2.7.6.36 アレルギー性鼻炎（花粉）患者に新規抗ヒスタミン薬及びプラセボを投与したときのアレルゲン曝露装置における鼻閉及び鼻気流に対する効果を評価した比較試験（試験番号 IC04RUP/II/[redacted]、資料番号 5.3.5.1.9ar、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	アレルギー性鼻炎（花粉）患者に新規抗ヒスタミン薬及びプラセボを投与したときのアレルゲン曝露装置における鼻閉及び鼻気流に対する効果を評価した比較試験
試験番号	IC04RUP/II/[redacted]
目的	アレルゲン曝露装置における草花粉曝露により誘導された SAR 症状に対するルパタジンの有効性を評価する。
試験デザイン	II 相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー
患者数	計画時：36 例 無作為化：45 例 投与：45 例 完了：45 例
対象患者	選択基準 · 18～45 歳の男女 · BMI：18～30 kg/m^2 · 妊娠可能な女性（子宮摘出又は卵管結紮のない女性）の場合、適切な避妊法（バリア法、IUD、経口避妊薬）を、治験期間を通して使用できる患者 · 妊娠中又は授乳中でない女性 · 治験開始 2 年以上前からアレルギー性鼻炎結膜炎を有し、治験開始 12 箇月以内に実施した皮膚プリックテスト及び RAST が陽性である患者 · 5 分間座位後の血圧（収縮期：100～139 mmHg、拡張期：50～89 mmHg）及び心拍数（50～90 bpm）が正常である者 · 起こりうるリスクや副作用を含む治験内容及び目的を理解する能力を有し、治験期間中、治験責任医師等に協力し、治験計画を遵守できる患者 · 治験に参加する前に文書による同意が得られた患者

対象患者	除外基準 · 治験の目的に影響を及ぼす臨床的に意義のある異常所見が見られる患者 · 病気を示唆する臨床的に意義のある臨床検査値異常が見られる患者 · 治験薬の主成分又は添加物に明らかな過敏症又は過敏症であると推定される患者、薬物に対するアナフィラキシー症状、又はアレルギー反応の既往があり、治験責任医師等が治験結果に影響を及ぼすと判断した患者 · 腎臓、肝臓、消化器、循環器、呼吸器、血液、内分泌又は神経疾患の既往により、治験目的に影響を及ぼす者（特に、慢性的な鼻及び上気道疾患の既往。非 AR、慢性副鼻腔炎又は重度の気管支喘息の既往のある患者、治験開始前 30 日以内に呼吸器感染のあった患者） · 治験開始前 2 週間以内に薬物投与を受け、治験責任医師等が治験の信頼性に影響を及ぼすと判断した患者（特に、ステロイド製剤、クロモン系薬剤、抗ヒスタミン薬、鼻閉除去薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、ハーブ、全身性抗生物質、抗コリン薬、三環系抗うつ薬、非ステロイド性抗炎症点眼薬、免疫療法、鼻眼洗浄液の適切なウォッシュアウトが行われていない並びに投与開始 24 時間以内に免疫療法を受けた患者） · 治験開始前 3 箇月以内に、他の治験に参加した患者 · 薬物、アルコール［USDA Dietary Guideline 2000 で定義された男女 1 日当たり 1/2 単位以上］、又は喫煙（1 日 10 本以上）の患者
治験薬及び投与方法	被験薬（ルパタジン。以下特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基を示す） 剤型：10 mg 錠剤（フマル酸塩として 12.8 mg）（カプセル充填） 投与経路：経口投与 投与方法：ルパタジン 10 mg を 1 日 1 回投与 ロット番号：0102 プラセボ（ラクトース） 剤型：錠剤（カプセル充填） 投与経路：経口投与 投与方法：1 日 1 回投与 ロット番号：0102

試験方法	試験計画を表 2.7.6.36-1 に示す。 本試験は 2 期で構成され、各投与間に 14 日以上のウォッシュアウト期間を設定した。各期間にルパタジン 10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に 8 日間連続して経口投与した。各期間の Day 8 に、一定及び均一濃度のアレルゲン［カモガヤ（*Dactylis glomerata*）］が浮遊されるように管理された VCC 内で被験者を 6 時間アレルゲンに曝露した。各期間の最終投与（Day 8）は花粉刺激 60 分前に実施した。
投与期間	8 日間
評価項目及び評価方法	＜有効性評価項目＞ 花粉曝露直前及び VCC 内でアレルギー反応発現後 15 分毎に、被験者は以下の症状の重症度を 0～3 の 4 段階で評価することとした。 · 鼻症状：鼻閉、鼻汁、鼻内そう痒感、くしゃみ · 鼻以外の症状：眼のかゆみ、流涙、眼の赤み、耳／口蓋のそう痒感 主要評価項目： · 主観的評価による総鼻症状スコア（鼻閉、鼻汁、鼻内そう痒感、くしゃみスコアの合計） 副次評価項目： · 主観的評価による NSS（鼻閉、鼻汁、鼻内そう痒感、くしゃみ）及び NNSS（眼のかゆみ、流涙、眼の赤み、耳／口蓋のそう痒感） · 主観的評価による TSS（総鼻症状スコア及び鼻以外の症状の合計スコアの合計） · アレルゲン曝露前のベースライン及び曝露開始後 30 分毎に鼻閉減少のパラメーターである 150 Pa での鼻気流を active anterior rhinomanometry で評価 · 鼻汁分泌量（重量測定） · 総不快感 · 鼻洗浄サンプルでの炎症性メディエーター ＜安全性評価項目＞ · 有害事象 · 身体所見（スクリーニング時及び治験終了時） · バイタルサイン：収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数（スクリーニング時、治験中及び最終来院時）

評価項目及び評価方法	· 体温（治験中） · 空腹時の血液学的検査、血液生化学検査、尿検査（スクリーニング時及び治験終了時） - 血液学的検査：赤血球数、白血球数、白血球分画、血小板数、ヘモグロビン、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、ヘマトクリット - 血液生化学検査： 肝機能検査：総タンパク、総ビリルビン、ALP、AST、ALT、γ-GTP 腎機能検査：尿素、クレアチニン、尿酸 電解質：Na、K、Ca、Cl、無機リン - 尿検査：尿検査及び妊娠検査
解析方法	症例数の設計： 必要な症例数を算出するため、Stolley/Strom による臨床薬理試験での式を用いた。両側検定で第一種過誤 5%、第二種過誤 20%、主要評価項目である総鼻症状スコアの標準偏差を 2.8 と仮定したとき、総鼻症状スコアの被験薬群とプラセボ群との群間差として 1.32（Δ）を検出するため、クロスオーバーデザインである本治験における症例数は 36 例が必要であった。 解析方法： 本治験におけるデータ及び臨床パラメーターは、定量変数については古典的な統計手法、定性変数については頻度を用いて表示した。有効性パラメーターは ANCOVA を用いて評価した。必要に応じて、フリードマン検定又はカイ二乗検定を用いた。
試験実施施設	1 施設（オーストリア）
試験実施期間	最初の患者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の患者の完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 2.7.6.36-1 試験計画

Activities and assessments	Visit 1 Day -28/-1	Visit 2 Day 1-7 Period 1	Visit 3 Day 8 Period 1	Wash-out at least 14 days	Visit 4 Day 1-7 Period 2	Visit 5 Day 8 Period 2	Visit 6 Final visit
Informed consent	X						
Demography	X						
Lifestyle	X						
Physical examination	X						X
Previous and concomitant treatments	X	X	X		X	X	X
BW	X						X
Height	X						
BP, HR	X	X	X		X	X	X
BT	X	X	X		X	X	
Lab tests	X						X
VCC exposure （2 h）	X[a]						
Randomization		X					
Drug and diary dispensing[b]		X			X		
Drug administration[c]		X	X[d]		X[d]	X	
VCC exposure （6h）			X			X	
Nasal lavage[e]			X			X	
Efficacy parameters evaluation	X[a]		X			X	
AEs monitoring		X	X		X	X	X[f]

a: Exposure to grass pollen in the VCC for 2 h was performed in order to ensure subjects' adequate, measurable nasal allergic response. Subjective nasal congestion and objective nasal airflow was evaluated

b: On study day 1 of each treatment period, study medication was dispensed to the subjects by the Investigator as a blister of 10 tablets （8 doses + 2 reserves） of either lest drug （rupatadine, 10 mg/dose） or placebo, according to the randomisation list

c: During each study period, test formulation （rupatadine, 10 mg） or placebo was self-administered by the subjects under Investigators supervision （weekdays） or at home （weekends） daily for 8 consecutive days, in the morning, at 8 a.m. ± 1 h

d: On day 8 of each study period, last drug administration was performed under Investigator's supervision at the clinic, 60 min before exposure to allergens in the VCC

e: A nasal lavage will be carried out before and after the 6 h exposure in the VCC in order to collect nasal lavage samples for determination of mediators of inflammatory and allergic response, e.g. cytokines and adhesion molecules

f: After a week, a telephonic follow-up was performed

［5.3.5.1.9ar Table 9.5.1 を改変］

（2） 結果

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.36-1 に示す。

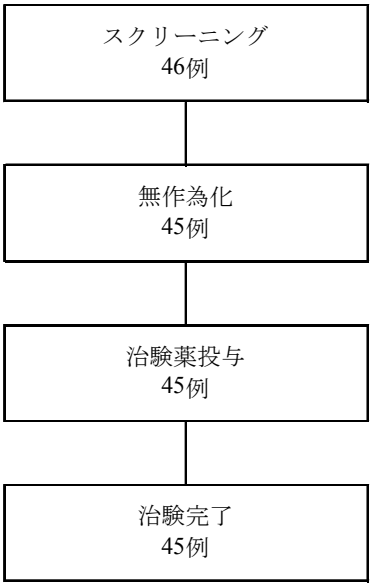


図 2.7.6.36-1　被験者の内訳

［5.3.5.1.9ar：10.1 章 Table を改変］

2） 治験実施計画書からの逸脱

アレルゲン曝露を実施した最初の 15 例に対して、ベースライン時の鼻洗浄液サンプルを採取しなかった。その他の治験実施計画書からの重大な逸脱は見られなかった。

3） 人口統計学的及び他のベースライン時の特性

男性 5 例及び女性 40 例を組み入れた。年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同じ）は 25.1 ± 4.8 歳、BMI は 21.0 ± 2.5 kg/m^2 であった。

全例がスクリーニング時又は過去 12 箇月以内に皮膚プリックテスト及び RAST 陽性であり、草花粉に対する過敏症が認められた。また、スクリーニング時に全例が VCC 内でのアレルゲン 2 時間連続曝露で十分に測定可能な鼻アレルギー反応を示した。

スクリーニング時のバイタルサイン及び臨床検査値は正常であった。

4） 有効性

各投与期間の Day 8 に、一定及び均一濃度のアレルゲンが浮遊されるように管理された VCC において被験者を 6 時間アレルゲンに曝露させ、曝露中に AR 症状の主観的及び客観的評価を行った。

① 主要評価項目（総鼻症状スコア）

ルパタジン又はプラセボ投与後の 6 時間アレルゲン曝露における、評価時点ごとの総鼻症状スコアの時間推移（平均値）を図 2.7.6.36-2 に示す。総鼻症状スコアの平均値について、アレルゲ

ン VCC 内曝露中の全ての評価時点で、プラセボはルパタジンと比較して高かった。プラセボのスコアの頻度分布は、ルパタジンと比較して高い傾向が認められた。

総鼻症状スコアの平均値（フリードマン検定、$p<0.0001$）、並びに 30 分、2 及び 6 時間の評価時点におけるスコアの頻度分布（カイ二乗検定）において有意差が認められた。アレルゲン曝露 15 分時点のルパタジンのスコアは、プラセボと比較して有意に低かった（$p=0.001$）。

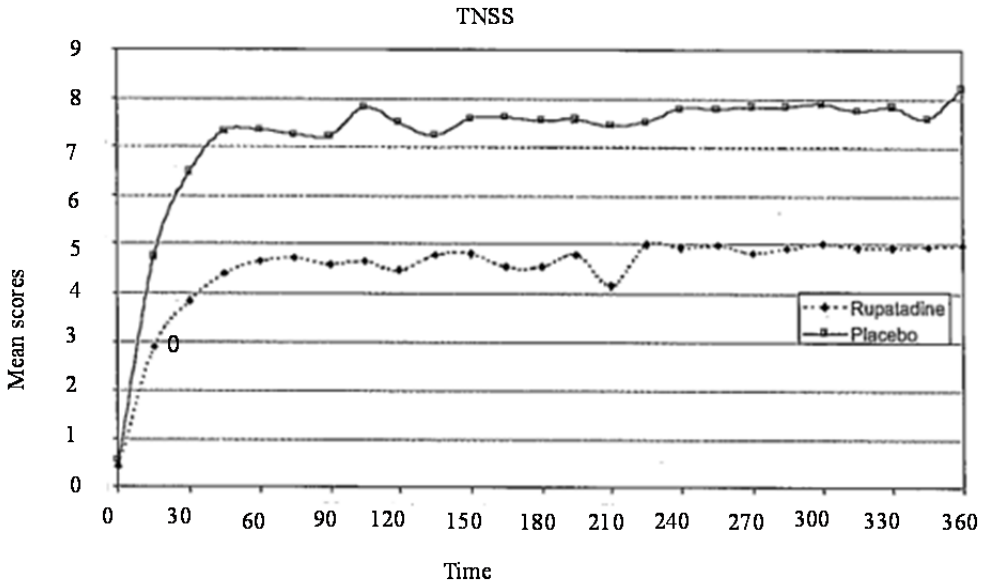


図 2.7.6.36-2　総鼻症状スコア：ルパタジン及びプラセボ投与後のアレルゲン曝露による経時変化

[5.3.5.1.9ar Fig. 11.4.9 を改変]

② 副次評価項目

・ NSS 及び総鼻症状スコア

ルパタジンの 2 及び 6 時間の NSS（鼻閉、鼻汁、鼻内そう痒感及びくしゃみ）は、プラセボよりも有意に低かった。ルパタジンの総鼻症状スコアの重症度は、アレルゲン曝露後最初の評価時点 15 分から 6 時間後まで継続してプラセボより症状の軽減が見られた（表 2.7.6.36-2 参照）。

・ NNSS 及び鼻以外の症状の合計スコア

ルパタジンの 2 及び 6 時間の NNSS（眼のかゆみ、流涙、眼の赤み及び耳／口蓋のそう痒感）及び鼻以外の症状の合計スコアは、プラセボよりも有意に低かった。

・ TSS（総鼻症状スコア及び鼻以外の症状の合計スコアの合計）

ルパタジンの 2 及び 6 時間の TSS は、プラセボよりも有意に低かった。

表 2.7.6.36-2　NSS、NNSS、総鼻症状スコア及び鼻以外の症状の合計スコアの結果

		評価時点 (h)	ルパタジン 平均値 ± 標準偏差	プラセボ 平均値 ± 標準偏差	p 値 [a]
鼻症状	鼻閉	0	0.1 ± 0.3	0.2 ± 0.4	0.527
		2	1.5 ± 0.8	1.9 ± 0.7	0.002
		6	1.7 ± 0.9	2.2 ± 0.7	0.005
	鼻汁	0	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.3	0.480
		2	1.2 ± 0.8	1.9 ± 0.9	＜0.0001
		6	1.3 ± 0.9	2.0 ± 0.9	＜0.0001
	鼻内そう痒感	0	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.4	0.257
		2	1.1 ± 0.8	2.0 ± 0.9	＜0.0001
		6	1.1 ± 1.0	2.2 ± 0.9	0.0001
	くしゃみ	0	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.4	0.414
		2	0.8 ± 0.7	1.7 ± 1.0	＜0.0001
		6	0.9 ± 0.9	1.9 ± 0.9	＜0.0001
鼻以外の症状	眼のかゆみ	0	0.0 ± 0.2	0.0 ± 0.2	1.0
		2	0.6 ± 0.8	1.4 ± 0.9	＜0.0001
		6	0.9 ± 1.0	1.5 ± 0.9	0.0007
	流涙	0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	-
		2	0.3 ± 0.5	0.8 ± 1.5	0.002
		6	0.4 ± 0.6	0.8 ± 0.8	＜0.0001
	眼の赤み	0	0.0 ± 0.1	0.0 ± 0.1	1.0
		2	0.3 ± 0.5	0.8 ± 0.8	0.0001
		6	0.4 ± 0.8	0.8 ± 0.9	0.0004
	耳／口蓋のそう痒感	0	0.0 ± 0.2	0.1 ± 0.4	0.317
		2	0.4 ± 0.7	1.0 ± 1.0	0.002
		6	0.6 ± 0.8	0.9 ± 0.9	0.005
総鼻症状スコア		0	0.4 ± 1.1	0.5 ± 1.4	0.763
		15 min	2.9 ± 2.2	4.7 ± 2.7	0.001
		30 min	3.8 ± 2.5	6.5 ± 3.0	＜0.0001
		45 min	4.4 ± 2.4	7.3 ± 3.1	＜0.0001
		1	4.6 ± 2.6	7.4 ± 2.9	＜0.0001
		2	4.5 ± 2.5	7.5 ± 2.9	＜0.0001
		6	5.0 ± 3.2	8.2 ± 2.8	＜0.0001
鼻以外の症状の合計スコア		0	0.1 ± 0.4	0.2 ± 0.6	0.705
		2	1.6 ± 2.0	4.0 ± 2.7	0.00015
		6	2.2 ± 2.7	4.0 ± 2.8	0.0002
TSS		0	0.5 ± 1.3	0.7 ± 1.8	0.782
		2	6.1 ± 3.9	11.5 ± 4.5	＜0.0001
		6	7.2 ± 5.2	12.2 ± 4.5	＜0.0001

a：フリードマン検定

［5.3.5.1.9ar Table 11.4.1 を改変］

・ 鼻気流

ベースライン時の鼻気流の平均値は被験者間のバラツキが大きかったものの、ルパタジンとプラセボで同様であった（表 2.7.6.36-3 参照）。ベースラインからアレルゲン曝露後 2 時間の平均変化率について有意差はなかったが、プラセボと比較してルパタジンはわずかに低かった。ベースラインからアレルゲン曝露終了後（6 時間）の平均変化率は両群で同様であり、有意差はなかっ

た。ANOVA を用いた解析では、両群の AUC の変化率はいずれの時間間隔においても有意差はなかった。

・ 鼻汁分泌量（重量測定）

VCC 内アレルゲン 6 時間曝露によるプラセボの鼻汁分泌量の平均値は、ルパタジンよりも一貫して高かった。AUC パラメーターに適用したノンパラメトリック法による ANOVA の結果、0-2 時間、2-6 時間及び 0-6 時間において、ルパタジンとプラセボとの間に有意差が認められた。

・ 総不快感

VCC 入室時の総不快感の平均値は、ルパタジンとプラセボにおいて有意差はなかった。両群とも曝露中に不快感が上昇したが、プラセボ群の平均値はルパタジン群よりも一貫して高かった。これにより、ルパタジン投与後のアレルゲン曝露において総不快感の良好な忍容性が示された。ベースラインからの変化率については、VAS スコア、$AUC_{0\text{-}2h}$、$AUC_{2\text{-}6h}$ 及び $AUC_{0\text{-}6h}$ が 0 時点と比較して上昇しており、両群間に有意差が認められた。

表 2.7.6.36-3　有効性評価項目の結果

項目		評価時点 (h)	ルパタジン 平均値 ± 標準偏差	プラセボ 平均値 ± 標準偏差	p 値
鼻気流	測定値	0	1125.4 ± 305.0	1126.0 ± 345.3	NA
		2	680.0 ± 296.1	639.4 ± 308.3	NA
		6	634.0 ± 283.5	637.4 ± 267.6	NA
	AUC	0-2	92718.3 ± 31501.6	86658.7 ± 33291.0	0.1231
		2-6	162558.7 ± 65336.5	150194.0 ± 59598.5	0.1043
		0-6	255277 ± 93601.5	236853 ± 90688.6	0.0848
	ベースラインからの変化率 (%)	2	-38.23 ± 27.9	-41.31 ± 26.6	0.594
		6	-42.86 ± 24.9	-42.59 ± 20.6	0.956
鼻汁分泌量	測定値	0	NA	NA	NA
		2	1.4 ± 1.42	3.1 ± 2.45	NA
		6	1.4 ± 1.41	2.2 ± 1.52	NA
	AUC	0-2	154.5 ± 168.4	303.0 ± 227.2	＜0.0001
		2-6	308.8 ± 310.9	598.7 ± 388.7	＜0.0001
		0-6	463.9 ± 461.25	901.9 ± 592.2	＜0.0001
総不快感	測定値	0	5 ± 6	8 ± 11	NA
		2	26 ± 19	47 ± 22	NA
		6	33 ± 25	53 ± 23	NA
	AUC	0-2	2525.8 ± 1712.1	4373.5 ± 2171.2	＜0.0001
		2-6	7173.3 ± 4708.6	11833.5 ± 5035.6	＜0.0001
		0-6	9699.2 ± 6242.9	16207.0 ± 6889.6	＜0.0001
	ベースラインからの変化率 (%)	2	1045.50 ± 1322.35	1710.8 ± 1998.0	＜0.0001
		6	1389.20 ± 1724.17	2175.4 ± 2639.0	0.0007

NA：解析の未実施

［5.3.5.1.9ar Table 11.4.2 を改変］

5)　安全性

・ 有害事象

有害事象の発現例数はルパタジン 1/45 例（0.02%）、プラセボ 2/45 例（0.04%）であった。発現した有害事象は、咳嗽（ルパタジン 1 例）、頭痛（プラセボ 1 例）及び疲労（プラセボ 1 例）であった。

有害事象 2 件（疲労及び頭痛）はそれぞれ明らかに関連あり、関連あるかもしれないと判断された。しかし、これらの有害事象はプラセボ投与中に発現し、Day 8 のアレルゲン曝露前に消失した。

咳嗽は治験責任医師等により因果関係が否定された。本事象はルパタジン投与中（アレルゲン曝露の前日）に発現した。

重篤な有害事象は見られなかった。

・ バイタルサイン及び臨床検査

バイタルサイン及び臨床検査値に臨床的に意義のある所見は見られなかった。

（3） 結論

アレルゲン誘導性の AR における総鼻症状スコア、鼻以外の症状の合計スコア、鼻汁分泌物、総不快感について、ルパタジンはプラセボと比較して有意な低減が認められた。

ルパタジンの作用は速やかに発現し、プラセボとの比較において VCC 内曝露の 15 分時点から総鼻症状スコアは有意に低かった（$p = 0.001$）。

鼻気流（anterior rhinomanometry で測定）の変化量は、プラセボと比較していずれの評価時点（2 及び 6 時間）においても有意差はなかったものの、ルパタジン投与により鼻閉スコアは有意に軽減した。

治験薬投与における忍容性は良好であった。

2.7.6.37 アレルゲン経鼻負荷試験によるルパタジンフマル酸塩の有効性を評価した試験（試験番号 UR/FC[redacted]/IB-02、資料番号 5.3.5.1.10ar、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	アレルゲン経鼻負荷試験によるルパタジンフマル酸塩の有効性を評価した試験
試験番号	UR/FC[redacted]/IB-02
目的	主要目的 特異的アレルゲンによる経鼻負荷試験に対する反応を指標としたルパタジンフマル酸塩単回投与時（10、20、40 mg）の有効性をプラセボと比較する。 副次目的 ルパタジンの安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン	I-B 相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー
患者数	計画時：20 例 無作為化：25 例 解析時： 安全性解析：23 例 有効性解析：20 例
対象患者	選択基準 · 18 歳超の男女。SAR 又は PAR と診断され、本治験の組入れ日の 3 箇月以内に実施した特異的アレルゲンに対するプリックテストの結果が陽性である患者（本治験の組入れ時に、アレルゲンによる膨疹の直径が 3 mm 以上、又はヒスタミン 10 mg/mL 希釈液による膨疹の大きさ以上であった場合、プリックテスト陽性とした） · Day 0 において特異的アレルゲンに対する経鼻負荷試験の結果が陽性である患者（アレルゲン吸入時の鼻腔抵抗がベースラインと比較して倍になった場合に陽性とした） · 文書による同意が得られた患者 · 妊娠可能な年齢の女性の場合、組入れ時の妊娠検査が陰性である患者（この場合、治験期間を通して避妊法を使用することとした。治験参加中、避妊法を使用することに同意した患者を組入れ可能とした）

対象患者	除外基準 ・ 非 AR（血管運動性、感染性、薬剤性等）を合併している患者 ・ 組入れ時に SAR（AR の臨床症状を伴う）の者又は治験期間中に SAR の症状を呈する可能性のある患者 ・ 治験薬と構造的に類似した化合物［ピペラジン系（セチリジン、ヒドロキシジン等）、又はピペリジン系抗ヒスタミン剤（ロラタジン等）］に過敏症の既往を有する患者 ・ 鼻茸又は著明な鼻中隔弯曲が認められる患者 ・ 喘息を有する患者 ・ 治験期間中に減感作療法を受ける必要のある患者 ・ 組入れ前 2 週間以内にケトチフェンを投与された患者 ・ 組入れ前 1 週間以内に抗ヒスタミン薬を経口投与された患者 ・ 組入れ前 1 箇月以内にアステミゾールを投与された患者 ・ 組入れ前 48 時間以内に抗ヒスタミン薬又は鼻閉除去剤を局所投与された患者 ・ 組入れ前 4 週間以内に以下の薬剤のいずれかを全身又は局所投与された患者 ステロイド製剤（ヒドロコルチゾン 1%以下の局所投与除く）、クロモグリク酸二ナトリウム、免疫抑制剤、他の治験薬 ・ 臨床検査値（血液学的及び血液生化学検査）が基準値の範囲を超える患者（ただし、軽微な逸脱については、治験責任医師等が臨床的に意義がないと判断した場合は組入れ可能） ・ 肝、腎、心又は呼吸器不全患者又は他の重度の疾患を有すると治験責任医師等が判断した患者 ・ アルコール又は他の薬物中毒の患者 ・ 妊婦又は授乳婦

治験薬及び投与方法	被験薬： ルパタジンフマル酸塩 剤型：10 mg 錠（ルパタジンとして 7.8 mg）、20 mg 錠（ルパタジンとして 15.6 mg）、40 mg 錠（ルパタジンとして 31.2 mg）（ゼラチンカプセル充填） 投与経路：経口投与 投与方法：ルパタジンフマル酸塩 10、20、40 mg 錠を単回投与 ロット番号：K016（ルパタジンフマル酸塩 10 mg 錠） K013（ルパタジンフマル酸塩 20 mg 錠） K014（ルパタジンフマル酸塩 40 mg 錠） プラセボ 剤型：錠剤（ゼラチンカプセル充填） 投与経路：経口投与 投与方法： 単回投与 ロット番号：K015
試験方法	試験計画を表 2.7.6.37-1 に示す。 ルパタジンフマル酸塩 10、20、40 mg 又はプラセボを経鼻負荷試験 30 分前に単回経口投与した。各単回投与間に 10 日間のウォッシュアウト期間を設定した。
投与期間	5 週間（4 回の単回投与、ウォッシュアウト期間：10 日間）

評価項目及び評価方法

＜有効性評価項目＞

主要評価項目：

· 症状評価（総症状スコア）：鼻汁、くしゃみ、鼻内そう痒感、鼻閉

各症状の重症度は以下の基準で評価した。

鼻汁	前鼻漏	1
	後鼻漏	1
くしゃみ	4 回まで	1
	5 回以上	3
そう痒感	鼻	1
	口蓋又は耳	1
	結膜	1
鼻閉	鼻呼吸困難	1
	片側鼻孔完全閉塞	2
	両側鼻孔完全閉塞	3

総症状スコアは 0～11 の範囲とした。

· 補足検査（Visit 0、1、2、3 及び 4 にて下記の試験を実施した）

鼻腔通気度検査：

吸気及び呼気について、ベースライン及び経鼻負荷試験後の、異なる圧力（75、100、150 及び 300 Pa）での気流（右、左、合計）（cm^3/s）及び抵抗性（右、左、合計）（$Pa \cdot s/cm^3$）を測定した。段階的に上昇する、3 つの異なる濃度のアレルゲンを使用した 10 分間の鼻腔通気度検査において、鼻腔通気度がベースラインから 2 倍になった場合、陽性と判断した。

副次評価項目：

· 鼻洗浄評価（経鼻負荷試験後）

細胞診（鼻洗浄液中に検出された肥満細胞、好酸球及び好中球の細胞数及び割合）、鼻汁中に放出される炎症性マーカー及びメディエーター（ECP、アルブミン、IgG、リゾチーム及びヒスタミン）の測定

＜安全性評価項目＞

有害事象、血液学的検査、血液生化学検査

解析方法	症例数の設計： 本試験の内容及び目的に鑑み、仮説検定による症例数設計は実施しなかった（帰無仮説規定せず）。同様に、以前の検出された差異の概算算出は行わなかった。このため、同様の症例数で実施された既報の類似試験と同様に、探索的内容を意図した試験であることから、本クロスオーバー試験における症例数を 20 例と計画した。また、治療群の無作為割付けの手法として、繰り返しラテン方格法を用いた。 解析方法： 治験中止例のデータは有効性解析対象集団に含めなかった。十分な情報があり、治験薬が 1 回以上投与された患者を安全性解析対象集団に含めた。 治療期間、被験者、順番等の要因による治療効果を検討するため、ANOVA モデルを適用した。ANOVA モデルで認められた結果は、Rank ANOVA（順位に基づく ANOVA）及び Friedman 検定を用いて評価した。順序変数及びバイナリ変数は、それぞれ Tau-Kendall（順位相関係数）及び Cochran の Q 検定を用いて評価した。全ての変更は開鍵前に実施した。
試験実施施設	1 施設（スペイン）
試験実施期間	最初の患者の組入れ日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の患者の完了日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.37-1　試験計画

	VISIT 0	VISIT 1	VISIT 2	VISIT 3	VISIT 4	VISIT 5
Day	-	Day10 ± 3	Day 20 ± 3	Day 30 ± 3	Day 40 ± 3	Day 50 ± 3
Informed consent Randomization	●	-	-	-	-	-
Clinical history	●	-	-	-	-	-
Physical exam	●	-	-	-	-	-
Laboratory test	●	-	-	-	-	●
Nasal lavage	●	●	●	●	●	-
Nasal challenge test	●	●	●	●	●	-
Drug administration	-	●	●	●	●	-
Symptoms assessment	●	●	●	●	●	●
Safety assessment	-	-	●	●	●	●
	←		Study period			→

Rhinomanometry and nasal lavage were performed 24 h later V0, V1, V2, V3 and V4 as a part of nasal challenge test to measure late phase responses.

［5.3.5.1.10ar：9.1.8 項 Table を改変］

（2）　結果

1）　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.37-1 に示す。

25 例が無作為化された。5 例は治験未完了又は治験実施計画書からの重大な逸脱のため解析集団から除外された。

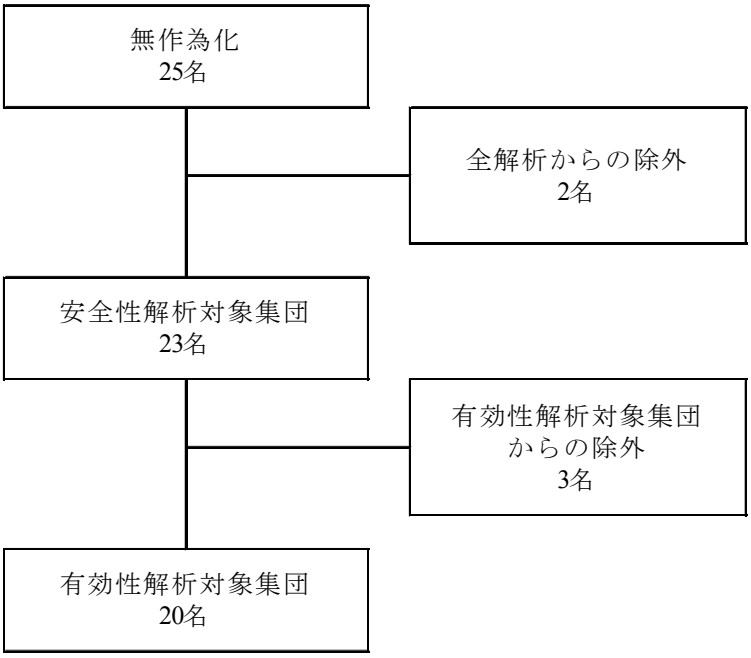


図 2.7.6.37-1　被験者の内訳

［5.3.5.1.10ar Fig. 1 を改変］

2)　治験実施計画書からの重大な逸脱

治験実施計画書からの重大な逸脱は、治験を中止した 5 例に見られた（表 2.7.6.37-2 参照）。

表 2.7.6.37-2　治験実施計画書からの重大な逸脱

被験者番号	逸脱／中止理由	最終 Visit	治験薬投与状況（1 回以上の治験薬投与）
7	併用禁止薬（アゼラスチン）の使用	Visit 5	あり、治験完了
16	中止基準に抵触（鼻炎）	Visit 1	あり（Visit 1）
19	中止基準に抵触（鼻炎） 併用禁止薬（オキシメタゾリン）の使用	Visit 3	あり（Visit 1、2、3）
200	被験者の判断	Visit 0	なし
201	組入れ基準を満たさない（Visit 0 の経鼻負荷試験が陰性）	Visit 0	なし

［5.3.5.1.10ar Table 1 を改変］

3)　人口統計学的及び他のベースライン時の特性

20 例が有効性解析対象集団に含まれた。性別は男性が 12 例、女性が 8 例であり、年齢は 18～54 歳［平均値（標準偏差）：24（9）歳］であった。20 例全例に通年性鼻炎の既往があった。罹病期間は 4～25 年［平均値（標準偏差）：13（6）年］であった。全例が皮膚プリックテスト陽性であり、ヤケヒョウヒダニ（経鼻負荷試験で使用したアレルゲン）に対するアレルギーの既往があった。

4)　有効性の結果

①　主要評価項目

・ 総症状スコア

投与量別の総症状スコアを図 2.7.6.37-2 に示す。

ルパタジンフマル酸塩 10 及び 40 mg 投与時の総症状スコアはプラセボよりも低かったものの、20 mg では高かった（40 mg においてのみ、プラセボと比較して有意であった）。

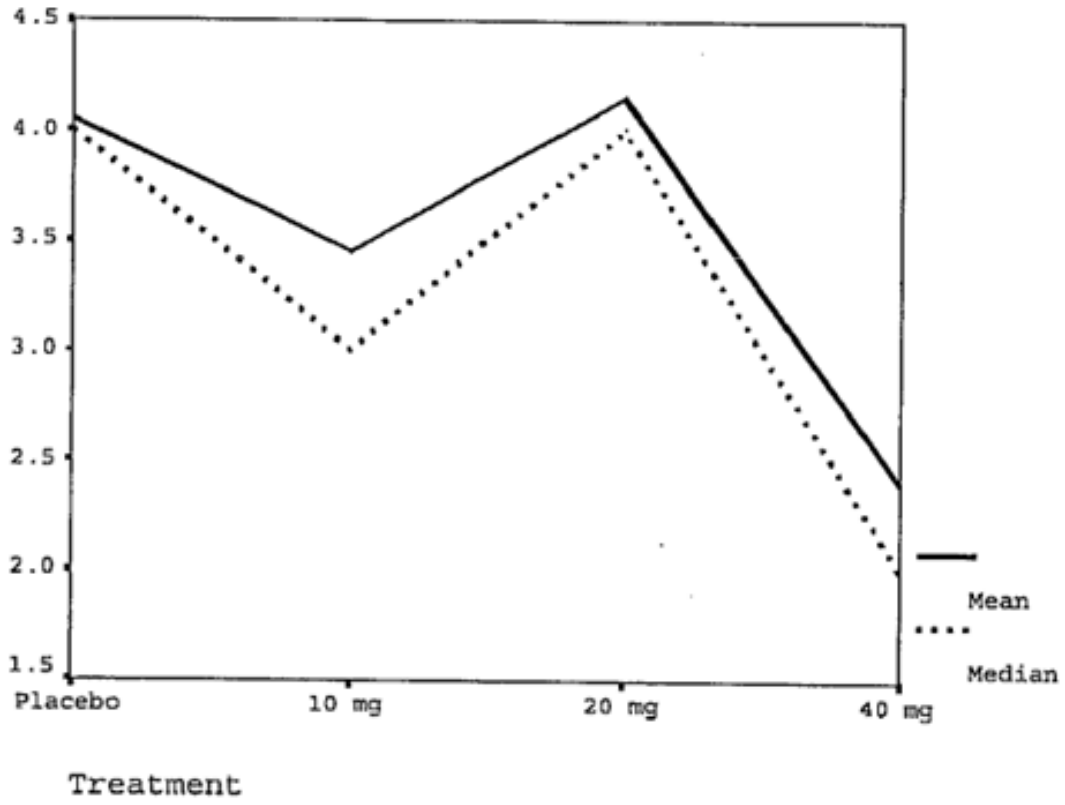


図 2.7.6.37-2　総症状スコア

［5.3.5.1.10ar Fig. 2 を引用］

・ 鼻腔通気度検査

鼻腔通気度が 2 倍となったアレルゲンの濃度について、投与群間に違いはなかった。ほとんどの被験者（70～90%）は 1 又は 2 回目の溶液で鼻腔通気度が 2 倍になった。

② 副次評価項目

・ 鼻細胞診

総細胞数については、2～4 時間鼻洗浄時のルパタジンフマル酸塩 10 及び 40 mg との比較を除いて、投与群間に有意差はなかった。総細胞数はルパタジンフマル酸塩 40 mg の鼻洗浄液中に多かった。

同様に、鼻洗浄液中の好中球及び好酸球の割合については、いずれの時点においても違いはなかった。

鼻洗浄液中の肥満細胞の割合について違いはなかった。肥満細胞はほとんど症例でいずれの時点においても鼻洗浄液中に認められなかった。

・ 鼻洗浄液中に放出されたメディエーター

経鼻負荷試験で採取した鼻洗浄液中のメディエーター（ECP、アルブミン、IgG 及びヒスタミン）については、有意差はなく、用量 - 反応関係を示す傾向もなかった。

・ 有効性の結論

ベースライン時と比較して、投与群間に有意差はなかった。

主要評価項目として、総症状スコアについては、ルパタジンフマル酸塩 40 mg とプラセボ及びルパタジンフマル酸塩 40 mg と 20 mg との間に有意差が認められた。経鼻負荷試験陽性となった特異的アレルゲンの濃度においては投与群間に違いはなかった。

副次評価項目として、総細胞数については、2～4 時間鼻洗浄時のルパタジンフマル酸塩 10 と 40 mg との間に有意差が認められた。総細胞数はルパタジンフマル酸塩 40 mg の鼻洗浄液中に多かった。その他の副次評価項目に有意差はなかった。

5） 安全性の結果

① 有害事象

有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6.37-3 に示す。

20 件の有害事象のうち、おそらく関連なしは 15 件、未記載又は臨床的に意義のない事象は 5 件であった。

9 件の有害事象が治験薬と関連あるかもしれない又はおそらく関連ありと判断された。このうち、傾眠の 1 件のみが治験責任医師等によってルパタジンフマル酸塩 40 mg と明らかに関連ありと判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、レスキュー薬を使用した鼻炎の 1 例のみであった。

全般的に鼻炎はルパタジンの副作用ではなく、被験者の基礎状態及び試験手順によるものと治験責任医師等が判断した。

表 2.7.6.37-3　有害事象一覧

PT	プラセボ		ルパタジンフマル酸塩 10 mg		ルパタジンフマル酸塩 20 mg		ルパタジンフマル酸塩 40 mg		投与前		合計	
	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%
鼻炎	2	100.0	1	12.5	3	37.5	4	50.0	2	66.7	12	41.4
頭痛	－	－	1	12.5	3	37.5	1	12.5	1	33.3	6	20.7
傾眠	－	－	1	12.5	－	－	2	25.0	－	－	3	10.3
咽頭炎	－	－	2	25.0	－	－	－	－	－	－	2	6.9
悪心	－	－	1	12.5	－	－	－	－	－	－	1	3.4
咳嗽	－	－	1	12.5	－	－	－	－	－	－	1	3.4
副鼻腔炎	－	－	－	－	1	12.5	－	－	－	－	1	3.4
月経困難症	－	－	1	12.5	－	－	－	－	－	－	1	3.4
背部痛	－	－	－	－	－	－	1	12.5	－	－	1	3.4
感染	－	－	－	－	1	12.5	－	－	－	－	1	3.4
合計	2	100.0	8	100.0	8	100.0	8	100.0	3	100.0	29	100.0

［5.3.5.1.10ar Table 5 を改変］

② 重篤な有害事象

本治験期間中、死亡、他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象（注目すべき有害事象）はなかった。

③ 安全性の結論

16 例 29 件の有害事象が認められた。

最も頻度の高かった有害事象は、鼻炎 12 件、頭痛 6 件及び傾眠 3 件であった。

鼻炎はルパタジンの副作用ではなく、被験者の基礎状態及び試験手順によるものと治験責任医師等が判断した。

治験薬との因果関係については、ほとんどの症例（15 件）が「おそらく関連なし」と判断された。因果関係の否定できない有害事象は 9 件であった（関連あるかもしれない、おそらく関連あり、又は明らかに関連あり）。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1 件（鼻炎）のみであった。

有害事象の発現率について、投与群間に有意差はなかった。

重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査について、臨床的に意義のある異常は認められなかった。

（3） 結論

主要評価項目の総症状スコアにおいて、ルパタジンフマル酸塩 40 mg とプラセボ及びルパタジンフマル酸塩 40 mg と 20 mg との間に有意差が認められた。この結果から、ルパタジンフマル酸塩の高用量（40 mg）投与は、プラセボと比較して経鼻負荷試験の症候性反応をより抑制することが示された。

2～4 時間鼻洗浄液中の総細胞数におけるルパタジンフマル酸塩 10 mg と 40 mg との群間比較を除いて、全ての副次評価項目（鼻細胞診及び鼻洗浄液中に放出されたメディエーター）について、投与群間に有意差はなかった。この所見の臨床的な重要性は不明であった。

本治験期間中、重篤な有害事象及び臨床的に重要な臨床検査値異常はなく、ルパタジンの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.38 ルパタジン投与後の血小板活性化因子（PAF）経鼻投与の効果に対する阻害試験（試験番号 DC/03/RUP/I/[redacted]、資料番号 5.3.5.1.11ar、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	ルパタジン投与後の血小板活性化因子（PAF）経鼻投与の効果に対する阻害試験
試験番号	DC/03/RUP/I/[redacted]
目的	PAF 誘発モデルの評価及びバリデーション PAF 誘発モデルにおけるルパタジンの有効性
試験デザイン	I 相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、クロスオーバー
被験者数	計画時：20 例（2 年間を超える AR の既往を持つ 10 例及びアレルギーのない健康被験者 10 例） 解析時：20 例
対象被験者	選択基準 · AR 又は健康な 18～45 歳の男女 · 健康な 10 例については、鼻炎、鼻茸、鼻中隔彎曲症の既往がなく、プリックテスト陰性の者 · PAR 又は SAR 患者（花粉症）については、2 年以上の無症候期間を有する者 · AR 患者については、2 年以上の AR の記録された既往及び当該地域の一般的な空中アレルゲンに対するプリックテスト陽性であり、血中の特異的 IgE 抗体を有する者 · 非喫煙者 · 心電図が正常範囲内である者 · 文書による同意が得られた者 除外基準 · 妊婦、授乳婦又は本治験中に妊娠を希望する女性 · 本治験計画の遵守が困難な者（精神疾患、薬物乱用、アルコール乱用） · 組入れ 1 箇月以内に他の治験に参加した患者 · ルパタジン及びその添加物又はその他の抗ヒスタミン薬に過敏症の既往を有する患者 · 肝障害、腎障害、心筋症、不整脈、QT 延長又は低カリウム血症患者 · 組入れ前 4 週間以内に鼻感染を含む感染症に罹患した患者 · 肝酵素、赤血球、白血球又は血小板数に異常のある患者 · 1 箇月以内に点鼻又は吸入の局所ステロイド製剤を使用した患者

	· 3 箇月以内に全身性ステロイド製剤を使用した患者 · 1 箇月以内にクロモン系薬剤を使用した患者 · 1 週間以内に抗コリン薬を使用した患者 · 1 箇月以内にロイコトリエン受容体拮抗薬を使用した患者 · 鼻粘膜誘発試験前 2 週間以内に局所又は全身性抗ヒスタミン薬を使用した患者 · スタチン、マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン）及び経口抗真菌薬（ケトコナゾール）等の CYP3A4 阻害薬を使用した患者
治験薬及び投与方法	ルパタジン（以下特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基を示す） 剤型：10 mg 錠（フマル酸塩として 12.8 mg）（カプセル充填） 投与経路：経口投与 投与方法：ルパタジン 20 mg を 1 日 1 回投与 ロット番号：0901 レボセチリジン塩酸塩 剤型：5 mg カプセル充填錠 投与経路：経口投与 投与方法：レボセチリジン 10 mg を 1 日 1 回投与 ロット番号：0901 プラセボ（ラクトース） 剤型：錠剤（カプセル充填） 投与経路：経口投与 投与方法：プラセボを 1 日 1 錠投与 ロット番号：0901
試験方法	試験計画を表 2.7.6.38-1、来院時検査の実施計画を表 2.7.6.38-2 に示す。 本試験は、二重盲検、3 期クロスオーバー試験で行われ、各治療期の間は、少なくとも 15 日間のウォッシュアウト期間を設定した。治験薬は、各期 1～4 日目の朝及び 5 日目（来院日）の PAF チャレンジ実施前に経口投与した。被験者は、PAF チャレンジ実施 48 時間前からアルコールの摂取を避け、PAF チャレンジ実施中は運動を控えた。PAF チャレンジ開始時（0 分）には希釈液 100 µL を、30、60 及び 90 分後にはそれぞれ 100 nmol/L、200 nmol/L 及び 400 nmol/L の PAF 100 µL を両鼻孔の下鼻甲介先端の前方に滴下した。

投与期間	各期 5 日間
評価項目及び評価方法	＜有効性評価項目＞ PAF 誘発モデルのバリデーションと、PAF 誘発モデルに対するルパタジンの効果を評価するため、以下の評価項目について検討した。 · PAF チャレンジ開始時（ベースライン）、PAF チャレンジ後 30、60、90、120 及び 240 分において、T4SS（鼻閉、鼻汁、くしゃみ、鼻内そう痒感）を 4-point Likert scale（0～3）及び VAS（0～100 mm）によりそれぞれ評価した。 · PAF チャレンジ開始時（ベースライン）、PAF チャレンジ後 30、120 及び 240 分において、鼻炎症反応を、鼻洗浄におけるメディエーター（Cys-LTs 及びエオタキシン）試験により検討した。 · PAF チャレンジ開始時（ベースライン）、PAF チャレンジ後 30、60、90、120 及び 240 分において、鼻腔容積の減少を音響鼻腔計測法により評価した。 ＜安全性評価項目＞ 安全性は本試験の評価項目ではなかったが、以下の項目を評価した。 · 有害事象
解析方法	症例数の設計： 本試験は、POC 試験としてヒトで初めて検討するものであったため、サンプルサイズとして当初の症例数を 20 例（健康被験者 10 例、AR 患者 10 例）とした。 解析方法： 平均値、標準偏差、定量変数については最小値及び最大値、定性変数については頻度等の記述統計を用いた。有効性の項目については、有意水準 5%としたカイ二乗検定及び Student-t 検定を用いた、クロスオーバーデザインに対する ANOVA により評価した。 PAF チャレンジ後 30 分の鼻反応に対する阻害効果については、PAF チャレンジ開始時（ベースライン）と 30 分後のそれぞれの症状の差異を評価した。 鼻炎症反応は PAF チャレンジ後 30 分、120 分後とベースライン間の差を算出し、解析した。 鼻腔容積の減少の評価は、3 期それぞれに、ベースラインからの変化率を PAF チャレンジ後 30、120 分時点で評価し、算出した。 個別の測定値ではなく、鼻症状に対する全般的な効果を解析するため、T4SS の改善度について、AUC を算出し、両治療群をプラ

	セボ群とそれぞれ比較した。 有害事象は、PT、SOC、重症度、重篤性及び治療との関連性により評価した。
試験実施施設数	1 施設（スペイン）
試験実施期間	最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.38-1 試験計画

Period	Screening	Treatment 1		Washout	Treatment 2		Washout	Treatment 3		End of Study
Visits	V0		V1			V2			V3	V4
Day	-15 to 0	1-4	5	6-20	21-24	25	26-40	41-44	45	52
Clinical history	X									
Informed consent	X									
Inclusion/exclusion Criteria	X									
Prick test	X									
IgE （if not started in history）	X									
Nasal provocation test			X[a]			X[a]			X[a]	
Clinical response-T4SS （Likert /VAS scale）			X[a]			X[a]			X[a]	
Acoustic rhinometry			X[a]			X[a]			X[a]	
Nasal lavages			X[a]			X[a]			X[a]	
FEV_1			X[a]			X[a]			X[a]	
Treatment with rupatadine, levocetirizine or placebo		X	X		X	X		X	X	
Safety			X			X			X	X
Pregnancy test	X									
Medication delivery	X		X			X				

a：These tests were carried out several times at V1, V2 and V3, according to the following schedule.

［5.3.5.1.11ar Table 1 を引用］

表 2.7.6.38-2　来院時検査の実施計画

Time	Basal （0 min）	30 min	60 min	90 min	120 min	240 min
FEV_1	X					X
Diluent	X					
PAF		100 （nM）	200 （nM）	400 （nM）		
Acoustic rhinometry	X	X	X	X	X	X
T4SS （Likert）	X	X	X	X	X	X
T4SS （VAS）	X	X	X	X	X	X
Nasal lavages		X			X	X

［5.3.5.1.11ar Table 2 を引用］

（2） 結果

1） 被験者の内訳

被験者数の内訳を表 2.7.6.38-3 に示す。

10 例の健康被験者及び 10 例の AR 患者の計 20 例が選択され、全被験者が 3 つの治療群（ルパタジン 20 mg、レボセチリジン 10 mg、プラセボ）に無作為化された。1 例の AR 患者が初回来院後のフォローアップ時に来院せず、他の AR 患者に置き換えられた。

治験実施計画書からの逸脱はなかった。

表 2.7.6.38-3　被験者数の内訳

	健康被験者	AR 患者	計
組入れ	10	11	21
無作為化	10	11	21
追跡不能	0	1	1
解析対象	10 （100%）	10 （100%）	20 （100%）
有効性	10 （100%）	10 （100%）	20 （100%）
安全性	10 （100%）	10 （100%）	20 （100%）

［5.3.5.1.11ar Table 3 を改変］

2） 人口統計学的特性及びベースライン特性

被験者数の人口統計学的特性について表 2.7.6.38-4 に示す。

副甲状腺機能低下症の既往を有する 1 例の被験者と、甲状腺機能低下症の既往を有する 1 例の被験者を除く全ての被験者について特筆すべき既往はなかった。副甲状腺機能低下症の既往を有する被験者は mastical、rocaltrol 及び thyroxine による治療を受け、甲状腺機能低下症の既往を有する被験者は thyroxine による治療を受けており、2 例の被験者についても試験への参加に影響はないとされた。身体所見において異常のあった被験者はおらず、バイタルサイン及び心電図の測定値についても正常値の範囲内であった。また、血液学的検査及び生化学検査において、臨床的に意義のある異常は認められず、妊娠検査では全ての女性被験者で陰性であった。AR 患者のうち、5 例（50%）がイネ科植物に対するアレルギーを持ち、そのほか 5 例（50%）がスズカケノキ科植物に対するアレルギーを有していた。

表 2.7.6.38-4　人口統計学的特性

	健康被験者 （n = 10）	AR 患者 （n = 10）
年齢（歳）	30.40　（2.50）	30.00　（6.04）
性別	—	—
女性	5　（50%）	6　（60%）
男性	5　（50%）	4　（40%）
体重（kg）	70.26　（13.42）	67.90　（14.29）
身長（cm）	172.00　（11.58）	168.70　（9.07）
BMI（kg/m^2）	23.66　（3.13）	23.83　（4.53）
プリックテスト陽性	0　（0%）	10　（100%）
特異的 IgE 陽性	0　（0%）	10　（100%）
ベースライン FEV_1　（%）	102.90　（7.72）	88.10　（10.09）
ベースライン鼻腔容積 （acoustic rhinometry）（cm^3）	6.30　（1.66）	6.11　（0.92）
ベースライン T4SS （Likert Scale 0-12）	0.10　（0.32）	0.30　（0.48）

FEV_1：一秒量
平均値（標準偏差）又は例数（%）

［5.3.5.1.11ar Table 4 を改変］

3）　PAF 誘発モデルのバリデーションの結果

①　T4SS の評価

a）　Likert Scale を用いた評価

プラセボ投与群を用いて、PAF 誘発モデルの評価及びバリデーションを実施した。

Likert scale を用いた T4SS の測定結果を表 2.7.6.38-5、表 2.7.6.38-6、図 2.7.6.38-1、図 2.7.6.38-2 及び図 2.7.6.38-3 に示す。

Likert scale を用いた T4SS の比較では、健康被験者群と AR 患者群との間に有意差はなかった。また、各群内変動について、両被験者群共に、ベースライン（PAF チャレンジ後 30 分）に対する各測定時点（60、90、120、240 分）におけるスコアで有意差が認められた（$p<0.05$）。

NSS（鼻閉、鼻汁、鼻内そう痒感、くしゃみ）に関して、ベースライン（PAF チャレンジ後 30 分）に対する各測定時点（60、90、120、240 分）でのスコアに有意差（$p<0.05$）が見られたのは、両被験者群の鼻閉のみであった。また、健康被験者群と AR 患者群との間には有意差はなかった。

表 2.7.6.38-5　プラセボ投与群における T4SS（Likert scale）

	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	240 min
健康被験者 （n = 10）	0.10 （0.32）	0.30 （0.48）	1.40 （1.71）	2.30 （2.06）	3.10 （1.66）	1.30 （1.34）
AR 患者 （n = 10）	0.30 （0.48）	0.40 （0.52）	2.60 （2.17）	3.20 （2.30）	4.80 （2.49）	1.90 （2.18）

平均値（標準偏差）

［5.3.5.1.11ar Table 8 を改変］

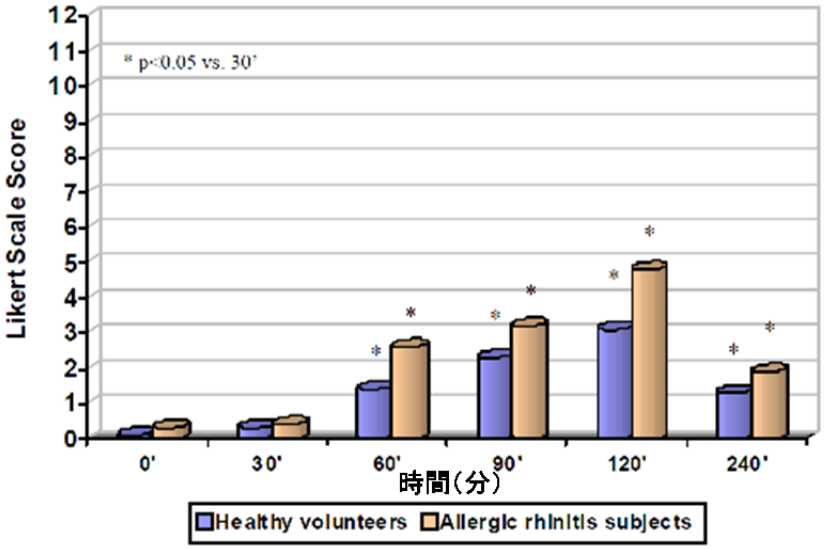


図 2.7.6.38-1 プラセボ投与群における T4SS（Likert scale）

[5.3.5.1.11ar Fig. 5 を引用]

表 2.7.6.38-6 プラセボ投与群における NSS（Likert scale）

	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	240 min
鼻閉 （n = 10）						
健康被験者	0.10 (0.32)	0.10 (0.32)	0.50 (0.71)	0.90 (0.74)	1.70 (0.82)	1.00 (0.94)
AR 患者	0.30 (0.48)	0.30 (0.48)	0.80 (0.79)	1.10 (0.88)	1.80 (1.03)	1.00 (1.05)
鼻汁 （n = 10）						
健康被験者	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.40 (0.70)	0.60 (0.70)	0.80 (0.79)	0.30 (0.67)
AR 患者	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.50 (0.53)	0.90 (0.74)	1.60 (0.70)	0.50 (0.71)
鼻内そう痒感 （n = 10）						
健康被験者	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.20 (0.42)	0.30 (0.67)	0.30 (0.67)	0.00 (0.00)
AR 患者	0.00 (0.00)	0.10 (0.32)	0.70 (0.67)	0.70 (0.67)	0.70 (0.95)	0.30 (0.67)
くしゃみ （n = 10）						
健康被験者	0.00 (0.00)	0.20 (0.42)	0.30 (0.48)	0.50 (0.53)	0.30 (0.48)	0.00 (0.00)
AR 患者	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.60 (0.70)	0.50 (0.71)	0.70 (0.82)	0.10 (0.32)

平均値（標準偏差）

［5.3.5.1.11ar Table 9 を改変］

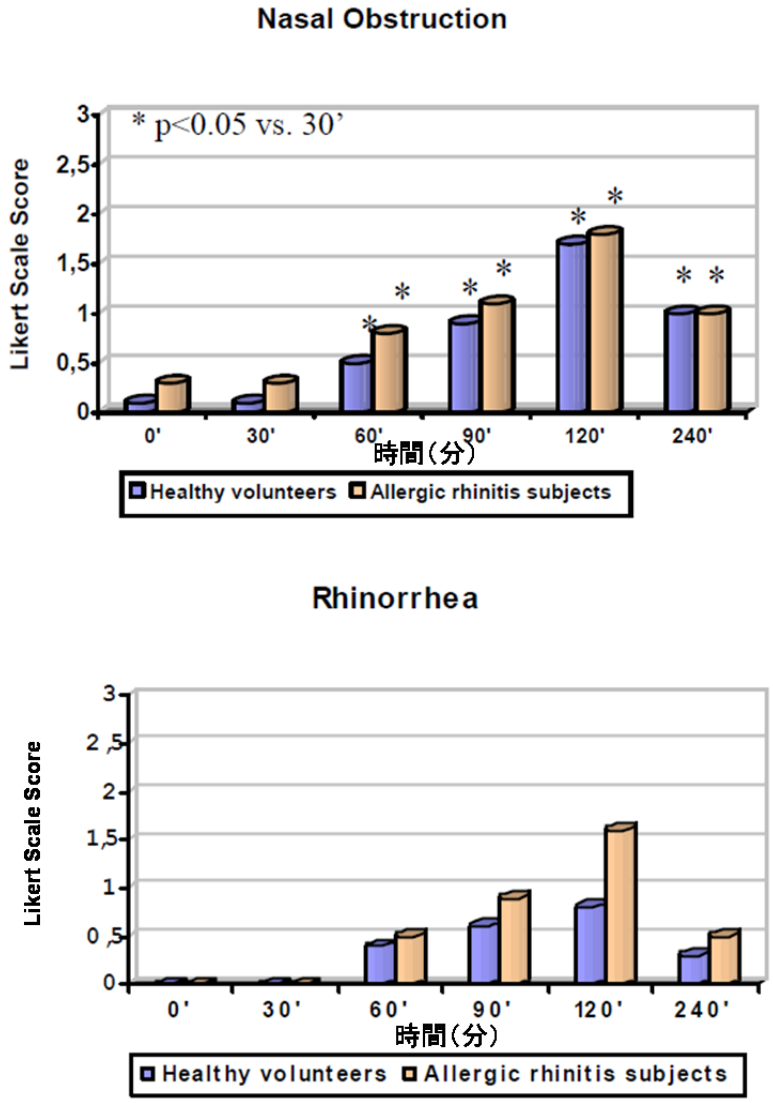


図 2.7.6.38-2 プラセボ投与群における鼻閉及び鼻汁スコア（Likert scale）

[5.3.5.1.11ar Fig. 6 を引用]

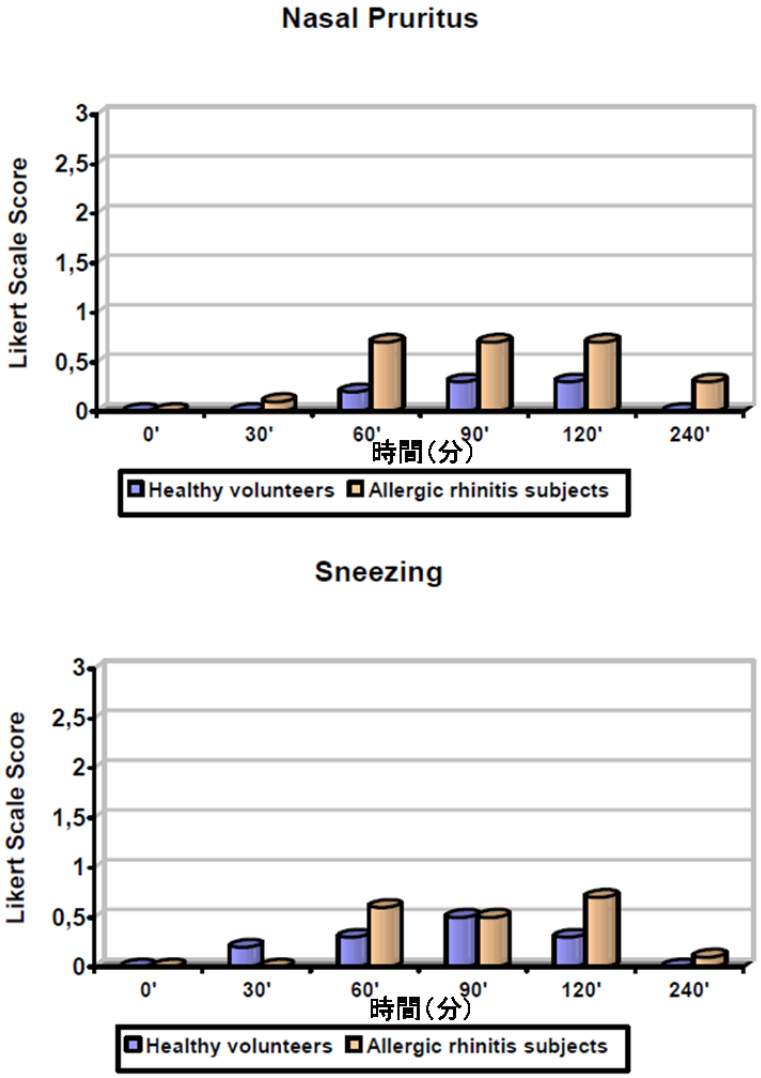


図 2.7.6.38-3 プラセボ投与群における鼻内そう痒感及びくしゃみスコア（Likert scale）

[5.3.5.1.11ar Fig. 6 を引用]

b） VAS scale を用いた評価

VAS scale を用いた T4SS の測定結果を表 2.7.6.38-7、表 2.7.6.38-8、図 2.7.6.38-4、図 2.7.6.38-5 及び図 2.7.6.38-6 に示す。

VAS scale を用いた T4SS の比較では、健康被験者群と AR 患者群との間に有意差はなかった。また、各群内変動については、両被験者群共に、ベースライン（PAF チャレンジ後 30 分）に対する各時点（60、90、120、240 分）におけるスコアで有意差が認められた（$p<0.05$）。

NSS に関して、健康被験者群と AR 患者群との間に有意差はなかった。群内変動については、両被験者群の鼻閉症状に関して、ベースライン（PAF チャレンジ後 30 分）に対する各測定時点（60、90、120、240 分）でのスコアで有意差が認められた（$p<0.05$）。

表 2.7.6.38-7　プラセボ投与群における T4SS（VAS scale）

	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	240 min
健康被験者 （n = 10）	2.90 (6.30)	2.70 (4.42)	16.00 (23.54)	24.90 (30.33)	45.10 (40.14)	19.00 (25.00)
AR 患者 （n = 10）	2.80 (4.32)	2.20 (3.43)	20.90 (21.82)	25.90 (33.54)	68.30 (74.32)	8.90 (9.49)

平均値（標準偏差）

［5.3.5.1.11ar Table 10 を改変］

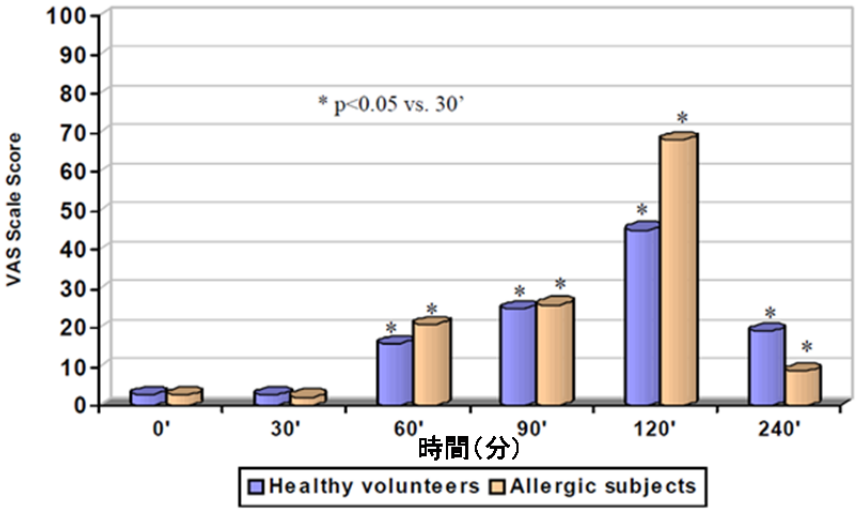


図 2.7.6.38-4　プラセボ投与群における T4SS（VAS scale）

［5.3.5.1.11ar Fig. 7 を引用］

表 2.7.6.38-8　プラセボ投与群における NSS（VAS scale）

	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	240 min
鼻閉　（n = 10）						
健康被験者	1.40 (3.75)	0.80 (1.62)	6.40 (11.73)	10.50 (14.52)	24.00 (20.94)	13.40 (16.63)
AR 患者	2.50 (4.33)	1.80 (3.36)	7.30 (9.50)	10.10 (12.62)	25.80 (25.69)	5.90 (6.01)
鼻汁　（n = 10）						
健康被験者	0.70 (1.89)	0.40 (0.70)	5.20 (9.38)	7.50 (11.14)	12.90 (14.38)	4.70 (10.75)
AR 患者	0.10 (0.32)	0.00 (0.00)	5.80 (7.87)	7.30 (10.63)	21.00 (12.40)	1.60 (2.91)
鼻内そう痒感　（n = 10）						
健康被験者	0.30 (0.48)	0.50 (0.85)	1.80 (3.01)	2.90 (6.72)	5.30 (11.98)	0.50 (0.85)
AR 患者	0.10 (0.32)	0.40 (0.84)	4.00 (4.57)	5.40 (7.44)	13.00 (22.53)	1.20 (3.16)
くしゃみ　（n = 10）						
健康被験者	0.50 (0.85)	1.00 (1.89)	2.60 (5.52)	4.00 (5.89)	2.90 (4.20)	0.40 (0.70)
AR 患者	0.10 (0.32)	0.00 (0.00)	3.80 (7.67)	3.10 (4.51)	8.50 (14.97)	0.20 (0.63)

平均値（標準偏差）

［5.3.5.1.11ar Table 11 を改変］

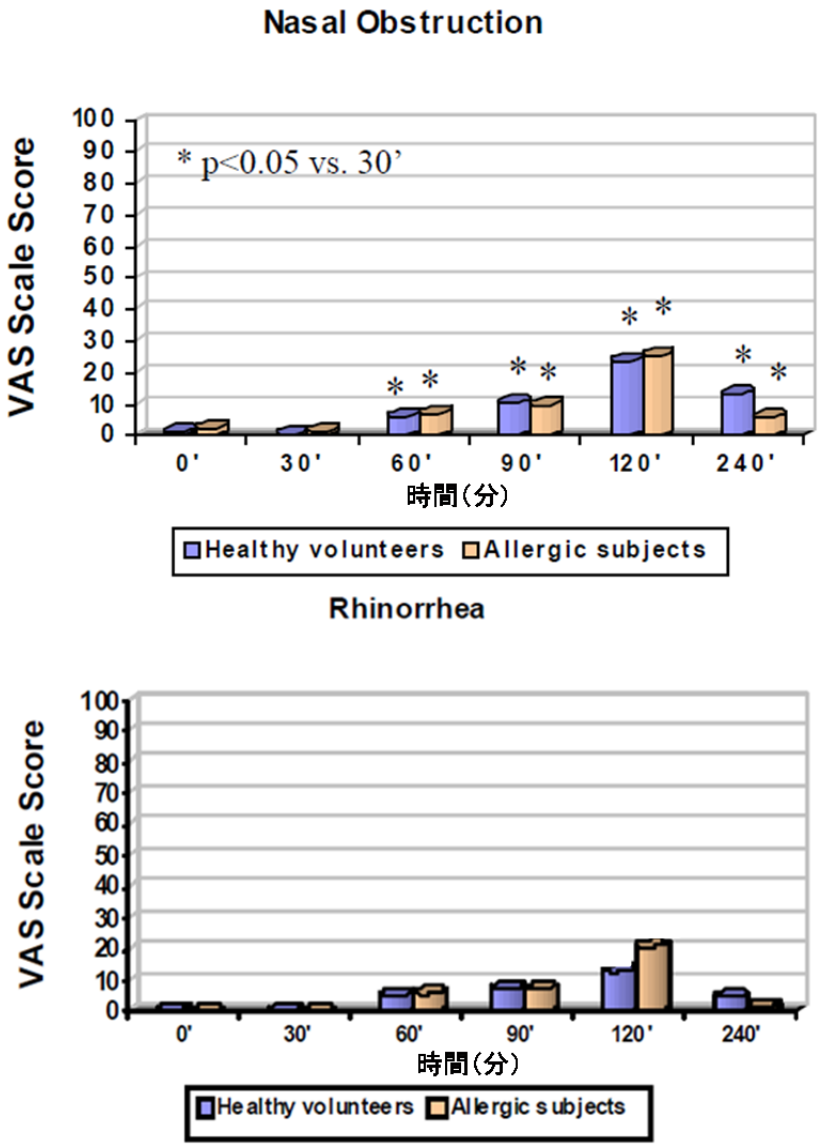


図 2.7.6.38-5 プラセボ投与群における鼻閉及び鼻汁スコア（VAS Scale）

［5.3.5.1.11ar Fig. 8 を引用］

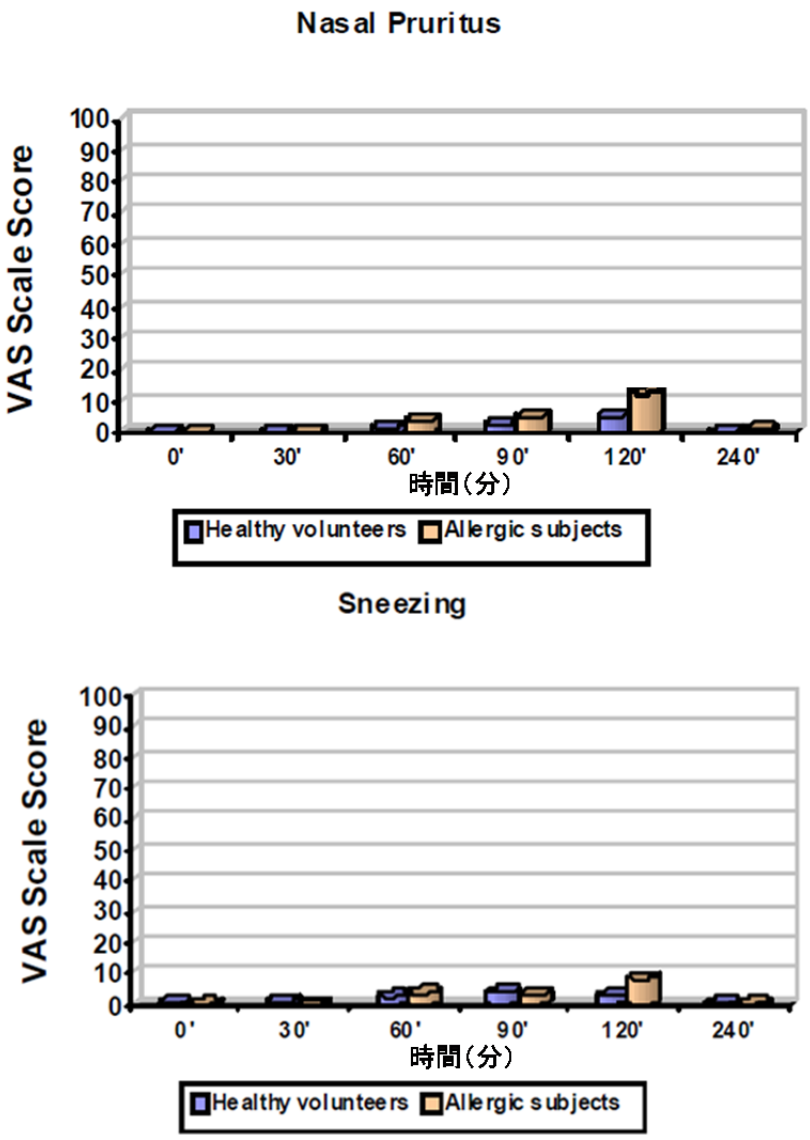


図 2.7.6.38-6 プラセボ投与群における鼻内そう痒感及びくしゃみスコア（VAS Scale）

［5.3.5.1.11ar Fig. 8 を引用］

② 鼻炎症症状の評価

a) 鼻洗浄液中の Cys-LTs 及びエオタキシン濃度

鼻洗浄液中 Cys-LTs 濃度及びエオタキシン濃度の測定結果を表 2.7.6.38-9 及び表 2.7.6.38-10 に示す。

Cys-LTs 及びエオタキシン濃度は、健康被験者群と AR 患者群との比較及び各群内変動に有意差はなかった。

表 2.7.6.38-9　プラセボ投与群における鼻洗浄液中 Cys-LTs 濃度

	0 min	120 min	240 min
健康被験者　(n = 10)	30.29　(21.02)	28.29　(16.03)	25.59　(13.66)
AR 患者　(n = 10)	55.86　(58.45)	40.71　(34.52)	35.68　(35.39)

平均値（標準偏差）

[5.3.5.1.11ar Table 14 を改変]

表 2.7.6.38-10　プラセボ投与群における鼻洗浄液中エオタキシン濃度

	0 min	120 min	240 min
健康被験者　(n = 10)	9.37　(2.22)	11.78　(9.73)	10.52　(7.15)
AR 患者　(n = 10)	7.17　(2.05)	10.04　(4.25)	8.74　(3.17)

平均値（標準偏差）

[5.3.5.1.11ar Table 15 を改変]

③　鼻腔容積の評価

音響鼻腔計測による鼻腔容積の測定結果を表 2.7.6.38-11、表 2.7.6.38-12 及び図 2.7.6.38-7 に示す。

鼻腔容積の減少については、健康被験者群と AR 患者群との間に有意差はなかった。各群の群内変動について、健康被験者群では、30 分時点と比較して 120 及び 240 分時点で有意な減少が見られ、AR 患者群では、90、120 及び 240 分時点で有意な減少が見られた（$p < 0.05$）。

鼻腔容積の減少率について、健康被験者群では、30 分時点と比較して 120 及び 240 分時点で有意な減少が見られ、AR 患者群では、30 分時点と比較して 90、120 及び 240 分時点で有意な減少が見られた。90、120 及び 240 分時点では、ベースライン（0 分）から 25%以上の鼻腔容積の減少が認められた。

表 2.7.6.38-11　プラセボ投与群における鼻腔容積

	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	240 min
健康被験者　(n = 10)	6.30 (1.66)	5.34 (1.74)	4.84 (1.63)	4.58 (1.90)	4.11 (1.18)	3.79 (1.03)
AR 患者　(n = 10)	6.11 (0.92)	5.32 (1.21)	4.66 (1.72)	4.48 (1.45)	3.51 (1.26)	4.10 (1.12)

平均値（標準偏差）

[5.3.5.1.11ar Table 12 を改変]

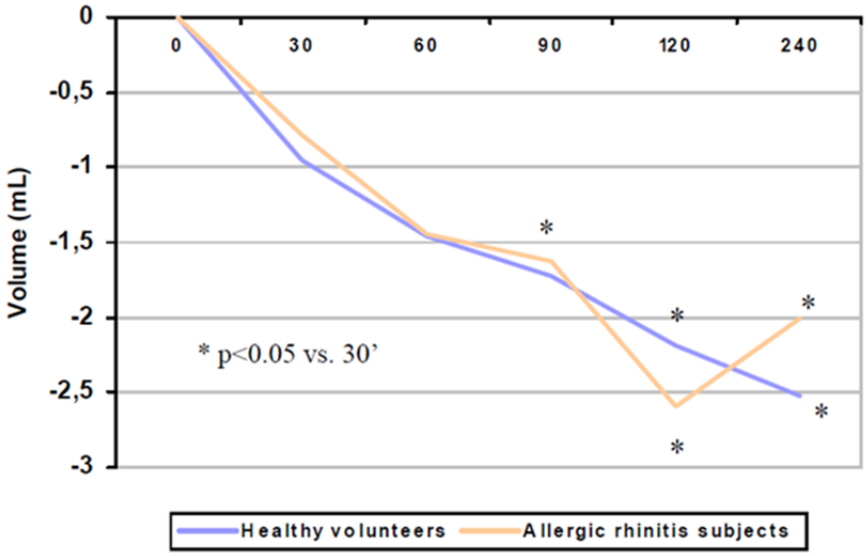


図 2.7.6.38-7　プラセボ投与群における鼻腔容積のベースラインからの変化量

［5.3.5.1.11ar Fig. 9 を引用］

表 2.7.6.38-12　プラセボ投与群における鼻腔容積の減少率（%）

	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	240 min
健康被験者　（n = 10）	0	-15.2	-23.3	-27.3	-34.7	-39.9
AR 患者　（n = 10）	0	-12.9	-23.8	-26.6	-42.6	-32.9

［5.3.5.1.11ar Table 13 を改変］

4）　有効性の評価

①　T4SS の評価

a）　Likert scale での評価

Likert scale を用いた T4SS の測定結果を表 2.7.6.38-13 及び図 2.7.6.38-8 に示す。

健康被験者について、全測定時点（0、30、60、90、120、240 分）における各投与群（ルパタジン、レボセチリジン、プラセボ）間に、有意差はなかった。群内比較において、いずれの投与群でも 60、90、120、240 分の測定時点でベースライン（0 又は 30 分）に対し有意差が認められた（$p<0.05$）。

AR 患者について、全測定時点（0、30、60、90、120、240 分）における各投与群間に有意差はなかったが、60 分後において、ルパタジン群はプラセボ群と比較して症状の抑制が見られた。群内比較において、0 分と 240 分との比較を除き、いずれの投与群でも 60、90、120、240 分の測定時点でベースライン（0 又は 30 分）に対し有意差が認められた（$p<0.05$）。

T4SS を AUC で比較した結果を表 2.7.6.38-14 及び図 2.7.6.38-9 に示す。

健康被験者では、各投与群（ルパタジン、レボセチリジン、プラセボ）間に有意差はなかった。

AR 患者では、プラセボとの比較においてルパタジンが有意な AUC の減少を示し（$p = 0.041$）、レボセチリジンでは示されなかった。

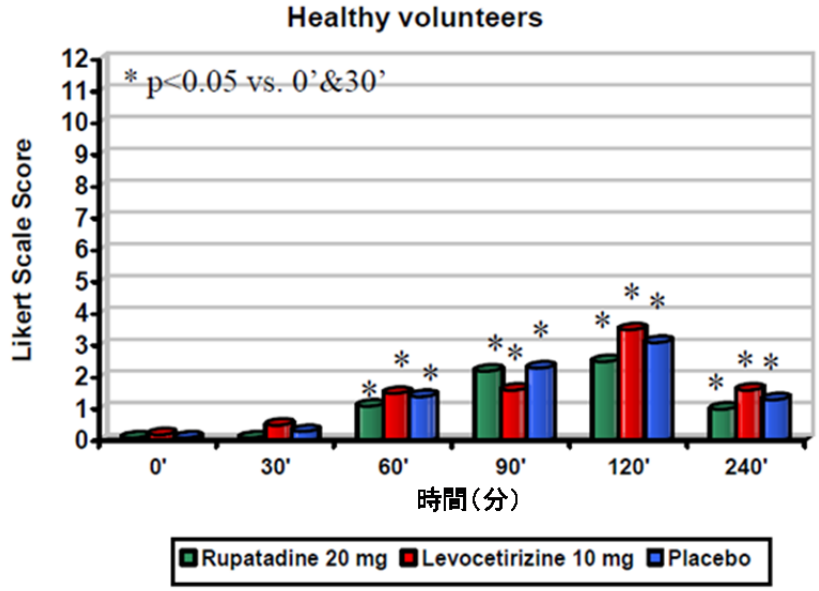
また、NSS（鼻閉、鼻汁、鼻内そう痒感、くしゃみ）は、両被験者群間及び投与群内で有意差はなかった。

表 2.7.6.38-13 各投与群の T4SS の平均値（Likert scale）

	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	240 min
健康被験者 （n = 10）						
ルパタジン 20 mg	0.10 (0.32)	0.10 (0.32)	1.10 (1.29)	2.20 (3.01)	2.50 (1.58)	1.00 (0.82)
レボセチリジン 10 mg	0.20 (0.42)	0.50 (0.85)	1.50 (1.72)	1.60 (0.52)	3.50 (1.27)	1.60 (1.26)
プラセボ	0.10 (0.32)	0.30 (0.48)	1.40 (1.71)	2.30 (2.06)	3.10 (1.66)	1.30 (1.34)
AR 患者（n = 10）						
ルパタジン 20 mg	0.20 (0.42)	0.70 (0.95)	0.70 (0.67)	2.20 (1.55)	3.60 (2.37)	0.80 (0.95)
レボセチリジン 10 mg	0.40 (0.70)	0.40 (0.70)	2.00 (2.16)	1.80 (1.93)	3.70 (2.00)	1.00 (1.41)
プラセボ	0.30 (0.48)	0.40 (0.52)	2.60 (2.17)	3.20 (2.30)	4.80 (2.49)	1.90 (2.18)

平均値（標準偏差）

［5.3.5.1.11ar Table 16 を改変］



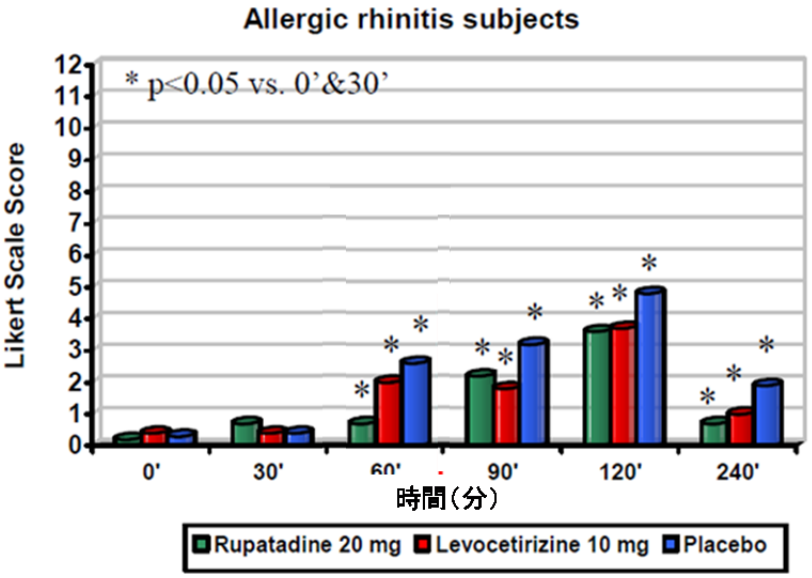


図 2.7.6.38-8　T4SS（Likert scale）

[5.3.5.1.11ar Fig. 12 を引用]

表 2.7.6.38-14　T4SS の AUC（Likert scale）

	AUC
健康被験者　（n = 10）	
ルパタジン 20 mg	327.00　（263.13）
レボセチリジン 10 mg	354.00　（238.14）
プラセボ	363.00　（195.04）
AR 患者　（n = 10）	
ルパタジン 20 mg	262.50　（256.54）
レボセチリジン 10 mg	373.50　（234.99）
プラセボ	570.00　（284.96）

平均値（標準偏差）

[5.3.5.1.11ar Table 17 を改変]

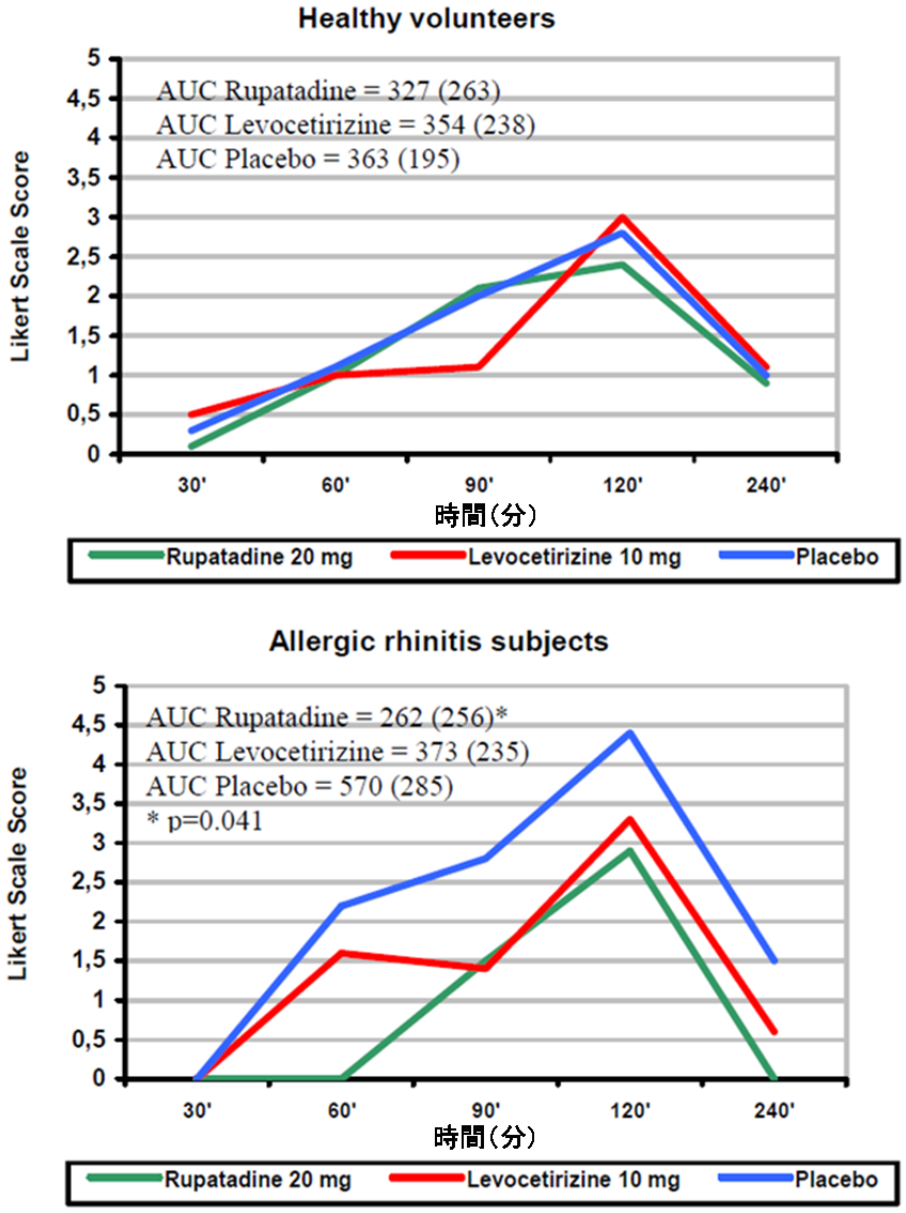


図 2.7.6.38-9 T4SS のベースラインからの変化量（Likert scale）

[5.3.5.1.11ar Fig. 13 を引用]

b） VAS scale での評価

VAS scale を用いた T4SS の測定結果を表 2.7.6.38-15 及び図 2.7.6.38-10 に示す。

健康被験者について、全測定時点（0、30、60、90、120、240 分）における各投与群間に有意差はなかった。

AR 患者について、全測定時点（0、30、60、90、120、240 分）における各投与群間に有意差はなかったが、60 分後において、ルパタジン群はプラセボ群と比較して症状の抑制が見られた。

T4SS を AUC で比較した結果を表 2.7.6.38-16 及び図 2.7.6.38-11 に示す。

PAF チャレンジ後 30～240 分までの鼻症状を AUC で比較した場合、AR 患者と健康被験者共に有意差はなかった。

また、健康被験者及び AR 患者における NSS（鼻閉、鼻汁、鼻内そう痒感、くしゃみ）は、健康被験者群と AR 患者群の両被験者群において、群間差及び群内変動に有意差はなかった。

表 2.7.6.38-15　各投与群の T4SS の平均値（VAS scale）

	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	240 min
健康被験者　（n = 10）						
ルパタジン 20 mg	2.20 （4.13）	2.80 （4.54）	13.10 （16.74）	30.40 （41.89）	49.90 （56.89）	15.80 （19.89）
レボセチリジン 10 mg	2.20 （4.08）	5.50 （8.37）	21.80 （31.71）	19.50 （11.76）	44.30 （30.73）	24.20 （28.60）
プラセボ	2.90 （6.30）	2.70 （4.42）	16.00 （23.54）	24.90 （30.33）	45.10 （40.14）	19.00 （25.00）
AR 患者　（n = 10）						
ルパタジン 20 mg	4.00 （8.01）	7.80 （8.01）	6.40 （8.47）	24.90 （30.66）	50.80 （45.86）	5.30 （6.31）
レボセチリジン 10 mg	3.00 （4.06）	4.10 （6.59）	9.10 （10.30）	20.30 （27.68）	50.10 （49.83）	9.30 （12.21）
プラセボ	2.80 （4.32）	2.20 （3.43）	20.90 （21.82）	25.90 （33.54）	68.30 （74.32）	8.90 （9.49）

平均値（標準偏差）

［5.3.5.1.11ar Table 20 を改変］

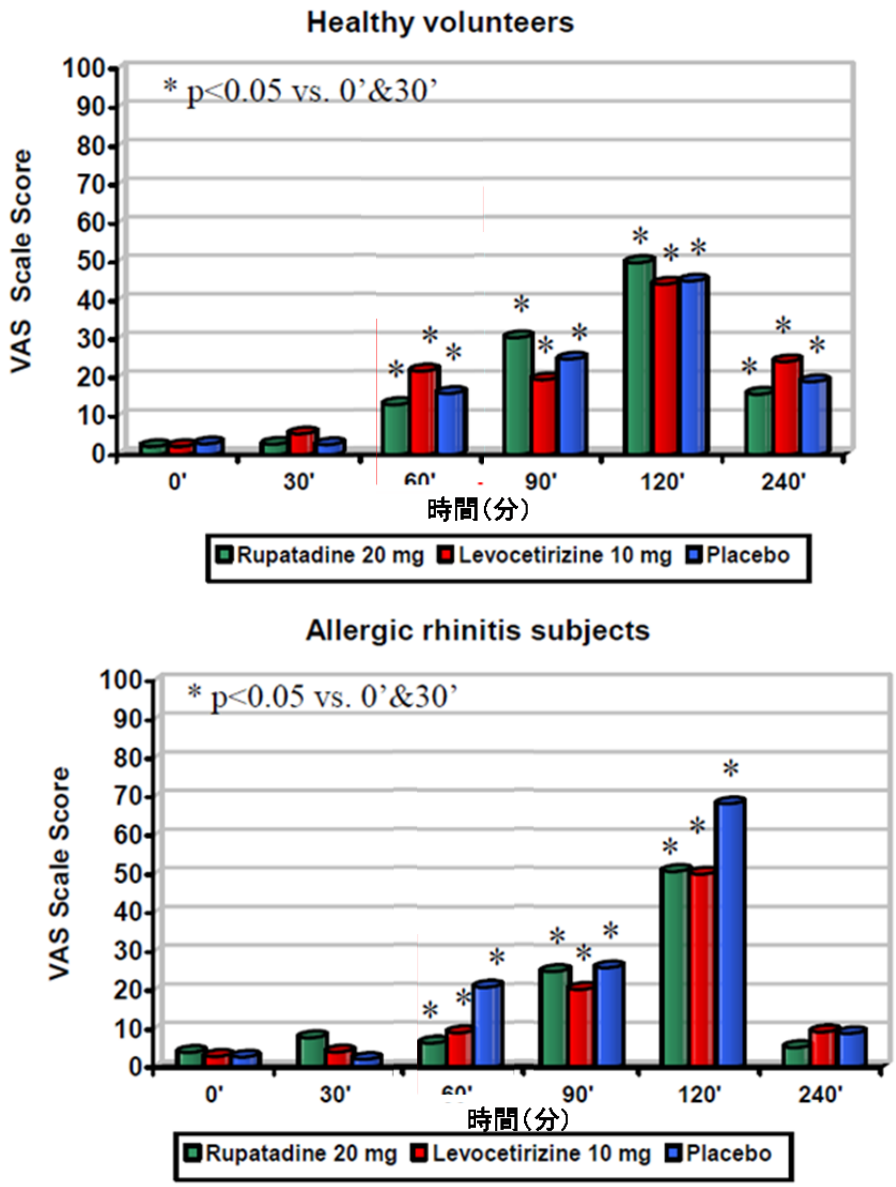


図 2.7.6.38-10　T4SS（VAS scale）

[5.3.5.1.11ar Fig. 16 を引用]

表 2.7.6.38-16　T4SS の AUC（VAS scale）

	AUC
健康被験者　（n = 10）	
ルパタジン 20 mg	5449.50　（6535.35）
レボセチリジン 10 mg	4941.00　（4203.00）
プラセボ	5223.00　（4811.82）
AR 患者　（n = 10）	
ルパタジン 20 mg	3546.00　（3878.65）
レボセチリジン 10 mg	4398.00　（4739.94）
プラセボ	6631.50　（6674.04）

平均値（標準偏差）

[5.3.5.1.11ar Table 21 を改変]

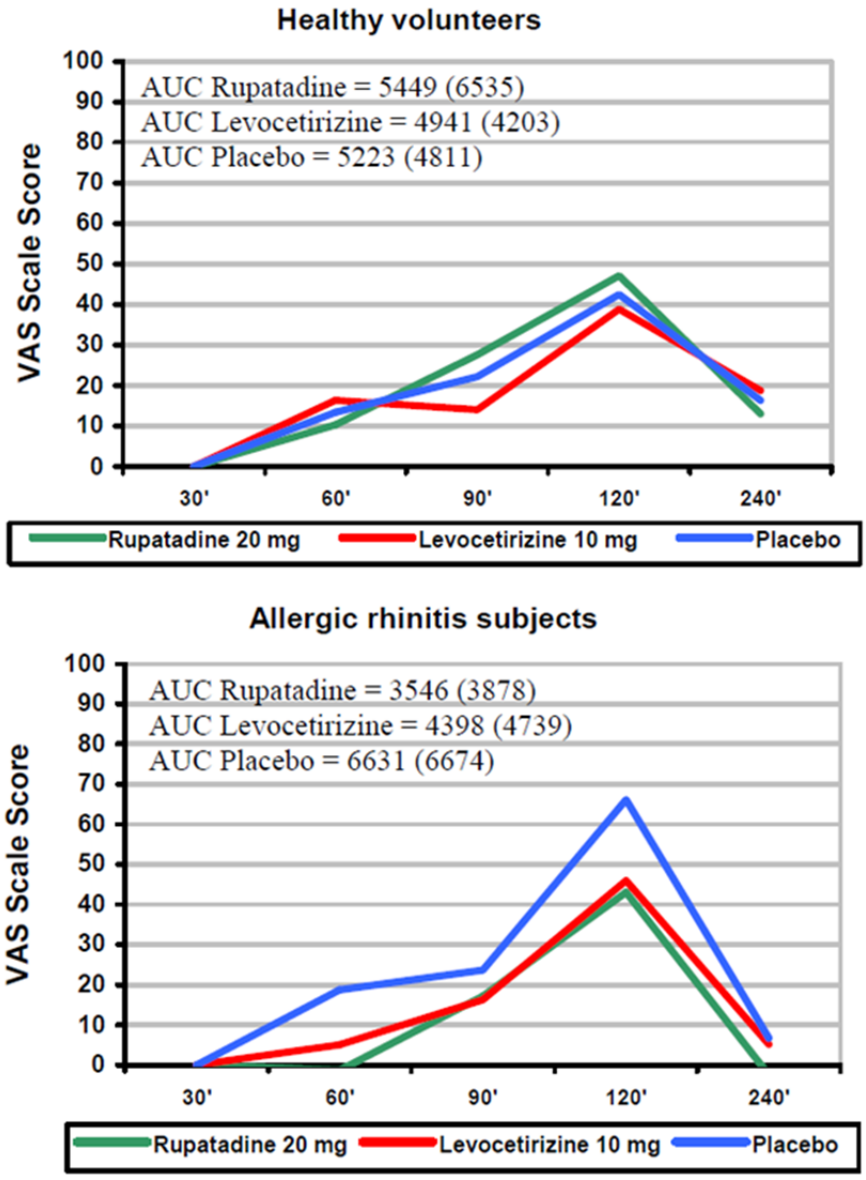


図 2.7.6.38-11　T4SS のベースラインからの変化量（VAS scale）

［5.3.5.1.11ar Fig. 17 を引用］

② 鼻炎症症状の評価

a） 鼻洗浄液中 Cys-LT 濃度

鼻洗浄液中の Cys-LTs 濃度の測定結果を表 2.7.6.38-17 に示す。

Cys-LTs 濃度の測定結果から、健康被験者群及び AR 患者群について、群間差及び各測定時点での群内変動（120、240 分）に有意差はなかった。

表 2.7.6.38-17　鼻洗浄液中 Cys-LTs 濃度

	0 min	120 min	240 min
健康被験者　（n = 10）			
ルパタジン 20 mg	31.56　（17.65）	33.13　（13.00）	34.37　（17.53）
レボセチリジン 10 mg	30.37　（14.96）	34.31　（17.93）	23.38　（12.86）
プラセボ	30.29　（21.02）	28.29　（16.03）	25.59　（13.66）
AR 患者　（n = 10）			
ルパタジン 20 mg	72.07　（81.77）	59.95　（38.60）	43.64　（28.65）
レボセチリジン 10 mg	53.62　（43.53）	56.10　（44.61）	45.60　（35.24）
プラセボ	55.86　（58.45）	40.71　（34.55）	35.68　（35.39）

平均値（標準偏差）

［5.3.5.1.11ar Table 27 を改変］

b）　鼻洗浄液中エオタキシン濃度

鼻洗浄液中エオタキシン濃度の測定結果を表 2.7.6.38-18 に示す。

エオタキシン濃度の測定結果から、健康被験者及び AR 患者両群について、群間差及び各測定時点での群内変動（0、30、60、90、120、240 分）に有意差はなかった。

表 2.7.6.38-18　鼻洗浄液中エオタキシン濃度

	0 min	120 min	240 min
健康被験者　（n = 10）			
ルパタジン 20 mg	8.34　（6.81）	11.25　（7.47）	6.52　（3.27）
レボセチリジン 10 mg	5.33　（1.49）	9.21　（5.71）	6.90　（3.54）
プラセボ	9.38　（2.22）	11.78　（9.73）	10.52　（7.14）
AR 患者　（n = 10）			
ルパタジン 20 mg	10.45　（4.52）	14.48　（9.55）	8.11　（4.36）
レボセチリジン 10 mg	10.07　（5.20）	12.17　（6.52）	10.94　（6.49）
プラセボ	7.17　（2.05）	10.04　（4.25）	8.74　（3.17）

平均値（標準偏差）

［5.3.5.1.11ar Table 28 を改変］

③　鼻腔容積の評価

音響鼻腔計測法による鼻腔容積の測定結果を表 2.7.6.38-19 及び図 2.7.6.38-12 に示す。

健康被験者及び AR 患者について、各投与群の各測定時点（0、30、60、90、120、240 分）での群間差には有意差はなかった。

表 2.7.6.38-19　鼻腔容積の減少率（%）

	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	240 min
健康被験者　（n = 10）						
ルパタジン 20 mg	0	-6.7	-16.9	-20.4	-32.1	-20.4
レボセチリジン 10 mg	0	-16.6	-30.7	-32.2	-44.3	-32.7
プラセボ	0	-15.2	-23.2	-27.3	-34.7	-39.8
AR 患者　（n = 10）						
ルパタジン 20 mg	0	-7.9	-20.0	-33.6	-38.4	-25.9
レボセチリジン 10 mg	0	-11.5	-15.1	-25.2	-24.3	-30.5
プラセボ	0	-12.9	-23.7	-26.7	-42.6	-32.9

［5.3.5.1.11ar Table 25 を改変］

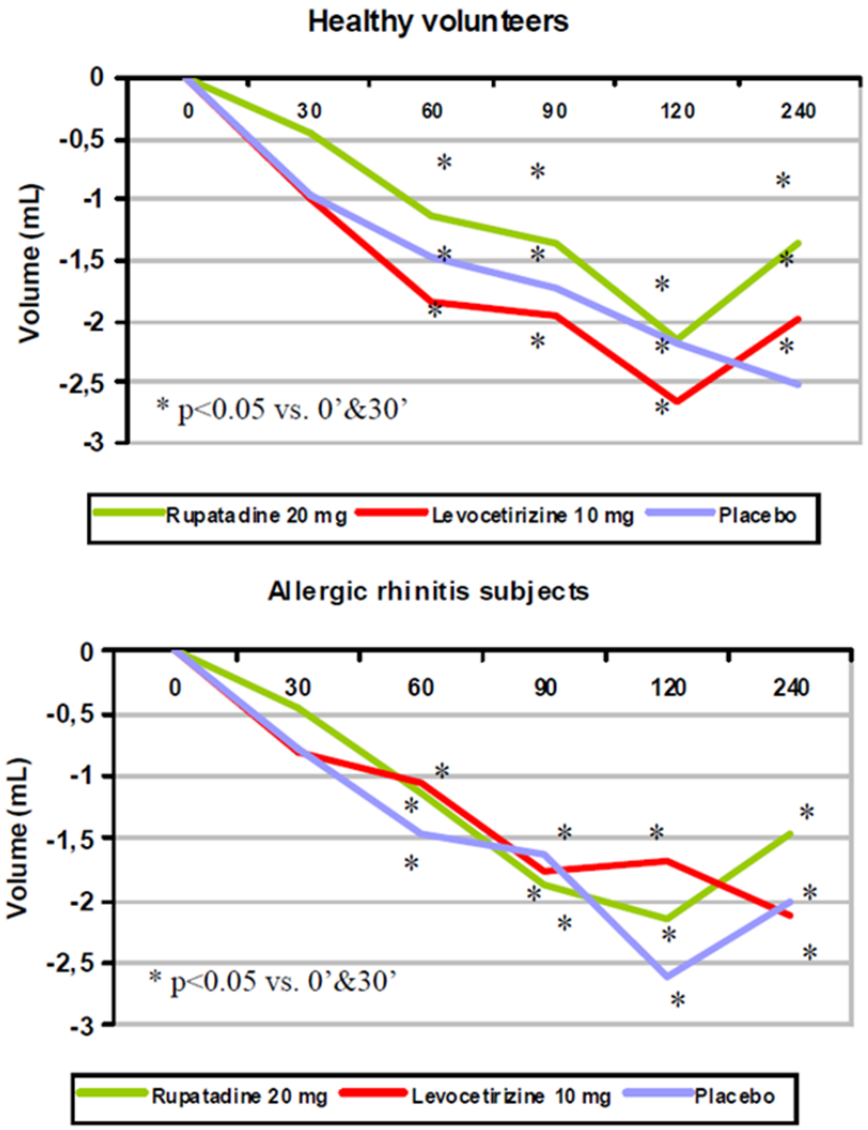


図 2.7.6.38-12　鼻腔容積の変化量

［5.3.5.1.11ar Fig. 20 を引用］

5） 安全性の結果

① 有害事象

本治験期間中に、有害事象の発現は報告されなかった。

（3） 結論

1） PAF 誘発モデルのバリデーションの結論

PAF チャレンジ後の T4SS の用量依存的かつ可逆的な上昇が両被験者群に認められたが、健康被験者よりも AR 患者で上昇が大きかった。健康被験者及び AR 患者において、PAF チャレンジ後に鼻腔容積は明らかな減少を示し、90 分後には鼻腔容積の有意な減少（ベースラインから 25%以上の減少）が見られた。また、本誘発モデルでは、鼻洗浄液中の鼻炎症反応のメディエーター（Cys-LTs 及びエオタキシン）に変化は見られなかった。

2） 有効性の結論

AR 患者におけるルパタジン及びレボセチリジンは、PAF チャレンジ後 60～240 分にかけて鼻症状を緩和した。AR 患者においては、プラセボに対してルパタジンが有意に T4SS（AUC 評価）を減少させたが、レボセチリジンでは T4SS の有意な減少はなかった。PAF チャレンジ後の鼻腔容積の減少については、健康被験者及び AR 患者の両対象被験者で、プラセボと実薬群との間に有意差はなかった。

3） 安全性の結論

本治験では有害事象は発生しなかった。

2.7.6.39 PAR 患者を対象としたルパタジンの用量反応試験（試験番号 RD 477/21416、資料番号 5.3.5.1.12ar、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたルパタジンの用量反応試験
試験番号	RD 477/21416
目的	PAR 患者を対象に 2 用量のルパタジンフマル酸塩を投与したときの、有効性及び安全性をプラセボと比較検討する。
試験デザイン	II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間
患者数	計画時：180 例 無作為化：248 例 解析時： 安全性解析：245 例 有効性 ITT 解析：153 例
対象被験者	選択基準 · 18～65 歳の男女 · 組入れ日の 12 箇月以上前から PAR を有する患者 · 組入れ前に総鼻症状スコアが 5 以上の患者 · 本治験で規定された日に通院可能である患者 · 本治験に参加可能であると治験責任医師等が判断した患者 · 文書による同意が得られた患者 · 治験責任医師等から認められた信頼性のある避妊法を使用することに同意した女性

対象被験者	除外基準 · 薬物吸収に影響を及ぼしうる消化器疾患の既往を有する患者 · 血管運動性鼻炎又は感染性鼻炎の既往を有する患者 · 閉塞性鼻茸又は顕著な鼻中隔弯曲を有する患者 · 組入れ 3 週間以内に上気道感染の既往を有する患者 治験薬と構造的に類似した化合物［ピペラジン系（セチリジンやヒドロキシジン等)、又はピペリジン系抗ヒスタミン剤（ロラタジン)］に過敏症を有する患者 · 組入れ前 2 週間以内にケトチフェンを投与された患者 · 組入れ前 4 週間以内に以下の薬剤のいずれかを全身又は局所投与（吸入を含む）された患者 - ステロイド製剤（ヒドロコルチゾン 1%以下の濃度での局所投与を除く） - クロモグリク酸ナトリウム - 免疫抑制剤 - 他の治験薬 · 組入れ前 6 週間以内にアステミゾールを投与された患者 · 組入れ前 48 時間以内に抗ヒスタミン薬を投与された患者 · 組入れ前 24 時間以内に鼻閉除去剤を局所又は経口投与された患者 · 過去 1 年以内に減感作療法を実施した患者 · 薬物又はアルコール乱用歴のある患者 · 治験責任医師等と意思疎通を図ることが出来ない患者（言語の問題、精神発達不良又は脳機能障害） · 組入れ前のスクリーニングで妊娠検査陽性の女性 · 授乳婦 · コントロール不良な喘息を有する患者 · 妊娠可能な女性

治験薬及び投与方法	ルパタジンフマル酸塩（UR12592） 剤型：10 mg 錠（ルパタジンとして 7.8 mg） 投与経路：経口投与 投与方法：ルパタジンフマル酸塩 10 mg を 1 日 1 回投与 ロット番号：L01 ルパタジンフマル酸塩（UR12592） 剤型：20 mg 錠（ルパタジンとして 15.6 mg） 投与経路：経口投与 投与方法：ルパタジンフマル酸塩 20 mg を 1 日 1 回投与 ロット番号：L02 プラセボ（ラクトース） 剤型：錠剤 投与経路：経口投与 投与方法：1 日 1 回投与 ロット番号：L03
試験方法	試験計画を表 2.7.6.39-1 に示す。 被験薬： ルパタジンフマル酸塩 10 又は 20 mg を含有する錠剤を、1 日 1 回朝に 28 日間経口投与した。 対照薬： それぞれの実薬と外見上同一のプラセボを 1 日 1 回 28 日間経口投与した。
投与期間	28 日間

評価項目及び評価方法	＜有効性評価項目＞ 過去 24 時間について、被験者は以下の症状の重症度を 0～3 の 4 段階で評価することとした。 · 鼻症状：鼻汁、鼻内そう痒感、くしゃみ · 鼻以外の症状：眼のかゆみ 本治験の有効性の主要評価項目は、治験期間中に、DSSS が 0 又は 1 である日数の割合（Pdmax1）とした。その他、治験期間中に患者が無症状である日数の割合（Pdmax0）、DTSSmean、DTSSmax、自覚症状スコア、全般的印象、効果不十分による中止を評価項目とした。 ＜安全性評価項目＞ 有害事象、臨床検査
解析方法	症例数の設計： 有効性の主要評価項目である Pdmax1 のルパタジンフマル酸塩群とプラセボ群間の群間差を 20%、標準偏差を 35、検出力を 80%、両側有意水準を 0.05 としたとき必要症例数は各群 50 例であった。 解析方法： 有効性の評価項目は ITT 及び PP 解析対象集団を対象に解析した。 各症状の評価項目（Pdmax1、Pdmax0、DSSmean、DSSmax、DTSSmean、DTSSmax）について、ANCOVA を用いて群間差、施設間差及び投与群と施設の交互作用を検討した。 有害事象の発現率、全般的印象及び効果不十分による中止については、施設ごとに層別した Mantel-Haenszel のカイ二乗検定を用いて投与群ごとに比較した。データ数が少ない場合は、Fisher の直接確率検定を用いた。
試験実施施設	25 施設（イギリス、スペイン）
試験実施期間	最初の患者の投与日：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の患者の投与日：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

表 2.7.6.39-1 試験計画

Visit	V1		V2		V3
Day	-7 to -1	1 to 14	15	15 to 28	29
Informed consent	X				
Medical history	X				
RAST test	X				
Demographic data	X				
Pregnancy test （females）	X				X
Physical examination	X				X
Blood and urine samples	X		X		X
Symptom severity	X		X		X
Dispense of medication for Days 1 to 14	X[a]		X		
Self-administration for medication once-daily		X		X	
Record （administration time, symptoms, AE） in diary		X		X	
AE			X		X
Compliance			X		X
Overall impression of efficacy					X

a：Day-1 のみ

（2） 結果

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.39-1 に示す。

本治験では、248 例の被験者が治験開始前の検査を受け、各治療群に無作為化された。そのうち、3 例の被験者は未投薬となった。

プラセボ群の 83 例の被験者が少なくとも 1 回プラセボを投与され、そのうち 50 例の被験者が治験を終了し、33 例の被験者が治験を中止した。ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群の 82 例の被験者が少なくとも 1 回ルパタジンフマル酸塩 10 mg を投与され、そのうち 56 例の被験者が治験を終了し、26 例の被験者が治験を中止した。ルパタジンフマル酸塩 20 mg の 80 例の被験者が少なくとも 1 回ルパタジンフマル酸塩 20 mg を投与され、そのうち 38 例の被験者が治験を終了し、42 例の被験者が治験を中止した。

101 例の被験者が治験を中止し、そのうち 9 例は有害事象、4 例は治験継続不可・意思なし等の理由により治療の継続が不可能、9 例は効果不十分、81 例はその他の理由により治験中止となった被験者であり、治験を中止した被験者のほとんどが RAST 陰性であった。

本治験における治験実施計画書からの重大な逸脱は、47 例であった。22 例が服薬不遵守、20 例が併用禁止薬、4 例が患者日誌の回収不可、3 例が規定の来院日に来院せず、1 例が陪審の招集、1 例が登録 3 週間以内に上気道感染症に罹患、1 例が来院日を誤り、1 例が患者日誌の記入不足、1 例が貧血による治験薬未投薬例（重複例あり）であった。

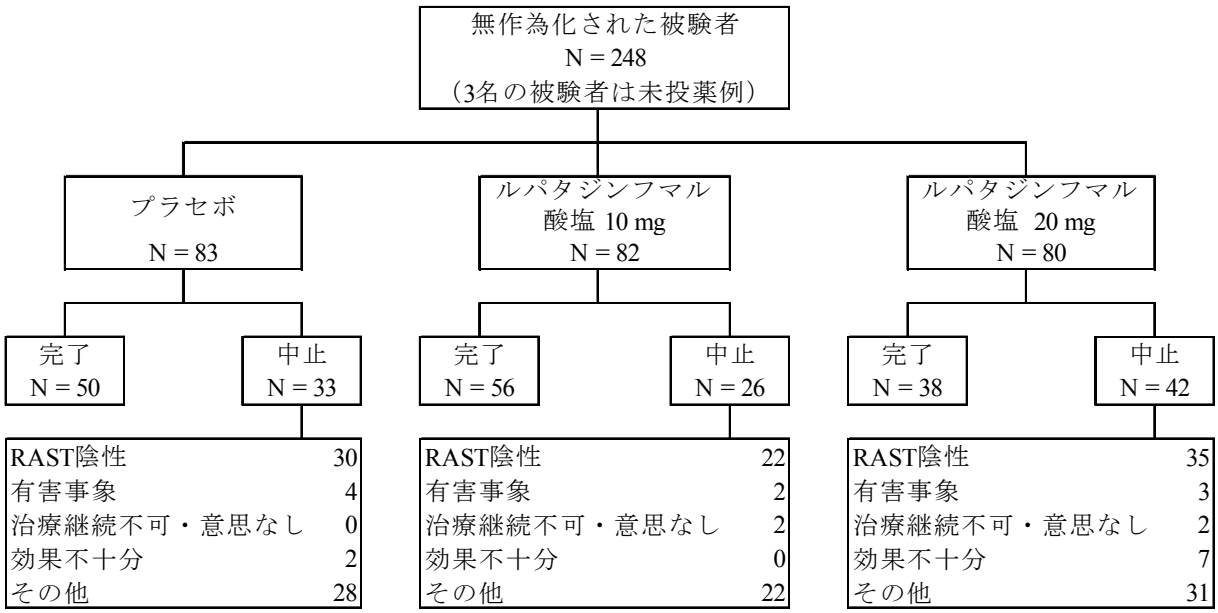


図 2.7.6.39-1　被験者の内訳

[5.3.5.1.12ar：10.1 項 Fig を改変]

2） 人口統計学的及び他のベースライン特性

治験薬を投与された全ての被験者（安全性解析対象集団）の人口統計学的データを表 2.7.6.39-2 に示す。

安全性解析対象集団の各投与群の年齢、体重、身長、性別に有意差はなかった。ITT 及び PP 解析対象集団の全被験者は、RAST 陽性でありアレルギー症状を有していた。PP 解析対象集団の全被験者は、治験開始前の検査において NSS が 5 以上であった。

表 2.7.6.39-2 安全性解析対象集団の人口統計学的データの概要

		プラセボ（n = 83）	10 mg （n = 82）	20 mg （n = 80）
年齢（歳）	平均値	38.5	39.7	41.3
p = 0.414[a]	標準偏差	14.3	13.2	14.2
体重（kg）	平均値	72.5	72.1	75.9
p = 0.246[a]	標準偏差	16.5	14.0	16.6
身長	平均値	167.1	168.4	168.6
p = 0.519[a]	標準偏差	8.5	8.5	9.7
性別 p = 0.355[b]				
女性	例	52	44	42
男性	例	31	38	38

a：t 検定
b：Fisher の直接確率検定

［5.3.5.1.12ar Table 11.1 を改変］

3） 有効性の結果

① Pdmax1

ITT 解析対象集団の Pdmax1 の推移を表 2.7.6.39-3 に示す。

全投与群において、Pdmax1 は日数の経過と共に上昇した。実薬群の Pdmax1 はプラセボ群と比較して高い割合を示し、10 mg 群において最も高い割合を示したが、各群間に有意差はなかった。

表 2.7.6.39-3　Pdmax1 の推移（ITT 解析対象集団）

	プラセボ	10 mg	20 mg
	平均値（n = 54）	平均値（n = 54）	平均値（n = 45）
Days 1-7	29.45	32.80	36.47
Days 1-14	32.97	37.87	36.81
Days 1-21	33.45	40.97	38.34
Days 1-28	35.67	41.88	39.56
投与群間差に対する p 値（Tukey-Kramer 法）			
	プラセボ vs 20 mg	プラセボ vs 10 mg	10 mg vs 20 mg
Days 1-7	0.529	0.506	1.000
Days 1-14	0.772	0.435	0.870
Days 1-21	0.698	0.219	0.705
Days 1-28	0.793	0.281	0.692

［5.3.5.1.12ar Table 11.2 を改変］

② Pdmax0

ITT 解析対象集団の Pdmax0 の推移を表 2.7.6.39-4 に示す。

3 つの投与群全てにおいて、Pdmax0 は日数の経過と共に増加した。28 日間の全治療期間の Pdmax0 の平均は、プラセボ群で 6.7、ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群で 11.9、ルパタジンフマル酸塩 20 mg 群で 9.3 であったが、各群間に有意差はなかった。

表 2.7.6.39-4　Pdmax0 の推移（ITT 解析対象集団）

	プラセボ	10 mg	20 mg
	平均値（n = 54）	平均値（n = 54）	平均値（n = 45）
Days 1-7	3.17	5.03	4.76
Days 1-14	5.29	8.20	6.98
Days 1-21	6.17	10.93	7.92
Days 1-28	6.70	11.91	9.29
投与群間差に対する p 値（Tukey-Kramer 法）			
	プラセボ vs 20 mg	プラセボ vs 10 mg	10 mg vs 20 mg
Days 1-7	0.785	0.530	0.928
Days 1-14	0.679	0.276	0.798
Days 1-21	0.724	0.105	0.459
Days 1-28	0.630	0.128	0.605

