アレサガテープ 4mg
アレサガテープ 8mg

2.5

臨床に関する概括評価

久光製薬株式会社

目　次

2.5　臨床に関する概括評価 6
2.5.1　製品開発の根拠 6
2.5.1.1　薬理学的分類 6
2.5.1.2　アレルギー性鼻炎の臨床的側面 6
2.5.1.3　本剤の試験を行ったことを支持する科学的背景 8
2.5.1.4　本剤と既存治療薬の適応範囲 9
2.5.1.5　臨床開発計画及び関連するガイダンス 9
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 12
2.5.2.1　製剤処方及び製造法 12
2.5.2.2　エメダスチンフマル酸塩カプセルとの相対的バイオアベイラビリティ 12
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 12
2.5.3.1　臨床薬理試験の概略 12
2.5.3.2　ヒト生体試料を用いた非臨床試験 13
2.5.3.3　HP-3060 の薬物動態 14
2.5.3.4　臨床薬理に関する結論 19
2.5.4　有効性の概括評価 20
2.5.4.1　対象となった患者集団の特性 20
2.5.4.2　試験デザイン及び有効性評価項目 22
2.5.4.3　個々の試験結果の要約 23
2.5.4.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 28
2.5.4.5　効果の持続、耐薬性 29
2.5.4.6　有効性のまとめ 29
2.5.5　安全性の概括評価 30
2.5.5.1　被験者集団の特徴及び曝露の程度 30
2.5.5.2　比較的よくみられる有害事象 32
2.5.5.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象 33
2.5.5.4　本剤に特徴的な有害事象 34
2.5.5.5　臨床検査値 36
2.5.5.6　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 37
2.5.5.7　長期投与における安全性に関する検討 38
2.5.5.8　特別な患者集団及び状況下における安全性 39
2.5.5.9　市販後データ 41
2.5.5.10 安全性のまとめ 41
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 42
2.5.6.1　ベネフィット 42
2.5.6.2　リスク 44

2.5.6.3　結論 44
2.5.6.4　推奨の効能・効果 45
2.5.6.5　推奨の用法・用量 45
2.5.7　参考文献 45

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
HP-3060	エメダスチンフマル酸塩を 1cm^2 あたり 0.5mg 含有（0.5mg/cm^2）するテープ剤（総称） 申請製剤： 1 枚（8cm^2）中にエメダスチンフマル酸塩を 4mg 含有 1 枚（16cm^2）中にエメダスチンフマル酸塩を 8mg 含有

略号	省略していない表現又は定義
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	0～24 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	0～t 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	0～∞までの血中濃度-時間曲線下面積
α1-AG	α1-acid glycoprotein：α1-酸性糖蛋白
BCRP	breast cancer resistance protein：乳癌耐性蛋白質
C_{max}	単回又は反復投与時における最高血中濃度
CYP	cytochrome P450：チトクローム P450
eGFR	estimated GFR（estimated glomerular filtration rate）：推算 GFR、推算糸球体ろ過量
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
FMO	flavin-containing monooxygenase：フラビン含有モノオキシゲナーゼ
GMR	geometric mean ratio：幾何平均値の比
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
IgE	immunoglobulin E：免疫グロブリン E
JRQLQ	Japan Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire：日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票
LOCF	last observation carried forward：最後に観測された値で欠測値を代用
MATE	multidrug and toxic compound extrusion protein：多剤・毒性化合物排出蛋白質
MDR	multidrug resistance-associated protein：多剤耐性関連蛋白質
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate：ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
OAT	organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
PPS	per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団

略号	省略していない表現又は定義
PT	preferred term：基本語
QOL	quality of life：生活の質
QTc	補正 QT 間隔
SLC	solute carrier：溶質輸送体
SOC	system organ class：器官別大分類
$t_{1/2}$	log 濃度-時間曲線における終末相の傾き（λ_z）から算出した消失半減期
t_{max}	最高血中濃度到達時間
UDP	uridine diphosphate：ウリジン二リン酸
UDPGA	UDP-glucuronic acid：UDP-グルクロン酸
UGT	UDP-glucuronosyltransferase：UDP-グルクロン酸転移酵素

用語の定義一覧

用語	定義
01 試験	健康成人を対象とした単回投与試験 （治験実施計画書番号：HP-3060-JP-01）
02 試験	健康成人を対象とした薬物動態試験－投与部位の検討－ （治験実施計画書番号：HP-3060-JP-02）
03 試験	季節性アレルギー性鼻炎を有する成人男女を対象とした反復投与試験 （治験実施計画書番号：HP-3060-JP-03）
04 試験	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験 （治験実施計画書番号：HP-3060-JP-04）
05 試験	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 （治験実施計画書番号：HP-3060-JP-05）

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類

エメダスチンフマル酸塩は、benzimidazole 誘導体の中からスクリーニングされた化合物で、アレルギー反応による肥満細胞からのケミカルメディエーター遊離抑制作用と、抗ヒスタミン作用を併せ持つ塩基性の抗アレルギー剤である。薬理学的には、強力かつ選択的な抗ヒスタミン作用を有し、実験的アレルギーモデルにおいても明らかな抗アレルギー作用と鼻呼吸抵抗上昇抑制、鼻粘膜への好酸球浸潤抑制作用が認められている[1)]。

2.5.1.2　アレルギー性鼻炎の臨床的側面

アレルギー性鼻炎は、原則的には発作性反復性のくしゃみ、（水様性）鼻漏、鼻閉を 3 主徴とする鼻粘膜の I 型アレルギー性疾患である[2)]。本疾患は好発時期の有無により通年性と季節性に分類され、通年性は通年的に症状のあるもの、季節性はある季節にのみ発症するものをいう[3)]。前者の多くは室内塵、ダニアレルギーで、後者のほとんどは花粉症である[2)]。アレルギー性鼻炎は、患者の生活の質（QOL）を著しく低下させ、QOL 低下の結果、患者の就労・学習効率が低下する[4)]。

本邦におけるアレルギー性鼻炎の有病率は 1960 年代後半から増加がみられるようになり、2008 年の調査では 39.4%であった。特に最近では花粉症の増加が著しく、2008 年における通年性アレルギー性鼻炎の有病率は 23.4%であるのに対し、花粉症の有病率は 29.8%と花粉症の有病率が上回った[5)]。

アレルギー性鼻炎の症状を惹起する主要な化学伝達物質の一つがヒスタミンである。鼻粘膜上に抗原が吸入されると、鼻粘膜表層に分布する肥満細胞の表面で抗原抗体反応が起き、粘膜型肥満細胞からヒスタミン等の化学伝達物質が放出される。これらの化学伝達物質に対する鼻粘膜の知覚神経終末及び血管の反応として、くしゃみ、（水様性）鼻汁、鼻粘膜腫脹（鼻閉）が引き起こされる。これらの症状のうち、ヒスタミンは特にくしゃみ、（水様性）鼻汁の発症に関わっている[6)]。

アレルギー性鼻炎症状の発現にヒスタミンが関与することから、アレルギー性鼻炎に対する薬物治療として、抗ヒスタミン作用を有する薬剤が広く使用されている。中でも第 2 世代抗ヒスタミン薬は、通年性アレルギー性鼻炎の治療において、軽症例に対しては病型を問わず、中等症例に対してはくしゃみ・鼻漏型で第一選択薬として挙げられており、重症例に対してもくしゃみ、鼻漏が特に強い場合には、鼻噴霧用ステロイド薬と第 2 世代抗ヒスタミン薬を併用することとされている（表 2.5.1.2-1）。また、季節性アレルギー性鼻炎（花粉症）の治療においても、重症度や病型に応じて広く第 2 世代抗ヒスタミン薬の使用が推奨されている（表 2.5.1.2-2）[7)]。

表 2.5.1.2-1　通年性アレルギー性鼻炎の治療

<table>
<tr><td>重症度</td><td>軽症</td><td colspan="2">中等症</td><td colspan="2">重症</td></tr>
<tr><td>病型</td><td></td><td>くしゃみ・鼻漏型</td><td>鼻閉型又は鼻閉を主とする充全型</td><td>くしゃみ・鼻漏型</td><td>鼻閉型又は鼻閉を主とする充全型</td></tr>
<tr><td rowspan="4">治療</td><td>①第 2 世代
抗ヒスタミン薬
②遊離抑制薬
③Th2 サイトカイン
阻害薬
④鼻噴霧用
ステロイド薬
①、②、③、④のいずれか 1 つ。</td><td>①第 2 世代
抗ヒスタミン薬
②遊離抑制薬
③鼻噴霧用
ステロイド薬

①、②、③のいずれか 1 つ。
必要に応じて①又は②に③を併用する。</td><td>①抗 LTs 薬
②抗 PGD_2・TXA_2 薬
③Th2 サイトカイン
阻害薬
④第 2 世代
抗ヒスタミン薬・
血管収縮薬配合剤
⑤鼻噴霧用
ステロイド薬

①、②、③、④、⑤のいずれか 1 つ。
必要に応じて①、②、③に⑤を併用する。</td><td>鼻噴霧用
ステロイド薬
+
第 2 世代
抗ヒスタミン薬</td><td>鼻噴霧用
ステロイド薬
+
抗 LTs 薬又は
抗 PGD_2・TXA_2 薬
もしくは
第 2 世代
抗ヒスタミン薬・
血管収縮薬配合剤

必要に応じて点鼻用血管収縮薬を治療開始時の 1～2 週間に限って用いる。</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td><td colspan="2">鼻閉型で鼻腔形態異常を伴う症例では手術</td></tr>
<tr><td colspan="5">アレルゲン免疫療法</td></tr>
<tr><td colspan="5">抗原除去・回避</td></tr>
</table>

症状が改善してもすぐには投薬を中止せず、数ヵ月の安定を確かめて、ステップダウンしていく。

遊離抑制薬：ケミカルメディエーター遊離抑制薬。

抗 LTs 薬：抗ロイコトリエン薬。

抗 PGD_2・TXA_2 薬：抗プロスタグランジン D_2・トロンボキサチン A_2 薬。

文献 7) より引用

表 2.5.1.2-2　重症度に応じた花粉症に対する治療法の選択

<table>
<tr><td>重症度</td><td>初期療法</td><td>軽症</td><td colspan="2">中等症</td><td colspan="2">重症・最重症</td></tr>
<tr><td>病型</td><td></td><td></td><td>くしゃみ・
鼻漏型</td><td>鼻閉型又は鼻閉
を主とする充全型</td><td>くしゃみ・
鼻漏型</td><td>鼻閉型又は鼻閉
を主とする充全型</td></tr>
<tr><td rowspan="5">治療</td><td rowspan="3">①第 2 世代
抗ヒスタミン薬
②遊離抑制薬
③抗 LTs 薬
④抗 PGD_2・
TXA_2 薬
⑤Th2 サイト
カイン阻害薬
⑥鼻噴霧用
ステロイド薬

くしゃみ・鼻漏型には①、②、⑥。
鼻閉型又は鼻閉を主とする充全型には③、④、⑤、⑥のいずれか 1 つ。</td><td rowspan="2">①第 2 世代
抗ヒスタミン薬
②遊離抑制薬
③抗 LTs 薬
④抗 PGD_2・
TXA_2 薬
⑤Th2 サイト
カイン阻害薬
⑥鼻噴霧用
ステロイド薬

①～⑥のいずれか 1 つ。
①～⑤で治療を開始したときは必要に応じて⑥を追加。</td><td rowspan="2">第 2 世代
抗ヒスタミン薬
+
鼻噴霧用
ステロイド薬</td><td>抗 LTs 薬又は
抗 PGD_2・TXA_2 薬
+
鼻噴霧用
ステロイド薬
+
第 2 世代
抗ヒスタミン薬
もしくは
第 2 世代
抗ヒスタミン薬・
血管収縮薬配合剤
+
鼻噴霧用
ステロイド薬</td><td rowspan="2">鼻噴霧用
ステロイド薬
+
第 2 世代
抗ヒスタミン薬</td><td>鼻噴霧用
ステロイド薬
+
抗 LTs 薬又は
抗 PGD_2・TXA_2 薬
+
第 2 世代
抗ヒスタミン薬
もしくは
鼻噴霧用
ステロイド薬
+
第 2 世代
抗ヒスタミン薬・
血管収縮薬配合剤

必要に応じて点鼻用血管収縮薬を 1～2 週間に限って用いる。
症状が特に強い症例では経口ステロイド薬を 4～7 日間処方する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">点眼用抗ヒスタミン薬又は遊離抑制薬</td><td colspan="2">点眼用抗ヒスタミン薬、遊離抑制薬又はステロイド薬</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td><td colspan="2">鼻閉型で鼻腔形態異常を伴う症例では手術</td></tr>
<tr><td colspan="5">アレルゲン免疫療法</td></tr>
<tr><td colspan="5">抗原除去・回避</td></tr>
</table>

初期療法は本格的花粉飛散期の導入のためなので、よほど花粉飛散の少ない年以外は重症度に応じて季節中の治療に早目に切り替える。

遊離抑制薬：ケミカルメディエーター遊離抑制薬。

抗 LTs 薬：抗ロイコトリエン薬。

抗 PGD_2・TXA_2 薬：抗プロスタグランジン D_2・トロンボキサチン A_2 薬。

文献 7) より引用

2.5.1.3　本剤の試験を行ったことを支持する科学的背景

久光製薬株式会社は経皮吸収製剤化技術を駆使して抗アレルギー薬の製剤化を検討した。その結果、安定した薬物放出性能を示すエメダスチンフマル酸塩含有テープ剤（開発コード：HP-3060）を創製することに成功した。エメダスチンフマル酸塩は、第 2 世代抗ヒスタミン薬に分類されている。

近年のアレルギー性鼻炎の治療においては、第 2 世代の抗ヒスタミン薬は通年性及び季節性ア

レルギー性鼻炎において初期療法、軽症から重症・最重症までの各段階に対して広く使用が推奨されている。鼻アレルギー診療ガイドライン（2016 年版）においては理想的な抗ヒスタミン薬の条件として、(1) 速効性があり、効果が持続する、(2) 副作用（眠気、作業効率の低下など）が少ない、(3) 長期投与ができる（安全性）、投与回数が 1 日 1〜2 回でアドヒアランスが良い、等のポイントが挙げられている [7]。一方、季節性アレルギー性鼻炎（花粉症）患者を対象とした満足度調査では、第 2 世代抗ヒスタミン薬治療に対して 65%の患者が「何らかの不満があった」と回答し、うち 66%が「効果に不満」、次いで 14%が「眠気に不満」と回答し、抗ヒスタミン薬に関する不満の多くは効果と眠気に集約されている [8]。これらのことより、第 2 世代抗ヒスタミン薬に対してもさらなる効果や副作用低減が期待されている。

本剤は経皮吸収型製剤であることから、血漿中薬物濃度を維持することが可能であり 1 日 1 回服薬で 24 時間安定した効果が期待できる。また、嚥下能力が低下した患者や誤嚥リスクのある患者へも安全に投与可能であること、患者の服薬状況が家族及び介護者にも目視で確認できること（貼付忘れや過剰投与の防止）及び服薬回数が 1 日 1 回であることによる服薬アドヒアランス向上などが期待できる。

以上のような従来の抗ヒスタミン薬にない利点を有する HP-3060 を用いて非臨床試験を行い、その後本剤の臨床的有用性を検討すべく臨床開発に着手した。なお、[redacted]

2.5.1.4　本剤と既存治療薬の適応範囲

本剤の推奨の効能・効果は既存のアレルギー性鼻炎治療薬と同様の「アレルギー性鼻炎」であり、本剤の適応範囲は既承認のアレルギー性鼻炎治療薬と同じである。本邦における既承認の抗ヒスタミン薬の主な剤形は経口剤であるのに対して本剤は経皮吸収型製剤であることから、嚥下能力に関わらず適用することが可能である。ただし、外用剤にかぶれやすい患者や投与部位に皮膚疾患を有する患者には本剤を十分注意しながら適用する必要がある。

