2.7.6.29　BILA0802/RAE試験（第 5.3.5.1.7 項）

2.7.6.29.1　試験方法及び成績

表題	Double-blind, randomised, placebo-controlled, phase III study comparing the efficacy and safety of bilastine (20 mg and 40 mg once daily) and cetirizine 10 mg for the treatment of seasonal allergic rhinitis
実施地域	南アフリカ，アルゼンチン，チリ
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 III 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ビラスチン（以下，本剤）の 2 用量（20 及び 40 mg）の有効性及び忍容性をセチリジン及びプラセボを対照に検討する． 【副次目的】 ・季節性アレルギー性鼻炎患者の鼻症状及び非鼻症状に対する本剤の各用量の有効性をセチリジン及びプラセボを対照に比較する． ・最終観察時に治験責任医師が臨床全般印象尺度を用いて総合評価する． ・効果発現時間 ・最大効果発現時間 ・生活の質 ・治療開始から最初の 48 時間の症状の評価 ・安全性評価
試験方法	二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，セチリジン対照，並行群間比較，国際共同，多施設共同試験
患者数	登録した患者：1084 名，ランダム化した患者：964 名，安全性解析対象集団：963 名，intention-to-treat（ITT）：961 名，per protocol set（PPS）：914 名．
患者数の設定根拠	第 II 相試験（BILA-0401/RAE，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 日間投与後のベースラインからの総症状スコアの変化量の差を 20%（推定最大偏差約 60 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 764 名（1 群あたり 191 名）と算出した． 約 15%の脱落率を考慮して，組み入れる患者数を 900 名（1 群あたり 225 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を対象とし，主な組入れ基準は以下のとおりであった． ・12 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 ・試験開始前に過去 2 年間以上の季節性アレルギー性鼻炎と診断されている ・組み入れ時又は治験開始前 1 年以内に実施されたプリックテストが陽性である ・鼻症状（くしゃみ，鼻水，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）を認め，以下の基準を満たす患者 1) スクリーニング日（ランダム化前 7 日）：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）：直前 6 回の鼻症状の合計スコア（来院日の朝の評価がない場合は，割付前 3 日間）が 36 点以上（最大 72 点）（欠損値がある場合は比例した点数）で，かつ，

	0 日目の鼻症状の合計スコアが 6 点以上（最大 12 点） ・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 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である ・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 ・過去 6 ヶ月間に鼻の手術を受けた ・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 ・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 ・喘息がある．ただし，軽度で間欠的な喘息発作を除く. ・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，ベンズイミダゾール剤又は乳糖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 ・腎障害の既往歴がある ・肝障害の既往歴がある ・妊婦又は授乳婦 ・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 ・本試験の性質，範囲及び起こり得る影響を理解することができない精神状態にある．又は，同意説明文書に署名することができない. ・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 ・試験期間中に試験実施地域外へ旅行の予定がある
治験薬 ロット番号 用法・用量	被験薬： 本剤（20 mg，40 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]）. ・本剤 40 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： 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】 すべての患者にプラセボ錠を 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． その後，治験薬を 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 14 日間の治験薬投与を受けた．
評価基準	【解析対象集団】 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）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 日目の来院（ベースライン）から 14 日目の来院時までの患者が評価した総合症状スコア（TSS）の曲線下面積 副次的評価項目 ・0 日目の来院（ベースライン）に対する 14 日目の過去 12 時間を患者が reflective に評価した TSS の変化 ・0 日目の来院（ベースライン）に対する 7 日目の過去 12 時間を患者が reflective に評価した TSS の変化 ・0 日目の来院（ベースライン）に対する 7 日目及び 14 日目の治験責任医師が instantaneous に評価した TSS の変化 ・0 日目の来院（ベースライン）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及び非鼻症状スコアの変化 ・0 日目の来院（ベースライン）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及び非鼻症状の各症状スコアの変化 ・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が原因の不快感の全般的評価 ・治験責任医師が評価した臨床全般印象尺度 ・最大効果発現時間 ・効果発現時間 ・ベースラインからの生活の質の変化 ・治療開始から最初の 48 時間中の症状の評価 患者は鼻症状（鼻汁，くしゃみ，鼻のかゆみ，鼻閉），非鼻症状（目のかゆみ，涙目，目の充血，耳及び口蓋のかゆみ）の 8 項目を評価した． 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，過去 12 時間の症状について毎日 1 日 2 回（治験薬服薬前の朝／就寝時の夜），日記に記載した．

	合計スコアの定義： ・鼻症状スコア 鼻汁，くしゃみ，鼻のかゆみ，鼻閉の各症状スコアの合計 ・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各症状スコアの合計 ・TSS 鼻症状及び非鼻症状スコアの合計 【安全性】 試験期間を通じた有害事象プロファイル，0 日目及び 14 日目の心電図及び血液検査の結果を比較する．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評価の TSS の曲線下面積であった．分散分析（ANOVA）モデル，ベースラインの TSS，鼻症状スコア及び VAS を共変量とする共分散分析モデル又は Kruskal-Wallis 検定を行った．有意差を認めた場合のみ，各投与群の TSS 減少の平均値及び有意差を認めた投与群間の平均値の差の 95%信頼区間を推定した． 副次評価項目も主要評価項目と同様な解析を行った． 全試験期間を通じて分散分析モデルを用いて投与群間で症状の曲線下面積を比較した． 【安全性】 有害事象を medical dictionary for regulatory activities version 4.0 を用いて分類した．試験期間を通じた有害事象プロファイル及びバイタルサイン，0 日目及び 14 日目の心電図及び血液検査結果を比較して安全性を評価した．
結果	【患者の内訳】 患者の内訳を次表に示した． 登録した患者 1084 名のうち，120 名をランダム化しなかった．主な理由は，「選択/除外基準で不適格」91 名，「患者の意思」15 名であった．ランダム化しなかった理由一覧を次に示した．

Population*	Placebo	Bilastine 20 mg	Bilastine 40 mg	Cetirizine 10 mg	Total
Included	---	---	---	---	1084
Randomised	242 (25.1%)	241 (25.0%)	240 (24.9%)	241 (25.0%)	964
Safety	242 (25.1%)	240 (24.9%)	240 (24.9%)	241 (25.1%)	963
Intent-to-treat	242 (25.2%)	240 (25.0%)	239 (24.8%)	240 (25.0%)	961
Per Protocol	226 (24.8%)	232 (25.4%)	228 (24.9%)	228 (24.9%)	914

* Percentages by row

Reason	Number of patients
Inclusion-Exclusion criteria before randomisation	91 (75.8%)
Adverse Event	2 (1.7%)
Poor Compliance to protocol	1 (0.8%)
Patient Decision	15 (12.5%)
Patient lost to follow-up	3 (2.5%)
Other	8 (6.7%)
TOTAL	120 (100%)

ランダム化した患者 964 名のうち，1 名（「患者の意思」）は治験薬を投与しなかった．

治験薬を投与した患者 963 名のうち，24 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 20 mg 群：3 名

「選択/除外基準で不適格」1 名，「患者の意思」1 名，「有害事象」1 名．

・ビラスチン 40 mg 群：6 名

「患者の意思」3 名，「有害事象」2 名，「選択/除外基準で不適格」1 名．

・プラセボ群：8 名

「患者の意思」4 名，「有害事象」2 名，「服薬不順守」1 名，「選択/除外基準で不適格」1 名．

・セチリジン 10 mg 群：7 名

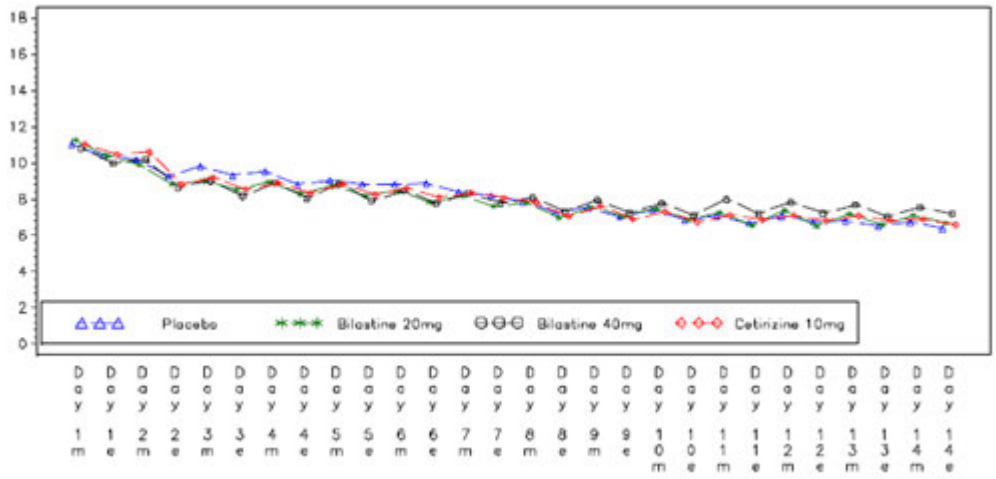
「患者の意思」3 名，「選択/除外基準で不適格」2 名，「有害事象」2 名．

【有効性】（解析対象集団：ITT）

主要評価項目：

患者評価での 0 から 14 日目までの TSS の経日推移（朝/夕）を次図に，その曲線下面積の要約を次表に示した．

患者評価の 0 から 14 日目の TSS の曲線下面積は，投与群間で有意差はなかった（ANOVA：p=0.964）．



m:Morning, e:Evening

Evolution of TSS for the Patient assessment (diary)

Area Under Curve of Total Symptom Score (ITT population)

Variable	Placebo n=242	Bilastine 20 mg n=240	Bilastine 40 mg n=239	Cetirizine 10 mg n=240	Test
AUC_{TSS}					
Mean (sd)	108.0 (58.8)	105.3 (60.0)	107.2 (62.8)	105.8 (65.6)	ANOVA p=0.964
95% CI*	100.5; 115.4	97.7; 113.0	99.2; 115.2	97.4; 114.2	

Intent To Treat population
* 95% CI: 95% Confidence Interval for the mean value

ベースラインからの TSS の変化量も投与群間に有意差はなかったが（ANOVA:p=0.188），ビラスチン 20 mg 群とセチリジン 10 mg 群の曲線下面積の低下は類似しており，プラセボ群より高かった（対比較で，本剤 20 mg で p=0.102，セチリジン 10 mg で p=0.152）.

副次評価項目：

・患者評価の TSS では，7 日目と 14 日目に投与群間でそれぞれ有意差を認めなかった．患者評価の TSS の平均値及び変化量は 4 つの投与群で近似していたが，7 日目及び 14 日目の TSS の平均値は 4 つの投与群でベースラインに比べて明らかに低かった.

・患者評価のベースラインからの鼻症状スコア及び非鼻症状スコアの変化量に有意差を認めなかった．しかし，4 つの投与群で明確な症状の改善を認め，改善のパターンは類似していた．治験責任医師評価の鼻症状スコア及び非鼻症状スコアでも同様に有意差を認めなかった.

・各症状スコアの変化量でも，有意な差は認めなかった．患者評価ベースラインから 14 日目まで目の充血のみ有意差を認め（p＝0.036），ビラスチン 40 mg 群で改善が小さかった．他の患者評価の症状スコア及び治験責任評価の症状スコアに有意差を認めなかった.

・VAS では，7 日目と 14 日目に投与群間で有意差を認めなかった.

・すべての投与群で臨床全般印象尺度の中央値は 5（中等度の効果）であり，投与群間で有意差を認めなかった.

・初回投与後 48 時間までの症状を評価した 161 名のサブグループでの解析結果でも有効性に違いは認められず，すべての投与群で投与開始時点での時間-反応パターンは類似していた.

・鼻炎・結膜炎 QOL アンケートでも投与群間に有意差を認めなかった.

【安全性】

・ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 40 mg 群，セチリジン群及びプラセボ群で少なくとも 1 件以上有害事象が発現した割合は，42.5%（102/240 名），41.7%（100/240 名），40.7%（98/241 名）及び 40.9%（99/242 名）であった．副作用が 1 件以上発現した割合は，31.7%（76/240 名），27.5%（66/240 名），28.6%（69/241 名）及び 24.8%（60/242 名）であった．いずれも投与群間に差はなかった.

・発現割合が高かった有害事象は頭痛 18.3%（176/963 名）［ビラスチン 20 mg 群：22.5%（54/240 名），ビラスチン 40 mg 群：18.3%（44/240 名），セチリジン群：17.0%（41/241 名），プラセボ群：15.3%（37/242 名）］，次いで傾眠 7.1%（68 名/963 名）［ビラスチン 20 mg 群：8.3%（20/240 名），ビラスチン 40 mg 群：6.3%（15/240 名），セチリジン群：9.1%（22/241 名），プラセボ群：4.5%（11/242 名）］，心電図異常 3.1%（30/963 名）［ビラスチン 20 mg 群：3.3%（8/240 名），ビ

	ラスチン 40 mg 群 : 2.9% (7/240 名), セチリジン群 : 2.1% (5/241 名), プラセボ群 : 4.1% (10/242 名)〕であった. ・試験期間中に死亡例はなかった. 重篤な有害事象が 1 件発現し, それはセチリジン群で発現した心房細動であり, 治験薬と関連性があった. この患者は最終的に回復した. また, ビラスチン 10 mg 群及びビラスチン 20 mg 群で各 1 件, ビラスチン 40 mg 群で 3 件の妊娠が報告された. ・ベースラインと 14 日目を比較したバイタルサインの変化では, 投与群間に有意差を認めなかった.
結論	・季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした本試験では, 陽性対照であるセチリジンとプラセボ間と同様に本剤の 2 用量とプラセボ間で有意差を認めなかった. ・実質的な改善は認められたものの, 4 つの投与群で非常に類似していたことから, 本試験ではプラセボでの高い症状改善により, 実際の結果が不明確になった可能性がある. ・セチリジンはいくつかのランダム化臨床試験で季節性アレルギー性鼻炎に対する有効性が確認されている薬剤であるが, 本試験ではセチリジンの有効性はプラセボと同程度であった. さらに, 本剤の 2 用量とセチリジンの比較でも症状の改善に差はなかった. ・本剤は優れた安全性プロファイルを示し, 死亡はなかった. セチリジン群の 1 名で治験薬に関連した重篤な有害事象が 1 件のみ報告された. 本試験の結果から, 季節性アレルギー性鼻炎に対する本剤の真の有効性を確認する新たな第 III 相ランダム化試験を実施する必要があると考えた.
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.30　BILA1003/RAE試験（第 5.3.5.1.8 項）

2.7.6.30.1　試験方法及び成績

表題	Double-blind, randomised, placebo-controlled, phase III study comparing the efficacy and safety of bilastine 20 mg once daily and desloratadine 5 mg for the treatment of seasonal allergic rhinitis rhinitis.
実施地域	ベルギー，ブルガリア，フランス，ドイツ，ポーランド，ポルトガル，ルーマニア，スペイン
実施期間	2003 年 4 月 22 日（最初の患者の登録日） 2003 年 8 月 12 日（最後の患者の完了日）
開発段階	第 III 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ビラスチン（以下，本剤）を 14 日間投与した場合の有効性をデスロラタジン及びプラセボを対照に比較する． 【副次目的】 ・季節性アレルギー性鼻炎の鼻症状及び非鼻症状に対する本剤の有効性をデスロラタジン及びプラセボを対照に比較する． ・最終観察時に治験担当医師が臨床全般印象尺度（CGI）を用いて総合評価する． ・効果発現時間 ・最大効果発現時間 ・生活の質（QOL） ・治療開始から最初の 48 時間中の症状の評価 ・安全性の評価（有害事象，血液学的・生化学的毒性及び心臓学的安全性）
試験方法	二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，デスロラタジン対照，並行群間比較，国際共同，多施設共同試験
患者数	登録した患者：849 名，ランダム化した患者：721 名，安全性解析対象集団：720 名，intention-to-treat（ITT）：720 名，per protocol set （PPS）：660 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，14 日間投与後のベースラインからの総合症状スコア（TSS）の変化量の差を 15%（最大偏差 50%）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 528 名（1 群あたり 176 名）が必要と算出した． 約 20%の中止率を考慮して，季節性アレルギー性鼻炎患者計 660 名（1 群あたり 220 名）を本試験に組み入れることとした．
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を対象とし，主な組入れ基準は以下のとおりであった． ・12 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 ・治験参加の少なくとも 2 年前に季節性アレルギー性鼻炎と診断されている ・登録時又は登録前 1 年以内に実施されたプリックテストが陽性である ・鼻症状（くしゃみ，鼻水，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）を認め，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）：直前 6 回の鼻症状の合計スコア（来院日の朝の評価がない場合は，割付前 3 日間）が 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 除外基準は以下のとおりであった. ・アレルギー性鼻炎ではない患者（血管運動神経性，感染性，薬剤性等） ・プリックテストが陰性である ・鼻茸又は明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 ・過去 6 ヶ月間に鼻の手術を受けた ・試験の目的を妨げる可能性のあるその他の鼻の疾患がある ・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 ・喘息がある．ただし，軽度で間欠的な喘息発作を除く. ・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 ・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 ・本試験の性質，範囲及び起こり得る影響を理解することができない精神状態にある．又は，同意説明文書に署名することができない. ・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 ・試験期間中に試験実施地域外へ旅行の予定がある
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 ・ウォッシュアウト期間：プラセボ錠（ロット番号：[redacted]） ・二重盲検期間：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]） 対照薬： デスロラタジン 5 mg デスロラタジン 5mg 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】 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（ウォッシュアウト期間）．その後，治験薬を 1 回 1 カプセル，1 日 1 回で 14 日間経口投与した．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 14 日間の治験薬投与を受けた.
評価基準	【解析対象集団】 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： ・患者評価の 0 日目の来院（ベースライン）から 14 日目までの TSS の曲線下面積 副次評価項目： ・0 日目の来院（ベースライン）に対する 14 日目の過去 12 時間前を患者が reflective に評価した TSS の変化 ・0 日目の来院（ベースライン）に対する 7 日目の過去 12 時間前を患者が reflective に評価した TSS の変化 ・0 日目の来院（ベースライン）に対する 7 日目及び 14 日目を治験責任医師が instantaneous に評価した TSS の変化 ・0 日目の来院（ベースライン）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 日目の来院（ベースライン）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 日目の視覚的アナログ尺度を用いたアレルギー性鼻炎が原因の不快症状の全般的評価 ・治験責任医師が評価した CGI ・症状の緩和が最大になるまでの時間 ・効果発現時間 ・ベースラインからの QOL の変化 ・投与開始後 48 時間の症状の評価 患者は鼻症状（鼻汁，くしゃみ，鼻のかゆみ，鼻閉），非鼻症状（目のかゆみ，涙目，目の充血，耳及び口蓋のかゆみ）の 8 項目を評価した. 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，過去 12 時間の症状について毎日 1 日 2 回（治験薬服薬前の朝／就寝時の夜），日記に記載した. 合計スコアの定義： ・鼻症状スコア 鼻汁，くしゃみ，鼻のかゆみ，鼻閉の各症状スコアの合計 ・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各症状スコアの合計 ・TSS 鼻症状と非鼻症状スコアの合計

<table>
<tr><td></td><td>【安全性】
試験期間を通じた有害事象プロファイル，0 日目（ベースライン）及び 14 日目の心電図並びに血液検査の結果を比較した．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．</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>主要な解析対象集団は ITT とした．安全性解析対象集団はランダム化割り付け後に治験薬を 1 回以上投与した全患者とした．
TSS の曲線下面積を従属変数とし，投与群を主要因子とする分散分析（ANOVA）モデル又はノンパラメトリック法で解析した．副次評価項目も主要評価項目と同様な解析を行った．各症状のパターンを示すのにグラフ表示を用いた．
治験責任医師が評価した CGI を要約し，ノンパラメトリック法で解析した．
安全性は心電図及び臨床検査値を要約して一覧表にし，有害事象を medical dictionary for regulatory activities version 4.0 を用いて分類し，投与群別に示した．</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>【患者の内訳】
患者の内訳を次表に示した．

<table><tr><th>Population*</th><th>Placebo</th><th>Bilastine 20 mg</th><th>Desloratadine 5 mg</th><th>Total</th></tr><tr><td>Included</td><td>---</td><td>---</td><td>---</td><td>849</td></tr><tr><td>Randomised</td><td>245</td><td>233</td><td>243</td><td>721</td></tr><tr><td>Safety</td><td>245 (100.0%)</td><td>233 (100.0%)</td><td>242 (99.5%)</td><td>720 (99.9%)</td></tr><tr><td>Intent-to-treat</td><td>245 (100.0%)</td><td>233 (100.0%)</td><td>242 (99.5%)</td><td>720 (99.9%)</td></tr><tr><td>Per Protocol</td><td>215 (87.8%)</td><td>219 (94.0%)</td><td>226 (93.4%)</td><td>660 (91.7%)</td></tr></table>
Percentages by randomized

登録した患者 849 名のうち，128 名をランダム化しなかった．主な理由は，「選択/除外基準で不適格」102 名，「患者の意思」9 名であった．ランダム化しなかった理由一覧を次に示した．

<table><tr><th>Reason</th><th>Number of patients</th></tr><tr><td>Inclusion-Exclusion criteria before randomisation</td><td>102</td></tr><tr><td>Adverse Event</td><td>1</td></tr><tr><td>Investigator decision</td><td>2</td></tr><tr><td>Poor Compliance to protocol</td><td>5</td></tr><tr><td>Patient's Decision</td><td>9</td></tr><tr><td>Patient lost to follow-up</td><td>2</td></tr><tr><td>Other</td><td>4</td></tr><tr><td>Inclusion-Exclusion criteria before randomisation and Investigator decision</td><td>1</td></tr><tr><td>Inclusion-Exclusion criteria before randomisation and poor compliance to protocol</td><td>1</td></tr><tr><td>Inclusion-Exclusion criteria before randomisation and inclusion criteria</td><td>1</td></tr><tr><td>TOTAL</td><td>128</td></tr></table>

ランダム化した患者 721 名のうち，1 名は「患者の意思」で来院しなかったため，治験薬が投与できたのかどうか不明であり，解析対象集団から除外した．
治験薬を投与した患者 720 名のうち，41 名が投与を中止した．各群の中止理由を次に示した．
・ビラスチン群：10 名</td></tr>
</table>

「患者の意思」7名，「有害事象」1名，「治験責任医師の判断」1名，「服薬不順守」1名．

・プラセボ群：22名

「患者の意思」14名，「有害事象」3名，「選択/除外基準で不適格」2名，「有害事象及び治験責任医師の判断」2名，「その他」1名．

・デスロラタジン5 mg群：9名

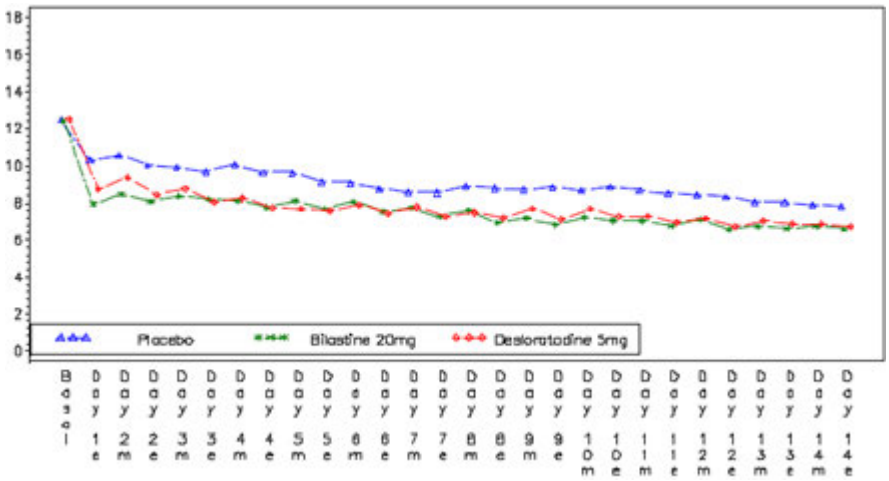
「患者の意思」5名，「選択/除外基準で不適格」1名，「有害事象」2名，「追跡不能」1名．

【有効性】（解析対象集団：ITT）

主要評価項目：

患者評価のTSSの経日推移を次図に，TSSの曲線下面積の要約を次表に示した．

TSSの曲線下面積は投与群間で統計学的に有意差であった（ANOVA, p<0.001）．違いはプラセボ群とビラスチン20 mg群，プラセボ群とデスロラタジン5 mg群で認められた．ビラスチン20 mg群とデスロラタジン5 mg群の平均値は良く類似しており，季節性アレルギー性鼻炎の症状に対して同等の効果を示した．



m: morning, e:Evening

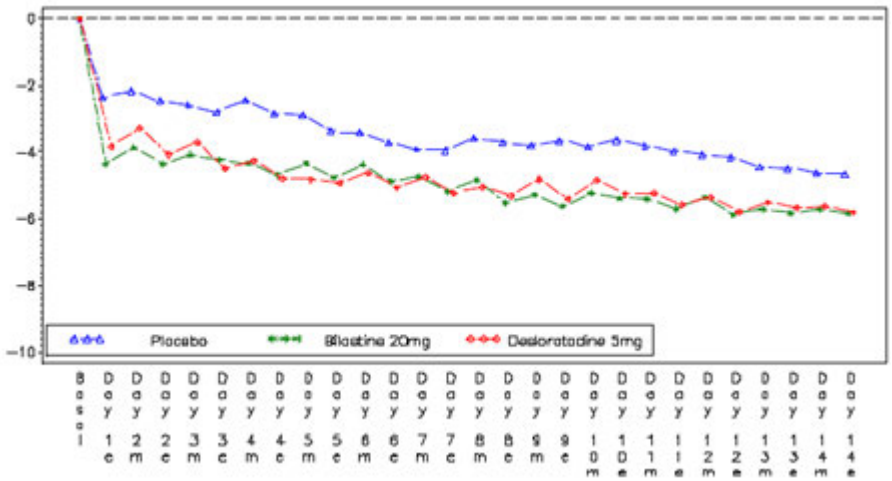
Evolution of Total Symptoms Score for patinet's diary (ITT)

Area Under Curve of Total Symptoms Score (ITT)

Variable	Placebo n=245	Bilastine 20 mg n=233	Desloratadine 5 mg n=242	Test
AUC_{TSS}				
Mean (s.d.)	118.4 (62.7)	98.4 (58.1)	100.5 (54.6)	ANOVA p<0.001
95% CI*	110.5; 126.3	90.9; 105.9	93.6; 107.4	

* 95% CI: 95% Confidence Interval for the mean value

患者ごとのベースラインからのTSSの変化量についても，同様に群間で統計学的な有意差があり（ANOVA, p<0.001），プラセボ群とビラスチン20 mg群，プラセボ群とデスロラタジン5 mg群で違いが認められた（次図及び次表）．



m: morning, e:Evening

Individual evolution of Total Symptoms Score for patinet's diary: Change from baseline (ITT)

Adjusted Area Under Curve of Total Symptoms Score from baseline (ITT)

Variable	Placebo n=245	Bilastine 20 mg n=233	Desloratadine 5 mg n=242	Test
Adjusted AUC_{TSS}				
Mean (s.d.)	-45.9 (56.1)	-65.2 (50.9)	-64.1 (55.2)	ANOVA p<0.001
95% CI*	-52.9; -38.8	-71.8; -58.6	-71.1; -57.1	

* 95% CI: 95% Confidence Interval for the mean value

副次評価項目：

・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 の変化

患者評価の 7 日目及び 14 日目の TSS の実測値，0 日目に対する変化量及び変化率の要約と検定結果を次表に示した．0 日目を除く TSS の実測値，変化量及び変化率に統計学的な有意差を認めた．治験責任医師評価の TSS も類似する結果であった．

Total Symptom Score at days 7 nd 14: Patient's assessment

Variable	Placebo n=245	Bilastine 20 mg n=233	Desloratadine 5 mg n=242	Test
TSS at day 0	12.8 (4.1)	12.9 (3.9)	13.0 (4.0)	ANOVA p=0.862
TSS at day 7	8.8 (5.1)	7.4 (5.0)	7.1 (4.5)	ANCOVA[1] p<0.001
Change in TSS	-4.0 (5.2)	-5.4 (5.0)	-5.8 (5.0)	ANOVA p<0.001
% Change in TSS	-28.3 (47.4)	-41.7 (36.4)	-42.9 (35.1)	ANOVA p<0.001
TSS at day 14	7.6 (5.5)	6.6 (5.2)	6.4 (5.0)	ANCOVA[1] p=0.009
Change in TSS	-5.2 (5.9)	-6.3 (5.0)	-6.6 (5.4)	ANOVA p=0.012
% Change in TSS	-37.4 (47.0)	-48.9 (38.6)	-49.5 (38.8)	ANOVA p=0.002

Intent To Treat population, Individual % change in TSS.

1) ANCOVA adjusted by TSS at day 0

	7 日目及び 14 日目の患者評価の鼻症状スコアの実測値，0 日目に対する変化量，変化率及び 0 日目から 14 日目までの鼻症状スコアの実測値の曲線下面積, 0 日目に対する鼻症状の変化量の曲線下面積についても群間で統計学的に有意な差があり，プラセボ群とビラスチン 20 mg 群，並びにプラセボ群とデスロラタジン 5 mg 群で違いを認めた．非鼻症状についても，ほぼ類似する成績であった． その他の副次評価項目である，視覚的アナログ尺度を用いたアレルギー性鼻炎が原因の不快感の全般的評価，治験責任医師が評価した CGI，QOL 質問票を用いた QOL 評価でも同様に，群間で有意な差を認め，プラセボ群とビラスチン 20 mg 群，並びにプラセボ群とデスロラタジン 5 mg 群で違いを認めた．ビラスチン 20 mg 群とデスロラタジン 5 mg 群の薬効プロファイルはほぼ同程度であった． 投与群間での治療効果の始まりの違いを評価するために，投与初日から 2 日目までの症状について評価した 132 名のサブグループでの解析結果では，最小 TSS，48 時間までの TSS の曲線下面積に群間で有意差はなかったが，投与初日における症状の緩和が最大になる時間にのみ群間に有意差が認められた． 【安全性】 ・ ビラスチン 20 mg 群，デスロラタジン 5 mg 群及びプラセボ群で少なくとも 1 件以上有害事象が発現した割合は，それぞれ，28.3%（66/233 名），32.6%（79/242 名）及び 25.3%（62/245 名）であった．副作用が 1 件以上発現した割合は，20.6%（48/233 名），19.8%（48/242 名）及び 18.8%（46/245 名）であった．いずれも投与群間に差はなかった． ・ 最も発現割合が高かった有害事象は頭痛 80/720 名（11.1%）［ビラスチン 20 mg 群：28/233 名（12.0%），デスロラタジン群：27/242 名（11.2%），プラセボ群：25/245 名（10.2%）］であり，次が傾眠 24/720 名（3.3%）［ビラスチン 20 mg 群：9/233 名（3.9%），デスロラタジン群：9/242 名（3.7%），プラセボ群：6/245 名（2.4%）］で，次で倦怠感 15/720 名（2.1%）［ビラスチン 20 mg 群：6/233 名（2.6%），デスロラタジン群：3/242 名（1.2%），プラセボ群：6/245 名（2.4%）］であった． ・ 副作用の多くは軽度又は中等度であった．5 件の副作用が高度と判断されたが，そのうちの 1 件はビラスチン 20 mg 群（心電図 ST 部分異常）に，残りの 4 件はプラセボ群（2 件：傾眠，1 件：喘息，1 件：皮疹）に発現した． ・ 試験期間中に死亡例及び重篤な有害事象はなかった．また，バイタルサイン，心電図及び臨床検査値にベースラインから 14 日目に明らかな変化は認めなかった．
結論	本試験では，季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に本剤 20 mg の有効性を確認した． 本剤 20 mg はプラセボに比べて季節性アレルギー性鼻炎の症状を強く改善した．この効果はデスロラタジン 5 mg と同様であった．また，本剤は優れた安全性プロファイルを示した． 以上の結果から，本剤は季節性アレルギー性鼻炎に対する治療の新規薬剤として有用である．
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.31　BILA1704/RAE試験（第 5.3.5.1.9 項）

2.7.6.31.1　試験方法及び成績

表題	Double-blind, randomised, placebo-controlled, phase III study comparing the efficacy and safety of bilastine 20 mg once daily and cetirizine 10 mg for the treatment of seasonal allergic rhinitis
実施地域	ベルギー，チェコ共和国，フランス，ドイツ，ポーランド，ルーマニア，スペイン
実施期間	2005 年 4 月 14 日（最初の患者の登録日） 2005 年 8 月 19 日（最後の患者の完了日）
開発段階	第 III 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ビラスチン（以下，本剤）20 mg の有効性及び安全性をセチリジンとプラセボを対照に評価する． 【副次目的】 ・季節性アレルギー性鼻炎の鼻症状及び非鼻症状に対する本剤の有効性をセチリジンを対照に比較する． ・最終観察時に治験責任医師が臨床全般印象尺度（CGI）を用いて総合評価する． ・各投与群の忍容性を評価する ・有害事象 ・治療前後の臨床検査（血液学的検査及び生化学的検査） ・治療前後の心電図による心臓学的安全性
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，セチリジン対照，国際共同，多施設共同試験
患者数	スクリーニングした患者：844 名，ランダム化した患者：683 名，安全性解析対象集団：681 名，intention-to-treat（ITT）：678 名，per protocol set （PPS）：551 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，14 日間の投与期間にわたる総合症状スコア（TSS）の曲線下面積の差を 15 ポイント（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 528 名（1 群あたり 176 名）と算出した． さらに約 20%の脱落率を考慮して，組み入れる患者数を 660 名（1 群あたり 220 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と診断されている患者を対象とし，組入れ基準は以下のとおりであった． ・12 歳～70 歳の男性又は女性 ・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と診断されている ・プリックテストが陽性である ・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り，患者日誌を記録する意思がある 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である ・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 ・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

	・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 ・試験参加前 2 年以内に抗アレルギー免疫療法を受けた ・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，ベンズイミダゾール剤又は乳糖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 ・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 ・本試験の性質，範囲及び起こり得る影響を理解することができない精神状態にある．又は，同意説明文書に署名することができない． ・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 ランダム化する際の組入れ基準は以下のとおりであった． ・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）を認め，治験薬割付日（0 日目）に以下の基準を満たす患者 1) 直前 6 回の鼻症状の合計スコア（来院日の朝の評価がない場合は，割付前 3 日間）が 36 点以上（最大 72 点）（欠損値がある場合は比例した点数） 2) 0 日目の instantaneous な評価による鼻症状の合計スコアが 6 点以上（最大 12 点） ・各施設で特定の花粉飛散数が高いか非常に高い ランダム化する際の除外基準は以下のとおりであった． ・組入れ時の除外基準のいずれかに抵触する ・ウォッシュアウト期間に治験実施計画書で禁止されている薬剤を使用していた
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]）． 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]）． 【用法・用量】 治験薬を 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 1 日 1 回 14 日間の反復投与を受けた．

評価基準	【解析対象集団】 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試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 日目の来院（ベースライン）から 14 日目までの患者の reflective な評価による TSS の曲線下面積 副次評価項目 ・0 日目の来院（ベースライン）から 14 日目までの患者の instantaneous な評価による TSS の曲線下面積 ・0 日目の来院（ベースライン）に対する 7 日目の患者評価の TSS の変化（reflective 及び instantaneous な評価） ・0 日目の来院（ベースライン）に対する 7 日目及び 14 日目の患者及び治験責任医師の instantaneous な評価による TSS の曲線下面積及び変化（ベースラインからの症状スコアの減少量の絶対値と減少率） ・0 日目の来院（ベースライン）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鼻症状の曲線下面積及び変化（reflective 及び instantaneous な評価） ・0 日目の来院（ベースライン）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の曲線下面積及び変化（reflective 及び instantaneous な評価） ・0 日目の来院（ベースライン）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鼻症状及び非鼻症状の各症状の曲線下面積及び変化（reflective 及び instantaneous な評価） ・7 日目及び 14 日目の視覚的アナログ尺度を用いたアレルギー性鼻炎が原因の不快症状の全般的評価 ・奏効者の割合：ベースラインからの TSS の減少率（< 25%，25%～50%，50%～75%，> 75%）に基づいた患者の解析 ・治験責任医師が評価した CGI ・最大効果発現時間 患者は（鼻汁，くしゃみ，鼻のかゆみ，鼻閉，目のかゆみ，涙目，目の充血）の 7 項目を評価した. 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. 患者は 1 日 2 回（治験薬服薬前の朝及び就寝時の夜）に日誌を記入した. 評価時，次の評価を用いた. ・reflectiveな評価：日中／夜間（12時間前から今まで）の症状を評価. ・instantaneous な評価：今の症状を評価.

	合計スコアの定義： ・鼻症状スコア 鼻汁，くしゃみ，鼻のかゆみ，鼻閉の各症状スコアの合計 ・非鼻症状スコア 目のかゆみ，涙目，目の充血の各症状スコアの合計 ・TSS 鼻症状と非鼻症状スコアの合計 【安全性】 治験薬の忍容性を次の項目で評価した ・有害事象 ・0 日目及び 14 日目の血液学的検査及び生化学的検査 ・0 日目及び 14 日目の心電図 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	主解析の解析対象集団は ITT とした. 14 日間の治験薬投与後の TSS の曲線下面積を従属変数とし，投与群を主要因子とする分散分析（ANOVA）モデルで解析を行った．ベースラインの TSS は，患者の日誌の最後の 6 回の評価（ランダム割付前の最後の 3 日間）の平均値と定義した．欠損データは補完した．副次評価項目（7 日目の TSS，7 日目及び 14 日目の鼻症状スコア，非鼻症状スコア及び各症状）も主要評価項目と同様な解析を行った. カテゴリーデータに関してはカイ二乗検定又は Fisher の直接確率検定を行った. CGI は，各カテゴリーの患者の割合を用いて要約した．探索的な目的で結果を Kruskall-Wallis 検定などのノンパラメトリック法を用いて解析した. 奏効者はベースラインからの TSS の減少率（< 25%，25%～50%，50%～75%，> 75%）に基づいて分類し，投与群別に割合を示した．カイ二乗検定又は Fisher の直接確率検定を用いて投与群間で奏効者の割合を比較した. 最大効果発現時間は，治験薬を最初に投与した日からベースラインからの TSS の減少が最大になった日までの日数と定義し，Kaplan-Meier 法を用いて示し，ログランク検定により投与群間で比較した. 各症状のパターンを示すのにグラフ表示を用いた. 有害事象を medical dictionary for regulatory activities version 8 を用いて分類し，投与群別に示した. 有害事象及び副作用の発現割合を要約し，心電図及び臨床検査値と共に示した.
結果	【患者の内訳】 患者の内訳を次表に示した. Population / Placebo / Bilastine 20 mg / Cetirizine 10 mg / Total* Screened / --- / --- / --- / 844 Randomised / 228 / 227 / 228 / 683 Safety / 226 (99.1%) / 227 (100%) / 228 (100%) / 681 (99.7%) Intent-to-treat / 225 (98.7%) / 226 (99.6%) / 227 (99.6%) / 678 (99.3%) Per Protocol / 175 (76.8%) / 188 (82.8%) / 188 (82.5%) / 551 (80.7%) * Percentages over randomized patients

スクリーニングした患者 844 名のうち，161 名（「選択/除外基準で不適格」99 名，「患者の意思」35 名，「スクリーニングに不適格」11 名，「追跡不能」8 名，「服薬不順守」2 名，「その他」6 名）をランダム化しなかった．

ランダム化した患者 683 名のうち，1 名は「患者の意思」，1 名は「追跡不能」のため治験薬投与を受けなかった．

治験薬を投与した患者 681 名のうち，35 名が試験を中止した．各群の中止理由を次に示した．

・ビラスチン 20 mg 群：11 名

「効果なし」4 名，「患者の意思」4 名，「有害事象」1 名，「その他」2 名．

・プラセボ群：21 名

「効果なし」9 名，「有害事象」3 名，「患者の意思」3 名，「組入れ基準不適格」1 名，「服薬不順守」1 名，「追跡不能」1 名，「その他」3 名．

・セチリジン 10 mg 群：3 名

「服薬不順守」1 名，「患者の意思」1 名，「その他」1 名．

【有効性】（主要解析対象集団：ITT）

主要評価項目：

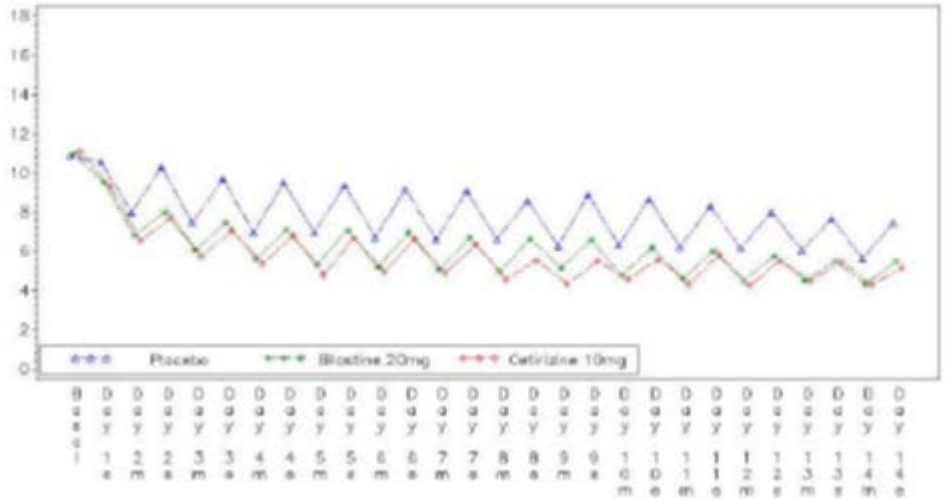
・0 日目（ベースライン）から 14 日目までの患者の reflective 評価による TSS の曲線下面積

14 日間の患者の reflective な評価による TSS の曲線下面積の要約を次表に，経日推移を次図に示した．TSS の曲線下面積は，投与群間に有意差を認め（ANOVA; p<0.001），対比較した結果，ビラスチン 20 mg 群はプラセボ群より統計学的に優れていた（p<0.001）．一方，実薬群間では統計学的な有意差を認めなかった．PPS を対象とした解析でも同様の結果であった．

Area Under Curve of Reflective Total Symptoms Score (ITT population)

Variable	Placebo n=225	Bilastine 20 mg n=226	Cetirizine 10 mg n=227	Test
AUC_{TSS}				
Mean (s.d.)	100.66 (51.71)	76.49 (47.85)	72.31 (46.56)	ANOVA p<0.001
95% CI*	93.86 ; 107.45	70.21 ; 82.76	66.22 ; 78.40	

* 95% CI: 95% Confidence Interval for the mean value



m: morning, e: evening

Evolution of Reflective Total Symptoms Score for patients' diary (ITT population)

各被験者のベースライン（ランダム化前の 6 回測定分の TSS の平均値）からの変化量として算出した TSS の曲線下面積においても同様の成績であり（ANOVA; p<0.001），ビラスチン 20 mg 群とセチリジン群はプラセボ群より統計学的に優れていた（次表）.

Adjusted Area Under Curve of Reflective Total Symptoms Score: Change from baseline (ITT population)

Variable	Placebo n=225	Bilastine 20 mg n=226	Cetirizine 10 mg n=227	Test
Adjusted AUC_{TSS}				
Mean (s.d.)	-40.65 (51.58)	-65.16 (49.04)	-71.51 (52.31)	ANOVA p<0.001
95% CI*	-47.43 ; -33.87	-71.59 ; -58.73	-78.35 ; -64.67	

* 95% CI: 95% Confidence Interval for the mean value

副次評価項目：

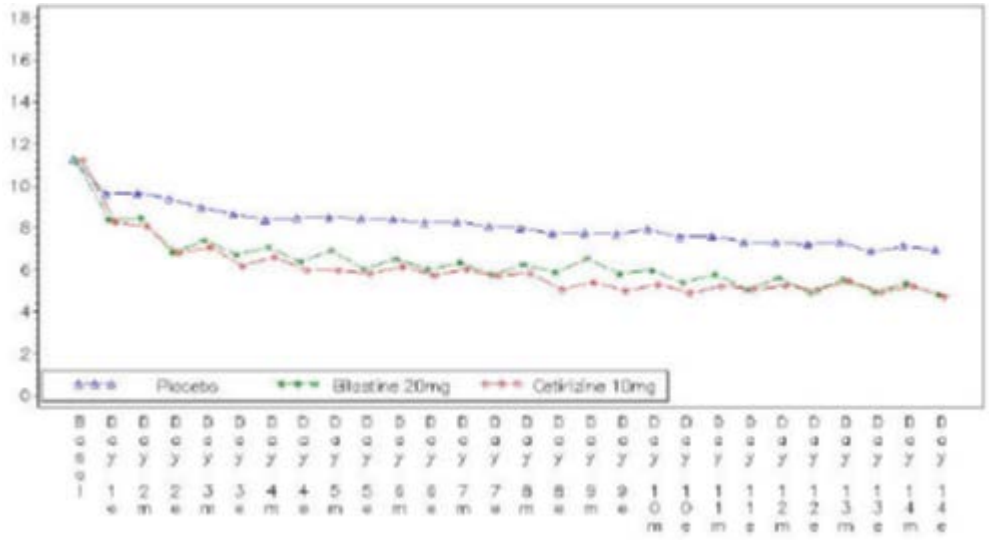
・0 日目（ベースライン）から 14 日目までの患者の instantaneous な評価による TSS の曲線下面積

14 日間の患者の instantaneous な評価による TSS の曲線下面積の要約を次表に, 経日推移を次図に示した．ビラスチン 20 mg 群の 14 日間投与後の instantaneous な評価による TSS の曲線下面積は，プラセボ群より統計学的に優れ，セチリジン群と同様であった．各被験者のベースラインからの変化量として算出した TSS の曲線下面積においても同様の成績であった.

Area Under Curve of Instantaneous Total Symptoms Score (ITT population)

Variable	*Placebo n=225*	*Bilastine 20 mg n=226*	*Cetirizine 10 mg n=227*	*Test*
AUC_{TSS}				
Mean (s.d.)	*103.87 (53.18)*	*79.18 (46.73)*	*74.74 (47.23)*	*ANOVA p<0.001*
*95% CI**	*96.88 ; 110.86*	*73.06 ; 85.31*	*68.56 ; 80.92*	

* 95% CI: 95% Confidence Interval for the mean value



m: morning, e: evening

Evolution of Instantaneous Total Symptoms Score for patients' diary (ITT population)

・0 日目の来院（ベースライン）に対する 7 日目の患者評価の TSS の曲線下面積（reflective 及び instantaneous な評価）

最初の 7 日間の投与後の reflective な評価及び instantaneous な評価による TSS の曲線下面積は，群間で有意な差があり，ビラスチン 20 mg 群はプラセボ群より統計学的に優れ，セチリジン群と同様であった．

・0 日目の来院（ベースライン）に対する 7 日目及び 14 日目の患者及び治験責任医師の instantaneous な評価による TSS の変化

7 日目及び 14 日目の患者評価のベースラインに対する TSS の変化量と変化率を次表に示した．7 日目及び 14 日目の TSS の変化量と変化率に群間で有意差を認め，14 日目では，プラセボ群では 41.5%の減少であったのに対して，ビラスチン 20 mg 群及びセチリジン 10 mg 群ではそれぞれ 59.4%及び 60.0%減少した．治験責任医師評価による症状の改善も同程度であった．

Total Symptoms Score at day 7 and 14: Patients' assessments

Variable	*Placebo n=225*	*Bilastine 20 mg n=226*	*Cetirizine 10 mg n=227*	*Test*
TSS at day 0	*11.7 (3.7)*	*11.8 (3.4)*	*12.0 (3.5)*	*ANOVA p=0.706*
TSS at day 7	*7.9 (4.3)*	*5.8 (3.9)*	*5.7 (4.2)*	*ANCOVA[1] p<0.001*
Change in TSS	*-3.7 (4.5)*	*-6.0 (4.5)*	*-6.3 (4.9)*	*ANOVA p<0.001*
% Change in TSS	*-30.0 (36.4)*	*-49.7 (33.4)*	*-51.0 (34.1)*	*ANOVA p<0.001*
TSS at day 14	*6.6 (4.6)*	*4.7 (3.9)*	*4.6 (4.0)*	*ANCOVA[1] p<0.001*
Change in TSS	*-5.1 (4.9)*	*-7.1 (4.5)*	*-7.4 (4.9)*	*ANOVA p<0.001*
% Change in TSS	*-41.5 (45.6)*	*-59.4 (31.2)*	*-60.0 (32.9)*	*ANOVA p<0.001*

Individual % change in TSS

1) ANCOVA adjusted by TSS at day 0

・0 日目の来院（ベースライン）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鼻症状及び非鼻症状の曲線下面積及び変化（reflective 及び instantaneous な評価）

ビラスチン 20 mg 群は TSS でプラセボ群より統計学的に優れていただけでなく, reflective な評価及び instantaneous な評価による鼻症状スコアと非鼻症状スコアに分けた場合でも優れていた.

・0 日目の来院（ベースライン）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鼻症状及び非鼻症状の各症状の曲線下面積及び変化（reflective 及び instantaneous な評価）

7 日目及び 14 日目の鼻症状及び非鼻症状の各症状スコア（くしゃみ，鼻汁，鼻のかゆみ，鼻閉，目のかゆみ，涙目，目の充血）についても，ビラスチン 20 mg 群はプラセボ群よりほとんどの項目で統計学的に優れ，セチリジン 10 mg 群と同様であった.

・7 日目及び 14 日目の視覚的アナログ尺度を用いたアレルギー性鼻炎が原因の不快症状の全般的評価

7 日目及び 14 日目の視覚的アナログ尺度を用いたアレルギー性鼻炎が原因の不快症状の全般的評価でもビラスチン 20 mg 群はプラセボ群より統計学的に優れていた（14 日目のベースラインからの減少率の平均値：プラセボ群；35.5%，ビラスチン 20 mg 群；54.6%）．セチリジン 10 mg 群でも同様な減少を示した（54.6%）.

・治験責任医師の CGI

治験責任医師が評価した CGI では，ビラスチン 20 mg 群及びセチリジン 10 mg 群はプラセボ群より統計学的に優れていた.

・奏効者の割合

ビラスチン 20 mg 群及びセチリジン 10 mg 群は, 7 日目と 14 日目にプラセボ群より統計学的に高い奏効率を示した．7 日目の奏効率（ベースラインからの TSS が 50%以上減少した患者）は，ビラスチン 20 mg 群：48.2%，セチリジン 10 mg 群：50.9%で，プラセボ群：25.1%あった．14 日目の奏効率（ベースラインからの TSS が 50%以上減少した患者）はビラスチン 20 mg 群：

	65.9%，セチリジン 10 mg 群：65.0%，プラセボ群：42.8%であった． ・最大効果発現時間 ランダム化日から TSS が最も低下した日の期間である最大効果発現時間に投与群間で有意差を認めなかった（いずれも中央値は 6.00）． 【安全性】 ・ビラスチン 20 mg，セチリジン 10 mg 群及びプラセボ群で少なくとも 1 件以上有害事象が発現した割合は，それぞれ 24.7%（56/227 名），36.0%（82/228 名）及び 29.6%（67/226 名）であった．副作用が 1 件以上発現した割合は，14.5%（33/227 名），24.6%（56/228 名）及び 19.5%（44/226 名）であった．いずれも投与群間に有意差が認められ（カイ二乗検定；有害事象：p=0.031，副作用：p=0.026），ビラスチン 20 mg 群はセチリジン 10 mg 群に比して低かった． ・最も発現割合が高かった有害事象は，頭痛［ビラスチン 20 mg 群：10.6%（24/227 名），セチリジン 10 mg 群：8.3%（19/228 名），プラセボ群：13.7%（31/226 名）］で，次いで，傾眠［ビラスチン 20 mg 群：1.8%（4/227 名），セチリジン 10 mg 群：7.5%（17/228 名），プラセボ群：2.2%（5/226 名）］であった． ・いずれの投与群にも重篤な有害事象を認めなかった． ・バイタルサインは投与群間で大きな差を認めなかった（患者の体重のわずかな差を除く）． ・心電図パラメータは投与群間で差を認めなかった．
結論	・ 本剤 20 mg の 14 日間投与は，プラセボに比べて季節性アレルギー性鼻炎での症状改善において統計学的に優れた有効性を示した．その効果はセチリジン 10 mg と同程度であった． ・ 本剤 20 mg は非常に良好な安全性プロファイルを示し，セチリジン 10 mg より統計学的に優れていた項目もあった． 以上のことから，本剤 20 mg は季節性アレルギー性鼻炎患者の選択治療薬として推奨できる．
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.32　BILA1503/RAP試験（第 5.3.5.1.10 項）

2.7.6.32.1　試験方法及び成績

表題	A phase III, comparative study for the efficacy and safety of bilastine 20 mg versus cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis during 4 weeks, followed by a long-term safety extension with bilastine 20 mg.
実施地域	アルゼンチン，ポーランド，ルーマニア，南アフリカ，スペイン
実施期間	（最初の患者の登録日）二重盲検期間：2004 年 5 月 17 日 非盲検期間：2004 年 6 月 10 日 （最後の患者の完了日）二重盲検期間：2005 年 5 月 17 日 非盲検期間：2006 年 3 月 13 日
開発段階	第 III 相
目的	主目的： 二重盲検期間 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としてビラスチン（以下，本剤）20 mg の有効性及び安全性をセチリジンとプラセボを対照に比較する． 非盲検期間 通年性アレルギー性鼻炎患者での本剤 20 mg の 1 年間の長期投与での安全性を評価する． 副次目的： ・通年性アレルギー性鼻炎の鼻症状及び非鼻症状に対する本剤の有効性をセチリジンを対照に比較する． ・最終観察時に治験責任医師が臨床全般印象尺度（CGI）を用いて総合評価する． ・各治験薬の忍容性について下記項目を用いて評価する． - 有害事象 - 血液学的検査及び生化学的検査（二重盲検期間の前後並びに非盲検期間の 3，6，9 及び 12 ヶ月来院時に実施） - 心電図を用い，心臓学的検査を実施する（二重盲検期間の前後並びに非盲検期間の 3，6，9 及び 12 ヶ月来院時に実施）．
試験方法	二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，実薬対照（セチリジン 10 mg），並行群間比較，国際共同，多施設共同試験 二重盲検期間後に本剤 20 mg を投与する非盲検試験を実施した．
患者数	【二重盲検期間】 スクリーニングした患者：731 名，ランダム化した患者：651 名，安全性解析対象集団：650 名，intention-to-treat（ITT）：641 名，per protocol set（PPS）：568 名 【非盲検期間】 二重盲検期間を完遂した 614 名の患者のうち，513 名が本剤 20 mg を投与する非盲検期間へ移行した．
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，28 日間の投与期間中の総合症状スコア（TSS）を用いて，曲線下面積の平均値の差 15 ポイント（最大偏差 50 ポイント）を統計学的有意な差として検出するのに必要な患者数を計 528 名（1 群あたり 176 名）と算出した． 約 20%の脱落率を考慮して，通年性アレルギー性鼻炎患者計 660 名（1 群あたり 220 名）を本試

	験に組み入れることとした.
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，二重盲検期間の組入れ基準は以下のとおりであった. ・12 歳～70 歳の男性又は女性 ・通年性アレルギー性鼻炎と診断され，2 年以上症状がある ・プリックテスト（ハウスダスト，ヤケヒョウヒダニ，コナヒョウヒダニ，動物のふけ，犬，猫，かびなど）が陽性である ・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 ・鼻症状（鼻汁，くしゃみ，鼻のかゆみ，鼻閉）及び非鼻症状（涙目，目の充血）を認め，以下の基準を満たした患者 1) スクリーニング来院時の instantaneous な評価での鼻症状の合計スコアが 5 点以上（最大 12 点） 2) ランダム割付日（0 日目）において，直前 6 回の患者による reflective な評価での鼻症状の合計スコア（来院日の朝の評価がない場合は，割付前 3 日間）が 30 点以上（最大 72 点）（欠損値がある場合は比例した点数） 3) 0 日目の instantaneous な評価による鼻症状の合計スコアが 5 点以上（最大 12 点） ・試験参加前に規定の検査を受け，臨床的な異常がない ・妊娠検査が陰性である 二重盲検期間の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である ・プリックテストが陰性である ・鼻茸又は明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．また，過去 6 ヶ月以内に鼻に対する処置を受けた. ・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 ・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 ・季節性アレルギー性鼻炎と診断され，組み入れから二重盲検期間が花粉飛散期と一致する ・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 ・治療の評価の妨げになる高度な合併症を有する ・妊婦又は授乳婦 ・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 ・本試験の性質，範囲及び起こり得る影響を理解することができない精神状態にある．又は，同意説明文書に署名することができない. ・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 非盲検期間は，二重盲検期間を終了しており，治験責任医師が長期間の評価に適切と判断し，1 年間の治療を行う意志のある患者を組み入れた.

	非盲検期間の組入れ基準は以下のとおりであった. ・非盲検期間の参加について新しく文書で同意した ・二重盲検期間に参加していた ・治験責任医師が症状に対する長期間の治療に適していると判断した ・1 年間の治療実施を行い，1 年間の間規定日に来院できる意思がある 非盲検期間の除外基準は以下のとおりであった. ・非盲検期間の前に長期間の治療を妨げる可能性のある重度の合併症がある ・妊婦 ・試験への参加によって健康が害される可能性がある
治験薬 ロット番号 用法・用量	被験薬： 本剤 20 mg ・二重盲検期間 : 本剤 20 mg を含む錠剤 1 錠（[redacted]）をハードゼラチンカプセルに充填した（ロット番号：[redacted]）. ・非盲検期間：本剤 20 mg を含む錠剤（ロット番号：[redacted]，[redacted]） 対照薬： プラセボ プラセボ 1 錠（[redacted]）をハードゼラチンカプセルに充填した（[redacted]）. 陽性対照薬： セチリジン セチリジン 10 mg を含む錠剤 1 錠（[redacted]）をハードゼラチンカプセルに充填した（[redacted]）. 【用法・用量】 二重盲検期間： 治験薬は 1 回 1 カプセル，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. 非盲検期間： 二重盲検期間が完了後，非盲検期間に移行し，本剤 20 mg を 1 回 1 錠，1 日 1 回で更に 12 ヶ月投与した．投与時間は二重盲検期間と同様とした.
治療期間	二重盲検期間： 患者は 1 日 1 回，28 日間の治験薬投与を受けた. 非盲検期間： 患者は 1 日 1 回，12 ヶ月の治験薬投与を受けた.
評価基準	【解析対象集団】 二重盲検期間： 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.

	非盲検期間： 安全性解析対象集団：組み入れされたすべての患者 【有効性】 二重盲検期間： 主要評価項目 ・ベースライン（ランダム割付前の患者評価の直近の 6 時点の平均）から 28 日目の来院までの患者の reflective な評価による TSS の曲線下面積 副次評価項目： ・ベースラインから 28 日目までの患者の instantaneous な評価による TSS の曲線下面積 ・0 日目に対する 14 日目及び 28 日目の患者及び治験責任医師（来院時）評価の TSS の変化量 ・0 日目に対する 14 日目及び 28 日目の患者及び治験責任医師（来院時）評価の鼻症状スコアの変化量 ・0 日目に対する 14 日目及び 28 日目の患者及び治験責任医師（来院時）評価の非鼻症状スコアの変化量 ・0 日目に対する 14 日目及び 28 日目の患者及び治験責任医師（来院時）評価の鼻症状及び非鼻症状の各症状スコアの変化 ・ベースラインから 28 日目までの患者の reflective な評価による鼻症状スコア，非鼻症状スコア並びに鼻症状及び非鼻症状の各項目のスコアの曲線下面積 ・ベースラインから 28 日目までの患者の instantaneous な評価による鼻症状スコア，非鼻症状スコア並びに鼻症状及び非鼻症状の各項目の曲線下面積 ・14 日目及び 28 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が原因の不快症状の全般的評価 ・治験責任医師が評価する CGI ・ベースラインからの quality of life の変化量 ・奏効者 ・最大効果発現時間 非盲検期： 主要評価項目： ・通年性アレルギー性鼻炎の対症療法として，本剤 20 mg の長期投与時（1 年間）の安全性 副次評価項目： ・ベースライン（二重盲検期間の最後の来院時）に対する 3 ヶ月目，6 ヶ月目，9 ヶ月目及び 12 ヶ月目の患者及び治験責任医師（来院時）評価の TSS の変化量 ・ベースラインに対する 3 ヶ月目，6 ヶ月目，9 ヶ月目及び 12 ヶ月目の患者及び治験責任医師（来院時）評価の鼻症状スコアの変化量 ・ベースラインに対する 3 ヶ月目，6 ヶ月目，9 ヶ月目及び 12 ヶ月目の患者及び治験責任医師（来院時）評価の鼻閉症状以外の鼻症状スコアの変化量 ・ベースラインに対する 3 ヶ月目，6 ヶ月目，9 ヶ月目及び 12 ヶ月目の患者及び治験責任医師（来院時）評価の非鼻症状スコアの変化量 ・ベースラインに対する 3 ヶ月目，6 ヶ月目，9 ヶ月目及び 12 ヶ月目の患者及び治験責任医師（来院時）評価の鼻症状スコア及び非鼻症状スコアの各項目の変化量

	・3ヶ月目，6ヶ月目，9ヶ月目及び12ヶ月目のVASを用いたアレルギー性鼻炎が原因の不快症状の全般的評価 ・治験責任医師が評価するCGI 患者は6項目（鼻汁，くしゃみ，鼻のかゆみ，鼻閉，涙目，目の充血）の症状スコアを以下の基準に従って評価した. 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） 評価時，次の評価を用いた. ・reflectiveな評価：日中／夜間（12時間前から今まで）の症状を評価. ・instantaneousな評価：今の症状を評価. 合計スコアの定義： ・鼻症状スコア 鼻汁，くしゃみ，鼻のかゆみ，鼻閉の各症状スコアの合計 ・非鼻症状スコア 涙目，目の充血の各症状スコアの合計 ・TSS 鼻症状スコアと非鼻症状スコアの合計 【安全性】 二重盲検期間： 治験薬の忍容性を次の項目で評価した. ・有害事象（試験期間を通じてプロファイルを比較） ・0日目及び28日目の心電図 ・0日目及び28日目の血液学的検査及び生化学的検査 非盲検期間： 治験薬の忍容性を次の項目で評価した： ・有害事象（試験期間を通じてプロファイルを比較） ・3ヶ月目，6ヶ月目，9ヶ月目及び12ヶ月目の心電図 ・3ヶ月目，6ヶ月目，9ヶ月目及び12ヶ月目の血液学的検査及び生化学的検査 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	主解析の解析対象集団はITTとした. 二重盲検期間： 主要評価項目： ・28日間の治験薬投与後のreflectiveな評価によるTSSの曲線下面積を従属変数とし，投与群

	を主要因子とする分散分析（ANOVA）モデルで解析した．ベースラインの TSS は，患者の日誌の最後の 6 回の評価（ランダム割付前の直近の 3 日間）の平均値と定義した．Last observation carried forward 法を用いた． 副次評価項目： ・副次評価項目（28 日後の instantaneous な評価による TSS，14 日目及び 28 日目の TSS，鼻症状スコア，非鼻症状スコア，各項目の症状スコア及び不快感の全般的評価，reflective 及び instantaneous な評価による鼻症状スコア，非鼻症状スコア及び各症状のベースラインから 28 日目までの曲線下面積）も主要評価項目と同様の解析を行った． ・カテゴリーデータに関してはカイ二乗検定又は Fisher の直接確率検定を行った． ・CGI は，各カテゴリーの患者の割合を用いて要約した．探索的な目的で結果を Kruskal-Wallis 検定などのノンパラメトリック法を用いて解析した． ・quality of life 質問票を用いて，ベースラインに対する変化量を，必要に応じて ANOVA モデル又は Kruskal-Wallis 検定を用いて解析した． ・奏効者はベースラインからの TSS の減少率（< 25%，25%～50%，50%～75%，> 75%）に基づいて分類し，投与群別に割合を示した．カイ二乗検定又は Fisher の直接確率検定を用いて投与群間で奏効者の割合を比較した． ・最大効果発現時間は，治験薬を最初に投与した日からベースラインからの TSS の減少が最大になった日までの日数と定義し，Kaplan-Meier 推定値を用いて示し，ログランク検定により投与群間で比較した． ・各症状のパターンを示すのにグラフを表示した． 安全性： 有害事象は medical dictionary for regulatory activities version 6.0 を用いて分類し，投与群別に示した．有害事象及び副作用の発現割合を要約し，心電図及び臨床検査値と共に示した． 非盲検期間： ・非盲検期間の有害事象，心電図及び臨床検査値を二重盲検期間と同様に示した． ・TSS，鼻症状スコア，非鼻症状スコア，鼻閉以外の鼻症状スコア，TSS の各項目及び VAS は，絶対値並びにベースライン（二重盲検期間の最後の来院時）からの変化量及び変化率として来院時点別（3，6，9 及び 12 ヶ月目）に示した．12 ヶ月目の来院時までの変化量は対応のある Student の t 検定を用いて評価した． ・時点（5 レベル：来院 1，来院 2，来院 3，来院 4，来院 5）を主要因子，患者をブロック因子，各変数値を応答変数とし，反復測定 ANOVA モデルで解析した． ・CGI は，各カテゴリーの患者の割合を用いて要約した．
結果	【患者の内訳】 二重盲検期間： 二重盲検期間の患者の内訳を次表に示した．

Population	Placebo	Cetirizine 10 mg	Bilastine 20 mg	Total*
Screened	---	---	---	731
Randomised	219	217	215	651**
Safety	219 (100.0%)	217 (100.0%)	214 (99.5%)	650 (99.8%)
Intent-to-treat	215 (98.2%)	214 (98.6%)	212 (98.6%)	641 (98.5%)
Per Protocol	188 (85.8%)	190 (87.6%)	190 (88.4%)	568 (87.3%)

* Percentages over randomized patients

** Out of 651 patients randomized, 650 received study drug administration. Patient 205/2055, although randomized, did not meet the selection criteria.

スクリーニングした 731 名のうち，80 名（「選択/除外基準で不適格」75 名，「患者の意思」2 名，「スクリーニング後，不正子宮出血のため入院」1 名，「その他」2 名）はランダム化しなかった．ランダム化した 651 名から 1 名（患者番号 205/2055「選択基準に不適格」）を除外し，治験薬を投与した患者は 650 名であった．治験薬を投与した患者のうち，36 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 20 mg 群：12 名

「選択/除外基準で不適格」1 名，「効果不十分」5 名，「患者の協力が得られない」1 名，「患者の意思」1 名，「有害事象」2 名，「服薬不順守」1 名，「その他」1 名

・プラセボ群：15 名

「選択/除外基準で不適格」5 名，「効果不十分」4 名，「患者の協力が得られない」1 名，「患者の意思」3 名，「その他」2 名

・セチリジン 10 mg 群：9 名

「選択/除外基準で不適格」3 名，「患者の協力が得られない」1 名，「効果不十分」1 名，「追跡不能」1 名，「有害事象」2 名，「その他」1 名

非盲検期間：

614 名が二重盲検期間を完遂し，513 名が本剤 20 mg 投与の非盲検期間を開始した．441 名が試験を完了した．

Population	Placebo	Bilastine 20 mg	Cetirizine 10 mg	Total*
Double blind completed	204	208	202	614
Previous group of the open label patients	172 (84.3%)	174 (83.7%)	167 (82.7%)	513 (83.6%)

* Percentages over double blind completed patients

72/513 名（14.0%）が試験途中で投与を中止した：「有害事象」18/513 名（3.5%），「効果なし」5/513 名（1.0%），「服薬不遵守」4/513 名（0.8%），「患者の意思」，「患者の協力が得られない」又は「追跡不能」40/513 名（7.8%），「その他」5/513 名（1.0%）．各投与期間別の投与中止症例の内訳は以下の通りであった．

- 治験薬投与後 3 ヶ月までに投与を中止した患者：34 名

「有害事象」8 名，「効果不十分」2 名，「服薬不遵守」3 名，「患者の意思」12 名，「患者の協力が得られない」2 名，「追跡不能」5 名，「その他」2 名

- 治験薬投与後 6 ヶ月までに投与を中止した患者：19 名

「有害事象」5 名，「効果不十分」2 名，「服薬不遵守」1 名，「患者の意思」7 名，「患者の協力が得られない」2 名，「追跡不能」1 名，「その他」1 名

- 治験薬投与後 9 ヶ月までに投与を中止した患者：16 名
  「有害事象」4 名，「効果なし」1 名，「患者の意思」5 名，「追跡不能」4 名，「その他」2 名
- 治験薬投与後 12 ヶ月までに投与を中止した患者：3 名
  「有害事象」1 名，「患者の意思」1 名，「追跡不能」1 名

【有効性】

主要評価項目：

二重盲検期間

・ベースラインから 28 日目までの患者の reflective な評価による TSS の曲線下面積

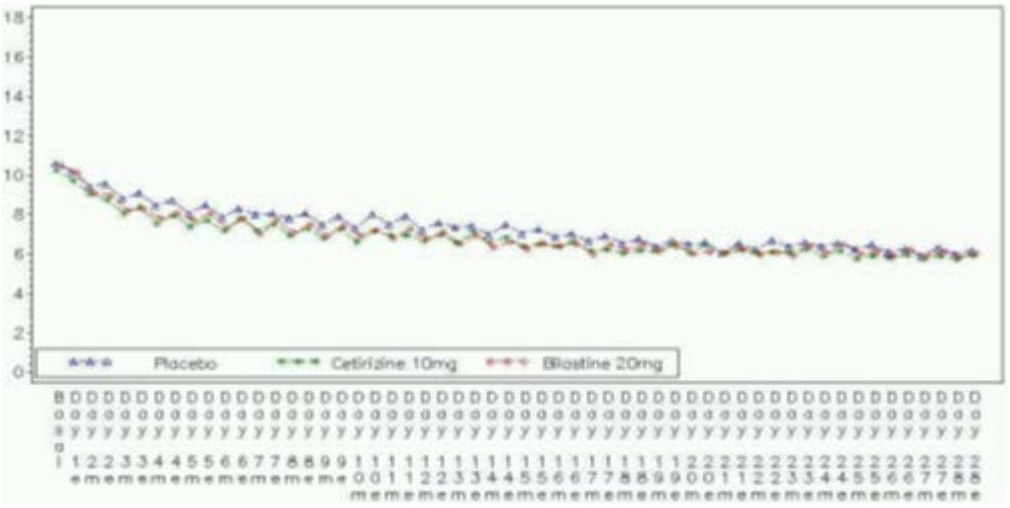
ITT を解析対象としたベースラインから 28 日目までの患者の reflective な評価による TSS の曲線下面積の要約を次表に，経日推移を次図に示した．

ベースラインから 28 日目までの患者の reflective な評価による TSS の曲線下面積は投与群間で有意差を認めなかった（ANOVA；p=0.210）．PPS を解析対象とした場合も同じ結果であった．

Area Under Curve of Reflective TSS (ITT population)

Variable	Placebo n=215	Cetirizine 10 mg n=214	Bilastine 20 mg n=212	Test
AUC_{TSS}				
Mean (s.d.)	196.8 (85.9)	182.7 (89.1)	184.6 (93.1)	ANOVA P=0.210
95% CI*	185.2 ; 208.3	170.7 ; 194.7	172.0 ; 197.3	

* 95% CI: 95% Confidence Interval for the mean value



m: Morning, e: Evening

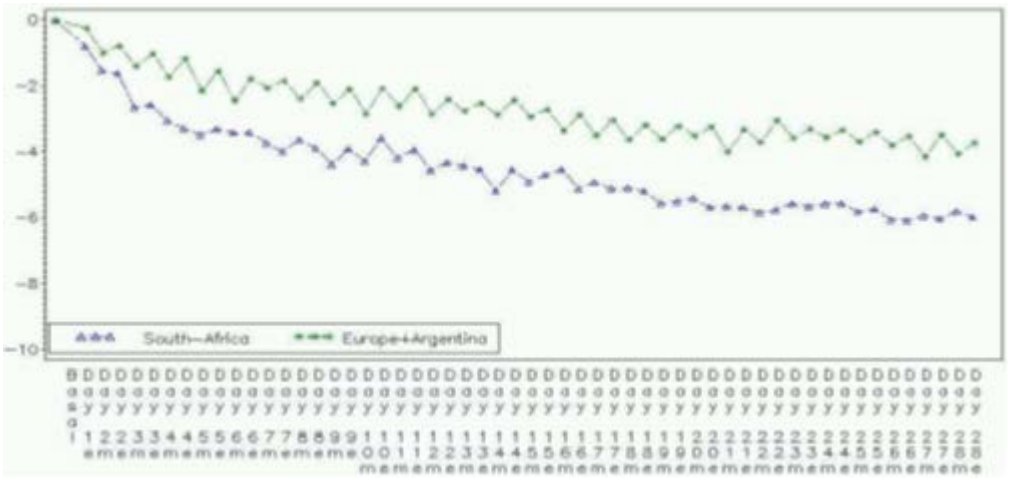
Evolution of Reflective TSS for patients' diary (ITT population)

ITT 及び PPS を解析対象として，各被験者のベースライン（ランダム化前の 6 回測定分の TSS の平均値）からの変化量として算出した TSS の曲線下面積においても同様の結果であった．

ITT を解析対象として，被験者背景について試験実施地域別（アルゼンチン，南アフリカ，欧州）に解析した結果，罹病期間，0 日目の TSS，鼻症状スコア及び非鼻症状スコアに統計学的に有意差が認められた．特に，罹病期間の平均値は，南アフリカ：15.6 年，アルゼンチン：10.1 年，欧

州：5.9 年で，TSS の平均値（標準偏差）も南アフリカ：11.2（3.2），アルゼンチン：10.9（3.0），欧州：9.9（3.0）であり，地域別で背景因子に違いが認められたことから，南アフリカ（217 名）とアルゼンチン＋欧州（424 名）別に追加解析を実施した．

主解析である 28 日間の治験薬投与後の reflective な評価による TSS の曲線下面積を従属変数，投与群を主要因子，地域（南アフリカ，アルゼンチン+欧州）をブロック因子，ベースラインの TSS を共変量とする共分散分析モデルで解析した結果，地域と投与群の交互作用に有意差が認められた（p=0.042）．更に，地域別（南アフリカ，アルゼンチン+欧州）に各被験者のベースライン（ランダム化前の 6 回測定分の TSS の平均値）からの TSS の変化量（平均値）のプラセボ群の経日推移から，南アフリカではアルゼンチン＋欧州より経日的な TSS の減少量が大きかった（次図）．



m: Morning, e: Evening

Individual evolution of Reflective TSS for placebo patinets: Change from baseline (ITT)

以上のことから，アルゼンチン+欧州と南アフリカのサブグループに分けた追加解析を主要評価項目についてのみ実施することとした．

サブグループ解析での主要評価項目の結果を次表に示した．

ベースラインから 28 日目までの患者の reflective な評価による TSS の曲線下面積は，アルゼンチン＋欧州は投与群間で有意差を認めたが（ANOVA ; p=0.039），プラセボの反応が高かった南アフリカでは差を認めなかった（ANOVA ; p=0.888）．

また，アルゼンチン＋欧州の TSS の経日推移を次図に示した．

Area Under Curve of Reflective TSS (ITT population): Europe + Argentina

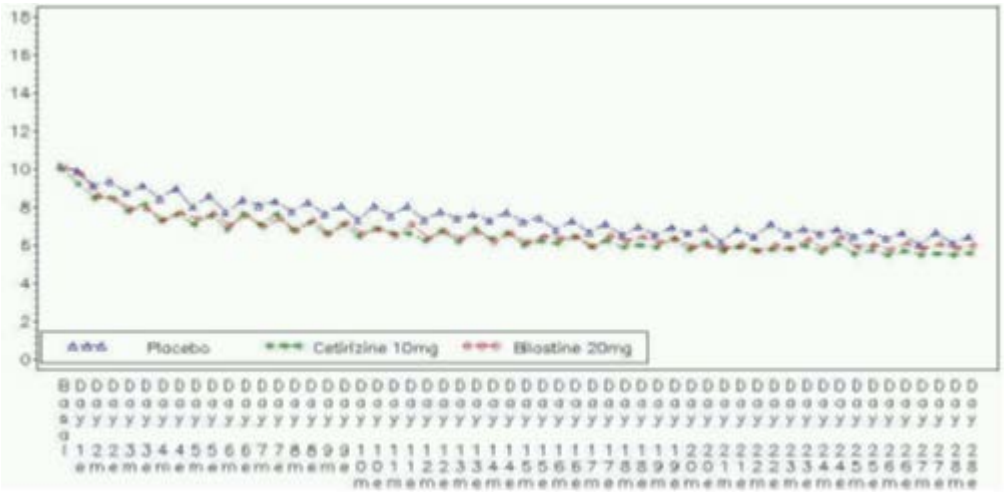
Variable	Placebo n=144	Cetirizine 10 mg n=141	Bilastine 20 mg n=139	Test
AUC_{TSS}				
Mean (s.d.)	200.8 (85.1)	176.2 (87.3)	179.3 (93.7)	ANOVA P=0.039
95% CI*	186.8 ; 214.8	161.7 ; 190.7	163.6 ; 195.1	

* 95% CI: 95% Confidence Interval for the mean value

Area Under Curve of Reflective TSS (ITT population): South Africa

Variable	Placebo n=71	Cetirizine 10 mg n=73	Bilastine 20 mg n=73	Test
AUC_{TSS}				
Mean (s.d.)	188.6 (87.5)	195.2 (91.8)	194.7 (91.8)	ANOVA P=0.888
95% CI*	167.9 ; 209.3	173.8 ; 216.7	173.3 ; 216.2	

* 95% CI: 95% Confidence Interval for the mean value



m: Morning, e: Evening

Evolution of Reflective TSS for patient's diary (ITT population): Europe + Argentina

副次評価項目：

<u>二重盲検期間</u>

・0 日目に対する 14 日目及び 28 日目の患者及び治験責任医師評価の TSS の変化，鼻症状スコアの変化量，非鼻症状スコアの変化量，各症状の変化量及び不快症状の全般的評価（VAS）は，投与群間で有意差を認めなかった．

・患者の reflective な評価による鼻症状スコア及び非鼻症状スコアの曲線下面積は投与群間で有意差を認めなかった．

・患者の instantaneous な評価による TSS の曲線下面積は投与群間で有意差を認めなかった．

・最大効果発現時間は，ビラスチン 20 mg 群がプラセボ群に比べて有意に短い時間であった（p=0.017）．

・quality of life 質問票では投与群間で有意差を認めなかった．

<u>非盲検期間</u>

・患者評価及び治験責任医師評価の TSS は 12 ヶ月目の来院まで有意な減少を認めた（反復測定 ANOVA；p<0.001）．結果を次表に示した．

TSS：Open label phase

Bilastine 20 mg (n=513) Variable	Patients' assessment	Investigators' assessment
TSS at baseline	6.1 (4.3)	5.7 (3.9)
TSS at month 3	3.9 (3.3)	3.4 (3.0)
Change in TSS	-2.3 (4.7)	-2.3 (4.2)
% Change in TSS	-12.3 (98.3)	-22.3 (86.1)
TSS at month 6	3.6 (3.2)	3.0 (2.8)
Change in TSS	-2.5 (4.6)	-2.6 (4.3)
% Change in TSS	-20.5 (93.9)	-28.0 (92.4)
TSS at month 9	3.5 (3.2)	3.0 (2.7)
Change in TSS	-2.6 (4.6)	-2.6 (4.2)
% Change in TSS	-18.9 (118.7)	-28.2 (85.5)
TSS at month 12	3.8 (3.8)	3.3 (3.4)
Change in TSS	-2.4 (4.5)*	-2.5 (4.2)*
% Change in TSS	-21.0 (107.8)	-26.2 (110.1)

Individual % change in TSS

* p<0.001 (Student's T test for change = 0)

・鼻症状スコア，鼻閉以外の鼻症状スコア，非鼻症状スコア及び各症状の変化量についても 12 ヶ月目までの来院を通じて有意な減少を認めた．

・鼻結膜炎が原因の不快症状（VAS）は来院を通じて有意な減少を認めた．

【安全性】

<u>二重盲検期間</u>

・ビラスチン 20 mg 群，セチリジン 10 mg 群及びプラセボ群で少なくとも 1 件以上の有害事象が発現した割合は，それぞれ 42.1%（90/214 名），33.2%（72/217 名）及び 44.3%（97/219 名）であった．副作用が 1 件以上発現した割合は，23.4%（50/214 名），19.8%（43/217 名）及び 27.9%（61/219 名）であった．1 件以上の有害事象が発現した割合に投与群間に有意差が認められたが，副作用の発現割合に有意差はなかった（カイ二乗検定；有害事象：p=0.044，副作用：p=0.141）．

・発現割合が高かった有害事象は，頭痛［ビラスチン 20 mg 群：18.2%（39/214 名），セチリジン 10 mg 群：7.8%（17/217 名），プラセボ群：21.0%（46/219 名）］，傾眠［ビラスチン 20 mg 群：3.7%（8/214 名），セチリジン 10 mg 群：7.4%（16/217 名），プラセボ群：3.2%（7/219 名）］，鼻咽頭炎［ビラスチン 20 mg 群：2.8%（6/214 名），セチリジン 10 mg 群：3.7%（8/217 名），プラセボ群：5.0%（11/219 名）］及び疲労［ビラスチン 20 mg 群：1.9%（4/214 名），セチリジン 10 mg 群：0.9%（2/217 名），プラセボ群：3.2%（7/219 名）］であった．

・頭痛及び傾眠は発現割合が高かった副作用でもあった．頭痛は，ビラスチン 20 mg 群：10.7%（23/214 名），セチリジン 10 mg 群：5.1%（11/217 名），プラセボ群：13.7%（30/219 名）に発現し，傾眠はビラスチン 20 mg 群：3.7%（8/214 名），セチリジン 10 mg 群：6.9%（15/217 名），プラセボ群：3.2%（7/219 名）に発現した．

・死亡例はなかった．重篤な有害事象をランダム割付前の 2 名に認めたが，二重盲検期間に重篤な有害事象を認めなかった．また，妊娠がセチリジン 10 mg 群で 1 件報告された．妊娠した患者の追跡調査の結果では，正常出産で母子ともに問題なかった．

・バイタルサインは，投与群間で大きな差を認めなかった（患者の体重のわずかな差を除く）．

・いずれの心電図パラメータも投与群間で差を認めなかった．

非盲検期間

・本剤 20 mg 投与時に 1 件以上の有害事象は 353/513 名（68.8%），副作用は 159/513 名（31.0%）に発現した．

・発現割合が高かった有害事象は，頭痛：21.6%（111/513 名），インフルエンザ：15.4%（79/513 名）及び鼻咽頭炎：12.3%（63/513 名）であった．2%以上の患者に発現した有害事象名と発現割合を次表に示した．

Treatment-Emergent Adverse Events reported in ≥ 2.0% of patients during 12 month treatment with bilastine 20 mg

Adverse Event	**Bilastine 20 mg n=513**
Headache	111 (21.6%)
Influenza	79 (15.4%)
Nasopharyngitis	63 (12.3%)
Pharyngitis	52 (10.1%)
Bronchitis	30 (5.8%)
Upper respiratory tract infection	30 (5.8%)
Abdominal pain upper	24 (4.7%)
Sinusitis	23 (4.5%)
Pharyngolaryngeal pain	20 (3.9%)
Gastroenteritis	18 (3.5%)
Dysmenorrhoea	18 (3.5%)
Nasal congestion	17 (3.3%)
Urinary tract infection	16 (3.1%)
Back pain	16 (3.1%)
Abdominal pain	16 (3.1%)
Rhinitis allergic	15 (2.9%)
Toothache	14 (2.7%)
Rhinitis perennial	13 (2.5%)
Myalgia	12 (2.3%)
Bronchospasm	12 (2.3%)
Rhinitis	11 (2.1%)
Electrocardiogram QT prolonged	11 (2.1%)
Cough	11 (2.1%)
Conjunctivitis	11 (2.1%)
Gastritis	11 (2.1%)
Asthma	11 (2.1%)

・最も発現割合が高かった副作用も頭痛であり，本剤 20 mg を投与した患者の 49/513 名（9.6%）に認めた．1%以上の患者に発現した副作用名と発現割合を次表に示した．

Related Adverse Events reported in ≥ 2.0% of patients
during 12 month treatment with bilastine 20 mg

Organ class	Preferred term	Bilastine 20 mg n=513
Cardiac disorders*		19 (3.7%)
Gastrointestinal disorders*		29 (5.7%)
General disorders and administration site conditions*		13 (2.5%)
Infections and infestations*		38 (7.4%)
	Nasopharyngitis	13 (2.5%)
Investigations*		40 (7.8%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders*		15 (2.9%)
Nervous system disorders*		55 (10.7%)
	Headache	49 (9.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders*		25 (4.9%)

* At least one adverse event

・死亡例はなかった．重篤な有害事象を 6 名に認めた．これらの重篤な副作用は，予定された鼻中隔形成及び左鼻甲介切除，高度の嘔吐（食中毒）よる入院，予定された扁桃摘出，予定された顔面形成手術，尿路感染による入院及び QT 間隔延長［4 ヶ月目の検査で Fridercia 法により心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）= 534 msec］であった．QT 間隔延長は夜間のストレス，寝不足を伴う飲酒と興奮剤によるものと心臓専門医は判断した．いずれも治験薬との因果関係は「関係なし」であった．また，妊娠が 3 件報告された．妊娠した 3 名の患者の追跡調査の結果では，正常出産で母子ともに問題なかった．

・バイタルサインは来院時点間で大きな差を認めなかった（患者の体重のわずかな増加を除く）．

・臨床検査の結果から，分化細胞数，コレステロール減少，トリグリセリド増加，電解質の増加と減少，肝酵素の減少に小さいが統計的に有意なベースラインからの変化が認められた．

・心電図では，QT 間隔の絶対値は追跡期間を通じて臨床的に意義のある差を示さなかった．Bazett’s 法により心拍数で補正した QT 間隔（QTcB）及び QTcF は，6 ヶ月目の来院まで統計学的に有意であったが，9 ヶ月目と 12 ヶ月目では有意差はなく，臨床的に意義のない延長であった（バゼット式で補正した QT 間隔は 3 ヶ月目の 2.7 msec から 6 ヶ月目の 2.8 msec に延長，フリデリシア式で補正した QT 間隔は 3 ヶ月目の 1.3 msec から 6 ヶ月目の 2.0 msec に延長）．QTcB 及び QTcF の投与前値からの変化量の患者割合を次表に示した．

<table>
<tr><td></td><td>Change from baseline of QTcB and QTcF (Open label extension phase)
<table>
<tr><th></th><th colspan="4">Bilastine 20 mg
n=513</th></tr>
<tr><th>ECG</th><th>M3 – Baseline
N (%)</th><th>M6 – Baseline
N (%)</th><th>M9 – Baseline
N (%)</th><th>M12 - Baseline
N (%)</th></tr>
<tr><td>QTcB</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Equal</td><td>8 (1.8%)</td><td>8 (1.8%)</td><td>11 (2.6%)</td><td>9 (1.9%)</td></tr>
<tr><td>Increase <30</td><td>233 (51.2%)</td><td>237 (53.1%)</td><td>187 (43.8%)</td><td>213 (44.9%)</td></tr>
<tr><td>Increase between 30 and 60</td><td>18 (4.0%)</td><td>15 (3.4%)</td><td>20 (4.7%)</td><td>32 (6.8%)</td></tr>
<tr><td>Increase >60</td><td>1 (0.2%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td></tr>
<tr><td>Decrease</td><td>195 (42.9%)</td><td>186 (41.7%)</td><td>209 (48.9%)</td><td>220 (46.4%)</td></tr>
<tr><td>QTcF</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Equal</td><td>15 (3.3%)</td><td>19 (4.3%)</td><td>9 (2.1%)</td><td>12 (2.5%)</td></tr>
<tr><td>Increase <30</td><td>234 (51.4%)</td><td>235 (52.7%)</td><td>204 (47.8%)</td><td>220 (46.4%)</td></tr>
<tr><td>Increase between 30 and 60</td><td>4 (0.9%)</td><td>13 (2.9%)</td><td>9 (2.1%)</td><td>11 (2.3%)</td></tr>
<tr><td>Increase >60</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td></tr>
<tr><td>Decrease</td><td>202 (44.4%)</td><td>179 (40.1%)</td><td>205 (48.0%)</td><td>231 (48.7%)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>結論</td><td>本試験で，本剤 20 mg を 28 日間とその後の 1 年間投与した場合の良好な安全性及び心臓学的プロファイルは確認できたが，想定したプラセボより良好な有効性プロファイルは確認できなかった．これは南アフリカで認められたプラセボ効果が人為的に増加していたという地域効果（country effect）によるものと説明することが可能で，結果として本剤 20 mg 及びセチリジン 10 mg は，プラセボより有効ではなかったと考えられた．</td></tr>
<tr><td>報告書作成日</td><td>[redacted]年[redacted]月[redacted]日</td></tr>
</table>

2.7.6.33　10055050 試験（第 5.3.5.1.11 項）

2.7.6.33.1　試験方法の概略

表題	慢性蕁麻疹患者を対象とした TAC-202 の臨床第 II/III 相試験
実施地域	国内
実施期間	2014 年 7 月 1 日（治験開始日） 2014 年 11 月 6 日（治験終了日）
開発段階	第 II/III 相
目的	主目的： 慢性蕁麻疹患者を対象に，発斑の総合スコアとかゆみスコア（日中及び夜間の平均）の評価日の合計スコアである総合症状スコア（TSS）を主要評価項目として，ビラスチン（以下，本剤）10 及び 20 mg の用量反応性を検討し，また，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： 本剤の有効性及び安全性をプラセボと比較検討する．
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，慢性蕁麻疹患者を対象に，TSS を主要評価項目として，本剤 10 及び 20 mg の用量反応性を検討し，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．スクリーニング時の観察・検査で適格性ができた患者を仮登録した後，観察期（最長 15 日間）に移行し，観察期終了時の観察・検査にて適格性が確認された患者を本登録した．本登録時に，患者をビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群又はプラセボ群の 3 群のいずれかに均等な割合でランダムに割り付けた．割付因子として患者の重症度［本登録前 3 日間のかゆみのスコア（1 日のスコアは日中，夜間の合計）と発斑の評価基準における総合スコアの合計が 25 点未満と 25 点以上］及び本登録時の年齢（65 歳以上と 65 歳未満）を設定した．
患者数	計画時：300 名（本登録例として） 解析時：本登録例 304 名，安全性解析対象集団 304 名，最大の解析対象集団（FAS）294 名，per protocol set（PPS）291 名，PPS2 289 名
患者数の設定根拠	海外で実施した臨床第 III 相試験（BILA2006/UCI 試験，第 2.7.6.35 項）では，ビラスチン 20 mg 群及びプラセボ群の TSS の期間平均変化量*の平均値［標準偏差（SD）］は，それぞれ-2.48（1.54）及び-1.61（1.67）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 TSS の期間平均変化量*の平均値をそれぞれ-2.48 及び-1.65，SD を各群共通の 1.7 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を算出すると 1 群当たり 90 名となる．ビラスチン 10 mg 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 270 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 300 名を設定した． *：ベースライン（本登録前 3 日間と本登録日の計 4 日間の平均スコア）に対する Day 8～14 の計 7 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	1. 対象：慢性蕁麻疹患者 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．

基準	仮登録時 (1) 同意取得 4 週間以上前から，原因不明の発疹を繰り返す慢性蕁麻疹と診断され，本登録時の基準を満たすと予測される (2) 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） (3) 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． 本登録時 (1) 本登録前 3 日間の患者評価で，かゆみのスコア（1 日のスコアは日中，夜間の合計）の合計が 8 点以上（最大 24 点）である (2) 本登録前 3 日間の患者評価で，発斑の評価基準における総合スコアの合計が 5 点以上（最大 9 点）である (3) 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． 仮登録時 (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）や自己免疫疾患（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) 直近の慢性蕁麻疹に対し，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 (3) 皮膚感染症（真菌性，細菌性，ウィルス性など）に罹患している．ただし足白癬・爪白癬など症状発現部位が限局しており本試験の対象疾患と明らかに区別できる場合，除外基準に抵触しないものとする． (4) 以下の皮膚疾患を合併している．ただし，誘発因子が特定され，かつその因子による症状発現部位や時期が本試験の対象疾患と明らかに区別できる場合，除外基準に抵触しないものとする． ・急性湿疹，慢性湿疹，接触性皮膚炎，アトピー性皮膚炎，貨幣状湿疹，自家感作性皮膚炎，異汗性湿疹（汗疱），皮脂欠乏性皮膚炎，慢性単純性苔癬 ・急性痒疹，亜急性痒疹，慢性痒疹 ・全身性皮膚そう痒症，局所性皮膚そう痒症 ・血管性浮腫 ・コリン性蕁麻疹 ・物理性蕁麻疹（機械性，寒冷，日光，温熱，遅延性圧，水及び振動） ・アスピリン蕁麻疹 ・血管炎や膠原病による蕁麻疹 ・その他の誘因の明らかな蕁麻疹 ・甲状腺に関連する蕁麻疹 ・色素性蕁麻疹 ・食物依存性運動誘発アナフィラキシー

	・Schnitzler 症候群 ・クリオピリン関連周期性症候群 ・乾癬 ・魚鱗癬 (5) 抗ヒスタミン薬，又は，治験薬の成分に対し，過敏症の既往がある (6) 本剤を過去に服薬したことがある (7) 紫外線療法を実施中である (8) 本登録時の除外基準(1)～(5)の規定に抵触することが明らかである (9) 妊婦，授乳婦，試験期間中妊娠の希望のある女性，試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，試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）. (10) 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 本登録時 (1) 以下に示す前治療薬を本登録日前 6 日以内に服薬した（外用剤及び一般用医薬品を含む） ・抗ヒスタミン薬（H_2 受容体拮抗薬を含む，抗ヒスタミン薬を含む感冒薬を含む，エバスチンを除く） ・抗アレルギー作用を有する薬剤（トロンボキサン A_2 合成阻害薬・受容体拮抗薬，プロスタグランジン D_2 受容体拮抗薬，ロイコトリエン受容体拮抗薬，メディエーター遊離抑制薬及び Th2 サイトカイン阻害薬） ・非ステロイド系抗炎症剤 ・ワクシニアウィルス接種家兎炎症皮膚抽出液（ノイロトロピン） ・抗プラスミン剤（トラネキサム酸等） ・グリチルリチン製剤 ・ジアフェニルスルホン ・向精神薬（抗精神病薬，抗うつ薬，睡眠薬及び抗不安薬） ・止痒薬（プレガバリン及びクロタミトンを含む） ・その他，対象疾患に対する効果を期待して使用する薬剤（漢方薬を含む） (2) 以下に示す前治療薬を本登録日前 7 日以内に服薬した ・エバスチン (3) 以下に示す前治療薬を本登録日前 21 日以内に服薬した（外用剤及び一般用医薬品を含む）. ・副腎皮質ステロイド薬（デポ剤を除く） ・タクロリムス水和物 ・免疫学的治療薬（メトトレキサート，シクロホスファミド，ミコフェノール酸モファチル及びオマリズマブ等） ・女性ホルモン製剤 (4) 以下に示す前治療薬を本登録日前 30 日以内に服薬した（外用剤を含む）．ただし併用可能療法として試験期間中に使用する場合は除く． ・副腎皮質ステロイド薬（デポ剤） ・P 糖タンパク阻害作用を有する薬剤（ケトコナゾール，エリスロマイシン，シクロスポリン及びジルチアゼム等）

	・特異的免疫療法，非特異的変調療法 (5) 以下に示す前治療薬を本登録日前 90 日以内に服薬した（外用剤を含む） ・他の治験薬 (6) 仮登録時の除外基準のいずれかに該当した (7) 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	本治験薬は盲検性を維持するため，外観が同一のものを用いた． 被験薬： 本剤 10 及び 20 mg 本剤 10 mg を含む錠剤（ロット番号：[redacted]）． 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】 本登録日の翌日より治験薬の投与を開始した．治験薬は 1 回 1 錠投与とし，朝食の 1 時間以上前又は 2 時間以上後，午前中の間に 1 日 1 回経口投与した．なお，治験薬は水又はぬるま湯で服薬した．本剤はグレープフルーツにより血漿中濃度が低下することが確認されているため，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． 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．
治療期間	治療期 14 日間（最大 17 日間）
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，治験薬が 1 回でも投与された患者 FAS：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，除外基準に抵触せず，主要評価項目である TSS の Day 8～14 の計 7 日間のデータが 4 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 ・治験薬投与不遵守例（治療期の治験薬服薬率 80%未満） ・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 ・治療期に有効性評価項目の評価が不十分（評価時期の患者日記の評価がいずれかの時期で 80%未満） Per Protocol Set 2（PPS2）： PPS のうち，Day 0～14 までの計 15 日間の TSS のデータが存在する患者 主要評価項目： TSS［発斑の総合スコアとかゆみスコア（日中及び夜間の平均）の 1 日の合計スコア］の期間平均変化量[*1] *1：ベースライン（本登録前 3 日間と本登録日の計 4 日間の平均スコア）に対する Day 8～14 の計 7 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) TSS の期間平均変化量[*2, *3]

(2) TSS

(3) 各発斑スコア及び各かゆみスコアの期間平均変化量[*1, *2, *3]

(4) 各発斑スコア及び各かゆみスコア

(5) 全般改善度

(6) 生活の質（QOL）スコアの変化量[*4]［皮膚科用生活の質質問票（DLQI）］

(7) Day 0～14 の TSS の曲線下面積（15 日間）

*1 期間平均変化量 1：各評価項目のベースライン（本登録前 3 日間と本登録日の計 4 日間の平均スコア）に対する Day 8～14 の計 7 日間の平均スコアの変化量

*2 期間平均変化量 2：各評価項目のベースラインに対する Day 1～3 の計 3 日間の平均スコアの変化量

*3 期間平均変化量 3：各評価項目のベースラインに対する Day 1～7 の計 7 日間の平均スコアの変化量

*4 変化量：Day 0 に対する各規定時期の変化量

各症状スコアの定義：

・TSS

同日のスコアとなる発斑の総合スコアとかゆみスコア（日中及び夜間の平均）の合計

・発斑スコア

紅斑，膨疹及び総合スコア．患者日記に評価を記載した日の前日のスコアとした．

・かゆみスコア

日中[*1]，夜間[*2]，日中及び夜間の平均

日中：患者日記に評価を記載した日と同日の評価とした．

夜間：患者日記に評価を記載した日の前日の評価とした．

日中と夜間の平均：上記の日中と夜間の規定から同日のスコアとなる日中と夜間での平均とした．ただし，どちらかの評価に欠測がある場合は該当日のかゆみの平均は欠測とした．

*1 日中：治療期は治験薬投与後から就寝前までの間，観察期は朝の評価後から就寝前までの間

*2 夜間：就寝から起床までの間

発斑は，観察期では 1 日 1 回，前日の朝の評価後からの症状を朝に，治療期では 1 日 1 回，前日の治験薬投与後の症状を治験薬投与前に「発斑の評価基準（患者評価）」に従い，患者が評価することとした．また，かゆみについて，観察期では 1 日 2 回，日中（朝の評価後から就寝前までの間）の症状は就寝前，夜間（就寝から起床までの間）の症状は朝（起床後速やかに，遅くとも午前中の間）に，治療期では 1 日 2 回，日中（治験薬投与後から就寝前までの間）の症状は就寝前，夜間（就寝から起床までの間）の症状は治験薬投与前に「かゆみの評価基準（患者評価）」に従い，患者が評価することとした．

発斑の評価基準（患者評価）

スコア	紅斑（赤み）	膨疹（盛り上がり）	総合
0	症状なし	症状なし	症状なし
1（軽症）	かすかな 赤みがある	わずかな 盛り上がりがある	見た目は あまりひどくない
2（中等症）	はっきりした 赤みがある	明らかな 盛り上がりがある	見た目がひどい
3（重症）	強い赤みがある	著しい 盛り上がりがある	見た目が とてもひどい

かゆみの評価基準（患者評価）

スコア	かゆみ	
	日中の症状	夜間の症状
0	ほとんど，かゆみを感じない	ほとんど，かゆみを感じない
1（軽症）	時にむずむずするが，かく程ではない	かかなくても眠れる
2（中等症）	時に手がゆき，軽くかく	かけば眠れる
3（重症）	かなりかゆくて，人前でもかく	かゆくて目が覚める
4（最重症）	いてもたってもいられないかゆみ	かゆくてほとんど眠れない

全般改善度は，患者日記及び来院時の診察から総合的に判断し，「全般改善度（治験担当医師評価）」に従って，治験担当医師が患者来院時に評価した．

全般改善度（治験担当医師評価）

スコア	全般改善度
1.　著明改善	そう痒および発斑（膨疹・紅斑）がいずれも消失するか，そう痒が消失して発斑（膨疹・紅斑）が著しく軽快したもの
2.　中等度改善	そう痒および発斑（膨疹・紅斑）がいずれもかなり軽快したもの
3.　軽度改善	そう痒および発斑（膨疹・紅斑）がいずれもやや軽快したもの
4.　不変	そう痒および発斑（膨疹・紅斑）に変化が認められなかったもの
5.　悪化	そう痒および発斑（膨疹・紅斑）が悪化したもの
6.　判定不能	ベースライン又は治験薬投与後の情報のいずれか一方あるいは両方欠如するもの

QOL スコアの変化量は，ベースライン（Day 0），1 週時（Day 7），2 週時（Day 14）及び最終評価の規定来院日に皮膚の状態について，患者が DLQI に回答した結果をスコア化して評価した．DLQI は 6 つの下位尺度（症状・感情，日常活動，レジャー，仕事・学校，人間関係及び治療）から構成されており，各項目の回答は 0～3 点にスコア化され，総合得点は全項目の得点の総計とした．それぞれの下位尺度に含まれる項目を表に示した．

皮膚科用生活の質質問票（DLQI）の下位尺度に含まれる項目

下位尺度	項目	最高得点
症状・感情	問 1，問 2	6
日常活動	問 3，問 4	6
レジャー	問 5，問 6	6
仕事・学校	問 7	3
人間関係	問 8，問 9	6
治療	問 10	3
総合得点	全項目	30

【安全性評価項目】

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．なお，有効性の評価指標であるかゆみ及び発斑は有害事象としなかった．

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，TSS のベースライン値とした．検定の有意水準は両側 5%とし，両側 p 値が 5%以下であった時，ビラスチン 20 mg 群のプラセボ群に対す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ように設定した．

$H0: \mu_{本剤\ 20\ mg} = \mu_{プラセボ}$

$H1: \mu_{本剤\ 20\ mg} \neq \mu_{プラセボ}$

$\mu_{本剤\ 20\ mg}$ 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)を評価した

(3) 主要評価項目の副次解析

FAS を対象に以下を解析した

・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 10 mg 群の有効性をプラセボ群と比較した

・ビラスチン群の用量反応性（プラセボ，本剤 10 及び 20 mg の線形性）について検討した

PPS を対象に以下を解析した

・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】

主な副次評価項目の解析方法を示した.

(1) TSS の期間平均変化量[*2, *3]

(2) TSS

(3) 各発斑スコア及び各かゆみスコアの期間平均変化量[*1, *2, *3]

(4) 各発斑スコア及び各かゆみスコア

(5) 全般改善度

(6) QOL スコアの変化量[*4]（DLQI）

(7) Day 0～14 の TSS の曲線下面積（15 日間）

*1 期間平均変化量 1：各評価項目のベースライン（本登録前 3 日間と本登録日の計 4 日間の平均スコア）に対する Day 8～14 の計 7 日間の平均スコアの変化量

*2 期間平均変化量 2：各評価項目のベースラインに対する Day 1～3 の計 3 日間の平均スコアの変化量

*3 期間平均変化量 3：各評価項目のベースラインに対する Day 1～7 の計 7 日間の平均スコアの変化量

*4 変化量：Day 0 に対する各規定時期の変化量

信頼区間（CI）推定の信頼係数は両側 95%とした.

FAS 及び PPS を対象に以下を解析した.

(1)，(3)，(6)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)，(4)，(5)については投与群ごとに，各測定時点での分布を要約し，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.

PPS2 を対象に以下を解析した.

(7)については投与群ごとに，Day 0～14 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，試験期間中（文書同意取得から後観察日までの期間）に発現したすべての有害事象について収集し，治験薬投与開始以降の有害事象について評価した.

(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，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.

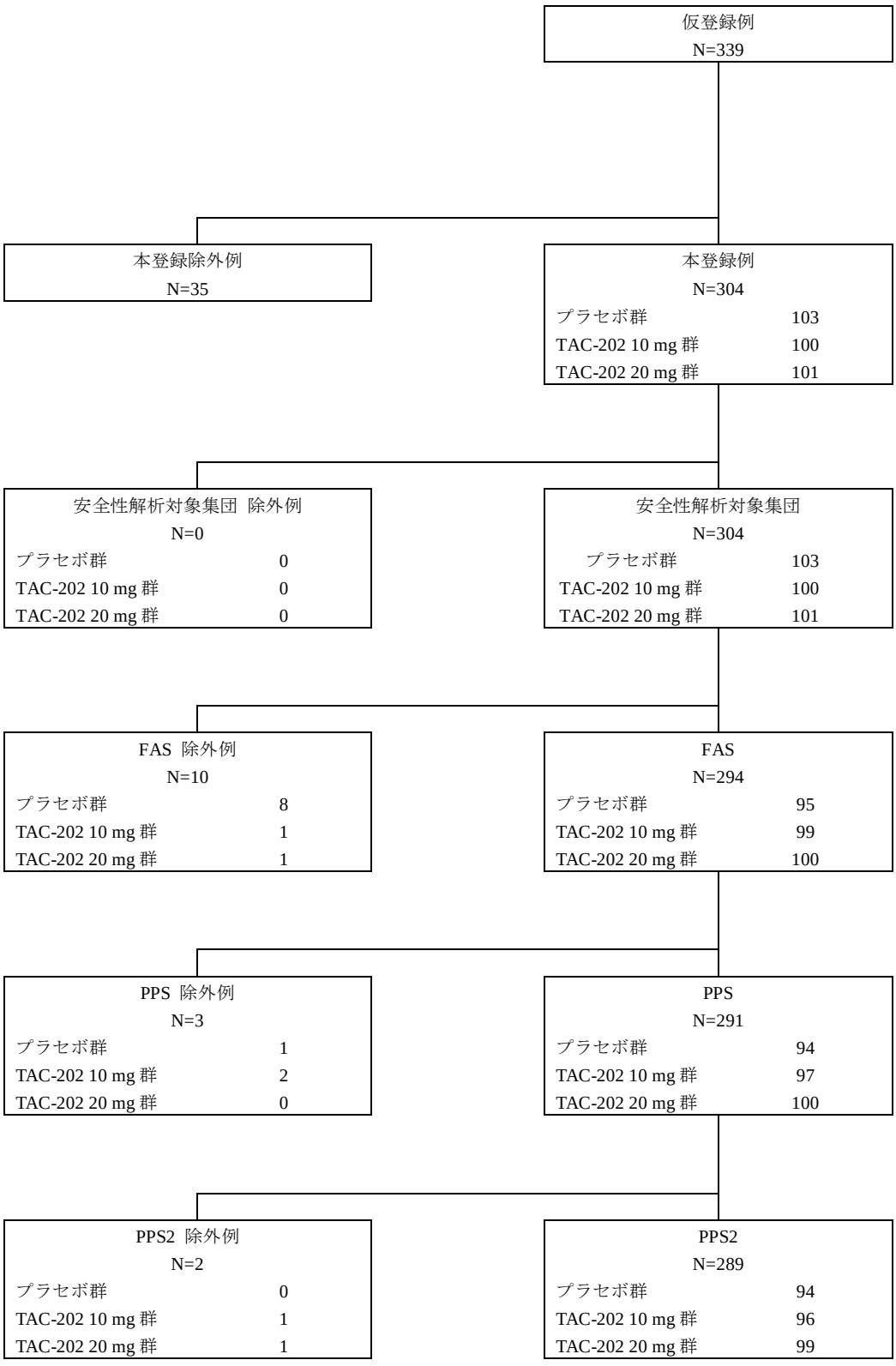
(3) 臨床検査

	投与群ごとに，臨床検査項目の評価時点の要約統計量を表示した. 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 投与群ごとに，血圧・脈拍数・体温の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

2.7.6.33.2 患者の内訳

患者の内訳を図 2.7.6.33.2-1 に示した.

本登録例は 304 名（ビラスチン 20 mg 群 : 101 名，ビラスチン 10 mg 群 : 100 名，プラセボ群 : 103 名）であり，全例が安全性解析対象集団に採用された．FAS は 294 名（ビラスチン 20 mg 群 : 100 名，ビラスチン 10 mg 群 : 99 名，プラセボ群 : 95 名），PPS は 291 名（ビラスチン 20 mg 群 : 100 名，ビラスチン 10 mg 群 : 97 名，プラセボ群 : 94 名），PPS2 は 289 名（ビラスチン 20 mg 群 : 99 名，ビラスチン 10 mg 群 : 96 名，プラセボ群 : 94 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 Set2
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 図 11.1-1

図 2.7.6.33.2-1　患者の内訳（10055050 試験）

2.7.6.33.2.1　投与中止状況

本登録例での治療期の投与中止例数及び中止理由を表 2.7.6.33.2.1-1 に示した.

本登録例 304 名のうち 101 名がビラスチン 20 mg 群に，100 名がビラスチン 10 mg 群に，103 名がプラセボ群に割り付けられた．すべての患者が割り付けられた治験薬の投与を 1 回以上受けた.

治療期中に中止した患者は，ビラスチン 20 mg 群が 2 名（2.0%），ビラスチン 10 mg 群が 1 名（1.0%），プラセボ群が 9 名（8.7%）であった．最も多かった中止理由は「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」であり，プラセボ群が 6 名と多く，ビラスチン 20 mg 群が 1 名，ビラスチン 10 mg 群では認めなかった．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」であり，プラセボ群が 3 名，ビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群が各 1 名であった.

表 2.7.6.33.2.1-1　投与中止例数及び中止理由（10055050 試験）

終了・中止	中止理由	プラセボ群 n(%) (N=103)	TAC-202 10 mg 群 n(%) (N=100)	TAC-202 20 mg 群 n(%) (N=101)
治療期症例数		103(100.0)	100(100.0)	101(100.0)
終了症例数		94(91.3)	99(99.0)	99(98.0)
中止症例数		9(8.7)	1(1.0)	2(2.0)
	1	0	0	0
	2	3	1	1
	3	6	0	1
	4	0	0	0
	5	0	0	0
	6	0	0	0
	7	0	0	0
	8	0	0	0

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 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 10.1-1

2.7.6.33.2.2　治験実施計画書からの逸脱

仮登録例での治験実施計画書からの逸脱内容を表 2.7.6.33.2.2-1 に示した.

本登録除外例で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「選択除外基準違反」であった．本登録例全体で治験実施計画書からの逸脱を認めた患者は 9 名であった．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 7 名（ビラスチン 20 mg 群：4 名，ビラスチン 10 mg 群：2 名，プラセボ群：1 名）であり，その他は「併用禁止薬違反」が 2 名（ビラスチン 10 mg 群：1 名，プラセボ群：1 名）であった.

表 2.7.6.33.2.2-1　逸脱の内容別症例数（10055050 試験）

逸脱の有無	逸脱内容	全体 n(%)	プラセボ群 n(%)	TAC-202 10 mg 群 n(%)	TAC-202 20 mg 群 n(%)
仮登録例		(N=339)			
本登録除外例					
無		34(10.0)			
有		1(0.3)			
	選択除外基準違反	1			
本登録例			(N=103)	(N=100)	(N=101)
無		295(87.0)	101(98.1)	97(97.0)	97(96.0)
有		9(2.7)	2(1.9)	3(3.0)	4(4.0)
	併用禁止薬違反	2	1	1	0
	観察項目又は実施時期の不備	7	1	2	4

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。
逸脱内容については重複集計をしている
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 10 2-1

2.7.6.33.2.3　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 2.7.6.33.2.3-1 に示した.

本登録除外の理由は,「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」が 21 名,「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」が 8 名,「症状が悪化し，治験責任医師又は治験分担医師が中止すべきと判断したため」が 5 名及び「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ため」が 1 名であった．FAS から除外された患者は 10 名（ビラスチン 20 mg 群：1 名，ビラスチン 10 mg 群：1 名，プラセボ群：8 名）であり，除外理由はいずれも「主要評価項目未評価」であった．PPS から除外された患者は 3 名（ビラスチン 10 mg 群 : 2 名，プラセボ群 : 1 名）であり，除外理由は「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被験者」が 2 名（ビラスチン 10 mg 群 : 1 名，プラセボ群 : 1 名),「治験薬投与不遵守例（治療期の治験薬服薬率 80%未満)」が 1 名（ビラスチン 10 mg 群）であった．PPS2 から除外された患者は 2 名（ビラスチン 20 mg 群：1 名，ビラスチン 10 mg 群：1 名）であり，除外理由はいずれも「Day 0 から Day 14 までの計 15 日間の TSS データのうち 1 日以上データが存在しない被験者」であった.

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）

解析対象集団	除外理由	投与群	n
本登録例	(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	-	8
	(3) 症状が悪化し，治験責任医師又は治験分担医師が中止すべきと判断したため	-	5
	(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	-	21
	(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ため	-	1
FAS	主要評価項目未評価	プラセボ群	8
		TAC-202 10 mg 群	1
		TAC-202 20 mg 群	1
PPS	治験薬投与不遵守例（治療期の治験薬服薬率 80%未満）	TAC-202 10 mg 群	1
	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被験者	プラセボ群	1
		TAC-202 10 mg 群	1
PPS2	Day0 から Day14 までの計 15 日間の TSS データのうち 1 日以上データが存在しない被験者	TAC-202 10 mg 群	1
		TAC-202 20 mg 群	1

解析対象集団：仮登録例
FAS：Full Analysis Set
PPS：Per Protocol Set
PPS2：Per Protocol Set 2
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.1-1 改変

2.7.6.33.3　患者背景

FAS での患者背景を表 2.7.6.33.3-1 に示した.

FAS での性別の割合は，ビラスチン 20 mg 群で女性 65.0%（65/100 名）及び男性 35.0%（35/100 名），ビラスチン 10 mg 群で女性 83.8%（83/99 名）及び男性 16.2%（16/99 名），プラセボ群で女性 72.6%（69/95 名）及び男性 27.4%（26/95 名）であり，いずれの投与群も女性の割合が男性よりも高く，また，性別の分布に投与群間で偏りを認めた（Fisher 検定：p=0.009）．性別以外の項目の分布には投与群間で偏りを認めなかった．年齢（平均値±SD，以下同様）はビラスチン 20 mg 群で 42.0±13.3 歳，ビラスチン 10 mg 群で 40.9±12.9 歳，プラセボ群で 39.7±13.3 歳であった．体重はビラスチン 20 mg 群で 60.55±12.32 kg，ビラスチン 10 mg 群で 57.99±11.69 kg，プラセボ群で 58.00±11.27 kg であった．慢性蕁麻疹の罹病期間の中央値（最小値～最大値）はビラスチン 20 mg 群で 28.5 ヶ月（1～474 ヶ月），ビラスチン 10 mg 群で 19.0 ヶ月（1～775 ヶ月），プラセボ群で 30.0 ヶ月（1～379 ヶ月）であった.

PPS 及び PPS2 の患者背景も FAS と同様であった.

表 2.7.6.33.3-1　患者背景（FAS）（10055050 試験）

項目	カテゴリー及び要約統計量	プラセボ群 n(%) (N=95)	TAC-202 10 mg 群 n(%) (N=99)	TAC-202 20 mg 群 n(%) (N=100)	P Value #
性別	女	69(72.6)	83(83.8)	65(65.0)	0.009
	男	26(27.4)	16(16.2)	35(35.0)	
年齢（歳）	18 歳以上 65 歳未満	90(94.7)	92(92.9)	93(93.0)	0.873
	65 歳以上	5(5.3)	7(7.1)	7(7.0)	
	n	95	99	100	0.475
	Mean(SD)	39.7(13.3)	40.9(12 9)	42.0(13.3)	
	Median	39.0	39.0	43.0	
	Min - Max	19 - 73	21 - 71	18 - 73	
体重（kg）	n	95	99	100	0.213
	Mean(SD)	58.00(11.27)	57.99(11.69)	60.55(12.32)	
	Median	54.60	55.60	58.65	
	Min - Max	42.0 - 96.0	39.9 - 97.4	40 2 - 111.0	
対象となる疾患の罹病期間（月）	n	95	99	100	0.818
	Mean(SD)	51.4(68.3)	57.1(103.6)	58.9(80.2)	
	Median	30.0	19.0	28.5	
	Min - Max	1 - 379	1 - 775	1 - 474	
既往歴	無	81(85.3)	82(82.8)	90(90.0)	0.328
	有	14(14.7)	17(17.2)	10(10.0)	
合併症	無	32(33.7)	30(30.3)	41(41.0)	0.271
	有	63(66.3)	69(69.7)	59(59.0)	

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
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.2.1-1

表 2.7.6.33.3-1　患者背景（FAS）（10055050 試験）（続き）

項目	カテゴリー及び要約統計量	プラセボ群 n(%) (N=95)	TAC-202 10 mg 群 n(%) (N=99)	TAC-202 20 mg 群 n(%) (N=100)	P Value #
評価項目のベースライン					
TSS	n	95	99	100	0.915
	Mean(SD)	4.49(0.95)	4.54(0.91)	4.54(0.89)	
	Median	4.50	4.50	4.50	
	Min - Max	2.5 - 6.9	2.6 - 6.6	2.6 - 6.5	
日中及び夜間の平均かゆみスコア	n	95	99	100	0.916
	Mean(SD)	2.44(0.60)	2.47(0.62)	2.47(0.59)	
	Median	2.50	2.50	2.50	
	Min - Max	1.0 - 3.9	1.1 - 3.6	1.3 - 4.0	
日中かゆみスコア	n	95	99	100	0.859
	Mean(SD)	2.73(0.66)	2.78(0.58)	2.74(0.64)	
	Median	3.00	2.75	2.75	
	Min - Max	1.0 - 4.0	1.5 - 4.0	1.0 - 4.0	
夜間かゆみスコア	n	95	99	100	0.888
	Mean(SD)	2.15(0.71)	2.17(0.83)	2.21(0.74)	
	Median	2.00	2.25	2.00	
	Min - Max	0.5 - 4.0	0.0 - 4.0	0.8 - 4.0	
発斑スコア（総合）	n	95	99	100	0.953
	Mean(SD)	2.05(0.45)	2.07(0.42)	2.07(0.42)	
	Median	2.00	2.00	2.00	
	Min - Max	1.3 - 3.0	1.5 - 3.0	1.3 - 3.0	
発斑スコア（紅斑）	n	95	99	100	0.978
	Mean(SD)	2.09(0.50)	2.08(0.47)	2.09(0.50)	
	Median	2.00	2.00	2.00	
	Min - Max	1.0 - 3.0	1.0 - 3.0	0.8 - 3.0	
発斑スコア（膨疹）	n	95	99	100	0.639
	Mean(SD)	2.01(0.62)	1.92(0.63)	1.95(0.66)	
	Median	2.00	2.00	2.00	
	Min - Max	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	
QOL の総合スコア	n	95	99	100	0.518
	Mean(SD)	7 5(4.5)	8.3(5.0)	8.0(4.6)	
	Median	7.0	7.0	7.0	
	Min - Max	1 - 22	1 - 26	0 - 21	

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
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.2.1-1

安全性解析対象集団での患者背景を表 2.7.6.33.3-2 に示した.

安全性解析対象集団での性別の割合は，ビラスチン 20 mg 群で女性 64.4%（65/101 名）及び男性 35.6%（36/101 名），ビラスチン 10 mg 群で女性 84.0%（84/100 名）及び男性 16.0%（16/100 名），プラセボ群で女性 73.8%（76/103 名）及び男性 26.2%（27/103 名）であり，いずれの投与群も女性の割合が男性よりも高く，また，性別の分布に投与群間で偏りを認めた（Fisher 検定：p=0.006）．患者背景の性別以外の項目では投与群間での分布に偏りを認めなかった．年齢（平均値±SD，以下同様）はビラスチン 20 mg 群で 42.2±13.5 歳，ビラスチン 10 mg 群で 41.1±12.9 歳，プラセボ群で 39.9±13.1 歳であった．体重はビラスチン 20 mg 群で 60.68±12.32 kg，ビラスチン 10 mg 群で 57.99±11.63 kg，プラセボ群で 57.79±11.23 kg であった．慢性蕁麻疹の罹病期間の中央値（最小値～最大値）はビラスチン 20 mg 群で 28.0 ヶ月（1～474 ヶ月），ビラスチン 10 mg 群で 19.0 ヶ月（1～775 ヶ月），プラセボ群で 30.0 ヶ月（1～379 ヶ月）であった.

表 2.7.6.33.3-2　患者背景（安全性解析対象集団）（10055050 試験）

項目	カテゴリー及び要約統計量	プラセボ群 n(%) (N=103)	TAC-202 10 mg 群 n(%) (N=100)	TAC-202 20 mg 群 n(%) (N=101)	P Value #
性別	女	76(73.8)	84(84.0)	65(64.4)	0.006
	男	27(26.2)	16(16.0)	36(35.6)	
年齢（歳）	18 歳以上 65 歳未満	98(95.1)	93(93.0)	93(92.1)	0.651
	65 歳以上	5(4.9)	7(7.0)	8(7.9)	
	n	103	100	101	0.448
	Mean(SD)	39 9(13.1)	41.1(12.9)	42.2(13.5)	
	Median	40.0	39.0	43.0	
	Min - Max	19 - 73	21 - 71	18 - 73	
体重（kg）	n	103	100	101	0.149
	Mean(SD)	57.79(11.23)	57.99(11.63)	60.68(12.32)	
	Median	54.20	55.80	58.80	
	Min - Max	42.0 - 96.0	39 9 - 97.4	40.2 - 111.0	
対象となる疾患の罹病期間（月）	n	103	100	101	0.738
	Mean(SD)	49.7(66.2)	57.0(103.1)	58.3(80.0)	
	Median	30.0	19.0	28.0	
	Min - Max	1 - 379	1 - 775	1 - 474	
既往歴	無	87(84.5)	83(83.0)	91(90.1)	0.315
	有	16(15.5)	17(17.0)	10(9.9)	
合併症	無	37(35.9)	30(30.0)	41(40.6)	0.289
	有	66(64.1)	70(70.0)	60(59.4)	
評価項目のベースライン					
TSS	n	103	100	101	0.976
	Mean(SD)	4.52(0.95)	4.55(0.91)	4.53(0.89)	
	Median	4.50	4.50	4.50	
	Min - Max	2.5 - 6.9	2.6 - 6.6	2.6 - 6.5	
日中及び夜間の平均かゆみスコア	n	103	100	101	0.944
	Mean(SD)	2.45(0.59)	2.48(0.62)	2.47(0.59)	
	Median	2.50	2.50	2.50	
	Min - Max	1.0 - 3.9	1 1 - 3.6	1.3 - 4.0	
日中かゆみスコア	n	103	100	101	0.796
	Mean(SD)	2.74(0.65)	2.79(0.58)	2.73(0.64)	
	Median	3.00	2.88	2.75	
	Min - Max	1.0 - 4.0	1 5 - 4.0	1.0 - 4.0	
夜間かゆみスコア	n	103	100	101	0.934
	Mean(SD)	2.17(0.71)	2.18(0.82)	2.20(0.74)	
	Median	2.00	2.25	2.00	
	Min - Max	0.5 - 4.0	0.0 - 4.0	0.8 - 4.0	

解析対象集団：安全性解析対象集団
N：症例数
n(%)：例数，割合
#：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
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.2.2-1

表 2.7.6.33.3-2　患者背景（安全性解析対象集団）（10055050 試験）（続き）

項目	カテゴリー及び要約統計量	プラセボ群 n(%) (N=103)	TAC-202 10 mg 群 n(%) (N=100)	TAC-202 20 mg 群 n(%) (N=101)	P Value #
発斑スコア（総合）	n	103	100	101	0.998
	Mean(SD)	2.07(0.46)	2.07(0.41)	2.07(0.42)	
	Median	2.00	2.00	2.00	
	Min - Max	1.3 - 3.0	1 5 - 3.0	1.3 - 3.0	
発斑スコア（紅斑）	n	103	100	101	0.921
	Mean(SD)	2.11(0.50)	2.09(0.47)	2.09(0.50)	
	Median	2.00	2.00	2.00	
	Min - Max	1.0 - 3.0	1.0 - 3.0	0.8 - 3.0	
発斑スコア（膨疹）	n	103	100	101	0.474
	Mean(SD)	2.02(0.61)	1.92(0.63)	1.95(0.66)	
	Median	2.00	2.00	2.00	
	Min - Max	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	
QOL の総合スコア	n	103	100	101	0.609
	Mean(SD)	7.7(4.8)	8.3(5.0)	8.0(4.5)	
	Median	7.0	7.0	7.0	
	Min - Max	1 - 27	1 - 26	0 - 21	

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
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.2.2-1

2.7.6.33.4　服薬状況

安全性解析対象集団での治験薬の服薬状況を表 2.7.6.33.4-1 に示した．

安全性解析対象集団での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：98.66±8.19%，ビラスチン 10 mg 群：98.97±3.90%，プラセボ群：99.33±2.47%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：14.4±1.4 日間，ビラスチン 10 mg 群：14.4±1.5 日間，プラセボ群：13.7±3.1 日間であった．本剤の総投与量はビラスチン 20 mg 群：287.5±23.5 mg，ビラスチン 10 mg 群：142.3±15.6 mg であった．

FAS での治験薬の服薬状況も安全性解析対象集団と同様であった．

表 2.7.6.33.4-1　服薬状況（10055050 試験）

項目	カテゴリー及び要約統計量	プラセボ群 (N=103)	TAC-202 10 mg 群 (N=100)	TAC-202 20 mg 群 (N=101)
総投与期間(日)	Mean(SD)	13.7(3.1)	14.4(1.5)	14.4(1.4)
	Median	14.0	14.0	14.0
	Min - Max	2 - 17	3 - 17	5 - 17
服薬割合（%）	Mean(SD)	99.33(2.47)	98.97(3.90)	98.66(8.19)
	Median	100.00	100.00	100.00
	Min - Max	85.7 - 100.0	73.3 - 100.0	20.0 - 100.0
総投与量(mg)	Mean(SD)	-	142 3(15.6)	287 5(23.5)
	Median	-	140.0	280.0
	Min - Max	-	30 - 170	180 - 340

解析対象集団：安全性解析対象集団
N：症例数
総投与期間(日)：最終投与日－投与開始日＋1
服薬割合(%)：服薬遵守日数（1 日 1 錠服薬した日数）÷総投与期間×100
総投与量(mg)：投与期間中の服薬錠数合計×割り付けられた TAC-202 の用量
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.3.1-1

2.7.6.33.5 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 2.7.6.33.5-1 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 88.1%（89/101 名），ビラスチン 10 mg 群で 87.0%（87/100 名），プラセボ群で 89.3%（92/103 名）であり，投与群間で同様であった.

表 2.7.6.33.5-1 併用薬・併用療法（10055050 試験）

併用薬・併用療法の有無	プラセボ群 n(%)	TAC-202 10 mg 群 n(%)	TAC-202 20 mg 群 n(%)
	(N=103)	(N=100)	(N=101)
無	11(10.7)	13(13.0)	12(11.9)
有	92(89.3)	87(87.0)	89(88.1)

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 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11 3 2-1

2.7.6.33.6 有効性の評価

TSS，発斑スコア（紅斑，膨疹及び総合スコア）及びかゆみスコア（日中，夜間，日中及び夜間の平均）のベースラインは，本登録前 3 日間と本登録日の計 4 日間の平均スコアとした．また，これらの評価項目の期間平均を解析した各図表中の 1W は Day 1～7, 2W は Day 8～14 を示した.

全般改善度及び QOL スコアの各図表中の 1w は 1 週時，2w は 2 週時を示した．なお，QOL スコアのベースラインは Day 0 でのスコアとした.

2.7.6.33.6.1 主要評価項目［total symptoms score（TSS）のベースラインに対するDay 8 からDay 14 の計 7 日間の平均スコアの変化量］

主要評価項目は TSS のベースラインに対する Day 8～14 の計 7 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 TSS でのプラセボ群に対するビラスチン 20 mg 群の優越性を，TSS のベースラインを調整因子とする線形モデルを用いて検証した.

2.7.6.33.6.1.1 主解析

FAS を対象に，TSS のベースラインに対する Day 8～14 の期間平均変化量をビラスチン 20 mg 群とプラセボ群で比較した結果を表 2.7.6.33.6.1.1-1 に，主解析と同じ線形モデルを用いた調整解析の結果の詳細を表 2.7.6.33.6.1.1-2 に示した.

FAS を対象とした TSS の Day 8～14 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：-3.01（-3.27～-2.75），プラセボ群：-1.49（-1.75～-1.22）であった．ビラスチン 20 mg 群とプラセボ群の調整平均値の差は-1.52（-1.89～-1.15）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<0.001），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.

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）

項目 TSS		
要約統計量	プラセボ群 (N=95)	TAC-202 20 mg 群 (N=100)
n	95	100
Mean(SD)	-1.47(1.24)	-3.02(1.63)
Median	-1.46	-2.98
Min - Max	-5.0 - 0.9	-6.4 - 1.8
平均値の推定値 #	-1.49	-3.01
平均値の 95%CI #	-1.75 - -1.22	-3.27 - -2.75
平均値の差の推定値 #	-	-1.52
平均値の差の 95%CI #	-	-1.89 - -1.15
P Value #	-	<0.001

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
TSS：発斑の総合スコアとかゆみスコア（日中及び夜間の平均）の 1 日の合計スコア
期間平均変化量 1：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 8 から Day 14 の計 7 日間の平均スコアの変化量
#：プラセボ群に対する比較（線形モデルの固定効果：投与群，TSS のベースライン）
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4.1.1.1-1

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）

項目 TSS						
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	195	1.59	0.48	192	3.30	0.001
TAC-202 20 mg 群		-1.52	0.19	192	-8.08	<0.001
プラセボ群		0.00	-	-	-	-
TSS のベースライン		-0.68	0.10	192	-6.64	<0.001

解析対象集団：FAS
n：調整解析に使用された評価例数
TSS：発斑の総合スコアとかゆみスコア（日中及び夜間の平均）の 1 日の合計スコア
期間平均変化量 1：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 8 から Day 14 の計 7 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, TSS のベースライン
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4.1.1.1-2

2.7.6.33.6.1.2　主解析の感度分析

PPS を対象に，TSS のベースラインに対する Day 8～14 の期間平均変化量をビラスチン 20 mg 群とプラセボ群で比較した結果を表 2.7.6.33.6.1.2-1 に示した.

PPS を対象とした TSS の Day 8～14 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：-3.00（-3.26～-2.74），プラセボ群：-1.48（-1.75～-1.21）であった．ビラスチン 20 mg 群とプラセボ群の調整平均値の差は-1.52（-1.89～-1.15）であり（p<0.001），PPS の結果も FAS と同様であった.

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）

項目 TSS		
要約統計量	プラセボ群 (N=94)	TAC-202 20 mg 群 (N=100)
n	94	100
Mean(SD)	-1.46(1.24)	-3.02(1.63)
Median	-1.46	-2.98
Min - Max	-5.0 - 0.9	-6.4 - 1.8
平均値の推定値 #	-1.48	-3.00
平均値の 95%CI #	-1.75 - -1.21	-3.26 - -2.74
平均値の差の推定値 #	-	-1.52
平均値の差の 95%CI #	-	-1.89 - -1.15
P Value #	-	<0.001

解析対象集団：PPS
N：症例数
n：評価例数
TSS：発斑の総合スコアとかゆみスコア（日中及び夜間の平均）の 1 日の合計スコア
期間平均変化量 1：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 8 から Day 14 の計 7 日間の平均スコアの変化量
#：プラセボ群に対する比較（線形モデルの固定効果：投与群，TSS のベースライン）
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4.1.1.2-1

2.7.6.33.6.1.3　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ことから，副次解析としてビラスチン 10 mg 群の有効性をプラセボ群と比較し，また，本剤の用量反応性を検討した．

(5)　ビラスチン 10 mg 群とプラセボ群の比較

FAS を対象に，TSS のベースラインに対する Day 8～14 の期間平均変化量をビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群及びプラセボ群で比較した結果を表 2.7.6.33.6.1.3-1 に示した．

FAS を対象とした TSS の Day 8～14 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：-3.01（-3.26～-2.76），ビラスチン 10 mg 群：-3.23（-3.48～-2.98），プラセボ群：-1.50（-1.75～-1.24）であった．ビラスチン 10 mg 群とプラセボ群の調整平均値の差（ビラスチン 10 mg 群－プラセボ群）は-1.73（-2.09～-1.37）であり，期間平均変化量はビラスチン 10 mg 群がプラセボ群に比べて有意差を認めた（p<0.001）．また，ビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群の調整平均値の差（ビラスチン 20 mg 群－ビラスチン 10 mg 群）は 0.22（-0.13～0.57）であり，両群間で有意差を認めなかった（p=0.225）．

PPS での結果も同様であった．

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）

投与群		要約統計量	ベースライン (N=294)	2W (N=294)
プラセボ群	実測値	n	95	95
		Mean(SD)	4.49(0.95)	3.02(1.32)
		Median	4.50	3.07
		Min - Max	2.5 - 6.9	0.0 - 6.6
	期間平均変化量	n	-	95
		Mean(SD)	-	-1.47(1.24)
		Median	-	-1.46
		Min - Max	-	-5.0 - 0.9
		平均値の推定値 #	-	-1.50
		平均値の 95%CI #	-	-1.75 - -1.24
TAC-202 10 mg 群	実測値	n	99	99
		Mean(SD)	4 54(0.91)	1.30(1.14)
		Median	4.50	1.07
		Min - Max	2.6 - 6.6	0.0 - 4.8
	期間平均変化量	n	-	99
		Mean(SD)	-	-3.24(1.45)
		Median	-	-3.43
		Min - Max	-	-6.3 - 0.0
		平均値の推定値 #	-	-3.23
		平均値の 95%CI #	-	-3.48 - -2.98
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	100	100
		Mean(SD)	4 54(0.89)	1.52(1.36)
		Median	4.50	1 29
		Min - Max	2.6 - 6.5	0.0 - 5.8
	期間平均変化量	n	-	100
		Mean(SD)	-	-3.02(1.63)
		Median	-	-2.98
		Min - Max	-	-6.4 - 1.8
		平均値の推定値 #	-	-3.01
		平均値の 95%CI #	-	-3.26 - -2.76
プラセボ群 vs TAC-202 10 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-1.73
		平均値の差の 95%CI #	-	-2.09 - -1.37
		P Value #	-	<0.001
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 #	-	-1.51
		平均値の差の 95%CI #	-	-1.87 - -1.16
		P Value #	-	<0.001
TAC-202 10 mg 群 vs TAC-202 20 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	0 22
		平均値の差の 95%CI #	-	-0.13 - 0.57
		P Value #	-	0.225

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
TSS：発斑の総合スコアとかゆみスコア（日中及び夜間の平均）の 1 日の合計スコア
期間平均変化量 1：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 8 から Day 14 の計 7 日間の平均スコアの変化量
#：各群に対する対比較（線形モデルの固定効果：投与群，TSS のベースライン）
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4.1.1.3.1-1

(6) ビラスチン群の用量反応性（プラセボ，本剤 10 mg，本剤 20 mg の線形性）

FAS での TSS のベースラインに対する Day 8～14 の期間平均変化量を評価項目とした本剤の用量反応性を表 2.7.6.33.6.1.3-2 に示した．

FAS を対象とした主要評価項目での本剤の用量反応性を，プラセボ群，ビラスチン 10 mg 群，ビラスチン 20 mg 群に対して線形型を表す対比係数（1, 0, -1），中用量飽和型を表す対比係数（2, -1，-1）及び高用量飽和型を表す対比係数（1，1，-2）を用いて検討した．その結果，いずれの用

量反応型でも有意な用量反応性が示されたが（すべての用量反応型：p<0.001），分散比は中用量飽和型で最も大きく，期間平均変化量の調整平均値（標準誤差）も，プラセボ群：-1.50（0.13），ビラスチン 10 mg 群：-3.23（0.13），ビラスチン 20 mg 群：-3.01（0.13）であったことから，本剤の用量反応性は中用量飽和型に近かった.

PPS での結果も同様であった.

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）

投与群	例数	平均値	標準誤差	線形型		中用量飽和型		高用量飽和型	
				対比係数	(1, 0, -1)	対比係数	(2, -1, -1)	対比係数	(1, 1, -2)
				F-value	P Value	F-value	P Value	F-value	P Value
プラセボ群	95	-1.50	0.13	69.884	<0.001	105.980	<0.001	17.342	<0.001
TAC-202 10 mg 群	99	-3.23	0.13						
TAC-202 20 mg 群	100	-3.01	0.13						

解析対象集団：FAS
TSS：発斑の総合スコアとかゆみスコア（日中及び夜間の平均）の 1 日の合計スコア
期間平均変化量 1：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 8 から Day 14 の計 7 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，TSS のベースライン
平均値，標準誤差は線形モデルを用いて推定した結果を示す.
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4.1.1.3.2-1

2.7.6.33.6.2　副次評価項目

2.7.6.33.6.2.1　Total symptoms score（TSS）

FAS を対象とした Day 1～3，1W（Day 1～7）及び 2W（Day 8～14）の TSS 及びベースラインからの期間平均変化量の要約を表 2.7.6.33.6.2.1-1 に，TSS の期間平均値の推移を図 2.7.6.33.6.2.1-1 に示した. FAS を対象とした Day 14 までの毎日の TSS 及びベースラインからの変化量の要約を表 2.7.6.33.6.2.1-2 に，TSS の Day 14 までの毎日の推移を図 2.7.6.33.6.2.1-2 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，ビラスチン 10 mg 群，プラセボ群でそれぞれ 4.54±0.89，4.54±0.91，4.49±0.95 であり，投与群間に差を認めなかった（表 2.7.6.33.3-1，分散分析，p=0.915）.

