アレサガテープ 4mg
アレサガテープ 8mg

2.7.1

生物薬剤学試験及び関連する分析法

久光製薬株式会社

目　次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1　背景及び概観 4
2.7.1.1.1　製剤概観 4
2.7.1.1.2　製剤処方及び製造法 4
2.7.1.1.3　分析法の概観 5
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 7
2.7.1.2.1　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 7
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 8
2.7.1.4　付録 8
2.7.1.5　参考文献 8

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_{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
C_{max}	単回又は反復投与時における最高血中濃度
GMR	geometric mean ratio：幾何平均値の比
LC/MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法

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）

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　製剤概観

HP-3060 はエメダスチンフマル酸塩を有効成分とし、1cm^2 あたりエメダスチンフマル酸塩を 0.5mg 含有するマトリクスタイプの経皮吸収型製剤である。

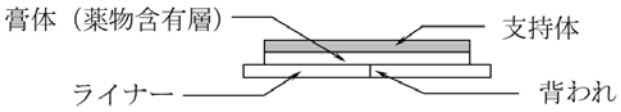


図 2.7.1.1-1　HP-3060 の構造（断面図）

2.7.1.1.2　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）の変更は行われず、各臨床試験間では製剤面積のみが異なる製剤を用いた（表 2.7.1.1-1）。臨床試験間で全て同一の製剤処方であったため、製剤変更に伴うヒトにおける生物学的利用率、生物学的同等性に関する臨床試験は実施しなかった。

臨床試験において使用した製剤及び主な変更点を図 2.7.1.1-2 に示した。04 試験及び 05 試験から、実生産を考慮したパイロットスケール製法へと変更を行った。04 試験及び 05 試験は、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。

これらの製造方法の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]を含めた品質試験結果の評価を行い、性能が同様であることを確認したうえで治験に供した（3.2.P.2.3.4 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。

表 2.7.1.1-1　HP-3060 の臨床試験で使用した製剤のエメダスチンフマル酸塩の含量、面積

試験名	薬物含量	製剤面積	治験における投与量
01 試験	1.5mg 3mg 6mg 12mg	3cm^2 6cm^2 12cm^2 24cm^2	1.5mg（3cm^2 × 1 枚） 3mg（6cm^2 × 1 枚） 6mg（12cm^2 × 1 枚） 12mg（24cm^2 × 1 枚） 24mg（24cm^2 × 2 枚）
02 試験	8mg	16cm^2	8mg（16cm^2 × 1 枚）
03 試験	4mg 8mg	8cm^2 16cm^2	4mg（8cm^2 × 1 枚） 8mg（16cm^2 × 1 枚） 12mg（8cm^2 × 1 枚、16cm^2 × 1 枚）
04 試験	4mg 8mg	8cm^2 16cm^2	4mg（8cm^2 × 1 枚） 8mg（16cm^2 × 1 枚）
05 試験	4mg 8mg	8cm^2 16cm^2	4mg（8cm^2 × 1 枚） 8mg（16cm^2 × 1 枚）



図 2.7.1.1-2　HP-3060 の臨床試験において使用した製剤と主な変更点

2.7.1.1.3　分析法の概観

ヒト生体試料の分析法に関する試験一覧を表 2.7.1.1-2 に示した。

HP-3060 の臨床薬理試験及び臨床的有効性、安全性を検討した試験（表 2.7.1.1-3）では、血漿中エメダスチン、尿中エメダスチン、尿中 5-水酸化体及び尿中 6-水酸化体の濃度分析を実施した。

表 2.7.1.1-2　ヒト生体試料の分析法に関する試験の一覧

試験番号	試験名	資料番号
[redacted]091	Bioanalytical method validation and stability study for the determination of emedastine in human plasma by LC/MS/MS	5.3.1.4-1
[redacted]092	Bioanalytical method validation and stability study for the determination of emedastine and its metabolites in human urine by LC/MS/MS	5.3.1.4-2

表 2.7.1.1-3　臨床薬理試験及び臨床的有効性、安全性を検討した試験の一覧

試験名	試験の目的	投与期間	投与量	対象	資料番号
01 試験	薬物動態 安全性	単回投与 24 時間	1.5mg 3mg 6mg 12mg 24mg	健康成人	5.3.3.1-1
02 試験	薬物動態 （投与部位の検討） 安全性	単回投与 24 時間	8mg	健康成人	5.3.3.1-2
03 試験	薬物動態 安全性 有効性	反復投与 2 週間	4mg 8mg 12mg	季節性 アレルギー性鼻炎 患者 a)	5.3.5.1-1
05 試験	安全性 有効性 薬物動態	反復投与 最長 52 週間 b)	4mg 8mg	通年性 アレルギー性鼻炎 患者	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：薬物動態は治療期開始後 12 週までのデータで評価した。

2.7.1.1.3.1　[redacted]091 試験（資料番号：5.3.1.4-1）

ヒト血漿中エメダスチン濃度は、固相抽出による前処理後 LC/MS/MS で定量した。定量範囲は 0.02～20ng/mL で、分析単位内の真度は-4.4～-1.7%、精度は 0.9～8.2%であった。分析単位間の真度は-0.8～3.0%、精度は 2.0～8.7%であった。本分析法を用いて、01 試験、02 試験、03 試験及び 05 試験における血漿中エメダスチン濃度を測定した。

2.7.1.1.3.2　[redacted]092 試験（資料番号：5.3.1.4-2）

ヒト尿中エメダスチン、5-水酸化体及び 6-水酸化体濃度は、尿試料を希釈後 LC/MS/MS で定量した。定量範囲はいずれも 2.5～500ng/mL で、分析単位内の真度はエメダスチンで 0.5～5.2%、5-水酸化体で-1.0～7.6%、6-水酸化体で 0.5～6.4%であり、分析単位内の精度はエメダスチンで 0.7～2.7%、5-水酸化体で 0.8～4.2%、6-水酸化体で 0.7～3.6%であった。分析単位間の真度はエメダスチンで 0.3～5.6%、5-水酸化体で 2.3～6.8%、6-水酸化体で 2.3～4.2%であり、分析単位間の精度はエメダスチンで 1.6～4.2%、5-水酸化体で 2.6～6.1%、6-水酸化体で 1.4～4.7%であった。本分析法を用いて、01 試験における尿中エメダスチン及び代謝物濃度を測定した。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　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の薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$）のGMRの推定値とその90%信頼区間を表2.7.1.2-1に示した。

表2.7.1.2-1　エメダスチンフマル酸塩カプセル2mgに対するHP-3060の薬物動態パラメータのGMRの推定値とその90%信頼区間（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	製剤	GMR [a)]	90%信頼区間 下限	90%信頼区間 上限
C_{max}	HP-3060 1.5mg	0.13724	0.11927	0.15791
	HP-3060 3mg	0.27473	0.23876	0.31611
	HP-3060 6mg	0.68225	0.59294	0.78502
	HP-3060 12mg	1.33072	1.15651	1.53117
	HP-3060 24mg	2.32262	2.01856	2.67248
AUC_{0-t}	HP-3060 1.5mg	0.43373	0.37851	0.49701
	HP-3060 3mg	0.96675	0.84368	1.10778
	HP-3060 6mg	2.30234	2.00923	2.63821
	HP-3060 12mg	4.54591	3.96717	5.20907
	HP-3060 24mg	8.06388	7.03728	9.24025
$AUC_{0-\infty}$	HP-3060 1.5mg	0.44970	0.39737	0.50892
	HP-3060 3mg	0.96213	0.85017	1.08884
	HP-3060 6mg	2.30985	2.04106	2.61404
	HP-3060 12mg	4.51416	3.98886	5.10863
	HP-3060 24mg	8.06450	7.12606	9.12653

a：エメダスチンフマル酸塩カプセル2mgに対する各製剤のGMRの推定値
総括報告書表14.2-2-3-1～表14.2-2-3-3（5.3.3.1-1）より作成

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［(HP-3060の投与量 / エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg に対する GMR = エメダスチンフマル酸塩カプセル2mg単回投与相当のHP-3060の投与量）として算出］。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

実施した生物薬剤学試験は 1 試験のみのため、結果は「2.7.1.2 個々の試験結果の要約」に記載した。

2.7.1.4　付録

該当資料なし

2.7.1.5　参考文献

該当資料なし

アレサガテープ 4mg
アレサガテープ 8mg

2.7.2

臨床薬理試験

久光製薬株式会社

目　次

2.7.2　臨床薬理試験 6
2.7.2.1　背景及び概観 6
2.7.2.1.1　ヒト生体試料を用いた非臨床試験の構成及び概観 6
2.7.2.1.2　臨床薬理試験の構成及び概観 7
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 9
2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた非臨床試験の要約 9
2.7.2.2.2　個々の臨床試験の要約 12
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 20
2.7.2.3.1　臨床薬理試験の解析対象集団 20
2.7.2.3.2　血漿中薬物動態 20
2.7.2.3.3　内因性要因を考慮した薬物動態 28
2.7.2.3.4　外因性要因を考慮した薬物動態 36
2.7.2.4　特別な試験 38
2.7.2.5　付録 39
2.7.2.6　参考文献 39

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
[^{14}C]エメダスチン	^{14}C 標識体エメダスチン
m3～m19	エメダスチン代謝物

略号	省略していない表現又は定義
A_e	尿中排泄量
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
$\%AUC_{extra}$	$AUC_{0-\infty}$の推定部分の割合
α1-AG	α1-acid glycoprotein：α1-酸性糖蛋白
BCRP	breast cancer resistance protein：乳癌耐性蛋白質
BMI	body mass index：肥満指数
Caco-2 細胞	ヒト大腸癌由来細胞
CL/F	静脈内投与以外の投与経路における見かけのクリアランス
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 glomerular filtration rate：推算糸球体ろ過量
f_e	尿中排泄率
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
HEK293 細胞	human embryonic kidney cell：胎児腎細胞由来、アデノウイルス 5 型による形質転換株
HepG2 細胞	human hepatocellular carcinoma cells：ヒト肝癌由来細胞株
hERG	human ether-a-go-go related gene：ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HPLC	high performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
HPLC/UV	high performance liquid chromatography/ultraviolet absorbance detector：高速液体クロマトグラフィー/紫外吸光度検出法

略号	省略していない表現又は定義
HSA	human serum albumin：ヒト血清アルブミン
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
LC/MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
λ_z	終末相の傾き
MATE	multidrug and toxic compound extrusion protein：多剤・毒性化合物排出蛋白質
MDCK 細胞	Madin-Darby canine kidney cell：イヌ腎臓尿細管上皮細胞由来細胞株
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
QTc	補正 QT 間隔
R_{obs}	実際に薬物を反復投与した結果として得られた累積係数
SLC	solute carrier：溶質輸送体
$t_{1/2}$	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
TDI	time-dependent inhibition：時間依存的阻害
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
UV	ultraviolet：紫外線

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）

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　ヒト生体試料を用いた非臨床試験の構成及び概観

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。ヒト生体試料を用いた非臨床試験の構成を表2.7.2.1-1に示した。

表2.7.2.1-1　ヒト生体試料を用いた非臨床試験の構成

試験番号	試験名	資料番号
[redacted]736	*In vitro* metabolism study of [^{14}C]emedastine difumarate	4.2.2.4-1 5.3.2.2-1
[redacted]738	Identification of enzymes involved in glucuronidation of 5-hydroxyemedastine and 6-hydroxyemedastine	4.2.2.4-2 5.3.2.2-2
[redacted]737	Inhibitory effects of emedastine difumarate on drug metabolizing enzyme activities in human liver microsomes	4.2.2.6-1 5.3.2.2-3
[redacted]740	*In vitro* studies on emedastine difumarate transport of MDR1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 and OCT1	4.2.2.6-2 5.3.2.2-4
[redacted]741	*In vitro* inhibitory effects of emedastine difumarate on the transport activity	4.2.2.6-3 5.3.2.2-5

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。

2.7.2.1.2　臨床薬理試験の構成及び概観

HP-3060 の臨床薬理評価を実施し、本承認申請資料として採用した臨床薬理試験の構成を表 2.7.2.1-2 に示した。また、これらの臨床試験の要約を付録　表 2.7.2.5-1 に示した。健康成人を対象とした 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 03 試験、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした 05 試験の計 4 試験で臨床薬理評価を行った。

表 2.7.2.1-2　臨床薬理試験の構成

試験名	試験の目的	投与期間	投与量	投与部位	対象	資料番号
01 試験	薬物動態 安全性	単回投与 24 時間	1.5mg 3mg 6mg 12mg 24mg	胸部	健康成人	5.3.3.1-1
02 試験	薬物動態 （投与部位の検討） 安全性	単回投与 24 時間	8mg	胸部 上腕部 背部 腰部 腹部	健康成人	5.3.3.1-2
03 試験	薬物動態 安全性 有効性	反復投与 2 週間	4mg 8mg 12mg	胸部	季節性 アレルギー性 鼻炎患者 a)	5.3.5.1-1
05 試験	安全性 有効性 薬物動態	反復投与 最長 52 週間 b)	4mg 8mg	胸部 上腕部 背部 腹部	通年性 アレルギー性 鼻炎患者	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：薬物動態は治療期開始後 12 週までのデータで評価した。

2.7.2.1.2.1　健康成人における薬物動態

健康成人における HP-3060 の薬物動態を検討するため、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。

2.7.2.1.2.2　アレルギー性鼻炎患者における薬物動態

季節性アレルギー性鼻炎患者における HP-3060 の薬物動態を検討するため、反復投与試験（03 試験）を実施した。また、通年性アレルギー性鼻炎患者における HP-3060 の薬物動態を検討するため、長期投与試験（05 試験）を実施した。

2.7.2.1.2.3　Thorough QT/QTc 試験

HP-3060 投与時の QT/QTc 間隔延長については、非臨床及び臨床試験成績、並びにエメダスチンフマル酸塩経口剤の情報を基に評価し、Thorough QT/QTc 試験は実施しなかった。

非臨床における安全性薬理試験（hERG 試験）より、エメダスチンフマル酸塩は hERG 電流を

濃度依存的に抑制し、IC_{50} は 0.24μmol/L（エメダスチンとして 72.58ng/mL）であった（4.2.1.3-1 参照）。一方、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした 03 試験において、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（表 2.7.2.2-4 参照）、ヒトでの血漿蛋白結合率 [1)]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。したがって、hERG 電流の抑制作用（IC_{50}）は 03 試験での C_{max} の 40 倍以上で発現すると考えられた。

イヌに HP-3060 を単回経皮投与した安全性薬理試験において、HP-3060 は QTc を含む心電図パラメータに対して、144mg/body（15.93mg/kg）まで影響を及ぼさなかった（4.2.1.3-2 参照）。イヌに HP-3060 9mg/kg を経皮投与した際の初回投与日の血漿中エメダスチン濃度の C_{max} は 41.1ng/mL であったことから（4.2.3.2-2 参照）、投与量補正によりイヌに HP-3060 15.93mg/kg を経皮投与した際の C_{max} は 72.75ng/mL と推察され、この濃度は 03 試験での C_{max} の 16 倍以上と考えられた。

さらに、HP-3060 を用いたイヌ 4 週間反復投与毒性試験（4.2.3.2-2 参照）、エメダスチンフマル酸塩のイヌ 13 週間及び 1 年間反復投与毒性試験では、心電図への影響は認められなかった [2), 3)]。

01 試験の HP-3060 24mg 単回投与及び 03 試験の 12mg 反復投与（投与 14 回目）では、C_{max} はそれぞれ 5.43 及び 6.28ng/mL、AUC はそれぞれ 164 及び 128ng·hr/mL であり、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に異常は認められなかった（5.3.3.1-1 及び 5.3.5.1-1 参照）。03 試験より、HP-3060 8mg を投与した際の投与 14 回目の C_{max} は 4.42ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ は 88.8ng·hr/mL であり、臨床用量において QT/QTc 間隔が延長するリスクは低いと考えられた。なお、05 試験の HP-3060 8mg の長期投与においても、治療期開始後 24 週までバイタルサイン及び 12 誘導心電図に異常は認められなかった。

エメダスチンフマル酸塩経口剤 4mg とケトコナゾール 200mg を併用したとき QTc の延長は認められなかったと報告されている [4)]。また、エメダスチンフマル酸塩経口剤については、承認時までの調査及び使用成績調査において QT 延長及び心電図異常に関連する副作用は認められなかった。エメダスチンフマル酸塩投与後の QT 延長及び心電図異常についても市販後の情報を調査した結果、重篤な副作用発現症例の報告はなかった。また、エメダスチンフマル酸塩に関する措置報告、研究報告において重大な安全性情報の報告もなかった。

以上のとおり、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。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた非臨床試験の要約

2.7.2.2.1.1　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）であり、ヒト血清アルブミン（HSA）に対する結合よりも 7 倍程度大きかったと報告されている[5]。

2.7.2.2.1.2　推定代謝経路（公表文献）

エメダスチンのヒトにおける代謝は、これまでに以下の経路によって代謝されることが報告されている（図 2.7.2.2-1）。

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[6,7]。

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く、それぞれ投与量の 10.0 及び 16.0%で、5-水酸化体及びその抱合体並びに未変化体はそれぞれ 4.2、7.5 及び 3.6%であり、*N*-オキシド体は 0.4%であった[7]。

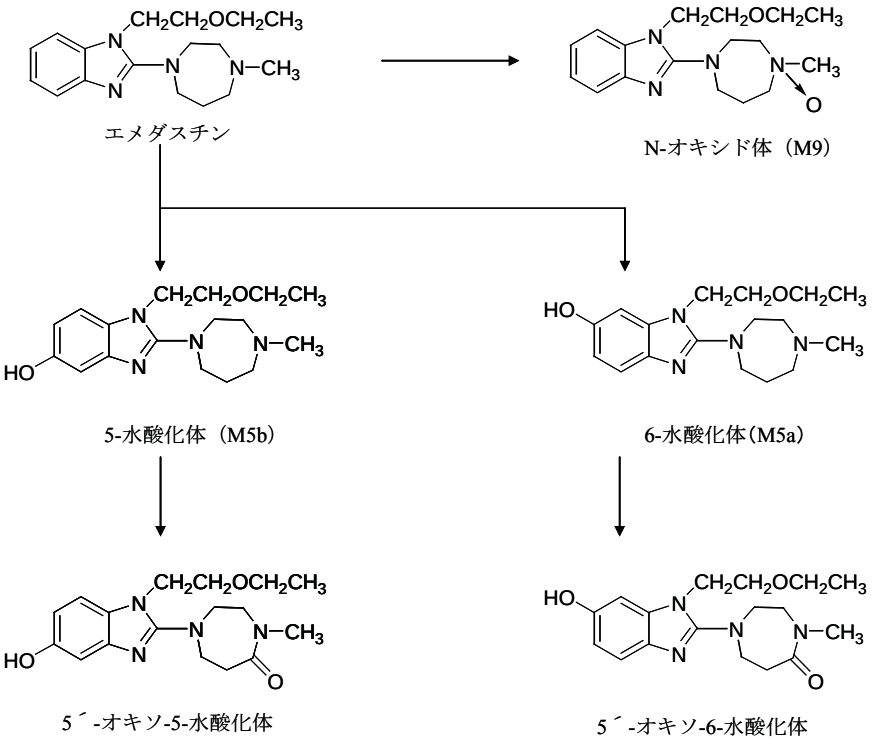


図 2.7.2.2-1　エメダスチンの主要代謝経路

2.7.2.2.1.3　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）

ヒトの肝細胞、並びにヒト肝及び皮膚ミクロソームを用いてエメダスチンの *in vitro* 代謝を検討し、反応液中の各放射能ピークの存在率を表 2.7.2.2-1 に示した。

確認された代謝物は、m3：6-水酸化体のグルクロン酸抱合体、m5：5-水酸化体のグルクロン酸

抱合体、m7、m8：脱エチル体、m10：6-水酸化体、m11：5-水酸化体、m14、m15：*N*-脱メチル体、m16：*N*-オキシド体、m18 及び m19：オキシド及び脱水素化体であると推定した。

ヒト肝細胞において最も顕著な代謝物ピークは 6-水酸化体（8.5%）であり、エメダスチンの残存率は 82.8%であった。

ヒト肝ミクロソームにおいて、エメダスチンの残存率は反応後 2 時間で 54.3%まで減少し、9 種の代謝物ピークが認められた。

ヒト皮膚ミクロソームではエメダスチンの残存率は 100.0%であり、エメダスチン以外の代謝物ピークは確認できなかった。この結果から、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。

表 2.7.2.2-1　ヒト肝細胞及びミクロソームを用いた代謝反応

代謝物 a)	面積百分率（% Peaks）		
	ヒト肝細胞	ヒトミクロソーム	
		肝	皮膚
エメダスチン ［残存率］	82.0 [82.8] (99.0)	54.3 [54.3] (100.0)	100.0 [100.0] (100.0)
m3（6-水酸化体のグルクロン酸抱合体）	- [+]	-	-
m5（5-水酸化体のグルクロン酸抱合体）	- [+]	-	-
m7	-	0.8 (-)	-
m8（脱エチル体）	-	0.9 (-)	-
m10（6-水酸化体）	8.5 (-)	19.7 (-)	-
m11（5-水酸化体）	2.6 (-)	4.6 (-)	-
m14	-	3.1 (-)	-
m15（*N*-脱メチル体）	2.5 (1.1)	7.9 (-)	-
m16（*N*-オキシド体）	-	3.1 (-)	-
m18 b)（オキシド及び脱水素化体）	4.0 (-)	5.1 (-)	-
m19 b)（オキシド及び脱水素化体）	0.6 (-)	0.8 (-)	-

平均値（n = 2）
a：括弧内は推定代謝物、他は未知代謝物
b：m18 と m19 は HPLC の保持時間が異なる代謝物
-：検出されず
( )：反応 0 時間における面積百分率%
[+]：LC/MS/MS 解析でピークが認められた。
最終報告書 Table 1 及び Table 2（4.2.2.4-1、5.3.2.2-1）より作成

2.7.2.2.1.4　CYP 分子種の推定（公表文献）

代謝に関与するヒト CYP 分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2D6、2E1、3A3、3A4 及び 3A5）を発現させた HepG2 細胞を用いた *in vitro* 試験において、各 CYP 分子種におけるエメダスチンの減少率は、CYP1A2 で 80.6～92.0%、CYP2E1 は 78.8～92.8%、CYP3A4 は 19.8～28.2%であり、これらの CYP 分子種で明らかなエメダスチンの減少が確認された。それ以外の分子種の減少率は 11.3～26.4%であった。以上の結果から、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[8)]。

2.7.2.2.1.5 UGT 分子種の推定（資料番号：4.2.2.4-2、5.3.2.2-2）

エメダスチンの代謝物である 5-水酸化体又は 6-水酸化体を基質とし、ヒト UGT 分子種（1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7 及び 2B15）の発現系を用いた *in vitro* 試験にて抱合代謝を検討した。

5-水酸化体（50μmol/L）を各 UGT 反応液（UGT 発現系蛋白濃度：1mg protein/mL）で 37℃、2 時間インキュベーションを行い、反応後に得られた上清を HPLC/UV で分析した。その結果、いずれの UGT 分子種においても抱合体代謝物の UV ピークは確認されず、5-水酸化体の残存率は 96.2%以上であった。さらに LC/MS/MS にて解析を行った結果、UGT1A1、1A3、1A9 及び 2B15 で抱合体のプロダクトイオンが検出された。

6-水酸化体においても、いずれの UGT 分子種においても抱合体代謝物の UV ピークは確認されず、6-水酸化体の残存率は 96.1%以上であった。LC/MS/MS 解析では UGT1A1、1A3、1A9、2B7 及び 2B15 で抱合体代謝物のプロダクトイオンが検出された。

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[7]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、いずれのヒト UGT 分子種においても反応後の基質の残存率は高く、代謝に関与する UGT 分子種を明らかにすることはできなかった。

2.7.2.2.1.6 薬物動態学的相互作用

(1) ヒト肝ミクロソームを用いた阻害試験（資料番号：4.2.2.6-1、5.3.2.2-3）

In vitro 試験において、各代謝酵素の典型基質に対するエメダスチン（0.001～1μmol/L）の阻害作用を検討した。

NADPH 存在下でヒト CYP 分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）の代謝活性に対するエメダスチンの阻害作用は、いずれの分子種においても活性残存率は 95.3%以上の値を示しており、エメダスチンの明らかな阻害作用は認められず IC_{50} は 1μmol/L 以上であった。また、NADPH 存在下のプレインキュベーションにより時間依存的阻害（TDI）を検討した結果、いずれの分子種においてもエメダスチン濃度 1μmol/L まで阻害作用は認められなかったことから、TDI 作用はないことが示唆された。

UDPGA 存在下でヒト UGT 分子種（1A1、1A4、1A6、1A9 及び 2B7）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、活性残存率は 88.4%以上の値を示しており、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。この結果から IC_{50} は 1μmol/L 以上であった。

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、活性残存率は 94.4%以上の値を示しており、エメダスチンの明らかな阻害作用は認められなかった。この結果から IC_{50} は 1μmol/L 以上であった。

(2) トランスポーターの基質試験（資料番号：4.2.2.6-2、5.3.2.2-4）

Caco-2 細胞を用いて MDR1、BCRP を発現させた MDCK 細胞単層膜、SLC トランスポーター（OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1）を発現させた HEK293 細胞を用いて、各トランスポーターの[^{14}C]エメダスチンの輸送能を検討した。

エメダスチン（2～6μmol/L）の MDR1 又は BCRP の輸送比（基底膜側から頂端膜側の透過性 /

頂端膜側から基底膜側の透過性）はそれぞれ 1.01、0.926～0.985 と算出され、典型的阻害剤添加時においても膜透過係数に変化は認められなかった。

エメダスチン（0.3～1μmol/L）の OATP1B1 及び OATP1B3 の細胞内取込み量比（トランスポーター発現細胞 / 非発現細胞）はそれぞれ 0.883～1.13、0.789～1.20 と算出され、典型的阻害剤添加時においても取込み量に変化は認められなかった。一方、OCT1 においてはエメダスチンの細胞取込み量比は 1.29～1.59 であり、典型的阻害剤添加時においてエメダスチンの取込み量が減少したが、取込み量比は 2 倍未満であり、基質としての寄与は低いと推察された。

(3)　トランスポーターを用いた阻害試験（資料番号：4.2.2.6-3、5.3.2.2-5）

In vitro 試験において、各トランスポーターの典型基質に対するエメダスチン（1.5～200nmol/L）の阻害作用を検討した。

Caco-2 細胞を用いて MDR1 の典型基質である[^{3}H]digoxin の輸送に及ぼすエメダスチンの阻害作用を検討した結果、阻害率は 13.8%以下であり、IC_{50} は 200nmol/L 以上であった。

BCRP を発現させた MDCK 細胞単層膜における典型的基質である[^{3}H]prazosin の輸送に及ぼすエメダスチンの阻害作用を検討した結果、阻害率は 13.9%以下であり、IC_{50} は 200nmol/L 以上であった。

SLC トランスポーター（OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、OAT1 及び OAT3）を発現させた HEK293 細胞及び同コントロール細胞を用いて、各トランスポーターの典型的基質の取込みに対するエメダスチンの阻害作用を評価した結果、阻害率は 29.7%以下であり、いずれのトランスポーターにおいても IC_{50} は 200nmol/L 以上であった。

2.7.2.2.2　個々の臨床試験の要約

2.7.2.2.2.1　健康成人における薬物動態

(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濃度の経時的推移を図 2.7.2.2-2 に、エメダスチンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-2 及び付録　表 2.7.2.5-2 に示した。

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。

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 と考えられた（2.7.6.1.4.2 参照）。

HP-3060 投与における投与開始後 0～96 時間のエメダスチン及びエメダスチンと各代謝物（6-水酸化体及び 5-水酸化体）の合計の累積尿中排泄率の平均値はそれぞれ 2.9～4.4 及び 12.4～15.9%であり、エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg 投与ではそれぞれ 4.9 及び 32.9%であった（付録表 2.7.2.5-3）。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。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。

HP-3060 投与後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（表 2.7.2.3-5）。

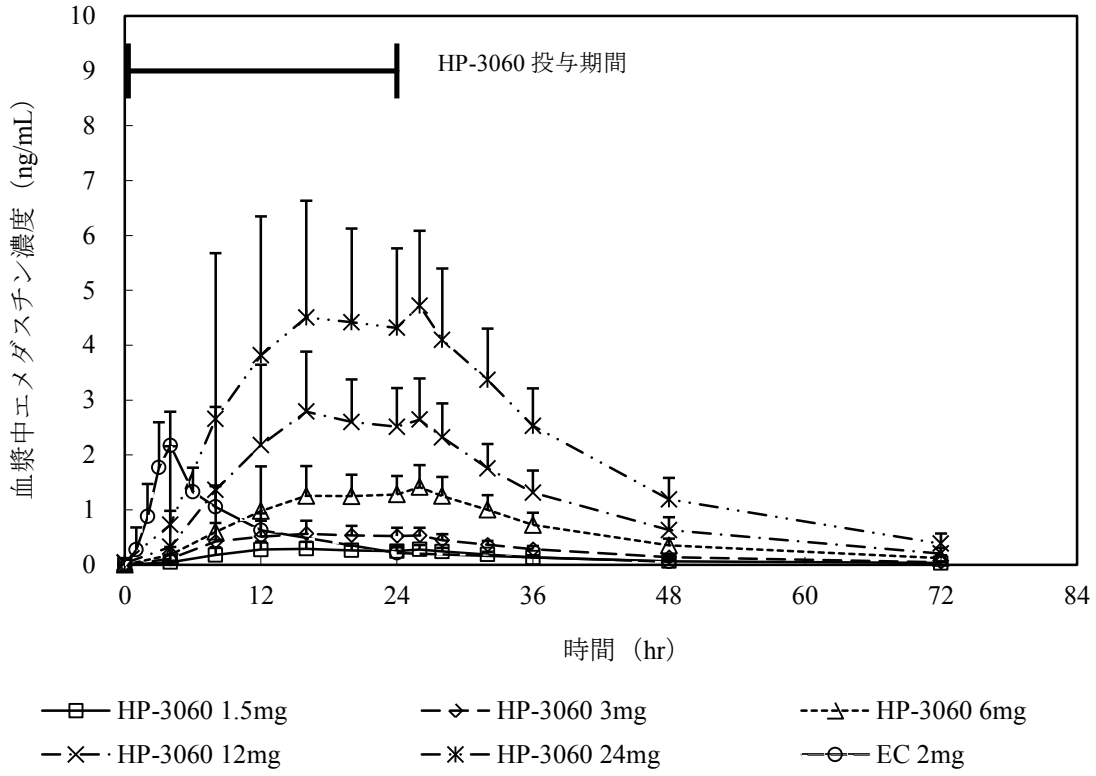


図 2.7.2.2-2　血漿中エメダスチン濃度の経時的推移図（薬物動態解析対象集団）
平均値 + 標準偏差
n = 12
EC：エメダスチンフマル酸塩カプセル
総括報告書図 11-2（5.3.3.1-1）から引用

表 2.7.2.2-2　血漿中エメダスチンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

治験薬	記述統計量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)
HP-3060 1.5mg	例数	12	12	12	12	12	12
	平均値	0.320	20	8.48	9.15	11.7	106
	標準偏差	0.112	6	3.03	2.97	3.19	45.6
	変動係数（%）	35.1	32.4	35.7	32.5	27.4	43.1
	最頻値	-	26	-	-	-	-
HP-3060 3mg	例数	12	12	12	12	12	12
	平均値	0.642	18	18.4	19.3	13.2	96.2
	標準偏差	0.235	6	5.44	5.41	2.00	30.0
	変動係数（%）	36.6	34.8	29.6	28.1	15.1	31.2
	最頻値	-	16, 26	-	-	-	-
HP-3060 6mg	例数	12	12	12	12	12	12
	平均値	1.59	21	43.8	46.2	13.8	80.4
	標準偏差	0.567	8	13.2	13.1	2.29	27.0
	変動係数（%）	35.7	36.5	30.2	28.3	16.7	33.5
	最頻値	-	26	-	-	-	-
HP-3060 12mg	例数	12	12	12	12	12	12
	平均値	3.09	20	86.4	90.5	13.0	82.7
	標準偏差	1.01	7	25.3	24.9	2.47	30.1
	変動係数（%）	32.7	36.8	29.3	27.5	19.1	36.3
	最頻値	-	16	-	-	-	-
HP-3060 24mg	例数	12	12	12	12	12	12
	平均値	5.43	21	156	164	13.0	93.6
	標準偏差	1.89	8	53.3	52.7	2.84	35.6
	変動係数（%）	34.8	37.7	34.2	32.2	21.8	38.0
	最頻値	-	26	-	-	-	-
エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg	例数	12	12	12	12	12	12
	平均値	2.29	4	19.4	20.5	7.62	62.0
	標準偏差	0.703	1	8.10	8.48	1.68	20.1
	変動係数（%）	30.7	19.3	41.8	41.4	22.1	32.4
	最頻値	-	4	-	-	-	-

総括報告書表 11-2（5.3.3.1-1）より作成

(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、腰部又は腹部にそれぞれ 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。各投与部位の解析対象例数は、胸部投与時 20 例、上腕部投与時 20 例、背部投与時 19 例、腰部投与時 20 例及び腹部投与時 20 例であった。

血漿中エメダスチン濃度の経時的推移を図 2.7.2.2-3 に、エメダスチンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-3 及び付録　表 2.7.2.5-4 に示した。

HP-3060 8mg を各投与部位へ投与した際の t_{max} の最頻値は、16 又は 28hr、$t_{1/2}$ の平均値は 12.0～15.8hr であり、いずれの投与部位においても t_{max} 及び $t_{1/2}$ に大きな違いはなかった。血漿中エメダスチンの薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）は、腰部投与時でそれぞれ 1.50ng/mL、42.7ng·hr/mL 及び 46.9ng·hr/mL、その他の投与部位では 1.81～2.06ng/mL、55.0～59.5ng·hr/mL 及び 59.4～62.1ng·hr/mL であった。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。

エメダスチンフマル酸塩の推定薬物吸収率の平均値は、胸部投与時で 69.0%、上腕部投与時で 66.9%、背部投与時で 70.3%、腰部投与時で 72.9%、腹部投与時で 67.1%であった（表 2.7.2.3-5）。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。

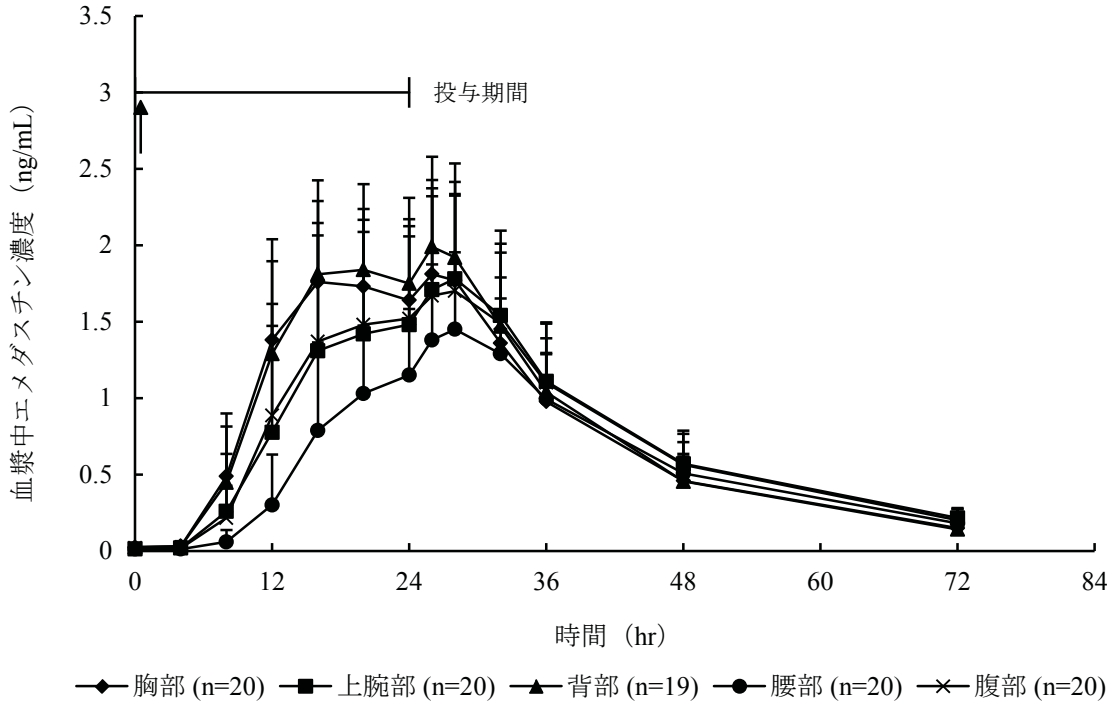


図 2.7.2.2-3　血漿中エメダスチン濃度の経時的推移図（薬物動態解析対象集団）
平均値 + 標準偏差
総括報告書図 11.4-1（5.3.3.1-2）より作成

表 2.7.2.2-3　血漿中エメダスチンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

投与部位	記述統計量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)
胸部	例数	20	20	20	20	20	20
	平均値	1.92	22	57.6	60.5	13.3	82.5
	標準偏差	0.542	6	18.2	18.8	1.78	28.1
	変動係数（%）	28.2	28.0	31.6	31.1	13.4	34.0
	最頻値	-	16, 28	-	-	-	-
上腕部	例数	20	20	20	20	20	20
	平均値	1.87	27	55.1	60.1	15.8	86.3
	標準偏差	0.681	4	21.7	22.2	2.72	34.0
	変動係数（%）	36.3	14.0	39.3	37.0	17.2	39.4
	最頻値	-	28	-	-	-	-
背部	例数 [a)]	19	19	19	19	19	19
	平均値	2.06	23	59.5	62.1	12.0	83.2
	標準偏差	0.601	5	18.8	19.6	1.39	36.3
	変動係数（%）	29.2	23.9	31.5	31.7	11.5	43.6
	最頻値	-	16	-	-	-	-
腰部	例数	20	20	20	20	20	20
	平均値	1.50	28	42.7	46.9	14.5	107
	標準偏差	0.501	3	14.7	16.1	3.26	34.7
	変動係数（%）	33.5	11.9	34.4	34.4	22.5	32.5
	最頻値	-	28	-	-	-	-
腹部	例数	20	20	20	20	20	20
	平均値	1.81	28	55.0	59.4	14.9	89.2
	標準偏差	0.634	3	21.7	22.5	2.08	39.2
	変動係数（%）	35.1	12.6	39.4	37.9	13.9	44.0
	最頻値	-	28	-	-	-	-

a：20 例中 1 例で 0hr に C_{max} の 5%以上の濃度が認められ、薬物動態パラメータが参考値となったため。
総括報告書表 11.4-1（5.3.3.1-2）より作成

2.7.2.2.2.2　アレルギー性鼻炎患者における薬物動態

(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。解析対象例数は各用量 24 例であった。

血漿中エメダスチン濃度の経時的推移を図 2.7.2.2-4 に、エメダスチンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-4 及び付録　表 2.7.2.5-5 に示した。

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 時間と上昇傾向を示した。各用量において、投与 7 回目と 14 回目の血漿中エメダスチン濃度はほぼ同様の値を示し、濃度推移もほぼ同様であった。投与 1、7 及び 14 回目の t_{max} の最頻値は、いずれの投与量においても 12～20hr であり、最終剥離後の $t_{1/2}$ の平均値は、HP-3060 4、8 及び 12mg でそれぞれ 15.5、15.5 及び 16.2hr であった。

エメダスチンの C_{max} 及び AUC_{0-24} の累積係数の平均値は、投与 7 回目の C_{max} で 1.671～1.965、AUC_{0-24} で 2.848～3.661、投与 14 回目の C_{max} で 1.912～2.292、AUC_{0-24} で 3.232～4.350 であった（表 2.7.2.3-3）。

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。

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の平均値は、HP-3060 4、8 及び 12mg でそれぞれ 64.3～65.9、65.1～65.4 及び 63.9～64.8%であり、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（表 2.7.2.3-5）。

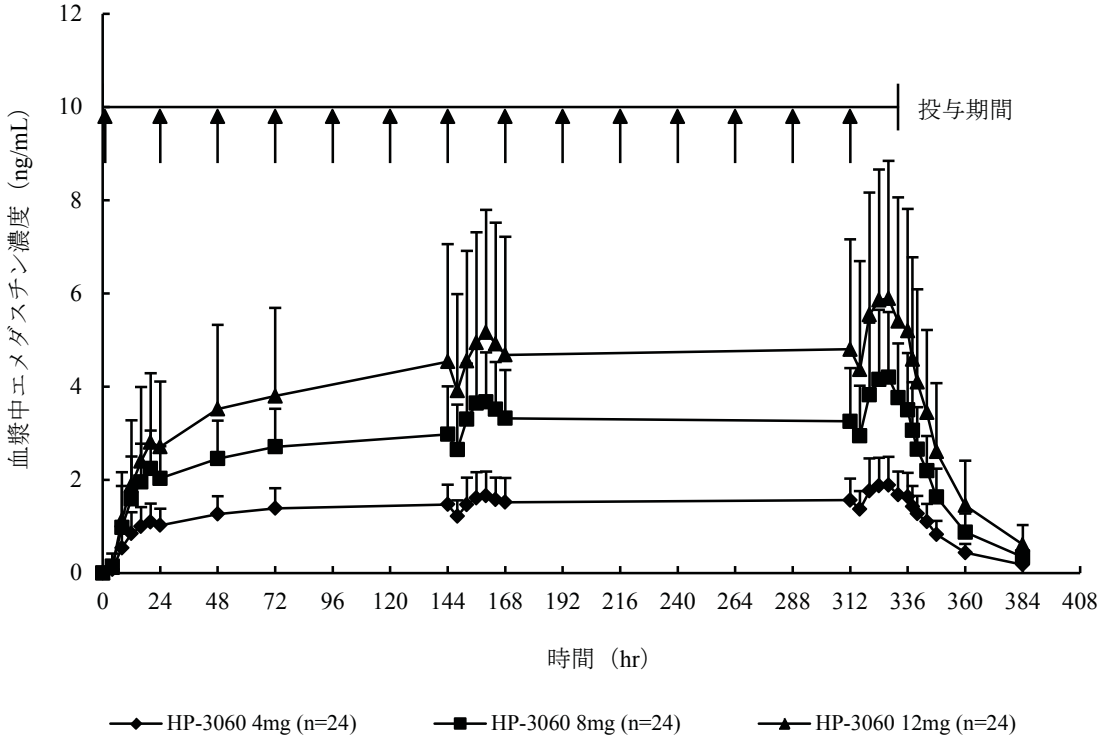


図 2.7.2.2-4　2 週間反復投与時における平均血漿中エメダスチン濃度の経時的推移図
（薬物動態解析対象集団）

平均値 + 標準偏差
HP-3060 4mg の 20～72hr は n = 23、144～168hr は n = 22、312～384hr は n = 21
総括報告書図 11.5-1（5.3.5.1-1）より作成

表 2.7.2.2-4　2 週間反復投与時におけるエメダスチンの薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団）

治験薬	記述統計量	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)			C_{max} (ng/mL)			t_{max} (hr)			$t_{1/2}$ (hr)
		投与1回目	投与7回目	投与14回目	投与1回目	投与7回目	投与14回目	投与1回目	投与7回目	投与14回目	最終剥離後
HP-3060 4mg	例数	23	22	21	23	22	21	23	22	21	21
	平均値	16.3	36.0	40.6	1.16	1.80	2.03	19.0	16.0	14.9	15.5
	標準偏差	7.54	10.9	12.3	0.419	0.579	0.641	4.5	5.7	5.2	2.36
	変動係数（%）	46.3	30.3	30.4	36.0	32.2	31.5	24.0	35.4	35.3	15.2
	最頻値	-	-	-	-	-	-	20	16	12, 16	-
HP-3060 8mg	例数	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
	平均値	31.7	79.5	88.8	2.32	3.98	4.42	19.8	15.7	14.3	15.5
	標準偏差	14.9	23.8	30.3	0.832	1.18	1.40	3.8	5.0	4.9	1.59
	変動係数（%）	47.0	30.0	34.1	35.9	29.6	31.6	19.3	31.9	33.8	10.2
	最頻値	-	-	-	-	-	-	20	12	12, 16	-
HP-3060 12mg	例数	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
	平均値	38.8	112	128	2.94	5.49	6.28	20.7	15.8	14.8	16.2
	標準偏差	24.1	57.1	62.1	1.49	2.62	2.86	3.0	6.0	5.8	2.83
	変動係数（%）	62.3	50.9	48.5	50.7	47.7	45.5	14.7	37.6	39.3	17.5
	最頻値	-	-	-	-	-	-	20	16	12	-