2.5.1.5　臨床開発計画及び関連するガイダンス

HP-3060 では健康成人を対象とした第 I 相試験を 2 試験、アレルギー性鼻炎患者を対象とした第 I / II 相試験を 1 試験、アレルギー性鼻炎患者を対象とした第III相試験を 2 試験実施した。その臨床試験の一覧を表 2.5.1.5-1 に示す。全ての臨床試験は「ヘルシンキ宣言」の倫理的原則に基づき、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」を遵守して実施した。また、各試験の有効性及び安全性の統計解析については「臨床試験のための統計的原則」を参考にし、加えてアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験は「鼻アレルギー診療ガイドラインー通年性鼻炎と花粉症ー」（鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会、2013 年版）及び「Guidance for Industry. Allergic rhinitis: Clinical development programs for drug products. Draft guidance.」（FDA、2000 年）を参考にした。

以下に各臨床試験の開発計画及び治験相談の結果を要約した。

表 2.5.1.5-1　HP-3060 臨床試験一覧

試験名	開発の相	治験デザイン	対象	投与期間	評価項目	資料番号
01 試験	第Ⅰ相	非盲検試験	健康成人	24 時間	薬物動態 安全性	5.3.3.1-1
02 試験	第Ⅰ相	非盲検試験	健康成人	24 時間	薬物動態 安全性	5.3.3.1-2
03 試験	第Ⅰ / Ⅱ相	ランダム化二重盲検 並行群間比較試験	季節性アレルギー性 鼻炎患者 a)	1 週間 b) 2 週間 c)	薬物動態 安全性 有効性	5.3.5.1-1
04 試験	第Ⅲ相	ランダム化二重盲検 並行群間比較試験	季節性アレルギー性 鼻炎患者	1 週間 b) 2 週間 c)	有効性 安全性	5.3.5.1-2
05 試験	第Ⅲ相	ランダム化 非盲検非対照試験	通年性アレルギー性 鼻炎患者	12 週間以上 （最長 52 週間）	安全性 有効性 薬物動態	5.3.5.2-1

a：スギ花粉の飛散期ではないため、症状を発現していない。
b：観察期
c：治療期

2.5.1.5.1　健康成人を対象とした単回投与試験（01 試験）（資料番号：5.3.3.1-1）

健康成人男性 12 例を対象に HP-3060 の各用量(エメダスチンフマル酸塩としてそれぞれ 1.5、3、6、12 及び 24mg 含有）を胸部に 24 時間単回投与した際の薬物動態について、エメダスチンフマル酸塩カプセル（エメダスチンフマル酸塩として 2mg 含有）を対照に検討した。また、HP-3060 の安全性について検討した。

2.5.1.5.2　健康成人を対象とした薬物動態試験－投与部位の検討－（02 試験）（資料番号：5.3.3.1-2）

健康成人男性 20 例を対象に HP-3060 8mg を 5 群 5 期クロスオーバー法により、同一被験者の胸部、上腕部、背部、腰部及び腹部にそれぞれ 24 時間単回投与した際の薬物動態及び安全性について比較検討した。

2.5.1.5.3　季節性アレルギー性鼻炎を有する成人男女を対象とした反復投与試験（03 試験）（資料番号：5.3.5.1-1）

季節性アレルギー性鼻炎患者（スギ花粉の飛散期ではないため、症状を発現していない）96 例（24 例 × 4 群）を対象に HP-3060 の各用量（エメダスチンフマル酸塩としてそれぞれ 4、8 及び 12mg 含有）を胸部に 1 日 1 回 14 日間（2 週間）反復投与した際の薬物動態及び安全性を検討した。また、プラセボを対照に各用量の有効性を確認した。

2.5.1.5.4　治験相談

20[redacted]年[redacted]月に医薬品[redacted]相談を行い、以下の助言を得た。

[redacted]

[redacted]可

能である。
[redacted]
と考える。
[redacted]
必要がある。なお、[redacted]
可能である。
[redacted]
と考える。
[redacted]
と考える。
[redacted]
すべきである。
[redacted]
必要ではない。

以上の助言を踏まえ、第Ⅲ相比較試験（04 試験）及び第Ⅲ相長期投与試験（05 試験）を計画し、実施した。

2.5.1.5.5　季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験（04 試験）（資料番号：5.3.5.1-2）

季節性アレルギー性鼻炎患者 1276 例を対象とした 04 試験では、HP-3060 4、8mg 又はプラセボを 2 週間投与した際の鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアの変化量を指標とし、HP-3060 の有効性（プラセボに対する優越性）をランダム化二重盲検並行群間比較試験により検証した。また、治験期間中に発現した有害事象の内容及び頻度より、安全性を検討した。加えて、HP-3060 の有効性及び安全性について、レボセチリジン塩酸塩 5mg 錠を対照に比較検討した。なお、レボセチリジン塩酸塩群は検証仮説を設定せず参照薬の位置付けとした。

2.5.1.5.6　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（05 試験）（資料番号：5.3.5.2-1）

通年性アレルギー性鼻炎患者 247 例を対象に HP-3060 4 又は 8mg を 12 週間以上（最長 52 週間）投与した際の HP-3060 の安全性、有効性及び薬物動態を検討した。

本承認申請では、「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（平成 7 年 5 月 24 日、薬審第 592 号）、「医薬品の承認申請後の臨床試験の実施の取扱いについて」（平成 10 年 12 月 1 日、医薬審第 1061 号）及び「新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係る留意事項について」（平成 22 年 6 月 9 日、事務連絡）を参考に、長期投与のデータとして 12 週間以上、最長 52 週間投与したとき

の最終成績を提出した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤処方及び製造法

全ての臨床試験の過程で、製剤の処方（成分・分量）の変更は行わず、各臨床試験間では製剤面積のみが異なる製剤を用いた。製剤変更に伴うヒトにおける生物学的利用率及び生物学的同等性に関する臨床試験は実施しなかった。

治験薬製造スケールは、04 試験及び 05 試験では実生産を考慮したパイロットスケール製法へ変更した。04 試験及び 05 試験の製造条件は、製造条件最適化に伴う設定値のみ変更し、製造スケール、製造工程及び製造設備の変更を要する製造方法の変更はなかった（2.7.1.1.2 参照）。

これら製造方法変更前後の製剤性能については、処方が同一であることから、[redacted]等の品質評価を行い性能が同一であることを確認したうえで治験に供した（2.7.1.1.2 参照）。

以上より、臨床試験で用いたものと同一処方の HP-3060（エメダスチンフマル酸塩 4mg、8cm^2 及びエメダスチンフマル酸塩 8mg、16cm^2）を市販予定製剤として承認申請することとした。

2.5.2.2 エメダスチンフマル酸塩カプセルとの相対的バイオアベイラビリティ（01 試験）（資料番号：5.3.3.1-1）

健康成人男性 12 例を対象に HP-3060 の各用量(エメダスチンフマル酸塩としてそれぞれ 1.5、3、6、12 及び 24mg 含有）を胸部に 24 時間単回投与した際の薬物動態について、エメダスチンフマル酸塩カプセル（エメダスチンフマル酸塩として 2mg 含有）を対照に検討した。

エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg に対する HP-3060 の 1.5～24mg における薬物動態パラメータの製剤間の GMR の推定値は、C_{max} が 0.13724～2.32262、AUC_{0-t} が 0.43373～8.06388、$AUC_{0-\infty}$ が 0.44970～8.06450 であった。

エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg に対する HP-3060 の各投与量における薬物動態パラメータの製剤間の GMR の推定値から算出したエメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg 単回投与に相当する HP-3060 の投与量は、C_{max} では 8.79～10.93mg、AUC_{0-t} では 2.61～3.46mg、$AUC_{0-\infty}$では 2.60～3.34mg と算出された（2.7.1.2.1 参照）。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 臨床薬理試験の概略

ヒト生体試料を用いた非臨床試験として、ヒト肝及び皮膚試料（肝細胞、肝ミクロソーム、皮膚ミクロソーム及び UGT 発現系）を用いた代謝試験、ヒト発現系試料（CYP、UGT 及び FMO 発現系）を用いた薬物相互作用試験、さらにトランスポーター（MDR1、BCRP 及び SLC 分子種）を用いた試験を実施した。また、エメダスチンの血漿蛋白結合、代謝経路及び CYP 分子種の推定については、公表文献から引用した。

HP-3060 の薬物動態を検討するため、健康成人における単回投与試験（01 試験）を実施した。また、HP-3060 を投与した際の各投与部位（胸部、上腕部、背部、腰部及び腹部）での薬物動態を検討するため、薬物動態試験（02 試験）を実施した。さらに、季節性アレルギー性鼻炎患者に

おける反復投与試験（03 試験）及び通年性アレルギー性鼻炎患者における長期投与試験（05 試験）を実施し、アレルギー性鼻炎患者の薬物動態を評価した。

HP-3060 投与時の QT/QTc 間隔延長については、HP-3060 の非臨床及び臨床試験成績、並びに既承認のエメダスチンフマル酸塩経口剤の情報を踏まえ、HP-3060 を投与しても QT/QTc 間隔に影響を及ぼさないと推察できることから、HP-3060 を用いた Thorough QT/QTc 試験の実施は不要であると考えた。

2.5.3.2　ヒト生体試料を用いた非臨床試験

2.5.3.2.1　血漿蛋白結合（公表文献）

エメダスチンの主要な結合蛋白はヒト α1-酸性糖蛋白（α1-AG）であると報告されている[9)]。

2.5.3.2.2　推定代謝経路（公表文献）

ヒトでの代謝経路は、(1) 芳香環の水酸化、及びそれに続くグルクロン酸抱合、(2) 1,4-ジアゼピン環の *N*-酸化及び *N*-脱メチル化、(3) 1,4-ジアゼピン環 α 炭素の酸化、(4) *N*-エトキシエチル側鎖の *O*-脱エチル化と推定される[10), 11)]。

ヒト尿中においては 6-水酸化体及びその抱合体の量が最も多かった[11)]。

2.5.3.2.3　肝細胞及びミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験（資料番号：4.2.2.4-1、5.3.2.2-1）

ヒト肝細胞において最も顕著な代謝物は 6-水酸化体であった。ヒト肝ミクロソームにおいては、9 種の代謝物が認められた。

ヒト皮膚ミクロソームではエメダスチン以外の代謝物は確認できなかったことから、エメダスチンが皮膚で代謝される可能性は低いと考えられた（2.6.4.5.3.1 参照）。

2.5.3.2.4　CYP 及び UGT 分子種の推定

エメダスチンの代謝に関与するヒト CYP 分子種は CYP1A2、2E1 及び 3A4 であることが報告されている[12)]。また、エメダスチンの主要な尿中抱合体代謝物である 5-水酸化体及び 6-水酸化体[11)]のグルクロン酸抱合体の生成に関わるヒト UGT 分子種の検討を行ったが、ヒト UGT 分子種を明らかにすることはできなかった（2.6.4.5.3.2 及び 2.6.4.5.3.3 参照）。

2.5.3.2.5　薬物動態学的相互作用

NADPH 存在下におけるヒト CYP 分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）、UDPGA 存在下におけるヒト UGT 分子種（1A1、1A4、1A6、1A9 及び 2B7）及びヒト FMO 分子種（FMO3）の代謝活性に対するエメダスチンの阻害作用を確認したところ、いずれの分子種においてもエメダスチンの明らかな阻害作用は認められなかった（2.6.4.7.1.1 参照）。

エメダスチンの MDR1 及び BCRP の輸送、OATP1B1 及び OATP1B3 の細胞内取り込みを検討したところ、各トランスポーターの基質としてのエメダスチンの寄与は低いと推察された（2.6.4.7.2.1 参照）。

MDR1、BCRP 及び SLC トランスポーター（OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、

MATE2-K、OAT1 及び OAT3）についてエメダスチンの阻害作用を評価した結果、いずれのトランスポーターにおいても輸送を阻害する可能性は低いと示唆された（2.6.4.7.2.2 参照）。

以上のことから、エメダスチンが CYP、UGT 及びトランスポーターに影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

2.5.3.3 HP-3060 の薬物動態

2.5.3.3.1 健康成人における薬物動態

2.5.3.3.1.1 健康成人を対象とした単回投与試験（01 試験）（資料番号：5.3.3.1-1）

健康成人男性 12 例を対象に HP-3060 の各用量（エメダスチンフマル酸塩としてそれぞれ 1.5、3、6、12 及び 24mg 含有）を胸部に 24 時間単回投与した際の薬物動態について、エメダスチンフマル酸塩カプセル（エメダスチンフマル酸塩として 2mg 含有）を対照に検討した。

血漿中エメダスチンの t_{max}（最頻値）は、HP-3060 投与時で 16 又は 26hr、エメダスチンフマル酸塩カプセル投与時で 4hr であった。また、$t_{1/2}$（平均値）は、HP-3060 投与時で 11.7～13.8hr、エメダスチンフマル酸塩カプセル投与時で 7.62hr であった。エメダスチンフマル酸塩カプセルと比較して HP-3060 のいずれの投与量においても t_{max} は遅く、$t_{1/2}$ は長くなっており、HP-3060 は吸収及び消失ともに緩やかであった。

血漿中エメダスチンの C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は、HP-3060 1.5～24mg の用量範囲において線形性が確認された。

HP-3060 投与量間において、エメダスチン及びエメダスチンと各代謝物の合計の累積尿中排泄率に大きな違いは認められなかった。また、HP-3060 投与時の各代謝物の尿中排泄率はエメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg 投与時と比較して低かったことから、HP-3060 投与時はエメダスチンフマル酸塩カプセル投与時よりも代謝物の生成比が低くなると考えられた。

HP-3060 の各用量を投与した際のエメダスチンフマル酸塩の推定薬物吸収率の平均値は 67.2～71.8%であり、投与量間において大きな違いはなかった。

HP-3060 の各用量を投与した際の血漿中エメダスチン濃度の t_{max}（最頻値）は 16 又は 26hr であったことから、投与間隔を 16～26 時間とすることで反復投与時に高い血漿中エメダスチン濃度を維持できると考えられた（2.7.2.2.2.1 参照）。

2.5.3.3.1.2 健康成人を対象とした薬物動態試験－投与部位の検討－（02 試験）（資料番号：5.3.3.1-2）

健康成人男性 20 例を対象に HP-3060 8mg を 5 群 5 期クロスオーバー法により、同一被験者の胸部、上腕部、背部、腰部及び腹部にそれぞれ 24 時間単回投与した際の薬物動態について比較検討した。

HP-3060 8mg を各投与部位へ投与した際、いずれの投与部位においても t_{max}（最頻値）は 16 又は 28hr、$t_{1/2}$（平均値）は 12.0～15.8hr であり、大きな違いはなかった。HP-3060 を腰部へ投与した際の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は、胸部、上腕部、背部及び腹部へ投与したときよりも低かった。

HP-3060 8mg を投与した際のエメダスチンフマル酸塩の推定薬物吸収率の平均値は 66.9～72.9%であり、いずれの投与部位においても大きな違いはなかった（2.7.2.2.2.1 参照）。

2.5.3.3.2　アレルギー性鼻炎患者における薬物動態

2.5.3.3.2.1　季節性アレルギー性鼻炎を有する成人男女を対象とした反復投与試験(03 試験)(資料番号：5.3.5.1-1)

季節性アレルギー性鼻炎患者（スギ花粉の飛散期ではないため、症状を発現していない）96 例を対象に、HP-3060 の各用量（エメダスチンフマル酸塩としてそれぞれ 4、8 及び 12mg 含有）を胸部に 1 日 1 回 2 週間反復投与した際の薬物動態について検討した。

各用量の血漿中エメダスチン濃度は投与開始後緩やかに立ち上がり、投与後 48、72 時間では上昇する傾向を示した。血漿中エメダスチン濃度推移から、HP-3060 を反復投与したとき 24 時間を通じて血漿中エメダスチン濃度が維持されることを確認した。各用量において、168 時間（投与 7 回目）と 312 時間（投与 14 回目）の血漿中エメダスチン濃度は同程度の値を示し、濃度推移もほぼ同様であった。

HP-3060 の反復投与時のエメダスチンの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、4～12mg 間で投与量にほぼ比例して増加することが確認された。