TSS 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 群では Day 1～3：-2.62（-2.87～-2.37），1W：-2.74（-2.98～-2.50），2W：-3.01（-3.26～-2.76），ビラスチン 10 mg 群では Day 1～3：-2.93（-3.19～-2.68），1W：-2.98（-3.22～-2.74），2W：-3.23（-3.48～-2.98），プラセボ群では Day 1～3：-0.88（-1.14～-0.62），1W：-1.07（-1.32～-0.82），2W：-1.50（-1.75～-1.24）であった．ビラスチン 20 mg 群とプラセボ群の差（ビラスチン 20 mg 群－プラセボ群）は，Day 1～3：-1.74（-2.10～-1.38），1W：-1.67（-2.01～-1.32），2W：-1.51（-1.87～-1.16）であり，いずれの期間の平均スコア変化量もビラスチン 20 mg 群がプラセボ群に比べて大きく，両群間で有意差を認めた（すべての期間：p<0.001）．ビラスチン 10 mg 群とプラセボ群の差（ビラスチン 10 mg 群－プラセボ群）は，Day 1～3：-2.06（-2.42～-1.70），1W：-1.91（-2.26～-1.57），2W：-1.73（-2.09～-1.37）であり，いずれの期間の平均スコア変化量もビラスチン 10 mg 群がプラセボ群に比べて大きく，両群間で有意差を認めた（すべての期間：p<0.001）．ビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群の差（ビラスチン 20 mg 群－ビラスチン 10 mg 群）は，Day 1～3：0.31（-0.04～0.67），

1W：0.25（-0.09～0.59），2W：0.22（-0.13～0.57）であり，いずれの期間の平均スコア変化量も両群間で有意差を認めなかった（Day 1～3：p=0.084，1W：p=0.155，2W：p=0.225）．

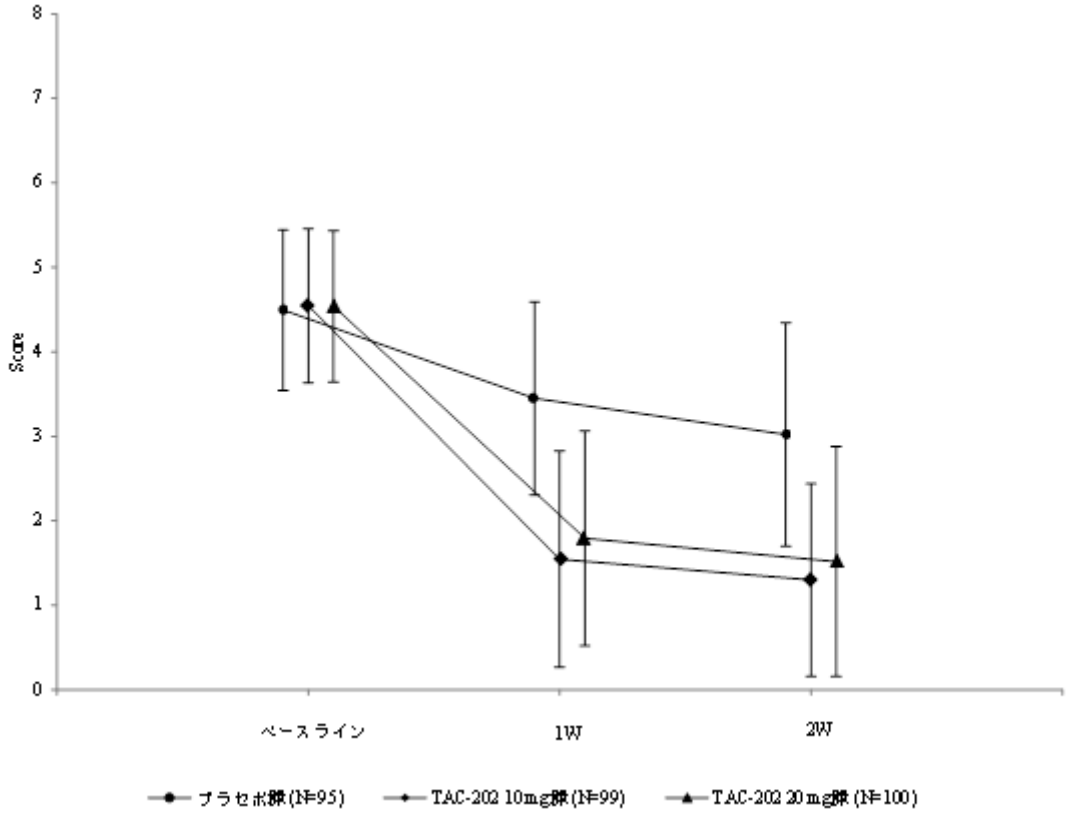
PPS での結果も同様であった．

FAS を対象とした TSS の Day 14 までの毎日の推移図から，ビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群の TSS は投与初日（Day 1）からベースラインに比べて大きく低下し，Day 2 以降は同程度のスコアで Day 14 まで推移した．一方，プラセボ群の TSS は投与初日（Day 1）にベースラインに比べてやや低下し，Day 2 以降は Day 14 まで徐々に低下したが，すべての評価時でビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群よりも高いスコアで推移した．Day 1～14 の毎日の TSS のベースラインからの変化量（平均値）は，いずれの評価時もビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群がプラセボ群に比べて大きく，ビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群はプラセボ群と差を認めた（Student の t 検定，ビラスチン 20 mg 群 vs.プラセボ群及びビラスチン 10 mg 群 vs.プラセボ群，Day 1～14 のすべての評価時：p<0.001）．ビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群では，いずれの評価時も両群間で差を認めなかった（すべての評価時：p>0.05）．

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）

項目 TSS						
投与群		要約統計量	ベースライン (N=294)	Day1～3 (N=294)	1W (N=294)	2W (N=294)
プラセボ群	実測値	n	95	95	95	95
		Mean(SD)	4.49(0.95)	3.64(1.24)	3.45(1 14)	3.02(1.32)
		Median	4.50	3.67	3 50	3.07
		Min - Max	2.5 - 6.9	0.0 - 6.0	0.0 - 5.6	0.0 - 6.6
	期間平均変化量	n	-	95	95	95
		Mean(SD)	-	-0.85(1.09)	-1.05(1.01)	-1.47(1.24)
		Median	-	-0.67	-0 91	-1.46
		Min - Max	-	-4.8 - 1.2	-3.9 - 0.6	-5.0 - 0.9
		平均値の推定値 #	-	-0.88	-1.07	-1.50
		平均値の 95%CI #	-	-1.14 - -0.62	-1.32 - -0.82	-1.75 - -1.24
TAC-202 10 mg 群	実測値	n	99	99	99	99
		Mean(SD)	4.54(0.91)	1.60(1.32)	1.55(1 28)	1.30(1.14)
		Median	4.50	1.17	1.43	1.07
		Min - Max	2.6 - 6.6	0.0 - 5.3	0.0 - 5.4	0.0 - 4.8
	期間平均変化量	n	-	99	99	99
		Mean(SD)	-	-2.95(1.56)	-3.00(1.57)	-3.24(1.45)
		Median	-	-3.08	-2 98	-3.43
		Min - Max	-	-6.0 - 1.0	-6.1 - 1.0	-6.3 - 0.0
		平均値の推定値 #	-	-2.93	-2 98	-3.23
		平均値の 95%CI #	-	-3.19 - -2.68	-3.22 - -2.74	-3.48 - -2.98
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	100	100	100	100
		Mean(SD)	4.54(0.89)	1.91(1.35)	1.79(1 27)	1.52(1.36)
		Median	4.50	1.83	1.79	1.29
		Min - Max	2.6 - 6.5	0.0 - 5.7	0.0 - 5.3	0.0 - 5.8
	期間平均変化量	n	-	100	100	100
		Mean(SD)	-	-2.63(1.56)	-2.75(1.55)	-3.02(1.63)
		Median	-	-2.48	-2 56	-2.98
		Min - Max	-	-6.0 - 0.1	-6.0 - 0.8	-6.4 - 1.8
		平均値の推定値 #	-	-2.62	-2.74	-3.01
		平均値の 95%CI #	-	-2.87 - -2.37	-2.98 - -2.50	-3.26 - -2.76
プラセボ群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-2.06	-1 91	-1.73
vs		平均値の差の 95%CI #	-	-2.42 - -1.70	-2.26 - -1.57	-2.09 - -1.37
TAC-202 10 mg 群		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001
プラセボ群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-1.74	-1.67	-1.51
vs		平均値の差の 95%CI #	-	-2.10 - -1.38	-2.01 - -1.32	-1.87 - -1.16
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001
TAC-202 10 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	0.31	0 25	0.22
vs		平均値の差の 95%CI #	-	-0.04 - 0.67	-0.09 - 0.59	-0.13 - 0.57
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	0.084	0.155	0 225

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
TSS：発斑の総合スコアとかゆみスコア（日中及び夜間の平均）の 1 日の合計スコア
#：各群に対する比較（線形モデルの固定効果：投与群，TSS のベースライン）
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4.1.2.1-1 改変



解析対象集団：FAS
TSS：発斑の総合スコアとかゆみスコア（日中及び夜間の平均）の 1 日の合計スコア
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 図 11.4.1.2.1-1

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）

表 2.7.6.33.6.2.1-2　TSS の経時的な変動（10055050 試験）

項目 TSS

投与群		要約統計量	ベースライン (N=294)	Day1 (N=294)	Day2 (N=294)	Day3 (N=294)	Day4 (N=294)	Day5 (N=294)	Day6 (N=294)	Day7 (N=294)
プラセボ群	実測値	n	95	95	95	95	95	95	95	95
		Mean (SD)	4.49(0.95)	3.76(1.36)	3.71(1.41)	3.45(1.42)	3.38(1.45)	3.27(1.42)	3.34(1.46)	3.23(1.44)
		Median	4.50	4.00	4.00	3.50	3.50	3.50	3.50	3.00
		Min - Max	2.5 - 6 9	0.0 - 7.0	0.0 - 6.5	0.0 - 6.5	0.0 - 6.5	0.0 - 7.0	0.0 - 7.0	0.0 - 6.0
	変化量	n	-	95	95	95	95	95	95	95
		Mean (SD)	-	-0.74(1.26)	-0.78(1.23)	-1.05(1.30)	-1.11(1.30)	-1.22(1.40)	-1.16(1.44)	-1.26(1.30)
		Median	-	-0.50	-0.50	-1.00	-0.88	-1 13	-1.00	-1.13
		Min - Max	-	-4.9 - 1.8	-5.1 - 1.5	-4.6 - 1.5	-4.8 - 1.3	-5.0 - 1.1	-5 5 - 1.4	-5.0 - 1.1
TAC-202 10 mg 群	実測値	n	99	99	99	99	99	99	99	99
		Mean (SD)	4.54(0.91)	1.77(1.51)	1.56(1.37)	1.46(1.37)	1.54(1.38)	1.59(1.47)	1.52(1.58)	1.38(1.42)
		Median	4.50	1.50	1 50	1.00	1.50	1.50	1.00	1.00
		Min - Max	2.6 - 6.6	0.0 - 5.0	0.0 - 6.0	0.0 - 5.0	0.0 - 5.5	0.0 - 6.0	0.0 - 6.0	0.0 - 5.0
	変化量	n	-	99	99	99	99	99	99	99
		Mean (SD)	-	-2.77(1.65)	-2.98(1.63)	-3.08(1.64)	-3.00(1.70)	-2.96(1.77)	-3.02(1.81)	-3.16(1.73)
		Median	-	-2.75	-3.25	-3.13	-2.88	-3.00	-3.25	-3.38
		Min - Max	-	-6.1 - 0.6	-6.0 - 1.6	-6.4 - 0.6	-6.6 - 1.1	-6.6 - 1.6	-6.6 - 2.0	-6.6 - 0.6
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	100	100	100	100	100	100	100	100
		Mean(SD)	4.54(0.89)	2 15(1.40)	1.79(1.49)	1.79(1.45)	1.77(1.50)	1.76(1.42)	1.71(1.46)	1.57(1.38)
		Median	4.50	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	1.50	1.50
		Min - Max	2.6 - 6 5	0.0 - 5.5	0.0 - 6.5	0.0 - 5.0	0.0 - 5.5	0.0 - 6.0	0.0 - 6.5	0.0 - 5.5
	変化量	n	-	100	100	100	100	100	100	100
		Mean (SD)	-	-2.39(1.53)	-2.75(1.66)	-2.75(1.71)	-2.77(1.79)	-2.78(1.70)	-2.83(1.76)	-2.97(1.70)
		Median	-	-2.31	-2.63	-2.50	-2.63	-2.75	-2.94	-2.94
		Min - Max	-	-6.0 - 0.6	-6.1 - 0.8	-6.5 - 0.5	-6.4 - 1.0	-6.4 - 1.8	-6.4 - 2.0	-6.5 - 1.3

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
TSS：発斑の総合スコアとかゆみスコア（日中及び夜間の平均）の 1 日の合計スコア
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 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4.1.2.1-2

表 2.7.6.33.6.2.1-2　TSS の経時的な変動（10055050 試験）（続き）

項目 TSS

投与群		要約統計量	ベースライン (N=294)	Day1 (N=294)	Day2 (N=294)	Day3 (N=294)	Day4 (N=294)	Day5 (N=294)	Day6 (N=294)	Day7 (N=294)
プラセボ群	変化量	平均値の差	-	-2.04	-2.20	-2.04	-1.89	-1.74	-1.87	-1.90
vs		平均値の差の 95%CI	-	-2.45 - -1.62	-2.61 - -1.79	-2.46 - -1.62	-2.32 - -1.46	-2.19 - -1.29	-2.33 - -1.40	-2.33 - -1.46
TAC-202 10 mg 群		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
プラセボ群	変化量	平均値の差	-	-1.65	-1.97	-1.70	-1.65	-1 56	-1.67	-1.71
vs		平均値の差の 95%CI	-	-2.05 - -1.26	-2.38 - -1.55	-2.13 - -1.27	-2.10 - -1.21	-2.00 - -1.12	-2.13 - -1 22	-2.13 - -1.28
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
TAC-202 10 mg 群	変化量	平均値の差	-	0.38	0 23	0.34	0.24	0.17	0.20	0.19
vs		平均値の差の 95%CI	-	-0.06 - 0.83	-0.23 - 0.70	-0.13 - 0.80	-0.25 - 0.72	-0.31 - 0.66	-0.30 - 0.69	-0.29 - 0.67
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	0.092	0.315	0.159	0.344	0.478	0.441	0.432

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
TSS：発斑の総合スコアとかゆみスコア（日中及び夜間の平均）の 1 日の合計スコア
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 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4.1.2.1-2

表 2.7.6.33.6.2.1-2　TSS の経時的な変動（10055050 試験）（続き）

項目 TSS

投与群		要約統計量	ベースライン (N=294)	Day8 (N=294)	Day9 (N=294)	Day10 (N=294)	Day11 (N=294)	Day12 (N=294)	Day13 (N=293)	Day14 (N=292)
プラセボ群	実測値	n	95	95	95	95	95	95	95	95
		Mean (SD)	4.49(0.95)	3 31(1.54)	3.15(1.49)	3.17(1.46)	3.01(1.49)	2.86(1.45)	2.83(1.56)	2.82(1.50)
		Median	4.50	3.50	3.00	3.00	3.00	3.00	2.50	3.00
		Min - Max	2.5 - 6 9	0.0 - 6.5	0.0 - 6.0	0.0 - 6.5	0.0 - 7.0	0.0 - 7.0	0.0 - 7.0	0.0 - 7.0
	変化量	n	-	95	95	95	95	95	95	95
		Mean (SD)	-	-1.19(1.42)	-1.35(1.42)	-1.33(1.43)	-1.49(1.49)	-1.63(1 34)	-1.66(1.48)	-1.67(1.37)
		Median	-	-1.13	-1.13	-1.13	-1.38	-1 50	-1.88	-1.50
		Min - Max	-	-5.0 - 2.5	-5.0 - 1.5	-5.0 - 1.5	-5.3 - 1.5	-5.1 - 1.0	-5.6 - 2.5	-5.1 - 1.5
TAC-202 10 mg 群	実測値	n	99	99	99	99	99	99	99	98
		Mean (SD)	4.54(0.91)	1 21(1.31)	1.37(1.32)	1.32(1.26)	1.37(1.29)	1.29(1 28)	1.27(1.30)	1.25(1.33)
		Median	4.50	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
		Min - Max	2.6 - 6.6	0.0 - 5.5	0.0 - 5.0	0.0 - 4.5	0.0 - 5.5	0.0 - 5.0	0.0 - 5.0	0.0 - 5.5
	変化量	n	-	99	99	99	99	99	99	98
		Mean (SD)	-	-3.34(1.65)	-3.17(1.60)	-3.23(1.50)	-3.18(1.61)	-3.25(1 57)	-3.27(1.58)	-3.28(1.56)
		Median	-	-3.50	-3.38	-3.38	-3.38	-3 38	-3.38	-3.38
		Min - Max	-	-6.4 - 1.1	-6.0 - 0.3	-6.4 - 0.6	-6.4 - 0.6	-6.6 - 0.3	-6.6 - 0.6	-6.6 - 0.5
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	100	100	100	100	100	100	99	99
		Mean(SD)	4.54(0.89)	1 52(1.41)	1.58(1.50)	1.54(1.48)	1.53(1.51)	1.58(1 50)	1.48(1.54)	1.35(1.36)
		Median	4.50	1.50	1 50	1.50	1.00	1.50	1.50	1.00
		Min - Max	2.6 - 6 5	0.0 - 6.0	0.0 - 6.0	0.0 - 6.0	0.0 - 6.0	0.0 - 6.5	0.0 - 6.5	0.0 - 5.5
	変化量	n	-	100	100	100	100	100	99	99
		Mean (SD)	-	-3.02(1.72)	-2.96(1.75)	-3.00(1.77)	-3.01(1.78)	-2.96(1.72)	-3.06(1.75)	-3.19(1.58)
		Median	-	-3.00	-3.00	-3.13	-3.06	-3.00	-3.00	-3.13
		Min - Max	-	-6.5 - 1.3	-6.5 - 1.8	-6.5 - 2.3	-6.5 - 1.8	-6.5 - 2.5	-6 5 - 2.0	-6.4 - 2.3

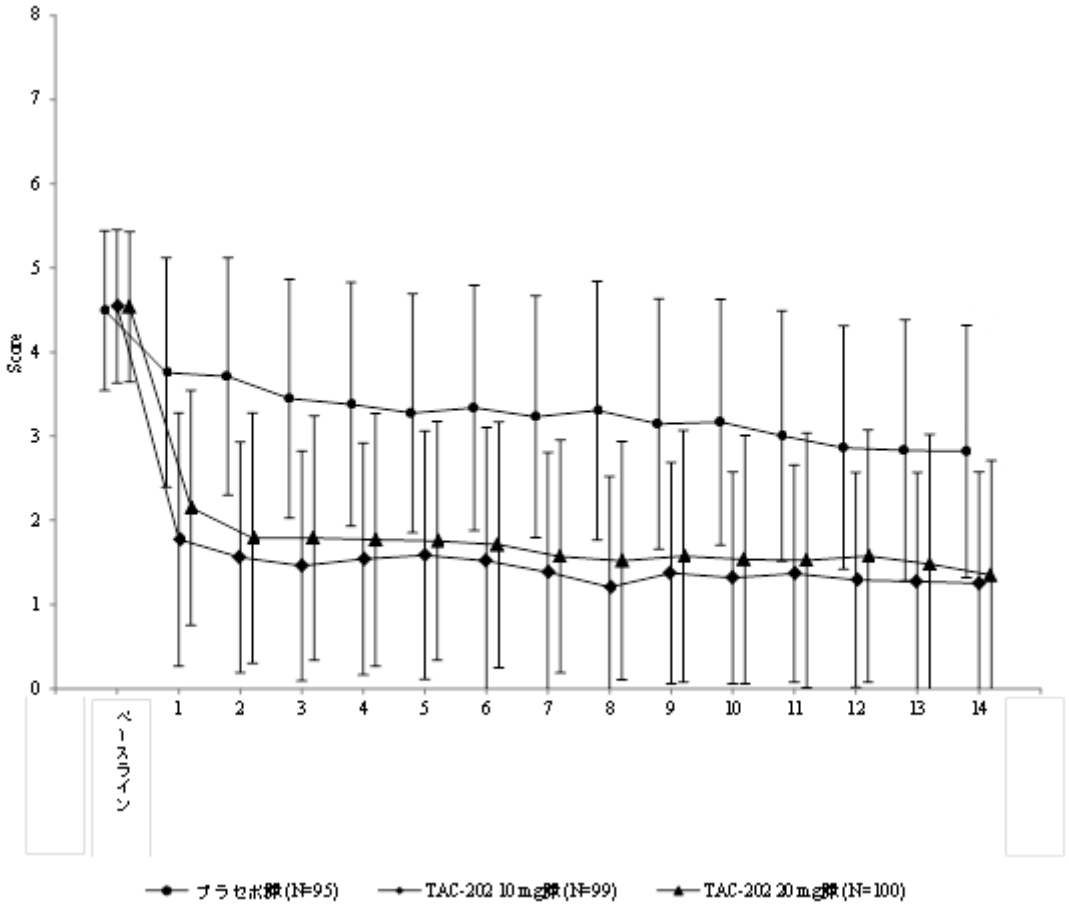
解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
TSS：発斑の総合スコアとかゆみスコア（日中及び夜間の平均）の 1 日の合計スコア
ベースライン：Day -3～Day 0 の計 4 日間の平均スコア
#：Student の t 検定
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4.1.2.1-2

表 2.7.6.33.6.2.1-2 TSS の経時的な変動（10055050 試験）（続き）

項目 TSS

投与群		要約統計量	ベースライン (N=294)	Day8 (N=294)	Day9 (N=294)	Day10 (N=294)	Day11 (N=294)	Day12 (N=294)	Day13 (N=293)	Day14 (N=292)
プラセボ群	変化量	平均値の差	-	-2.15	-1.82	-1.90	-1.69	-1.62	-1.61	-1.60
vs		平均値の差の 95%CI	-	-2 59 - -1.71	-2.25 - -1.40	-2.32 - -1.49	-2.13 - -1.25	-2.04 - -1.21	-2.04 - -1 18	-2.02 - -1.19
TAC-202 10 mg 群		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
プラセボ群	変化量	平均値の差	-	-1.83	-1.62	-1.68	-1.53	-1 33	-1.40	-1.52
vs		平均値の差の 95%CI	-	-2 28 - -1.38	-2.07 - -1.17	-2.13 - -1.22	-1.99 - -1.06	-1.77 - -0.90	-1.86 - -0 94	-1.94 - -1.10
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
TAC-202 10 mg 群	変化量	平均値の差	-	0.32	0 21	0.22	0.16	0.29	0.21	0.08
vs		平均値の差の 95%CI	-	-0.15 - 0.79	-0.26 - 0.68	-0.24 - 0.68	-0.31 - 0.64	-0.17 - 0.75	-0.26 - 0.68	-0.36 - 0 53
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	0.184	0.386	0.341	0.501	0.219	0.373	0.705

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
TSS：発斑の総合スコアとかゆみスコア（日中及び夜間の平均）の 1 日の合計スコア
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 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4.1.2.1-2



解析対象集団：FAS
TSS：発斑の総合スコアとかゆみスコア（日中及び夜間の平均）の 1 日の合計スコア
横軸の数値は Day1～Day14 を示す
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 図 11.4.1.2.1-2

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）

2.7.6.33.6.2.2　　発斑スコア（紅斑，膨疹及び総合スコア）

(1)　発斑の総合スコア

FAS を対象とした Day 1～3，1W（Day 1～7）及び 2W（Day 8～14）の発斑の総合スコア及びベースラインからの期間平均変化量の要約を表 2.7.6.33.6.2.2-1 に，発斑の総合スコアの期間平均値の推移を図 2.7.6.33.6.2.2-1 に示した．FAS を対象とした Day 14 までの毎日の発斑の総合スコア及びベースラインからの変化量の要約を表 2.7.6.33.6.2.2-2 に，発斑の総合スコアの Day 14 までの毎日の推移を図 2.7.6.33.6.2.2-2 に示した．

FAS を対象としたベースラインの発斑の総合スコア（平均値±SD）は，ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群，プラセボ群でそれぞれ 2.07±0.42，2.07±0.42，2.05±0.45 であり，投与群間に差を認めなかった（表 2.7.6.33.3-1，分散分析，p=0.953）．

発斑の総合スコア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 群では Day 1～3：-1.19（-1.32～-1.06），1W：-1.24（-1.36～-1.12），2W：-1.38（-1.50～-1.25），ビラスチン 10 mg 群では Day 1～3：-1.31（-1.44～-1.18），1W：-1.33（-1.45～-1.20），2W：-1.44（-1.57～-1.32），プラセボ群では Day 1～3：-0.44（-0.57～-0.31），1W：-0.54（-0.67～-0.42），2W：-0.72（-0.85～-0.60）であった．ビラスチン 20 mg 群とプラセボ群の差（ビラスチン 20 mg 群－プラセ

ボ群）は，Day 1～3：-0.75（-0.94～-0.57），1W：-0.70（-0.87～-0.52），2W：-0.66（-0.83～-0.48）であり，いずれの期間の平均スコア変化量もビラスチン 20 mg 群がプラセボ群に比べて大きく，両群間で差を認めた（すべての期間：p<0.001）．ビラスチン 10 mg 群とプラセボ群の差（ビラスチン 10 mg 群－プラセボ群）は，Day 1～3：-0.87（-1.06～-0.69），1W：-0.79（-0.96～-0.61），2W：-0.72（-0.90～-0.54）であり，いずれの期間の平均スコア変化量もビラスチン 10 mg 群がプラセボ群に比べて大きく，両群間で差を認めた（すべての期間：p<0.001）．ビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群の差（ビラスチン 20 mg 群－ビラスチン 10 mg 群）は，Day 1～3：0.12（-0.06～0.30），1W：0.09（-0.08～0.26），2W：0.06（-0.11～0.24）であり，いずれの期間の平均スコア変化量も両群間で差を認めなかった（Day 1～3：p=0.194，1W：p=0.317，2W：p=0.472）．

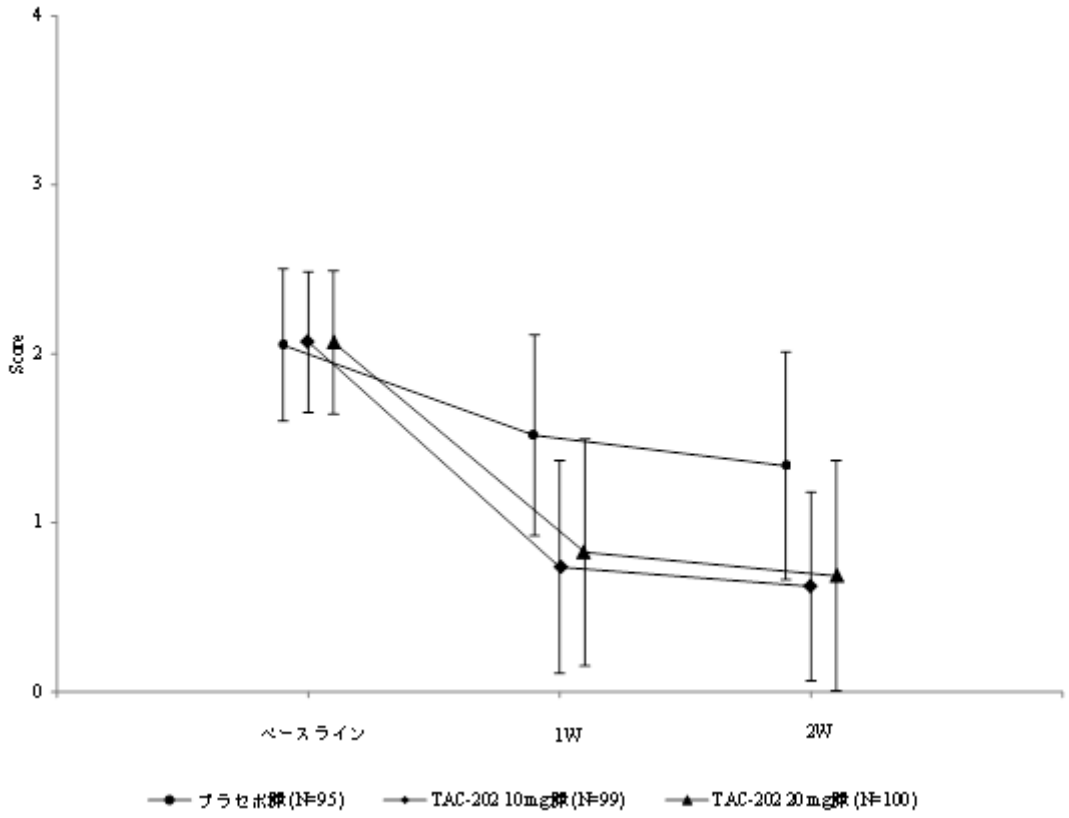
PPS での結果も同様であった．

FAS を対象とした発斑の総合スコアの Day 14 までの毎日の推移図から，ビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群の発斑の総合スコアは投与初日（Day 1）からベースラインに比べて大きく低下し，Day 2 以降は同程度のスコアで Day 14 まで推移した．一方，プラセボ群の発斑の総合スコアは投与初日（Day 1）にベースラインに比べてやや低下し，Day 2 以降は Day 14 まで徐々に低下したが，すべての評価時でビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群よりも高いスコアで推移した．Day 1～14 の毎日の発斑の総合スコアのベースラインからの変化量（平均値）は，いずれの評価時もビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群がプラセボ群に比べて大きく，ビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群はプラセボ群と差を認めた（Student の t 検定，ビラスチン 20 mg 群 vs.プラセボ群及びビラスチン 10 mg 群 vs.プラセボ群，Day 1～14 のすべての評価時：p<0.001）．ビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群では，いずれの評価時も変化量に両群間で差を認めなかった（すべての評価時：p>0.05）．

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）

項目 総合スコア						
投与群		要約統計量	ベースライン (N=294)	Day1～3 (N=294)	1W (N=294)	2W (N=294)
プラセボ群	実測値	n	95	95	95	95
		Mean(SD)	2.05(0.45)	1.62(0.66)	1.52(0.59)	1.34(0.67)
		Median	2.00	1.67	1.57	1.14
		Min - Max	1.3 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 2.7	0.0 - 3.0
	期間平均変化量	n	-	95	95	95
		Mean(SD)	-	-0.43(0.57)	-0.53(0.54)	-0.71(0.63)
		Median	-	-0.33	-0.50	-0.71
		Min - Max	-	-2.0 - 0.7	-2.0 - 0.7	-2.8 - 0.6
		平均値の推定値 #	-	-0.44	-0.54	-0.72
		平均値の 95%CI #	-	-0.57 - -0.31	-0.67 - -0.42	-0.85 - -0.60
TAC-202 10 mg 群	実測値	n	99	99	99	99
		Mean(SD)	2.07(0.42)	0.75(0.66)	0.74(0.63)	0.62(0.56)
		Median	2.00	0.67	0.86	0.57
		Min - Max	1.5 - 3.0	0.0 - 2.7	0.0 - 2.6	0.0 - 2.0
	期間平均変化量	n	-	99	99	99
		Mean(SD)	-	-1.32(0.75)	-1.33(0.74)	-1.45(0.70)
		Median	-	-1.42	-1.32	-1.50
		Min - Max	-	-3.0 - 0.7	-3.0 - 0.6	-3.0 - 0.3
		平均値の推定値 #	-	-1.31	-1.33	-1.44
		平均値の 95%CI #	-	-1.44 - -1.18	-1.45 - -1.20	-1.57 - -1.32
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	100	100	100	100
		Mean(SD)	2.07(0.42)	0.87(0.71)	0.83(0.67)	0.69(0.68)
		Median	2.00	1.00	0.86	0.57
		Min - Max	1.3 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 2.7	0.0 - 3.0
	期間平均変化量	n	-	100	100	100
		Mean(SD)	-	-1.19(0.75)	-1.24(0.74)	-1.38(0.75)
		Median	-	-1.08	-1.16	-1.39
		Min - Max	-	-3.0 - 0.5	-3.0 - 0 5	-3.0 - 1.0
		平均値の推定値 #	-	-1.19	-1.24	-1.38
		平均値の 95%CI #	-	-1.32 - -1.06	-1.36 - -1.12	-1.50 - -1.25
プラセボ群 vs TAC-202 10 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0.87	-0.79	-0.72
		平均値の差の 95%CI #	-	-1.06 - -0.69	-0.96 - -0.61	-0.90 - -0.54
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001
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	-0.70	-0.66
		平均値の差の 95%CI #	-	-0.94 - -0.57	-0.87 - -0.52	-0.83 - -0.48
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001
TAC-202 10 mg 群 vs TAC-202 20 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	0.12	0.09	0.06
		平均値の差の 95%CI #	-	-0.06 - 0.30	-0.08 - 0.26	-0.11 - 0.24
		P Value #	-	0.194	0.317	0.472

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
#：各群に対する比較（線形モデルの固定効果：投与群，発斑スコア（総合スコア）のベースライン）
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4.1.2.2.1-1 改変



解析対象集団：FAS

第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 図 11.4.1.2.2.1-1

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）

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）

項目 総合スコア

投与群		要約統計量	ベースライン (N=294)	Day1 (N=294)	Day2 (N=294)	Day3 (N=294)	Day4 (N=294)	Day5 (N=294)	Day6 (N=294)	Day7 (N=294)
プラセボ群	実測値	n	95	95	95	95	95	95	95	95
		Mean (SD)	2.05(0.45)	1.7(0.8)	1.7(0.8)	1.5(0.8)	1.5(0.8)	1.4(0.8)	1.4(0.8)	1.4(0.8)
		Median	2.00	2.0	2.0	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0
		Min - Max	1.3 - 3.0	0 - 3	0 - 3	0 - 3	0 - 3	0 - 3	0 - 3	0 - 3
	変化量	n	-	95	95	95	95	95	95	95
		Mean (SD)	-	-0.38(0.68)	-0.40(0.68)	-0.52(0.73)	-0.57(0.73)	-0.61(0.78)	-0.62(0.82)	-0.64(0.74)
		Median	-	-0.25	-0.50	-0.50	-0.50	-0.75	-0.75	-0.75
		Min - Max	-	-2.0 - 1.5	-2.0 - 1.0	-2.3 - 1.0	-2.8 - 1.0	-2.8 - 1.0	-3.0 - 1.0	-2.8 - 1.0
TAC-202 10 mg 群	実測値	n	99	99	99	99	99	99	99	99
		Mean (SD)	2.07(0.42)	0.8(0.7)	0.8(0.7)	0.7(0.7)	0.7(0.7)	0.8(0.8)	0.7(0.8)	0.7(0.7)
		Median	2.00	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
		Min - Max	1.5 - 3.0	0 - 2	0 - 3	0 - 3	0 - 3	0 - 3	0 - 3	0 - 2
	変化量	n	-	99	99	99	99	99	99	99
		Mean (SD)	-	-1.29(0.83)	-1.29(0.80)	-1.36(0.80)	-1.33(0.85)	-1.30(0.86)	-1.33(0.88)	-1.40(0.82)
		Median	-	-1.50	-1.50	-1.50	-1.50	-1 25	-1.50	-1.50
		Min - Max	-	-3.0 - 0.3	-3.0 - 1.0	-3.0 - 1.0	-3.0 - 1.0	-3.0 - 1.0	-3.0 - 1.5	-3.0 - 0.3
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	100	100	100	100	100	100	100	100
		Mean(SD)	2.07(0.42)	0.9(0.7)	0.8(0.8)	0.9(0.8)	0.8(0.8)	0.8(0.8)	0.8(0.8)	0.7(0.7)
		Median	2.00	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
		Min - Max	1.3 - 3.0	0 - 3	0 - 3	0 - 3	0 - 3	0 - 3	0 - 3	0 - 3
	変化量	n	-	100	100	100	100	100	100	100
		Mean (SD)	-	-1.13(0.76)	-1.26(0.84)	-1.20(0.84)	-1.24(0.85)	-1.25(0.86)	-1.29(0.89)	-1.34(0.84)
		Median	-	-1.00	-1.25	-1.00	-1.13	-1 13	-1.25	-1.50
		Min - Max	-	-3.0 - 0.5	-3.0 - 0.5	-3.0 - 0.8	-3.0 - 0.8	-3.0 - 1.0	-3.0 - 0.8	-3.0 - 1.0

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
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 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4 1 2 2 1-2

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）（続き）

項目 総合スコア

投与群		要約統計量	ベースライン (N=294)	Day1 (N=294)	Day2 (N=294)	Day3 (N=294)	Day4 (N=294)	Day5 (N=294)	Day6 (N=294)	Day7 (N=294)
プラセボ群	変化量	平均値の差	-	-0.91	-0.89	-0.85	-0.76	-0.69	-0.71	-0.76
vs		平均値の差の 95%CI	-	-1 13 - -0.70	-1.10 - -0.68	-1.07 - -0.63	-0.99 - -0.54	-0.92 - -0.46	-0.95 - -0.47	-0.98 - -0.54
TAC-202 10 mg 群		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
プラセボ群	変化量	平均値の差	-	-0.75	-0.86	-0.68	-0.67	-0.64	-0.67	-0.70
vs		平均値の差の 95%CI	-	-0 95 - -0.54	-1.07 - -0.64	-0.91 - -0.46	-0.89 - -0.44	-0.87 - -0.41	-0.91 - -0.42	-0.92 - -0.47
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
TAC-202 10 mg 群	変化量	平均値の差	-	0.17	0.04	0.17	0.10	0.06	0.05	0.07
vs		平均値の差の 95%CI	-	-0.06 - 0.39	-0.19 - 0.26	-0.06 - 0.40	-0.14 - 0.33	-0.18 - 0.29	-0.20 - 0.29	-0.17 - 0 30
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	0.143	0.760	0.155	0.427	0.648	0.715	0.572

解析対象集団：FAS

N：症例数

n：評価例数

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 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4 1 2 2 1-2

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）（続き）

項目 総合スコア

投与群		要約統計量	ベースライン (N=294)	Day8 (N=294)	Day9 (N=294)	Day10 (N=294)	Day11 (N=294)	Day12 (N=294)	Day13 (N=293)	Day14 (N=292)
プラセボ群	実測値	n	95	95	95	95	95	95	95	95
		Mean (SD)	2.05(0.45)	1.5(0.9)	1.4(0.8)	1.4(0.8)	1.3(0.8)	1.2(0.7)	1.3(0.8)	1.2(0.8)
		Median	2.00	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
		Min - Max	1.3 - 3.0	0 - 3	0 - 3	0 - 3	0 - 3	0 - 3	0 - 3	0 - 3
	変化量	n	-	95	95	95	95	95	95	95
		Mean (SD)	-	-0.59(0.81)	-0.64(0.74)	-0.64(0.78)	-0.73(0.78)	-0.81(0.72)	-0.78(0.81)	-0.81(0.71)
		Median	-	-0.50	-0.75	-0.75	-0.75	-1.00	-0.75	-0.75
		Min - Max	-	-2.8 - 1.8	-2.8 - 0.8	-2.8 - 1.3	-2.8 - 1.0	-2.8 - 0.8	-2.8 - 1.5	-2.8 - 1.0
TAC-202 10 mg 群	実測値	n	99	99	99	99	99	99	99	98
		Mean (SD)	2.07(0.42)	0.6(0.7)	0.6(0.7)	0.6(0.6)	0.6(0.7)	0.6(0.7)	0.6(0.7)	0.6(0.7)
		Median	2.00	0.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
		Min - Max	1.5 - 3.0	0 - 3	0 - 2	0 - 2	0 - 3	0 - 2	0 - 3	0 - 3
	変化量	n	-	99	99	99	99	99	99	98
		Mean (SD)	-	-1.51(0.82)	-1.43(0.77)	-1.43(0.76)	-1.42(0.82)	-1.42(0.79)	-1.44(0.80)	-1.46(0.77)
		Median	-	-1.75	-1.50	-1.50	-1.50	-1 50	-1.50	-1.50
		Min - Max	-	-3.0 - 1.0	-3.0 - 0.3	-3.0 - 0.3	-3.0 - 0.5	-3.0 - 0.3	-3.0 - 1.0	-3.0 - 0.8
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	100	100	100	100	100	100	99	99
		Mean(SD)	2.07(0.42)	0.7(0.8)	0.7(0.8)	0.7(0.7)	0.7(0.8)	0.7(0.8)	0.7(0.8)	0.6(0.7)
		Median	2.00	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
		Min - Max	1.3 - 3.0	0 - 3	0 - 3	0 - 3	0 - 3	0 - 3	0 - 3	0 - 3
	変化量	n	-	100	100	100	100	100	99	99
		Mean (SD)	-	-1.41(0.84)	-1.35(0.83)	-1.38(0.83)	-1.38(0.86)	-1.35(0.79)	-1.38(0.85)	-1.44(0.72)
		Median	-	-1.50	-1.50	-1.50	-1.50	-1 50	-1.50	-1.50
		Min - Max	-	-3.0 - 1.0	-3.0 - 1.0	-3.0 - 1.0	-3.0 - 1.0	-3.0 - 1.5	-3.0 - 1.0	-3.0 - 1.0

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
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 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4 1 2 2 1-2

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）（続き）

項目 総合スコア

投与群		要約統計量	ベースライン (N=294)	Day8 (N=294)	Day9 (N=294)	Day10 (N=294)	Day11 (N=294)	Day12 (N=294)	Day13 (N=293)	Day14 (N=292)
プラセボ群	変化量	平均値の差	-	-0.92	-0.79	-0.79	-0.70	-0.61	-0.67	-0.65
vs		平均値の差の 95%CI	-	-1 15 - -0.69	-1.01 - -0.58	-1.01 - -0.57	-0.92 - -0.47	-0.83 - -0.40	-0.89 - -0.44	-0.86 - -0.44
TAC-202 10 mg 群		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
プラセボ群	変化量	平均値の差	-	-0.82	-0.71	-0.74	-0.65	-0 54	-0.60	-0.63
vs		平均値の差の 95%CI	-	-1.05 - -0.58	-0.93 - -0.48	-0.96 - -0.51	-0.88 - -0.42	-0.75 - -0.32	-0.84 - -0 37	-0.83 - -0.43
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
TAC-202 10 mg 群	変化量	平均値の差	-	0.10	0.09	0.06	0.05	0.08	0.06	0.02
vs		平均値の差の 95%CI	-	-0.14 - 0.33	-0.14 - 0.31	-0.17 - 0 28	-0.19 - 0.28	-0.14 - 0.30	-0.17 - 0.29	-0.19 - 0 23
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	0.409	0.446	0.616	0.696	0.494	0.590	0.871

解析対象集団：FAS

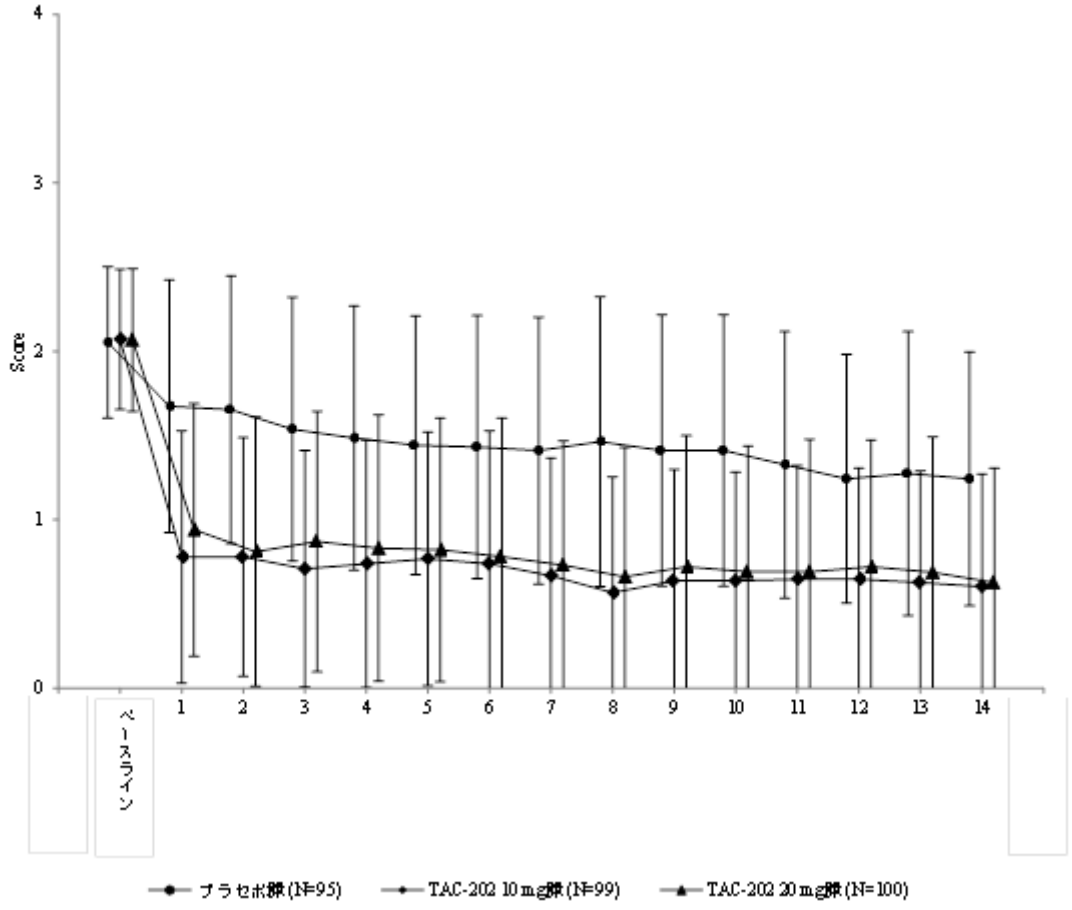
N：症例数

n：評価例数

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 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4 1 2 2 1-2



解析対象集団：FAS
横軸の数値は Day1～Day14 を示す
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 図 11.4.1.2.2.1-2

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）

(2) 発斑スコア（総合スコア）の用量反応性

FAS での発斑の総合スコアのベースラインに対する Day 8～14 の期間平均変化量を評価項目とした本剤の用量反応性を表 2.7.6.33.6.2.2-3 に示した.

FAS を対象とした本剤の用量反応性を，発斑の総合スコアの Day 8～14 の期間平均変化量を評価項目として TSS と同様に検討した．その結果，いずれの用量反応型でも有意な用量反応性が示されたが（すべての用量反応型：$p<0.001$），分散比は中用量飽和型で最も大きく，期間平均変化量の調整平均値（標準誤差）も，プラセボ群：-0.72（0.06），ビラスチン 10 mg 群：-1.44（0.06），ビラスチン 20 mg 群：-1.38（0.06）であったことから，本剤の用量反応性は中用量飽和型に近かった.

PPS での結果も同様であった.

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）

投与群	例数	平均値	標準誤差	線形型		中用量飽和型		高用量飽和型	
				対比係数	(1, 0, -1)	対比係数	(2, -1, -1)	対比係数	(1, 1, -2)
				F-value	P Value	F-value	P Value	F-value	P Value
プラセボ群	95	-0.72	0.06	53.186	<0.001	77.218	<0.001	14.662	<0.001
TAC-202 10 mg 群	99	-1.44	0.06						
TAC-202 20 mg 群	100	-1.38	0.06						

解析対象集団：FAS
期間平均変化量 1：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 8～Day 14 の計 7 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，発斑スコア（総合スコア）のベースライン
平均値、標準誤差は線形モデルを用いて推定した結果を示す。
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4.1.2.2.2-1

(3) 発斑の紅斑スコア

FAS を対象とした Day 1～3，1W（Day 1～7）及び 2W（Day 8～14）の発斑の紅斑スコア及びベースラインからの期間平均変化量の要約を表 2.7.6.33.6.2.2-4 に示した.

FAS を対象としたベースラインの発斑の紅斑スコア（平均値±SD）は，ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群，プラセボ群でそれぞれ 2.09±0.50，2.08±0.47，2.09±0.50 であり，投与群間に差を認めなかった（表 2.7.6.33.3-1，分散分析，p=0.978）.

発斑の紅斑スコア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 群では Day 1～3：-1.12（-1.26～-0.99），1W：-1.17（-1.30～-1.04），2W：-1.32（-1.45～-1.19），ビラスチン 10 mg 群では Day 1～3：-1.21（-1.34～-1.08），1W：-1.23（-1.36～-1.10），2W：-1.38（-1.51～-1.25），プラセボ群では Day 1～3：-0.39（-0.53～-0.26），1W：-0.47（-0.60～-0.34），2W：-0.65（-0.79～-0.52）であった．ビラスチン 20 mg 群とプラセボ群の差（ビラスチン 20 mg 群－プラセボ群）は，Day 1～3：-0.73（-0.92～-0.54），1W：-0.70（-0.88～-0.52），2W：-0.67（-0.85～-0.48）であり，いずれの期間の平均スコア変化量もビラスチン 20 mg 群がプラセボ群に比べて大きく，両群間で差を認めた（すべての期間：p<0.001）．ビラスチン 10 mg 群とプラセボ群の差（ビラスチン 10 mg 群－プラセボ群）は，Day 1～3：-0.82（-1.01～-0.63），1W：-0.76（-0.94～-0.57），2W：-0.73（-0.91～-0.54）であり，いずれの期間の平均スコア変化量もビラスチン 10 mg 群がプラセボ群に比べて大きく，両群間で差を認めた（すべての期間：p<0.001）．ビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群の差（ビラスチン 20 mg 群－ビラスチン 10 mg 群）は，Day 1～3：0.09（-0.10～0.28），1W：0.06（-0.13～0.24），2W：0.06（-0.12～0.25）であり，いずれの期間の平均スコア変化量も両群間で差を認めなかった（Day 1～3：p=0.366，1W：p=0.549，2W：p=0.520）.

PPS での結果も同様であった.

FAS を対象とした Day 1～14 の毎日の発斑の紅斑スコアのベースラインからの変化量（平均値）は，いずれの評価時もビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群がプラセボ群に比べて大きく，ビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群はプラセボ群と差を認めた（Student の t 検定，ビラスチン 20 mg 群 vs.プラセボ群及びビラスチン 10 mg 群 vs.プラセボ群，Day 1～14 のすべての評価時：p<0.001）．ビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群では，いずれの評価時も変化量に両群間で差を認めなかった（すべての評価時：p>0.05）.

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）

項目 紅斑						
投与群		要約統計量	ベースライン (N=294)	Day1～3 (N=294)	1W (N=294)	2W (N=294)
プラセボ群	実測値	n	95	95	95	95
		Mean(SD)	2.09(0.50)	1.70(0.66)	1.62(0.60)	1.44(0.66)
		Median	2.00	1.67	1.57	1.43
		Min - Max	1.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0
	期間平均変化量	n	-	95	95	95
		Mean(SD)	-	-0.40(0.62)	-0.48(0.56)	-0.66(0.65)
		Median	-	-0.33	-0.43	-0.64
		Min - Max	-	-2.3 - 1.0	-2.3 - 0.8	-2.8 - 0.8
		平均値の推定値 #	-	-0.39	-0.47	-0.65
		平均値の 95%CI #	-	-0.53 - -0.26	-0.60 - -0.34	-0.79 - -0.52
TAC-202 10 mg 群	実測値	n	99	99	99	99
		Mean(SD)	2.08(0.47)	0.88(0.68)	0.86(0.66)	0.71(0.61)
		Median	2.00	1.00	1.00	0.71
		Min - Max	1.0 - 3.0	0.0 - 2.3	0.0 - 2.6	0.0 - 2.1
	期間平均変化量	n	-	99	99	99
		Mean(SD)	-	-1.21(0.78)	-1.22(0.81)	-1.37(0.77)
		Median	-	-1.25	-1.25	-1.36
		Min - Max	-	-3.0 - 0.8	-3.0 - 1.1	-3.0 - 0.6
		平均値の推定値 #	-	-1.21	-1.23	-1.38
		平均値の 95%CI #	-	-1.34 - -1.08	-1 36 - -1.10	-1.51 - -1.25
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	100	100	100	100
		Mean(SD)	2.09(0.50)	0.97(0.76)	0.92(0.72)	0.77(0.73)
		Median	2.00	1.00	0.86	0.64
		Min - Max	0.8 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0
	期間平均変化量	n	-	100	100	100
		Mean(SD)	-	-1.13(0.81)	-1.17(0.81)	-1.32(0.84)
		Median	-	-1.17	-1.14	-1.34
		Min - Max	-	-3.0 - 0.5	-3.0 - 0.7	-3.0 - 1.0
		平均値の推定値 #	-	-1.12	-1.17	-1.32
		平均値の 95%CI #	-	-1.26 - -0.99	-1 30 - -1.04	-1.45 - -1.19
プラセボ群 vs TAC-202 10 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0.82	-0.76	-0.73
		平均値の差の 95%CI #	-	-1.01 - -0.63	-0 94 - -0.57	-0.91 - -0.54
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001
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	-0.70	-0.67
		平均値の差の 95%CI #	-	-0.92 - -0.54	-0.88 - -0.52	-0.85 - -0.48
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001
TAC-202 10 mg 群 vs TAC-202 20 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	0.09	0.06	0.06
		平均値の差の 95%CI #	-	-0.10 - 0 28	-0.13 - 0.24	-0 12 - 0.25
		P Value #	-	0.366	0.549	0.520

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
#：各群に対する比較（線形モデルの固定効果：投与群，発斑スコア（紅斑）のベースライン）
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4.1.2.2.3-1 改変

(4) 発斑の膨疹スコア

FAS を対象とした Day 1～3，1W（Day 1～7）及び 2W（Day 8～14）の発斑の膨疹スコア及びベースラインからの期間平均変化量の要約を表 2.7.6.33.6.2.2-5 に示した.

FAS を対象としたベースラインの発斑の膨疹スコア（平均値±SD）は，ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群，プラセボ群でそれぞれ 1.95±0.66，1.92±0.63，2.01±0.62 であり，投与群間に差を認めなかった（表 2.7.6.33.3-1，分散分析，p=0.639）.

発斑の膨疹スコア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 群では Day 1～3：-1.22（-1.36～-1.09），1W：-1.29（-1.42～-1.17），2W：-1.41（-1.54～-1.28），ビラスチン 10 mg 群では Day 1～3：-1.31（-1.44～-1.17），1W：-1.35（-1.48～-1.23），2W：-1.46（-1.58～-1.33），プラセボ群では Day 1～3：-0.40（-0.54～-0.26），1W：-0.49（-0.62～-0.36），2W：-0.67（-0.80～-0.54）であった．ビラスチン 20 mg 群とプラセボ群の差（ビラスチン 20 mg 群－プラセボ群）は，Day 1～3：-0.82（-1.01～-0.63），1W：-0.80（-0.98～-0.62），2W：-0.74（-0.93～-0.56）であり，いずれの期間の平均スコア変化量もビラスチン 20 mg 群がプラセボ群に比べて大きく，両群間で差を認めた（すべての期間：p<0.001）．ビラスチン 10 mg 群とプラセボ群の差（ビラスチン 10 mg 群－プラセボ群）は，Day 1～3：-0.90（-1.10～-0.71），1W：-0.86（-1.04～-0.68），2W：-0.79（-0.97～-0.61）であり，いずれの期間の平均スコア変化量もビラスチン 10 mg 群がプラセボ群に比べて大きく，両群間で差を認めた（すべての期間：p<0.001）．ビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群の差（ビラスチン 20 mg 群－ビラスチン 10 mg 群）は，Day 1～3：0.08（-0.11～0.28），1W：0.06（-0.11～0.24），2W：0.04（-0.14～0.22）であり，いずれの期間の平均スコア変化量も両群間で差を認めなかった（Day 1～3：p=0.387，1W：p=0.490，2W：p=0.625）．

PPS での結果も同様であった．

FAS を対象とした Day 1～14 の毎日の発斑の膨疹スコアのベースラインからの変化量（平均値）は，いずれの評価時もビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群がプラセボ群に比べて大きく，ビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群はプラセボ群と差を認めた（Student の t 検定，ビラスチン 20 mg 群 vs.プラセボ群及びビラスチン 10 mg 群 vs.プラセボ群，Day 1～14 のすべての評価時：p<0.001）．ビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群では，いずれの評価時も変化量に両群間で差を認めなかった（すべての評価時：p>0.05）．

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）

項目 膨疹

投与群		要約統計量	ベースライン (N=294)	Day1～3 (N=294)	1W (N=294)	2W (N=294)
プラセボ群	実測値	n	95	95	95	95
		Mean(SD)	2.01(0.62)	1.57(0.73)	1.48(0.66)	1.30(0.76)
		Median	2.00	1.67	1.57	1.29
		Min - Max	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0
	期間平均変化量	n	-	95	95	95
		Mean(SD)	-	-0.44(0.74)	-0.52(0.63)	-0.70(0.74)
		Median	-	-0.42	-0.50	-0.68
		Min - Max	-	-2.7 - 1.8	-2.1 - 0.8	-3.0 - 0.8
		平均値の推定値 #	-	-0.40	-0.49	-0.67
		平均値の 95%CI #	-	-0.54 - -0.26	-0.62 - -0.36	-0.80 - -0.54
TAC-202 10 mg 群	実測値	n	99	99	99	99
		Mean(SD)	1.92(0.63)	0.64(0.65)	0.59(0.62)	0.49(0.54)
		Median	2.00	0.67	0.43	0.29
		Min - Max	0.0 - 3.0	0.0 - 2.7	0.0 - 2.4	0.0 - 2.0
	期間平均変化量	n	-	99	99	99
		Mean(SD)	-	-1.28(0.83)	-1.32(0.82)	-1.43(0.77)
		Median	-	-1.42	-1.43	-1.50
		Min - Max	-	-3.0 - 0.9	-3.0 - 0.8	-2.9 - 0.6
		平均値の推定値 #	-	-1.31	-1.35	-1.46
		平均値の 95%CI #	-	-1.44 - -1.17	-1.48 - -1.23	-1.58 - -1.33
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	100	100	100	100
		Mean(SD)	1.95(0.66)	0.73(0.74)	0.67(0.68)	0.55(0.68)
		Median	2.00	0.67	0.43	0.29
		Min - Max	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 2.7	0.0 - 3.0
	期間平均変化量	n	-	100	100	100
		Mean(SD)	-	-1.22(0.89)	-1.29(0.87)	-1.41(0.88)
		Median	-	-1.13	-1.36	-1.59
		Min - Max	-	-3.0 - 0.7	-3.0 - 0.6	-3.0 - 1.0
		平均値の推定値 #	-	-1.22	-1.29	-1.41
		平均値の 95%CI #	-	-1.36 - -1.09	-1.42 - -1.17	-1.54 - -1.28
プラセボ群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0.90	-0.86	-0.79
vs		平均値の差の 95%CI #	-	-1.10 - -0.71	-1.04 - -0.68	-0.97 - -0.61
TAC-202 10 mg 群		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001
プラセボ群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0.82	-0.80	-0.74
vs		平均値の差の 95%CI #	-	-1.01 - -0.63	-0 98 - -0.62	-0.93 - -0.56
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001
TAC-202 10 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	0.08	0.06	0.04
vs		平均値の差の 95%CI #	-	-0.11 - 0 28	-0.11 - 0.24	-0 14 - 0.22
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	0.387	0.490	0.625

解析対象集団：FAS

N：症例数

n：評価例数

#：各群に対する比較（線形モデルの固定効果：投与群，発斑スコア（膨疹）のベースライン）

第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4.1.2.2.4-1 改変

2.7.6.33.6.2.3 かゆみスコア

(1) 日中及び夜間の平均かゆみスコア

FAS を対象とした Day 1～3，1W（Day 1～7）及び 2W（Day 8～14）の日中及び夜間の平均かゆみスコア並びにベースラインからの期間平均変化量の要約を表 2.7.6.33.6.2.3-1 に，日中及び夜間の平均かゆみスコアの期間平均値の推移を図 2.7.6.33.6.2.3-1 に示した. FAS を対象とした Day 14 までの毎日の日中及び夜間の平均かゆみスコア及び変化量の要約を表 2.7.6.33.6.2.3-2 に，日中及び夜間の平均かゆみスコアの Day 14 までの毎日の推移を図 2.7.6.33.6.2.3-2 に示した.

FAS を対象としたベースラインの日中及び夜間の平均かゆみスコア（平均値±SD）は，ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群，プラセボ群でそれぞれ 2.47±0.59，2.47±0.62，2.44±0.60 であり，投与群間に差を認めなかった（表 2.7.6.33.3-1，分散分析，p=0.916）.

日中及び夜間の平均かゆみスコア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 群では Day 1～3 : -1.43（-1.57～-1.29），1W : -1.50（-1.63～-1.36），2W : -1.63（-1.77～-1.50），ビラスチン 10 mg 群では Day 1～3 : -1.62（-1.77～-1.48），1W : -1.66（-1.79～-1.52），2W : -1.79（-1.93～-1.65），プラセボ群では Day 1～3 : -0.44（-0.58～-0.29），1W : -0.53（-0.67～-0.39），2W : -0.78（-0.92～-0.63）であった．ビラスチン 20 mg 群とプラセボ群の差（ビラスチン 20 mg 群－プラセボ群）は，Day 1～3 : -0.99（-1.20～-0.79），1W : -0.97（-1.17～-0.78），2W : -0.86（-1.06～-0.66）であり，いずれの期間の平均スコア変化量もビラスチン 20 mg 群がプラセボ群に比べて大きく，両群間で差を認めた（すべての期間：p<0.001）．ビラスチン 10 mg 群とプラセボ群の差（ビラスチン 10 mg 群－プラセボ群）は，Day 1～3 : -1.18（-1.39～-0.98），1W : -1.13（-1.32～-0.94），2W : -1.01（-1.21～-0.81）であり，いずれの期間の平均スコア変化量もビラスチン 10 mg 群がプラセボ群に比べて大きく，両群間で差を認めた（すべての期間：p<0.001）．ビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群の差（ビラスチン 20 mg 群－ビラスチン 10 mg 群）は，Day 1～3 : 0.19（-0.01～0.40），1W : 0.16（-0.03～0.35），2W : 0.15（-0.04～0.35）であり，いずれの期間の平均スコア変化量も両群間で差を認めなかった（Day 1～3 : p=0.061，1W : p=0.105，2W : p=0.126）.

PPS での結果もほぼ同様であった.

FAS を対象とした日中及び夜間の平均かゆみスコアの Day 14 までの毎日の推移図から，ビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群の日中及び夜間の平均かゆみスコアは投与初日（Day 1）からベースラインに比べて大きく低下し，Day 2 以降は同程度のスコアで Day 14 まで推移した. 一方，プラセボ群の日中及び夜間の平均かゆみスコアは投与初日（Day 1）から Day 14 まで徐々に低下したが，すべての評価時でビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群よりも高いスコアで推移した．Day 1～14 の毎日の日中及び夜間の平均かゆみスコアのベースラインからの変化量（平均値）は，いずれの評価時もビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群がプラセボ群に比べて大きく，ビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群はプラセボ群と差を認めた（Student の t 検定，ビラスチン 20 mg 群 vs.プラセボ群及びビラスチン 10 mg 群 vs.プラセボ群，Day 1～14 のすべての評価時：p<0.001）．ビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群の比較では，いずれの評価時も両群間で差を認めなかった（すべての評価時：p>0.05）.

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）

項目 日中及び夜間の平均かゆみスコア						
投与群		要約統計量	ベースライン (N=294)	Day1～3 (N=294)	1W (N=294)	2W (N=294)
プラセボ群	実測値	n	95	95	95	95
		Mean(SD)	2.44(0.60)	2.02(0.71)	1.93(0.64)	1.68(0.73)
		Median	2.50	2.17	2.00	1.71
		Min - Max	1.0 - 3.9	0.0 - 3.3	0.0 - 3.1	0.0 - 3.6
	期間平均変化量	n	-	95	95	95
		Mean(SD)	-	-0.42(0.62)	-0.51(0.55)	-0.76(0.68)
		Median	-	-0.33	-0.39	-0.64
		Min - Max	-	-3.0 - 0.8	-2.2 - 0.6	-2.4 - 0.6
		平均値の推定値 #	-	-0.44	-0.53	-0.78
		平均値の 95%CI #	-	-0.58 - -0.29	-0.67 - -0.39	-0.92 - -0.63
TAC-202 10 mg 群	実測値	n	99	99	99	99
		Mean(SD)	2.47(0.62)	0.84(0.76)	0.81(0.73)	0.68(0.64)
		Median	2.50	0.67	0.64	0.50
		Min - Max	1.1 - 3.6	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 2.9
	期間平均変化量	n	-	99	99	99
		Mean(SD)	-	-1.63(0.90)	-1.67(0.92)	-1.80(0.85)
		Median	-	-1.71	-1.68	-1.82
		Min - Max	-	-3.5 - 0.3	-3.5 - 0.4	-3.5 - -0.1
		平均値の推定値 #	-	-1.62	-1.66	-1.79
		平均値の 95%CI #	-	-1.77 - -1.48	-1.79 - -1.52	-1.93 - -1.65
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	100	100	100	100
		Mean(SD)	2.47(0.59)	1.04(0.77)	0.97(0.72)	0.83(0.77)
		Median	2.50	1.08	0.93	0.68
		Min - Max	1.3 - 4.0	0.0 - 3.3	0.0 - 2.6	0.0 - 2.9
	期間平均変化量	n	-	100	100	100
		Mean(SD)	-	-1.43(0.95)	-1.51(0.93)	-1.64(0.99)
		Median	-	-1.33	-1.43	-1.64
		Min - Max	-	-3.4 - 0.3	-3.6 - 0.3	-4.0 - 0.8
		平均値の推定値 #	-	-1.43	-1.50	-1.63
		平均値の 95%CI #	-	-1.57 - -1.29	-1.63 - -1.36	-1.77 - -1.50
プラセボ群 vs TAC-202 10 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-1.18	-1.13	-1.01
		平均値の差の 95%CI #	-	-1.39 - -0.98	-1.32 - -0.94	-1.21 - -0.81
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001
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 #	-	-0.99	-0.97	-0.86
		平均値の差の 95%CI #	-	-1.20 - -0.79	-1.17 - -0.78	-1.06 - -0.66
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001
TAC-202 10 mg 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	0.16	0.15
		平均値の差の 95%CI #	-	-0.01 - 0.40	-0.03 - 0.35	-0.04 - 0.35
		P Value #	-	0.061	0.105	0.126

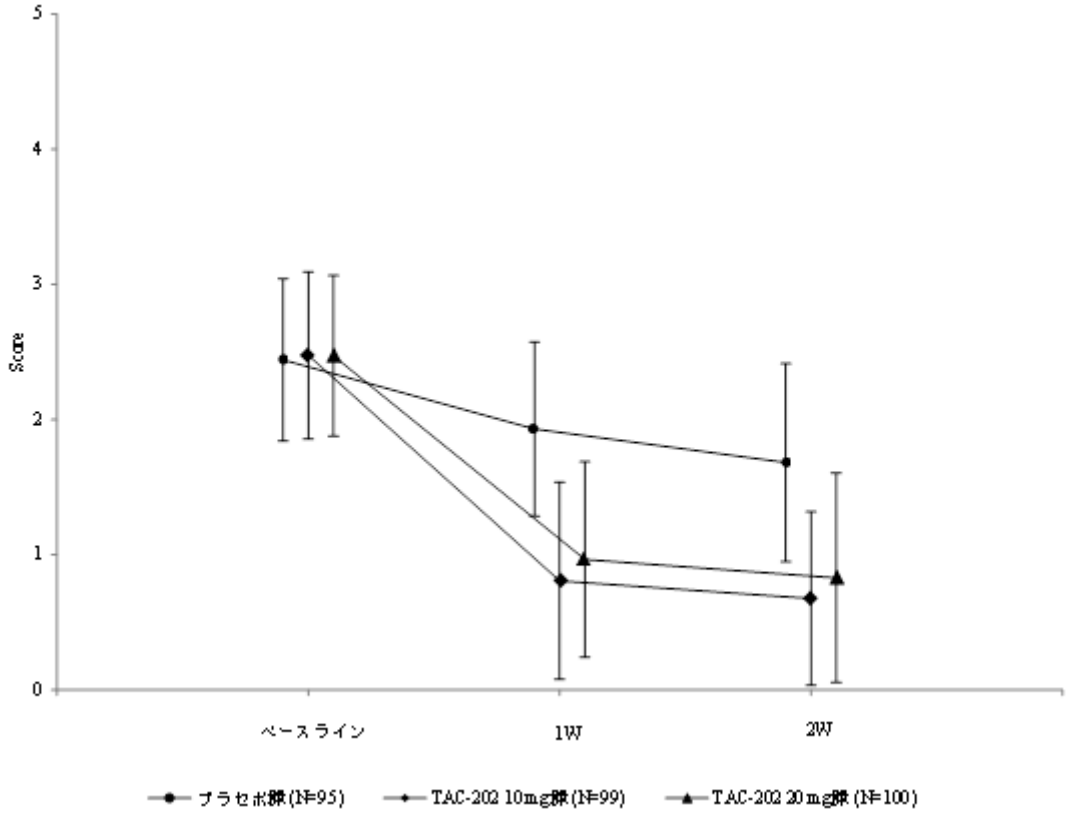
解析対象集団：FAS

N：症例数

n：評価例数

#：各群に対する比較（線形モデルの固定効果：投与群，かゆみスコア（日中及び夜間の平均）のベースライン）

第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4.1.2.3.1-1 改変



解析対象集団：FAS

第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 図 11.4.1.2.3.1-1

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）

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）

項目 日中及び夜間の平均

投与群		要約統計量	ベースライン (N=294)	Day1 (N=294)	Day2 (N=294)	Day3 (N=294)	Day4 (N=294)	Day5 (N=294)	Day6 (N=294)	Day7 (N=294)
プラセボ群	実測値	n	95	95	95	95	95	95	95	95
		Mean (SD)	2.44(0.60)	2.08(0.78)	2.06(0.79)	1.91(0.79)	1.89(0.79)	1.83(0.80)	1.91(0.81)	1.82(0.77)
		Median	2.50	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
		Min - Max	1.0 - 3 9	0.0 - 4.0	0.0 - 3.5	0.0 - 3.5	0.0 - 3.5	0.0 - 4.0	0.0 - 4.0	0.0 - 3.5
	変化量	n	-	95	95	95	95	95	95	95
		Mean (SD)	-	-0.36(0.70)	-0.38(0.71)	-0.53(0.71)	-0.55(0.70)	-0.61(0.74)	-0.54(0.78)	-0.62(0.69)
		Median	-	-0.25	-0.38	-0.50	-0.50	-0 50	-0.38	-0.50
		Min - Max	-	-2.9 - 1.0	-3.4 - 1.0	-2.9 - 0.8	-2.5 - 1.0	-2.3 - 1.0	-2 5 - 1.3	-2.4 - 0.8
TAC-202 10 mg 群	実測値	n	99	99	99	99	99	99	99	99
		Mean (SD)	2.47(0.62)	0 99(0.89)	0.78(0.80)	0.75(0.79)	0.80(0.80)	0.82(0.83)	0.78(0.89)	0.72(0.81)
		Median	2.50	1.00	0 50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
		Min - Max	1.1 - 3.6	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.5	0.0 - 3.0
	変化量	n	-	99	99	99	99	99	99	99
		Mean (SD)	-	-1.48(0.96)	-1.69(0.95)	-1.72(0.95)	-1.67(1.02)	-1.66(1.03)	-1.69(1.06)	-1.76(1.03)
		Median	-	-1.50	-1.75	-1.75	-1.63	-1.75	-1.75	-1.75
		Min - Max	-	-3.5 - 0.8	-3.5 - 0.6	-3.5 - 0.3	-3.6 - 0.4	-3.6 - 0.6	-3.6 - 1.1	-3.6 - 0.4
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	100	100	100	100	100	100	100	100
		Mean(SD)	2.47(0.59)	1 21(0.84)	0.98(0.85)	0.92(0.82)	0.94(0.85)	0.94(0.84)	0.93(0.85)	0.84(0.80)
		Median	2.50	1.50	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
		Min - Max	1.3 - 4.0	0.0 - 3.5	0.0 - 3.5	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.5	0.0 - 2.5
	変化量	n	-	100	100	100	100	100	100	100
		Mean (SD)	-	-1.26(0.96)	-1.49(1.02)	-1.55(1.01)	-1.53(1.07)	-1.54(1.03)	-1.54(1.04)	-1.63(1.03)
		Median	-	-1.25	-1.38	-1.50	-1.50	-1.44	-1.63	-1.63
		Min - Max	-	-3.4 - 0.6	-4.0 - 0.5	-4.0 - 0.3	-4.0 - 0.8	-3.5 - 0.8	-3.6 - 1.3	-4.0 - 0.6

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
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 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4.1.2.3.1-2

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）（続き）

項目 日中及び夜間の平均

投与群		要約統計量	ベースライン (N=294)	Day1 (N=294)	Day2 (N=294)	Day3 (N=294)	Day4 (N=294)	Day5 (N=294)	Day6 (N=294)	Day7 (N=294)
プラセボ群	変化量	平均値の差	-	-1.12	-1.31	-1.19	-1.12	-1.05	-1.16	-1.14
vs		平均値の差の 95%CI	-	-1 36 - -0.88	-1.55 - -1.07	-1.43 - -0.95	-1.37 - -0.88	-1.30 - -0.79	-1.42 - -0.89	-1.39 - -0.89
TAC-202 10 mg 群		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
プラセボ群	変化量	平均値の差	-	-0.90	-1.11	-1.02	-0.99	-0 93	-1.01	-1.01
vs		平均値の差の 95%CI	-	-1 14 - -0.67	-1.36 - -0.86	-1.27 - -0.77	-1.24 - -0.73	-1.18 - -0.67	-1.27 - -0.75	-1.26 - -0.76
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
TAC-202 10 mg 群	変化量	平均値の差	-	0.22	0 20	0.17	0.14	0.12	0.15	0.13
vs		平均値の差の 95%CI	-	-0.05 - 0.48	-0.08 - 0.47	-0.10 - 0.44	-0.15 - 0.43	-0.17 - 0.41	-0.14 - 0.44	-0.16 - 0.41
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	0.111	0.155	0.224	0.349	0.415	0.317	0.391

解析対象集団：FAS

N：症例数

n：評価例数

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 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4.1.2.3.1-2

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）（続き）

項目 日中及び夜間の平均

投与群		要約統計量	ベースライン (N=294)	Day8 (N=294)	Day9 (N=294)	Day10 (N=294)	Day11 (N=294)	Day12 (N=294)	Day13 (N=293)	Day14 (N=292)
プラセボ群	実測値	n	95	95	95	95	95	95	95	95
		Mean (SD)	2.44(0.60)	1.84(0.84)	1.74(0.82)	1.76(0.77)	1.68(0.80)	1.62(0.83)	1.56(0.83)	1.58(0.87)
		Median	2.50	2.00	2.00	2.00	2.00	1.50	1.50	1.50
		Min - Max	1.0 - 3 9	0.0 - 3.5	0.0 - 3.0	0.0 - 3.5	0.0 - 4.0	0.0 - 4.0	0.0 - 4.0	0.0 - 4.0
	変化量	n	-	95	95	95	95	95	95	95
		Mean (SD)	-	-0.60(0.75)	-0.70(0.81)	-0.68(0.76)	-0.76(0.80)	-0.82(0.76)	-0.88(0.78)	-0.86(0.78)
		Median	-	-0.50	-0.63	-0.50	-0.63	-0.63	-0.88	-0.75
		Min - Max	-	-2.5 - 0.8	-2.9 - 1.0	-2.4 - 0.8	-2.8 - 0.8	-2.4 - 0.6	-2 9 - 1.5	-3.4 - 0.6
TAC-202 10 mg 群	実測値	n	99	99	99	99	99	99	99	98
		Mean (SD)	2.47(0.62)	0.64(0.72)	0.74(0.75)	0.68(0.71)	0.72(0.75)	0.65(0.72)	0.65(0.74)	0.65(0.74)
		Median	2.50	0.50	0 50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
		Min - Max	1.1 - 3.6	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 2.5	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0
	変化量	n	-	99	99	99	99	99	99	98
		Mean (SD)	-	-1.83(0.94)	-1.74(0.95)	-1.79(0.87)	-1.75(0.97)	-1.83(0 90)	-1.83(0.92)	-1.82(0.91)
		Median	-	-1.88	-1.88	-1.75	-1.75	-1.88	-1.88	-1.88
		Min - Max	-	-3.6 - 0.1	-3.5 - 0.4	-3.5 - 0.4	-3.5 - 0.4	-3.6 - 0.1	-3.6 - 0.1	-3.6 - 0.0
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	100	100	100	100	100	100	99	99
		Mean(SD)	2.47(0.59)	0.86(0.80)	0.86(0.84)	0.85(0.84)	0.84(0.86)	0.86(0.89)	0.79(0.85)	0.72(0.81)
		Median	2.50	1.00	1.00	1.00	0.50	0.50	0.50	0.50
		Min - Max	1.3 - 4.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 4.0	0.0 - 3.5	0.0 - 3.5	0.0 - 3.0
	変化量	n	-	100	100	100	100	100	99	99
		Mean (SD)	-	-1.61(1.04)	-1.62(1.05)	-1.63(1.06)	-1.64(1.06)	-1.62(1.07)	-1.68(1.04)	-1.75(1.02)
		Median	-	-1.56	-1.63	-1.75	-1.63	-1.75	-1.63	-1.88
		Min - Max	-	-4.0 - 1.1	-4.0 - 0.8	-4.0 - 1.3	-4.0 - 1.5	-4.0 - 1.3	-4.0 - 1.3	-4.0 - 1.3

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
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 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4 1 2 3 1-2

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）（続き）

項目 日中及び夜間の平均

投与群		要約統計量	ベースライン (N=294)	Day8 (N=294)	Day9 (N=294)	Day10 (N=294)	Day11 (N=294)	Day12 (N=294)	Day13 (N=293)	Day14 (N=292)
プラセボ群	変化量	平均値の差	-	-1.23	-1.03	-1.11	-0.99	-1.01	-0.94	-0.95
vs		平均値の差の 95%CI	-	-1.48 - -0.99	-1.28 - -0.78	-1.34 - -0.88	-1.24 - -0.74	-1.24 - -0.77	-1.19 - -0.70	-1.20 - -0.71
TAC-202 10 mg 群		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
プラセボ群	変化量	平均値の差	-	-1.01	-0.91	-0.94	-0.87	-0.80	-0.80	-0.89
vs		平均値の差の 95%CI	-	-1 27 - -0.76	-1.18 - -0.65	-1.21 - -0.68	-1.14 - -0.61	-1.06 - -0.53	-1.06 - -0 53	-1.14 - -0.63
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
TAC-202 10 mg 群	変化量	平均値の差	-	0.22	0 12	0.17	0.12	0.21	0.15	0.07
vs		平均値の差の 95%CI	-	-0.06 - 0.50	-0.16 - 0.40	-0.11 - 0.44	-0.17 - 0.40	-0.07 - 0.49	-0.13 - 0.42	-0.20 - 0 34
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	0.118	0.399	0.232	0.424	0.134	0.286	0.624

解析対象集団：FAS

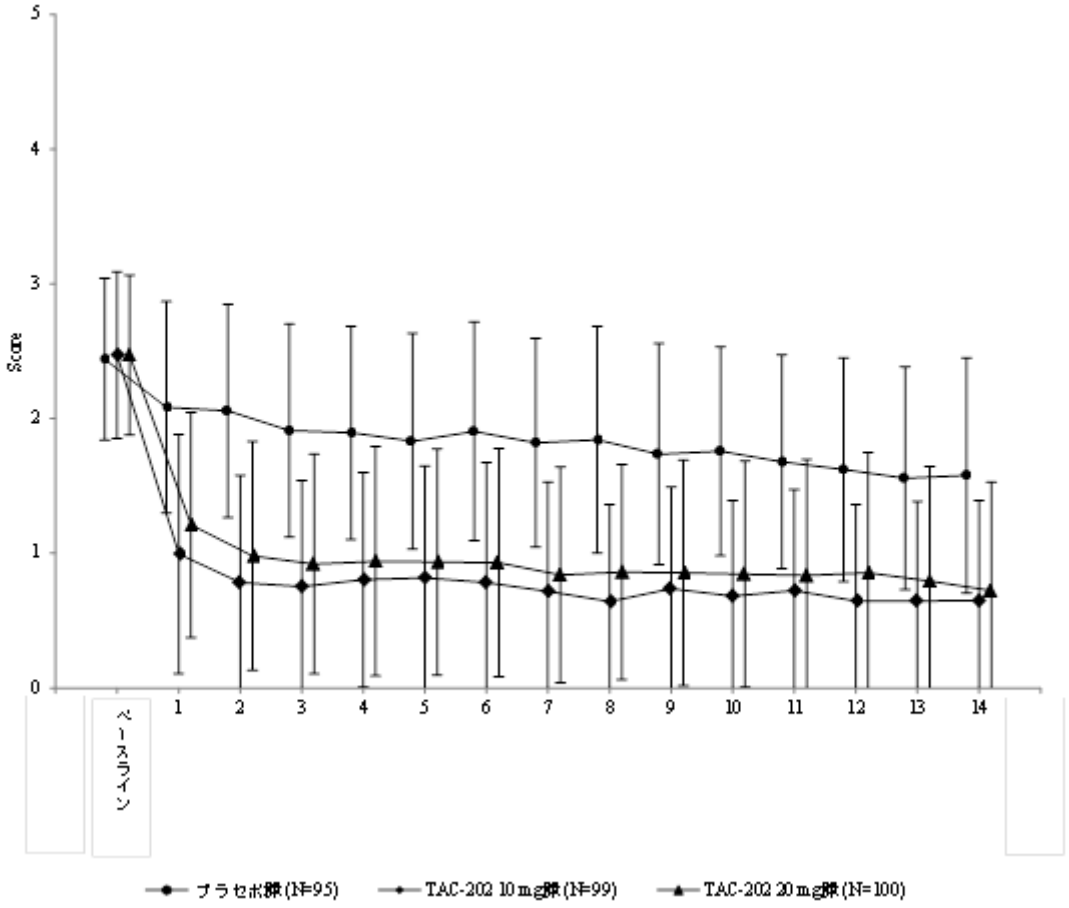
N：症例数

n：評価例数

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 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4 1 2 3 1-2



解析対象集団：FAS
横軸の数値は Day1～Day14 を示す
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 図 11.4.1.2.3.1-2

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）

(2)　日中及び夜間の平均かゆみスコアの用量反応性

FAS での日中及び夜間の平均かゆみスコアのベースラインに対する Day 8～14 の期間平均変化量を評価項目とした本剤の用量反応性を表 2.7.6.33.6.2.3-3 に示した．

FAS を対象とした本剤の用量反応性を，日中及び夜間の平均かゆみスコアの Day 8～14 の期間平均変化量を評価項目として TSS と同様に検討した．その結果，いずれの用量反応型でも有意な用量反応性が示されたが（すべての用量反応型 : $p<0.001$），分散比は中用量飽和型で最も大きく，期間平均変化量の調整平均値（標準誤差）も，プラセボ群：-0.78（0.07），ビラスチン 10 mg 群：-1.79（0.07），ビラスチン 20 mg 群：-1.63（0.07）であったことから，本剤の用量反応性は中用量飽和型に近かった．

PPS での結果も同様であった．

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）

投与群	例数	平均値	標準誤差	線形型		中用量飽和型		高用量飽和型	
				対比係数	(1, 0, -1)	対比係数	(2, -1, -1)	対比係数	(1, 1, -2)
				F-value	P Value	F-value	P Value	F-value	P Value
プラセボ群	95	-0.78	0.07	71.662	<0.001	112.299	<0.001	16.341	<0.001
TAC-202 10 mg 群	99	-1.79	0.07						
TAC-202 20 mg 群	100	-1.63	0.07						

解析対象集団：FAS
期間平均変化量 1：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 8～Day 14 の計 7 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，かゆみスコア(日中及び夜間の平均)のベースライン
平均値、標準誤差は線形モデルを用いて推定した結果を示す。
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4.1.2.3.2-1

(3)　日中かゆみスコア

FAS を対象とした Day 1～3，1W（Day 1～7）及び 2W（Day 8～14）の日中かゆみスコア及びベースラインからの期間平均変化量の要約を表 2.7.6.33.6.2.3-4 に示した.

FAS を対象としたベースラインの日中かゆみスコア（平均値±SD）は，ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群，プラセボ群でそれぞれ 2.74±0.64，2.78±0.58，2.73±0.66 であり，投与群間に差を認めなかった（表 2.7.6.33.3-1，分散分析，p=0.859）.

日中かゆみスコア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 群では Day 1～3：-1.53（-1.69～-1.37），1W：-1.62（-1.77～-1.47），2W：-1.81（-1.97～-1.65），ビラスチン 10 mg 群では Day 1～3：-1.74（-1.90～-1.58），1W：-1.81（-1.96～-1.65），2W：-1.95（-2.11～-1.79），プラセボ群では Day 1～3：-0.38（-0.54～-0.21），1W：-0.49（-0.64～-0.33），2W：-0.81（-0.97～-0.64）であった．ビラスチン 20 mg 群とプラセボ群の差（ビラスチン 20 mg 群－プラセボ群）は，Day 1～3：-1.15（-1.39～-0.92），1W：-1.14（-1.35～-0.92），2W：-1.00（-1.23～-0.77）であり，いずれの期間の平均スコア変化量もビラスチン 20 mg 群がプラセボ群に比べて大きく，両群間で差を認めた（すべての期間：p<0.001）．ビラスチン 10 mg 群とプラセボ群の差（ビラスチン 10 mg 群－プラセボ群）は，Day 1～3：-1.36（-1.59～-1.13），1W：-1.32（-1.54～-1.10），2W：-1.14（-1.37～-0.92）であり，いずれの期間の平均スコア変化量もビラスチン 10 mg 群がプラセボ群に比べて大きく，両群間で差を認めた（すべての期間：p<0.001）．ビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群の差（ビラスチン 20 mg 群－ビラスチン 10 mg 群）は，Day 1～3：0.21（-0.02～0.44），1W：0.18（-0.03～0.40），2W：0.14（-0.08～0.37）であり，いずれの期間の平均スコア変化量も両群間で差を認めなかった（Day 1～3：p=0.075，1W：p=0.096，2W：p=0.211）.

PPS での結果もほぼ同様であった.

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）

項目 日中のかゆみスコア

投与群		要約統計量	ベースライン (N=294)	Day1～3 (N=294)	1W (N=294)	2W (N=294)
プラセボ群	実測値	n	95	95	95	95
		Mean(SD)	2.73(0.66)	2.36(0.81)	2.25(0.73)	1 94(0.86)
		Median	3.00	2.67	2.43	2.00
		Min - Max	1.0 - 4.0	0.0 - 4.0	0.0 - 3.9	0.0 - 3.6
	期間平均変化量	n	-	95	95	95
		Mean(SD)	-	-0 36(0.69)	-0.47(0.63)	-0.79(0.78)
		Median	-	-0.25	-0.43	-0.79
		Min - Max	-	-2.8 - 0.8	-2.4 - 0.7	-2.8 - 0.9
		平均値の推定値 #	-	-0.38	-0.49	-0.81
		平均値の 95%CI #	-	-0.54 - -0.21	-0.64 - -0.33	-0 97 - -0.64
TAC-202 10 mg 群	実測値	n	99	99	99	99
		Mean(SD)	2.78(0.58)	1.02(0.88)	0.95(0.82)	0.80(0.73)
		Median	2.75	1.00	0.86	0.71
		Min - Max	1.5 - 4.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.1	0.0 - 3.0
	期間平均変化量	n	-	99	99	99
		Mean(SD)	-	-1.76(0.97)	-1.83(0.99)	-1.97(0.87)
		Median	-	-1.83	-1.75	-2.04
		Min - Max	-	-4.0 - 0.5	-4.0 - 0.6	-4.0 - 0.0
		平均値の推定値 #	-	-1.74	-1.81	-1.95
		平均値の 95%CI #	-	-1.90 - -1.58	-1.96 - -1.65	-2 11 - -1.79
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	100	100	100	100
		Mean(SD)	2.74(0.64)	1.21(0.86)	1.12(0.80)	0 94(0.88)
		Median	2.75	1.33	1.14	0.86
		Min - Max	1.0 - 4.0	0.0 - 3.3	0.0 - 2.9	0.0 - 3.6
	期間平均変化量	n	-	100	100	100
		Mean(SD)	-	-1 52(1.00)	-1.62(1.00)	-1.80(1.09)
		Median	-	-1.42	-1.50	-2.00
		Min - Max	-	-4.0 - 0.3	-4.0 - 0.7	-4.0 - 1.4
		平均値の推定値 #	-	-1.53	-1.62	-1.81
		平均値の 95%CI #	-	-1.69 - -1.37	-1.77 - -1.47	-1 97 - -1.65
プラセボ群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-1.36	-1.32	-1.14
vs		平均値の差の 95%CI #	-	-1.59 - -1.13	-1.54 - -1.10	-1 37 - -0.92
TAC-202 10 mg 群		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001
プラセボ群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-1.15	-1.14	-1.00
vs		平均値の差の 95%CI #	-	-1.39 - -0.92	-1.35 - -0.92	-1 23 - -0.77
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001
TAC-202 10 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	0.21	0.18	0.14
vs		平均値の差の 95%CI #	-	-0.02 - 0.44	-0.03 - 0.40	-0.08 - 0.37
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	0.075	0.096	0.211

解析対象集団：FAS

N：症例数

n：評価例数

#：各群に対する比較（線形モデルの固定効果：投与群，かゆみスコア（日中）のベースライン）

第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4.1.2.3.3-1 改変

(4) 夜間かゆみスコア

FAS を対象とした Day 1～3，1W（Day 1～7）及び 2W（Day 8～14）の夜間かゆみスコア及びベースラインからの期間平均変化量の要約を表 2.7.6.33.6.2.3-5 に示した．

FAS を対象としたベースラインの夜間かゆみスコア（平均値±SD）は，ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群，プラセボ群でそれぞれ 2.21±0.74，2.17±0.83，2.15±0.71 であり，投与群間に差を認めなかった（表 2.7.6.33.3-1，分散分析，p=0.888）．

夜間かゆみスコア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 群では Day 1～3：-1.33（-1.47～-1.18），1W：-1.38（-1.51～-1.24），2W：-1.46（-1.60～-1.33），ビラスチン 10 mg 群では Day 1～3：-1.51（-1.66～-1.36），1W：-1.51（-1.65～-1.37），2W：-1.63（-1.77～-1.49），プラセボ群では Day 1～3：-0.50（-0.65～-0.35），1W：-0.57（-0.71～-0.42），2W：-0.74（-0.88～-0.60）であった．ビラスチン 20 mg 群とプラセボ群の差（ビラスチン 20 mg 群－プラセボ群）は，Day 1～3：-0.83（-1.04～-0.61），1W：-0.81（-1.01～-0.61），2W：-0.72（-0.91～-0.52）であり，いずれの期間の平均スコア変化量もビラスチン 20 mg 群がプラセボ群に比べて大きく，両群間で差を認めた（すべての期間：p<0.001）．ビラスチン 10 mg 群とプラセボ群の差（ビラスチン 10 mg 群－プラセボ群）は，Day 1～3：-1.01（-1.22～-0.80），1W：-0.94（-1.14～-0.75），2W：-0.89（-1.08～-0.69）であり，いずれの期間の平均スコア変化量もビラスチン 10 mg 群がプラセボ群に比べて大きく，両群間で差を認めた（すべての期間：p<0.001）．ビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群の差（ビラスチン 20 mg 群－ビラスチン 10 mg 群）は，Day 1～3：0.18（-0.03～0.39），1W：0.13（-0.06～0.33），2W：0.17（-0.03～0.36）であり，いずれの期間の平均スコア変化量も両群間で差を認めなかった（Day 1～3：p=0.088，1W：p=0.178，2W：p=0.089）．

また，日中と夜間のかゆみスコアのビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群のプラセボ群との差の推定値は，いずれの評価期間とも夜間に比べて日中で数値的には大きかったが，95%CI はいずれも重なっており，大きな違いは認めなかった．

PPS での結果も同様であった．

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）

項目 夜間のかゆみスコア

投与群		要約統計量	ベースライン (N=294)	Day1～3 (N=294)	1W (N=294)	2W (N=294)
プラセボ群	実測値	n	95	95	95	95
		Mean(SD)	2.15(0.71)	1.67(0.81)	1.60(0.75)	1.43(0.77)
		Median	2.00	1.67	1.71	1.43
		Min - Max	0.5 - 4.0	0.0 - 3 3	0.0 - 3.3	0.0 - 4.0
	期間平均変化量	n	-	95	95	95
		Mean(SD)	-	-0.48(0.71)	-0.55(0.63)	-0.72(0.72)
		Median	-	-0.50	-0.50	-0.61
		Min - Max	-	-3.3 - 1.0	-2.4 - 0.8	-2.6 - 0.8
		平均値の推定値 #	-	-0.50	-0.57	-0.74
		平均値の 95%CI #	-	-0.65 - -0.35	-0.71 - -0.42	-0.88 - -0.60
TAC-202 10 mg 群	実測値	n	99	99	99	99
		Mean(SD)	2.17(0.83)	0.67(0.74)	0.67(0.70)	0.55(0.61)
		Median	2.25	0.33	0.43	0.29
		Min - Max	0.0 - 4.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 2.9
	期間平均変化量	n	-	99	99	99
		Mean(SD)	-	-1.51(0.99)	-1.51(0.99)	-1.63(0.99)
		Median	-	-1.50	-1.50	-1.68
		Min - Max	-	-3.8 - 0.5	-3.8 - 0.3	-3.8 - 0.3
		平均値の推定値 #	-	-1.51	-1.51	-1.63
		平均値の 95%CI #	-	-1.66 - -1.36	-1.65 - -1.37	-1.77 - -1.49
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	100	100	100	100
		Mean(SD)	2.21(0.74)	0.86(0.81)	0.81(0.74)	0.72(0.74)
		Median	2.00	0.67	0.71	0.50
		Min - Max	0.8 - 4.0	0.0 - 3 3	0.0 - 2.7	0.0 - 2.6
	期間平均変化量	n	-	100	100	100
		Mean(SD)	-	-1.35(1.04)	-1.40(0.99)	-1.48(1.00)
		Median	-	-1.13	-1.30	-1.25
		Min - Max	-	-4.0 - 0.6	-4.0 - 0.3	-4.0 - 0.9
		平均値の推定値 #	-	-1.33	-1.38	-1.46
		平均値の 95%CI #	-	-1.47 - -1.18	-1.51 - -1.24	-1.60 - -1.33
プラセボ群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-1.01	-0.94	-0.89
vs		平均値の差の 95%CI #	-	-1.22 - -0.80	-1.14 - -0.75	-1.08 - -0.69
TAC-202 10 mg 群		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001
プラセボ群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-0.83	-0.81	-0.72
vs		平均値の差の 95%CI #	-	-1.04 - -0.61	-1.01 - -0.61	-0.91 - -0.52
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001
TAC-202 10 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	0.18	0.13	0.17
vs		平均値の差の 95%CI #	-	-0.03 - 0.39	-0.06 - 0.33	-0.03 - 0.36
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	0.088	0.178	0.089

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
#：各群に対する比較（線形モデルの固定効果：投与群，かゆみスコア（夜間）のベースライン）
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4.1.2.3.4-1 改変

2.7.6.33.6.2.4　全般改善度

FAS を対象とした全般改善度の頻度集計を表 2.7.6.33.6.2.4-1 に，全般改善度の推移を図 2.7.6.33.6.2.4-1 に示した.

FAS を対象とした治験担当医師が改善（著明改善＋中等度改善）と評価した患者の割合は，ビラスチン 20 mg 群では 1 週時：71.0%（71/100 名），2 週時：74.7%（74/99 名），最終評価時：74.7%（74/99 名），ビラスチン 10 mg 群では 1 週時：78.8%（78/99 名），2 週時：84.7%（83/98 名），最

終評価時：84.8%（84/99 名），プラセボ群では 1 週時：16.8%（16/95 名），2 週時：30.9%（29/94 名），最終評価時：31.6%（30/95 名）であった．いずれの評価時もビラスチン 20 mg 群とプラセボ群及びビラスチン 10 mg 群とプラセボ群の間で差を認めた（Fisher 検定，ビラスチン 20 mg 群 vs. プラセボ群及びビラスチン 10 mg 群 vs.プラセボ群，すべての評価時：p<0.001）．ビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群では，いずれの評価時も両群間で差を認めなかった（Fisher 検定，1 週時：p=0.253，2 週時：p=0.110，最終評価時：p=0.110）．

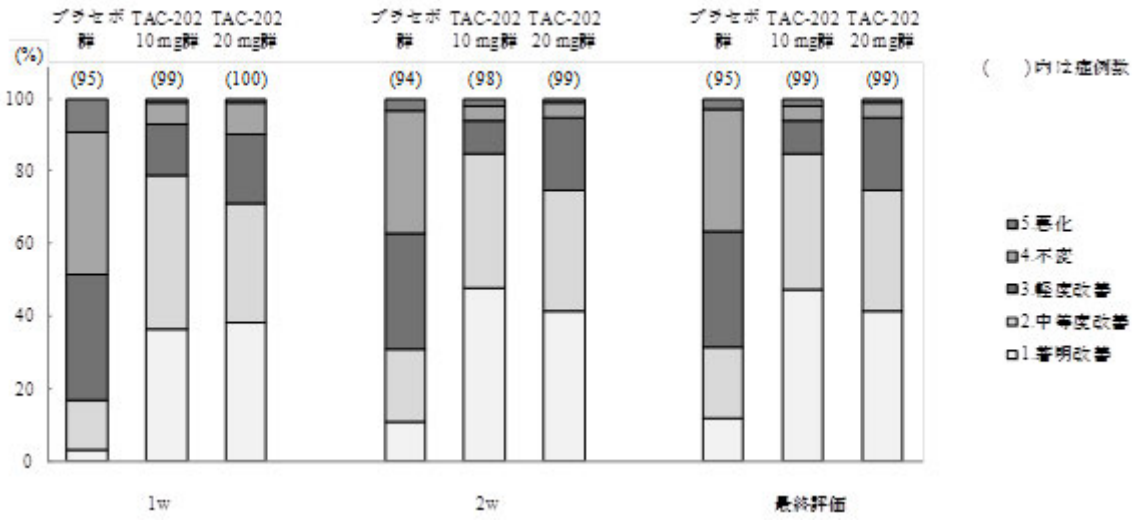
PPS での結果も同様であった．

表 2.7.6.33.6.2.4-1　全般改善度の頻度集計（10055050 試験）

項目 全般改善度

投与群		1w n(%)	2w n(%)	最終評価 n(%)
プラセボ群	合計例数	95	94	95
	評価対象症例数	95	94	95
	改善(著明+中等度)	16(16.8)	29(30.9)	30(31.6)
	1.著明改善	3(3.2)	10(10.6)	11(11.6)
	2.中等度改善	13(13.7)	19(20.2)	19(20.0)
	3.軽度改善	33(34.7)	30(31.9)	30(31.6)
	4.不変	37(38.9)	32(34.0)	32(33.7)
	5.悪化	9(9.5)	3(3.2)	3(3.2)
	6.判定不能	0	0	0
TAC-202 10 mg 群	合計例数	99	98	99
	評価対象症例数	99	98	99
	改善(著明+中等度)	78(78.8)	83(84.7)	84(84.8)
	1.著明改善	36(36.4)	47(48.0)	47(47.5)
	2.中等度改善	42(42.4)	36(36.7)	37(37.4)
	3.軽度改善	14(14.1)	9(9.2)	9(9.1)
	4.不変	6(6.1)	4(4.1)	4(4.0)
	5.悪化	1(1.0)	2(2.0)	2(2.0)
	6.判定不能	0	0	0
TAC-202 20 mg 群	合計例数	100	99	100
	評価対象症例数	100	99	99
	改善(著明+中等度)	71(71.0)	74(74.7)	74(74.7)
	1.著明改善	38(38.0)	41(41.4)	41(41.4)
	2.中等度改善	33(33.0)	33(33.3)	33(33.3)
	3.軽度改善	19(19.0)	20(20.2)	20(20.2)
	4.不変	9(9.0)	4(4.0)	4(4.0)
	5.悪化	1(1.0)	1(1.0)	1(1.0)
	6.判定不能	0	0	1
プラセボ群 vs TAC-202 10 mg 群	P Value #	<0.001	<0.001	<0.001
プラセボ群 vs TAC-202 20 mg 群	P Value #	<0.001	<0.001	<0.001
TAC-202 10 mg 群 vs TAC-202 20 mg 群	P Value #	0.253	0.110	0.110

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
#：Fisher 検定
評価対象症例数は「判定不能」を除く
検定対象評価項目は改善(著明+中等度)とする
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4.1.2.4-1



解析対象集団：FAS

第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 図 11.4.1.2.4-1

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）

2.7.6.33.6.2.5　生活の質（QOL）スコア［皮膚科用QOL質問票（DLQI）］

QOL はベースライン（Day 0），1 週時（Day 7），2 週時（Day 14）及び最終評価時時に患者が DLQI に回答した結果を，各項目 0～3 点にスコア化して評価した．

(1) QOL 総合スコア

FAS を対象とした QOL 総合スコア及びその変化量の要約を表 2.7.6.33.6.2.5-1 に示した．

FAS を対象としたベースラインの QOL 総合スコア（平均値±SD，以下同様）は，ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群，プラセボ群でそれぞれ 8.0±4.6，8.3±5.0，7.5±4.5 であり，投与群間に差を認めなかった（表 2.7.6.33.3-1，分散分析，p=0.518）．

QOL 総合スコアのベースラインからの変化量は，ビラスチン 20 mg 群では 1 週時：-6.1±5.0，2 週時：-6.4±5.0，最終評価時：-6.4±5.1，ビラスチン 10 mg 群では 1 週時：-6.8±5.2，2 週時：-7.2±5.2，最終評価時：-7.2±5.1，プラセボ群では 1 週時：-2.4±3.5，2 週時：-4.0±3.9，最終評価時：-4.0±3.9 であった．いずれの評価時もビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群がプラセボ群に比べて大きく，ビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群はプラセボ群と差を認めた（Student の t 検定，ビラスチン 20 mg 群 vs.プラセボ群及びビラスチン 10 mg 群 vs.プラセボ群，すべての評価時：p<0.001）．ビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群では，いずれの評価時も両群間で差を認めなかった（Student の t 検定，1 週時：p=0.364，2 週時：p=0.309，最終評価時：p=0.235）．

PPS での結果も同様であった．

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）

項目 総合得点						
投与群			ベースライン	1w	2w	最終評価
		要約統計量	(N=294)	(N=294)	(N=291)	(N=294)
プラセボ群	実測値	n	95	95	94	95
		Mean(SD)	7 5(4.5)	5.1(4.0)	3.6(2.9)	3.5(2 9)
		Median	7.0	4.0	3.0	3.0
		Min - Max	1 - 22	0 - 21	0 - 17	0 - 17
	変化量	n	-	95	94	95
		Mean(SD)	-	-2.4(3.5)	-4.0(3.9)	-4.0(3.9)
		Median	-	-2.0	-3.0	-3.0
		Min - Max	-	-12 - 4	-15 - 2	-15 - 2
TAC-202 10 mg 群	実測値	n	99	99	98	99
		Mean(SD)	8 3(5.0)	1.5(2.2)	1.0(1.7)	1.1(1.7)
		Median	7.0	1.0	1.0	1.0
		Min - Max	1 - 26	0 - 13	0 - 11	0 - 11
	変化量	n	-	99	98	99
		Mean(SD)	-	-6.8(5.2)	-7.2(5.2)	-7.2(5.1)
		Median	-	-5.0	-6.0	-6.0
		Min - Max	-	-26 - 2	-26 - 2	-26 - 2
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	100	100	99	100
		Mean(SD)	8.0(4.6)	1.9(2.5)	1.6(2.7)	1.7(2.8)
		Median	7.0	1.0	1.0	1.0
		Min - Max	0 - 21	0 - 14	0 - 17	0 - 17
	変化量	n	-	100	99	100
		Mean(SD)	-	-6.1(5.0)	-6.4(5.0)	-6.4(5.1)
		Median	-	-6.0	-6.0	-6.0
		Min - Max	-	-20 - 6	-20 - 9	-20 - 9
プラセボ群	変化量	平均値の差	-	-4.3	-3.2	-3.2
vs		平均値の差の 95%CI	-	-5.6 - -3.1	-4.5 - -1.9	-4.5 - -1 9
TAC-202 10 mg 群		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001
プラセボ群	変化量	平均値の差	-	-3.7	-2.5	-2.4
vs		平均値の差の 95%CI	-	-4.9 - -2.4	-3.7 - -1.2	-3.7 - -1 1
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001
TAC-202 10 mg 群	変化量	平均値の差	-	0.7	0.7	0 9
vs		平均値の差の 95%CI	-	-0.8 - 2.1	-0.7 - 2.2	-0.6 - 2.3
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	0.364	0.309	0.235

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
: Student の t 検定
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4.1.2.5.1-1

(2) QOL 下位尺度スコア（症状・感情）

FAS を対象とした QOL 下位尺度の症状・感情スコア及びその変化量の要約を表 2.7.6.33.6.2.5-2 に示した.

ベースラインの症状・感情スコア（平均値±SD，以下同様）は，ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群，プラセボ群でそれぞれ 3.3±1.3，3.5±1.3，3.4±1.3 であり，いずれの投与群もほぼ同じであった.

症状・感情スコアのベースラインからの変化量は，ビラスチン 20 mg 群では 1 週時 : -2.2±1.6，2 週時：-2.4±1.5，最終評価時：-2.4±1.5，ビラスチン 10 mg 群では 1 週時：-2.4±1.5，2 週時：-2.7±1.5，最終評価時：-2.7±1.5，プラセボ群では 1 週時：-0.8±1.5，2 週時：-1.4±1.4，最終評価時：-1.5±1.4 であった．いずれの評価時もビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群がプラセボ群に比べて大きく，ビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群はプラセボ群と差を認めた

（Student の t 検定，ビラスチン 20 mg 群 vs.プラセボ群及びビラスチン 10 mg 群 vs.プラセボ群，すべての評価時：p<0.001）．ビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群では，いずれの評価時も両群間で差を認めなかった（Student の t 検定，1 週時：p=0.262，2 週時：p=0.157，最終評価時：p=0.117）．

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）

項目 症状・感情						
投与群		要約統計量	ベースライン (N=294)	1w (N=294)	2w (N=291)	最終評価 (N=294)
プラセボ群	実測値	n	95	95	94	95
		Mean(SD)	3.4(1.3)	2.6(1.5)	2.0(1.2)	1.9(1 2)
		Median	3.0	3.0	2.0	2.0
		Min - Max	1 - 6	0 - 6	0 - 6	0 - 6
	変化量	n	-	95	94	95
		Mean(SD)	-	-0.8(1.5)	-1.4(1.4)	-1.5(1.4)
		Median	-	-1.0	-1.5	-2.0
		Min - Max	-	-4 - 2	-4 - 2	-4 - 2
TAC-202 10 mg 群	実測値	n	99	99	98	99
		Mean(SD)	3 5(1.3)	1.0(0.9)	0.7(0.8)	0.8(0.8)
		Median	3.0	1.0	1.0	1.0
		Min - Max	1 - 6	0 - 4	0 - 3	0 - 4
	変化量	n	-	99	98	99
		Mean(SD)	-	-2.4(1.5)	-2.7(1.5)	-2.7(1.5)
		Median	-	-2.0	-3.0	-3.0
		Min - Max	-	-6 - 1	-6 - 1	-6 - 1
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	100	100	99	100
		Mean(SD)	3 3(1.3)	1.1(0.9)	0.9(1.0)	1.0(1 1)
		Median	3.0	1.0	1.0	1.0
		Min - Max	0 - 6	0 - 4	0 - 5	0 - 5
	変化量	n	-	100	99	100
		Mean(SD)	-	-2.2(1.6)	-2.4(1.5)	-2.4(1.5)
		Median	-	-2.0	-2.0	-2.0
		Min - Max	-	-6 - 2	-6 - 2	-6 - 2
プラセボ群	変化量	平均値の差	-	-1.6	-1.3	-1.2
vs		平均値の差の 95%CI	-	-2.0 - -1.2	-1.7 - -0.8	-1.6 - -0.8
TAC-202 10 mg 群		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001
プラセボ群	変化量	平均値の差	-	-1.3	-1.0	-0.9
vs		平均値の差の 95%CI	-	-1.8 - -0.9	-1.4 - -0.5	-1.3 - -0 5
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001
TAC-202 10 mg 群	変化量	平均値の差	-	0.2	0.3	0 3
vs		平均値の差の 95%CI	-	-0.2 - 0.7	-0.1 - 0.7	-0.1 - 0.8
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	0.262	0.157	0.117

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
#：Student の t 検定
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4.1.2.5.2-1

(3) QOL 下位尺度スコア（日常活動）

FAS を対象とした QOL 下位尺度の日常活動スコア及びその変化量の要約を表 2.7.6.33.6.2.5-3 に示した．

ベースラインの日常活動スコア（平均値±SD，以下同様）は，ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群，プラセボ群でそれぞれ 1.7±1.3，1.8±1.3，1.5±1.4 であり，いずれの投与群もほぼ同じであった．

日常活動スコアのベースラインからの変化量は，ビラスチン 20 mg 群では 1 週時：-1.4±1.4，2 週時：-1.5±1.4，最終評価時：-1.5±1.4，ビラスチン 10 mg 群では 1 週時：-1.6±1.4，2 週時：-1.7±1.3，最終評価時：-1.7±1.3，プラセボ群では 1 週時：-0.5±1.1，2 週時：-0.8±1.3，最終評価時：-0.8±1.3 であった．いずれの評価時もビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群がプラセボ群に比べて大きく，ビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群はプラセボ群と差を認めた（Student の t 検定，ビラスチン 20 mg 群 vs.プラセボ群 : 1 週時 : p<0.001，2 週時及び最終評価時 : p=0.001，ビラスチン 10 mg 群 vs.プラセボ群，すべての評価時 : p<0.001）．ビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群では，いずれの評価時も両群間で差を認めなかった（Student の t 検定，1 週時：p=0.251，2 週時：p=0.302，最終評価時：p=0.236）．

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）

項目　日常活動						
投与群			ベースライン	1w	2w	最終評価
		要約統計量	(N=294)	(N=294)	(N=291)	(N=294)
プラセボ群	実測値	n	95	95	94	95
		Mean(SD)	1 5(1.4)	1.1(1.3)	0.7(1.0)	0.7(1.0)
		Median	1.0	1.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 6	0 - 6	0 - 4	0 - 4
	変化量	n	-	95	94	95
		Mean(SD)	-	-0.5(1.1)	-0.8(1.3)	-0.8(1.3)
		Median	-	0.0	-0.5	-1.0
		Min - Max	-	-3 - 3	-4 - 3	-4 - 3
TAC-202 10 mg 群	実測値	n	99	99	98	99
		Mean(SD)	1.8(1.3)	0.2(0.6)	0.1(0.4)	0.1(0.4)
		Median	2.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 6	0 - 3	0 - 2	0 - 2
	変化量	n	-	99	98	99
		Mean(SD)	-	-1.6(1.4)	-1.7(1.3)	-1.7(1.3)
		Median	-	-2.0	-2.0	-2.0
		Min - Max	-	-6 - 1	-6 - 1	-6 - 1
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	100	100	99	100
		Mean(SD)	1.7(1.3)	0.4(0.8)	0.3(0.8)	0.3(0.8)
		Median	2.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 5	0 - 4	0 - 5	0 - 5
	変化量	n	-	100	99	100
		Mean(SD)	-	-1.4(1.4)	-1.5(1.4)	-1.5(1.4)
		Median	-	-1.0	-1.0	-1.0
		Min - Max	-	-5 - 2	-5 - 3	-5 - 3
プラセボ群	変化量	平均値の差	-	-1.1	-0.9	-0.9
vs		平均値の差の 95%CI	-	-1.5 - -0.8	-1.2 - -0.5	-1.2 - -0 5
TAC-202 10 mg 群		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001
プラセボ群	変化量	平均値の差	-	-0.9	-0.7	-0.6
vs		平均値の差の 95%CI	-	-1.3 - -0.5	-1.0 - -0.3	-1.0 - -0 3
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	<0.001	0.001	0.001
TAC-202 10 mg 群	変化量	平均値の差	-	0.2	0.2	0 2
vs		平均値の差の 95%CI	-	-0.2 - 0.6	-0.2 - 0.6	-0.1 - 0.6
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	0.251	0.302	0.236

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
: Student の t 検定
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4.1.2.5.3-1

(4) QOL 下位尺度スコア（レジャー）

FAS を対象とした QOL 下位尺度のレジャースコア及びその変化量の要約を表 2.7.6.33.6.2.5-4 に示した.

ベースラインのレジャースコア（平均値±SD，以下同様）は，ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群，プラセボ群でそれぞれ 1.2±1.3，1.3±1.4，1.0±1.2 であり，いずれの投与群もほぼ同じであった.

レジャースコアのベースラインからの変化量は，ビラスチン 20 mg 群では 1 週時：-1.1±1.4，2 週時：-1.1±1.4，最終評価時：-1.1±1.4，ビラスチン 10 mg 群では 1 週時：-1.3±1.3，2 週時：-1.3±1.4，最終評価時：-1.3±1.4，プラセボ群では 1 週時：-0.5±0.9，2 週時：-0.7±1.0，最終評価時：-0.7±1.0 であった．いずれの評価時もビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群がプラセボ群に比べて大きく，ビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群はプラセボ群と差を認めた（Student の t 検定，ビラスチン 20 mg 群 vs.プラセボ群 : 1 週時 : $p<0.001$，2 週時及び最終評価時：$p=0.024$，ビラスチン 10 mg 群 vs.プラセボ群：1 週時：$p<0.001$，2 週時：$p=0.002$，最終評価時：$p=0.001$）．ビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群では，いずれの評価時も両群間で差を認めなかった（Student の t 検定，1 週時：$p=0.318$，2 週時：$p=0.463$，最終評価時：$p=0.377$）.

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）

項目 レジャー						
投与群			ベースライン	1w	2w	最終評価
		要約統計量	(N=294)	(N=294)	(N=291)	(N=294)
プラセボ群	実測値	n	95	95	94	95
		Mean(SD)	1.0(1.2)	0.5(0.9)	0.3(0.7)	0.3(0.7)
		Median	1.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 5	0 - 4	0 - 4	0 - 4
	変化量	n	-	95	94	95
		Mean(SD)	-	-0.5(0.9)	-0.7(1.0)	-0.7(1.0)
		Median	-	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	-	-3 - 1	-3 - 1	-3 - 1
TAC-202 10 mg 群	実測値	n	99	99	98	99
		Mean(SD)	1 3(1.4)	0.1(0.5)	0.1(0.4)	0.1(0.4)
		Median	1.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 6	0 - 3	0 - 3	0 - 3
	変化量	n	-	99	98	99
		Mean(SD)	-	-1.3(1.3)	-1.3(1.4)	-1.3(1.4)
		Median	-	-1.0	-1.0	-1.0
		Min - Max	-	-6 - 0	-6 - 1	-6 - 1
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	100	100	99	100
		Mean(SD)	1 2(1.3)	0.2(0.5)	0.1(0.4)	0.1(0.4)
		Median	1.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 6	0 - 2	0 - 2	0 - 2
	変化量	n	-	100	99	100
		Mean(SD)	-	-1.1(1.4)	-1.1(1.4)	-1.1(1.4)
		Median	-	-1.0	-1.0	-1.0
		Min - Max	-	-6 - 1	-6 - 1	-6 - 1
プラセボ群	変化量	平均値の差	-	-0.8	-0.5	-0.6
vs		平均値の差の 95%CI	-	-1.1 - -0.5	-0.9 - -0.2	-0.9 - -0 2
TAC-202 10 mg 群		P Value #	-	<0.001	0.002	0.001
プラセボ群	変化量	平均値の差	-	-0.6	-0.4	-0.4
vs		平均値の差の 95%CI	-	-0.9 - -0.3	-0.7 - -0.1	-0.7 - -0 1
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	<0.001	0.024	0.024
TAC-202 10 mg 群	変化量	平均値の差	-	0.2	0.1	0 2
vs		平均値の差の 95%CI	-	-0.2 - 0.6	-0.2 - 0.5	-0.2 - 0.6
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	0.318	0.463	0.377

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
: Student の t 検定
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4.1.2.5.4-1

(5) QOL 下位尺度スコア（仕事・学校）

FAS を対象とした QOL 下位尺度の仕事・学校スコア及びその変化量の要約を表 2.7.6.33.6.2.5-5 に示した.

ベースラインの仕事・学校スコア（平均値±SD，以下同様）は，ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群，プラセボ群でそれぞれ 1.0±0.9，0.9±0.9，1.0±0.8 であり，いずれの投与群もほぼ同じであった.

仕事・学校スコアのベースラインからの変化量は，ビラスチン 20 mg 群では 1 週時 : -0.9±1.0，2 週時：-0.8±1.0，最終評価時：-0.8±1.0，ビラスチン 10 mg 群では 1 週時：-0.8±0.9，2 週時：-0.8±0.9，最終評価時：-0.8±0.9，プラセボ群では 1 週時：-0.4±0.8，2 週時：-0.6±0.8，最終評価時：-0.6±0.8 であった．1 週時のビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群でプラセボ群と差を認めたが，2 週時及び最終評価時では差を認めなかった（Student の t 検定，ビラスチン 20 mg

群 vs.プラセボ群 : 1 週時 : p<0.001，2 週時 : p=0.078，及び最終評価時 : p=0.093，ビラスチン 10 mg 群 vs.プラセボ群：1 週時：p=0.001，2 週時：p=0.086，最終評価時：p=0.064）．ビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群では，いずれの評価時も両群間で差を認めなかった（Student の t 検定，1 週時：p=0.400，2 週時：p=0.872，最終評価時：p=0.951）．

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）

項目 仕事・学校						
投与群		要約統計量	ベースライン (N=294)	1w (N=294)	2w (N=291)	最終評価 (N=294)
プラセボ群	実測値	n	95	95	94	95
		Mean(SD)	1.0(0.8)	0.7(0.7)	0.4(0.6)	0.4(0.6)
		Median	1.0	1.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 3	0 - 3	0 - 3	0 - 3
	変化量	n	-	95	94	95
		Mean(SD)	-	-0.4(0.8)	-0.6(0.8)	-0.6(0.8)
		Median	-	0.0	-1.0	-1.0
		Min - Max	-	-3 - 1	-3 - 1	-3 - 1
TAC-202 10 mg 群	実測値	n	99	99	98	99
		Mean(SD)	0 9(0.9)	0.1(0.4)	0.1(0.4)	0.1(0.4)
		Median	1.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 3	0 - 3	0 - 3	0 - 3
	変化量	n	-	99	98	99
		Mean(SD)	-	-0.8(0.9)	-0.8(0.9)	-0.8(0.9)
		Median	-	-1.0	-1.0	-1.0
		Min - Max	-	-3 - 1	-3 - 1	-3 - 1
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	100	100	99	100
		Mean(SD)	1.0(0.9)	0.1(0.3)	0.2(0.4)	0.2(0.4)
		Median	1.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 3	0 - 1	0 - 2	0 - 2
	変化量	n	-	100	99	100
		Mean(SD)	-	-0.9(1.0)	-0.8(1.0)	-0.8(1.0)
		Median	-	-1.0	-1.0	-1.0
		Min - Max	-	-3 - 1	-3 - 1	-3 - 1
プラセボ群	変化量	平均値の差	-	-0.4	-0.2	-0.2
vs		平均値の差の 95%CI	-	-0.6 - -0.2	-0.4 - 0.0	-0.5 - 0.0
TAC-202 10 mg 群		P Value #	-	0.001	0.086	0.064
プラセボ群	変化量	平均値の差	-	-0.5	-0.2	-0.2
vs		平均値の差の 95%CI	-	-0.8 - -0.3	-0.5 - 0.0	-0.5 - 0.0
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	<0.001	0.078	0.093
TAC-202 10 mg 群	変化量	平均値の差	-	-0.1	0.0	0.0
vs		平均値の差の 95%CI	-	-0.4 - 0.2	-0.3 - 0.2	-0.3 - 0.3
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	0.400	0.872	0.951

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
: Student の t 検定
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4.1.2.5.5-1

(6) QOL 下位尺度スコア（人間関係）

FAS を対象とした QOL 下位尺度の人間関係スコア及びその変化量の要約を表 2.7.6.33.6.2.5-6 に示した．

ベースラインの人間関係スコア（平均値±SD，以下同様）は，ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群，プラセボ群でそれぞれ 0.3±0.7，0.4±0.8，0.3±0.7 であり，いずれの投与群もほぼ同じであった．

人間関係スコアのベースラインからの変化量は，いずれの評価時もビラスチン 20 mg 群では-0.3±0.7，ビラスチン 10 mg 群では-0.4±0.8，プラセボ群では-0.2±0.7 であった．1 週時のビラスチン 10 mg 群でプラセボ群と差を認めたが，1 週時のビラスチン 20 mg 群，2 週時及び最終評価時のビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群ではプラセボ群と差を認めなかった（Student の t 検定，ビラスチン 20 mg 群 vs.プラセボ群：1 週時：p=0.259，2 週時及び最終評価時：p=0.618，ビラスチン 10 mg 群 vs.プラセボ群：1 週時：p=0.041，2 週時及び最終評価時：p=0.093）．ビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群では，いずれの評価時も両群間で差を認めなかった（Student の t 検定，1 週時：p=0.295，2 週時及び最終評価時：p=0.224）．

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）

項目 人間関係						
投与群		要約統計量	ベースライン (N=294)	1w (N=294)	2w (N=291)	最終評価 (N=294)
プラセボ群	実測値	n	95	95	94	95
		Mean(SD)	0 3(0.7)	0.1(0.4)	0.1(0.3)	0.1(0 3)
		Median	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 4	0 - 2	0 - 1	0 - 1
	変化量	n	-	95	94	95
		Mean(SD)	-	-0.2(0.7)	-0.2(0.7)	-0.2(0.7)
		Median	-	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	-	-4 - 1	-4 - 1	-4 - 1
TAC-202 10 mg 群	実測値	n	99	99	98	99
		Mean(SD)	0.4(0.8)	0.0(0.1)	0.0(0.1)	0.0(0 1)
		Median	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 4	0 - 1	0 - 1	0 - 1
	変化量	n	-	99	98	99
		Mean(SD)	-	-0.4(0.8)	-0.4(0.8)	-0.4(0.8)
		Median	-	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	-	-4 - 0	-4 - 0	-4 - 0
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	100	100	99	100
		Mean(SD)	0 3(0.7)	0.1(0.3)	0.1(0.4)	0.1(0.4)
		Median	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 3	0 - 3	0 - 4	0 - 4
	変化量	n	-	100	99	100
		Mean(SD)	-	-0.3(0.7)	-0.3(0.7)	-0.3(0.7)
		Median	-	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	-	-3 - 1	-3 - 2	-3 - 2
プラセボ群	変化量	平均値の差	-	-0.2	-0.2	-0.2
vs		平均値の差の 95%CI	-	-0.4 - 0.0	-0.4 - 0.0	-0.4 - 0.0
TAC-202 10 mg 群		P Value #	-	0.041	0.093	0.093
プラセボ群	変化量	平均値の差	-	-0.1	-0.1	-0.1
vs		平均値の差の 95%CI	-	-0.3 - 0.1	-0.2 - 0.1	-0.2 - 0.1
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	0.259	0.618	0.618
TAC-202 10 mg 群	変化量	平均値の差	-	0.1	0.1	0 1
vs		平均値の差の 95%CI	-	-0.1 - 0.3	-0.1 - 0.4	-0.1 - 0.4
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	0.295	0.224	0.224

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
#: Student の t 検定
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4.1.2.5.6-1

(7) QOL 下位尺度スコア（治療）

QOL 下位尺度の治療スコア及びその変化量の要約を表 2.7.6.33.6.2.5-7 に示した.

ベースラインの治療スコア（平均値±SD，以下同様）は，ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群，プラセボ群でそれぞれ 0.4±0.6，0.3±0.6，0.3±0.5 であり，いずれの投与群もほぼ同じであった.

FAS を対象とした治療スコアのベースラインからの変化量は，ビラスチン 20 mg 群では 1 週時：-0.3±0.6，2 週時：-0.3±0.7，最終評価時：-0.3±0.7，ビラスチン 10 mg 群ではいずれの評価時も-0.3±0.6，プラセボ群では 1 週時：-0.1±0.5，2 週時：-0.2±0.5，最終評価時：-0.2±0.5 であった．1 週時のビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群でプラセボ群と差を認めたが，2 週時及び最終評価時では差を認めなかった（Student の t 検定，ビラスチン 20 mg 群 vs.プラセボ群：1 週時：p=0.018, 2 週時及び最終評価時：p=0.054, ビラスチン 10 mg 群 vs.プラセボ群：1 週時：p=0.018, 2 週時及び最終評価時：p=0.070）．ビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群では，いずれの評価時も両群間で差を認めなかった（Student の t 検定, 1 週時：p=0.939, 2 週時及び最終評価時：p=0.850）.

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）

項目 治療						
投与群			ベースライン	1w	2w	最終評価
		要約統計量	(N=294)	(N=294)	(N=291)	(N=294)
プラセボ群	実測値	n	95	95	94	95
		Mean(SD)	0 3(0.5)	0.1(0.4)	0.1(0.3)	0.1(0 3)
		Median	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 2	0 - 2	0 - 1	0 - 1
	変化量	n	-	95	94	95
		Mean(SD)	-	-0.1(0.5)	-0.2(0.5)	-0.2(0.5)
		Median	-	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	-	-2 - 1	-2 - 1	-2 - 1
TAC-202 10 mg 群	実測値	n	99	99	98	99
		Mean(SD)	0 3(0.6)	0.0(0.2)	0.0(0.2)	0.0(0 2)
		Median	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 3	0 - 2	0 - 2	0 - 2
	変化量	n	-	99	98	99
		Mean(SD)	-	-0.3(0.6)	-0.3(0.6)	-0.3(0.6)
		Median	-	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	-	-3 - 0	-3 - 0	-3 - 0
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	100	100	99	100
		Mean(SD)	0.4(0.6)	0.1(0.3)	0.1(0.3)	0.1(0 3)
		Median	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 3	0 - 2	0 - 2	0 - 2
	変化量	n	-	100	99	100
		Mean(SD)	-	-0.3(0.6)	-0.3(0.7)	-0.3(0.7)
		Median	-	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	-	-2 - 1	-3 - 1	-3 - 1
プラセボ群	変化量	平均値の差	-	-0.2	-0.1	-0.1
vs		平均値の差の 95%CI	-	-0.3 - 0.0	-0.3 - 0.0	-0.3 - 0.0
TAC-202 10 mg 群		P Value #	-	0.018	0.070	0.070
プラセボ群	変化量	平均値の差	-	-0.2	-0.2	-0.2
vs		平均値の差の 95%CI	-	-0.4 - 0.0	-0.3 - 0.0	-0.3 - 0.0
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	0.018	0.054	0.054
TAC-202 10 mg 群	変化量	平均値の差	-	0.0	0.0	0.0
vs		平均値の差の 95%CI	-	-0.2 - 0.2	-0.2 - 0.2	-0.2 - 0.2
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	0.939	0.850	0.850

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
: Student の t 検定
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4.1.2.5.7-1

2.7.6.33.6.2.6　Total symptoms score（TSS）の曲線下面積

PPS2 を対象としたベースライン（Day -3～0 の計 4 日間の平均）及び Day 1～14 の TSS の曲線下面積の要約を表 2.7.6.33.6.2.6-1 に，TSS の Day 14 までの毎日の推移を図 2.7.6.33.6.2.6-1 に示した.

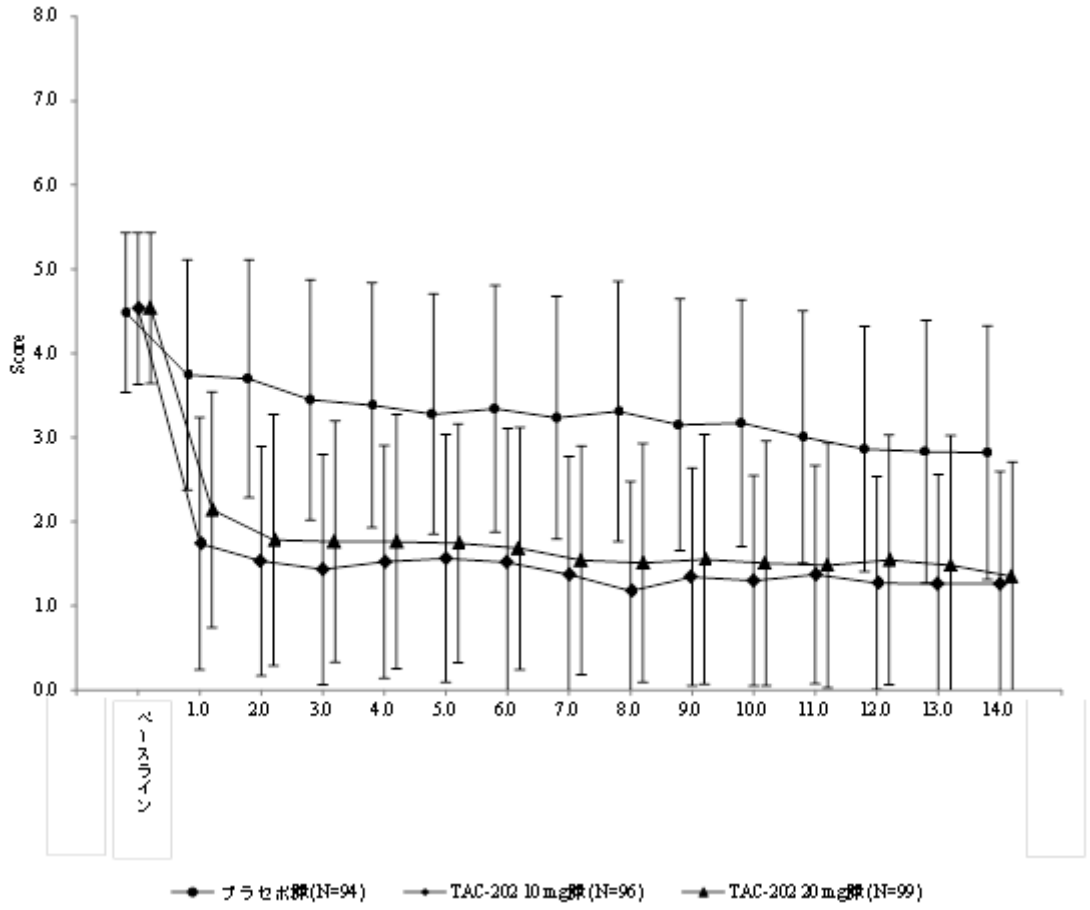
ベースライン及び Day 1～14 の TSS の曲線下面積（平均値±SD）は，ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群，プラセボ群でそれぞれ 24.43±16.79，21.29±15.65，46.10±16.08 であった. ビラスチン 20 mg 群とプラセボ群の差（ビラスチン 20 mg 群－プラセボ群）（95%CI，以下同様）は-21.67（-26.34～-17.00），ビラスチン 10 mg 群とプラセボ群の差（ビラスチン 10 mg 群－プラセボ群）は-24.81（-29.35～-20.27）であり，TSS の曲線下面積はビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群がプラセボ群に比べて小さく，ビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群はプラセボ群と差を認めた（Student の t 検定，ビラスチン 20 mg 群 vs.プラセボ群及びビラスチン 10 mg 群

vs.プラセボ群：p<0.001）．ビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群の差（ビラスチン 20 mg 群－ビラスチン 10 mg 群）は 3.14（-1.45～7.73）であり，両群間で差を認めなかった（Student の t 検定：p=0.178）．PPS2 での TSS の毎日の推移は，FAS 及び PPS と同様であった．

表 2.7.6.33.6.2.6-1　TSS の曲線下面積の要約（10055050 試験）

項目 TSS の AUC			
投与群		要約統計量	
プラセボ群	実測値	n	94
		Mean(SD)	46.10(16.08)
		Median	47.66
		Min - Max	1.9 - 83.1
TAC-202 10 mg 群	実測値	n	96
		Mean(SD)	21.29(15.65)
		Median	18.75
		Min - Max	1.8 - 67.9
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	99
		Mean(SD)	24.43(16.79)
		Median	22.25
		Min - Max	2.1 - 77.5
プラセボ群	実測値	平均値の差	-24.81
vs		平均値の差の 95%CI	-29.35 - -20.27
TAC-202 10 mg 群		P Value #	<0.001
プラセボ群	実測値	平均値の差	-21.67
vs		平均値の差の 95%CI	-26.34 - -17.00
TAC-202 20 mg 群		P Value #	<0.001
TAC-202 10 mg 群	実測値	平均値の差	3.14
vs		平均値の差の 95%CI	-1.45 - 7.73
TAC-202 20 mg 群		P Value #	0.178

解析対象集団：PPS2
N：症例数
n：評価例数
TSS：発斑の総合スコアとかゆみスコア（日中及び夜間の平均）の 1 日の合計スコア
#：Student の t 検定
TSS の AUC についてはベースライン,Day1～Day14 のデータを用いて算出する
第 5.3.5.1 11 項 10055050 CSR 表 11.4.1.2.6-1



解析対象集団：PPS2
TSS：発斑の総合スコアとかゆみスコア（日中及び夜間の平均）の 1 日の合計スコア
横軸の数値は Day1～Day14 を示す
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 図 11.4.1.2.6-1

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）

2.7.6.33.6.3 部分集団の検討

FAS を対象とした以下の部分集団での Day 1～3，1W（Day 1～7）及び 2W（Day 8～14）の TSS 及びベースラインからの期間平均変化量の要約（重症度別）を表 2.7.6.33.6.3-1 及び表 2.7.6.33.6.3-2 に示した．

- 重症度［本登録前 3 日間のかゆみのスコア（1 日のスコアは日中，夜間の合計）と発斑の評価基準における総合スコアの合計］（25 点未満，25 点以上）
- 本登録時の年齢（65 歳未満，65 歳以上）
- 性別（男性，女性）

(1) 重症度

ベースラインの重症度分布は，スコア 25 点未満の患者数がビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群，プラセボ群でそれぞれ 74 名，73 名，69 名，スコア 25 点以上の患者数が各 26 名であった．

重症度スコア 25 未満の集団と 25 点以上の集団のどちらも，すべての投与群で Day 1～3，1W 及び 2W の TSS はベースラインから低下したものの，重症度スコアの高い（25 点以上）集団は低い（25 点未満）集団に比べて TSS の期間平均変化量が大きい傾向を認めた．また，ビラスチン

20 mg 群とビラスチン 10 mg 群の各期間でのプラセボ群との差の推定値は，重症度スコアの高い集団の方が低い集団に比べて大きかった．しかし，投与群間比較の結果では，重症度スコアでの部分集団でビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群はプラセボ群といずれの評価期間でも差を認めたことから，有効性に大きな違いはないと考えた．

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）

投与群		要約統計量	ベースライン (N=216)	Day1～3 (N=216)	1W (N=216)	2W (N=216)
プラセボ群	実測値	n	69	69	69	69
		Mean(SD)	4.05(0.66)	3.41(1.14)	3.22(1.09)	2.74(1.19)
		Median	4.13	3.50	3.29	2.79
		Min - Max	2.5 - 5.3	0.0 - 5.8	0.0 - 5.2	0.0 - 4 9
	期間平均変化量	n	-	69	69	69
		Mean(SD)	-	-0.64(0 91)	-0.84(0.93)	-1.31(1.17)
		Median	-	-0.58	-0.70	-1.25
		Min - Max	-	-3.9 - 1.2	-3.9 - 0.6	-3.9 - 0.9
		平均値の推定値 #	-	-0.67	-0.87	-1.36
		平均値の 95%CI #	-	-0.95 - -0.38	-1.15 - -0.59	-1.66 - -1.07
TAC-202 10 mg 群	実測値	n	73	73	73	73
		Mean(SD)	4.16(0.70)	1.73(1.36)	1.69(1.32)	1.37(1.17)
		Median	4.25	1.33	1.57	1.07
		Min - Max	2.6 - 5.5	0.0 - 5.3	0.0 - 5.4	0.0 - 4.8
	期間平均変化量	n	-	73	73	73
		Mean(SD)	-	-2.43(1 36)	-2.47(1.35)	-2.79(1.31)
		Median	-	-2.33	-2.59	-2.80
		Min - Max	-	-4.8 - 1.0	-4.8 - 1.0	-4.9 - 0.0
		平均値の推定値 #	-	-2.42	-2.45	-2.77
		平均値の 95%CI #	-	-2.70 - -2.15	-2.73 - -2.18	-3.05 - -2.48
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	74	74	74	74
		Mean(SD)	4.16(0.66)	2.01(1.31)	1.91(1.27)	1.57(1.36)
		Median	4.25	2.17	1.82	1.29
		Min - Max	2.6 - 5.6	0.0 - 4.5	0.0 - 5.3	0.0 - 5.8
	期間平均変化量	n	-	74	74	74
		Mean(SD)	-	-2.15(1 30)	-2 26(1.32)	-2.59(1.48)
		Median	-	-1.98	-2.07	-2.69
		Min - Max	-	-4.8 - 0.1	-5.2 - 0.8	-5.5 - 1.8
		平均値の推定値 #	-	-2.14	-2.24	-2.56
		平均値の 95%CI #	-	-2.41 - -1.86	-2.51 - -1.97	-2.85 - -2.28
プラセボ群 vs TAC-202 10 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-1.75	-1.58	-1.40
		平均値の差の 95%CI #	-	-2.15 - -1.36	-1.97 - -1.19	-1.81 - -1.00
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001
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 #	-	-1.47	-1.37	-1.20
		平均値の差の 95%CI #	-	-1.86 - -1.07	-1.76 - -0.98	-1.61 - -0.79
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001
TAC-202 10 mg 群 vs TAC-202 20 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	0.28	0.21	0.21
		平均値の差の 95%CI #	-	-0.10 - 0.67	-0.17 - 0.60	-0.20 - 0.61
		P Value #	-	0.152	0.276	0 313

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
TSS：発斑の総合スコアとかゆみスコア（日中及び夜間の平均）の 1 日の合計スコア
#：各群に対する比較（線形モデルの固定効果：投与群，TSS のベースライン）
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4.2.8.1-1 改変

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）

投与群		要約統計量	ベースライン (N=78)	Day1～3 (N=78)	1W (N=78)	2W (N=78)
プラセボ群	実測値	n	26	26	26	26
		Mean(SD)	5.66(0.50)	4.25(1.31)	4.07(1.08)	3.75(1.39)
		Median	5.63	4.50	4.32	3.79
		Min - Max	4.8 - 6.9	1.0 - 6.0	1.4 - 5.6	0.0 - 6.6
	期間平均変化量	n	-	26	26	26
		Mean(SD)	-	-1.41(1.32)	-1.60(1.02)	-1 91(1.32)
		Median	-	-1.00	-1.39	-1.78
		Min - Max	-	-4.8 - 0.8	-3.6 - -0.1	-5.0 - 0.2
		平均値の推定値 #	-	-1.40	-1.58	-1.90
		平均値の 95%CI #	-	-1.90 - -0.89	-2.02 - -1.14	-2.39 - -1.40
TAC-202 10 mg 群	実測値	n	26	26	26	26
		Mean(SD)	5.62(0.49)	1.22(1.14)	1.13(1.08)	1.11(1.06)
		Median	5.56	1.00	0.93	0.93
		Min - Max	4.9 - 6.6	0.0 - 3.8	0.0 - 3.6	0.0 - 3.3
	期間平均変化量	n	-	26	26	26
		Mean(SD)	-	-4.39(1.14)	-4.48(1.12)	-4 51(1.04)
		Median	-	-4.69	-4.76	-4.75
		Min - Max	-	-6.0 - -2.0	-6.1 - -2.3	-6.3 - -2.0
		平均値の推定値 #	-	-4.40	-4.49	-4.51
		平均値の 95%CI #	-	-4.90 - -3.89	-4.93 - -4.05	-5.01 - -4.02
TAC-202 20 mg 群	実測値	n	26	26	26	26
		Mean(SD)	5.61(0.50)	1.62(1.47)	1.46(1.24)	1.35(1.37)
		Median	5.56	1.33	1.46	1.21
		Min - Max	4.8 - 6.5	0.0 - 5.7	0.0 - 4.4	0.0 - 5.0
	期間平均変化量	n	-	26	26	26
		Mean(SD)	-	-4.00(1.43)	-4 15(1.29)	-4 26(1.41)
		Median	-	-4.10	-4.20	-4.49
		Min - Max	-	-6.0 - -0.1	-6.0 - -1.5	-6.4 - -0.8
		平均値の推定値 #	-	-4.00	-4.16	-4.26
		平均値の 95%CI #	-	-4.51 - -3.50	-4.60 - -3.72	-4.76 - -3.77
プラセボ群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-3.00	-2.91	-2.62
vs		平均値の差の 95%CI #	-	-3.71 - -2.28	-3.53 - -2.29	-3.31 - -1.92
TAC-202 10 mg 群		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001
プラセボ群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	-2.60	-2.58	-2.37
vs		平均値の差の 95%CI #	-	-3.32 - -1.89	-3.20 - -1.96	-3.07 - -1.67
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001
TAC-202 10 mg 群	期間平均変化量	平均値の差の推定値 #	-	0.39	0.33	0.25
vs		平均値の差の 95%CI #	-	-0 32 - 1.11	-0.29 - 0.95	-0.45 - 0.94
TAC-202 20 mg 群		P Value #	-	0.275	0.290	0.479

解析対象集団：FAS
N：症例数
n：評価例数
TSS：発斑の総合スコアとかゆみスコア（日中及び夜間の平均）の 1 日の合計スコア
#：各群に対する比較（線形モデルの固定効果：投与群，TSS のベースライン）
第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 11.4.2.8.1-2 改変

(2) 本登録時の年齢

本登録時の年齢分布は，65 歳未満の患者の割合がビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群，プラセボ群でそれぞれ 93.0%（93/100 名），92.9%（92/99 名），94.7%（90/95 名），65 歳以上の患者の割合がそれぞれ 7.0%（7/100 名），7.1%（7/99 名），5.3%（5/95 名）であり，投与群間の年齢分布に差を認めなかった（表 2.7.6.33.3-1，Fisher 検定，p=0.873）.

