値の差の 95%CI #	-	-0 12 - 0 04	-0 12 - 0 04	-0 13 - 0 05	-0 16 - 0 03
		P Value #	-	0 338	0 343	0 418	0 179
プラセボ群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 03	-0 05	-0 07	-0 06
		平均値の差の 95%CI #	-	-0 11 - 0 05	-0 13 - 0 03	-0 16 - 0 02	-0 15 - 0 04
		P Value #	-	0 499	0 219	0 150	0 254
TAC-202 20 mg 群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	0 01	-0 01	-0 03	0 01
		平均値の差の 95%CI #	-	-0 07 - 0 09	-0 09 - 0 07	-0 12 - 0 06	-0 09 - 0 11
		P Value #	-	0 780	0 776	0 528	0 841

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
#：線形モデルの固定効果：投与群,鼻閉の期間平均のベースライン及び施設
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.4.1.2.2.3-1 改変

(4) 鼻内そう痒感

FAS を対象に，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群での Day 1～3，Day 1～7，1W 及び 2W の鼻内そう痒感スコアの期間平均及びベースラインからの期間平均変化量を表 2.7.6.24.6.2.2-4 に示した.

FAS を対象としたベースラインの鼻内そう痒感スコア（平均値±SD）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 1.84±0.57，1.77±0.54，1.81±0.55 であり，投与群間で大きな差を認めなかった.

鼻内そう痒感スコアの Day 1～3 の期間平均変化量の調整平均値（95%CI，以下同様）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ-0.28（-0.35～-0.22），-0.09（-0.15～-0.02），-0.21（-0.28～-0.15），Day 1～7 ではそれぞれ-0.25（-0.31～-0.19），-0.11（-0.17～-0.06），-0.25（-0.31～-0.19），1W ではそれぞれ-0.23（-0.29～-0.17），-0.13（-0.20～-0.07），-0.28（-0.34～-0.22），2W ではそれぞれ-0.27（-0.34～-0.21），-0.20（-0.27～-0.14），-0.27（-0.34～-0.21）であり，ビラスチン 20 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群の変化量はいずれの期間もプラセボ群と比べて大きかった.

ビラスチン 20 mg 群はプラセボ群と比べて Day 1～3，Day 1～7 及び 1W で差を認めたが，2W では差を認めなかった（Day 1～3：p<0.001，Day 1～7：p=0.001，1W：p=0.038，2W：p=0.128）. フェキソフェナジン塩酸塩群もプラセボ群と比べて Day 1～3, Day 1～7 及び 1W で差を認めたが，2W では差を認めなかった（Day 1～3 : p=0.007，Day 1～7 : p=0.001，1W : p=0.002，2W : p=0.128）. ビラスチン 20 mg 群とフェキソフェナジン塩酸塩群の群間に差を認めなかった（Day 1～3 : p=0.149, Day 1～7：p=0.989，1W：p=0.276，2W：p=0.998）. PPS での結果も同様であった.

表 2.7.6.24.6.2.2-4　鼻内そう痒感の期間平均変化量（10055030 試験）

項目　鼻内そう痒感

投与群	期間平均	要約統計量	ベースライン (N=747)	Day1～3 (N=747)	Day1～7 (N=747)	1W (N=747)	2W (N=747)
プラセボ群	実測値	n	251	251	251	251	251
		Mean (SD)	1 77(0 54)	1 70(0 61)	1 67(0 57)	1 65(0 60)	1 58(0 61)
		Median	1 75	1 67	1 71	1 75	1 50
		Min - Max	0 0 - 3 0	0 0 - 3 0	0 0 - 3 0	0 0 - 3 0	0 0 - 3 0
	期間平均変化量	n	-	251	251	251	251
		Mean (SD)	-	-0 07(0 48)	-0 10(0 45)	-0 12(0 50)	-0 18(0 56)
		Median	-	0 00	-0 04	0 00	-0 25
		Min - Max	-	-1 8 - 1 4	-1 8 - 0 9	-1 8 - 1 3	-2 0 - 1 8
		平均値の推定値 #	-	-0 09	-0 11	-0 13	-0 20
		平均値の 95%CI #	-	-0 15 - -0 02	-0 17 - -0 06	-0 20 - -0 07	-0 27 - -0 14
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	249	249	249	249	249
		Mean (SD)	1 84(0 57)	1 55(0 64)	1 58(0 58)	1 60(0 62)	1 55(0 63)
		Median	2 00	1 67	1 57	1 50	1 50
		Min - Max	0 5 - 3 0	0 0 - 3 0	0 0 - 3 0	0 0 - 3 0	0 0 - 3 0
	期間平均変化量	n	-	249	249	249	249
		Mean (SD)	-	-0 29(0 60)	-0 26(0 54)	-0 24(0 58)	-0 29(0 59)
		Median	-	-0 17	-0 21	-0 25	-0 25
		Min - Max	-	-2 7 - 1 2	-2 6 - 1 1	-2 5 - 1 3	-1 8 - 1 3
		平均値の推定値 #	-	-0 28	-0 25	-0 23	-0 27
		平均値の 95%CI #	-	-0 35 - -0 22	-0 31 - -0 19	-0 29 - -0 17	-0 34 - -0 21
フェキソフェナジン塩酸塩群	実測値	n	247	247	247	247	247
		Mean(SD)	1 81(0 55)	1 60(0 62)	1 56(0 59)	1 53(0 63)	1 54(0 62)
		Median	1 75	1 67	1 57	1 50	1 50
		Min - Max	0 3 - 3 0	0 0 - 3 0	0 0 - 3 0	0 0 - 3 0	0 0 - 3 0
	期間平均変化量	n	-	247	247	247	247
		Mean (SD)	-	-0 22(0 60)	-0 25(0 55)	-0 28(0 57)	-0 28(0 59)
		Median	-	-0 17	-0 21	-0 25	-0 25
		Min - Max	-	-2 2 - 1 7	-2 2 - 1 9	-2 3 - 2 0	-2 0 - 1 5
		平均値の推定値 #	-	-0 21	-0 25	-0 28	-0 27
		平均値の 95%CI #	-	-0 28 - -0 15	-0 31 - -0 19	-0 34 - -0 22	-0 34 - -0 21
プラセボ群 vs TAC-202 20 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 19	-0 14	-0 09	-0 07
		平均値の差の 95%CI #	-	-0 29 - -0 10	-0 22 - -0 05	-0 18 - -0 01	-0 17 - 0 02
		P Value #	-	<0 001	0 001	0 038	0 128
プラセボ群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 13	-0 14	-0 14	-0 07
		平均値の差の 95%CI #	-	-0 22 - -0 03	-0 22 - -0 05	-0 23 - -0 06	-0 17 - 0 02
		P Value #	-	0 007	0 001	0 002	0 128
TAC-202 20 mg 群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	0 07	0 00	-0 05	0 00
		平均値の差の 95%CI #	-	-0 02 - 0 16	-0 08 - 0 08	-0 14 - 0 04	-0 09 - 0 09
		P Value #	-	0 149	0 989	0 276	0 998

解析対象集団：FAS

N：症例数

n：評価例数

#：線形モデルの固定効果：投与群,鼻内そう痒感の期間平均のベースライン及び施設

第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.4.1.2.2.4-1 改変

(5) 眼のかゆみ

FAS を対象に，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群での Day 1～3，Day 1～7，1W 及び 2W の眼のかゆみスコアの期間平均及びベースラインからの期間平均変化量を表 2.7.6.24.6.2.2-5 に示した．

FAS を対象としたベースラインの眼のかゆみスコア（平均値±SD）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 1.22±0.79，1.25±0.80，1.26±0.76 であり，投与群間で大きな差を認めなかった．

眼のかゆみスコアの Day 1～3 の期間平均変化量の調整平均値（95%CI，以下同様）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ-0.19（-0.26～-0.13），-0.06（-0.12～0.00），-0.23（-0.29～-0.17），Day 1～7 ではそれぞれ-0.18（-0.24～-0.13），-0.07（-0.12～-0.01），-0.26（-0.32～-0.21），1W ではそれぞれ-0.17（-0.24～-0.11），-0.07（-0.13～0.00），-0.29（-0.35～-0.22），2W ではそれぞれ-0.23（-0.30～-0.17），-0.13（-0.19～-0.06），-0.32（-0.39～-0.26）であり，ビラスチン 20 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群の変化量はいずれの期間もプラセボ群と比べて大きかった．

ビラスチン 20 mg 群はプラセボ群と比べていずれの期間でも差を認めた（Day 1～3：p=0.003，Day 1～7：p=0.005，1W：p=0.019，2W：p=0.026）．フェキソフェナジン塩酸塩群もプラセボ群と比べていずれの期間でも差を認めた（Day 1～3，Day 1～7，1W，2W：p<0.001）．ビラスチン 20 mg 群はフェキソフェナジン塩酸塩群と比べて 1W の期間平均変化量が小さく差を認めた（Day 1～3：p=0.383，Day 1～7：p=0.053，1W：p=0.014，2W：p=0.056）．PPS での結果も同様であった．

表 2.7.6.24.6.2.2-5　眼のかゆみの期間平均変化量（10055030 試験）

項目　眼のかゆみ

投与群	期間平均	要約統計量	ベースライン (N=747)	Day1～3 (N=747)	Day1～7 (N=747)	1W (N=747)	2W (N=747)
プラセボ群	実測値	n	251	251	251	251	251
		Mean (SD)	1 25(0 80)	1 18(0 80)	1 18(0 77)	1 18(0 79)	1 12(0 77)
		Median	1 25	1 00	1 14	1 00	1 00
		Min - Max	0 0 - 3 8	0 0 - 3 3	0 0 - 2 9	0 0 - 3 0	0 0 - 3 0
	期間平均変化量	n	-	251	251	251	251
		Mean (SD)	-	-0 06(0 53)	-0 07(0 49)	-0 07(0 53)	-0 13(0 63)
		Median	-	0 00	0 00	0 00	0 00
		Min - Max	-	-1 8 - 1 4	-1 9 - 1 2	-2 0 - 1 3	-2 8 - 2 0
		平均値の推定値 #	-	-0 06	-0 07	-0 07	-0 13
		平均値の 95%CI #	-	-0 12 - 0 00	-0 12 - -0 01	-0 13 - 0 00	-0 19 - -0 06
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	249	249	249	249	249
		Mean (SD)	1 22(0 79)	1 03(0 76)	1 04(0 76)	1 05(0 79)	1 00(0 75)
		Median	1 25	1 00	1 00	1 00	1 00
		Min - Max	0 0 - 3 5	0 0 - 3 0	0 0 - 3 4	0 0 - 3 8	0 0 - 3 3
	期間平均変化量	n	-	249	249	249	249
		Mean (SD)	-	-0 19(0 52)	-0 18(0 50)	-0 17(0 53)	-0 22(0 59)
		Median	-	0 00	0 00	0 00	0 00
		Min - Max	-	-1 9 - 1 4	-1 8 - 1 0	-1 8 - 1 5	-2 5 - 1 0
		平均値の推定値 #	-	-0 19	-0 18	-0 17	-0 23
		平均値の 95%CI #	-	-0 26 - -0 13	-0 24 - -0 13	-0 24 - -0 11	-0 30 - -0 17
フェキソフェナジン塩酸塩群	実測値	n	247	247	247	247	247
		Mean(SD)	1 26(0 76)	1 02(0 76)	0 99(0 72)	0 97(0 75)	0 93(0 68)
		Median	1 25	1 00	1 00	1 00	1 00
		Min - Max	0 0 - 3 0	0 0 - 3 0	0 0 - 2 9	0 0 - 3 0	0 0 - 3 0
	期間平均変化量	n	-	247	247	247	247
		Mean (SD)	-	-0 24(0 54)	-0 27(0 51)	-0 29(0 57)	-0 33(0 58)
		Median	-	-0 08	-0 18	-0 25	-0 25
		Min - Max	-	-2 0 - 1 8	-2 1 - 1 3	-2 3 - 1 5	-2 3 - 1 0
		平均値の推定値 #	-	-0 23	-0 26	-0 29	-0 32
		平均値の 95%CI #	-	-0 29 - -0 17	-0 32 - -0 21	-0 35 - -0 22	-0 39 - -0 26
プラセボ群 vs TAC-202 20 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 13	-0 12	-0 11	-0 11
		平均値の差の 95%CI #	-	-0 22 - -0 04	-0 20 - -0 04	-0 20 - -0 02	-0 20 - -0 01
		P Value #	-	0 003	0 005	0 019	0 026
プラセボ群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 17	-0 20	-0 22	-0 20
		平均値の差の 95%CI #	-	-0 26 - -0 08	-0 28 - -0 12	-0 31 - -0 13	-0 29 - -0 10
		P Value #	-	<0 001	<0 001	<0 001	<0 001
TAC-202 20 mg 群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 04	-0 08	-0 11	-0 09
		平均値の差の 95%CI #	-	-0 13 - 0 05	-0 16 - 0 00	-0 20 - -0 02	-0 19 - 0 00
		P Value #	-	0 383	0 053	0 014	0 056

解析対象集団：FAS

N：症例数

n：評価例数

#：線形モデルの固定効果：投与群,眼のかゆみの期間平均のベースライン及び施設

第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.4.1.2.2.5-1 改変

(6) 流涙

FAS を対象に，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群での Day 1～3，Day 1～7，1W 及び 2W の流涙スコアの期間平均及びベースラインからの期間平均変化量を表 2.7.6.24.6.2-6 に示した．

FAS を対象としたベースラインの流涙スコア（平均値±SD）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 0.77±0.71，0.84±0.73，0.82±0.66 であり，投与群間で大きな差を認めなかった．

流涙スコアの Day 1～3 の期間平均変化量の調整平均値（95%CI，以下同様）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ-0.14（-0.19～-0.09），-0.06（-0.11～-0.01），-0.16（-0.22～-0.11），Day 1～7 ではそれぞれ-0.12（-0.17～-0.07），-0.05（-0.10～-0.01），-0.16（-0.21～-0.11），1W ではそれぞれ-0.10（-0.15～-0.05），-0.05（-0.10～0.00），-0.16（-0.21～-0.11），2W ではそれぞれ-0.09（-0.14～-0.04），-0.07（-0.13～-0.02），-0.18（-0.23～-0.12）であり，ビラスチン 20 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群の変化量はいずれの期間もプラセボ群と比べて大きかった．

ビラスチン 20 mg 群はプラセボ群と比べて Day 1～3 のみ差を認めた（Day 1～3 : p=0.032，Day 1～7：p=0.071，1W：p=0.183，2W：p=0.680）．一方，フェキソフェナジン塩酸塩群はプラセボ群と比べていずれの期間でも差を認めた（Day 1～3：p=0.005，Day 1～7：p=0.002，1W：p=0.004，2W：p=0.009）．ビラスチン 20 mg 群の期間平均変化量はフェキソフェナジン塩酸塩群と比べていずれの期間でも小さく，2W で差を認めた（Day 1～3 : p=0.506，Day 1～7 : p=0.204，1W : p=0.119，2W：p=0.027）．PPS での結果も同様であった．

表 2.7.6.24.6.2-6　流涙の期間平均変化量（10055030 試験）

項目　流涙							
投与群	期間平均	要約統計量	ベースライン (N=747)	Day1～3 (N=747)	Day1～7 (N=747)	1W (N=747)	2W (N=747)
プラセボ群	実測値	n	251	251	251	251	251
		Mean (SD)	0 84(0 73)	0 77(0 74)	0 78(0 72)	0 78(0 73)	0 76(0 70)
		Median	1 00	1 00	1 00	1 00	1 00
		Min - Max	0 0 - 3 0	0 0 - 3 3	0 0 - 3 1	0 0 - 3 0	0 0 - 3 0
	期間平均変化量	n	-	251	251	251	251
		Mean (SD)	-	-0 07(0 42)	-0 06(0 38)	-0 06(0 40)	-0 08(0 45)
		Median	-	0 00	0 00	0 00	0 00
		Min - Max	-	-2 5 - 1 5	-1 9 - 1 4	-1 8 - 1 3	-2 3 - 1 8
		平均値の推定値 #	-	-0 06	-0 05	-0 05	-0 07
		平均値の 95%CI #	-	-0 11 - -0 01	-0 10 - -0 01	-0 10 - 0 00	-0 13 - -0 02
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	249	249	249	249	249
		Mean (SD)	0 77(0 71)	0 64(0 66)	0 66(0 66)	0 68(0 68)	0 69(0 66)
		Median	1 00	0 67	0 71	0 75	1 00
		Min - Max	0 0 - 3 0	0 0 - 2 7	0 0 - 2 1	0 0 - 2 5	0 0 - 3 0
	期間平均変化量	n	-	249	249	249	249
		Mean (SD)	-	-0 13(0 46)	-0 11(0 43)	-0 09(0 45)	-0 08(0 49)
		Median	-	0 00	0 00	0 00	0 00
		Min - Max	-	-2 4 - 1 2	-2 5 - 1 2	-2 5 - 1 5	-2 3 - 1 8
		平均値の推定値 #	-	-0 14	-0 12	-0 10	-0 09
		平均値の 95%CI #	-	-0 19 - -0 09	-0 17 - -0 07	-0 15 - -0 05	-0 14 - -0 04
フェキソフェナジン塩酸塩群	実測値	n	247	247	247	247	247
		Mean(SD)	0 82(0 66)	0 66(0 64)	0 66(0 63)	0 66(0 66)	0 65(0 66)
		Median	1 00	1 00	0 71	0 75	0 75
		Min - Max	0 0 - 2 8	0 0 - 2 7	0 0 - 2 7	0 0 - 3 3	0 0 - 3 5
	期間平均変化量	n	-	247	247	247	247
		Mean (SD)	-	-0 17(0 44)	-0 16(0 43)	-0 16(0 48)	-0 18(0 44)
		Median	-	0 00	0 00	0 00	0 00
		Min - Max	-	-1 8 - 0 8	-1 4 - 1 0	-1 8 - 1 3	-1 5 - 1 0
		平均値の推定値 #	-	-0 16	-0 16	-0 16	-0 18
		平均値の 95%CI #	-	-0 22 - -0 11	-0 21 - -0 11	-0 21 - -0 11	-0 23 - -0 12
プラセボ群 vs TAC-202 20 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 08	-0 06	-0 05	-0 02
		平均値の差の 95%CI #	-	-0 15 - -0 01	-0 13 - 0 01	-0 12 - 0 02	-0 09 - 0 06
		P Value #	-	0 032	0 071	0 183	0 680
プラセボ群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 10	-0 11	-0 11	-0 10
		平均値の差の 95%CI #	-	-0 18 - -0 03	-0 17 - -0 04	-0 18 - -0 03	-0 18 - -0 03
		P Value #	-	0 005	0 002	0 004	0 009
TAC-202 20 mg 群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 02	-0 04	-0 06	-0 08
		平均値の差の 95%CI #	-	-0 10 - 0 05	-0 11 - 0 02	-0 13 - 0 02	-0 16 - -0 01
		P Value #	-	0 506	0 204	0 119	0 027

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
#：線形モデルの固定効果：投与群,流涙の期間平均のベースライン及び施設
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.4.1.2.2.6-1 改変

(7) 鼻汁回数

FAS を対象に，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群での Day 1～3，Day 1～7，1W 及び 2W の鼻汁回数の期間平均及びベースラインからの期間平均変化量を表 2.7.6.24.6.2.2-7 に示した.

FAS を対象としたベースラインの鼻汁回数（平均値±SD）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 10.02±4.67，9.76±5.13，10.38±6.44 であり，投与群間で大きな差を認めなかった.

鼻汁回数の Day 1～3 の期間平均変化量の調整平均値（95%CI，以下同様）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ-1.65（-2.10～-1.21）回，-0.49（-0.94～-0.05）回，-0.94（-1.38～-0.49）回，Day 1～7 ではそれぞれ-1.50（-1.92～-1.07）回，-0.78（-1.20～-0.36）回，-1.23（-1.66～-0.81）回，1W ではそれぞれ-1.38（-1.86～-0.90）回，-1.00（-1.47～-0.52）回，-1.45（-1.93～-0.97）回，2W ではそれぞれ-1.58（-2.15～-1.02）回，-1.04（-1.60～-0.48）回，-1.47（-2.03～-0.90）回であり，ビラスチン 20 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群の変化量はいずれの期間もプラセボ群と比べて大きかった.

ビラスチン 20 mg 群はプラセボ群と比べて Day 1～3 及び Day 1～7 で差を認めたが，1W 及び 2W では差を認めなかった（Day 1～3 : p<0.001，Day 1～7 : p=0.019，1W : p=0.263，2W : p=0.180）. 一方，フェキソフェナジン塩酸塩群はプラセボ群と比べていずれの期間でも差を認めなかった（Day 1～3 : p=0.167，Day 1～7 : p=0.139，1W : p=0.184，2W : p=0.290）. また，ビラスチン 20 mg 群の Day 1～3 の期間平均変化量はフェキソフェナジン塩酸塩群と比べては大きく，差を認めた（Day 1～3 : p=0.026，Day 1～7 : p=0.385，1W : p=0.831，2W : p=0.780）. PPS での結果も同様であった.

表 2.7.6.24.6.2.2-7　鼻汁回数の期間平均変化量（10055030 試験）

項目　鼻汁回数

投与群	期間平均	要約統計量	ベースライン (N=747)	Day1～3 (N=747)	Day1～7 (N=747)	1W (N=747)	2W (N=747)
プラセボ群	実測値	n	251	251	251	251	251
		Mean (SD)	9 76(5 13)	9 37(5 13)	9 08(4 72)	8 86(4 88)	8 84(5 69)
		Median	8 50	8 33	8 14	7 75	7 75
		Min - Max	1 8 - 38 0	0 0 - 35 0	0 9 - 32 9	1 3 - 36 0	1 0 - 37 3
	期間平均変化量	n	-	251	251	251	251
		Mean (SD)	-	-0 40(3 45)	-0 69(3 34)	-0 90(3 89)	-0 92(4 75)
		Median	-	-0 50	-0 43	-0 50	-1 00
		Min - Max	-	-14 6 - 12 3	-16 7 - 8 2	-22 3 - 12 3	-22 5 - 23 5
		平均値の推定値 #	-	-0 49	-0 78	-1 00	-1 04
		平均値の 95%CI #	-	-0 94 - -0 05	-1 20 - -0 36	-1 47 - -0 52	-1 60 - -0 48
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	249	249	249	249	249
		Mean (SD)	10 02(4 67)	8 37(4 80)	8 53(4 71)	8 65(4 93)	8 46(5 26)
		Median	9 25	7 33	7 57	7 50	7 25
		Min - Max	1 8 - 28 3	0 7 - 31 3	1 1 - 31 7	0 5 - 32 0	0 3 - 32 0
	期間平均変化量	n	-	249	249	249	249
		Mean (SD)	-	-1 65(3 97)	-1 49(3 86)	-1 37(4 12)	-1 56(4 61)
		Median	-	-1 42	-1 32	-1 50	-1 75
		Min - Max	-	-21 2 - 8 6	-20 8 - 11 3	-20 5 - 13 3	-16 8 - 21 5
		平均値の推定値 #	-	-1 65	-1 50	-1 38	-1 58
		平均値の 95%CI #	-	-2 10 - -1 21	-1 92 - -1 07	-1 86 - -0 90	-2 15 - -1 02
フェキソフェナジン塩酸塩群	実測値	n	247	247	247	247	247
		Mean(SD)	10 38(6 44)	9 35(6 04)	9 05(6 06)	8 84(6 48)	8 83(6 76)
		Median	8 50	8 00	7 86	7 50	7 25
		Min - Max	1 8 - 51 0	0 0 - 41 0	1 3 - 43 1	1 0 - 54 0	0 0 - 43 5
	期間平均変化量	n	-	247	247	247	247
		Mean (SD)	-	-1 03(4 33)	-1 32(4 02)	-1 54(4 41)	-1 55(5 15)
		Median	-	-0 67	-0 75	-1 25	-1 75
		Min - Max	-	-19 9 - 17 2	-17 7 - 20 4	-17 3 - 31 3	-17 0 - 30 3
		平均値の推定値 #	-	-0 94	-1 23	-1 45	-1 47
		平均値の 95%CI #	-	-1 38 - -0 49	-1 66 - -0 81	-1 93 - -0 97	-2 03 - -0 90
プラセボ群 vs TAC-202 20 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-1 16	-0 72	-0 38	-0 54
		平均値の差の 95%CI #	-	-1 79 - -0 53	-1 31 - -0 12	-1 06 - 0 29	-1 34 - 0 25
		P Value #	-	<0 001	0 019	0 263	0 180
プラセボ群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 44	-0 45	-0 46	-0 43
		平均値の差の 95%CI #	-	-1 07 - 0 19	-1 05 - 0 15	-1 13 - 0 22	-1 23 - 0 37
		P Value #	-	0 167	0 139	0 184	0 290
TAC-202 20 mg 群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	0 72	0 27	-0 07	0 11
		平均値の差の 95%CI #	-	0 09 - 1 35	-0 33 - 0 86	-0 75 - 0 60	-0 68 - 0 91
		P Value #	-	0 026	0 385	0 831	0 780

解析対象集団：FAS

N：症例数

n：評価例数

#：線形モデルの固定効果：投与群,鼻汁回数の期間平均のベースライン及び施設

第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.4.1.2.2.7-1 改変

(8) くしゃみ回数

FAS を対象に，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群での Day 1～3，Day 1～7，1W 及び 2W のくしゃみ回数の期間平均及びベースラインからの期間平均変化量を表 2.7.6.24.6.2.2-8 に示した．

FAS を対象としたベースラインのくしゃみ回数（平均値±SD）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 5.83±3.75，5.89±3.90，5.48±3.16 であり，投与群間で大きな差を認めなかった．

くしゃみ回数の Day 1～3 の期間平均変化量の調整平均値（95%CI，以下同様）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ-1.19（-1.50～0.89）回，-0.45（-0.75～-0.14）回，-1.00（-1.30～-0.69）回，Day 1～7 ではそれぞれ-1.07（-1.36～-0.77）回，-0.47（-0.76～-0.18）回，-1.08（-1.38～-0.79）回，1W ではそれぞれ-0.97（-1.30～-0.65）回，-0.48（-0.80～0.16）回，-1.14（-1.47～-0.82）回，2W ではそれぞれ-1.07（-1.44～-0.70）回，-0.47（-0.84～-0.10）回，-1.11（-1.48～-0.73）回であり，ビラスチン 20 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群の変化量はいずれの期間もプラセボ群と比べて大きかった．

ビラスチン 20 mg 群はプラセボ群と比べていずれの期間でも差を認め（Day 1～3：p=0.001，Day 1～7：p=0.005，1W：p=0.034，2W：p=0.024），フェキソフェナジン塩酸塩群もプラセボ群と比べていずれの期間でも差を認めた（Day 1～3：p=0.012，Day 1～7：p=0.004，1W：p=0.004，2W：p=0.018）．ビラスチン 20 mg 群とフェキソフェナジン塩酸塩群の間に差を認めなかった（Day 1～3：p=0.372，Day 1～7：p=0.950，1W：p=0.462，2W：p=0.905）．PPS での結果も同様であった．

表 2.7.6.24.6.2.2-8　くしゃみ回数の期間平均変化量（10055030 試験）

項目　くしゃみ回数

投与群	期間平均	要約統計量	ベースライン (N=747)	Day1～3 (N=747)	Day1～7 (N=747)	1W (N=747)	2W (N=747)
プラセボ群	実測値	n	251	251	251	251	251
		Mean (SD)	5 89(3 90)	5 39(3 67)	5 36(3 51)	5 35(3 59)	5 37(3 94)
		Median	5 00	4 67	4 86	5 00	4 50
		Min - Max	0 0 - 25 0	0 0 - 22 0	0 0 - 22 9	0 0 - 23 5	0 0 - 22 8
	期間平均変化量	n	-	251	251	251	251
		Mean (SD)	-	-0 50(2 54)	-0 52(2 42)	-0 54(2 62)	-0 52(2 98)
		Median	-	-0 42	-0 32	-0 50	-0 50
		Min - Max	-	-13 3 - 8 0	-13 6 - 6 1	-13 8 - 7 3	-16 0 - 11 8
		平均値の推定値 #	-	-0 45	-0 47	-0 48	-0 47
		平均値の 95%CI #	-	-0 75 - -0 14	-0 76 - -0 18	-0 80 - -0 16	-0 84 - -0 10
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	249	249	249	249	249
		Mean (SD)	5 83(3 75)	4 60(3 39)	4 72(3 34)	4 82(3 51)	4 73(3 85)
		Median	5 25	4 00	4 14	4 25	4 00
		Min - Max	0 0 - 27 3	0 0 - 17 3	0 0 - 20 1	0 0 - 22 3	0 0 - 24 8
	期間平均変化量	n	-	249	249	249	249
		Mean (SD)	-	-1 23(3 10)	-1 11(3 05)	-1 01(3 24)	-1 11(3 58)
		Median	-	-0 83	-0 89	-0 75	-0 75
		Min - Max	-	-20 2 - 8 8	-18 5 - 11 6	-17 3 - 13 8	-24 5 - 12 5
		平均値の推定値 #	-	-1 19	-1 07	-0 97	-1 07
		平均値の 95%CI #	-	-1 50 - -0 89	-1 36 - -0 77	-1 30 - -0 65	-1 44 - -0 70
フェキソフェナジン塩酸塩群	実測値	n	247	247	247	247	247
		Mean(SD)	5 48(3 16)	4 57(3 16)	4 49(3 09)	4 42(3 27)	4 47(3 53)
		Median	5 00	4 00	4 00	3 75	3 75
		Min - Max	0 0 - 19 5	0 0 - 19 0	0 0 - 19 0	0 0 - 22 0	0 0 - 20 0
	期間平均変化量	n	-	247	247	247	247
		Mean (SD)	-	-0 91(2 64)	-0 99(2 59)	-1 05(2 83)	-1 01(3 15)
		Median	-	-0 75	-0 86	-1 00	-1 00
		Min - Max	-	-9 3 - 12 2	-9 8 - 13 4	-12 8 - 14 3	-12 3 - 15 4
		平均値の推定値 #	-	-1 00	-1 08	-1 14	-1 11
		平均値の 95%CI #	-	-1 30 - -0 69	-1 38 - -0 79	-1 47 - -0 82	-1 48 - -0 73
プラセボ群 vs TAC-202 20 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 75	-0 60	-0 49	-0 60
		平均値の差の 95%CI #	-	-1 18 - -0 32	-1 01 - -0 19	-0 94 - -0 04	-1 13 - -0 08
		P Value #	-	0 001	0 005	0 034	0 024
プラセボ群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 55	-0 61	-0 66	-0 63
		平均値の差の 95%CI #	-	-0 98 - -0 12	-1 03 - -0 20	-1 12 - -0 21	-1 16 - -0 11
		P Value #	-	0 012	0 004	0 004	0 018
TAC-202 20 mg 群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	0 20	-0 01	-0 17	-0 03
		平均値の差の 95%CI #	-	-0 24 - 0 63	-0 43 - 0 40	-0 63 - 0 29	-0 56 - 0 49
		P Value #	-	0 372	0 950	0 462	0 905

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
#：線形モデルの固定効果：投与群,くしゃみ回数の期間平均のベースライン及び施設
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.4.1.2.2.8-1 改変

2.7.6.24.6.2.3　Day 0 からDay 13 のTNSSの曲線下面積（14 日間）

PPS2 を対象に，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群でのベースライン（Day-3～0 の計 4 日間の平均スコア）から Day 13 の TNSS の曲線下面積の要約を表 2.7.6.24.6.2.3-1 に示した．また，PPS2 での各群の TNSS の毎日の推移を図 2.7.6.24.6.2.3-1 に示した．

PPS2 を対象とした，ベースラインの TNSS（平均値±SD）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 7.48±1.54，7.33±1.49，7.37±1.43 であり，投与群間に大きな差を認めなかった.