HP-3060 の各用量を投与した際の投与 1、7 及び 14 回目のエメダスチンフマル酸塩の推定薬物吸収率は、投与期間に関わらずいずれの用量においても 65%程度と考えられた(2.7.2.2.2.2 参照)。

2.5.3.3.2.2　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（05 試験）（資料番号：5.3.5.2-1）

通年性アレルギー性鼻炎患者 247 例を対象とした長期投与試験（1 日 1 回 12 週間以上、最長 52 週間投与）において、HP-3060 4 及び 8mg を 12 週間投与した際の薬物動態を検討した。

HP-3060 8mg 群の血漿中エメダスチン濃度は HP-3060 4mg 群のおおむね 2 倍であり、各投与群の血漿中エメダスチン濃度の平均値は、治療期開始後 2、4 及び 12 週において大きな違いは認められなかった。各評価時点で血漿中エメダスチン濃度に大きな違いはなかったため、HP-3060 投与時は長期間にわたり血漿中エメダスチン濃度が維持されることを確認した（2.7.2.2.2.2 参照)。

2.5.3.3.3　薬物動態特性

01 試験において、HP-3060 投与時の t_{max}（最頻値）は 16 又は 26hr、$t_{1/2}$（平均値）は 11.7～13.8hr であった。また、エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg 投与時の t_{max}（最頻値）は 4hr、$t_{1/2}$（平均値）は 7.62hr であったことから、HP-3060 はエメダスチンフマル酸塩カプセルよりも血漿中濃度の立ち上がり及び消失が緩やかであった。

02 試験の結果から、胸部、上腕部、背部及び腹部に投与した際の薬物動態に大きな違いはなかった。

03 試験の結果から、HP-3060 を反復投与した際、24 時間を通じて血漿中エメダスチン濃度が維持されることを確認した。

05 試験において、各評価時点で血漿中エメダスチン濃度に大きな違いはなく、長期間にわたり血漿中エメダスチン濃度が維持されることを確認した。

2.5.3.3.4　線形性、定常状態、個体間変動

01 試験において、HP-3060 の各投与量における C_{max} 及び AUC_{0-t} のパワーモデルにおいてβ推定値は 1 に近い値であり、HP-3060 の 1.5～24mg における線形性が確認された。03 試験では、投与 7 及び 14 回目の C_{max} 及び AUC_{0-24} におけるβ推定値が 1 に近い値を示したことから、HP-3060 の反復投与時において C_{max} 及び AUC_{0-24} は HP-3060 4～12mg 間で投与量にほぼ比例して増加することが確認された（2.7.2.3.2.2 参照）。

03 試験において、各投与量の 1 回目投与後 24 時間の血漿中エメダスチン濃度に対する 168 時間（投与 7 回目）の濃度の比は 1.583～1.788、336 時間（投与 14 回目）では 1.734～2.011 であり大きな違いは認められなかった。また、エメダスチンの C_{max} 及び AUC_{0-24} の累積係数の平均値は、C_{max} について投与 7 回目で 1.671～1.965、投与 14 回目で 1.912～2.292 であり、AUC_{0-24} は投与 7 回目で 2.848～3.661、投与 14 回目で 3.232～4.350 であった。投与 7 回目と投与 14 回目の累積係数に大きな違いはないと考えられた。したがって、HP-3060 を投与した際の薬物動態パラメータは投与 7 回目までに定常状態に到達していると考えられた（2.7.2.3.2.3 参照）。

HP-3060 を単回又は反復投与した際のエメダスチンの C_{max} 及び AUC の変動係数はそれぞれ 28.2～50.7 及び 27.5～62.3%であった（2.7.2.3.2.4 参照）。

2.5.3.3.5　使用済み治験薬中の薬物残存量から算出した推定薬物吸収率

01 試験において、HP-3060 の各投与量における推定薬物吸収率の平均値は 67.2～71.8%であり、投与量間で推定薬物吸収率に大きな違いはなかった。

02 試験において、各投与部位における推定薬物吸収率の平均値は 66.9～72.9%であり、いずれの投与部位においても推定薬物吸収率に大きな違いはなかった。

03 試験において、投与 1、7 及び 14 回目の推定薬物吸収率は HP-3060 4mg で 64.3～65.9%、8mg で 65.1～65.4%、12mg で 63.9～64.8%であり、投与期間に関わらず、いずれの用量においても推定薬物吸収率は 65%程度であった。

以上のことから、HP-3060 は投与量、投与部位、投与期間によらず推定薬物吸収率に違いはないと考えられた（2.7.2.3.2.5 参照）。

2.5.3.3.6　単回投与時と反復投与時の薬物動態の比較

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした反復投与（03 試験）の投与 14 回目の血漿中エメダスチン濃度の実測値は予測値よりも高い傾向がみられたものの、健康成人を対象とした単回投与（02 試験）から予測される濃度範囲内であった。通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした 05 試験では、HP-3060 8mg 投与時の定常状態における血漿中エメダスチン濃度は、おおむね単回投与（02 試験）から予測される濃度であった。

03 試験では投与部位が胸部のみであったため、反復投与後半では一度投与された箇所に製剤が再び投与されたことで、製剤剥離とともに角層が徐々に剥離し、予測値よりも実測値が上昇した可能性が考えられた。05 試験の投与部位は胸部、上腕部、背部又は腹部のいずれも可能と規定しており、製剤投与箇所が重なる機会が少なかったため、03 試験よりも製剤剥離による角層剥離の影響は小さく、血漿中エメダスチン濃度の実測値は単回投与からの予測値と大きく異なることは

ないと考えられた。本承認申請において HP-3060 の投与予定部位は、胸部、上腕部、背部又は腹部の 4 部位であり、同一箇所への連続投与又は頻回投与を避けることができるため、反復投与により血漿中エメダスチン濃度が予測値よりも大きく上昇する可能性は低いと考えられた。

また、アレルギー性鼻炎患者の血漿中エメダスチン濃度は健康成人の成績から予測可能であることから、健康成人とアレルギー性鼻炎患者の薬物動態に大きな違いはないと考えられた（2.7.2.3.2.6 参照）。

2.5.3.3.7　内因性及び外因性要因を考慮した薬物動態

2.5.3.3.7.1　年齢別

05 試験において、投与量を 4mg に基準化した際の治療期開始後 2、4 及び 12 週の血漿中エメダスチン濃度の分布は、65 歳未満及び 65 歳以上で顕著な差は認められなかったことから、年齢の違いが HP-3060 の体内動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた（2.7.2.3.3.1 参照）。

2.5.3.3.7.2　体重別

05 試験において、投与量を 4mg に基準化した際の治療期開始後 2、4 及び 12 週の血漿中エメダスチン濃度の平均値は、体重が重くなるにつれて低くなる傾向が認められた（2.7.2.3.3.2 参照）。HP-3060 を投与した際の血漿中エメダスチン濃度は体重の影響を受けると推察されたが、04 試験及び 05 試験において体重別で有効性を確認したところ、いずれの体重区分でも臨床上特記すべき有効性の差異は認められなかった（2.5.4.3.4 参照）。

以上のことから、体重による薬物動態の変動に臨床的意義はなく、成人においては体重による用量調節の必要性はないと考えられた。

2.5.3.3.7.3　性別

03 試験において、投与量を 8mg に基準化した際の C_{max} 及び AUC_{0-24} は女性で高い傾向がみられたものの大きな違いは認められなかった。一方、体重 1kg あたりの投与量で補正した C_{max} 及び AUC_{0-24} は男女間で明らかな違いは認められなかった。

05 試験において、投与量を 4mg に基準化した際の治療期開始後 2、4 及び 12 週の血漿中エメダスチン濃度の平均値は、女性の方が男性よりもやや高い傾向を示したものの、03 試験同様その要因は体重に起因するものと考えられた。

以上のことから、投与量を 4 又は 8mg に基準化した際に女性の方が男性よりも薬物動態パラメータが高くなる傾向がみられたが、その要因は体重の違いによるものであると推察できる。したがって、性別の違いが HP-3060 の体内動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた（2.7.2.3.3.3 参照）。

2.5.3.3.7.4　投与部位別

02 試験より、HP-3060 を腰部へ投与した際の C_{max} 及び AUC_{0-t} の胸部に対する GMR は他の部位に比べて低かった。腰部投与時の使用済み治験薬の薬物残存量から算出した推定薬物吸収率は他の部位と同程度であったことから、腰部投与時の薬物動態パラメータが低かった要因は、皮膚か

らの吸収過程の差によると推察された。腰部投与時は血漿中エメダスチン濃度が他の部位と比較して低くなるため、HP-3060 の投与部位から腰部を除外し、胸部、上腕部、背部及び腹部の 4 部位を投与可能な部位とした（2.7.2.3.3.4 参照）。

2.5.3.3.7.5　肝機能障害の影響

05 試験の合併症データ又は投与開始前の臨床検査値データを使用して、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日、薬安第 80 号）の「肝臓」［PT（プロトロンビン時間）及び「症状等」の右季肋部痛を除く］のグレードに基づき肝機能障害の程度を分類したところ、治療期開始後 2、4 及び 12 週のいずれの評価時点においても肝機能障害の程度が大きくなるにつれて血漿中エメダスチン濃度が増大する傾向は認められなかった。

一方、*in vitro* 代謝試験の結果よりエメダスチンはヒト皮膚で代謝されず、01 試験より尿中エメダスチンの投与量に対する累積排泄率は 2.9～4.4%と低かったことから、エメダスチンは肝代謝型の薬物であると考えられる。エメダスチンフマル酸塩カプセルの添付文書 [13]では肝障害又はその既往歴のある患者は慎重投与になっていることもあり、HP-3060 も同様に肝機能障害患者に対しては慎重に投与すべきと考えられた。

以上のことから、HP-3060 の添付文書の使用上の注意において、「肝障害又はその既往歴のある患者」を慎重投与に設定した（2.7.2.3.3.5 参照）。

2.5.3.3.7.6　腎機能障害の影響

05 試験の投与開始前の臨床検査値データを使用して算出した eGFR を指標に、日本腎臓学会の CKD 診療ガイド 2012[14]に基づき腎機能障害の程度を分類した。治療期開始後 2、4 及び 12 週のいずれの評価時点においても腎機能障害の程度が大きくなるにつれて血漿中エメダスチン濃度が増大する傾向は認められなかった。

01 試験から、HP-3060 を投与した際の尿中エメダスチンの投与量に対する累積排泄率は 2.9～4.4%と低く、クリアランスに対する尿中排泄の寄与は小さいと考えられた。よって、腎機能障害の程度に関わらず、腎機能障害がエメダスチンの薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

以上のことから、腎機能の障害により血漿中エメダスチン濃度が増大する可能性は低く、腎機能障害の程度により HP-3060 の用量を調節する必要はないと考えられた（2.7.2.3.3.6 参照）。

2.5.3.3.7.7　薬物動態学的相互作用

(1) エメダスチンへの影響

05 試験において、CYP1A2、CYP2E1 及び CYP3A4 の酵素活性に影響を及ぼす薬剤を併用した際の血漿中エメダスチン濃度について検討した。なお、CYP2E1 阻害薬及び誘導薬を併用した患者はいなかった。

CYP 阻害薬については、CYP1A2 阻害薬及び CYP3A4 阻害薬ともに服用した患者は例数が少なく明確な判断は困難であるが、併用薬によって血漿中エメダスチン濃度が変動する影響は認められなかった。

一方、CYP 誘導薬については、CYP3A4 誘導薬を併用した患者は例数が少なく、明確な判断は困難であるが、いずれの評価時点においても CYP3A4 誘導薬によって血漿中エメダスチン濃度が変動する影響は認められなかった。また、CYP1A2 誘導薬を併用した患者は 1 例のみであり、治療期開始後 12 週で血漿中エメダスチン濃度が低下した。この患者が併用した CYP1A2 誘導薬はモンテルカスト錠 10mg であり、モンテルカストは CYP1A2 の弱い誘導薬に分類されている［「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」の公表について（平成 26 年 7 月 8 日、事務連絡）］。モンテルカストフィルムコーティング錠 10mg と CYP1A2 で代謝されるテオフィリン 5mg/kg を併用したとき、血漿中テオフィリン濃度に変化は認められなかったと報告されていることから [15]、モンテルカスト錠 10mg 投与では血漿中エメダスチン濃度が大きく減少する可能性は低いと考えられた。よって、この患者における血漿中エメダスチン濃度の減少は CYP1A2 の誘導によるものではないと考えられた（2.7.2.3.4.1 参照）。

また、エメダスチンフマル酸塩とケトコナゾールを併用したとき、定常状態におけるエメダスチンの AUC が 33%高くなり、クリアランスが 30%低下するが、この薬物動態の変動がエメダスチンの安全性プロファイルに臨床的に意義のある影響を及ぼすことはないと報告されている [16]。

(2) 他剤への影響

In vitro 試験の結果から、ヒト CYP 分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）、ヒト UGT 分子種（1A1、1A4、1A6、1A9 及び 2B7）及びヒト FMO 分子種（FMO3）に対する IC_{50} はエメダスチンとして約 300ng/mL であった。また、各トランスポーター（MDR1、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、OAT1 及び OAT3）に対する IC_{50} はエメダスチンとして約 60ng/mL であった。

一方、03 試験より、HP-3060 8mg を投与した際の投与 14 回目の C_{max}（平均値）は 4.42ng/mL であり、ヒトでの血漿蛋白結合率を考慮すると血漿中非結合型エメダスチン濃度は 1.55ng/mL と推察される。よって、HP-3060 を投与した際のヒト血漿中エメダスチン濃度は IC_{50} と比較して十分に低い濃度であると考えられた。

以上のことから、HP-3060 投与時にエメダスチンが代謝酵素やトランスポーターを阻害する可能性は低く、他の薬物の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた（2.7.2.3.4.1 参照）。

2.5.3.4　臨床薬理に関する結論

- エメダスチンフマル酸塩カプセルと比較して HP-3060 を投与した際の吸収及び消失は緩やかであった。血漿中エメダスチン濃度推移から、HP-3060 を反復投与した際、24 時間を通じて血漿中エメダスチン濃度が維持された。また、長期間にわたって血漿中エメダスチン濃度が維持されることを確認した。
- HP-3060 は 1.5～24mg の用量範囲において線形性が確認された。
- HP-3060 投与時は、エメダスチンフマル酸塩カプセル投与時よりも代謝物の尿中排泄率が低かったことから、エメダスチンフマル酸塩カプセル投与時よりも代謝物の生成比が低くなると考えられた。
- HP-3060 投与時の推定薬物吸収率は、投与量、投与部位及び投与期間によらず大きな違いはな

かった。

・HP-3060 を腰部に投与した際の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は、胸部、上腕部、背部及び腹部へ投与したときよりも低かった。したがって、HP-3060 の投与部位から腰部を除外し、胸部、上腕部、背部及び腹部の 4 部位を投与部位として設定した。

・HP-3060 を投与した際の C_{max} 及び AUC_{0-24} の投与 7 回目及び 14 回目の累積係数に大きな違いはなかったため、血漿中エメダスチン濃度は投与 7 回目までに定常状態に到達していると考えられた。

・同一箇所への連続投与又は頻回投与を避けて HP-3060 を投与すれば、血漿中エメダスチン濃度が予測値よりも大きく上昇する可能性は低いと考えられた。

・HP-3060 反復投与時の血漿中エメダスチン濃度は単回投与から予測可能であった。また、健康成人とアレルギー性鼻炎患者の薬物動態に大きな違いはないと考えられた。

・年齢及び性別の違いが HP-3060 の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。体重については、体重が重くなるにつれて血漿中エメダスチン濃度が低くなる傾向が認められた。HP-3060 を投与した際の血漿中エメダスチン濃度は体重の影響を受けると考えられたが、体重別の有効性に臨床上特記すべき差異は認められなかったため、成人において体重による用量調節の必要はないと考えられた。

・肝機能障害の程度が大きくなるにつれて血漿中エメダスチン濃度が増大する傾向は認められなかったものの、エメダスチンがヒト皮膚で代謝されず肝代謝型薬物であることから、肝機能障害患者に HP-3060 を投与する際は慎重に投与すべきと考えられた。