総括報告書表 11.5-1（5.3.5.1-1）より作成

(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を対象とした長期投与試験(1 日 1 回最長 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。治療期開始後 12 週までの薬物動態解析対象例数は HP-3060 4mg 群で 123 例、8mg 群で 122 例であった。

各評価時点における血漿中エメダスチン濃度の経時的推移図を図 2.7.2.2-5 に示した。また、各評価時点における血漿中エメダスチン濃度の記述統計量を表 2.7.2.2-5 及び付録　表 2.7.2.5-6 に示した。

HP-3060 4mg 群において、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 週で、それぞれ 1.12、1.19 及び 1.27ng/mL であった。HP-3060 8mg 群では治療期開始後 2、4 及び 12 週で、それぞれ 2.60、2.36 及び 2.42ng/mL であった。

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。

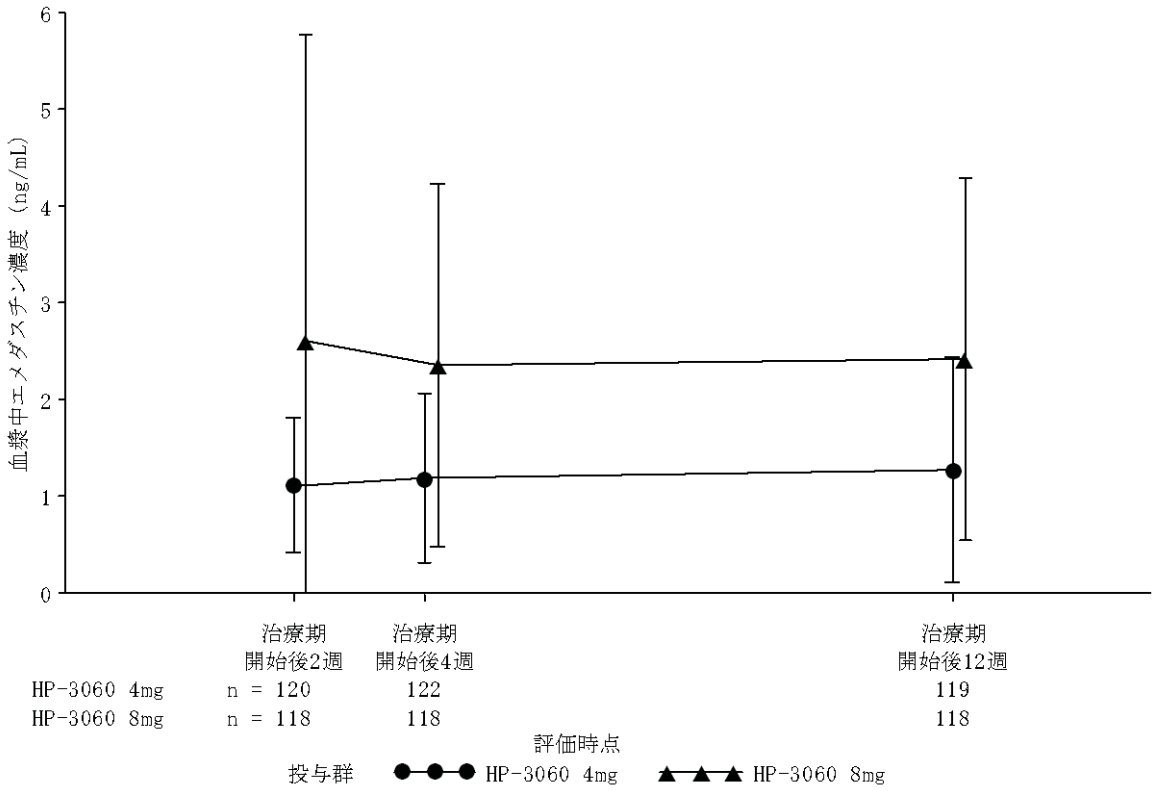


図 2.7.2.2-5　各評価時点における血漿中エメダスチン濃度の経時的推移図

（薬物動態解析対象集団）

平均値 ± 標準偏差
総括報告書図 14.2.10-2（5.3.5.2-1）より作成

表 2.7.2.2-5　各評価時点における血漿中エメダスチン濃度の記述統計量

（薬物動態解析対象集団）

投与群	評価時点	血漿中エメダスチン濃度（ng/mL）			
		例数	平均値	標準偏差	変動係数（%）
HP-3060 4mg	治療期開始後 2 週	120	1.12	0.691	61.7
	治療期開始後 4 週	122	1.19	0.882	73.9
	治療期開始後 12 週	119	1.27	1.16	91.2
HP-3060 8mg	治療期開始後 2 週	118	2.60	3.17	121.6
	治療期開始後 4 週	118	2.36	1.87	79.2
	治療期開始後 12 週	118	2.42	1.87	77.3

総括報告書表 14.2.10-1（5.3.5.2-1）より作成

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　臨床薬理試験の解析対象集団

臨床薬理に関する各試験（01 試験、02 試験、03 試験及び 05 試験）の薬物動態解析対象集団を対象に薬物動態を評価した。薬物動態解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.2.3-1 に示した。

表 2.7.2.3-1　人口統計学的特性（薬物動態解析対象集団）

試験名		01 試験	02 試験	03 試験			05 試験	
				4mg	8mg	12mg	4mg 群	8mg 群
対象		健康成人	健康成人	季節性アレルギー性鼻炎患者 a)			通年性アレルギー性鼻炎患者	
薬物動態解析対象例数		12	20	24	24	24	123	122
性別	男性	12	20	18	18	18	59	54
	女性	0	0	6	6	6	64	68
年齢（歳）	平均値	30.6	29.4	28.7	29.0	30.6	39.0	38.8
	標準偏差	5.7	4.8	6.2	7.0	6.5	11.6	12.9
	最小値	23	21	20	20	21	17	16
	中央値	29.0	30.0	28.0	26.0	30.0	40.0	39.5
	最大値	39	37	43	46	45	68	75
身長（cm）	平均値	172.54	172.23	169.45	170.93	169.55	164.83	164.23
	標準偏差	3.89	5.38	9.24	7.38	6.39	9.07	8.17
	最小値	167.6	164.2	146.9	155.9	157.1	148.6	145.0
	中央値	170.75	169.95	171.40	171.95	169.75	163.00	163.00
	最大値	178.3	182.6	182.4	186.5	189.6	188.0	182.0
体重（kg）	平均値	65.99	61.90	60.94	62.43	63.16	59.95	59.25
	標準偏差	5.78	6.55	8.41	6.61	7.53	11.86	12.62
	最小値	54.9	51.7	44.7	52.0	50.2	39.3	38.0
	中央値	65.55	61.20	61.80	62.45	62.65	57.80	57.20
	最大値	76.0	74.1	74.5	73.1	82.2	90.1	110.9
BMI	平均値	22.15	20.82	21.17	21.34	21.91	-	-
	標準偏差	1.65	1.46	1.95	1.40	1.64	-	-
	最小値	19.4	18.6	18.6	18.7	19.1	-	-
	中央値	22.30	20.65	20.90	21.10	22.00	-	-
	最大値	24.2	23.4	24.8	24.0	24.9	-	-
罹病期間（年）	平均値	-	-	14.49	14.02	13.68	22.2	21.7
	標準偏差	-	-	5.92	8.08	6.46	11.0	12.3
	最小値	-	-	4.5	3.3	3.7	3	2
	中央値	-	-	14.04	14.42	13.63	21.0	20.5
	最大値	-	-	24.7	30.6	25.4	48	55

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。
01 試験：総括報告書表 11-1（5.3.3.1-1）より作成
02 試験：総括報告書表 11.2-1（5.3.3.1-2）より作成
03 試験：総括報告書表 14.1.1-2（5.3.5.1-1）より作成
05 試験：総括報告書表 14.1.4-3（5.3.5.2-1）より作成

2.7.2.3.2　血漿中薬物動態

2.7.2.3.2.1　薬物動態特性

01 試験より、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。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エメダスチ

ン濃度の立ち上がり及び消失が緩やかであった（表 2.7.2.2-2）。

02 試験から、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（表 2.7.2.2-3）。

03 試験より、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（図 2.7.2.2-4）。

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かったため、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（表 2.7.2.2-5）。

2.7.2.3.2.2　線形性

01 試験において、HP-3060 の各投与量における薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-t}）について、パワーモデルを用いてモデルパラメータの推定値及びその 95%信頼区間を算出した（図 2.7.2.3-1）。その結果、β 推定値（95%信頼区間）は、C_{max} が 1.0438（0.9936～1.0940）、AUC_{0-t} が 1.0667（1.0194～1.1139）であった。$AUC_{0-\infty}$においても同様の傾向がみられた。いずれの薬物動態パラメータにおいても β 推定値は 1 に近い値であり、HP-3060 の 1.5～24mg において線形性が確認された。

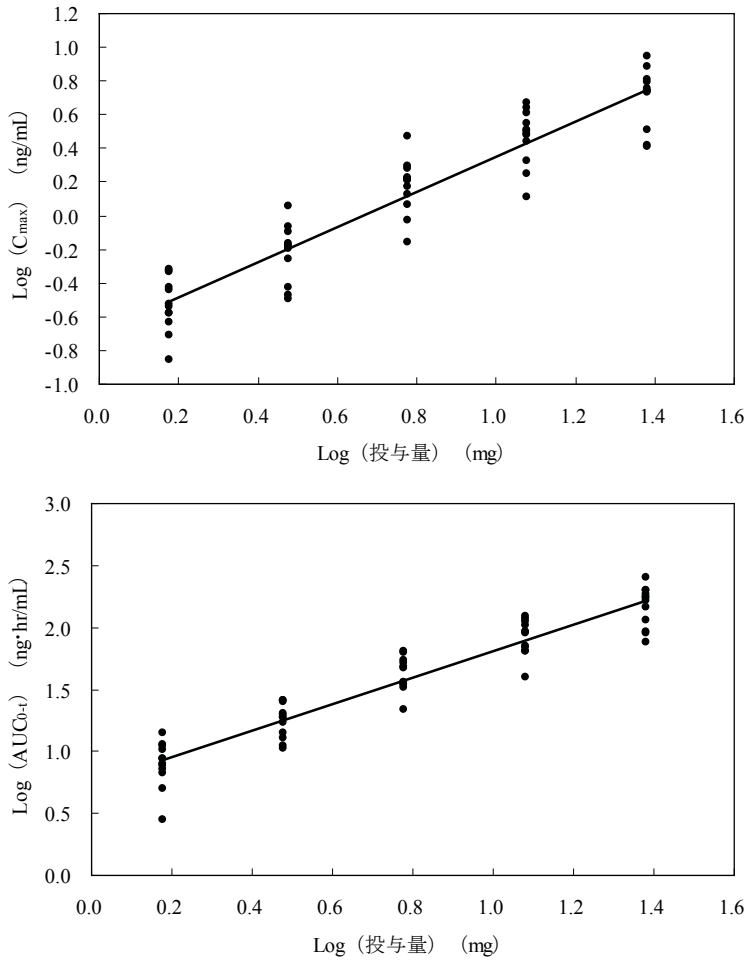


図 2.7.2.3-1　01 試験における投与量と薬物動態パラメータの散布図（薬物動態解析対象集団）
総括報告書図 11-3 及び図 11-4（5.3.3.1-1）から引用

03 試験では、投与 7 及び 14 回目の C_{max} のパワーモデルにおいて、β 推定値（95%信頼区間）はそれぞれ 0.993（0.793～1.193）及び 1.009（0.811～1.207）であった（図 2.7.2.3-2）。同様に、AUC_{0-24} において、β 推定値（95%信頼区間）はそれぞれ 0.995（0.793～1.197）及び 1.016（0.811～1.220）であった（図 2.7.2.3-3）。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 の反復投与時のエメダスチンの 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。

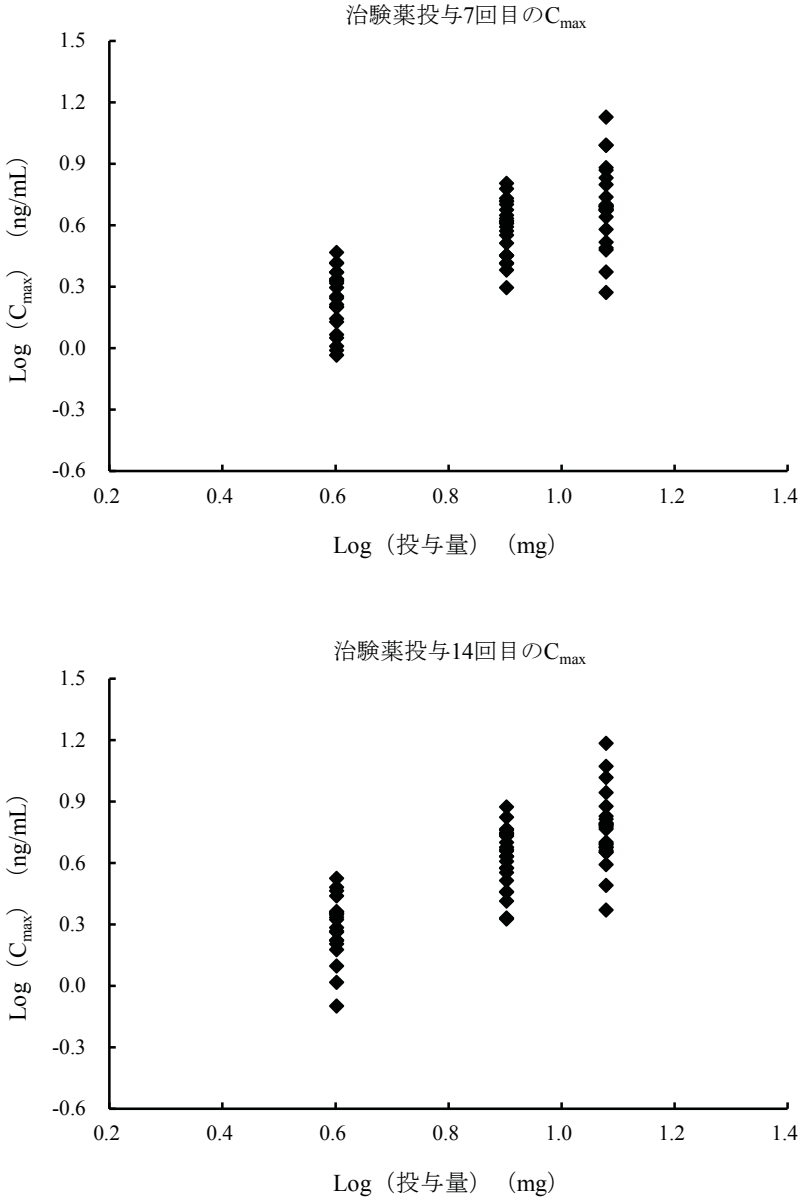


図 2.7.2.3-2　03 試験における投与量と C_{max} の散布図（薬物動態解析対象集団）
総括報告書図 11.5-3（5.3.5.1-1）から引用

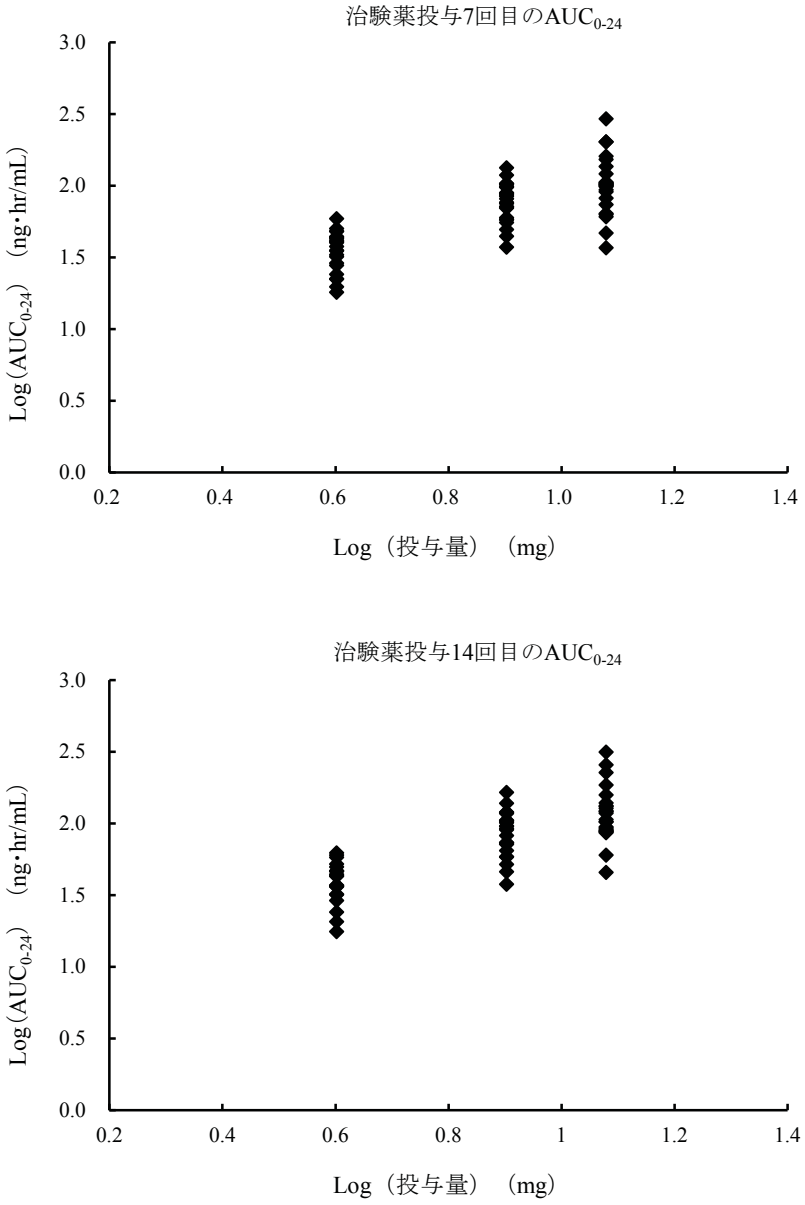


図 2.7.2.3-3　03 試験における投与量と AUC_{0-24} の散布図（薬物動態解析対象集団）
総括報告書図 11.5-4（5.3.5.1-1）から引用

2.7.2.3.2.3　定常状態

03 試験において、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各測定時点の濃度比を算出した（表 2.7.2.3-2）。各投与量の 1 回目投与後 24 時間に対して、168 時間では 1.583～1.788、336 時間では 1.734～2.011 の濃度比であり、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（表 2.7.2.3-3）。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。

以上のことから、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。

表 2.7.2.3-2　反復投与時の各測定時点の血漿中エメダスチン濃度 / 1 回目投与後 24 時間の血漿中エメダスチン濃度比（薬物動態解析対象集団）

治験薬	記述統計量	時間（hr）[a)]			
		48	72	168	336
HP-3060 4mg	例数	23	23	22	21
	平均値	1.272	1.396	1.583	1.734
	標準偏差	0.208	0.274	0.457	0.457
	変動係数（%）	16.3	19.6	28.9	26.3
HP-3060 8mg	例数	24	24	24	24
	平均値	1.262	1.471	1.783	1.805
	標準偏差	0.337	0.827	0.930	0.507
	変動係数（%）	26.7	56.2	52.1	28.1
HP-3060 12mg	例数	24	24	24	24
	平均値	1.330	1.448	1.788	2.011
	標準偏差	0.266	0.342	0.565	0.621
	変動係数（%）	20.0	23.6	31.6	30.9

a：1 回目投与開始時を 0hr とし、その後の経過時間を示した。
総括報告書表 11.5-2（5.3.5.1-1）より作成

表 2.7.2.3-3　反復投与時のエメダスチンの薬物動態パラメータより算出した累積係数（薬物動態解析対象集団）

治験薬	記述統計量	治験薬投与 7 回目 R_{obs} [a)]		治験薬投与 14 回目 R_{obs} [b)]	
		C_{max}	AUC_{0-24}	C_{max}	AUC_{0-24}
HP-3060 4mg	例数	22	22	21	21
	平均値	1.671	2.848	1.912	3.232
	標準偏差	0.470	1.568	0.464	1.579
	変動係数（%）	28.1	55.0	24.3	48.9
HP-3060 8mg	例数	24	24	24	24
	平均値	1.919	3.257	2.061	3.350
	標準偏差	0.993	2.858	0.695	1.636
	変動係数（%）	51.8	87.8	33.7	48.8
HP-3060 12mg	例数	24	24	24	24
	平均値	1.965	3.661	2.292	4.350
	標準偏差	0.578	2.172	0.723	2.806
	変動係数（%）	29.4	59.3	31.5	64.5

a：治験薬投与 7 回目の C_{max} 又は AUC_{0-24} / 投与 1 回目の C_{max} 又は AUC_{0-24}
b：治験薬投与 14 回目の C_{max} 又は AUC_{0-24} / 投与 1 回目の C_{max} 又は AUC_{0-24}
総括報告書表 11.5-3（5.3.5.1-1）より作成

2.7.2.3.2.4　個体間変動

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 の変動係数を表 2.7.2.3-4 に示した。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。

表 2.7.2.3-4　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

試験名	投与量	投与部位	単回 / 反復		例数	変動係数（%）	
						C_{max}	AUC [a)]
01 試験	1.5mg	胸部	単回		12	35.1	32.5
	3mg				12	36.6	28.1
	6mg				12	35.7	28.3
	12mg				12	32.7	27.5
	24mg				12	34.8	32.2
02 試験	8mg	胸部	単回		20	28.2	31.1
		上腕部			20	36.3	37.0
		背部			19	29.2	31.7
		腰部			20	33.5	34.4
		腹部			20	35.1	37.9
03 試験	4mg	胸部	反復	投与 1 回目	23	36.0	46.3
				投与 7 回目	22	32.2	30.3
				投与 14 回目	21	31.5	30.4
	8mg		反復	投与 1 回目	24	35.9	47.0
				投与 7 回目	24	29.6	30.0
				投与 14 回目	24	31.6	34.1
	12mg		反復	投与 1 回目	24	50.7	62.3
				投与 7 回目	24	47.7	50.9
				投与 14 回目	24	45.5	48.5

a：01 試験及び 02 試験は $AUC_{0-\infty}$、03 試験は AUC_{0-24}
01 試験：総括報告書表 11-2（5.3.3.1-1）より作成
02 試験：総括報告書表 11.4-1（5.3.3.1-2）より作成
03 試験：総括報告書表 11.5-1（5.3.5.1-1）より作成

2.7.2.3.2.5　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

各試験における使用済み治験薬中の薬物残存量から算出したエメダスチンフマル酸塩の推定薬物吸収率を表 2.7.2.3-5 に示した。

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。

また、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、いずれの投与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。

表 2.7.2.3-5　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量及び推定薬物吸収率

試験名	投与量	投与部位	単回 / 反復		例数	推定薬物吸収量（mg）	推定薬物吸収率（%）
01 試験	1.5mg	胸部	単回		12	1.085 ± 0.080	71.8 ± 5.3
	3mg				12	2.089 ± 0.202	69.2 ± 6.7
	6mg				12	4.190 ± 0.314	69.3 ± 5.2
	12mg				12	8.531 ± 0.637	70.5 ± 5.3
	24mg				12	16.249 ± 2.018	67.2 ± 8.3
02 試験	8mg	胸部	単回		20	5.514 ± 0.305	69.0 ± 3.8
		上腕部			20	5.345 ± 0.368	66.9 ± 4.6
		背部			20	5.615 ± 0.366	70.3 ± 4.6
		腰部			20	5.824 ± 0.206	72.9 ± 2.6
		腹部			20	5.366 ± 0.487	67.1 ± 6.1
03 試験	4mg	胸部	反復	投与 1 回目	23	2.570 ± 0.201	64.3 ± 5.0
				投与 7 回目	22	2.597 ± 0.169	65.0 ± 4.2
				投与 14 回目	21	2.635 ± 0.156	65.9 ± 3.9
	8mg		反復	投与 1 回目	24	5.224 ± 0.430	65.4 ± 5.4
				投与 7 回目	24	5.200 ± 0.328	65.1 ± 4.1
				投与 14 回目	24	5.211 ± 0.384	65.2 ± 4.8
	12mg		反復	投与 1 回目	24	7.713 ± 0.770	64.3 ± 6.4
				投与 7 回目	24	7.661 ± 0.686	63.9 ± 5.7
				投与 14 回目	24	7.770 ± 0.689	64.8 ± 5.7

平均値 ± 標準偏差
01 試験：総括報告書表 14.2-2-7（5.3.3.1-1）より作成
02 試験：総括報告書表 14.2.4-1（5.3.3.1-2）より作成
03 試験：総括報告書表 14.2.4-1～表 14.2.4-2（5.3.5.1-1）より作成

2.7.2.3.2.6　単回投与時と反復投与時の薬物動態の比較

単回投与時と反復投与時の薬物動態の比較は、単回投与時の血漿中エメダスチン濃度から反復投与時の血漿中エメダスチン濃度を予測した値と、反復投与時の血漿中エメダスチン濃度の実測値を用いて行った。

反復投与時の血漿中エメダスチン濃度の予測値は、02 試験の胸部投与時（HP-3060 8mg 投与）の血漿中エメダスチン濃度を用いて重ね合わせ法により算出し、03 試験の HP-3060 8mg の結果と比較した。

反復投与時の投与 14 回目の血漿中エメダスチン濃度の実測値は予測値（平均値）よりも高い傾向がみられたものの、単回投与から予測される濃度範囲内であった（図 2.7.2.3-4）。05 試験における 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、おおむね単回投与から予測される濃度であった（図 2.7.2.3-5）。

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投与され、製剤剥離の影響で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、背部又は腹部であり、03 試験よりも投与部位が多いことから、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。

HP-3060 の投与予定部位は、胸部、上腕部、背部又は腹部の 4 ヵ所であり、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、05 試験におけるアレルギー性鼻炎患者

の血漿中エメダスチン濃度は、02 試験における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。

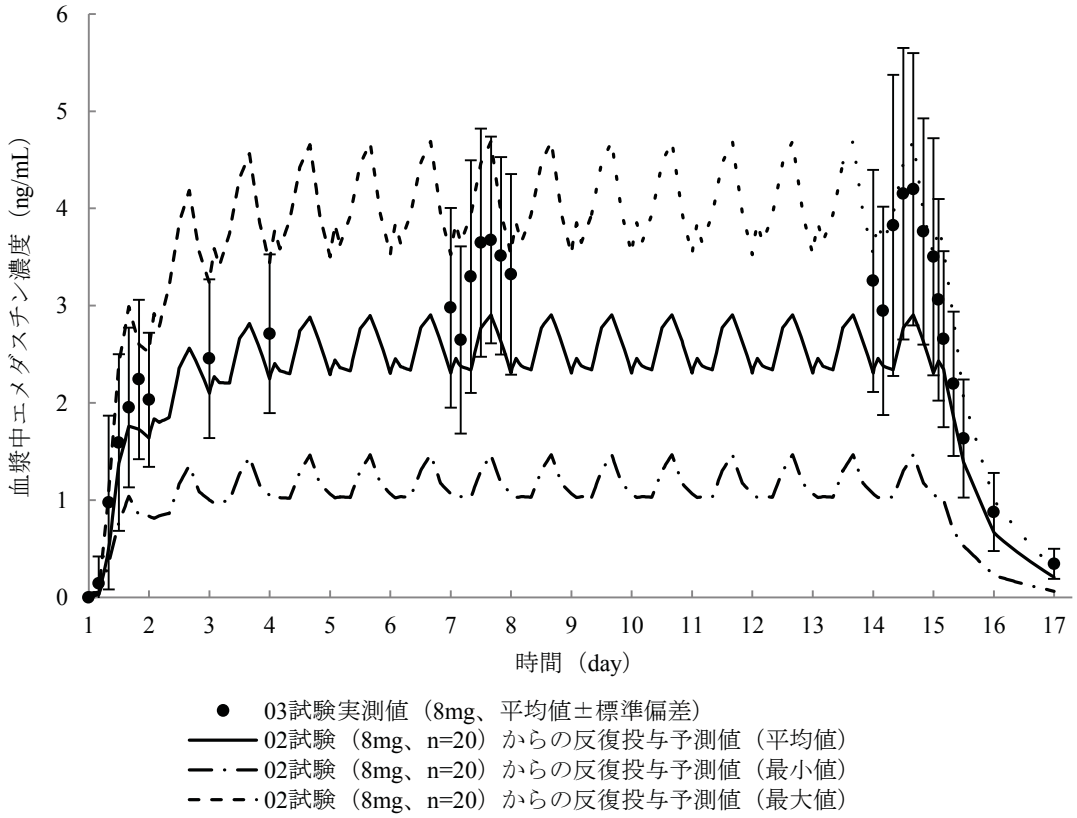


図 2.7.2.3-4　02 試験からの血漿中エメダスチン濃度の予測値と
03 試験における血漿中エメダスチン濃度の実測値の比較

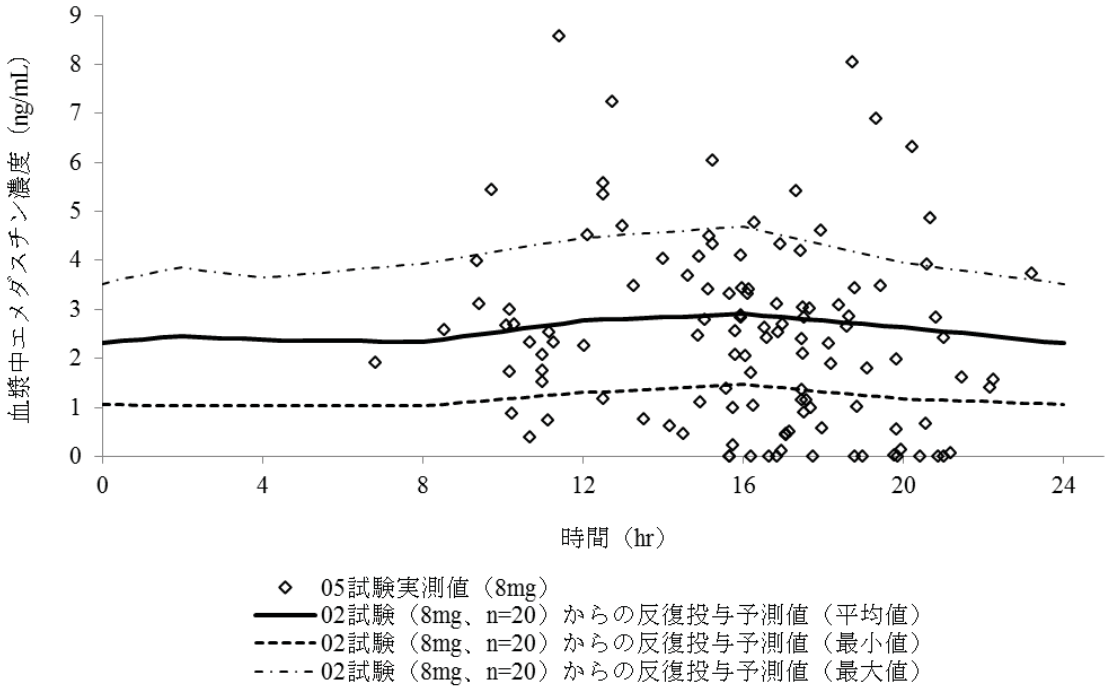


図 2.7.2.3-5　02 試験からの血漿中エメダスチン濃度の予測値と
05 試験における血漿中エメダスチン濃度（治療期開始後 12 週）の実測値の比較

2.7.2.3.3　内因性要因を考慮した薬物動態

エメダスチンの体内動態に影響を及ぼす内因性要因について以下に記述する。年齢、体重、性別、肝機能障害及び腎機能障害の影響については、05 試験で様々な背景因子を持つ患者の血漿中エメダスチン濃度が得られているため、その結果を用いて考察した。なお、性別の影響については、03 試験に女性も組み入れられていたため、その結果も評価に用いた。投与部位の影響については、02 試験で投与部位による薬物動態の検討を実施したため、その薬物動態パラメータを用いて評価した。

2.7.2.3.3.1　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 週の血漿中エメダスチン濃度の平均値は、65 歳未満及び 65 歳以上でそれぞれ 1.20 及び 1.51ng/mL、治療期開始後 4 週でそれぞれ 1.18 及び 1.42ng/mL、治療期開始後 12 週でそれぞれ 1.20 及び 2.47ng/mL であった（表 2.7.2.3-6 及び付録　表 2.7.2.5-7）。65 歳以上で治療期開始後 12 週の平均値が高かったが、65 歳以上の例数が少なく高値を示した患者が 1 例いたためと考えられた。血漿中エメダスチン濃度の分布は 65 歳未満及び 65 歳以上の群間で顕著な差は認められなかったことから（図 2.7.2.3-6）、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。

表 2.7.2.3-6　年齢別の各評価時点における 4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度
（薬物動態解析対象集団）

年齢（歳）	評価時点	4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度（ng/mL）			
		例数	平均値	標準偏差	変動係数（%）
＜65	治療期開始後 2 週	230	1.20	1.23	102.5
	治療期開始後 4 週	232	1.18	0.906	76.9
	治療期開始後 12 週	229	1.20	0.869	72.4
65～	治療期開始後 2 週	8	1.51	0.875	58.1
	治療期開始後 4 週	8	1.42	0.959	67.6
	治療期開始後 12 週	8	2.47	3.33	134.9

総括報告書表 14.2.11-1（5.3.5.2-1）より作成

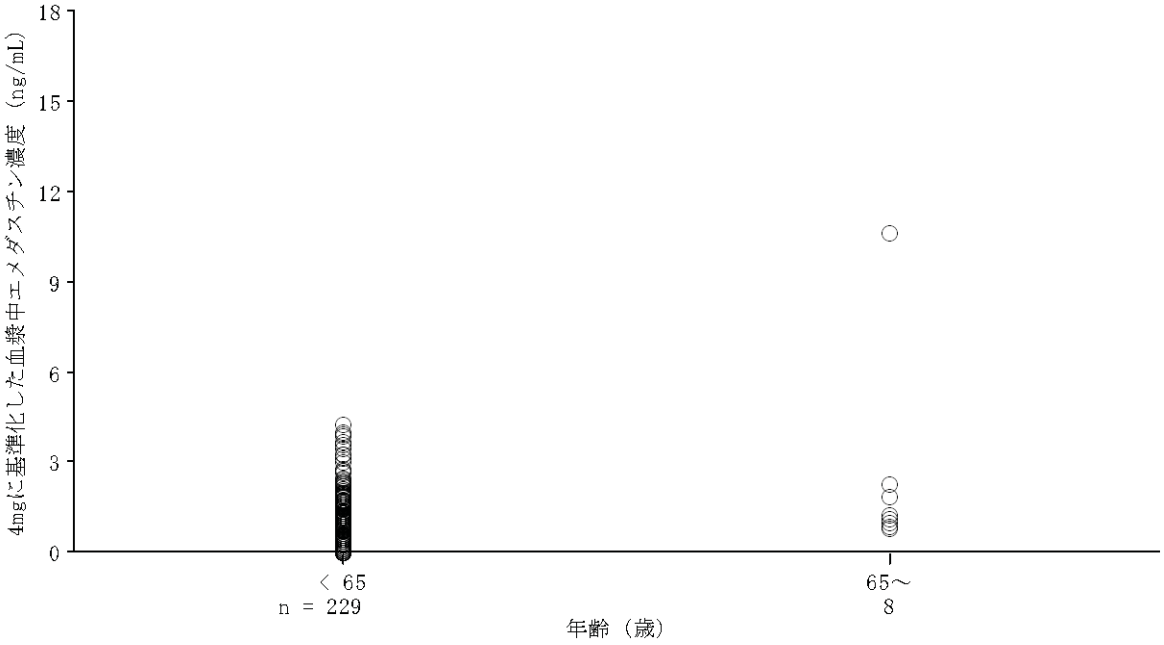


図 2.7.2.3-6　年齢別の治療期開始後 12 週における 4mg に基準化した
血漿中エメダスチン濃度の散布図（薬物動態解析対象集団）

総括報告書図 14.2.11-1（5.3.5.2-1）より作成

2.7.2.3.3.2　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 週の血漿中エメダスチン濃度の平均値は、50kg 未満、50kg 以上 70kg 未満及び 70kg 以上でそれぞれ 1.69、1.15 及び 0.817ng/mL、治療期開始後 4 週でそれぞれ 1.43、1.20 及び 0.865ng/mL、治療期開始後 12 週でそれぞれ 1.51、1.26 及び 0.843ng/mL であった（表 2.7.2.3-7 及び付録　表 2.7.2.5-7）。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ため、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。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が認められなかったことから、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。

表 2.7.2.3-7　体重別の各評価時点における 4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度
（薬物動態解析対象集団）

体重（kg）	評価時点	4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度（ng/mL）			
		例数	平均値	標準偏差	変動係数（%）
＜50	治療期開始後 2 週	53	1.69	2.11	125.2
	治療期開始後 4 週	53	1.43	0.991	69.1
	治療期開始後 12 週	53	1.51	1.50	99.2
50～＜70	治療期開始後 2 週	141	1.15	0.793	68.8
	治療期開始後 4 週	142	1.20	0.895	74.8
	治療期開始後 12 週	141	1.26	0.884	70.1
70～	治療期開始後 2 週	44	0.817	0.547	67.0
	治療期開始後 4 週	45	0.865	0.748	86.5
	治療期開始後 12 週	43	0.843	0.763	90.5

総括報告書表 14.2.11-1（5.3.5.2-1）より作成

2.7.2.3.3.3　性別

03 試験において、投与量を 8mg に基準化した際の投与 14 回目の C_{max} の平均値は、男性及び女性でそれぞれ 3.99 及び 4.96ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ の平均値はそれぞれ 80.5 及び 99.9ng･hr/mL であった（2.7.6.3.5.8 参照）。投与量を 8mg に基準化した際の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ 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投与 14 回目の C_{max} の平均値は、男性及び女性でそれぞれ 56.5 及び 60.9ng/mL であり、$AUC_{0\text{-}24}$ の平均値はそれぞれ 1140 及び 1230ng･hr/mL であった（表 2.7.2.3-8）。体重 1kg あたりの投与量で補正した C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ 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 週の血漿中エメダスチン濃度の平均値は、男性及び女性でそれぞれ 0.937 及び 1.44ng/mL、治療期開始後 4 週でそれぞれ 0.955 及び 1.38ng/mL、治療期開始後 12 週でそれぞれ 1.01 及び 1.43ng/mL であった（表 2.7.2.3-9 及び付録　表 2.7.2.5-7）。女性の方が男性よりもやや高い血漿中エメダスチン濃度を示したものの、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。

表 2.7.2.3-8　03 試験における体重 1kg あたりの投与量で補正した性別のエメダスチンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

性別	記述統計量	C_{max} (ng/mL)			AUC_{0-24} (ng·hr/mL)		
		投与 1 回目	投与 7 回目	投与 14 回目	投与 1 回目	投与 7 回目	投与 14 回目
男性	例数	53	52	52	53	52	52
	平均値	28.8	50.1	56.5	395	1010	1140
	標準偏差	12.4	18.6	21.0	222	394	445
	変動係数（%）	43.1	37.2	37.2	56.3	39.0	39.1
女性	例数	18	18	17	18	18	17
	平均値	32.1	53.1	60.9	427	1070	1230
	標準偏差	6.29	17.5	17.2	109	351	394
	変動係数（%）	19.6	32.9	28.3	25.5	32.8	32.1

総括報告書表 11.5-6（5.3.5.1-1）より作成

表 2.7.2.3-9　05 試験における性別の各評価時点の 4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度（薬物動態解析対象集団）

性別	評価時点	4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度（ng/mL）			
		例数	平均値	標準偏差	変動係数（%）
男性	治療期開始後 2 週	108	0.937	0.653	69.7
	治療期開始後 4 週	109	0.955	0.799	83.7
	治療期開始後 12 週	107	1.01	0.863	85.3
女性	治療期開始後 2 週	130	1.44	1.50	104.7
	治療期開始後 4 週	131	1.38	0.948	68.7
	治療期開始後 12 週	130	1.43	1.16	80.8

総括報告書表 14.2.11-1（5.3.5.2-1）より作成

2.7.2.3.3.4　投与部位別

02 試験において、エメダスチンの投与部位間における GMR の推定値は、胸部に対して、C_{max} は上腕部で 0.952、背部で 1.039、腰部で 0.768、腹部で 0.913 であった。同様に、AUC_{0-t} は上腕部で 0.930、背部で 1.000、腰部で 0.740、腹部で 0.923 であった（表 2.7.2.3-10、図 2.7.2.3-7）。$AUC_{0-\infty}$ は AUC_{0-t} と同様の傾向であった。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。

表 2.7.2.3-10　血漿中エメダスチンの薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-t}）の投与部位間における GMR の推定値及びその 90%信頼区間（薬物動態解析対象集団）

C_{max} の投与部位間における GMR の推定値及びその 90%信頼区間

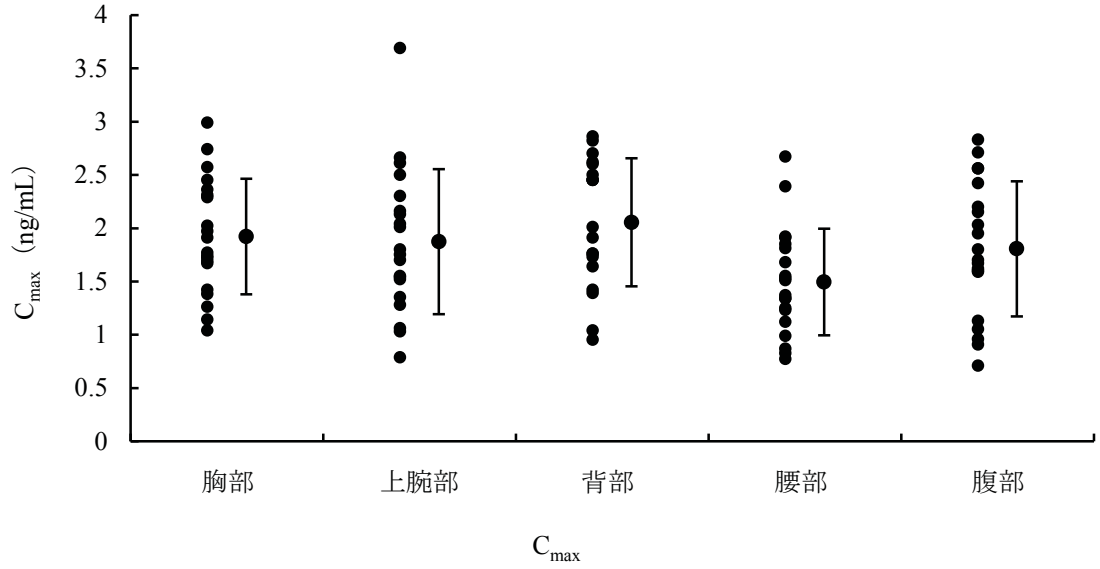
投与部位	GMR [a)]	90%信頼区間 下限	90%信頼区間 上限
上腕部	0.952	0.861	1.052
背部	1.039	0.938	1.150
腰部	0.768	0.695	0.848
腹部	0.913	0.827	1.009