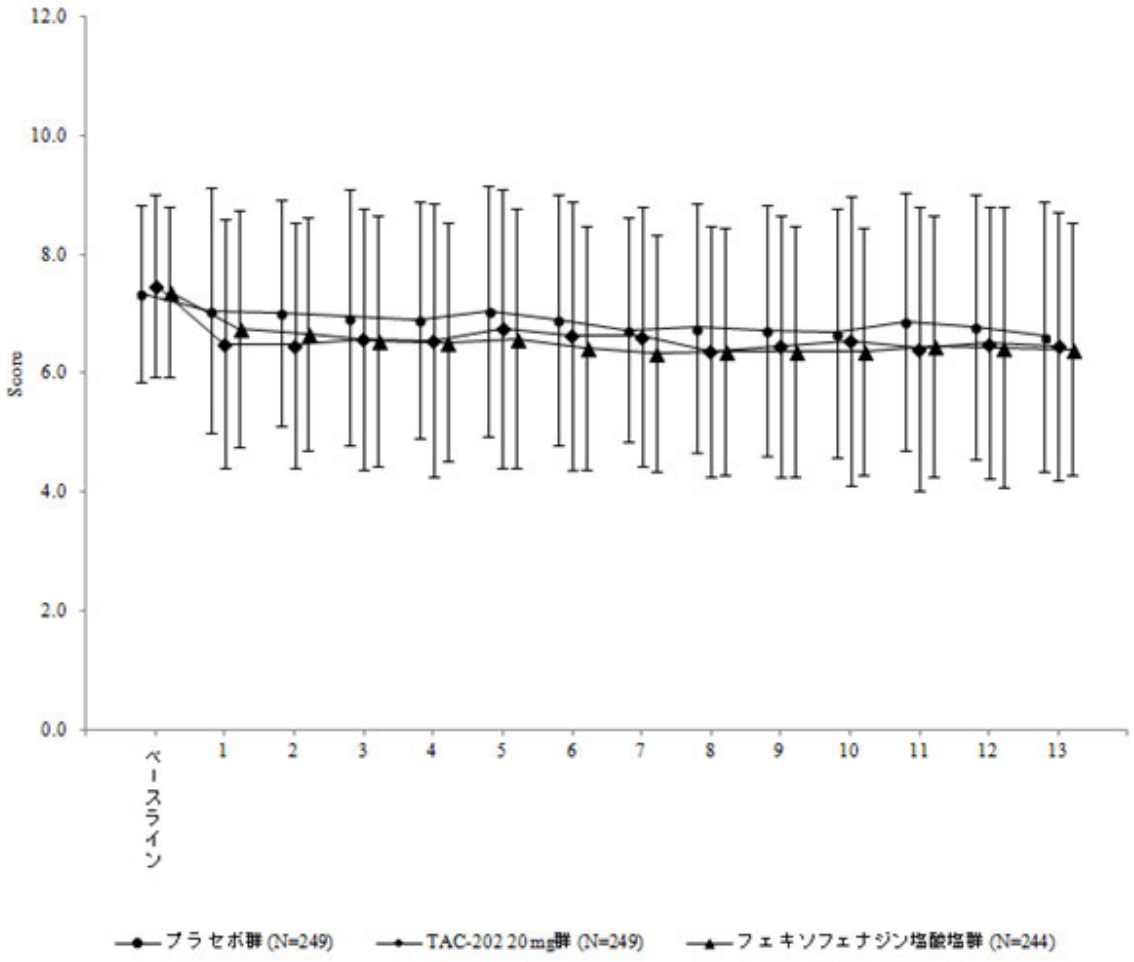
ベースラインから Day 13 の TNSS の曲線下面積（平均値±SD）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 85.31±23.26，89.32±19.95，84.64±21.07 であり，ビラスチン 20 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群の TNSS の曲線下面積はプラセボ群と比べて小さかった（Student の t 検定，それぞれ p=0.039 及び p=0.012）．ビラスチン 20 mg 群とフェキソフェナジン塩酸塩群との間に差を認めなかった（同検定, p=0.740）. PPS2 での各群の TNSS の毎日の推移は，FAS 及び PPS と同様であった.

表 2.7.6.24.6.2.3-1　TNSS の曲線下面積の要約（10055030 試験）

項目　TNSS

投与群		要約統計量	曲線下面積
プラセボ群	実測値	n	249
		Mean (SD)	89.32(19.95)
		Median	88.50
		Min - Max	43.0 - 160.3
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	249
		Mean (SD)	85.31(23.26)
		Median	82.25
		Min - Max	31.1 - 147.8
フェキソフェナジン塩酸塩群	実測値	n	244
		Mean(SD)	84.64(21.07)
		Median	81.81
		Min - Max	42.0 - 155.1
プラセボ群 vs TAC-202 20 mg 群	実測値	平均値の差	-4.02
		平均値の差の 95%CI	-7.83 - -0.20
		P Value #	0.039
プラセボ群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	実測値	平均値の差	-4.68
		平均値の差の 95%CI	-8.31 - -1.05
		P Value #	0.012
TAC-202 20 mg 群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	実測値	平均値の差	-0.67
		平均値の差の 95%CI	-4.60 - 3.26
		P Value #	0.740

解析対象集団：PPS2
n：評価例数
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
ベースライン：Day -3～Day 0 の計 4 日間の平均スコア
#：Student の t 検定
TNSS の曲線下面積についてはベースライン,Day1～Day13 のデータを用いて算出する
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.4.1.2.3-1 改変



解析対象集団：PPS2
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
横軸の数値は Day1～Day13 を示す
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 図 11.4.1.2.3-1

図 2.7.6.24.6.2.3-1　TNSS の経時グラフ（平均値±SD）（PPS2）（10055030 試験）

2.7.6.24.6.2.4　Day 1 の治験薬投与前，治験薬投与 1 時間後，及び 2 回目投与前のスコア

患者日記の各スコアの変化量（Day 1 の治験薬投与 1 時間後－Day 1 の治験薬投与前，及び 2 回目投与前－Day 1 の治験薬投与前）での各群間差の検定で用いた線形モデルでは，盲検下レヴューの解析結果から Day 1 の治験薬投与前値及び施設を調整因子として調整解析を行った.

(1)　総合鼻症状スコア（TNSS）

FAS を対象に，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群での Day 1 の治験薬投与前，治験薬投与 1 時間後及び 2 回目投与前の TNSS 並びに Day 1 の治験薬投与前からの変化量を表 2.7.6.24.6.2.4-1 に, FAS での Day 1 の治験薬投与前及び治験薬投与 1 時間後の TNSS の調整解析結果の詳細を表 2.7.6.24.6.2.4-2 に，FAS での各群の Day 1 の治験薬投与前，治験薬投与 1 時間後及び 2 回目投与前の TNSS の推移を図 2.7.6.24.6.2.4-1 に示した.

FAS を対象とした Day 1 の治験薬投与前の TNSS（平均値±SD）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 6.1±2.3，6.0±2.4，6.4±2.6 であり，投与群間で大きな差を認めなかった.

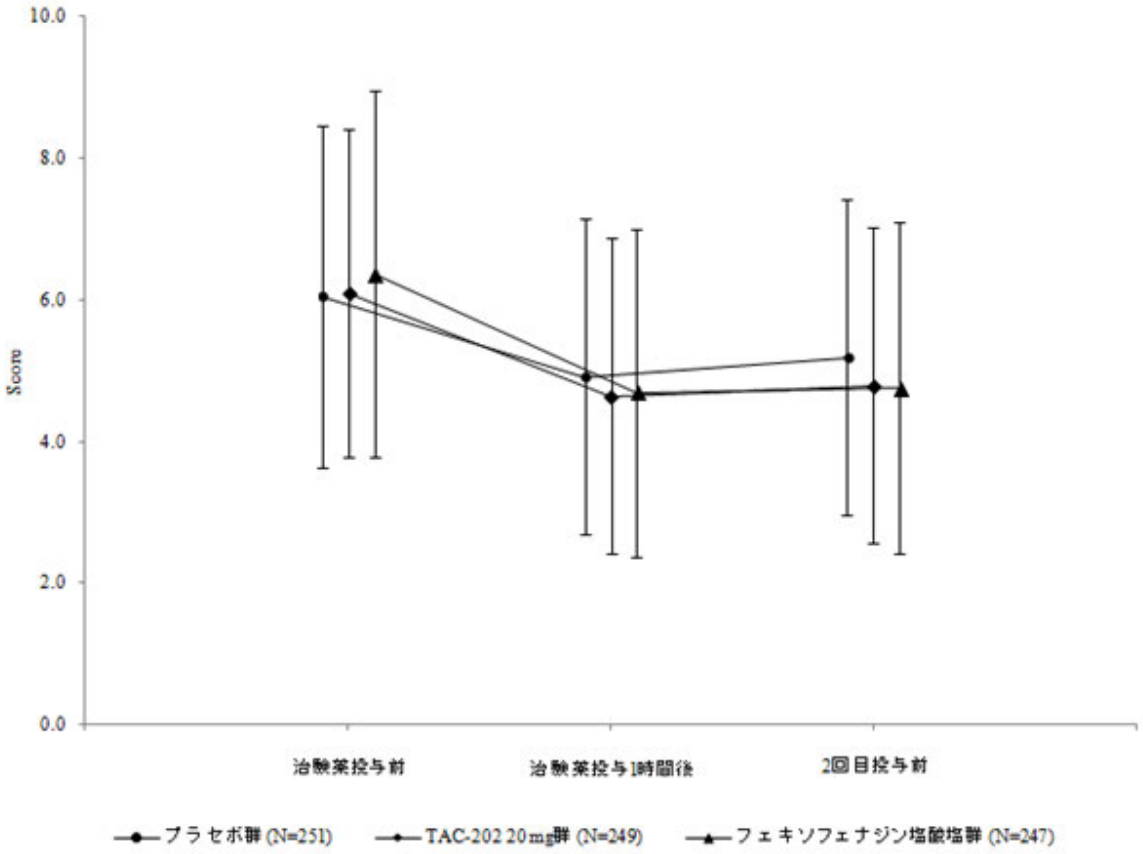
治験薬投与 1 時間後の TNSS の変化量の調整平均値（95%CI，以下同様）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ-1.5（-1.7～-1.3），-1.2（-1.4～-1.0），-1.6（-1.8～-1.4），治験薬 2 回目投与前ではそれぞれ-1.4（-1.6～-1.1），-0.9（-1.2～-0.7），-1.5（-1.8～-1.3）であり，ビラスチン 20 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群の TNSS の変化量はプラセボ群と比べて大きかった．

ビラスチン 20 mg 群はプラセボ群と比べていずれの時点でも有意な差を認めた（治験薬投与 1 時間後：p=0.032，2 回目投与前：p=0.009）．フェキソフェナジン塩酸塩群もプラセボ群と比べていずれの時点でも有意な差を認めた（治験薬投与 1 時間後：p=0.004，2 回目投与前：p<0.001）．ビラスチン 20 mg 群とフェキソフェナジン塩酸塩群の間に差を認めなかった．（治験薬投与 1 時間後：p=0.451，2 回目投与前：p=0.304）．PPS での結果も同様であった．

表 2.7.6.24.6.2.4-1　Day 1 の治験薬投与前，治験薬投与 1 時間後，2 回目投与前の TNSS（10055030 試験）

項目　TNSS					
投与群		要約統計量	治験薬投与前 (N=745)	治験薬投与 1 時間後 (N=745)	2 回目投与前 (N=741)
プラセボ群	実測値	n	250	251	246
		Mean (SD)	6.0(2.4)	4.9(2.2)	5 2(2.2)
		Median	6.0	5.0	5.0
		Min - Max	1 - 14	0 - 13	1 - 12
	変化量	n	-	250	245
		Mean (SD)	-	-1.1(1.8)	-0.9(2.2)
		Median	-	-1.0	-1.0
		Min - Max	-	-8 - 5	-9 - 6
		平均値の推定値 #	-	-1 2	-0.9
		平均値の 95%CI #	-	-1.4 - -1.0	-1.2 - -0.7
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	249	248	249
		Mean (SD)	6.1(2.3)	4.6(2.2)	4.8(2.2)
		Median	6.0	4.0	5.0
		Min - Max	1 - 13	0 - 11	0 - 11
	変化量	n	-	248	249
		Mean (SD)	-	-1.5(1.8)	-1.3(2.0)
		Median	-	-1.0	-1.0
		Min - Max	-	-8 - 3	-7 - 3
		平均値の推定値 #	-	-1 5	-1.4
		平均値の 95%CI #	-	-1.7 - -1.3	-1.6 - -1.1
フェキソフェナジン塩酸塩群	実測値	n	246	246	246
		Mean(SD)	6.4(2.6)	4.7(2.3)	4.8(2.3)
		Median	6.0	4.0	5.0
		Min - Max	0 - 15	0 - 12	0 - 12
	変化量	n	-	246	245
		Mean (SD)	-	-1.7(2 1)	-1.6(2.3)
		Median	-	-2.0	-1.0
		Min - Max	-	-9 - 7	-9 - 4
		平均値の推定値 #	-	-1.6	-1.5
		平均値の 95%CI #	-	-1.8 - -1.4	-1.8 - -1.3
プラセボ群 vs TAC-202 20 mg 群	変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 3	-0.4
		平均値の差の 95%CI #	-	-0.6 - 0.0	-0.8 - -0.1
		P Value #	-	0.032	0.009
プラセボ群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0.4	-0.6
		平均値の差の 95%CI #	-	-0.7 - -0.1	-0.9 - -0.3
		P Value #	-	0.004	<0.001
TAC-202 20 mg 群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 1	-0.2
		平均値の差の 95%CI #	-	-0.4 - 0.2	-0.5 - 0.2
		P Value #	-	0.451	0.304

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
#：線形モデルの固定効果：投与群，治験薬投与前の TNSS 及び施設
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.4.1.2.4.1-1



解析対象集団：FAS
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 図 11.4.1.2.4.1-1

図 2.7.6.24.6.2.4-1　Day 1 の治験薬投与前，治験薬投与 1 時間後，2 回目投与前の TNSS の経時グラフ（平均値±SD）（10055030 試験）

表 2.7.6.24.6.2.4-2　Day 1 の治験薬投与前，治験薬投与 1 時間後の TNSS の解析の詳細（プラセボ群との比較）（10055030 試験）

項目　TNSS						
線形モデルの固定効果 #	n	固定効果の推定値	標準誤差	自由度	t 統計量	P Value
切片	744	0.98	0.22	737	4.52	<0.001
TAC-202 20 mg 群		-0.32	0.15	737	-2.15	0.032
フェキソフェナジン塩酸塩群		-0.43	0.15	737	-2.90	0.004
プラセボ群		0.00	-	-	-	-
治験薬投与前の TNSS		-0.36	0.02	737	-14.58	<0.001
医療法人[redacted]クリニック		0.10	0.17	737	0.60	0.551
医療法人[redacted]クリニック		0.37	0.17	737	2.22	0.027
医療法人[redacted]病院		-0.20	0.17	737	-1.17	0.244
医療法人社団[redacted]クリニック		0.00	-	-	-	-

解析対象集団：FAS
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
n：調整解析に使用された評価例数
変化量：Day 1 の治験薬投与前に対する治験薬投与 1 時間後のスコアの変化量
#：線形モデルの固定効果：投与群，治験薬投与前の TNSS 及び施設
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.4.1.2.4.1-2

(2) 各症状スコア

(a) 鼻汁

FAS を対象に，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群での Day 1 の治験薬投与前，治験薬投与 1 時間後及び 2 回目投与前の鼻汁スコア並びに Day 1 の治験薬投与前からの変化量を表 2.7.6.24.6.2.4-3 に示した.

FAS を対象とした Day 1 の治験薬投与前の鼻汁スコア（平均値±SD）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 1.7±0.8，1.6±0.8，1.7±0.9 であり，投与群間で大きな差を認めなかった.

治験薬投与 1 時間後の鼻汁スコアの変化量の調整平均値（95%CI，以下同様）は，ビラスチン 20 mg 群, プラセボ群, フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ-0.4（-0.4～-0.3）, -0.3（-0.4～-0.2），-0.4（-0.5～-0.3），治験薬 2 回目投与前ではそれぞれ-0.3（-0.4～-0.2），-0.2（-0.3～-0.1），-0.4（-0.5～-0.3）であった.

ビラスチン 20 mg 群はプラセボ群と比べていずれの時点でも差を認めなかった（治験薬投与 1 時間後：p=0.214，2 回目投与前：p=0.089）. フェキソフェナジン塩酸塩群はプラセボ群と比べていずれの時点でも差を認めた（治験薬投与 1 時間後：p=0.014，2 回目投与前：p=0.004）. ビラスチン 20 mg 群とフェキソフェナジン塩酸塩群の間に差を認めなかった（治験薬投与 1 時間後：p=0.224，2 回目投与前：p=0.220）. PPS での結果も同様であった.

表 2.7.6.24.6.2.4-3　Day 1 の治験薬投与前，治験薬投与 1 時間後，2 回目投与前の鼻汁（10055030 試験）

項目　鼻汁					
投与群		要約統計量	治験薬投与前 (N=745)	治験薬投与 1 時間後 (N=745)	2 回目投与前 (N=741)
プラセボ群	実測値	n	250	251	246
		Mean (SD)	1.6(0.8)	1.4(0.7)	1.4(0.7)
		Median	2.0	1.0	1.0
		Min - Max	0 - 4	0 - 4	0 - 4
	変化量	n	-	250	245
		Mean (SD)	-	-0.3(0.7)	-0.2(0.8)
		Median	-	0.0	0.0
		Min - Max	-	-2 - 2	-3 - 2
		平均値の推定値 #	-	-0.3	-0 2
		平均値の 95%CI #	-	-0.4 - -0.2	-0.3 - -0.1
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	249	248	249
		Mean (SD)	1.7(0.8)	1.3(0.7)	1.4(0.7)
		Median	2.0	1.0	1.0
		Min - Max	0 - 3	0 - 3	0 - 3
	変化量	n	-	248	249
		Mean (SD)	-	-0.4(0.7)	-0.3(0.8)
		Median	-	0.0	0.0
		Min - Max	-	-2 - 2	-2 - 2
		平均値の推定値 #	-	-0.4	-0 3
		平均値の 95%CI #	-	-0.4 - -0.3	-0.4 - -0.2
フェキソフェナジン塩酸塩群	実測値	n	246	246	246
		Mean(SD)	1.7(0.9)	1.3(0.7)	1.3(0.7)
		Median	2.0	1.0	1.0
		Min - Max	0 - 4	0 - 4	0 - 3
	変化量	n	-	246	245
		Mean (SD)	-	-0.4(0.8)	-0.4(0 9)
		Median	-	0.0	0.0
		Min - Max	-	-3 - 2	-3 - 2
		平均値の推定値 #	-	-0.4	-0.4
		平均値の 95%CI #	-	-0.5 - -0.3	-0.5 - -0.3
プラセボ群 vs TAC-202 20 mg 群	変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0.1	-0 1
		平均値の差の 95%CI #	-	-0.2 - 0.0	-0.2 - 0.0
		P Value #	-	0.214	0.089
プラセボ群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0.1	-0 2
		平均値の差の 95%CI #	-	-0.2 - 0.0	-0.3 - -0.1
		P Value #	-	0.014	0.004
TAC-202 20 mg 群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0.1	-0 1
		平均値の差の 95%CI #	-	-0.2 - 0.0	-0.2 - 0.0
		P Value #	-	0.224	0.220

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
#：線形モデルの固定効果：投与群，治験薬投与前の鼻汁及び施設
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.4.1.2.4.2.1-1

(b) くしゃみ発作

FAS を対象に，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群の Day 1 の治験薬投与前，治験薬投与 1 時間後及び 2 回目投与前のくしゃみ発作スコア並びに Day 1 の治験薬投与前からの変化量を表 2.7.6.24.6.2.4-4 に示した.

FAS を対象とした Day 1 の治験薬投与前のくしゃみ発作スコア（平均値±SD）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 1.0±0.8，1.0±0.9，1.0±0.9 であり，投与群間で大きな差を認めなかった.

治験薬投与 1 時間後のくしゃみ発作スコアの変化量の調整平均値（95%CI，以下同様）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ-0.3（-0.4～-0.2），-0.2（-0.3～-0.1），-0.3（-0.3～-0.2），治験薬 2 回目投与前ではそれぞれ-0.2（-0.3～-0.1），0.0（-0.1～0.0），-0.2（-0.3～-0.1）であった.

ビラスチン 20 mg 群はプラセボ群と比べていずれの時点でも差を認めた（治験薬投与 1 時間後：p=0.027，2 回目投与前：p=0.002）. フェキソフェナジン塩酸塩群はプラセボ群と比べて，治験薬投与 1 時間後では差を認めなかったが，治験薬 2 回目投与前で差を認めた（治験薬投与 1 時間後：p=0.118，2 回目投与前：p=0.005）. ビラスチン 20 mg 群とフェキソフェナジン塩酸塩群の間に差を認めなかった（治験薬投与 1 時間後：p=0.523，2 回目投与前：p=0.744）. PPS での結果も同様であった.

表 2.7.6.24.6.2.4-4　Day 1 の治験薬投与前，治験薬投与 1 時間後，2 回目投与前のくしゃみ発作（10055030 試験）

項目　くしゃみ発作					
投与群		要約統計量	治験薬投与前 (N=745)	治験薬投与 1 時間後 (N=745)	2 回目投与前 (N=741)
プラセボ群	実測値	n	250	251	246
		Mean (SD)	1.0(0.9)	0.8(0.7)	0.9(0.8)
		Median	1.0	1.0	1.0
		Min - Max	0 - 3	0 - 3	0 - 3
	変化量	n	-	250	245
		Mean (SD)	-	-0.2(0.7)	0.0(0.8)
		Median	-	0.0	0.0
		Min - Max	-	-2 - 2	-2 - 2
		平均値の推定値 #	-	-0 2	0.0
		平均値の 95%CI #	-	-0.3 - -0.1	-0.1 - 0.0
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	249	248	249
		Mean (SD)	1.0(0.8)	0.7(0.7)	0.7(0.7)
		Median	1.0	1.0	1.0
		Min - Max	0 - 3	0 - 3	0 - 3
	変化量	n	-	248	249
		Mean (SD)	-	-0.3(0.7)	-0.2(0.8)
		Median	-	0.0	0.0
		Min - Max	-	-2 - 2	-2 - 2
		平均値の推定値 #	-	-0 3	-0 2
		平均値の 95%CI #	-	-0.4 - -0.2	-0.3 - -0.1
フェキソフェナジン塩酸塩群	実測値	n	246	246	246
		Mean(SD)	1.0(0.9)	0.7(0.7)	0.8(0.8)
		Median	1.0	1.0	1.0
		Min - Max	0 - 3	0 - 3	0 - 3
	変化量	n	-	246	245
		Mean (SD)	-	-0.3(0.8)	-0.2(0.8)
		Median	-	0.0	0.0
		Min - Max	-	-2 - 2	-3 - 2
		平均値の推定値 #	-	-0 3	-0 2
		平均値の 95%CI #	-	-0.3 - -0.2	-0.3 - -0.1
プラセボ群 vs TAC-202 20 mg 群	変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 1	-0 2
		平均値の差の 95%CI #	-	-0.2 - 0.0	-0.3 - -0.1
		P Value #	-	0.027	0.002
プラセボ群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 1	-0 2
		平均値の差の 95%CI #	-	-0.2 - 0.0	-0.3 - 0.0
		P Value #	-	0.118	0.005
TAC-202 20 mg 群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	変化量	平均値の差の推定値 #	-	0.0	0.0
		平均値の差の 95%CI #	-	-0.1 - 0.1	-0.1 - 0.1
		P Value #	-	0.523	0.744

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
#：線形モデルの固定効果：投与群，治験薬投与前のくしゃみ発作及び施設
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.4.1.2.4.2.2-1

(c) 鼻閉

FAS を対象に，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群の Day 1 の治験薬投与前，治験薬投与 1 時間後及び 2 回目投与前の鼻閉スコア並びに Day 1 の治験薬投与前からの変化量を表 2.7.6.24.6.2.4-5 に示した.

FAS を対象とした Day 1 の治験薬投与前の鼻閉スコア（平均値±SD）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 1.9±0.8，1.8±0.8，2.0±0.9 であり，投与群間で大きな差を認めなかった.

治験薬投与 1 時間後の鼻閉スコアの変化量の調整平均値（95%CI，以下同様）は，ビラスチン 20 mg 群, プラセボ群, フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ-0.4（-0.5～-0.4）, -0.4（-0.5～-0.3），-0.5（-0.6～-0.5），治験薬 2 回目投与前ではそれぞれ-0.4（-0.5～-0.4），-0.4（-0.5～-0.4），-0.5（-0.6～-0.4）であった.

ビラスチン 20 mg 群はプラセボ群と比べていずれの時点でも差を認めなかった（治験薬投与 1 時間後 : p=0.656，2 回目投与前 : p=0.981）. フェキソフェナジン塩酸塩群はプラセボ群と比べて，治験薬投与 1 時間後で差を認めたが，治験薬 2 回目投与前では差を認めなかった（治験薬投与 1 時間後 : p=0.018，2 回目投与前 : p=0.283）. PPS での結果も同様であった. また，ビラスチン 20 mg 群とフェキソフェナジン塩酸塩群の間に差を認めなかったが（治験薬投与 1 時間後 : p=0.055，2 回目投与前 : p=0.270）, PPS では治験薬投与 1 時間後で差を認めた（治験薬投与 1 時間後 : p=0.035，2 回目投与前 : p=0.236）.

表 2.7.6.24.6.2.4-5　Day 1 の治験薬投与前，治験薬投与 1 時間後，2 回目投与前の鼻閉（10055030 試験）

項目　鼻閉					
投与群		要約統計量	治験薬投与前 (N=745)	治験薬投与 1 時間後 (N=745)	2 回目投与前 (N=741)
プラセボ群	実測値	n	250	251	246
		Mean (SD)	1.8(0.8)	1.4(0.8)	1.4(0.7)
		Median	2.0	1.0	1.0
		Min - Max	0 - 4	0 - 4	0 - 4
	変化量	n	-	250	245
		Mean (SD)	-	-0.4(0.6)	-0.4(0.7)
		Median	-	0.0	0.0
		Min - Max	-	-3 - 1	-3 - 2
		平均値の推定値 #	-	-0.4	-0.4
		平均値の 95%CI #	-	-0.5 - -0.3	-0.5 - -0.4
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	249	248	249
		Mean (SD)	1.9(0.8)	1.5(0.8)	1.4(0.8)
		Median	2.0	1.0	1.0
		Min - Max	0 - 4	0 - 4	0 - 3
	変化量	n	-	248	249
		Mean (SD)	-	-0.4(0.6)	-0.4(0.7)
		Median	-	0.0	0.0
		Min - Max	-	-2 - 1	-3 - 1
		平均値の推定値 #	-	-0.4	-0.4
		平均値の 95%CI #	-	-0.5 - -0.4	-0.5 - -0.4
フェキソフェナジン塩酸塩群	実測値	n	246	246	246
		Mean(SD)	2.0(0.9)	1.4(0.8)	1.4(0.8)
		Median	2.0	1.0	1.0
		Min - Max	0 - 4	0 - 4	0 - 3
	変化量	n	-	246	245
		Mean (SD)	-	-0.6(0.7)	-0.5(0.8)
		Median	-	0.0	0.0
		Min - Max	-	-3 - 2	-3 - 1
		平均値の推定値 #	-	-0.5	-0 5
		平均値の 95%CI #	-	-0.6 - -0.5	-0.6 - -0.4
プラセボ群 vs TAC-202 20 mg 群	変化量	平均値の差の推定値 #	-	0.0	0.0
		平均値の差の 95%CI #	-	-0.1 - 0.1	-0.1 - 0.1
		P Value #	-	0.656	0.981
プラセボ群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0.1	-0 1
		平均値の差の 95%CI #	-	-0.2 - 0.0	-0.2 - 0.0
		P Value #	-	0.018	0.283
TAC-202 20 mg 群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0.1	-0 1
		平均値の差の 95%CI #	-	-0.2 - 0.0	-0.2 - 0.0
		P Value #	-	0.055	0.270

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
#：線形モデルの固定効果：投与群，治験薬投与前の鼻閉及び施設
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.4.1.2.4.2.3-1

(d) 鼻内そう痒感

FAS を対象に，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群の Day 1 の治験薬投与前，治験薬投与 1 時間後及び 2 回目投与前の鼻内そう痒感スコア並びに Day 1 の治験薬投与前からの変化量を表 2.7.6.24.6.2.4-6 に示した.

FAS を対象とした Day 1 の治験薬投与前の鼻内そう痒感スコア（平均値±SD）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 1.6±0.8，1.7±0.8，1.7±0.9 であり，投与群間で大きな差を認めなかった.