65 歳以上の患者数が少なく限定的な結果ではあるが, 年齢 65 歳未満の集団と 65 歳以上の集団で，Day 1～3，1W 及び 2W の TSS の期間平均変化量及び投与群間比較の結果に部分集団間で差を認めなかった.

(3) 性別

本登録時の性別分布は，男性の割合がビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群，プラセボ群でそれぞれ 35.0%（35/100 名），16.2%（16/99 名），27.4%（26/95 名），女性の割合がそれぞれ 65.0%（65/100 名），83.8%（83/99 名），72.6%（69/95 名）であり，投与群間の性別分布に偏りを認めた（表 2.7.6.33.3-1，Fisher 検定，p=0.009）.

患者背景の性別分布に投与群間で偏りを認めたものの，男性の集団と女性の集団では，Day 1～3，1W 及び 2W の TSS の期間平均変化量及び投与群間比較の結果に部分集団間で差は認めなかった.

2.7.6.33.7 安全性の評価

2.7.6.33.7.1 有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.33.7.1-1 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 13.9%（14/101 名）, ビラスチン 10 mg 群で 24.0%（24/100 名）, プラセボ群で 19.4%（20/103 名）であり, ビラスチン 10 mg 群及びビラスチン 20 mg 群の発現割合はプラセボ群と同程度であった. ビラスチン 20 mg 群, ビラスチン 10 mg 群及びプラセボ群で発現割合が高かった器官別大分類（SOC）は,「感染症および寄生虫症」ではそれぞれ 5.9%（6/101 名）, 6.0%（6/100 名）, 4.9%（5/103 名）,「神経系障害」では 2.0%（2/101 名）, 7.0%（7/100 名）, 3.9%（4/103 名）,「胃腸障害」では 1.0%（1/101 名）, 6.0%（6/100 名）, 1.9%（2/103 名）及び「皮膚および皮下組織障害」では 3.0%（3/101 名）, 1.0%（1/100 名）, 3.9%（4/103 名）であった. また, 基本語（PT）別でいずれかの投与群で 2 名以上に発現した有害事象のビラスチン 20 mg 群, ビラスチン 10 mg 群及びプラセボ群の発現割合は, 鼻咽頭炎（医師記載名：感冒）がそれぞれ 4.0%（4/101 名）, 5.0%（5/100 名）, 3.9%（4/103 名）, 頭痛が 2.0%（2/101 名）, 3.0%（3/100 名）, 1.0%（1/103 名）, 傾眠が 0.0%（0/101 名）, 2.0%（2/100 名）, 2.9%（3/103 名）, 口内炎が 0%（0/101 名）, 1.0%（1/100 名）, 1.9%（2/103 名）, 接触性皮膚炎が 2.0%（2/101 名）, 0.0%（0/100 名）, 0.0%（0/103 名）, 口腔咽頭痛が 0.0%（0/101 名）, 2.0%（2/100 名）, 0.0%（0/103 名）, 月経困難症及び湿疹が各 0.0%（0/101 名）, 0.0%（0/100 名）, 1.9%（2/103 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有害事象は鼻咽頭炎であり, その発現割合は同程度であった. なお, 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, 接触性皮膚炎 2.0%（2/101 名）であり, プラセボ群での発現はなかった. 同様に, プラセボ群に比べビラスチン 10 mg 群で 2 名以上多く発現した有害事象は, 頭痛 3.0%（3/100 名）, 口腔咽頭痛 2.0%（2/100 名）であり, プラセボ群では頭痛 1.0%（1/103 名）, 口腔咽頭痛の発現はなかった.

SOC「神経系障害」に分類される有害事象は, 頭痛がビラスチン 20 mg 群, ビラスチン 10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 2/101 名（2.0%）, 3/100 名（3.0%）, 1/103 名（1.0%）に発現した. また, 傾眠はそれぞれ 0/101 名（0.0%）, 2/100 名（2.0%）, 3/103 名（2.9%）に, 浮動性めまい及び感覚鈍麻［医師記載名：しびれ感（手足）］はビラスチン 10 mg 群のみに発現した［各 1/100 名（1.0%）］.

ビラスチン 20 mg 群, ビラスチン 10 mg 群及びプラセボ群それぞれの有害事象の程度別の発現割合は, 軽度がそれぞれ 5.0%（5/101 名）, 11.0%（11/100 名）, 7.8%（8/103 名）であり, 中等度が 8.9%（9/101 名）, 14.0%（14/100 名）, 12.6%（13/103 名）であった. 高度の有害事象はいずれの投与群でも発現しなかった. 中等度の有害事象のうち, 2 名以上に発現した事象はビラスチン 20 mg 群では鼻咽頭炎が 4 名, 接触性皮膚炎が 2 名, ビラスチン 10 mg 群では鼻咽頭炎が 4 名, 頭痛及び口腔咽頭痛が各 2 名, プラセボ群では鼻咽頭炎が 4 名, 月経困難症及び湿疹が各 2 名であった. この他に SOC「神経系障害」に分類される有害事象で中等度と判断された事象は, ビラスチン 20 mg 群の頭痛及びプラセボ群の傾眠が各 1 名であった.

なお, 何らかの有害事象の発現割合がビラスチン 20 mg 群に比べビラスチン 10 mg 群でやや高かったが, PT 別では, ビラスチン 20 mg 群に比べビラスチン 10 mg 群で 2 名以上多く発現した有害事象は, 傾眠及び口腔咽頭痛であり, ビラスチン 10 mg 群で発現した有害事象の多くは 1 名で発現したものであった.

表 2.7.6.33.7.1-1　すべての有害事象（10055050 試験）

MedDRA(ver.17.1) System Organ Class	Preferred Term	プラセボ群 (N=103) Total n(%)	重症度 軽度 n(%)	重症度 中等度 n(%)	重症度 高度 n(%)	TAC-202 10 mg 群 (N=100) Total n(%)	重症度 軽度 n(%)	重症度 中等度 n(%)	重症度 高度 n(%)	TAC-202 20 mg 群 (N=101) Total n(%)	重症度 軽度 n(%)	重症度 中等度 n(%)	重症度 高度 n(%)
何らかの有害事象		20 (19.4)	8 (7.8)	13 (12.6)	0 (0.0)	24 (24.0)	11 (11.0)	14 (14.0)	0 (0.0)	14 (13.9)	5 (5.0)	9 (8.9)	0 (0.0)
耳および迷路障害		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	聴力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
	アレルギー性結膜炎	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 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
	硝子体浮遊物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害		2 (1.9)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (6.0)	5 (5.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口内炎	2 (1.9)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯痛	1 (1.0)	1 (1.0)	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 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		2 (1.9)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胸痛	1 (1.0)	1 (1.0)	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 (0.0)
	倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口渇	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症		5 (4.9)	0 (0.0)	5 (4.9)	0 (0.0)	6 (6.0)	1 (1.0)	5 (5.0)	0 (0.0)	6 (5.9)	1 (1.0)	5 (5.0)	0 (0.0)
	毛包炎	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 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	4 (3.9)	0 (0.0)	4 (3.9)	0 (0.0)	5 (5.0)	1 (1.0)	4 (4.0)	0 (0.0)	4 (4.0)	0 (0.0)	4 (4.0)	0 (0.0)
	咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	膿痂疹性湿疹	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	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)
	口腔ヘルペス	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 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症		1 (1.0)	1 (1.0)	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 (0.0)
	擦過傷	1 (1.0)	1 (1.0)	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 (0.0)

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 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 12.2.3.1-1

表 2.7.6.33.7.1-1　すべての有害事象（10055050 試験）（続き）

MedDRA(ver.17.1) System Organ Class	Preferred Term	プラセボ群 (N=103) Total n(%)	重症度 軽度 n(%)	重症度 中等度 n(%)	重症度 高度 n(%)	TAC-202 10 mg 群 (N=100) Total n(%)	重症度 軽度 n(%)	重症度 中等度 n(%)	重症度 高度 n(%)	TAC-202 20 mg 群 (N=101) Total n(%)	重症度 軽度 n(%)	重症度 中等度 n(%)	重症度 高度 n(%)
何らかの有害事象		20 (19.4)	8 (7.8)	13 (12.6)	0 (0.0)	24 (24.0)	11 (11.0)	14 (14.0)	0 (0.0)	14 (13.9)	5 (5.0)	9 (8.9)	0 (0.0)
臨床検査		1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中ビリルビン増加	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中カリウム増加	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 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害		2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋肉痛	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	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)
	頚部痛	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	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)
神経系障害		4 (3.9)	3 (2.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	7 (7.0)	5 (5.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
	浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭痛	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
	感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	傾眠	3 (2.9)	2 (1.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害		2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.9)	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)
	月経困難症	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.9)	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)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.0)	0 (0.0)	3 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	声帯肥厚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	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		4 (3.9)	0 (0.0)	4 (3.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (3.0)	0 (0.0)	3 (3.0)	0 (0.0)
	アトピー性皮膚炎	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 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
	接触性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
	湿疹	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.9)	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)
	皮脂欠乏性湿疹	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	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)
	皮脂欠乏症	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	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

第 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 12.2.3.1-1

2.7.6.33.7.2 副作用

すべての副作用を表 2.7.6.33.7.2-1 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%（2/101 名）, ビラスチン 10 mg 群で 6.0%（6/100 名）, プラセボ群で 2.9%（3/103 名）であった. ビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群の発現割合は副作用でもプラセボ群と同程度であった.

各投与群で発現した副作用は，ビラスチン 20 mg 群で血中ビリルビン増加及び頭痛が各 1.0%（1/101 名），ビラスチン 10 mg 群で傾眠が 2.0%（2/100 名），腹部不快感，便秘，悪心，倦怠感及び口渇が各 1.0%（1/100 名），プラセボ群で口内炎，歯痛，胸痛，口渇及び傾眠が各 1.0%（1/103 名）といずれも 1〜2 名の発現であり，ビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群ともにプラセボ群と比べて 2 名以上多く発現した副作用はなかった.

ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群及びプラセボ群で SOC「神経系障害」に分類される副作用の発現割合は，傾眠がそれぞれ 0.0%（0/101 名），2.0%（2/100 名），1.0%（1/103 名）及び頭痛が 1.0%（1/101 名），0.0%（0/100 名），0.0%（0/103 名）であった．ビラスチン 20 mg 群で発現した頭痛の程度は軽度で，本剤 20 mg の投与 1 日目に発現し，投与期間中に回復した．ビラスチン 10 mg 群で発現した傾眠 2 名の程度はいずれも軽度で，ビラスチン 10 mg の投与 2 日目及び 5 日目に発現し，いずれも投与終了後に回復した.

なお，ビラスチン 20 mg 群に比べビラスチン 10 mg 群で 2 名以上多く発現した副作用は傾眠のみであった.

副作用の程度は, いずれの投与群でも軽度であり, 高度及び中等度の副作用は発現しなかった.

表 2.7.6.33.7.2-1　すべての副作用（10055050 試験）

MedDRA(ver.17.1) System Organ Class	Preferred Term	プラセボ群 (N=103) Total n(%)	重症度 軽度 n(%)	重症度 中等度 n(%)	重症度 高度 n(%)	TAC-202 10 mg 群 (N=100) Total n(%)	重症度 軽度 n(%)	重症度 中等度 n(%)	重症度 高度 n(%)	TAC-202 20 mg 群 (N=101) Total n(%)	重症度 軽度 n(%)	重症度 中等度 n(%)	重症度 高度 n(%)
何らかの副作用		3 (2.9)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (6.0)	6 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害		1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.0)	3 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口内炎	1 (1.0)	1 (1.0)	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 (0.0)
	歯痛	1 (1.0)	1 (1.0)	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 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		2 (1.9)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胸痛	1 (1.0)	1 (1.0)	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 (0.0)
	倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口渇	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査		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 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害		1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	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 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	傾眠	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	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 5.3.5.1.11 項 10055050 CSR 表 12.2.3.2-1

2.7.6.33.7.3 死亡

本試験期間中に死亡した患者はいなかった.

2.7.6.33.7.4 重篤な有害事象

本試験期間中に重篤な有害事象は発現しなかった.

2.7.6.33.7.5 投与中止に至った有害事象

本試験期間中に有害事象のために治験薬の投与を中止した患者はおらず，重要な有害事象は発現しなかった.

2.7.6.33.7.6 臨床検査値

ビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群の各評価時の臨床検査値がプラセボ群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.

また，ビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群で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.

2.7.6.33.7.7 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は, ビラスチン 20 mg 群で血中ビリルビン増加及び血中カリウム増加が各 1 名，プラセボ群で血中ビリルビン増加が 1 名に発現し，ビラスチン 10 mg 群では発現しなかった.

ビラスチン 20 mg 群で発現した血中ビリルビン増加は Day 14 の検査で確認された（総ビリルビン：2.0 mg/dL）. Day 0 の検査で総ビリルビン：1.5 mg/dL と基準範囲を超えていたが，投与終了 7 日後の検査で 1.6 mg/dL と悪化し，治験担当医師は治験薬との因果関係を「可能性あり」と評価した.

血中カリウム増加は Day 14 の検査で確認された（K：5.3 mEq/L）. 投与終了 39 日後の検査で回復（K：4.5 mEq/L）と判断されたが，投与終了 23 日後の検査でも，K：5.1 mEq/L と高値のままであった. 治験担当医師は本剤投与終了後 3 週間経過しても血中 K 値が高いため，治験薬との因果関係を「関係なし」と評価した.

2.7.6.33.7.8 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

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 Day 0，7 及び 14 で集計し，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.

ビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 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はなかった.

2.7.6.33.7.9 その他の情報

本試験では，ビラスチン 20 mg 群で過量投与を 1 名（被験者識別コード：TAC050-36-06）に認めた.

当該患者は, 本剤 20 mg を朝に 1 錠服薬するも, 効果を感じなかったため, 夜にも 1 錠服薬し, これを 4 日間継続した（本剤 20 mg×2 回/日）. 体調に変化はなく，有害事象の発現もなかった. また，第 2 回症例検討会で当該患者の安全性データを報告し，医学専門家及び治験調整委員は安全性上問題となる事象の発現がないと判断した. なお，当該患者は，治験担当医師により，治験薬の効果が不十分又は症状が悪化し，中止すべきであると判断され，治験を中止した.

2.7.6.33.8　結論

慢性蕁麻疹患者を対象に，発斑の総合スコアとかゆみスコア（日中及び夜間の平均）の評価日の合計スコア（TSS）を主要評価項目として，本剤 20 mg のプラセボに対する優越性を検証し，また，本剤 10 及び 20 mg の用量反応性を検討し，以下の結果を得た.

＜有効性＞

・主要評価項目である FAS を対象とした TSS［発斑の総合スコアとかゆみスコア（日中及び夜間の平均）の 1 日の合計スコア］のベースラインに対する Day 8～14 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：-3.01（-3.27～-2.75），プラセボ群：-1.49（-1.75～-1.22），その差は-1.52（-1.89～-1.15）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<0.001），本剤 20 mg のプラセボに対する優越性が検証できた.

・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ことから，ビラスチン 10 mg 群の有効性をプラセボ群と比較検討した結果，TSS の Day 8～14 の期間平均変化量の調整平均値のビラスチン 10 mg 群とプラセボ群の差（ビラスチン 10 mg 群－プラセボ群）は-1.73（-2.09～-1.37）であり，ビラスチン 10 mg 群のプラセボ群に対する期間平均変化量も有意に大きかった（p<0.001）.

・TSS のベースラインに対する Day 1～3，1W（Day 1～7）及び 2W（Day 8～14）の期間平均変化量は，Day 1～3 の早期から 2W までビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群がプラセボ群に比べて大きかった．TSS の Day 1～14 の毎日の推移でのベースラインに対する平均変化量においても，Day 1 からビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群がプラセボ群に比べて大きく，Day 2 以降は同程度のスコアで Day 14 まで推移した.

・TSS と同様に，発斑スコア（紅斑，膨疹及び総合スコア）及びかゆみスコア（日中，夜間，日中及び夜間の平均）の期間平均変化量も，Day 1～3 の早期から 2W までビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群がプラセボ群に比べて大きかった．これらのスコアの TSS の Day 1～14 の毎日の推移でのベースラインに対する平均変化量（平均値）においても，Day 1 からビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群がプラセボ群に比べて大きく，Day 2 以降は同程度のスコアで Day 14 まで推移した．日中と夜間のかゆみスコアのビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群のプラセボ群との差の推定値は，いずれの評価期間とも夜間に比して日中で数値的には大きかったが，95%CI はいずれも重なっており，大きな違いを認めなかった.

・全般改善度評価では，1 週時，2 週時及び最終評価時のすべての評価時で治験担当医師が改善（著明改善＋中等度改善）と評価した患者の割合は，ビラスチン 20 mg 群では 1 週時：71.0%（71/100 名），2 週時：74.7%（74/99 名），最終評価時：74.7%（74/99 名），ビラスチン 10 mg 群では 1 週時：78.8%（78/99 名），2 週時：84.7%（83/98 名），最終評価時：84.8%（84/99 名），プラセボ群では 1 週時：16.8%（16/95 名），2 週時：30.9%（29/94 名），最終評価時：31.6%（30/95 名）であり，すべての評価時でビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群がプラセボ群に比べて高かった.

・QOL 総合スコアのベースラインからの変化量も，ビラスチン 20 mg 群では 1 週時：-6.1±5.0，2 週時：-6.4±5.0，最終評価時：-6.4±5.1，ビラスチン 10 mg 群では 1 週時：-6.8±5.2，2 週時：-7.2±5.2，最終評価時：-7.2±5.1，プラセボ群では 1 週時：-2.4±3.5，2 週時：-4.0±3.9，最終評価時：-4.0±3.9 であり，すべての評価時でビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群がプラセボ群に比べて大きかった.

・慢性蕁麻疹の症状スコア［TSS，発斑スコア（紅斑，膨疹及び総合スコア）並びにかゆみスコア（日中，夜間，日中及び夜間の平均)］，全般改善度及び QOL 総合スコアのすべての評価項目で，本剤 20 mg 及び 10 mg の有効性に明らかな差を認めなかった．また，TSS，発斑の総合スコア並びに日中及び夜間の平均かゆみスコアを評価項目として，本剤の用量反応性を，プラセボ群，ビラスチン 10 mg 群，ビラスチン 20 mg 群に対して線形型を表す対比係数（1，0，-1），中用量飽和型を表す対比係数（2，-1，-1）及び高用量飽和型を表す対比係数（1，1，-2）を用いて検討した結果，本剤の用量反応性は中用量飽和型に近いことが示唆された．
・重症度スコアの部分集団では，ビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群の各期間での TSS の期間平均変化量のプラセボ群との差の推定値が，重症度スコアの高い（25 点以上）集団の方が低い集団（25 点未満）に比べて大きかったが，投与群間比較の結果では，重症度スコアでの部分集団でビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群はプラセボ群といずれの評価期間でも差を認めたことから，有効性に大きな違いはないと考えた．患者背景の性別分布に投与群間で偏りを認めたが，TSS の期間平均変化量及び投与群間比較の結果に男女間で差を認めなかった．年齢の部分集団（65 歳未満，65 歳以上）でも TSS の期間平均変化量及び投与群間比較の結果に部分集団間で差を認めなかった．

＜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. また, いずれの有害事象も程度は軽度又は中等度であった．
・何らかの有害事象の発現割合は，ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 13.9%（14/101 名），24.0%（24/100 名）及び 19.4%（20/103 名）であり，いずれのビラスチン群の発現割合も，プラセボ群と同程度であった．
・発現割合が最も高かった有害事象は，いずれの投与群でも鼻咽頭炎であり，ビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群及びプラセボ群の発現割合はそれぞれ 4.0%（4/101 名），5.0%（5/100 名），3.9%（4/103 名）であり，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投与群で 2 名以上多く発現した有害事象は，ビラスチン 20 mg 群では接触性皮膚炎［2.0%（2/101 名)］，ビラスチン 10 mg 群では頭痛［3.0%（3/100 名)］及び口腔咽頭痛［2.0%（2/100 名)］であった．しかし，いずれの事象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．
・抗ヒスタミン薬のクラスエフェクトである SOC「神経系障害」に分類される有害事象は，頭痛がビラスチン 20 mg 群，ビラスチン 10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 2/101 名（2.0%），3/100 名 (3.0%), 1/103 名 (1.0%) に発現した. また, 傾眠はそれぞれ 0/101 名 (0.0%), 2/100 名 (2.0%), 3/103 名 (2.9%) に, 浮動性めまい及び感覚鈍麻はビラスチン 10 mg 群のみに発現した［各 1/100 名（1.0%)］．頭痛及び傾眠の発現割合はビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群で同程度であり，浮動性めまい及び感覚鈍麻をビラスチン 10 mg 群のみに認めたが，いずれも少数の発現であり，臨床的に問題となることはないと考えた．なお，これらの有害事象のうち，治験担当医師が副作用と判断した事象はビラスチン 20 mg 群では頭痛 1 名，ビラスチン 10 mg 群では傾眠 2 名であった．
・何らかの副作用の発現割合は，ビラスチン 20 mg 群で 2.0%（2/101 名），ビラスチン 10 mg 群で 6.0%（6/100 名），プラセボ群で 2.9%（3/103 名）であり，ビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群はプラセボ群と比較して同程度であった．

・ビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群の臨床検査値及びバイタルサインは，臨床的に問題となる変動や異常を認めなかった．
・何らかの有害事象の発現割合がビラスチン 20 mg 群に比べビラスチン 10 mg 群でやや高かったが，PT 別ではビラスチン 20 mg 群に比べビラスチン 10 mg 群で 2 名以上多く発現した有害事象は傾眠及び口腔咽頭痛であり，ビラスチン 10 mg 群で発現した有害事象の多くは 1 名で発現したものであった．よって，ビラスチン 20 mg 群及びビラスチン 10 mg 群に発現した有害事象に大きな違いはないと考えた．

以上より，慢性蕁麻疹患者を対象にした本試験で，本剤 20 mg 1 日 1 回投与のプラセボに対する優越性を検証できた．また，本剤 20 mg 及び 10 mg ともに慢性蕁麻疹患者の症状を投与初期から年齢，性別及び重症度の影響を受けずに速やかに改善し，更に，全般改善度及び QOL も早期から改善することが示された．また，本剤 20 mg 又は 10 mg を 14 日間投与したときの有害事象ではプラセボと比べて明らかな差を認めず，ビラスチン投与群で特異的な有害事象もなかった．ビラスチン 20 mg 群とビラスチン 10 mg 群の安全性は同程度であり，良好な安全性を示した．

2.7.6.34　BILA0601/UCI試験（第 5.3.5.1.12 項）

2.7.6.34.1　試験方法及び成績

表題	A double-blind, randomised, dose-ranging trial in four parallel groups of 10, 20 and 30 mg bilastine versus placebo for the treatment of chronic idiopathic urticaria
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： 慢性特発性蕁麻疹（CIU）患者を対象としてビラスチン（以下，本剤）の 4 週間投与時の最も有効で忍容可能な用量を決定する. 副次目的： ・CIU に対する各投与量の有効性を総合的に評価する. ・最終観察時に治験責任医師が各投与量の臨床全般印象尺度（CGI）を用いて総合評価する.
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，用量反応性，国際共同，多施設共同試験
患者数	登録した患者：273 名，ランダム化した患者：222 名，安全性解析対象集団：220 名，intention-to-treat（ITT）：219 名，per protocol set（PPS）：152 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，かゆみの程度，膨疹の数，膨疹の最大の大きさの各症状スコアの合計（TSS_3）の平均値の統計学的に有意な平均差 1.5 ポイント（最大偏差 2.5 ポイント）を検出するのに必要な患者数を計 180 名（1 群あたり 45 名）と算出した. 約 20%の中止率を考慮して，CIU 患者計 228 名（1 群あたり 57 名）を本試験に組み入れることとした.
試験対象集団及び主要な組入れ基準	対象は CIU 患者で，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 ・治験参加の少なくとも 6 週前に慢性蕁麻疹と診断されている ・CIU の症状を認め，組入れ前 1 週間に評価基準に示した各症状スコア（かゆみの程度，膨疹の数，膨疹の最大の大きさ）の中等度以上（≧2）の症状が少なくとも 2 つある ・治験参加前 1 週間において蕁麻疹症状が 2 回以上発現した患者 ・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 除外基準は以下のとおりであった. ・CIU の評価を妨げる皮膚疾患を有する ・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 ・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

	・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た，又は過去 3 ヶ月以内に他の試験に参加した
治験薬 用法・用量	被験薬： 本剤（10 mg，20 mg 及び 30 mg） 本剤 10 mg，20 mg 及び 30 mg をそれぞれ含む錠剤（Lot No. 10 mg 錠：[redacted]，20 mg 錠：[redacted]，30 mg 錠：[redacted]） 対照薬： プラセボ プラセボ錠（Lot No. [redacted]） 【用法・用量】 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．その後，治験薬を 1 回 1 錠，1 日 1 回で 28 日間経口投与した．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）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 日目の来院（ベースライン）に対する 28 日目の患者評価による過去 1 週間の TSS_3 の変化 副次評価項目： ・TSS_3 の変化 ・かゆみの程度スコアの変化 ・膨疹の数スコアの変化 ・膨疹の最大の大きさスコアの変化 ・14 日目及び 28 日目の視覚的アナログ尺度の変化 ・治験責任医師が評価する CGI ・14 日目及び 28 日目の患者評価による発症期間の変化 患者は 3 項目（かゆみの程度，膨疹の数，膨疹の最大の大きさ）の症状スコアを評価した．1 日 2 回（朝及び夜），12 時間前から評価時までの各症状スコアを 0-3 のスコアで評価し，日誌に記載した． 合計スコアの定義： ・TSS_3 かゆみの程度，膨疹の数，膨疹の最大の大きさの各症状スコアの合計

Scale of symptoms

Symptom/sign	Values	Score
Itching intensity	0= Absent 1= Mild (not annoying) 2= Moderate (little disruption of activity) 3= severe (intense with disruption of activity)	
Wheals number	0= Absent 1= Some (≤ 10) 2= Numerous (> 10) 3= Extensive areas of the body covered	
Maximum size of the wheals	0= Absent 1= ≤ 1.5 cm 2= > 1.5 cm and < 2.5 cm 3= > 2.5 cm	
	TOTAL	

【安全性】

・試験期間を通じた有害事象プロファイル，0 日目及び 28 日目の心電図並びに血液検査の結果を比較した．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，0 日目の来院（ベースライン）に対する 28 日目の患者評価の TSS_3 の変化とした．最も有効な用量を検出するため，すべての用量とプラセボを比較した．TSS_3 は，最終スコアを従属変数，0 日目のスコアを共変量，投与群を主要な因子とし，共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した．各投与群の平均 TSS_3 の減少及び有意差が認められた投与群のみの平均差を正規近似後に 95%信頼区間で推定した．治験責任医師の CGI は，各カテゴリーの患者の割合を用いて要約した．

第 1 種の過誤率α＝0.05 を用いた．

【安全性】

有害事象を投与群別に示し，重篤な事象及び副作用は特記した．

有害事象は medical dictionary for regulatory activities version 4.0 を用いて分類し, 最悪の重症度別に示した．重篤な有害事象はすべて叙述した．

血液学的及び生化学的検査値の臨床的意義について示した．

心拍数，収縮期・拡張期血圧及びそれらの 0 日目と 28 日目の変化量を示し，t 検定を用いて各用量及びプラセボ間で解析した．心電図の変動も同様に解析した．

結果

【患者の内訳】

患者の内訳を次表に示した．

Population	Placebo	Bilastine 10 mg	Bilastine 20 mg	Bilastine 30 mg	Total
Included	---	---	---	---	273
Randomised	54(24.3%)	53(23.9%)	58(26.1%)	57(25.7%)	222
Safety	53(24.1%)	53(24.1%)	58(26.4%)	56(25.4%)	220*
Intent-to-treat	53(24.2%)	53(24.2%)	57(26.0%)	56(25.6%)	219**
Per Protocol	29(19.1%)	37(24.3%)	38(25.0%)	48(31.6%)	152

*Patients ## 253 and 345 were randomised but they did not received any medication
**Patient # 223 did not perform correct efficacy analysis

登録した患者 273 名のうち，51 名をランダム化しなかった．主な理由は，「選択/除外基準で不適格」が 35 名，「患者の意思」が 6 名であった．ランダム化しなかった理由一覧を次に示した．

Reason	Number of patients
Inclusion-exclusion criteria	35 (68.63%)
Inclusion-exclusion criteria. Patient unwilling or unable to continue therapy and Patient decision	1 (1.96%)
Inclusion-exclusion criteria and AE	1 (1.96%)
Forbidden medication	4 (7.84%)
Patient unwillining to continue therapy	1 (1.96%)
Poor Compliance to Protocol	2 (3.92%)
Patient Decision	6(11.76%)
Other: Worsening Urticaria	1 (1.96%)
TOTAL	51 (100%)

ランダム化した患者 222 名のうち，2 名（理由：「患者の意思」，「有害事象，追跡不能」）は治験薬を投与しなかった．
治験薬を投与した患者のうち，34 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 10 mg 群：6 名
「選択/除外基準で不適格」1 名，「有害事象」1 名，「患者の意思」2 名，「患者が好まない又は試験継続できない」1 名，「その他」1 名．

・ビラスチン 20 mg 群：10 名
「選択/除外基準で不適格」3 名，「有害事象」1 名，「患者の意思」1 名，「服薬不順守」1 名，「患者が好まない又は試験継続できない」2 名，「その他」2 名．

・ビラスチン 30 mg 群：2 名
「選択/除外基準で不適格」1 名，「患者の意思」1 名．

・プラセボ群：16 名
「患者の意思」8 名，「患者が好まない又は試験継続できない」4 名，「選択/除外基準で不適格」1 名，「有害事象」1 名，「その他」2 名．

【有効性】
主要評価項目：
・0 日目の来院（ベースライン）に対する 28 日目の患者評価の TSS_3 の変化
PPS を解析対象とした 0 日目の TSS_3 で補正した 28 日目の TSS_3，0 日目からの変化量と変化率を

次表に，各来院時の TSS_3 の推移を次図に示した．

TSS_3 at Day 28: Patient's Assessment (PPS)

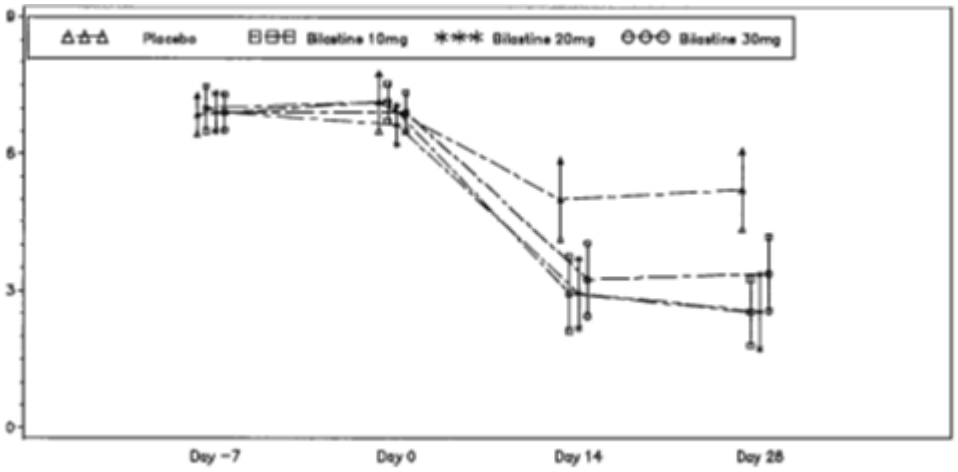
Variable	Placebo n=29	Bilastine 10 mg n=37	Bilastine 20 mg n=38	Bilastine 30 mg n=48	Test
TSS at day 0	7.1 (1.7)	7.1 (1.2)	6.6 (1.3)	6.9 (1.5)	
TSS at day 28[2]	5.2 (2.2)	2.5 (2.2)	2.6 (2.5)	3.4 (2.8)	p<0.001[A] p<0.001[B] p=0.004[C]
Change in TSS[1]	-1.9 (2.8)	-4.6 (2.4)	-4.1 (2.9)	-3.5 (3.2)	p<0.001[A] p=0.003[B] p=0.026[C]
% Change in TSS[1]	-22.7 (39.0)	-63.7 (30.5)	-59.6 (40.3)	-49.2 (40.4)	p<0.001[A] p<0.001[B] p=0.006[C]

Individual % change in TSS_3

1) T test between each dose of bilastine and placebo
2) ANCOVA adjusted by TSS_3 at day 0 between each dose of bilastine and placebo

A) Placebo vs bilastine 10 mg
B) Placebo vs bilastine 20 mg
C) Placebo vs bilastine 30 mg

注）表中の TSS は TSS_3 を示す



Evolution of TSS_3 for the Patients' assessment (mean and 95%CI)

患者評価の 28 日目の TSS_3 は，ビラスチン群の各用量とプラセボ群の間に有意差を認めた．ITT を解析対象とした場合も，同様の結果であった（次表）．

TSS_3 at Day 28: Patients' Assessment (ITT)

Variable	Placebo n=53	Bilastine 10 mg n=53	Bilastine 20 mg n=57	Bilastine 30 mg n=56	Test
TSS at day 0[1]	7.0 (1.8)	7.1 (1.3)	6.8 (1.6)	7.0 (1.5)	p=0.806[A] p=0.526[B] p=0.953[C]
TSS at day 28[2]	5.4 (2.5)	2.7 (2.3)	2.7 (2.8)	3.5 (2.9)	p<0.001[A] p<0.001[B] p<0.001[C]
Change in TSS[1]	-1.6 (2.8)	-4.3 (2.5)	-4.0 (3.0)	-3.5 (3.1)	p<0.001[A] p<0.001[B] p<0.001[C]
% Change in TSS[1]	-18.1 (48.6)	-61.3 (32.0)	-58.9 (40.7)	-48.8 (40.1)	p<0.001[A] p<0.001[B] p<0.001[C]

Individual % change in TSS_3

1) T test between each dose of bilastine and placebo
2) ANCOVA adjusted by TSS_3 at day 0 between each dose of bilastine and placebo

A) Placebo vs bilastine 10 mg
B) Placebo vs bilastine 20 mg
C) Placebo vs bilastine 30 mg

注）表中の TSS は TSS_3 を示す

副次評価項目（解析対象：PPS）：

・TSS_3 の変化

- 0 日目から 14 日目の患者評価の TSS_3 の変化量及び変化率，0 日目から 28 日目の医師評価の TSS_3 の変化量に，本剤の各用量群とプラセボ群に有意差を認めた．また，変化率にビラスチン 10 mg 群及び 30 mg 群とプラセボ群に有意差を認めた．
- 治療期間（28 日間）の患者評価の TSS_3 の曲線下面積，各患者の 0 日目からの TSS_3 変化量として算出した曲線下面積についても，本剤の各用量群とプラセボ群に有意差を認めた．

・かゆみの程度スコアの変化

- 0 日目から 14 日目及び 28 日目の患者評価のかゆみの程度スコアの変化量及び変化率, 0 日目から 28 日目の患者評価のかゆみの程度スコアの曲線下面積, 各患者の 0 日目からのかゆみの程度スコアの変化量（ビラスチン 30 mg 群を除く）として算出した曲線下面積は，本剤の各用量群とプラセボ群の間に有意差を認めた．
- 0 日目から 14 日目及び 28 日目の医師評価のかゆみの程度スコアの変化量及び変化率は，ビラスチン 30 mg 群の 28 日目の変化量を除いて, 本剤の各用量群とプラセボ群の間に有意差を認めた．

・膨疹の数スコアの変化

- 0 日目から 14 日目及び 28 日目の患者評価の膨疹の数スコアの変化量及び変化率, 0 日目から 28 日目の患者評価の膨疹数スコアの曲線下面積，各患者の 0 日目からの膨疹数スコアの変化量として算出した曲線下面積は，28 日目の変化量を除いて，本剤の各用量群とプラセボ群の間に有意差を認めた．
- 0 日目から 28 日目の医師評価の膨疹の数スコアの変化量及び変化率は，本剤の各用量群とプラセボ群の間に有意差を認めた．

・膨疹の最大の大きさスコアの変化

- 0 日目から 28 日目の患者評価の膨疹の最大の大きさスコアの変化量及び変化率，0 日目から 28 日目の患者評価の膨疹の最大の大きさスコアの曲線下面積，各患者の 0 日目からの膨疹の最大の大きさスコアの変化量として算出した曲線下面積は，本剤の各用量群とプラセボ群の間に有意差を認めた．
- 0 日目から 28 日目の医師評価の膨疹の最大の大きさスコアの変化量及び変化率は，本剤の各用量群とプラセボ群の間に有意差を認めた．

・14 日目及び 28 日目の視覚的アナログ尺度の変化

- CIU によって生じる不快感の視覚的アナログ尺度による全般的評価では，ビラスチン 20 mg 群とプラセボ群の間及びビラスチン 30 mg 群とプラセボ群の間の 14 日目の変化率，並びにビラスチン 20 mg 群とプラセボ群の間の 28 日目の変化率を除いて，14 日目及び 28 日目に本剤の各用量群とプラセボ群の間に有意差を認めた．

・治験責任医師が評価する CGI

- ビラスチン群の各用量とプラセボ群の間に有意差を認めた．

・14 日目及び 28 日目の患者評価による発症期間の変化

- 平均発症期間は，すべてのビラスチン群とプラセボ群の間に有意差を認めなかった．

【安全性】

・有害事象が少なくとも 1 件以上発現した患者の割合は，ビラスチン 10 mg 群：47.2%（25/53 名），ビラスチン 20 mg 群：51.7%（30/58 名），ビラスチン 30 mg 群：44.6%（25/56 名）及びプラセボ群：32.1%（17/53 名）であり，ビラスチン 20 mg 群とプラセボ群の間に差を認めた（カイ二乗検定：p＝0.036）．それ以外のビラスチン群（10 mg 群及び 30 mg 群）とプラセボ群との間には有意差を認めなかった．

・副作用が少なくとも 1 件以上発現した患者の割合は，ビラスチン 10 mg 群：7.5%（4/53 名），ビラスチン 20 mg 群：12.1%（7/58 名），ビラスチン 30 mg 群：19.6%（11/56 名）及びプラセボ群：1.9%（1/53 名）であり，ビラスチン 30 mg 群とプラセボ群の間に有意差を認めた（カイ二乗検定：p＝0.003）．

・発現割合が高かった有害事象は，「感染症および寄生虫症」で鼻咽頭炎 9/220 名（4.1%）［ビラスチン 10 mg 群：3/53 名（5.7%），ビラスチン 20 mg 群：2/58 名（3.4%），ビラスチン 30 mg 群：3/56 名（5.4%），プラセボ群：1/53 名（1.9%）］，「神経系障害」で頭痛 NOS 31/220 名（14.1%）［ビラスチン 10 mg 群：6/53 名（11.3%），ビラスチン 20 mg 群：13/58 名（22.4%），ビラスチン 30 mg 群：6/56 名（10.7%），プラセボ群：6/53 名（11.3%）］及び傾眠 9/220 名（4.1%）［ビラスチン 10 mg 群：1/53 名（1.9%），ビラスチン 20 mg 群：2/58 名（3.4%），ビラスチン 30 mg 群：5/56 名（8.9%），プラセボ群：1/53 名（1.9%）］であった．しかし，投与群間に統計学的有意差を認めなかった．

・発現割合が高かった副作用は，「神経系障害」で傾眠 7/220 名（3.2%）［ビラスチン 10 mg 群：1/53 名（1.9%），20 mg 群：2/58 名（3.4%），30 mg 群：4/56 名（7.1%）及びプラセボ群：0/53 名（0.0%）］であった．ほとんどの副作用は軽度であったが，6 件（上腹部痛：ビラスチン 30 mg，おくび：ビラスチン 20 mg，不快感：ビラスチン 10 mg，回転性めまい：ビラスチン 10 mg，傾眠：ビラスチン 20 mg，言語障害：ビラスチン 10 mg）が中等度，1 件は高度（頭痛：ビラスチン 20 mg）であった．

・試験期間中に死亡例はなかった．重篤な有害事象は 3 件発現した．このうちの 2 件［子宮頚部

	上皮異形成及び不安発作］はビラスチン 10 mg 群で発現し，残りの 1 件（蕁麻疹増悪）はランダム割付前に発現したが，いずれも本剤との因果関係は否定された． ・すべての臨床検査値（血液学的検査及び生化学的検査）は，試験終了時にベースラインとの有意差を認めなかった． ・バイタルサイン（体重，収縮期及び拡張期血圧，心拍数）はいずれも臨床的な有意差を認めなかった．しかし，ビラスチン 10 mg 群とプラセボ群で体重を比較すると，統計学的に有意差を認めた（p＝0.029）．心電図データでは統計学的に有意差を認めなかった．
結論	本試験の結果から，本剤 10 mg，20 mg 及び 30 mg はプラセボに比べて蕁麻疹の症状の改善が高く，安全性プロファイルはプラセボと類似していたと結論付けられる．以上の結果から，本試験で認めた差を確認するためにさらに第 III 相試験を行う必要がある．
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.35　BILA2006/UCI試験（第 5.3.5.1.13 項）

2.7.6.35.1　試験方法及び成績

表題	Double-blind, randomized, placebo-controlled, phase III study comparing the efficacy and safety of bilastine 20 mg once daily and levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idopathic urticaria
実施地域	アルゼンチン，ベルギー，フランス，ドイツ，ポーランド，ルーマニア，スペイン
実施期間	2006 年 10 月 3 日（最初の患者の登録日） 2007 年 8 月 7 日（最後の患者の完了日）
開発段階	第 III 相
目的	主目的： 慢性特発性蕁麻疹（以下，CIU）患者を対象としてビラスチン（以下，本剤）の 4 週間投与時の有効性及び安全性をレボセチリジン及びプラセボと比較する． 副次目的： ・CIU に対する本剤の総合的な有効性をレボセチリジンと比較して評価する． ・最終投与時に治験責任医師が臨床全般印象尺度（CGI）を用いて総合評価する． ・生活の質（QOL）を皮膚科用 QOL 質問票を用いて評価する． ・以下の項目を評価することで，各治験薬の忍容性を評価する． 有害事象，投与前後の血液学的検査及び生化学的検査，心電図
試験方法	二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，実薬対照（レボセチリジン 5 mg），並行群間比較，国際共同，多施設共同試験
患者数	スクリーニングした患者：587 名，ランダム化した患者：525 名，安全性解析対象集団：522 名，intention-to-treat（ITT）：516 名，per protocol set（PPS）：434 名．
患者数の設定根拠	両側 2 標本 t 検定を用いて，有意水準 95%（α=0.05）及び検出力 80%で，両群の平均値が等しい（本剤 20 mg =レボセチリジン 5 mg）とする帰無仮説と各群の推定標準偏差が 3.0 で両群の平均値が等しくない（本剤 20 mg ≠レボセチリジン 5 mg）とする対立仮説でのかゆみの程度，膨疹の数，膨疹の最大の大きさの各症状スコアの合計（TSS_3）の差 1.0 を検出するために必要な患者数を各投与群 142 名と算出した． 約 20%の中止率を考慮して，CIU 患者計 540 名（各投与群 180 名）を本試験に組み入れることとした．
試験対象集団及び主要な組入れ基準	CIU 患者を対象として，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 ・治験参加の少なくとも 6 週前に慢性蕁麻疹と診断されており，少なくとも 1 週間に 3 回は定期的にかゆみを伴う紅斑性皮膚膨疹を認める ・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 ・組み入れ前（-7 日目）及びランダム割付日前（0 日目）の 1 週間以内に，CIU の症状を認め，少なくとも 3 日間（連日でなくてもよい）に評価基準に示した 3 つの症状スコア（かゆみの程度，膨疹の数，膨疹の最大の大きさ）のうち少なくとも 2 つが中等症スコア（2 以上）である ・治験実施計画書で予定された必要な来院日に来院し，日誌のすべての項目を埋める意志がある ・試験参加のための診察を受け，正常である 除外基準は以下のとおりであった． ・CIU の評価を妨げる皮膚疾患を有する

	・ホジキン病，リンパ腫，白血病及び癌など自己免疫疾患の既往歴がある ・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，ベンズイミダゾール剤又は乳糖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 ・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 ・本試験の性質，範囲及び起こり得る影響を理解することができない精神状態にある．又は，同意説明文書に署名することができない. ・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 ・H_1受容体拮抗薬が効かないことが分かっている ・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た，又は過去 3 ヶ月以内に他の試験に参加した
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（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： レボセチリジン レボセチリジン 5 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】 治験薬は 1 回 1 カプセル，1 日 1 回で 28 日間経口投与した．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 1 日 1 回 28 日間の反復投与を受けた.
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： ・28 日間の午前/午後（両者の平均）の reflective な患者評価の TSS_3 のベースライン（ランダム化前の症状が最大であった 3 日間の平均値）からの変化 副次評価項目：

	・最初の 14 日間の午前/午後（両者の平均）の患者の reflective な評価による TSS_3 のベースラインからの変化 ・28 日間の午前/午後の患者の reflective な評価による各症状スコアのベースラインからの変化 ・0 日目に対する 28 日目及び 14 日目の患者の instantaneous な評価による TSS_3 の変化量及び変化率 ・0 日目に対する 28 日目及び 14 日目の患者の instantaneous な評価による各症状スコアの変化量及び変化率 ・0 日目に対する 28 日目及び 14 日目の治験責任医師の instantaneous な評価による TSS_3 の変化量及び変化率 ・0 日目に対する 28 日目及び 14 日目の治験責任医師の instantaneous な評価による各症状スコアの変化及び変化率 ・28 日間の午前/午後（両者の平均）の患者の reflective な評価による蕁麻疹複合スコア（UCS_2）のベースラインからの変化 ・0 日目に対する 28 日目及び 14 日目の患者の instantaneous な評価による UCS_2 の変化及び変化率 ・0 日目に対する 28 日目及び 14 日目の治験責任医師の instantaneous な評価による UCS_2 の変化 ・投与期間の患者評価の TSS_3 の曲線下面積 ・投与期間の最初の 14 日間の患者評価の TSS_3 の曲線下面積 ・投与期間の患者評価の各症状スコアの曲線下面積 ・投与期間の最初の 14 日間の患者評価の各症状スコアの曲線下面積 ・ベースラインで補正した投与期間の患者評価の TSS_3 の曲線下面積 ・ベースラインで補正した投与期間の最初の 14 日間の患者評価の TSS_3 の曲線下面積 ・ベースラインで補正した投与期間の患者評価の各症状スコアの曲線下面積 ・ベースラインで補正した投与期間の最初の 14 日間の患者評価の各症状スコアの曲線下面積 ・投与期間の患者評価の UCS_2 の曲線下面積 ・投与期間の皮膚科用 QOL 質問票で評価した QOL 指数の 0 日目からの変化．皮膚科用 QOL 質問票の各項目も解析した． ・14 日目及び 28 日目に視覚的アナログ尺度を用い評価した CIU が原因の不快感の過去 1 週間の全般的評価 ・治験責任医師が評価する CGI ・各来院時の睡眠に及ぼす蕁麻疹の影響の評価 患者は 3 項目（かゆみの程度，膨疹の数，膨疹の最大の大きさ）の症状スコアを評価した．1 日 2 回（朝及び夜），12 時間前からの reflective な評価と評価時点の instantaneous な評価を 0-3 のスコアで日誌カードに記載した． 睡眠に及ぼす蕁麻疹の影響は，5 段階スケール（0：全くない，1：少しあり，2：中程度にある，3：多分にある，4：とてもひどい）で評価前 1 週間の程度を評価した．

Efficacy assessment

Symptom/sign	Values	Score
Itching intensity	0 = Absent 1 = Mild (not annoying) 2 = Moderate (little disruption of activity) 3 = Severe (intense with disruption of activity)	
Wheals number	0 = Absent 1 = Some (≤ 10) 2 = Numerous (>10) 3 = Extensive areas of the body covered	
Maximum size of the wheals	0 = Absent 1 = ≤ 1'5 cm 2 = > 1'5 cm y < 2'5 cm 3 = ≥2'5 cm	
	TOTAL	

合計スコアの定義：

・TSS_3

かゆみの程度，膨疹の数，膨疹の最大の大きさの各症状スコアの合計

・UCS_2

かゆみの程度，膨疹の数の各症状スコアの合計

【安全性】

治験薬の忍容性を次の項目で評価した：

・有害事象

・0 日目及び 28 日目の血液学的検査及び生化学的検査

・0 日目及び 28 日目の心電図

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

主解析の解析対象集団は ITT とした.

TSS_3 の変化（28 日間の平均 TSS_3－ベースラインの TSS_3）を従属変数，ベースラインの TSS_3 を共変量，投与群を主要因子とする共分散分析モデルで解析した．また，last observation carried forward（LOCF）法を用いた．症状の変化に関連する副次評価項目も主要評価項目と同様な解析を行った.

曲線下面積に関連するすべての副次評価項目は，TSS_3 の曲線下面積を従属変数とし，投与群を主要因子として分散分析モデルで解析した.

CGI は，各カテゴリーの患者の割合を用いて要約した．探索的な目的で結果を Kruskal-Wallis 検定などのノンパラメトリック法を用いて解析した.

各来院時の睡眠スケールに及ぼす蕁麻疹の影響の評価を示し，カイ二乗検定又は Fisher の直接確率検定を用いて解析した.

患者日誌を用いて評価した毎日の症状の変化及びベースライン値からの個々の変化をグラフで示した.

有害事象は medical dictionary for regulatory activities version 9.0 を用いて分類し，投与群別に示した．有害事象及び副作用の発現割合を要約し，心電図及び臨床検査値と共に示した.

結果

【患者の内訳】

患者の内訳を次表に示した.

Population	Bilastine 20 mg	Levocetirizine 10 mg	Placebo	Total*
Screened	---	---	---	587
Randomized	174 (100.0%)	167 (100.0%)	184 (100.0%)	525 (100.0%)
Safety	173 (99.4%)	165 (98.8%)	184 (100.0%)	522 (99.4%)
Intent-to-treat	172 (98.9%)	163 (97.6%)	181 (98.4%)	516 (98.3%)
Per Protocol	151 (86.8%)	132 (79.0%)	151 (82.1%)	434 (82.7%)

*Percentages over randomized population.

Patients 108/305, 704/999 and 704/2005 did not take any dose of the study medication.

注）Levocetirizine 10 mg は Levocetirizine 5 mg の誤記.

スクリーニングした患者 587 名のうち，62 名（「選択/除外基準で不適格」48 名，「患者の意思」5 名，「スクリーニング対象外」1 名，「追跡不能」6 名及び「その他」2 名）はランダム化しなかった.

ランダム化した 525 名のうち，3 名（「心電図に重大な異常」2 名，「選択/除外基準で不適格」1 名）は治験薬を投与しなかった.

治験薬を投与した 522 名のうち 65 名が投与を中止した．各群の中止理由を次に示した.

・ビラスチン群：15 名

「効果なし」5 名，「有害事象」3 名，「患者の意思」4 名，「追跡不能」1 名及び「その他」2 名.

・レボセチリジン群：15 名

「効果なし」7 名，「患者の意思」4 名，「服薬不順守」1 名，「追跡不能」2 名，「その他」1 名.

・プラセボ群：35 名

「効果なし」24 名，「有害事象」1 名，「患者の意思」3 名，「服薬不順守」3 名，「追跡不能」2 名，「その他」2 名.

「効果なし」で試験中止となった患者は，プラセボ群で 13.0%（24/184 名）と多かった［ビラスチン群 2.9%（5/173 名），レボセチリジン群 4.2%（7/165 名）］.

【有効性】（解析対象集団：ITT）

主要評価項目

・28 日間の午前/午後（両者の平均）の reflective な患者評価による TSS_3 のベースラインからの変化

ITT を解析対象とし，28 日間の午前/午後（両者の平均）の reflective な患者評価による TSS_3 のベースラインからの変化量の要約を次表に示した．28 日間の患者の reflective な評価による TSS_3 のベースラインからの変化量は，投与群間で有意差を認め（ANCOVA；$p<0.001$），対比較でビラスチン群とプラセボ群，レボセチリジン群とプラセボ群で有意差を認めた（Tukey 検定；$p<0.001$）．同様の結果が，PPS でも得られ，ビラスチン群とレボセチリジン群では有意な差があった（Tukey 検定；$p=0.027$）.

Change from baseline in the AM/PM TSS_3 over the 28 days of treatment period (ITT population)

Variable (mean (s.d.))	Bilastine 20 mg n=172	Levocetirizine 5 mg n=163	Placebo n=181	Test
TSS_3 at baseline	6.87 (1.07)	6.70 (0.94)	6.70 (1.05)	
TSS_3 at day 28 (LOCF)	2.64 (2.06)	2.07 (1.78)	3.72 (2.13)	
Change in TSS_3	-4.23 (2.1)	-4.63 (1.91)	-2.99 (2.16)	ANCOVA[1] p<0.001

1) ANCOVA adjusted by TSS_3 at baseline

副次評価項目

・最初の 14 日間の午前/午後（両者の平均）の患者の reflective な評価による TSS_3 のベースラインからの変化

14 日間の投与後の患者の reflective な評価による TSS_3 のベースラインからの変化量の要約を次表に示した．14 日間の患者の reflective な評価による TSS_3 のベースラインからの変化量は，投与群間で有意差を認め（ANCOVA；p<0.001），対比較でビラスチン群とプラセボ群，レボセチリジン群とプラセボ群で有意差を認めた（Tukey 検定；p<0.001）．

Change from baseline in the AM/PM TSS_3 over the first 14 days of treatment according to patient's assessment on the diary card (ITT population).

Variable (mean (s.d.))	Bilastine 20 mg n=172	Levocetirizine 5 mg n=163	Placebo N=181	Test
TSS_3 at baseline	6.87 (1.07)	6.70 (0.94)	6.70 (1.05)	
TSS_3 at day 14 (LOCF)	2.88 (2.01)	2.35 (1.76)	4.1 (1.97)	
Change in TSS_3	-3.99 (2.07)	-4.35 (1.95)	-2.61 (1.98)	ANCOVA[1] p<0.001

1) ANCOVA adjusted by TSS_3 at baseline

・28 日間の午前/午後の患者の reflective な評価による各症状スコアのベースラインからの変化

ITT を解析対象とした 28 日間の午前/午後（両者の平均）の reflective な患者評価の各症状スコアのベースラインからの変化量の要約を次表に示した．28 日間の患者の reflective な評価による各症状スコアのベースラインからの変化量は，投与群間で有意差を認め（ANCOVA；p<0.001），対比較でビラスチン群とプラセボ群，レボセチリジン群とプラセボ群で有意差を認めた（Tukey 検定；p<0.001）．ビラスチン群とレボセチリジン群では膨疹の最大の大きさに有意な差があった（Tukey 検定；p=0.020）．

Change from baseline in each of the AM/PM symptoms over the 28 days according to the patient's assessment on the diary card (ITT population)

Variable (mean (s.d.))	Bilastine 20 mg n=172	Levocetirizine 5 mg n=163	Placebo n=181	Test
Itching				
Itching at baseline	2.32 (0.45)	2.23 (0.44)	2.29 (0.44)	
Itching at 28 days (LOCF)	0.84 (0.69)	0.67 (0.6)	1.27 (0.77)	
Change in itching	-1.48 (0.73)	-1.56 (0.67)	-1.01 (0.78)	ANCOVA[1] p<0.001
Wheals				
Wheals at baseline	2.24 (0.43)	2.15 (0.43)	2.17 (0.43)	
Wheals at 28 days (LOCF)	0.88 (0.72)	0.68 (0.61)	1.17 (0.69)	
Change in wheals	-1.37 (0.73)	-1.47 (0.7)	-1.00 (0.74)	ANCOVA[1] p<0.001
Maximum size of wheals				
Size at baseline	2.3 (0.53)	2.32 (0.47)	2.25 (0.54)	
Size at 28 days (LOCF)	0.92 (0.77)	0.72 (0.65)	1.28 (0.77)	
Change in size	-1.37 (0.83)	-1.60 (0.75)	-0.97 (0.8)	ANCOVA[1] p<0.001

1) ANCOVA adjusted by each symptom of the TSS_3 at baseline

・0 日目に対する 28 日目及び 14 日目の患者の instantaneous な評価による TSS_3 の変化量及び変化率

14 日目及び 28 日目の患者の instantaneous な評価による TSS_3 のベースラインからの変化量（ANCOVA；p<0.001）及び変化率（ANOVA；p<0.001）は投与群間で有意差を認め，対比較でビラスチン群とプラセボ群，レボセチリジン群とプラセボ群で有意差を認めた（次表）．

Change and percentage of change in the TSS_3, according to the patient's assessment at day 14 and day 28 versus day 0 visit (ITT population)

Variable (mean (s.d.))	Bilastine 20 mg n=172	Levocetirizine 5 mg n=163	Placebo n=181	Test
TSS_3 at day 0	6.74 (1.37)	6.44 (1.15)	6.46 (1.29)	ANOVA p=0.051
TSS_3 at day 14	1.98 (2.24)	1.58 (2.04)	2.82 (2.66)	
Change in TSS_3	-4.71 (2.47)	-4.86 (2.29)	-3.61 (2.75)	ANCOVA[1] p<0.001
% Change in TSS_3	-69.91 (33.87)	-74.91 (33.03)	-55.04 (43.68)	ANOVA p<0.001
TSS_3 at day 28	1.95 (2.51)	1.38 (2.29)	2.63 (2.78)	
Change in TSS_3	-4.81 (2.64)	-5.07 (2.45)	-3.84 (2.92)	ANCOVA[1] p<0.001
% Change in TSS_3	-70.93 (37.42)	-78.44 (35.33)	-57.98 (47.52)	ANOVA p<0.001

Individual % change in TSS_3

1) ANCOVA adjusted by TSS_3 at day 0

・0 日目に対する 28 日目及び 14 日目の患者の instantaneous な評価による各症状スコアの変化量及び変化率

14 日目及び 28 日目の患者の instantaneous な評価による各症状スコアのベースラインからの変化量及び変化率の要約を次表に示した．14 日目及び 28 日目の患者の instantaneous な評価による各症状スコアのベースラインからの変化量（ANCOVA；p<0.001）及び変化率（ANOVA；p<0.001）は投与群間で有意差を認めた．対比較では，28 日間後の膨疹の最大の大きさの変化量及び変化率を除いて，患者の instantaneous な評価による各症状スコアの変化及び変化率でビラスチン群はプラセボ群より統計的に優れていた．レボセチリジン群はプラセボ群よりいずれの項目においても統計的に優れていた．

Change and percentage of change in each of the symptoms socre according to the patient's assessment at day 28 and day 14 visits versus day 0 visit on instantaneous symptom (ITT population)

Variable (mean (s.d.))	Bilastine 20 mg n=172	Levocetirizine 5 mg n=163	Placebo n=181	Test
Itching				
Itching at baseline	2.29 (0.64)	2.16 (0.53)	2.18 (0.62)	ANOVA p=0.090
Itching at Day 14	0.64 (0.77)	0.47 (0.71)	0.94 (0.91)	
Change in itching	-1.63 (0.97)	-1.69 (0.84)	-1.20 (1.04)	ANCOVA[1] p<0.001
% Change in itching	-70.39 (38.23)	-78.03 (34.12)	-52.95 (49.36)	ANOVA p<0.001
Itching at Day 28	0.59 (0.81)	0.41 (0.72)	0.87 (0.98)	
Change in itching	-1.71 (0.94)	-1.75 (0.85)	-1.31 (1.11)	ANCOVA[1] p<0.001
% Change in itching	-73.95 (36.98)	-80.71 (34.91)	-56.67 (52.98)	ANOVA p<0.001
Wheals				
Wheals at baseline	2.17 (0.62)	2.04 (0.59)	2.06 (0.59)	ANOVA p=0.073
Wheals at Day 14	0.67 (0.82)	0.52 (0.73)	0.91 (0.91)	
Change in wheals	-1.49 (0.93)	-1.53 (0.83)	-1.15 (1.04)	ANCOVA[1] p<0.001
% Change in wheals	-68 (39.93)	-74.24 (37.35)	-52.20 (51.19)	ANOVA p<0.001
Wheals at Day 28	0.63 (0.88)	0.46 (0.79)	0.86 (0.96)	
Change in wheals	-1.54 (0.96)	-1.60 (0.95)	-1.20 (1.1)	ANCOVA[1] p<0.001
% change in wheals	-69.72 (43.63)	-75.89 (44.68)	-55.4 (55.39)	ANOVA p<0.001
Maximum size of wheals				
Size at baseline	2.27 (0.66)	2.24 (0.6)	2.23 (0.64)	ANOVA p=0.776
Size at Day 14	0.67 (0.86)	0.59 (0.85)	0.98 (1)	
Change in size	-1.59 (0.93)	-1.64 (1)	-1.26 (1.07)	ANCOVA[1] p<0.001
% change in size	-70.35 (36.67)	-71.86 (40.31)	-55.56 (45.88)	ANOVA p<0.001
Size at Day 28	0.73 (1.01)	0.52 (0.89)	0.90 (1)	
Change in size	-1.56 (1.13)	-1.72 (0.99)	-1.33 (1.1)	ANCOVA[1] p<0.001
% change in size	-66.37 (49.45)	-76.52 (40.66)	-60.04 (47.24)	ANOVA p<0.001

Individual % change in each symptom of TSS_3

1) ANCOVA adjusted by each symptom of TSS_3 at day 0

・0 日目に対する 28 日目及び 14 日目の治験責任医師の instantaneous な評価による TSS_3 の変化量及び変化率

14 日目及び 28 日目の治験責任医師の instantaneous な評価と患者評価の結果は類似しており，ビラスチン群及びレボセチリジン群はプラセボ群に比べて TSS_3 の変化量及び変化率に有意差が認められた.

・0 日目に対する 28 日目及び 14 日目の治験責任医師の instantaneous な評価による各症状スコアの変化及び変化率

14 日目及び 28 日目の治験責任医師の instantaneous な評価と患者評価の結果は類似しており，ビラスチン群及びレボセチリジン群はプラセボ群に比べて各症状スコアの変化量及び変化率に有意差が認められた.

・28 日間の午前/午後（両者の平均）の患者の reflective な評価による UCS_2 のベースラインからの変化

28 日間の患者の reflective な評価による UCS_2 のベースラインからの変化量の要約を次表に示した. 28 日間の患者の reflective な評価による UCS_2 のベースラインからの変化量に投与群間で有意差が認められた（ANCOVA；$p<0.001$）. 群間比較で，ビラスチン群及びレボセチリジン群はプラセボ群より統計学的に優れていた.

Change from baseline in the UCS_2 over the 28 days of treatment according to the diary card (ITT population)

Variable (mean (s.d.)	Bilastine 20 mg n=172	Levocetirizine 5 mg n=163	Placebo n=181	Test
UCS_2 at baseline	4.57 (0.75)	4.38 (0.71)	4.45 (0.74)	
UCS_2 at day 14 (LOCF)	1.71 (1.35)	1.35 (1.17)	2.44 (1.42)	
Change in UCS_2	-2.85 (1.38)	-3.03 (1.27)	-2.01 (1.47)	ANCOVA[1] p<0.001

1) ANCOVA adjusted by UCS_2 at baseline

・0 日目に対する 28 日目及び 14 日目の患者の instantaneous な評価による UCS_2 の変化及び変化率
患者の instantaneous な評価による UCS_2 の 0 日目に対する 28 日目及び 14 日目の変化量（ANCOVA；p<0.001）及び変化率（ANOVA；p<0.001）についても同様に投与群間で有意差を認め，ビラスチン群及びレボセチリジン群はプラセボ群より統計学的に優れていた．

・0 日目に対する 28 日目及び 14 日目の治験責任医師の instantaneous な評価による UCS_2 の変化
治験責任医師の instantaneous な評価による UCS_2 の変化量及び変化率においても，患者の instantaneous な評価と同様の成績であった．

・投与期間の患者評価の TSS_3 の曲線下面積

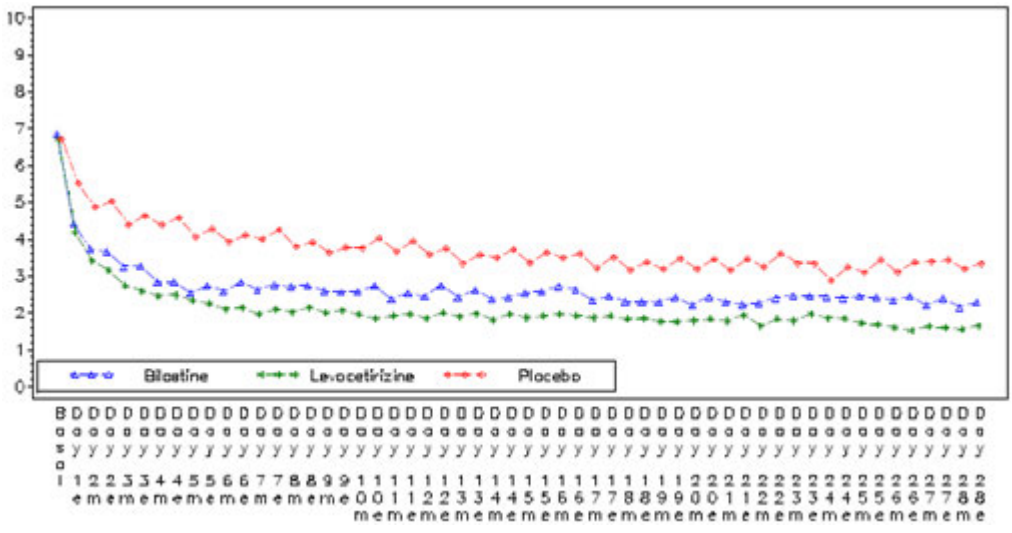
28 日間の患者評価の TSS_3 の曲線下面積の要約を次表に，経日推移を次図に示した．

TSS_3 の曲線下面積は投与群間に有意差を認め（ANOVA；p<0.001），対比較でビラスチン群及びレボセチリジン群はプラセボ群より統計学的に優れていた（Tukey 検定：p<0.001）．また，レボセチリジン群はビラスチン群より優れていた（Tukey 検定：p=0.029）．14 日間の患者評価の TSS_3 の曲線下面積も，28 日間での患者評価の TSS_3 の曲線下面積と類似する結果であった．

Area under curve of TSS_3 according to the patient's assessment (ITT population)

Variable	Bilastine 20 mg n=172	Levocetirizine 5 mg n=163	Placebo n=181	Test
AUC TSS_3				
Mean (s.d.)	69.71 (56.76)	54.37 (49.02)	99.52 (58.24)	ANOVA p<0.001
*95% CI**	61.17; 78.26	46.78 ; 61.95	90.98 ; 108.06	

95% CI: 95% Confidence Interval for the mean value



Evolution of patient's diary assessment: TSS_3 28 days

・投与期間の患者評価の各症状スコアの曲線下面積

投与期間（28 日間）及び最初の 14 日間の患者評価の各症状スコアの曲線下面積は，いずれも投与群間に有意差を認め（ANOVA；p<0.001），対比較でビラスチン群及びレボセチリジン群はプラセボ群より統計学的に優れていた．また，膨疹の数及び膨疹の最大の大きさについては，レボセチリジン群はビラスチン群より優れていた．

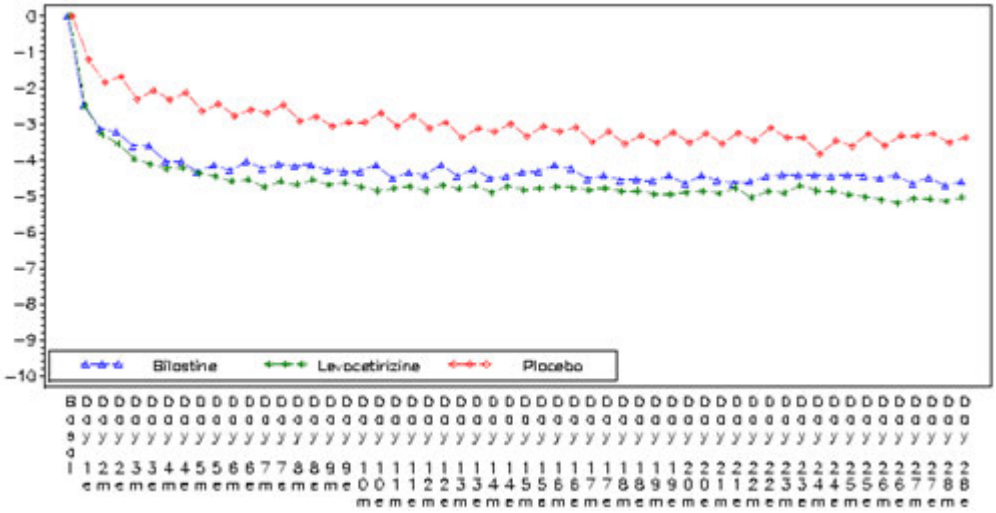
・ベースラインで補正した投与期間の患者評価の TSS_3 の曲線下面積

各患者のベースラインからの変化量として算出した 28 日間の TSS_3 の曲線下面積の要約を次表に，推移図を次図に示した．28 日間の TSS_3 の変化量の曲線下面積は，投与群間で有意差が認められ（ANOVA；p<0.001），対比較で実薬群とプラセボ群で有意差があった．TSS_3 の曲線下面積の平均値ではビラスチン群とレボセチリジン群で有意差があったが，変化量の曲線下面積では有意差はなかった（Tukey 検定；p=0.164）．同様の結果は，最初の 14 日間の患者評価の TSS_3 の曲線下面積でも認められた．

Area under curve adjusted by baseline for TSS_3 on reflective symptoms at 28 days (ITT population)

Variable	Bilastine 20 mg n=172	Levocetirizine 5 mg n=163	Placebo n=181	Test
AUC TSS_3				
Mean (s.d.)	-115.21 (58.05)	-126.5 (52.55)	-81.5 (59.22)	ANOVA p<0.001
*95% CI**	-123.95 ; -106.47	-134.63 ; -118.38	-90.19 ; -72.81	

95% CI: 95% Confidence Interval for the mean value



Evolution of patient's diary assessment adjusted by baseline: TSS_3 28 days

・ベースラインで補正した投与期間の患者評価の各症状スコアの曲線下面積

各患者のベースラインからの変化量として算出した 14 日間及び 28 日間の各症状スコアの曲線下面積についても，投与群間で有意差が認められ（ANOVA；p<0.001），対比較で実薬群とプラセボ群で有意差があった．28 日間の膨疹の最大の大きさの曲線下面積については，レボセチリジン群はビラスチン群より優れていた．

・投与期間の患者評価の UCS_2 の曲線下面積

投与期間の患者評価の UCS_2 の曲線下面積は，投与群間で有意差が認められ（ANOVA；p<0.001），対比較でビラスチン群とプラセボ群，レボセチリジン群とビラスチン群及びプラセボ群の間で有

意差があった.

・投与期間の皮膚科用 QOL 質問票で評価した QOL 指数の 0 日目からの変化量

皮膚科用 QOL 質問票の合計及び各項目の 0 日目からの変化量はいずれも投与群間で有意差があり，対比較で仕事や学業に関する項目を除くすべての項目でビラスチン群はプラセボ群より優れていた．実薬群間では有意な差はなかった.

・14 日目及び 28 日目に視覚的アナログ尺度を用い評価した CIU が原因の不快感の過去 1 週間の全般的評価

不快感の全般改善度評価の 0 日目からの 14 日目及び 28 日目の変化量についても投与群間で有意差が認められ（ANOVA；p<0.001），実薬群はプラセボ群より優れていた.

・治験責任医師が評価する CGI

CGI についても，ビラスチン群及びレボセチリジン群は，プラセボ群より統計学的に優れていた.

・各来院時の睡眠に及ぼす蕁麻疹の影響の評価

14 日目及び 28 日目の蕁麻疹の影響による睡眠状況が改善したビラスチン群の患者の割合は，プラセボ群に比べて統計学的に有意に優れていた（カイ二乗検定；p<0.001）．実薬群との比較では差を認めなかった.

【安全性】

・有害事象の発現割合はビラスチン 20 mg 群 : 35.8%（62/173 名），レボセチリジン 5 mg 群 : 37.0%（61/165 名），プラセボ群：29.9%（55/184 名）であり，投与群間で差を認めなかった.（カイ二乗検定；p=0.319）.

・副作用の発現割合は，ビラスチン群：30.1%（52/173 名），レボセチリジン群：26.7%（44/165 名），プラセボ群 : 22.8%（42/184 名）で，投与群間で差を認めなかった（カイ二乗検定 ; p=0.301）.

・発現割合が高かった有害事象は頭痛［ビラスチン群：13.9%（24/173 名），レボセチリジン群：15.8%（26/165 名），プラセボ群：12.0%（22/184 名）］及び傾眠［ビラスチン群：5.8%（10/173 名），レボセチリジン群：6.7%（11/165 名），プラセボ群：3.3%（6/184 名）］で，投与群間で差を認めなかった.

・発現割合が高かった副作用も頭痛［ビラスチン群 : 12.1%（21/173 名），レボセチリジン群 : 12.1%（20/165 名），プラセボ群：9.2%（17/184 名）］及び傾眠［ビラスチン群：5.8%（10/173 名），レボセチリジン群：6.7%（11/165 名），プラセボ群：3.3%（6/184 名）］であった.

・いずれの投与群にも死亡例及び重篤な有害事象を認めなかった.

・バイタルサインは投与群間に大きな差を認めなかった（ビラスチン群とプラセボ群間の臨床的に意義のない収縮期血圧の差を除く）.

・Bazett’s 法により心拍数で補正した QT 間隔（QTcB）及び Fridercia 法により心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）の投与前値からの変化量の患者割合を次表に示した．心電図パラメータ及び変化量の患者割合に投与群間で有意な差を認めなかった.

<table>
<tr><td></td><td>Change from baseline of QTcB and QTcF
<table>
<tr><th>Parameter</th><th>Bilastine 20 mg
n=173</th><th>Levocetirizine 5 mg
n=165</th><th>Placebo
n=184</th></tr>
<tr><td>QTcB</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>No changes</td><td>4 (2.4%)</td><td>5 (3.1%)</td><td>5 (2.8%)</td></tr>
<tr><td>Increase < 30</td><td>74 (44.8%)</td><td>64 (40.3%)</td><td>70 (39.3%)</td></tr>
<tr><td>Increase between 30 and 60</td><td>6 (3.6%)</td><td>8 (5.0%)</td><td>9 (5.1%)</td></tr>
<tr><td>Increase > 60</td><td>0 (0.0%)</td><td>1 (0.6%)</td><td>0 (0.0%)</td></tr>
<tr><td>Decrease</td><td>81 (49.1%)</td><td>81 (50.9%)</td><td>94 (52.8%)</td></tr>
<tr><td>QTcF</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>No changes</td><td>4 (2.4%)</td><td>6 (3.8%)</td><td>8 (4.5%)</td></tr>
<tr><td>Increase < 30</td><td>78 (47.3%)</td><td>79 (49.7%)</td><td>84 (47.2%)</td></tr>
<tr><td>Increase between 30 and 60</td><td>4 (2.4%)</td><td>2 (1.3%)</td><td>3 (1.7%)</td></tr>
<tr><td>Increase > 60</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td><td>0 (0.0%)</td></tr>
<tr><td>Decrease</td><td>79 (47.9%)</td><td>72 (45.3%)</td><td>83 (46.6%)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>結論</td><td>本剤 20 mg の 28 日間の投与は，プラセボに比べて統計学的に優れた蕁麻疹症状の改善効果を示した．その効果はレボセチリジン 5 mg と同様であった．また，本剤 20 mg は非常に良好な安全性プロファイルを示した．以上のことから，本剤 20 mg は CIU の良い治療薬として推奨できる．</td></tr>
<tr><td>報告書作成日</td><td>[redacted]年[redacted]月[redacted]日</td></tr>
</table>

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］

2.7.6.36.1　試験方法の概略

表題	通年性及び季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした TAC-202 の臨床第 III 相長期投与試験
実施地域	国内
実施期間	2014 年 8 月 17 日（最初の患者の同意取得日） 2015 年 5 月 22 日（治療期 12 週間の最終データ日） 2015 年 10 月 16 日（最後の患者の治験終了日）
開発段階	臨床第 III 相試験，安全性試験
目的	主目的： 通年性及び季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に，ビラスチン（以下，本剤）の長期投与での安全性を検討する． 副次目的： 通年性及び季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に，本剤の長期投与での有効性を検討する．
試験方法	多施設共同，非盲検試験
患者数	【計画時】 通年性アレルギー性鼻炎：60 名 季節性アレルギー性鼻炎：60 名 【解析時】 仮登録例 172 名：通年性アレルギー性鼻炎 80 名，季節性アレルギー性鼻炎 92 名 本登録例 122 名：通年性アレルギー性鼻炎 64 名，季節性アレルギー性鼻炎 58 名 安全性解析対象集団 122 名：通年性アレルギー性鼻炎 64 名，季節性アレルギー性鼻炎 58 名 長期有効性評価例 122 名：通年性アレルギー性鼻炎 64 名，季節性アレルギー性鼻炎 58 名 Per protocol set（PPS）119 名：通年性アレルギー性鼻炎 62 名，季節性アレルギー性鼻炎 57 名
患者数の設定根拠	海外で実施された長期投与試験（BILA1503/RAP 試験：本剤 20 mg，52 週間投与，第 2.7.6.32 項）では，513 名の患者が登録され，441 名が 52 週間の投与期間を完遂した．その主な有害事象は頭痛，インフルエンザ及び鼻咽頭炎であり，類薬の有害事象と比べ本剤に特異的な事象を認めなかった．また，国内臨床第 I 相試験結果（10055010 試験，第 2.7.6.5 項）より，日本人での薬物動態及び薬理学的作用は外国人と大きな民族間差がないこと，また，アレルギー性鼻炎の定義・診断，治療法等にも国内外で大きな差異はないと考え，日本人での長期投与時の安全性結果は，海外長期投与試験で確認できた安全性結果と類似すると予想した． そこで，本試験では，国内で実施した類薬のアレルギー性鼻炎に対する長期投与試験の多くが，8～12 週間の投与期間で長期投与時の安全性及び有効性を評価していることを鑑み，本試験の投与期間を 12 週間と設定した．また，患者の中には更に継続して治療が必要な場合も想定されるため，最長 52 週間まで投与可能とした． なお，直近に実施された類薬（ベシル酸ベポタスチン）の通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした長期投与試験での実施予定患者数が 50 名であったこと，また，当該試験において 12 週間の評価ができた患者数の割合は約 84%であったことから，本試験の目標患者数は通年性アレルギー性鼻炎及び季節性アレルギー性鼻炎共に 60 名と設定した．
試験対象集団及び主	1. 対象：通年性及び季節性アレルギー性鼻炎患者 2. 組入れ基準（選択基準）：

要な組入れ基準	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. 【通年性アレルギー性鼻炎】 仮登録時 (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，総合鼻症状スコア（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) 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が実施できる（性別は問わない） (5) 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. 本登録時 (1) 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 (2) 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 (3) 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 (4) 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が 80%以上である 【季節性アレルギー性鼻炎】 仮登録時 (1) 季節性アレルギー性鼻炎と診断されており，2 年以上スギ・ヒノキ花粉飛散シーズンに症状を有する (2) 本登録時に，TNSS が 1 日当たり 8 点以上（最大 15 点）と予測される (3) 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が実施できる（性別は問わない） (4) 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. 本登録時 (1) 血清特異的 IgE 定量検査で，スギ及びヒノキに対し陽性である (2) 本登録前 3 日間の TNSS の合計スコアが 24 点以上（最大 45 点）である (3) 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 6 点以上（最大 12 点）である (4) 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. 【通年性及び季節性アレルギー性鼻炎（共通）】 仮登録時 (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) 本登録時の除外基準(2)～(11)の規定に抵触することが明らかである (10) 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） <u>本登録時</u> (1) 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で 1 日でもスコア 4 であった（通年性アレルギー性鼻炎患者のみ） (3) 観察期間中の本登録前の TNSS の変動幅が 3 を超える（通年性アレルギー性鼻炎患者のみ） (4) 本登録日前 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 (5) 本登録日前 180 日以内にヒト化抗 IgE 抗体薬（オマリズマブ），免疫療法又は副腎皮質ステロイド剤の注射を受けた (6) 本登録日前 90 日以内に他の治験薬の投与を受けた (7) 本登録日前 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 (8) 本登録日前 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 (9) 本登録日前 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（くしゃみ，鼻汁，鼻閉，鼻内そう痒感，眼症状等）に対する適応を有す

	る薬剤 (10) 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，同意取得日から治療期 12 週時までがその飛散期に当たる．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，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．（通年性アレルギー性鼻炎患者のみ） (11) 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 4.継続治療期移行基準（通年性アレルギー性鼻炎患者のみ） (1) 患者［及び法的保護者（代諾者）（患者が未成年の場合）］が本剤の継続投与を希望している (2) TNSS のベースライン（本登録前 3 日間と本登録日の計 4 日間の平均）に対する治療期 12 週時の期間平均変化量により症状の改善を認めており，安全性上も高度な副作用の発現などがなく，治験責任医師又は治験分担医師が治療を継続することを問題ないと判断している (3) 継続治療期中に規定された観察・検査が実施可能である
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（ロット番号：[redacted]）． 【用法・用量】 患者は本登録日の翌日より治験薬の投与を開始した．治験薬は 1 回 1 錠投与とし，朝食の 1 時間以上前又は 2 時間以上後，午前中の間に 1 日 1 回経口投与することとした．なお，治験薬は水又はぬるま湯で服薬することとした．本剤はグレープフルーツにより血漿中濃度が低下することが確認されているため，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．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．
治療期間	【通年性アレルギー性鼻炎】 治療期：本登録日の翌日より 12 週間 継続治療期：最長 40 週間（継続治療期移行基準に合致した患者のみ） 【季節性アレルギー性鼻炎】 治療期：本登録日の翌日より 12 週間
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，治験薬が 1 回でも投与された患者 長期有効性評価例：安全性解析対象集団のうち，選択基準を満たし，除外基準に抵触せず，治療期に有効性に関する評価項目（患者日記の 1 日分の TNSS）のデータが存在する患者 PPS：長期有効性評価例から，以下のいずれかの条件を満たす患者を除いた集団 ・治験薬投与不遵守例（治療期 12 週間の服薬率 80%未満） ・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 ・治療期に有効性評価項目の評価が不十分（評価時期の患者日記の評価がいずれか

	の時期で 80%未満） 【有効性】 主要評価項目：有害事象及び副作用の発現症例割合 副次評価項目： 【有効性評価項目】 (1) TNSS，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, *3, *4, *5] (2) TNSS，TSS，T3NSS 及び TOSS (3) 症状別スコアの期間平均変化量[*1, *2] (4) 症状別スコア (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）♯］ (6) 日常生活の支障度の期間平均変化量[*1, *2] (7) 日常生活の支障度 (8) 治療改善率（治療前後での重症度判定による） (9) 鼻腔所見の程度 (10) 全般的治療満足度 期間平均変化量は以下の方法で算出する. *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 10～13 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各規定来院前 7 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 1～3 の 3 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 1～7 の 7 日間の平均スコアの変化量 *5：期間平均変化量：各評価項目のベースラインに対する Day 4～7 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

鼻症状のスコア，眼症状のスコア，日常生活の支障度のスコアの基準に従い，患者日記に患者自身が記入することとした．なお，各症状スコアのうち，鼻汁及びくしゃみ発作は就寝前と翌朝の治験薬の投与前までの合計回数を 1 日の回数としてスコアを算出した．また，鼻閉，鼻内そう痒感，眼のかゆみ，流涙及び日常生活の支障度はその日の平均的なスコアを記載することとした．

鼻症状の程度（スコア）

種類＼程度	++++（4 点）	+++（3 点）	++（2 点）	+（1 点）	－（0 点）
くしゃみ発作（1 日の平均発作回数）	21 回以上	20～11 回	10～6 回	5～1 回	+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

生活の質（QOL）スコアは，治療期開始時，2 週，4 週，8 週及び 12 週/中止時，治験薬投与後 12 週を超える場合は継続治療期 12 週，24 週，40 週/終了時に JRQLQ No1 を用いて患者が評価することとした．

治療改善率は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治療期 2 週，4 週，8 週及び 12 週/中止時，治験薬投与後 12 週を超える場合は継続治療期 12 週，24 週，40 週/終了時の来院前 4 日間の平均スコアからアレルギ

一性鼻炎症状の重症度を算出し，評価した．治療改善率は「改善」以上，「著明改善」以上，「消失」の割合とし，「治療前後での重症度判定と改善度」より算出した．

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

鼻腔所見は下鼻甲介の腫脹，下鼻甲介粘膜の色調，水様性分泌量，鼻汁の性状の程度を，「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判定することとした．

局所所見の程度分類

程度 / 種類	+++ （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

全般的治療満足度は，治療期 2 週及び 12 週/中止時，治験薬投与後 12 週を超える場合は継続治療期 12 週，24 週，40 週/終了時に観察期と比較し，治療効果や安全性等に対する治療満足度を 5 段階（1：極めて不満，2：不満，3：普通，4：満足，5：極めて満足）で患者が評価することとした．

【安全性評価項目】

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．なお，有効性評価を行うアレルギー性鼻炎症状（鼻・眼症状）は有害事象としなかった．

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/

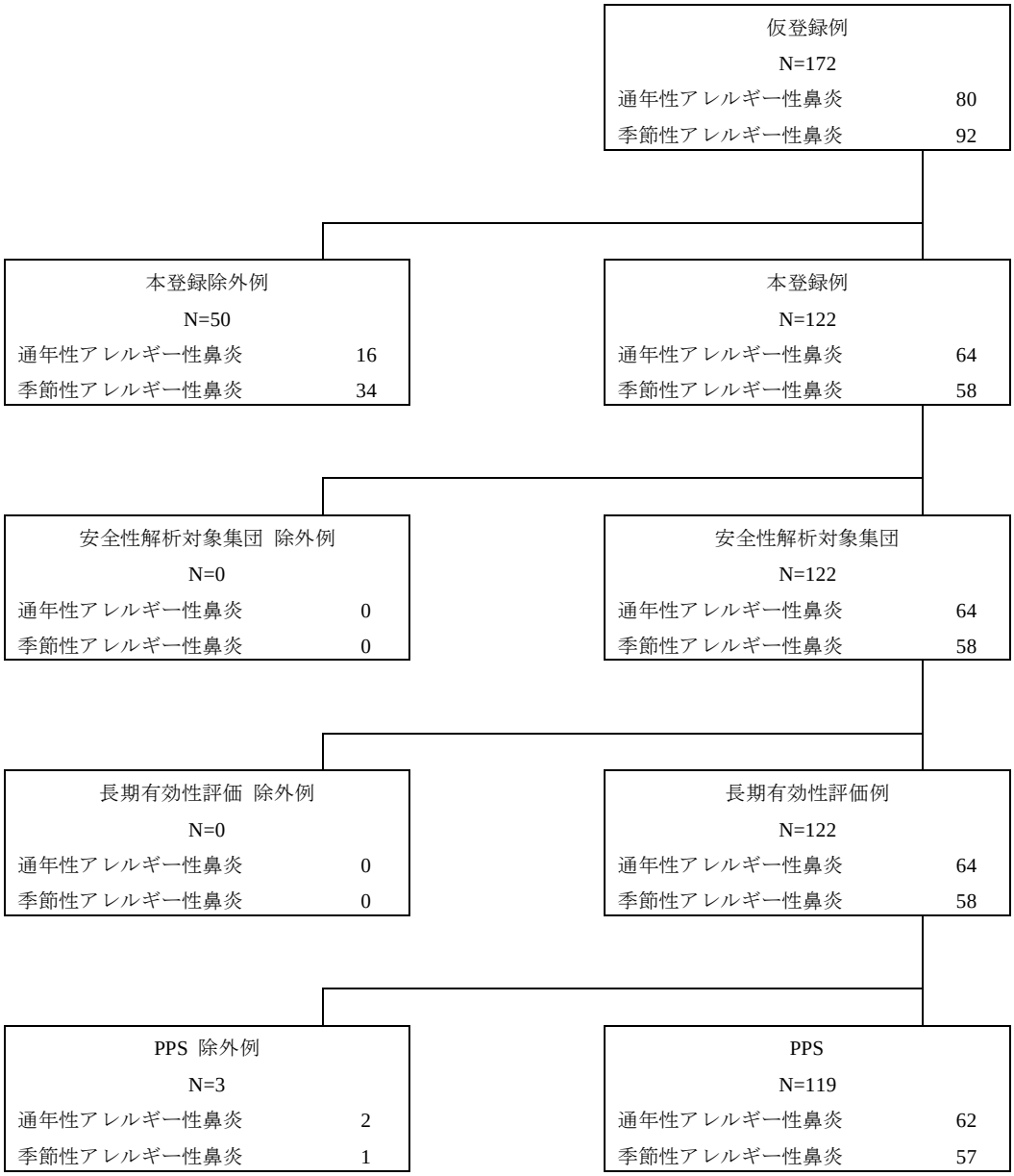
	非侵襲的な治療によって改善する程度 高　度：耐えられない症状であり，日常生活を大きく妨げ，全身性の薬物治療や外科的処置等の侵襲的な治療を必要とする程度 有害事象と治験薬との因果関係は，多分関係あり，可能性あり，多分関係なし，関係なしの 4 段階で評価し，このうち，多分関係あり又は可能性ありを本試験の副作用とした.
解析方法	【主解析】 有害事象は日本語版 medical dictionary for regulatory activities（MedDRA/J）ver. 18.0 を用いて分類し，安全性解析対象集団を対象に次の解析を行った．なお，試験期間中（文書同意取得から治療期終了日／中止日又は継続治療期終了日）に発現したすべての有害事象について収集し，治験薬投与開始以降の有害事象について評価した. 安全性解析対象集団を対象に，対象疾患ごと（通年性アレルギー性鼻炎，季節性アレルギー性鼻炎）及び全症例での有害事象及び副作用の発現割合及びその 95%信頼区間を推定した. また，安全性解析対象集団を対象に，対象疾患ごと（通年性アレルギー性鼻炎，季節性アレルギー性鼻炎）及び全症例を用いて，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) 有害事象の発現時期別の発現割合及びその 95%信頼区間を推定した. 2) 副作用を対象とし，1)と同様に解析した. (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%信頼区間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，1)と同様に解析した. (3) 臨床検査 臨床検査項目の各評価時点の要約統計量を表示した．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 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 間隔については，Fridercia 法により心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）を用いた. 1) 12 誘導心電図の各検査項目［心拍数，PR，QRS 群，QT 及び 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における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した．また，投与後の QTcF の各評価時点における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した. 3) 異常の発現割合を集計した. 【副次解析】 対象疾患ごと（通年性アレルギー性鼻炎，季節性アレルギー性鼻炎）に，以下を解析した．推定の信頼区間は両側 95%とした. (1) TNSS，TSS，T3NSS 及び TOSS の期間平均変化量[*1, *2, *3, *4, *5]

	(2) TNSS，TSS，T3NSS 及び TOSS (3) 症状別スコアの期間平均変化量[*1, *2] (4) 症状別スコア (5) QOL スコアの変化量（JRQLQ No 1）[♯] (6) 日常生活の支障度の期間平均変化量[*1, *2] (7) 日常生活の支障度 (8) 治療改善率（治療前後での重症度判定による） (9) 鼻腔所見の程度 (10) 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 10～13 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各規定来院前 7 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 1～3 の 3 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 1～7 の 7 日間の平均スコアの変化量 *5：期間平均変化量：各評価項目のベースラインに対する Day 4～7 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. 長期有効性評価例及び PPS を対象に以下を解析した. (1)，(3)，(6)については要約統計量を算出した. (2)，(4)，(5)，(7)については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た．また，経時的な変動を図示した. (8)については対象疾患ごとに，規定来院前 4 日間（中止・終了の場合には最終投与前 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 日間の平均スコアから導出した重症度）と比較して治療改善率（「改善」以上の患者の割合，「著明改善」以上の患者の割合，「消失」の患者の割合）を算出した．治療改善率については前述の表を元に判定した. (9)については評価時点別に集計した. (10)については頻度集計するとともに満足度（スコア：4 又は 5）の割合を算出した.
報告書の日付	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治療期 12 週間） [redacted]年[redacted]月[redacted]日（治療期 12 週間及び継続治療期）

2.7.6.36.2　患者の内訳

患者の内訳を図 2.7.6.36.2-1 に示した.

仮登録例は 172 名であり，このうち 50 名が本登録除外となったため，本登録例及び安全性解析対象集団は共に 122 名（通年性アレルギー性鼻炎 64 名，季節性アレルギー性鼻炎 58 名）及び長期有効性評価例は 122 名（通年性アレルギー性鼻炎 64 名，季節性アレルギー性鼻炎 58 名），PPS は 119 名（通年性アレルギー性鼻炎 62 名，季節性アレルギー性鼻炎 57 名）であった.



解析対象集団：仮登録例
PPS：Per Protocol Set
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 図 11.1-1

図 2.7.6.36.2-1　患者の内訳（全期間）（10055040 試験）

2.7.6.36.2.1　投与中止状況

終了・中止理由を表 2.7.6.36.2.1-1 に示した.

本登録例 122 名のうち，治療期中に 3 名（2.5%）が治験を中止した．治療期の中止理由は，「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」，「治験薬の効果が不十分又は症状が悪化し，治験責任医師又は治験分担医師が中止すべきと判断した場合」及び「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」が各 1 名であった．

対象疾患別では，通年性アレルギー性鼻炎は 2/64 名（3.1%）が治療期中に治験を中止し，治療期を完遂した患者（治療期を終了したものの継続治療期移行基準を満たさず，終了した患者）は 7/64 名（10.9%），継続治療期へ移行した患者は 55/64 名（85.9%）であった．治療期の中止理由は，「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」及び「治験薬の効果が不十分又は症状が悪化し，治験責任医師又は治験分担医師が中止すべきと判断した場合」が各 1 名であった．継続治療期移行基準を満たさず治験を終了した患者の満たさなかった基準は，「TNSS のベースライン（本登録前 3 日間と本登録日の計 4 日間の平均）に対する治療期 12 週時の期間平均変化量により症状の改善が認められており，安全上も高度な副作用の発現などがなく，治験責任医師又は治療分担医師が継続治療を行ううえで問題ないと判断していること」が 6 名，「被験者［及び法的保護者（代諾者）（被験者が未成年の場合）］が本剤の継続投与を希望していること」が 1 名であった．また，継続治療期へ移行した患者 55 名のうち，継続治療期 40 週の観察を終了した継続治療期終了例は 52/55 名（94.5%）で，継続治療期 40 週未満で終了基準に該当した継続治療期終了例は 3 名であった．継続治療期 40 週未満の終了理由は，「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 2 名，「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 1 名であった．

季節性アレルギー性鼻炎は 1/58 名（1.7%）が治療期中に治験を中止し，治療期 12 週間を完了した患者は 1/58 名（1.7%），治験実施計画書の基準に従い，スギ・ヒノキ花粉飛散期が終了し，患者の症状から治験責任医師又は治験分担医師が治療不要と判断したため治療期 12 週より前に治験を終了した患者は 56/58 名（96.6%）であった．治療期の中止例 1 名の中止理由は，「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」であった．

表 2.7.6.36.2.1-1　終了・中止理由（全期間）（10055040 試験）

終了・中止	終了・中止理由 #	全体 n(%)	通年性アレルギー性鼻炎 n(%)	季節性アレルギー性鼻炎 n(%)
		(N=122)	(N=64)	(N=58)
治療期症例数		122(100.0)	64(100.0)	58(100.0)
治療期 12 週完了症例数		-	-	1(1.7)
治療期完遂症例数 ##		-	7(10.9)	-
スギ・ヒノキ花粉飛散期が終了したため 12 週より前に治験終了症例数		-	-	56(96.6)
継続治療期移行症例数		-	55(85 9)	-
治療期の中止症例数		3(2 5)	2(3.1)	1(1.7)
	1	0	0	0
	2	1	1	0
	3	0	0	0
	4	1	1	0
	5	0	0	0
	6	1	0	1
	7	0	0	0
	8	0	0	0
	9	0	0	0
合致しなかった継続治療期移行基準				
	(1)	-	1(1.6)	-
	(2)	-	6(9.4)	-
	(3)	-	0(0.0)	-
継続治療期終了症例数（終了症例（継続治療期 40 週未満で終了基準に該当））		-	3(4.7)	-
	1	-	0	-
	2	-	1	-
	3	-	0	-
	4	-	0	-
	5	-	0	-
	6	-	2	-
	7	-	0	-
	8	-	0	-
	9	-	0	-
継続治療期終了症例数（終了症例（継続治療期 40 週の観察を終了））		-	52(81 3)	-

解析対象集団：本登録例
N：症例数
n：有無例数

終了・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.被験者又は法的保護者（代諾者）から治験薬投与継続終了の申し出があった場合
4.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
5.治験実施手順の重大な不遵守が認められた場合
6.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
7.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
8.被験者の妊娠がわかった場合
9.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
治療期完遂症例：治療期を終了したものの継続治療期移行基準を満たさず，終了した症例を「治療期の完遂症例」とする．（通年性アレルギー性鼻炎患者）

合致しなかった継続治療期移行基準
(1) 被験者｛及び法的保護者（代諾者）（被験者が未成年の場合)｝が TAC-202 の継続投与を希望していること
(2) TNSS のベースライン(本登録前 3 日間と本登録日の計 4 日間の平均)に対する治療期 12 週時の期間平均変化量により症状の改善が認められており，安全上も高度な副作用の発現などがなく，治験責任医師又は治療分担医師が継続治療を行ううえで問題ないと判断していること
(3) 継続治療期中に規定された観察・検査が実施可能であること
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 10.1-1

2.7.6.36.2.2 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱内容を表 2.7.6.36.2.2-1 に示した.

本登録除外例で治験実施計画書からの逸脱を認めた患者は 1 名（通年性アレルギー性鼻炎）であり，逸脱内容は「併用禁止薬違反」であった.

通年性アレルギー性鼻炎患者での本登録例で全期間に治験実施計画書からの逸脱を認めた患者は 8 名であった．逸脱内容は「観察項目又は実施時期の不備」が 7 名，「併用禁止薬違反」が 3 名であった（重複集計）．なお，治療期 12 週の治験総括報告書作成後，新たな逸脱が 1 名に判明した．その逸脱は，被験者識別コード：TAC040-1-006 で，逸脱内容は「観察項目又は実施時期の不備」（治療期来院 3 の鼻鏡検査を許容範囲外に実施）であった．判明時期が全期間解析直前であったことから，当該逸脱の治療期解析用データの修正及び再解析は実施せず，全期間解析結果に反映した．当該逸脱に伴う治療期 12 週の治験総括報告書（治療期解析用データ）からの鼻腔所見の評価データの変更点は「2.7.6.36.7.1.6 鼻腔所見の程度（通年性アレルギー性鼻炎）」に示した.

季節性アレルギー性鼻炎での本登録例で治療期に治験実施計画書からの逸脱を認めた患者は 3 名であった．逸脱内容は「観察項目又は実施時期の不備」が 2 名，「併用禁止薬違反」が 1 名であった.

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）

逸脱の有無	逸脱内容（重複集計）	全体 n(%)	通年性アレルギー性鼻炎 n(%)	季節性アレルギー性鼻炎 n(%)
仮登録例		(N=172)	(N=80)	(N=92)
本登録除外例				
無		49(28.5)	15(18.8)	34(37.0)
有		1(0.6)	1(1.3)	0(0.0)
	併用禁止薬違反	1	1	0
本登録例		(N=122)	(N=64)	(N=58)
無		111(91.0)	56(87 5)	55(94.8)
有		11(9.0)	8(12.5)	3(5.2)
	併用禁止薬違反	4	3	1
	観察項目又は実施時期の不備	9	7	2

解析対象集団：仮登録例
N：症例数
n：有無例数
本登録除外例に対する逸脱の有無の症例割合(%)の分母は仮登録例数とし、本登録例に対する逸脱の有無の症例割合(%)の分母は本登録例数とする
各対象疾患の本登録除外例に対する逸脱の有無の症例割合(%)の分母は各対象疾患の仮登録例数とし、
各対象疾患の本登録例に対する逸脱の有無の症例割合(%)の分母は各対象疾患の本登録例数とする
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 10.2-1

2.7.6.36.2.3 解析したデータセット

解析対象集団の除外例一覧（除外理由別）を表 2.7.6.36.2.3-1 に示した.

本試験の本登録例は 122 名であり，このうち安全性解析対象集団は 122 名及び長期有効性評価例は 122 名，PPS は 119 名であった（図 2.7.6.36.2-1）．安全性解析対象集団及び長期有効性評価例から除外された患者はいずれもいなかった．PPS から除外された患者は 3 名であり，除外理由は「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被験者」が 2 名，「治験薬投与不遵守例（治療期 12 週間の服薬率 80%未満）」が 1 名であった．対象疾患別では，通年性アレルギー性鼻炎が 2 名，季節性アレルギー性鼻炎が 1 名であった.

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）

解析対象集団除外	除外理由	全体 n	通年性 アレルギー性鼻炎 n	季節性 アレルギー性鼻炎 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	1	1	0
	（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	1	0	1
	（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	48	15	33
PPS 除外例	治験薬投与不遵守例（治療期 12 週間の服薬率 80%未満）	1	1	0
	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被験者	2	1	1

解析対象集団：仮登録例
PPS：Per Protocol Set
n：例数
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.1-1 改変

2.7.6.36.3 患者背景

安全性解析対象集団での患者背景を表 2.7.6.36.3-1 に示した.

安全性解析対象集団での性別の割合は，男性が 37.7%（46/122 名），女性が 62.3%（76/122 名）であった．対象疾患別の性別の割合は，通年性アレルギー性鼻炎は男性が 37.5%（24/64 名），女性が 62.5%（40/64 名），季節性アレルギー性鼻炎は男性が 37.9%（22/58 名），女性が 62.1%（36/58 名）であった．年齢［平均値±標準偏差（SD），以下同様］は 40.1±10.0 歳であり，65 歳以上の患者はいなかった．対象疾患別の年齢は，通年性アレルギー性鼻炎が 41.5±10.2 歳，季節性アレルギー性鼻炎が 38.5±9.7 歳であった．体重は 59.82±10.74 kg であった．対象疾患別の体重は，通年性アレルギー性鼻炎が 59.05±11.07 kg, 季節性アレルギー性鼻炎が 60.66±10.39 kg であった．対象疾患別のアレルギー性鼻炎の罹病期間は，通年性アレルギー性鼻炎が 303.1±116.9 ヶ月，季節性アレルギー性鼻炎が 232.2±111.2 ヶ月であった．対象疾患別のアレルギー性鼻炎症状の重症度分類の割合は，通年性アレルギー性鼻炎では中等症が最も多く 64.1%（41/64 名），次いで重症が 18.8%（12/64 名），軽症が 14.1%（9/64 名），最重症が 3.1%（2/64 名）の順であった．季節性アレルギー性鼻炎では重症が最も多く 53.4%（31/58 名），次いで中等症が 36.2%（21/58 名），最重症が 10.3%（6/58 名）の順であり，軽症の患者はいなかった．安全性解析対象集団全例が長期有効性評価例に採用されたため，長期有効性評価例の患者背景は安全性解析対象集団と同じであった．PPS の患者背景も長期有効性評価例と大きく異なる項目はなかった.

なお，治療期解析用データの固定後に，原資料の直接閲覧によって 2 名に未報告の合併症があることが判明した．2 名のうち 1 名は被験者識別コード：TAC040-1-057（通年性アレルギー性鼻炎患者）で季節性アレルギー性鼻炎（医師記載名：花粉症）を追加した．この追加理由は，継続治療期の直接閲覧時に当該患者が毎年春に花粉症症状を有していることが判明し，治験担当医師が再考した結果，合併症として季節性アレルギー性鼻炎（医師記載名：花粉症）があることが判明したためであった．もう 1 名は被験者識別コード：TAC040-1-065（通年性アレルギー性鼻炎患者）で子宮腺筋症を追加した．この追加理由は継続治療期の直接閲覧時に 4 年前から合併症として子宮腺筋症があることが判明したためであった．いずれの患者も当該合併症の追加によって本試験組入れの適格性に問題なく，解析対象集団に変更なかった．また，他に合併症を有していたことより患者背景の集計データ（表 2.7.6.36.3-1）に変更は生じなかったことから，治療期解析用データの修正及び再解析は実施せず，全期間解析では修正後のデータを用いて解析した.

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）

項目	カテゴリーおよび要約統計量	全体 n(%) (N=122)	通年性アレルギー性鼻炎 n(%) (N=64)	季節性アレルギー性鼻炎 n(%) (N=58)
性別	女	76(62.3)	40(62.5)	36(62.1)
	男	46(37.7)	24(37.5)	22(37.9)
年齢（歳）	18 歳以上 65 歳未満	122(100.0)	64(100.0)	58(100.0)
	65 歳以上	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	n	122	64	58
	Mean(SD)	40.1(10.0)	41.5(10.2)	38 5(9.7)
	Median	40.0	43.0	39.0
	Min - Max	20 - 63	21 - 63	20 - 63
身長 (cm)	n	122	64	58
	Mean(SD)	163.76(8.78)	163.33(8.94)	164.24(8.65)
	Median	162.60	162.05	163.35
	Min - Max	141 9 - 185.5	142.6 - 182.8	141.9 - 185.5
体重（kg）	n	122	64	58
	Mean(SD)	59.82(10.74)	59.05(11.07)	60.66(10.39)
	Median	59.00	58.00	60.65
	Min - Max	38 3 - 94.5	38.3 - 94.5	45.6 - 87.0
BMI（kg/m2）	n	122	64	58
	Mean(SD)	22.27(3.42)	22.13(3.85)	22.41(2.91)
	Median	21.95	20.86	22.14
	Min - Max	16 1 - 35.5	16.1 - 35.5	17.2 - 33.0
既往歴	無	115(94.3)	58(90.6)	57(98.3)
	有	7(5.7)	6(9.4)	1(1.7)
合併症	無	8(6.6)	6(9.4)	2(3.4)
	有	114(93.4)	58(90.6)	56(96.6)
アレルギー性鼻炎の罹病期間（月）	n	122	64	58
	Mean(SD)	269.4(119.2)	303.1(116.9)	232.2(111.2)
	Median	260.0	296.0	217.5
	Min - Max	23 - 571	56 - 571	23 - 530
鼻誘発テスト	－	-	0(0.0)	-
	±	-	0(0.0)	-
	+	-	31(48.4)	-
	++	-	26(40.6)	-
	+++	-	7(10.9)	-
鼻鏡検査（Day0）（下鼻甲介粘膜の腫脹）	－	9(7.4)	2(3.1)	7(12.1)
	+	40(32.8)	20(31.3)	20(34.5)
	++	66(54.1)	38(59.4)	28(48.3)
	+++	7(5.7)	4(6.3)	3(5.2)
鼻鏡検査（Day0）（下鼻甲介粘膜の色調）	－	10(8.2)	1(1.6)	9(15.5)
	+	65(53.3)	39(60.9)	26(44.8)
	++	23(18.9)	11(17.2)	12(20.7)
	+++	24(19.7)	13(20.3)	11(19.0)
鼻鏡検査（Day0）（水様性分泌量）	－	18(14.8)	10(15.6)	8(13.8)
	+	59(48.4)	31(48.4)	28(48.3)
	++	44(36.1)	23(35.9)	21(36.2)
	+++	1(0.8)	0(0.0)	1(1.7)
鼻鏡検査（Day0）（鼻汁の性状）	－	18(14.8)	10(15.6)	8(13.8)
	+	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	++	2(1.6)	1(1.6)	1(1.7)
	+++	102(83.6)	53(82.8)	49(84.5)

解析対象集団：安全性解析対象集団
N：症例数
n(%)：例数，割合
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11 2 2-1

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）（続き）

項目	カテゴリーおよび要約統計量	全体 n(%) (N=122)	通年性アレルギー性鼻炎 n(%) (N=64)	季節性アレルギー性鼻炎 n(%) (N=58)
アレルギー性鼻炎症状の重症度	最重症	8(6.6)	2(3.1)	6(10.3)
	重症	43(35.2)	12(18.8)	31(53.4)
	中等症	62(50.8)	41(64 1)	21(36.2)
	軽症	9(7.4)	9(14.1)	0(0.0)
	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	122	64	58
	Mean(SD)	8.85(1.92)	7.76(1.70)	10.06(1.35)
	Median	8.88	7.63	9.88
	Min - Max	5 3 - 13.8	5.3 - 13.0	7.5 - 13.8
TOSS	n	122	64	58
	Mean(SD)	3.69(1.73)	2.86(1.32)	4.62(1.68)
	Median	3.50	3.00	4.75
	Min - Max	0.0 - 8.0	0.0 - 5.8	0.0 - 8.0
TSS	n	122	64	58
	Mean(SD)	12.55(3.19)	10.62(2.38)	14.67(2.56)
	Median	12.25	10.25	14.63
	Min - Max	5.8 - 21.8	5.8 - 18.0	9.3 - 21.8
T3NSS	n	122	64	58
	Mean(SD)	6.78(1.51)	5 96(1.33)	7.69(1.12)
	Median	6.75	5.63	7.63
	Min - Max	3.8 - 10.7	3.8 - 10.7	5.8 - 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
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.2.2-1

2.7.6.36.4　服薬状況

安全性解析対象集団での本剤の服薬状況を表 2.7.6.36.4-1 及び表 2.7.6.36.4-2 に示した.

安全性解析対象集団全体での治療期 12 週間の本剤の服薬割合（平均値±SD, 以下同様）は 98.87±2.50%であった．対象疾患別の服薬割合は，通年性アレルギー性鼻炎が 98.39±3.02%，季節性アレルギー性鼻炎が 99.40±1.64%であった.

安全性解析対象集団全体での治療期 12 週間の本剤の総投与期間は 76.2±10.3 日間であった．対象疾患別の総投与期間は，通年性アレルギー性鼻炎が 83.4±8.8 日間，季節性アレルギー性鼻炎が 68.4±4.1 日間であった．また，安全性解析対象集団全体での治療期 12 週間の本剤の総投与量は 1506.6±199.2 mg であった．対象疾患別の総投与量は，通年性アレルギー性鼻炎が 1640.6±179.7 mg，季節性アレルギー性鼻炎が 1358.6±77.9 mg であった．季節性アレルギー性鼻炎では治療期の 12 週より前に治験を終了した患者が多かったため，通年性アレルギー性鼻炎よりも投与期間が短く，総投与量も少なかった．また，通年性アレルギー性鼻炎患者での全期間の本剤の服薬割合（平均値±SD，以下同様）は 98.86±2.26%，本剤の総投与期間は 315.9±102.6 日間，本剤の総投与量は 6254.1±2040.9 mg であった.

表 2.7.6.36.4-1　服薬状況（治療期）（10055040 試験）

項目	カテゴリー	全体 n(%)	通年性アレルギー性鼻炎 n(%)	季節性アレルギー性鼻炎 n(%)
総投与期間		(N=122)	(N=64)	(N=58)
（日）	2 週以下	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	2 週超　4 週以下	1(0.8)	1(1.6)	0(0.0)
	4 週超　8 週以下	2(1.6)	0(0.0)	2(3.4)
	8 週超　12 週以下	114(93.4)	58(90.6)	56(96.6)
	12 週超	5(4.1)	5(7.8)	-
	Mean(SD)	76.2(10.3)	83.4(8.8)	68.4(4.1)
	Median	83.5	84.0	70.0
	Min - Max	16 - 91	16 - 91	56 - 78
服薬割合	Mean(SD)	98.87(2.50)	98.39(3.02)	99.40(1.64)
（%）	Median	100.00	100.00	100.00
	Min - Max	86.9 - 100.0	86.9 - 100.0	91.0 - 100.0
総投与量	Mean(SD)	1506.6(199.2)	1640.6(179.7)	1358.6(77.9)
(mg)	Median	1500.0	1680.0	1380.0
	Min - Max	320 - 1820	320 - 1820	1120 - 1520

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)：最終投与日－投与開始日＋1
服薬割合(%)：服薬遵守日数（1 日 1 錠服薬した日数）÷ 総投与期間×100
総投与量(mg)：投与期間中の服薬錠数合計×20mg
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.3.1.1-1

表 2.7.6.36.4-2　服薬状況（全期間）（10055040 試験）

項目	カテゴリー	通年性アレルギー性鼻炎 n(%)
総投与期間		(N=64)
（日）	2 週以下	0(0.0)
	2 週超　4 週以下	1(1.6)
	4 週超　8 週以下	0(0.0)
	8 週超　12 週以下	6(9.4)
	12 週超　16 週以下	2(3.1)
	16 週超　20 週以下	0(0.0)
	20 週超　24 週以下	1(1.6)
	24 週超　28 週以下	1(1.6)
	28 週超　32 週以下	0(0.0)
	32 週超　36 週以下	0(0.0)
	36 週超　40 週以下	0(0.0)
	40 週超　44 週以下	0(0.0)
	44 週超　48 週以下	0(0.0)
	48 週超　52 週以下	50(78.1)
	52 週超	3(4.7)
	Mean(SD)	315.9(102.6)
	Median	363.0
	Min - Max	16 - 371
服薬割合	Mean(SD)	98.86(2.26)
（%）	Median	99.73
	Min - Max	86.9 - 100.0
総投与量	Mean(SD)	6254.1(2040.9)
(mg)	Median	7140.0
	Min - Max	320 - 7420

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)：最終投与日－投与開始日＋1
服薬割合(%)：服薬遵守日数（1 日 1 錠服薬した日数）÷ 総投与期間×100
総投与量(mg)：投与期間中の服薬錠数合計×20mg
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.3.1.2-1

2.7.6.36.5 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 2.7.6.36.5-1 及び表 2.7.6.36.5-2 に示した.

安全性解析対象集団全体で治療期に併用薬・併用療法を使用した患者の割合は 36.9%（45/122 名）であった．対象疾患別の併用薬・併用療法を使用した患者の割合は，通年性アレルギー性鼻炎が 40.6%（26/64 名），季節性アレルギー性鼻炎が 32.8%（19/58 名）であった．また，通年性アレルギー性鼻炎患者での全期間に併用薬・併用療法を使用した患者の割合は 68.8%（44/64 名）であった.

表 2.7.6.36.5-1 併用薬・併用療法（治療期）（10055040 試験）

併用薬・併用療法の有無	全体 n(%)	通年性アレルギー性鼻炎 n(%)	季節性アレルギー性鼻炎 n(%)
	(N=122)	(N=64)	(N=58)
無	77(63.1)	38(59.4)	39(67.2)
有	45(36.9)	26(40.6)	19(32.8)

解析対象集団：安全性解析対象集団
N：症例数
n(%)：例数，割合
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.3.2.1-1

表 2.7.6.36.5-2 併用薬・併用療法（全期間）（10055040 試験）

併用薬・併用療法の有無	通年性アレルギー性鼻炎 n(%)
	(N=64)
無	20(31 3)
有	44(68.8)

解析対象集団：安全性解析対象集団
N：症例数
n(%)：例数、割合
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.3.2.2-1

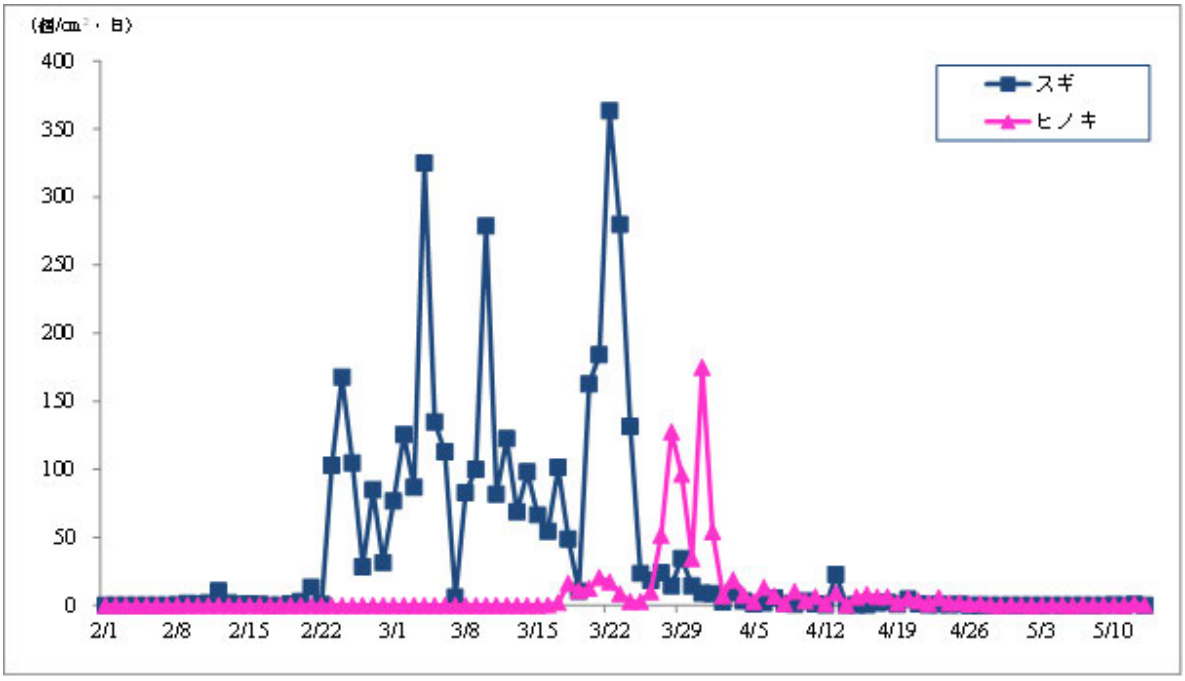
2.7.6.36.6 スギ・ヒノキ花粉飛散状況

2.7.6.36.6.1 東京地域

季節性アレルギー性鼻炎患者の治験実施地域（治験実施医療機関：医療法人 平心会 ToCROM クリニック）である東京都のスギ・ヒノキ花粉飛散状況（花粉飛散開始日から飛散終了日）を医学専門家と協議した結果，本試験でのスギ・ヒノキ花粉飛散期は 2015 年 2 月 11 日（スギ花粉飛散開始日）から 2015 年 5 月 1 日（ヒノキ花粉飛散終了日）と決定した.

2015 年 2 月から観測終了日（2015 年 5 月 13 日）までの東京都区内観測地点（千代田区・葛飾区・杉並区・北区・太田区）で観測されたスギ・ヒノキ花粉数をそれぞれ平均した花粉飛散数を図 2.7.6.36.6.1-1 に示した．また，本試験での季節性アレルギー性鼻炎患者の本登録日から 4 週までの来院状況を表 2.7.6.36.6.1-1 に示した.

2015 年のスギ・ヒノキ花粉飛散状況と本試験の患者来院状況の関係から，4 週の評価時期まではある程度の花粉飛散数があったが, 4 週の評価時期を過ぎると花粉飛散数は少なくなっていた. 季節性アレルギー性鼻炎患者の症状は，花粉飛散状況に大きく影響を受けることから，季節性アレルギー性鼻炎の有効性は，4 週の評価時期までを用いて評価することが妥当と判断した.



第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 図 11.3.3-1

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）

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）

本登録日	患者数(人)
3/3	11
3/4	10
3/5	10
3/7	14
3/10	7
3/14	1
3/15	3
3/18	2

2 週来院日	患者数(人)
3/17	11
3/18	10
3/19	10
3/21	13
3/22	1
3/24	6
3/26	1
3/28	1
3/29	2
4/1	3

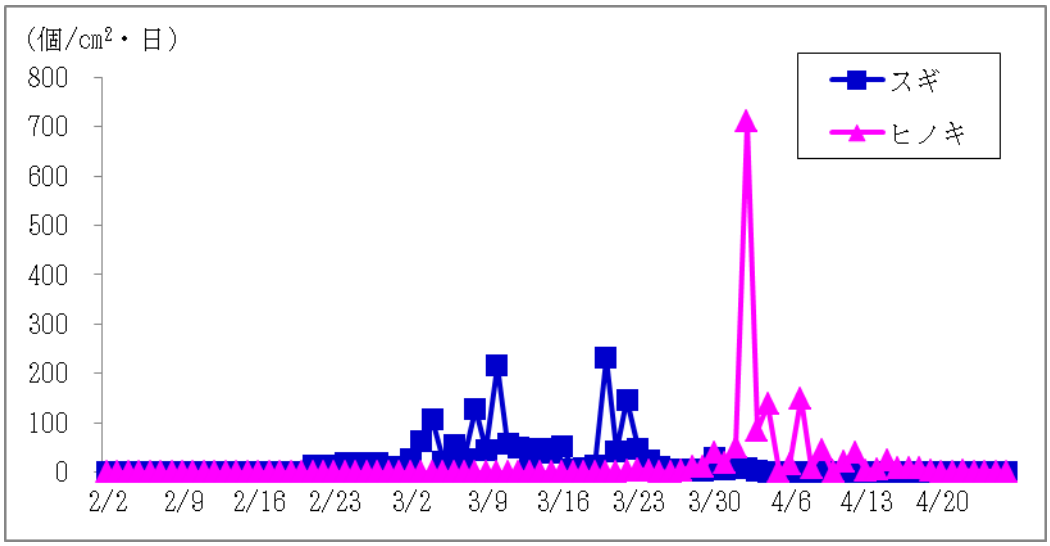
4 週来院日	患者数(人)
3/31	11
4/1	8
4/2	11
4/4	14
4/7	8
4/9	1
4/11	2
4/12	1
4/15	2

第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.3.3-1 改変

2.7.6.36.6.2　　大阪地域

通年性アレルギー性鼻炎患者の治験実施地域（治験実施医療機関：医療法人 平心会 大阪治験病院）である大阪府の茨木保健所で観測開始日（2015 年 2 月 2 日）から観測終了日（2015 年 4 月 26 日）までに観測されたスギ・ヒノキ花粉数を図 2.7.6.36.6.2-1 に示した．また，本試験での通年性アレルギー性鼻炎患者の 20 週から 36 週までの規定来院日（許容範囲内）に来院した患者の来院状況を表 2.7.6.36.6.2-1 に示した．

2015 年のスギ・ヒノキ花粉飛散状況と本試験の患者来院状況の関係から，24 週（継続治療期 12 週）から 32 週（継続治療期 20 週）の評価時期まではスギ又はヒノキ花粉曝露下にあったことが推測された．



第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 図 11.3.4-1

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）

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）

24 週来院日	患者数(人)
2/8	6
2/15	8
2/22	17
3/1	6
3/8	8
3/15	8
3/22	1

28 週来院日	患者数(人)
3/8	5
3/15	9
3/22	21
4/5	10
4/12	7
4/19	1

32 週来院日	患者数(人)
4/5	6
4/12	9
4/19	20
4/26	1
5/3	7
5/10	8
5/17	1

第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.3.4-1 改変

2.7.6.36.7　有効性の評価

有効性は評価時点ごとに集計し，更に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．なお，12 週までの治療期の最終評価時を「治療期最終評価時」，52 週までの全期間の最終評価時を「全期間最終評価時」とした．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．治験担当医師が判定した鼻鏡所見のベースラインは Day 0 の評価時とした．

2.7.6.36.7.1　通年性アレルギー性鼻炎

2.7.6.36.7.1.1　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（通年性アレルギー性鼻炎）

(1)　総合鼻症状スコア（TNSS）（通年性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での 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 2.7.6.36.7.1.1-1 に示した．長期有効性評価例での 2，4，8，12，16，20，24，28，32，36，40，44，48，52 週時，並びに治療期最終評価時及び全期間最終評価時の TNSS の各規定来院前 7 日間の期間平均及びベースラインからの各規

定来院前 7 日間の期間平均変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.1.1-2 に示した．長期有効性評価例での TNSS の期間平均の推移を図 2.7.6.36.7.1.1-1 に示した．また，TNSS の Day 27 までの毎日の推移を図 2.7.6.36.7.1.1-2 に示した.

長期有効性評価例でのベースラインの TNSS（平均値±SD, 以下同様）は 7.76±1.70 であった.

長期有効性評価例での TNSS のベースラインからの期間平均変化量は, Day 1～3：-1.48±1.58, Day 1～7：-1.57±1.67，1W：-1.64±1.91 及び 2W：-1.40±1.97 であった．TNSS はベースラインに比べていずれの期間も改善した（paired t 検定，すべての期間：p<0.001）.

長期有効性評価例での 52 週時までの経時的な TNSS のベースラインからの期間平均変化量は, 2 週時：-1.50±1.88，4 週時：-1.49±2.04，8 週時：-1.79±1.83，12 週時：-1.82±1.72，治療期最終評価時：-1.76±1.73，20 週時：-2.64±1.54，24 週時：-1.81±2.12，28 週時：-1.42±2.37，32 週時：-1.94±1.91，36 週時：-2.59±2.10，52 週時：-2.91±2.05 及び全期間最終評価時：-2.31±2.29 であった．TNSS は 2 週時からベースラインに比べて改善し，治療期終了時である 12 週時まで持続し，更にその改善は 52 週時まで持続した（paired t 検定，すべての評価時：p<0.001）．TNSS は 52 週時まで改善が持続したものの, その変化量は 2 週時から 20 週時まで徐々に大きくなったが, 24，28 及び 32 週時の変化量は 20 週時と比べて小さく，36 週時以降は 20 週時とほぼ同程度の変化量で推移した．PPS での結果も同様であった.

長期有効性評価例での TNSS の Day 27 までの毎日の推移図から，TNSS はベースラインに比べて投与初日（Day 1）から低下し，以降は同程度のスコアにて推移した.

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）

項目　TNSS

対象疾患	期間平均	要約統計量	ベースライン	Day1～3	Day1～7	1W	2W
通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	64	64	64	64	64
		Mean (SD)	7.76(1.70)	6 28(2.01)	6.19(2.00)	6.12(2.15)	6.36(2.17)
		Median	7.63	6.00	6.07	6.00	6.25
		Min - Max	5.3 - 13.0	2.0 - 13.0	1.0 - 13.0	0.3 - 13.0	0.8 - 13.0
	期間平均変化量	n	-	64	64	64	64
		Mean (SD)	-	-1.48(1.58)	-1.57(1.67)	-1.64(1.91)	-1.40(1 97)
		Median	-	-1.38	-1.63	-1.75	-1.25
		Min - Max	-	-7.0 - 1.8	-8.0 - 1.2	-8.8 - 3.0	-8.3 - 2.5
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感

: ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.1.1-1 改変

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）

項目　TNSS

対象疾患	期間平均	要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	4w	8w	12w	継続治療期 治療期 最終評価	16w	20w	24w
通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	64	63	63	63	62	64	55	55	54
		Mean(SD)	7.76(1.70)	6.27(2.12)	6.22(2.02)	5.91(1.94)	5.92(1.83)	6.00(1 94)	5.21(1.86)	5.14(1.74)	6.01(1.88)
		Median	7.63	6.00	6.00	5 57	5.79	5.79	5.00	4.86	5.86
		Min - Max	5.3 - 13.0	0.9 - 12.9	2.6 - 10.9	1.0 - 11.0	1.7 - 11.0	1.7 - 11.7	0.3 - 11.0	0.1 - 11.0	2.7 - 11.4
	期間平均変化量	n	-	63	63	63	62	64	55	55	54
		Mean(SD)	-	-1.50(1.88)	-1.49(2.04)	-1.79(1.83)	-1.82(1.72)	-1.76(1.73)	-2.56(1.65)	-2.64(1.54)	-1.81(2.12)
		Median	-	-1.39	-1.39	-1.68	-1.73	-1.64	-2.54	-2.61	-2.23
		Min - Max	-	-8.1 - 2.2	-6.7 - 3.4	-5.8 - 2.8	-5.4 - 2.6	-5.4 - 2.6	-7.0 - 1.6	-6.7 - 0.9	-6 3 - 5.3
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

期間平均	要約統計量	継続治療期 28w	32w	36w	40w	44w	48w	52w	全期間 最終評価
実測値	n	53	52	53	53	53	52	52	64
	Mean(SD)	6.42(2.46)	5.93(2.07)	5.25(2.43)	4.87(2.13)	4.48(2.08)	4.64(2 20)	4.96(2.32)	5.45(2.48)
	Median	6.29	5.71	4.86	4.43	4.29	4.21	4.64	5.00
	Min - Max	1.4 - 12.3	1.0 - 11.0	0.0 - 11.4	0.0 - 11.0	0.0 - 9.9	0.0 - 10.9	1.0 - 12.3	1.0 - 12.3
期間平均変化量	n	53	52	53	53	53	52	52	64
	Mean(SD)	-1.42(2.37)	-1.94(1.91)	-2.59(2.10)	-2.97(1.93)	-3.36(2.00)	-3.23(1.92)	-2.91(2.05)	-2.31(2.29)
	Median	-1.79	-1.84	-2.54	-3.04	-3.46	-3 52	-3.23	-2.32
	Min - Max	-7.4 - 3.7	-7.4 - 1.8	-7.7 - 3 3	-8.1 - 1.4	-8.0 - 1.3	-8.3 - 0.9	-7.4 - 4.3	-7.4 - 4.3
	P Value #	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

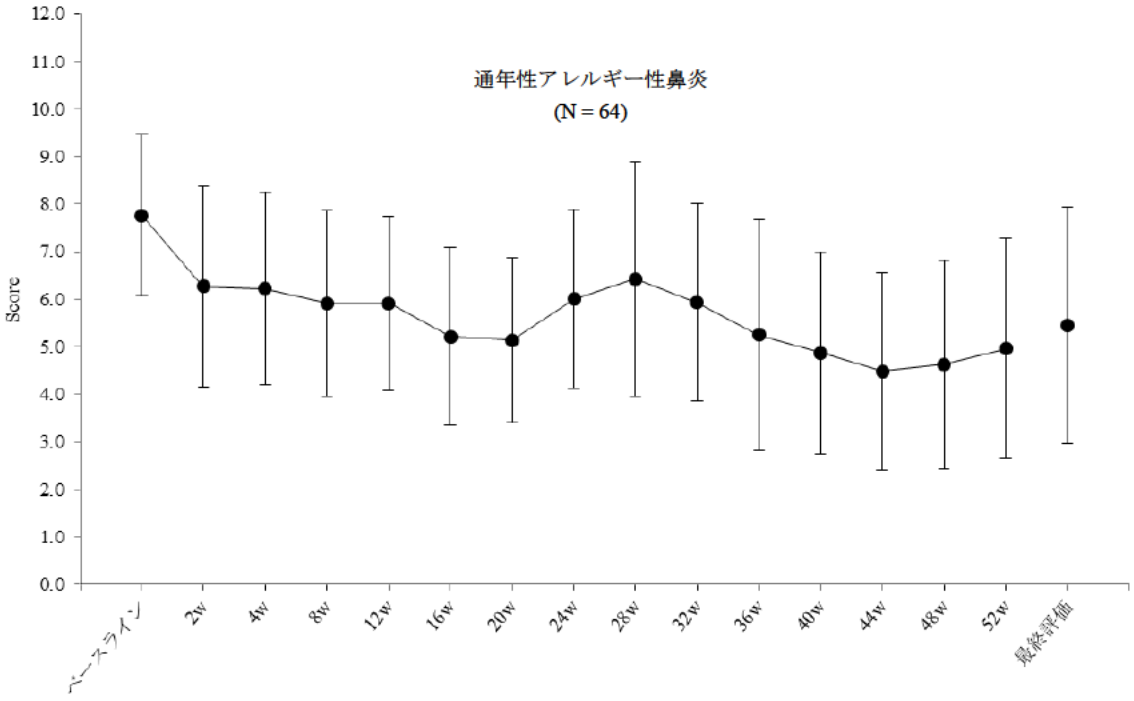
解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感

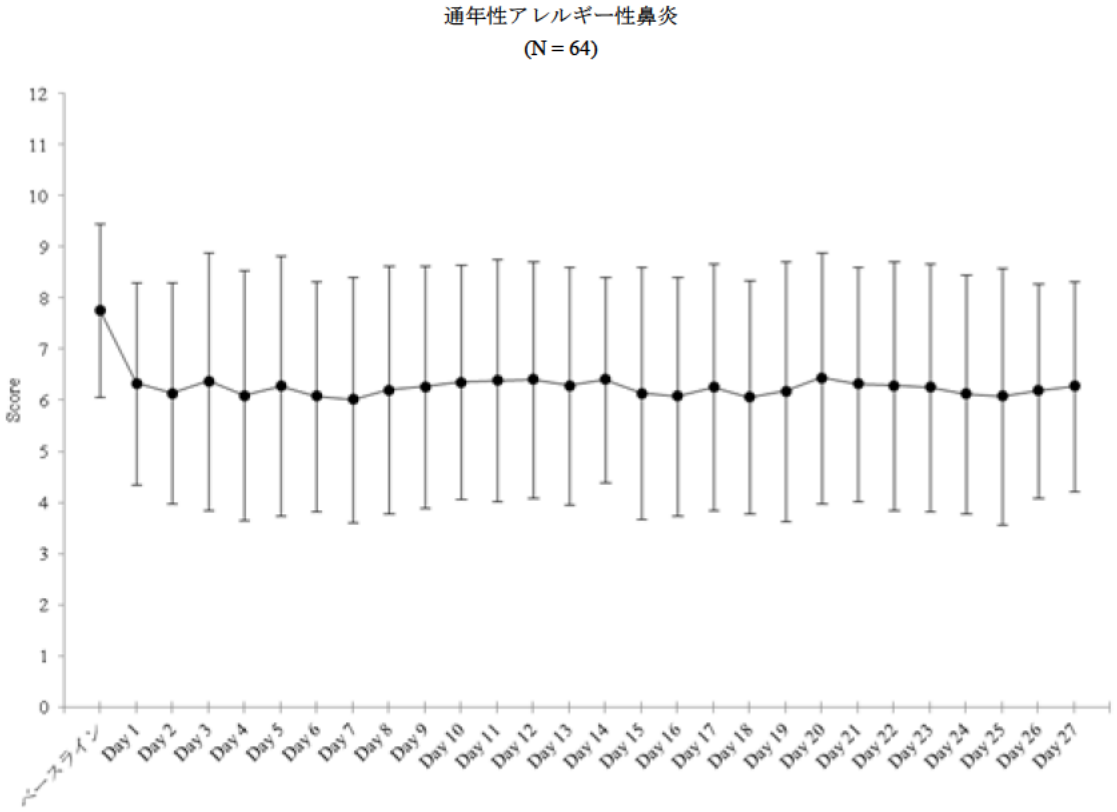
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.1.1-2 及び第 5.3.5 2 1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.1.1-2 改変



解析対象集団：長期有効性評価例
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 図 11.4.1.1.1.1-1

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）



解析対象集団：長期有効性評価例
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 図 11.4.1.1.1.1-2

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）

(2) 総合眼症状スコア（TOSS）（通年性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での Day 1～3，Day 1～7，1W（Day 4～7）及び 2W（Day 10～13）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 2.7.6.36.7.1.1-3 に示した．長期有効性評価例での 2，4，8，12，16，20，24，28，32，36，40，44，48，52 週時，並びに治療期最終評価時及び全期間最終評価時の TOSS の各規定来院前 7 日間の期間平均及びベースラインからの各規定来院前 7 日間の期間平均変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.1.1-4 に示した．長期有効性評価例での TOSS の期間平均の推移を図 2.7.6.36.7.1.1-3 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの TOSS（平均値±SD, 以下同様）は 2.86±1.32 であった．

長期有効性評価例での TOSS のベースラインからの期間平均変化量は, Day 1～3：-0.66±0.95, Day 1～7：-0.72±0.93，1W：-0.76±1.01 及び 2W：-0.79±0.99 であった．TOSS はベースラインに比べていずれの期間も改善した（paired t 検定，すべての期間：p<0.001）．PPS での結果も同様であった．

長期有効性評価例での 52 週時までの経時的な TOSS のベースラインからの期間平均変化量は, 2 週時：-0.78±0.97，4 週時：-0.70±1.00，8 週時：-0.66±1.04，12 週時：-0.64±1.35，治療期最終評価時：-0.64±1.38，20 週時：-0.91±1.21，24 週時：-0.30±1.39，28 週時：-0.15±1.60，32 週時：-0.41±1.19，36 週時：-0.80±1.14，52 週時：-0.95±1.34 及び全期間最終評価時：-0.78±1.36 であった．TOSS は 2 週時からベースラインに比べて改善し，治療期終了時である 12 週時まで持続した．更に改善は 20 週時まで持続した後，24 及び 28 週時を除き，32 週時から 52 週時まで持続した（paired t 検定，24 週時：p=0.113，28 週時：p=0.488，32 週時：p=0.015，その他の評価時：p<0.001）．

PPS での結果も同様であった．

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）

項目 TOSS							
対象疾患	期間平均	要約統計量	ベースライン	Day1～3	Day1～7	1W	2W
通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	64	64	64	64	64
		Mean (SD)	2.86(1.32)	2.20(1.37)	2 14(1.34)	2.09(1.39)	2.07(1.40)
		Median	3.00	2.00	2.00	2.00	2.00
		Min - Max	0.0 - 5.8	0.0 - 5.0	0.0 - 5.0	0.0 - 5.3	0.0 - 5.0
	期間平均変化量	n	-	64	64	64	64
		Mean (SD)	-	-0.66(0.95)	-0.72(0 93)	-0.76(1.01)	-0.79(0.99)
		Median	-	-0.67	-0.59	-0.75	-0.75
		Min - Max	-	-2.8 - 2.2	-3.2 - 1.8	-3.5 - 1.5	-3.5 - 1.5
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

TOSS：眼のかゆみ，流涙

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.1 2-1 改変

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）

項目　TOSS

対象疾患	期間平均	要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価	継続治療期 16w	20w	24w
通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	64	63	63	63	62	64	55	55	54
		Mean(SD)	2.86(1.32)	2.10(1.40)	2.15(1.49)	2.19(1.34)	2.18(1.48)	2.21(1.49)	1.91(1.48)	1.85(1.24)	2.51(1.54)
		Median	3.00	2.00	2.14	2.00	2.14	2.14	2.00	2.00	2.29
		Min - Max	0.0 - 5.8	0.0 - 5.0	0.0 - 5.9	0.0 - 5.0	0.0 - 7.4	0.0 - 7.4	0.0 - 5.4	0.0 - 4.3	0.0 - 6.0
	期間平均変化量	n	-	63	63	63	62	64	55	55	54
		Mean(SD)	-	-0.78(0.97)	-0.70(1.00)	-0.66(1.04)	-0.64(1.35)	-0.64(1.38)	-0.85(1.19)	-0.91(1.21)	-0.30(1.39)
		Median	-	-0.61	-0.71	-0.75	-0.75	-0.75	-0.93	-0.86	-0.43
		Min - Max	-	-3.6 - 1.5	-3.8 - 1.9	-3.8 - 1.6	-4.8 - 4 2	-4.8 - 4.2	-3.8 - 2.2	-4.2 - 1 9	-4 2 - 5.3
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.113

期間平均	要約統計量	継続治療期 28w	32w	36w	40w	44w	48w	52w	全期間 最終評価
実測値	n	53	52	53	53	53	52	52	64
	Mean(SD)	2.68(1.77)	2.40(1.45)	2.03(1.44)	1.85(1.38)	1.74(1.30)	1.67(1.29)	1.86(1.46)	2.07(1.55)
	Median	2 57	2.29	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
	Min - Max	0.0 - 7.4	0.0 - 5.1	0.0 - 5.0	0.0 - 5.6	0.0 - 5.7	0.0 - 4.7	0.0 - 6.0	0.0 - 6.0
期間平均変化量	n	53	52	53	53	53	52	52	64
	Mean(SD)	-0.15(1.60)	-0.41(1.19)	-0.80(1.14)	-0.98(1.14)	-1.09(1.21)	-1.14(1.17)	-0.95(1.34)	-0.78(1.36)
	Median	-0.43	-0.38	-0.89	-0.82	-1.00	-1.11	-0.77	-0.75
	Min - Max	-3.8 - 4.9	-3.8 - 2.3	-4.8 - 1.6	-4.8 - 1.0	-4.8 - 2 5	-4.5 - 1.5	-4.8 - 1.3	-4.8 - 1.6
	P Value #	0.488	0.015	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

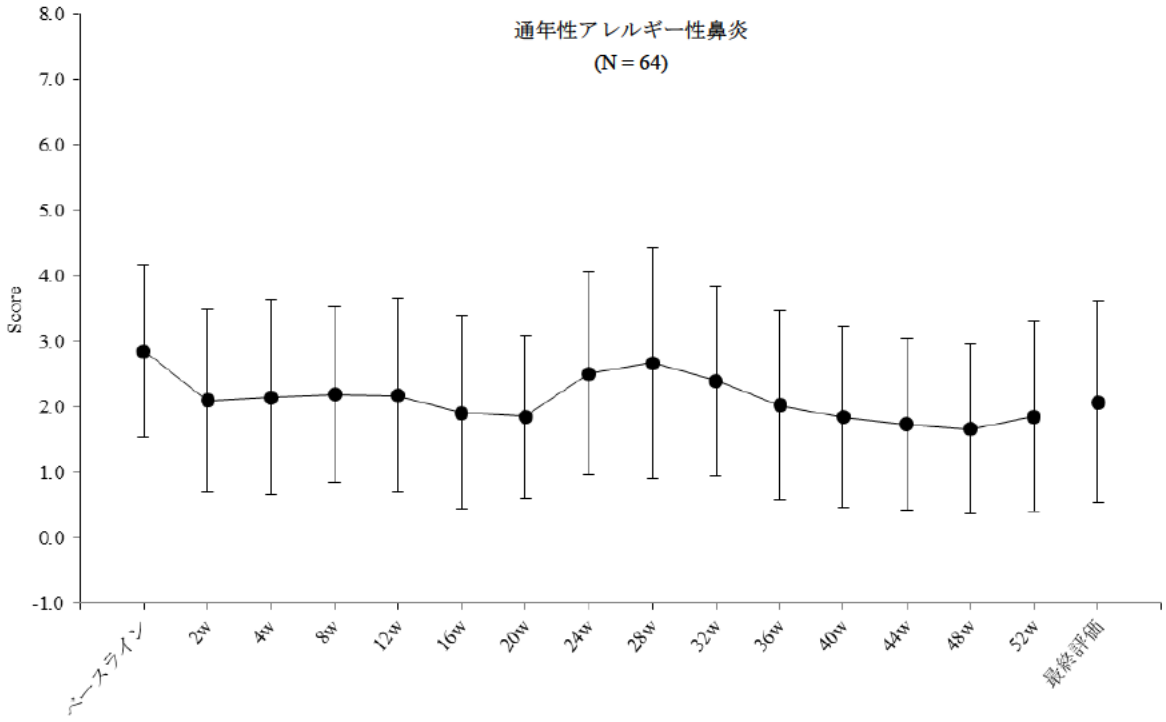
解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

TOSS：眼のかゆみ，流涙

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.1.2-2 及び第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.1.2-2 改変



解析対象集団：長期有効性評価例
TOSS：眼のかゆみ，流涙
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 図 11.4.1.1.1.2-1

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）

(3) 総合症状スコア（TSS）（通年性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での Day 1～3，Day 1～7，1W（Day 4～7）及び 2W（Day 10～13）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 2.7.6.36.7.1.1-5 に示した．長期有効性評価例での 2，4，8，12，16，20，24，28，32，36，40，44，48，52 週時，並びに治療期最終評価時及び全期間最終評価時の TSS の各規定来院前 7 日間の期間平均及びベースラインからの各規定来院前 7 日間の期間平均変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.1.1-6 に示した．長期有効性評価例での TSS の期間平均の推移を図 2.7.6.36.7.1.1-4 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの TSS（平均値±SD，以下同様）は 10.62±2.38 であった．

長期有効性評価例での TSS のベースラインからの期間平均変化量は，Day 1～3：-2.14±2.19，Day 1～7：-2.29±2.25，1W：-2.41±2.54 及び 2W：-2.19±2.52 であった．TSS はベースラインに比べていずれの期間も改善した（paired t 検定，すべての期間：$p<0.001$）．PPS での結果も同様であった．

長期有効性評価例での 52 週時までの経時的な TSS のベースラインからの期間平均変化量は，2 週時：-2.29±2.49，4 週時：-2.19±2.64，8 週時：-2.45±2.38，12 週時：-2.46±2.57，治療期最終評価時：-2.40±2.58，20 週時：-3.55±2.13，24 週時：-2.11±3.03，28 週時：-1.57±3.56，32 週時：-2.35±2.59，36 週時：-3.38±2.79，52 週時：-3.86±2.87 及び全期間最終評価時：-3.09±3.17 であった．TSS は 2 週時からベースラインに比べて改善し，治療期終了時である 12 週時まで持続し，更にその改善は 52 週時まで持続した（paired t 検定，28 週時：$p=0.002$，その他の評価時：$p<0.001$）．TSS は 52 週時まで改善が持続したものの，その変化量は 2 週時から 20 週時までは徐々に大きく

なったが，24，28 及び 32 週時の変化量は 20 週時と比べて小さく，36 週時以降は 20 週時とほぼ同程度の変化量で推移した.