AUC_{0-t} の投与部位間における GMR の推定値及びその 90%信頼区間

投与部位	GMR [a)]	90%信頼区間 下限	90%信頼区間 上限
上腕部	0.930	0.842	1.028
背部	1.000	0.904	1.107
腰部	0.740	0.670	0.818
腹部	0.923	0.835	1.020

a：胸部に対する各部位の GMR の推定値

総括報告書表 11.4-2（5.3.3.1-2）より作成



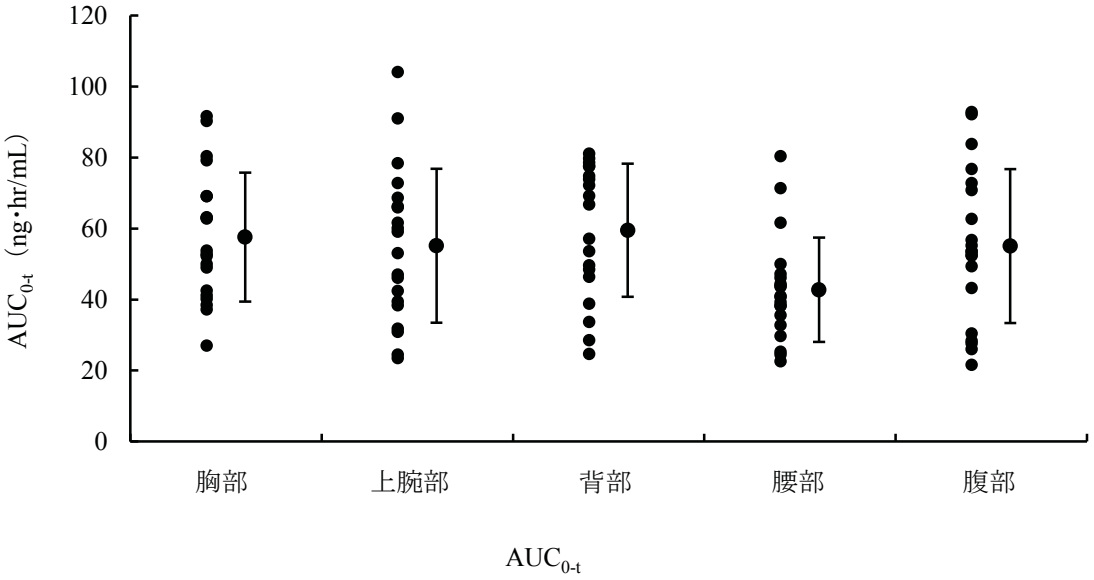


図 2.7.2.3-7　血漿中エメダスチンの薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-t}）の
散布図及び平均値 ± 標準偏差（薬物動態解析対象集団）
総括報告書図 11.4-2（5.3.3.1-2）から引用

2.7.2.3.3.5　肝機能障害の影響

05 試験の治験薬投与開始前の臨床検査値及び合併症データを使用して、「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。グレード 1 以上に該当しないものはグレード 0 とした。

治療期開始後 2、4 及び 12 週におけるグレードごとの 4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度を表 2.7.2.3-11 及び付録　表 2.7.2.5-7 に示した。なお、薬物動態解析対象集団でグレード 3 に該当する患者は存在しなかった。

治療期開始後2週における4mgに基準化した血漿中エメダスチン濃度の平均値は、グレード0、グレード1及びグレード2でそれぞれ1.26、0.824及び0.868ng/mL、治療期開始後4週ではそれぞれ1.21、1.08及び0.790ng/mL、治療期開始後12週ではそれぞれ1.28、0.941及び0.919ng/mLであった。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（付録　表2.7.2.5-3）、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[9]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からも、HP-3060においても肝機能障害患者へ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。

表2.7.2.3-11　肝機能障害ごとの各評価時点における4mgに基準化した血漿中エメダスチン濃度（薬物動態解析対象集団）

肝機能障害	評価時点	4mgに基準化した血漿中エメダスチン濃度（ng/mL）			
		例数	平均値	標準偏差	変動係数（%）
グレード0	治療期開始後2週	209	1.26	1.28	101.3
	治療期開始後4週	210	1.21	0.922	76.1
	治療期開始後12週	209	1.28	1.07	83.1
グレード1	治療期開始後2週	22	0.824	0.404	49.0
	治療期開始後4週	23	1.08	0.773	71.4
	治療期開始後12週	21	0.941	0.966	102.7
グレード2	治療期開始後2週	7	0.868	0.829	95.5
	治療期開始後4週	7	0.790	0.849	107.5
	治療期開始後12週	7	0.919	0.806	87.7
グレード3	治療期開始後2週	0	-	-	-
	治療期開始後4週	0	-	-	-
	治療期開始後12週	0	-	-	-

総括報告書表14.2.11-1（5.3.5.2-1）より作成

2.7.2.3.3.6　腎機能障害の影響

05試験の治験薬投与開始前の臨床検査値データを使用し、表2.7.2.3-12のように腎機能を分類した。なお、eGFRは次式により算出した。

eGFR（mL/min/1.73m^2）＝194×（Scr）$^{-1.094}$×（年齢）$^{-0.287}$（女性の場合は×0.739）

Scr：血清中クレアチニン値（mg/dL）

表 2.7.2.3-12　腎機能分類表

分類 a)	eGFR（mL/min/1.73m^2）
腎機能正常者	90≦eGFR
軽度腎機能低下者	60≦eGFR < 90
中等度腎機能低下者	30≦eGFR < 60
高度腎機能低下者	eGFR < 30

a：日本腎臓学会の CKD 診療ガイド 2012[10] に基づき、分類した。なお、重度腎機能障害者及び末期腎機能障害者を併せて高度腎機能低下とした。

治療期開始後 2、4 及び 12 週における腎機能の分類ごとの 4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度を表 2.7.2.3-13 及び付録　表 2.7.2.5-7 に示した。なお、薬物動態解析対象集団で高度腎機能低下者（< 30mL/min/1.73m^2）に該当する患者は存在しなかった。

治療期開始後 2 週における 4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度の平均値は、腎機能正常者（90mL/min/1.73m^2～）、軽度腎機能低下者（60～< 90mL/min/1.73m^2）及び中等度腎機能低下者（30～< 60mL/min/1.73m^2）でそれぞれ 1.00、1.37 及び 1.03ng/mL、治療期開始後 4 週ではそれぞれ 1.11、1.25 及び 0.999ng/mL、治療期開始後 12 週ではそれぞれ 1.19、1.29 及び 1.08ng/mL であった。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（付録　表 2.7.2.5-3）、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る。

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。

表 2.7.2.3-13　腎機能分類ごとの各評価時点における 4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度（薬物動態解析対象集団）

eGFR（mL/min/1.73m^2）	評価時点	4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度（ng/mL）			
		例数	平均値	標準偏差	変動係数（%）
90～	治療期開始後 2 週	101	1.00	0.556	55.4
	治療期開始後 4 週	102	1.11	0.939	84.6
	治療期開始後 12 週	101	1.19	0.810	68.3
60～< 90	治療期開始後 2 週	133	1.37	1.54	112.2
	治療期開始後 4 週	134	1.25	0.888	71.0
	治療期開始後 12 週	132	1.29	1.22	94.4
30～< 60	治療期開始後 2 週	4	1.03	0.247	24.0
	治療期開始後 4 週	4	0.999	0.628	62.9
	治療期開始後 12 週	4	1.08	0.623	57.6
< 30	治療期開始後 2 週	0	-	-	-
	治療期開始後 4 週	0	-	-	-
	治療期開始後 12 週	0	-	-	-

総括報告書表 14.2.11-1（5.3.5.2-1）より作成

2.7.2.3.4　外因性要因を考慮した薬物動態

エメダスチンの体内動態に影響を及ぼす外因性要因について以下に記述する。薬物動態学的相互作用については、05 試験で CYP1A2、CYP2E1 及び CYP3A4 に影響を及ぼす薬剤を併用した患者の血漿中エメダスチン濃度が得られているため、その結果を用いて考察した。また、公表文献や *in vitro* 試験の結果も併せて考察した。

2.7.2.3.4.1　薬物動態学的相互作用

(1)　エメダスチンへの影響

05 試験にて CYP1A2、CYP2E1 及び CYP3A4 に影響を及ぼす薬剤を併用した際の 4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度を評価した。治療期開始後 2、4 及び 12 週における CYP 阻害薬の有無による 4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度を表 2.7.2.3-14 及び付録　表 2.7.2.5-8、並びに CYP 誘導薬の有無による血漿中エメダスチン濃度を表 2.7.2.3-15 及び付録　表 2.7.2.5-8 に示した。

CYP 阻害薬について、治療期開始後 2 週の 4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度の平均値は、CYP1A2 阻害薬なし及び阻害薬ありでそれぞれ 1.21 及び 1.36ng/mL、治療期開始後 4 週で 1.19 及び 1.02ng/mL、治療期開始後 12 週で 1.24 及び 1.25ng/mL であった。また、CYP3A4 阻害薬なし及び阻害薬ありでは、治療期開始後 2 週でそれぞれ 1.21 及び 1.26ng/mL、治療期開始後 4 週で 1.18 及び 1.29ng/mL、治療期開始後 12 週で 1.23 及び 1.40ng/mL であった。なお、治験期間中に CYP2E1 阻害薬を使用した患者は存在しなかった。いずれの CYP 阻害薬についても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、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、治療期開始後 2 週の 4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度の平均値は、CYP1A2 誘導薬なし及び誘導薬ありでそれぞれ 1.21 及び 1.15ng/mL、治療期開始後 4

週で 1.19 及び 1.22ng/mL、治療期開始後 12 週で 1.25 及び 0.201ng/mL であった。また、CYP3A4 誘導薬なし及び誘導薬ありでは、治療期開始後 2 週でそれぞれ 1.21 及び 0.875ng/mL、治療期開始後 4 週で 1.18 及び 1.94ng/mL、治療期開始後 12 週で 1.24 及び 1.55ng/mL であった。なお、治験期間中に CYP2E1 誘導薬を使用した患者は存在しなかった。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。

CYP1A2 誘導薬を併用した患者は 1 例のみであり明確な結論が出せないものの、治療期開始後 12 週で血漿中エメダスチン濃度が低下する結果が得られた。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 [11]、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。

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%低下することが報告されている。ただし、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 [4]。

表 2.7.2.3-14　CYP 阻害薬の有無による各評価時点における 4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度（薬物動態解析対象集団）

併用薬	カテゴリ	評価時点	4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度（ng/mL）			
			例数	平均値	標準偏差	変動係数（%）
CYP1A2 阻害薬	なし	治療期開始後 2 週	236	1.21	1.22	101.1
		治療期開始後 4 週	238	1.19	0.908	76.4
		治療期開始後 12 週	235	1.24	1.06	85.1
	あり	治療期開始後 2 週	2	1.36	1.02	75.6
		治療期開始後 4 週	2	1.02	0.990	97.1
		治療期開始後 12 週	2	1.25	0.486	39.0
CYP2E1 阻害薬	なし	治療期開始後 2 週	238	1.21	1.22	100.8
		治療期開始後 4 週	240	1.19	0.907	76.4
		治療期開始後 12 週	237	1.24	1.05	84.8
	あり	治療期開始後 2 週	0	-	-	-
		治療期開始後 4 週	0	-	-	-
		治療期開始後 12 週	0	-	-	-
CYP3A4 阻害薬	なし	治療期開始後 2 週	226	1.21	1.24	102.4
		治療期開始後 4 週	228	1.18	0.910	77.0
		治療期開始後 12 週	225	1.23	1.07	86.5
	あり	治療期開始後 2 週	12	1.26	0.855	68.0
		治療期開始後 4 週	12	1.29	0.882	68.6
		治療期開始後 12 週	12	1.40	0.769	55.0

総括報告書表 14.2.11-2（5.3.5.2-1）より作成

表 2.7.2.3-15　CYP 誘導薬の有無による各評価時点における 4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度（薬物動態解析対象集団）

併用薬	カテゴリ	評価時点	4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度（ng/mL）			
			例数	平均値	標準偏差	変動係数（%）
CYP1A2 誘導薬	なし	治療期開始後 2 週	237	1.21	1.22	100.9
		治療期開始後 4 週	239	1.19	0.909	76.6
		治療期開始後 12 週	236	1.25	1.05	84.5
	あり	治療期開始後 2 週	1	1.15	-	-
		治療期開始後 4 週	1	1.22	-	-
		治療期開始後 12 週	1	0.201	-	-
CYP2E1 誘導薬	なし	治療期開始後 2 週	238	1.21	1.22	100.8
		治療期開始後 4 週	240	1.19	0.907	76.4
		治療期開始後 12 週	237	1.24	1.05	84.8
	あり	治療期開始後 2 週	0	-	-	-
		治療期開始後 4 週	0	-	-	-
		治療期開始後 12 週	0	-	-	-
CYP3A4 誘導薬	なし	治療期開始後 2 週	236	1.21	1.22	100.9
		治療期開始後 4 週	238	1.18	0.905	76.6
		治療期開始後 12 週	235	1.24	1.06	85.3
	あり	治療期開始後 2 週	2	0.875	0.142	16.3
		治療期開始後 4 週	2	1.94	1.18	61.0
		治療期開始後 12 週	2	1.55	0.417	27.0

総括報告書表 14.2.11-2（5.3.5.2-1）より作成

(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 1μmol/L（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 200nmol/L（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（表 2.7.2.2-4）、ヒトでの血漿蛋白結合率 [1)]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。

2.7.2.4　特別な試験

HP-3060 の臨床試験に際して、実施した臨床薬理試験は表 2.7.2.1-2 に示したとおりであり、特別な試験は実施しなかった。

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5-1　臨床薬理試験（薬物動態試験）の要約

表 2.7.2.5-2　01 試験の血漿中エメダスチンの薬物動態パラメータ

表 2.7.2.5-3　01 試験の尿中エメダスチンの薬物動態パラメータ

表 2.7.2.5-4　02 試験の血漿中エメダスチンの薬物動態パラメータ

表 2.7.2.5-5　03 試験の血漿中エメダスチンの薬物動態パラメータ

表 2.7.2.5-6　05 試験の血漿中エメダスチン濃度

表 2.7.2.5-7　05 試験の背景因子別の 4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度

表 2.7.2.5-8　05 試験の併用薬の有無別の 4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度

2.7.2.6 参考文献

1) EMADINE® Review documents, Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s) (NDA 20-706).
2) 平川公昭, 海野　隆, 荻野文雄, 武部秀太郎, 飯野哲夫, 鮫島秀暢ほか. Emedastine Difumarate（KG-2413）のビーグル犬 3 ヵ月間経口投与による亜急性毒性試験ならびに回復試験. 応用薬理 1990; 39: 231-68.
3) 平川公昭, 海野　隆, 鮫島秀暢, 荻野文雄, 武部秀太郎, 飯野哲夫ほか. Emedastine Difumarate（KG-2413）のビーグル犬 1 年間経口投与による慢性毒性試験. 応用薬理 1990; 39: 285-317.
4) Herranz U, Rusca A, Assandri A. Emedastine-ketoconazole: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions in healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther 2001, 39: 102-9.
5) 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.
6) 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.
7) Hamada T, Awata N. Metabolism of a new antiallergic agent, emedastine difumarate, in human. 薬物動態 1990; 5: 871-81.
8) 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.
9) 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.
10) 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.
11) 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.

表 2.7.2.5-1　臨床薬理試験（薬物動態試験）の要約（続く）

試験名	対象 登録例数 完了例数	用法及び用量	臨床薬理（薬物動態）の評価項目	治験期間	資料番号
01 試験	健康成人 12 例 12 例	HP-3060 1.5、3、6、12 及び 24mg をそれぞれ胸部に 24 時間単回投与した。 エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg を 1 回、朝食後に経口投与した。	(1) 血漿中エメダスチン濃度 1) 血漿中エメダスチンの以下の薬物動態パラメータ C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$\%AUC_{extra}$、CL/F 2) HP-3060 1.5～24mg 間におけるエメダスチンの C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の用量相関 3) HP-3060 のエメダスチンフマル酸塩カプセルに対する製剤比（相対的バイオアベイラビリティ） (2) 尿中排泄量（A_e）及び排泄率（f_e） 未変化体及び代謝物の A_e 及び f_e (3) 使用済み治験薬より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率 使用済み HP-3060 中のエメダスチンフマル酸塩残存量より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月	5.3.3.1-1
02 試験	健康成人 20 例 20 例	HP-3060 8mg を胸部、上腕部、背部、腰部又は腹部に 24 時間単回投与した。	(1) 血漿中エメダスチン濃度 1) 血漿中エメダスチンの以下の薬物動態パラメータ C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$\%AUC_{extra}$、CL/F 2) HP-3060 の各投与部位間の薬物動態パラメータの比較 (2) 使用済み治験薬より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率 使用済み HP-3060 中のエメダスチンフマル酸塩残存量より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月	5.3.3.1-2

表 2.7.2.5-1　臨床薬理試験（薬物動態試験）の要約（続き）

試験名	対象 登録例数 完了例数	用法及び用量	臨床薬理（薬物動態）の評価項目	治験期間	資料番号
03 試験	季節性 アレルギー性 鼻炎患者 a) 96 例 92 例	HP-3060 4、8 及び 12mg 又はプラセボを 1 日 1 回 2 週間､24 時間おきに胸部へ投与した。	(1) 血漿中エメダスチン濃度 1) 血漿中エメダスチンの以下の薬物動態パラメータ ・治験薬投与 1、7 及び 14 回目の AUC_{0-24} ・治験薬投与 1、7 及び 14 回目の C_{max} ・治験薬投与 1、7 及び 14 回目の t_{max} ・最終剥離後の $t_{1/2}$ 2) 初回治験薬投与開始後 24 時間に対する 48、72、168 及び 336 時間の血漿中エメダスチン濃度の比 3) エメダスチンの累積係数 4) HP-3060 4、8 及び 12mg 間におけるエメダスチンの治験薬投与 1、7 及び 14 回目の C_{max} 及び AUC_{0-24} の用量相関 (2) 使用済み治験薬より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率 治療期用治験薬投与 1、7 及び 14 回目の使用済み治験薬中の薬物残存量より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月	5.3.5.1-1
05 試験	通年性 アレルギー性 鼻炎患者 247 例 245 例 b)	HP-3060 4 又は 8mg を 1 日 1 回 12 週間以上、最長 52 週間投与した。	血漿中エメダスチン濃度	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月	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：薬物動態解析対象例数

表 2.7.2.5-2　01 試験の血漿中エメダスチンの薬物動態パラメータ

試験名	例数	投与量	薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）							資料番号
			C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a)] (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$\%AUC_{extra}$ (%)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
01 試験	12	1.5mg	0.320 ± 0.112	26	8.48 ± 3.03	9.15 ± 2.97	8.6 ± 6.0	11.7 ± 3.19	106 ± 45.6	5.3.3.1-1
		3mg	0.642 ± 0.235	16, 26	18.4 ± 5.44	19.3 ± 5.41	5.0 ± 3.3	13.2 ± 2.00	96.2 ± 30.0	
		6mg	1.59 ± 0.567	26	43.8 ± 13.2	46.2 ± 13.1	5.8 ± 3.6	13.8 ± 2.29	80.4 ± 27.0	
		12mg	3.09 ± 1.01	16	86.4 ± 25.3	90.5 ± 24.9	4.8 ± 3.7	13.0 ± 2.47	82.7 ± 30.1	
		24mg	5.43 ± 1.89	26	156 ± 53.3	164 ± 52.7	5.3 ± 4.5	13.0 ± 2.84	93.6 ± 35.6	
		EC 2mg	2.29 ± 0.703	4	19.4 ± 8.10	20.5 ± 8.48	5.5 ± 3.2	7.62 ± 1.68	62.0 ± 20.1	

EC：エメダスチンフマル酸塩カプセル

a：最頻値

表 2.7.2.5-3　01 試験の尿中エメダスチンの薬物動態パラメータ

試験名	例数	投与量	薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）				資料番号
			エメダスチン		エメダスチンと代謝物の合算 [a)]		
			Ae [b)]（mg）	fe [c)]（%）	Ae [b)]（mg）	fe [c)]（%）	
01 試験	12	1.5mg	0.0251 ± 0.00925	2.9 ± 1.1	0.106 ± 0.0517	12.4 ± 6.0	5.3.3.1-1
		3mg	0.0565 ± 0.0185	3.3 ± 1.1	0.235 ± 0.0881	13.8 ± 5.2	
		6mg	0.143 ± 0.0358	4.2 ± 1.0	0.524 ± 0.136	15.3 ± 4.0	
		12mg	0.298 ± 0.0771	4.4 ± 1.1	1.09 ± 0.336	15.9 ± 4.9	
		24mg	0.567 ± 0.186	4.1 ± 1.4	2.05 ± 0.769	15.0 ± 5.6	
		EC 2mg	0.0550 ± 0.0260	4.9 ± 2.3	0.372 ± 0.0465	32.9 ± 4.1	

EC：エメダスチンフマル酸塩カプセル

a：エメダスチン及び 5-水酸化体、6-水酸化体並びにそれらの抱合体の合算

b：0～96 時間までの累積尿中排泄量

c：0～96 時間までの累積尿中排泄率

表 2.7.2.5-4　02 試験の血漿中エメダスチンの薬物動態パラメータ

試験名	投与量	例数	投与部位	薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）							資料番号
				C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a)] (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	λ_z (hr^{-1})	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
02 試験	8mg	20	胸部	1.92 ± 0.542	16, 28	57.6 ± 18.2	60.5 ± 18.8	0.0531 ± 0.00635	13.3 ± 1.78	82.5 ± 28.1	5.3.3.1-2
		20	上腕部	1.87 ± 0.681	28	55.1 ± 21.7	60.1 ± 22.2	0.0450 ± 0.00760	15.8 ± 2.72	86.3 ± 34.0	
		19	背部	2.06 ± 0.601	16	59.5 ± 18.8	62.1 ± 19.6	0.0584 ± 0.00728	12.0 ± 1.39	83.2 ± 36.3	
		20	腰部	1.50 ± 0.501	28	42.7 ± 14.7	46.9 ± 16.1	0.0503 ± 0.0119	14.5 ± 3.26	107 ± 34.7	
		20	腹部	1.81 ± 0.634	28	55.0 ± 21.7	59.4 ± 22.5	0.0473 ± 0.00669	14.9 ± 2.08	89.2 ± 39.2	

a：最頻値

表 2.7.2.5-5　03 試験の血漿中エメダスチンの薬物動態パラメータ

試験名	投与量	例数	評価時点	薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）					資料番号
				AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a)] (hr)	$t_{1/2}$ [b)] (hr)	λ_z [b)] (hr^{-1})	
03 試験	4mg	23	投与 1 回目	16.3 ± 7.54	1.16 ± 0.419	20	-	-	5.3.5.1-1
		22	投与 7 回目	36.0 ± 10.9	1.80 ± 0.579	16	-	-	
		21	投与 14 回目	40.6 ± 12.3	2.03 ± 0.641	12, 16	15.5 ± 2.36	0.0457 ± 0.00648	
	8mg	24	投与 1 回目	31.7 ± 14.9	2.32 ± 0.832	20	-	-	
		24	投与 7 回目	79.5 ± 23.8	3.98 ± 1.18	12	-	-	
		24	投与 14 回目	88.8 ± 30.3	4.42 ± 1.40	12, 16	15.5 ± 1.59	0.0451 ± 0.00459	
	12mg	24	投与 1 回目	38.8 ± 24.1	2.94 ± 1.49	20	-	-	
		24	投与 7 回目	112 ± 57.1	5.49 ± 2.62	16	-	-	
		24	投与 14 回目	128 ± 62.1	6.28 ± 2.86	12	16.2 ± 2.83	0.0441 ± 0.00735	

a：最頻値

b：最終剥離後

表 2.7.2.5-6　05 試験の血漿中エメダスチン濃度

試験名	投与群	評価時点	血漿中エメダスチン濃度（ng/mL）							資料番号
			例数	平均値	標準偏差	変動係数（%）	最小値	中央値	最大値	
05 試験	4mg	治療期開始後 2 週	120	1.12	0.691	61.7	0.00	1.05	3.81	5.3.5.2-1
		治療期開始後 4 週	122	1.19	0.882	73.9	0.00	1.11	5.39	
		治療期開始後 12 週	119	1.27	1.16	91.2	0.00	1.17	10.6	
	8mg	治療期開始後 2 週	118	2.60	3.17	121.6	0.00	2.18	32.1	
		治療期開始後 4 週	118	2.36	1.87	79.2	0.00	2.02	11.9	
		治療期開始後 12 週	118	2.42	1.87	77.3	0.00	2.36	8.57	

表 2.7.2.5-7　05 試験の背景因子別の 4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度（続く）

試験名	背景因子	カテゴリ	評価時点	4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度（ng/mL）							資料番号
				例数	平均値	標準偏差	変動係数（%）	最小値	中央値	最大値	
05 試験	性別	男性	治療期開始後 2 週	108	0.937	0.653	69.7	0.0253	0.881	3.70	5.3.5.2-1
			治療期開始後 4 週	109	0.955	0.799	83.7	0.00	0.851	3.89	
			治療期開始後 12 週	107	1.01	0.863	85.3	0.00	0.903	4.02	
		女性	治療期開始後 2 週	130	1.44	1.50	104.7	0.00	1.18	16.1	
			治療期開始後 4 週	131	1.38	0.948	68.7	0.00	1.26	5.95	
			治療期開始後 12 週	130	1.43	1.16	80.8	0.00	1.32	10.6	
	年齢（歳）	< 65	治療期開始後 2 週	230	1.20	1.23	102.5	0.00	1.07	16.1	
			治療期開始後 4 週	232	1.18	0.906	76.9	0.00	1.04	5.95	
			治療期開始後 12 週	229	1.20	0.869	72.4	0.00	1.17	4.29	
		65～	治療期開始後 2 週	8	1.51	0.875	58.1	0.386	1.31	2.96	
			治療期開始後 4 週	8	1.42	0.959	67.6	0.321	1.18	3.30	
			治療期開始後 12 週	8	2.47	3.33	134.9	0.780	1.18	10.6	
	体重（kg）	< 50	治療期開始後 2 週	53	1.69	2.11	125.2	0.00	1.35	16.1	
			治療期開始後 4 週	53	1.43	0.991	69.1	0.00	1.36	5.95	
			治療期開始後 12 週	53	1.51	1.50	99.2	0.00	1.34	10.6	
		50～< 70	治療期開始後 2 週	141	1.15	0.793	68.8	0.00	0.995	3.81	
			治療期開始後 4 週	142	1.20	0.895	74.8	0.00	1.10	5.39	
			治療期開始後 12 週	141	1.26	0.884	70.1	0.00	1.21	4.29	
		70～	治療期開始後 2 週	44	0.817	0.547	67.0	0.0293	0.739	1.83	
			治療期開始後 4 週	45	0.865	0.748	86.5	0.00	0.803	2.87	
			治療期開始後 12 週	43	0.843	0.763	90.5	0.00	0.585	3.45	

表 2.7.2.5-7　05 試験の背景因子別の 4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度（続く）

試験名	背景因子	カテゴリ	評価時点	4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度（ng/mL）							資料番号
				例数	平均値	標準偏差	変動係数（%）	最小値	中央値	最大値	
05 試験	肝機能障害	グレード 0	治療期開始後 2 週	209	1.26	1.28	101.3	0.00	1.10	16.1	5.3.5.2-1
			治療期開始後 4 週	210	1.21	0.922	76.1	0.00	1.10	5.95	
			治療期開始後 12 週	209	1.28	1.07	83.1	0.00	1.22	10.6	
		グレード 1	治療期開始後 2 週	22	0.824	0.404	49.0	0.137	0.859	1.43	
			治療期開始後 4 週	23	1.08	0.773	71.4	0.00	0.965	3.02	
			治療期開始後 12 週	21	0.941	0.966	102.7	0.00	0.780	3.62	
		グレード 2	治療期開始後 2 週	7	0.868	0.829	95.5	0.166	0.631	2.39	
			治療期開始後 4 週	7	0.790	0.849	107.5	0.0207	0.320	2.02	
			治療期開始後 12 週	7	0.919	0.806	87.7	0.166	0.903	2.35	
		グレード 3	治療期開始後 2 週	0	-	-	-	-	-	-	
			治療期開始後 4 週	0	-	-	-	-	-	-	
			治療期開始後 12 週	0	-	-	-	-	-	-	

表 2.7.2.5-7　05 試験の背景因子別の 4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度（続き）

試験名	背景因子	カテゴリ	評価時点	4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度（ng/mL）							資料番号
				例数	平均値	標準偏差	変動係数（%）	最小値	中央値	最大値	
05 試験	eGFR（mL/min/1.73m^2）	90～	治療期開始後 2 週	101	1.00	0.556	55.4	0.0133	0.974	3.11	5.3.5.2-1
			治療期開始後 4 週	102	1.11	0.939	84.6	0.00	1.01	5.95	
			治療期開始後 12 週	101	1.19	0.810	68.3	0.00	1.17	4.29	
		60～< 90	治療期開始後 2 週	133	1.37	1.54	112.2	0.00	1.15	16.1	
			治療期開始後 4 週	134	1.25	0.888	71.0	0.00	1.16	5.39	
			治療期開始後 12 週	132	1.29	1.22	94.4	0.00	1.19	10.6	
		30～< 60	治療期開始後 2 週	4	1.03	0.247	24.0	0.715	1.05	1.31	
			治療期開始後 4 週	4	0.999	0.628	62.9	0.470	0.808	1.91	
			治療期開始後 12 週	4	1.08	0.623	57.6	0.575	0.880	1.99	
		< 30	治療期開始後 2 週	0	-	-	-	-	-	-	
			治療期開始後 4 週	0	-	-	-	-	-	-	
			治療期開始後 12 週	0	-	-	-	-	-	-	

表 2.7.2.5-8　05 試験の併用薬の有無別の 4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度（続く）

試験名	背景因子	カテゴリ	評価時点	4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度（ng/mL）							資料番号
				例数	平均値	標準偏差	変動係数(%)	最小値	中央値	最大値	
05 試験	CYP1A2 阻害薬併用の有無	なし	治療期開始後 2 週	236	1.21	1.22	101.1	0.00	1.08	16.1	5.3.5.2-1
			治療期開始後 4 週	238	1.19	0.908	76.4	0.00	1.10	5.95	
			治療期開始後 12 週	235	1.24	1.06	85.1	0.00	1.17	10.6	
		あり	治療期開始後 2 週	2	1.36	1.02	75.6	0.631	1.36	2.08	
			治療期開始後 4 週	2	1.02	0.990	97.1	0.320	1.02	1.72	
			治療期開始後 12 週	2	1.25	0.486	39.0	0.903	1.25	1.59	
	CYP2E1 阻害薬併用の有無	なし	治療期開始後 2 週	238	1.21	1.22	100.8	0.00	1.08	16.1	
			治療期開始後 4 週	240	1.19	0.907	76.4	0.00	1.10	5.95	
			治療期開始後 12 週	237	1.24	1.05	84.8	0.00	1.17	10.6	
		あり	治療期開始後 2 週	0	-	-	-	-	-	-	
			治療期開始後 4 週	0	-	-	-	-	-	-	
			治療期開始後 12 週	0	-	-	-	-	-	-	
	CYP3A4 阻害薬併用の有無	なし	治療期開始後 2 週	226	1.21	1.24	102.4	0.00	1.08	16.1	
			治療期開始後 4 週	228	1.18	0.910	77.0	0.00	1.07	5.95	
			治療期開始後 12 週	225	1.23	1.07	86.5	0.00	1.17	10.6	
		あり	治療期開始後 2 週	12	1.26	0.855	68.0	0.234	1.05	3.14	
			治療期開始後 4 週	12	1.29	0.882	68.6	0.162	1.12	2.77	
			治療期開始後 12 週	12	1.40	0.769	55.0	0.00	1.30	3.03	

表 2.7.2.5-8　05 試験の併用薬の有無別の 4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度（続き）

試験名	背景因子	カテゴリ	評価時点	4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度（ng/mL）							資料番号
				例数	平均値	標準偏差	変動係数(%)	最小値	中央値	最大値	
05 試験	CYP1A2 誘導薬併用の有無	なし	治療期開始後 2 週	237	1.21	1.22	100.9	0.00	1.08	16.1	5.3.5.2-1
			治療期開始後 4 週	239	1.19	0.909	76.6	0.00	1.09	5.95	
			治療期開始後 12 週	236	1.25	1.05	84.5	0.00	1.18	10.6	
		あり	治療期開始後 2 週	1	1.15	-	-	1.15	1.15	1.15	
			治療期開始後 4 週	1	1.22	-	-	1.22	1.22	1.22	
			治療期開始後 12 週	1	0.201	-	-	0.201	0.201	0.201	
	CYP2E1 誘導薬併用の有無	なし	治療期開始後 2 週	238	1.21	1.22	100.8	0.00	1.08	16.1	
			治療期開始後 4 週	240	1.19	0.907	76.4	0.00	1.10	5.95	
			治療期開始後 12 週	237	1.24	1.05	84.8	0.00	1.17	10.6	
		あり	治療期開始後 2 週	0	-	-	-	-	-	-	
			治療期開始後 4 週	0	-	-	-	-	-	-	
			治療期開始後 12 週	0	-	-	-	-	-	-	
	CYP3A4 誘導薬併用の有無	なし	治療期開始後 2 週	236	1.21	1.22	100.9	0.00	1.08	16.1	
			治療期開始後 4 週	238	1.18	0.905	76.6	0.00	1.07	5.95	
			治療期開始後 12 週	235	1.24	1.06	85.3	0.00	1.17	10.6	
		あり	治療期開始後 2 週	2	0.875	0.142	16.3	0.774	0.875	0.975	
			治療期開始後 4 週	2	1.94	1.18	61.0	1.10	1.94	2.77	
			治療期開始後 12 週	2	1.55	0.417	27.0	1.25	1.55	1.84	

アレサガテープ 4mg
アレサガテープ 8mg

2.7.3

臨床的有効性

久光製薬株式会社

目　次

2.7.3　臨床的有効性 5
2.7.3.1　背景及び概観 5
2.7.3.1.1　有効性を評価するために実施した治験の構成及び概観 5
2.7.3.1.2　試験デザインの概観 5
2.7.3.1.3　対象（選択・除外基準） 6
2.7.3.1.4　用法・用量の設定根拠 7
2.7.3.1.5　治験期間 8
2.7.3.1.6　有効性の評価項目 9
2.7.3.1.7　統計解析方法及び解析上の論点 12
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 16
2.7.3.2.1　03 試験 16
2.7.3.2.2　04 試験 17
2.7.3.2.3　05 試験 18
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 20
2.7.3.3.1　試験対象集団 20
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 30
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 51
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 52
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 55
2.7.3.6　付録 56
2.7.3.7　参考文献 56

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
ALT	L-alanine: 2-oxoglutarate aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	L-aspartate: 2-oxoglutarate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
BMI	body mass index：肥満指数
CAP-RAST 法	Capsulated hydrophilic carrier polymer Radioallergosorbent test：特異的 IgE 抗体測定法
C_{max}	反復投与時における最高血中濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
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
GCP	Good Clinical Practice：平成 9 年 3 月 27 日付「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」、改正 GCP 省令及び関連通知
HIV	human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
IgE	immunoglobulin E：免疫グロブリン E
JCOG	Japan Clinical Oncology Group：日本臨床腫瘍研究グループ
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
PPS	per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団
QOL	quality of life：生活の質
t_{max}	最高血中濃度到達時間

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）

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　有効性を評価するために実施した治験の構成及び概観

有効性を評価するために実施した治験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示した。また、これらの有効性試験の要約を付録　表 2.7.3.6-1 及び付録　表 2.7.3.6-2 に示した。

表 2.7.3.1-1　HP-3060 の有効性を評価するために実施した治験の一覧

対象	治験実施計画書番号	試験名	治験デザイン	資料番号
季節性アレルギー性鼻炎患者 a)	HP-3060-JP-03	03 試験	ランダム化二重盲検 並行群間比較試験	5.3.5.1-1
季節性アレルギー性鼻炎患者	HP-3060-JP-04	04 試験	ランダム化二重盲検 並行群間比較試験	5.3.5.1-2
通年性アレルギー性鼻炎患者	HP-3060-JP-05	05 試験	ランダム化 非盲検非対照試験	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。

2.7.3.1.2　試験デザインの概観

HP-3060 の臨床的有効性を評価するために実施した 3 試験のうち、03 試験及び 04 試験は並行群間比較試験であり、05 試験は非対照試験であった。

03 試験では、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、HP-3060 の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を実施した。

04 試験では、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に、HP-3060 4 及び 8mg のプラセボに対する優越性を検証し、安全性を検討するため、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、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。

04 試験での用量及び対照薬については、以下に示す対面助言（医薬品[redacted]相談、20[redacted]年[redacted]月実施）における機構の助言を踏まえ設定した。対照薬の決定にあたっては、同対面助言の機構助言を踏まえ、HP-3060 の有効成分であるエメダスチンフマル酸塩と同様に第 2 世代抗ヒスタミン薬（ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬）に分類され、その中でも比較的新しく開発され、国内で多くの販売・使用実績を有し、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錠を設定した。対照薬の用法・用量は国内で承認されている 1 日 1 回 5mg とした。

[redacted]

[redacted]と考える。

[redacted]

[redacted]必要がある。なお、[redacted]

[redacted]可能である。

05 試験では、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に、HP-3060 4 及び 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。05 試験での HP-3060 の用量、投与方法及び投与期間については、以下に示す対面助言（医薬品[redacted]相談、20[redacted]年[redacted]月実施）における機構の助言を踏まえ設定した。[redacted]と考える。[redacted]と考える。[redacted]すべきである。[redacted]必要ではない。

2.7.3.1.3　対象（選択・除外基準）

2.7.3.1.3.1　主な選択基準

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。季節性アレルギー性鼻炎患者については、アレルギー性鼻炎全体で占める割合が最も多いスギ花粉によるアレルギー性鼻炎患者を対象とした。通年性アレルギー性鼻炎では、ダニ又はハウスダストを原因抗原とする患者を対象とした。

アレルギーの診断では、03 試験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 試験は皮膚テスト又は血清特異的 IgE 抗体検査（いずれもダニ又はハウスダスト）、鼻誘発テスト（ハウスダスト）、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を対象とした。

有効性を評価するうえで安定した症状を有する患者を選択するため、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。また、04 試験では、抗ヒスタミン薬はくしゃみ・鼻漏型に対する治療が中心となることから [1)]、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 日間全てにおいて鼻閉スコアが 4 点未満の患者を対象とした。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。

2.7.3.1.3.2　主な除外基準

除外基準では、いずれの試験においても、鼻腔整復術（粘膜下下鼻甲介骨切除術、下鼻甲介粘膜切除術等）、鼻粘膜の縮小と変調を目的とした手術（電気凝固法、凍結手術、レーザー手術法等）、Vidian 神経切除術、後鼻神経切除術を受けた患者や、鼻腔内の鼻閉症状に影響を及ぼすと考えられるポリープ、ポリープ様所見、アデノイド増殖症及び形態異常（鼻中隔弯曲症、肥厚性鼻炎、後鼻孔閉鎖症）といった鼻症状の評価に影響がある所見、疾患、既往を有する患者を除外した。

また、HP-3060 は皮膚に適用する製剤であることから、患者の安全性を確保するため、いずれの試験においても外用剤や絆創膏等に対して皮膚が過敏性を示すことがわかっている患者を除外した。投与部位に評価を妨げる皮膚疾患（アトピー性皮膚炎、色素異常、外傷等）及び皮膚異常（皮疹、萎縮性皮膚、易損性皮膚、異常乾燥皮膚等）を有する患者や、体毛により投与部位が確保できない、投与部位に入れ墨や母斑がある又は頻繁に日焼けしている患者についても治験薬の評価に影響を及ぼすと考えられることから、対象から除外した。

さらに、外来患者を対象とした 04 試験及び 05 試験では、患者の安全性を確保するため、HP-3060 の有効成分であるエメダスチンフマル酸塩で重要な基本的注意として定められている [2)]、自動車の運転を主たる業務とする職業、又は機械の操作、高所作業等危険を伴う職業に従事している患者を対象から除外した。

2.7.3.1.4　用法・用量の設定根拠

03 試験の用法・用量は、健康成人男性を対象に HP-3060 1.5、3、6、12 及び 24mg（それぞれ 24 時間単回投与）及びエメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg（エメダスチンフマル酸塩として）を単回投与した 01 試験の結果を用い設定した。01 試験の結果から反復投与時の血漿中エメダスチン濃度を予測したところ、HP-3060 4 及び 8mg を 1 日 1 回反復投与した際の C_{max} は、それぞれエメダスチンフマル酸塩カプセル 1 回 1 及び 2mg（エメダスチンフマル酸塩として）を 1 日 2 回反復投与した際の C_{max} に相当すると考えられたことから、1 日 1 回 4 及び 8mg とした。

また、01 試験において HP-3060 24mg まで単回投与した際に発現した副作用は全て軽度であり（2.7.6.1.5.1 参照）、安全性に問題はないと考えられたため、反復投与した際の血漿中エメダスチン濃度が HP-3060 24mg 単回投与時の C_{max} を超えないと考えられる HP-3060 12mg を最大用量として設定した。

04 試験及び 05 試験の用法・用量は、対面助言（医薬品[redacted]相談、20[redacted]年[redacted]月実施）において、[redacted]と考えるとの機構の助言を踏まえ、03 試験の主要評価項目（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、プラセボとの統計学的な有意差が認められた 8mg を投与群として設定した（2.7.6.3.4.1 参照）。また、4mg ではプラセボとの有意差は認められなかったものの、各評価時点における鼻症状の合計スコアの推移に HP-3060 4mg 群及び 8mg 群間で大きな違いはないことから有効性は期待できると考え（2.7.6.3.4.1 参照）、HP-3060 4mg も投与群として設定した。

なお、長期投与試験である 05 試験での HP-3060 の用法・用量については、対面助言（医薬品[redacted]相談、20[redacted]年[redacted]月実施）において機構より、[redacted]と考えるとの助言を踏まえ、4 又は 8mg の固定用量とした。

また、04 試験及び 05 試験の投与部位については、胸部、上腕部、背部、腰部及び腹部の 5 部位それぞれに HP-3060 8mg を 24 時間単回投与し、薬物動態を比較した 02 試験において、腰部を除いた 4 部位間で大きな違いはみられなかったことから（2.7.6.2.4.2 参照）、胸部、上腕部、背部又は腹部の 4 部位を投与部位とした。

2.7.3.1.5　治験期間

有効性を評価するために実施した 3 試験の治験期間及び有効性の評価時期を表 2.7.3.1-2 に示した。

表 2.7.3.1-2　治験期間及び有効性の評価時期

試験名		03 試験		04 試験				05 試験		
治験期間	観察期	1 週間		1 週間				1 週間		
	治療期	2 週間		2 週間				12 週間以上（最長 52 週間）		
時期 \ 評価項目		鼻症状	眼症状	鼻症状 / 日常生活の支障度	鼻局所所見	患者の印象	患者調査	鼻症状 / 日常生活の支障度	鼻局所所見	JRQLQ
治療期用治験薬投与開始前（ベースライン）		○	○	○	○	－	－	○	○	○
投与開始後 1 週		○	○	○	－	－	－	○	－	－
投与開始後 2 週		○	○	○	○	○	○	○	○	－
投与開始後 4、8 週								○	○	－
投与開始後 12 週								○	○	○
投与開始後 16、20、24、28、32、36、40、44 週								○	○	－
投与開始後 52 週								○	○	○

○：評価時期、－：評価時期として設定せず

2.7.3.1.5.1　比較対照試験

03 試験及び 04 試験ともに 1 週間の観察期を設定し、単盲検下にてプラセボを投与した。03 試験では、プラセボ投与で鼻誘発テスト（花粉曝露）による鼻症状発現が明らかに改善する患者を除き、かつ各患者のベースライン値を確認するために観察期を設定した。04 試験では、各患者のベースライン値を確認するために観察期を設定した。

治療期については、03 試験及び 04 試験ともアレルギー性鼻炎治療薬の臨床開発プログラムに関するガイダンス[3)]を参考に、HP-3060 の有効性及び安全性を検討するために必要な期間として 2 週間と設定した。また、04 試験では 03 試験の結果も考慮したうえで治療期間を設定した。