治験薬投与 1 時間後の鼻内そう痒感スコアの変化量の調整平均値（95%CI，以下同様）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ-0.4（-0.5～-0.3），-0.3（-0.4～-0.2），-0.4（-0.4～-0.3），治験薬 2 回目投与前ではそれぞれ-0.4（-0.5～-0.3），-0.2（-0.3～-0.2），-0.4（-0.5～-0.4）であった

ビラスチン 20 mg 群はプラセボ群と比べていずれの時点でも差を認めた（治験薬投与 1 時間後：p=0.041，2 回目投与前：p=0.010）. フェキソフェナジン塩酸塩群はプラセボ群と比べて，治験薬投与 1 時間後では差を認めなかったが，治験薬 2 回目投与前で差を認めた（治験薬投与 1 時間後：p=0.177，2 回目投与前：p=0.001）. ビラスチン 20 mg 群とフェキソフェナジン塩酸塩群の間に差を認めなかった（治験薬投与 1 時間後：p=0.490，2 回目投与前：p=0.493）. PPS での結果も同様であった.

表 2.7.6.24.6.2.4-6　Day 1 の治験薬投与前，治験薬投与 1 時間後，2 回目投与前の鼻内そう痒感（10055030 試験）

項目　鼻内そう痒感					
投与群		要約統計量	治験薬投与前 (N=745)	治験薬投与 1 時間後 (N=745)	2 回目投与前 (N=741)
プラセボ群	実測値	n	250	251	246
		Mean (SD)	1.7(0.8)	1.3(0.8)	1.4(0.8)
		Median	2.0	1.0	1.0
		Min - Max	0 - 4	0 - 4	0 - 4
	変化量	n	-	250	245
		Mean (SD)	-	-0.3(0 5)	-0.3(0.7)
		Median	-	0.0	0.0
		Min - Max	-	-2 - 1	-3 - 3
		平均値の推定値 #	-	-0 3	-0 2
		平均値の 95%CI #	-	-0.4 - -0.2	-0.3 - -0.2
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	249	248	249
		Mean (SD)	1.6(0.8)	1.2(0.7)	1.2(0.7)
		Median	2.0	1.0	1.0
		Min - Max	0 - 4	0 - 3	0 - 3
	変化量	n	-	248	249
		Mean (SD)	-	-0.4(0.6)	-0.4(0.7)
		Median	-	0.0	0.0
		Min - Max	-	-2 - 1	-2 - 1
		平均値の推定値 #	-	-0.4	-0.4
		平均値の 95%CI #	-	-0.5 - -0.3	-0.5 - -0.3
フェキソフェナジン塩酸塩群	実測値	n	246	246	246
		Mean(SD)	1.7(0.9)	1.3(0.8)	1.2(0.8)
		Median	2.0	1.0	1.0
		Min - Max	0 - 4	0 - 4	0 - 3
	変化量	n	-	246	245
		Mean (SD)	-	-0.4(0.6)	-0.4(0.7)
		Median	-	0.0	0.0
		Min - Max	-	-2 - 1	-3 - 1
		平均値の推定値 #	-	-0.4	-0.4
		平均値の 95%CI #	-	-0.4 - -0.3	-0.5 - -0.4
プラセボ群 vs TAC-202 20 mg 群	変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 1	-0 1
		平均値の差の 95%CI #	-	-0.2 - 0.0	-0.3 - 0.0
		P Value #	-	0.041	0.010
プラセボ群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 1	-0 2
		平均値の差の 95%CI #	-	-0.2 - 0.0	-0.3 - -0.1
		P Value #	-	0.177	0.001
TAC-202 20 mg 群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	変化量	平均値の差の推定値 #	-	0.0	0.0
		平均値の差の 95%CI #	-	-0.1 - 0.1	-0.1 - 0.1
		P Value #	-	0.490	0.493

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
#：線形モデルの固定効果：投与群，治験薬投与前の鼻内そう痒感及び施設
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.4.1.2.4.2.4-1

2.7.6.24.6.2.5 生活の質（QOL）スコアの変化量［日本アレルギー性鼻炎標準QOL調査票（JRQLQ No1）］

QOL スコアはベースラインを Day 0 とし，2w（Day 14）及び中止時に患者が評価した．JRQLQ No1 パート I の 6 症状（水っぱな，くしゃみ，鼻づまり，鼻のかゆみ，目のかゆみ及び涙目）のスコア，パート II の日常生活スコア，戸外活動スコア，社会生活スコア，睡眠スコア，身体スコア及び精神生活スコア，並びにパート III の総括的状態のスコアを用いた．

(1) パート I：6 症状の合計スコア

FAS を対象に，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群での 2w 及び最終評価時の QOL スコア（JRQLQ No1 パート I：6 症状の合計スコア）並びにベースラインからの変化量を表 2.7.6.24.6.2.5-1 に示した．

FAS を対象としたベースラインの QOL スコア（JRQLQ No1 パート I：6 症状の合計スコア）（平均値±SD，以下同様）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 10.6±3.6，10.4±3.5，10.0±3.1 であり，投与群間で大きな差を認めなかった．2w の QOL スコア（JRQLQ No1 パート I：6 症状の合計スコア）のベースラインからの変化量は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ-1.7±3.6，-1.4±3.4，-1.5±3.2 であった．

ビラスチン 20 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群はプラセボ群と比べて 2w 及び最終評価時で差を認めなかった（ビラスチン 20 mg 群：2w：p=0.300，最終評価時：p=0.316，フェキソフェナジン塩酸塩群：2w：p=0.567，最終評価時：p=0.549）．PPS での結果も同様であった．

なお，6 症状（水っぱな，くしゃみ，鼻づまり，鼻のかゆみ，目のかゆみ及び涙目）の個別についても同様に解析したが，ビラスチン 20 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群はプラセボ群と比べて 2w 及び最終評価時でいずれの項目とも差を認めなかった．

表 2.7.6.24.6.2.5-1　QOL スコア（JRQLQ No1 パート I：6 症状の合計スコア）及びその変化量の要約（10055030 試験）

項目　合計スコア					
			ベースライン	2w	最終評価
投与群		要約統計量	(N=747)	(N=733)	(N=746)
プラセボ群	実測値	n	251	245	250
		Mean (SD)	10.4(3.5)	9.0(3.4)	9.0(3.4)
		Median	10.0	9.0	9.0
		Min - Max	4 - 24	3 - 24	3 - 24
	変化量	n	-	245	250
		Mean (SD)	-	-1.4(3.4)	-1.4(3.4)
		Median	-	-1.0	-1.0
		Min - Max	-	-9 - 12	-9 - 12
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	249	249	249
		Mean (SD)	10.6(3.6)	8.9(3.6)	8.9(3.6)
		Median	10.0	8.0	8.0
		Min - Max	4 - 24	3 - 20	3 - 20
	変化量	n	-	249	249
		Mean (SD)	-	-1.7(3.6)	-1.7(3.6)
		Median	-	-2.0	-2.0
		Min - Max	-	-18 - 10	-18 - 10
フェキソフェナジン塩酸塩群	実測値	n	247	239	247
		Mean(SD)	10.0(3.1)	8.5(3.2)	8.5(3.2)
		Median	10.0	8.0	8.0
		Min - Max	4 - 20	4 - 20	4 - 20
	変化量	n	-	239	247
		Mean (SD)	-	-1.5(3.2)	-1.5(3.3)
		Median	-	-1.0	-1.0
		Min - Max	-	-14 - 7	-14 - 7
プラセボ群 vs TAC-202 20 mg 群	変化量	平均値の差	-	-0.3	-0.3
		平均値の差の 95%CI	-	-0.9 - 0.3	-0.9 - 0.3
		P Value #	-	0.300	0.316
プラセボ群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	変化量	平均値の差	-	-0.2	-0.2
		平均値の差の 95%CI	-	-0.8 - 0.4	-0.8 - 0.4
		P Value #	-	0.567	0.549
TAC-202 20 mg 群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	変化量	平均値の差	-	0.2	0.1
		平均値の差の 95%CI	-	-0.5 - 0.8	-0.5 - 0.7
		P Value #	-	0.622	0.667

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
#：Student の t 検定
6 症状：水っぱな＋くしゃみ＋鼻づまり＋鼻のかゆみ ＋ 目のかゆみ＋涙目
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.4.1.2.5.1.1-1

(2)　パート II：合計スコア

FAS を対象に，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群での 2w 及び最終評価時の QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：日常生活スコア，戸外活動スコア，社会生活スコア，睡眠スコア，身体スコア及び精神生活スコアの合計スコア）並びにベースラインからの変化量を表 2.7.6.24.6.2.5-2 に示した．

FAS を対象としたベースラインの QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：合計スコア）（平均値±SD，以下同様）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 16.7±12.5，16.3±12.7，15.1±10.8 であり，投与群間で大きな差を認めなかった．2w の QOL

スコア（JRQLQ No1 パート II：合計スコア）のベースラインからの変化量は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ-2.6±11.0，-2.9±10.1，-2.7±9.8 であった．

ビラスチン 20 mg 群はプラセボ群と比べて 2w 及び最終評価時で差を認めなかった（2w：p=0.759，最終評価時：p=0.831）．フェキソフェナジン塩酸塩群もプラセボ群と比べて 2w 及び最終評価時で差を認めなかった（2w：p=0.865，最終評価時：p=0.981）． PPS での結果も同様であった．

なお，領域別スコア（日常生活，戸外活動，社会生活，睡眠，身体，精神生活）についても同様に解析したが，ビラスチン 20 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群はプラセボ群と比べて 2w 及び最終評価時でいずれの項目とも差を認めなかった．

表 2.7.6.24.6.2.5-2　QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：合計スコア）及び その変化量の要約（10055030 試験）

項目　合計スコア					
投与群		要約統計量	ベースライン (N=747)	2w (N=733)	最終評価 (N=746)
プラセボ群	実測値	n	251	245	250
		Mean (SD)	16.3(12.7)	13.6(10.9)	13.5(10.9)
		Median	14.0	12.0	12.0
		Min - Max	0 - 68	0 - 51	0 - 51
	変化量	n	-	245	250
		Mean (SD)	-	-2.9(10.1)	-2.8(10.1)
		Median	-	-2.0	-2.0
		Min - Max	-	-35 - 41	-35 - 41
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	249	249	249
		Mean (SD)	16.7(12.5)	14.1(12.3)	14.1(12.3)
		Median	15.0	12.0	12.0
		Min - Max	0 - 65	0 - 62	0 - 62
	変化量	n	-	249	249
		Mean (SD)	-	-2.6(11.0)	-2.6(11.0)
		Median	-	-2.0	-2.0
		Min - Max	-	-62 - 50	-62 - 50
フェキソフェナジン塩酸塩群	実測値	n	247	239	247
		Mean(SD)	15.1(10.8)	12.4(10.1)	12.3(10.1)
		Median	14.0	10.0	10.0
		Min - Max	0 - 46	0 - 54	0 - 54
	変化量	n	-	239	247
		Mean (SD)	-	-2.7(9.8)	-2.8(10.0)
		Median	-	-2.0	-2.0
		Min - Max	-	-35 - 33	-35 - 33
プラセボ群 vs TAC-202 20 mg 群	変化量	平均値の差	-	0.3	0.2
		平均値の差の 95%CI	-	-1.6 - 2.2	-1.7 - 2.1
		P Value #	-	0.759	0.831
プラセボ群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	変化量	平均値の差	-	0.2	0.0
		平均値の差の 95%CI	-	-1.6 - 1.9	-1.8 - 1.8
		P Value #	-	0.865	0.981
TAC-202 20 mg 群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	変化量	平均値の差	-	-0.1	-0.2
		平均値の差の 95%CI	-	-2.0 - 1.7	-2.1 - 1.6
		P Value #	-	0.885	0.814

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
#：Student の t 検定
合計スコア：日常生活スコア＋戸外活動スコア＋社会生活スコア＋睡眠スコア＋身体スコア＋精神生活スコア
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.4.1.2.5.2.1-1

(3)　パート III：総括的状態のスコア

FAS を対象に，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群での 2w 及び最終評価時の QOL スコア（JRQLQ No1 パート III：総括的状態のスコア）並びにベースラインからの変化量を表 2.7.6.24.6.2.5-3 に示した.

FAS を対象としたベースラインの QOL スコア（JRQLQ No1 パート III：総括的状態のスコア）（平均値±SD，以下同様）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 2.0±0.6，2.0±0.7，2.0±0.7 であり，投与群間で大きな差を認めなかった．2w の QOL スコア（JRQLQ No1 パート III：総括的状態のスコア）のベースラインからの変化量は，ビラス

チン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ-0.3±0.7，-0.2±0.7，-0.2±0.8 であった.

ビラスチン 20 mg 群の QOL スコア（JRQLQ No1 パート III：総括的状態のスコア）はプラセボ群と比べて 2w 及び最終評価時で差を認めなかった（2w：p=0.170，最終評価時：p=0.117）．フェキソフェナジン塩酸塩群もプラセボ群と比べて 2w 及び最終評価時で差を認めなかった（2w：p=0.668，最終評価時：p=0.400）．PPS での結果も同様であった.

表 2.7.6.24.6.2.5-3　QOL スコア（JRQLQ No1 パート III：総括的状態のスコア）及びその変化量の要約（10055030 試験）

項目　総括的状態のスコア					
投与群		要約統計量	ベースライン (N=747)	2w (N=733)	最終評価 (N=746)
プラセボ群	実測値	n	251	245	250
		Mean (SD)	2.0(0.7)	1.8(0.7)	1.9(0.7)
		Median	2.0	2.0	2.0
		Min - Max	1 - 4	0 - 4	0 - 4
	変化量	n	-	245	250
		Mean (SD)	-	-0.2(0.7)	-0.2(0.7)
		Median	-	0.0	0.0
		Min - Max	-	-2 - 2	-2 - 2
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	249	249	249
		Mean (SD)	2.0(0.6)	1.7(0.7)	1.7(0.7)
		Median	2.0	2.0	2.0
		Min - Max	0 - 3	0 - 4	0 - 4
	変化量	n	-	249	249
		Mean (SD)	-	-0.3(0.7)	-0.3(0.7)
		Median	-	0.0	0.0
		Min - Max	-	-2 - 2	-2 - 2
フェキソフェナジン塩酸塩群	実測値	n	247	239	247
		Mean(SD)	2.0(0.7)	1.8(0.7)	1.7(0.7)
		Median	2.0	2.0	2.0
		Min - Max	0 - 4	0 - 4	0 - 4
	変化量	n	-	239	247
		Mean (SD)	-	-0.2(0.8)	-0.3(0.8)
		Median	-	0.0	0.0
		Min - Max	-	-3 - 3	-3 - 3
プラセボ群 vs TAC-202 20 mg 群	変化量	平均値の差	-	-0.1	-0.1
		平均値の差の 95%CI	-	-0.2 - 0.0	-0.2 - 0.0
		P Value #	-	0.170	0.117
プラセボ群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	変化量	平均値の差	-	0.0	-0.1
		平均値の差の 95%CI	-	-0.2 - 0.1	-0.2 - 0.1
		P Value #	-	0.668	0.400
TAC-202 20 mg 群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	変化量	平均値の差	-	0.1	0.0
		平均値の差の 95%CI	-	-0.1 - 0.2	-0.1 - 0.2
		P Value #	-	0.391	0.537

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
#：Student の t 検定
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.4.1.2.5.3.1-1

2.7.6.24.6.2.6　日常生活の支障度の期間平均変化量及び経時変動

FAS を対象に，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群での Day 1～3，Day 1～7，1W 及び 2W の日常生活の支障度スコアの期間平均及びベースラインからの期間平均変化量を表 2.7.6.24.6.2.6-1 に，FAS での各群の日常生活の支障度スコアのベースライン，1W 及び 2W の期間平均の推移を図 2.7.6.24.6.2.6-1 に示した.

FAS を対象としたベースラインの日常生活の支障度スコア（平均値±SD）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 1.37±0.56，1.40±0.52，1.41±0.51 であり，投与群間で大きな差を認めなかった.

日常生活の支障度スコアの Day 1～3 の期間平均変化量の調整平均値（95%CI，以下同様）は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ-0.13（-0.19～-0.07），-0.02（-0.08～0.03），-0.13（-0.18～-0.07），Day 1～7 ではそれぞれ-0.10（-0.16～-0.05），-0.03（-0.08～0.02），-0.12（-0.18～-0.07），1W ではそれぞれ-0.08（-0.14～-0.03），-0.04（-0.10～0.02），-0.12（-0.18～-0.06），2W ではそれぞれ-0.10（-0.16～-0.03），-0.06（-0.13～0.00），-0.09（-0.16～-0.03）であり，ビラスチン 20 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群の変化量はいずれの期間もプラセボ群と比べて大きかった．

ビラスチン 20 mg 群はプラセボ群と比べて Day 1～3 のみ差を認めた（Day 1～3 : p=0.008，Day 1～7：p=0.057，1W：p=0.268，2W：p=0.487）．フェキソフェナジン塩酸塩群はプラセボ群と比べて，Day 1～3，Day 1～7 で差を認めた（Day 1～3：p=0.011，Day 1～7：p=0.017，1W：P=0.050，2W：p=0.507）．ビラスチン 20 mg 群とフェキソフェナジン塩酸塩群との間でいずれの期間でも差は認めなかった（Day 1～3：p=0.915，Day 1～7：p=0.625，1W：p=0.391，2W：p=0.975）．PPS での結果も同様であった．

表 2.7.6.24.6.2.6-1　日常生活の支障度の期間平均変化量（10055030 試験）

項目　日常生活の支障度

投与群	期間平均	要約統計量	ベースライン (N=747)	Day1～3 (N=747)	Day1～7 (N=747)	1W (N=747)	2W (N=747)
プラセボ群	実測値	n	251	251	251	251	251
		Mean (SD)	1 40(0 52)	1 38(0 55)	1 37(0 53)	1 36(0 57)	1 34(0 60)
		Median	1 25	1 33	1 29	1 25	1 25
		Min - Max	0 0 - 2 8	0 0 - 3 3	0 0 - 3 0	0 0 - 3 0	0 0 - 3 0
	期間平均変化量	n	-	251	251	251	251
		Mean (SD)	-	-0 02(0 50)	-0 03(0 46)	-0 04(0 50)	-0 07(0 53)
		Median	-	0 00	0 00	0 00	0 00
		Min - Max	-	-1 8 - 1 8	-1 6 - 1 3	-2 0 - 1 8	-2 5 - 1 3
		平均値の推定値 #	-	-0 02	-0 03	-0 04	-0 06
		平均値の 95%CI #	-	-0 08 - 0 03	-0 08 - 0 02	-0 10 - 0 02	-0 13 - 0 00
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	249	249	249	249	249
		Mean (SD)	1 37(0 56)	1 25(0 60)	1 27(0 56)	1 29(0 58)	1 28(0 61)
		Median	1 25	1 00	1 14	1 00	1 00
		Min - Max	0 0 - 3 3	0 0 - 2 7	0 0 - 2 7	0 0 - 3 0	0 0 - 2 8
	期間平均変化量	n	-	249	249	249	249
		Mean (SD)	-	-0 12(0 51)	-0 09(0 47)	-0 07(0 49)	-0 08(0 53)
		Median	-	0 00	0 00	0 00	0 00
		Min - Max	-	-3 3 - 1 5	-3 0 - 1 5	-2 8 - 1 5	-1 8 - 1 5
		平均値の推定値 #	-	-0 13	-0 10	-0 08	-0 10
		平均値の 95%CI #	-	-0 19 - -0 07	-0 16 - -0 05	-0 14 - -0 03	-0 16 - -0 03
フェキソフェナジン塩酸塩群	実測値	n	247	247	247	247	247
		Mean(SD)	1 41(0 51)	1 28(0 54)	1 28(0 54)	1 29(0 58)	1 31(0 61)
		Median	1 25	1 00	1 14	1 00	1 25
		Min - Max	0 0 - 2 8	0 0 - 3 0	0 0 - 3 1	0 0 - 3 5	0 0 - 4 0
	期間平均変化量	n	-	247	247	247	247
		Mean (SD)	-	-0 13(0 46)	-0 13(0 46)	-0 13(0 51)	-0 10(0 56)
		Median	-	0 00	0 00	0 00	0 00
		Min - Max	-	-1 6 - 1 5	-1 5 - 1 5	-1 5 - 1 8	-2 0 - 1 8
		平均値の推定値 #	-	-0 13	-0 12	-0 12	-0 09
		平均値の 95%CI #	-	-0 18 - -0 07	-0 18 - -0 07	-0 18 - -0 06	-0 16 - -0 03
プラセボ群 vs TAC-202 20 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 11	-0 07	-0 05	-0 03
		平均値の差の 95%CI #	-	-0 19 - -0 03	-0 15 - 0 00	-0 13 - 0 04	-0 12 - 0 06
		P Value #	-	0 008	0 057	0 268	0 487
プラセボ群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 10	-0 09	-0 08	-0 03
		平均値の差の 95%CI #	-	-0 18 - -0 02	-0 17 - -0 02	-0 16 - 0 00	-0 12 - 0 06
		P Value #	-	0 011	0 017	0 050	0 507
TAC-202 20 mg 群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	0 00	-0 02	-0 04	0 00
		平均値の差の 95%CI #	-	-0 08 - 0 08	-0 09 - 0 06	-0 12 - 0 05	-0 09 - 0 09
		P Value #	-	0 915	0 625	0 391	0 975

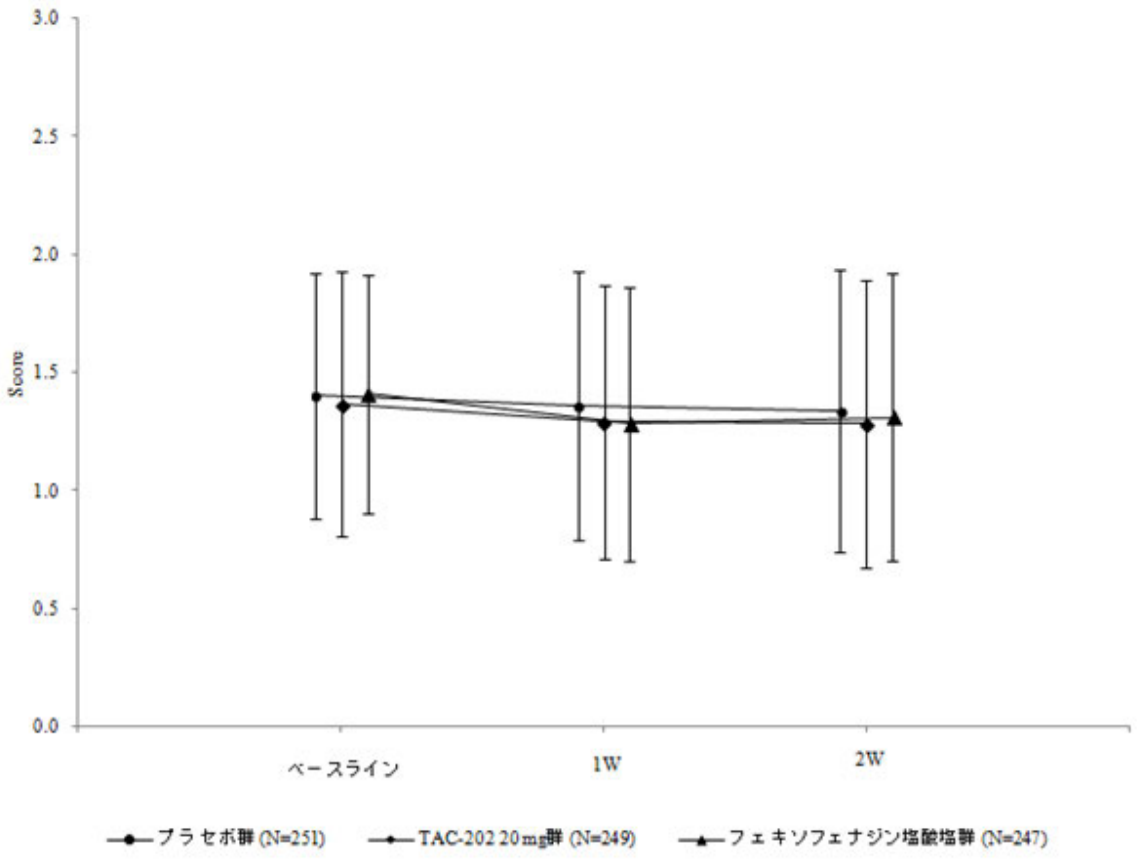
解析対象集団：FAS

N：症例数

n：評価例数

#：線形モデルの固定効果：投与群，日常生活の支障度の期間平均のベースライン及び施設

第 5 3 5 1 2 項　10055030 CSR 表 11 4 1 2 6-1 改変



解析対象集団：FAS
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 図 11.4.1.2.6-1

図 2.7.6.24.6.2.6-1　日常生活の支障度の期間平均の経時グラフ（平均値±SD）（10055030 試験）

2.7.6.24.6.2.7　治療改善率（治療前後での重症度判定による）

治療改善率は，ベースラインから治験終了時（最終投与前 4 日間の平均スコア）の重症度（悪化，不変，改善，著明改善及び消失）の判定結果を基に算出した．FAS を対象に，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群での治療改善率及び重症度の頻度集計を表 2.7.6.24.6.2.7-1 及びに，FAS 及び PPS での各群の重症度の分布図を図 2.7.6.24.6.2.7-1 に示した．

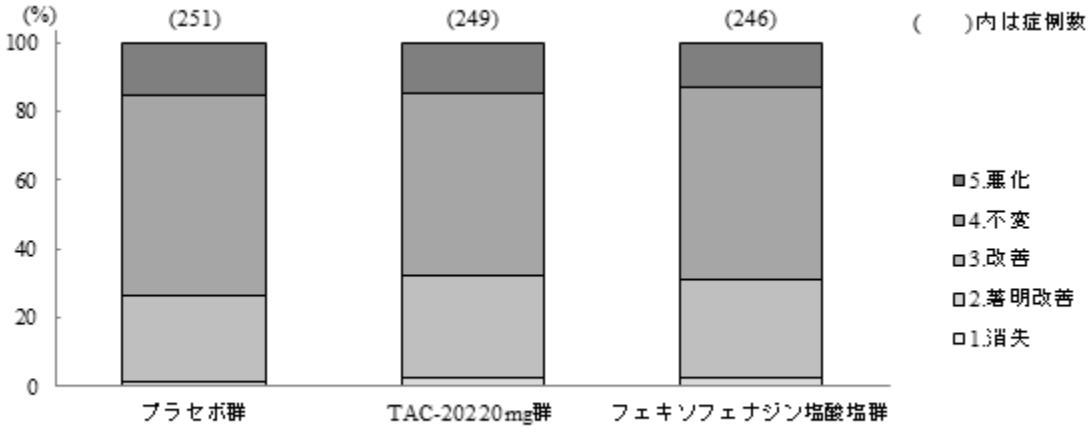
FAS を対象に，改善（改善＋著明改善＋消失）と評価した患者の割合は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 32.1%（80/249 名），26.7%（67/251 名），30.9%（76/247 名），著明改善と評価した患者の割合はそれぞれ 2.8%（7/249 名），1.6%（4/251 名），2.4%（6/247 名）であった．

ビラスチン 20 mg 群の治療改善率はプラセボ群と比べて高かったが，差を認めなかった（改善率：p=0.202，著明改善率：p=0.381），フェキソフェナジン塩酸塩群の改善率もプラセボ群と比べて高かったが，差は認めなかった（改善：p=0.322，著明改善：p=0.541）．PPS での結果も同様であった．

表 2.7.6.24.6.2.7-1　治療改善率の分布（10055030 試験）

項目　治療改善率						
	プラセボ群 n(%) (N=251)	TAC-202 20 mg 群 n(%) (N=249)	フェキソフェナジン塩酸塩群 n(%) (N=247)	プラセボ群 # vs TAC-202 20 mg 群	プラセボ群 # vs フェキソフェナジン塩酸塩群	TAC-202 20 mg 群 # vs フェキソフェナジン塩酸塩群
評価対象症例数(n)	251	249	246			
消失率	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	-	-	-
著明改善率	4(1.6)	7(2.8)	6(2.4)	p=0.381	p=0.541	p=1.000
改善率	67(26.7)	80(32.1)	76(30.9)	p=0.202	p=0.322	p=0.773
消失	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)			
著明改善	4(1.6)	7(2.8)	6(2.4)			
改善	63(25.1)	73(29.3)	70(28.5)			
不変	145(57.8)	133(53.4)	138(56.1)			
悪化	39(15.5)	36(14.5)	32(13.0)			
判定不能	0	0	1			

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
評価対象症例数は「判定不能」を除く
n(%)：例数，割合
#：Fisher 検定
改善率：改善 + 著明改善 + 消失
著明改善率：著明改善 + 消失
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 11.4.1.2.7-1



解析対象集団：FAS
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 図 11.4.1.2.7-1

図 2.7.6.24.6.2.7-1　改善率の分布図（10055030 試験）

2.7.6.24.6.2.8　鼻腔所見の程度

FAS を対象に, ビラスチン 20 mg 群, プラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群での Day 0, 1w（Day 7），2w（Day 14）及び最終評価時の下鼻甲介粘膜の腫脹，下鼻甲介粘膜の色調，水様性分泌量及び鼻汁の性状を鼻鏡検査から治験担当医師が程度判定した結果を表 2.7.6.24.6.2.8-1 に示した.