［5.3.5.1.12ar Table 11.3 を改変］

③ DTSS

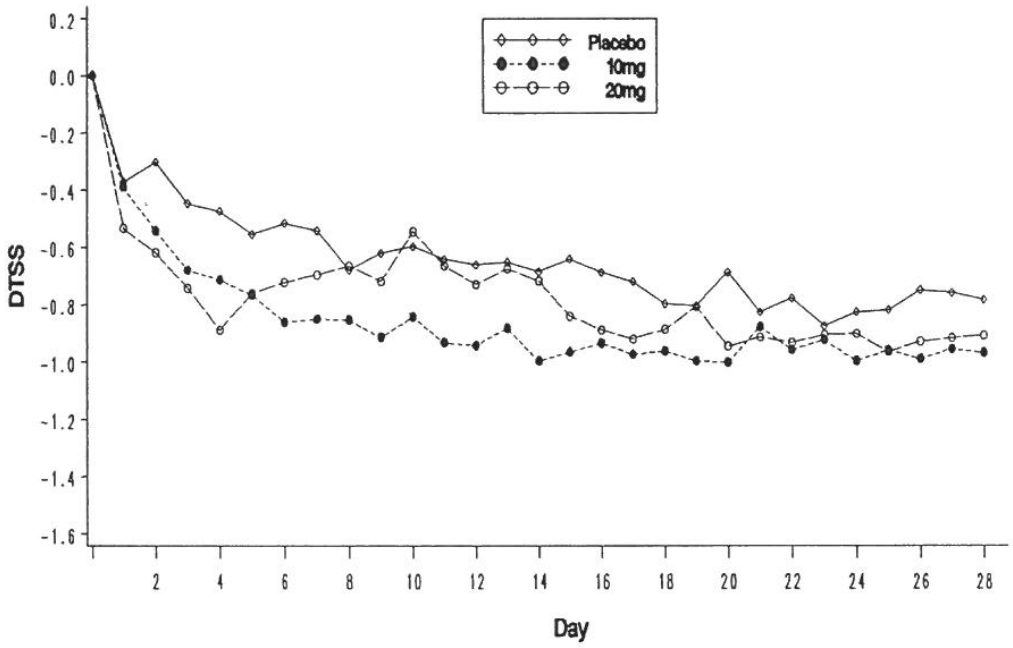
ITT 解析対象集団の DTSSmean 値のベースラインからの変化量を図 2.7.6.39-2 及び表 2.7.6.39-5 に示す。

28 日目の治験期間終了時のルパタジンフマル酸塩 10 mg 群の DTSSmean は、プラセボ投与群の 79%であり、ルパタジンフマル酸塩 20 mg 群の DTSSmean は、プラセボ投与群の 87%であった。プラセボ投与群とルパタジンフマル酸塩 10 mg 群の間の DTSSmean は、全治療期間を通して有意差が認められた。プラセボ投与群とルパタジンフマル酸塩 20 mg 群の間の DTSSmean は、Day 1～7 までで有意差が認められた。また、2 用量のルパタジンフマル酸塩群における DTSSmean の群間差については、全治療期間を通して有意差はなかった。

PP 解析対象集団の DTSSmean について、プラセボ群とルパタジンフマル酸塩 20 mg 群で比較した場合、Day 1～7（p = 0.001）、Day 1～14（p = 0.010）、Day 1～21（p = 0.028）において、有意差が認められた。プラセボ群とルパタジンフマル酸塩 10 mg 群間の比較では、Day 1～7（p = 0.044）、Day 1～14（p = 0.039）、Day 1～21（p = 0.045）において、有意差が認められた。

ITT 解析対象集団の DTSSmax について、7、14、21、28 日目の各スコアに対して、治験開始前の DTSS を共変数として、ANCOVA を行った。その結果、各投与群の間に有意差はなかった。

PP 解析対象集団の DTSSmax では、プラセボ群とルパタジンフマル酸塩 20 mg 群間で比較した場合、全治療期間を通して、有意差が認められた。プラセボ群とルパタジンフマル酸塩 10 mg 群間では、有意差はなかった。



RAST 陰性被験者を除いた ITT 解析対象集団

DTSS：ベースラインからの平均変化量

図 2.7.6.39-2　DTSS のベースラインからの平均変化量（ITT 解析対象集団）

[5.3.5.1.12ar Fig. 11.1 を引用]

表 2.7.6.39-5　DTSSmean（ITT 解析対象集団）

	プラセボ		10 mg		20 mg	
	平均値	ベースラインからの変化量（n = 54）	平均値	ベースラインからの変化量（n = 54）	平均値	ベースラインからの変化量（n = 45）
Day 0	1.60	－	1.63	－	1.59	－
Day 1 - 7	1.15	-0.45	0.95	-0.68	0.87	-0.72
Day 1 - 14	1.07	-0.53	0.84	-0.79	0.89	-0.69
Day 1 - 21	1.02	-0.59	0.79	-0.84	0.86	-0.73
Day 1 - 28	0.98	-0.62	0.77	-0.86	0.85	-0.74
投与群間差に対する p 値（Tukey-Kramer 法）						
	プラセボ vs 20 mg		プラセボ vs 10 mg		10 mg vs 20 mg	
Day 1 - 7	0.006[a]		0.022[a]		0.859	
Day 1 - 14	0.090		0.018[a]		0.851	
Day 1 - 21	0.141		0.017[a]		0.718	
Day 1 - 28	0.209		0.024[a]		0.668	

a：有意差あり

［5.3.5.1.12ar Table 11.5 を改変］

④　全般的印象

患者の全般的印象では、プラセボ投与群の 26%、ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群の 43%、ルパタジンフマル酸塩 20 mg 群の 35%の被験者が良好または優れた症状の改善を示したと報告した。

医師の全般的印象では、プラセボ投与群の 24%、ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群の 44%、ルパタジンフマル酸塩 20 mg 群の 35%の被験者が良好又は優れた症状の改善を示したと判断した。

患者及び医師の全般的印象では、いずれの投与群においても有意差はなかった。

⑤　効果不十分による治験中止

9 例の被験者が時期尚早に効果不十分で治験中止となり、そのうち 7 例がルパタジンフマル酸塩 20 mg 群、2 例がプラセボ投与群であった。その他の 13 例の被験者について、数例は治験を完了したが、併用禁止薬を使用したため、効果不十分と判断された。このうち 7 例はプラセボ投与群、3 例はルパタジンフマル酸塩 10 mg 群、3 例はルパタジンフマル酸塩 20 mg 群であった。

4）　安全性の結果

①　有害事象

安全性解析対象集団の 245 例中 6 例以上の被験者で本治験期間中に発現した有害事象を表 2.7.6.39-6 に示す。

本治験期間中に、171 例に有害事象が報告され、発現頻度の高かった有害事象は、頭痛（35.1%）、傾眠（12.7%）、疲労（9.8%）及び背部痛（6.9%）であった。これらの有害事象の発現率について、投与群間での有意差はなかった。

171 例で報告された有害事象の内、ほとんどは軽度の有害事象であった。中等度の有害事象は、プラセボ群で 51 件、ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群で 54 件、ルパタジンフマル酸塩 20 mg 群で 41 件であった。重度の有害事象は 8 件報告され、プラセボ群で頭痛、心房細動、咽頭炎の 3 件、

ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群で傾眠、鼻出血の 2 件、ルパタジンフマル酸塩 20 mg 群で頭痛、傾眠（2 件）の 3 件であった。

治験薬との関連性が否定できないとされた有害事象は、プラセボ投与群で 27%、ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群で 35%、ルパタジンフマル酸塩 20 mg 群で 38%であった。

死亡又は重篤な有害事象について、本治験期間中に死亡例はなかったが、重篤な有害事象が 1 件報告され、プラセボ群で心房細動の 1 件であった。

表 2.7.6.39-6　6 例以上に発現した有害事象一覧

			例数　(%)			合計 (n = 245)
			プラセボ (n = 83)	10 mg (n = 82)	20 mg (n = 80)	
SOC	PT	(p 値 [a])				
筋骨格障害	背部痛	0.7032	6　(7.2)	7　(8.4)	4　(5.0)	17　(6.9)
	筋肉痛	0.6694	2　(2.4)	4　(4.9)	2　(2.5)	8　(3.3)
中枢及び末梢神経系障害	頭痛	0.4869	32　(38.6)	30　(36.6)	24　(30.0)	86　(35.1)
精神障害	傾眠	0.1289	7　(8.4)	9　(11.0)	15　(18.8)	31　(12.7)
胃腸障害	腹痛	0.5352	2　(2.4)	1　(1.2)	3　(3.8)	6　(2.4)
	消化不良	0.1963	0	3　(3.7)	3　(3.8)	6　(2.4)
	口内乾燥	0.7366	4　(4.8)	2　(2.4)	2　(2.5)	8　(3.3)
	悪心	0.0886	7　(8.4)	1　(1.2)	4　(5.0)	12　(4.9)
呼吸器障害	咳嗽	0.9397	4　(4.8)	5　(6.1)	4　(5.0)	13　(5.3)
	鼻出血	0.3422	3　(3.6)	6　(7.3)	2　(2.5)	11　(4.5)
	咽頭炎	0.2508	7　(8.4)	4　(4.9)	2　(2.5)	13　(5.3)
	鼻炎	0.1806	2　(2.4)	1　(1.2)	5　(6.3)	8　(3.3)
全身障害	疲労	0.0880	4　(4.8)	8　(9.8)	12　(15.0)	24　(9.8)
	発熱	0.6174	1　(1.2)	3　(3.7)	2　(2.5)	6　(2.4)
	インフルエンザ様症状	0.4014	7　(8.4)	3　(3.7)	3　(3.8)	13　(5.3)

a：Fisher の直接確率検定

[5.3.5.1.12ar Table 12.3 を改変]

② 臨床検査

本治験での臨床検査について、各検査項目について臨床的に意義のある変動傾向は認められなかった。

(3) 結論

28 日間の治験期間中を通して、ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群は、プラセボ群と比較して PDmax1 及び PDmax0 の平均値が一貫して高かったが、有意差はなかった。

ルパタジンフマル酸塩 10 mg 群及び 20 mg 群の DTSSmean の平均値は、プラセボ群の DTSSmean 平均値よりも低い値を示した。10 mg 群とプラセボ群との差は、28 日間全てで有意であったが、20 mg 群とプラセボ群との比較では、Day 1～7 のみで有意差が示された。

有効性の結論として、28 日間の治験期間におけるプラセボとの比較では、ルパタジンフマル酸塩 10 mg の 1 日 1 回投与が、PAR の症状を効果的に軽減した。

安全性の結論として、ルパタジンフマル酸塩 10 及び 20 mg の 1 日 1 回投与は、28 日目までで、いずれも良好な忍容性を示した。安全性の評価項目について、臨床的に意義のある傾向及び変化は認められず、プラセボ群と比較して、有意な有害事象の増加も見られなかった。

2.7.6.40 PAR 患者にルパタジン 10 mg を 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、二重盲検、無作為化、セチリジン 10 mg 及びプラセボ対照比較試験（試験番号 IC06RUP/3[redacted]、資料番号 5.3.5.1.13ar、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	通年性アレルギー性鼻炎患者にルパタジン 10 mg を 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、無作為化、二重盲検、セチリジン 10 mg 及びプラセボ対照比較試験
試験番号	IC06RUP/3[redacted]
目的	主要目的 · ルパタジン 10 mg を投与したときの、PAR 症状の治療に関する有効性及び安全性をプラセボと比較して検討する。 副次目的 · PAR 症状の軽減を目的に、ルパタジン 10 mg を投与したときの臨床的有効性及び安全性をセチリジン 10 mg と比較して検討する。 · ルパタジン 10 mg 又はプラセボを投与された PAR 患者を対象に、QOL に関するアンケートを実施し、比較検討する。
試験デザイン	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照
患者数	計画時：510 例（1 群 170 例） 組入れ時：736 例 無作為化：543 例 解析時： 安全性解析：543 例 ITT 解析：542 例 PP 解析：471 例
対象患者	選択基準 · 12 歳超の男女 · 適格性確認時の Visit の 12 箇月以上前から PAR の既往があった患者（花粉及びカビに感作された患者については、当該特異的アレルゲンの飛散時期でない限りは試験参加可能とした） · 適格性確認日又は適格性確認日の 1 年前までの間に、PAR のアレルゲンについて、プリックテストで 1 種類以上陽性であった患者 · 以下の選択基準を満たす患者 - 組入れ前 1 週間のうち 3 日間（連続した 3 日間であることを問わない）、計 6 回過去 12 時間の症状評価を実施し、TSS が 45 以上（最大スコアは 108）であったことが適格性確認用患者日誌で確認できる患者 - 上記 3 日間、計 6 回の過去 12 時間の症状評価において、鼻閉

	スコアが 12 以下（最大スコアは 18）の患者 - Visit 0 で実施された PAR の総合的評価（4 段階評価）でスコアが 2 以上（中等度以上）の患者 · 臨床検査（生化学及び血液学）結果が正常範囲内。正常範囲外の患者については、治験責任医師等がこれを臨床的に重要でないと判断した場合に組入れ可能とした。 · QTcB が男性で 430 msec 未満、女性で 450 msec 未満であり、心電図で臨床的に重要な異常所見がない患者。 · 心血管疾患の既往のある患者のうち、心律動に異常がない患者。 · 過去 2 年間に免疫療法を受けていない患者を優先して組み入れ、現在ある種の通年性のアレルゲンに対する減感作療法を受けている場合は、試験期間中に治療スケジュールを変更しなければ試験参加可能とした。 · 吸入気管支拡張薬で治療されている軽度の間歇性喘息患者及び吸入ステロイド製剤の投与量がブデソニド又はベクロメタゾンで 800 µg/day 以上、フルチカゾンで 500 µg/day 以上の持続性喘息患者については、必要に応じて組入れ可能とした。 · 試験参加について、文書による同意が得られた患者。18 歳未満の場合は両親又は法的保護者からも文書による同意を得ることとした。 · 妊娠可能な年齢の女性の場合、組入れ時の妊娠検査が陰性であり、適切な避妊法（例：経口避妊薬又は二重バリア法）を、治験期間を通して使用できる患者 除外基準 · 非 AR（血管運動性鼻炎、感染性鼻炎、薬剤誘発性鼻炎等）、閉塞性鼻茸又は顕著な鼻中隔弯曲を有する患者 · 治験薬（又は構造的に類似した化合物）及び乳糖不耐症等、治験薬の成分に対し過敏症の既往を有する患者 · 飛散時期に花粉及びカビに感作された AR 患者 · 下記治療のウォッシュアウト期間を適切に完了できなかった患者（Day 0 を起算日とする） - 経口又は経鼻ステロイド製剤（1 週間） - 経口又は経鼻鼻閉除去薬（7 日） - 局所性抗ヒスタミン薬（点鼻及び点眼）（2 日） - 経口抗ヒスタミン薬（7 日）（フェキソフェナジンは 10 日） - クロモグリク酸ナトリウム又は nedocromil（2 週間） · アミオダロン、カルバマゼピン、シクロスポリン、テルフェナジン、グルココルチコイド、フェニトイン、リファンピシン、エリ

	スロマイシン、ケトコナゾール等、CYP3A4 と相互作用のある薬剤を服用、並びにグレープフルーツジュースを摂取した患者 · これまでの治療経過より、治験責任医師等が抗ヒスタミン治療に反応しないと判断した患者 · 組入れ時に、精神疾患、血管疾患、肝疾患、腎疾患、神経疾患、内分泌疾患又はその他の全身性疾患のある患者及び治験実施計画書の遵守又は試験結果の解釈に影響を及ぼすと治験責任医師等が判断した患者 · 仕事で日常的に重機を操作する又は車を運転する患者 · 本試験の前提条件（来院する、患者日誌に記入する、治験薬を服用する）を遵守できない患者 · 本試験組入れ前 3 箇月以内に治験に参加していた患者 · 妊婦又は授乳婦 · 過去 12 箇月間に薬物依存又はアルコール依存のあった患者 · ジソピラミド、プロカインアミド、キニジン、アミオダロン、ソタロール、チオリダジン、ベプリジル、プレニルアミン等、トルサード ド ポアントを引き起こす可能性のある薬剤を服用している患者
治験薬及び投与方法	ルパタジン（以下特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基を示す） 剤型：10 mg 錠（フマル酸塩として 12.8 mg）（カプセル充填） 投与経路：経口投与 投与方法：ルパタジン 10 mg を 1 日 1 回投与 ロット番号：0104、0204 セチリジン 剤形：10 mg 錠（カプセル充填） 投与経路：経口投与 投与方法：セチリジン 10 mg を 1 日 1 回投与 ロット番号：0104、0204 プラセボ 剤型：錠剤（カプセル充填） 投与経路：経口投与 投与方法：1 日 1 回投与 ロット番号：0104、0204
試験方法	試験計画を表 2.7.6.40-1 に示す。 被験者を無作為割付けし、全ての被験者にそれぞれルパタジン 10 mg、セチリジン 10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、12 週間経口投与した。

	84 日間の試験で錠剤は毎日投与し、可能であれば空腹時、コップ 1 杯の水で服用することとした。
投与期間	12 週間
評価項目及び評価方法	＜有効性評価項目＞ 被験者は、朝（投与直前）と夜に、評価時点及び過去 12 時間の症状の重症度を以下の基準で評価した。 0 = 症状なし 1 = 軽度（時々症状があるが、気にならない） 2 = 中等度（頻繁に症状があり、わずらわしい） 3 = 重度（継続的に症状があり、仕事・睡眠に支障がある） 症状は以下の 6 症状について評価した。 · 鼻症状：くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感 · 非鼻症状：眼のかゆみ、眼の赤み <u>主要評価項目：</u> 12 週の投与期間における TSS のベースラインからの変化をプラセボと比較した（評価時点の症状評価）。 <u>副次評価項目：</u> 以下の過去 12 時間における症状スコア及び評価時点の症状スコアの両者から算出された毎日の主観的スコアに基づいて評価した。 · 12 週の投与期間における過去 12 時間の TSS のベースラインからの変化 · 各症状における 24 時間の DSSmean のベースラインからの変化 · 様々な投与期間（最初の 4 週間、最初の 8 週間）における 24 時間の TSSmean のベースラインからの変化 · 24 時間の総鼻症状スコアのベースラインからの変化 · 24 時間の鼻以外の症状の合計スコアのベースラインからの変化 · 主要評価変数で有意差が検出された最初の日である効果発現日 · 12 週の投与期間における TSSmean · 12 週の投与期間における TSS のベースラインからの変化（朝に付けた評価時点の症状評価） · 試験期間中の DSSmax · 試験期間中の TSSmax · 各 Visit で評価される 6 つの臨床症状スコアの合計値である TCSS · 試験期間中の Pdmax1 · 試験期間中の Pdmax0 · レスキュー治療を要する被験者の割合 · ベースライン時及びその後の全ての Visit で治験責任医師及び被

	験者による、過去 24 時間に見られた PAR の徴候及び症状の総合評価。0 から 3 の 4 段階の口頭評価スケールを用い、徴候及び重症度を評価したスコア · Day 28 ± 4（Visit 1）、Day 56 ± 4（Visit 2）、Day 84 ± 4（最終 Visit）での医師及び患者の全般的印象。 評価は治験責任医師等及び被験者が実施し、ベースラインの重症度を基準にした。評価には以下の基準を使用した。 0：Visit 0 から症状の重症度が悪化 1：Visit 0 から症状の重症度に変化なし 2：Visit 0 から症状の重症度がやや改善 3：Visit 0 から症状の重症度がかなり改善 4：Visit 0 から症状の重症度が非常に改善 本試験では QOL に関するアンケートを RQLQ を用いて実施した。アンケートは Visit 0、1、2、最終 Visit 時に医療機関で被験者が記入した。 ＜安全性評価項目＞ 治験薬の安全性は以下の項目で評価した。 · 有害事象 · 初回及び最終 Visit で実施した規定の臨床検査（生化学及び血液学）の解析 · 初回及び最終 Visit の診察結果 · 心電図、QT、QTcI の評価
解析方法	<u>有効性：</u> · 有効性の解析は ITT 及び PP 解析対象集団で実施した。 · 有効性主要評価項目は、12 週間の投与期間における評価時点の TSS のベースラインからの平均変化とした。実施施設及び治療の二元配置分散分析を実施した。ベースラインスコアの値の影響評価には ANCOVA モデルを用いた。 · 副次評価項目についても同様に分析した。カテゴリー変数についてはカイ二乗検定及び Fisher の直接確率検定、連続変数については ANOVA モデル及び Kruskal-Wallis 検定を用いた。 · RQLQ は、要因として治療及び実施施設の影響を、共変量としてベースラインスコアを用いて ANCOVA モデルで解析した。 <u>安全性：</u> · 有害事象は LLT、SOC、重症度、重篤性で示した。 · 有害事象の発現率について、必要に応じてカイ二乗検定及び Fisher の直接確率検定を実施した。
試験実施施設	33 施設（アルゼンチン、チリ及びルーマニア）

試験実施期間	最初の患者の組入れ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の患者の完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.40-1 試験計画

VISITS	VS		V_0		V_1		V_2		LV
Days		(-7, -3)	0	1-28	28 (±4)	29-56	56 (±4)	57-84	84 (±4)
Medical history	X								
Delivery of selection diary	X								
Verification of selection diary			X						
Delivery of inclusion diary			X		X		X		
Verification of inclusion diary					X		X		X
Signing of informed consent	X								
Physical examination	X		X		X		X		X
Demographic data	X								
Prick test (if appropriate)	X								
Quality of life assessment			X		X		X		X
Pharmacoeconomic assessment					X		X		X
Laboratory tests (including pregnancy test)	X								X
Blood sample to assess compliance					X		X		X
Assessment of symptoms			X		X		X		X
Review of inclusion and non-inclusion criteria	X		X						
Delivery of medication and treatment start			X		X		X		
ECG	X								X
Investigator and patient assess efficacy					X		X		X
Adverse event recording / concomitant medication Compliance			X		X		X		X
Days		(-7, -3)	0	1-28	28 (±4)	29-56	56 (±4)	57-84	84 (±4)
Self-Assessment diary									
Patient records symptoms		X	X	X	X	X	X	X	X
Patient records adverse events			X	X	X	X	X	X	X

[5.3.5.1.13ar Table1 を引用]

（2） 結果

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.40-1 及び表 2.7.6.40-2 に示す。

本治験では、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に 32 施設の 736 例の被験者に適格性確認を実施し、このうち 543 例（73.8%）が無作為化された。安全性の解析は、無作為化された全ての被験者で実施した。ITT 解析は、有効性評価項目の値が得られなかった 1 例を除き、542 例で実施した。PP 解析は、治験実施計画書から重大な逸脱があった 72 例の被験者を除き、471 例（無作為化された被験者の 86.7%）で実施した。除外理由は選択／除外基準違反（23.9%）、併用禁止薬の使用（21.1%）、コンプライアンス不良（19.7%）、治験中止（18.3%）、来院日の逸脱（16.9%）であった。

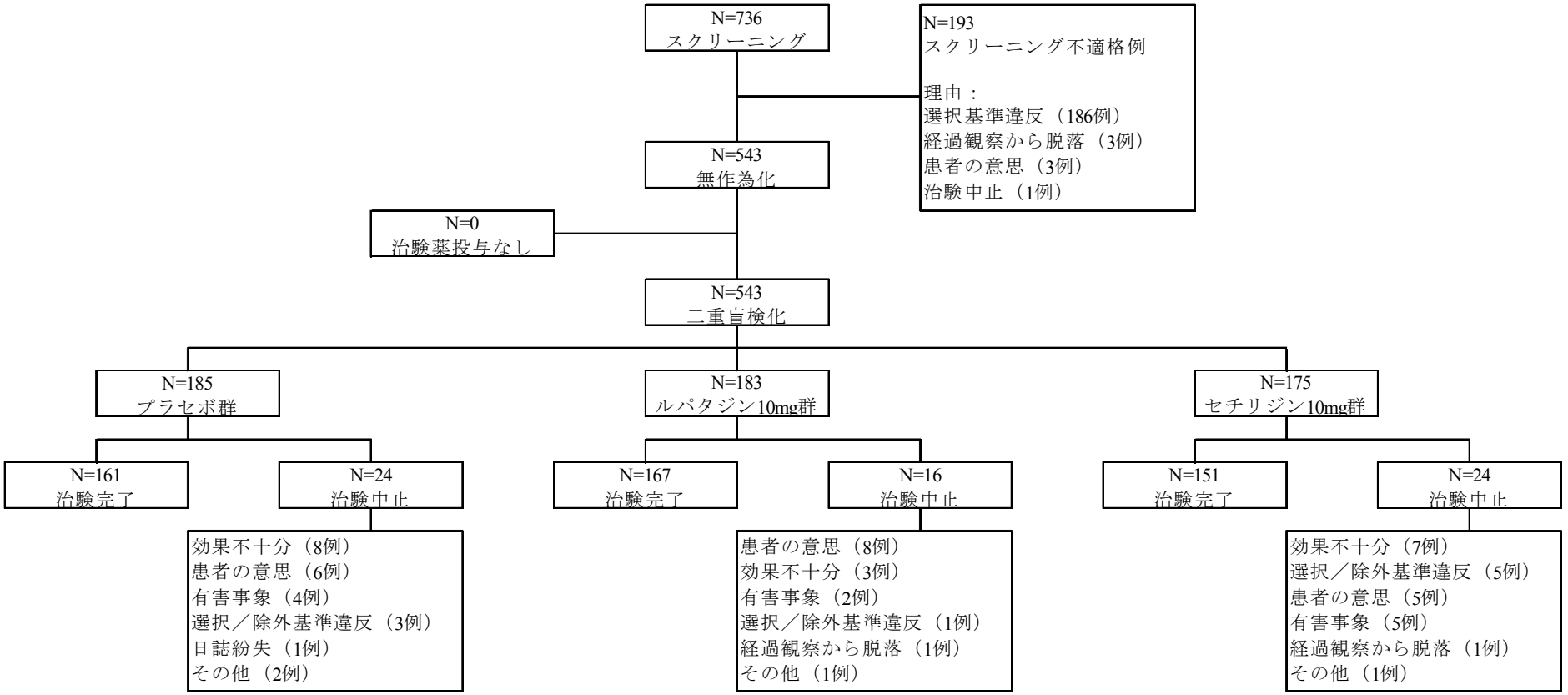


図 2.7.6.40-1 被験者の内訳

［5.3.5.1.13ar Fig. 1 を改変］

表 2.7.6.40-2　被験者の内訳

対象集団[a]	プラセボ	ルパタジン	セチリジン	全体
組入れ時	―	―	―	736
無作為化	185	183	175	543
安全性解析	185　(100.0%)	183　(100.0%)	175　(100.0%)	543　(100.0%)
ITT 解析	185　(100.0%)	183　(100.0%)	174　(99.4%)	542　(99.8%)
PP 解析	160　(86.5%)	158　(86.3%)	153　(87.4%)	471　(86.7%)

a：無作為化患者に対する割合

[5.3.5.1.13ar Table 2 を改変]

2)　人口統計学的及び他のベースライン時の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.40-3 に示す（ITT 解析対象集団）。

性別（セチリジン群で男性が多い、カイ二乗検定、p = 0.047）及び体重（セチリジン群で重い、ANOVA、p = 0.020）を除き、3 群間で人口統計学的特性に有意差はなかった。ベースライン時の特性については、朝に付けた評価時点（投与直前）の TSS（プラセボ群でスコアが高い、ANOVA、p = 0.045）を除き、3 群間で既往歴、身体所見又は症状に有意差はなかった。

表 2.7.6.40-3　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

項目	プラセボ n = 185	ルパタジン n = 183	セチリジン n = 174	検定
性別（男性）[a]	56　(30.3%)	59　(32.2%)	73　(42.0%)	カイ二乗検定 p = 0.047
年齢（歳）[b]	30.13　(12.48)	28.58　(13.48)	29.18　(12.75)	ANOVA モデル p = 0.512
人種（白人）[a]	184　(99.5%)	181　(98.9%)	173　(99.4%)	Fisher の 直接確率検定 p = 0.848
体重（kg）[b]	62.92　(13.55)	63.59　(13.52)	66.80　(14.53)	ANOVA モデル p = 0.020
身長（m）[b]	1.64　(0.09)	1.63　(0.08)	1.65　(0.10)	ANOVA モデル p = 0.266

a：例数　(%)
b：平均値（標準偏差）

[5.3.5.1.13ar Table 4 を改変]

PP 解析対象集団において、体重（セチリジン群で重い、ANOVA、p = 0.034）を除き、有意差はなかった。

3)　有効性の結果

①　主要評価項目：投与 12 週間の TSS のベースラインからの変化（評価時点の症状評価）

TSS のベースラインからの変化を表 2.7.6.40-4 に示す（ITT 解析対象集団）。

3 群間で TSS のベースラインからの変化に差が認められた（ANCOVA、p = 0.025）。

表 2.7.6.40-4　TSS のベースラインからの変化（ITT 解析対象集団）

TSS	プラセボ n = 185	ルパタジン n = 183	セチリジン n = 174	検定 [a]
ベースライン	8.96　(3.25)	8.72　(2.90)	8.21　(3.07)	
最終	5.48　(3.65)	4.55　(2.90)	4.53　(3.40)	
ベースラインからの変化量	-3.48　(3.62)	-4.17　(3.23)	-3.67　(3.86)	p = 0.025
ベースラインからの変化率	-38.8%	-47.8%	-44.7%	

a：治療、地域及びベースライン TSS の ANCOVA

[5.3.5.1.13ar Table 6 を改変]

対比較による主要仮説検定において、ルパタジン群ではプラセボ群と比較して TSS の有意な減少が認められた（p = 0.008）。ルパタジン群では、ベースライン時の症状が最大 47.8%減少した。

他の 2 つの副次仮説検定では、有意差はなかった（セチリジン群 vs プラセボ群、p = 0.070：ルパタジン群 vs セチリジン群、p = 0.624）。

TSS のベースラインからの変化について、PP 解析対象集団においても ITT 解析対象集団と同様の結果が得られた。

ITT 解析対象集団において、原データ（データ補完しない）を用いて実施した感度分析では、3 群間で TSS のベースラインからの変化に有意差はなかった（ANCOVA、p = 0.065）。

効果不十分例について、補完データで実施した感度分析では、3 群間で TSS のベースラインからの変化に有意差はなかったが（Kruskal-Wallis 検定、p = 0.181）、原データ（データ補完しない）で実施した感度分析ではプラセボ群とセチリジン群間及びルパタジン群とセチリジン群間で有意差が認められた（Kruskal-Wallis 検定、p = 0.045）。

② 副次評価項目

a） 評価時点の症状スコア

・ 各症状における 24 時間の DSSmean の変化

各症状の DSSmean のベースラインからの変化を表 2.7.6.40-5 に示す（ITT 解析対象集団）。

ITT 解析対象集団において、DSSmean のベースラインからの変化では、3 群間でくしゃみ（ANCOVA、p = 0.002）及び鼻内そう痒感（ANCOVA、p = 0.008）に差が認められた。

対比較では、ルパタジン群はプラセボ群と比較して、くしゃみ（p＜0.001）及び鼻内そう痒感（p = 0.003）に有意差が認められ、セチリジン群はプラセボ群と比較して同症状で有意差が認められた（くしゃみ、p = 0.008：鼻内そう痒感、p = 0.024）。

表 2.7.6.40-5　各症状の DSSmean のベースラインからの変化

（ITT 解析対象集団）

DSSmean	プラセボ n = 185	ルパタジン n = 183	セチリジン n = 174	検定 [a]
鼻汁				
ベースライン	1.80 (0.67)	1.78 (0.67)	1.69 (0.66)	
最終	1.10 (0.71)	0.95 (0.62)	0.93 (0.67)	
変化量	-0.71 (0.75)	-0.82 (0.74)	-0.76 (082)	p = 0.071
鼻閉				
ベースライン	1.41 (0.64)	1.38 (0.62)	1.30 (0.65)	
最終	1.03 (0.65)	0.95 (0.58)	0.99 (0.73)	
変化量	-0.39 (0.67)	-0.43 (0.66)	-0.31 (0.74)	p = 0.396
くしゃみ				
ベースライン	1.56 (0.78)	1.58 (0.73)	1.47 (0.71)	
最終	0.93 (0.71)	0.73 (0.57)	0.72 (0.63)	
変化量	-0.64 (0.76)	-0.85 (0.71)	-0.75 (0.78)	p = 0.002
鼻内そう痒感				
ベースライン	1.66 (0.71)	1.63 (0.66)	1.52 (0.71)	
最終	0.96 (0.71)	0.76 (0.58)	0.76 (0.66)	
変化量	-0.70 (0.76)	-0.87 (0.69)	-0.76 (0.84)	p = 0.008
眼のかゆみ				
ベースライン	1.38 (0.80)	1.32 (0.79)	1.23 (0.83)	
最終	0.79 (0.72)	0.63 (0.59)	0.62 (0.67)	
変化量	-0.59 (0.71)	-0.69 (0.73)	-0.61 (0.82)	p = 0.064
眼の赤み				
ベースライン	1.15 (0.84)	1.03 (0.80)	0.98 (0.86)	
最終	0.69 (0.69)	0.53 (0.56)	0.51 (0.63)	
変化量	-0.46 (0.72)	-0.50 (0.66)	-0.48 (0.79)	p = 0.056

a：治療、地域及びベースラインの ANCOVA

［5.3.5.1.13ar Table 8 を改変］

・ 投与 4 週及び 8 週時点の 24 時間の TSSmean の変化

ITT 解析対象集団において、TSSmean のベースラインからの変化では、Day 28 及び Day 56 の両時点で 3 群間に有意差が認められた（ANCOVA、Day 28、p = 0.006：Day 56、p = 0.024）。

対比較では、ルパタジン群はプラセボ群と比較して、Day 28（p = 0.004）及び Day 56（p = 0.011）に有意差が認められた。また、セチリジン群においてもプラセボ群と比較して同時点で有意差が認められた（Day 28、p = 0.012：Day 56、p = 0.039）。

・ 24 時間の総鼻症状スコアの変化

総鼻症状スコアのベースラインからの変化を表 2.7.6.40-6 に示す（ITT 解析対象集団）。

ITT 解析対象集団において、総鼻症状スコアのベースラインからの変化では、3 群間で有意差が認められた（ANCOVA、p = 0.029）。

対比較では、ルパタジン群はプラセボ群と比較して、有意差が認められた（p = 0.008）。

表 2.7.6.40-6　総鼻症状スコアのベースラインからの変化（ITT 解析対象集団）

総鼻症状スコア	プラセボ n = 185	ルパタジン n = 183	セチリジン n = 174	検定 [a]
ベースライン	6.44　(2.06)	6.37　(1.94)	5.99　(1.90)	
最終	4.00　(2.47)	3.39　(2.09)	3.40　(2.37)	
ベースラインからの変化量	-2.44　(2.52)	-2.98　(2.29)	-2.59　(2.60)	p = 0.029
ベースラインからの変化率	-37.9%	-46.8%	-43.2%	

a：治療、地域及びベースラインの ANCOVA

［5.3.5.1.13ar Table 10 を改変］

・ 24 時間の鼻以外の症状の合計スコアの変化

鼻以外の症状の合計スコアのベースラインからの変化を表 2.7.6.40-7 に示す（ITT 解析対象集団）。

ITT 解析対象集団において、鼻以外の症状の合計スコアのベースラインからの変化では、3 群間で有意差はなかった（ANCOVA、p = 0.053）。

表 2.7.6.40-7　鼻以外の症状の合計スコアのベースラインからの変化（ITT 解析対象集団）

鼻以外の症状の合計スコア	プラセボ n = 185	ルパタジン n = 183	セチリジン n = 174	検定 [a]
ベースライン	2.53　(1.54)	2.35　(1.48)	2.22　(1.62)	
最終	1.48　(1.37)	1.16　(1.09)	1.13　(1.27)	
ベースラインからの変化量	-1.05　(1.34)	-1.19　(1.28)	-1.09　(1.54)	p = 0.053
ベースラインからの変化率	-41.5%	-50.6%	-49.1%	

a：治療、地域及びベースラインの ANCOVA

［5.3.5.1.13ar Table 11 を改変］

・ 効果発現日

ITT 解析対象集団において、TSS のベースラインからの変化では、初めて 3 群間で差が認められた効果発現日は Day 2 であった（ANCOVA、3 群、p = 0.015：プラセボ群 vs ルパタジン群、p = 0.013）。

・ 12 週の投与期間における TSSmean

Day 28、56 及び 84 における TSSmean を図 2.7.6.40-2 に示す（ITT 解析対象集団）。

ITT 解析対象集団において、TSSmean では、3 群間で Day 2 から Day 13、Day 19 から Day 22、Day 26 から Day 30、Day 45、49、65、Day 69 から Day 80、Day 84 に有意差が認められた。

対比較では、ルパタジン群はプラセボ群と比較して Day 2 から Day 13、Day 19 から Day 21、Day 26 から Day 30、Day 45、49、65、Day 69 から Day 80、Day 84 に有意差が認められた。また、セチリジン群においてもプラセボ群と比較して、Day 2 から Day 5、Day 8 から Day 12、Day 19 から Day 22、Day 27 から Day 30、Day 45、Day 49、Day 74 に有意差が認められた。

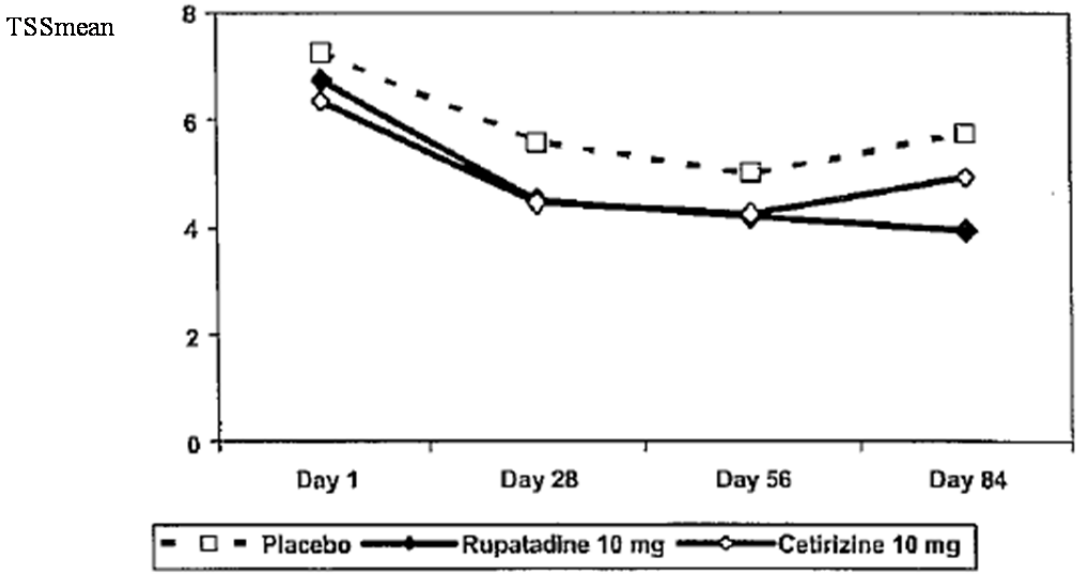


図 2.7.6.40-2　Day 28、56 及び 84 における TSSmean（ITT 解析対象集団）

［5.3.5.1.13ar Fig. 3 を改変］

・ 12 週の投与期間における TSS の変化（朝に付けた評価時点の症状評価）

朝に付けた評価時点（毎投与直前）の症状評価による TSS のベースラインからの変化を表 2.7.6.40-8 に示す（ITT 解析対象集団）。

ITT 解析対象集団において、朝に付けた評価時点の症状評価による TSS のベースラインからの変化では、3 群間に有意差はなかった（ANCOVA、p = 0.066）。

表 2.7.6.40-8　朝に付けた評価時点の症状評価による TSS のベースラインからの変化（ITT 解析対象集団）

朝に付けた評価時点の TSS	プラセボ n = 185	ルパタジン n = 183	セチリジン n = 174	検定 [a]
ベースライン	9.18　(3.40)	8.88　(2.98)	8.34　(3.22)	
最終	5.50　(3.43)	4.74　(2.82)	4.60　(3.16)	
ベースラインからの変化量	-3.69　(3.57)	-4.14　(3.19)	-3.74　(3.77)	p = 0.066
ベースラインからの変化率	-40.2%	-46.6%	-44.8%	

a：治療、地域及びベースラインの ANCOVA

［5.3.5.1.13ar Table 12 を改変］

・ 各症状の DSSmax

ITT 解析対象集団において、DSSmax では、3 群間で鼻汁（ANCOVA、p = 0.002）、くしゃみ（ANCOVA、p < 0.001）、鼻内そう痒感（ANCOVA、p = 0.003）、眼のかゆみ（ANCOVA、p = 0.022）及び眼の赤み（ANCOVA、p = 0.005）の各症状に有意差が認められた。

対比較では、ルパタジン群はプラセボ群と比較して、鼻汁（p = 0.003）、くしゃみ（p < 0.001）、鼻内そう痒感（p = 0.007）及び眼の赤み（p = 0.028）に有意差が認められた。また、セチリジン

群においてもプラセボ群と比較して、鼻汁（p＝0.002）、くしゃみ（p＜0.001）、鼻内そう痒感（p＝0.001）及び眼の赤み（p＝0.002）に加えて眼のかゆみ（p＝0.006）で有意差が認められた。

・ TSSmax

ITT 解析対象集団において、TSSmax は、3 群間で有意差が認められた（ANCOVA、p＜0.001）。

対比較では、ルパタジン群（p＜0.001）及びセチリジン群（p＝0.002）はプラセボと比較して有意差が認められた。

・ Pdmax1

ITT 解析対象集団において、Pdmax1 は、3 群間で有意差はなかった（ANCOVA、p＝0.205）。

・ Pdmax0

ITT 解析対象集団において、Pdmax0 は、3 群間で有意差はなかった（ANCOVA、p＝0.310）。

b） 過去 12 時間の症状評価

・ 12 週の投与期間における TSS の変化

TSS のベースラインからの変化を表 2.7.6.40-9 に示す（ITT 解析対象集団）。

ITT 解析対象集団において、TSS のベースラインからの変化では、3 群間で有意差はなかった（ANCOVA、p＝0.067）。

表 2.7.6.40-9 TSS のベースラインからの変化（ITT 解析対象集団）

TSS	プラセボ n＝185	ルパタジン n＝183	セチリジン n＝174	検定 [a]
ベースライン	10.15 （2.41）	9.90 （2.07）	9.69 （2.16）	
最終	5.62 （3.62）	4.79 （2.85）	4.79 （3.46）	
ベースラインからの変化量	-4.53 （3.44）	-5.11 （2.92）	-4.90 （3.50）	p＝0.067
ベースラインからの変化率	-44.6%	-51.6%	-50.6%	

a：治療、地域及びベースラインの ANCOVA

［5.3.5.1.13ar Table 17 を改変］

・ 各症状における 24 時間の DSSmean の変化

各症状の DSSmean のベースラインからの変化を表 2.7.6.40-10 に示す（ITT 解析対象集団）。

ITT 解析対象集団において、DSSmean のベースラインからの変化は、3 群間でくしゃみ（ANCOVA、p＝0.003）及び鼻内そう痒感（ANCOVA、p＝0.012）に有意差が認められた。

対比較では、ルパタジン群はプラセボ群と比較して、くしゃみ（p＝0.002）及び鼻内そう痒感（p＝0.005）に有意差が認められた。また、セチリジン群においてもプラセボ群と比較して、同症状で有意差が認められた（くしゃみ、p＝0.008：鼻内そう痒感、p＝0.027）。

表 2.7.6.40-10　各症状の DSSmean のベースラインからの変化（ITT 解析対象集団）

DSSmean	プラセボ n = 185	ルパタジン n = 183	セチリジン n = 174	検定 [a]
鼻汁				
ベースライン	2.03 (0.55)	2.01 (0.58)	2.01 (0.57)	
最終	1.10 (0.70)	1.00 (0.62)	0.98 (0.68)	
変化量	-0.93 (0.73)	-1.01 (0.71)	-1.03 (0.81)	p = 0.188
鼻閉				
ベースライン	1.55 (0.54)	1.48 (0.54)	1.46 (0.57)	
最終	1.05 (0.66)	0.98 (0.59)	1.02 (0.74)	
変化量	-0.49 (0.64)	-0.50 (0.62)	-0.44 (0.71)	p = 0.641
くしゃみ				
ベースライン	1.87 (0.62)	1.89 (0.56)	1.81 (0.59)	
最終	0.99 (0.68)	0.81 (0.54)	0.79 (0.61)	
変化量	-0.88 (0.73)	-1.07 (0.64)	-1.02 (0.73)	p = 0.003
鼻内そう痒感				
ベースライン	1.86 (0.62)	1.84 (0.53)	1.81 (0.59)	
最終	0.98 (0.69)	0.81 (0.57)	0.82 (0.67)	
変化量	-0.87 (0.75)	-1.04 (0.63)	-1.00 (0.78)	p = 0.012
眼のかゆみ				
ベースライン	1.59 (0.66)	1.53 (0.71)	1.49 (0.73)	
最終	0.81 (0.73)	0.66 (0.57)	0.66 (0.70)	
変化量	-0.78 (0.68)	-0.87 (0.69)	-0.83 (0.75)	p = 0.103
眼の赤み				
ベースライン	1.25 (0.77)	1.15 (0.78)	1.10 (0.83)	
最終	0.68 (0.68)	0.53 (0.57)	0.52 (0.63)	
変化量	-0.57 (0.71)	-0.62 (0.64)	-0.58 (0.76)	p = 0.098

a：治療、地域及びベースラインの ANCOVA

［5.3.5.1.13ar Table 18 を改変］

・ 投与 4 週及び 8 週時点の 24 時間の TSSmean の変化

ITT 解析対象集団において、TSSmean のベースラインからの変化では、Day 28 の時点では有意差が認められたが（ANCOVA、p = 0.021）、Day 56 では有意差はなかった（p = 0.060）。

対比較では、ルパタジン群はプラセボ群と比較して、Day 28（p = 0.033）に有意差が認められた。また、セチリジン群においてもプラセボ群と比較して、同時点で有意差が認められた（Day 28、p = 0.012）。

・ 平均 24 時間の総鼻症状スコアの変化

総鼻症状スコアのベースラインからの変化を表 2.7.6.40-11 に示す（ITT 解析対象集団）。

ITT 解析対象集団において、総鼻症状スコアのベースラインからの変化では、3 群間で有意差はなかった（ANCOVA、p = 0.069）。

表 2.7.6.40-11　総鼻症状スコアのベースラインからの変化（ITT 解析対象集団）

総鼻症状スコア	プラセボ n = 185	ルパタジン n = 183	セチリジン n = 174	検定 [a]
ベースライン	7.31　(1.51)	7.22　(1.38)	7.09　(1.28)	
最終	4.13　(2.44)	3.59　(2.06)	3.61　(2.40)	
ベースラインからの変化量	-3.18　(2.41)	-3.62　(2.10)	-3.48　(2.47)	p = 0.069
ベースラインからの変化率	-43.5%	-50.1%	-49.1%	

a：治療、地域及びベースラインの ANCOVA

［5.3.5.1.13ar Table 20 を改変］

・ 平均 24 時間の鼻以外の症状の合計スコアの変化

鼻以外の症状の合計スコアのベースラインからの変化を表 2.7.6.40-12 に示す（ITT 解析対象集団）。

ITT 解析対象集団において、鼻以外の症状の合計スコアのベースラインからの変化では、3 群間で有意差はなかった（ANCOVA、p = 0.095）。

表 2.7.6.40-12　鼻以外の症状の合計スコアのベースラインからの変化（ITT 解析対象集団）

鼻以外の症状の合計スコア	プラセボ n = 185	ルパタジン n = 183	セチリジン n = 174	検定 [a]
ベースライン	2.84　(1.31)	2.68　(1.35)	2.60　(1.46)	
最終	1.49　(1.36)	1.19　(1.08)	1.18　(1.29)	
ベースラインからの変化量	-1.35　(1.29)	-1.49　(1.18)	-1.42　(1.42)	p = 0.095
ベースラインからの変化率	-47.5%	-55.6%	-54.6%	

a：治療、地域及びベースラインの ANCOVA

［5.3.5.1.13ar Table 21 を改変］

・ 効果発現日

ITT 解析対象集団において、TSS のベースラインからの変化で、初めて 3 群間で差が認められた効果発現日は Day 2 であった（ANCOVA、3 群、p = 0.021：プラセボ群 vs ルパタジン群、p = 0.035）。

・ 12 週の投与期間における TSSmean

Day 28、56 及び 84 における TSSmean を図 2.7.6.40-3 に示す（ITT 解析対象集団）。

ITT 解析対象集団において、TSSmean では、3 群間で Day 2 から Day 5、Day 7、8、10、20、21、26、27、29、43、45、Day 71 から Day 75、Day 83、84 に有意差が認められた。

対比較では、ルパタジン群はプラセボ群と比較して、Day 2、3、5、7、8、10、20、43、45、Day 71 から Day 75、Day 83、84 に有意差が認められた。また、セチリジン群はプラセボ群と比較して、Day 2 から Day 5、Day 7、8、10、20、21、26、27、29、43、45、ルパタジン群はセチリジン群間と比較して、Day 83 に有意差が認められた。

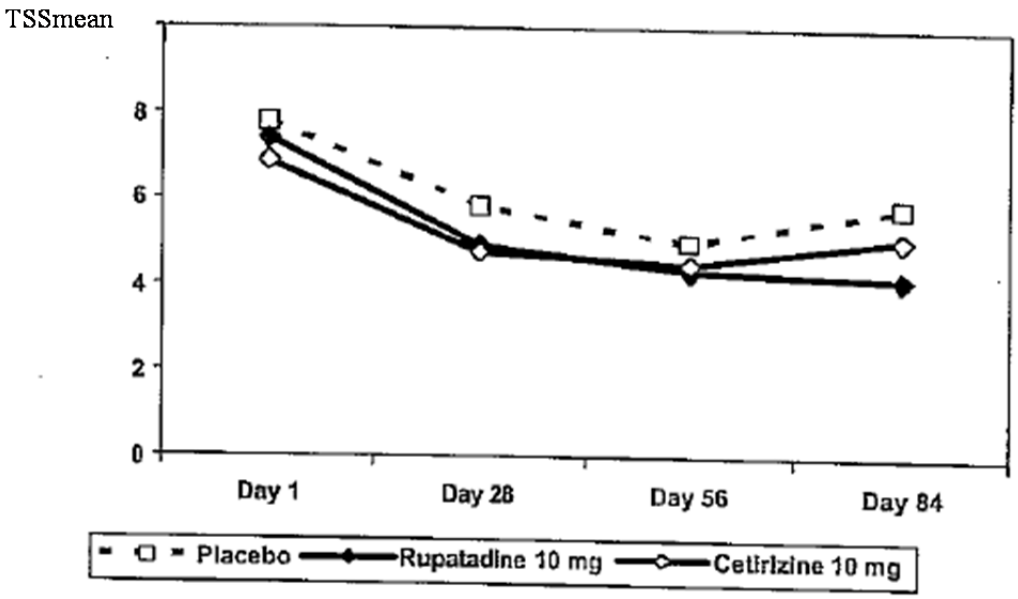


図 2.7.6.40-3　Day 28、56 及び 84 における TSSmean（ITT 解析対象集団）

［5.3.5.1.13ar Fig. 5 を改変］

・ 各症状の DSSmax

ITT 解析対象集団において、DSSmax では、3 群間で鼻閉を除く各症状に有意差が認められた（ANCOVA、鼻汁、$p<0.001$：くしゃみ、$p<0.001$：鼻内そう痒感、$p=0.002$：眼のかゆみ、$p=0.037$：眼の赤み、$p=0.006$）。

対比較では、ルパタジン群はプラセボ群と比較して、鼻汁（$p=0.002$）、くしゃみ（$p<0.001$）及び鼻内そう痒感（$p=0.039$）に有意差が認められた。また、セチリジン群はプラセボ群と比較して、鼻汁（$p<0.001$）、くしゃみ（$p<0.001$）及び鼻内そう痒感（$p<0.001$）に加えて眼のかゆみ（$p=0.010$）及び眼の赤み（$p=0.002$）についても有意差が認められた。

・ TSSmax

ITT 解析対象集団において、TSSmax では、3 群間で有意差が認められた（ANCOVA、$p<0.001$）。

対比較では、ルパタジン群（$p<0.001$）及びセチリジン群（$p<0.001$）はプラセボ群と比較して有意差が認められた。

・ Pdmax1

ITT 解析対象集団において、Pdmax1 では、3 群間で有意差はなかった（ANCOVA、$p=0.306$）。

・ Pdmax0

ITT 解析対象集団において、Pdmax0 では、3 群間で有意差はなかった（ANCOVA、$p=0.332$）。

c） その他の副次評価項目

・ レスキュー治療を要した被験者の割合

レスキュー薬を使用した被験者はいなかった。

・ TCSS

各 Visit における TCSS を表 2.7.6.40-13 に示す（ITT 解析対象集団）。

ITT 解析対象集団において、TCSS では、3 群間で Visit 1（ANCOVA、p = 0.030）及び Visit 2（ANCOVA、p = 0.048）に有意差が認められた。

対比較では、ルパタジン群（Visit 1、p = 0.041：Visit 2、p = 0.024）及びセチリジン群（Visit 1、p = 0.021）はプラセボと比較して、有意差が認められた。

表 2.7.6.40-13　各 Visit における TCSS（ITT 解析対象集団）

CRF 記載の TCSS	プラセボ n = 185	ルパタジン n = 183	セチリジン n = 174	検定 [a]
Visit 1	6.71　(4.38)	5.79　(3.80)	5.45　(4.10)	p = 0.030
Visit 2	6.14　(5.13)	5.02　(3.90)	5.04　(4.31)	p = 0.048
最終 visit	5.07　(4.34)	4.38　(3.51)	4.31　(3.72)	p = 0.154

a：治療、地域及びベースラインの ANCOVA

［5.3.5.1.13ar Table 26 を改変］

・ PAR の総合評価

PAR の総合評価を表 2.7.6.40-14 に示す（ITT 解析対象集団）。

ITT 解析対象集団において、PAR の総合評価では、3 群間で Visit 1（ANCOVA、p＜0.001）及び Visit 2（ANCOVA、p = 0.020）に有意差が認められた。

対比較では、ルパタジン群（Visit 1、p＜0.001：Visit 2、p = 0.014）及びセチリジン群（Visit 1、p＜0.001：Visit 2、p = 0.025）はプラセボと比較して、有意差が認められた。

表 2.7.6.40-14　PAR の総合評価（ITT 解析対象集団）

総合評価	プラセボ n = 185	ルパタジン n = 183	セチリジン n = 174	検定
ベースライン	2.24　(0.43)	2.32　(0.47)	2.26　(0.46)	p = 0.185[a]
Visit 1	1.66　(0.80)	1.40　(0.72)	1.32　(0.74)	p＜0.001[b]
Visit 1 の変化率	-25.9%	-39.7%	-41.6%	
Visit 2	1.46　(0.87)	1.26　(0.74)	1.26　(0.78)	p = 0.020[b]
Visit 2 の変化率	-34.8%	-45.7%	-44.2%	
最終 Visit	1.26　(0.82)	1.12　(0.76)	1.13　(0.78)	p = 0.134[b]
最終 Visit の変化率	-43.8%	-51.7%	-50.0%	

a：ANOVA
b：治療、地域及びベースラインの ANCOVA

［5.3.5.1.13ar Table 27 を改変］

・ Day 28、56、84 時点の医師及び患者の全般的印象

ITT 解析対象集団において、医師の全般的印象では、3 群間で Visit 1、2 及び最終 Visit に有意差が認められた。

対比較では、ルパタジン群及びセチリジン群はプラセボ群と比較して、Visit 1、2 及び最終 Visit に有意差が認められた。症状がかなり改善又は非常に改善とされた割合は、プラセボ群では Visit

1 で 42.2%、Visit 2 で 55.4%、最終 Visit で 55.2%、ルパタジン群では Visit 1 で 48.3%、Visit 2 で 60.4%、最終 Visit で 63.7%、セチリジン群では Visit 1 で 54.4%、Visit 2 で 59.3%、最終 Visit で 62.4%であった。

患者の全般的印象についても、3 群間で Visit 1、2 及び最終 Visit に有意差が認められた。

対比較では、ルパタジン群及びセチリジン群はプラセボ群と比較して、Visit 1、2 及び最終 Visit に有意差が認められた。症状がかなり改善又は非常に改善とされた割合は、プラセボ群では Visit 1 で 41.1%、Visit 2 で 54.9%、最終 Visit で 56.7%、ルパタジン群では Visit 1 で 51.1%、Visit 2 で 69.2%、最終 Visit で 69.8%、セチリジン群では Visit 1 で 54.9%、Visit 2 で 61.7%、最終 Visit で 65.3%であった。

・ RQLQ（QOL 評価）

ITT 解析対象集団において、RQLQ では、Visit 1（$p < 0.001$）及び最終 Visit（ANCOVA、$p = 0.001$）で動作、最終 Visit（ANCOVA、$p = 0.017$）で睡眠、Visit 1（ANCOVA、$p = 0.003$）で実生活のわずらわしさ、Visit 1（ANCOVA、$p < 0.001$）及び最終 Visit（ANCOVA、$p = 0.006$）で鼻症状、Visit 1（ANCOVA、$p = 0.005$）及び最終 Visit（ANCOVA、$p = 0.009$）で眼症状、Visit 1（ANCOVA、$p = 0.004$）及び最終 Visit（ANCOVA、$p = 0.008$）で合計スコアに 3 群間で有意差が認められた。

対比較では、ルパタジン群はプラセボと比較して、Visit 1（$p = 0.022$）及び最終 Visit（$p = 0.016$）に有意差が認められた。Visit 1 の RQLQ スコアは、ベースライン時からプラセボ群で 39.7%、ルパタジン群で 48.5%減少した。セチリジン群においてもベースライン時から Visit 1 で 51.7%減少し、プラセボ群と比較して有意な減少が認められた（$p = 0.002$）。また、最終 Visit ではプラセボ群で 51.0%、ルパタジン群で 60.9%、セチリジン群で 63.4%の減少が認められた。ルパタジン群は、最終 Visit でプラセボ群と比較して RQLQ の動作（$p = 0.001$）、睡眠（$p = 0.009$）、鼻症状（$p = 0.006$）の項目で有意な結果を示した。また、セチリジン群は、最終 Visit でプラセボ群と比較して動作（$p = 0.004$）、睡眠（$p = 0.048$）、鼻症状（$p = 0.009$）に加えて眼症状（$p = 0.004$）の項目で有意な結果を示した。

4） 安全性の結果

① 有害事象の簡潔な要約

最も頻度が高かった有害事象は頭痛（プラセボ群：35.7%、ルパタジン群：29.0%、セチリジン群：29.1%）、傾眠（プラセボ群：4.3%、ルパタジン群：10.4%、セチリジン群：8.0%）及び鼻咽頭炎（プラセボ群：10.3%、ルパタジン群：6.6%、セチリジン群：9.1%）であった。

② 有害事象の表示

いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上であった TEAE 一覧を表 2.7.6.40-15 に示す。

表 2.7.6.40-15　TEAE 一覧

SOC PT	プラセボ n = 185		ルパタジン n = 183		セチリジン n = 174	
	例数	%	例数	%	例数	%
血液およびリンパ系障害 [a]	4	2.2	2	1.1	1	0.6
心臓障害 [a]	8	4.3	1	0.5	1	0.6
眼障害 [a]	4	2.2	2	1.1	2	1.1
胃腸障害 [a]	26	14.1	35	19.1	28	16.0
腹痛	5	2.7	8	4.4	4	2.3
上腹部痛	9	4.9	12	6.6	6	3.4
下痢	1	0.5	4	2.2	4	2.3
口内乾燥	1	0.5	4	2.2	4	2.3
悪心	4	2.2	2	1.1	4	2.3
歯痛	8	4.3	7	3.8	3	1.7
嘔吐	3	1.6	5	2.7	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態 [a]	15	8.1	11	6.0	9	5.1
発熱	5	2.7	6	3.3	3	1.7
感染症および寄生虫症 [a]	47	25.4	38	20.8	33	18.9
胃腸炎	4	2.2	3	1.6	1	0.6
インフルエンザ	6	3.2	2	1.1	3	1.7
鼻咽頭炎	19	10.3	12	6.6	16	9.1
扁桃炎	0	0.0	5	2.7	0	0.0
上気道感染	4	2.2	4	2.2	5	2.9
傷害、中毒および処置合併症 [a]	4	2.2	6	3.3	0	0.0
臨床検査 [a]	9	4.9	12	6.6	9	5.1
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	4	2.2	5	2.7	3	1.7
代謝および栄養障害 [a]	2	1.1	4	2.2	6	3.4
筋骨格系および結合組織障害 [a]	16	8.6	16	8.7	10	5.7
背部痛	5	2.7	9	4.9	3	1.7
筋肉痛	2	1.1	4	2.2	1	0.6
四肢痛	4	2.2	2	1.1	4	2.3
神経系障害 [a]	68	36.8	68	37.2	62	35.4
浮動性めまい	4	2.2	4	2.2	3	1.7
頭痛	66	35.7	53	29.0	51	29.1
傾眠	8	4.3	19	10.4	14	8.0
精神障害 [a]	3	1.6	4	2.2	3	1.7
生殖系および乳房障害 [a]	10	5.4	7	3.8	6	3.4
月経困難症	9	4.9	7	3.8	4	2.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害 [a]	30	16.2	13	7.1	7	4.0
喘息	6	3.2	5	2.7	1	0.6
鼻出血	6	3.2	0	0.0	1	0.6
咽喉頭疼痛	7	3.8	4	2.2	3	1.7
皮膚および皮下組織障害 [a]	14	7.6	3	1.6	3	1.7
蕁麻疹	4	2.2	1	0.5	1	0.6

安全性解析対象集団：いずれかの群で頻度 2%以上
a：有害事象 1 件以上

[5.3.5.1.13ar Table 33 を改変]

治験薬と因果関係ありとされ、いずれかの群で頻度 2%以上の有害事象は、頭痛（プラセボ群：7.6%、ルパタジン群：8.2%、セチリジン群：8.0%）、傾眠（プラセボ群：3.2%、ルパタジン群：8.7%、セチリジン群：5.7%）、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加（プラセボ群：2.2%、ルパ

タジン群：2.7%、セチリジン群：1.1%)、口内乾燥（プラセボ群：0.5%、ルパタジン群：0.5%、セチリジン群：2.3%）であった。

2 例以上で報告された重度の有害事象は頭痛（各群 2 例）であった。

③ 有害事象の分析

有害事象の発現率は、プラセボ群が 67.0%、ルパタジン群が 58.5%、セチリジン群が 57.1%であり、3 群間に有意差はなかった（カイ二乗検定、p = 0.110)。

治験薬と因果関係ありとされた有害事象の発現率は、プラセボ群が 20.5%、ルパタジン群が 23.0%、セチリジン群が 22.9%であり、3 群間に有意差はなかった（カイ二乗検定、p = 0.820)。

④ 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験期間中に死亡及び他の重要な有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は不正子宮出血(同一症例で 2 件)、流産及び自殺企図が 3 例に 4 件報告された。不正子宮出血（プラセボ群）及び流産（セチリジン群）は、無作為化後に発現したが、いずれも治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定できると判断された。また、自殺企図は無作為化前に発現し、スクリーニング不適格例であったことからその後無作為化されず、治験薬も投与されなかった。

⑤ 臨床検査値の評価

臨床検査パラメーターのベースラインからの変化について、赤血球（ANOVA、p = 0.016)、ヘモグロビン(ANOVA、p = 0.022)、ヘマトクリット(ANOVA、p = 0.042)、AST (ANOVA、p = 0.048)及びクレアチニン（ANOVA、p = 0.040）で 3 群間に有意差が認められた。

臨床検査値について、臨床的に重要な異常が認められた被験者はベースライン時ではセチリジン群の 1 例のみであったが、最終 Visit ではプラセボ群の 12 例、ルパタジン群の 7 例、セチリジン群の 10 例で認められた。

⑥ 身体所見及びその他の安全性に関する所見

身体所見について、臨床的に重要な異常が認められた被験者はスクリーニング時、Visit 0 及び 1 では認められず、Visit 2 にプラセボ群及びルパタジン群で各 1 例、セチリジン群で 2 例、最終 Visit にプラセボ群で 6 例、ルパタジン群で 4 例、セチリジン群で 2 例に認められた。

QTcB 及び／又は QTcF のベースラインから最終 Visit までの変化について、3 群間で有意差はなかった。

(3) 結論

本治験では、542 例の被験者が解析対象となった。12 週の投与期間における TSS のベースラインからの変化は、ルパタジン群が 47.8%の減少、プラセボ群が 38.8%の減少を示し、ルパタジン 10 mg はプラセボと比較して TSS を有意に減少させることが確認された（p = 0.008)。

本治験は、実対照薬のセチリジン 10 mg を含む 3 群で実施した。セチリジン 10 mg は全体的に投与 4 週及び 8 週後にプラセボと比較して統計学的に良好なプロファイルを示したが、ルパタジン 10 mg と比較すると有効性は低かった。

また、ルパタジン 10 mg では最大で投与 12 週後まで見られた長期の有効性がセチリジン 10 mg では見られなかった。

ルパタジン 10 mg では、Day 2 からプラセボと比較して TSS に有意な改善が認められ、効果発現が速いことが示された。

12 週時まで症状改善が見られたが、実薬群間に有意差はなかった。

ルパタジンと関連ありとされた有害事象の発現率は、プラセボを投与された被験者の発現率と同様であり、関連ありとされ、最も頻度が高かった有害事象は頭痛、傾眠及び鼻咽頭炎であった。心電図による QTc パラメーターの評価を含む身体所見及び臨床検査結果に臨床的な差は認められなかった。

本治験の結果は EMEA の新規のガイドラインに定められた提言を受けて、12 週の投与期間においてルパタジン 10 mg が PAR 患者治療に選択可能な用量であることを示した。

2.7.6.41 PAR 患者にルパタジン 20 mg、10 mg、ロラタジン 10 mg 及びプラセボを投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験（試験番号 UR/FC[redacted]/III-01、資料番号 5.3.5.1.14ar、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	通年性アレルギー性鼻炎患者にルパタジン 20 mg、10 mg、ロラタジン 10 mg 及びプラセボを投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験
試験番号	UR/FC[redacted]/III-01
目的	主要目的 · PAR 患者に実薬（2 用量のルパタジン及び実対照薬のロラタジン）を 1 日 1 回、4 週間投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較する。 副次目的 · 2 用量のルパタジンの安全性及び忍容性を実対照薬及びプラセボと比較したときのデータを収集する。
試験デザイン	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間
患者数	計画時：280 例 無作為化：283 例 解析時： 安全性解析 283 例 有効性 ITT 解析 283 例 有効性 PP 解析 217 例
対象患者	選択基準 · 18～65 歳の男女 · 12 箇月以上、PAR を有する患者（本試験は花粉症の季節以外の季節に実施するため、通年性の症状があり、花粉の季節に季節性の悪化を示すアトピー性の患者も組入れ可能とした） · 組入れ当日又は 1 年以内に実施されたプリックテストで陽性の患者 · 試験前の総鼻症状スコアが 5 以上の患者 · 規定回数の来院が可能な患者 · 医師により本試験への参加に問題ないと判断された患者。組入れ当日又は 1 箇月以内に測定された 12 誘導心電図が正常であることがスクリーニング前の Visit で記録されており、薬剤の影響及び合併症がなく、QTcB（msec）が正常（延長していない）の患者。正常範囲は成人男性では 430 msec 未満、成人女性では 450 msec

	未満とし、補正前及び補正後の値を心拍数と合わせて症例報告書に記録する。 · 試験への参加について文書による同意が得られた患者 · 妊娠可能な女性の場合、組入れ時の妊娠検査が陰性であり、試験期間を通して適切な避妊法を使用できる患者
対象患者	除外基準 · 非 AR（血管運動性鼻炎、感染性鼻炎、薬剤性鼻炎等）の患者 · プリックテストが陰性の患者（本試験では、膨疹の直径が 3 mm よりも大きい又は 10 mg/mL 希釈のヒスタミンによる膨疹と同等以上の場合をプリックテスト陽性とみなした） · 治験薬に構造的に類似した化合物（ピペラジン骨格を有する抗ヒスタミン薬：セチリジン、ヒドロキシジン等、ピペリジン骨格を有する抗ヒスタミン薬：ロラタジン）等、治験薬の成分に対し過敏症の既往を有する患者 · 鼻茸又は治験責任医師等に重大な鼻中隔弯曲と判断された患者 · 過去 3 箇月以内に急性発作を起こしたことがある喘息患者。発作の予防又は治療のため薬剤を使用していた若しくは現在使用している喘息患者 · 減感作療法を行っており、試験期間中にこれを受ける必要がある患者 · 組入れ前 2 週間以内にケトチフェンによる治療を受けた患者 · 組入れ前 1 週間以内に経口抗ヒスタミン薬（又は抗ヒスタミン薬含有の風邪薬）又はクロモグリク酸ナトリムによる治療を受けた患者。組入れ前 1 箇月以内にアステミゾールによる治療を受けた患者 · 過去 48 時間以内に局所性抗ヒスタミン薬による治療を受けた患者又は過去 24 時間以内に経鼻血管収縮薬による治療を受けた患者 · 組入れ前 2 週間以内に下記薬剤の全身又は局所治療を受けた患者 - ステロイド製剤(1%以下の濃度のヒドロコルチゾンの局所投与は除く) - 免疫抑制剤 · 組入れ前 1 箇月以内に治験に参加した患者 · 当初より非協力的である、又は治験手順の遵守が困難な社会的・家族環境がある患者 · 臨床検査値［全血球算定、血液生化学検査：血糖、電解質（Na、K、Cl）、AST、ALT、γ-GTP、総ビリルビン、ALP、総タンパク、尿素、クレアチニン、総コレステロール、トリグリセリド］が正

	常範囲外の患者。治験責任医師等が医学的に重要とはみなさない軽微な逸脱は許容される。 · 組入れ時の 12 誘導心電図で規定の正常範囲を超える QTcI が認められた患者 · 治験責任医師等が治療効果に影響を及ぼす可能性があると判断した重症の疾患を合併する患者 · 妊婦又は授乳婦 · 検査中又は治療法の変更がある患者
治験薬及び投与方法	ルパタジン（以下特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基を示す） 剤型：10 mg 錠（フマル酸塩として 12.8 mg）、20 mg 錠（フマル酸塩として 25.6 mg）（ゼラチンカプセル充填） 投与経路：経口投与 投与方法：1 錠を 1 日 1 回投与 ロット番号：M02（10 mg 錠）、M02（20 mg 錠） ロラタジン 剤形：10 mg 錠（ゼラチンカプセル充填） 投与経路：経口投与 投与方法：1 錠を 1 日 1 回投与 ロット番号：M02 プラセボ 剤型：錠剤（ゼラチンカプセル充填） 投与経路：経口投与 投与方法：1 錠を 1 日 1 回投与 ロット番号：M02
試験方法	試験計画を表 2.7.6.41-1 に示す。 被験者を無作為に下記の 4 群のいずれかに割り付け、治験薬を 1 日 1 回、28 日間投与した。 · ルパタジン 10 mg 群 · ルパタジン 20 mg 群 · ロラタジン 10 mg 群 · プラセボ群
投与期間	4 週間
評価項目及び評価方法	＜有効性評価項目＞ 試験開始前及び試験期間中、被験者は毎日日誌に以下の 5 症状の重症度を記録することとした。 · 鼻症状：くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感

	・　鼻以外の症状：眼のかゆみ 重症度は以下の基準で評価した。 0＝症状なし 1＝時々軽度の症状があるが、気にならない 2＝よく中等度の症状があり、わずらわしい 3＝いつも重度の症状があり、仕事・睡眠に支障がある 被験者が評価した各症状スコアに基づき下記を算出した。 主要評価項目： ・　Pdmax1 副次評価項目： ・　DSS ・　DTSS ・　DTSSmean ・　DTSSmax ・　DSSS ・　Pdmax0 ・　Visit 3（Day 28 ± 3）での患者及び医師の全般的印象。下記の 5 段階で評価した。 0＝試験前より症状の重症度が悪化 1＝試験前より症状の重症度に変化なし 2＝試験前より症状の重症度がやや改善 3＝試験前より症状の重症度がかなり改善 4＝試験前より症状の重症度が非常に改善 ・　効果不十分による治験中止 ＜安全性評価項目＞ 臨床症状 ・　有害事象、重篤な有害事象 臨床検査 ・　血液生化学検査： 総タンパク、AST、ALT、γ-GTP、総ビリルビン、ALP、血糖、Na、K、Cl、尿酸、クレアチニン、総コレステロール、トリグリセリド ・　血液学検査： 赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、平均赤血球容積、白血球数、白血球分画、血小板数

	· 尿妊娠検査（妊娠可能な女性のみ） 12 誘導心電図
解析方法	症例数の設計 主要変数（残差標準偏差：40）について、実薬群とプラセボ群との差 20 単位（%）を、両側有意差 0.05 及び検出力 0.80 で検出するためには評価可能例として 1 群 63 例（脱落率を 10%と仮定し、1 群 70 例）、計 280 例の患者の組入れが必要であると推定された。 解析方法 有効性の解析は PP 及び ITT 解析対象集団で実施した。人口統計学的特性及び安全性の解析は ITT 解析対象集団で実施した。 症状スコア：試験前のスコアを共変量とした ANOVA 全般的印象：Mantel-Haenszel のカイ二乗検定 有害事象発現率：Fischer の直接確率検定
試験実施施設	22 施設（ポーランド及びチェコ）
試験実施期間	最初の患者の組入れ日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の患者の完了日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.41-1 試験計画

	Study Days				
	-7 to -1	1 - 13	14	15 - 28	29
Visit to Investigator Centre	X				X
Medical history	X				
Physical Exam	X				X
Demographic data	X				
ECG	X				X
Prick Test	X				
Laboratory safety tests	X				X
Pregnancy Test[a]	X				X
Dispense medication and diary to the patient	X		X		
Collect medication and diary from the patient			X		X
Dose （treatment duration）		X	X	X	
Record symptoms in diary card （by patient）		X	X	X	
Record adverse events in diary card （by patient）		X	X	X	
Record overall impression of efficacy （patient and investigator）					X

a：Females of childbearing potential only

［5.3.5.1.14ar Table 1 を引用］

（2） 結果

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.41-1 に示す。

本治験には 283 例の被験者が参加し、69 例がプラセボ群、70 例がロラタジン 10 mg 群、73 例がルパタジン 10 mg 群、71 例がルパタジン 20 mg 群に割り付けられた。無作為化された 283 例全例が 1 回以上治験薬の投与を受けたため、有効性 ITT 解析及び安全性解析は 283 例全例が対象となった。283 例のうち、66 例が治験実施計画書からの重大な逸脱及び／又は効果不十分以外の理由による治験中止で PP 解析から除外された。除外理由は併用禁止薬の使用（12 例）、コンプライアンス不良（57 例）、規定範囲外の来院（26 例）、4 日間以上の症状スコア欠測（10 例）であった。除外された被験者の多くは複数の除外理由に該当した。

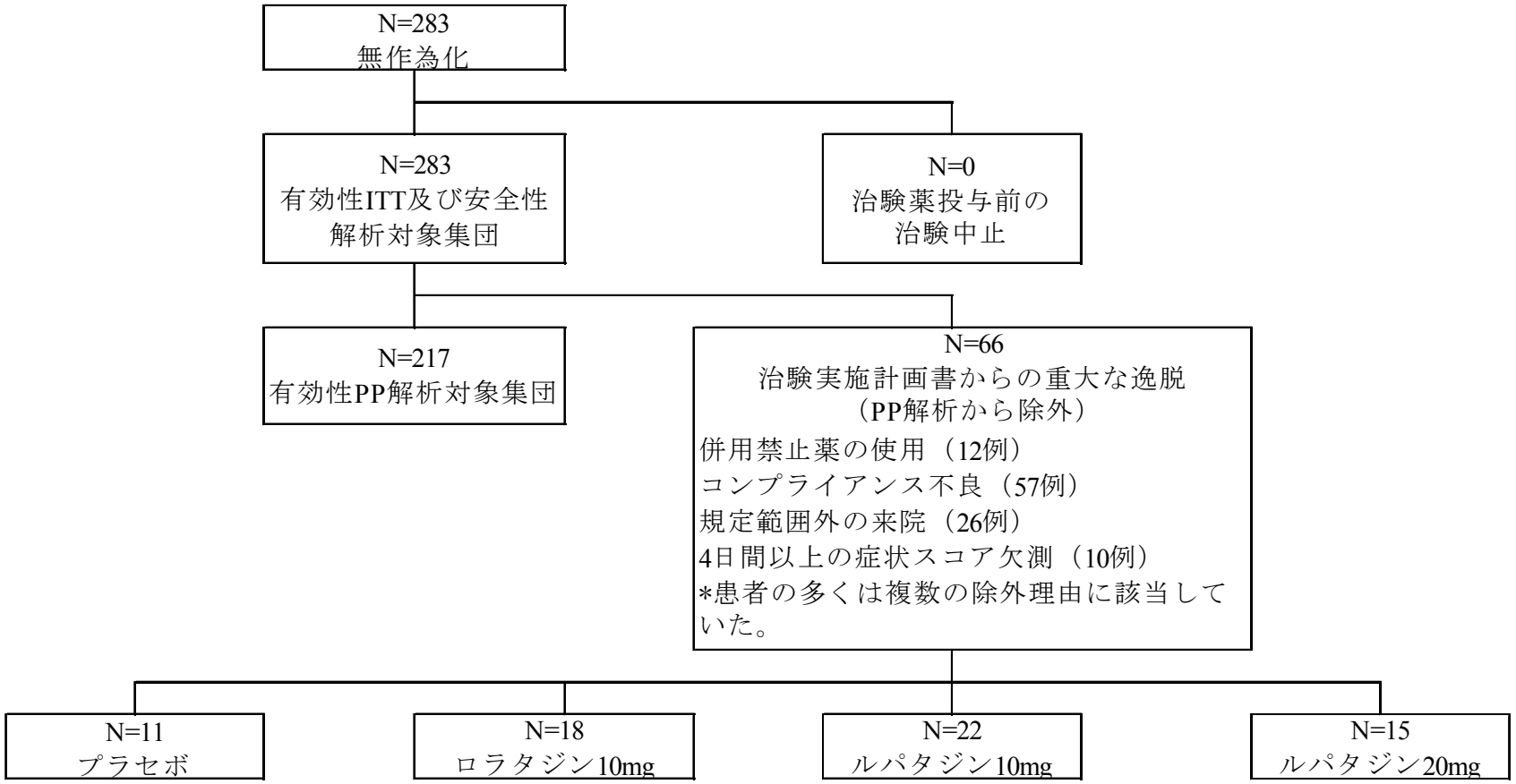


図 2.7.6.41-1　被験者の内訳

［5.3.5.1.14ar Fig. 1 を改変］

治験中止となった被験者は 18 例であった。中止理由は有害事象（6 例）、治験継続困難（3 例）、効果不十分（1 例）、併用禁止薬服用（4 例）等であった。治験中止となった 18 例のうち、8 例が効果不十分症例であると判断されたが、その他の治験実施計画書からの逸脱はなかったため、PP 解析からは除外しなかった。

2)　人口統計学的及び他のベースライン時の特性

治験薬を投与された全ての被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.41-2 に示す（安全性解析対象集団及び有効性 ITT 解析対象集団）。

表 2.7.6.41-2　人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

	プラセボ	ロラタジン 10 mg	ルパタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg	全体
例数（ITT）	69	70	73	71	283
性別					
男性	40 （58%）	36 （51%）	30 （41%）	28 （39%）	134 （47%）
女性	29 （42%）	34 （49%）	43 （59%）	43 （61%）	149 （53%）
人種					
白人	69 （100%）	70 （100%）	73 （100%）	71 （100%）	283 （100%）
組入れ時の年齢（歳）					
例数	69	70	73	71	283
平均値	26.0	29.6	33.3	28.6	29.5
標準偏差	9.7	10.7	11.3	10.4	10.8
中央値	22.0	24.0	32.0	25.0	25.0
最小値	18	18	18	18	18
最大値	56	52	57	62	62
体重（kg）					
例数	69	70	73	71	283
平均値	70.7	69.0	71.4	67.8	69.7
標準偏差	12.2	12.2	12.3	12.6	12.3
中央値	72.0	66.5	70.0	66.0	69.0
最小値	41	48	47	48	41
最大値	106	100	105	110	110
身長（cm）					
例数	69	70	73	71	283
平均値	173.6	170.3	170.2	170.9	171.2
標準偏差	8.8	8.9	8.6	9.0	8.9
中央値	175.0	171.0	170.0	171.0	171.0
最小値	150	148	152	150	148
最大値	191	187	192	191	192

[5.3.5.1.14ar Table 3 を改変]

性別、身長、体重又は人種の分布について、投与群間で有意差はなかった。組入れ時の平均年齢については、ルパタジン 10 mg 群が 33.3 歳で最も高く、プラセボ群が 26 歳で最も低かった。データ解析の結果、年齢は通常とは異なる分布を示したため、Kruskal-Wallis 検定を実施し、4 群間で有意差が認められた（$p<0.001$）。これらの結果は臨床的に重要ではなく、試験結果への影響はないと考えられたが、Pdmax1 及び DTSSmean の ANCOVA で使用する段階的回帰モデルの共変量に年齢を含めた。

Day -1 の症状の重症度評価の結果を表 2.7.6.41-3 に示す（ITT 解析対象集団）。

表 2.7.6.41-3　Day -1 の症状の重症度評価（ITT 解析対象集団）

	プラセボ	ロラタジン 10 mg	ルパタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg	全体
例数	69	70	73	71	283
鼻症状					
鼻汁					
症状なし	2 (3%)	0	1 (1%)	0	3 (1%)
軽度症状	12 (17%)	12 (17%)	9 (12%)	14 (20%)	47 (17%)
中等度症状	41 (59%)	37 (53%)	51 (70%)	42 (59%)	171 (60%)
重度症状	14 (20%)	21 (30%)	12 (16%)	15 (21%)	62 (22%)
鼻内そう痒感					
症状なし	6 (9%)	5 (7%)	11 (15%)	10 (14%)	32 (11%)
軽度症状	27 (39%)	28 (40%)	33 (45%)	28 (39%)	116 (41%)
中等度症状	29 (42%)	27 (39%)	22 (30%)	28 (39%)	106 (37%)
重度症状	7 (10%)	10 (14%)	7 (10%)	5 (7%)	29 (10%)
鼻閉					
症状なし	2 (3%)	5 (7%)	1 (1%)	8 (11%)	16 (6%)
軽度症状	10 (14%)	21 (30%)	17 (23%)	11 (15%)	59 (21%)
中等度症状	40 (58%)	28 (40%)	35 (48%)	36 (51%)	139 (49%)
重度症状	17 (25%)	16 (23%)	20 (27%)	16 (23%)	69 (24%)
くしゃみ					
症状なし	9 (13%)	6 (9%)	10 (14%)	1 (1%)	26 (9%)
軽度症状	29 (42%)	34 (49%)	28 (38%)	28 (39%)	119 (42%)
中等度症状	25 (36%)	22 (31%)	31 (42%)	34 (48%)	112 (40%)
重度症状	6 (9%)	8 (11%)	4 (5%)	8 (11%)	26 (9%)
鼻以外の症状					
眼のかゆみ					
症状なし	32 (46%)	29 (41%)	23 (32%)	25 (35%)	109 (39%)
軽度症状	22 (32%)	17 (24%)	24 (33%)	27 (38%)	90 (32%)
中等度症状	14 (20%)	19 (27%)	20 (27%)	15 (21%)	68 (24%)
重度症状	1 (1%)	4 (6%)	6 (8%)	4 (6%)	15 (5%)
不明	0	1	0	0	1

［5.3.5.1.14ar Table 5 を改変］

ベースライン時の 5 つの症状の重症度スコアについては投与群間で有意差はなかった。

3)　有効性の結果

①　主要評価項目

Day 1～28 の Pdmax1 の結果を表 2.7.6.41-4 に示す（ITT 解析対象集団）。また、Day 1～28 の Pdmax1 の対比較の結果を表 2.7.6.41-5 に示す（ITT 解析対象集団）。

ITT 解析対象集団において、Day 28 の投与期間における Pdmax1 の平均値は、実薬投与群の 3 群全てがプラセボ群よりも高い値を示し、最も高い値を示したのはルパタジン 20 mg 群であった。ルパタジン 10 mg 群の平均値は、ルパタジン 20 mg 群とロラタジン 10 mg 群の値の中間にあった。

Pdmax1 の平均値について、有意差が認められたのはルパタジン 20 mg 群とプラセボ群間のみであった（p = 0.025）。ルパタジン投与群とロラタジン 10 mg 群、ロラタジン 10 mg 群又はルパタジン 10 mg 群とプラセボ群との間に有意差はなかった。

PP 解析対象集団においても、Day 1～28 の Pdmax1 は同様の結果であった。

表 2.7.6.41-4　Day 1～28 の Pdmax1（ITT 解析対象集団）

	プラセボ	ロラタジン 10 mg	ルパタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg
例数（ITT）	69	70	73	71
Pdmax1				
例数	69	70	72	70
平均値	34.1	48.6	48.7	50.4
標準偏差	32.6	36.4	34.9	31.0
中央値	30.0	45.6	58.2	53.6
最小値	0	0	0	0
最大値	100	100	100	100

［5.3.5.1.14ar Table 6 を改変］

表 2.7.6.41-5　Day 1～28 の Pdmax1 の対比較結果（ITT 解析対象集団）

対比較 [a]	A - B	A - C	A - D	B - C	B - D	C - D
推定差	-13.5	-10.5	-15.8	3.0	-2.3	-5.3
標準誤差	5.5	5.6	5.5	5.4	5.4	5.5
t 統計量	-2.5	-1.9	-2.9	0.6	-0.4	-1.0
p 値	0.088	0.375	0.025	1.000	1.000	1.000
95%信頼区間	(-28.1, 1.1)	(-25.4, 4.4)	(-30.3, -1.3)	(-11.5, 17.5)	(-16.7, 12.2)	(-19.9, 9.3)

a：Bonferroni
投与群：A - プラセボ、B - ロラタジン、C - ルパタジン（10 mg）、D - ルパタジン（20 mg）

［5.3.5.1.14ar Table 7 を改変］

② 副次評価項目

a） DTSSmean

Day 1～28 の DTSSmean の結果を表 2.7.6.41-6 に示す（ITT 解析対象集団）。また、Day 1～28 の DTSSmean の対比較の結果を表 2.7.6.41-6 に示す（ITT 解析対象集団）。

DTSSmean については投与群間で有意差が認められ、28 日の投与期間においてロラタジン 10 mg 群、ルパタジン 10 mg 群及びルパタジン 20 mg 群はプラセボ群と比較して低い値を示した。

対比較では、プラセボ群と実薬投与群の 3 群間で有意差が認められた。

表 2.7.6.41-6　Day 1～Day 28 の DTSSmean（ITT 解析対象集団）

	プラセボ	ロラタジン 10 mg	ルパタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg
例数（ITT）	69	70	73	71
DTSSmean				
例数	69	70	72	70
平均値	5.1	4.0	3.9	4.0
標準偏差	2.5	2.4	2.3	1.9
中央値	5.1	3.6	1.5	3.6
最小値	1	0	1	1
最大値	12	11	12	10

［5.3.5.1.14ar Table 10 を改変］

表 2.7.6.41-7　Day 1～28 の DTSSmean の対比較結果（ITT 解析対象集団）

対比較 [a]	A - B	A - C	A - D	B - C	B - D	C - D
推定差	1.1	1.0	1.1	-0.1	0.1	0.1
標準誤差	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
t 統計量	3.2	2.9	3.4	-0.2	0.2	0.3
p 値	0.010	0.021	0.005	1.000	1.000	1.000
95%信頼区間	(0.2, 2.0)	(0.1, 2.0)	(0.2, 2.0)	(-1.0, 0.8)	(-0.8, 1.0)	(-0.8, 1.0)

a：Bonferroni
投与群：A - プラセボ、B - ロラタジン、C - ルパタジン（10 mg）、D - ルパタジン（20 mg）

［5.3.5.1.14ar Table 11 を改変］

b）　DTSSmax

Day 1～28 の DTSSmax の結果を表 2.7.6.41-8 に示す（ITT 解析対象集団）。

DTSSmax についても投与群間で有意差が認められた。最も良いスコア（平均値が低値）を示したのはルパタジン投与群の 2 群であり、両群共に同じ値を示した。ロラタジン 10 mg 群の値は、ルパタジン投与群とプラセボ群の値の中間範囲にあった。

対比較では、プラセボ群と実薬投与群の 3 群間で有意差が認められた。

表 2.7.6.41-8　Day 1～28 の DTSSmax（ITT 解析対象集団）

	プラセボ	ロラタジン 10 mg	ルパタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg
例数（ITT）	69	70	73	71
DTSSmax				
例数	69	70	72	70
平均値	9.0	7.7	7.6	7.6
標準偏差	3.2	3.3	2.7	2.3
中央値	9.0	8.0	7.0	8.0
最小値	3	1	3	2
最大値	15	14	15	13

［5.3.5.1.14ar Table 14 を改変］

c）　Pdmax0

Day 1～28 の Pdmax0 の結果を表 2.7.6.41-9 に示す（ITT 解析対象集団）。

Pdmax0 については、4 群間で有意差はなかった。

表 2.7.6.41-9　Day 1～28 の Pdmax0（ITT 解析対象集団）

	プラセボ	ロラタジン 10 mg	ルパタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg
例数（ITT）	69	70	73	71
Pdmax0				
例数	69	70	72	70
平均値	3.0	8.5	7.1	3.5
標準偏差	10.2	18.8	16.3	9.9
中央値	0.0	0.0	0.0	0.0
最小値	0	0	0	0
最大値	54	85	86	56

［5.3.5.1.14ar Table 15 を改変］

d）　5 つの症状別の DTSSmean

鼻汁の症状について、実薬投与群の 3 群全てがプラセボ群と比較して有意な結果を示した。

くしゃみの症状について、ルパタジン 20 mg 群のみがプラセボ群と比較して有意な結果を示した。

鼻内そう痒感の症状について、ロラタジン 10 mg 群のみがプラセボ群と比較して有意な結果を示した。

眼のかゆみの症状について、ルパタジン 10 mg 群のみがプラセボ群と比較して有意な結果を示した。

実薬投与群の 3 群間で対比較を実施したが、5 つの症状いずれについても有意差はなかった。

鼻閉の症状について、4 群間の対比較を実施したが、有意差はなかった。

e）　5 つの症状別の DSSmax

有意差が認められたのはプラセボ群とルパタジン 20 mg 群間の鼻内そう痒感及びプラセボ群とルパタジン 10 mg 群間の眼のかゆみのみであった。

f）　患者及び医師の全般的印象

患者及び医師の全般的印象の結果を表 2.7.6.41-10 及び表 2.7.6.41-11 に示す（ITT 解析対象集団）。

患者及び医師の全般的印象の結果について、いずれも投与群間に有意差はなかった。

表 2.7.6.41-10　患者の全般的印象（ITT 解析対象集団）

	プラセボ	ロラタジン 10 mg	ルパタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg	p 値 [a]
例数	69	70	73	71	
試験前と比較した症状の重症度					
悪化	0	1 (1%)	3 (4%)	0	0.209
変化なし	19 (28%)	8 (11%)	11 (15%)	9 (13%)	
やや改善	17 (25%)	27 (39%)	20 (27%)	24 (34%)	
かなり改善	31 (45%)	29 (41%)	30 (41%)	31 (44%)	
非常に改善	2 (3%)	3 (4%)	7 (10%)	4 (6%)	
不明	0	2	2	3	

a：カイ二乗検定による p 値

[5.3.5.1.14ar Table 16 を改変]

表 2.7.6.41-11　医師の全般的印象（ITT 解析対象集団）

	プラセボ	ロラタジン 10 mg	ルパタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg	p 値 [a]
例数	69	70	73	71	
試験前と比較した症状の重症度					
悪化	1 (1%)	0	2 (3%)	0	0.131
変化なし	17 (25%)	11 (16%)	8 (11%)	7 (10%)	
やや改善	20 (29%)	18 (26%)	27 (37%)	28 (39%)	
かなり改善	29 (42%)	35 (50%)	30 (41%)	31 (44%)	
非常に改善	2 (3%)	4 (6%)	4 (5%)	2 (3%)	
不明	0	2	2	3	

a：カイ二乗検定による p 値

[5.3.5.1.14ar Table 17 を改変]

g)　効果不十分による治験中止

効果不十分による治験中止の頻度を表 2.7.6.41-12 に示す（ITT 解析対象集団）。

効果不十分により治験中止となった被験者は少なく（8 例）、投与群間で有意差はなかった。

表 2.7.6.41-12　効果不十分による治験中止の頻度（ITT 解析対象集団）

	プラセボ	ロラタジン 10 mg	ルパタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg	p 値 [b]
例数	69	70	73	71	
効果不十分による治験中止 [a]	2 (3%)	2 (3%)	3 (4%)	1 (1%)	0.333
効果不十分以外による治験中止	0	1 (1%)	5 (7%)	4 (6%)	

a：許容できない程度の症状による治験中止、若しくは治験薬と因果関係ありと判断された有害事象又はレスキュー薬を要する有害事象による治験中止があった場合に効果不十分とした

b：Fischer の直接確率検定による p 値

[5.3.5.1.14ar Table 18 を改変]

③　有効性の結論

主要評価項目の解析結果について、実薬投与群の 3 群はプラセボ群よりも良いスコアを示した。主要評価項目の Pdmax1 を含むいくつかのパラメーターで有意差が認められた。

28 日の投与期間において、PAR 症状の軽減作用については、ルパタジン 10 mg 群及びルパタジン 20 mg 群の両群がプラセボ群よりも有意に有効であった。有意差は、有効性主要評価項目の

Pdmax1 ではルパタジン 20 mg 群とプラセボ群間、最も重要な副次評価項目である DTSSmean ではルパタジン投与群（10 及び 20 mg 群）の両群とプラセボ群間で認められた。

有効性評価項目について、実薬投与群の 3 群間では有意差はなかった。

4） 安全性の結果

いずれかの群で 3 例以上報告された非重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.41-13 に示す（ITT 解析対象集団）。

111 例の被験者が 1 件以上の有害事象を報告した。プラセボ群の被験者の 36%が有害事象を報告したのに対し、ロラタジン 10 mg 群では 37%、ルパタジン 10 mg 群では 47%、ルパタジン 20 mg 群では 37%の被験者が有害事象を報告した。有害事象全体の発現率について、4 群間で有意差はなかった。

最も頻度が高かった有害事象は頭痛（50 例：解析対象集団の 18%。以下、同じ）及び傾眠（19 例： 7%）であった。その他の頻度が高かった有害事象は疲労及び／又は無力症（18 例： 6%）並びに背部痛（11 例： 4%）であった。

頭痛、疲労及び／又は無力症並びに背部痛の発現率については、投与群間に有意差は認められなかったが、傾眠の発現率については有意差が認められた（p = 0.005）。

傾眠の発現率は、ルパタジン 10 mg 群（10%）及びルパタジン 20 mg 群（13%）がロラタジン 10 mg 群（0%）と比較して有意に高かったが、実薬投与群とプラセボ群間（4%）にはいずれも差はなかった。ロラタジン 10 mg 群で傾眠の発現率が 0%であったことがこの結果の要因であった。

表 2.7.6.41-13　非重篤な有害事象の一覧（いずれかの群で 3 例以上）（ITT 解析対象集団）

	プラセボ	ロラタジン 10 mg	ルパタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg	全体
例数	69	70	73	71	283
有害事象を発現した被験者数	25 （36%）	26 （37%）	34 （47%）	26 （37%）	111 （39%）
頭痛	15 （22%）	12 （17%）	14 （19%）	9 （13%）	50 （18%）
傾眠	3 （4%）	0	7 （10%）	9 （13%）	19 （7%）
疲労及び／又は無力症	2 （3%）	2 （3%）	9 （12%）	5 （7%）	18 （6%）
鼻炎	5 （7%）	1 （1%）	5 （7%）	3 （4%）	14 （5%）
背部痛	3 （4%）	2 （3%）	3 （4%）	3 （4%）	11 （4%）
咳嗽	2 （3%）	1 （1%）	5 （7%）	3 （4%）	11 （4%）
咽頭炎	2 （3%）	3 （4%）	2 （3%）	4 （6%）	11 （4%）
腹痛	3 （4%）	2 （3%）	3 （4%）	1 （1%）	9 （3%）
インフルエンザ様症候群	2 （3%）	2 （3%）	4 （5%）	0	8 （3%）
上気道感染	1 （1%）	3 （4%）	3 （4%）	1 （1%）	8 （3%）
結膜炎	2 （3%）	0	4 （5%）	1 （1%）	7 （2%）
呼吸困難	6 （9%）	1 （1%）	0	0	7 （2%）
そう痒症	2 （3%）	3 （4%）	1 （1%）	1 （1%）	7 （2%）
浮動性めまい	3 （4%）	1 （1%）	0	0	4 （1%）
下痢	0	0	3 （4%）	0	3 （1%）

［5.3.5.1.14ar Table 46 を改変］

有害事象のため治験中止となった被験者は 6 例であり、このうち 1 例がプラセボ群、1 例がロラタジン 10 mg 群、3 例がルパタジン 10 mg 群、1 例がルパタジン 20 mg 群であった。

治験期間中に 1 件の重篤な有害事象が報告された（プラセボ群における肝酵素上昇）。

治験期間中にいずれの投与群においても生化学的又は血液学的パラメーターに臨床的に重要な傾向は認められなかった。

いずれの投与群においても臨床上関連する心電図の変化は検出されず、心電図所見の重大な変化又は傾向も認められなかった。スクリーニング時の心電図記録では、31 例の被験者に QTc の異常値が認められたが、最終 visit で異常値が認められたのは 27 例であった。これらのうち、臨床的に重要な異常と判断された被験者はいなかった。

最も高い QTc 値が記録されたのは visit 3 でプラセボ群の被験者であった（510 msec）。

生命を脅かす心室性不整脈及び／又は失神を報告した被験者はいなかった。

治験実施中に、軽度で未分類の不整脈がルパタジン 10 mg 群の被験者で 1 件報告された。被験者は本事象発現中に医師の診察を受けなかったため、補足データはない。当該被験者に visit 1 及び 3 で実施した心電図では QTc 値は正常であった。

全体的に実薬投与群の 3 群は、1 日 1 回、28 日間の投与において忍容性は良好であった。

（3） 結論

本治験の結果は、28 日の投与期間において、ルパタジン 10 及び 20 mg 群の両群がプラセボ群と比較して PAR 症状の軽減作用が高いことを示した。有意差は、有効性主要評価項目の Pdmax1 ではルパタジン 20 mg 群とプラセボ群間、最も重要な副次評価項目である DTSSmean ではルパタジン投与群（10 及び 20 mg 群）の両群とプラセボ群間で認められた。

有効性評価項目について、実薬投与群の 3 群間では有意差は認められなかった。

全体的に実薬投与群の 3 群は、良好な忍容性を示した。有害事象全体の発現率について、実薬投与群の 3 群とプラセボ群間で有意差はなかった。最も頻度が高かった有害事象は頭痛及び傾眠であった。

PAR に関する症状の管理において、ルパタジンは安全で効果的な新しい選択肢であることが示された。なお、本治験で用いたルパタジンの 2 つの用量群間において有意差はなかった。

2.7.6.42 PAR 患者にルパタジン 10 mg、エバスチン 10 mg 及びプラセボを投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験（試験番号 UR/FC[redacted]/III-02、資料番号 5.3.5.1.15ar、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	通年性アレルギー性鼻炎患者にルパタジン 10 mg、エバスチン 10 mg 及びプラセボを投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験
試験番号	UR/FC[redacted]/III-02
目的	PAR 患者を対象として、ルパタジン 10 mg 投与の有効性及び安全性をエバスチン 10 mg 及びプラセボと比較する。
試験デザイン	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間
患者数	計画時：240 例 無作為化：223 例 解析時：219 例 安全性解析 219 例 有効性 ITT 解析 219 例 有効性 PP 解析 174 例
対象患者	選択基準 · 12 歳超の男女 · 12 箇月以上、PAR を有する患者（本試験は秋及び冬に実施するため、通年性の症状があり、花粉の季節に季節性の症状を示すアトピー性の患者も組入れ可能とした） · 非季節性鼻炎の原因アレルゲンに対するプリックテストが陽性の患者。組入れ日の 12 箇月以内に実施されたプリックテストが陽性でない場合、組入れ日にテストを実施した。（本試験では、膨疹の直径が 3 mm よりも大きい又は 10 mg/mL 希釈のヒスタミンによる膨疹と同等以上の場合をプリックテスト陽性とみなした。） · 試験前の総鼻症状スコアが 5 以上の患者 · 規定回数の来院が可能な患者 · 試験への参加について文書による同意が得られた患者。患者が 12～18 歳の場合は、両親又は法的保護者からも文書による同意を得ることとした。 · 妊娠可能な女性の場合、組入れ時の妊娠検査が陰性であり、適切な避妊法を、試験期間を通して使用できる患者

対象患者	除外基準 · 非 AR（血管運動性鼻炎、感染性鼻炎、薬剤性鼻炎等）の患者 · プリックテストが陰性の患者（本試験では、発疹の直径が 3 mm よりも大きい又は 10 mg/mL 希釈のヒスタミンによる発疹と同等以上の場合をプリックテスト陽性とみなした） · 鼻茸又は顕著な鼻中隔弯曲を有する患者 · ピペラジン系薬剤（セチリジン、ヒドロキシジン等）、ピペリジン系薬剤（ロラタジン等）、治験薬と構造類似の化合物又は治験薬の成分に対して過敏症を有する患者 · 組入れ前 3 箇月以内に急性発作を起こしたことがある喘息患者。発作の予防又は治療のため薬剤を使用していた、若しくは現在使用している喘息患者 · 組入れ時に通年性アレルゲンに対し減感作療法を行っている患者。ただし、試験中は療法を中止する患者は組入れ可能とした。組入れ前 1 箇月以内にケトチフェンによる治療を受けた患者 · 組入れ前 1 週間以内に経口抗ヒスタミン薬（又は抗ヒスタミン薬含有の風邪薬）又はクロモグリク酸ナトリムによる治療を受けた患者。組入れ前 1 箇月以内にアステミゾールによる治療を受けた患者 · 過去 48 時間以内に局所性抗ヒスタミン薬による治療を受けた患者又は過去 24 時間以内に経鼻血管収縮薬による治療を受けた患者 · 組入れ前 2 週間以内に下記薬剤の全身又は局所治療を受けた患者 - ステロイド製剤(1%以下の濃度のヒドロコルチゾンの局所投与は除く) - 免疫抑制剤 · 治験責任医師等が治療効果に影響を及ぼす可能性があると判断した疾患を合併する患者 · 当初より非協力的である、又は治験手順の遵守が困難な社会的・家族環境がある患者 · 臨床検査値［全血球算定、血液生化学検査：血糖、電解質（Na、K、Cl）、AST、ALT、γ-GTP、総ビリルビン、ALP、総タンパク、尿素、クレアチニン、総コレステロール、トリグリセリド］が正常範囲外の患者。治験責任医師等が医学的に重要とはみなさない軽微な逸脱は許容される。 · 授乳婦
対象患者	· 検査中又は治療法の変更がある患者 · 組入れ前 1 箇月以内に治験に参加した患者

治験薬及び投与方法	ルパタジン（以下特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基を示す） 剤型：10 mg 錠（フマル酸塩として 12.8 mg）（ゼラチンカプセル充填） 投与経路：経口投与 投与方法：1 錠を 1 日 1 回投与 ロット番号：M02 エバスチン 剤型：10 mg 錠（ゼラチンカプセル充填） 投与経路：経口投与 投与方法：1 錠を 1 日 1 回投与 ロット番号：M01、N01 プラセボ 剤型：錠剤（ゼラチンカプセル充填） 投与経路：経口投与 投与方法：1 錠を 1 日 1 回投与 ロット番号：M02
試験方法	試験計画を表 2.7.6.42-1 に示す。 被験者を無作為に下記の 3 群のいずれかに割り付け、治験薬を 1 日 1 回、28 日間投与した。 · ルパタジン群 · エバスチン群 · プラセボ群
投与期間	4 週間

評価項目及び評価方法	＜有効性評価項目＞ 試験開始前及び試験期間中、被験者は毎日日誌に以下の 5 症状の重症度を記録することとした。 · 鼻症状：くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感 · 非鼻症状：眼のかゆみ 重症度は以下の基準で評価した。 0 = 症状なし 1 = 軽度（時々症状があるが、気にならない） 2 = 中等度（頻繁に症状があり、わずらわしい） 3 = 重度（継続的に症状があり、仕事・睡眠に支障がある） 被験者が評価した各症状スコアに基づき下記を算出した。 <u>主要評価項目</u>： · Pdmax1 <u>副次評価項目</u>： · DSS · DTSS · DTSSmean · DTSSmax · DSSS · Pdmax0 · Visit 3（Day 28 ± 3）での患者及び医師の全般的印象。下記の 5 段階で評価した。 0 = 試験前より症状の重症度が悪化 1 = 試験前より症状の重症度に変化なし 2 = 試験前より症状の重症度がやや改善 3 = 試験前より症状の重症度がかなり改善 4 = 試験前より症状の重症度が非常に改善 · 効果不十分による治験中止

評価項目及び評価方法	＜安全性評価項目＞ 臨床症状による安全性評価 · 有害事象、重篤な有害事象 臨床検査 · 血液生化学検査： 総タンパク、ALT、AST、γ-GTP、総ビリルビン、ALP、血糖、Na、K、Cl、尿素、クレアチニン、総コレステロール、トリグリセリド · 血液学検査： 赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、平均赤血球容積、白血球数、白血球分画、血小板数 · 尿妊娠検査（妊娠可能な女性のみ）
解析方法	症例数の設計 過去の同様の試験で記載された方法を用いると、バラツキ 40%（残差標準偏差：40）である主要変数（Pdmax1）について、実薬群とプラセボ群との差 20%を検出するためには評価可能例として 1 群 63 例が必要であると考えられた。両側検定で、第 1 種の過誤 0.05、検出力 0.80 と仮定した。20%の脱落率を見込み、1 群 80 例の患者の組入れが必要であると推定された。 解析方法 有効性の解析は ITT 及び PP 解析対象集団で実施した。 症状スコア：試験前のスコアを共変量とした ANOVA 全般有効性評価：Mantel-Haenszel のカイ二乗検定 有害事象発現率：カイ二乗検定
試験実施施設	29 施設（スペイン）
試験実施期間	最初の患者の組入れ日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の患者の完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.42-1　試験計画

	Study Days				
	-7 to -1	1 - 13	14	15 - 28	29
Visit to Investigator Centre	X		X		X
Medical history	X				
Physical Exam	X				X
Demographic data	X				
Prick Test	X				
Laboratory safety tests	X				X
Pregnancy Test[a]	X				X
Dispense medication and diary to the patient	X		X		
Collect medication and diary from the patient			X		X
Dose （treatment duration）		X	X	X	
Record symptoms in diary card （each patient）		X	X	X	
Record adverse events in diary record （each patient）		X	X	X	
Record overall impression of efficacy （patient and investigator）					X

a：Females of childbearing potential only

［5.3.5.1.15ar Table 2 を引用］

（2） 結果

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.42-1 に示す。

本治験では 223 例が無作為化された（ルパタジン群には 71 例、プラセボ群には 73 例、エバスチン群には 79 例が割り付けられた）。しかし、監査の結果、同一被験者が本治験に 2 回参加していたことが判明した。この被験者は 2 回とも治験実施計画書からの重大な逸脱もなく治験を完了していたが、2 回目の組入れについては無効とされたため、全ての解析から除外され、1 回目の組入れの結果についてのみ解析に含められた。

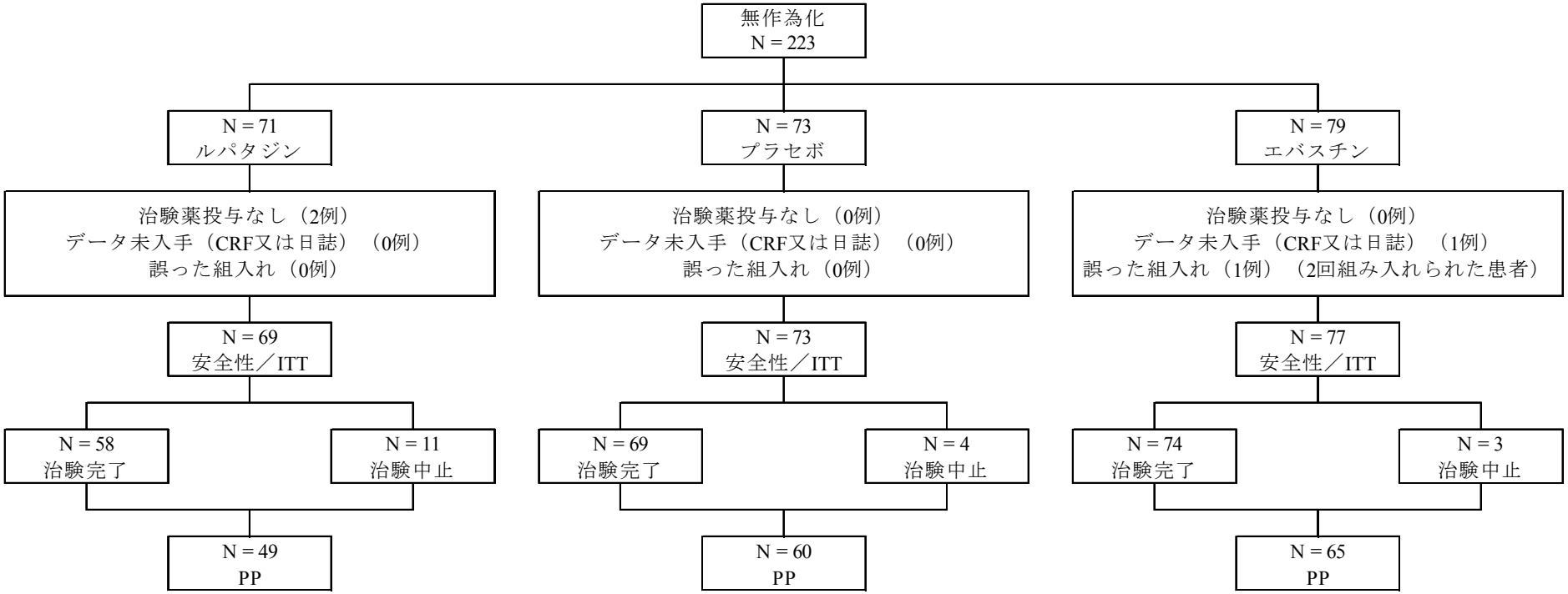


図 2.7.6.42-1 被験者の内訳

［5.3.5.1.15ar Fig. 1 を改変］

全体で 21 例（9.4%）の被験者が治験完了前に経過観察から脱落又は治験中止となった。早期に治験中止となった割合に投与群間で有意差が認められた（p = 0.008）。治験中止となった割合は、ルパタジン群で高かったが（18.3%）、プラセボ群（5.5%）及びエバスチン群（5.1%）は同様であった。治験中止理由の内訳を表 2.7.6.42-2 に示す。

表 2.7.6.42-2　治験中止理由の内訳

	ルパタジン		プラセボ		エバスチン		全体	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
無作為化	71	100.0	73	100.0	79	100.0	223	100.0
治験中止（理由）：	13	18.3	4	5.5	4	5.06	21	9.4
有害事象	2	2.8	1	1.4	－	－	3	1.3
コンプライアンス不良	8	11.3	1	1.4	2	2.5	11	4.9
効果不十分	2	2.8	1	1.4	2	2.5	5	2.2
治験実施計画書からの逸脱	1	1.4	1	1.4	－	－	2	0.9

－：該当被験者なし

［5.3.5.1.15ar Table 4 を改変］

223 例のうち 4 例（1 例：2 回目の組入れ、2 例：治験薬投与なし、1 例：追跡不能及びデータ未入手）が全ての解析から除外された。残りの 219 例が安全性及び有効性 ITT 解析対象集団となった。45 例の被験者が治験実施計画書からの重大な逸脱及び／又は効果不十分以外の理由による治験中止で PP 解析から除外された。

治験実施計画書からの重大な逸脱の内訳を表 2.7.6.42-3 に示す。

表 2.7.6.42-3　治験実施計画書からの重大な逸脱の内訳

	ルパタジン		プラセボ		エバスチン		全体	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
無作為化	71	100.0	73	100.0	79	100.0	223	100.0
治験実施計画書からの重大な逸脱 治験薬を投与しなかった被験者	2	2.8	－	－	－	－	2	0.9
治験実施計画書からの重大な逸脱 データ未入手の被験者	－	－	－	－	1	1.3	1	0.4
治験実施計画書からの重大な逸脱 誤った組入れ（2 回組み入れられた被験者）	－	－	－	－	1	1.3	1	0.4
ITT 解析対象集団	69	97.2	73	100.0	77	97.5	219	98.2
治験実施計画書からの重大な逸脱 治験中止（効果不十分又は関連ありと判断された有害事象以外の理由）	10	14.1	2	2.7	2	2.5	14	6.3
治験実施計画書からの重大な逸脱 選択基準違反（妊娠を除く）	－	－	－	－	－	－	－	－
治験実施計画書からの重大な逸脱 除外基準に合致	－	－	－	－	－	－	－	－
誤った投与又は誤った投与量	1	1.4	2	2.7	2	2.5	5	2.2
コンプライアンス不良又は過量投与	6	8.5	1	1.4	5	6.3	12	5.4
併用禁止薬投与	7	9.9	7	9.6	5	6.3	19	8.5
日誌の記入が不完全	15	21.1	4	5.5	4	5.1	23	10.3
規定範囲外の来院	3	4.2	4	5.5	6	7.6	13	5.8
PP 解析対象集団	49	69.0	60	82.2	65	82.3	174	78.0

－：該当被験者なし

[5.3.5.1.15ar Table 5 を改変]

21 例の被験者が治験を完了しなかったが（表 2.7.6.42-2）、このうち 7 例が効果不十分（効果不十分又は関連ありと判断された有害事象による治験中止）と判断された。効果不十分による治験中止の発生率について、3 群間に有意差はなかった。この 7 例は PP 解析対象集団に含めたが、残りの 14 例（効果不十分以外の理由による治験中止）は PP 解析対象集団から除外した。

2)　人口統計学的及び他のベースライン時の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.42-4 に示す（安全性解析対象集団及び有効性 ITT 解析対象集団）。

表 2.7.6.42-4　人口統計学的特性（安全性解析対象集団及び有効性 ITT 解析対象集団）

	ルパタジン n = 69	プラセボ n = 73	エバスチン n = 77	全体 n = 219	有意差
性別					n.s.
男性	30 （43.5%）	39 （53.4%）	35 （45.5%）	104 （47.5%）	
女性	39 （56.5%）	34 （46.6%）	42 （54.5%）	115 （52.5%）	
人種					n.s.
白人	68 （98.6%）	69 （94.5%）	73 （94.8%）	210 （95.9%）	
白人以外	1 （1.4%）	4 （5.5%）	4 （5.2%）	9 （4.1%）	
年齢（歳）					n.s.
平均値（±標準偏差）	27 （9.6）	29 （10.1）	27 （10.2）	28 （9.9）	
範囲（最小値－最大値）	13 - 57	14 - 66	14 - 57	13 - 66	
体重（kg）					n.s.
平均値（±標準偏差）	67 （11.8）	69 （10.8）	67 （12.3）	67.6 （11.6）	
範囲（最小値－最大値）	46 - 96	50 - 100	47 - 99	46 - 100	
身長					n.s.
平均値（±標準偏差）	168 （8.9）	170 （8.7）	168.9 （10.3）	169 （8.9）	
範囲（最小値－最大値）	150 - 186	150 - 190	149 - 89	149 - 190	

n.s.：有意差なし

［5.3.5.1.15ar Table 10 を改変］

有効性 ITT 解析対象集団について、投与群間で人口統計学的特性に有意差はなかった。

有効性 PP 解析対象集団においても同様であり、有効性 PP 解析対象集団の投与群間でも、年齢、体重、身長、性別に有意差はなかった。

3）　有効性の結果

①　主要評価項目

Pdmax1 の結果（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.42-5 に示す。

28 日の投与期間において、Pdmax1 の平均値は実薬投与群の 2 群がプラセボ群と比較して高い値を示したが（エバスチン群：51%、ルパタジン群：49%、プラセボ群：42%）、投与群間に有意差はなかった。

Pdmax1 の結果は、解析対象集団（ITT 又は PP 解析対象集団）又は投与期間（28 日又は 14 日）にかかわらず同様であった。

表 2.7.6.42-5　Pdmax1（ITT 解析対象集団）

		ルパタジン	プラセボ	エバスチン	p 値
Day 14 の Pdmax1 平均値	平均値	42.327	36.727	47.514	0.333
	標準偏差	40.345	34.660	38.499	－
	最小値	0.000	0.000	0.000	－
	最大値	100.000	100.000	100.000	－
	第 1 四分位	0.000	0.000	3.571	－
	中央値	35.714	28.571	57.143	－
	第 3 四分位	85.714	64.286	85.714	－
例数		69	72	77	－
欠測		－	1 [a]	－	－
試験期間全体の Pdmax1 平均値	平均値	48.654	41.954	50.848	0.425
	標準偏差	37.879	34.226	35.880	－
	最小値	0.000	0.000	0.000	－
	最大値	100.000	100.000	100.000	－
	第 1 四分位	8.333	10.714	19.732	－
	中央値	53.571	33.908	51.852	－
	第 3 四分位	84.236	75.445	85.961	－
例数		69	72	77	－
欠測		－	1 [a]	－	－

a：DSS に基づく変数データが入手できなかった患者（日誌紛失）
－：該当被験者なし

［5.3.5.1.15ar Table 11 を改変］

② 副次評価項目

a） DTSSmean

DTSSmean の結果（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.42-6 に示す。また、試験期間全体の DTSSmean の対比較の結果を表 2.7.6.42-7 に示す。