・腎機能障害の程度が大きくなるにつれて血漿中エメダスチン濃度が増大する傾向は認められなかったため、腎機能の障害により血漿中エメダスチン濃度が増大する可能性は低く、腎機能障害の程度により HP-3060 の用量を調節する必要はないと考えられた。

・CYP1A2、CYP2E1 及び CYP3A4 の阻害薬又は誘導薬と HP-3060 を併用した際、いずれの阻害薬又は誘導薬も併用した患者の例数が少ないものの、血漿中エメダスチン濃度に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。また、HP-3060 投与時にエメダスチンが代謝酵素やトランスポーターに影響を及ぼす可能性は低く、他の薬物の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

2.5.4　有効性の概括評価

本剤の有効性に関し、アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験成績（03 試験、04 試験及び 05 試験）に基づき概括評価を記述する。

個々の臨床試験の方法及び結果の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に記載した。

2.5.4.1　対象となった患者集団の特性

各試験の対象及び治験デザインの概要を表 2.5.4.1-1 に示した。

対象は各試験ともに少なくとも 2 年間のアレルギー性鼻炎の症状を有する患者とした。03 試験ではスギ花粉曝露による鼻誘発テストで有効性を探索的に検討するため、季節性アレルギー性鼻炎患者（花粉の飛散期ではないため、症状を発現していない）を対象とした。また、有効性を検証する 04 試験でも 03 試験と同様に季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした。05 試験では長期

投与時の安全性及び有効性を確認するため、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした。なお、各試験の対象患者は、03 試験ではスギ花粉に対する血清特異的 IgE 抗体検査で陽性、04 試験ではスギ花粉に対する皮膚テスト又は血清特異的 IgE 抗体検査で陽性、05 試験ではダニ又はハウスダストに対する皮膚テスト又は血清特異的 IgE 抗体検査、ハウスダストに対する鼻誘発テスト、鼻汁好酸球数のうち、2 項目以上で陽性と判定された患者とした。

対象患者の鼻症状については、03 試験では鼻誘発テストで鼻症状の合計スコアが花粉曝露前と比較して 2 点以上上昇した患者を対象とした。なお、観察期のプラセボ投与により症状が改善（鼻誘発テストによる鼻症状の合計スコアが観察期開始時と比較して 1 点以上低下）した患者については、対象から除外した。04 試験の対象患者は観察期（プラセボ投与）にくしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉全ての症状を有し、観察期の最後 3 日間における各鼻症状の平均スコアの合計が 4.0 点以上（少なくともくしゃみ発作又は鼻汁が 2.0 点以上）であり、かつ観察期の最後 3 日間全てで鼻閉スコアが 4 点未満である患者とした。05 試験では、観察期中にくしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉全ての症状を有し、観察期の最後 3 日間における各鼻症状の平均スコアの合計が 4.0 点以上の患者を対象とした（2.7.3.1.3.1 参照）。

表 2.5.4.1-1　各試験の対象及び治験デザインの概要

試験名	対象	治験デザイン	投与群	治験薬投与期間
03 試験	季節性 アレルギー性 鼻炎患者 a)	ランダム化二重盲検 並行群間比較試験	プラセボ群 HP-3060 4mg 群 HP-3060 8mg 群 HP-3060 12mg 群	観察期（プラセボ投与）：1 週間 治療期：2 週間
04 試験	季節性 アレルギー性 鼻炎患者	ランダム化二重盲検 並行群間比較試験	プラセボ群 HP-3060 4mg 群 HP-3060 8mg 群 レボセチリジン塩酸塩群	観察期（プラセボ投与）：1 週間 治療期：2 週間
05 試験 b)	通年性 アレルギー性 鼻炎患者	ランダム化 非盲検非対照試験	HP-3060 4mg 群 HP-3060 8mg 群	治療期：12 週間以上（最長 52 週間）

a：スギ花粉の飛散期ではないため、症状を発現していない。
b：05 試験の観察期においてはプラセボ投与を行わなかった。

各試験の有効性の主要解析対象集団の人口統計学的特性について、03 試験では入院拘束下で HP-3060 反復投与時の薬物動態を検討し、症状を発現していない季節性アレルギー性鼻炎の患者を対象とした鼻誘発テスト（スギ花粉曝露）を実施する試験であり、女性よりも男性の例数を多い設定としたため、男性の割合が高く（各投与群で 75～79%）、平均年齢は約 30 歳であった。また、04 試験及び 05 試験とはやや異なる人口統計学的特性であった。04 試験及び 05 試験では男性の割合がやや低く（各投与群で 34～49%）、平均年齢は各投与群ともに約 40 歳であった。

04 試験及び 05 試験間では、いずれの項目でもほぼ同様の分布であり、試験間における著しい差はみられなかった（2.7.3.3.1.3 参照）。

2.5.4.2　試験デザイン及び有効性評価項目

(1) 03 試験

03 試験では、季節性アレルギー性鼻炎患者（スギ花粉の飛散期ではないため、症状を発現していない）を対象とした。HP-3060 反復投与時の薬物動態及び安全性を検討するとともに、HP-3060 の用量反応性に関する情報を得るため、HP-3060 4、8 及び 12mg 又はプラセボを 1 日 1 回 2 週間（14 日間）投与し、鼻誘発テスト（スギ花粉曝露）を行うランダム化二重盲検並行群間比較試験のデザインとした。

有効性の主要解析対象集団は PPS とし、主要評価項目はくしゃみ、鼻汁及び鼻閉が鼻アレルギーの 3 主徴として定義されていることから[17]、鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアのベースラインからの変化量と設定した。なお、各評価時点の値は、各評価時点の花粉曝露開始後の 12 ポイント（曝露開始後 15 分から 180 分まで 15 分ごと）のスコアの平均値とした。

副次評価項目としては、鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻そう痒）の個別スコアのベースラインからの変化量、くしゃみ発作回数、擤鼻回数のベースラインからの変化量、鼻汁量のベースラインからの変化量、眼症状の個別スコアのベースラインからの変化量を評価した。

(2) 04 試験

04 試験では、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした。HP-3060 4 及び 8mg のプラセボに対する優越性の検証及び安全性の検討を目的として、プラセボを対照とした 1 日 1 回 2 週間投与のランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。また本治験では、HP-3060 と同様に 1 日 1 回の用法であるレボセチリジン塩酸塩 5mg 錠を対照薬として設定し、HP-3060 の有効性及び安全性について比較検討した。

有効性の主要解析対象集団は FAS とし、主要評価項目は鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアのベースラインからの変化量とした。なお、各評価時点のスコアは期間平均値を用いた。

副次評価項目としては、鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の個別スコアのベースラインからの変化量、時間帯別のくしゃみ発作回数、擤鼻回数及び鼻閉スコアのベースラインからの変化量、鼻局所所見（下鼻甲介粘膜の腫脹、水様性分泌量）の個別スコアのベースラインからの変化量、日常生活の支障度のベースラインからの変化量、患者の印象（治療効果に対する全般的印象）、患者調査を評価した。

(3) 05 試験

05 試験では、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした。HP-3060 4 又は 8mg を 1 日 1 回 12 週間以上、最長 52 週間まで投与し、長期投与時の安全性、有効性及び薬物動態を非盲検非対照試験により検討した。

有効性の主要解析対象集団は FAS とし、主要評価項目は鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアのベースラインからの変化量とした。なお、各評価時点のスコアは期間平均値を用いた。

副次評価項目としては、鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の個別スコアのベースラインか

らの変化量、鼻局所所見（下鼻甲介粘膜の腫脹、水様性分泌量）の個別スコアのベースラインからの変化量、日常生活の支障度のベースラインからの変化量、QOL 調査（JRQLQ）を評価した。

2.5.4.3　個々の試験結果の要約

2.5.4.3.1　季節性アレルギー性鼻炎を有する成人男女を対象とした反復投与試験（03 試験）（資料番号：5.3.5.1-1）

(1) 主要評価項目［鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアのベースラインからの変化量］

PPS を対象に、治療期開始後 2 週（LOCF）の鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアの変化量（主解析）について、共分散分析により検討した結果、プラセボ群との変化量の最小二乗平均の差（95%信頼区間）は、HP-3060 4mg 群-0.77（-1.55～0.01）、8mg 群-0.93（-1.70～-0.16）及び 12mg 群-0.70（-1.44～0.05）であり、HP-3060 8mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意なスコアの低下が認められた（p = 0.0185、共分散分析、多重性の調整なし）。HP-3060 4mg 群及び 12mg 群では有意なスコアの低下は認められなかった。

また、治療期開始後 2 週（LOCF）の鼻症状の合計スコアの変化量について、プラセボ群を含む 4 群、5 種類の対比を用いて用量反応関係を検討した結果、プラセボ群、HP-3060 4mg 群、8mg 群及び 12mg 群の対比が（3 : -1 : -1 : -1）の用量反応関係で最も当てはまりが良かった（F = 6.57、p = 0.0121）（2.7.3.3.2.1 参照）。

(2) 副次評価項目

1) 鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻そう痒）の個別スコアのベースラインからの変化量

治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻そう痒）の個別スコアの変化量について、共分散分析を行った。

くしゃみ発作スコアのプラセボ群との変化量の最小二乗平均の差（95%信頼区間）は、HP-3060 4mg 群-0.10（-0.25～0.04）、8mg 群-0.15（-0.29～-0.01）及び 12mg 群-0.09（-0.22～0.05）であり、HP-3060 8mg 群でプラセボ群と比較してスコアの低下が認められた（p = 0.0351、共分散分析、多重性の調整なし）。

鼻汁スコアのプラセボ群との変化量の最小二乗平均の差（95%信頼区間）は、HP-3060 4mg 群-0.43（-0.80～-0.07）、8mg 群-0.45（-0.81～-0.09）及び 12mg 群-0.35（-0.69～0.00）であり、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群でプラセボ群と比較してスコアの低下が認められた（それぞれ p = 0.0194、p = 0.0147、共分散分析、多重性の調整なし）。

鼻閉スコアのプラセボ群との変化量の最小二乗平均の差（95%信頼区間）は、HP-3060 4mg 群-0.27（-0.63～0.10）、8mg 群-0.32（-0.68～0.04）及び 12mg 群-0.28（-0.63～0.07）であった。

鼻そう痒スコアのプラセボ群との変化量の最小二乗平均の差（95%信頼区間）は、HP-3060 4mg 群-0.18（-0.54～0.19）、8mg 群-0.28（-0.64～0.08）及び 12mg 群-0.01（-0.37～0.34）であった（2.7.3.3.2.3 参照）。

2) くしゃみ発作回数、擤鼻回数のベースラインからの変化量

治療期開始後 2 週（LOCF）におけるくしゃみ発作回数のプラセボ群との変化量の最小二乗平均の差（95%信頼区間）は、HP-3060 4mg 群 0.01（-0.16～0.18）、8mg 群-0.04（-0.21～0.12）及び 12mg 群-0.07（-0.23～0.10）であった。

治療期開始後 2 週（LOCF）における擤鼻回数では、HP-3060 4mg 群-0.70（-1.19～-0.21）、8mg 群-0.58（-1.06～-0.10）及び 12mg 群-0.53（-1.00～-0.05）であり、いずれの投与群でもプラセボ群と比較してスコアの低下が認められた（それぞれ p = 0.0058、p = 0.0189、p = 0.0308、共分散分析、多重性の調整なし）（2.7.3.3.2.3 参照）。

3) 鼻汁量のベースラインからの変化量

治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻汁量のプラセボ群との変化量の最小二乗平均の差（95%信頼区間）は、HP-3060 4mg 群-0.30（-0.64～0.03）、8mg 群-0.43（-0.75～-0.11）及び 12mg 群-0.36（-0.68～-0.04）であり、HP-3060 8mg 群及び 12mg 群でプラセボ群と比較してスコアの低下が認められた（それぞれ p = 0.0093、p = 0.0269、共分散分析、多重性の調整なし）（2.7.3.3.2.3 参照）。

2.5.4.3.2　季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験（04 試験）（資料番号：5.3.5.1-2）

(1) 主要評価項目［鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアのベースラインからの変化量］

FAS を対象に、治療期開始後 2 週（LOCF）の鼻症状の合計スコアの変化量について、共分散分析により検討した結果（主解析）、プラセボ群との変化量の最小二乗平均の差（95%信頼区間）は、HP-3060 4mg 群-0.77（-1.02～-0.51）及び 8mg 群-1.05（-1.30～-0.80）であり、いずれの投与群でもプラセボ群と比較して統計学的に有意なスコアの低下が認められ、プラセボ群に対する HP-3060 4mg 群及び 8mg 群の優越性が検証された（HP-3060 4mg 群：調整済み p < 0.0001、8mg 群：調整済み p < 0.0001、逐次型 Dunnett 検定、レボセチリジン塩酸塩群を含めない）（2.7.3.3.2.1 参照）。

副次解析として、FAS（レボセチリジン塩酸塩群を含む）を対象に、上述と同様の解析を行った結果（ただし、副次解析では多重性の調整は行わない）、治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻症状の合計スコア変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）は、プラセボ群で-0.44（-0.64～-0.24）、HP-3060 4mg 群で-1.20（-1.40～-1.00）、8mg 群で-1.49（-1.69～-1.29）、レボセチリジン塩酸塩群で-1.32（-1.65～-1.00）であった。プラセボ群との変化量の最小二乗平均の差（95%信頼区間）は、HP-3060 4mg 群-0.76（-1.02～-0.51）及び 8mg 群-1.05（-1.30～-0.80）であり、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともにプラセボ群と比較してスコアの低下が認められた（いずれも p < 0.0001、共分散分析、多重性の調整なし）（2.7.3.3.2.1 参照）。

(2) 副次評価項目

1) 鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の個別スコアのベースラインからの変化量

治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻症状の個別スコアのプラセボ群との変化量の最小二乗平均の差（95%信頼区間）は、くしゃみ発作スコアでは、HP-3060 4mg 群で-0.38（-0.48～-0.28）及

び 8mg 群で-0.49（-0.59～-0.39）、鼻汁スコアでは、HP-3060 4mg 群で-0.27（-0.37～-0.16）及び 8mg 群で-0.40（-0.51～-0.30）、鼻閉スコアでは、HP-3060 4mg 群で-0.12（-0.21～-0.03）及び 8mg 群で-0.15（-0.25～-0.06）であり、いずれの項目でも HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともにプラセボ群と比較してスコアの低下が認められた（くしゃみ発作スコア及び鼻汁スコア：いずれも $p < 0.0001$、鼻閉スコア：それぞれ $p = 0.0122$、$p = 0.0010$、共分散分析、多重性の調整なし）（2.7.3.3.2.3 参照）。

2) 時間帯別のくしゃみ発作回数、擤鼻回数及び鼻閉スコアのベースラインからの変化量

治療期開始後 2 週（LOCF）におけるくしゃみ発作回数、擤鼻回数及び鼻閉スコアの期間平均値の変化量について、時間帯［くしゃみ発作回数及び擤鼻回数：朝、昼（1）、昼（2）、夜の 4 区分、鼻閉スコア：朝、昼、夜の 3 区分］ごとに共分散分析を行った。

くしゃみ発作回数は、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともに全時間帯でプラセボ群と比較して減少した。特に HP-3060 8mg 群では、いずれの時間帯でもベースライン値から約 1 回くしゃみ発作回数が減少し、1 日を通して強い効果が持続した。さらに、HP-3060 8mg 群は夜において強い効果を示し、ベースライン値と比較してくしゃみ発作回数（最小二乗平均）が 1.36 回減少した。

HP-3060 4mg 群及び 8mg 群とレボセチリジン塩酸塩群を時間帯ごとに比較したところ、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群は特に夜の時間帯でくしゃみ発作回数の減少がレボセチリジン塩酸塩群よりも大きかった（ベースラインからの変化量の最小二乗平均として HP-3060 4mg 群-1.21 回、8mg 群-1.36 回、レボセチリジン塩酸塩群-1.02 回）。また、それ以外の時間帯［朝、昼（1）、昼（2）］でもくしゃみ発作回数の減少はレボセチリジン塩酸塩群と比較して同程度かやや大きかった。