2.7.3.1.5.2　非対照試験

05 試験では、各患者のベースライン値を確認するために、1 週間の観察期を設定した。

対面助言（医薬品[redacted]相談、20[redacted]年 [redacted]月実施）における機構からの助言を踏まえ、通年性アレルギー性鼻炎患者に対する長期投与時の安全性及び有効性を検討するために必要な期間として 12 週間の投与期間（治療期）を設定した。さらに継続投与が必要な患者での安全性を検討するため、投与期間を最長 52 週間として 12 週間以降については症状に応じて投与を継続することとした。

2.7.3.1.6　有効性の評価項目

有効性を評価するために実施した 3 試験の主要評価項目及び副次評価項目を表 2.7.3.1-3 に示した。

表 2.7.3.1-3　有効性の主要評価項目及び副次評価項目（続く）

評価項目		03 試験	04 試験	05 試験
鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコア	変化量	◎	◎	◎
鼻症状の個別スコア				
くしゃみ発作スコア	変化量	○	○	○
鼻汁スコア	変化量	○	○	○
鼻閉スコア	変化量	○	○	○
	時間帯別の変化量	－	○	－
鼻そう痒スコア	変化量	○	－	－
くしゃみ発作回数	変化量	○	－	－
	時間帯別の変化量	－	○	－
擤鼻回数	変化量	○	－	－
	時間帯別の変化量	－	○	－
鼻汁量	変化量	○	－	－
鼻局所所見の個別スコア				
下鼻甲介粘膜の腫脹スコア	変化量	－	○	○
水様性分泌量スコア	変化量	－	○	○
日常生活の支障度	変化量	－	○	○
患者の印象		－	○	－
患者調査		－	○	－
QOL 調査（JRQLQ）		－	－	○
眼症状の個別スコア				
涙目スコア	変化量	○	－	－
眼そう痒スコア	変化量	○	－	－
症状発現例の割合				
くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻そう痒	いずれかの症状が発現した症例の割合	○	－	－
涙目、眼そう痒	いずれかの症状が発現した症例の割合	○	－	－

表 2.7.3.1-3　有効性の主要評価項目及び副次評価項目（続き）

評価項目		03 試験	04 試験	05 試験
花粉曝露開始後の各時点（時刻）におけるベースラインからの変化量				
鼻症状の合計スコア	変化量	○	－	－
くしゃみ発作スコア	変化量	○	－	－
鼻汁スコア	変化量	○	－	－
鼻閉スコア	変化量	○	－	－
鼻そう痒スコア	変化量	○	－	－
くしゃみ発作回数	変化量	○	－	－
擤鼻回数	変化量	○	－	－
鼻汁量	変化量	○	－	－
涙目スコア	変化量	○	－	－
眼そう痒スコア	変化量	○	－	－

◎：主要評価項目、○：副次評価項目、－：評価項目として設定せず

HP-3060 の有効性の主要評価項目は、アレルギー性鼻炎が鼻粘膜の I 型アレルギー性疾患で、発作性反復性のくしゃみ、（水様性）鼻漏、鼻閉を 3 主徴とすると定義されていることから[4]、患者評価による各鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）スコアの合計（鼻症状の合計スコア）のベースラインからの変化量と設定した。

主な副次評価項目は、個別にみた鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）スコアのベースラインからの変化量、医師評価による鼻局所所見（下鼻甲介粘膜の腫脹、水様性分泌量）スコアのベースラインからの変化量、日常生活の支障度とした。

上述に加え、03 試験では探索的な側面を有することから、鼻そう痒、鼻汁量、眼症状等に関する項目を副次評価項目に設定した。04 試験では、HP-3060 の 1 日の効果の持続性を検討するため、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変化量、「患者調査」（表 2.7.3.1-6）、アレルギー性鼻炎症状の治療効果に対する全般的印象を評価する「患者の印象」（表 2.7.3.1-5）を副次評価項目として設定した。05 試験では日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票（JRQLQ No.1）の調査票Ⅱを用いて[5]、過去 1～2 週間の QOL を評価した。

03 試験の有効性評価では、鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻そう痒）、眼症状（涙目、眼そう痒）について、患者が各評価時点の花粉曝露前後（曝露直前、曝露開始後 15、30、45、60、75、90、105、120、135、150、165 及び 180 分）に評価し、花粉曝露開始後に得られた 12 ポイントのスコアの平均値により行った。

04 試験及び 05 試験の有効性評価では、鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）、日常生活の支障度、患者の印象（04 試験のみ）、患者調査（04 試験のみ）については、患者が記載する症状日誌より得られたスコア又は調査結果により評価した。05 試験の QOL 調査は、JRQLQ No.1 の調査票Ⅱを用い患者が評価した[5]。

患者による症状日誌の記載は、観察期開始時から治療期終了時（又は中止時）までの毎日とし、くしゃみ発作及び鼻汁については 1 日を 4 区分［朝：起床～12 時まで、昼（1）：12～15 時まで、昼（2）：15～18 時まで、夜：18 時～翌朝起床まで］に分け、その回数を症状日誌に記載した。鼻

閉及び日常生活の支障度については、1 日を 3 区分（朝、昼：12～18 時まで、夜）に分け、表 2.7.3.1-4 の評価基準に従って評価したスコアを症状日誌に記載した。さらに、04 試験の治療期終了時（又は中止時）には、表 2.7.3.1-5 に示す患者の印象（治療効果に対する全般的印象）、表 2.7.3.1-6 に示す患者調査の回答を症状日誌に記載した。

鼻局所所見は、治験責任医師又は治験分担医師が、治療期の各評価時点に患者の下鼻甲介粘膜の腫脹、水様性分泌量を観察し、それぞれの程度を表 2.7.3.1-7 に示す評価基準に従い評価した。

表 2.7.3.1-4　各鼻症状及び日常生活の支障度のスコア

程度（スコア）／種類	4	3	2	1	0
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	0
鼻汁（1 日の平均擤鼻回数）	21 回以上	20～11 回	10～6 回	5～1 回	0
鼻閉	完全につまっている	鼻づまりがとてもひどく、かなりの時間、口で呼吸する	鼻づまりがひどく、時々、口で呼吸する	口で呼吸はしないが鼻づまりあり	鼻づまりなし
日常生活の支障度	全く仕事ができない	仕事が手につかないほど苦しい	3 と 1 の中間	仕事にあまり差し支えない	支障なし

表 2.7.3.1-5　患者の印象

分類	評価
1	非常に良くなった
2	良くなった
3	少し良くなった
4	変わらない
5	少し悪くなった
6	悪くなった
7	非常に悪くなった

表 2.7.3.1-6　患者調査

	質問	回答
質問 1	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？	1. ある 2. ない
質問 2	質問 1 で「効き目が切れた」(1.) と感じたことがある方に質問します。切れたと感じた時間は何時頃が多かったですか？	午前・午後＿＿＿時頃

表 2.7.3.1-7　鼻局所所見の程度分類

程度（スコア）／種類	3	2	1	0
下鼻甲介粘膜の腫脹	中鼻甲介みえず	3 と 1 の中間	中鼻甲介中央までみえる	なし
水様性分泌量	充満	3 と 1 の中間	付着程度	なし

2.7.3.1.7　統計解析方法及び解析上の論点

2.7.3.1.7.1　解析対象集団

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）の有効性解析対象集団を表 2.7.3.1-8 に示した。

表 2.7.3.1-8　アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験での有効性解析対象集団

有効性解析対象集団	比較対照試験		非対照試験
	03 試験	04 試験	05 試験
主要解析対象集団	PPS	FAS	FAS
副次解析対象集団	FAS	PPS	PPS

有効性解析対象集団について、各試験とも 2 つの解析対象集団を設定し、結果の頑健性を確認した。03 試験では用量反応性を検討する探索的な側面を有することから、PPS を主要解析対象集団とし、FAS を副次解析対象集団とした。また、04 試験及び 05 試験では FAS を主要解析対象集団とし、PPS を副次解析対象集団とした。

各試験の FAS は、以下に示すとおりいずれも同様の定義とし、表 2.7.3.1-9 の不採用に該当する症例を除外した。PPS の定義及び症例の取扱いは、各試験の総括報告書（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2 及び 5.3.5.2-1 参照）に記載した。なお、各試験の FAS 及び PPS の症例及びデータの取扱いは、比較対照試験（二重盲検）では開鍵前に、非対照試験ではデータベース固定前に試験ごとに検討し、決定した。

・03 試験

治療期に登録された症例のうち、治療期用治験薬が 1 回でも投与され、ベースライン及びランダム化後 1 回以上の有効性の評価が行われた症例による集団

・04 試験

治療期に登録された症例のうち、治療期用治験薬が 1 回でも投与され、ベースライン及びランダム化後 1 回以上の有効性の評価が行われた症例による集団

・05 試験

治療期に登録された症例のうち、治験薬が 1 回でも投与され、ベースライン及びランダム化後 1 回以上の有効性の評価が行われた症例による集団

表 2.7.3.1-9　アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験での FAS 除外例

試験名	03 試験				04 試験				05 試験	
投与群（用量）	プラセボ	HP-3060 4mg	HP-3060 8mg	HP-3060 12mg	プラセボ	HP-3060 4mg	HP-3060 8mg	レボセチリジン塩酸塩	HP-3060 4mg	HP-3060 8mg
FAS 除外例（重複集計）	0	2	0	0	1	0	2	0	0	0
重大な GCP 不遵守	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
治験薬[a]未投与	0	0	0	0	0	0	1[b]	0	0	0
対象外疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ベースライン又はランダム化後の有効性評価データなし	0	2	0	0	1	0	2[b]	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

例数
a：03 試験及び 04 試験では治療期用治験薬
b：重複あり
総括報告書表 11.1-1（5.3.5.1-1）、表 11.1-2（5.3.5.1-2）及び表 11.1-1（5.3.5.2-1）より作成

本臨床概要では、主要評価項目である鼻症状（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について主要解析対象集団及び副次解析対象集団の両方の結果を示した。その他の副次評価項目では、主要解析対象集団での結果のみを示した。

副次評価項目の副次解析対象集団での結果については、各試験の総括報告書（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2 及び 5.3.5.2-1 参照）で示した。

2.7.3.1.7.2　統計解析方法

有効性の主要評価項目及び副次評価項目について、主として以下の手法により統計解析を実施した。

(1) 03 試験

1) 鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコア（主要評価項目）、鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻そう痒）の個別スコア、くしゃみ発作回数、擤鼻回数、鼻汁量のベースラインからの変化量

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。

変化量の群間比較（プラセボ群との比較）は、投与群及びベースライン値を独立変数、治療期開始後 2 週（LOCF）のベースラインからの変化量を従属変数とした共分散分析により行った。各投与群の最小二乗平均及び 95%信頼区間、プラセボ群に対する HP-3060 投与群の群間差の最小二乗平均、95%信頼区間及び p 値を算出した（有意水準両側 5%、多重性の調整なし）。なお、主要評価項目（鼻症状の合計スコアの変化量）において、治療期開始後 2 週（LOCF）での群間比較を主解析とした。

主要評価項目（鼻症状の合計スコアの変化量）において、用量反応性に関する情報を得るため、治療期開始後 2 週（LOCF）での変化量について、投与群及びベースライン値を独立変数とした共分散分析によりプラセボ群 : HP3060 4mg 群 : 8mg 群 : 12mg 群に対して 5 種類の対比（1 : 1 : 1 : -3、3 : 3 : -1 : -5、3 : 1 : -1 : -3、5 : 1 : -3 : -3、3 : -1 : -1 : -1）を用いた対比検定を副次解析として実施し

た（有意水準片側 2.5%）。

(2) 04 試験

1) 鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコア（主要評価項目）及び個別スコア、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、日常生活の支障度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）、日常生活の支障度の各評価時点のスコアは、期間平均値を用いた。各評価時点の期間平均値は、患者ごとに以下の対象日のデータから算出した。

・ベースライン：治療期開始日の 3 日前から前日まで
・治療期開始後 1 週：治療期開始日の 1 日後から 6 日後まで
・治療期開始後 2 週：治療期開始日の 7 日後から 13 日後まで（13 日後よりも治療期開始後 2 週の規定来院日の方が早い場合は、規定来院日の前日までとした。）

鼻局所所見（下鼻甲介粘膜の腫脹、水様性分泌量）の各評価時点のスコアは、治験責任医師又は治験分担医師が評価基準に従い評価したスコアを用いた。

変化量の群間比較（プラセボとの比較）は、投与群及びベースライン値、並びに地域を独立変数とした共分散分析を行い、各投与群の最小二乗平均及び 95%信頼区間、プラセボ群に対する群間差の最小二乗平均、95%信頼区間及び p 値を算出した（有意水準両側 5%、多重性の調整なし）。

主要評価項目（鼻症状の合計スコアの変化量）のうち、治療期開始後 2 週（LOCF）での群間比較を主解析とし、レボセチリジン塩酸塩群を含めずに上述の解析を行い、逐次型 Dunnett 検定により、プラセボ群を対照とした HP-3060 投与群の優越性を検証した（有意水準両側 5%）。

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

くしゃみ発作回数及び擤鼻回数の各評価時点の回数についても上述 1) と同様に期間平均値を用いた。

時間帯別の区分は、くしゃみ発作回数及び擤鼻回数では 4 区分［朝、昼（1）、昼（2）、夜］、鼻閉スコアでは 3 区分（朝、昼、夜）とし、それぞれの時間帯について鼻症状の個別スコアと同様の方法で群間比較（プラセボとの比較）を行った。

3) 患者の印象

投与群別に患者のカテゴリ別（「非常に良くなった」～「非常に悪くなった」の 7 段階）の頻度集計及び「良くなった」以上の集計を行った。

4) 患者調査

質問 1（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？）について、投与群別にカテゴリ別（「ある」、「ない」の 2 段階）の頻度集計を行った。また、質問 1 で「ある」と回答した患者を対象に、質問 2（切れたと感じた時間は何時頃が多かったですか？）の内訳を集計した。

(3) 05 試験

1) 鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコア（有効性の主要評価項目）及び個別スコア、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、日常生活の支障度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）、日常生活の支障度の各評価時点（治療期開始後 1、2、4 週、以降 52 週まで 4 週ごと）のスコアは、期間平均値を用いた。各評価時点の期間平均値は、患者ごとに以下の対象日のデータから算出した。

・ベースライン：治療期開始日の 3 日前から前日まで
・治療期開始後 1 週：治療期開始日の 1 日後から 6 日後まで
・治療期開始後 2 週：治療期開始日の 7 日後から治療期開始後 2 週（規定来院日）の前日まで
・投与開始後 4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52 週：各評価時点（投与開始後 4～52 週）の 7 日前から前日まで

鼻局所所見（下鼻甲介粘膜の腫脹、水様性分泌量）の各評価時点（治療期開始後 2、4 週、以降 52 週まで 4 週ごと）のスコアは、治験責任医師又は治験分担医師が評価基準に従い評価したスコアを用いた。

投与群別に各評価時点及び最終評価時のベースラインからの変化量について、記述統計量を算出した。

2) QOL 調査（JRQLQ）

各質問項目（17 項目）のスコアについて、投与群別に各評価時点（ベースライン、治療期開始後 12、52 週）及び最終評価時のカテゴリ別（0～4 点の 5 段階）の例数及び割合を集計した。

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」の 6 領域）及び合計スコアについて、投与群別に各評価時点（ベースライン、治療期開始後 12、52 週）及び最終評価時のスコア及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

2.7.3.1.7.3　目標症例数及び設定根拠

(1) 03 試験

類薬の臨床試験成績 [6]を参考に、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の HP-3060 各投与群（HP-3060 4mg 群、8mg 群及び 12mg 群）とプラセボ群との群間差を-0.9、各投与群の標準偏差を 1.0、有意水準 5%、検出力 80%と設定して 2 群の比較に必要な症例数を計算したところ、1 群あたり 21 例となったため、中止となる症例数を考慮し、予定被験者数を各投与群 24 例、計 96 例と設定した。

(2) 04 試験

鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）を評価した類薬のプラセボ対照二重盲検比較試験 [7,8]において、投与開始後 2 週におけるプラセボとの間の effect size は 0.14～0.34 と推定された。HP-3060 各投与群（HP-3060 4mg 群及び 8mg 群）においても類薬と同程度の効果を有する場合に優越性を

検証できるよう、例数算出に用いる effect size を 0.25 とした。有意水準を両側 5%として、Dunnett 検定において検出力 80%以上を確保できる例数を算出したところ、1 群あたり 300 例となった。また、参照薬の位置付けとするレボセチリジン塩酸塩群の解析対象例数は、検証仮説を設定しないため 1/3 の 100 例とした。したがって、合計の解析対象例数を 1000 例とした。

(3) 05 試験

長期投与時の安全性及び有効性を確認できる症例数として、12 週到達例で各投与群 100 例、合計 200 例と設定した。12 週到達前に中止する症例の割合を 15%程度と想定し、登録症例数を 240 例と設定した。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

アレルギー性鼻炎患者を対象とした 3 試験の有効性評価項目の結果の要約を付録　表 2.7.3.6-2 に示した。

2.7.3.2.1　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（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、HP-3060 の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（花粉曝露）を行うランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。

治療期に本登録された 96 例（プラセボ群、HP-3060 4mg 群、8mg 群及び 12mg 群各 24 例）全例に治験薬が投与された。FAS は 94 例（プラセボ群 24 例、HP-3060 4mg 群 22 例、8mg 群 24 例及び 12mg 群 24 例）、PPS（主要解析対象集団）は 91 例（プラセボ群 23 例、HP-3060 4mg 群 21 例、8mg 群 23 例及び 12mg 群 24 例）であった。

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（主要評価項目）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）。なお、HP-3060 4mg 群及び 12mg 群では有意差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。

薬物動態解析対象集団は、96 例（プラセボ群 24 例、HP-3060 4mg 群 24 例、8mg 群 24 例及び 12mg 群 24 例）であった。

各用量において、投与 7 回目と 14 回目の血漿中エメダスチン濃度はほぼ同様の値を示し、濃度推移もほぼ同様であった。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各測定時点（1

回目投与後 48、72、168 及び 336 時間）の濃度比の平均値は、HP-3060 4mg 群で 1.272～1.734、8mg 群で 1.262～1.805 及び 12mg 群で 1.330～2.011 であった。各用量のエメダスチンの C_{max} 及び AUC_{0-24} の累積係数の平均値は、投与 7 回目の C_{max} で 1.671～1.965、AUC_{0-24} で 2.848～3.661、投与 14 回目の C_{max} で 1.912～2.292、AUC_{0-24} で 3.232～4.350 であった。

HP-3060 反復投与時の用量相関性について、パワーモデルによる検討の結果、血漿中エメダスチンの薬物動態パラメータ（投与 7 及び 14 回目の 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。

安全性解析対象集団は、96 例（プラセボ群 24 例、HP-3060 4mg 群 24 例、8mg 群 24 例及び 12mg 群 24 例）であった。

主な有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上の患者に発現）は、適用部位紅斑、適用部位丘疹、適用部位そう痒感、下痢、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。下痢は HP-3060 8mg 群のみでみられたものの、治験薬との因果関係は否定された。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加はプラセボ群のみでみられた。抗ヒスタミン薬に特徴的な有害事象（倦怠感、口渇、傾眠）は、いずれの投与群でもみられなかった。重篤な有害事象はみられなかった。

治験薬投与部位の有害事象は、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）であり、プラセボ群での発現率［54.2%（13/24 例）］と比較して高い傾向がみられた。いずれも因果関係が否定できない有害事象と判定されたものの、投与中止に至った有害事象はみられず、軽度であり、無治療で消失した。治験薬投与部位の有害事象の内容は、適用部位紅斑、適用部位丘疹、適用部位そう痒感といった貼付剤で一般的にみられる皮膚症状であった。

2.7.3.2.2　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を対象とし、HP-3060 4 及び 8mg の有効性について、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。なお、本試験では 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。

治療期に本登録された 1276 例のうち、治験薬が投与された症例は 1275 例（プラセボ群 384 例、HP-3060 4mg 群 384 例、8mg 群 381 例及びレボセチリジン塩酸塩群 126 例）であった。FAS は 1273 例（プラセボ群 383 例、HP-3060 4mg 群 384 例、8mg 群 380 例及びレボセチリジン塩酸塩群 126 例）、PPS は 1256 例（プラセボ群 377 例、HP-3060 4mg 群 378 例、8mg 群 376 例及びレボセチリジン塩酸塩群 125 例）であった。

FAS 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）の合計スコアの期間平均値の変化量（主要評価項目）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（-1.02～-0.51）及び 8mg 群-1.05（-1.30～-0.80）であり、HP-3060 各投与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(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)、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。

副次評価項目では、鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の個別スコア及び日常生活の支障度において、HP-3060 各投与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。また、くしゃみ発作回数、擤鼻回数の変化量について、時間帯ごとに解析した結果［朝、昼（1)、昼（2)、夜の 4 区分］、HP-3060 各投与群の変化量は、特に夜の時間帯でレボセチリジン塩酸塩群と比較して回数の減少が大きかった。その他の時間帯で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。最終評価時に実施した「患者調査」では、HP-3060 各投与群で「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。

安全性解析対象集団は、1275 例（プラセボ群 384 例、HP-3060 4mg 群 384 例、8mg 群 381 例及びレボセチリジン塩酸塩群 126 例）であった。

治療期において、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 2%以上の患者に発現した有害事象は、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。有害事象の大部分は、軽度であった。

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。事象名は、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、適用部位丘疹、適用部位発疹、適用部位知覚低下、適用部位湿疹、色素沈着障害であり、いずれも軽度で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。

重篤な有害事象はみられなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 0.5%（2/384 例）のみであった。

2.7.3.2.3　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を対象とし、HP-3060 4 及び 8mg を長期投与したときの安全性、有効性及び薬物動態の検討を目的として、1 日 1 回 12 週間以上、最長 52 週間までの非盲検非対照試験を実施した。

治療期に本登録された 247 例のうち、全例 247 例（HP-3060 4mg 群 124 例及び 8mg 群 123 例）に治験薬が投与された。FAS は 247 例（HP-3060 4mg 群 124 例及び 8mg 群 123 例)、PPS は 241 例（HP-3060 4mg 群 120 例及び 8mg 群 121 例）であった。

鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアの変化量（主要評価項目）において、各投与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(1週における変化量:HP-3060 4mg群-1.44、8mg群-1.38)、その後、52週までスコアの低下が維持した（52週における変化量：4mg群-2.65、8mg群-2.39、最終評価時の変化量：4mg群-2.59、8mg群-2.47)。

副次評価項目では、鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の個別スコア及び日常生活の支障度において、各投与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。

最終評価時に評価した QOL 調査（JRQLQ）では、各投与群ともに 6 つの領域別スコア（日常生活、戸外行動、社会生活、睡眠、身体、精神生活）の全て及びそれらの合計値（合計スコア）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。また、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。

薬物動態解析対象集団は 245 例（HP-3060 4mg 群 123 例、8mg 群 122 例）であった。

治療期開始後 2、4 及び 12 週における血漿中エメダスチン濃度について、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、各時点とも大きな違いは認められなかった。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が確認された。

安全性解析対象集団は、247 例（HP-3060 4mg 群 124 例及び 8mg 群 123 例）であった。

治療期において、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 2%以上の患者に発現した有害事象は、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。これらの有害事象について重症度別の発現率を検討した結果、大部分が軽度であった。また、発現時期別の発現率を検討した結果、遅発性に発現率が上昇する有害事象はみられなかった。

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。治験薬投与部位の有害事象は、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。各投与群ともに大部分が軽度の適用部位紅斑、適用部位そう痒感であった。

死亡例はみられなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、HP-3060 4mg 群で胃腸炎、顔面麻痺が各 1 例 1 件、8mg 群で胆嚢炎 1 例 1 件であり、治験薬との因果関係はいずれも否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、HP-3060 4mg 群 4.8%（6/124 例）及び 8mg 群 4.9%（6/123 例）であった。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　選択基準及び除外基準

有効性を評価するために実施した 3 試験で設定した対象、選択基準及び本登録時（治療期に移行時）の鼻症状のスコアに関する基準の概要を表 2.7.3.3-1 に、除外基準の概要を表 2.7.3.3-2 に示した。

03 試験では、スギ花粉による鼻誘発テスト（花粉曝露）により HP-3060 の有効性を評価するために、スギ花粉の飛散期ではない時期に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。なお、鼻誘発テストで基準以上の症状を発現した患者を対象とし、観察期のプラセボ投与により症状が改善（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）した患者は除外した。

04 試験及び 05 試験では、16 歳以上のアレルギー性鼻炎患者を対象とした。04 試験では、スギ花粉飛散期に観察期のプラセボ投与でも安定した鼻症状（鼻症状の合計スコアが 4.0 点以上）を示した季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）患者を対象とした。05 試験では、長期投与試験であることから、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした。

表 2.7.3.3-1　有効性を評価するために実施した 3 試験における
対象、選択基準及び本登録時の鼻症状のスコアに関する基準の概要（続く）

試験名		03 試験	04 試験	05 試験
対象疾患		季節性アレルギー性鼻炎症（スギ花粉の飛散期ではないため、症状を発現していない）	季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）	通年性アレルギー性鼻炎
選択基準	年齢	20 歳以上 65 歳未満	16 歳以上 65 歳未満	16 歳以上
	性別	不問	不問	不問
	入院 / 外来	入院下で管理	外来	外来
	罹病期間	2 年以上前から季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）の症状を有している	2 年以上前から季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）の症状を有している	2 年以上前から通年性アレルギー性鼻炎の症状を有している
	アレルギー検査	血清特異的 IgE 抗体検査（スギ）が陽性（スコア 2 以上 [a]）	皮膚テスト（スギ）又は CAP-RAST 法による血清特異的 IgE 抗体検査（スギ）が陽性（スコア 3 以上 [a]、程度 1＋以上 [b]）	(1)～(3)のうち、2 項目以上が陽性（スコア 2 以上 [a]、程度 1＋以上 [b]） (1) 皮膚テスト（ダニ又はハウスダスト）又は血清特異的 IgE 抗体検査（ダニ又はハウスダスト） (2) 鼻誘発テスト（ハウスダスト） (3) 鼻汁好酸球数
		スギ花粉による鼻誘発テスト（花粉曝露）で鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコア [c]が曝露前と比較して 2 点以上上昇		
	その他	BMI（肥満指数）18.5 以上 25.0 未満		
		症状を正確に記録できる		

表 2.7.3.3-1　有効性を評価するために実施した 3 試験における
対象、選択基準及び本登録時の鼻症状のスコアに関する基準の概要（続き）

試験名	03 試験	04 試験	05 試験
治療期に本登録時の鼻症状のスコアに関する基準	・本登録時（治療期開始時）のスギ花粉による鼻誘発テスト（花粉曝露）で鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコア [c)]が曝露前と比較して 2 点以上上昇 ・本登録時（治療期開始時）の鼻誘発テスト（花粉曝露）による鼻症状の合計スコア [c)]が同意取得時と比較して 1 点以上低下した患者は除外	・観察期中にくしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉の全ての症状を有し、かつ観察期の最後の 3 日間における各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の症状は 2.0 点以上）[d)] ・観察期の最後の 3 日間全てにおける鼻閉スコアが 4 点未満	・観察期中にくしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉の全ての症状を有し、かつ観察期の最後の 3 日間における各症状の平均スコアの合計が 4.0 点以上 [d)]

a：血清特異的 IgE 抗体検査（CAP-RAST 法）のスコア

CAP-RAST 法	スコア	6	5	4	3	2	1	0
	UA/mL	-100	99.9-50.0	49.9-17.5	17.4-3.50	3.49-0.70	0.69-0.35	0.34-

b：アレルギー検査成績の程度分類

検査法＼程度		3＋	2＋	1＋	±	－
皮内テスト [e)]	紅斑	41mm 以上	40mm～20mm	40mm～20mm		19mm 以下
	膨疹	16mm 以上	15mm～10mm	9mm 以下		9mm 以下
鼻誘発テスト [f)]		症状 3 つ 特にくしゃみ 6 回以上	症状 3 つ	症状 2 つ	症状 1 つ	0
鼻汁好酸球数		群在	3＋と 1＋の中間	弱拡で目につく程度		0

e：スクラッチ（プリック）テストは施行後 10～15 分に膨疹又は紅斑径が対照の 2 倍以上、又は紅斑 10mm 以上もしくは膨疹が 5mm 以上を陽性とした。

f：症状 3 つ：1. くしゃみ発作・鼻そう痒感、2. 下鼻甲介粘膜の腫脹蒼白、3. 水様性分泌

c：12 ポイント（花粉曝露開始後 15、30、45、60、75、90、105、120、135、150、165 及び 180 分）の鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアを平均した。

d：各鼻症状スコア

種類＼程度（スコア）	4	3	2	1	0
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	0
鼻汁（1 日の平均擤鼻回数）	21 回以上	20～11 回	10～6 回	5～1 回	0
鼻閉	完全につまっている	鼻づまりがとてもひどく、かなりの時間、口で呼吸する	鼻づまりがひどく、時々、口で呼吸する	口で呼吸はしないが鼻づまりあり	鼻づまりなし

表 2.7.3.3-2　有効性を評価するために実施した 3 試験における除外基準の概要（続く）

分類	除外基準	03 試験	04 試験	05 試験
鼻所見、抗原	血管運動性鼻炎、好酸球増多性鼻炎等、アレルギー性鼻炎以外の鼻炎の合併又は副鼻腔炎の合併	除外	除外	除外
	アレルギー性鼻炎の症状を発現している	除外	－	－
	アレルギー性鼻炎以外のアレルギー疾患の既往歴や合併症を有し、スギ花粉による鼻誘発テスト（花粉曝露）によってこれら疾患が著しく悪化することが懸念される	除外	－	－
	鼻腔内の鼻閉症状に影響を及ぼすポリープやポリープ様所見	除外	除外	除外
	アデノイド増殖症や形態異常（鼻中隔弯曲症、肥厚性鼻炎、後鼻孔閉鎖症）を合併しており、これらが鼻閉症状に影響を及ぼすと考えられる	除外	除外	除外
	鼻腔整復術（粘膜下下鼻甲介骨切除術、下鼻甲介粘膜切除術等）、鼻粘膜の縮小と変調を目的とした手術（電気凝固法、凍結手術、レーザー手術法等）、Vidian 神経切除術、後鼻神経切除術	除外	除外	除外
	重複抗原	－	除外（有効性評価に影響を及ぼすと考えられるスギ花粉以外の重複抗原を有する）	除外［本登録から 12 週までの期間が飛散期にある花粉（重複抗原）を有する］
	季節性アレルギー性鼻炎の症状に抗ヒスタミン薬が無効	除外	－	－
合併症、既往歴	上気道感染、急性中耳炎等の感染症	除外（同意取得前 4 週間以降）	除外（1 週間以内、有効性評価に影響を及ぼす可能性のある感染症に限定）	－
	気管支喘息	除外（気管支喘息の合併）	除外（5 年以内の気管支喘息の発作）	除外（5 年以内の気管支喘息の発作）
	てんかん等の痙攣性疾患の合併又は既往歴	－	除外	－
	肝疾患の合併又は既往歴、臨床的に問題となる肝機能障害	除外（肝疾患の合併又は既往歴）	除外（AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を超える肝機能障害を有する）	除外（重篤な肝疾患の合併又は既往歴）
	腎機能障害又はクレアチニンクリアランスが 50mL/min 未満	－	除外	－
	悪性腫瘍（無再発期間 5 年以上の場合は組入れ可）、臨床的に問題となる重篤な合併症（重篤の目安：CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版のグレード 4）	除外	除外	除外
	免疫不全疾患の合併又は免疫抑制剤の服用	除外	除外	除外
	アルコール依存症の合併又は既往歴	－	除外	除外
	薬物による過敏症の既往歴	除外	除外（エメダスチン、レボセチリジン又はピペラジン誘導体に対する過敏症に限定）	除外（エメダスチンに対する過敏症に限定）
	過去にスギ花粉によって皮膚が過敏性を示した	除外	－	－

表 2.7.3.3-2　有効性を評価するために実施した 3 試験における除外基準の概要（続き）

分類	除外基準	03 試験	04 試験	05 試験
皮膚関連	治験薬投与予定部位に評価を妨げる皮膚疾患（アトピー性皮膚炎、色素異常、外傷等）及び皮膚異常（皮疹、萎縮性皮膚、易損性皮膚、異常乾燥皮膚等）を有する	除外（アトピー性皮膚炎の合併又は既往）	除外	除外
	体毛により治験薬投与部位が確保できない、治験薬投与予定部位に入れ墨や母斑がある、又は頻繁に皮膚を日焼けしている	除外	除外	除外
	外用剤（市販薬を含む）や絆創膏等のテープに対して皮膚が過敏性を示すことがわかっている	除外	除外	除外
前治療	減感作療法又は非特異的免疫療法の実施	除外	除外（治療開始後 6 ヵ月以上が経過し、維持療法に達している場合は該当しない）	除外（治療開始後 6 ヵ月以上が経過し、維持療法に達している場合は該当しない）
	前治療において、抗ヒスタミン薬、ケミカルメディエーター遊離抑制薬、抗ロイコトリエン薬、抗トロンボキサン A_2 薬、Th2 サイトカイン阻害薬、ステロイド薬、点鼻用血管収縮薬、非特異的変調療法薬（ヒスタミン加人免疫グロブリン）、生物製剤（ワクシニアウィルス接種家兎炎症皮膚抽出）、漢方薬（葛根湯、柴朴湯、小青竜湯等）、グリチルリチン製剤を使用	除外（抗ヒスタミン薬、ステロイド薬のみ、4 週間以内に使用した場合）	除外（1 週間以内に使用した場合）	－
	前治療において、抗コリン薬、気管支拡張薬、血管拡張性降圧薬、中枢神経抑制剤を使用	除外（向精神薬のみ、4 週間以内に使用した場合）	除外（1 週間以内に使用した場合）	－
	前治療において、全身的又は局所的に薬剤を使用	除外（1 週間以内に使用した場合）	－	－
	前治療において、CYP1A2、CYP2E1、CYP3A4 阻害又は誘導作用を有する薬剤を使用	除外（4 週間以内に使用した場合）	－	－
その他	自動車の運転を主たる業務とする職業、又は機械の操作、高所作業等危険を伴う職業に従事	－	除外	除外
	妊娠中、授乳期又は治験期間中の妊娠の希望	除外	除外	除外
	16 週間以内に他の治験薬を使用	除外（他の治験に参加）	除外	除外
	他の医療機関で本治験に参加、又は HP-3060 を使用した経験がある	－	除外	除外
	24 週間以内に喫煙又はニコチン含有禁煙補助剤を使用	除外	－	－
	1 週間以内に薬物動態の評価に影響を及ぼすと考えられるグレープフルーツ、グレープフルーツジュース又はセント・ジョーンズワートを含有する食品等を摂取	除外	－	－
	12 週間以内（男性）又は 16 週間以内（女性）に 400mL 以上、もしくは 4 週間以内に 200mL 以上の採血又は失血	除外	－	－
	2 週間以内に成分献血（血漿成分及び血小板成分献血）を実施	除外	－	－
	B 型肝炎、C 型肝炎、梅毒、HIV 検査の結果が陽性	除外	－	－
	治験期間中の禁酒・禁煙を保てない	除外	－	－
	その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適格と判断	除外	除外	除外

－：不問

2.7.3.3.1.2　試験対象集団

有効性を評価するために実施した 3 試験における組み入れられた患者の内訳を表 2.7.3.3-3 に示した。

表 2.7.3.3-3　患者の内訳

試験名	03 試験				04 試験				05 試験	
投与群（用量）	プラセボ	HP-3060			プラセボ	HP-3060		レボセチリジン塩酸塩	HP-3060	
		4mg	8mg	12mg		4mg	8mg		4mg	8mg
同意取得例	455				1962				324	
同意取得後の仮登録未登録例	326				367				9	
仮登録例（観察期移行例）	129				1595				315	
観察期用治験薬未投与例	1				2				－	
観察期用治験薬投与例	128				1593				－	
観察期中止例	32				317				68	
本登録例（治療期移行例）	96				1276				247	
	24	24	24	24	384	384	382	126	124	123
治験薬 a)投与例	96				1275				247	
	24	24	24	24	384	384	381	126	124	123
治療期中止例	4				16				32	
	1	3	0	0	7	5	4 b)	1	16	16
治療期完了例	92				1259				215 c)	
	23	21	24	24	377	379	378	125	108 c)	107 c)

例数

－：該当なし

a：03 試験及び 04 試験では治療期用治験薬

b：治療期用治験薬投与前に中止した患者（治療期用治験薬未投与例）1 例を含む

c：治療期終了例（12 週以降 52 週未満）及び治療期完了例（52 週）の合計

総括報告書図 10.1-1（5.3.5.1-1）、表 10.1-1（5.3.5.1-2）及び表 10.1-1（5.3.5.2-1）より作成

各試験の治療期（本登録例）における中止理由の内訳を表 2.7.3.3-4 に示した。

03 試験では、プラセボ群と比較して中止例の割合が HP-3060 4mg 群で高かったものの、HP-3060 8mg 群及び 12mg 群で中止例はなく、投与量の増加に伴い中止例の割合が上昇する傾向はみられなかった。04 試験では、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともにプラセボ群と比較して明らかな違いはみられなかった。05 試験では、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群間で中止例の割合は同程度であった。

表 2.7.3.3-4　治療期における中止理由の内訳（本登録症例）

試験名	03 試験				04 試験				05 試験	
投与群（用量）	プラセボ	HP-3060			プラセボ	HP-3060		レボセチリジン塩酸塩	HP-3060	
		4mg	8mg	12mg		4mg	8mg		4mg	8mg
本登録例、n	24	24	24	24	384	384	382	126	124	123
治療期中止例、n (%)	1 (4.2)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.8)	5 (1.3)	4 (1.0)	1 (0.8)	16 (12.9)	16 (13.0)
理由、n (%)										
被験者又は代諾者より治験中止の申し出があった	1 (4.2)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (1.0)	3 (0.8)	1 (0.8)	7 (5.6)	8 (6.5)
対象外疾患であることが判明した	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
選択基準に合致しない又は除外基準に抵触することが判明した	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治療期移行基準に合致しないことが判明した	－	－	－	－	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象が発現し、治験の継続を不適当と判断した	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 [a)] (0.8)	1 [a)] (0.3)	1 [a)] (0.3)	0 (0.0)	6 (4.8)	6 (4.9)
原疾患、合併症の経過から、治験の継続を不適当と判断した	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験実施計画書から逸脱し、治験の継続が困難になった	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (0.8)

－：中止理由として設定せず
a：プラセボ群の 3 例中 1 例、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群の各 1 例は、観察期に発現した有害事象により治療期に中止
総括報告書表 10.1-2（5.3.5.1-1）、表 10.1-3（5.3.5.1-2）及び表 10.1-3（5.3.5.2-1）より作成

2.7.3.3.1.3　人口統計学的及びベースライン特性

有効性を評価するために実施した臨床試験における有効性解析対象集団の主な人口統計学的特性及び有効性評価項目のベースライン特性を表 2.7.3.3-5 及び表 2.7.3.3-6 に示した。

03 試験は反復投与時の薬物動態及び安全性を主目的とした試験であり、スギ花粉の飛散期ではないため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、入院拘束下で鼻誘発テスト（スギ花粉曝露）により有効性を検討したため、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。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、各投与群ともに男性の割合が多かった。また、平均年齢は各投与群ともに 30 歳前後であり、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、平均年齢は各投与群ともに約 40 歳であり、肝機能障害を有する患者や eGFR の値が 60mL/min/1.73m^2 未満の患者がみられた。

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。

表 2.7.3.3-5　03 試験における主な人口統計学的特性及びベースライン特性（PPS）（続く）

背景因子	カテゴリ	03 試験			
		プラセボ (n = 23)	HP-3060 4mg (n = 21)	HP-3060 8mg (n = 23)	HP-3060 12mg (n = 24)
性別、n (%)	男性	18 (78.3)	16 (76.2)	18 (78.3)	18 (75.0)
	女性	5 (21.7)	5 (23.8)	5 (21.7)	6 (25.0)
年齢 (歳)、n (%)	< 30	15 (65.2)	11 (52.4)	16 (69.6)	11 (45.8)
	30～< 40	3 (13.0)	8 (38.1)	4 (17.4)	9 (37.5)
	40～< 50	5 (21.7)	2 (9.5)	3 (13.0)	4 (16.7)
	50～< 60	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	60～	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
年齢、歳	平均値	30.0	29.4	28.9	30.6
	標準偏差	8.8	6.2	7.1	6.5
	最小値	21	20	20	21
	中央値	26.0	28.0	26.0	30.0
	最大値	45	43	46	45
体重 (kg)、n (%)	< 40	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	40～< 50	1 (4.3)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	50～< 60	8 (34.8)	6 (28.6)	9 (39.1)	10 (41.7)
	60～< 70	11 (47.8)	10 (47.6)	11 (47.8)	10 (41.7)
	70～< 80	3 (13.0)	3 (14.3)	3 (13.0)	3 (12.5)
	80～	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
体重、kg	平均値	61.41	61.40	62.55	63.16
	標準偏差	6.96	8.02	6.73	7.53
	最小値	49.0	45.8	52.0	50.2
	中央値	60.70	61.80	62.50	62.65
	最大値	77.2	74.5	73.1	82.2
罹病期間 (年) 、n (%)	< 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3～< 10	12 (52.2)	6 (28.6)	10 (43.5)	7 (29.2)
	10～	11 (47.8)	15 (71.4)	13 (56.5)	17 (70.8)
罹病期間、年	平均値	10.10	15.08	13.47	13.68
	標準偏差	5.60	6.02	7.79	6.46
	最小値	3.4	4.5	3.3	3.7
	中央値	7.67	15.67	14.42	13.63
	最大値	21.4	24.7	30.6	25.4
肝機能障害の有無、n (%)	なし	23 (100.0)	21 (100.0)	23 (100.0)	24 (100.0)
	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
eGFR ($mL/min/1.73m^2$)、n (%)	90～	19 (82.6)	16 (76.2)	17 (73.9)	16 (66.7)
	60～< 90	4 (17.4)	5 (23.8)	6 (26.1)	8 (33.3)
	30～< 60	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	15～< 30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻症状の合計スコア、n (%)	< 3.0	6 (26.1)	5 (23.8)	10 (43.5)	6 (25.0)
	3.0～< 6.0	13 (56.5)	16 (76.2)	12 (52.2)	14 (58.3)
	6.0～	4 (17.4)	0 (0.0)	1 (4.3)	4 (16.7)
鼻症状の合計スコア	平均値	4.14	3.58	3.36	4.38
	標準偏差	1.45	0.98	1.21	1.49
	最小値	2.2	2.1	2.0	2.3
	中央値	3.92	3.58	3.08	4.13
	最大値	7.3	5.4	6.0	7.3
くしゃみ発作スコア、n (%)	< 1.0	17 (73.9)	20 (95.2)	20 (87.0)	16 (66.7)
	1.0～< 2.0	5 (21.7)	1 (4.8)	3 (13.0)	7 (29.2)
	2.0～	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
くしゃみ発作スコア	平均値	0.74	0.35	0.46	0.77
	標準偏差	0.63	0.38	0.42	0.53
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
	中央値	0.58	0.25	0.33	0.67
	最大値	2.7	1.3	1.5	2.1