DTSSmean については、投与群間で有意差が認められた。ルパタジン及びエバスチン投与後の DTSSmean の平均値は、プラセボ投与後と比較して低い値を示した。試験期間全体で有意差が認められたのは、プラセボ群とエバスチン群間（p = 0.024）及びプラセボ群とルパタジン群間（p = 0.037）であった。

14 日の投与期間で DTSSmean に有意差が認められたのは、プラセボ群とエバスチン群間（p = 0.010）であった。なお、プラセボ群とルパタジン群間では p = 0.058 であった。

表 2.7.6.42-6　DTSSmean（ITT 解析対象集団）

		ルパタジン	プラセボ	エバスチン	p 値
Day 14 の DTSSmean	平均値	0.912	1.081	0.852	0.009
	標準偏差	0.573	0.505	0.536	－
	最小値	0.000	0.000	0.000	－
	最大値	2.729	2.229	2.200	－
	第 1 四分位	0.493	0.688	0.450	－
	中央値	0.814	1.114	0.754	－
	第 3 四分位	1.329	1.393	1.264	－
例数		69	72	77	－
欠測		－	1[a]	－	－
試験期間全体の DTSSmean	平均値	0.840	1.026	0.824	0.012
	標準偏差	0.512	0.485	0.506	－
	最小値	0.000	0.000	0.000	－
	最大値	2.422	2.370	2.264	－
	第 1 四分位	0.431	0.745	0.449	－
	中央値	0.748	1.030	0.800	－
	第 3 四分位	1.239	1.315	1.116	－
例数		69	72	77	－
欠測		－	1[a]	－	－

a：DSS に基づく変数データが入手できなかった被験者（日誌紛失）
－：該当被験者なし

［5.3.5.1.15ar Table 12 を改変］

表 2.7.6.42-7　試験期間全体の DTSSmean の対比較結果

		平均差 (I－J)	標準誤差	p 値	差の 95%信頼区間	
(I) 投与群	(J) 投与群				下限	上限
ルパタジン	プラセボ	-23.870	9.471	0.037	-46.734	-1.007
ルパタジン	エバスチン	0.851	9.316	1.000	-21.638	23.340
プラセボ	エバスチン	24.721	9.246	0.024	2.401	47.041

［5.3.5.1.15ar Table 14 を改変］

b）　DTSSmax

DTSSmax の平均値（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.42-8 に示す。

DTSSmax の平均値について、試験期間全体（Day 1 から Day 28）で投与群間に有意差が認められた（p = 0.023）。対比較では、プラセボ群とルパタジン群間で有意差が認められた（p = 0.019）。エバスチン群とプラセボ群又はルパタジン群の間には差はなかった。

Day 1 から Day 14 の期間では、投与群間で全体的に有意差が認められた。対比較では、ルパタジン群及びエバスチン群ともプラセボ群と比較して有意な結果が得られた。

表 2.7.6.42-8　DTSSmax の平均値（ITT 解析対象集団）

		ルパタジン	プラセボ	エバスチン	p 値
Day 14 の DTSSmax 平均値	平均値	1.470	1.808	1.480	0.002
	標準偏差	0.711	0.709	0.684	－
	最小値	0.000	0.000	0.000	－
	最大値	3.000	3.000	3.000	－
	第 1 四分位	1.000	1.400	1.000	－
	中央値	1.600	1.800	1.600	－
	第 3 四分位	2.000	2.400	2.000	－
例数		69	72	77	－
欠測		－	1	－	－
Day 1 から Day 28 の DTSSmax 平均値	平均値	1.597	1.903	1.691	0.023
	標準偏差	0.701	0.705	0.755	－
	最小値	0.000	0.000	0.000	－
	最大値	3.000	3.000	3.000	－
	第 1 四分位	1.000	1.450	1.000	－
	中央値	1.600	1.900	1.800	－
	第 3 四分位	2.100	2.600	2.200	－
例数		69	72	77	－
欠測		－	1	－	－

－：該当被験者なし

［5.3.5.1.15ar Table 15 を改変］

c）　Pdmax0

Pdmax0 の結果（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.42-9 に示す。

Pdmax0 の平均値について、3 群間に有意差は認められなかった。

表 2.7.6.42-9　Pdmax0（ITT 解析対象集団）

		ルパタジン	プラセボ	エバスチン	p 値
Day 14 の Pdmax0 平均値	平均値	10.145	7.101	11.888	0.052
	標準偏差	24.543	19.167	21.418	－
	最小値	0.000	0.000	0.000	－
	最大値	100.000	100.000	100.000	－
	第 1 四分位	0.000	0.000	0.000	－
	中央値	0.000	0.000	0.000	－
	第 3 四分位	0.000	0.000	14.286	－
例数		69	72	77	
欠測		－	1	－	－
試験期間全体の Pdmax0 平均値	平均値	10.741	8.139	13.421	0.229
	標準偏差	22.609	19.169	21.954	－
	最小値	0.000	0.000	0.000	－
	最大値	100.000	100.000	100.000	－
	第 1 四分位	0.000	0.000	0.000	－
	中央値	0.000	0.000	0.000	－
	第 3 四分位	9.473	4.533	19.974	－
例数		69	72	77	
欠測		－	1	－	

－：該当被験者なし

［5.3.5.1.15ar Table 16 を改変］

d）　5 つの症状別の DSSmean

5 つの症状別の DSSmean の結果の要約（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.42-10 に示す。

鼻汁の症状について、3 群間に有意差は認められなかった。

くしゃみの症状について、14 日の投与期間では実薬投与群の 2 群がプラセボ群と比較して有意な結果を示した。試験期間全体では、ルパタジン群のみがプラセボ群と比較して有意な結果を示した。

鼻内そう痒感の症状について、14 日の投与期間ではエバスチン群のみがプラセボ群と比較して有意な結果を示した（p = 0.020）。試験期間全体では対比較で投与群間に有意差はなかった。

鼻閉の症状について、3 群間に有意差は認められななかった。

眼のかゆみの症状について、14 日の投与期間ではルパタジン群のみがプラセボ群と比較して有意な結果を示した（p = 0.005）。試験期間全体では、3 群間に有意差はなかった。

実薬投与群の 2 群間で対比較を実施したが、5 つの症状のいずれにおいても有意差は認められなかった。

表 2.7.6.42-10　5 つの症状別の DSSmean の結果の要約（ITT 解析対象集団）

パラメーター	ルパタジン 平均値	プラセボ 平均値	エバスチン 平均値	全体の 有意水準	対比較 p 値
DSS　鼻汁（1-14）	1.272	1.353	1.081	0.093	－
DSS　鼻汁（1-28）	1.181	1.309	1.059	0.111	－
DSS　くしゃみ（1-14）	0.808	1.087	0.845	0.001	P vs R　(0.005) P vs E　(0.005)
DSS　くしゃみ（1-28）	0.733	1.046	0.832	0.004	P vs R　(0.003)
DSS　鼻内そう痒感（1-14）	0.793	0.997	0.735	0.016	P vs E　(0.020)
DSS　鼻内そう痒感（1-28）	0.732	0.904	0.685	0.041	有意差なし
DSS　鼻閉（1-14）	1.224	1.258	1.116	0.202	－
DSS　鼻閉（1-14）	1.160	1.236	1.059	0.108	－
DSS　眼のかゆみ（1-14）	0.443	0.664	0.471	0.004	P vs R　(0.005)
DSS　眼のかゆみ（1-28）	0.389	0.614	0.449	0.108	－

P：プラセボ群、R：ルパタジン群、E：エバスチン群

［5.3.5.1.15ar Table 17 を改変］

e)　5 つの症状別の DSSmax

試験期間全体における 5 つの症状別の DSSmax の結果の要約（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.42-11 に示す。

対比較の結果、有意差が認められたのはプラセボ群とルパタジン群間の眼のかゆみの症状のみであった（p = 0.016）。

表 2.7.6.42-11　試験期間全体における 5 つの症状別の DSSmax の結果の要約（ITT 解析対象集団）

パラメーター	ルパタジン 平均値	プラセボ 平均値	エバスチン 平均値	全体の 有意水準	対比較 p 値
DSSmax　鼻汁	2.147	2.333	2.143	0.243	－
DSSmax　くしゃみ	1.809	2.125	1.974	0.087	－
DSSmax　鼻内そう痒感	1.588	1.931	1.740	0.275	－
DSSmax　鼻閉	2.043	2.139	2.052	0.519	－
DSSmax　眼のかゆみ	1.103	1.639	1.390	0.019	P vs R　(0.016)

P：プラセボ群、R：ルパタジン群

［5.3.5.1.15ar Table 18 を改変］

f)　臨床症状スコア（CSS）

治験責任医師による 5 つの症状別のスコア評価について、Visit 3 では投与群間に差はなかった。Visit 2 では眼のかゆみの症状について、プラセボ群とルパタジン群間に有意差が認められた（カイ二乗検定、p = 0.045）。

臨床症状スコアの平均値（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.42-12 に示す。

治験責任医師が評価した 5 つの症状別スコアの平均値について、Visit 2 では投与群間に有意差はなかったが、Visit 3 では投与群間に有意差が認められた。Visit 3 の結果について対比較を実施し、プラセボ群とルパタジン群間に有意差が認められた（p = 0.002）。

表 2.7.6.42-12　臨床症状スコアの平均値（ITT 解析対象集団）

		ルパタジン	プラセボ	エバスチン	p 値
Visit 2 の CSS 平均値	平均値	0.791	0.994	0.810	0.265
	標準偏差	0.551	0.791	0.671	－
	最小値	0.000	0.000	0.000	－
	最大値	2.000	3.000	3.000	－
	第 1 四分位	0.400	0.400	0.300	－
	中央値	0.800	0.900	0.600	－
	第 3 四分位	1.200	1.400	1.200	－
例数		64	72	77	－
欠測		5	1	－	
Visit 3 の CSS 平均値	平均値	0.593	0.928	0.735	0.003
	標準偏差	0.593	0.642	0.585	－
	最小値	0.000	0.000	0.000	－
	最大値	2.200	2.600	2.600	－
	第 1 四分位	0.000	0.400	0.200	－
	中央値	0.400	0.800	0.600	－
	第 3 四分位	1.000	1.400	1.000	－
例数		61	69	74	－
欠測		8	4	3	－

－：該当被験者なし

［5.3.5.1.15ar Table 19 を改変］

g）　全般的印象

患者の全般的印象の結果（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.42-13 に示す。

患者の全般的印象では、「かなり改善」又は「非常に改善」の割合はルパタジン群 54%、エバスチン群 51%、プラセボ群 39%であったが、実薬投与群とプラセボ群間に有意差はなかった。

表 2.7.6.42-13　患者の全般的印象（ITT 解析対象集団）

	ルパタジン		プラセボ		エバスチン		全体	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
試験前より症状の重症度が悪化	3	4.9	2	2.9	2	2.7	7	3.4
試験前より症状の重症度に変化なし	9	14.8	23	33.3	8	10.8	40	19.6
試験前より症状の重症度がやや改善	16	26.2	17	24.6	26	35.1	59	28.9
試験前より症状の重症度がかなり改善	19	31.1	16	23.2	26	35.1	61	29.9
試験前より症状の重症度が非常に改善	14	23.0	11	15.9	12	16.2	37	18.1
例数	61	100.0	69	100.0	74	100.0	204	100.0
欠測	8	100.0	4	100.0	3	100.0	15	100.0

カイ二乗検定、p = 0.054

［5.3.5.1.15ar Table 20 を改変］

医師の全般的印象の結果（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.42-14 に示す。

医師の全般的印象では、「かなり改善」又は「非常に改善」の割合はルパタジン群 54%、エバスチン群 50%、プラセボ群 42%であり、ルパタジン群がプラセボ群と比較して有意に高かった（p = 0.033）

表 2.7.6.42-14　医師の全般的印象（ITT 解析対象集団）

	ルパタジン		プラセボ		エバスチン		全体	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
試験前より症状の重症度が悪化	4	6.3	3	4.2	3	3.9	10	4.8
試験前より症状の重症度に変化なし	4	6.3	21	29.6	11	14.5	36	17.1
試験前より症状の重症度がやや改善	21	33.3	17	23.9	24	31.6	62	29.5
試験前より症状の重症度がかなり改善	18	28.6	19	26.8	26	34.2	63	30.0
試験前より症状の重症度が非常に改善	16	25.4	11	15.5	12	15.8	39	18.6
例数	63	100.0	71	100.0	76	100.0	210	100.0
欠測	6	100.0	2	100.0	1	100.0	9	100.0

カイ二乗検定、p = 0.048
ルパタジン群 vs プラセボ群、p = 0.033
ルパタジン群 vs エバスチン群、p = 1.000
プラセボ群 vs エバスチン群、p = 0.795

［5.3.5.1.15ar Table 21 を改変］

h)　効果不十分による治験中止

効果不十分により治験中止となった被験者はルパタジン群で 3 例、プラセボ群で 2 例、エバスチン群で 2 例であった。カイ二乗検定の結果、効果不十分により治験中止となった被験者数に有意差はなかった。

③　有効性の結論

本治験の結果、28 日の投与期間においてルパタジン 10 mg はプラセボと比較して PAR の症状軽減に有効であることが示された。有効性主要評価項目である Pdmax1 の平均値について、実薬投与群の 2 群（ルパタジン群及びエバスチン群）がプラセボ群と比較して高い値を示したが、有意差はなかった。しかし、実薬投与群は最も重要な副次評価項目（DTSSmean）及びその他の副次評価項目のいくつかにおいてプラセボ群よりも有意に優れた結果を示した。有効性評価項目について、実薬投与群の 2 群間に有意差はなかった。

4） 安全性の結果

有害事象を報告した被験者数を表 2.7.6.42-15 に示す。

127 例の患者が 1 件以上の有害事象を報告した。1 件以上の有害事象を報告した被験者の割合は、ルパタジン群で 62.3%、プラセボ群で 56.2%、エバスチン群で 55.8%であり、投与群間に有意差はなかった。

表 2.7.6.42-15 有害事象を報告した被験者数

	ルパタジン		プラセボ		エバスチン		全体	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
なし	26	37.7	32	43.8	34	44.2	92	42.0
あり	43	62.3	41	56.2	43	55.8	127	58.0
全体	69	100.0	73	100.0	77	100.0	219	100.0

カイ二乗検定 p 値 = 0.678

[5.3.5.1.15ar Table 23 を改変]

有害事象の一覧（いずれかの群で 3 例以上報告された有害事象）を表 2.7.6.42-16 に示す。

最も頻度が高かった有害事象は頭痛（72 例、32.9%）及び傾眠（28 例、12.8%）であった。頭痛の発現率は、ルパタジン群が 30.4%、プラセボ群が 37.0%、エバスチン群が 31.2%であった。傾眠の発現率は、ルパタジン群が 17.4%、プラセボ群が 9.6%、エバスチン群が 11.7%であった。頻度が高かったその他の有害事象は背部痛（13 例、6.0%）並びに疲労及び／又は無力症（11 例、5.0%）であった。また、鼻炎及び咳嗽の発現率も高かった（それぞれ 5.9%及び 5.0%）。頻度が高かった有害事象（頭痛、傾眠、背部痛、疲労及び／又は無力症）の発現率について投与群間で有意差はなかった。

表 2.7.6.42-16　有害事象一覧（PT）（いずれかの群で 3 例以上）

	ルパタジン n = 69		プラセボ n = 73		エバスチン n = 77		全体 n = 219	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
頭痛	21	30.43	27	36.99	24	31.17	72	32.88
傾眠	12	17.39	7	9.59	9	11.69	28	12.79
鼻炎	6	8.70	2	2.74	5	6.49	13	5.94
背部痛	3	4.35	5	6.85	5	6.49	13	5.94
消化不良	2	2.90	2	2.74	7	9.09	11	5.02
咳嗽	1	1.45	5	6.85	5	6.49	11	5.02
咽頭炎	5	7.25	4	5.48	2	2.60	11	5.02
上気道感染	2	2.90	5	6.85	3	3.90	10	4.57
呼吸困難	4	5.80	3	4.11	2	2.60	9	4.11
月経困難症	1	1.45	4	5.48	4	5.19	9	4.11
浮動性めまい	1	1.45	1	1.37	5	6.49	7	3.20
疲労	2	2.90	2	2.74	3	3.90	7	3.20
発熱	2	2.90	3	4.11	1	1.30	6	2.74
倦怠感	3	4.35	2	2.74	1	1.30	6	2.74
片頭痛	－	－	1	1.37	4	5.19	5	2.28
下痢	1	1.45	－	－	3	3.90	4	1.83
腹痛	3	4.35	－	－	1	1.30	4	1.83
無力症	3	4.35	1	1.37	－	－	4	1.83

［5.3.5.1.15ar Table 24 を改変］

本治験では、死亡又は重篤な有害事象は報告されなかった。

血液学検査及び血液生化学検査について、臨床的に重要な異常は認められなかった。治験終了時の検査で 30 例に異常値が報告されたが、全て治験責任医師等により臨床的な意義はないものと判断された。

全体的にルパタジンの忍容性は良好であった。

（3）　結論

本治験の結果、28 日の投与期間においてルパタジン 10 mg はプラセボと比較して PAR の症状軽減に有効であることが示された。有効性主要評価項目である Pdmax1 の平均値について、実薬投与群の 2 群（ルパタジン群及びエバスチン群）がプラセボ群と比較して高い値を示したが、有意差はなかった。

頻度が高かった有害事象は頭痛、傾眠、背部痛、疲労及び／又は無力症であった。これらの有害事象の発現率について、実薬投与群とプラセボ群間に有意差はなかった。

結論として、ルパタジン 10 mg は、PAR 症状の管理における安全で効果的な新しい選択肢であることが示された。

2.7.6.43 PAR 患者にルパタジン 10 及び 20 mg、セチリジン 10 mg 及びプラセボを投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験（試験番号 UR/FC[redacted]/III-03、資料番号 5.3.5.1.16a、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	通年性アレルギー性鼻炎患者にルパタジン 10 及び 20 mg、セチリジン 10 mg 及びプラセボを投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験
試験番号	UR/FC[redacted]/III-03
目的	主要目的 · PAR 患者を対象として、ルパタジン 10 及び 20 mg を 1 日 1 回、4 週間投与したときの有効性を実対照薬のセチリジン 10 mg 及びプラセボと比較する。 副次目的 · ルパタジンの安全性及び忍容性を実対照薬及びプラセボと比較する。
試験デザイン	Ⅲ相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間
患者数	計画時：280 例 無作為化：282 例 解析時：273 例 安全性解析 273 例 ITT 解析 269 例 PP 解析 185 例
対象患者	選択基準 · 18 歳超の男女 · 12 箇月以上、PAR を有する患者（通年性の症状があり、花粉の季節に季節性の悪化を示すアトピー性の患者も組入れ可能とした） · 組入れ日当日又は 1 年以内に実施されたプリックテストが陽性の患者 · 試験前の総鼻症状スコアが 5 以上の患者 · 規定の来院が可能な患者 · 12 誘導心電図が正常の患者（心臓専門医の評価による）。初回の試験来院時に 12 誘導心電図検査を行い、以下に合致すること。 - 成人男性：QTc＜430 msec - 成人女性：QTc＜450 msec

対象患者	· 試験への参加について文書による同意が得られた患者 · 妊娠可能な女性の場合、組入れ時の妊娠検査が陰性であり、適切な避妊法を、試験期間を通して使用できる者。 除外基準 · 非 AR（血管運動性鼻炎、感染性鼻炎、薬剤誘発性鼻炎等）の患者 · プリックテストが陰性の患者 · セチリジン、治験薬と構造類似の化合物又は治験薬の成分に対して過敏症を有する患者 · 鼻茸又は顕著な鼻中隔弯曲を有する患者 · 組入れ前 3 箇月以内に急性発作を起こしたことがある喘息患者 · 喘息治療薬を使用していた、又は現在使用している患者 · 減感作療法を行っており、試験中に本療法を受ける必要がある患者 · 組入れ前 2 週間以内にケトチフェンによる治療を受けた患者 · 組入れ前 1 週間以内に経口抗ヒスタミン薬（抗ヒスタミン薬含有の抗インフルエンザ薬等）又はクロモグリク酸二ナトリウムによる治療を受けた患者。組入れ前 1 箇月以内にアステミゾールによる治療を受けた患者 · 過去 48 時間以内に局所性抗ヒスタミン薬による治療を受けた患者又は過去 24 時間以内に鼻閉治療薬による治療を受けた患者 · 組入れ前 2 週間以内に下記薬剤の全身又は局所治療を受けた患者 - ステロイド製剤(1%以下の濃度のヒドロコルチゾンの局所投与は除く) - 免疫抑制剤 · 組入れ前 1 箇月以内に治験に参加した患者 · 当初より非協力的である、又は治験手順の遵守が困難な社会的・家族環境がある患者 · 臨床検査値［全血算、血液生化学検査：血糖、電解質（Na、K、Cl）、ALT、AST、γ-GTP、総ビリルビン、ALP、総タンパク、尿素、クレアチニン、総コレステロール、トリグリセリド］が正常範囲外の患者。肝機能値以外の軽微な逸脱で治験責任医師等が医学的に重要とはみなさない場合は許容される。肝機能値の逸脱は除外とした。 · 組入れ時の 12 誘導心電図で正常域を超える QTcI が認められた患者

対象患者	· 治験責任医師等が治療効果に影響を及ぼす可能性があると判断した重度の疾患を有する患者 · 妊婦又は授乳婦 · 治験責任医師等が治験薬に影響を及ぼす可能性があると判断した治療を受けている患者
治験薬及び投与方法	ルパタジン（以下特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基を示す） 剤型：10 mg（フマル酸塩として 12.8 mg）錠、20 mg（フマル酸塩として 25.6 mg）錠（カプセル充填） 投与経路：経口投与 投与方法：1 錠を 1 日 1 回投与 ロット番号：M02、M02 セチリジン 剤形：10 mg 錠（カプセル充填） 投与経路：経口投与 投与方法：1 錠を 1 日 1 回投与 ロット番号：M03、N02 プラセボ 剤型：錠剤（カプセル充填） 投与経路：経口投与 投与方法：1 錠を 1 日 1 回投与 ロット番号：M02、M02
試験方法	試験計画を表 2.7.6.43-1 に示す。 被験者を無作為に下記の 4 群のいずれかに割り付け、治験薬を 1 日 1 回、28 日間投与した。 · ルパタジン 10 mg · ルパタジン 20 mg · セチリジン 10 mg · プラセボ
投与期間	4 週間

評価項目及び評価方法	＜有効性評価項目＞ Day 0～28 の間、被験者は毎日、朝（薬剤投与前）及び夜（就寝時）に患者日誌に以下の 5 症状の重症度を記録することとした。 · 鼻症状：鼻汁、くしゃみ、鼻内そう痒感、鼻閉 · 鼻以外の症状：眼のかゆみ 重症度は以下の基準で評価した。 0 = 症状なし 1 = 時々軽度の症状があるが、気にならない 2 = よく中等度の症状があり、わずらわしい 3 = いつも重度の症状があり、仕事・睡眠に支障がある 被験者が評価した各症状スコアに基づき下記を算出した。 <u>主要評価項目</u>： · Pdmax1 <u>副次評価項目</u>： · DSS（夕方及び翌朝のスコアの平均値） · DTSS（中間変数、解析せず） · DTSSmean · DTSSmax · DSSS（中間変数、解析せず） · Pdmax0 · 医師の全般的印象。Visit 2 及び Visit 3 に下記の 4 段階で評価したスコアから算出した。 0 = 初回来院時に比べて症状の重症度が悪化 1 = 初回来院時に比べて症状の重症度に変化なし 2 = 初回来院時に比べて症状の重症度が改善 3 = 初回来院時に比べて症状の重症度が著明に改善又は消失 · 患者の全般的印象。1 期（Day 0～14）及び 2 期（Day 14～28）に下記の 4 段階で評価したスコアから算出した。 0 = 初回来院時に比べて症状の重症度が悪化 1 = 初回来院時に比べて症状の重症度に変化なし 2 = 初回来院時に比べて症状の重症度が改善 3 = 初回来院時に比べて症状の重症度が著明に改善又は消失

評価項目及び評価方法	＜安全性評価項目＞ · 臨床検査（血液生化学検査、血液学検査） · 心電図 · 有害事象（本治験では、治験薬投与中止後の異常な肝酵素上昇についても重篤な有害事象として収集した） ＜QOL 評価項目＞ · SF-36 質問票
解析方法	症例数の設計 主要変数について、実薬群とプラセボ群との差 20%を検出するための症例数を、10%の脱落率を考慮して算出した。 第 1 種の過誤 0.05、第 2 種の過誤 0.2 として 1 群 70 例、計 280 例の患者の組入れが必要であると推定された。 解析方法 記述統計 全ての被験者及び全ての定量的変数（有効性及び安全性）について、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値を算出した。定性的変数は相対頻度で示した。被験者の重要な人口統計学的及び他のベースライン時の特性については、定性的変数についてはカイ二乗検定、定量的変数については ANOVA を用いて投与群の同等性を検討した。検定は全て両側検定を行い、有意水準は 5%とした。ベースラインの症状スコアは Day 0 の朝の各症状の値から算出した。 有効性 主要評価項目である Pdmax1 は、ITT 及び PP 解析対象集団を対象に、ノンパラメトリック検定（群間比較については Kruskal-Wallis 検定、対比較については Mann-Whitney 検定）を用いて解析した。主要評価項目についての ITT 解析対象集団と PP 解析対象集団の結果は同様であったので、副次評価項目については ITT 解析対象集団のみで解析した。

解析方法	安全性 有害事象は WHO-ART を用いてコード化し、重度の事象及び治験薬と関連ありの事象に注目して投与群ごとに要約した。全ての生物学的パラメーターについては記述統計を行い、推移図を作成した。心電図所見については投与群ごとに要約し、Visit 1 から Visit 3 の QT 間隔の変化について解析した。 QOL SF-36 質問票は SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide を用いて解析した。
試験実施施設	50 施設（フランス）
試験実施期間	最初の患者の組入れ日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の患者の評価日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.43-1 試験計画

	VISIT 1 Day 0	VISIT 2 Day 14 (±1)	VISIT 3 Day 28 (±3)	POST TREATMENT Day 42
Symptom evaluation	X	X	X	
Patient information and informed consent	X			
Prick Test	X			
Laboratory and pregnancy tests	X		X[a]	X[a]
Inclusion and exclusion criteria	X			
Drug supply	X	X		
Counting drug from the previous fortnight		X	X	
Collection of drug from the previous fortnight		X	X	
Delivery of the self-assessment diary	X	X		
Revision of completion of self-assessment diary		X	X	
Collection of self-assessment diary		X	X	X
Adverse events		X	X	X
Overall efficacy assessment		X	X	
SF 36	X		X	
ECG	X		X	

a：Biology samples withdrawn before post treatment control but checked during this post-treatment visit.

［5.3.5.1.16ar：9.5.6 項 Table を改変］

（2） 結果

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.43-1 及び表 2.7.6.43-2 に示す。

本治験の同意書に 308 例の被験者が署名した。このうち 26 例の被験者は無作為化されず、治験薬を投与されなかったため、解析から除外し、282 例の被験者が無作為化された。さらに、無作為化された被験者 9 例が、実際に治験薬が投与されなかった又は経過観察から脱落していたため、273 例の被験者が 1 回以上の治験薬の投与を受け、安全性解析の対象となった。また、4 例の被験者の日誌から有効な情報が得られなかったため、ITT 解析から除外し、269 例の被験者を ITT 解析の対象とした。治験実施計画書からの重大な逸脱があった被験者（65 例）及び治験薬との因果関係があると判断された有害事象又は効果不十分以外の理由により治験中止となった被験者（19 例）は PP 解析から除外し、185 例の被験者を PP 解析の対象とした。

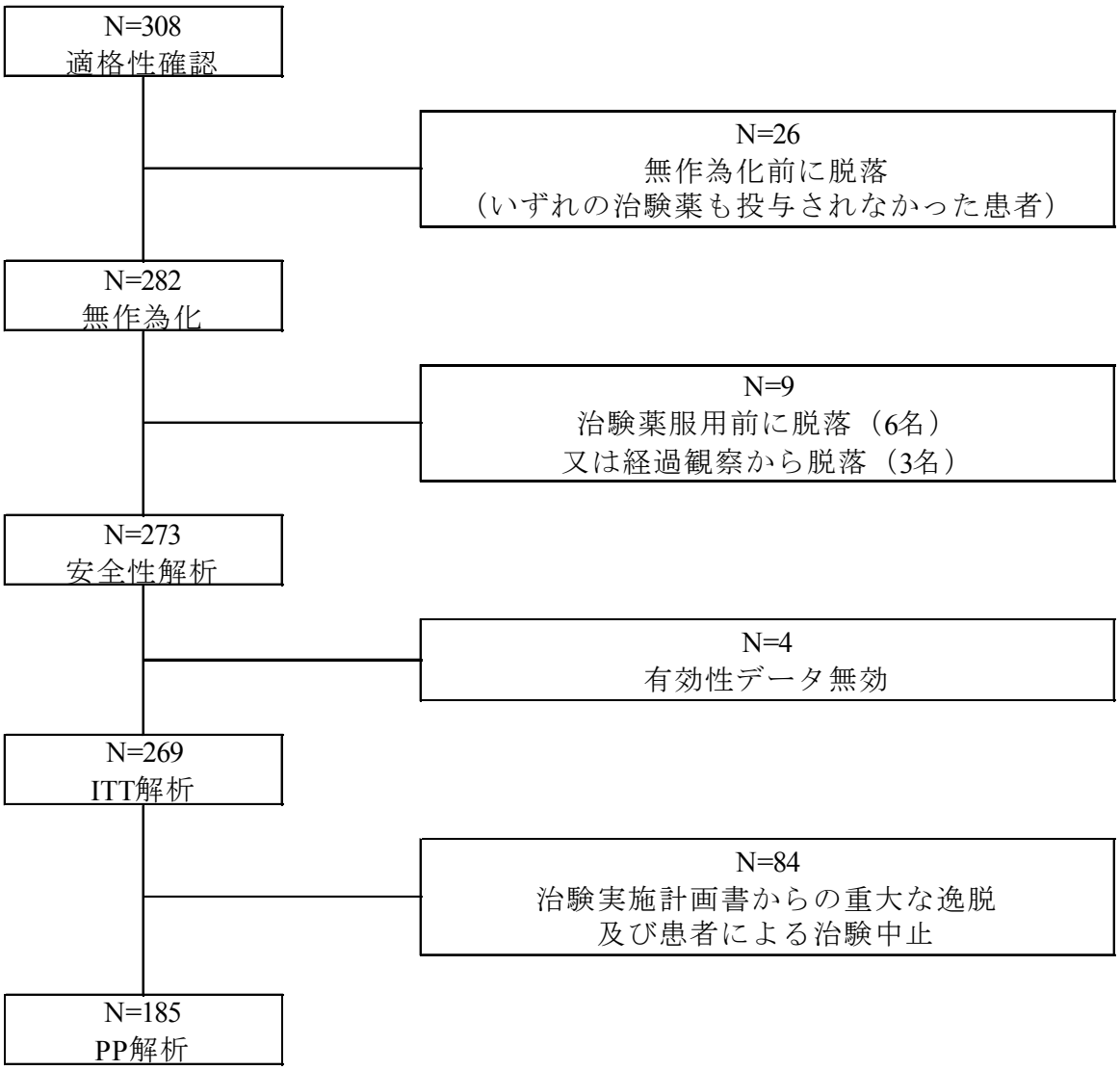


図 2.7.6.43-1 被験者の内訳

［5.3.5.1.16ar：10.1.1 項 Fig.を改変］

表 2.7.6.43-2　被験者の内訳

対象集団	ルパタジン 20 mg	ルパタジン 10 mg	セチリジン 10 mg	プラセボ	全体
無作為化	72	66	72	72	282
安全性解析	69	65	68	71	273
有効性解析： · ITT 解析 · PP 解析	 68 48	 65 44	 66 45	 70 48	 269 185

［5.3.5.1.16ar Table1 を改変］

34 例の被験者が治験中止となり、中止理由は被験者の意思（4 例）、治療に反応しない（6 例）、追跡不能（3 例）、有害事象（6 例）、治験実施計画書からの逸脱（15 例）であった。治療に反応しなかったことにより治験中止となった被験者の内訳は、セチリジン 10 mg 群の 1 例及びプラセボ群の 5 例であった。

治験実施計画書からの重大な逸脱の内訳を表 2.7.6.43-3 に示す。

80 例（29%）の被験者に計 101 件の治験実施計画書からの重大な逸脱が報告された。重大な逸脱の内訳は、併用禁止薬の使用（39 例）、日誌の記入不十分（3 例）、来院スケジュールの不遵守（38 例）、除外基準に該当（12 例）、コンプライアンス不良（9 例）であった。

表 2.7.6.43-3　治験実施計画書からの重大な逸脱の内訳

治験実施計画書からの逸脱の内訳	ルパタジン 20 mg N = 25　（34%）	ルパタジン 10 mg N = 23　（34%）	セチリジン 10 mg N = 26　（36%）	プラセボ N = 27　（37%）
併用禁止薬の使用	11　（15%）	7　（10%）	10　（13%）	11　（15%）
日誌の記入不十分	0	1　（1%）	0	2　（2%）
来院スケジュールの不遵守	11　（15%）	10　（13%）	6　（8%）	11　（15%）
除外基準に該当	2　（2%）	1　（1%）	8　（11%）	1　（1%）
コンプライアンス不良	1　（1%）	4　（6%）	2　（2%）	2　（2%）

症例数（%）

［5.3.5.1.16ar Table3 を改変］

2）　人口統計学的及び他のベースライン時の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.43-4 に示す（ITT 解析対象集団）。

性別（p = 0.402）、年齢（p = 0.499）、体重（p = 0.261）、身長（p = 0.316）、BMI（p = 0.836）の各パラメーターについて、投与群間に有意差はなかった。

表 2.7.6.43-4 人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）（1/2）

パラメーター	ルパタジン 20 mg N = 69		ルパタジン 10 mg N = 65		セチリジン 10 mg N = 68		プラセボ N = 71		全体 N = 273	
	男性 N = 26 (37%)	女性 N = 43 (63%)	男性 N = 18 (27%)	女性 N = 47 (73%)	男性 N = 28 (41%)	女性 N = 40 (59%)	男性 N = 27 (38%)	女性 N = 44 (62%)	男性 N = 99 (36%)	女性 N = 174 (64%)
年齢（歳）										
例数	26	43	18	47	28	40	27	44	99	174
平均値	33.73	33.88	30.56	31.68	32.00	32.43	29.44	31.86	31.49	32.44
標準偏差	11.27	12.66	10.72	10.31	10.08	10.77	9.01	11.73	10.23	11.33
最小値	19	18	18	18	18	18	18	18	18	18
最大値	68	69	53	72	50	54	52	68	68	72
体重（kg）										
例数	26	42	18	47	28	40	27	44	99	173
平均値	71.19	59.66	71.16	60.86	72.26	63.14	75.78	60.90	72.84	61.10
標準偏差	6.38	8.83	10.28	9.93	10.24	11.56	13.02	12.92	10.31	10.88
最小値	56.00	44.20	51.00	40.00	59.00	49.00	60.00	42.00	51.00	40.00
最大値	84.00	94.00	87.00	86.20	100.90	107.00	120.40	101.00	120.40	107.00
身長（cm）										
例数	26	42	18	47	28	40	27	44	99	173
平均値	175.58	161.45	176.72	161.89	175.79	163.50	178.11	162.64	176.54	162.35
標準偏差	6.70	5.94	7.37	6.33	7.02	7.31	7.12	6.63	7.00	6.54
最小値	165.00	150.00	165.00	150.00	158.00	147.00	165.00	150.00	158.00	147.00
最大値	196.00	175.00	192.00	178.00	186.00	181.00	192.00	179.00	196.00	181.00

表 2.7.6.43-4 人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）（2/2）

パラメーター	ルパタジン 20 mg N = 69		ルパタジン 10 mg N = 65		セチリジン 10 mg N = 68		プラセボ N = 71		全体 N = 273	
	男性 N = 26 (37%)	女性 N = 43 (63%)	男性 N = 18 (27%)	女性 N = 47 (73%)	男性 N = 28 (41%)	女性 N = 40 (59%)	男性 N = 27 (38%)	女性 N = 44 (62%)	男性 N = 99 (36%)	女性 N = 174 (64%)
BMI（kg/m^2）										
例数	26	42	18	47	28	40	27	44	99	173
平均値	23.13	22.93	22.83	23.29	23.47	23.68	23.84	23.18	23.37	23.27
標準偏差	2.14	3.53	3.46	4.08	2.76	4.59	3.51	5.80	2.95	4.55
最小値	19.50	18.50	17.60	15.60	19.40	18.30	19.70	16.80	17.60	15.60
最大値	27.40	33.70	30.50	33.30	30.10	42.30	35.60	43.70	35.60	43.70
人種										
例数	26	43	18	47	28	40	27	44	99	174
白人	22	42	17	43	26	37	26	43	91	165
その他	4	1	1	4	2	3	1	1	8	9

［5.3.5.1.16ar Table4、Table6、Table7 及び 16.2.5 項 Table を改変］

3） 有効性の結果

① 主要評価項目

Pdmax1 の結果を表 2.7.6.43-5 に示す（ITT 解析対象集団）。

表 2.7.6.43-5 Pdmax1（ITT 解析対象集団）

Pdmax1	ルパタジン 20 mg N = 68	ルパタジン 10 mg N = 65	セチリジン 10 mg N = 66	プラセボ N = 70	全体 N = 269
欠測数	0	0	0	0	0
平均値	49.56	40.01	43.03	24.38	39.10
最小値	0	0	0	0	0
中央値	60.70	38.50	40.25	3.75	34.60
最大値	100	100	100	100	100

［5.3.5.1.16ar Table9 を改変］

Pdmax1 は、等分散性検定で有意であり（Levene 検定、p = 0.014）、順位に変換した Pdmax1 についても等分散性検定で有意であった（Levene 検定、p = 0.024）。

Pdmax1 はノンパラメトリック検定で解析した結果、投与群間に有意差が認められた（Kruskal-Wallis 検定、p＜0.001）。

対比較は Mann-Whitney 検定を用い、実薬投与群とプラセボ群間に有意差が認められたが、実薬投与群間に有意差はなかった。

Pdmax1 は、ITT 及び PP 解析対象集団で同様の結果を示した。

② 副次評価項目

a） DSS

鼻汁（Kruskal-Wallis 検定、p＜0.001）、くしゃみ（Kruskal-Wallis 検定、p＜0.001）、鼻内そう痒感（Kruskal-Wallis 検定、p＜0.001）、鼻閉の症状（Kruskal-Wallis 検定、p = 0.034）については有意差が認められたが、眼のかゆみの症状（Kruskal-Wallis 検定、p = 0.058）については投与群間に有意差はなかった。

DSSmean はノンパラメトリック手法で解析した。

DSS を解析した結果、実薬投与群の 3 群全てがプラセボ群と比較して鼻症状の軽減に効果的であることが示されたが、実薬投与群間に差はなかった。鼻以外の症状については、実薬投与群がプラセボ群と比較してスコアが低く、症状が軽減していたが、投与群間に有意差はなかった（Kruskal-Wallis 検定、p = 0.058）。

b） DTSSmean

DTSSmean の結果を表 2.7.6.43-6 に示す（ITT 解析対象集団）。

表 2.7.6.43-6　DTSSmean（ITT 解析対象集団）

DTSSmean	ルパタジン 10 mg	プラセボ	ルパタジン 20 mg	セチリジン 10 mg
例数	65	70	68	66
欠測数	0	0	0	0
平均値	0.76	1.12	0.64	0.74
標準偏差	0.38	0.59	0.38	0.46
最小値	0.01	0.07	0.07	0.02
最大値	1.78	2.64	1.94	2.18
中央値	0.70	1.10	0.60	0.60

[5.3.5.1.16a Table15 を改変]

DTSSmean はノンパラメトリック検定で解析し、投与群間に有意差が認められた（Kruskal-Wallis 検定、$p<0.001$）。

DTSSmean について、全ての実薬投与群がプラセボ群と比較して有意な改善を認めた。ルパタジン 20 mg 群は他の実薬投与群と比較して有効であり（平均値はルパタジン 20 mg 群：0.64、セチリジン 10 mg 群：0.74、ルパタジン 10 mg 群：0.76）、ルパタジン 20 mg 群とルパタジン 10 mg 群間において有意差が認められた。

c）　DTSSmax

DTSSmax の結果を表 2.7.6.43-7 に示す（ITT 解析対象集団）。

表 2.7.6.43-7　DTSSmax（ITT 解析対象集団）

DTSSmax	ルパタジン 10 mg	プラセボ	ルパタジン 20 mg	セチリジン 10 mg
例数	65	70	68	66
欠測数	0	0	0	0
平均値	1.48	1.71	1.29	1.35
標準偏差	0.53	0.65	0.48	0.53
最小値	0.20	0.40	0.40	0.20
最大値	2.70	3.00	2.60	2.40
中央値	1.50	1.70	1.20	1.30

[5.3.5.1.16a Table16 を改変]

DTSSmax はノンパラメトリック検定で解析し、投与群間に有意差が認められた（Kruskal-Wallis 検定、$p<0.001$）。

DTSSmax の平均スコアにおいて、全ての実薬群はプラセボ群と比較して低い値を示し、症状の軽減に効果的であることが示された。しかし、プラセボ群に対して有意差が認められたのはルパタジン 20 mg 群及びセチリジン 10 mg 群のみであった。DTSSmax については、ルパタジン 20 mg 群がルパタジン 10 mg 群と比較して有効であることが示された。

d）　Pdmax0

Pdmax0 の結果を表 2.7.6.43-8 に示す（ITT 解析対象集団）。

表 2.7.6.43-8　PDmax0（ITT 解析対象集団）

PDmax0	ルパタジン 10 mg	プラセボ	ルパタジン 20 mg	セチリジン 10 mg
例数	65	70	68	66
欠測数	0	0	0	0
平均値	6.08	2.45	10.53	8.32
標準偏差	15.69	9.61	19.89	18.45
最小値	0.00	0.00	0.00	0.00
最大値	92.90	64.30	82.10	92.90
中央値	0.00	0.00	0.00	0.00

［5.3.5.1.16a Table17 を改変］

Pdmax0 はノンパラメトリック検定で解析し、投与群間に有意差が認められた（Kruskal-Wallis 検定、p = 0.002）。

Pdmax0 の平均スコアは、全ての実薬投与群はプラセボ投与群と比較して高い値を示し、症状の改善に効果的であることが示された（試験期間中、無症状の日が多かった）。しかし、プラセボ群に対して有意差が認められたのはルパタジン 20 mg 群及びセチリジン 10 mg 群のみであった。また、実薬投与群間に有意差はなかった。

e）　全般的印象

1 期（Day 0～14）及び 2 期（Day 14～28）における患者の全般的印象の結果を表 2.7.6.43-9 及び表 2.7.6.43-10 に示す（ITT 解析対象集団）。

表 2.7.6.43-9　1 期における患者の全般的印象（ITT 解析対象集団）

1 期	ルパタジン 10 mg		プラセボ		ルパタジン 20 mg		セチリジン 10 mg		全体	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
全体	60	12.63	60	12.63	63	13.26	57	12.00	240	50.53
全般的印象										
0 = 症状の重症度が悪化	3	0.63	4	0.84	1	0.21	3	0.63	11	2.32
1 = 症状の重症度に変化なし	10	2.11	30	6.32	15	3.16	10	2.11	65	13.68
2 = 症状の重症度が改善	35	7.37	22	4.63	29	6.11	27	5.68	113	23.79
3 = 症状の重症度が著明に改善又は消失	12	2.53	4	0.84	18	3.79	17	3.58	51	10.74

［5.3.5.1.16a Table18 を改変］

表 2.7.6.43-10　2 期における患者の全般的印象（ITT 解析対象集団）

2 期	ルパタジン 10 mg		プラセボ		ルパタジン 20 mg		セチリジン 10 mg		全体	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
全体	60	12.63	59	12.42	59	12.42	57	12.00	235	49.47
全般的印象										
0＝症状の重症度が悪化	3	0.63	6	1.26	0	0	3	0.63	12	2.53
1＝症状の重症度に変化なし	16	3.37	25	5.26	15	3.16	16	3.37	72	15.16
2＝症状の重症度が改善	22	4.63	21	4.42	20	4.21	17	3.58	80	16.84
3＝症状の重症度が著明に改善又は消失	19	4.00	7	1.47	24	5.05	21	4.42	71	14.95

［5.3.5.1.16a Table18 を改変］

実薬投与群の 3 群における評価は、プラセボ群よりも良好であり、1 及び 2 期のいずれにおいても実薬投与群の 3 群全てがプラセボ群との比較で有意差を認めた（I 期では全て $p = 0.001$。2 期ではルパタジン 10 mg 群/プラセボ群：$p = 0.005$、ルパタジン 20 mg 群/プラセボ群：$p = 0.001$、セチリジン 10 mg 群/プラセボ群：$p = 0.004$）。実薬投与群の 3 群間に有意差はなかった。

Visit 2 及び 3 における医師の全般的印象の結果を表 2.7.6.43-11 及び表 2.7.6.43-12 に示す（ITT 解析対象集団）。

表 2.7.6.43-11　Visit 2 における医師の全般的印象（ITT 解析対象集団）

Visit 2	ルパタジン 10 mg		プラセボ		ルパタジン 20 mg		セチリジン 10 mg		全体	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
全体	65	12.70	67	13.09	65	12.70	62	12.11	259	50.59
全般的印象										
0＝症状の重症度が悪化	4	0.78	4	0.78	0	0	5	0.98	13	2.54
1＝症状の重症度に変化なし	11	2.15	28	5.47	14	2.73	7	1.37	60	11.72
2＝症状の重症度が改善	35	6.84	29	5.66	29	5.66	31	6.05	124	24.22
3＝症状の重症度が著明に改善	15	2.93	6	1.17	22	4.30	19	3.71	62	12.11

［5.3.5.1.16a Table19 を改変］

表 2.7.6.43-12　Visit 3 における医師の全般的印象（ITT 解析対象集団）

Visit 3	ルパタジン 10 mg		プラセボ		ルパタジン 20 mg		セチリジン 10 mg		全体	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
全体	63	12.30	64	12.50	64	12.50	62	12.11	253	49.41
全般的印象										
0＝症状の重症度が悪化	5	0.98	5	0.98	1	0.20	4	0.78	15	2.93
1＝症状の重症度に変化なし	10	1.95	25	4.88	15	2.93	12	2.34	62	12.11
2＝症状の重症度が改善	25	4.88	24	4.69	23	4.49	23	4.49	95	18.55
3＝症状の重症度が著明に改善	23	4.49	10	1.95	25	4.88	23	4.49	81	15.82

［5.3.5.1.16a Table19 を改変］

実薬を投与された被験者は、プラセボ投与被験者と比較して全般的印象のスコアが良好であり、この状態は Visit 2 から Visit 3 まで維持された。実薬投与群の 3 群における評価は、プラセボ群よりも良好であり、Visit 2 及び 3 のいずれにおいても実薬投与群の 3 群全てがプラセボ群との比較で有意差を認めた（Visit 2 ではルパタジン 10 mg 群/プラセボ群：p = 0.005、ルパタジン 20 mg 群/プラセボ群：p = 0.001、セチリジン 10 mg 群/プラセボ群：p = 0.001。Visit 3 ではルパタジン 10 mg 群/プラセボ群：p = 0.007、ルパタジン 20 mg 群/プラセボ群：p = 0.001、セチリジン 10 mg 群/プラセボ群：p = 0.006）。実薬投与群の 3 群間に有意差はなかった。

③　有効性の結論

主要評価項目について、実薬投与群はプラセボ群と比較して PAR 症状の軽減に有効であることが示されたため、ルパタジン 20 mg 及び 10 mg は PAR に対して有効と考えられた。

副次評価項目についても、実薬投与群はプラセボ群と比較して PAR 症状の軽減に有効であり、主要評価項目で得られた結果を支持する結果となった。

4）　安全性の結果

①　有害事象全体の発現率

1 件以上の有害事象を発現した被験者数を表 2.7.6.43-13 に示す（安全性解析対象集団）。

表 2.7.6.43-13　1 件以上の有害事象を発現した被験者数（安全性解析対象集団）

	発現例数	発現率（%）
ルパタジン 20 mg	50	72
ルパタジン 10 mg	42	64
セチリジン 10 mg	43	63
プラセボ	44	61

［5.3.5.1.16a Table22 を改変］

有害事象の発現率は、ルパタジン 20 mg 群が他の群と比較して多かったが、投与群間に有意差はなかった（p = 0.834）。

有害事象の発現件数を表 2.7.6.43-14 に示す（安全性解析対象集団）。2 件以上の有害事象を発現した被験者が複数認められた。

表 2.7.6.43-14　有害事象の発現件数（安全性解析対象集団）

	発現件数	頻度
ルパタジン 20 mg	125	1.81
ルパタジン 10 mg	130	2.00
セチリジン 10 mg	124	1.82
プラセボ	125	1.76

［5.3.5.1.16a Table23 を改変］

有害事象の合計件数について、投与群間に有意差はなかった（p = 0.982）。

② 有害事象の分析

重篤な有害事象は 18 例で 22 件報告された（ルパタジン 20 mg 群 : 7 例、ルパタジン 10 mg 群 : 2 例、プラセボ群 : 6 例、セチリジン 10 mg 群 : 3 例）。治験実施計画書には倫理委員会の要求により、治験薬投与中止後の異常な肝酵素上昇についても重篤な有害事象として報告するよう規定されており、15 件報告された。その他の重篤な有害事象を発現した 4 例の症例の叙述を以下に示す。なお、重篤な有害事象として高カリウム血症が報告されたが、治験実施計画書に従い、重篤ではないと判断された（被験者番号 : 328）。

ルパタジン 20 mg 群 :
被験者番号 : 454
投与期間 : [redacted] 年 10 月 13 日から 11 月 10 日
重篤な有害事象 : 妊娠、流産、腹痛、不正子宮出血
年齢・性別 : 3[redacted] 歳、女性
合併症 : 不安
併用薬 : venlafaxine

ベースライン時の妊娠検査は陰性であった。被験者は無月経となったが、これを軽視していた。
#同 年 11 月 10 日、Visit 3 直後に腹痛及び子宮不正出血により入院となった。
妊娠していると診断され、絨毛性性腺刺激ホルモン-β は陽性であった。
#同 年 11 月 11 日、被験者は流産した。同日、絨毛性性腺刺激ホルモン-β は陰性であった。

治験責任医師等の見解 :
有害事象は後遺症なく回復した。重篤な有害事象と治験薬との因果関係はないと判断した。

ルパタジン 10 mg 群 :
被験者番号 : 328
投与期間 : [redacted] 年 8 月 27 日から 9 月 23 日
重篤な有害事象 : 高カリウム血症、ALT 増加
年齢・性別 : 2[redacted] 歳、女性
併用薬 : Stedinil（ノルゲストレル + エチニルエストラジオール）

#同 年 10 月 5 日、K 及び ALT のわずかな上昇が認められた（K : 5 mEq/L、ALT : 54 UI/L）。ベースライン時はそれぞれ K : 4.5 mEq/L（正常範囲 : 3.5 から 4.7 mEq/L）、ALT : 20 UI/L（正常範囲 : 4 から 50 UI/L）であった。
#同 年 10 月 12 日、K 及び ALT は正常値に戻った（K : 4.6 mEq/L、ALT : 34 UI/L）。

治験責任医師等の見解 :
重篤な有害事象と治験薬との因果関係は不明と判断した。

プラセボ群：
被験者番号：367
投与期間：[redacted]年 9 月 30 日から 10 月 9 日
重篤な有害事象：虫垂炎
年齢・性別：2[redacted]歳、男性
合併症：アトピー性湿疹、運動誘発喘息

#同 年 10 月 9 日、被験者は手術のため入院した。

治験責任医師等の見解：
有害事象は後遺症なく回復した。重篤な有害事象と治験薬との因果関係はないと判断した。

被験者番号：518
投与期間：[redacted]年 10 月 30 日から 11 月 24 日
重篤な有害事象：鼻中隔弯曲
年齢・性別：2[redacted]歳、女性
合併症：起立性低血圧

#同 年 11 月 25 日、治験薬投与中止翌日、被験者は手術のため入院した。この形成手術は治験の大分前から計画されていた。

治験責任医師等の見解：
重篤な有害事象と治験薬との因果関係はないと判断した。

頻度が高かった非重篤な有害事象は頭痛、傾眠、咽喉絞扼感、咳嗽、咽頭炎、無力症、背部痛、腹痛、鼻炎、疲労であった。これらのうち、投与群間に有意差が認められた有害事象は傾眠であった。傾眠を発現した被験者数及び対比較の結果を表 2.7.6.43-15 及び表 2.7.6.43-16 に示す（安全性解析対象集団）。

表 2.7.6.43-15 傾眠を発現した被験者数（安全性解析対象集団）

	被験者数	発現率（%）
ルパタジン 20 mg	14	20
ルパタジン 10 mg	7	11
セチリジン 10 mg	4	6
プラセボ	0	0

[5.3.5.1.16a Table25 を改変]

表 2.7.6.43-16　傾眠の対比較結果（安全性解析対象集団）

投与群での比較	p
ルパタジン 10 mg／プラセボ	p = 0.005　（Fisher の直接確立検定）
ルパタジン 10 mg／ルパタジン 20 mg	p = 0.130　（カイ二乗検定）
ルパタジン 10 mg／セチリジン 10 mg	p = 0.306　（カイ二乗検定）
ルパタジン 20 mg／プラセボ	p = 0.00002　（Fisher の直接確立検定）
ルパタジン 20 mg／セチリジン 10 mg	p = 0.013　（カイ二乗検定）
セチリジン 10 mg／プラセボ	p = 0.055　（Fisher の直接確立検定）

［5.3.5.1.16a Table25 を改変］

傾眠について、4 群間に有意差が認められた（カイ二乗検定、p = 0.001）。ルパタジン 20 mg 群では、他の 3 群と比較して傾眠を発現した被験者が多く、プラセボ群及びセチリジン 10 mg 群との間に有意差が認められたが、ルパタジン 10 mg 群との間には有意差はなかった。ルパタジン 10 mg 群は、プラセボ群との間に有意差が認められたが、セチリジン 10 mg 群との間には有意差はなかった。

③　治験薬と有害事象の因果関係

治験薬投与と有害事象との因果関係を表 2.7.6.43-17 に示す（安全性解析対象集団）。

表 2.7.6.43-17　治験薬と有害事象の因果関係（安全性解析対象集団）

	おそらく関連あり	おそらく関連なし	関連なし	不明
ルパタジン 20 mg	45　(9%)	22　(4.5%)	44　(9%)	14　(3%)
ルパタジン 10 mg	29　(6%)	22　(4.5%)	48　(9.5%)	31　(6%)
セチリジン 10 mg	12　(2.5%)	37　(7.5%)	53　(10.5%)	22　(4.5%)
プラセボ	9　(2%)	28　(5.5%)	66　(13%)	22　(4.5%)

［5.3.5.1.16a Table34 を改変］

④　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験期間中に死亡は報告されなかった。

重篤な有害事象については②有害事象の分析に示す。

有害事象のため治験中止となった被験者は、ルパタジン 20 mg 群の 3 例（4.5%）、ルパタジン 10 mg 群の 1 例（1.5%）及びプラセボ群の 2 例（3%）であり、プラセボ群の 2 例を除き、当該有害事象と治験薬との因果関係ありと判断された。

⑤　臨床検査値の評価

全ての変数の平均値について ANOVA を実施したが、血糖、Na、K、Cl、AST、ALT、γ-GTP、ALP、総タンパク、尿素、クレアチニン、総コレステロール、トリグリセリド、白血球、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球、血小板について、投与群間に有意差はなかった。有意差が認められたのは総ビリルビンのみであったが、実薬投与群のいずれにおいても総ビリルビンは増加は認められていない。

⑥ 心電図検査

QTc 値について ANCOVA を実施し、有意差が認められた（p = 0.022）。これは、プラセボ群で QTc の平均値が減少（-6.79 msec）したのに対し、その他の群では全て QTc の平均値が増加（ルパタジン 20 mg 群:+3.62 msec、ルパタジン 10 mg 群:+4.29 msec、セチリジン 10 mg 群:+0.98 msec）したことによると考えられる。対比較の結果、ルパタジン 10 mg 群とプラセボ群間（p = 0.007）及びルパタジン 20 mg 群とプラセボ群間（p = 0.016）に有意差が認められた。

治験責任医師等により有害事象と判断された QT 延長は、ルパタジン 20 mg 群の 6 例（8.7%）、ルパタジン 10 mg 群の 2 例（3.1%）、セチリジン 10 mg 群の 2 例（2.9%）、プラセボ群の 3 例（4.2%）で報告された。

Visit 1～3 における QTcI の変化の平均値について、ANOVA を実施したが、投与群間に有意差は認められなかった（p = 0.309）。60 msec を超える変化のあった 4 例のうち、3 例（セチリジン 10 mg 群の 2 例及びルパタジン 10 mg 群の 1 例）では QTcI の短縮が認められ、60 msec を超える延長が認められたのはセチリジン 10 mg 群の 1 例のみであった。

⑦ 安全性の結論

有害事象を発現した被験者数及び有害事象の合計件数について、投与群間に有意差はなかった。ルパタジン 20 mg 群の被験者は、他の群と比較して傾眠の発現頻度が高かった。

臨床検査値及び心電図検査結果について、臨床的に重要な異常が認められた群はなかった。

5） QOL の結果

SF-36 質問票の 9 つの概念である身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）、心の健康、健康状態の移行について、投与群間に差はなかった。

（3） 結論

有効性は被験者の主観的な評価から症状軽減の程度で判断した。有効性主要評価項目（Pdmax1）については、全ての実薬投与群がプラセボ群と比較して有効であることが示された。この結果は、ITT 及び PP 解析対象集団の両集団で認められた。一方で、実薬投与群間の比較において、他の投与群と比較してより良い結果を示した群はなかった。

安全性について、有害事象の合計発現件数に関して全ての実薬投与群でプラセボ群との有意差は認められず、忍容性は良好であった。しかし、有害事象である傾眠についてはプラセボ群よりも実薬投与群の被験者で報告頻度が高く、特にルパタジン 20 mg 群で頻度が高かった。

ルパタジン 10 mg に関連した肝酵素の特異的変動は認められず、観察された QTc の平均値の変化の臨床的な意義はおそらくないと考えられた。

本治験の結果により、1 日 1 回のルパタジン 10 mg の投与が PAR の有効な治療の選択肢となり得ることが示唆された。

2.7.6.44 韓国人 PAR 患者を対象としたルパタジンの有効性及び安全性を評価する 4 週間、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ及び実薬対照、第 III 相ブリッジング試験（試験番号 AGR_P3、資料番号 5.3.5.1.17ar、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	韓国人通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたルパタジンの有効性及び安全性を評価する 4 週間、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ及び実薬対照、第 III 相ブリッジング試験
試験番号	AGR_P3
目的	主要目的： 韓国人 PAR 患者を対象として、ルパタジンの有効性及び安全性をプラセボ及び実対照薬と比較して評価する。
試験デザイン	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、ブリッジング試験
患者数	計画時：330 例 同意取得：429 例 割付け時：330 例 安全性解析：327 例 ITT 解析：324 例 PP 解析：270 例
対象患者	選択基準： ・ 満 12 歳以上の男女 ・ 治験参加の 1 年以上前から PAR の既往歴を有する患者 ・ 治験参加の 1 年以内又は参加時に実施した通年性アレルゲン（例、ハウスダスト、ダニ、ゴキブリ、ネコ、イヌ、カビ）に対するプリックテストが陽性であった患者。ただし、特定アレルゲンによる膨疹の大きさが 3 mm よりも大きい又は陽性対照（ヒスタミン濃度 10 mg/mL）による膨疹と同等以上の場合をプリックテスト陽性とみなした。 ・ Visit 2 において総鼻症状スコアが 5 以上（最大 12）の患者 ・ 治験期間中、全て来院できる患者 ・ 心電図検査において QTcI の延長が認められない者。その他の異常所見については治験責任医師等の判断による。 正常範囲：QTc＜430 msec（男性）、QTc＜450 msec（女性） ・ 本治験への参加を自由意思により文書により同意した者。ただし、満 12～19 歳未満の者は、その親又は法定代理人の署名も必要とした。 ・ 妊娠の可能性がある女性の場合、スクリーニング来院時と無作為割付け来院時に実施した妊娠検査が陰性でなければな

	らず、治験期間中、避妊を行わなければならない（例、経口避妊薬、コンドームの使用）。治験参加期間中、適切な避妊法を用いることを被験者の義務とした。 除外基準： · 非 AR（血管運動性鼻炎、感染性鼻炎、薬物誘発性鼻炎等）の者 · 治験責任医師等によって閉塞性鼻茸や重度の鼻中隔欠損があると判断された者 · 治験薬（又は類似構造を持つ他の医薬品）やその添加物に対して過敏症を有する者 · 治験参加 3 箇月前に喘息の急性発作を起こしたことがある、又はその治療に有効と考えられる薬を使用している患者 · スクリーニング時において通年性アレルゲンに対する減感作療法を受けている患者。ただし、治験期間中、その治療を中止できる被験者は可能とした。 · 以下の治療について適切なウォッシュアウトができていない者（Visit 2 基準） - ケトチフェン（1 箇月） - 抗ヒスタミン薬（若しくは抗ヒスタミン薬を含む総合感冒薬）又はクロモグリク酸二ナトリウム（1 週間）の経口投与 - アステミゾール（1 箇月） - 抗ヒスタミン薬（2 日）又は鼻閉除去剤（1 日）の局所投与 - ステロイド製剤の全身又は局所投与（ヒドロコルチゾン 1%未満の局所投与を除く）、免疫抑制剤（2 週間） · 治験責任医師等が治験実施計画書の適切な実施と試験結果の解釈を妨げる可能性があると判断した精神疾患、血管疾患、肝疾患、腎疾患、神経系疾患、内分泌系疾患、その他の全身性疾患を有する者 · 臨床検査（血液学検査及び血液生化学検査）の結果が異常値を示す者。基準値の範囲から外れた検査結果について治験責任医師等が臨床的に重要ではないと判断した場合は治験に参加できる。 · 妊婦又は授乳婦 · 本治験参加前 1 箇月以内に他の治験に参加していた者 · その他治験責任医師等が不適当と判断した患者
治験薬及び投与方法	ルパタジン（以下、特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基

	を示す) 剤型：10 mg 錠（フマル酸塩として 12.8 mg） 投与経路：経口投与 ルパタジンのプラセボ 剤型：錠剤 投与経路：経口投与 ベポタスチンベシル酸塩 10 mg 剤型：10 mg 錠 投与経路：経口投与 ベポタスチンベシル酸塩のプラセボ 剤型：錠剤 投与経路：経口投与 · 投与方法ルパタジン群： ルパタジン 10 mg とベポタスチンベシル酸塩のプラセボ各 1 錠を朝食前、ベポタスチンベシル酸塩のプラセボ 1 錠を夕食前 · ベボスタチン群： ベポタスチンベシル酸塩 10 mg とルパタジンのプラセボ各 1 錠を朝食前、ベポタスチンベシル酸塩 10 mg 1 錠を夕食前 · プラセボ群： ルパタジンのプラセボとベポタスチンベシル酸塩のプラセボ各 1 錠を朝食前、ベポタスチンベシル酸塩のプラセボ 1 錠夕食前
試験方法	試験計画を表 2.7.6.44-1 に示す。 来院時（Visit 2）に最終的に適格と評価された被験者を無作為割り付けし、被験者は割り付けられた各群に応じて、ルパタジン、ルパタジンのプラセボ、ベポタスチンベシル酸塩、ベポタスチンベシル酸塩のプラセボを 1 日 2 回朝夕食前に 4 週間服用した。
投与期間	4 週間
評価項目及び評価方法	＜有効性評価項目＞ 毎朝及び夕方（投与前）に、被験者は以下の症状について重症度を評価した。 · 鼻症状：くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感 · 鼻以外の症状：眼のかゆみ

	鼻症状及び鼻以外の症状の重症度 0＝症状なし 1＝軽度（徴候／症状はあるが、軽く、容易に耐えられる） 2＝中等度（明らかな徴候／症状があり、不快であるが、耐えられる） 3＝重度（徴候／症状があり、耐え難く、日常生活活動や睡眠に支障がある） 主要評価項目： · 投与 28 日目朝（過去 12 時間の症状）の T4SS スコアのベースラインからの変化量（朝につけた過去 12 時間の T4SS） 副次評価項目： 毎日の主観的スコアに基づき以下の全ての項目を算出した。 · 投与 28 日目夕（過去 12 時間の症状）の T4SS スコアのベースラインからの変化量（夕につけた過去 12 時間の T4SS） · 投与 14 日目朝（過去 12 時間の症状）の T4SS スコアのベースラインからの変化量（朝につけた過去 12 時間の T4SS） · 投与 14 日目夕（過去 12 時間の症状）の T4SS スコアのベースラインからの変化量（夕につけた過去 12 時間の T4SS） · 投与 28 日目朝（投与直前の症状）の T4SS スコアのベースラインからの変化量（朝につけた評価時点の T4SS） · 投与 28 日目夕（投与直前の症状）の T4SS スコアのベースラインからの変化量（夕につけた評価時点の T4SS） · 投与 14 日目朝（投与直前の症状）の T4SS スコアのベースラインからの変化量（朝につけた評価時点の T4SS） · 投与 14 日目夕（投与直前の症状）の T4SS スコアのベースラインからの変化量（夕につけた評価時点の T4SS） · 投与 28 日目朝（過去 12 時間の症状）の T5SS スコアのベースラインからの変化量（朝につけた過去 12 時間の T5SS） · 投与 28 日目夕（過去 12 時間の症状）の T5SS スコアのベースラインからの変化量（夕につけた過去 12 時間の T5SS） · 投与 14 日目朝（過去 12 時間の症状）の T5SS スコアのベースラインからの変化量（朝につけた過去 12 時間の T5SS） · 投与 14 日目夕（過去 12 時間の症状）の T5SS スコアのベースラインからの変化量（夕につけた過去 12 時間の T5SS） · 投与 28 日目朝（投与直前の症状）の T5SS スコアのベースラインからの変化量（朝につけた評価時点の T5SS）

	・ 投与 28 日目夕（投与直前の症状）の T5SS スコアのベースラインからの変化量（夕につけた評価時点の T5SS） ・ 投与 14 日目朝（投与直前の症状）の T5SS スコアのベースラインからの変化量（朝につけた評価時点の T5SS） ・ 投与 14 日目夕（投与直前の症状）の T5SS スコアのベースラインからの変化量（夕につけた評価時点の T5SS） ・ 治験期間の 28 日間に見られた総症状スコアを評価期間（28 日）で割った平均 1 日症状スコア（DTSSmean） ・ 治験期間の 14 日間に見られた総症状スコアを評価期間（14 日）で割った平均 1 日症状スコア（DTSSmean） ・ 治験期間における 1 日の最大スコアが 0 又は 1 以下であった日の割合（Pdmax1） ・ 治験期間における 1 日の最大スコアが 0 であった日の割合（Pdmax0） ・ 治験期間中の被験者毎の最大 1 日総症状スコア（TSSmax） ・ 治験期間中の朝の最大各症状スコア（朝の DSSmax） ・ 治験期間中の夕の最大各症状スコア（夕の DSSmax） ・ 治験中の平均 1 日各症状スコア（DSSmean） ・ 医師及び患者の全般的印象 ＜安全性評価項目＞ ・ 有害事象 ・ 臨床検査 ・ 身体所見 ・ 心電図検査
解析方法	症例数の設計： 過去に実施したルパタジンを投与した試験の結果より、本試験に必要な被験者数を算出するため、次のように仮定した。 （4） プラセボに対する優越性試験 （5） 有意水準 0.05 （6） 第 2 種の過誤 0.2、検出力 80% （7） ルパタジン群：ベポタスチン群：プラセボ群＝1：1：1 （8） 朝の T4SS のベースラインからの平均変化量をルパタジン群 2.17、プラセボ群 1.21 と仮定 （9） 標準偏差はルパタジン群 2.34、プラセボ群 2.18 と仮定 この（1）～（6）を仮定したとき、治験に必要な試験例数は 88 例であった。脱落率を 20%と仮定し、必要な被験者数は各群で 110 例、全体で 330 例とした。

解析方法：
有効性に関するデータは、原則として ITT 解析を主要解析方法とし、PP 解析を追加で行った。PP 解析は、ITT 解析に含まれる被験者のうち治験実施計画書に基づき試験を完了した被験者から得られたデータを解析に含めた。安全性に関するデータは、原則として安全性解析を主要解析方法とした。本治験の評価項目については両側有意水準 0.05 で検定を行った。

有効性の解析
主要評価項目：
投与 28 日目朝（過去 12 時間の症状）の T4SS スコアのベースラインからの変化量を算出し、t 検定を用いてプラセボ群と比較した。

副次評価項目：
以下の評価項目のベースラインからの変化量を算出し、t 検定を用いてプラセボ群と比較した。
· 投与 28 日目夕（過去 12 時間の症状）の T4SS スコア
· 投与 14 日目朝（過去 12 時間の症状）の T4SS スコア
· 投与 14 日目夕（過去 12 時間の症状）の T4SS スコア
· 投与 28 日目朝（投与直前の症状）の T4SS スコア
· 投与 28 日目夕（投与直前の症状）の T4SS スコア
· 投与 14 日目朝（投与直前の症状）の T4SS スコア
· 投与 14 日目夕（投与直前の症状）の T4SS スコア
· 投与 28 日目朝（過去 12 時間の症状）の T5SS スコア
· 投与 28 日目夕（過去 12 時間の症状）の T5SS スコア
· 投与 14 日目朝（過去 12 時間の症状）の T5SS スコア
· 投与 14 日目夕（過去 12 時間の症状）の T5SS スコア
· 投与 28 日目朝（投与直前の症状）の T5SS スコア
· 投与 28 日目夕（投与直前の症状）の T5SS スコア
· 投与 14 日目朝（投与直前の症状）の T5SS スコア
· 投与 14 日目夕（投与直前の症状）の T5SS スコア
群間における比較は、連続変数の場合は t 検定を用いて、カテゴリカル変数の場合はカイ二乗検定又は Fisher の直接確率検定を用いて比較した。
· 治験期間の 28 日間に見られた DTSSmean
· 治験期間の 14 日間に見られた DTSSmean

	· 治験期間における Pdmax1 · 治験期間における Pdmax0 · 治験期間中の被験者毎の TSSmax · 治験期間中の朝の DSSmax · 治験期間中の夕の DSSmax · 治験中の DSSmean · 医師及び患者の全般的印象 安全性の解析 · 有害事象 治験期間中に報告された全ての有害事象について表を作成し、有害事象の発現率を算出した。投与群別に有害事象を発現した被験者の割合を算出し、カイ二乗検定又は Fisher の直接確率検定を用いて比較した。最終評価に影響を及ぼす可能性がある重要な変数を調整する場合は、ロジスティック回帰モデルを用いて解析した。 · 臨床検査 各臨床検査値を投与前（スクリーニング時）と比較し、変動が認められた値を示した。 · 身体所見 スクリーニング時（Visit 1）と最終来院時に測定した身体所見の結果を比較し、正常／異常に変化が認められた値を示した。 · 心電図検査 スクリーニング来院（Visit 1）時と最終来院時に測定した心電図検査の結果を比較し、正常／異常に変化が認められた値を示した。
試験実施施設	9 施設（韓国）
試験実施期間	治験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 治験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.44-1　試験計画

Period	スクリーニング Visit [a]	無作為割付け Visit	中間 Visit	最終 Visit
Visit	V1	V2	V3	V4
Day	Day -21～-1	Day 0	Day 15 （±3）	Day 29 （±3）
被験者の同意文書	X			
人口統計学的調査	X			
既往歴調査及び薬物投与歴の調査	X			
薬物投与歴の変化の確認		X	X	X
身体所見	X			X
ウォッシュアウトが必要な薬物投与の中止 [b]	X			
ウォッシュアウトが必要な薬物投与の中止の確認		X		
臨床検査 [c]	X			X
妊娠検査 [d]	X	X		X
心電図検査	X			X
プリックテスト [e]	X			
全般的印象（医師、患者）			X	X
選択／除外基準の評価	X	X		
無作為割付け		X		
有害事象の確認			X	X
被験者への日誌の交付		X	X	
被験者の日誌の回収及びレビュー			X	X
治験薬の処方		X	X	
QOL 評価		X		X
遵守度の確認			X	X

a：登録 Visit 前 3 週以内とする。ただし、Visit 1 の検査結果により当日に選択／除外基準の確認ができる場合は、Visit 1 に登録可能であった。

b：Visit 2 を基準として、除外基準 6 のウォッシュアウトが必要な薬剤が適切にウォッシュアウトされているか確認した。

c：臨床検査：

－血液学検査：白血球数及び白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数

－血液生化学検査：総タンパク、総ビリルビン、AST、ALT、r-GTP、Na、K、BUN、クレアチニン、グルコース、ALP、Cl、総コレステロール、トリグリセリド

d：妊娠検査：妊娠の可能性のある女性のみ実施し、尿検査により実施した。

e：プリックテスト：治験参加 1 年以内の検査結果がない場合はスクリーニング来院時に実施した。

［5.3.5.1.17ar：5.5.1 項 Table を改変］

（2） 結果

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.44-1 に示す。

同意取得した 429 例にスクリーニング検査を実施し、「同意撤回」8 例、「選択/除外基準に合致しない場合」90 例、「非協力的な被験者」1 例の計 99 例がスクリーニング検査で脱落し、330 例が無作為に割り付けられ、治験薬が投与された。このうち「同意撤回」16 例、「有害事象／重篤な有害事象の発生」、「非協力的な被験者」各 3 例、「選択／除外基準に合致しない場合」、「併用禁止薬の投薬」各 1 例の計 24 例が脱落し、306 例が治験を完了した。

解析対象集団及び治験実施計画書からの逸脱の内訳を表 2.7.6.44-2 に示す。

本治験に登録され、治験薬の投与を受けて 1 回以上安全性の評価が行われた 327 例（ルパタジン群 108 例、プラセボ群 110 例、ベポタスチン群 109 例）を安全性解析対象集団とした。

このうち、有効性の主要評価が実施された 324 例（ルパタジン群 107 例、プラセボ群 110 例、ベポタスチン群 107 例）を ITT 解析対象集団とした。計 324 例の ITT 解析対象集団のうち、治験実施計画書に適合して試験を完了した 270 例（ルパタジン群 88 例、プラセボ群 95 例、ベポタスチン群 87 例）を PP 解析対象集団とした。

429 例 スクリーニング

99 例 スクリーニングでの脱落	
スクリーニングでの脱落理由	例
同意撤回	8
選択／除外基準に合致しない場合	90
非協力的な被験者	1

330 例 無作為割付け		
ルパタジン	プラセボ	ベポタスチン
108	111	111

24 例 脱落			
脱落理由	ルパタジン	プラセボ	ベポタスチン
同意撤回	6	4	6
選択／除外基準に合致しない場合	1	0	0
有害事象／重篤な有害事象の発生	0	2	1
治験期間中に併用禁止薬を投薬した場合	0	0	1
非協力的な被験者	1	1	1

306 例 治験完了		
ルパタジン	プラセボ	ベポタスチン
100	104	102

図 2.7.6.44-1　被験者の内訳

［5.3.5.1.17ar 図 1 を改変］

表 2.7.6.44-2　解析対象集団ごとの治験実施計画書からの逸脱の内訳

	ルパタジン (N = 108) 例数 (%)	プラセボ (N = 110) 例数 (%)	ベポタスチン (N = 109) 例数 (%)	合計 (N = 330) 例数 (%)
無作為割り付け [a]	108 (32.73)	111 (33.64)	111 (33.64)	330 (100.00)
治験薬の未投与	0 (0.00)	1 (0.90)	2 (1.80)	3 (0.91)
安全性解析対象集団	108 (100.00)	110 (99.10)	109 (98.20)	327 (99.09)
有効性の主要評価の未実施	1 (0.93)	0 (0.00)	2 (1.83)	3 (0.92)
ITT 解析対象集団	107 (99.07)	110 (100.00)	107 (98.17)	324 (99.08)
同意撤回	5 (4.67)	3 (2.73)	3 (2.80)	11 (3.40)
選択／除外基準に合致しない場合	7 (6.54)	7 (6.36)	5 (4.67)	19 (5.86)
有害事象／重篤な有害事象の発生	0 (0.00)	2 (1.82)	1 (0.93)	3 (0.93)
治験期間中に併用禁止薬を投薬した場合	2 (1.87)	0 (0.00)	2 (1.87)	4 (1.23)
効果不十分	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.93)	1 (0.31)
治療計画に従わない又は遵守度が低い場合	1 (0.93)	0 (0.00)	2 (1.87)	3 (0.93)
日誌をきちんと作成していない場合	0 (0.00)	2 (1.82)	0 (0.00)	2 (0.62)
予定された来院日に来院できない場合	3 (2.80)	0 (0.00)	5 (4.67)	8 (2.47)
非協力的な被験者	1 (0.93)	1 (0.91)	0 (0.00)	2 (0.62)
治験薬投薬過誤	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.93)	1 (0.31)
PP 解析対象集団	88 (82.24)	95 (86.36)	87 (81.31)	270 (83.33)

a：無作為に割り付けられた被験者（330 例）の内訳を示す。

[5.3.5.1.17ar 表 1 を改変]

2)　人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.44-3 に示す。

安全性解析対象集団の男性被験者は 147 例［ルパタジン群 50 例（46.3%）、プラセボ群 50 例（45.5%）、ベポタスチン群 47 例（43.1%）］、女性 180 例［ルパタジン群 58 例（53.7%）、プラセボ群 60 例（54.6%）、ベポタスチン群 62 例（56.9%）］であった。投与群間の男女比の差は有意ではなかった（p = 0.888）。被験者全体の平均年齢は 29.15 ± 9.47 歳であり、このうち、ルパタジン群の平均年齢は 28.63 ± 10.00 歳、プラセボ群の平均年齢は 28.14 ± 9.20 歳、ベポタスチン群の平均年齢は 30.68 ± 9.09 歳で、群間の平均年齢の差は有意ではなかった（p = 0.109）

表 2.7.6.44-3　人口統計学的特性

	ルパタジン (N = 108)		プラセボ (N = 110)		ベポタスチン (N = 109)		合計 (N = 327)		p 値
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	
男性	50	(46.30)	50	(45.45)	47	(43.12)	147	(44.95)	0.8878
女性	58	(53.70)	60	(54.55)	62	(56.88)	180	(55.05)	カイ二乗検定
合計	108	(33.03)	110	(33.64)	109	(33.33)	327	(100.00)	

[5.3.5.1.17ar 表 2 を改変]

3)　有効性の結果

①　主要評価項目

治験薬投与後 28 日目朝の T4SS スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.44-4 に示す。

ITT 解析対象集団において、ルパタジン群及びプラセボ群の治験薬投与後 28 日目朝（過去 12 時間の症状）の T4SS のベースラインからの変化量を解析した結果、スコアの変化量に有意差が認められた（p = 0.0015）が、ルパタジン群及びベポタスチン群ではスコアの変化量に有意差はなかった（p = 0.1091）。

表 2.7.6.44-4　治験薬投与後 28 日目朝の T4SS スコアのベースラインからの変化量
―過去 12 時間の症状（ITT 解析対象集団）

	ルパタジン			プラセボ			ベポタスチン			p 値[a]	p 値[b]
	例	平均値	標準偏差	例	平均値	標準偏差	例	平均値	標準偏差		
Visit 2（Baseline）	107	7.32	±1.88	110	6.95	±1.73	107	7.35	±2.09	0.1397	0.9180
治験薬投与後 28 日（LOCF）	107	2.58	±2.74	110	3.67	±3.31	107	3.35	±3.03	0.0086	0.0537
変化量［治験薬投与後 28 日（LOCF）- Visit 2（Baseline）］	107	-4.74	±3.24	110	-3.28	±3.42	107	- 4.00	±3.47	0.0015	0.1091

a：ルパタジン群 vs プラセボ群
b：ルパタジン群 vs ベポタスチン群

［5.3.5.1.17ar 表 3 を改変］

② 副次評価項目

a） ベースラインから治験薬投与後 14 及び 28 日目の朝、夕の T4SS、T5SS スコア

ベースラインから治験薬投与後 14 及び 28 日目の朝、夕の T4SS、T5SS スコア（ITT 解析対象集団）を表 2.7.6.44-5 に示す。

T4SS スコア、T5SS スコアのベースラインからの変化量については、投与 28 日目夕（過去 12 時間の症状）、投与 14 日目朝、夕（過去 12 時間の症状）、投与 14 日目夕（投与直前の症状）及び投与 28 日目朝、夕（投与直前の症状）のいずれについてもルパタジン群とプラセボ群との間に有意差が認められたが、ルパタジン群とベポタスチン群との間に有意差はなく、投与 14 日目朝（投与直前の症状）においては、ルパタジン群とプラセボ群及びルパタジン群とベポタスチン群の両群間で有意差はなかった。

投与 28 日目朝（過去 12 時間の症状）の T5SS スコアのベースラインからの変化量についても、ルパタジン群とプラセボ群との間に有意差が認められたが、ルパタジン群とベポタスチン群との間に有意差はなかった。

表 2.7.6.44-5 ベースラインから治験薬投与後 14 日目及び 28 日目の朝、夕の T4SS、T5SS スコア（ITT 解析対象集団）

			ルパタジン			プラセボ			ベポタスチン			p 値[a]	P 値[b]
			例	平均値	標準偏差	例	平均値	標準偏差	例	平均値	標準偏差		
28 日目夕、過去 12 時間の症状	T4SS	変化量［投与後 28 日 （LOCF） - Visit 2 （Baseline）］	107	-4.56	±3.26	109	-3.27	±3.37	107	-4.13	±3.61	0.0046	0.3619
	T5SS	変化量［投与後 28 日 （LOCF） - Visit 2 （Baseline）］	107	-5.49	±3.70	109	-3.84	±3.97	107	-4.91	±4.34	0.0019	0.2941
14 日目朝、過去 12 時間の症状	T4SS	変化量［投与後 14 日 （LOCF） - Visit 2 （Baseline）］	107	-4.07	±3.09	110	-3.16	±3.01	107	-3.88	±3.17	0.0304	0.6626
	T5SS	変化量［投与後 14 日 （LOCF） - Visit 2 （Baseline）］	107	-4.96	±3.48	110	-3.78	±3.41	107	-4.75	±3.79	0.0124	0.6661
14 日目夕、過去 12 時間の症状	T4SS	変化量［投与後 14 日 （LOCF） - Visit 2 （Baseline）］	107	-4.23	±2.89	109	-3.14	±3.00	107	-3.96	±3.14	0.0067	0.5122
	T5SS	変化量［投与後 14 日 （LOCF） - Visit 2 （Baseline）］	107	-5.17	±3.27	109	-3.80	±3.43	107	-4.84	±3.80	0.0030	0.5006
28 日目朝、投与直前の症状	T4SS	変化量［投与後 28 日 （LOCF） - Visit 2 （Baseline）］	107	-4.72	±3.13	110	-3.51	±3.51	107	-4.07	±3.40	0.0080	0.1450
	T5SS	変化量［投与後 28 日 （LOCF） - Visit 2 （Baseline）］	107	-5.68	±3.60	110	-4.15	±4.08	107	-4.82	±4.19	0.0037	0.1086
28 日目夕、投与直前の症状	T4SS	変化量［投与後 28 日 （LOCF） - Visit 2 （Baseline）］	107	-4.63	±3.19	108	-3.56	±3.38	107	-4.20	±3.54	0.0178	0.3519
	T5SS	変化量［投与後 28 日 （LOCF） - Visit 2 （Baseline）］	107	-5.57	±3.63	108	-4.15	±3.91	107	-5.03	±4.30	0.0063	0.3205
14 日目朝、投与直前の症状	T4SS	変化量［投与後 14 日 （LOCF） - Visit 2 （Baseline）］	107	-4.02	±3.10	110	-3.36	±3.10	107	-3.92	±3.04	0.1207	0.8068
	T5SS	変化量［投与後 14 日 （LOCF） - Visit 2 （Baseline）］	107	-4.92	±3.51	110	-4.00	±3.51	107	-4.77	±3.62	0.0561	0.7593
14 日目夕、投与直前の症状	T4SS	変化量［投与後 14 日 （LOCF） - Visit 2 （Baseline）］	107	-4.32	±2.91	108	-3.49	±3.06	107	-4.20	±3.07	0.0435	0.7666
	T5SS	変化量［投与後 14 日 （LOCF） - Visit 2 （Baseline）］	107	-5.22	±3.25	108	-4.13	±3.43	107	-5.07	±3.69	0.0173	0.7535
28 日目朝、過去 12 時間の症状	T4SS	変化量［投与後 28 日 （LOCF） - Visit 2 （Baseline）］	107	-4.74	±3.24	110	-3.28	±3.42	107	-4.00	±3.47	0.0015	0.1091
	T5SS	変化量［投与後 28 日 （LOCF） - Visit 2 （Baseline）］	107	-5.69	±3.67	110	-3.85	±4.04	107	-4.77	±4.24	0.0006	0.0894

a：ルパタジン群 vs プラセボ群

b：ルパタジン群 vs ベポタスチン群

［5.3.5.1.17ar 表 4、表 5、表 6、表 7 を改変］

b） 治験期間の 14 日間、28 日間の DTSSmean

治験期間の 14 日間、28 日間の DTSSmean を表 2.7.6.44-6 に示す。

28 日間の DTSSmean（過去 12 時間の症状）について、ルパタジン群とプラセボ群の間に有意差が認められた（p = 0.024）が、14 日間の DTSSmean（過去 12 時間の症状）及び 14 日間、28 日間の DTSSmean（投与直前の症状）について、ルパタジン群とプラセボ群及びルパタジン群とベポタスチン群で有意差はなかった。

表 2.7.6.44-6　治験期間の 14 日間、28 日間の DTSSmean（ITT 解析対象集団）

		ルパタジン	プラセボ	ベポタスチン	p 値 [a]	p 値 [b]
		（N = 107）	（N = 110）	（N = 107）		
14 日間の平均 1 日症状スコア、過去 12 時間の症状	例数	107	110	107	0.0704	0.3773
	平均値 ± 標準偏差	0.79 ± 0.46	0.91 ± 0.52	0.84 ± 0.47		
28 日間の平均 1 日症状スコア、過去 12 時間の症状	例数	107	110	107	0.0235	0.2177
	平均値 ± 標準偏差	0.71 ± 0.47	0.87 ± 0.55	0.79 ± 0.49		
14 日間の平均 1 日症状スコア、投与直前の症状	例数	107	110	107	0.3088	0.5733
	平均値 ± 標準偏差	0.78 ± 0.44	0.85 ± 0.51	0.82 ± 0.49		
28 日間の平均 1 日症状スコア、投与直前の症状	例数	107	110	107	0.1273	0.3689
	平均値 ± 標準偏差	0.71 ± 0.47	0.82 ± 0.55	0.77 ± 0.50		

a：ルパタジン群 vs プラセボ群
b：ルパタジン群 vs ベポタスチン群

[5.3.5.1.17ar 表 8、表 9 を改変]

c） 治験期間における Pdmax1

Pdmax1 の過去 12 時間の症状について、ルパタジン群とプラセボ群との間に有意差が認められた（p = 0.034）が、ルパタジン群とベポタスチン群で有意差はなかった。また、Pdmax1 の投与直前の症状について、ルパタジン群とプラセボ群及びルパタジン群とベポタスチン群で有意差はなかった。

d） 治験期間における Pdmax0

Pdmax0 の過去 12 時間の症状及び投与直前の症状について、ルパタジン群とプラセボ群及びルパタジン群とベポタスチン群で有意差はなかった。

e） 治験期間中の被験者毎の TSSmax

治験期間中の被験者毎の TSSmax の過去 12 時間の症状及び投与直前の症状について、ルパタジン群とプラセボ群及びルパタジン群とベポタスチン群で有意差はなかった。

f） 治験期間中の朝、夕の DSSmax

ルパタジン群とプラセボ群及びルパタジン群とベポタスチン群における治験期間中の朝、夕の DSSmax では、朝と夕の各症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感及び眼のかゆみ）に有意差はなかった。

g） 治験期間中の DSSmean

ルパタジン群とプラセボ群における治験期間中の DSSmean（過去 12 時間の症状）では、くしゃみ及び眼のかゆみに有意差が認められ、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感において有意差はなかった。ルパタジン群とベポタスチン群においては、くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感及び眼のかゆみに有意差はなかった。

また、ルパタジン群とプラセボ群及びルパタジン群とベポタスチン群における治験期間中の DSSmean（投与直前の症状）では、くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感及び眼のかゆみに有意差はなかった。

h） 医師及び患者の全般的印象

医師及び患者の全般的印象を表 2.7.6.44-7 に示す。

ルパタジン群とプラセボ群における医師及び患者の全般的印象を解析したところ、医師の全般的印象に有意差はなく、患者の全般的印象に有意差が認められた（p = 0.0024）。また、ルパタジン群とベポタスチン群では、医師の全般的印象に有意差はなく、患者の全般的印象に有意差が認められた（p = 0.0140）。

表 2.7.6.44-7　医師及び患者の全般的印象

		ルパタジン（N = 107）		プラセボ（N = 110）		ベポタスチン（N = 107）		p 値 [a]	p 値 [b]
		例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)		
医師	悪化	1	(0.96)	2	(1.85)	2	(1.87)	0.0794 Fisher の直接確率検定	0.4849 Fisher の直接確率検定
	不変	35	(33.65)	53	(49.07)	41	(38.32)		
	軽度改善	35	(33.65)	33	(30.56)	40	(37.38)		
	改善	29	(27.88)	16	(14.81)	23	(21.50)		
	著明改善	4	(3.85)	4	(3.70)	1	(0.93)		
	合計	104	(100.00)	108	(100.00)	107	(100.00)		
患者	悪化	1	(0.96)	6	(5.56)	6	(5.66)	0.0024 カイ二乗検定	0.0140 カイ二乗検定
	不変	30	(28.85)	50	(46.30)	38	(35.85)		
	軽度改善	40	(38.46)	38	(35.19)	47	(44.34)		
	改善	26	(25.00)	10	(9.26)	10	(9.43)		
	著明改善	7	(6.73)	4	(3.70)	5	(4.72)		
	合計	104	(100.00)	108	(100.00)	106	(100.00)		

a：ルパタジン群 vs プラセボ群
b：ルパタジン群 vs ベポタスチン群

[5.3.5.1.17ar 表 19 を改変]

4） 安全性の結果

① 有害事象

いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象一覧を表 2.7.6.44-8 に、いずれかの群で 2%以上に認められた副作用一覧を表 2.7.6.44-9 に示す。

有害事象の種類別の発現状況をみると、ルパタジン群において発現した有害事象は 65 件で、主な有害事象は「傾眠」11 件、「頭痛」8 件、「鼻咽頭炎」、「消化不良」、「下痢」、「月経困難症」各

5 件であった。プラセボ群では、37 件発現し、主な有害事象は「頭痛」8 件、「鼻咽頭炎」4 件であった。ベポタスチン群では、74 件発現し、主な有害事象は「頭痛」13 件、「消化不良」8 件、「傾眠」7 件であった。

ルパタジン群において発現した副作用は 15 件で、このうち主な副作用は「傾眠」7 件、「頭痛」2 件であった。プラセボ群では 6 件、主な副作用は「頭痛」、「傾眠」、「浮動性めまい」、「ALT 増加」、「AST 増加」、「血中ビリルビン増加」各 1 件であった。ベポタスチン群では、19 件、主な副作用は「傾眠」4 件、「頭痛」2 件であった。

重篤な有害事象は、ルパタジン群とプラセボ群には認められず、ベポタスチン群に「髄膜炎」1 件が発現した。

表 2.7.6.44-8　いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象一覧

	ルパタジン			プラセボ			ベポタスチン		
	(N = 108)			(N = 110)			(N = 109)		
	発現率		発現件数	発現率		発現件数	発現率		発現件数
	例数	(%)		例数	(%)		例数	(%)	
神経系障害	15	(13.89)	23	7	(6.36)	12	16	(14.68)	23
頭痛	7	(6.48)	8	5	(4.55)	8	10	(9.17)	13
傾眠	10	(9.26)	11	1	(0.91)	1	7	(6.42)	7
感染症および寄生虫症	5	(4.63)	5	6	(5.45)	7	11	(10.09)	14
鼻咽頭炎	5	(4.63)	5	4	(3.64)	4	5	(4.59)	5
胃腸障害	6	(5.56)	16	3	(2.73)	5	10	(9.17)	18
消化不良	2	(1.85)	5	1	(0.91)	1	5	(4.59)	8
下痢	3	(2.78)	5	0	(0.00)	0	1	(0.92)	1
生殖系および乳房障害	5	(4.63)	5	1	(0.91)	1	0	(0.00)	0
月経困難症	5	(4.63)	5	1	(0.91)	1	0	(0.00)	0

[5.3.5.1.17ar 表 38 を改変]

表 2.7.6.44-9　いずれかの群で 2%以上に認められた副作用一覧

	ルパタジン			プラセボ			ベポタスチン		
	(N = 108)			(N = 110)			(N = 109)		
	発現率		発現件数	発現率		発現件数	発現率		発現件数
	例数	(%)		例数	(%)		例数	(%)	
神経系障害	9	(8.33)	10	3	(2.73)	3	6	(5.50)	6
傾眠	7	(6.48)	7	1	(0.91)	1	4	(3.67)	4

[5.3.5.1.17ar 表 39 を改変]

② 臨床検査、身体所見、心電図検査

臨床的に意義のある変動は認められなかった。

(3) 結論

本治験の ITT 解析対象集団において、有効性の主要評価項目である治験薬投与後 28 日目朝（過去 12 時間の症状）の T4SS スコアのベースラインからの変化量はルパタジン群とプラセボ群との

間に有意差が認められた（p = 0.0015）。また、ルパタジン群とベポタスチン群に有意差はなかった（p = 0.1091）。

本治験の ITT 解析対象集団における副次評価項目では、ベースラインからの治験薬投与後の T4SS 及び T5SS スコアの変化量は、28 日目及び 14 日目の朝、夕（過去 12 時間の症状）、28 日目朝、夕（投与直前の症状）、14 日目夕（投与直前の症状）及び 28 日間の DTSSmean 及び Pdmax1（過去 12 時間の症状）、治験期間中の各症状（くしゃみ、眼のかゆみの項目）の DSSmean（過去 12 時間の症状）、患者の全般的印象において、ルパタジン群とプラセボ群との間に有意差が認められた。また、ITT 解析対象集団における患者の全般的印象においてルパタジン群とベポタスチン群を比較したとき、有意差が認められた。

安全性については、全ての有害事象の発現率は、ルパタジン群で 25.93%（28/108 例、65 件）、プラセボ群で 19.09%（21/110 例、37 件）、ベポタスチン群で 28.44%（31/109 例、74 件）であった。副作用は、ルパタジン群で 10.19%（11/108 例、15 件）、プラセボ群で 4.55%（5/110 例、6 件）、ベポタスチン群で副作用は 10.09%（11/109 例、19 件）であった。重篤な有害事象は、ベポタスチン群において「髄膜炎」が 0.92%（1/109 例、1 件）認められ、ルパタジン群とプラセボ群においては発現しなかった。ルパタジン群では、新たな安全性上のリスクは認められなかった。

PAR 患者に安全性及び有効性の比較評価を目的としてルパタジンを投与したとき、ルパタジンがプラセボに比べて優越性を示す薬剤であることが検証された。

2.7.6.45 CU 患者を対象とした二重盲検比較試験（試験番号 TK-041-0201、資料番号 5.3.5.1.1u-sp、評価資料）

（1） 試験方法

試験課題名	慢性蕁麻疹患者を対象とした二重盲検比較試験
試験番号	TK-041-0201
目的	慢性蕁麻疹患者を対象に、ルパタジン 10 mg、20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 2 週間投与した時のルパタジンの有効性及び安全性について、プラセボを対照とした二重盲検無作為化並行群間比較試験により評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間
患者数	計画時：270 例（1 群 90 例） ただし、12 歳以上 18 歳未満の患者を少なくとも合計 12 例（1 群 4 例）含めることとした。 同意取得例数：313 例 治験薬投与例数：277 例 有効性解析対象例数：276 例
対象患者	選択基準 · 同意取得時に 12 歳以上 65 歳未満の外来患者（性別は不問） · 原因不明のまま、1 箇月以上発斑（紅斑・膨疹）を繰り返している慢性蕁麻疹患者 · 治療期開始日前 3 日間のいずれの日においても総そう痒スコア（日中のかゆみスコア及び夜間のかゆみスコアの合計）が 2 点以上、かつ膨疹数のスコアが 1 点以上である者 · 患者日誌を適切かつ正確に記入できる者 · 本人から文書による同意を得た者。未成年の場合は、代諾者からの文書による同意を得ると共に本人からも同意（assent）を得た者 除外基準 · 主たる病型が刺激誘発型の蕁麻疹［物理性蕁麻疹（ACU、日光蕁麻疹、温熱蕁麻疹等）、コリン性蕁麻疹及び接触蕁麻疹等］である者 · 他の皮膚疾患を合併し、有効性の評価に影響すると治験責任／分担医師が判断した者 · コントロールされていない軽症及び中等症の気管支喘息患者（注射・内服・吸入のステロイド製剤を使用しなければならない状態の患者）、又は重症な気管支喘息の患者 · 本剤を含む抗ヒスタミン薬又は治験薬の成分に対し過敏症の既

	往のある者 ・ 以下の薬剤・療法等について、規定された期間、服薬／使用を避けることができない者 観察期開始から治療期終了まで： 抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、非ステロイド抗炎症薬、strong 以下のステロイド外用剤、副交感神経遮断薬（抗コリン薬）、生物学的製剤（ヒスタミン加人免疫グロブリン等）、向精神薬（精神安定剤、抗精神病薬、不眠症治療薬、抗うつ剤）、ジアフェニルスルホン及びこれらの薬剤と類似の薬理作用を有する薬剤（例えば抗ヒスタミン・抗アレルギー作用が期待される漢方薬等）[a]、減感作療法、CYP3A4 阻害作用のある薬剤（ケトコナゾール等のアゾール系合成真菌薬、エリスロマイシン等のマクロライド系抗生物質等）、CYP3A4 誘導作用のある薬剤（リファンピシン、フェニトイン等）、グレープフルーツジュース、セイヨウオトギリソウ（St John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）を含有する食品等 a：ただし、「併用制限薬剤・療法」に該当する局所外用剤を除く 観察期 1 週間前から治療期終了まで： ステロイド製剤（内服・注射・吸入・坐剤等の全身性の製剤、ただしデポ製剤を除く）、very strong 以上のステロイド外用剤、免疫抑制剤、光線療法 観察期 3 週間前から治療期終了まで： ステロイドデポ製剤 ・ 減感作療法を施行中の者又はスクリーニング実施前 3 年以内に施行歴を有する者 ・ 重度[b]な肝胆道系障害を有する者 ・ 重度[b]な腎及び尿路障害を有する者 ・ その他の重度[b]な合併症を有する者 ・ 授乳中、妊娠中又は妊娠している可能性のある者並びに本人又はそのパートナーが妊娠を希望している者 ・ 他の治験薬の投与を受けている者、又はスクリーニング実施前 3 箇月以内に他の治験薬の投与を受けた者 ・ その他、治験責任／分担医師が本治験の対象として不適格であると判断した者 b : CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版における Grade 3 以上に相当する
治験薬及び投与方法	被験薬：TK-041（ルパタジン）

	剤型：ルパタジン 10 mg 錠（ルパタジンフマル酸塩として 12.8 mg） 投与経路：経口投与 ロット番号：1401 対照薬：TK-041P（プラセボ） 剤型：ルパタジン 10 mg 錠と同一の添加物を含有する錠剤 投与経路：経口投与 ロット番号：1401 投与方法： 治療期について、下記の投与方法を設定した。 · ルパタジン 10 mg 群：TK-041 及び TK-041P 各 1 錠 · ルパタジン 20 mg 群：TK-041 2 錠 · プラセボ群：TK-041P 2 錠
試験方法	試験計画を表 2.7.6.45-1 に示す。 慢性蕁麻疹の患者を対象に、ルパタジン 10 mg（TK-041 及び TK-041P 各 1 錠）、20 mg（TK-041 2 錠）又はプラセボ（TK-041P 2 錠）を 1 日 1 回朝食前に経口投与した。 スクリーニングを完了し、適格と判断された被験者に対し、1 週間無治療の観察期を設けた。 治療期開始時に、再度適格性の確認を行い、適格と判断された被験者を無作為に 3 群に割り付け、割付けに従って治験薬（TK-041 10 mg、TK-041 20 mg 又は TK-041P）を 1 日 1 回（錠剤 2 錠）2 週間経口投与した。 2 週間の投与（治療期）終了時に、有効性及び安全性の評価を行った。
投与期間	2 週間
評価項目及び評価方法	観察期及び治療期を通じて、被験者が毎日のそう痒及び膨疹について、症状の程度を予め定めたスコア（表 2.7.6.45-2 及び表 2.7.6.45-3）から選択し、患者日誌に記載した。 ＜有効性評価項目＞ 主要評価項目： 総そう痒スコア（日中のかゆみスコア及び夜間のかゆみスコアの合計）について、治療期 2 週目（治療期 7～13 日後の 7 日間の平均）のベースライン（治療期開始日前 3 日間の平均）からの変化量

副次評価項目：

・ 総そう痒スコアについて、治療期 2 週目を除く各評価時期［治療期 3 日間（治療期 1～3 日後の平均）、治療期 1 週間（6 日間）（治療期 1～6 日後の平均）、治療期 2 週間（治療期 1～13 日後の平均）、最終評価時点（本登録日の 2 日後以降であり、かつ最終評価日、最終評価日の 1 日前～最終評価日の 6 日前の日付で評価された最大 7 日間の平均）］のベースラインからの変化量

・ 各症状スコア（日中のかゆみ、夜間のかゆみ、膨疹数、皮疹の持続時間）について、治療期 2 週目、治療期 3 日間、治療期 1 週間（6 日間）、治療期 2 週間、最終評価時点のベースラインからの変化量

・ 各症状スコア、そう痒及び膨疹数スコア、総そう痒スコアについて、治療期 2 週間の経時推移

・ 治療期 2 週後（Visit 5）（又は中止時）に治験薬の効果について、患者の全般的印象を以下の 6 段階で評価

［1. 大変良くなった］、［2. 良くなった］、［3. 少し良くなった］、［4. 変わらない］、［5. 悪くなった］、［6. 判定不能］

・ 治療期 2 週後（Visit 5）（又は中止時）に治療期開始前と CU の症状を比較し、治験薬の効果について、医師の全般的印象を以下の 6 段階で評価

［1. 大変良くなった］、［2. 良くなった］、［3. 少し良くなった］、［4. 変わらない］、［5. 悪くなった］、［6. 判定不能］

・ 治療期開始日（Visit 3）及び治療期 2 週後（Visit 5）（又は中止時）の DLQI を比較

・ 海外の蕁麻疹ガイドラインにおける評価指標（UAS7）に準じた評価項目

- そう痒及び膨疹数スコア［MPS（日中のかゆみと夜間のかゆみの平均）及び膨疹数スコアの合計］の各評価時期［治療期 2 週目、治療期 3 日間、治療期 1 週間（6 日間）、治療期 2 週間、最終評価時点］におけるベースラインからの変化量
- 治療期 1 週間（7 日間）（治療期 1～7 日後の平均）の総そう痒スコア、そう痒及び膨疹数スコア、各症状スコアのベースラインからの変化量

＜安全性評価項目＞

・ 有害事象

有害事象の発現（臨床検査値の異常変動を含む）：治験薬との因果関係が「有」の有害事象及び因果関係の有無を問わない有害事象

のそれぞれについて発現状況（種類、発現率）を評価

· 臨床検査

治療期開始日（Visit 3）、治療期 2 週後（Visit 5）又は中止時の基準値逸脱及び異常変動の有無を評価

· バイタルサイン

治療期開始日（Visit 3）、治療期 2 週後（Visit 5）又は中止時の異常所見の有無を評価

解析方法

症例数の設計：

海外において外国人慢性蕁麻疹患者を対象に実施された第 III 相試験（IC010RUP/3[redacted]）成績において、総そう痒スコア（午前及び午後のかゆみの合計）について、7～13 日の 7 日間の期間平均値並びにベースラインからの変化量を FAS 解析により算出した（下表）。この際、1 日の総そう痒スコアに欠測がある場合は、直前値を代入する LOCF 法により補完した。

試験番号	投与群	ベースライン	期間平均スコア	変化量
IC010RUP/3[redacted]	プラセボ群	4.77 ± 1.62（111）	2.84 ± 1.71（111）	-1.93 ± 1.76（111）
	10 mg 群	4.71 ± 1.59（110）	1.99 ± 1.65（110）	-2.72 ± 2.04（110）
	20 mg 群	4.57 ± 1.84（108）	1.90 ± 1.82（108）	-2.67 ± 1.93（108）

平均値 ± 標準偏差（例数）

本算出結果を基に本治験におけるプラセボ群の変化量を-1.9、10 mg 群の変化量を-2.7、共通の標準偏差を 1.9 とし、有意水準 2.5%（片側）、検出力 80%で症例数を見積もったところ、1 群あたり 89 例であった。また本治験においては FAS 解析を用いること、主要評価データは毎日被験者に記載を求める患者日誌により収集することから、治療期開始後のデータが全く得られない症例は想定し難く、その結果脱落率を考慮する特段の必要性はないと判断し、目標例数は各群 90 例、合計 270 例とした。

なお、本剤 20 mg のプラセボに対する優越性評価も主要評価に設定することから、20 mg 群についても同様に海外第 III 相試験（IC010RUP/3[redacted]）において総そう痒スコアの変化量を算出した。その結果をもととして想定される本治験における 20 mg 群の変化量は-2.7、プラセボ群との共通の標準偏差は 1.9 であり、10 mg 群とプラセボ群による症例数算定条件と同一であった。

小児（12～17 歳）の症例数については、小児 CU の症例集積性（実

施可能性）より本治験に組入れ可能な患者は成人の 4%程度と考えられ、また 4%の割合においても「国際共同治験に関する基本的な考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付薬食審査発第 0928010 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）6.（2）方法 2 の考えに基づき、小児と成人が同様の傾向を示す確率は 70%以上の確率となることから、目標症例数 270 例（1 群 90 例）の 4%程度、少なくとも 12 例（1 群 4 例）を含めることとした。

解析対象集団：
最大の解析対象集団：FAS
治験実施計画書に適合した対象集団：PPS
安全性解析対象集団：SAS
なお、主要評価項目の解析（主要解析）については、FAS を主たる解析対象集団とした。

解析方法：
<u>有効性の解析：</u>
主要評価項目
治療期 2 週目における、総そう痒スコアのベースラインからの変化量について、ベースラインを共変量、投与群及び年齢区分を因子として、ANCOVA モデルを用いて、各群の最小二乗平均と 95%両側信頼区間を算出し、最小二乗平均の群間差に基づいた 10 mg 群及び 20 mg 群のプラセボ群に対する優越性を評価した。有意水準は片側 2.5%とした。多重性の考慮として、10 mg 群とプラセボ群、20 mg 群とプラセボ群の順に検定を行う閉手順を用いた。

副次評価項目
- 総そう痒スコアの治療期 2 週目を除く各評価時期におけるベースラインからの変化量について、ベースラインを共変量、投与群及び年齢区分を因子として、ANCOVA モデルを用いて、各群の最小二乗平均と 95%信頼区間を算出し、最小二乗平均の群間差に基づいた 10 mg 群及び 20 mg 群のプラセボ群に対する優越性を評価した。また、各評価時期における値及びベースラインからの変化量について、投与群ごとに要約統計量を算出した。
- そう痒及び膨疹数スコアの治療期 2 週目におけるベースラインからの変化量について、ベースラインを共変量、投与群及び年齢区分を因子として、ANCOVA モデルを用いて、各群の最小二乗平均と 95%両側信頼区間を算出し、最小二乗平均の群間差に

	基づいた 10 mg 群及び 20 mg 群のプラセボ群に対する優越性を評価した。また、各評価時期における値及びベースラインからの変化量について、投与群ごとに要約統計量を算出した。 · 各症状スコア（日中のかゆみ、夜間のかゆみ、膨疹数、皮疹の持続時間）の治療期 2 週目におけるベースラインからの変化量について、ベースラインを共変量、投与群及び年齢区分を因子として、ANCOVA モデルを用いて、各群の最小二乗平均と 95%両側信頼区間を算出し、最小二乗平均の群間差に基づいた 10 mg 群及び 20 mg 群のプラセボ群に対する優越性を評価した。また、各評価時期における値及びベースラインからの変化量について、投与群ごとに要約統計量を算出した。 · 総そう痒スコア、そう痒及び膨疹数スコア、各症状スコアについて、投与群ごとに日ごとの評価値の平均±標準偏差の推移図を作成した。 · 各評価時期における患者の全般的印象について、投与群ごとに集計した。また、10 mg 群とプラセボ群、20 mg 群とプラセボ群の群間比較を 2 標本 Wilcoxon 検定により行った。 · 各評価時期における医師の全般的印象について、投与群ごとに集計した。また、10 mg 群とプラセボ群、20 mg 群とプラセボ群の群間比較を 2 標本 Wilcoxon 検定により行った。 · DLQI（QOL）の治療期 2 週後又は中止時の総合スコアにおける治療期開始日からの変化量について、治療期開始日の総合スコアを共変量、投与群及び年齢区分を因子として、ANCOVA モデルを用いて、各群の最小二乗平均と 95%両側信頼区間を算出し、最小二乗平均の群間差に基づいた 10 mg 群及び 20 mg 群のプラセボ群に対する優越性を評価した。また、各評価時期におけるスコア及び治療期開始日からの変化量について、投与群ごとに要約統計量を算出した。 · 主要評価の解析に対して、欠測値に関する感度解析を行った。 · 小児及び成人の分類で部分集団解析を行った。 <u>安全性の解析：</u> 安全性評価項目 · 有害事象 治験薬投与後に発現した有害事象を MedDRA/J Ver.18.1 に基づいて分類し、発現件数、発現例数及び発現率を SOC 別、PT 別、治験薬との因果関係別、重症度別及び発現時期別により、投与群ごとに、並びに重篤な有害事象及び重要な有害事象について集計し

	た。また、投与群の少なくとも 1 群以上で 2%以上の被験者に発現した有害事象を PT 別に投与群ごとに集計した。 治験薬との因果関係が「有」であった事象を副作用として、有害事象と同様に集計した。また、年齢区分（12～17 歳/18～64 歳）において、SOC 及び PT を用いて有害事象及び副作用の発現件数、発現例数及び発現率を集計した。 · 臨床検査 計量値については、測定値について、投与群、検査項目及び測定時期（治療期開始日、治療期 2 週後又は中止時）ごとに要約統計量を算出する。また、治療期 2 週後又は中止時の治療期開始日からの変化量についても、投与群及び検査項目ごとに要約統計量を算出した。計数値については、投与群、検査項目及び測定時期ごとに集計した。基準値範囲内外について、血液学的検査及び血液生化学的検査の検査項目に関するクロス表（治療期開始日、治療期 2 週後又は中止時）を、投与群ごとに作成した。 · バイタルサイン（血圧、脈拍数） 測定値について、投与群、検査項目及び測定時期（治療期開始日、治療期 2 週後又は中止時）ごとに要約統計量を算出した。
試験実施施設数	32 施設（日本）
試験実施期間	最初の患者の同意取得日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の患者の観察終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.45-1　試験計画

項目＼時期	スクリーニング[a]	観察期		治療期		中止時
Visit No.	1	2	3	4	5	
週 (±日)	-3	-1 (±2)	0	1 (±2)	2 (±2)	
同意取得	○	(○)				
適格性の確認	○	○	○			
被験者背景[b]	○	○	○			
併用薬剤・療法	→	→	→	→	→	○
治験薬の交付及び回収：						
治験薬処方[c]			○	○		
服薬確認				○	○	○
残薬回収				○	○	○
有効性評価：						
患者日誌		→	→	→	→	○
患者日誌確認			○	○	○	○
医師の全般的印象					○	○
患者の全般的印象					○	○
DLQI			○		○	○
安全性評価：						
有害事象の確認				→	→	○
バイタルサイン	○	(○)	○		○	○
臨床検査	○	(○)	○		○	○
妊娠検査（女性）		○			○	○

a：スクリーニング検査は、観察期開始日（Visit2）の前 14 日以内に実施する。Visit1 と Visit2 は同日でもよい。Visit2 の（○）は Visit1 と Visit2 が同日の場合を示す。
b：Visit2 及び Visit3 については合併症及び既往歴の確認を行う。
c：1 週間分を処方し、翌日朝からの服用を指示する。

[5.3.5.1.1u-sp 表 9.5-1 を引用]

表 2.7.6.45-2　そう痒スコア

スコア	日中のかゆみ	夜間のかゆみ
4	いてもたってもいられないかゆみ	かゆくてほとんど眠れない
3	かなり痒く、人前でも掻く	かゆくて目がさめる
2	ときに手がゆき、軽く掻く程度であまり気にならない	多少かゆみはあるが、掻けば治まる。かゆみのために目が覚めることはない
1	ときにむずむずするが、とくに掻かなくても我慢できる	就寝時わずかに痒いが特に意識して掻くほどでない。よく眠れる
0	ほとんどあるいはまったく痒みを感じない	ほとんどあるいはまったく痒みを感じない

[5.3.5.1.1u-sp 表 9.5-2 を引用]

表 2.7.6.45-3　膨疹数

スコア	膨疹数
4	直径 3 cm 以内の膨疹が 50 個以上、または直径 3 cm 以上の膨疹が 10 個以上
3	直径 3 cm 以内の膨疹が 10 個以上 49 個まで、または直径 3 cm 以上の膨疹が 1 個から 9 個まで
2	直径 3 cm 以内の膨疹が 6 個から 9 個まで
1	直径 3 cm 以内の膨疹が 1 個から 5 個まで
0	全くなし

［5.3.5.1.1u-sp 表 9.5-3 を引用］

（2） 結果

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.45-1 に示す。

同意取得した 313 例の被験者に対してスクリーニングが実施され、309 例が観察期を開始した。そのうち 277 例が本登録後、無作為化され、治験薬が投与された。治療期の各投与群の内訳は、プラセボ群 94 例、ルパタジン 10 mg 群 91 例、ルパタジン 20 mg 群 92 例であり、そのうちプラセボ群 86 例、ルパタジン 10 mg 群 87 例、ルパタジン 20 mg 群 88 例が治療期を完了した。

治療期に中止した被験者は 16 例で、被験者又はその代諾者からの同意撤回の申し出が 6 例（プラセボ群 5 例、ルパタジン 10 mg 群 1 例）、選択／除外基準への抵触判明が 2 例（ルパタジン 10 mg 群 1 例、ルパタジン 20 mg 群 1 例）、原疾患の進行による病態の悪化が 3 例（プラセボ群 3 例）、有害事象の発現が 4 例（ルパタジン 10 mg 群 2 例、ルパタジン 20 mg 群 2 例）、その他の理由（当該症例を担当する治験責任医師が緊急入院し、責任医師不在となったため）が 1 例（ルパタジン 20 mg 群 1 例）であった。

治験実施計画書からの逸脱について、重要な逸脱に該当するものはなかった。

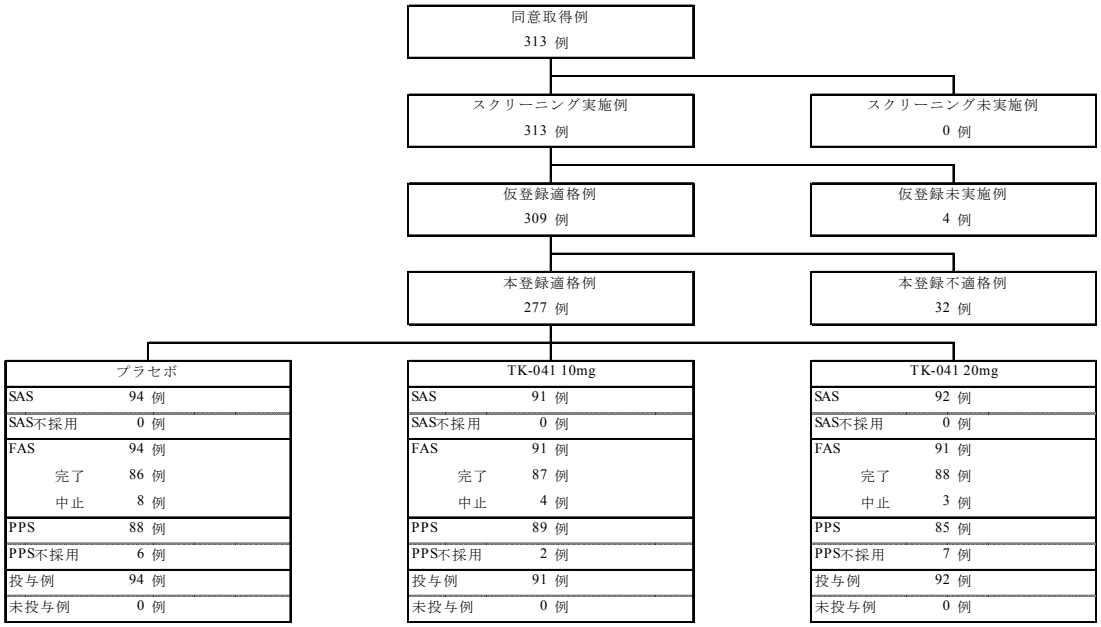


図 2.7.6.45-1　被験者の内訳

[5.3.5.1.1u-sp 図 10.1-1 を引用]