PPS での結果も同様であった.

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）

項目　TSS							
対象疾患	期間平均	要約統計量	ベースライン	Day1～3	Day1～7	1W	2W
通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	64	64	64	64	64
		Mean (SD)	10.62(2.38)	8.48(2.98)	8.33(2.92)	8.21(3.07)	8.42(3.07)
		Median	10.25	8.17	8.36	8.25	8.50
		Min - Max	5.8 - 18.0	2.7 - 18.0	1.3 - 18.0	0.3 - 18.0	1.0 - 18.0
	期間平均変化量	n	-	64	64	64	64
		Mean (SD)	-	-2.14(2 19)	-2.29(2.25)	-2.41(2.54)	-2.19(2.52)
		Median	-	-2.17	-2.27	-2 38	-2.00
		Min - Max	-	-9.8 - 2.9	-11 2 - 1.2	-12.3 - 3.5	-11.5 - 2.0
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例

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

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.1 3-1 改変

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）

項目　TSS

対象疾患	期間平均	要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価	継続治療期 16w	20w	24w
通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	64	63	63	63	62	64	55	55	54
		Mean(SD)	10.62(2.38)	8.37(3.08)	8.37(3.03)	8.10(2.79)	8.10(2.80)	8.21(2.94)	7.12(2.83)	6.99(2.48)	8.52(3.03)
		Median	10.25	8.43	7.86	7.86	8.14	8.14	6.86	7.00	7.86
		Min - Max	5.8 - 18.0	1.0 - 17.9	2.7 - 16.1	1.0 - 16.0	1.7 - 15.0	1.7 - 16.3	0.3 - 15.0	0.1 - 15.0	2.9 - 17.4
	期間平均変化量	n	-	63	63	63	62	64	55	55	54
		Mean(SD)	-	-2 29(2.49)	-2.19(2.64)	-2.45(2.38)	-2.46(2.57)	-2.40(2.58)	-3.42(2.28)	-3.55(2.13)	-2.11(3.03)
		Median	-	-2.18	-2.04	-2.32	-2.36	-2.36	-3.25	-3.21	-2.16
		Min - Max	-	-11.5 - 2.2	-8.2 - 4.3	-6.9 - 2.0	-7.7 - 4 1	-7.7 - 4.1	-8.5 - 1.3	-8.4 - 0.8	-7.0 - 6.7
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

期間平均	要約統計量	継続治療期 28w	32w	36w	40w	44w	48w	52w	全期間 最終評価
実測値	n	53	52	53	53	53	52	52	64
	Mean(SD)	9.10(3.92)	8.33(3.10)	7.29(3.45)	6.72(3.12)	6.22(2.97)	6.30(2.79)	6.82(3.09)	7.53(3.47)
	Median	8.43	8.00	7.00	6.29	6.00	6.00	6.21	7.21
	Min - Max	1.7 - 16 9	1.0 - 14.7	0.0 - 15.7	0.0 - 16.0	0.0 - 13.9	0.0 - 13.1	1.0 - 15.0	1.0 - 16.3
期間平均変化量	n	53	52	53	53	53	52	52	64
	Mean(SD)	-1.57(3.56)	-2 35(2.59)	-3.38(2.79)	-3.95(2.58)	-4.45(2.71)	-4.38(2.49)	-3.86(2.87)	-3.09(3.17)
	Median	-1.96	-2.48	-3.50	-4.32	-4.86	-4.68	-4.63	-3.00
	Min - Max	-8.9 - 6.7	-8.9 - 3.3	-9.2 - 4.9	-9.6 - 2.0	-9.5 - 3.6	-9.8 - 1.1	-9.1 - 3.8	-9.1 - 4 1
	P Value #	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

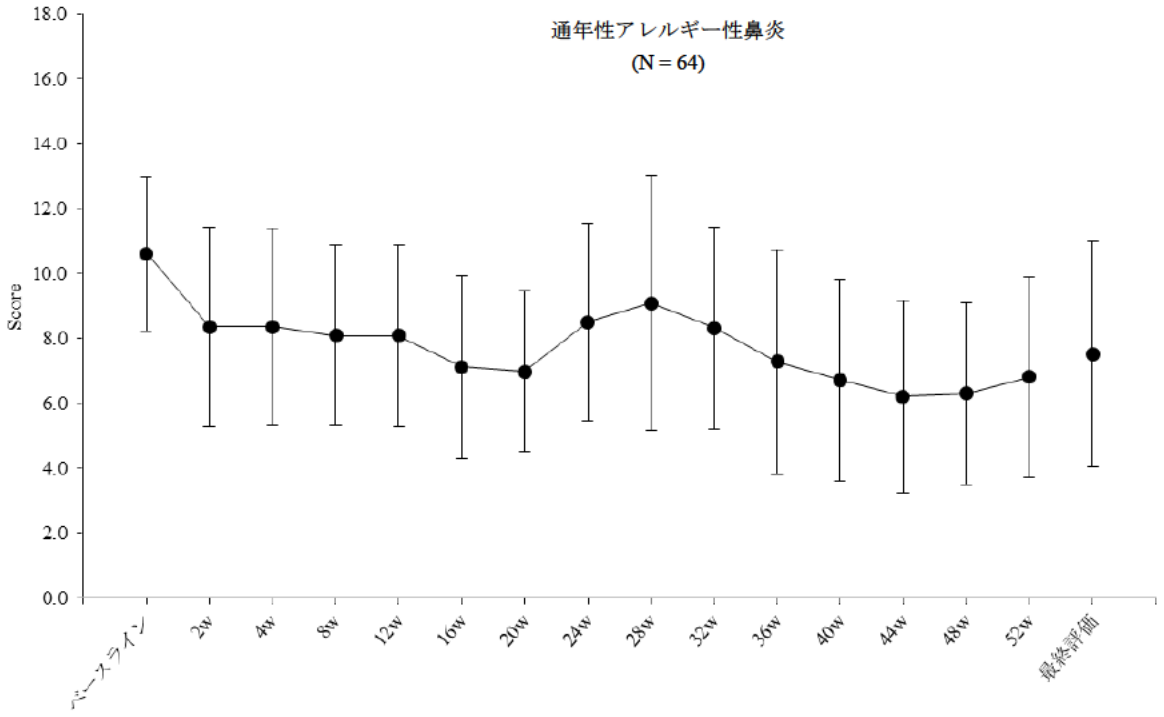
解析対象集団：長期有効性評価例

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

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.1.3-2 及び第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4 1 1 1 3-2 改変



解析対象集団：長期有効性評価例
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 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 図 11.4.1.1.1.3-1

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）

(4) 総合鼻 3 症状スコア（T3NSS）（通年性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での Day 1～3，Day 1～7，1W（Day 4～7）及び 2W（Day 10～13）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表 2.7.6.36.7.1.1-7 に示した．長期有効性評価例での 2，4，8，12，16，20，24，28，32，36，40，44，48，52 週時，並びに治療期最終評価時及び全期間最終評価時の T3NSS の各規定来院前 7 日間の期間平均及びベースラインからの各規定来院前 7 日間の期間平均変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.1.1-8 に示した．長期有効性評価例での T3NSS の期間平均の推移を図 2.7.6.36.7.1.1-5 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの T3NSS（平均値±SD，以下同様）は 5.96±1.33 であった．

長期有効性評価例での T3NSS のベースラインからの期間平均変化量は，Day 1～3：-1.18±1.29，Day 1～7：-1.29±1.32，1W：-1.37±1.50 及び 2W：-1.21±1.57 であった．T3NSS はベースラインに比べていずれの期間も改善した（paired t 検定，すべての期間：$p<0.001$）．PPS での結果も同様であった．

長期有効性評価例での 52 週時までの経時的な T3NSS のベースラインからの期間平均変化量は，2 週時：-1.28±1.49，4 週時：-1.21±1.59，8 週時：-1.52±1.55，12 週時：-1.56±1.44，治療期最終評価時：-1.51±1.44，20 週時：-2.16±1.33，24 週時：-1.50±1.76，28 週時：-1.19±1.87，32 週時：-1.60±1.59，36 週時：-2.08±1.55，52 週時：-2.30±1.72 及び全期間最終評価時：-1.87±1.82 であった．T3NSS は 2 週時からベースラインに比べて改善し，治療期終了時である 12 週時まで持続し，更にその改善は 52 週時まで持続した（paired t 検定，すべての評価時：$p<0.001$）．T3NSS は 52 週時まで改善が持続したものの，その変化量は 2 週時から 20 週時まで徐々に大きくなった

が，24，28 及び 32 週時の変化量は 20 週時と比べて小さく，36 週時以降は 20 週時とほぼ同程度の変化量で推移した.

PPS での結果も同様であった.

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）

項目　T3NSS							
対象疾患	期間平均	要約統計量	ベースライン	Day1～3	Day1～7	1W	2W
通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	64	64	64	64	64
		Mean (SD)	5.96(1.33)	4.78(1.60)	4.67(1.57)	4.59(1.68)	4.75(1.76)
		Median	5.63	4.67	4.57	4.25	4.75
		Min - Max	3.8 - 10.7	1.3 - 11.0	0.7 - 11.0	0.3 - 11.0	0.5 - 11.0
	期間平均変化量	n	-	64	64	64	64
		Mean (SD)	-	-1.18(1.29)	-1.29(1.32)	-1.37(1.50)	-1.21(1 57)
		Median	-	-1.04	-1.32	-1.25	-1.00
		Min - Max	-	-4.9 - 1.8	-5.5 - 0.8	-6.0 - 2.3	-5.8 - 2.0
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

T3NSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻内そう痒感

: ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.1.4-1 改変

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）

項目　T3NSS

対象疾患	期間平均	要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価	継続治療期 16w	20w	24w
通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	64	63	63	63	62	64	55	55	54
		Mean(SD)	5.96(1.33)	4.69(1.70)	4.71(1.59)	4.40(1.60)	4.38(1.43)	4.45(1.51)	3.85(1.55)	3.82(1.47)	4.51(1.57)
		Median	5.63	4.71	4.43	4.00	4.29	4.36	3.71	3.71	4.36
		Min - Max	3.8 - 10.7	0.4 - 10.9	1.9 - 8.9	0.7 - 9.0	0.6 - 9.0	0.6 - 9.0	0.3 - 9.0	0.1 - 9.0	2.0 - 9.0
	期間平均変化量	n	-	63	63	63	62	64	55	55	54
		Mean(SD)	-	-1 28(1.49)	-1.21(1.59)	-1.52(1.55)	-1.56(1.44)	-1.51(1.44)	-2.13(1.39)	-2.16(1.33)	-1.50(1.76)
		Median	-	-1.21	-1.11	-1.36	-1.54	-1.43	-2.00	-1.89	-1.59
		Min - Max	-	-5.8 - 1.5	-5.1 - 3.1	-4.6 - 2.8	-5.4 - 1 5	-5.4 - 1.5	-6.2 - 0.4	-5.9 - 0 1	-5 5 - 4.5
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

期間平均	要約統計量	継続治療期 28w	32w	36w	40w	44w	48w	52w	全期間 最終評価
実測値	n	53	52	53	53	53	52	52	64
	Mean(SD)	4.83(1.84)	4.44(1.70)	3.95(1.89)	3.67(1.76)	3.34(1.80)	3.50(1.71)	3.74(1.92)	4.09(1.97)
	Median	4 57	4.07	3.71	3.29	3.00	3.14	3.43	3.57
	Min - Max	1.4 - 9.1	1.0 - 9.1	0.0 - 8.4	0.0 - 9.0	0.0 - 7.9	0.0 - 7.9	0.9 - 9.7	0.9 - 9.7
期間平均変化量	n	53	52	53	53	53	52	52	64
	Mean(SD)	-1.19(1.87)	-1.60(1.59)	-2.08(1.55)	-2.36(1.60)	-2.68(1.67)	-2.53(1.61)	-2.30(1.72)	-1.87(1.82)
	Median	-1.36	-1.66	-1.89	-2.25	-2.86	-2.86	-2.43	-1.85
	Min - Max	-5.6 - 3.3	-5.6 - 1.0	-5.9 - 1.8	-6.4 - 1.4	-6.2 - 1 5	-6.5 - 1.9	-5.6 - 4.0	-5.6 - 4.0
	P Value #	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

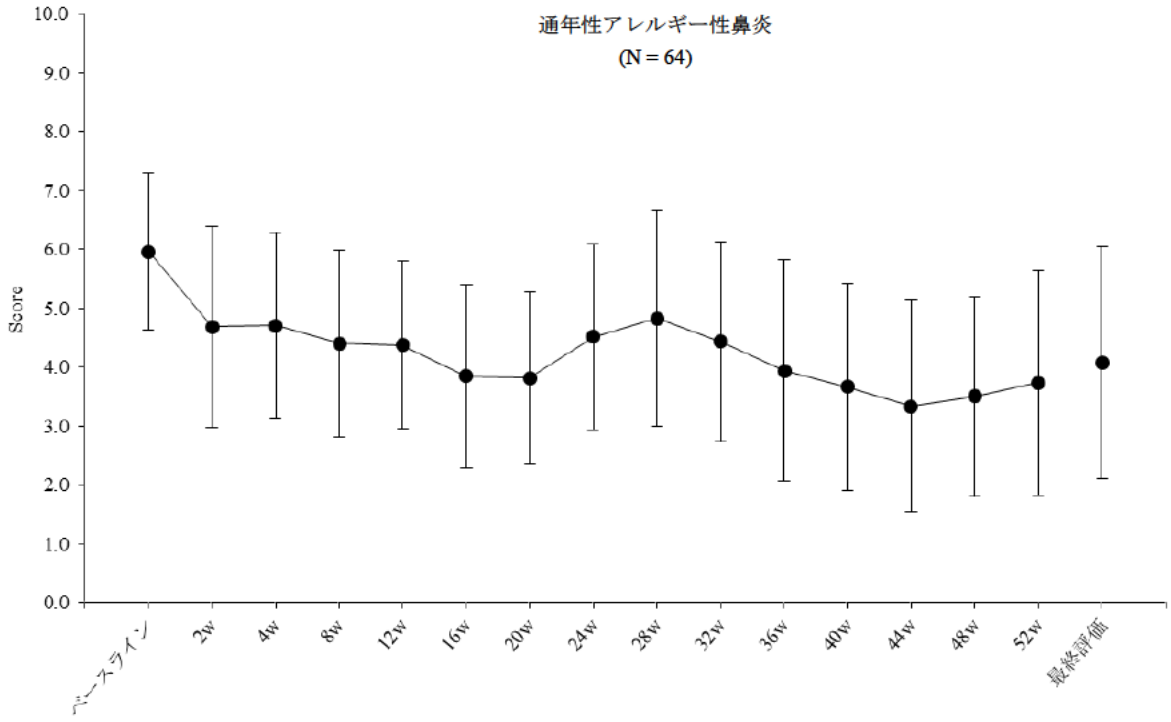
解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

T3NSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻内そう痒感

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.1.4-2 及び第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.1.4-2 改変



解析対象集団：長期有効性評価例
T3NSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻内そう痒感
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 図 11.4.1.1.1.4-1

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）

2.7.6.36.7.1.2　　症状別スコアの期間平均変化量（通年性アレルギー性鼻炎）

(1)　鼻汁（通年性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例で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の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.1.2-1 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの鼻汁スコア（平均値±SD，以下同様）は 2.11±0.82 であった．各評価時の鼻汁スコアのベースラインからの期間平均変化量は，Day 10～13（2W）：-0.47±0.70，2 週時：-0.50±0.70，4 週時：-0.44±0.71，8 週時：-0.52±0.78，12 週時：-0.52±0.70，治療期最終評価時：-0.50±0.70，20 週時：-0.71±0.64，24 週時：-0.52±0.79，28 週時：-0.37±0.81，32 週時：-0.52±0.72，36 週時：-0.71±0.69，52 週時：-0.80±0.78 及び全期間最終評価時：-0.64±0.81 であった．鼻汁スコアは Day 10～13 からベースラインに比べて改善し，治療期終了時である 12 週時まで持続し，更にその改善は 52 週時まで持続した（paired t 検定，28 週時：p=0.001，Day 10～13，2，4，8，12，16，20，24，32，36，40，44，48，52 週時，並びに治療期最終評価時及び全期間最終評価時の評価時：p<0.001）．鼻汁スコアは 52 週時まで改善が持続したものの，その変化量は 2 週時から 20 週時まで徐々に大きくなったが，24，28 及び 32 週時の変化量は 20 週時と比べて小さく，36 週時以降は 20 週時とほぼ同程度の変化量で推移した．

PPS での結果も同様であった．

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）

項目　鼻汁

対象疾患	期間平均	要約統計量	観察期	治療期					継続治療期		
			ベースライン	Day 10～13	2w	4w	8w	12w	治療期最終評価	16w	20w
通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	64	64	63	63	63	62	64	55	55
		Mean(SD)	2.11(0.82)	1.64(0.80)	1.61(0.80)	1.65(0.79)	1.56(0.77)	1.57(0.69)	1.61(0.75)	1.40(0.74)	1.40(0.67)
		Median	2.00	1.38	1.43	1 29	1.29	1.29	1.36	1.14	1.14
		Min - Max	0.8 - 4.0	0.0 - 4.0	0.1 - 4.0	0.3 - 3.9	0.1 - 3.6	0.1 - 3.1	0.1 - 4.0	0.0 - 3.3	0.1 - 3.3
	期間平均変化量	n	-	64	63	63	63	62	64	55	55
		Mean(SD)	-	-0.47(0.70)	-0.50(0.70)	-0.44(0.71)	-0.52(0.78)	-0.52(0.70)	-0.50(0.70)	-0.71(0.72)	-0.71(0.64)
		Median	-	-0.50	-0.50	-0.43	-0.46	-0.50	-0.50	-0.57	-0.61
		Min - Max	-	-2 5 - 1.3	-2.5 - 1.1	-2.5 - 1.1	-2.5 - 1.0	-2.5 - 1.5	-2.5 - 1.5	-2.6 - 0.6	-2.6 - 0.4
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

期間平均	要約統計量	継続治療期								
		24w	28w	32w	36w	40w	44w	48w	52w	全期間最終評価
実測値	n	54	53	52	53	53	53	52	52	64
	Mean(SD)	1.60(0.82)	1.77(0.90)	1.63(0.83)	1.43(0.85)	1.37(0.85)	1.27(0.79)	1.30(0.86)	1.36(0.85)	1.47(0.89)
	Median	1 36	1.57	1.43	1 14	1.00	1.00	1.00	1.00	1.14
	Min - Max	0.0 - 4.0	0.0 - 4.0	0.0 - 4.0	0.0 - 3.6	0.0 - 4.0	0.0 - 3.9	0.0 - 4.0	0.0 - 3.6	0.0 - 4.0
期間平均変化量	n	54	53	52	53	53	53	52	52	64
	Mean(SD)	-0.52(0.79)	-0.37(0.81)	-0.52(0.72)	-0.71(0.69)	-0.77(0.78)	-0.87(0.76)	-0.85(0.75)	-0.80(0.78)	-0.64(0.81)
	Median	-0 52	-0.25	-0.32	-0.68	-0.75	-0.82	-0.86	-0.75	-0.64
	Min - Max	-2.0 - 2.0	-2 3 - 1.7	-2.0 - 0.7	-2.3 - 2.0	-2.6 - 1.5	-2.8 - 1.1	-2.8 - 0.8	-2.8 - 1.6	-2.8 - 1.6
	P Value #	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.2.1-1 及び第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.2.1-1 改変

(2) くしゃみ発作（通年性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例で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の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.1.2-2 に示した.

長期有効性評価例でのベースラインのくしゃみ発作スコア（平均値±SD，以下同様）は 1.75±0.62 であった. 各評価時のくしゃみ発作スコアのベースラインからの期間平均変化量は, Day 10～13（2W）: -0.28±0.62，2 週時：-0.33±0.58，4 週時：-0.31±0.71，8 週時：-0.45±0.62，12 週時：-0.49±0.63，治療期最終評価時：-0.47±0.63，20 週時：-0.68±0.63，24 週時：-0.51±0.65，28 週時：-0.36±0.74，32 週時：-0.52±0.72，36 週時：-0.61±0.67，52 週時：-0.71±0.66 及び全期間最終評価時：-0.58±0.67 であった．くしゃみ発作スコアは Day 10～13 からベースラインに比べて改善し，治療期終了時である 12 週時まで持続し，更にその改善は 52 週時まで持続した（paired t 検定，Day 10～13，4 週時及び 28 週時：p=0.001，2，8，12，16，20，24，32，36，40，44，48，52 週時，並びに治療期最終評価時及び全期間最終評価時：p<0.001）．くしゃみ発作スコアは 52 週時まで改善が持続したものの，その変化量は 2 週時から 20 週時まで徐々に大きくなったが，24，28 及び 32 週時の変化量は 20 週時と比べて小さく，36 週時以降は 20 週時とほぼ同程度の変化量で推移した.

PPS での結果も同様であった.

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）

項目　くしゃみ発作

対象疾患	期間平均	要約統計量	観察期	治療期					継続治療期		
			ベースライン	Day 10～13	2w	4w	8w	12w	治療期最終評価	16w	20w
通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	64	64	63	63	63	62	64	55	55
		Mean(SD)	1.75(0.62)	1.47(0.75)	1.41(0.68)	1.44(0.65)	1.30(0.62)	1.27(0.60)	1.27(0.60)	1.07(0.61)	1.09(0.59)
		Median	1.75	1.25	1 14	1 14	1.14	1.00	1.00	1.00	1.00
		Min - Max	0.8 - 4.0	0.0 - 4.0	0.1 - 3.9	0.1 - 3.1	0.3 - 3.3	0.1 - 3.0	0.1 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0
	期間平均変化量	n	-	64	63	63	63	62	64	55	55
		Mean(SD)	-	-0.28(0.62)	-0.33(0.58)	-0.31(0.71)	-0.45(0.62)	-0.49(0.63)	-0.47(0.63)	-0.70(0.60)	-0.68(0.63)
		Median	-	-0.13	-0.18	-0.36	-0.43	-0.43	-0.39	-0.61	-0.61
		Min - Max	-	-1.8 - 1.0	-2.1 - 0.8	-1.9 - 1.9	-1.9 - 1.5	-2.1 - 0.9	-2.1 - 0.9	-2.4 - 0.7	-2.4 - 0.4
		P Value #	-	0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

			継続治療期								
	期間平均	要約統計量	24w	28w	32w	36w	40w	44w	48w	52w	全期間最終評価
	実測値	n	54	53	52	53	53	53	52	52	64
		Mean(SD)	1.28(0.58)	1.42(0.63)	1.26(0.64)	1.17(0.62)	1.06(0.58)	0.95(0.66)	0.98(0.57)	1.07(0.67)	1.16(0.68)
		Median	1.14	1.29	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
		Min - Max	0.3 - 3.0	0.1 - 3.1	0.0 - 3.0	0.0 - 2.9	0.0 - 3.0	0.0 - 2.9	0.0 - 3.3	0.1 - 3.6	0.1 - 3.6
	期間平均変化量	n	54	53	52	53	53	53	52	52	64
		Mean(SD)	-0.51(0.65)	-0.36(0.74)	-0.52(0.72)	-0.61(0.67)	-0.72(0.63)	-0.83(0.69)	-0.80(0.71)	-0.71(0.66)	-0.58(0.67)
		Median	-0.41	-0.36	-0.46	-0.46	-0.61	-0.89	-0.75	-0.75	-0.50
		Min - Max	-2.2 - 1.0	-2 1 - 1.1	-2.4 - 0.8	-2.6 - 0.4	-2.5 - 0.3	-2.4 - 0.8	-2.5 - 1.3	-2.3 - 1.1	-2.3 - 1.1
		P Value #	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.2.2-1 及び第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.2.2-1 改変

(3) 鼻閉（通年性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例で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の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.1.2-3 に示した.

長期有効性評価例でのベースラインの鼻閉スコア（平均値±SD，以下同様）は 1.80±0.65 であった．各評価時の鼻閉スコアのベースラインからの期間平均変化量は，Day 10～13（2W）：-0.20±0.59，2 週時：-0.23±0.56，4 週時：-0.28±0.65，8 週時：-0.28±0.52，12 週時：-0.26±0.56，治療期最終評価時：-0.25±0.56，20 週時：-0.47±0.55，24 週時：-0.31±0.60，28 週時：-0.23±0.72，32 週時：-0.34±0.59，36 週時：-0.51±0.78，52 週時：-0.61±0.63 及び全期間最終評価時：-0.43±0.71 であった．鼻閉スコアは Day 10～13 からベースラインに比べて改善し，治療期終了時である 12 週時まで持続し，更にその改善は 52 週時まで持続した（paired t 検定，Day 10～13：p=0.010，2 週時：p=0.002，4，12 週時及び治療期最終評価時：p=0.001，28 週時：p=0.025，8，16，20，24，32，36，40，44，48 及び 52 週時並びに全期間最終評価時：p<0.001）．鼻閉スコアは 52 週時まで改善が持続したものの，その変化量は 2 週時から 20 週時まで徐々に大きくなったが，24，28 及び 32 週時の変化量は 20 週時と比べて小さく，36 週時以降は 20 週時とほぼ同程度の変化量で推移した.

PPS での結果も同様であった.

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）

項目　鼻閉

対象疾患	期間平均	要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 Day 10～13	2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価	継続治療期 16w	20w
通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	64	64	63	63	63	62	64	55	55
		Mean(SD)	1.80(0.65)	1.61(0.69)	1.58(0.67)	1.50(0.66)	1.51(0.70)	1.54(0.73)	1.56(0.74)	1.36(0.63)	1.32(0.60)
		Median	2.00	1.63	1 57	1 29	1.43	1.43	1.43	1.29	1.14
		Min - Max	0.8 - 3.0	0.3 - 3.8	0.4 - 3.6	0.0 - 2.7	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	-	64	63	63	63	62	64	55	55
		Mean(SD)	-	-0.20(0.59)	-0.23(0.56)	-0.28(0.65)	-0.28(0.52)	-0 26(0.56)	-0.25(0.56)	-0.44(0.57)	-0.47(0.55)
		Median	-	0.00	-0.11	-0.21	-0.25	-0.20	-0.14	-0.50	-0.50
		Min - Max	-	-2 5 - 1.5	-2.3 - 1.4	-2.0 - 1.2	-1.8 - 0.8	-1.4 - 1.7	-1.4 - 1.7	-1.9 - 1.1	-1.6 - 0.9
		P Value #	-	0.010	0.002	0.001	<0.001	0.001	0.001	<0.001	<0.001

			継続治療期								
	期間平均	要約統計量	24w	28w	32w	36w	40w	44w	48w	52w	全期間 最終評価
	実測値	n	54	53	52	53	53	53	52	52	64
		Mean(SD)	1.49(0.65)	1.59(0.84)	1.49(0.63)	1.31(0.73)	1.21(0.63)	1.14(0.54)	1.13(0.74)	1.23(0.68)	1.37(0.76)
		Median	1.29	1.57	1 29	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.14
		Min - Max	0.0 - 3.1	0.0 - 4.0	0.0 - 3.1	0.0 - 3.0	0.0 - 2.4	0.0 - 2.1	0.0 - 4.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0
	期間平均変化量	n	54	53	52	53	53	53	52	52	64
		Mean(SD)	-0.31(0.60)	-0.23(0.72)	-0.34(0.59)	-0.51(0.78)	-0.61(0.57)	-0.68(0.60)	-0.70(0.62)	-0.61(0.63)	-0.43(0.71)
		Median	-0.20	-0.14	-0.25	-0.50	-0.50	-0.71	-0.75	-0.63	-0.32
		Min - Max	-1.5 - 1.0	-1.8 - 1.8	-1.8 - 1.1	-2.3 - 1.5	-2.4 - 0.3	-2.4 - 0.4	-2.1 - 1.0	-1.8 - 0.5	-1.8 - 1.7
		P Value #	<0.001	0.025	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.2.3-1 及び第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.2.3-1 改変

(4) 鼻内そう痒感（通年性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例で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の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.1.2-4 に示した.

長期有効性評価例でのベースラインの鼻内そう痒感スコア（平均値±SD，以下同様）は 2.10±0.45 であった. 各評価時の鼻内そう痒感スコアのベースラインからの期間平均変化量は, Day 10～13（2W）: -0.46±0.67，2 週時：-0.45±0.62，4 週時：-0.46±0.64，8 週時：-0.55±0.62，12 週時：-0.55±0.62，治療期最終評価時：-0.54±0.62，20 週時：-0.77±0.52，24 週時：-0.47±0.71，28 週時：-0.45±0.70，32 週時：-0.56±0.56，36 週時：-0.76±0.62，52 週時：-0.80±0.69 及び最終評価時：-0.65±0.71 であった．鼻内そう痒感スコアは Day 10～13 からベースラインに比べて改善し, 治療期終了時である 12 週時まで持続し, 更にその改善は 52 週時まで持続した（paired t 検定, すべての評価時：$p<0.001$）．鼻内そう痒感スコアは 52 週時まで改善が持続したものの，その変化量は 2 週時から 20 週時まで徐々に大きくなったが，24，28 及び 32 週時の変化量は 20 週時と比べて小さく，36 週時以降は 20 週時とほぼ同程度の変化量で推移した.

PPS での結果も同様であった.

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）

項目　鼻内そう痒感

対象疾患	期間平均	要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 Day 10～13	2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価	継続治療期 16w	20w
通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	64	64	63	63	63	62	64	55	55
		Mean(SD)	2.10(0.45)	1.64(0.68)	1.66(0.65)	1.63(0.60)	1.54(0.59)	1.53(0.60)	1.56(0.62)	1.38(0.60)	1.32(0.52)
		Median	2.00	1.75	1.86	1.71	1.57	1.43	1.43	1.29	1.29
		Min - Max	1.3 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.3 - 3.0	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	-	64	63	63	63	62	64	55	55
		Mean(SD)	-	-0.46(0.67)	-0.45(0.62)	-0.46(0.64)	-0.55(0.62)	-0 55(0.62)	-0.54(0.62)	-0.72(0.54)	-0.77(0.52)
		Median	-	-0.25	-0.36	-0.29	-0.46	-0.54	-0.46	-0.75	-0.82
		Min - Max	-	-2.8 - 0.8	-2.8 - 0.9	-2.5 - 1.3	-2.0 - 0.5	-2.5 - 0.5	-2.5 - 0.5	-2.0 - 0.3	-1.8 - 0.2
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

期間平均	要約統計量	継続治療期 24w	28w	32w	36w	40w	44w	48w	52w	全期間 最終評価
実測値	n	54	53	52	53	53	53	52	52	64
	Mean(SD)	1.63(0.55)	1.65(0.72)	1.55(0.60)	1.35(0.69)	1.23(0.63)	1.12(0.63)	1.23(0.56)	1.31(0.68)	1.45(0.72)
	Median	1.57	1.43	1.43	1 14	1.00	1.00	1.00	1.07	1.29
	Min - Max	1.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.9 - 3.0	0.0 - 3.0	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	54	53	52	53	53	53	52	52	64
	Mean(SD)	-0.47(0.71)	-0.45(0.70)	-0.56(0.56)	-0.76(0.62)	-0.87(0.64)	-0 98(0.65)	-0.88(0.59)	-0.80(0.69)	-0.65(0.71)
	Median	-0.52	-0.57	-0.68	-0.82	-1.00	-1.00	-1.00	-0.89	-0.75
	Min - Max	-1.8 - 1.8	-2.0 - 0.8	-1.8 - 0.8	-2.5 - 1.0	-2.1 - 0.6	-2.2 - 0.5	-1.9 - 0.5	-1.9 - 1.3	-1.9 - 1.3
	P Value #	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.2.4-1 及び第 5.3.5 2 1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.2.4-1 改変

(5) 眼のかゆみ（通年性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例で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の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.1.2-5 に示した.

長期有効性評価例でのベースラインの眼のかゆみスコア（平均値±SD, 以下同様）は 1.83±0.82 であった．各評価時の眼のかゆみスコアのベースラインからの期間平均変化量は，Day 10～13（2W）: -0.53±0.64，2 週時 : -0.53±0.60，4 週時 : -0.48±0.63，8 週時 : -0.49±0.64，12 週時 : -0.44±0.79，治療期最終評価時：-0.46±0.80，20 週時：-0.64±0.78，24 週時：-0.25±0.77，28 週時：-0.12±0.89，32 週時：-0.27±0.73，36 週時：-0.55±0.77，52 週時：-0.68±0.90 及び全期間最終評価時：-0.60±0.87 であった．眼のかゆみスコアは Day 10～13 からベースラインに比べて改善し，治療期終了時である 12 週時まで持続した．更に改善は 24 週時まで持続した後，28 週時を除き，32 週時から 52 週時まで持続した（paired t 検定，24 週時：p=0.020，28 週時：p=0.351，32 週時：p=0.010，Day 10～13，2，4，8，12，16，20，36，40，44，48，52 週時並びに治療期最終評価時及び全期間最終評価時：p<0.001）．眼のかゆみスコアの変化量は 2 週時から 20 週時まで徐々に大きくなったが，24，28 及び 32 週時の変化量は 20 週時と比べて小さく，36 週時以降は 20 週時とほぼ同程度の変化量で推移した.

PPS での結果も同様であった.

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）

項目　眼のかゆみ

対象疾患	期間平均	要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 Day 10～13	治療期 2w	治療期 4w	治療期 8w	治療期 12w	治療期 最終評価	継続治療期 16w	継続治療期 20w
通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	64	64	63	63	63	62	64	55	55
		Mean(SD)	1.83(0.82)	1.30(0.86)	1.32(0.85)	1.34(0.87)	1.32(0.81)	1.35(0.81)	1.37(0.81)	1.18(0.84)	1.14(0.69)
		Median	1.88	1.13	1 29	1 29	1.14	1.21	1.29	1.00	1.00
		Min - Max	0.0 - 3.8	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.4	0.0 - 3.1	0.0 - 4.0	0.0 - 4.0	0.0 - 3.3	0.0 - 2.6
	期間平均変化量	n	-	64	63	63	63	62	64	55	55
		Mean(SD)	-	-0.53(0.64)	-0.53(0.60)	-0.48(0.63)	-0.49(0.64)	-0.44(0.79)	-0.46(0.80)	-0.59(0.74)	-0.64(0.78)
		Median	-	-0.50	-0.46	-0.50	-0.61	-0.41	-0.41	-0.75	-0.75
		Min - Max	-	-2 3 - 0.8	-2.3 - 0.8	-2.3 - 1.2	-2.1 - 0.9	-2.6 - 1.8	-2.6 - 1.8	-2.9 - 1.0	-2.6 - 1.4
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

期間平均	要約統計量	継続治療期 24w	28w	32w	36w	40w	44w	48w	52w	全期間 最終評価
実測値	n	54	53	52	53	53	53	52	52	64
	Mean(SD)	1.55(0.78)	1.70(0.97)	1.53(0.86)	1.27(0.83)	1.11(0.79)	1.04(0.73)	1.04(0.73)	1.12(0.77)	1.23(0.80)
	Median	1.57	1.86	1 50	1 14	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	Min - Max	0.0 - 3.0	0.0 - 3.7	0.0 - 4.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.1	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0
期間平均変化量	n	54	53	52	53	53	53	52	52	64
	Mean(SD)	-0.25(0.77)	-0.12(0.89)	-0.27(0.73)	-0.55(0.77)	-0.71(0.73)	-0.78(0.77)	-0.76(0.77)	-0.68(0.90)	-0.60(0.87)
	Median	-0.34	-0.21	-0.18	-0.68	-0.75	-0.75	-0.75	-0.75	-0.75
	Min - Max	-1.8 - 2.3	-1 9 - 2.3	-2.0 - 1.3	-2.6 - 1.3	-3.0 - 0.5	-3.0 - 1.0	-3.0 - 1.0	-3.0 - 1.4	-3.0 - 1.4
	P Value #	0.020	0.351	0.010	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.2.5-1 及び第 5.3.5 2 1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.2.5-1 改変

(6) 流涙（通年性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例で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の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.1.2-6 に示した.

長期有効性評価例でのベースラインの流涙スコア（平均値±SD，以下同様）は 1.03±0.68 であった．各評価時の流涙スコアのベースラインからの期間平均変化量は，Day 10～13（2W）：-0.26±0.49，2 週時：-0.26±0.48，4 週時：-0.22±0.60，8 週時：-0.16±0.57，12 週時：-0.20±0.73，治療期最終評価時：-0.19±0.75，20 週時：-0.27±0.71，24 週時：-0.05±0.81，28 週時：-0.04±0.89，32 週時：-0.15±0.74，36 週時：-0.25±0.62，52 週時：-0.27±0.73 及び全期間最終評価時：-0.19±0.74 であった．流涙スコアは Day 10～13 からベースラインに比べて治療期最終評価時を除き改善し，治療期終了時である 12 週時まで持続した．更にその改善は 20 週時まで持続した後，24，28 及び 32 週時を除き，36 週時から 52 週時まで持続した（paired t 検定，Day 10～13 及び 2 週時：p<0.001，4 週時：p=0.006，8 週時：p=0.027，12 週時：p=0.038，治療期最終評価時：p=0.052，16 週時：p=0.009，20 週時：p=0.006，24 週時：p=0.640，28 週時：p=0.753，32 週時：p=0.160，36 週時：p=0.005，40 週時：p=0.003，44 週時：p=0.001，48 週時：p<0.001，52 週時：p=0.010，全期間最終評価時:p=0.049）. 流涙スコアの変化量は 2 週時から 20 週時までほぼ同程度で推移したが，24，28 及び 32 週時の変化量は 20 週時と比べて小さく，36 週時以降は 20 週時とほぼ同程度の変化量で推移した.

PPS では治療期最終評価時も流涙スコアはベースラインに比べて改善した（治療期最終評価時の期間平均変化量：-0.21±0.74，paired t 検定：p=0.026）．それ以外は長期有効性評価例と同様の結果であった.

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）

項目　流涙

対象疾患	期間平均	要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 Day 10～13	2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価	継続治療期 16w	20w
通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	64	64	63	63	63	62	64	55	55
		Mean(SD)	1.03(0.68)	0.77(0.68)	0.78(0.68)	0.81(0.78)	0.87(0.70)	0.83(0.79)	0.84(0.80)	0.73(0.74)	0.72(0.67)
		Median	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
		Min - Max	0.0 - 2.8	0.0 - 2.0	0.0 - 2.3	0.0 - 2.9	0.0 - 2.4	0.0 - 3.4	0.0 - 3.4	0.0 - 2.1	0.0 - 2.0
	期間平均変化量	n	-	64	63	63	63	62	64	55	55
		Mean(SD)	-	-0.26(0.49)	-0.26(0.48)	-0.22(0.60)	-0.16(0.57)	-0 20(0.73)	-0.19(0.75)	-0.26(0.71)	-0.27(0.71)
		Median	-	0.00	-0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		Min - Max	-	-1.8 - 0.8	-1.8 - 0.8	-2.8 - 0.8	-1.8 - 1.0	-2.8 - 2.4	-2.8 - 2.4	-2.8 - 1.1	-2.8 - 1.0
		P Value #	-	<0.001	<0.001	0.006	0.027	0.038	0.052	0.009	0.006

期間平均	要約統計量	継続治療期 24w	28w	32w	36w	40w	44w	48w	52w	全期間 最終評価
実測値	n	54	53	52	53	53	53	52	52	64
	Mean(SD)	0.96(0.88)	0.98(0.90)	0.87(0.75)	0.77(0.70)	0.74(0.67)	0.70(0.68)	0.63(0.67)	0.74(0.84)	0.84(0.89)
	Median	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.71	0.57	0.79	1.00
	Min - Max	0.0 - 3.0	0.0 - 3.7	0.0 - 2.4	0.0 - 2.3	0.0 - 2.6	0.0 - 2.6	0.0 - 2.3	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0
期間平均変化量	n	54	53	52	53	53	53	52	52	64
	Mean(SD)	-0.05(0.81)	-0.04(0.89)	-0.15(0.74)	-0.25(0.62)	-0.27(0.63)	-0 32(0.68)	-0.38(0.68)	-0.27(0.73)	-0.19(0.74)
	Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-0.21	-0.25	0.00	0.00
	Min - Max	-2.8 - 3.0	-2.8 - 3.0	-2.8 - 1.4	-2.8 - 1.0	-2.8 - 1.0	-2.8 - 1.6	-2.8 - 1.3	-2.8 - 1.5	-2.8 - 1.5
	P Value #	0.640	0.753	0.160	0.005	0.003	0.001	<0.001	0.010	0.049

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.2.6-1 及び第 5.3.5 2 1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.2.6-1 改変

(7) 鼻汁回数（通年性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例で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の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.1.2-7 に示した.

長期有効性評価例でのベースラインの鼻汁回数（平均値±SD，以下同様）は 9.60±6.68 であった. 各評価時の鼻汁回数のベースラインからの期間平均変化量は, Day 10～13（2W）: -2.80±5.37, 2 週時：-2.95±5.10，4 週時：-2.51±5.63，8 週時：-3.00±5.51，12 週時：-3.45±5.68，治療期最終評価時：-1.75±14.34，20 週時：-4.49±5.29，24 週時：-2.67±8.86，28 週時：-1.45±7.99，32 週時 : -2.99±6.25，36 週時 : -3.92±5.39，52 週時 : -4.68±5.60 及び全期間最終評価時 : -2.11±14.40 であった．鼻汁回数は Day 10～13 からベースラインに比べて治療期最終評価時を除き改善し，治療期終了時である 12 週時まで持続した．更にその改善は 24 週時まで持続した後，28 週時及び全期間最終評価時を除き，32 週時から 52 週時まで持続した（paired t 検定，Day 10～13，2，8，12，16，20，36，44，48，52 週時 : p<0.001，4 週時 : p=0.001，治療期最終評価時 : p=0.333，24 週時 : p=0.031，28 週時 : p=0.193，32 及び 40 週時 : p=0.001，全期間最終評価時 : p=0.246）．鼻汁回数の変化量は 2 週時から 20 週時まで徐々に大きくなったが，24，28 及び 32 週時の変化量は 20 週時と比べて小さく，36 週時以降は 20 週時とほぼ同程度の変化量で推移した.

PPS では治療期最終評価時及び全期間最終評価時も鼻汁回数はベースラインに比べて改善した（治療期最終評価時の期間平均変化量：-3.42±5.69，全期間最終評価時の期間平均変化量：-3.75±5.72，どちらも paired t 検定 : p<0.001）．長期有効評価例である TAC040-1-061 は治療期に「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」と判断され治験中止となり，治療期 12 週間の服薬率が 80%未満であったため PPS から除外された．当該患者の最終評価時の期間平均値は 127.0 であり，他の患者と比較し大きな値を示したことから，この 1 名が影響して長期有効性評価例と PPS で治療期最終評価時及び全期間最終評価時の結果が異なったと考えた．それ以外は長期有効性評価例と同様の結果であった.

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）

項目　鼻汁回数

対象疾患	期間平均	要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 Day 10～13	2w	4w	8w	12w	継続治療期 治療期最終評価	16w	20w
通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	64	64	63	63	63	62	64	55	55
		Mean(SD)	9.60(6.68)	6.80(4.89)	6.67(4.78)	6.85(4.81)	6.36(4.65)	5.96(3.73)	7.85(15.57)	5.17(3.81)	5.15(3.79)
		Median	7.75	5.63	5 57	5.00	4.71	5.29	5.36	4.29	4.14
		Min - Max	2.3 - 36.0	0.0 - 25.5	0.3 - 22.4	1.0 - 22 3	0.3 - 21.3	0.3 - 16.1	0.3 - 127.0	0.0 - 18.0	0.3 - 17.7
	期間平均変化量	n	-	64	63	63	63	62	64	55	55
		Mean(SD)	-	-2.80(5.37)	-2.95(5.10)	-2.51(5.63)	-3.00(5.51)	-3.45(5.68)	-1.75(14.34)	-4.47(5.71)	-4.49(5.29)
		Median	-	-1.88	-1.93	-1.71	-2.07	-2.36	-2.25	-3.39	-3.11
		Min - Max	-	-23.3 - 7.8	-22.0 - 5.4	-24.9 - 8.4	-21.4 - 9.8	-27.3 - 9.4	-27.3 - 102.3	-29.7 - 3.4	-26.7 - 2.6
		P Value #	-	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	0.333	<0.001	<0.001

		継続治療期								
期間平均	要約統計量	24w	28w	32w	36w	40w	44w	48w	52w	全期間 最終評価
実測値	n	54	53	52	53	53	53	52	52	64
	Mean(SD)	7.03(9.08)	8.36(8.00)	6.91(5.76)	5.89(5.69)	5.73(7.97)	4.59(4.76)	4.84(5.81)	5.22(5.61)	7.49(16.11)
	Median	4.86	6.43	5 36	4.00	3.57	3.86	3.00	3.57	4.07
	Min - Max	0.0 - 65.0	0.0 - 43.9	0.0 - 31 1	0.0 - 29.6	0.0 - 52.6	0.0 - 24.0	0.0 - 32.6	0.0 - 23.4	0.0 - 127.0
期間平均変化量	n	54	53	52	53	53	53	52	52	64
	Mean(SD)	-2.67(8.86)	-1.45(7.99)	-2.99(6.25)	-3.92(5.39)	-4.08(8.58)	-5 22(6.06)	-5.06(6.09)	-4.68(5.60)	-2.11(14.40)
	Median	-2.61	-1.96	-2.43	-3.00	-3.50	-3.68	-4.07	-3.50	-3.27
	Min - Max	-28.6 - 43.5	-27.4 - 22.5	-29.1 - 9.6	-18.2 - 15.8	-29.7 - 40.8	-25.7 - 7.4	-23.7 - 11.1	-22.0 - 15.9	-22.0 - 102.3
	P Value #	0.031	0.193	0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.246

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.2.7-1 及び第 5.3.5 2 1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.2.7-1 改変

(8) くしゃみ回数（通年性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例で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の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.1.2-8 に示した.

長期有効性評価例でのベースラインのくしゃみ回数（平均値±SD，以下同様）は 6.86±3.46 であった．各評価時のくしゃみ回数のベースラインからの期間平均変化量は，Day 10～13（2W）: -1.48±3.50，2 週時 : -1.72±3.09，4 週時 : -1.42±3.96，8 週時 : -2.27±3.97，12 週時 : -2.57±3.11，治療期最終評価時 : -2.44±3.15，20 週時 : -3.57±3.01，24 週時 : -2.76±3.65，28 週時 : -1.97±3.75，32 週時：-2.81±3.33，36 週時：-3.40±3.28，52 週時：-3.71±3.62 及び全期間最終評価時：-2.89±3.78 であった．くしゃみ回数は Day 10～13 からベースラインに比べて改善し，治療期終了時である 12 週時まで持続し，更にその改善は 52 週時まで持続した（paired t 検定，Day 10～13：p=0.001，2，8，12，16，20，24，28，32，36，40，44，48，52 週時並びに治療期最終評価時及び全期間最終評価時：p<0.001，4 週時：p=0.006）．くしゃみ回数は 52 週時まで改善が持続したものの，その変化量は 2 週時から 20 週時まで徐々に大きくなったが，24，28 及び 32 週時の変化量は 20 週時と比べて小さく，36 週時以降は 20 週時とほぼ同程度の変化量で推移した.

PPS での結果も同様であった.

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）

項目　くしゃみ回数

対象疾患	期間平均	要約統計量	観察期	治療期					継続治療期		
			ベースライン	Day 10～13	2w	4w	8w	12w	治療期最終評価	16w	20w
通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	64	64	63	63	63	62	64	55	55
		Mean(SD)	6.86(3.46)	5.38(4.46)	5.10(3.96)	5.47(3.83)	4.61(4.10)	4.39(3.14)	4.42(3.12)	3.45(3.14)	3.55(2.82)
		Median	6.75	4.75	4 14	4 29	3.43	3.57	3.57	2.57	2.86
		Min - Max	1.5 - 23.3	0.0 - 24.8	0.1 - 21 9	0.1 - 16.4	0.3 - 24.9	0.3 - 14.6	0 3 - 14.6	0.0 - 16.0	0.0 - 13.9
	期間平均変化量	n	-	64	63	63	63	62	64	55	55
		Mean(SD)	-	-1.48(3.50)	-1.72(3.09)	-1.42(3.96)	-2.27(3.97)	-2.57(3.11)	-2.44(3.15)	-3.67(2.68)	-3.57(3.01)
		Median	-	-1.29	-1.54	-1.86	-2.00	-2.16	-2.07	-3.46	-3.00
		Min - Max	-	-9.8 - 9.8	-9.6 - 4.5	-8.9 - 10.8	-9.6 - 18.1	-11.3 - 4.0	-11 3 - 4.0	-10.7 - 2.8	-13.0 - 2.6
		P Value #	-	0.001	<0.001	0.006	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

		継続治療期								
期間平均	要約統計量	24w	28w	32w	36w	40w	44w	48w	52w	全期間最終評価
実測値	n	54	53	52	53	53	53	52	52	64
	Mean(SD)	4.42(3.26)	5.19(3.59)	4.35(3.27)	3.76(3.01)	3.33(2.86)	3.05(3.31)	3.08(3.10)	3.46(3.80)	3.97(3.79)
	Median	3.93	4.29	3.43	3.00	2.71	2.00	2.43	2.36	2.71
	Min - Max	0.4 - 17.9	0.1 - 17.9	0.0 - 14.7	0.0 - 12 3	0.0 - 14.7	0.0 - 13.3	0.0 - 18.1	0.1 - 21.6	0.1 - 21.6
期間平均変化量	n	54	53	52	53	53	53	52	52	64
	Mean(SD)	-2.76(3.65)	-1.97(3.75)	-2.81(3.33)	-3.40(3.28)	-3.82(2.89)	-4 10(3.54)	-4.08(3.73)	-3.71(3.62)	-2.89(3.78)
	Median	-2.41	-2.32	-2.48	-3.00	-3.54	-4.25	-4.39	-4.02	-3.09
	Min - Max	-10.9 - 10.6	-10.1 - 6.9	-10.4 - 3.4	-14.0 - 2.1	-12.6 - 1.7	-13.3 - 6.5	-13.8 - 10.1	-13.0 - 10.3	-13.0 - 10.3
	P Value #	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.2.8-1 及び第 5.3.5 2 1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.2.8-1 改変

2.7.6.36.7.1.3 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）］（通年性アレルギー性鼻炎）

(1) パートI（通年性アレルギー性鼻炎）

(a) パートI：6症状の合計スコア（通年性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例でのQOLスコア（JRQLQ No1 パートI：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6症状の合計スコア）及びベースラインからの変化量の経時的な変動を表2.7.6.36.7.1.3-1に，長期有効性評価例での実測値の分布を図2.7.6.36.7.1.3-1に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの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10.3±3.5であった．各評価時の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，2週時：-1.9±3.7，4週時：-1.7±3.5，8週時：-1.7±3.5，12週時：-2.2±3.8，治療期最終評価時：-2.1±3.9，24週時：-2.4±4.3，36週時：-2.6±3.5，52週時：-3.5±3.8及び全期間最終評価時：-2.9±4.0であった．QOLスコア（JRQLQ No1 パートI：6症状の合計スコア）は2週時からベースラインに比べて改善し，52週時まで持続した（paired t検定，すべての評価時：$p<0.001$）．

PPSでの結果も同様であった．

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）

項目　合計スコア

対象疾患		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	治療期 4w	治療期 8w	治療期 12w	治療期 最終評価	継続治療期 24w	継続治療期 36w	継続治療期 52w	全期間 最終評価
通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	64	63	63	63	62	64	54	53	52	64
		Mean (SD)	10.3(3.5)	8.4(3.1)	8.5(2.9)	8.5(3.5)	8.0(3.2)	8.2(3.5)	8.0(2.9)	7.8(3.5)	6.9(3.1)	7.4(3.5)
		Median	10.0	8.0	8.0	8.0	7.0	7.0	7.0	7.0	6.0	6.5
		Min - Max	4 - 19	2 - 18	3 - 15	3 - 18	3 - 21	3 - 21	4 - 17	0 - 19	1 - 18	1 - 20
	変化量	n	-	63	63	63	62	64	54	53	52	64
		Mean (SD)	-	-1.9(3.7)	-1.7(3.5)	-1.7(3.5)	-2.2(3.8)	-2.1(3.9)	-2.4(4.3)	-2.6(3.5)	-3.5(3.8)	-2.9(4.0)
		Median	-	-1.0	-1.0	-1.0	-1.5	-1.5	-2.0	-2.0	-4.0	-3.0
		Min - Max	-	-13 - 5	-10 - 5	-11 - 6	-12 - 7	-12 - 7	-12 - 9	-10 - 6	-13 - 5	-13 - 7
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

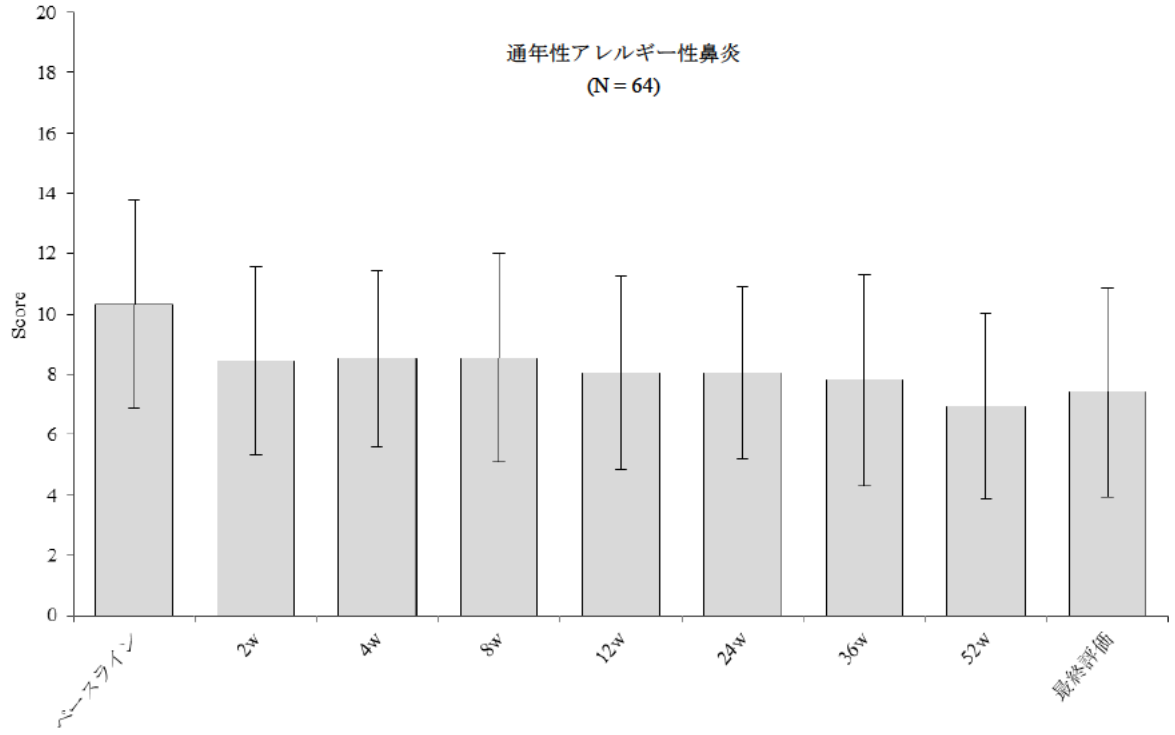
解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

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 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.3.1.1-1 及び第 5 3 5 2 1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.3.1.1-1 改変



解析対象集団：長期有効性評価例
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
図中の値は Score の平均値±SD を示す
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 図 11.4.1.1.3.1.1-1

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）

(b) パート I：水っぱな（通年性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での QOL スコア（JRQLQ No1 パート I：水っぱな）及びベースラインからの変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.1.3-2 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの QOL スコア（JRQLQ No1 パート I：水っぱな）（平均値±SD，以下同様）は 2.0±0.9 であった．各評価時の QOL スコア（JRQLQ No1 パート I：水っぱな）のベースラインからの変化量は，2 週時：-0.5±1.0，4 週時：-0.3±0.9，8 週時：-0.3±0.9，12 週時：-0.4±1.0，治療期最終評価時：-0.4±1.0，24 週時：-0.7±1.1，36 週時：-0.7±1.0，52 週時：-0.7±1.0 及び全期間最終評価時：-0.6±1.1 であった．QOL スコア（JRQLQ No1 パート I：水っぱな）は 2 週時からベースラインに比べて改善し，52 週時まで持続した（paired t 検定，2，24，36 及び 52 週時並びに全期間最終評価時：$p<0.001$，4 週時：$p=0.007$，8 週時：$p=0.003$，12 週時：$p=0.001$，治療期最終評価時：$p=0.002$）．

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）

項目　水っぱな

対象疾患		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	治療期 4w	治療期 8w	治療期 12w	治療期 最終評価	継続治療期 24w	継続治療期 36w	継続治療期 52w	全期間 最終評価
通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	64	63	63	63	62	64	54	53	52	64
		Mean (SD)	2.0(0.9)	1.5(0.7)	1.7(0.8)	1.6(0.8)	1.6(0.8)	1.6(0.8)	1.4(0.7)	1.4(0.8)	1.3(0.8)	1.4(0.9)
		Median	2.0	1.0	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
		Min - Max	0 - 4	0 - 3	0 - 4	1 - 4	1 - 4	1 - 4	0 - 4	0 - 4	0 - 4	0 - 4
	変化量	n	-	63	63	63	62	64	54	53	52	64
		Mean (SD)	-	-0.5(1.0)	-0.3(0.9)	-0.3(0.9)	-0.4(1.0)	-0.4(1.0)	-0.7(1.1)	-0.7(1.0)	-0.7(1.0)	-0.6(1.1)
		Median	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-1.0	-1.0	-1.0	-0.5
		Min - Max	-	-3 - 1	-2 - 1	-2 - 1	-2 - 3	-2 - 3	-3 - 2	-3 - 2	-3 - 2	-3 - 3
		P Value #	-	<0.001	0.007	0.003	0.001	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.3.1.2-1 及び第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.3.1.2-1 改変

(c) パートI：くしゃみ（通年性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での QOL スコア（JRQLQ No1 パートI：くしゃみ）及びベースラインからの変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.1.3-3 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの QOL スコア（JRQLQ No1 パートI：くしゃみ）（平均値±SD，以下同様）は 1.7±0.7 であった．各評価時の QOL スコア（JRQLQ No1 パートI：くしゃみ）のベースラインからの変化量は，2 週時：-0.2±0.8，4 週時：-0.3±0.9，8 週時：-0.3±0.9，12 週時：-0.4±0.9，治療期最終評価時：-0.4±0.9，24 週時：-0.4±0.9，36 週時：-0.5±0.7，52 週時：-0.5±0.8 及び全期間最終評価時：-0.4±0.9 であった．QOL スコア（JRQLQ No1 パートI：くしゃみ）は 2 週時からベースラインに比べて改善し，52 週時まで持続した（paired t 検定，2 週時及び 4 週時：p=0.021，8 週時：p=0.019，12 週時及び全期間最終評価時：p=0.001，治療期最終評価時及び 24 週時：p=0.002，36 及び 52 週時：p<0.001）．

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）

項目　くしゃみ

対象疾患		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	治療期 4w	治療期 8w	治療期 12w	治療期 最終評価	継続治療期 24w	継続治療期 36w	継続治療期 52w	全期間 最終評価
通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	64	63	63	63	62	64	54	53	52	64
		Mean (SD)	1.7(0.7)	1.5(0.6)	1.5(0.6)	1.4(0.7)	1.4(0.7)	1.4(0.7)	1.4(0.6)	1.2(0.5)	1.3(0.6)	1.3(0.7)
		Median	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
		Min - Max	1 - 3	1 - 3	1 - 3	1 - 4	1 - 4	1 - 4	1 - 3	0 - 3	1 - 4	1 - 4
	変化量	n	-	63	63	63	62	64	54	53	52	64
		Mean (SD)	-	-0.2(0.8)	-0.3(0.9)	-0.3(0.9)	-0.4(0.9)	-0.4(0.9)	-0.4(0.9)	-0.5(0.7)	-0.5(0.8)	-0.4(0.9)
		Median	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	-	-2 - 2	-2 - 2	-2 - 2	-2 - 3	-2 - 3	-2 - 2	-2 - 0	-2 - 1	-2 - 3
		P Value #	-	0.021	0.021	0.019	0.001	0.002	0.002	<0.001	<0.001	0.001

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.3.1.3-1 及び第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.3.1.3-1 改変

(d) パートI：鼻づまり（通年性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での QOL スコア（JRQLQ No1 パートI：鼻づまり）及びベースラインからの変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.1.3-4 に示した.

長期有効性評価例でのベースラインの QOL スコア（JRQLQ No1 パートI：鼻づまり）（平均値±SD，以下同様）は 1.8±0.8 であった．各評価時の QOL スコア（JRQLQ No1 パートI：鼻づまり）のベースラインからの変化量は，2 週時：-0.2±0.9，4 週時：-0.2±0.9，8 週時：-0.2±0.9，12 週時：-0.3±0.8，治療期最終評価時：-0.3±0.8，24 週時：-0.4±0.9，36 週時：-0.4±1.0，52 週時：-0.6±1.0 及び全期間最終評価時：-0.5±1.0 であった．QOL スコア（JRQLQ No1 パートI：鼻づまり）は4週時及び8週時を除き，ベースラインに比べて改善した（paired t 検定，2 週時：p=0.038，4 週時：p=0.176，8 週時：p=0.124，12，36 週時及び治療期最終評価時：p=0.010，24 週時：p=0.007，52 週時及び全期間最終評価時：p<0.001）.

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）

項目　鼻づまり

対象疾患		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価	継続治療期 24w	36w	52w	全期間 最終評価
通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	64	63	63	63	62	64	54	53	52	64
		Mean (SD)	1.8(0.8)	1.6(0.8)	1.6(0.8)	1.6(0.8)	1.5(0.7)	1.5(0.7)	1 5(0.7)	1.5(0.9)	1.2(0.7)	1.3(0.8)
		Median	2.0	1.0	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
		Min - Max	1 - 4	0 - 4	0 - 4	0 - 4	0 - 3	0 - 3	0 - 3	0 - 4	0 - 4	0 - 4
	変化量	n	-	63	63	63	62	64	54	53	52	64
		Mean (SD)	-	-0.2(0.9)	-0.2(0.9)	-0.2(0.9)	-0.3(0.8)	-0.3(0.8)	-0.4(0.9)	-0.4(1.0)	-0.6(1.0)	-0.5(1.0)
		Median	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-0.5	0.0
		Min - Max	-	-2 - 2	-2 - 2	-2 - 2	-2 - 1	-2 - 1	-3 - 1	-3 - 2	-3 - 2	-3 - 2
		P Value #	-	0.038	0.176	0.124	0.010	0.010	0.007	0.010	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.3.1.4-1 及び第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.3.1.4-1 改変

(e) パートI：鼻のかゆみ（通年性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での QOL スコア（JRQLQ No1 パートI：鼻のかゆみ）及びベースラインからの変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.1.3-5 に示した.

長期有効性評価例でのベースラインの QOL スコア（JRQLQ No1 パートI：鼻のかゆみ）（平均値±SD，以下同様）は 2.0±0.8 であった．各評価時の QOL スコア（JRQLQ No1 パートI：鼻のかゆみ）のベースラインからの変化量は，2 週時：-0.4±0.8，4 週時：-0.4±1.0，8 週時：-0.5±0.9，12 週時：-0.6±0.8，治療期最終評価時：-0.6±0.8，24 週時：-0.6±1.0，36 週時：-0.5±0.9，52 週時：-0.8±0.8 及び全期間最終評価時：-0.6±0.9 であった．QOL スコア（JRQLQ No1 パートI：鼻のかゆみ）は 2 週時からベースラインに比べて改善し，52 週時まで持続した（paired t 検定，2 週時：$p=0.001$，4 週時：$p=0.004$，8，12，24，36，52 週時並びに治療期最終評価及び全期間最終評価時：$p<0.001$）.

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）

項目　鼻のかゆみ

対象疾患		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	治療期 4w	治療期 8w	治療期 12w	治療期 最終評価	継続治療期 24w	継続治療期 36w	継続治療期 52w	全期間 最終評価
通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	64	63	63	63	62	64	54	53	52	64
		Mean (SD)	2.0(0.8)	1.7(0.7)	1.6(0.7)	1.5(0.7)	1.4(0.7)	1.4(0.8)	1 5(0.6)	1.5(0.8)	1.3(0.6)	1.4(0.7)
		Median	2.0	2.0	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
		Min - Max	1 - 4	0 - 3	1 - 4	0 - 3	1 - 4	1 - 4	1 - 3	0 - 4	0 - 3	0 - 4
	変化量	n	-	63	63	63	62	64	54	53	52	64
		Mean (SD)	-	-0.4(0.8)	-0.4(1.0)	-0.5(0.9)	-0.6(0.8)	-0.6(0.8)	-0.6(1.0)	-0.5(0.9)	-0.8(0.8)	-0.6(0.9)
		Median	-	0.0	0.0	0.0	-1.0	-1.0	-1.0	0.0	-1.0	-1.0
		Min - Max	-	-2 - 1	-3 - 2	-3 - 2	-3 - 1	-3 - 2	-3 - 2	-2 - 2	-3 - 1	-3 - 2
		P Value #	-	0.001	0.004	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.3.1.5-1 及び第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.3.1.5-1 改変

(f) パートI：目のかゆみ（通年性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での QOL スコア（JRQLQ No1 パートI：目のかゆみ）及びベースラインからの変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.1.3-6 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの QOL スコア（JRQLQ No1 パートI：目のかゆみ）（平均値±SD，以下同様）は 1.7±1.0 であった．各評価時の QOL スコア（JRQLQ No1 パートI：目のかゆみ）のベースラインからの変化量は，2 週時：-0.4±0.8，4 週時：-0.4±0.7，8 週時：-0.3±0.8，12 週時：-0.4±1.1，治療期最終評価時：-0.4±1.1，24 週時：-0.3±1.0，36 週時：-0.4±1.0，52 週時：-0.6±1.0 及び全期間最終評価時：-0.6±1.0 であった．QOL スコア（JRQLQ No1 パートI：目のかゆみ）は 2 週時からベースラインに比べて改善し，52 週時まで持続した（paired t 検定，2，4 及び 52 週時並びに全期間最終評価時：$p<0.001$，8 週時：$p=0.002$，12 週時並びに治療期最終評価時：$p=0.003$，24 週時：$p=0.038$，36 週時：$p=0.009$）．

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）

項目　目のかゆみ

対象疾患		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	治療期 4w	治療期 8w	治療期 12w	治療期 最終評価	継続治療期 24w	継続治療期 36w	継続治療期 52w	全期間 最終評価
通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	64	63	63	63	62	64	54	53	52	64
		Mean (SD)	1.7(1.0)	1.3(0.9)	1.3(0.8)	1.4(0.9)	1.3(0.8)	1.3(0.8)	1.4(0.8)	1.4(0.9)	1.1(0.8)	1.1(0.8)
		Median	1.5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
		Min - Max	0 - 4	0 - 3	0 - 3	0 - 4	0 - 4	0 - 4	0 - 4	0 - 4	0 - 3	0 - 3
	変化量	n	-	63	63	63	62	64	54	53	52	64
		Mean (SD)	-	-0.4(0.8)	-0.4(0.7)	-0.3(0.8)	-0.4(1.1)	-0.4(1.1)	-0.3(1.0)	-0.4(1.0)	-0.6(1.0)	-0.6(1.0)
		Median	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-0.5	-0.5
		Min - Max	-	-3 - 1	-2 - 1	-2 - 1	-2 - 2	-2 - 2	-3 - 2	-2 - 3	-3 - 1	-3 - 1
		P Value #	-	<0.001	<0.001	0.002	0.003	0.003	0.038	0.009	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.3.1.6-1 及び第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.3.1.6-1 改変

(g) パートI：涙目（通年性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での QOL スコア（JRQLQ No1 パートI：涙目）及びベースラインからの変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.1.3-7 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの QOL スコア（JRQLQ No1 パートI:涙目）（平均値±SD, 以下同様）は 1.0±0.8 であった．各評価時の QOL スコア（JRQLQ No1 パートI：涙目）のベースラインからの変化量は，2 週時：-0.2±0.8，4 週時：-0.2±0.7，8 週時：-0.1±0.7，12 週時：-0.1±1.1，治療期最終評価時：-0.1±1.1，24 週時：0.0±0.9，36 週時：-0.1±0.8，52 週時：-0.3±0.7 及び全期間最終評価時：-0.2±0.8 であった．QOL スコア（JRQLQ No1 パートI：涙目）は 4 及び 52 週時並びに全期間最終評価時でベースラインに比べて改善した（paired t 検定, 2 週時：p=0.124, 4 週時：p=0.045, 8 週時：p=0.402, 12 週時：p=0.404, 治療期最終評価時：p=0.490, 24 週時：p=0.755, 36 週時：p=0.335，52 週時：p=0.012，全期間最終評価時：p=0.015）．

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）

項目　涙目

対象疾患		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	治療期 4w	治療期 8w	治療期 12w	治療期 最終評価	継続治療期 24w	継続治療期 36w	継続治療期 52w	全期間 最終評価
通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	64	63	63	63	62	64	54	53	52	64
		Mean (SD)	1.0(0.8)	0.9(0.8)	0.8(0.7)	1.0(0.9)	0.9(0.9)	0.9(0.9)	1.0(0.9)	0.9(0.7)	0.8(0.8)	0.8(0.8)
		Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
		Min - Max	0 - 4	0 - 3	0 - 2	0 - 4	0 - 4	0 - 4	0 - 4	0 - 3	0 - 3	0 - 3
	変化量	n	-	63	63	63	62	64	54	53	52	64
		Mean (SD)	-	-0.2(0.8)	-0.2(0.7)	-0.1(0.7)	-0.1(1.1)	-0.1(1.1)	0.0(0.9)	-0.1(0.8)	-0.3(0.7)	-0.2(0.8)
		Median	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	-	-4 - 1	-3 - 1	-2 - 2	-4 - 3	-4 - 3	-3 - 2	-3 - 1	-3 - 1	-3 - 2
		P Value #	-	0.124	0.045	0.402	0.404	0.490	0.755	0.335	0.012	0.015

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.3.1.7-1 及び第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.3.1.7-1 改変

(2) パート II（通年性アレルギー性鼻炎）

(a) パート II：合計スコア（通年性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での 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）及びベースラインからの変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.1.3-8 に，長期有効性評価例での実測値の分布を図 2.7.6.36.7.1.3-2 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：合計スコア）（平均値±SD，以下同様）は 15.7±11.3 であった．各評価時の 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，2 週時：-3.6±9.9，4 週時：-3.1±9.6，8 週時：-2.8±10.4，12 週時：-3.0±10.6，治療期最終評価時：-2.5±11.3，24 週時：-3.3±13.4，36 週時：-6.1±11.8，52 週時：-6.3±12.0 及び全期間最終評価時：-4.5±12.5 であった．QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：合計スコア）は 2 週時からベースラインに比べて治療期最終評価時及び 24 週時を除き改善し，52 週時まで持続した（paired t 検定，2 週時：p=0.005，4 週時：p=0.012，8 週時：p=0.035，12 週時：p=0.028，治療期最終評価時：p=0.086，24 週時：p=0.079，36 及び 52 週時：p<0.001，全期間最終評価時：p=0.005）．

PPS では治療期最終評価時も QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：合計スコア）はベースラインに比べて改善した（治療期最終評価時の期間平均変化量：-3.1±10.6，paired t 検定：p=0.025）．それ以外は長期有効性評価例と同様の結果であった．

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）

項目　合計スコア

対象疾患		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価	継続治療期 24w	36w	52w	全期間 最終評価
通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	64	63	63	63	62	64	54	53	52	64
		Mean (SD)	15.7(11.3)	12.3(9.3)	12.5(9.5)	12.8(11.3)	12.6(11 9)	13.3(12.9)	12.8(11.1)	9.9(10.6)	9.4(11.7)	11.2(13.1)
		Median	15.5	14.0	13.0	13.0	13.0	13.0	10.5	6.0	4.5	6.5
		Min - Max	0 - 49	0 - 36	0 - 43	0 - 44	0 - 56	0 - 56	0 - 56	0 - 43	0 - 51	0 - 56
	変化量	n	-	63	63	63	62	64	54	53	52	64
		Mean (SD)	-	-3.6(9.9)	-3.1(9.6)	-2.8(10.4)	-3.0(10.6)	-2.5(11.3)	-3.3(13.4)	-6.1(11.8)	-6.3(12.0)	-4.5(12.5)
		Median	-	-3.0	-2.0	-3.0	-4.0	-4.0	-4.0	-5.0	-5.0	-4.0
		Min - Max	-	-29 - 20	-31 - 22	-34 - 33	-35 - 25	-35 - 33	-39 - 46	-43 - 22	-46 - 30	-46 - 33
		P Value #	-	0.005	0.012	0.035	0.028	0.086	0.079	<0.001	<0.001	0.005

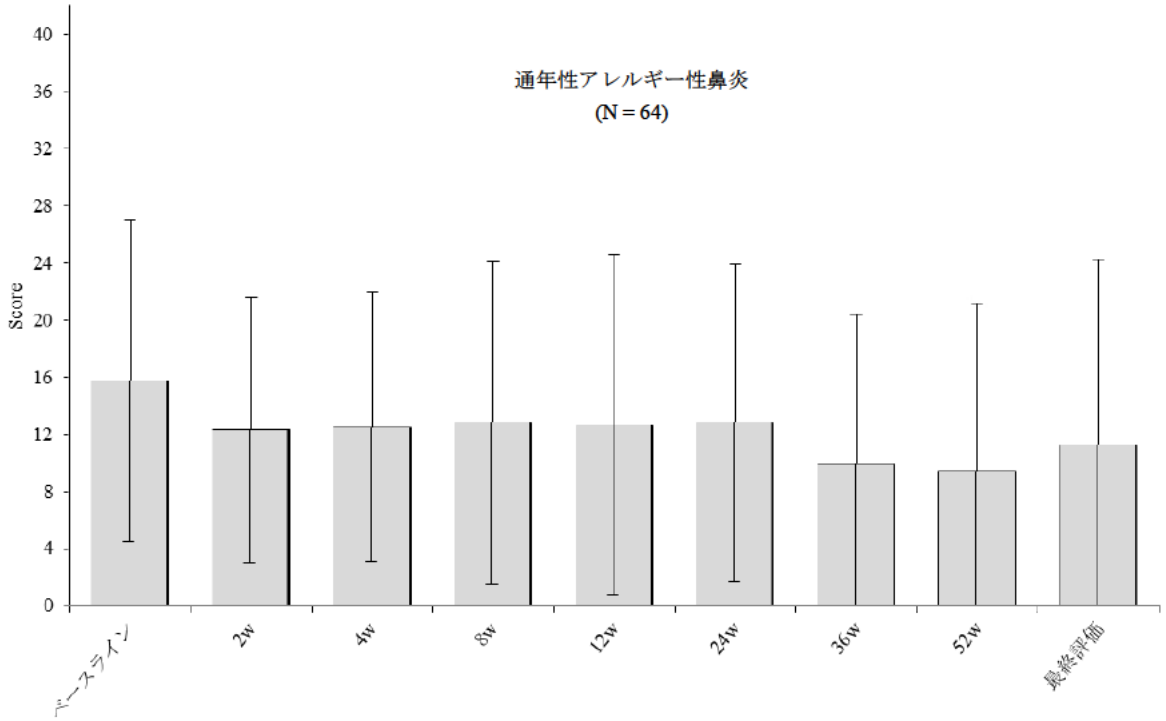
解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

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 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.3.2.1-1 及び第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.3.2.1-1 改変



解析対象集団：長期有効性評価例
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
図中の値は Score の平均値±SD を示す
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 図 11.4.1.1.3.2.1-1

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）

(b) パート II：日常生活スコア（通年性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：日常生活スコア）及びベースラインからの変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.1.3-9 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：日常生活スコア）（平均値±SD，以下同様）は 5.9±3.9 であった．各評価時の QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：日常生活スコア）のベースラインからの変化量は，2 週時：-1.5±3.4，4 週時：-1.2±3.2，8 週時：-1.1±3.5，12 週時：-1.7±3.5，治療期最終評価時：-1.5±3.7，24 週時：-1.7±4.4，36 週時：-2.7±3.5，52 週時：-2.8±3.5 及び全期間最終評価時：-2.2±3.7 であった．QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：日常生活スコア）は 2 週時からベースラインに比べて改善し，52 週時まで持続した（paired t 検定，2 週時及び治療期最終評価時：p=0.001，4 及び 24 週時：p=0.006，8 週時：p=0.013，12，36 及び 52 週時並びに全期間最終評価時：p<0.001）．

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）

項目　日常生活スコア

対象疾患		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価	継続治療期 24w	36w	52w	全期間 最終評価
通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	64	63	63	63	62	64	54	53	52	64
		Mean (SD)	5.9(3.9)	4.4(3.4)	4.7(3.3)	4.7(4.3)	4.1(4.0)	4.3(4.2)	4 3(3.8)	3.3(3.3)	3.2(4.0)	3.7(4.3)
		Median	6.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	4.0	2.0	2.5
		Min - Max	0 - 18	0 - 13	0 - 14	0 - 16	0 - 18	0 - 18	0 - 19	0 - 15	0 - 17	0 - 17
	変化量	n	-	63	63	63	62	64	54	53	52	64
		Mean (SD)	-	-1.5(3.4)	-1.2(3.2)	-1.1(3.5)	-1.7(3.5)	-1.5(3.7)	-1.7(4.4)	-2.7(3.5)	-2.8(3 5)	-2.2(3.7)
		Median	-	-2.0	-1.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.5	-2.0
		Min - Max	-	-10 - 6	-9 - 7	-8 - 10	-10 - 9	-10 - 9	-12 - 12	-13 - 5	-14 - 5	-14 - 8
		P Value #	-	0.001	0.006	0.013	<0.001	0.001	0.006	<0.001	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

日常生活スコア：勉強・仕事・家事の支障 + 精神集中不良 + 思考力の低下 + 新聞や読書の支障 + 記憶力の低下

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.3.2.2-1 及び第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.3.2.2-1 改変

(c) パート II：戸外活動スコア（通年性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：戸外活動スコア）及びベースラインからの変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.1.3-10 に示した.

長期有効性評価例でのベースラインの QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：戸外活動スコア）（平均値±SD, 以下同様）は 1.3±1.5 であった. 各評価時の QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：戸外活動スコア）のベースラインからの変化量は，2 週時：-0.3±1.4，4 週時：-0.2±1.4，8 週時：0.0±1.6，12 週時：-0.2±1.6，治療期最終評価時：-0.1±1.8，24 週時：0.0±2.0，36 週時：-0.4±1.9，52 週時：-0.4±1.6 及び全期間最終評価時：-0.2±1.7 であった. QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：戸外活動スコア）はすべての評価時でベースラインからの改善を認めなかった（paired t 検定，2 週時：p=0.070，4 週時：p=0.269，8 週時：p=0.877，12 週時：p=0.353，治療期最終評価時：p=0.675，24 週時：p=0.894，36 週時：p=0.111，52 週時：p=0.062，全期間最終評価時：p=0.273）.

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）

項目　戸外活動スコア

対象疾患		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	4w	8w	12w	継続治療期 治療期最終評価	24w	36w	52w	全期間最終評価
通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	64	63	63	63	62	64	54	53	52	64
		Mean (SD)	1.3(1.5)	1.0(1.1)	1.1(1.1)	1.3(1.6)	1.1(1.5)	1.2(1.7)	1 3(1.5)	0.9(1.3)	0.9(1.4)	1.1(1.6)
		Median	1.0	1.0	1.0	1.0	0.0	0.5	1.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 8	0 - 4	0 - 4	0 - 8	0 - 8	0 - 8	0 - 7	0 - 6	0 - 6	0 - 8
	変化量	n	-	63	63	63	62	64	54	53	52	64
		Mean (SD)	-	-0.3(1.4)	-0.2(1.4)	0.0(1.6)	-0.2(1.6)	-0.1(1.8)	0.0(2.0)	-0.4(1.9)	-0.4(1.6)	-0.2(1.7)
		Median	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	-	-6 - 2	-6 - 3	-3 - 8	-6 - 4	-6 - 6	-6 - 7	-8 - 5	-4 - 5	-4 - 6
		P Value #	-	0.070	0.269	0.877	0.353	0.675	0.894	0.111	0.062	0.273

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

戸外活動スコア：スポーツ，ピクニックなど野外生活の支障 + 外出の支障

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.3.2.3-1 及び第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.3.2.3-1 改変

(d) パート II：社会生活スコア（通年性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：社会生活スコア）及びベースラインからの変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.1.3-11 に示した.

長期有効性評価例でのベースラインの QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：社会生活スコア）（平均値±SD, 以下同様）は 1.9±1.8 であった. 各評価時の QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：社会生活スコア）のベースラインからの変化量は，2 週時：-0.3±1.9，4 週時：-0.3±2.1，8 週時：-0.1±2.1，12 週時：-0.1±2.3，治療期最終評価時：0.1±2.5，24 週時：-0.2±2.6，36 週時：-0.6±2.2，52 週時：-0.8±2.4 及び全期間最終評価時：-0.3±2.7 であった. QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：社会生活スコア）は 36 及び 52 週時でのみベースラインからの改善を認めた（paired t 検定，2 週時：p=0.222，4 週時：p=0.269，8 週時：p=0.678，12 週時：p=0.822，治療期最終評価時：p=0.764，24 週時：p=0.540，36 週時：p=0.050，52 週時：p=0.018，全期間最終評価時：p=0.331）.

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）

項目　社会生活スコア

			観察期	治療期				継続治療期				
対象疾患		要約統計量	ベースライン	2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価	24w	36w	52w	全期間 最終評価
通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	64	63	63	63	62	64	54	53	52	64
		Mean (SD)	1.9(1.8)	1.7(1.6)	1.6(1.7)	1.8(1.9)	1.9(2.1)	2.0(2.4)	1.8(2.1)	1.4(1.7)	1.2(2.0)	1.6(2.4)
		Median	2.0	2.0	1.0	2.0	1.0	1.0	1.5	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 9	0 - 6	0 - 6	0 - 7	0 - 10	0 - 11	0 - 10	0 - 6	0 - 9	0 - 11
	変化量	n	-	63	63	63	62	64	54	53	52	64
		Mean (SD)	-	-0.3(1.9)	-0.3(2.1)	-0.1(2.1)	-0.1(2.3)	0.1(2.5)	-0.2(2.6)	-0.6(2.2)	-0.8(2.4)	-0.3(2.7)
		Median	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	-	-6 - 4	-8 - 6	-8 - 6	-8 - 6	-8 - 9	-7 - 9	-8 - 4	-8 - 6	-8 - 9
		P Value #	-	0.222	0.269	0.678	0.822	0.764	0.540	0.050	0.018	0.331

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

社会生活スコア：人とのつきあいの支障 + 他人と会話・電話の支障 + まわりの人が気になる

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.3.2.4-1 及び第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.3.2.4-1 改変

(e) パート II：睡眠スコア（通年性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：睡眠スコア）及びベースラインからの変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.1.3-12 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：睡眠スコア）（平均値±SD，以下同様）は 1.1±0.9 であった．各評価時の QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：睡眠スコア）のベースラインからの変化量は，2 週時：-0.3±0.8，4 週時：-0.3±0.8，8 週時：-0.3±0.8，12 週時：-0.3±0.8，治療期最終評価時：-0.3±0.8，24 週時：-0.3±0.8，36 週時：-0.5±0.9，52 週時：-0.5±0.9 及び全期間最終評価時：-0.4±0.9 であった．QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：睡眠スコア）は 2 週時からベースラインに比べて改善し，52 週時まで持続した（paired t 検定，2 及び 12 週時：p=0.008，4 週時：p=0.006，8 及び 24 週時：p=0.003，治療期最終評価時：p=0.020，36 及び 52 週時：p<0.001，全期間最終評価時：p=0.001）．

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）

項目　睡眠スコア

対象疾患		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	治療期 4w	治療期 8w	治療期 12w	治療期 最終評価	継続治療期 24w	継続治療期 36w	継続治療期 52w	全期間 最終評価
通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	64	63	63	63	62	64	54	53	52	64
		Mean (SD)	1.1(0.9)	0.8(0.8)	0.8(0.9)	0.8(0.9)	0.8(0.8)	0.8(0.9)	0.8(0.7)	0.6(0.8)	0.6(0.9)	0.7(0.9)
		Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.0	0.0	1.0
		Min - Max	0 - 4	0 - 3	0 - 4	0 - 4	0 - 4	0 - 4	0 - 3	0 - 3	0 - 4	0 - 4
	変化量	n	-	63	63	63	62	64	54	53	52	64
		Mean (SD)	-	-0.3(0.8)	-0.3(0.8)	-0.3(0.8)	-0.3(0.8)	-0.3(0.8)	-0.3(0.8)	-0.5(0.9)	-0.5(0 9)	-0.4(0.9)
		Median	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	-	-2 - 2	-2 - 2	-2 - 2	-2 - 1	-2 - 2	-2 - 2	-3 - 2	-3 - 2	-3 - 2
		P Value #	-	0.008	0.006	0.003	0.008	0.020	0.003	<0.001	<0.001	0.001

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

睡眠スコア：睡眠障害

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.3.2.5-1 及び第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.3.2.5-1 改変

(f) パート II：身体スコア（通年性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：身体スコア）及びベースラインからの変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.1.3-13 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：身体スコア）（平均値±SD，以下同様）は 2.4±1.8 であった．各評価時の QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：身体スコア）のベースラインからの変化量は，2 週時：-0.5±1.7，4 週時：-0.6±1.7，8 週時：-0.6±1.5，12 週時：-0.5±1.5，治療期最終評価時：-0.5±1.5，24 週時：-0.6±2.0，36 週時：-0.9±1.9，52 週時：-0.8±1.9 及び全期間最終評価時：-0.6±1.8 であった．QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：身体スコア）は 2 週時からベースラインに比べて改善し，52 週時まで持続した（paired t 検定，2 週時：p=0.017, 4 週時並びに治療期最終評価時及び全期間最終評価時：p=0.008, 8 週時：p=0.003, 12 週時：p=0.010，24 週時：p=0.026，36 週時：p=0.001，52 週時：p=0.006）．

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）

項目　身体スコア

対象疾患		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	治療期 4w	治療期 8w	治療期 12w	治療期 最終評価	継続治療期 24w	継続治療期 36w	継続治療期 52w	全期間 最終評価
通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	64	63	63	63	62	64	54	53	52	64
		Mean (SD)	2.4(1.8)	1.9(1.5)	1.8(1.5)	1.8(1.6)	1.9(1.6)	1.9(1.6)	1.8(1.6)	1.5(1.6)	1.6(1.8)	1.8(1.8)
		Median	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
		Min - Max	0 - 8	0 - 6	0 - 8	0 - 6	0 - 8	0 - 8	0 - 6	0 - 6	0 - 8	0 - 8
	変化量	n	-	63	63	63	62	64	54	53	52	64
		Mean (SD)	-	-0.5(1.7)	-0.6(1.7)	-0.6(1.5)	-0.5(1.5)	-0.5(1.5)	-0.6(2.0)	-0.9(1.9)	-0.8(1 9)	-0.6(1.8)
		Median	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-1.0	0.0	0.0
		Min - Max	-	-6 - 4	-8 - 4	-4 - 4	-6 - 3	-6 - 3	-8 - 4	-8 - 3	-5 - 4	-5 - 4
		P Value #	-	0.017	0.008	0.003	0.010	0.008	0.026	0.001	0.006	0.008

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

身体スコア：倦怠感 + 疲労

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.3.2.6-1 及び第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.3.2.6-1 改変

(g) パート II：精神生活スコア（通年性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：精神生活スコア）及びベースラインからの変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.1.3-14 に示した.

長期有効性評価例でのベースラインの QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：精神生活スコア）（平均値±SD, 以下同様）は 3.1±3.3 であった. 各評価時の QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：精神生活スコア）のベースラインからの変化量は，2 週時：-0.7±2.8，4 週時：-0.6±2.8，8 週時：-0.6±3.2，12 週時：-0.2±3.0，治療期最終評価時：-0.2±3.1，24 週時：-0.4±3.8，36 週時：-0.9±3.5, 52 週時：-1.1±3.8 及び全期間最終評価時：-0.8±3.7 であった. QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：精神生活スコア）は 52 週時のみベースラインからの改善を認めた（paired t 検定，2 週時：p=0.069，4 週時：p=0.105，8 週時：p=0.134，12 週時：p=0.527，治療期最終評価時：p=0.692，24 週時：p=0.496，36 週時：p=0.052，52 週時：p=0.036，全期間最終評価時：p=0.090）.

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）

項目　精神生活スコア

			観察期	治療期				継続治療期				
対象疾患		要約統計量	ベースライン	2w	4w	8w	12w	治療期最終評価	24w	36w	52w	全期間最終評価
通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	64	63	63	63	62	64	54	53	52	64
		Mean (SD)	3.1(3 3)	2 5(2.3)	2.5(2.4)	2.4(2.4)	2.8(2.8)	3.0(3 2)	2.8(3.1)	2.2(2.6)	1.9(2.9)	2.3(3.3)
		Median	2.5	3.0	3.0	2.0	3.5	3 5	2.0	1.0	0.0	1.0
		Min - Max	0 - 13	0 - 8	0 - 10	0 - 8	0 - 12	0 - 16	0 - 12	0 - 10	0 - 12	0 - 16
	変化量	n	-	63	63	63	62	64	54	53	52	64
		Mean (SD)	-	-0.7(2.8)	-0.6(2.8)	-0.6(3.2)	-0.2(3.0)	-0.2(3.1)	-0.4(3.8)	-0 9(3.5)	-1.1(3.8)	-0.8(3.7)
		Median	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-1.0	-1.0	-1.0
		Min - Max	-	-9 - 7	-13 - 6	-13 - 7	-10 - 7	-10 - 8	-10 - 12	-11 - 8	-12 - 12	-12 - 12
		P Value #	-	0.069	0.105	0.134	0.527	0.692	0.496	0.052	0.036	0.090

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

精神生活スコア：気分が晴れない + いらいら感 + ゆううつ + 生活に不満足

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.3.2.7-1 及び第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.3.2.7-1 改変

(3) パート III（通年性アレルギー性鼻炎）

(a) パート III：総括的状態のスコア（通年性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での QOL スコア（JRQLQ No1 パート III：総括的状態のスコア）及びベースラインからの変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.1.3-15 に，長期有効性評価例での実測値の分布を図 2.7.6.36.7.1.3-3 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの 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 1.9±0.7 であった．各評価時の 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，2 週時：-0.2±0.7，4 週時：0.0±0.8，8 週時：-0.1±1.0，12 週時：-0.2±0.8，治療期最終評価時：-0.2±0.8，24 週時：-0.2±0.9，36 週時：-0.4±0.9，52 週時：-0.3±1.0 及び全期間最終評価時：-0.2±1.0 であった．QOL スコア（JRQLQ No1 パート III：総括的状態のスコア）は 2，12，36 及び 52 週時並びに治療期最終評価時でベースラインに比べて改善した（paired t 検定，2 週時：p=0.045，4 週時：p=0.755，8 週時：p=0.603，12 週時：p=0.024，治療期最終評価時：p=0.027，24 週時：p=0.094，36 週時：p=0.002，52 週時：p=0.038，全期間最終評価時：p=0.161）．

PPS での結果も同様であった．

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）

項目　総括的状態のスコア

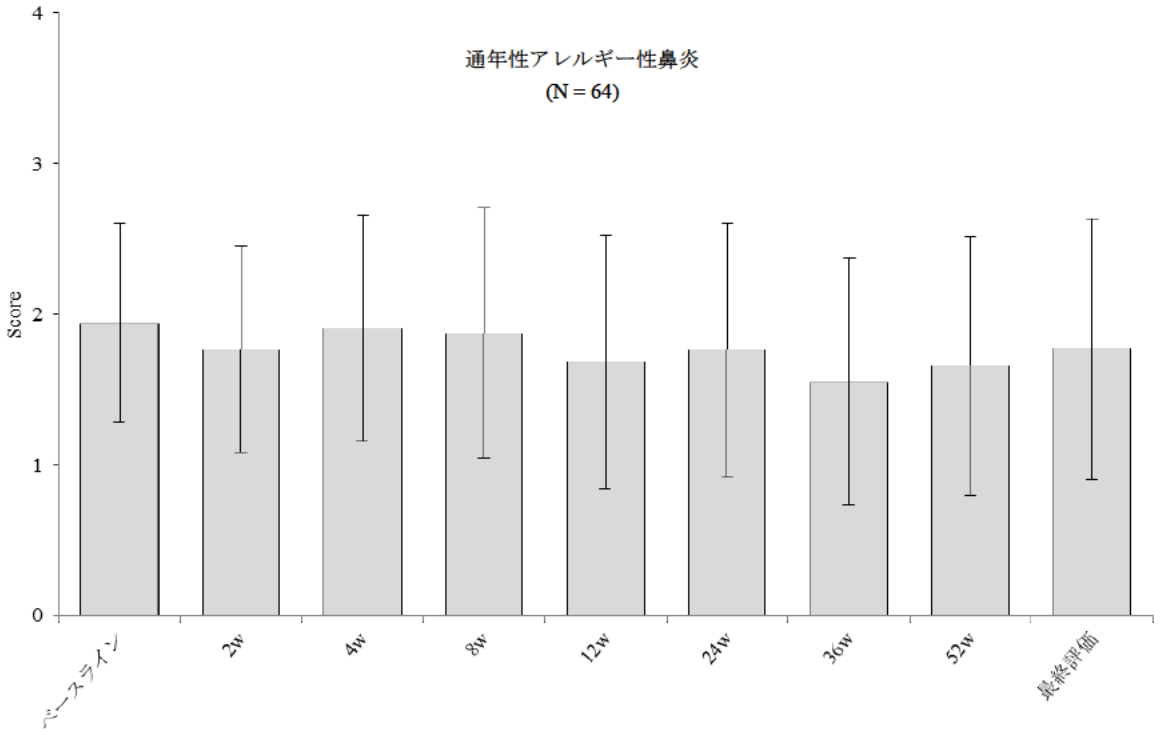
対象疾患		要約統計量	観察期	治療期				継続治療期				
			ベースライン	2w	4w	8w	12w	治療期最終評価	24w	36w	52w	全期間最終評価
通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	64	63	63	63	62	64	54	53	52	64
		Mean (SD)	1.9(0.7)	1.8(0.7)	1.9(0.8)	1.9(0.8)	1.7(0.8)	1.7(0.8)	1.8(0.8)	1.5(0.8)	1.7(0.9)	1.8(0.9)
		Median	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0	1.5	2.0
		Min - Max	1 - 3	0 - 3	0 - 3	0 - 4	0 - 4	0 - 4	0 - 3	0 - 3	0 - 4	0 - 4
	変化量	n	-	63	63	63	62	64	54	53	52	64
		Mean (SD)	-	-0.2(0.7)	0.0(0.8)	-0 1(1.0)	-0.2(0.8)	-0.2(0.8)	-0.2(0 9)	-0.4(0.9)	-0.3(1.0)	-0.2(1.0)
		Median	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	-	-2 - 1	-2 - 2	-2 - 3	-2 - 2	-2 - 2	-2 - 2	-2 - 2	-2 - 3	-2 - 3
		P Value #	-	0.045	0.755	0.603	0.024	0.027	0.094	0.002	0.038	0.161

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.3.3.1-1 及び第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.3.3.1-1 改変



解析対象集団：長期有効性評価例
図中の値は Score の平均値±SD を示す
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 図 11.4.1.1.3.3.1-1

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）

2.7.6.36.7.1.4　　日常生活の支障度（通年性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例で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の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.1.4-1 に示した．長期有効性評価例での日常生活の支障度スコアの期間平均の推移を図 2.7.6.36.7.1.4-1 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの日常生活の支障度スコア（平均値±SD，以下同様）は 1.63±0.49 であった．各評価時の日常生活の支障度スコアのベースラインからの期間平均変化量は，Day 10～13：-0.26±0.61，2 週時：-0.26±0.56，4 週時：-0.20±0.55，8 週時：-0.23±0.59，12 週時：-0.29±0.60，治療期最終評価時：-0.26±0.61，24 週時：-0.25±0.68，28 週時：-0.20±0.77，32 週時：-0.26±0.58，36 週時：-0.48±0.58，52 週時：-0.51±0.67 及び全期間最終評価時：-0.37±0.69 であった．日常生活の支障度スコアは Day 10～13 からベースラインに比べて 28 週時を除き改善し，52 週時まで持続した（paired t 検定，Day 10～13，2 週時及び治療期最終評価時：p=0.001，4 週時：p=0.006，8 週時：p=0.003，12，16，20，36，40，44，48 及び 52 週時並びに全期間最終評価時：p<0.001，24 週時：p=0.009，28 週時：p=0062，32 週時：p=0.002）．日常生活の支障度スコアの変化量は 2 週時から治療期終了時である 12 週時まで同程度で推移したものの，24，28 及び 32 週時の変化量は 20 週時と比べて小さく，36 週時以降は 20 週時とほぼ同程度の変化量で推移した．

PPS での結果も同様であった．

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）

項目　日常生活の支障度

対象疾患	期間平均	要約統計量	観察期	治療期					継続治療期		
			ベースライン	Day 10～13	2w	4w	8w	12w	治療期最終評価	16w	20w
通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	64	64	63	63	63	62	64	55	55
		Mean(SD)	1.63(0.49)	1 38(0.62)	1.38(0.58)	1.43(0.61)	1.40(0.60)	1.33(0.68)	1.37(0.70)	1.19(0.54)	1.11(0.52)
		Median	1.75	1.25	1.29	1.29	1.29	1.14	1.21	1.00	1.00
		Min - Max	1.0 - 3.0	0.0 - 3.8	0.0 - 3.6	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 4.0	0.0 - 4.0	0.0 - 2.7	0.0 - 2.0
	期間平均変化量	n	-	64	63	63	63	62	64	55	55
		Mean(SD)	-	-0.26(0.61)	-0.26(0.56)	-0.20(0.55)	-0.23(0.59)	-0.29(0.60)	-0.26(0.61)	-0.41(0.50)	-0.49(0.46)
		Median	-	0.00	-0.18	0.00	-0.11	-0.25	-0.25	-0.29	-0.43
		Min - Max	-	-2.0 - 1.8	-2.0 - 1.6	-1.6 - 1.0	-2.0 - 1.3	-2.0 - 2.3	-2.0 - 2.3	-1.3 - 1.0	-1.5 - 0.3
		P Value #	-	0.001	0.001	0.006	0.003	<0.001	0.001	<0.001	<0.001

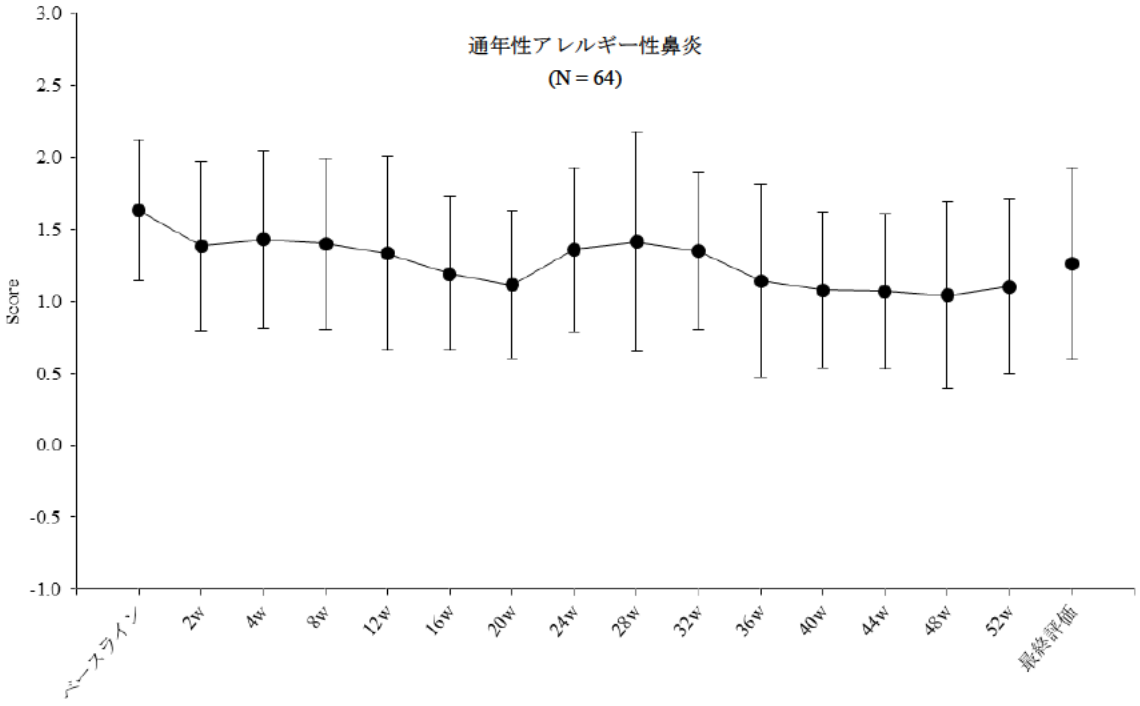
期間平均	要約統計量	継続治療期								
		24w	28w	32w	36w	40w	44w	48w	52w	全期間最終評価
実測値	n	54	53	52	53	52	53	52	52	64
	Mean(SD)	1.36(0 57)	1.42(0.76)	1.35(0.54)	1.14(0.67)	1.08(0.54)	1.07(0.54)	1.04(0.65)	1.10(0.60)	1.26(0.67)
	Median	1 29	1.29	1.14	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	Min - Max	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 2.4	0.0 - 2.7	0.0 - 2.0	0.0 - 2.6	0.0 - 2.9	0.0 - 2.7	0.0 - 3.0
期間平均変化量	n	54	53	52	53	52	53	52	52	64
	Mean(SD)	-0.25(0.68)	-0.20(0.77)	-0.26(0.58)	-0.48(0.58)	-0.54(0.61)	-0.55(0.59)	-0.57(0.65)	-0.51(0.67)	-0 37(0.69)
	Median	-0 25	-0 11	-0.11	-0 29	-0.36	-0.43	-0.50	-0.55	-0.25
	Min - Max	-2.0 - 1.0	-1.6 - 2.0	-1.5 - 1.4	-2.0 - 0.9	-2.0 - 0.8	-1 9 - 0.8	-2.0 - 0.9	-2.0 - 1.4	-2.0 - 1.4
	P Value #	0.009	0.062	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.4-1 及び第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.4-1 改変



解析対象集団：長期有効性評価例
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 図 11.4.1.1.4-1

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）

2.7.6.36.7.1.5　治療改善率（治療前後での重症度判定による）（通年性アレルギー性鼻炎）

治療改善率は，各評価時の来院前 4 日間の平均スコアから導出した重症度を用いて，ベースラインと比較して評価した．長期有効性評価例での 2，4，8，12，24，36 及び 52 週時並びに治療期最終評価時及び全期間最終評価時の治療改善率及び改善度（悪化，不変，改善，著明改善及び消失）の頻度集計を表 2.7.6.36.7.1.5-1 に，長期有効性評価例での改善度の分布図を図 2.7.6.36.7.1.5-1 に示した．

長期有効性評価例で，各評価時に改善（改善＋著明改善＋消失）と評価された患者の割合は，2 週時：34.9%（22/63 名），4 週時：42.9%（27/63 名），8 週時：42.9%（27/63 名），12 週時：45.2%（28/62 名），治療期最終評価時：43.8%（28/64 名），24 週時：44.4%（24/54 名），36 週時：56.6%（30/53 名），52 週時：61.5%（32/52 名）及び全期間最終評価時：50.0%（32/64 名）であった．各評価時に著明改善（著明改善＋消失）と評価した患者の割合は，2 週時：6.3%（4/63 名），4 週時：4.8%（3/63 名），8 週時：7.9%（5/63 名），12 週時：8.1%（5/62 名），治療期最終評価時：7.8%（5/64 名），24 週時：7.4%（4/54 名），36 週時：13.2%（7/53 名），52 週時：13.5%（7/52 名）及び全期間最終評価時：10.9%（7/64 名）であった．なお，悪化と評価した患者の割合は 12 週時で 12.9%（8/62 名），52 週時で 5.8%（3/52 名）であった．

PPS での結果も同様であった．

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）

項目　治療改善率

対象疾患		治療期				継続治療期				
		2w	4w	8w	12w	治療期最終評価	24w	36w	52w	全期間最終評価
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
通年性アレルギー性鼻炎	評価対象症例数(n)	63	63	63	62	64	54	53	52	64
	消失率	1(1.6)	0(0.0)	2(3.2)	1(1.6)	1(1.6)	0(0.0)	4(7.5)	3(5.8)	3(4.7)
	著明改善率	4(6.3)	3(4.8)	5(7.9)	5(8.1)	5(7.8)	4(7.4)	7(13.2)	7(13.5)	7(10.9)
	改善率	22(34.9)	27(42.9)	27(42.9)	28(45.2)	28(43.8)	24(44.4)	30(56.6)	32(61.5)	32(50.0)
	消失	1(1.6)	0(0.0)	2(3.2)	1(1.6)	1(1.6)	0(0.0)	4(7.5)	3(5.8)	3(4.7)
	著明改善	3(4.8)	3(4.8)	3(4.8)	4(6.5)	4(6.3)	4(7.4)	3(5.7)	4(7.7)	4(6.3)
	改善	18(28.6)	24(38.1)	22(34.9)	23(37.1)	23(35.9)	20(37.0)	23(43.4)	25(48.1)	25(39.1)
	不変	39(61.9)	30(47.6)	30(47.6)	26(41.9)	28(43.8)	24(44.4)	19(35.8)	17(32.7)	25(39.1)
	悪化	2(3.2)	6(9.5)	6(9.5)	8(12.9)	8(12.5)	6(11.1)	4(7.5)	3(5.8)	7(10.9)
	判定不能	0	0	0	0	0	0	0	0	0

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

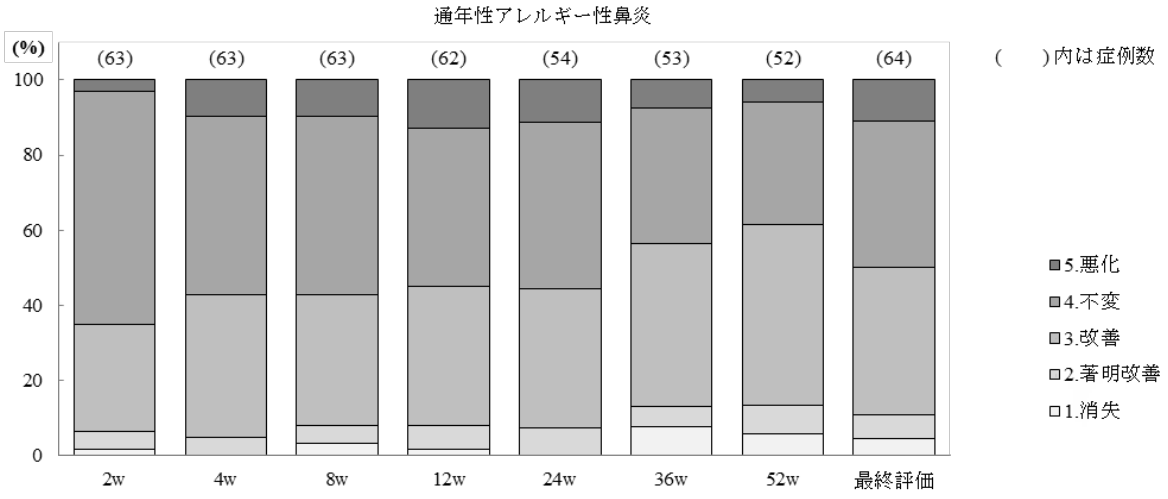
評価対象症例数は「判定不能」を除く

n(%)：例数、割合

改善率：改善 + 著明改善 + 消失

著明改善率：著明改善 + 消失

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.5-1 及び第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.5-1 改変



解析対象集団：長期有効性評価例
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 図 11.4.1.1.5-1

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）

2.7.6.36.7.1.6　鼻腔所見の程度（通年性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での Day 0，2，4，8，12，16，20，24，28，32，36，40，44，48 及び 52 週時並びに治療期最終評価時及び全期間最終評価時の治験担当医師が判定した鼻腔所見（下鼻甲介粘膜の腫脹，下鼻甲介粘膜の色調，水様性分泌量及び鼻汁の性状）の程度の頻度集計を表 2.7.6.36.7.1.6-1 に示した.

長期有効性評価例でのベースライン（Day 0）の下鼻甲介粘膜の腫脹は，+++ : 6.3%（4/64 名），++ : 59.4%（38/64 名），+ : 31.3%（20/64 名）及び - : 3.1%（2/64 名）であった．12 週時の下鼻甲介粘膜の腫脹は，+++ : 0.0%（0/62 名），++ : 46.8%（29/62 名），+ : 50.0%（31/62 名）及び - : 3.2%（2/62 名），52 週時の下鼻甲介粘膜の腫脹は，+++ : 2.0%（1/51 名），++ : 35.3%（18/51 名），+ : 52.9%（27/51 名）及び - : 9.8%（5/51 名），全期間最終評価時の下鼻甲介粘膜の腫脹は，+++ : 3.1%（2/64 名），++ : 35.9%（23/64 名），+ : 53.1%（34/64 名）及び - : 7.8%（5/64 名）であった．経時的に+++及び++の患者の割合が低下し，+及び-患者の割合が上昇する傾向を認めた．下鼻甲介粘膜の腫脹は 4 週時以降でベースラインに比べて改善し，52 週時まで持続した（Wilcoxon の符号付き順位和検定，2 週時：p=0.626，4 週時及び 8 週時：p=0.013，12 週時：p=0.009，治療期最終評価時：p=0.017，16 及び 40 週時：p=0.003，20 及び 24 週時：p=0.002，28 週時：p=0.032，32 週時：p=0.005，36，44，48 及び 52 週時：p<0.001，全期間最終評価時：p=0.001）.

ベースライン（Day 0）の下鼻甲介粘膜の色調は，+++ : 20.3%（13/64 名），++ : 17.2%（11/64 名），+ : 60.9%（39/64 名）及び - : 1.6%（1/64 名）であった．12 週時の下鼻甲介粘膜の色調は，+++ : 9.7%（6/62 名），++ : 14.5%（9/62 名），+ : 62.9%（39/62 名）及び - : 12.9%（8/62 名），52 週時の下鼻甲介粘膜の色調は，+++ : 15.7%（8/51 名），++ : 3.9%（2/51 名），+ : 62.7%（32/51 名）及び - : 17.6%（9/51 名），全期間最終評価時の下鼻甲介粘膜の色調は，+++ : 15.6%（10/64 名），++ : 4.7%（3/64 名），+ : 65.6%（42/64 名）及び - : 14.1%（9/64 名）であった．経時的に++の患者の割合が低下し，-の患者の割合が上昇する傾向を認めたが，40 週時でのみ+++の患者の割合が増加した．下鼻甲介粘膜の色調は 4, 24, 28 及び 40 週時を除きベースラインに比べて改善した（同検定，2 週時：p=0.010，4 週時：p=0.062，8 週時：p=0.002，12 週時：p=0.007，治療期最終評価時：p=0.021，16 週時：p=0.003，20 週時：p=0.002，24 週時：p=0.086，28 週時：p=0.096，32 週

時：p=0.011，36 週時：p=0.018，40 週時：p=0.750，44 及び 48 週時：p<0.001，52 週時：p=0.025，全期間最終評価時：p=0.049）.

ベースライン（Day 0）の水様性分泌量は，+++：0.0%（0/64 名），++：35.9%（23/64 名），+：48.4%（31/64 名）及び -：15.6%（10/64 名）であった．12 週時の水様性分泌量は，+++：1.6%（1/62 名），++：17.7%（11/62 名），+：48.4%（30/62 名）及び -：32.3%（20/62 名），52 週時の水様性分泌量は，+++：0%（0/51 名），++：11.8%（6/51 名），+：47.1%（24/51 名）及び -：41.2%（21/51 名），全期間最終評価時の水様性分泌量は，+++：0%（0/64 名），++：15.6%（10/64 名），+：45.3%（29/64 名）及び -：39.1%（25/64 名）であった．24，28 及び 32 週時を除いては，経時的に++の患者の割合が低下し，-の患者の割合が上昇する傾向を認めた．水様性分泌量は 8 週時以降でベースラインに比べて改善した（同検定，2 週時：p=0.257，4 週時：p=0.093，8 週時：p=0.022，12 週時：p=0.006，治療期最終評価時：p=0.016，20 週時：p=0.007，24 週時：p=0.002，28 及び 32 週時：p=0.003，16，36，40，44，48 及び 52 週時並びに全期間最終評価時：p<0.001）.

ベースライン（Day 0）の鼻汁の性状は，+++：82.8%（53/64 名），++：1.6%（1/64 名），+：0.0%（0/64 名）及び -：15.6%（10/64 名）であった．12 週時の鼻汁の性状は，+++：67.7%（42/62 名），++：0.0%（0/62 名），+：0.0%（0/62 名）及び -：32.3%（20/62 名），52 週時の鼻汁の性状は，+++：58.8%（30/51 名），++：0%（0/51 名），+：0%（0/51 名）及び -：41.2%（21/51 名），全期間最終評価時の鼻汁の性状は，+++：60.9%（39/64 名），++：0%（0/64 名），+：0%（0/64 名）及び -：39.1%（25/64 名）であった．経時的に+++の患者の割合が低下し，-の患者の割合が上昇する傾向を認めた．鼻汁の性状は 12，16，24 及び 36 週時，44 週時以降並びに全期間最終評価時でベースラインに比べて改善した（同検定，2 週時：p=0.607，4 週時：p=0.470，8 週時：p=0.300，12 週時：p=0.037，治療期最終評価時：p=0.069，16 週時：p=0.019，20 週時：p=0.467，24 週時：p=0.023，28 週時：p=0.076，32 週時：p=0.143，36 週時：p=0.001，40 週時：p=0.077，44 週時：p<0.001，48 週時：p=0.010，52 週時：p=0.005，全期間最終評価時：p=0.001）.

鼻腔所見でのベースラインからの改善は，下鼻甲介粘膜の腫脹では 4 週時，下鼻甲介粘膜の色調では 2 週時，水様性分泌量では 8 週時及び鼻汁の性状では 12 週時から認めた．下鼻甲介粘膜の腫脹，下鼻甲介粘膜の色調は 24，28 及び 32 週時には 20 週時と比べてわずかに悪化する傾向を示したが，36 週時以降は下鼻甲介粘膜の色調及び鼻汁の性状の 40 週時を除きすべての項目でベースラインに比べて改善した.

PPS でのいずれの鼻腔所見の結果もほぼ同様であった.

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）

通年性アレルギー性鼻炎

項目		観察期	治療期	継続治療期														
		Day 0	2w	4w	8w	12w	治療期最終評価	16w	20w	24w	28w	32w	36w	40w	44w	48w	52w	全期間最終評価
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
下鼻甲介粘膜の腫脹	評価対象症例数(n)	64	62	63	63	62	64	55	55	54	53	52	53	53	53	52	51	64
	+++	4(6.3)	4(6.5)	1(1.6)	2(3.2)	0(0.0)	1(1.6)	2(3.6)	2(3.6)	2(3.7)	2(3.8)	3(5.8)	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)	2(3.1)
	++	38(59.4)	39(62.9)	27(42.9)	27(42.9)	29(46.8)	29(45.3)	19(34.5)	21(38.2)	22(40.7)	24(45.3)	19(36 5)	21(39.6)	20(37.7)	17(32.1)	17(32.7)	18(35.3)	23(35 9)
	+	20(31.3)	18(29.0)	35(55.6)	31(49.2)	31(50.0)	32(50.0)	32(58.2)	26(47.3)	26(48.1)	26(49.1)	24(46 2)	27(50.9)	32(60.4)	27(50.9)	28(53.8)	27(52.9)	34(53 1)
	-	2(3.1)	1(1.6)	0(0.0)	3(4.8)	2(3.2)	2(3 1)	2(3.6)	6(10 9)	4(7.4)	1(1.9)	6(11.5)	5(9.4)	0(0.0)	9(17.0)	7(13.5)	5(9.8)	5(7.8)
	P Value #	-	0.626	0.013	0.013	0.009	0.017	0.003	0.002	0.002	0.032	0.005	<0.001	0.003	<0.001	<0.001	<0.001	0.001
下鼻甲介粘膜の色調	評価対象症例数(n)	64	62	63	63	62	64	55	55	54	53	52	53	53	53	52	51	64
	+++	13(20.3)	7(11 3)	9(14.3)	7(11.1)	6(9.7)	7(10.9)	6(10.9)	6(10 9)	9(16.7)	7(13.2)	7(13.5)	8(15.1)	14(26.4)	3(5.7)	5(9.6)	8(15.7)	10(15.6)
	++	11(17.2)	8(12.9)	3(4.8)	2(3.2)	9(14 5)	9(14.1)	5(9.1)	6(10 9)	8(14.8)	7(13.2)	7(13.5)	0(0.0)	2(3.8)	1(1.9)	4(7.7)	2(3 9)	3(4.7)
	+	39(60.9)	42(67.7)	50(79.4)	47(74.6)	39(62.9)	40(62.5)	39(70.9)	33(60.0)	29(53.7)	39(73.6)	27(51 9)	40(75.5)	35(66.0)	27(50.9)	31(59.6)	32(62.7)	42(65.6)
	-	1(1.6)	5(8.1)	1(1.6)	7(11.1)	8(12 9)	8(12.5)	5(9.1)	10(18.2)	8(14.8)	0(0.0)	11(21 2)	5(9.4)	2(3.8)	22(41.5)	12(23.1)	9(17.6)	9(14.1)
	P Value #	-	0.010	0.062	0.002	0.007	0.021	0.003	0.002	0.086	0.096	0.011	0.018	0.750	<0.001	<0.001	0.025	0.049
水様性分泌量	評価対象症例数(n)	64	62	63	63	62	64	55	55	54	53	52	53	53	53	52	51	64
	+++	0(0.0)	0(0.0)	3(4.8)	0(0.0)	1(1.6)	1(1.6)	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)	0(0.0)
	++	23(35.9)	18(29.0)	8(12.7)	12(19.0)	11(17.7)	12(18.8)	7(12.7)	6(10 9)	8(14.8)	8(15.1)	9(17.3)	6(11.3)	4(7.5)	0(0.0)	4(7.7)	6(11.8)	10(15.6)
	+	31(48.4)	31(50.0)	38(60.3)	35(55.6)	30(48.4)	31(48.4)	28(50.9)	36(65.5)	27(50.0)	28(52.8)	27(51 9)	22(41.5)	32(60.4)	20(37.7)	26(50.0)	24(47.1)	29(45 3)
	-	10(15.6)	13(21.0)	14(22.2)	16(25.4)	20(32.3)	20(31.3)	20(36.4)	13(23.6)	19(35.2)	17(32.1)	16(30.8)	25(47.2)	17(32.1)	33(62.3)	22(42.3)	21(41.2)	25(39 1)
	P Value #	-	0.257	0.093	0.022	0.006	0.016	<0.001	0.007	0.002	0.003	0.003	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
鼻汁の性状	評価対象症例数(n)	64	62	63	63	62	64	55	55	54	53	52	53	53	53	52	51	64
	+++	53(82.8)	49(79.0)	48(76.2)	47(74.6)	42(67.7)	44(68.8)	35(63.6)	40(72.7)	35(64.8)	36(67.9)	36(69 2)	27(50.9)	36(67.9)	20(37.7)	29(55.8)	30(58.8)	39(60 9)
	++	1(1.6)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.9)	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)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	-	10(15.6)	13(21.0)	14(22.2)	16(25.4)	20(32.3)	20(31.3)	20(36.4)	13(23.6)	19(35.2)	17(32.1)	16(30.8)	25(47.2)	17(32.1)	33(62.3)	22(42.3)	21(41.2)	25(39 1)
	P Value #	-	0.607	0.470	0.300	0.037	0.069	0.019	0.467	0.023	0.076	0.143	0.001	0.077	<0.001	0.010	0.005	0.001

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

n(%)：例数、割合

#：Day 0 との対比較（Wilcoxon の符号付き順位和検定）

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.6-1 及び第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.6-1 改変

治験終了後の患者負担軽減費清算のための来院日の確認によって，被験者識別コード：TAC040-1-006 の 2 週時の鼻鏡検査実施日が来院時期の許容範囲外（逸脱）であったことが判明し，当該患者の 2 週時での鼻腔所見のデータが除外となったことに伴う治療期 12 週の治験総括報告書（治療期解析用データ）からの変更点を表 2.7.6.36.7.1.6-2 に示した．判明時期が全期間解析直前であったことから，当該逸脱及びそれに伴う鼻腔所見の評価の治療期解析用データの修正及び再解析は実施せず全期間解析結果に反映した．なお，変更箇所は治療期 2 週時のみであり，変更点に示すとおり結果の解釈に変更を及ぼす内容ではなかった．逸脱の詳細は「2.7.6.36.2.2 治験実施計画書からの逸脱」に示した．

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）

通年性アレルギー性鼻炎		治療期 2w	
		変更前	変更後
項目		n(%)	n(%)
下鼻甲介粘膜の腫脹	評価対象症例数(n)	63	62
	+++	4(6.3)	4(6.5)
	++	39(61.9)	39(62.9)
	+	19(30.2)	18(29.0)
	-	1(1.6)	1(1.6)
	P Value #	0.626	0.626
下鼻甲介粘膜の色調	評価対象症例数(n)	63	62
	+++	7(11.1)	7(11.3)
	++	8(12.7)	8(12.9)
	+	43(68.3)	42(67.7)
	-	5(7.9)	5(8.1)
	P Value #	0.010	0.010
水様性分泌量	評価対象症例数(n)	63	62
	+++	0(0.0)	0(0.0)
	++	18(28.6)	18(29.0)
	+	32(50.8)	31(50.0)
	-	13(20.6)	13(21.0)
	P Value #	0.257	0.257
鼻汁の性状	評価対象症例数(n)	63	62
	+++	50(79.4)	49(79.0)
	++	0(0.0)	0(0.0)
	+	0(0.0)	0(0.0)
	-	13(20.6)	13(21.0)
	P Value #	0.607	0.607

解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
n(%)：例数、割合
#：Day 0 との対比較（Wilcoxon の符号付き順位和検定）
下線：変更箇所を示す
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.6-2

2.7.6.36.7.1.7　全般的治療満足度（通年性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での 2，12，24，36 及び 52 週時並びに治療期最終評価時及び全期間最終評価時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 2.7.6.36.7.1.7-1 に，長期有効性評価例での全般的治療満足度の分布図を図 2.7.6.36.7.1.7-1 に示した．

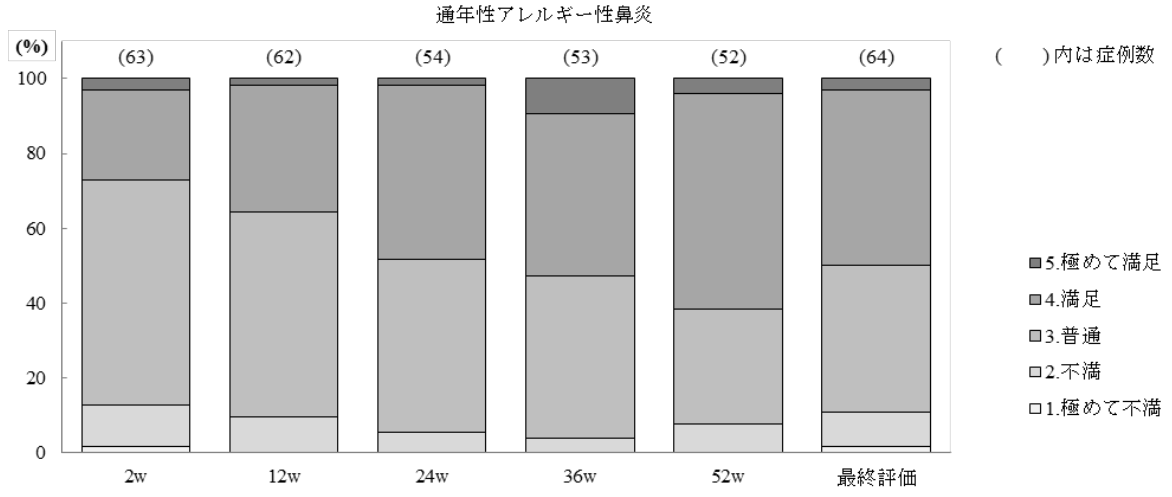
長期有効性評価例で，各評価時にスコア 4（満足）又はスコア 5（極めて満足）と評価した患者の割合は，2 週時：27.0%（17/63 名），12 週時：35.5%（22/62 名），治療期最終評価時：34.4%（22/64 名），24 週時：48.1%（26/54 名），36 週時：52.8%（28/53 名），52 週時：61.5%（32/52 名）及び全期間最終評価時：50.0%（32/64 名）であり，治療期終了時である 12 週まで投与期間に依存して高くなる傾向を示し，継続治療期では安定した推移を示し，効果の減弱を認めなかった．PPS での結果も同様であった．

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）

項目　全般的治療満足度

対象疾患		治療期			継続治療期			
		2w	12w	治療期最終評価	24w	36w	52w	全期間最終評価
		n(%)	n(%)		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
通年性アレルギー性鼻炎	評価対象症例数(n)	63	62	64	54	53	52	64
	満足度(4 又は 5)	17(27.0)	22(35.5)	22(34.4)	26(48.1)	28(52.8)	32(61.5)	32(50.0)
	5: 極めて満足	2(3.2)	1(1.6)	1(1.6)	1(1.9)	5(9.4)	2(3.8)	2(3.1)
	4: 満足	15(23.8)	21(33.9)	21(32.8)	25(46.3)	23(43.4)	30(57.7)	30(46.9)
	3: 普通	38(60.3)	34(54.8)	35(54.7)	25(46.3)	23(43.4)	16(30.8)	25(39.1)
	2: 不満	7(11.1)	6(9.7)	6(9.4)	3(5.6)	2(3.8)	4(7.7)	6(9.4)
	1: 極めて不満	1(1.6)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)

解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
n(%)：例数、割合
第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.7-1 及び第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.1.7-1 改変



解析対象集団：長期有効性評価例
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 図 11.4.1.1.7-1

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）

2.7.6.36.7.2　季節性アレルギー性鼻炎

季節性アレルギー性鼻炎では，治験実施計画書の基準に従い，スギ・ヒノキ花粉飛散期が終了し，患者の症状から治験責任医師又は治験分担医師が治療不要と判断したため，患者の 96.6%（56/58 名）が治療期の 12 週より前に治験を終了した（表 2.7.6.36.2.1-1）．スギ・ヒノキ花粉飛散

状況より，有効性評価に関しては 4 週の評価時期までの結果が本剤の薬効を適確に評価していると考え，8 及び 12 週時並びに治療期最終評価時の結果は本文中には記載せず，図表中で示すのみとした.

2.7.6.36.7.2.1 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）の期間平均変化量並びにその変化量（季節性アレルギー性鼻炎）

(1) 総合鼻症状スコア（TNSS）（季節性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での 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 2.7.6.36.7.2.1-1 に示した．長期有効性評価例での 2，4，8 及び 12 週時並びに治療期最終評価時の TNSS の期間平均及びベースラインからの期間平均変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.2.1-2 に示した．長期有効性評価例での TNSS の期間平均の推移を図 2.7.6.36.7.2.1-1 に示した．また，TNSS の Day 27 までの毎日の推移を図 2.7.6.36.7.2.1-2 に示した.

長期有効性評価例でのベースラインの TNSS（平均値±SD，以下同様）は 10.06±1.35 であった.

長期有効性評価例での TNSS のベースラインからの期間平均変化量は, Day 1～3 : -2.22±2.29, Day 1～7：-1.99±1.72，1W：-1.82±1.74 及び 2W：-2.47±2.37 であった．TNSS はベースラインに比べていずれの期間も改善した（paired t 検定，すべての期間：$p<0.001$）.

長期有効性評価例での経時的な TNSS のベースラインからの期間平均変化量は，2 週時：-2.15±2.11 及び 4 週時：-2.91±2.38 であった．TNSS はベースラインに比べていずれの期間も改善した（paired t 検定，すべての評価時：$p<0.001$）.

PPS での結果も同様であった.

長期有効性評価例での TNSS の毎日の推移図から，TNSS はベースラインに比べて投与初日（Day 1）から低下し，Day 27 まで変動はあるものの投与期間依存的に低下した.