FAS を対象としたベースライン（Day 0）の下鼻甲介粘膜の腫脹は，各群ともに++が一番多く，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 49.4%（123/249 名），47.0%（118/251 名），48.6%（120/247 名），次いで+がそれぞれ 37.3%（93/249 名），38.6%（97/251 名），36.4%（90/247 名），症状がなかった患者はそれぞれ 4.0%（10/249 名），5.2%（13/251 名），4.0%（10/247 名）であり，投与群間に差を認めなかった（表 2.7.6.24.3-1, Kruskal-Wallis 検定, p=0.648）．2w の下鼻甲介粘膜の腫脹は，ビラスチン 20 mg 群及びプラセボ群ではベースラインと同様に++が一番多く，それぞれ 43.8%（109/249 名）及び 44.5%（109/245 名），次いで+がそれぞれ 41.0%（102/249 名）及び 40.8%（100/245 名）であった．一方，フェキソフェナジン塩酸塩群では+が一番多く 45.2%（108/239 名），次いで++が 43.1%（103/239 名）であった．症状がなかった患者はビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 8.0%（20/249 名），9.0%（22/245 名），6.3%（15/239 名）であった．ビラスチン 20 mg 群はプラセボ群と比べて 2w 及び最終評価時で差を認めず（Wilcoxon の順位和検定，2w：p=0.689，最終評価時：p=0.697），フェキソフェナジン塩酸塩群も差を認めなかった（同検定，2w：p=0.965，最終評価時：p=0.907）．

ベースライン（Day 0）の下鼻甲介粘膜の色調は，各群ともに+が一番多く，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 59.0%（147/249 名），59.8%（150/251 名），57.1%（141/247 名），次いで+++がそれぞれ 24.9%（62/249 名），19.9%（50/251 名），21.9%（54/247 名），症状がなかった患者はそれぞれ 4.4%（11/249 名），6.0%（15/251 名），5.3%（13/247 名）であり，投与群間に差を認めなかった（表 2.7.6.24.3-1，Kruskal-Wallis 検定，p=0.586）．2w の下鼻甲介粘膜の色調は，各群ともにベースラインと同様に+が一番多く，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 55.8%（139/249 名），61.6%（151/245 名），58.2%（139/239 名）であった．症状がなかった患者はそれぞれ 12.0%（30/249 名），10.6%（26/245 名），7.9%（19/239 名）であった．ビラスチン 20 mg 群はプラセボ群と比べて 2w 及び最終評価時で差を認めず（Wilcoxon の順位和検定，2w：p=0.552，最終評価時：p=0.596），フェキソフェナジン塩酸塩群も差を認めなかった（同検定，2w：p=0.153，最終評価時：p=0.183）．

ベースライン（Day 0）の水様性分泌量は，各群ともに+が一番多く，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 50.6%（126/249 名），57.0%（143/251 名），57.5%（142/247 名），症状がなかった患者はそれぞれ 24.5%（61/249 名），21.5%（54/251 名），19.8%（49/247 名）であり，投与群間に差を認めなかった（表 2.7.6.24.3-1，Kruskal-Wallis 検定，p=0.880）．2w の水様性分泌量は，各群ともにベースラインと同様に+が一番多く，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 46.2%（115/249 名），51.4%（126/245 名），51.9%（124/239 名）であった．症状がなかった患者はそれぞれ 30.9%（77/249 名），31.0%（76/245 名），26.8%（64/239 名）であった．ビラスチン 20 mg 群はプラセボ群と比べて 2w 及び最終評価時で差を認めず（Wilcoxon の順位和検定，2w：p=0.390，最終評価時：p=0.342），フェキソフェナジン塩酸塩群も差を認めなかった（同検定，2w：p=0.211，最終評価時：p=0.237）．

ベースライン（Day 0）の鼻汁の性状は，各群ともに+++が一番多く，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 61.8%（154/249 名），59.8%（150/251 名），63.2%（156/247 名），症状がなかった患者はそれぞれ 29.3%（73/249 名），27.1%（68/251 名），25.9%（64/247 名）であり，投与群間に差を認めなかった（表 2.7.6.24.3-1，Kruskal-Wallis 検定，p=0.792）．2w の鼻汁の性状は，各群ともにベースラインと同様に+++が一番多く，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 54.6%（136/249 名），49.0%（120/245 名），53.6%（128/239 名）であった．症状がなかった患者はそれぞれ 34.9%（87/249 名），38.8%（95/245 名），

33.1%（79/239 名）であった．ビラスチン 20 mg 群はプラセボ群と比べて 2w 及び最終評価時で差を認めず（Wilcoxon の順位和検定，2w：p=0.246，最終評価時：p=0.218），フェキソフェナジン塩酸塩群も差を認めなかった（同検定，2w：p=0.240，最終評価時：p=0.277）．

PPS でのいずれの鼻腔所見の結果も同様であった．

表 2.7.6.24.6.2.8-1　鼻腔所見の程度の分布（10055030 試験）

項目			プラセボ群 n(%) (N=251)	TAC-202 20 mg 群 n(%) (N=249)	フェキソフェナジン塩酸塩群 n(%) (N=247)	プラセボ群 # vs TAC-202 20 mg 群	プラセボ群 # vs フェキソフェナジン塩酸塩群	TAC-202 20 mg 群 # vs フェキソフェナジン塩酸塩群
Day0	下鼻甲介粘膜の腫脹	評価対象症例数	251	249	247	-	-	-
		+++	23(9 2)	23(9 2)	27(10 9)			
		++	118(47 0)	123(49 4)	120(48 6)			
		+	97(38 6)	93(37 3)	90(36 4)			
		-	13(5 2)	10(4 0)	10(4 0)			
	下鼻甲介粘膜の色調	評価対象症例数	251	249	247	-	-	-
		+++	50(19 9)	62(24 9)	54(21 9)			
		++	36(14 3)	29(11 6)	39(15 8)			
		+	150(59 8)	147(59 0)	141(57 1)			
		-	15(6 0)	11(4 4)	13(5 3)			
	水様性分泌量	評価対象症例数	251	249	247	-	-	-
		+++	5(2 0)	5(2 0)	5(2 0)			
		++	49(19 5)	57(22 9)	51(20 6)			
		+	143(57 0)	126(50 6)	142(57 5)			
		-	54(21 5)	61(24 5)	49(19 8)			
	鼻汁の性状	評価対象症例数	251	249	247	-	-	-
		+++	150(59 8)	154(61 8)	156(63 2)			
		++	29(11 6)	17(6 8)	23(9 3)			
		+	4(1 6)	5(2 0)	4(1 6)			
		-	68(27 1)	73(29 3)	64(25 9)			
1w	下鼻甲介粘膜の腫脹	評価対象症例数	248	248	247	p = 0 169	p = 0 445	p = 0 530
		+++	20(8 1)	20(8 1)	10(4 0)			
		++	100(40 3)	87(35 1)	109(44 1)			
		+	119(48 0)	123(49 6)	112(45 3)			
		-	9(3 6)	18(7 3)	16(6 5)			
	下鼻甲介粘膜の色調	評価対象症例数	248	248	247	p = 0 880	p = 0 825	p = 0 953
		+++	40(16 1)	43(17 3)	40(16 2)			
		++	28(11 3)	31(12 5)	32(13 0)			
		+	158(63 7)	147(59 3)	152(61 5)			
		-	22(8 9)	27(10 9)	23(9 3)			
	水様性分泌量	評価対象症例数	248	248	247	p = 0 660	p = 0 677	p = 0 991
		+++	4(1 6)	2(0 8)	3(1 2)			
		++	37(14 9)	37(14 9)	41(16 6)			
		+	138(55 6)	136(54 8)	126(51 0)			
		-	69(27 8)	73(29 4)	77(31 2)			
	鼻汁の性状	評価対象症例数	248	248	247	p = 0 613	p = 0 883	p = 0 517
		+++	121(48 8)	129(52 0)	121(49 0)			
		++	35(14 1)	30(12 1)	34(13 8)			
		+	10(4 0)	8(3 2)	5(2 0)			
		-	82(33 1)	81(32 7)	87(35 2)			

解析対象集団：FAS

N：症例数

n(%)：例数，割合

#：Wilcoxon の順位和検定

第 5 3 5 1 2 項　10055030 CSR 表 11 4 1 2 8-1

表 2.7.6.24.6.2.8-1　鼻腔所見の程度の分布（10055030 試験）（続き）

項目			プラセボ群 n(%) (N=251)	TAC-202 20 mg 群 n(%) (N=249)	フェキソフェナジン塩酸塩群 n(%) (N=247)	プラセボ群 # vs TAC-202 20 mg 群	プラセボ群 # vs フェキソフェナジン塩酸塩群	TAC-202 20 mg 群 # vs フェキソフェナジン塩酸塩群
2w	下鼻甲介粘膜の腫脹	評価対象症例数	245	249	239	p = 0 689	p = 0 965	p = 0 655
		+++	14(5 7)	18(7 2)	13(5 4)			
		++	109(44 5)	109(43 8)	103(43 1)			
		+	100(40 8)	102(41 0)	108(45 2)			
		-	22(9 0)	20(8 0)	15(6 3)			
	下鼻甲介粘膜の色調	評価対象症例数	245	249	239	p = 0 552	p = 0 153	p = 0 447
		+++	46(18 8)	53(21 3)	48(20 1)			
		++	22(9 0)	27(10 8)	33(13 8)			
		+	151(61 6)	139(55 8)	139(58 2)			
		-	26(10 6)	30(12 0)	19(7 9)			
	水様性分泌量	評価対象症例数	245	249	239	p = 0 390	p = 0 211	p = 0 749
		+++	3(1 2)	9(3 6)	2(0 8)			
		++	40(16 3)	48(19 3)	49(20 5)			
		+	126(51 4)	115(46 2)	124(51 9)			
		-	76(31 0)	77(30 9)	64(26 8)			
	鼻汁の性状	評価対象症例数	245	249	239	p = 0 246	p = 0 240	p = 0 997
		+++	120(49 0)	136(54 6)	128(53 6)			
		++	26(10 6)	23(9 2)	25(10 5)			
		+	4(1 6)	3(1 2)	7(2 9)			
		-	95(38 8)	87(34 9)	79(33 1)			
最終評価	下鼻甲介粘膜の腫脹	評価対象症例数	250	249	247	p = 0 697	p = 0 907	p = 0 608
		+++	15(6 0)	18(7 2)	13(5 3)			
		++	110(44 0)	109(43 8)	106(42 9)			
		+	103(41 2)	102(41 0)	113(45 7)			
		-	22(8 8)	20(8 0)	15(6 1)			
	下鼻甲介粘膜の色調	評価対象症例数	250	249	247	p = 0 596	p = 0 183	p = 0 473
		+++	47(18 8)	53(21 3)	48(19 4)			
		++	23(9 2)	27(10 8)	36(14 6)			
		+	154(61 6)	139(55 8)	143(57 9)			
		-	26(10 4)	30(12 0)	20(8 1)			
	水様性分泌量	評価対象症例数	250	249	247	p = 0 342	p = 0 237	p = 0 865
		+++	3(1 2)	9(3 6)	3(1 2)			
		++	41(16 4)	48(19 3)	50(20 2)			
		+	127(50 8)	115(46 2)	125(50 6)			
		-	79(31 6)	77(30 9)	69(27 9)			
	鼻汁の性状	評価対象症例数	250	249	247	p = 0 218	p = 0 277	p = 0 873
		+++	122(48 8)	136(54 6)	131(53 0)			
		++	26(10 4)	23(9 2)	25(10 1)			
		+	4(1 6)	3(1 2)	7(2 8)			
		-	98(39 2)	87(34 9)	84(34 0)			

解析対象集団：FAS

N：症例数

n(%)：例数，割合

#：Wilcoxon の順位和検定

第 5 3 5 1 2 項　10055030 CSR 表 11 4 1 2 8-1

2.7.6.24.6.2.9 全般的治療満足度

FAS を対象に，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群での全般的治療満足度（スコア 1：極めて不満，2：不満，3：普通，4：満足，5：極めて満足）の頻度集計を表 2.7.6.24.6.2.9-1 に，FAS での各群の全般的治療満足度の分布を図 2.7.6.24.6.2.9-1 に示した．

最終評価時に極めて満足及び満足（スコア 4 及び 5）と評価した患者の割合は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群，フェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 43.8%（109/249 名），31.2%（78/250 名），43.7%（108/247 名）であった．

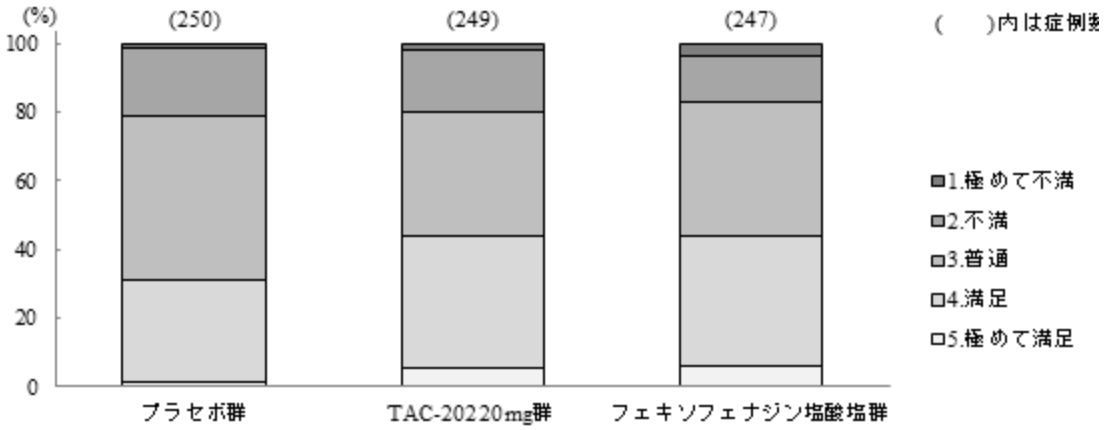
ビラスチン 20 mg 群はプラセボ群と比べて極めて満足及び満足と評価した患者の割合が高かった（Fisher 検定，最終評価時：p=0.004）．フェキソフェナジン塩酸塩群もプラセボ群と比べて極めて満足及び満足と評価した患者の割合が高かったが（同検定，最終評価時：p=0.004），ビラスチン 20 mg 群とフェキソフェナジン塩酸塩群の間に差を認めなかった（同検定，最終評価時：p=1.000）．不満及び極めて不満と評価した患者はいずれの投与群でも 2 割程度認めた．

表 2.7.6.24.6.2.9-1　全般的治療満足度の分布（10055030 試験）

項目　全般的治療満足度

	プラセボ群 n(%) (N=251)	TAC-202 20 mg 群 n(%) (N=249)	フェキソフェナジン塩酸塩群 n(%) (N=247)	プラセボ群 vs TAC-202 20 mg 群		プラセボ群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群		TAC-202 20 mg 群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	
評価対象症例数	250	249	247						
満足度(4 又は 5)	78(31.2)	109(43.8)	108(43.7)	p = 0.004	#1	p = 0.004	#1	p = 1.000	#1
5: 極めて満足	3(1.2)	13(5 2)	15(6.1)	p = 0.014	#2	p = 0.005	#2	p = 0.775	#2
4: 満足	75(30.0)	96(38.6)	93(37.7)						
3: 普通	119(47.6)	91(36.5)	97(39.3)						
2: 不満	50(20.0)	45(18.1)	33(13.4)						
1: 極めて不満	3(1.2)	4(1.6)	9(3.6)						

解析対象集団：FAS
N：症例数
n(%)：例数，割合
#1: Fisher 検定
#2: Wilcoxon の順位和検定
第 5 3 5 1 2 項　10055030 CSR 表 11.4.1.2.9-1



解析対象集団：FAS
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 図 11.4.1.2.9-1

図 2.7.6.24.6.2.9-1　全般的治療満足度の分布図（10055030 試験）

2.7.6.24.6.2.10　部分集団の検討

FAS を対象に，TNSS の 2W の期間平均変化量のプラセボ群に対するビラスチン 20 mg 群の優越性を下記の部分集団で検討した.

1) 性別：女，男
2) 割付因子（本登録前 3 日間の TNSS の合計）：16 点以上 23 点以下，24 点以上
3) 地域：東京，大阪
4) 治験実施施設：医療法人[redacted]クリニック，医療法人社団[redacted]クリニック，医療法人[redacted]クリニック，医療法人[redacted]病院
5) ベースラインのアレルギー性鼻炎症状の重症度分類：重症以上，中等症以下

なお，3)地域は 4)治験実施施設から下記のように分類した.

東京：医療法人[redacted]クリニック，医療法人社団[redacted]クリニック
大阪：医療法人[redacted]クリニック，医療法人[redacted]病院

(1) 性別

性別を層別因子とした TNSS の期間平均変化量の部分集団解析結果を表 2.7.6.24.6.2.10-1 に示した.

性別分布は, 男性がビラスチン 20 mg 群で 116 名, プラセボ群で 112 名, 女性がビラスチン 20 mg 群で 133 名，プラセボ群で 139 名であった．2W の期間平均変化量での，プラセボ群に対するビラスチン 20 mg 群の調整平均値の差の推定値（95%信頼区間）は男性で-0.16（-0.59～0.27），女性で-0.49（-0.92～-0.07）であり，ビラスチン 20 mg 群はプラセボ群と比べて，女性では差を認めたが，男性では差を認めなかった（男性：p=0.460，女性：p=0.024）．フェキソフェナジン塩酸塩群も同様の傾向を示した（男性：p=0.765，女性：p=0.002）.

表 2.7.6.24.6.2.10-1　TNSS の期間平均変化量の部分集団解析（層別因子：性別）（10055030 試験）

項目	TNSS							
性別	投与群	期間平均	要約統計量	ベースライン (N=403)	Day1～3 (N=403)	Day1～7 (N=403)	1W (N=403)	2W (N=403)
女	プラセボ群	実測値	n	139	139	139	139	139
			Mean (SD)	7 40(1 50)	7 01(1 83)	6 95(1 71)	6 90(1 84)	6 85(1 98)
			Median	7 00	6 67	6 71	6 75	6 50
			Min - Max	5 0 - 12 5	3 0 - 11 0	3 3 - 11 6	3 0 - 12 0	2 5 - 14 0
		期間平均変化量	n	-	139	139	139	139
			Mean (SD)	-	-0 38(1 62)	-0 45(1 55)	-0 49(1 72)	-0 54(1 82)
			Median	-	-0 42	-0 50	-0 50	-0 50
			Min - Max	-	-6 5 - 4 4	-6 9 - 3 5	-7 3 - 4 8	-8 0 - 4 5
			平均値の推定値 #	-	-0 38	-0 44	-0 49	-0 55
			平均値の 95%CI #	-	-0 63 - -0 12	-0 69 - -0 19	-0 77 - -0 21	-0 85 - -0 25
	TAC-202 20 mg 群	実測値	n	133	133	133	133	133
			Mean (SD)	7 41(1 50)	6 34(1 83)	6 41(1 87)	6 47(2 05)	6 37(2 18)
			Median	7 00	6 33	6 29	6 25	6 25
			Min - Max	4 8 - 11 8	3 0 - 11 3	2 1 - 12 1	1 5 - 12 8	1 8 - 12 8
		期間平均変化量	n	-	133	133	133	133
			Mean (SD)	-	-1 07(1 67)	-1 00(1 71)	-0 94(1 90)	-1 03(1 94)
			Median	-	-1 00	-0 93	-1 00	-1 00
			Min - Max	-	-6 3 - 2 8	-6 0 - 3 6	-6 0 - 4 3	-8 0 - 5 5
			平均値の推定値 #	-	-1 06	-0 99	-0 93	-1 04
			平均値の 95%CI #	-	-1 32 - -0 80	-1 24 - -0 74	-1 22 - -0 65	-1 35 - -0 73
	フェキソフェナジン塩酸塩群	実測値	n	131	131	131	131	131
			Mean(SD)	7 47(1 49)	6 61(1 72)	6 54(1 65)	6 50(1 81)	6 22(1 92)
			Median	7 00	6 67	6 57	6 50	6 00
			Min - Max	5 3 - 11 5	2 3 - 10 0	2 6 - 11 7	2 3 - 13 8	2 8 - 11 5
		期間平均変化量	n	-	131	131	131	131
			Mean (SD)	-	-0 86(1 61)	-0 93(1 55)	-0 97(1 73)	-1 25(1 86)
			Median	-	-0 67	-0 82	-0 75	-1 00
			Min - Max	-	-5 3 - 4 3	-5 6 - 3 8	-5 8 - 3 5	-6 3 - 4 3
			平均値の推定値 #	-	-0 85	-0 90	-0 95	-1 24
			平均値の 95%CI #	-	-1 11 - -0 58	-1 16 - -0 65	-1 23 - -0 66	-1 54 - -0 93
	プラセボ群 vs TAC-202 20 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 69	-0 55	-0 44	-0 49
			平均値の差の 95%CI #	-	-1 05 - -0 32	-0 90 - -0 19	-0 84 - -0 05	-0 92 - -0 07
			P Value #	-	<0 001	0 002	0 029	0 024
	プラセボ群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 47	-0 46	-0 46	-0 69
			平均値の差の 95%CI #	-	-0 84 - -0 10	-0 82 - -0 11	-0 86 - -0 06	-1 12 - -0 26
			P Value #	-	0 012	0 011	0 025	0 002
	TAC-202 20 mg 群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	0 22	0 09	-0 01	-0 20
			平均値の差の 95%CI #	-	-0 15 - 0 59	-0 27 - 0 44	-0 42 - 0 39	-0 63 - 0 24
			P Value #	-	0 248	0 640	0 947	0 371

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
#：線形モデルの固定効果：投与群，TNSS の期間平均のベースライン及び施設
第 5.3.5.1.2 項 10055030 CSR 表 11.4.2.8.1-1 改変

表 2.7.6.24.6.2.10-1　TNSS の期間平均変化量の部分集団解析（層別因子：性別）（10055030 試験）（続き）

項目	TNSS							
性別	投与群	期間平均	要約統計量	ベースライン (N=344)	Day1～3 (N=344)	Day1～7 (N=344)	1W (N=344)	2W (N=344)
男	プラセボ群	実測値	n	112	112	112	112	112
			Mean (SD)	7 24(1 48)	6 96(1 57)	6 90(1 48)	6 85(1 59)	6 57(1 73)
			Median	7 00	7 00	6 86	6 75	6 25
			Min - Max	5 0 - 12 5	4 0 - 11 7	4 1 - 11 9	3 5 - 12 3	3 0 - 11 8
		期間平均変化量	n	-	112	112	112	112
			Mean (SD)	-	-0 28(1 17)	-0 35(1 15)	-0 40(1 36)	-0 67(1 59)
			Median	-	-0 25	-0 25	-0 25	-0 50
			Min - Max	-	-3 6 - 2 8	-3 8 - 1 9	-5 5 - 2 5	-5 5 - 4 0
			平均値の推定値 #	-	-0 35	-0 41	-0 46	-0 74
			平均値の 95%CI #	-	-0 62 - -0 07	-0 66 - -0 17	-0 74 - -0 19	-1 05 - -0 44
	TAC-202 20 mg 群	実測値	n	116	116	116	116	116
			Mean (SD)	7 56(1 59)	6 71(2 02)	6 78(1 82)	6 83(1 92)	6 60(2 06)
			Median	7 50	6 67	6 43	6 63	6 25
			Min - Max	5 0 - 12 5	1 3 - 11 0	3 4 - 10 9	3 0 - 11 0	3 3 - 11 0
		期間平均変化量	n	-	116	116	116	116
			Mean (SD)	-	-0 85(1 72)	-0 78(1 56)	-0 73(1 72)	-0 96(1 71)
			Median	-	-0 88	-0 82	-0 75	-1 00
			Min - Max	-	-8 8 - 3 0	-8 5 - 2 4	-8 3 - 3 0	-5 3 - 3 3
			平均値の推定値 #	-	-0 79	-0 72	-0 67	-0 90
			平均値の 95%CI #	-	-1 06 - -0 53	-0 97 - -0 48	-0 94 - -0 40	-1 21 - -0 60
	フェキソフェナジン塩酸塩群	実測値	n	116	116	116	116	116
			Mean(SD)	7 28(1 36)	6 70(1 84)	6 56(1 72)	6 45(1 77)	6 64(2 02)
			Median	7 25	6 67	6 57	6 50	6 25
			Min - Max	4 8 - 10 3	2 0 - 11 3	2 9 - 10 4	2 5 - 10 5	2 0 - 12 3
		期間平均変化量	n	-	116	116	116	116
			Mean (SD)	-	-0 58(1 65)	-0 72(1 52)	-0 83(1 57)	-0 64(1 84)
			Median	-	-0 50	-0 70	-0 75	-0 50
			Min - Max	-	-5 8 - 3 6	-5 6 - 3 6	-5 5 - 4 3	-7 5 - 5 5
			平均値の推定値 #	-	-0 60	-0 75	-0 86	-0 68
			平均値の 95%CI #	-	-0 87 - -0 33	-0 99 - -0 50	-1 13 - -0 59	-0 98 - -0 38
	プラセボ群 vs TAC-202 20 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 45	-0 31	-0 20	-0 16
			平均値の差の 95%CI #	-	-0 83 - -0 06	-0 66 - 0 04	-0 59 - 0 18	-0 59 - 0 27
			P Value #	-	0 022	0 082	0 298	0 460
	プラセボ群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 25	-0 33	-0 40	0 07
			平均値の差の 95%CI #	-	-0 64 - 0 13	-0 68 - 0 01	-0 78 - -0 01	-0 36 - 0 49
			P Value #	-	0 197	0 060	0 043	0 765
	TAC-202 20 mg 群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	0 20	-0 03	-0 19	0 23
			平均値の差の 95%CI #	-	-0 18 - 0 58	-0 37 - 0 32	-0 57 - 0 19	-0 20 - 0 65
			P Value #	-	0 309	0 884	0 320	0 295

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
#：線形モデルの固定効果：投与群，TNSS の期間平均のベースライン及び施設
第 5.3.5.1.2 項 10055030 CSR 表 11.4.2.8.1-1 改変

(2) 本登録前 3 日間の TNSS の合計

本登録前 3 日間の TNSS の合計を層別因子とした TNSS の期間平均変化量の部分集団解析結果を表 2.7.6.24.6.2.10-2 に示した.

本登録前 3 日間の TNSS の合計の分布は, 16 点以上 23 点以下がビラスチン 20 mg 群で 163 名, プラセボ群で 163 名，24 点以上がビラスチン 20 mg 群で 86 名，プラセボ群で 88 名であった．2W の期間平均変化量での, プラセボ群に対するビラスチン 20 mg 群の調整平均値の差の推定値（95%信頼区間）は 16 点以上 23 点以下で-0.40（-0.76～-0.04），24 点以上で-0.22（-0.78～0.33）であり，ビラスチン 20 mg 群はプラセボ群と比べて，16 点以上 23 点以下では差を認めたが，24 点以上では差を認めなかった（16 点以上 23 点以下：p=0.029，24 点以上：p=0.429）．フェキソフェナジン塩酸塩群も同様の傾向を示した（16 点以上 23 点以下：p=0.056，24 点以上：p=0.300）.

表 2.7.6.24.6.2.10-2　TNSS の期間平均変化量の部分集団解析［層別因子：割付因子（TNSS）］（10055030 試験）

項目　TNSS								
本登録前 3 日間の TNSS の合計	投与群	期間平均	要約統計量	ベースライン (N=489)	Day1～3 (N=489)	Day1～7 (N=489)	1W (N=489)	2W (N=489)
16 点以上 23 点以下	プラセボ群	実測値	n	163	163	163	163	163
			Mean (SD)	6 48(0 77)	6 50(1 51)	6 44(1 39)	6 39(1 54)	6 21(1 66)
			Median	6 50	6 33	6 29	6 25	6 00
			Min - Max	5 0 - 8 8	3 0 - 10 7	3 3 - 10 4	3 0 - 11 0	2 5 - 12 0
		期間平均変化量	n	-	163	163	163	163
			Mean (SD)	-	0 02(1 30)	-0 04(1 18)	-0 09(1 36)	-0 27(1 51)
			Median	-	-0 08	-0 07	0 00	-0 50
			Min - Max	-	-3 0 - 4 4	-3 4 - 3 5	-4 0 - 4 8	-4 5 - 4 5
			平均値の推定値 #	-	0 02	-0 05	-0 10	-0 27
			平均値の 95%CI #	-	-0 19 - 0 24	-0 25 - 0 16	-0 33 - 0 14	-0 53 - -0 02
	TAC-202 20 mg 群	実測値	n	163	163	163	163	163
			Mean (SD)	6 59(0 83)	5 99(1 64)	6 08(1 67)	6 15(1 88)	5 88(1 91)
			Median	6 50	6 00	5 86	6 00	5 50
			Min - Max	4 8 - 8 3	1 3 - 10 3	2 1 - 10 3	1 5 - 11 3	1 8 - 12 5
		期間平均変化量	n	-	163	163	163	163
			Mean (SD)	-	-0 59(1 37)	-0 50(1 40)	-0 44(1 65)	-0 70(1 69)
			Median	-	-0 67	-0 57	-0 75	-1 00
			Min - Max	-	-4 2 - 3 0	-4 0 - 3 3	-4 3 - 4 3	-4 5 - 5 5
			平均値の推定値 #	-	-0 58	-0 49	-0 42	-0 68
			平均値の 95%CI #	-	-0 79 - -0 37	-0 70 - -0 29	-0 66 - -0 19	-0 93 - -0 42
	フェキソフェナジン塩酸塩群	実測値	n	163	163	163	163	163
			Mean(SD)	6 58(0 85)	6 22(1 68)	6 10(1 54)	6 00(1 64)	5 91(1 85)
			Median	6 50	6 00	6 00	5 75	6 00
			Min - Max	4 8 - 8 5	2 0 - 11 3	2 6 - 10 4	2 3 - 10 5	2 0 - 12 3
		期間平均変化量	n	-	163	163	163	163
			Mean (SD)	-	-0 35(1 47)	-0 48(1 41)	-0 57(1 58)	-0 67(1 80)
			Median	-	-0 42	-0 50	-0 50	-0 75
			Min - Max	-	-3 9 - 4 3	-4 0 - 3 8	-4 5 - 4 3	-5 0 - 5 5
			平均値の推定値 #	-	-0 33	-0 45	-0 55	-0 63
			平均値の 95%CI #	-	-0 54 - -0 11	-0 66 - -0 25	-0 78 - -0 31	-0 88 - -0 37
	プラセボ群 vs TAC-202 20 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 61	-0 45	-0 33	-0 40
			平均値の差の 95%CI #	-	-0 91 - -0 31	-0 74 - -0 16	-0 66 - 0 01	-0 76 - -0 04
			P Value #	-	<0 001	0 003	0 055	0 029
	プラセボ群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 35	-0 41	-0 45	-0 35
			平均値の差の 95%CI #	-	-0 65 - -0 05	-0 69 - -0 12	-0 78 - -0 11	-0 71 - 0 01
			P Value #	-	0 022	0 006	0 009	0 056
	TAC-202 20 mg 群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	0 26	0 04	-0 12	0 05
			平均値の差の 95%CI #	-	-0 04 - 0 56	-0 25 - 0 33	-0 45 - 0 21	-0 31 - 0 41
			P Value #	-	0 094	0 782	0 478	0 788

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
#：線形モデルの固定効果：投与群，TNSS の期間平均のベースライン及び施設
第 5.3.5.1.2 項 10055030 CSR 表 11.4.2.8.2-1 改変

表 2.7.6.24.6.2.10-2　TNSS の期間平均変化量の部分集団解析［層別因子：割付因子（TNSS）］（10055030 試験）（続き）

項目　TNSS

本登録前3日間のTNSSの合計	投与群	期間平均	要約統計量	ベースライン (N=258)	Day1～3 (N=258)	Day1～7 (N=258)	1W (N=258)	2W (N=258)
24点以上	プラセボ群	実測値	n	88	88	88	88	88
			Mean (SD)	8 90(1 19)	7 90(1 71)	7 83(1 60)	7 78(1 70)	7 68(1 88)
			Median	8 50	8 00	7 93	8 00	7 63
			Min - Max	7 0 - 12 5	3 7 - 11 7	4 1 - 11 9	4 0 - 12 3	3 8 - 14 0
		期間平均変化量	n	-	88	88	88	88
			Mean (SD)	-	-1 00(1 46)	-1 07(1 48)	-1 12(1 69)	-1 22(1 90)
			Median	-	-0 92	-0 79	-0 75	-0 88
			Min - Max	-	-6 5 - 3 0	-6 9 - 2 6	-7 3 - 3 0	-8 0 - 2 8
			平均値の推定値 #	-	-1 07	-1 13	-1 18	-1 32
			平均値の 95%CI #	-	-1 42 - -0 71	-1 46 - -0 80	-1 54 - -0 83	-1 71 - -0 93
	TAC-202 20 mg 群	実測値	n	86	86	86	86	86
			Mean (SD)	9 17(1 08)	7 49(2 05)	7 53(1 83)	7 56(1 88)	7 60(2 06)
			Median	9 00	7 83	7 86	7 75	7 88
			Min - Max	7 3 - 12 5	2 3 - 11 3	3 3 - 12 1	3 5 - 12 8	3 8 - 12 8
		期間平均変化量	n	-	86	86	86	86
			Mean (SD)	-	-1 68(2 00)	-1 64(1 81)	-1 61(1 88)	-1 57(1 97)
			Median	-	-1 50	-1 32	-1 50	-1 38
			Min - Max	-	-8 8 - 2 8	-8 5 - 3 6	-8 3 - 4 3	-8 0 - 3 5
			平均値の推定値 #	-	-1 64	-1 60	-1 56	-1 55
			平均値の 95%CI #	-	-2 01 - -1 28	-1 93 - -1 26	-1 92 - -1 20	-1 95 - -1 15
	フェキソフェナジン塩酸塩群	実測値	n	84	84	84	84	84
			Mean(SD)	8 95(0 95)	7 48(1 66)	7 43(1 59)	7 40(1 71)	7 41(1 83)
			Median	9 00	7 67	7 64	7 50	7 50
			Min - Max	7 3 - 11 5	2 7 - 10 7	2 9 - 11 7	3 0 - 13 8	2 8 - 12 3
		期間平均変化量	n	-	84	84	84	84
			Mean (SD)	-	-1 47(1 68)	-1 51(1 54)	-1 55(1 62)	-1 54(1 88)
			Median	-	-1 17	-1 09	-1 25	-1 63
			Min - Max	-	-5 8 - 1 7	-5 6 - 0 9	-5 8 - 2 5	-7 5 - 2 8
			平均値の推定値 #	-	-1 55	-1 60	-1 63	-1 62
			平均値の 95%CI #	-	-1 92 - -1 18	-1 94 - -1 26	-2 00 - -1 27	-2 02 - -1 21
	プラセボ群 vs TAC-202 20 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 58	-0 46	-0 38	-0 22
			平均値の差の 95%CI #	-	-1 08 - -0 07	-0 93 - 0 00	-0 88 - 0 12	-0 78 - 0 33
			P Value #	-	0 025	0 052	0 139	0 429
	プラセボ群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 49	-0 47	-0 45	-0 29
			平均値の差の 95%CI #	-	-0 99 - 0 02	-0 94 - 0 01	-0 96 - 0 05	-0 85 - 0 26
			P Value #	-	0 060	0 053	0 080	0 300
	TAC-202 20 mg 群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	0 09	0 00	-0 07	-0 07
			平均値の差の 95%CI #	-	-0 42 - 0 60	-0 48 - 0 47	-0 58 - 0 44	-0 63 - 0 49
			P Value #	-	0 724	0 994	0 781	0 802

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
#：線形モデルの固定効果：投与群，TNSS の期間平均のベースライン及び施設
第 5.3.5.1.2 項 10055030 CSR 表 11.4.2.8.2-1 改変

(3) 地域

地域を層別因子としたTNSSの期間平均変化量の部分集団解析結果を表2.7.6.24.6.2.10-3に示した.