擤鼻回数は、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともに全時間帯でプラセボ群と比較して減少した。特に HP-3060 8mg 群では、いずれの時間帯でもベースライン値から約 1 回擤鼻回数が減少し、1 日を通して強い効果が持続した。さらに、HP-3060 8mg 群は夜において強い効果を示し、ベースライン値と比較して擤鼻回数（最小二乗平均）が 1.56 回減少した。

HP-3060 4mg 群及び 8mg 群とレボセチリジン塩酸塩群を時間帯ごとに比較したところ、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群は特に夜の時間帯で擤鼻回数の減少がレボセチリジン塩酸塩群よりも大きかった（ベースラインからの変化量の最小二乗平均として HP-3060 4mg 群-1.22 回、8mg 群-1.56 回、レボセチリジン塩酸塩群-0.99 回）。また、それ以外の時間帯［朝、昼（1）、昼（2）］でも擤鼻回数の減少はレボセチリジン塩酸塩群と比較して同程度かやや大きかった。

鼻閉スコアは、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともに全時間帯でプラセボ群と比較して低下した（2.7.3.3.2.3 参照）。

3) 日常生活の支障度のベースラインからの変化量

治療期開始後 2 週（LOCF）における日常生活の支障度のプラセボ群との変化量の最小二乗平均の差（95%信頼区間）は、HP-3060 4mg 群で-0.17（-0.26～-0.08）、8mg 群で-0.25（-0.34～-0.15）であり、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともにプラセボ群と比較して日常生活の支障度の低下が認められた（それぞれ $p = 0.0003$、$p < 0.0001$、共分散分析、多重性の調整なし）（2.7.3.3.2.3 参照）。

4) 患者の印象（治療効果に対する全般的印象）

最終評価時において、アレルギー性鼻炎の治療効果に対する全般的印象を「非常に良くなった」～「非常に悪くなった」の 7 段階で評価した結果、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群の「良くなった」以上の割合はプラセボ群と比較して高かった（「良くなった」以上の割合：プラセボ群 21.1%、HP-3060 4mg 群 35.4%、8mg 群 41.1%）（2.7.3.3.2.3 参照）。

5) 患者調査

最終評価時の患者調査において、「この 1 週間を振り返って、1 日の途中で薬の効き目が切れたと感じたことはありましたか？」という質問に対して、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群で「ある」と回答した患者の割合はレボセチリジン塩酸塩群と比較して低かった（「ある」の割合：HP-3060 4mg 群 27.6%、8mg 群 26.3%、レボセチリジン塩酸塩群 34.9%）。

また、上述の質問で「効き目が切れた」と感じたことがあると回答した患者（365/1273 例）を対象とした「切れたと感じた時間は何時頃が多かったですか？」という質問に対する回答では、「効き目が切れた」と感じた時間帯はいずれの投与群でもおおむね午後 4～10 時頃にかけてであり、投与群間での明らかな違いはみられなかった（2.7.3.3.2.3 参照）。

2.5.4.3.3 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（05 試験）（資料番号：5.3.5.2-1）

(1) 主要評価項目［鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアのベースラインからの変化量］

FAS において、各評価時点における鼻症状の合計スコアの変化量（平均値）は、HP-3060 4mg 群で治療期開始後 1 週-1.44、2 週-1.56、4 週-1.67、12 週-2.11、24 週-1.75、36 週-2.36、52 週-2.65、最終評価時（治療期開始後 52 週又は終了時 / 中止時）-2.59（以下同順）、8mg 群で-1.38、-1.41、-1.46、-1.60、-1.21、-2.00、-2.39、-2.47 であった。いずれの投与群でも治療期開始後 1 週からスコア（平均値）の低下が認められ、その後、52 週までスコアの低下が維持した（2.7.3.3.2.2 参照）。

(2) 副次評価項目

1) 鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の個別スコアのベースラインからの変化量

鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の個別スコアはいずれも、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともに、治療期開始後 1 週からスコア（平均値）の低下が認められ、その後、52 週までスコアの低下が維持した（2.7.3.3.2.4 参照）。

2) 鼻局所所見（下鼻甲介粘膜の腫脹、水様性分泌量）の個別スコアのベースラインからの変化量

鼻局所所見のうち、下鼻甲介粘膜の腫脹スコアは、いずれの投与群でも、治療期開始後 4 週までスコア（平均値）のわずかな低下が認められ、その後、52 週までほぼ一定に推移した。また、水様性分泌量スコアは、HP-3060 4mg 群では治療期開始後 4 週まで、8mg 群では治療期開始後 2 週にスコア（平均値）のわずかな低下が認められ、その後、52 週までほぼ一定に推移した（2.7.3.3.2.4 参照）。

3) 日常生活の支障度のベースラインからの変化量

日常生活の支障度は、いずれの投与群でも、治療期開始後 1 週からスコア（平均値）の低下が認められ、その後、52 週までスコアの低下が維持した（2.7.3.3.2.4 参照）。

4) QOL 調査（JRQLQ）

治療期開始後 52 週及び最終評価時における合計スコアのベースラインからの変化量（平均値）は、HP-3060 4mg 群で-9.4 及び-8.9、8mg 群で-11.2 及び-10.5 であり、いずれの投与群でも合計スコアの低下がみられた。合計スコアの低下の程度は、HP-3060 4mg 群と比較して 8mg 群でわずかに大きかった。

領域別スコア（日常生活、戸外行動、社会生活、睡眠、身体、精神生活）は、いずれの投与群でも 6 領域全てにおいてスコアの低下がみられた。「精神生活」におけるスコアの低下の程度は、HP-3060 4mg 群と比較して 8mg 群でわずかに大きかった（2.7.3.3.2.4 参照）。

2.5.4.3.4　部分集団における結果の比較

(1) 04 試験

FAS を対象とし、治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻症状の合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）について背景因子別に検討した。

各投与群の鼻症状の合計スコアの変化量について、「性別」、「体重」及び「罹病期間」では明らかな違いはみられなかった。「年齢」別の部分集団では、「20～< 30 歳」、「30～< 40 歳」、「40～< 50 歳」及び「50～< 60 歳」で明らかな違いはみられなかった。なお、「< 20 歳」及び「60 歳～」はいずれの投与群でも他の部分集団と比較して少数であった。

ベースラインの「鼻症状の合計スコア」別では、いずれの投与群でもベースラインのスコアが大きいほど、合計スコアの変化量が大きくなる傾向がみられた。「鼻症状の個別スコア（くしゃみ発作）」、「鼻症状の個別スコア（鼻汁）」及び「鼻症状の個別スコア（鼻閉）」でもおおむね同様の傾向がみられた。

HP-3060 4mg 群、8mg 群及びプラセボ群の「地域」別では、「東京・神奈川・埼玉」と比較して「大阪」での合計スコアの変化量が大きくなる傾向がみられた（2.7.3.3.3 参照）。

(2) 05 試験

FAS を対象とし、各評価時点における鼻症状の合計スコアのベースラインからの変化量（平均値）を背景因子別に検討した。

最終評価時（治療期開始後 52 週又は終了時 / 中止時）における鼻症状の合計スコアの変化量は、「性別」については HP-3060 8mg 群の「男性」で変化量が小さい傾向がみられたものの、HP-3060 4mg 群ではカテゴリ間に明らかな差異は認められなかった。

その他、「年齢」、「体重」、「罹病期間」及び「地域」の背景因子別の部分集団において、例数が少数で影響が明確ではないカテゴリがみられたものの、最終評価時における鼻症状の合計スコアの変化量について、特記すべき差異は認められなかった。

また、「鼻症状の合計スコア」、「鼻症状の個別スコア（くしゃみ発作）」、「鼻症状の個別スコア

（鼻汁）」及び「鼻症状の個別スコア（鼻閉）」別の各部分集団では、例数が少数で影響が明確ではないカテゴリがみられたものの、いずれの投与群でもベースラインのスコアが高いほど、変化量が大きくなる傾向がみられた（2.7.3.3.3 参照）。

2.5.4.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

(1) HP-3060 の薬物動態

HP-3060 の投与間隔については、健康成人を対象に HP-3060 1.5、3、6、12 及び 24mg を胸部に 24 時間単回投与（01 試験）した結果、血漿中エメダスチン濃度の t_{max}（最頻値）は 16 又は 26hr であったため、入浴等の生活習慣及び 1 日の生活サイクルを考慮したうえで、反復投与時に高い血漿中エメダスチン濃度を維持させることができる 24 時間とした。

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に HP-3060 4、8 及び 12mg 又はプラセボを 1 日 1 回 2 週間胸部に反復投与（03 試験）した結果、投与 7 回目と 14 回目の血漿中エメダスチン濃度は同程度の値を示し、濃度推移もほぼ同様であったことから、反復投与により安定した血漿中濃度を示すことが確認された。また、HP-3060 反復投与時の血漿中エメダスチンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、4～12mg 間で投与量にほぼ比例して増加した（2.5.3.3.2.1 参照）。

(2) 03 試験（HP-3060 4、8 及び 12mg 1 日 1 回 2 週間反復投与）での有効性、安全性

治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻症状の合計スコアの変化量において、HP-3060 8mg 群でプラセボ群との統計学的な有意差が認められた。HP-3060 4mg 群及び 12mg 群では有意差は認められなかった。HP-3060 4mg 群で有意差が認められなかったものの、4mg 群の各評価時点における鼻症状の合計スコアの推移は、HP-3060 8mg 群との間で大きな違いはなかったことから、4mg でも有効性は期待できるものと考えられた。安全性の点では、投与量の増加に伴って、治験薬投与部位の有害事象発現率が上昇する傾向がみられたが、各投与群ともに安全性に大きな問題はみられなかった。

(3) 投与部位の検討

HP-3060 8mg を 5 群 5 期クロスオーバー法により、同一被験者の胸部、上腕部、背部、腰部及び腹部にそれぞれ 24 時間単回投与（02 試験）した結果、腰部投与時の血漿中エメダスチンの C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ は、胸部、上腕部、背部又は腹部投与時と比較して低かった。安全性については、いずれの投与部位についても大きな問題はないと考えられた。よって、第Ⅲ相試験（04 試験及び 05 試験）における投与部位は、腰部を除く胸部、上腕部、背部又は腹部とした。

(4) 04 試験（HP-3060 4 及び 8mg 1 日 1 回 2 週間投与）での有効性の検証

FAS を対象に、治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻症状の合計スコアの変化量について共分散分析を行った結果、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともにプラセボ群と比較して統計学的に有意なスコアの低下が認められ、プラセボ群に対する HP-3060 4mg 群及び 8mg 群の優越性が検証された。安全性については、HP-3060 4 及び 8mg の 2 週間投与において大きな問題はないと考えられた。

HP-3060 の季節性アレルギー性鼻炎に対する有効性が確認された。

(5) 05 試験（長期投与）での安全性及び有効性

05 試験において、FAS を対象に鼻症状の合計スコアを検討した結果、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともに投与開始後 1 週からスコアの低下が認められ、その後、52 週までスコアの低下が維持し、鼻症状に対する HP-3060 の効果が認められた。また、安全性について大きな問題はみられなかったものの、抗ヒスタミン薬に特徴的な有害事象のうち、傾眠の発現率は HP-3060 4mg 群と比較して 8mg 群でやや高かった。

通年性アレルギー性鼻炎患者に対する HP-3060 長期投与時の安全性及び有効性が確認された。

(6) 05 試験（長期投与）での血漿中薬物濃度

治療期開始後 2、4 及び 12 週の血漿中エメダスチン濃度（平均値）は、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群のいずれの評価時点でも大きな違いは認められなかった。また、4mg に基準化した HP-3060 8mg 投与時の血漿中エメダスチン濃度及びその推移は 4mg 投与時と同程度であった。

以上より、HP-3060 4 及び 8mg の有効性及び安全性が示されたものの、投与量に比例して血漿中エメダスチン濃度が増加することから、不必要な曝露を避けるために HP-3060 の開始用量及び維持用量は 4mg が適切であると考えられた。なお、03 試験及び 04 試験における有効性は 4mg よりも 8mg の方がわずかに大きく、03 試験では HP-3060 8mg 群でのみプラセボ群との統計学的な有意差が認められたことから、4mg で効果が不十分であっても 8mg に増量することで十分な効果が認められる患者が存在すると考えられた。また、投与部位は胸部、上腕部、背部又は腹部が適切と判断した（2.7.3.4 参照）。

よって、HP-3060 の開始用量及び維持用量は 4mg とし、症状に応じて 8mg まで増量することが妥当であると判断した。

2.5.4.5　効果の持続、耐薬性

長期投与試験である 05 試験の有効性評価項目のうち、FAS の鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコア、個別スコア及び日常生活の支障度の変化量は、いずれの投与群でも治療期開始後 1 週からスコア（平均値）の低下が認められ、その後、52 週までスコアの低下が維持した。

以上より、HP-3060 4 及び 8mg は 12 週間以上最長 52 週間の投与期間において、複数の有効性評価項目で長期投与に伴う効果の減弱は認められず、耐薬性の問題はないと考えられた（2.7.3.5 参照）。

2.5.4.6　有効性のまとめ

これまでに実施した臨床試験成績から有効性の結論をまとめた。

・03 試験において HP-3060 の有効性を探索的に検討した結果、治療期開始後 2 週（LOCF）の鼻症状の合計スコアのベースラインからの変化量において、HP-3060 8mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意なスコアの低下が認められた。HP-3060 4mg 群及び 12mg 群では有意差は認められなかった。HP-3060 4mg 群の各評価時点における鼻症状の合計スコアの推移は、

HP-3060 8mg 群との間で大きな違いはなかったことから、4mg でも有効性は期待できるものと考えられた。

・04 試験（検証試験）の治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻症状の合計スコアのベースラインからの変化量では、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともにプラセボ群と比較して統計学的に有意なスコアの低下が認められた。プラセボ群に対する HP-3060 4mg 群及び 8mg 群の優越性が検証され、HP-3060 の季節性アレルギー性鼻炎に対する有効性が確認された。

・04 試験において、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群の時間帯別のくしゃみ発作回数、擤鼻回数及び鼻閉スコアを検討した結果、いずれも全時間帯でプラセボ群と比較して回数の減少又はスコアの低下が大きかった。また、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群とレボセチリジン塩酸塩群を時間帯ごとに比較した結果、特に夜の時間帯でレボセチリジン塩酸塩群よりもくしゃみ発作回数及び擤鼻回数の減少が大きかった。それ以外の時間帯［朝、昼（1）、昼（2）］においても回数の減少はレボセチリジン塩酸塩群と比較して同程度かやや大きかった。

・04 試験の最終評価時の患者調査において、「この 1 週間を振り返って、1 日の途中で薬の効き目が切れたと感じたことはありましたか？」という質問をした結果、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともに「効き目が切れた」と感じたことがあると回答した患者の割合はレボセチリジン塩酸塩群と比較して低く、HP-3060 の効果の持続性が示唆された。

・05 試験の QOL 調査（JRQLQ）において、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともに合計スコアの低下が認められた。合計スコアの低下の程度は、HP-3060 4mg 群と比較して 8mg 群でわずかに大きかった。また、領域別スコア（日常生活、戸外行動、社会生活、睡眠、身体、精神生活）においても HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともに 6 領域全てでスコアの低下が認められた。6 つの領域別スコアのうち、「精神生活」におけるスコアの低下の程度は HP-3060 4mg 群と比較して 8mg 群でわずかに大きかった。

・長期投与試験（05 試験）において、鼻症状の合計スコア等、複数の有効性評価項目で長期投与に伴う効果の減弱は認められず、耐薬性の問題はないと考えられた。

・HP-3060 で推奨される用法・用量について検討した結果、03 試験及び 04 試験における有効性は 4mg よりも 8mg の方がわずかに大きく、03 試験では HP-3060 8mg 群でのみプラセボ群との統計学的な有意差が認められたことから、4mg で効果が不十分であっても 8mg に増量することで十分な効果が認められる患者が存在すると考えられた。よって、HP-3060 の開始用量及び維持用量は 4mg とし、症状に応じて 8mg まで増量する用法・用量が妥当であると考えられた。