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）

項目　TNSS

対象疾患	期間平均	要約統計量	ベースライン	Day1～3	Day1～7	1W	2W
季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	58	58	58	58	58
		Mean(SD)	10.06(1.35)	7.83(2.26)	8.06(1.72)	8.23(1.75)	7.59(1.97)
		Median	9.88	7.83	8.07	8.38	7.38
		Min - Max	7.5 - 13.8	1.0 - 12.7	4.0 - 12.3	4.3 - 12.0	3.0 - 12.8
	期間平均変化量	n	-	58	58	58	58
		Mean (SD)	-	-2.22(2.29)	-1.99(1.72)	-1.82(1.74)	-2.47(2 37)
		Median	-	-2.00	-1.95	-2.25	-2.25
		Min - Max	-	-9.5 - 3.7	-6.2 - 3.3	-5.3 - 3.0	-8.0 - 5.3
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

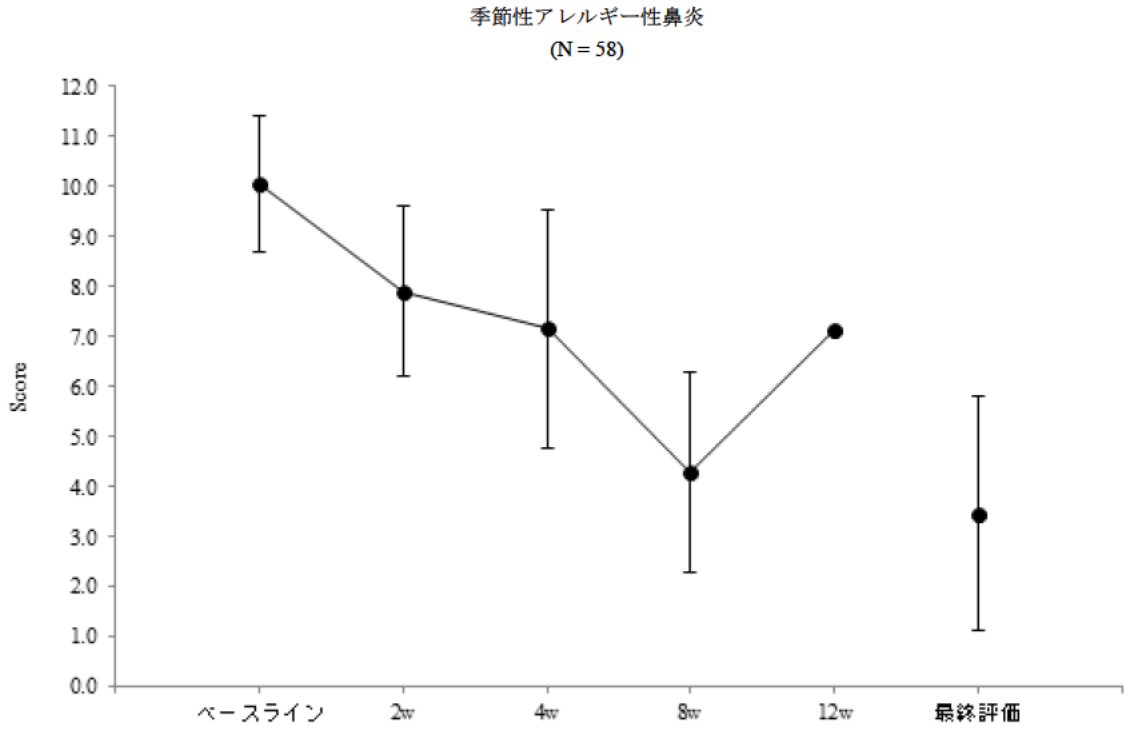
解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
: ベースラインとの対比較(Paired t test)
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.1.1-1 改変

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）

項目　TNSS

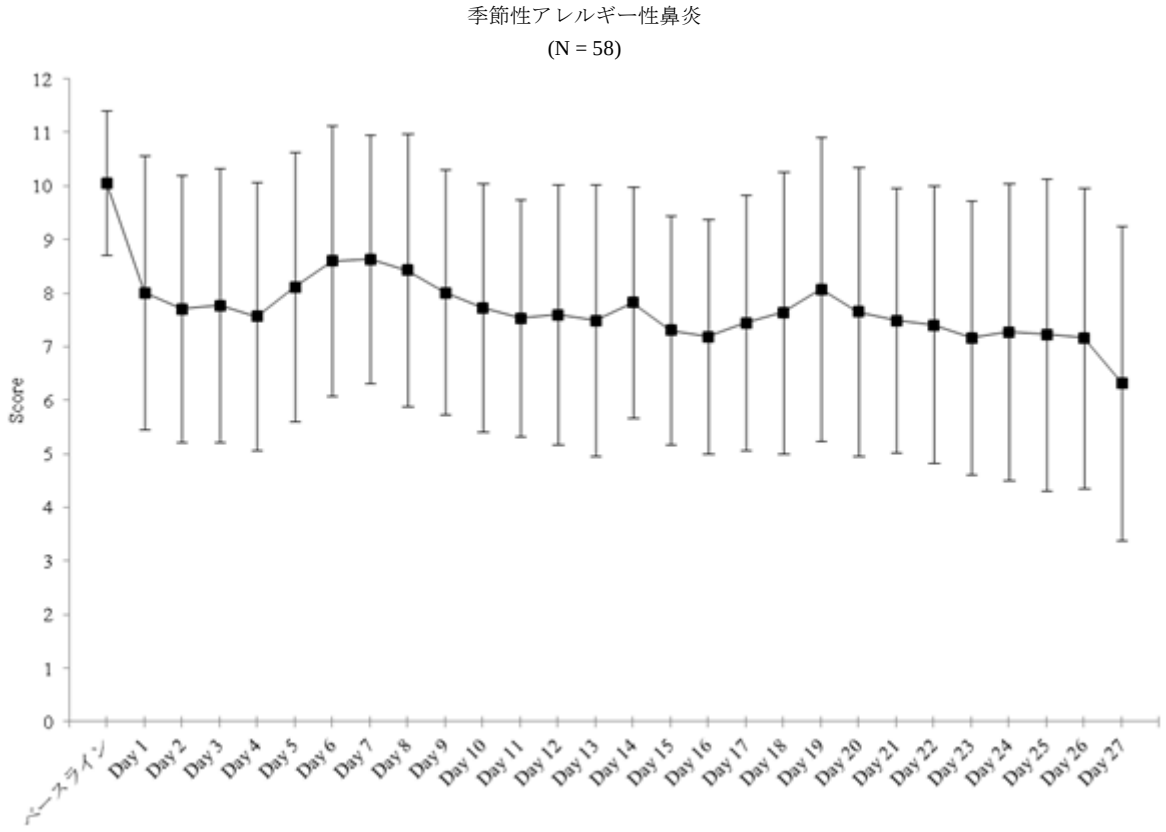
			観察期	治療期				
対象疾患	期間平均	要約統計量	ベースライン	2w	4w	8w	12w	治療期最終評価
季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	10 06(1 35)	7 90(1 69)	7 15(2 38)	4 30(2 01)	7 14(-)	3 46(2 34)
		Median	9 88	7 79	7 07	4 29	-	3 00
		Min - Max	7 5 - 13 8	3 4 - 12 4	1 0 - 13 6	0 0 - 7 9	-	0 0 - 9 0
	期間平均変化量	n	-	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	-	-2 15(2 11)	-2 91(2 38)	-5 79(2 36)	-3 61(-)	-6 60(2 74)
		Median	-	-2 20	-2 89	-5 71	-	-6 62
		Min - Max	-	-6 6 - 3 7	-8 3 - 4 6	-12 6 - -1 8	-	-12 6 - 0 1
		P Value #	-	<0 001	<0 001	<0 001	-	<0 001

解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
: ベースラインとの対比較(Paired t test)
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.1 1-2 改変



解析対象集団：長期有効性評価例
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 図 11.4.1.2.1.1-1

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）



解析対象集団：長期有効性評価例
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 図 11.4.1.2.1.1-2

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）

(2) 総合眼症状スコア（TOSS）（季節性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での Day 1～3，Day 1～7，1W（Day 4～7）及び 2W（Day 10～13）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 2.7.6.36.7.2.1-3 に示した．長期有効性評価例での 2，4，8 及び 12 週時並びに治療期最終評価時の TOSS の期間平均及びベースラインからの期間平均変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.2.1-4 に示した．長期有効性評価例での TOSS の期間平均の推移を図 2.7.6.36.7.2.1-3 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの TOSS（平均値±SD, 以下同様）は 4.62±1.68 であった．

長期有効性評価例での TOSS のベースラインからの期間平均変化量は, Day 1～3：-0.89±1.41, Day 1～7：-0.84±1.31，1W：-0.80±1.43 及び 2W：-1.26±1.63 であった．TOSS はベースラインに比べていずれの期間も改善した（paired t 検定，すべての期間：p<0.001）．

PPS での結果も同様であった．

長期有効性評価例での経時的な TOSS のベースラインからの期間平均変化量は，2 週時：-1.07±1.59 及び 4 週時：-1.67±1.78 であった．TOSS はベースラインに比べていずれの期間も改善した（paired t 検定，すべての評価時：p<0.001）．

PPS での結果も同様であった．

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）

項目　TOSS

対象疾患	期間平均	要約統計量	ベースライン	Day1～3	Day1～7	1W	2W
季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	58	58	58	58	58
		Mean(SD)	4.62(1.68)	3.73(1.89)	3.78(1.69)	3.81(1.69)	3.35(1.65)
		Median	4.75	3.67	3.71	3.75	3.13
		Min - Max	0.0 - 8.0	0.0 - 8.0	0.0 - 7.7	0.0 - 8.0	0.3 - 7.5
	期間平均変化量	n	-	58	58	58	58
		Mean (SD)	-	-0.89(1.41)	-0.84(1 31)	-0.80(1.43)	-1.26(1.63)
		Median	-	-0.88	-0.68	-0.88	-1.25
		Min - Max	-	-4.7 - 2.6	-4.4 - 2.8	-4.3 - 3.0	-6.3 - 3.3
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

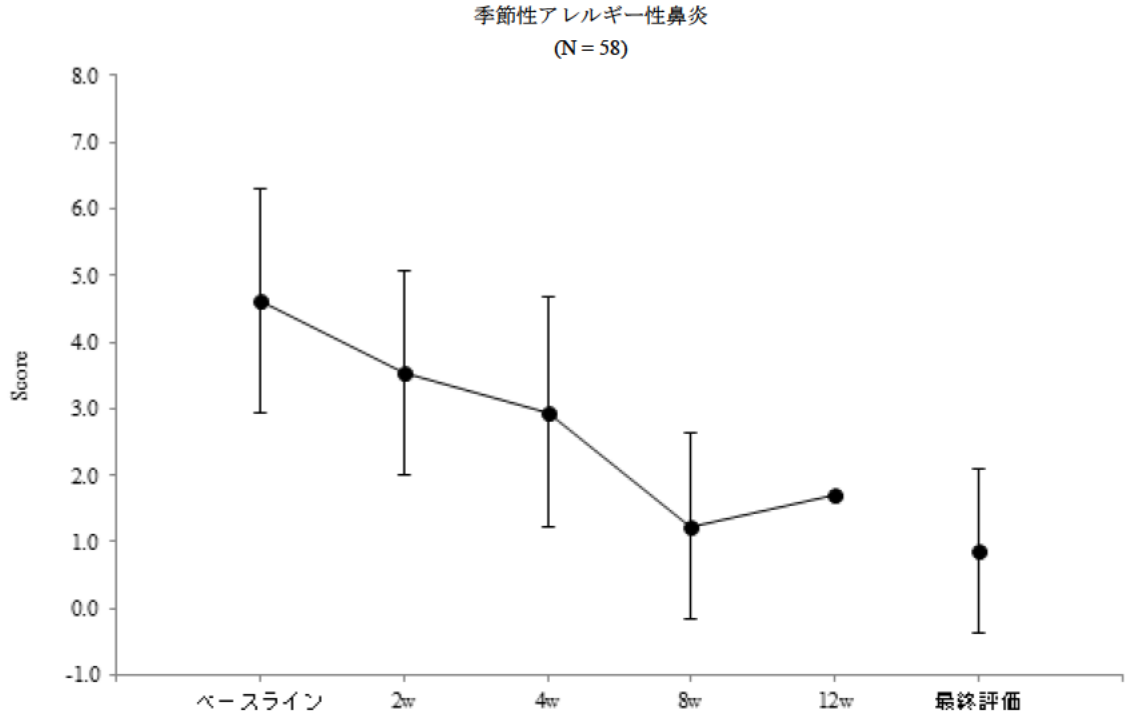
解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
TOSS：眼のかゆみ，流涙
: ベースラインとの対比較(Paired t test)
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.1.2-1 改変

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）

項目　TOSS

			観察期	治療期				
対象疾患	期間平均	要約統計量	ベースライン	2w	4w	8w	12w	治療期最終評価
季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	4.62(1.68)	3.55(1.53)	2.95(1.72)	1 24(1.39)	1.71(-)	0.87(1.23)
		Median	4.75	3.50	2.86	0.71	-	0.29
		Min - Max	0.0 - 8.0	0.3 - 7.4	0.0 - 8.0	0.0 - 5.3	-	0.0 - 5.4
	期間平均変化量	n	-	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	-	-1.07(1.59)	-1.67(1.78)	-3.40(1.87)	-3.04(-)	-3.75(1.80)
		Median	-	-1.21	-1.84	-3.46	-	-3.96
		Min - Max	-	-6.1 - 3.4	-6.1 - 1.7	-8.0 - 0.8	-	-8.0 - 0.6
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	-	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
TOSS：眼のかゆみ，流涙
: ベースラインとの対比較(Paired t test)
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.1 2-2 改変



解析対象集団：長期有効性評価例
TOSS：眼のかゆみ，流涙
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 図 11.4.1.2.1.2-1

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）

(3) 総合症状スコア（TSS）（季節性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での Day 1～3，Day 1～7，1W（Day 4～7）及び 2W（Day 10～13）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 2.7.6.36.7.2.1-5 に示した．長期有効性評価例での 2，4，8 及び 12 週時並びに治療期最終評価時の TSS の期間平均及びベースラインからの期間平均変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.2.1-6 に示した．長期有効性評価例での TSS の期間平均の推移を図 2.7.6.36.7.2.1-4 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの TSS（平均値±SD，以下同様）は 14.67±2.56 であった．

長期有効性評価例での TSS のベースラインからの期間平均変化量は，Day 1～3：-3.11±3.33，Day 1～7：-2.83±2.69，1W：-2.63±2.80 及び 2W：-3.73±3.65 であった．TSS はベースラインに比べていずれの期間も改善した（paired t 検定，すべての期間：$p<0.001$）．

PPS での結果も同様であった．

長期有効性評価例での経時的な TSS のベースラインからの期間平均変化量は，2 週時：-3.22±3.36 及び 4 週時：-4.58±3.85 であった．TSS はベースラインに比べていずれの期間も改善した（paired t 検定，すべての評価時：$p<0.001$）．

PPS での結果も同様であった．

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）

項目　TSS

対象疾患	期間平均	要約統計量	ベースライン	Day1～3	Day1～7	1W	2W
季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	58	58	58	58	58
		Mean(SD)	14.67(2.56)	11.56(3.71)	11.84(2.92)	12.05(2.84)	10.94(3.17)
		Median	14.63	11.17	11.43	11.75	10.38
		Min - Max	9.3 - 21.8	2.0 - 18.3	5.6 - 18.3	7.0 - 19.3	4.3 - 18.5
	期間平均変化量	n	-	58	58	58	58
		Mean (SD)	-	-3.11(3 33)	-2.83(2.69)	-2.63(2.80)	-3.73(3.65)
		Median	-	-3.04	-3.04	-2 50	-4.00
		Min - Max	-	-10.5 - 4 9	-9.5 - 5.1	-9.5 - 5.3	-12.8 - 6.0
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

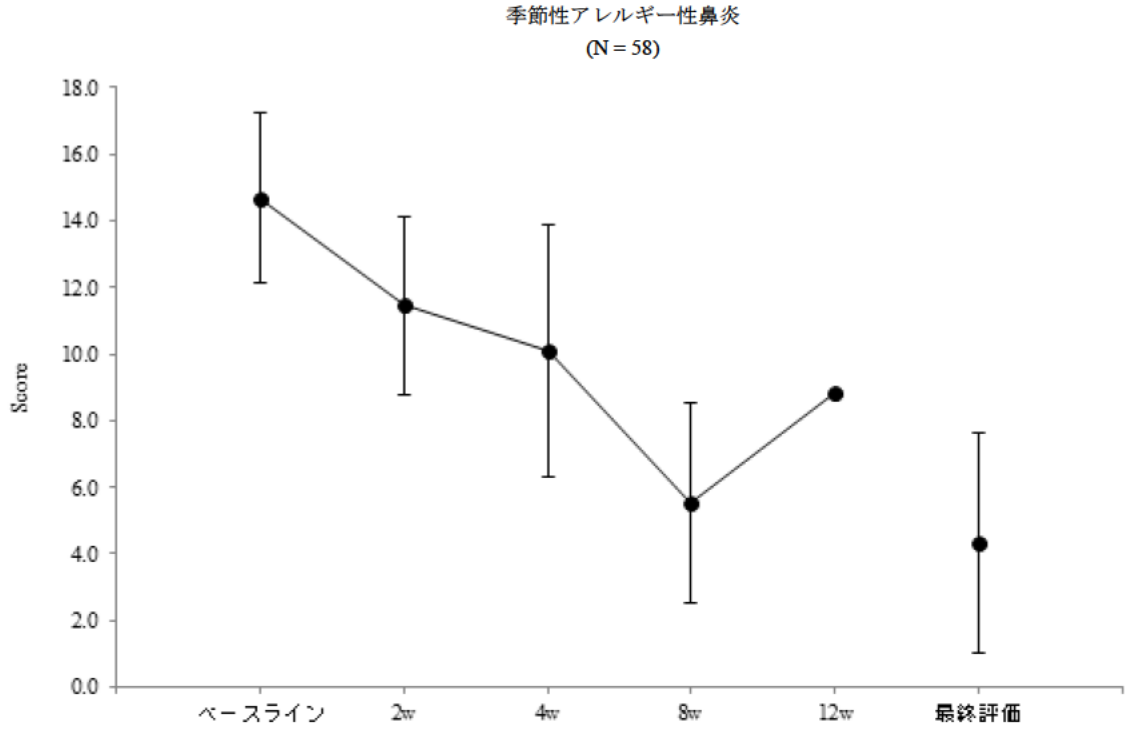
解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
TSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感，眼のかゆみ，流涙
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.1 3-1 改変

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）

項目　TSS

			観察期	治療期				
対象疾患	期間平均	要約統計量	ベースライン	2w	4w	8w	12w	治療期最終評価
季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	14 67(2 56)	11 45(2 70)	10 10(3 77)	5 53(3 01)	8 86(-)	4 33(3 30)
		Median	14 63	11 21	10 07	5 14	-	3 71
		Min - Max	9 3 - 21 8	6 0 - 18 4	1 1 - 19 1	0 0 - 12 6	-	0 0 - 14 5
	期間平均変化量	n	-	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	-	-3 22(3 36)	-4 58(3 85)	-9 19(3 69)	-6 64(-)	-10 34(4 09)
		Median	-	-3 59	-4 54	-9 04	-	-10 45
		Min - Max	-	-11 5 - 6 7	-13 5 - 6 3	-20 6 - -2 3	-	-20 6 - 0 8
		P Value #	-	<0 001	<0 001	<0 001	-	<0 001

解析対象集団：長期有効性評価例
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
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.1 3-2 改変



解析対象集団：長期有効性評価例
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 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 図 11.4.1.2.1.3-1

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）

(4) 総合鼻 3 症状スコア（T3NSS）（季節性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での Day 1～3，Day 1～7，1W（Day 4～7）及び 2W（Day 10～13）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表 2.7.6.36.7.2.1-7 に示した．長期有効性評価例での 2，4，8 及び 12 週時並びに治療期最終評価時の T3NSS の期間平均及びベースラインからの期間平均変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.2.1-8 に示した．長期有効性評価例での T3NSS の期間平均の推移を図 2.7.6.36.7.2.1-5 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの T3NSS（平均値±SD，以下同様）は 7.69±1.12 であった．

長期有効性評価例での T3NSS のベースラインからの期間平均変化量は，Day 1～3：-1.83±1.81，Day 1～7：-1.69±1.38，1W：-1.59±1.41 及び 2W：-1.95±1.88 であった．T3NSS はベースラインに比べていずれの期間も改善した（paired t 検定，すべての期間：$p<0.001$）．

PPS での結果も同様であった．

長期有効性評価例での経時的な T3NSS のベースラインからの期間平均変化量は，2 週時：-1.74±1.66 及び 4 週時：-2.39±1.79 であった．T3NSS はベースラインに比べていずれの期間も改善した（paired t 検定，すべての評価時：$p<0.001$）．

PPS での結果も同様であった．

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）

項目　T3NSS

対象疾患	期間平均	要約統計量	ベースライン	Day1～3	Day1～7	1W	2W
季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	58	58	58	58	58
		Mean(SD)	7.69(1.12)	5.86(1.73)	6.00(1.26)	6.09(1.29)	5.74(1.52)
		Median	7.63	5.67	5.86	6.13	5.50
		Min - Max	5.8 - 10.3	1.0 - 10.0	3.3 - 9.7	3.3 - 9.5	3.0 - 9.8
	期間平均変化量	n	-	58	58	58	58
		Mean (SD)	-	-1.83(1.81)	-1.69(1.38)	-1.59(1.41)	-1.95(1.88)
		Median	-	-1.83	-1.71	-1.63	-1.88
		Min - Max	-	-7.8 - 3.0	-5.3 - 2.7	-4.3 - 2.5	-6.5 - 4.0
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

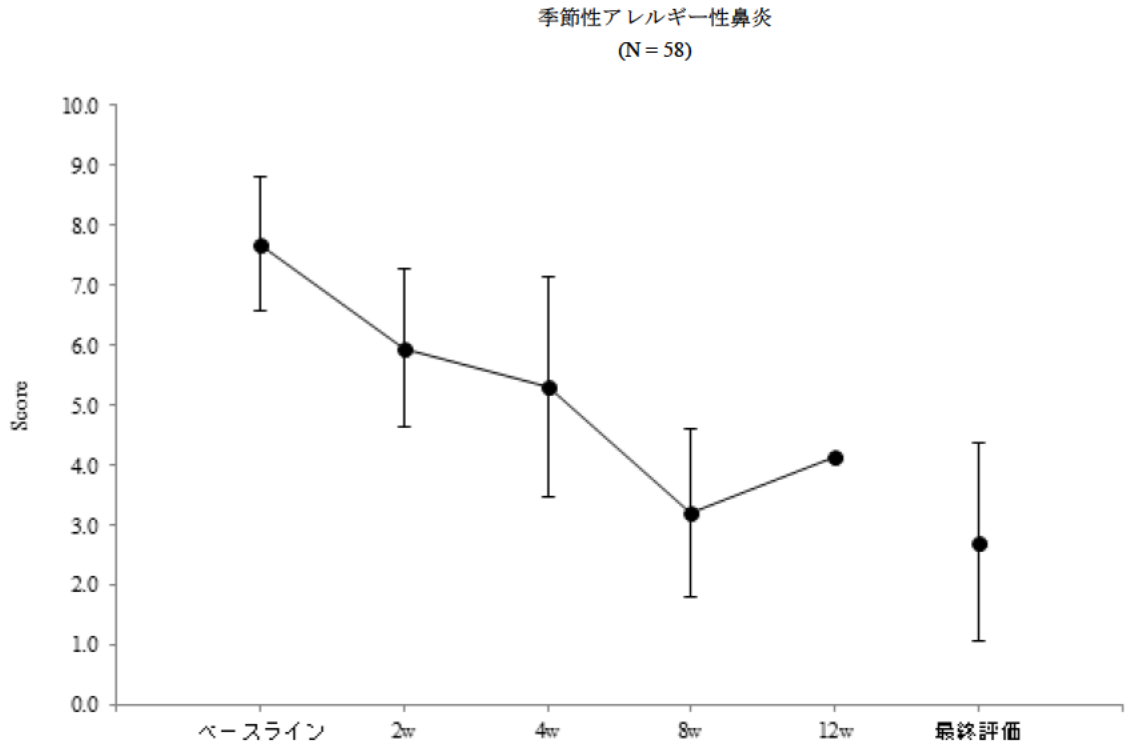
解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
T3NSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻内そう痒感
: ベースラインとの対比較(Paired t test)
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.1.4-1 改変

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）

項目　T3NSS

			観察期	治療期				
対象疾患	期間平均	要約統計量	ベースライン	2w	4w	8w	12w	治療期最終評価
季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	7 69(1 12)	5 95(1 32)	5 30(1 84)	3 20(1 39)	4 14(-)	2 72(1 65)
		Median	7 63	6 00	5 21	3 14	-	2 75
		Min - Max	5 8 - 10 3	3 0 - 10 0	1 0 - 11 0	0 0 - 5 7	-	0 0 - 7 2
	期間平均変化量	n	-	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	-	-1 74(1 66)	-2 39(1 79)	-4 50(1 64)	-3 61(-)	-4 97(2 01)
		Median	-	-1 75	-2 32	-4 50	-	-5 00
		Min - Max	-	-5 3 - 3 3	-7 0 - 4 0	-8 8 - -1 5	-	-8 6 - 0 2
		P Value #	-	<0 001	<0 001	<0 001	-	<0 001

解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
T3NSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻内そう痒感
: ベースラインとの対比較(Paired t test)
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.1.4-2 改変



解析対象集団：長期有効性評価例
T3NSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻内そう痒感
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 図 11.4.1.2.1.4-1

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）

2.7.6.36.7.2.2　　症状別スコアの期間平均変化量（季節性アレルギー性鼻炎）

(1)　鼻汁（季節性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例で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の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.2.2-1 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの鼻汁スコア（平均値±SD，以下同様）は 2.90±0.71 であった．各評価時の鼻汁スコアのベースラインからの期間平均変化量は，Day 10～13：-0.68±0.75，2 週時：-0.60±0.68 及び 4 週時：-0.78±0.74 であった．鼻汁スコアはベースラインに比べていずれの期間も改善した（paired t 検定，すべての評価時：$p<0.001$）．

PPS での結果も同様であった．

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）

項目　鼻汁

対象疾患	期間平均	要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 Day10 ～ 13	2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価
季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	58	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	2 90(0 71)	2 22(0 75)	2 30(0 73)	2 12(0 91)	1 26(0 71)	1 71(-)	1 05(0 76)
		Median	3 00	2 13	2 43	2 07	1 14	-	1 00
		Min - Max	1 0 - 4 0	1 0 - 3 8	1 0 - 3 9	0 1 - 4 0	0 0 - 3 9	-	0 0 - 3 7
	期間平均変化量	n	-	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	-	-0 68(0 75)	-0 60(0 68)	-0 78(0 74)	-1 63(0 82)	-1 29(-)	-1 85(0 92)
		Median	-	-0 75	-0 64	-0 77	-1 61	-	-1 91
		Min - Max	-	-2 0 - 1 5	-2 1 - 1 4	-2 6 - 2 3	-3 3 - 0 6	-	-3 8 - 0 6
		P Value #	-	<0 001	<0 001	<0 001	<0 001	-	<0 001

解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.2 1-1 改変

(2) くしゃみ発作（季節性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例で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の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.2.2-2 に示した.

長期有効性評価例でのベースラインのくしゃみ発作スコア（平均値±SD，以下同様）は 2.31±0.61 であった. 各評価時のくしゃみ発作スコアのベースラインからの期間平均変化量は, Day 10～13：-0.65±0.78，2 週時：-0.61±0.70 及び 4 週時：-0.79±0.63 であった．くしゃみ発作スコアはベースラインに比べていずれの期間も改善した（paired t 検定，すべての評価時：p<0.001）.

PPS での結果も同様であった.

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）

項目　くしゃみ発作

対象疾患	期間平均	要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 Day10 ～ 13	2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価
季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	58	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	2 31(0 61)	1 66(0 77)	1 70(0 70)	1 51(0 70)	0 93(0 41)	1 14(-)	0 86(0 48)
		Median	2 25	1 25	1 57	1 36	1 00	-	1 00
		Min - Max	1 3 - 3 8	0 5 - 4 0	0 6 - 4 0	0 1 - 4 0	0 0 - 2 1	-	0 0 - 2 3
	期間平均変化量	n	-	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	-	-0 65(0 78)	-0 61(0 70)	-0 79(0 63)	-1 39(0 66)	-0 86(-)	-1 45(0 74)
		Median	-	-0 75	-0 61	-0 75	-1 29	-	-1 43
		Min - Max	-	-2 3 - 1 8	-2 0 - 1 6	-2 4 - 1 0	-2 8 - -0 1	-	-3 0 - -0 1
		P Value #	-	<0 001	<0 001	<0 001	<0 001	-	<0 001

解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.2 2-1 改変

(3) 鼻閉（季節性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例で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の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.2.2-3 に示した.

長期有効性評価例でのベースラインの鼻閉スコア（平均値±SD，以下同様）は 2.37±0.64 であった．各評価時の鼻閉スコアのベースラインからの期間平均変化量は，Day 10～13 : -0.51±0.77, 2 週時：-0.41±0.72 及び 4 週時：-0.52±0.82 であった．鼻閉スコアはベースラインに比べていずれの期間も改善した（paired t 検定，すべての評価時：p<0.001）．

PPS での結果も同様であった．

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）

項目　鼻閉

			観察期	治療期					
対象疾患	期間平均	要約統計量	ベースライン	Day10 ～ 13	2w	4w	8w	12w	治療期最終評価
季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	58	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	2 37(0 64)	1 85(0 76)	1 95(0 69)	1 85(0 82)	1 09(0 86)	3 00(-)	0 75(0 85)
		Median	2 25	2 00	2 00	2 00	1 00	-	0 54
		Min - Max	1 3 - 4 0	0 0 - 3 3	0 4 - 3 4	0 0 - 3 4	0 0 - 3 0	-	0 0 - 3 0
	期間平均変化量	n	-	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	-	-0 51(0 77)	-0 41(0 72)	-0 52(0 82)	-1 29(1 02)	0 00(-)	-1 62(1 00)
		Median	-	-0 50	-0 57	-0 52	-1 25	-	-1 73
		Min - Max	-	-2 3 - 1 3	-2 0 - 1 6	-2 8 - 1 4	-3 9 - 0 5	-	-4 0 - 0 5
		P Value #	-	<0 001	<0 001	<0 001	<0 001	-	<0 001

解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.2.3-1 改変

(4)　鼻内そう痒感（季節性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例で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の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.2.2-4 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの鼻内そう痒感スコア（平均値±SD，以下同様）は 2.48±0.46 であった. 各評価時の鼻内そう痒感スコアのベースラインからの期間平均変化量は, Day 10～13：-0.63±0.61，2 週時：-0.53±0.57 及び 4 週時：-0.82±0.80 であった．鼻内そう痒感スコアはベースラインに比べていずれの期間も改善した（paired t 検定，すべての評価時：p<0.001）．

PPS での結果も同様であった．

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）

項目　鼻内そう痒感

			観察期	治療期					
対象疾患	期間平均	要約統計量	ベースライン	Day10 ～ 13	2w	4w	8w	12w	治療期最終評価
季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	58	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	2 48(0 46)	1 86(0 54)	1 95(0 50)	1 67(0 72)	1 02(0 65)	1 29(-)	0 82(0 74)
		Median	2 50	2 00	1 93	1 57	1 00	-	0 71
		Min - Max	1 3 - 3 0	0 8 - 3 0	1 0 - 3 0	0 0 - 3 0	0 0 - 2 6	-	0 0 - 2 4
	期間平均変化量	n	-	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	-	-0 63(0 61)	-0 53(0 57)	-0 82(0 80)	-1 48(0 74)	-1 46(-)	-1 67(0 84)
		Median	-	-0 63	-0 50	-0 75	-1 46	-	-1 78
		Min - Max	-	-2 3 - 0 8	-1 9 - 0 5	-3 0 - 0 8	-3 0 - 0 0	-	-3 0 - 0 7
		P Value #	-	<0 001	<0 001	<0 001	<0 001	-	<0 001

解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.2.4-1 改変

(5)　眼のかゆみ（季節性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例で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の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.2.2-5 に示した.

長期有効性評価例でのベースラインの眼のかゆみスコア（平均値±SD, 以下同様）は 2.77±0.82 であった．各評価時の眼のかゆみスコアのベースラインからの期間平均変化量は，Day 10～13：-0.84±0.87，2 週時：-0.69±0.85 及び 4 週時：-1.11±0.98 であった．眼のかゆみスコアはベースラインに比べていずれの期間も改善した（paired t 検定，すべての評価時：$p<0.001$）.

PPS での結果も同様であった.

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）

項目　眼のかゆみ

			観察期	治療期					
対象疾患	期間平均	要約統計量	ベースライン	Day10 ～ 13	2w	4w	8w	12w	治療期最終評価
季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	58	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	2 77(0 82)	1 93(0 84)	2 08(0 80)	1 66(0 88)	0 79(0 76)	1 14(-)	0 55(0 71)
		Median	2 88	2 00	2 14	1 86	0 71	-	0 23
		Min - Max	0 0 - 4 0	0 3 - 3 8	0 3 - 3 7	0 0 - 4 0	0 0 - 2 9	-	0 0 - 3 0
	期間平均変化量	n	-	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	-	-0 84(0 87)	-0 69(0 85)	-1 11(0 98)	-1 99(1 02)	-1 61(-)	-2 22(0 95)
		Median	-	-1 00	-0 75	-1 05	-1 96	-	-2 42
		Min - Max	-	-3 0 - 1 3	-2 9 - 1 5	-3 3 - 1 4	-4 0 - 0 9	-	-4 0 - 0 1
		P Value #	-	<0 001	<0 001	<0 001	<0 001	-	<0 001

解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.2 5-1 改変

(6)　流涙（季節性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例で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の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.2.2-6 に示した.

長期有効性評価例でのベースラインの流涙スコア（平均値±SD，以下同様）は 1.84±0.99 であった．各評価時の流涙スコアのベースラインからの期間平均変化量は，Day 10～13 : -0.42±0.89，2 週時：-0.38±0.86 及び 4 週時：-0.56±0.95 であった．流涙スコアはベースラインに比べていずれの期間も改善した（paired t 検定，Day 10～13 及び 2 週時：p=0.001，4 週時：p<0.001）．

PPS での結果も同様であった．

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）

項目　流涙

			観察期	治療期					
対象疾患	期間平均	要約統計量	ベースライン	Day10 ～ 13	2w	4w	8w	12w	治療期最終評価
季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	58	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	1 84(0 99)	1 43(0 95)	1 47(0 87)	1 28(0 92)	0 44(0 70)	0 57(-)	0 32(0 57)
		Median	2 00	1 25	1 43	1 14	0 00	-	0 00
		Min - Max	0 0 - 4 0	0 0 - 4 0	0 0 - 3 7	0 0 - 4 0	0 0 - 3 0	-	0 0 - 2 4
	期間平均変化量	n	-	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	-	-0 42(0 89)	-0 38(0 86)	-0 56(0 95)	-1 41(1 01)	-1 43(-)	-1 53(0 99)
		Median	-	-0 50	-0 39	-0 63	-1 50	-	-1 55
		Min - Max	-	-3 5 - 2 0	-3 3 - 1 9	-2 9 - 1 5	-4 0 - 0 3	-	-4 0 - 0 5
		P Value #	-	0 001	0 001	<0 001	<0 001	-	<0 001

解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.2.6-1 改変

(7)　鼻汁回数（季節性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例で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の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.2.2-7 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの鼻汁回数（平均値±SD，以下同様）は 16.91±10.19 であった．各評価時の鼻汁回数のベースラインからの期間平均変化量は，Day 10～13：-6.47±9.58，2 週時：-5.35±9.85 及び 4 週時：-6.66±7.73 であった．鼻汁回数はベースラインに比べていずれの期間も改善した（paired t 検定，すべての評価時：p<0.001）．

PPS での結果も同様であった．

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）

項目　鼻汁回数

			観察期	治療期					
対象疾患	期間平均	要約統計量	ベースライン	Day10 ～ 13	2w	4w	8w	12w	治療期最終評価
季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	58	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	16 91(10 19)	10 44(6 05)	11 56(7 23)	10 24(7 74)	4 66(4 49)	9 29(-)	3 71(4 46)
		Median	14 38	9 25	10 21	8 57	3 43	-	3 00
		Min - Max	4 8 - 61 0	2 5 - 33 3	2 7 - 43 4	0 1 - 46 4	0 0 - 27 9	-	0 0 - 28 1
	期間平均変化量	n	-	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	-	-6 47(9 58)	-5 35(9 85)	-6 66(7 73)	-12 16(8 94)	-9 71(-)	-13 20(9 54)
		Median	-	-5 00	-4 07	-5 38	-10 54	-	-11 75
		Min - Max	-	-41 8 - 22 8	-42 7 - 22 5	-39 4 - 20 8	-51 3 - 1 7	-	-53 6 - 1 7
		P Value #	-	<0 001	<0 001	<0 001	<0 001	-	<0 001

解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.2.7-1 改変

(8)　くしゃみ回数（季節性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例で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の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.2.2-8 に示した.

長期有効性評価例でのベースラインのくしゃみ回数（平均値±SD，以下同様）は 11.23±6.65 であった．各評価時のくしゃみ回数のベースラインからの期間平均変化量は，Day 10～13：-4.27±6.84，2 週時：-3.76±7.57 及び 4 週時：-5.06±5.21 であった．くしゃみ回数はベースラインに比べていずれの期間も改善した（paired t 検定，すべての評価時：p<0.001）.

PPS での結果も同様であった.

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）

項目　くしゃみ回数

			観察期	治療期					
対象疾患	期間平均	要約統計量	ベースライン	Day10 ～ 13	2w	4w	8w	12w	治療期最終評価
季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	58	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	11 23(6 65)	6 97(5 69)	7 47(6 24)	6 17(5 81)	2 63(2 02)	4 00(-)	2 34(2 09)
		Median	9 25	5 38	6 14	5 14	2 14	-	1 93
		Min - Max	4 0 - 48 8	1 0 - 31 3	1 1 - 37 1	0 4 - 36 4	0 0 - 11 6	-	0 0 - 9 8
	期間平均変化量	n	-	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	-	-4 27(6 84)	-3 76(7 57)	-5 06(5 21)	-8 69(6 59)	-6 00(-)	-8 89(7 06)
		Median	-	-3 75	-3 66	-4 46	-7 39	-	-7 30
		Min - Max	-	-32 3 - 18 0	-35 0 - 20 8	-23 5 - 14 7	-44 2 - 1 3	-	-46 6 - -0 2
		P Value #	-	<0 001	<0 001	<0 001	<0 001	-	<0 001

解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.2.8-1 改変

2.7.6.36.7.2.3　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）］（季節性アレルギー性鼻炎）

(1) パートI（季節性アレルギー性鼻炎）

(a) パートI：6 症状の合計スコア（季節性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での QOL スコア（JRQLQ No1 パートI：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 6 症状の合計スコア）及びベースラインからの変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.2.3-1 に，長期有効性評価例での実測値の分布を図 2.7.6.36.7.2.3-1 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの 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 14.6±3.8 であった．各評価時の 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，2 週時：-0.7±5.6 及び 4 週時：-2.7±5.8，であった．QOL スコア（JRQLQ No1 パートI：6 症状の合計スコア）は 4 週時にベースラインに比べて改善した（paired t 検定，2 週時：p=0.317，4 週時：p=0.001）．

PPS での結果も同様であった．

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）

項目　合計スコア

対象疾患		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価
季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	14.6(3.8)	13.8(4.5)	11.8(5.1)	6.7(3.3)	11.0(-)	5.3(3.3)
		Median	15.0	13.0	11.0	6.0	-	5.0
		Min - Max	8 - 20	6 - 24	5 - 23	0 - 16	-	0 - 17
	変化量	n	-	58	58	57	1	58
		Mean (SD)	-	-0.7(5.6)	-2.7(5.8)	-8.0(3.9)	-2.0(-)	-9 3(4.3)
		Median	-	-1.0	-3.0	-8.0	-	-9.0
		Min - Max	-	-12 - 16	-12 - 12	-16 - 0	-	-17 - 4
		P Value #	-	0.317	0.001	<0.001	-	<0.001

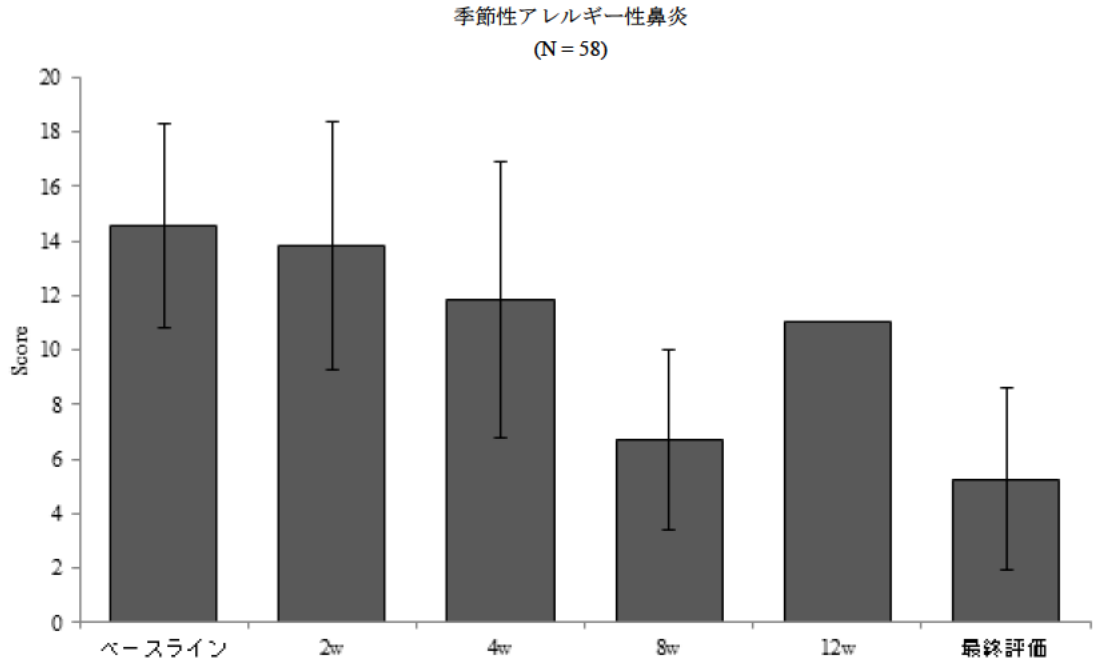
解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

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 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.3 1 1-1 改変



解析対象集団：長期有効性評価例
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
図中の値は Score の平均値±SD を示す
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 図 11.4.1.2.3.1.1-1

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）

(b) パート I：水っぱな（季節性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での QOL スコア（JRQLQ No1 パート I：水っぱな）及びベースラインからの変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.2.3-2 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの QOL スコア（JRQLQ No1 パート I：水っぱな）（平均値±SD，以下同様）は 2.7±0.9 であった．各評価時の QOL スコア（JRQLQ No1 パート I：水っぱな）のベースラインからの変化量は，2 週時：-0.1±1.1 及び 4 週時：-0.6±1.3 であった．QOL スコア（JRQLQ No1 パート I：水っぱな）は 4 週時にベースラインに比べて改善した（paired t 検定，2 週時：p=0.637，4 週時：p=0.001）．

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）

項目　水っぱな

対象疾患		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価
季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	2.7(0.9)	2.6(1.0)	2.2(1.1)	1.3(0.7)	2.0(-)	1.1(0.7)
		Median	3.0	3.0	2.0	1.0	-	1.0
		Min - Max	1 - 4	1 - 4	1 - 4	0 - 4	-	0 - 4
	変化量	n	-	58	58	57	1	58
		Mean (SD)	-	-0.1(1.1)	-0.6(1.3)	-1.4(0.9)	0.0(-)	-1.7(1.0)
		Median	-	0.0	-1.0	-2.0	-	-2.0
		Min - Max	-	-2 - 3	-3 - 3	-3 - 1	-	-4 - 1
		P Value #	-	0.637	0.001	<0.001	-	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.3.1.2-1 改変

(c)　パート I：くしゃみ（季節性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での QOL スコア（JRQLQ No1 パート I：くしゃみ）及びベースラインからの変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.2.3-3 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの QOL スコア（JRQLQ No1 パート I：くしゃみ）（平均値±SD，以下同様）は 2.3±0.7 であった．各評価時の QOL スコア（JRQLQ No1 パート I：くしゃみ）のベースラインからの変化量は，2 週時：-0.2±1.0 及び 4 週時：-0.5±1.1 であった．QOL スコア（JRQLQ No1 パート I：くしゃみ）は 4 週時にベースラインに比べて改善した（paired t 検定，2 週時：p=0.085，4 週時：p=0.001）．

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）

項目　くしゃみ

対象疾患		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価
季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	2.3(0.7)	2 1(0.9)	1.8(1.0)	1.2(0.6)	2.0(-)	1.1(0.6)
		Median	2.0	2.0	2.0	1.0	-	1.0
		Min - Max	1 - 4	1 - 4	1 - 4	0 - 4	-	0 - 3
	変化量	n	-	58	58	57	1	58
		Mean (SD)	-	-0.2(1.0)	-0.5(1.1)	-1.2(0.8)	0.0(-)	-1 2(1.0)
		Median	-	0.0	-1.0	-1.0	-	-1.0
		Min - Max	-	-2 - 2	-3 - 2	-3 - 1	-	-4 - 1
		P Value #	-	0.085	0.001	<0.001	-	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.3 1 3-1 改変

(d)　パート I：鼻づまり（季節性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での QOL スコア（JRQLQ No1 パート I：鼻づまり）及びベースラインからの変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.2.3-4 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの QOL スコア（JRQLQ No1 パート I : 鼻づまり）（平均値±SD，以下同様）は 2.3±0.9 であった．各評価時の QOL スコア（JRQLQ No1 パート I : 鼻づまり）のベースラインからの変化量は，2 週時：0.1±1.3 及び 4 週時：-0.1±1.2 であった．QOL スコア（JRQLQ No1 パート I : 鼻づまり）はベースラインからの改善を認めなかった（paired t 検定，2 週時：p=0.549，4 週時：p=0.507）．

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）

項目　鼻づまり

対象疾患		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価
季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	2.3(0.9)	2.4(1.1)	2.2(1.0)	1.2(0.8)	2.0(-)	0.8(0.7)
		Median	2.0	2.0	2.0	1.0	-	1.0
		Min - Max	1 - 4	1 - 4	1 - 4	0 - 4	-	0 - 3
	変化量	n	-	58	58	57	1	58
		Mean (SD)	-	0 1(1.3)	-0.1(1.2)	-1.1(1.0)	0.0(-)	-1 5(1.1)
		Median	-	0.0	0.0	-1.0	-	-1.0
		Min - Max	-	-3 - 3	-2 - 3	-3 - 2	-	-4 - 1
		P Value #	-	0.549	0.507	<0.001	-	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.3 1.4-1 改変

(e)　パート I : 鼻のかゆみ（季節性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での QOL スコア（JRQLQ No1 パート I : 鼻のかゆみ）及びベースラインからの変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.2.3-5 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの QOL スコア（JRQLQ No1 パート I : 鼻のかゆみ）（平均値±SD，以下同様）は 2.5±0.9 であった．各評価時の QOL スコア（JRQLQ No1 パート I : 鼻のかゆみ）のベースラインからの変化量は，2 週時 : -0.2±1.2 及び 4 週時 : -0.5±1.1 であった．QOL スコア（JRQLQ No1 パート I : 鼻のかゆみ）は 4 週時にベースラインに比べて改善した（paired t 検定，2 週時：p=0.327，4 週時：p=0.003）．

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）

項目　鼻のかゆみ

対象疾患		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価
季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	2.5(0 9)	2.3(1.0)	2.0(1.0)	1.2(0.6)	2.0(-)	1.0(0.6)
		Median	2.0	2.0	2.0	1.0	-	1.0
		Min - Max	1 - 4	1 - 4	1 - 4	0 - 3	-	0 - 3
	変化量	n	-	58	58	57	1	58
		Mean (SD)	-	-0.2(1.2)	-0.5(1.1)	-1.3(1.0)	0.0(-)	-1.5(0.9)
		Median	-	0.0	-0.5	-1.0	-	-1.0
		Min - Max	-	-3 - 3	-3 - 2	-4 - 0	-	-4 - 0
		P Value #	-	0.327	0.003	<0.001	-	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.3 1 5-1 改変

(f)　パート I：目のかゆみ（季節性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での QOL スコア（JRQLQ No1 パート I：目のかゆみ）及びベースラインからの変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.2.3-6 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの QOL スコア（JRQLQ No1 パート I：目のかゆみ）（平均値±SD，以下同様）は 2.9±1.0 であった．各評価時の QOL スコア（JRQLQ No1 パート I：目のかゆみ）のベースラインからの変化量は，2 週時：-0.5±1.3 及び 4 週時：-0.9±1.3 であった．QOL スコア（JRQLQ No1 パート I：目のかゆみ）はベースラインに比べていずれの評価時も改善した（paired t 検定，2 週時：p=0.007，4 週時：p<0.001）．

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）

項目　目のかゆみ

対象疾患		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価
季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	2.9(1.0)	2 5(1.0)	2.1(1.1)	1.0(0.8)	2.0(-)	0.8(0.7)
		Median	3.0	2.0	2.0	1.0	-	1.0
		Min - Max	0 - 4	1 - 4	1 - 4	0 - 4	-	0 - 3
	変化量	n	-	58	58	57	1	58
		Mean (SD)	-	-0.5(1.3)	-0.9(1.3)	-1.9(1.1)	-1.0(-)	-2 2(1.0)
		Median	-	0.0	-1.0	-2.0	-	-2.0
		Min - Max	-	-3 - 3	-3 - 2	-4 - 2	-	-4 - 0
		P Value #	-	0.007	<0.001	<0.001	-	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.3 1.6-1 改変

(g)　パート I：涙目（季節性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での QOL スコア（JRQLQ No1 パート I：涙目）及びベースラインからの変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.2.3-7 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの QOL スコア（JRQLQ No1 パート I:涙目）（平均値±SD, 以下同様）は 1.8±1.0 であった．各評価時の QOL スコア（JRQLQ No1 パート I：涙目）のベースラインからの変化量は，2 週時：0.1±1.1 及び 4 週時：-0.2±1.1 であった．QOL スコア（JRQLQ No1 パート I：涙目）はベースラインからの改善を認めなかった（paired t 検定，2 週時：p=0.641, 4 週時：p=0.099）．

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）

項目　涙目

対象疾患		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価
季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	1.8(1.0)	1.8(1.1)	1.5(1.0)	0.7(0.8)	1.0(-)	0.5(0.7)
		Median	2.0	2.0	1.0	1.0	-	0.0
		Min - Max	0 - 4	0 - 4	0 - 4	0 - 4	-	0 - 3
	変化量	n	-	58	58	57	1	58
		Mean (SD)	-	0 1(1.1)	-0.2(1.1)	-1.1(1.2)	-1.0(-)	-1 3(1.1)
		Median	-	0.0	0.0	-1.0	-	-1.0
		Min - Max	-	-2 - 3	-3 - 2	-4 - 2	-	-4 - 2
		P Value #	-	0.641	0.099	<0.001	-	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.3 1.7-1 改変

(2) パート II（季節性アレルギー性鼻炎）

(a) パート II：合計スコア（季節性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での 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）及びベースラインからの変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.2.3-8 に，長期有効性評価例での実測値の分布を図 2.7.6.36.7.2.3-2 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：合計スコア）（平均値±SD，以下同様）は 25.9±14.2 であった．各評価時の 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，2 週時：-1.5±13.8 及び 4 週時：-4.9±16.4 であった．QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：合計スコア）は 4 週時にベースラインに比べて改善した（paired t 検定，2 週時：p=0.423，4 週時：p=0.025）．

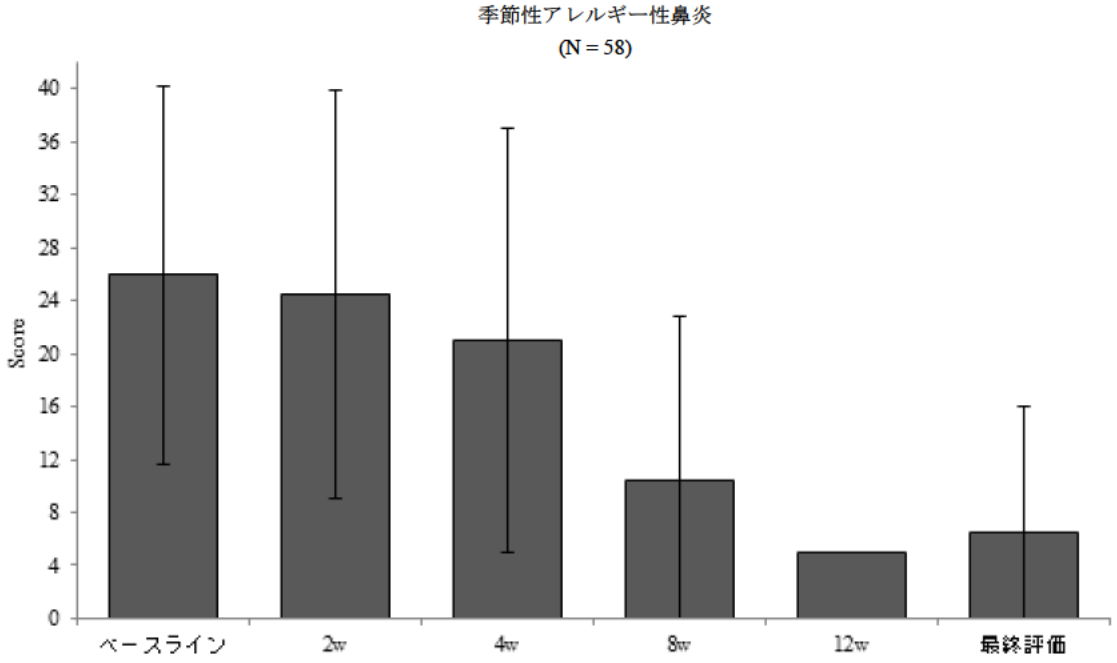
PPS での結果も同様であった．

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）

項目　合計スコア

対象疾患		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価
季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	25.9(14.2)	24.4(15.4)	21.0(16.0)	10.4(12.4)	5.0(-)	6.6(9.5)
		Median	25.5	21.0	18.5	6.0	-	0.5
		Min - Max	2 - 54	2 - 57	0 - 63	0 - 57	-	0 - 45
	変化量	n	-	58	58	57	1	58
		Mean (SD)	-	-1 5(13.8)	-4.9(16.4)	-15.7(15.5)	-7.0(-)	-19.4(14.1)
		Median	-	-2.0	-6.0	-16.0	-	-18.5
		Min - Max	-	-32 - 32	-41 - 38	-45 - 37	-	-51 - 14
		P Value #	-	0.423	0.025	<0.001	-	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
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 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.3 2 1-1 改変



解析対象集団：長期有効性評価例
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
図中の値は Score の平均値±SD を示す
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 図 11.4.1.2.3.2.1-1

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）

(b) パート II：日常生活スコア（季節性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：日常生活スコア）及びベースラインからの変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.2.3-9 に示した.

長期有効性評価例でのベースラインの QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：日常生活スコア）（平均値±SD, 以下同様）は 8.3±4.4 であった. 各評価時の QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：日常生活スコア）のベースラインからの変化量は，2 週時：0.0±5.2 及び 4 週時：-1.4±5.8 であった. QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：日常生活スコア）はベースラインからの改善を認めなかった（paired t 検定，2 週時：p=0.980，4 週時：p=0.076）.

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）

項目　日常生活スコア

対象疾患		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価
季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	8.3(4.4)	8.3(4.7)	6.9(4.8)	3.2(3.9)	5.0(-)	2.1(2.7)
		Median	8.0	7.0	5.5	2.0	-	0.0
		Min - Max	1 - 18	0 - 19	0 - 19	0 - 19	-	0 - 11
	変化量	n	-	58	58	57	1	58
		Mean (SD)	-	0.0(5.2)	-1.4(5.8)	-5.1(5.1)	1.0(-)	-6.1(4.6)
		Median	-	0.0	-2.0	-6.0	-	-6.0
		Min - Max	-	-10 - 15	-18 - 14	-17 - 11	-	-18 - 2
		P Value #	-	0.980	0.076	<0.001	-	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
日常生活スコア：勉強・仕事・家事の支障 + 精神集中不良 + 思考力の低下 + 新聞や読書の支障 + 記憶力の低下
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.3.2.2-1 改変

(c) パート II：戸外活動スコア（季節性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：戸外活動スコア）及びベースラインからの変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.2.3-10 に示した.

長期有効性評価例でのベースラインの QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：戸外活動スコア）（平均値±SD, 以下同様）は 3.2±2.3 であった. 各評価時の QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：戸外活動スコア）のベースラインからの変化量は，2 週時：-0.2±2.0 及び 4 週時：-0.9±2.5 であった. QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：戸外活動スコア）は 4 週時にベースラインに比べて改善した（paired t 検定，2 週時：p=0.476，4 週時：p=0.007）.

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）

項目　戸外活動スコア

対象疾患		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価
季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	3.2(2.3)	3.0(2.3)	2.3(2.1)	1.1(1.7)	0.0(-)	0.6(1.1)
		Median	3.0	2.0	2.0	0.0	-	0.0
		Min - Max	0 - 8	0 - 8	0 - 8	0 - 8	-	0 - 6
	変化量	n	-	58	58	57	1	58
		Mean (SD)	-	-0.2(2.0)	-0.9(2.5)	-2.1(2.3)	-3.0(-)	-2.6(2.1)
		Median	-	0.0	-0.5	-2.0	-	-2.0
		Min - Max	-	-6 - 4	-7 - 5	-7 - 6	-	-7 - 2
		P Value #	-	0.476	0.007	<0.001	-	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
戸外活動スコア：スポーツ，ピクニックなど野外生活の支障 + 外出の支障
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.3 2 3-1 改変

(d)　パート II：社会生活スコア（季節性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：社会生活スコア）及びベースラインからの変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.2.3-11 に示した.

長期有効性評価例でのベースラインの QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：社会生活スコア）（平均値±SD, 以下同様）は 3.0±2.4 であった. 各評価時の QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：社会生活スコア）のベースラインからの変化量は，2 週時：0.3±2.1 及び 4 週時：-0.2±2.7 であった. QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：社会生活スコア）はベースラインからの改善を認めなかった（paired t 検定，2 週時：p=0.275，4 週時：p=0.505）.

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）

項目　社会生活スコア

対象疾患		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価
季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	3.0(2.4)	3 3(2.7)	2.7(2.7)	1.3(1.7)	0.0(-)	0.7(1.3)
		Median	3.0	3.0	3.0	0.0	-	0.0
		Min - Max	0 - 9	0 - 10	0 - 12	0 - 9	-	0 - 5
	変化量	n	-	58	58	57	1	58
		Mean (SD)	-	0 3(2.1)	-0.2(2.7)	-1.7(2.7)	0.0(-)	-2 2(2.6)
		Median	-	0.0	0.0	-1.0	-	-2.0
		Min - Max	-	-6 - 6	-7 - 7	-8 - 6	-	-8 - 3
		P Value #	-	0.275	0.505	<0.001	-	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
社会生活スコア：人とのつきあいの支障 + 他人と会話・電話の支障 + まわりの人が気になる
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.3 2.4-1 改変

(e) パート II：睡眠スコア（季節性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：睡眠スコア）及びベースラインからの変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.2.3-12 に示した.

長期有効性評価例でのベースラインの QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：睡眠スコア）（平均値±SD，以下同様）は 1.6±1.1 であった．各評価時の QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：睡眠スコア）のベースラインからの変化量は，2 週時：-0.2±1.1 及び 4 週時：-0.4±1.0 であった．QOL スコア（JRQLQ No1 パート II:睡眠スコア）は 4 週時にベースラインに比べて改善した（paired t 検定，2 週時：p=0.114，4 週時：p=0.003）.

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）

項目　睡眠スコア

対象疾患		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価
季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	1.6(1.1)	1 3(1.1)	1.1(1.1)	0.7(0.8)	0.0(-)	0.5(0.8)
		Median	1.0	1.0	1.0	1.0	-	0.0
		Min - Max	0 - 4	0 - 4	0 - 4	0 - 3	-	0 - 3
	変化量	n	-	58	58	57	1	58
		Mean (SD)	-	-0.2(1.1)	-0.4(1.0)	-0.8(1.1)	0.0(-)	-1 1(1.2)
		Median	-	0.0	-0.5	-1.0	-	-1.0
		Min - Max	-	-3 - 3	-3 - 3	-3 - 2	-	-4 - 2
		P Value #	-	0.114	0.003	<0.001	-	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
睡眠スコア：睡眠障害
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.3 2 5-1 改変

(f) パート II：身体スコア（季節性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：身体スコア）及びベースラインからの変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.2.3-13 に示した.

長期有効性評価例でのベースラインの QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：身体スコア）（平均値±SD，以下同様）は 3.6±2.4 であった．各評価時の QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：身体スコア）のベースラインからの変化量は，2 週時：-0.5±2.2 及び 4 週時：-0.8±2.5 であった．QOL スコア（JRQLQ No1 パート II:身体スコア）は 4 週時にベースラインに比べて改善した（paired t 検定，2 週時：p=0.103，4 週時：p=0.024）.

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）

項目　身体スコア

対象疾患		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価
季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	3.6(2.4)	3 1(2.2)	2.8(2.5)	1.6(1.9)	0.0(-)	1.1(1.6)
		Median	4.0	2.0	2.0	2.0	-	0.0
		Min - Max	0 - 8	0 - 8	0 - 8	0 - 8	-	0 - 8
	変化量	n	-	58	58	57	1	58
		Mean (SD)	-	-0.5(2.2)	-0.8(2.5)	-2.1(2.6)	-2.0(-)	-2.6(2.5)
		Median	-	0.0	-1.0	-2.0	-	-2.0
		Min - Max	-	-6 - 5	-8 - 6	-8 - 4	-	-8 - 2
		P Value #	-	0.103	0.024	<0.001	-	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
身体スコア：倦怠感 + 疲労
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.3.2.6-1 改変

(g)　パート II：精神生活スコア（季節性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：精神生活スコア）及びベースラインからの変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.2.3-14 に示した.

長期有効性評価例でのベースラインの QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：精神生活スコア）（平均値±SD, 以下同様）は 6.4±4.4 であった. 各評価時の QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：精神生活スコア）のベースラインからの変化量は，2 週時：-0.9±4.0 及び 4 週時：-1.3±4.6 であった. QOL スコア（JRQLQ No1 パート II：精神生活スコア）は 4 週時にベースラインに比べて改善した（paired t 検定，2 週時：p=0.102，4 週時：p=0.040）.

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）

項目　精神生活スコア

対象疾患		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価
季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	6.4(4.4)	5 5(4.8)	5.1(4.5)	2.5(3.4)	0.0(-)	1.6(2.9)
		Median	6.5	4.0	4.0	1.0	-	0.0
		Min - Max	0 - 15	0 - 16	0 - 15	0 - 16	-	0 - 16
	変化量	n	-	58	58	57	1	58
		Mean (SD)	-	-0.9(4.0)	-1.3(4.6)	-3.9(4.2)	-3.0(-)	-4.8(4.2)
		Median	-	0.0	-1.0	-4.0	-	-5.0
		Min - Max	-	-9 - 10	-12 - 10	-12 - 8	-	-14 - 5
		P Value #	-	0.102	0.040	<0.001	-	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
精神生活スコア：気分が晴れない + いらいら感 + ゆううつ + 生活に不満足
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.3 2.7-1 改変

(3) パート III（季節性アレルギー性鼻炎）

(a) パート III：総括的状態のスコア（季節性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での QOL スコア（JRQLQ No1 パート III：総括的状態のスコア）及びベースラインからの変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.2.3-15 に，長期有効性評価例での実測値の分布を図 2.7.6.36.7.2.3-3 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの 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 2.7±0.7 であった．各評価時の 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，2 週時：-0.4±0.9 及び 4 週時：-0.6±1.0 であった．QOL スコア（JRQLQ No1 パート III：総括的状態のスコア）はベースラインに比べていずれの評価時も改善した（paired t 検定，2 週時：p=0.004，4 週時：p<0.001）．

PPS での結果も同様であった．

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）

項目　総括的状態のスコア

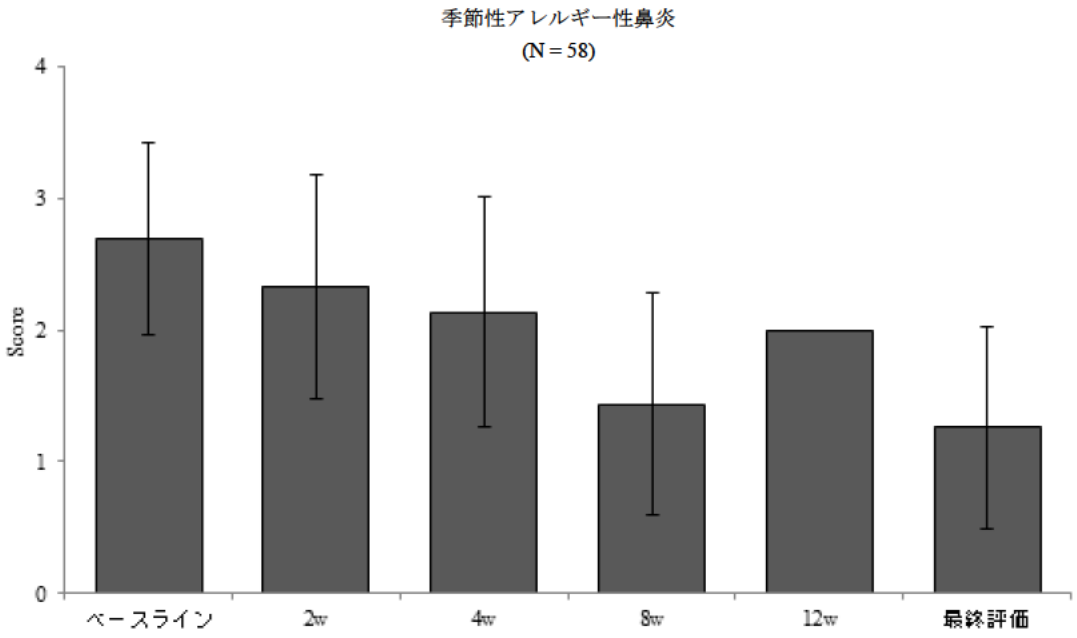
対象疾患		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価
季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	2.7(0.7)	2 3(0.8)	2.1(0.9)	1.4(0.8)	2.0(-)	1.3(0.8)
		Median	3.0	2.0	2.0	1.0	-	1.0
		Min - Max	1 - 4	1 - 4	0 - 4	0 - 4	-	0 - 3
	変化量	n	-	58	58	57	1	58
		Mean (SD)	-	-0.4(0.9)	-0.6(1.0)	-1.2(1.0)	0.0(-)	-1.4(1.0)
		Median	-	0.0	-1.0	-1.0	-	-2.0
		Min - Max	-	-2 - 2	-3 - 2	-3 - 1	-	-4 - 1
		P Value #	-	0.004	<0.001	<0.001	-	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.3 3 1-1 改変



解析対象集団：長期有効性評価例
図中の値は Score の平均値±SD を示す
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 図 11.4.1.2.3.3.1-1

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）

2.7.6.36.7.2.4　　日常生活の支障度（季節性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例で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の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.2.4-1 に示した．長期有効性評価例での日常生活の支障度スコアの期間平均の推移を図 2.7.6.36.7.2.4-1 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの日常生活の支障度スコア（平均値±SD，以下同様）は 2.06±0.59 であった．各評価時の日常生活の支障度スコアのベースラインからの期間平均変化量は，Day 10～13：-0.41±0.72，2 週時：-0.34±0.74 及び 4 週時：-0.56±0.75 であった．日常生活の支障度スコアはベースラインに比べていずれの期間も改善した（paired t 検定，Day 10～13 及び 4 週時：$p<0.001$，2 週時：$p=0.001$）．

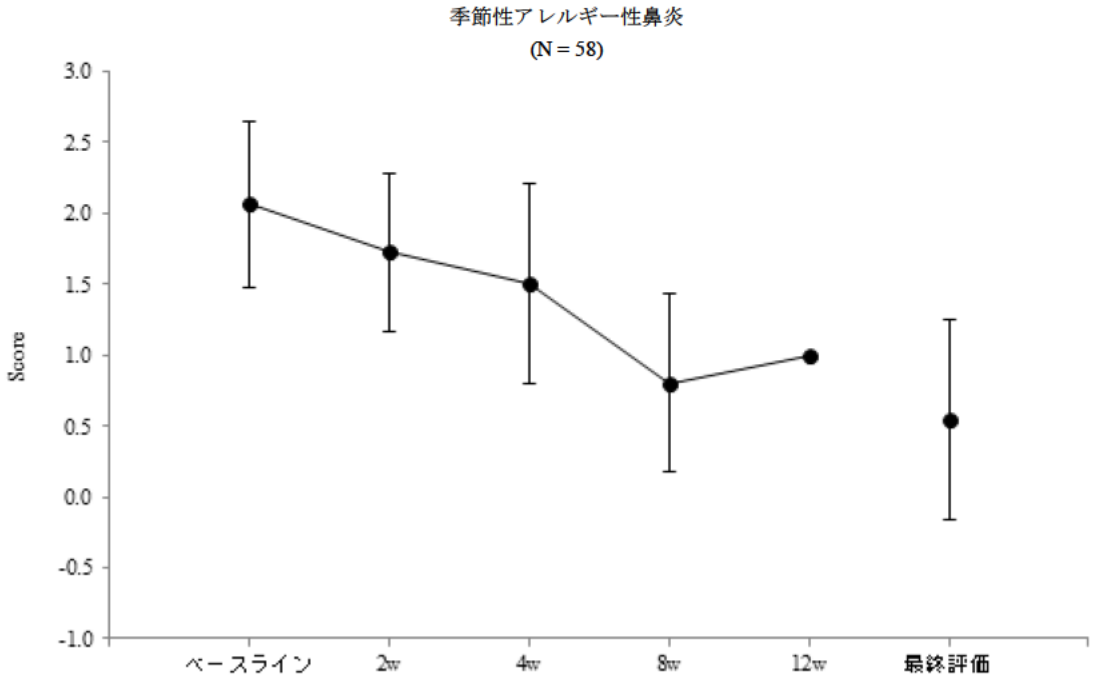
PPS での結果も同様であった．

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）

項目　日常生活の支障度

対象疾患	期間平均	要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 Day10 ～ 13	2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価
季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	58	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	2 06(0 59)	1 66(0 59)	1 73(0 56)	1 50(0 71)	0 80(0 63)	1 00(-)	0 55(0 70)
		Median	2 00	1 50	1 71	1 36	1 00	-	0 00
		Min - Max	1 0 - 3 3	0 8 - 3 0	0 9 - 3 0	0 0 - 3 3	0 0 - 2 9	-	0 0 - 2 6
	期間平均変化量	n	-	58	58	58	57	1	58
		Mean(SD)	-	-0 41(0 72)	-0 34(0 74)	-0 56(0 75)	-1 27(0 76)	-1 75(-)	-1 52(0 81)
		Median	-	-0 50	-0 39	-0 59	-1 25	-	-1 50
		Min - Max	-	-2 0 - 1 5	-2 0 - 1 9	-1 9 - 1 5	-3 0 - 0 2	-	-3 0 - 0 6
		P Value #	-	<0 001	0 001	<0 001	<0 001	-	<0 001

解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.4-1 改変



解析対象集団：長期有効性評価例
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 図 11.4.1.2.4-1

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）

2.7.6.36.7.2.5　治療改善率（治療前後での重症度判定による）（季節性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での各評価時の治療改善率及び改善度（悪化，不変，改善，著明改善及び消失）の頻度集計を表 2.7.6.36.7.2.5-1 に，長期有効性評価例での改善度の分布図を図 2.7.6.36.7.2.5-1 に示した．

長期有効性評価例で，各評価時に改善（改善＋著明改善＋消失）と評価された患者の割合は，2 週時：48.3%（28/58 名）及び 4 週時：55.2%（32/58 名）であり，投与期間に依存し改善率は高くなる傾向を示した．各評価時に著明改善（著明改善＋消失）と評価した患者の割合は，2 週時：8.6%（5/58 名）及び 4 週時：17.2%（10/58 名）であった．

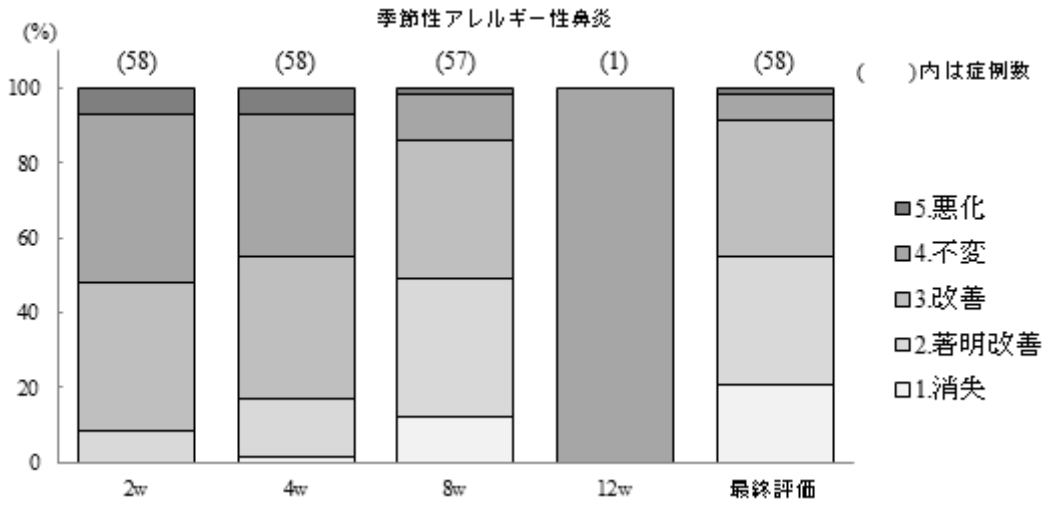
PPS での結果も同様であった．

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）

項目　治療改善率

対象疾患		治療期				
		2w	4w	8w	12w	治療期最終評価
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
季節性アレルギー性鼻炎	評価対象症例数(n)	58	58	57	1	58
	消失率	0(0.0)	1(1.7)	7(12.3)	0(0.0)	12(20.7)
	著明改善率	5(8.6)	10(17 2)	28(49.1)	0(0.0)	32(55 2)
	改善率	28(48.3)	32(55 2)	49(86.0)	0(0.0)	53(91.4)
	消失	0(0.0)	1(1.7)	7(12.3)	0(0.0)	12(20.7)
	著明改善	5(8.6)	9(15.5)	21(36.8)	0(0.0)	20(34 5)
	改善	23(39.7)	22(37 9)	21(36.8)	0(0.0)	21(36 2)
	不変	26(44.8)	22(37 9)	7(12.3)	1(100.0)	4(6.9)
	悪化	4(6.9)	4(6.9)	1(1.8)	0(0.0)	1(1.7)
	判定不能	0	0	0	0	0

解析対象集団：長期有効性評価例
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
改善率：改善 + 著明改善 + 消失
著明改善率：著明改善 + 消失
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.5-1 改変



解析対象集団：長期有効性評価例
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 図 11.4.1.2.5-1

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）

2.7.6.36.7.2.6　　鼻腔所見の程度（季節性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での各評価時の治験担当医師が判定した鼻腔所見（下鼻甲介粘膜の腫脹，下鼻甲介粘膜の色調，水様性分泌量及び鼻汁の性状）の程度の頻度集計を表 2.7.6.36.7.2.6-1 に示した．

長期有効性評価例でのベースライン（Day 0）の下鼻甲介粘膜の腫脹は，+++：5.2%（3/58 名），++：48.3%（28/58 名），+：34.5%（20/58 名）及び -：12.1%（7/58 名）であった．2 週時の下鼻甲介粘膜の腫脹は+++：8.6%（5/58 名），++：65.5%（38/58 名），+：22.4%（13/58 名）及び -：3.4%（2/58 名），4 週時は+++：5.2%（3/58 名），++：63.8%（37/58 名），+：24.1%（14/58 名）及び -：6.9%（4/58 名）であった．いずれの評価時も++の患者が最も多く，患者の割合の変化に経時的な傾向を認めなかった．なお，2 週時にベースラインに比べて悪化を認めた（Wilcoxon の符号付き順位和検定，2 週時：p=0.002，4 週時：p=0.095）．

ベースライン（Day 0）の下鼻甲介粘膜の色調は，+++：19.0%（11/58 名），++：20.7%（12/58 名），+：44.8%（26/58 名）及び -：15.5%（9/58 名）であった．2 週時の下鼻甲介粘膜の色調は+++：20.7%（12/58 名），++：5.2%（3/58 名），+：67.2%（39/58 名）及び -：6.9%（4/58 名），4 週時は+++：10.3%（6/58 名），++：8.6%（5/58 名），+：72.4%（42/58 名）及び -：8.6%（5/58 名）であった．4 週時に+++及び++の患者の割合が低下する傾向を認めた（同検定，2 週時：p=0.596，4 週時：p=0.121）．

ベースライン（Day 0）の水様性分泌量は，+++：1.7%（1/58 名），++：36.2%（21/58 名），+：48.3%（28/58 名）及び -：13.8%（8/58 名）であった．2 週時の水様性分泌量は+++：1.7%（1/58 名），++：25.9%（15/58 名），+：63.8%（37/58 名）及び -：8.6%（5/58 名），4 週時は+++：3.4%（2/58 名），++：17.2%（10/58 名），+：63.8%（37/58 名）及び -：15.5%（9/58 名）であった．経時的に++の患者の割合が低下する傾向を認めた（同検定，2 週時：p=0.616，4 週時：p=0.188）．

ベースライン（Day 0）の鼻汁の性状は，+++：84.5%（49/58 名），++：1.7%（1/58 名），+：0.0%（0/58 名）及び -：13.8%（8/58 名）であった．2 週時の鼻汁の性状は+++：82.8%（48/58 名），++：8.6%（5/58 名），+：0.0%（0/58 名）及び -：8.6%（5/58 名），4 週時は+++：75.9%（44/58 名），

++：8.6%（5/58 名），+：0.0%（0/58 名）及び -：15.5%（9/58 名）であった．4 週時に+++の患者の割合が低下する傾向を認めた（同検定，2 週時：p=0.672，4 週時：p=0.524）．

PPS でのいずれの鼻腔所見の結果も同様であった．

表 2.7.6.36.7.2.6-1　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）

季節性アレルギー性鼻炎

項目		観察期	治療期				
		Day 0	2w	4w	8w	12w	治療期最終評価
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
下鼻甲介粘膜の腫脹	評価対象症例数(n)	58	58	58	56	1	58
	+++	3(5.2)	5(8.6)	3(5.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.4)
	++	28(48.3)	38(65.5)	37(63.8)	31(55.4)	0(0.0)	31(53.4)
	+	20(34.5)	13(22.4)	14(24.1)	21(37.5)	1(100.0)	17(29.3)
	-	7(12.1)	2(3.4)	4(6.9)	4(7.1)	0(0.0)	8(13.8)
	P Value #	-	0.002	0.095	0.729	1.000	0.977
下鼻甲介粘膜の色調	評価対象症例数(n)	58	58	58	56	1	58
	+++	11(19.0)	12(20.7)	6(10.3)	10(17.9)	0(0.0)	15(25.9)
	++	12(20.7)	3(5.2)	5(8.6)	7(12.5)	0(0.0)	6(10.3)
	+	26(44.8)	39(67.2)	42(72.4)	36(64.3)	1(100.0)	35(60.3)
	-	9(15.5)	4(6.9)	5(8.6)	3(5.4)	0(0.0)	2(3.4)
	P Value #	-	0.596	0.121	0.887	-	0.443
水様性分泌量	評価対象症例数(n)	58	58	58	56	1	58
	+++	1(1.7)	1(1.7)	2(3.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	++	21(36.2)	15(25.9)	10(17.2)	9(16.1)	0(0.0)	10(17.2)
	+	28(48.3)	37(63.8)	37(63.8)	34(60.7)	1(100.0)	30(51.7)
	-	8(13.8)	5(8.6)	9(15.5)	13(23.2)	0(0.0)	18(31.0)
	P Value #	-	0.616	0.188	0.008	-	0.001
鼻汁の性状	評価対象症例数(n)	58	58	58	56	1	58
	+++	49(84.5)	48(82.8)	44(75.9)	42(75.0)	1(100.0)	32(55.2)
	++	1(1.7)	5(8.6)	5(8.6)	1(1.8)	0(0.0)	8(13.8)
	+	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	-	8(13.8)	5(8.6)	9(15.5)	13(23.2)	0(0.0)	18(31.0)
	P Value #	-	0.672	0.524	0.256	-	0.004

解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
n(%)：例数，割合
#：Day 0 との対比較（Wilcoxon の符号付き順位和検定）
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.6-1 改変

2.7.6.36.7.2.7　全般的治療満足度（季節性アレルギー性鼻炎）

長期有効性評価例での各評価時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 2.7.6.36.7.2.7-1 に，長期有効性評価例での全般的治療満足度の分布図を図 2.7.6.36.7.2.7-1 に示した．

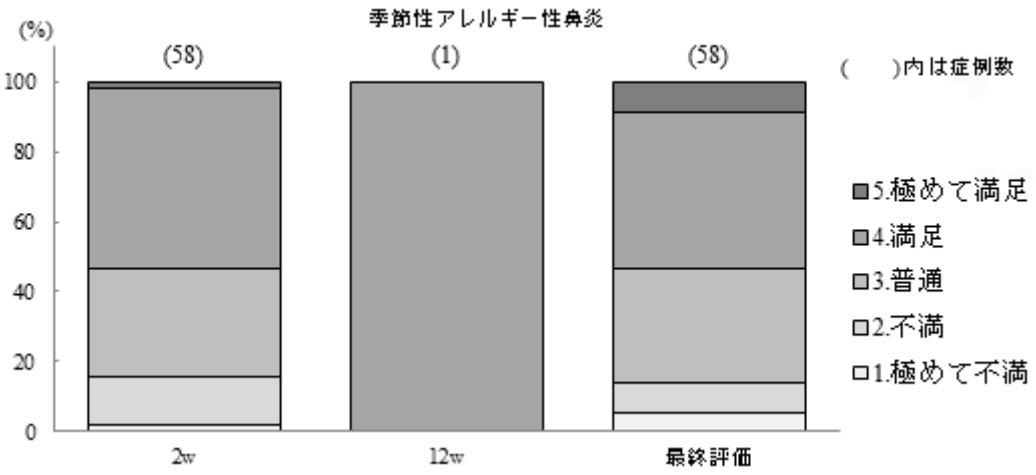
長期有効性評価例で，スコア 4（満足）又はスコア 5（極めて満足）と評価した患者の割合は，2 週時：53.4%（31/58 名）であった．

PPS での結果も同様であった．

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）

項目　全般的治療満足度				
対象疾患		治療期		
		2w	12w	治療期最終評価
		n(%)	n(%)	n(%)
季節性アレルギー性鼻炎	評価対象症例数(n)	58	1	58
	満足度（4 又は 5）	31(53.4)	1(100.0)	31(53.4)
	5: 極めて満足	1(1.7)	0(0.0)	5(8.6)
	4: 満足	30(51.7)	1(100.0)	26(44.8)
	3: 普通	18(31.0)	0(0.0)	19(32.8)
	2: 不満	8(13.8)	0(0.0)	5(8.6)
	1: 極めて不満	1(1.7)	0(0.0)	3(5.2)

解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
n(%)：例数，割合
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.1.2.7-1 改変



解析対象集団：長期有効性評価例
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 図 11.4.1.2.7-1

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）

2.7.6.36.7.3　部分集団の検討

2.7.6.36.7.3.1　通年性アレルギー性鼻炎での部分集団の検討

通年性アレルギー性鼻炎の長期有効性評価例を対象とした以下の部分集団での 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，並びに 2，4，8，12，16，20，24，28，32，36，40，44，48 及び 52 週時並びに治療期最終評価時及び全期間最終評価時の TNSS の期間平均及びベースラインからの期間平均変化量の経時的な変動を検討した．

(1)　性別：女，男
(2)　本登録前 3 日間の TNSS の合計：16 以上 23 点以下，24 点以上
(3)　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
(4)　季節性アレルギー性鼻炎の合併の有無

(1) 性別（通年性アレルギー性鼻炎）

性別を層別因子とした 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 2.7.6.36.7.3.1-1 に，TNSS の期間平均及びベースラインからの期間平均変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.3.1-2 に示した.

性別分布は，女性が 40 名，男性が 24 名であった．性別の部分集団では，どちらの集団も TNSS は Day 1～3 の早期からベースラインに比べて改善し，治療期 12 週まで持続し，更にその改善は 52 週時まで持続した．なお，どちらの集団もベースライン値及び各評価時の期間平均変化量は同程度であった.

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）

項目　TNSS

性別	対象疾患	期間平均	要約統計量	ベースライン	Day1～3	Day1～7	1W	2W
女	通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	40	40	40	40	40
			Mean (SD)	7.75(1.68)	6.22(2.00)	6.11(1.99)	6.03(2.15)	6.26(2.23)
			Median	7.75	6.17	6.29	6.00	6.75
			Min - Max	5.3 - 11.8	2.0 - 11.3	1.0 - 10.9	0.3 - 10.5	0.8 - 12.5
		期間平均変化量	n	-	40	40	40	40
			Mean (SD)	-	-1.53(1.56)	-1.64(1.73)	-1.73(2.02)	-1.49(2.11)
			Median	-	-1.38	-1.63	-1.75	-0.75
			Min - Max	-	-7.0 - 1.3	-8.0 - 1.2	-8.8 - 3.0	-8 3 - 2.5
			P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
男	通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	24	24	24	24	24
			Mean (SD)	7.78(1.77)	6.39(2.05)	6.32(2.05)	6.27(2.19)	6.51(2.12)
			Median	7.25	6.00	6.00	5.88	5.75
			Min - Max	5.8 - 13.0	3 3 - 13.0	3.6 - 13.0	3.8 - 13.0	4.5 - 13.0
		期間平均変化量	n	-	24	24	24	24
			Mean (SD)	-	-1.39(1.65)	-1.46(1.60)	-1.51(1.73)	-1.27(1.75)
			Median	-	-1.17	-1.63	-1.50	-1.50
			Min - Max	-	-5.3 - 1.8	-6.0 - 0.9	-6.5 - 1.5	-5.8 - 2.3
			P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	0.002

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.2.8.1.1-1 改変

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）

項目　TNSS

性別	対象疾患	期間平均	要約統計量	観察期	治療期				継続治療期			
				ベースライン	2w	4w	8w	12w	治療期最終評価	16w	20w	24w
女	通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	40	40	40	40	39	40	33	33	32
			Mean(SD)	7.75(1.68)	6.17(2.11)	6.18(1.94)	6.00(1.82)	6.08(1.76)	6.07(1.74)	5.25(1.79)	5.18(1.74)	6.08(2.07)
			Median	7.75	6.29	6.00	5.71	6.29	6.21	5.14	4.86	5.71
			Min - Max	5.3 - 11.8	0.9 - 11.7	2.6 - 10.7	1.7 - 10.6	2.4 - 9.0	2.4 - 9.0	0.3 - 10.0	0.1 - 9.0	2.7 - 11.4
		期間平均変化量	n	-	40	40	40	39	40	33	33	32
			Mean(SD)	-	-1.58(1 94)	-1.57(1.85)	-1.75(1.71)	-1.72(1.68)	-1.68(1.68)	-2.57(1.59)	-2.64(1.52)	-1.81(2.39)
			Median	-	-1.36	-1.39	-1.20	-1.75	-1.73	-2.57	-2.61	-2.27
			Min - Max	-	-8.1 - 2.2	-6.4 - 2.6	-4.4 - 1.0	-5.1 - 2.6	-5.1 - 2.6	-6.0 - 1.6	-5.6 - 0.9	-5.9 - 5.3
			P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
男	通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	24	23	23	23	23	24	22	22	22
			Mean(SD)	7.78(1.77)	6.43(2.17)	6.28(2.20)	5.76(2.16)	5.64(1.94)	5.89(2.26)	5.16(2.02)	5.07(1.77)	5.90(1.60)
			Median	7.25	5.86	6.00	5.29	5.29	5.29	4.79	4.86	5 93
			Min - Max	5.8 - 13.0	3.6 - 12.9	2.7 - 10.9	1.0 - 11.0	1.7 - 11.0	1.7 - 11.7	0.7 - 11.0	1.7 - 11.0	3.9 - 10.7
		期間平均変化量	n	-	23	23	23	23	24	22	22	22
			Mean(SD)	-	-1.37(1.81)	-1.35(2.37)	-1.87(2.07)	-1 99(1.81)	-1.89(1.84)	-2.55(1.78)	-2.63(1.61)	-1.80(1.70)
			Median	-	-1.57	-1.39	-1.86	-1.57	-1.48	-2.16	-2.68	-1.75
			Min - Max	-	-6.7 - 1.8	-6.7 - 3.4	-5.8 - 2.8	-5.4 - 1.9	-5.4 - 1 9	-7.0 - 0.3	-6.7 - -0.2	-6.3 - 1.3
			P Value #	-	0.001	0.012	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.2.8.1.1-2 及び第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.2.8.1.1-2 改変

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）（続き）

項目　TNSS

性別	対象疾患	期間平均	要約統計量	継続治療期 28w	32w	36w	40w	44w	48w	52w	全期間 最終評価
女	通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	31	31	31	31	31	31	31	40
			Mean(SD)	6.65(2.68)	6.18(2.30)	5.33(2.80)	4.85(2.24)	4.44(2 12)	4.74(2.28)	5.11(2 56)	5.60(2.57)
			Median	6.57	5.86	5.14	4.57	4.29	4.29	4.86	5.07
			Min - Max	1.4 - 12.3	1.0 - 11.0	0.0 - 11.4	0.0 - 9.4	0.0 - 8.4	0.0 - 10.9	1.0 - 12 3	1.0 - 12.3
		期間平均変化量	n	31	31	31	31	31	31	31	40
			Mean(SD)	-1.28(2.26)	-1.76(1.86)	-2.61(2.26)	-3.09(1.88)	-3.50(1.78)	-3 20(1.66)	-2.83(2.15)	-2.15(2 36)
			Median	-1.25	-1.50	-2.43	-2.57	-3.79	-3.36	-3 25	-2.32
			Min - Max	-5.3 - 3.3	-6.0 - 1.8	-6.9 - 3.3	-5.9 - 0.9	-6.7 - 1.1	-6.1 - 0.9	-6.5 - 4.3	-6.5 - 4.3
			P Value #	0.004	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
男	通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	22	21	22	22	22	21	21	24
			Mean(SD)	6.10(2.14)	5.57(1.65)	5.15(1.84)	4.91(2.00)	4.55(2.07)	4.49(2.11)	4.76(1 95)	5 22(2.37)
			Median	5.43	5.71	4.79	4.43	4.21	4.14	4.43	4.71
			Min - Max	2.9 - 11.1	2.9 - 10.0	2.6 - 9.9	1.9 - 11.0	0.4 - 9.9	1.6 - 9.4	2.4 - 11.0	2.4 - 11.7
		期間平均変化量	n	22	21	22	22	22	21	21	24
			Mean(SD)	-1.61(2.56)	-2.20(2.00)	-2.56(1.90)	-2.80(2.03)	-3.16(2.30)	-3 28(2.30)	-3.02(1.92)	-2.56(2 20)
			Median	-2.02	-2.89	-2.96	-3.13	-3 30	-3.75	-3 21	-2.32
			Min - Max	-7.4 - 3.7	-7.4 - 1.0	-7.7 - 0.9	-8.1 - 1.4	-8.0 - 1.3	-8.3 - 0.9	-7.4 - 0.7	-7.4 - 1.9
			P Value #	0.008	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.2.8.1.1-2 及び第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.2.8.1.1-2 改変

(2) 本登録前 3 日間の TNSS の合計（通年性アレルギー性鼻炎）

本登録前 3 日間の TNSS の合計を層別因子とした TNSS の期間平均及びベースラインからの期間平均変化量を表 2.7.6.36.7.3.1-3 に，TNSS の期間平均及びベースラインからの期間平均変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.3.1-4 に示した．

登録前 3 日間の TNSS の合計分布は，16 以上 23 点以下が 35 名，24 点以上が 29 名であった．本登録前 3 日間の TNSS の合計別の部分集団では，どちらの集団も TNSS は Day 1～3 の早期からベースラインに比べて改善し，治療期 12 週まで持続し，更にその改善は 16 以上 23 点以下の 28 週時（paired t 検定，28 週時：p=0.080）を除き 52 週時まで持続した．なお，24 点以上の集団は 16 以上 23 点以下の集団に比べてベースライン値が高く，各評価時の期間平均変化量が大きい傾向を認めた．

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）

項目　TNSS								
本登録前 3 日間の TNSS の合計	対象疾患	期間平均	要約統計量	ベースライン	Day1～3	Day1～7	1W	2W
16 点以上 23 点以下	通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	35	35	35	35	35
			Mean (SD)	6.56(0.78)	5.50(1.41)	5.53(1.40)	5.56(1.63)	5.77(1.51)
			Median	6.50	5.67	6.00	5.75	5.75
			Min - Max	5.3 - 8.5	3.0 - 8.0	2.6 - 7.7	1.5 - 9.5	2.0 - 9.0
		期間平均変化量	n	-	35	35	35	35
			Mean (SD)	-	-1.05(1.26)	-1.02(1.24)	-1.00(1.49)	-0.79(1.40)
			Median	-	-0.75	-0.71	-0.75	-0.75
			Min - Max	-	-3.0 - 1.8	-3.0 - 1.2	-3.8 - 3.0	-3.3 - 2.3
			P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	0.002
24 点以上	通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	29	29	29	29	29
			Mean (SD)	9.22(1.33)	7.22(2.23)	6.98(2.33)	6.79(2.50)	7.07(2.63)
			Median	9.00	7.00	6.71	6.50	7.00
			Min - Max	7.8 - 13.0	2.0 - 13.0	1.0 - 13.0	0.3 - 13.0	0.8 - 13.0
		期間平均変化量	n	-	29	29	29	29
			Mean (SD)	-	-2.00(1.79)	-2.24(1.89)	-2.42(2.09)	-2.15(2.31)
			Median	-	-1.92	-2.07	-2.00	-1.75
			Min - Max	-	-7.0 - 1.3	-8.0 - 0.9	-8.8 - 1.5	-8.3 - 2.5
			P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.2.8.1.2-1 改変

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）

項目　TNSS

本登録前 3 日間の TNSS の合計	対象疾患	期間平均	要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価	継続治療期 16w	20w	24w
16 点以上 23 点以下	通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	35	34	35	35	34	35	29	29	28
			Mean(SD)	6.56(0.78)	5.63(1.44)	5.83(1.77)	5.49(1.78)	5.37(1.71)	5 38(1.68)	4.52(1.66)	4.48(1.39)	5.78(1.67)
			Median	6.50	5.64	5.57	5.57	5.14	5.14	4.57	4.57	5.86
			Min - Max	5.3 - 8.5	2.1 - 8.6	2.7 - 10.1	1.0 - 9.0	1.7 - 8.6	1.7 - 8.6	0.3 - 7.6	0.1 - 6.9	2.7 - 11.0
		期間平均変化量	n	-	34	35	35	34	35	29	29	28
			Mean(SD)	-	-0.91(1.36)	-0.73(1.83)	-1.07(1.72)	-1.21(1.65)	-1.18(1.64)	-2.06(1.58)	-2.10(1.40)	-0.83(1.85)
			Median	-	-0.84	-0.89	-0.89	-1.16	-1.00	-1.71	-1.75	-0.79
			Min - Max	-	-3.2 - 2.2	-4.0 - 3.4	-5.8 - 2.8	-5.0 - 2.6	-5.0 - 2.6	-6.0 - 1.6	-5.6 - 0.9	-3.6 - 5.3
			P Value #	-	<0.001	0.025	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.026
24 点以上	通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	29	29	28	28	28	29	26	26	26
			Mean(SD)	9.22(1.33)	7.01(2.53)	6.70(2.24)	6.44(2.04)	6.58(1.78)	6.76(1.99)	5.98(1.81)	5.87(1.81)	6.25(2.09)
			Median	9.00	7.00	6.86	5.71	6.57	6.71	5.57	5.93	5.86
			Min - Max	7.8 - 13.0	0.9 - 12.9	2.6 - 10.9	4.0 - 11.0	3.6 - 11.0	3.6 - 11.7	3.3 - 11.0	3.0 - 11.0	4.0 - 11.4
		期間平均変化量	n	-	29	28	28	28	29	26	26	26
			Mean(SD)	-	-2.20(2.18)	-2.44(1.90)	-2.70(1.56)	-2.56(1.52)	-2.46(1.60)	-3.13(1.57)	-3.24(1.50)	-2.86(1.89)
			Median	-	-1.86	-2.21	-3.18	-2.27	-2.21	-3.04	-3.20	-2.77
			Min - Max	-	-8.1 - 1.7	-6.7 - 1.2	-5.4 - 0.0	-5.4 - 0.0	-5.4 - 0.4	-7.0 - -0.4	-6.7 - -0.6	-6.3 - 2.1
			P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.2.8.1.2-2 及び第 5.3.5 2 1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.2.8.1.2-2 改変

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）（続き）

項目　TNSS

本登録前 3 日間の TNSS の合計	対象疾患	期間平均	要約統計量	継続治療期 28w	32w	36w	40w	44w	48w	52w	全期間 最終評価
16 点以上 23 点以下	通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	27	26	27	27	27	26	26	35
			Mean(SD)	5.83(2.23)	5.22(1.49)	4.54(2.27)	4.19(1.85)	3 99(2.11)	3.86(1.60)	4 33(1.62)	4.97(1.94)
			Median	5 29	5.36	4.29	4.00	4.00	4.07	4.50	5.00
			Min - Max	1.4 - 10.6	1.0 - 7.7	0.0 - 10.0	0.0 - 8.1	0.0 - 8.0	0.0 - 6.7	1.0 - 7.0	1.0 - 8.6
		期間平均変化量	n	27	26	27	27	27	26	26	35
			Mean(SD)	-0.79(2.24)	-1.41(1.39)	-2.07(2.03)	-2.43(1.73)	-2.62(2.01)	-2.77(1.69)	-2.30(1 56)	-1.59(1.93)
			Median	-0.93	-1.45	-2.18	-2.32	-2.86	-2.41	-2.00	-1.79
			Min - Max	-4.5 - 3.7	-4.8 - 1.0	-5.8 - 3.3	-5.8 - 1.4	-6.8 - 1.3	-5.8 - 0.1	-5.4 - 0.7	-5.4 - 2.6
			P Value #	0.080	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
24 点以上	通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	26	26	26	26	26	26	26	29
			Mean(SD)	7.04(2.59)	6.64(2.34)	5.99(2.40)	5.59(2.19)	4.99(1.96)	5.42(2.45)	5.60(2.74)	6.04(2.94)
			Median	6 50	5.86	5.57	5.00	4.50	4.43	5.00	5.14
			Min - Max	2.9 - 12 3	2.9 - 11.0	1.7 - 11.4	2.1 - 11.0	2.3 - 9.9	2.0 - 10.9	1.3 - 12.3	1.3 - 12.3
		期間平均変化量	n	26	26	26	26	26	26	26	29
			Mean(SD)	-2.07(2.37)	-2.47(2.22)	-3.12(2.07)	-3.53(2.01)	-4 12(1.70)	-3.70(2.06)	-3.52(2 31)	-3.17(2.42)
			Median	-2.18	-2.93	-2.96	-3.70	-4.22	-4.04	-3.79	-3.71
			Min - Max	-7.4 - 3.0	-7.4 - 1.8	-7.7 - 2.2	-8.1 - 0.9	-8.0 - -0.4	-8.3 - 0.9	-7.4 - 4.3	-7.4 - 4.3
			P Value #	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.2.8.1.2-2 及び第 5.3.5 2 1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.2.8.1.2-2 改変

(3) ベースラインのアレルギー性鼻炎症状の重症度分類（通年性アレルギー性鼻炎）

ベースラインの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 の期間平均及びベースラインからの期間平均変化量を表 2.7.6.36.7.3.1-5 に，TNSS の期間平均及びベースラインからの期間平均変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.3.1-6 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分布は，重症以上が 14 名，中等症以下が 50 名であった．ベースラインのアレルギー性鼻炎症状の重症度分類別の部分集団では，どちらの集団も TNSS は Day 1～3 の早期からベースラインに比べて改善し，治療期 12 週まで持続し，更にその改善は 52 週時まで持続した．なお，重症以上の集団は中等症以下の集団に比べてベースライン値が高く，各評価時の期間平均変化量が大きい傾向を認めた．

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）

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	対象疾患	期間平均	要約統計量	ベースライン	Day1～3	Day1～7	1W	2W
重症以上	通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	14	14	14	14	14
			Mean (SD)	9.79(1 56)	7.88(2.44)	7.74(2.37)	7.64(2.43)	7.66(2.77)
			Median	9.63	7.83	7.14	7.13	7.25
			Min - Max	7.8 - 13.0	4.3 - 13.0	4.6 - 13.0	4.8 - 13.0	3.8 - 13.0
		期間平均変化量	n	-	14	14	14	14
			Mean (SD)	-	-1.90(1.60)	-2.04(1.50)	-2.14(1.60)	-2.13(2.25)
			Median	-	-1.96	-2.09	-2.00	-2.00
			Min - Max	-	-4 3 - 1.3	-4.3 - 0.9	-5.0 - 0.5	-6.3 - 2.5
			P Value #	-	0.001	<0.001	<0.001	0.004
中等症以下	通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	50	50	50	50	50
			Mean (SD)	7.20(1 25)	5.83(1.63)	5.75(1.66)	5.69(1.87)	5.99(1.85)
			Median	7.13	6.00	6.00	6.00	6.00
			Min - Max	5.3 - 10.3	2.0 - 9.3	1.0 - 10.1	0.3 - 10.8	0.8 - 10.3
		期間平均変化量	n	-	50	50	50	50
			Mean (SD)	-	-1.36(1.57)	-1.44(1.71)	-1.51(1.98)	-1.20(1.86)
			Median	-	-1.13	-1.29	-1.38	-0.75
			Min - Max	-	-7.0 - 1.8	-8.0 - 1.2	-8.8 - 3.0	-8.3 - 2.3
			P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.2.8.1.3-1 改変

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）

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	対象疾患	期間平均	要約統計量	観察期	治療期				継続治療期			
				ベースライン	2w	4w	8w	12w	治療期最終評価	16w	20w	24w
重症以上	通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	14	14	13	13	13	14	12	12	12
			Mean(SD)	9.79(1.56)	7.61(2.58)	7.07(2.11)	7.34(2.36)	6.52(2.21)	6.88(2.53)	6.36(2.17)	6.29(2.22)	6.87(2.38)
			Median	9.63	7.29	6.86	7.71	6 14	6.57	6.00	6.36	6 14
			Min - Max	7.8 - 13.0	3.9 - 12.9	4.1 - 10.9	4.0 - 11.0	3.6 - 11.0	3.6 - 11.7	4.0 - 11.0	3.0 - 11.0	4.1 - 11.4
		期間平均変化量	n	-	14	13	13	13	14	12	12	12
			Mean(SD)	-	-2.17(1 94)	-2.61(1.52)	-2.33(1.72)	-3.16(1.46)	-2.90(1.70)	-3.29(1.54)	-3.36(1.55)	-2.78(2.00)
			Median	-	-1.91	-2.57	-2.21	-3.36	-2.93	-3.20	-3.18	-2.61
			Min - Max	-	-5.6 - 1.7	-5.4 - -0.6	-4.4 - -0.2	-5.4 - -1.0	-5.4 - 0.4	-6.0 - -1.0	-5.6 - -1.4	-5.9 - 1.4
			P Value #	-	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001
中等症以下	通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	50	49	50	50	49	50	43	43	42
			Mean(SD)	7.20(1.25)	5.88(1.82)	6.00(1.96)	5.54(1.65)	5.76(1.70)	5.75(1.69)	4.89(1.66)	4.82(1.45)	5.76(1.66)
			Median	7.13	5.71	5.86	5.31	5 57	5.50	4.86	4.71	5.71
			Min - Max	5.3 - 10.3	0.9 - 9.9	2.6 - 10.7	1.0 - 9.0	1.7 - 9.0	1.7 - 9.0	0.3 - 8.3	0.1 - 8.1	2.7 - 11.0
		期間平均変化量	n	-	49	50	50	49	50	43	43	42
			Mean(SD)	-	-1.31(1.84)	-1.20(2.07)	-1.65(1.85)	-1.46(1.62)	-1.44(1.61)	-2.36(1.64)	-2.44(1.50)	-1.53(2.09)
			Median	-	-1.29	-1.30	-1.32	-1.36	-1.34	-2.39	-2.61	-2.00
			Min - Max	-	-8.1 - 2.2	-6.7 - 3.4	-5.8 - 2.8	-5.0 - 2.6	-5.0 - 2.6	-7.0 - 1.6	-6.7 - 0.9	-6.3 - 5.3
			P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.2.8.1.3-2 及び第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.2.8.1.3-2 改変

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）（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	対象疾患	期間平均	要約統計量	継続治療期							
				28w	32w	36w	40w	44w	48w	52w	全期間最終評価
重症以上	通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	12	12	12	12	12	12	12	14
			Mean(SD)	7.06(2.76)	6.98(2.50)	6.80(3.05)	6.32(2.55)	5.74(2.41)	6.57(2.93)	6.43(3.13)	6.99(3.25)
			Median	6.29	5.79	6.21	5.64	5.71	6.29	5.86	6.57
			Min - Max	3.7 - 12.3	4.0 - 11.0	1.7 - 11.4	2.1 - 11.0	2.4 - 9.9	2.6 - 10.9	1.3 - 11.9	1.3 - 11.9
		期間平均変化量	n	12	12	12	12	12	12	12	14
			Mean(SD)	-2.59(2.04)	-2.67(2.06)	-2.85(2.55)	-3 32(2.10)	-3.91(1.89)	-3.07(2.41)	-3.22(2.12)	-2.80(2.24)
			Median	-2.93	-2.96	-2.96	-3.25	-3.93	-3.82	-2.82	-2.41
			Min - Max	-5.3 - 2.3	-6.0 - 1.0	-6.9 - 2.2	-5.9 - 0.9	-6.7 - -0.4	-6.1 - 0.9	-6.5 - 0.1	-6 5 - 0.4
			P Value #	0.001	0.001	0.003	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001
中等症以下	通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	41	40	41	41	41	40	40	50
			Mean(SD)	6.24(2.38)	5.62(1.85)	4.80(2.04)	4.45(1.81)	4.11(1.85)	4.06(1.55)	4.53(1.85)	5.03(2.07)
			Median	6.29	5.64	4.71	4.43	4.14	4.00	4.43	4.79
			Min - Max	1.4 - 11.7	1.0 - 10.6	0.0 - 10.0	0.0 - 8.1	0.0 - 8.0	0.0 - 6.7	1.0 - 12.3	1.0 - 12.3
		期間平均変化量	n	41	40	41	41	41	40	40	50
			Mean(SD)	-1.07(2.37)	-1.72(1.84)	-2.51(1.98)	-2.86(1.90)	-3.20(2.02)	-3.28(1.78)	-2.81(2.04)	-2.17(2.31)
			Median	-1.25	-1.63	-2.43	-2.57	-3.46	-3.41	-3.27	-2.14
			Min - Max	-7.4 - 3.7	-7.4 - 1.8	-7.7 - 3.3	-8.1 - 1.4	-8.0 - 1.3	-8.3 - 0.1	-7.4 - 4.3	-7.4 - 4.3
			P Value #	0.006	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（治療期）項 10055040 CSR 表 11.4.2.8.1.3-2 及び第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.2.8.1.3-2 改変

(4) 季節性アレルギー性鼻炎の合併の有無（通年性アレルギー性鼻炎）

季節性アレルギー性鼻炎（医師記載名：花粉症）の合併の有無を層別因子とした TNSS の期間平均及びベースラインからの期間平均変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.3.1-7 及び図 2.7.6.36.7.3.1-1 に示した.

季節性アレルギー性鼻炎の有無別の分布は，合併ありが 45 名，合併なしが 19 名であった．季節性アレルギー性鼻炎の合併の有無別の部分集団では，どちらの集団も TNSS は 2 週時の早期からベースラインに比べて改善し，52 週時まで持続した．経時グラフより，合併なしの集団の TNSS は 2 週以降 52 週時まで安定して推移した．一方，合併ありの集団の TNSS は 2 週以降 20 週時まで安定して推移したが，24，28 週時及び 32 週時の期間平均変化量は 20 週時と比べて小さくなる傾向を示し，36 週時以降は 20 週時とほぼ同程度の変化量で 52 週時まで安定して推移した.

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）

項目　TNSS

季節性アレルギー性鼻炎の合併症の有無	対象疾患	期間平均	要約統計量	観察期	治療期			継続治療期			
				ベースライン	2w	4w	8w	12w	16w	20w	24w
有	通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	45	45	45	45	45	39	39	38
			Mean(SD)	7 59(1.64)	6.26(1.98)	6.20(1.99)	5.78(1.99)	5.97(1.93)	5.22(1.97)	5.03(1.81)	6.21(1.88)
			Median	7.25	5.86	6.00	5.57	5.71	4.86	4.71	5 93
			Min - Max	5.5 - 13.0	0 9 - 12.9	2.6 - 10.9	1.0 - 11.0	1.7 - 11.0	0.3 - 11.0	0.1 - 11.0	3.7 - 11.4
		期間平均変化量	n	-	45	45	45	45	39	39	38
			Mean(SD)	-	-1.33(1.84)	-1.40(1.96)	-1.81(1.93)	-1.62(1.79)	-2.47(1.52)	-2.65(1.42)	-1.53(2.07)
			Median	-	-1.39	-1.39	-1.86	-1.36	-2.43	-2.61	-2 20
			Min - Max	-	-8.1 - 2.2	-6.4 - 3.4	-5.8 - 2.8	-5.4 - 2.6	-6.0 - 1.6	-5.6 - 0.9	-5.9 - 5.3
			P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
無	通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	19	18	18	18	17	16	16	16
			Mean(SD)	8 16(1.83)	6.28(2.49)	6.27(2.16)	6.24(1.81)	5.78(1.59)	5.20(1.64)	5.39(1.58)	5.53(1.85)
			Median	8.00	6.36	6.07	5.93	6.00	5.14	5.57	5.79
			Min - Max	5.3 - 11.8	2 1 - 11.7	2.7 - 10.7	3 3 - 9.7	3.0 - 9.0	2.4 - 7.6	2.9 - 8.1	2.7 - 10 1
		期間平均変化量	n	-	18	18	18	17	16	16	16
			Mean(SD)	-	-1.93(1.99)	-1.72(2.27)	-1.75(1.61)	-2.34(1.46)	-2.80(1.98)	-2.61(1.87)	-2.47(2.16)
			Median	-	-1.61	-1.20	-1.20	-2.21	-2.91	-2.84	-2 36
			Min - Max	-	-6.7 - 1.7	-6.7 - 2.6	-5.4 - 0 5	-4.8 - -0.1	-7.0 - 0.3	-6.7 - -0 2	-6.3 - 2.1
			P Value #	-	0.001	0.005	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.2.8.1.4-1 改変

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）（続き）

項目　TNSS

季節性アレルギー性鼻炎の合併症の有無	対象疾患	期間平均	要約統計量	継続治療期 28w	32w	36w	40w	44w	48w	52w	全期間 最終評価
有	通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	38	37	38	38	38	37	37	45
			Mean(SD)	6.90(2.43)	6.01(2.15)	5.23(2.34)	4.77(2.01)	4.38(2.01)	4.47(2.22)	4 55(1.81)	5.04(2.08)
			Median	6 50	5.71	4.71	4.43	4.21	4.00	4.43	4.71
			Min - Max	3.7 - 12 3	1.0 - 11.0	0.0 - 11.4	0.0 - 11.0	0.0 - 9.9	0.0 - 10.9	1.0 - 11.0	1.0 - 11.0
		期間平均変化量	n	38	37	38	38	38	37	37	45
			Mean(SD)	-0.84(2.25)	-1.77(1.80)	-2.51(2.08)	-2.97(1.62)	-3 35(1.95)	-3.31(1.88)	-3.23(1 55)	-2.55(2.12)
			Median	-1.21	-1.79	-2.57	-2.80	-3.43	-3.57	-3.46	-2.82
			Min - Max	-4.4 - 3.7	-5.2 - 1.8	-6.9 - 3.3	-5.8 - 1.4	-6.8 - 1.3	-6.1 - 0.9	-5.5 - 0.7	-5.5 - 2.6
			P Value #	0.028	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
無	通年性アレルギー性鼻炎	実測値	n	15	15	15	15	15	15	15	19
			Mean(SD)	5.22(2.18)	5.74(1.91)	5.31(2.71)	5.13(2.45)	4.73(2.32)	5.06(2.16)	5 99(3.10)	6.43(3.09)
			Median	5 14	5.71	5.57	4.71	4.29	5.00	5.57	6.00
			Min - Max	1.4 - 8.7	2.9 - 9.7	1.1 - 9.4	0.6 - 9.4	0.6 - 8.1	1.7 - 9.4	1.3 - 12.3	1.3 - 12.3
		期間平均変化量	n	15	15	15	15	15	15	15	19
			Mean(SD)	-2.88(2.06)	-2.36(2.18)	-2.79(2.20)	-2.97(2.63)	-3 37(2.19)	-3.04(2.07)	-2.11(2.85)	-1.73(2.63)
			Median	-3.00	-2.21	-2.50	-3.25	-3.79	-3.36	-2.21	-1.25
			Min - Max	-7.4 - 0.4	-7.4 - 0.5	-7.7 - 0.9	-8.1 - 0.9	-8.0 - 0.1	-8.3 - 0.0	-7.4 - 4.3	-7.4 - 4.3
			P Value #	<0.001	0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	0.012	0.010

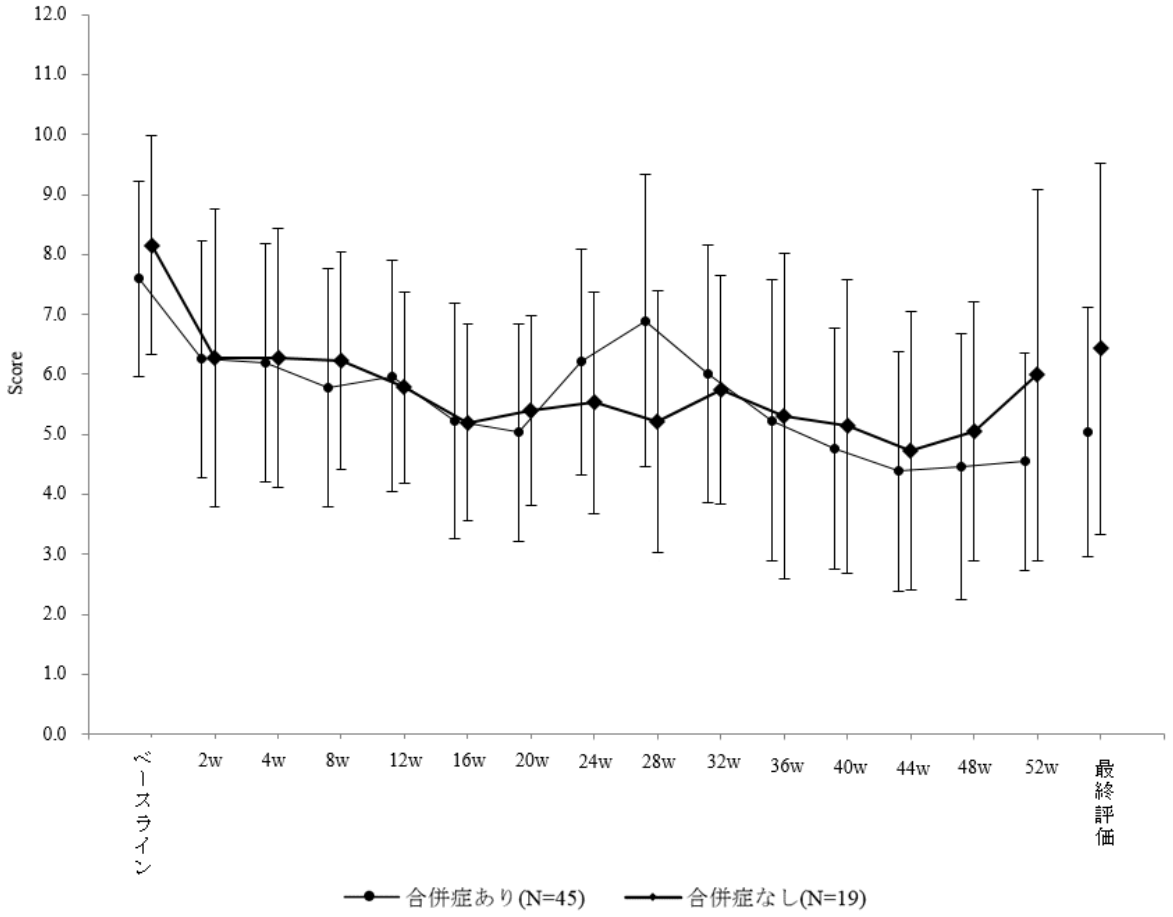
解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.2.8.1.4-1 改変



解析対象集団：長期有効性評価例
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 図 11.4.2.8.1.4-1

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）

2.7.6.36.7.3.2　季節性アレルギー性鼻炎での部分集団の検討

季節性アレルギー性鼻炎の長期有効性評価例を対象とした以下の部分集団での 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，並びに 2，4，8 及び 12 週時並びに治療期最終評価時の TNSS の期間平均及びベースラインからの期間平均変化量の経時的な変動を検討した．なお，季節性アレルギー性鼻炎では本登録前 3 日間の TNSS の合計が 24 点以上の患者を本登録時の組入れ基準としたため，本登録前 3 日間の TNSS の合計別の部分集団解析は実施しなかった．

(1)　性別：女，男
(2)　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

(1) 性別（季節性アレルギー性鼻炎）

性別を層別因子とした 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 2.7.6.36.7.3.2-1 に，TNSS の期間平均及びベースラインからの期間平均変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.3.2-2 に示した．

性別分布は，女性が 36 名，男性が 22 名であった．性別の部分集団では，どちらの集団も TNSS は Day 1～3 の早期からベースラインに比べていずれの期間も改善した．なお，どちらの集団もベースライン値及び各評価時の期間平均変化量は同程度であった．

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）

項目　TNSS								
性別	対象疾患	期間平均	要約統計量	ベースライン	Day1～3	Day1～7	1W	2W
女	季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	36	36	36	36	36
			Mean(SD)	10.12(1.38)	7.76(2.06)	7.99(1.60)	8.17(1.74)	7.26(1.74)
			Median	9.88	7.67	7.93	8.13	7.25
			Min - Max	8.0 - 13.8	3.7 - 12.7	4.0 - 12.3	4.3 - 12.0	3.0 - 11.8
		期間平均変化量	n	-	36	36	36	36
			Mean (SD)	-	-2.36(2.20)	-2.13(1.71)	-1.95(1.80)	-2.85(2.20)
			Median	-	-2.42	-2.05	-2.25	-2.63
			Min - Max	-	-6.4 - 3.7	-5 1 - 3.3	-5.3 - 3.0	-8.0 - 2.8
			P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
男	季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	22	22	22	22	22
			Mean(SD)	9.95(1.34)	7.95(2.61)	8.18(1.93)	8.34(1.82)	8.13(2.23)
			Median	9.88	8.50	8.21	8.50	8.25
			Min - Max	7.5 - 12.3	1.0 - 11.7	4.3 - 11.3	4.3 - 11.5	4.0 - 12.8
		期間平均変化量	n	-	22	22	22	22
			Mean (SD)	-	-2.00(2.47)	-1.78(1.76)	-1.61(1.65)	-1.83(2.55)
			Median	-	-1.83	-1.84	-1.63	-2.00
			Min - Max	-	-9.5 - 2.7	-6 2 - 1.7	-5.3 - 1.0	-5 3 - 5.3
			P Value #	-	0.001	<0.001	<0.001	0.003

解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.2.8.2.1-1 改変

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）

項目　TNSS

性別	対象疾患	期間平均	要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価
女	季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	36	36	36	36	0	36
			Mean(SD)	10.12(1.38)	7.55(1.54)	7.03(2.53)	4.15(2.12)	-	3.23(2.24)
			Median	9.88	7.64	6.71	4.00	-	3.00
			Min - Max	8.0 - 13.8	3.4 - 12.3	1.0 - 13.6	0.4 - 7.9	-	0.0 - 9.0
		期間平均変化量	n	-	36	36	36	0	36
			Mean(SD)	-	-2 57(2.01)	-3.09(2.53)	-5 96(2.52)	-	-6.89(2.70)
			Median	-	-2.27	-3.20	-6.05	-	-7.00
			Min - Max	-	-6.6 - 3.3	-8.3 - 4.6	-12.6 - -1.8	-	-12.6 - -1.0
			P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	-	<0.001
男	季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	22	22	22	21	1	22
			Mean(SD)	9.95(1.34)	8.47(1.81)	7.34(2.15)	4.54(1.83)	7.14(-)	3.83(2.50)
			Median	9.88	8.71	7.64	4.71	-	3.50
			Min - Max	7 5 - 12.3	5.7 - 12.4	2 1 - 11.1	0.0 - 7.6	-	0.0 - 8.8
		期間平均変化量	n	-	22	22	21	1	22
			Mean(SD)	-	-1.48(2.15)	-2.61(2.14)	-5.49(2.06)	-3.61(-)	-6.13(2.80)
			Median	-	-1.80	-2.55	-5.04	-	-6.45
			Min - Max	-	-4.5 - 3.7	-7.4 - 0.8	-9.3 - -2.4	-	-11.3 - 0.1
			P Value #	-	0.004	<0.001	<0.001	-	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例

n：評価例数

TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感

#：ベースラインとの対比較(Paired t test)

第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.2.8.2.1-2 改変

(2) ベースラインのアレルギー性鼻炎症状の重症度分類（季節性アレルギー性鼻炎）

ベースラインの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 の期間平均及びベースラインからの期間平均変化量を表 2.7.6.36.7.3.2-3 に，TNSS の期間平均及びベースラインからの期間平均変化量の経時的な変動を表 2.7.6.36.7.3.2-4 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分布は，重症以上が 37 名，中等症以下が 21 名であった．ベースラインのアレルギー性鼻炎症状の重症度分類別の部分集団では，どちらの集団も TNSS は Day 1～3 の早期からベースラインに比べていずれの期間も改善した．なお，重症以上の集団は中等症以下の集団に比べてベースライン値がやや高く，各評価時の期間平均変化量がやや大きい傾向を認めた．

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）

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	対象疾患	期間平均	要約統計量	ベースライン	Day1～3	Day1～7	1W	2W
重症以上	季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	37	37	37	37	37
			Mean(SD)	10.61(1.31)	8.05(2.35)	8.46(1.73)	8.76(1.68)	7.61(1.88)
			Median	10.75	8.33	8.29	8.50	8.00
			Min - Max	8.5 - 13.8	1.0 - 12.7	4.3 - 12.3	5.8 - 12.0	3.0 - 11.8
		期間平均変化量	n	-	37	37	37	37
			Mean (SD)	-	-2.55(2.39)	-2 15(1.85)	-1.85(1.86)	-2.99(2.15)
			Median	-	-2.33	-2.18	-2.25	-2.50
			Min - Max	-	-9 5 - 3.7	-6.2 - 3.3	-5.3 - 3.0	-8.0 - 2.8
			P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
中等症以下	季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	21	21	21	21	21
			Mean(SD)	9.08(0.76)	7.44(2.10)	7 37(1.50)	7.31(1.51)	7.55(2.16)
			Median	9.25	7.33	7.43	7.25	7.25
			Min - Max	7.5 - 10.5	3.7 - 11.0	4.0 - 9.7	4.3 - 9 3	4.0 - 12.8
		期間平均変化量	n	-	21	21	21	21
			Mean (SD)	-	-1.64(2.03)	-1.72(1.48)	-1.77(1.54)	-1.54(2.50)
			Median	-	-1.83	-1.50	-1.50	-1.75
			Min - Max	-	-4 9 - 2.7	-5.1 - 1.7	-5.3 - 1.0	-5.3 - 5.3
			P Value #	-	0.001	<0.001	<0.001	0.011

解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4.2.8.2.2-1 改変

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）

項目　TNSS									
				観察期	治療期				
ベースラインのアレルギー性鼻炎症状の重症度分類	対象疾患	期間平均	要約統計量	ベースライン	2w	4w	8w	12w	治療期最終評価
重症以上	季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	37	37	37	36	1	37
			Mean(SD)	10.61(1.31)	8.01(1.67)	7.70(2.27)	4.41(1.89)	7.14(-)	3 55(2.34)
			Median	10.75	8.00	7.57	4.36	-	3.43
			Min - Max	8.5 - 13.8	3.4 - 12.3	3.9 - 13.6	0.4 - 7.6	-	0.0 - 8.8
		期間平均変化量	n	-	37	37	36	1	37
			Mean(SD)	-	-2.60(2.07)	-2.91(2.42)	-6.26(2.28)	-3.61(-)	-7.06(2.88)
			Median	-	-2.25	-3.43	-6.09	-	-7.00
			Min - Max	-	-6.6 - 3.3	-7.3 - 4.6	-12.6 - -1.8	-	-12.6 - 0 1
			P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	-	<0.001
中等症以下	季節性アレルギー性鼻炎	実測値	n	21	21	21	21	0	21
			Mean(SD)	9.08(0.76)	7.71(1.76)	6.18(2.31)	4.10(2.24)	-	3 29(2.37)
			Median	9.25	7.71	6.43	4.29	-	2.86
			Min - Max	7.5 - 10.5	5.3 - 12.4	1.0 - 9.6	0.0 - 7 9	-	0.0 - 9.0
		期間平均変化量	n	-	21	21	21	0	21
			Mean(SD)	-	-1.38(2.01)	-2.91(2.36)	-4.98(2.31)	-	-5.79(2 31)
			Median	-	-1.82	-2.75	-4.50	-	-6.50
			Min - Max	-	-4.5 - 3.7	-8.3 - 0.8	-9.3 - -2.1	-	-9.3 - -1.0
			P Value #	-	0.005	<0.001	<0.001	-	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例
n：評価例数
TNSS：鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 11.4 2.8 2 2-2 改変

2.7.6.36.8 安全性の評価

本試験では，季節性アレルギー性鼻炎患者は本剤を最長 12 週間（治療期），通年性アレルギー性鼻炎患者は治療期 12 週時に継続治療期移行基準に合致した場合，本剤を最長 52 週間（治療期 12 週間，継続投与期 40 週間）投与することとした．このように，対象疾患で本剤の投与期間が異なることから，本剤を 12 週間投与した「治療期」の安全性の評価を「2.7.6.36.8.1 治療期（12 週間）での安全性評価」に，本剤を最長 52 週間投与した「全期間（治療期及び継続治療期）」の安全性の評価を「2.7.6.36.8.2 全期間（治療期及び継続治療期，最長 52 週間）での安全性評価」に記載した．

2.7.6.36.8.1 治療期（12 週間）での安全性評価

2.7.6.36.8.1.1 すべての有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.36.8.1.1-1 に示した．

治療期に発現した何らかの有害事象の発現割合は 24.6%（30/122 名）であった．対象疾患別では，通年性アレルギー性鼻炎が 31.3%（20/64 名），季節性アレルギー性鼻炎が 17.2%（10/58 名）であり，通年性アレルギー性鼻炎は季節性アレルギー性鼻炎に比べて有害事象の発現割合が高かった．発現割合の高かった有害事象は，器官別大分類（SOC）別では，「感染症および寄生虫症」が 8.2%（10/122 名），「臨床検査」が 5.7%（7/122 名），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」が 2.5%（3/122 名）の順であった．また，PT 別で 2 名以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎が 8.2%（10/122 名），口渇，血中トリグリセリド増加，尿中蛋白陽性，頭痛及び上気道の炎症が各 1.6%（2/122 名）であった．なお，対象疾患別で 2 名以上に発現した有害事象は，通年性アレルギー性鼻炎では鼻咽頭炎が 7.8%（5/64 名），口渇，血中トリグリセリド増加，尿中蛋白陽性及び頭痛が各 3.1%（2/64 名）であり，季節性アレルギー性鼻炎では鼻咽頭炎が 8.6%（5/58 名），上気道の炎症が 3.4%（2/58 名）であった．

有害事象の程度別の発現割合は，軽度が 17.2%（21/122 名），中等度が 9.8%（12/122 名）であり，高度は発現しなかった．中等度の有害事象は鼻咽頭炎が 3.3%（4/122 名）であり，その他の中等度の有害事象の発現割合はいずれも 0.8%（1/122 名）であった．なお，対象疾患別で 2 名以上に発現した中等度の有害事象は共に鼻咽頭炎であり，通年性アレルギー性鼻炎では 3.1%（2/64 名），季節性アレルギー性鼻炎では 3.4%（2/58 名）であった．

SOC「神経系障害」に分類される有害事象は軽度の頭痛の 2/122 名（1.6%）であり，いずれも通年性アレルギー性鼻炎患者であった．これらのうち，治験担当医師が副作用と判断した頭痛（1 名）は，本剤投与開始日に発現し，投与継続のまま発現 34 日目に回復した．また，当該患者は回復後に頭痛の再発を認めなかった．

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）

MedDRA(ver.18.0) System Organ Class	Preferred Term	全体 (N=122) Total n(%)	全体 (N=122) 重症度 軽度 n(%)	全体 (N=122) 重症度 中等度 n(%)	全体 (N=122) 重症度 高度 n(%)	通年性アレルギー性鼻炎 (N=64) Total n(%)	通年性アレルギー性鼻炎 (N=64) 重症度 軽度 n(%)	通年性アレルギー性鼻炎 (N=64) 重症度 中等度 n(%)	通年性アレルギー性鼻炎 (N=64) 重症度 高度 n(%)	季節性アレルギー性鼻炎 (N=58) Total n(%)	季節性アレルギー性鼻炎 (N=58) 重症度 軽度 n(%)	季節性アレルギー性鼻炎 (N=58) 重症度 中等度 n(%)	季節性アレルギー性鼻炎 (N=58) 重症度 高度 n(%)
何らかの有害事象		30 (24.6)	21 (17.2)	12 (9.8)	0 (0.0)	20 (31.3)	16 (25.0)	7 (10.9)	0 (0.0)	10 (17 2)	5 (8.6)	5 (8.6)	0 (0.0)
眼障害		1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼そう痒症	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害		2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
	上腹部痛	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	齲歯	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		2 (1.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.1)	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口渇	2 (1.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.1)	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症		10 (8.2)	7 (5.7)	4 (3.3)	0 (0.0)	5 (7.8)	4 (6.3)	2 (3.1)	0 (0.0)	5 (8.6)	3 (5.2)	2 (3.4)	0 (0.0)
	胃腸炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	10 (8.2)	6 (4.9)	4 (3.3)	0 (0.0)	5 (7.8)	3 (4.7)	2 (3.1)	0 (0.0)	5 (8.6)	3 (5.2)	2 (3.4)	0 (0.0)
	扁桃炎	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	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		2 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.1)	0 (0.0)	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	節足動物刺傷	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	交通事故	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査		7 (5.7)	7 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (9.4)	6 (9.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中トリグリセリド増加	2 (1.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.1)	2 (3.1)	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 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球数増加	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿中蛋白陽性	2 (1.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.1)	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	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		1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
	弾発指	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
神経系障害		2 (1.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.1)	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭痛	2 (1.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.1)	2 (3.1)	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

第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 12.2.1.3.1-1

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）（続き）

MedDRA(ver.18.0) System Organ Class	Preferred Term	全体 (N=122) Total n(%)	全体 (N=122) 重症度 軽度 n(%)	全体 (N=122) 重症度 中等度 n(%)	全体 (N=122) 重症度 高度 n(%)	通年性アレルギー性鼻炎 (N=64) Total n(%)	通年性アレルギー性鼻炎 (N=64) 重症度 軽度 n(%)	通年性アレルギー性鼻炎 (N=64) 重症度 中等度 n(%)	通年性アレルギー性鼻炎 (N=64) 重症度 高度 n(%)	季節性アレルギー性鼻炎 (N=58) Total n(%)	季節性アレルギー性鼻炎 (N=58) 重症度 軽度 n(%)	季節性アレルギー性鼻炎 (N=58) 重症度 中等度 n(%)	季節性アレルギー性鼻炎 (N=58) 重症度 高度 n(%)
何らかの有害事象		30 (24.6)	21 (17.2)	12 (9.8)	0 (0.0)	20 (31.3)	16 (25.0)	7 (10.9)	0 (0.0)	10 (17 2)	5 (8.6)	5 (8.6)	0 (0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害		3 (2.5)	1 (0.8)	2 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)
	上気道の炎症	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)
	アレルギー性気管支炎	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	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		2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (3.1)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	湿疹	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発疹	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	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

第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 12.2.1.3.1-1

2.7.6.36.8.1.2 すべての副作用

治療期での副作用（中間解析時）を表 2.7.6.36.8.1.2-1 に示した．なお，全体での発現割合が 2.0%以上の副作用は認めなかった．

治療期に発現した何らかの副作用の発現割合は 3.3%（4/122 名）であった．その内訳は，口渇が各 1.6%（2/122 名），上腹部痛及び頭痛が各 0.8%（1/122 名）であり，これらはすべて，通年性アレルギー性鼻炎患者に発現した．副作用の程度はいずれも軽度（5.7%，7/122 名）であり，中等度及び高度は発現しなかった．［第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 14.3.26］

なお，治療期解析時に，治験担当医師は，尿中蛋白陽性（2 名），白血球数増加（1 名）も副作用と判断したが，継続治療期に移行後，これらを偶発事象と判断し，因果関係を「関係なし」又は「多分関係なし」に変更した．このため，全期間解析では当該 3 件を副作用として取り扱わなかった．詳細は「2.7.6.36.8.1.7 臨床検査」に示した．

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）

		全体 (N=122)				通年性アレルギー性鼻炎 (N=64)				季節性アレルギー性鼻炎 (N=58)			
			重症度				重症度				重症度		
MedDRA(ver 18.0)		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(%)
何らかの副作用		7 (5.7)	7 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (10.9)	7 (10.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害		1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上腹部痛	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		2 (1.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.1)	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口渇	2 (1.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.1)	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査		3 (2.5)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.7)	3 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球数増加	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿中蛋白陽性	2 (1.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.1)	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害		1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭痛	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	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。

治療期解析時の副作用発現例数は 7 名であったが，継続治療期に移行後，治験担当医師がこのうち 3 名［白血球数増加（1 名），尿中蛋白陽性（2 名）］の因果関係を否定し，副作用発現例数は 4 名となった.

第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 12.2.1.3.2-1

2.7.6.36.8.1.3 発現時期別有害事象

治療期（中間解析時）での有害事象及び副作用の発現時期別発現割合をそれぞれ表 2.7.6.36.8.1.3-1 及び表 2.7.6.36.8.1.3-2 に示した．

治療期に発現した何らかの有害事象の発現時期別発現割合は，本剤投与開始から 2 週以下が 7.4%（9/122 名），2 週超 4 週以下が 8.2%（10/122 名），4 週超 8 週以下が 5.8%（7/121 名），8 週超 12 週以下が 5.0%（6/119 名）であった．有害事象の発現割合は各投与期間で大きな差を認めず，本剤を 12 週まで継続投与した場合に，有害事象の発現割合が投与期間の延長に応じて増加するという傾向は認めなかった．また，PT 別では，個々の有害事象の発現例数が少ないものの，本剤の 12 週間継続投与により発現割合が明らかに高くなる有害事象や，遅発性が疑われる有害事象はなかった．なお，対象疾患別でも同様であった．

また，治療期での何らかの副作用の発現時期別発現割合は，本剤投与開始から 2 週以下が 3.3%（4/122 名）であり，その内訳は口渇が 2 名，上腹部痛及び頭痛が各 1 名であった．その他の投与期間では，副作用が発現した患者はおらず，本剤を 12 週まで継続投与した場合に，投与期間の延長に応じて副作用が増加するという傾向は認めなかった．［第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 14.3.30］

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）

		治療期					
MedDRA(ver.18.0)				2 週超	4 週超	8 週超	12 週超
System Organ Class	Preferred Term	全体	2 週以下	4 週以下	8 週以下	12 週以下	
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
対象症例数		122	122	122	121	119	5
何らかの有害事象		30(24.6)	9(7.4)	10(8.2)	7(5.8)	6(5.0)	0(0.0)
眼障害							
	眼瞼そう痒症	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)
胃腸障害							
	上腹部痛	1(0.8)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	齲歯	1(0.8)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態							
	口渇	2(1.6)	2(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
感染症および寄生虫症							
	胃腸炎	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
	鼻咽頭炎	10(8.2)	1(0.8)	2(1.6)	5(4.1)	2(1.7)	0(0.0)
	扁桃炎	1(0.8)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
傷害，中毒および処置合併症							
	節足動物刺傷	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
	交通事故	1(0.8)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査							
	血中トリグリセリド増加	2(1.6)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)
	尿中ブドウ糖陽性	1(0.8)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	白血球数増加	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)
	尿中蛋白陽性	2(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.7)	0(0.0)
	尿中ウロビリノーゲン増加	1(0.8)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害							
	弾発指	1(0.8)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
神経系障害							
	頭痛	2(1.6)	1(0.8)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害							
	上気道の炎症	2(1.6)	0(0.0)	2(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	アレルギー性気管支炎	1(0.8)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害							
	湿疹	1(0.8)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	発疹	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)

解析対象集団：安全性解析対象集団
n(%)：発現例数，割合
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 12.2.1.3.3-1

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）

MedDRA(ver 18.0) System Organ Class	Preferred Term	治療期 全体 n(%)	2 週以下 n(%)	2 週超 4 週以下 n(%)	4 週超 8 週以下 n(%)	8 週超 12 週以下 n(%)	12 週超 n(%)
対象症例数		122	122	122	121	119	5
何らかの副作用		7(5.7)	4(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	3(2.5)	0(0.0)
胃腸障害							
	上腹部痛	1(0.8)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態							
	口渇	2(1.6)	2(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査							
	白血球数増加	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)
	尿中蛋白陽性	2(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.7)	0(0.0)
神経系障害							
	頭痛	1(0.8)	1(0.8)	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(%)：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。

治療期解析時の副作用発現例数は 7 名であったが，継続治療期に移行後，治験担当医師がこのうち 3 名［白血球数増加（1 名），尿中蛋白陽性（2 名）］の因果関係を否定し，副作用発現例数は 4 名となった．
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 12.2.1.3.3-2

2.7.6.36.8.1.4　死亡

治療期に死亡した患者はいなかった．

2.7.6.36.8.1.5　重篤な有害事象

治療期に重篤な有害事象は発現しなかった．

2.7.6.36.8.1.6　投与中止に至った有害事象

治療期に有害事象のため治験薬の投与を中止した患者はいなかった．

2.7.6.36.8.1.7　臨床検査値

臨床検査は治療期における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．

治療期の各評価時の臨床検査値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かった．なお，対象疾患別でも同様であった．

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，治療期に明らかに増加傾向を示す臨床検査項目はなかった．

治療期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 5.7%（7/122 名）に発現した．その内訳は，尿中蛋白陽性及び血中トリグリセリド増加が各 2 名，白血球数増加，尿中ウロビリノーゲン増加及び尿中ブドウ糖陽性が各 1 名であった．なお，尿中ブドウ糖陽性（1 名）を除き，すべて通年性アレルギー性鼻炎患者で発現した．これらの有害事象のうち，治験担当医師は治療期解析時点で尿中蛋白陽性（2 名）及び白血球数増加（1 名）を副作用と判断したが，継続治療期に移行後，因果関係判定を変更し，副作用ではないと判断した．

以下に治療期での臨床検査値異常の詳細を示した．

尿中蛋白陽性を発現した 2 名は，いずれも投与 12 週時の検査で尿蛋白：2+が確認されたものであり，いずれも治験担当医師は本剤との因果関係を「可能性あり」と評価した．当該患者 2 名は継続治療期に移行し，尿中蛋白陽性に対して追跡調査を継続した．その結果，継続治療期に移行後，本剤の投与継続のまま，1 名は発現 29 日後（規定外）の検査で尿蛋白：－，残りの 1 名は発現 36 日後（規定外）の検査で尿蛋白：±となり回復した．治験担当医師はいずれも月経期間中に認めたため明らかに偶発事象であると判断し，本剤との因果関係を「関係なし」に変更した．なお，このうちの 1 名は，継続治療期に再度同様の有害事象を発現したが，治験担当医師は同様の理由で因果関係を「関係なし」と評価した．

血中トリグリセリド増加を発現した 2 名のうち 1 名は，投与 4 週時の検査で確認されたものであるが（トリグリセリド値：780 mg/dL），本剤の投与継続のまま 8 週時の検査で 320 mg/dL と低下し，更に 12 週時の検査で 139 mg/dL となり回復した．治験担当医師は高脂肪食の摂取過多によるものと判断し，本剤との因果関係を「関係なし」と評価した．残りの 1 名の血中トリグリセリド増加は，投与 12 週時の検査で確認されたものであるが（トリグリセリド値：429 mg/dL），当該患者は脂質異常症を合併しており，治験担当医師は合併症によるものと判断し，本剤との因果関係を「関係なし」と評価した．当該患者は継続治療期に移行し，血中トリグリセリド増加に対して追跡調査を継続した．その結果，継続治療期に移行後，本剤の投与継続のまま発現 36 日後（規定外）の検査で 198 mg/dL とベースライン値付近まで回復した．

白血球数増加は，投与 12 週時の検査で確認されたものであり（白血球数：10700 /μL），治験担当医師は本剤との因果関係を「可能性あり」と評価したが，当該患者は継続治療期に移行しており，白血球数増加に対して追跡調査を継続した．その結果，継続治療期に移行後，本剤の投与継続のまま，発現 22 日後（規定外）の検査で白血球数：6410 /μL と基準値範囲内に回復したことから，治験担当医師は偶発事象であると判断し，本剤との因果関係を「多分関係なし」に変更した．

尿中ウロビリノーゲン増加は，投与 4 週時の検査でウロビリノーゲン：2+が確認されたものであるが，本剤の投与継続のまま 8 週時の検査でウロビリノーゲン：±と回復したことから，治験担当医師は偶発的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，投与 4 週時の検査で尿糖：4+が確認されたものであるが，本剤の投与継続のまま 8 週時の検査で尿糖：－と回復したことから，治験担当医師は食事の影響と判断し本剤との因果関係を「関係なし」と評価した．

2.7.6.36.8.1.8 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 Day 0（ベースライン），2，4，8 及び 12 週時並びに治療期最終評価時に集計した．更に，評価時点にかかわらず，各患者の最後の測定値を「治療期最終評価時」として集計した．

治療期の各評価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かった．なお，バイタルサインに関連した有害事象は発現しなかった．

2.7.6.36.8.1.9 12 誘導心電図

12 誘導心電図は評価時点ごと 4 及び 12 週時並びに治療期最終評価時に集計した．更に，評価時点にかかわらず，各患者の治療期での最後の測定値を「治療期最終評価時」として集計した．

治療期の各評価時の QTcF 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を表 2.7.6.36.8.1.9-1 に示した．

4 週時に測定した QTcF で実測値が「450 msec を超える 480 msec 以下」の患者を 2/121 名（1.7%）に認めたが，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」の患者を 3/121 名（2.5%）に認めたが，これらの患者の実測値は 450 msec 以下であった．なお，実測値が 480 msec を超える患者又はベースラインからの変化量が 60 msec を超える患者はいなかった．

12 週時に測定した QTcF 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 6/63 名（9.5%）に認めたが，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 を超える患者はいなかった．

治療期最終評価時の QTcF では，実測値が「450 msec を超える 480 msec 以下」の患者を 2/122 名（1.6%）に認めた．このうち 1 名は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」の患者を 8/122 名（6.6%）に認めた．このうち，7 名は QTcF の実測値は 450 msec 以下であった．実測値が「450 msec を超える 480 msec 以下」かつ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 1 名に認めたが，当該患者の QTcF の実測値は，ベースライン時：425 msec，4 週時：449 msec，治療期最終評価時：463 msec であり，治験担当医師は QTcF の変化は軽微であると考え臨床的に問題ないと判断した．なお，当該患者の治療期最終評価時は治験薬投与開始後 70 日目であった．また，実測値が 480 msec を超える患者又はベースラインからの変化量が 60 msec を超える患者はいなかった．

治療期の各評価時の 12 誘導心電図では，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 2.7.6.36.8.1.9-1　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）

項目　QTcF 間隔(msec)					
時期			全体 n(%) (N=122)	通年性アレルギー性鼻炎 n(%) (N=64)	季節性アレルギー性鼻炎 n(%) (N=58)
4w	実測値	評価対象症例数	121	63	58
		450 msec 以下	119(98.3)	63(100.0)	56(96.6)
		450 msec を超える 480 msec 以下	2(1.7)	0(0.0)	2(3.4)
		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	121	63	58
		30 msec 以下	118(97.5)	61(96.8)	57(98.3)
		30 msec を超える 60 msec 以下	3(2.5)	2(3.2)	1(1.7)
		60 msec を超える	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
12w	実測値	評価対象症例数	63	62	1
		450 msec 以下	63(100.0)	62(100.0)	1(100.0)
		450 msec を超える 480 msec 以下	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		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	63	62	1
		30 msec 以下	57(90.5)	56(90.3)	1(100.0)
		30 msec を超える 60 msec 以下	6(9.5)	6(9.7)	0(0.0)
		60 msec を超える	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
治療期最終評価	実測値	評価対象症例数	122	64	58
		450 msec 以下	120(98.4)	64(100.0)	56(96.6)
		450 msec を超える 480 msec 以下	2(1.6)	0(0.0)	2(3.4)
		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	122	64	58
		30 msec 以下	114(93.4)	58(90.6)	56(96.6)
		30 msec を超える 60 msec 以下	8(6.6)	6(9.4)	2(3.4)
		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 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 12.2.4.2-1 改変

2.7.6.36.8.2　全期間（治療期及び継続治療期，最長 52 週間）での安全性評価

2.7.6.36.8.2.1　すべての有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.36.8.2.1-1 に示した.