表 2.7.3.3-5　03 試験における主な人口統計学的特性及びベースライン特性（PPS）（続き）

背景因子	カテゴリ	03 試験			
		プラセボ (n = 23)	HP-3060 4mg (n = 21)	HP-3060 8mg (n = 23)	HP-3060 12mg (n = 24)
鼻汁スコア、n (%)	< 1.0	0 (0.0)	4 (19.0)	6 (26.1)	4 (16.7)
	1.0～< 2.0	16 (69.6)	12 (57.1)	12 (52.2)	8 (33.3)
	2.0～	7 (30.4)	5 (23.8)	5 (21.7)	12 (50.0)
鼻汁スコア	平均値	1.78	1.56	1.43	1.92
	標準偏差	0.51	0.55	0.63	0.73
	最小値	1.1	0.5	0.3	0.7
	中央値	1.67	1.67	1.33	2.04
	最大値	3.1	2.3	2.6	3.3
鼻閉スコア、n (%)	< 1.0	3 (13.0)	1 (4.8)	3 (13.0)	0 (0.0)
	1.0～< 2.0	14 (60.9)	14 (66.7)	15 (65.2)	17 (70.8)
	2.0～	6 (26.1)	6 (28.6)	5 (21.7)	7 (29.2)
鼻閉スコア	平均値	1.62	1.67	1.47	1.69
	標準偏差	0.60	0.60	0.58	0.63
	最小値	0.8	0.3	0.3	1.0
	中央値	1.50	1.58	1.58	1.50
	最大値	2.9	3.1	2.6	3.3
鼻そう痒スコア、n (%)	< 1.0	8 (34.8)	7 (33.3)	12 (52.2)	4 (16.7)
	1.0～< 2.0	13 (56.5)	11 (52.4)	7 (30.4)	16 (66.7)
	2.0～	2 (8.7)	3 (14.3)	4 (17.4)	4 (16.7)
鼻そう痒スコア	平均値	1.17	1.15	1.02	1.48
	標準偏差	0.64	0.77	0.82	0.85
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
	中央値	1.08	1.25	0.92	1.42
	最大値	2.7	2.8	2.3	3.5
くしゃみ発作回数 (回) 、n (%)	< 1.0	16 (69.6)	18 (85.7)	19 (82.6)	17 (70.8)
	1.0～< 2.0	5 (21.7)	3 (14.3)	4 (17.4)	3 (12.5)
	2.0～	2 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (16.7)
くしゃみ発作回数、回	平均値	0.81	0.36	0.51	1.05
	標準偏差	0.84	0.39	0.48	1.24
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
	中央値	0.58	0.17	0.33	0.63
	最大値	3.9	1.2	1.6	5.8
擤鼻回数 (回) 、n (%)	< 1.0	0 (0.0)	4 (19.0)	5 (21.7)	3 (12.5)
	1.0～< 2.0	11 (47.8)	7 (33.3)	5 (21.7)	3 (12.5)
	2.0～	12 (52.2)	10 (47.6)	13 (56.5)	18 (75.0)
擤鼻回数、回	平均値	2.30	1.96	1.89	2.65
	標準偏差	0.91	0.86	1.04	1.37
	最小値	1.1	0.4	0.2	0.7
	中央値	2.25	1.92	2.17	2.38
	最大値	4.0	3.4	4.9	5.8
鼻汁量 (g) 、n (%)	< 1.0	10 (43.5)	15 (71.4)	11 (47.8)	12 (50.0)
	1.0～< 2.0	7 (30.4)	6 (28.6)	8 (34.8)	5 (20.8)
	2.0～	6 (26.1)	0 (0.0)	4 (17.4)	7 (29.2)
鼻汁量、g	平均値	1.30	0.72	1.33	1.56
	標準偏差	0.81	0.49	1.34	1.64
	最小値	0.2	0.1	0.0	0.0
	中央値	1.01	0.68	1.18	1.25
	最大値	3.0	1.8	5.9	7.6

総括報告書表 11.2-1（5.3.5.1-1）より作成

表 2.7.3.3-6　04 試験及び 05 試験における主な人口統計学的特性及び
ベースライン特性（FAS）（続く）

背景因子	カテゴリ	04 試験				05 試験	
		プラセボ (n = 383)	HP-3060 4mg (n = 384)	HP-3060 8mg (n = 380)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126)	HP-3060 4mg (n = 124)	HP-3060 8mg (n = 123)
性別、n (%)	男性	148 (38.6)	145 (37.8)	160 (42.1)	43 (34.1)	60 (48.4)	55 (44.7)
	女性	235 (61.4)	239 (62.2)	220 (57.9)	83 (65.9)	64 (51.6)	68 (55.3)
年齢 (歳) 、n (%)	< 20	7 (1.8)	3 (0.8)	11 (2.9)	5 (4.0)	－	－
	20～< 30	62 (16.2)	77 (20.1)	59 (15.5)	24 (19.0)	－	－
	30～< 40	100 (26.1)	89 (23.2)	89 (23.4)	32 (25.4)	－	－
	40～< 50	125 (32.6)	127 (33.1)	125 (32.9)	43 (34.1)	－	－
	50～< 60	81 (21.1)	78 (20.3)	87 (22.9)	17 (13.5)	－	－
	60～	8 (2.1)	10 (2.6)	9 (2.4)	5 (4.0)	－	－
年齢、歳	平均値	40.5	40.4	40.7	39.2	39.1	38.8
	標準偏差	11.0	11.0	11.2	11.1	11.6	12.9
	最小値	16	17	16	16	17	16
	中央値	41.0	42.0	42.0	40.0	40.5	39.0
	最大値	63	65	65	64	68	75
体重 (kg) 、n (%)	< 50	80 (20.9)	77 (20.1)	70 (18.4)	28 (22.2)	27 (21.8)	27 (22.0)
	50～< 70	231 (60.3)	234 (60.9)	240 (63.2)	80 (63.5)	69 (55.6)	77 (62.6)
	70～	72 (18.8)	73 (19.0)	70 (18.4)	18 (14.3)	28 (22.6)	19 (15.4)
体重、kg	平均値	59.72	59.87	59.97	58.12	60.22	59.37
	標準偏差	11.22	11.32	11.32	11.61	12.18	12.64
	最小値	36.9	37.2	40.4	40.1	39.3	38.0
	中央値	58.20	57.65	57.95	56.80	57.80	57.30
	最大値	94.0	104.4	104.2	115.0	93.2	110.9
罹病期間 (年) 、n (%)	< 5	26 (6.8)	20 (5.2)	21 (5.5)	4 (3.2)	3 (2.4)	5 (4.1)
	5～< 10	48 (12.5)	55 (14.3)	57 (15.0)	23 (18.3)	12 (9.7)	19 (15.4)
	10～	309 (80.7)	309 (80.5)	302 (79.5)	99 (78.6)	109 (87.9)	99 (80.5)
罹病期間、年	平均値	18.55	18.62	18.66	18.43	22.3	21.7
	標準偏差	9.66	9.59	9.76	9.11	11.1	12.3
	最小値	2.0	2.8	2.9	1.8	3	2
	中央値	17.83	17.83	17.46	18.00	21.0	20.0
	最大値	51.0	47.8	48.0	41.0	48	55
血清特異的 IgE 抗体検査、n (%)[a)]	6	7 (1.8)	16 (4.2)	9 (2.4)	4 (3.2)	3 (2.4)	3 (2.4)
	5	25 (6.5)	41 (10.7)	32 (8.4)	8 (6.3)	9 (7.3)	7 (5.7)
	4	129 (33.7)	102 (26.6)	112 (29.5)	42 (33.3)	27 (21.8)	24 (19.5)
	3	222 (58.0)	225 (58.6)	227 (59.7)	72 (57.1)	58 (46.8)	59 (48.0)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	25 (20.2)	29 (23.6)
	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (0.8)
	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	実施なし	－	－	－	－	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚テスト[b)] 、n (%)	陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (0.8)
	陰性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	実施なし	383 (100.0)	384 (100.0)	380 (100.0)	126 (100.0)	122 (98.4)	122 (99.2)
地域、n (%)	東京・神奈川・埼玉	321 (83.8)	322 (83.9)	318 (83.7)	105 (83.3)	104 (83.9)	103 (83.7)
	大阪	62 (16.2)	62 (16.1)	62 (16.3)	21 (16.7)	20 (16.1)	20 (16.3)
肝機能障害、n (%)	グレード 0	341 (89.0)	344 (89.6)	350 (92.1)	112 (88.9)	107 (86.3)	109 (88.6)
	グレード 1	37 (9.7)	36 (9.4)	29 (7.6)	13 (10.3)	12 (9.7)	11 (8.9)
	グレード 2	5 (1.3)	4 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.8)	5 (4.0)	3 (2.4)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.3.3-6　04 試験及び 05 試験における主な人口統計学的特性及び
ベースライン特性（FAS）（続き）

背景因子	カテゴリ	04 試験				05 試験	
		プラセボ (n = 383)	HP-3060 4mg (n = 384)	HP-3060 8mg (n = 380)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126)	HP-3060 4mg (n = 124)	HP-3060 8mg (n = 123)
eGFR (mL/min/1.73m^2)、n (%)	90～	201 (52.5)	169 (44.0)	178 (46.8)	59 (46.8)	55 (44.4)	50 (40.7)
	60～< 90	174 (45.4)	211 (54.9)	199 (52.4)	64 (50.8)	68 (54.8)	70 (56.9)
	30～< 60	8 (2.1)	4 (1.0)	3 (0.8)	3 (2.4)	1 (0.8)	3 (2.4)
	< 30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉）の合計スコア [c]、n (%)	< 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3～< 6	153 (39.9)	154 (40.1)	151 (39.7)	50 (39.7)	55 (44.4)	49 (39.8)
	6～< 9	192 (50.1)	192 (50.0)	193 (50.8)	63 (50.0)	56 (45.2)	65 (52.8)
	9～	38 (9.9)	38 (9.9)	36 (9.5)	13 (10.3)	13 (10.5)	9 (7.3)
鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉）の合計スコア [c]	平均値	6.45	6.56	6.47	6.55	6.45	6.35
	標準偏差	1.63	1.65	1.61	1.65	1.81	1.58
	最小値	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	中央値	6.33	6.33	6.33	6.33	6.00	6.33
	最大値	11.0	11.0	11.0	11.0	11.3	10.7
鼻症状の個別スコア（くしゃみ発作）[c]、n (%)	< 1	5 (1.3)	1 (0.3)	3 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.6)	4 (3.3)
	1～< 2	109 (28.5)	109 (28.4)	98 (25.8)	31 (24.6)	50 (40.3)	51 (41.5)
	2～< 3	181 (47.3)	168 (43.8)	181 (47.6)	51 (40.5)	51 (41.1)	43 (35.0)
	3～	88 (23.0)	106 (27.6)	98 (25.8)	44 (34.9)	21 (16.9)	25 (20.3)
鼻症状の個別スコア（くしゃみ発作）[c]	平均値	2.22	2.29	2.29	2.40	2.05	2.00
	標準偏差	0.79	0.80	0.78	0.77	0.85	0.81
	最小値	0.0	0.3	0.7	1.0	0.3	0.3
	中央値	2.00	2.33	2.33	2.33	2.00	2.00
	最大値	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
鼻症状の個別スコア（鼻汁）[c]、n (%)	< 1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	1～< 2	35 (9.1)	36 (9.4)	35 (9.2)	10 (7.9)	21 (16.9)	14 (11.4)
	2～< 3	157 (41.0)	167 (43.5)	175 (46.1)	59 (46.8)	39 (31.5)	53 (43.1)
	3～	191 (49.9)	181 (47.1)	169 (44.5)	57 (45.2)	64 (51.6)	55 (44.7)
鼻症状の個別スコア（鼻汁）[c]	平均値	2.79	2.76	2.74	2.76	2.75	2.66
	標準偏差	0.77	0.75	0.75	0.77	0.87	0.81
	最小値	1.0	1.0	0.7	1.0	1.0	0.3
	中央値	2.67	2.67	2.67	2.67	3.00	2.67
	最大値	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
鼻症状の個別スコア（鼻閉）[c]、n (%)	< 1	39 (10.2)	32 (8.3)	52 (13.7)	17 (13.5)	8 (6.5)	5 (4.1)
	1～< 2	235 (61.4)	218 (56.8)	213 (56.1)	77 (61.1)	59 (47.6)	61 (49.6)
	2～< 3	97 (25.3)	116 (30.2)	93 (24.5)	26 (20.6)	50 (40.3)	50 (40.7)
	3～	12 (3.1)	18 (4.7)	22 (5.8)	6 (4.8)	7 (5.6)	7 (5.7)
鼻症状の個別スコア（鼻閉）[c]	平均値	1.44	1.52	1.44	1.38	1.65	1.69
	標準偏差	0.65	0.67	0.71	0.68	0.68	0.61
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
	中央値	1.33	1.33	1.33	1.33	1.67	1.67
	最大値	3.0	3.0	3.0	3.0	3.3	3.3

－：カテゴリを設定せず

a：04 試験ではスギ、05 試験ではダニ又はハウスダストのうち、高い方とした。なお、ダニはヤケヒョウヒダニ又はコナヒョウヒダニ、ハウスダストはハウスダスト 1 又はハウスダスト 2 とした。

b：04 試験ではスギ、05 試験ではダニ又はハウスダスト。「3＋、2＋、1＋」を陽性、「－」を陰性とした。

c：期間平均値（治療期開始日前日～3 日前）

総括報告書表 11.2-1（5.3.5.1-2）及び表 11.2-1（5.3.5.2-1）より作成

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　比較対照試験における有効性の主要評価項目の結果

(1) 03 試験における有効性の主要評価項目の結果［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］

主解析として PPS を対象に、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ついて、投与群及び鼻症状の合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析の結果を表 2.7.3.3-7 に示した。また、FAS の結果を付録　表 2.7.3.6-3 に示した。

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-0.77（-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 群では有意な差は認められなかった。

FAS では、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た（HP-3060 4mg 群：p = 0.0341、8mg 群：p = 0.0094 及び 12mg 群：p = 0.0472、共分散分析、多重性の調整なし）。

表 2.7.3.3-7　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の群間比較（PPS）

投与群	変化量			変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）		
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
プラセボ	-1.00	0.27	-1.54 ～ -0.47	-	-	-
HP-3060 4mg	-1.77	0.28	-2.33 ～ -1.21	-0.77	-1.55 ～ 0.01	0.0519
HP-3060 8mg	-1.93	0.27	-2.47 ～ -1.39	-0.93	-1.70 ～ -0.16	0.0185
HP-3060 12mg	-1.70	0.27	-2.23 ～ -1.17	-0.70	-1.44 ～ 0.05	0.0669

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、1 週のデータで欠測を補完した。
投与群及び鼻症状の合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析
総括報告書表 11.4-1（5.3.5.1-1）より作成

副次解析として治療期開始後 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関する用量反応関係を検討した結果を表 2.7.3.3-8 に示した。FAS の結果を付録　表 2.7.3.6-4 に示した。

投与群及び鼻症状の合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析のモデルを当てはめ、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）の用量反応関係が最も当てはまりが良かった（F = 6.57、p = 0.0121）。

FAS も同様に、対比（3 : -1 : -1 : -1）の用量反応関係が最も当てはまりが良かった（F = 7.90、p = 0.0061）。

表 2.7.3.3-8　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に関する用量反応関係の検討（PPS）

対比 a)	自由度	対比平方和	平均平方	F 統計量	p 値
(1 : 1 : 1 : -3)	1	0.278	0.278	0.17	0.6825
(3 : 3 : -1 : -5)	1	2.271	2.271	1.38	0.2436
(3 : 1 : -1 : -3)	1	5.882	5.882	3.57	0.0622
(5 : 1 : -3 : -3)	1	8.847	8.847	5.37	0.0229
(3 : -1 : -1 : -1)	1	10.817	10.817	6.57	0.0121

投与群及び鼻症状の合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析
a：対比係数の並びは左よりプラセボ群、HP-3060 4mg 群、8mg 群、12mg 群
総括報告書表 11.4-4（5.3.5.1-1）から引用

(2) 04 試験における有効性の主要評価項目の結果［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（レボセチリジン塩酸塩群を含めない）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期間平均値のベースラインからの変化量について、投与群、ベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析を行い、逐次型 Dunnett 検定により、プラセボ群を対照とした HP-3060 各投与群の優越性を検証した結果を表 2.7.3.3-9 に示した。

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 群で-0.77（-1.02～-0.51）及び 8mg 群で-1.05（-1.30～-0.80）であり、HP-3060 各投与群と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（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）、プラセボ群に対する HP-3060 各投与群の優越性が検証された。

表 2.7.3.3-9　治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻症状の合計スコアの
期間平均値のベースラインからの変化量の群間比較（レボセチリジン塩酸塩群を含めない）（FAS）

投与群	変化量			変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）			
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均	95%信頼区間	p 値	調整済 p 値 a)
プラセボ	-0.45	0.10	-0.65 ～ -0.25	-	-	-	-
HP-3060 4mg	-1.22	0.10	-1.42 ～ -1.01	-0.77	-1.02 ～ -0.51	< 0.0001	< 0.0001
HP-3060 8mg	-1.50	0.10	-1.70 ～ -1.30	-1.05	-1.30 ～ -0.80	< 0.0001	< 0.0001

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、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値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析
投与群からレボセチリジン塩酸塩を除外し解析を行った。
a：逐次型 Dunnett 検定による調整
総括報告書表 11.4-1（5.3.5.1-2）から引用

また、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、同様の解析を行った結果を表 2.7.3.3-10 に示した（ただし、副次解析では多重性の調整は行わなかった）。PPS（レボセチリジン塩酸塩群を含む）の結果を付録　表 2.7.3.6-5 に示した。

鼻症状の合計スコアの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）及びレボセチリジン塩酸塩群で-1.32（-1.65～-1.00）であった。

プラセボ群との最小二乗平均の差は、HP-3060 4mg 群で-0.76（-1.02～-0.51）及び 8mg 群で-1.05（-1.30～-0.80）であり、HP-3060 各投与群とも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)。また、PPS でも FAS と同様の結果であった。

表 2.7.3.3-10　治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻症状の合計スコアの期間平均値のベースラインからの変化量の群間比較（レボセチリジン塩酸塩群を含む）（FAS）

投与群	変化量			変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）		
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
プラセボ	-0.44	0.10	-0.64 ～ -0.24	-	-	-
HP-3060 4mg	-1.20	0.10	-1.40 ～ -1.00	-0.76	-1.02 ～ -0.51	< 0.0001
HP-3060 8mg	-1.49	0.10	-1.69 ～ -1.29	-1.05	-1.30 ～ -0.80	< 0.0001
レボセチリジン塩酸塩	-1.32	0.17	-1.65 ～ -1.00	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、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値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析
総括報告書表 11.4-2（5.3.5.1-2）から引用

2.7.3.3.2.2　非対照試験における有効性の主要評価項目の結果

(1) 05 試験における有効性の主要評価項目の結果［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、各評価時点における鼻症状の合計スコアの期間平均値のベースラインからの変化量の記述統計量及び推移図を表 2.7.3.3-11 及び図 2.7.3.3-1 に示した。同様に、PPS の結果を付録表 2.7.3.6-6 及び付録　図 2.7.3.6-1 に示した。

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 / 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 HP-3060 4mg 群は-1.56～-2.68、HP-3060 8mg 群は-1.21～-2.48 の範囲でスコアの低下が維持した。

PPS でも FAS と同様の結果であった。

表 2.7.3.3-11　各評価時点における鼻症状の合計スコアの
期間平均値のベースラインからの変化量の記述統計量（FAS）

評価時点	HP-3060 4mg			HP-3060 8mg		
	n	平均値	標準偏差	n	平均値	標準偏差
ベースライン [a)]	124	6.45	1.81	123	6.35	1.58
1 週	124	-1.44	1.39	123	-1.38	1.63
2 週	123	-1.56	1.46	122	-1.41	1.75
4 週	123	-1.67	1.48	120	-1.46	1.98
12 週	119	-2.11	1.75	119	-1.60	2.13
24 週	115	-1.75	2.00	111	-1.21	2.17
36 週	109	-2.36	1.93	106	-2.00	2.10
52 週	106	-2.65	1.89	106	-2.39	1.98
最終評価時	124	-2.59	1.93	123	-2.47	1.99

a：測定値
総括報告書表 11.4-1（5.3.5.2-1）より作成

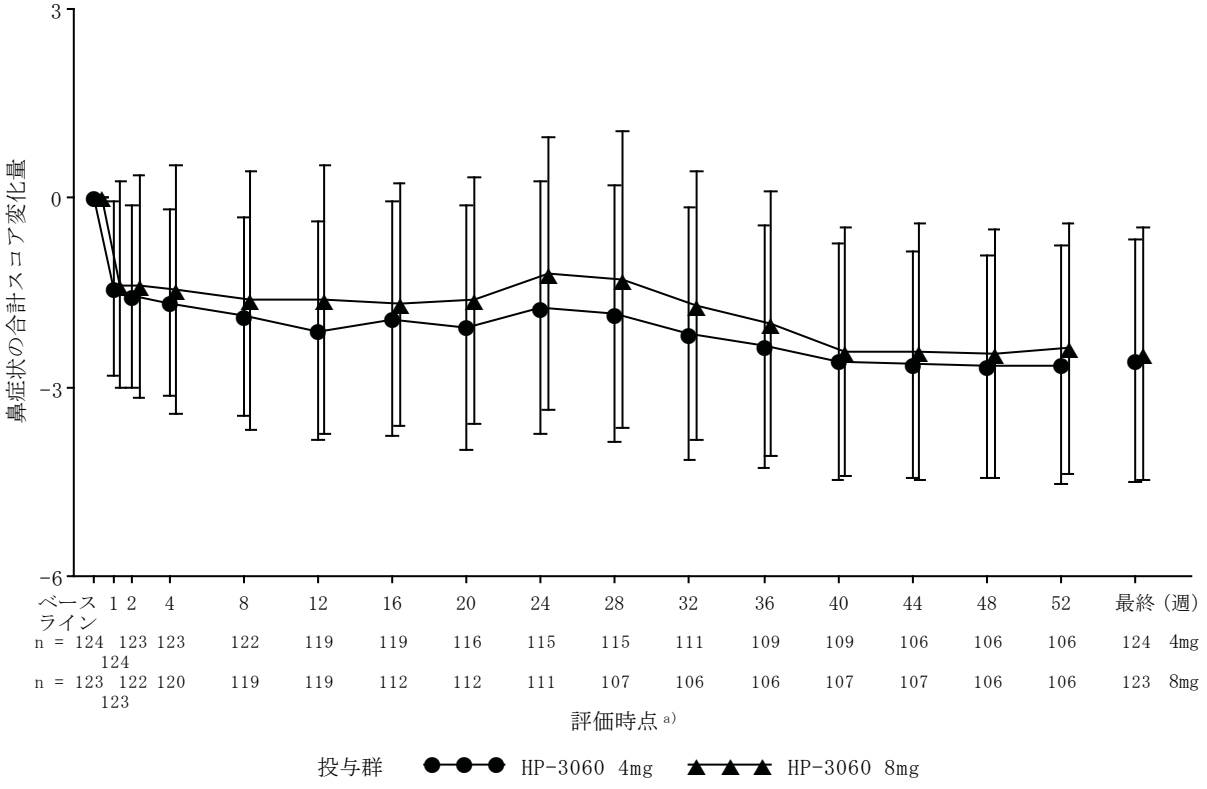


図 2.7.3.3-1　各評価時点における鼻症状の合計スコアの
期間平均値のベースラインからの変化量の推移図（FAS）

a：治療期開始後の週
平均値 ± 標準偏差
総括報告書図 11.4-1（5.3.5.2-1）から引用

2.7.3.3.2.3　比較対照試験における有効性の副次評価項目の結果

(1) 03 試験における主な副次評価項目の結果

1) くしゃみ発作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）におけるくしゃみ発作スコアのベースラインからの

変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.3.3-12 に示した。

くしゃみ発作スコアの変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差（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）。

表 2.7.3.3-12　治療期開始後 2 週（LOCF）におけるくしゃみ発作スコアの
ベースラインからの変化量の群間比較（PPS）

投与群	変化量			変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）		
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
プラセボ	-0.21	0.05	-0.30 ～ -0.11	-	-	-
HP-3060 4mg	-0.31	0.05	-0.41 ～ -0.21	-0.10	-0.25 ～ 0.04	0.1548
HP-3060 8mg	-0.36	0.05	-0.45 ～ -0.26	-0.15	-0.29 ～ -0.01	0.0351
HP-3060 12mg	-0.29	0.05	-0.39 ～ -0.20	-0.09	-0.22 ～ 0.05	0.2006

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、1 週のデータで欠測を補完した。
投与群及びくしゃみ発作スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析
総括報告書表 11.4-6（5.3.5.1-1）より作成

2) 鼻汁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）における鼻汁スコアのベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.3.3-13 に示した。

鼻汁スコアの変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差（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）。

表 2.7.3.3-13　治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻汁スコアの
ベースラインからの変化量の群間比較（PPS）

投与群	変化量			変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）		
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
プラセボ	-0.45	0.13	-0.70 ～ -0.20	-	-	-
HP-3060 4mg	-0.88	0.13	-1.14 ～ -0.62	-0.43	-0.80 ～ -0.07	0.0194
HP-3060 8mg	-0.90	0.13	-1.15 ～ -0.64	-0.45	-0.81 ～ -0.09	0.0147
HP-3060 12mg	-0.79	0.12	-1.04 ～ -0.55	-0.35	-0.69 ～ 0.00	0.0516

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、1 週のデータで欠測を補完した。
投与群及び鼻汁スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析
総括報告書表 11.4-8（5.3.5.1-1）より作成

3) 鼻閉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）における鼻閉スコアのベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.3.3-14 に示した。

鼻閉スコアの変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差（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。

表 2.7.3.3-14　治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻閉スコアの
ベースラインからの変化量の群間比較（PPS）

投与群	変化量			変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）		
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
プラセボ	-0.34	0.13	-0.59 ～ -0.09	-	-	-
HP-3060 4mg	-0.60	0.13	-0.87 ～ -0.34	-0.27	-0.63 ～ 0.10	0.1498
HP-3060 8mg	-0.66	0.13	-0.91 ～ -0.40	-0.32	-0.68 ～ 0.04	0.0791
HP-3060 12mg	-0.62	0.12	-0.86 ～ -0.37	-0.28	-0.63 ～ 0.07	0.1196

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、1 週のデータで欠測を補完した。
投与群及び鼻閉スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析
総括報告書表 11.4-10（5.3.5.1-1）より作成

4) 鼻そう痒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）における鼻そう痒スコアのベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.3.3-15 に示した。

鼻そう痒スコアの変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差（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。

表 2.7.3.3-15　治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻そう痒スコアの
ベースラインからの変化量の群間比較（PPS）

投与群	変化量			変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）		
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
プラセボ	-0.26	0.13	-0.51 ～ -0.01	-	-	-
HP-3060 4mg	-0.44	0.13	-0.70 ～ -0.17	-0.18	-0.54 ～ 0.19	0.3411
HP-3060 8mg	-0.54	0.13	-0.80 ～ -0.29	-0.28	-0.64 ～ 0.08	0.1248
HP-3060 12mg	-0.27	0.13	-0.53 ～ -0.02	-0.01	-0.37 ～ 0.34	0.9427

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、1 週のデータで欠測を補完した。
投与群及びくしゃみ発作回数のベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析
総括報告書表 11.4-12（5.3.5.1-1）より作成

5) くしゃみ発作回数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）におけるくしゃみ発作回数のベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.3.3-16 に示した。

くしゃみ発作回数の変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差（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。

表 2.7.3.3-16　治療期開始後 2 週（LOCF）におけるくしゃみ発作回数の
ベースラインからの変化量の群間比較（PPS）

投与群	変化量			変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）		
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
プラセボ	-0.35	0.06	-0.47 ～ -0.23	-	-	-
HP-3060 4mg	-0.34	0.06	-0.47 ～ -0.22	0.01	-0.16 ～ 0.18	0.9318
HP-3060 8mg	-0.39	0.06	-0.51 ～ -0.28	-0.04	-0.21 ～ 0.12	0.6118
HP-3060 12mg	-0.42	0.06	-0.53 ～ -0.30	-0.07	-0.23 ～ 0.10	0.4153

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、1 週のデータで欠測を補完した。
投与群及びくしゃみ発作回数のベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析
総括報告書表 11.4-18（5.3.5.1-1）より作成

6) 擤鼻回数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）における擤鼻回数のベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.3.3-17 に示した。

擤鼻回数の変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差（95%信頼区間）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）。

表 2.7.3.3-17　治療期開始後 2 週（LOCF）における擤鼻回数の
ベースラインからの変化量の群間比較（PPS）

投与群	変化量			変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）		
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
プラセボ	-0.61	0.17	-0.95 ～ -0.27	-	-	-
HP-3060 4mg	-1.31	0.18	-1.66 ～ -0.95	-0.70	-1.19 ～ -0.21	0.0058
HP-3060 8mg	-1.19	0.17	-1.53 ～ -0.85	-0.58	-1.06 ～ -0.10	0.0189
HP-3060 12mg	-1.13	0.17	-1.47 ～ -0.79	-0.53	-1.00 ～ -0.05	0.0308

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、1 週のデータで欠測を補完した。
投与群及び擤鼻回数のベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析
総括報告書表 11.4-20（5.3.5.1-1）より作成

7) 鼻汁量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）における鼻汁量のベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.3.3-18 に示した。

鼻汁量の変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差（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）。

表 2.7.3.3-18　治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻汁量の
ベースラインからの変化量の群間比較（PPS）

投与群	変化量			変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）		
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
プラセボ	-0.32	0.11	-0.55 ～ -0.10	-	-	-
HP-3060 4mg	-0.63	0.12	-0.87 ～ -0.38	-0.30	-0.64 ～ 0.03	0.0733
HP-3060 8mg	-0.75	0.11	-0.98 ～ -0.53	-0.43	-0.75 ～ -0.11	0.0093
HP-3060 12mg	-0.68	0.11	-0.91 ～ -0.46	-0.36	-0.68 ～ -0.04	0.0269

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、1 週のデータで欠測を補完した。
投与群及び鼻汁量のベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析
総括報告書表 11.4-22（5.3.5.1-1）より作成

(2) 04 試験における副次評価項目の結果

1) くしゃみ発作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）におけるくしゃみ発作スコアの期間平均値のベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.3.3-19 に示した。

治療期開始後 2 週（LOCF）におけるくしゃみ発作スコアの変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差（95%信頼区間）は、HP-3060 4mg 群で-0.38（-0.48～-0.28）、8mg 群で-0.49（-0.59～-0.39）であり、HP-3060 各投与群とも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）。

表 2.7.3.3-19　治療期開始後 2 週（LOCF）におけるくしゃみ発作スコアの
期間平均値のベースラインからの変化量の群間比較（FAS）

投与群	変化量			変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）		
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
プラセボ	-0.21	0.04	-0.29 ～ -0.13	-	-	-
HP-3060 4mg	-0.59	0.04	-0.67 ～ -0.52	-0.38	-0.48 ～ -0.28	< 0.0001
HP-3060 8mg	-0.70	0.04	-0.78 ～ -0.62	-0.49	-0.59 ～ -0.39	< 0.0001
レボセチリジン塩酸塩	-0.58	0.06	-0.71 ～ -0.46	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、治療期開始後 1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、くしゃみ発作スコアのベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析
総括報告書表 11.4-5（5.3.5.1-2）から引用

2) 鼻汁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）における鼻汁スコアの期間平均値のベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.3.3-20 に示した。

治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻汁スコアの変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差（95%信頼区間）は、HP-3060 4mg 群で-0.27（-0.37～-0.16）、8mg 群で-0.40（-0.51～-0.30）であり、HP-3060 各投与群とも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）。

表 2.7.3.3-20　治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻汁スコアの
期間平均値のベースラインからの変化量の群間比較（FAS）

投与群	変化量			変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）		
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
プラセボ	-0.21	0.04	-0.29 ～ -0.12	-	-	-
HP-3060 4mg	-0.47	0.04	-0.56 ～ -0.39	-0.27	-0.37 ～ -0.16	< 0.0001
HP-3060 8mg	-0.61	0.04	-0.69 ～ -0.53	-0.40	-0.51 ～ -0.30	< 0.0001
レボセチリジン塩酸塩	-0.53	0.07	-0.67 ～ -0.40	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、治療期開始後 1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、鼻汁スコアのベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析
総括報告書表 11.4-7（5.3.5.1-2）から引用

3) 鼻閉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）における鼻閉スコアの期間平均値のベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.3.3-21 に示した。

治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻閉スコアの変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差（95%信頼区間）は、HP-3060 4mg 群で-0.12（-0.21～-0.03）、8mg 群で-0.15（-0.25～-0.06）であり、HP-3060 各投与群と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 $p = 0.0122$、$p = 0.0010$、共分散分析、多重性の調整なし）。

表 2.7.3.3-21　治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻閉スコアの
期間平均値のベースラインからの変化量の群間比較（FAS）

投与群	変化量			変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）		
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
プラセボ	-0.02	0.04	-0.09 ～ 0.05	-	-	-
HP-3060 4mg	-0.14	0.04	-0.21 ～ -0.06	-0.12	-0.21 ～ -0.03	0.0122
HP-3060 8mg	-0.17	0.04	-0.25 ～ -0.10	-0.15	-0.25 ～ -0.06	0.0010
レボセチリジン塩酸塩	-0.19	0.06	-0.31 ～ -0.08	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、治療期開始後 1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、鼻閉スコアのベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析
総括報告書表 11.4-9（5.3.5.1-2）から引用

4) 時間帯別のくしゃみ発作回数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）における時間帯別［朝：起床～12 時（正午）まで、昼（1）：12 時（正午）～15 時まで、昼（2）：15 時～18 時まで、夜：18 時～翌朝起床まで］のくしゃみ発作回数の期間平均値のベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.3.3-22 に示した。

HP-3060 各投与群ともに全時間帯［朝、昼（1）、昼（2）、夜］でプラセボ群と比較してくしゃみ発作回数の減少が認められた。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。

くしゃみ発作回数の変化量について、HP-3060 各投与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 各投与群ともに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。

表 2.7.3.3-22　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の期間平均値のベースラインからの変化量の群間比較（FAS）（続く）

時間帯：朝

投与群	変化量			変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）		
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
プラセボ	-0.09	0.10	-0.28 ～ 0.09	-	-	-
HP-3060 4mg	-0.95	0.10	-1.14 ～ -0.76	-0.86	-1.09 ～ -0.62	< 0.0001
HP-3060 8mg	-1.10	0.10	-1.29 ～ -0.91	-1.01	-1.25 ～ -0.77	< 0.0001
レボセチリジン塩酸塩	-0.83	0.16	-1.13 ～ -0.52	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、朝のくしゃみ発作回数のベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析

時間帯：昼（1）

投与群	変化量			変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）		
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
プラセボ	0.09	0.09	-0.09 ～ 0.28	-	-	-
HP-3060 4mg	-0.76	0.09	-0.94 ～ -0.57	-0.85	-1.08 ～ -0.62	< 0.0001
HP-3060 8mg	-0.88	0.09	-1.07 ～ -0.70	-0.98	-1.21 ～ -0.74	< 0.0001
レボセチリジン塩酸塩	-0.70	0.15	-1.00 ～ -0.40	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、昼（1）のくしゃみ発作回数のベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析

時間帯：昼（2）

投与群	変化量			変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）		
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
プラセボ	0.01	0.10	-0.19 ～ 0.21	-	-	-
HP-3060 4mg	-0.80	0.10	-1.00 ～ -0.60	-0.81	-1.07 ～ -0.56	< 0.0001
HP-3060 8mg	-1.00	0.10	-1.20 ～ -0.80	-1.01	-1.26 ～ -0.76	< 0.0001
レボセチリジン塩酸塩	-0.74	0.16	-1.06 ～ -0.42	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、昼（2）のくしゃみ発作回数のベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析

表 2.7.3.3-22　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の期間平均値のベースラインからの変化量の群間比較（FAS）（続き）

時間帯：夜

投与群	変化量			変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）		
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
プラセボ	-0.28	0.11	-0.49 ～ -0.07	-	-	-
HP-3060 4mg	-1.21	0.11	-1.42 ～ -1.00	-0.93	-1.20 ～ -0.67	< 0.0001
HP-3060 8mg	-1.36	0.11	-1.57 ～ -1.15	-1.08	-1.35 ～ -0.82	< 0.0001
レボセチリジン塩酸塩	-1.02	0.17	-1.36 ～ -0.68	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、夜のくしゃみ発作回数のベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析
総括報告書表 11.4-11（5.3.5.1-2）から引用

5) 時間帯別の擤鼻回数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）における時間帯別［朝：起床～12 時（正午）まで、昼（1）：12 時（正午）～15 時まで、昼（2）：15 時～18 時まで、夜：18 時～翌朝起床まで］の擤鼻回数の期間平均値のベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.3.3-23 に示した。

HP-3060 各投与群ともに全時間帯［朝、昼（1）、昼（2）、夜］でプラセボ群と比較して擤鼻回数の減少が認められた。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。

擤鼻回数の変化量について、HP-3060 各投与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 各投与群ともに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。

表 2.7.3.3-23　治療期開始後 2 週（LOCF）における時間帯別の擤鼻回数の期間平均値のベースラインからの変化量の群間比較（FAS）（続く）

時間帯：朝

投与群	変化量			変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）		
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
プラセボ	-0.05	0.14	-0.33 ～ 0.24	-	-	-
HP-3060 4mg	-1.03	0.14	-1.31 ～ -0.75	-0.98	-1.34 ～ -0.62	< 0.0001
HP-3060 8mg	-1.19	0.14	-1.47 ～ -0.91	-1.14	-1.50 ～ -0.78	< 0.0001
レボセチリジン塩酸塩	-0.86	0.23	-1.32 ～ -0.40	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、朝の擤鼻回数のベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析

表 2.7.3.3-23　治療期開始後 2 週（LOCF）における時間帯別の擤鼻回数の期間平均値のベースラインからの変化量の群間比較（FAS）（続き）

時間帯：昼（1）

投与群	変化量			変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）		
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
プラセボ	0.19	0.13	-0.06 ～ 0.44	-	-	-
HP-3060 4mg	-0.65	0.13	-0.90 ～ -0.40	-0.84	-1.15 ～ -0.52	< 0.0001
HP-3060 8mg	-0.93	0.13	-1.18 ～ -0.68	-1.12	-1.43 ～ -0.80	< 0.0001
レボセチリジン塩酸塩	-0.64	0.21	-1.04 ～ -0.24	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、昼（1）の擤鼻回数のベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析

時間帯：昼（2）

投与群	変化量			変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）		
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
プラセボ	0.06	0.14	-0.21 ～ 0.33	-	-	-
HP-3060 4mg	-0.88	0.14	-1.16 ～ -0.61	-0.94	-1.29 ～ -0.60	< 0.0001
HP-3060 8mg	-1.12	0.14	-1.40 ～ -0.85	-1.19	-1.53 ～ -0.84	< 0.0001
レボセチリジン塩酸塩	-0.80	0.23	-1.24 ～ -0.35	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、昼（2）の擤鼻回数のベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析

時間帯：夜

投与群	変化量			変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）		
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
プラセボ	-0.19	0.17	-0.52 ～ 0.13	-	-	-
HP-3060 4mg	-1.22	0.17	-1.54 ～ -0.89	-1.02	-1.44 ～ -0.61	< 0.0001
HP-3060 8mg	-1.56	0.17	-1.89 ～ -1.23	-1.37	-1.78 ～ -0.96	< 0.0001
レボセチリジン塩酸塩	-0.99	0.27	-1.52 ～ -0.46	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、夜の擤鼻回数のベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析
総括報告書表 11.4-13（5.3.5.1-2）から引用

6) 時間帯別の鼻閉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）における時間帯別［朝：起床～12 時（正午）まで、昼：12 時（正午）～18 時まで、夜：18 時～翌朝起床まで］の鼻閉スコアの期間平均値のベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.3.3-24 に示した。

HP-3060 各投与群ともに全時間帯（朝、昼、夜）でプラセボ群と比較して鼻閉スコアの低下が認められた。

表 2.7.3.3-24　治療期開始後 2 週（LOCF）における時間帯別の鼻閉スコアの期間平均値のベースラインからの変化量の群間比較（FAS）

時間帯：朝

投与群	変化量			変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）		
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
プラセボ	0.00	0.04	-0.07 ～ 0.07	-	-	-
HP-3060 4mg	-0.13	0.04	-0.20 ～ -0.05	-0.13	-0.22 ～ -0.04	0.0063
HP-3060 8mg	-0.15	0.04	-0.22 ～ -0.07	-0.15	-0.24 ～ -0.06	0.0017
レボセチリジン塩酸塩	-0.19	0.06	-0.31 ～ -0.08	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、朝の鼻閉スコアのベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析

時間帯：昼

投与群	変化量			変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）		
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
プラセボ	-0.02	0.04	-0.09 ～ 0.06	-	-	-
HP-3060 4mg	-0.14	0.04	-0.21 ～ -0.06	-0.12	-0.21 ～ -0.03	0.0125
HP-3060 8mg	-0.17	0.04	-0.24 ～ -0.09	-0.15	-0.24 ～ -0.06	0.0016
レボセチリジン塩酸塩	-0.22	0.06	-0.34 ～ -0.10	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、昼の鼻閉スコアのベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析

時間帯：夜

投与群	変化量			変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）		
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
プラセボ	-0.05	0.04	-0.12 ～ 0.03	-	-	-
HP-3060 4mg	-0.17	0.04	-0.24 ～ -0.09	-0.12	-0.22 ～ -0.03	0.0121
HP-3060 8mg	-0.22	0.04	-0.29 ～ -0.14	-0.17	-0.27 ～ -0.08	0.0004
レボセチリジン塩酸塩	-0.22	0.06	-0.34 ～ -0.10	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、夜の鼻閉スコアのベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析
総括報告書表 11.4-15（5.3.5.1-2）から引用

7) 下鼻甲介粘膜の腫脹スコアのベースラインからの変化量

FAS を対象に、治療期開始後 2 週（LOCF）における下鼻甲介粘膜の腫脹スコアのベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.3.3-25 に示した。

治療期開始後 2 週（LOCF）における下鼻甲介粘膜の腫脹スコアの変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差（95%信頼区間）は、HP-3060 4mg 群で-0.02（-0.13～0.09）、8mg 群で 0.03（-0.08～0.14）であり、HP-3060 各投与群でプラセボ群と比較してスコアの変化は認められなかった（それぞれ p = 0.7826、p = 0.5434、共分散分析、多重性の調整なし）。

表 2.7.3.3-25　治療期開始後 2 週（LOCF）における下鼻甲介粘膜の腫脹スコアの
ベースラインからの変化量の群間比較（FAS）

投与群	変化量			変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）		
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
プラセボ	-0.18	0.04	-0.27 ～ -0.10	-	-	-
HP-3060 4mg	-0.20	0.04	-0.29 ～ -0.11	-0.02	-0.13 ～ 0.09	0.7826
HP-3060 8mg	-0.15	0.04	-0.24 ～ -0.06	0.03	-0.08 ～ 0.14	0.5434
レボセチリジン塩酸塩	-0.12	0.07	-0.26 ～ 0.02	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、下鼻甲介粘膜の腫脹スコアのベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析
総括報告書表 11.4-17（5.3.5.1-2）から引用

8) 水様性分泌量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）における水様性分泌量スコアのベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.3.3-26 に示した。

治療期開始後 2 週（LOCF）における水様性分泌量スコアの変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差（95%信頼区間）は、HP-3060 4mg 群で 0.02（-0.08～0.12）、8mg 群で 0.01（-0.10～0.11）であり、HP-3060 各投与群でプラセボ群と比較してスコアの変化は認められなかった（それぞれ p = 0.7234、p = 0.9168、共分散分析、多重性の調整なし）。

表 2.7.3.3-26　治療期開始後 2 週（LOCF）における水様性分泌量スコアの
ベースラインからの変化量の群間比較（FAS）

投与群	変化量			変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）		
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
プラセボ	-0.23	0.04	-0.31 ～ -0.15	-	-	-
HP-3060 4mg	-0.21	0.04	-0.29 ～ -0.13	0.02	-0.08 ～ 0.12	0.7234
HP-3060 8mg	-0.22	0.04	-0.30 ～ -0.14	0.01	-0.10 ～ 0.11	0.9168
レボセチリジン塩酸塩	-0.16	0.07	-0.29 ～ -0.03	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、水様性分泌量スコアのベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析
総括報告書表 11.4-19（5.3.5.1-2）から引用

9) 日常生活の支障度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）における日常生活の支障度の期間平均値のベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.3.3-27 に示した。