2.5.5　安全性の概括評価

本剤の安全性に関し、アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験成績（03 試験、04 試験及び 05 試験）に基づき概括評価を記述する。

個々の臨床試験の方法及び結果の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に記載した。

2.5.5.1　被験者集団の特徴及び曝露の程度

(1) 各試験の患者集団の特徴

対象は各試験ともに少なくとも 2 年間のアレルギー性鼻炎の症状を有する患者とした。03 試験

ではスギ花粉曝露による鼻誘発テストで有効性を探索的に検討するため、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした。また、有効性を検証する 04 試験でも 03 試験と同様に季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした。05 試験では長期投与時の安全性及び有効性を確認するため、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした。なお、各試験の対象患者は、03 試験ではスギ花粉に対する血清特異的 IgE 抗体検査で陽性、04 試験ではスギ花粉に対する皮膚テスト又は血清特異的 IgE 抗体検査で陽性、05 試験ではダニ又はハウスダストに対する皮膚テスト又は血清特異的 IgE 抗体検査、ハウスダストに対する鼻誘発テスト、鼻汁好酸球数のうち、2 項目以上で陽性と判定された患者とした。

各試験の安全性解析対象集団の定義及び症例数を表 2.5.5.1-1 及び表 2.5.5.1-2 に示した。本臨床概括評価では、各試験の総括報告書で治療期の安全性評価に用いた解析対象集団を安全性解析対象集団とした。

安全性解析対象集団の定義は、いずれの試験でも治療期用治験薬（被験薬又は対照薬）が少なくとも 1 回投与された患者とした。

治療期用治験薬が投与された患者は 03 試験では 96 例、04 試験では 1275 例、05 試験では 247 例であった。

表 2.5.5.1-1　アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験における安全性解析対象集団の定義

試験名	安全性解析対象集団の定義
03 試験	治療期用治験薬 a)が 1 回でも投与された患者
04 試験	治療期用治験薬 a)が 1 回でも投与された患者
05 試験	治験薬が 1 回でも投与された患者

a：治療期に投与する治験薬（被験薬又は対照薬）であり、観察期用治験薬（プラセボ）を除く。

表 2.5.5.1-2　アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験における安全性解析対象集団

試験名	投与群（用量）						
	プラセボ	HP-3060 4mg	HP-3060 8mg	HP-3060 12mg	HP-3060 合計	レボセチリジン塩酸塩	合計
03 試験	24	24	24	24	72		96
04 試験	384	384	381		765	126	1275
05 試験		124	123		247		247

例数

各試験の安全性解析対象集団の人口統計学的特性について、03 試験では入院拘束下で HP-3060 反復投与時の薬物動態を検討し、症状を発現していない季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした鼻誘発テスト（スギ花粉曝露）を実施する試験であることから、04 試験及び 05 試験とはやや異なる人口統計学的特性であった。03 試験では女性よりも男性の例数を多い設定としたため、各投与群ともに 75%が男性であった。また、平均年齢は各投与群ともに約 30 歳であり、全ての患者で肝機能障害がなく、eGFR の値が 60mL/min/1.73m^2 以上であった。04 試験及び 05 試験では男性

の割合がやや低く（各投与群で 34～49%）、平均年齢は各投与群ともに約 40 歳、グレード 1 以上の肝機能障害を有する患者が各投与群で 7～14%、eGFR の値が 60mL/min/1.73m^2 未満の患者が各投与群で 0.8～3%であった。

04 試験及び 05 試験間では、いずれの項目でもほぼ同様の分布であり、試験間における著しい差はみられなかった（2.7.4.1.3.2 参照）。

(2) 各試験での治療期用治験薬の曝露の程度

治療期を 2 週間とした 03 試験及び 04 試験では、各投与群ともに大部分の患者が 2 週間曝露された（03 試験：プラセボ群 95.8%、HP-3060 4mg 群 87.5%、8mg 群 100.0%、12mg 群 100.0%、04 試験：プラセボ群 88.3%、HP-3060 4mg 群 85.7%、8mg 群 88.5%、レボセチリジン塩酸塩群 83.3%）。また、いずれの試験でも各投与群の平均投与期間に大きな違いはみられなかった（03 試験：プラセボ群 13.9day、HP-3060 4mg 群 13.0day、8mg 群 14.0day、12mg 群 14.0day、04 試験：プラセボ群 13.9day、HP-3060 4mg 群 13.8day、8mg 群 13.9day、レボセチリジン塩酸塩群 13.8day）。

治療期を 12 週間以上最長 52 週間までと規定した 05 試験では、HP-3060 を投与された患者 247 例のうち 239 例（96.8%）が 12 週間以上、225 例（91.1%）が 24 週間以上、216 例（87.5%）が 36 週間以上、122 例（49.4%）が 52 週間曝露された（2.7.4.1.2.2 参照）。

2.5.5.2　比較的よくみられる有害事象

(1) 03 試験

03 試験の治療期において有害事象発現率は、プラセボ群 66.7%（16/24 例）、HP-3060 4mg 群 83.3%（20/24 例）、8mg 群 95.8%（23/24 例）及び 12mg 群 100.0%（24/24 例）であった。また、因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現率は、プラセボ群 54.2%（13/24 例）、HP-3060 4mg 群 79.2%（19/24 例）、8mg 群 95.8%（23/24 例）及び 12mg 群 100.0%（24/24 例）であった。

いずれかの投与群で 2 例以上の患者に発現した有害事象は、適用部位紅斑［プラセボ群 54.2%（13/24 例）、HP-3060 4mg 群 79.2%（19/24 例）、8mg 群 95.8%（23/24 例）、12mg 群 100.0%（24/24 例）、以下同順］、適用部位丘疹［8.3%（2/24 例）、20.8%（5/24 例）、33.3%（8/24 例）、33.3%（8/24 例）］、適用部位そう痒感［8.3%（2/24 例）、8.3%（2/24 例）、4.2%（1/24 例）、4.2%（1/24 例）］、下痢［0.0%（0/24 例）、0.0%（0/24 例）、8.3%（2/24 例）、0.0%（0/24 例）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［8.3%（2/24 例）、0.0%（0/24 例）、0.0%（0/24 例）、0.0%（0/24 例）］であった。有害事象の重症度は全て軽度であった（2.7.4.2.1.1 参照）。

(2) 04 試験

04 試験の治療期における有害事象発現率は、プラセボ群 15.4%（59/384 例）、HP-3060 4mg 群 13.8%（53/384 例）、8mg 群 18.1%（69/381 例）及びレボセチリジン塩酸塩群 13.5%（17/126 例）であった。また、因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現率は、プラセボ群 10.9%（42/384 例）、HP-3060 4mg 群 11.2%（43/384 例）、8mg 群 14.2%（54/381 例）及びレボセチリジン塩酸塩群 11.9%（15/126 例）であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象は、適用部位紅斑［プラセボ群 4.9%（19/384 例）、HP-3060 4mg 群 3.9%（15/384 例）、8mg 群 5.0%（19/381 例）、レボセチリジン塩酸塩群 3.2%（4/126 例）、以下同順］、傾眠［0.5%（2/384 例）、3.4%（13/384 例）、4.7%（18/381 例）、1.6%（2/126 例）］、適用部位そう痒感［3.9%（15/384 例）、2.3%（9/384 例）、2.6%（10/381 例）、2.4%（3/126 例）］、尿中血陽性［0.0%（0/384 例）、0.5%（2/384 例）、0.5%（2/381 例）、2.4%（3/126 例）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［0.0%（0/384 例）、0.3%（1/384 例）、0.0%（0/381 例）、2.4%（3/126 例）］であった（2.7.4.2.1.1 参照）。

(3) 05 試験

05 試験の治療期における有害事象発現率は、HP-3060 4mg 群 60.5%（75/124 例）及び 8mg 群 61.0%（75/123 例）であった。また、因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現率は、HP-3060 4mg 群 26.6%（33/124 例）及び 8mg 群 23.6%（29/123 例）であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象は、鼻咽頭炎［HP-3060 4mg 群 25.8%（32/124 例）、8mg 群 31.7%（39/123 例）、以下同順］、適用部位紅斑［16.9%（21/124 例）、15.4%（19/123 例）］、適用部位そう痒感［11.3%（14/124 例）、9.8%（12/123 例）］、傾眠［6.5%（8/124 例）、10.6%（13/123 例）］、齲歯［0.0%（0/124 例）、4.9%（6/123 例）］、色素沈着障害［4.0%（5/124 例）、0.0%（0/123 例）］、白血球数増加［3.2%（4/124 例）、2.4%（3/123 例）］、リンパ球百分率減少［2.4%（3/124 例）、3.3%（4/123 例）］、インフルエンザ［1.6%（2/124 例）、3.3%（4/123 例）］、咽頭炎［3.2%（4/124 例）、0.0%（0/123 例）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［2.4%（3/124 例）、1.6%（2/123 例）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［1.6%（2/124 例）、2.4%（3/123 例）］、好中球百分率増加［2.4%（3/124 例）、1.6%（2/123 例）］、上気道の炎症［1.6%（2/124 例）、2.4%（3/123 例）］、胃腸炎［0.8%（1/124 例）、2.4%（3/123 例）］、腹部不快感［2.4%（3/124 例）、0.0%（0/123 例）］、節足動物刺傷［0.0%（0/124 例）、2.4%（3/123 例）］、頭痛［2.4%（3/124 例）、0.0%（0/123 例）］であった。投与群間において有害事象発現率の明らかな違いはみられなかったものの、抗ヒスタミン薬に特徴的な有害事象のうち、傾眠の発現率が HP-3060 8mg 群でやや高かった。また、色素沈着障害の発現率では HP-3060 4mg 群でやや高かった（2.7.4.2.1.1 参照）。

2.5.5.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象

2.5.5.3.1　死亡

03 試験、04 試験及び 05 試験において、死亡例はなかった。

2.5.5.3.2　死亡以外の重篤な有害事象

03 試験及び 04 試験では、重篤な有害事象はみられなかった。

05 試験での死亡以外の重篤な有害事象の発現率は、HP-3060 4mg 群 1.6%（2/124 例）及び 8mg 群 0.8%（1/123 例）であった。その内訳は、HP-3060 4mg 群では胃腸炎、顔面麻痺が各 1 例 1 件、8mg 群では胆嚢炎 1 例 1 件であった。いずれも治験薬との因果関係はなしと判定された（2.7.4.2.1.3 参照）。

2.5.5.3.3　治験薬の投与中止に至った有害事象

03 試験でみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は、HP-3060 4mg 群での多形紅斑［4.2%（1/24 例）］であった。

04 試験において治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群 0.5%（2/384 例）のみであり、事象名別の内訳は、喘息、そう痒性皮疹、蕁麻疹が各 0.3%（1/384 例）であった。HP-3060 4mg 群、8mg 群及びレボセチリジン塩酸塩群ではみられなかった。

05 試験において治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、HP-3060 4mg 群 4.8%（6/124 例）及び 8mg 群 4.9%（6/123 例）であった。事象名別の内訳は、HP-3060 4mg 群では適用部位そう痒感 2.4%（3/124 例）、適用部位紅斑、色素沈着障害が各 1.6%（2/124 例）、顔面麻痺、予定外妊娠が各 0.8%（1/124 例）、8mg 群では適用部位そう痒感、適用部位紅斑が各 1.6%（2/123 例）、胆嚢炎、傾眠、予定外妊娠、喘息が各 0.8%（1/123 例）であった。05 試験で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、各投与群ともに約 5%であり、投与群間に特筆すべき違いはみられなかった（2.7.4.2.1.4 参照）。

2.5.5.4　本剤に特徴的な有害事象

2.5.5.4.1　ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬にみられる副作用

ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬にみられる副作用として、倦怠感、口渇、傾眠が臨床上注目されていることから、これらの発現率について検討した。なお、03 試験ではこれらの有害事象はみられなかった。

倦怠感について、04 試験での発現率は HP-3060 4mg 群 0.3%（1/384 例）及び 8mg 群 0.3%（1/384 例）であり、プラセボ群及びレボセチリジン塩酸塩群ではみられなかった。05 試験での発現率は HP-3060 8mg 群 1.6%（2/123 例）であり、4mg 群ではみられなかった。重症度は 04 試験及び 05 試験ともに全て軽度であった。

いずれの試験でも各投与群の倦怠感の発現率は低かった（0.0～1.6%）。

口渇について、04 試験での発現率はプラセボ群 0.5%（2/384 例）及び HP-3060 4mg 群 0.3%（1/384 例）であり、8mg 群及びレボセチリジン塩酸塩群ではみられなかった。05 試験での発現率は HP-3060 4mg 群 1.6%（2/124 例）及び 8mg 群 0.8%（1/123 例）であった。重症度は 04 試験及び 05 試験ともに全て軽度であった。

いずれの試験でも各投与群の口渇の発現率は低かった（0.0～1.6%）。

傾眠について、04 試験での発現率はプラセボ群 0.5%（2/384 例）、HP-3060 4mg 群 3.4%（13/384 例）、8mg 群 4.7%（18/381 例）及びレボセチリジン塩酸塩群 1.6%（2/126 例）であった。HP-3060 4mg 群及び 8mg 群での傾眠の発現率はプラセボ群と比較してやや高かった。05 試験での発現率は HP-3060 4mg 群 6.5%（8/124 例）及び 8mg 群 10.6%（13/123 例）であり、HP-3060 8mg 群での傾眠の発現率は 4mg 群と比較してやや高かった。重症度は 04 試験及び 05 試験ともに大部分が軽度であった（2.7.4.2.1.5 参照）。

2.5.5.4.2　治験薬投与部位に発現した有害事象

HP-3060 は経皮吸収型製剤であり、皮膚症状に関する有害事象を精査するため治験薬投与部位に発現した有害事象について検討した。

(1) 事象別

各試験ともに治験薬投与部位の有害事象の大部分は、SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する有害事象であった。また、03 試験、04 試験及び 05 試験の HP-3060 投与群のいずれかにおいて発現率が 2%以上の治験薬投与部位の有害事象は、適用部位紅斑、適用部位丘疹、適用部位そう痒感、色素沈着障害であった。

03 試験において、治験薬投与部位の有害事象発現率はプラセボ群 54.2%（13/24 例）、HP-3060 4mg 群 79.2%（19/24 例）、8mg 群 95.8%（23/24 例）及び 12mg 群 100.0%（24/24 例）であった。HP-3060 投与群での発現率はプラセボ群と比較して高かった。また、投与量の増加に伴って発現率が上昇する傾向がみられた。

04 試験において、治験薬投与部位の有害事象発現率はプラセボ群 7.0%（27/384 例）、HP-3060 4mg 群 5.2%（20/384 例）、8mg 群 6.3%（24/381 例）及びレボセチリジン塩酸塩群 4.8%（6/126 例）であった。各投与群の有害事象発現率に大きな違いはみられなかった。

05 試験において、治験薬投与部位の有害事象発現率は HP-3060 4mg 群 20.2%（25/124 例）及び 8mg 群 17.9%（22/123 例）であった。各投与群の有害事象発現率に大きな違いはみられなかったものの、色素沈着障害の発現率は HP-3060 8mg 群と比較して 4mg 群でやや高かった（2.7.4.2.1.5 参照）。

(2) 重症度別

03 試験及び 04 試験において、治験薬投与部位に発現した有害事象の重症度はいずれの投与群でも全て軽度であった。

05 試験において、治験薬投与部位の有害事象の重症度別発現率は HP-3060 4mg 群で軽度 18.5%（23/124 例）及び中等度 1.6%（2/124 例）、8mg 群で軽度 16.3%（20/123 例）及び中等度 1.6%（2/123 例）と大部分が軽度であり、高度はみられなかった。04 試験の HP-3060 投与群と比較して中等度以上の割合が大きく上昇する傾向はみられなかった（2.7.4.2.1.5 参照）。