2)　人口統計学的特性及びベースライン特性

FAS の全体（12 歳以上 65 歳未満）の被験者背景を表 2.7.6.45-4 に示す。

小児（12～17 歳）は、FAS 全体で 15 例が組み入れられた。性別は、女性の割合が多かったが、投与群間の男女比に大きな違いはなかった。

平均罹病期間は、プラセボ群の罹病期間が短い傾向があった。

年齢（歳）、年齢（区分 1）、体重（kg）、総そう痒スコアのベースライン値区分、膨疹数スコアのベースライン値区分、そう痒及び膨疹数スコアのベースライン値区分においては、投与群間に大きな違いはなかった。

PPS の被験者背景も FAS とおおむね同様であった。

表 2.7.6.45-4　被験者背景（全体）

項目	統計量 又は区分	投与群			FAS 全体 （N = 276）
		プラセボ （N = 94）	ルパタジン 10 mg （N = 91）	ルパタジン 20 mg （N = 91）	
性別	男	37　（39.4%）	32　（35.2%）	25　（27.5%）	94　（34.1%）
	女	57　（60.6%）	59　（64.8%）	66　（72.5%）	182　（65.9%）
年齢 （歳）	平均値 （標準偏差）	38.7　（11.4）	38.0　（13.1）	35.8　（13.4）	37.5　（12.7）
	中央値	40.0	38.0	34.0	38.0
	最小値：最大値	12 : 64	13:63	12:64	12:64
年齢 （区分 1）	12～17 歳	4　（4.3%）	4　（4.4%）	7　（7.7%）	15　（5.4%）
	18～64 歳	90　（95.7%）	87　（95.6%）	84　（92.3%）	261　（94.6%）
体重 （kg）	平均値 （標準偏差）	60.59　（13.30）	57.69　（10.66）	57.63　（11.40）	58.66　（11.90）
	中央値	59.50	55.80	56.50	57.00
	最小値：最大値	39.0:98.4	40.0:90.6	35.0:89.7	35.0:98.4
罹病期間 （月）	平均値 （標準偏差）	34.5　（48.0）	46.4　（67.6）	48.5　（71.5）	43.0　（63.1）
	中央値	13.5	16.0	19.0	15.5
	最小値：最大値	1:241	1:288	1:385	1:385
総そう痒スコアの ベースライン値区分	5 未満	51　（54.3%）	32　（35.2%）	45　（49.5%）	128　（46.4%）
	5 以上	43　（45.7%）	59　（64.8%）	46　（50.5%）	148　（53.6%）
膨疹数スコアの ベースライン値区分	3 未満	50　（53.2%）	40　（44.0%）	46　（50.5%）	136　（49.3%）
	3 以上	44　（46.8%）	51　（56.0%）	45　（49.5%）	140　（50.7%）
そう痒及び膨疹数スコアの ベースライン値区分	5 以下	48　（51.1%）	33　（36.3%）	45　（49.5%）	126　（45.7%）
	5 より大	46　（48.9%）	58　（63.7%）	46　（50.5%）	150　（54.3%）

［5.3.5.1.1u-sp 表 11.2-1 を改変］

3)　有効性の結果

①　主要評価項目

治療期 2 週目（治療期 7～13 日後の 7 日間の平均）の総そう痒スコアのベースライン（治療期開始日前 3 日間の平均）からの変化量（最小二乗平均）を表 2.7.6.45-5 に示す。

治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群で-1.27（95%信頼区間：-1.77～-0.78）、ルパタジン 10 mg 群で-3.23（95%信頼区間：-3.72～-2.74）、ルパタジン 20 mg 群で-3.39（95%信頼区間：-3.87～-2.92）となった。また、ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群のプラセボ群に対する優越性を検証した結果、ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された（p＜0.001、p＜0.001）。PPS の結果も同様の結果となった。

表 2.7.6.45-5　治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量（主解析）

要因		自由度	平方和	平均平方和	F 値	p 値
モデル（Type Ⅱ 平方和）	ベースライン	1	125.413	125.413	51.715	p＜0.001
	年齢区分	1	0.078	0.078	0.032	p = 0.858
	投与群	2	254.453	127.226	52.462	p＜0.001
残差		269	652.351	2.425	－	－
総変動		273	1064.379	－	－	－

項目	統計量	投与群		
		プラセボ	ルパタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg
ベースライン	例数	94	91	91
	平均値（標準偏差）	4.691　（1.261）	5.055　（1.119）	4.700　（1.196）
	中央値	4.667	5.000	5.000
	最小値：最大値	2.00:8.00	2.00:8.00	2.00:8.00
治療期 2 週目	例数	93	91	90
	平均値（標準偏差）	3.507　（1.823）	1.716　（1.536）	1.396　（1.517）
	中央値	3.667	1.429	0.757
	最小値：最大値	0.00:7.67	0.00:5.29	0.00:5.43
ベースラインからの変化量	例数	93	91	90
	平均値（標準偏差）	-1.160　（1.662）	-3.338　（1.626）	-3.300　（1.792）
	中央値	-0.952	-3.333	-3.667
	最小値：最大値	-6.67:2.43	-7.00:0.71	-8.00:0.57
	最小二乗平均（95%両側信頼区間）	-1.273（-1.765, -0.782）	-3.230（-3.722, -2.737）	-3.394（-3.868, -2.920）
	最小二乗平均の差[a]（95%両側信頼区間）	－	-1.956（-2.412, -1.500）	-2.121（-2.575, -1.666）
	ANCOVA モデルによる群間比較（片側 p 値）[b]	－	p＜0.001	p＜0.001

a：ルパタジン 10 mg 群とプラセボ群の差、ルパタジン 20 mg 群とプラセボ群の差を算出した。

b：ルパタジン 10 mg 群とプラセボ群、ルパタジン 20 mg 群とプラセボ群の順に検定を行う閉手順を用いた。有意水準は片側 2.5%とした。

[5.3.5.1.1u-sp 表 11.4-1 を引用]

② 副次評価項目

a) 総そう痒スコア

治療期 2 週目以外の総そう痒スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）についてANCOVA モデルによる群間比較の結果を表 2.7.6.45-6 に示す。また、総そう痒スコアの推移を図 2.7.6.45-2 に示す。

総そう痒スコアのベースラインからの変化量は、治療期 3 日間、治療期 1 週間（7 日間）のいずれの評価時期においてもルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群ともプラセボ群に対して有意差が認められた（p＜0.001、p＜0.001）。

総そう痒スコアの日ごとの平均の推移において、ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群で本登録 2 日後（治験薬服薬 1 日目）から、プラセボ群に比較してベースラインからの減少が認められ、その後、本登録 14 日後（治療期終了時）まで継続していることが示された。

表 2.7.6.45-6　総そう痒スコア［治療期 3 日間及び治療期 1 週間（7 日間）のベースラインからの変化量に対する ANCOVA モデル］

評価時期	統計量	投与群		
		プラセボ	ルパタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg
治療期 3 日間	例数	93	91	90
	最小二乗平均（95%信頼区間）	-0.677（-1.149,-0.205）	-2.864（-3.337,-2.392）	-2.931（-3.386,-2.477）
	最小二乗平均の差 [a]（95%信頼区間）	—	-2.187（-2.625, -1.750）	-2.254（-2.690, -1.818）
	ANCOVA モデルによる群間比較 [b]	—	p＜0.001	p＜0.001
治療期 1 週間（7 日間）	例数	93	91	90
	最小二乗平均（95%信頼区間）	-0.818（-1.281,-0.355）	-2.959（-3.423, -2.496）	-3.118（-3.564, -2.672）
	最小二乗平均の差 [a]（95%信頼区間）	—	-2.142（-2.571, -1.712）	-2.300（-2.728, -1.873）
	ANCOVA モデルによる群間比較 [b]	—	p＜0.001	p＜0.001

a：ルパタジン 10 mg 群とプラセボ群の差、ルパタジン 20 mg 群とプラセボ群の差を算出した。

b：ルパタジン 10 mg 群とプラセボ群、ルパタジン 20 mg 群とプラセボ群の群間比較。

［5.3.5.1.1u-sp 表 11.4-3、表 11.4-5 を改変］

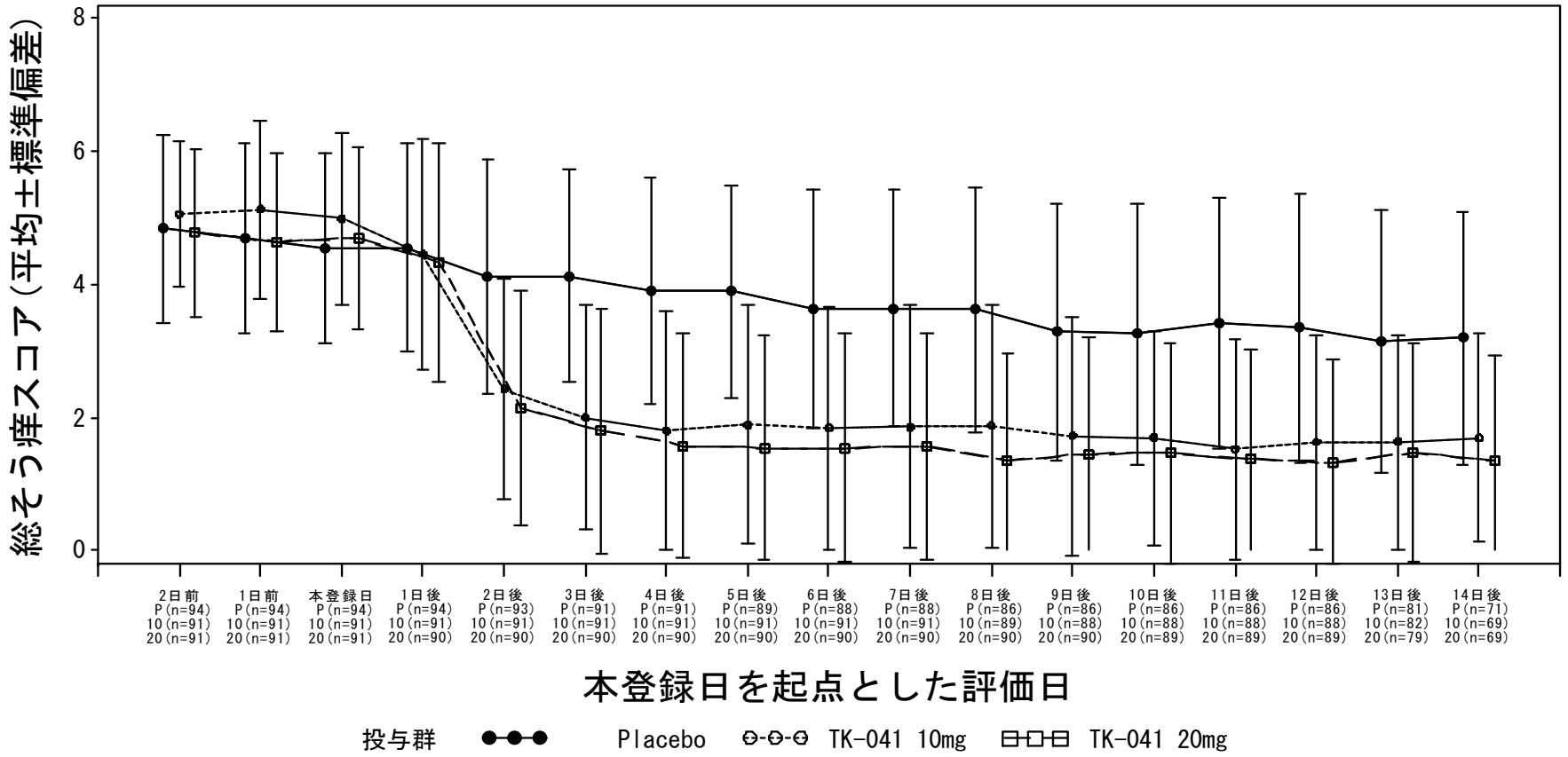


図 2.7.6.45-2 総そう痒スコアの推移

[5.3.5.1.1u-sp 図 11.4-1 を引用]

b)　そう痒及び膨疹数スコア

そう痒及び膨疹数スコアの各評価時期におけるベースラインからの変化量の要約統計量及び治療期 2 週目のベースラインからの変化量（最小二乗平均）を表 2.7.6.45-7 に示す。また、そう痒及び膨疹数スコアの推移を図 2.7.6.45-3 に示す。

治療期 2 週目のそう痒及び膨疹数スコアの変化量は、ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群ともプラセボ群に対して有意差が認められた（p＜0.001、p＜0.001）。

また、治療期 3 日間、治療期 1 週間（7 日間）の評価時期においてもルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群共にプラセボ群に比較してベースラインから大きく減少していた。そう痒及び膨疹数スコアの日ごとの平均の推移からも、ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群で本登録 2 日後（治験薬服薬 1 日目）から、プラセボ群と比較してベースラインからの減少が認められ、その後、本登録 14 日後（治療期終了時）まで継続していることが示された。

表 2.7.6.45-7　そう痒及び膨疹数スコア（ベースラインからの変化量）

ベースラインからの変化量				
評価時期	統計量	投与群		
		プラセボ	ルパタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg
治療期 3 日間	例数	93	91	90
	平均値（標準偏差）	-0.611　（1.418）	-3.016　（1.689）	-2.957　（1.931）
	中央値	-0.500	-3.167	-3.000
	最小値：最大値	-6.17:1.67	-7.00:0.50	-8.00:1.00
治療期 1 週間（7 日間）	例数	93	91	90
	平均値（標準偏差）	-0.781　（1.458）	-3.145　（1.711）	-3.144　（1.856）
	中央値	-0.548	-3.214	-3.167
	最小値：最大値	-6.26:2.02	-7.00:0.92	-8.00:0.76
治療期 2 週目	例数	93	91	90
	平均値（標準偏差）	-1.235　（1.702）	-3.420　（1.689）	-3.434　（1.883）
	中央値	-0.976	-3.500	-3.690
	最小値：最大値	-6.33:3.21	-6.83:0.92	-8.00:0.29
	最小二乗平均（95%信頼区間）	-1.411（-1.917, -0.905）	-3.429（-3.936, -2.921）	-3.606（-4.094, -3.118）
	最小二乗平均の差 [a]（95%信頼区間）	—	-2.018（-2.486, -1.550）	-2.195（-2.663, -1.726）
	ANCOVA モデルによる群間比較 [b]	—	p＜0.001	p＜0.001

a：ルパタジン 10 mg 群とプラセボ群の差、ルパタジン 20 mg 群とプラセボ群の差を算出した。

b：ルパタジン 10 mg 群とプラセボ群、ルパタジン 20 mg 群とプラセボ群の群間比較。

［5.3.5.1.1u-sp 表 11.4-8、表 11.4-9 を改変］

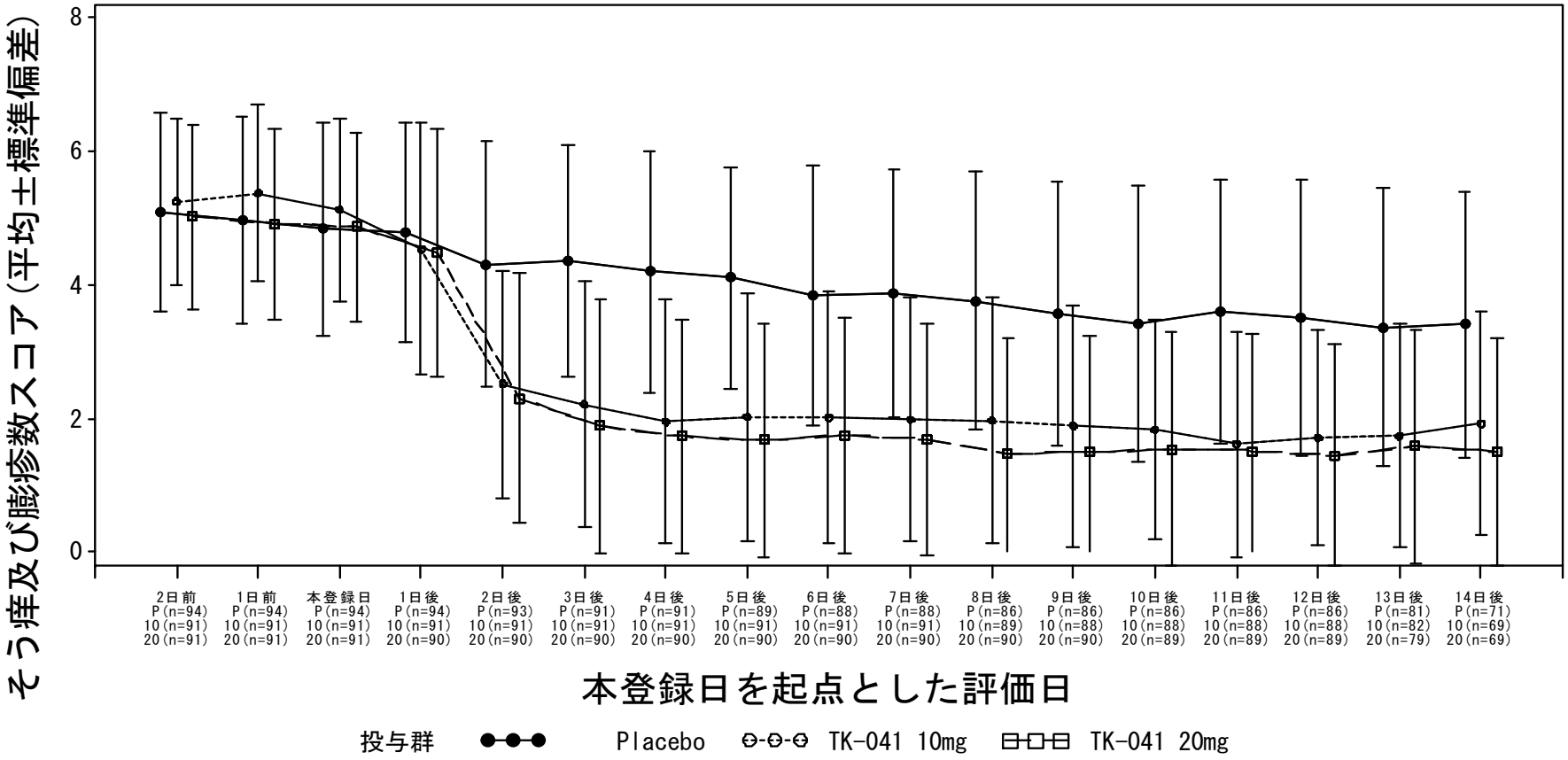


図 2.7.6.45-3　そう痒及び膨疹数スコアの推移

［5.3.5.1.1u-sp 図 11.4-2 を引用］

c） 各症状スコア

各症状スコア（日中のかゆみ、夜間のかゆみ、膨疹数、皮疹の持続時間）の治療期 2 週目のベースラインからの変化量（最小二乗平均）について ANCOVA モデルによる群間比較の結果を表 2.7.6.45-8 に示す。

治療期 2 週目の各症状スコアの変化量は、ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群ともプラセボ群に対して有意差が認められた（$p<0.001$、$p<0.001$）。

また、治療期 3 日間、治療期 1 週間（6 日間）、治療期 1 週間（7 日間）、治療期 2 週間、最終評価時点の評価時期においてもルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群共にプラセボ群に比較してベースラインから大きく減少していた。各症状スコアの日ごとの平均の推移からも、ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群で本登録 2 日後（治験薬服薬 1 日目）から、プラセボ群に比較してベースラインからの減少が認められ、その後、本登録 14 日後（治療期終了時）まで継続していることが示された。

表 2.7.6.45-8　各症状スコア（治療期2週目のベースラインからの変化量に対するANCOVAモデル）

項目	統計量	投与群		
		プラセボ	ルパタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg
日中のかゆみ	例数	93	91	90
	最小二乗平均（95%信頼区間）	-0.707（-0.975, -0.439）	-1.726（-1.996, -1.456）	-1.836（-2.095, -1.578）
	最小二乗平均の差[a]（95%信頼区間）	—	-1.019（-1.268, -0.770）	-1.129（-1.378, -0.881）
	ANCOVAモデルによる群間比較[b]	—	p＜0.001	p＜0.001
夜間のかゆみ	例数	93	91	90
	最小二乗平均（95%信頼区間）	-0.573（-0.818,-0.329）	-1.491（-1.735,-1.247）	-1.561（-1.797,-1.326）
	最小二乗平均の差[a]（95%信頼区間）	—	-0.918（-1.143,-0.692）	-0.988（-1.213,-0.763）
	ANCOVAモデルによる群間比較[b]	—	p＜0.001	p＜0.001
膨疹数	例数	93	91	90
	最小二乗平均（95%信頼区間）	-0.776（-1.062,-0.490）	-1.813（-2.100,-1.526）	-1.910（-2.186,-1.634）
	最小二乗平均の差[a]（95%信頼区間）	—	-1.037（-1.301,-0.772）	-1.134（-1.399,-0.869）
	ANCOVAモデルによる群間比較[b]	—	p＜0.001	p＜0.001
皮疹の持続時間	例数	93	91	90
	最小二乗平均（95%信頼区間）	-0.558（-0.813, -0.304）	-1.478（-1.735, -1.221）	-1.374（-1.620, -1.128）
	最小二乗平均の差[a]（95%信頼区間）	—	-0.920（-1.156, -0.684）	-0.816（-1.053, -0.580）
	ANCOVAモデルによる群間比較[b]	—	p＜0.001	p＜0.001

a：ルパタジン 10 mg群とプラセボ群の差、ルパタジン 20 mg群とプラセボ群の差を算出した。

b：ルパタジン 10 mg群とプラセボ群、ルパタジン 20 mg群とプラセボ群の群間比較。

［5.3.5.1.1u-sp 表 11.4-10、表 11.4-11、表 11.4-12、表 11.4-13 を改変］

d)　患者の全般的印象

治療期 2 週後又は中止時の患者の全般的印象を表 2.7.6.45-9 に示す。

プラセボ群に対しルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群共に症状が良くなったとされた評価区分（「大変良くなった」、「良くなった」及び「少し良くなった」）に多く分布が見られた。特に、スコア 1 の「大変良くなった」という印象が、プラセボ群に対してルパタジン投与群で多く、治験薬の効果を実感した被験者の割合がルパタジン投与群で多いことが確認できた。ルパタジン 10 mg 群とプラセボ群、ルパタジン 20 mg 群とプラセボ群の群間比較を 2 標本 Wilcoxon 検定により行った結果、有意差が認められた（p＜0.001、p＜0.001）。

表 2.7.6.45-9　患者の全般的印象

時期	評価区分	投与群		
		プラセボ （N＝94）	ルパタジン 10 mg （N＝91）	ルパタジン 20 mg （N＝91）
治療期 2 週後 又は中止時	1. 大変良くなった	7　（7.4%）	41　（45.1%）	47　（51.6%）
	2. 良くなった	22　（23.4%）	27　（29.7%）	26　（28.6%）
	3. 少し良くなった	15　（16.0%）	16　（17.6%）	8　（8.8%）
	4. 変わらない	42　（44.7%）	6　（6.6%）	9　（9.9%）
	5. 悪くなった	7　（7.4%）	1　（1.1%）	0　（0.0%）
	6. 判定不能 [a]	1　（1.1%）	0　（0.0%）	0　（0.0%）
	2 標本 Wilcoxon 検定 [b]	－	p＜0.001	p＜0.001

a：スコア 6（判定不能）の症例は、集計においては含め、2 標本 Wilcoxon 検定による群間比較においては含めなかった。

b：プラセボ群とルパタジン 10 mg 群、プラセボ群とルパタジン 20 mg 群の群間比較を行った。

［5.3.5.1.1u-sp 表 11.4-18 を引用］

e)　医師の全般的印象

治療期 2 週後又は中止時の医師の全般的印象を表 2.7.6.45-10 に示す。

プラセボ群に対しルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群共に症状が良くなったとされた評価区分（「大変良くなった」、「良くなった」及び「少し良くなった」）に多く分布が見られた。特に、スコア 1 及びスコア 2 の「大変良くなった」及び「良くなった」という印象が、プラセボ群に対してルパタジン投与群で多く、治験薬の効果を実感した医師の割合がルパタジン投与群で多いことが確認された。ルパタジン 10 mg 群とプラセボ群、ルパタジン 20 mg 群とプラセボ群の群間比較を 2 標本 Wilcoxon 検定により行った結果、有意差が認められた（p＜0.001、p＜0.001）。

表 2.7.6.45-10　医師の全般的印象

時期	評価区分	投与群		
		プラセボ （N=94）	ルパタジン 10 mg （N=91）	ルパタジン 20 mg （N=91）
治療期 2 週後 又は中止時	1. 大変良くなった	7　（7.4%）	34　（37.4%）	44　（48.4%）
	2. 良くなった	19　（20.2%）	35　（38.5%）	28　（30.8%）
	3. 少し良くなった	21　（22.3%）	11　（12.1%）	8　（8.8%）
	4. 変わらない	36　（38.3%）	8　（8.8%）	8　（8.8%）
	5. 悪くなった	11　（11.7%）	3　（3.3%）	1　（1.1%）
	6. 判定不能 [a]	0　（0.0%）	0　（0.0%）	1　（1.1%）
	2 標本 Wilcoxon 検定 [b]	－	p＜0.001	p＜0.001

a：スコア 6（判定不能）の症例は、集計においては含め、2 標本 Wilcoxon 検定による群間比較においては含めなかった。

b：プラセボ群とルパタジン 10 mg 群、プラセボ群とルパタジン 20 mg 群の群間比較を行った。

［5.3.5.1.1u-sp 表 11.4-19 を引用］

f)　DLQI（QOL）の総合スコアの群間比較

治療期 2 週後又は中止時の DLQI の総合スコア及び下位尺度の治療期開始日からの変化量について ANCOVA モデルによる群間比較の結果を表 2.7.6.45-11 に示す。

治療期 2 週後又は中止時の DLQI の総合スコアの変化量は、ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群ともプラセボ群に対して有意差が認められた（p＜0.001、p＜0.001）。

DLQI の下位尺度では、治療期開始日からの変化量において、人間関係を除きルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群ともプラセボ群に対して有意差が認められた（症状・感情、p＜0.001、p＜0.001：日常活動、p＜0.001、p＜0.001：レジャー、p＜0.001、p＜0.001：仕事・学校、p＜0.001、p＜0.001：人間関係、p＝0.050、p＝0.137：治療、p＜0.001、p＜0.001）。

表 2.7.6.45-11　DLQI（QOL）の総合スコア及び下位尺度（治療期 2 週後又は中止時の治療期開始日からの変化量に対する ANCOVA モデル）

治療期開始日からの変化量		統計量	投与群		
			プラセボ (N=94)	ルパタジン 10 mg (N=91)	ルパタジン 20 mg (N=91)
DLQI（QOL）の総合スコア		最小二乗平均 (95%信頼区間)	-2.2 (-3.1, -1.4)	-5.4 (-6.3, -4.5)	-5.4 (-6.3, -4.6)
		最小二乗平均の差 [a] (95%信頼区間)	－	-3.2 (-4.0, -2.3)	-3.2 (-4.0, -2.4)
		ANCOVA モデルによる群間比較 [b]	－	p＜0.001	p＜0.001
DLQI（QOL）の下位尺度	症状・感情	最小二乗平均 (95%信頼区間)	-0.9 (-1.2, -0.5)	-2.1 (-2.4, -1.8)	-2.1 (-2.5, -1.8)
		最小二乗平均の差 [a] (95%信頼区間)	－	-1.3 (-1.6, -1.0)	-1.3 (-1.6, -1.0)
		ANCOVA モデルによる群間比較 [b]	－	p＜0.001	p＜0.001
	日常活動	最小二乗平均 (95%信頼区間)	-0.6 (-0.9, -0.4)	-1.1 (-1.4,-0.9)	-1.2 (-1.4, -0.9)
		最小二乗平均の差 [a] (95%信頼区間)	－	-0.5 (-0.8, -0.3)	-0.6 (-0.8, -0.3)
		ANCOVA モデルによる群間比較 [b]	－	p＜0.001	p＜0.001
	レジャー	最小二乗平均 (95%信頼区間)	-0.2 (-0.4, 0.1)	-0.8 (-1.0, -0.5)	-0.8 (-1.1, -0.6)
		最小二乗平均の差 [a] (95%信頼区間)	－	-0.6 (-0.8, -0.4)	-0.7 (-0.9, -0.4)
		ANCOVA モデルによる群間比較 [b]	－	p＜0.001	p＜0.001
	仕事・学校	最小二乗平均 (95%信頼区間)	-0.4 (-0.6, -0.3)	-0.9 (-1.1, -0.7)	-0.9 (-1.0, -0.7)
		最小二乗平均の差 [a] (95%信頼区間)	－	-0.5 (-0.6, -0.3)	-0.5 (-0.6, -0.3)
		ANCOVA モデルによる群間比較 [b]	－	p＜0.001	p＜0.001
	人間関係	最小二乗平均 (95%信頼区間)	-0.1 (-0.2, -0.1)	-0.2 (-0.3, -0.1)	-0.2 (-0.3, -0.1)
		最小二乗平均の差 [a] (95%信頼区間)	－	-0.1 (-0.2, 0.0)	-0.1 (-0.1, 0.0)
		ANCOVA モデルによる群間比較 [b]	－	p = 0.050	p = 0.137
	治療	最小二乗平均 (95%信頼区間)	-0.1 (-0.2, 0.0)	-0.3 (-0.4, -0.2)	-0.3 (-0.4, -0.2)
		最小二乗平均の差 [a] (95%信頼区間)	－	-0.2 (-0.3, -0.1)	-0.2 (-0.3, -0.1)
		ANCOVA モデルによる群間比較 [b]	－	p＜0.001	p＜0.001

a：ルパタジン 10 mg 群とプラセボ群の差、ルパタジン 20 mg 群とプラセボ群の差を算出した。

b：ルパタジン 10 mg 群とプラセボ群、ルパタジン 20 mg 群とプラセボ群の群間比較。

［5.3.5.1.1u-sp 表 11.4-20、表 11.4-21、表 11.4-22、表 11.4-23、表 11.4-24、表 11.4-25、表 11.4-26 を改変］

③　部分集団の検討

年齢区分による部分集団解析（治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量）の結果を表 2.7.6.45-12 に示す。

年齢区分における解析において、全集団と異なる傾向は認められなかった。

表 2.7.6.45-12　部分集団解析（治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量）

治療期 2 週目のベースラインからの変化量					
部分集団の項目	区分	統計量	投与群		
			プラセボ	ルパタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg
年齢区分	12～17 歳	例数	4	4	7
		平均値（標準偏差）	-1.705　（1.464）	-2.274　（1.403）	-3.467　（1.692）
		中央値	-2.286	-2.190	-4.000
		最小値：最大値	-2.71:0.47	-4.05:-0.67	-5.00:-0.53
	18～64 歳	例数	89	87	83
		平均値（標準偏差）	-1.135　（1.673）	-3.387　（1.626）	-3.286　（1.809）
		中央値	-0.905	-3.429	-3.667
		最小値：最大値	-6.67:2.43	-7.00:0.71	-8.00:0.57

［5.3.5.1.1u-sp 表 11.4-31 を改変］

4）　安全性の結果

①　有害事象及び副作用

有害事象の発現状況を表 2.7.6.45-13、副作用の発現状況を表 2.7.6.45-14 に示す。

有害事象の発現率はプラセボ群 8.5%（8/94 例 12 件）、ルパタジン 10 mg 群 20.9%（19/91 例 27 件）、ルパタジン 20 mg 群 17.4%（16/92 例 17 件）に認められた。副作用はプラセボ群 2.1%（2/94 例 4 件）、ルパタジン 10 mg 群 13.2%（12/91 例 17 件）、ルパタジン 20 mg 群 9.8%（9/92 例 10 件）に認められた。いずれかの群において 2%以上の発現率を示した有害事象は鼻咽頭炎、血中 CK 増加及び傾眠であった。また、いずれかの群において 2%以上の発現率を示した副作用は傾眠で、ルパタジン 10 mg 群 11.0%（10/91 例 10 件）、ルパタジン 20 mg 群 9.8%（9/92 例 9 件）であった。プラセボ群では認められなかった。なお、ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群の傾眠の発現率は同様であった。

有害事象の重症度は Grade 1 及び Grade 2 のみで、Grade 1 の有害事象の発現率がプラセボ群 5.3%（5/94 例 9 件）、ルパタジン 10 mg 群 19.8%（18/91 例 26 件）、ルパタジン 20 mg 群 14.1%（13/92 例 14 件）で、Grade 2 がプラセボ群 3.2%（3/94 例 3 件）、ルパタジン 10 mg 群 1.1%（1/91 例 1 件）、ルパタジン 20 mg 群 3.3%（3/92 例 3 件）であった。Grade 2 と判断された有害事象は、プラセボ群で 3 例 3 件（単純ヘルペス、鼻咽頭炎、咽頭炎の各 1 例 1 件）、ルパタジン 10 mg 群で 1 例 1 件（月経困難症 1 例 1 件）、ルパタジン 20 mg 群で 3 例 3 件（齲歯 1 例 1 件、鼻咽頭炎 2 例 2 件）であった。

投与中止に至った有害事象はルパタジン 10 mg 群 2.2%（2/91 例 2 件）、ルパタジン 20 mg 群 2.2%（2/92 例 3 件）で、傾眠 2 例 2 件（ルパタジン 10 mg 群及びルパタジン 20 mg 群で各 1 例 1 件）、浮動性めまい 1 例 1 件（ルパタジン 20 mg 群）、月経困難症 1 例 1 件（ルパタジン 10 mg 群）、鼻咽頭炎 1 例 1 件（ルパタジン 20 mg 群）であった。ルパタジン 20 mg 群の傾眠の 1 例は浮動性めまいの 1 例と同一症例であった。そのうち、治験薬との因果関係「有」は傾眠 2 例 2 件（ルパタジン 10 mg 群及びルパタジン 20 mg 群で各 1 例 1 件）、浮動性めまい 1 例 1 件（ルパタジン 20 mg 群）で、重症度は全て Grade 1 で処置なく回復した。

治験期間をとおして、Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び重要な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.45-13　有害事象の発現状況（1/2）

	投与群					
	プラセボ (N = 94)		ルパタジン 10 mg (N = 91)		ルパタジン 20 mg (N = 92)	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	12	8 （8.5%）	27	19 （20.9%）	17	16 （17.4%）
SOC　PT	—	—	—	—	—	—
胃腸障害	2	2 （2.1%）	3	2 （2.2%）	1	1 （1.1%）
腹部不快感	1	1 （1.1%）	2	1 （1.1%）	0	0 （0.0%）
腹痛	0	0 （0.0%）	1	1 （1.1%）	0	0 （0.0%）
齲歯	0	0 （0.0%）	0	0 （0.0%）	1	1 （1.1%）
下痢	1	1 （1.1%）	0	0 （0.0%）	0	0 （0.0%）
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1 （1.1%）	1	1 （1.1%）	1	1 （1.1%）
倦怠感	1	1 （1.1%）	0	0 （0.0%）	1	1 （1.1%）
末梢性浮腫	0	0 （0.0%）	1	1 （1.1%）	0	0 （0.0%）
感染症および寄生虫症	6	5 （5.3%）	2	2 （2.2%）	3	3 （3.3%）
単純ヘルペス	1	1 （1.1%）	0	0 （0.0%）	0	0 （0.0%）
鼻咽頭炎	3	3 （3.2%）	1	1 （1.1%）	3	3 （3.3%）
咽頭炎	1	1 （1.1%）	0	0 （0.0%）	0	0 （0.0%）
扁桃炎	0	0 （0.0%）	1	1 （1.1%）	0	0 （0.0%）
癜風	1	1 （1.1%）	0	0 （0.0%）	0	0 （0.0%）
臨床検査	3	1 （1.1%）	7	4 （4.4%）	1	1 （1.1%）
ALT 増加	1	1 （1.1%）	1	1 （1.1%）	0	0 （0.0%）
AST 増加	1	1 （1.1%）	1	1 （1.1%）	0	0 （0.0%）
血中 CPK 増加	0	0 （0.0%）	2	2 （2.2%）	0	0 （0.0%）
血中尿素増加	0	0 （0.0%）	1	1 （1.1%）	0	0 （0.0%）
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1 （1.1%）	0	0 （0.0%）	0	0 （0.0%）
尿中ブドウ糖陽性	0	0 （0.0%）	0	0 （0.0%）	1	1 （1.1%）
肝機能検査異常	0	0 （0.0%）	1	1 （1.1%）	0	0 （0.0%）
リンパ球形態異常	0	0 （0.0%）	1	1 （1.1%）	0	0 （0.0%）

MedDRA/J Ver.18.1

表 2.7.6.45-13　有害事象の発現状況（2/2）

	投与群					
	プラセボ (N = 94)		ルパタジン 10mg (N = 91)		ルパタジン 20mg (N = 92)	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
筋骨格系および結合組織障害	0	0 （0.0%）	1	1 （1.1%）	0	0 （0.0%）
関節痛	0	0 （0.0%）	1	1 （1.1%）	0	0 （0.0%）
神経系障害	0	0 （0.0%）	10	10 （11.0%）	10	9 （9.8%）
浮動性めまい	0	0 （0.0%）	0	0 （0.0%）	1	1 （1.1%）
傾眠	0	0 （0.0%）	10	10 （11.0%）	9	9 （9.8%）
生殖系および乳房障害	0	0 （0.0%）	1	1 （1.1%）	0	0 （0.0%）
月経困難症	0	0 （0.0%）	1	1 （1.1%）	0	0 （0.0%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0 （0.0%）	1	1 （1.1%）	0	0 （0.0%）
口腔咽頭痛	0	0 （0.0%）	1	1 （1.1%）	0	0 （0.0%）
皮膚および皮下組織障害	0	0 （0.0%）	1	1 （1.1%）	1	1 （1.1%）
異汗性湿疹	0	0 （0.0%）	1	1 （1.1%）	0	0 （0.0%）
湿疹	0	0 （0.0%）	0	0 （0.0%）	1	1 （1.1%）

MedDRA/J Ver.18.1

［5.3.5.1.1u-sp 表 12.2-2 を改変］

表 2.7.6.45-14　副作用の SOC 及び PT 区分での発現状況

	投与群					
	プラセボ (N = 94)		ルパタジン 10 mg (N = 91)		ルパタジン 20 mg (N = 92)	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	4	2 （2.1%）	17	12 （ 13.2%）	10	9 （9.8%）
SOC　PT	—	—	—	—	—	—
胃腸障害	1	1 （1.1%）	0	0 （0.0%）	0	0 （0.0%）
腹部不快感	1	1 （1.1%）	0	0 （0.0%）	0	0 （0.0%）
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1 （1.1%）	1	1 （1.1%）	0	0 （0.0%）
倦怠感	1	1 （1.1%）	0	0 （0.0%）	0	0 （0.0%）
末梢性浮腫	0	0 （0.0%）	1	1 （1.1%）	0	0 （0.0%）
臨床検査	2	1 （1.1%）	6	3 （3.3%）	0	0 （0.0%）
ALT 増加	1	1 （1.1%）	1	1 （1.1%）	0	0 （0.0%）
AST 増加	1	1 （1.1%）	1	1 （1.1%）	0	0 （0.0%）
血中 CPK 増加	0	0 （0.0%）	1	1 （1.1%）	0	0 （0.0%）
血中尿素増加	0	0 （0.0%）	1	1 （1.1%）	0	0 （0.0%）
肝機能検査異常	0	0 （0.0%）	1	1 （1.1%）	0	0 （0.0%）
リンパ球形態異常	0	0 （0.0%）	1	1 （1.1%）	0	0 （0.0%）
神経系障害	0	0 （0.0%）	10	10 （11.0%）	10	9 （9.8%）
浮動性めまい	0	0 （0.0%）	0	0 （0.0%）	1	1 （1.1%）
傾眠	0	0 （0.0%）	10	10 （11.0%）	9	9 （9.8%）

MedDRA/J Ver.18.1

［5.3.5.1.1u-sp 表 12.2-14 を引用］

有害事象の発現状況について年齢区分（12～17 歳／18～64 歳）で部分集団解析を実施した結果、小児（12～17 歳）の投与例数は 1 群 4～7 例で発現した有害事象は 1 件、Grade 1 の倦怠感（ルパタジン 20 mg 群）のみであり、因果関係「無」と判断された。

② 臨床検査

有害事象と判断された臨床検査異常値については表 2.7.6.45-13 に示す。

③ バイタルサイン

バイタルサインにおいて、臨床的に問題とすべき所見は認められなかった。

（3） 結論

有効性の主要評価項目である治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量、副次評価項目である治療期 2 週目以外の総そう痒スコアのベースラインからの変化量、及び治療期 2 週目のそう痒及び膨疹数スコア及び各症状スコア、患者又は医師の全般的印象、DLQI の総合スコアにおいて、ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群ともプラセボ群に対して有意な改善が認められた。また、年齢区分における部分集団において、治療期 2 週目の総そう痒スコアはベースラインから同様に減少しており、小児と成人における本剤の有効性に使用上留意すべき程の違いはないものと判断された。

安全性に関しては、発現した有害事象の重症度はいずれも Grade 2 以下、副作用は全て Grade 1 であり、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び重要な有害事象は認められなかった。有害事象や副作用の発現件数・頻度や重症度においてはルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群で同様であった。また、部分集団解析結果から、小児において、有害事象の発現に臨床的に問題となる傾向は確認されなかった。

以上より、本剤は慢性蕁麻疹患者に対する新たな第二世代抗ヒスタミン薬として有用な薬剤であると考えられた。また、有効性及び安全性においてルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群に明らかな違いはなく、小児と成人においても大きな違いがなかったことより、本剤の最適な用量は 10 mg であるが、20 mg までの増量は可能であると考察した。

2.7.6.46 CU 患者に複数用量のルパタジンを 4 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定、並行群間比較試験（試験番号 IC02RUP/II/[redacted]、資料番号 5.3.5.1.2u-sp、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	慢性蕁麻疹患者に複数用量のルパタジンを 4 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量設定、並行群間比較試験
試験番号	IC02RUP/II/[redacted]
目的	主要目的： CU に対するルパタジンの有効性及び至適用量、耐用量を評価する。 副次目的： ・ ルパタジンの安全性及び忍容性をプラセボと比較検討する。 ・ 安全性を有害事象、臨床検査値及び身体所見により評価する。
試験デザイン	II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定、並行群間比較
患者数	全被験者数：303 例 無作為化：283 例 解析時： 有効性 ITT 解析：277 例 有効性 PP 解析：258 例
対象患者	選択基準 ・ 12～65 歳の男女 ・ Day 0 前 6 週間に 1 週間に 3 日以上の活動性 CU（膨疹を伴う蕁麻疹）の記録された既往歴のある者（血管性浮腫の有無は問わない） ・ 組入れ前 1 週間に 3 日以上（連日でなくても良い）の活動性 CU（中等度のそう痒であるスコア 2 以上）があり、この 3 日間の中等度のそう痒の合計スコアが 6 以上の患者 ・ スクリーニング時に生化学検査及び血液検査の結果が治験責任医師等に許容可能範囲内と判断された患者 ・ 同意文書に署名した患者 除外基準 ・ 他の疾患（ホジキン病／血管炎／エリテマトーデス／肝炎）に関連した CU

	· CU に対する全身性又は局所性の薬物治療中である者又はウォシュアウト期間中に以下の薬物治療を行った患者 - H_1 受容体拮抗薬 : フェキソフェナジン（Day 0 前 10 日間）、ロラタジン、セチリジン、ヒドロキシジン、ジフェンヒドラミン、シプロヘプタジン等。（Day 0 前 3 日間） - H_2 受容体拮抗薬 : シメチジン、ラニチジン、ファモチジン（Day 0 前 2 日間） - H_1 及び H_2 受容体拮抗薬 : ドキセピン（Day 0 前 7 日間） - ロイコトリエン受容体拮抗薬 : ザフィルルカスト、モンテルカスト（Day 0 前 4 日間） - ステロイド製剤 : プレドニゾン、メチルプレドニゾロン（Day 0 前 7 日間） - 三環系抗うつ薬 : イミプラミン、アミトリプチリン（Day 0 前 30 日間） ウォシュアウト期間開始前までにインフォームドコンセントに署名されていること。 · 寒気、熱気又は日光による物理的な蕁麻疹を有する患者 · コリン性蕁麻疹を有する患者 · ケトコナゾール、エリスロマイシン又は三環系抗うつ薬（例 イミプラミン、アミトリプチン等）のような CYP P450 の CYP3A4 阻害剤を服用中の患者 · 原因の判明している蕁麻疹（例：薬剤、虫刺され、食物等） · 抗ヒスタミン治療が無効の患者 · 精神疾患、血管疾患、肝疾患、神経疾患、内分泌疾患又はその他の重大な全身性疾患のある患者 · 妊婦又は授乳婦 · 臨床的に重要な心臓の異常又は心拍数の病理学的変化を有する患者 · 薬剤効果又は有効性評価項目に影響を及ぼす薬物を使用している患者 · 職業上、危険を伴う機械操作や自動車運転を行う患者 · 遺伝性血管性浮腫又は単独の皮膚描記症の患者 · 寄生虫に起因する疾病のある患者

治験薬及び投与方法	ルパタジン（以下特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基を示す） 剤型：5、10、20 mg 錠（フマル酸塩として 6.4、12.8、25.6 mg） 投与経路：経口投与 投与方法：1 日 1 回 1 錠投与 ロット番号：0102（フランス）、0203（ハンガリー、ルーマニア、アルゼンチン） プラセボ 剤型：錠剤 投与経路：経口投与 投与方法：1 日 1 回 1 錠投与 ロット番号：0102（フランス）、0203（ハンガリー、ルーマニア、アルゼンチン）
試験方法	試験計画を表 2.7.6.46-1 に示す。 被験者は、被験薬（ルパタジン 5、10、20 mg）及び対照薬（プラセボ）に割り付けられ、治験期間中はスクリーニング期間の後に設けられた 3 回の Visit に来院した。 被験薬： ルパタジン錠（5、10、20 mg）を 1 日 1 回空腹時にコップ 1 杯の水で 28 日間経口投与する。ただし、Visit 1 は来院後直ちに服用した。 対照薬： プラセボ錠を 1 日 1 回空腹時にコップ 1 杯の水で 28 日間経口投与する。ただし、Visit 1 は来院後直ちに服用した。
投与期間	4 週間
評価項目及び評価方法	＜有効性評価項目＞ 主要評価項目： 4 週間後の MPS の変化量を用いて CU の症状の頻度と重症度を比較した。 被験者は、毎朝（投与直前）と就寝時の 1 日 2 回、過去 12 時間のそう痒の重症度を、以下の基準に従って評価した。 0＝症状なし 1＝軽度（不快な症状や煩わしい症状がない） 2＝中等度（不快な症状や煩わしい症状がある） 3＝重症（極めて不快な症状があり、明らかに睡眠や日常活動に

	支障がある） 4＝極めて重症（受診が必要） 副次評価項目： 4 週間後の MNW スコア、MTSS（MPS 及び MNW の合計により算出）及び蕁麻疹症状による睡眠や日常活動への支障のベースラインからの変化量を評価した。 膨疹数スコア： 0＝膨疹数が 0 の場合 1＝膨疹数が 1 から 5 個の場合 2＝膨疹数が 6 から 15 個の場合 3＝膨疹数が 16 から 25 個の場合 4＝膨疹数が 25 個超 睡眠や日常活動の支障： 0＝支障なし 1＝軽度の支障あり 2＝中等度の支障あり 3＝重度の支障あり 医師及び患者の全般的印象を Day 14（Visit 2）及び Day 28（Visit 3／治験終了時）に実施した。 全般的印象は医師又は被験者がベースライン時の重症度と比較し、Day 14 及び Day 28 に以下の基準に基づき評価した。 0＝治験開始前より悪化 1＝治験開始前と症状に変化なし 2＝治験開始前よりわずかに改善 3＝治験開始前より改善 4＝治験開始前より顕著な改善 ＜安全性評価項目＞ 有害事象、臨床検査及びバイタルサイン

解析方法	症例数の設計： 検出力を 80%及び有意水準を 5%と設定し、標準偏差を 0.9 及び脱落率を 20%と仮定したとき、主要有効性項目の群間差として 0.5 以上を検出するための症例数として各群 62 例、全体で 248 例を設定した。 解析方法： 有効性の解析対象集団は ITT 及び PP 解析対象集団とした。 有効性： 主要評価項目： 4 週間の投与期間を通して、MPS の投与群間差を評価した。等分散性が成り立つ前提のもとで、実施医療機関、治療群及びそれらの交互作用を含む ANOVA モデルを用いて主要測定値を解析した。有意差が認められた場合、事後的に補正法を用いて、投与群間の対比較を実施した。分散の不均一性や非正規性を検出するために本モデルの残差を検討した。 差異推定法に影響する人口統計学的変数又はベースライン特性において、ベースライン時の異質性が存在する場合、補正分析を実施した。 分散が等しくない場合は、Kruskall-Wallis 検定等の元値順位変換（Rank transformation）又はノンパラメトリック検定を適用した。 副次評価項目： カテゴリカルデータの場合、カイ二乗検定を用い、データ数が少ない場合は、Fisher の直接確率検定を用いることとした。 連続変数の場合、ANOVA を用い、データ数が少ない場合は、Kruskall-Wallis 検定を用いることとした。 <u>安全性：</u> 有害事象は、LLT、SOC、重症度（軽度、中等度、重度）及び重篤性別に分類して示した。有害事象の有無についてカイ二乗検定を用いて評価した。データ数が少ない場合、Fisher の直接確率検定を用いた。
試験実施施設	46 施設（フランス、アルゼンチン、ハンガリー、ルーマニア）
試験実施期間	最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.46-1　試験計画

		Period 1			Period 2	
VISITS Day	Screening (V_0) (-7/-3, -1)	V_1 0	- (1-13)	V_2 14 (±3)	- 14-27	V_3 28 (±3)
History of ClU	X					
Informed consent	X					
Delivery of screening card	X					
Physical examination	X					X
Demographic data	X					
Lab test (Include a pregnancy test [a])	X					X
Patient Diary Delivery		X				
Symptoms assessment		X		X		X
Inclusion and non-inclusion criteria check	X	X				
Medication delivery administration		X		X		
Efficacy assessment by investigator and patient				X		X
Recording of adverse events/Concomitant medication/Compliance				X		X
Patient Diary						
Recording of symptoms		X	X	X	X	X
Recording of adverse events			X	X	X	X

a：Only female of childbearing age.

［5.3.5.1.2u-sp：9.5.3 項 Table を引用］

（2） 被験者の内訳

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.46-1 に示す。

本治験では 303 例の被験者がスクリーニング検査を実施し、283 例がルパタジン 5 mg 群、ルパタジン 10 mg 群、ルパタジン 20 mg 群及びプラセボ群にランダムに割り付けられた。

ルパタジン 5 mg 群に割り付けられた 70 例のうち、55 例が治験薬投与を完了した。治験薬投与を中止した 15 例の中止理由は、効果不十分（9 例）、被験者からの申し出（3 例）及びその他（3 例）であった。

ルパタジン 10 mg 群に割り付けられた 74 例のうち、69 例が治験薬投与を完了した。治験薬投与を中止した 5 例の中止理由は、効果不十分（3 例）及び治験薬の割付間違い（2 例）であった。

ルパタジン 20 mg 群に割り付けられた 70 例のうち、62 例が治験薬投与を完了した。治験薬投与を中止した 8 例の中止理由は、有害事象（1 例）、効果不十分（3 例）、被験者からの申し出（1 例）及びその他（3 例）であった。

プラセボ群に割り付けられた 69 例のうち、58 例が治験薬投与を完了した。治験薬投与を中止した 11 例の中止理由は、効果不十分（10 例）及び被験者からの申し出（1 例）であった。

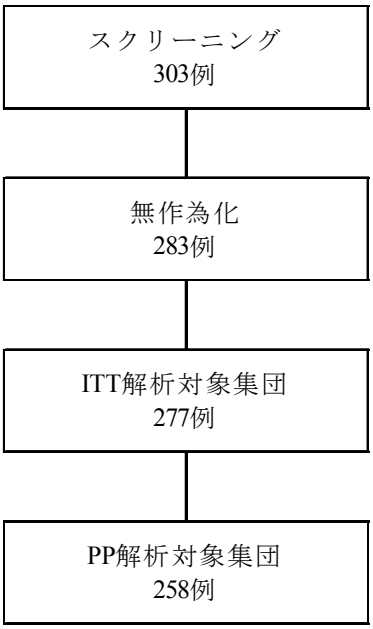


図 2.7.6.46-1　被験者の内訳

［5.3.5.1.2u-sp：10.1 項 Table を改変］

本治験の組入れ基準、被験者管理又は評価に関する重大な逸脱は 43 件認められた。その内訳は、組入れ基準不適合（20 件）、誤った治験薬又は用量での服用（5 件）及び併用禁止薬／併用禁止療法の使用（18 件）であった。

2)　解析対象集団

安全性解析対象集団は、無作為化された 283 例とした。このうち、MPS 変化量のデータが得られなかった 5 例を含む 6 例を除いた 277 例を ITT 解析対象集団とした。さらに、重大な逸脱を含む理由により 19 例を ITT 解析対象集団から除外し、258 例を PP 解析対象集団とした。

表 2.7.6.46-2　解析対象集団の内訳

	ルパタジン 5 mg 群		ルパタジン 10 mg 群		ルパタジン 20 mg 群		プラセボ群		合計	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
安全性解析対象集団	70	100	74	100	70	100	69	100	283	100
ITT 解析対象集団	68	97.14	73	98.65	67	95.71	69	100	277	97.88
PP 解析対象集団	64	91.43	66	89.19	64	91.43	64	92.75	258	91.17
合計	70	100	74	100	70	100	69	100	283	100

[5.3.5.1.2u-sp Table 1 を改変]

(3)　人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.46-3 に示す。

PP 解析対象集団のルパタジン 5 mg 群、ルパタジン 10 mg 群、ルパタジン 20 mg 群及びプラセボ群の年齢（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 38.31 ± 12.82、39.23 ± 11.52、36.25 ± 12.85 及び 37.47 ± 13.41 歳であった。各群の女性被験者はそれぞれ 47 例（73.4%）、49 例（74.2%）、41 例（64.1%）及び 49 例（76.6%）であり、いずれの群も白色人種がその多くを占めた。

表 2.7.6.46-3　人口統計学的特性（PP 解析対象集団）

		ルパタジン 5 mg 群	ルパタジン 10 mg 群	ルパタジン 20 mg 群	プラセボ群	合計
組入れ時の年齢	例数	64	66	64	64	258
	平均値	38.31	39.23	36.25	37.47	37.83
	標準偏差	12.82	11.52	12.85	13.41	12.64
	最小値	14.00	16.00	13.00	16.00	13.00
	最大値	62.00	64.00	65.00	71.00	71.00
	第 1 四分位	26.00	31.00	25.50	27.50	28.00
	中央値	39.00	39.00	34.50	36.50	38.00
	第 3 四分位	49.00	47.00	45.00	46.50	47.00
女性	例数	47	49	41	49	186
	%	73.44	74.24	64.06	76.56	72.09
男性	例数	17	17	23	15	72
	%	26.56	25.76	35.94	23.44	27.91
白色人種	例数	61	64	62	63	250
	%	95.31	96.97	96.88	98.44	96.90
白色人種以外	例数	3	2	2	1	8
	%	4.69	3.03	3.13	1.56	3.10
合計	例数	64	66	64	64	258
	%	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

[5.3.5.1.2u-sp Table 5 を改変]

（4） 有効性の結果

1） 主要評価項目：MPS の変化量

MPS の変化量の解析結果を表 2.7.6.46-4 に示す。

ルパタジン 10 mg 群及びルパタジン 20 mg 群の 4 週間後の平均 MPS（主要評価項目）は、プラセボ群の変化量である-1.15 と比べ有意に低下し、その変化量はそれぞれ-1.52 及び-1.82 であった（$p<0.020$ 及び $p<0.001$）。この変化量に伴う蕁麻疹の重症度の低下率は、プラセボ群、ルパタジン 5 mg 群、ルパタジン 10 mg 群及びルパタジン 20 mg 群でそれぞれ 46.6%、51.3%、62.1%及び 71.9%であった。本評価項目におけるルパタジン 10 mg 群及びルパタジン 20 mg 群の効果は、治験期間を通して維持された（図 2.7.6.46-2 参照）。

表 2.7.6.46-4　MPS の変化量の解析結果（PP 解析対象集団）

	ルパタジン 5 mg 群		ルパタジン 10 mg 群		ルパタジン 20 mg 群		プラセボ群	
	最小二乗平均	平均変化率（%）	最小二乗平均	平均変化率（%）	最小二乗平均	平均変化率（%）	最小二乗平均	平均変化率（%）
Day 1 の蕁麻疹の重症度（baseline）	2.555333	－	2.443136	－	2.531109	－	2.478976	－
MPS の変化量（4 週間）	-1.310224	-51.27	-1.515993	-62.05	-1.819086	-71.87	-1.154923	-46.59
MPS の変化量（1 週目）	-1.247151	-48.81	-1.339369	-54.82	-1.602556	-63.31	-0.979622	-39.52
MPS の変化量（2 週目）	-1.293147	-50.61	-1.552715	-63.55	-1.871943	-73.96	-1.299899	-52.44
MPS の変化量（3 週目）	-1.326317	-51.9	-1.584002	-64.83	-1.89844	-75	-1.211856	-48.89
MPS の変化量（4 週目）	-1.359457	-53.2	-1.582747	-64.78	-1.87718	-74.16	-1.21969	-45.26
MPS の変化量（Day 1～14）	-1.270149	-49.71	-1.446042	-59.19	-1.737249	-68.64	-1.13976	-45.98
MPS の変化量（Day 1～21）	-1.288871	-50.44	-1.492028	-61.07	-1.79098	-70.76	-1.163792	-46.95

		p 値（モデル解析）			p 値（対比較）					
	併合標準偏差	線形性	投与群	国	P vs 5 mg	P vs 20 mg	P vs 10 mg	5 mg vs 20 mg	5 mg vs 10 mg	20 mg vs 10 mg
MPS の変化量（4 週間）	0.8805	＜0.0001	0.0002	0.0583	0.3203	＜0.0001	0.0202	0.0012	0.1843	0.0509
MPS の変化量（1 週目）	－	＜0.0001	0.0002	0.0295	0.0587	＜0.0001	0.0105	0.0121	0.5095	0.0604
MPS の変化量（2 週目）	－	＜0.0001	0.0008	0.1159	0.9667	0.0005	0.1153	0.0004	0.1060	0.0470
MPS の変化量（3 週目）	－	＜0.0001	0.0005	0.0569	0.5113	0.0001	0.0318	0.0011	0.1364	0.0693
MPS の変化量（4 週目）	－	＜0.0001	0.0003	0.0638	0.1903	＜0.0001	0.0104	0.0045	0.2140	0.1001
MPS の変化量（Day 1～14）	－	＜0.0001	0.0004	0.0544	0.3754	＜0.0001	0.0363	0.0016	0.2280	0.0464
MPS の変化量（Day 1～21）	－	＜0.0001	0.0003	0.0515	0.4108	＜0.0001	0.0300	0.0011	0.1782	0.0479

P：プラセボ群、5 mg：ルパタジン 5 mg 群
10 mg：ルパタジン 10 mg 群、20 mg：ルパタジン 20 mg 群

［5.3.5.1.2u-sp Table 6 を改変］

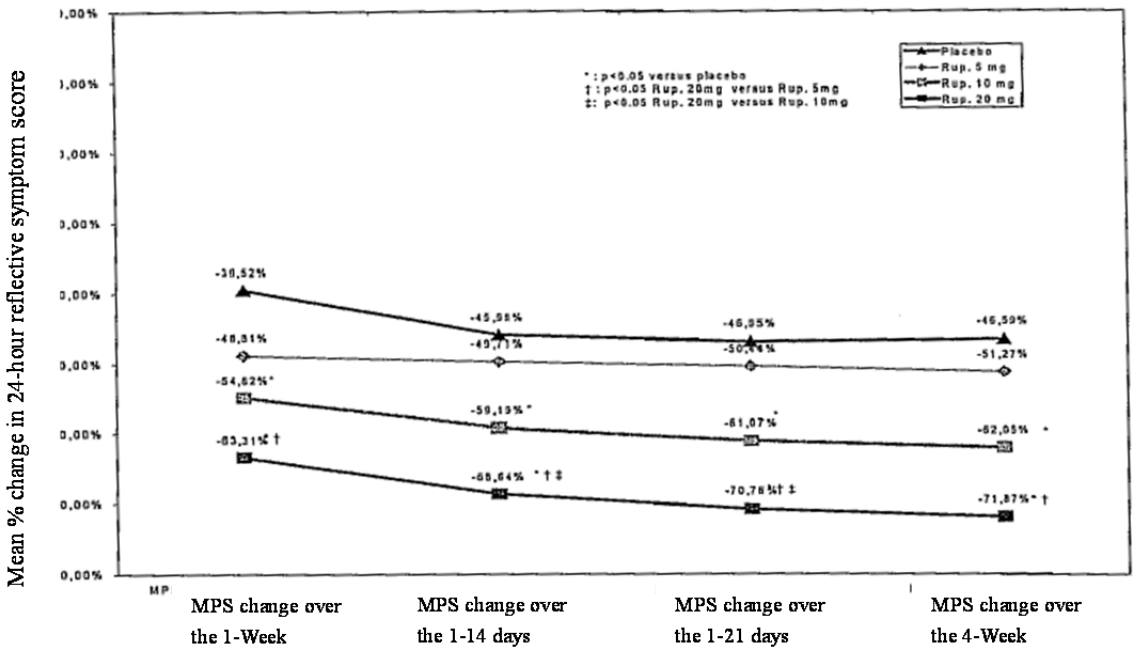


図 2.7.6.46-2 毎日の症状スコアの 4 週間の平均変化率

[5.3.5.1.2u-sp Fig. 1 を改変]

2) 副次評価項目

① MNW の変化量

MNW の変化量の解析結果を表 2.7.6.46-5 に示す。

4 週間の MNW のスコア変化量では、ルパタジンの各用量群とプラセボ群との間に有意差はなかった。各評価時点における全投与群間での膨疹の抑制率の比較では、3 週目のルパタジン 20 mg 群の MNW の変化量にのみ、プラセボ群との間に有意差が認められた（$p<0.021$）。しかし、4 週目及び 1 週目の MNW の変化量は有意水準には達しなかった。

表 2.7.6.46-5　MNW の変化量の解析結果（PP 解析対象集団）

	ルパタジン 5 mg 群		ルパタジン 10 mg 群		ルパタジン 20 mg 群		プラセボ群	
	最小二乗平均	平均変化率（%）	最小二乗平均	平均変化率（%）	最小二乗平均	平均変化率（%）	最小二乗平均	平均変化率（%）
Day 1 の膨疹数（ベースライン）	1.9537	－	2.0354	－	1.9925	－	2.1011	－
MNW の変化量（4 週間）	-0.660404	-33.80	-0.896997	-44.07	-1.115853	-56.00	-0.639823	-30.45
MNW の変化量（1 週目）	-0.602292	-30.83	-0.690394	-33.92	-0.88922	-44.63	-0.466422	-22.20
MNW の変化量（2 週目）	-0.649909	-33.27	-0.929047	-45.64	-1.155797	-58.01	-0.744175	-35.42
MNW の変化量（3 週目）	-0.653252	-33.44	-0.99145	-48.71	-1.191187	-59.78	-0.672714	-32.02
MNW の変化量（4 週目）	-0.72374	-37.04	-0.96598	-47.46	-1.195358	-59.99	-0.655641	-31.20
MNW の変化量（Day 1～14）	-0.626125	-32.05	-0.809714	-39.78	-1.022399	-51.31	-0.60567	-28.83
MNW の変化量（Day 1～21）	-0.635146	-32.51	-0.870278	-42.76	-1.078762	-54.14	-0.628036	-29.89

	p 値（モデル解析）			p 値（対比較）					
	線形性	投与群	国	P vs 5 mg	P vs 20 mg	P vs 10 mg	5 mg vs 20 mg	5 mg vs 10 mg	20 mg vs 10 mg
MNW の変化量（4 週間）	0.0120	0.0752	0.5056	－	－	－	－	－	－
MNW の変化量（1 週目）	0.0246	0.4474	0.5056	－	－	－	－	－	－
MNW の変化量（2 週目）	0.0302	0.1053	0.8231	－	－	－	－	－	－
MNW の変化量（3 週目）	0.0079	0.0455	0.3330	0.9309	0.0215	0.1528	0.0170	0.1295	0.3696
MNW の変化量（4 週目）	0.0115	0.0818	0.4075	－	－	－	－	－	－
MNW の変化量（Day 1～14）	0.0249	0.1363	0.6575	－	－	－	－	－	－
MNW の変化量（Day 1～21）	0.0149	0.0865	0.5218	－	－	－	－	－	－

P：プラセボ群、5 mg：ルパタジン 5 mg 群
10 mg：ルパタジン 10 mg 群、20 mg：ルパタジン 20 mg 群

［5.3.5.1.2u-sp：11.4.1. 2 項 Table を改変］

② MTSS の変化量

MTSS の変化量を表 2.7.6.46-6 に示す。

4 週間及び毎週の評価時点における MTSS の変化量では、ルパタジン 20 mg 群及びプラセボ群との間に有意差が認められた（$p<0.001$）。また、1 週目及び 4 週目のルパタジン 10 mg 群でも、プラセボ群と比較し有意なスコアの変化が認められた（$p<0.039$ 及び $p<0.038$）。4 週間後の MTSS のベースラインからの低下量は、ルパタジン 20 mg 群（-2.93）及びルパタジン 10 mg 群（-2.41）で大きかった一方、ルパタジン 5 mg 群（-1.97）ではプラセボ群との間に有意差はなかった。

表 2.7.6.46-6　MTSS 変化量の解析結果（PP 解析対象集団）

	ルパタジン 5 mg 群		ルパタジン 10 mg 群		ルパタジン 20 mg 群		プラセボ群	
	最小二乗平均	平均変化率（%）	最小二乗平均	平均変化率（%）	最小二乗平均	平均変化率（%）	最小二乗平均	平均変化率（%）
Day 1 の MTSS（ベースライン）	4.50911	－	4.478577	－	4.523635	－	4.580139	－
MTSS の変化量（4 週間）	-1.970628	-43.70	-2.41299	-53.88	-2.934939	-64.88	-1.794746	-39.19
MTSS の変化量（1 週目）	-1.8494431	-41.02	-2.0297626	-45.32	-2.4917759	-55.08	-1.4460438	-31.57
MTSS の変化量（2 週目）	-1.9430556	-43.09	-2.4817614	-55.41	-3.0277392	-66.93	-2.0440735	-44.63
MTSS の変化量（3 週目）	-1.9795686	-43.90	-2.5754521	-57.51	-3.0896269	-68.30	-1.8845701	-41.15
MTSS の変化量（4 週目）	-2.0831968	-46.20	-2.5487266	-56.91	-3.0725376	-67.92	-1.7776098	-38.81
MTSS の変化量（Day 1～14）	-1.8962738	-42.05	-2.2557553	-50.37	-2.7596488	-61.01	-1.7454299	-38.11
MTSS の変化量（Day 1～21）	-1.9240176	-42.67	-2.3623065	-52.75	-2.8697417	-63.44	-1.7918286	-39.12

	p 値（モデル解析）			p 値（対比較）					
	線形性	投与群	国	P vs 5 mg	P vs 20 mg	P vs 10 mg	5 mg vs 20 mg	5 mg vs 10 mg	20 mg vs 10 mg
MTSS の変化量（4 週間）	0.0002	0.0022	0.2423	0.5863	0.0005	0.0543	0.0030	0.1679	0.1038
MTSS の変化量（1 週目）	0.0003	0.0034	0.1913	0.1571	0.0003	0.0393	0.0245	0.5228	0.1021
MTSS の変化量（2 週目）	0.0012	0.0055	0.5037	0.7649	0.0038	0.1917	0.0015	0.1085	0.1036
MTSS の変化量（3 週目）	0.0002	0.0022	0.1496	0.7904	0.0008	0.0519	0.0021	0.0934	0.1472
MTSS の変化量（4 週目）	0.0003	0.0038	0.1895	0.4163	0.0006	0.0383	0.0088	0.2119	0.1583
MTSS の変化量（Day 1～14）	0.0003	0.0046	0.3325	0.6192	0.0009	0.0906	0.0047	0.2327	0.0946
MTSS の変化量（Day 1～21）	0.0003	0.0027	0.2435	0.6736	0.0007	0.0674	0.0028	0.1595	0.1034

P：プラセボ群、5 mg：ルパタジン 5 mg 群
10 mg：ルパタジン 10 mg 群、20 mg：ルパタジン 20 mg 群

［5.3.5.1.2u-sp Table 8 を改変］

③　蕁麻疹による睡眠障害の平均変化量

睡眠障害に関する解析結果を表 2.7.6.46-7 に示す。

睡眠障害は、各 Visit で治験責任医師等から被験者へ直接質問を行うことにより評価が行われた。

4 週間の睡眠障害の変化について、ルパタジンの各用量群とプラセボ群との間に有意差はなかった。

表 2.7.6.46-7　睡眠障害に関する解析結果（PP 解析対象集団）

	ルパタジン 5 mg 群		ルパタジン 10 mg 群		ルパタジン 20 mg 群		プラセボ群	
	最小二乗平均	平均変化率（%）	最小二乗平均	平均変化率（%）	最小二乗平均	平均変化率（%）	最小二乗平均	平均変化率（%）
Day 1 の睡眠障害（ベースライン）	0.9787	－	1.1916	－	1.051	－	1.0961	－
MSL の変化量（4 週間）	-0.374213	-38.24	-0.705164	-59.18	-0.676343	-64.35	-0.482318	-44.00
MSL の変化量（1 週目）	-0.398093	-40.68	-0.614974	-51.61	-0.615055	-58.52	-0.468619	-42.75
MSL の変化量（2 週目）	-0.345661	-35.32	-0.665824	-55.88	-0.71503	-68.03	-0.567145	-51.74
MSL の変化量（3 週目）	-0.350991	-35.86	-0.782876	-65.70	-0.700398	-66.64	-0.471345	-43.00
MSL の変化量（4 週目）	-0.384707	-39.31	-0.731893	-61.42	-0.668996	-63.65	-0.428158	-39.06
MSL の変化量（Day 1～14）	-0.371677	-37.98	-0.641022	-53.80	-0.664687	-63.24	-0.512906	-46.79
MSL の変化量（Day 1～21）	-0.364599	-37.25	-0.691047	-57.99	-0.675142	-64.24	-0.499438	-45.57

MSL：睡眠障害スコアの平均

	p 値（モデル解析）		
	線形性	投与群	国
MSL の変化量（4 週間）	0.1069	0.1935	0.5256
MSL の変化量（1 週目）	0.2270	0.4866	0.0802
MSL の変化量（2 週目）	0.1912	0.1942	0.3424
MSL の変化量（3 週目）	0.0601	0.0781	0.8538
MSL の変化量（4 週目）	0.0808	0.1878	0.8809
MSL の変化量（Day 1～14）	0.1923	0.3148	0.1843
MSL の変化量（Day 1～21）	0.1273	0.2004	0.3726

注：対比較は実施しなかった。

[5.3.5.1.2u-sp Table 9 を改変]

④　蕁麻疹による日常活動への支障の平均変化量

日常活動への支障に関する解析結果を表 2.7.6.46-8 に示す。

日常活動への支障について、各 Visit で治験責任医師等から被験者へ直接質問を行うことにより評価が行われた。

4 週間の日常活動への支障の変化について、ルパタジンの各用量群とプラセボ群との間に有意差はなかった。

表 2.7.6.46-8　日常活動への支障に関する解析結果（PP 解析対象集団）

	ルパタジン 5 mg 群		ルパタジン 10 mg 群		ルパタジン 20 mg 群		プラセボ群	
	最小二乗平均	平均変化率（%）	最小二乗平均	平均変化率（%）	最小二乗平均	平均変化率（%）	最小二乗平均	平均変化率（%）
Day 1 の睡眠障害（ベースライン）	1.3164	－	1.4574	－	1.47	－	1.496	－
MACT の変化量（4 週間）	-0.720808	-54.76	-0.982377	-67.41	-1.050392	-71.46	-0.684726	-45.77
MACT の変化量（1 週目）	-0.715843	-54.38	-0.875138	-60.05	-0.950095	-64.63	-0.629271	-42.06
MACT の変化量（2 週目）	-0.738828	-56.12	-1.019544	-69.96	-1.115674	-75.90	-0.801213	-53.56
MACT の変化量（3 週目）	-0.699948	-53.17	-1.04026	-71.38	-1.060911	-72.17	-0.697359	-46.61
MACT の変化量（4 週目）	-0.742235	-56.38	-0.986667	-67.70	-1.044316	-71.04	-0.613803	-41.03
MACT の変化量（Day 1～14）	-0.719561	-54.66	-0.948536	-65.08	-10.33873	-70.33	-0.70896	-47.39
MACT の変化量（Day 1～21）	-0.713231	-54.18	-0.978784	-67.16	-1.045842	-71.15	-0.704052	-47.06

MACT：日常活動への支障を示すスコアの平均

	p 値（モデル解析）		
	線形性	投与群	国
MACT の変化量（4 週間）	0.0171	0.0988	0.0024
MACT の変化量（1 週目）	0.0434	0.2418	0.0007
MACT の変化量（2 週目）	0.0374	0.1390	0.0008
MACT の変化量（3 週目）	0.0191	0.0811	0.0050
MACT の変化量（4 週目）	0.0119	0.0822	0.0261
MACT の変化量（Day 1～14）	0.0325	0.1646	0.0008
MACT の変化量（Day 1～21）	0.0230	0.1167	0.0011

注：対比較は実施しなかった。

[5.3.5.1.2u-sp Table 10 を改変]

⑤　医師及び患者の全般的印象

医師及び患者の全般的印象を表 2.7.6.46-9 及び表 2.7.6.46-10 に示す。

医師の全般的印象は、「治験開始前より顕著に改善」がルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群で 18.18%及び 48.44%、「治験開始前より改善」がルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群で 40.91%及び 26.56%であった。ルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群では、治験責任医師等の評価において全般的な改善が認められた。

患者の全般的印象は、「治験開始前より顕著に改善」がルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群で 24.24%及び 48.44%、「治験開始前より改善」がルパタジン 10 mg 群及び 20 mg 群で 34.85%及び 25.00%であった。

表 2.7.6.46-9 医師の全般的印象（Visit 3）（PP 解析対象集団）

	ルパタジン 5 mg 群 例数 （%）	ルパタジン 10 mg 群 例数 （%）	ルパタジン 20 mg 群 例数 （%）	プラセボ群 例数 （%）	合計 例数 （%）
治験開始前より悪化	9 （14.06）	4 （6.06）	4 （6.25）	14 （21.88）	31 （12.02）
治験開始前と症状に変化なし	7 （10.94）	9 （13.64）	3 （4.69）	19 （29.69）	38 （14.73）
治験開始前よりわずかに改善	17 （26.56）	14 （21.21）	9 （14.06）	14 （21.88）	54 （20.93）
治験開始前より改善	19 （29.69）	27 （40.91）	17 （26.56）	6 （9.38）	69 （26.74）
治験開始前より顕著な改善	12 （18.75）	12 （18.18）	31 （48.44）	11 （17.19）	66 （25.58）
合計	64 （100.00）	66 （100.00）	64 （100.00）	64 （100.00）	258 （100.00）

カイ二乗検定 p＜0.0001

対比較（Fisher 最小有意差法）			
	p 値		
	ルパタジン 5 mg 群	ルパタジン 20 mg 群	プラセボ群
ルパタジン 20 mg 群	0.00588	－	－
プラセボ群	0.00824	＜0.001	－
ルパタジン 10 mg 群	0.4302	0.00530	＜0.001

［5.3.5.1.2u-sp Table 37 を改変］

表 2.7.6.46-10　患者の全般的印象（Visit 3）（PP 解析対象集団）

	ルパタジン 5 mg 群 例数　（%）	ルパタジン 10 mg 群 例数　（%）	ルパタジン 20 mg 群 例数　（%）	プラセボ群 例数　（%）	合計 例数　（%）
治験開始前より悪化	9　（14.06）	4　（6.06）	4　（6.25）	14　（21.88）	31　（12.02）
治験開始前と症状に変化なし	6　（9.38）	7　（10.61）	4　（6.25）	18　（28.13）	35　（13.57）
治験開始前よりわずかに改善	14　（21.88）	16　（24.24）	9　（14.06）	15　（23.44）	54　（20.93）
治験開始前より改善	20　（31.25）	23　（34.85）	16　（25.00）	7　（10.94）	66　（25.58）
治験開始前より顕著な改善	15　（23.44）	16　（24.24）	31　（48.44）	10　（15.63）	72　（27.91）
合計	64　（100.00）	66　（100.00）	64　（100.00）	64　（100.00）	258 （100.00）

カイ二乗検定 p＜0.0001

対比較（Fisher 最小有意差法）			
	p 値		
	ルパタジン 5 mg 群	ルパタジン 20 mg 群	プラセボ群
ルパタジン 20 mg 群	0.0514	－	－
プラセボ群	0.00617	＜0.001	－
ルパタジン 10 mg 群	0.6726	0.0664	＜0.001

［5.3.5.1.2u-sp Table 38 を改変］

（5）　安全性の結果

1）　有害事象

本治験期間中に 214 件の有害事象が発現し、ルパタジンの各用量群とプラセボ群との間に有意差はなかった。このうち治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は 95 件であった。また、全ての有害事象は回復した。

因果関係ありと判断された有害事象のうち、最も発現頻度の高かった事象は傾眠（24 件）及び頭痛（11 件）であった。プラセボ群、ルパタジン 5 mg 群、ルパタジン 10 mg 群及びルパタジン 20 mg 群における、傾眠の発現率はそれぞれ 2.9、4.3、5.4 及び 21.4%、頭痛の発現率はそれぞれ 4.4、2.9、4.1 及び 4.3%であった。その他の関連ありと判断された事象の発現率は、ルパタジンの各用量群とプラセボ群との間に差はなかった。

表 2.7.6.46-11　有害事象の PT 別発現率（いずれかの投与群で 3 件以上）

	ルパタジン 5 mg 群		ルパタジン 10 mg 群		ルパタジン 20 mg 群		プラセボ群	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
傾眠	4.00	5.71	4.00	5.41	15.00	21.43	4.00	5.80
頭痛	8.00	11.43	9.00	12.16	5.00	7.14	6.00	8.70
疲労	－	－	3.00	4.05	2.00	2.86	－	－

［5.3.5.1.2u-sp Table 99 を改変］

表 2.7.6.46-12　有害事象の PT 別発現率（治験薬との因果関係あり／いずれかの投与群で 3 件以上）

	ルパタジン 5 mg 群		ルパタジン 10 mg 群		ルパタジン 20 mg 群		プラセボ群	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
傾眠	3.00	4.29	4.00	5.41	15.00	21.43	2.00	2.90
頭痛	2.00	2.86	3.00	4.05	3.00	4.29	3.00	4.35

［5.3.5.1.2u-sp Table 18 を改変］

2)　死亡、その他の重篤な有害事象

本治験期間中に死亡は認められなかった。

重篤な有害事象はプラセボ群及びルパタジン 5 mg 群でそれぞれ 1 件認められ、そのうちルパタジン 5 mg 群の 1 件（CPK 上昇）は治験薬との因果関係ありと判断された。

当該被験者の Visit 0（治験開始前）の CPK の値は 54 UI/L（正常値：24～167 UI/L）であった。ルパタジン 5 mg を 28 日間服用後、治験薬投与終了翌日に Visit 3 のため来院し、治験終了時の血液検査を実施したところ CPK 及び AST の値がそれぞれ 2893 及び 62 UI/L（正常値：5～31 UI/L）を示した。治験薬投与終了 8 日後に再検査を実施し、CPK 及び AST の値が正常値に復したことを確認した（それぞれ 110 及び 19 UI/L）。心筋梗塞を示す心電図上の異常、並びに CPK 上昇に伴う徴候や症状は認められず、被験者から筋痛や胸痛の訴えもなかった。検査前に運動量の増加やアルコール摂取もなかったとの被験者の報告より、治験責任医師等は治験薬との因果関係を「おそらく関連あり」と判断した。

プラセボ群での重篤な有害事象は妊娠であり、被験者の判断により中絶が行われた。

3)　臨床検査

治験責任医師等により「おそらく関連あり」と判断された CPK 上昇（2893 UI/L）の有害事象を除き、いずれの臨床検査異常値も正常範囲をわずかに逸脱したものであり、臨床上問題となる所見ではないと判断された。

4)　バイタルサイン

本治験期間中に、臨床上問題となる所見は認められなかった。

(6)　全般的結論

CU 患者を対象とした本治験の結果から、MPS による評価においてルパタジン 20 mg 群及びルパタジン 10 mg 群は顕著な症状の改善を示した。ルパタジン 20 mg 群及びルパタジン 10 mg 群の抗そう痒効果は毎週の評価時点で持続が確認され、プラセボ群と比較し有意な MPS の低下を第 1 週目から示し速やかな効果発現が認められた。

副次評価項目の MNW では、3 週目のルパタジン 20 mg 群の MNW の変化量にのみ、プラセボ群との間に有意差が認められた（$p<0.022$）。

ルパタジン群の睡眠障害及び日常活動への支障について、ベースラインからの平均変化量は治験期間を通しプラセボ群との間に有意差はなかった。

ルパタジンのいずれの用量群も忍容性が認められ、プラセボと同様の安全性プロファイルを示した。

2.7.6.47 CU 患者にルパタジン 10 mg、20 mg 及びプラセボを 6 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験（試験番号 IC010RUP/3[redacted]、資料番号 5.3.5.1.3u-sp、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	慢性蕁麻疹患者にルパタジン 10 mg、20 mg 及びプラセボを 6 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
試験番号	IC010RUP/3[redacted]
目的	主要目的： ルパタジン 10 及び 20 mg を 4 週間投与したときの CU の症状に対する有効性を MPS の変化を指標として、プラセボと比較検討する。 副次目的： ルパタジン 10 及び 20 mg を 6 週間投与したときの CU の症状に対する有効性及び安全性をプラセボと比較検討する。
試験デザイン	III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間
患者数	全被験者数：400 例 無作為化：334 例 解析時： 安全性解析：334 例（100%） 有効性 ITT 解析：329 例（98.5%） 有効性 PP 解析：300 例（89.8%）
対象患者	選択基準 · 12～65 歳の男女 · 組入れ前 1 週間に 3 日以上（連日でなくても可）の活動性 CU（中等度のそう痒であるスコア 2 以上）があり、この 3 日間の中等度のそう痒の合計スコアが 6 以上の患者 · スクリーニング Visit 前 6 週間の間で 1 週間に 3 日間以上の活動性 CU（膨疹を伴う蕁麻疹）の記録された既往歴のある患者（血管浮腫の有無は問わない） · 組入れ時の 12 誘導心電図が許容範囲内でかつ、薬又は疾患の影響がなく、Bazzet 法で補正した QTc（msec）が正常（延長していない）の患者（男性で 430 msec 未満、女性で 450 msec 未満を正常とする） · 同意説明文書に署名した患者。患者が未成年の場合（12～18 歳、アルゼンチンでは 21 歳）、両親又は法定保護者の一人が

	同意文書に署名が必要 · 組入れ時に妊娠の可能性がある女性は妊娠検査陰性である患者。また、適切な避妊（例：経口避妊薬、避妊リング、コンドーム等）を行える者で、治験期間を通して、これらの方法の使用を確約できる患者 除外基準 · 基礎疾患に関連した CU（ホジキン病／血管炎／エリテマトーデス／肝炎）のある患者 · CU に対する全身性又は局所性の薬物治療中である者又はウォッシュアウト期間中に以下の薬物治療を行った患者 - H_1 受容体拮抗薬：フェキソフェナジン（Day 0 前 5 日間）、ロラタジン、デスロラタジン、セチリジン、ヒドロキシジン、ジフェンヒドラミン、シプロヘプタジン等（Day 0 前 3 日間） - H_2 受容体拮抗薬：シメチジン、ラニチジン、ファモチジン等（Day 0 前 2 日） - H_1 及び H_2 受容体拮抗薬：ドキセピン（Day 0 前 7 日間） - ロイコトリエン受容体拮抗薬：ザフィルルカスト、モンテルカ-スト等（Day 0 前 4 日間） - ステロイド製剤：プレドニゾン、メチルプレドニゾロン等（Day 0 前 28 日間） - 三環系抗うつ薬：イミプラミン、アミトリプチリン等（Day 0 前 30 日間）。 · 以下のパラメーターで正常値上限より 2 倍以上の分析値を得た患者：ALP、ALT、AST、γ-GTP、クレアチニン。CPK については、正常値上限より 1.5 倍以上の値とする。その他の検査値は組入れ前に治験責任医師等が評価する。 · コリン性蕁麻疹を有する患者 · アミオダロン、カルバマゼピン、シクロスポリン、テルフェナジン、糖質コルチコイド、フェニトイン、リファンピシン、マクロライド系抗生物質（例：エリスロマイシン、クラリスロマイシン等）及び抗真菌剤（例：ケトコナゾール、ミコナゾール、フルコナゾール等）及びフレープフルーツジュース等の CYP P450 CYP3A4 に影響する薬剤を服用中の患者 · 原因の判明している蕁麻疹（例：薬剤、虫刺され、食物、寒気／熱気、日光等）を有する患者 · 既往歴の確認により、抗ヒスタミン治療が無効であると治験

	責任医師等が判断した患者 · 免疫療法を開始した者又は Visit 0 前 6 箇月間に免疫療法のスケジュールを変更した患者 · 治験薬（又は構造的に類似した化合物）及び乳糖不耐性等、治験薬に過敏症の既往を有する患者 · 下記の疾患に罹患している患者 - 治験の実施に影響すると治験責任医師等が判断した精神疾患 -治験実施計画書の実行又は臨床試験結果の解釈に影響すると治験責任医師等が判断した腎又は肝不全 · 治験に参加することによって健康を害する可能性があると治験責任医師等が判断した患者 · 妊婦又は授乳婦 · スクリーニング Visit 時における心電図検査の結果、臨床的な心臓異常や心拍又は除脈（心拍数＜55）の病理学的変化のある患者 · 薬剤の効果又は有効性評価項目の解釈に影響を及ぼす薬剤を使用している患者 · 職業上、危険を伴う機械の操作や自動車運転を行う患者 · 遺伝性血管性浮腫又は単独の皮膚描記症の患者 · 蕁麻疹様兆候（すなわち、アニサキス症、糞線虫症等）の原因となる寄生虫感染の患者 · 治験の内容、目的、治験の参加により起こり得る状況を理解できない精神状態の者又は同意文書に署名できない患者 · 治験の要求事項（Visit の来院）を遵守できない者又は患者日誌を記載できない者及び治験薬を服用できない者 · 過去にルパタジンの CU に対する第 II 相試験に参加した患者 · 現在又は過去 3 箇月以内に他の治験に参加した患者 · 最近（12 箇月以内）、薬物中毒又はアルコール依存のあった患者 · ジソピラミド、プロカインアミド、キニジン、アミオダロン、ソタロール、チオリダジン、ベプリジル又はプレニラミンのような心室性不整脈に強く関連する薬剤を服用している者 · 蕁麻疹の症状を軽減するその他の治療を行っている患者（例：一般に認められているクリーム、ローション、軟膏、ホメオパシー等）（有効成分の含有の有無は問わない）
治験薬及び投与方法	ルパタジン（以下特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基を示す）

	剤型：10 mg（フマル酸塩として 12.8 mg）、20 mg（フマル酸塩として 25.6 mg）カプセル充填錠 投与経路：経口投与 投与方法：1 日 1 回 1 錠投与 ロット番号：0804 使用期限：20[redacted] 年 7 月 プラセボ 剤型：カプセル充填錠 投与経路：経口投与 投与方法：1 日 1 回 1 錠投与 ロット番号：0804 使用期限：20[redacted] 年 7 月
試験方法	試験計画を表 2.7.6.47-1 に示す。 被験者を以下の 3 つのグループのいずれかに割り付けた。 · ルパタジン 10 mg 錠を 6 週間 1 日 1 回投与 · ルパタジン 20 mg 錠を 6 週間 1 日 1 回投与 · プラセボ錠を 6 週間 1 日 1 回投与 フォローアップは 6 週間の最終日までとした。スクリーニング Visit 後、4 回の Visit を含む：組入れ時の Visit 又は Visit0、Visit1（治療開始 2 週間後）、Visit2（治療開始 4 週間後）及び Visit3（治療開始 6 週間後）
投与期間	6 週間
評価項目及び評価方法	＜有効性評価項目＞ 毎朝（投与直前）と夕方（12 時間後）の 1 日 2 回、被験者は以下の基準に従って、過去 12 時間のそう痒の重症度及び膨疹数を評価した。 そう痒の重症度 0＝症状なし 1＝軽度（不快な症状や煩わしい症状がない） 2＝中等度（不快な症状や煩わしい症状がある） 3＝重症（極めて不快な症状があり、明らかに睡眠や日常活動に支障がある） 4＝極めて重症（受診が必要） 膨疹数 0＝膨疹数が 0 の場合 1＝膨疹数が 1～5 個の場合

	2＝膨疹数が 6～15 個の場合 3＝膨疹数が 16～25 個の場合 4＝膨疹数が 25 個超の場合 主要評価項目： 治験薬投与 4 週間の MPS の変化。 副次評価項目： · MNW スコアの治験薬投与 4 及び 6 週間のベースラインからの変化 · MTSS：4 及び 6 週間の MPS 及び MNW スコアの合計により算出 · 6 週間の MPS の変化 · 4 及び 6 週間後の DLQI を用いた QOL 指数のベースラインからの変化 · 4 及び 6 週間後の VAS のベースラインからの変化 · 医師及び患者の全般的印象 ＜安全性評価項目（忍容性）＞ 治験期間中に発生した有害事象及び身体所見、バイタルサイン、臨床検査値及び心電図の変化によって評価する。
解析方法	症例数の設計： 検出力を 80%及び有意水準を 5%と設定し、標準偏差を 0.95 及び脱落率 20%と仮定したとき、主要有効性項目の群間差が 0.5 以上を検出するために各群 100 例、全体で 300 例が必要であった。さらに、フォローアップ期間が 4 週間から 6 週間へ延長された被験者数を加味した。 解析方法： 有効性： 有効性解析は、ITT 及び PP 解析対象集団の両方で行った。主要評価項目の有意水準は両側 0.05 を用いた。 主要評価項目： 投与群及び施設を因子とする ANOVA を用いて、因子間の交互作用を検討することとしたが、十分な被験者数が組み入れられなかった施設が存在する場合、実施国を因子として用いた。 主要評価項目の解析では、ベースライン時のスコアを加えた ANCOVA も用いて検討した。

	多施設共同試験による第 1 種の過誤を防ぐために、投与群の有意差を主要仮説（p≦0.05）に対して全試験で評価を行った。 ANOVA を用いて有意差が認められた時は、最小有意差法で多重比較を行った。 副次評価項目： カテゴリカルデータの場合、カイ二乗検定を用い、データ数が少ない場合には、Fisher の直接確率検定を用いることとした。 連続変数の場合、ANOVA を用いることとした。 安全性： 安全性、忍容性及び妥当性の分析は安全性評価対象集団で行われた。 有害事象の有無についてカイ二乗検定を用いることとした。 心電図の分析には、カイ二乗検定を用い、標本数が少ない場合には、Fisher の直接確率検定を行った。
試験実施施設	26 施設（アルゼンチン、ドイツ、イタリア、ポーランド、ルーマニア、スペイン）
試験実施期間	最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.47-1　試験計画

VISITS	Screening（Vs）	V_0		V_1		V_2		LV
Day	(-7/-3, -1)	0	1-13	14（±3）	15-27	28（±3）	29-41	42（±3）
Informed consent	X							
Inclusion and non-inclusion criteria check	X	X						
History of CU	X							
Medical history and previous medication	X							
Demographic data	X							
Physical examination	X							X
ECG recording	X							X
Lab lest （include a pregnancy test [a]）	X							X
Screening Daily Card Delivery	X							
Random assignment		X						
Patient Diary Card Delivery		X		X		X		
Medication delivery		X		X		X		
Assessment of the symptom severity		X		X		X		X
VAS		X		X		X		X
QoL assessment （DLQI）		X		X		X		X
Overall efficacy assessment				X		X		X
Recording of adverse event		X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medication		X	X	X	X	X	X	X
Compliance				X		X		X
Patient Diary								
Recording of symptoms		X	X	X	X	X	X	X
Recording concomitant medication			X	X	X	X	X	X
Recording of AE			X	X	X	X	X	X

a：Only female of childbearing age

［5.3.5.1.3u-sp Table 1 を改変］

（2） 被験者の内訳

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.47-1 に、解析対象集団の概要を表 2.7.6.47-2 に示す。

本治験では、26 施設から 400 例の被験者が選択され、このうち 334 例（83.5%）がプラセボ、ルパタジン 10 又は 20 mg の 3 群のいずれかに無作為に割り付けられた。治験薬投与の有無に関わらず、無作為に割り付けられた全被験者を無作為化集団とした。全例が治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団に含まれた。安全性解析対象集団のうち、ベースライン以降の有効性評価の結果が 1 つ以上ある被験者 329 例を ITT 解析対象集団とした。また、ITT 解析対象集団のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者 300 例を PP 解析対象集団とした。ITT 解析対象集団から除外した被験者の、治験実施計画書からの重大な逸脱理由は、「禁止薬剤の投与」が 34.5%、「コンプライアンス不良」が 20.7%、「選択除外基準違反」が 13.8%、「規定の範囲内に来院しない」及び「来院しない」が各 10.3%、「中止」が 6.9%、「日誌が不完全」が 3.4%であった。

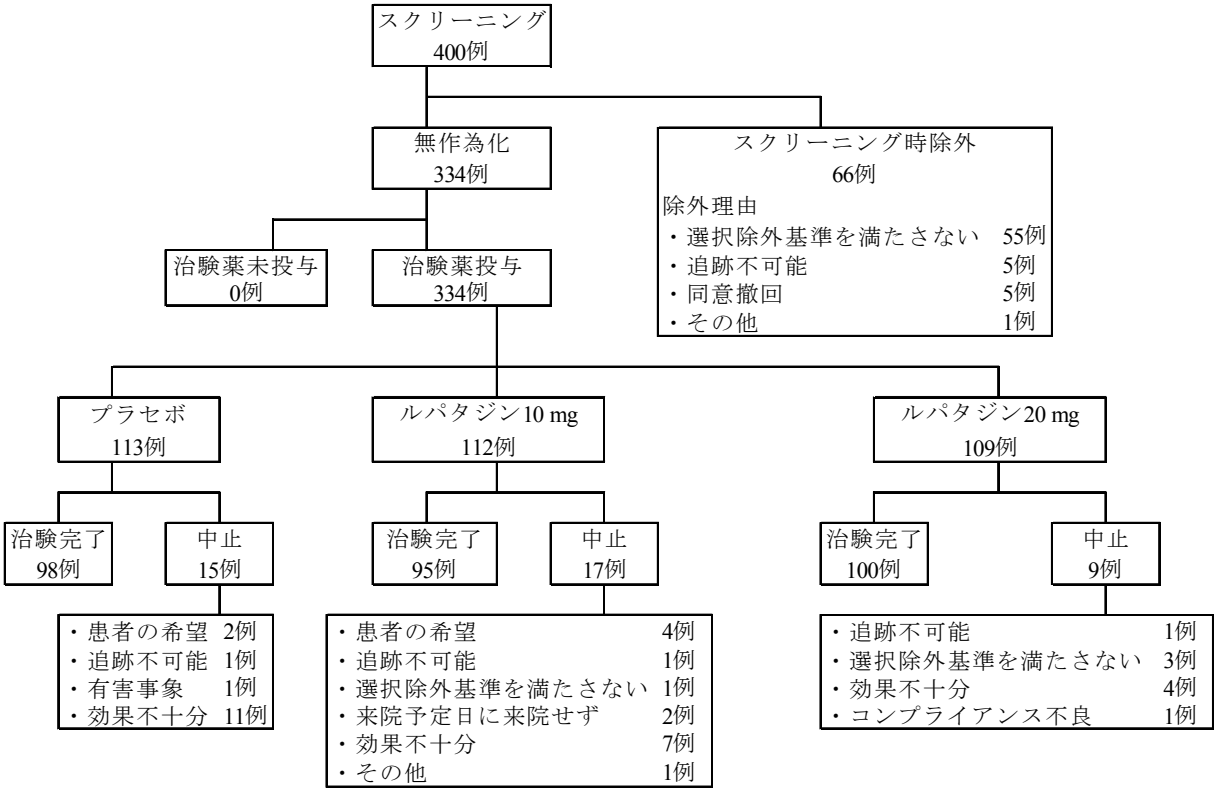


図 2.7.6.47-1　被験者の内訳

[5.3.5.1.3u-sp Fig. 1 を改変]

表 2.7.6.47-2　解析対象集団の概要

	プラセボ	ルパタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg	計 [a]
スクリーニング	―	―	―	400
無作為化	113	112	109	334
安全性解析対象集団	113　(100%)	112　(100%)	109　(100%)	334　(100%)
ITT 解析対象集団	111　(98.2%)	110　(98.2%)	108　(99.1%)	329　(98.5%)
PP 解析対象集団	106　(93.8%)	98　(87.5%)	96　(88.1 %)	300　(89.8%)

a：割合：無作為化された症例に対する割合

［5.3.5.1.3u-sp Table 2 を改変］

（3）　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

ITT 解析対象集団の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性を表 2.7.6.47-3 に示す。人口統計学的特性及びベースライン値は、投与群間で違いは認められなかった。PP 解析対象集団でも実施し、同様の結果が得られた。

表 2.7.6.47-3　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

			プラセボ N = 111	ルパタジン 10 mg N = 110	ルパタジン 20 mg N = 108	検定
性別	男性	例数（%）	42　(37.8%)	33　(30.0%)	29　(26.9%)	カイ二乗検定 p = 0.197
	女性	例数（%）	69　(62.2%)	77　(70.0%)	79　(73.1%)	
年齢（歳）		平均値（標準偏差）	35.8　(13.4)	40.2　(13.6)	37.6　(14.6)	ANOVA p = 0.065
人種（白人）		例数（%）	110　(99.1%)	108　(98.2%)	107　(99.1%)	Fisher の直接確率検定 p = 0.849
活動性 CU エピソードの日数／週		平均値（標準偏差）	5.5　(1.4)	5.5　(1.3)	5.2　(1.5)	ANOVA p = 0.176
CU 初発年齢		平均値（標準偏差）	33.2　(13.7)	37.4　(14.6)	34.7　(15.5)	ANOVA p = 0.095
既往歴（所見の有無）		例数（%）	61　(55.0%)	63　(57.3%)	57　(52.8%)	カイ二乗検定 p = 0.801
身体所見（所見の有無）		例数（%）	13　(11.7%)	15　(13.6%)	13　(12.0%)	カイ二乗検定 p = 0.898

［5.3.5.1.3u-sp Table 4 を改変］

（4）　有効性の結果

1）　主要評価項目：

ITT 解析対象集団における治験薬投与 4 週間の MPS の変化を表 2.7.6.47-4 に示す。

ANOVA 及び ANCOVA のいずれの解析でも、プラセボ群とルパタジン 10 mg 群［ANOVA（Fisher の最小有意差法）、p = 0.003：ANCOVA、p = 0.001］及びプラセボ群とルパタジン 20 mg 群［ANOVA（Fisher の最小有意差法）、p＜0.001：ANCOVA、p＜0.001］の間に有意差が認められた。

同様に、PP 解析対象集団においても、ANOVA 及び ANCOVA のいずれの解析でも、プラセボ群とルパタジン 10 mg 群［ANOVA（Fisher の最小有意差法）、p = 0.004：ANCOVA、p = 0.002］

及びプラセボ群とルパタジン 20 mg 群［ANOVA（Fisher の最小有意差法）、p＜0.001：ANCOVA、p＜0.001］の間に有意差が認められた。

また、投与量と主要評価項目の間には線形性（p＜0.001）が認められ、投与量が多くなるほど、MPS が低下した。

効果不十分例において、補完したデータ（Kruskal-Wallis 検定、p＝0.331）及び補完しなかったデータ（Kruskal-Wallis 検定、p＝0.552）のどちらにおいても投与群間で有意差はなかった。

表 2.7.6.47-4　治験薬投与 4 週間の MPS の変化（ITT 解析対象集団）

MPS 平均値（標準偏差）	プラセボ N＝111	ルパタジン 10 mg N＝110	ルパタジン 20 mg N＝108	検定
ベースライン MPS	2.54　(0.46)	2.47　(0.45)	2.51　(0.52)	ANOVA　p＜0.001[a] ANCOVA　p＜0.001[b]
4 週間の MPS	1.41　(0.82)	1.05　(0.82)	0.92　(0.83)	
4 週間の MPS の変化量	-1.13　(0.71)	-1.42　(0.73)	-1.59　(0.79)	
4 週間の MPS の変化率	-44.9%	-57.5%	-63.3%	

a：投与群及び施設を因子とする ANOVA（MPS の変化）
b：投与群、施設、ベースライン時 PS を因子とする ANCOVA（MPS の変化）

［5.3.5.1.3u-sp Table 5 を改変］

2）　副次評価項目

①　治験薬投与 6 週間の MPS の変化

ITT 解析対象集団における治験薬投与 6 週間の MPS の変化を表 2.7.6.47-5 に示す。

ルパタジン 10 及び 20 mg は、プラセボと比較して有意に治験薬投与 6 週間の MPS を減少させた（プラセボ対ルパタジン 10 mg：ANOVA　p＝0.020、プラセボ対ルパタジン 20 mg：ANOVA　p＜0.001）。

表 2.7.6.47-5　治験薬投与 6 週間の MPS の変化（ITT 解析対象集団）

MPS 平均値（標準偏差）	プラセボ N＝111	ルパタジン 10 mg N＝110	ルパタジン 20 mg N＝108	検定
ベースライン MPS	2.54　(0.46)	2.47　(0.45)	2.51　(0.52)	ANOVA　p＝0.003[a]
6 週間の MPS	1.30　(0.84)	1.00　(0.85)	0.85　(0.81)	
6 週間の MPS の変化量	-1.24　(0.74)	-1.47　(0.76)	-1.66　(0.78)	

a：投与群及び施設を因子とする ANOVA（MPS の変化）

［5.3.5.1.3u-sp Table 8 を改変］

なお、7 日、14 日及び 35 日間の MPS の変化においても、プラセボ群とルパタジン 10 mg 群［ANOVA：7 日、14 日及び 35 日間それぞれ、p＜0.001、p＜0.001、p＝0.008］及びプラセボ群とルパタジン 20 mg 群［ANOVA：7 日、14 日及び 35 日間それぞれ、p＜0.001、p＜0.001、p＜0.001］の間に有意差が認められた。

②　治験薬投与 4 及び 6 週間の MNW の変化

ITT 解析対象集団における治験薬投与 4 及び 6 週間の MNW の変化を表 2.7.6.47-6 に示す。

ルパタジン 10 及び 20 mg は、プラセボと比較して有意に治験薬投与 4 週間の MNW を減少させた（ANOVA、プラセボ vs ルパタジン 10 mg、p = 0.015：プラセボ vs ルパタジン 20 mg、p = 0.022）。6 週間の変化では、有意差はなかった。

表 2.7.6.47-6　治験薬投与 4 及び 6 週間の MNW の変化（ITT 解析対象集団）

MNW 平均値（標準偏差）	プラセボ N = 111	ルパタジン 10 mg N = 110	ルパタジン 20 mg N = 108	検定
ベースライン MNW	2.39　(1.00)	2.30　(0.90)	2.23　(0.97)	ANOVA　p = 0.0260[a]
4 週間の MNW	1.44　(1.06)	1.07　(0.99)	0.96　(0.99)	
4 週間の MNW の変化量	-0.95　(1.02)	-1.25　(1.11)	-1.27　(1.13)	
6 週間の MNW	1.35　(1.09)	1.03　(1.01)	0.91　(0.98)	ANOVA　p = 0.0850[a]
6 週間の MNW の変化量	-1.04　(1.04)	-1.29　(1.13)	-1.32　(1.12)	

a：投与群及び施設を因子とする ANOVA（MNW の変化）

［5.3.5.1.3u-sp Table 7 を改変］

③　治験薬投与 4 及び 6 週間の MTSS の変化

ITT 解析対象集団における治験薬投与 4 及び 6 週間の MTSS の変化を表 2.7.6.47-7 に示す。

ルパタジン 10 及び 20 mg は、プラセボと比較して有意に治験薬投与 4 及び 6 週間の MTSS を減少させた（ANOVA、プラセボ対ルパタジン 10 mg：4 及び 6 週間、p＜0.001 及び p = 0.018、プラセボ対ルパタジン 20 mg：4 及び 6 週間、p＜0.001 及び p = 0.001）。

表 2.7.6.47-7　治験薬投与 4 及び 6 週間の MTSS の変化（ITT 解析対象集団）

MTSS 平均値（標準偏差）	プラセボ N = 111	ルパタジン 10 mg N = 110	ルパタジン 20 mg N = 108	検定
ベースライン MTSS	4.93　(1.17)	4.78　(1.12)	4.74　(1.27)	ANOVA　p＜0.001[a]
4 週間の MTSS	2.85　(1.80)	2.11　(1.71)	1.88　(1.71)	
4 週間の MTSS の変化量	-2.07　(1.45)	-2.69　(1.63)	-2.86　(1.68)	
6 週間の MTSS	2.65　(1.85)	2.02　(1.77)	1.76　(1.68)	ANOVA　p = 0.0042[a]
6 週間の MTSS の変化量	-2.28　(1.52)	-2.79　(1.68)	-2.98　(1.67)	

a：投与群及び施設を因子とする ANOVA（MTSS の変化）

［5.3.5.1.3u-sp Table 9 を改変］

④　治験薬投与 4 及び 6 週間後の DLQI の変化

ITT 解析対象集団における治験薬投与 4 及び 6 週間後の DLQI の変化を表 2.7.6.47-8 に示す。

ルパタジン 20 mg は、プラセボと比較して有意に治験薬投与 4 及び 6 週間後の DLQI を低下させた（ANOVA、4 及び 6 週間後、p = 0.003 及び p = 0.001）。

表 2.7.6.47-8　治験薬投与 4 及び 6 週間後の DLQI の変化（ITT 解析対象集団）

DLQI 平均値（標準偏差）	プラセボ N = 111	ルパタジン 10 mg N = 110	ルパタジン 20 mg N = 108	検定
ベースライン DLQI	38.55　(16.53)	34.50　(18.08)	38.24　(16.20)	ANOVA　p = 0.0027[a]
4 週間後の DLQI	19.90　(17.04)	14.78　(15.18)	12.60　(14.06)	
4 週間後の DLQI の変化量	-18.38　(19.05)	-19.27　(18.54)	-26.63　(17.06)	
6 週間後の DLQI	18.15　(19.70)	14.23　(19.33)	9.13　(12.80)	ANOVA　p = 0.0007[a]
6 週間後の DLQI の変化量	-20.49　(21.13)	-20.10　(21.57)	-29.22　(17.32)	

a：投与群及び施設を因子とする ANOVA（DLQI の変化）

［5.3.5.1.3u-sp Table 10 を改変］

DLQI の小分類別では、ルパタジン 10 mg は、Visit 1 において症状及び気分、日常活動性、余暇、仕事及び学校、治療をプラセボと比較して有意に改善した。ルパタジン 20 mg は、Visit 1 においては全ての小分類（症状及び気分、日常活動性、余暇、仕事及び学校、人間関係、治療）、Visit 2 及び 3 においては症状、気分、日常活動性、余暇、Visit 2 においては人間関係、Visit 3 では仕事及び学校、治療をプラセボと比較して有意に改善した。

また、ルパタジン 20 mg は、ルパタジン 10 mg との比較において、Visit 1 では余暇、人間関係、Visit3 では症状及び気分、日常活動性、余暇、仕事及び学校を有意に改善した。

⑤　治験薬投与 4 及び 6 週間後の VAS の変化

ITT 解析対象集団における治験薬投与 4 及び 6 週間後の VAS の変化を表 2.7.6.47-9 に示す。

治験薬投与 4 及び 6 週間後の VAS の変化は投与群間で有意差が認められた（ANOVA　4 及び 6 週間後、p = 0.009 及び p = 0.007）。

表 2.7.6.47-9　治験薬投与 4 及び 6 週間後の VAS の変化（ITT 解析対象集団）

VAS 平均値（標準偏差）	プラセボ N = 111	ルパタジン 10 mg N = 110	ルパタジン 20 mg N = 108	検定
ベースライン VAS	66.3　(17.4)	61.0　(19.3)	62.5　(18.5)	ANOVA　p = 0.0094[a]
4 週間後の VAS	41.6　(31.4)	30.3　(29.6)	26.5　(28.6)	
4 週間後の VAS の変化量	-24.5　(28.2)	-30.9　(30.2)	-36.2　(28.1)	
6 週間後の VAS	35.3　(31.0)	24.8　(28.2)	19.6　(25.4)	ANOVA　p = 0.0072[a]
6 週間後の VAS の変化量	-30.8　(28.4)	-36.9　(30.0)	-42.9　(26.0)	

a：投与群及び施設を因子とする ANOVA（VAS の変化）。4 又は 6 週間後の投与群間での比較。

［5.3.5.1.3u-sp Table 11 を改変］

⑥　医師の全般的印象

ITT 解析対象集団におけるそう痒の重症度及び膨疹の重症度をそれぞれ、表 2.7.6.47-10 及び表 2.7.6.47-11 に示し、医師の全般的印象を表 2.7.6.47-12 に示す。

そう痒及び膨疹に対する全般的印象では、いずれの投与群においても、これらの症状の重症度が減少した。Day 28 において、そう痒及び膨疹が消失した被験者の割合はプラセボ群でそれぞれ

29.4 及び 32.1%であったが、ルパタジン 10 mg 群ではそれぞれ 38.3 及び 42.1%、20 mg 群ではそれぞれ 43.5 及び 46.3%で、その割合はプラセボ群より高かった。

医師の全般的印象も同様の結果を示した。Day 14 に改善又は顕著な改善を示した被験者の割合は、プラセボ群、ルパタジン 10 及び 20 mg 群でそれぞれ 27.3、53.7 及び 57.4%であり、28 日後には、それぞれ 39.4、58.0 及び 64.8%に上昇し、また 42 日後には、それぞれ 50.9、63.9 及び 75.0%に上昇した。

表 2.7.6.47-10　そう痒の重症度評価（ITT 解析対象集団）

そう痒の重症度			プラセボ	ルパタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg
			N = 111	N = 110	N = 108
Day 14	症状なし	例数（%）	23　(20.9%)	36　(33.3%)	45　(41.7%)
	軽度	例数（%）	32　(29.1 %)	39　(36.1%)	38　(35.2%)
	中等度	例数（%）	32　(29.1%)	21　(19.4%)	16　(14.8%)
	重症	例数（%）	12　(10.9%)	9　(8.3%)	6　(5.6%)
	極めて重症	例数（%）	11　(10.0%)	3　(2.8%)	3　(2.8%)
Day 28	症状なし	例数（%）	32　(29.4%)	41　(38.3%)	47　(43.5%)
	軽度	例数（%）	31　(28.4%)	38　(35.5%)	38　(35.2%)
	中等度	例数（%）	29　(26.6%)	14　(13.1 %)	14　(13.0%)
	重症	例数（%）	6　(5.5%)	8　(7.5%)	5　(4.6%)
	極めて重症	例数（%）	11　(10.1 %)	6　(5.6%)	4　(3.7%)
Day 42	症状なし	例数（%）	39　(35.5%)	57　(52.8%)	65　(60.2%)
	軽度	例数（%）	35　(31.8%)	27　(25.0%)	27　(25.0%)
	中等度	例数（%）	19　(17.3%)	9　(8.3%)	11　(10.2%)
	重症	例数（%）	6　(5.5%)	7　(6.5%)	1　(0.9%)
	極めて重症	例数（%）	11　(10.0%)	8　(7.4%)	4　(3.7%)

[5.3.5.1.3u-sp Table 12 を改変]

表 2.7.6.47-11　膨疹の重症度評価（ITT 解析対象集団）

膨疹の重症度			プラセボ	ルパタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg
			N = 111	N = 110	N = 108
Day 14	なし	例数（%）	27　(24.5%)	40　(37.0%)	49　(45.4%)
	1～5	例数（%）	32　(29.1%)	34　(31.5%)	33　(30.6%)
	6～15	例数（%）	25　(22.7%)	22　(20.4%)	11　(10.2%)
	16～25	例数（%）	12　(10.9%)	4　(3.7%)	9　(8.3%)
	＞25	例数（%）	14　(12.7%)	8　(7.4%)	6　(5.6%)
Day 28	なし	例数（%）	35　(32.1 %)	45　(42.1%)	50　(46.3%)
	1～5	例数（%）	28　(25.7%)	29　(27.1 %)	32　(29.6%)
	6～15	例数（%）	25　(22.9%)	20　(18.7%)	15　(13.9%)
	16～25	例数（%）	6　(5.5%)	4　(3.7%)	4　(3.7%)
	＞25	例数（%）	15　(13.8%)	9　(8.4%)	7　(6.5%)
Day 42	なし	例数（%）	47　(42.7%)	60　(55.6%)	71　(65.7%)
	1～5	例数（%）	23　(20.9%)	21　(19.4%)	19　(17.6%)
	6～15	例数（%）	18　(16.4%)	10　(9.3%)	7　(6.5%)
	16～25	例数（%）	5　(4.5%)	5　(4.6%)	5　(4.6%)
	＞25	例数（%）	17　(15.5%)	12　(11.1 %)	6　(5.6%)

[5.3.5.1.3u-sp Table 13 を改変]

表 2.7.6.47-12　医師の全般的印象（ITT 解析対象集団）

医師の全般的印象			プラセボ	ルパタジン 10 mg	ルパタジン 20 mg
			N = 111	N = 110	N = 108
Day 14	悪化	例数（%）	12　(10.9%)	4　(3.7%)	3　(2.8%)
	変化なし	例数（%）	30　(27.3%)	20　(18.5%)	8　(7.4%)
	わずかに改善	例数（%）	38　(34.5%)	26　(24.1 %)	35　(32.4%)
	改善	例数（%）	23　(20.9%)	38　(35.2%)	37　(34.3%)
	顕著な改善	例数（%）	7　(6.4%)	20　(18.5%)	25　(23.1%)
Day 28	悪化	例数（%）	14　(12.8%)	9　(8.4%)	5　(4.6%)
	変化なし	例数（%）	15　(13.8%)	12　(11.2%)	10　(9.3%)
	わずかに改善	例数（%）	37　(33.9%)	24　(22.4%)	23　(21.3%)
	改善	例数（%）	29　(26.6%)	40　(37.4%)	40　(37.0%)
	顕著な改善	例数（%）	14　(12.8%)	22　(20.6%)	30　(27.8%)
Day 42	悪化	例数（%）	13　(11.8%)	9　(8.3%)	6　(5.6%)
	変化なし	例数（%）	14　(12.7%)	10　(9.3%)	5　(4.6%)
	わずかに改善	例数（%）	27　(24.5%)	20　(18.5%)	16　(14.8%)
	改善	例数（%）	33　(30.0%)	30　(27.8%)	36　(33.3%)
	顕著な改善	例数（%）	23　(20.9%)	39　(36.1%)	45　(41.7%)

[5.3.5.1.3u-sp Table 14 を改変]

（5）　安全性の結果

1）　有害事象

2%を超える発現頻度の有害事象及び副作用をそれぞれ、表 2.7.6.47-13 及び表 2.7.6.47-14 に示す。

有害事象の発現率は、プラセボ群で 24.8%、ルパタジン 10 mg 群で 28.6%、ルパタジン 20 mg 群で 33.9%であった。副作用の発現率は、プラセボ群で 11.5%、ルパタジン 10 mg 群で 11.6%、ルパタジン 20 mg 群で 16.5%であった。有害事象及び副作用発現率のいずれにおいても、投与群間で有意差はなかった（カイ二乗検定　有害事象 p = 0.320、副作用 p = 0.454）。

最も頻度が高かった副作用は、傾眠（プラセボ群、ルパタジン 10 及び 20 mg 群でそれぞれ、4.4、2.7 及び 8.3%）及び頭痛（プラセボ群、ルパタジン 10 及び 20 mg 群でそれぞれ、1.8、0.9 及び 3.7%）であった。

表 2.7.6.47-13　有害事象一覧（2%超）

SOC	PT	プラセボ		ルパタジン 10 mg		ルパタジン 20 mg	
		N = 113		N = 112		N = 109	
		例数	%	例数	%	例数	%
胃腸障害	悪心	3	2.7%	2	1.8%	—	—
感染症および寄生虫症	インフルエンザ	1	0.9%	4	3.6%	2	1.8%
臨床検査	血中 CPK 増加	1	0.9%	4	3.6%	1	0.9%
神経系障害	頭痛	9	8.0%	5	4.5%	9	8.3%
	傾眠	6	5.3%	3	2.7%	9	8.3%

[5.3.5.1.3u-sp Table 22 を改変]

表 2.7.6.47-14　副作用一覧（2%超）

SOC	PT	プラセボ		ルパタジン 10 mg		ルパタジン 20 mg	
		N = 113		N = 112		N = 109	
		例数	%	例数	%	例数	%
臨床検査	血中 CPK 増加	－	－	3	2.7	－	－
神経系障害	頭痛	2	1.8%	1	0.9%	4	3.7%
	傾眠	5	4.4%	3	2.7%	9	8.3%