治療期開始後 2 週（LOCF）における日常生活の支障度の変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差（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 各投与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）。

表 2.7.3.3-27　治療期開始後 2 週（LOCF）における日常生活の支障度の期間平均値のベースラインからの変化量の群間比較（FAS）

投与群	変化量			変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）		
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
プラセボ	-0.01	0.04	-0.08 ～ 0.06	-	-	-
HP-3060 4mg	-0.18	0.04	-0.25 ～ -0.10	-0.17	-0.26 ～ -0.08	0.0003
HP-3060 8mg	-0.26	0.04	-0.33 ～ -0.18	-0.25	-0.34 ～ -0.15	< 0.0001
レボセチリジン塩酸塩	-0.22	0.06	-0.33 ～ -0.10	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、日常生活の支障度のベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析
総括報告書表 11.4-21（5.3.5.1-2）から引用

10) 患者の印象

FAS を対象に、最終評価時における患者の印象のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.3.3-28 に示した。

最終評価時における HP-3060 各投与群の「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。

表 2.7.3.3-28　最終評価時における患者の印象のカテゴリ別頻度集計（FAS）

投与群	n	患者の印象、n (%)							
		非常に良くなった	良くなった	少し良くなった	変わらない	少し悪くなった	悪くなった	非常に悪くなった	「良くなった」以上
プラセボ	383	9 (2.3)	72 (18.8)	135 (35.2)	145 (37.9)	10 (2.6)	9 (2.3)	3 (0.8)	81 (21.1)
HP-3060 4mg	384	30 (7.8)	106 (27.6)	146 (38.0)	91 (23.7)	7 (1.8)	4 (1.0)	0 (0.0)	136 (35.4)
HP-3060 8mg	380	40 (10.5)	116 (30.5)	138 (36.3)	79 (20.8)	4 (1.1)	3 (0.8)	0 (0.0)	156 (41.1)
レボセチリジン塩酸塩	126	10 (7.9)	48 (38.1)	37 (29.4)	26 (20.6)	2 (1.6)	2 (1.6)	1 (0.8)	58 (46.0)

総括報告書表 11.4-23（5.3.5.1-2）から引用

11) 患者調査

FAS を対象に、最終評価時における患者調査の質問 1 のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.3.3-29 に示した。

最終評価時に「質問 1　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 各投与群で「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。

表 2.7.3.3-29　最終評価時における患者調査のカテゴリ別頻度集計　質問 1（FAS）

投与群	n	患者調査　質問 1[a]、n (%)	
		ある	ない
プラセボ	383	115 (30.0)	268 (70.0)
HP-3060 4mg	384	106 (27.6)	278 (72.4)
HP-3060 8mg	380	100 (26.3)	280 (73.7)
レボセチリジン塩酸塩	126	44 (34.9)	82 (65.1)

a：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？

総括報告書表 11.4-24（5.3.5.1-2）から引用

また、FAS を対象に、最終評価時の質問 2 の回答についてヒストグラムを図 2.7.3.3-2 に示した。

最終評価時の患者調査において、質問 1 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「質問 2　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、HP-3060 各投与群では、「午後 5 時頃」～「午後 10 時頃」にかけて、切れたと感じた患者の割合が 6.0～18.0%と他の時間帯（0～5.7%）と比較してやや高かった。レボセチリジン塩酸塩群では「午後 4 時頃」～「午後 10 時頃」にかけて、切れたと感じた患者の割合が 4.5～13.6%と他の時間帯（0～6.8%）と比較してやや高かった。プラセボ群では「午後 6 時頃」～「午後 9 時頃」にかけて、切れたと感じた患者の割合が 7.8～18.3%と他の時間帯（0～6.1%）と比較してやや高かった。「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。

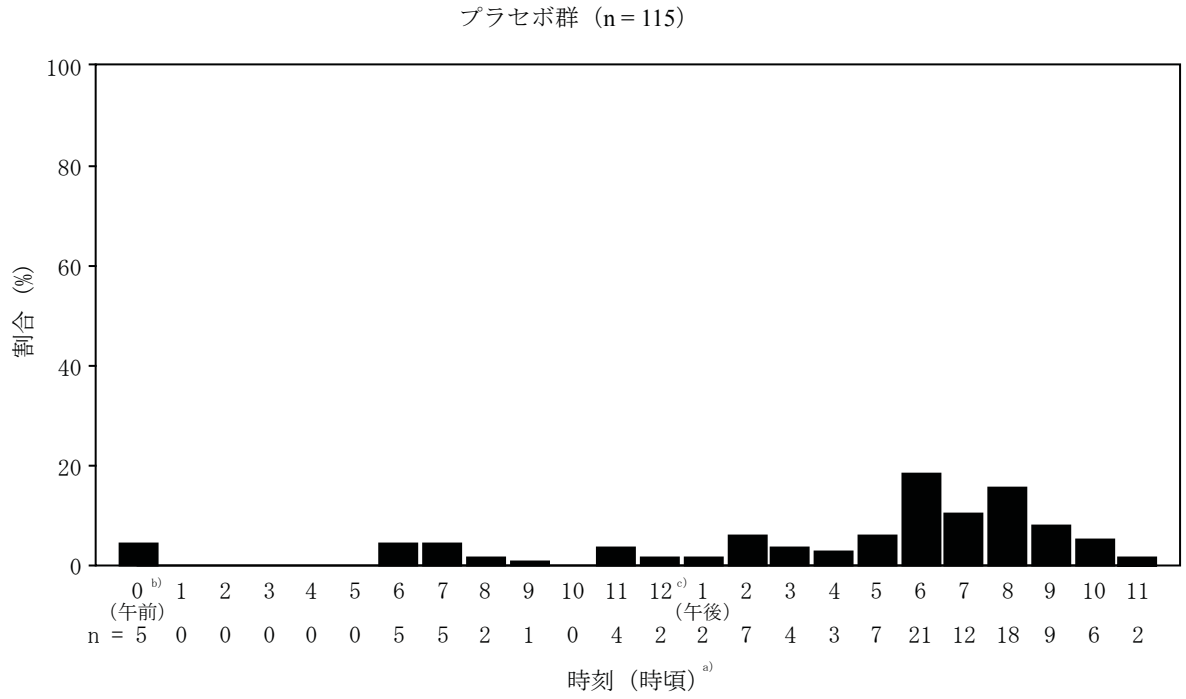
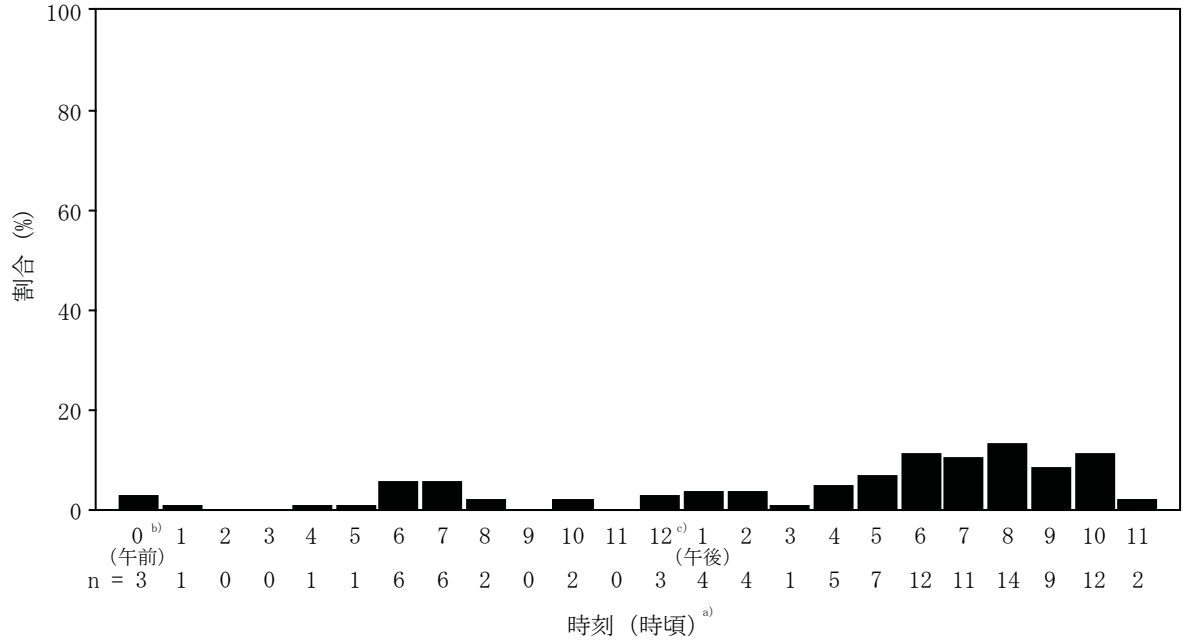


図 2.7.3.3-2　最終評価時における患者調査のカテゴリ別頻度集計
質問 2 ヒストグラム（FAS）（続く）

HP-3060 4mg 群（n = 106）



HP-3060 8mg 群（n = 100）

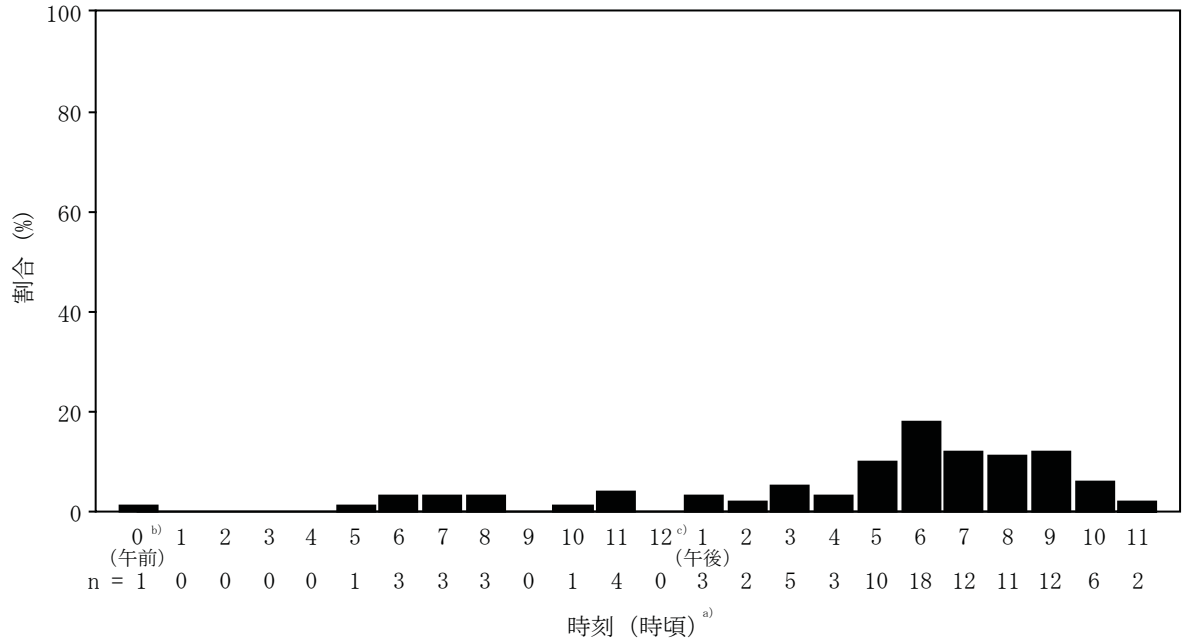


図 2.7.3.3-2　最終評価時における患者調査のカテゴリ別頻度集計
質問 2 ヒストグラム（FAS）（続く）

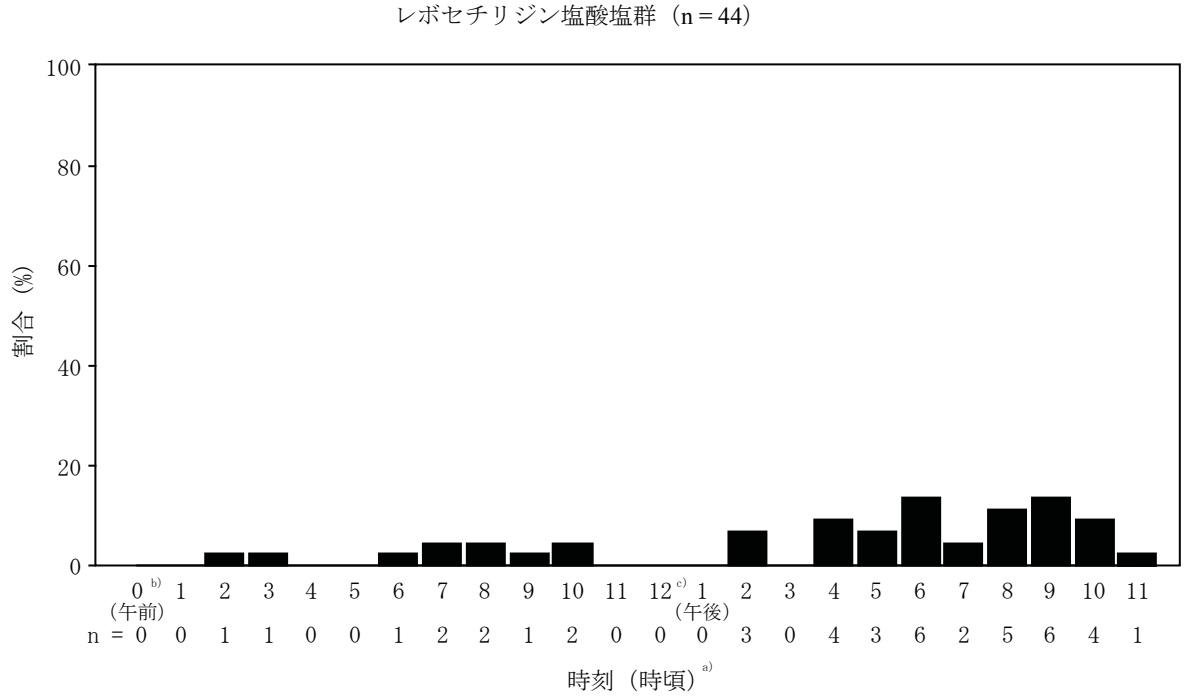


図 2.7.3.3-2　最終評価時における患者調査のカテゴリ別頻度集計

質問 2 ヒストグラム（FAS）（続き）

a：質問 1 で「効き目が切れた」と感じたことがある方の効き目が切れたと感じた時刻
b：午前 0 時頃又は午後 12 時頃
c：午前 12 時頃又は午後 0 時頃
総括報告書図 11.4-8（5.3.5.1-2）から引用

2.7.3.3.2.4　非対照試験における有効性の副次評価項目の結果

(1) 05 試験における副次評価項目の結果

1) 鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の個別スコア、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、日常生活の支障度のベースラインからの変化量

FAS を対象に、各評価時点における鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の個別スコア、日常生活の支障度の期間平均値のベースラインからの変化量（平均値及び標準偏差）を表 2.7.3.3-30 に示した。また、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（平均値及び標準偏差）を表 2.7.3.3-30 に示した。鼻症状の個別スコアの期間平均値のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）について、推移図を図 2.7.3.3-3 に示した。

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。

鼻局所所見のうち、下鼻甲介粘膜の腫脹の個別スコアは、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、水様性分泌量の個別スコアは、HP-3060 4mg 群では治療期開始後 4 週まで、HP-3060 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。

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。

表 2.7.3.3-30　各評価時点における鼻症状の個別スコア及び日常生活の支障度の期間平均値、鼻局所所見の個別スコアのベースラインからの変化量（FAS）（続く）

副次評価項目	評価時点	HP-3060 4mg			HP-3060 8mg		
		n	平均値	標準偏差	n	平均値	標準偏差
くしゃみ発作スコア	ベースライン [a)]	124	2.05	0.85	123	2.00	0.81
	1 週	124	-0.55	0.60	123	-0.49	0.66
	2 週	123	-0.61	0.64	122	-0.51	0.71
	4 週	123	-0.58	0.66	120	-0.56	0.78
	12 週	119	-0.74	0.77	119	-0.59	0.78
	24 週	115	-0.66	0.85	111	-0.41	0.80
	36 週	109	-0.74	0.75	106	-0.65	0.82
	52 週	106	-0.88	0.82	106	-0.71	0.78
	最終評価時	124	-0.86	0.80	123	-0.75	0.80
鼻汁スコア	ベースライン [a)]	124	2.75	0.87	123	2.66	0.81
	1 週	124	-0.61	0.64	123	-0.59	0.72
	2 週	123	-0.62	0.65	122	-0.57	0.73
	4 週	123	-0.69	0.66	120	-0.59	0.87
	12 週	119	-0.89	0.76	119	-0.64	0.88
	24 週	115	-0.71	0.93	111	-0.47	0.91
	36 週	109	-1.00	0.91	106	-0.78	0.92
	52 週	106	-1.08	0.87	106	-0.94	0.86
	最終評価時	124	-1.06	0.89	123	-0.98	0.85
鼻閉スコア	ベースライン [a)]	124	1.65	0.68	123	1.69	0.61
	1 週	124	-0.28	0.54	123	-0.30	0.63
	2 週	123	-0.33	0.59	122	-0.33	0.66
	4 週	123	-0.39	0.58	120	-0.30	0.71
	12 週	119	-0.48	0.66	119	-0.38	0.85
	24 週	115	-0.39	0.70	111	-0.33	0.86
	36 週	109	-0.62	0.73	106	-0.57	0.84
	52 週	106	-0.69	0.68	106	-0.73	0.80
	最終評価時	124	-0.68	0.71	123	-0.75	0.79
下鼻甲介粘膜の腫脹スコア	ベースライン [a)]	124	1.5	0.8	123	1.5	0.8
	1 週	-	-	-	-	-	-
	2 週	123	-0.2	0.8	121	-0.2	0.8
	4 週	122	-0.3	0.9	120	-0.3	0.9
	12 週	118	-0.4	0.9	118	-0.2	0.8
	24 週	115	-0.4	1.0	111	-0.2	1.1
	36 週	109	-0.4	1.0	106	-0.3	1.0
	52 週	106	-0.4	0.9	104	-0.3	0.9
	最終評価時	123	-0.4	0.9	122	-0.3	0.9

表 2.7.3.3-30　各評価時点における鼻症状の個別スコア及び日常生活の支障度の期間平均値、鼻局所所見の個別スコアのベースラインからの変化量（FAS）（続き）

副次評価項目	評価時点	HP-3060 4mg			HP-3060 8mg		
		n	平均値	標準偏差	n	平均値	標準偏差
水様性分泌量スコア	ベースライン [a)]	124	1.0	0.7	123	1.0	0.8
	1 週	-	-	-	-	-	-
	2 週	123	-0.2	0.8	121	-0.3	0.7
	4 週	122	-0.4	0.8	120	-0.3	0.8
	12 週	118	-0.3	0.9	118	-0.3	0.7
	24 週	115	-0.3	1.0	111	-0.2	0.9
	36 週	109	-0.3	0.9	106	-0.3	0.8
	52 週	106	-0.5	0.9	104	-0.5	0.7
	最終評価時	123	-0.5	0.8	122	-0.5	0.8
日常生活の支障度	ベースライン [a)]	124	1.39	0.78	123	1.40	0.68
	1 週	124	-0.25	0.63	123	-0.27	0.65
	2 週	123	-0.30	0.55	122	-0.31	0.65
	4 週	123	-0.35	0.65	120	-0.23	0.67
	12 週	119	-0.35	0.67	119	-0.32	0.74
	24 週	115	-0.26	0.69	111	-0.23	0.74
	36 週	109	-0.46	0.71	106	-0.44	0.83
	52 週	106	-0.57	0.66	106	-0.57	0.79
	最終評価時	124	-0.52	0.75	123	-0.57	0.78

-：評価時点として設定せず
a：測定値
総括報告書表 11.4-2～表 11.4-7（5.3.5.2-1）より作成

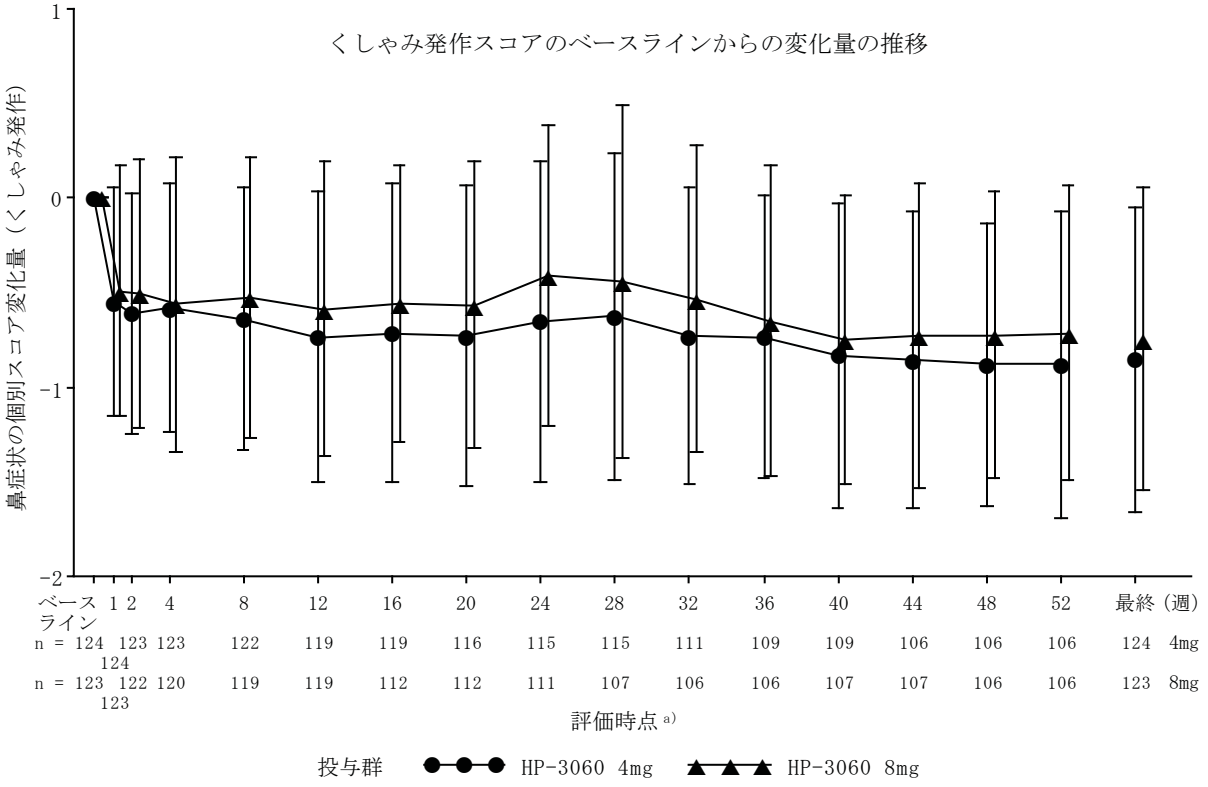
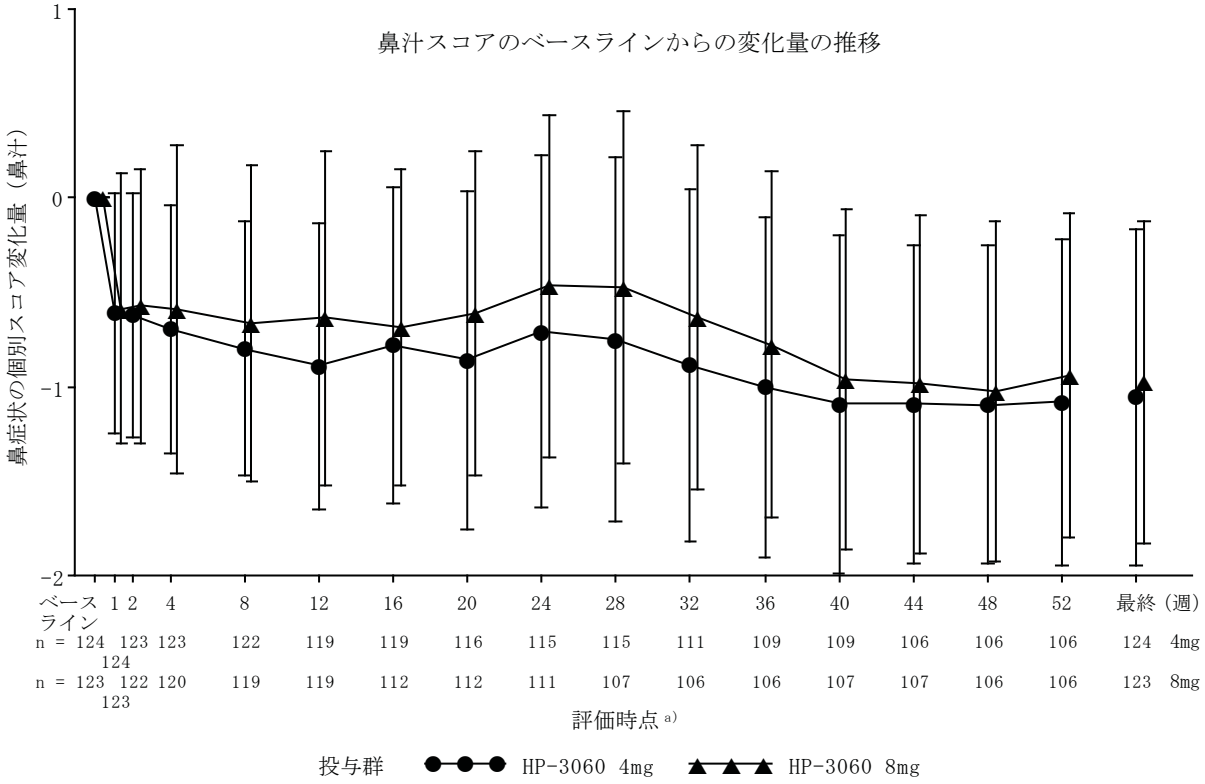


図 2.7.3.3-3　各評価時点における鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の個別スコアの期間平均値のベースラインからの変化量の推移図（FAS）（続く）



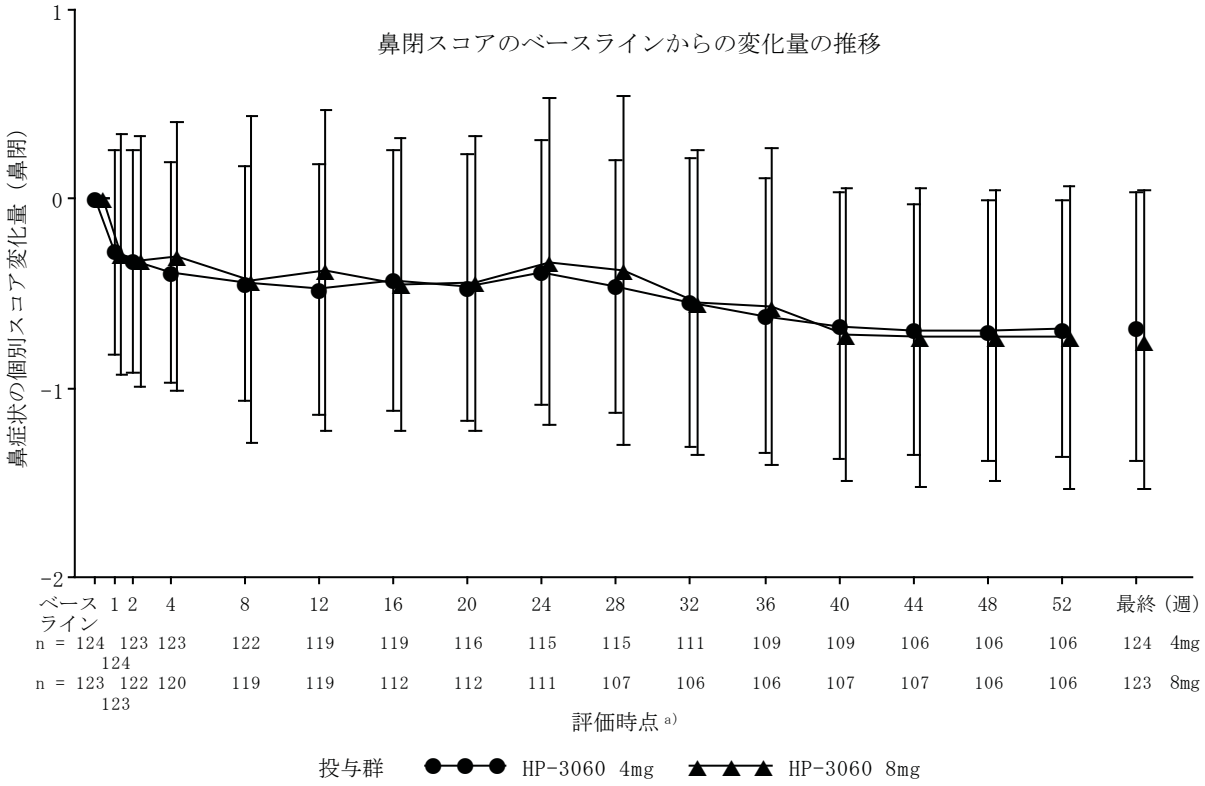


図 2.7.3.3-3　各評価時点における鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の個別スコアの期間平均値のベースラインからの変化量の推移図（FAS）（続き）

a：治療期開始後の週
平均値 ± 標準偏差
総括報告書図 11.4-2～図 11.4-4（5.3.5.2-1）から引用

2) QOL 調査（JRQLQ）

FAS を対象に、治療期開始後 52 週及び最終評価時における QOL 調査（JRQLQ）の合計スコア（質問項目 17 項目を全て合計したスコア）、領域別スコア（質問項目 17 項目を 6 つの領域に分け、算出したスコア）のベースラインからの変化量（平均値及び標準偏差）を表 2.7.3.3-31 に示した。

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。

表 2.7.3.3-31　各評価時点における QOL 調査（JRQLQ）の合計スコア及び領域別スコアのベースラインからの変化量の記述統計量（FAS）

		評価時点	HP-3060 4mg			HP-3060 8mg		
			n	平均値	標準偏差	n	平均値	標準偏差
合計スコア		ベースライン [a)]	124	18.6	13.2	123	19.1	12.1
		52 週	106	-9.4	13.1	105	-11.2	14.4
		最終評価時	123	-8.9	13.1	122	-10.5	15.1
領域別スコア	日常生活	ベースライン [a)]	124	6.5	4.2	123	6.4	4.0
		52 週	106	-3.3	4.4	105	-3.6	4.8
		最終評価時	123	-3.0	4.4	122	-3.4	5.1
	戸外行動	ベースライン [a)]	124	1.6	1.8	123	1.5	1.7
		52 週	106	-0.9	1.9	105	-0.9	2.0
		最終評価時	123	-0.8	1.9	122	-0.8	2.1
	社会生活	ベースライン [a)]	124	2.7	2.4	123	2.6	2.2
		52 週	106	-1.4	2.3	105	-1.7	2.6
		最終評価時	123	-1.4	2.5	122	-1.5	2.8
	睡眠	ベースライン [a)]	124	1.3	1.1	123	1.4	1.0
		52 週	106	-0.7	1.1	105	-0.9	1.2
		最終評価時	123	-0.7	1.1	122	-0.8	1.2
	身体	ベースライン [a)]	124	2.6	2.1	123	2.8	2.0
		52 週	106	-1.2	2.1	105	-1.4	2.4
		最終評価時	123	-1.2	2.1	122	-1.4	2.4
	精神生活	ベースライン [a)]	124	3.9	3.8	123	4.3	3.5
		52 週	106	-1.9	3.6	105	-2.7	3.7
		最終評価時	123	-1.8	3.6	122	-2.6	3.8

a：測定値
総括報告書表 11.4-9 及び表 11.4-10（5.3.5.2-1）より作成

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

(1) 比較対照試験（04 試験）

FAS を対象とし、背景因子別に主要評価項目とした治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻症状の合計スコアの期間平均値のベースラインからの変化量（最小二乗平均）を算出した。結果を付録　表 2.7.3.6-7 に示した。

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 各投与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) 非対照試験（05 試験）

FAS を対象とし、背景因子別に各評価時点における鼻症状の合計スコアの期間平均値のベースラインからの変化量（平均値）を算出した。結果を付録　表 2.7.3.6-8 に示した。

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について、「性別」では 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。

一方、「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。

2.7.3.4　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

健康成人男性 12 例を対象に 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（2.7.2.2.2.1 参照)。そのため、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させることができると考えた。入浴等の生活習慣及び 1 日の生活サイクルも考慮し、以降の臨床試験では投与間隔を 24 時間として検討することとした。

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に HP-3060 4 及び 8mg に加え、反復投与時の血漿中エメダスチン濃度が 01 試験で安全性が確認されている HP-3060 24mg 単回投与時の C_{max} を超えないと考えられた HP-3060 12mg を最大用量として 2 週間（14 日間）反復投与（03 試験）した結果（プラセボ群、HP-3060 4mg 群、8mg 群及び 12mg 群の 4 群各 24 例で実施)、24 時間安定した血漿中エメダスチン濃度が得られた。さらに、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、反復投与においても安定した血漿中濃度を示すことが確認された（2.7.2.2.2.2 参照)。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（2.7.2.3.2.2 参照)。

(2) HP-3060 4、8 及び 12mg 1 日 1 回 14 日間（2 週間）反復投与での有効性、安全性

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした 03 試験の結果、有効性の主要評価項目［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）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（$p = 0.0185$、共分散分析、多重性の調整なし）。HP-3060 4mg 群及び 12mg 群では有意差は認められなかった（2.7.3.3.2.1 参照）。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、8mg 群との間で大きな違いはなかったことから（2.7.6.3.4.1 参照）、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、03 試験の結果から HP-3060 4、8 及び 12mg の 1 日 1 回 14 日間（2 週間）反復投与において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（2.7.6.3.6 参照）。

(3) 投与部位の検討

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（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-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は、胸部、上腕部、背部又は腹部投与時と比較して低かった（2.7.2.2.2.1 参照）。また、安全性では発現した有害事象はいずれも軽度であり、無治療で消失した（2.7.6.2.5 参照）。よって、HP-3060 8mg を胸部、上腕部、背部、腰部又は腹部に 24 時間単回投与した際の安全性に大きな問題はないと考えられた。本試験の結果から、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) HP-3060 4 及び 8mg 1 日 1 回 2 週間投与での有効性の検証

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 及び 8mg 1 日 1 回投与における有効性を検証した。本試験ではプラセボ群、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群を設定し、投与期間を 2 週間とした。投与部位は 02 試験をもとに設定した胸部、上腕部、背部又は腹部の 4 部位とした。なお、本試験では HP-3060 の臨床的位置付けを検討するため、レボセチリジン塩酸塩群（レボセチリジン塩酸塩 5mg 錠 1 日 1 回投与）を設定し、有効性及び安全性について類薬との比較検討を行った。

FAS（レボセチリジン塩酸塩群を含めない）を対象に、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）の合計スコアの変化量について、投与群、ベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析を行った結果、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 群で-0.77（-1.02～-0.51）、8mg 群で-1.05（-1.30～-0.80）であり、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（いずれも調整済み $p < 0.0001$、逐次型 Dunnett 検定）、プラセボ群に対する 4mg 群及び 8mg 群の優越性が検証された。また、レボセチリジン塩酸塩群を含めた解析では、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群の HP-3060 各投与群の合計スコアの変化量は、レボセチリジン塩酸塩群と同程度であった（2.7.3.3.2.1 参照）。

有効性の副次評価項目に関して、鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の個別スコア、日常生活の支障度においても 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（2.7.3.3.2.3 参照）。

安全性では 04 試験の結果から、HP-3060 4 及び 8mg の 2 週間投与において、安全性に大きな問題はないと考えられた（2.7.6.4.5 参照）。なお、抗ヒスタミン薬に特徴的な有害事象のうち、傾眠の発現率はプラセボ群 0.5%、HP-3060 4mg 群 3.4%、8mg 群 4.7%及びレボセチリジン塩酸塩群 1.6%であった（2.7.4.2.1.5 参照）。

以上の結果から、HP-3060 の季節性アレルギー性鼻炎の鼻症状に対する有効性及び安全性が確認された。

(5) 長期投与時の安全性及び有効性

通年性アレルギー性鼻炎患者 247 例を対象とした 05 試験では、HP-3060 4 又は 8mg 1 日 1 回 12 週間以上（最長 52 週間）投与し、長期投与時の安全性及び有効性を検討した。

FAS を対象に、鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）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（1 週における変化量の平均値：HP-3060 4mg 群-1.44、8mg 群-1.38）、その後、52 週までスコアの低下が維持した（52 週における変化量：HP-3060 4mg 群-2.65、8mg 群-2.39、最終評価時の変化量の平均値：4mg 群-2.59、8mg 群-2.47）（2.7.3.3.2.2 参照）。HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともに鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）に対する HP-3060 の効果が認められた（2.7.3.5 参照）。また、鼻症状の自覚症状のみならず、日常生活の支障度や QOL 調査（JRQLQ）でも改善が示された（2.7.3.3.2.4 参照）。

安全性において大きな問題はみられなかった（2.7.6.5.6 参照）。なお、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 6.5%及び 8mg 群 10.6%であり、HP-3060 8mg 群でやや高かった（2.7.4.2.1.5 参照）。

以上の結果から、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) 長期投与時の血漿中薬物濃度

05 試験において、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に HP-3060 4 又は 8mg を 1 日 1 回投与した際の治療期開始後 12 週までの血漿中エメダスチン濃度を測定し、集計した。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 群でそれぞれ 1.12、1.19 及び 1.27ng/mL、HP-3060 8mg 群でそれぞれ 2.60、2.36 及び 2.42ng/mL であり、各投与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（2.7.2.2.2.2 参照）。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 HP-3060 4mg 投与時と同程度であった（2.7.6.5.5.2 参照）。

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であると判断した。

2.7.3.5　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期間平均値のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）について、推移図を図 2.7.3.3-1、図 2.7.3.3-3 及び図 2.7.3.5-1 に示した。

05 試験において、鼻症状の合計スコア、個別スコア及び日常生活の支障度とも、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。

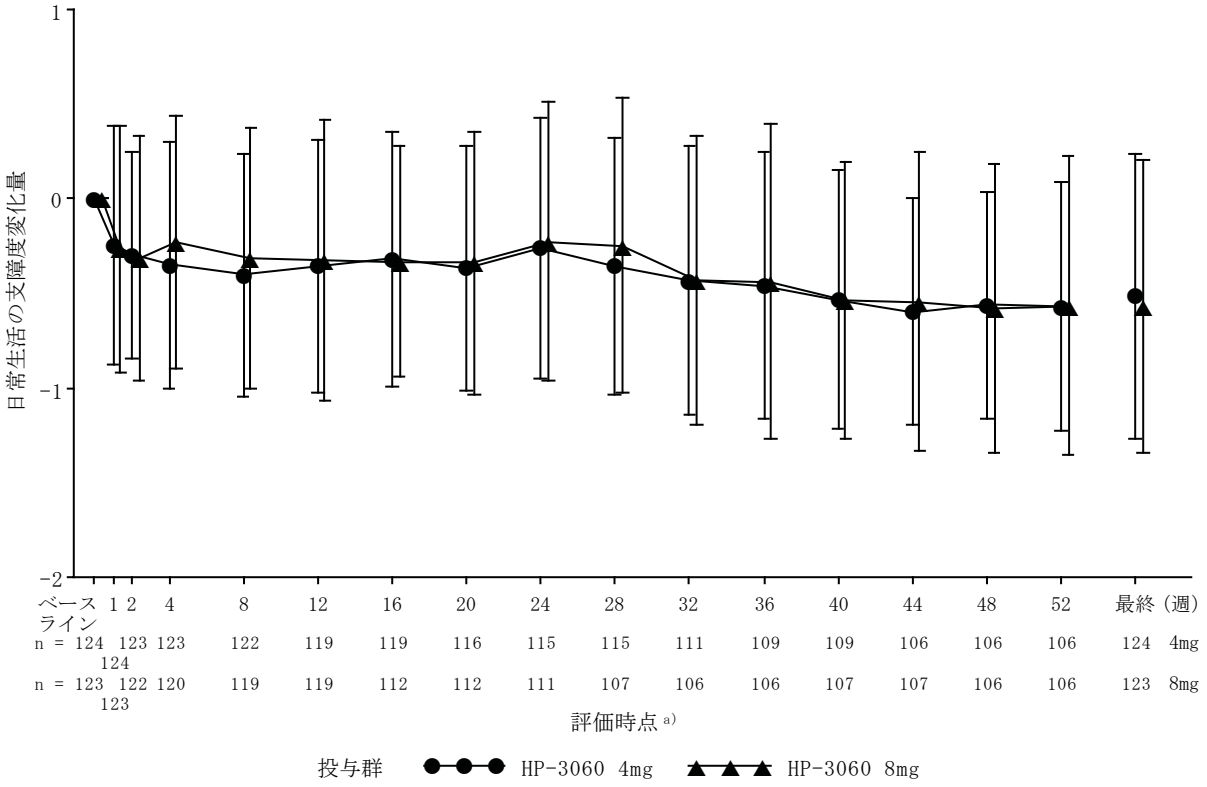


図 2.7.3.5-1　05 試験における各評価時点の日常生活の支障度の
期間平均値のベースラインからの変化量の推移図（FAS）

a：治療期開始後の週
平均値 ± 標準偏差
総括報告書図 11.4-7（5.3.5.2-1）から引用

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1　有効性試験の要約
表 2.7.3.6-2　有効性試験の結果の要約（主要解析対象集団）
表 2.7.3.6-3　03 試験における治療期開始後 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の群間比較（FAS）
表 2.7.3.6-4　03 試験における治療期開始後 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関する用量反応関係の検討（FAS）
表 2.7.3.6-5　04 試験における治療期開始後 2 週（LOCF）の鼻症状の合計スコアの期間平均値のベースラインからの変化量の群間比較（レボセチリジン塩酸塩群を含む）（PPS）
表 2.7.3.6-6　05 試験における各評価時点の鼻症状の合計スコアの期間平均値のベースラインからの変化量の記述統計量（PPS）
図 2.7.3.6-1　05 試験における各評価時点の鼻症状の合計スコアの期間平均値のベースラインからの変化量の推移図（PPS）
表 2.7.3.6-7　04 試験における背景因子別にみた治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻症状の合計スコアの期間平均値のベースラインからの変化量の推定値（FAS）
表 2.7.3.6-8　05 試験における背景因子別にみた各評価時点における鼻症状の合計スコアの期間平均値のベースラインからの変化量の記述統計量（FAS）

2.7.3.7 参考文献

1) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 第 5 章 治療. Ⅲ 治療法の選択. 鼻アレルギー診療ガイドライン－通年性鼻炎と花粉症－ 2013 年版（改訂第 7 版）. 東京: ライフ・サイエンス; 2013. p. 60-3.
2) 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.
3) Guidance for Industry. Allergic rhinitis: Clinical development programs for drug products. Draft guidance. FDA. April 2000.
4) 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－通年性鼻炎と花粉症－ 2013 年版（改訂第 7 版）. 東京: ライフ・サイエンス; 2013. p. 2.
5) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 第 4 章 検査・診断. Ⅲ 分類. 5. QOL による評価（患者満足度を含む）. 鼻アレルギー診療ガイドライン－通年性鼻炎と花粉症－ 2013 年版（改訂第 7 版）. 東京: ライフ・サイエンス; 2013. p. 27-9.
6) 神崎　晶, 橋口一弘, 若林健一郎, 藤岡正人, 末松潔親, 大久保公裕. OHIO Chamber におけるスギ・ヒノキ科花粉連続曝露に対するベポタスチンベシル酸塩 OD 錠の効果. 新薬と臨牀 2011; 60: 2216-29.
7) サノフィ株式会社: アレグラ錠 30mg, 同錠 60mg, 同 OD 錠 60mg 医薬品インタビューフォーム. 改訂第 20 版, 2014. p. 20.
8) シェリング・プラウ株式会社: クラリチン錠 10mg 申請資料概要. p. 526-60.