地域の分布は，東京がビラスチン 20 mg 群で 127 名，プラセボ群で 130 名，大阪がビラスチン 20 mg 群で 122 名，プラセボ群で 121 名であった．2W の期間平均変化量での，プラセボ群に対するビラスチン 20 mg 群の調整平均値の差の推定値（95%信頼区間）は東京で-0.23（-0.65～0.20），大阪で-0.47（-0.90～-0.03）であり，ビラスチン 20 mg 群はプラセボ群と比べて，大阪では差を認めたが，東京では差を認めなかった（東京：p=0.299，大阪：p=0.035）．フェキソフェナジン塩酸塩群も同様の傾向を示した（東京：p=0.301，大阪：p=0.035）.

表 2.7.6.24.6.2.10-3　TNSS の期間平均変化量の部分集団解析（層別因子：地域）（10055030 試験）

項目　TNSS

地域	投与群	期間平均	要約統計量	ベースライン (N=385)	Day1～3 (N=385)	Day1～7 (N=385)	1W (N=385)	2W (N=385)
東京	プラセボ群	実測値	n	130	130	130	130	130
			Mean (SD)	7 53(1 51)	7 33(1 75)	7 25(1 61)	7 19(1 68)	7 00(1 94)
			Median	7 25	7 00	7 14	7 00	6 75
			Min - Max	5 3 - 12 5	3 0 - 11 7	3 7 - 11 9	3 5 - 12 3	3 0 - 14 0
		期間平均変化量	n	-	130	130	130	130
			Mean (SD)	-	-0 21(1 49)	-0 28(1 34)	-0 34(1 44)	-0 53(1 73)
			Median	-	-0 13	-0 07	-0 25	-0 50
			Min - Max	-	-6 5 - 3 9	-6 9 - 2 8	-7 3 - 2 5	-8 0 - 4 0
			平均値の推定値 #	-	-0 23	-0 31	-0 37	-0 56
			平均値の 95%CI #	-	-0 48 - 0 03	-0 55 - -0 07	-0 63 - -0 11	-0 86 - -0 26
	TAC-202 20 mg 群	実測値	n	127	127	127	127	127
			Mean (SD)	7 74(1 52)	6 89(1 85)	6 90(1 84)	6 90(1 98)	6 92(2 08)
			Median	7 50	6 67	6 86	7 00	7 00
			Min - Max	5 0 - 12 5	3 0 - 11 0	3 3 - 10 9	2 8 - 11 0	2 3 - 11 5
		期間平均変化量	n	-	127	127	127	127
			Mean (SD)	-	-0 85(1 50)	-0 85(1 51)	-0 84(1 70)	-0 83(1 73)
			Median	-	-0 92	-0 86	-0 75	-0 75
			Min - Max	-	-5 7 - 3 0	-5 1 - 2 4	-5 0 - 3 0	-5 5 - 3 5
			平均値の推定値 #	-	-0 81	-0 80	-0 79	-0 79
			平均値の 95%CI #	-	-1 07 - -0 55	-1 04 - -0 56	-1 06 - -0 53	-1 09 - -0 48
	フェキソフェナジン塩酸塩群	実測値	n	128	128	128	128	128
			Mean(SD)	7 61(1 48)	6 91(1 82)	6 85(1 66)	6 81(1 68)	6 83(2 00)
			Median	7 50	7 00	7 00	7 00	6 88
			Min - Max	4 8 - 11 5	2 0 - 11 3	3 1 - 10 4	2 8 - 10 5	2 0 - 12 3
		期間平均変化量	n	-	128	128	128	128
			Mean (SD)	-	-0 70(1 67)	-0 76(1 59)	-0 80(1 69)	-0 78(1 96)
			Median	-	-0 54	-0 71	-0 75	-0 75
			Min - Max	-	-5 3 - 4 3	-5 6 - 3 8	-5 8 - 4 3	-6 3 - 5 5
			平均値の推定値 #	-	-0 70	-0 76	-0 80	-0 79
			平均値の 95%CI #	-	-0 96 - -0 44	-1 00 - -0 51	-1 06 - -0 54	-1 09 - -0 48
	プラセボ群 vs TAC-202 20 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 58	-0 49	-0 43	-0 23
			平均値の差の 95%CI #	-	-0 94 - -0 21	-0 83 - -0 15	-0 80 - -0 05	-0 65 - 0 20
			P Value #	-	0 002	0 005	0 025	0 299
	プラセボ群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 47	-0 45	-0 43	-0 22
			平均値の差の 95%CI #	-	-0 83 - -0 11	-0 79 - -0 11	-0 80 - -0 06	-0 65 - 0 20
			P Value #	-	0 011	0 010	0 022	0 301
	TAC-202 20 mg 群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	0 11	0 04	-0 01	0 00
			平均値の差の 95%CI #	-	-0 26 - 0 47	-0 30 - 0 39	-0 38 - 0 37	-0 43 - 0 43
			P Value #	-	0 557	0 802	0 977	0 994

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
#：線形モデルの固定効果：投与群，TNSS の期間平均のベースライン及び施設
第 5.3.5.1.2 項 10055030 CSR 表 11.4.2.8.3-1 改変

表 2.7.6.24.6.2.10-3　TNSS の期間平均変化量の部分集団解析（層別因子：地域）（10055030 試験）（続き）

項目　TNSS

地域	投与群	期間平均	要約統計量	ベースライン (N=362)	Day1～3 (N=362)	Day1～7 (N=362)	1W (N=362)	2W (N=362)
大阪	プラセボ群	実測値	n	121	121	121	121	121
			Mean (SD)	7 11(1 44)	6 63(1 61)	6 58(1 54)	6 54(1 71)	6 43(1 76)
			Median	6 75	6 33	6 43	6 50	6 25
			Min - Max	5 0 - 12 0	3 7 - 10 7	3 3 - 10 4	3 0 - 11 3	2 5 - 12 0
		期間平均変化量	n	-	121	121	121	121
			Mean (SD)	-	-0 47(1 37)	-0 53(1 42)	-0 57(1 69)	-0 68(1 72)
			Median	-	-0 50	-0 57	-0 50	-0 75
			Min - Max	-	-4 8 - 4 4	-4 6 - 3 5	-5 5 - 4 8	-5 8 - 4 5
			平均値の推定値 #	-	-0 49	-0 55	-0 58	-0 69
			平均値の 95%CI #	-	-0 76 - -0 22	-0 81 - -0 29	-0 88 - -0 29	-1 00 - -0 39
	TAC-202 20 mg 群	実測値	n	122	122	122	122	122
			Mean (SD)	7 20(1 51)	6 11(1 94)	6 25(1 82)	6 36(1 97)	6 02(2 08)
			Median	7 00	6 00	6 14	6 25	5 63
			Min - Max	4 8 - 12 5	1 3 - 11 3	2 1 - 12 1	1 5 - 12 8	1 8 - 12 8
		期間平均変化量	n	-	122	122	122	122
			Mean (SD)	-	-1 09(1 87)	-0 95(1 77)	-0 85(1 94)	-1 18(1 93)
			Median	-	-1 00	-0 95	-1 00	-1 38
			Min - Max	-	-8 8 - 2 8	-8 5 - 3 6	-8 3 - 4 3	-8 0 - 5 5
			平均値の推定値 #	-	-1 07	-0 93	-0 83	-1 16
			平均値の 95%CI #	-	-1 34 - -0 80	-1 19 - -0 67	-1 12 - -0 53	-1 46 - -0 85
	フェキソフェナジン塩酸塩群	実測値	n	119	119	119	119	119
			Mean(SD)	7 14(1 34)	6 38(1 68)	6 23(1 65)	6 12(1 84)	5 98(1 85)
			Median	7 00	6 33	6 00	5 75	6 00
			Min - Max	4 8 - 11 3	2 3 - 10 7	2 6 - 11 7	2 3 - 13 8	2 3 - 12 3
		期間平均変化量	n	-	119	119	119	119
			Mean (SD)	-	-0 76(1 59)	-0 91(1 47)	-1 02(1 62)	-1 16(1 75)
			Median	-	-0 58	-0 86	-0 75	-1 00
			Min - Max	-	-5 8 - 3 4	-5 6 - 2 7	-5 5 - 3 0	-7 5 - 4 3
			平均値の推定値 #	-	-0 76	-0 91	-1 02	-1 16
			平均値の 95%CI #	-	-1 04 - -0 49	-1 17 - -0 65	-1 32 - -0 73	-1 47 - -0 85
	プラセボ群 vs TAC-202 20 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 57	-0 38	-0 24	-0 47
			平均値の差の 95%CI #	-	-0 96 - -0 19	-0 75 - -0 02	-0 66 - 0 18	-0 90 - -0 03
			P Value #	-	0 004	0 041	0 258	0 035
	プラセボ群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 27	-0 37	-0 44	-0 47
			平均値の差の 95%CI #	-	-0 66 - 0 12	-0 74 - 0 00	-0 86 - -0 02	-0 90 - -0 03
			P Value #	-	0 170	0 051	0 040	0 035
	TAC-202 20 mg 群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	0 30	0 02	-0 20	0 00
			平均値の差の 95%CI #	-	-0 08 - 0 69	-0 35 - 0 38	-0 62 - 0 22	-0 44 - 0 43
			P Value #	-	0 122	0 930	0 351	0 990

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
#：線形モデルの固定効果：投与群，TNSS の期間平均のベースライン及び施設
第 5.3.5.1.2 項 10055030 CSR 表 11.4.2.8.3-1 改変

(4) 治験実施施設

治験実施施設を層別因子としたTNSSの期間平均変化量の部分集団解析で，治験実施施設の分布は，医療法人[redacted]クリニックがビラスチン20 mg群で68名，プラセボ群で69名，医療法人社団[redacted]クリニックがビラスチン20 mg群で59名，プラセボ群で61名，医療法人[redacted]がビラスチン20 mg群で59名，プラセボ群で61名，医療法人[redacted]病院がビラスチン20 mg群で63名，プラセボ群で60名であった．2Wの期間平均変化量での，プラセボ群に対するビラスチン20 mg群の調整平均値の差の推定値（95%信頼区間）は医療法人[redacted]クリニックで-0.15（-0.74～0.44），医療法人社団[redacted]クリニックで-0.31（-0.94～0.31），医療法人[redacted]クリニックで-0.51（-1.11～0.10），医療法人[redacted]病院で-0.45（-1.07～0.17）であり，調整平均値はいずれの治験実施施設でもプラセボ群に比べてビラスチン20 mg群が大きく，治験実施施設間で異なる傾向を認めなかった．フェキソフェナジン塩酸塩群も同様の傾向を示した．

(5) アレルギー性鼻炎症状の重症度分類

アレルギー性鼻炎症状の重症度分類を層別因子としたTNSSの期間平均変化量の部分集団解析結果を表2.7.6.24.6.2.10-4に示した．

ベースラインのアレルギー性鼻炎症状の重症度分類による分布は，重症以上がビラスチン20 mg群で55名，プラセボ群で53名，中等症以下がビラスチン20 mg群で194名，プラセボ群で198名であった．2Wの期間平均変化量での，プラセボ群に対するビラスチン20 mg群の調整平均値の差の推定値（95%信頼区間）は重症以上で-0.02（-0.77～0.72），中等症以下で-0.47（-0.80～-0.14）であり，ビラスチン20 mg群はプラセボ群と比べて，中等症以下では差を認めたが，重症以上では差を認めなかった（重症以上：p=0.950，中等症以下：p=0.005）．フェキソフェナジン塩酸塩群も同様の傾向を示した（重症以上：p=0.308，中等症以下：p=0.029）．

表 2.7.6.24.6.2.10-4　TNSS の期間平均変化量の部分集団解析（層別因子：アレルギー性鼻炎症状の重症度分類）（10055030 試験）

項目　TNSS								
ベースラインのアレルギー性鼻炎症状の重症度分類	投与群	期間平均	要約統計量	ベースライン (N=169)	Day1～3 (N=169)	Day1～7 (N=169)	1W (N=169)	2W (N=169)
重症以上	プラセボ群	実測値	n	53	53	53	53	53
			Mean (SD)	8 93(1 69)	8 21(1 88)	7 96(1 75)	7 77(1 81)	7 74(2 10)
			Median	8 75	8 67	8 14	8 00	7 50
			Min - Max	5 3 - 12 5	3 0 - 11 7	3 7 - 11 9	4 3 - 12 3	3 3 - 14 0
		期間平均変化量	n	-	53	53	53	53
			Mean (SD)	-	-0 73(1 69)	-0 97(1 67)	-1 16(1 81)	-1 20(2 09)
			Median	-	-0 42	-0 71	-0 50	-0 75
			Min - Max	-	-6 5 - 4 4	-6 9 - 2 5	-7 3 - 1 0	-8 0 - 2 8
			平均値の推定値 #	-	-0 82	-1 04	-1 21	-1 24
			平均値の 95%CI #	-	-1 27 - -0 36	-1 46 - -0 62	-1 67 - -0 75	-1 77 - -0 71
	TAC-202 20 mg 群	実測値	n	55	55	55	55	55
			Mean (SD)	8 96(1 52)	7 50(1 91)	7 59(1 75)	7 66(1 82)	7 85(2 06)
			Median	8 75	8 00	7 86	7 75	8 00
			Min - Max	6 0 - 12 5	2 3 - 11 0	3 6 - 10 7	4 0 - 11 0	3 8 - 12 8
		期間平均変化量	n	-	55	55	55	55
			Mean (SD)	-	-1 46(2 09)	-1 37(1 97)	-1 30(2 06)	-1 11(2 20)
			Median	-	-0 83	-1 00	-1 00	-0 75
			Min - Max	-	-8 8 - 2 3	-8 5 - 2 1	-8 3 - 2 5	-8 0 - 3 5
			平均値の推定値 #	-	-1 55	-1 46	-1 40	-1 26
			平均値の 95%CI #	-	-2 00 - -1 10	-1 88 - -1 04	-1 86 - -0 94	-1 80 - -0 73
	フェキソフェナジン塩酸塩群	実測値	n	61	61	61	61	61
			Mean(SD)	8 82(1 27)	7 73(1 71)	7 60(1 69)	7 51(1 90)	7 45(2 07)
			Median	9 00	8 00	8 00	7 75	7 67
			Min - Max	6 3 - 11 5	2 7 - 10 7	2 9 - 11 7	3 0 - 13 8	2 8 - 12 3
		期間平均変化量	n	-	61	61	61	61
			Mean (SD)	-	-1 08(1 74)	-1 21(1 58)	-1 31(1 71)	-1 37(2 08)
			Median	-	-0 75	-1 00	-1 25	-1 00
			Min - Max	-	-5 8 - 2 3	-5 6 - 2 5	-5 8 - 2 8	-7 5 - 3 0
			平均値の推定値 #	-	-1 29	-1 41	-1 51	-1 62
			平均値の 95%CI #	-	-1 72 - -0 85	-1 82 - -1 01	-1 95 - -1 06	-2 13 - -1 10
	プラセボ群 vs TAC-202 20 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 73	-0 42	-0 19	-0 02
			平均値の差の 95%CI #	-	-1 36 - -0 10	-1 01 - 0 17	-0 83 - 0 46	-0 77 - 0 72
			P Value #	-	0 024	0 162	0 564	0 950
	プラセボ群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 47	-0 37	-0 30	-0 38
			平均値の差の 95%CI #	-	-1 09 - 0 15	-0 95 - 0 21	-0 93 - 0 33	-1 10 - 0 35
			P Value #	-	0 134	0 206	0 350	0 308
	TAC-202 20 mg 群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	0 26	0 05	-0 11	-0 35
			平均値の差の 95%CI #	-	-0 34 - 0 87	-0 52 - 0 62	-0 73 - 0 51	-1 07 - 0 36
			P Value #	-	0 395	0 864	0 725	0 330

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
#：線形モデルの固定効果：投与群，TNSS の期間平均のベースライン及び施設
第 5.3.5.1.2 項 10055030 CSR 表 11.4.2.8.5-1 改変

表 2.7.6.24.6.2.10-4　TNSS の期間平均変化量の部分集団解析（層別因子：アレルギー性鼻炎症状の重症度分類）（10055030 試験）（続き）

項目　TNSS								
ベースラインのアレルギー性鼻炎症状の重症度分類	投与群	期間平均	要約統計量	ベースライン (N=578)	Day1～3 (N=578)	Day1～7 (N=578)	1W (N=578)	2W (N=578)
中等症以下	プラセボ群	実測値	n	198	198	198	198	198
			Mean (SD)	6 90(1 09)	6 67(1 51)	6 65(1 45)	6 64(1 62)	6 46(1 71)
			Median	6 75	6 67	6 57	6 50	6 25
			Min - Max	5 0 - 10 0	3 7 - 11 0	3 3 - 10 6	3 0 - 11 3	2 5 - 12 0
		期間平均変化量	n	-	198	198	198	198
			Mean (SD)	-	-0 23(1 35)	-0 25(1 26)	-0 26(1 44)	-0 44(1 57)
			Median	-	-0 25	-0 25	-0 25	-0 50
			Min - Max	-	-3 6 - 3 9	-3 4 - 3 5	-4 0 - 4 8	-4 5 - 4 5
			平均値の推定値 #	-	-0 24	-0 26	-0 28	-0 46
			平均値の 95%CI #	-	-0 45 - -0 04	-0 46 - -0 07	-0 49 - -0 06	-0 69 - -0 22
	TAC-202 20 mg 群	実測値	n	194	194	194	194	194
			Mean (SD)	7 06(1 26)	6 23(1 84)	6 29(1 78)	6 34(1 95)	6 09(1 98)
			Median	7 00	6 00	6 14	6 13	6 00
			Min - Max	4 8 - 10 3	1 3 - 11 3	2 1 - 12 1	1 5 - 12 8	1 8 - 12 5
		期間平均変化量	n	-	194	194	194	194
			Mean (SD)	-	-0 83(1 54)	-0 76(1 51)	-0 72(1 73)	-0 97(1 72)
			Median	-	-0 92	-0 84	-1 00	-1 00
			Min - Max	-	-5 5 - 3 0	-5 1 - 3 6	-5 0 - 4 3	-5 0 - 5 5
			平均値の推定値 #	-	-0 79	-0 72	-0 67	-0 92
			平均値の 95%CI #	-	-0 99 - -0 58	-0 92 - -0 53	-0 89 - -0 45	-1 16 - -0 69
	フェキソフェナジン塩酸塩群	実測値	n	186	186	186	186	186
			Mean(SD)	6 91(1 14)	6 30(1 65)	6 21(1 53)	6 14(1 62)	6 08(1 82)
			Median	6 75	6 33	6 00	6 00	6 00
			Min - Max	4 8 - 10 0	2 0 - 11 3	2 6 - 10 4	2 3 - 10 5	2 0 - 12 3
		期間平均変化量	n	-	186	186	186	186
			Mean (SD)	-	-0 61(1 58)	-0 70(1 50)	-0 77(1 63)	-0 83(1 78)
			Median	-	-0 50	-0 68	-0 75	-0 75
			Min - Max	-	-4 5 - 4 3	-4 6 - 3 8	-4 8 - 4 3	-5 0 - 5 5
			平均値の推定値 #	-	-0 61	-0 71	-0 78	-0 82
			平均値の 95%CI #	-	-0 82 - -0 41	-0 91 - -0 51	-1 00 - -0 55	-1 06 - -0 59
	プラセボ群 vs TAC-202 20 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 54	-0 46	-0 40	-0 47
			平均値の差の 95%CI #	-	-0 83 - -0 26	-0 73 - -0 19	-0 70 - -0 09	-0 80 - -0 14
			P Value #	-	<0 001	0 001	0 012	0 005
	プラセボ群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0 37	-0 44	-0 50	-0 37
			平均値の差の 95%CI #	-	-0 66 - -0 08	-0 72 - -0 17	-0 81 - -0 19	-0 70 - -0 04
			P Value #	-	0 013	0 002	0 002	0 029
	TAC-202 20 mg 群 vs フェキソフェナジン塩酸塩群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	0 17	0 01	-0 11	0 10
			平均値の差の 95%CI #	-	-0 12 - 0 47	-0 26 - 0 29	-0 42 - 0 21	-0 24 - 0 43
			P Value #	-	0 245	0 920	0 510	0 565

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
#：線形モデルの固定効果：投与群，TNSS の期間平均のベースライン及び施設
第 5.3.5.1.2 項 10055030 CSR 表 11.4.2.8.5-1 改変

2.7.6.24.7 安全性の評価

2.7.6.24.7.1 有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.24.7.1-1 に示した.

治験薬投与後に発現した何らかの有害事象の発現割合は，ビラスチン 20 mg 群で 7.5%（19/255 名），プラセボ群で 4.7%（12/255 名），フェキソフェナジン塩酸塩群で 5.5%（14/254 名）であり，各投与群の発現割合は同程度であった．各投与群で発現割合が高かった有害事象は，器官別大分類（SOC）別では，ビラスチン 20 mg 群で「感染症および寄生虫症」2.0%（5/255 名），「臨床検査」2.0%（5/255 名），「神経系障害」1.6%（4/255 名），プラセボ群で「感染症および寄生虫症」2.4%（6/255 名），「臨床検査」0.8%（2/255 名），フェキソフェナジン塩酸塩群で「感染症および寄生虫症」1.6%（4/254 名），「神経系障害」1.6%（4/254 名），「臨床検査」1.2%（3/254 名）の順であった．また，PT 別では，各投与群で 2 名以上に発現した有害事象は，ビラスチン 20 mg 群では鼻咽頭炎（医師記載名 : 感冒）が 1.6%（4/255 名），尿中ウロビリノーゲン及び傾眠が各 0.8%（2/255 名），プラセボ群では鼻咽頭炎が 1.6%（4/255 名），フェキソフェナジン塩酸塩群では鼻咽頭炎が 1.2%（3/254 名），頭痛が 0.8%（2/254 名）であった．いずれの投与群でも，発現割合が最も高かった事象は鼻咽頭炎であり，その発現割合は同程度であった.

有害事象の程度別の発現割合は，軽度がビラスチン 20 mg 群，プラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 7.5%（19/255 名），3.1%（8/255 名），3.9%（10/254 名），中等度が 0%（0/255 名），1.6%（4/255 名），1.6%（4/254 名）であり，いずれの投与群でも高度の有害事象は発現しなかった．なお，中等度として報告された有害事象はプラセボ群で胃腸炎，鼻咽頭炎，咽頭炎，発疹が各 1 名，フェキソフェナジン塩酸塩群で胃腸炎，鼻咽頭炎，頭痛，卵巣機能不全が各 1 名であった.

SOC「神経系障害」に分類される有害事象の発現割合はビラスチン 20 mg 群で 1.6%（4/255 名），フェキソフェナジン塩酸塩群で 1.6%（4/254 名）であり，プラセボ群では発現しなかった．これらの内訳は，ビラスチン 20 mg 群では傾眠が 0.8%（2/255 名），体位性めまい及び頭痛が各 0.4%（1/255 名）であり，このうち治験担当医師は傾眠の 2 名を副作用と判断した．傾眠の程度はいずれも軽度で，ビラスチン 20 mg の投与 2 日目及び 8 日目に発現し，いずれも投与終了後に回復した．フェキソフェナジン塩酸塩群では頭痛が 0.8%（2/254 名），浮動性めまい及び傾眠が各 0.4%（1/254 名）発現した.

プラセボ群に比べてビラスチン 20 mg 群で 2 名以上多く発現した有害事象は尿中ウロビリノーゲン及び傾眠であった. 尿中ウロビリノーゲン及び傾眠はビラスチン 20 mg で各 0.8%（2/255 名）に発現したが，プラセボ群での発現はなかった．また，フェキソフェナジン塩酸塩群に比べてビラスチン 20mg 群で 2 名以上多かった有害事象はなかった.

表 2.7.6.24.7.1-1　すべての有害事象（10055030 試験）

		プラセボ群 (N=255)								TAC-202 20 mg 群 (N=255)								フェキソフェナジン塩酸塩群 (N=254)							
				重症度								重症度						重症度							
MedDRA(ver.17.1)		Total		軽度		中等度		高度		Total		軽度		中等度		高度		Total		軽度		中等度		高度	
System Organ Class	Preferred Term	n(%)		n(%)		n(%)		n(%)		n(%)		n(%)		n(%)		n(%)		n(%)		n(%)		n(%)		n(%)	
何らかの有害事象		12	(4.7)	8	(3.1)	4	(1.6)	0	(0.0)	19	(7.5)	19	(7.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	14	(5.5)	10	(3.9)	4	(1.6)	0	(0.0)
耳および迷路障害		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	耳鳴	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害		1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	腹痛	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症		6	(2.4)	3	(1.2)	3	(1.2)	0	(0.0)	5	(2.0)	5	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.6)	2	(0.8)	2	(0.8)	0	(0.0)
	胃腸炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	鼻咽頭炎	4	(1.6)	3	(1.2)	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(1.6)	4	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.2)	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
	咽頭炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症		1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	擦過傷	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査		2	(0.8)	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.0)	5	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.2)	3	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血中トリグリセリド増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血中尿酸増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	尿中ブドウ糖陽性	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	白血球数増加	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	尿中ウロビリノーゲン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)

解析対象集団：安全性解析対象集団
N：症例数
n(%)：発現例数，割合
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 12.2.3.1-1

表 2.7.6.24.7.1-1　すべての有害事象（10055030 試験）（続き）

MedDRA(ver.17.1) System Organ Class	Preferred Term	プラセボ群 (N=255) Total n(%)		重症度 軽度 n(%)		中等度 n(%)		高度 n(%)		TAC-202 20 mg 群 (N=255) Total n(%)		重症度 軽度 n(%)		中等度 n(%)		高度 n(%)		フェキソフェナジン塩酸塩群 (N=254) Total n(%)		重症度 軽度 n(%)		中等度 n(%)		高度 n(%)	
筋骨格系および結合組織障害		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	背部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.6)	4	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.6)	3	(1.2)	1	(0.4)	0	(0.0)
	浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	体位性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	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	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
	傾眠	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	卵巣機能不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
呼吸器､胸郭および縦隔障害		1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	呼吸困難	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	鼻乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	口腔咽頭痛	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害		1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	円形脱毛症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	発疹	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	ほてり	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)

解析対象集団：安全性解析対象集団
N：症例数
n(%)：発現例数，割合
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 12.2.3.1-1

2.7.6.24.7.2 副作用

すべての副作用を表 2.7.6.24.7.2-1 に示した.