(3) 発現時期別

長期投与試験（05 試験）において、いずれかの投与群で発現率が 2%以上の治験薬投与部位の有害事象（適用部位紅斑、適用部位そう痒感、色素沈着障害）について、HP-3060 全用量群（HP-3060 4mg 群及び 8mg 群を併合した集団）での発現時期別（「～2 週」、「2 <～4 週」、「4 <～8 週」、「8 <～12 週」、「12 <～24 週」、「24 <～36 週」、「36 <～52 週」及び「52 週 <」の 8 区分）の有害事象発現率を検討した。

適用部位紅斑については、大部分が「12 <～24 週」までに発現した。適用部位そう痒感については、発現時期別の有害事象発現率に明らかな傾向はみられなかった。色素沈着障害については、いずれの時期でも発現がみられない又は少数（1～2 例）であった。

HP-3060 の長期投与によって治験薬投与部位の有害事象発現率が遅発性に上昇する傾向はみられなかった（2.7.4.2.1.5 参照）。

(4) 治験薬投与部位に発現した有害事象 1 ヵ所あたりの症状消失までの期間

04 試験において、治験薬投与部位の有害事象 1 ヵ所あたりの症状消失までの期間を検討した結果、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともに治験薬投与部位の有害事象発現例の大部分［HP-3060 4mg 群 75.0%（15/20 例）、8mg 群 83.3%（20/24 例）］が速やか（2 週間以内）に消失した。

05 試験において、治験薬投与部位の有害事象 1 ヵ所あたりの消失までの期間を検討した結果、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともに治験薬投与部位の有害事象発現例の大部分［HP-3060 4mg 群 72.0%（18/25 例）、8mg 群 81.7%（18/22 例）］が速やか（1 週間以内）に消失した（2.7.4.2.1.5 参照）。

(5) 治験薬投与部位の有害事象に対する治療の有無及びその内容

04 試験の HP-3060 4mg 群及び 8mg 群で発現した治験薬投与部位の有害事象（HP-3060 4mg 群 20 例 28 件、8mg 群 24 例 32 件）において、治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。治療を要したものは HP-3060 8mg 群の 32 件中 1 件のみであり、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともにほとんどが無治療で投与を継続できる程度であった。なお、1 件の治療内容はステロイド配合外用剤であった。

05 試験で発現した治験薬投与部位の有害事象（HP-3060 4mg 群 25 例 43 件、8mg 群 22 例 36 件）において、治験薬の投与中止又は休薬に至らず、かつ無治療であった件数は、HP-3060 4mg 群で 43 件中 30 件及び 8mg 群で 36 件中 29 件であり、大部分が無治療で投与を継続できる程度であった。治療を要した治験薬投与部位の有害事象は、HP-3060 4mg 群で 43 件中 7 件及び 8mg 群で 36 件中 3 件であり、その治療内容は主にステロイド外用剤であった（2.7.4.2.1.5 参照）。

04 試験及び 05 試験ともに治験薬投与部位の有害事象がみられたものの、その大部分は無治療で投与を継続できた。いずれの試験においても治験薬の投与方法を原則として同一箇所への連続投与又は頻回投与をしないように規定していたため、皮膚症状が発現した箇所への連続投与を避けることにより継続投与が可能であったと考えられた。よって、HP-3060 の投与箇所を毎回変更することにより、皮膚症状の防止及び軽減が可能であると考えられる。また、HP-3060 の投与により皮膚症状が発現した際には、発現した箇所への連続投与を避ける管理方法が適切であると考えられる。

2.5.5.5　臨床検査値

(1) 臨床検査値の異常変動

アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（03 試験、04 試験及び 05 試験）において発現した臨床検査値の異常変動について検討した。

03 試験の HP-3060 4mg 群、8mg 群及び 12mg 群において、臨床検査値の異常変動はみられなかった。プラセボ群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加がみられた。

04 試験において、いずれかの投与群で発現率が 2%以上の臨床検査値の異常変動は、尿中血陽性、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加であった。いずれの有害事象も HP-3060 4mg 群及び 8mg 群での発現率はプラセボ群及びレボセチリジン塩酸塩群と比較して大きな違いはみられなかった。

05 試験において、いずれかの投与群で発現率が 2%以上の臨床検査値の異常変動は、白血球数増加、リンパ球百分率減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、好中球百分率増加であった。いずれの有害事象も投与群間に明らかな発現率の違いはみられなかった（2.7.4.3.1 参照）。

(2) 重要な臨床検査値異常

アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験における重要な臨床検査値異常として、高度の臨床検査値の異常変動について検討した。なお、03 試験では高度の臨床検査値の異常変動はみられなかった。

04 試験でみられた高度の臨床検査値の異常変動は、プラセボ群で好中球百分率減少 0.3%（1/384 例）、HP-3060 8mg 群で好中球百分率減少 0.3%（1/381 例）、レボセチリジン塩酸塩群で γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 0.8%（1/126 例）であり、HP-3060 4mg 群ではみられなかった。これらのうち、HP-3060 8mg 群での好中球百分率減少は治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判定された。

HP-3060 4mg 群及び 8mg 群での高度の臨床検査値の異常変動発現率は、プラセボ群及びレボセチリジン塩酸塩群と同様に低かった。

05 試験でみられた高度の臨床検査値の異常変動は、HP-3060 8mg 群でリンパ球百分率減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 0.8%（1/123 例）であり、HP-3060 4mg 群ではみられなかった。なお、いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

長期投与時においても高度の臨床検査値の異常変動発現率は HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともに 04 試験と同様に低かった（2.7.4.3.2 参照）。

2.5.5.6　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.6.1　バイタルサイン

03 試験でみられたバイタルサイン値の異常変動は、HP-3060 8mg 群での血圧上昇 4.2%（1/24 例）であり、治験薬との因果関係はなしと判定された。プラセボ群、HP-3060 4mg 群及び 12mg 群ではバイタルサイン値の異常変動はみられなかった。

04 試験及び 05 試験では、いずれの投与群でもバイタルサイン値の異常変動はみられなかった

（2.7.4.4.1 参照）。

2.5.5.6.2　12 誘導心電図検査

04 試験でみられた 12 誘導心電図検査の異常変動は、HP-3060 4mg 群で心室性期外収縮 0.3%（1/384 例）、8mg 群で第一度房室ブロック 0.3%（1/381 例）であった。いずれも治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判定されたものの、軽度であり無治療で消失した。

03 試験及び 05 試験では 12 誘導心電図検査の異常変動はみられなかった（2.7.4.4.3 参照）。

2.5.5.7　長期投与における安全性に関する検討

長期投与試験（05 試験）での有害事象発現率は、HP-3060 4mg 群 60.5%（75/124 例）、8mg 群 61.0%（75/123 例）であり、04 試験での有害事象発現率［4mg 群 13.8%（53/384 例）、8mg 群 18.1%（69/381 例）］と比較して高かった。一方、05 試験において、04 試験での治療期と同じ期間である治療期開始後 2 週までの有害事象発現率は、HP-3060 4mg 群 17.7%（22/124 例）及び 8mg 群 17.1%（21/123 例）であり、04 試験の発現率と比較して明らかな違いはみられなかった。

05 試験において、いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象は、鼻咽頭炎、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、傾眠、齲歯、色素沈着障害、白血球数増加、リンパ球百分率減少、インフルエンザ、咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、好中球百分率増加、上気道の炎症、胃腸炎、腹部不快感、節足動物刺傷、頭痛であった。また、04 試験において、いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象は、適用部位紅斑、傾眠、適用部位そう痒感、尿中血陽性、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加であった。

上述の 05 試験で比較的よくみられた有害事象のうち、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、色素沈着障害、傾眠は 04 試験でもみられ、貼付剤で一般的にみられる皮膚症状又はヒスタミン H_1 受容体拮抗薬でみられる有害事象であった。その他の有害事象では、鼻咽頭炎で 04 試験と比較して発現率が 5%以上高かったものの、いずれも感冒等の感染によるものであり、治験薬との因果関係はなしと判定された。また、齲歯、白血球数増加、リンパ球百分率減少、インフルエンザ、咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、好中球百分率増加、上気道の炎症、胃腸炎、腹部不快感、節足動物刺傷、頭痛の有害事象発現率は、04 試験と比較して大きな違いはなく、大部分が感冒等の感染によるもの又は偶発的なものであり、治験薬との因果関係はなしと判定された。

05 試験の発現時期別（「～2 週」、「2 <～4 週」、「4 <～8 週」、「8 <～12 週」、「12 <～24 週」、「24 <～36 週」、「36 <～52 週」及び「52 週 <」の 8 区分）の有害事象発現率は、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともに「～2 週」で最も高く［HP-3060 4mg 群 17.7%（22/124 例）、8mg 群 17.1%（21/123 例）（以下同順）］、「2 <～4 週」に低下し［5.7%（7/124 例）、6.6%（8/123 例）］、その後「52 週 <」まで投与期間が長くなるにつれて発現率が上昇する傾向はみられなかった。

HP-3060 4mg 群及び 8mg 群のいずれかで発現率が 5%以上の有害事象（鼻咽頭炎、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、傾眠）について、発現時期別の有害事象発現率を検討した結果、適用部位紅斑では HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともに大部分が「12 <～24 週」までに発現した。傾眠では

HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともに「～2 週」で最も高く（HP-3060 4mg 群 5.6%、8mg 群 9.8%）、その後、HP-3060 4mg 群の「2 <～4 週」及び 8mg 群の「8 <～12 週」で各 1 例（0.8%）のみにみられた。その他、鼻咽頭炎、適用部位そう痒感では発現時期に特定の傾向はみられなかった。

HP-3060 4 及び 8mg の長期投与に伴い、発現率が遅発性に上昇する有害事象はみられなかった。

2.5.5.8　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.8.1　内因性要因

アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（04 試験及び 05 試験）の HP-3060 全用量群（HP-3060 4mg 群及び 8mg 群を併合した集団）について、背景因子別の有害事象発現率を検討した。

2.5.5.8.1.1　年齢

04 試験において、年齢別による有害事象の発現率は、「< 20 歳」14.3%（2/14 例）、「20～< 30 歳」14.0%（19/136 例）、「30～< 40 歳」16.9%（30/178 例）、「40～< 50 歳」18.2%（46/253 例）、「50～< 60 歳」13.9%（23/165 例）及び「60 歳～」10.5%（2/19 例）であり、各カテゴリで明らかな違いはみられなかった。

05 試験において、年齢別による有害事象の発現率は、「< 65 歳」61.1%（146/239 例）、「65～< 75 歳」57.1%（4/7 例）及び「75 歳～」0.0%（0/1 例）であり、カテゴリ間で発現率の違いがみられたものの、カテゴリ間の例数が大きく異なり、「65～< 75 歳」及び「75 歳～」の例数は少数（それぞれ 7、1 例）であった（2.7.4.5.1.1 参照）。

2.5.5.8.1.2　性別

04 試験において、性別による有害事象の発現率は、「男性」14.4%（44/305 例）及び「女性」17.0%（78/460 例）であり、各カテゴリで明らかな違いはみられなかった。

05 試験において、性別による有害事象の発現率は、「男性」51.3%（59/115 例）及び「女性」68.9%（91/132 例）であり、「女性」で高い傾向がみられた（2.7.4.5.1.2 参照）。

2.5.5.8.1.3　体重

04 試験において、体重別による有害事象の発現率は、「< 50kg」18.4%（27/147 例）、「50～< 70kg」15.6%（74/475 例）及び「70kg～」14.7%（21/143 例）であり、各カテゴリで明らかな違いはみられなかった。

05 試験において、体重別による有害事象の発現率は、「< 50kg」63.0%（34/54 例）、「50～< 70kg」60.3%（88/146 例）及び「70kg～」59.6%（28/47 例）であり、各カテゴリで明らかな違いはみられなかった（2.7.4.5.1.3 参照）。

2.5.5.8.1.4　肝機能障害

04 試験において、肝機能障害のグレード別による有害事象の発現率は、「グレード 0」15.5%（108/695 例）、「グレード 1」18.5%（12/65 例）及び「グレード 2」40.0%（2/5 例）であり、「グ

レード 3」の患者はみられなかった。「グレード 2」で高い傾向がみられたものの、「グレード 2」は 5 例と他の部分集団と比較して少数であった。「グレード 0」及び「グレード 1」では明らかな違いはみられなかった。

05 試験において、肝機能障害のグレード別による有害事象の発現率は、「グレード 0」61.1%（132/216 例）、「グレード 1」56.5%（13/23 例）及び「グレード 2」62.5%（5/8 例）であり、各カテゴリで明らかな違いはみられなかった。なお、「グレード 3」の患者はみられなかった（2.7.4.5.1.4 参照）。

2.5.5.8.1.5　腎機能障害

04 試験において、eGFR 値別による有害事象の発現率は、「90mL/min/1.73m^2～」15.3%（53/347 例）、「60～< 90mL/min/1.73m^2」16.1%（66/411 例）及び「30～< 60mL/min/1.73m^2」42.9%（3/7 例）であり、「< 30mL/min/1.73m^2」の患者はみられなかった。「30～< 60mL/min/1.73m^2」で発現率が高い傾向がみられたものの、「30～< 60mL/min/1.73m^2」は 7 例と他の部分集団と比較して少数であった。「90mL/min/1.73m^2～」及び「60～< 90mL/min/1.73m^2」では明らかな違いはみられなかった。

05 試験において、eGFR 値別による有害事象の発現率は、「90mL/min/1.73m^2～」63.8%（67/105 例）、「60～< 90mL/min/1.73m^2」57.2%（79/138 例）及び「30～< 60mL/min/1.73m^2」100.0%（4/4 例）であり、「< 30mL/min/1.73m^2」の患者はみられなかった。「30～< 60mL/min/1.73m^2」で高い傾向がみられたものの、カテゴリ間の例数が大きく異なり、「30～< 60mL/min/1.73m^2」の例数は少数（4 例）であった。「90mL/min/1.73m^2～」及び「60～< 90mL/min/1.73m^2」間では「60～< 90mL/min/1.73m^2」で発現率が高くなる傾向はみられなかった（2.7.4.5.1.5 参照）。

2.5.5.8.2　外因性要因

外因性要因に該当する人口統計学的特性に関して、部分集団解析は行っていない。

2.5.5.8.3　薬物相互作用

HP-3060 の臨床試験では薬物－薬物相互作用の検討を目的とする試験を実施しなかったため、臨床試験における併用薬剤の影響について検討した。

アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（04 試験及び 05 試験）の HP-3060 全用量群で発現した有害事象について、特定の薬剤群（CYP1A2、CYP2E1、CYP3A4 阻害薬又は誘導薬）の併用有無別に検討した。

04 試験では、CYP 阻害 / 誘導薬を併用している患者はほとんどみられなかった。

05 試験では、CYP1A2 阻害 / 誘導薬、CYP2E1 阻害 / 誘導薬、CYP3A4 誘導薬を使用した患者がいずれも 0～2 例であったため、これらの薬剤併用の有無による有害事象への影響は明確ではなかった。「CYP3A4 阻害薬併用の有無」では、「併用なし」57.5%（131/228 例）、「併用あり」100.0%（19/19 例）であり、「併用あり」で発現率が高い傾向がみられたものの、薬剤の使用目的の多く（19 例中 16 例）が有害事象に対する治療であったため、「併用あり」で高い発現率になったと考えられた（2.7.4.5.3 参照）。

2.5.5.8.4　妊娠及び授乳時の使用

妊娠及び授乳時に関する臨床的検討は行っていない。なお、05 試験において、治験期間中に予定外妊娠が HP-3060 4mg 群で 1 例、8mg 群で 2 例みられた（2.7.4.5.4 参照）。

2.5.5.8.5　過量投与

HP-3060 の過量投与に関して、臨床試験成績は有していない。

2.5.5.8.6　薬物乱用

HP-3060 における薬物依存性に関する検討は行っていない。

2.5.5.8.7　離脱症状及び反跳現象

HP-3060 における離脱反応及び反跳現象に関する検討は行っていない。

2.5.5.8.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を評価するため、SOC「耳および迷路障害」、「眼障害」、「神経系障害」及び「精神障害」に属する有害事象及び PT の倦怠感について検討した。