表 2.7.3.6-1　有効性試験の要約（続く）

試験名 治験実施計画書番号 資料番号	本登録（ランダム化）例数 / 解析対象例数（計画時）	治験期間	デザイン 対照の種類	目的	用法・用量 投与期間	本登録（ランダム化）例数 / 完了例数（解析時）	男性 / 女性（例数） 年齢の中央値 （最小値～最大値）[a)]	対象及び主な選択基準	主たるエンドポイント
03 試験 HP-3060-JP-03 5.3.5.1-1	96 / 設定なし	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	薬物動態、安全性及び有効性（用量反応性）	HP-3060 4mg（4mg 1 枚） HP-3060 8mg（8mg 1 枚） HP-3060 12mg（4mg 1 枚及び 8mg 1 枚） プラセボ 1 日 1 回投与（胸部） 2 週間	プラセボ群： 24 / 23 HP-3060 4mg 群： 24 / 21 HP-3060 8mg 群： 24 / 24 HP-3060 12mg 群： 24 / 24	プラセボ群： 18 / 5、26.0 歳（21～45 歳） HP-3060 4mg 群： 16 / 5、28.0 歳（20～43 歳） HP-3060 8mg 群： 18 / 5、26.0 歳（20～46 歳） HP-3060 12mg 群： 18 / 6、30.0 歳（21～45 歳）	対象：季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉の飛散期ではないため、症状を発現していない） 年齢：20 歳以上 65 歳未満 性別：男性 24 例以上、女性 12 例以上 罹病期間：2 年以上 アレルギー検査： 血清特異的 IgE 抗体検査（スギ）が陽性（スコア 2 以上） スギ花粉による鼻誘発テスト（花粉曝露）で鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉）の合計スコアが曝露前と比較して 2 点以上上昇	鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉）の合計スコアのベースラインからの変化量
04 試験 HP-3060-JP-04 5.3.5.1-2	1200 / 1000	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	有効性（プラセボに対する優越性）及び安全性	HP-3060 4mg（4mg 1 枚） HP-3060 8mg（8mg 1 枚） プラセボ レボセチリジン塩酸塩 5mg（5mg 1 錠） 1 日 1 回投与（HP-3060：胸部、上腕部、背部又は腹部、レボセチリジン塩酸塩：経口） 2 週間	プラセボ群： 384 / 377 HP-3060 4mg 群： 384 / 379 HP-3060 8mg 群： 382 / 378 レボセチリジン塩酸塩群： 126 / 125	プラセボ群： 148 / 235、41.0 歳（16～63 歳） HP-3060 4mg 群： 145 / 239、42.0 歳（17～65 歳） HP-3060 8mg 群： 160 / 220、42.0 歳（16～65 歳） レボセチリジン塩酸塩群： 43 / 83、40.0 歳（16～64 歳）	対象：季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症） 年齢：16 歳以上 65 歳未満 性別：不問 罹病期間：2 年以上 アレルギー検査： 皮膚テスト（スギ）又は血清特異的 IgE 抗体検査（CAP-RAST 法）（スギ）が陽性（スコア 3 以上、程度 1＋以上）	鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉）の合計スコアのベースラインからの変化量

表 2.7.3.6-1　有効性試験の要約（続き）

試験名 治験実施計画書番号 資料番号	本登録（ランダム化）例数 / 解析対象例数（計画時）	治験期間	デザイン 対照の種類	目的	用法・用量 投与期間	本登録（ランダム化）例数 / 完了例数（解析時）	男性 / 女性（例数） 年齢の中央値 （最小値～最大値）[a)]	対象及び主な選択基準	主たるエンドポイント
05 試験 HP-3060-JP-05 5.3.5.2-1	240 / 200（12 週到達例として）	20[redacted]年 [redacted]月 ～ 20[redacted]年 [redacted]月	ランダム化 非盲検 非対照	長期投与時の安全性、有効性及び薬物動態	HP-3060 4mg（4mg 1 枚） HP-3060 8mg（8mg 1 枚） 1 日 1 回投与（胸部、上腕部、背部又は腹部） 12 週間以上最長 52 週間	HP-3060 4mg 群： 124 / 108 [b)] HP-3060 8mg 群： 123 / 107 [b)]	HP-3060 4mg 群： 60 / 64、40.5 歳（17～68 歳） HP-3060 8mg 群： 55 / 68、39.0 歳（16～75 歳）	対象：通年性アレルギー性鼻炎 年齢：16 歳以上 性別：不問 罹病期間：2 年以上 アレルギー検査： (1)～(3)のうち、2 項目以上が陽性（スコア 2 以上、程度 1＋以上） (1) 皮膚テスト（ダニ又はハウスダスト）又は血清特異的 IgE 抗体検査（ダニ又はハウスダスト） (2) 鼻誘発テスト（ハウスダスト） (3) 鼻汁好酸球数	鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉）の合計スコアのベースラインからの変化量

a：03 試験の主要解析対象集団は PPS、04 試験及び 05 試験の主要解析対象集団は FAS とした。
b：治療期終了例（12 週以降 52 週未満）及び治療期完了例（52 週）の合計。

表 2.7.3.6-2　有効性試験の結果の要約（主要解析対象集団）

試験名 治験実施計画書番号 資料番号	投与期間	主要解析対象集団	主 / 副次解析	投与群（用量）	解析対象例数	鼻症状の合計スコア				
						最終評価時 a)における変化量		変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）		
03 試験 HP-3060-JP-03 5.3.5.1-1	2 週間	PPS	主解析 b)	プラセボ	23	最小二乗平均（95% 信頼区間）	-1.00（-1.54 ～ -0.47）	最小二乗平均（95% 信頼区間）	－	－
				HP-3060 4mg	21		-1.77（-2.33 ～ -1.21）		-0.77（-1.55 ～ 0.01）	p = 0.0519
				HP-3060 8mg	23		-1.93（-2.47 ～ -1.39）		-0.93（-1.70 ～ -0.16）	p = 0.0185
				HP-3060 12mg	24		-1.70（-2.23 ～ -1.17）		-0.70（-1.44 ～ 0.05）	p = 0.0669
04 試験 HP-3060-JP-04 5.3.5.1-2	2 週間	FAS	主解析 c)	プラセボ	383	最小二乗平均（95% 信頼区間）	-0.45（-0.65 ～ -0.25）	最小二乗平均（95% 信頼区間）	－	－
				HP-3060 4mg	384		-1.22（-1.42 ～ -1.01）		-0.77（-1.02 ～ -0.51）	p < 0.0001 d)
				HP-3060 8mg	380		-1.50（-1.70 ～ -1.30）		-1.05（-1.30 ～ -0.80）	p < 0.0001 d)
			副次解析 c)	プラセボ	383	最小二乗平均（95% 信頼区間）	-0.44（-0.64 ～ -0.24）	最小二乗平均（95% 信頼区間）	－	－
				HP-3060 4mg	384		-1.20（-1.40 ～ -1.00）		-0.76（-1.02 ～ -0.51）	p < 0.0001
				HP-3060 8mg	380		-1.49（-1.69 ～ -1.29）		-1.05（-1.30 ～ -0.80）	p < 0.0001
				レボセチリジン塩酸塩	126		-1.32（-1.65 ～ -1.00）		－	－
05 試験 HP-3060-JP-05 5.3.5.2-1	12 週間以上（最長 52 週間）	FAS	－	HP-3060 4mg	124	平均値（標準偏差）	-2.59（1.93）			
				HP-3060 8mg	123		-2.47（1.99）			

a：03 試験及び 04 試験；治療期開始後 2 週（LOCF）、治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、1 週のデータで欠測を補完
b：投与群及び鼻症状の合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析、有意水準両側 5%
c：投与群、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値及び地域を独立変数とした共分散分析、有意水準両側 5%
d：調整済 p 値、逐次型 Dunnett 検定による調整

表 2.7.3.6-3　03 試験における治療期開始後 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の群間比較（FAS）

投与群	変化量			変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）		
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
プラセボ	-0.93	0.26	-1.45 ～ -0.42	-	-	-
HP-3060 4mg	-1.75	0.27	-2.29 ～ -1.21	-0.81	-1.57 ～ -0.06	0.0341
HP-3060 8mg	-1.93	0.26	-2.45 ～ -1.40	-0.99	-1.74 ～ -0.25	0.0094
HP-3060 12mg	-1.67	0.26	-2.20 ～ -1.15	-0.74	-1.47 ～ -0.01	0.0472

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、1 週のデータで欠測を補完した。
投与群及び鼻症状の合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析
総括報告書表 14.2.1-1（5.3.5.1-1）より作成

表 2.7.3.6-4　03 試験における治療期開始後 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関する用量反応関係の検討（FAS）

対比 [a)]	自由度	対比平方和	平均平方	F 統計量	p 値
(1 : 1 : 1 : -3)	1	0.307	0.307	0.19	0.6629
(3 : 3 : -1 : -5)	1	2.642	2.642	1.65	0.2029
(3 : 1 : -1 : -3)	1	6.832	6.832	4.26	0.0420
(5 : 1 : -3 : -3)	1	10.428	10.428	6.50	0.0125
(3 : -1 : -1 : -1)	1	12.690	12.690	7.90	0.0061

投与群及び鼻症状の合計スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析
a：対比係数の並びは左よりプラセボ群、HP-3060 4mg 群、8mg 群、12mg 群
総括報告書表 14.2.1-8（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.3.6-5　04 試験における治療期開始後 2 週（LOCF）の鼻症状の合計スコアの
期間平均値のベースラインからの変化量の群間比較（レボセチリジン塩酸塩群を含む）（PPS）

投与群	変化量			変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）		
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
プラセボ	-0.48	0.10	-0.68 ～ -0.28	-	-	-
HP-3060 4mg	-1.23	0.10	-1.43 ～ -1.03	-0.75	-1.01 ～ -0.50	< 0.0001
HP-3060 8mg	-1.52	0.10	-1.72 ～ -1.32	-1.04	-1.30 ～ -0.79	< 0.0001
レボセチリジン塩酸塩	-1.35	0.17	-1.68 ～ -1.02	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、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値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析した。
総括報告書表 14.2.1-3（5.3.5.1-2）より作成

表 2.7.3.6-6　05 試験における各評価時点の鼻症状の合計スコアの
期間平均値のベースラインからの変化量の記述統計量（PPS）

評価時点	HP-3060 4mg			HP-3060 8mg		
	n	平均値	標準偏差	n	平均値	標準偏差
ベースライン [a)]	120	6.45	1.84	121	6.36	1.57
1 週	120	-1.46	1.34	120	-1.35	1.64
2 週	119	-1.61	1.41	118	-1.43	1.74
4 週	118	-1.67	1.47	113	-1.49	1.89
12 週	114	-2.21	1.72	110	-1.74	2.12
24 週	112	-1.78	2.01	110	-1.25	2.13
36 週	108	-2.36	1.91	103	-2.00	2.11
52 週	105	-2.68	1.89	102	-2.41	1.99
最終評価時	120	-2.63	1.91	121	-2.48	2.03

a：測定値
総括報告書表 14.2.1-4（5.3.5.2-1）より作成

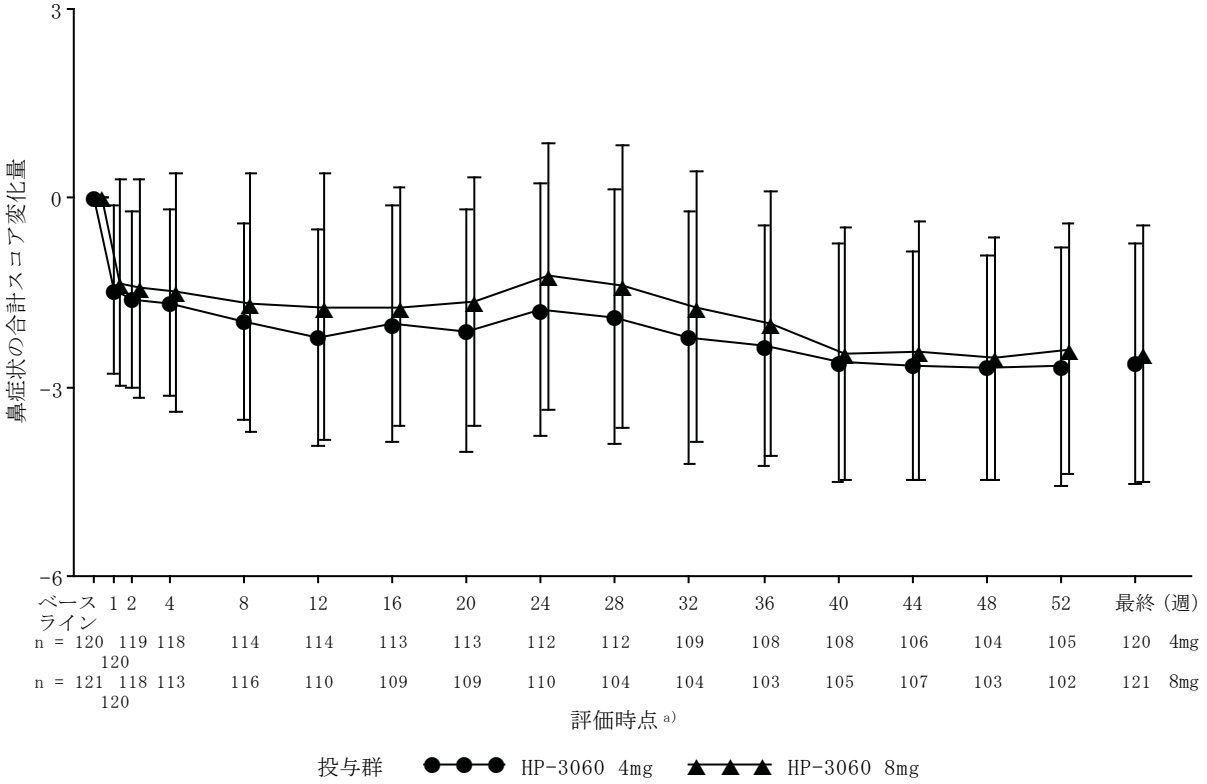


図 2.7.3.6-1　05 試験における各評価時点の鼻症状の合計スコアの
期間平均値のベースラインからの変化量の推移図（PPS）

a：治療期開始後の週
平均値 ± 標準偏差
総括報告書図 14.2.1-4（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.3.6-7　04 試験における背景因子別にみた治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻症状の合計スコアの期間平均値のベースラインからの変化量の推定値（FAS）（続く）

背景因子	カテゴリ	投与群															
		プラセボ (n = 383)				HP-3060 4mg (n = 384)				HP-3060 8mg (n = 380)				レボセチリジン塩酸塩 (n = 126)			
		例数	最小二乗平均	95%信頼区間		例数	最小二乗平均	95%信頼区間		例数	最小二乗平均	95%信頼区間		例数	最小二乗平均	95%信頼区間	
				下限値	上限値			下限値	上限値			下限値	上限値			下限値	上限値
性別	男性	148	-0.58	-0.91	-0.25	145	-1.22	-1.55	-0.90	160	-1.37	-1.68	-1.06	43	-1.13	-1.68	-0.57
	女性	235	-0.35	-0.61	-0.10	239	-1.20	-1.45	-0.94	220	-1.58	-1.85	-1.32	83	-1.43	-1.83	-1.03
年齢 (歳)	< 20	7	0.13	-2.00	2.26	3	-0.34	-3.22	2.53	11	-0.64	-2.20	0.93	5	-2.75	-5.24	-0.26
	20～< 30	62	-0.21	-0.79	0.37	77	-0.70	-1.26	-0.13	59	-1.24	-1.85	-0.63	24	-1.05	-1.90	-0.19
	30～< 40	100	-0.23	-0.66	0.21	89	-1.16	-1.62	-0.71	89	-1.47	-1.92	-1.02	32	-2.08	-2.76	-1.40
	40～< 50	125	-0.68	-1.01	-0.36	127	-1.42	-1.73	-1.10	125	-1.60	-1.92	-1.27	43	-1.08	-1.59	-0.57
	50～< 60	81	-0.47	-0.87	-0.07	78	-1.33	-1.74	-0.93	87	-1.61	-1.99	-1.23	17	-0.59	-1.42	0.25
	60～	8	-0.10	-1.35	1.14	10	-0.56	-1.62	0.50	9	-0.69	-1.76	0.38	5	0.23	-1.18	1.64
体重 (kg)	< 50	80	-0.49	-0.90	-0.09	77	-0.98	-1.41	-0.54	70	-1.84	-2.28	-1.40	28	-1.94	-2.58	-1.30
	50～< 70	231	-0.23	-0.49	0.04	234	-1.24	-1.50	-0.97	240	-1.37	-1.63	-1.11	80	-1.27	-1.69	-0.85
	70～	72	-1.02	-1.50	-0.54	73	-1.29	-1.74	-0.85	70	-1.53	-2.00	-1.05	18	-0.58	-1.43	0.27
罹病期間 (年)	< 5	26	0.17	-1.18	1.53	20	-0.59	-1.91	0.73	21	-1.00	-2.31	0.31	4	-2.41	-4.43	-0.40
	5～< 10	48	-0.60	-1.23	0.04	55	-1.45	-2.06	-0.85	57	-1.25	-1.79	-0.71	23	-0.93	-1.77	-0.08
	10～	309	-0.42	-0.63	-0.20	309	-1.18	-1.40	-0.96	302	-1.54	-1.76	-1.32	99	-1.36	-1.72	-1.00
鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉）の合計スコア [a)]	< 3	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-
	3～< 6	153	0.34	0.05	0.62	154	-0.42	-0.71	-0.13	151	-0.85	-1.14	-0.56	50	-0.73	-1.20	-0.26
	6～< 9	192	-0.89	-1.19	-0.60	192	-1.66	-1.95	-1.37	193	-1.70	-1.99	-1.42	63	-1.29	-1.76	-0.82
	9～	38	-1.47	-2.20	-0.73	38	-2.25	-3.01	-1.48	36	-3.01	-3.83	-2.20	13	-4.00	-5.21	-2.80
鼻症状の個別スコア（くしゃみ発作）[a)]	< 1	5	0.05	-2.62	2.73	1	2.18	-6.26	10.63	3	0.98	-5.15	7.11	0	-	-	-
	1～< 2	109	0.04	-0.29	0.37	109	-0.40	-0.73	-0.07	98	-0.72	-1.06	-0.38	31	-0.36	-0.94	0.21
	2～< 3	181	-0.43	-0.72	-0.13	168	-1.17	-1.47	-0.88	181	-1.58	-1.87	-1.30	51	-1.11	-1.62	-0.60
	3～	88	-0.91	-1.38	-0.45	106	-2.10	-2.55	-1.65	98	-2.10	-2.57	-1.63	44	-2.47	-3.10	-1.84
鼻症状の個別スコア（鼻汁）[a)]	< 1	0	-	-	-	0	-	-	-	1	1.24	-	-	0	-	-	-
	1～< 2	35	-0.02	-0.61	0.57	36	-0.65	-1.26	-0.04	35	-1.34	-1.95	-0.73	10	-1.25	-2.32	-0.18
	2～< 3	157	0.08	-0.23	0.39	167	-0.72	-1.02	-0.43	175	-1.01	-1.30	-0.73	59	-0.78	-1.25	-0.32
	3～	191	-1.02	-1.32	-0.72	181	-1.78	-2.09	-1.47	169	-2.00	-2.31	-1.68	57	-1.90	-2.40	-1.40

表 2.7.3.6-7　04 試験における背景因子別にみた治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻症状の合計スコアの期間平均値のベースラインからの変化量の推定値（FAS）（続き）

背景因子	カテゴリ	投与群															
		プラセボ (n = 383)				HP-3060 4mg (n = 384)				HP-3060 8mg (n = 380)				レボセチリジン塩酸塩 (n = 126)			
		例数	最小二乗平均	95%信頼区間		例数	最小二乗平均	95%信頼区間		例数	最小二乗平均	95%信頼区間		例数	最小二乗平均	95%信頼区間	
				下限値	上限値			下限値	上限値			下限値	上限値			下限値	上限値
鼻症状の個別スコア（鼻閉）[a]	＜1	39	0.46	-0.21	1.13	32	-0.77	-1.47	-0.08	52	-1.17	-1.78	-0.57	17	-0.54	-1.42	0.35
	1～＜2	235	-0.28	-0.53	-0.04	218	-1.04	-1.29	-0.79	213	-1.32	-1.57	-1.07	77	-0.95	-1.35	-0.55
	2～＜3	97	-0.88	-1.31	-0.45	116	-1.58	-2.00	-1.16	93	-1.73	-2.16	-1.29	26	-2.22	-2.99	-1.46
	3～	12	-1.95	-3.27	-0.62	18	-2.42	-3.71	-1.13	22	-2.60	-3.67	-1.54	6	-3.26	-4.99	-1.54
地域	東京・神奈川・埼玉	321	-0.27	-0.46	-0.07	322	-1.00	-1.19	-0.80	318	-1.30	-1.49	-1.10	105	-1.21	-1.55	-0.87
	大阪	62	-0.51	-0.97	-0.05	62	-1.45	-1.91	-0.99	62	-1.67	-2.13	-1.21	21	-1.10	-1.89	-0.31

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、治療期開始後 1 週のデータで欠測を補完した。

a：期間平均値（治療期開始日前日～3 日前）

総括報告書表 14.2.14-1（5.3.5.1-2）から作成

表 2.7.3.6-8　05 試験における背景因子別にみた各評価時点における鼻症状の合計スコアの期間平均値のベースラインからの変化量の記述統計量（FAS）（続く）

背景因子	カテゴリ	評価時点	投与群					
			HP-3060 4mg (n = 124)			HP-3060 8mg (n = 123)		
			n	平均値	標準偏差	n	平均値	標準偏差
性別	男性	ベースライン [a)]	60	6.69	1.87	55	6.18	1.41
		52 週	49	-2.69	2.11	46	-1.83	1.58
		最終評価時	60	-2.60	2.15	55	-1.99	1.73
	女性	ベースライン [a)]	64	6.22	1.74	68	6.49	1.70
		52 週	57	-2.62	1.71	60	-2.82	2.15
		最終評価時	64	-2.59	1.71	68	-2.86	2.12
年齢 (歳)	< 65	ベースライン [a)]	121	6.48	1.82	118	6.40	1.56
		52 週	104	-2.68	1.88	101	-2.38	2.02
		最終評価時	121	-2.61	1.92	118	-2.47	2.03
	65～< 75	ベースライン [a)]	3	5.33	1.33	4	5.50	1.75
		52 週	2	-1.10	2.69	4	-2.93	0.86
		最終評価時	3	-1.67	2.15	4	-2.93	0.86
	75～	ベースライン [a)]	0	-	-	1	4.00	-
		52 週	0	-	-	1	-1.29	-
		最終評価時	0	-	-	1	-1.29	-
体重 (kg)	< 50	ベースライン [a)]	27	5.80	1.14	27	6.72	1.74
		52 週	25	-2.43	1.52	21	-3.00	2.44
		最終評価時	27	-2.47	1.47	27	-3.02	2.38
	50～< 70	ベースライン [a)]	69	6.76	1.83	77	6.20	1.60
		52 週	60	-2.79	2.02	68	-2.26	1.88
		最終評価時	69	-2.63	2.10	77	-2.34	1.92
	70～	ベースライン [a)]	28	6.31	2.14	19	6.44	1.18
		52 週	21	-2.52	1.97	17	-2.15	1.71
		最終評価時	28	-2.62	1.93	19	-2.23	1.64
罹病期間 (年)	< 5	ベースライン [a)]	3	8.00	2.52	5	5.60	1.32
		52 週	3	-4.05	2.78	4	-2.63	1.64
		最終評価時	3	-4.05	2.78	5	-2.46	1.47
	5～< 10	ベースライン [a)]	12	6.28	1.80	19	6.40	1.55
		52 週	9	-1.47	1.03	16	-2.11	1.59
		最終評価時	12	-2.12	1.60	19	-2.48	2.08
	10～	ベースライン [a)]	109	6.43	1.80	99	6.38	1.60
		52 週	94	-2.72	1.89	86	-2.43	2.07
		最終評価時	109	-2.60	1.93	99	-2.47	2.02
鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉）の合計スコア [b)]	< 3	ベースライン [a)]	0	-	-	0	-	-
		52 週	0	-	-	0	-	-
		最終評価時	0	-	-	0	-	-
	3～< 6	ベースライン [a)]	55	4.81	0.57	49	4.80	0.55
		52 週	50	-1.95	1.35	43	-1.58	1.41
		最終評価時	55	-1.83	1.44	49	-1.66	1.38
	6～< 9	ベースライン [a)]	56	7.24	0.84	65	7.07	0.76
		52 週	44	-2.91	1.90	56	-2.71	2.06
		最終評価時	56	-2.88	1.91	65	-2.75	2.07
	9～	ベースライン [a)]	13	9.97	0.55	9	9.63	0.63
		52 週	12	-4.64	2.28	7	-4.80	1.85
		最終評価時	13	-4.56	2.21	9	-4.92	1.92

表 2.7.3.6-8　05 試験における背景因子別にみた各評価時点における鼻症状の合計スコアの期間平均値のベースラインからの変化量の記述統計量（FAS）（続き）

背景因子	カテゴリ	評価時点	投与群					
			HP-3060 4mg (n = 124)			HP-3060 8mg (n = 123)		
			n	平均値	標準偏差	n	平均値	標準偏差
鼻症状の個別スコア（くしゃみ発作）[b]	＜1	ベースライン[a]	2	4.67	0.94	4	5.08	1.00
		52 週	1	-1.33	-	4	-1.94	1.13
		最終評価時	2	-1.88	0.77	4	-1.94	1.13
	1～＜2	ベースライン[a]	50	5.39	1.18	51	5.41	1.14
		52 週	43	-2.26	1.40	43	-2.18	1.82
		最終評価時	50	-2.20	1.59	51	-2.16	1.77
	2～＜3	ベースライン[a]	51	6.49	1.38	43	6.53	1.20
		52 週	44	-2.54	2.01	38	-2.12	2.02
		最終評価時	51	-2.41	1.97	43	-2.22	2.03
	3～	ベースライン[a]	21	9.06	1.29	25	8.19	1.23
		52 週	18	-3.95	2.18	21	-3.41	2.12
		最終評価時	21	-4.03	2.05	25	-3.62	2.14
鼻症状の個別スコア（鼻汁）[b]	＜1	ベースライン[a]	0	-	-	1	4.67	-
		52 週	0	-	-	1	-4.10	-
		最終評価時	0	-	-	1	-4.10	-
	1～＜2	ベースライン[a]	21	4.63	0.62	14	4.50	0.39
		52 週	17	-1.93	1.59	12	-0.96	1.19
		最終評価時	21	-1.94	1.57	14	-1.02	1.16
	2～＜3	ベースライン[a]	39	5.34	0.96	53	5.60	1.03
		52 週	38	-2.17	1.20	47	-2.02	1.64
		最終評価時	39	-2.11	1.22	53	-2.10	1.57
	3～	ベースライン[a]	64	7.72	1.49	55	7.58	1.23
		52 週	51	-3.26	2.22	46	-3.11	2.19
		最終評価時	64	-3.09	2.24	55	-3.17	2.25
鼻症状の個別スコア（鼻閉）[b]	＜1	ベースライン[a]	8	4.79	0.73	5	5.40	1.14
		52 週	8	-2.35	1.27	5	-3.03	1.47
		最終評価時	8	-2.35	1.27	5	-3.03	1.47
	1～＜2	ベースライン[a]	59	5.64	1.39	61	5.70	1.30
		52 週	49	-2.39	1.65	51	-1.61	1.57
		最終評価時	59	-2.30	1.76	61	-1.69	1.61
	2～＜3	ベースライン[a]	50	7.34	1.58	50	7.02	1.56
		52 週	43	-2.75	2.11	43	-2.96	2.10
		最終評価時	50	-2.69	2.04	50	-3.14	2.09
	3～	ベースライン[a]	7	8.86	2.04	7	7.95	1.13
		52 週	6	-4.52	2.16	7	-4.14	2.10
		最終評価時	7	-4.67	2.02	7	-4.14	2.10
地域	東京・神奈川・埼玉	ベースライン[a]	104	6.50	1.86	103	6.48	1.60
		52 週	88	-2.70	1.97	90	-2.48	2.04
		最終評価時	104	-2.64	2.00	103	-2.53	2.07
	大阪	ベースライン[a]	20	6.20	1.59	20	5.70	1.32
		52 週	18	-2.41	1.51	16	-1.88	1.52
		最終評価時	20	-2.31	1.48	20	-2.19	1.59

a：測定値

b：ベースラインにおける期間平均値

総括報告書表 14.2.9-1（5.3.5.2-1）から引用

アレサガテープ 4mg
アレサガテープ 8mg

2.7.4

臨床的安全性

久光製薬株式会社

目　次

2.7.4　臨床的安全性 5
2.7.4.1　医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 12
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 13
2.7.4.2　有害事象 19
2.7.4.2.1　有害事象の解析 19
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 42
2.7.4.3　臨床検査値の評価 42
2.7.4.3.1　臨床検査値異常 42
2.7.4.3.2　重要な臨床検査値異常 44
2.7.4.3.3　血液学的検査及び血液生化学検査における臨床検査値の推移 45
2.7.4.3.4　尿検査の推移 45
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 45
2.7.4.4.1　バイタルサイン 45
2.7.4.4.2　バイタルサイン値の推移 46
2.7.4.4.3　12 誘導心電図検査 46
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 48
2.7.4.5.1　内因性要因 48
2.7.4.5.2　外因性要因 57
2.7.4.5.3　薬物相互作用 57
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 58
2.7.4.5.5　過量投与 59
2.7.4.5.6　薬物乱用 59
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 59
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 59
2.7.4.6　市販後データ 60
2.7.4.7　付録 60
2.7.4.8　参考文献 61

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
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	L-alanine: 2-oxoglutarate aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	L-aspartate: 2-oxoglutarate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	blood urea nitrogen：血液尿素窒素
Cl	Chloride：クロール
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
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
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HIV	human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use：医薬品規制調和国際会議
JCOG	Japan Clinical Oncology Group：日本臨床腫瘍研究グループ
K	Kalium（Potassium）：カリウム
LDH	lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology/J：ICH 国際医薬用語集日本語版
Na	Natrium（Sodium）：ナトリウム
PT	preferred term：基本語
SOC	system organ class：器官別大分類

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）

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性に関する治験及び情報源の外観

HP-3060 の安全性に関する治験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示した。また、これらの安全性に関する治験の要約を付録　表 2.7.4.7-1 及び付録　表 2.7.4.7-2 に示した。

HP-3060 の安全性に関する治験は、国内で実施した健康成人を対象とした 2 試験（01 試験及び 02 試験）、アレルギー性鼻炎患者を対象とした 3 試験（03 試験、04 試験及び 05 試験）であった。本臨床概要ではアレルギー性鼻炎患者を対象とした 3 試験における安全性の概要を示した。

各試験の詳細については、「2.7.3.2 個々の試験結果の要約」、「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び第 5 部に添付した総括報告書に示した。

表 2.7.4.1-1　安全性に関する治験の一覧

対象	治験実施計画書番号	試験名	治験デザイン	資料番号
健康成人	HP-3060-JP-01	01 試験	非盲検	5.3.3.1-1
	HP-3060-JP-02	02 試験	非盲検	5.3.3.1-2
季節性アレルギー性鼻炎患者 a)	HP-3060-JP-03	03 試験	ランダム化二重盲検 並行群間比較試験	5.3.5.1-1
季節性アレルギー性鼻炎患者	HP-3060-JP-04	04 試験	ランダム化二重盲検 並行群間比較試験	5.3.5.1-2
通年性アレルギー性鼻炎患者	HP-3060-JP-05	05 試験	ランダム化 非盲検非対照試験	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。

2.7.4.1.1.2　臨床的安全性の評価方法

本項では、アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験における臨床的安全性の評価方法を示した。健康成人を対象とした臨床試験での安全性評価項目及び評価方法の詳細については、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

安全性の評価項目は、以下のとおりとした。

・有害事象
・臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）
・バイタルサイン値（体温 a)、血圧、脈拍数）
・12 誘導心電図検査 b)

a：03 試験のみで実施
b：03 試験では有害事象の評価のみ実施

(1) 有害事象

治験薬が投与された被験者に起こるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値等の異常を含む）、症状又は疾病を有害事象と定義し、治験薬との因果関係の有無は問わなかった。ただし、治験薬の効果が認められない等により発現した対象疾患の悪化や定期的に繰り返されている症状（例えば月経痛、肩こり、パソコン等の使用による目の疲れ）が同程度であった場合は、有害事象として取り扱わないこととした。なお、03 試験では、花粉曝露室でのスギ花粉曝露により発現したアレルギー性鼻炎症状は有害事象として取り扱わないこととした。

各試験の治療期における有害事象の評価時期は、治療期用治験薬の投与開始から投与終了日の調査・検査終了までとした。なお、治験薬投与終了日の調査・検査終了以降の自覚症状及び他覚所見については、治験薬との因果関係が否定できないものを有害事象として評価した。

各試験の治療期用治験薬の投与期間は、比較対照試験（03 試験及び 04 試験）では 2 週間、長期投与試験（05 試験）では 12 週間以上、最長 52 週間までとした。

(2) 重症度

1) 自覚症状及び他覚所見

有害事象のうち、自覚症状及び他覚所見については、以下の 3 段階で評価した。

軽度　：通常の活動に支障をきたさない程度
中等度：通常の活動に支障をきたす程度
高度　：通常の活動に大きな支障をきたす程度

2) 臨床検査値、バイタルサイン値及び 12 誘導心電図検査の異常変動

有害事象のうち、臨床検査値、バイタルサイン値及び 12 誘導心電図検査の異常変動については、CTCAE Ver. 4.0 日本語訳 JCOG 版のグレード分類に準拠して 4 段階（Grade 1～4）で評価した。なお、有害事象の表示、集計にあたっては、Grade 1 を軽度、Grade 2 を中等度、Grade 3 及び 4 を高度に読み替えた。

(3) 治験薬との因果関係

治験薬との因果関係は以下の 4 段階で評価した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定された有害事象）を副作用とした。

明らかに関連あり　：臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ原疾患、合併症、併用治療等他の要因が完全に否定される場合
おそらく関連あり　：臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ原疾患、合併症、併用治療等他の要因がほぼ除外される場合
関連あるかもしれない：臨床経過からみて治験薬による可能性を除外できない、かつ原疾患、合併症、併用治療等他の要因が推定される場合
関連なし　：臨床経過からみて治験薬による可能性を否定できる、又は原疾患、合併症、併用治療等他の要因が原因と考えられる場合

(4) 重篤な有害事象

有害事象の重篤度は、「重篤」、「非重篤」の 2 分類で判定した。

重篤な有害事象は、以下の 6 つの基準のいずれかに該当する有害事象とした。

・死に至るもの
・生命を脅かすもの
・治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
・永続的又は重大な障害、機能不全に陥るもの
・先天性異常をきたすもの
・その他の重大な医学的事象（例えば上記 5 つの基準に至らないように処置を必要とする有害事象）

(5) 重要な有害事象

重篤な有害事象として報告されているもの以外で、以下に該当する有害事象を重要な有害事象とした。

・著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常（SOC が「臨床検査」かつ重症度が「高度」）
・治験薬投与の中止
・重要な併用治療の追加を含む処置をせざるを得なかった（治療の有無が「あり」かつ重症度が「高度」）有害事象

(6) 使用した有害事象の辞書

有害事象の標準化には、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）を用いた。各試験の総括報告書、各試験の「2.7.6 個々の試験のまとめ」、本臨床概要及び「2.5.5 安全性の概括評価」で有害事象の標準化に用いた MedDRA のバージョンを表 2.7.4.1-2 に示した。

なお、有害事象の集計では特に断りのない限り、基本語（PT）を用いた。また、有害事象の器官別の集計では器官別大分類（SOC）を用いた。

表 2.7.4.1-2　アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験における有害事象の辞書

試験名	第 5 部（総括報告書）、2.7.6 項、2.7.4 項及び 2.5.5 項で使用した有害事象の辞書
03 試験	MedDRA/J Ver. [redacted]
04 試験	MedDRA/J Ver. [redacted]
05 試験	MedDRA/J Ver. [redacted]

(7) 臨床検査

1) 検査項目

アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験における臨床検査項目を表 2.7.4.1-3 に示した。1 施設で実施した 03 試験では全ての臨床検査を実施医療機関（[redacted]）にて実施した。04 試験及び 05 試験では全ての臨床検査を集中測定機関（[redacted]）にて実施した。

表 2.7.4.1-3　アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験における臨床検査項目一覧

試験名	検査区分	検査項目
03 試験 04 試験 05 試験	血液学的検査	白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球）
	血液生化学検査	総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、γ-GTP、ALP、LDH、総蛋白、総コレステロール、尿酸、BUN、クレアチニン、Na、Cl、K
	尿検査	定性（糖、蛋白、ウロビリノーゲン、潜血）

2) ベースライン

治療期における臨床検査値のベースラインは、03 試験、04 試験及び 05 試験ともに治療期用治験薬投与開始前（0 週）の検査値とした。

3) 投与後の測定時期

治療期用治験薬投与後の臨床検査の実施時期は、03 試験では投与開始後 168 時間（1 週）、336 時間（2 週）、384 時間又は中止時、04 試験では投与開始後 2 週又は中止時、05 試験では投与開始後 4、12、24、36、52 週（投与開始後 12 週以降に終了した場合は終了時）又は中止時とした。

4) 臨床検査値の異常変動の定義

03 試験では、治験責任医師又は治験分担医師は、検査項目ごとにベースラインの検査値と比較し、基準値内から基準値外又は基準値外から基準値外（増悪）の変動が認められた場合、患者背景、検査値の生理学的変動、関連する検査値の変動等から総合的に異常変動の有無を判定した。異常変動と判定した場合には、有害事象として取り扱った。

04 試験及び 05 試験では、治験責任医師又は治験分担医師は、検査項目ごとにベースラインの検査値と比較し、以下の判定基準に従って異常変動の有無を判定した。異常変動と判定した場合には、有害事象として取り扱った。

(a) 変動係数の比較的大きいとされている項目（総ビリルビン、AST、ALT、γ-GTP、ALP、BUN）

a) 基準範囲内→異常値

後値が、基準上限値の 120%以上となった場合、異常変動とする。

b) 異常値→異常値（増悪）

後値が、ベースライン値の 200%以上となった場合、異常変動とする。

(b) (a)以外の項目

a) 基準範囲内→異常値

後値が、ベースライン値の 120%以上又は 80%以下となった場合、異常変動とする。なお、尿検査（定性）については、2 段階以上の変動を異常変動とする。

b) 異常値→異常値（増悪）

後値が、ベースライン値の 200%以上又は 50%以下となった場合、異常変動とする。なお、尿検査（定性）については、2 段階以上の変動を異常変動とする。

(8) バイタルサイン

バイタルサインの測定項目として、03 試験では体温（腋窩）、座位血圧及び脈拍数、04 試験及び 05 試験では座位血圧及び脈拍数を測定した。

治療期におけるバイタルサインの実施時期は、03 試験では治療期用治験薬投与開始前（0 週）、投与開始後 24、48、72、96、120、144、168（1 週）、192、216、240、264、288、312、336（2 週）、360、384 時間又は中止時、04 試験では治療期用治験薬投与開始前（0 週）、投与開始後 2 週又は中止時、05 試験では治験薬投与開始前（0 週）、投与開始後 2、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52 週（投与開始後 12 週以降に終了した場合は終了時）又は中止時とした。

治療期におけるバイタルサイン値のベースラインは、03 試験、04 試験及び 05 試験ともに治療期用治験薬投与開始前（0 週）の測定値とした。

異常変動有無の判定は、03 試験では、治験責任医師又は治験分担医師が検査項目ごとにベースラインの検査値と比較し、基準値内から基準値外又は基準値外から基準値外（増悪）の変動が認められた場合、患者背景、検査値の生理学的変動、関連する検査値の変動等から総合的に異常変動の有無を判定した。異常変動と判定した場合には、有害事象として取り扱った。04 試験及び 05 試験では、治験責任医師又は治験分担医師が測定項目ごとにベースラインの測定値と比較し、患者背景等から総合的に異常変動の有無を判定した。異常変動と判定された場合には有害事象として取り扱った。また、血圧の異常変動について臨床症状を伴う場合に限り、自覚症状及び他覚所見における有害事象として取り扱った。

(9) 12 誘導心電図検査

12 誘導心電図検査の実施時期は、03 試験では治療期用治験薬投与開始後 384 時間（16 日）又は中止時、04 試験では-1 週（観察期開始日）、治療期開始後 2 週又は中止時、05 試験では-1 週（観察期開始日）、治療期開始後 12、52 週（投与開始後 12 週以降に終了した場合は終了時）又は中止時とした。

03 試験では、治験責任医師又は治験分担医師は、治療期用治験薬投与開始後 384 時間又は中止時に「正常」又は「異常」の判定を行い、「異常」と判定した場合には異常変動（有害事象）として取り扱った。

04 試験及び 05 試験では、-1 週（観察期開始日）の検査データをベースラインとし、治験責任医師又は治験分担医師が各時点の検査データと比較し、患者背景等から総合的に異常変動の有無を判定した。異常変動と判定された場合には有害事象として取り扱った。

(10) 肝機能障害の基準

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を分類した。

03 試験では、グレード 2 以上を「肝機能障害あり」に分類して集計した。一部の臨床検査値に欠測があり、かつ「肝機能障害あり」に分類されなかった症例は、欠測として取り扱った。04 試験及び 05 試験は、上述のグレード分類を使用して集計した。グレード 1 以上に該当しないものはグレード 0 とした。同一患者が複数のグレードに評価された場合は、最も重いグレードに分類した。また、一部の臨床検査値に欠測があった場合は、判定可能なデータを使用して肝機能障害を分類した。

(11) 腎機能障害の基準

投与開始前の臨床検査値データを使用して、腎機能の指標として次式により eGFR を算出し、表 2.7.4.1-4 に従い腎機能を分類した。

eGFR（mL/min/1.73m^2）= 194 ×（Scr）$^{-1.094}$ ×（年齢）$^{-0.287}$（女性の場合は × 0.739）

Scr：血清中クレアチニン値（mg/dL）

表 2.7.4.1-4　腎機能分類表

分類 a)	eGFR（mL/min/1.73m^2）
腎機能正常者	90≦eGFR
軽度腎機能低下	60≦eGFR < 90
中等度腎機能低下	30≦eGFR < 60
高度腎機能低下	eGFR < 30 b)

a：日本腎臓学会の CKD 診療ガイド 2012[1)] に基づき、分類した。なお、重度腎機能障害者及び末期腎機能障害者を合わせて高度腎機能低下とした。

b：03 試験は 15≦eGFR < 30

(12) CYP 阻害薬併用有無の基準

各代謝酵素について、表 2.7.4.1-5 に示す薬剤を併用した症例を「併用あり」とした。

表 2.7.4.1-5　CYP 阻害薬とした薬剤一覧

試験名	代謝酵素	薬剤名
03 試験	CYP1A2 阻害薬	フルボキサミン、シプロフロキサシン、メトキサレン、メキシレチン、ノルエチステロン・エチニルエストラジオール
	CYP2E1 阻害薬	ジエチルジチオカルバメート、ジメチルスルホキシド、ジスルフィラム
	CYP3A4 阻害薬	イトラコナゾール、ケトコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、リトナビル、インジナビル、アタザナビル、ネルフィナビル、サキナビル、テラプレビル、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ジルチアゼム、グリベンクラミド、ベラパミル、イマチニブ、アプレピタント、シメチジン、クロトリマゾール
04 試験 05 試験	CYP1A2 阻害薬	フルボキサミン、シプロフロキサシン、メトキサレン、メキシレチン、ノルエチステロン・エチニルエストラジオール、エノキサシン、ザフィルルカスト、アシクロビル、アロプリノール、シメチジン、ペグインターフェロン α-2a
	CYP2E1 阻害薬	ジエチルジチオカルバメート、ジメチルスルホキシド、ジスルフィラム
	CYP3A4 阻害薬	イトラコナゾール、ケトコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、リトナビル、インジナビル、アタザナビル、ネルフィナビル、サキナビル、テラプレビル、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ジルチアゼム、グリベンクラミド、ベラパミル、イマチニブ、アプレピタント、シメチジン、クロトリマゾール、コビシスタット、ホスアンプレナビル、シプロフロキサシン、クリゾチニブ、シクロスポリン、フルコナゾール、イストラデフィリン、トフィソパム、クロルゾキサゾン、シロスタゾール、フルボキサミン、ホスアプレピタント、ラニチジン、タクロリムス