［5.3.5.1.3u-sp Table 23 を改変］

2）　死亡、その他の重篤な有害事象

治験期間中に死亡はなかった。

その他の重篤な有害事象がルパタジン 20 mg 群の 2 例に認められた。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。これらについて、以下に叙述する。

施設番号：41、被験者番号：41003、動脈性高血圧の悪化、治験薬との関連：なし、回復、後遺症なし

3[redacted] 歳女性、#6年前 から動脈性高血圧を有しており、#3年前 から抗高血圧薬で治療していた。当該被験者に対して、[redacted] 年 2 月 2 日から #同 年 3 月 18 日までルパタジン 20 mg を投与した。#同 年 3 月 13 日に非常に激しい頭痛が発現したが、患者はこの頭痛を血圧の上昇が原因であると考え（この時点で測定は行っていない）、常用している抗高血圧薬の一部を追加で服用した。おそらくこの追加服用によって意識を消失し、脳卒中の疑いで神経科に入院となった（血圧 150/110 mmHg）。CT スキャンを実施したが、意義のある病理所見は認められなかった。翌日、血圧及び状態が安定したため、#同 年 3 月 14 日に退院となった。治験薬投与の中断は行わなかった。治験責任医師等は、治験薬との因果関係なしと判断した。

施設番号：56、被験者番号：56006、不正子宮出血、治験薬との関連：なし、回復、後遺症なし

4[redacted] 歳女性で、[redacted] 年 2 月 17 日に不正子宮出血を発現した。被験者によると、前回の過長過多不規則月経は、#同 年 2 月 4 日から始まり、#同 年 2 月 11 日に回復したとのことであった。

当該被験者に対して、ルパタジン 20 mg を #同 年 2 月 16 日に開始し、#同 年 3 月 15 日に効果不十分のため禁止薬剤（Superprednol®、デキサメタゾン）を服用し、投与を中止した。

被験者は、止血及び診断を目的とした子宮掻爬及び生検を実施するため入院となった。

本事象は、回復し、後遺症もなかった。治験薬と因果関係のある重篤な有害事象による中止ではなかった。治験責任医師等は、治験薬との因果関係なしと判断した。

その後の掻爬で経過は順調であり、発熱はなく、不正子宮出血も減少し、腹痛もわずか又はなしとなった。#同 年 2 月 18 日に、子宮掻爬の実施を勧められると共に退院となり、家庭医のもとで治療となった。

3）　臨床検査

最終 Visit の臨床検査に関し、プラセボ群、ルパタジン 10 mg 群及びルパタジン 20 mg 群のそれぞれ 4、5、3 例の被験者で異常所見を認めた。

白血球数（ANOVA、p = 0.021：ルパタジン 20 mg 群及びプラセボ群の平均変化値の差、0.66×10^9/L）、好中球（ANOVA、p = 0.042：ルパタジン 20 mg 群及びプラセボ群の平均変化値の差、0.53×10^9/L）及び好塩基球（ANOVA、p = 0.031：ルパタジン 20 mg 群及びプラセボ群の平均変化値の差、0.01×10^9/L）のベースラインからの変化に投与群間で有意差が認められた。

4） 心電図

ベースラインからの QTcB 及び／又は QTcF の延長が認められた被験者の割合は、プラセボ群及びルパタジン群との間で違いはなかった。60 msec を超える QTcB の変動はルパタジン 10 mg 群で 1 件認められたが、プラセボ群及びルパタジン 20 mg 群では認められなかった。

5） 安全性の結論

- 因果関係の有無に関わらず、有害事象の発現率に投与群間で差はなかった。
- 最も頻度が高かった副作用は、傾眠（プラセボ群、ルパタジン 10 及び 20 mg 群でそれぞれ、4.4%、2.7%及び 8.3%）及び頭痛（プラセボ群、ルパタジン 10 及び 20 mg 群でそれぞれ、1.8%、0.9%及び 3.7%）であった。

（6） 考察と全般的結論

- 334 例の被験者において、ルパタジン 10 mg はプラセボと比較して治験薬投与 4 週間の MPS を有意に低下（p = 0.001）させることが確認され、その変化率はプラセボ群で 44.9%だったのに対して、ルパタジン 10 mg 群では 57.5%であった。また、投与量と主要評価項目の間には線形性が認められ、投与量が多くなるほど、そう痒スコアが低下した（p＜0.001）。
- ITT 及び PP 解析対象集団での解析と副次評価項目の解析のいずれにおいても 10 mg はプラセボより有意に優れており、20 mg と比較して有意差はなかった。
- MPS の低下は、早期（治験薬投与 7 日間）から発現し、6 週間にわたって持続した。
- ルパタジン 10 mg は、MPS だけでなく、治験薬投与 4 週間の MNW（p = 0.022）、MTSS の 4 週間（p＜0.001）及び 6 週間（p = 0.018）においてもプラセボ群より優れていた。
- 治験責任医師等は早期に症状が改善したことを確認しており、医師の全般的印象は、ルパタジン 10 mg 投与 14 日後に、消失又は軽度のそう痒が 69.4%、消失又は軽度の膨疹が 68.5%であった。同じくルパタジン 10 mg 投与 14 日後の全般的印象において、改善又は顕著な改善を示した割合は 53.7%であった。
- ルパタジン 10 mg は、14 日後において、DLQI（症状、気分、日常活動性、仕事及び学校、治療）の多くの症状をプラセボよりも改善した。
- 安全性について、ルパタジン 10 mg 群の副作用発現率（11.6%）は、プラセボ群（11.5%）と同様で、最も頻度が高い副作用は、傾眠及び頭痛であった（投与群間に有意差はなし）。治験期間中に、身体所見及び QTcI 等の心電図所見を含む臨床検査のいずれにおいても臨床的に意義のある違いは投与群間でなかった。
- いずれの投与群においても治験薬に関連する重篤な有害事象はなかった。

以上より、ルパタジン 10 mg は、CU の治療に有効であると考えられた。

2.7.6.48 成人蚊咬傷アレルギー患者 30 例にルパタジン 10 mg を投与したときの、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験（試験番号 DM03RUP/IV/[redacted]、資料番号 5.3.5.1.4u-sp、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	成人蚊咬傷アレルギー患者 30 例にルパタジン 10 mg を投与したときの、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験
試験番号	DM03RUP/IV/[redacted]
目的	蚊に刺された後 15 分及び 24 時間の蚊咬傷の大きさと痒みを測定し、蚊咬傷アレルギー患者の蚊咬傷に対するルパタジンの有効性をプラセボと比較して検討する。
試験デザイン	II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー
被験者数	計画時：30 例 無作為化：30 例 解析時： 有効性の解析：26 例 安全性の解析：30 例
対象被験者	選択基準 ・ 文書による同意が得られた患者 ・ 18～65 歳の男女で、フィンランドにおいて蚊咬傷反応の既往を有する患者 ・ ネッタイシマカによる蚊咬傷試験で 15 分後に膨疹径 5 mm 以上を示した患者 除外基準 ・ 妊婦又は授乳婦 ・ 治験開始前 2 週間以内に経口で抗ヒスタミン薬、ステロイド製剤、非ステロイド性抗炎症薬を服用した患者 ・ 重度又は中等度の全身性疾病を有する患者 ・ ルパタジン又は他の抗ヒスタミン薬にアレルギーを有する患者 ・ 蚊咬傷に対してアナフィラキシーを有する患者

治験薬及び投与方法	ルパタジン（以下特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基を示す） 剤型：10 mg 錠（フマル酸塩として 12.8 mg） 投与経路：経口投与 投与方法：1 日 1 回投与 ロット番号：0305 プラセボ 剤型：錠剤 投与経路：経口投与 投与方法：1 日 1 回投与 ロット番号：0305
試験方法	試験計画を表 2.7.6.48-1 に示す。 ルパタジン 10 mg 又はプラセボをそれぞれ 4 日間投与した。各投与期間の間は、5 日間以上のウォッシュアウト期間を設定した。それぞれの投与期間中の Day 3 に前腕に二つの蚊咬傷を作り、15 分及び 24 時間後の蚊咬傷の大きさ及びそう痒を測定した。
投与期間	ルパタジン 10 mg 又はプラセボをそれぞれ 4 日間投与
評価項目及び評価方法	＜有効性評価項目＞ 蚊に刺された後 15 分及び 24 時間の蚊咬傷の大きさ［2 方向の直径（mm）］を測定した。 蚊に刺された後 15 分及び 24 時間の蚊咬傷のそう痒の強さを、VAS を用いて測定した。スコアは、0 mm をそう痒なし及び 100 mm を最もそう痒が強いとして評価した。 ＜安全性評価項目＞ 有害事象及び 1%ヒドロコルチゾンの使用を記録した。有害事象及び 1%ヒドロコルチゾンの使用は、来院毎の質問及び必要に応じて各投与期間の Day 3 及び 4 の身体検査で確認した。
解析方法	ルパタジン投与又はプラセボ投与時の蚊咬傷の大きさ［2 つの蚊咬傷の和（mm^2）］及びそう痒の強さ（VAS）を、Wilcoxon の符号付順位和検定を用いて解析した。p 値は、Hommel の方法で調整した値を算出した。 15 分後及び 24 時間後の値は、別々に算出した。$p<0.05$ のとき、統計学的に有意とした。
試験実施施設数	2 施設（フィンランド）
試験実施期間	最初の被験者の最初の登録：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最後の来院：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 2.7.6.48-1 試験計画

Study period: 2 weeks or more	Inclusion	Period 1 Day 3	Period 1 Day 4	Wash out period	Period 2 Day 3	Period 2 Day 4
	Visit 1	Visit 2	Visit 3	（5 days or more）	Visit 4	Visit 5 （final visit）
Inclusion						
Informed consent	X					
Inclusion/exclusion criteria including mosquito bite exposure	X					
Subject treatment number	X					
Assessments						
Demography	X					
Medical history/current conditions	X					
Physical examination	X					
Mosquito-bite exposure	X	X			X	
Measurement of bite lesion size	X	X	X		X	X
Measurement of pruritus （VAS）		X	X		X	X
Study drug assessments						
Drug dispensing/ labels	X		X （for period 2）			
Drug accountability/usage			X			X
Concomitant medication	X	X	X		X	X
Safety assessments						
Adverse events		X	X		X	X
Use of rescue medicine （1% hydrocortisone cream）			X			X
Other						
Study completion assessment						X

［5.3.5.1.4u-sp Table 1 を改変］

（2） 結果

1） 被験者の内訳

解析対象集団の概要を表 2.7.6.48-2 に示す。

本治験では、30 例の被験者が無作為化され、全ての被験者が治験を完了した。全例を安全性解析対象とし、26 例を有効性解析対象とした。有効性解析対象から除外した 4 例は、いずれの治験薬の投与期間でも 15 分後の蚊咬傷の大きさが 25 mm^2 より小さかった 2 例、いずれの治験薬の投与期間でも有効性の評価ができなかった 1 例、15 分後の蚊咬傷の大きさが組入れ時の測定値の 50%未満であった 1 例であった。その他、治験実施計画書からの重大な逸脱は認められなかった。

表 2.7.6.48-2　解析対象集団の概要

	順番		
	ルパタジン／プラセボ	プラセボ／ルパタジン	全体
無作為化	15	15	30
安全性解析対象集団	15	15	30
有効性解析対象集団	13	13	26

［5.3.5.1.4u-sp Table 2 を改変］

2） 人口統計学的特性

本治験の被験者は、全例が白人で、男性が 4 例及び女性が 26 例であった。年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同じ）は 37.17 ± 11.32 歳、体重は 66.13 ± 10.45 kg、身長は 168.90 ± 6.74 cm であった。人口統計学特性について、群間に顕著な差はなかった。

3） 有効性の結果

ルパタジン 10 mg 投与後及びプラセボ投与後の蚊咬傷の大きさ及びそう痒の強さをそれぞれ、表 2.7.6.48-3 及び表 2.7.6.48-4 に示す。

また、Wilcoxon の符号付順位和検定の結果を表 2.7.6.48-5 に示す。

蚊に刺された後 15 分の蚊咬傷の大きさの中央値は、プラセボ投与下で 106 mm^2 及びルパタジン投与下で 55 mm^2 で、ルパタジン投与によって有意に減少した（$p<0.001$）。また、15 分後のそう痒の強さもプラセボ投与下では 60 mm（VAS、中央値。以下、同じ）だったが、ルパタジン投与下では 47.5 mm と有意に減少した（$p = 0.019$）。24 時間後では両群共に蚊咬傷の症状が改善しており、群間の有意差はなかった（蚊咬傷の大きさ、$p = 0.41$：そう痒の強さ、$p = 0.24$）。

ルパタジン 10 mg による影響を、蚊の刺咬に反応しない症例（プラセボ投与下で蚊咬傷の大きさが 1 mm^2 又は 0 の被験者 10 例及びプラセボ投与下で VAS が 0 mm の被験者 20 例）を除外した集団でも評価した。その結果、24 時間後の蚊咬傷の大きさ（20 例）及びそう痒の強さ（10 例）の評価では、有意な影響はなかった（蚊咬傷の大きさ：$p = 0.078$、そう痒の強さ、$p = 0.16$）。

表 2.7.6.48-3　蚊咬傷の大きさ

15 分／24 時間後の蚊咬傷の大きさ			投与群	
			プラセボ	ルパタジン
15 分	主要変数（mm^2）	平均値	110.00	74.69
		標準偏差	69.59	60.14
		最小値	20.00	13.00
		最大値	290.00	294.00
		第 1 四分位	52.00	41.00
		中央値	106.00	55.00
		第 3 四分位	154.00	77.00
		例数	26	26
24 時間	主要変数（mm^2）	平均値	270.50	127.96
		標準偏差	1085.42	334.92
		最小値	0.00	0.00
		最大値	5550.00	1300.00
		第 1 四分位	2.00	5.00
		中央値	23.00	10.50
		第 3 四分位	44.00	41.00
		例数	26	26

［5.3.5.1.4u-sp Table 6 を改変］

表 2.7.6.48-4　そう痒の強さ

15 分／24 時間後のそう痒（VAS）		投与群	
		プラセボ	ルパタジン
15 分	平均値	56.10	42.58
	標準偏差	23.79	24.77
	最小値	11.50	0.00
	最大値	100.00	90.00
	第 1 四分位	36.00	25.00
	中央値	60.00	47.50
	第 3 四分位	70.00	60.00
	例数	26	26
24 時間	平均値	11.96	4.38
	標準偏差	22.55	11.47
	最小値	0.00	0.00
	最大値	75.00	52.00
	第 1 四分位	0.00	0.00
	中央値	0.00	0.00
	第 3 四分位	11.00	0.00
	例数	26	26

［5.3.5.1.4u-sp Table 7 を改変］

表 2.7.6.48-5　Wilcoxon の符号付順位和検定

パラメーター	例数	平均値の標準誤差	差の中央値	プラセボ中央値（mm^2）	ルパタジン 10 mg 中央値（mm^2）	符号付順位和検定	符号付順位和検定の p 値
15 分後の蚊咬傷	26	8.16423	39.5	106	55	129	0.0003006
24 時間後の蚊咬傷	26	170.529	1	23	10.5	26	0.41094
15 分後のそう痒の VAS	26	5.25112	9.5	60	47.5	85	0.01871
24 時間後のそう痒の VAS	26	4.93283	0	0	0	14	0.24023

［5.3.5.1.4u-sp Table 8 を改変］

4）　安全性の結果

治験期間中に発現した有害事象一覧を表 2.7.6.48-6 に示す。

治験期間中に、12 件の有害事象が発現し、8 件はルパタジン投与下及び 4 件はプラセボ投与下であった。重症度は、ルパタジン投与下に発現した鎮静 2 件が重度と判定されたが、その他は、軽度又は中等度であった。また、因果関係は、ルパタジン投与下の 7 件及びプラセボ投与下の 2 件が「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」であった。

最も頻度が高かった有害事象は鎮静であり、9 件（ルパタジン投与下に 7 件及びプラセボ投与下に 2 件）発現した。いずれも「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された。ルパタジン投与下とプラセボ投与下で鎮静の発現頻度に有意差はなかった（p = 0.263）。

本治験実施中に死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.48-6　有害事象一覧

被験者番号	治療薬	有害事象	重症度	因果関係
105	ルパタジン 10 mg	鎮静	中等度	おそらく関連あり
110	プラセボ	インフルエンザ	中等度	関連なし
114	プラセボ	嘔吐、発熱	中等度	おそらく関連なし
115	ルパタジン 10 mg	鎮静	重度	おそらく関連あり
116	ルパタジン 10 mg	鎮静	軽度	おそらく関連あり
116	プラセボ	鎮静	軽度	関連あるかもしれない
118	プラセボ	鎮静	中等度	おそらく関連あり
119	ルパタジン 10 mg	咽喉痛	軽度	関連なし
119	ルパタジン 10 mg	鎮静	重度	おそらく関連あり
121	ルパタジン 10 mg	鎮静	中等度	おそらく関連あり
122	ルパタジン 10 mg	鎮静	中等度	関連あるかもしれない
125	ルパタジン 10 mg	鎮静	中等度	おそらく関連あり

［5.3.5.1.4u-sp Table 13 を改変］

（3） 結論

26 例の被験者を対象に有効性の評価を行った結果、ルパタジン 10 mg の予防的投与によって、即時的、すなわち蚊に刺された 15 分後の蚊咬傷の大きさは、プラセボと比較して 48%減少し、有意な減少であった（$p<0.001$）。また、ルパタジン 10 mg によって、蚊に刺された 15 分後のそう痒の強さも有意に低下した（$p = 0.019$）。ルパタジンによる 24 時間後の蚊咬傷の大きさ及びそう痒の強さに対する影響を、蚊の刺咬に対して無反応な症例を除いた、それぞれ 20 及び 10 例の被験者で評価した結果、ルパタジン投与によって改善が認められたものの、有意な結果は得られなかった。

本治験において、ルパタジン投与下とプラセボ投与下で鎮静の発現頻度に有意差はなかった（$p = 0.263$）。

以上より、ルパタジン 10 mg の予防的投与によって、即時的な蚊咬傷の大きさ及びそう痒の強さが有意に減少することが示された。

2.7.6.49 ACU 患者にルパタジン 20 mg 及びプラセボを投与したときの CSTT の改善を評価する、二重盲検、クロスオーバー、POC 試験（試験番号 DC02RUP/IV/[redacted]、資料番号 5.3.5.1.5u-sp、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	寒冷蕁麻疹患者にルパタジン 20 mg 及びプラセボを投与したときの許容刺激時間閾値の改善を評価する、二重盲検、クロスオーバー、POC 試験
試験番号	DC02RUP/IV/[redacted]
目的	主要目的： ACU 患者の CSTT の改善を指標として、ルパタジン 20 mg の有効性を評価する。 副次目的： ACU 患者の CTT の改善を指標として、ルパタジン 20 mg の有効性を評価する。
試験デザイン	IV 相、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、POC 試験
患者数	計画時：20 例 スクリーニング時：24 例 無作為化：21 例（100.0%） ルパタジン／プラセボ：10 例（47.62%） プラセボ／ルパタジン：11 例（52.38%） 安全性解析対象集団：21 例（100.0%）
対象患者	選択基準 · 18～65 歳の男女 · 6 週間を超える ACU の既往歴を有する患者 · アイスキューブテスト結果が陽性であり、ACU と診断された患者 · 女性被験者の場合、本試験組入れ前の血清学的妊娠検査結果が陰性であった患者。妊娠可能な女性（1 年以内に月経のあった閉経期の女性を含む）には、治験期間を通して適切な避妊法（インプラント、注射、IUD、禁欲、精管切除したパートナー等、適切な使用下における失敗率が年 1%未満と低い避妊法）を使用することとした。 · 治験実施計画書を理解し、遵守可能な患者 · 治験手順実施前に文書による同意が得られた患者 除外基準 · 永続的な重度の疾患を有する患者（心、腎又は呼吸器障害）。特に、ACU を除く、免疫系に影響する疾患を有する患者

	・ 経口治療に影響しうる永続的な消化器症状を有する患者（慢性下痢症、消化管の先天奇形又は外科的切除） ・ 肝障害を有する患者（肝酵素が正常値上限の 2 倍） ・ 化学療法又は放射線療法を要する活動性のがんを有する患者 ・ 急性蕁麻疹を有する患者 ・ ACU の臨床評価に影響する可能性のある蕁麻疹を併発している患者（重度のコリン性蕁麻疹又は皮膚描記症） ・ ACU の臨床評価に影響する可能性のある慢性蕁麻疹を併発している患者 ・ 血管炎、蕁麻疹様血管炎、クリオグロブリン血症を有する患者 ・ 治験開始前 7 日以内に抗ヒスタミン薬又はロイコトリエン受容体拮抗薬を内服した患者 ・ 治験開始前 14 日以内にステロイド製剤を内服した患者 ・ 治験開始前 21 日以内にステロイドデポ製剤の投与、又は全身性ステロイド製剤の長期投与を受けた患者 ・ 薬物又はアルコール乱用のある患者［男女共にアルコールとして 30 g/day 超の摂取、又は 1/2 cup/day 超の摂取がある者］、又は過去 2 年以内に薬物又はアルコール乱用歴のある患者 ・ 本治験計画の遵守をしない、又はできない患者。治験責任医師等及び施設スタッフに協力的でない患者 ・ スクリーニング来院前 4 週間に他の治験薬を投与した患者 ・ 治験責任医師等により、除外基準に抵触する、又は治験を完了できない可能性があると判断された患者 ・ 口頭又は文書による同意説明を理解できない患者 ・ ルパタジン又は他の抗ヒスタミン薬に過敏症又はアレルギー反応の既往を有する患者 ・ 妊婦又は授乳婦 ・ ラクトース及びガラクトース不耐の者又はグルコース・ガラクトース吸収不全の患者 ・ ケトコナゾール、エリスロマイシン、CYP3A4 阻害薬を使用した患者 ・ 判決又は規制措置により拘留中の患者
治験薬及び投与方法	ルパタジン（以下特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基を示す） 剤型：ルパタジン 10 mg 錠（フマル酸塩として 12.8 mg） 投与経路：経口投与 投与方法：1 日 2 回投与 ロット番号：0701

	プラセボ（ラクトース） 剤型：錠剤 投与経路：経口投与 投与方法：1 日 2 回投与 ロット番号：0701
試験方法	試験計画を表 2.7.6.49-1 に示す。 本治験は 2 期で構成され、ルパタジン及びプラセボの順番を被験者に割り付けた。各期にルパタジン 10 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 7 日間経口投与した。ウォッシュアウト期間は 14 日間と設定した。
投与期間	計 28 日間（1 期及び 2 期の各 7 日間、ウォッシュアウト期間 14 日間）
評価項目及び評価方法	＜有効性評価項目＞ 主要評価項目： · CSTT アイスキューブテスト及び TEMP Test®を実施した。アイスキューブテストでは、0℃に設定した冷凍庫にアイスキューブを用意しておき、取り出してすぐに患者の前腕部に 4 箇所（直径 1 cm、5 cm 間隔）それぞれ 0.5、2、3.5 及び 5 分間適用した。TEMP Test®では、検査部位にサーモエレメントを 4℃で 0.1、0.3、0.5、0.7、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4 及び 6 分間適用した。CSTT の定義は、膨疹が発現するまでの時間とした。 副次評価項目： · CTT TEMP Test®を実施した。TEMP Test®では、サーモエレメントを 4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24 及び 26℃で 5 分間皮膚に適用した。適用部位に融合性の膨疹が発現した場合に陽性と判断した。CTT の定義は、膨疹が発現するまでの温度とした。 · 合計膨疹スコア 以下の基準に基づき皮膚反応の程度を評価した。アイスキューブ適用 0.5、2、3.5 又は 5 分後の合計スコアを算出した。 0 = 膨疹なし 1 = 多数の非融合性の小さな膨疹 2 = 軽度の浮腫を伴う、融合性の規則的な大きな膨疹 3 = 中等度の浮腫を伴う、大きな膨疹 4 = 臨床的に意義のある浮腫を伴う、非偽足状の規則的な大きな膨疹

	5 = 重度の浮腫を伴う、偽足状の大きな膨疹 · 膨疹面積 · 紅斑面積 · 皮膚反応の程度（膨疹） · そう痒の程度 · 灼熱感の程度 · 被験者の訴え（全体） · ACUSI®テスト（ACU の重症度の指標）による疾患の重症度（ベースライン時のみ） · ACU についての訴え（VAS）（ベースライン時のみ） · DLQI QOL は DLQI を使用して評価した。DLQI の各質問に対し、0〜3 のスコアを付け、全ての点数を合計した。 DLQI スコアの定義： 0-1 = 生活に影響がない 2-5 = 生活に軽度の影響がある 6-10 = 生活に中等度の影響がある 11-20 = 生活に非常に大きな影響がある 21-30 = 生活に極めて大きな影響がある ＜安全性評価項目＞ 有害事象の発現率から治験薬の忍容性を評価した。
解析方法	症例数の設計： 軽度〜重度の皮膚反応を有する患者にアイスキューブ適用後、0.5〜2 分で膨疹が発現すると推定した。抗ヒスタミン薬（H_1受容体拮抗薬）投与後に膨疹の発現時間が 5 分（アイスキューブの最大適用時間）に延長した場合、50%の軽減が認められたものとした。よって、実薬とプラセボとの差は 50%以上であると推定し、差の標準偏差を 1.20、検出力を 90%と仮定した場合、各群 9 例が必要となり、脱落率を 10%と仮定した場合、各群 10 例が必要となるため、合計 20 例と設定した。 解析方法： 主要な解析対象集団は PP 解析対象集団とした。安全性解析対象集団は、無作為化された被験者のうち、治験薬を 1 回以上投与された者とした。 人口統計学的特性及びベースライン特性データを収集し、投与群ごとに集計した。全ての評価項目について表を作成した。定量的変数

	については、被験者数、平均値、中央値、標準偏差、最大値、最小値、第 1 四分位、第 3 四分位を算出した。定性的変数については、頻度及び割合を算出した。欠測値は、頻度の集計に含めたが、割合の集計には含めなかった。主要評価項目及び副次評価項目の解析には Wilcoxon の順位和検定を用いた。
試験実施施設	2 施設（ドイツ、スペイン）
試験実施期間	最初の患者の組入れ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の患者の完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.49-1　試験計画

VISITS	Screening (V_{-1}) (-14 days)	Baseline period 1 (V_0) (Day 0)	Treatment period 1 Days 1-6	Final period 1 (V_1) Day 7 (±2)	Baseline period 2 [b] (V_2) Day 21 (±2)	Treatment period 2 Days 22-27	Final period 2 (V_3) Day 28 (±2)
Informed consent	X						
Pervious history of ACU	X						
Medical history and previous medication	X						
Demographic data	X						
Physical examination	X						
Pregnancy test [a]	X						
Inclusion/exclusion criteria check		X					
Evaluation CSTT and CTT （by ice cube test and TEMP Test®）		X		X			X
Quantitative planimetric analyses		X		X			X
Randomisation		X					
Dispense study medication		X			X		
Collect study medication				X			X
Intake of study medication			X	X		X	X
Assessment Pruritus, burning, overall complains		X		X			X
QOL assessment （DLQI）		X					
VAS		X					
Severity disease （ACUSI）		X					
Recording of AEs			X	X		X	X
Concomitant medication			X	X		X	X
Compliance				X			X

a：Only female of childbearing age.
b：Wash-out period at least 14 days

［5.3.5.1.5u-sp Table 1 を引用］

（2） 結果

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.49-1 に示す。

24 例の被験者が本治験に組み入れられた。そのうち 21 例（87.5%）が無作為化され［A（ルパタジン＋プラセボ）10 例、B（プラセボ＋ルパタジン）11 例］、PP 解析対象集団に含まれた。無作為化されなかった 3 例は、アイスキューブテスト陰性のため不適格となった。

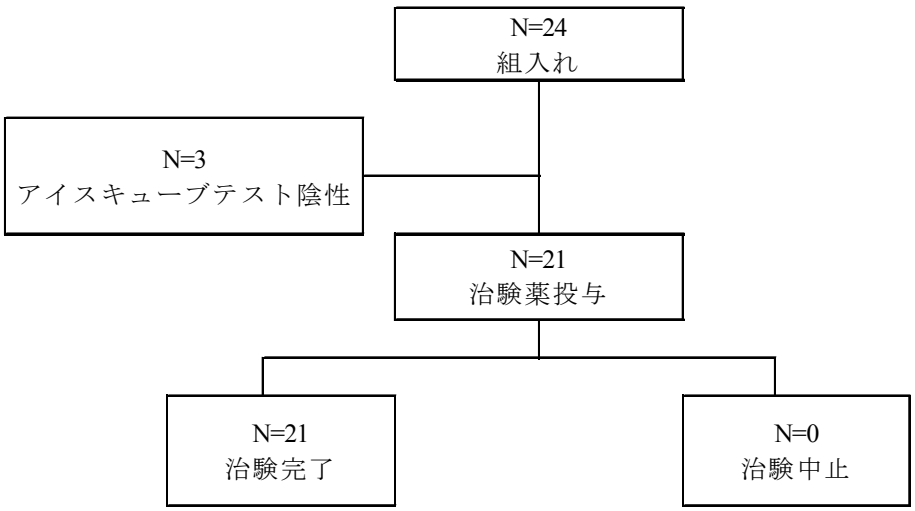


図 2.7.6.49-1　被験者の内訳

［5.3.5.1.5u-sp Fig. 1 を改変］

2） プロトコールからの逸脱

1 例は第 2 期に治験責任医師等の許可を受けて 7 日間ではなく 10 日間の投与を受け、7 例は来院日の逸脱があった。いずれも軽微な逸脱と考えられたため、PP 解析から除外しなかった。

3） 人口統計学的及び他のベースライン時の特性

人口統計学的及び他のベースライン特性を表 2.7.6.49-2 に示す。

表 2.7.6.49-2　人口統計学的及び他のベースライン特性

変数	ルパタジン／プラセボ N = 10	プラセボ／ルパタジン N = 11	検定
年齢（合計スコア）	129.50	101.50	Wilcoxon 検定 p = 0.5789
性別（男性）[a]	1　(4.76%)	4　(19.05%)	Fisher の直接確率検定 p = 0.1486
アイスキューブによるベースライン時の CSTT [b]	3.50　(0.50 - 5.00)	2.75　(0.50 - 5.00)	Wilcoxon 検定 p = 0.4527
ベースライン時の CTT [b]	12.00　(4.00 - 24.00)	20.00　(12.00 - 26.00)	Wilcoxon 検定 p = 0.0265
ベースライン時の合計膨疹スコア [b]	6.00　(3.00 - 14.00)	6.50　(3.00 - 18.00)	Wilcoxon 検定 p = 0.6499

a：例数　(%)
b：中央値（四分位範囲）

[5.3.5.1.5u-sp Table 5 を改変]

4)　有効性評価

①　主要評価項目

アイスキューブ及び TEMP Test®による CSTT をそれぞれ表 2.7.6.49-3 及び表 2.7.6.49-4 に示す。

ルパタジン投与後のアイスキューブによる CSTT のベースラインからの変化量の中央値は、プラセボ投与後と比較して有意に高かった（ルパタジン 1.50、プラセボ 0.00、p = 0.029）。

同様に、ルパタジン投与後の TEMP Test®による CSTT のベースラインからの変化量の中央値は、プラセボ投与後と比較して有意に高かった（ルパタジン 1.90、プラセボ 0.00、p = 0.004）。

表 2.7.6.49-3　アイスキューブによる CSTT

	ベースライン N = 21	ルパタジン N = 21	プラセボ N = 21	Wilcoxon 順位和検定
CSTT	3.50　(0.50 - 5.00)	6.00　(2.00 - 6.00)	3.50　(0.50 - 6.00)	
ベースラインからの変化量	—	1.50　(0.00 - 4.00)	0.00　(-1.50 - 2.50)	p = 0.0291

中央値（四分位範囲）

[5.3.5.1.5u-sp Table 6 を改変]

表 2.7.6.49-4　TEMP Test®による CSTT

	ベースライン N = 21	ルパタジン N = 21	プラセボ N = 21	Wilcoxon 順位和検定
CSTT	2.50　(0.10 - 4.00)	4.00　(0.50 - 6.00)	2.50　(0.10 - 6.00)	
ベースラインからの変化量	—	1.90　(-1.00 - 5.90)	0.00　(-1.70 - 2.50)	p = 0.0043

中央値（四分位範囲）

[5.3.5.1.5u-sp Table 7 を改変]

②　副次評価項目

・　CTT

CTT を表 2.7.6.49-5 に示す。

ルパタジン投与後の CTT のベースラインからの変化量の中央値は、プラセボ投与後と比較して有意に低かった（ルパタジン-8.00、プラセボ 0.00、p＜0.001）。

表 2.7.6.49-5　CTT

	ベースライン N = 21	ルパタジン N = 21	プラセボ N = 21	Wilcoxon 順位和検定
CTT	12.00　(4.00 - 26.00)	3.00　(3.00 - 22.00)	14.00　(3.00 - 24.00)	
ベースラインからの変化量	—	-8.00 (-23.00 - 0.00)	0.00 (-10.00 - 10.00)	p = 0.0006

中央値（四分位範囲）

［5.3.5.1.5u-sp Table 8 を改変］

・　合計膨疹スコア

アイスキューブ及び TEMP Test®による合計膨疹スコアをそれぞれ表 2.7.6.49-6 及び表 2.7.6.49-7 に示す。

ルパタジン投与後のアイスキューブ及び TEMP Test®による合計膨疹スコアのベースラインからの変化量の中央値は、プラセボ投与後と比較して有意に低かった（アイスキューブテスト：ルパタジン-3.00、プラセボ-1.00、p = 0.019 及び TEMP Test®：ルパタジン-9.00、プラセボ-1.00、p = 0.023）。

表 2.7.6.49-6　アイスキューブによる合計膨疹スコア

	ベースライン N = 21	ルパタジン N = 20	プラセボ N = 19	Wilcoxon 順位和検定
合計膨疹スコア	6.00　(3.00 - 18.00)	2.00　(0.00 - 11.00)	5.50　(0.00 - 16.00)	
ベースラインからの変化量	—	-3.00　(-8.00 - 1.00)	-1.00　(-7.00 - 4.00)	p = 0.0193

中央値（四分位範囲）

［5.3.5.1.5u-sp Table 9 を改変］

表 2.7.6.49-7　TEMP Test®による合計膨疹スコア

	ベースライン N = 16	ルパタジン N = 14	プラセボ N = 14	Wilcoxon 順位和検定
合計膨疹スコア	17.50　(4.00 - 59.00)	1.50　(0.00 - 24.00)	15.50　(0.00 - 50.00)	
ベースラインからの変化量	—	-9.00 (-47.00 - 5.00)	-1.00　(-13.00 - 11.00)	p = 0.0225

中央値（四分位範囲）

［5.3.5.1.5u-sp Table 10 を改変］

・　膨疹面積

アイスキューブ及び TEMP Test®による膨疹面積 CSTT をそれぞれ表 2.7.6.49-8 及び表 2.7.6.49-9 に示す。

ルパタジン投与後のアイスキューブ適用後の膨疹面積のベースラインからの変化量の中央値は、プラセボ投与後と比較して有意に低下したが（ルパタジン-47.12、プラセボ-15.71、p = 0.032）、ベ

ースラインからの変化率の中央値に有意差はなかった。同様に、ルパタジン投与後の 5 分時点のベースラインからの変化率の中央値は、プラセボ投与後と比較して有意に低下したが（ルパタジン-80.0%、プラセボ-18.8%、p = 0.037）、ベースラインからの変化量の中央値に有意差はなかった。また、TEMP Test®においても同様の結果であった。

表 2.7.6.49-8　アイスキューブによる膨疹面積 CSTT

	ベースライン	ルパタジン	プラセボ	Wilcoxon 順位和検定
ベースライン（例）	21	21	21	
膨疹面積 [a]	78.54 （3.14 - 201.06）	0.00 （0.00 - 153.94）	47.12 （0.00 - 408.41）	
ベースラインからの変化量 [a]	—	-47.12 （-188.50 - 16.49）	-15.71 （-153.94 - 254.47）	p = 0.0315
ベースラインからの変化率 [a]	—	-100.00 （-100.00 - 525.00）	-28.57 （-100.00 - 180.00）	p = 0.0724
5 分時点（例）	21	19	20	
膨疹面積 [a]	131.95 （9.42 - 730.42）	50.27 （0.00 - 329.87）	113.10 （0.00 - 392.70）	
ベースラインからの変化量 [a]	—	-51.05 （-314.16 - 175.93）	-11.78 （-447.68 - 168.86）	p = 0.1777
ベースラインからの変化率 [a]	—	-80.00 （-100.00 - 121.67）	-18.75 （-100.00 - 300.00）	p = 0.0373

a：中央値（四分位範囲）

［5.3.5.1.5u-sp Table 11 を改変］

表 2.7.6.49-9　TEMP Test®による膨疹面積 CSTT

	ベースライン	ルパタジン	プラセボ	Wilcoxon 順位和検定
ベースライン（例）	21	19	18	
膨疹面積 [a]	78.54 （0.00 - 212.06）	0.00 （0.00 - 251.33）	70.69 （0.00 - 392.70）	
ベースラインからの変化量 [a]	—	-54.19 （-212.06 - 62.83）	-17.67 （-176.71 - 342.43）	p = 0.0042
ベースラインからの変化率 [a]	—	-100.00 （-100.00 - 33.33）	-37.50 （-100.00 - 681.25）	p = 0.0080
5 分時点（例）	19	19	21	
膨疹面積 [a]	153.15 （1.57 - 589.05）	42.41 （0.00 - 683.30）	117.81 （0.00 - 490.87）	
ベースラインからの変化量 [a]	—	-50.27 （-314.16 - 94.25）	-38.48 （-294.52 - 440.61）	p = 0.0904
ベースラインからの変化率 [a]	—	-74.87 （-100.00 - 23.84）	-24.87 （-100.00 - 4900.00）	p = 0.0572

a：中央値（四分位範囲）

［5.3.5.1.5u-sp Table 12 を改変］

・　紅斑面積

アイスキューブ及び TEMP Test®による紅斑面積 CSTT をそれぞれ表 2.7.6.49-10 及び表 2.7.6.49-11 に示す。

アイスキューブ適用後及び 5 分時点の紅斑面積は、ルパタジン投与後では縮小したが、プラセボ投与後では増大した。ルパタジン投与後のアイスキューブ適用後の変化率（p = 0.022）、5 分時点の変化量（p = 0.005）及び変化率（p = 0.003）はプラセボ投与後と比較して有意であったが、アイスキューブ適用後の変化量に有意差はなかった。また、ルパタジン投与後の TEMP Test®後の変化量（p = 0.034）及び変化率（p = 0.030）、並びに 5 分時点の変化量（p = 0.019）及び変化率（p = 0.030）は、プラセボ投与後と比較して有意であった。

表 2.7.6.49-10　アイスキューブによる紅斑面積 CSTT

	ベースライン	ルパタジン	プラセボ	Wilcoxon 順位和検定
ベースライン（例）	21	21	21	
紅斑面積 [a]	176.71 （37.70 - 1099.56）	71.47 （0.00 - 314.16）	78.54 （23.56 - 1099.56）	
ベースラインからの変化量 [a]	—	-78.54 （-885.93 - 235.62）	-14.14 （-738.27 - 911.06）	p = 0.0527
ベースラインからの変化率 [a]	—	-63.33 （-100.00 - 300.00）	-36.00 （-88.00 - 483.33）	p = 0.0221
5 分時点（例）	21	19	20	
紅斑面積 [a]	235.62 （9.42 - 1531.53）	117.81 （0.00 - 428.83）	170.43 （39.27 - 1374.45）	
ベースラインからの変化量 [a]	—	-119.38 （-471.24 - 215.98）	0.00 （-942.48 - 854.51）	p = 0.0048
ベースラインからの変化率 [a]	—	-55.56 （-100.00 - 275.00）	0.00 （-87.50 - 566.67）	p = 0.0029

a：中央値（四分位範囲）

［5.3.5.1.5u-sp Table 13 を改変］

表 2.7.6.49-11　TEMP Test®による紅斑面積 CSTT

	ベースライン	ルパタジン	プラセボ	Wilcoxon 順位和検定
ベースライン（例）	21	19	18	
紅斑面積 [a]	176.71 （28.27 - 1256.64）	0.00 （0.00 - 282.74）	90.32 （0.00 - 392.70）	
ベースラインからの変化量 [a]	—	-117.81 （-1005.31 - 94.25）	-79.33 （-428.83 - 274.89）	p = 0.0339
ベースラインからの変化率 [a]	—	-100.00 （-100.00 - 50.00）	-38.89 （-100.00 - 233.33）	p = 0.0303
5 分時点（例）	19	21	19	
紅斑面積 [a]	235.62 （19.63 - 1256.64）	117.81 （0.00 - 683.30）	294.52 （39.27 - 1484.40）	
ベースラインからの変化量 [a]	—	-137.44 （-585.91 - 43.20）	-19.63 （-911.06 - 526.22）	p = 0.0186
ベースラインからの変化率 [a]	—	-48.72 （-100.00 - 220.00）	-14.00 （-75.00 - 800.00）	p = 0.0297

a：中央値（四分位範囲）

［5.3.5.1.5u-sp Table 14 を改変］

・　皮膚反応の程度（膨疹）

アイスキューブ及び TEMP Test®によるベースライン時（Visit 1、Visit 3）及び 5 分時点 CSTT の膨疹スコアをそれぞれ表 2.7.6.49-12 及び表 2.7.6.49-13 に示す。

ルパタジン投与後のアイスキューブによるベースライン時及び 5 分時点の膨疹スコアのベースラインからの変化量の中央値は、プラセボ投与後と比較して有意に低下した（ベースライン時：ルパタジン-2.00、プラセボ-1.00、p = 0.021、5 分時点：ルパタジン-2.00、プラセボ 0.00、p = 0.013）。また、TEMP Test®においても同様の結果であった。

表 2.7.6.49-12　アイスキューブによるベースライン時及び 5 分時点 CSTT の膨疹スコア

	ベースライン	ルパタジン	プラセボ	Wilcoxon 順位和検定
ベースライン（例） 膨疹スコア [a] ベースラインからの変化量 [a]	21 3.00 （2.00 - 5.00） —	21 0.00 （0.00 - 3.00） -2.00 （-4.00 - 0.00）	21 2.00 （0.00 - 5.00） -1.00 （-3.00 - 3.00）	 p = 0.0214
5 分時点（例） 膨疹スコア [a] ベースラインからの変化量 [a]	21 3.00 （1.00 - 5.00） —	19 1.00 （0.00 - 4.00） -2.00 （-4.00 - 1.00）	20 3.00 （0.00 - 5.00） 0.00 （-3.00 - 3.00）	 p = 0.0133

a：中央値（四分位範囲）

［5.3.5.1.5u-sp Table 15 を改変］

表 2.7.6.49-13　TEMP Test®によるベースライン時及び 5 分時点 CSTT の膨疹スコア

膨疹スコア	ベースライン	ルパタジン	プラセボ	Wilcoxon 順位和検定
ベースライン（例） 膨疹スコア [a] ベースラインからの変化量 [a]	21 2.00 （2.00 - 4.00） —	19 0.00 （0.00 - 2.00） -2.00 （-4.00 - 0.00）	18 2.00 （0.00 - 4.00） -1.00 （-2.00 - 1.00）	 p = 0.0072
5 分時点（例） 膨疹スコア [a] ベースラインからの変化量 [a]	19 4.00 （2.00 - 5.00） —	21 1.00 （0.00 - 5.00） -3.00 （-5.00 - 1.00）	19 3.00 （0.00 - 5.00） 0.00 （-2.00 - 1.00）	 p = 0.0045

a：中央値（四分位範囲）

［5.3.5.1.5u-sp Table 16 を改変］

・　そう痒の程度

そう痒の程度を表 2.7.6.49-14 に示す。

そう痒の見られなかった被験者数は、ルパタジン投与後では 21 例中 14 例であったのに対し、プラセボ投与後では 21 例中 3 例であった。

ルパタジン投与後のそう痒の程度のベースラインからの変化量の中央値は、プラセボ投与後と比較して有意に低下した（ルパタジン-1.00、プラセボ 0.00、p = 0.005）。

表 2.7.6.49-14　そう痒の程度：投与順別のベースラインからの変化量

	ベースライン N = 21	ルパタジン N = 21	プラセボ N = 21	Wilcoxon 順位和検定
そう痒の程度	2.00　(0.00 - 3.00)	0.00　(0.00 - 2.00)	2.00　(0.00 - 3.00)	
ベースラインからの変化量	—	-1.00　(-3.00 - 1.00)	0.00　(-2.00 - 2.00)	p = 0.0047

中央値（四分位範囲）

[5.3.5.1.5u-sp Table 17 を改変]

・　灼熱感の程度

灼熱感の程度を表 2.7.6.49-15 に示す。

灼熱感の見られなかった被験者数は、ルパタジン投与後では 21 例中 18 例であったのに対し、プラセボ投与後では 21 例中 10 例であった。

ルパタジン投与後の灼熱感の程度のベースラインからの変化量の中央値は、プラセボ投与後と比較して有意に低下した（ルパタジン 0.00、プラセボ 0.00、p = 0.029）。

表 2.7.6.49-15　灼熱感の程度：投与順別のベースラインからの変化量

灼熱感	ベースライン N = 21	ルパタジン N = 21	プラセボ N = 21	Wilcoxon 順位和検定
灼熱感の程度	1.00　(0.00 - 3.00)	0.00　(0.00 - 3.00)	1.00　(0.00 - 3.00)	
ベースラインからの変化量	—	0.00　(-2.00 - 0.00)	0.00　(-3.00 - 2.00)	p = 0.0289

中央値（四分位範囲）

[5.3.5.1.5u-sp Table 18 を改変]

・　被験者の訴え（全体）

被験者の訴えの程度を表 2.7.6.49-16 に示す。

訴えのなかった被験者数は、ルパタジン投与後では 21 例中 13 例であったのに対し、プラセボ投与後では 21 例中 3 例であった。

ルパタジン投与後の被験者の訴えの程度のベースラインからの変化量の中央値は、プラセボ投与後と比較して有意に低下した（ルパタジン-1.00、プラセボ 0.00、p = 0.029）。

表 2.7.6.49-16　被験者の訴えの程度：投与順別のベースラインからの変化量

被験者の訴え	ベースライン N = 21	ルパタジン N = 21	プラセボ N = 21	Wilcoxon 順位和検定
被験者の訴えの程度	2.00　(1.00 - 3.00)	0.00　(0.00 - 3.00)	1.00　(0.00 - 3.00)	
ベースラインからの変化量	—	-1.00　(-3.00 - 0.00)	0.00　(-3.00 - 1.00)	p = 0.0294

中央値（四分位範囲）

[5.3.5.1.5u-sp Table 19 を改変]

5)　安全性の結果

TEAE の発現率を表 2.7.6.49-17 に示す。

有害事象発現率は 38.10%であった（ルパタジン 28.57%、プラセボ 9.52%）。

因果関係の否定できない有害事象は、ルパタジンでは疲労 4 例（19.05%）、頭痛 1 例（4.76%）、傾眠 1 例（4.76%）、プラセボでは頭痛 2 例（9.52%）に認められた。

本治験期間中、死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象はなかった。

表 2.7.6.49-17　TEAE 一覧

SOC 及び PT 別の有害事象発現率			
SOC	PT	全ての有害事象 （N = 21）	因果関係の否定できない有害事象（N = 21）
一般・全身障害および投与部位の状態		4　（19.05%）	4　（19.05%）
	疲労	4　（19.05%）	4　（19.05%）
神経系障害		4　（19.05%）	4　（19.05%）
	頭痛	3　（14.29%）	3　（14.29%）
	傾眠	1　（4.76%）	1　（4.76%）
合計	合計	8　（38.10%）	8　（38.10%）

［5.3.5.1.5u-sp Table 24 を改変］

（3）　結論

アイスキューブテスト後の CSTT の中央値はルパタジンでは 6.00 分、プラセボでは 3.50 分、TEMP Test®後ではそれぞれ 4.00 分、2.50 分であり、ルパタジン 20 mg ではプラセボと比較して有意に改善した（$p = 0.029$ 及び $p = 0.004$）。

副次評価項目では、CTT、膨疹スコア、膨疹面積、紅斑面積、皮膚反応の程度、そう痒の程度、灼熱感の程度及び被験者の訴えにおいて、ルパタジン 20 mg のほうがプラセボよりも有意であった。

安全性では、因果関係の否定できない有害事象は疲労、頭痛及び傾眠であったが、発現率は過去のルパタジン 20 mg 試験と同様であった。

死亡及びその他の重篤な有害事象はなかった。

以上の結果から、ルパタジン 20 mg を連日投与したときのプラセボ対照、POC 試験において、プラセボと比較して、CSTT 及び CTT、並びに症状の改善が認められた。これにより、ルパタジン 20 mg/day は ACU に対して有効かつ忍容な治療であることが示唆され、AUC 治療の第 1 選択肢の一つとなりうると考えられた。

2.7.6.50 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした長期投与試験（試験番号 TK-041-0102、資料番号 5.3.5.2.1、評価資料）

（1） 試験方法

試験課題名	通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした長期投与試験
試験番号	TK-041-0102
目的	PAR 患者を対象に、ルパタジンの長期投与時における有効性と安全性を評価する。
試験デザイン	非盲検
患者数	計画時：72 例 ただし、12 歳以上 18 歳未満の患者を少なくとも 7 例含めることとした。 解析時： 同意取得例数：121 例 導入期用治験薬投与例数：113 例 治療期用治験薬投与例数：72 例 有効性解析対象例数：72 例 安全性解析対象例数：113 例
対象患者	選択基準 ・ 同意取得時に 12 歳以上 65 歳未満の外来患者（性別は不問） ・ 過去に典型的な PAR 症状を示したことがあり、治療期開始日以降 12 週間以上にわたり症状の継続が予想される者 ・ PAR の抗原に対する特異的 IgE 抗体検査結果（CAP-RAST、アラスタット 3 g 等）が陽性※である者 ・ 治療期開始日前 3 日間において、4 鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）を全て有し、総鼻症状スコア（各症状スコアの合計）が 1 日平均 6 点（合計 18 点）以上である者 ・ 患者日誌を適切かつ正確に記入できる者 ・ 本人から文書による同意を得た患者。未成年の場合は、代諾者から文書による同意を得ると共に、本人からも同意（assent）を得た者 ※：クラス 2 以上を陽性とした 除外基準 ・ 効果判定の妨げとなる程度の鼻疾患（鼻茸、鼻中隔弯曲症、肥厚性鼻炎等）、感染性疾患（上気道炎、副鼻腔炎、感染性鼻炎、感染性眼疾患等）を合併している者 ・ 非 AR（血管運動性、感染性、薬剤誘発性等）を有する又は既往がある者

	・ 花粉を重複抗原としてもち、治療期開始日以降 12 週間以内にその花粉の飛散による影響を受けると予想される者 ・ 同意取得前 1 年以内に、鼻症状の治療のためにレーザー治療等による凝固法や切除手術を受けた患者 ・ コントロールされていない軽症及び中等症の気管支喘息患者（注射・内服・吸入のステロイド製剤を使用しなければならない状態の患者）、又は重症な気管支喘息の患者 ・ 本剤を含む抗ヒスタミン薬又は治験薬の成分に対し過敏症の既往のある者 ・ 以下の薬剤・療法等について、規定された期間、服薬／使用を避けることができない者 <u>導入期開始から治療期終了まで：</u> 向精神薬（精神安定剤、抗精神病薬、不眠症治療薬、抗うつ剤）、ネブライザー、点眼剤（抗生物質及び人工涙液は除く） <u>導入期 1 週間前から治療期終了まで：</u> 抗ヒスタミン薬（ただし、眼及び鼻腔内以外への塗布及び H_2 ブロッカーの使用は可能）、ロイコトリエン受容体拮抗薬、抗トロンボキサン A_2 薬、ケミカルメディエーター遊離抑制薬、Th_2 サイトカイン阻害薬、ステロイド外用剤（ただし、局所使用の場合のみ眼及び鼻腔内以外への塗布は可能）、血管収縮薬（点眼・点鼻）、副交感神経遮断薬（抗コリン薬）、生物学的製剤（ヒスタミン加人免疫グロブリン等）、免疫抑制剤及びこれらの薬剤と類似の薬理作用を有する薬剤（抗ヒスタミン・抗アレルギー作用が期待される漢方薬等） <u>導入期前 3 週間前から治療期終了まで：</u> ステロイド製剤（内服・注射・吸入） ・ 導入期開始時に、減感作療法を開始して 6 箇月未満の者又は、6 箇月以上前から減感作療法を継続して実施されており、かつ、症状が安定していない者 ・ 重度※な肝胆道系障害を有する者 ・ 重度※な腎及び尿路障害を有する者 ・ その他の重度※な合併症を有する者 ・ 授乳中、妊娠中又は妊娠している可能性のある者並びに本人又はそのパートナーが妊娠を希望している者 ・ 他の治験薬の投与を受けている者、又はスクリーニング実施前 3 箇月以内に他の治験薬の投与を受けた者 ・ その他、治験責任／分担医師が本治験の対象として不適格であると判断した者

	※ CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版における Grade 3 以上に相当する
治験薬及び投与方法	被験薬：TK-041（ルパタジン） 剤型：ルパタジン 10 mg 錠（フマル酸塩として 12.8 mg） 投与経路：経口投与 投与方法： 治療期開始日（Visit 3、本登録）の翌日投与開始 · 治療期 2 週後（Visit 4）まで：TK-041 を 1 日 1 回 1 錠朝食前に投与 · 治療期 2 週後（Visit 4）以降：TK-041 1 錠又は 2 錠を 1 日 1 回可能な限り朝食前（朝食前以外の投与も可能）に投与 ロット番号：1501 導入期用治験薬：TK-041P（プラセボ） 剤型：ルパタジン 10 mg 錠と同一の添加物を含有する錠剤 投与経路：経口投与 投与方法： 導入期（Visit 2、仮登録後）翌日投与開始 TK-041P 1 錠を 1 日 1 回朝食前に投与 ロット番号：1401
試験方法	試験計画を表 2.7.6.50-1 に示す。 導入期：1 日 1 回プラセボ（TK-041P 1 錠）を 1 週間投与した。 治療期：1 日 1 回 10 mg（TK-041 1 錠）で投与開始し、治療期 2 週間後（Visit 4）以降において、増量基準を満たし、かつ治験責任／分担医師が適切と判断した場合 1 日 1 回 20 mg（TK-041 2 錠）への増量を可能とした。最短 12 週間、12 週投与後も継続投与が必要な被験者については最長 52 週間まで投与継続を可能とした。 <u>20 mg への増量基準</u> 治療期開始日前 3 日間の平均をベースライン値とし、治療期 2 週間後（Visit 4）以降において、判断時点前 6 日間の総鼻症状スコアの平均がベースライン値より 1 点以上改善していない場合には、治験責任／分担医師の判断により 1 日 1 回 2 錠（20 mg）への増量を可能とした。 なお、20 mg に増量後の 10 mg への減量は治験責任／分担医師の判断によるものとしたが、再度 20 mg に増量する場合には、1 週間以上 10 mg を投与した後に上記の増量基準を満たす場合において、増量を可能とした。

	終了基準 治療期 12 週後（Visit 9）を越えて継続して治療期用治験薬を服用していた被験者に関して、下記に該当する場合は、治験責任／分担医師は治験薬の投与を終了することができることとした。ただし、被験者が投与継続を希望した場合は、この限りでないこととした。 · 治療期用治験薬の投与が 12 週を越えており、来院前 6 日間の総鼻症状スコアの平均、総眼症状スコアの平均が、どちらも 1 以下だった場合。
投与期間	治療期：最短 12 週間、最長 52 週間
評価項目及び評価方法	導入期及び治療期を通じて、被験者が毎日の鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）、眼症状（眼のかゆみ、流涙）及び日常生活の支障度について、症状の程度を予め定めたスコア（表 2.7.6.50-2、表 2.7.6.50-3 及び表 2.7.6.50-4）から選択し、患者日誌に記載した。 ＜有効性評価項目＞ 主要評価項目： 総鼻症状スコア（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感スコアの合計）について、治療期 2 週目［治療期 2 週後（Visit 4）前 7 日間の平均又は治療期 2 週後前に中止した症例の中止日前 7 日間の平均］のベースライン（治療期開始日前 3 日間の平均）からの変化量 副次評価項目： · 総鼻症状スコア（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感スコアの合計）について、治療期 1 週間（治療期開始日翌日から 7 日間の平均）、治療期 2 週間［治療期開始日翌日から治療期 2 週後（Visit 4）前日までの平均又は治療期 2 週後より前に中止した症例の中止日までの平均］及び治療期 4 週後［治療期 2 週後（Visit 4）当日から治療期 4 週後（Visit 5）前日までの 2 週間の平均又は治療期 4 週後前に中止した症例の治療期 2 週後から中止日までの平均］～52 週後（治療期 4 週後の定義に準じる）の各評価時点のベースラインからの変化量 · 総眼症状スコア（眼のかゆみ、流涙スコアの合計）について、治療期 2 週目、治療期 1 週間、2 週間及び治療期 4 週後～52 週後の各評価時点のベースラインからの変化量 · 総合症状スコア（総鼻症状及び総眼症状スコアの合計）について、治療期 2 週目、治療期 1 週間、2 週間及び治療期 4 週後～

	52 週後の各評価時点のベースラインからの変化量 · 各症状スコア（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感、眼のかゆみ、流涙）について、治療期 2 週目、治療期 1 週間、2 週間及び治療期 4 週後～52 週後の各評価時点のベースラインからの変化量 · 日常生活の支障度スコアについて、治療期 2 週目、治療期 1 週間、2 週間及び治療期 4 週後～52 週後の各評価時点のベースラインからの変化量 · 総鼻症状スコア、総眼症状スコア、総合症状スコア、日常生活の支障度スコア及び各症状スコアについて治療期 52 週間（ベースラインから治療期 52 週後）の経時推移 · 各鼻腔所見（下鼻甲介粘膜の腫脹、下鼻甲介粘膜の色調、水様性分泌量、鼻汁の性状）のスコア（表 2.7.6.50-5）について、治療期開始日（Visit 3）と各評価時点を比較 · 治療期 2 週後（Visit 4）、12 週後（Visit 9）、52 週後（Visit 29）及び最終評価時に治験薬の効果について、患者の全般的印象を以下の 6 段階で評価 ［1.大変良くなった］、［2.良くなった］、［3.少し良くなった］、［4.変わらない］、［5.悪くなった］、［6.判定不能］ · 治療期 2 週後（Visit 4）、12 週後（Visit 9）、52 週後（Visit 29）及び最終評価時に治療期開始日と AR の症状及び鼻腔所見を比較し、治験薬の効果について、医師の全般的印象を以下の 6 段階で評価 ［1.大変良くなった］、［2.良くなった］、［3.少し良くなった］、［4.変わらない］、［5.悪くなった］、［6.判定不能］ · 治療期開始日（Visit 3）、治療期 2 週後（Visit 4）、治療期 12 週後（Visit 9）、治療期 52 週後（Visit 29）及び最終評価時の JRQLQ（鼻アレルギー診療ガイドライン 2013）を比較 ＜安全性評価項目＞ · 有害事象 有害事象の発現（臨床検査値の異常変動を含む）：治験薬との因果関係が「有」の有害事象及び因果関係の有無を問わない有害事象のそれぞれについて発現状況（種類、発現率）を評価 · 臨床検査 治療期開始日（Visit 3）と各評価時点［治療期 2 週後（Visit 4）、治療期 4 週後（Visit 5）、以降 52 週後（Visit 29）まで 4 週毎及び最終測定時］において基準値逸脱及び異常変動の有無を評価

	・ バイタルサイン 治療期開始日（Visit 3）と各評価時点（治療期 2 週後（Visit 4）、治療期 4 週後（Visit 5）、以降 52 週後（Visit 29）まで 4 週毎及び最終測定時）において異常所見の有無を評価
解析方法	症例数の設計： 類似薬の PAR の長期投与試験を参考に、60 例程度を必要症例数とした。60 例において副作用が 1 例以上観察される確率は、発現率 5%の副作用で 95.4%、発現率 1%で 45.3%である。目標症例数は、12 週投与時点における 20%程度の脱落率を加味し、72 例と設定した。 小児の症例数は SAR を対象とした第 III 相試験（試験番号 TK-041-0101）と同様に 72 例の 10%である 7 例とした。 解析対象集団： 最大の解析対象集団：FAS 安全性解析対象集団：SAS 解析方法： <u>有効性の解析：</u> 主要評価項目の解析 総鼻症状スコアの治療期2週目のベースラインからの変化量について、要約統計量及び 95%信頼区間を算出した。また、ベースラインからの変化量について対応のある t 検定を実施した。 副次評価項目の解析 ・ 総鼻症状スコアの治療期2週目を除く各評価時期におけるベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。また、治療期 4 週後、治療期 12 週後、治療期 26 週後及び治療期 52 週後のベースラインからの変化量について 95%信頼区間の算出及び対応のある t 検定を実施することとした。 ・ 総眼症状スコア、総合症状スコア、各症状スコア及び日常生活の支障度スコアの各評価時期におけるベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。 ・ 総鼻症状スコア、総眼症状スコア、総合症状スコア、各症状スコア及び日常生活の支障度スコアについて、治療期 52 週間の評価時期ごとの平均 ± 標準偏差の推移図を作成した。 ・ 各鼻腔所見スコアの各評価時期について各スコアの例数及び

	割合を算出した。 · 患者の全般的印象及び医師の全般的印象の各評価時期について各スコアの例数及び割合を算出した。 · JRQLQ（QOL）の各質問項目の各評価時期についてスコアの例数及び割合を算出した。 · JRQLQ（QOL）の総合計スコアの各質問項目の各評価時期について各スコアの例数、割合及び治療期開始日からの変化量を算出した。 安全性の解析： · 有害事象 治験薬投与後に発現した有害事象を MedDRA/J Ver.19.0 に基づいて SOC 及び PT の区分を用いて分類し、SOC 別、PT 別、治験薬との因果関係別、重症度別、発現時期別及び発現直前の投与量別かつ発現時期別に、並びに重篤な有害事象及び重要な有害事象について、発現件数、発現例数及び発現率を集計した。また、2%以上の被験者に発現した有害事象を PT 別に集計した。 ルパタジンとの因果関係が「有」であった事象を副作用として、有害事象と同様に集計した。 · 臨床検査値 計量値については、検査項目及び測定時点ごとに要約統計量を算出した。また、スクリーニング及び導入開始日を除く各測定時点から治療期開始日の変化量についても、検査項目ごとに要約統計量を算出した。計数値については、検査項目及び測定時点ごとに集計した。基準値範囲内外について、血液学的検査及び血液生化学的検査の検査項目に関する以下のクロス表を作成することとした。 - 治療期開始日と治療期 12 週後 - 治療期開始日と治療期 52 週後 - 治療期開始日と最終測定時 · バイタルサイン（血圧、脈拍数） 各測定時点における測定値について、要約統計量を算出した。 部分集団解析： 有効性評価項目 · 年齢区分、体重区分、性別、総鼻症状スコアのベースライン値の分類で、総鼻症状スコアの治療期 2 週目、治療期 12 週後、治療期 52 週後のベースラインからの変化量を算出した。

	· 総眼症状スコア、総合症状スコア、各症状スコア、日常生活の支障度スコアの治療期2週目のベースラインからの変化量の要約統計量を部分集団ごとに算出した。 · 治療期 2 週後における各鼻腔所見スコア、患者の全般的印象、医師の全般的印象の各スコアの例数及び割合を部分集団ごとに算出した。 · 治療期 2 週後における JRQLQ（QOL）総合計スコアの治療期開始日からの変化量の要約統計量を部分集団ごとに算出した。 安全性評価項目 · 年齢区分、体重区分、性別、合併症の分類で、有害事象及び副作用の発現状況について、SOC 及び PT の区分を用いて発現件数、発現例数及び発現率をそれぞれ集計した。
試験実施施設数	1 施設（日本）
試験実施期間	最初の患者の同意取得日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の患者の完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.50-1　試験計画

時期 項目	スクリーニング [a]	導入期		治療期 [b]					中止／終了時
Visit No.	1	2	3	4	5～8	9	10～28	29	
週 （± 日）	-3	-1 （± 2）	0	2 （± 2）	4～10 （± 2）	12 （± 2）	14～50 （± 4）	52 （± 4）	
同意取得	○	（○）							
適格性の確認	○	○	○						
被験者背景	○	（○）							
特異的 IgE 抗体検査 [c]	○	（○）							
併用薬剤・療法	→	→	→	→	→	→	→	→	○
治験薬の交付及び回収：									
治験薬処方 [d, e]		○	○	○	○	○	○		
服薬確認			○	○	○	○	○	○	○
残薬回収			○	○	○	○	○	○	○
有効性評価：									
患者日誌		→	→	→	→	→	→	→	○
患者日誌確認			○	○	○	○	○	○	○
鼻腔所見			○	○	○	○	○	○	○
医師の全般的印象				○		○		○	○
患者の全般的印象				○		○		○	○
JRQLQ			○	○		○		○	○
安全性評価：									
有害事象の確認		→	→	→	→	→	→	→	○
バイタルサイン [f]	○	（○）	○	○	○[g]	○	○[h]	○	○
臨床検査 [f]	○	（○）	○	○	○[g]	○	○[h]	○	○
妊娠検査（女性）		○						○	○

a：スクリーニング検査は、導入期開始日（Visit 2）の前 14 日以内に実施する。スクリーニング来院時に PAR の抗原に対する特異的 IgE 抗体検査結果の陽性が確認できる場合、Visit 1 と Visit 2 は同日でもよい。Visit 2 の（○）は Visit 1 と Visit 2 が同日の場合を示す。

b：治療期開始日（Visit 3）以降、52 週（Visit 29）まで 2 週毎に来院。
導入期開始日（Visit 2）以降、治療期 12 週後（Visit 9）まで± 2 日、治療期 14 週後（Visit 10）以降 52 週後（Visit 29）まで± 4 日

c：同意取得前 12 箇月以内の PAR の抗原に対する特異的 IgE 抗体検査結果がある場合、利用可能とする。

d：導入期：1 週間分を処方。治療期：2 週間分を処方。

e：治験責任／分担医師は治療期 2 週（Visit 4）後以降、増量基準を満たした被験者に対し投与量を 2 倍まで増量可能。

f：治療期 2 週後（Visit 4）以降の来院時において、投与量が増減された場合は投与量変更時及び次回来院時にも実施する。

g：投与量の増減がない場合、臨床検査、バイタルサインは Visit 5、7 のみ実施。

h：投与量の増減がない場合、臨床検査、バイタルサインは Visit 11、13、15、17、19、21、23、25、27 のみ実施。

［5.3.5.2.1 表 9.5-1 を改変］

表 2.7.6.50-2　鼻症状スコア

スコア	4	3	2	1	0
種類／程度	＋＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋	-
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日の平均擤鼻回数）	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	1日中鼻がむずむずし、鼻をこすったり、鼻をかむ	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

［5.3.5.2.1 表 9.5-2 を改変］

表 2.7.6.50-3　眼症状スコア

スコア	4	3	2	1	0
程度／種類	＋＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋	-
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

［5.3.5.2.1 表 9.5-3 を改変］

表 2.7.6.50-4　日常生活の支障度

スコア	4	3	2	1	0
種類／程度	＋＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋	-
日常生活の支障度[a]	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

a：日常生活の支障度：仕事、勉学、家事、睡眠、外出等への支障

［5.3.5.2.1 表 9.5-4 を改変］

表 2.7.6.50-5　鼻腔所見の程度分類

スコア	3	2	1	0
種類／程度	＋＋＋	＋＋	＋	-
下鼻甲介粘膜の腫脹	中鼻甲介みえず	(＋＋＋) と (＋) の中間	中鼻甲介中央までみえる	なし
下鼻甲介粘膜の色調 [a]	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 [a]	水様性	粘性	膿性	なし

a：程度ではなく質の変化

［5.3.5.2.1 表 9.5-5 を改変］

（2） 結果

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.50-1 に示す。

同意取得した 121 例の被験者に対してスクリーニングが実施され、仮登録された 114 例が導入期を開始した。仮登録後、妊娠検査の結果から妊娠の可能性が判明した 1 例を除いた 113 例に導入期用治験薬が投与された。導入期を完了した被験者のうち 72 例が本登録後、治療期に移行し、治療期用治験薬を投与された。治療期用治験薬を投与された 72 例のうち、治療期 12 週以上の長期間投与された被験者は 69 例であり、治療期 52 週完了例は 54 例、終了基準による治療期 12 週以上 52 週未満の終了は 1 例、中止は 17 例であった。

治療期に中止した被験者は 17 例であり、中止理由の内訳は、被験者又はその代諾者からの同意撤回の申し出が 2 例、選択／除外基準への抵触判明が 5 例、医学的理由以外（転院、転居等）が 9 例、有害事象の発現による継続困難が 1 例であった。選択／除外基準への抵触が判明した 5 例は、全て併用禁止薬剤（抗コリン薬、感冒薬、抗アレルギー作用・抗ヒスタミン作用が期待される漢方薬）の使用によるものであった。有害事象の発現により継続困難となった 1 例の事象は「血小板凝集」であり、治療期用治験薬を投与する前に発現しており被験者固有の事象として治療期用治験薬との因果関係は「無」の事象であった。

導入期用治験薬を 1 回でも投与された 113 例が SAS の対象となり、治療期用治験薬を 1 回以上投与され、その後少なくとも 1 つ以上の有効性の評価項目のあった 72 例が FAS の対象となった。

治験実施計画書からの逸脱について、重要な逸脱に該当するものはなかった。

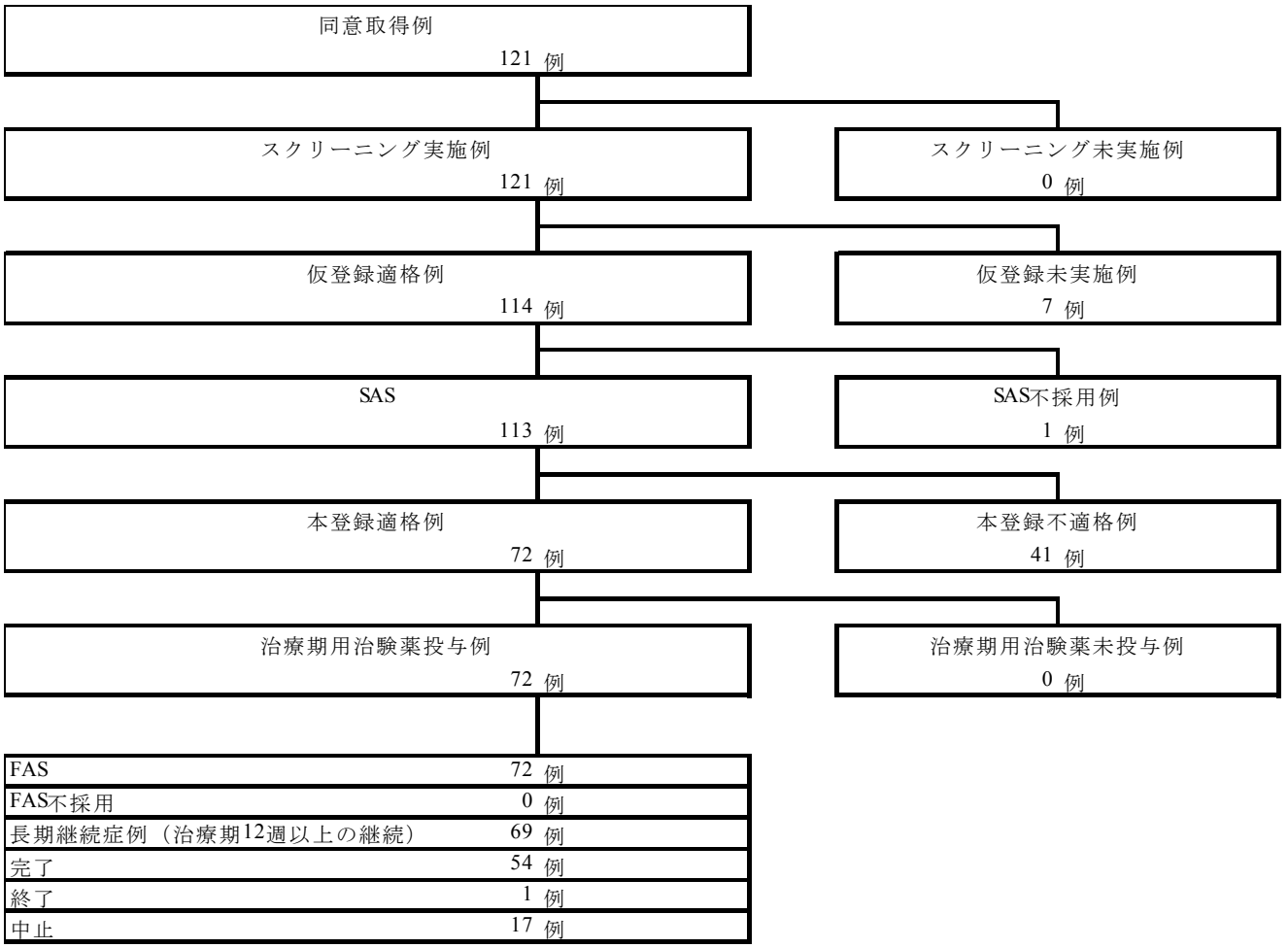


図 2.7.6.50-1　被験者の内訳（同意取得例）

[5.3.5.2.1 図 10.1-1 を引用]

2)　人口統計学的特性及びベースライン特性

FAS の全体（12 歳以上 65 歳未満）の被験者背景を表 2.7.6.50-6 に示す。

FAS の 72 例のうち成人は 58 例、小児は 14 例であった。FAS の平均年齢は 32.1 歳（成人 36.6 歳、小児 13.9 歳）であった。

性別は、男性 56.9%、女性 43.1%（成人：男性 56.9%、女性 43.1%、小児：男性 57.1%、女性 42.9%）であり、全体、成人及び小児の男女比に大きな違いはなかった。

平均体重は 58.21 kg（成人 61.00 kg、小児 46.63 kg）であった。

総鼻症状スコアのベースライン値は、9 未満 50.0%、9 以上 50.0%（成人 55.2%及び 44.8%、小児 28.6%及び 71.4%）であり、小児で 9 以上が若干多い傾向にあった。

表 2.7.6.50-6　被験者背景（全体）（FAS）

項目	統計量 又は区分	FAS （N=72）
性別	男	41　（56.9%）
	女	31　（43.1%）
年齢 （歳）	平均値（標準偏差）	32.1　（13.0）
	中央値	32.0
	最小値：最大値	12:56
年齢 （区分 1）	12～17 歳	14　（19.4%）
	18～64 歳	58　（80.6%）
体重 （kg）	平均値（標準偏差）	58.21　（11.44）
	中央値	57.95
	最小値：最大値	31.4:87.6
罹病期間 （月）	平均値（標準偏差）	223.3　（128.6）
	中央値	222.0
	最小値：最大値	30:522
総鼻症状スコアの ベースライン値	9 未満	36　（50.0%）
	9 以上	36　（50.0%）

［5.3.5.2.1 表 11.2-1 を改変］

3)　有効性の結果

①　主要評価項目

治療期 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量について、要約統計量を算出し、ベースラインからの変化量について、対応のある t 検定を実施した結果を表 2.7.6.50-7 に示す。

治療期 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量の平均値は-0.64（95%信頼区間：-1.00～-0.28）であり、ベースラインに対して有意差が認められた（p＜0.001）。

表 2.7.6.50-7　治療期 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量（主解析）（FAS）

時期	統計量	
ベースライン	例数	72
	平均値（標準偏差）	8.856 （2.022）
	中央値	8.833
	最小値：最大値	6.00:14.33
治療期 2 週目	例数	72
	平均値（標準偏差）	8.214 （2.312）
	中央値	8.429
	最小値：最大値	3.43:13.86
ベースラインからの変化量	例数	72
	平均値（標準偏差）	-0.642 （1.529）
	中央値	-0.286
	最小値：最大値	-5.24:2.48
	平均の 95%信頼区間	（-1.002, -0.283）
	対応のある t 検定	p＜0.001

［5.3.5.2.1 表 11.4-1 を引用］

② 副次評価項目

a） 総鼻症状スコア

総鼻症状スコアの各評価時期（ベースライン、治療期 4 週後、治療期 12 週後、治療期 26 週後及び治療期 52 週後）のベースラインからの変化量について、要約統計量を算出し、各評価時期のベースラインからの変化量について対応のある t 検定を実施した結果を表 2.7.6.50-8 に示す。

総鼻症状スコアの各評価時期のベースラインからの変化量の平均値は、全ての評価時期で減少していた。また、ベースラインからの変化量の平均値は治療期 4 週後-0.94（95%信頼区間：-1.36～-0.51、p＜0.001）、治療期 12 週後-2.06（95%信頼区間：-2.52～-1.61、p＜0.001）、治療期 26 週後-2.68（95%信頼区間：-3.24～-2.12、p＜0.001）、治療期 52 週後-3.47（95%信頼区間：-4.10～-2.84、p＜0.001）であり、ベースラインに対してそれぞれ有意差が認められた。

表 2.7.6.50-8　総鼻症状スコア（FAS）

時期	統計量	評価値	ベースラインからの変化量
ベースライン	例数	72	72
	平均値（標準偏差）	8.856　(2.022)	0.000　(－)
	中央値	8.833	0.000
	最小値：最大値	6.00:14.33	0.00:0.00
治療期 4 週後	例数	72	72
	平均値（標準偏差）	7.920　(2.542)	-0.936　(1.809)
	中央値	7.615	-0.665
	最小値：最大値	3.23:13.92	-6.71:4.62
	平均の 95%信頼区間	－	(-1.361,-0.511)
	対応のある t 検定	－	p＜0.001
治療期 12 週後	例数	69	69
	平均値（標準偏差）	6.787　(2.458)	-2.063　(1.887)
	中央値	6.769	-1.897
	最小値：最大値	1.43:13.00	-6.43:2.31
	平均の 95%信頼区間	－	(-2.516,-1.610)
	対応のある t 検定	－	p＜0.001
治療期 26 週後	例数	64	64
	平均値（標準偏差）	6.269　(2.388)	-2.679　(2.230)
	中央値	5.829	-2.600
	最小値：最大値	2.07:12.30	-7.40:2.17
	平均の 95%信頼区間	－	(-3.236, -2.121)
	対応のある t 検定	－	p＜0.001
治療期 52 週後	例数	54	54
	平均値（標準偏差）	5.592　(2.448)	-3.470　(2.320)
	中央値	5.286	-3.119
	最小値：最大値	1.07:12.15	-9.69:1.00
	平均の 95%信頼区間	－	(-4.103, -2.837)
	対応のある t 検定	－	p＜0.001

［5.3.5.2.1 表 11.4-2 を改変］

b)　総鼻症状スコアの推移

総鼻症状スコアの評価時期ごとの平均の推移を図 2.7.6.50-2 に示す。

総鼻症状スコアの評価時期ごとの平均の推移において、治療期 2 週間以降も減少し、治療期 34 週後から治療期 40 週後（最初の被験者の治療期 32 週後の来院日～最後の被験者の治療期 40 週後の来院日前日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にかけて変動が認められたものの、おおよそ安定して推移していた。なお、FAS のうち 97.2%の合併症「有」の被験者はその多くが SAR を合併しており、特にスギに対する特異的 IgE 抗体定量検査結果がクラス 2 以上の被験者は 80%以上を占めていたため、スギ花粉飛散時期における SAR の影響が考えられた。

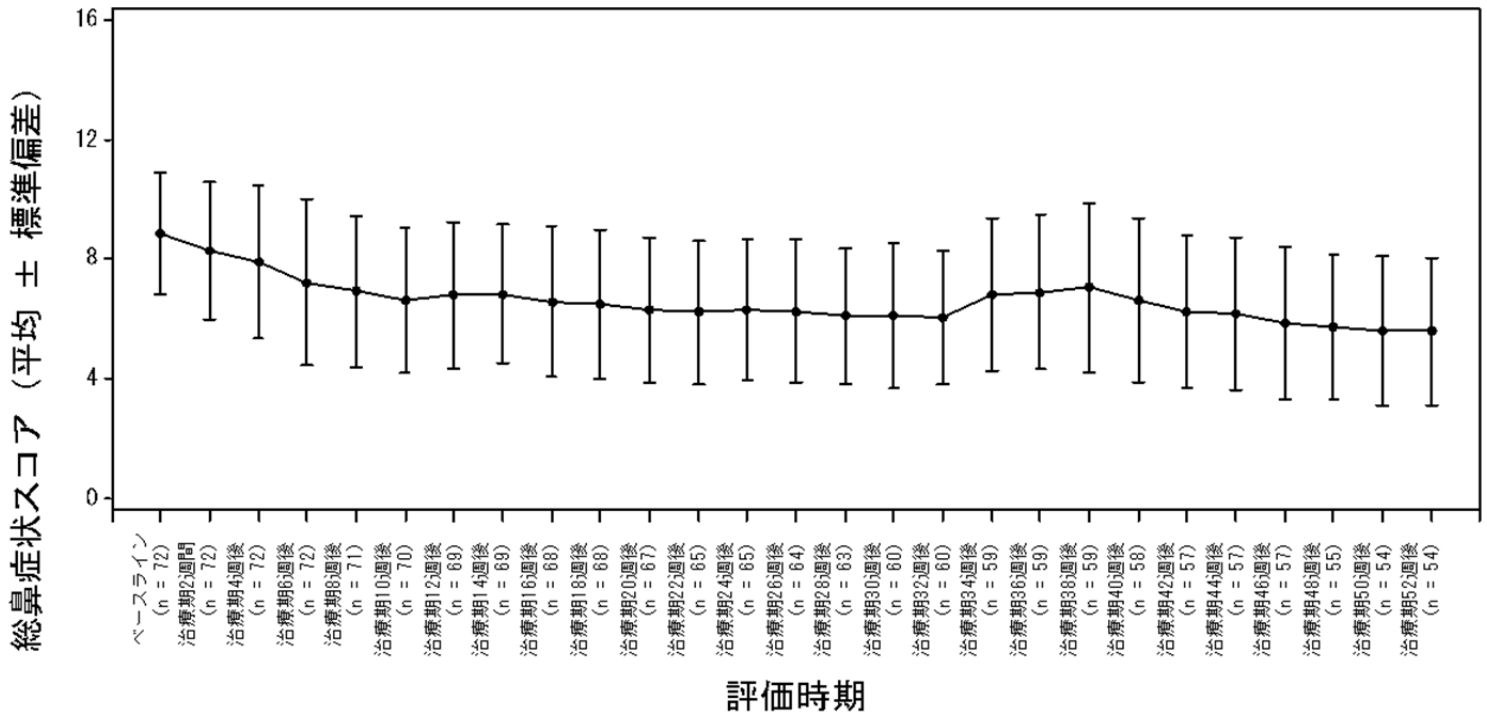


図 2.7.6.50-2 総鼻症状スコアの推移（FAS）

[5.3.5.2.1 図 11.4-1 を引用]

c)　総眼症状スコア

総眼症状スコアの各評価時期（治療期 2 週間、治療期 4 週後、治療期 12 週後、治療期 26 週後及び治療期 52 週後）におけるベースラインからの変化量について要約統計量を表 2.7.6.50-9 に示す。また、評価時期ごとの平均の推移を図 2.7.6.50-3 に示す。

総眼症状スコアのベースラインからの変化量の平均値は、全ての評価時期で減少していた。

総眼症状スコアの評価時期ごとの平均の推移は、治療期 2 週間以降も減少し、治療期 34 週後から治療期 40 週後（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にかけて変動が認められたものの、おおよそ安定して推移していた。

表 2.7.6.50-9　総眼症状スコア（FAS）

時期	統計量	評価値	ベースラインからの変化量
治療期 2 週間	例数	72	72
	平均値（標準偏差）	3.026　（1.492）	-0.113　（0.571）
	中央値	2.810	0.000
	最小値：最大値	0.00:6.64	-1.58:1.87
治療期 4 週後	例数	72	72
	平均値（標準偏差）	2.854　（1.519）	-0.285　（0.689）
	中央値	2.670	0.000
	最小値：最大値	0.00:6.00	-1.87:1.59
治療期 12 週後	例数	69	69
	平均値（標準偏差）	2.354　（1.470）	-0.791　（1.187）
	中央値	2.286	-0.583
	最小値：最大値	0.00:5.00	-4.00:2.29
治療期 26 週後	例数	64	64
	平均値（標準偏差）	1.951　（1.422）	-1.211　（1.195）
	中央値	2.000	-1.086
	最小値：最大値	0.00:5.10	-4.15:1.70
治療期 52 週後	例数	54	54
	平均値（標準偏差）	1.966　（1.509）	-1.336　（1.390）
	中央値	2.000	-1.060
	最小値：最大値	0.00:5.00	-4.74:0.71

［5.3.5.2.1 表 11.4-3 を改変］

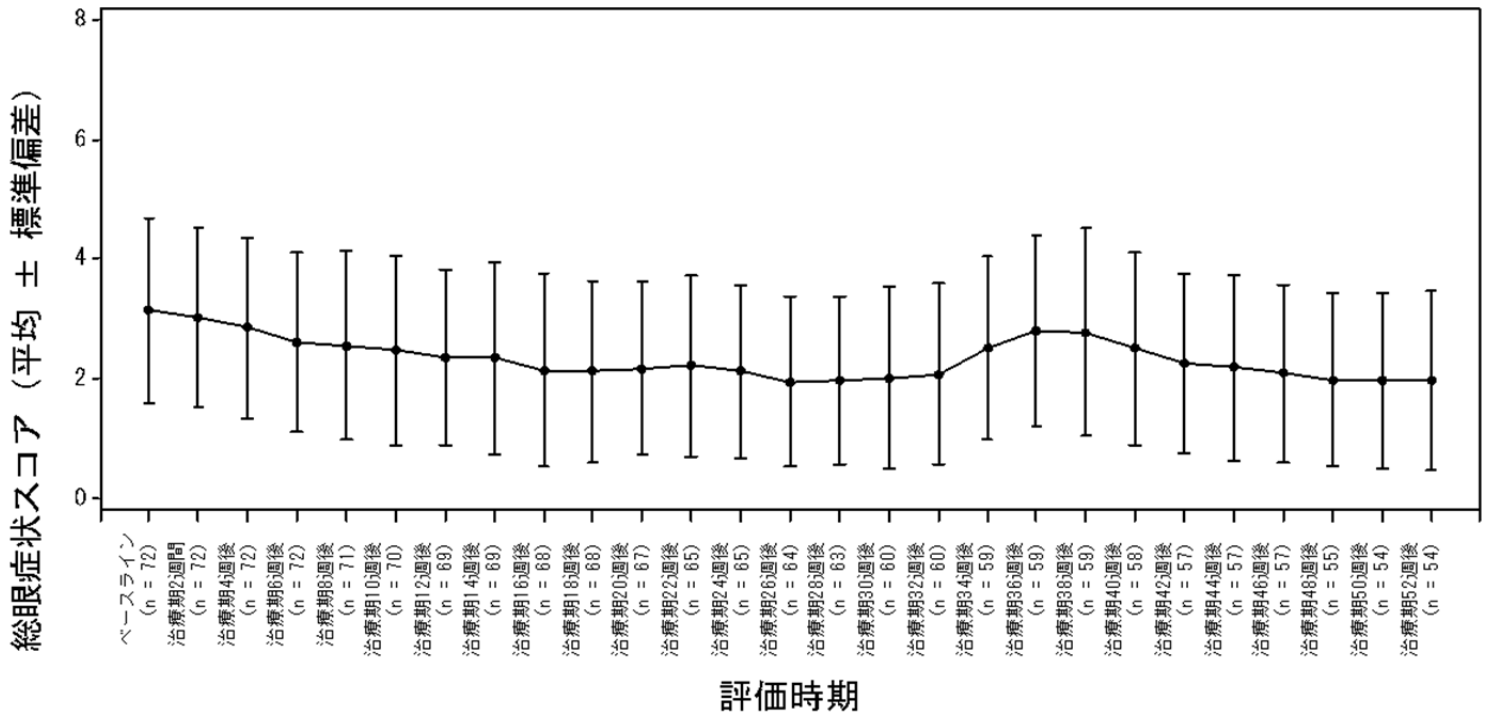


図 2.7.6.50-3 総眼症状スコアの推移（FAS）

［5.3.5.2.1 図 11.4-2 を引用］

d)　総合症状スコア

総合症状スコアの各評価時期（治療期 2 週間、治療期 4 週後、治療期 12 週後、治療期 26 週後及び治療期 52 週後）におけるベースラインからの変化量について要約統計量を表 2.7.6.50-10 に示す。また、評価時期ごとの平均の推移を図 2.7.6.50-4 に示す。

総合症状スコアのベースラインからの変化量の平均値は、全ての評価時期で減少していた。

総合症状スコアの評価時期ごとの平均の推移は、治療期 2 週間以降も減少し、治療期 34 週後から治療期 40 週後（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にかけて変動が認められたものの、おおよそ安定して推移していた。

表 2.7.6.50-10　総合症状スコア（FAS）

時期	統計量	評価値	ベースラインからの変化量
治療期 2 週間	例数	72	72
	平均値（標準偏差）	11.300　(3.418)	-0.696　(1.572)
	中央値	11.220	-0.308
	最小値：最大値	3.23:19.21	-5.36:2.29
治療期 4 週後	例数	72	72
	平均値（標準偏差）	10.775　(3.700)	-1.221　(2.129)
	中央値	10.442	-0.924
	最小値：最大値	3.29:19.23	-6.71:3.87
治療期 12 週後	例数	69	69
	平均値（標準偏差）	9.141　(3.497)	-2.854　(2.609)
	中央値	9.000	-2.872
	最小値：最大値	1.43:17.14	-9.00:2.79
治療期 26 週後	例数	64	64
	平均値（標準偏差）	8.220　(3.476)	-3.889　(3.056)
	中央値	8.117	-3.572
	最小値：最大値	2.14:17.40	-11.39:3.40
治療期 52 週後	例数	54	54
	平均値（標準偏差）	7.558　(3.617)	-4.806　(3.300)
	中央値	7.232	-4.571
	最小値：最大値	1.64:16.62	-14.02:1.33

[5.3.5.2.1 表 11.4-4 を改変]

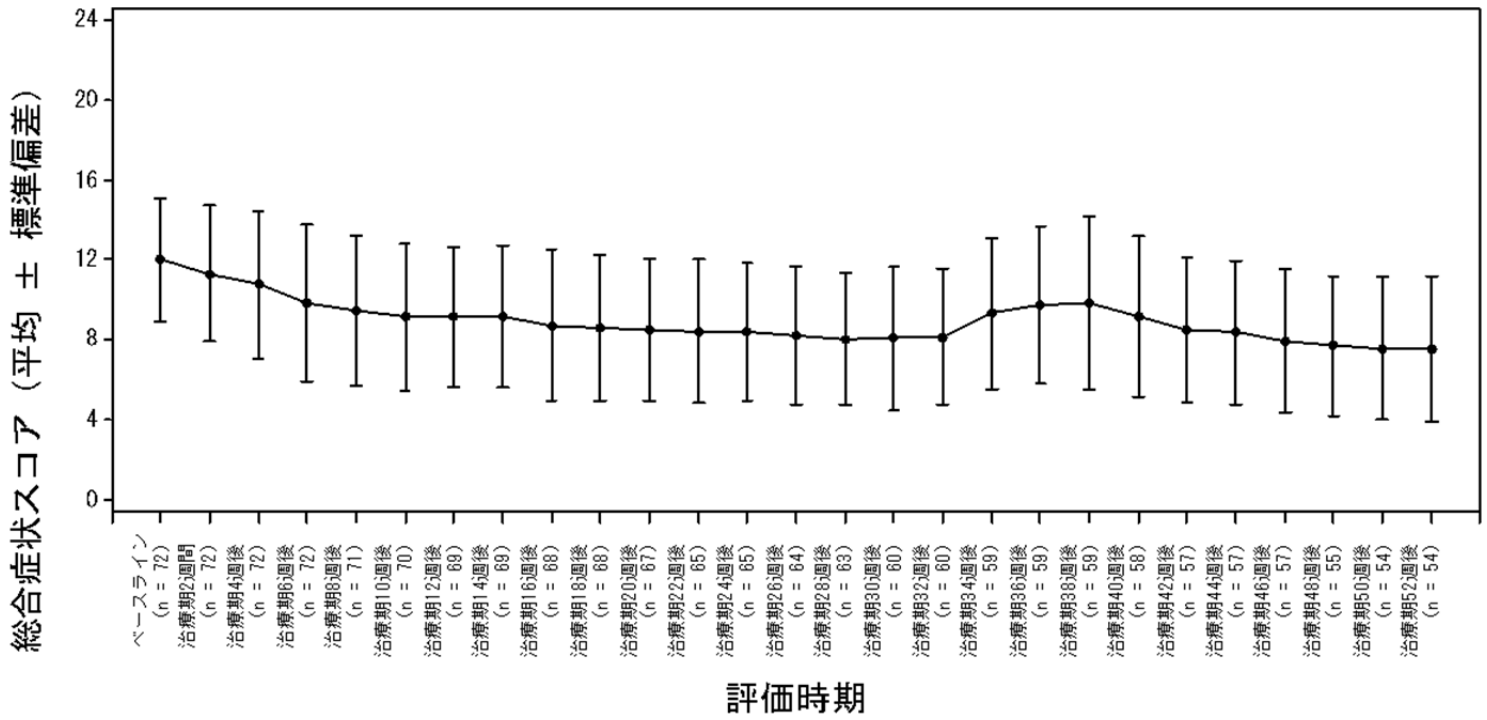


図 2.7.6.50-4 総合症状スコアの推移（FAS）

[5.3.5.2.1 図 11.4-3 を引用]

e)　各症状スコア

各症状スコア（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感、眼のかゆみ、流涙）の各評価時期（治療期 2 週間、治療期 4 週後、治療期 12 週後、治療期 26 週後及び治療期 52 週後）におけるベースラインからの変化量について要約統計量を表 2.7.6.50-11 に示す。

各症状スコアのベースラインからの変化量の平均値は、いずれの症状においても全ての評価時期において減少していた。

各症状スコアの評価時期ごとの平均の推移は、治療期 2 週間以降も減少し、治療期 34 週後から治療期 40 週後（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にかけて変動が認められたものの、おおよそ安定して推移していた。

表 2.7.6.50-11　各症状スコア（FAS）

時期（例数）	統計量	ベースラインからの変化量					
		くしゃみ	鼻汁	鼻閉	鼻内そう痒感	眼のかゆみ	流涙
治療期 2 週間（72）	平均値（標準偏差）	-0.124（0.391）	-0.187（0.433）	-0.096（0.501）	-0.176（0.486）	-0.103（0.366）	-0.009（0.330）
	中央値	0.000	-0.074	0.000	-0.071	0.000	0.000
	最小値：最大値	-1.26:0.62	-1.38:1.00	-1.26:1.50	-1.62:1.00	-1.00:1.21	-1.05:0.74
治療期 4 週後（72）	平均値（標準偏差）	-0.207（0.496）	-0.250（0.531）	-0.168（0.610）	-0.311（0.590）	-0.214（0.418）	-0.070（0.409）
	中央値	-0.074	-0.247	0.000	-0.202	0.000	0.000
	最小値：最大値	-1.62:1.31	-1.36:1.46	-1.95:1.92	-2.14:1.00	-1.41:0.87	-1.10:1.05
治療期 12 週後（69）	平均値（標準偏差）	-0.535（0.548）	-0.569（0.631）	-0.373（0.688）	-0.586（0.680）	-0.491（0.713）	-0.300（0.583）
	中央値	-0.452	-0.643	-0.231	-0.590	-0.381	0.000
	最小値：最大値	-1.90:0.69	-2.26:0.77	-2.00:1.00	-2.14:1.00	-2.33:1.14	-2.00:1.14
治療期 26 週後（64）	平均値（標準偏差）	-0.700（0.699）	-0.652（0.698）	-0.520（0.725）	-0.806（0.731）	-0.691（0.706）	-0.520（0.595）
	中央値	-0.667	-0.714	-0.388	-0.850	-0.707	-0.464
	最小値：最大値	-2.57:0.83	-2.83:0.83	-2.00:1.00	-2.88:1.00	-2.33:0.90	-2.00:0.80
治療期 52 週後（54）	平均値（標準偏差）	-0.819（0.617）	-0.853（0.737）	-0.714（0.773）	-1.084（0.799）	-0.768（0.772）	-0.568（0.709）
	中央値	-0.798	-1.000	-0.667	-1.000	-0.893	-0.471
	最小値：最大値	-2.29:0.50	-2.86:0.50	-2.93:0.57	-3.00:1.00	-2.33:0.46	-2.52:0.83

［5.3.5.2.1 表 11.4-5、表 11.4-6、表 11.4-7、表 11.4-8、表 11.4-9、表 11.4-10 を改変］

f)　日常生活の支障度スコア

日常生活の支障度スコアの各評価時期（治療期 2 週間、治療期 4 週後、治療期 12 週後、治療期 26 週後及び治療期 52 週後）におけるベースラインからの変化量について要約統計量を表 2.7.6.50-12 に示す。

日常生活の支障度スコアのベースラインからの変化量の平均値は、全ての評価時期で減少していた。

日常生活の支障度スコアの評価時期ごとの平均の推移は、治療期 2 週間以降も減少し、治療期 34 週後から治療期 40 週後（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にかけて変動が認められたものの、おおよそ安定して推移していた。

表 2.7.6.50-12　日常生活の支障度スコア（FAS）

時期	統計量	評価値	ベースラインからの変化量
治療期 2 週間	例数	72	72
	平均値（標準偏差）	1.786 （0.545）	-0.052 （0.288）
	中央値	2.000	0.000
	最小値：最大値	0.92:3.00	-1.05:0.79
治療期 4 週後	例数	72	72
	平均値（標準偏差）	1.756 （0.580）	-0.082 （0.343）
	中央値	1.923	0.000
	最小値：最大値	0.85:3.00	-1.24:0.69
治療期 12 週後	例数	69	69
	平均値（標準偏差）	1.590 （0.560）	-0.255 （0.431）
	中央値	1.615	-0.154
	最小値：最大値	0.14:3.00	-1.52:1.00
治療期 26 週後	例数	64	64
	平均値（標準偏差）	1.443 （0.609）	-0.432 （0.533）
	中央値	1.257	-0.333
	最小値：最大値	0.00:3.00	-1.90:0.80
治療期 52 週後	例数	54	54
	平均値（標準偏差）	1.319 （0.610）	-0.582 （0.610）
	中央値	1.000	-0.417
	最小値：最大値	0.00:3.00	-2.00:0.33

［5.3.5.2.1 表 11.4-11 を改変］

g）　各鼻腔所見スコア

各鼻腔所見スコア（下鼻甲介粘膜の腫脹、下鼻甲介粘膜の色調、水様性分泌量、鼻汁の性状）の各評価時期（治療期開始日、治療期 2 週後、治療期 26 週後、治療期 52 週後及び最終評価時）について各鼻腔所見スコアの例数及び割合を表 2.7.6.50-13 に示す。

水様性分泌量及び鼻汁の性状において、治療期開始日と比較して治療期 2 週後以降で正常と判断されたスコア 0 の割合が増加した。水様性分泌量において、スコア 3 及び 2 の水様性分泌量が多い被験者の割合が減少し、鼻汁の性状において、スコア 1 の膿性の割合が減少した。

表 2.7.6.50-13　各鼻腔所見スコア（FAS）（1/2）

鼻腔所見項目	評価時期	スコア				合計
		0	1	2	3	
下鼻甲介粘膜の腫脹	治療期開始日	15 （20.8%）	21 （29.2%）	23 （31.9%）	13 （18.1%）	72 （100.0%）
	治療期 2 週後	14 （19.4%）	23 （31.9%）	29 （40.3%）	6 （8.3%）	72 （100.0%）
	治療期 26 週後	16 （25.4%）	29 （46.0%）	14 （22.2%）	4 （6.3%）	63 （100.0%）
	治療期 52 週後	23 （42.6%）	21 （38.9%）	8 （14.8%）	2 （3.7%）	54 （100.0%）
	最終評価時	30 （41.7%）	25 （34.7%）	13 （18.1%）	4 （5.6%）	72 （100.0%）
下鼻甲介粘膜の色調	治療期開始日	15 （20.8%）	31 （43.1%）	8 （11.1%）	18 （25.0%）	72 （100.0%）
	治療期 2 週後	16 （22.2%）	32 （44.4%）	12 （16.7%）	12 （16.7%）	72 （100.0%）
	治療期 26 週後	14 （22.2%）	27 （42.9%）	14 （22.2%）	8 （12.7%）	63 （100.0%）
	治療期 52 週後	28 （51.9%）	13 （24.1%）	9 （16.7%）	4 （7.4%）	54 （100.0%）
	最終評価時	35 （48.6%）	20 （27.8%）	12 （16.7%）	5 （6.9%）	72 （100.0%）

［5.3.5.2.1 表 11.4-12 を改変］

表 2.7.6.50-13　各鼻腔所見スコア（FAS）（2/2）

鼻腔所見項目	評価時期	スコア				合計
		0	1	2	3	
水様性分泌量	治療期開始日	17　(23.6%)	28　(38.9%)	19　(26.4%)	8　(11.1%)	72　(100.0%)
	治療期 2 週後	37　(51.4%)	17　(23.6%)	15　(20.8%)	3　(4.2%)	72　(100.0%)
	治療期 26 週後	34　(54.0%)	21　(33.3%)	7　(11.1%)	1　(1.6%)	63　(100.0%)
	治療期 52 週後	45　(83.3%)	8　(14.8%)	1　(1.9%)	0　(0.0%)	54　(100.0%)
	最終評価時	57　(79.2%)	13　(18.1%)	2　(2.8%)	0　(0.0%)	72　(100.0%)
鼻汁の性状	治療期開始日	17　(23.6%)	17　(23.6%)	2　(2.8%)	36　(50.0%)	72　(100.0%)
	治療期 2 週後	37　(51.4%)	0　(0.0%)	1　(1.4%)	34　(47.2%)	72　(100.0%)
	治療期 26 週後	34　(54.0%)	0　(0.0%)	0　(0.0%)	29　(46.0%)	63　(100.0%)
	治療期 52 週後	45　(83.3%)	0　(0.0%)	0　(0.0%)	9　(16.7%)	54　(100.0%)
	最終評価時	57　(79.2%)	0　(0.0%)	0　(0.0%)	15　(20.8%)	72　(100.0%)

［5.3.5.2.1 表 11.4-12 を改変］

h）　患者及び医師の全般的印象

患者及び医師の全般的印象の各評価時期（治療期 2 週後、治療期 12 週後、治療期 52 週後及び最終評価時）について各スコアの例数及び割合を表 2.7.6.50-14 に示す。

患者及び医師の全般的印象において、いずれも治療期 2 週後の評価を実施した 72 例では「変わらない」に半数以上が分布していたが、治療期 12 週後の評価を実施した 69 例、治療期 52 週後の評価を実施した 54 例及び最終評価時の 72 例において、症状が良くなったとされた評価区分（「大変良くなった」、「良くなった」、「少し良くなった」）に半数以上が分布しており、治療期用治験薬の効果を実感した割合が多かった。

表 2.7.6.50-14　患者の全般的印象及び医師の全般的印象（FAS）（1/2）

時期	スコア	患者の全般的印象	医師の全般的印象
		FAS （N = 72）	FAS （N = 72）
治療期 2 週後	合計	72　(100.0%)	72　(100.0%)
	大変良くなった	1　(1.4%)	1　(1.4%)
	良くなった	7　(9.7%)	4　(5.6%)
	少し良くなった	27　(37.5%)	22　(30.6%)
	変わらない	37　(51.4%)	44　(61.1%)
	悪くなった	0　(0.0%)	1　(1.4%)
	判定不能	0　(0.0%)	0　(0.0%)
治療期 12 週後	合計	69　(100.0%)	69　(100.0%)
	大変良くなった	0　(0.0%)	0　(0.0%)
	良くなった	19　(27.5%)	13　(18.8%)
	少し良くなった	36　(52.2%)	29　(42.0%)
	変わらない	11　(15.9%)	25　(36.2%)
	悪くなった	3　(4.3%)	2　(2.9%)
	判定不能	0　(0.0%)	0　(0.0%)

［5.3.5.2.1 表 11.4-13、表 11.4-14 を改変］

表 2.7.6.50-14　患者の全般的印象及び医師の全般的印象（FAS）（2/2）

時期	スコア	患者の全般的印象 FAS （N = 72）	医師の全般的印象 FAS （N = 72）
治療期 52 週後	合計	54　（100.0%）	54　（100.0%）
	大変良くなった	3　（5.6%）	2　（3.7%）
	良くなった	24　（44.4%）	14　（25.9%）
	少し良くなった	21　（38.9%）	23　（42.6%）
	変わらない	6　（11.1%）	15　（27.8%）
	悪くなった	0　（0.0%）	0　（0.0%）
	判定不能	0　（0.0%）	0　（0.0%）
最終評価時	合計	72　（100.0%）	72　（100.0%）
	大変良くなった	5　（6.9%）	4　（5.6%）
	良くなった	30　（41.7%）	18　（25.0%）
	少し良くなった	27　（37.5%）	30　（41.7%）
	変わらない	10　（13.9%）	20　（27.8%）
	悪くなった	0　（0.0%）	0　（0.0%）
	判定不能	0　（0.0%）	0　（0.0%）

［5.3.5.2.1 表 11.4-13、表 11.4-14 を改変］

i）　JRQLQ（QOL）

JRQLQ（QOL）の各質問項目の各評価時期（治療期開始日、治療期 2 週後、治療期 12 週後、治療期 52 週後及び最終評価時）についてスコア及び治療期開始日からの変化量の要約統計量を表 2.7.6.50-15 に示す。

JRQLQ（QOL）の総合計スコアの治療期開始日からの変化量の平均値は、治療期 2 週後、治療期 12 週後、治療期 52 週後及び最終評価時の全てにおいて減少していた。

表 2.7.6.50-15　JRQLQ の総合計スコア（FAS）

時期	統計量	評価値	治療期開始日からの変化量
治療期開始日	例数	72	72
	平均値（標準偏差）	39.569 （15.329）	0.000 （－）
	中央値	38.000	0.000
	最小値：最大値	11.00:72.00	0.00:0.00
治療期 2 週後	例数	72	72
	平均値（標準偏差）	34.528 （14.785）	-5.042 （11.046）
	中央値	32.000	-3.000
	最小値：最大値	9.00:67.00	-35.00:21.00
治療期 12 週後	例数	69	69
	平均値（標準偏差）	31.435 （16.354）	-7.855 （12.612）
	中央値	31.000	-6.000
	最小値：最大値	5.00:68.00	-36.00:17.00
治療期 52 週後	例数	54	54
	平均値（標準偏差）	20.852 （13.850）	-20.167 （14.836）
	中央値	18.500	-16.500
	最小値：最大値	5.00:63.00	-58.00:16.00
最終評価時	例数	72	72
	平均値（標準偏差）	21.097 （14.444）	-18.472 （14.570）
	中央値	18.000	-16.000
	最小値：最大値	3.00:63.00	-58.00:16.00

［5.3.5.2.1 表 11.4-15 を引用］

③　部分集団の検討

a）　年齢区分

FAS を対象に、年齢区分（12～17 歳／18～64 歳）で部分集団解析を実施した。主要評価項目（治療期 2 週目の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量）及び副次評価項目（治療期 12 週後及び治療期 52 週後の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量）の部分集団解析の結果を表 2.7.6.50-16 に示す。

治療期 2 週目、治療期 12 週後及び治療期 52 週後の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量は、全集団の結果と同様に治療期 2 週目に比べて治療期 12 週後及び治療期 52 週後の変化量が大きく、部分集団において特定の傾向はなかった。

表 2.7.6.50-16　部分集団解析（年齢区分）（総鼻症状スコアのベースラインからの変化量）（FAS）

時期	区分	ベースラインからの変化量					
		統計量					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
治療期 2 週目	12～17 歳	14	0.075	1.232	-2.48	0.071	2.48
	18～64 歳	58	-0.815	1.552	-5.24	-0.405	1.81
治療期 12 週後	12～17 歳	13	-2.039	1.601	-6.43	-1.513	-0.69
	18～64 歳	56	-2.068	1.961	-5.67	-2.172	2.31
治療期 52 週後	12～17 歳	10	-3.385	2.846	-9.69	-2.869	1.00
	18～64 歳	44	-3.489	2.221	-8.93	-3.274	0.45

［5.3.5.2.1 表 11.4-16、表 11.4-17、表 11.4-18 を改変］

4）　安全性の結果

①　有害事象及び副作用

有害事象の発現状況を表 2.7.6.50-17、副作用の発現状況を表 2.7.6.50-19 に示す。

有害事象は 66.7%（48/72 例 94 件）、副作用は 12.5%（9/72 例 9 件）に発現した。

発現率が 2%以上であった有害事象は鼻咽頭炎 40.3%（29/72 例 48 件）、傾眠 12.5%（9/72 例 9 件）、胃腸炎 4.2%（3/72 例 3 件）、血中 CPK 増加 4.2%（3/72 例 3 件）、下痢 2.8%（2/72 例 2 件）、背部痛 2.8%（2/72 例 2 件）及び湿疹 2.8%（2/72 例 2 件）であった。発現率が 2%以上あった副作用は傾眠 9.7%（7/72 例 7 件）のみであった。

有害事象の重症度別の発現率は、Grade 3 が 1.4%（1/72 例 1 件）、Grade 2 が 38.9%（28/72 例 38 件）、Grade 1 が 26.4%（19/72 例 55 件）であった。Grade 4 以上と判断された有害事象は認められなかった。Grade 3 の有害事象は血中 CPK 増加で、治験薬との因果関係は「無」であり、治験薬の投与に関する変更や処置なく回復した。

発現した全ての副作用（9/72 例 9 件）は Grade 1 であった。

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び重要な有害事象は認められなかった。また、治療期用治験薬開始後に投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.50-17　有害事象の発現状況（SAS の内の治療期用治験薬投与例）（1/2）

区分		SAS の内の治療期用治験薬投与例（N = 72）	
		件数	例数（%）
全体		94	48（66.7%）
SOC	PT		
眼障害		1	1（1.4%）
	眼痛	1	1（1.4%）
胃腸障害		8	8（11.1%）
	便秘	1	1（1.4%）
	齲歯	1	1（1.4%）
	下痢	2	2（2.8%）
	胃炎	1	1（1.4%）
	胃腸炎	3	3（4.2%）
感染症および寄生虫症		51	29（40.3%）
	鼻咽頭炎	48	29（40.3%）
	鼻ヘルペス	3	1（1.4%）
傷害、中毒および処置合併症		2	2（2.8%）
	靭帯捻挫	1	1（1.4%）
	会陰損傷	1	1（1.4%）
臨床検査		6	4（5.6%）
	ALT 増加	1	1（1.4%）
	AST 増加	1	1（1.4%）
	血中 CPK 増加	3	3（4.2%）
	尿中ブドウ糖陽性	1	1（1.4%）

MedDRA/J Ver.19.0

［5.3.5.2.1 表 12.2-3 を改変］

表 2.7.6.50-18　有害事象の発現状況（SAS の内の治療期用治験薬投与例）（2/2）

区分		SAS の内の治療期用治験薬投与例（N = 72）	
		件数	例数（%）
筋骨格系および結合組織障害		6	6（8.3%）
	関節痛	1	1（1.4%）
	背部痛	2	2（2.8%）
	筋膜炎	1	1（1.4%）
	四肢痛	1	1（1.4%）
	腱炎	1	1（1.4%）
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）		2	1（1.4%）
	皮膚乳頭腫	2	1（1.4%）
神経系障害		12	12（16.7%）
	自律神経失調	1	1（1.4%）
	頭痛	1	1（1.4%）
	感覚鈍麻	1	1（1.4%）
	傾眠	9	9（12.5%）
生殖系および乳房障害		1	1（1.4%）
	性器出血	1	1（1.4%）
皮膚および皮下組織障害		5	4（5.6%）
	皮膚嚢腫	1	1（1.4%）
	アトピー性皮膚炎	1	1（1.4%）
	湿疹	2	2（2.8%）
	汗疹	1	1（1.4%）

MedDRA/J Ver.19.0

［5.3.5.2.1 表 12.2-3 を改変］

表 2.7.6.50-19　副作用の発現状況（SAS の内の治療期用治験薬投与例）

		SAS の内の治療期用治験薬投与例（N = 72）	
		件数	例数（%）
全体		9	9　（12.5%）
SOC	PT	—	—
胃腸障害		2	2　（2.8%）
	便秘	1	1　（1.4%）
	下痢	1	1　（1.4%）
神経系障害		7	7　（9.7%）
	傾眠	7	7　（9.7%）

MedDRA/J Ver.19.0

［5.3.5.2.1 表 12.2-8 を改変］

年齢区分（12～17 歳／18～64 歳）で部分集団解析を実施した結果について、いずれかの年齢区分において 2%以上の発現率を有した有害事象の発現状況を表 2.7.6.50-20、副作用の発現状況を表 2.7.6.50-21 に示す。

小児（12～17 歳）に発現した有害事象の発現率は 78.6%（11/14 例 26 件）、副作用の発現率は 14.3%（2/14 例 2 件）で傾眠のみであり、有害事象及び副作用の発現状況に年齢区分における傾向は確認できなかった。

表 2.7.6.50-20　部分集団解析（いずれかの年齢区分において 2%以上の発現率を有した有害事象）（SAS の内の治療期用治験薬投与例）

	年齢区分			
	12～17 歳		18～64 歳	
	SAS の内の治療期用治験薬投与例（N = 14）		SAS の内の治療期用治験薬投与例（N = 58）	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	26	11（78.6%）	68	37（63.8%）
SOC　PT				
胃腸障害				
下痢	0	0（0.0%）	2	2（3.4%）
胃腸炎	2	2（14.3%）	1	1（1.7%）
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	13	6（42.9%）	35	23（39.7%）
臨床検査				
血中 CPK 増加	0	0（0.0%）	3	3（5.2%）
尿中ブドウ糖陽性	1	1（7.1%）	0	0（0.0%）
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	1	1（7.1%）	0	0（0.0%）
背部痛	0	0（0.0%）	2	2（3.4%）
筋膜炎	1	1（7.1%）	0	0（0.0%）
腱炎	1	1（7.1%）	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）				
皮膚乳頭腫	2	1（7.1%）	0	0（0.0%）
神経系障害				
感覚鈍麻	1	1（7.1%）	0	0（0.0%）
傾眠	2	2（14.3%）	7	7（12.1%）
皮膚および皮下組織障害				
湿疹	1	1（7.1%）	1	1（1.7%）
汗疹	1	1（7.1%）	0	0（0.0%）

MedDRA/J Ver.19.0

[5.3.5.2.1 表 5.9.1.2 を改変]

表 2.7.6.50-21　部分集団解析（副作用）（年齢区分）（SAS の内の治療期用治験薬投与例）

	年齢区分			
	12～17 歳		18～64 歳	
	SAS の内の治療期用治験薬投与例（N = 14）		SAS の内の治療期用治験薬投与例（N = 58）	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	2	2（14.3%）	7	7（12.1%）
SOC　PT				
胃腸障害	0	0（0.0%）	2	2（3.4%）
便秘	0	0（0.0%）	1	1（1.7%）
下痢	0	0（0.0%）	1	1（1.7%）
神経系障害	2	2（14.3%）	5	5（8.6%）
傾眠	2	2（14.3%）	5	5（8.6%）

MedDRA/J Ver.19.0

[5.3.5.2.1 表 12.2-10 を改変]

有害事象を発現時期別（治療期 2 週後まで、治療期 3 週後から 12 週後まで、治療期 13 週後以降）に集計し、いずれかの時期において発現率が 2%以上であった有害事象を表 2.7.6.50-22、副作用の発現時期別の発現状況を表 2.7.6.50-23 に示す。

治療期 2 週後までに発現した有害事象の発現率は 8.3%（6/72 例 6 件）、治療期 3 週後から治療期 12 週後までに発現した有害事象の発現率は 37.5%（27/72 例 31 件）、治療期 13 週後以降に発現した有害事象の発現率は 44.9%（31/69 例 56 件）であった。

発現時期別で発現率が 2%以上であった有害事象について、治療期 2 週後までは、傾眠 5.6%（4/72 例）、鼻咽頭炎 2.8%（2/72 例）であった。治療期 3 週後から 12 週後までは、鼻咽頭炎 12.5%（9/72 例）、傾眠 6.9%（5/72 例）であった。また、治療期 13 週後以降では、鼻咽頭炎 34.8%（24/69 例）、胃腸炎 2.9%（2/69 例）及び血中 CPK 増加 2.9%（2/69 例）であった。また、治療期 12 週後までに比べて治療期 13 週後以降に発現頻度が 3 倍を超える有害事象は鼻咽頭炎であった。

発現時期別で発現率が 2%以上であった副作用は、治療期 2 週後までは、傾眠 4.2%（3/72 例）、治療期 3 週後から 12 週後までは、傾眠 5.6%（4/72 例）であった。治療期 13 週後以降では、副作用の発現は認められなかった。

表 2.7.6.50-22　有害事象の発現時期別のいずれかの時期において 2%以上の発現率を有した有害事象の発現状況（SAS の内の治療期用治験薬投与例）

	治療期開始後から 2 週後まで		治療期 3 週後から 12 週後まで		治療期 13 週後以降	
	SAS の内の治療期用治験薬投与例（N = 72）		SAS の内の治療期用治験薬投与例（N = 72）		SAS の内の治療期用治験薬投与例（N = 69）	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	6	6（8.3%）	31	27（37.5%）	56	31（44.9%）
SOC　PT						
胃腸障害 胃腸炎	0	0（0.0%）	1	1（1.4%）	2	2（2.9%）
感染症および寄生虫症 鼻咽頭炎	2	2（2.8%）	9	9（12.5%）	37	24（34.8%）
臨床検査 血中 CPK 増加	0	0（0.0%）	1	1（1.4%）	2	2（2.9%）
神経系障害 傾眠	4[a]	4（5.6%）	5	5（6.9%）	0	0（0.0%）