03 試験では、HP-3060 8mg 群に体位性めまい（SOC「神経系障害」）が 1/24 例にみられたのみであった。

04 試験及び 05 試験において、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群のいずれかで発現率 2%以上の有害事象は SOC「神経系障害」に属する傾眠、頭痛であった。04 試験において HP-3060 4mg 群及び 8mg 群の傾眠の発現率は、プラセボ群と比較してやや高かった（プラセボ群 0.5%、HP-3060 4mg 群 3.4%及び 8mg 群 4.7%）。また、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群の頭痛の発現率は、プラセボ群と同様に低い発現率であった（プラセボ群 0.0%、HP-3060 4mg 群 0.0%及び 8mg 群 0.3%）。

04 試験において、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群での上述の SOC に属する有害事象発現率は、プラセボ群と比較して大きな違いはみられなかった。また、05 試験では 04 試験と比較して HP-3060 4mg 群及び 8mg 群の「神経系障害」に属する有害事象の発現率が高い傾向がみられたものの（04 試験：HP-3060 4mg 群 3.4%、8mg 群 5.2%、05 試験：HP-3060 4mg 群 8.9%、8mg 群 12.2%）、「神経系障害」に属する有害事象の大部分は治療期開始後 2 週までに発現しており、長期投与に伴って発現率が上昇する傾向はみられなかった（2.7.4.5.8 参照）。

2.5.5.9　市販後データ

HP-3060 は海外においても市販されていないため、市販後のデータを有していない。

2.5.5.10　安全性のまとめ

・主な有害事象の大部分は、適用部位紅斑、適用部位そう痒感等の貼付剤で一般的にみられる皮膚症状、傾眠等の抗ヒスタミン薬に特徴的な有害事象又は感冒等の比較的よくみられる関連な

しの有害事象であった。

・05 試験において、投与群間で有害事象発現率の明らかな違いはみられなかったものの、抗ヒスタミン薬に特徴的な有害事象のうち、傾眠の発現率が HP-3060 8mg 群でやや高かった。

・長期投与試験（05 試験）における発現時期別の有害事象発現率は、「～2 週」で最も高く、その後「52 週 <」まで投与期間が長くなっても発現率が上昇する傾向はみられなかった。HP-3060 の長期投与に伴い、発現率が遅発性に上昇する有害事象はみられなかった。

・背景因子別の有害事象発現率を検討した結果、臨床的に特筆すべき傾向はみられなかった。性別の有害事象発現率において、05 試験では女性で発現率が高い傾向がみられたものの、04 試験では男女間で明らかな発現率の違いはみられなかった。また、05 試験の年齢別の有害事象発現率において、65 歳以上の患者が少数であったものの、高齢者（65 歳以上）で発現率が上昇する傾向はみられなかった。

・治験薬投与部位の有害事象は、大部分が適用部位紅斑、適用部位丘疹、適用部位そう痒感、色素沈着障害といった貼付剤で一般的にみられる皮膚症状であった。これらの皮膚症状の大部分が軽度であり、無治療で HP-3060 の投与を継続できた。04 試験及び 05 試験において、治験薬投与部位の有害事象 1 ヵ所あたりの症状消失までの期間を集計した結果、約 80%が無治療で速やか（2 週間以内）に消失した。

・皮膚症状発現時の対応について、HP-3060 の投与方法を原則として同一箇所への連続投与又は頻回投与をしないように規定していたため、皮膚症状が発現した箇所への連続投与を避けることにより投与を継続できたと考えられた。よって、HP-3060 の投与箇所を毎回変更することにより、皮膚症状の防止及び軽減が可能であると考えられる。また、HP-3060 の投与により皮膚症状が発現した際には、発現した箇所への連続投与を避ける管理方法が適切であると考えられる。

・死亡例はみられなかった。05 試験における死亡以外の重篤な有害事象の発現率は、HP-3060 4mg 群 1.6%（2/124 例）及び 8mg 群 0.8%（1/123 例）であった。その内訳は、HP-3060 4mg 群では胃腸炎、顔面麻痺が各 1 例 1 件、8mg 群では胆嚢炎 1 例 1 件であった。いずれも治験薬との因果関係はなしと判定された。なお、03 試験及び 04 試験では重篤な有害事象はみられなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

本剤はアレルギー性鼻炎治療に対する世界初の経皮吸収型製剤であり、以下のベネフィットを有する。

(1) 本剤は抗ヒスタミン作用を有しており、アレルギー性鼻炎に対して優れた効果を示し、症状緩和に有効である。また、患者の QOL 改善に貢献する。

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象として実施したプラセボ対照二重盲検比較試験（04 試験）において、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群における鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアがプラセボ群と比較して統計学的に有意に低下した。また、本剤の臨床的位置付けを確認するために、アレルギー性鼻炎に対する治療薬として汎用されている抗ヒスタミン薬であるレボセチ

リジン塩酸塩 5mg 錠（参照薬）を対照に有効性を検討したところ、HP-3060 各投与群の有効性はレボセチリジン塩酸塩群と同程度であることが確認された。

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象として実施した長期投与試験（05 試験）においても、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群における鼻症状の合計スコアが投与前よりも低下し、長期投与した際の効果は減弱することなく持続した。

日常生活の支障度のスコアは 04 試験及び 05 試験のいずれの試験でも投与前と比較して低下がみられた。また、05 試験において、日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票（JRQLQ）の日常生活、戸外行動、社会生活、睡眠、身体及び精神生活の全ての項目が投与前よりも改善しており、HP-3060 によるアレルギー性鼻炎の症状緩和は患者の QOL 改善に貢献すると考えられた。

(2) 本剤は経皮吸収型製剤であり、長時間安定した血漿中濃度を保つため、既承認のアレルギー性鼻炎の適応を有する薬剤よりも 24 時間にわたり安定した効果が長期間維持される。

健康成人を対象とした臨床薬理試験（01 試験及び 02 試験）、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床薬理試験（03 試験）において 24 時間安定した血漿中濃度を保つこと、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（05 試験）において長期間にわたり血漿中濃度が維持することが確認された。

04 試験において、時間帯別のくしゃみ発作回数、擤鼻回数、鼻閉スコアは、いずれの評価項目でも全ての時間帯で HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともにプラセボ群と比較して回数の減少又はスコアの低下が認められた。特に、HP-3060 8mg 群の治療期開始後 2 週（LOCF）における時間帯別のくしゃみ発作回数、擤鼻回数の変化量は、いずれの時間帯でもベースライン値から約 1 回減少し、1 日を通して強い効果が持続した。また、くしゃみ発作回数、擤鼻回数の変化量について、時間帯ごとに HP-3060 各投与群とレボセチリジン塩酸塩群を比較したところ、HP-3060 各投与群とも特に夜の時間帯でレボセチリジン塩酸塩群よりも回数の減少が大きかった。その他の時間帯においても回数の減少はレボセチリジン塩酸塩群と比較して同程度かやや大きかった。患者を対象にアンケート調査した「患者調査」では、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともにレボセチリジン塩酸塩群と比較して 1 日のうちで「効き目が切れた」と感じた患者の割合が低かった。

以上のことから、本剤は既承認のアレルギー性鼻炎の適応を有する薬剤よりも 24 時間にわたり安定した効果が長期間維持されると考えられた。

(3) 本剤は経皮吸収型製剤であることから、既承認のアレルギー性鼻炎治療薬（経口剤）と比較して、以下の剤形上のメリットを有する。

・経口剤の投与が困難である嚥下能力が低下した患者や誤嚥リスクのある患者へ安全に投与することが可能である。
・患者の服薬状況が家族及び介護者にも目視で確認できる（貼付忘れや過剰投与の防止）。
・服薬回数が 1 日 1 回であることにより、服薬アドヒアランス向上が期待できる。
・経口剤では「食後に経口投与する」と制限されている[18,19]ものもあるが、本剤は食事による投与タイミングの制限はない。
・副作用発現時には、製剤を剥離することで容易に投与を中止できる。

・経口剤において問題となっている PTP 包装シートごと服用するという誤飲が回避できる。

2.5.6.2　リスク

(1) 有害事象（副作用）

HP-3060 をアレルギー性鼻炎患者へ投与した際に発現した有害事象の発現率は、03 試験、04 試験及び 05 試験において、それぞれ 93.1%（67/72 例）、15.9%（122/765 例）及び 60.7%（150/247 例）であった（以下同順、いずれも HP-3060 4mg 群、8mg 群及び 12mg 群を併合した HP-3060 全用量群での発現率）。

抗ヒスタミン薬に特徴的な有害事象（倦怠感、口渇、傾眠）のうち、傾眠の発現率は、それぞれ 0.0%（0/72 例）、4.1%（31/765 例）及び 8.5%（21/247 例）であった。いずれも治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）と判断された。05 試験においては、傾眠の発現率が HP-3060 8mg 群でやや高かった。大部分が軽度であること、長期投与に伴い発現率が遅発性に上昇する傾向はみられなかったことから、臨床上大きな問題ではないと考えられた。倦怠感、口渇の発現はほとんどみられなかった（各試験の HP-3060 全用量群での発現率：0.0～1.2%）。

本剤は経皮吸収型製剤であるため、有害事象のうち投与部位の皮膚症状の発現率が最も高く、適用部位紅斑はそれぞれ 91.7%（66/72 例）、4.4%（34/765 例）及び 16.2%（40/247 例）、適用部位丘疹はそれぞれ 29.2%（21/72 例）、0.5%（4/765 例）及び 1.6%（4/247 例）、適用部位そう痒感はそれぞれ 5.6%（4/72 例）、2.5%（19/765 例）及び 10.5%（26/247 例）であった。いずれも治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）と判断されたものの、大部分が軽度であり無治療で消失した。04 試験及び 05 試験で発現した投与部位の皮膚症状のうち、約 80%は速やか（2 週間以内）に消失した。発現した皮膚症状により投与中止に至った症例は 1084 例中 6 例みられたものの、その他の大部分の患者は皮膚症状が発現した箇所への連続投与を避けることにより、継続投与が可能であった。また、HP-3060 の長期投与に伴い治験薬投与部位の有害事象発現率が遅発性に上昇する傾向はみられなかった。したがって、本剤の投与部位の副作用は臨床上許容できるものと考えられた。

なお、医療現場にて本剤による皮膚症状の発現リスクを可能な限り抑えるため、添付文書（案）の用法・用量の項に「1 回 4mg を胸部、上腕部、背部又は腹部のいずれかに貼付し、24 時間毎に貼り替える。」、適用上の注意の項に「本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更すること。」と記載し、注意喚起することとした。

2.5.6.3　結論

本剤はアレルギー性鼻炎治療薬として世界初の経皮吸収型製剤であり、長時間安定した血漿中濃度を保つことにより既承認のアレルギー性鼻炎の適応を有する薬剤よりも 24 時間にわたって安定した効果の持続が長期間維持される。また、本剤は経皮吸収型製剤であることから、嚥下能力が低下した患者や誤嚥リスクのある患者等へ安全に使用できること、副作用発現時には製剤を剥離することで容易に投与中止ができるといった剤形上のメリットを有し、服薬回数が 1 日 1 回であることによる服薬アドヒアランス向上などが期待できる。

一方、安全性について、臨床上大きな問題はなく、投与部位の皮膚症状がみられるものの、そ

の多くは軽度であり、使用上の注意喚起を行うことで医療現場において安全に継続して使用できると考えられた。

以上のことから本剤はアレルギー性鼻炎治療における薬物治療の選択肢を広げ、予想されるリスクを上回るベネフィットを有する薬剤であると判断した。

2.5.6.4　推奨の効能・効果

アレルギー性鼻炎

2.5.6.5　推奨の用法・用量

通常、成人にはエメダスチンフマル酸塩として 1 回 4mg を胸部、上腕部、背部又は腹部のいずれかに貼付し、24 時間毎に貼り替える。なお、症状に応じて 1 回 8mg に増量できる。

2.5.7　参考文献

1) 遠藤朝彦. フマル酸エメダスチン（レミカット®カプセル，ダレン®カプセル）のアレルギー性鼻炎に対する長期投与の臨床的調査－多施設参加によるオープン・スタディー. 耳鼻咽喉科展望 1997; 40: 231-45.
2) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 第 1 章 定義・分類. 鼻アレルギー診療ガイドライン－通年性鼻炎と花粉症－ 2016 年版(改訂第 8 版). 東京: ライフ・サイエンス; 2015. p. 2-5.
3) 奥田　稔. 1 アレルギー性鼻炎の概念. 鼻アレルギー－基礎と臨床－. 改訂版. 大阪: 医薬ジャーナル社; 2005. p. 16-21.
4) 川内秀之. 総論: QOL 障害の程度に応じたアレルギー性鼻炎治療を. 日本医事新報 2015; 4734: 20-1.
5) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 第 2 章 疫学. 鼻アレルギー診療ガイドライン－通年性鼻炎と花粉症－ 2016 年版（改訂第 8 版）. 東京: ライフ・サイエンス; 2015. p. 8-13.
6) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 第 3 章 発症のメカニズム. 鼻アレルギー診療ガイドライン－通年性鼻炎と花粉症－ 2016 年版(改訂第 8 版). 東京: ライフ・サイエンス; 2015. p. 16-8.
7) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 第 5 章 治療. 鼻アレルギー診療ガイドライン－通年性鼻炎と花粉症－ 2016 年版（改訂第 8 版）. 東京: ライフ・サイエンス; 2015. p. 36-82.
8) 今野昭義, 久保伸夫. 花粉症治療における第 2 世代抗ヒスタミン薬の患者満足度と受療意識の向上－大規模花粉症患者アンケート調査からみた薬剤選択－. Progress in Medicine 2008; 28: 2285-96.
9) Sakai T, Hamada T, Awata N, Watanabe J. Binding of 1-(2-ethoxyethyl)-2-(hexahydro-4-methyl -1,4-diazepin-1-yl)benzimidazole difumarate (KG-2413) to serum or plasma proteins in man, guinea pig and rat. J Pharmacobio-Dyn 1988; 11: 262-7.
10) 粟田則男, 高橋秀之, 能海和宣, 酒井孝範, 浜田　司. 抗アレルギー薬 1-(2-ethoxyethyl) -2-(hexahydro-4-methyl-1*H*-1,4-diazepin-1-yl)-1*H*-benzimidazole difumarate（KG-2413）のラットにおける代謝物の同定. 薬学雑誌 1989; 109: 318-28.

11) Hamada T, Awata N. Metabolism of a new antiallergic agent, emedastine difumarate, in human. 薬物動態 1990; 5: 871-81.
12) 石田光裕, 岩本成一, 坂本文夫, 田井中　均. 抗アレルギー薬フマル酸エメダスチンの代謝に関与するヒト P450 分子種. 基礎と臨床 1997; 31: 3089-92.
13) MSD 株式会社: ダレンカプセル 1mg, 同カプセル 2mg 添付文書. 改訂第 7 版, 2013.
14) 社団法人日本腎臓学会, 編著. 1 CKD の定義，診断，重症度分類. CKD 診療ガイド 2012. 第 1 版. 東京: 東京医学社; 2012. p. 1-4.
15) Malmstrom K, Schwartz J, Reiss TF, Sullivan TJ, Reese JH, Jauregui L, et al. Effect of montelukast on single-dose theophylline pharmacokinetics. Am J Ther 1998; 5: 189-95.
16) Herranz U, Rusca A, Assandri A. Emedastine-ketoconazole: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions in healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther 2001, 39: 102-9.
17) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 第 1 章 定義, 分類. Ⅰ. 定義と病名. 鼻アレルギー診療ガイドラインー通年性鼻炎と花粉症ー 2013 年版（改訂第 7 版）. 東京: ライフ・サイエンス; 2013. p. 2.
18) 興和株式会社: レミカットカプセル 1mg, 同カプセル 2mg 添付文書. 改訂第 5 版, 2013.
19) バイエル薬品株式会社: クラリチン錠 10mg, 同レディタブ錠 10mg 添付文書. 改訂第 15 版, 2015.