通年性アレルギー性鼻炎患者で全期間に発現した何らかの有害事象の発現割合は 73.4%（47/64 名）であった．発現割合の高かった有害事象は，SOC 別では，「免疫系障害」が 51.6%（33/64 名），「感染症および寄生虫症」が 26.6%（17/64 名），「臨床検査」が 17.2%（11/64 名），「胃腸障害」が 9.4%（6/64 名），「皮膚および皮下組織障害」が 7.8%（5/64 名），「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「筋骨格系および結合組織障害」が各 6.3%（4/64 名）であった.

また，PT 別で 2 名以上に発現した有害事象は，季節性アレルギー（医師記載名：花粉症の悪化）が 51.6%（33/64 名），鼻咽頭炎が 20.3%（13/64 名），血中トリグリセリド増加が 6.3%（4/64

名），頭痛が 4.7%（3/64 名），上腹部痛，口渇，胃腸炎，インフルエンザ，交通事故，白血球数増加，尿中蛋白陽性，背部痛，アレルギー性気管支炎及び湿疹が各 3.1%（2/64 名）であった．

有害事象の程度別の発現割合は，軽度が 57.8%（37/64 名），中等度が 46.9%（30/64 名），高度が 1.6%（1/64 名）であった．高度の有害事象は腺筋症（医師記載名：子宮腺筋症の悪化）が 1 名であり，重篤な有害事象として報告された．中等度の有害事象のうち 2 名以上に発現した有害事象は季節性アレルギーが 29.7%（19/64 名），鼻咽頭炎が 7.8%（5/64 名），インフルエンザ，交通事故，アレルギー性気管支炎及び湿疹が各 3.1%（2/64 名）であった．

SOC「神経系障害」に分類される有害事象は軽度の頭痛で，3/64 名（4.7%）に発現した．これらのうち，治験担当医師が副作用と判断した頭痛（1 名）は，本剤投与開始日（治療期）に発現し，投与継続のまま発現 34 日後に回復した．また，当該患者は回復後，継続治療期中も頭痛の再発を認めなかった．

治療期（12 週間投与）で通年性アレルギー性鼻炎患者に発現した何らかの有害事象の発現割合は 31.3%（20/64 名）であり，治療期と比べて全期間での何らかの有害事象の発現割合が高かった．これは，投与期間の違いの他に，季節性アレルギー（医師記載名：花粉症）を合併していた患者が，継続治療期移行後のスギ・ヒノキ花粉飛散期に花粉症症状を発現し，治験担当医師が季節性アレルギー（医師記載名：花粉症の悪化）と判断し，有害事象として報告したためであった．なお，新たに季節性アレルギーを発症した患者はいなかった．

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）

		通年性アレルギー性鼻炎 (N=64)							
				重症度					
MedDRA(ver.18.0)		Total		軽度		中等度		高度	
System Organ Class	Preferred Term	n(%)		n(%)		n(%)		n(%)	
何らかの有害事象		47	(73.4)	37	(57.8)	30	(46.9)	1	(1.6)
耳および迷路障害		1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
	回転性めまい	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
眼障害		2	(3 1)	0	(0.0)	2	(3.1)	0	(0.0)
	眼瞼そう痒症	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
	眼瞼内反	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
胃腸障害		6	(9.4)	3	(4.7)	3	(4.7)	0	(0.0)
	腹部不快感	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	上腹部痛	2	(3 1)	2	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	腸炎	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
	胃炎	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
	痔核	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		4	(6 3)	4	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
	顔面痛	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	発熱	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	口渇	2	(3 1)	2	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
免疫系障害		33	(51.6)	14	(21.9)	19	(29.7)	0	(0.0)
	季節性アレルギー	33	(51.6)	14	(21.9)	19	(29.7)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症		17	(26.6)	12	(18.8)	7	(10.9)	0	(0.0)
	気管支炎	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
	伝染性紅斑	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	胃腸炎	2	(3 1)	2	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	麦粒腫	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	インフルエンザ	2	(3 1)	0	(0.0)	2	(3.1)	0	(0.0)
	鼻咽頭炎	13	(20.3)	8	(12.5)	5	(7.8)	0	(0.0)
	咽頭炎	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
	扁桃炎	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
	上気道感染	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症		3	(4.7)	0	(0.0)	3	(4.7)	0	(0.0)
	節足動物刺傷	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
	交通事故	2	(3 1)	0	(0.0)	2	(3.1)	0	(0.0)
臨床検査		11	(17.2)	11	(17.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血中トリグリセリド増加	4	(6 3)	4	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
	血中尿酸増加	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	ヘモグロビン減少	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	白血球数増加	2	(3 1)	2	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	尿中蛋白陽性	2	(3 1)	2	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	尿中ウロビリノーゲン増加	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害		4	(6 3)	1	(1.6)	3	(4.7)	0	(0.0)
	背部痛	2	(3 1)	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)
	腰部脊柱管狭窄症	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
	筋骨格硬直	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	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 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 12.3.1.3.1-1

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）（続き）

		通年性アレルギー性鼻炎 (N=64)							
				重症度					
MedDRA(ver.18.0)		Total		軽度		中等度		高度	
System Organ Class	Preferred Term	n(%)		n(%)		n(%)		n(%)	
何らかの有害事象		47	(73.4)	37	(57.8)	30	(46.9)	1	(1.6)
神経系障害		3	(4.7)	3	(4.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
	頭痛	3	(4.7)	3	(4.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害		1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
	腺筋症	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3	(4.7)	1	(1.6)	2	(3.1)	0	(0.0)
	アレルギー性気管支炎	2	(3 1)	0	(0.0)	2	(3.1)	0	(0.0)
	口腔咽頭不快感	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害		5	(7.8)	3	(4.7)	2	(3.1)	0	(0.0)
	アトピー性皮膚炎	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	湿疹	2	(3 1)	0	(0.0)	2	(3.1)	0	(0.0)
	紅斑	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	発疹	1	(1.6)	1	(1.6)	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 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 12.3.1.3.1-1

2.7.6.36.8.2.2　すべての副作用

通年性アレルギー性鼻炎患者で全期間に発現した副作用を表 2.7.6.36.8.2.2-1 に示した.

通年性アレルギー性鼻炎患者で全期間に発現した何らかの副作用の発現割合は 6.3%（4/64 名）であった. その内訳は，口渇が 3.1%（2/64 名），上腹部痛及び頭痛が各 1.6%（1/64 名）であった. 副作用の程度はいずれも軽度（6.3%，4/64 名）であり，中等度及び高度の副作用は発現しなかった.

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）

		通年性アレルギー性鼻炎 (N=64)							
				重症度					
MedDRA(ver.18.0)		Total		軽度		中等度		高度	
System Organ Class	Preferred Term	n(%)		n(%)		n(%)		n(%)	
何らかの副作用		4	(6.3)	4	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害		1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	上腹部痛	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		2	(3.1)	2	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	口渇	2	(3.1)	2	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害		1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
	頭痛	1	(1.6)	1	(1.6)	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 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 12.3.1.3.2-1

2.7.6.36.8.2.3 発現時期別有害事象

通年性アレルギー性鼻炎患者で全期間に発現した有害事象及び副作用の発現時期別発現割合をそれぞれ表 2.7.6.36.8.2.3-1 及び表 2.7.6.36.8.2.3-2 に示した.

通年性アレルギー性鼻炎患者で全期間に発現した何らかの有害事象の発現時期別発現割合は,本剤投与開始から 2 週以下が 10.9%（7/64 名），2 週超 4 週以下が 9.4%（6/64 名），4 週超 8 週以下が 6.3%（4/63 名），8 週超 12 週以下が 7.9%（5/63 名），12 週超 24 週以下が 61.4%（35/57 名），24 週超 36 週以下が 27.8%（15/54 名），36 週超 48 週以下が 17.0%（9/53 名），48 週超 53 週以下が 11.3%（6/53 名）であった．治療期（12 週間投与）での通年性アレルギー性鼻炎患者に発現した何らかの有害事象の発現割合は 31.3%（20/64 名）（表 2.7.6.36.8.1.1-1）であり，12 週間隔での有害事象の発現割合は 12 週超 24 週以下が最も高かったが, 増加の主な原因は季節性アレルギー（医師記載名：花粉症の悪化）であり，時期的なものであった．季節性アレルギーを除くと継続治療期の 12 週間隔での発現割合に大きな差を認めなかった．また PT 別では，季節性アレルギー及び鼻咽頭炎を除いた個々の有害事象の発現患者数が少数であったものの, 本剤の最長 52 週間継続投与により発現割合が明らかに高くなる有害事象はなかった．更に，治療期では発現せず，継続治療期で新たに発現した有害事象のうち，12 週間間隔での発現患者数が 2 名以上の有害事象は季節性アレルギーの他にインフルエンザ及び背部痛で，インフルエンザを 12 週超 24 週以下で 2 名，背部痛を 36 週超 48 週以下で 2 名認めた．いずれの事象も他の期間で発現を認めず，治療期と比べて遅発性が疑われる有害事象はなかった.

通年性アレルギー性鼻炎患者で全期間に発現した何らかの副作用の発現時期別発現割合は，本剤投与開始から 2 週以下が 6.3%（4/64 名）であり，PT 別では，口渇が 2 名，上腹部痛及び頭痛が各 1 名に発現した. それ以降で副作用は発現しなかった. 本剤を 52 週まで継続投与した場合に,投与期間に応じて副作用が増加するという傾向は認めなかった.

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）

		通年性アレルギー性鼻炎								
			治療期				継続治療期			
MedDRA(ver.18.0)				2 週超	4 週超	8 週超	12 週超	24 週超	36 週超	48 週超
System Organ Class	Preferred Term	全体	2 週以下	4 週以下	8 週以下	12 週以下	24 週以下	36 週以下	48 週以下	53 週以下
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
対象症例数		64	64	64	63	63	57	54	53	53
何らかの有害事象		47(73.4)	7(10.9)	6(9.4)	4(6.3)	5(7.9)	35(61.4)	15(27.8)	9(17.0)	6(11.3)
耳および迷路障害										
	回転性めまい	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)
眼障害										
	眼瞼そう痒症	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	眼瞼内反	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)
胃腸障害										
	腹部不快感	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	上腹部痛	2(3.1)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	腸炎	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	胃炎	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	痔核	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態										
	顔面痛	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)
	発熱	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	口渇	2(3.1)	2(3.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
免疫系障害										
	季節性アレルギー	33(51.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	28(49.1)	5(9.3)	0(0.0)	0(0.0)

解析対象集団：安全性解析対象集団

n(%)：発現例数、割合

第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 12.3.1.3.3-1

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）（続き）

MedDRA(ver.18.0) System Organ Class	Preferred Term	通年性アレルギー性鼻炎								
			治療期				継続治療期			
		全体	2 週以下	2 週超 4 週以下	4 週超 8 週以下	8 週超 12 週以下	12 週超 24 週以下	24 週超 36 週以下	36 週超 48 週以下	48 週超 53 週以下
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
対象症例数		64	64	64	63	63	57	54	53	53
何らかの有害事象		47(73.4)	7(10.9)	6(9.4)	4(6.3)	5(7.9)	35(61.4)	15(27.8)	9(17.0)	6(11.3)
感染症および寄生虫症										
	気管支炎	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)
	伝染性紅斑	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)
	胃腸炎	2(3.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)
	麦粒腫	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)
	インフルエンザ	2(3.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	鼻咽頭炎	13(20 3)	0(0.0)	2(3.1)	2(3.2)	1(1.6)	3(5.3)	3(5.6)	1(1.9)	1(1.9)
	咽頭炎	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)
	扁桃炎	1(1.6)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	上気道感染	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症										
	節足動物刺傷	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	交通事故	2(3.1)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査										
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.9)
	血中トリグリセリド増加	4(6.3)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)	1(1.9)
	血中尿酸増加	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)
	ヘモグロビン減少	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)
	白血球数増加	2(3.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)
	尿中蛋白陽性	2(3.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	尿中ウロビリノーゲン増加	1(1.6)	0(0.0)	1(1.6)	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(%)：発現例数、割合

第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 12.3.1.3.3-1

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）（続き）

		通年性アレルギー性鼻炎								
			治療期				継続治療期			
MedDRA(ver.18.0) System Organ Class	Preferred Term	全体 n(%)	2 週以下 n(%)	2 週超 4 週以下 n(%)	4 週超 8 週以下 n(%)	8 週超 12 週以下 n(%)	12 週超 24 週以下 n(%)	24 週超 36 週以下 n(%)	36 週超 48 週以下 n(%)	48 週超 53 週以下 n(%)
対象症例数		64	64	64	63	63	57	54	53	53
何らかの有害事象		47(73.4)	7(10.9)	6(9.4)	4(6.3)	5(7.9)	35(61.4)	15(27.8)	9(17.0)	6(11.3)
筋骨格系および結合組織障害										
	背部痛	2(3.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.8)	0(0.0)
	腰部脊柱管狭窄症	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.9)
	筋骨格硬直	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)
神経系障害										
	頭痛	3(4.7)	1(1.6)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)
生殖系および乳房障害										
	腺筋症	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
	アレルギー性気管支炎	2(3.1)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)
	口腔咽頭不快感	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害										
	アトピー性皮膚炎	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)
	湿疹	2(3.1)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.9)
	紅斑	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.9)
	発疹	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	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(%)：発現例数、割合

第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 12.3.1.3.3-1

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）

MedDRA(ver 18.0) System Organ Class	Preferred Term	通年性アレルギー性鼻炎								
			治療期				継続治療期			
		全体	2 週以下	2 週超 4 週以下	4 週超 8 週以下	8 週超 12 週以下	12 週超 24 週以下	24 週超 36 週以下	36 週超 48 週以下	48 週超 53 週以下
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
対象症例数		64	64	64	63	63	57	54	53	53
何らかの副作用		4(6.3)	4(6.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害										
	上腹部痛	1(1.6)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態										
	口渇	2(3.1)	2(3.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
神経系障害										
	頭痛	1(1.6)	1(1.6)	0(0.0)	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(%)：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 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 12.3.1.3.3-2

2.7.6.36.8.2.4 死亡

全期間を通して死亡した患者はいなかった.

2.7.6.36.8.2.5 重篤な有害事象

全期間に発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.36.8.2.5-1 に示した.

重篤な有害事象は 1 名 1 件（腺筋症），通年性アレルギー性鼻炎患者に発現した．腺筋症の発現時期は継続治療期であり，治験担当医師は本剤との因果関係を「関係なし」と評価した．重篤な有害事象の詳細を「2.7.6.36.8.2.7.1 その他の重篤な有害事象の叙述」に記載した.

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）

				有害事象								
対象疾患	被験者識別コード	年齢（歳）	性別	PT(MedDRA ver.18.0)	投与後日数	持続日数	転帰	重症度(程度)	重篤性	治験薬の投与状況	処置の有無	因果関係
通年性アレルギー性鼻炎	TAC040-1-065	46	女	腺筋症	315	64	軽快	高度	重篤	継続	有	関係なし

解析対象集団：安全性解析対象集団
投与後日数，持続日数：治験薬投与開始日，発現日を 1 日目として起算する
第 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 12.3.2.1.2-1

2.7.6.36.8.2.6 投与中止に至った有害事象

全期間を通して有害事象のため治験薬の投与を中止した患者はいなかった.

2.7.6.36.8.2.7 死亡，その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

2.7.6.36.8.2.7.1 その他の重篤な有害事象の叙述

被験者識別コード：TAC040-1-065

年齢/性別：46 歳/女性

対象疾患：通年性アレルギー性鼻炎

合併症/既往歴：花粉症，過活動膀胱，便秘，頭痛，子宮腺筋症/なし

重篤な有害事象（PT/医師記載名）：腺筋症/子宮腺筋症の悪化

重症度：高度

重篤な有害事象発現時の併用薬：酸化マグネシウム，アセチルサリチル酸・合成ヒドロタルサイト配合剤

他の有害事象：尿中蛋白陽性，季節性アレルギー，痔核，アレルギー性気管支炎，血中トリグリセリド増加，伝染性紅斑

患者は本剤 20 mg の投与開始から 315 日後に下腹部の激痛を発現した．腹部 Computed Tomography により子宮腺筋症と診断された．当該患者は 2011 年に既に子宮腺筋症の診断を受けており，下腹部の激痛は 2012 年にも経験しており，その際にも手術を勧められていた．本剤投与継続のまま発現 17 日後に下腹部の激痛は消失したが，軽度の鈍痛は継続して感じていた．アスコルビン酸・パントテン酸カルシウム配合剤及びクエン酸第一鉄ナトリウムによる治療を開始した．発現 47 日後に本剤の 52 週間投与を完了した．発現 48 日後（本剤投与終了翌日）に子宮全摘手術

を受け，術後 10 日目に退院した．治験担当医師は退院後約 1 ヶ月間は自宅療養するとの報告を受け，発現 64 日後に転帰を軽快と判断した．

治験担当医師は，当該事象は 2015 年 8 月以降に悪化により手術が決定したが，患者は治験開始以前より子宮腺筋症のため手術を勧められており，当該事象を合併症の自然経過によるものと考え，本剤との因果関係を「関係なし」と判定した．治験依頼者も治験担当医師の意見に同意した．

2.7.6.36.8.2.7.2 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察

全期間を通して死亡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．重篤な有害事象が通年性アレルギー性鼻炎患者で継続治療期に 1 名 1 件（腺筋症）が発現したが，治験担当医師は合併症の自然経過によるものと考え，本剤との因果関係を否定した．

以上より，全期間で発現した重篤な有害事象から，本剤の新たな安全性上の問題を認めなかった．

2.7.6.36.8.2.8 臨床検査値

臨床検査は評価時点［Day 0（ベースライン），4，12，24，36 及び 52 週時］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．

全期間を通して，各評価時の臨床検査値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かった．

また，全期間を通して，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．

通年性アレルギー性鼻炎患者で全期間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は 11/64 名（17.2%）に発現した．その内訳は，血中トリグリセリド増加が 4 名，白血球数増加及び尿中蛋白陽性が各 2 名，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中尿酸増加，ヘモグロビン減少及び尿中ウロビリノーゲン増加が各 1 名であった．これらの有害事象のうち，治験担当医師が副作用と判断した有害事象はなかった．また，継続治療期で発現した臨床検査値に関連した有害事象は，血中トリグリセリド増加が 2 名，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中尿酸増加，ヘモグロビン減少及び白血球数増加が各 1 名であった．

以下に継続治療期で発現した臨床検査値異常の詳細を示した．通年性アレルギー性鼻炎患者で治療期に発現した臨床検査値異常（血中トリグリセリド増加及び尿中蛋白陽性各 2 名，白血球数増加 1 名，尿中ウロビリノーゲン増加 1 名）は「2.7.6.36.8.1.7 臨床検査値」に示した．

血中トリグリセリド増加を発現した 2 名のうち 1 名は投与 36 週時の検査で確認されたが（トリグリセリド値：231 mg/dL），本剤の投与継続のまま発現 29 日後（規定外）の検査で 91 mg/dL となり基準値範囲内に回復したことから，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「関係なし」と評価した．残りの 1 名は，投与終了時の 52 週時の検査で確認されたが（トリグリセリド値：371 mg/dL），発現 8 日後（規定外）の検査で 118 mg/dL となり基準値範囲内に回復した．治験担当医師は食事の影響と考え，本剤との因果関係を「関係なし」と評価した．

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加を発現した 1 名は，投与 24 週時の検査で確認されたが（ALT：80 U/L），本剤の投与継続のままその発現 22 日後（規定外）の検査で 16 U/L と基準値範囲内に回復した．当該患者は 24 週時検査 10 日前から禁煙目的でバレニクリン酒石酸塩錠及び

メトクロプラミド錠を服薬中であった．これらの薬剤を 25 日間服薬し，服薬中止 7 日後の検査で回復したことから，治験担当医師はこの併用薬のためと判断し，本剤との因果関係を「多分関係なし」と評価した．

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を発現した 1 名は，投与終了時の 52 週時の検査で確認されたものであるが（AST : 171 U/L），その発現 22 日後（規定外）の検査で 33 U/L と基準値範囲内に回復した．治験担当医師は 1 年にわたる長期の治験薬曝露後にみられた事象であり，かつ一時的な増加であることから，本剤との因果関係を「関係なし」と評価した．

血中尿酸増加を発現した 1 名は，投与 36 週時の検査で確認されたものであるが（尿酸値 : 7.4 mg/dL），本剤の投与継続のまま発現 29 日後（規定外）の検査で 4.8 mg/dL と基準値範囲内に回復したことから，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「関係なし」と評価した．

ヘモグロビン減少を発現した 1 名は，投与 36 週時の検査で確認されたものであるが（ヘモグロビン量 : 8.8 g/dL），本剤の投与継続のまま発現 22 日後（規定外）の検査で 9.3 g/dL と回復した．当該患者は貧血を合併しており，治験担当医師は合併症のためと判断し，本剤との因果関係を「関係なし」と評価した．

白血球数増加を発現した 1 名は，投与 36 週時の検査で確認されたものであるが（白血球数 : 10450 /μL），本剤の投与継続のまま発現 29 日後（規定外）の検査で 6080 /μL と基準値範囲内に回復したことから，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．

2.7.6.36.8.2.9 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 Day 0（ベースライン），4，8，12，16，20，24，28，32，36，40，44，48 及び 52 週時に測定し，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「全期間最終評価時」として集計した．

全期間を通して，各評価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かった．

全期間に発現した有害事象のうち，バイタルサインに関連した有害事象は継続治療期で 1 名に発現した発熱のみであった．発熱を認めた患者は，本剤投与 126 日後に発現し，翌日回復したため，治験担当医師は偶発的事象と判断し，本剤との因果関係を「関係なし」と評価した．

2.7.6.36.8.2.10 12 誘導心電図

12 誘導心電図は評価時点ごと Day 0（ベースライン），4，12，24，36 及び 52 週時に測定し，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「全期間最終評価時」として集計した．

全期間での各評価時点の QTcF 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を表 2.7.6.36.8.2.10-1 に示した．

ベースラインからの変化量が「60 msec を超える」患者を 52 週時及び全期間最終評価時にそれぞれ 1.9%（1/52 名）及び 1.6%（1/64 名）に，「30 msec を超える 60 msec 以下」の患者を 4 週時では 3.2%（2/63 名），12 週時では 9.7%（6/62 名），24 週時では 5.6%（3/54 名），36 週時では 7.5%（4/53 名），52 週時では 9.6%（5/52 名），全期間最終評価時では 10.9%（7/64 名）に認めたが，これらの患者も含め，実測値が 450 msec を超える患者はいなかった．52 週時にベースラインからの変化量が「60 msec を超える」患者 1 名の QTcF の実測値は，ベースライン時 : 366 msec，4 週時 :

374 msec，12 週時：401 msec，24 週時：404 msec，36 週時：392 msec，52 週時（全期間最終評価時）：436 msec であった．治験担当医師は，QTcF の変化は臨床上問題とならないため，総合的に判断し，有害事象と判断しなかった．また，本剤は，臨床第 I 相単回及び反復投与試験（10055010 試験）の結果から，少なくとも投与 7 日目には血漿中濃度が定常状態に達しているものと考えられるが，「60 msec を超える」患者は，本剤の血漿中濃度が定常状態に達していると考えられる時期に 5 回（4 週，12 週，24 週，36 週及び 52 週）12 誘導心電図を測定しているが，このうち「60 msec を超える」延長を認めたのは 1 回のみ（52 週）であった．加えて，本剤が QTcF の変化に寄与する場合，他の患者にも「60 msec を超える」延長を認めることが考えられるが，「60 msec を超える」患者は 1 名のみであったことから，QTcF の延長と本剤との関連性は低いと考えた．

各評価時の 12 誘導心電図では，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 2.7.6.36.8.2.10-1　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）

項目　QTcF 間隔(msec)			
			通年性アレルギー性鼻炎 (N=64)
時期			n(%)
4w	実測値	評価対象症例数	63
		450 msec 以下	63(100.0)
		450 msec を超える 480 msec 以下	0(0.0)
		480 msec を超える 500 msec 以下	0(0.0)
		500 msec を超える	0(0.0)
	ベースラインからの変化量	評価対象症例数	63
		30 msec 以下	61(96.8)
		30 msec を超える 60 msec 以下	2(3.2)
		60 msec を超える	0(0.0)
12w	実測値	評価対象症例数	62
		450 msec 以下	62(100.0)
		450 msec を超える 480 msec 以下	0(0.0)
		480 msec を超える 500 msec 以下	0(0.0)
		500 msec を超える	0(0.0)
	ベースラインからの変化量	評価対象症例数	62
		30 msec 以下	56(90.3)
		30 msec を超える 60 msec 以下	6(9.7)
		60 msec を超える	0(0.0)
24w	実測値	評価対象症例数	54
		450 msec 以下	54(100.0)
		450 msec を超える 480 msec 以下	0(0.0)
		480 msec を超える 500 msec 以下	0(0.0)
		500 msec を超える	0(0.0)
	ベースラインからの変化量	評価対象症例数	54
		30 msec 以下	51(94.4)
		30 msec を超える 60 msec 以下	3(5.6)
		60 msec を超える	0(0.0)
36w	実測値	評価対象症例数	53
		450 msec 以下	53(100.0)
		450 msec を超える 480 msec 以下	0(0.0)
		480 msec を超える 500 msec 以下	0(0.0)
		500 msec を超える	0(0.0)
	ベースラインからの変化量	評価対象症例数	53
		30 msec 以下	49(92.5)
		30 msec を超える 60 msec 以下	4(7.5)
		60 msec を超える	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 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 12.3.4.2-1 改変

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）（続き）

項目　QTcF 間隔(msec)			
			通年性アレルギー性鼻炎 (N=64)
時期			n(%)
52w	実測値	評価対象症例数	52
		450 msec 以下	52(100.0)
		450 msec を超える 480 msec 以下	0(0.0)
		480 msec を超える 500 msec 以下	0(0.0)
		500 msec を超える	0(0.0)
	ベースラインからの変化量	評価対象症例数	52
		30 msec 以下	46(88.5)
		30 msec を超える 60 msec 以下	5(9.6)
		60 msec を超える	1(1.9)
全期間最終評価	実測値	評価対象症例数	64
		450 msec 以下	64(100.0)
		450 msec を超える 480 msec 以下	0(0.0)
		480 msec を超える 500 msec 以下	0(0.0)
		500 msec を超える	0(0.0)
	ベースラインからの変化量	評価対象症例数	64
		30 msec 以下	56(87.5)
		30 msec を超える 60 msec 以下	7(10.9)
		60 msec を超える	1(1.6)

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 5.3.5.2.1（全期間）項 10055040 CSR 表 12.3.4.2-1 改変

2.7.6.36.9　結論

通年性及び季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に，本剤の長期投与での有効性及び安全性を検討し，以下の結果を得た．

＜有効性＞

(1) 通年性アレルギー性鼻炎

・ 通年性アレルギー性鼻炎患者の TNSS は Day 1～3 の早期からベースラインに比べて改善し，治療期終了時である 12 週時まで持続し，更にその改善は 52 週時まで持続した．日次データの経時グラフより TNSS は投与初日（Day 1）からベースラインに比べて低下し，以降は同程度のスコアにて 27 日間推移することが示された．同様に，TSS 及び T3NSS も Day 1～3 の早期からベースラインに比べて改善し，52 週時まで持続した．また，眼のかゆみ，流涙及び鼻汁回数を除いたすべての症状別スコア（鼻汁，くしゃみ発作，鼻閉，鼻内そう痒感及びくしゃみ回数）もベースラインに比べて 2 週時から改善し，52 週時まで持続した．TOSS では 24 及び 28 週時，眼のかゆみでは 28 週時，流涙では 24，28 及び 32 週時，鼻汁回数では 28 週時を除き，Day 1～3 の早期からベースラインに比べて改善を示した．ただし，TNSS を含むすべての症状別スコアで，24，28 及び 32 週時の期間平均変化量は 20 週時と比べて小さくなる傾向がみられたが，36 週時以降は 20 週時と同程度で推移した．

- QOL スコアでは，パート I の合計スコア（JRQLQ No1 パート I : 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 6 症状の合計スコア）は，2 週時からベースラインに比べて改善し，52 週時まで持続した．52 週時及び全期間最終評価時ではすべてのパート I の症状別スコアがベースラインに比べて改善した．パート II の合計スコア（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）も 2 週時からベースラインに比べて 24 週時を除き改善し，52 週時まで持続した．パート II の項目で日常生活スコア，睡眠スコア，身体スコアは 2 週時からベースラインに比べて改善し，52 週時まで持続した．社会生活スコアは，36 及び 52 週時でのみベースラインからの改善を認め，精神生活スコアは 52 週時でのみベースラインからの改善を認め，戸外活動スコアはすべての評価時でベースラインからの改善を認めなかった．パート III（総括的状態のスコア）は 2，12，36 及び 52 週時でベースラインに比べて改善した．
- 日常生活の支障度スコアは 2 週時からベースラインに比べて 28 週時を除き改善し，52 週時まで持続した．その期間平均変化量は 2 週時から治療期終了時である 12 週時まで同程度で推移したものの，24，28 及び 32 週時の変化量は 20 週時と比べて小さく，36 週時以降は 20 週時とほぼ同程度の変化量で推移した．
- 治療改善率では改善（改善＋著明改善＋消失）と評価された患者の割合は治療期終了時である 12 週時で 45.2%（28/62 名），継続治療期終了時である 52 週時で 61.5%（32/52 名）であった．なお，悪化と評価された患者の割合は 12 週時で 12.9%（8/62 名），52 週時で 5.8%（3/52 名）であった．
- 鼻腔所見でのベースラインからの改善は，下鼻甲介粘膜の腫脹では 4 週時，下鼻甲介粘膜の色調では 2 週時，水様性分泌量では 8 週時及び鼻汁の性状では 12 週時から認めた．下鼻甲介粘膜の腫脹，下鼻甲介粘膜の色調は 24，28 及び 32 週時には 20 週時と比べてわずかに悪化する傾向を示したが，36 週時以降は下鼻甲介粘膜の色調及び鼻汁の性状の 40 週時を除きすべての項目でベースラインに比べて改善した．
- 全般的治療満足度は，スコア 4（満足）又はスコア 5（極めて満足）と評価した患者の割合は，2 週時で 27.0%（17/63 名），12 週時で 35.5%（22/62 名），24 週時で 48.1%（26/54 名），36 週時で 52.8%（28/53 名），52 週時で 61.5%（32/52 名）及び全期間最終評価時で 50.0%（32/64 名）であり，治療期終了時である 12 週まで投与期間に依存して高くなる傾向を示し，継続治療期では安定した推移を示し，効果の減弱を認めなかった．
- 部分集団解析で，性別（女，男），本登録前 3 日間の TNSS の合計別（16 以上 23 点以下，24 点以上），ベースラインのアレルギー性鼻炎症状の重症度分類別（重症以上，中等症以下）及び季節性アレルギー性鼻炎の合併の有無別のいずれの部分集団も，各評価時の TNSS はベースラインに比べて早期から改善し，本登録前 3 日間の TNSS の合計別（16 以上 23 点以下）の集団の 28 週時を除き 52 週時まで持続した．なお，本登録前 3 日間の TNSS の合計別（16 以上 23 点以下，24 点以上）の部分集団では，24 点以上の集団は 16 以上 23 点以下の集団に比べてベースライン値が高く，各評価時の期間平均変化量が大きい傾向を認めた．同様に，ベースラインのアレルギー性鼻炎症状の重症度分類別（重症以上，中等症以下）の部分集団でも，重症以上の集団は中等症以下の集団に比べてベースライン値が高く，各評価時の期間平均変化量が大きい傾向を認めた．また，季節性アレルギー性鼻炎の合併なしの集団では全期間を通じて TNSS は安定していたが，合併ありの集団では，花粉飛散期であった 24，28 及び 32 週時の期間平均変化量が 20 週時と比べて小さくなる傾向を示した．

(2) 季節性アレルギー性鼻炎

2015 年のスギ・ヒノキ花粉飛散状況と本試験の患者来院状況の関係から，4 週の評価時期まではある程度の花粉飛散数があったが，4 週の評価時期を過ぎると花粉飛散数は少なくなっていたことから，季節性アレルギー性鼻炎の有効性は，4 週までの評価時期を用いることとした．

- 季節性アレルギー性鼻炎患者の TNSS は Day 1～3 の早期からベースラインに比べて改善し，4 週の評価時期でも効果の減弱を認めなかった．日次データの経時グラフより，TNSS は投与初日（Day 1）からベースラインに比べて低下し，Day 27 まで変動はあるものの投与期間依存的に低下することが示された．同様に，TOSS，TSS 及び T3NSS も Day 1～3 の早期からベースラインに比べて改善し，4 週の評価時期で効果の減弱を認めなかった．また，すべての症状別スコア（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，くしゃみ回数）もベースラインに比べていずれの期間も改善し，4 週の評価時期で効果の減弱を認めなかった．
- QOL スコアでは，パート I の合計スコアは，4 週時にベースラインに比べて改善した．4 週時に鼻づまり及び涙目を除くすべてのパート I の症状別スコアがベースラインに比べて改善した．パート II の合計スコアも 4 週時にベースラインに比べて改善した．4 週時に日常生活スコア及び社会生活スコアを除くすべてのパート II の症状別スコアがベースラインに比べて改善した．パート III もベースラインに比べていずれの評価時も改善した．
- 日常生活の支障度スコアは，ベースラインに比べて 4 週まで改善し，効果の減弱を認めなかった．
- 治療改善率では，改善（改善＋著明改善＋消失）と評価した患者の割合は，2 週で 48.3%（28/58 名），4 週で 55.2%（32/58 名）あり，投与期間依存的に改善の割合は高くなる傾向を示した．
- 鼻腔所見では，2 週時で下鼻甲介粘膜の腫脹の悪化を認めた以外に，改善は示さなかった．
- 全般的治療満足度ではスコア 4（満足）又はスコア 5（極めて満足）と評価した患者の割合は，2 週時で 53.4%（31/58 名）であった．
- 部分集団解析では，性別（女，男）及びベースラインのアレルギー性鼻炎症状の重症度分類別（重症以上，中等症以下）のいずれの部分集団も，各評価時の TNSS はベースラインに比べて改善した．なお，ベースラインのアレルギー性鼻炎症状の重症度分類別（重症以上，中等症以下）の部分集団では，重症以上の集団は中等症以下の集団に比べてベースライン値がやや高く，各評価時の期間平均変化量がやや大きい傾向を認めた．

＜安全性＞

(1) 治療期（12 週間）での安全性評価（通年性及び季節性アレルギー性鼻炎）

- 治療期に死亡した患者，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．
- 有害事象の発現割合は 24.6%（30/122 名）であり，発現割合が最も高かった有害事象は，鼻咽頭炎が 8.2%（10/122 名）であった．次いで発現割合が高かった有害事象は，口渇，血中トリグリセリド増加，尿中蛋白陽性，頭痛及び上気道の炎症が各 1.6%（2/122 名）であり，その他の有害事象は発現割合がいずれも 0.8%（1/122 名）であった．これらの有害事象の程度はすべて軽度又は中等度であり，高度な有害事象は発現しなかった．

- SOC「神経系障害」に分類される有害事象として，軽度の頭痛が 1.6%（2/122 名）に発現した．このうち，治験担当医師が副作用と判断した頭痛（1 名）は，本剤投与開始日に発現し，投与継続のまま発現 34 日目に回復した．また，当該患者は回復後に頭痛の再発を認めなかった．
- 副作用の発現割合は 3.3%（4/122 名）であり，いずれも軽度であった．その内訳は，口渇が 1.6%（2/122 名），上腹部痛及び頭痛が各 0.8%（1/122 名）であった．
- 有害事象の発現時期別の発現割合では，本剤を 12 週まで継続投与した場合に，有害事象の発現割合が投与期間の延長に応じて増加するという傾向は認めず，また，発現割合が明らかに高くなる有害事象や遅発性が疑われる有害事象もなかった．副作用も同様の結果であった．
- 12 誘導心電図，臨床検査値及びバイタルサインでは，12 週まで継続投与した場合に，臨床的に問題となる変動や異常を認めなかった．

(2) 全期間（治療期及び継続治療期，最長 52 週間）での安全性評価（通年性アレルギー性鼻炎）

- 通年性アレルギー性鼻炎患者の全期間を通して，死亡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．重篤な有害事象が継続治療期に 1 名 1 件（腺筋症）発現したが，治験担当医師は合併症の自然経過によるものと考え，本剤との因果関係を否定した．
- 有害事象の発現割合は 73.4%（47/64 名）であり，発現割合の最も高かった有害事象は季節性アレルギー（医師記載名：花粉症の悪化）で，51.6%（33/64 名）であった．次いで発現割合が高かった有害事象は，鼻咽頭炎が 20.3%（13/64 名），血中トリグリセリド増加が 6.3%（4/64 名），頭痛が 4.7%（3/64 名）であった．有害事象の程度は，重篤な有害事象と判断された腺筋症が高度であったことを除き，その他はすべて軽度又は中等度であった．なお，治療期（12 週間投与）で通年性アレルギー性鼻炎患者に発現した何らかの有害事象の発現割合は 31.3%（20/64 名）であり，治療期と比べて全期間での何らかの有害事象の発現割合が高かったが，増加の主な原因は季節性アレルギーであり，時期的なものであった．
- SOC「神経系障害」に分類される有害事象は軽度の頭痛のみで 4.7%（3/64 名）であった．これらのうち，治験担当医師が副作用と判断した頭痛（1 名）については，上述の「(1) 治療期（12 週間）での安全性評価」の項に示した．
- 副作用の発現割合は 6.3%（4/64 名）であった．その内訳は，口渇が 3.1%（2/64 名），上腹部痛及び頭痛が各 1.6%（1/64 名）であった．副作用の程度はいずれも軽度であった．
- 本剤の最長 52 週までの継続投与の影響は，季節性アレルギーを除くと投与継続により発現割合が明らかに高くなる有害事象はなかった．また，治療期（12 週）と比べて遅発性が疑われる有害事象はなかった．副作用はいずれも投与後 2 週以内に発現し，投与期間の延長に応じて副作用が増加するという傾向は認めなかった．
- 12 誘導心電図の 52 週時評価で，ベースラインからの変化量が「60 msec を超える」患者を 1 名［ベースライン時：366 msec，52 週時（最終評価時）：436 msec］に認めたが，治験担当医師は有害事象と判断しなかったこと，及び本剤の血漿中濃度が定常状態に達していると考えられる時期に測定した 5 回のうちの 1 回のみの発現であり，加えて本剤が QTcF の変化に寄与する場合，他の患者にも「60 msec を超える」延長を認めることが考えられるが，「60 msec を超える」患者は 1 名のみであったことから，QTcF の延長と本剤との関連性は低いと考えた．
- 本剤を最長 52 週まで継続投与した場合に，臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に問題となる変動や異常を認めなかった．

以上のことから，通年性及び季節性アレルギー性鼻炎患者に対し，本剤 20 mg を最長 52 週間投与した安全性に問題はないと考えた．また，本剤 20 mg 1 日 1 回投与は，通年性及び季節性アレルギー性鼻炎症状を投与後早期から改善し，有効性評価期間（通年性：52 週，季節性：4 週）を通じてその効果は減弱することなく持続したことから，本剤は，通年性及び季節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示された．

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］

2.7.6.37.1　試験方法の概略

表題	慢性蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象とした TAC-202 の臨床第 III 相長期投与試験
実施地域	国内
実施期間	2014 年 5 月 15 日（最初の患者の同意取得日） 2014 年 10 月 29 日（治療期 12 週間の最終データ日） 2015 年 8 月 4 日（最後の患者の治験終了日）
開発段階	第 III 相試験
目的	慢性蕁麻疹及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎，痒疹及び皮膚そう痒症）に伴うそう痒患者を対象に，ビラスチン（以下，本剤）の長期投与での安全性及び有効性を検討する．
試験方法	非盲検，単群，多施設共同試験
患者数	【計画時】 慢性蕁麻疹：50 名 皮膚疾患に伴うそう痒：120 名（湿疹・皮膚炎群：70 名，痒疹群：20 名，皮膚そう痒症：30 名） 【解析時】 仮登録例 205 名 本登録例 198 名：慢性蕁麻疹 56 名，皮膚疾患に伴うそう痒 141 名（湿疹・皮膚炎群 85 名，痒疹群 24 名，皮膚そう痒症 32 名），疾患名不明 1 名 安全性解析対象集団 197 名：慢性蕁麻疹 56 名，皮膚疾患に伴うそう痒 141 名（湿疹・皮膚炎群 85 名，痒疹群 24 名，皮膚そう痒症 32 名） 長期有効性評価例 195 名：慢性蕁麻疹 55 名，皮膚疾患に伴うそう痒 140 名（湿疹・皮膚炎群 85 名，痒疹群 24 名，皮膚そう痒症 31 名） Per protocol set（PPS）172 名：慢性蕁麻疹 51 名，皮膚疾患に伴うそう痒 121 名（湿疹・皮膚炎群 77 名，痒疹群 17 名，皮膚そう痒症 27 名）
患者数の設定根拠	本試験は類薬の過去の試験を参考に目標患者数を設定しており，統計学的根拠により目標患者数を設定していない． 日米欧医薬品規制調和国際会議ガイドライン E1「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」では致命的でない疾患の治療のために長期間の投与（6 ヶ月以上にわたり継続的に，又は繰り返し間歇的に）が想定される新医薬品の安全性を評価するためには，当該医薬品を 12 ヶ月間投与して成績を得る必要がある旨が示されている．また，100 名の患者に対して最低 1 年間投与して得られた成績は，安全性データベースの一部として採用できると考えられる旨が示されている． しかし，抗ヒスタミン薬による慢性蕁麻疹の治療は一般的に 3 ヶ月程度で薬効を判断することとされており，本試験の他の対象疾患もすべての患者が 6 ヶ月以上にわたる投与を必要としないこともある．そこで，12 週間以上投与した患者を 100 名程度集積することを本試験の目標とした．直近に実施された類薬（ベシル酸ベポタスチン）の慢性蕁麻疹患者を対象とした 12 週間の長期投与試験では，治験薬投与患者数に対して適切に 12 週間の評価が実施された患者数の割合は約 65%であった．本試験ではより確実に 12 週投与完遂患者を集積するため脱落率を

	約 40%と推測し，全体患者数を 170 名と設定した. 慢性蕁麻疹の患者数は，上記の類薬を含めた直近で実施された 2 試験（ベシル酸ベポタスチン，塩酸オロパタジン）の実施予定患者数が 50 名であったことを参考に 50 名と設定した. 日本皮膚科学会学術委員会による疫学調査の結果から痒疹の例数は慢性蕁麻疹の例数の約 40%であり，本試験で集積可能な患者数を 20 名と考えた．また，類薬の有効性評価例数として最少患者数は，塩酸オロパタジンの皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象とした一般臨床試験の多形滲出性紅斑の有効性評価例は 18 名であった．このことから，本患者数（20 名）で本疾患に対する評価も可能と判断した. 皮膚そう痒症は，直近に実施された類薬（フェキソフェナジン，ベシル酸ベポタスチン）での一般臨床試験の皮膚そう痒症の有効性評価例数（40 名，44 名）を参考に患者数の設定を検討した．本疾患は類薬が臨床試験を実施した時期に比べて多くの医薬品が販売されており，患者の集積は困難となっている．以上から，皮膚そう痒症の患者数は 30 名と設定した. 湿疹・皮膚炎は，対象患者が本試験での他疾患よりも非常に多く存在することから全体患者数と設定した 170 名に対する不足数を湿疹・皮膚炎で集積することとし，70 名と設定した.
試験対象集団及び主要な組入れ基準	1. 対象：慢性蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒患者 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. 【慢性蕁麻疹】 <u>仮登録時</u> (1) 同意取得 4 週間以上前から，原因不明の発疹を繰り返す慢性蕁麻疹と診断され，本登録時の基準を満たすと予測される (2) 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（性別は問わない） (3) 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 日間の患者評価で，かゆみのスコア（1 日のスコアは日中，夜間の合計）の合計が 8 点以上（最大 24 点）である (2) 本登録前 3 日間の患者評価で，発斑の評価基準における総合スコアの合計が 5 点以上（最大 9 点）である (3) 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が 80%以上である 【皮膚疾患に伴うそう痒】 <u>仮登録時</u> (1) 皮膚疾患に伴うそう痒のいずれかの群に該当する疾患であると診断され，同意取得時の問診で，本登録時の基準を満たすと予測される (2) 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（性別は問わない） (3) 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 日間の患者評価で，かゆみのスコア（1 日のスコアは日中，夜間の合計）の

	合計が 8 点以上（最大 24 点）である (2) 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は除外することとした. 【慢性蕁麻疹，皮膚疾患に伴うそう痒（共通)】 仮登録時 (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）や自己免疫疾患（膠原病など）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) 直近の慢性蕁麻疹又は皮膚疾患に伴うそう痒治療に対し，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 (3) 皮膚感染症（真菌性，細菌性，ウィルス性等）に罹患している，ただし足白癬・爪白癬等症状発現部位が限局しており本試験の対象疾患と明らかに区別できる場合, 除外基準に抵触しないものとする (4) 以下の皮膚疾患を合併している，ただし，誘発因子が特定され，かつその因子による症状発現部位や時期が本試験の対象疾患と明らかに区別できる場合, 除外基準に抵触しないものとする ・ 血管性浮腫 ・ コリン性蕁麻疹 ・ 物理性蕁麻疹（機械性，寒冷，日光，温熱，遅延性圧，水，振動） ・ アスピリン蕁麻疹 ・ 血管炎や膠原病による蕁麻疹 ・ その他の誘因の明らかな蕁麻疹 ・ 甲状腺に関連する蕁麻疹 ・ 色素性蕁麻疹 ・ 食物依存性運動誘発アナフィラキシー ・ Schnitzler 症候群 ・ クリオピリン関連周期性症候群 ・ 乾癬 ・ 魚鱗癬 (5) 抗ヒスタミン薬又は治験薬の成分に対し，過敏症の既往がある (6) 本剤を過去に服薬したことがある (7) 紫外線療法を実施中 (8) 本登録時の除外基準(1)～(5)の規定に抵触することが明らかである (9) 妊婦，授乳婦，治験期間中妊娠の予定のある女性患者，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）

	(10) 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 本登録時 (1) 以下に示す前治療薬を本登録日前 6 日以内に服薬した（外用剤及び一般用医薬品を含む） ・ 抗ヒスタミン薬（H_2受容体拮抗薬を含む，抗ヒスタミン薬を含む感冒薬を含む，エバスチンを除く） ・ 抗アレルギー作用を有する薬剤（トロンボキサン A_2 合成阻害薬・受容体拮抗薬，プロスタグランジン D_2 受容体拮抗薬，ロイコトリエン受容体拮抗薬，メディエーター遊離抑制薬，Th2 サイトカイン阻害薬） ・ 非ステロイド系抗炎症剤 ・ ワクシニアウィルス接種家兎炎症皮膚抽出液（ノイロトロピン） ・ 抗プラスミン剤（トラネキサム酸など） ・ グリチルリチン製剤 ・ ジアフェニルスルホン ・ 向精神薬（抗精神病薬，抗うつ薬，睡眠薬及び抗不安薬） ・ 止痒薬（プレガバリン，クロタミトンを含む） ・ その他，対象疾患に対する効果を期待して使用する薬剤（漢方薬を含む） (2) 以下に示す前治療薬を本登録日前 7 日以内に服薬した患者 ・ エバスチン (3) 以下に示す前治療薬を本登録日前 21 日以内に服薬した（外用剤及び一般用医薬品を含む），ただし併用可能薬として治験期間中に使用する場合は除く ・ 副腎皮質ステロイド薬（デポ剤を除く） ・ タクロリムス水和物 ・ 免疫学的治療薬（メトトレキサート，シクロホスファミド，ミコフェノール酸モフェチル，オマリズマブ等） ・ 女性ホルモン製剤 (4) 以下に示す前治療薬を本登録日前 30 日以内に服薬した（外用剤を含む），ただし併用可能療法として治験期間中に使用する場合は除く ・ 副腎皮質ステロイド薬（デポ剤） ・ P 糖タンパク質阻害作用を有する薬剤（ケトコナゾール，エリスロマイシン，シクロスポリン，ジルチアゼム等） ・ 特異的免疫療法，非特異的変調療法 (5) 以下に示す前治療薬を本登録日前 90 日以内に服薬した（外用剤を含む） ・ 他の治験薬 (6) 仮登録時の除外基準のいずれかに該当した (7) 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 4. 継続治療期移行基準 以下の基準に合致する患者は継続治療期に移行することを可能とした. (1) 患者［及び法的保護者（代諾者）（患者が未成年の場合）］が TAC-202 の継続投与を希望していること (2) 慢性蕁麻疹においては total symptom score（TSS）［発斑の総合スコアとかゆみスコア（日中及び夜間の平均）の評価日における合計スコア］，皮膚疾患に伴うそう痒においては

	かゆみスコア（日中及び夜間の平均）のベースライン（本登録前 3 日間と本登録日の計 4 日間の平均）に対する治療期 12 週時の期間平均変化量により症状の改善が認められており，安全性上も高度な副作用の発現などがなく，治験責任医師又は治験分担医師が継続治療を行ううえで問題ないと判断していること (3) 継続治療期中に規定された観察・検査が実施可能であること
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]） 【用法・用量】 本剤 20 mg 錠を 1 回 1 錠投与した. 朝食の 1 時間以上前又は 2 時間以上後，午前中の間に 1 日 1 回経口投与した.
治療期間	観察期：仮登録日から本登録日（仮登録日後 4～14 日に，本登録を行うこととした） 治療期：本登録日の翌日より 12 週間 継続治療期：最長 40 週間（継続治療期移行基準に合致した患者のみ）
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の集団 本登録例：本試験に本登録されたすべての患者の集団 安全性解析対象集団：本登録例のうち，治験薬が 1 回でも投与された患者の集団 長期有効性評価例：安全性解析対象集団のうち，選択基準を満たし，除外基準に抵触しない患者で，治療期に以下のいずれかの有効性に関する評価項目のデータが存在する患者 ・ 慢性蕁麻疹：1 日分（日中及び夜間）の total symptoms score（TSS） ・ 皮膚疾患に伴うそう痒：1 日分（日中及び夜間）のかゆみスコア PPS：長期有効性評価例から，以下のいずれかの条件を満たす患者を除いた集団 ・ 治験薬投与不遵守例（治療期 12 週間の服薬率 80%未満） ・ 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 a) ・ 治療期に有効性評価項目の評価が不十分（評価時期の患者日記の評価がいずれかの時期で 80%未満）な患者 b) a) 併用禁止薬と同様に主要評価項目の評価に影響を及ぼすことが考えられる併用禁止療法についても記載が必要であると判断し，併用禁止療法を追記した［治験実施計画書 Ver.P04（2014 年 8 月 22 日）で変更］ b) 国内で実施している他試験と解析対象集団の定義を合わせるために，他試験の解析対象集団定義の修正に伴い“治験担当医師評価が実施されていない”を削除した［治験実施計画書 Ver.P04（2014 年 8 月 22 日）で変更］ 【有効性】 主要評価項目： 有害事象及び副作用の発現割合 副次評価項目： 【有効性評価項目】 慢性蕁麻疹 (1) TSS［発斑の総合スコアとかゆみスコア（日中及び夜間の平均）の評価日における合計スコ

ア］の期間平均変化量[*1]

(2) TSS

(3) 各発斑スコア（紅斑，膨疹及び総合スコア）及び各かゆみスコア（日中，夜間，日中及び夜間の平均）の期間平均変化量[*1]

(4) 各発斑スコア（紅斑，膨疹及び総合スコア）及び各かゆみスコア（日中，夜間，日中及び夜間の平均）

(5) 全般改善度

(6) 生活の質（QOL）スコアの変化量[*2]［皮膚科用 QOL 質問票（DLQI）］

皮膚疾患に伴うそう痒

(1) かゆみスコア（日中，夜間，日中及び夜間の平均）の期間平均変化量[*1]

(2) かゆみスコア（日中，夜間，日中及び夜間の平均）

(3) 全般改善度

(4) 皮疹の状態の変化量[*2]（皮膚疾患に伴うそう痒の湿疹・皮膚炎群及び痒疹群のみ）

(5) 皮疹の状態（皮膚疾患に伴うそう痒の湿疹・皮膚炎群及び痒疹群のみ）

(6) QOL スコアの変化量[*2]（DLQI）

*1：期間平均変化量は，期間平均変化量 1 と期間平均変化量 2 の 2 つの算出方法で算出した

期間平均変化量 1：各評価項目のベースライン（本登録前 3 日間と本登録日の計 4 日間の平均）スコアに対する Day 1 から Day 3 の 3 日間の平均スコアの変化量

期間平均変化量 2：各評価項目のベースラインスコアに対する各規定来院前 7 日間の平均スコアの変化量

*2：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：

発斑の評価基準（患者評価）

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

かゆみの評価基準（患者評価）

スコア	かゆみ	
	日中の症状	夜間の症状
0	ほとんど，かゆみを感じない	ほとんど，かゆみを感じない
1（軽症）	時にむずむずするが，かく程ではない	かかなくても眠れる
2（中等症）	時に手がゆき，軽くかく	かけば眠れる
3（重症）	かなりかゆくて，人前でもかく	かゆくて目が覚める
4（最重症）	いてもたってもいられないかゆみ	かゆくてほとんど眠れない

全般改善度（治験担当医師評価）

スコア	全般改善度
1. 著明改善	そう痒及び発斑（膨疹・紅斑）がいずれも消失するか，そう痒が消失して発斑（膨疹・紅斑）が著しく軽快したもの
2. 中等度改善	そう痒及び発斑（膨疹・紅斑）がいずれもかなり軽快したもの
3. 軽度改善	そう痒及び発斑（膨疹・紅斑）がやや軽快したもの
4. 不変	そう痒及び発斑（膨疹・紅斑）に変化が認められなかったもの
5. 悪化	そう痒及び発斑（膨疹・紅斑）が悪化したもの
6. 判定不能	ベースライン又は治験薬投与後の情報のいずれか一方又は両方欠如するもの

皮疹の状態の評価基準（治験担当医師評価）

スコア*	皮疹の状態
0	なし
1（軽微）	炎症症状に乏しく乾燥症状主体
2（軽症）	乾燥および軽度の紅斑，鱗屑などを主体とする
3（中等症）	中等度までの紅斑，鱗屑，少数の丘疹，掻破痕などを主体とする
4（重症）	高度の腫脹/浮腫/浸潤ないし苔癬化を伴う紅斑，丘疹の多発，高度の鱗屑，痂皮の付着，小水疱，びらん，多数の掻破痕，痒疹結節などを主体とする

* 患者の掻破痕，紅斑，浮腫/丘疹，滲出液/痂皮，苔癬化等の皮疹の状態を観察し，その程度を総合的に勘案して 5 段階で判定することとした

【安全性評価項目】

(1) 有害事象及び副作用の発現時期別発現割合

(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) 臨床検査の各評価時点の要約統計量，各患者の推移

(4) 血圧・脈拍数・体温の各評価時点の要約統計量

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：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】

安全性解析対象集団を対象に，対象疾患ごと（慢性蕁麻疹，湿疹・皮膚炎，痒疹，皮膚そう痒症），全例での有害事象及び副作用の発現割合及びその 95%信頼区間を推定した．

【副次評価項目】

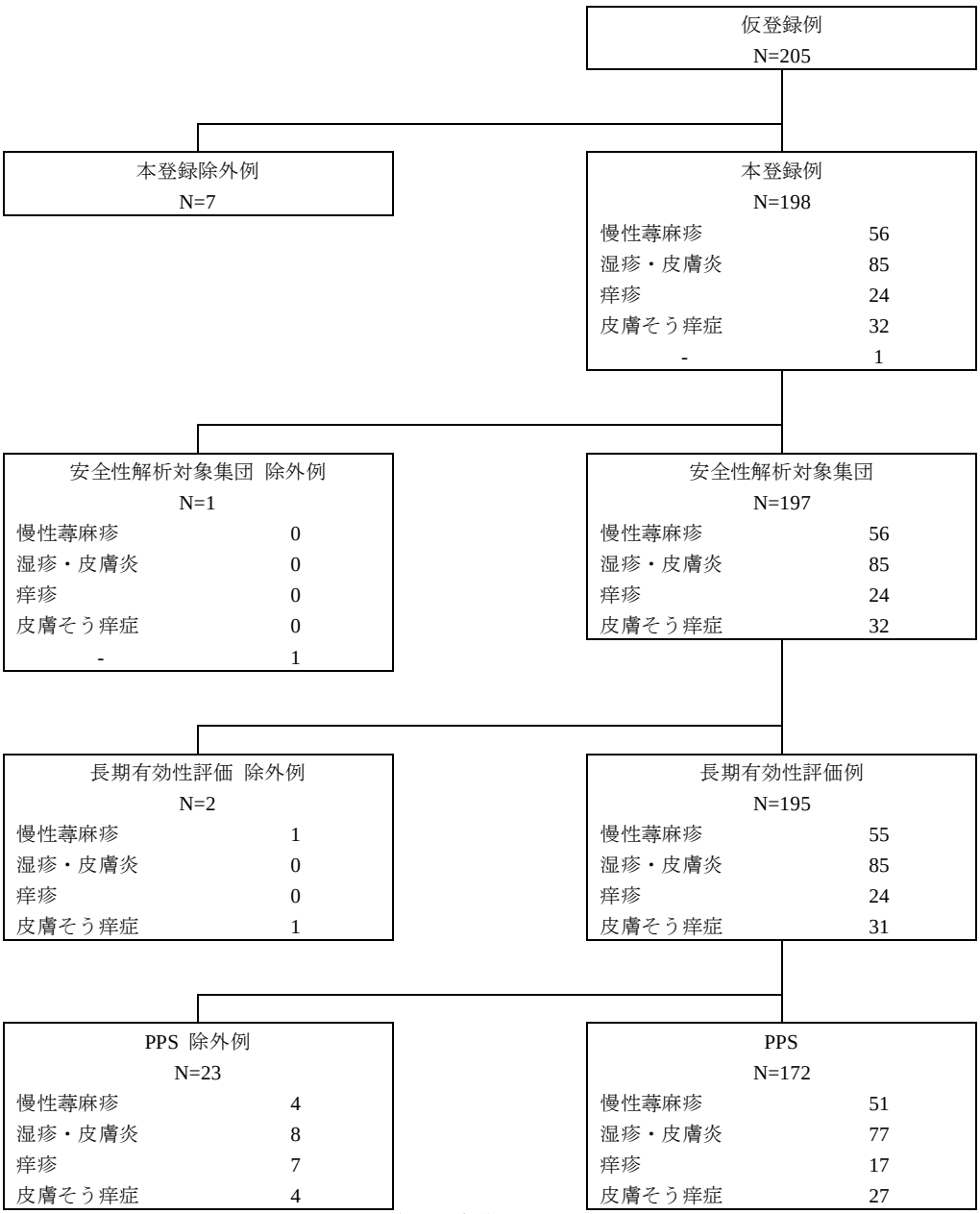
	対象疾患ごと（慢性蕁麻疹，湿疹・皮膚炎，痒疹，皮膚そう痒症）及び湿疹・皮膚炎，痒疹，皮膚そう痒症の 3 つの対象疾患を併合して，以下の解析を実施した．信頼区間推定の信頼区間は両側 95%とした． ＜慢性蕁麻疹＞ (1) TSS の期間平均変化量 (2) TSS (3) 各発斑スコア（紅斑，膨疹及び総合スコア）及び各かゆみスコア（日中，夜間，日中及び夜間の平均）の期間平均変化量 (4) 各発斑スコア（紅斑，膨疹及び総合スコア）及び各かゆみスコア（日中，夜間，日中及び夜間の平均） (5) 全般改善度 (6) QOL スコアの変化量（DLQI） ≪解析方法≫ 長期有効性評価例及び PPS を対象に以下の解析を行った． (1)，(3)，(6)は要約統計量を算出した． (2)，(4)，(5)は各測定時点での分布を要約し，経時的な変動を図示した． ＜皮膚疾患に伴うそう痒＞ (1) かゆみスコア（日中，夜間，日中及び夜間の平均）の期間平均変化量 (2) かゆみスコア（日中，夜間，日中及び夜間の平均） (3) 全般改善度 (4) 皮疹の状態の変化量（皮膚疾患に伴うそう痒の湿疹・皮膚炎群及び痒疹群のみ） (5) 皮疹の状態（皮膚疾患に伴うそう痒の湿疹・皮膚炎群及び痒疹群のみ） (6) QOL スコアの変化量（DLQI） ≪解析方法≫ 長期有効性評価例及び PPS を対象に以下の解析を行った． (1)，(4)，(6)は要約統計量を算出した． (2)，(3)，(5)は各測定時点の分布を要約し，経時的な変動を図示した． 【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，対象疾患ごと（慢性蕁麻疹，湿疹・皮膚炎，痒疹，皮膚そう痒症）及び全例を用いて，以下の解析を実施した． (1) 有害事象及び副作用の発現時期別発現割合 1) 有害事象の発現時期別の発現割合及びその 95%信頼区間を推定した 2) 副作用を対象とし，1)と同様の解析を行った (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) 有害事象の項目別の発現割合及びその 95%信頼区間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，1)と同様の解析を行った (3) 臨床検査

	臨床検査項目の各評価時点の要約統計量を表示した. (4) 血圧・脈拍数・体温 血圧・脈拍数・体温の各評価時点の要約統計量を表示した. 安全性解析対象集団全例を対象に，以下の解析を行った. (1) 臨床検査 臨床検査項目の各患者の推移図を作成した.
報告書の日付	[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治療期 12 週間） [redacted]年[redacted]月[redacted]日（治療期 12 週間及び継続治療期）

2.7.6.37.2 患者の内訳

患者の内訳を図 2.7.6.37.2-1 に示した.

本試験への仮登録例は 205 名であり, このうち 7 名が本登録除外となったため, 本登録例は 198 名であった. このうち安全性解析対象集団は 197 名（慢性蕁麻疹 56 名，湿疹・皮膚炎群 85 名，痒疹群 24 名及び皮膚そう痒症 32 名），長期有効性評価例は 195 名（慢性蕁麻疹 55 名，湿疹・皮膚炎群 85 名，痒疹群 24 名及び皮膚そう痒症 31 名），PPS は 172 名（慢性蕁麻疹 51 名，湿疹・皮膚炎群 77 名, 痒疹群 17 名及び皮膚そう痒症 27 名）であった. 本剤の投与を受けなかった 1 名は, ウェブ登録システムでの本登録処理後，同日に除外基準に抵触していたことが発覚し，治験薬投与前に治験を中止とした患者であった. また，本患者は疾患群に分類はせず，各図表では「－」と記載した.



解析対象集団：仮登録例
第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 図 11.1-1

図 2.7.6.37.2-1　患者の内訳（全期間）（10055060 試験）

2.7.6.37.2.1　　投与中止状況

終了・中止理由を表 2.7.6.37.2.1-1 に示した.

本登録例 198 名のうち，治療期中に 16 名（8.1%）が治験を中止し，治療期 12 週間を完了した患者は 181 名（91.4%）であった．治療期を完了したが継続治療期移行基準を満たさず治験を終了した患者は 15 名（7.6%），継続治療期へ移行した患者は 166 名（83.8%）（慢性蕁麻疹 51 名，湿疹・皮膚炎群 67 名，痒疹群 19 名及び皮膚そう痒症 29 名）であった.

治療期の中止理由で最も多かったものは，「治験薬の効果が不十分又は症状が悪化し，治験責任医師又は治験分担医師が中止すべきと判断した場合」及び「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」が各 6 名であった．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 3 名，「被験者が本試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 1 名であった.

継続治療期移行基準を満たさず治験を終了した患者で，満たさなかった基準は多いものから「被験者［及び法的保護者（代諾者）（被験者が未成年の場合)］が本剤の継続投与を希望していること」8 名，「慢性蕁麻疹においては TSS［発斑の総合スコアとかゆみスコア（日中及び夜間の平均）の評価日における合計スコア]，皮膚疾患に伴うそう痒においてはかゆみスコア（日中及び夜間の平均）のベースライン（本登録前 3 日間と本登録日の計 4 日間の平均）に対する治療期 12 週時の期間平均変化量により症状の改善が認められており，安全性上も高度な副作用の発現などがなく，治験責任医師又は治験分担医師が継続治療を行ううえで問題ないと判断していること」7 名及び「継続治療期中に規定された観察・検査が実施可能であること」1 名であった（複数基準を満たさなかった患者は重複して集計した）．また，「慢性蕁麻疹においては TSS［発斑の総合スコアとかゆみスコア（日中及び夜間の平均）の評価日における合計スコア]，皮膚疾患に伴うそう痒においてはかゆみスコア（日中及び夜間の平均）のベースライン（本登録前 3 日間と本登録日の計 4 日間の平均)に対する治療期 12 週時の期間平均変化量により症状の改善が認められており，安全性上も高度な副作用の発現などがなく，治験責任医師又は治験分担医師が継続治療を行ううえで問題ないと判断していること」に該当した 7 名はいずれも皮膚疾患に伴うそう痒患者であり，このうち 6 名はベースラインに対する治療期 12 週時のかゆみスコアの期間平均変化量に症状の改善を認めなかった．残りの 1 名は治療期に服薬不遵守を繰り返しており，改善が見込めないと治験担当医師が判断したため継続治療期へ移行しなかった．

継続治療期に移行した患者 166 名で，継続治療期 40 週未満に治験を終了した患者は 44/166 名（26.5%），継続治療期 40 週間を終了した患者は 122/166 名（73.5%）であり，継続治療期 40 週未満の終了理由で最も多かったものは，「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 14 名であり，次いで「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 9 名，「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 8 名，「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」が 5 名，「有害事象の発現により投与継続が困難な場合」及び「被験者又は法的保護者（代諾者）から治験薬投与継続終了の申し出があった場合」が各 3 名，「治験実施手順の重大な不遵守が認められた場合」及び「被験者の妊娠がわかった場合」が各 1 名であった．

対象疾患別では，慢性蕁麻疹は 3/56 名（5.4%）が治療期中に治験を中止し，治療期 12 週間を完了した患者は 53/56 名（94.6%）であった．治療期を完了したが継続治療期移行基準を満たさず治験を終了した患者は 2/56 名（3.6%），継続治療期へ移行した患者は 51/56 名（91.1%）であった．継続治療期を 40 週未満で終了した患者は 8/56 名（14.3%），継続治療期 40 週間を終了した患者は 43/56 名（76.8%）であった．治療期の中止理由は，「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」，「被験者が本試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」及び「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」が各 1 名であった．満たさなかった継続治療期移行基準は，「被験者［及び法的保護者（代諾者）（被験者が未成年の場合)］が本剤の継続投与を希望していること」2 名であった．継続治療期 40 週未満の終了理由は，「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 3 名，「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」及び「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」が各 2 名，「有害事象の発現により投与継続が困難な場合」が 1 名であった．

湿疹・皮膚炎群は 6/85 名（7.1%）が治療期中に治験を中止し，治療期 12 週間を完了した患者は 79/85 名（92.9%）であった．治療期を完了したが継続治療期移行基準を満たさず治験を終了し

た患者は 12/85 名（14.1%），継続治療期へ移行した患者は 67/85 名（78.8%）であった．継続治療期を 40 週未満で終了した患者は 21/85 名（24.7%），継続治療期 40 週間を終了した患者は 46/85 名（54.1%）であった．治療期の中止理由は，「治験薬の効果が不十分又は症状が悪化し，治験責任医師又は治験分担医師が中止すべきと判断した場合」が 4 名，「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 2 名であった．満たさなかった継続治療期移行基準は，「被験者［及び法的保護者（代諾者）（被験者が未成年の場合）］が本剤の継続投与を希望していること」6 名，「皮膚疾患に伴うそう痒においてはかゆみスコア（日中及び夜間の平均）のベースライン（本登録前 3 日間と本登録日の計 4 日間の平均）に対する治療期 12 週時の期間平均変化量により症状の改善が認められており，安全性上も高度な副作用の発現などがなく，治験責任医師又は治験分担医師が継続治療を行ううえで問題ないと判断していること」6 名及び「継続治療期中に規定された観察・検査が実施可能であること」1 名であった（複数基準を満たさなかった患者は重複して集計した）．継続治療期 40 週未満の終了理由は，「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 6 名，「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」が 5 名，「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 4 名，「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」及び「被験者又は法的保護者（代諾者）から治験薬投与継続終了の申し出があった場合」が各 2 名，「治験実施手順の重大な不遵守が認められた場合」及び「被験者の妊娠がわかった場合」が各 1 名であった．

痒疹群は 4/24 名（16.7%）が治療期中に治験を中止し，治療期 12 週間を完了した患者は 20/24 名（83.3%）であった．治療期を完了したが継続治療期移行基準を満たさず治験を終了した患者は 1/24 名（4.2%），継続治療期へ移行した患者は 19/24 名（79.2%）であった．継続治療期を 40 週未満で終了した患者は 6/24 名（25.0%），継続治療期 40 週間を終了した患者は 13/24 名（54.2%）であった．治療期の中止理由は，「治験薬の効果が不十分又は症状が悪化し，治験責任医師又は治験分担医師が中止すべきと判断した場合」が 1 名，「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 3 名であった．満たさなかった継続治療期移行基準は，「皮膚疾患に伴うそう痒においてはかゆみスコア（日中及び夜間の平均）のベースライン（本登録前 3 日間と本登録日の計 4 日間の平均）に対する治療期 12 週時の期間平均変化量により症状の改善が認められており，安全性上も高度な副作用の発現などがなく，治験責任医師又は治験分担医師が継続治療を行ううえで問題ないと判断していること」1 名であった．継続治療期 40 週未満の終了理由は，「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 2 名，「有害事象の発現により投与継続が困難な場合」，「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」，「被験者又は法的保護者（代諾者）から治験薬投与継続終了の申し出があった場合」及び「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」が各 1 名であった．

皮膚そう痒症は 3/32 名（9.4%）が治療期中に治験を中止し，治療期 12 週間を完了した患者は 29/32 名（90.6%）であった．治療期を完了したすべての患者が継続治療期へ移行し，継続治療期を 40 週未満で終了した患者は 9/32 名（28.1%），継続治療期 40 週間を終了した患者は 20/32 名（62.5%）であった．治療期の中止理由は，「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 2 名，「治験薬の効果が不十分又は症状が悪化し，治験責任医師又は治験分担医師が中止すべきと判断した場合」が 1 名であった．継続治療期 40 週未満の終了理由は，「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 4 名，「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 3 名，「有害事象の発現により投与継続が困難な場合」及び「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」が各 1 名であった．

治療期の中止理由，継続治療期の終了理由が「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」又は，満たさなかった継続治療期移行基準が「慢性蕁麻疹においては TSS［発斑の総合スコアとかゆみスコア（日中及び夜間の平均）の評価日における合計スコア］，皮膚疾患に伴うそう痒においてはかゆみスコア（日中及び夜間の平均）のベースライン（本登録前 3 日間と本登録日の計 4 日間の平均）に対する治療期 12 週時の期間平均変化量により症状の改善が認められており，安全性上も高度な副作用の発現などがなく，治験責任医師又は治験分担医師が継続治療を行ううえで問題ないと判断していること」と判断された患者のうち，治験薬の効果不十分又は症状悪化により治験を中止又は終了した患者は，対象疾患別で慢性蕁麻疹では認めず，湿疹・皮膚炎群は 14 名（治療期に中止した患者 4 名，継続治療期移行基準を満たさなかった患者 5 名，継続治療期に終了した患者 5 名），痒疹群は 2 名（治療期に中止した患者 1 名，継続治療期移行基準を満たさなかった患者 1 名），皮膚そう痒症は 1 名（治療期に中止した患者 1 名）であった．

表 2.7.6.37.2.1-1　終了・中止理由（全期間）（10055060 試験）

終了・中止	終了・中止理由 #	全体 n(%)	慢性蕁麻疹 n(%)	湿疹・皮膚炎 n(%)	痒疹 n(%)	皮膚そう痒症 n(%)	- n(%)
		(N=198)	(N=56)	(N=85)	(N=24)	(N=32)	(N=1)
治療期症例数		197(99.5)	56(100.0)	85(100.0)	24(100.0)	32(100.0)	0(0.0)
治療期 12 週完了症例数		181(91.4)	53(94.6)	79(92.9)	20(83.3)	29(90.6)	0(0.0)
治療期の完遂症例数 ##		15(7.6)	2(3.6)	12(14.1)	1(4.2)	0(0.0)	0(0.0)
継続治療期へ移行症例数		166(83.8)	51(91.1)	67(78.8)	19(79.2)	29(90.6)	0(0.0)
治療期の中止症例数		16(8.1)	3(5.4)	6(7.1)	4(16.7)	3(9.4)	0(0.0)
	1	0	0	0	0	0	0
	2	3	1	0	0	2	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	6	0	4	1	1	0
	5	0	0	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	0	0
	7	1	1	0	0	0	0
	8	0	0	0	0	0	0
	9	6	1	2	3	0	0
終了症例数（継続治療期 40 週未満で終了基準に該当）		44(22.2)	8(14.3)	21(24.7)	6(25.0)	9(28.1)	0(0.0)
	1	3	1	0	1	1	0
	2	8	2	2	1	3	0
	3	3	0	2	1	0	0
	4	5	0	5	0	0	0
	5	1	0	1	0	0	0
	6	14	2	6	2	4	0
	7	0	0	0	0	0	0
	8	1	0	1	0	0	0
	9	9	3	4	1	1	0
終了症例数（継続治療期 40 週の観察を終了）		122(61.6)	43(76.8)	46(54.1)	13(54.2)	20(62.5)	0(0.0)

解析対象集団：本登録例
N：症例数
n：有無例数
対象疾患のデータがない症例は「-」として集計した。

終了・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.被験者又は法的保護者（代諾者）から治験薬投与継続終了の申し出があった場合
4.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
5.治験実施手順の重大な不遵守が認められた場合
6.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
7.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
8.被験者の妊娠がわかった場合
9.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

治療期の完遂症例：治療期を終了したものの継続治療期移行基準を満たさず，終了した症例を「治療期の完遂症例」とする．
第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 10.1-1

2.7.6.37.2.2　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患者数を表 2.7.6.37.2.2-1 に示した.

本登録除外例で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「選択除外基準違反」であった．本登録例で治験実施計画書からの逸脱を認めた患者は 37 名であった．最も多かった逸脱内容は「併用禁止薬違反」が 15 名，次いで「観察項目又は実施時期の不備」が 14 名，「併用可能薬使用方法違反」及び「その他」が各 4 名，「選択除外基準違反」及び「治験薬服薬不遵守」が各 3 名であった．「その他」の逸脱は，症例登録に関する逸脱が 2 名，妊娠に関する逸脱並びに継続治療期に処方した治験薬及び提供した日記の未回収に関する逸脱が各 1 名であった.

表 2.7.6.37.2.2-1　逸脱の内容別患者数（全期間）（10055060 試験）

逸脱の有無	逸脱内容	全体 n(%)	慢性蕁麻疹 n(%)	湿疹・皮膚炎 n(%)	痒疹 n(%)	皮膚そう痒症 n(%)	- n(%)
		(N=205)					
本登録除外例							
無		6(2.9)					
有		1(0.5)					
	選択除外基準違反	1					
本登録例			(N=56)	(N=85)	(N=24)	(N=32)	(N=1)
無		161(78.5)	48(85.7)	72(84.7)	18(75.0)	23(71.9)	0(0.0)
有		37(18.0)	8(14.3)	13(15 3)	6(25.0)	9(28 1)	1(100.0)
	選択除外基準違反	3	1	0	0	1	1
	治験薬服薬不遵守	3	0	3	0	0	0
	併用禁止薬違反	15	5	5	2	3	0
	併用可能薬使用方法違反	4	0	2	2	0	0
	観察項目又は実施時期の不備	14	3	4	2	5	0
	その他	4	0	2	0	2	0

解析対象集団：仮登録例
N：症例数
n：有無例数
逸脱内容については重複集計をしている
対象疾患のデータがない症例は「-」として集計した。
第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 10.2-1

2.7.6.37.2.3　解析したデータセット

解析対象集団の理由別除外患者一覧を表 2.7.6.37.2.3-1 に示した.

本試験の本登録例は 198 名であり，このうち安全性解析対象集団は 197 名，長期有効性評価例は 195 名，PPS は 172 名であった（図 2.7.6.37.2-1）．安全性解析対象集団から除外された患者は 1 名であり，除外理由は「治験薬未投与例」であった．また，本患者は疾患群に分類せず，各図表では「－」と記載した．長期有効性評価例から除外された患者は 2 名であり，除外理由はいずれも「除外基準に抵触」であった．対象疾患別では，慢性蕁麻疹が 1 名，皮膚そう痒症が 1 名であった．PPS から除外された患者は 23 名であり，除外理由は「治験薬投与不遵守例（治療期 12 週間の服薬率 80%未満）」が 13 名，「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被験者」が 11 名であった．対象疾患別では，湿疹・皮膚炎群で 8 名，痒疹群で 7 名，皮膚そう痒症で 5 名及び慢性蕁麻疹で 4 名であった.

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）

解析対象集団除外	除外理由	全体 n	本登録除外例 n	慢性蕁麻疹 n	湿疹・皮膚炎 n	痒疹 n	皮膚そう痒症 n	- 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	7	2	-	-	-	-	-
	（3）症状が悪化し，治験責任医師又は治験分担医師が中止すべきと判断したため		1					
	（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		4					
安全性解析対象集団除外例	治験薬未投与例	1		0	0	0	0	1
長期有効性評価除外例	除外基準に抵触	2		1	0	0	1	0
PPS 除外例	治験薬投与不遵守例（治療期 12 週間の服薬率 80%未満）	13		1	7	3	2	0
	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被験者	11		3	1	4	3	0

解析対象集団：仮登録例

対象疾患のデータがない症例は「-」として集計した。

第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.1-1 改変

2.7.6.37.3 患者背景

長期有効性評価例の患者背景を表 2.7.6.37.3-1 に示した.

対象疾患の割合は，慢性蕁麻疹が 28.2%（55/195 名），湿疹・皮膚炎群が 43.6%（85/195 名），痒疹群が 12.3%（24/195 名）及び皮膚そう痒症が 15.9%（31/195 名）であった.

長期有効性評価例全体での性別の割合は，男性が 50.8%（99/195 名），女性が 49.2%（96/195 名）であった．対象疾患別の性別の割合は，慢性蕁麻疹は男性が 40.0%（22/55 名），女性が 60.0%（33/55 名），湿疹・皮膚炎群は男性が 57.6%（49/85 名），女性が 42.4%（36/85 名），痒疹群は男性が 62.5%（15/24 名），女性が 37.5%（9/24 名），及び皮膚そう痒症は男性が 41.9%（13/31 名），女性が 58.1%（18/31 名）であった．年齢［平均値±標準偏差（SD），以下同様］は 39.9±14.9 歳，65 歳以上の割合は 7.7%（15/195 名）であった．対象疾患別の年齢は，慢性蕁麻疹が 41.9±13.2 歳，湿疹・皮膚炎群が 34.8±14.2 歳，痒疹群が 44.9±15.6 歳，及び皮膚そう痒症が 46.4±15.2 歳であった. 体重は 61.42±12.72 kg であった. 対象疾患別の体重は, 慢性蕁麻疹が 62.74±15.69 kg, 湿疹・皮膚炎群が 61.03±11.84 kg, 痒疹群が 62.37±11.30 kg, 及び皮膚そう痒症が 59.38±10.23 kg であった．皮膚疾患に伴うそう痒症患者の疾患の内訳は，湿疹・皮膚炎群ではアトピー性皮膚炎［54.1%（46/85 名）］が最も多く，次いで慢性湿疹［22.4%（19/85 名）］であった．痒疹群では慢性痒疹［70.8%（17/24 名）］が，皮膚そう痒症では全身性皮膚そう痒症［83.9%（26/31 名）］が最も多かった．対象疾患別の罹病期間の中央値（最小値～最大値）は，慢性蕁麻疹が 25.0 ヶ月（1～581 ヶ月），湿疹・皮膚炎群が 54.0 ヶ月（0～738 ヶ月），痒疹群が 11.5 ヶ月（0～173 ヶ月）及び皮膚そう痒症が 13.0 ヶ月（0～414 ヶ月）であった.

PPS の患者背景も長期有効性評価例と同様であった.

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）

項目	カテゴリー及び要約統計量	全体 n(%) (N=195)	慢性蕁麻疹 n(%) (N=55)	湿疹･皮膚炎 n(%) (N=85)	痒疹 n(%) (N=24)	皮膚そう痒症 n(%) (N=31)
	対象疾患の割合	195(100.0)	55(28.2)	85(43.6)	24(12.3)	31(15.9)
性別	女	96(49.2)	33(60.0)	36(42.4)	9(37.5)	18(58.1)
	男	99(50.8)	22(40.0)	49(57.6)	15(62.5)	13(41.9)
年齢（歳）	18 歳以上 65 歳未満	180(92 3)	52(94.5)	81(95.3)	20(83.3)	27(87.1)
	65 歳以上	15(7.7)	3(5.5)	4(4.7)	4(16.7)	4(12.9)
	n	195	55	85	24	31
	Mean(SD)	39.9(14.9)	41.9(13.2)	34.8(14.2)	44.9(15.6)	46.4(15.2)
	Median	37.0	40.0	32.0	42.0	47.0
	Min - Max	18 - 74	19 - 71	18 - 69	26 - 72	19 - 74
体重（kg）	n	195	55	85	24	31
	Mean(SD)	61.42(12.72)	62.74(15.69)	61.03(11.84)	62.37(11.30)	59.38(10.23)
	Median	59.80	59.80	60.00	59.50	58.50
	Min - Max	34.0 - 114 2	34.0 - 113.2	42.3 - 114.2	41.9 - 80.5	43.4 - 82.0
皮膚疾患に伴うそう痒	詳細					
1) 湿疹・皮膚炎群	急性湿疹	-	-	8(9.4)	-	-
	慢性湿疹	-	-	19(22.4)	-	-
	接触性皮膚炎	-	-	5(5.9)	-	-
	アトピー性皮膚炎	-	-	46(54.1)	-	-
	貨幣状湿疹	-	-	2(2.4)	-	-
	自家感作性皮膚炎	-	-	3(3.5)	-	-
	異汗性湿疹（汗疱）	-	-	0(0.0)	-	-
	皮脂欠乏性皮膚炎	-	-	2(2.4)	-	-
	慢性単純性苔癬	-	-	0(0.0)	-	-
2) 痒疹群	急性痒疹	-	-	-	2(8.3)	-
	亜急性痒疹	-	-	-	5(20.8)	-
	慢性痒疹	-	-	-	17(70.8)	-
3) 皮膚そう痒症	全身性皮膚そう痒症	-	-	-	-	26(83.9)
	局所性皮膚そう痒症	-	-	-	-	5(16.1)
対象となる疾患の罹病期間（月）	n	195	55	85	24	31
	Mean(SD)	88.1(126.1)	53.8(86.5)	140.1(154.5)	37.8(49.4)	45.5(83.4)
	Median	29.0	25.0	54.0	11.5	13.0
	Min - Max	0 - 738	1 - 581	0 - 738	0 - 173	0 - 414
既往歴	無	167(85.6)	47(85.5)	79(92.9)	19(79.2)	22(71.0)
	有	28(14.4)	8(14.5)	6(7.1)	5(20.8)	9(29.0)
合併症	無	58(29.7)	18(32.7)	28(32.9)	8(33.3)	4(12.9)
	有	137(70 3)	37(67.3)	57(67.1)	16(66.7)	27(87.1)

解析対象集団：長期有効性評価例

N：症例数

n(%)：例数，割合

第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.2.1-1

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）（続き）

項目	カテゴリー及び要約統計量	全体 n(%) (N=195)	慢性蕁麻疹 n(%) (N=55)	湿疹・皮膚炎 n(%) (N=85)	痒疹 n(%) (N=24)	皮膚そう痒症 n(%) (N=31)
評価項目のベースライン						
TSS	n	-	55	-	-	-
	Mean(SD)	-	4.43(0.82)	-	-	-
	Median	-	4.38	-	-	-
	Min - Max	-	2.3 - 6.6	-	-	-
日中及び夜間の平均かゆみスコア	n	195	55	85	24	31
	Mean(SD)	2.25(0.59)	2.43(0.55)	2.16(0.54)	1.99(0.50)	2 39(0.73)
	Median	2.25	2.50	2.13	2.00	2.38
	Min - Max	1.0 - 4.0	1.0 - 3.6	1.3 - 3.4	1.3 - 3 1	1.3 - 4.0
日中かゆみスコア	n	195	55	85	24	31
	Mean(SD)	2.56(0.61)	2.84(0.56)	2.42(0.56)	2.28(0.55)	2.62(0.69)
	Median	2.50	3.00	2.50	2.00	2.50
	Min - Max	0.8 - 4.0	1.8 - 4.0	0.8 - 3.8	1.5 - 3 5	1.5 - 4.0
夜間かゆみスコア	n	195	55	85	24	31
	Mean(SD)	1.95(0.77)	2.02(0.74)	1.89(0.71)	1.71(0.72)	2 15(0.94)
	Median	2.00	2.00	2.00	1.75	2.25
	Min - Max	0.0 - 4.0	0.0 - 3.5	0.0 - 3.5	0.3 - 3.0	1.0 - 4.0
発斑スコア（総合）	n	-	55	-	-	-
	Mean(SD)	-	2.00(0.40)	-	-	-
	Median	-	2.00	-	-	-
	Min - Max	-	1.3 - 3.0	-	-	-
発斑スコア（紅斑）	n	-	55	-	-	-
	Mean(SD)	-	1.96(0.52)	-	-	-
	Median	-	2.00	-	-	-
	Min - Max	-	0.8 - 3.0	-	-	-
発斑スコア（膨疹）	n	-	55	-	-	-
	Mean(SD)	-	1.89(0.61)	-	-	-
	Median	-	2.00	-	-	-
	Min - Max	-	0.5 - 3.0	-	-	-
皮疹の状態	0	-	-	0(0.0)	0(0.0)	-
	1	-	-	2(2.4)	1(4 2)	-
	2	-	-	18(21.2)	7(29.2)	-
	3	-	-	55(64.7)	16(66.7)	-
	4	-	-	10(11.8)	0(0.0)	-
	n	-	-	85	24	-
	Mean(SD)	-	-	2.9(0.6)	2.6(0.6)	-
	Median	-	-	3.0	3.0	-
	Min - Max	-	-	1 - 4	1 - 3	-
QOL の総合スコア	n	195	55	85	24	31
	Mean(SD)	6 5(4.6)	8.2(4.4)	6.1(4.5)	4.5(3.9)	6.1(5.0)
	Median	5.0	8.0	5.0	3.5	5.0
	Min - Max	0 - 19	1 - 16	0 - 19	1 - 16	0 - 19

解析対象集団：長期有効性評価例
N：症例数
n(%)：例数，割合
第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.2.1-1

安全性解析対象集団の患者背景を表 2.7.6.37.3-2 に示した.

対象疾患の割合は，慢性蕁麻疹が 28.4%（56/197 名），湿疹・皮膚炎群が 43.1%（85/197 名），痒疹群が 12.2%（24/197 名）及び皮膚そう痒症が 16.2%（32/197 名）であった.

安全性解析対象集団全体での性別の割合は，男性が 50.3%（99/197 名），女性が 49.7%（98/197 名）であった．対象疾患別の性別の割合は，慢性蕁麻疹は男性が 39.3%（22/56 名），女性が 60.7%（34/56 名），湿疹・皮膚炎群は男性が 57.6%（49/85 名），女性が 42.4%（36/85 名），痒疹群は男性が 62.5%（15/24 名），女性が 37.5%（9/24 名），及び皮膚そう痒症は男性が 40.6%（13/32 名），女性が 59.4%（19/32 名）であった．年齢（平均値±SD，以下同様）は 40.0±15.1 歳，65 歳以上の割合は 8.1%（16/197 名）であった．対象疾患別の年齢は，慢性蕁麻疹が 42.5±13.8 歳，湿疹・皮膚炎群が 34.8±14.2 歳，痒疹群が 44.9±15.6 歳，及び皮膚そう痒症が 45.5±15.7 歳であった．体重は 61.43±12.70 kg であった．対象疾患別の体重は，慢性蕁麻疹が 62.91±15.60 kg，湿疹・皮膚炎群が 61.03±11.84 kg, 痒疹群が 62.37±11.30 kg 及び皮膚そう痒症が 59.18±10.13 kg であった．皮膚疾患に伴うそう痒症患者の疾患の内訳は, 湿疹･皮膚炎群ではアトピー性皮膚炎［54.1%（46/85 名）］が最も多く，次いで慢性湿疹［22.4%（19/85 名）］であった．痒疹群では慢性痒疹［70.8%（17/24 名）］が，皮膚そう痒症では全身性皮膚そう痒症［81.3%（26/32 名）］が最も多かった.

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）

項目	カテゴリー及び要約統計量	全体 n(%) (N=197)	慢性蕁麻疹 n(%) (N=56)	湿疹・皮膚炎 n(%) (N=85)	痒疹 n(%) (N=24)	皮膚そう痒症 n(%) (N=32)
	対象疾患の割合	197(100.0)	56(28.4)	85(43.1)	24(12.2)	32(16.2)
性別	女	98(49.7)	34(60.7)	36(42.4)	9(37.5)	19(59.4)
	男	99(50.3)	22(39.3)	49(57.6)	15(62.5)	13(40.6)
年齢（歳）	18 歳以上 65 歳未満	181(91.9)	52(92.9)	81(95.3)	20(83.3)	28(87.5)
	65 歳以上	16(8.1)	4(7.1)	4(4.7)	4(16.7)	4(12.5)
	n	197	56	85	24	32
	Mean(SD)	40.0(15.1)	42.5(13.8)	34.8(14.2)	44.9(15.6)	45.5(15.7)
	Median	37.0	40.5	32.0	42.0	46.5
	Min - Max	18 - 74	19 - 73	18 - 69	26 - 72	19 - 74
体重（kg）	n	197	56	85	24	32
	Mean(SD)	61.43(12.70)	62.91(15.60)	61.03(11.84)	62.37(11.30)	59 18(10.13)
	Median	59.80	60.60	60.00	59.50	56.50
	Min - Max	34.0 - 114.2	34.0 - 113.2	42.3 - 114.2	41.9 - 80.5	43.4 - 82.0
皮膚疾患に伴うそう痒	詳細					
1) 湿疹・皮膚炎群	急性湿疹	-	-	8(9.4)	-	-
	慢性湿疹	-	-	19(22.4)	-	-
	接触性皮膚炎	-	-	5(5.9)	-	-
	アトピー性皮膚炎	-	-	46(54.1)	-	-
	貨幣状湿疹	-	-	2(2.4)	-	-
	自家感作性皮膚炎	-	-	3(3.5)	-	-
	異汗性湿疹（汗疱）	-	-	0(0.0)	-	-
	皮脂欠乏性皮膚炎	-	-	2(2.4)	-	-
	慢性単純性苔癬	-	-	0(0.0)	-	-
2) 痒疹群	急性痒疹	-	-	-	2(8.3)	-
	亜急性痒疹	-	-	-	5(20.8)	-
	慢性痒疹	-	-	-	17(70.8)	-
3) 皮膚そう痒症	全身性皮膚そう痒症	-	-	-	-	26(81.3)
	局所性皮膚そう痒症	-	-	-	-	6(18.8)
対象となる疾患の罹病期間（月）	n	197	56	85	24	32
	Mean(SD)	87.6(125.6)	53.9(85.7)	140.1(154.5)	37.8(49.4)	44.3(82.3)
	Median	29.0	26.5	54.0	11.5	11.5
	Min - Max	0 - 738	1 - 581	0 - 738	0 - 173	0 - 414
既往歴	無	169(85.8)	48(85.7)	79(92.9)	19(79.2)	23(71.9)
	有	28(14.2)	8(14 3)	6(7.1)	5(20.8)	9(28.1)
合併症	無	58(29.4)	18(32.1)	28(32.9)	8(33.3)	4(12.5)
	有	139(70.6)	38(67.9)	57(67.1)	16(66.7)	28(87.5)

解析対象集団：安全性解析対象集団

N：症例数

n(%)：例数，割合

第 5 3 5 2 3（全期間）項　10055060 CSR 表 11 2 2-1

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）（続き）

項目	カテゴリー及び要約統計量	全体 n(%) (N=197)	慢性蕁麻疹 n(%) (N=56)	湿疹・皮膚炎 n(%) (N=85)	痒疹 n(%) (N=24)	皮膚そう痒症 n(%) (N=32)
評価項目のベースライン						
TSS	n	-	56	-	-	-
	Mean(SD)	-	4.46(0.84)	-	-	-
	Median	-	4.44	-	-	-
	Min - Max	-	2.3 - 6.6	-	-	-
日中及び夜間の平均かゆみスコア	n	197	56	85	24	32
	Mean(SD)	2 26(0.59)	2.44(0 55)	2.16(0.54)	1.99(0.50)	2 39(0.72)
	Median	2.25	2.50	2 13	2.00	2.44
	Min - Max	1.0 - 4.0	1.0 - 3.6	1.3 - 3.4	1.3 - 3.1	1.3 - 4.0
日中かゆみスコア	n	197	56	85	24	32
	Mean(SD)	2 56(0.61)	2.84(0 56)	2.42(0.56)	2.28(0.55)	2.63(0.68)
	Median	2.50	3.00	2 50	2.00	2.63
	Min - Max	0.8 - 4.0	1.8 - 4.0	0.8 - 3.8	1.5 - 3.5	1.5 - 4.0
夜間かゆみスコア	n	197	56	85	24	32
	Mean(SD)	1 95(0.77)	2.04(0.75)	1.89(0.71)	1.71(0.72)	2 15(0.93)
	Median	2.00	2.00	2.00	1.75	2.13
	Min - Max	0.0 - 4.0	0.0 - 3.5	0.0 - 3.5	0.3 - 3.0	1.0 - 4.0
発斑スコア（総合）	n	-	56	-	-	-
	Mean(SD)	-	2.02(0.41)	-	-	-
	Median	-	2.00	-	-	-
	Min - Max	-	1.3 - 3.0	-	-	-
発斑スコア（紅斑）	n	-	56	-	-	-
	Mean(SD)	-	1.98(0 53)	-	-	-
	Median	-	2.00	-	-	-
	Min - Max	-	0.8 - 3.0	-	-	-
発斑スコア（膨疹）	n	-	56	-	-	-
	Mean(SD)	-	1.91(0.62)	-	-	-
	Median	-	2.00	-	-	-
	Min - Max	-	0.5 - 3.0	-	-	-
皮疹の状態	0	-	-	0(0.0)	0(0.0)	-
	1	-	-	2(2.4)	1(4.2)	-
	2	-	-	18(21.2)	7(29.2)	-
	3	-	-	55(64.7)	16(66.7)	-
	4	-	-	10(11.8)	0(0.0)	-
	n	-	-	85	24	-
	Mean(SD)	-	-	2.9(0.6)	2.6(0.6)	-
	Median	-	-	3.0	3.0	-
	Min - Max	-	-	1 - 4	1 - 3	-
QOL の総合スコア	n	197	56	85	24	32
	Mean(SD)	6.5(4.6)	8 2(4.4)	6.1(4.5)	4.5(3.9)	6.0(4.9)
	Median	5.0	8.0	5.0	3.5	5.0
	Min - Max	0 - 19	1 - 16	0 - 19	1 - 16	0 - 19

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 2 3（全期間）項　10055060 CSR 表 11 2 2-1

2.7.6.37.4　服薬状況

安全性解析対象集団の本剤の服薬状況を表 2.7.6.37.4-1 に示した.

安全性解析対象集団全体での本剤の服薬割合（平均値±SD，以下同様）は 98.05±4.33%であった．対象疾患別の服薬割合は，慢性蕁麻疹が 99.31±1.94%，湿疹・皮膚炎群が 97.39±5.74%，痒疹群が 97.66±3.72%及び皮膚そう痒症が 97.87±2.87%であり，いずれの疾患も 97%以上であった.

安全性解析対象集団全体の本剤の総投与期間は 284.3±115.5 日, 総投与量は 5596.9±2304.2 mg であった．対象疾患別の総投与期間は，慢性蕁麻疹が 319.1±93.6 日，湿疹・皮膚炎群が 262.7±123.3 日，痒疹群が 266.9±127.5 日及び皮膚そう痒症が 293.7±108.5 日であった.

表 2.7.6.37.4-1　服薬状況（全期間）（10055060 試験）

項目	カテゴリー	全体 n(%)	慢性蕁麻疹 n(%)	湿疹・皮膚炎 n(%)	痒疹 n(%)	皮膚そう痒症 n(%)
総投与期間		(N=197)	(N=56)	(N=85)	(N=24)	(N=32)
(日)	2 週以下	2(1.0)	1(1.8)	1(1 2)	0(0.0)	0(0.0)
	2 週超　4 週以下	5(2 5)	0(0.0)	2(2.4)	2(8.3)	1(3.1)
	4 週超　8 週以下	4(2.0)	1(1.8)	2(2.4)	0(0.0)	1(3.1)
	8 週超　12 週以下	17(8.6)	2(3.6)	11(12.9)	3(12.5)	1(3.1)
	12 週超　16 週以下	5(2 5)	1(1.8)	4(4.7)	0(0.0)	0(0.0)
	16 週超　20 週以下	4(2.0)	0(0.0)	3(3 5)	1(4.2)	0(0.0)
	20 週超　24 週以下	5(2 5)	1(1.8)	1(1 2)	0(0.0)	3(9.4)
	24 週超　28 週以下	4(2.0)	1(1.8)	1(1 2)	1(4.2)	1(3.1)
	28 週超　32 週以下	5(2 5)	1(1.8)	3(3 5)	0(0.0)	1(3.1)
	32 週超　36 週以下	9(4.6)	2(3.6)	5(5 9)	1(4.2)	1(3.1)
	36 週超　40 週以下	3(1 5)	0(0.0)	3(3 5)	0(0.0)	0(0.0)
	40 週超　44 週以下	9(4.6)	2(3.6)	2(2.4)	3(12.5)	2(6.3)
	44 週超　48 週以下	2(1.0)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)
	48 週超　52 週以下	105(53 3)	32(57.1)	45(52.9)	11(45.8)	17(53.1)
	52 週超	18(9.1)	11(19.6)	2(2.4)	2(8.3)	3(9.4)
	Mean(SD)	284.3(115 5)	319.1(93.6)	262.7(123 3)	266 9(127.5)	293.7(108.5)
	Median	357.0	361.0	357.0	357.0	357.5
	Min - Max	7 - 371	11 - 371	7 - 369	15 - 366	15 - 368
服薬割合	Mean(SD)	98.05(4.33)	99.31(1.94)	97.39(5.74)	97.66(3.72)	97.87(2.87)
（%）	Median	99.72	100.00	99.72	99.30	99.09
	Min - Max	67.9 - 100.0	89.4 - 100.0	67.9 - 100.0	85.9 - 100.0	87.3 - 100.0
総投与量	Mean(SD)	5596.9(2304.2)	6336.8(1859.2)	5152.5(2467.3)	5239 2(2531.0)	5750.6(2129.3)
(mg)	Median	7060.0	7180.0	6800.0	6800.0	6960.0
	Min - Max	140 - 7420	220 - 7420	140 - 7340	300 - 7300	280 - 7340

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)：最終投与日－投与開始日＋1
服薬割合(%)：服薬遵守日数（1 日 1 錠服薬した日数）÷総投与期間×100
総投与量(mg)：投与期間中の服薬錠数合計×20mg
第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.3.1-1

2.7.6.37.5　　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 2.7.6.37.5-1 に，長期有効性評価例での湿疹・皮膚炎群及び痒疹群の併用可能薬（ステロイド外用剤）の使用状況を表 2.7.6.37.5-2 に示した．

安全性解析対象集団全体で併用薬・併用療法を使用した患者の割合は全期間で 85.3%（168/197 名）であった．対象疾患別の併用薬・併用療法を使用した患者の割合は，全期間では，皮膚そう痒症が 96.9%（31/32 名）で最も高く，次いで慢性蕁麻疹が 83.9%（47/56 名），湿疹・皮膚炎群が 83.5%（71/85 名），痒疹群が 79.2%（19/24 名）であった．長期有効性評価例の湿疹・皮膚炎群及び痒疹群をあわせた 109 名での併用可能薬（ステロイド外用剤）を使用した患者の割合は 93.6%（102/109 名）であった．使用したステロイド外用剤のランクは，ストロングが 61.8%（63/109 名）及びマイルドが 38.2%（39/109 名）であり，ウィークランクのステロイド外用剤を使用した患者はいなかった．本試験では継続治療期での一過性の症状の悪化に対して，継続使用しているステロイド外用剤よりもワンランク上のステロイド外用剤の使用を 2 週間まで可能とした．継続治療期にステロイド外用剤をランクアップした患者の割合は 9.8%（10/102 名）であり，いずれもマイルドからストロングへのランクアップであった．なお，本試験では特異的免疫療法又は非特異的変調療法を，本登録前 180 日より同一条件下であれば継続使用してよいこととしたが，実施した患者はいなかった．

表 2.7.6.37.5-1　併用薬・併用療法（全期間）（10055060 試験）

併用薬・併用療法の有無	全体 n(%)	慢性蕁麻疹 n(%)	湿疹・皮膚炎 n(%)	痒疹 n(%)	皮膚そう痒症 n(%)
	(N=197)	(N=56)	(N=85)	(N=24)	(N=32)
無	29(14.7)	9(16 1)	14(16.5)	5(20.8)	1(3.1)
有	168(85.3)	47(83.9)	71(83.5)	19(79 2)	31(96 9)

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 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.3.2-1

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）

ステロイド外用剤の使用有無	全体 n(%)	湿疹・皮膚炎 n(%)	痒疹 n(%)
	(N=109)	(N=85)	(N=24)
無	7(6.4)	5(5.9)	2(8.3)
有	102(93.6)	80(94.1)	22(91.7)
治療期開始時ステロイド外用剤のランク			
Weak	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Mild	39(38.2)	32(40.0)	7(31.8)
Strong	63(61.8)	48(60.0)	15(68.2)
継続治療期のステロイド外用剤のランクアップ			
無	92(90.2)	72(90.0)	20(90.9)
有	10(9.8)	8(10.0)	2(9.1)

解析対象集団　：　長期有効性評価例
N：症例数
n：有無例数
第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11 3 2-2

2.7.6.37.6 有効性の評価

有効性は評価時点ごとに集計した．更に，評価時点にかかわらず，各患者の最後の評価を「最終評価時」として集計した．なお，12 週までの治療期の最終評価時を「治療期最終評価時」，52 週までの全期間の最終評価時を「全期間最終評価時」とした．

12 週までの治療期の解析（中間解析）と 52 週の継続治療期までを対象とした最終解析で軽微な解析プログラムの修正があった．これは有効性解析の p 値の表記方法に関する修正であり，得られた p 値が 0.001 未満の場合，治療期の解析では<0.001 と表示したが，最終解析では小数点以下第 4 位を四捨五入して小数点以下第 3 位に丸めた値が 0.001 未満である場合に<0.001 と表示した．

該当する表は以下のとおり．

・表 2.7.6.37.6.1.3-1
・表 2.7.6.37.6.1.5-1
・表 2.7.6.37.6.4.1-1
・表 2.7.6.37.6.4.4-1
・表 2.7.6.37.6.5.3-1

2.7.6.37.6.1 慢性蕁麻疹

2.7.6.37.6.1.1 Total symptoms score（TSS）（慢性蕁麻疹）

長期有効性評価例での TSS 及びその期間平均変化量の要約を表 2.7.6.37.6.1.1-1 に示した．長期有効性評価例での TSS の期間平均値の推移を図 2.7.6.37.6.1.1-1 に示した．長期有効性評価例での TSS の Day 28 までの毎日の推移を図 2.7.6.37.6.1.1-2 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの TSS（平均値±SD，以下同様）は 4.43±0.82 であった．各評価時の TSS のベースラインからの期間平均変化量は，Day 1～3：-2.51±1.49，2 週時：-3.01±1.52，4 週時：-3.04±1.38，8 週時：-3.27±1.28，12 週時：-3.45±1.17，治療期最終評価時：-3.42±1.18，24 週時：-3.77±1.20，36 週時：-3.86±1.16，52 週時：-3.81±1.06 及び全期間最終評価時：-3.65±1.16 であった．TSS は Day 1～3 の早期からベースラインに比べて改善した後，治療期終了時である 12 週時まで緩やかに改善し，継続治療期ではほぼ安定した推移を示した（paired t 検定，すべての評価時：p<0.001）．TSS の Day 28 までの毎日の推移図から，TSS はベースラインに比べて投与初日（Day 1）から大きく低下し，投与 4 日目以降はほぼ同程度のスコアにて Day 28 まで推移した．

PPS での結果も同様であった．

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）

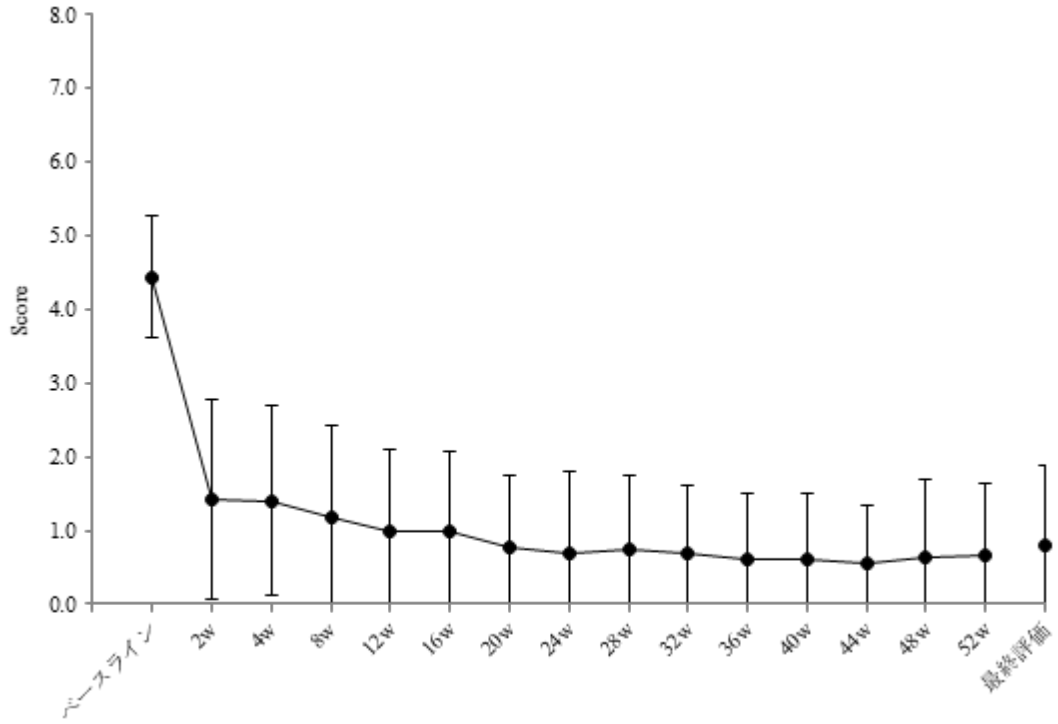
対象疾患　慢性蕁麻疹　(N=55)

項目		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 Day1～Day3	2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価 a)	継続治療期 16w	20w
TSS	実測値	n	55	55	55	54	55	53	55	51	51
		Mean(SD)	4.43(0.82)	1.93(1.44)	1.43(1.36)	1.40(1.28)	1.17(1.25)	0.99(1.11)	1.01(1.14)	0.98(1.09)	0.76(0.98)
		Median	4.38	2.00	1.00	1.14	0.64	0.64	0.64	0.57	0.14
		Min - Max	2.3 - 6.6	0.0 - 4.8	0.0 - 4.7	0.0 - 4.6	0.0 - 4.5	0.0 - 4.3	0.0 - 4.3	0.0 - 4.4	0.0 - 3.0
	期間平均変化量	n	-	55	55	54	55	53	55	51	51
		Mean(SD)	-	-2.51(1.49)	-3.01(1.52)	-3.04(1.38)	-3.27(1.28)	-3.45(1.17)	-3.42(1 18)	-3.49(1.19)	-3.71(1.17)
		Median	-	-2.71	-3.13	-3.28	-3.61	-3.80	-3.71	-3.80	-3.95
		Min - Max	-	-5.5 - 0.8	-6.1 - 0.0	-5.6 - -0.1	-5.8 - -0 3	-5.6 - -0.5	-5.6 - -0.5	-5.6 - -0.9	-5.8 - -1.1
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

対象疾患　慢性蕁麻疹　(N=55)

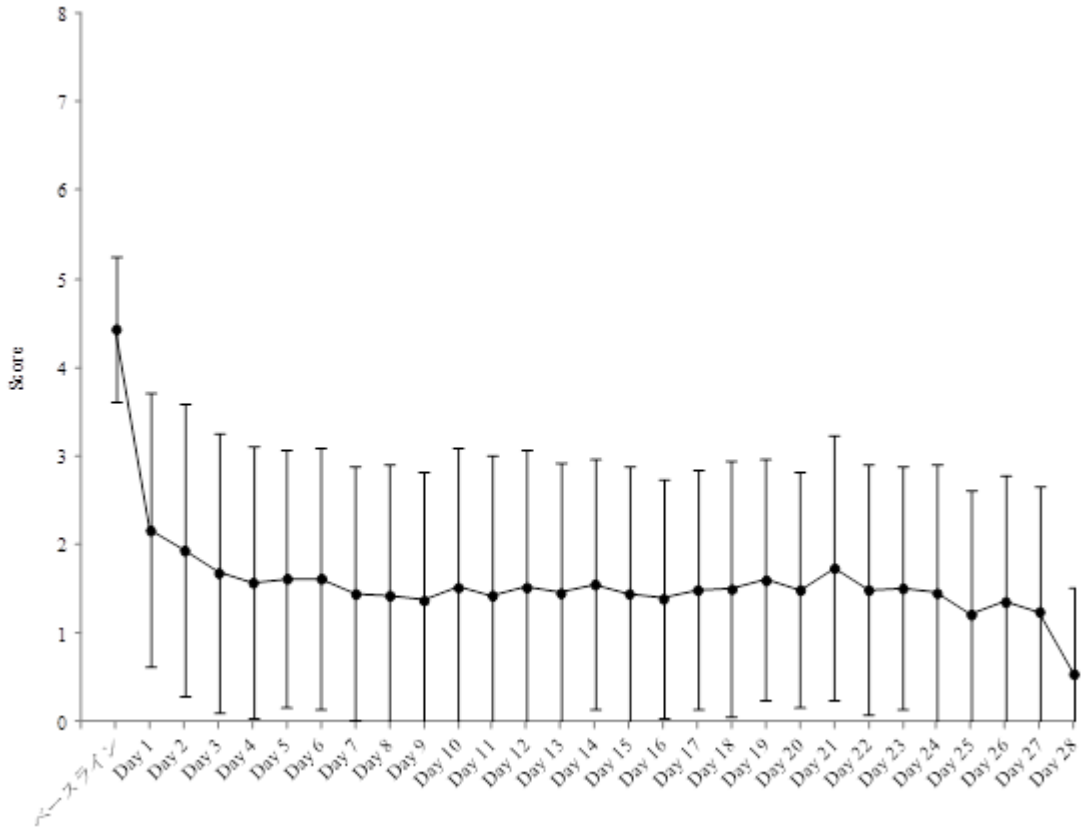
項目		要約統計量	継続治療期 24w	28w	32w	36w	40w	44w	48w	52w	全期間 最終評価
TSS	実測値	n	50	49	48	46	45	45	43	43	55
		Mean(SD)	0.70(1.10)	0.74(1.02)	0.68(0.92)	0.61(0.90)	0.62(0.89)	0.55(0.78)	0.62(1.07)	0.67(0.96)	0.79(1.11)
		Median	0.11	0.00	0.32	0.00	0.14	0.07	0.00	0.14	0.14
		Min - Max	0.0 - 4.0	0.0 - 3.3	0.0 - 3.4	0.0 - 3.5	0.0 - 2.7	0.0 - 3.1	0.0 - 3.9	0.0 - 3.4	0.0 - 4.3
	期間平均変化量	n	50	49	48	46	45	45	43	43	55
		Mean(SD)	-3.77(1.20)	-3.73(1.19)	-3.82(1.08)	-3.86(1.16)	-3.87(1.16)	-3.94(1.05)	-3.86(1 28)	-3.81(1.06)	-3.65(1.16)
		Median	-4.00	-3.88	-3.86	-4.00	-4.04	-4.00	-4.13	-3.88	-3.88
		Min - Max	-6.0 - -0.3	-5 9 - -1.3	-5.8 - -0.9	-5.8 - -1.4	-5.8 - -0 9	-6.0 - -1.3	-6.4 - 0.3	-6.4 - -1.2	-6.4 - -0.5
		P Value #	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例
N：症例数
n：評価例数
期間平均変化量 = 各時期の値 - ベースライン値
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
a)：中間解析時の数値を示す.
第 5.3.5.2.3（治療期）項　10055060 CSR 表 11.4.1.1.1-1 及び第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.4.1.1.1-1 改変



解析対象集団：長期有効性評価例
第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 図 11.4.1.1.1-1

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）



解析対象集団：長期有効性評価例
第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 図 11.4.1.1.1-2

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）

2.7.6.37.6.1.2 発斑スコア（慢性蕁麻疹）

長期有効性評価例での発斑スコア（総合スコア，紅斑，膨疹）及びその期間平均変化量の要約を表 2.7.6.37.6.1.2-1 に示した．長期有効性評価例での発斑の総合スコアの期間平均値の推移を図 2.7.6.37.6.1.2-1 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの発斑の総合スコア（平均値±SD, 以下同様）は 2.00±0.40 であった．各評価時の発斑の総合スコアのベースラインからの期間平均変化量は，Day 1～3 : -1.16±0.72，2 週時：-1.36±0.69，4 週時：-1.37±0.66，8 週時：-1.48±0.63，12 週時：-1.58±0.58，治療期最終評価時：-1.55±0.60，24 週時：-1.73±0.58，36 週時：-1.74±0.58，52 週時：-1.76±0.50 及び全期間最終評価時：-1.68±0.60 であった．発斑の総合スコアは Day 1～3 の早期からベースラインに比べて改善した後，治療期終了時である 12 週時まで緩やかに改善し，継続治療期ではほぼ安定した推移を示した（paired t 検定，すべての評価時：$p<0.001$）．

長期有効性評価例での Day 1～3，12 週時，24 週時，52 週時及び全期間最終評価時の発斑の紅斑スコアのベースラインからの期間平均変化量は，それぞれ-1.03±0.81, -1.48±0.65, -1.63±0.67, -1.71±0.60 及び-1.63±0.68 であり，膨疹スコアのベースラインからの期間平均変化量は，それぞれ-1.20±0.84，-1.55±0.69，-1.68±0.71，-1.76±0.63 及び-1.67±0.71 であった．また，治療期最終評価時も 12 週時と同程度であった．発斑の紅斑スコア及び膨疹スコアも総合スコアと同様に，Day 1～3 の早期からベースラインに比べて改善した後，治療期終了時である 12 週時まで緩やかに改善し，継続治療期ではほぼ安定した推移を示した（paired t 検定，紅斑スコア及び膨疹スコアのすべての評価時：$p<0.001$）．

PPS での結果も同様であった．

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）

対象疾患　慢性蕁麻疹　(N=55)

項目		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 Day1～Day3	2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価 a)	継続治療期 16w	20w
総合スコア	実測値	n	55	55	55	54	55	53	55	51	51
		Mean(SD)	2.00(0.40)	0.84(0.72)	0.64(0.63)	0.63(0.62)	0.52(0.61)	0.44(0.52)	0.45(0.54)	0.41(0.50)	0.33(0.44)
		Median	2.00	1.00	0.43	0.43	0.29	0.29	0 29	0.14	0.00
		Min - Max	1.3 - 3.0	0.0 - 2.7	0.0 - 2.0	0.0 - 2.0	0.0 - 2.0	0.0 - 1.9	0.0 - 1.9	0.0 - 2.0	0.0 - 1.3
	期間平均変化量	n	-	55	55	54	55	53	55	51	51
		Mean(SD)	-	-1.16(0.72)	-1 36(0.69)	-1.37(0.66)	-1.48(0.63)	-1.58(0.58)	-1.55(0.60)	-1.61(0.60)	-1.69(0.58)
		Median	-	-1 33	-1.43	-1.50	-1.61	-1.71	-1.71	-1.71	-1.75
		Min - Max	-	-3.0 - 0.3	-2.9 - 0.0	-2.8 - 0.1	-3.0 - 0.0	-3.0 - -0.1	-3.0 - 0.0	-3.0 - -0.5	-3.0 - -0.6
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
紅斑	実測値	n	55	55	55	54	55	53	55	51	51
		Mean(SD)	1.96(0.52)	0.93(0.76)	0.74(0.73)	0.74(0.70)	0.60(0.67)	0.49(0.58)	0.50(0.60)	0.46(0.55)	0.41(0.54)
		Median	2.00	1.00	0.43	0.71	0.29	0.29	0 29	0.29	0.14
		Min - Max	0.8 - 3.0	0.0 - 2.7	0.0 - 3.0	0.0 - 2.0	0.0 - 2.0	0.0 - 2.0	0.0 - 2.0	0.0 - 2.0	0.0 - 2.0
	期間平均変化量	n	-	55	55	54	55	53	55	51	51
		Mean(SD)	-	-1.03(0.81)	-1 22(0.82)	-1.22(0.75)	-1.36(0.72)	-1.48(0.65)	-1.46(0.68)	-1.51(0.68)	-1 56(0.68)
		Median	-	-1.00	-1.32	-1.14	-1.57	-1.61	-1.61	-1.61	-1.61
		Min - Max	-	-3.0 - 0.8	-2.7 - 0.5	-2.7 - 0.4	-3.0 - 0.2	-3.0 - 0.0	-3.0 - 0.2	-2.9 - 0.1	-3.0 - -0.4
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
膨疹	実測値	n	55	55	55	54	55	53	55	51	51
		Mean(SD)	1.89(0.61)	0.69(0.69)	0.52(0.60)	0.51(0.58)	0.45(0.57)	0.35(0.48)	0.37(0.51)	0.34(0.47)	0.26(0.42)
		Median	2.00	0.67	0.29	0.21	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00
		Min - Max	0.5 - 3.0	0.0 - 2.3	0.0 - 2.0	0.0 - 2.0	0.0 - 2.0	0.0 - 2.0	0.0 - 2.0	0.0 - 1.6	0.0 - 1.3
	期間平均変化量	n	-	55	55	54	55	53	55	51	51
		Mean(SD)	-	-1.20(0.84)	-1 37(0.79)	-1.38(0.75)	-1.44(0.66)	-1.55(0.69)	-1.52(0.70)	-1.57(0.69)	-1.65(0.70)
		Median	-	-1.08	-1.25	-1.25	-1.50	-1.57	-1.50	-1.64	-1.50
		Min - Max	-	-3.0 - 0.5	-3.0 - 0.4	-3.0 - 0.0	-3.0 - 0.0	-3.0 - 0.0	-3.0 - 0.0	-3.0 - -0.3	-3.0 - -0.3
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

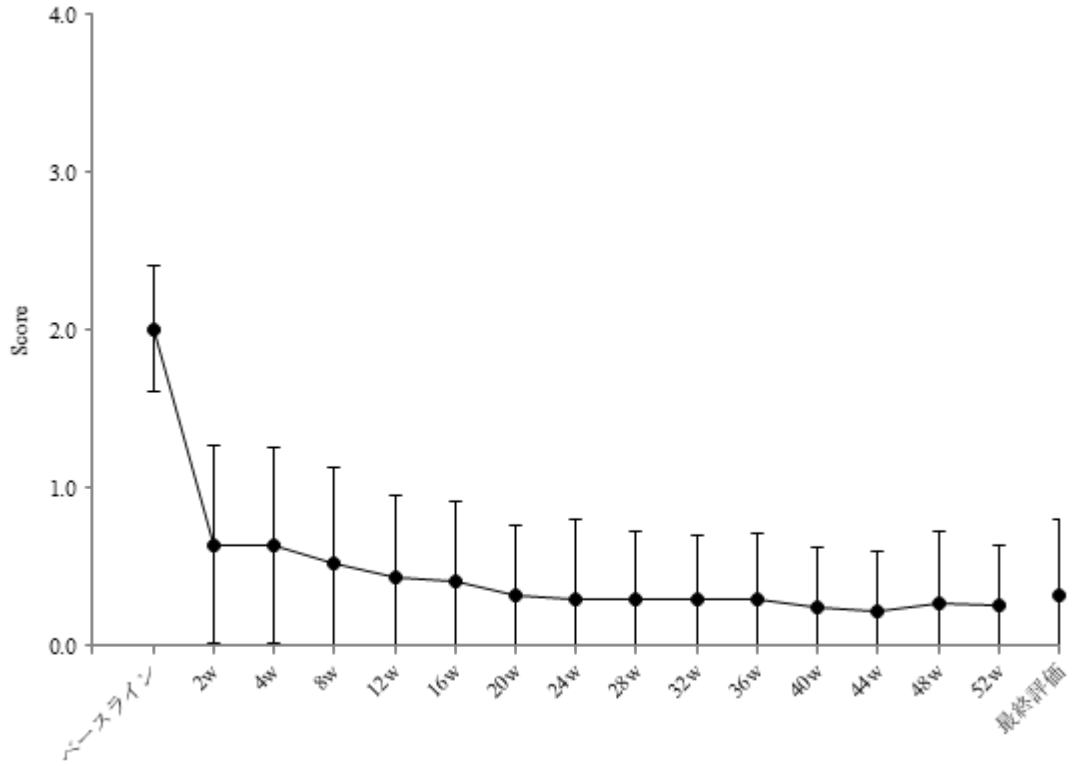
解析対象集団：長期有効性評価例
N：症例数
n：評価例数
期間平均変化量 = 各時期の値 - ベースライン値
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
a)：中間解析時の数値を示す.
第 5.3.5.2.3（治療期）項　10055060 CSR 表 11.4.1.1.2-1 及び第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.4 1 1 2-1 改変

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）（続き）

対象疾患　慢性蕁麻疹　(N=55)

項目		要約統計量	継続治療期 24w	28w	32w	36w	40w	44w	48w	52w	全期間 最終評価
総合スコア	実測値	n	50	49	48	46	45	45	43	43	55
		Mean(SD)	0.30(0.51)	0.30(0.42)	0.29(0.41)	0.29(0.42)	0.24(0.38)	0.22(0.37)	0.27(0.46)	0.26(0.38)	0.32(0.48)
		Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		Min - Max	0.0 - 2.0	0.0 - 1 3	0.0 - 1.4	0.0 - 1.3	0.0 - 1.0	0.0 - 1 1	0.0 - 1.6	0.0 - 1.1	0.0 - 1.9
	期間平均変化量	n	50	49	48	46	45	45	43	43	55
		Mean(SD)	-1.73(0.58)	-1.73(0.58)	-1.75(0.54)	-1.74(0.58)	-1.79(0.56)	-1.81(0.56)	-1.75(0.58)	-1.76(0.50)	-1.68(0.60)
		Median	-1.75	-1.75	-1.75	-1.75	-1.75	-1.75	-1.75	-1.75	-1.75
		Min - Max	-3.0 - 0.3	-3.0 - -0.8	-3.0 - -0.3	-3.0 - -0.5	-3.0 - -0.8	-3.0 - -0.6	-3.0 - -0.2	-3.0 - -0.6	-3.0 - 0.0
		P Value #	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
紅斑	実測値	n	50	49	48	46	45	45	43	43	55
		Mean(SD)	0.36(0.57)	0.35(0.53)	0.38(0 53)	0.35(0.50)	0.30(0.48)	0.25(0.44)	0.33(0.60)	0.26(0.40)	0.33(0.50)
		Median	0.00	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		Min - Max	0.0 - 2.0	0.0 - 2.0	0.0 - 2.0	0.0 - 2.0	0.0 - 2.0	0.0 - 1 9	0.0 - 2.1	0.0 - 1.7	0.0 - 2.0
	期間平均変化量	n	50	49	48	46	45	45	43	43	55
		Mean(SD)	-1.63(0.67)	-1.63(0.68)	-1.62(0.67)	-1.62(0.69)	-1.69(0.66)	-1.74(0.66)	-1.63(0.72)	-1.71(0.60)	-1.63(0.68)
		Median	-1.75	-1.75	-1.75	-1.75	-1.75	-1.75	-1.75	-1.75	-1.75
		Min - Max	-3.0 - 0.3	-3.0 - -0.3	-3.0 - 0.1	-3.0 - 0.0	-3.0 - -0.4	-3.0 - -0.1	-3.0 - 0.6	-3.0 - -0.3	-3.0 - 0.2
		P Value #	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
膨疹	実測値	n	50	49	48	46	45	45	43	43	55
		Mean(SD)	0.23(0.45)	0.19(0.34)	0.19(0 36)	0.20(0.39)	0.14(0.31)	0.10(0.28)	0.15(0 36)	0.13(0.30)	0.22(0.46)
		Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		Min - Max	0.0 - 2.0	0.0 - 1 1	0.0 - 1.9	0.0 - 1.4	0.0 - 1.1	0.0 - 1 3	0.0 - 1.6	0.0 - 1.4	0.0 - 2.0
	期間平均変化量	n	50	49	48	46	45	45	43	43	55
		Mean(SD)	-1.68(0.71)	-1.73(0.69)	-1.75(0.65)	-1.72(0.75)	-1.78(0.69)	-1.82(0.68)	-1.74(0.72)	-1.76(0.63)	-1.67(0.71)
		Median	-1.73	-1.75	-1.79	-1.71	-2.00	-2.00	-1.86	-1.82	-1.75
		Min - Max	-3.0 - 0.3	-3.0 - -0.3	-3.0 - -0.1	-3.0 - -0.2	-3.0 - -0.3	-3.0 - -0.3	-3.0 - -0.2	-3.0 - -0.6	-3.0 - 0.0
		P Value #	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例
N：症例数
n：評価例数
期間平均変化量 = 各時期の値 - ベースライン値
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
第 5.3.5.2.3（治療期）項　10055060 CSR 表 11.4.1.1.2-1 及び第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.4.1.1.2-1 改変



解析対象集団：長期有効性評価例
第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 図 11.4.1.1.2-1

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）

2.7.6.37.6.1.3　かゆみスコア（慢性蕁麻疹）

長期有効性評価例でのかゆみスコア（日中，夜間，その平均）及びその期間平均変化量の要約を表 2.7.6.37.6.1.3-1 に示した．長期有効性評価例での日中及び夜間の平均かゆみスコアの期間平均値の推移を図 2.7.6.37.6.1.3-1 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの日中及び夜間の平均かゆみスコア（平均値±SD，以下同様）は 2.43±0.55 であった．各評価時の日中及び夜間の平均かゆみスコアのベースラインからの期間平均変化量は，Day 1～3：-1.34±0.87，2 週時：-1.65±0.91，4 週時：-1.67±0.80，8 週時：-1.79±0.78，12 週時：-1.88±0.69，治療期最終評価時：-1.87±0.68，24 週時：-2.04±0.72，36 週時：-2.13±0.69，52 週時：-2.05±0.67 及び全期間最終評価時：-1.97±0.68 であった．日中及び夜間の平均かゆみスコアは Day 1～3 の早期からベースラインに比べて改善した後，治療期終了時である 12 週時まで緩やかに改善し，継続治療期ではほぼ安定した推移を示した（paired t 検定，すべての評価時：$p<0.001$）．

長期有効性評価例での Day 1～3，12 週時，24 週時，52 週時及び全期間最終評価時の日中かゆみスコアのベースラインからの期間平均変化量は，それぞれ-1.49±0.99，-2.16±0.78，-2.40±0.73，-2.36±0.69 及び-2.31±0.74 であり，夜間かゆみスコアのベースラインからの期間平均変化量は，それぞれ-1.20±0.92，-1.60±0.82，-1.68±0.87，-1.74±0.82 及び-1.62±0.82 であった．また，治療期最終評価時も 12 週時と同程度であった．日中かゆみスコア及び夜間かゆみスコアも日中及び夜間の平均かゆみスコアと同様に，Day 1～3 の早期からベースラインに比べて改善した後，治療期

終了時である 12 週時まで緩やかに改善し，継続治療期ではほぼ安定した推移を示した（paired t 検定，日中かゆみスコア及び夜間かゆみスコアのすべての評価時：$p<0.001$）．

各評価時の日中と夜間のかゆみスコアのベースラインからの期間平均変化量は，いずれの評価時も日中が夜間よりも大きく，2 週時以降のすべての評価時で差を認めた（2 標本 t 検定，2 週時：$p=0.007$，4 週時：$p=0.006$，8，16 及び 48 週時：$p=0.001$，12，20，24，28，32，36，40，44 及び 52 週時，並びに治療期最終評価時及び全期間最終評価時：$p<0.001$）．なお，実測値を比べるとベースラインを含むいずれの評価時も夜間かゆみスコアは日中かゆみスコアよりも低かった．

PPS での結果も同様であった．

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）

対象疾患　慢性蕁麻疹　(N=55)

項目		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 Day1～Day3	2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価 a)	継続治療期 16w	20w
日中及び夜間の平均かゆみスコア	実測値	n	55	55	55	54	55	53	55	51	51
		Mean(SD)	2.43(0.55)	1.08(0.77)	0.78(0.77)	0.77(0.70)	0.64(0.69)	0.56(0.64)	0.56(0.64)	0.56(0.64)	0.43(0.59)
		Median	2.50	1.17	0.57	0.68	0.50	0.36	0.36	0.29	0.14
		Min - Max	1.0 - 3.6	0.0 - 2.8	0.0 - 2.7	0.0 - 2.6	0.0 - 2.5	0.0 - 2.4	0.0 - 2.4	0.0 - 2.4	0.0 - 2.0
	期間平均変化量	n	-	55	55	54	55	53	55	51	51
		Mean(SD)	-	-1.34(0.87)	-1.65(0.91)	-1.67(0.80)	-1.79(0.78)	-1.88(0.69)	-1.87(0.68)	-1.88(0.71)	-2.01(0.70)
		Median	-	-1.33	-1.79	-1.87	-1.96	-2.11	-2.04	-2.02	-2.21
		Min - Max	-	-3.1 - 0.5	-3.3 - 0.1	-3.0 - -0.1	-3.3 - -0.1	-3.0 - -0.3	-3.0 - -0.3	-3.0 - -0.3	-3.3 - -0.3
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
日中かゆみスコア	実測値	n	55	55	55	54	55	53	55	51	51
		Mean(SD)	2.84(0.56)	1.35(0.91)	0.94(0.89)	0.93(0.79)	0.77(0.82)	0.67(0.73)	0.68(0.74)	0.68(0.77)	0.48(0.63)
		Median	3.00	1.33	0.57	0.79	0.57	0.43	0.43	0.29	0.14
		Min - Max	1.8 - 4.0	0.0 - 3.7	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 2.9	0.0 - 2.9	0.0 - 3.0	0.0 - 2.0
	期間平均変化量	n	-	55	55	54	55	53	55	51	51
		Mean(SD)	-	-1.49(0.99)	-1.90(1.03)	-1 92(0.92)	-2.07(0.88)	-2.16(0.78)	-2.16(0.77)	-2 16(0.81)	-2.35(0.73)
		Median	-	-1.67	-2.11	-2.00	-2.04	-2.18	-2.18	-2.07	-2.50
		Min - Max	-	-3.4 - 0.5	-3.7 - 0.0	-3.8 - 0.0	-4.0 - 0.0	-3.8 - -0.1	-3.8 - -0.1	-4.0 - -0.5	-3.8 - -0.7
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
夜間かゆみスコア	実測値	n	55	55	55	54	55	53	55	51	51
		Mean(SD)	2.02(0.74)	0.82(0.72)	0.63(0.70)	0.61(0.67)	0.52(0.62)	0.44(0.59)	0.45(0.59)	0.44(0.55)	0.38(0.60)
		Median	2.00	0.67	0.29	0.36	0.29	0.14	0.14	0.29	0.00
		Min - Max	0.0 - 3.5	0.0 - 2.3	0.0 - 2.4	0.0 - 2.4	0.0 - 2.0	0.0 - 2.0	0.0 - 2.0	0.0 - 2.0	0.0 - 2.0
	期間平均変化量	n	-	55	55	54	55	53	55	51	51
		Mean(SD)	-	-1.20(0.92)	-1.39(0.95)	-1.43(0.89)	-1 50(0.86)	-1.60(0.82)	-1.57(0.81)	-1.61(0.80)	-1.67(0.84)
		Median	-	-1.25	-1.61	-1.71	-1.75	-1.86	-1.82	-1.82	-1.96
		Min - Max	-	-3.3 - 0.8	-3.2 - 0.5	-2.8 - 0.4	-3.5 - 0.0	-3.2 - 0.0	-3 2 - 0.0	-3.0 - 0.0	-3.5 - 0.0
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
日中と夜間の期間平均変化量の比較		P Value ##	-	0.114	0.007	0.006	0.001 b)	<0.001	<0.001	0.001	<0.001

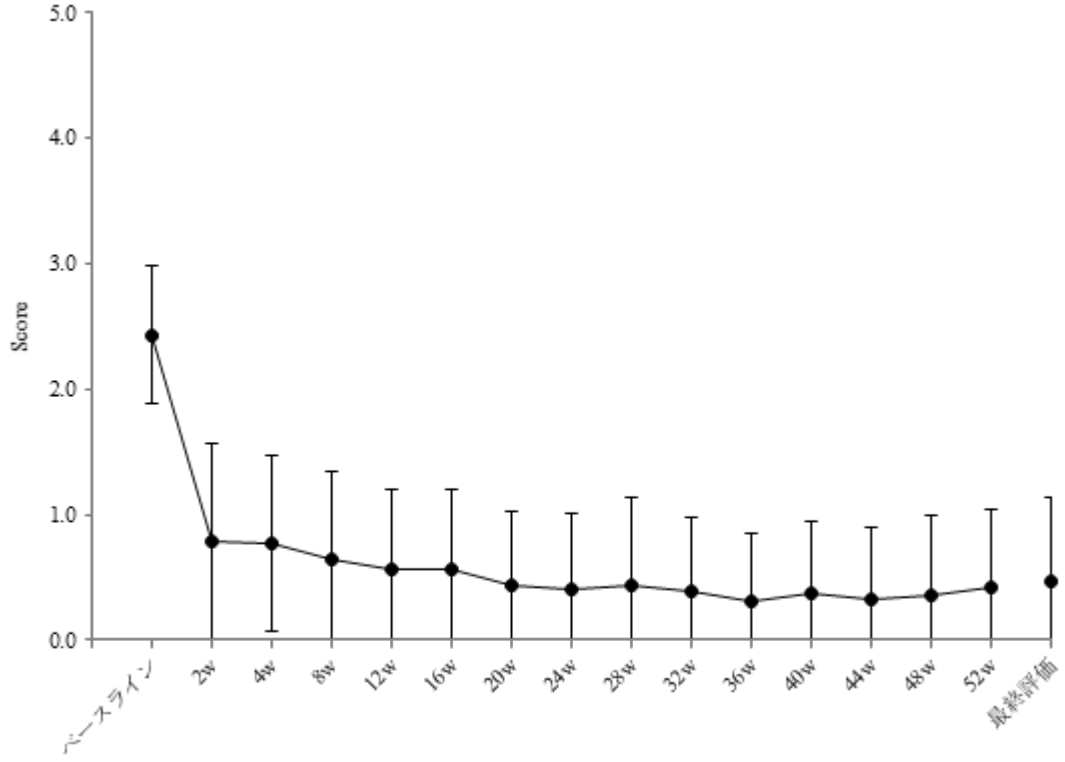
解析対象集団：長期有効性評価例
N：症例数
n：評価例数
期間平均変化量 = 各時期の値 - ベースライン値
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
##：変化量の 2 標本 t 検定
a)：中間解析時の数値を示す.
b)：日中と夜間の期間平均変化量の比較の 8w（治療期）の解析結果を「<0.001」から「0.001」へ修正した.
第 5.3.5.2.3（治療期）項　10055060 CSR 表 11.4.1.1.3-1 及び第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.4.1.1.3-1 改変

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）（続き）

対象疾患　慢性蕁麻疹　(N=55)

項目		要約統計量	継続治療期 24w	28w	32w	36w	40w	44w	48w	52w	全期間 最終評価
日中及び夜間の平均かゆみスコア	実測値	n	50	49	48	46	45	45	43	43	55
		Mean(SD)	0.40(0.62)	0.44(0.69)	0.39(0.58)	0.32(0.54)	0.38(0.57)	0.33(0.57)	0.36(0.64)	0.42(0.63)	0.46(0.68)
		Median	0.11	0.00	0.11	0.00	0 14	0.00	0.00	0.00	0.00
		Min - Max	0.0 - 2.2	0.0 - 2.7	0.0 - 2.5	0.0 - 2.5	0.0 - 2.4	0.0 - 2.3	0.0 - 2.6	0.0 - 2.6	0.0 - 2.6
	期間平均変化量	n	50	49	48	46	45	45	43	43	55
		Mean(SD)	-2.04(0.72)	-1.99(0.78)	-2.07(0.66)	-2.13(0.69)	-2.08(0.73)	-2.13(0.68)	-2.11(0.78)	-2.05(0.67)	-1.97(0.68)
		Median	-2.14	-2 13	-2.13	-2.24	-2.23	-2.13	-2.18	-2.13	-2.13
		Min - Max	-3.4 - -0.4	-3.3 - -0.5	-3.3 - -0.6	-3.3 - -0.6	-3.3 - -0.1	-3.4 - -0.7	-3.6 - 0.5	-3.6 - -0.6	-3.6 - -0.3
		P Value #	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
日中かゆみスコア	実測値	n	50	49	48	46	45	45	43	43	55
		Mean(SD)	0.44(0.65)	0.48(0.78)	0.42(0.66)	0.39(0.65)	0.41(0.63)	0.39(0.67)	0.39(0.73)	0.46(0.71)	0.53(0.77)
		Median	0.00	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		Min - Max	0.0 - 2.6	0.0 - 3.3	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 2.9	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.4	0.0 - 3.4
	期間平均変化量	n	50	49	48	46	45	45	43	43	55
		Mean(SD)	-2.40(0.73)	-2.35(0.87)	-2.42(0.71)	-2.43(0.81)	-2.43(0.80)	-2.45(0.72)	-2.43(0.84)	-2.36(0.69)	-2.31(0.74)
		Median	-2.50	-2 50	-2.34	-2.61	-2.50	-2.50	-2.50	-2.36	-2.32
		Min - Max	-4.0 - -0.8	-4.0 - -0.2	-4.0 - -0.8	-4.0 - -0.8	-4.0 - -0.3	-4.0 - -0.6	-4.0 - 0.3	-3.9 - -0.6	-3.9 - -0.1
		P Value #	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
夜間かゆみスコア	実測値	n	50	49	48	46	45	45	43	43	55
		Mean(SD)	0.36(0.62)	0.40(0.68)	0.36(0.55)	0.24(0.49)	0.34(0.55)	0.27(0.52)	0.33(0.58)	0.37(0.60)	0.39(0.64)
		Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		Min - Max	0.0 - 2.0	0.0 - 2.1	0.0 - 2.0	0.0 - 2.0	0.0 - 1.9	0.0 - 2.0	0.0 - 2.1	0.0 - 2.3	0.0 - 2.3
	期間平均変化量	n	50	49	48	46	45	45	43	43	55
		Mean(SD)	-1.68(0.87)	-1.64(0.89)	-1.71(0.81)	-1.82(0.79)	-1.73(0.82)	-1.81(0.82)	-1.78(0.87)	-1.74(0.82)	-1.62(0.82)
		Median	-1.80	-1.75	-1.79	-1.93	-1.75	-1.86	-1.96	-1.75	-1.75
		Min - Max	-3.5 - 0.0	-3.5 - 0.0	-3.5 - 0.0	-3.5 - 0.3	-3.5 - 0.0	-3.5 - 0.0	-3.5 - 0.7	-3.5 - 0.0	-3.5 - 0.0
		P Value #	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
日中と夜間の期間平均変化量の比較		P Value ##	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例
N：症例数
n：評価例数
期間平均変化量 = 各時期の値 - ベースライン値
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
##：変化量の 2 標本 t 検定
第 5.3.5.2.3（治療期）項　10055060 CSR 表 11.4.1.1.3-1 及び第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.4.1.1.3-1 改変



解析対象集団：長期有効性評価例
第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 図 11.4.1.1.3-1

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）

2.7.6.37.6.1.4　全般改善度（慢性蕁麻疹）

長期有効性評価例での全般改善度評価の頻度集計を表 2.7.6.37.6.1.4-1 に示した．長期有効性評価例での全般改善度評価の推移を図 2.7.6.37.6.1.4-1 に示した．

長期有効性評価例で，各評価時に治験担当医師が改善（著明改善＋中等度改善）と評価した患者の割合は，2 週時：81.8%（45/55 名），4 週時：85.2%（46/54 名），8 週時：78.2%（43/55 名），12 週時：88.7%（47/53 名），治療期最終評価時：88.9%（48/54 名），24 週時：96.0%（48/50 名），36 週時：89.1%（41/46 名），52 週時：95.3%（41/43 名）及び全期間最終評価時：92.3%（48/52 名）であった．改善の割合は治療期終了時である 12 週時までほぼ一定であり，継続治療期もほぼ安定した推移を示した．

PPS での結果も同様であった．

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）

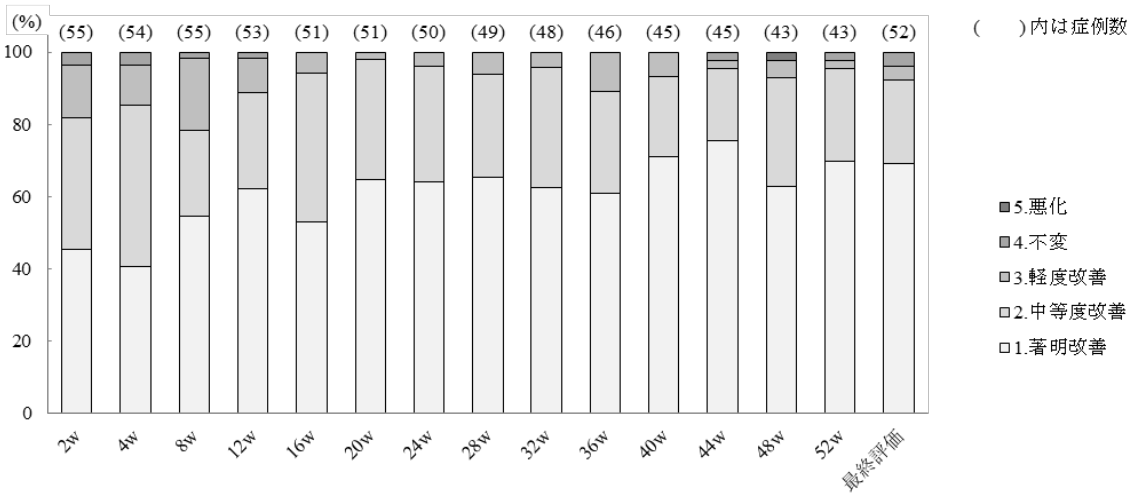
対象疾患　慢性蕁麻疹　(N=55)

項目		治療期					継続治療期		
		2w	4w	8w	12w	治療期最終評価 a)	16w	20w	24w
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
全般改善度	合計例数	55	54	55	53	55	51	51	50
	評価対象症例数	55	54	55	53	54	51	51	50
	改善(著明+中等度)	45(81.8)	46(85.2)	43(78.2)	47(88.7)	48(88.9)	48(94.1)	50(98.0)	48(96.0)
	1.著明改善	25(45.5)	22(40.7)	30(54.5)	33(62.3)	34(63.0)	27(52.9)	33(64.7)	32(64.0)
	2.中等度改善	20(36.4)	24(44.4)	13(23.6)	14(26.4)	14(25.9)	21(41.2)	17(33 3)	16(32.0)
	3.軽度改善	8(14.5)	6(11.1)	11(20.0)	5(9.4)	5(9.3)	3(5.9)	1(2.0)	2(4.0)
	4.不変	2(3.6)	2(3.7)	1(1.8)	1(1.9)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	5.悪化	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	6.判定不能	0	0	0	0	1	0	0	0

対象疾患　慢性蕁麻疹　(N=55)

項目		継続治療期							
		28w	32w	36w	40w	44w	48w	52w	全期間最終評価
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
全般改善度	合計例数	49	48	46	45	45	43	43	55
	評価対象症例数	49	48	46	45	45	43	43	52
	改善(著明+中等度)	46(93.9)	46(95.8)	41(89.1)	42(93.3)	43(95.6)	40(93.0)	41(95.3)	48(92.3)
	1.著明改善	32(65.3)	30(62.5)	28(60.9)	32(71.1)	34(75.6)	27(62.8)	30(69.8)	36(69.2)
	2.中等度改善	14(28.6)	16(33.3)	13(28.3)	10(22.2)	9(20.0)	13(30.2)	11(25.6)	12(23.1)
	3.軽度改善	3(6.1)	2(4 2)	5(10.9)	3(6.7)	1(2.2)	2(4.7)	1(2.3)	2(3.8)
	4.不変	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)	1(2.3)	2(3.8)
	5.悪化	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	6.判定不能	0	0	0	0	0	0	0	3

解析対象集団：長期有効性評価例
N：症例数
n：評価例数
評価対象症例数は「判定不能」を除く
a)：中間解析時の数値を示す.
第 5.3.5.2.3（治療期）項　10055060 CSR 表 11.4.1.1.4-1 及び第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.4.1.1.4-1 改変



解析対象集団：長期有効性評価例
第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 図 11.4.1.1.4-1

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）

2.7.6.37.6.1.5　QOLスコア［皮膚科用QOL質問票（DLQI）］（慢性蕁麻疹）

長期有効性評価例での QOL スコア及びその変化量の要約を表 2.7.6.37.6.1.5-1 に示した.