MedDRA/J Ver.19.0

a：導入期の有害事象（傾眠）については、治験期開始後から 2 週後までに因果関係「有」と判断されたため当該期間に含めた。

[5.3.5.2.1 表 12.2-6 を改変]

表 2.7.6.50-23　副作用の発現時期別の発現状況（SAS の内の治療期用治験薬投与例）

	治療期開始後から2週後まで		治療期3週後から12週後まで		治療期13週後以降	
	SAS の内の治療期用治験薬投与例（N = 72）		SAS の内の治療期用治験薬投与例（N = 72）		SAS の内の治療期用治験薬投与例（N = 69）	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	4	4（5.6%）	5	5（6.9%）	0	0（0.0%）
SOC　PT						
胃腸障害	1	1（1.4%）	1	1（1.4%）	0	0（0.0%）
便秘	1	1（1.4%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
下痢	0	0（0.0%）	1	1（1.4%）	0	0（0.0%）
神経系障害	3	3（4.2%）	4	4（5.6%）	0	0（0.0%）
傾眠	3[a]	3（4.2%）	4	4（5.6%）	0	0（0.0%）

MedDRA/J Ver.19.0
a：導入期の有害事象（傾眠）については、治験期開始後から2週後までに因果関係「有」と判断されたため当該期間に含めた。

［5.3.5.2.1 表 12.2-14 を改変］

有害事象を発現直前の投与量別、発現時期別に集計し、いずれかの区分において発現率が 2%以上であった有害事象を表 2.7.6.50-24、副作用の発現直前の投与量別、発現時期別の発現状況を表 2.7.6.50-25 に示す。

有害事象の発現直前の投与量別、発現時期別の有害事象の発現率について、治療期2週後までの発現直前の投与量10 mgにおいて8.3%（6/72例6件）であり、治療期3週後以降の10 mgにおいて41.7%（30/72例57件）、20 mgにおいて52.8%（19/36例29件）であった。

発現直前の投与量別で発現率が2%以上であった有害事象は、治療期2週後までの10 mgで傾眠4.2%（3/72例）、鼻咽頭炎2.8%（2/72例）であった。治療期3週後以降の10 mgで鼻咽頭炎25.0%（18/72例）、胃腸炎4.2%（3/72例）、血中CPK増加2.8%（2/72例）、湿疹2.8%（2/72例）であり、20 mgで鼻咽頭炎36.1%（13/36例）、傾眠13.9%（5/36例）、下痢5.6%（2/36例）、胃炎2.8%（1/36例）、鼻ヘルペス2.8%（1/36例）、背部痛2.8%（1/36例）、アトピー性皮膚炎2.8%（1/36例）であった。

発現直前の投与量別で発現率が2%以上であった副作用は、治療期2週後までの10 mgで傾眠2.8%（2/72例）であり、治療期3週後以降の20 mgで傾眠11.1%（4/36例）、下痢2.8%（1/36例）であった。治療期2週後までに20 mgに増量した被験者はいなかった。また、治療期3週後以降の10 mgでは副作用の発現は認められなかった。

表 2.7.6.50-24　発現直前の投与量別、発現時期別のいずれかの区分において 2%以上の発現率を有した有害事象の発現状況（SAS の内の治療期用治験薬投与例）

	治療期開始後から2週後まで		治療期 3 週後以降			
	10 mg		10 mg		20 mg	
	SAS の内の治療期用治験薬投与例（N = 72）		SAS の内の治療期用治験薬投与例（N = 72）		SAS の内の治療期用治験薬投与例（N = 36）	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	6	6（8.3%）	57	30（41.7%）	29	19（52.8%）
SOC　PT						
胃腸障害						
下痢	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	2	2（5.6%）
胃炎	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（2.8%）
胃腸炎	0	0（0.0%）	3	3（4.2%）	0	0（0.0%）
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	2	2（2.8%）	28	18（25.0%）	18	13（36.1%）
鼻ヘルペス	0	0（0.0%）	2	1（1.4%）	1	1（2.8%）
臨床検査						
血中 CPK 増加	0	0（0.0%）	2	2（2.8%）	0	0（0.0%）
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	0	0（0.0%）	1	1（1.4%）	1	1（2.8%）
神経系障害						
傾眠	3	3（4.2%）	0	0（0.0%）	5	5（13.9%）
皮膚および皮下組織障害						
アトピー性皮膚炎	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（2.8%）
湿疹	0	0（0.0%）	2	2（2.8%）	0	0（0.0%）

MedDRA/J Ver.19.0

［5.3.5.2.1 表 12.2-7 を改変］

表 2.7.6.50-25　副作用の発現直前の投与量別、発現時期別の発現状況（SAS の内の治療期用治験薬投与例）

		治療期開始後から2週後まで		治療期3週後以降			
		10 mg		10 mg		20 mg	
		SAS の内の治療期用治験薬投与例（N = 72）		SAS の内の治療期用治験薬投与例（N = 72）		SAS の内の治療期用治験薬投与例（N = 36）	
		件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体		3	3（4.2%）	0	0（0.0%）	5	5（13.9%）
SOC	PT						
胃腸障害		1	1（1.4%）	0	0（0.0%）	1	1（2.8%）
	便秘	1	1（1.4%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）
	下痢	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（2.8%）
神経系障害		2	2（2.8%）	0	0（0.0%）	4	4（11.1%）
	傾眠	2	2（2.8%）	0	0（0.0%）	4	4（11.1%）

MedDRA/J Ver.19.0

［5.3.5.2.1 表 12.2-15 を改変］

② 臨床検査

有害事象と判断された臨床検査値異常については表 2.7.6.50-17 に示す。

臨床検査値の推移で、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

③ バイタルサイン

バイタルサインにおいて、臨床的に問題とすべき所見は認められなかった。

(3) 結論

有効性の主要評価項目である治療期 2 週目の総鼻症状スコアは、ベースラインに対して有意な減少が認められた。副次評価項目である治療期 2 週目以外の総鼻症状においても、治療期 4 週後、治療期 12 週後、治療期 26 週後及び治療期 52 週後でベースラインに対して有意な減少が認められた。患者又は医師の全般的印象においては、いずれにおいても、治療期 12 週後、治療期 52 週後及び最終評価時において、本剤の効果を実感した被験者及び医師の割合が多かった。JRQLQ（QOL）の総合計スコアにおいては、治療期 2 週後、治療期 12 週後、治療期 52 週後及び最終評価時の全てにおいて、治療期開始日と比べて改善していた。また、部分集団解析における年齢区分において、治療期 12 週後及び治療期 52 週後の総鼻症状スコアのベースラインからの変化量は、小児と成人で同様に減少しており、大きな違いはなかった。

安全性に関しては、発現した有害事象の重症度は全て Grade 3 以下であり、副作用は全て Grade 1 であった。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び重要な有害事象は認められなかった。また、治療期用治験薬投与後に投与中止に至った有害事象は認められなかった。発現時期別の有害事象では、治療期 12 週後までに比べてそれ以降で重症度や発現率に大きく異なる傾向は認められず、副作用についても同様であった。また、部分集団解析結果から、小児において、有害事象及び副作用の発現に臨床的に問題となる傾向は確認されなかった。

以上より、本剤は PAR 患者に対する新たな第二世代抗ヒスタミン薬として有用な薬剤であると考えられた。

2.7.6.51 皮膚疾患に伴うそう痒を対象とした長期投与試験（試験番号：TK-041-0202、資料番号 5.3.5.2.2、評価資料）

（1） 試験方法

試験課題名	皮膚疾患に伴うそう痒を対象とした長期投与試験
試験番号	TK-041-0202
目的	皮膚疾患に伴うそう痒を有する患者における、ルパタジンの有効性及び長期投与における安全性を検討すると共に、成人及び小児の薬物動態評価を行う。
試験デザイン	多施設共同、非盲検
患者数	計画時： ＜有効性主要評価＞ 目標：180 例 ・湿疹・皮膚炎群：110 例 ・皮膚そう痒症群：55 例 ・慢性蕁麻疹群　：15 例 ただし、12 歳以上 18 歳未満の患者を少なくとも合計 20 例は含めることとした。 ＜長期安全性の評価＞ 目標：100 例 ただし、12 歳以上 18 歳未満の患者を少なくとも 10 例は含めることとした。 解析時： 同意取得例数：221 例 治験薬投与例数：206 例 有効性解析対象例数：206 例 （湿疹・皮膚炎群：132 例、皮膚そう痒症群：58 例、慢性蕁麻疹：16 例） 安全性解析対象例数：206 例 薬物動態解析対象例数：201 例
対象患者	選択基準 · 同意取得時に 12 歳以上 65 歳未満の外来患者（性別は不問） · 主たる病型が下記の 3 疾患群いずれかに属する患者 - 湿疹・皮膚炎群 急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、貨幣状湿疹、脂漏性皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹等 - 皮膚そう痒症 全身性皮膚そう痒症、局所性皮膚そう痒症 - 慢性蕁麻疹

なお、上記のうち複数の疾患を合併している患者においては、治験責任／分担医師は主たる病型を判断し、いずれかの疾患群を選択することとした。

- 治療期開始前 3 日間のいずれの日においても総そう痒スコア（日中のかゆみスコア及び夜間のかゆみスコアの合計）が 2 点以上である者
- 患者日誌を適切かつ正確に記入できる者
- 本人から文書による同意を得た者。未成年の場合は、代諾者からの文書による同意を得ると共に本人からも同意（assent）を得た者

除外基準

- 他の皮膚疾患を合併し、有効性の評価に影響すると治験責任／分担医師が判断した者
- コントロールされていない軽症及び中等症の気管支喘息患者（注射・内服・吸入のステロイド製剤を使用しなければならない状態の患者）、又は重症な気管支喘息患者
- 本剤を含む抗ヒスタミン薬又は治験薬の成分に対し過敏症の既往のある者
- 以下の薬剤・療法等について、規定された期間、服薬／使用を避けることができない者

観察期開始から治療期 2 週後（Visit 4）まで：

非ステロイド抗炎症薬、感冒薬、インフルエンザワクチン

観察期開始から治療期終了まで：

抗ヒスタミン薬[a]、抗アレルギー薬[a]、副交感神経遮断薬（抗コリン薬）[a]、生物学的製剤（ヒスタミン加人免疫グロブリン等）[b]、向精神薬（精神安定剤、抗精神病薬、不眠症治療薬、抗うつ剤）、ジアフェニルスルホン、局所麻酔作用を有する外用剤（ジブカイン、石炭酸）[c]及びこれらの薬剤と類似の薬理作用を有する薬剤（例えば抗ヒスタミン・抗アレルギー作用が期待される漢方薬等[a]）[d]

a：配合成分として感冒薬に含まれる場合は、感冒薬と同様の扱いとする
b：インフルエンザワクチンを除く
c：ただし、痔疾などの対象疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、CU）以外の治療目的に使用され、かつ対象疾患による痒みの評価に直接影響を与えないと治験責任／分担医師が判断した場合を除く
d：ただし、「併用制限薬剤・療法」に該当する局所外用剤を除く

	観察期 1 週間前から治療期終了まで： ステロイド製剤（内服・注射・吸入・坐剤等の全身性の製剤、ただしデポ製剤を除く）、very strong 以上のステロイド外用剤[e]*、免疫抑制剤（外用剤を除く）、光線療法 e：very strong のステロイド外用剤は、治療期 2 週後（Visit 4）以降、治験責任／分担医師が必要と判断した場合には短期間の使用を可とした 観察期 3 週間前から治療期終了まで： ステロイドデポ製剤 ・ 観察期開始時に、減感作療法を開始して 6 箇月未満の者又は、6 箇月以上前から減感作療法を継続して実施されており、かつ、症状が安定していない者 ・ 重度[f]な肝胆道系障害を有する者 ・ 重度[f]な腎及び尿路障害を有する者 ・ その他の重度[f]な合併症を有する者 ・ 授乳中、妊娠中又は妊娠している可能性のある者並びに本人又はそのパートナーが妊娠を希望している者 ・ 他の治験薬の投与を受けている者、又はスクリーニング実施前 3 箇月以内に他の治験薬の投与を受けた者 ・ その他、治験責任／分担医師が本治験の対象として不適格であると判断した者 f： CTCAE ver. 4.0 日本語訳 JCOG 版における Grade 3 以上に相当する
治験薬及び投与方法	被験薬：TK-041（ルパタジン） 剤型：ルパタジン 10 mg 錠（フマル酸塩として 12.8 mg） 投与経路：経口投与 投与方法： 治療期開始日（Visit 3、本登録）の翌日投与開始 治療期 2 週後（Visit 4）まで：TK-041 1 錠を 1 日 1 回朝食前に投与 治療期 2 週後（Visit 4）以降：TK-041 1 錠又は 2 錠を 1 日 1 回可能な限り朝食前（朝食前以外の投与も可能）に投与 製造番号：1401、1501
試験方法	試験計画を表 2.7.6.51-1 に示す。 治療期：1 日 1 回 10 mg（TK-041 1 錠）で投与開始し、治療期 2 週後（Visit 4）以降において、増量基準を満たし、かつ治験責任／分担医師が適切と判断した場合 1 日 1 回 20 mg（TK-041 2 錠）への増量を可能とした。最短 12 週間、12 週投与後（Visit 9）も

	継続投与が必要な被験者については最長52週間まで投与継続を可能とした。 20 mg への増量基準 治療期 2 週後（Visit 4）以降において、判断時点前 7 日間の総そう痒スコア（日中のかゆみスコア及び夜間のかゆみスコアの合計）の平均が 3 点を超えており、かつ 7 日間のうち 4 点以上の日が 3 日間以上ある場合には、治験責任／分担医師の判断により 1 日 1 回 20 mg（TK-041 2 錠）への増量を可能とした。 なお、20 mg に増量後の 10 mg への減量は治験責任／分担医師の判断によるものとしたが、再度 20 mg に増量する場合には、1 週間以上 10 mg を投与した後に上記の増量基準を満たす場合において、増量を可能とした。 終了基準 治療期 12 週後（Visit 9）を越えて継続して治験薬を服用している被験者に関して、下記に該当する場合は、治験責任／分担医師は治験薬の投与を終了することができることとした。また、終了の判断に際して 1 週間以内の治験薬の休薬期間を設けることも可とした。ただし、被験者が投与継続を希望した場合は、この限りでないこととした。なお、治験薬を休薬後に投与再開した場合には、休薬終了（投与再開）後は少なくとも 4 週以上は投与継続する（次の休薬判断まで、最低 4 週間は本剤を投与する）こととした。 · 治験薬の投与が 12 週を越えており、来院前 7 日間の総そう痒スコア（日中のかゆみスコア、夜間のかゆみスコアの合計）の平均が、1 点以下だった場合。
投与期間	治療期：最短 12 週間、最長 52 週間
評価項目及び評価方法	観察期及び治療期を通じて、被験者が毎日のそう痒の程度について、そう痒スコア（表 2.7.6.51-2）から選択し、患者日誌に記載した。 ＜有効性評価項目＞ 主要評価項目： 総そう痒スコア（日中のかゆみスコア及び夜間のかゆみスコアの合計）について、治療期 2 週目［治療期 2 週後（Visit 4）前 7 日間の平均又は治療期 2 週後前に中止した症例の中止日前 7 日間の平均］のベースライン（治療期開始日前 3 日間の平均）か

	らの変化量 副次評価項目： 治療期 2 週後までの有効性評価項目： ・ 総そう痒スコアについて、治療期 1 週間（治療期開始日翌日から 7 日間の平均)、治療期 2 週間［治療期開始日翌日から治療期 2 週後（Visit 4）前日までの平均又は治療期 2 週後より前に中止した症例の中止日までの平均］のベースラインからの変化量 ・ 各症状スコア（日中のかゆみスコア、夜間のかゆみスコア、膨疹数*[a]、皮疹の持続時間*[a]）について、治療期 1 週間、治療期 2 週目、治療期 2 週間のベースラインからの変化量 · 総そう痒スコア及び各症状スコアについて、治療期 2 週間の経時推移 · 治療期 2 週後における治験薬の効果について、患者の全般的印象を以下の 6 段階で評価 1） 大変良くなった 2） 良くなった 3） 少し良くなった 4） 変わらない 5） 悪くなった 6） 判定不能 · 治療期 2 週後における症状を治療期開始前と比較し、治験薬の効果について、医師の全般的印象を以下の 6 段階で評価 1） 大変良くなった 2） 良くなった 3） 少し良くなった 4） 変わらない 5） 悪くなった 6） 判定不能 長期投与時の有効性評価項目： · 総そう痒スコアについて、治療期 4 週後［治療期 2 週後（Visit 4）当日から治療期 4 週後（Visit 5）前日までの 2 週間の平均又は治療期 4 週後前に中止した症例の治療期 2 週後から中止日までの平均］～52 週後（治療期 4 週後の定義に準じる）までの各評価時期のベースラインからの変化量 · 各症状スコア（日中のかゆみスコア、夜間のかゆみスコア、

膨疹数*a、皮疹の持続時間*a）について、治療期 4 週後～52 週後までの各評価時期のベースラインからの変化量

· 総そう痒スコア及び各症状スコアについて、治療期 52 週間の経時推移

· 各評価時期（治療期 12 週後、52 週後、最終評価時）における治験薬の効果について、患者の全般的印象を以下の 6 段階で評価

1） 大変良くなった
2） 良くなった
3） 少し良くなった
4） 変わらない
5） 悪くなった
6） 判定不能

· 各評価時期（治療期 12 週後、52 週後、最終評価時）における症状を治療期開始前と比較し、治験薬の効果について、医師の全般的印象を以下の 6 段階で評価

1） 大変良くなった
2） 良くなった
3） 少し良くなった
4） 変わらない
5） 悪くなった
6） 判定不能

*a：慢性蕁麻疹患者のみ評価を行い、湿疹・皮膚炎群及び皮膚そう痒症群は評価対象としなかった。

＜安全性評価項目＞

· 有害事象

有害事象の発現（臨床検査値の異常変動を含む）：治験薬との因果関係が「有」の有害事象及び因果関係の有無を問わない有害事象のそれぞれについて発現状況（種類、発現率）を評価

· 臨床検査

治療期開始日（Visit 3）と各評価時期［治療期 2 週後（Visit 4）、治療期 4 週後（Visit 5）、以降 52 週後（Visit 29）まで 4 週ごと及び最終測定時］において基準値逸脱の有無を評価

· バイタルサイン

治療期開始日（Visit 3）と各評価時期［治療期 2 週後（Visit 4）、治療期 4 週後（Visit 5）、以降 52 週後（Visit 29）まで 4 週ごと及び最終測定時］において異常所見の有無を評価

	血漿中薬物濃度 治療期 2 週後（Visit 4）において、被験者 1 例当り 2 時点の採血を実施し、ルパタジン及び BCP の投与前及び投与後 2 時点の血漿中濃度が小児及び成人で変わらないことを検討した。 採血時点：投与前 0 時間、及び投与後 40 分～2 時間（成人でのルパタジンの t_{max} を挟むように設定）の間の 1 時点
解析方法	症例数の設計： 有効性の評価 類似薬の前例より本効能において症例数が最も集積されると予想される湿疹・皮膚炎群の有効性評価において、一定の精度を保つことが可能な症例数を設定し、皮膚そう痒症群に対しては、類似薬の皮膚疾患に伴うそう痒対象試験前例に基づき、湿疹・皮膚炎群に対する疾患群の例数比より必要症例数を算出した。 具体的には、一定の精度として、95%信頼区間を±10%とする精度を保つのに必要な症例数として算出された 100 例[a]を湿疹皮膚炎群の必要症例数とし、類似薬の前例における湿疹・皮膚炎群に対する皮膚そう痒症群及び慢性蕁麻疹の症例数のそれぞれの比を用いて湿疹・皮膚炎群 100 例に対する各疾患群の必要症例数を設定した。さらに、10%程度の脱落を加味した例数を目標症例数とした。 小児の症例数は慢性蕁麻疹患者を対象とした第Ⅲ相試験（TK-041-0201）の設定方法に準じ、全体の 10%程度として 20 例とした。 a：【精度ベースの症例数設計方法】 割合の推定量の信頼区間の幅は $1.96\times\sqrt{\frac{p\ (1-p)}{n}}$ であるので、10%の精度で必要な症例数を求めるには $1.96\times\sqrt{\frac{p\ (1-p)}{n}}=10$ の式に対して n の値を求めればよく n＝97 と計算される。（p の値は標準誤差が最も大きくなる 0.5 を代入） 長期安全性の評価 類似薬の皮膚疾患の長期投与試験を参考に、100 例程度を必要症例数とした。100 例における副作用が 1 例以上観察される確率は、発現率 5%の副作用で 99.4%、発現率 1%で 63.4%である。 小児の症例数は慢性蕁麻疹患者を対象とした第Ⅲ相試験

（TK-041-0201）の設定方法に準じ、全体の 10%程度として 10 例とした。

解析対象集団：
最大の解析対象集団：FAS
安全性解析対象集団：SAS
薬物動態解析対象集団

解析方法：
有効性の解析：
主要評価項目の解析
総そう痒スコアの治療期 2 週目のベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。また、ベースラインからの変化量について 95%信頼区間及び対応のある t 検定を実施した。

副次評価項目の解析
治療期 2 週後までの評価項目については、以下の解析を行った。

- 総そう痒スコアの治療期 2 週目を除く各評価時期におけるベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。また、治療期 1 週間のベースラインからの変化量について、対応のある t 検定を実施した。
- 日中のかゆみスコアの各評価時期におけるベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。また、治療期 2 週目のベースラインからの変化量について対応のある t 検定を実施した。
- 夜間のかゆみスコアの各評価時期におけるベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。また、治療期 2 週目のベースラインからの変化量について対応のある t 検定を実施した。
- 膨疹数*b の各評価時期におけるベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。また、治療期 2 週目のベースラインからの変化量について対応のある t 検定を実施した。
- 皮疹の持続時間*b の各評価時期におけるベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。また、治療期 2 週目のベースラインからの変化量について対応のある t 検定を実施した。
- 総そう痒スコア及び各症状スコアについて、治療期 2 週間の

推移図を作成した。
- 治療期 2 週後における患者の全般的印象について集計した。
- 治療期 2 週後における医師の全般的印象について集計した。

長期投与時においては、以下の解析を行った。
- 総そう痒スコアの治療期 4 週後以降の各評価時期におけるベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。
- 日中のかゆみスコアの治療期 4 週後以降の各評価時期におけるベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。
- 夜間のかゆみスコアの治療期 4 週後以降の各評価時期におけるベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。
- 膨疹数*b の治療期 4 週後以降の各評価時期におけるベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。
- 皮疹の持続時間*b の治療期 4 週後以降の各評価時期におけるベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。
- 総そう痒スコア及び各症状スコアについて、治療期 52 週間の推移図を作成することとした。
- 治療期 12 週後、治療期 52 週後及び最終評価時における患者の全般的印象について集計することとした。
- 治療期 12 週後、治療期 52 週後及び最終評価時における医師の全般的印象について集計することとした。

*b：慢性蕁麻疹患者のみ評価を行い、湿疹・皮膚炎群及び皮膚そう痒症群は評価対象としなかった。

<u>安全性の解析：</u>

- 有害事象

治験薬投与後に発現した有害事象を MedDRA/J Ver.19.0 に基づいて SOC 及び PT の区分を用いて分類し、SOC 別、PT 別、治験薬との因果関係別、重症度別、発現時期別及び発現直前の投与量別かつ発現時期別に、並びに重篤な有害事象及び重要な有害事象について、発現件数、発現例数及び発現率を集計した。また、1%以上の被験者に発現した有害事象を PT 別に集計した。ルパタジンとの因果関係が「有」であった事象を副作用として、有害事象と同様に集計した。

	· 臨床検査値 計量値について、検査項目及び測定時点ごとに要約統計量を算出した。各測定時点から治療期開始日の変化量についても、検査項目ごとに要約統計量を算出した。計数値については、検査項目及び測定時期ごとに集計した。基準値範囲内外について、血液学的検査及び血液生化学的検査の検査項目に関する以下のクロス表を作成することとした。 - 治療期開始日と治療期 12 週後 - 治療期開始日と治療期 52 週後 - 治療期開始日と最終測定時 · バイタルサイン（血圧、脈拍数） 各測定時期における測定値について、要約統計量を算出した。 <u>部分集団解析：</u> 有効性評価項目 · 年齢区分、体重区分、性別、総そう痒スコアのベースライン値区分、疾患群の分類で、総そう痒スコア、日中のかゆみスコア及び夜間のかゆみスコアの要約統計量の算出又は例数及び割合の集計を行った。また、総そう痒スコアの治療期 2 週目のベースラインからの変化量については、95%信頼区間の算出及び対応のある t 検定を実施した。 · 総そう痒スコア、日中のかゆみスコア、夜間のかゆみスコアについて、治療期 2 週間の日ごとの平均 ± 標準偏差の疾患群別の推移図を作成した。 · 総そう痒スコア、日中のかゆみスコア、夜間のかゆみスコアについて、治療期 52 週間の評価時期ごとの平均 ± 標準偏差の疾患群別の推移図を作成することとした。 · 患者の全般的印象について治療期 2 週後のスコアを集計した。 · 医師の全般的印象について治療期 2 週後のスコアを集計した。 安全性評価項目 · 年齢区分、体重区分、性別、疾患群、合併症の分類で、有害事象の発現状況について、SOC 及び PT の区分を用いて発現件数、発現例数及び発現率をそれぞれ集計した。また、副作用の発現状況についても、SOC 及び PT の区分を用いて発現件数、発現例数及び発現率をそれぞれ集計した。

	血漿中薬物濃度の解析： 薬物動態解析対象集団を対象に、小児及び成人の分類で、ルパタジン及び BCP の血漿中濃度について、測定時点［治療期 2 週後の投与前 0 時間、及びルパタジンの t_{max} 付近（40 分～2 時間）のうち 1 時点の計 2 時点］ごとに要約統計量を算出した。
試験実施施設数	19 施設（日本）
試験実施期間	最初の患者の同意取得日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の患者の完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.51-1　試験計画

項目＼時期	スクリーニング [a]	観察期		治療期 [b]					中止／終了時 [c]
Visit No.	1	2	3	4	5～8	9	10～28	29	
週（±日）	-3	-1（±2）	0	2（±2）	4～10（±2）	12（±2）	14～50（±4）	52（±4）	
同意取得	○	（○）							
適格性の確認	○	○	○						
被験者背景 [d]	○	○	○						
併用薬剤・療法	→	→	→	→	→	→	→	→	○
治験薬の交付及び回収：									
治験薬処方 [e,f]			○	○	○	○	○		
服薬確認				○	○	○	○	○	○
残薬回収				○	○	○	○	○	○
有効性評価：									
患者日誌		→	→	→	→	→	→	→	○
患者日誌確認			○	○	○	○	○	○	○
医師の全般的印象				○		○		○	○
患者の全般的印象				○		○		○	○
安全性評価：									
有害事象の確認				→	→	→	→	→	○
バイタルサイン [g]	○	（○）	○	○	○[i]	○	○[j]	○	○
臨床検査 [g]	○	（○）	○	○	○[i]	○	○[j]	○	○
妊娠検査（女性）		○						○	○
血中薬物動態：									
血中薬物濃度測定用採血 [h]				○					

a：スクリーニング検査は、観察期開始日（Visit2）の前 14 日以内に実施する。Visit1 と Visit2 は同日でもよい。Visit2 の（○）は Visit1 と Visit2 が同日の場合を示す。

b：治療期開始日（Visit3）以降、52 週まで 2 週ごとに来院
観察期開始日（Visit2）以降、治療期 12 週後（Visit9）まで± 2 日、治療期 14 週後（Visit10）以降、治療期 52 週後（Visit29）まで± 4 日

c：終了に際して、休薬期間を設ける場合には、休薬時に中止／終了時と同一の観察及び検査項目を実施する。また、休薬後に投与再開せず、そのまま終了し、休薬時に中止／終了時と同一の観察及び検査を実施している場合には、終了時の観察及び検査は行わず、休薬時の観察及び検査を終了時として取り扱う。

d：Visit2 及び Visit3 については、合併症及び既往歴の確認を行う。

e：治療期開始日（Visit3）以降、2 週間分を処方。

f：治験責任／分担医師は治療期 2 週後（Visit4）以降、症状により投与量を 2 倍まで増量可能。

g：治療期 2 週後（Visit4）以降の来院時において、投与量が増減された場合は投与量変更時及び次回来院時にも実施する。

h：投与前 0 時間、及び投与後 40 分～2 時間の間の 1 時点、計 2 時点

i：投与量の増減がない場合、臨床検査、バイタルサインは Visit5、7 のみ実施。

j：投与量の増減がない場合、臨床検査、バイタルサインは Visit11、13、15、17、19、21、23、25、27 のみ実施。

[5.3.5.2.2 表 9.5-1 を引用]

表 2.7.6.51-2　そう痒スコア

スコア	日中のかゆみ	夜間のかゆみ
4	いてもたってもいられないかゆみ	かゆくてほとんど眠れない
3	かなり痒く、人前でも掻く	かゆくて目がさめる
2	ときに手がゆき、軽く掻く程度であまり気にならない	多少かゆみはあるが、掻けば治まる。かゆみのために目が覚めることはない
1	ときにむずむずするが、とくに掻かなくても我慢できる	就寝時わずかに痒いが特に意識して掻くほどでない。よく眠れる
0	ほとんどあるいはまったく痒みを感じない	ほとんどあるいはまったく痒みを感じない

［5.3.5.2.2 表 9.5-2 を引用］

（2） 結果

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.51-1 に示す。

同意取得した 221 例の被験者に対してスクリーニングが実施され、216 例が観察期を開始した。そのうち 207 例が本登録されたが、本登録後 1 例が治験薬投与前に除外基準（4）の抵触（観察期 1 週間前に禁止併用療法を実施）のため不適格と判明し中止したため、206 例が治療期で治験薬投与を開始した。治験薬投与された 206 例のうち、治療期 12 週以上の長期間投与した被験者は 172 例であり、治療期 52 週完了例は 129 例、終了基準による治療期 12 週以上 52 週未満の終了は 11 例、中止は 66 例であった。

本登録後に中止した被験者は 67 例であり、中止理由の内訳は、被験者又はその代諾者からの同意撤回の申し出が 13 例、選択／除外基準への抵触判明が 17 例、医学的理由以外の理由が 7 例、原疾患の進行による病態の悪化が 6 例、有害事象の発現が 14 例、その他の理由が 10 例（原疾患の治癒が 2 例、効果不十分が 3 例、治験薬の未服薬によるものが 2 例、血小板凝集による安全性評価不可が 1 例、海外渡航によるものが 1 例、併用禁止薬服用との誤認識によるものが 1 例）であった。

また、治療期 2 週後以降に投与量を 20 mg に増量した被験者は 130 例で、そのうち 13 例は増量後に 10 mg に減量した。

治験実施計画書からの逸脱については、併用制限薬の使用において事前に設定した頓用の目安を超えている可能性のある 8 症例について、本剤の有効性評価に対する影響が許容できない（本剤の有効性を著しく過大に評価する可能性のある）逸脱として取り扱い、当該期間の有効性データは解析から除外した FAS 部分採用データを補助解析として実施した。

SAS と FAS は同じ集団となった。

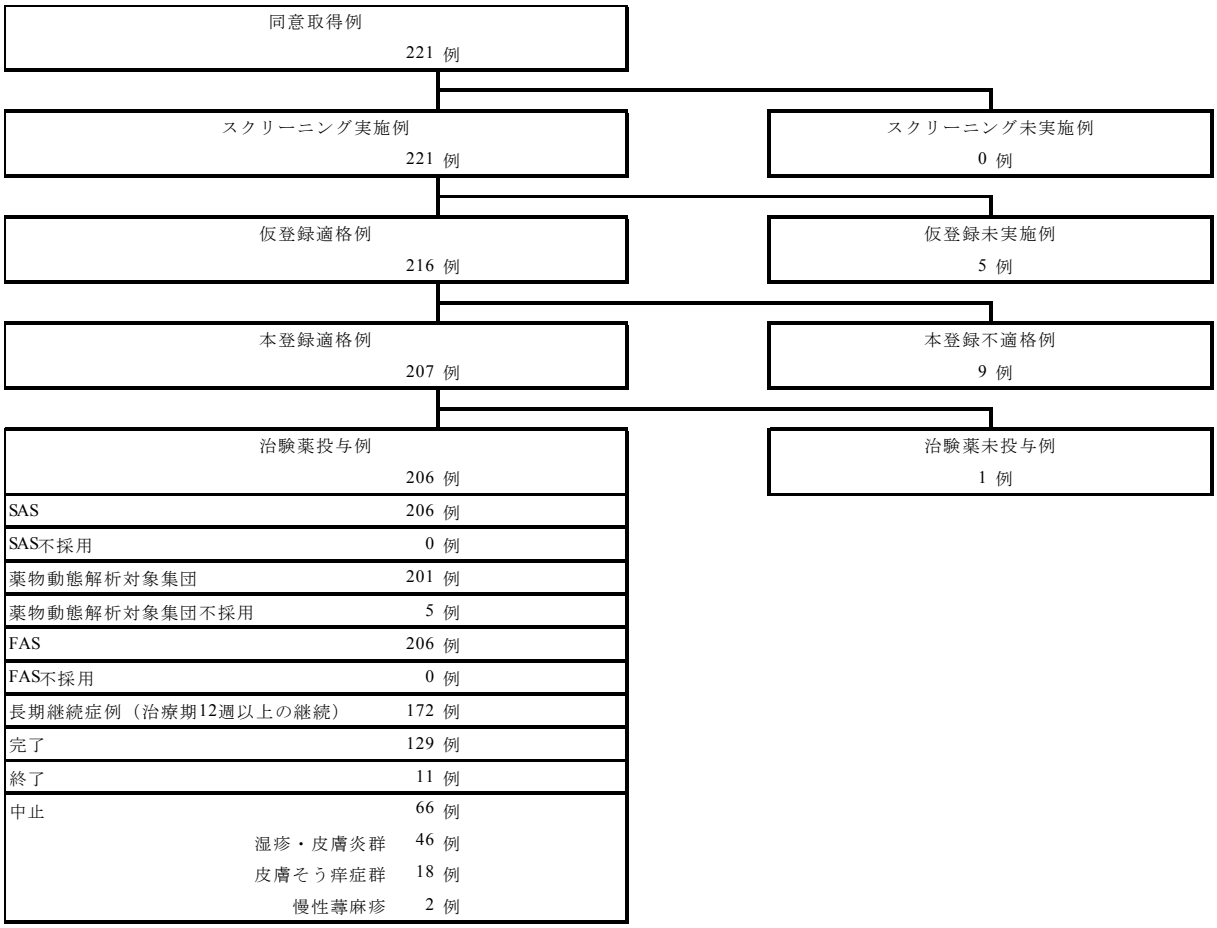


図 2.7.6.51-1　被験者の内訳（同意取得例）

［5.3.5.2.2 図 10.1-1 を引用］

2）　人口統計学的特性及びベースライン特性

FAS の全体（12 歳以上 65 歳未満）の被験者背景を表 2.7.6.51-3 に示す。

FAS の 206 例のうち成人は 183 例、小児（12～17 歳）は 23 例であった。FAS の平均年齢は 35.7 歳（成人 38.3 歳、小児 14.5 歳）で、性別は男性 39.8%、女性 60.2%（成人：男性 37.7%、女性 62.3%、小児：男性 56.5%、女性 43.5%）であった。平均体重は 58.39 kg（成人 58.77 kg、小児 55.34 kg）で、全体、成人及び小児に大きな違いはなかった。

総そう痒スコアのベースライン値区分は、5 未満 58.7%、5 以上 41.3%（成人 57.4%及び 42.6%、小児 69.6%及び 30.4%）であった。

疾患群は、湿疹・皮膚炎群 132 例、皮膚そう痒症群 58 例、慢性蕁麻疹 16 例（成人：湿疹・皮膚炎群 116 例、皮膚そう痒症群 52 例、慢性蕁麻疹 15 例、小児：湿疹・皮膚炎群 16 例、皮膚そう痒症群 6 例、慢性蕁麻疹 1 例）であった。

薬物動態解析対象集団の 201 例のうち成人は 178 例、小児は 23 例であった。

表 2.7.6.51-3　被験者背景（全体）（FAS）

項目	統計量 又は区分	FAS （N = 206）
性別	男	82　（39.8%）
	女	124　（60.2%）
年齢 （歳）	平均値（標準偏差）	35.7　（13.9）
	中央値	35.0
	最小値：最大値	12:64
年齢 （区分 1）	12～17 歳	23　（11.2%）
	18～64 歳	183　（88.8%）
体重 （kg）	平均値（標準偏差）	58.39　（11.41）
	中央値	55.70
	最小値：最大値	33.0:109.7
罹病期間 （月）	平均値（標準偏差）	101.8　（120.2）
	中央値	51.5
	最小値：最大値	0:602
総そう痒スコアの ベースライン値区分	5 未満	121　（58.7%）
	5 以上	85　（41.3%）
疾患群（病型）	湿疹・皮膚炎群	132　（64.1%）
	（急性湿疹）	3　（1.5%）
	（慢性湿疹）	29　（14.1%）
	（接触皮膚炎）	12　（5.8%）
	（アトピー性皮膚炎）	66　（32.0%）
	（貨幣状湿疹）	3　（1.5%）
	（脂漏性皮膚炎）	3　（1.5%）
	（皮脂欠乏性湿疹）	10　（4.9%）
	（その他皮膚炎等）[a]	6　（2.9%）
	皮膚そう痒症群	58　（28.2%）
	（全身性皮膚そう痒症）	44　（21.4%）
	（局所性皮膚そう痒症）	14　（6.8%）
	慢性蕁麻疹	16　（7.8%）

a：その他皮膚炎等：酒さ様皮膚炎 3 例、異汗性湿疹 1 例、結節性痒疹 1 例、多形慢性痒疹 1 例

［5.3.5.2.2 表 11.2-1 を改変］

3)　有効性の結果

①　主要評価項目

治療期 2 週目の総そう痒スコア及びベースラインからの変化量について、要約統計量を算出し、ベースラインからの変化量について平均の 95%信頼区間を算出し、対応のある t 検定を実施した結果を表 2.7.6.51-4 に示す。

治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量の平均値は-1.24（95%信頼区間：-1.45～-1.03）で、総そう痒スコアはベースラインから減少していた。また、対応のある t 検定の結果、ベースラインに対して有意な差が認められた（p＜0.001）。

表 2.7.6.51-4　治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量(主解析)(FAS)

時期	統計量	
ベースライン	例数	206
	平均値（標準偏差）	4.552　(1.005)
	中央値	4.667
	最小値：最大値	2.00:8.00
治療期 2 週目	例数	205
	平均値（標準偏差）	3.316　(1.465)
	中央値	3.571
	最小値：最大値	0.00:6.86
ベースラインからの変化量	例数	205
	平均値（標準偏差）	-1.241　(1.512)
	中央値	-0.857
	最小値：最大値	-6.57:1.86
	平均の 95%信頼区間	(-1.450, -1.033)
	対応のある t 検定	p＜0.001

[5.3.5.2.2 表 11.4-1 を引用]

②　副次評価項目

a)　総そう痒スコア

総そう痒スコアの治療期 1 週間における値及びそのベースラインからの変化量について、要約統計量を算出し、ベースラインからの変化量について対応のある t 検定を実施した結果を表 2.7.6.51-5 に示す。

治療期 1 週間の総そう痒スコアのベースラインからの変化量の平均値は、-1.00 (95%信頼区間：-1.19～-0.81）であり、有意な差が認められた（p＜0.001）。

表 2.7.6.51-5　治療期 1 週間の総そう痒スコア（FAS）

時期	統計量	評価値	ベースラインからの変化量
ベースライン	例数	206	206
	平均値（標準偏差）	4.552 （1.005）	0.000 （－）
	中央値	4.667	0.000
	最小値：最大値	2.00:8.00	0.00:0.00
治療期 1 週間	例数	206	206
	平均値（標準偏差）	3.555 （1.351）	-0.996 （1.392）
	中央値	3.857	-0.619
	最小値：最大値	0.00:7.00	-7.00:1.71
	平均の 95%信頼区間	－	（-1.188, -0.805）
	対応のある t 検定	－	p＜0.001

［5.3.5.2.2 表 11.4-2 を改変］

b）　総そう痒スコアの推移

治療期 2 週間の総そう痒スコアの日ごとの平均の推移を図 2.7.6.51-2 に示す。

総そう痒スコアの日ごとの平均の推移において、本登録 2 日後（治験薬服薬 1 日目）から、ベースラインからの減少が認められ、その後、本登録 14 日後まで継続していることが示された。

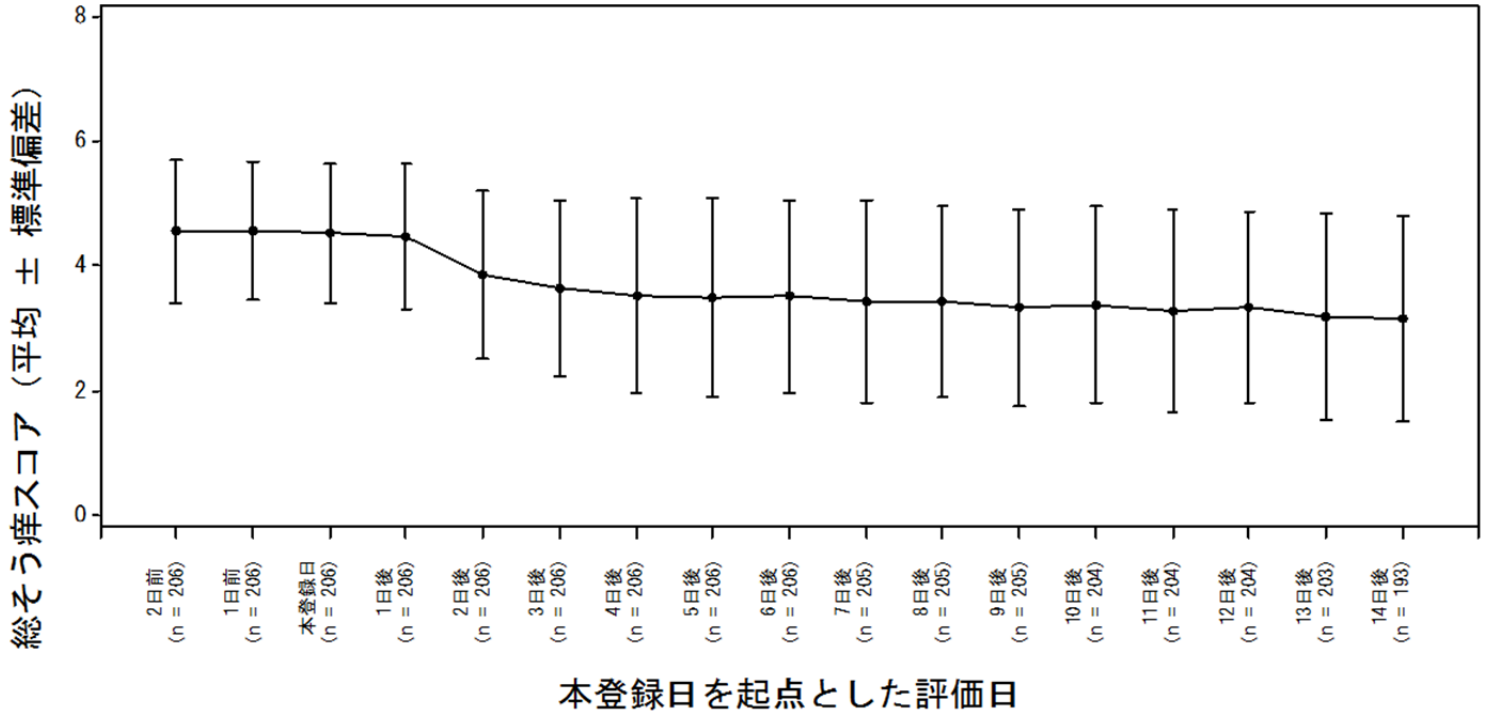


図 2.7.6.51-2　治療期 2 週後までの総そう痒スコアの推移（FAS）

［5.3.5.2.2 図 11.4-1 を引用］

c)　各症状スコア

各症状スコア（日中のかゆみ、夜間のかゆみ、膨疹数、皮疹の持続時間）の各評価時期（治療期 1 週間、治療期 2 週目、治療期 2 週間）における値及びそのベースラインからの変化量について、要約統計量を算出し、対応のある t 検定を実施した結果を表 2.7.6.51-6 に示す。なお、膨疹数及び皮疹の持続時間については慢性蕁麻疹患者のみ評価を行った。

各症状スコアのベースラインからの変化量は治療期 1 週間、治療期 2 週目、治療期 2 週間の評価時期において、全て減少し、治療期 2 週目のベースラインからの変化量では全ての症状でベースラインに比べて有意な差が認められた（全て p＜0.001）。

表 2.7.6.51-6　治療期 2 週後までの各症状スコア（FAS）

時期	統計量	ベースラインからの変化量			
		日中のかゆみ	夜間のかゆみ	膨疹数	皮疹の持続時間
治療期 1 週間	例数	206	206	16	16
	平均値（標準偏差）	-0.581　(0.785)	-0.415　(0.729)	-1.384　(1.080)	-1.027　(0.727)
	中央値	-0.414	-0.190	-1.714	-1.000
	最小値：最大値	-3.57:2.14	-3.43:1.00	-3.00:0.24	-2.14:0.29
治療期 2 週目	例数	205	205	15	15
	平均値（標準偏差）	-0.703　(0.824)	-0.539　(0.800)	-1.508　(1.088)	-1.295　(0.784)
	中央値	-0.476	-0.333	-1.714	-1.333
	最小値：最大値	-3.57:1.43	-3.43:1.43	-3.00:-0.05	-2.43:0.33
	平均の 95%信頼区間	(-0.816, -0.589)	(-0.649, -0.429)	(-2.110, -0.906)	(-1.730, -0.861)
	対応のある t 検定	p＜0.001	p＜0.001	p＜0.001	p＜0.001
治療期 2 週間	例数	206	206	16	16
	平均値（標準偏差）	-0.642　(0.775)	-0.478　(0.743)	-1.413　(1.081)	-1.115　(0.789)
	中央値	-0.473	-0.282	-1.556	-1.064
	最小値：最大値	-3.54:1.73	-3.38:1.17	-2.85:0.03	-2.31:0.38

[5.3.5.2.2 表 11.4-3、表 11.4-4、表 11.4-5、表 11.4-6 を改変]

d)　患者及び医師の全般的印象

治療期 2 週後における患者及び医師の全般的印象を表 2.7.6.51-7 に示す。

治療期 2 週後の患者及び医師の全般的印象を評価した 197 例において、患者及び医師の全般的印象は共に症状が良くなったとされた評価区分（「大変良くなった」、「良くなった」、「少し良くなった」）に半数以上が分布しており、治験薬の効果を実感した割合が多かった。

表 2.7.6.51-7　治療期 2 週後の患者及び医師の全般的印象（FAS）

時期	スコア	患者の全般的印象	医師の全般的印象
治療期 2 週後	合計	197 （100.0%）	197 （100.0%）
	大変良くなった	15 （7.6%）	10 （5.1%）
	良くなった	39 （19.8%）	45 （22.8%）
	少し良くなった	85 （43.1%）	77 （39.1%）
	変わらない	49 （24.9%）	51 （25.9%）
	悪くなった	9 （4.6%）	14 （7.1%）
	判定不能	0 （0.0%）	0 （0.0%）

［5.3.5.2.2 表 11.4-7、表 11.4-8 を改変］

e)　長期投与時における総そう痒スコア

総そう痒スコアの治療期 12 週後、治療期 26 週後及び治療期 52 週後の値及びそのベースラインからの変化量について要約統計量を算出し、対応のある t 検定を実施した結果を表 2.7.6.51-8 に示す。治療期 12 週後、治療期 26 週後及び治療期 52 週後の全ての評価時期の総そう痒スコアにおいて、ベースラインに比べて有意な差が認められた（全て p＜0.001）。総そう痒スコアの評価時期ごとの平均の推移を図 2.7.6.51-3 に示す。総そう痒スコアの評価時期ごとの平均の推移において、治療期 2 週後以降も減少し、治療期 8 週後以降はおおよそ安定して推移していることが示された。

表 2.7.6.51-8　長期投与時における総そう痒スコア（FAS）

時期	統計量		ベースラインからの変化量	
治療期 12 週後	例数	181	例数	181
	平均値（標準偏差）	2.456 （1.398）	平均値（標準偏差）	-2.109 （1.512）
	中央値	2.563	中央値	-2.000
	最小値：最大値	0.00:5.29	最小値：最大値	-7.50:1.38
	平均の 95%信頼区間	－	平均の 95%信頼区間	（-2.331, -1.887）
	対応のある t 検定	－	対応のある t 検定	p＜0.001
治療期 26 週後	例数	153	例数	153
	平均値（標準偏差）	2.141 （1.377）	平均値（標準偏差）	-2.415 （1.453）
	中央値	2.214	中央値	-2.196
	最小値：最大値	0.00:5.57	最小値：最大値	-7.25:1.14
	平均の 95%信頼区間	－	平均の 95%信頼区間	（-2.647, -2.183）
	対応のある t 検定	－	対応のある t 検定	p＜0.001
治療期 52 週後	例数	129	例数	129
	平均値（標準偏差）	1.864 （1.445）	平均値（標準偏差）	-2.738 （1.643）
	中央値	2.000	中央値	-2.714
	最小値：最大値	0.00:5.43	最小値：最大値	-7.57:1.00
	平均の 95%信頼区間	－	平均の 95%信頼区間	（-3.024,-2.452）
	対応のある t 検定	－	対応のある t 検定	p＜0.001

［5.3.5.2.2 表 11.4-9 を改変］

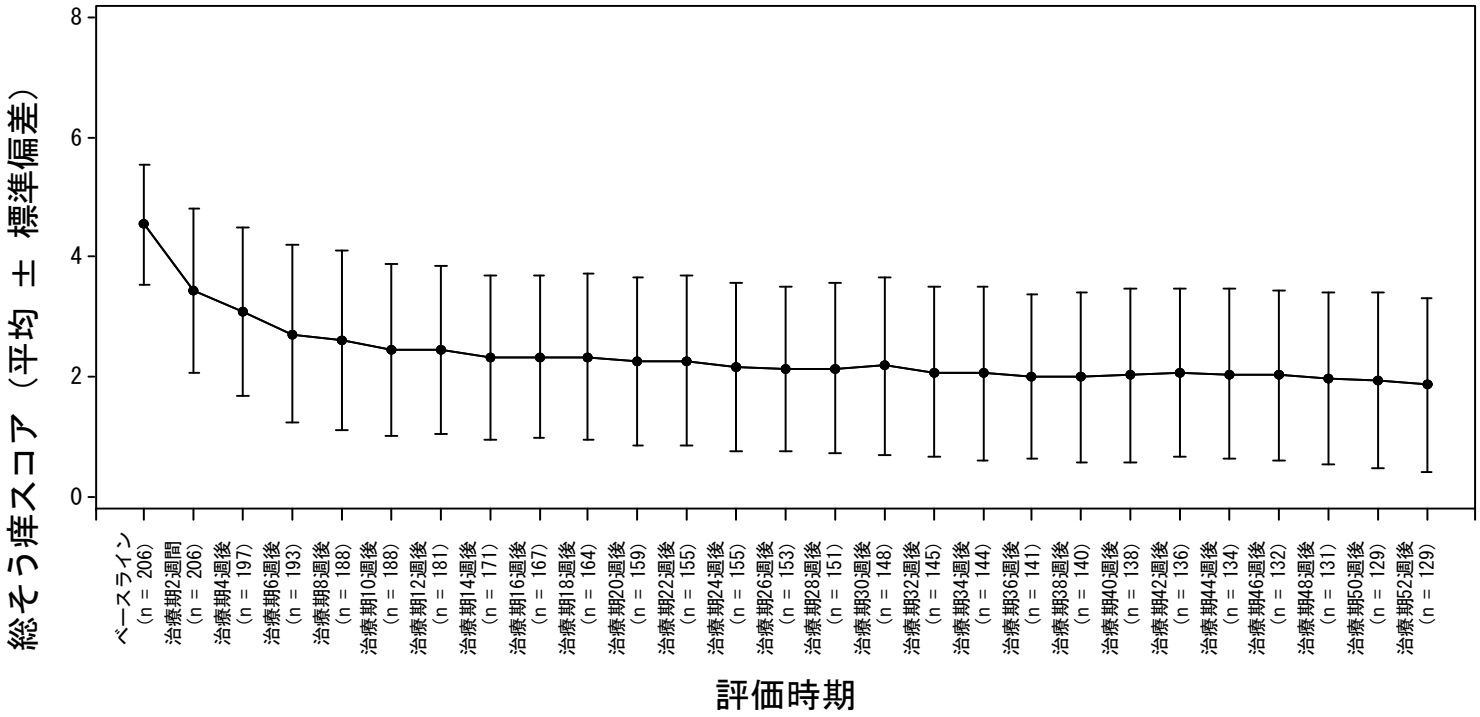


図 2.7.6.51-3 長期投与時における総そう痒スコアの推移（FAS）

[5.3.5.2.2 図 11.4-6 を引用]

f)　長期投与時における各症状スコア

各症状スコア（日中のかゆみ、夜間のかゆみ、膨疹数、皮疹の持続時間）の治療期 12 週後、治療期 26 週後及び治療期 52 週後のベースラインからの変化量について要約統計量を算出した結果を表 2.7.6.51-9 に示す。なお、膨疹数及び皮疹の持続時間については慢性蕁麻疹患者のみ評価を行った。

治療期 12 週後、治療期 26 週後及び治療期 52 週後の各症状スコアは、全ての症状スコアでベースラインから減少していた。

表 2.7.6.51-9　長期投与時における各症状スコア（FAS）

時期	項目	ベースラインからの変化量			
		日中のかゆみ	夜間のかゆみ	膨疹数	皮疹の持続時間
治療期 12 週後	例数	181	181	14	14
	平均値（標準偏差）	-1.170　（0.826）	-0.939　（0.811）	-1.683　（0.896）	-1.207　（0.957）
	中央値	-1.048	-0.933	-1.930	-1.073
	最小値：最大値	-3.94:1.00	-3.60:1.00	-3.00:0.00	-2.45:1.31
治療期 26 週後	例数	153	153	14	14
	平均値（標準偏差）	-1.301　（0.815）	-1.114　（0.765）	-1.937　（0.985）	-1.489　（0.979）
	中央値	-1.267	-1.000	-2.179	-1.545
	最小値：最大値	-3.58:0.69	-3.67:1.00	-3.00:0.00	-3.00:0.93
治療期 52 週後	例数	129	129	14	14
	平均値（標準偏差）	-1.475　（0.913）	-1.263　（0.868）	-2.145　（1.003）	-1.663　（1.004）
	中央値	-1.429	-1.143	-2.533	-1.976
	最小値：最大値	-3.86:0.29	-3.71:1.00	-3.33:0.00	-3.00:1.00

［5.3.5.2.2 表 11.4-10、表 11.4-11、表 11.4-12、表 11.4-13 を改変］

g)　長期投与時における患者及び医師の全般的印象

治療期 12 週後、治療期 52 週後及び最終評価時（中止時、終了時又は継続症例の最後に評価した来院時のデータ）における患者及び医師の全般的印象を表 2.7.6.51-10 に示す。

治療期 12 週後の評価を実施した 172 例及び治療期 52 週後の評価を実施した 129 例において、患者及び医師の全般的印象は、いずれも症状が良くなったとされた評価区分（「大変良くなった」、「良くなった」、「少し良くなった」）に多くが分布しており、治験薬の効果を実感した患者及び医師の割合が多かった。

最終評価時の評価（患者の評価：204 例、医師の評価：205 例）においても、症状が良くなったとされた評価区分に多くが分布しており、治験薬の効果を実感した患者及び医師の割合が多かった。

表 2.7.6.51-10　長期投与時における患者及び医師の全般的印象（FAS）

時期	スコア	患者の全般的印象	医師の全般的印象
治療期 12 週後	合計	172 （100.0%）	172 （100.0%）
	大変良くなった	31 （18.0%）	28 （16.3%）
	良くなった	68 （39.5%）	62 （36.0%）
	少し良くなった	57 （33.1%）	60 （34.9%）
	変わらない	15 （8.7%）	17 （9.9%）
	悪くなった	1 （0.6%）	5 （2.9%）
	判定不能	0 （0.0%）	0 （0.0%）
治療期 52 週後	合計	129 （100.0%）	129 （100.0%）
	大変良くなった	36 （27.9%）	40 （31.0%）
	良くなった	56 （43.4%）	54 （41.9%）
	少し良くなった	30 （23.3%）	25 （19.4%）
	変わらない	7 （5.4%）	10 （7.8%）
	悪くなった	0 （0.0%）	0 （0.0%）
	判定不能	0 （0.0%）	0 （0.0%）
最終評価時	合計	204 （99.0%）	205 （99.5%）
	大変良くなった	49 （23.8%）	52 （25.2%）
	良くなった	79 （38.3%）	78 （37.9%）
	少し良くなった	49 （23.8%）	46 （22.3%）
	変わらない	17 （8.3%）	18 （8.7%）
	悪くなった	10 （4.9%）	10 （4.9%）
	判定不能	0 （0.0%）	1 （0.5%）

［5.3.5.2.2 表 11.4-14、表 11.4-15 を改変］

③　部分集団の検討

FAS を対象に年齢区分（12～17 歳／18～64 歳）及び疾患群（湿疹・皮膚炎群、皮膚そう痒症群、慢性蕁麻疹）の分類で部分集団解析を実施した。主要評価項目（治療期 2 週目の総そう痒スコアのベースラインからの変化量）及び副次評価項目（治療期 12 週後及び治療期 52 週後の総そう痒スコアのベースラインからの変化量）の部分集団解析を表 2.7.6.51-11 に示す。

年齢区分における部分集団において、小児（12～17 歳）、成人（18～64 歳）とも治療期 2 週目の総そう痒スコアはベースラインに比べて有意に減少した（小児、成人それぞれ、$p = 0.008$、$p < 0.001$）。また、治療期 12 週後及び治療期 52 週後の総そう痒スコアにおいても、小児と成人ともにベースラインより減少しており、大きな違いはなかった。

疾患群の部分集団において、湿疹・皮膚炎群、皮膚そう痒症群、慢性蕁麻疹の全てで治療期 2 週目の総そう痒スコアはベースラインより有意に減少し（全て $p < 0.001$）、治療期 12 週後及び治療期 52 週後の総そう痒スコアも全ての疾患群でベースラインより減少していた。

表 2.7.6.51-11　部分集団解析（総そう痒スコアのベースラインからの変化量）（FAS）

部分集団の項目	時期	区分	統計量							
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均の 95%信頼区間	対応のある t 検定
年齢区分	治療期 2 週目	12～17 歳	23	-0.745	1.220	-4.24	-0.429	1.86	(-1.273, -0.218)	p = 0.008
		18～64 歳	182	-1.304	1.536	-6.57	-0.881	1.14	(-1.529, -1.079)	p＜0.001
	治療期 12 週後	12～17 歳	21	-2.053	1.449	-4.67	-1.771	0.44		
		18～64 歳	160	-2.116	1.524	-7.50	-2.012	1.38		
	治療期 52 週後	12～17 歳	18	-2.579	1.501	-5.67	-2.286	-0.10		
		18～64 歳	111	-2.764	1.670	-7.57	-2.727	1.00		
疾患群	治療期 2 週目	湿疹・皮膚炎群	132	-1.071	1.226	-6.00	-0.786	1.86	(-1.282, -0.859)	p＜0.001
		皮膚そう痒症群	58	-1.183	1.667	-6.14	-0.571	1.10	(-1.622, -0.745)	p＜0.001
		慢性蕁麻疹	15	-2.971	2.105	-6.57	-3.381	-0.14	(-4.137, -1.806)	p＜0.001
	治療期 12 週後	湿疹・皮膚炎群	113	-1.933	1.222	-5.83	-1.867	0.24		
		皮膚そう痒症群	54	-2.203	1.813	-6.60	-2.000	1.38		
		慢性蕁麻疹	14	-3.166	1.970	-7.50	-3.128	0.44		
	治療期 52 週後	湿疹・皮膚炎群	79	-2.631	1.447	-5.67	-2.714	0.37		
		皮膚そう痒症群	36	-2.502	1.865	-6.71	-1.967	1.00		
		慢性蕁麻疹	14	-3.952	1.685	-7.57	-4.000	-0.86		

［5.3.5.2.2 表 11.4-16、表 11.4-17、表 11.4-18 を改変］

④ 血漿中薬物濃度

h） ルパタジンの血漿中濃度

ルパタジンの血漿中濃度について、測定時点［治験薬投与前：治療期 2 週後の投与前 0 時間、治験薬投与後：治療期 2 週後の t_{max} 付近（40 分～2 時間）］ごとの要約統計量を表 2.7.6.51-12 に示す。また、ルパタジンの血漿中濃度の散布図を図 2.7.6.51-4 に示す。

治療期 2 週後における治験薬投与前のルパタジンの血漿中濃度の平均値 ± 標準偏差は 0.23 ± 0.18 ng/mL（成人 0.25 ± 0.19 ng/mL、小児 0.11 ± 0.12 ng/mL）であり、最小値及び最大値より小児は成人の範囲内に分布しており、全体、成人及び小児に大きな違いはなかった。

治療期 2 週後における治験薬投与後のルパタジンの血漿中濃度の平均値 ± 標準偏差は 4.74 ± 3.04 ng/mL（成人 4.90 ± 3.13 ng/mL、小児 3.55 ± 1.94 ng/mL）であり、散布図から濃度-時間の関係において小児と成人で重複した範囲で分布しており、両者のルパタジンの血漿中濃度分布は同様であることが示された。

表 2.7.6.51-12 ルパタジンの血漿中濃度（ng/mL）（薬物動態解析対象集団）

項目	区分	時期	統計量					
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
ルパタジン[a]（ng/mL）	全体	治験薬投与前	199	0.2298	0.1848	0.000	0.2120	1.730
		治験薬投与後	199	4.7394	3.0407	0.240	4.2600	22.800
	小児	治験薬投与前	23	0.1090	0.1213	0.000	0.1230	0.461
		治験薬投与後	23	3.5477	1.9408	0.636	3.1700	9.510
	成人	治験薬投与前	176	0.2455	0.1861	0.000	0.2205	1.730
		治験薬投与後	176	4.8951	3.1267	0.240	4.5150	22.800

a：2 例（TK202-004-001,TK202-016-001）は血漿中薬物濃度測定に関して測定時点が不明及び疑義があるため除いた。

［5.3.5.2.2 表 11.4-19 を改変］

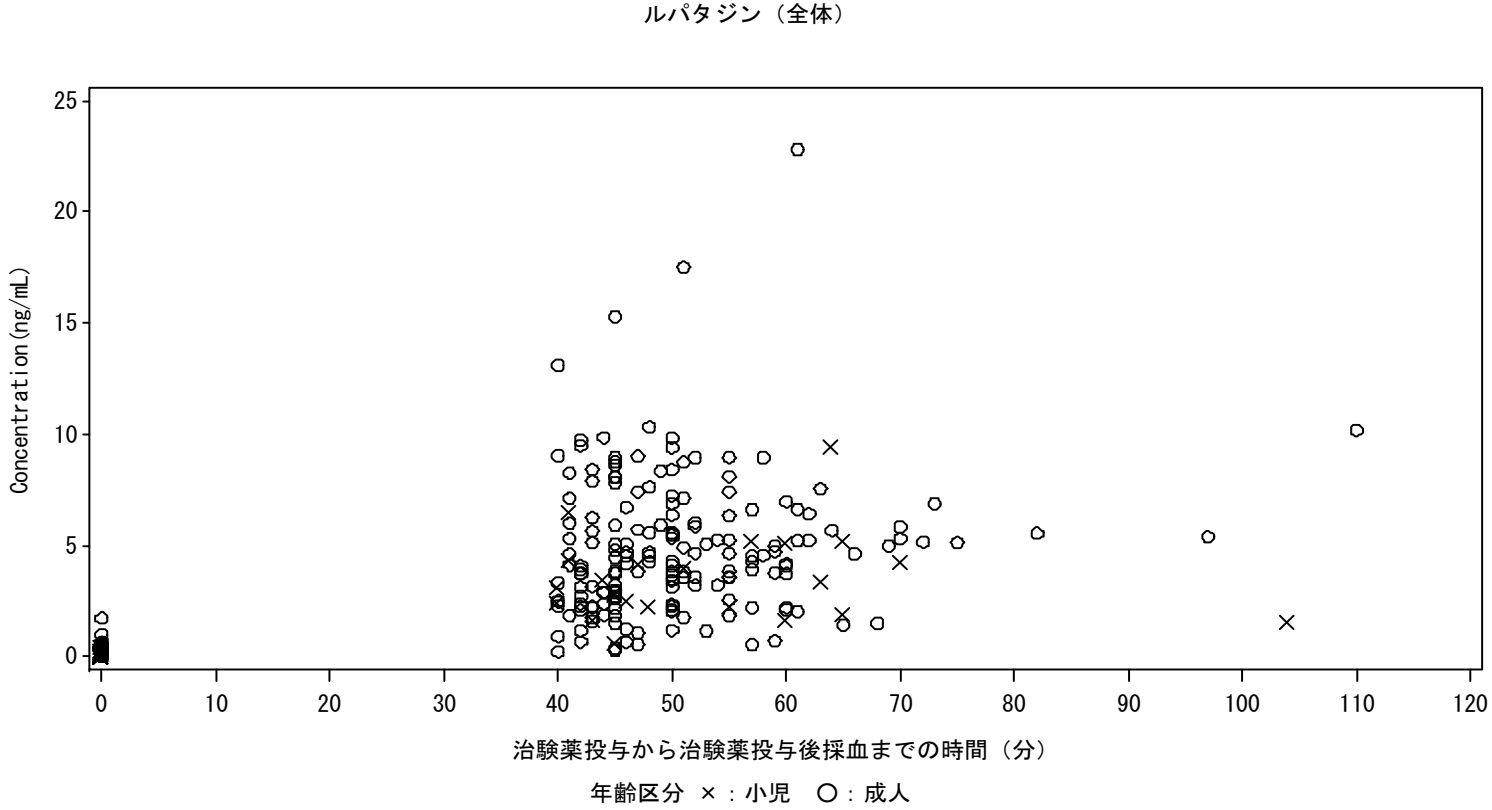


図 2.7.6.51-4 ルパタジンの血漿中濃度（ng/mL）と治験薬投与からの時間（分）の散布図（薬物動態解析対象集団）

[5.3.5.2.2 図 11.4-13 を引用]

i） BCP の血漿中濃度

BCP の血漿中濃度について、測定時点ごとの要約統計量を表 2.7.6.51-13 に示す。また、BCP の血漿中濃度の散布図を図 2.7.6.51-5 に示す。

治療期 2 週後における治験薬投与前の BCP の血漿中濃度の平均値 ± 標準偏差は 0.83 ± 0.49 ng/mL（成人 0.85 ± 0.48 ng/mL、小児 0.61 ± 0.53 ng/mL）であり、最小値及び最大値より小児は成人の範囲内に分布しており、全体、成人及び小児に大きな違いはなかった。

治療期 2 週後における治験薬投与後の BCP の血漿中濃度の平均値 ± 標準偏差は 2.16 ± 1.04 ng/mL（成人 2.19 ± 1.07 ng/mL、小児 1.98 ± 0.85 ng/mL）であり、散布図から濃度-時間の関係において小児と成人で重複した範囲で分布しており、両者の BCP の血漿中濃度分布は同様であることが示された。

表 2.7.6.51-13　BCP の血漿中濃度（ng/mL）（薬物動態解析対象集団）

項目	区分	時期	統計量					
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
BCP[a]（ng/mL）	全体	治験薬投与前	199	0.8261	0.4941	0.000	0.7280	3.080
		治験薬投与後	199	2.1615	1.0441	0.132	2.0800	6.110
	小児	治験薬投与前	23	0.6094	0.5282	0.000	0.5410	1.970
		治験薬投与後	23	1.9782	0.8490	0.608	1.8300	3.250
	成人	治験薬投与前	176	0.8545	0.4839	0.000	0.7565	3.080
		治験薬投与後	176	2.1854	1.0667	0.132	2.0950	6.110

a：2 例（TK202-004-001,TK202-016-001）は血漿中薬物濃度測定に関して測定時点が不明及び疑義があるため除いた。

［5.3.5.2.2 表 11.4-20 を改変］

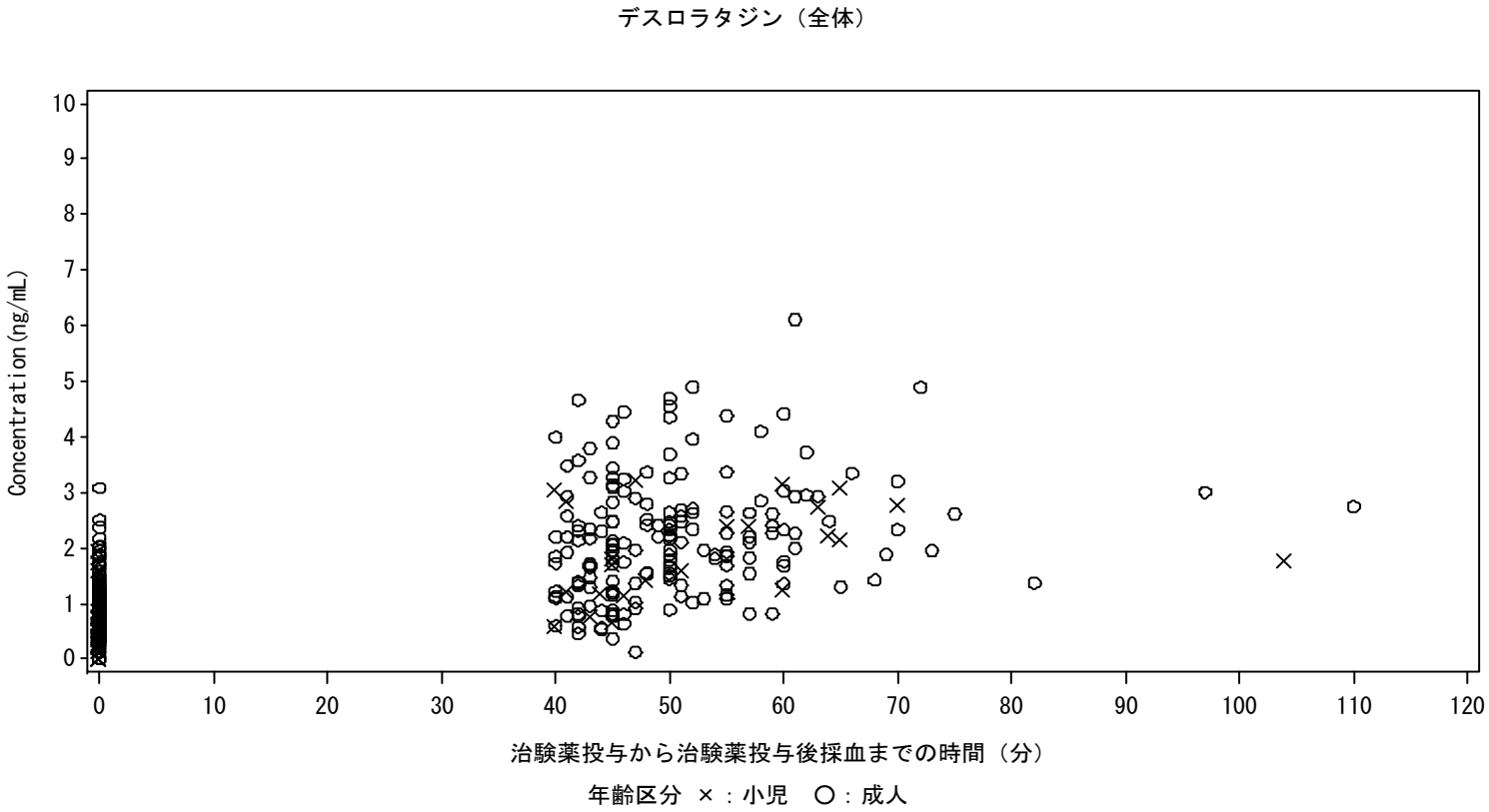


図 2.7.6.51-5 BCP の血漿中濃度（ng/mL）と治験薬投与からの時間（分）の散布図（薬物動態解析対象集団）

[5.3.5.2.2 図 11.4-15 を引用]

4） 安全性の結果

① 有害事象及び副作用

有害事象の発現状況を表 2.7.6.51-14、副作用の発現状況を表 2.7.6.51-15 に示す。

有害事象の発現率は 78.6%（162/206 例 430 件）で、副作用の発現率は 18.0%（37/206 例 45 件）であった。2%以上の発現率を示した有害事象は、鼻咽頭炎 32.5%（67/206 例 95 件）、傾眠 14.1%（29/206 例 29 件）、湿疹 7.8%（16/206 例 19 件）、節足動物刺傷 6.3%（13/206 例 20 件）、インフルエンザ 4.9%（10/206 例 10 件）、血中 CPK 増加 4.9%（10/206 例 10 件）、口腔ヘルペス 3.9%（8/206 例 9 件）、頭痛 3.9%（8/206 例 11 件）、毛包炎 3.4%（7/206 例 8 件）、ざ瘡 3.4%（7/206 例 7 件）、接触性皮膚炎 3.4%（7/206 例 12 件）、口渇 2.4%（5/206 例 5 件）、背部痛 2.4%（5/206 例 5 件）、皮膚乳頭腫 2.4%（5/206 例 7 件）であった。2%以上の発現率を示した副作用は傾眠 14.1%（29/206 例 29 件）及び口渇 2.4%（5/206 例 5 件）であった。

また、Grade 3 以上の有害事象の発現率は 1.9%（4/206 例 4 件）、投与中止に至った有害事象の発現率は 7.3%（15/206 例 15 件）、重篤な有害事象の発現率は 1.0%（2/206 例 2 件）及び重要な有害事象の発現率は 0.5%（1/206 例 1 件）であった。重篤な有害事象は肛門膿瘍及び有害事象の治療に用いた薬剤による薬疹、重要な有害事象は妊娠であり、いずれも因果関係は否定された（各事象の詳細は以下に記載した）。

重症度が Grade 3 の有害事象が 4 例 4 件認められた。そのうち重篤な有害事象は肛門膿瘍 1 例 1 件及び有害事象の治療に用いた薬剤による薬疹 1 例 1 件であった。その他、血中 CPK 増加が 2 例 2 件で認められた。これらは治験薬との因果関係は否定され、回復が確認された。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 7.3%（15/206 例 15 件）であったが、このうち、治験薬との因果関係「有」は、傾眠 2 例 2 件（Grade 1 及び Grade 2）、肝機能異常 1 例 1 件（Grade 1）及び肝機能検査値上昇 2 例 2 件（Grade 1 及び Grade 2）で、これらは処置なく回復及び軽快を確認した。

治験薬の減量に至った有害事象は、治験薬との因果関係「有」の肝機能検査値上昇 1 例 1 件（Grade 1）及び傾眠 1 例 1 件（Grade 2）であった。肝機能検査値上昇は減量後中止に至ったが、傾眠は減量後に重症度が Grade 1 となり投与を継続し、その後、治験薬の服用終了にて回復した。

Grade 4 以上の有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.51-14　有害事象の発現状況（SAS）（1/4）

		SAS （N = 206）	
		件数	例数（%）
全体		430	162（78.6%）
SOC	PT		
血液およびリンパ系障害		1	1 （0.5%）
	リンパ節症	1	1 （0.5%）
心臓障害		1	1 （0.5%）
	心血管障害	1	1 （0.5%）
耳および迷路障害		1	1 （0.5%）
	耳鳴	1	1 （0.5%）
眼障害		5	4 （1.9%）
	眼精疲労	1	1 （0.5%）
	霰粒腫	1	1 （0.5%）
	結膜出血	1	1 （0.5%）
	緑内障	1	1 （0.5%）
	眼そう痒症	1	1 （0.5%）
胃腸障害		32	22 （10.7%）
	腹部不快感	2	2 （1.0%）
	腹痛	2	1 （0.5%）
	上腹部痛	1	1 （0.5%）
	口角口唇炎	2	2 （1.0%）
	便秘	4	1 （0.5%）
	齲歯	3	3 （1.5%）
	口内乾燥	1	1 （0.5%）
	胃炎	3	2 （1.0%）
	胃食道逆流性疾患	1	1 （0.5%）
	胃腸炎	4	3 （1.5%）
	歯肉炎	3	1 （0.5%）
	舌炎	1	1 （0.5%）
	口唇乾燥	1	1 （0.5%）
	悪心	1	1 （0.5%）
	歯周病	1	1 （0.5%）
	口内炎	1	1 （0.5%）
	口唇のひび割れ	1	1 （0.5%）
一般・全身障害および投与部位の状態		10	9 （4.4%）
	疲労	1	1 （0.5%）
	異常感	1	1 （0.5%）
	倦怠感	2	2 （1.0%）
	発熱	1	1 （0.5%）
	口渇	5	5 （2.4%）
肝胆道系障害		2	2 （1.0%）
	肝機能異常	1	1 （0.5%）
	薬物性肝障害	1	1 （0.5%）
免疫系障害		4	4 （1.9%）
	食物アレルギー	1	1 （0.5%）
	過敏症	1	1 （0.5%）
	季節性アレルギー	2	2 （1.0%）

MedDRA/J Ver.19.0

表 2.7.6.51-14　有害事象の発現状況（SAS）（2/4）

区分		SAS（N = 206）	
SOC	PT	件数	例数（%）
感染症および寄生虫症		169	105 （51.0%）
	膿瘍	1	1 （0.5%）
	膿疱性ざ瘡	4	4 （1.9%）
	急性副鼻腔炎	1	1 （0.5%）
	気管支炎	3	3 （1.5%）
	蜂巣炎	1	1 （0.5%）
	結膜炎	2	2 （1.0%）
	膀胱炎	1	1 （0.5%）
	眼膿瘍	1	1 （0.5%）
	毛包炎	8	7 （3.4%）
	せつ	2	2 （1.0%）
	胃腸炎	2	2 （1.0%）
	ウイルス性胃腸炎	1	1 （0.5%）
	手足口病	1	1 （0.5%）
	単純ヘルペス	2	1 （0.5%）
	帯状疱疹	3	3 （1.5%）
	膿痂疹	2	2 （1.0%）
	感染	1	1 （0.5%）
	インフルエンザ	10	10 （4.9%）
	鼻咽頭炎	95	67 （32.5%）
	中耳炎	1	1 （0.5%）
	爪囲炎	3	2 （1.0%）
	咽頭炎	2	2 （1.0%）
	鼻炎	1	1 （0.5%）
	副鼻腔炎	2	2 （1.0%）
	股部白癬	1	1 （0.5%）
	足部白癬	1	1 （0.5%）
	扁桃炎	1	1 （0.5%）
	腟感染	1	1 （0.5%）
	外陰部腟カンジダ症	1	1 （0.5%）
	肛門膿瘍	1	1 （0.5%）
	アデノイド咽頭炎	1	1 （0.5%）
	膿痂疹性湿疹	1	1 （0.5%）
	ダニ皮膚炎	1	1 （0.5%）
	口腔ヘルペス	9	8 （3.9%）
	ノロウイルス性胃腸炎	1	1 （0.5%）
傷害、中毒および処置合併症		28	20 （9.7%）
	節足動物刺傷	20	13 （6.3%）
	顔面骨骨折	1	1 （0.5%）
	足骨折	1	1 （0.5%）
	擦過傷	1	1 （0.5%）
	挫傷	4	4 （1.9%）
	熱傷	1	1 （0.5%）

MedDRA/J Ver.19.0

表 2.7.6.51-14　有害事象の発現状況（SAS）（3/4）

区分		SAS（N = 206）	
SOC	PT	件数	例数（%）
臨床検査		19	16 （7.8%）
	血中 CPK 増加	10	10 （4.9%）
	好酸球数増加	1	1 （0.5%）
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	1 （0.5%）
	尿中血陽性	1	1 （0.5%）
	尿中蛋白陽性	1	1 （0.5%）
	尿中ウロビリノーゲン増加	1	1 （0.5%）
	肝機能検査値上昇	3	3 （1.5%）
代謝および栄養障害		2	2 （1.0%）
	脱水	1	1 （0.5%）
	高コレステロール血症	1	1 （0.5%）
筋骨格系および結合組織障害		20	16 （7.8%）
	関節痛	3	3 （1.5%）
	背部痛	5	5 （2.4%）
	筋膜炎	1	1 （0.5%）
	筋肉痛	5	3 （1.5%）
	頚部痛	2	2 （1.0%）
	変形性関節症	1	1 （0.5%）
	関節周囲炎	1	1 （0.5%）
	椎間板突出	1	1 （0.5%）
	筋骨格硬直	1	1 （0.5%）
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）		8	6 （2.9%）
	皮膚乳頭腫	7	5 （2.4%）
	線維性組織球腫	1	1 （0.5%）
神経系障害		44	41 （19.9%）
	浮動性めまい	1	1 （0.5%）
	頭痛	11	8 （3.9%）
	感覚鈍麻	2	2 （1.0%）
	痙攣発作	1	1 （0.5%）
	傾眠	29	29 （14.1%）
妊娠、産褥および周産期の状態		1	1 （0.5%）
	妊娠	1	1 （0.5%）
腎および尿路障害		1	1 （0.5%）
	水腎症	1	1 （0.5%）
生殖系および乳房障害		4	3 （1.5%）
	月経困難症	2	1 （0.5%）
	不規則月経	1	1 （0.5%）
	卵巣嚢胞	1	1 （0.5%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害		11	10 （4.9%）
	喘息	3	3 （1.5%）
	咳嗽	2	2 （1.0%）
	鼻出血	2	2 （1.0%）
	アレルギー性鼻炎	1	1 （0.5%）
	上気道の炎症	3	3 （1.5%）

MedDRA/J Ver.19.0

表 2.7.6.51-14　有害事象の発現状況（SAS）（4/4）

区分		SAS（N = 206）	
SOC	PT	件数	例数（%）
皮膚および皮下組織障害		67	46　(22.3%)
	ざ瘡	7	7　(3.4%)
	円形脱毛症	2	1　(0.5%)
	皮膚嚢腫	4	4　(1.9%)
	皮膚炎	5	3　(1.5%)
	アトピー性皮膚炎	1	1　(0.5%)
	接触性皮膚炎	12	7　(3.4%)
	薬疹	1	1　(0.5%)
	皮膚乾燥	3	3　(1.5%)
	湿疹	19	16　(7.8%)
	皮膚肉芽腫	2	1　(0.5%)
	嵌入爪	1	1　(0.5%)
	汗疹	3	2　(1.0%)
	酒さ	1	1　(0.5%)
	皮膚びらん	1	1　(0.5%)
	日光皮膚炎	1	1　(0.5%)
	蕁麻疹	1	1　(0.5%)
	乾皮症	2	2　(1.0%)
	手皮膚炎	1	1　(0.5%)

MedDRA/J Ver.19.0

[5.3.5.2.2 表 12.2-2 を改変]

表 2.7.6.51-15　副作用の SOC 及び PT 区分での発現状況（SAS）

区分		SAS（N = 206）	
		件数	例数（%）
全体		45	37　(18.0%)
SOC	PT	—	—
胃腸障害		6	3　(1.5%)
	腹部不快感	1	1　(0.5%)
	便秘	4	1　(0.5%)
	口内乾燥	1	1　(0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態		6	6　(2.9%)
	倦怠感	1	1　(0.5%)
	口渇	5	5　(2.4%)
肝胆道系障害		1	1　(0.5%)
	肝機能異常	1	1　(0.5%)
臨床検査		2	2　(1.0%)
	肝機能検査値上昇	2	2　(1.0%)
神経系障害		30	30　(14.6%)
	感覚鈍麻	1	1　(0.5%)
	傾眠	29	29　(14.1%)

MedDRA/J Ver.19.0

[5.3.5.2.2 表 12.2-7 を改変]

・ 重篤な有害事象：肛門膿瘍（TK202-017-002）

年齢・性別	1[redacted]歳、男性
合併症・既往歴	痔核、感染性胃腸炎（#同 年3月12日治癒）
重篤な有害事象発現時の併用薬	ロコイド軟膏0.1%、ビーソフテンローション0.3%
治験薬の投与期間	[redacted]年3月4日～#同 年3月30日
治験薬の用法・用量	1日1回（朝）#同 年3月4日～3月16日：10 mg、#同年3月17日～3月30日：20 mg
発現日	#同 年3月13日
重篤と判断した理由	入院又は入院期間の延長
転帰	回復（転帰日：#同 年4月17日）
治験薬との因果関係	否定できる
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同 年3月4日：治験薬投与開始 #同 年3月5日：家族の胃腸炎が感染し下痢を伴う感染性胃腸炎発現 #同 年3月9日：他院受診、ロートエキス散、ビオフェルミン配合散、ガスロンN・OD錠2 mg処方（#同 年3月12日投与終了） #同 年3月13日：下痢により合併している痔核に細菌感染し肛門膿瘍発現 #同 年3月16日：Visit 4、クラビット錠500 mg、カロナール錠300投与（#同 年3月18日投与終了） #同 年3月18日：9時方向に母指頭大の膿瘍あり、他院に入院し、手術（肛門周囲膿瘍切開術・ペンローズドレーン留置・膀胱カテーテル留置）他院主治医より治験薬投与は影響がないとの判断により治験薬投与継続 #同 年3月19日：他院にて処方：セフカペンピボキシル塩酸塩錠100 mg「サワイ」、ロキソプロフェンナトリウム錠60 mg「CH」、レバミピド錠100 mg「EMEC」処方（#同 年3月21日投与終了） #同 年3月21日：退院 #同 年3月30日：手術時セボフルラン吸入麻酔液「マイラン」・ドルミカム注射液10 mg・アタラックス-P注射液（25 mg/mL）を使用していたため、治験中止を判断、治験薬の投与中止 #同 年4月17日：他院にて再発なく治癒と判断されたことを確認し、転帰を回復と判断 治験責任医師のコメント：感染性胃腸炎に伴う下痢により合併している痔核に細菌感染したことが考えられ、治験薬との因果関係はないと判断した。

・ 重篤な有害事象：薬疹（TK202-011-009）

年齢・性別	3[redacted] 歳、女性
合併症・既往歴	全身性皮膚そう痒症（#同 年 4 月～持続）
重篤な有害事象発現時の併用薬	リドメックスローション、リドメックス軟膏、ジェニナック 400 mg、ブルフェン 300 mg、アストミン 60 mg、ムコソルバン 45 mg、セフトリアキソン 2 g
治験薬の投与期間	[redacted] 年 5 月 15 日～#同 年 12 月 17 日
治験薬の用法・用量	1 日 1 回（朝）#同 年 5 月 15 日～8 月 5 日：10 mg、#同 年 8 月 6 日～12 月 17 日：20 mg
発現日	#同 年 12 月 21 日
重篤と判断した理由	入院又は入院期間の延長
転帰	回復（転帰日：#同 年 12 月 24 日）
治験薬との因果関係	否定できる
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同 年 5 月 15 日：TK-041　投与開始（10 mg/日）。 #同 年 8 月 6 日：増量基準に基づき　投与量を 20 mg/日へ増量。 #同 年 12 月 18 日：咳症状のため、他院内科受診。急性気管支炎との診断にてジェニナック、ブルフェン、アストミン、ムコソルバン内服にて経過観察とし、12 月 21 日再診の指示あり。咳症状のため被験者判断で治験薬を中断。 #同 年 12 月 21 日：内科再診時症状改善見られず、セフトリアキソン点滴実施。 点滴中に全身に薬疹出現し、加療目的で入院。 以下の薬剤で治療を開始。 ポララミン、サクシゾン、強力ネオミノファーゲンシー（#同 年 12 月 21 日～#同 年 12 月 22 日）。 プレドニン、アレグラ（#同 年 12 月 21 日～#同 年 12 月 25 日）。 #同 年 12 月 22 日：入院後、ステロイド内服開始と情報入手。 治験中止とする。 なお、急性気管支炎に対してはホスホマイシンを静注（#同 年 12 月 22 日～#同 年 12 月 24 日）。 #同 年 12 月 25 日：12 月 24 日に他院退院した旨連絡を受ける。退院を以て回復と判断。 治験責任医師のコメント：抗生剤の点滴が原因であり、治験薬との因果関係は否定できる。併用禁止薬による治療が必要な状況となり、治験中止とする。プレドニン及びアレグラを#同 年 12 月 25 日まで服用しているが、#同 年 12 月 24 日の退院時点で症状は回復しており、転帰日は#同 年 12 月 24 日で問題ない。

・ 重要な有害事象：妊娠（TK202-006-002）

年齢・性別	3[redacted] 歳、女性
合併症・既往歴	全身性そう痒症、腰痛症、慢性湿疹、尋常性ざ瘡、AR、アトピー性皮膚炎
重要な有害事象発現時の併用薬	ハイチオール錠、ハイシー顆粒
治験薬の投与期間	[redacted] 年 2 月 3 日～#同 年 4 月 23 日
治験薬の用法・用量	1 日 1 回（朝食前）#同 年 2 月 3 日～4 月 23 日：10 mg
発現日	#同 年 4 月 23 日
重要と判断した理由	妊娠、妊娠時曝露
転帰	回復（転帰日 #同 年 12 月 22 日）
治験薬との因果関係	否定できる
重要な有害事象の発現から転帰確認までの経過	#同 年 2 月 3 日：治験薬投与開始 #同 年 4 月 23 日：月経が予定より遅れていることに加えつわり症状（嘔気）あり、他院受診 HCG 陽性、エコー検査で胎胞の大きさより胎児週齢 4~6 週と診断 治験責任医師へ連絡し、治験中止を判断された。 #同 年 4 月 24 日：中止時検査実施、有害事象はなく、健康状態が良好であることを確認 #同 年 12 月 22 日：13 時 39 分　自然分娩により出産。男児、体重 3342 g、身長 50 cm、外表奇形は認められず、母子共に健康状態に特筆すべき問題なし。

年齢区分（12～17 歳／18～64 歳）で部分集団解析を実施した結果について、いずれかの年齢区分において 2%以上の発現率を有した有害事象の発現状況を表 2.7.6.51-16、副作用の発現状況を表 2.7.6.51-17 に示す。

小児（12～17 歳）で発現した副作用は傾眠のみであったが、成人（18～64 歳）との発現率に異なる傾向は認められなかった。

表 2.7.6.51-16　部分集団解析（いずれかの年齢区分において 2%以上の発現率を有した有害事象）（SAS）（1/2）

区分		年齢区分			
		12～17 歳		18～64 歳	
		SAS (N = 23)		SAS (N = 183)	
		件数	例数 （%）	件数	例数 （%）
全体		62	20 （87.0%）	368	142 （77.6%）
SOC	PT	－	－	－	－
胃腸障害					
	胃食道逆流性疾患	1	1 （4.3%）	0	0 （0.0%）
	胃腸炎	2	1 （4.3%）	2	2 （1.1%）
	悪心	1	1 （4.3%）	0	0 （0.0%）
	口内炎	1	1 （4.3%）	0	0 （0.0%）
一般・全身障害および投与部位の状態					
	口渇	0	0 （0.0%）	5	5 （2.7%）
免疫系障害					
	食物アレルギー	1	1 （4.3%）	0	0 （0.0%）
感染症および寄生虫症					
	膿腫	1	1 （4.3%）	0	0 （0.0%）
	膿疱性ざ瘡	2	2 （8.7%）	2	2 （1.1%）
	結膜炎	1	1 （4.3%）	1	1 （0.5%）
	眼膿瘍	1	1 （4.3%）	0	0 （0.0%）
	毛包炎	1	1 （4.3%）	7	6 （3.3%）
	せつ	1	1 （4.3%）	1	1 （0.5%）
	胃腸炎	2	2 （8.7%）	0	0 （0.0%）
	インフルエンザ	1	1 （4.3%）	9	9 （4.9%）
	鼻咽頭炎	20	11 （47.8%）	75	56 （30.6%）
	肛門膿瘍	1	1 （4.3%）	0	0 （0.0%）
	膿痂疹性湿疹	1	1 （4.3%）	0	0 （0.0%）
	口腔ヘルペス	0	0 （0.0%）	9	8 （4.4%）
傷害、中毒および処置合併症					
	節足動物刺傷	0	0 （0.0%）	20	13 （7.1%）
	挫傷	0	0 （0.0%）	4	4 （2.2%）
臨床検査					
	血中 CPK 増加	2	2 （8.7%）	8	8 （4.4%）
筋骨格系および結合組織障害					
	関節痛	1	1 （4.3%）	2	2 （1.1%）
	背部痛	0	0 （0.0%）	5	5 （2.7%）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）					
	皮膚乳頭腫	1	1 （4.3%）	6	4 （2.2%）
神経系障害					
	頭痛	1	1 （4.3%）	10	7 （3.8%）
	痙攣発作	1	1 （4.3%）	0	0 （0.0%）
	傾眠	3	3 （13.0%）	26	26 （14.2%）
生殖系および乳房障害					
	月経困難症	2	1 （4.3%）	0	0 （0.0%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
	鼻出血	1	1 （4.3%）	1	1 （0.5%）
	上気道の炎症	1	1 （4.3%）	2	2 （1.1%）

MedDRA/J Ver.19.0

表 2.7.6.51-16　部分集団解析（いずれかの年齢区分において 2%以上の発現率を有した有害事象）（SAS）（2/2）

区分	年齢区分			
	12～17 歳		18～64 歳	
	SAS (N = 23)		SAS (N = 183)	
	件数	例数 （%）	件数	例数 （%）
皮膚および皮下組織障害				
ざ瘡	3	3 （13.0%）	4	4 （2.2%）
皮膚嚢腫	0	0 （0.0%）	4	4 （2.2%）
皮膚炎	1	1 （4.3%）	4	2 （1.1%）
接触性皮膚炎	2	2 （8.7%）	10	5 （2.7%）
皮膚乾燥	1	1 （4.3%）	2	2 （1.1%）
湿疹	2	2 （8.7%）	17	14 （7.7%）
皮膚肉芽腫	2	1 （4.3%）	0	0 （0.0%）

MedDRA/J Ver.19.0

［5.3.5.2.2 表 5.5.1 を改変］

表 2.7.6.51-17　部分集団解析（副作用）（年齢区分）（SAS）

区分		年齢区分			
		12～17 歳		18～64 歳	
		SAS (N = 23)		SAS (N = 183)	
		件数	例数 （%）	件数	例数 （%）
全体		3	3 （13.0%）	42	34 （18.6%）
SOC	PT	—	—	—	—
胃腸障害		0	0 （0.0%）	6	3 （1.6%）
	腹部不快感	0	0 （0.0%）	1	1 （0.5%）
	便秘	0	0 （0.0%）	4	1 （0.5%）
	口内乾燥	0	0 （0.0%）	1	1 （0.5%）
一般・全身障害および投与部位の状態		0	0 （0.0%）	6	6 （3.3%）
	倦怠感	0	0 （0.0%）	1	1 （0.5%）
	口渇	0	0 （0.0%）	5	5 （2.7%）
肝胆道系障害		0	0 （0.0%）	1	1 （0.5%）
	肝機能異常	0	0 （0.0%）	1	1 （0.5%）
臨床検査		0	0 （0.0%）	2	2 （1.1%）
	肝機能検査値上昇	0	0 （0.0%）	2	2 （1.1%）
神経系障害		3	3 （13.0%）	27	27 （14.8%）
	感覚鈍麻	0	0 （0.0%）	1	1 （0.5%）
	傾眠	3	3 （13.0%）	26	26 （14.2%）

MedDRA/J Ver.19.0

［5.3.5.2.2 表 12.2-9 を引用］

有害事象を発現時期別（治療期 2 週後まで、治療期 3 週後から 12 週後まで、治療期 13 週後以降）に集計し、いずれかの時期において 2%以上の発現率を有した有害事象を表 2.7.6.51-18、いずれかの時期において 2%以上の発現率を有した副作用を表 2.7.6.51-19 に示す。

治療期 2 週後までに発現した有害事象の発現率は 18.9%（39/206 例 46 件）、治療期 3 週後から 12 週後までに発現した有害事象の発現率は 38.6%（78/202 例 107 件）、治療期 13 週後以降に発現した有害事象の発現率は 67.8%（118/174 例 277 件）であった。

発現時期別で発現率が 2%以上であった有害事象について、治療期 2 週後までは、傾眠 8.3%（17/206 例）のみであった。治療期 3 週後から治療期 12 週後までは、鼻咽頭炎 7.9%（16/202 例）、傾眠 5.0%（10/202 例）、湿疹 3.5%（7/202 例）、節足動物刺傷 2.5%（5/202 例）、口渇 2.0%（4/202 例）であった。また、治療期 13 週後以降では、鼻咽頭炎 29.3%（51/174 例）、節足動物刺傷 6.3%（11/174 例）、インフルエンザ 4.6%（8/174 例）、湿疹 4.6%（8/174 例）、血中 CPK 増加 4.0%（7/174 例）、毛包炎 3.4%（6/174 例）、口腔ヘルペス 3.4%（6/174 例）、接触性皮膚炎 3.4%（6/174 例）、ざ瘡 2.9%（5/174 例）、頭痛 2.3%（4/174 例）、皮膚嚢腫 2.3%（4/174 例）であった。なお、治療期 13 週以降の発現率が 2%以上であった有害事象のうち、皮膚嚢腫は治療期 13 週後以降に初めて発現したが、その他は全て治療期 12 週後までに発現していた有害事象であった。また、治療期 13 週以降の発現率が 2%以上であった有害事象のうち、治療期 12 週後までに比べて治療期 13 週後以降に発現頻度が 3 倍を超える有害事象は、鼻咽頭炎、インフルエンザ、湿疹、血中 CPK 増加、毛包炎、口腔ヘルペス、接触性皮膚炎、ざ瘡であった。

治療期 2 週後までに発現した副作用の発現率は 9.7%（20/206 例 21 件）、治療期 3 週後から治療期 12 週後までに発現した副作用の発現率は 7.9%（16/202 例 18 件）、治療期 13 週後以降に発現した副作用の発現率は 1.7%（3/174 例 6 件）であった。発現時期別で発現率が 2%以上であった副作用は、治療期 2 週後までは、傾眠 8.3%（17/206 例）のみであった。治療期 3 週後から治療期 12 週後までは、傾眠 5.0%（10/202 例）、口渇 2.0%（4/202 例）であった。治療期 13 週後以降では、2%以上の副作用は認められなかった。また、治療期 13 週以降において新たに発現した副作用はなく、発現率が 2 倍以上に増加した副作用もなかった。

表 2.7.6.51-18　発現時期別のいずれかの時期において 2%以上の発現率を有した有害事象の発現状況（SAS）

区分	治療期 2 週後まで		治療期 3 週後から 12 週後まで		治療期 13 週後以降	
	SAS (N = 206)		SAS (N = 202)		SAS (N = 174)	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	46	39 （18.9%）	107	78 （38.6%）	277	118 （67.8%）
SOC　PT	—	—	—	—	—	—
一般・全身障害および投与部位の状態						
口渇	1	1 （0.5%）	4	4 （2.0%）	0	0 （0.0%）
感染症および寄生虫症						
毛包炎	0	0 （0.0%）	1	1 （0.5%）	7	6 （3.4%）
インフルエンザ	0	0 （0.0%）	2	2 （1.0%）	8	8 （4.6%）
鼻咽頭炎	4	4 （1.9%）	17	16 （7.9%）	74	51 （29.3%）
口腔ヘルペス	0	0 （0.0%）	2	2 （1.0%）	7	6 （3.4%）
傷害、中毒および処置合併症						
節足動物刺傷	0	0 （0.0%）	8	5 （2.5%）	12	11 （6.3%）
臨床検査						
血中 CPK 増加	1	1 （0.5%）	2	2 （1.0%）	7	7 （4.0%）
神経系障害						
頭痛	2	2 （1.0%）	3	3 （1.5%）	6	4 （2.3%）
傾眠	17	17 （8.3%）	10	10 （5.0%）	2	2 （1.1%）
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡	1	1 （0.5%）	1	1 （0.5%）	5	5 （2.9%）
皮膚嚢腫	0	0 （0.0%）	0	0 （0.0%）	4	4 （2.3%）
接触性皮膚炎	1	1 （0.5%）	3	3 （1.5%）	8	6 （3.4%）
湿疹	3	3 （1.5%）	7	7 （3.5%）	9	8 （4.6%）

MedDRA/J Ver.19.0

［5.3.5.2.2 表 12.2-5 を改変］

表 2.7.6.51-19　発現時期別のいずれかの時期において 2%以上の発現率を有した副作用の発現状況（SAS）

区分	治療期 2 週後まで		治療期 3 週後から 12 週後まで		治療期 13 週後以降	
	SAS (N = 206)		SAS (N = 202)		SAS (N = 174)	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	21	20 （9.7%）	18	16 （7.9%）	6	3 （1.7%）
SOC　PT	—	—	—	—	—	—
一般・全身障害および投与部位の状態						
口渇	1	1 （0.5%）	4	4 （2.0%）	0	0 （0.0%）
神経系障害						
傾眠	17	17 （8.3%）	10	10 （5.0%）	2	2 （1.1%）

MedDRA/J Ver.19.0

［5.3.5.2.2 表 12.2-14 を改変］

また、有害事象の発現時期別（治療期 2 週後まで、治療期 3 週後以降）かつ発現直前の投与量別（10 mg、20 mg）に集計し、いずれかの区分において 2%以上の発現率を有した有害事象を表 2.7.6.51-20、いずれかの区分において 2%以上の発現率を有した副作用を表 2.7.6.51-21 に示す。

発現直前の投与量別、発現時期別の有害事象の発現率について、治療期 2 週後までの発現直前の投与量 10 mg で 18.4%（38/206 例 45 件）、20 mg で 5.9%（1/17 例 1 件）、治療期 3 週後以降の 10 mg で 47.0%（71/151 例 168 件）、20 mg で 66.2%（86/130 例 209 件）であった。発現直前の投与量別で発現率が 2%以上であった有害事象は、治療期 2 週後までの 10 mg で傾眠 7.8%（16/206 例）、20 mg で傾眠 5.9%（1/17 例）であった。治療期 3 週後以降の 10 mg で鼻咽頭炎 18.5%（28/151 例）、節足動物刺傷 6.0%（9/151 例）、頭痛 3.3%（5/151 例）、湿疹 3.3%（5/151 例）、インフルエンザ 2.6%（4/151 例）、膿疱性ざ瘡 2.0%（3/151 例）、ざ瘡 2.0%（3/151 例）で、20 mg で鼻咽頭炎 26.9%（35/130 例）、傾眠 7.7%（10/130 例）、湿疹 6.9%（9/130 例）、インフルエンザ 4.6%（6/130 例）、口腔ヘルペス 4.6%（6/130 例）、接触性皮膚炎 4.6%（6/130 例）、毛包炎 3.8%（5/130 例）、血中 CPK 増加 3.8%（5/130 例）、節足動物刺傷 3.1%（4/130 例）、挫傷 2.3%（3/130 例）、皮膚乳頭腫 2.3%（3/130 例）、ざ瘡 2.3%（3/130 例）、皮膚嚢腫 2.3%（3/130 例）であった。

発現直前の投与量別、発現時期別の副作用の発現率について、治療期 2 週後までにおいて発現直前の投与量 10 mg で 9.2%（19/206 例 20 件）、20 mg で 5.9%（1/17 例 1 件）、治療期 3 週後以降の 10 mg で 3.3%（5/151 例 6 件）、20 mg で 10.8%（14/130 例 18 件）であった。発現直前の投与量別で発現率が 2%以上であった副作用は、治療期 2 週後までの 10 mg で傾眠 7.8%（16/206 例）、20 mg で傾眠 5.9%（1/17 例）であった。治療期 3 週後以降の 10 mg では 2%以上の発現率の副作用は認められず、20 mg で傾眠 7.7%（10/130 例）であった。発現直前の投与量において副作用の発現率に大きな違いはなかった。

表 2.7.6.51-20　発現直前の投与量別、発現時期別のいずれかの区分において 2%以上の発現率を有した有害事象の発現状況（SAS）

区分	治療期 2 週後まで				治療期 3 週後以降			
	10 mg		20 mg[a]		10 mg		20 mg	
	SAS（N = 206）		SAS（N = 17）		SAS（N = 151）		SAS（N = 130）	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	45	38（18.4%）	1	1（5.9%）	168	71（47.0%）	209	86（66.2%）
SOC　PT	－	－	－	－	－	－	－	－
感染症および寄生虫症								
膿疱性ざ瘡	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	3	3（2.0%）	1	1（0.8%）
毛包炎	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	3	2（1.3%）	5	5（3.8%）
インフルエンザ	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	4	4（2.6%）	6	6（4.6%）
鼻咽頭炎	4	4（1.9%）	0	0（0.0%）	38	28（18.5%）	52	35（26.9%）
口腔ヘルペス	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	3	2（1.3%）	6	6（4.6%）
傷害、中毒および処置合併症								
節足動物刺傷	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	15	9（6.0%）	5	4（3.1%）
挫傷	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	3	3（2.3%）
臨床検査								
血中 CPK 増加	1	1（0.5%）	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	5	5（3.8%）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）								
皮膚乳頭腫	1	1（0.5%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	5	3（2.3%）
神経系障害								
頭痛	2	2（1.0%）	0	0（0.0%）	7	5（3.3%）	2	2（1.5%）
傾眠	16	16（7.8%）	1	1（5.9%）	2	2（1.3%）	10	10（7.7%）
皮膚および皮下組織障害								
ざ瘡	1	1（0.5%）	0	0（0.0%）	3	3（2.0%）	3	3（2.3%）
皮膚嚢腫	0	0（0.0%）	0	0（0.0%）	1	1（0.7%）	3	3（2.3%）
接触性皮膚炎	1	1（0.5%）	0	0（0.0%）	3	1（0.7%）	8	6（4.6%）
湿疹	3	3（1.5%）	0	0（0.0%）	6	5（3.3%）	10	9（6.9%）

MedDRA/J Ver.19.0

a：Visit 4 のアローワンス内（本登録日 ＋12 日≦ ≦本登録日 ＋14 日）での増量症例

［5.3.5.2.2 表 12.2-6 を改変］

表 2.7.6.51-21　発現直前の投与量別、発現時期別のいずれかの区分において 2%以上の発現率を有した副作用の発現状況（SAS）

区分	治療期 2 週後まで				治療期 3 週後以降			
	10 mg		20 mg[a]		10 mg		20 mg	
	SAS（N = 206）		SAS（N = 17）		SAS（N = 151）		SAS（N = 130）	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
全体	20	19（9.2%）	1	1（5.9%）	6	5（3.3%）	18	14（10.8%）
SOC　PT	－	－	－	－	－	－	－	－
神経系障害								
傾眠	16	16（7.8%）	1	1（5.9%）	2	2（1.3%）	10	10（7.7%）

MedDRA/J Ver.19.0

a：Visit 4 のアローワンス内（本登録日 ＋12 日≦ ≦本登録日 ＋14 日）での増量症例

［5.3.5.2.2 表 12.2-15 を改変］

② 臨床検査

有害事象と判断された臨床検査異常値については表 2.7.6.51-14 に示す。

臨床検査値の推移で、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

③ バイタルサイン

バイタルサインにおいて、臨床的に問題とすべき所見は認められなかった。

(3) 結論

有効性の主要評価項目である治療期 2 週目の総そう痒スコアは、ベースラインに比べて有意な減少が認められた。

副次評価項目である治療期 2 週目以外の総そう痒スコア、各症状スコアにおいても、各評価期間のスコアはベースラインに比べて減少しており、長期投与時においてもベースラインより低いスコアが継続していた。また、患者又は医師の全般的印象においても、治療期 2 週後及び長期投与時のいずれも本剤の効果を実感した患者及び医師の割合が多かった。

年齢区分における部分集団においても、小児、成人とも治療期 2 週目の総そう痒スコアはベースラインに比べて有意に減少し、治療期 12 週後及び治療期 52 週後の総そう痒スコアも同様にベースラインからの減少が認められた。

疾患群の部分集団において、湿疹・皮膚炎群、皮膚そう痒症群、慢性蕁麻疹の全ての疾患群で治療期 2 週目の総そう痒スコアはベースラインより有意に減少し、治療期 12 週後及び治療期 52 週後の総そう痒スコアも全ての疾患群でベースラインより減少していた。

血漿中薬物濃度では、治療期 2 週後の治験薬投与前及び投与後のルパタジンの血漿中濃度及び BCP の血漿中濃度において小児及び成人は同様の濃度分布を示した。

安全性に関しては、重症度が Grade 3 の有害事象が 4 例 4 件認められた。そのうち重篤な有害事象は肛門膿瘍 1 例 1 件及び有害事象の治療に用いた薬剤による薬疹 1 例 1 件であった。その他、血中 CPK 増加が 2 例 2 件で認められた。これらは治験薬との因果関係は否定され、回復が確認された。それ以外の有害事象は全て Grade 2 以下で、副作用も全て Grade 2 以下であった。Grade 4 以上の有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。なお、重要な有害事象で妊娠が 1 例 1 件認められたが、追跡調査の結果、妊娠の異常及び新生児の異常は認められなかった。

発現時期別の有害事象では、治療期 13 週以降の発現率が 2%以上であった有害事象のうち、皮膚嚢腫は治療期 13 週後以降に初めて発現したが、その他は全て治療期 12 週後までに発現していた有害事象であった。また、治療期 13 週以降の発現率が 2%以上であった有害事象のうち、治療期 12 週後までに比べて治療期 13 週後以降の長期投与時に発現頻度が 3 倍を超える有害事象は、鼻咽頭炎、インフルエンザ、湿疹、血中 CPK 増加、毛包炎、口腔ヘルペス、接触性皮膚炎、ざ瘡であった。副作用については治療期 12 週後までに比べて長期投与時に新たな副作用の発現や頻度の増加は認められなかった。よって、治療期 52 週までの長期投与において忍容性は良好であることが確認された。

また、部分集団解析結果から、小児において、有害事象及び副作用の発現に特段の傾向は認められなかった。

以上より、本剤は皮膚疾患に伴うそう痒を有する患者に対する新たな第二世代抗ヒスタミン薬として有用な薬剤であると考えられた。また、小児については、有効性、血漿中薬物濃度及び安全性のいずれの点においても成人と大きな違いはなく、成人と同じ用法用量で使用可能であると考えられた。

2.7.6.52 中等度から重度の通年性アレルギー性鼻炎患者にルパタジン 10 mg を 12 箇月間投与したときの長期安全性及び忍容性を評価する、多施設共同、非盲検試験（試験番号 IC011RUP/4/[redacted]、資料番号 5.3.5.2.3、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	中等度から重度の通年性アレルギー性鼻炎患者にルパタジン 10 mg を 12 箇月間投与したときの長期安全性及び忍容性を評価する、多施設共同、非盲検試験
試験番号	IC011RUP/4/[redacted]
目的	中等度から重度の PAR 患者に、6～12 箇月間ルパタジン 10 mg を投与したときの長期安全性を評価する。
試験デザイン	IV 相、多施設共同、非盲検
患者数	計画時：95 例 組入れ：89 例 解析時： 安全性解析対象集団：85 例
対象患者	選択基準 ・ 12 歳超の男女 ・ 本試験への組入れ前に、中等度から重度の PAR の 12 箇月以上の既往を有する患者（花粉及びカビに対するアレルギーを有する患者については、臨床的に関連のある症状が見られない限りは組入れ可能） ・ 鼻炎の原因となるアレルゲンに対する皮膚プリックテストを実施した又は実施する患者。組入れ日前 12 箇月間に上記アレルゲンに対するプリックテストを実施していない患者については、組入れ日にプリックテストを実施した。なお、認められた膨疹の直径が陰性対照と比較して 3 mm 以上大きい場合に、上記アレルゲンに対するプリックテストの結果が陽性と判断した。 ・ 必要な回数の来院が可能な患者 ・ 文書による同意が得られた患者。未成年者（12～18 歳）から同意を得る場合、両親又は法的保護者からも文書による同意を得ることとした。 ・ QTcI が、男性では 430 msec 未満、女性では 450 msec 未満及び心電図で臨床的に重要な異常がない患者。心律動の異常、毎分 55 回未満の徐脈又は心血管疾患の既往のない患者 ・ 通年性のアレルゲンに対する減感作療法を受けている患者については、組入れ可能とした。
	・ 必要時に気管支拡張薬で治療している軽度の間歇型喘息患

	者及びステロイド製剤（ブデソニド又はベクロメタゾン）800 mg/L 以下の吸入又はフルチカゾン 500 mg/L 以下により治療している持続型喘息患者については、組入れ可能とした。 · 血液学的検査及び生化学検査の結果が正常の患者。基準値に照らして異常値が認められた場合は、その値が治験責任医師等により臨床的に重要でないと判断された場合のみ組入れ可能とする。 · 妊娠可能な女性の場合、組入れ時の妊娠検査が陰性であり、適切な避妊法を、治験期間を通して使用できる患者 除外基準 · 血管運動性鼻炎、感染性鼻炎、薬剤誘発性鼻炎等の非 AR を有する患者 · 季節性の花粉及びカビ感作性の AR を有する患者 · プリックテストの結果が陰性の患者 · 治験責任医師等の診断基準で、著明な鼻茸、又は鼻中隔弯曲が認められた患者 · ピペラジン（セチリジン、ヒドロキシジン等）又はピペリジン（ロラタジン等）、治験薬と構造的に類似した化合物、又は治験薬の添加物に過敏症の既往を有する患者 · 下記の治療のウォッシュアウト期間を適切に終了できなかった患者： - 経口／経鼻抗ヒスタミン薬（3 日間） - 第二世代抗ヒスタミン薬（10 日間） - CYP3A4 を阻害し、心電図 QTc 延長のリスクを増大させるおそれのある薬剤［例：マクロライド系抗生物質、抗真菌薬（2 週間）、抗うつ薬（4 週間）、中枢神経系抑制薬（4 週間）］ · 治療効果に影響する可能性のある重度の合併症があると治験責任医師等が判断した患者 · 治験責任医師等との意思疎通及び／又は本治験の遵守の妨げとなる認知障害若しくは個人、家族又は社会的状況がある患者 · 基準値に照らして下記の血液学的検査（総血球数及び血球百分率）及び生化学検査項目に異常が認められ、治験責任医師により臨床的に重要な異常と判断された患者： 血清グルコース、電解質（Na、K 及び Cl）、ALT、AST、γ-GTP、総ビリルビン、ALP、総タンパク質、尿素、クレアチニン、

	総コレステロール、トリグリセリド、CPK · 妊婦又は授乳婦 · 組入れ前 3 箇月以内に、他の臨床試験に参加した患者
治験薬及び投与方法	ルパタジン（以下特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基を示す） 剤型：10 mg 錠（フマル酸塩として 12.8 mg） 投与経路：経口投与 投与方法： ルパタジン 1 錠（10 mg）を 1 日 1 回投与 ロット番号：0404
試験方法	試験計画を表 2.7.6.52-1 に示す。 本試験では、次の 6 回の Visit を設定した：スクリーニング Visit（V_0）、組入れ Visit（V_1）、Visit 2（V_2）、Visit 3（V_3）、Visit 4（V_4）及び最終 Visit（V_F）。被験者は次の 2 群に割り付けられた：6 箇月間に 1 回以上治験薬を投与される群（第 1 群：治療期間 1～6 箇月）及び 6 箇月を過ぎても治験薬の投与を継続する群（第 2 群：治療期間 6～12 箇月）。
投与期間	6 又は 12 箇月間
評価項目及び評価方法	安全性評価項目： 中等度から重度の PAR 患者に対する 12 箇月間の治療時のルパタジン 10 mg の長期安全性及び忍容性を評価した。 安全性パラメーターとして、下記項目を評価することとした。 · 有害事象 · 心電図 · 臨床検査値 · 身体検査
解析方法	解析方法： 有害事象は、MedDRA（ver.6.1）でコーディングし、SOC、PT、LLT により記述した。有害事象の発現件数及び 1 件以上の有害事象を発現した被験者数は、SOC、PT、重症度及び治療との関連性ごとにそれぞれの発現率と共に表にまとめた。 臨床検査値の異常並びに心電図及び身体検査で認められた異常は、被験者数及び発現率により記述した。
試験実施施設	3 施設（スペイン）
試験実施期間	最初の患者の組入れ日：20[redacted] 年[redacted] 月 最後の患者の完了日：20[redacted] 年[redacted] 月

表 2.7.6.52-1 試験計画

VISITS	V_0 Screening	V_1	V_2	V_3	V_4	V_5 Final
Study days	(-3, -1)	0				
Study months		1	3	6	9	12
Case history	✓					
Screening number assignation	✓					
Patient number assignation		✓				
Signing of informed consent	✓					
Physical examination	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Demographic data	✓					
Prick test (if appropriate)	✓					
Laboratory tests (including pregnancy test[a])	✓			✓		✓
Assessment of symptoms		✓	✓	✓	✓	✓
Revision of inclusion and non-inclusion criteria	✓	✓				
Delivery of medication and start of the treatment		✓	✓	✓	✓	
ECG[b]	✓			✓		✓
Recording adverse events/concomitant medication/compliance			✓	✓	✓	✓

In V_2, and V_3, a deviation of ±3 days from predetennined interval should be accepted.

a：Only women of childbearing age.

b：It is recommended that the ECG to be made approximately 2 hours after the administration of the medication so that it should coincide with the t_{max} value of the drag.