治験薬投与後に発現した何らかの副作用の発現割合はビラスチン 20 mg 群で 2.0%(5/255 名), プラセボ群で 0.8%（2/255 名), フェキソフェナジン塩酸塩群で 2.0%（5/254 名）であり，各投与群の発現割合は同程度であった． また，各投与群で発現した副作用は，ビラスチン 20 mg 群で傾眠が 0.8%（2/255 名），下痢，鼻乾燥及び円形脱毛症が各 0.4%（1/255 名)，プラセボ群では，腹痛及び白血球数増加が各 0.4%（1/255 名)，フェキソフェナジン塩酸塩群では，口内炎，血中アルカリホスファターゼ増加，浮動性めまい，頭痛及び傾眠が各 0.4%（1/254 名）であり，いずれも各 1～2 名の発現であった.

副作用の程度別の発現割合は，軽度がビラスチン 20 mg 群，プラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 2.0%（5/255 名)，0.8%（2/255 名)，1.6%（4/254 名）であり，中等度はフェキソフェナジン塩酸塩群の頭痛 1 名のみであり，いずれの投与群でも高度の副作用は発現しなかった.

表 2.7.6.24.7.2-1　すべての副作用（10055030 試験）

MedDRA(ver.17.1) System Organ Class	Preferred Term	プラセボ群 (N=255) Total n(%)		重症度 軽度 n(%)		中等度 n(%)		高度 n(%)		TAC-202 20 mg 群 (N=255) Total n(%)		重症度 軽度 n(%)		中等度 n(%)		高度 n(%)		フェキソフェナジン塩酸塩群 (N=254) Total n(%)		重症度 軽度 n(%)		中等度 n(%)		高度 n(%)	
何らかの副作用		2	(0.8)	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.0)	5	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.0)	4	(1.6)	1	(0.4)	0	(0.0)
胃腸障害		1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	腹痛	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査		1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	白血球数増加	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.2)	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
	浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	傾眠	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	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	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	鼻乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	円形脱毛症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

解析対象集団：安全性解析対象集団

N：症例数

n(%)：発現例数，割合

因果関係の判断基準：因果関係は，「関係なし」，「多分関係なし」，「可能性あり」，「多分関係あり」の 4 段階で評価され，「可能性あり」又は「多分関係あり」と判定された場合に，副作用として集計した．

第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 12.2.3.2-1

2.7.6.24.7.3 死亡

本試験では，死亡例の報告はなかった．

2.7.6.24.7.4 重篤な有害事象

本試験では，重篤な有害事象を認めなかった．

2.7.6.24.7.5 投与中止に至った有害事象

本試験では，有害事象のために中止した患者はいなかった．

2.7.6.24.7.6 臨床検査値

臨床検査値は評価時点ごとに集計した．更に，評価時点にかかわらず，各患者の最後の検査値を「最終評価時」として集計した．

いずれの投与群でも各評価時の臨床検査値でベースラインに比べて臨床的に問題となる変動を示す項目はなかった．ビラスチン 20 mg 群のトリグリセリドで，基準値を超える値（High）を示した患者が Day0 では 44 名であったが，Day14 では 53 名と，患者数が多い傾向を認めた．しかし，これらの患者の検査値の多くは 300 mg/dL 以下であり，臨床的に問題となる変動ではないと考えた．なお，プラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群では増加傾向を認めなかった．

その他の検査項目は，ビラスチン 20 mg 群とプラセボ群とで同様の変動であり，また，臨床検査値が基準値から悪化の方向へ逸脱（増加又は減少）した患者数が，明らかに増加傾向を示す臨床検査項目はなかった．

2.7.6.24.7.7 個々の臨床的に重要な異常

治験薬投与後に発現した有害事象のうち，臨床検査値に関連した有害事象がビラスチン 20 mg 群で 5 名，プラセボ群で 2 名，フェキソフェナジン塩酸塩群で 3 名に発現した．その内訳は，ビラスチン 20 mg 群では，尿中ウロビリノーゲン増加が 2 名，血中トリグリセリド増加，血中尿酸増加及び尿中ブドウ糖陽性が各 1 名，プラセボ群では，尿中ブドウ糖陽性及び白血球数増加が各 1 名，フェキソフェナジン塩酸塩群では，尿中ブドウ糖陽性，血中アルカリホスファターゼ増加及び尿中ウロビリノーゲン増加が各 1 名であった．このうち，治験担当医師はプラセボ群の白血球数増加及びフェキソフェナジン塩酸塩群の血中アルカリホスファターゼ増加を副作用と判断した．ビラスチン 20 mg 群で副作用と判断された臨床検査値に関連した有害事象は発現しなかった．

以下にビラスチン 20 mg 群で発現した臨床検査値異常の詳細を示した．

尿中ウロビリノーゲン増加が発現した 2 名のうち 1 名では，尿中ウロビリノーゲンは Day 14 の検査で陽性（3+）が確認され，投与終了 7 日後の検査で回復した．当該患者の合併症は花粉症のみであり，また Day14 の総ビリルビンは 0.5 mg/dL であり，治験担当医師は本剤の積極的な関与を疑う因子がないことから，本剤との因果関係を「多分関係なし」と評価した．もう 1 名も Day14 の検査でウロビリノーゲン陽性（2+）が確認され，投与終了 7 日後の検査で軽快（+）した．当該患者は合併症を有しておらず，また Day14 の総ビリルビンは 1.2 mg/dL であり，治験担当医師は偶発的な事象と判断し，本剤との因果関係を「多分関係なし」と評価した．

尿中ブドウ糖陽性は Day14 の検査で確認された（尿糖：3+）．投与中止 18 日後の検査で回復しているが，当該患者は Day0 の検査で陽性（尿糖：+）を認めており，投与中止 18 日後の空腹時血糖は 80 mg/dL であり，治験担当医師は患者素因による変動と考え，本剤との因果関係を「関係なし」と評価した．

血中トリグリセリド増加は Day14 の検査で確認された（TG：2570 mg/dL）．投与中止 7 日後の検査で回復しているが，当該患者は脂質異常症及び脂肪肝を合併しており，治験担当医師は合併症による変動と考え，本剤との因果関係を「関係なし」と評価した．

血中尿酸増加は Day14 の検査で確認された（尿酸：9.2 mg/dL）．投与中止 9 日後の検査で回復しているが，当該患者は Day0 の尿酸値は 6.6 mg/dL と基準値上限に近い値を示しており，治験担当医師は患者素因による変動と考え，本剤との因果関係を「関係なし」と評価した．

2.7.6.24.7.8 バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温）は評価時点ごとに集計した．更に，評価時点にかかわらず，各患者の最後の測定値を「最終評価時」として集計した．

ビラスチン 20 mg 群のバイタルサインの変動はプラセボ群と同様の変動であり，また，バイタルサインに関連した有害事象も発現しなかった．

2.7.6.24.7.9 12 誘導心電図

12 誘導心電図は評価時点ごとに集計した．更に，評価時点にかかわらず，各患者の最後の測定値を「最終評価時」として集計した．

12 誘導心電図で測定した QT 間隔を Fridericia 法により心拍補正を行った．Day 14 及び最終評価時の QTcF 間隔の測定値及び最終評価時点のベースラインからの変化量の分布を表 2.7.6.24.7.9-1 に示した．

Day 14 に測定した QTcF 間隔で，ビラスチン 20 mg 群で実測値が 450 msec を超える患者はいなかった．また，ベースラインからの変化量が「30 msec を超える 60 msec 以下」の患者を 3.2%（8/255 名）認めたが，これらの患者の実測値はいずれも 450 msec 以下であった．なお，ベースラインからの変化量が 60 msec を超えた患者はいなかった．最終評価時の測定結果も同様であった．

プラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群では，Day 14 に測定した QTcF 間隔の実測値が「450 msec を超える 480 msec 以下」であった患者が各 1 名（0.4%）であったが，いずれもベースラインからの変化量は 30 msec 以下であった．また，ベースラインからの変化量が「30 msec を超える 60 msec 以下」の患者が，それぞれ 0.4%（1/225 名）及び 0.8%（2/254 名）であったが，実測値はいずれも 450 msec 以下であった．最終評価時の測定結果も同様であった．

なお，いずれの投与群でも，臨床的に重要な異常と治験担当医師に判断された所見や SOC「心臓障害」に分類される有害事象は発現しなかった．

表 2.7.6.24.7.9-1　12 誘導心電図の測定値及び最終評価時点のベースラインからの変化量の分布（10055030 試験）

項目　QTcF 間隔(msec)

時期			プラセボ群 n(%) (N=255)	TAC-202 20 mg 群 n(%) (N=255)	フェキソフェナジン塩酸塩群 n(%) (N=254)
Day 14	実測値	評価対象症例数	246	251	239
		450 msec 以下	245(99.6)	251(100.0)	238(99.6)
		450 msec を超える 480 msec 以下	1(0.4)	0(0.0)	1(0.4)
		480 msec を超える 500 msec 以下	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		500 msec を超える	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	ベースラインからの変化量	評価対象症例数	246	251	239
		30 msec 以下	245(99.6)	243(96.8)	237(99 2)
		30 msec を超える 60 msec 以下	1(0.4)	8(3.2)	2(0.8)
		60 msec を超える	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
最終評価	実測値	評価対象症例数	254	253	252
		450 msec 以下	253(99.6)	253(100.0)	251(99.6)
		450 msec を超える 480 msec 以下	1(0.4)	0(0.0)	1(0.4)
		480 msec を超える 500 msec 以下	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		500 msec を超える	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	ベースラインからの変化量	評価対象症例数	254	253	252
		30 msec 以下	253(99.6)	245(96.8)	250(99 2)
		30 msec を超える 60 msec 以下	1(0.4)	8(3.2)	2(0.8)
		60 msec を超える	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

解析対象集団：安全性解析対象集団
N：症例数
n(%)：例数，割合
第 5.3.5.1.2 項　10055030 CSR 表 12.5.2-1

2.7.6.24.8　結論

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に，本剤 20 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した場合の有効性及び安全性を，プラセボを対照に検証し，以下の結果を得た.

＜有効性＞

・主解析として，FAS を対象に線形モデルを用いて調整解析を行った結果，ビラスチン 20 mg 群のプラセボ群に対する TNSS の Day 10～13 の期間平均変化量の調整平均値（95%CI）の差の推定値は-0.35（-0.65～-0.05）であり，事前に規定した有意水準（両側）5%を群間比較の検定の p 値が下回ったことから（p=0.023），ビラスチン 20 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証できた.

・プラセボ群に対するビラスチン 20 mg 群の優越性が検証できたことから，ビラスチン 20 mg 群の有効性をフェキソフェナジン塩酸塩群と比較検討した結果，ビラスチン 20 mg 群とフェキソフェナジン塩酸塩群の間に有意な差を認めなかった（p=0.999）.

・ビラスチン 20 mg 群の TNSS の期間平均変化量はプラセボ群に対し有意な差をもって改善した（Day 1～3：p<0.001，Day 1～7：p=0.001，1W：p=0.018）．一方，ビラスチン 20 mg 群とフェキソフェナジン塩酸塩群の間に差は認めなかった（Day 1～3 : p=0.135，Day 1～7 : p=0.820，1W : p=0.478）.

・経時的なTNSSの推移（Day 1～13）を検討したところ，ビラスチン20 mg群ではDay 1で-0.99±1.87（平均値±SD，以下同様）を示し，プラセボ群の-0.28±1.67と比較して差をもって改善し（p<0.001），ベースラインからの変化量は投与期間を通してほぼ一定であった．フェキソフェナジン塩酸塩群も同様にDay 1で-0.62±1.90を示し，プラセボ群と比較して差をもって改善した（p=0.032）．なお，Day1では，ビラスチン20 mg群はフェキソフェナジン塩酸塩群と比較して差をもって改善した（p=0.032）．Day 3以降はビラスチン20 mg群とフェキソフェナジン塩酸塩群のTNSSの変化量の推移はほぼ類似していた．

・TSS及びT3NSSもTNSSと同様に，ビラスチン20 mg群はプラセボ群と比べて投与初期から投与期間を通じて改善した．一方，TOSSは，ビラスチン20 mg群はプラセボ群と比べて，Day 1～3，Day 1～7及び1Wでは差をもって改善したものの，2Wでは差を認めなかった（Day 1～3：p=0.004，Day 1～7：p=0.009，1W：p=0.038，2W：p=0.113）．また，ビラスチン20 mg群はフェキソフェナジン塩酸塩群と比べていずれの期間でもTOSSの期間平均変化量は小さく，1W及び2Wでフェキソフェナジン塩酸塩群はビラスチン20 mg群に対して差をもって改善した（Day 1～3：p=0.374，Day 1～7：p=0.067，1W：p=0.022，2W：p=0.020）．

・症状別（鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感，眼のかゆみ，流涙，鼻汁回数及びくしゃみ回数）では，いずれの症状の変化量も投与期間を通じてプラセボ群と比べ，ビラスチン20 mg群で大きく，2Wにおいてくしゃみ発作，眼のかゆみ及びくしゃみ回数でプラセボ群と比べて差をもって改善した（それぞれ，p=0.013，p=0.026，p=0.024）．フェキソフェナジン塩酸塩群でもビラスチン20 mg群と同様の傾向を示したが，くしゃみ発作，眼のかゆみ及びくしゃみ回数に加え，流涙でもプラセボ群と比べて差をもって改善した（それぞれ，p=0.016，p<0.001，p=0.018，p=0.009）．流涙については，ビラスチン20 mg群の期間平均変化量はフェキソフェナジン塩酸塩群と比べていずれの期間でも小さく，2Wでフェキソフェナジン塩酸塩群はビラスチン20 mg群に対して差をもって改善した（p=0.027）．

・PPS2を対象としたビラスチン20 mg群のベースラインからDay 13のTNSSの曲線下面積はプラセボ群と比べて差をもって改善したが（p=0.039），フェキソフェナジン塩酸塩群との間に差を認めなかった（p=0.740）．

・Day 1の治験薬投与1時間後及び治験薬2回目投与前のTNSSも，ビラスチン20 mg群はプラセボ群に比べて有意な差をもって改善したが（それぞれp=0.032，p=0.009），フェキソフェナジン塩酸塩群との間に差は認めなかった（それぞれp=0.451，p=0.304）．また，症状別（鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉及び鼻内そう痒感）のDay1の治験薬投与1時間後では，ビラスチン20 mg群はプラセボ群に比べてくしゃみ発作及び鼻内そう痒感でプラセボ群と比べて差をもって改善した（それぞれp=0.027，p=0.041），フェキソフェナジン塩酸塩群はプラセボ群と比べ鼻汁及び鼻閉で差をもって改善した（それぞれp=0.014，p=0.018）．ビラスチン20 mg群とフェキソフェナジン塩酸塩群との間にいずれの症状でも差を認めなかった．

・QOLスコアでは，総合スコアの2W及び最終評価時で，ビラスチン20 mg群はプラセボ群と比べて差を認めず，フェキソフェナジン塩酸塩群もいずれの項目でも差を認めなかった．

・日常生活の支障度スコアの期間平均変化量では，ビラスチン20 mg群がプラセボ群と比べて差をもって改善した期間はDay 1～3のみであった（Day 1～3：p=0.008，Day 1～7：p=0.057，1W：p=0.268，2W：p=0.487）．ビラスチン20 mg群とフェキソフェナジン塩酸塩群の間でいずれの期間でも差を認めなかった．

・治療改善率では治験薬投与終了時に改善（改善＋著明改善＋消失）と評価した患者の割合は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 32.1%（80/249 名），26.7%（67/251 名）及び 30.9%（76/247 名）であり，ビラスチン 20 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群の治療改善率はプラセボ群と比べて高かったものの，差を認めなかった（それぞれ p=0.202，p=0.322）.
・鼻腔所見では，ビラスチン 20 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群はプラセボ群と比べて，いずれの項目でも差を認めなかった.
・全般的治療満足度では，極めて満足及び満足（スコア 4 及び 5）と評価した患者の割合は，ビラスチン 20 mg 群, プラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 43.8%（109/249 名），31.2%（78/250 名）及び 43.7%（108/247 名）であり，ビラスチン 20 mg 群で極めて満足及び満足と評価した患者の割合はプラセボ群と比べて高かった（p=0.004）．ビラスチン 20 mg 群とフェキソフェナジン塩酸塩群の間に差を認めなかった（p=1.000）.
・部分集団の検討として，ビラスチン 20 mg 群の TNSS の 2W の期間平均変化量をプラセボ群と比べたところ，性別では女性で差をもって改善したが（p=0.024），男性で差を認めなかった（p=0.460）．割付因子の本登録前 3 日間の TNSS の合計（16 点以上 23 点以下，24 点以上）では 16 点以上 23 点以下で差をもって改善したが（p=0.029），24 点以上で差を認めなかった（p=0.429）．地域別（東京，大阪）では大阪で差をもって改善し（p=0.035），東京では差を認めなかったが（p=0.299），施設間に異なる傾向を認めなかった．アレルギー性鼻炎症状の重症度分類（重症以上，中等症以下）では中等症以下で差をもって改善したが（p=0.005），重症以上で差を認めなかった（p=0.950）．なお，フェキソフェナジン塩酸塩群でも同様の傾向を示した.

＜安全性＞
・いずれの投与群でも本試験中に死亡した患者，重篤な有害事象が発現した患者又は有害事象のために中止した患者はいなかった.
・何らかの有害事象の発現割合は，ビラスチン 20 mg 群，プラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群でそれぞれ 7.5%（19/255 名），4.7%（12/254 名）及び 5.5%（14/255 名）であり，ビラスチン 20 mg 群の発現割合はプラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群と同程度であった．また，ビラスチン 20 mg 群で発現した有害事象はすべて軽度であった.
・個々の有害事象では，発現割合が最も高かった事象は，ビラスチン 20 mg 群では鼻咽頭炎 1.6%（4/255 名）であったが，当該事象はプラセボ群及びフェキソフェナジン塩酸塩群でも最も高かった事象であり［それぞれ 1.6%（4/254 名），1.2%（3/254 名）］，その発現割合は同程度であった.
・プラセボ群に比べてビラスチン 20 mg 群で 2 名以上に多く発現した有害事象は，尿中ウロビリノーゲン及び傾眠が各 0.8%（2/255 名）であった．しかし，いずれも少数での発現であり，臨床的に大きな違いはないと考えた．また，フェキソフェナジン塩酸塩群に比べてビラスチン 20 mg 群で 2 名以上多く発現した有害事象はなかった.
・SOC「神経系障害」に分類される有害事象はビラスチン 20 mg 群では傾眠が 0.8%（2/255 名），体位性めまい及び頭痛が各 0.4%（1/255 名）であった．これらのうち，治験担当医師は 2 名に発現した傾眠を副作用と判断した．傾眠は，プラセボ群では発現しなかったが，フェキソフェナジン塩酸塩群では 0.4%（1/254 名）に発現しており，ビラスチン 20 mg 群での傾眠の発現割合はフェキソフェナジン塩酸塩群と同程度であった.

・何らかの副作用の発現割合はビラスチン 20 mg 群及びフェキソフェナジン塩酸塩群で，それぞれ 2.0%（5/255 名）及び 2.0%（5/254 名）であり，ビラスチン 20 mg 群の発現割合はフェキソフェナジン塩酸塩群と明らかな差はなく，同程度であった．
・臨床検査値に関し，ビラスチン 20 mg 群でトリグリセリドが，Day 0 に比べて Day 14 で，基準値から悪化の方向へ逸脱（増加）した患者数が多い傾向を認めたが，これらの患者の検査値の多くは 300 mg/dL 以下であり，臨床的に問題となる変動ではないと考えた．その他の臨床検査項目及びバイタルサイン，12 誘導心電図では臨床的に問題となる変動や異常を認めなかった．

以上の結果から，通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に本剤 20 mg 1 日 1 回投与のプラセボに対する優越性が検証できた．通年性アレルギー性鼻炎症状に対する効果はフェキソフェナジン塩酸塩 60 mg 1 日 2 回投与と同程度であり，その効果発現は速効性であることが示唆された．また，本剤 20 mg の有害事象の発現状況はプラセボとの差はなく，安全性はフェキソフェナジン塩酸塩と同程度であり，良好な安全性を示した．よって，本剤は，通年性アレルギー性鼻炎に対して臨床的に有用な薬剤であることが確認できた．

2.7.6.25　BILA0401/RAE試験（第 5.3.5.1.3 項）

2.7.6.25.1　試験方法及び成績

表題	A double-blind, randomised, dose-ranging study in four pararllel groups of 5, 10 and 20 mg bilastine versus placebo for the treatment of seasonal allergic rhinitis.
実施地域	南アフリカ
実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の患者の登録日） [redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の患者の完了日）
開発段階	第 II 相
目的	【主目的】 季節性アレルギー性鼻炎患者を対象として 14 日間投与時のビラスチン（以下，本剤）の推奨投与量を決定する. 【副次目的】 ・季節性アレルギー性鼻炎の鼻症状と非鼻症状の総合的な有効性を用量ごとに評価する. ・治験責任医師が最終投与後に臨床全般印象尺度（CGI）を用いて各用量の全般的評価を行う.
試験方法	多施設共同，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，並行群間比較試験
患者数	登録した患者 : 282 名, ランダム化した患者 : 254 名, 安全性解析対象集団 : 253 名, intention-to-treat（ITT）: 253 名，per protocol set（PPS）: 237 名.
患者数の設定根拠	有意水準 95%（両側 α=0.05）及び検出力 80%（β=0.20）で，総スコアの平均値の差 2.0 ポイント（最大偏差 3.4 ポイント）を統計学的に有意な差として検出するのに必要な患者数を 192 名（1 群あたり 48 名）と算出した. 約 20%の脱落率を考慮して，組み入れる患者数を 240 名（1 群あたり 60 名）とした.
試験対象集団及び主要な組入れ基準	季節性アレルギー性鼻炎患者で，以下の主要な選択基準を満たす患者 ・ 18 歳～70 歳の男性又は女性患者 ・ 少なくとも 1 つ以上の季節性抗原のプリックテストで陽性を示す患者 ・ 症状（鼻症状，非鼻症状）の程度を 0～3 のスコアで評価して症状のある患者 1) スクリーニング日（ランダム化 7 日前）: 鼻症状の合計スコア 6 点以上（最大 12 点） 2) 治験薬割付日（0 日目）: 割付前 3 日間の鼻症状の合計スコア 36 点以上（最大 72 点）（欠損値がある場合は比例した点数）
治験薬 ロット番号 用法・用量	被験薬 : 本剤（5 mg，10 mg，20 mg） 本剤 5，10 及び 20 mg を含むカプセル剤（ロット番号 : [redacted]，[redacted]，[redacted]） 対照薬 : プラセボ プラセボカプセル剤（ロット番号 : [redacted]） 【用法・用量】 治験薬投与の前日まで，プラセボを 1 回 1 カプセル，1 日 1 回で 7 日間（3～10 日間で調節可能）投与した．治験薬は 1 回 1 カプセル，1 日 1 回で 14 日間投与した．投与時間は毎朝空腹時（朝食前 1 時間又は朝食後 2 時間）とした.
治療期間	患者は 3～10 日間のプラセボ投与後に，1 日 1 回 14 日間の治験薬投与を受けた.

評価基準	【解析対象集団の定義】 安全性解析対象集団：ランダム化し，1 回以上治験薬を投与し，安全性評価をしたすべての患者. ITT：ランダム化し，1 回以上治験薬を投与した患者のうち，試験中止の有無にかかわらず，ベースライン評価があり，かつベースライン（0 日目）の後に 1 回以上評価したすべての患者. PPS：ランダム化した患者のうち，主要評価項目又は患者の組入れに関して治験実施計画書からの重大な逸脱及び違反がなく試験を完了したすべての患者. 【有効性】 主要評価項目： ベースライン（0 日目）と 14 日目の患者評価による総合症状スコア（TSS）の変化量 副次評価項目： ・各用量群の TSS の平均減少量，有意差を認めた投与群間の生データ及び補正データの平均差（95%CI で推定） ・0 日目に対する 7 日目の患者評価の TSS の変化 ・0 日目に対する 7 日目及び 14 日目の治験責任医師評価の TSS の変化 ・0 日目に対する 7 日目及び 14 日目の患者評価及び治験責任医師評価の鼻症状スコアの変化 ・0 日目に対する 7 日目及び 14 日目の患者及び治験責任医師評価の非鼻症状スコアの変化 ・0 日目に対する 7 日目及び 14 日目の視覚的アナログ尺度（VAS）を用いたアレルギー性鼻炎の不快感の全般的評価 ・投与終了時，CGI を用いた各用量に対する治験責任医師の全般的評価 評価スコア： ・鼻症状スコア 鼻汁，くしゃみ，鼻のかゆみ，鼻閉の 4 項目の症状スコアの合計 ・非鼻症状スコア 目のかゆみ，涙目，目の充血，耳及び口蓋のかゆみの 4 項目の症状スコアの合計 ・TSS 鼻症状スコアと非鼻症状スコアの 8 項目の合計 各症状は，0：症状無し，1：軽度（時々症状があるが，煩わしくない），2：中等度（しばしば症状があり，煩わしい），3：重症（持続的に症状があり，仕事や睡眠の妨げになる）で評価した. 患者自身の評価は毎日 1 日 2 回（朝／夕）日記に記載した. 【安全性】 ・有害事象 ・投与前後での血液学的検査，生化学的検査及び心電図 なお，有害事象は，多分関係あり，可能性あり，多分関係なし，関係なしの 4 段階で評価し，程度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した.
解析方法	【有効性】 用量を調整因子とした反復測定分散分析モデルを用いて，患者日誌のデータを解析した．症状の毎日の変化はグラフを用いて表示した. 欠損データの補完は行わず，共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて，副次評価項目を解析した.

TSS の各項目で，観測値及び欠測値の数，平均値，中央値，標準偏差，範囲（最小及び最大）及び第 1 及び第 3 四分位数を用いて投与群別に示した（解析は行わなかった）.

CGI は，各カテゴリーの患者割合を用いて要約した．さらに，Kruskall-Wallis 検定などのノンパラメトリック法を用いて結果を解析した．有意差を認めた場合は，Wilcoxon 平方和ノンパラメトリック検定を用いた対比較を適用した.

また，これらの症状の曲線下面積を用いて TSS の合計を評価した.

副次評価項目はグラフを用いて表示した.

【安全性】

試験期間中に報告されたすべての有害事象を medical dictionary for regulatory activities version 4.0 を用いて分類した．治療下で発現した有害事象（すなわち，ランダム割付後に発現した有害事象）及び治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「多分関係あり」であった有害事象を解析した.

投与群別に有害事象発現割合のカイ二乗検定と 95%信頼区間で相対リスクを算出した．高用量で不耐性の傾向があるか確認するため，Armitage の検定を用いて，有害事象が 1 件以上発現した患者の割合を算出した.

最悪の程度も用量ごとに medical dictionary for regulatory activities version 4.0 を用いて分類し，高度の有害事象を叙述した.

次のパラメータについて，臨床的意義も含めて評価した.

血液学的パラメータ：好中球，リンパ球，単球，好酸球，好塩基球，赤血球，ヘモグロビン，ヘマトクリット，平均赤血球容積，平均赤血球ヘモグロビン，平均赤血球ヘモグロビン濃度，白血球，血小板.

生化学的パラメータ：総蛋白，総ビリルビン，アルカリホスファターゼ，γ-グルタミルトランスペプチダーゼ，アラニン・アミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ナトリウム，カリウム，尿素，クレアチニン，グルコース，コレステロール，トリグリセリド.

0 日目から 14 日目までの心拍数，収縮期及び拡張期血圧の変化を示し，用量間で解析した．一元配置分散分析（ANOVA）モデルを用い，これらの変数に対する用量の効果を評価した.

QT 間隔及びバゼット式で補正した QT 間隔を同様の方法で解析した.

結果

【患者の内訳】

患者の内訳を次の表に示した.

Population*	Placebo	Bilastine 5 mg	Bilastine 10 mg	Bilastine 20 mg	Total
Included					282
Randomised	58 (22.8%)[1]	62 (24.4%)	68 (26.8%)	66 (26.0%)	254
Safety	57 (22.5%)	62 (24.5%)	68 (26.9%)	66 (26.1%)	253
Intent-to-treat	57 (22.5%)	62 (24.5%)	68 (26.9%)	66 (26.1%)	253
per Protocol	56 (23.6%)	57 (24.1%)	63 (26.6%)	61 (25.7%)	237

*Percentages by row

[1] Patient 15/282 was randomized and lost to follow-up before receiving the study medication (lost after D0 Visit). Therefore, at the time this patient was lost to follow-up, there was no evidence as to whether or not this patient received the study medication. He had nor safety neither efficacy assessments available.

登録した患者 282 名のうち，27 名（「選択/除外基準で不適格」25 名，「有害事象」1 名，「その他」1 名）はランダム化しなかった．更に 1 名は誤ってランダム化したため，有効性の評価から除外

した.

ランダム化した患者 254 名のうち,「追跡不能」となった 1 名は治験薬を投与しなかった.

治験薬を投与した患者 253 名のうち，12 名（ビラスチン 5 mg 群 2 名，ビラスチン 10 mg 群 3 名，ビラスチン 20 mg 群 3 名，プラセボ群 4 名）が投与を中止した．各群の中止理由を次に示した.

・ビラスチン 5 mg 群

「患者が好まない又は試験継続できない」1 名,「患者の意思」1 名.

・ビラスチン 10 mg 群

「有害事象」2 名,「患者の意思」1 名.

・ビラスチン 20 mg 群

「選択/除外基準で不適格」1 名,「その他」1 名,「追跡不能」1 名.

・プラセボ群

「患者が好まない又は試験継続できない」3 名,「追跡不能」1 名.

【有効性】（解析対象集団：PPS）

・主要評価項目である 0 日目と 14 日目の患者評価の TSS の比較では，ビラスチン 5 mg 群，ビラスチン 10 mg 群及びビラスチン 20 mg 群はプラセボ群と比較して有意差を示さなかった（下表）.