長期有効性評価例でのベースラインの QOL 総合スコア（平均値±SD，以下同様）は 8.2±4.4 であった．各評価時の QOL 総合スコアのベースラインからの変化量は，2 週時：-6.3±4.7，4 週時：-7.0±4.3，8 週時：-6.8±4.4，12 週時：-6.9±4.8，治療期最終評価時：-6.9±4.8，24 週時：-7.5±4.5，52 週時：-7.5±4.8 及び全期間最終評価時：-7.1±4.7 であった．QOL 総合スコアは 2 週時からベースラインに比べて改善し，52 週まで持続した（paired t 検定，すべての評価時：$p<0.001$）．

QOL のすべての下位尺度スコア（症状・感情，日常活動，レジャー，仕事・学校，人間関係及び治療スコア）も総合スコアと同様に改善した（paired t 検定，症状・感情，日常活動，レジャー，仕事・学校スコア：すべての評価時：$p<0.001$，人間関係スコア：2 週時：$p=0.011$，4 週時：$p=0.004$，8 週時：$p=0.019$，12 及び 24 週時並びに治療期最終評価時：$p=0.004$，52 週時及び全期間最終評価時：$p=0.002$，治療スコア：2，4，8，12，24 及び 52 週時：$p=0.001$，治療期最終評価時及び全期間最終評価時：$p<0.001$）．

PPS での結果も同様であった．

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）

対象疾患　慢性蕁麻疹　(N=55)

項目		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	4w	8w	12w	治療期最終評価 a)	継続治療期 24w	52w	全期間最終評価
総合得点	得点	n	55	55	54	55	53	55	50	43	55
		Mean(SD)	8.2(4.4)	1 9(2.5)	1 2(1.9)	1.4(2.1)	1 3(2.3)	1.2(2.3)	0.8(1.6)	0.7(1.1)	1.1(1.8)
		Median	8.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	1 - 16	0 - 15	0 - 9	0 - 11	0 - 10	0 - 10	0 - 8	0 - 5	0 - 10
	変化量	n	-	55	54	55	53	55	50	43	55
		Mean(SD)	-	-6 3(4.7)	-7.0(4.3)	-6.8(4.4)	-6 9(4.8)	-6.9(4.8)	-7.5(4.5)	-7.5(4.8)	-7.1(4.7)
		Median	-	-5.0	-6.0	-6.0	-6.0	-7.0	-7.0	-8.0	-7.0
		Min - Max	-	-16 - 5	-16 - 0	-16 - 0	-16 - 5	-16 - 5	-16 - -1	-15 - 0	-15 - 3
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
症状・感情	得点	n	55	55	54	55	53	55	50	43	55
		Mean(SD)	3.2(1.3)	1 1(1.0)	0.8(0.8)	0.8(0.9)	0.7(1.0)	0.7(1.0)	0.5(0.7)	0.6(0.8)	0.7(0.9)
		Median	3.0	1.0	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	1 - 6	0 - 4	0 - 3	0 - 3	0 - 5	0 - 5	0 - 3	0 - 3	0 - 3
	変化量	n	-	55	54	55	53	55	50	43	55
		Mean(SD)	-	-2 1(1.7)	-2.4(1.4)	-2.4(1.5)	-2 5(1.6)	-2.5(1.6)	-2.8(1.4)	-2.6(1.5)	-2.5(1.5)
		Median	-	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.5	-2.0	-2.0
		Min - Max	-	-5 - 2	-5 - 0	-5 - 0	-6 - 3	-6 - 3	-6 - -1	-6 - 1	-6 - 1
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
日常活動	得点	n	55	55	54	55	53	55	50	43	55
		Mean(SD)	1.9(1.4)	0.4(0.8)	0 2(0.5)	0 2(0.6)	0 2(0.6)	0.2(0.6)	0.1(0.5)	0.1(0.3)	0.2(0.6)
		Median	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 5	0 - 3	0 - 2	0 - 2	0 - 3	0 - 3	0 - 2	0 - 2	0 - 3
	変化量	n	-	55	54	55	53	55	50	43	55
		Mean(SD)	-	-1 5(1.5)	-1.7(1.4)	-1.7(1.5)	-1.6(1.5)	-1.7(1.5)	-1.8(1.4)	-1.8(1.5)	-1.7(1.5)
		Median	-	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0
		Min - Max	-	-5 - 2	-5 - 1	-5 - 1	-5 - 2	-5 - 2	-5 - 0	-5 - 0	-5 - 2
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
レジャー	得点	n	55	55	54	55	53	55	50	43	55
		Mean(SD)	1.4(1.5)	0 2(0.6)	0 1(0.2)	0 1(0.4)	0 1(0.5)	0.1(0.5)	0.0(0.3)	0.0(0.2)	0.1(0.4)
		Median	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 6	0 - 4	0 - 1	0 - 2	0 - 3	0 - 3	0 - 2	0 - 1	0 - 3
	変化量	n	-	55	54	55	53	55	50	43	55
		Mean(SD)	-	-1 2(1.3)	-1 3(1.4)	-1 3(1.3)	-1 3(1.4)	-1.3(1.4)	-1.3(1.6)	-1.4(1.6)	-1.3(1.5)
		Median	-	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0
		Min - Max	-	-4 - 1	-5 - 0	-4 - 0	-4 - 0	-4 - 0	-6 - 2	-6 - 1	-6 - 1
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例
N：症例数
n：評価例数
変化量 = 各時期の値 - ベースライン値
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
a)：中間解析時の数値を示す.
第 5.3.5.2.3（治療期）項　10055060 CSR 表 11.4.1.1.5-1 及び第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.4.1.1.5-1 改変

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）（続き）

対象疾患　慢性蕁麻疹　(N=55)

項目		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	4w	8w	12w	治療期最終評価 a)	継続治療期 24w	52w	全期間最終評価
仕事・学校	得点	n	55	55	54	55	53	55	50	43	55
		Mean(SD)	1.1(0.9)	0.2(0.4)	0.1(0 3)	0.2(0.4)	0.2(0.4)	0.1(0.4)	0.1(0.3)	0.0(0.2)	0.1(0.3)
		Median	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 3	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1
	変化量	n	-	55	54	55	53	55	50	43	55
		Mean(SD)	-	-0.9(1.0)	-0.9(1.0)	-0.9(1.0)	-0.9(1.0)	-0.9(1.0)	-1.0(1.0)	-1.0(1.0)	-1.0(1.0)
		Median	-	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0
		Min - Max	-	-3 - 1	-3 - 0	-3 - 1	-3 - 1	-3 - 1	-3 - 0	-3 - 0	-3 - 1
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
人間関係	得点	n	55	55	54	55	53	55	50	43	55
		Mean(SD)	0.2(0.5)	0.1(0 3)	0.0(0 3)	0.1(0.4)	0.0(0 3)	0.0(0.3)	0.0(0.1)	0.0(0.0)	0.0(0.0)
		Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 1	0 - 0	0 - 0
	変化量	n	-	55	54	55	53	55	50	43	55
		Mean(SD)	-	-0.2(0 5)	-0.2(0 5)	-0.2(0 5)	-0.2(0 5)	-0.2(0.5)	-0.2(0.6)	-0.3(0.6)	-0.2(0 5)
		Median	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	-	-2 - 1	-2 - 0	-2 - 1	-2 - 0	-2 - 0	-2 - 0	-2 - 0	-2 - 0
		P Value #	-	0.011	0.004	0.019	0.004	0.004	0.004	0.002	0.002
治療	得点	n	55	55	54	55	53	55	50	43	55
		Mean(SD)	0.4(0.7)	0.0(0 2)	0.0(0 1)	0.0(0 2)	0.0(0 1)	0.0(0.1)	0.0(0.1)	0.0(0.0)	0.0(0.0)
		Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 3	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 0	0 - 0
	変化量	n	-	55	54	55	53	55	50	43	55
		Mean(SD)	-	-0.3(0.7)	-0.4(0.7)	-0.3(0.7)	-0.4(0.7)	-0.4(0.7)	-0.4(0.7)	-0.4(0.8)	-0.4(0.7)
		Median	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	-	-3 - 0	-3 - 0	-3 - 0	-3 - 0	-3 - 0	-3 - 0	-3 - 0	-3 - 0
		P Value #	-	0.001 b)	0.001 b)	0.001 b)	0.001 b)	<0.001	0.001	0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例
N：症例数
n：評価例数
変化量 = 各時期の値 - ベースライン値
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
a)：中間解析時の数値を示す.
b)：治療スコアの 2w，4w，8w 及び 12w の変化量（治療期）の解析結果を「<0.001」から「0.001」へ修正した.
第 5.3.5.2.3（治療期）項　10055060 CSR 表 11.4.1.1.5-1 及び第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.4.1.1.5-1 改変

2.7.6.37.6.2 皮膚疾患に伴うそう痒（湿疹・皮膚炎群，痒疹群及び皮膚そう痒症の併合）

2.7.6.37.6.2.1 かゆみスコア（皮膚疾患に伴うそう痒）

長期有効性評価例でのかゆみスコア（日中，夜間，その平均）及びその期間平均変化量の要約を表 2.7.6.37.6.2.1-1 に示した．長期有効性評価例での日中及び夜間の平均かゆみスコアの期間平均値の推移を図 2.7.6.37.6.2.1-1 に示した．長期有効性評価例での日中及び夜間の平均かゆみスコアの Day 28 までの毎日の推移を図 2.7.6.37.6.2.1-2 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの日中及び夜間の平均かゆみスコア（平均値±SD，以下同様）は 2.18±0.59 であった．各評価時の日中及び夜間の平均かゆみスコアのベースラインからの期間平均変化量は，Day 1～3 : -0.57±0.70，2 週時 : -0.72±0.78，4 週時 : -0.82±0.73，8 週時 : -0.99±0.74，12 週時：-1.11±0.78，治療期最終評価時：-1.08±0.77，24 週時：-1.37±0.80，36 週時：-1.35±0.77，52 週時：-1.44±0.77 及び全期間最終評価時：-1.24±0.85 であった．日中及び夜間の平均かゆみスコアは Day 1～3 の早期からベースラインに比べて改善した後，治療期終了時である 12 週時まで緩やかに改善し，継続治療期ではほぼ安定した推移を示した（paired t 検定，すべての評価時：$p<0.001$）．

長期有効性評価例での Day 1～3，12 週時，24 週時，52 週時及び全期間最終評価時の日中かゆみスコアのベースラインからの期間平均変化量は，それぞれ-0.62±0.80, -1.24±0.88, -1.54±0.85, -1.62±0.84 及び-1.41±0.94 であり，夜間かゆみスコアのベースラインからの期間平均変化量は，それぞれ-0.52±0.74，-0.99±0.85，-1.20±0.88，-1.25±0.91 及び-1.07±0.92 であった．また，治療期最終評価時も 12 週時と同程度であった．日中かゆみスコア及び夜間かゆみスコアも日中及び夜間の平均かゆみスコアと同様に，Day 1～3 の早期からベースラインに比べて改善した後，治療期終了時である 12 週時まで緩やかに改善し，継続治療期ではほぼ安定した推移を示した（paired t 検定，日中かゆみスコア及び夜間かゆみスコアのすべての評価時：$p<0.001$）．

各評価時の日中と夜間のかゆみスコアのベースラインからの期間平均変化量は，いずれの評価時も日中が夜間よりも大きく，4 週時以降のすべての評価時で差を認めた（2 標本 t 検定，4 週時：$p=0.016$，8 週時：$p=0.017$，12 週時：$p=0.024$，治療期最終評価時：$p=0.007$，16 週時：$p=0.022$，20 週時：$p=0.002$，24 週時：$p=0.005$，28 週時：$p=0.008$，32 週時：$p=0.006$，36 週時：$p=0.017$，40 週時 : $p=0.005$，44 週時 : $p=0.012$，48 週時 : $p=0.037$，52 週時 : $p=0.010$ 及び全期間最終評価時：$p=0.003$）．なお，実測値を比べるとベースラインを含むいずれの評価時も夜間かゆみスコアは日中かゆみスコアよりも低かった．

PPS での日中かゆみスコア及び夜間かゆみスコアの結果も同様であった．

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）

対象疾患　皮膚疾患に伴うそう痒　(N=140)

項目		要約統計量	観察期	治療期						継続治療期	
			ベースライン	Day1～Day3	2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価 a)	16w	20w
日中及び夜間の 平均かゆみスコア	実測値	n	140	140	137	133	131	126	140	110	107
		Mean(SD)	2.18(0.59)	1.61(0.69)	1.44(0.69)	1.33(0.72)	1.16(0.73)	1.04(0.70)	1.10(0.76)	0.93(0.70)	0.87(0.69)
		Median	2.13	1.58	1.50	1 36	1 21	1.11	1.14	1.00	0.93
		Min - Max	1.3 - 4.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.4	0.0 - 2.9	0.0 - 2.4	0.0 - 2.9	0.0 - 2.6	0.0 - 2.5
	期間平均変化量	n	-	140	137	133	131	126	140	110	107
		Mean(SD)	-	-0 57(0.70)	-0.72(0.78)	-0.82(0.73)	-0.99(0.74)	-1.11(0.78)	-1.08(0.77)	-1.26(0.80)	-1.32(0.81)
		Median	-	-0.33	-0.52	-0.75	-0 95	-1.02	-1.00	-1.22	-1.34
		Min - Max	-	-3.2 - 0.8	-3.1 - 1.1	-3.1 - 0.7	-3.1 - 1.0	-3.3 - 0.6	-3.3 - 0.6	-3.6 - 0.6	-3.2 - 0.9
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
日中かゆみスコア	実測値	n	140	140	137	133	131	126	140	110	107
		Mean(SD)	2.44(0.60)	1.82(0.78)	1.61(0.77)	1.49(0.78)	1.30(0.83)	1.18(0.78)	1.22(0.82)	1.05(0.76)	0 94(0.73)
		Median	2.50	2.00	1.71	1.43	1 29	1.29	1.29	1.14	1.00
		Min - Max	0.8 - 4.0	0.0 - 3.3	0.0 - 3.3	0.0 - 3.3	0.0 - 3.1	0.0 - 2.9	0.0 - 3.0	0.0 - 2.4	0.0 - 3.0
	期間平均変化量	n	-	140	137	133	131	126	140	110	107
		Mean(SD)	-	-0.62(0.80)	-0.81(0.85)	-0.93(0.80)	-1.11(0.87)	-1.24(0.88)	-1.22(0.86)	-1.40(0.88)	-1.50(0 91)
		Median	-	-0.38	-0.71	-0.79	-1.00	-1 14	-1.11	-1.36	-1.46
		Min - Max	-	-3.0 - 0.8	-3.6 - 0.9	-3.8 - 0.5	-3.8 - 1.1	-3.8 - 1.0	-3.8 - 1.0	-3.9 - 0.7	-3.8 - 1.0
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
夜間かゆみスコア	実測値	n	140	140	137	133	131	126	140	110	107
		Mean(SD)	1.92(0.78)	1.40(0.79)	1.27(0.72)	1.18(0.75)	1.01(0.75)	0.90(0.74)	0.98(0.82)	0.80(0.75)	0.79(0.74)
		Median	2.00	1.33	1.14	1.00	1.00	1.00	1.00	0.93	0.57
		Min - Max	0.0 - 4.0	0.0 - 3.3	0.0 - 3.0	0.0 - 3.4	0.0 - 2.9	0.0 - 2.6	0.0 - 3.3	0.0 - 2.9	0.0 - 2.7
	期間平均変化量	n	-	140	137	133	131	126	140	110	107
		Mean(SD)	-	-0 52(0.74)	-0.62(0.81)	-0.70(0.78)	-0.86(0.79)	-0.99(0.85)	-0.94(0.84)	-1.13(0.89)	-1.13(0.86)
		Median	-	-0.33	-0.50	-0.68	-0.82	-1.00	-1.00	-1.00	-1.00
		Min - Max	-	-3.5 - 0.8	-3.4 - 1.3	-3.2 - 0.9	-3.3 - 0.9	-3.7 - 0.8	-3.7 - 0.8	-4.0 - 0.9	-4.0 - 0.8
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
日中と夜間の期間平均変化量の比較		P Value ##	-	0.261	0.050	0.016	0.017	0.024	0.007	0.007	0.002

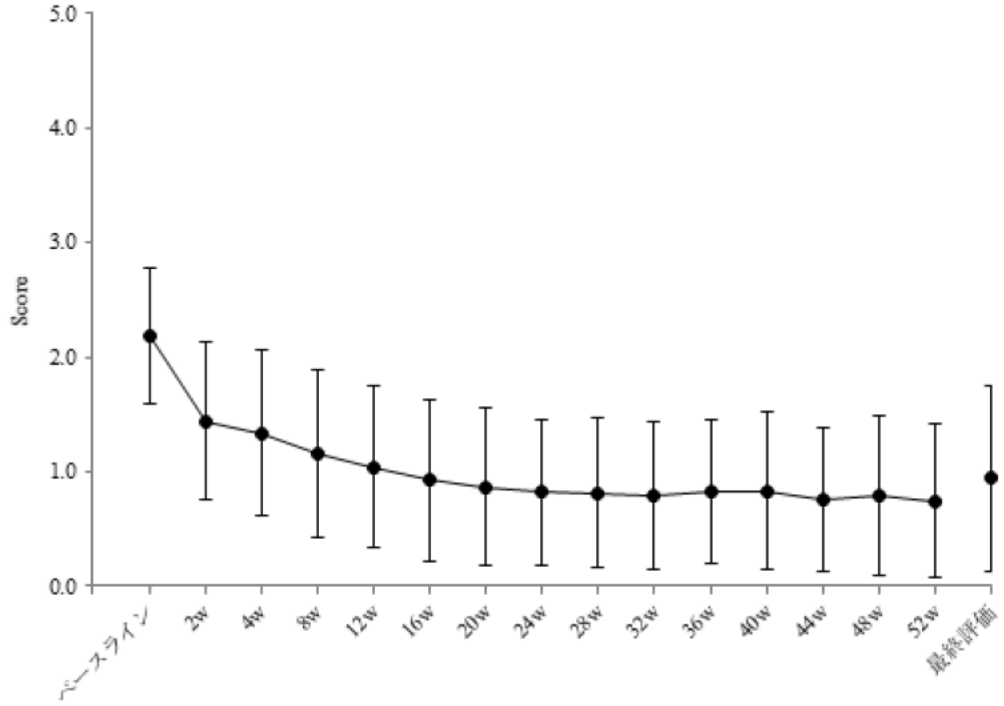
解析対象集団：長期有効性評価例
N：症例数
n：評価例数
期間平均変化量 = 各時期の値 - ベースライン値
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
##：変化量の 2 標本 t 検定
a)：中間解析時の数値を示す.
第 5.3.5.2.3（治療期）項　10055060 CSR 表 11.4.1.2.1-1 及び第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.4.1.2.1-1 改変

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）（続き）

対象疾患　皮膚疾患に伴うそう痒　(N=140)

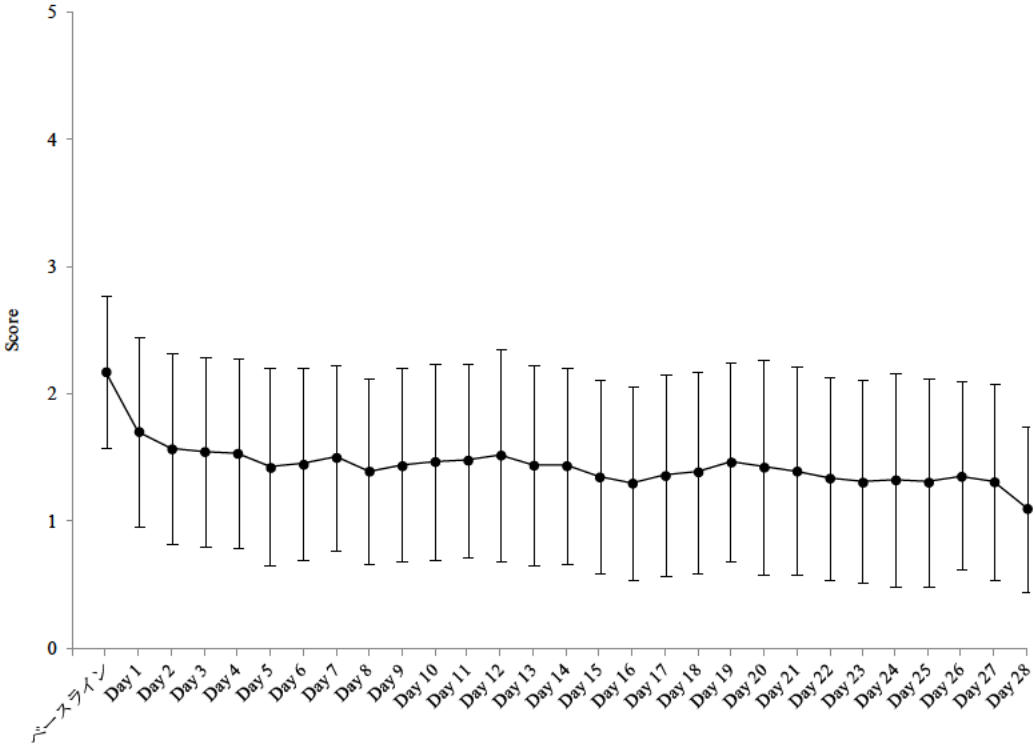
項目		要約統計量	継続治療期 24w	28w	32w	36w	40w	44w	48w	52w	全期間 最終評価
日中及び夜間の平均かゆみスコア	実測値	n	102	101	96	89	86	81	80	79	140
		Mean(SD)	0.82(0.64)	0.81(0.65)	0.79(0.65)	0.83(0.63)	0.83(0.69)	0.75(0.63)	0.79(0.70)	0.75(0.66)	0.94(0.80)
		Median	0.79	0.79	0.79	1.00	0.82	0.64	0.82	0.64	1.00
		Min - Max	0.0 - 2.3	0.0 - 2.5	0.0 - 2.5	0.0 - 2.5	0.0 - 3.0	0.0 - 2.5	0.0 - 2 3	0.0 - 2.5	0.0 - 2.9
	期間平均変化量	n	102	101	96	89	86	81	80	79	140
		Mean(SD)	-1.37(0.80)	-1 35(0.77)	-1.37(0.74)	-1.35(0.77)	-1.33(0.81)	-1.42(0.77)	-1.39(0.81)	-1.44(0.77)	-1.24(0.85)
		Median	-1.35	-1.30	-1.36	-1.29	-1.26	-1.36	-1.35	-1 30	-1.19
		Min - Max	-3.5 - 0.4	-3.4 - 0.9	-3.6 - 0.9	-3.4 - 0.3	-3.5 - 0.5	-3.6 - 0.6	-3.6 - 0.4	-3.5 - 0.4	-3.5 - 0.7
		P Value #	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
日中かゆみスコア	実測値	n	102	101	96	89	86	81	80	79	140
		Mean(SD)	0.91(0.71)	0.92(0.74)	0.90(0.74)	0.93(0.70)	0 91(0.74)	0.84(0.72)	0.91(0.80)	0.83(0.73)	1.03(0.86)
		Median	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
		Min - Max	0.0 - 2.3	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 2.6	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	102	101	96	89	86	81	80	79	140
		Mean(SD)	-1.54(0.85)	-1 51(0.87)	-1.53(0.84)	-1.51(0.85)	-1.52(0.84)	-1.60(0.86)	-1.54(0.88)	-1.62(0.84)	-1.41(0.94)
		Median	-1.54	-1.50	-1.46	-1.46	-1.46	-1.71	-1.43	-1.71	-1.36
		Min - Max	-3.9 - 0.4	-3.9 - 1.0	-4.0 - 1.0	-3.9 - 0.4	-3.7 - 0.0	-3.9 - 0.3	-3.9 - 0.5	-3.7 - 0.0	-3.7 - 1.0
		P Value #	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
夜間かゆみスコア	実測値	n	102	101	96	89	86	81	80	79	140
		Mean(SD)	0.73(0.67)	0.70(0.66)	0.68(0.67)	0.72(0.66)	0.75(0.73)	0.66(0.64)	0.67(0.70)	0.66(0.71)	0.84(0.84)
		Median	0.64	0.57	0.50	0.86	0.64	0.57	0.57	0.29	1.00
		Min - Max	0.0 - 2.3	0.0 - 2.3	0.0 - 2.1	0.0 - 2.4	0.0 - 3.0	0.0 - 2.1	0.0 - 2.4	0.0 - 2.4	0.0 - 3.3
	期間平均変化量	n	102	101	96	89	86	81	80	79	140
		Mean(SD)	-1.20(0.88)	-1 19(0.83)	-1.20(0.81)	-1.20(0.88)	-1.14(0 92)	-1.25(0.89)	-1.24(0.93)	-1.25(0 91)	-1.07(0.92)
		Median	-1.02	-1.00	-1.00	-1.00	-1.00	-1.00	-1.00	-1.00	-1.00
		Min - Max	-4.0 - 0.6	-3.7 - 0.8	-3.3 - 0.8	-3.9 - 1.1	-3.6 - 1.0	-3.9 - 0.9	-4.0 - 0.6	-4.0 - 0.8	-4.0 - 0.8
		P Value #	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
日中と夜間の期間平均変化量の比較		P Value ##	0.005	0.008	0.006	0.017	0.005	0.012	0.037	0.010	0.003

解析対象集団：長期有効性評価例
N：症例数
n：評価例数
期間平均変化量 = 各時期の値 - ベースライン値
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
##：変化量の 2 標本 t 検定
第 5.3.5.2.3（治療期）項　10055060 CSR 表 11.4.1.2.1-1 及び第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.4.1.2.1-1 改変



解析対象集団：長期有効性評価例
第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 図 11.4.1.2.1-1

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）



解析対象集団：長期有効性評価例
第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 図 11.4.1.2.1-2

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）

2.7.6.37.6.2.2　全般改善度（皮膚疾患に伴うそう痒）

長期有効性評価例での全般改善度評価の頻度集計を表 2.7.6.37.6.2.2-1 に示した．長期有効性評価例での全般改善度評価の推移を図 2.7.6.37.6.2.2-1 に示した．

長期有効性評価例で，各評価時に治験担当医師が改善（著明改善＋中等度改善）と評価した患者の割合は，2 週時 : 52.6%（72/137 名），4 週時 : 58.6%（78/133 名），8 週時 : 69.2%（90/130 名），12 週時：74.6%（94/126 名），治療期最終評価時：73.0%（100/137 名），24 週時：84.3%（86/102 名），36 週時 : 85.4%（76/89 名），52 週時 : 89.9%（71/79 名）及び全期間最終評価時 : 81.1%（107/132 名）であった．改善の割合は治療期終了時である 12 週時まで投与期間に依存して高くなる傾向を示し，継続治療期ではほぼ安定した推移を示した．

PPS での結果も同様であった．

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）

対象疾患　皮膚疾患に伴うそう痒　(N=140)

項目		治療期					継続治療期		
		2w n(%)	4w n(%)	8w n(%)	12w n(%)	治療期 最終評価 a) n(%)	16w n(%)	20w n(%)	24w n(%)
全般改善度	合計例数	137	133	131	126	140	110	107	102
	評価対象症例数	137	133	130	126	137	110	107	102
	改善(著明+中等度)	72(52.6)	78(58.6)	90(69 2)	94(74.6)	100(73.0)	93(84.5)	93(86.9)	86(84.3)
	1.著明改善	20(14.6)	19(14.3)	26(20.0)	32(25.4)	34(24.8)	39(35.5)	33(30.8)	40(39.2)
	2.中等度改善	52(38.0)	59(44.4)	64(49 2)	62(49.2)	66(48.2)	54(49.1)	60(56.1)	46(45.1)
	3.軽度改善	36(26.3)	43(32.3)	33(25.4)	24(19.0)	24(17.5)	15(13.6)	11(10.3)	13(12.7)
	4.不変	24(17.5)	11(8.3)	5(3.8)	6(4.8)	7(5.1)	2(1.8)	2(1.9)	3(2.9)
	5.悪化	5(3.6)	1(0.8)	2(1.5)	2(1.6)	6(4.4)	0(0.0)	1(0.9)	0(0.0)
	6.判定不能	0	0	1	0	3	0	0	0

対象疾患　皮膚疾患に伴うそう痒　(N=140)

項目		継続治療期							
		28w n(%)	32w n(%)	36w n(%)	40w n(%)	44w n(%)	48w n(%)	52w n(%)	全期間 最終評価 n(%)
全般改善度	合計例数	101	96	89	86	81	80	79	140
	評価対象症例数	101	96	89	86	81	80	79	132
	改善(著明+中等度)	86(85 1)	77(80.2)	76(85.4)	73(84.9)	70(86.4)	70(87.5)	71(89.9)	107(81.1)
	1.著明改善	35(34.7)	36(37.5)	36(40.4)	33(38.4)	33(40.7)	32(40.0)	32(40.5)	47(35.6)
	2.中等度改善	51(50 5)	41(42.7)	40(44 9)	40(46.5)	37(45.7)	38(47.5)	39(49.4)	60(45.5)
	3.軽度改善	14(13 9)	18(18.8)	11(12.4)	11(12.8)	10(12.3)	8(10.0)	7(8.9)	10(7.6)
	4.不変	1(1.0)	1(1.0)	2(2.2)	1(1.2)	0(0.0)	2(2.5)	1(1.3)	10(7.6)
	5.悪化	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	5(3.8)
	6.判定不能	0	0	0	0	0	0	0	8

解析対象集団：長期有効性評価例

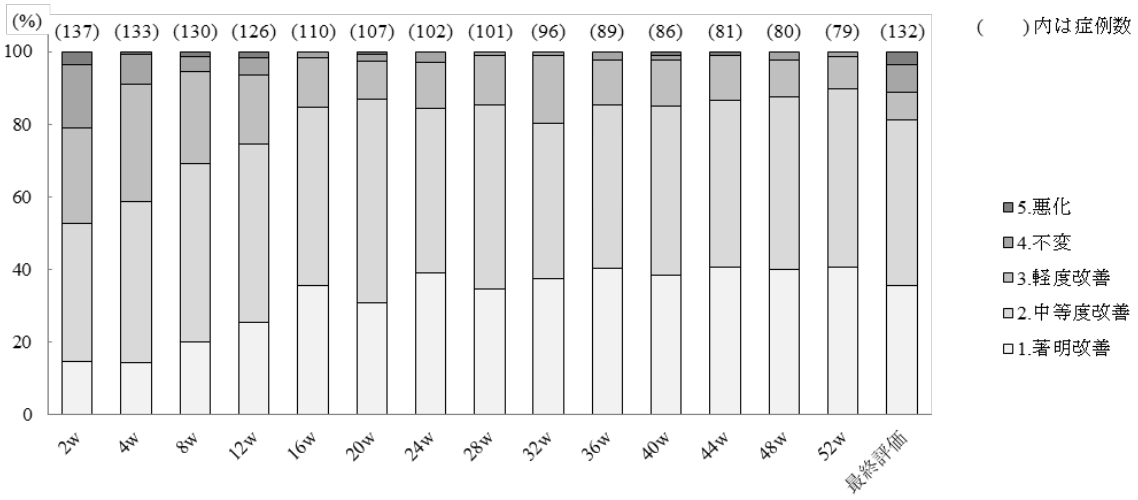
N：症例数

n：評価例数

評価対象症例数は「判定不能」を除く

a)：中間解析時の数値を示す.

第 5.3.5.2.3（治療期）項　10055060 CSR 表 11.4.1.2.2-1 及び第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.4.1.2.2-1 改変



解析対象集団：長期有効性評価例
第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 図 11.4.1.2.2-1

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）

2.7.6.37.6.2.3　QOLスコア［皮膚科用QOL質問票（DLQI）］（皮膚疾患に伴うそう痒）

長期有効性評価例での QOL スコア及びその変化量の要約を表 2.7.6.37.6.2.3-1 に示した.

長期有効性評価例でのベースラインの QOL 総合スコア（平均値±SD，以下同様）は 5.8±4.5 であった．各評価時の QOL 総合スコアのベースラインからの変化量は，2 週時：-2.6±3.7，4 週時：-3.0±3.6，8 週時：-3.4±3.8，12 週時：-3.6±4.1，治療期最終評価時：-3.4±4.3，24 週時：-4.2±4.2，52 週時：-3.9±3.9 及び全期間最終評価時：-3.7±4.7 であった．QOL 総合スコアは 2 週時からベースラインに比べて改善し，52 週まで持続した（paired t 検定，すべての評価時：$p<0.001$）.

QOL のすべての下位尺度スコア（症状・感情，日常活動，レジャー，仕事・学校，人間関係及び治療スコア）も総合スコアと同様に改善した（paired t 検定，症状・感情，日常活動，レジャー及び仕事・学校スコア：すべての評価時：$p<0.001$，人間関係スコア：2 週時：$p=0.007$，4 週時：$p=0.001$，8 週時：$p=0.011$，12 週時：$p=0.006$，治療期最終評価時：$p=0.007$，24 週時：$p=0.007$，52 週時：$p=0.026$，全期間最終評価時：$p=0.003$，治療スコア：2 週時：$p=0.010$，4 週時：$p=0.002$，8 週時：$p<0.001$，12 週時：$p=0.003$，治療期最終評価時：$p=0.006$，24 週時：$p=0.001$，52 週時：$p=0.002$，全期間最終評価時：$p<0.001$）.

PPS での結果も同様であった.

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）

対象疾患　皮膚疾患に伴うそう痒　(N=140)

項目		要約統計量	観察期	治療期					継続治療期		
			ベースライン	2w	4w	8w	12w	治療期最終評価 a)	24w	52w	全期間最終評価
総合得点	得点	n	140	137	133	131	126	140	102	79	140
		Mean(SD)	5.8(4.5)	3.1(3.2)	2.8(3.3)	2.4(2.9)	2.2(2.9)	2.4(3.3)	1.6(2.3)	1.5(1.9)	2.2(3.2)
		Median	4.5	2.0	2.0	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
		Min - Max	0 - 19	0 - 18	0 - 24	0 - 20	0 - 17	0 - 18	0 - 16	0 - 11	0 - 19
	変化量	n	-	137	133	131	126	140	102	79	140
		Mean(SD)	-	-2.6(3.7)	-3.0(3.6)	-3.4(3.8)	-3.6(4.1)	-3.4(4.3)	-4.2(4.2)	-3.9(3.9)	-3.7(4.7)
		Median	-	-1.0	-2.0	-2.0	-3.0	-3.0	-3.0	-3.0	-3.0
		Min - Max	-	-19 - 8	-19 - 6	-19 - 5	-19 - 8	-19 - 10	-18 - 4	-18 - 2	-19 - 14
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
症状・感情	得点	n	140	137	133	131	126	140	102	79	140
		Mean(SD)	2.7(1.4)	1.7(1.2)	1.4(1.1)	1.3(1.1)	1.1(0.9)	1.2(1.1)	0.9(0.9)	0.9(1.0)	1.2(1.2)
		Median	2.5	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
		Min - Max	0 - 6	0 - 6	0 - 5	0 - 5	0 - 4	0 - 6	0 - 4	0 - 3	0 - 6
	変化量	n	-	137	133	131	126	140	102	79	140
		Mean(SD)	-	-0 9(1.2)	-1.2(1.2)	-1.3(1.4)	-1.5(1.4)	-1 5(1.4)	-1.8(1.4)	-1.6(1.3)	-1.5(1.4)
		Median	-	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-2.0	-1.0	-1.0
		Min - Max	-	-4 - 2	-5 - 1	-5 - 2	-5 - 2	-5 - 2	-5 - 1	-5 - 1	-5 - 2
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
日常活動	得点	n	140	137	133	131	126	140	102	79	140
		Mean(SD)	1.1(1.3)	0.6(1.0)	0.5(1.0)	0.4(0.8)	0.4(0.8)	0.4(0.9)	0.2(0.7)	0.2(0.5)	0.4(0.8)
		Median	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 6	0 - 6	0 - 6	0 - 5	0 - 6	0 - 6	0 - 6	0 - 2	0 - 4
	変化量	n	-	137	133	131	126	140	102	79	140
		Mean(SD)	-	-0 5(1.1)	-0.6(1.1)	-0.7(1.1)	-0.8(1.2)	-0.7(1.3)	-0.9(1.3)	-0.9(1.2)	-0.8(1.3)
		Median	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-1.0	0.0	-1.0
		Min - Max	-	-4 - 2	-4 - 2	-4 - 2	-5 - 2	-5 - 4	-5 - 1	-5 - 1	-5 - 4
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
レジャー	得点	n	140	137	133	131	126	140	102	79	140
		Mean(SD)	0.8(1.2)	0.3(0.7)	0.3(0.8)	0.3(0.7)	0.3(0.7)	0.3(0.8)	0.2(0.5)	0.1(0.4)	0.2(0.7)
		Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 5	0 - 4	0 - 6	0 - 6	0 - 4	0 - 4	0 - 3	0 - 2	0 - 4
	変化量	n	-	137	133	131	126	140	102	79	140
		Mean(SD)	-	-0.4(1.1)	-0.5(1.0)	-0.5(1.0)	-0.5(1.1)	-0 5(1.2)	-0.7(1.1)	-0.6(1.1)	-0.6(1.3)
		Median	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	-	-4 - 2	-4 - 3	-4 - 2	-4 - 2	-4 - 4	-4 - 2	-4 - 1	-4 - 4
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例
N：症例数
n：評価例数
変化量 = 各時期の値 - ベースライン値
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
a)：中間解析時の数値を示す.
第 5.3.5.2.3（治療期）項　10055060 CSR 表 11.4.1.2.3-1 及び第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.4.1.2.3-1 改変

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）（続き）

対象疾患　皮膚疾患に伴うそう痒　(N=140)

項目		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	4w	8w	12w	治療期最終評価 a)	継続治療期 24w	52w	全期間最終評価
仕事・学校	得点	n	140	137	133	131	126	140	102	79	140
		Mean(SD)	0.6(0.8)	0.2(0.5)	0.3(0.6)	0.2(0.4)	0.2(0.4)	0.2(0.5)	0.1(0 3)	0.1(0 3)	0.2(0.5)
		Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 3	0 - 3	0 - 3	0 - 1	0 - 1	0 - 3	0 - 1	0 - 1	0 - 3
	変化量	n	-	137	133	131	126	140	102	79	140
		Mean(SD)	-	-0.4(0.7)	-0.3(0.8)	-0.4(0.8)	-0.4(0.8)	-0.4(0.8)	-0.5(0.8)	-0.5(0.8)	-0.4(0.9)
		Median	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	-	-3 - 1	-3 - 3	-3 - 1	-3 - 1	-3 - 1	-3 - 1	-3 - 1	-3 - 3
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
人間関係	得点	n	140	137	133	131	126	140	102	79	140
		Mean(SD)	0.3(0.8)	0.1(0.4)	0.1(0.4)	0.1(0.5)	0.1(0.5)	0.1(0.5)	0.1(0 3)	0.0(0 2)	0.1(0.4)
		Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 5	0 - 2	0 - 3	0 - 3	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2
	変化量	n	-	137	133	131	126	140	102	79	140
		Mean(SD)	-	-0.2(0.7)	-0.2(0.6)	-0.1(0.6)	-0.2(0.7)	-0 2(0.7)	-0.2(0.8)	-0.2(0.7)	-0.2(0.8)
		Median	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	-	-5 - 1	-4 - 1	-4 - 1	-4 - 2	-4 - 2	-5 - 1	-5 - 0	-5 - 2
		P Value #	-	0.007	0.001	0.011	0.006	0.007	0.007	0.026	0.003
治療	得点	n	140	137	133	131	126	140	102	79	140
		Mean(SD)	0.3(0.7)	0.2(0.4)	0.2(0.4)	0.1(0.4)	0.1(0.4)	0.2(0.4)	0.1(0 3)	0.1(0 3)	0.1(0.4)
		Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 3	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 1	0 - 2	0 - 2
	変化量	n	-	137	133	131	126	140	102	79	140
		Mean(SD)	-	-0.1(0.6)	-0.2(0.6)	-0.2(0.6)	-0.2(0.7)	-0 2(0.7)	-0.2(0.5)	-0.2(0.5)	-0.2(0.7)
		Median	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	-	-3 - 1	-3 - 1	-3 - 2	-3 - 2	-3 - 2	-2 - 1	-2 - 1	-3 - 1
		P Value #	-	0.010	0.002	<0.001	0.003	0.006	0.001	0.002	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例
N：症例数
n：評価例数
変化量 = 各時期の値 - ベースライン値
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
a)：中間解析時の数値を示す.
第 5.3.5.2.3（治療期）項　10055060 CSR 表 11.4.1.2.3-1 及び第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.4.1.2.3-1 改変

2.7.6.37.6.3 湿疹・皮膚炎群

2.7.6.37.6.3.1 かゆみスコア（湿疹・皮膚炎群）

長期有効性評価例でのかゆみスコア（日中，夜間，その平均）及びその期間平均変化量の要約を表 2.7.6.37.6.3.1-1 に示した．長期有効性評価例での日中及び夜間の平均かゆみスコアの期間平均値の推移を図 2.7.6.37.6.3.1-1 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの日中及び夜間の平均かゆみスコア（平均値±SD，以下同様）は 2.16±0.54 であった．各評価時の日中及び夜間の平均かゆみスコアのベースラインからの期間平均変化量は，Day 1～3 : -0.43±0.53，2 週時 : -0.55±0.54，4 週時 : -0.67±0.56，8 週時 : -0.81±0.64，12 週時：-0.98±0.67，治療期最終評価時：-0.96±0.67，24 週時：-1.24±0.71，36 週時：-1.21±0.63，52 週時：-1.27±0.61 及び全期間最終評価時：-1.09±0.76 であった．日中及び夜間の平均かゆみスコアは Day 1～3 の早期からベースラインに比べて改善した後，治療期終了時である 12 週時まで緩やかに改善し，継続治療期ではほぼ安定した推移を示した（paired t 検定，すべての評価時：$p<0.001$）．

長期有効性評価例での Day 1～3，12 週時，24 週時，52 週時及び全期間最終評価時の日中かゆみスコアのベースラインからの期間平均変化量は，それぞれ-0.48±0.70, -1.06±0.78, -1.41±0.79, -1.47±0.75 及び-1.25±0.89 であり，夜間かゆみスコアのベースラインからの期間平均変化量は，それぞれ-0.37±0.56，-0.89±0.74，-1.07±0.77，-1.08±0.75 及び-0.93±0.81 であった．また，治療期最終評価時も 12 週時と同程度であった．日中かゆみスコア及び夜間かゆみスコアも日中及び夜間の平均かゆみスコアと同様に，Day 1～3 の早期からベースラインに比べて改善した後，治療期終了時である 12 週時まで緩やかに改善し，継続治療期ではほぼ安定した推移を示した（paired t 検定，日中かゆみスコア及び夜間かゆみスコアのすべての評価時：$p<0.001$）．各評価時の日中と夜間のかゆみスコアのベースラインからの期間平均変化量は，いずれの評価時も日中が夜間よりも大きく，4，8，20，24，40，44 及び 52 週時並びに全期間最終評価時で差を認めた（2 標本 t 検定，4 週時：p=0.025，8 週時：p=0.047，20 週時：p=0.022，24 週時：p=0.019，40 週時：p=0.008，44 週時：p=0.027，52 週時：p=0.013，全期間最終評価時：p=0.015）．なお，実測値を比べるとベースラインを含むいずれの評価時も夜間かゆみスコアは日中かゆみスコアよりも低かった．

PPS での日中かゆみスコア及び夜間かゆみスコアの結果もほぼ同様であった．

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）

対象疾患　湿疹・皮膚炎　(N=85)

項目		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 Day1～Day3	2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価 a)	継続治療期 16w	20w
日中及び夜間の平均かゆみスコア	実測値	n	85	85	84	82	81	78	85	63	62
		Mean(SD)	2.16(0.54)	1.73(0.64)	1.60(0.59)	1.47(0.67)	1.34(0.71)	1.19(0.69)	1.20(0.75)	1.14(0.72)	1.09(0.70)
		Median	2.13	1.83	1.68	1.46	1.43	1.29	1.29	1.29	1.18
		Min - Max	1.3 - 3.4	0.0 - 3.0	0 1 - 3.0	0.1 - 3.0	0.0 - 2.9	0.0 - 2.4	0.0 - 2.9	0.0 - 2.6	0.0 - 2.5
	期間平均変化量	n	-	85	84	82	81	78	85	63	62
		Mean(SD)	-	-0.43(0.53)	-0.55(0.54)	-0.67(0.56)	-0.81(0.64)	-0.98(0.67)	-0.96(0.67)	-1.08(0.68)	-1.11(0.72)
		Median	-	-0.33	-0.45	-0.64	-0.88	-1.00	-1.00	-1.09	-1.19
		Min - Max	-	-2.3 - 0.8	-2 2 - 0.5	-2.2 - 0.5	-2.4 - 1.0	-2.6 - 0.6	-2.6 - 0.6	-2.4 - 0.6	-2.4 - 0.9
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
日中かゆみスコア	実測値	n	85	85	84	82	81	78	85	63	62
		Mean(SD)	2.42(0.56)	1.94(0.73)	1.77(0.67)	1.62(0.71)	1.49(0.78)	1.35(0.75)	1.36(0.80)	1.29(0.75)	1.17(0.73)
		Median	2.50	2.00	2.00	1.71	1.57	1.43	1.43	1.43	1.14
		Min - Max	0.8 - 3.8	0.0 - 3 3	0.0 - 3.3	0.1 - 3.0	0.0 - 3.1	0.0 - 2.9	0.0 - 3.0	0.0 - 2.4	0.0 - 3.0
	期間平均変化量	n	-	85	84	82	81	78	85	63	62
		Mean(SD)	-	-0.48(0.70)	-0.64(0.68)	-0.78(0.66)	-0.92(0.77)	-1.06(0.78)	-1.07(0.77)	-1.18(0.79)	-1.28(0.86)
		Median	-	-0.33	-0.57	-0.71	-0 96	-1.05	-1.07	-1.29	-1.34
		Min - Max	-	-3.0 - 0.8	-3.0 - 0.6	-2.6 - 0.3	-2.8 - 1.1	-3.0 - 1.0	-3.0 - 1.0	-3.0 - 0.7	-2.9 - 1.0
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
夜間かゆみスコア	実測値	n	85	85	84	82	81	78	85	63	62
		Mean(SD)	1.89(0.71)	1.52(0.74)	1.43(0.63)	1.31(0.71)	1.19(0.76)	1.02(0.74)	1.04(0.80)	0.99(0.79)	1.00(0.76)
		Median	2.00	1.67	1.57	1.21	1.29	1.00	1.00	1.00	1.00
		Min - Max	0.0 - 3.5	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 2.9	0.0 - 2.6	0.0 - 3.3	0.0 - 2.9	0.0 - 2.7
	期間平均変化量	n	-	85	84	82	81	78	85	63	62
		Mean(SD)	-	-0.37(0.56)	-0.45(0.54)	-0.56(0.57)	-0.69(0.69)	-0.89(0.74)	-0.85(0.74)	-0.97(0.80)	-0.94(0.74)
		Median	-	-0.25	-0.36	-0.55	-0.71	-1.00	-1.00	-1.00	-0.98
		Min - Max	-	-1.9 - 0.8	-2.0 - 0.8	-2.0 - 0.8	-2.7 - 0.9	-3.0 - 0.8	-3.0 - 0.8	-2.6 - 0.9	-2.3 - 0.8
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
日中と夜間の期間平均変化量の比較		P Value ##	-	0 247	0.051	0.025	0.047	0.150	0.064	0.152	0.022

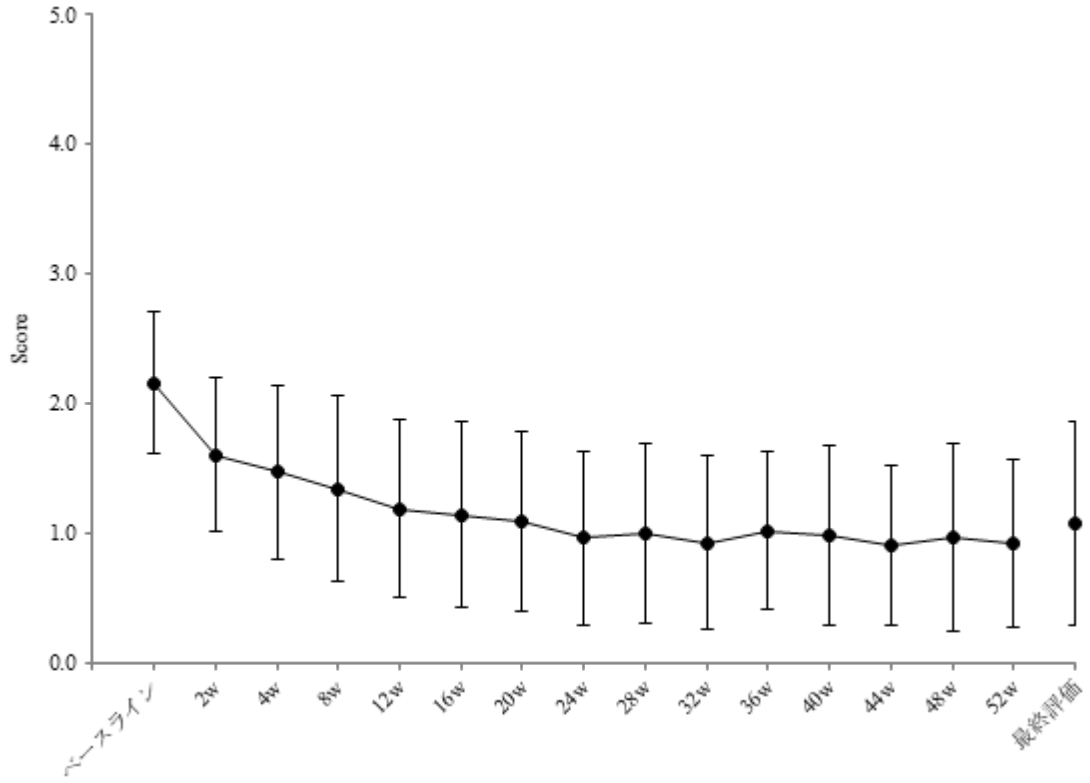
解析対象集団：長期有効性評価例
N：症例数
n：評価例数
期間平均変化量 = 各時期の値 - ベースライン値
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
##：変化量の 2 標本 t 検定
a)：中間解析時の数値を示す.
第 5.3.5.2.3（治療期）項　10055060 CSR 表 11.4.1.3.1-1 及び第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.4.1.3.1-1 改変

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）（続き）

対象疾患　湿疹・皮膚炎　(N=85)

項目		要約統計量	継続治療期 24w	28w	32w	36w	40w	44w	48w	52w	全期間 最終評価
日中及び夜間の平均かゆみスコア	実測値	n	61	60	57	51	49	47	47	46	85
		Mean(SD)	0.96(0.67)	1.00(0.69)	0.92(0.67)	1.02(0.61)	0.99(0.69)	0.90(0.62)	0.96(0.72)	0.91(0.65)	1.07(0.78)
		Median	1.00	1.11	1.00	1.07	1.14	1.00	1.07	1.00	1.14
		Min - Max	0.0 - 2.3	0.0 - 2.5	0.0 - 2.5	0.0 - 2.5	0.0 - 3.0	0.0 - 2 5	0.0 - 2.3	0.0 - 2.3	0.0 - 2.9
	期間平均変化量	n	61	60	57	51	49	47	47	46	85
		Mean(SD)	-1.24(0.71)	-1.19(0.66)	-1.27(0.64)	-1.21(0.63)	-1.20(0.70)	-1.29(0.63)	-1.22(0.71)	-1.27(0.61)	-1.09(0.76)
		Median	-1.21	-1.13	-1.25	-1.13	-1.05	-1.16	-1.00	-1.13	-1.07
		Min - Max	-3.0 - 0.4	-3.0 - 0.9	-2.7 - 0 9	-2.6 - 0.3	-2 9 - 0.5	-2.5 - 0.0	-2.6 - 0.2	-2.5 - -0.2	-2.5 - 0.7
		P Value #	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
日中かゆみスコア	実測値	n	61	60	57	51	49	47	47	46	85
		Mean(SD)	1.04(0.75)	1 14(0.77)	1.05(0.76)	1 13(0.64)	1.03(0.74)	0.98(0.70)	1.08(0.79)	0.98(0.68)	1 17(0.83)
		Median	1.00	1.14	1.14	1.14	1.00	1.00	1.00	1.00	1.14
		Min - Max	0.0 - 2.3	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 2.6	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 2.6	0.0 - 3.0
	期間平均変化量	n	61	60	57	51	49	47	47	46	85
		Mean(SD)	-1.41(0.79)	-1.30(0.78)	-1.40(0.74)	-1.34(0.68)	-1.41(0.75)	-1.47(0.80)	-1.37(0.81)	-1.47(0.75)	-1.25(0.89)
		Median	-1.43	-1.27	-1.29	-1.25	-1.29	-1.36	-1.07	-1.39	-1.21
		Min - Max	-3.0 - 0.3	-3.0 - 1.0	-3.0 - 1.0	-2.8 - 0.4	-3.0 - 0.0	-3.0 - 0.0	-3.0 - 0.5	-3.0 - 0.0	-3.0 - 1.0
		P Value #	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
夜間かゆみスコア	実測値	n	61	60	57	51	49	47	47	46	85
		Mean(SD)	0.87(0.70)	0.86(0.73)	0.80(0.72)	0 90(0.69)	0.94(0.74)	0.81(0.65)	0.84(0.72)	0.84(0.73)	0 96(0.83)
		Median	1.00	1.00	0.86	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
		Min - Max	0.0 - 2.3	0.0 - 2.3	0.0 - 2.0	0.0 - 2.4	0.0 - 3.0	0.0 - 2.0	0.0 - 2.4	0.0 - 2.4	0.0 - 3.3
	期間平均変化量	n	61	60	57	51	49	47	47	46	85
		Mean(SD)	-1.07(0.77)	-1.08(0.73)	-1.13(0.74)	-1.07(0.83)	-0.99(0.81)	-1.11(0.76)	-1.07(0.80)	-1.08(0.75)	-0.93(0.81)
		Median	-1.00	-1.05	-1.00	-1.00	-0.82	-1.00	-1.00	-1.00	-1.00
		Min - Max	-3.0 - 0.6	-3.0 - 0.8	-3.0 - 0.8	-3.0 - 1.1	-3 1 - 1.0	-3.0 - 0.0	-3.0 - 0.3	-3.0 - 0.2	-3.0 - 0.8
		P Value #	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
日中と夜間の期間平均変化量の比較		P Value ##	0.019	0.129	0.052	0.084	0.008	0.027	0.073	0.013	0.015

解析対象集団：長期有効性評価例
N：症例数
n：評価例数
期間平均変化量 = 各時期の値 - ベースライン値
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
##：変化量の 2 標本 t 検定
第 5.3.5.2.3（治療期）項　10055060 CSR 表 11.4.1.3.1-1 及び第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.4.1.3.1-1 改変



解析対象集団：長期有効性評価例
第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 図 11.4.1.3.1-1

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）

2.7.6.37.6.3.2　皮疹の状態（湿疹・皮膚炎群）

長期有効性評価例での皮疹の状態及びその変化量の要約を表 2.7.6.37.6.3.2-1 に示した.

長期有効性評価例でのベースラインの皮疹の状態スコア（平均値±SD，以下同様）は 2.9±0.6 であった．各評価時の皮疹の状態スコアのベースラインからの変化量は，2 週時：-0.7±0.8，4 週時：-0.8±0.7，8 週時：-0.9±0.9，12 週時：-1.1±0.8，治療期最終評価時：-1.1±0.9，24 週時：-1.2±0.9，36 週時：-1.3±1.0，52 週時：-1.6±0.9 及び全期間最終評価時：-1.4±1.0 であった．皮疹の状態スコアは 2 週時からベースラインに比べて改善し，その後 52 週まで持続した（paired t 検定，すべての評価時：$p<0.001$）.

長期有効性評価例での皮疹の状態は，ベースラインでは中等度の患者の割合が 64.7%（55/85 名）で最も高かったが，2 週時には 35.7%（30/84 名）に低下し，12 週時では 24.4%（19/78 名），であり，その後 16 週以降も投与期間に依存して徐々に低下し，52 週時では 8.7%（4/46 名）であった．それに伴い，2 週時以降は皮疹の状態がなし，軽微又は軽度の患者の割合が投与期間に依存し高くなった．皮疹の状態がなし，軽微及び軽度の患者の割合は，それぞれ 12 週時では 14.1%（11/78 名），24.4%（19/78 名）及び 37.2%（29/78 名），52 週時では 28.3%（13/46 名），32.6%（15/46 名）及び 30.4%（14/46 名），全期間最終評価時では 24.7%（21/85 名），28.2%（24/85 名）及び 22.4%（19/85 名）であった．また，治療期最終評価時も 12 週時と同程度であった.

PPS での結果も同様であった.

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）

対象疾患　湿疹・皮膚炎　(N=85)

項目		観察期	治療期					継続治療期		
		ベースライン	2w	4w	8w	12w	治療期最終評価[a)]	16w	20w	24w
皮疹の状態		85	84	82	81	78	85	63	62	61
	0.なし	0(0.0)	3(3.6)	2(2.4)	6(7.4)	11(14.1)	12(14.1)	8(12.7)	8(12.9)	9(14.8)
	1.軽微	2(2.4)	16(19.0)	20(24.4)	22(27.2)	19(24.4)	20(23.5)	19(30 2)	19(30.6)	22(36.1)
	2.軽度	18(21.2)	32(38.1)	35(42.7)	27(33.3)	29(37.2)	30(35.3)	25(39.7)	22(35.5)	20(32.8)
	3.中等度	55(64.7)	30(35.7)	24(29.3)	24(29.6)	19(24.4)	22(25.9)	10(15 9)	12(19.4)	9(14.8)
	4.高度	10(11.8)	3(3.6)	1(1.2)	2(2.5)	0(0.0)	1(1 2)	1(1.6)	1(1.6)	1(1.6)
要約統計量	Mean(SD)	2.9(0.6)	2.2(0.9)	2.0(0.8)	1.9(1.0)	1.7(1.0)	1.8(1.0)	1.6(1.0)	1.7(1.0)	1.5(1.0)
	Median	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0
	Min - Max	1 - 4	0 - 4	0 - 4	0 - 4	0 - 3	0 - 4	0 - 4	0 - 4	0 - 4
変化量	n	-	84	82	81	78	85	63	62	61
	Mean(SD)	-	-0.7(0.8)	-0.8(0.7)	-0.9(0.9)	-1.1(0.8)	-1.1(0.9)	-1.2(0.8)	-1.1(0.9)	-1.2(0.9)
	Median	-	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0
	Min - Max	-	-3 - 0	-3 - 1	-3 - 1	-3 - 0	-3 - 0	-3 - 0	-3 - 1	-3 - 1
	P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

対象疾患　湿疹・皮膚炎　(N=85)

項目		継続治療期							
		28w	32w	36w	40w	44w	48w	52w	全期間最終評価
皮疹の状態		60	57	51	49	47	47	46	85
	0.なし	8(13.3)	10(17.5)	9(17.6)	10(20.4)	10(21.3)	11(23.4)	13(28.3)	21(24.7)
	1.軽微	22(36.7)	22(38.6)	17(33.3)	18(36.7)	16(34.0)	18(38.3)	15(32.6)	24(28.2)
	2.軽度	20(33.3)	15(26.3)	16(31.4)	14(28.6)	15(31.9)	13(27.7)	14(30.4)	19(22.4)
	3.中等度	10(16.7)	9(15.8)	9(17.6)	7(14 3)	6(12.8)	5(10.6)	4(8.7)	20(23.5)
	4.高度	0(0.0)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)
要約統計量	Mean(SD)	1.5(0.9)	1.5(1.0)	1.5(1.0)	1.4(1.0)	1.4(1.0)	1.3(0.9)	1.2(1.0)	1 5(1.1)
	Median	1.5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	Min - Max	0 - 3	0 - 4	0 - 3	0 - 3	0 - 3	0 - 3	0 - 3	0 - 4
変化量	n	60	57	51	49	47	47	46	85
	Mean(SD)	-1 2(0.9)	-1.3(0.9)	-1.3(1.0)	-1.4(0.9)	-1.4(0.9)	-1.5(0.9)	-1.6(0.9)	-1.4(1.0)
	Median	-1.0	-1.0	-1.0	-2.0	-1.0	-2.0	-2.0	-1.0
	Min - Max	-3 - 1	-3 - 1	-3 - 1	-3 - 1	-3 - 0	-3 - 1	-3 - 0	-3 - 0
	P Value #	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例
N：症例数
n：評価例数
変化量 = 各時期の値 - ベースライン値
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
a)：中間解析時の数値を示す.
第 5.3.5.2.3（治療期）項　10055060 CSR 表 11.4.1.3.2-1 及び第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.4.1.3.2-1 改変

2.7.6.37.6.3.3　全般改善度（湿疹・皮膚炎群）

長期有効性評価例での全般改善度評価の頻度集計を表 2.7.6.37.6.3.3-1 に示した．長期有効性評価例での全般改善度評価の推移を図 2.7.6.37.6.3.3-1 に示した．

長期有効性評価例で，各評価時に治験担当医師が改善（著明改善＋中等度改善）と評価した患者の割合は，2 週時：46.4%（39/84 名），4 週時：54.9%（45/82 名），8 週時：62.5%（50/80 名），12 週時：70.5%（55/78 名），治療期最終評価時：69.9%（58/83 名），24 週時：78.7%（48/61 名），36 週時：80.4%（41/51 名），52 週時：89.1%（41/46 名）及び全期間最終評価時：77.5%（62/80 名）であった．改善の割合は治療期終了時である 12 週時まで投与期間に依存して高くなる傾向を示し，継続治療期ではほぼ安定した推移を示した．

PPS での結果も同様であった．

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）

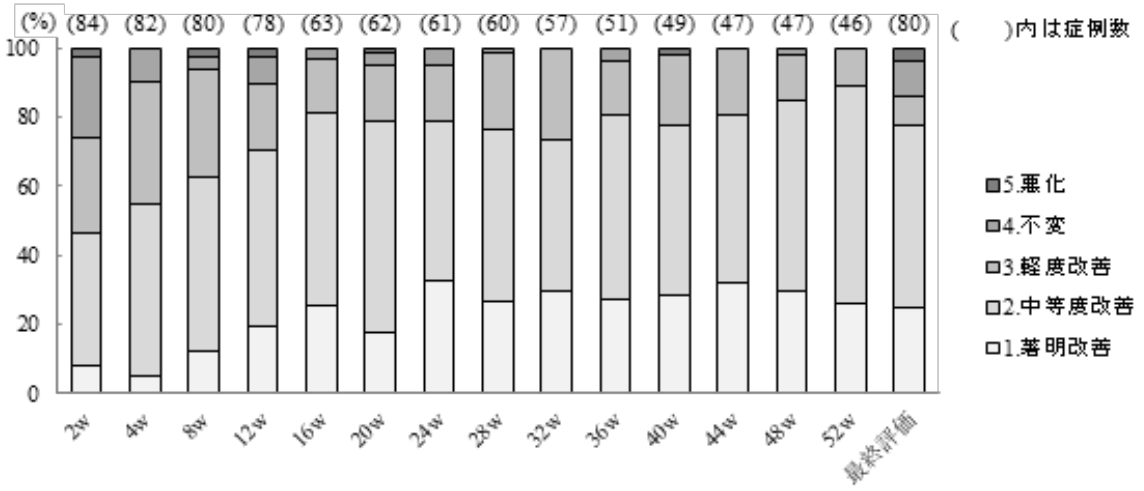
対象疾患　湿疹・皮膚炎　(N=85)

項目		治療期					継続治療期		
		2w n(%)	4w n(%)	8w n(%)	12w n(%)	治療期最終評価 a) n(%)	16w n(%)	20w n(%)	24w n(%)
全般改善度	合計例数	84	82	81	78	85	63	62	61
	評価対象症例数	84	82	80	78	83	63	62	61
	改善(著明+中等度)	39(46.4)	45(54.9)	50(62.5)	55(70.5)	58(69.9)	51(81.0)	49(79.0)	48(78.7)
	1.著明改善	7(8.3)	4(4.9)	10(12.5)	15(19.2)	17(20.5)	16(25.4)	11(17.7)	20(32.8)
	2.中等度改善	32(38.1)	41(50.0)	40(50.0)	40(51.3)	41(49.4)	35(55.6)	38(61.3)	28(45.9)
	3.軽度改善	23(27.4)	29(35.4)	25(31.3)	15(19.2)	15(18.1)	10(15.9)	10(16.1)	10(16.4)
	4.不変	20(23.8)	8(9.8)	3(3.8)	6(7.7)	6(7.2)	2(3.2)	2(3.2)	3(4.9)
	5.悪化	2(2.4)	0(0.0)	2(2.5)	2(2.6)	4(4.8)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)
	6.判定不能	0	0	1	0	2	0	0	0

対象疾患　湿疹・皮膚炎　(N=85)

項目		継続治療期							
		28w n(%)	32w n(%)	36w n(%)	40w n(%)	44w n(%)	48w n(%)	52w n(%)	全期間最終評価 n(%)
全般改善度	合計例数	60	57	51	49	47	47	46	85
	評価対象症例数	60	57	51	49	47	47	46	80
	改善(著明+中等度)	46(76.7)	42(73.7)	41(80.4)	38(77.6)	38(80.9)	40(85.1)	41(89.1)	62(77.5)
	1.著明改善	16(26.7)	17(29.8)	14(27.5)	14(28.6)	15(31.9)	14(29.8)	12(26.1)	20(25.0)
	2.中等度改善	30(50.0)	25(43.9)	27(52.9)	24(49.0)	23(48.9)	26(55.3)	29(63.0)	42(52.5)
	3.軽度改善	13(21.7)	15(26.3)	8(15.7)	10(20.4)	9(19.1)	6(12.8)	5(10.9)	7(8.8)
	4.不変	1(1.7)	0(0.0)	2(3.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)	0(0.0)	8(10.0)
	5.悪化	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.8)
	6.判定不能	0	0	0	0	0	0	0	5

解析対象集団：長期有効性評価例
N：症例数
n：評価例数
評価対象症例数は「判定不能」を除く
a)：中間解析時の数値を示す．
第 5.3.5.2.3（治療期）項　10055060 CSR 表 11.4.1.3.3-1 及び第 5.3.5.2 3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.4.1.3.3-1 改変



解析対象集団：長期有効性評価例
第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 図 11.4.1.3.3-1

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）

2.7.6.37.6.3.4　QOLスコア［皮膚科用QOL質問票（DLQI）］（湿疹・皮膚炎群）

長期有効性評価例での QOL スコア及びその変化量の要約を表 2.7.6.37.6.3.4-1 に示した.

長期有効性評価例でのベースラインの QOL 総合スコア（平均値±SD，以下同様）は 6.1±4.5 であった．各評価時の QOL 総合スコアのベースラインからの変化量は，2 週時：-2.3±3.1，4 週時：-2.7±3.0，8 週時：-3.1±3.2，12 週時：-3.4±3.3，治療期最終評価時：-3.1±3.7，24 週時：-4.1±3.9，52 週時：-3.8±3.6 及び全期間最終評価時：-3.4±4.5 であった．QOL 総合スコアは 2 週時からベースラインと比べて改善し，52 週まで持続した（paired t 検定，すべての評価時：$p<0.001$）.

QOL のすべての下位尺度スコア（症状・感情，日常活動，レジャー，仕事・学校，人間関係及び治療スコア）はいずれの評価時もほぼ改善しており，12 週時では，治療スコアを除くすべての下位尺度スコアがベースラインに比べて改善し（paired t 検定，症状・感情，日常活動，仕事・学校及びレジャースコア：$p<0.001$，人間関係スコア：$p=0.005$，治療スコア：$p=0.070$），52 週時も治療スコアを除くすべての下位尺度スコアがベースラインに比べて改善した（paired t 検定，症状・感情及び日常活動スコア：$p<0.001$，レジャー及び仕事・学校スコア：$p=0.001$，人間関係スコア：$p=0.031$，治療スコア：$p=0.083$）．治療期最終評価時も 12 週時と同程度であった．なお，全期間最終評価時ではすべての下位尺度スコアがベースラインに比べて改善した（paired t 検定，症状・感情，日常活動及びレジャースコア：$p<0.001$，仕事・学校スコア：$p=0.004$，人間関係スコア：$p=0.015$，治療スコア：$p=0.013$）.

PPS での結果も同様であった.

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）

対象疾患　湿疹・皮膚炎　(N=85)

項目		要約統計量	観察期	治療期					継続治療期		
			ベースライン	2w	4w	8w	12w	治療期最終評価 a)	24w	52w	全期間最終評価
総合得点	得点	n	85	84	82	81	78	85	61	46	85
		Mean(SD)	6.1(4.5)	3.6(3.5)	3.3(3.7)	3.0(3.2)	2.7(3.1)	3.0(3.7)	2 1(2.8)	1.9(2.2)	2.6(3.6)
		Median	5.0	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0	1.0	1.0
		Min - Max	0 - 19	0 - 18	0 - 24	0 - 20	0 - 17	0 - 18	0 - 16	0 - 11	0 - 19
	変化量	n	-	84	82	81	78	85	61	46	85
		Mean(SD)	-	-2.3(3.1)	-2.7(3.0)	-3.1(3.2)	-3.4(3 3)	-3.1(3.7)	-4.1(3.9)	-3.8(3.6)	-3.4(4.5)
		Median	-	-1.0	-2.0	-2.0	-3.0	-3.0	-3.0	-3.0	-3.0
		Min - Max	-	-12 - 4	-12 - 5	-13 - 4	-13 - 4	-13 - 10	-13 - 4	-14 - 2	-14 - 14
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
症状・感情	得点	n	85	84	82	81	78	85	61	46	85
		Mean(SD)	2.8(1.4)	1.9(1.2)	1.6(1.1)	1.6(1.0)	1.3(0.9)	1.4(1.1)	1.0(1.0)	1.2(1.0)	1.3(1.3)
		Median	3.0	2.0	1.0	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
		Min - Max	0 - 6	0 - 6	0 - 5	0 - 4	0 - 4	0 - 6	0 - 4	0 - 3	0 - 6
	変化量	n	-	84	82	81	78	85	61	46	85
		Mean(SD)	-	-0.9(1.1)	-1.2(1.1)	-1.3(1.4)	-1.5(1.4)	-1.4(1.4)	-1.8(1.3)	-1.6(1.3)	-1.5(1.5)
		Median	-	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-2.0	-1.0	-1.0
		Min - Max	-	-4 - 2	-5 - 1	-5 - 2	-5 - 2	-5 - 2	-5 - 1	-5 - 1	-5 - 2
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
日常活動	得点	n	85	84	82	81	78	85	61	46	85
		Mean(SD)	1.2(1.3)	0.7(1.1)	0.7(1.1)	0.5(0.9)	0.5(1.0)	0.6(1.1)	0 3(0.9)	0.3(0.6)	0.5(0.9)
		Median	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 5	0 - 6	0 - 6	0 - 5	0 - 6	0 - 6	0 - 6	0 - 2	0 - 4
	変化量	n	-	84	82	81	78	85	61	46	85
		Mean(SD)	-	-0.5(1.0)	-0.5(1.0)	-0.7(1.1)	-0.7(1 1)	-0.7(1.2)	-0.9(1.4)	-0.9(1.2)	-0.8(1.2)
		Median	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-1.0	-0.5	-1.0
		Min - Max	-	-3 - 2	-3 - 1	-4 - 1	-4 - 1	-4 - 4	-4 - 1	-4 - 1	-4 - 4
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
レジャー	得点	n	85	84	82	81	78	85	61	46	85
		Mean(SD)	0.8(1.3)	0.3(0.8)	0.3(0.9)	0.3(0.9)	0.3(0.8)	0.4(0.9)	0 2(0.6)	0.1(0.5)	0.3(0.8)
		Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 5	0 - 4	0 - 6	0 - 6	0 - 4	0 - 4	0 - 3	0 - 2	0 - 4
	変化量	n	-	84	82	81	78	85	61	46	85
		Mean(SD)	-	-0.5(1.1)	-0.5(0.9)	-0.5(1.0)	-0.4(1.0)	-0.4(1.2)	-0.7(1.2)	-0.6(1.1)	-0.5(1.3)
		Median	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	-	-4 - 2	-3 - 1	-4 - 2	-4 - 2	-4 - 4	-4 - 2	-4 - 1	-4 - 4
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.003	<0.001	0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例
N：症例数
n：評価例数
変化量 = 各時期の値 - ベースライン値
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
a)：中間解析時の数値を示す.
第 5.3.5.2.3（治療期）項　10055060 CSR 表 11.4.1.3.4-1 及び第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.4.1.3.4-1 改変

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）（続き）

対象疾患　湿疹・皮膚炎　(N=85)

項目		要約統計量	観察期	治療期					継続治療期		
			ベースライン	2w	4w	8w	12w	治療期最終評価 [a)]	24w	52w	全期間最終評価
仕事・学校	得点	n	85	84	82	81	78	85	61	46	85
		Mean(SD)	0.6(0.7)	0.3(0.5)	0.3(0.5)	0.2(0.4)	0.2(0.4)	0.3(0.5)	0.2(0.4)	0.2(0.4)	0.3(0.6)
		Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 3	0 - 3	0 - 2	0 - 1	0 - 1	0 - 3	0 - 1	0 - 1	0 - 3
	変化量	n	-	84	82	81	78	85	61	46	85
		Mean(SD)	-	-0.3(0.6)	-0.3(0.7)	-0.3(0.7)	-0.3(0.6)	-0.3(0.7)	-0.4(0.7)	-0.4(0.8)	-0.3(0.9)
		Median	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	-	-2 - 1	-3 - 1	-3 - 1	-3 - 1	-3 - 1	-3 - 1	-3 - 1	-3 - 3
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0.004
人間関係	得点	n	85	84	82	81	78	85	61	46	85
		Mean(SD)	0.3(0.7)	0.2(0.5)	0.1(0.4)	0.2(0.6)	0.1(0.5)	0.1(0.5)	0.1(0.4)	0.0(0.3)	0.1(0.4)
		Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 3	0 - 2	0 - 3	0 - 3	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2
	変化量	n	-	84	82	81	78	85	61	46	85
		Mean(SD)	-	-0.1(0 5)	-0.2(0.6)	-0.1(0 5)	-0.2(0.6)	-0.2(0.5)	-0.2(0.6)	-0.2(0.5)	-0.2(0.7)
		Median	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	-	-3 - 1	-3 - 1	-3 - 1	-3 - 0	-3 - 1	-3 - 1	-2 - 0	-3 - 2
		P Value #	-	0.040	0.010	0.109	0.005	0.011	0.013	0.031	0.015
治療	得点	n	85	84	82	81	78	85	61	46	85
		Mean(SD)	0.3(0.7)	0.2(0.5)	0.2(0.5)	0.2(0.5)	0.2(0.5)	0.2(0.5)	0.2(0.4)	0.1(0.4)	0.2(0.4)
		Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 3	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 1	0 - 2	0 - 2
	変化量	n	-	84	82	81	78	85	61	46	85
		Mean(SD)	-	-0.1(0 5)	-0.1(0 5)	-0.2(0.6)	-0.1(0.7)	-0.1(0.7)	-0.1(0.5)	-0.1(0.5)	-0.2(0.7)
		Median	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	-	-2 - 1	-2 - 1	-2 - 2	-3 - 2	-3 - 2	-2 - 1	-2 - 1	-3 - 1
		P Value #	-	0.103	0.072	0.015	0.070	0.105	0.038	0.083	0.013

解析対象集団：長期有効性評価例
N：症例数
n：評価例数
変化量 = 各時期の値 - ベースライン値
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
a)：中間解析時の数値を示す.
第 5.3.5.2.3（治療期）項　10055060 CSR 表 11.4.1.3.4-1 及び第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.4.1.3.4-1 改変

2.7.6.37.6.4 痒疹群

2.7.6.37.6.4.1 かゆみスコア（痒疹群）

長期有効性評価例でのかゆみスコア（日中，夜間，その平均）及びその期間平均変化量の要約を表 2.7.6.37.6.4.1-1 に示した．長期有効性評価例での日中及び夜間の平均かゆみスコアの期間平均値の推移を図 2.7.6.37.6.4.1-1 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの日中及び夜間の平均かゆみスコア（平均値±SD，以下同様）は 1.99±0.50 であった．各評価時の日中及び夜間の平均かゆみスコアのベースラインからの期間平均変化量は，Day 1～3 : -0.47±0.57，2 週時 : -0.51±0.69，4 週時 : -0.57±0.65，8 週時 : -0.95±0.60，12 週時：-0.86±0.66，治療期最終評価時：-0.80±0.63，24 週時：-1.26±0.64，36 週時：-1.16±0.70，52 週時：-1.30±0.78 及び全期間最終評価時：-1.16±0.85 であった．日中及び夜間の平均かゆみスコアは Day 1～3 の早期からベースラインに比べて改善した後，治療期終了時である 12 週時まで緩やかに改善し，継続治療期ではほぼ安定した推移を示した（paired t 検定，2 週時：p=0.002，2 週時以外の評価時：p<0.001）．

長期有効性評価例での Day 1～3，12 週時，24 週時，52 週時及び全期間最終評価時の日中かゆみスコアのベースラインからの期間平均変化量は，それぞれ-0.46±0.60, -1.07±0.74, -1.48±0.66, -1.50±0.90 及び-1.40±0.94 であり，夜間かゆみスコアのベースラインからの期間平均変化量は，それぞれ-0.49±0.67，-0.66±0.68，-1.05±0.73，-1.10±0.81 及び-0.93±0.90 であった．また，治療期最終評価時も 12 週時と同程度であった．日中かゆみスコア及び夜間かゆみスコアも日中及び夜間の平均かゆみスコアと同様に，Day 1～3 の早期からベースラインに比べて改善した後，治療期終了時である 12 週時まで緩やかに改善し，継続治療期ではほぼ安定した推移を示した（paired t 検定，日中かゆみスコア：Day 1～3：p=0.001，Day 1～3 以外の評価時：p<0.001，夜間かゆみスコア : Day 1～3 及び 44 週時 : p=0.002, 2 週時 : p=0.023, 4 週時 : p=0.012, 40 及び 48 週時 : p=0.001, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36 及び 52 週時並びに治療期最終評価時及び全期間最終評価時 : p<0.001）．各評価時の日中と夜間のかゆみスコアのベースラインからの期間平均変化量を比較すると，治療期最終評価時，16，20 及び 28 週時のみ差を認めた（2 標本 t 検定，治療期最終評価時：p=0.036，16 週時：p=0.026，20 週時：p=0.017，28 週時：p=0.034）．なお，実測値を比べるとベースラインを含むいずれの評価時も夜間かゆみスコアは日中かゆみスコアよりも低かった．

PPS での日中かゆみスコア及び夜間かゆみスコアの結果もほぼ同様であった．

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）

対象疾患　痒疹　(N=24)

項目		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 Day1～Day3	2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価 a)	継続治療期 16w	20w
日中及び夜間の平均かゆみスコア	実測値	n	24	24	23	23	22	20	24	19	18
		Mean(SD)	1.99(0.50)	1.52(0.61)	1.46(0.68)	1.40(0.81)	1.00(0.67)	1.08(0.67)	1.20(0.73)	0.74(0.57)	0.76(0.64)
		Median	2.00	1.42	1.21	1.36	1.00	1.14	1.18	0.93	0.82
		Min - Max	1.3 - 3.1	0.5 - 3.0	0.1 - 3.0	0.0 - 3.4	0.0 - 2.6	0.0 - 2.1	0.0 - 2.5	0.0 - 1.6	0.0 - 1.9
	期間平均変化量	n	-	24	23	23	22	20	24	19	18
		Mean(SD)	-	-0.47(0.57)	-0.51(0.69)	-0.57(0.65)	-0.95(0.60)	-0.86(0.66)	-0.80(0.63)	-1.23(0 55)	-1.21(0.60)
		Median	-	-0.29	-0.36	-0.63	-0.84	-0.79	-0.71	-1.41	-1.19
		Min - Max	-	-2 1 - 0.2	-2.1 - 1.1	-2 1 - 0.7	-2.1 - 0.0	-2.1 - 0.6	-2.1 - 0.6	-2.1 - -0.2	-2.1 - -0.4
		P Value #	-	<0.001	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
日中かゆみスコア	実測値	n	24	24	23	23	22	20	24	19	18
		Mean(SD)	2.28(0.55)	1.82(0.75)	1.70(0.75)	1.53(0.86)	1.10(0.80)	1 17(0.71)	1.27(0.77)	0.81(0.62)	0.80(0.60)
		Median	2.00	1.67	1.86	1.43	1.00	1.00	1.14	1.00	1.00
		Min - Max	1.5 - 3.5	0.3 - 3.0	0.1 - 3.0	0.0 - 3.3	0.0 - 2.7	0.0 - 2.3	0.0 - 2.8	0.0 - 2.0	0.0 - 2.0
	期間平均変化量	n	-	24	23	23	22	20	24	19	18
		Mean(SD)	-	-0.46(0.60)	-0.60(0.67)	-0.76(0.71)	-1.13(0.71)	-1.07(0.74)	-1.01(0.72)	-1.46(0.61)	-1.49(0.64)
		Median	-	-0.33	-0.75	-0.67	-1.00	-0.96	-0.94	-1.57	-1.66
		Min - Max	-	-2 1 - 0.3	-2.4 - 0.9	-2 5 - 0.5	-2.5 - 0.0	-2.5 - 0.4	-2.5 - 0.4	-2.5 - -0.1	-2.5 - -0.2
		P Value #	-	0.001 b)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
夜間かゆみスコア	実測値	n	24	24	23	23	22	20	24	19	18
		Mean(SD)	1.71(0.72)	1.22(0.77)	1.23(0.82)	1.27(0.87)	0.90(0.70)	0 99(0.77)	1.13(0.87)	0.68(0.68)	0.71(0.74)
		Median	1.75	1.00	1.00	1.14	1.00	1.00	1.00	1.00	0.71
		Min - Max	0.3 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0	0.0 - 3.4	0.0 - 2.6	0.0 - 2.3	0.0 - 3.0	0.0 - 2.0	0.0 - 2.0
	期間平均変化量	n	-	24	23	23	22	20	24	19	18
		Mean(SD)	-	-0.49(0.67)	-0.42(0.83)	-0.39(0.68)	-0.76(0.66)	-0.66(0.68)	-0.58(0.66)	-0.99(0.63)	-0.94(0.67)
		Median	-	-0.42	-0.50	-0.50	-0.63	-0.52	-0.50	-1.00	-0.88
		Min - Max	-	-2 2 - 0.8	-2.1 - 1.3	-1.8 - 0.9	-2.0 - 0 1	-2.0 - 0.8	-2.0 - 0.8	-2.0 - 0.0	-2.0 - 0.0
		P Value #	-	0.002	0.023	0.012	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
日中と夜間の期間平均変化量の比較		P Value ##	-	0.895	0.434	0.074	0.078	0.078	0.036	0.026	0.017

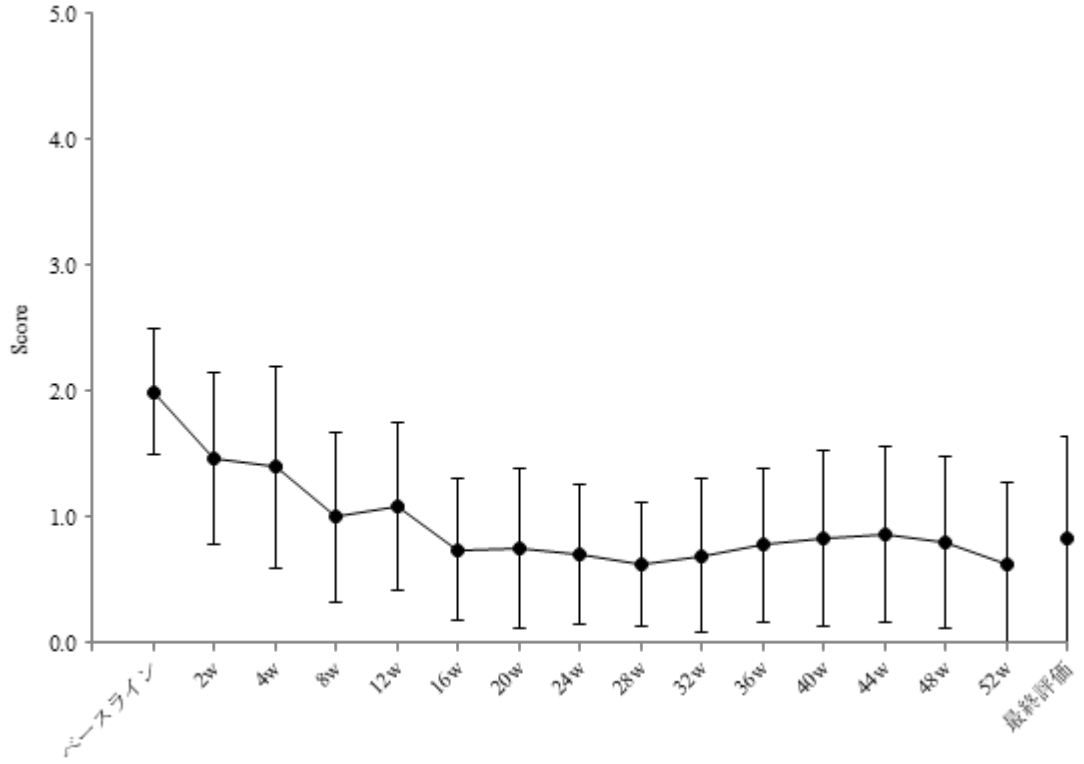
解析対象集団：長期有効性評価例
N：症例数
n：評価例数
期間平均変化量 = 各時期の値 - ベースライン値
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
##：変化量の 2 標本 t 検定
a)：中間解析時の数値を示す.
b)：日中かゆみスコアの Day 1～Day 3 の期間平均変化量（治療期）の解析結果を「<0.001」から「0.001」へ修正した.
第 5.3.5.2.3（治療期）項　10055060 CSR 表 11.4.1.4.1-1 及び第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.4.1.4.1-1 改変

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）（続き）

対象疾患　痒疹　(N=24)

項目		要約統計量	継続治療期 24w	28w	32w	36w	40w	44w	48w	52w	全期間 最終評価
日中及び夜間の平均かゆみスコア	実測値	n	18	17	17	16	15	13	13	13	24
		Mean(SD)	0.71(0.56)	0.62(0.49)	0.70(0.62)	0.78(0.61)	0.83(0.69)	0.86(0.69)	0.80(0.68)	0.63(0.65)	0.83(0.82)
		Median	0.68	0.71	0.71	0.89	0.71	0.79	0.79	0.50	0.57
		Min - Max	0.0 - 1.6	0.0 - 1.5	0.0 - 1.9	0.0 - 1.9	0.0 - 2.0	0.0 - 2.2	0.0 - 2.0	0.0 - 1.5	0.0 - 2.5
	期間平均変化量	n	18	17	17	16	15	13	13	13	24
		Mean(SD)	-1.26(0.64)	-1.28(0.51)	-1.21(0.67)	-1.16(0.70)	-1.07(0.75)	-1.06(0.74)	-1.13(0.75)	-1.30(0.78)	-1.16(0.85)
		Median	-1.18	-1.38	-1.29	-1.25	-1.02	-1.09	-1.02	-1.25	-0.99
		Min - Max	-2.1 - -0.3	-2.1 - -0.5	-2.3 - 0.3	-2.1 - 0.3	-2.1 - 0.4	-2.1 - 0.6	-2.3 - 0.4	-2.6 - -0.1	-2.9 - 0.6
		P Value #	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
日中かゆみスコア	実測値	n	18	17	17	16	15	13	13	13	24
		Mean(SD)	0.82(0.59)	0.72(0.60)	0.78(0.68)	0.95(0.73)	0.98(0.70)	0.99(0.77)	0.84(0.80)	0.71(0.80)	0.88(0.89)
		Median	0.93	0.86	1.00	1.00	1.14	1.00	0.57	0.43	0.57
		Min - Max	0.0 - 1.7	0.0 - 2.0	0.0 - 2.0	0.0 - 2.4	0.0 - 2.0	0.0 - 2.3	0.0 - 2.1	0.0 - 2.0	0.0 - 2.8
	期間平均変化量	n	18	17	17	16	15	13	13	13	24
		Mean(SD)	-1.48(0.66)	-1.51(0.65)	-1.45(0.75)	-1.27(0.79)	-1.20(0.78)	-1.22(0.79)	-1.38(0.88)	-1.50(0.90)	-1.40(0 94)
		Median	-1.62	-1.75	-1.46	-1.46	-1.29	-1.07	-1.00	-1.07	-1.20
		Min - Max	-2.4 - -0.2	-2.5 - -0.6	-2.5 - 0.0	-2.5 - 0.4	-2.5 - 0.0	-2.5 - 0.3	-3.0 - 0.1	-3.0 - 0.0	-3.0 - 0.4
		P Value #	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
夜間かゆみスコア	実測値	n	18	17	17	16	15	13	13	13	24
		Mean(SD)	0.60(0.66)	0 52(0.52)	0.61(0.67)	0.62(0.61)	0.69(0.83)	0.74(0.77)	0.76(0.70)	0.54(0.67)	0.78(0.90)
		Median	0.50	0.43	0.29	0.50	0.43	0.71	0.71	0.14	0.50
		Min - Max	0.0 - 2.0	0.0 - 1.3	0.0 - 2.1	0.0 - 1.9	0.0 - 2.6	0.0 - 2.1	0.0 - 2.1	0.0 - 2.0	0.0 - 3.0
	期間平均変化量	n	18	17	17	16	15	13	13	13	24
		Mean(SD)	-1.05(0.73)	-1.05(0.56)	-0.96(0.72)	-1.04(0.75)	-0.93(0.85)	-0.90(0.79)	-0.88(0.72)	-1.10(0.81)	-0.93(0 90)
		Median	-0.88	-0.93	-0.96	-0.95	-1.00	-0.96	-0.82	-0.96	-0.79
		Min - Max	-2.0 - 0.1	-2.0 - -0.3	-2.1 - 0.6	-2.1 - 0.3	-2.0 - 0.8	-1.8 - 0.9	-1.8 - 0.6	-2.5 - 0.4	-2.9 - 0.8
		P Value #	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0.002	0.001	<0.001	<0.001
日中と夜間の期間平均変化量の比較		P Value ##	0.074	0.034	0.061	0.400	0.370	0.306	0.126	0.244	0.085

解析対象集団：長期有効性評価例
N：症例数
n：評価例数
期間平均変化量 = 各時期の値 - ベースライン値
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
##：変化量の 2 標本 t 検定
第 5.3.5.2.3（治療期）項　10055060 CSR 表 11.4.1.4.1-1 及び第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.4.1.4.1-1 改変



解析対象集団：長期有効性評価例
第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 図 11.4.1.4.1-1

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）

2.7.6.37.6.4.2　皮疹の状態（痒疹群）

長期有効性評価例での皮疹の状態及びその変化量の要約を表 2.7.6.37.6.4.2-1 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの皮疹の状態スコア（平均値±SD，以下同様）は 2.6±0.6 であった．各評価時の皮疹の状態スコアのベースラインからの変化量は，2 週時：-0.8±0.8，4 週時：-0.8±0.8，8 週時：-0.9±0.8，12 週時：-1.1±0.7，治療期最終評価時：-1.0±0.8，24 週時：-1.3±0.8，36 週時：-1.3±0.9，52 週時：-1.4±0.8 及び全期間最終評価時：-1.3±1.0 であった．皮疹の状態スコアは 2 週時からベースラインに比べて改善し，その後 52 週まで持続した（paired t 検定，44 週時：p=0.001，44 週時以外の評価時：p<0.001）．

長期有効性評価例での皮疹の状態は，ベースラインでは中等度の患者の割合が 66.7%（16/24 名）で最も高かったが，2 週時には 21.7%（5/23 名），12 週時では 5.0%（1/20 名）まで低下し，その後ほぼ一定の割合で推移した．なお，継続治療期中に中等度又は高度と評価された 2 名はどちらも全期間最終評価時には軽度に回復した．中等度の患者の割合の低下に伴い，2 週時以降は皮疹の状態がなし，軽微又は軽度の患者の割合が治療期終了時である 12 週時まで投与期間に依存し高くなり，継続治療期ではほぼ一定であった．皮疹の状態がなし，軽微及び軽度の患者の割合は，それぞれ 12 週時では 5.0%（1/20 名），40.0%（8/20 名）及び 50.0%（10/20 名），52 週時では 23.1%（3/13 名），38.5%（5/13 名）及び 38.5%（5/13 名），全期間最終評価時では 20.8%（5/24 名），33.3%（8/24 名）及び 41.7%（10/24 名）であった．また，治療期最終評価時も 12 週時と同程度であった．

PPS での結果もほぼ同様であった．

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）

対象疾患　痒疹　(N=24)

項目		観察期	治療期					継続治療期		
		ベースライン	2w	4w	8w	12w	治療期最終評価 a)	16w	20w	24w
皮疹の状態		24	23	23	22	20	24	19	18	18
	0.なし	0(0.0)	1(4.3)	2(8.7)	0(0.0)	1(5.0)	1(4.2)	3(15.8)	3(16.7)	4(22.2)
	1 軽微	1(4.2)	7(30.4)	6(26.1)	9(40.9)	8(40.0)	10(41.7)	11(57.9)	8(44.4)	6(33.3)
	2 軽度	7(29.2)	10(43 5)	10(43.5)	9(40.9)	10(50.0)	11(45.8)	4(21.1)	6(33.3)	6(33.3)
	3.中等度	16(66.7)	5(21.7)	5(21.7)	4(18.2)	1(5.0)	1(4.2)	1(5 3)	1(5.6)	2(11.1)
	4 高度	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
要約統計量	Mean(SD)	2.6(0.6)	1.8(0.8)	1.8(0.9)	1.8(0.8)	1.6(0.7)	1.6(0.8)	1.2(0.8)	1.3(0.8)	1.3(1.0)
	Median	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0	1.0	1.0
	Min - Max	1 - 3	0 - 3	0 - 3	1 - 3	0 - 3	0 - 4	0 - 3	0 - 3	0 - 3
変化量	n	-	23	23	22	20	24	19	18	18
	Mean(SD)	-	-0.8(0.8)	-0.8(0.8)	-0.9(0.8)	-1.1(0.7)	-1.0(0.8)	-1.5(0.8)	-1.4(0.8)	-1.3(0.8)
	Median	-	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-2.0	-1.5	-1.0
	Min - Max	-	-3 - 0	-3 - 0	-2 - 1	-3 - 0	-3 - 1	-3 - 0	-3 - 0	-3 - 0
	P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

対象疾患　痒疹　(N=24)

項目		継続治療期							
		28w	32w	36w	40w	44w	48w	52w	全期間最終評価
皮疹の状態		17	17	16	15	13	13	13	24
	0.なし	4(23.5)	2(11.8)	3(18.8)	3(20.0)	2(15.4)	2(15.4)	3(23.1)	5(20.8)
	1 軽微	10(58.8)	12(70.6)	6(37.5)	8(53.3)	6(46.2)	8(61.5)	5(38.5)	8(33 3)
	2 軽度	3(17.6)	2(11.8)	6(37.5)	3(20.0)	4(30.8)	2(15.4)	5(38.5)	10(41.7)
	3.中等度	0(0.0)	1(5.9)	1(6.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	4 高度	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(6.7)	1(7.7)	1(7.7)	0(0.0)	1(4.2)
要約統計量	Mean(SD)	0.9(0.7)	1.1(0.7)	1.3(0.9)	1.2(1.0)	1.4(1.0)	1 2(1.0)	1.2(0.8)	1.3(1.0)
	Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	Min - Max	0 - 2	0 - 3	0 - 3	0 - 4	0 - 4	0 - 4	0 - 2	0 - 4
変化量	n	17	17	16	15	13	13	13	24
	Mean(SD)	-1.7(0.8)	-1.5(0.8)	-1.3(0.9)	-1.4(1.1)	-1.2(1.0)	-1 3(0.9)	-1.4(0.8)	-1.3(1.0)
	Median	-2.0	-2.0	-1.0	-2.0	-1.0	-2.0	-2.0	-1.0
	Min - Max	-3 - 0	-3 - 0	-3 - 0	-3 - 1	-2 - 1	-2 - 1	-2 - 0	-3 - 1
	P Value #	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001

解析対象集団：長期有効性評価例
N：症例数
n：評価例数
変化量 = 各時期の値 - ベースライン値
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
a)：中間解析時の数値を示す.
第 5.3.5.2.3（治療期）項　10055060 CSR 表 11.4.1.4.2-1 及び第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.4.1.4.2-1 改変

2.7.6.37.6.4.3　全般改善度（痒疹群）

長期有効性評価例での全般改善度評価の頻度集計を表 2.7.6.37.6.4.3-1 に示した．長期有効性評価例での全般改善度評価の推移を図 2.7.6.37.6.4.3-1 に示した.

長期有効性評価例で，各評価時に治験担当医師が改善（著明改善＋中等度改善）と評価した患者の割合は，2 週時：56.5%（13/23 名），4 週時：52.2%（12/23 名），8 週時：77.3%（17/22 名），12 週時：70.0%（14/20 名），治療期最終評価時：70.8%（17/24 名），24 週時：88.9%（16/18 名），36 週時：87.5%（14/16 名），52 週時：92.3%（12/13 名）及び全期間最終評価時：87.5%（21/24 名）であった. 改善の割合は治療期終了時である 12 週時まで投与期間に依存して高くなる傾向を示し，継続治療期ではほぼ安定した推移を示した.

PPS での結果も同様であった.

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）

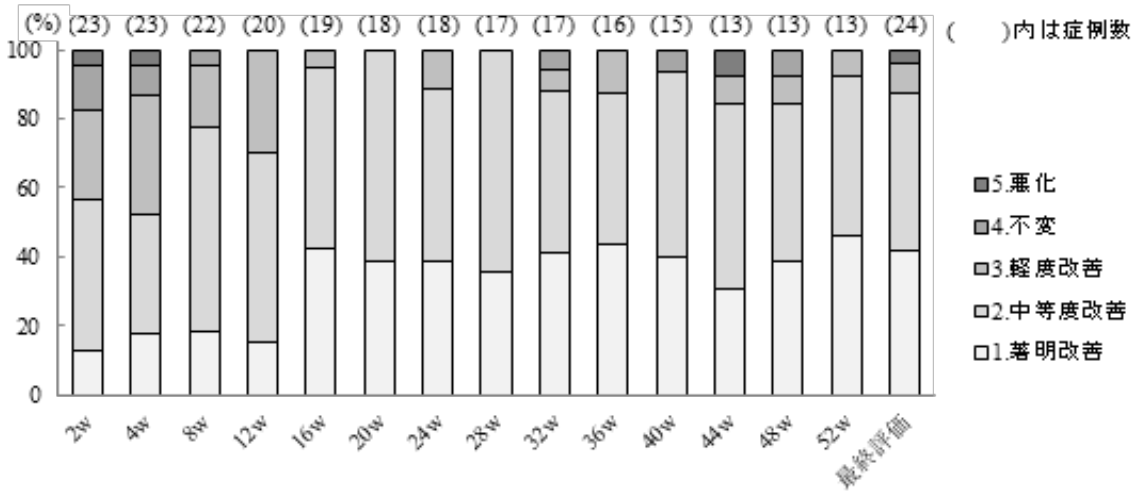
対象疾患　痒疹　(N=24)

項目		治療期					継続治療期		
		2w n(%)	4w n(%)	8w n(%)	12w n(%)	治療期 最終評価 a) n(%)	16w n(%)	20w n(%)	24w n(%)
全般改善度	合計例数	23	23	22	20	24	19	18	18
	評価対象症例数	23	23	22	20	24	19	18	18
	改善(著明+中等度)	13(56.5)	12(52.2)	17(77.3)	14(70.0)	17(70.8)	18(94.7)	18(100.0)	16(88.9)
	1.著明改善	3(13.0)	4(17.4)	4(18.2)	3(15.0)	3(12.5)	8(42.1)	7(38.9)	7(38 9)
	2.中等度改善	10(43.5)	8(34.8)	13(59.1)	11(55.0)	14(58.3)	10(52.6)	11(61.1)	9(50.0)
	3.軽度改善	6(26.1)	8(34.8)	4(18.2)	6(30.0)	6(25.0)	1(5.3)	0(0.0)	2(11 1)
	4.不変	3(13.0)	2(8.7)	1(4.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	5.悪化	1(4.3)	1(4 3)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	6.判定不能	0	0	0	0	0	0	0	0

対象疾患　痒疹　(N=24)

項目		継続治療期							
		28w n(%)	32w n(%)	36w n(%)	40w n(%)	44w n(%)	48w n(%)	52w n(%)	全期間 最終評価 n(%)
全般改善度	合計例数	17	17	16	15	13	13	13	24
	評価対象症例数	17	17	16	15	13	13	13	24
	改善(著明+中等度)	17(100.0)	15(88.2)	14(87.5)	14(93.3)	11(84.6)	11(84.6)	12(92.3)	21(87.5)
	1.著明改善	6(35.3)	7(41.2)	7(43.8)	6(40.0)	4(30.8)	5(38.5)	6(46.2)	10(41.7)
	2.中等度改善	11(64.7)	8(47.1)	7(43.8)	8(53.3)	7(53.8)	6(46.2)	6(46.2)	11(45.8)
	3.軽度改善	0(0.0)	1(5 9)	2(12.5)	0(0.0)	1(7.7)	1(7.7)	1(7.7)	2(8.3)
	4.不変	0(0.0)	1(5 9)	0(0.0)	1(6.7)	0(0.0)	1(7.7)	0(0.0)	0(0.0)
	5.悪化	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.2)
	6.判定不能	0	0	0	0	0	0	0	0

解析対象集団：長期有効性評価例
N：症例数
n：評価例数
評価対象症例数は「判定不能」を除く
a)：中間解析時の数値を示す.
第 5.3.5.2.3（治療期）項　10055060 CSR 表 11.4.1.4.3-1 及び第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.4.1.4.3-1 改変



解析対象集団：長期有効性評価例
第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 図 11.4.1.4.3-1

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）

2.7.6.37.6.4.4　　QOLスコア［皮膚科用QOL質問票（DLQI）］（痒疹群）

長期有効性評価例での QOL スコア及びその変化量の要約を表 2.7.6.37.6.4.4-1 に示した.

長期有効性評価例でのベースラインの QOL 総合スコア（平均値±SD，以下同様）は 4.5±3.9 であった．各評価時の QOL 総合スコアのベースラインからの変化量は，2 週時：-1.0±3.1，4 週時：-1.6±2.9，8 週時：-2.5±4.2，12 週時：-2.3±3.8，治療期最終評価時：-2.7±4.1，24 週時：-3.3±3.6，52 週時：-3.2±3.6 及び全期間最終評価時：-2.9±4.2 であった．QOL 総合スコアは 4 週時からベースラインに比べて改善し，52 週まで持続した（paired t 検定，4 週及び 12 週時：p=0.015，8 週時：p=0.012，治療期最終評価時：p=0.004，24 週時：p=0.001，52 週時：p=0.007 及び全期間最終評価時：p=0.002）.

QOL の下位尺度スコア（症状・感情，日常活動，レジャー，仕事・学校，人間関係及び治療スコア）で，12 週時にベースラインに比べて改善した下位尺度スコアは，症状・感情スコア（paired t 検定：p=0.001）及び仕事・学校スコア（paired t 検定：p=0.021），52 週時にベースラインに比べて改善した下位尺度スコアは，症状・感情スコア（paired t 検定：p<0.001）であった．治療期最終評価時も 12 週時と同様であった．なお，全期間最終評価時にベースラインに比べて改善した下位尺度スコアは，症状・感情スコア（paired t 検定：p<0.001）及び仕事・学校スコア（paired t 検定：p=0.043）であった.

PPS での結果もほぼ同様であった.

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）

対象疾患　痒疹　(N=24)

項目		要約統計量	観察期	治療期					継続治療期		
			ベースライン	2w	4w	8w	12w	治療期最終評価 a)	24w	52w	全期間最終評価
総合得点	得点	n	24	23	23	22	20	24	18	13	24
		Mean(SD)	4.5(3.9)	3.4(3.1)	2.8(2.7)	1 9(2.5)	1.7(2.5)	1.8(2.4)	0.9(1.0)	1.0(1.5)	1.5(2.4)
		Median	3.5	2.0	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.0	0.5
		Min - Max	1 - 16	0 - 12	0 - 9	0 - 10	0 - 10	0 - 10	0 - 3	0 - 4	0 - 10
	変化量	n	-	23	23	22	20	24	18	13	24
		Mean(SD)	-	-1.0(3.1)	-1.6(2.9)	-2 5(4.2)	-2.3(3.8)	-2.7(4.1)	-3.3(3.6)	-3.2(3.6)	-2.9(4 2)
		Median	-	-1.0	-1.0	-1.5	-1.5	-1.5	-2.5	-2.0	-2 5
		Min - Max	-	-7 - 8	-8 - 6	-13 - 5	-13 - 8	-13 - 8	-14 - 1	-12 - 1	-13 - 8
		P Value #	-	0.140	0.015	0.012	0.015	0.004	0.001	0.007	0.002
症状・感情	得点	n	24	23	23	22	20	24	18	13	24
		Mean(SD)	2.4(1.5)	1.7(1.0)	1.4(1.2)	1.0(1.0)	1.0(0.9)	1.1(1.0)	0.7(0.8)	0.7(0.9)	0.9(1.1)
		Median	2.0	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.0	0.5
		Min - Max	1 - 6	0 - 4	0 - 4	0 - 4	0 - 3	0 - 3	0 - 2	0 - 3	0 - 3
	変化量	n	-	23	23	22	20	24	18	13	24
		Mean(SD)	-	-0.7(1.1)	-1.0(1.2)	-1 3(1.4)	-1.4(1.5)	-1.3(1.5)	-1.7(1.4)	-1.6(1.2)	-1.5(1 3)
		Median	-	-1.0	-1.0	-1.0	-1.5	-1.5	-1.5	-1.0	-1.0
		Min - Max	-	-3 - 2	-3 - 1	-4 - 1	-4 - 2	-4 - 2	-5 - 1	-4 - 0	-4 - 1
		P Value #	-	0.008	0.001 b)	<0.001	0.001 b)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
日常活動	得点	n	24	23	23	22	20	24	18	13	24
		Mean(SD)	0.7(1.4)	0.7(0.9)	0 5(0.8)	0.4(0.7)	0.3(0.6)	0.3(0.5)	0.1(0.3)	0.2(0.4)	0.3(0.5)
		Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 6	0 - 3	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 1	0 - 1	0 - 2
	変化量	n	-	23	23	22	20	24	18	13	24
		Mean(SD)	-	0.0(1.2)	-0 2(1.2)	-0 3(1.2)	-0.3(1.3)	-0.5(1.3)	-0.5(1.2)	-0.6(1.4)	-0.5(1 3)
		Median	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	-	-3 - 2	-4 - 2	-4 - 2	-5 - 2	-5 - 2	-5 - 0	-5 - 0	-5 - 2
		P Value #	-	1.000	0.505	0.246	0.316	0.102	0.095	0.136	0.102

解析対象集団：長期有効性評価例
N：症例数
n：評価例数
変化量 = 各時期の値 - ベースライン値
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
a)：中間解析時の数値を示す.
b)：症状・感情スコアの 4w 及び 12w の変化量（治療期）の解析結果を「<0.001」から「0.001」へ修正した.
第 5.3.5.2.3（治療期）項　10055060 CSR 表 11.4.1.4.4-1 及び第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.4.1.4.4-1 改変

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）（続き）

対象疾患　痒疹　(N=24)

項目		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	4w	8w	12w	治療期最終評価 a)	継続治療期 24w	52w	全期間最終評価
レジャー	得点	n	24	23	23	22	20	24	18	13	24
		Mean(SD)	0.5(0.8)	0.5(0.9)	0.3(0.7)	0.2(0.6)	0.2(0.5)	0 1(0.4)	0.1(0.2)	0.1(0.3)	0.1(0.4)
		Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 3	0 - 3	0 - 3	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 1	0 - 1	0 - 2
	変化量	n	-	23	23	22	20	24	18	13	24
		Mean(SD)	-	0.0(1.0)	-0.2(1.0)	-0.2(1.0)	-0.2(0.8)	-0.3(1.0)	-0.3(0.8)	-0.2(0.4)	-0.3(0 9)
		Median	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	-	-2 - 2	-2 - 3	-3 - 2	-2 - 2	-3 - 2	-2 - 1	-1 - 0	-3 - 2
		P Value #	-	1.000	0.285	0.285	0.297	0.103	0.083	0.082	0.088
仕事・学校	得点	n	24	23	23	22	20	24	18	13	24
		Mean(SD)	0.4(0.7)	0.3(0.5)	0.5(0.9)	0.2(0.4)	0.1(0.2)	0.0(0.2)	0.1(0.2)	0.1(0.3)	0.1(0.3)
		Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 3	0 - 1	0 - 3	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1
	変化量	n	-	23	23	22	20	24	18	13	24
		Mean(SD)	-	-0 1(0.6)	0.1(0.8)	-0.2(0.8)	-0.3(0.4)	-0.4(0.7)	-0.2(0.5)	-0.2(0.6)	-0.3(0.8)
		Median	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	-	-2 - 1	-1 - 3	-3 - 1	-1 - 0	-3 - 0	-1 - 1	-1 - 1	-3 - 1
		P Value #	-	0.328	0.604	0.171	0.021	0.017	0.104	0.337	0.043
人間関係	得点	n	24	23	23	22	20	24	18	13	24
		Mean(SD)	0.3(1.0)	0.1(0.3)	0.0(0.2)	0.0(0.2)	0.2(0.6)	0 2(0.6)	0.0(0.0)	0.0(0.0)	0.1(0.4)
		Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 5	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 2	0 - 2	0 - 0	0 - 0	0 - 2
	変化量	n	-	23	23	22	20	24	18	13	24
		Mean(SD)	-	-0 2(1.1)	-0.2(0.9)	-0.2(0.9)	-0.1(0.9)	-0.1(0.8)	-0.3(1.2)	-0.4(1.4)	-0.2(1 1)
		Median	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	-	-5 - 1	-4 - 0	-4 - 0	-3 - 2	-3 - 2	-5 - 0	-5 - 0	-5 - 2
		P Value #	-	0.462	0.233	0.234	0.606	0.604	0.250	0.337	0.477
治療	得点	n	24	23	23	22	20	24	18	13	24
		Mean(SD)	0.2(0.5)	0.2(0.4)	0.1(0.3)	0.0(0.2)	0.1(0.2)	0 1(0.3)	0.0(0.0)	0.0(0.0)	0.1(0.3)
		Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 2	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 0	0 - 0	0 - 1
	変化量	n	-	23	23	22	20	24	18	13	24
		Mean(SD)	-	0.0(0.6)	-0.1(0.5)	-0.2(0.6)	-0.1(0.4)	-0.1(0.6)	-0.2(0.4)	-0.2(0.4)	-0.1(0.6)
		Median	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	-	-1 - 1	-1 - 1	-2 - 1	-1 - 1	-2 - 1	-1 - 0	-1 - 0	-2 - 1
		P Value #	-	1.000	0.186	0.162	0.330	0.328	0.083	0.082	0.328

解析対象集団：長期有効性評価例
N：症例数
n：評価例数
変化量 = 各時期の値 - ベースライン値
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
a)：中間解析時の数値を示す.
第 5.3.5.2.3（治療期）項　10055060 CSR 表 11.4.1.4.4-1 及び第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.4.1.4.4-1 改変

2.7.6.37.6.5 皮膚そう痒症

2.7.6.37.6.5.1 かゆみスコア（皮膚そう痒症）

長期有効性評価例でのかゆみスコア（日中，夜間，その平均）及びその期間平均変化量の要約を表 2.7.6.37.6.5.1-1 に示した．長期有効性評価例での日中及び夜間の平均かゆみスコアの期間平均値の推移を図 2.7.6.37.6.5.1-1 に示した．

長期有効性評価例でのベースラインの日中及び夜間の平均かゆみスコア（平均値±SD，以下同様）は 2.39±0.73 であった．各評価時の日中及び夜間の平均かゆみスコアのベースラインからの期間平均変化量は，Day 1～3 : -1.03±0.96，2 週時 : -1.34±1.05，4 週時 : -1.45±0.89，8 週時 : -1.55±0.87，12 週時：-1.69±0.91，治療期最終評価時：-1.63±0.88，24 週時：-1.79±0.99，36 週時：-1.84±0.93，52 週時：-1.90±0.92 及び全期間最終評価時：-1.72±0.94 であった．日中及び夜間の平均かゆみスコアは Day 1～3 の早期からベースラインに比べて改善した後，治療期終了時である 12 週時まで緩やかに改善し，継続治療期ではほぼ安定した推移を示した（paired t 検定，すべての評価時：p<0.001）．

長期有効性評価例での Day 1～3，12 週時，24 週時，52 週時及び全期間最終評価時の日中かゆみスコアのベースラインからの期間平均変化量は，それぞれ-1.12±0.99, -1.85±0.98, -1.94±1.04, -2.02±0.89 及び-1.86±0.97 であり，夜間かゆみスコアのベースラインからの期間平均変化量は，それぞれ-0.94±1.03，-1.52±1.04，-1.64±1.11，-1.77±1.14 及び-1.58±1.07 であった．また，治療期最終評価時も 12 週時と同程度であった．日中かゆみスコア及び夜間かゆみスコアも日中及び夜間の平均かゆみスコアと同様に，Day 1～3 の早期からベースラインに比べて改善した後，治療期終了時である 12 週時まで緩やかに改善し，継続治療期ではほぼ安定した推移を示した（paired t 検定，日中かゆみスコア及び夜間かゆみスコアのすべての評価時：p<0.001）．各評価時の日中と夜間のかゆみスコアのベースラインからの期間平均変化量に差は認めなかった（2 標本 t 検定：p≧0.05）．なお，実測値を比べるとベースラインを含むいずれの評価時も夜間かゆみスコアは日中かゆみスコアよりも低かった．

PPS での日中かゆみスコア及び夜間かゆみスコアの結果も同様であった．

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）

対象疾患　皮膚そう痒症　(N=31)

項目		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 Day1～Day3	2w	4w	8w	12w	治療期 最終評価 a)	継続治療期 16w	20w
日中及び夜間の平均かゆみスコア	実測値	n	31	31	30	28	28	28	31	28	27
		Mean(SD)	2.39(0.73)	1.36(0.83)	0.99(0.76)	0.88(0.64)	0.74(0.67)	0.60(0.59)	0.75(0.74)	0.58(0.60)	0.43(0.46)
		Median	2.38	1.33	1.04	1.04	0.71	0.46	0.57	0.25	0.29
		Min - Max	1 3 - 4.0	0.0 - 2.7	0.0 - 2.9	0.0 - 1.9	0.0 - 2.0	0.0 - 2.1	0.0 - 2.8	0.0 - 2.0	0.0 - 1.5
	期間平均変化量	n	-	31	30	28	28	28	31	28	27
		Mean(SD)	-	-1.03(0.96)	-1.34(1.05)	-1.45(0.89)	-1.55(0.87)	-1.69(0 91)	-1.63(0.88)	-1.71(1.00)	-1.85(0.91)
		Median	-	-0.67	-1.32	-1.29	-1 38	-1.50	-1.50	-1.56	-1.71
		Min - Max	-	-3.2 - 0.2	-3.1 - 0.4	-3.1 - 0.0	-3.1 - -0.1	-3.3 - -0.1	-3.3 - -0.1	-3.6 - -0.1	-3.2 - -0 2
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
日中かゆみスコア	実測値	n	31	31	30	28	28	28	31	28	27
		Mean(SD)	2.62(0.69)	1.51(0.89)	1.11(0.87)	1.05(0.79)	0.90(0.85)	0.69(0.70)	0.82(0.78)	0.68(0.67)	0.51(0.58)
		Median	2.50	1.67	1.07	1.14	1.00	0.36	0.43	0.36	0.29
		Min - Max	1 5 - 4.0	0.0 - 3.0	0.0 - 2.9	0.0 - 2.4	0.0 - 3.0	0.0 - 2.3	0.0 - 2.4	0.0 - 2.0	0.0 - 2.0
	期間平均変化量	n	-	31	30	28	28	28	31	28	27
		Mean(SD)	-	-1 12(0.99)	-1.47(1.08)	-1.53(0.98)	-1.65(1.06)	-1.85(0 98)	-1.80(0.96)	-1.87(1.05)	-2.03(0.98)
		Median	-	-0.83	-1.29	-1.23	-1.68	-1.98	-1.82	-1.98	-2.25
		Min - Max	-	-3.0 - 0.3	-3.6 - 0.3	-3.8 - 0.0	-3.8 - 0.5	-3.8 - -0.2	-3.8 - -0.2	-3.9 - 0.0	-3.8 - 0.1
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
夜間かゆみスコア	実測値	n	31	31	30	28	28	28	31	28	27
		Mean(SD)	2.15(0.94)	1.22(0.89)	0.87(0.75)	0.71(0.56)	0.59(0 58)	0 52(0.58)	0.69(0.79)	0.47(0.56)	0.34(0.40)
		Median	2.25	1.00	0 93	1.00	0.64	0.29	0.43	0.14	0.14
		Min - Max	1.0 - 4.0	0.0 - 3.3	0.0 - 3.0	0.0 - 1.6	0.0 - 2.0	0.0 - 2.1	0.0 - 3 1	0.0 - 2.0	0.0 - 1.0
	期間平均変化量	n	-	31	30	28	28	28	31	28	27
		Mean(SD)	-	-0 94(1.03)	-1.22(1.11)	-1.36(1.01)	-1.44(0 90)	-1.52(1.04)	-1.47(1.00)	-1.56(1.09)	-1.67(1.01)
		Median	-	-0.67	-1.18	-1.23	-1 23	-1.23	-1.21	-1.43	-1.36
		Min - Max	-	-3.5 - 0.3	-3.4 - 0.5	-3.2 - 0.0	-3.3 - 0.4	-3.7 - 0.1	-3.7 - 0.1	-4.0 - 0.0	-4.0 - -0 3
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
日中と夜間の期間平均変化量の比較		P Value ##	-	0.492	0.382	0.533	0.442	0.226	0 185	0.291	0.192

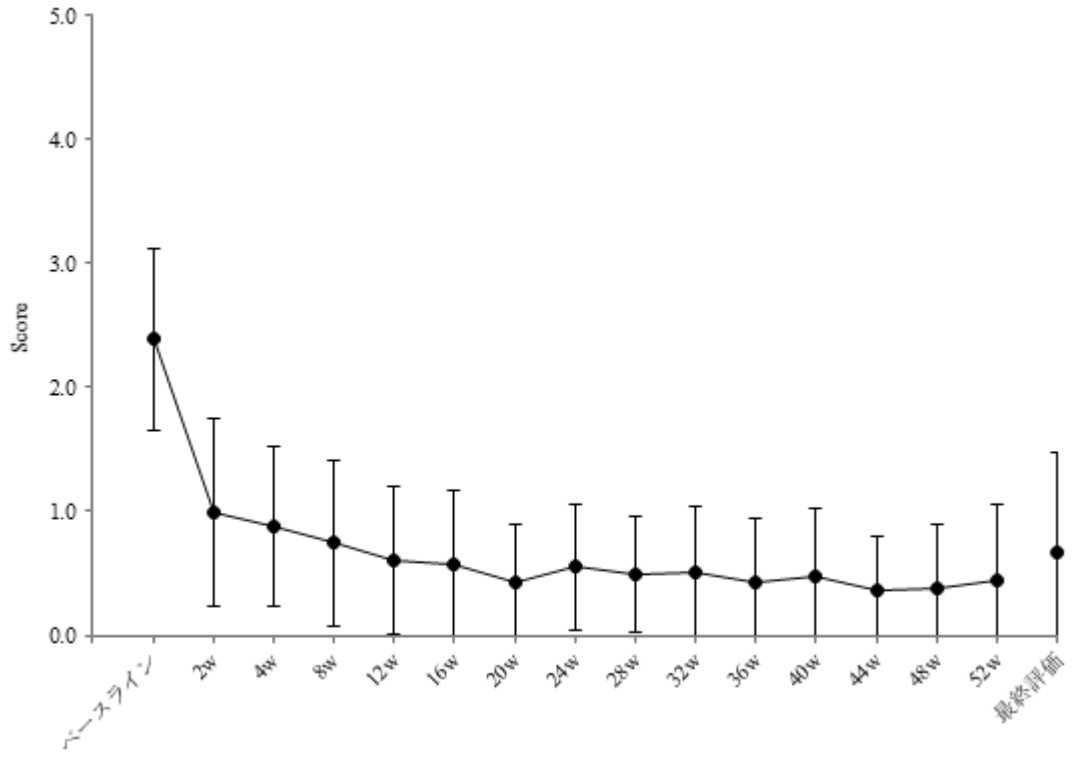
解析対象集団：長期有効性評価例
N：症例数
n：評価例数
期間平均変化量 = 各時期の値 - ベースライン値
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
##：変化量の 2 標本 t 検定
a)：中間解析時の数値を示す.
第 5 3 5 2 3（治療期）項　10055060 CSR 表 11.4 1 5 1-1 及び第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.4.1.5.1-1 改変

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）（続き）

対象疾患　皮膚そう痒症　(N=31)

項目		要約統計量	継続治療期 24w	28w	32w	36w	40w	44w	48w	52w	全期間 最終評価
日中及び夜間の平均かゆみスコア	実測値	n	23	24	22	22	22	21	20	20	31
		Mean(SD)	0.55(0.50)	0.49(0.47)	0.51(0.53)	0.43(0.51)	0.48(0.55)	0.36(0.45)	0.38(0.50)	0.44(0.61)	0.67(0.80)
		Median	0 50	0.39	0.29	0.18	0.18	0.14	0.11	0.18	0.29
		Min - Max	0.0 - 1.8	0.0 - 1.6	0.0 - 1.6	0.0 - 1.5	0.0 - 1.9	0.0 - 1 5	0.0 - 1.5	0.0 - 2.5	0.0 - 2.8
	期間平均変化量	n	23	24	22	22	22	21	20	20	31
		Mean(SD)	-1.79(0.99)	-1.80(0.98)	-1.76(0.91)	-1.84(0.93)	-1.79(0.93)	-1.94(0.86)	-1.95(0.83)	-1.90(0.92)	-1.72(0.94)
		Median	-1.79	-1.74	-1.57	-1.71	-1.79	-2.25	-1.95	-2.10	-1.59
		Min - Max	-3.5 - 0.2	-3.4 - -0.1	-3.6 - -0.1	-3.4 - -0.1	-3.5 - -0 2	-3.6 - -0.6	-3.6 - -0.6	-3.5 - 0.4	-3.5 - 0.4
		P Value #	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
日中かゆみスコア	実測値	n	23	24	22	22	22	21	20	20	31
		Mean(SD)	0.65(0.60)	0.52(0.57)	0.61(0.65)	0.46(0.60)	0.58(0.71)	0.45(0.61)	0.56(0.76)	0.56(0.75)	0.76(0.86)
		Median	0 57	0.36	0.29	0.14	0.29	0.14	0.14	0.29	0.29
		Min - Max	0.0 - 2.1	0.0 - 1 9	0.0 - 2.1	0.0 - 2.0	0.0 - 2.9	0.0 - 2.0	0.0 - 2.7	0.0 - 3.0	0.0 - 3.0
	期間平均変化量	n	23	24	22	22	22	21	20	20	31
		Mean(SD)	-1.94(1.04)	-2.04(1.01)	-1.94(1.05)	-2.08(1.00)	-1.97(0.94)	-2.11(0.85)	-2.03(0.87)	-2.02(0.89)	-1.86(0.97)
		Median	-2.00	-2.20	-1.93	-2.00	-2.07	-2.00	-2.00	-2.13	-2.00
		Min - Max	-3.9 - 0.4	-3.9 - 0.1	-4.0 - 0.4	-3.9 - 0.0	-3.7 - -0 1	-3.9 - -0.3	-3.9 - -0.7	-3.7 - 0.0	-3.7 - 0.0
		P Value #	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
夜間かゆみスコア	実測値	n	23	24	22	22	22	21	20	20	31
		Mean(SD)	0.45(0.47)	0.45(0.42)	0.41(0.45)	0.39(0.45)	0.38(0.49)	0.27(0.36)	0.21(0.38)	0.31(0.54)	0.57(0.80)
		Median	0 29	0.43	0.21	0.21	0.14	0.14	0.00	0.00	0.14
		Min - Max	0.0 - 1.4	0.0 - 1 3	0.0 - 1.3	0.0 - 1.3	0.0 - 1.4	0.0 - 1.0	0.0 - 1.0	0.0 - 2.0	0.0 - 3.1
	期間平均変化量	n	23	24	22	22	22	21	20	20	31
		Mean(SD)	-1.64(1.11)	-1.55(1.12)	-1.58(0.95)	-1.60(1.01)	-1.61(1.05)	-1.77(1.03)	-1.87(1.04)	-1.77(1.14)	-1.58(1.07)
		Median	-1.50	-1.50	-1.50	-1.50	-1.50	-1.50	-1.75	-1.50	-1.43
		Min - Max	-4.0 - 0.3	-3.7 - 0.0	-3.3 - -0.1	-3.9 - -0.2	-3.6 - -0 1	-3.9 - -0.3	-4.0 - -0.3	-4.0 - 0.8	-4.0 - 0.8
		P Value #	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
日中と夜間の期間平均変化量の比較		P Value ##	0.354	0 114	0.246	0.117	0.242	0 249	0.595	0.434	0.294

解析対象集団：長期有効性評価例
N：症例数
n：評価例数
期間平均変化量 = 各時期の値 - ベースライン値
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
##：変化量の 2 標本 t 検定
第 5.3.5.2.3（治療期）項　10055060 CSR 表 11.4.1.5.1-1 及び第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.4.1.5.1-1 改変



解析対象集団：長期有効性評価例
第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 図 11.4.1.5.1-1

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）

2.7.6.37.6.5.2　全般改善度（皮膚そう痒症）

長期有効性評価例での全般改善度評価の頻度集計を表 2.7.6.37.6.5.2-1 に示した．長期有効性評価例での全般改善度評価の推移を図 2.7.6.37.6.5.2-1 に示した.

長期有効性評価例で，各評価時に治験担当医師が改善（著明改善＋中等度改善）と評価した患者の割合は，2 週時：66.7%（20/30 名），4 週時：75.0%（21/28 名），8 週時：82.1%（23/28 名），12 週時：89.3%（25/28 名），治療期最終評価時：83.3%（25/30 名），24 週時：95.7%（22/23 名），36 週時：95.5%（21/22 名），52 週時：90.0%（18/20 名）及び全期間最終評価時：85.7%（24/28 名）であった. 改善の割合は治療期終了時である 12 週時まで投与期間に依存して高くなる傾向を示し，継続治療期ではほぼ安定した推移を示した.

PPS での結果も同様であった.

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）

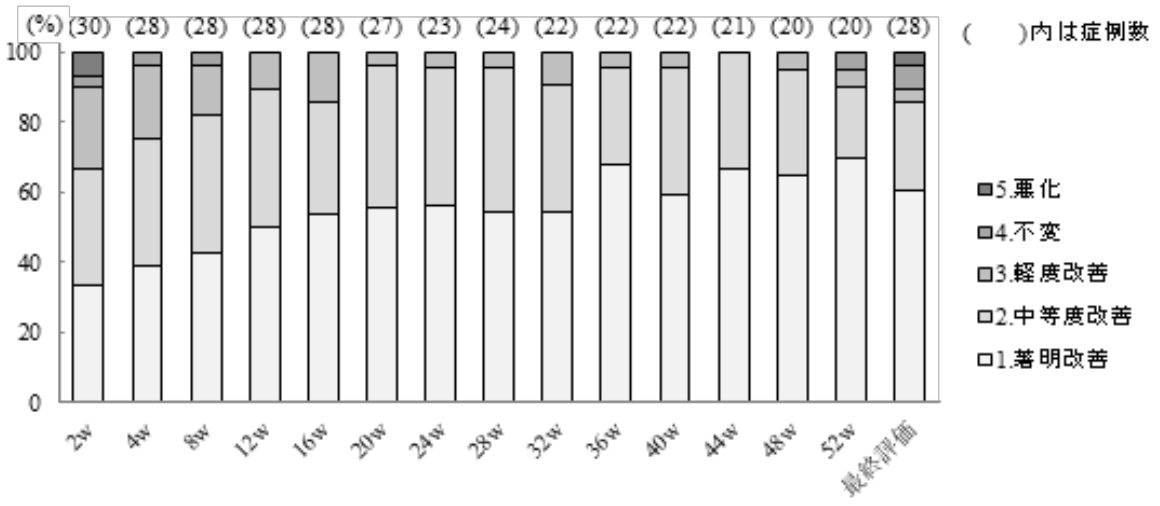
対象疾患　皮膚そう痒症　(N=31)

項目		治療期					継続治療期		
		2w n(%)	4w n(%)	8w n(%)	12w n(%)	治療期 最終評価 a) n(%)	16w n(%)	20w n(%)	24w n(%)
全般改善度	合計例数	30	28	28	28	31	28	27	23
	評価対象症例数	30	28	28	28	30	28	27	23
	改善(著明+中等度)	20(66.7)	21(75.0)	23(82.1)	25(89.3)	25(83.3)	24(85.7)	26(96.3)	22(95.7)
	1.著明改善	10(33 3)	11(39.3)	12(42.9)	14(50.0)	14(46.7)	15(53.6)	15(55.6)	13(56.5)
	2.中等度改善	10(33 3)	10(35.7)	11(39.3)	11(39.3)	11(36.7)	9(32.1)	11(40.7)	9(39.1)
	3.軽度改善	7(23.3)	6(21.4)	4(14.3)	3(10.7)	3(10.0)	4(14.3)	1(3.7)	1(4.3)
	4.不変	1(3.3)	1(3.6)	1(3.6)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	5.悪化	2(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	6.判定不能	0	0	0	0	1	0	0	0

対象疾患　皮膚そう痒症　(N=31)

項目		継続治療期							
		28w n(%)	32w n(%)	36w n(%)	40w n(%)	44w n(%)	48w n(%)	52w n(%)	全期間 最終評価 n(%)
全般改善度	合計例数	24	22	22	22	21	20	20	31
	評価対象症例数	24	22	22	22	21	20	20	28
	改善(著明+中等度)	23(95.8)	20(90.9)	21(95.5)	21(95.5)	21(100.0)	19(95.0)	18(90.0)	24(85.7)
	1.著明改善	13(54 2)	12(54.5)	15(68.2)	13(59.1)	14(66.7)	13(65.0)	14(70.0)	17(60.7)
	2.中等度改善	10(41.7)	8(36.4)	6(27.3)	8(36.4)	7(33 3)	6(30.0)	4(20.0)	7(25.0)
	3.軽度改善	1(4.2)	2(9.1)	1(4.5)	1(4.5)	0(0.0)	1(5.0)	1(5.0)	1(3.6)
	4.不変	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(5.0)	2(7.1)
	5.悪化	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.6)
	6.判定不能	0	0	0	0	0	0	0	3

解析対象集団：長期有効性評価例
N：症例数
n：評価例数
評価対象症例数は「判定不能」を除く
a)：中間解析時の数値を示す.
第 5.3.5.2.3（治療期）項　10055060 CSR 表 11.4.1.5.2-1 及び第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.4.1.5.2-1 改変



解析対象集団：長期有効性評価例
第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 図 11.4.1.5.2-1

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）

2.7.6.37.6.5.3　QOLスコア［皮膚科用QOL質問票（DLQI）］（皮膚そう痒症）

長期有効性評価例での QOL スコア及びその変化量の要約を表 2.7.6.37.6.5.3-1 に示した.