［5.3.5.2.3 Fig. 2 を引用］

（2） 結果

1） 被験者の内訳

スクリーニング後 89 例が本試験に組み入れられたが、うち 4 例では治験薬の投与を確認できなかったため、85 例を安全性解析対象集団とした。66 例（77.7%）が試験を完了した。19 例は患者都合（6 例）、有害事象（5 例）、観察不能（3 例）等の理由で治験中止となった。治験実施計画書からの重大な逸脱はなかった。

被験者の内訳を図 2.7.6.52-1 に示す。

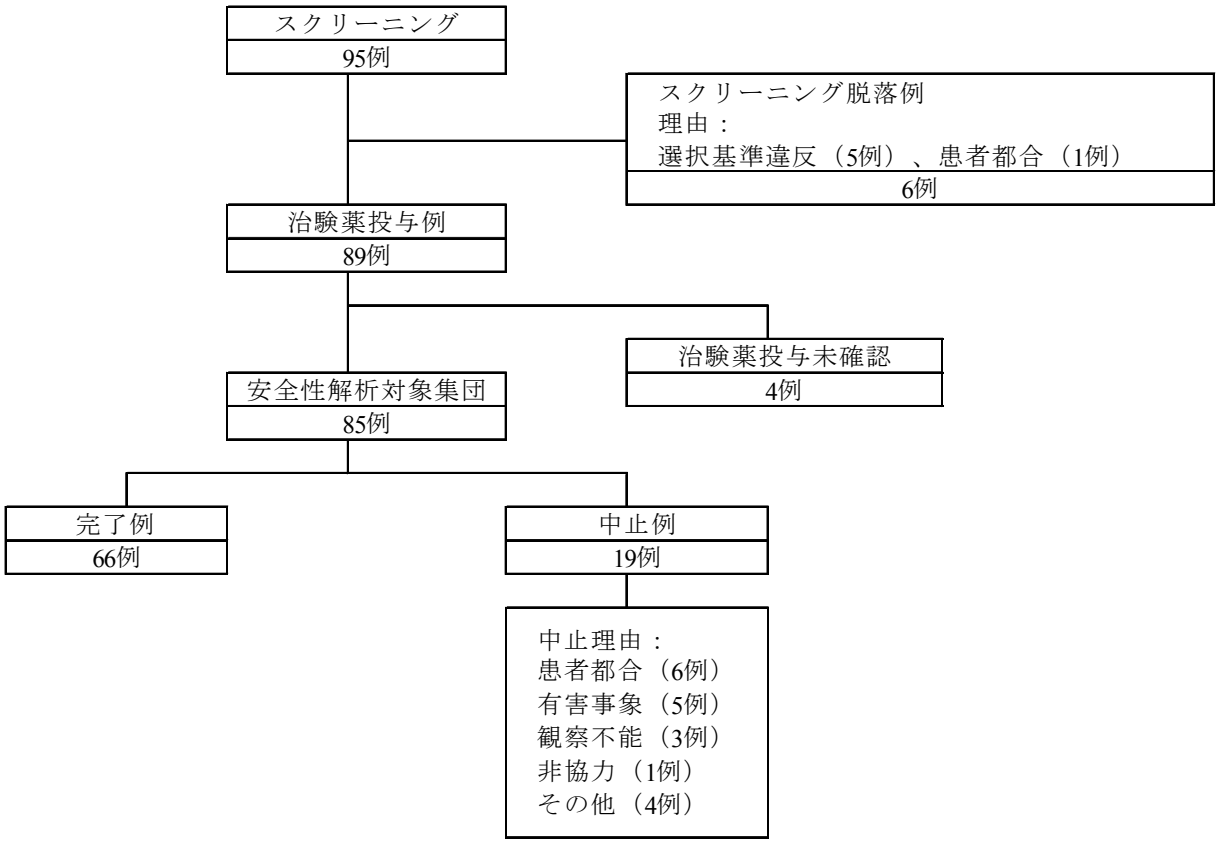


図 2.7.6.52-1　被験者の内訳

[5.3.5.2.3 Fig. 5 を改変]

2） 人口統計学的及び他のベースライン時の特性

安全性解析対象集団 85 例のうち、50 例が 6 箇月を超えて投与継続する 1～12 箇月群に移行した。被験者の性別を治療群ごとに表 2.7.6.52-2 に示す。いずれの治療群でも女性が多く、1～6 箇月群では男性 40 例（47.1%）、女性 45 例（52.9%）、1～12 箇月群では男性 24 例（48.0%）、女性 26 例（52.0%）であった。全ての被験者が白人であった。

被験者の年齢を治療群ごとに表 2.7.6.52-3 に示す。年齢（平均値、以下同じ）は 1～6 箇月群で 31.60 歳、1～12 箇月群で 31.73 歳であった。

表 2.7.6.52-2　人口統計学的データ（性別）

性別	例数 1～6 箇月群	% 1～6 箇月群	例数 1～12 箇月群	% 1～12 箇月群
男性	40	47.06	24	48.00
女性	45	52.94	26	52.00
全体	85	－	50	－

［5.3.5.2.3 Table 8 を改変］

表 2.7.6.52-3　人口統計学的データ（年齢）

治療群	例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値
1～6 箇月群	85.00	31.60	12.16	14.12	66.23
1～12 箇月群	50.00	31.73	13.65	14.12	66.23

［5.3.5.2.3 Table 9 を改変］

被験者の体重［平均値（標準偏差）、以下同じ］は 1～6 箇月で 68.67（14.96） kg、1～12 箇月群で 68.34（14.48）kg であった。被験者の身長は 1～6 箇月群で 1.67（0.11）m、1～12 箇月で 1.66（0.11） m であった。

3）　曝露の状況

ルパタジンの曝露期間について表 2.7.6.52-4 に示す。

曝露期間［平均値（標準偏差）］は、1～6 箇月群で 245.3（104.8）日であり、1～12 箇月群では 308.6（85.45）日であった。

表 2.7.6.52-4　曝露期間

治療群	例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値
1～6 箇月群	85.00	245.3	104.8	0.00	404.0
1～12 箇月群	50.00	308.6	85.45	181.0	404.0

［5.3.5.2.3 Table 12 を改変］

各被験者の服薬遵守率について治療期間ごとに、遵守率＞75%の「高遵守率群」と遵守率 25～75%の「低遵守率群」に分類した。1～6 箇月群では、遵守率のパラメーターを調査した 82 例のうち 74 例（90.24%）が「高遵守率群」であった。1～12 箇月群では、遵守率はわずかに上昇し、46 例（93.88%）が高遵守率群であった。

4）　有害事象

有害事象が 1 件以上報告された被験者の割合は 1～6 箇月群で 77.7%であり、1～12 箇月群での割合（78%）と同様であった。1～6 箇月群で多く見られた有害事象は神経系障害（25.1%）及び感染症および寄生虫症（17.9%）であり、1～12 箇月群でのそれらの有害事象の発現率はそれぞれ 29.4%及び 18.9%であった。

治験薬と関連のある有害事象を発現した被験者の割合は 1～6 箇月群で 34.1%であり、1～12 箇月群で 28%であった。いずれの群でも多く見られた治験薬と関連のある有害事象は神経系障害であった。

SOC で分類した 1～6 箇月の治療期間に認められた TEAE を表 2.7.6.52-5 に示す。また、同期間に 5 例以上で認められた TEAE について SOC 及び PT で分類し、1 件以上発現した被験者数を表 2.7.6.52-6 に示す。

少なくとも 1～6 箇月間治験薬を投与された被験者（85 例）では 263 件の有害事象が報告された。多く認められた有害事象は神経系障害（25.1%）、感染症および寄生虫症（17.9%）、胃腸障害（13.7%）並びに呼吸器、胸郭および縦隔障害（11.0%）であった。神経系障害の有害事象は 23 例で 66 件が報告され、うち頭痛及び傾眠はそれぞれ 12 例で認められた。感染症および寄生虫症の有害事象は 35 例で 47 件が報告された。多く認められた事象は急性扁桃炎（5 例）、胃腸炎（6 例）及び鼻咽頭炎（15 例）であった。胃腸障害の有害事象は 13 例で 36 件が報告され、うち嚥下痛は 5 例で認められた。呼吸器、胸郭および縦隔障害の有害事象は 19 例で 29 件が報告され、うちカタルは 6 例で認められた。

表 2.7.6.52-5　TEAE 一覧（SOC ごとの発現件数、1～6 箇月）

SOC	件数	%
耳および迷路障害	2	0.76
眼障害	8	3.04
胃腸障害	36	13.69
一般・全身障害および投与部位の状態	21	7.98
感染症および寄生虫症	47	17.87
傷害、中毒および処置合併症	2	0.76
代謝および栄養障害	2	0.76
筋骨格系および結合組織障害	13	4.94
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	0.38
神経系障害	66	25.10
精神障害	13	4.94
生殖系および乳房障害	8	3.04
呼吸器、胸郭および縦隔障害	29	11.03
皮膚および皮下組織障害	11	4.18
外科および内科処置	4	1.52
合計	263	100.00

[5.3.5.2.3 Table 22 を改変]

表 2.7.6.52-6　5 例以上で認められた TEAE
（SOC 及び PT ごとの発現例数、1～6 箇月）

SOC	PT	例数
神経系障害		23
	頭痛	12
	傾眠	12
感染症および寄生虫症		35
	急性扁桃炎	5
	胃腸炎	6
	鼻咽頭炎	15
胃腸障害		13
	嚥下痛	5
呼吸器、胸郭および縦隔障害		19
	カタル	6
眼障害		8
	アレルギー性結膜炎	8

[5.3.5.2.3 Table 23～37 を改変]

SOC で分類した 1～6 箇月の治験期間に認められた治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.6.52-7 に示す。

少なくとも 1～6 箇月間治験薬を投与された被験者（85 例）では 81 件の治験薬と関連のある有害事象が報告された。多く認められた治験薬と関連のある有害事象は、神経系障害（56.8%）、一般・全身障害および投与部位の状態（12.4%）並びに胃腸障害（11.1%）であった。治験薬と関連のある神経系障害の有害事象は 17 例で 46 件が報告され、うち傾眠は 11 例で認められた。

表 2.7.6.52-7　治験薬と関連のある TEAE
（SOC ごとの発現件数、1～6 箇月）

SOC	件数	%
耳および迷路障害	1	1.23
胃腸障害	9	11.11
一般・全身障害および投与部位の状態	10	12.35
感染症および寄生虫症	1	1.23
代謝および栄養障害	1	1.23
筋骨格系および結合組織障害	1	1.23
神経系障害	46	56.79
精神障害	6	7.41
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2.47
皮膚および皮下組織障害	4	4.94
合計	81	100.00

[5.3.5.2.3 Table 38 を改変]

SOC で分類した 7 箇月以上治験薬を投与された被験者で認められた TEAE を表 2.7.6.52-8 に示す。また、このうち SOC 及び PT で分類した 5 例以上の被験者で認められた TEAE について、1 件以上発現した被験者数を表 2.7.6.52-9 に示す。

7 箇月以上治験薬を投与された被験者（50 例）では 143 件の有害事象が報告された。多く認められた有害事象は神経系障害（29.4%）、感染症および寄生虫症（18.9%）並びに呼吸器、胸郭お

よび縦隔障害（14.7%）であった。神経系障害の有害事象は 12 例で 42 件が報告され、うち頭痛は 6 例で、傾眠は 7 例で認められた。感染症および寄生虫症の有害事象は 23 例で 27 件が報告され、うち急性扁桃炎は 5 例で、鼻咽頭炎は 7 例で認められた。呼吸器、胸郭および縦隔障害の有害事象は 11 例で 13 件が報告された。

表 2.7.6.52-8　TEAE 一覧（SOC ごとの発現例数、1～12 箇月）

SOC	例数	%
眼障害	4	2.80
胃腸障害	12	8.39
一般・全身障害および投与部位の状態	13	9.09
感染症および寄生虫症	27	18.88
代謝および栄養障害	1	0.70
筋骨格系および結合組織障害	8	5.59
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	0.70
神経系障害	42	29.37
精神障害	2	1.40
生殖系および乳房障害	3	2.10
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21	14.69
皮膚および皮下組織障害	8	5.59
外科および内科処置	1	0.70
合計	143	100.00

［5.3.5.2.3 Table 49 を改変］

表 2.7.6.52-9　5 例以上で認められた TEAE
（SOC 及び PT ごとの発現例数、1～12 箇月）

SOC	PT	例数	%
神経系障害		12	24.00
	頭痛	6	12.00
	傾眠	7	14.00
感染症および寄生虫症		23	46.00
	急性扁桃炎	5	10.00
	鼻咽頭炎	7	14.00

［5.3.5.2.3 Table 50、Table 51 を改変］

SOC で分類した 7 箇月以上治験薬を投与された被験者で認められた治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.6.52-10 に示す。

7 箇月以上治験薬を投与された被験者（50 例）では 35 件の治験薬と関連のある有害事象が報告され、うち 80%は神経系障害に分類される有害事象であった。治験薬と関連のある神経系障害の有害事象は 9 例で 28 件が報告され、うち傾眠は 7 例で認められた。

表 2.7.6.52-10　治験薬と関連のある TEAE
（SOC ごとの発現件数、1～12 箇月）

SOC	件数	%
一般・全身障害および投与部位の状態	4	11.43
神経系障害	28	80.00
精神障害	1	2.86
皮膚および皮下組織障害	2	5.71
合計	35	100.00

[5.3.5.2.3 Table 63 を改変]

1～6 箇月群の 1 例で重篤な有害事象が発現した。本事象は捻除（皮膚黒色腫）であり、治験薬との関連は否定された。この 1 例のほかに死亡及びその他の重篤な有害事象はなかった。

5)　臨床検査値

スクリーニング Visit では、検査結果の 94.1%が異常値であった。Visit 3（month 6）では、異常値の割合が 89.0%に減少した。最終 Visit（month 12）では異常値の割合は 93.8%であった。

6)　身体検査、心電図

スクリーニング Visit の身体検査では、75 例（88.2%）は正常で、10 例（11.8%）では異常が認められたが、臨床的に意義のある所見ではなかった。Visit 3（month 6）の検査及び最終 Visit（month 12）の検査では、それぞれ 62 例（80.5%）及び 27 例（87.1%）が正常であり、13 例（16.9%）及び 4 例（12.9%）では異常であったが、臨床的に意義のある所見ではなかった。Visit 3 の検査では、2 例（2.6%）で異常であり臨床的に意義のある所見が認められた。

スクリーニング Visit では 85 例で心電図評価を実施した。58 例（68.2%）では正常であり、27 例（31.8%）では異常が認められたが、臨床的に意義のある所見ではなかった。Visit 3 及び最終 Visit ではそれぞれ 81 例及び 32 例で心電図評価を実施した。それぞれ 46 例（56.8%）及び 24 例（75%）では正常であり、35 例（43.2%）及び 8 例（25%）では異常が認められたが、臨床的に意義のある所見ではなかった。

QTcB の平均値は試験期間を通じて漸減した。QTcB の平均値はスクリーニング Visit では 390.1 msec であり、Visit 3 では 389.5 msec であった（Visit 3 の 4 例では情報なし）。また、最終 Visit では 386.7 msec であった（32 例）。QTc の変化量について、Visit 3 では 90.1%で 30 msec 未満の減少、9.9%で 30～60 msec の減少が見られたが、増加は認められなかった。最終 Visit では 30 msec を超える減少が見られた被験者はいなかった。

(3)　結論

本試験でルパタジン 10 mg の長期投与での安全性が確認され、忍容性は良好であった。

1～6 箇月群及び 1～12 箇月群のそれぞれ 29 例（34.1%）及び 14 例（28.0%）で、1 件以上の治験薬と関連のある有害事象が認められた。いずれの群でも、最も多く見られた治験薬と関連のある有害事象は神経系障害に関する事象であり、1～6 箇月群及び 1～12 箇月群の発現率はそれぞれ 56.8 及び 80.0%であった。最も多く見られた治験薬と関連のある有害事象は傾眠で、続いて頭痛

が多く見られた。傾眠、頭痛及び疲労が報告された割合は1～6箇月群でそれぞれ12.9、7.1及び3.5%、1～12箇月群でそれぞれ14.0、4.0及び4.0%であった。

治療期間中に認められた重篤な有害事象は1件のみであり、死亡はなかった。本事象は捻除（皮膚黒色腫）で1～6箇月群にのみ組み入れられた被験者で発現し、治験薬投与との関連なしと判断された。

抗ヒスタミン薬の重要な有害事象として心血管系事象が挙げられるが、本試験における心電図で臨床的に重要な異常値は認められなかった。

2.7.6.53 健康被験者にルパタジンを投与したときの QT/QTc 間隔への影響を評価する、無作為化、プラセボ及び陽性対照、並行群間比較試験（試験番号 IC012RUP/1[redacted]、資料番号 5.3.5.4.1、評価資料）

（1） 試験方法

試験課題名	健康被験者にルパタジンを投与したときのQT/QTc間隔への影響を評価する、無作為化、プラセボ及び陽性対照、並行群間比較試験
試験番号	IC012RUP/1[redacted]
目的	主要目的 · 健康被験者にルパタジン 10 又は 100 mg/day（ルパタジンの海外承認用量の 10 倍量）を反復投与したときの QTcI 延長の可能性を検討する。 副次目的 · 心室再分極（主に QTcI）への影響について、ルパタジン及び代謝物の血漿中濃度の薬物動態 - 薬力学関係を検討する。QTcI はルパタジンの血漿中濃度上昇に伴って延長すると仮定した。
試験デザイン	I 相、単施設、無作為化、単盲検（健康被験者及び評価者は盲検化、治験責任医師等は非盲検化）、プラセボ及び実薬対照、並行群間
被験者数	計画時：160 例 無作為化：168 例 解析時 安全性解析：168 例 PP 解析：160 例
対象被験者	主要な選択基準 · 18～45 歳の男女 · 既往歴、身体検査、心電図及び臨床検査の結果により、治験責任医師から良好な健康状態と判断された者 主要な除外基準 · スクリーニング時の 12 誘導心電図で以下の所見のあった者 PR＞240 msec、QRS＞1l0 msec、QTc＞430 msec（女性は QTc ＞450 msec）、除脈（＜50 bpm）、臨床的に意義のある ST 波のわずかな変化、又は QTI の測定を妨げる可能性のある心電図の変化 · 血清 K、Na、Ca、若しくは Mg が異常値であった者、又は他の臨床検査値の異常により、治験責任医師が治験参加を不適格

	と判断した者 ・ モキシフロキサシン又はキノロン系の抗生物質に過敏症又はアレルギー反応の既往を有する者
治験薬及び投与方法	ルパタジン 10 mg（フマル酸塩として 12.8 mg、以下特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基を示す） 剤型：10 mg 錠 投与経路：経口投与 投与方法：10 mg を 1 日 1 回 5 日間投与 ロット番号：0904 ルパタジン 100 mg（フマル酸塩として 128 mg） 剤型：40 及び 20 mg 錠 投与経路：経口投与 投与方法：100 mg を 1 日 1 回 5 日間投与 ロット番号：0904 モキシフロキサシン（Actira®） 剤型：400 mg 錠 投与経路：経口投与 投与方法：400 mg を Day 1 及び Day 5 に 1 日 1 回投与与 ロット番号：0904 プラセボ（ラクトース） 剤型：錠剤 投与経路：経口投与 投与方法：1 日 1 回 6 日間投与 ロット番号：0904 投与方法 盲検性維持のため、下記の投与方法を設定した。 ・ ルパタジン 10 mg： ルパタジン 10 mg 錠 1 錠とプラセボ錠 2 錠 ・ ルパタジン 100 mg： ルパタジン 40 mg 錠 2 錠と 20 mg 錠 1 錠 ・ モキシフロキサシン 400 mg： モキシフロキサシン 400 mg 錠 1 錠とプラセボ錠 2 錠 ・ プラセボ： プラセボ錠 3 錠

試験方法	試験計画を表 2.7.6.53-1 に示す。 被験者は以下のいずれかの投与群に割り付けられた。 ・ ルパタジン 10 mg 群：Day 0 にプラセボを、Day 1～5 にルパタジン 10 mg を 1 日 1 回経口投与した。 ・ ルパタジン 100 mg 群：Day 0 にプラセボを、Day 1～5 にルパタジン 100 mg を 1 日 1 回経口投与した。 ・ モキシフロキサシン 400 mg 群：Day 0 にプラセボを、Day 1 及び 5 にモキシフロキサシン 400 mg を、Day 2～4 にプラセボを 1 日 1 回経口投与した。 ・ プラセボ群：Day 0～5 にプラセボを 1 日 1 回経口投与した。 心電図は、中央読影施設においてアノテーション機能を付属した手動式高精度スクリーンキャリパーを用いて評価した。ベースライン時、Day 1 及び Day 5 の 13 点において、1 時点につき 3 回、心電図を記録した。測定時点はルパタジン血漿中濃度の測定と同時点とした。
投与期間	6 日間
評価項目及び評価方法	主要評価項目： ・ ルパタジンの QTcI（被験者ごとに補正した QTcI）への影響について、実薬を投与したときに最もプラセボ群との差が大きかった同時刻の QTcI の平均変化量を用いて評価した。95%片側信頼区間上限値が 10 msec を下回れば、QT/QTcI に問題なしとした。 副次評価項目： ・ ルパタジンの QT/QTcI（補正 QTcB 及び QTcF）への影響について、実薬を投与したときに最もプラセボ群との差が大きかった同時刻の QTcI の平均変化量を用いて評価した。各時点の変化量はベースライン値に基づいて算出した。 ・ ルパタジンの QT/QTcI（補正 QTcI、QTcB 及び QTcF）への影響について、実薬を投与したときにプラセボ群との差が大きかった時間平均の QTcI の平均変化量を用いて評価した。各時点の変化量はベースライン値に基づいて算出した。 ・ 各被験者の最大変化量、外れ値及び投与群間での心電図波形の形態的変化を評価した。 ・ 中心傾向の解析により、QTcI のベースラインからの変化量を性別ごとに比較した。 ・ 心室再分極（主に QTcI）への影響について、ルパタジン（及び代謝物）血漿中濃度の薬物動態 - 薬力学関係を評価した。QTcI はルパタジン血漿中濃度上昇に伴って延長すると仮定し

	た。 · ルパタジン 10、100 mg 及び主な代謝物の薬物動態プロファイルを評価した。 · 安全性及び忍容性について評価した。
解析方法	症例数の設計： 本試験の症例数は、同様の QT/QTc 評価試験の症例数、かつ QTc の 5 msec の変動と 8 msec を下回る片側 95%信頼区間を検出できるように症例数を設定した。片側 95%信頼区間の上限は、繰り返し測定した際の変動に関連した不確定な要素を反映して設定した。通常、1 群あたり 30 例以上の被験者と必要とするが、性別を因子とした解析を行うため、正確なデータが得られる症例数として、女性 20 例及び男性 20 例の合計 40 例以上と設定した。 ICH E14 ガイドライン（CHMP/ICH/2/04）において、10 msec を下回る片側 95%信頼区間と規定されたが、最初に設定した症例数でも十分な検出力を有すると考えられた。 解析方法： 主要評価項目： 被験者ごとに補正した QT（QTcI）に基づいて解析した。QTcI への影響について、実薬を投与したときに最もプラセボ群との差が大きかった、同時刻の QTcI の平均変化量を用いて評価した。各時点の変化量はベースライン値に基づいて算出した。 副次評価項目： 薬力学 - 心電図解析 : 中心傾向の解析により、心電図間隔（QTcI、QTcB 及び QTcF）のベースラインからの変化量を投与群及び性別ごとに評価した。本評価は主要評価項目と同様の検査方法で実施した。外れ値は投与群ごとの発生率に基づいて集計した。 薬物動態 - 薬力学関係 :QTcI とルパタジンの血漿中濃度のベースラインからの変化量の関係について解析した。QTcB 及び QTcF の追加解析も実施した。 治験期間中に発現した有害事象を投与群別、重症度別及び因果関係別に集計した。
試験実施施設	1 施設（スペイン）
試験実施期間	最初の被験者の治験薬投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の治験薬投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.53-1 試験計画（1/3）

	Screening	Day -1	Day 0 （Baseline Period）												
			0 h	30 '	1 h	1 h 30'	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	14 h	16 h	20 h
Informed consent	X														
Demographics	X														
Clinical history	X														
Physical examination	X	X													
Vital Signs	X	X													
Haematology/Biochemistry	X	X													
Urinalysis	X	X													
Pregnancy test [a]	X	X													
Toxicology	X	X													
Serology	X														
Genotype CYP2D6	X														
ECG standard [b]	X	X													
Flashcard ECG: 3ECGs			X [c, d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse events		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Previous/concomitant medication	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Randomization			X												
Study drug			X												
Pharmacokinetics															

表 2.7.6.53-1 試験計画（2/3）

	Day 1 （Active treatment period）													Day 2 （+23 h Day 1）	Day 3	Day 4
	0 h	30'	1 h	1 h 30'	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	14 h	16 h	20 h			
ECG standard [b]				X										X	X	X
Flashcard ECG: 3ECGs	X[c,d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[d]		
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Previous/concomitant medication	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Study drug	X													X	X	X
Pharmacokinetics	X[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[d]		

表 2.7.6.53-1 試験計画（3/3）

	Day 5													Day 6	Day 7
	0 h	30'	1 h	1 h 30'	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	14 h	16 h	20 h	23 h	（Checkout）
Physical examination															X
Vital Signs															X
Haematology/Biochemistry															X
Urinalysis															X
Pregnancy test [a]															X
ECG standard [b]				X											X
Flashcard ECG: 3ECGs	X[c,d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[d]	
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Previous/concomitant medication	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Study drug	X														
Pharmacokinetics	X[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

a：Females only

b：Recorded with Standard Paper ECG

c：Insertion Flashcard ECG

d：Basal

［5.3.5.4.1 Fig.1 を改変］

（2） 結果

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.53-1 に示す。

被験者 207 例の適格性を確認し、その内 168 例に対して、プラセボ群 41 例、ルパタジン 10 mg 群 45 例、ルパタジン 100 mg 群 41 例及びモキシフロキサシン群 41 例に無作為に割付けた。

欠測のあった 8 例が有効性の PP 解析から除外され、新たに 8 例が組み入れられた。

計 160 例の被験者が評価を完了し、PP 解析対象集団に含められた。

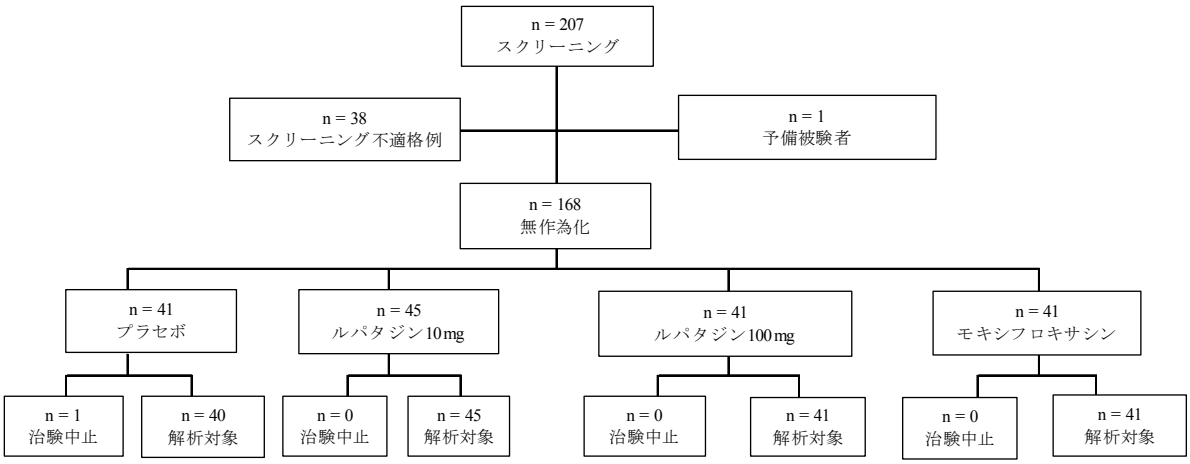


図 2.7.6.53-1　被験者の内訳

［5.3.5.4.1 Fig. 2 を改変］

2） 治験実施計画書からの重大な逸脱

治験実施計画書からの重大な逸脱は、投薬過誤の 1 例（プラセボ群の被験者にルパタジン 10 mg を投与した）、心電図検査未完了の 7 例（ルパタジン 10 mg 群：5 例、ルパタジン 100 mg 群：1 例、モキシフロキサシン群：1 例）、割り当てられた投与群を変更した 2 例（ルパタジン 10 mg 群の 1 例とモキシフロキサシン群の 1 例を変更した）であった。投薬過誤の 1 例は治験を中止し、解析から除外された。また、心電図検査未完了の 7 例は解析から除外された。

3） 人口統計学的特性及びベースライン特性

人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.53-2 に示す。

スクリーニング時及びベースライン時に適格性確認を実施し、全例が選択基準を満たし、かつ除外基準に抵触しなかったことを確認した。人口統計学的特性及びベースライン特性は、投与群間で大きな違いは見られなかった。

表 2.7.6.53-2　人口統計学的特性及びベースライン特性

		投与群			
		ルパタジン 10 mg	ルパタジン 100 mg	モキシフロキサシン 400 mg	プラセボ
例数		45	41	41	41
性別					
男性	例数	23	21	20	21
	%	51.11	51.22	48.78	51.22
女性	例数	22	20	21	20
	%	48.89	48.78	51.22	48.78
人種					
白人	例数	45	41	41	41
	%	100.00	100.00	100.00	100.00
年齢（歳）	平均値	26.96	26.68	25.90	25.66
	標準偏差	5.11	6.09	5.43	5.28
	最小値	19.00	19.00	20.00	18.00
	最大値	43.00	44.00	25.90	41.00
体重（kg）	平均値	67.45	67.42	63.55	66.56
	標準偏差	8.82	10.25	10.11	9.87
	最小値	52.00	51.20	52.00	50.00
	最大値	84.50	88.70	88.00	91.20
BMI（kg/m^2）	平均値	23.37	23.15	22.29	22.93
	標準偏差	2.06	1.94	2.23	2.25
	最小値	19.10	19.10	19.10	19.20
	最大値	26.80	27.00	26.80	27.00
QTcI（msec）	平均値	388.71	387.46	389.34	388.34
	標準偏差	21.45	17.61	20.44	19.74
	最小値	336	354	346	351
	最大値	439	419	441	423

［5.3.5.4.1 Table 2 及び Table 3 を改変］

4）　薬力学の結果

①　主要評価項目

・ Time-matched 解析

最初の治験実施計画書では時間平均解析を主要解析として用いることにしていたが、ICH E14 ガイドラインの発行（2005 年 5 月 15 日）に伴い、Time-matched 解析を実施することとした。各投与群の時点ごとの平均 QTcI 値（プラセボ補正）及び 90%信頼区間を図 2.7.6.53-2 に示す。

ルパタジン 10 mg を投与したときに最もプラセボ群との差が大きかった、同時刻の QTcI の平均変化量は、Day 1 では投与後 2、3 及び 23 時間でプラセボ群と比較して 4 msec 高く、Day 5 では投与後 4 時間でプラセボと比較して 5 msec 高かった。ルパタジン 100 mg を投与したときに最もプラセボ群との差が大きかった同時刻の QTcI の平均変化量は、Day 1 では投与後 4 及び 6 時間でプラセボと比較して 1 msec 高く、Day 5 の投与後 23 時間でプラセボと比較して 5 msec 高かった。モキシフロキサシンを投与したときに最もプラセボ群との差が大きかった同時刻の QTcI の平均変化量は、Day 1 の投与後 1 時間でプラセボと比較して 12 msec 高く、Day 5 の投与後 1 時間 30 分でプラセボと比較して 9 msec 高かった。Day 5 の投与後 16 時間において、プラセボに比較

して 10 及び 100 mg 共に 6 msec 高かったが、これはプラセボ群の QTcI がベースラインに比べて、大きく（-8 msec）と低下したためであった。

ルパタジン 10 及び 100 mg 群を投与したときに最もプラセボとの差が大きかった同時刻の QTcI の平均値（プラセボ補正）の 90%信頼区間上限値が 10 msec を超えた被験者はいなかった。

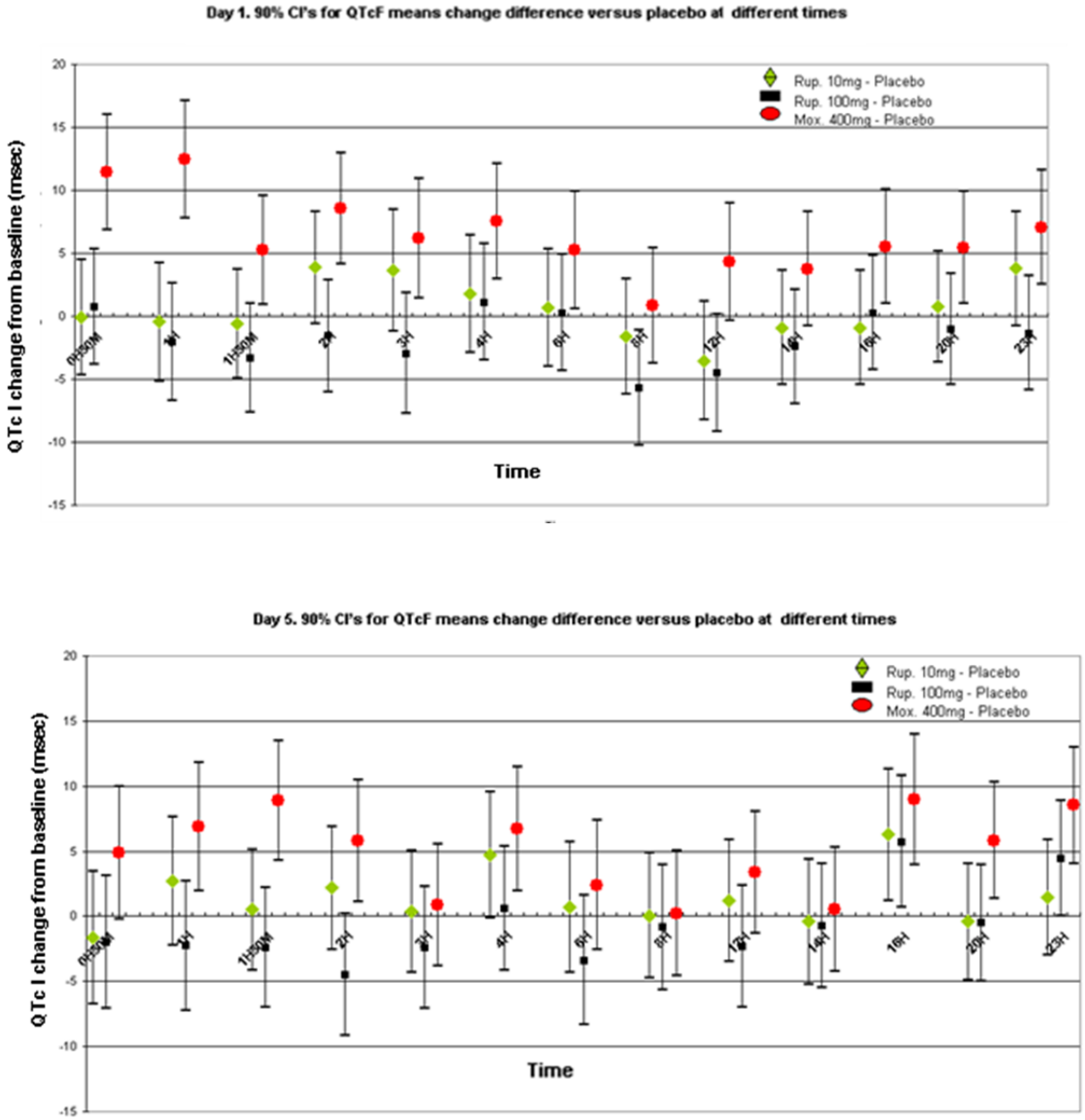


図 2.7.6.53-2　各投与群の時点ごとの QTcI 平均値（プラセボ補正）

［5.3.5.4.1 Fig. 3 を改変］

② 副次評価項目

・ 時間平均解析

ルパタジン 10 及び 100 mg の QTcI のベースラインからの変化量はプラセボと変わらなかった。QTcI のベースラインからの平均変化量は、ルパタジン 10 mg 投与ではプラセボと同様であり、ルパタジン 100 mg 投与ではプラセボと比較して、単回投与後で 2 msec、定常状態下で 1 msec 低かった。QTcI の変化量の 90%信頼区間上限値は、ルパタジン 10 mg 投与ではプラセボと同様であり、ルパタジン 100 mg 投与ではプラセボと比較して、単回投与後で 2 msec、定常状態下で 1 msec 低かった。この負の値が偽陰性でないことは、モキシフロキサシン群のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べて単回投与後で 6 msec、定常状態下（Day 5）で 5 msec 高かったことから確認できる（90%信頼区間上限値ではそれぞれ 6 msec、4 msec）。

QTcI の 95%信頼区間上限値は、プラセボと比較して、ルパタジン 10 mg では単回投与で 2 msec、定常状態下で 3 msec 高く、ルパタジン 100 mg ではそれぞれ 1 及び 2 msec 高かった。モキシフロキサシン群の 95%信頼区間上限値は、プラセボと比較して Day 1 では 8 msec、Day 5 では 7 msec 高かった。

表 2.7.6.53-3 ベースラインからの平均変化量及び 90%信頼区間

	ルパタジン 10 mg		ルパタジン 100 mg		モキシフロキサシン 400 mg		プラセボ群	
Study Day	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5
QTcI（msec）	-2	1	-4	0	4	6	-2	1
QTcI 90% 信頼区間下限値	-4	0	-5	-2	3	4	-4	-1
QTcI 90% 信頼区間上限値	-1	3	-3	2	5	7	-1	3

［5.3.5.4.1 Table 08 を改変］

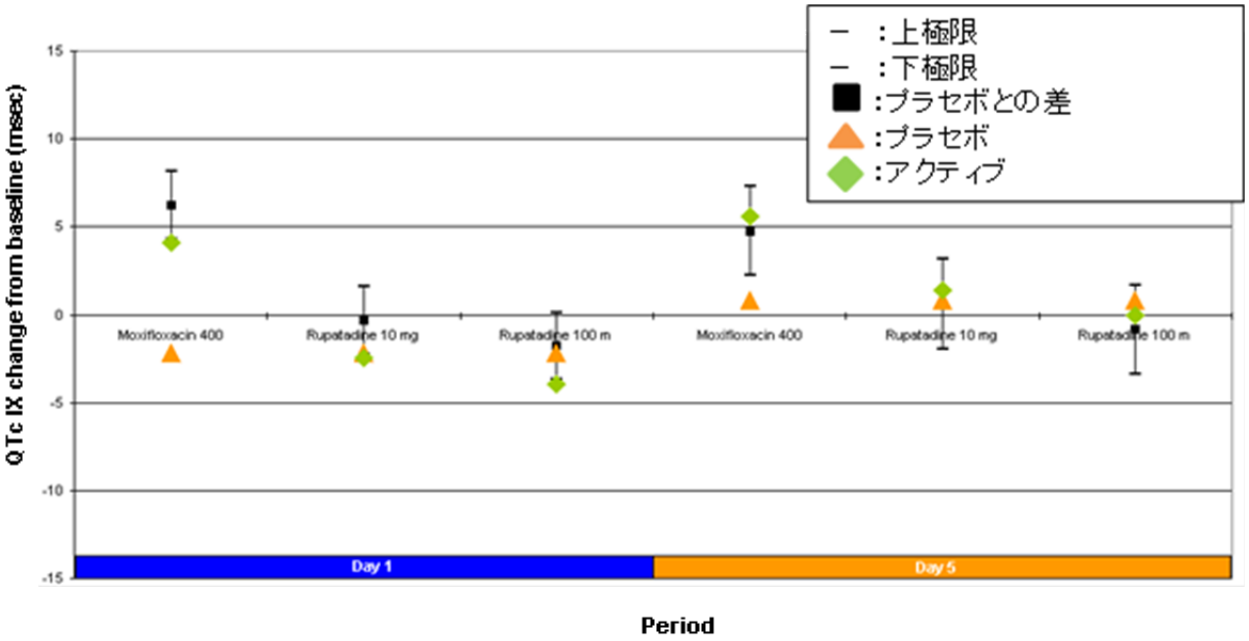


図 2.7.6.53-3　QTcI の平均変化量の 95%信頼区間

［5.3.5.4.1 Fig. 4 を改変］

・ QTcB 及び QTcF の薬力学的解析

ガイドラインに従い、Bazett 及び Friderecia 補正法を用いて QTcI を補正した。QTcF 及び QTcB のベースラインからの平均変化量及び 90%信頼区間を表 2.7.6.53-4 に示す。

表 2.7.6.53-4　ベースラインからの平均変化量及び 90%信頼区間（時間平均解析）

	ルパタジン 10 mg		ルパタジン 100 mg		モキシフロキサシン 400 mg		プラセボ	
Study Day	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5
QTcF（msec）	-2	2	-4	0	3	5	-2	0
QTcF 90%信頼区間下限値	-3	0	-5	-2	2	3	-3	-1
QTcF 90%信頼区間上限値	-1	4	-3	2	5	7	-1	1
QTcB（msec）	0	4	3	9	6	8	-1	4
QTcB 90%信頼区間下限値	-1	2	2	7	4	6	-2	2
QTcB 90%信頼区間上限値	2	6	5	11	6	10	1	5

［5.3.5.4.1 Table 09 を改変］

・ 外れ値（カテゴリカル解析）及び形態的変化の解析

心拍数：

時間平均解析において、ルパタジン 10 mg（又はモキシフロキサシン）初回投与後又は定常状態下でのプラセボ補正後の心拍数のベースラインからの変化量は 1 bpm 以内であり、心拍数に変

化は見られなかった。ルパタジン 100 mg では 6～7 bpm の増加が見られたものの、用量非依存性であり、頻脈による外れ値に関連したものであった。

PR 及び QRS：

ルパタジンの初回投与後及び定常状態下のプラセボ補正後の PR 間隔のベースラインからの変化量において、PR 間隔に変化は認められず、外れ値も見られなかった。QRS 時間及びその外れ値においても同様の所見であった。

外れ値の解析：

特定の基準（新規の QTcI のベースラインからの変化量＞60 msec 又は＞500 msec、若しくは新規の異常 U 波）において、外れ値は見られなかった。QTcI 間隔のベースラインからの変化量 30～60 msec の範囲では、外れ値は見られなかった。モキシフロキサシン群ではプラセボ群と比較して予想通り多くの外れ値が見られた。

心電図の形態的変化：

本治験では、臨床的に意義のない一時的な T 波逆転を除いて、形態的変化はなかった。

表 2.7.6.53-5　Day 1 及び Day 5 におけるベースラインからの平均変化量及び新規の外れ値又は形態的変化のベースラインからの変化量

	ルパタジン 10 mg		ルパタジン 100 mg		モキシフロキサシン 400 mg		プラセボ	
Study Day	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5
例数	40	40	40	40	40	40	40	40
心拍数（bpm）[a]	2	2	8	10	3	3	2	3
心拍数（頻脈による外れ値）例数（%）	6（15%）	3（7.5%）	17（42.5%）	18（45%）	7（17.5%）	5（12.5%）	4（10%）	7（17.5%）
心拍数（除脈による外れ値）例数（%）	0	0	0	0	0	0	0	0
PR（msec）[a]	-2	-1	-2	-1	-3	0	-2	-1
PR 外れ値 例数（%）	0	0	0	0	0	1（2.5%）	0	0
QRS（msec）例数 [a]	0	0	0	0	0	0	0	0
QRS 外れ値 例数（%）	0	0	0	0	0	0	0	0
QT（msec）[a]	-6	-2	-17	-16	-2	0	-5	-4
QT 新規＞500 msec 例数（%）	0	0	0	0	0	0	0	0
QT 新規＞470 msec 例数（%）	0	0	0	0	0	0	0	1（2.5%）
QTcI 新規＞500 msec 例数	0	0	0	0	0	0	0	0
QTcI 新規＞470 msec 例数（%）	0	0	0	0	0	0	0	0
QTcI 30～60 msec 例数（%）	2（5%）	2（5%）	3（7.5%）	4（10%）	5（12.5%）	11（27.5%）	4（10%）	4（10%）
QTcI＞60 msec（例数）	0	0	0	0	0	0	0	0
QTcF 新規＞500 msec （例数）	0	0	0	0	0	0	0	0
QTcF 新規＞470 msec 例数（%）	0	0	0	0	0	0	0	0
QTcF 30～60 msec 例数（%）	2（5%）	2（5%）	3（7.5%）	3（7.5%）	4（10%）	11（27.5%）	2（5%）	5（12.5%）
QTcF＞60 msec 例数	0	0	0	0	0	0	0	0
QTcB 新規＞500 msec（例数）	0	0	0	0	0	0	0	0
QTcB 新規＞470 msec 例数（%）	0	2（5%）	1（2.5%）	0	0	1（2.5%）	1（2.5%）	1（2.5%）
QTcB 30～60 msec 例数（%）	10（25%）	16（40%）	12（30%）	15（37.5%）	17（42.5%）	20（50%）	9（22.5%）	17（42.5%）
QTcB＞60 msec 例数（%）	1（2.5%）	0	0	0	0	0	0	1（2.5%）
新規の U 波異常	0	0	0	0	0	0	0	0
新規の ST 低下 例数（%）	0	0	0	0	0	0	0	0
新規の T 波逆転 例数（%）	1（2.5%）	1（2.5%）	0	0	1（2.5%）	0	0	0
新規の心臓ブロック（完全 RBBB & LBBB）、MI 例数（%）	0	0	0	0	0	0	0	0

a：ベースラインからの平均変化量

Bpm：回／分、msec：ミリ秒、QTcI：被験者ごとの補正、QTcB：Bazett 補正、QTcF：Fridericia 補正、RBBB：右脚ブロック、LBBB：左脚ブロック、MI：心筋梗塞、「新規」：ベースライン時に認められずベースライン後に認められたものを示す。

［5.3.5.4.1 Table 14 を改変］

③　部分集団（サブグループ）の検討

男性及び女性の QTcI を比較した結果、性差はなかった（Day 1、p = 0.5097 : Day 5、p = 0.1069）。

5）　薬物動態-薬力学関係

ルパタジンを投与したときに最もプラセボ群との差が大きかった QTcI の変化量及び QTcI の平均変化量と薬物動態との関係を検討した。ルパタジン血漿中及び代謝物濃度と最もプラセボ群との差が大きかった QTcI の変化量との関係を図 2.7.6.53-4、図 2.7.6.53-5、図 2.7.6.53-6、図 2.7.6.53-7、図 2.7.6.53-8、図 2.7.6.53-9、図 2.7.6.53-10、図 2.7.6.53-11 に示す。

QTcI のベースラインからの変化量とルパタジンの未変化体及び代謝物の血漿中濃度の関係において、ルパタジンの心室再分極への影響を示唆する所見はなかった。

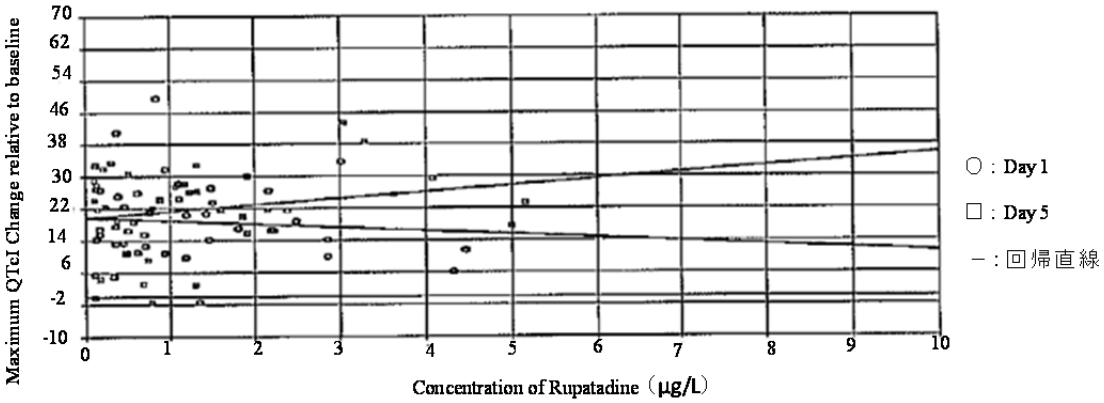


図 2.7.6.53-4　ルパタジン 10 mg 投与時のルパタジン血漿中濃度と最もプラセボ群との差が大きかった QTcI の変化量

［5.3.5.4.1：11.4.4.1 項 Fig.を改変］

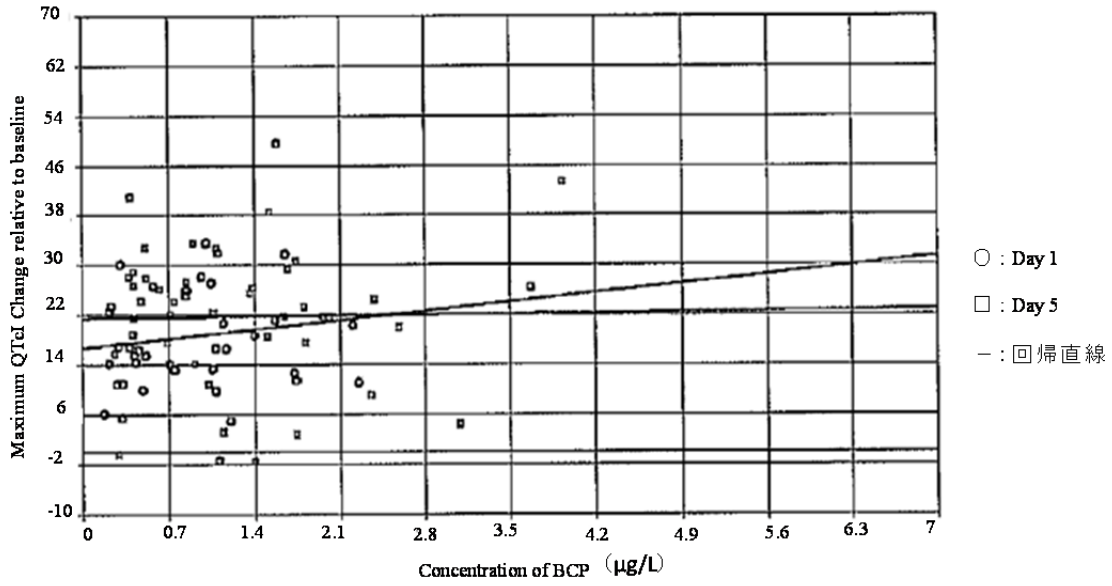


図 2.7.6.53-5　ルパタジン 10 mg 投与時の BCP 血漿中濃度と最もプラセボ群との差が大きかった QTcI の変化量

[5.3.5.4.1：11.4.4.1 項 Fig.を改変]

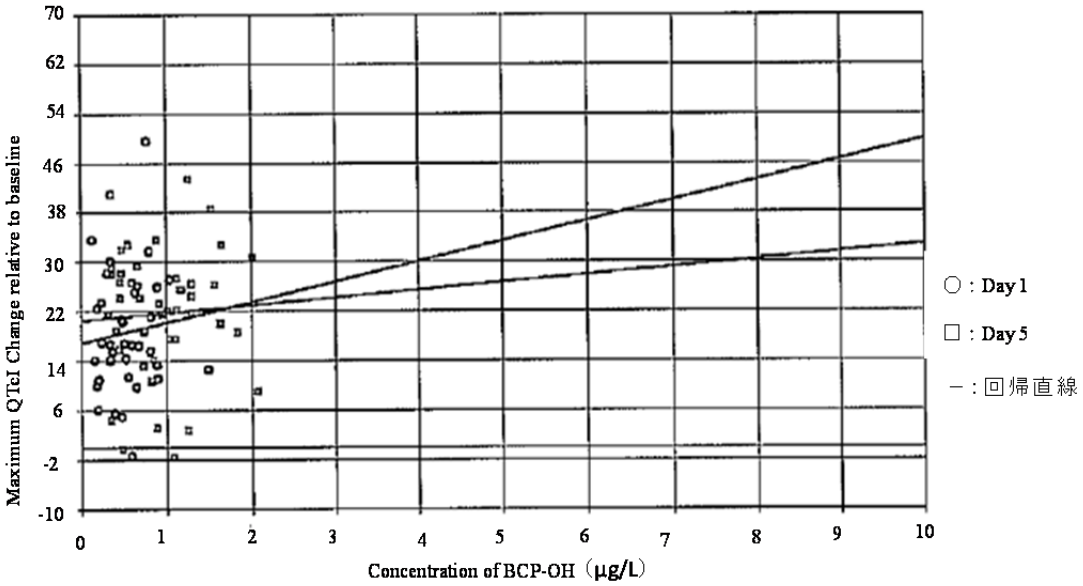


図 2.7.6.53-6　ルパタジン 10 mg 投与時の BCP-OH 血漿中濃度と最もプラセボ群との差が大きかった QTcI の変化量

[5.3.5.4.1：11.4.4.1 項 Fig.を改変]

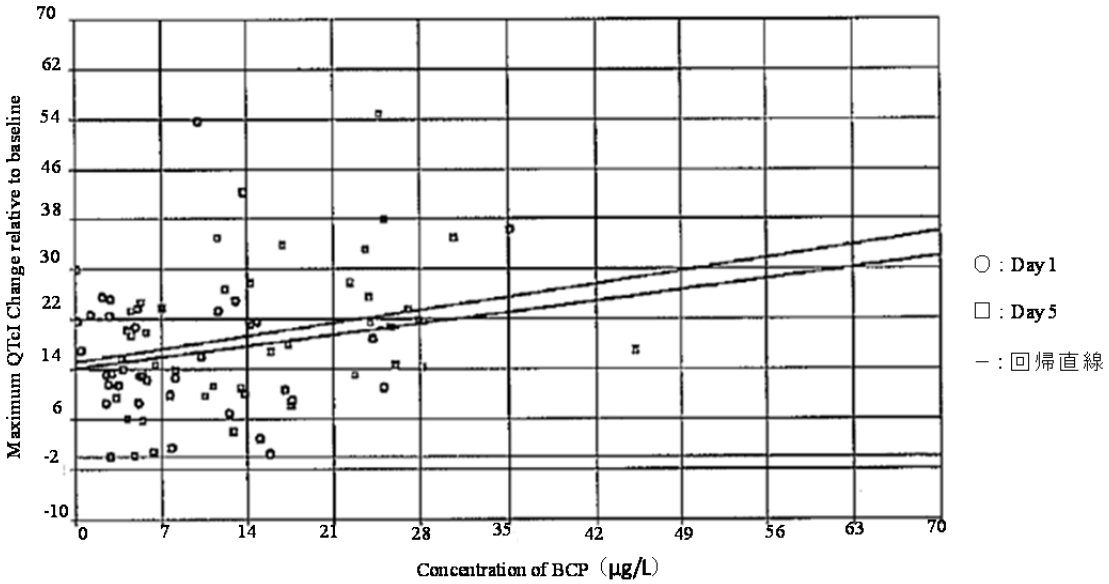


図 2.7.6.53-7　ルパタジン 100 mg 投与時の BCP 血漿中濃度とプラセボとの差が最も大きかった QTcI の変化量

［5.3.5.4.1：11.4.4.1 項 Fig.を改変］

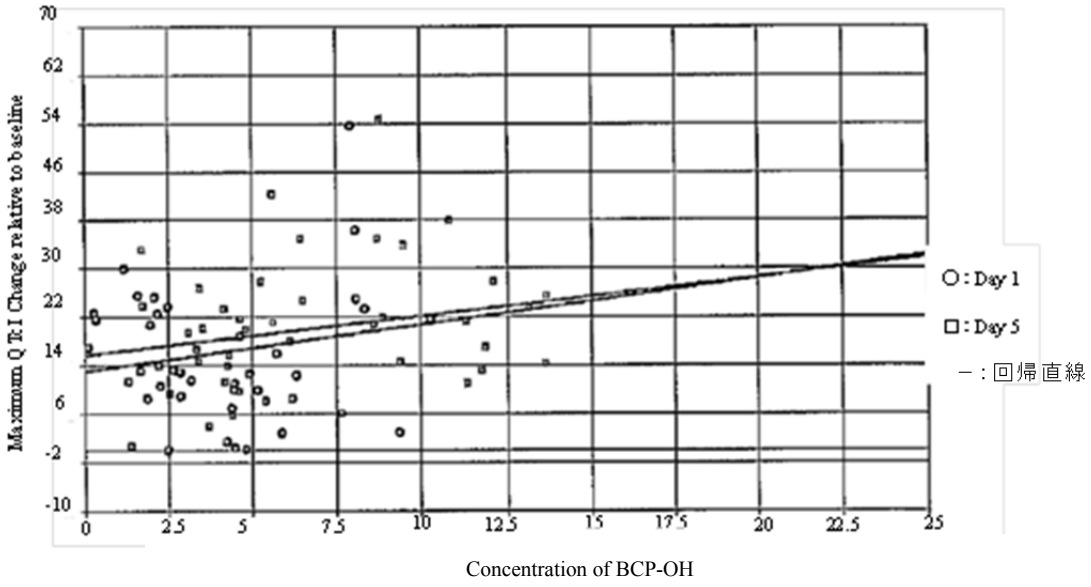


図 2.7.6.53-8　ルパタジン 100 mg 投与時の BCP-OH 血漿中濃度とプラセボとの差が最も大きかった QTcI の変化量

［5.3.5.4.1：11.4.4.1 項 Fig.を改変］

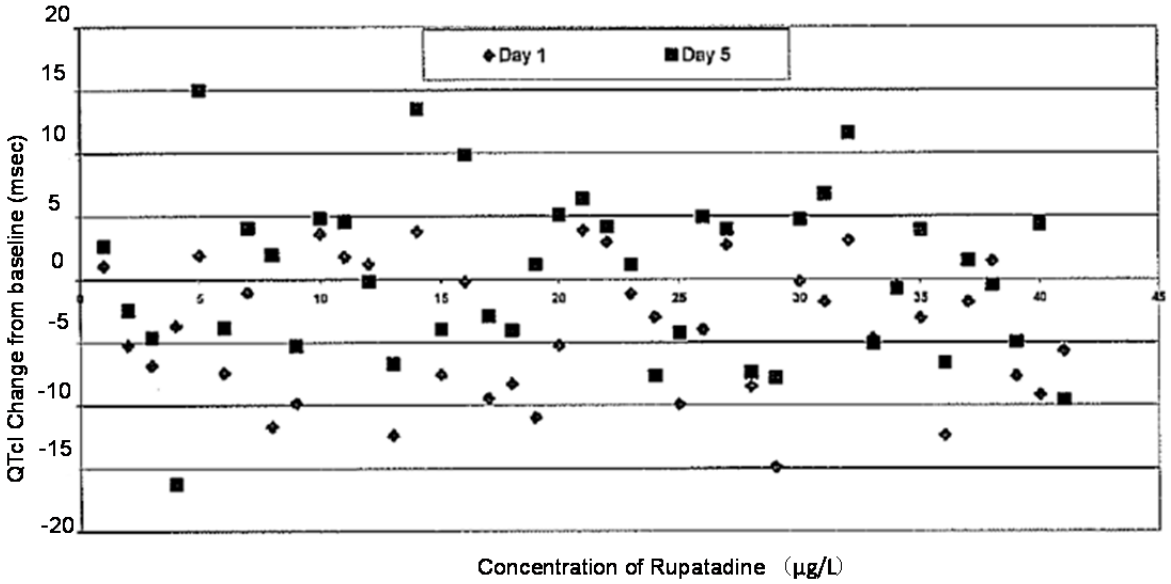


図 2.7.6.53-9　ルパタジン 100 mg 投与時のルパタジン血漿中濃度と QTcI の平均変化量

［5.3.5.4.1：11.4.4.1 項 Fig.を改変］

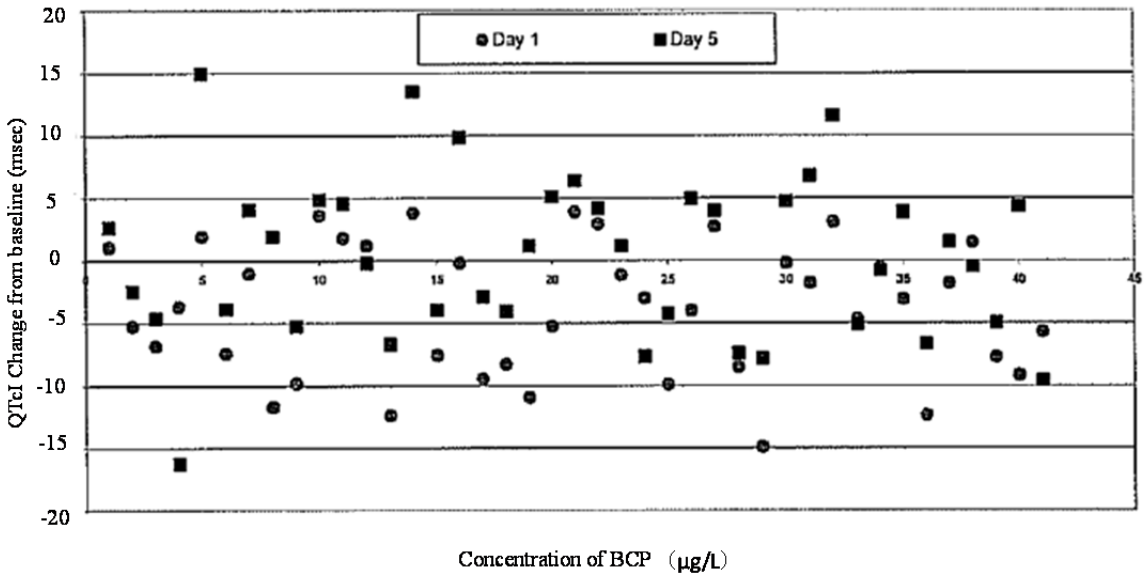


図 2.7.6.53-10　ルパタジン 100 mg 投与時の BCP 血漿中濃度と QTcI の平均変化量

［5.3.5.4.1：11.4.4.1 項 Fig.を改変］

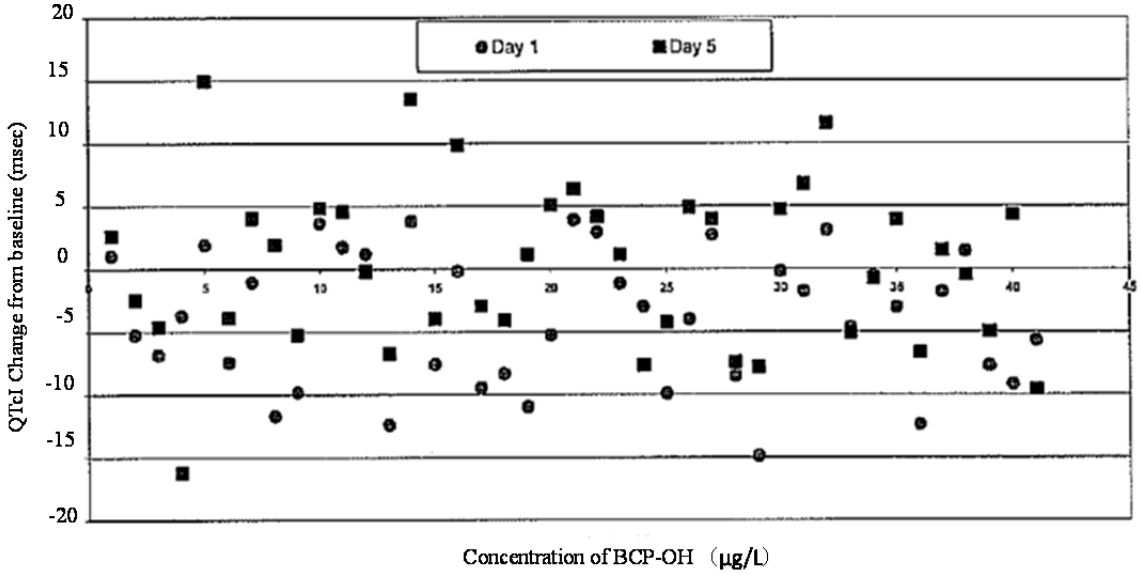


図 2.7.6.53-11　ルパタジン 100 mg 投与時の BCP-OH 血漿中と QTcI の平均変化量

［5.3.5.4.1：11.4.4.1 項 Fig.を改変］

6)　薬物動態の結果

ルパタジン 10 mg 及び 100 mg 投与時の血漿中ルパタジン、BCP 及び BCP-OH と QTcI の平均変化量をそれぞれ図 2.7.6.53-12、図 2.7.6.53-13、図 2.7.6.53-14、図 2.7.6.53-15、図 2.7.6.53-16、図 2.7.6.53-17 に示す。

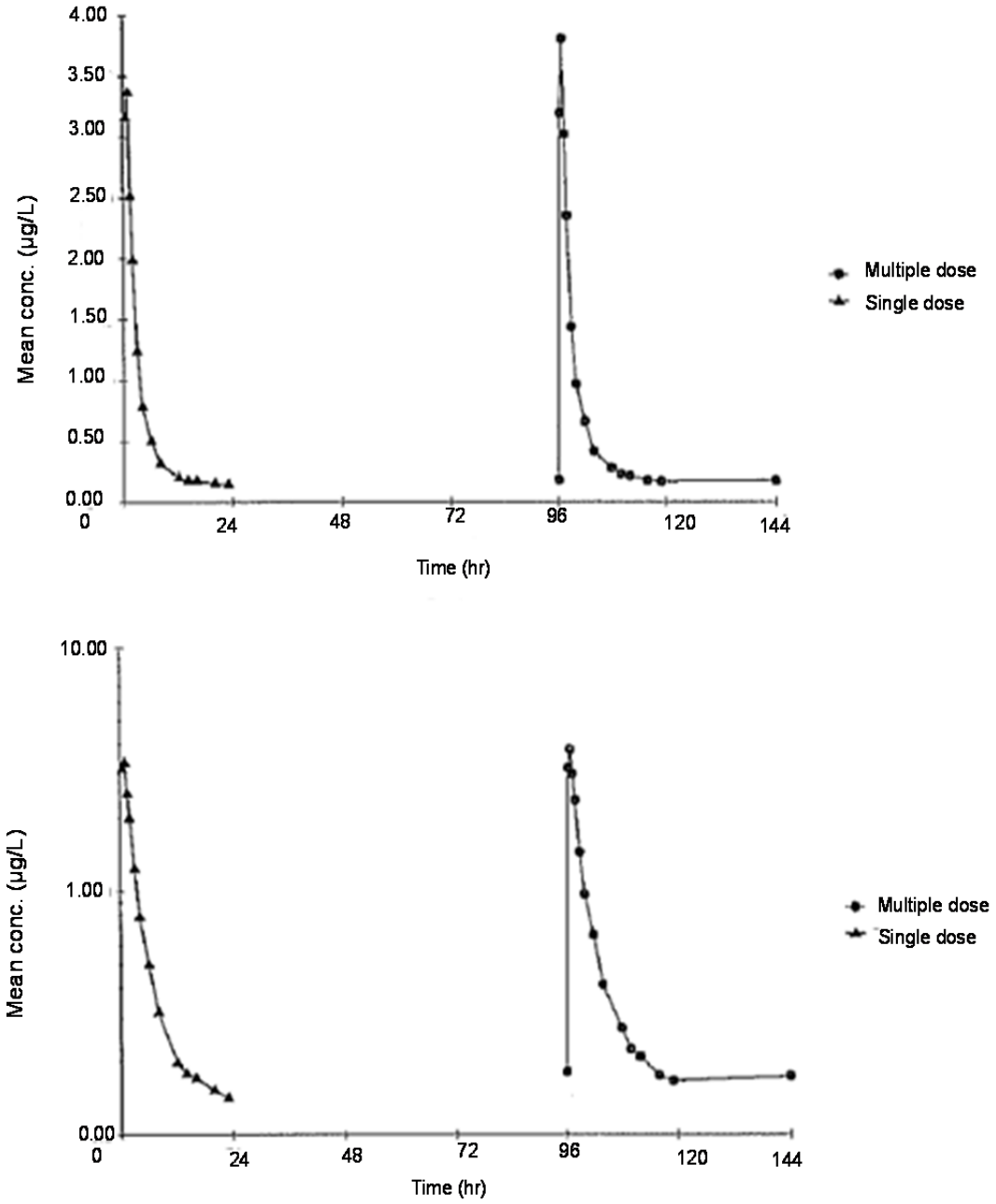


図 2.7.6.53-12 ルパタジン 10 mg 単回投与後及び定常状態下のルパタジン血漿中濃度

［5.3.5.4.1 Fig. 5 を改変］

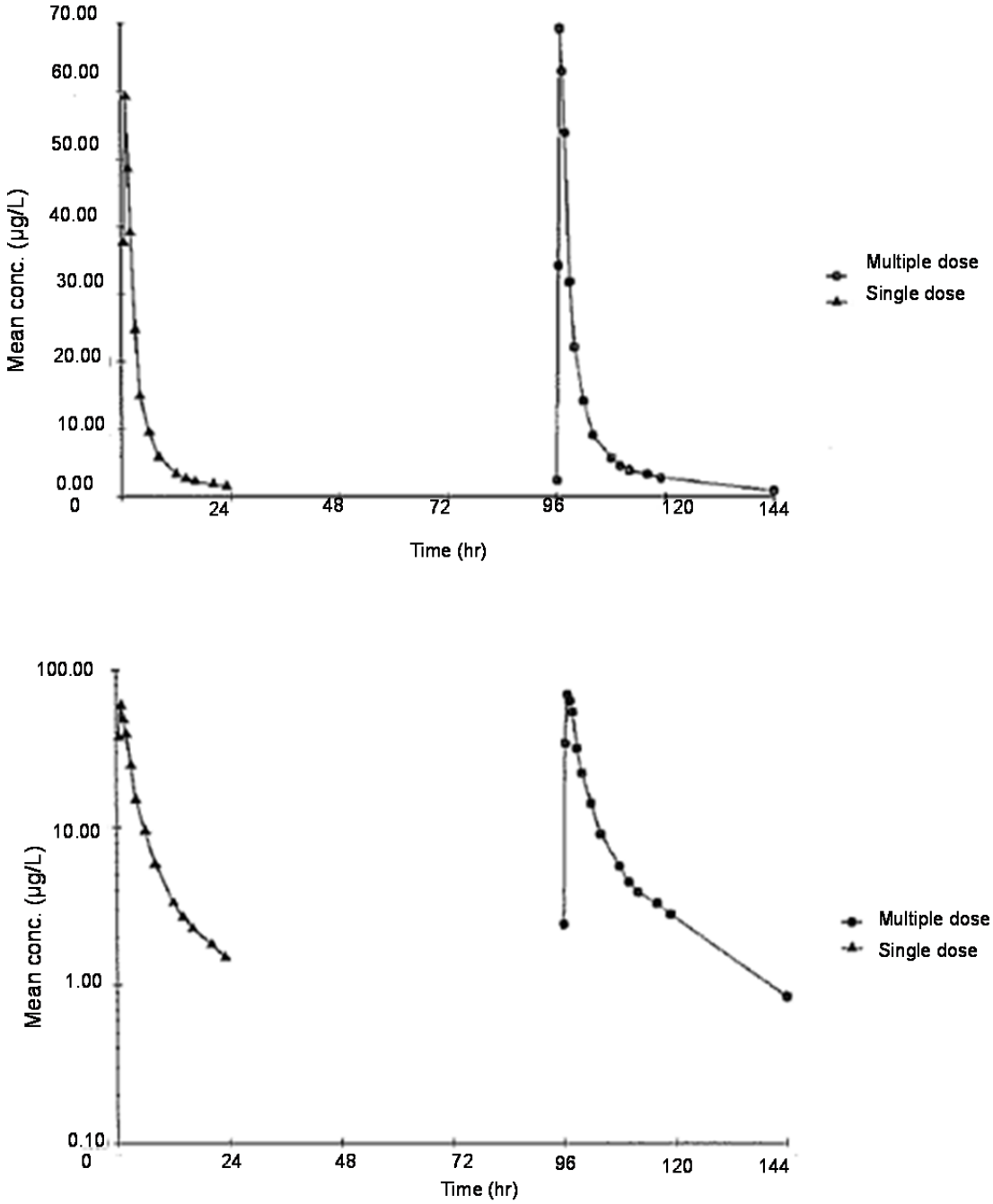


図 2.7.6.53-13 ルパタジン 100 mg 単回投与後及び定常状態下のルパタジン血漿中濃度

[5.3.5.4.1 Fig. 6 を改変]

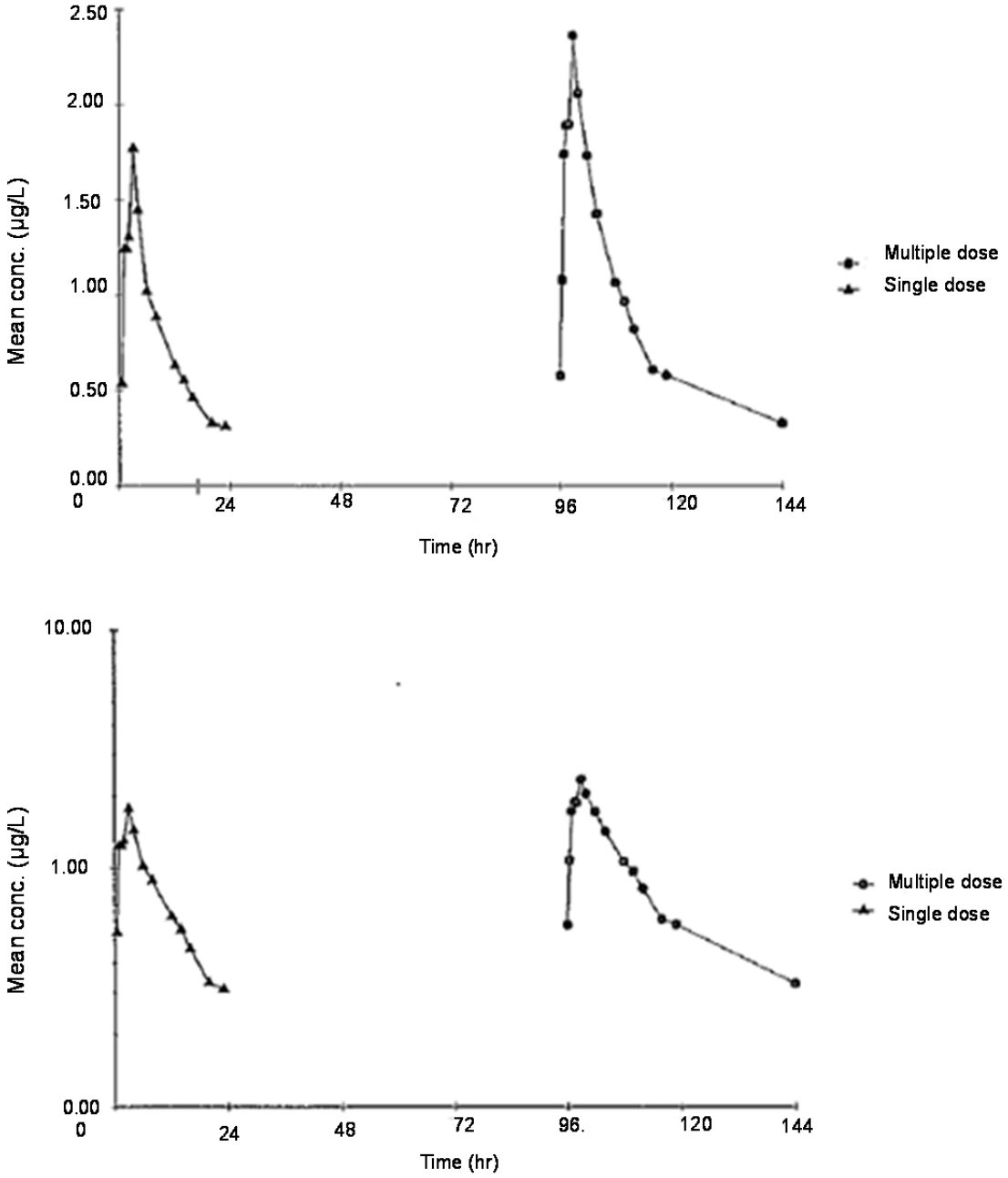


図 2.7.6.53-14 ルパタジン 10 mg 単回投与後及び定常状態下の BCP 血漿中濃度

[5.3.5.4.1 Fig. 7 を改変]

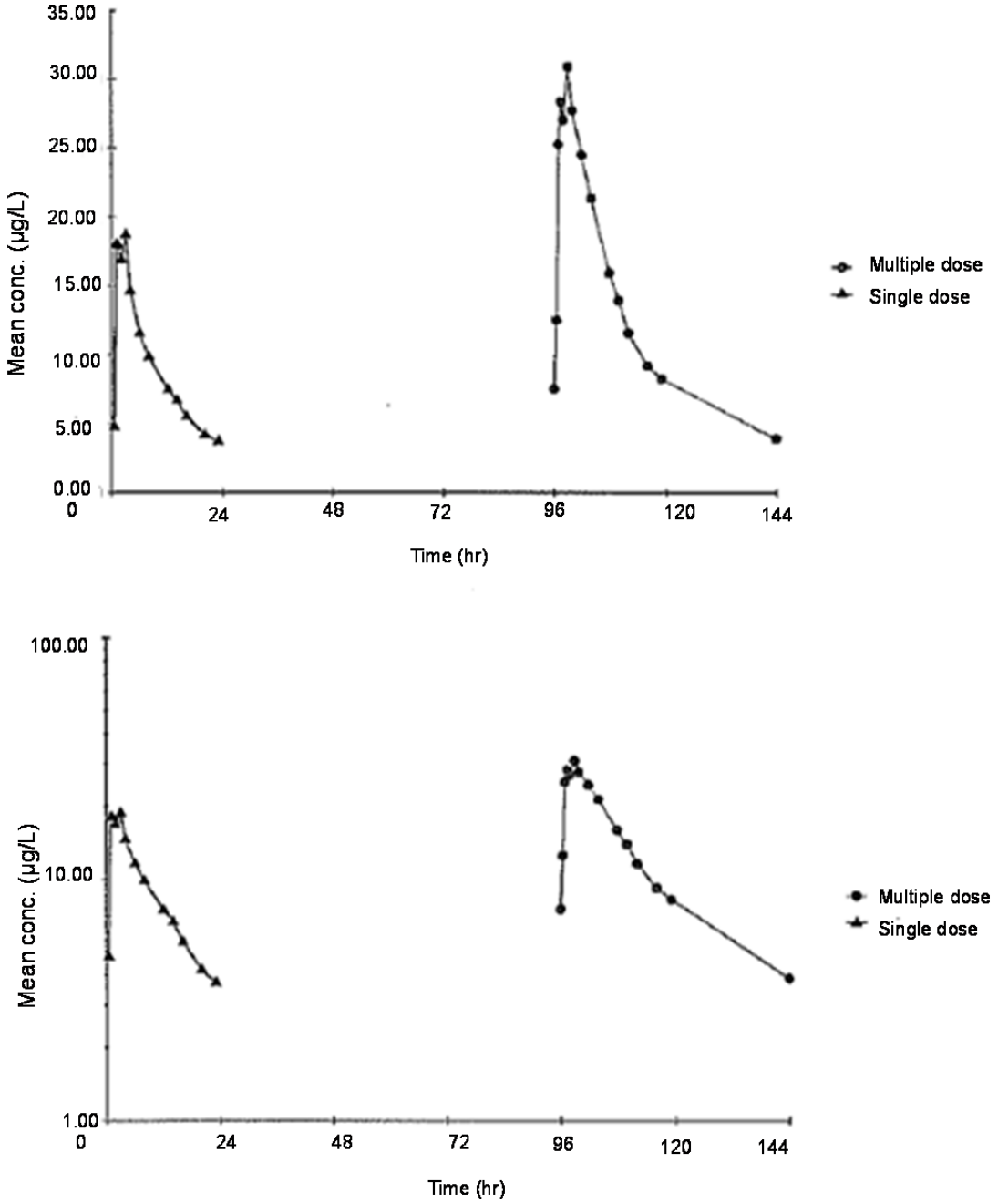


図 2.7.6.53-15 ルパタジン 100 mg 単回投与後及び定常状態下の血漿中 BCP 濃度

［5.3.5.4.1 Fig. 8 を改変］

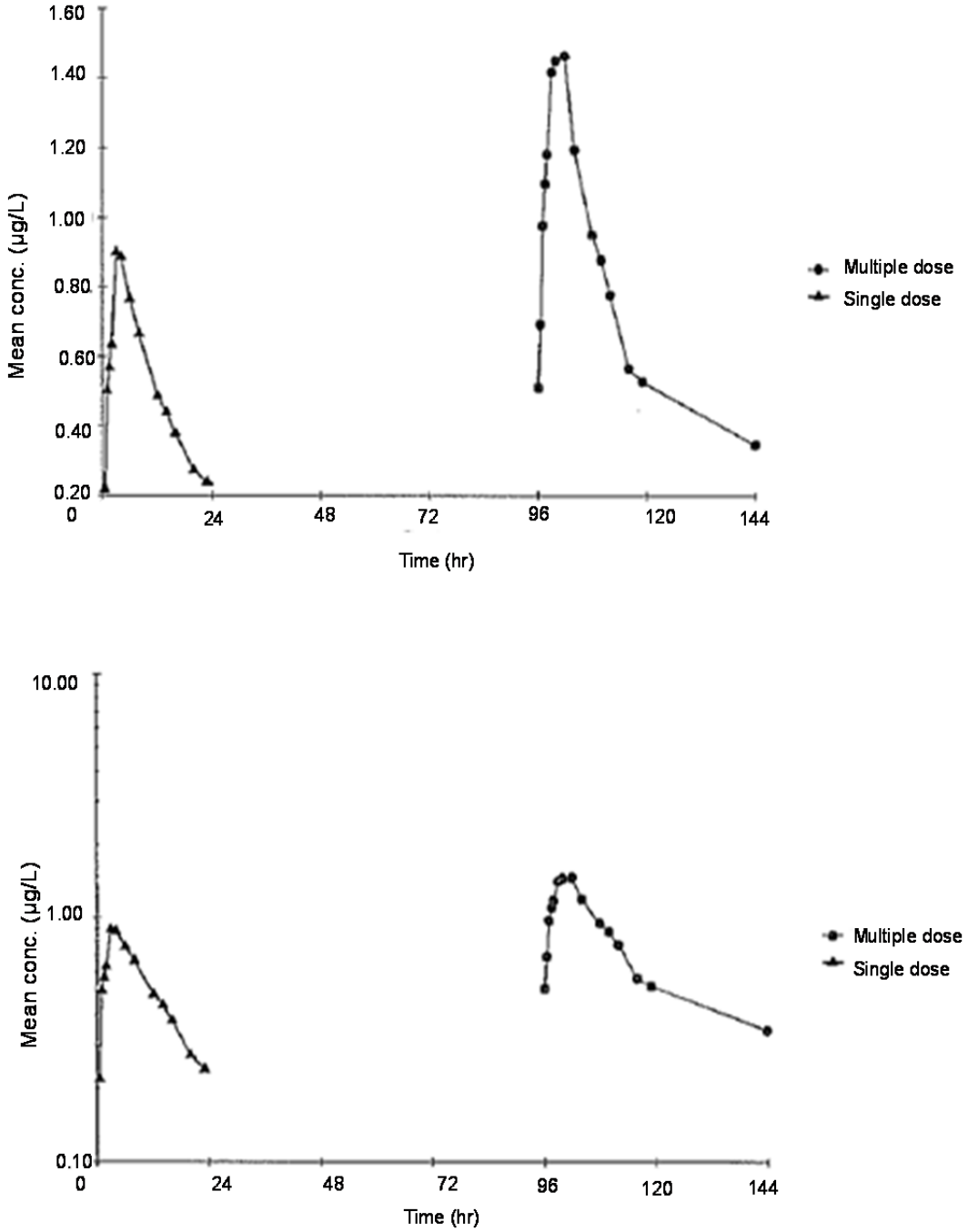


図 2.7.6.53-16　ルパタジン 10 mg 単回投与後及び定常状態下の BCP-OH 血漿中濃度

［5.3.5.4.1 Fig. 9 を改変］

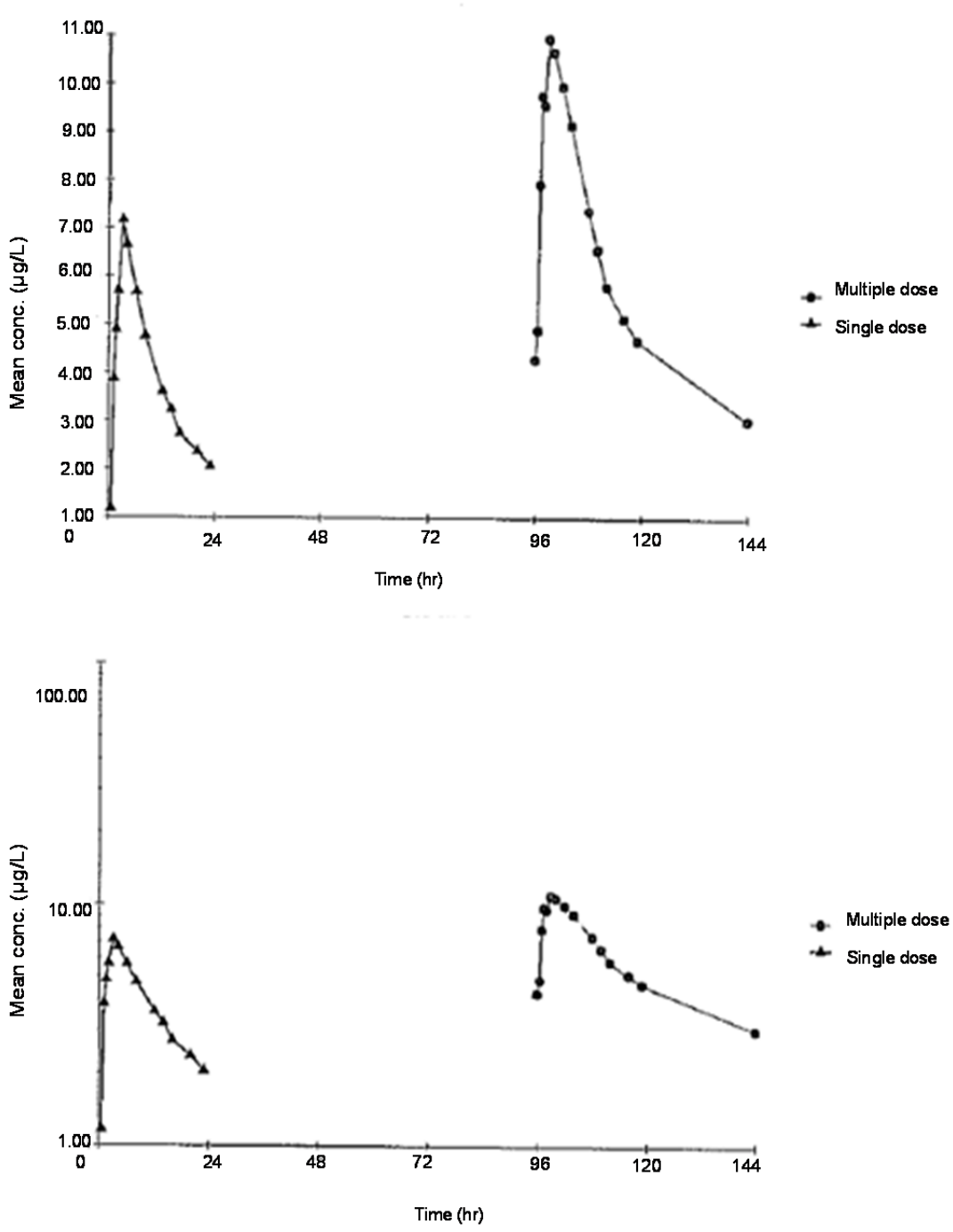


図 2.7.6.53-17 ルパタジン 100 mg 単回投与後及び定常状態下の BCP-OH 血漿中濃度

［5.3.5.4.1 Fig. 10 を改変］

ルパタジン、BCP 及び BCP-OH の薬物動態パラメーターの記述統計量をそれぞれ表 2.7.6.53-6、表 2.7.6.53-7 及び表 2.7.6.53-8 に示す。

ルパタジン 100 mg を投与したときのルパタジンの曝露量は、ルパタジン 10 mg を投与したときと比較すると、投与量の比率である 10 倍を上回っていた。血漿 CL の低下及び消失半減期の延長に加えて、Michaelis-Menten 式における非線形性が示唆された。

ルパタジン 10 及び 100 mg 単回及び反復投与後共に、ルパタジンは速やかに吸収された（T_{max} 1 時間）。

ルパタジン 100 mg 単回及び反復投与時に用量比例性を上回るルパタジンの濃度上昇が認められたことから、ルパタジンの代謝が律速過程であることが示唆された。

表 2.7.6.53-6　ルパタジンの薬物動態パラメーターの記述統計量

パラメーター	ルパタジン 10 mg（単回投与）平均値（95%信頼区間）	ルパタジン 100 mg（単回投与）平均値（95%信頼区間）	ルパタジン 10 mg（定常状態）平均値（95%信頼区間）	ルパタジン 100 mg（定常状態）平均値（95%信頼区間）
C_{max}（μg/L）	4.03 （3.34 - 4.71）	68.35 （57.38 - 79.33）	4.49 （3.84 - 5.15）	81.08 （67.86 - 94.30）
$AUC_{0-\tau}$（μg·h/L）	11.27 （9.35 - 13.19）	214.46 （188.44 - 240.48）	14.55 （12.31 - 16.79）	296.37 （254.93 - 337.81）
$AUC_{0-\infty}$（μg·h/L）	12.36 （10.31 - 14.41）	238.20 （208.37 - 268.04）	16.51 （13.58 - 19.45）	352.58 （297.54 - 407.62）
Vz/F（L）	7567.27 （6549.47 - 8585.08）	6966.83 （5755.32 - 8178.34）	9798.76 （8214.49 - 11383.03）	7904.14 （6787.33 - 9020.96）
CL/F（L/h）	1035.75 （862.13 - 1209.38）	498.99 （414.30 - 583.68）	—	—
λz（h^{-1}）	0.1485 （0.1250 - 0.1721）	0.0777 （0.0692 - 0.0861）	0.1015 （0.0831 - 0.1200）	0.0518 （0.0490 - 0.0546）
$t_{1/2}$（h）	6.07 （5.00 - 7.15）	9.94 （8.82 - 11.06）	9.16 （7.41 - 10.91）	13.76 （13.02 - 14.51）
MRT（h）	5.81 （5.09 - 6.53）	8.06 （7.37 - 8.75）	7.82 （6.80 - 8.84）	10.04 （9.28 - 10.80）
C_{min}（μg/L）	—	—	0.13 （0.12 - 0.15）	2.36 （1.88 - 2.85）
C_{avg}（μg/L）	—	—	0.61 （0.51 - 0.70）	12.35 （10.62 - 14.08）
CLss/F（L/h）	—	—	864.92 （708.61 - 1021.23）	400.81 （342.31 - 459.32）
PTF（%）	—	—	750.16 （677.18 - 823.13）	636.54 （585.61 - 687.48）
R_{theor}	—	—	1.22 （1.14 - 1.31）	1.43 （1.39 - 1.47）

［5.3.5.4.1 Table 15 を改変］

表 2.7.6.53-7　BCP の薬物動態パラメーターの記述統計量

パラメーター	ルパタジン 10 mg（単回投与）平均値（95%信頼区間）	ルパタジン 100 mg（単回投与）平均値（95%信頼区間）	ルパタジン 10 mg（定常状態）平均値（95%信頼区間）	ルパタジン 100 mg（定常状態）平均値（95%信頼区間）
C_{max}（μg/L）	1.81 （1.65 - 1.98）	23.10 （20.66 - 25.54）	2.46 （2.15 - 2.76）	35.52 （31.27 - 39.77）
$AUC_{0-\tau}$（μg·h/L）	17.00 （14.98 - 19.02）	198.90 （177.31 - 220.49）	28.21 （23.00 - 33.42）	399.70 （339.97 - 459.42）
$AUC_{0-\infty}$（μg·h/L）	21.48 （18.31 - 24.66）	261.42 （227.30 - 295.54）	42.76 （35.61 - 49.92）	617.86 （509.07 - 726.65）
λz（h^{-1}）	0.0778 （0.0732 - 0.0823）	0.0723 （0.0654 - 0.0793）	0.0369 （0.0309 - 0.0428）	0.0369 （0.0337 - 0.0400）
$t_{1/2}$（h）	9.29 （8.60 - 9.98）	10.97 （9.35 - 12.60）	21.52 （19.49 - 23.56）	21.42 （17.42 - 25.42）
MRT（h）	13.85 （12.93 - 14.77）	15.69 （13.87 - 17.52）	22.88 （21.20 - 24.56）	23.72 （20.51 - 26.93）
C_{min}（μg/L）	—	—	0.54 （0.39 - 0.68）	6.96 （5.72 - 8.20）
C_{avg}（μg/L）	—	—	1.18 （0.96 - 1.39）	16.65 （14.17 - 19.14）
PTF（%）	—	—	179.65 （165.57 - 193.72）	181.78 （164.58 - 198.98）
R_{theor}	—	—	1.87 （1.75 - 1.98）	1.86 （1.62 - 2.10）

［5.3.5.4.1 Table 16 を改変］

表 2.7.6.53-8　BCP-OH の薬物動態パラメーターの記述統計量

パラメーター	ルパタジン 10 mg（単回投与）平均値（95%信頼区間）	ルパタジン 100 mg（単回投与）平均値（95%信頼区間）	ルパタジン 10 mg（定常状態）平均値（95%信頼区間）	ルパタジン 100 mg（定常状態）平均値（95%信頼区間）
C_{max}（μg/L）	0.96 （0.88 - 1.05）	7.53 （6.69 - 8.36）	1.58 （1.45 - 1.70）	12.27 （10.99 - 13.54）
$AUC_{0-\tau}$（μg·h/L）	11.56 （10.61 - 12.51）	88.65 （80.87 - 96.44）	22.65 （20.69 - 24.62）	174.95 （161.05 - 188.85）
$AUC_{0-\infty}$（μg·h/L）	15.15 （13.95 - 16.34）	131.68 （117.72 - 145.64）	55.13 （48.46 - 61.80）	445.35 （393.17 - 497.54）
λz（h^{-1}）	0.0716 （0.0662 - 0.0770）	0.0557 （0.0506 - 0.0608）	0.0185 （0.0168 - 0.0202）	0.0203 （0.0180 - 0.0226）
$t_{1/2}$（h）	10.41 （9.35 - 11.48）	14.08 （11.97 - 16.19）	41.33 （36.58 - 46.07）	38.76 （33.67 - 43.86）
MRT（h）	16.60 （15.27 - 17.93）	21.04 （18.30 - 23.77）	42.88 （39.11 - 46.64）	46.51 （41.56 - 51.47）
C_{min}（μg/L）	—	—	0.48 （0.44 - 0.53）	3.85 （3.46 - 4.25）
C_{avg}（μg/L）	—	—	0.94 （0.86 - 1.03）	7.29 （6.71 - 7.87）
PTF（%）	—	—	116.93 （110.18 - 123.68）	113.93 （103.05 - 124.81 ）
R_{theor}	—	—	3.02 （2.74 - 3.30）	2.87 （2.57 - 3.17）

［5.3.5.4.1 Table 17 を改変］

7)　安全性の結果

各投与群で報告された全ての TEAE 一覧を表 2.7.6.53-9、因果関係を否定できない TEAE 一覧を表 2.7.6.53-10 に示す。

全被験者の有害事象発現率は 60.7%であった（n = 102）。投与群別では、プラセボ群 39%、ルパタジン 10 mg 群 60%、ルパタジン 100 mg 群 87.8%、モキシフロキサシン群 56.1%であった。因果関係の否定できない有害事象発現率は、ルパタジン 10 mg 群 46.7%、ルパタジン 100 mg 群 70.7%、モキシフロキサシン群 48.8%であった。ルパタジン群で比較的多く見られた因果関係の否定できない有害事象は、傾眠［ルパタジン 10 mg 群 33.3%（15 例）、ルパタジン 100 mg 群 53.7%（22 例）、モキシフロキサシン群 14.6%（6 例）］及び頭痛［ルパタジン 10 mg 群 2.2%（1 例）、ルパタジン 100 mg 群 12.2%（5 例）、モキシフロキサシン群 9.8%（4 例）］であった。

有害事象の重症度はほとんどが軽度（臨床的な意義がなく、日常の活動に支障をきたさない程度）であり、中等度の有害事象発現率は、ルパタジン 10 mg 群 8.8%、ルパタジン 100 mg 群 19.5%、モキシフロキサシン群 12.2%であった。

表 2.7.6.53-9　TEAE 一覧

SOC PT	ルパタジン 10 mg n = 45	ルパタジン 100 mg n = 41	モキシフロキサシン n = 41	プラセボ n = 41
血液およびリンパ系障害	1（2.2%）	0（0.0%）	0（0.0%）	1（2.4%）
貧血	1（2.2%）	0（0.0%）	0（0.0%）	1（2.4%）
胃腸障害	2（4.4%）	3（7.3%）	13（31.7%）	3（7.3%）
嘔吐	0（0.0%）	0（0.0%）	3（7.3%）	0（0.0%）
悪心	0（0.0%）	1（2.4%）	8（19.5%）	0（0.0%）
口内乾燥	1（2.2%）	1（2.4%）	2（4.9%）	2（4.9%）
下痢	0（0.0%）	0（0.0%）	1（2.4%）	0（0.0%）
嚥下痛	0（0.0%）	1（2.4%）	1（2.4%）	1（2.4%）
味覚異常	1（2.2%）	0（0.0%）	2（4.9%）	0（0.0%）
一般・全身障害および投与部位の状態	3（6.6%）	1（2.4%）	2（4.9%）	0（0.0%）
発熱	1（2.2%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
無力症	2（4.4%）	1（2.4%）	2（4.9%）	0（0.0%）
筋骨格系および結合組織障害	1（2.2%）	1（2.4%）	0（0.0%）	0（0.0%）
関節痛	1（2.2%）	1（2.4%）	0（0.0%）	0（0.0%）
神経系障害	23（51.1%）	35（85.4%）	18（43.9%）	12（29.3%）
浮動性めまい	1（2.2%）	0（0.0%）	2（4.9%）	0（0.0%）
傾眠	20（44.4%）	27（65.8%）	8（19.5%）	9（22.0%）
頭痛	8（17.8%）	11（26.8%）	10（24.4%）	5（12.2%）
失神	0（0.0%）	1（2.4%）	0（0.0%）	0（0.0%）
感染症および寄生虫症	0（0.0%）	0（0.0%）	1（2.4%）	3（7.3%）
カタル	0（0.0%）	0（0.0%）	1（2.4%）	1（2.4%）
インフルエンザ	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	1（2.4%）
扁桃炎	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	1（2.4%）
生殖系および乳房障害	1（2.2%）	1（2.4%）	1（2.4%）	1（2.4%）
月経困難症	1（2.2%）	1（2.4%）	1（2.4%）	1（2.4%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0（0.0%）	1（2.4%）	0（0.0%）	0（0.0%）
鼻閉	0（0.0%）	1（2.4%）	0（0.0%）	0（0.0%）

MedDRA（Ver. 8.0）

［5.3.5.4.1 Table 18 を改変］

表 2.7.6.53-10　治験薬との因果関係を否定できない TEAE 一覧

SOC PT	ルパタジン 10 mg 群 n = 45	ルパタジン 100 mg 群 n = 41	モキシフロキサシン 群 n = 41
胃腸障害	2 (4.4%)	1 (2.4%)	11 (26.8%)
嘔吐	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.9%)
悪心	0 (0.0%)	1 (2.4%)	8 (19.5%)
口内乾燥	1 (2.2%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
味覚異常	1 (2.2%)	0 (0.0%)	2 (4.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (6.6%)	1 (2.4%)	2 (4.9%)
発熱	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
無力症	2 (4.4%)	1 (2.4%)	2 (4.9%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.2%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
関節痛	1 (2.2%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
神経系障害	17 (37.8%)	28 (68.3%)	12 (29.3%)
浮動性めまい	1 (2.2%)	0 (0.0%)	2 (4.9%)
傾眠	15 (33.3%)	22 (53.7%)	6 (14.6%)
頭痛	1 (2.2%)	5 (12.2%)	4 (9.8%)
失神	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)
鼻閉	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)

MedDRA（Ver. 8.0）

［5.3.5.4.1 Table 19 を改変］

（3） 結論

本治験では健康被験者 160 例にルパタジン 10 及び 100 mg を単回及び反復経口投与（定常状態）したときの心電図への影響を評価した。モキシフロキサシンは陽性対照として用いた。分析感度は、時間平均したベースラインからの平均変化量をプラセボの結果（5～10 msec）で補正した値とした。

PR、QRS 又は QTcI の結果から、房室伝導、脱分極又は心室再分極に対する影響は認められなかった。ルパタジン 10 mg では、心拍数への影響を示す所見は認められなかったものの、ルパタジン 100 mg（10 倍量）投与では 5～10 bpm の増加が認められた。また、臨床的に意義のある形態的変化は認められなかった。

モキシフロキサシン単回投与後の Day 1 及び 5 の 90%信頼区間上限値は投与後 1～4 時間でピーク（6～17 msec）に達し、平均値は約 10 msec であった。

ルパタジン 10 mg 及び 100 mg 群を投与したときに最もプラセボとの差が大きかった、同時刻の QTcI の平均値（プラセボ補正）の 90%信頼区間上限値が 10 msec を超えた被験者はなかった。治験期間中、重篤又は未知の有害事象は見られなかった。ルパタジン 10 又は 100 mg/day を投与したとき QTcI の延長は認められなかった。

2.7.6.54 中等度から重度のPAR患者にルパタジン10 mgを投与したときの長期安全性及び忍容性を評価する、1箇月間の二重盲検期に継続した6箇月間（最大12箇月）の非盲検継続投与試験（試験番号IC01RUP/IV/[redacted]、資料番号5.3.5.4.2、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	中等度から重度の通年性アレルギー性鼻炎患者にルパタジン10 mgを投与したときの長期安全性及び忍容性を評価する、1箇月間の二重盲検期に継続した6箇月間（最大12箇月）の非盲検継続投与試験
試験番号	IC01RUP/IV/[redacted]
目的	主要目的： 中等度から重度のPAR患者にルパタジンを投与したときの長期安全性及び忍容性を評価する。 副次目的： 症状軽減及びルパタジンによる患者のQOLへの影響を指標として、ルパタジンの有効性を評価する。
試験デザイン	二重盲検期：IV相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 非盲検期：多施設共同、非盲検、長期
患者数	計画時：316例 無作為化／安全性解析：320例 解析時： ITT解析：313例 6箇月の安全性解析：294例 12箇月の安全性解析：92例 PP解析：280例
対象患者	選択基準 ・ 12歳超の男女 ・ 本試験への組入れ前に、中等度から重度のPARの12箇月以上の既往を有する患者（花粉及びカビに対するアレルギーを有する患者については、臨床的に関連のある症状が見られない限りは組入れ可能） ・ 鼻炎の原因となるアレルゲンに対する皮膚プリックテストの結果が陽性であった患者。組入れ日前12箇月間にプリックテストの結果が陽性であった患者を除いて、組入れ日にプリックテストを実施した。なお、認められた膨疹の直径が陰性対照と比較して3 mm以上大きい場合に、上記アレルゲンに対するプリックテストの結果が陽性と判断した。

	・ Visit 1 までの 7 日間のうち、最低 3 日間、以下の総鼻症状スコアが 5 以上であった患者(ただし､連続した日でなくて可)。 - 鼻症状：くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感 - 各症状のスコア 0 = 症状がなく、正常の状態 1 = 不快のない、一時的な軽度な症状 2 = 中等度で、頻回かつ不快な症状 3 = 重度かつ持続的な症状で、睡眠や仕事の障害となる症状 1 週間後、最低 3 日間のスコアが 5 以下であった場合、評価期間を 1 週間延長した。この場合、ベースライン時の他の評価項目の再測定は不要とした。 ・ 必要な回数の来院が可能な患者 ・ 文書による同意が得られた患者。未成年者（12～18 歳）から同意を得る場合は、両親又は法的保護者からも文書による同意を得ることとした。 ・ 妊娠可能な女性の場合、組入れ時の妊娠検査が陰性であり、適切な避妊法を、治験期間を通して使用できる患者 ・ QTcI が、男性では 450 msec 未満、女性では 470 msec 未満及び心電図で臨床的に重要な異常がない患者。心律動の異常、毎分 45 回未満の徐脈又は心血管疾患の既往のない患者 ・ 通年性のアレルゲンに対する減感作療法を受けた患者については、二重盲検期の投与スケジュールに影響しない限りは組入れ可能とした。 ・ 必要時に気管支拡張薬で治療している軽度の間歇型喘息患者及びステロイド製剤（ブデソニド又はベクロメタゾン）800 µg/day 以下の吸入又はフルチカゾン 500 µg/day 以下により治療している持続型喘息患者については、二重盲検期への組入れ可能とした。 除外基準 ・ 血管運動性鼻炎、感染性鼻炎、薬剤誘発性鼻炎等の非 AR を有する患者 ・ 季節性の花粉及びカビ感作性の AR を有する患者 ・ プリックテストの結果が陰性の患者 ・ 治験責任医師の診断基準で、著明な鼻茸、又は顕著な鼻中隔弯曲が認められた患者 ・ ピペラジン系薬剤（セチリジン、ヒドロキシジン等）又はピ

	ペリジン系薬剤（ロラタジン等）、治験薬と構造的に類似した化合物、又は治験薬の添加物に過敏症の既往を有する者 · 下記の治療のウォッシュアウト期間を適切に終了できなかった患者： - 全身性、経口又は局所（点鼻又は点眼）ステロイド製剤（4 週間） - クロモグリク酸ナトリウム又はネドクロミル（2 週間） - 点鼻及び全身性の鼻閉治療薬（3 日間） - 全身及び局所（点鼻又は点眼）の抗ヒスタミン薬（3 日間） - 第一世代抗ヒスタミン薬（10 日間）及びアステミゾール（4 週間） - CYP3A4 を阻害し、心電図　QTcI 延長のリスクを増大させるおそれのある薬剤［例：マクロライド系抗生物質、抗真菌薬（2 週間）、抗うつ薬（4 週間）］ - ケトチフェン（4 週間）、臭化イプラトロピウム（4 日間） · 治療効果に影響する可能性のある重度の合併症があると治験責任医師等が判断した患者 · 治験責任医師等との意思疎通及び／又は本治験の遵守の妨げとなる認知障害若しくは個人、家族又は社会的状況がある患者 · 基準値に照らして下記の臨床検査項目に異常が認められ、治験責任医師等により臨床的に重要な異常と判断された患者： 血液学的検査：総血球数及び血球百分率 血液生化学検査：血糖、電解質（Na、K、Cl）、AST、ALT、γ-GTP、総ビリルビン、ALP、総タンパク、尿素、クレアチニン、総コレステロール、トリグリセリド、CPK · 妊婦又は授乳婦 · 組入れ前 3 箇月以内に、他の臨床試験に参加していた患者
治験薬及び投与方法	ルパタジン（以下特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基を示す） 剤型：10 mg 錠（フマル酸塩として 12.8 mg） 投与経路：経口投与 投与方法：ルパタジン 10 mg を 1 日 1 回投与 ロット番号：0102、0202、0303、0403 プラセボ（ラクトース） 剤型：錠剤 投与経路：経口投与

	投与方法：プラセボを 1 日 1 回投与 ロットチ番号：0102、0202、0303、0403
試験方法	試験計画を表 2.7.6.54-1 に示す。 本治験は二重盲検期と非盲検期で構成された。二重盲検期では、患者をルパタジン 10 mg 又はプラセボのいずれかに 2：1 の比で無作為に割り付け、1 日 1 回経口投与した。非盲検期では、ルパタジン 10 mg を 1 日 1 回経口投与した。
投与期間	二重盲検期：4 週間 非盲検期：5 箇月（二重盲検期がプラセボ群の場合は 6 箇月）及び／又は 11 箇月（二重盲検期がプラセボ群の場合は 12 箇月）
評価項目及び評価方法	主要評価項目（安全性） 6～12 箇月時点における有害事象（発現頻度及び重症度）、臨床検査値の重要な変化、心電図（QT 及び QTcB 値の評価）及び身体所見 評価項目（有効性） Day 1～28 に、被験者は夜（就寝前）、以下の症状の重症度を患者日誌に記録することとした。 ・鼻症状：鼻汁、くしゃみ、鼻閉、鼻内そう痒感 ・鼻以外の症状：眼のかゆみ 被験者は、以下の基準に従って過去 24 時間の各症状を評価した。 0 = 症状がなく、正常の状態 1 = 不快のない、一時的な軽い症状 2 = 中等度で、頻回かつ不快な症状 3 = 重度かつ持続的な症状で、睡眠や仕事の障害となる症状 患者及び医師の全般的印象は以下の基準に従って評価した。 0 = 重症度の上昇 1 = 重症度の変化なし 2 = 重症度の改善 3 = 意義のある改善 4 = 顕著な改善又は症状の消失 副次評価項目として、ルパタジンを 1 日 1 回 28 日間投与したときの有効性を検討した。 · 二重盲検期中の Pdmax1 · 二重盲検期中の Pdmax0 · DSSmax

	· DSS · TSS · DTSSmax · CSS · TCSS · 患者及び医師の全般的印象 · QOL は RQLQ により評価した。
解析方法	症例数の設計： アレルギー性鼻炎結膜炎治療薬の臨床開発に関するガイドライン（Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis）及び ICH ガイドラインに基づいて、ルパタジンの長期安全性を検討するため、症例数を 6 箇月の非盲検期に 300 例、1 年間の非盲検期に 100 例とした。最初の 6 箇月間の脱落率を 5%と仮定したとき、症例数は 316 例となった。 解析方法： 安全性の解析は安全性解析対象集団、6 箇月の安全性解析対象集団及び 12 箇月の安全性解析対象集団で実施した。有効性の解析は ITT 及び PP 解析対象集団で実施した。 主要評価項目（安全性） 有害事象は、MedDRA（ver. 6）でコーディングし、SOC、PT、LLT により記述した。1 件以上の有害事象を発現した患者数をそれぞれの発現率と共に SOC、PT 及び LLT 別に集計した。因果関係及び重症度別の被験者数も同様に集計した。臨床検査値及び身体所見は、正常値及び異常値別に被験者数を集計した。心電図パラメーターは、要約統計量及びベースラインからの変化量を算出した。QTc パラメーターについては、ベースラインからの変化量をカテゴリごとに集計した。 副次評価項目 主解析： ANOVA を用いて、投与 4 週間の TSS のベースラインからの変化量について群間比較した。 副次解析： 他の副次評価項目についても主解析と同様に解析した。カテゴリ変数については、カイ二乗検定を用いた。また、条件を満たしていない場合には、Fischer の直接確率検定を用いた。

	QOL は、RQLQ の各項目及び全項目の平均スコア及び変化量を算出した。
試験実施施設	1 施設（スペイン）
試験実施期間	最初の患者の組入れ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の患者の完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.54-1 試験計画（1/3）

Schedule of the double-blind phase:

VISITS	V_0	V_1		V_2		V_3
Study days	(-7,-1)	0	1-13	14 ± 3	14-27	28 ± 3
Case history	X					
Patient receives pre-selection diary	X					
Verification of pre-selection diary		X				
Signing of informed consent	X					
Physical examination	X					X
Demographic data	X					
Prick test （if appropriate）	X					
Quality of life assessment	X	X		X		X
Laboratory tests （including pregnancy test[a]）	X					
Assessment of symptoms		X		X		X
Revision of· inclusion and non-inclusion criteria	X	X				
Delivery of medication and start of the treatment		X		X		X
ECG[b]	X					X
Investigator and patient assess efficacy				X		X
Recording AEs/concomitant medication/diary				X		X

Self-assessment diary:

Patient records symptoms		X	X	X	X	
Patient records AEs		X	X	X	X	

In V2 and V3, a deviation of （±/-3 days） days from predetermined interval was accepted.

a：Only women of childbearing age.

b：It was recommended that the ECG to be made approximately 2 hours after the administration of the medication to coincide with the t_{max} value of the drug.

表 2.7.6.54-1 試験計画（2/3）

Schedule of the open phase （those patients with active treatment during the blind phase）

VISITS	V_4	V_5	V_6	V_7	V_8
Controls of the study （months）	2	3	4	5	6
Physical examination					X
Laboratory tests （including pregnancy test）[a]		X			X
ECG[b]	X		X		X
Assessment of quality of life	X	X	X	X	X
Patients receive medication	X	X	X	X	
Recording AEs/concomitant medication/diary	X	X	X	X	X

VSITS （EXTENSION OF STUDY）	V_9	V_{10}
Controls of the study （months）	9	12
Signing informed consent again	X	
Physical examination		X
Laboratory tests （including pregnancy test）[a]		X
ECG	X	X
Assessment of quality of life	X	X
Patients receive medication	X	
Recording AEs/concomitant medication/diary	X	X

Schedule of the open phase （those patients with placebo treatment during the blind phase）

VSITS	V_4	V_5	V_6	V_7	V_8	V_9
Controls of the study （months）	2	3	4	5	6	7
Physical examination						X
Laboratory tests （including pregnancy tests[a]）			X			X
ECG	X		X			X
Assessment of quality of life	X	X	X	X	X	X
Patients receive medication	X	X	X	X	X	
Recording AEs/concomitant medication/diary	X	X	X	X	X	X

表 2.7.6.54-1　試験計画（3/3）

VISITS　（EXTENSION OF STUDY）	V_{10}	V_{11}
Controls of the study　（months）	10	13
Signature of a new informed consent	X	
Physical examination		X
Laboratory tests　（including pregnancy test[a]）		X
ECG	X	X
Assessment of quality of life	X	X
Patients receive medication	X	
Recording AEs/concomitant medication/diary	X	X

a：Only women of childbearing age.

b：It was recommended that the ECG to be made approximately two hours after the administration of the medication to coincide with the tmax value of the drug.