Primary Efficacy Variable: TSS at Day 14: Patient's Assessment

Variable	Placebo n=56	Bilastine 5 mg n=57	Bilastine 10 mg n=63	Bilastine 20 mg n=61	Test
TSS baseline	14.0 (4.3)	14.0 (4.6)	13.7 (4.3)	13.0 (4.6)	ANOVA, p=0.587
TSS at day 14	7.8 (5.1)	8.2 (5.2)	8.3 (6.1)	6.8 (4.5)	ANCOVA, p=0.564 RM ANCOVA, p=0.186
Change in TSS	6.1 (5.2)	5.8 (5.5)	5.5 (5.7)	6.2 (5.3)	KW, p=0.886
% Change in TSS	43.6%	39.3%	39.2%	43.6%	

PPS

* adjusted means; % change in TSS calculated as the global adjusted mean change, not individually

・0 日目と 7 日目の患者評価の変化量の比較では，ビラスチン 20 mg 群の改善度は 40.1%で有効性を示したのに対して，プラセボ群の改善度は 20.1%であった（p＝0.043）.

・試験期間（14 日間）の TSS の曲線下面積は，ビラスチン 20 mg 群が 103.0，プラセボ群が 126.3 であり，プラセボ群に比べてビラスチン 20 mg 群で有意に低かった（p＝0.045）.

・PPS での結果は ITT でも確認された.

・鼻症状及び非鼻症状の各スコアの比較では有意差を認めなかった.

・治験責任医師が評価した CGI では，ビラスチン群とプラセボ群の各用量の間に有意差を認めなかった.

【安全性】

・1 件以上の副作用は，ビラスチン 5 mg 群 8/62 名（12.9%），ビラスチン 10 mg 群 9/68 名（13.2%），ビラスチン 20 mg 群 7/66 名（10.6%）及びプラセボ群 10/57 名（17.5%）に認めた.

・最も発現割合が高かった副作用は頭痛であった［ビラスチン 5 mg 群 6/62 名（9.7%）*，ビラスチン 10 mg 群 2/68 名（2.9%），ビラスチン 20 mg 群 5/66 名（7.6%）及びプラセボ群 3/57 名（5.3%）

	*. *：CSR　Table 7 の発現例数及び発現割合と異なるが，Table 7 に記載されているビラスチン 5 mg 群及びプラセボ群の n 数が明らかな誤記であるため，正しい n 数で算出した. ・2 件の重篤な有害事象（死亡はなし）を認めた．いずれもビラスチン 20 mg 群で，1 件は自動車事故による眼の上の裂傷とむち打ち，1 件は痙攣であり，いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された．また，ビラスチン 10 mg 群で 1 件の妊娠が報告された.
結論	・本剤 20 mg は，7 日目の TSS の減少でプラセボと比較し統計学的に有意に高い有効性を示した. ・本剤 5 mg 及び 10 mg は，プラセボと比較し統計学的に有意差を示さなかった. ・試験期間（14 日間）の TSS の曲線下面積では，プラセボと比較して本剤 20 mg で低かった（p=0.045）. ・有害事象の発現割合はプラセボと本剤で同程度であった．治験薬と関連のある死亡及び重篤な有害事象はなかったことから，本剤は安全なプロファイルを示した.
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.26　BILA0701/RAE試験（第 5.3.5.1.4 項）

2.7.6.26.1　試験方法及び成績

表題	A dose-ranging placebo controlled parallel study of 2.5, 10, 20 and 40 mg bilastine for the treatment of seasonal allergic rhinitis.
実施地域	フランス，ポーランド，スペイン
実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の患者の登録日） [redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の患者の完了日）
開発段階	第 II 相
目的	【主目的】 季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とし，ベースラインから 14 日目の症状スコアの曲線下面積を用い，ビラスチン（以下，本剤）の最適な有効用量を決定する（[redacted]年[redacted]月[redacted]日付治験実施計画書の改訂 2）. 【副次目的】 ・総合症状スコア（TSS）のベースライン（0 日目）と 14 日目の変化を評価する（[redacted]年[redacted]月[redacted]日付治験実施計画書の改訂 2 で主要評価項目から副次評価項目に変更）. ・鼻症状と非鼻症状に対する各用量の有効性を評価する. ・治験責任医師が治療後に臨床全般印象尺度（CGI）を用い，各用量の全般的評価を行う.
試験方法	二重盲検，ランダム化，並行群間比較，プラセボ対照，用量反応，国際共同，多施設共同試験
患者数	登録した患者:445 名, ランダム化した患者:360 名, 安全性解析対象集団:357 名, intention-to-treat（ITT）: 357 名，per protocol set（PPS）: 335 名.
患者数の設定根拠	季節性アレルギー性鼻炎患者計 545 名（各投与群 109 名）を本試験に組み入れる予定であったが，[redacted]年[redacted]月[redacted]日付の治験実施計画書第 2 版の改訂で，ベースライン（0 日目）から 14 日目までの TSS の曲線下面積を主要評価項目を変更したため，下記のように設定根拠を変更した. 本試験では 62 施設の治験実施医療機関が参加し，各施設で 5～10 名を登録する予定であった. 第 II 相試験（BILA0401/RAE 試験，第 5.3.5.1.3 項）の結果に基づき，有意水準 95%（両側α=0.05）及び検出力 80%（β=0.20）で，14 日間の投与期間を通じた症状の曲線下面積の，統計学的に有意な 25%以上の平均差［TSS の曲線下面積で 100 ポイント（本剤 20 mg）対 125 ポイント（プラセボ）］（最大偏差 50 ポイント）として，統計学的有意差を検出するために必要な患者数を 320 名（1 群あたり 64 名）と算出した. 約 20%の脱落率を考慮して，組み入れる患者数を 400 名（各投与群 80 名）とした. 注：CSR では「TSS の曲線下面積で 100 ポイント（プラセボ）対 125 ポイント（本剤 20 mg）」と記載があるが，明らかな誤記と考え，「TSS の曲線下面積で 100 ポイント（本剤 20 mg）対 125 ポイント（プラセボ）」とした.
試験対象集団及び主要な組入れ基準	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とし，主な組入れ基準は次のとおりであった. ・18 歳～70 歳の男性又は女性 ・試験のデザイン，目的及び可能性のあるリスクの説明を受け，試験への参加に同意する ・治験実施計画書で予定された来院日に来院する意志がある ・試験開始前に過去 2 年間以上の季節性アレルギー性鼻炎の既往歴がある ・1 つ以上の地域特有の季節性アレルゲンに対するプリックテストが陽性である ・鼻症状（鼻汁，くしゃみ，鼻のかゆみ，鼻閉）及び非鼻症状（目のかゆみ，涙目，目の充血，

	耳及び口蓋のかゆみ）が陽性で，以下の基準を満たす患者 1) スクリーニング日（ランダム化 7 日前）：鼻症状の合計スコア 6 点以上（最大 12 点） 2) 治験薬割付日（0 日目）：割付前 3 日間の鼻症状の合計スコア 36 点以上（最大 72 点）（欠損値がある場合は比例した点数） ・試験参加前に身体検査を受ける ・定期的に空腹時血液検査を受ける ・妊娠の可能性のある女性は妊娠検査を受ける
治験薬 ロット番号 用法・用量	被験薬： 本剤（2.5 mg，10 mg，20 mg，40 mg） 本剤 2.5 mg（ロット番号：[redacted]），10 mg（ロット番号：[redacted]），20 mg（ロット番号：[redacted]）及び 40 mg（ロット番号：[redacted]）を含む錠剤. 対照薬： プラセボ プラセボ（ロット番号：[redacted]，[redacted]）錠. 【用法・用量】 治験薬投与の前日まで，プラセボを 1 回 1 錠，1 日 1 回で 7 日間（3～10 日間で調節可能）投与した．治験薬は 1 回 1 錠，1 日 1 回で 14 日間投与した．投与時間は毎朝空腹時（朝食前 1 時間又は朝食後 2 時間）とした.
治療期間	患者は 3～10 日間のプラセボ投与後に 1 日 1 回 14 日間の治験薬投与を受けた.
評価基準	【解析対象集団の定義】 安全性解析対象集団：ランダム化し，1 回以上治験薬を投与し，安全性評価をしたすべての患者. ITT：ランダム化し，1 回以上治験薬を投与した患者のうち，試験中止の有無にかかわらず，ベースライン評価があり，かつ，ベースライン（0 日目）の後に 1 回以上評価をしたすべての患者. PPS：ランダム化した患者のうち，主要評価項目又は患者の組入れに関して重大な治験実施計画書からの逸脱及び違反がなく試験を完了したすべての患者. 【有効性】 主要評価項目： ・0 日目から 14 日目までの患者評価の TSS の曲線下面積（[redacted]年[redacted]月[redacted]日付治験実施計画書の改訂 2） 副次評価項目： ・0 日目に対する 14 日目の患者評価の TSS の変化 ・0 日目に対する 7 日目の患者評価の TSS の変化 ・0 日目に対する 7 日目及び 14 日目の治験責任医師評価の TSS の変化 ・0 日目に対する 7 日目及び 14 日目の患者評価及び治験責任医師評価の鼻症状スコアの変化 ・0 日目に対する 7 日目及び 14 日目の患者評価及び治験責任医師評価の非鼻症状スコアの変化 ・0 日目に対する 7 日目及び 14 日目の患者評価及び治験責任医師評価の TSS の各項目の変化 ・視覚的アナログ尺度（VAS）を用いた 7 日目及び 14 日目のアレルギー性鼻炎の不快感に関する全般的評価

	・治験責任医師が評価した CGI 症状スコアの定義： ・鼻症状スコア 鼻汁，くしゃみ，鼻のかゆみ，鼻閉の 4 項目の症状スコアの合計 ・非鼻症状スコア 目のかゆみ，涙目，目の充血，耳及び口蓋のかゆみの 4 項目の症状スコアの合計 ・TSS 鼻症状スコアと非鼻症状スコアの 8 項目の合計 各症状は，0：症状無し，1：軽度（時々症状があるが，煩わしくない），2：中等度（しばしば症状があり，煩わしい），3：重症（持続的に症状があり，仕事や睡眠の妨げになる）で評価した．患者自身の評価は毎日 1 日 2 回（朝／夕）日記に記載した． 【安全性】 ・試験期間を通じた有害事象プロファイルを比較するため，0 日目及び 14 日目に心電図及び血液検査を実施した．なお，有害事象は，多分関係あり，可能性あり，多分関係なし，関係なしの 4 段階で評価し，程度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した．
解析方法	【有効性】 主要評価項目は，患者が評価したベースライン［ランダム割付前の患者日誌の計 6 回の平均値（最後 3 日間）と定義した］から 14 日目の来院時までの TSS の曲線下面積とした． TSS の曲線下面積を用い，Student の t 検定により本剤の各用量とプラセボを比較した．毎日の症状スコアをグラフで示した． TSS，鼻症状スコア及び非鼻症状スコアの各項目は，最終スコアを従属変数，0 日目のスコアを共変量，投与群を因子とし，共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した． TSS の各項目は，観測値及び欠測値の数，平均値，中央値，標準偏差，範囲（最小及び最大）及び第 1 及び第 3 四分位数を用いて投与群別に示した． CGI は，各カテゴリーの患者の割合で要約した．さらに，結果を Wilcoxon 検定などのノンパラメトリック法を用いて解析した．第 1 種の過誤 α＝0.05 を用いた． 【安全性】 試験期間中に報告されたすべての有害事象を，medical dictionary for regulatory activities version 4.0 を用いて分類した．治療下で発現した有害事象（ランダム割付後に発現した有害事象）及び治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「多分関係あり」と判断された有害事象を統計学的に解析した．プラセボ及び本剤の各用量の有害事象発現割合をカイ二乗検定を用い解析した． 最悪の程度も用量ごとに medical dictionary for regulatory activities version 4.0 を用いて分類した．すべての重篤な有害事象を詳細に叙述した． 次のパラメータを臨床的意義と共に示した． ・血液学的パラメータ：赤血球，白血球，ヘモグロビン，ヘマトクリット，好中球，好酸球，好塩基球，リンパ球，単球及び血小板 ・生化学的パラメータ：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アラニン・アミノトラン

	スフェラーゼ，アルカリホスファターゼ，総ビリルビン，γ-グルタミルトランスペプチダーゼ，クレアチニン，血中尿素窒素，総蛋白，ナトリウム，カリウム，総コレステロール及びトリグリセリド 心拍数，収縮期・拡張期血圧及びこれらの 0 日目と 14 日目の変化量を示し，各用量及びプラセボ間で解析した．これらの変化量に対する各用量の効果を評価するため，必要に応じて t 検定を用い，それ以外は Wilcoxon 検定を用いた．心電図の変動も同様に解析した．
結果	【患者の内訳】 患者の内訳を次の表に示した． Population* / Placebo / Bilastine 2.5 mg / Bilastine 10 mg / Bilastine 20 mg / Bilastine 40 mg / Total Included / --- / --- / --- / --- / --- / 445 Randomised / 69 (19.2%)[1] / 62 (17.2%)[1] / 72 (20.0%) / 81 (22.5%) / 76 (21.1%)[1] / 360 Safety / 68 (19.0%) / 61 (17.1%) / 72 (20.2%) / 81 (22.7%) / 75 (21.0%) / 357 Intent-to-treat / 68 (19.0%) / 61 (17.1%) / 72 (20.2%) / 81 (22.7%) / 75 (21.0%) / 357 per Protocol / 61 (18.2%) / 58 (17.3%) / 68 (20.3%) / 78 (23.3%) / 70 (20.9%) / 335 * Percentages by row. [1] Patients 113/18, 114/65 and 126/124 were randomised but did not receive study medication. Patients without efficacy assessment. 登録した患者 445 名のうち，85 名（「選択/除外基準で不適格」71 名，「患者の意思」7 名，「患者が好まない又は試験継続できない」4 名，「追跡不能」2 名，「その他」1 名）はランダム化しなかった． ランダム化した患者 360 名のうち，3 名（「追跡不能」2 名，「患者の意思」1 名）は治験薬を投与しなかった． 治験薬を投与した患者 357 名のうち，19 名が投与を中止した．各群の中止理由を次に示した． ・ビラスチン 2.5 mg 群：1 名 「その他」1 名． ・ビラスチン 10 mg 群：5 名 「併用禁止薬の使用」1 名，「有害事象」1 名，「有害事象，患者の意思，患者が好まない又は試験継続できない」1 名，「患者が好まない又は試験継続できない」1 名，「患者の意思」1 名． ・ビラスチン 20 mg 群：6 名 「患者が好まない又は試験継続できない」1 名，「患者の意思及び患者が好まない又は試験継続できない」1 名，「患者の意思」2 名，「その他」2 名． ・ビラスチン 40 mg 群：2 名 「患者が好まない又は試験継続できない」1 名，「有害事象及び患者が好まない又は試験継続できない」1 名． ・プラセボ群：5 名 「患者が好まない又は試験継続できない」2 名，「追跡不能」1 名，「患者の意思」1 名，「有害事象及び患者の意思」1 名．

【有効性】（解析対象集団：PPS）

主要評価項目

ベースラインから 14 日目までの患者評価の TSS の曲線下面積は，ビラスチン 20 mg 群はプラセボ群に比べて統計学的な有意差を示した（p=0.044）（下表）.

Area Under Curve of TSS

Variable	Placebo n=61	Bilastine 2.5 mg n=58	Bilastine 10 mg n=68	Bilastine 20 mg n=78	Bilastine 40 mg n=70	Test
AUC_{TSS}						
Mean (s.d.)	119.6 (57.9)	113.1 (55.1)	104.5 (59.3)	100.5 (52.9)	110.1 (63.3)	p=0.535[1] p=0.147[2] p=0.044[3] p=0.373[4]
95% CI*	104.8 ;134.4	98.6 ; 127.6	90.0 ; 118.9	88.5 ; 112.4	95.0 ; 125.2	

*95% CI: 95% confidence interval for the mean value
1) T test for placebo vs bilastine 2.5 mg, 2) T test for placebo vs bilastine 10 mg,
3) T test for placebo vs bilastine 20 mg, 4) T test for placebo vs bilastine 40 mg

一方，患者ごとにベースラインで補正した TSS の曲線下面積では，ビラスチン 20 mg 群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差はなかったが（p=0.067）（下表），ベースラインで補正した TSS の曲線下面積の減少率は，プラセボ群に比べて，ビラスチン 20 mg 群で 25%大きく（p＝0.056），ビラスチン 40 mg 群で 21%大きかった（p＝0.157）.

Adjusted Area Under Curve of TSS versus baseline

Variable	Placebo n=61	Bilastine 2.5 mg n=58	Bilastine 10 mg n=68	Bilastine 20 mg n=78	Bilastine 40 mg n=70	Test
Adjusted AUC_{TSS}						
Mean (s.d.)	-55.1 (43.6)	-60.5 (45.9)	-57.5 (52.9)	-69.5 (47.2)	-67.2 (56.9)	p=0.513[1] p=0.784[2] p=0.067[3] p=0.171[4]
95% CI*	-66.3 ; -43.9	-72.6 ; -48.4	-70.4 ; -44.6	-80.1 ; -58.9	-80.8 ; -53.7	

The more negative the value, the more effectiveness as it means symptoms decrease
*95% CI: 95% confidence interval for the mean value
1) T test for placebo vs bilastine 2.5 mg, 2) T test for placebo vs bilastine 10 mg,
3) T test for placebo vs bilastine 20 mg, 4) T test for placebo vs bilastine 40 mg

副次評価項目

・患者評価の TSS は，7 日目にビラスチン 20 mg 群とプラセボ群の間でのみ差を認めた（ANCOVA；p＝0.025）.

・治験責任医師評価の TSS では，7 日目にビラスチン 20 mg 群とプラセボ群の間で有意差を認めた（ANCOVA；p＝0.002）．また，0 日目から 7 日目までの変化量及び変化率でも有意差を認めた（t 検定；それぞれ p＝0.007 及び p＝0.020）.

・ベースラインから 7 日目及び 14 日目までの患者評価の鼻症状スコアの変化量に投与群間で有意差を認めなかった.

	・治験責任医師評価の 7 日目の鼻症状スコアで，ビラスチン 20 mg 群とプラセボ群の間で差を認めた（ANCOVA；p＝0.026）．0 日目から 7 日目までの変化量及び変化率ではビラスチン 20 mg 群とプラセボ群の間で差を認めた（t 検定；それぞれ p＝0.046 及び p＝0.028）． ・7 日目の患者評価及び治験責任医師評価の非鼻症状スコアでは，ビラスチン 20 mg 群とプラセボ群の間で有意差を認めた（ANCOVA；それぞれ p＝0.001 及び p＝0.0004）．0 日目から 7 日目までの変化量も有意差を認めた（t 検定；それぞれ p＝0.003 及び p=0.002）．また 0 日目から 7 日目までの変化率では，ビラスチン 20 mg 群とプラセボ群の間に有意差を認めた（t 検定；それぞれ p＝0.013 及び p=0.036）．14 日目も有意差を認めた（ANCOVA；p＝0.029）． ・鼻症状スコアの曲線下面積では，補正のありなしともにビラスチン群とプラセボ群の各用量の間に有意差を認めなかった．非鼻症状スコアの曲線下面積では，ビラスチン 20 mg 群とプラセボ群の間に有意差を認めた（t 検定；補正あり曲線下面積で p＝0.007，補正なし曲線下面積で p＝0.025）． ・VAS を用いた不快感の全般的評価では，7 日目にビラスチン 20 mg 群とプラセボ群の間に有意差を認めた（ANCOVA；p＝0.006）．また，ビラスチン 40 mg 群とプラセボ群の間にも有意差を認めた（ANCOVA；p＝0.008）． ・治験責任医師の CGI では，ビラスチン群とプラセボ群の各用量間に有意差を認めなかった． 【安全性】 ・治験期間中，重篤な有害事象は発現しなかった． ・有害事象が 1 件以上発現した患者の割合は，ビラスチン 2.5 mg 群，ビラスチン 10 mg 群，ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 40 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 21.3%（13/61 名），22.2%（16/72 名），25.9%（21/81 名），32.0%（24/75 名）及び 26.5%（18/68 名）であり，ビラスチン群とプラセボ群で差を認めなかった．また，副作用が 1 件以上発現した患者の割合も，ビラスチン 2.5 mg 群，ビラスチン 10 mg 群，ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 40 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 9.8%（6/61 名），11.1%（8/72 名），9.9%（8/81 名），14.7%（11/75 名）及び 11.8%（8/68 名）であり，ほぼ同様であった． ・発現割合が高かった有害事象は胃腸障害（悪心），一般・全身障害および投与部位の状態（びくびく感），臨床検査（ECG 異常）及び神経系障害（浮動性めまい及び頭痛）であったが，投与群間に有意差を認めなかった． ・死亡例及び重篤な有害事象は認めなかった． ・バイタルサイン（体重，収縮期・拡張期血圧及び心拍数）はいずれも有意差を認めなかった． ・心電図及び臨床検査値に差を認めなかった．
結論	・治療期間を通した患者による TSS の総合評価と個々の TSS の変化，及びベースライン補正した曲線下面積でプラセボ群に対して本剤 20 mg で 25%（p=0.056），本剤 40 mg で 21%（p=0.157）に減少させたことを考え合わせると，プラセボ群に比して本剤 20 mg 群を投与された患者では統計学的に有意な症状の改善を示したと結論付けた． ・安全性に関しては，過去に実施した第二相試験（BILA0401/RAE 試験，第 5.3.5.1.3 項）の結果も考え合わすと本剤のすべての用量，特に 20 mg 投与は良好な安全性プロファイルを有していた．
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.27　BILA0501/RAP試験（第 5.3.5.1.5 項）

2.7.6.27.1　試験方法及び成績

表題	Double-blind, randomized, dose-ranging trial in four parallel groups of 10, 20 and 30 mg bilastine versus placebo for the treatment of perennial allergic rhinitis.
実施地域	フランス，スペイン
実施期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の患者の登録日） [redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の患者の完了日）
開発段階	第 II 相
目的	【主目的】 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とし，ビラスチン（以下，本剤）の最も有効で忍容可能な用量を決定する 【副次目的】 ・通年性アレルギー性鼻炎に関連する鼻症状と非鼻症状に対する各用量の有効性を評価する ・治験責任医師が治療後に臨床全般印象尺度（CGI）を用いて各用量の総合評価を行う
試験方法	二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，並行群間比較，用量反応，国際共同，多施設共同試験
患者数	登録した患者：345 名，ランダム化した患者：275 名，安全性解析対象集団：275 名，intention-to-treat（ITT）：236 名，per protocol set（PPS）：183 名．
患者数の設定根拠	本試験では 30 の治験実施医療機関が参加し，医療機関ごとに約 8 名を登録する予定であった． 有意水準 95%（両側α=0.05）及び検出力 80%（β=0.20）で，統計学的に有意な総スコアの平均差 2.0 ポイント（最大偏差 3.4 ポイント）を検出するために必要な患者数を 192 名（1 群あたり 48 名）と算出した． 約 20%の中止率を考慮して，組み入れる患者数を 240 名（各投与群 60 名）とした．
試験対象集団及び主要な組入れ基準	通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とし，主な組入れ基準は以下のとおりであった． ・18 歳～70 歳の男性又は女性 ・試験のデザイン，目的及び可能性のあるリスクの説明を受けた後に試験への参加に同意した ・治験実施計画書で予定された必要な来院日に来院する意志がある ・試験開始前に通年性アレルギー性鼻炎と診断されている ・1 つ以上の通年性アレルゲン（ハウスダスト，ヤケヒョウヒダニ，コナヒョウヒダニ）に対するプリックテストが陽性である ・鼻症状（鼻汁，くしゃみ，鼻閉，鼻のかゆみ）及び非鼻症状（目のかゆみ，涙目，目の充血，耳及び口蓋のかゆみ）が認められ，以下の基準を満たす患者 1) スクリーニング日（ランダム化 7 日前）：鼻症状の合計スコア 5 点以上（最大 12 点） 2) 治験薬割付日（0 日目）：割付前 3 日間の鼻症状の合計スコア 30 点以上（最大 72 点）（欠損値がある場合は比例した点数） ・試験参加前に規定の検査を受ける ・規定の空腹時血液検査を受ける ・妊娠の可能性のある女性は妊娠検査を実施する 主な除外基準は以下のとおりであった． ・非アレルギー性鼻炎患者及びプリックテストが陰性である ・鼻茸又は明らかに異常な鼻中隔湾曲があると治験責任医師が判断した，又は過去 6 ヶ月間に鼻

	に対する治療を受けた ・試験の評価を妨げる可能性のあるその他の鼻の疾患がある ・喘息がある．ただし，軽度で間欠的な喘息発作を除く． ・急性又は慢性副鼻腔炎があると治験責任医師が判断した ・治験実施計画書で禁止されている薬剤を使用している，又は使用していた ・H_1受容体拮抗薬又はベンズイミダゾール剤に対し過敏症がある ・治療の評価の妨げとなる高度な合併症を有する ・妊婦又は授乳婦 ・試験の要件が遵守できない，患者日誌を記入できない，及び治験薬を服薬できない ・薬物中毒又はアルコール乱用の背景がある ・試験への参加によって健康が害される可能性がある ・他の試験に参加している，又は過去3ヶ月以内に他の試験に参加した ・仕事で重機を操作しているか，自動車を運転する必要がある
治験薬 ロット番号 用法・用量	被験薬： 本剤（10 mg，20 mg，30 mg） 本剤 10 mg（ロット番号：[redacted]），20 mg（ロット番号：[redacted]），30 mg（ロット番号：[redacted]）を含む錠剤 対照薬： プラセボ プラセボ錠（ロット番号：[redacted]） 【用法・用量】 治験薬投与の前日まで，プラセボを1回1錠，1日1回で7日間（3～10日間で調節可能）投与した．治験薬は1回1錠，1日1回で28日間投与した．投与時間は毎朝空腹時（朝食前1時間又は朝食後2時間）とした．
治療期間	患者は3～10日間のプラセボ投与後に28日間の治験薬投与を受けた．
評価基準	【解析対象集団の定義】 安全性解析対象集団：ランダム化し，1回以上治験薬を投与したすべての患者． ITT：ランダム化し，1回以上治験薬を投与した患者のうち，試験中止の有無にかかわらず，ベースライン評価があり，かつ，ベースライン（0日目）より後に1回以上評価をしたすべての患者． PPS：ランダム化した患者のうち，主要評価項目又は患者の組入れに関して重大な治験実施計画書からの逸脱及び違反がなく試験を完了したすべての患者． 【有効性】 主要評価項目： ・0日目と28日目の患者評価の総合症状スコア（TSS）の変化 副次評価項目： ・0日目に対する14日目の患者評価のTSSの変化 ・0日目に対する14日目及び28日目の治験責任医師評価のTSSの変化 ・0日目に対する14日目及び28日目の患者評価及び治験責任医師評価の鼻症状スコアの変化 ・0日目に対する14日目及び28日目の患者評価及び治験責任医師評価の非鼻症状スコアの変化 ・0日目に対する14日目及び28日目の患者評価及び治験責任医師評価の鼻症状スコア及び非鼻

	症状スコアの各スコアのそれぞれの変化 ・ベースラインから 28 日目までの患者評価の TSS の曲線下面積 ・視覚的アナログ尺度（VAS）を用いた 14 日目及び 28 日目のアレルギー性鼻炎の不快感に関する全般的評価 ・治験責任医師が評価した CGI 症状スコアの定義： ・鼻症状スコア 鼻汁，くしゃみ，鼻のかゆみ，鼻閉の 4 項目の症状スコアの合計 ・非鼻症状スコア 目のかゆみ，涙目，目の充血，耳及び口蓋のかゆみの 4 項目の症状スコアの合計 ・TSS 鼻症状スコアと非鼻症状スコアの 8 項目の合計 各症状は，0：症状無し，1：軽度（時々症状があるが，煩わしくない），2：中等度（しばしば症状があり，煩わしい），3：重度（持続的に症状があり，仕事や睡眠の妨げになる）で評価した．患者自身の評価は毎日 1 日 2 回（朝／夕）日記に記載した． 【安全性】 ・有害事象，血液学的検査，生化学的検査，バイタルサイン，心電図． ・有害事象は，多分関係あり，可能性あり，多分関係なし，関係なしの 4 段階で評価し，程度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した．
解析方法	【有効性】 主要評価項目は，ベースライン（0 日目）に対する 28 日目の患者評価の TSS の変化とした． TSS，鼻症状スコア及び非鼻症状スコアの各スコアは，最終スコアを従属変数，0 日目のスコアを共変量，投与群を因子とし，共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した．TSS の各項目は，観測値及び欠測値の数，平均値，中央値，標準偏差，範囲（最小及び最大）及び第 1 及び第 3 四分位数を用いて投与群別に示した．有効性の解析には Stutent の t 検定，Wilcoxon 検定を用い，ビラスチン群の各用量とプラセボ群を比較した． CGI は，各カテゴリーの患者の割合を用いて要約した．さらに，結果を Wilcoxon 検定などのノンパラメトリック法を用いて解析した．第 1 種の過誤 α＝0.05 を用いた． 【安全性】 試験期間中に報告されたすべての有害事象は，medical dictionary for regulatory activities version 4.0 を用いて分類した．治療下で発現した有害事象及び治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「多分関係あり」と判断された有害事象を統計学的に解析した．プラセボ及び本剤の各用量の有害事象発現割合をカイ二乗検定を用い解析した． 最悪の程度を用量ごとに medical dictionary for regulatory activities version 4.0 を用いて分類した．重篤な有害事象を詳細に叙述した． 次のパラメータを臨床的意義と共に示した． ・血液学的パラメータ：赤血球，白血球，ヘモグロビン，ヘマトクリット，好中球，好酸球，好

	塩基球，リンパ球，単球及び血小板 ・生化学的パラメータ：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アラニン・アミノトランスフェラーゼ，アルカリホスファターゼ，総ビリルビン，γ-グルタミルトランスフェラーゼ，クレアチニン，血中尿素窒素，総蛋白，ナトリウム，カリウム，総コレステロール及びトリグリセリド 心拍数，収縮期・拡張期血圧及びこれらの 0 日目と 28 日目の変化量を示し，各用量及びプラセボ間で解析した．これらの変化量に対する各用量の効果を評価するため，必要に応じて t 検定を用い，それ以外は Wilcoxon 検定を用いた．心電図の変動も同様に解析した．
結果	【患者の内訳】 患者の内訳を次の表に示した．

Population*	Placebo	Bilastine 10 mg	Bilastine 20 mg	Bilastine30 mg	Total
Included	---	---	---	---	345
Randomised	68 (24.7%)	70 (25.4%)	66 (24.0%)	71 (25.8%)	275
Safety	68 (24.7%)	70 (25.4%)	66 (24.0%)	71 (25.8%)	275
Intent-to-treat	57 (24.1%)	61 (25.8%)	56 (23.7%)	62 (26.3%)	236
Per Protocol	44 (24.0%)	46 (25.1%)	48 (26.2%)	45 (24.6%)	183

* Percentages by row.