長期有効性評価例でのベースラインの QOL 総合スコア（平均値±SD，以下同様）は 6.1±5.0 であった．各評価時の QOL 総合スコアのベースラインからの変化量は，2 週時：-4.6±4.9，4 週時：-4.8±4.8，8 週時：-4.9±4.9，12 週時：-5.1±5.6，治療期最終評価時：-4.7±5.6，24 週時：-5.3±5.1，52 週時：-4.7±4.8 及び全期間最終評価時：-4.8±5.4 であった．QOL 総合スコアは 2 週時からベースラインに比べて改善し，52 週まで持続した（paired t 検定，すべての評価時：$p<0.001$）．

QOL のすべての下位尺度スコア（症状・感情，日常活動，レジャー，仕事・学校，人間関係及び治療スコア）は，いずれの評価時もほぼ改善しており，12 週時では人間関係スコアを除くすべての下位尺度スコアがベースラインに比べて改善し（paired t 検定，症状・感情，日常活動及び仕事・学校スコア：$p<0.001$，レジャースコア：$p=0.001$，人間関係スコア：$p=0.246$，治療スコア：$p=0.026$），52 週時では人間関係及び治療スコアを除くすべての下位尺度スコアがベースラインに比べて改善した（paired t 検定，症状・感情スコア：$p<0.001$，日常活動及び仕事・学校スコア：$p=0.001$，レジャースコア：$p=0.006$，人間関係スコア：$p=0.330$，治療スコア：$p=0.056$）．治療期最終評価時も 12 週時と同様であった．なお，全期間最終評価時では人間関係スコアを除くすべての下位尺度スコアがベースラインに比べて改善した（paired t 検定，症状・感情，日常活動及び仕事・学校スコア：$p<0.001$，レジャースコア：$p=0.002$，人間関係スコア：$p=0.059$，治療スコア：$p=0.016$）．

PPS での結果も同様であった．

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）

対象疾患　皮膚そう痒症　(N=31)

項目		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	4w	8w	12w	治療期最終評価 a)	継続治療期 24w	52w	全期間最終評価
総合得点	得点	n	31	30	28	28	28	31	23	20	31
		Mean(SD)	6.1(5.0)	1.5(1 5)	1.1(1.3)	1.3(1.9)	1.0(1.9)	1.4(2.5)	0.7(0.8)	0.7(1.0)	1.3(2 2)
		Median	5.0	1.0	1.0	1.0	0.5	1.0	1.0	0.0	1.0
		Min - Max	0 - 19	0 - 6	0 - 6	0 - 9	0 - 9	0 - 11	0 - 3	0 - 4	0 - 11
	変化量	n	-	30	28	28	28	31	23	20	31
		Mean(SD)	-	-4.6(4 9)	-4.8(4.8)	-4 9(4.9)	-5 1(5.6)	-4.7(5.6)	-5.3(5.1)	-4.7(4.8)	-4.8(5.4)
		Median	-	-3.0	-3.5	-3.0	-3.5	-3.0	-4.0	-3.5	-3.0
		Min - Max	-	-19 - 0	-19 - 0	-19 - 1	-19 - 6	-19 - 6	-18 - 1	-18 - 1	-19 - 4
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
症状・感情	得点	n	31	30	28	28	28	31	23	20	31
		Mean(SD)	2.5(1.5)	1.0(0 9)	0.8(0.7)	0.9(1.1)	0.6(0.7)	0.8(1.0)	0.6(0.6)	0.7(0.9)	0.9(1 1)
		Median	2.0	1.0	1.0	1.0	0.5	1.0	1.0	0.0	1.0
		Min - Max	0 - 6	0 - 4	0 - 2	0 - 5	0 - 2	0 - 5	0 - 2	0 - 3	0 - 5
	変化量	n	-	30	28	28	28	31	23	20	31
		Mean(SD)	-	-1.4(1 5)	-1.5(1.4)	-1.4(1.6)	-1.6(1.6)	-1.7(1.5)	-1.7(1.7)	-1.6(1.6)	-1.6(1.5)
		Median	-	-1.0	-1.0	-1.0	-1.5	-2.0	-1.0	-1.0	-1.0
		Min - Max	-	-4 - 1	-4 - 0	-4 - 2	-5 - 1	-5 - 1	-5 - 1	-5 - 1	-5 - 1
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
日常活動	得点	n	31	30	28	28	28	31	23	20	31
		Mean(SD)	1.2(1.2)	0.2(0 5)	0.1(0.4)	0.2(0.5)	0 1(0.4)	0.2(0.7)	0.0(0.2)	0.1(0.2)	0.2(0.6)
		Median	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 4	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 2	0 - 3	0 - 1	0 - 1	0 - 3
	変化量	n	-	30	28	28	28	31	23	20	31
		Mean(SD)	-	-1.0(1.0)	-1.1(1.2)	-1 1(1.1)	-1 1(1.3)	-1.0(1.4)	-1.2(1.2)	-1.1(1.2)	-1.0(1.3)
		Median	-	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0
		Min - Max	-	-4 - 0	-4 - 0	-4 - 0	-4 - 1	-4 - 2	-4 - 1	-4 - 0	-4 - 2
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001
レジャー	得点	n	31	30	28	28	28	31	23	20	31
		Mean(SD)	0.9(1.2)	0.2(0 5)	0.1(0.3)	0.1(0.3)	0 1(0.3)	0.1(0.4)	0.0(0.0)	0.0(0.0)	0.1(0.4)
		Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 4	0 - 2	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 2	0 - 0	0 - 0	0 - 2
	変化量	n	-	30	28	28	28	31	23	20	31
		Mean(SD)	-	-0.7(1 2)	-0.9(1.2)	-0 9(1.1)	-0 9(1.2)	-0.8(1.3)	-1.0(1.2)	-0.9(1.2)	-0.8(1.3)
		Median	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	-	-4 - 1	-4 - 0	-3 - 0	-4 - 1	-4 - 2	-4 - 0	-4 - 0	-4 - 2
		P Value #	-	0.004	0.001 b)	<0.001	0.001 b)	0.003	0.001	0.006	0.002

解析対象集団：長期有効性評価例
N：症例数
n：評価例数
変化量 = 各時期の値 - ベースライン値
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
a)：中間解析時の数値を示す.
b)：レジャースコアの 4w 及び 12w の変化量（治療期）の解析結果を「<0.001」から「0.001」へ修正した.
第 5.3.5.2.3（治療期）項　10055060 CSR 表 11.4.1.5.3-1 及び第 5.3.5.2 3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.4.1.5.3-1 改変

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）（続き）

対象疾患　皮膚そう痒症　(N=31)

項目		要約統計量	観察期 ベースライン	治療期 2w	4w	8w	12w	治療期最終評価 a)	継続治療期 24w	52w	全期間最終評価
仕事・学校	得点	n	31	30	28	28	28	31	23	20	31
		Mean(SD)	0.9(1.0)	0.1(0.3)	0.1(0.3)	0.0(0.2)	0.1(0 3)	0 2(0.4)	0.0(0.0)	0.0(0.0)	0.1(0.3)
		Median	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 3	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 0	0 - 0	0 - 1
	変化量	n	-	30	28	28	28	31	23	20	31
		Mean(SD)	-	-0 9(1.0)	-0.8(1.0)	-0.9(1.0)	-0.9(1.1)	-0.7(1.1)	-1.0(1.0)	-0.9(1.0)	-0.8(1.1)
		Median	-	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	0.0	-1.0	-1.0	-1.0
		Min - Max	-	-3 - 0	-3 - 1	-3 - 0	-3 - 1	-3 - 1	-3 - 0	-3 - 0	-3 - 1
		P Value #	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001
人間関係	得点	n	31	30	28	28	28	31	23	20	31
		Mean(SD)	0.3(0.8)	0.0(0.0)	0.0(0.2)	0.0(0.2)	0.1(0.4)	0 1(0.4)	0.0(0.2)	0.0(0.0)	0.0(0.0)
		Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 4	0 - 0	0 - 1	0 - 1	0 - 2	0 - 2	0 - 1	0 - 0	0 - 0
	変化量	n	-	30	28	28	28	31	23	20	31
		Mean(SD)	-	-0 3(0.8)	-0.1(0.4)	-0.3(0.8)	-0.2(1.0)	-0.2(0.9)	-0.2(0.9)	-0.1(0.2)	-0.3(0.8)
		Median	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	-	-4 - 0	-2 - 0	-4 - 0	-4 - 2	-4 - 2	-4 - 1	-1 - 0	-4 - 0
		P Value #	-	0.059	0.103	0.129	0.246	0.182	0 357	0 330	0.059
治療	得点	n	31	30	28	28	28	31	23	20	31
		Mean(SD)	0.3(0.7)	0.0(0.0)	0.0(0.0)	0.0(0.0)	0.0(0 2)	0.0(0.2)	0.0(0.0)	0.0(0.0)	0.0(0.0)
		Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	0 - 3	0 - 0	0 - 0	0 - 0	0 - 1	0 - 1	0 - 0	0 - 0	0 - 0
	変化量	n	-	30	28	28	28	31	23	20	31
		Mean(SD)	-	-0 3(0.7)	-0.3(0.7)	-0.4(0.7)	-0.3(0.7)	-0.3(0.7)	-0.3(0.5)	-0.3(0.6)	-0.3(0.7)
		Median	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Min - Max	-	-3 - 0	-3 - 0	-3 - 0	-3 - 0	-3 - 0	-2 - 0	-2 - 0	-3 - 0
		P Value #	-	0.016	0.026	0.015	0.026	0.026	0.030	0.056	0.016

解析対象集団：長期有効性評価例
N：症例数
n：評価例数
変化量 = 各時期の値 - ベースライン値
#：ベースラインとの対比較(Paired t test)
a)：中間解析時の数値を示す.
第 5.3.5.2.3（治療期）項　10055060 CSR 表 11.4.1.5.3-1 及び第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 11.4.1.5.3-1 改変

2.7.6.37.6.6 部分集団の検討

部分集団の検討では，各部分集団の患者数がどちらも 5 名以上の場合を評価対象とした.

2.7.6.37.6.6.1 慢性蕁麻疹

慢性蕁麻疹の長期有効性評価例を対象とした以下の部分集団での本剤の有効性を検討した.

- 性別（男性，女性）
- 罹患期間（1 年未満，1 年以上）
- 本登録前 3 日間のかゆみスコア（日中と夜間の合計）と発斑スコアの合計スコア（25 点未満，25 点以上）

慢性蕁麻疹の性別分布は，男性が 22 名，女性が 33 名であった．罹患期間分布は，1 年未満が 18 名，1 年以上が 37 名であった．本登録前 3 日間のかゆみスコア（日中と夜間の合計）と発斑スコアの合計スコア分布は，25 点未満が 48 名，25 点以上が 7 名であった.

慢性蕁麻疹患者では，本登録前 3 日間のかゆみスコア（日中と夜間の合計）と発斑スコアの合計スコア（25 点未満，25 点以上）の部分集団で，いずれの集団ともベースラインに比べて各評価時の TSS，かゆみスコア（日中，夜間，日中及び夜間の平均）並びに発斑スコア（紅斑，膨疹及び総合スコア）は明らかに低下していたものの，25 点以上の集団は 25 点未満の集団と比べて各スコアの期間平均変化量がすべての評価時で大きい傾向を認めた．各症状スコア及び全般改善度に明らかな差を認めたその他の部分集団はなかった.

2.7.6.37.6.6.2 皮膚疾患に伴うそう痒（湿疹・皮膚炎群，痒疹群及び皮膚そう痒症の併合）

皮膚疾患に伴うそう痒の長期有効性評価例を対象とした以下の部分集団での本剤の有効性を検討した.

- 性別（男性，女性）
- 年齢（65 歳未満，65 歳以上）
- 罹患期間（1 年未満，1 年以上）
- 本登録前 3 日間のかゆみスコア（日中と夜間の合計）の合計（18 点未満，18 点以上）

皮膚疾患に伴うそう痒の性別分布は，男性が 77 名，女性が 63 名であった．年齢分布は，65 歳未満が 128 名，65 歳以上が 12 名であった．罹患期間分布は 1 年未満が 49 名，1 年以上が 91 名であった．本登録前 3 日間のかゆみスコア（日中と夜間の合計）の合計スコア分布は，18 点未満が 117 名，18 点以上が 23 名であった.

皮膚疾患に伴うそう痒患者では，本登録前 3 日間のかゆみスコア（日中と夜間の合計）の合計（18 点未満，18 点以上）の部分集団で，いずれの集団ともベースラインに比べて各評価時のかゆみスコア（日中，夜間，日中及び夜間の平均）は明らかに低下していたものの，18 点以上の集団は 18 点未満の集団と比べて期間平均変化量がすべての評価時で大きい傾向を認めた．かゆみスコア及び全般改善度に明らかな差を認めたその他の部分集団はなかった.

2.7.6.37.6.6.3 湿疹・皮膚炎群

湿疹・皮膚炎群の長期有効性評価例を対象とした以下の部分集団での本剤の有効性を検討した.

- 性別（男性，女性）
- 罹患期間（1 年未満，1 年以上）

- 本登録前 3 日間のかゆみスコア（日中と夜間の合計）の合計（18 点未満，18 点以上）
- ベースラインの皮疹の状態スコア［3（中等症）未満，3（中等症）以上］
- 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）の使用の有無（無，有）
- ステロイド外用剤のランク（ウィーク＋マイルド，ストロング）
- 継続治療期のステロイド外用剤のランクアップの有無（無，有）
- アトピー性皮膚炎の有無（無，有）

湿疹・皮膚炎群の性別分布は男性が 49 名，女性が 36 名であった．罹患期間分布は 1 年未満が 22 名，1 年以上が 63 名であった．本登録前 3 日間のかゆみスコア（日中と夜間の合計）の合計スコア分布は，18 点未満が 75 名，18 点以上が 10 名であった．ベースラインの皮疹の状態スコア分布は，3（中等症）未満が 20 名，3（中等症）以上が 65 名であった．ステロイド外用剤使用の有無分布は，有が 80 名，無が 5 名であった．併用したステロイド外用剤のランク分布は，ウィーク＋マイルドが 32 名，ストロングが 48 名であった．なお，治療期にウィークランクのステロイド外用剤を併用した患者はいなかった．継続治療期のステロイド外用剤ランクアップの有無分布は，有が 8 名，無が 72 名であった．アトピー性皮膚炎の有無分布は，有が 46 名，無が 39 名であった．

湿疹・皮膚炎群では，本登録前 3 日間のかゆみスコア（日中と夜間の合計）の合計（18 点未満，18 点以上）の部分集団で，いずれの集団ともベースラインに比べて各評価時のかゆみスコア（日中，夜間，日中及び夜間の平均）は明らかに低下していたものの，18 点以上の集団は 18 点未満の集団と比べて期間平均変化量が大きい傾向を認めた．かゆみスコア及び全般改善度に明らかな差を認めたその他の部分集団はなかった．

2.7.6.37.6.6.4 痒疹群

痒疹群の長期有効性評価例を対象とした以下の部分集団での本剤の有効性を検討した．

- 性別（男性，女性）
- 罹患期間（1 年未満，1 年以上）
- ベースラインの皮疹の状態スコア［3（中等症）未満，3（中等症）以上］
- ステロイド外用剤のランク［(ウィーク＋マイルド)，ストロング］

痒疹群の性別分布は男性が 15 名，女性が 9 名であった．罹患期間分布は 1 年未満が 12 名，1 年以上が 12 名であった．ベースラインの皮疹の状態スコア分布は，3（中等症）未満が 8 名，3（中等症）以上が 16 名であった．併用したステロイド外用剤のランク分布は，ウィーク＋マイルドが 7 名，ストロングが 15 名であった．なお，治療期にウィークランクのステロイド外用剤を併用した患者はいなかった．

痒疹群では，かゆみスコア及び全般改善度に明らかな差を認めた部分集団はなかった．

2.7.6.37.6.6.5 皮膚そう痒症

皮膚そう痒症の長期有効性評価例を対象とした以下の部分集団での本剤の有効性を検討した．

- 性別（男性，女性）
- 罹患期間（1 年未満，1 年以上）
- 本登録前 3 日間のかゆみスコア（日中と夜間の合計）の合計（18 点未満，18 点以上）

皮膚そう痒症の性別分布は，男性が 13 名，女性が 18 名であった．罹患期間分布は，1 年未満が 15 名，1 年以上が 16 名であった．本登録前 3 日間のかゆみスコア（日中と夜間の合計）の合計スコア分布は，18 点未満が 20 名，18 点以上が 11 名であった．

皮膚そう痒症では，本登録前 3 日間のかゆみスコア（日中と夜間の合計）の合計（18 点未満，18 点以上）の部分集団で，いずれの集団ともベースラインに比べて各評価時のかゆみスコア（日中，夜間，日中及び夜間の平均）は明らかに低下していたものの，18 点以上の集団は 18 点未満の集団と比べて期間平均変化量がすべての評価時で大きい傾向を認めた．かゆみスコア及び全般改善度に明らかな差を認めたその他の部分集団はなかった．

2.7.6.37.7 安全性の評価

本剤を最長 52 週間服薬する「全期間」の安全性を評価した．

2.7.6.37.7.1 すべての有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.37.7.1-1 に示した．

本試験の全期間での，何らかの有害事象の発現割合は 64.5%（127/197 名）であった．全体で発現割合の高かった有害事象（5.0%以上）は，器官別大分類（SOC）別では，「感染症および寄生虫症」43.1%（85/197 名），「皮膚および皮下組織障害」が 21.8%（43/197 名），「傷害、中毒および処置合併症」が 12.7%（25/197 名），「胃腸障害」が 9.1%（18/197 名），「神経系障害」が 5.1%（10/197 名）の順であった．また，基本語（PT）別で発現割合が高かった有害事象（2.0%以上）は，鼻咽頭炎（医師記載名：感冒）が 28.4%（56/197 名），接触性皮膚炎及び湿疹が各 4.1%（8/197 名），頭痛及び皮脂欠乏症が各 3.6%（7/197 名），毛包炎，単純ヘルペス，インフルエンザ，節足動物刺傷（医師記載名：虫刺され，虫刺症），ざ瘡及び皮脂欠乏性湿疹が各 2.5%（5/197 名），齲歯，副鼻腔炎，靭帯捻挫，擦過傷，熱傷，皮膚乳頭腫及び手皮膚炎が各 2.0%（4/197 名）であった．なお，各対象疾患群で 3 名以上に発現した有害事象は，慢性蕁麻疹では鼻咽頭炎が 28.6%（16/56 名），接触性皮膚炎が 8.9%（5/56 名），歯痛，麦粒腫，歯周炎，副鼻腔炎，皮膚乳頭腫及び湿疹が各 5.4%（3/56 名），湿疹・皮膚炎群では鼻咽頭炎が 27.1%（23/85 名），毛包炎が 5.9%（5/85 名），インフルエンザ及び頭痛が各 3.5%（3/85 名），痒疹群では鼻咽頭炎が 29.2%（7/24 名），皮膚そう痒症では鼻咽頭炎が 31.3%（10/32 名），単純ヘルペス，湿疹，皮脂欠乏症及び手皮膚炎が各 9.4%（3/32 名）であった．

有害事象の程度別の発現割合は，軽度が 20.3%（40/197 名），中等度が 58.4%（115/197 名），高度が 1.0%（2/197 名）であった．高度の有害事象は湿疹・皮膚炎群の 2 名に発現した網膜剥離及び腰椎骨折であり，どちらも重篤な有害事象として報告された．中等度の有害事象のうち発現割合が高かった事象（2.0%以上）は鼻咽頭炎が 22.8%（45/197 名），湿疹が 4.1%（8/197 名），頭痛及び皮脂欠乏症が各 3.6%（7/197 名），毛包炎，単純ヘルペス，インフルエンザ及びざ瘡が各 2.5%（5/197 名），齲歯，副鼻腔炎，擦過傷，皮膚乳頭腫，接触性皮膚炎，皮脂欠乏性湿疹及び手皮膚炎が各 2.0%（4/197 名）であった．なお，各対象疾患で 3 名以上に発現した中等度の有害事象は，慢性蕁麻疹では鼻咽頭炎が 23.2%（13/56 名），歯痛，麦粒腫，歯周炎，副鼻腔炎，皮膚乳頭腫及び湿疹が各 5.4%（3/56 名），湿疹・皮膚炎群では鼻咽頭炎が 24.7%（21/85 名），毛包炎が 5.9%（5/85 名），インフルエンザ及び頭痛が各 3.5%（3/85 名），痒疹群では鼻咽頭炎が 20.8%（5/24 名）であり，皮膚そう痒症では鼻咽頭炎が 18.8%（6/32 名），単純ヘルペス，湿疹，皮脂欠乏症及び手皮膚炎が各 9.4%（3/32 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全体で 5.1%（10/197 名）であった．その内訳は，頭痛が 3.6%（7/197 名），傾眠が 1.0%（2/197 名），浮動性めまい及び片頭痛が各 0.5%（1/197 名）であった．これらのうち，治験担当医師は傾眠 2 名を副作用と判断した．傾眠の程度はいずれも軽度であり，1 名は本剤投与 2 日目に発現し，投与継続のまま翌日に回復した．また，残りの 1 名は本剤投与 1 日目に発現し，投与継続のまま発現 7 日目に回復した．いずれの患者も回復後は傾眠の再発を認めなかった．

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）

MedDRA(ver 18 0)		全体 (N=197)				慢性蕁麻疹 (N=56)				湿疹・皮膚炎 (N=85)				痒疹 (N=24)				皮膚そう痒症 (N=32)			
			重症度				重症度				重症度				重症度				重症度		
System Organ Class	Preferred Term	Total n(%)	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)	Total n(%)	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)	Total n(%)	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)	Total n(%)	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)	Total n(%)	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)
何らかの有害事象		127 (64 5)	40 (20 3)	115 (58 4)	2 (1 0)	41 (73 2)	16 (28 6)	37 (66 1)	0 (0 0)	44 (51 8)	12 (14 1)	41 (48 2)	2 (2 4)	15 (62 5)	4 (16 7)	13 (54 2)	0 (0 0)	27 (84 4)	8 (25 0)	24 (75 0)	0 (0 0)
血液およびリンパ系障害		1 (0 5)	0 (0 0)	1 (0 5)	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)	1 (4 2)	0 (0 0)	1 (4 2)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
	貧血	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (0 5)	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)	1 (4 2)	0 (0 0)	1 (4 2)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
耳および迷路障害		3 (1 5)	0 (0 0)	3 (1 5)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 2)	0 (0 0)	1 (1 2)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)
	回転性めまい	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (0 5)	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)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)
	頭位性回転性めまい	2 (1 0)	0 (0 0)	2 (1 0)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 2)	0 (0 0)	1 (1 2)	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)
眼障害		2 (1 0)	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (0 5)	1 (1 8)	1 (1 8)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (1 2)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (1 2)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
	アレルギー性結膜炎	1 (0 5)	1 (0 5)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (1 8)	1 (1 8)	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)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
	網膜剥離	1 (0 5)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (0 5)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (1 2)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (1 2)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
胃腸障害		18 (9 1)	3 (1 5)	15 (7 6)	0 (0 0)	6 (10 7)	1 (1 8)	5 (8 9)	0 (0 0)	6 (7 1)	1 (1 2)	5 (5 9)	0 (0 0)	2 (8 3)	1 (4 2)	1 (4 2)	0 (0 0)	4 (12 5)	0 (0 0)	4 (12 5)	0 (0 0)
	腹部膨満	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (0 5)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (1 2)	0 (0 0)	1 (1 2)	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)
	腹痛	1 (0 5)	1 (0 5)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (1 2)	1 (1 2)	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)
	齲歯	4 (2 0)	0 (0 0)	4 (2 0)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	2 (2 4)	0 (0 0)	2 (2 4)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)
	下痢	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 8)	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)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
	腸炎	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (0 5)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (1 2)	0 (0 0)	1 (1 2)	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)
	食中毒	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (0 5)	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)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)
	胃炎	2 (1 0)	1 (0 5)	1 (0 5)	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)	2 (8 3)	1 (4 2)	1 (4 2)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
	胃食道逆流性疾患	2 (1 0)	0 (0 0)	2 (1 0)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 2)	0 (0 0)	1 (1 2)	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)
	舌炎	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (0 5)	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)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)
	口内炎	1 (0 5)	1 (0 5)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (1 8)	1 (1 8)	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)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
	歯痛	3 (1 5)	0 (0 0)	3 (1 5)	0 (0 0)	3 (5 4)	0 (0 0)	3 (5 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)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
	嘔吐	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (0 5)	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)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)
一般・全身障害および投与部位の状態		4 (2 0)	2 (1 0)	2 (1 0)	0 (0 0)	2 (3 6)	1 (1 8)	1 (1 8)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	2 (8 3)	1 (4 2)	1 (4 2)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
	倦怠感	2 (1 0)	2 (1 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (1 8)	1 (1 8)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (4 2)	1 (4 2)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
	発熱	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (0 5)	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)	1 (4 2)	0 (0 0)	1 (4 2)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
	埋込み部位疼痛	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 8)	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)	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

第 5 3 5 2 3（全期間）項　10055060 CSR 表 12 2 3 1-2

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）（続き）

MedDRA(ver 18 0)		全体 (N=197)				慢性蕁麻疹 (N=56)				湿疹・皮膚炎 (N=85)				痒疹 (N=24)				皮膚そう痒症 (N=32)			
			重症度				重症度				重症度				重症度				重症度		
System Organ Class	Preferred Term	Total n(%)	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)	Total n(%)	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)	Total n(%)	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)	Total n(%)	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)	Total n(%)	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)
何らかの有害事象		127 (64 5)	40 (20 3)	115 (58 4)	2 (1 0)	41 (73 2)	16 (28 6)	37 (66 1)	0 (0 0)	44 (51 8)	12 (14 1)	41 (48 2)	2 (2 4)	15 (62 5)	4 (16 7)	13 (54 2)	0 (0 0)	27 (84 4)	8 (25 0)	24 (75 0)	0 (0 0)
肝胆道系障害		1 (0 5)	1 (0 5)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (1 8)	1 (1 8)	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)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
	肝機能異常	1 (0 5)	1 (0 5)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (1 8)	1 (1 8)	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)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
免疫系障害		3 (1 5)	1 (0 5)	2 (1 0)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	2 (2 4)	1 (1 2)	1 (1 2)	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)
	食物アレルギー	1 (0 5)	1 (0 5)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (1 2)	1 (1 2)	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)
	季節性アレルギー	2 (1 0)	0 (0 0)	2 (1 0)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 2)	0 (0 0)	1 (1 2)	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)
感染症および寄生虫症		85 (43 1)	11 (5 6)	75 (38 1)	0 (0 0)	27 (48 2)	3 (5 4)	24 (42 9)	0 (0 0)	33 (38 8)	2 (2 4)	31 (36 5)	0 (0 0)	8 (33 3)	2 (8 3)	6 (25 0)	0 (0 0)	17 (53 1)	4 (12 5)	14 (43 8)	0 (0 0)
	膿疱性ざ瘡	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (0 5)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (1 2)	0 (0 0)	1 (1 2)	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)
	気管支炎	2 (1 0)	0 (0 0)	2 (1 0)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 2)	0 (0 0)	1 (1 2)	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)
	膀胱炎	2 (1 0)	0 (0 0)	2 (1 0)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 2)	0 (0 0)	1 (1 2)	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)
	蟯虫症	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 8)	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)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
	毛包炎	5 (2 5)	0 (0 0)	5 (2 5)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	5 (5 9)	0 (0 0)	5 (5 9)	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)
	胃腸炎	2 (1 0)	0 (0 0)	2 (1 0)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 2)	0 (0 0)	1 (1 2)	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)
	ウイルス性胃腸炎	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 8)	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)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
	歯肉炎	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 8)	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)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
	単純ヘルペス	5 (2 5)	0 (0 0)	5 (2 5)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	2 (2 4)	0 (0 0)	2 (2 4)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	3 (9 4)	0 (0 0)	3 (9 4)	0 (0 0)
	麦粒腫	3 (1 5)	0 (0 0)	3 (1 5)	0 (0 0)	3 (5 4)	0 (0 0)	3 (5 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)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
	膿痂疹	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 8)	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)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
	インフルエンザ	5 (2 5)	0 (0 0)	5 (2 5)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	3 (3 5)	0 (0 0)	3 (3 5)	0 (0 0)	1 (4 2)	0 (0 0)	1 (4 2)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)
	鼻咽頭炎	56 (28 4)	11 (5 6)	45 (22 8)	0 (0 0)	16 (28 6)	3 (5 4)	13 (23 2)	0 (0 0)	23 (27 1)	2 (2 4)	21 (24 7)	0 (0 0)	7 (29 2)	2 (8 3)	5 (20 8)	0 (0 0)	10 (31 3)	4 (12 5)	6 (18 8)	0 (0 0)
	口腔カンジダ症	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (0 5)	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)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)
	外耳炎	2 (1 0)	0 (0 0)	2 (1 0)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 2)	0 (0 0)	1 (1 2)	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)
	歯周炎	3 (1 5)	0 (0 0)	3 (1 5)	0 (0 0)	3 (5 4)	0 (0 0)	3 (5 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)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
	扁桃周囲膿瘍	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 8)	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)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
	咽頭炎	3 (1 5)	0 (0 0)	3 (1 5)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 8)	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)	2 (6 3)	0 (0 0)	2 (6 3)	0 (0 0)
	マイコプラズマ性肺炎	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (0 5)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (1 2)	0 (0 0)	1 (1 2)	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)
	鼻炎	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (0 5)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (1 2)	0 (0 0)	1 (1 2)	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)
	副鼻腔炎	4 (2 0)	0 (0 0)	4 (2 0)	0 (0 0)	3 (5 4)	0 (0 0)	3 (5 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)	1 (3 1)	0 (0 0)	1 (3 1)	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 2 3（全期間）項　10055060 CSR 表 12 2 3 1-2

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）（続き）

MedDRA(ver 18.0) System Organ Class　Preferred Term	全体 (N=197)				慢性蕁麻疹 (N=56)				湿疹・皮膚炎 (N=85)				痒疹 (N=24)				皮膚そう痒症 (N=32)			
		重症度				重症度				重症度				重症度				重症度		
	Total	軽度	中等度	高度	Total	軽度	中等度	高度	Total	軽度	中等度	高度	Total	軽度	中等度	高度	Total	軽度	中等度	高度
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
何らかの有害事象	127 (64.5)	40 (20.3)	115 (58.4)	2 (1.0)	41 (73.2)	16 (28.6)	37 (66.1)	0 (0.0)	44 (51.8)	12 (14.1)	41 (48.2)	2 (2.4)	15 (62.5)	4 (16.7)	13 (54.2)	0 (0.0)	27 (84.4)	8 (25.0)	24 (75.0)	0 (0.0)
足部白癬	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	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)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
扁桃炎	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	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 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)
歯感染	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性腸炎	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	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)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	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	25 (12.7)	6 (3.0)	19 (9.6)	1 (0.5)	8 (14.3)	1 (1.8)	7 (12.5)	0 (0.0)	11 (12.9)	3 (3.5)	8 (9.4)	1 (1.2)	2 (8.3)	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	4 (12.5)	2 (6.3)	2 (6.3)	0 (0.0)
節足動物刺傷	5 (2.5)	2 (1.0)	3 (1.5)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (3.1)	1 (3.1)	0 (0.0)
凍傷	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯捻挫	4 (2.0)	1 (0.5)	3 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
表在性異物	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下血腫	1 (0.5)	1 (0.5)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
擦過傷	4 (2.0)	0 (0.0)	4 (2.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腰椎骨折	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	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)
創傷	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	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)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
熱傷	4 (2.0)	1 (0.5)	3 (1.5)	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (2.4)	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)
処置後炎症	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	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)
処置による疼痛	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (2.4)	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)
熱中症	1 (0.5)	1 (0.5)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
体内異物	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	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)
恥骨骨折	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	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)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	7 (3.6)	6 (3.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	4 (7.1)	4 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.5)	2 (2.4)	1 (1.2)	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)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	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)

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 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 12.2.3.1-2

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）（続き）

MedDRA(ver 18.0)		全体 (N=197)				慢性蕁麻疹 (N=56)				湿疹・皮膚炎 (N=85)				痒疹 (N=24)				皮膚そう痒症 (N=32)			
			重症度				重症度				重症度				重症度				重症度		
System Organ Class	Preferred Term	Total n(%)	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)	Total n(%)	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)	Total n(%)	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)	Total n(%)	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)	Total n(%)	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)
何らかの有害事象		127 (64.5)	40 (20.3)	115 (58.4)	2 (1.0)	41 (73.2)	16 (28.6)	37 (66.1)	0 (0.0)	44 (51.8)	12 (14.1)	41 (48.2)	2 (2.4)	15 (62.5)	4 (16.7)	13 (54.2)	0 (0.0)	27 (84.4)	8 (25.0)	24 (75.0)	0 (0.0)
	血圧上昇	3 (1.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	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)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿中ブドウ糖陽性	2 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	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)
筋骨格系および結合組織障害		7 (3.6)	1 (0.5)	6 (3.0)	0 (0.0)	3 (5.4)	0 (0.0)	3 (5.4)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
	関節痛	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	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)
	背部痛	3 (1.5)	0 (0.0)	3 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	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)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	変形性脊椎症	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋膜疼痛症候群	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格硬直	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脊椎すべり症	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	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)
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）		7 (3.6)	0 (0.0)	7 (3.6)	0 (0.0)	5 (8.9)	0 (0.0)	5 (8.9)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
	脂漏性角化症	3 (1.5)	0 (0.0)	3 (1.5)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (3.6)	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)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
	皮膚乳頭腫	4 (2.0)	0 (0.0)	4 (2.0)	0 (0.0)	3 (5.4)	0 (0.0)	3 (5.4)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	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)
神経系障害		10 (5.1)	2 (1.0)	8 (4.1)	0 (0.0)	4 (7.1)	1 (1.8)	3 (5.4)	0 (0.0)	4 (4.7)	1 (1.2)	3 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)
	浮動性めまい	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	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)
	頭痛	7 (3.6)	0 (0.0)	7 (3.6)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	3 (3.5)	0 (0.0)	3 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)
	片頭痛	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	傾眠	2 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	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)
精神障害		1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アルコールによる宿酔	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	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)	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

第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 12.2.3.1-2

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）（続き）

MedDRA(ver 18 0)		全体 (N=197)				慢性蕁麻疹 (N=56)				湿疹・皮膚炎 (N=85)				痒疹 (N=24)				皮膚そう痒症 (N=32)			
			重症度				重症度				重症度				重症度				重症度		
System Organ Class	Preferred Term	Total n(%)	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)	Total n(%)	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)	Total n(%)	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)	Total n(%)	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)	Total n(%)	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)
何らかの有害事象		127 (64 5)	40 (20 3)	115 (58 4)	2 (1 0)	41 (73 2)	16 (28 6)	37 (66 1)	0 (0 0)	44 (51 8)	12 (14 1)	41 (48 2)	2 (2 4)	15 (62 5)	4 (16 7)	13 (54 2)	0 (0 0)	27 (84 4)	8 (25 0)	24 (75 0)	0 (0 0)
腎および尿路障害		1 (0 5)	0 (0 0)	1 (0 5)	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)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)
	夜間頻尿	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (0 5)	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)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)
生殖系および乳房障害		5 (2 5)	1 (0 5)	4 (2 0)	0 (0 0)	1 (1 8)	1 (1 8)	0 (0 0)	0 (0 0)	2 (2 4)	0 (0 0)	2 (2 4)	0 (0 0)	1 (4 2)	0 (0 0)	1 (4 2)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)
	乳房腫瘤	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (0 5)	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)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)
	子宮頚部上皮異形成	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (0 5)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (1 2)	0 (0 0)	1 (1 2)	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)
	月経困難症	2 (1 0)	0 (0 0)	2 (1 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	2 (2 4)	0 (0 0)	2 (2 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)
	子宮内膜増殖症	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (0 5)	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)	1 (4 2)	0 (0 0)	1 (4 2)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
	不規則月経	1 (0 5)	1 (0 5)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (1 8)	1 (1 8)	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)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		7 (3 6)	1 (0 5)	6 (3 0)	0 (0 0)	3 (5 4)	0 (0 0)	3 (5 4)	0 (0 0)	2 (2 4)	1 (1 2)	1 (1 2)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	2 (6 3)	0 (0 0)	2 (6 3)	0 (0 0)
	喘息	2 (1 0)	0 (0 0)	2 (1 0)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 8)	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)	1 (3 1)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)
	アレルギー性鼻炎	1 (0 5)	1 (0 5)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (1 2)	1 (1 2)	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)
	上気道の炎症	3 (1 5)	0 (0 0)	3 (1 5)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 2)	0 (0 0)	1 (1 2)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)
	口腔咽頭痛	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 8)	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)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
皮膚および皮下組織障害		43 (21 8)	9 (4 6)	35 (17 8)	0 (0 0)	13 (23 2)	4 (7 1)	10 (17 9)	0 (0 0)	8 (9 4)	2 (2 4)	6 (7 1)	0 (0 0)	8 (33 3)	0 (0 0)	8 (33 3)	0 (0 0)	14 (43 8)	3 (9 4)	11 (34 4)	0 (0 0)
	ざ瘡	5 (2 5)	0 (0 0)	5 (2 5)	0 (0 0)	2 (3 6)	0 (0 0)	2 (3 6)	0 (0 0)	1 (1 2)	0 (0 0)	1 (1 2)	0 (0 0)	1 (4 2)	0 (0 0)	1 (4 2)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)
	皮膚嚢腫	2 (1 0)	0 (0 0)	2 (1 0)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 8)	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)	1 (3 1)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)
	皮膚炎	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 8)	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)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
	アレルギー性皮膚炎	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 8)	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)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
	アトピー性皮膚炎	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (0 5)	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)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)
	接触性皮膚炎	8 (4 1)	4 (2 0)	4 (2 0)	0 (0 0)	5 (8 9)	3 (5 4)	2 (3 6)	0 (0 0)	1 (1 2)	0 (0 0)	1 (1 2)	0 (0 0)	1 (4 2)	0 (0 0)	1 (4 2)	0 (0 0)	1 (3 1)	1 (3 1)	0 (0 0)	0 (0 0)
	湿疹	8 (4 1)	0 (0 0)	8 (4 1)	0 (0 0)	3 (5 4)	0 (0 0)	3 (5 4)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	2 (8 3)	0 (0 0)	2 (8 3)	0 (0 0)	3 (9 4)	0 (0 0)	3 (9 4)	0 (0 0)
	皮脂欠乏性湿疹	5 (2 5)	1 (0 5)	4 (2 0)	0 (0 0)	2 (3 6)	1 (1 8)	1 (1 8)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (4 2)	0 (0 0)	1 (4 2)	0 (0 0)	2 (6 3)	0 (0 0)	2 (6 3)	0 (0 0)
	過角化	2 (1 0)	0 (0 0)	2 (1 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)	2 (8 3)	0 (0 0)	2 (8 3)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
	稗粒腫	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (0 5)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (1 2)	0 (0 0)	1 (1 2)	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)
	汗疹	2 (1 0)	0 (0 0)	2 (1 0)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 8)	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)	1 (3 1)	0 (0 0)	1 (3 1)	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 2 3（全期間）項　10055060 CSR 表 12 2 3 1-2

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）（続き）

MedDRA(ver 18 0)		全体 (N=197)				慢性蕁麻疹 (N=56)				湿疹・皮膚炎 (N=85)				痒疹 (N=24)				皮膚そう痒症 (N=32)			
			重症度				重症度				重症度				重症度				重症度		
System Organ Class	Preferred Term	Total n(%)	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)	Total n(%)	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)	Total n(%)	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)	Total n(%)	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)	Total n(%)	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)
何らかの有害事象		127 (64 5)	40 (20 3)	115 (58 4)	2 (1 0)	41 (73 2)	16 (28 6)	37 (66 1)	0 (0 0)	44 (51 8)	12 (14 1)	41 (48 2)	2 (2 4)	15 (62 5)	4 (16 7)	13 (54 2)	0 (0 0)	27 (84 4)	8 (25 0)	24 (75 0)	0 (0 0)
	点状角化症	1 (0 5)	1 (0 5)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (1 2)	1 (1 2)	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)
	脂漏性皮膚炎	2 (1 0)	0 (0 0)	2 (1 0)	0 (0 0)	1 (1 8)	0 (0 0)	1 (1 8)	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)	1 (3 1)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)
	皮膚びらん	1 (0 5)	1 (0 5)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (1 2)	1 (1 2)	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)
	皮膚剥脱	1 (0 5)	1 (0 5)	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)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (3 1)	1 (3 1)	0 (0 0)	0 (0 0)
	蕁麻疹	1 (0 5)	1 (0 5)	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)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (3 1)	1 (3 1)	0 (0 0)	0 (0 0)
	皮脂欠乏症	7 (3 6)	0 (0 0)	7 (3 6)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	2 (2 4)	0 (0 0)	2 (2 4)	0 (0 0)	2 (8 3)	0 (0 0)	2 (8 3)	0 (0 0)	3 (9 4)	0 (0 0)	3 (9 4)	0 (0 0)
	手皮膚炎	4 (2 0)	0 (0 0)	4 (2 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (1 2)	0 (0 0)	1 (1 2)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	3 (9 4)	0 (0 0)	3 (9 4)	0 (0 0)
	被角血管腫	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (0 5)	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)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)	1 (3 1)	0 (0 0)
血管障害		1 (0 5)	0 (0 0)	1 (0 5)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (1 2)	0 (0 0)	1 (1 2)	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)
	ほてり	1 (0 5)	0 (0 0)	1 (0 5)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (1 2)	0 (0 0)	1 (1 2)	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)

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 2 3（全期間）項　10055060 CSR 表 12 2 3 1-2

2.7.6.37.7.2 すべての副作用

すべての副作用を表 2.7.6.37.7.2-1 に示した.

本試験の全期間での，何らかの副作用の発現割合は全体で 2.5%（5/197 名）であった．PT 別では傾眠が 1.0%（2/197 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）増加及び夜間頻尿が各 0.5%（1/197 名）であった．なお，対象疾患別では，慢性蕁麻疹で傾眠及び γ-GTP 増加が各 1.8%（1/56 名），湿疹・皮膚炎群で AST 増加及び傾眠が 1.2%（1/85 名），皮膚そう痒症で夜間頻尿が 3.1%（1/32 名）であり，痒疹群では副作用は発現しなかった.

副作用の程度別の発現割合は，軽度が 2.0%（4/197 名），中等度が 0.5%（1/197 名）であり，高度の副作用は発現しなかった．中等度の副作用は皮膚そう痒症で発現した夜間頻尿であり，74 歳の患者に発現した．当該副作用は本剤投与 5 日目に発現し，同意撤回による本剤投与中止後に軽快したと報告された.

なお，12 週時の中間解析時に痒疹群の 1 名で倦怠感が副作用として報告されたが，その後，本剤の投与を継続したまま回復したことから，治験担当医師は因果関係を再考し，「多分関係なし」と判断した．このため，倦怠感を副作用として取り扱わなかった.

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）

MedDRA(ver.18.0) System Organ Class	Preferred Term	全体 (N=197) Total n(%)	全体 (N=197) 重症度 軽度 n(%)	全体 (N=197) 重症度 中等度 n(%)	全体 (N=197) 重症度 高度 n(%)	慢性蕁麻疹 (N=56) Total n(%)	慢性蕁麻疹 (N=56) 重症度 軽度 n(%)	慢性蕁麻疹 (N=56) 重症度 中等度 n(%)	慢性蕁麻疹 (N=56) 重症度 高度 n(%)	湿疹・皮膚炎 (N=85) Total n(%)	湿疹・皮膚炎 (N=85) 重症度 軽度 n(%)	湿疹・皮膚炎 (N=85) 重症度 中等度 n(%)	湿疹・皮膚炎 (N=85) 重症度 高度 n(%)	痒疹 (N=24) Total n(%)	痒疹 (N=24) 重症度 軽度 n(%)	痒疹 (N=24) 重症度 中等度 n(%)	痒疹 (N=24) 重症度 高度 n(%)	皮膚そう痒症 (N=32) Total n(%)	皮膚そう痒症 (N=32) 重症度 軽度 n(%)	皮膚そう痒症 (N=32) 重症度 中等度 n(%)	皮膚そう痒症 (N=32) 重症度 高度 n(%)
何らかの副作用		5 (2 5)	4 (2.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3 1)	0 (0.0)
臨床検査		2 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1 2)	1 (1.2)	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)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0 5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1 2)	1 (1.2)	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)
	γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0 5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害		2 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1 2)	1 (1.2)	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)
	傾眠	2 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1 2)	1 (1.2)	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)
腎および尿路障害		1 (0 5)	0 (0.0)	1 (0.5)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3 1)	0 (0.0)
	夜間頻尿	1 (0 5)	0 (0.0)	1 (0.5)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3 1)	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 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 12.2.3.2-1

2.7.6.37.7.3　　発現時期別有害事象

有害事象の発現時期別発現割合の概要（12 週間隔）を表 2.7.6.37.7.3-1 に，全期間の有害事象及び副作用の発現時期別発現割合をそれぞれ表 2.7.6.37.7.3-2 及び表 2.7.6.37.7.3-3 に示した．

本試験の全期間での，何らかの有害事象の発現時期別発現割合は，本剤投与開始から 2 週以下が 8.1%（16/197 名），2 週超 4 週以下が 9.7%（19/195 名），4 週超 8 週以下が 12.1%（23/190 名），8 週超 12 週以下が 10.8%（20/186 名），12 週超 24 週以下が 33.7%（57/169 名），24 週超 36 週以下が 31.6%（49/155 名），36 週超 48 週以下が 24.1%（33/137 名），48 週超 53 週以下が 2.4%（3/123 名）であった．中間解析として実施した治療期（12 週投与）での何らかの有害事象の発現割合は 33.5%（66/197 名），全期間での何らかの有害事象の発現割合は 64.5%（127/197 名）であり，治療期に比べて全体の発現割合は増加したものの，継続治療期へ移行した後の 12 週間隔での有害事象の発現割合は治療期と大きな差を認めなかった．また，PT 別では，鼻咽頭炎を除き個々の有害事象の発現例数が少なかったものの，本剤の最長 52 週間継続投与により発現割合が明らかに高くなる有害事象はなかった．更に，治療期では発現せず，継続治療期で新たに発現した有害事象のうち，12 週間隔での有害事象の発現割合がいずれかの期間で 2.0%以上の有害事象はインフルエンザで，24 週超 36 週以下で 2.6%（4/155 名）に認めたが，36 週超 48 週以下及び 48 週超 53 週以下では発現を認めず，遅発性が疑われる有害事象はなかった．なお，対象疾患別でも同様であった．

何らかの副作用の発現時期別発現割合は，本剤投与開始から 2 週以下が 1.5%（3/197 名），8 週超 12 週以下が 0.5%（1/186 名），48 週超 53 週以下が 0.8%（1/123 名）であり，その他の期間に副作用は発現しなかった．本剤を最長 52 週まで継続投与した場合に，投与期間の延長に応じて副作用が増加するという傾向は認めなかった．

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）

		治療期	継続治療期			
		12 週投与	12 週超	24 週超	36 週超	48 週超
MedDRA(ver.18.0)	全期間全体		24 週以下	36 週以下	48 週以下	53 週以下
System Organ Class　Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
対象症例数	197	197	169	155	137	123
何らかの有害事象	127(64.5)	66(33 5)	57(33.7)	49(31.6)	33(24.1)	3(2.4)

解析対象集団：安全性解析対象集団

n(%)：発現例数、割合

第 5.3.5.2.3（治療期）項　10055060 CSR 表 12.2.3.3-1 及び第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 12.2.3.3-1 改変

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）

			治療期				継続治療期			
				2 週超	4 週超	8 週超	12 週超	24 週超	36 週超	48 週超
MedDRA(ver.18.0)		全期間全体	2 週以下	4 週以下	8 週以下	12 週以下	24 週以下	36 週以下	48 週以下	53 週以下
System Organ Class	Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
対象症例数		197	197	195	190	186	169	155	137	123
何らかの有害事象		127(64.5)	16(8.1)	19(9.7)	23(12.1)	20(10.8)	57(33.7)	49(31.6)	33(24.1)	3(2.4)
血液およびリンパ系障害										
	貧血	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
耳および迷路障害										
	回転性めまい	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	頭位性回転性めまい	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
眼障害										
	アレルギー性結膜炎	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
	網膜剥離	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害										
	腹部膨満	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	腹痛	1(0.5)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	齲歯	4(2.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.7)	0(0.0)
	下痢	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	腸炎	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
	食中毒	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
	胃炎	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	胃食道逆流性疾患	2(1.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
	舌炎	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
	口内炎	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
	歯痛	3(1.5)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
	嘔吐	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態										
	倦怠感	2(1.0)	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	発熱	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	埋込み部位疼痛	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)

解析対象集団：安全性解析対象集団

n(%)：発現例数、割合

第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 12.2.3.3-1 改変

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）（続き）

			治療期				継続治療期			
				2 週超	4 週超	8 週超	12 週超	24 週超	36 週超	48 週超
MedDRA(ver.18.0)		全期間全体	2 週以下	4 週以下	8 週以下	12 週以下	24 週以下	36 週以下	48 週以下	53 週以下
System Organ Class	Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
対象症例数		197	197	195	190	186	169	155	137	123
何らかの有害事象		127(64.5)	16(8.1)	19(9.7)	23(12.1)	20(10.8)	57(33.7)	49(31.6)	33(24.1)	3(2.4)
肝胆道系障害										
	肝機能異常	1(0.5)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
免疫系障害										
	食物アレルギー	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	季節性アレルギー	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.7)	0(0.0)
感染症および寄生虫症										
	膿疱性ざ瘡	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	気管支炎	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
	膀胱炎	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	蟯虫症	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	毛包炎	5(2.5)	0(0.0)	1(0.5)	2(1.1)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
	胃腸炎	2(1.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
	ウイルス性胃腸炎	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
	歯肉炎	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
	単純ヘルペス	5(2.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	2(1.2)	0(0.0)	2(1.5)	0(0.0)
	麦粒腫	3(1.5)	1(0 5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	膿痂疹	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
	インフルエンザ	5(2.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	4(2.6)	0(0.0)	0(0.0)
	鼻咽頭炎	56(28.4)	1(0 5)	7(3.6)	4(2.1)	4(2.2)	20(11.8)	15(9.7)	5(3.6)	0(0.0)
	口腔カンジダ症	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	外耳炎	2(1.0)	0(0.0)	1(0.5)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	歯周炎	3(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.2)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
	扁桃周囲膿瘍	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	咽頭炎	3(1.5)	1(0 5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
	マイコプラズマ性肺炎	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)

解析対象集団：安全性解析対象集団

n(%)：発現例数、割合

第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 12.2.3.3-1 改変

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）（続き）

			治療期				継続治療期			
				2 週超	4 週超	8 週超	12 週超	24 週超	36 週超	48 週超
MedDRA(ver.18.0)		全期間全体	2 週以下	4 週以下	8 週以下	12 週以下	24 週以下	36 週以下	48 週以下	53 週以下
System Organ Class	Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
対象症例数		197	197	195	190	186	169	155	137	123
何らかの有害事象		127(64.5)	16(8.1)	19(9.7)	23(12.1)	20(10.8)	57(33.7)	49(31.6)	33(24.1)	3(2.4)
	鼻炎	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	副鼻腔炎	4(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.2)	2(1.3)	0(0.0)	0(0.0)
	足部白癬	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(1 5)	0(0.0)
	扁桃炎	2(1.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	歯感染	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	細菌性腸炎	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
	口腔ヘルペス	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症										
	節足動物刺傷	5(2.5)	1(0.5)	0(0.0)	2(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	1(0.8)
	凍傷	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	靭帯捻挫	4(2.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.6)	1(0.7)	0(0.0)
	表在性異物	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	皮下血腫	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	擦過傷	4(2.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.2)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
	腰椎骨折	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	挫傷	2(1.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	創傷	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.7)	0(0.0)
	熱傷	4(2.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.5)	2(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	処置後炎症	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
	処置による疼痛	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.7)	0(0.0)
	熱中症	1(0.5)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	体内異物	1(0.5)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	恥骨骨折	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査										
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)

解析対象集団：安全性解析対象集団
n(%)：発現例数、割合
第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 12.2.3.3-1 改変

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）（続き）

MedDRA(ver.18.0) System Organ Class	Preferred Term	全期間全体 n(%)	治療期 2 週以下 n(%)	治療期 2 週超 4 週以下 n(%)	治療期 4 週超 8 週以下 n(%)	治療期 8 週超 12 週以下 n(%)	継続治療期 12 週超 24 週以下 n(%)	継続治療期 24 週超 36 週以下 n(%)	継続治療期 36 週超 48 週以下 n(%)	継続治療期 48 週超 53 週以下 n(%)
対象症例数		197	197	195	190	186	169	155	137	123
何らかの有害事象		127(64.5)	16(8.1)	19(9.7)	23(12.1)	20(10.8)	57(33.7)	49(31.6)	33(24.1)	3(2.4)
	血圧上昇	3(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	尿中ブドウ糖陽性	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害										
	関節痛	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
	背部痛	3(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.9)	0(0.0)	0(0.0)
	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	変形性脊椎症	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	筋膜疼痛症候群	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	筋骨格硬直	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
	脊椎すべり症	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	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）										
	脂漏性角化症	3(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	2(1.5)	0(0.0)
	皮膚乳頭腫	4(2.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	1(0.6)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
神経系障害										
	浮動性めまい	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	頭痛	7(3.6)	1(0.5)	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.2)	1(0.6)	1(0.7)	0(0.0)
	片頭痛	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	傾眠	2(1.0)	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
精神障害										
	アルコールによる宿酔	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
腎および尿路障害										
	夜間頻尿	1(0.5)	1(0.5)	0(0.0)	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(%)：発現例数、割合
第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 12.2.3.3-1 改変

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）（続き）

MedDRA(ver.18.0) System Organ Class	Preferred Term	全期間全体 n(%)	治療期 2 週以下 n(%)	2 週超 4 週以下 n(%)	4 週超 8 週以下 n(%)	8 週超 12 週以下 n(%)	継続治療期 12 週超 24 週以下 n(%)	24 週超 36 週以下 n(%)	36 週超 48 週以下 n(%)	48 週超 53 週以下 n(%)
対象症例数		197	197	195	190	186	169	155	137	123
何らかの有害事象		127(64.5)	16(8.1)	19(9.7)	23(12.1)	20(10.8)	57(33.7)	49(31.6)	33(24.1)	3(2.4)
生殖系および乳房障害										
	乳房腫瘤	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	子宮頚部上皮異形成	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
	月経困難症	2(1.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
	子宮内膜増殖症	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	不規則月経	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
	喘息	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
	アレルギー性鼻炎	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
	上気道の炎症	3(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
	口腔咽頭痛	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害										
	ざ瘡	5(2.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.8)	1(0.6)	1(0.7)	0(0.0)
	皮膚嚢腫	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
	皮膚炎	1(0.5)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	アレルギー性皮膚炎	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
	アトピー性皮膚炎	1(0.5)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	接触性皮膚炎	8(4.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)	0(0.0)	4(2.4)	1(0.6)	1(0.7)	0(0.0)
	湿疹	8(4.1)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	2(1.2)	4(2.6)	0(0.0)	0(0.0)
	皮脂欠乏性湿疹	5(2.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.8)	0(0.0)	2(1 5)	0(0.0)
	過角化	2(1.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
	稗粒腫	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)
	汗疹	2(1.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	点状角化症	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	脂漏性皮膚炎	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)

解析対象集団：安全性解析対象集団

n(%)：発現例数、割合

第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 12.2.3.3-1 改変

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）（続き）

			治療期				継続治療期			
				2 週超	4 週超	8 週超	12 週超	24 週超	36 週超	48 週超
MedDRA(ver.18.0)		全期間全体	2 週以下	4 週以下	8 週以下	12 週以下	24 週以下	36 週以下	48 週以下	53 週以下
System Organ Class	Preferred Term	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
対象症例数		197	197	195	190	186	169	155	137	123
何らかの有害事象		127(64.5)	16(8.1)	19(9.7)	23(12.1)	20(10.8)	57(33.7)	49(31.6)	33(24.1)	3(2.4)
	皮膚びらん	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
	皮膚剥脱	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	蕁麻疹	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	皮脂欠乏症	7(3.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	4(2.4)	1(0.6)	1(0.7)	0(0.0)
	手皮膚炎	4(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.6)	2(1 5)	0(0.0)
	被角血管腫	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
血管障害										
	ほてり	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	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(%)：発現例数、割合
第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 12.2.3.3-1 改変

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）

MedDRA(ver.18.0) System Organ Class	Preferred Term	全期間全体 n(%)	治療期 2 週以下 n(%)	治療期 2 週超 4 週以下 n(%)	治療期 4 週超 8 週以下 n(%)	治療期 8 週超 12 週以下 n(%)	継続治療期 12 週超 24 週以下 n(%)	継続治療期 24 週超 36 週以下 n(%)	継続治療期 36 週超 48 週以下 n(%)	継続治療期 48 週超 53 週以下 n(%)
対象症例数		197	197	195	190	186	169	155	137	123
何らかの副作用		5(2.5)	3(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)
臨床検査										
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)
	γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
神経系障害										
	傾眠	2(1.0)	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腎および尿路障害										
	夜間頻尿	1(0.5)	1(0.5)	0(0.0)	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(%)：発現例数、割合
第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 12.2.3.3-2 改変

2.7.6.37.7.4 死亡

本試験中に死亡した患者はいなかった.

2.7.6.37.7.5 重篤な有害事象

本試験中に発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.37.7.5-1 に示した.

重篤な有害事象は湿疹・皮膚炎群に 3 名 3 件発現した．その内訳（PT）は網膜剥離，腰椎骨折及び子宮頚部上皮異形成であり，いずれも治験担当医師は本剤との因果関係を「関係なし」と判断した．これらの重篤な有害事象はすべて継続治療期移行後に発現しており，治療期（中間解析時）では重篤な有害事象を認めなかった.

重篤な有害事象の詳細を「2.7.6.37.7.7.1 その他の重篤な有害事象の叙述」に記載した.

表 2.7.6.37.7.5-1　重篤な有害事象の一覧（全期間）（10055060 試験）

				有害事象												
対象疾患	被験者識別コード	年齢(歳)/性別 体重(kg)	発現時期	PT(MedDRA ver 18 0) [医師記載名]	発現日 転帰日	投与後日数 持続日数	転帰	重症度(程度)	重篤性	治験薬の投与状況	処置の有無	治療内容	因果関係	因果関係判断理由	追跡調査終了理由	コメント
湿疹・皮膚炎	TAC060-02-14	28/女	継続治療期	網膜剥離	20[redacted]	251	軽快	高度	重篤	継続	有	処置療法の追加(網膜復位術)	関係なし	その他(仕事中に幼児の手が目に入ったため。)		軽快であるが後遺症（視界の歪み）あり
		58 7		[網膜剥離]	20[redacted]	86										
	TAC060-04-10	22/女	継続治療期	腰椎骨折	20[redacted]	104	未回復	高度	重篤	継続	有	処置薬の追加(ロキソプロフェンナトリウム水和物,フェンタニルクエン酸塩)	関係なし	その他(偶発的にトラックに衝突したため)	被験者から経過観察を拒否されたため	
		42 5		[腰椎 L1、L2 粉砕骨折]	20[redacted]	6										
	TAC060-05-16	35/女	継続治療期	子宮頚部上皮異形成	20[redacted]	171	未回復	中等度	重篤	継続	無		関係なし	その他(本事象の潜伏期間を考慮し、関係なしと思われる。)	その他(治験薬との因果関係はなく、他院で経過観察するため追跡調査は終了とする)	
		52 5		[子宮頚部上皮内腫瘍]	20[redacted]	51										

解析対象集団 : 安全性解析対象集団

投与後日数，持続日数 : 治験薬投与開始日，発現日を 1 日目として起算した

第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 12.3.1.2-1

2.7.6.37.7.6 投与中止に至った有害事象

本試験中, 有害事象のために治験薬の投与を中止した患者の一覧を表2.7.6.37.7.6-1に示した. .

治験薬の投与中止に至った有害事象が慢性蕁麻疹，痒疹群及び皮膚そう痒症の各1名，合計3名に3件発現した．その内訳は慢性蕁麻疹で口腔咽頭痛，痒疹群で湿疹及び皮膚そう痒症で喘息が各1件であり，いずれも治験担当医師は本剤との因果関係を「関係なし」と判断した．これらの有害事象はすべて継続治療期移行後に発現しており，治療期（中間解析時）に有害事象のために治験薬の投与を中止した患者はいなかった.

有害事象のため治験薬の投与を中止した患者の詳細を「2.7.6.37.7.7.2 治験薬の投与中止に至った有害事象の叙述」に記載した.

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）

				有害事象												
対象疾患	被験者識別コード	年齢(歳)/性別 体重(kg)	発現時期	PT(MedDRA ver 18 0) [医師記載名]	発現日 転帰日	投与後日数 持続日数	転帰	重症度(程度)	重篤性	治験薬の投与状況	処置の有無	治療内容	因果関係	因果関係判断理由	追跡調査終了理由	コメント
慢性蕁麻疹	TAC060-05-04	29/女	継続治療期	口腔咽頭痛	20[redacted]	306	回復	中等度	非重篤	中止	有	処置薬の追加(デカドロン注射液,トランサミン注,フロモックス錠 100mg,ロキソニン錠 60mg,麦門冬湯エキス顆粒)	関係なし	その他(多忙による疲れが原因の為、関係なしとする)		
		45 0		[咽頭痛]	20[redacted]	14										
痒疹	TAC060-05-18	39/女	継続治療期	湿疹	20[redacted]	294	回復	中等度	非重篤	中止	有	処置薬の追加(デルモベート軟膏,サトウザルベ軟膏 10%,タリオン OD 錠 10mg)	関係なし	その他(治験薬投与開始後 9 ケ月以上経過してからの発現したため関係なしとした)		
		55 6		[湿疹(左下腿)]	20[redacted]	61										
皮膚そう痒症	TAC060-05-19	49/女	継続治療期	喘息	20[redacted]	134	軽快	中等度	非重篤	中止	有	処置薬の追加(シングレア錠,アドエア 250,メジコン錠,キプレス錠 10mg,ユニフィル LA200)	関係なし	その他(職場の改装工事による粉塵が原因で発生した為、関係なしとする)		
		49 0		[気管支喘息]	20[redacted]	94										

解析対象集団：安全性解析対象集団

投与後日数，持続日数：治験薬投与開始日，発現日を 1 日目として起算した

第 5.3.5.2.3（全期間）項　10055060 CSR 表 12.3.1.3-1

2.7.6.37.7.7 死亡，その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

2.7.6.37.7.7.1 その他の重篤な有害事象の叙述

被験者識別コード：TAC060-02-14

年齢/性別：28 歳/女

対象疾患：湿疹・皮膚炎群

合併症/既往歴：花粉症，手湿疹/なし

重篤な有害事象（PT/医師記載名）：網膜剥離/網膜剥離

重症度：高度

重篤な有害事象発現時の併用薬・併用療法：尿素（軟膏），白色ワセリン，アスコルビン酸・パントテン酸カルシウム

他の有害事象：毛包炎，鼻咽頭炎，インフルエンザ，処置後炎症，処置による疼痛，季節性アレルギー

本患者は保育士であり，本剤 20 mg 投与 251 日後に，仕事中に幼児の手が右目に入った．その後も右目の痛みが持続したため他院眼科を受診し，網膜剥離と診断された．患者は本剤投与継続のまま投与 265 日後に入院し，網膜復位術を受け，入院 4 日後に退院した．発現 86 日後，本剤の投与は継続しており，視界の歪みは日常生活に問題のない程度であり，仕事にも復帰していることから回復に至るものではないが症状が安定していることから，治験担当医師は軽快にて追跡終了と判断した．

治験担当医師は，本事象は仕事中に幼児の手が目に入ったためであり，本剤との因果関係を「関係なし」と判断した．治験依頼者も治験担当医師の意見に同意した．

被験者識別コード：TAC060-04-10

年齢/性別：22 歳/女

対象疾患：湿疹・皮膚炎群

合併症/既往歴：魚鱗癬/なし

重篤な有害事象（PT/医師記載名）：腰椎骨折/腰椎 L1，L2 粉砕骨折

重症度：高度

重篤な有害事象発現時の併用薬・併用療法：尿素（クリーム）

他の有害事象：なし

本剤 20 mg 投与 104 日後に乗用車の助手席乗車中に止まっていたトラックに衝突し，他院へ緊急搬送されて入院となった．CT 検査にて腰椎 L1・L2 粉砕骨折と診断された．同日，本剤の服薬を中止した．発現 6 日後，患者から治験中止及び経過観察拒否の申し出があったことから，治験担当医師は治験を中止し，本事象を追跡不可能，未回復と判断した．

治験担当医師は，本事象は偶発的にトラックに衝突したためであり，本剤との因果関係を「関係なし」と判断した．治験依頼者も治験担当医師の意見に同意した．

被験者識別コード：TAC060-05-16

年齢/性別：35 歳/女

対象疾患：湿疹・皮膚炎群

合併症/既往歴：アレルギー性鼻炎，頭痛/なし

重篤な有害事象（PT/医師記載名）：子宮頚部上皮異形成/子宮頚部上皮内腫瘍

重症度：中等度

重篤な有害事象発現時の併用薬・併用療法：ヘパリン類似物質（軟膏）

他の有害事象：挫傷，食物アレルギー，靭帯捻挫，月経困難症

本剤 20 mg 投与 171 日後，子宮頚がん検査の結果が子宮頚がんの疑い（low grade squamous cell intraepithelial lesion, 異型細胞有）であったことを患者が確認した．本剤の投与を継続していたが，発現 15 日後，患者から治験終了の申し出を受けたことから，治験担当医師は治験を中止した．発現 51 日後，子宮頚がん検査の再検査の結果が子宮頚部上皮内腫瘍（中等度異形成）であり，治療は不要で 6 ヶ月後に再検査することを確認した．治験担当医師は，本剤と本事象との因果関係がなく他院にて経過観察を行うことから未回復にて追跡調査終了と判断した．

治験担当医師は，本事象の潜伏期間を考慮し，本剤との因果関係を「関係なし」と判断した．治験依頼者も治験担当医師の意見に同意した．

2.7.6.37.7.7.2 治験薬の投与中止に至った有害事象の叙述

被験者識別コード：TAC060-05-04

年齢/性別：29 歳/女

対象疾患：慢性蕁麻疹

合併症/既往歴：月経痛/接触性皮膚炎

治験薬の投与中止に至った有害事象（PT/医師記載名）：口腔咽頭痛/咽頭痛

重症度：中等度

治験薬の投与中止に至った有害事象発現時の併用薬・併用療法：なし

他の有害事象：傾眠，麦粒腫，下痢，接触性皮膚炎，歯肉炎，鼻咽頭炎，胃腸炎

本剤 20 mg 投与 306 日後に口腔咽頭痛が発現した．翌日，本剤の投与を中止し，デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射剤及びトラネキサム酸注射剤を投与し，セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物，ロキソプロフェンナトリウム水和物及び麦門冬湯の経口投与による治療を開始した．発現 14 日後に口腔咽頭痛は回復した．

治験担当医師は，多忙による疲れが原因のため，本剤との因果関係を「関係なし」と判断した．

被験者識別コード：TAC060-05-18

年齢/性別：39 歳/女

対象疾患：痒疹群

合併症/既往歴：アレルギー性鼻炎，右足尋常性疣贅/なし

治験薬の投与中止に至った有害事象（PT/医師記載名）：湿疹/湿疹（左下腿）

重症度：中等度

治験薬の投与中止に至った有害事象発現時の併用薬・併用療法：いぼ冷凍凝固法

他の有害事象：発熱，湿疹（右手拇指球部），ざ瘡，擦過傷，靭帯捻挫

本剤 20 mg 投与 166 日後に左下腿部に湿疹が発現し，本剤投与継続のままフルドロキシコルチドテープによる治療を実施し，発現 115 日後（投与 280 日後）に回復した．治験担当医師は，当該湿疹が治験薬投与開始後 5 ヶ月以上経過してから発現したため，本剤との因果関係を「関係なし」と判断した．投与開始 294 日後，再び左下腿部に湿疹が発現し，無処置で本剤投与を継続し

ていたが，発現 15 日後に本剤の投与を中止した．同日からクロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏及び酸化亜鉛軟膏による治療を開始し，翌日からベポタスチンベシル酸塩口腔内崩壊錠の経口投与による治療も開始した．発現 61 日後に左下腿部の湿疹は回復した．

治験担当医師は，治験薬の投与中止に至った湿疹は治験薬投与開始後 9 ヶ月以上経過してから発現したため，本剤との因果関係を「関係なし」と判断した．

被験者識別コード：TAC060-05-19
年齢/性別：49 歳/女
対象疾患：皮膚そう痒症
合併症/既往歴：便秘症，月経痛，頭痛/なし
治験薬の投与中止に至った有害事象（PT/医師記載名）：喘息/気管支喘息
重症度：中等度
治験薬の投与中止に至った有害事象発現時の併用薬・併用療法：なし
他の有害事象：鼻咽頭炎，蕁麻疹，口腔カンジダ症

本剤 20 mg 投与 134 日後に喘息が発現し，無処置で本剤投与を継続していたが，発現 7 日後からモンテルカストナトリウム及びデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物の経口投与，サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステルの吸入エアゾールによる治療を開始した．発現 24 日後に本剤の投与を中止した．その後，更にモンテルカストナトリウム及びテオフィリンの経口投与による治療を追加し，発現 94 日後に喘息は軽快した．

治験担当医師は，職場の改装工事による粉塵が原因で発生した事象のため，本剤との因果関係を「関係なし」と判断した．

2.7.6.37.7.7.3 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察

本試験中に死亡した患者はいなかった．重篤な有害事象が 3 名 3 件発現し，その内訳は網膜剥離，腰椎骨折及び子宮頚部上皮異形成であった．網膜剥離及び腰椎骨折はどちらも偶発的な外的要因によって発現した事象であり，また，子宮頚部上皮異形成は潜伏期間を考慮し，治験担当医師はいずれの事象も本剤との因果関係を否定した．治験薬の投与中止に至った有害事象が 3 名 3 件発現し，その内訳は口腔咽頭痛，湿疹及び喘息であった．口腔咽頭痛及び喘息は患者素因による事象であり，また，湿疹は発現までの時間的関連性を考慮し，治験担当医師はいずれの事象も本剤との因果関係を否定した．

以上より，本試験で発現した重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象から，本剤の新たな安全性上の問題は認めなかった．

2.7.6.37.7.8 臨床検査値

臨床検査値は評価時点ごと（ベースライン，4，12，24，36 及び 52 週時）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．

本試験の全期間で，各評価時の臨床検査値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かった．なお，対象疾患別でも同様であった．

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，投与期間に依存して明らかに増加傾向を示す臨床検査項目はなかった．

本試験の全期間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 5 名に発現した. その内訳は, 尿中ブドウ糖陽性が 2 名（慢性蕁麻疹及び湿疹・皮膚炎群 : 各 1 名）, γ-GTP 増加（慢性蕁麻疹）, AST 増加（湿疹・皮膚炎群）及び肝機能異常（慢性蕁麻疹）が各 1 名であった.

尿中ブドウ糖陽性を認めた 2 名は, どちらも本剤投与 24 週時の検査で尿糖 4+が確認されたが, その後も本剤の投与を継続した. 2 名のうち 1 名は発現 36 日後（規定外）の検査で陰性に回復し, 治験担当医師は一過性であり, 治験薬投与中に回復しているため本剤との因果関係を「関係なし」と判断した. 別の 1 名は発現 13 日後（規定外）の検査で陰性に回復し, 治験担当医師は連日の忘年会による食事などの影響があると考え, 本剤との因果関係を「関係なし」と判断した.

γ-GTP 増加は本剤投与 12 週時の検査で確認された（γ-GTP : 63 U/L）. その後も本剤の投与を継続し, 24 週時の検査では 65 U/L と高値であったが, 36 週時の検査では 35 U/L に回復した. 治験担当医師は本剤との因果関係を「可能性あり」と判断した.

AST 増加は本剤投与終了日（52 週時）の検査で確認され（AST : 162 U/L）, 投与終了 18 日後の検査で 17 U/L に回復した. 治験担当医師は本剤との因果関係を「可能性あり」と判断した. なお, 本剤投与 4 週から 36 週時の検査では AST は 15～19 U/L と基準値の範囲内であった.

肝機能異常は本剤投与 4 週時の検査で確認されたが［AST : 67 U/L, アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）: 55 U/L, γ-GTP : 56 U/L］, その後も本剤の投与を継続し, 8 週時の検査では AST : 30 U/L, ALT : 47 U/L, γ-GTP : 92 U/L, 9 週時の同意撤回による中止時の検査では AST : 25 U/L, ALT : 35 U/L, γ-GTP : 82 U/L, 中止 14 日後の検査では AST : 24 U/L, ALT : 22 U/L, γ-GTP : 51 U/L とベースライン値まで回復した. 治験担当医師は本剤投与日の検査値が下がっていることから, 本剤との因果関係を「多分関係なし」と評価した.

2.7.6.37.7.9 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（ベースライン, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 及び 52 週時）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.

本試験の全期間で, 各評価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かった. なお, 対象疾患別でも同様であった.

本試験の全期間に発現した有害事象のうち, バイタルサインに関連した有害事象が 4 名に発現し, その内訳は発熱が 1 名（痒疹群）及び血圧上昇が 3 名（慢性蕁麻疹が 2 名及び湿疹・皮膚炎群が 1 名）であった.

発熱を認めた患者では, 本剤投与継続のまま 3 回繰り返して発現しており, 治験担当医師は患者の体質によるものと判断し, 本剤との因果関係を「関係なし」と評価した.

血圧上昇を認めた 3 名のうち 1 名は, 36 歳, 体重が 91.5 kg, 合併症に高脂血症を有する患者で, 本剤投与 12 週時の検査で血圧上昇が確認されたが（収縮期 : 157 mmHg, 拡張期 : 85 mmHg）, 本剤を投与継続のまま 24 週時に回復したことから, 治験担当医師は本剤との因果関係を「多分関係なし」と判断した. 別の 1 名は 64 歳の患者で, 本剤投与 58 日後に発現したが, 投与継続のまま発現 7 日後に回復したことから, 治験担当医師は本剤との因果関係を「関係なし」と判断した. なお, 当該血圧上昇は, 各評価時点で確認されたものではなかった. 残りの 1 名は 46 歳の患者で, 本剤投与 36 週時の検査で血圧上昇が確認されたが（収縮期 : 150 mmHg, 拡張期 : 86 mmHg）, 本剤を投与継続のまま 44 週時に回復したことから, 治験担当医師は本剤との因果関係を「多分関係なし」と判断した.

本試験では心電図検査を実施しなかったが，SOC「心臓障害」に分類される有害事象は発現しなかった．

2.7.6.37.7.10 妊娠

本試験では，治験期間中に妊娠が判明した患者を 1 名（被験者識別コード：TAC060-02-23）認めた．

当該患者は湿疹・皮膚炎群の 26 歳女性で，本剤投与 16 週（投与開始 114 日後）の来院時に妊娠の可能性があるため実施した妊娠検査が陽性であり，同日治験を中止した．治験中止 255 日後（妊娠週令：41 週 4 日）に正常分娩にて出産した．分娩・出生時の異常及び新生児に有害事象は認めなかった．

2.7.6.37.8 結論

慢性蕁麻疹及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎，痒疹及び皮膚そう痒症）に伴うそう痒患者を対象に，本剤の長期投与（治療期 12 週間＋継続治療期 40 週間）での有効性及び安全性を検討し，以下の結果を得た．

＜有効性＞

・慢性蕁麻疹患者の TSS［発斑の総合スコアとかゆみスコア（日中及び夜間の平均）の評価日における合計スコア］は，Day 1～3 の早期からベースラインに比べて改善した後，治療期終了時である 12 週時まで緩やかに改善し，継続治療期ではほぼ安定した推移を示した．
・慢性蕁麻疹患者の発斑スコア（紅斑，膨疹及び総合スコア）並びにかゆみスコア（日中，夜間，日中及び夜間の平均）は，いずれも Day 1～3 の早期からベースラインに比べて改善した後，治療期終了時である 12 週時まで緩やかに改善し，継続治療期ではほぼ安定した推移を示した．
・慢性蕁麻疹患者の TSS，発斑の総合スコア，紅斑スコア，膨疹スコア及びかゆみスコア（日中及び夜間の平均）は投与初日（Day 1）から改善を示した．
・慢性蕁麻疹患者の全般改善度で改善（著明改善＋中等度改善，以下同様）と評価された患者の割合は 2 週時から治療期終了時である 12 週時までほぼ一定であり，継続治療期もほぼ安定した推移を示し，12 週時で 88.7%（47/53 名），52 週時で 95.3%（41/43 名）であった．
・慢性蕁麻疹患者の QOL 総合スコアは，2 週時からベースラインに比べて改善し，52 週まで持続した．
・湿疹・皮膚炎患者のかゆみスコア（日中，夜間，日中及び夜間の平均）は，Day 1～3 の早期からベースラインに比べて改善した後，治療期終了時である 12 週時まで緩やかに改善し，継続治療期ではほぼ安定した推移を示した．
・湿疹・皮膚炎患者の皮疹の状態スコアも 2 週時からベースラインに比べて改善し，その後 52 週まで持続した．
・湿疹・皮膚炎患者の全般改善度の改善の割合は治療期終了時である 12 週まで投与期間に依存して高くなる傾向を示し，継続治療期ではほぼ安定した推移を示し，12 週時では 70.5%（55/78 名），52 週時では 89.1%（41/46 名）であった．
・湿疹・皮膚炎患者の QOL 総合スコアも 2 週時からベースラインに比べて改善し，52 週まで持続した．
・痒疹患者のかゆみスコア（日中，夜間，日中及び夜間の平均）は，Day 1～3 の早期からベースラインに比べて改善した後，治療期終了時である 12 週時まで緩やかに改善し，継続治療期ではほぼ安定した推移を示した．

・痒疹患者の皮疹の状態スコアは 2 週時からベースラインに比べて改善し，その後 52 週まで持続した．
・痒疹患者の全般改善度の改善の割合は治療期終了時である 12 週まで投与期間に依存して高くなる傾向を示し，継続治療期ではほぼ安定した推移を示し，12 週時では 70.0%（14/20 名），52 週時では 92.3%（12/13 名）であった．
・痒疹患者の QOL 総合スコアは 4 週時からベースラインに比べて改善し，52 週まで持続した．
・皮膚そう痒症患者のかゆみスコア（日中，夜間，日中及び夜間の平均）は，Day 1～3 の早期からベースラインに比べて改善した後，治療期終了時である 12 週時まで緩やかに改善し，継続治療期ではほぼ安定した推移を示した．
・皮膚そう痒症患者の全般改善度の改善の割合は治療期終了時である 12 週まで投与期間に依存して高くなる傾向を示し，継続治療期ではほぼ安定した推移を示し，12 週時では 89.3%（25/28 名），52 週時では 90.0%（18/20 名）であった．
・皮膚そう痒症患者の QOL 総合スコアは 2 週時からベースラインに比べて改善し，52 週まで持続した．
・いずれの対象疾患も治療期で早期から認めた各スコアの改善及び全般改善度の改善の割合は，最長 52 週間の長期投与でも減弱することなく，安定し推移すると考えた．
・すべての対象疾患で，各評価時の日中と夜間のかゆみスコアのベースラインからの期間平均変化量は，日中が夜間よりも大きい傾向を示していた．これは日中と夜間のベースライン値の差が，その差分である変化量の差として表れただけで，日中と夜間で薬効に質的な差はないと考えた．
・部分集団での有効性を検討した結果，慢性蕁麻疹では，本登録前 3 日間のかゆみスコア（日中と夜間の合計）と発斑スコアの合計スコア（25 点未満，25 点以上）の部分集団で，25 点以上の集団は 25 点未満の集団と比べて TSS，発斑スコア（紅斑，膨疹及び総合スコア）並びにかゆみスコア（日中，夜間，日中及び夜間の平均）の各評価時の期間平均変化量が大きい傾向を示した．同様に，湿疹・皮膚炎群及び皮膚そう痒症でも，本登録前 3 日間のかゆみスコア（日中と夜間の合計）の合計（18 点未満，18 点以上）の部分集団で，18 点以上の集団は 18 点未満の集団と比べてかゆみスコア（日中，夜間，日中及び夜間の平均）の各評価時の期間平均変化量が大きい傾向を示した．これらの傾向も前述の日中と夜間のかゆみスコアの期間平均変化量と同様に，ベースライン値の差によるものであり，部分集団で薬効に差はないと考えた．その他の部分集団では有効性に明らかな差はなかった．

＜安全性＞
・有害事象の発現割合は 64.5%（127/197 名）であり，発現割合が最も高かった有害事象は，鼻咽頭炎 28.4%（56/197 名）であった．次いで発現割合が高かった有害事象は接触性皮膚炎及び湿疹が各 4.1%（8/197 名），頭痛及び皮脂欠乏症が各 3.6%（7/197 名）の順であり，感染症及び皮膚症状に関する有害事象が多かった．有害事象の程度は重篤な有害事象と判断された網膜剥離及び腰椎骨折の 2 事象が高度であったことを除き，その他はすべて軽度又は中等度であった．なお，発現した中等度の有害事象も感染症及び皮膚症状に関する事象が多かった．
・SOC「神経系障害」に分類される有害事象の発現割合は 5.1%（10/197 名）であった．その内訳は，頭痛が 3.6%（7/197 名），傾眠が 1.0%（2/197 名），浮動性めまい及び片頭痛が各 0.5%（1/197 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が，こ

れらの程度はいずれも軽度であり，本剤の投与を継続したまま，発現の翌日及び発現から 7 日後に回復し，その後は再発しなかった.

・副作用の発現割合は 2.5%（5/197 名）であり，その内訳は，傾眠が 1.0%（2/197 名），AST 増加，γ-GTP 増加及び夜間頻尿が各 0.5%（1/197 名）であった.

・52 週までの継続投与の影響については, 12 週間隔での有害事象の発現割合に大きな差を認めず, 本剤を最長 52 週まで継続投与した場合でも, 投与期間の延長に応じて個々の有害事象の発現割合が高くなる傾向を認めなかった．また，中間解析として実施した治療期（12 週投与）と比べて遅発性が疑われる有害事象はなかった．副作用も同様の結果であった.

・本試験中に死亡した患者はいなかった．また，重篤な有害事象が 3 名 3 件（網膜剥離，腰椎骨折及び子宮頚部上皮異形成），治験薬の投与中止に至った有害事象が 3 名 3 件（口腔咽頭痛，湿疹及び喘息）に発現したが，これらはいずれも治験担当医師により本剤との因果関係を否定された.

・本剤を最長 52 週まで継続投与した場合に，臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に問題となる変動や異常を認めなかった.

・慢性蕁麻疹及び皮膚疾患に伴うそう痒患者へ本剤 20 mg を最長 52 週まで継続投与しても，抗ヒスタミン薬のクラスエフェクトの有害事象に問題はなく，長期投与での安全性に問題はなかった.

以上のことから，慢性蕁麻疹及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎，痒疹，皮膚そう痒症）に伴うそう痒患者に対し本剤 20 mg を 1 日 1 回最長 52 週間投与した時の安全性に問題はなく, 有効性においても，本剤投与後早期から症状を改善し，最長 52 週間の長期投与を通じてその効果は減弱することなく持続したことから，本剤は慢性蕁麻疹，皮膚疾患（湿疹・皮膚炎，痒疹，皮膚そう痒症）に伴うそう痒の治療薬の選択肢の一つになると考えた.

2.7.6.38　BCRU/11/Bil-AR/001 試験（第 5.3.5.4.1 項）

2.7.6.38.1　試験方法及び成績

表題	An open, randomised, phase III, comparative study on the efficacy and safety of bilastine 20 mg versus desloratadine 5 mg in the treatment of allergic rhino-conjunctivitis
実施地域	ロシア連邦，ウクライナ
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 III 相
目的	アレルギー性鼻炎患者を対象としてビラスチン（以下，本剤）20 mg の有効性及び安全性をデスロラタジン 5 mg との比較により評価する
試験方法	非盲検，ランダム化，実薬対照（デスロラタジン 5 mg），並行群間比較，多施設共同試験
患者数	スクリーニングした患者：230 名，ランダム化した患者：222 名，安全性解析対象集団：222 名，intention-to-treat（ITT）：221 名，per protocol set（PPS）：218 名
患者数の設定根拠	各投与群 113 名，合計 226 名のアレルギー性鼻炎患者を登録することとした．正式な仮説検証は行わなかったため，実施上の観点から患者数を設定した．
試験対象集団及び主要な組入れ基準	アレルギー性鼻炎患者を対象とし，組入れ基準は次のとおりであった 選択基準は以下のとおりであった (1)　治験参加に文書で同意した 12 歳～70 歳の男性又は女性 (2)　アレルギー性鼻炎の症状が 1 年以上ある (3)　プリックテストで下記アレルゲンの少なくとも 1 つが陽性である： 地理的地域に特異的な季節性のアレルゲン，イエダニ，ヤケヒョウヒダニ，コナヒョウヒダニ，動物のふけ，犬，猫，かびなど．プリックテスト陽性の定義は，膨疹反応が対照液に比べて 3 mm 以上大きいか，ヒスタミン液（10 mg/mL）に比べて同等以上である場合とした． (4)　組入れ前 12 ヶ月以内に実施した，プリックテスト又は特異的免疫グロブリン E 検査が陽性であった (5)　スクリーニング時の instantaneous な評価による鼻症状が中等度から重度である (6)　0 日目（ランダム割付日）に reflective な評価による鼻症状が中等度から重度である患者．12 時間ごとに実施した直前 6 回分，又は来院日の朝の評価がない場合は直前 3 日間の鼻症状スコアの合計が 36 点以上（欠測がある場合はそれに比例したスコア） (7)　妊娠可能な女性は妊娠検査が陰性である 除外基準は以下のとおりであった． (1)　非アレルギー性鼻炎（血管運動性，感染性，薬剤性鼻炎など）である (2)　プリックテストが陰性である (3)　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 (4)　過去 6 ヶ月以内に鼻に対する処置を受けた (5)　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 (6)　急性又は慢性副鼻腔炎の診断を受けた (7)　喘息がある（軽度の間欠性喘息発作は除く） (8)　本試験への組入れ前に治験実施計画書で禁止している下記薬剤を使用していた a)　全身性，吸入用又は鼻噴霧用副腎皮質ホルモン剤（4 週間）

	b) ロラタジン又はデスロラタジン（10 日間），その他の全身性，鼻腔内用抗ヒスタミン薬（3 日間） c) 抗ロイコトリエン薬（4 日間） d) 徐放性副腎皮質ホルモン剤（3 ヶ月） e) ケトチフェン（2 週間） f) 免疫療法（2 年間） g) 三環系抗うつ薬などの鎮静作用を有する薬剤（1 週間），また，抗不安作用，催眠作用，オピオイド作用又は神経弛緩作用を有する薬剤（3 週間） h) マクロライド系抗生物質及び全身性のイミダゾール系の抗真菌薬（7 日間） i) H_2 受容体拮抗薬（7 日間） j) 抗コリン薬（3 週間） k) 抗ヒスタミン作用を有する薬剤（フェノチアジン系薬剤）（7 日間） l) クロモグリク酸ナトリウム，ネドクロミル（2 週間） m) 鼻噴霧用及び全身性うっ血除去薬（3 日間） n) ロドキサミン（3 週間） (9) H_1 受容体拮抗薬又はベンズイミダゾール系薬剤に対し過敏症がある (10) 治療の評価の妨げになる高度な合併症（肝，腎，心血管系）を有する (11) 不整脈がある，又は最近，急性心筋梗塞を発症した (12) 腫瘍性疾患がある (13) 妊娠中又は授乳中の女性及び有効な避妊方法（経口避妊薬，子宮内避妊器具，コンドーム又はペッサリー）を用いない女性 (14) 試験の要件を遵守できない，患者日誌を記入できない，及び治験薬を服薬できない (15) 薬物依存又はアルコール乱用の既往歴（過去 12 ヶ月以内）がある (16) 過去 30 日以内に他の試験に参加した
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]） 陽性対照薬： デスロラタジン 5 mg デスロラタジン 5 mg を含むフィルムコーティング錠（ロット番号：[redacted]） 【用法・用量】 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	7 ± 3 日間のスクリーニング期間に続き，28 日間の投与期間を設けた．追跡期間はなかった．
評価基準	【解析対象集団】 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，症状に関してベースライン評価があり，かつ，ベースラインより後に 1 回以上評価があるすべての患者

	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： 患者の reflective な評価による総合症状スコア（TSS）の投与終了時のベースラインからの変化量 副次評価項目： (1) 症状スコアの評価 a) 患者の instantaneous な評価による TSS のベースラインからの変化量 b) 患者の reflective 及び instantaneous な評価による鼻症状スコアのベースラインからの変化量 c) 患者の reflective 及び instantaneous な評価による非鼻症状スコアのベースラインからの変化量 d) 患者の reflective 及び instantaneous な評価による鼻症状及び非鼻症状の各症状スコアの変化量 (2) 治験責任医師の評価による TSS のベースラインからの変化量 (3) 曲線下面積 a) 患者の reflective な評価に基づく，鼻症状スコア，非鼻症状スコア並びに鼻症状スコア及び非鼻症状スコアの各症状スコアのベースラインから 28 日目までの曲線下面積 b) 患者の instantaneous な評価に基づく，鼻症状スコア，非鼻症状スコア並びに鼻症状スコア及び非鼻症状スコアの各症状スコアのベースラインから 28 日目までの曲線下面積 (4) レスポンダーの割合 a) TSS がベースラインから 50%以上改善した患者の割合 b) TSS の減少率の各カテゴリー（25%未満，25%以上 50%未満，50%以上 75%以下，75%超）における割合 患者は鼻症状及び非鼻症状の各症状の重症度を下記 4 段階の尺度で評価した 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：高度（持続的に症状があり，活動や睡眠の妨げになる） 評価は下記 2 通りで行った ・Reflective な評価：1 日 2 回（朝，服薬前及び夜，就寝時），評価時点から 12 時間前までの症状を評価し，患者日誌に記録した ・Instantaneous な評価：各来院時（4 回）に来院時の症状を評価した 合計スコアの定義： ・鼻症状スコア 鼻汁，鼻閉，鼻のかゆみ，くしゃみの各症状スコアの合計 ・非鼻症状スコア 目のかゆみ，涙目，目の充血の各症状スコアの合計 ・TSS 鼻症状スコアと非鼻症状スコアの合計

	【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），バイタルサイン，12 誘導心電図を評価した．なお，有害事象は，関係あり，多分関係あり，可能性あり，評価不能，多分関係なし，関係なしの 6 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．このうち，関係あり，多分関係あり，可能性あり，評価不能を副作用とした．
解析方法	【有効性】 主要評価項目： ITT 及び PPS の両方を解析対象とした．主解析の解析対象集団は ITT とした． 患者の reflective な評価による TSS の投与終了時のベースラインからの変化量について，記述統計量により要約した．投与群間の平均値の差と 95%信頼区間（CI）を推定した．ベースラインはランダム化前の直近 6 回分の患者評価による TSS の平均値とし，投与終了時は試験終了前の直近 4 回分の患者評価による TSS の平均値とした． 試験期間中の TSS の平均値（±標準誤差）の経日変化を投与群別に図に示した． 患者日誌のすべての症状評価を一覧表に示した． 副次評価項目： 下記(1)，(2)及び(4)は ITT のみを解析対象とし，(3)は ITT 及び PPS を解析対象とした． (1)　症状スコアの評価 a)　患者の instantaneous な評価による TSS のベースラインからの変化量 b)　患者の instantaneous な評価による鼻症状スコアのベースラインからの変化量 c)　患者の instantaneous な評価による非鼻症状スコアのベースラインからの変化量 d)　患者の instantaneous な評価による鼻症状及び非鼻症状の各症状スコアの変化量 上記項目について，各来院時及び入手可能な治療期間中の最終来院時の値を投与群別に記述統計量を用いて要約した．また，来院ごとの投与群間の平均値の差とその 95%CI を推定した．ベースラインは治験薬の初回投与前直近の患者による instantaneous な評価とした． 鼻症状及び非鼻症状の各症状の重症度について，各来院時にスコア別（0～3）の患者の数及び割合を示した． すべての instantaneous な症状評価を一覧表に示した． b1)　患者のreflectiveな評価による鼻症状スコアのベースラインからの変化量 c1)　患者のreflectiveな評価による非鼻症状スコアのベースラインからの変化量 d1)　患者のreflectiveな評価による鼻症状及び非鼻症状の各症状スコアの変化量 上記項目は主要評価項目と同様に解析した．なお，ベースライン及び投与終了時の定義も主要評価項目と同様とした． (2)　治験責任医師の評価による TSS の最終来院時のベースラインからの変化量 本項目は「患者の instantaneous な評価による TSS のベースラインからの変化量」と同様に解析したが，ベースラインはスクリーニング時の治験責任医師の評価と定義した． 治験責任医師による症状評価を一覧表に示した． (3)　曲線下面積 a)　患者の reflective な評価に基づく，TSS，鼻症状スコア，非鼻症状スコア並びに鼻症状スコア及び非鼻症状スコアの各症状スコアのベースラインから 28 日目までの曲線下面積 b)　患者の instantaneous な評価に基づく，TSS，鼻症状スコア，非鼻症状スコア並びに鼻症状

	スコア及び非鼻症状スコアの各症状スコアのベースラインから 28 日目までの曲線下面積 ITT を対象とした解析では，last observation carried forward 法により患者の最終症状スコアを補完した． それぞれの曲線下面積を記述統計量を用いて投与群別に要約した．曲線下面積を結果変数とし，投与群，施設及び投与群-施設間交互作用を因子，対応する症状スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを適合させた．交互作用項が有意水準 0.05 で有意でなかった場合は，交互作用項を除外して再度モデルを適合させた．このモデルを用いて，各投与群の最小二乗平均推定値とその 95%CI，投与群間の平均値の差の推定値とその 95%CI を算出した． (4)　レスポンダーの割合 a)　TSS がベースラインから 50%以上改善した患者の割合 b)　TSS の減少率の各カテゴリー（25%未満，25%以上 50%未満，50%以上 75%以下，75%超）の割合 ベースラインはランダム化前の直近 6 回分の患者評価による TSS の平均値とした． 主要評価項目である，患者の reflective な評価による TSS の投与終了時のベースラインからの変化量が減少を示し，絶対値でベースラインの 50%以上であった場合，患者をレスポンダーに分類した．投与群別にレスポンダーの数及び割合を示し，割合の投与群間差とその 95%CI（近似法による）を算出した．また，TSS の減少率を 4 つのカテゴリー（25%未満，25%以上 50%未満，50%以上 75%以下，75%超）に分類し，各カテゴリーの患者の数及び割合を投与群別に示した． 患者日誌に基づいて，ベースライン後の治療期間中の TSS の最小値がベースラインを下回っていた場合，この最小値に最初に到達した日までの期間を最大効果発現までの期間と定義した．TSS がベースラインを一度も下回らなかった患者については，治療期間中で直近の症状スコアが入手可能な最終日をもって打ち切りとした． 最大効果発現までの期間の中央値，25 及び 75 パーセンタイルとそれらの 95%CI を Kaplan-Meier 法により投与群別に推定し，log-rank 検定により比較した． 【安全性】 すべての有害事象は medical dictionary for regulatory activities version 15.1 を用いて分類した．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．
結果	【患者の内訳】 スクリーニングした 230 名のうち，8 名はスクリーニング不適格であった．222 名がランダム化され（ビラスチン群：112 名，デスロラタジン群：110 名），全員に治験薬を投与した．中止例はなかった． ランダム化したすべての患者を安全性解析対象集団に含めた．そのうち ITT では，デスロラタジン群の 1 名（投与期間のデータが欠測）を除外した．また，PPS では，ビラスチン群の 2 名（来院スケジュール違反，来院スケジュール違反及び服薬錠数が規定の錠数を超えている）とデスロラタジン群の 1 名（来院スケジュール違反）を除外した． 両群の約 64%が通年性アレルギー性鼻炎患者で，季節性アレルギー性鼻炎はビラスチン群で 14.3%，デスロラタジン群で 12.7%で，残りは季節性と通年性アレルギー性鼻炎を合併する患者であった．Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma のアレルギー性鼻炎の重症度分類等に投与群間で

大きな違いはなかった.

Summary of patient disposition (All screened patients)

	Bilastine 20 mg (N=112) n (%)	Desloratadine 5 mg (N=110) n (%)	Total (N=230) n (%)
Screen Failures			8
Randomised	112	110	222
Safety Population[a]	112 (100.0%)	110 (100.0%)	222 (100.0%)
ITT Population[b]	112 (100.0%)	109 (99.1%)	221 (99.5%)
PP Population[c]	110 (98.2%)	108 (98.2%)	218 (98.2%)
Completed Study	112 (100.0%)	110 (100.0%)	222 (100.0%)
Terminated Early	0	0	0
Termination Reason			
Inclusion-Exclusion criteria after randomisation	0	0	0
Adverse Event	0	0	0
Lack of efficacy, Treatment failure	0	0	0
Poor compliance to study drug (< 80%) (more than 3 days between visit)	0	0	0
Patient decision	0	0	0
Lack of patient co-operation	0	0	0
Patient lost to follow-up	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	0	0

ITT = intent to treat; PP = per protocol
[a] The safety population includes all randomised patients who received at least one dose of protocol treatment.
[b] The ITT population includes all randomised patients who received at least one treatment dose and who had a baseline assessment of symptoms and at least one assessment of symptoms after the baseline visit, regardless of whether they discontinued prematurely or not.
[c] The PP population includes all randomised patients who completed the study without major protocol deviations or violations regarding primary efficacy variable or patients selection.
Note: Percentages are based on the number of randomised patients.

【有効性】

ITT を解析対象とした，患者の reflective な評価による TSS の経日推移を次図に，TSS，鼻症状スコア，非鼻症状スコア並びに鼻症状スコア及び非鼻症状スコアの各症状スコアの投与終了時のベースラインからの変化量の要約を次表に示した.

主要評価項目の投与終了時の TSS のベースラインからの平均変化量は，ビラスチン群（-9.27）でデスロラタジン群（-8.81）より大きかった．投与群間の差は-0.47（95%CI：-1.27，0.34）であった.

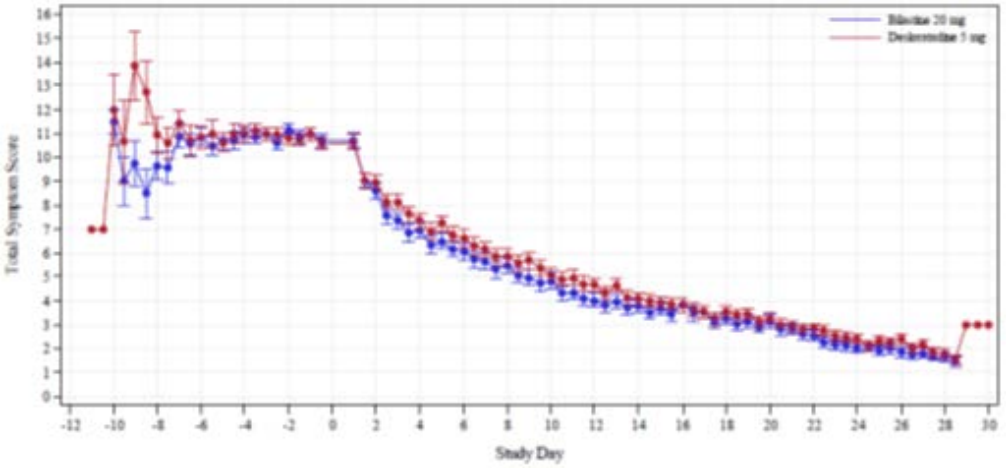
投与終了時の鼻症状スコアのベースラインからの平均変化量は，ビラスチン群（-6.76）とデスロラタジン群（-6.32）で同程度であり，投与群間の差は-0.44（95%CI：-0.90，0.02）であった.

投与終了時の非鼻症状スコアのベースラインからの平均変化量は，ビラスチン群（-2.52）とデスロラタジン群（-2.50）でほぼ同じであり，投与群間の差は-0.02（95%CI：-0.52，0.48）であった.

両群とも患者の reflective な評価による TSS はベースラインから投与終了時まで大幅に減少した.

いずれの項目もビラスチン群とデスロラタジン群では同様の結果を示したが，涙目のスコア［ビラスチン群とデスロラタジン群の差 0.06（95%CI：-0.12，0.24）］を除き，本剤の効果の方がデスロラタジンよりわずかに高かった.

PPS の結果も同様であった.



Mean (± SE) TSS Assessed by Patients Reflectively by Study Day (ITT Population)

Summary of Change from Baseline to the End of Treatment, in the Total Symptoms Scores, Assessed by Patient Reflectively (ITT Population)

Score	Statistic	Bilastine 20 mg (N=112)	Desloratadine 5 mg (N=109)	Difference Bilastine - Desloratadine
Total Symptom Score	n	112	107	
	Mean	-9.27	-8.81	-0.47
	95% CI of the mean	(-9.84, -8.71)	(-9.39, -8.23)	(-1.27, 0.34)
	SD	3.004	3.037	
Nasal Symptom Score	n	112	109	
	Mean	-6.76	-6.32	-0.44
	95% CI of the mean	(-7.08, -6.43)	(-6.65, -5.98)	(-0.90, 0.02)
	SD	1.733	1.758	
Non-Nasal Symptom Score	n	112	107	
	Mean	-2.52	-2.50	-0.02
	95% CI of the mean	(-2.88, -2.16)	(-2.86, -2.15)	(-0.52, 0.48)
	SD	1.905	1.848	
Sneezing	n	112	109	
	Mean	-1.66	-1.44	-0.22
	95% CI of the mean	(-1.77, -1.56)	(-1.56, -1.33)	(-0.38, 0.06)
	SD	0.574	0.608	
Rhinorrhoea	n	112	109	
	Mean	-1.82	-1.66	-0.16
	95% CI of the mean	(-1.92, -1.72)	(-1.77, -1.54)	(-0.31,-0.01)
	SD	0.537	0.603	
Nasal itching	n	112	109	
	Mean	-1.57	-1.56	-0.01
	95% CI of the mean	(-1.68, -1.46)	(-1.66, -1.47)	(-0.15, 0.14)
	SD	0.597	0.506	
Nasal congestion	n	112	109	
	Mean	-1.70	-1.65	-0.05
	95% CI of the mean	(-1.83, -1.58)	(-1.78, -1.52)	(-0.23, 0.13)
	SD	0.679	0.665	
Ocular itching	n	112	107	
	Mean	-0.93	-0.89	-0.04
	95% CI of the mean	(-1.07, -0.79)	(-1.04, -0.75)	(-0.24, 0.16)
	SD	0.765	0.745	
Tearing	n	112	107	
	Mean	-0.76	-0.82	0.06
	95% CI of the mean	(-0.89, -0.64)	(-0.95, -0.69)	(-0.12, 0.24)
	SD	0.668	0.677	
Ocular redness	n	112	107	
	Mean	-0.83	-0.78	-0.04
	95% CI of the mean	(-0.96, -0.69)	(-0.92, -0.65)	(-0.23, 0.15)
	SD	0.737	0.693	

CI = confidence interval; ITT = intent to treat; SD = standard deviation
Note: Baseline is defined as the mean value of the last 6 symptom assessments by the patient before randomisation in the diary card.
End of the treatment is defined as the mean of the last 4 on-treatment symptom assessments before study end assessed by the patient in the diary card.
第 5.3.5.4.1 項 BCRU/11/Bil-AR/001 CSR Table 7 改変

ITT を解析対象とした，患者の instantaneous な評価による TSS，鼻症状スコア及び鼻症状スコアの各症状スコア（鼻汁スコアを除く）において，両群で，14 日目，28 日目及び治療期間中の最終来院時まで安定した減少を認め，ビラスチン群はデスロラタジン群よりわずかに良好であった．一方，非鼻症状スコア及び非鼻症状スコアの各症状スコアでは両群で同様の結果を示した．
患者の instantaneous な評価による鼻症状と非鼻症状の各症状スコアは，両群で経時的に改善した．
治験責任医師の評価による TSS のベースラインから治療期間中の最終来院時の平均変化量は，ビラスチン群（-8.2）はデスロラタジン群（-7.8）より大きく，投与群間の差は-0.4（95%CI：-1.3，0.4）であった．

ITT 及び PPS を解析対象とした，患者の reflective 及び instantaneous な評価による TSS，鼻症状スコア及び非鼻症状スコア並びに鼻症状スコア及び非鼻症状スコアの各症状スコアの曲線下面積は両群で同程度であったが，ビラスチン群の曲線下面積はデスロラタジン群より小さかったことから，本剤はより高い治療効果を有することが示唆された．
TSS がベースラインから 50%以上改善した患者（レスポンダー）の割合は，ビラスチン群 105/112 名（93.8%），デスロラタジン群 98/109 名（91.6%）であり，投与群間の差は 2.2%（95%CI：-4.7，9.1）であった．
最大効果発現までの期間の中央値は，ビラスチン群 17.5 日（95%CI：15，21），デスロラタジン群 18 日（95%CI：16，22）であり，投与群間で統計学的に有意な差は認めなかった（p=0.6918）．

【安全性】
有害事象の発現割合を次表に示した．

Summary of Adverse Events (Safety Population)

Category	Bilastine 20 mg (N=112) n (%)	Desloratadine 5 mg (N=110) n (%)
Number (%) of Patients with:		
Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs)	17 (15.2%)	22 (20.0%)
Treatment-Related TEAEs	7 (6.3%)	9 (8.2%)
Serious TEAEs	0	0
TEAE leading to discontinuation of the study medication	0	0

Note: Related are those TEAEs that are classified as certainly, probably or possibly related at the Adverse Events CRF page.

・ 少なくとも 1 件以上有害事象が発現した患者は，全体で 39/222 名（17.6%）であり，投与群別ではビラスチン群 17/112 名（15.2%），デスロラタジン群 22/110 名（20.0%）であった．
・ 少なくとも 1 件以上副作用が発現した患者は，全体で 16/222 名（7.2%），投与群別ではビラスチン群 7/112 名（6.3%），デスロラタジン群 9/110 名（8.2%）であった．その内訳は，ビラスチン群で左脚ブロック及び心室障害が各 2 名，洞性不整脈，頭痛及び慢性胆嚢炎が各 1 名であり，ビラスチンとの因果関係は可能性ありと判断された．デスロラタジン群では，左脚ブロック及び心室障害が各 3 名，右脚ブロック，口渇，頭痛及び洞性不整脈が各 1 名に発現した．デスロラタジンとの因果関係は，口渇は多分関係あり，残りの事象は可能性ありと判断された．
・ 程度別有害事象の発現割合は，軽度が 37/222 名（16.7%），中等度が 2/222 名（0.9%）であり，

	高度の発現はなかった．中等度の事象は，頭痛及び鼻咽頭炎が各 1 名であり，いずれもデスロラタジン群で発現した． ・ 発現割合が高かった有害事象は，器官別大分類別では，心臓障害 13/222（5.9%*）［ビラスチン群 5/112 名（4.5%），デスロラタジン群 8/110 名（7.3%）］，神経系障害 12/222 名(5.4%)［ビラスチン群 3/112 名（2.7%），デスロラタジン群 9/110 名（8.2%）］及び感染症および寄生虫症 6/222 名（2.7%）［ビラスチン群 4/112 名（3.6%），デスロラタジン群 2/110 名（1.8%）］の順であった．個々の事象では，頭痛［ビラスチン群 3/112 名（2.7%），デスロラタジン群 9/110 名（8.2%）］，左脚ブロック及び心室障害［それぞれビラスチン群 2/112 名（1.8%），デスロラタジン群 3/110 名（2.7%）］の順であった． ・ 試験期間中に死亡例，重篤な有害事象，予測できない重篤な副作用及び治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった． ・ 臨床検査値，バイタルサイン及び心電図所見のうち，臨床的に重要と判断されたもの及び有害事象として報告されたものはなかった．心電図異常の多くは，スクリーニング時から認められており，臨床的な意義はないと判断した． *：CSR では 5.8%の記載であったが，明らかな誤記と考え 5.9%に修正した．
結論	・ITT 及び PPS を解析対象とした，TSS，鼻症状スコア，非鼻症状スコア並びに鼻症状スコア及び非鼻症状スコアの各症状スコアにおいて，ビラスチン群とデスロラタジン群では，ベースラインから投与終了時まで大幅な減少を認めた ・本剤の治療効果はデスロラタジンと同程度であるが，数値的にはデスロラタジンよりわずかに高かった ・本剤及びデスロラタジンは安全かつ忍容性が良好であった．試験期間中に死亡例，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認めなかった．
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.39　YCD159 試験（第 5.3.5.4.2 項）

2.7.6.39.1　試験方法及び成績

表題	A multicenter, randomized, double-blind, placebo/active-controlled, phase 3 trial to investigate the safety/tolerability and efficacy of Bilastine 20 mg after 14 day oral administration in patients with seasonal allergic rhinitis
実施地域	大韓民国
実施期間	2011 年 6 月 30 日（最初の患者の初回来院日） 2013 年 6 月 17 日［最後の患者の最終来院日（最終観察日）］
開発段階	第 III 相
目的	主目的： 季節性アレルギー性鼻炎（SAR）の患者を対象として，ビラスチン（以下，本剤）及びプラセボを二重盲検下で 2 週間投与したときの総合症状スコア（TSS）の曲線下面積を比較する． 副次目的： ・本剤及びプラセボを二重盲検下で 2 週間投与したときの下記項目について比較する． (1)　鼻症状及び非鼻症状に対する全般的な有効性 (2)　視覚的アナログ尺度に基づく全般的な不快感 (3)　生活の質（QOL） (4)　治験責任医師の評価に基づく臨床全般印象尺度スコア ・治験薬を二重盲検下で 2 週間投与したときの安全性について，本剤とプラセボ及び本剤とデスロラタジンの有害事象，臨床検査及び心電図を比較する．
試験方法	二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，実薬対照（デスロラタジン 5 mg），並行群間比較，多施設共同試験
患者数	スクリーニングした患者：593 名，ランダム化した患者：239 名，安全性解析対象集団：234 名，intention-to-treat（ITT）：233 名，per protocol set（PPS）：213 名
患者数の設定根拠	本試験に必要な患者数は，BILA1704/RAE 試験の結果に基づいて算出した．BILA1704/RAE 試験で報告された，患者の reflective な評価による TSS の曲線下面積は，ビラスチン群 76.49，プラセボ群 100.66 であり，投与群間の差は 24.17（標準偏差 51.71）であった．検出する曲線下面積の群間差を 24.17，群間差の推定標準偏差を 51.71，両側有意水準を 5%，検出力を 80%として，以下の式により $$N=\frac{2\times\sigma^2\times(Z_{\alpha/2}+Z_{\beta})^2}{d^2}=\frac{2\times51.71^2\times(1.96+0.84)^2}{24.17^2}=71.77$$ 必要な患者数を各群少なくとも 72 名と算出した．脱落率を約 10%とし，各群で 80 名，合計 240 名を組み入れることとした（1 施設あたりの目標患者数：24 名）．
試験対象集団及び主要な組入れ基準	SAR の患者を対象とし，組入れ基準は次のとおりであった 【スクリーニング時】 スクリーニング時の選択基準は以下のとおりであった (1)　本試験のデザイン，目的，本試験で予測される可能性のあるリスク，及び本試験への参加を随時拒否又は撤回できる旨の説明を受けた後，自由意思により文書で本試験への参加に同意した患者．未成年（12 歳～19 歳）の患者の場合，文書による同意には患者本人と親又は法的保護者の両方の署名を必要とした．

	(2) 与えられた指示を理解して従うことができ, 試験の全期間にわたり参加が可能と判断された (3) 12 歳～70 歳の男性又は女性 (4) SAR の症状が 2 年以上ある (5) プリックテストが陽性である．ただし，複数の季節性のアレルゲンに陽性であった場合も本試験に組入れ可能とした．陽性の定義は下記のいずれか又は両方を満たすものとした： 1) 季節性のアレルゲンに対する膨疹反応が対照液に比べて直径で 3 mm 以上大きい 2) 季節性のアレルゲンに対する膨疹反応がヒスタミン液（10 mg/mL）と同等以上 (6) 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（眼内の灼熱感，異物感），涙目，目の充血（結膜の充血），耳及び/又は口蓋のかゆみ］が陽性である．患者は過去 12 時間に認められた症状を思い出し，各症状の重症度を 0-3 点で自己評価した．陽性の定義は，スクリーニング時（-7 日目）の reflective な評価による TSS が 9 点以上とした（最大 24 点）． (7) 臨床所見，心電図及び臨床検査において臨床的に重要な異常が認められない (8) 妊娠検査で陰性の女性 スクリーニング時の除外基準は以下のとおりであった 以下のいずれかの基準に抵触した場合，患者を試験から除外した： (1) 非アレルギー性鼻炎（血管運動性，感染性，薬剤性鼻炎など）の患者 (2) プリックテストが陰性である (3) 過去 6 ヶ月以内に鼻手術を受けた (4) 手術を要する鼻茸又は鼻中隔湾曲の診断を受けた (5) 試験に支障を来す可能性があるその他の鼻疾患がある (6) 急性又は慢性副鼻腔炎の診断を受けた (7) 喘息患者（ただし，軽度の間欠性喘息発作の患者は組入れ可能とした） (8) 下記薬物治療のいずれかを受けたことがあり, 治験実施計画書に規定した各薬剤のウォッシュアウト期間を遵守しなかった - 全身性，吸入用又は鼻噴霧用副腎皮質ホルモン剤（4 週間） - 抗ヒスタミン薬 : アステミゾール（6 週間），ロラタジン（10 日間），デスロラタジン（10 日間），その他の全身性又は鼻腔内用抗ヒスタミン薬（3 日間） - 徐放性副腎皮質ホルモン剤（3 ヶ月） - ケトチフェン（2 週間） - 免疫療法（前月から用量に変更がない場合，来院前 24 時間以内に投与を受けていなかった場合を除く） - 三環系抗うつ薬（1 週間）及び鎮静作用，抗不安作用，催眠作用，オピオイド作用又は神経弛緩作用のあるその他の薬剤 - 抗ロイコトリエン薬 - マクロライド系抗生物質及び全身性抗真菌薬 - H_2 受容体拮抗薬 - 抗コリン薬 - 抗ヒスタミン作用のある薬剤（フェノチアジン系薬剤） - クロモグリク酸ナトリウム，ネドクロミル（2 週間） - 中枢神経系に作用する鎮静薬，鎮咳薬など

	- 鼻噴霧用及び全身性うっ血除去薬（3 日間） - ロドキサミン ＊選択基準/除外基準により患者の適格性を判断する際，治験実施計画書に規定した各薬剤のウォッシュアウト期間外に規定している薬剤を服用した場合は，プラセボ投与期間（最短 3 日間，最長 10 日間）に，これらの薬剤が十分ウォッシュアウトされると考えられるため，当該患者を組入れ可能とした. (9) H_1受容体拮抗薬又はベンズイミダゾール系薬剤に対し過敏症がある (10) 心電図所見に臨床的に重要な異常を有する (11) 臨床所見，臨床検査及び心電図検査により肝，腎，心血管系，呼吸器系，内分泌系又は中枢神経系に臨床的に重要な機能障害を有する (12) 悪性腫瘍又は精神疾患の既往歴がある (13) 妊娠中又は授乳中の女性 (14) 医学的に許容されかつ適切な避妊方法（例：経口避妊薬，子宮内避妊器具，コンドーム，ペッサリー）を用いることができない又は用いる意思がない妊娠可能な女性 (15) 重機の操作を必要とする仕事又は自動車の運転が主な仕事である (16) 本試験の性質，範囲及び起こり得る影響を理解することができない精神状態にある，又は同意説明文書に署名することができない (17) 試験の要件を遵守できない，患者日誌を記入できない又は治験薬を服薬できない (18) 薬物依存（過去 3～6 ヶ月）又はアルコール乱用（過去 12 ヶ月）の既往歴がある (19) 本試験への参加により健康が害される可能性がある (20) ほかの臨床試験に参加中である，又は過去 3 ヶ月以内にほかの臨床試験に参加した (21) 本試験の地域外（海外）に旅行する予定がある (22) 臨床的に重要な所見が認められ，治験責任医師が本試験の対象として不適格と判断した (23) 治験薬投与前 1 週間以内に眼感染又は上気道感染が認められた (24) デスロラタジン錠が禁忌である - デスロラタジンの成分又はロラタジンに対し過敏症がある，又はその既往歴がある - 12 歳未満 - ガラクトース不耐性，Lapp 乳糖分解酵素欠乏症，又はグルコース・ガラクトース吸収不良のまれな遺伝的素因がある 【ランダム割付時】 ランダム割付時の選択基準は以下のとおりであった ・アレルギー性鼻炎の症状が陽性である 陽性の定義は，観察期間である 7 日間のプラセボ投与中に患者日誌に記録された症状の自己評価が，下記の基準の両方を満たす場合とした 1) 6 回以上症状を評価している 2) 直近 6 回の reflective な評価による TSS の合計が 54 点以上（最大 144 点） ランダム割付時の除外基準は以下のとおりであった (1) スクリーニングの来院後，本試験に影響を及ぼす可能性がある薬剤を服用した (2) 臨床的に重要な所見が認められ，治験責任医師が本試験の対象として不適格と判断した

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 1 錠（ロット番号：[redacted]）をハードゼラチンカプセルに充填した. 対照薬： プラセボ 本剤に対応するプラセボ錠 1 錠（ロット番号：[redacted]，[redacted]）をハードゼラチンカプセルに充填した（二重盲検期間）. 陽性対照薬： デスロラタジン 5 mg デスロラタジン 5 mg を含む錠剤 1 錠（ロット番号：[redacted]，[redacted]）をハードゼラチンカプセルに充填した. 【用法・用量】 観察期間中，プラセボを 1 回 1 錠，1 日 1 回 7 日間（許容範囲：3～10 日間）投与した．二重盲検期間中，治験薬は 1 回 1 カプセル，1 日 1 回 14 日間（許容範囲：13～16 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 14 日間の治験薬投与を受けた.
評価基準	【解析対象集団】 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，二重盲検期間に治験薬を投与した患者のうち，治験実施計画書からの逸脱及び試験中止の有無にかかわらず，有効性の主要評価項目である TSS に関しベースライン評価があり，かつ，ベースラインより後に 1 回以上評価したすべての患者. PPS：ITT に組み入れられたすべての患者のうち，以下の基準を満たした患者： ・ 選択基準/除外基準を満たしている ・ 治験薬の服薬を遵守している（3 回目及び 4 回目の来院時の服薬率がそれぞれ 80%以上である） ・ 有効性の主要評価項目に欠測がない ・ 有効性の評価に影響を及ぼす可能性のある重大な治験実施計画書からの逸脱がない［来院スケジュール（来院時期の許容期間を含む）違反及び鼻炎症状の評価欠測など］ 【有効性】 主要評価項目： 治験薬投与期間（14 日間）の患者日誌の記録に基づく，患者の reflective な評価による TSS の曲線下面積 副次評価項目： (1) 各来院時（0 日目，7 日目，14 日目）の患者及び治験責任医師の reflective 及び instantaneous な評価に基づく，0 日目に対する 7 日目及び 14 日目の TSS の変化量 (2) 各来院時（0 日目，7 日目，14 日目）の患者及び治験責任医師の reflective 及び instantaneous な評価に基づく，0 日目に対する 7 日目及び 14 日目の鼻症状スコアの変化量 (3) 各来院時（0 日目，7 日目，14 日目）の患者及び治験責任医師の reflective 及び instantaneous な評価に基づく，0 日目に対する 7 日目及び 14 日目の非鼻症状スコアの変化量

	(4) 各来院時（0 日目，7 日目，14 日目）の患者及び治験責任医師の reflective 及び instantaneous な評価に基づく，0 日目に対する 7 日目及び 14 日目の鼻症状及び非鼻症状の各症状のスコアの変化量 (5) 投与期間中の患者日誌の記録に基づく，患者の reflective な評価による 7 日目までの TSS の曲線下面積 (6) 投与期間中の患者日誌の記録に基づく，患者の reflective な評価による鼻症状スコア及び非鼻症状スコアの曲線下面積 (7) 視覚的アナログ尺度による患者評価に基づく，各来院時（0 日目，7 日目，14 日目）のアレルギー性鼻炎に伴う全般的な不快感 (8) 鼻炎・結膜炎 QOL アンケートによる QOL の 0 日目から 14 日目の変化量 (9) 0 日目から 7 日目，14 日目の reflective 及び instantaneous な評価による TSS の減少率の各カテゴリー（<25%，25%～50%，50%～75%，>75%）におけるレスポンダーの割合 (10) 治験責任医師の臨床全般印象尺度 患者は鼻症状及び非鼻症状の各症状の重症度を下記 0～3 の尺度で評価した. 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：高度（持続的に症状があり，仕事や睡眠の妨げになる） 1 日 2 回（午前：治験薬投与前と午後：就寝時），評価時点から 12 時間前までの症状について評価し（reflective な評価），患者日誌に記録した. 合計スコアの定義： ・鼻症状スコア 鼻汁，くしゃみ，鼻のかゆみ，鼻閉の各症状スコアの合計 ・非鼻症状スコア 目のかゆみ（眼内の灼熱感，異物感），涙目，目の充血（結膜の充血），耳及び/又は口蓋のかゆみの各症状スコアの合計 ・TSS 鼻症状スコアと非鼻症状スコアの合計 【安全性】 有害事象，臨床検査値（血液学的検査，生化学的検査），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，条件付き/未分類，評価不能，多分関係なし，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．このうち，関係あり，多分関係あり，可能性あり，条件付き/未分類，評価不能を副作用とした.
解析方法	【有効性】 主解析の解析対象集団は ITT とした. 主要評価項目： Reflective な評価による TSS の曲線下面積について，投与群別に記述統計量（患者数，平均値，

	標準偏差，中央値，最小値，最大値）を示し，正規性の検定を行った．正規分布した場合は，ビラスチン群とプラセボ群，デスロラタジン群とプラセボ群の曲線下面積の平均値の差を，両側有意水準 5%で 2 標本 t 検定により検定し，差の両側 95%信頼区間を算出した．正規分布しなかった場合は，各群の中央値について Wilcoxon 順位和検定を用いて群間比較を行った．また，投与群間の曲線下面積の平均値の差について，分散分析（ANOVA）に基づく検定に加え，ベースラインの reflective な評価による TSS を共変量として，共分散分析（ANCOVA）モデルによる感度分析を行った．結果は，最小二乗平均と標準誤差，実薬群とプラセボ群の最小二乗平均の差，p 値及び 95% 信頼区間（CI）で表した．追加解析として，ベースラインからの変化量として算出した 14 日間の reflective な評価による TSS の曲線下面積（補正後曲線下面積）についても上記と同様に解析した． ベースライン時の reflective な評価による TSS は，ランダム割付前の観察期間最後の 3 日間に記録した 6 回分（午前 3 回と午後 3 回）の平均値とした． 副次評価項目： 各項目について，各時点（0 日目，7 日目，14 日目）の値及び各時点のベースラインからの変化量を示した．ANOVA 又は Kruskal-Wallis 検定により投与群間の差を解析した． 【安全性】 すべての有害事象は medical ddictionary for ravregulatory activities version 15.0 を用いて分類した． 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，投与群間差の検討には，質的データに対しては χ^2 検定，量的データに対しては t-検定を用いた．質的データの継時変化に対しては，一般化推定方程式を用いた．
結果	【患者の内訳】 スクリーニングした 593 名のうち，354 名（「プリックテスト陰性」: 183 名，「直近 6 回の reflective な評価による TSS の合計が 54 点未満」: 79 名，「選択/除外基準で不適格」: 32 名，「同意撤回」: 27 名、「その他」: 33 名）はスクリーニング又はランダム化割付不適格であった． ランダム化した 239 名（ビラスチン群 : 81 名，デスロラタジン群 81 名，プラセボ群 77 名）のうち，5 名（デスロラタジン群 3 名，プラセボ群 2 名）は治験薬を投与せず，234 名に治験薬を投与した． ランダム化した 239 名のうち，227 名が治験を完了し，12 名が試験を中止した．各群の中止理由を次に示した． ・ビラスチン群：2 名 「服薬不遵守」2 名 ・デスロラタジン群：4 名 「ランダム割付基準に不適格」1 名，「同意撤回」1 名，「服薬不遵守」2 名 ・プラセボ群：6 名 「有害事象」1 名，「追跡不能」2 名，「服薬不遵守」3 名

Analysis Population

	Placebo	Desloratadine 5 mg	Bilastine 20 mg	Total
Randomized Set	77	81	81	239
Safety Set[1]	76	77	81	234
Intention-to Treat Set	74	78	81	233
Per-Protocol Set	63	75	75	213

[1] One patient who was originally randomized to desloratadine 5 mg, but actually took placebo was included in the desloratadine 5 mg group, as randomized, for efficacy analysis and in the placebo group, as treated, for safety analysis.

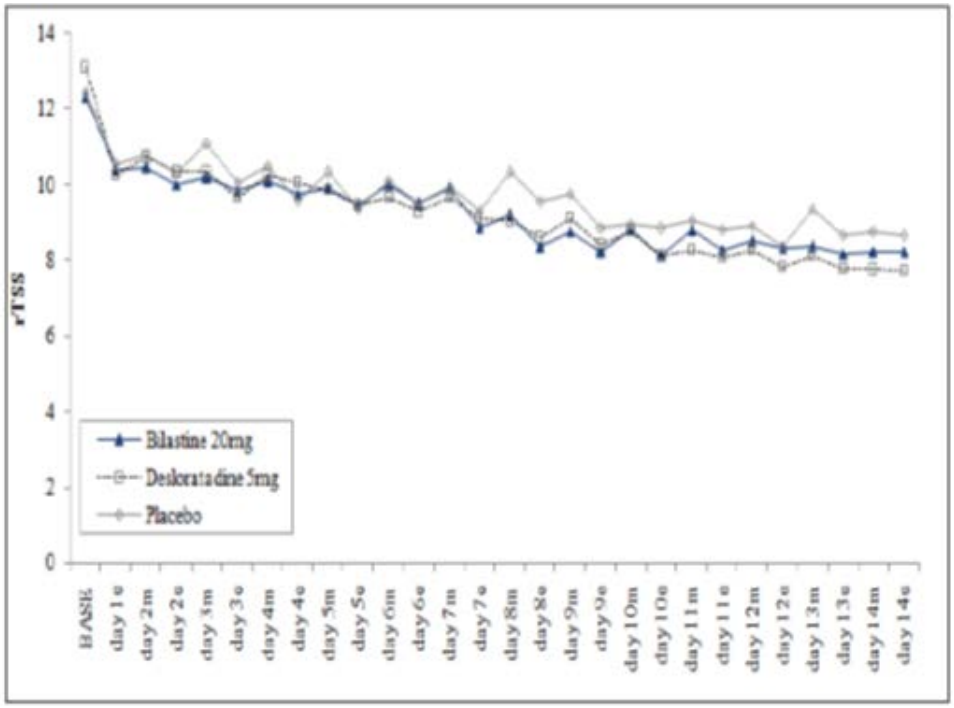
【有効性】

主要評価項目：

ITT を解析対象とした，ベースラインから 14 日目までの患者の reflective な評価による TSS の経日推移を次図に，TSS の曲線下面積の要約を次表に示した．

ベースラインから 14 日目までの患者の reflective な評価による TSS の曲線下面積の平均値（平均値±標準偏差）は，ビラスチン群 124.39±52.72，プラセボ群 130.08±51.91，デスロラタジン群 123.70±52.84 であった．ビラスチン群の曲線下面積は，プラセボ群より低値を示したが，群間で有意差を認めなかった．また，デスロラタジン群とプラセボ群との間でも差を認めなかった．

曲線下面積群差を認めなかった．PPS での結果も同様であった．



m: Morning, e: Evening

Area Under Curve of Reflective TSS (Intention-to-Treat Set)

Area Under Curve of Reflective TSS (14 days) (Intention- to-Treat Set)

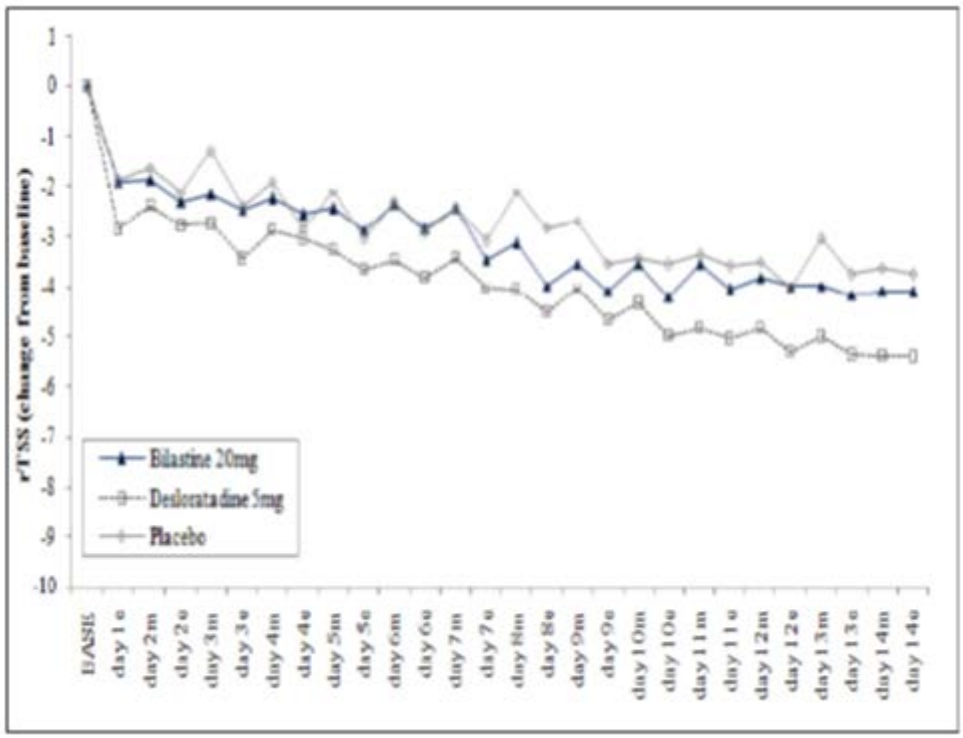
	Placebo (N=74)	Desloratadine 5 mg (N=78)	Bilastine 20 mg (N=81)
AUC of rTSS (14 days)			
n	74	78	81
Mean(SD)	130.08(51.91)	123.70(52.84)	124.39(52.72)
Median	120.63	127.38	119.00
Min, Max	21.50, 279.00	22.75, 237.00	7.50, 270.75
P-value [1]		0.4540	0.4998
P-value [2]			0.7146
ANCOVA Results [3]			
LS Mean(SE)	131.55(5.18)	119.35(5.06)	127.25(4.96)
P-value			0.2339
LS Means for difference		-12.20	-4.30
95% Confidence Interval		[-26.48, 2.09]	[-18.41, 9.81]
P-value for comparing with Placebo		0.0939	0.5492

SD = standard deviation, Min = minimum, Max = maximum, LS mean = least squared mean, SE = standard error.
AUC = area under the curve, TSS = total symptom score.
[1] Difference between placebo and bilastine 20 mg, and placebo and desloratadine 5 mg (two sample t-test).
[2] Difference among treatment groups (ANOVA).
[3] Difference among treatment groups (ANCOVA model using covariates as baseline TSS).

ITT を解析対象とした, 患者の reflective な評価による TSS のベースラインからの変化量の経日推移を次図に，ベースラインからの変化量として算出した 14 日間の TSS の補正後曲線下面積の要約を次表に示した.

補正後曲線下面積の平均値（平均値±標準偏差）は，ビラスチン群-48.62±46.21，プラセボ群-45.29±49.52 であったが，投与群間で有意差を認めなかった．の補正後曲線下面積デスロラタジン群の補正後の平均値は-61.53±49.81 であり，プラセボ群に対し有意差を認めた（p=0.0458）.

PPS を対象とした解析では，投与群間で統計学的に有意な差を認めなかった.



m: Morning, e: Evening

Adjusted Area Under Curve of Reflective TSS (Intention- to-Treat Set)

Adjusted Area Under Curve of Reflective TSS (14 days) (Intention- to-Treat Set)

	Placebo (N=74)	Desloratadine 5 mg (N=78)	Bilastine 20 mg (N=81)
Adjusted AUC of rTSS (14 days)			
N	74	78	81
Mean(SD)	-45.29(49.52)	-61.53(49.81)	-48.62(46.21)
Median	-41.25	-58.63	-49.00
Min, Max	-162.25, 63.75	-182.00, 65.25	-176.50, 68.50
P-value [1]		0.0458	0.6659
P-value [2]			0.0921

SD = standard deviation, Min = minimum, Max = maximum, LS mean = least squared mean, SE = standard error.
AUC = Area Under the Curve, TSS = total symptom score.
[1] Difference between placebo and bilastine 20 mg, and placebo and desloratadine 5 mg (two sample t-test).
[2] Difference among treatment groups (ANOVA).

副次評価項目：

- 7 日目及び 14 日目の患者及び治験責任医師の reflective 及び instantaneous な評価による TSS 及び鼻症状スコアについて，すべての投与群で，統計学的に有意なベースラインからの減少を認めた．しかし，ビラスチン群とプラセボ群のベースラインからの変化量には統計学的に有意な差を認めなかった．患者及び治験責任医師の reflective 及び instantaneous な評価による非鼻症状スコアについても，鼻症状スコアと同様の傾向であった．
- 患者及び治験責任医師の reflective 及び instantaneous な評価に基づく，鼻症状及び非鼻症状の各症状のスコアの 14 日目の平均値は，ベースラインに比してすべての群で有意に低下した．しかし，ビラスチン群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差を認めた症状はなかった．一方，デスロラタジン群では，患者の reflective な評価によるくしゃみのスコアにおいて，プラセボ群との間で統計学的に有意な差を認めた（p=0.0117）．
- 患者日誌に基づく，7 日目までの患者の reflective な評価による TSS の曲線下面積の平均値では，ビラスチン群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差を認めなかった．また，投与群間でも有意差はなかった．
- 患者日誌に基づく，14 日目までの患者の reflective な評価による鼻症状スコア及び非鼻症状スコアの曲線下面積の平均値についても，ビラスチン群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差を認めず，投与群間でも有意差はなかった．
- 14 日目の視覚的アナログ尺度及び鼻炎・結膜炎 QOL ではビラスチン群スコアでは，ビラスチン群とプラセボ群，デスロラタジン群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差を認めなかった．
- 14 日目の reflective 及び instantaneous な評価による TSS のベースラインからの減少率の各カテゴリー（<25%，25%～50%，50%～75%，>75%）におけるレスポンダーの割合を投与群間で比較したが，統計学的に有意な差は認められなかった．減少率が 50%を超えた患者の割合は，ビラスチン群でプラセボ群より相対的に高かった．
- 治験責任医師の臨床全般印象尺度は，ビラスチン群とプラセボ群，デスロラタジン群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差を認めなかった．

【安全性】

有害事象の発現割合を次表に示した．

Summary of Adverse Events (Safety Set)

Adverse Events	Number of patients (%) [events]		
	Placebo (N=76)	Desloratadine 5 mg (N=77)	Bilastine 20 mg (N=81)
At least one TEAEs	22(28.95) [34]	14(18.18) [27]	23(28.40) [45]
At least one Serious TEAEs	0(0.00) [0]	0(0.00) [0]	1(1.23) [1]
Permanent Discontinuation due to TEAEs	1(1.32) [1]	0(0.00) [0]	0(0.00) [0]
At least one ADRs	5(6.58) [6]	5(6.49) [11]	11(13.58) [16]
At least one Serious ADRs	0(0.00) [0]	0(0.00) [0]	0(0.00) [0]

TEAEs = Treatment-Emergent Adverse Events. ADRs = TEAEs related to IP treatment.

- 少なくとも 1 件以上有害事象が発現した患者は，59/234 名（25.2%）であった．その内訳は，ビラスチン群で 23/81 名（28.4%），プラセボ群で 22/76 名（29.0%），デスロラタジン群で 14/77 名（18.2%）であり，いずれの投与群間でも有害事象の発現割合に差はなかった（p=0.2214）．発現した有害事象 106 件中 79 件は軽度であった．
- 発現割合が高かった有害事象は，傾眠 10/234 名（4.3%）頭痛 9/234 名（3.8%）及び鼻咽頭炎 9/234 名（3.8%）の順であった．投与群別では，ビラスチン群で頭痛及び傾眠が各 5/81 名（6.2%）疲労が 3/81 名（3.7%），消化不良及び鼻咽頭炎が各 2/81 名（2.5%），デスロラタジン群で傾眠が 4/77 名（5.2%），消化不良，口腔咽頭痛及び鼻乾燥が各 2/77 名（2.6%），プラセボ群で鼻咽頭炎が 6/76 名（7.9%），頭痛が 3/76 名（3.9%），消化不良及び下痢が各 2/76 名（2.6%）であった．
- 少なくとも 1 件以上副作用が発現した患者は，21/234 名（9.0%）であった．その内訳は，ビラスチン群，プラセボ群及びデスロラタジン群でそれぞれ 11/81 名（13.6%），5/76 名（6.6%）及び 5/77 名（6.5%）であり，いずれの投与群間でも副作用の発現割合に差はなかった（p=0.2001）．発現した副作用 33 件中 27 件は軽度であった．発現割合が最も高かった副作用は傾眠 9/234 名（3.8%*）であり，各投与群別の発現割合は，ビラスチン群，プラセボ群及びデスロラタジン群でそれぞれ 5/81 名（6.2%），1/76 名（1.3%），3/77 名（3.9%）であった．
- 試験期間中に死亡例はなかった．重篤な有害事象はビラスチン群で 1 名 1 件（鼻甲介肥大）が報告された．当該患者は，治験薬投与開始前から鼻甲介肥大を認めて認めており，患者希望による手術であったことから，治験責任医師は本剤本剤との因果関係を関連なしと判断した．
- 臨床的に重要な臨床検査値異常を 3 名 4 件に認めた．これらの内訳は，軽度のトリグリセリド増加がビラスチン群及びプラセボ群で各 1 名，軽度のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加がデスロラタジン群で 1 名であった．
- バイタルサイン，身体所見及び心電図所見は，臨床的に重要な異常変動を認めなかった．

*原文 CSR では 3.9%だが，明らかな誤記であると考え 3.8%に修正した．

結論

本試験では，SAR の治療に対して本剤の有効性がプラセボより有意に高いことを示すことができなかった．

- 本剤投与後に症状緩和を示す TSS の曲線下面積の減少を認めたが，これはプラセボ投与後でも認め，本剤とプラセボとの間に統計学的に有意な差を認めなかった．また，複数の臨床試験で SAR に対する効果と忍容性が確認されているデスロラタジンについても，プラセボとの間で有意な差を認めなかった．
- 本剤は良好な安全性プロファイルを示した．安全性の結果に影響を及ぼす特異な有害事象はなかった．

	・ 本試験は韓国人集団での有効性と安全性を評価するブリッジング試験として実施，本剤 20 mg を 14 日間投与したときの良好な安全性を確認できたが，プラセボよりも優れた有効性は確認できなかった．これらの要因として，SAR はその性質上，経時的にアレルゲンへの曝露が減少するにつれ自然治癒すること，自覚症状の評価に人種差があることなどを考えた．
報告書作成日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日