［5.3.5.4.2：9.5.1 項 Table を改変］

（2） 結果

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.54-1 に示す。

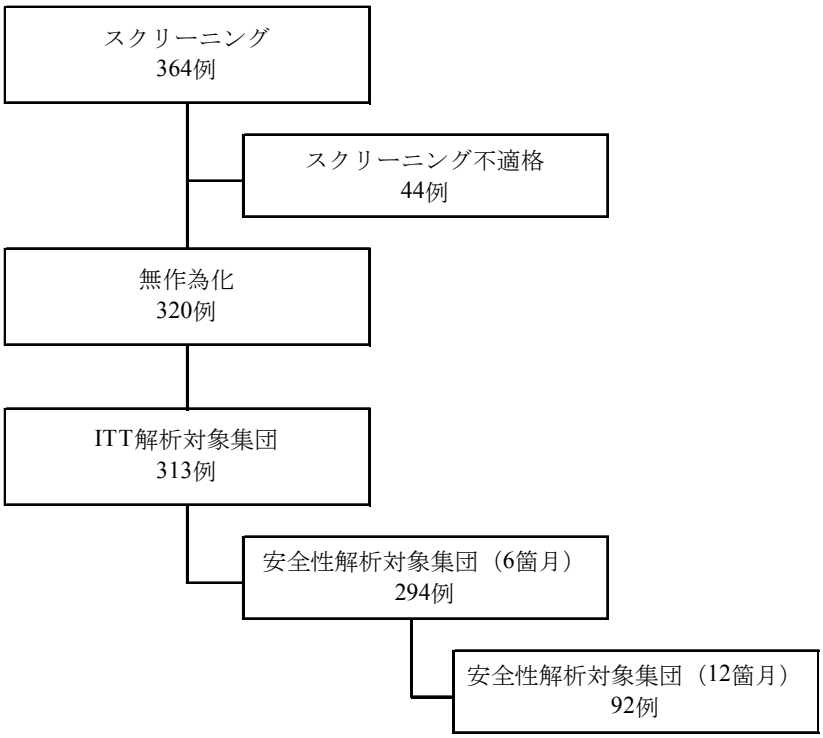


図 2.7.6.54-1 被験者の内訳

［5.3.5.4.2 Fig. 1 を改変］

2） 治験実施計画書からの逸脱

ITT 解析対象集団 313 例（プラセボ群 104 例、ルパタジン群 209 例）中、以下に該当した患者を除外し、280 例（プラセボ群 91 例、ルパタジン群 189 例）を PP 解析対象集団とした。

- 中止（効果不十分又は有害事象以外の理由）
- 投薬過誤
- 不遵守
- 無作為化後に治験実施計画書の選択基準に合致しない、又は選択除外基準に抵触した
- 患者日誌の未記入（ベースライン後の有効性評価の未実施）
- 規定来院日からの逸脱
- 来院の未実施［既定来院の未実施（追跡調査の未実施）］
- 無作為化後の治験薬の未投与
- 患者日誌の不完全な記入：各投与期間の 3 日以上の未記入

3） 人口統計学的及び他のベースライン時の特性

本治験に組み入れられた 320 例のうち、107 例がプラセボ群、213 例がルパタジン群に割り付けられた（表 2.7.6.54-2 参照）。男性患者は 185 例（57.8%）、女性患者は 135 例（42.2%）であった。

年齢（平均値 ± 標準偏差）は 28.76 ± 10.85 歳であり、25 例は 18 歳未満であった。ITT 及び PP 解析対象集団のベースライン時の人口統計学的特性について、両群間に有意差はなかった。

表 2.7.6.54-2 人口統計学的特性（無作為化集団）

		プラセボ	ルパタジン	全体	p 値
年齢	平均値（標準偏差）	28.64 (10.66)	28.82 (10.97)	28.76 (10.85)	0.7735[a]
	最小値	14.00	12.00	12.00	
	最大値	65.00	68.00	68.00	
	第 1 四分位	20.00	21.00	21.00	
	中央値	26.00	26.00	26.00	
	第 3 四分位	33.00	33.00	33.00	
	例数	107	213	320	
	欠測数	0	0	0	
体重	平均値（標準偏差）	67.1 (13.87)	68.52 (16.28)	68.05 (15.51)	0.4399[a]
	最小値	39.20	33.00	33.00	
	最大値	103.00	140.00	140.00	
	第 1 四分位	55.00	58.00	56.90	
	中央値	66.00	65.00	65.00	
	第 3 四分位	79.00	78.00	78.00	
	例数	107	213	320	
	欠測数	0	0	0	
身長	平均値（標準偏差）	166.55 (9.98)	167.14 (9.96)	166.94 (9.96)	0.6153[a]
	最小値	149.00	135.00	135.00	
	最大値	190.00	197.00	197.00	
	第 1 四分位	159.00	160.00	160.00	
	中央値	166.00	168.00	168.00	
	第 3 四分位	174.00	174.00	174.00	
	例数	107	213	320	
	欠測数	0	0	0	
性別					0.4511[b]
女性	例数 (%)	42 (39.25)	93 (43.66)	135 (42.19)	
男性	例数 (%)	65 (60.75)	120 (56.34)	185 (57.81)	
人種					0.2600[c]
白人	例数 (%)	105 (98.13)	212 (99.53)	317 (99.06)	
白人以外	例数 (%)	2 (1.87)	1 (0.47)	3 (0.94)	
全体	例数 (%)	107 (100.00)	213 (100.00)	320 (100.00)	

a：ANOVA 検定、b：カイ二乗検定、c：Fischer の直接確立検定

［5.3.5.4.2 Table 3 を改変］

全ての解析対象集団のベースライン時の NSS、NNSS 及び TSS について、投与群間に有意差はなかった（表 2.7.6.54-3、表 2.7.6.54-4 及び表 2.7.6.54-5 参照）。

表 2.7.6.54-3 ベースライン時の NSS（ITT 解析対象集団）

		プラセボ	ルパタジン	全体	p 値
鼻汁	平均値（標準偏差）	2.08 （0.65）	2.05 （0.74）	2.06 （0.71）	0.6807
	最小値	0.33	0.00	0.00	
	最大値	3.00	3.00	3.00	
	例数	104	208	312	
くしゃみ	平均値（標準偏差）	1.79 （0.78）	1.80 （0.77）	1.79 （0.77）	0.9640
	最小値	0.33	0.00	0.00	
	最大値	3.00	3.00	3.00	
	例数	104	209	313	
鼻閉	平均値（標準偏差）	1.99 （0.82）	2.05 （0.79）	2.03 （0.80）	0.5705
	最小値	0.00	0.00	0.00	
	最大値	3.00	3.00	3.00	
	例数	104	209	313	
鼻内そう痒感	平均値（標準偏差）	1.74 （0.78）	1.75 （0.77）	1.75 （0.77）	0.8802
	最小値	0.00	0.00	0.00	
	最大値	3.00	3.00	3.00	
	例数	104	209	313	
総鼻症状スコア	平均値（標準偏差）	7.61 （1.78）	7.63 （1.89）	7.62 （1.85）	0.9191
	最小値	5.00	5.00	5.00	
	最大値	12.00	12.00	12.00	
	例数	104	209	313	

ANOVA 検定

［5.3.5.4.2 Table 5 を改変］

表 2.7.6.54-4 ベースライン時の NNSS（ITT 解析対象集団）

		プラセボ	ルパタジン	全体	p 値
眼のかゆみ	平均値（標準偏差）	1.24 （0.97）	1.22 （0.93）	1.23 （0.94）	0.9054
	最小値	0.00	0.00	0.00	－
	最大値	3.00	3.00	3.00	－
	例数	102	206	308	－

ANOVA 検定

［5.3.5.4.2 Table 6 を改変］

表 2.7.6.54-5　ベースライン時の総鼻症状スコア及び鼻以外の症状の合計スコア（ITT 解析対象集団）

		プラセボ	ルパタジン	全体
平均 TSS	平均値（標準偏差）	8.82　（2.43）	2　（2.45）	8.83　（2.44）
	最小値	5.00	5.00	5.00
	最大値	15.00	15.00	15.00
	例数	104	209	313
p 値		0.4941	－	－

ANOVA 検定

［5.3.5.4.2 Table 7 を改変］

4）　安全性の結果

①　治験薬が投与された症例数、期間及び用量

6 箇月の期間中にルパタジン投与を受けた被験者は 294 例、12 箇月の期間中にルパタジン投与を受けた被験者は 92 例であった（表 2.7.6.54-6 参照）。

表 2.7.6.54-6　治験薬の曝露状況

日数	6 箇月（日）	1 年（日）
平均値	172.13	351.72
標準偏差	31.05	57.61
最小値	18.00	184.00
最大値	214.00	445.00
第 1 四分位	167.00	343.00
中央値	179.00	369.50
第 3 四分位	189.00	380.00
例数（例）	294	92
欠測数（例）	70	272

［5.3.5.4.2 Table 30 を改変］

ルパタジンの投与中に有害事象により投与中止に至った被験者はいなかった。

②　有害事象

二重盲検期（Day 1～28）において、治験責任医師等によって因果関係が否定できないと判断された有害事象を 1 件以上発現した被験者はルパタジン群では 13.6%、プラセボ群では 6.5%であった。因果関係の否定できない主な有害事象は、傾眠（ルパタジン群 5.6%、プラセボ群 2.8%、以下同順）、頭痛（4.7%、1.9%）、口内乾燥（1.4%、0%）及び疲労（1.4%、0%）であった。

ルパタジンを 6 箇月及び 12 箇月間投与したときの因果関係の否定できない有害事象の発現率はいずれも低かった。1～6 箇月の因果関係の否定できない有害事象（PT 3 例以上で発現）は咳嗽（1.0%）、無力症（1.0%）、疲労（1.4%）、頭痛（5.4%）、傾眠（5.1%）及び口内乾燥（1.4%）であった。1～12 箇月の因果関係の否定できない有害事象の発現率は 1.1%～5.4%であり、5.4%は傾眠であった。

因果関係の否定できない重篤な有害事象は 1 例（無症候性の CPK、AST 及び ALT 増加）に認められた。当該被験者はベースライン時の CPK が高値であり、本治験に誤って組み入れられ、治験期間を通して CPK 異常が認められた。ミオパチーの可能性は否定された。

表 2.7.6.54-7 TEAE 一覧（PT 3 例以上で発現）（1～6 箇月）（1/2）

SOC PT	例数	%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	96	32.65
喘息 NOS	8	2.72
咽喉頭痛	17	5.78
咽喉刺激感	6	2.04
鼻咽頭炎	13	4.42
呼吸困難	5	1.70
鼻閉	15	5.10
鼻炎 NOS	11	3.74
鼻漏	5	1.70
咳嗽	13	4.42
鼻道刺激感	4	1.36
気管支痙攣 NOS	3	1.02
カタル	25	8.50
くしゃみ	5	1.70
喘鳴	3	1.02
消化不良	5	1.70
胃腸障害	53	18.03
上腹部痛	6	2.04
嘔吐 NOS	4	1.36
下痢 NOS	9	3.06
口内乾燥	5	1.70
嚥下痛	9	3.06
歯痛	4	1.36
腹痛 NOS	8	2.72
消化不良	5	1.70
感染症および寄生虫症	62	21.09
鼻咽頭炎	13	4.42
咽頭炎	3	1.02
胃腸炎 NOS	4	1.36
単純ヘルペス	4	1.36
インフルエンザ	8	2.72
歯膿瘍	4	1.36
耳感染 NOS	3	1.02

表 2.7.6.54-7　TEAE 一覧（PT 3 例以上で発現）（1～6 箇月）（2/2）

SOC PT	例数	%
扁桃炎	15	5.10
筋骨格系および結合組織障害	35	11.90
関節痛	5	1.70
背部痛	9	3.06
筋肉痛	6	2.04
頚部痛	7	2.38
皮膚および皮下組織障害	15	5.10
発疹 NOS	3	1.02
そう痒症	3	1.02
一般・全身障害および投与部位の状態	37	12.59
インフルエンザ様疾患	12	4.08
疲労	12	4.08
無力症	3	1.02
倦怠感	4	1.36
発熱	6	2.04
口渇	3	1.02
神経系障害	125	42.52
浮動性めまい	10	3.40
頭痛	105	35.71
傾眠	28	9.52
臨床検査	11	3.74
血中 CPK 増加	3	1.02
体重増加	3	1.02
眼障害	14	4.76
流涙増加	3	1.02
眼そう痒症	5	1.70
生殖系および乳房障害	20	6.80
月経困難症	15	5.10
精神障害	8	2.72
不安	4	1.36
耳および迷路障害	7	2.38
耳痛	3	1.02
外科および内科処置	7	2.38
抜歯 NOS	3	1.02
免疫系障害	7	2.38
喘息 NOS	3	1.02

［5.3.5.4.2 Table 37 を改変］

表 2.7.6.54-8 治験薬との因果関係が否定できない TEAE 一覧（PT 3 例以上で発現）（1～6 箇月）

SOC PT	例数	%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	2.72
咳嗽	3	1.02
一般・全身障害および投与部位の状態	10	3.40
無力症	3	1.02
疲労	4	1.36
神経系障害	29	9.86
頭痛	16	5.44
傾眠	15	5.10
胃腸障害	6	2.04
口内乾燥	4	136

[5.3.5.4.2 Table 38 を改変]

表 2.7.6.54-9 TEAE 一覧（PT 3 例以上で発現）（1～12 箇月）

SOC PT	例数	%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26	28.26
喘息 NOS	3	3.26
咳嗽	4	4.35
カタル	8	8.70
咽喉痛	7	7.61
感染症および寄生虫症	18	19.57
インフルエンザ	4	4.35
鼻咽頭炎	4	4.35
扁桃炎	3	3.26
筋骨格系および結合組織障害	16	17.39
関節痛	3	3.26
背部痛	6	6.52
筋肉痛	3	3.26
胃腸障害	12	13.04
腹痛 NOS	4	4.35
口内乾燥	3	3.26
消化不良	3	3.26
歯痛	3	3.26
一般・全身障害および投与部位の状態	13	14.13
インフルエンザ様疾患	6	6.52
神経系障害	41	44.57
頭痛	36	39.13
傾眠	11	11.96
生殖系および乳房障害	4	4.35
月経困難症	4	4.35

[5.3.5.4.2 Table 39 を改変]

表 2.7.6.54-10　治験薬との因果関係が否定できない TEAE（PT 3 例以上で発現）（1～12 箇月）

SOC PT	例数	%
神経系障害	6	6.52
傾眠	5	5.43

［5.3.5.4.2 Table 40 を改変］

③　臨床的に意義のある臨床検査値の変動

重篤な有害事象として報告された臨床検査値異常が 1 例（被験者番号 87）に認められた（無症候性の CPK、AST 及び ALT 増加）。被験者番号 109 の CPK 増加（255.00 UI/L）については、無症候性で正常値上限の 2 倍未満であったため臨床的に意義のある異常かどうか疑わしかった。被験者番号 367 の CPK 増加は、正常値上限の 2 倍よりもわずかに上昇したが、無症候性で治験終了時に正常値に回復した。被験者番号 224 の CPK 増加は無症候性であったものの、正常値上限の 5 倍を超え臨床的に意義があると考えられた。当該被験者の最終的な CPK 値は得られなかった。

被験者番号 113 では、visit 5 のトリグリセリドが 347 mg/dL であったが、最終来院時に正常範囲内に回復した。

被験者番号 346（プラセボ群）は、Visit 9（Month 7）に妊娠による β-HCG 上昇が認められた。40 週で出産し、出生時体重は 3.70 kg であり、先天異常は見られなかった。

④　心電図

QTcB は全ての被験者で 470 msec 超であった。QTcB が 60 msec 以上上昇した被験者はいなかった。重篤な不整脈の所見は認められなかった。

⑤　身体所見

二重盲検期の身体所見において、臨床的に意義のある異常は、ルパタジン群、プラセボ群で、それぞれ 0.0%（0/213 例）、4.7%（5/107 例）であった。非盲検期では、臨床的に意義のある異常は、1 箇月、6 箇月、12 箇月間で、それぞれ 0.5%（1/199 例）、0.4%（1/272 例）、0.0%（0/91 例）であった。臨床的に意義のある異常一覧を表 2.7.6.54-11 に示す。

表 2.7.6.54-11　身体所見の臨床的に意義のある異常

被験者番号	Visit	所見
8	0/3	吸気終末時の喘鳴
64	3	鼻甲介の浮腫、蒼白
88	3	浮腫、水溶性鼻汁
176	3	血圧（150/100 mmHg）
185	0/3	鼻甲介の高度の浮腫
203	9	左半胸郭内の肝臓病後の残存病変
243	0	鼻の浮腫
309	0	鼻甲介の浮腫、蒼白
317	0	咽頭扁桃炎

［5.3.5.4.2 List 3 を改変］

5)　有効性の結果

①　TSS

TSS のベースラインからの変化量を表 2.7.6.54-12 に示す。

TSS のベースラインから 4 週間の平均変化量はルパタジン群では-2.97、プラセボ群では-2.56 であった（p = 0.217）。両群の平均値の差は 1 及び 2 週間で有意に大きかった。1 週間はプラセボ群が-2.04 であったのに対し、ルパタジン群は-2.75 であり（p = 0.022）、2 週間はプラセボ群が-2.27 であったのに対し、ルパタジン群は-2.94 であった（p = 0.041）。

表 2.7.6.54-12　TSS のベースラインからの変化量（ITT 解析対象集団）

期間	プラセボ		ルパタジン		p 値
	平均値	平均変化率	平均値	平均変化率	
ベースライン（Day 1）	8.82	―	8.83	―	―
4 週間	-2.56	-29.02	-2.97	-33.64	0.2165
1 週間	-2.04	-23.13	-2.75	-31.14	0.0221
1～14 日	-2.27	-25.74	-2.94	-33.30	0.0407
1～21 日	-2.42	-27.44	-2.96	-33.52	0.1032

[5.3.5.4.2 Table 10 を改変]

②　DSS

鼻汁、くしゃみ、鼻閉、鼻内そう痒感、眼のかゆみスコアのベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.7.6.54-13、表 2.7.6.54-14、表 2.7.6.54-15、表 2.7.6.54-16 及び表 2.7.6.54-17 に示す。

各症状について解析した結果、4 週間のくしゃみにおいて有意差が認められた（プラセボ群-0.51、ルパタジン群-0.74、p = 0.009）。有効性パラメーターにおけるルパタジン 10 mg の優越性は治験来院期間中、継続した。

表 2.7.6.54-13　鼻汁スコアのベースラインからの変化量（ITT 解析対象集団）

期間	プラセボ		ルパタジン		p 値
	平均値	平均変化率	平均値	平均変化率	
ベースライン（Day 1）	2.08	―	2.05	―	―
4 週間	-0.53	-25.48	-0.56	-27.32	0.7811

[5.3.5.4.2 Table 11 を改変]

表 2.7.6.54-14　くしゃみスコアのベースラインからの変化量（ITT 解析対象集団）

期間	プラセボ		ルパタジン		p 値
	平均値	平均変化率	平均値	平均変化率	
ベースライン（Day 1）	1.79	―	1.8	―	―
4 週間	-0.51	-28.49	-0.74	-41.11	0.0089

[5.3.5.4.2 Table 12 を改変]

表 2.7.6.54-15　鼻閉スコアのベースラインからの変化量（ITT 解析対象集団）

期間	プラセボ		ルパタジン		p 値
	平均値	平均変化率	平均値	平均変化率	
ベースライン（Day 1）	1.99	―	2.05	―	―
4 週間	-0.5	-25.13	-0.43	-20.98	0.4296

［5.3.5.4.2 Table 13 を改変］

表 2.7.6.54-16　鼻内そう痒感スコアのベースラインからの変化量（ITT 解析対象集団）

期間	プラセボ		ルパタジン		p 値
	平均値	平均変化率	平均値	平均変化率	
ベースライン（Day 1）	1.74	―	1.75	―	―
4 週間	-0.61	-35.06	-0.75	-42.86	0.1409

［5.3.5.4.2 Table 14 を改変］

表 2.7.6.54-17　眼のかゆみスコアのベースラインからの変化量（ITT 解析対象集団）

期間	プラセボ		ルパタジン		p 値
	平均値	平均変化率	平均値	平均変化率	
ベースライン（Day 1）	1.24	―	1.22	―	―
4 週間	-0.4	-32.26	-0.47	-38.52	0.4201

［5.3.5.4.2 Table 15 を改変］

③　Pdmax1

4 週間の Pdmax1 を表 2.7.6.54-18 に示す。

Pdmax1 は治験来院期間を通して投与群間で同様であった。

表 2.7.6.54-18　4 週間の Pdmax1　（%）　（ITT 解析対象集団）

		プラセボ	ルパタジン	全体
Pdmax1	平均値（標準偏差）	0.28　（0.31）	0.28　（0.32）	0.28　（0.31）
	例数	104	209	313
p 値		0.8567		

ANOVA 検定

［5.3.5.4.2 Table 16 を改変］

④　Pdmax0

4 週間の Pdmax0 を表 2.7.6.54-19 に示す。

ルパタジン及びプラセボ群共に、Pdmax0 は治験日数の 3%であった。1 週時及び 2 週時を個別に解析した場合においても大きな変化はなかった。

表 2.7.6.54-19　4 週間の Pdmax0 （%）　（ITT 解析対象集団）

		プラセボ群	ルパタジン群	全体
Pdmax0	平均値（標準偏差）	0.03　（0.12）	0.03　（0.11）	0.03　（0.11）
	例数	104	209	313
p 値		0.9446		

ANOVA 検定

［5.3.5.4.2 Table 17 を改変］

⑤　DSSmax

鼻汁、鼻内そう痒感、鼻閉、くしゃみ及び眼のかゆみの DSSmax をそれぞれ表 2.7.6.54-20、表 2.7.6.54-21、表 2.7.6.54-22、表 2.7.6.54-23 及び表 2.7.6.54-24 に示す。

ルパタジンの鼻内そう痒感（p = 0.002）、くしゃみ（p = 0.031）及び眼症状（p = 0.002）の DSSmax はプラセボと比較して有意に低かった。

表 2.7.6.54-20　鼻汁の DSSmax（ITT 解析対象集団）

		プラセボ群	ルパタジン群	全体
鼻汁	平均値（標準偏差）	2.59　（0.63）	2.49　（0.68）	2.52　（0.66）
	例数	104	208	312
p 値		0.2206		

ANOVA 検定

［5.3.5.4.2 Table 18 を改変］

表 2.7.6.54-21　鼻内そう痒感の DSSmax（ITT 解析対象集団）

		プラセボ群	ルパタジン群	全体
鼻内そう痒感	平均値（標準偏差）	2.27　（0.88）	1.94　（0.86）	2.05　（0.88）
	例数	104	209	313
p 値		0.0017		

ANOVA 検定

［5.3.5.4.2 Table 19 を改変］

表 2.7.6.54-22　鼻閉の DSSmax（ITT 解析対象集団）

		プラセボ群	ルパタジン群	全体
鼻閉	平均値（標準偏差）	2.47　（0.79）	2.52　（0.71）	2.50　（0.73）
	例数	104	209	313
p 値		0.5938		

ANOVA 検定

［5.3.5.4.2 Table 20 を改変］

表 2.7.6.54-23　くしゃみの DSSmax（ITT 解析対象集団）

		プラセボ群	ルパタジン群	全体
くしゃみ	平均値（標準偏差）	2.31　(0.76)	2.11　(0.80)	2.18　(0.79)
	例数	104	209	313
p 値		0.0305		

ANOVA 検定

［5.3.5.4.2 Table 21 を改変］

表 2.7.6.54-24　眼のかゆみの DSSmax（ITT 解析対象集団）

		プラセボ群	ルパタジン群	全体
眼のかゆみ	平均値（標準偏差）	2.01　(0.93)	1.62　(1.04)	1.75　(1.02)
	例数	104	209	313
p 値		0.0016		

ANOVA 検定

［5.3.5.4.2 Table 22 を改変］

⑥　DTSSmax

DTSSmax を表 2.7.6.54-25 に示す。

総症状（鼻症状及び鼻以外の症状）について、ルパタジンの Day 28 の DTSSmax はプラセボと比較して有意に低かった。DTSSmax（平均値 ± 標準偏差）は、プラセボ群では 10.77 ± 3.10、ルパタジン群では 9.57 ± 3.18 であった（p = 0.002）。

表 2.7.6.54-25　DTSSmax（ITT 解析対象集団）

		プラセボ群	ルパタジン群	全体
DTSSmax	平均値（標準偏差）	10.77　(3.10)	9.57　(3.18)	9.97　(3.20)
	例数	104	209	313
p 値		0.0017		

ANOVA 検定

［5.3.5.4.2 Table 23 を改変］

⑦　TCSS

Visit 2（Day 14）及び Visit 3（Day 28）の TCSS をそれぞれ表 2.7.6.54-26 及び表 2.7.6.54-27 に示す。

Visit 2（Day 14）及び Visit 3（Day 28）の TCSS について、有意差はなかった（Visit 2：プラセボ群 6.30 ± 3.45、ルパタジン群 5.61 ± 3.51、p = 0.103、Visit 3：6.12 ± 4.28、5.99 ± 3.98、p = 0.791）。

表 2.7.6.54-26　Visit 2（Day 14）の TCSS（ITT 解析対象集団）

		プラセボ群	ルパタジン群
TCSS	平均値（標準偏差）	6.30　（3.45）	5.61　（3.51）
	例数	104	209
p 値		0.1026	

ANOVA 検定

［5.3.5.4.2 Table 24 を改変］

表 2.7.6.54-27　Visit 3（Day 28）の TCSS（ITT 解析対象集団）

		プラセボ群	ルパタジン群	全体
TCSS	平均値（標準偏差）	6.12　（4.28）	5.99　（3.98）	6.03　（4.07）
	例数	104	208	312
p 値		0.7912		

ANOVA 検定

［5.3.5.4.2 Table 25 を改変］

⑧　全般的印象

ITT 解析対象集団において、2 週目（Visit 2：Day 14）の医師の全般的印象では、ルパタジン群はプラセボと比較して有意差はなかった。

患者の全般的印象では、ルパタジン群はプラセボと比較して有意差はなかった。

⑨　QOL

Visit 3（Day 28）の RQLQ は、ITT 解析対象集団 313 例中 289 例が実施した。最小重要差は、合計スコアの平均値及び複数の項目で 30%以上であった。

（3）　結論

ルパタジンの安全性及び忍容性は、特に投与期間を考慮した結果、良好であったと考えられた。

二重盲検期において因果関係の否定できない主な有害事象は、頭痛（ルパタジン群 4.7%、プラセボ群 1.9%、以下同順）及び傾眠（5.6%、2.8%）であった。1～6 箇月の因果関係の否定できない有害事象（PT 3 例以上で発現）は咳嗽（1.0%）、無力症（1.0%）、疲労（1.4%）、頭痛（5.4%）、傾眠（5.1%）及び口内乾燥（1.4%）であった。1～12 箇月の因果関係の否定できない有害事象の発現率は 1.1～5.4%であり、5.4%は傾眠であった。

因果関係の否定できない重篤な有害事象は無症候性の CPK 増加の 1 例のみに認められた。

重篤な不整脈の所見、QTcB 470 msec 超又は QTcB 60 msec 以上の上昇が認められなかったことから、ルパタジンの心臓に対する安全性が示された。

有効性の主要及び副次評価項目並びに QOL 項目において、ルパタジンの改善効果はプラセボと比較して高かった。

以上の結果から、PAR 患者に対するルパタジン 10 mg の長期安全性が確認された。

2.7.6.55 健康被験者にルパタジン 1 日 60 mg、80 mg、100 mg 又はプラセボを 6 日間投与したときの忍容性を評価する臨床試験（試験番号 IC013RUP/1/[redacted]、資料番号 5.3.5.4.3、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	健康被験者にルパタジン 1 日 60 mg、80 mg、100 mg 又はプラセボを 6 日間投与したときの忍容性を評価する臨床試験
試験番号	IC013RUP/1/[redacted]
目的	健常被験者を対象に、ルパタジンを 1 日 1 回 60、80 及び 100 mg にて 6 日間投与したときの忍容性（MTD）を、プラセボと比較して評価する。
試験デザイン	I 相、単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、並行群間
被験者数	計画時：30 例 解析時：33 例（男性 18 例、女性 15 例）
対象被験者	主な選択基準 治験実施計画書で規定した全ての選択基準を満たし、除外基準に抵触しない健康な若年被験者
治験薬及び投与方法	ルパタジン 60 mg（フマル酸塩として 76.8 mg。以下特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基を示す） 剤型：20 及び 40 mg 錠 投与経路：経口投与 投与方法：60 mg を 1 日 1 回 6 日間投与 ロット番号：0704 ルパタジン 80 mg（フマル酸塩として 102.4 mg） 剤型：40 mg 錠 投与経路：経口投与 投与方法：80 mg を 1 日 1 回 6 日間投与 ロット番号：0704 ルパタジン 100 mg（フマル酸塩として 128 mg） 剤型：20 及び 40 mg 錠 投与経路：経口投与 投与方法：100 mg を 1 日 1 回 6 日間投与 ロット番号：0704 プラセボ 剤型：錠剤 投与経路：経口投与

	投与方法：1 日 1 回 6 日間投与 ロット番号：0704 投与方法 · ルパタジン 60 mg： ルパタジン 20 mg 錠 1 錠及びルパタジン 40 mg 錠 1 錠 プラセボ錠 2 錠 · ルパタジン 80 mg： ルパタジン 40 mg 錠 2 錠 プラセボ錠 2 錠 · ルパタジン 100 mg： ルパタジン 20 mg 錠 1 錠及びルパタジン 40 mg 錠 2 錠 · プラセボ錠 3 錠
試験方法	試験計画を表 2.7.6.55-1 に示す。 スクリーニング後、各被験者に被験者番号を無作為に割り付け、割付表に従ってルパタジン又はプラセボを投与した。治療期に 6 群（各群 n = 5）を設定し、6 日間の投与後に 96 時間の観察期を設けた。各用量群に 10 例ずつ組み入れ、まず 4 例にルパタジン、1 例にプラセボを投与し、忍容性を確認した後、更に 4 例にルパタジン及び 1 例にプラセボを投与した（ルパタジン 8 例、プラセボ 2 例）。 MTD は、用量制限有害事象が発現しなかった最大評価用量という基準に従い、単回投与では 1 日 80 mg、7 日間の反復投与では 1 日 40 mg と決定されていた。初回投与量は 1 日 60 mg・6 日間の反復投与とし、1 日 80 mg の 6 日間投与、1 日 100 mg の 6 日間投与の順で用量漸増が予定された。
投与期間	10 日間（6 日間反復投与後 96 時間経過観察）
評価項目及び評価方法	忍容性評価項目： · バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧並びに心拍数） · 心電図 · 有害事象発現率 · 臨床検査値（血液学的及び生化学検査）
解析方法	症例数の設計： 本試験の症例数は、ヒトで初めて投与された試験を基に設定した。安全性及び忍容性評価には、各用量 8 例ずつで妥当であり、同様に、対照群では各用量 2 例で妥当と判断した。 解析方法： 試験中に報告された全ての有害事象を記述した。また、試験中に

	測定した臨床パラメーター（バイタルサイン及び心電図）及び臨床検査値（生化学検査及び血液学的検査）についても記述的解析を実施した（平均値、標準偏差、平均値の標準誤差、変動係数、中央値及び最小値／最大値）。 臨床的に関連のある変化については、次の基準に従い評価した。 · バイタルサイン 収縮期血圧：正常範囲 90～150 mmHg 拡張期血圧：正常範囲 35～90 mmHg 心拍数：正常範囲 45～100 回／分 · 心電図 心拍数：正常範囲 45～100 回／分 PR：正常範囲＜240 msec QR：正常範囲＜110 msec QT：正常範囲＜430 msec QTc：正常範囲＜430 msec
試験実施施設	1 施設（スペイン）
試験実施期間	最初の治験薬投与日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の治験薬投与日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.55-1 試験計画（1/3）

			Day 1										Day 2					
			Baseline	Rx	+0.5 h	+1 h	+2 h	+3 h	+4 h	+6 h	+9 h	+12 h	Baseline	Rx	+0.5 h	+1 h	+2 h	+3 h
Medication				X										X				
Sampling																		
Clinical History	X																	
Inclusion / Exclusion Criteria	X																	
Biochemistry / Haematology	X	X																
Urinalysis	X																	
Physical Examination	X	X	X										X					
β-HCG	X	X																
Drugs in urtine	X	X																
ECG	X	X	X		X	X	X	X	X		X	X	X			X	X	X
Blood Pressure + Heart Rate + Temperature [a]	X	X	X		X	X	X	X	X		X	X	X		X	X	X	X
Symptoms / Discomfort					X	X	X	X	X		X	X	X		X	X	X	X
Concomitant Medication Control	X	X	X		X	X	X	X	X		X	X	X		X	X	X	X
Meals								X		X								

表 2.7.6.55-1 試験計画（2/3）

	Day 3						Day 4						Day 5					
	Baseline	Rx	+0.5 h	+1 h	+2 h	+3 h	Baseline	Rx	+0.5 h	+1 h	+2 h	+ 3h	Baseline	Rx	+0.5 h	+1 h	+2 h	+3 h
Medication		X						X						X				
Sampling																		
Clinical History																		
Inclusion / Exclusion Criteria																		
Biochemistry / Haematology																		
Urinalysis																		
Physical Examination	X						X						X					
β-HCG																		
Drugs in urtine																		
ECG	X			X	X	X	X			X	X	X	X			X	X	X
Blood Pressure + Heart Rate + Temperature [a]	X		X	X	X	X	X		X	X	X	X	X		X	X	X	X
Symptoms / Discomfort	X		X	X	X	X	X		X	X	X	X	X		X	X	X	X
Concomitant Medication Control	X		X	X	X	X	X		X	X	X	X	X		X	X	X	X
Meals																		

表 2.7.6.55-1 試験計画（3/3）

	Day 6										+24 h	+49 h	+72 h	Final visit (+96h)
	Baseline	Rx	+0.5 h	+1 h	+2 h	+3 h	+4 h	+6 h	+9 h	+12 h				
Medication		X												
Sampling														
Clinical History														
Inclusion / Exclusion Criteria														
Biochemistry / Haematology														X
Urinalysis														X
Physical Examination														X
β-HCG														X
Drugs in urtine														
ECG	X		X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X
Blood Pressure + Heart Rate + Temperature [a]	X		X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X
Symptoms / Discomfort	X		X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X
Concomitant Medication Control	X		X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X
Meals						X		X						

a：Temperature only assessed at screening phase, before the drug administration day, and at 96h postmedication on day 6.

［5.3.5.4.3 Fig 2 を引用］

（2） 結果

1） 被験者の内訳

本試験では 33 例（男性 18 例、女性 15 例）の健康被験者を組み入れた。全例が試験を完了し、全例を解析対象とした。組入れに係る治験実施計画書からの逸脱はなかった。

2） スクリーニング時の人口統計学的及び他の特性

無作為化後の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.55-2 に示す。

表 2.7.6.55-2 無作為化後に本試験に組み入れられた被験者の人口統計学的特性

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	変動係数	中央値	最小値 - 最大値
プラセボ							
年齢（歳）	9	26.00	4.00	1.33	0.15	25.00	21 - 34
体重（kg）	9	68.10	7.56	2.52	0.11	70.00	55 - 78
身長（cm）	9	168.67	4.47	1.49	0.03	166.00	165 - 178
BMI（kg/m^2）	9	23.94	2.60	0.87	0.11	23.50	20 - 26.80
ルパタジン 60 mg							
年齢（歳）	8	27.63	6.93	2.45	0.25	26.50	20 - 41
体重（kg）	8	62.31	7.49	2.65	0.12	61.50	52 - 71.50
身長（cm）	8	166.00	8.54	3.02	0.05	167.50	152 - 178
BMI（kg/m^2）	8	22.60	2.08	0.73	0.09	22.65	19.30 - 25.50
ルパタジン 80 mg							
年齢（歳）	8	26.13	5.51	1.95	0.21	24.50	20 - 35
体重（kg）	8	66.85	6.68	2.36	0.10	68.50	56 - 75
身長（cm）	8	172.00	5.13	1.81	0.03	173.50	163 - 177
BMI（kg/m^2）	8	22.53	1.60	0.56	0.07	22.85	19.80 - 24.10
ルパタジン 100 mg							
年齢（歳）	8	29.63	5.60	1.98	0.19	29.00	24 - 40
体重（kg）	8	63.29	8.58	3.03	0.14	65.00	52.50 - 75.50
身長（cm）	8	170.50	7.09	2.51	0.04	172.00	160 - 181
BMI（kg/m^2）	8	21.79	1.98	0.70	0.09	21.60	19.20 - 25.10

[5.3.5.4.3 Table 2 を改変]

3） 安全性及び忍容性の結果

① 有害事象

ルパタジン 60 mg の 6 日間連続投与後に発現した重篤な有害事象が 1 件報告された。本事象は血中 CPK の重大な増加（11411 U/L、正常範囲＜174 U/L）であり、投与 6 日目（Day 6）の 96 時間の経過観察期（[redacted] 年 10 月 29 日）に認められた。本被験者のスクリーニング時の値は 222 U/L（#同 年 10 月 6 日）、投与前日の値は 183 U/L（#同 年 10 月 19 日）であり、いずれも施設基準値に照らして正常範囲内であった。CPK の異常はその後 2900 U/L（#同 年 11 月 3 日）、273 U/L（#同 年 11 月 8 日）、189 U/L（#同 年 11 月 17 日）と徐々に改善した。本事象は治験薬との関連について合理的な可能性があるが、血液検体採取前に激しい運動をしていたことによる可能性も考えられた。

ルパタジン 60 mg 投与時に 1 例で、Grade 2 の用量制限有害事象が 1 件発現した。本事象は、AST 増加（157 U/L）であり、Day 6 の 96 時間の経過観察期（#同 年 10 月 29 日）に認められた。

AST 値はその後 89 U/L（#同 年 11 月 3 日）、24 U/L（#同 年 11 月 8 日）と正常値に回復した。重篤な有害事象（血中 CPK 増加）及び用量制限有害事象（AST 増加）は同一被験者で発現した。

Grade 2 の用量制限有害事象は治療期の最初の用量群で発現したため、治験実施計画書で規定しているとおり、当該用量のルパタジン又はプラセボをそれぞれ 4 例の被験者に投与した。その結果、ルパタジン投与例は 8 例、プラセボ投与例は 5 例となった。

Grade 3 の有害事象は認められなかった。また、Grade 2 の有害事象を発現した被験者は 1 例のみであったことから、本試験は継続し、計画どおり 60、80、100 mg の 3 用量での 6 日間投与について評価した。

治験期間中に認められた有害事象について表 2.7.6.55-3 に示す。

表 2.7.6.55-3　治験期間中に認められた有害事象

SOC	PT	プラセボ n = 9	ルパタジン 60 mg n = 8	ルパタジン 80 mg n = 8	ルパタジン 100 mg n = 8
一般・全身障害および投与部位の状態		—	—	—	1　(12.5%)
	疲労	—	—	—	1　(12.5%)
神経系障害		3　(12.5%)	3　(37.5%)	7　(87.5%)	7　(87.5%)
	傾眠	1　(11.1%)	1　(12.5%)	6　(75.0%)	7　(87.5%)
	頭痛	2　(22.2%)	2　(25.0%)	1　(12.5%)	—
臨床検査		—	2　(25.0%)	—	—
	血中 CPK 異常	—	1　(12.5%)	—	—
	AST 異常	—	1　(12.5%)	—	—

[5.3.5.4.3 Table 44 を改変]

② バイタルサイン

収縮期血圧の平均値は、ルパタジン 60 mg 群の Day 1 のベースライン時の値（105.88 mmHg）が最小であり、ルパタジン 80 mg 群の Day 2 のベースライン時の値（124.38 mmHg）が最大であった。正常値（90～150 mmHg）より高い値が 1 件認められたが、臨床的な意義はないと考えられた。

拡張期血圧の平均値は、ルパタジン 80 mg 群の Day 3 の投与 2 時間後の値（51.25 mmHg）が最小であり、ルパタジン 60 mg 群の Day 6 の投与 24 時間後の値（64.38 mmHg）が最大であった。正常値（35～90 mmHg）より高い値が 1 件認められたが、臨床的な意義はないと考えられた。

心拍数の平均値は、プラセボ群の Day 1 の投与 3 時間後の値（55.33/分）が最小であり、ルパタジン 100 mg 群の Day 3 のベースライン時の値（81.00/分）が最大であった。正常値（40～100/分）範囲外の値は認められなかった。

③ 心電図

PR の平均値は、ルパタジン 80 mg 群の Day 1 の投与 8 時間後の値（144.25 msec）が最小であり、ルパタジン 100 mg 群の Day 3 の投与 2 時間後の値（171.50 msec）が最大であった。正常値（< 240 msec）以上の値は認められなかった。

QRS の平均値は、プラセボ群の Day 2 のベースライン時の値（81.44 msec）が最小であり、ルパタジン 80 mg 群の Day 6 の投与 4 時間後の値(94.50 msec)が最大であった。正常値(＜110 msec)より高い値が 9 件認められたが、いずれも臨床的な意義はないと考えられた。

QT の平均値は、ルパタジン 100 mg 群の Day 1 の投与 12 時間後の値（338.50 msec）が最小であり、プラセボ群の Day 1 のベースライン時の値（392.56 msec）が最大であった。正常値（＜430 msec）より高い値が 2 件認められたが、いずれも臨床的な意義はないと考えられた。

QTc の平均値は、ルパタジン 60 mg 群の Day 1 の投与 1 時間後の値（361.63 msec）が最小であり、ルパタジン 100 mg 群の Day 6 のベースライン時の値（408.38 msec）が最大であった。正常値（＜430 msec）より高い値が 1 件認められたが、いずれも臨床的な意義はないと考えられた。

④ 臨床検査値

生化学検査の結果、各基準値に照らした場合の異常値は認められたが、いずれも臨床的な意義はないと考えられた。

血液学的検査の結果、各基準値に照らした場合の異常値は認められたが、いずれも臨床的な意義はないと考えられた。

(3) 結論

身体検査及び安全性（心電図、バイタルサイン及び臨床検査値）について、関連する変化は認められなかった。忍容性や安全性のパラメーターで正常範囲外の値は稀であり、それらはいずれも臨床的な関連はなかった。重篤な有害事象が 1 件報告された。本事象は、ルパタジン 60 mg 1 日 1 回 6 日間連続投与後に発現した無症候性の血中 CPK 増加であり、血中 AST 及び ALT の増加も併発した。被験者は、血液検体採取前日に激しい運動をしていたことを報告した。投与終了 10 日後に CPK、AST 及び ALT 値はベースライン時の値まで回復した。治験実施計画書に従い、本用量での忍容性を確認するため、新たな被験者が組み入れられた。本事象のほかに用量制限有害事象は報告されず、計画時の用量漸増を完遂した。

ルパタジン 100 mg 1 日 1 回 6 日間連続投与で忍容性は良好であり、重症の有害事象又は用量制限有害事象は認められなかった。このため、本用量が評価を実施した最大用量であることに基づき、本用量を MTD とした。

2.7.6.56 健康被験者にルパタジン 10 mg、ヒドロキシジン 50 mg 及びプラセボを投与したときの運転能力への影響を比較する、無作為化、二重盲検、3 期クロスオーバー試験（試験番号 DM02RUP/IV/[redacted]、資料番号 5.3.5.4.4、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	健康被験者にルパタジン 10 mg、ヒドロキシジン 50 mg 及びプラセボを投与したときの運転能力への影響を比較する、無作為化、二重盲検、3 期クロスオーバー試験
試験番号	DM02RUP/IV/[redacted]
目的	主要目的： 運転能力に対するルパタジンの急性的な影響を、プラセボ及び実対照薬であるヒドロキシジンと比較して検討する。 副次目的： 鎮静の自覚的尺度及び運転の質に対するルパタジンの急性的な影響を、プラセボ及び実対照薬であるヒドロキシジンと比較して検討する。
試験デザイン	IV 相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー
対象被験者数	計画時：20 例 無作為化：22 例 解析時：20 例
対象被験者	主な選択基準 · 21～35 歳の健康な男女 · 経験のある運転者。すなわち、3 年以上運転免許を保持し、その間に年間 8000 km 超の運転経験を持つ者
治験薬及び投与方法	ルパタジン 10 mg（フマル酸塩として 12.8 mg。以下特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基を示す） 剤型：カプセル充填錠 投与経路：経口投与 投与方法:ルパタジン 10 mg 錠 1 錠及びプラセボ錠 1 錠を朝食（低脂肪食）後に 1 回投与 ロット番号：0105、0405 ヒドロキシジン 50 mg 剤型：カプセル充填錠 投与経路：経口投与 投与方法：ヒドロキシジン 25 mg 錠 2 錠を朝食（低脂肪食）後に 1 回投与 ロット番号：0105、0405

	プラセボ 剤型：カプセル充填錠 投与経路：経口投与 投与方法：プラセボ錠 2 錠を朝食（低脂肪食）後に 1 回投与 ロット番号：0105、0405
試験方法	試験計画を表 2.7.6.56-1 に示す。 被験者ごとに計 5 回の visit を設定した［スクリーニング visit（Visit 1）、評価 visit（Visit 2、3、4）及び観察 visit（Visit 5）］。全ての被験者について、次の 3 種の治療（各治療期間 1 日）を実施し、各治療間に 7 日以上のウォッシュアウト期間を設定した。 · ルパタジン 10 mg · ヒドロキシジン 50 mg · プラセボ 組入れ可能と判断された被験者は、3 群のいずれかに無作為に割り付けられた。各評価 visit 時には、2 種類の運転テスト及び数種の精神測定検査を実施した。 · 標準ハイウェイテスト（Standard highway test） 被験者は 100 km の環状高速道路を、特別な計測用機器を搭載した自動車で、一定速度（時速 95 km）で右車線内の安定した横位置を維持しながら走行することとした。 · 自動車追随テスト（Car following test） 2 台の自動車が縦に並んだ状態で実施した。先行する自動車を治験責任医師等が、追随する自動車を被験者が運転した。被験者は、走行速度を先行する自動車に合わせ、常に一定の車間距離（車頭間隔）を維持することとした。 · 精神測定検査 各評価 visit には下記精神測定検査及びスケールによる評価を実施した。 - スタンフォード眠気尺度（ベースライン時及び治験薬投与後） - グローニンゲン睡眠の質尺度（治験薬投与前） - 鎮静の自覚的評価 - 運転の質の自覚的評価
投与期間	1 日（朝 1 回投与）
評価項目及び評価方法	有効性評価項目： · 標準ハイウェイテスト 主要評価項目：SDLP（cm） 副次評価項目： SDSP（km）

	· 自動車追随テスト 主要評価項目：BRT（msec） 副次評価項目：SDHDW（cm） · スタンフォード眠気尺度 主要評価項目：平均スコア（n） · 運転の質尺度（自己評価及び指導員による評価） 副次評価項目 安全性評価項目：有害事象
解析方法	症例数の設計： 症例数は、運転テストの主要評価項目である SDLP の検出力の算出に基づき設定した。症例数を 20 例、α = 0.05（両側）とすると、0.65 標準化単位の差の検出力は 85%であった。SDLP について標準偏差 4.2 と仮定すると、検出可能な差は 2.7 cm となり、これは 0.5 mg/mL エタノールの障害作用に匹敵する臨床的に意義のある値である。 解析方法： 有効性の解析は、試験を完了した全症例を対象に実施した。 有効性の評価項目は、治験薬投与・治療フェーズ・被験者の影響をクロスオーバーデザインに対する ANOVA モデルにて解析した。対比較は最小二乗平均を用いて実施した。 実薬対照群（ヒドロキシジン）は参考群として設定した。本試験は安全性を重視したため、治療間の差は全解析で有意水準 α = 0.05 として検出した。共変数の検定、中間解析、特殊集団での解析は実施しなかった。全ての変数の記述統計量（平均値、標準誤差）を一覧にした。
試験実施施設	1 施設（オランダ）
試験実施期間	最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.56-1 試験計画

Visit	1 Screening	2 Period 1	3 Period 2	4 Period 3	5 Follow-up
Day	-28 to-3	1	8	15	4 to 30
Medical screening	X				X
Inclusion/Exclusion criteria	X	X	X	X	
Blood/Urine sampling	X				X
Vital Signs	X	X	X	X	
Dispense Medication		X	X	X	
Groningen Sleep Quality Scale		X	X	X	
Stanford Sleepiness Scale		X	X	X	
Highway Driving Test		X	X	X	
Car Following Test		X	X	X	
Driving Quality Scales		X	X	X	
Adverse Events		X	X	X	
Concomitant Medication	X	X	X	X	

［5.3.5.4.4 Table 1 を引用］

（2） 結果

1） 被験者の内訳

22 例が本試験に組み入れられ無作為化された。2 例は試験と関連しない理由で中止となり、20 例は試験を完了した。治験実施計画書からの重大な逸脱はなかった。

2） 人口統計学的及び他のベースライン時の特性

本試験では健康被験者を対象としており、評価項目に影響を及ぼす又は治験薬投与により変化する可能性のあるベースライン時の特性の差は想定しなかった。

解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.56-2 に示す。

表 2.7.6.56-2　解析対象集団（20 例）の人口統計学的特性

		年齢（歳）	身長（cm）	体重（kg）	BMI
男性	平均値	27.000	183.10	77.40	23.10
	例数	10	10	10	10
	標準偏差	3.6515	5.915	8.922	2.234
	最小値	22.0	176	65	19
	最大値	33.0	192	92	26
女性	平均値	27.400	170.20	61.90	21.40
	例数	10	10	10	10
	標準偏差	3.4705	6.286	5.065	1.647
	最小値	23.0	158	52	18
	最大値	34.0	180	70	23
計	平均値	27.200	176.65	69.65	22.25
	例数	20	20	20	20
	標準偏差	3.4732	8.893	10.634	2.099
	最小値	22.0	158	52	18
	最大値	34.0	192	92	26

［5.3.5.4.4：14.1 項 Table を改変］

3） 有効性の結果

① 主要評価項目

a） 標準ハイウェイテストにおける SDLP

各治療期の標準ハイウェイテストにおける SDLP（平均値 ± 標準誤差）を図 2.7.6.56-1 に示す。

ルパタジン投与期とプラセボ投与期の平均値は同等だったが（それぞれ 18.64 及び 18.81 cm）、ヒドロキシジン投与期の平均値は他の 2 治療期より高かった（23.35 cm）。SDLP が高いほど運転の質が悪いことを示している。ANOVA の結果、投与の有意な影響が認められた（$F_{2,36} = 21.57$、$p < 0.001$）。対比較では、ルパタジン及びプラセボと比較した際のヒドロキシジン投与時の SDLP の有意な増加が示された（ルパタジン $F_{1,36} = 33.43$、$p < 0.001$：プラセボ $F_{1,36} = 25.57$、$p < 0.001$）。SDLP に対する治療期の影響は認められず、運転テストの方法への習熟又は慣れはなかったことが示唆された。

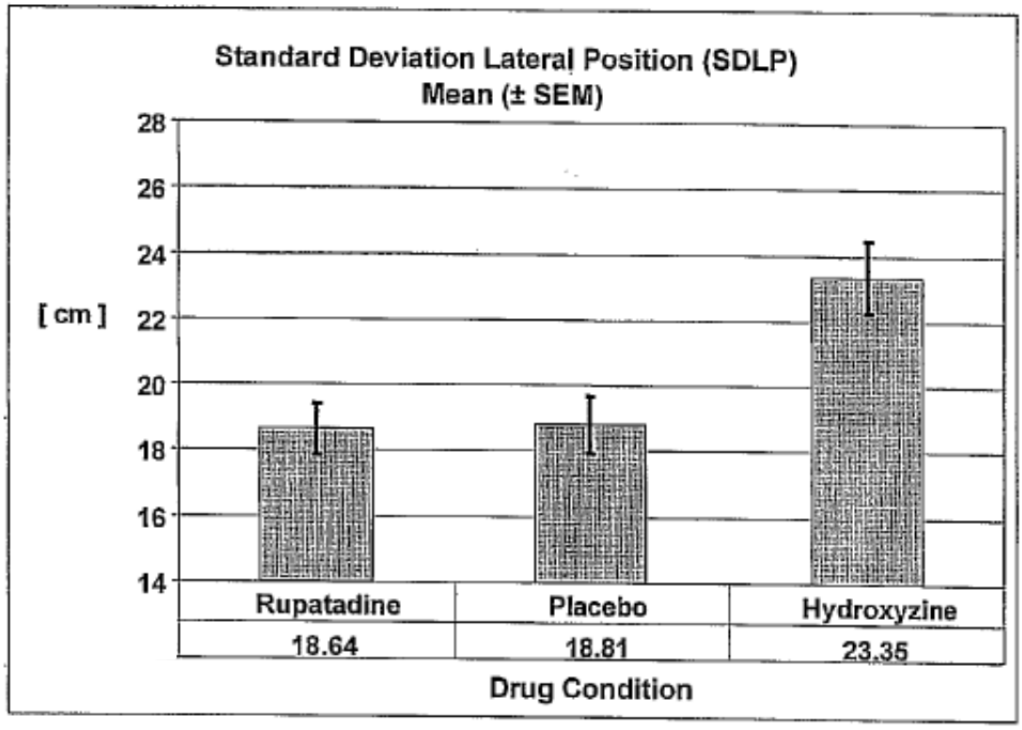


図 2.7.6.56-1 各治療期の平均 SDLP（N＝20）

［5.3.5.4.4 Fig. 5 を引用］

b） 標準ハイウェイテストにおける SDSP

各治療期の標準ハイウェイテストにおける SDSP（平均値±標準誤差）を図 2.7.6.56-2 に示す。

このテストで被験者は常に一定の速度を維持して走行するよう指導された。SDSP はルパタジン投与期とプラセボ投与期で同等であった。ヒドロキシジン投与期では、テスト中の走行速度の変化がより大きく、ANOVA で有意差が認められた（$F_{2,36}$＝17.04、p＜0.001）。対比較では、ルパタジン及びプラセボと比較した際のヒドロキシジン投与時の走行速度の有意な変化が示された（ルパタジン $F_{1,36}$＝21.75、p＜0.001：プラセボ $F_{1,36}$＝28.87、p＜0.001）。ルパタジン投与期のスコアにプラセボ投与期のスコアとの差は見られなかった（$F_{1,36}$＝0.50、p＝0.482）。SDSP に対する治療期の影響は認められず、試験期間中に改善は見られなかったことが示唆された。

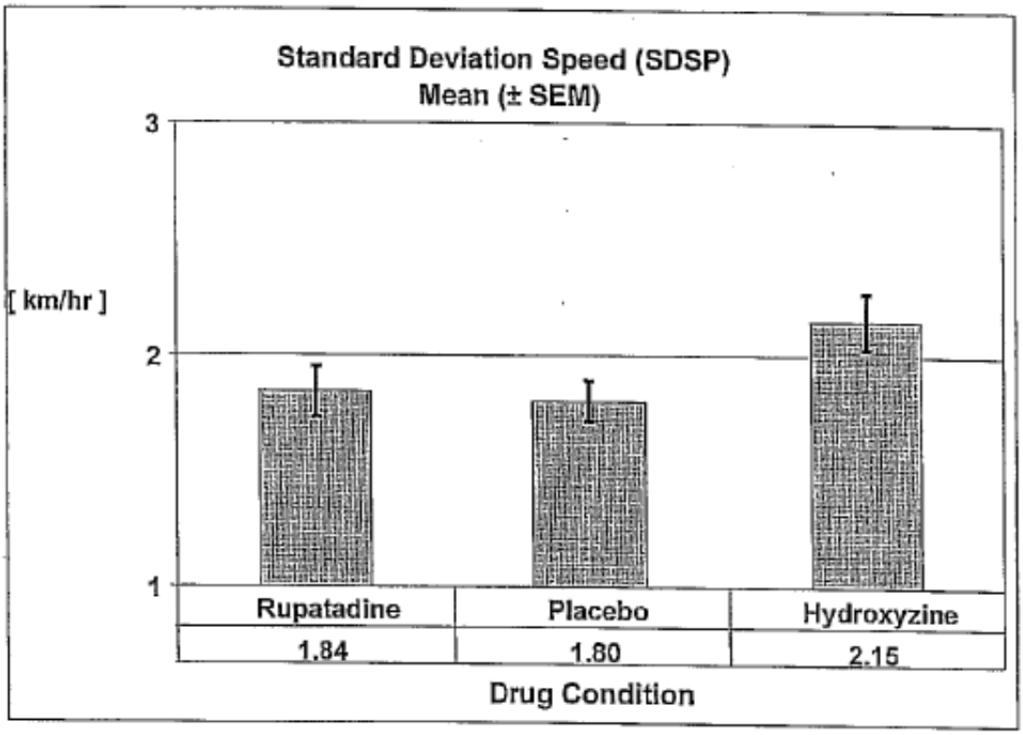


図 2.7.6.56-2 各治療期の平均 SDSP（N = 20）

［5.3.5.4.4 Fig. 6 を引用］

c） 自動車追随テストにおける BRT

各治療期の自動車追随テストにおける BRT（平均値 ± 標準誤差）を図 2.7.6.56-3 に示す。

1 例でデータの欠損があり、BRT の解析はテストを終了した被験者を対象に実施した。BRT スコアが高いほどブレーキシグナルへの反応が遅いことを示している。ルパタジン投与期の平均 BRT はプラセボ投与期及びヒドロキシジン投与期と比較してわずかに低かった。ANOVA では全体的な投与の影響は認められなかった（$F_{2,35} = 1.59$、$p < 0.218$）。対比較では、ルパタジンとヒドロキシジン投与期の差（$F_{1,35} = 2.41$、$p < 0.130$）又はルパタジンとプラセボ投与期の差（$F_{1,35} = 2.34$、$p < 0.135$）はなかった。BRT に対する治療期の影響は認められなかった（$F_{2,35} = 1.25$、$p < 0.299$）。

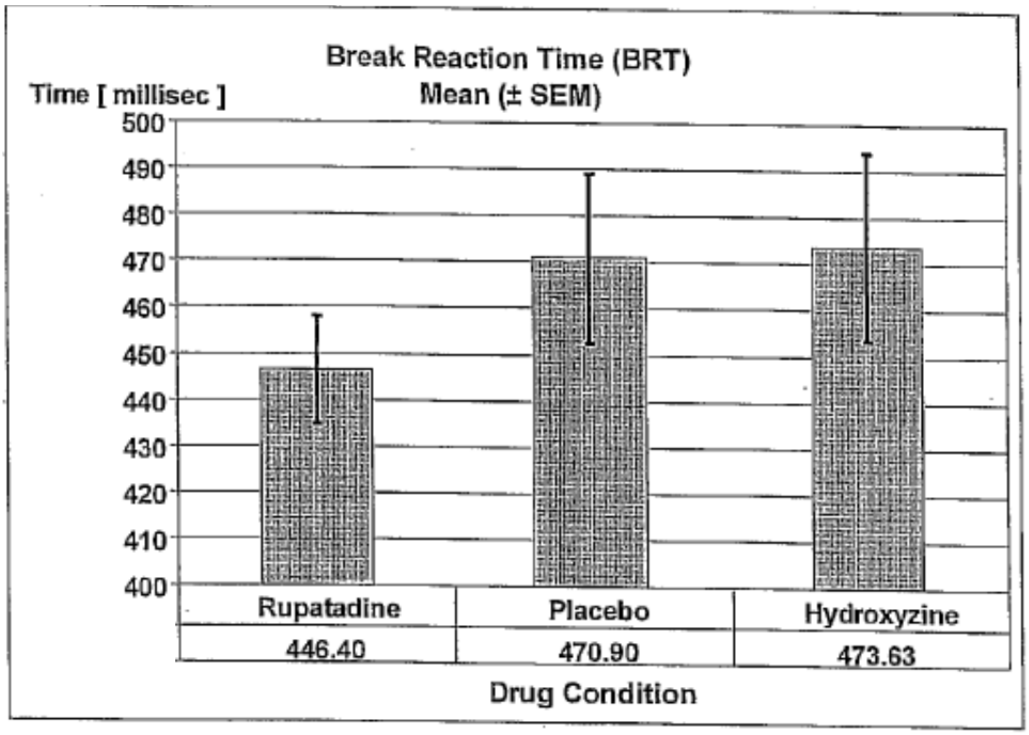


図 2.7.6.56-3　各治療期の平均 BRT（N＝20、20、19）

［5.3.5.4.4 Fig. 7 を引用］

d)　自動車追随テストにおける SDHDW

各治療期の自動車追随テストにおける SDHDW（平均値 ± 標準誤差）を図 2.7.6.56-4 に示す。

SDHDW の解析はテストを終了した被験者を対象に実施した。SDHDW は、被験者がいかにうまく先行車両との距離を一定に保てるかを示している。いずれの治療期でも平均 SDHDW は同等であり、ANOVA では投与の影響はなかった（$F_{2,35}$＝0.67、p＜0.517）。対比較では、ルパタジンとヒドロキシジン投与期の差（$F_{1,35}$＝0.97、p＜0.333）、ヒドロキシジンとプラセボ投与期の差（$F_{1,35}$＝0.01、p＜0.986）又はルパタジンとプラセボ投与期の差（$F_{1,35}$＝1.04、p＜0.315）はなかった。SDHDW に対する治療期の有意な影響が認められ（$F_{2,35}$＝3.84、p＝0.031）、試験期間中の習熟効果がわずかに示唆された。

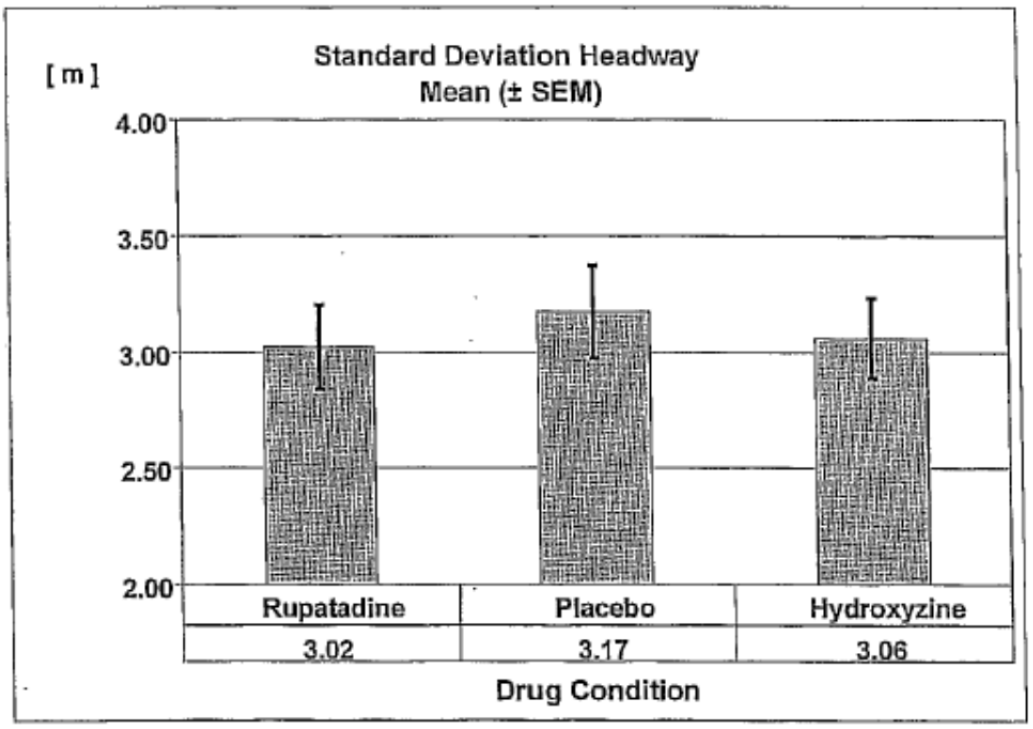


図 2.7.6.56-4 各治療期の平均 SDHDW（N＝20、20、19）

［5.3.5.4.4 Fig. 8 を引用］

② 副次評価項目

a) スタンフォード眠気尺度のスコア

各治療期のスタンフォード眠気尺度のスコア（平均値±標準誤差）を図 2.7.6.56-5 に示す。

スタンフォード眠気尺度による評価は、各治験薬投与日に 2 回（投与前及び運転テスト終了後）実施した。解析は評価を終了した被験者を対象に実施した。スコアが高いほど主観的な眠気が強いことを示している。ヒドロキシジン投与期の平均スコアはルパタジン及びプラセボ投与期と比較して約 2 倍高く、投与の有意な影響が認められた（$F_{2,35}$＝12.89、$p<0.001$）。対比較では、ルパタジンとヒドロキシジン投与期及びプラセボとヒドロキシジン投与期で有意差が認められた（$F_{1,35}$＝18.63、$p<0.001$：$F_{1,35}$＝20.48、$p<0.001$）。プラセボとルパタジン投与期では有意差はなかった（$F_{1,35}$＝0.04、$p<0.840$）。スタンフォード眠気尺度に対する治療期の影響はなかった（$F_{2,35}$＝2.77、$p<0.777$）。

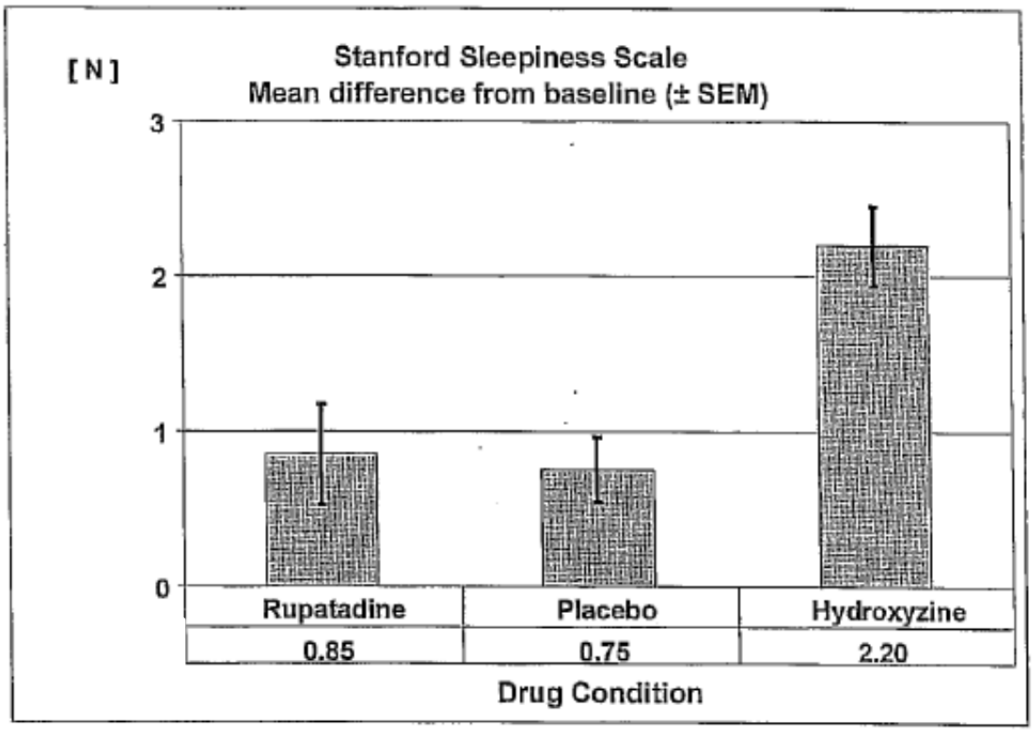


図 2.7.6.56-5 各治療期の平均 STANFORD スコア（N＝20、20、19）

［5.3.5.4.4 Fig. 9 を引用］

b） 運転の質スコア

各治療期の運転の質スコア（平均値±標準誤差、被験者による評価）を図 2.7.6.56-6 に示す。

運転の質については、指導員及び被験者が運転テストでのパフォーマンスを VAS（0～100）にて評価した。このスコアが高いほどうまく運転できたことを示している。

解析は評価を終了した 19 例を対象に実施した。平均スコアが最も良かったのはルパタジン投与期であり、ルパタジンと比較してヒドロキシジン投与期の平均スコアは約 33%低かった。ANOVA では、投与の有意な影響が示された（$F_{2,35}$＝23.73、$p<0.001$）。また、ルパタジンとヒドロキシジン投与期及びプラセボ及びヒドロキシジン投与期で有意差が認められた（$F_{1,35}$＝42.20、$p<0.001$：$F_{1,35}$＝28.44、$p<0.001$）。ルパタジンとプラセボ投与期の平均スコアに有意差はなかった（$F_{1,35}$＝1.44、$p<0.239$）。運転の質スコアに対する治療期の影響はなかった（$F_{2,35}$＝0.10、$p<0.906$）。

指導員による評価の平均スコアは、被験者による評価の結果と同様のパターンを示し、ヒドロキシジン投与期のスコアが最も悪かったが、投与間の差の絶対値は被験者による評価結果よりも小さかった。

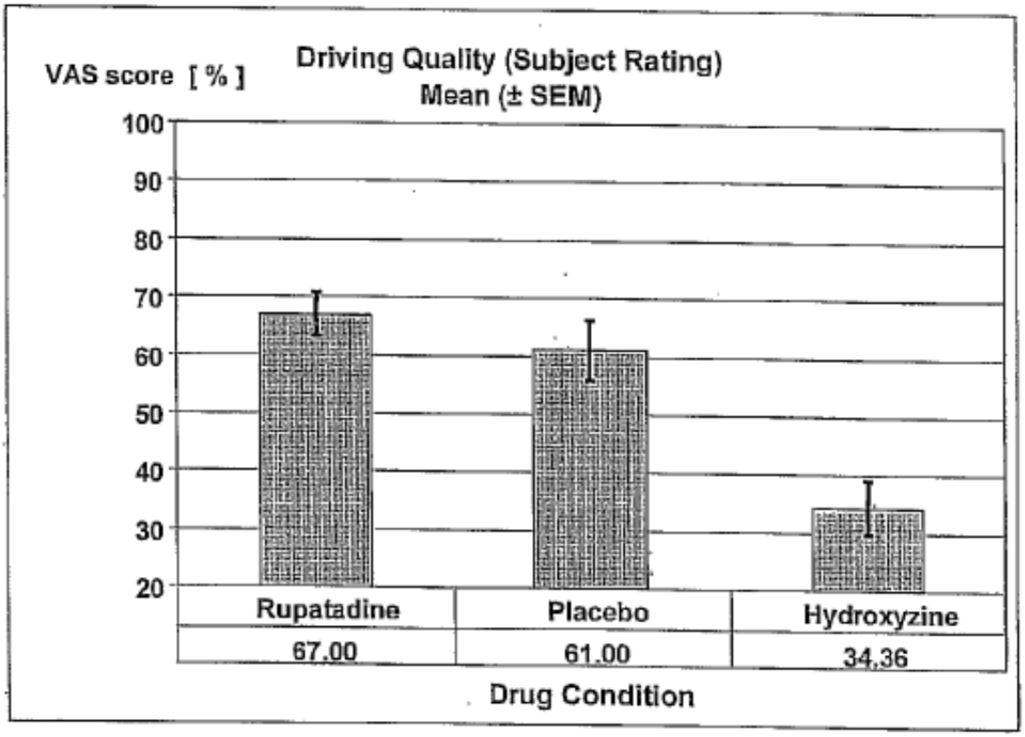


図 2.7.6.56-6 各治療期に被験者が評価した平均運転の質スコア（N = 20、20、19）

［5.3.5.4.4 Fig. 10 を引用］

c） 鎮静スコア

各治療期の鎮静スコア（平均値 ± 標準誤差、指導員による評価）を図 2.7.6.56-7 に示す。

鎮静については計画時に評価項目としていなかったが、本項で結果を示す。鎮静についても指導員及び被験者が評価した。

指導員による評価では、鎮静スコアに対する全体的な投与の影響が認められたが、被験者による評価では認められなかった（$F_{2,36} = 12.56$、$p < 0.001$ ：$F_{2,36} = 0.25$、$p < 0.782$）。対比較では、指導員による評価においてのみルパタジン及びプラセボ投与期と比較してヒドロキシジン投与期でより高度な鎮静が認められた（$F_{1,36} = 17.40$、$p < 0.001$ ：$F_{1,36} = 20.19$、$p < 0.001$）。

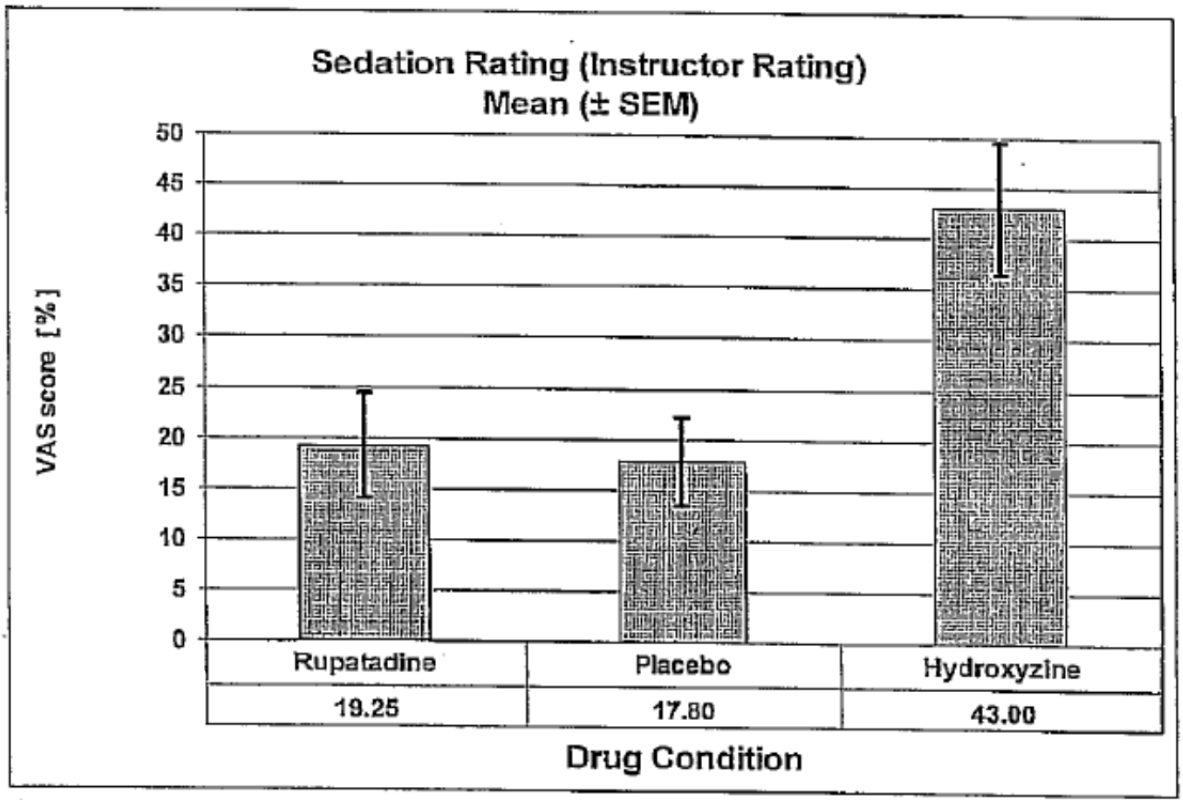


図 2.7.6.56-7 各治療期に指導員が評価した平均鎮静スコア（N = 20）

［5.3.5.4.4 Fig. 12 を引用］

4） 安全性の結果

死亡及びその他の重篤な有害事象はなかった。

本試験で認められた有害事象一覧を表 2.7.6.56-3 に示す。

表 2.7.6.56-3　有害事象一覧

被験者番号	事象名	持続時間	重症度	重篤性	処置	転機	治験治療	因果関係
3	傾眠	4:00	軽度	非重篤	なし	回復	ルパタジン	関連あるかもしれない
5	傾眠	5:30	軽度	非重篤	なし	回復	ヒドロキシジン	関連あるかもしれない
9	傾眠	8:00	中等度	非重篤	なし	回復	ヒドロキシジン	関連あるかもしれない
11	疲労	4:30	軽度	非重篤	なし	回復	プラセボ	おそらく関連なし
12	疲労	21:00	中等度	非重篤	なし	回復	ヒドロキシジン	関連あるかもしれない
15	口腔咽頭痛	8:00	軽度	非重篤	なし	回復	プラセボ	おそらく関連なし
15	インフルエンザ様疾患	17:00	軽度	非重篤	なし	回復	プラセボ	おそらく関連なし
19	頭痛	8:00	軽度	非重篤	なし	回復	治療開始前[a]	関連なし
19	鎮静	20:00	軽度	非重篤	なし	回復	ルパタジン	関連あるかもしれない
20	疲労	21:00	中等度	非重篤	なし	回復	ルパタジン	関連あるかもしれない
20	副鼻腔炎	10:00	中等度	非重篤	なし	回復	プラセボ	おそらく関連なし
22	鎮静	4:00	軽度	非重篤	なし	回復	プラセボ	おそらく関連なし
22	疲労	7:30	中等度	非重篤	なし	回復	ヒドロキシジン	関連あるかもしれない

a：被験者は当該日に Period 1 を開始予定であったが、医療機関にて治験薬投与前に有害事象が発現したため、治験薬投与を延期した。

［5.3.5.4.4：16.2.7 章を改変］

本試験で発現した有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、次の 2 つに分類された。

- 行動関連事象：7 件のテストにおいて、安全性の理由から実際の運転が中止された。これは被験者が過鎮静又は傾眠状態であり安全にテストを継続できないことを指導員が認めたためである。このうち 2 例はルパタジン投与後、5 例はヒドロキシジン投与後であった。本事象はこのテストでよく見られ、精神運動行動に影響を及ぼす他の薬剤を用いた 60 以上の試験でも、特に被験者が 40 分以上運転した後及び Vigilance 作用が顕著になった後に報告されている。
- 非行動関連事象：13 件の有害事象が自発的に報告された。多く認められたのは疲労（4 件）及び傾眠状態／眠気（3 件）であった。ほとんどの事象は既知であり、被験者の健康に対する重篤な危険は示されなかった。いずれの事象も発現から 24 時間以内に消失した。

7 件の重要な有害事象が報告された。いずれも報告事象は標準ハイウェイテストの早期中止であり、指導員又は被験者がテストの継続は危険と判断したことによる。全ての症例で 70%以上のテストを終了し、そのデータを解析対象とした。

（3） 結論

本試験では、20 例の健康被験者が 3 期の治療期にそれぞれルパタジン、ヒドロキシジン又はプラセボを単回投与され、全ての被験者がこれらの治療期を終了した。標準ハイウェイテストの結果から、ルパタジンを投与された被験者の薬物誘発性障害はないことが確認された。ルパタジン投与後の被験者では、プラセボ投与後の被験者と同様でありヒドロキシジン投与後の被験者より有意に良い結果が得られた。自動車追随テストの結果は、ポジティブコントロールであるヒドロキシジン投与の影響が示されなかったという点では決定的なものではない。しかし、ルパタジン投与での障害も見られなかった。

スタンフォード眠気尺度におけるヒドロキシジンの鎮静作用と比較して、ルパタジンの運転能力に対する影響は見られなかった。また、運転の質の自覚的評価及び指導員による評価では、ルパタジンではなくヒドロキシジンによる障害が認められた。

運転テスト及び自覚的評価のデータに矛盾はなく、実際の運転又は鎮静に関する全ての尺度において、ルパタジンとプラセボの差はなかった。

本試験においてルパタジンの忍容性は良好であった。ルパタジン投与中に 3 例（15%）で有害事象が報告され、2 例（10%）では運転テストを完了しなかった。ヒドロキシジン投与時では 5 例（25%）で運転テストを完了しなかった。

運転は、最大限の安全性のため障害を受けていない精神運動機能を要する複雑かつ要求の厳しいタスクである。このため、鎮静作用がなく、より有効性の高い新しい抗アレルギー薬を開発していくことが重要となる。ルパタジンは 10 mg 投与時に運転能力を障害せず、良好な忍容性を示した。

2.7.6.57 ルパタジンと中枢神経抑制剤の薬力学的相互作用を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験（試験番号 IC014RUP/1/[redacted]、資料番号 5.3.5.4.5、参考資料）

（1） 試験方法

試験課題名	ルパタジンと中枢神経抑制剤の薬力学的相互作用を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験
試験番号	IC014RUP/1/[redacted]
目的	主要目的： ルパタジンによりベンゾジアゼピン系薬（ロラゼパム）の中枢神経抑制作用増強の有無を評価する。 副次目的： ルパタジンの忍容性を評価する。
試験デザイン	I 相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー
被験者数	計画時：16 例 組入れ時：18 例 解析時：16 例（男性 9 例、女性 7 例）
対象被験者	主要な選択基準 治験実施計画書で規定した全ての選択基準を満たし、除外基準に抵触しない健康な若年被験者
治験薬及び投与方法	ルパタジン（以下特段の記載のない限り、ルパタジン遊離塩基を示す） 剤型：カプセル充填錠 投与経路：経口投与 投与量及び投与方法:1 日 1 回 10 mg（フマル酸塩として 12.8 mg）を 7 日間反復投与 ロット番号：0205 ロラゼパム 剤型：カプセル充填錠 投与経路：経口投与 投与量及び投与方法：2 mg を単回投与 ロット番号：0205 プラセボ（ルパタジン） 剤型：カプセル充填錠 投与経路：経口投与 投与方法：1 日 1 回、7 日間反復投与

	ロット番号：0205 プラセボ（ロラゼパム） 剤型：カプセル充填錠 投与経路：経口投与 投与方法：単回投与 ロット番号：0205
試験方法	試験計画を表 2.7.6.32-1 に示す。 組み入れた被験者に無作為に被験者番号を割り付け、それぞれ被験者番号に対応する治療スケジュール（8 通り、各スケジュール 2 例）に従って実施した。治療期は 2 期（ルパタジン投与期及びプラセボ投与期）とし、各治療期の間に 14 日間以上のウォッシュアウト期を設けることとした。各治療期は 9 日間（Day 0～8）とし、7 日間連続して（Day 1～7）割り当てられた治験薬を投与した（ルパタジン 10 mg 又はプラセボの 1 日 1 回投与）。Day 5 及び Day 7 にはプラセボ又はロラゼパム 2 mg も 1 回ずつ投与した。
投与期間	投与スケジュールを図 2.7.6.57-1 に示す。 試験を終了した全ての被験者において、一方の治療期にルパタジン 10 mg を 1 日 1 回 7 日間投与し、もう一方の治療期にプラセボ（ルパタジン）を 1 日 1 回 7 日間投与した。 また、ロラゼパム 2 mg の単回投与（各治療期に 1 回投与）及びプラセボ（ロラゼパム）の単回投与（各治療期に 1 回投与）をそれぞれ 2 回ずつ行った。
評価項目及び評価方法	主要評価項目： 7 種類の精神運動機能評価（タッピングテスト、臨界フリッカー融合頻度、“d2”抹消検査、多重反応時間テスト、両手協調運動テスト、パウリテスト、持続視覚認知テスト）及び精神状態の自覚的評価に関する 8 種類の VAS（傾眠状態、神経過敏、鈍重、不器用、受動性、ストレス、記銘力、効率性）を実施し、下記項目による変化及び VAS のスコア変動の解析により、自他覚的な中枢神経系への作用を評価した。 · 毎秒の打数 · フリッカー融合閾値 · 正しく抹消された記号の数 · 正しく反応した回数及び平均反応時間 · トラックを走るのに要する平均時間及び所要時間の百分率誤差

	·　計算の実施数及び誤回答の割合 ·　正しく認識した視覚項目の数及び認識の平均反応時間 副次評価項目： 下記項目の解析により、ルパタジンの忍容性を評価した。 ·　心電図で測定される変数 ·　生化学及び／又は血液学的パラメーター ·　バイタルサイン ·　有害事象発現率
解析方法	症例数の設計： 本試験の主要評価項目（精神運度機能評価及び自覚的評価質問票）に関してこれまでに実施された試験で得られた知見から、症例数は 16 例で妥当と判断した。 解析方法： 薬力学的変数の解析： 薬力学の解析は、試験を完了した全症例を対象に実施した。忍容性の解析は、本試験に組み入れた全症例を対象に実施した。 精神運動機能評価及び自覚的評価質問票により得られた各項目について、ANOVA 及び対応のある t 検定を用いて下記の解析を実施した。 ·　ベースライン特性（各治療期の開始前の値）の類似性 ·　中枢神経系作用（Day 5 及び／又は 7 の値） ·　残効性（Day 0、5 及び 7 の値） ·　日付要因の影響（Day 5 対 7） ·　治療期要因の影響（治療期 1 対 2） 結果の全体像を得るために、治験薬投与又は時間と中枢神経作用の関連について、それぞれの項目の集積データから Friedman 検定、Wilcoxon 検定及び Wilcoxon-Wilcox 検定で算出した。 忍容性の解析： 両治療期の前後に得られた心電図、バイタルサイン及び臨床検査（血液学的検査及び生化学検査）のパラメーター並びに有害事象について、記述的評価を実施した。
試験実施施設	1 施設（スペイン）
試験実施期間	最初の治験薬投与日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の治験薬投与日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 2.7.6.57-1 試験計画

Study Phase	Screening	Treatment period （1 or 2）									Washout	Final Evaluation
Study day		d0	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7	d8	14 days	
Medical Record	X											
Demographic data	X											
Physical examination	X											X[d]
Inclusion/Exclusion criteria	X											
Informed consent	X											
Randomisation		X[a]										
Heart rate, blood pressure	X		X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[c]	X[b]	X[c]	X[b]		X[d]
ECG	X									X		X[d]
HBV, HCV and HIV immunoglobulins	X											
Haematology, biochemistry	X									X		X[d]
Drugs and alcohol in urine	X	X										
Medication intake			X	X	X	X	X	X	X			
Serological pregnancy test	X											
Pregnancy test in urine （β-HCG）		X										
Psychomotor performance tests and subjective evaluation scales		X[b]					X[c]		X[c]			
Adverse events	X ←--	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----> X
Concomitant medication	X ←--	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----> X

a：Only on the first treatment period

b：Single recordings prior to drug administration

c：Repeated assessment at baseline and +1.5h, +3h, +6h and +8h postmedication

d：Carried out on day 8 of the second treatment period

［5.3.5.4.5 Table 1 を引用］

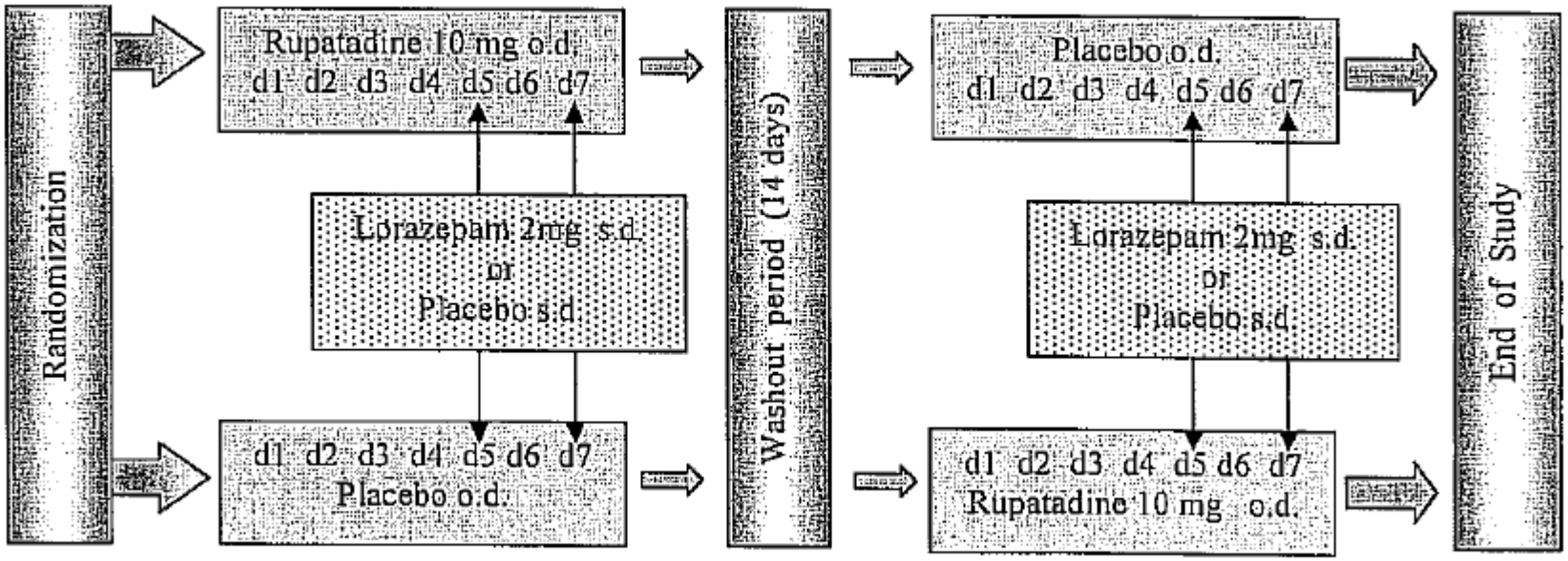


図 2.7.6.57-1 投与スケジュール

[5.3.5.4.5 Fig. 1 を引用]

（2） 結果

1） 被験者の内訳

本試験では 18 例が無作為化され、16 例（男性 9 例、女性 7 例）が試験を完了した。2 例はそれぞれ治験薬の誤投与及び有害事象のため中止となった。

治験実施計画書からの逸脱として、治験薬の誤投与及び規定された評価の未実施が報告されたが、組入れに係る逸脱はなかった。

2） 人口統計学的及び他のベースライン時の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.57-2 に示す。

表 2.7.6.57-2 本試験を完了した被験者（n = 16）の人口統計学的特性

パラメーター	平均値（標準偏差）	中央値 （最小値 - 最大値）
年齢（歳）	25.63 （5.91）	25.50 （18 - 38）
体重（kg）	65.14 （7.67）	64.90 （50.5 - 87.5）
身長（cm）	170.19 （9.38）	170.00 （149 - 191）
BMI（kg/m^2）	22.47 （1.87）	22.50 （19.7 - 25.6）

［5.3.5.4.5 Table 2 を改変］

3） 薬力学的評価の結果

精神運動機能評価では、ロラゼパム投与時に顕著な障害が認められたが、ロラゼパムのみの投与とルパタジンの反復投与に加えたロラゼパム投与で差は見られなかった。各評価では毎秒の打数の減少、フリッカー融合閾値の減少、正しく抹消された記号の数の減少（図 2.7.6.57-2）、複合刺激への反応時間の増加及び正しく反応した回数の減少（図 2.7.6.57-3、図 2.7.6.57-4）、計算の実施数の減少（図 2.7.6.57-5）が認められた。自覚的評価でも同様のプロファイルが認められた。ロラゼパム投与時（単回投与又はルパタジン反復投与に加えた投与）には被験者に傾眠状態（図 2.7.6.57-6）、鈍重（図 2.7.6.57-7）、不器用（図 2.7.6.57-8）、不働態（図 2.7.6.57-9）、不注意（図 2.7.6.57-10）、非効率性（図 2.7.6.57-11）が見られた。残効性についての全体的な解析では、プラセボとルパタジン反復投与に有意差はなかった。日付要因又は治療期要因の影響と考えられる有意差はなかった。

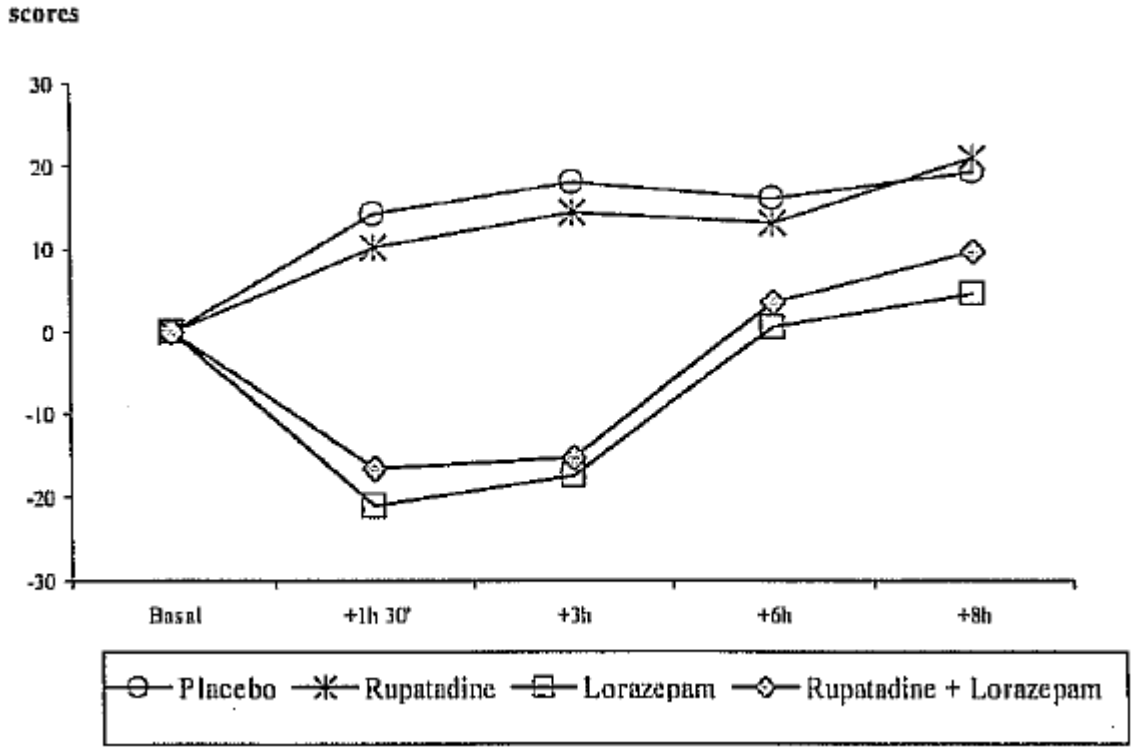


図 2.7.6.57-2 "d2"抹消テスト：正しく抹消された記号の数

[5.3.5.4.5 Fig. III を引用]

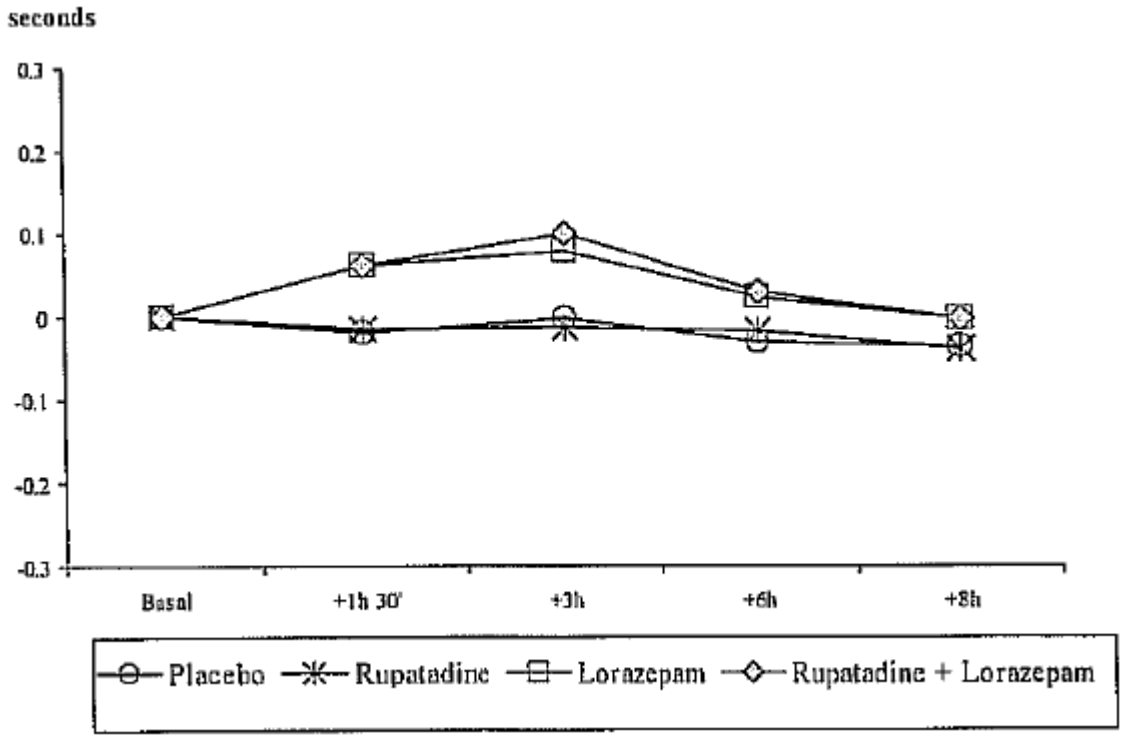


図 2.7.6.57-3 多重反応時間テスト：反応時間

[5.3.5.4.5 Fig. VI を引用]

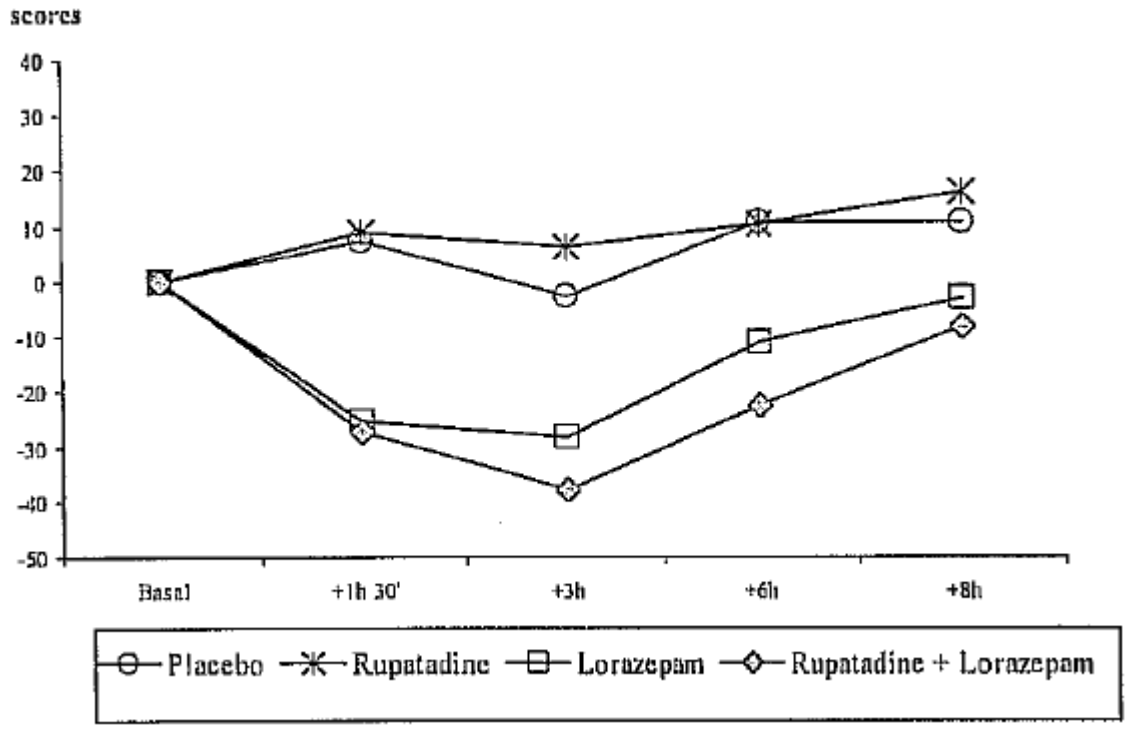


図 2.7.6.57-4 多重反応時間テスト：正しく反応した回数

[5.3.5.4.5 Fig. V を引用]

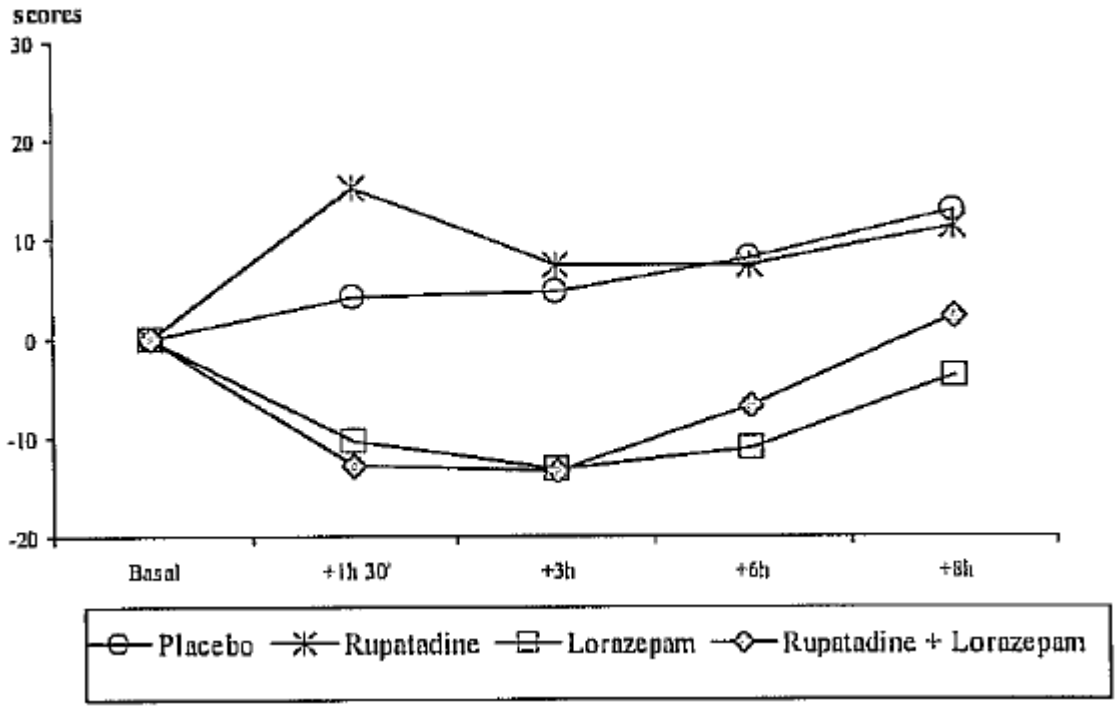


図 2.7.6.57-5 パウリテスト：計算の実施数

[5.3.5.4.5 Fig. IX を引用]

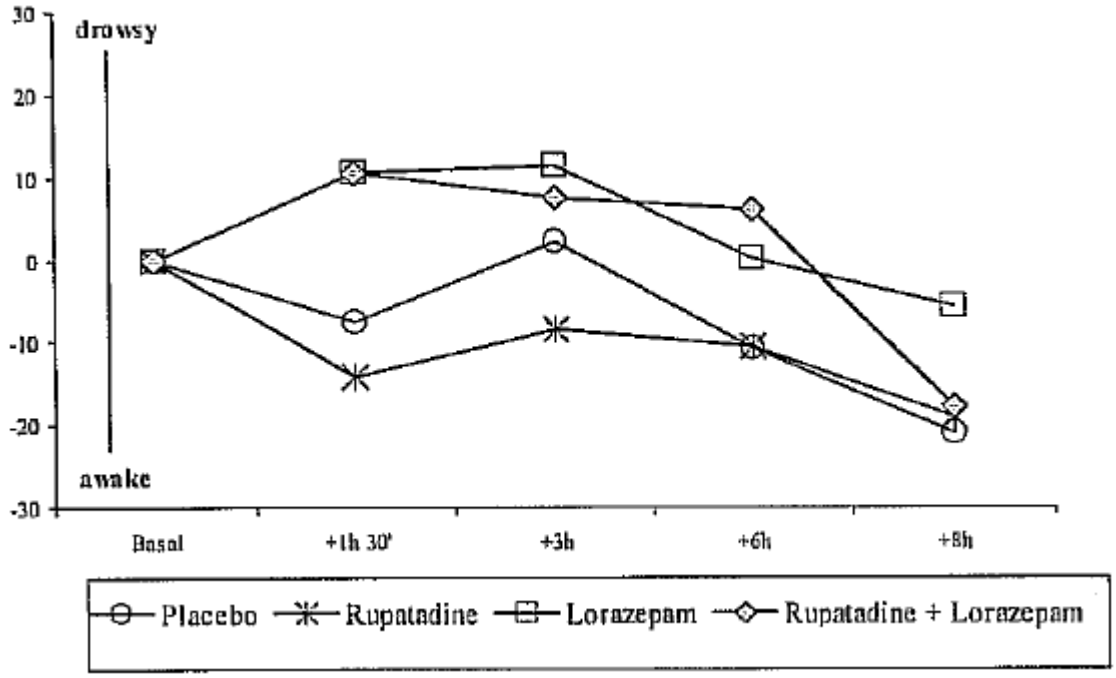


図 2.7.6.57-6 VAS/100：傾眠状態スケール

[5.3.5.4.5 Fig. XIII を引用]

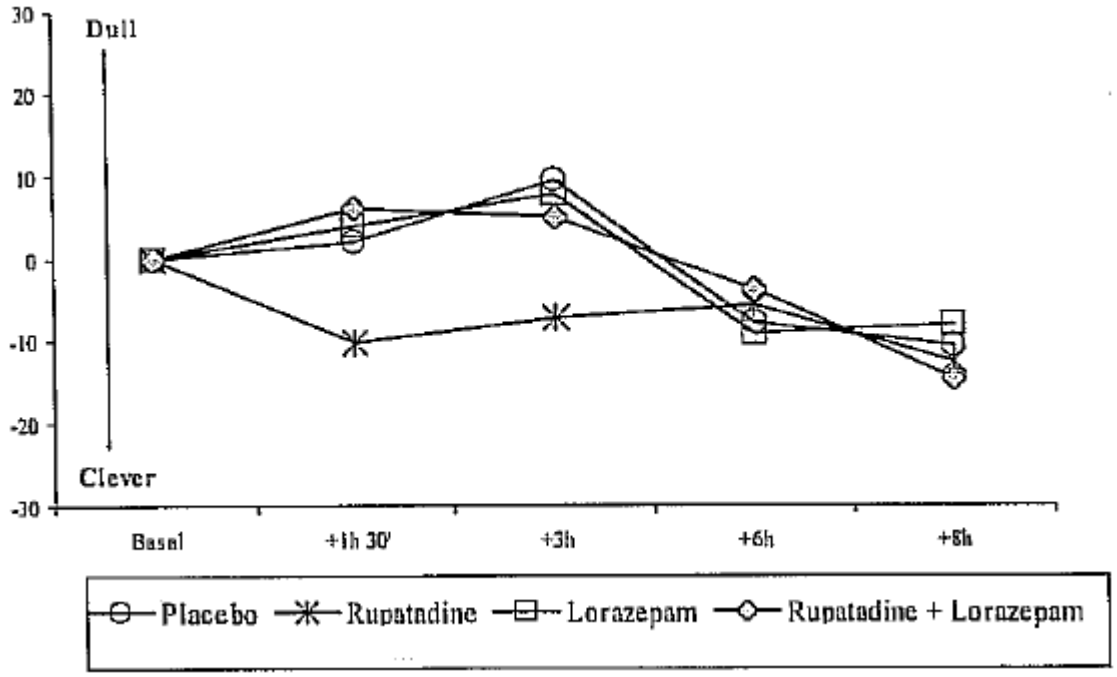


図 2.7.6.57-7 VAS/100：鈍重スケール

[5.3.5.4.5 Fig. XV を引用]

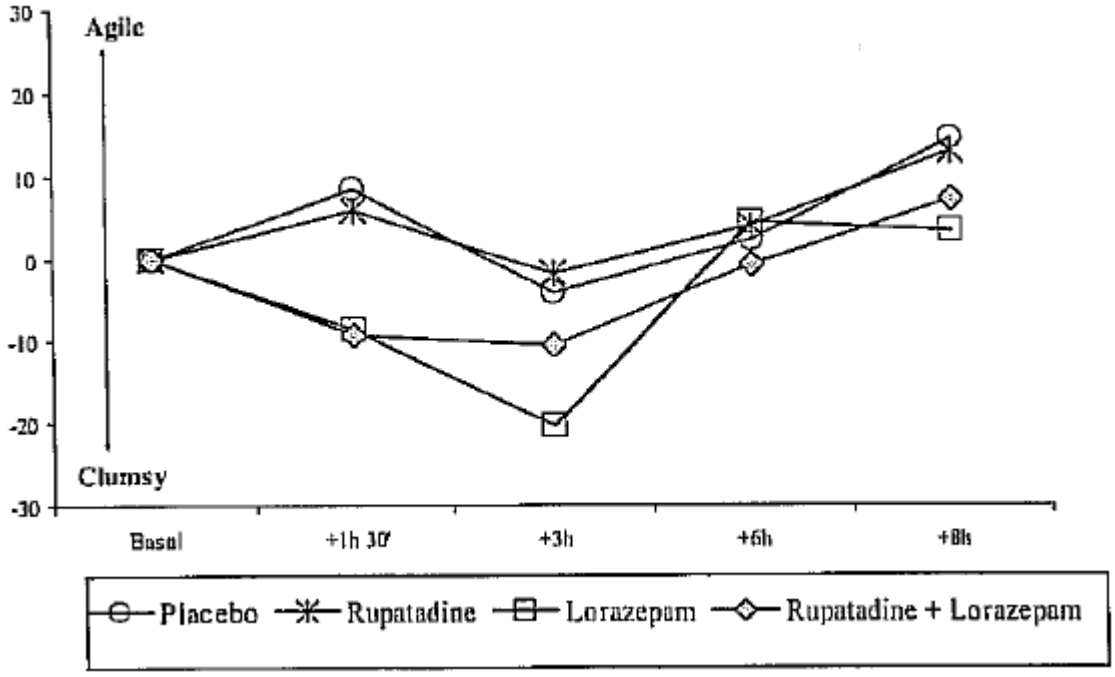


図 2.7.6.57-8 VAS/100：不器用スケール

[5.3.5.4.5 Fig. XVI を引用]

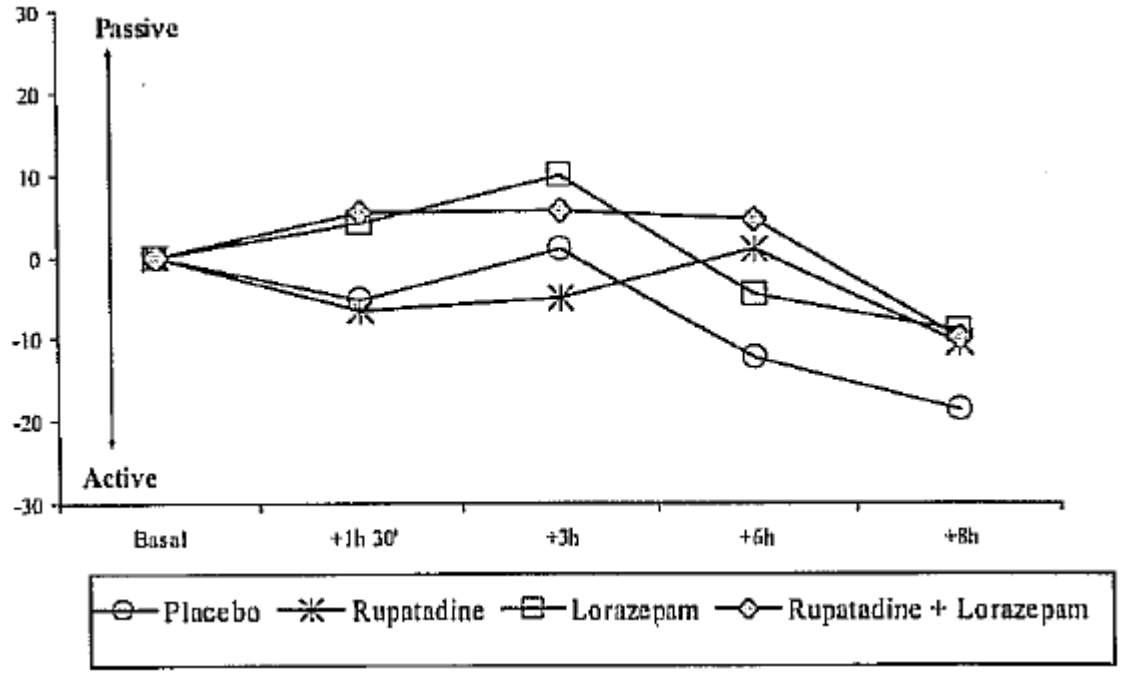


図 2.7.6.57-9 VAS/100：不働態スケール

[5.3.5.4.5 Fig. XVII を引用]

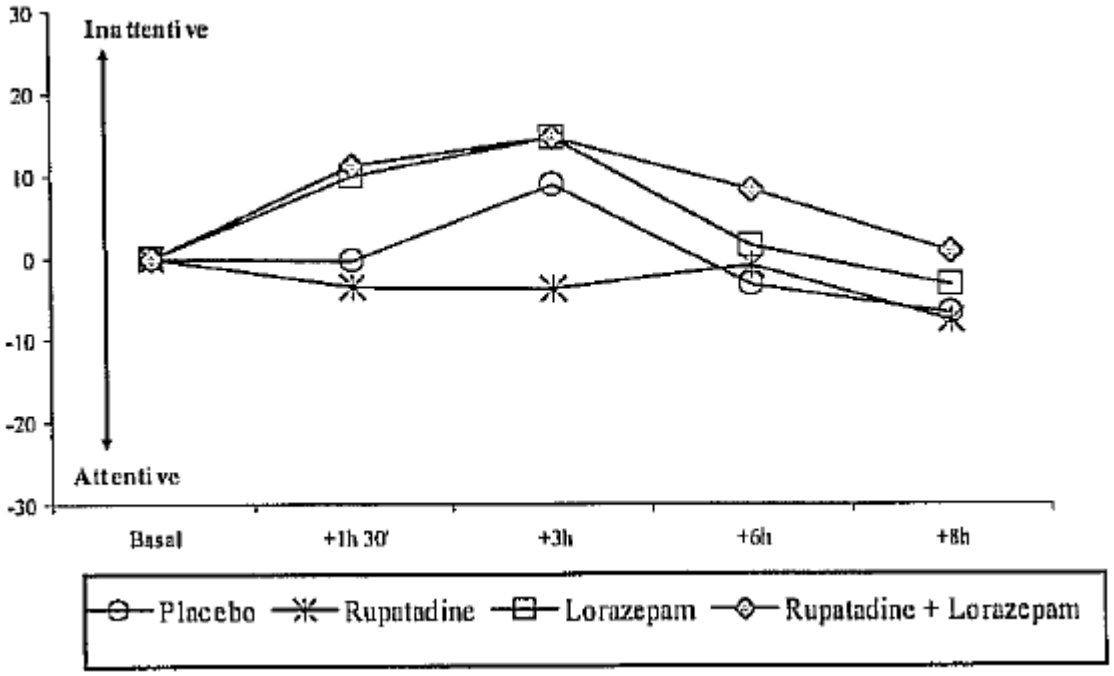


図 2.7.6.57-10 VAS/100：記銘力スケール

[5.3.5.4.5 Fig. XIX を引用]

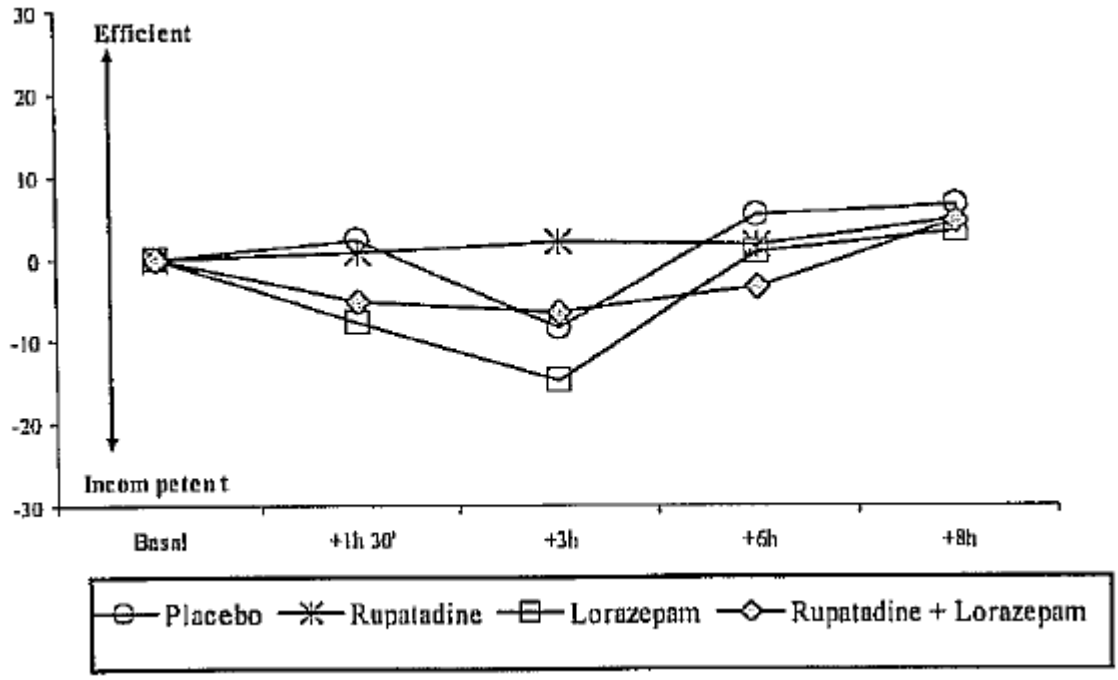


図 2.7.6.57-11 VAS/100：効率性スケール

[5.3.5.4.5 Fig. XX を引用]

4） 安全性の結果

① 有害事象

重度の有害事象は認められなかった。本試験に組み入れた被験者で 59 件の有害事象が報告された（表 2.7.6.57-3 参照）。プラセボ投与時及びルパタジン投与時には各 7 件の有害事象が報告された。ロラゼパム投与時には 25 件、ルパタジン＋ロラゼパム投与時には 20 件の有害事象が報告された。

本試験に組み入れた被験者（n＝18）の 88.9%は、1 件の有害事象を報告した。本試験を完了した 16 例の被験者では、全例で 1 件以上の有害事象が報告された。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度で、治験薬と関連ありと判断された（表 2.7.6.57-4 参照）。有害事象の発現率は、プラセボ及びルパタジン投与時で 11.9%、ロラゼパム投与時で 42.4%、ルパタジン＋ロラゼパム投与時では 33.9%であった。

多く見られた有害事象は神経系障害に関する事象であり（全ての有害事象の 59.3%）、特に傾眠は神経系障害に関する有害事象の 54.3%を占めていた。また、傾眠の発現頻度はロラゼパム投与時に特に高かった。

表 2.7.6.57-3　治験期間中に認められた有害事象

SOC	PT	プラセボ（n = 17）	ルパタジン（n = 16）	ロラゼパム（n = 16）	ルパタジン + ロラゼパム（n = 17）
胃腸障害		1 （5.9%）	—	2 （12.5%）	3 （17.7%）
	しゃっくり	1 （5.9%）	—	2 （12.5%）	3 （17.7%）
一般・全身障害および投与部位の状態		1 （5.9%）	—	8 （50%）	5 （29.4%）
	酩酊感	1 （5.9%）	—	7 （43.8%）	5 （29.4%）
	無力症	—	—	1 （6.3%）	—
神経系障害		3 （17.7%）	5 （31.3%）	15 （93.8%）	12 （70.6%）
	歩行障害	—	—	1 （6.3%）	2 （11.8%）
	傾眠	3 （17.7%）	1 （6.3%）	7 （43.8%）	8 （47.1%）
	頭痛	—	1 （6.3%）	—	—
	協調運動異常	—	1 （6.3%）	5 （31.3%）	1 （5.9%）
	運動低下	—	1 （6.3%）	2 （12.5%）	1 （5.9%）
	浮動性めまい	—	1 （6.3%）	—	—
生殖系および乳房障害		1 （5.9%）	1 （6.3%）	—	—
	月経困難症	1 （5.9%）	1 （6.3%）	—	—
精神障害		1 （5.9%）	—	—	—
	感情不安定	1 （5.9%）	—	—	—
血管障害		—	1 （6.3%）	—	—
	低血圧	—	1 （6.3%）	—	—

［5.3.5.4.5 Table 5 を改変］

表 2.7.6.57-4　治験期間中に認められた治験薬と関連のある有害事象

SOC	PT	プラセボ (n = 17)	ルパタジン (n = 16)	ロラゼパム (n = 16)	ルパタジン + ロラゼパム (n = 17)
胃腸障害		1 (5.9%)	—	2 (12.5%)	3 (17.7%)
	しゃっくり	1 (5.9%)	—	2 (12.5%)	3 (17.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (5.9%)	—	8 (50%)	5 (29.4%)
	酩酊感	1 (5.9%)	—	7 (43.8%)	5 (29.4%)
	無力症	—	—	1 (6.3%)	—
神経系障害		3 (17.7%)	5 (31.3%)	15 (93.8%)	12 (70.6%)
	歩行障害	—	—	1 (6.3%)	2 (11.8%)
	傾眠	3 (17.7%)	1 (6.3%)	7 (43.8%)	8 (47.1%)
	頭痛	—	1 (6.3%)	—	—
	協調運動異常	—	1 (6.3%)	5 (31.3%)	1 (5.9%)
	運動低下	—	1 (6.3%)	2 (12.5%)	1 (5.9%)
血管障害		—	1 (6.3%)	—	—
	低血圧	—	1 (6.3%)	—	—

[5.3.5.4.5 Table 6 を改変]

(3)　結論

健康な若年被験者を対象とした本試験において、精神運動機能評価及び自覚的評価共に、定常状態のルパタジン血漿中濃度におけるベンゾジアゼピン系薬剤の中枢神経抑制作用の増強は認められなかった。ロラゼパムのみの単回投与後に認められた中枢神経抑制作用の程度及び持続期間は、ルパタジンを 1 日 1 回 10 mg で反復投与後にロラゼパムを投与した際に認められた作用と同等であった。プラセボとルパタジン 10 mg でも同様の結果であった。全ての治療において、忍容性は良好であった。