登録した患者 345 名のうち，70 名（「選択/除外基準で不適格」56 名，「患者の意思」7 名，「追跡不能」4 名，「服薬不順守」1 名，「その他」2 名）はランダム化しなかった（「追跡不能」4 名のうち 3 名はランダム化され治験薬を受け取ったが来院せず，投与したのか不明なため，ランダム化した患者から除外した）．

治験薬を投与した患者 275 名のうち，24 名が投与中止となった．各群の中止理由を次に示した．

・ビラスチン 10 mg 群：7 名

「患者の意思」4 名，「選択/除外基準で不適格」1 名，「その他」2 名．

・ビラスチン 20 mg 群：3 名

「患者の意思」2 名，「追跡不能」1 名．

・ビラスチン 30 mg 群：5 名

「患者の意思」1 名，「有害事象」2 名，「その他」2 名．

・プラセボ群：9 名

「有害事象」2 名，「患者の意思」3 名，「患者が好まない又は試験継続できない」1 名，「選択/除外基準で不適格」1 名，「その他」2 名．

【有効性】

<u>主要評価項目</u>

主要評価項目は，ベースライン（0 日目）に対する投与 28 日目の患者評価の TSS の変化であった．解析対象患者数の少ない PPS では差を認めなかったが，ITT ではプラセボ群とビラスチン 10 mg 群間の TSS の変化率に統計学的な有意差を認めた（t 検定：p=0.022）．特に，28 日目のプラセボ群とビラスチン 10 mg 群の TSS 及び TSS の変化量は統計学的には傾向差を示した（次表）．

TSS at Day 28: Patient's Assessment (ITT)

VARIABLE	Placebo n=57	Bilastine 10 mg n=61	Bilastine 20 mg n=56	Bilastine 30 mg n=62	Test
TSS at day 0[1]	11.2 (4.1)	11.3 (4.2)	11.3 (3.8)	10.6 (3.1)	p=0.824[a] p=0.845[b] p=0.446[c]
TSS at day 28[2]	6.7 (4.8)	5.3 (4.0)	5.7 (4.5)	6.1 (4.4)	p=0.053[a] p=0.243[b] p=0.622[c]
Change in TSS[1]	-4.4 (5.3)	-6.0 (4.3)	-5.6 (5.6)	-4.5 (4.3)	p=0.066[a] p=0.254[b] p=0.859[c]
% Change in TSS[1]	-35.5 (50.2)	-53.7 (31.3)	-44.8 (49.3)	-42.5 (40.1)	p=0.022[a] p=0.327[b] p=0.403[c]

Individual % change in TSS.
1) T test between each dose of Bilastine and Placebo.
2) ANCOVA adjusted by TSS at day 0 between each dose of Bilastine and Placebo.
a), b), c) differences between Placebo vs Bilastine 10 mg, 20 mg and 30 mg, respectively.

副次評価項目

以下の項目に関して，プラセボ群及びビラスチン群の間に有意差を認めなかった．

・0 日目に対する 14 日目の患者評価の TSS の変化
・0 日目に対する 14 日目及び 28 日目の治験責任医師評価の TSS の変化
・患者が評価した TSS の個々の変化量を補正し，補正値を用いたベースラインから 28 日までの TSS の曲線下面積
・14 日目及び 18 日目の患者評価及び治験責任医師評価の鼻症状スコア及び非鼻症状スコアの変化
・治験責任医師が評価した CGI

各症状を個別に解析すると，鼻閉，くしゃみ，鼻汁，目のかゆみ，耳及び口蓋のかゆみでプラセボ群とビラスチン群の間に統計学的な有意差を認めた．ただし，すべての時点，患者，治験責任医師の評価，ビラスチン群のいずれか又はすべてに共通して認めた有意差ではなかった．

また，VAS を用いたアレルギー性鼻炎から生じる不快感の全般的評価では，14 日目の補正後の VAS 値と変化率においてプラセボ群とビラスチン 10 mg 群の間に有意差を認めたが（それぞれ ANCOVA；p＝0.034，t 検定；p＝0.035），28 日目までは持続しなかった．

【安全性】

治験期間中，重篤な有害事象は発現しなかった．また，試験期間中に死亡は報告されなかった．

有害事象が 1 件以上発現した患者の割合は，ビラスチン 10 mg 群，ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 30 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 31.4%（22/70 名），36.4%（24/66 名），42.3%（30/71 名）及び 35.3%（24/68 名）であり，ビラスチン群とプラセボ群で差を認めなかった．また，副作用が 1 件以上発現した患者の割合も，ビラスチン 10 mg 群，ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 30 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 10.0%（7/70 名），7.6%（5/66 名），11.3%（8/71 名）及び 19.1%（13/68 名）であり，ほぼ同様であった．

発現割合が高かった有害事象は咽頭炎 NOS［ビラスチン 10 mg 群：2.9%（2/70 名），ビラスチン

	20 mg 群：3.0%（2/66 名），ビラスチン 30 mg 群：2.8%（2/71 名），プラセボ群：7.4%（5/68 名）］，頭痛 NOS［ビラスチン 10 mg 群：12.9%（9/70 名），ビラスチン 20 mg 群：9.1%（6/66 名），ビラスチン 30 mg 群：14.1%（10/71 名），プラセボ群：13.2%（9/68 名）］，気道感染［ビラスチン 10 mg 群：1.4%（1/70 名），ビラスチン 20 mg 群：6.1%（4/66 名），ビラスチン 30 mg 群：2.8%（2/71 名），プラセボ群：1.5%（1/68 名）］であった．一方，発現割合が最も高かった副作用は頭痛 NOS［ビラスチン 10 mg 群：2.9%（2/70 名），ビラスチン 20 mg 群：1.5%（1/66 名），ビラスチン 30 mg 群：0.0%（0/71 名），プラセボ群：4.4%（3/68 名）］であった． バイタルサイン（体重，収縮期及び拡張期血圧，心拍数）はいずれも有意差を認めなかった．ビラスチン 20 mg 群でわずかな PR 間隔の減少を認めたが，臨床的意義はなかった．それ以外の心電図及び臨床検査値は差を認めなかった．
結論	本試験の主目的は，本剤の鼻炎症状の改善作用の検討及び最も有効な用量の選択であった． ・患者評価の TSS では，本剤 10 mg で 28 日目に TSS の変化率で有意差を認め（ITT），その他の主要評価項目で傾向差を認めた． ・個々の鼻症状及び非鼻症状の解析ではプラセボと本剤のすべての用量間の有意差に主解析結果が反映されるはずであるが，本試験で確認された差は，試験期間中のすべての時点，患者，治験責任医師の評価，ビラスチン群のいずれか又はすべてに共通して確認できたものではなかった．くしゃみだけが，プラセボと比較して本剤のいずれの用量でも重要な差を認めた． ・安全性評価項目では，発現割合が高かった有害事象は咽頭炎及び頭痛であり，投与群間で有意差を認めなかった．副作用の発現割合は低く，主に頭痛及び皮膚毒性であったが，重篤なものはなかった．心電図データでは，プラセボと本剤 20 mg の間に有意差を認めたのは PR 間隔のみであり，心臓に対する臨床的意義はなく，一部の抗ヒスタミン剤で見られる QT 間隔延長は認めなかった．本剤を投与した 2 名で傾眠を認めた．試験期間中に治験薬と因果関係のある重篤な有害事象は認めず，本剤の安全性を示唆した． ・以上の結果から，通年性アレルギー性鼻炎患者における本剤の有効性及び feasibility を確認するための更なる試験を実施する必要がある．
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.28　BILA2306/ACC試験（第 5.3.5.1.6 項）

2.7.6.28.1　試験方法及び成績

表題	A randomised, double-blind, four way cross-over, placebo controlled trial to evaluate the clinical efficacy, onset of action and drug activity at 22-26 hours following the drug intake of bilastine 20 mg vs. placebo and in competition to cetirizine 10 mg, fexofenadine 120 mg in reducing symptoms of seasonal allergic rhinitis in grass pollen sensitized volunteers exposed on 2 consecutive days in the Vienna Challenge Chamber.
実施地域	オーストリア
実施期間	2006 年 10 月 16 日（最初の患者の登録日） 2006 年 12 月 21 日（最後の患者の完了日）
開発段階	第 II 相
目的	【主目的】 季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とし，ウィーンの花粉曝露室（VCC）にて，花粉抗原を 6 時間曝露し，抗原曝露開始後 2 時間に治験薬を投与した場合のプラセボに対するビラスチン（以下，本剤）20 mg 単回投与の有効性を鼻症状合計スコアを用いて検討する． 【副次目的】 ・季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とし，VCC にて花粉抗原を 6 時間曝露し，抗原曝露開始後 2 時間に治験薬を投与した場合のセチリジン 10 mg 及びフェキソフェナジン 120 mg に対する本剤 20 mg 単回投与の有効性を鼻症状合計スコアを用いて検討する．また，各薬剤の効果発現時間を評価する． ・本剤，セチリジン，フェキソフェナジン及びプラセボの安全性及び忍容性を評価する． 【探索的目的】 ・季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とし，VCC にて抗原を 6 時間曝露し，抗原曝露開始後 2 時間に治験薬を投与した場合の，セチリジン 10 mg，フェキソフェナジン 120 mg 及びプラセボに対する本剤 20 mg 単回投与の有効性を鼻症状，眼症状，その他の症状，鼻腔通気度及び鼻汁量を用いて検討する． ・季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とし，薬剤の持続効果を評価するため，VCC にて 1 回目の抗原曝露後（Day 2）に改めて抗原を 4 時間（治験薬投与後 22～26 時間）曝露した場合の，セチリジン 10 mg，フェキソフェナジン 120 mg 及びプラセボに対する本剤 20 mg 単回投与の有効性を鼻症状合計スコア，鼻症状，眼症状，その他の症状，鼻腔通気度及び鼻汁量を用いて検討する．
試験方法	単一施設，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，4 群 4 期クロスオーバー試験
患者数	スクリーニングした患者：81 名，ランダム化した患者：75 名，安全性解析対象集団：75 名，intention-to-treat（ITT）：75 名，per protocol set（PPS）67 名
患者数の設定根拠	VCC で実施した先行試験では，プラセボ投与での鼻症状合計スコア平均値の標準偏差（SD）が約 50%であった．SD が 50%であることを考慮すると，本剤とプラセボでの鼻症状スコアの平均値の差を 25%以上として，α=0.05 及び検出力 80%で統計学的有意差を検出するために必要な患者数を 64 名と算出した．
試験対象集団及び主	主な組入れ基準は以下のとおりであった． ・18 歳～55 歳の男性又は女性の外来患者

要な組入れ基準	・季節性アレルギー性鼻炎と診断されている ・スクリーニング時又は過去 12 ヶ月以内の花粉（カモガヤ，ホソムギ及びチモシー）に対するプリックテストが陽性（膨疹の直径が陰性対照より 3 mm 以上大きい）及びラジオアレルゴソルベントテスト値が陽性（クラス 2 以上）である ・スクリーニング時に 3 時間抗原曝露を行い，2 時間以内の鼻症状合計スコアが 6 以上であり，2 時間目のプラセボ投与後に投与前より 2 点を超える減少がない ・本人が文書で同意した
治験薬 ロット番号 用法・用量	被験薬： 本剤 20 mg 本剤 20 mg を含む錠剤（ロット番号：[redacted]）1 錠をハードゼラチンカプセルに充填した（ロット番号：[redacted]）. 対照薬： プラセボ プラセボ（ロット番号：[redacted]）1 錠をハードゼラチンカプセルに充填した（ロット番号：[redacted]）. 陽性対照薬： セチリジン 10 mg セチリジン 10 mg を含む錠剤（ロット番号：[redacted]）1 錠をハードゼラチンカプセルに充填した（ロット番号：[redacted]）. 陽性対照薬： フェキソフェナジン 120 mg フェキソフェナジン 120 mg を含む錠剤（ロット番号：[redacted]）1 錠をハードゼラチンカプセルに充填した（ロット番号：[redacted]）. 【用法・用量】 1 Period は 2 日間で構成され，4 Period を実施した．患者をランダムに割り付け，4 つの治験薬を投与した．1 日目に VCC にて草花粉の抗原を 6 時間曝露した．1 日目の曝露開始から 2 時間後に治験薬 1 カプセルを 200 mL の水で単回投与した．2 日目（治験薬投与後 22 時間）に抗原を 4 時間曝露した.
治療期間	治験薬投与前に 7～28 日間のスクリーニング期間を設けた. 3 時間のスクリーニング曝露を行い，曝露後 2 時間にプラセボを単回投与した．患者は各期で治験薬の単回投与を受けた．各期の間は少なくとも 7 日間のウォッシュアウト期間を設定した．治験薬最終投与後 7～14 日に後観察を行った.
評価基準	【解析対象集団の定義】 安全性解析対象集団：ランダム化し，治験薬を投与し，ベースライン後に 1 回以上安全性評価をしたすべての患者. ITT：ランダム化し，治験薬を投与した患者のうち，ベースライン及びベースラインより後に主要評価項目の評価をしたすべての患者. PPS：ITT のうち，重大な治験実施計画書からの違反がなく，そのデータが試験の結果を保証できるすべての患者.

【有効性】

主要評価項目：

1 日目の抗原を 6 時間曝露したうちの，曝露後 2 時間（治験薬投与時）から 6 時間（抗原曝露終了時）までの鼻症状合計スコア.

鼻症状合計スコアは，15 分ごとに 4 点スケール，0：症状なし，1：軽度（症状はあるが，最低限判る程度で容易に耐えられる），2：中等度（確実に症状があり，煩わしいが耐えられる），3：重度（耐えられないような症状があり，抗原曝露中に予定されていた活動の妨げになる）で評価した 4 つの鼻症状（くしゃみ，鼻汁，鼻閉，鼻のかゆみ）スコアの合計とした.

副次評価項目：

副次評価項目は，1 日目及び 2 日目の抗原曝露中に測定した以下の項目.

・1 日目の治験薬投与後 0～4 時間の眼症状スコア（涙目，目のかゆみ，目の充血）

・1 日目の治験薬投与後 0～4 時間の総合症状スコア（鼻閉，鼻汁，鼻のかゆみ，くしゃみ，涙目，目のかゆみ，目の充血，せき，喉のかゆみ，耳のかゆみ）

・1 日目の治験薬投与後 0～4 時間の鼻腔通気度（前方誘導法鼻腔通気度検査を用いて測定）

・1 日目の治験薬投与後 0～4 時間の鼻汁量（ティッシュペーパーの重量を測定）

・治験薬投与後 22～26 時間（2 日目に評価）の鼻症状合計スコア，鼻症状，眼症状及び総合症状スコア

・2 日目の治験薬投与後 22～26 時間の鼻腔通気度（前方誘導法鼻腔通気度検査を用いて測定）

・2 日目の治験薬投与後 22～26 時間の鼻汁量（ティッシュペーパーの重量を測定）

各症状の測定項目：

・鼻症状

　くしゃみ，鼻汁，鼻閉，鼻のかゆみの 4 項目

・眼症状

　涙目，目のかゆみ，目の充血の 3 項目

・その他の症状

　せき，喉のかゆみ，耳のかゆみの 3 項目

各症状は，上記の 0-3 のスコア（0：症状無し，1：軽度，2：中等度，3：重度）で評価した.

効果発現時間の定義：

各評価時点のプラセボ群と各投与群について，最初に有意な差が認められた時点

治療期 1 日目と 2 日目に症状を評価した.

・鼻症状，眼症状，その他の症状は抗原曝露開始前，開始後 15 分おきに評価.

・鼻腔通気度は前方誘導法により抗原曝露開始前，開始後 30 分おきに測定.

・鼻汁量はティッシュの重さを抗原曝露開始前，開始後 30 分おきに測定.

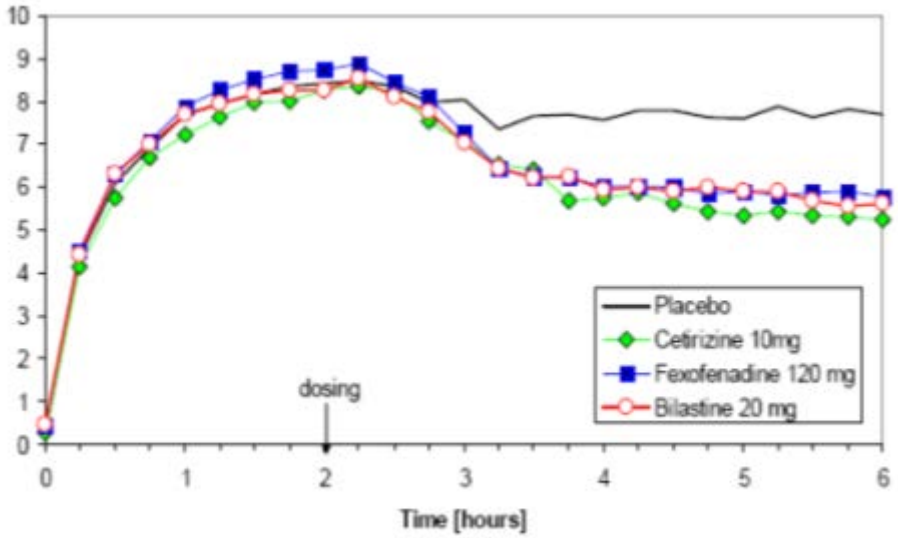
【安全性】

安全性は，次の項目を評価した.

・有害事象

・バイタルサイン，呼吸機能：1 秒量（努力肺活量測定の最初の 1 秒間の努力呼気量），身体所見，心電図及び臨床検査値

	なお，有害事象は，関係あり，多分関係あり，可能性あり，関係なしの 4 段階で評価し，程度は軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した．
解析方法	SAS の PROC MIXED 法を用いて主要及び副次評価項目を解析した．本モデルは，ベースラインを共変量，投与群及び時期を固定効果とし，患者を変量効果とした．各期の間に十分な休薬期間があるため，持ち越し効果はないと想定した． 有害事象は medical dictionary for regulatory activities version 9.1 を用いて分類した．
結果	【患者の内訳】 スクリーニングした患者 81 名のうち，6 名はランダム化しなかった． ランダム化した患者 75 名（男性：32 名，女性：43 名，平均年齢：28.3 歳）のうち，67 名が試験を完了した．試験を中止した 8 名の理由は，「患者の意思」7 名，「有害事象（副鼻腔炎）」が 1 名であった． 【有効性】（解析対象集団：ITT） 主要評価項目 ・1 日目の鼻症状合計スコア 次の表にアレルゲン曝露開始後 2 時間（治験薬投与時）から 6 時間（アレルゲン曝露終了時）までの鼻症状合計スコアの記述統計量を示した．ビラスチン群とプラセボ群の差は有意であり，ビラスチン 20 mg 群が優れていた（p＜0.0001）． Total Nasal Symptom Score, sum of all time points between 2 and 6 hours Mean / SD / Median / L. Quartile / U. Quartile / Minimum / Maximum / N Bilastine 111.23 / 36.77 / 109.00 / 85.00 / 135.00 / 18.00 / 204.00 / 74 Placebo 133.57 / 39.49 / 132.00 / 108.00 / 165.00 / 39.00 / 203.00 / 70 Cetirizine 107.50 / 37.93 / 106.50 / 78.50 / 132.50 / 19.00 / 203.00 / 68 Fexofenadine 113.63 / 38.36 / 110.50 / 88.00 / 139.00 / 37.00 / 204.00 / 70 単位：点 副次評価項目 ・1 日目の鼻症状合計スコア セチリジン 10 mg 群及びフェキソフェナジン 120 mg 群は，プラセボ群と比較し，有意差を認めた（p＜0.0001）． ・効果発現時間 ビラスチン 20 mg 群，セチリジン 10 mg 群及びフェキソフェナジン 120 mg 群で 1 時間であった． ・本剤及び実薬群の群間比較 本剤対セチリジン：p＝0.675 本剤対フェキソフェナジン：p＝0.216 セチリジン対フェキソフェナジン： p＝0.104 次の図に 1 日目の抗原曝露 6 時間の平均鼻症状合計スコアの経時推移を示した．



Day 1-Mean of Total Nasal Symptom Score

その他の主な副次評価項目

・2 日目の鼻症状合計スコア

次の表に 2 日目の抗原曝露開始後 0 時間から 4 時間までに評価した鼻症状合計スコアの記述統計量を示した．すべての実薬群でプラセボ群と比較して有意差を認めた（p< 0.001）．プラセボと比較した治験薬の効果は，本剤及び検討したその他の実薬で投与後 26 時間以上続くと推定した．

Total Nasal symptom score on day 2, sum of all time points

	Mean	SD	Median	L. Quartile	U. Quartile	Minimum	Maximum	N
Bilastine	106.18	36.63	107.00	78.00	133.00	15.00	189.00	74
Placebo	135.86	37.14	136.00	107.00	165.00	63.00	204.00	70
Cetirizine	99.25	40.75	98.00	68.50	123.00	0.00	200.00	68
Fexofenadine	119.27	36.91	123.00	97.00	142.00	31.00	193.00	70

単位：点

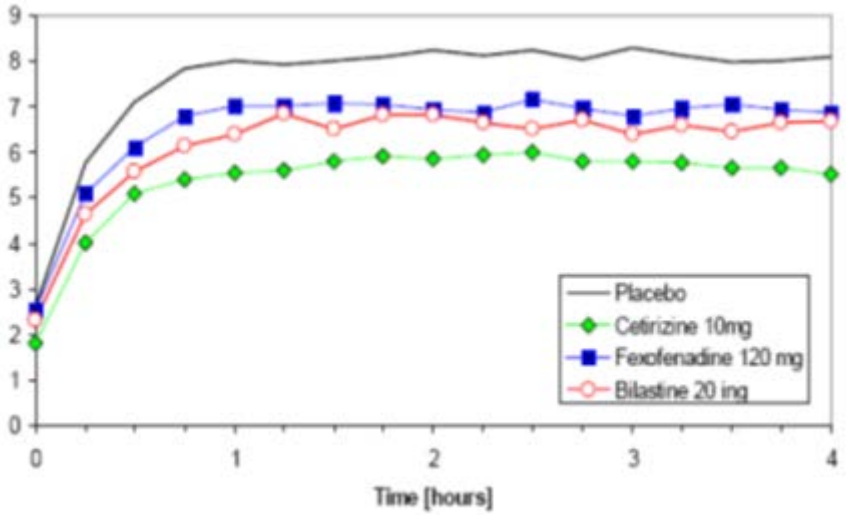
・本剤及び実薬群の群間比較

本剤対セチリジン：p= 0.402

本剤対フェキソフェナジン：p= 0.0012

セチリジン対フェキソフェナジン：p＜0.0001

次の図に 2 日目の抗原曝露 4 時間の平均鼻症状スコアの経時推移を示した．



Day 2-Mean of Total Nasal Symptom Score

・鼻腔通気度

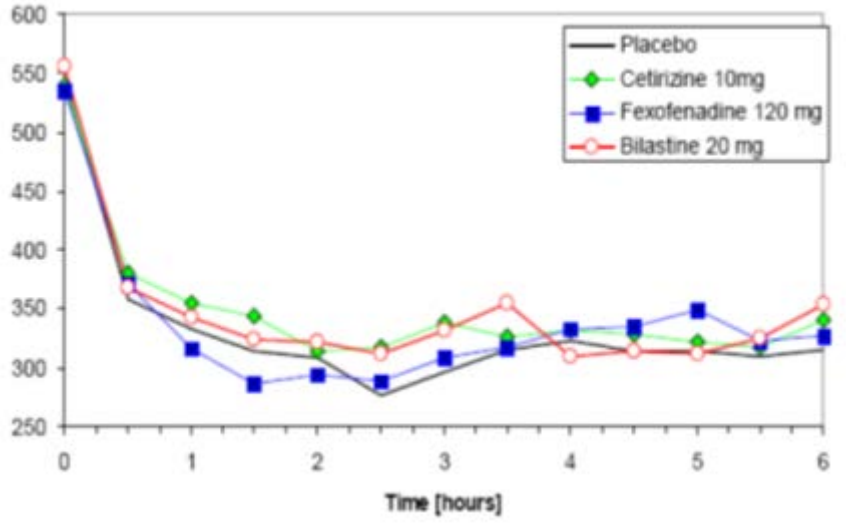
次の表に 1 日目の抗原曝露開始 2 時間から 6 時間後までに評価した鼻腔通気度（前方誘導法前方誘導法鼻腔通気度検査で測定．150Pa での左右の鼻腔通気度の合計）の記述統計量を示した．実薬群とプラセボ群の間に有意差はなかった．

Nasal Air Flow on day 1 (sum of left and right nostril) at 150 Pa. between 2 and 6 hours

	Mean	SD	Median	L. Quartile	U. Quartile	Minimum	Maximum	N
Bilastine	2933.97	1228.93	2857.50	2111.00	3648.00	740.00	6396.00	74
Placebo	2773.04	1334.82	2622.00	1937.00	3416.00	504.00	8214.00	70
Cetirizine	2936.43	1419.99	2776.00	2129.00	3616.00	630.00	7969.00	68
Fexofenadine	2877.67	1380.01	2660.00	1864.00	3473.00	386.00	6842.00	70

単位：cm^3/秒

次の図に 1 日目の抗原曝露 6 時間の平均鼻腔通気度の経時推移を示した．



Day 1-Mean of Nasal Air Flow at 150Pa［cm^3/sec］

鼻腔通気度は 2 日目においても実薬群とプラセボ群の間で有意差はなかった.

・鼻汁量

次の表に 1 日目の抗原曝露開始後 2 時間から 6 時間までに評価した鼻汁量（使用したティッシュペーパーの重量）の合計の記述統計量を示した．すべての実薬群でプラセボ群と比較して有意差を認めた（p＜0.0001）.

・本剤及び実薬群の群間比較

本剤対セチリジン：p＝0.716

本剤対フェキソフェナジン：p＝0.392

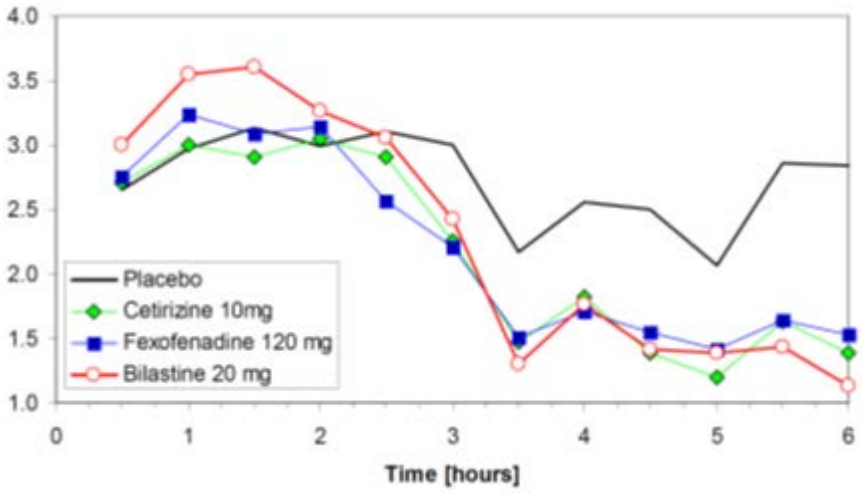
セチリジン対フェキソフェナジン：p＝0.628

Nasal Secretion on day 1, sums of the individual time points 2-6 hours.

	Mean	SD	Median	L. Quartile	U. Quartile	Minimum	Maximum	N
Bilastine	17.18	16.72	12.71	5.36	23.16	0.19	78.05	74
Placebo	24.09	20.93	19.47	6.99	33.61	0.08	92.24	70
Cetirizine	17.11	15.21	12.49	7.19	22.95	0.00	79.47	68
Fexofenadine	17.26	15.58	10.60	6.40	25.12	1.38	67.52	70

単位：g

次の図に 1 日目の抗原曝露 6 時間の平均鼻汁量の経時推移を示した.



DAY 1 - Mean of Nasal Secretion [g]

2 日目の鼻汁分泌量の合計（曝露開始後 4 時間）もプラセボ群に比して実薬群で有意に低値であった（本剤，セチリジン群：p<0.0001，フェキソフェナジン群：p=0.0438）.

・本剤及び実薬群の群間比較

本剤対セチリジン：p＝0.1655

本剤対フェキソフェナジン：p<0.0001

セチリジン対フェキソフェナジン：p<0.0001

	【安全性】 本試験では重篤な有害事象は発現しなかった．6 名に 8 件の有害事象が発現した．本剤群での 2 名が投与 2 日目に 2 名（2.7%）に鼻出血を認め，本剤との因果関係は「可能性あり」と判断されたが，この鼻出血は本剤投与により誘発されたのではなく鼻腔通気度測定中の鼻腔内処置により誘発された可能性がある）．また，セチリジン群の 1 名が投与で 1 日目に 1 名（1.5%）に頻脈及び回転性めまいを認め，セチリジンとの因果関係は「可能性あり」と判断された．その他の有害事象（治験薬投与前に発現したカリウム減少及び感冒．ウォッシュアウト期間に発現した感冒）は治験薬投与又は抗原曝露に関連しないと判断された．1 名は 2 期の後に副鼻腔炎を発現し，治験責任医師が試験中止を判断した．すべての有害事象は回復し，副鼻腔炎を認めた患者で試験を中止した以外は，特別な措置は必要なかった．
結論	・ 草花粉を曝露した季節性アレルギー性鼻炎患者において治験薬投与後 4 時間の鼻症状の重症度を本剤，セチリジン及びフェキソフェナジンはプラセボに比べて統計学的に有意に低下させた． ・ 実薬群では投与 1 時間後から効果が発現し，作用の持続期間は投与後 26 時間以上であると推定された． ・ 治験薬投与後 22～26 時間で，本剤 20 mg はフェキソフェナジン 120 mg に比べて有意に優れていた． ・ 本試験対象集団で使用したすべての治験薬は安全であり，忍容性は良好であった．
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日