(13) CYP 誘導薬併用有無の基準

各代謝酵素について、表 2.7.4.1-6 に示す薬剤を併用した症例を「併用あり」とした。

表 2.7.4.1-6　CYP 誘導薬とした薬剤一覧

試験名	代謝酵素	薬剤名
03 試験	CYP1A2 誘導薬	オメプラゾール、フェニトイン
	CYP2E1 誘導薬	エタノール、イソニアジド
	CYP3A4 誘導薬	リファンピシン、リファブチン、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、エファビレンツ、モダフィニル、ボセンタン、デキサメタゾン
04 試験 05 試験	CYP1A2 誘導薬	オメプラゾール、フェニトイン、モンテルカスト
	CYP2E1 誘導薬	エタノール、イソニアジド
	CYP3A4 誘導薬	リファンピシン、リファブチン、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、エファビレンツ、モダフィニル、ボセンタン、デキサメタゾン、エトラビリン、ルフィナマイド

2.7.4.1.1.3　臨床的安全性の解析

(1) 安全性の解析対象集団

アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験について、各試験の安全性解析対象集団の定義を表 2.7.4.1-7 に、各試験の安全性解析対象集団を表 2.7.4.1-8 に示した。

本臨床概要では、各試験の総括報告書において治療期の安全性評価に用いた解析対象集団を安全性の解析対象集団とした。

安全性解析対象集団の定義は、各試験ともに治療期用治験薬（被験薬又は対照薬）が少なくとも 1 回投与された症例であり、同様であった。

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 2.7.4.1-7　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 2.7.4.1-8　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

(2) 有害事象の集計

同一症例で複数の有害事象が発現した場合、発現例数は 1 例と集計した。なお、重症度が異なる場合には、最も重い重症度で 1 例として集計した。05 試験の発現時期ごとの集計では、同一症例で有害事象が複数の時期に発現した場合には、最も早い発現時期で 1 例として集計した。

また、SOC 又は PT 別の集計においても上述と同様に集計した。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　健康成人を対象とした試験における曝露状況

健康成人を対象とした第 I 相試験（01 試験及び 02 試験）の安全性解析対象集団（被験薬を投与した症例）における 1 日用量及び曝露の状況を表 2.7.4.1-9 に示した。

01 試験では、12 例を対象に HP-3060 1.5mg 及びエメダスチンフマル酸塩をクロスオーバー法により単回投与した後、HP-3060 3、6、12 及び 24mg の順でそれぞれ 24 時間単回投与した。なお、治験薬投与から次回治験薬投与までの期間は各々7 日間とした。02 試験では、20 例を対象に HP-3060 8mg を 5 群（胸部投与、上腕部投与、背部投与、腰部投与及び腹部投与、各群 4 例）5 期クロスオーバー法により、それぞれ 6 日間の休薬期間（治験薬剥離から次期の治験薬投与までの期間）を設けて 24 時間単回投与した。

表 2.7.4.1-9　健康成人を対象とした臨床試験における 1 日用量及び曝露（安全性解析対象集団）

試験名	投与期間	投与群（用量）						
		HP-3060 1.5mg	HP-3060 3mg	HP-3060 6mg	HP-3060 8mg	HP-3060 12mg	HP-3060 24mg	エメダスチンフマル酸塩 a)
01 試験	24 時間単回 b)	12	12	12		12	12	12
02 試験	24 時間単回 c)				20			
合計		12	12	12	20	12	12	12

例数

a：エメダスチンフマル酸塩として 2mg を含有するカプセル剤を投与した。

b：HP-3060 1.5mg 及びエメダスチンフマル酸塩をクロスオーバー法により単回投与した後、HP-3060 3、6、12 及び 24mg の順でそれぞれ単回投与した。治験薬投与から次回治験薬投与までの期間は各々7 日間とした。

c：HP-3060 8mg を 5 群（各群 4 例）5 期クロスオーバー法により、それぞれ 6 日間の休薬期間を設けて 24 時間単回投与した。

2.7.4.1.2.2　アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験における曝露状況

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）の安全性解析対象集団における 1 日用量及び投与期間別曝露の状況を表 2.7.4.1-10 に示した。

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。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。

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。

表 2.7.4.1-10　アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験における 1 日用量及び投与期間別曝露（安全性解析対象集団）

試験名	投与群（用量）	平均投与期間 day	合計例数	投与期間（週）、n (%)								
				< 2		2≦ ～< 4	4≦ ～< 8	8≦ ～< 12	12≦ ～< 24	24≦ ～< 36	36≦ ～< 52	52≦
				< 1	1≦ ～< 2							
03 試験	プラセボ	13.9	24	0 (0.0)	1 (4.2)	23 (95.8)	—	—	—	—	—	—
	HP-3060 4mg	13.0	24	2 (8.3)	1 (4.2)	21 (87.5)	—	—	—	—	—	—
	HP-3060 8mg	14.0	24	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (100.0)	—	—	—	—	—	—
	HP-3060 12mg	14.0	24	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (100.0)	—	—	—	—	—	—
	HP-3060 全用量	13.7	96	2 (2.1)	2 (2.1)	92 (95.8)	—	—	—	—	—	—
04 試験	プラセボ	13.9	384	2 (0.5)	42 (10.9)	339 (88.3)	—	—	—	—	—	—
	HP-3060 4mg	13.8	384	5 (1.3)	50 (13.0)	329 (85.7)	—	—	—	—	—	—
	HP-3060 8mg	13.9	381	3 (0.8)	41 (10.8)	337 (88.5)	—	—	—	—	—	—
	HP-3060 全用量	13.8	765	8 (1.0)	91 (11.9)	666 (87.1)	—	—	—	—	—	—
	レボセチリジン塩酸塩	13.8	126	1 (0.8)	20 (15.9)	105 (83.3)	—	—	—	—	—	—
05 試験	HP-3060 4mg	332.2	124	1 (0.8)		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	7 (5.6)	6 (4.8)	43 (34.7)	66 (53.2)
	HP-3060 8mg	326.4	123	1 (0.8)		2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.6)	7 (5.7)	3 (2.4)	51 (41.5)	56 (45.5)
	HP-3060 全用量	329.3	247	2 (0.8)		2 (0.8)	1 (0.4)	3 (1.2)	14 (5.7)	9 (3.6)	94 (38.1)	122 (49.4)

－：投与期間外のため、該当症例なし
総括報告書表 16.2.5（5.3.5.1-1）、表 14.1.5-7（5.3.5.1-2）及び表 14.1.5-8（5.3.5.2-1）より作成

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　対象から除外した患者集団

アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験で設定した除外基準の概要を表 2.7.4.1-11 に示した。なお、対象、選択基準及び本登録時（治療期に移行時）の鼻症状スコアに関する基準については、「2.7.3.3.1.1 選択基準及び除外基準」に示した。

03 試験では、HP-3060 反復投与時の薬物動態を検討し、スギ花粉による鼻誘発テスト（花粉曝露）を実施する試験であることから、薬物動態の結果への影響が考えられる患者、アレルギー性鼻炎の症状を発現している患者は対象から除外した。04 試験及び 05 試験では、症状のあるアレルギー性鼻炎患者を対象とした。05 試験では 04 試験よりも除外基準を緩和し、より広い患者集団を対象とした。

表 2.7.4.1-11　アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験で設定した除外基準の概要（続く）

分類	除外基準	03 試験	04 試験	05 試験
鼻所見、抗原	血管運動性鼻炎、好酸球増多性鼻炎等、アレルギー性鼻炎以外の鼻炎の合併又は副鼻腔炎の合併	除外	除外	除外
	アレルギー性鼻炎の症状を発現している	除外	－	－
	アレルギー性鼻炎以外のアレルギー疾患の既往歴や合併症を有し、スギ花粉による鼻誘発テスト（花粉曝露）によってこれら疾患が著しく悪化することが懸念される	除外	－	－
	鼻腔内の鼻閉症状に影響を及ぼすポリープやポリープ様所見	除外	除外	除外
	アデノイド増殖症や形態異常（鼻中隔弯曲症、肥厚性鼻炎、後鼻孔閉鎖症）を合併しており、これらが鼻閉症状に影響を及ぼすと考えられる	除外	除外	除外
	鼻腔整復術（粘膜下下鼻甲介骨切除術、下鼻甲介粘膜切除術等）、鼻粘膜の縮小と変調を目的とした手術（電気凝固法、凍結手術、レーザー手術法等）、Vidian 神経切除術、後鼻神経切除術	除外	除外	除外
	重複抗原	－	除外（有効性評価に影響を及ぼすと考えられるスギ花粉以外の重複抗原を有する）	除外［本登録から 12 週までの期間が飛散期にある花粉（重複抗原）を有する］
	季節性アレルギー性鼻炎の症状に抗ヒスタミン薬が無効	除外	－	－
合併症、既往歴	上気道感染、急性中耳炎等の感染症	除外（同意取得前 4 週間以降）	除外（1 週間以内、有効性評価に影響を及ぼす可能性のある感染症に限定）	－
	気管支喘息	除外（気管支喘息の合併）	除外（5 年以内の気管支喘息の発作）	除外（5 年以内の気管支喘息の発作）
	てんかん等の痙攣性疾患の合併又は既往歴	－	除外	－
	肝疾患の合併又は既往歴、臨床的に問題となる肝機能障害	除外（肝疾患の合併又は既往歴）	除外（AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を超える肝機能障害を有する）	除外（重篤な肝疾患の合併又は既往歴）
	腎機能障害又はクレアチニンクリアランスが 50mL/min 未満	－	除外	－
	悪性腫瘍（無再発期間 5 年以上の場合は組入れ可）、臨床的に問題となる重篤な合併症（重篤の目安：CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版のグレード 4）	除外	除外	除外
	免疫不全疾患の合併又は免疫抑制剤の服用	除外	除外	除外
	アルコール依存症の合併又は既往歴	－	除外	除外
	薬物による過敏症の既往歴	除外	除外（エメダスチン、レボセチリジン又はピペラジン誘導体に対する過敏症に限定）	除外（エメダスチンに対する過敏症に限定）
	過去にスギ花粉によって皮膚が過敏性を示した	除外	－	－

表 2.7.4.1-11　アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験で設定した除外基準の概要（続き）

分類	除外基準	03 試験	04 試験	05 試験
皮膚関連	治験薬投与予定部位に評価を妨げる皮膚疾患（アトピー性皮膚炎、色素異常、外傷等）及び皮膚異常（皮疹、萎縮性皮膚、易損性皮膚、異常乾燥皮膚等）を有する	除外（アトピー性皮膚炎の合併又は既往）	除外	除外
	体毛により治験薬投与部位が確保できない、治験薬投与予定部位に入れ墨や母斑がある、又は頻繁に皮膚を日焼けしている	除外	除外	除外
	外用剤（市販薬を含む）や絆創膏等のテープに対して皮膚が過敏性を示すことがわかっている	除外	除外	除外
前治療	減感作療法又は非特異的免疫療法の実施	除外	除外（治療開始後 6 ヵ月以上が経過し、維持療法に達している場合は該当しない）	除外（治療開始後 6 ヵ月以上が経過し、維持療法に達している場合は該当しない）
	前治療において、抗ヒスタミン薬、ケミカルメディエーター遊離抑制薬、抗ロイコトリエン薬、抗トロンボキサン A_2 薬、Th2 サイトカイン阻害薬、ステロイド薬、点鼻用血管収縮薬、非特異的変調療法薬（ヒスタミン加人免疫グロブリン）、生物製剤（ワクシニアウィルス接種家兎炎症皮膚抽出）、漢方薬（葛根湯、柴朴湯、小青竜湯等）、グリチルリチン製剤を使用	除外（抗ヒスタミン薬、ステロイド薬のみ、4 週間以内に使用した場合）	除外（1 週間以内に使用した場合）	－
	前治療において、抗コリン薬、気管支拡張薬、血管拡張性降圧薬、中枢神経抑制剤を使用	除外（向精神薬のみ、4 週間以内に使用した場合）	除外（1 週間以内に使用した場合）	－
	前治療において、全身的又は局所的に薬剤を使用	除外（1 週間以内に使用した場合）	－	－
	前治療において、CYP1A2、CYP2E1、CYP3A4 阻害又は誘導作用を有する薬剤を使用	除外（4 週間以内に使用した場合）	－	－
その他	自動車の運転を主たる業務とする職業、又は機械の操作、高所作業等危険を伴う職業に従事	－	除外	除外
	妊娠中、授乳期又は治験期間中の妊娠の希望	除外	除外	除外
	16 週間以内に他の治験薬を使用	除外（他の治験に参加）	除外	除外
	他の医療機関で本治験に参加、又は HP-3060 を使用した経験がある	－	除外	除外
	24 週間以内に喫煙又はニコチン含有禁煙補助剤を使用	除外	－	－
	1 週間以内に薬物動態の評価に影響を及ぼすと考えられるグレープフルーツ、グレープフルーツジュース又はセント・ジョーンズワートを含有する食品等を摂取	除外	－	－
	12 週間以内（男性）又は 16 週間以内（女性）に 400mL 以上、もしくは 4 週間以内に 200mL 以上の採血又は失血	除外	－	－
	2 週間以内に成分献血（血漿成分及び血小板成分献血）を実施	除外	－	－
	B 型肝炎、C 型肝炎、梅毒、HIV 検査の結果が陽性	除外	－	－
	治験期間中の禁酒・禁煙を保てない	除外	－	－
	その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適格と判断	除外	除外	除外

－：不問

2.7.4.1.3.2　治験対象集団の人口統計学的特性

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）における各投与群の主な人口統計学的特性を表 2.7.4.1-12 及び表 2.7.4.1-13 に示した。

03 試験は反復投与時の薬物動態及び安全性を主目的とした試験であり、スギ花粉の飛散期ではないため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、入院拘束下で鼻誘発テスト（スギ花粉曝露）により有効性を検討したため、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。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%（18/24 例）が男性であった。また、平均年齢は各投与群ともに 30 歳前後であり、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、平均年齢は各投与群ともに約 40 歳であり、肝機能障害を有する患者や eGFR の値が 60mL/min/1.73m^2 未満の患者がみられた。

一方、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。

表 2.7.4.1-12　03 試験における主な人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

背景因子	カテゴリ	03 試験			
		プラセボ (n = 24)	HP-3060 4mg (n = 24)	HP-3060 8mg (n = 24)	HP-3060 12mg (n = 24)
性別、n (%)	男性	18 (75.0)	18 (75.0)	18 (75.0)	18 (75.0)
	女性	6 (25.0)	6 (25.0)	6 (25.0)	6 (25.0)
年齢 (歳)、n (%)	< 30	15 (62.5)	14 (58.3)	16 (66.7)	11 (45.8)
	30～< 40	3 (12.5)	8 (33.3)	5 (20.8)	9 (37.5)
	40～< 50	6 (25.0)	2 (8.3)	3 (12.5)	4 (16.7)
	50～< 60	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	60～	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
年齢、歳	平均値	30.8	28.7	29.0	30.6
	標準偏差	9.5	6.2	7.0	6.5
	最小値	21	20	20	21
	中央値	26.5	28.0	26.0	30.0
	最大値	49	43	46	45
体重 (kg)、n (%)	< 40	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	40～< 50	2 (8.3)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	50～< 60	8 (33.3)	7 (29.2)	10 (41.7)	10 (41.7)
	60～< 70	11 (45.8)	11 (45.8)	11 (45.8)	10 (41.7)
	70～< 80	3 (12.5)	3 (12.5)	3 (12.5)	3 (12.5)
	80～	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
体重、kg	平均値	60.82	60.94	62.43	63.16
	標準偏差	7.40	8.41	6.61	7.53
	最小値	47.2	44.7	52.0	50.2
	中央値	60.60	61.80	62.45	62.65
	最大値	77.2	74.5	73.1	82.2
肝機能障害の有無、n (%)	なし	24 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)
	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
eGFR (mL/min/1.73m^2)、n (%)	90～	19 (79.2)	18 (75.0)	17 (70.8)	16 (66.7)
	60～< 90	5 (20.8)	6 (25.0)	7 (29.2)	8 (33.3)
	30～< 60	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	15～< 30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CYP 阻害薬併用の有無、n (%)	なし	24 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)
	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CYP 誘導薬併用の有無、n (%)	なし	24 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)
	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

総括報告書表 14.1.1-3（5.3.5.1-1）より作成

表 2.7.4.1-13　04 試験及び 05 試験における主な人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

背景因子	カテゴリ	04 試験				05 試験	
		プラセボ (n = 384)	HP-3060 4mg (n = 384)	HP-3060 8mg (n = 381)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126)	HP-3060 4mg (n = 124)	HP-3060 8mg (n = 123)
性別、n (%)	男性	149 (38.8)	145 (37.8)	160 (42.0)	43 (34.1)	60 (48.4)	55 (44.7)
	女性	235 (61.2)	239 (62.2)	221 (58.0)	83 (65.9)	64 (51.6)	68 (55.3)
年齢 (歳) 、n (%)	< 20	7 (1.8)	3 (0.8)	11 (2.9)	5 (4.0)	－	－
	20～< 30	63 (16.4)	77 (20.1)	59 (15.5)	24 (19.0)	－	－
	30～< 40	100 (26.0)	89 (23.2)	89 (23.4)	32 (25.4)	－	－
	40～< 50	125 (32.6)	127 (33.1)	126 (33.1)	43 (34.1)	－	－
	50～< 60	81 (21.1)	78 (20.3)	87 (22.8)	17 (13.5)	－	－
	60～	8 (2.1)	10 (2.6)	9 (2.4)	5 (4.0)	－	－
年齢、歳	平均値	40.4	40.4	40.7	39.2	39.1	38.8
	標準偏差	11.0	11.0	11.1	11.1	11.6	12.9
	最小値	16	17	16	16	17	16
	中央値	41.0	42.0	42.0	40.0	40.5	39.0
	最大値	63	65	65	64	68	75
体重 (kg) 、n (%)	< 50	80 (20.8)	77 (20.1)	70 (18.4)	28 (22.2)	27 (21.8)	27 (22.0)
	50～< 70	231 (60.2)	234 (60.9)	241 (63.3)	80 (63.5)	69 (55.6)	77 (62.6)
	70～	73 (19.0)	73 (19.0)	70 (18.4)	18 (14.3)	28 (22.6)	19 (15.4)
体重、kg	平均値	59.78	59.87	59.97	58.12	60.22	59.37
	標準偏差	11.27	11.32	11.30	11.61	12.18	12.64
	最小値	36.9	37.2	40.4	40.1	39.3	38.0
	中央値	58.20	57.65	58.00	56.80	57.80	57.30
	最大値	94.0	104.4	104.2	115.0	93.2	110.9
肝機能障害、n (%)	グレード 0	341 (88.8)	344 (89.6)	351 (92.1)	112 (88.9)	107 (86.3)	109 (88.6)
	グレード 1	38 (9.9)	36 (9.4)	29 (7.6)	13 (10.3)	12 (9.7)	11 (8.9)
	グレード 2	5 (1.3)	4 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.8)	5 (4.0)	3 (2.4)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
eGFR (mL/min/1.73m^2)、n (%)	90～	201 (52.3)	169 (44.0)	178 (46.7)	59 (46.8)	55 (44.4)	50 (40.7)
	60～< 90	175 (45.6)	211 (54.9)	200 (52.5)	64 (50.8)	68 (54.8)	70 (56.9)
	30～< 60	8 (2.1)	4 (1.0)	3 (0.8)	3 (2.4)	1 (0.8)	3 (2.4)
	< 30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CYP1A2 阻害薬併用の有無、n (%)	なし	380 (99.0)	384 (100.0)	380 (99.7)	126 (100.0)	122 (98.4)	123 (100.0)
	あり	4 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)
CYP2E1 阻害薬併用の有無、n (%)	なし	384 (100.0)	384 (100.0)	381 (100.0)	126 (100.0)	124 (100.0)	123 (100.0)
	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CYP3A4 阻害薬併用の有無、n (%)	なし	384 (100.0)	384 (100.0)	381 (100.0)	126 (100.0)	116 (93.5)	112 (91.1)
	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (6.5)	11 (8.9)
CYP1A2 誘導薬併用の有無、n (%)	なし	384 (100.0)	384 (100.0)	381 (100.0)	126 (100.0)	124 (100.0)	121 (98.4)
	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
CYP2E1 誘導薬併用の有無、n (%)	なし	384 (100.0)	384 (100.0)	381 (100.0)	126 (100.0)	124 (100.0)	123 (100.0)
	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CYP3A4 誘導薬併用の有無、n (%)	なし	384 (100.0)	384 (100.0)	381 (100.0)	126 (100.0)	123 (99.2)	122 (99.2)
	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)

－：カテゴリを設定せず。

総括報告書表 14.1.4-4（5.3.5.1-2）及び表 14.1.4-4（5.3.5.2-1）より作成

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

本項では、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）の結果を記載した。

本臨床概要では、アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験が 3 試験と少なく、また、各試験の試験デザインが 2 週間のランダム化二重盲並行群間比較試験が 2 試験、非盲検非対照の長期投与試験が 1 試験と異なるため、安全性データの併合は行わなかった。

2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

(1) 事象別

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）を対象に、HP-3060 の薬物動態及び安全性を検討するとともに、各用量の有効性を検討するため、プラセボを対照に HP-3060 3 用量（4、8 及び 12mg）をランダム化二重盲検並行群間比較により 2 週間（14 日間）投与し、花粉曝露室にてスギ花粉による鼻誘発テストを実施した。

本試験における治療期に発現した有害事象の要約を表 2.7.4.2-1 に示した。また、全ての有害事象（因果関係を問わない）及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）を表 2.7.4.2-2 に示した。

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、適用部位丘疹、適用部位そう痒感、下痢、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。有害事象の重症度は、全て軽度であった。また、いずれかの投与群において 2 例以上の患者に発現した副作用は、適用部位紅斑、適用部位丘疹、適用部位そう痒感であった。

表 2.7.4.2-1　03 試験の治療期に発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）

投与群		プラセボ (n = 24) n (%)	HP-3060 4mg (n = 24) n (%)	HP-3060 8mg (n = 24) n (%)	HP-3060 12mg (n = 24) n (%)
有害事象（因果関係を問わない）	全ての有害事象	16 (66.7)	20 (83.3)	23 (95.8)	24 (100.0)
	治験薬投与部位の有害事象	13 (54.2)	19 (79.2)	23 (95.8)	24 (100.0)
	臨床検査値の異常変動	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）	全ての有害事象	13 (54.2)	19 (79.2)	23 (95.8)	24 (100.0)
	治験薬投与部位の有害事象	13 (54.2)	19 (79.2)	23 (95.8)	24 (100.0)
	臨床検査値の異常変動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡以外の重篤な有害事象		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重要な有害事象		0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象		0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

総括報告書表 12.2-1 及び表 14.3.2c（5.3.5.1-1）より作成

表 2.7.4.2-2　03 試験の治療期に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ (n = 24) n (%)	HP-3060 4mg (n = 24) n (%)	HP-3060 8mg (n = 24) n (%)	HP-3060 12mg (n = 24) n (%)	プラセボ (n = 24) n (%)	HP-3060 4mg (n = 24) n (%)	HP-3060 8mg (n = 24) n (%)	HP-3060 12mg (n = 24) n (%)
全ての有害事象	16 (66.7)	20 (83.3)	23 (95.8)	24 (100.0)	13 (54.2)	19 (79.2)	23 (95.8)	24 (100.0)
胃腸障害								
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位紅斑	13 (54.2)	19 (79.2)	23 (95.8)	24 (100.0)	13 (54.2)	19 (79.2)	23 (95.8)	24 (100.0)
適用部位丘疹	2 (8.3)	5 (20.8)	8 (33.3)	8 (33.3)	2 (8.3)	5 (20.8)	8 (33.3)	8 (33.3)
適用部位そう痒感	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)
臨床検査								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害								
体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
上気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害								
多形紅斑	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

総括報告書表 12.2-1（5.3.5.1-1）より作成

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に、HP-3060 の有効性についてプラセボに対する優越性を検証するとともに、安全性を検討することを目的として、プラセボを対照に HP-3060 4 及び 8mg をランダム化二重盲検並行群間比較により 2 週間投与した。また、本試験では対照薬としてレボセチリジン塩酸塩 5mg 錠を設定し、HP-3060 の有効性及び安全性について比較検討した。

本試験における治療期に発現した有害事象の要約を表 2.7.4.2-3 に示した。また、いずれかの投与群で 2%以上の患者に発現した有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）を表 2.7.4.2-4 に示した。なお、全ての有害事象及び副作用並びに重症度別発現率については、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

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）、全用量群 15.9%（122/765 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）、全用量群 12.7%（97/765 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、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。また、いずれかの投与群で発現率が 2%以上であった因果関係が否定できない有害事象は適用部位紅斑、傾眠、適用部位そう痒感であった。

表 2.7.4.2-3　04 試験の治療期に発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）

投与群		プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)
有害事象（因果関係を問わない）	全ての有害事象	59 (15.4)	53 (13.8)	69 (18.1)	122 (15.9)	17 (13.5)
	治験薬投与部位の有害事象	27 (7.0)	20 (5.2)	24 (6.3)	44 (5.8)	6 (4.8)
	臨床検査値の異常変動	13 (3.4)	11 (2.9)	21 (5.5)	32 (4.2)	8 (6.3)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）	全ての有害事象	42 (10.9)	43 (11.2)	54 (14.2)	97 (12.7)	15 (11.9)
	治験薬投与部位の有害事象	27 (7.0)	20 (5.2)	24 (6.3)	44 (5.8)	6 (4.8)
	臨床検査値の異常変動	8 (2.1)	9 (2.3)	12 (3.1)	21 (2.7)	7 (5.6)
死亡		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡以外の重篤な有害事象		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重要な有害事象		3 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.8)
治験薬の投与中止に至った有害事象		2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

総括報告書表 12.2-1、表 12.2-2、表 14.3.4-5、表 12.3-1、表 14.3.1-24 及び表 12.3-2（5.3.5.1-2）より作成

表 2.7.4.2-4　04 試験の治療期に発現した発現率 2%以上の有害事象（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
	プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)	プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)
全ての有害事象	59 (15.4)	53 (13.8)	69 (18.1)	122 (15.9)	17 (13.5)	42 (10.9)	43 (11.2)	54 (14.2)	97 (12.7)	15 (11.9)
一般・全身障害および投与部位の状態										
適用部位紅斑	19 (4.9)	15 (3.9)	19 (5.0)	34 (4.4)	4 (3.2)	19 (4.9)	15 (3.9)	19 (5.0)	34 (4.4)	4 (3.2)
適用部位そう痒感	15 (3.9)	9 (2.3)	10 (2.6)	19 (2.5)	3 (2.4)	15 (3.9)	9 (2.3)	10 (2.6)	19 (2.5)	3 (2.4)
臨床検査										
尿中血陽性	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)	3 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (1.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (1.6)
神経系障害										
傾眠	2 (0.5)	13 (3.4)	18 (4.7)	31 (4.1)	2 (1.6)	2 (0.5)	13 (3.4)	18 (4.7)	31 (4.1)	2 (1.6)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

総括報告書表 14.3.1-5（5.3.5.1-2）から引用

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に、HP-3060 4 又は 8mg を 1 日 1 回 12 週間以上、最長 52 週間投与し、長期投与したときの安全性及び有効性を検討することを目的とした。

本試験における有害事象の要約を表 2.7.4.2-5 に示した。また、いずれかの投与群で 2%以上の患者に発現した有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）を表 2.7.4.2-6 に示した。なお、全ての有害事象及び副作用、重症度別、並びに発現時期別発現率については、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

治療期における有害事象発現率は、HP-3060 4mg 群 60.5%（75/124 例）、8mg 群 61.0%（75/123 例）及び全用量群 60.7%（150/247 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）、8mg 群 23.6%（29/123 例）及び全用量群 25.1%（62/247 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、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。いずれかの投与群で発現率が 2%以上の因果関係が否定できない有害事象は、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、傾眠、色素沈着障害であった。

有害事象及び因果関係が否定できない有害事象のいずれにおいても、投与群間で発現率の明らかな違いはみられなかったものの、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。

表 2.7.4.2-5　05 試験の治療期に発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）

投与群		HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)
有害事象（因果関係を問わない）	全ての有害事象	75 (60.5)	75 (61.0)	150 (60.7)
	治験薬投与部位の有害事象	25 (20.2)	22 (17.9)	47 (19.0)
	臨床検査値の異常変動	13 (10.5)	12 (9.8)	25 (10.1)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）	全ての有害事象	33 (26.6)	29 (23.6)	62 (25.1)
	治験薬投与部位の有害事象	25 (20.2)	22 (17.9)	47 (19.0)
	臨床検査値の異常変動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡以外の重篤な有害事象		2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)
重要な有害事象 [a)]		5 (4.0)	7 (5.7)	12 (4.9)
治験薬の投与中止に至った有害事象 [b)]		6 (4.8)	6 (4.9)	12 (4.9)

a：重篤な有害事象を除く。
b：重篤な有害事象を含む。
総括報告書表 12.2-1、表 12.2-3、表 14.3.4-5、表 12.3-1、表 14.3.1-24 及び表 12.3-2（5.3.5.2-1）より作成

表 2.7.4.2-6　05 試験の治療期に発現した発現率 2%以上の有害事象（安全性解析対象集団）

SOC	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
PT	HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)	HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)
全ての有害事象	75 (60.5)	75 (61.0)	150 (60.7)	33 (26.6)	29 (23.6)	62 (25.1)
胃腸障害						
齲歯	0 (0.0)	6 (4.9)	6 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (1.2)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態						
適用部位紅斑	21 (16.9)	19 (15.4)	40 (16.2)	21 (16.9)	19 (15.4)	40 (16.2)
適用部位そう痒感	14 (11.3)	12 (9.8)	26 (10.5)	14 (11.3)	12 (9.8)	26 (10.5)
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	32 (25.8)	39 (31.7)	71 (28.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	2 (1.6)	4 (3.3)	6 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (0.8)	3 (2.4)	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	4 (3.2)	0 (0.0)	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症						
節足動物刺傷	0 (0.0)	3 (2.4)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査						
白血球数増加	4 (3.2)	3 (2.4)	7 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	3 (2.4)	4 (3.3)	7 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.4)	2 (1.6)	5 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.6)	3 (2.4)	5 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	3 (2.4)	2 (1.6)	5 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害						
傾眠	8 (6.5)	13 (10.6)	21 (8.5)	8 (6.5)	13 (10.6)	21 (8.5)
頭痛	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (1.2)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
上気道の炎症	2 (1.6)	3 (2.4)	5 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害						
色素沈着障害	5 (4.0)	0 (0.0)	5 (2.0)	5 (4.0)	0 (0.0)	5 (2.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

総括報告書表 14.3.1-3（5.3.5.2-1）から引用

(2) 長期投与試験（05 試験）における発現時期別有害事象

05 試験において、いずれかの投与群で 2%以上の患者に発現した有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現時期別発現率を付録　表 2.7.4.7-3 に示した。

発現時期別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%（7/123 例）、6.6%（8/122 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 群のいずれかの投与群で発現率が 5%以上であった有害事象の発現時

期別発現率において、適用部位紅斑は 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、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別発現率に明らかな傾向はみられなかった。

発現時期別の因果関係が否定できない有害事象（副作用）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 12.9%（16/124 例）、8mg 群 14.6%（18/123 例）（以下同順）］、「2 <～4 週」に低下し［2.4%（3/123 例）、0.8%（1/122 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 群のいずれかの投与群で発現率が 2%以上であった因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現時期別発現率は、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、傾眠では上述の有害事象と同様の結果であった。色素沈着障害では HP-3060 4mg 群の「8 <～12 週」で 2 例（1.6%）、「12 <～24 週」で 1 例（0.8%）、「24 <～36 週」で 2 例（1.7%）にみられた。

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。

2.7.4.2.1.2　死亡

03 試験、04 試験及び 05 試験において、死亡例はみられなかった。

2.7.4.2.1.3　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 試験について、治療期に発現した死亡以外の重篤な有害事象の集計結果を表 2.7.4.2-7、死亡以外の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-8 に示した。死亡以外の重篤な有害事象を発現した患者の詳細については、05 試験の「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

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）、8mg 群 0.8%（1/123 例）及び全用量群 1.2%（3/247 例）であった。

HP-3060 4mg 群での死亡以外の重篤な有害事象の内訳は、胃腸炎、顔面麻痺が各 1 例 1 件であった。また、HP-3060 8mg 群での死亡以外の重篤な有害事象の内訳は、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。

表 2.7.4.2-7　05 試験における死亡以外の重篤な有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない					
	HP-3060 4mg (n =124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)	
	件数	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)
死亡以外の重篤な有害事象	2	2 (1.6)	1	1 (0.8)	3	3 (1.2)
肝胆道系障害 胆嚢炎	0	0 (0.0)	1	1 (0.8)	1	1 (0.4)
感染症および寄生虫症 胃腸炎	1	1 (0.8)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)
神経系障害 顔面麻痺	1	1 (0.8)	0	0 (0.0)	1	1 (0.4)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]
総括報告書表 12.3-1（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.4.2-8　05 試験における死亡以外の重篤な有害事象の一覧

投与群（用量）	被験者識別コード	年齢 a) 性別	有害事象名（PT）	発現部位	重篤度	重症度	発現日 b)（日目）	持続期間 c)（日）	転帰	因果関係	治験薬の処置
HP-3060 4mg	3060-05-02-003	49 歳 男性	顔面麻痺	—	重篤	高度	56	79	消失	関連なし	投与中止
HP-3060 4mg	3060-05-07-004	26 歳 女性	胃腸炎	—	重篤	中等度	46	10	消失	関連なし	継続
HP-3060 8mg	3060-05-03-035	39 歳 男性	胆嚢炎	—	重篤	中等度	62	90	消失	関連なし	投与中止

a：治験薬投与開始日 - 生年月日
b：治験薬投与開始日を 1 日目とした日数（発現日 - 治験薬投与開始日 ＋1 日）
c：有害事象発現日を 1 日とした転帰日までの日数（転帰日 - 発現日 ＋1 日）
事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]
—：治験薬投与部位以外
総括報告書表 14.3.2b（5.3.5.2-1）より作成

2.7.4.2.1.4　治験薬の投与中止に至った有害事象

04 試験及び 05 試験について、重篤な有害事象を含めた治験薬の投与中止に至った有害事象の集計結果を表 2.7.4.2-9 及び表 2.7.4.2-10 に示した。また、03 試験、04 試験及び 05 試験について、治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.2-11 に示した。

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、その内訳は、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、治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

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）、8mg 群 4.9%（6/123 例）及び全用量群 4.9%（12/247 例）であった。治験薬の投与中止に至

った有害事象の内訳は、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、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともにいずれの投与群でも約 5%であり、投与群間に特筆すべき違いはみられなかった。

表 2.7.4.2-9　04 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない				
	プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
喘息	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害					
そう痒性皮疹	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]
総括報告書表 12.3-2（5.3.5.1-2）から引用

表 2.7.4.2-10　05 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない		
	HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	6 (4.8)	6 (4.9)	12 (4.9)
一般・全身障害および投与部位の状態			
適用部位そう痒感	3 (2.4)	2 (1.6)	5 (2.0)
適用部位紅斑	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)
肝胆道系障害			
胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
神経系障害			
顔面麻痺	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
傾眠	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
妊娠、産褥および周産期の状態			
予定外妊娠	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
喘息	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害			
色素沈着障害	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.8)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]
総括報告書表 12.3-2（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.4.2-11　アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験における治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（続く）

試験名	投与群（用量）	薬剤番号又は被験者識別コード	年齢 a) 性別	有害事象（PT）名	発現部位	重篤度	重症度	発現日 b)（日目）	持続期間 c)（日）	転帰	因果関係	治験薬の処置
03 試験	HP-3060 4mg	10 組 1 番	22 歳 男性	適用部位紅斑	胸部	非重篤	軽度	1	2	消失	明らかに関連あり	継続
				多形紅斑	—	非重篤	軽度	2	2	消失	関連なし	投与中止
04 試験	プラセボ	81 組 1 番	30 歳 女性	蕁麻疹	—	非重篤	中等度	9	5	軽快	関連なし	投与中止
		103 組 10 番	43 歳 女性	喘息	—	非重篤	中等度	2	17	消失	明らかに関連あり	投与中止
				そう痒性皮疹	—	非重篤	中等度	10	9	消失	おそらく関連あり	投与中止
				好酸球百分率増加	—	非重篤	軽度	15	8	消失	おそらく関連あり	処置なし
05 試験	HP-3060 4mg	3060-05-02-003	49 歳 男性	顔面麻痺	—	重篤	高度	56	79	消失	関連なし	投与中止
				白血球数増加	—	非重篤	軽度	71	36	消失	関連なし	処置なし
		3060-05-03-005	41 歳 女性	予定外妊娠	—	非重篤	—d)	208	35	不変	関連なし	投与中止
		3060-05-06-009	42 歳 女性	色素沈着障害	胸部、上腕部、背部、腹部	非重篤	中等度	78	338	軽快	明らかに関連あり	投与中止
				適用部位そう痒感	胸部、上腕部、背部、腹部	非重篤	軽度	78	51	消失	明らかに関連あり	投与中止
		3060-05-08-033	55 歳 男性	適用部位そう痒感	背部、腹部	非重篤	軽度	83	88	消失	明らかに関連あり	投与中止
				適用部位紅斑	背部、腹部	非重篤	軽度	83	94	消失	明らかに関連あり	投与中止
		3060-05-09-005	43 歳 女性	適用部位紅斑	胸部、上腕部、背部、腹部	非重篤	軽度	126	207	消失	おそらく関連あり	継続
				色素沈着障害	胸部、上腕部、背部、腹部	非重篤	軽度	225	215	軽快	明らかに関連あり	投与中止
				背部痛	—	非重篤	軽度	259	19	消失	関連なし	継続
		3060-05-10-014	39 歳 男性	適用部位そう痒感	胸部、上腕部、背部、腹部	非重篤	中等度	85	70	消失	明らかに関連あり	投与中止
				適用部位紅斑	胸部、上腕部、背部、腹部	非重篤	中等度	85	31	消失	明らかに関連あり	投与中止
				色素沈着障害	胸部、上腕部、背部、腹部	非重篤	軽度	190	47	消失	明らかに関連あり	処置なし
	HP-3060 8mg	3060-05-02-005	35 歳 男性	傾眠	—	非重篤	中等度	2	2	消失	おそらく関連あり	投与中止
		3060-05-03-035	39 歳 男性	胆嚢炎	—	重篤	中等度	62	90	消失	関連なし	投与中止

表 2.7.4.2-11　アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験における治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（続き）

試験名	投与群（用量）	薬剤番号又は被験者識別コード	年齢 a) 性別	有害事象（PT）名	発現部位	重篤度	重症度	発現日 b)（日目）	持続期間 c)（日）	転帰	因果関係	治験薬の処置
05 試験	HP-3060 8mg	3060-05-10-008	35 歳 女性	歯冠周囲炎	—	非重篤	中等度	16	44	消失	関連なし	継続
				鼻咽頭炎	—	非重篤	中等度	80	5	消失	関連なし	継続
				齲歯	—	非重篤	中等度	90	219	消失	関連なし	継続
				鼻咽頭炎	—	非重篤	中等度	116	36	消失	関連なし	継続
				インフルエンザ	—	非重篤	中等度	207	3	消失	関連なし	継続
				予定外妊娠	—	非重篤	—d)	309	63	消失	関連なし	投与中止
				リンパ球百分率減少	—	非重篤	軽度	317	1	不変	関連なし	処置なし
				血中クレアチニン減少	—	非重篤	軽度	317	1	不変	関連なし	処置なし
		3060-05-10-010	43 歳 男性	適用部位そう痒感	胸部、上腕部、背部、腹部	非重篤	中等度	72	25	消失	明らかに関連あり	投与中止
				適用部位紅斑	胸部、上腕部、背部、腹部	非重篤	中等度	72	19	消失	明らかに関連あり	投与中止
		3060-05-10-016	43 歳 女性	適用部位そう痒感	胸部、腹部	非重篤	軽度	54	32	消失	明らかに関連あり	継続
				鼻咽頭炎	—	非重篤	中等度	324	22	消失	関連なし	休薬
				喘息	—	非重篤	中等度	335	11	消失	関連なし	休薬
				喘息	—	非重篤	中等度	362	28	消失	関連なし	投与中止
				リンパ球百分率減少	—	非重篤	軽度	364	37	消失	関連なし	処置なし
				好中球百分率増加	—	非重篤	軽度	364	37	消失	関連なし	処置なし
				白血球数増加	—	非重篤	軽度	364	37	消失	関連なし	処置なし
		3060-05-10-039	48 歳 女性	適用部位そう痒感	胸部、上腕部、背部、腹部	非重篤	軽度	65	33	消失	明らかに関連あり	投与中止
				適用部位紅斑	胸部、上腕部、背部、腹部	非重篤	軽度	65	28	消失	明らかに関連あり	投与中止

a：03 試験；観察期開始日 - 生年月日、04 試験及び 05 試験；治験薬投与開始日 - 生年月日
b：治験薬投与開始日を 1 日目とした日数（発現日 - 治験薬投与開始日 ＋1 日）
c：有害事象発現日を 1 日とした転帰日までの日数（転帰日 - 発現日 ＋1 日）
d：重症度の判定は行っていない。
事象名：03 試験；MedDRA/J Ver. [redacted]、04 試験及び 05 試験；MedDRA/J Ver. [redacted]
—：治験薬投与部位以外
総括報告書表 14.3.2c（5.3.5.1-1）、表 14.3.2d（5.3.5.1-2）及び表 14.3.2d（5.3.5.2-1）より作成

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験における有害事象について、SOC 別の有害事象を検討した。

HP-3060 の安全性において注目すべき有害事象として、抗ヒスタミン薬（ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬）にみられる副作用のうち臨床上注目されている倦怠感、口渇、傾眠について検討した。また、HP-3060 は皮膚に適用する貼付剤であることより、治験薬投与部位の皮膚症状に関連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) アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験における SOC 別の有害事象

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）における全ての SOC 別の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現率を表 2.7.4.2-12、表 2.7.4.2-13 及び表 2.7.4.2-14 に示した。

03 試験において、いずれかの投与群で 2 例以上の患者に発現した SOC 別の有害事象は、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「臨床検査」、「胃腸障害」であった。「一般・全身障害および投与部位の状態」では、HP-3060 投与群の発現率はプラセボ群と比較して高く、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。

いずれかの投与群で 2 例以上の患者に発現した SOC 別の因果関係が否定できない有害事象は、「一般・全身障害および投与部位の状態」であり、いずれの投与群でも有害事象と同様の結果であった。

04 試験において、いずれかの投与群で 2%以上の患者に発現した SOC 別の有害事象は、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「臨床検査」、「神経系障害」、「感染症および寄生虫症」であった。これらのうち、「神経系障害」では HP-3060 投与群の発現率は、プラセボ群と比較してやや高かった。「一般・全身障害および投与部位の状態」、「臨床検査」、「感染症および寄生虫症」では、いずれの投与群でも発現率に明らかな違いはみられなかった。

また、いずれかの投与群で 2%以上の患者に発現した SOC 別の因果関係が否定できない有害事象は、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「臨床検査」、「神経系障害」であった。これらのうち、「神経系障害」では HP-3060 投与群の発現率は、プラセボ群と比較してやや高かった。「一般・全身障害および投与部位の状態」、「臨床検査」では、いずれの投与群でも発現率に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 2%以上の患者に発現した SOC 別の有害事象は、「感染症および寄生虫症」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「神経系障害」、「臨床検査」、「胃腸障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「筋骨格系および結合組織障害」であった。「感染症および寄生虫症」では、HP-3060 4mg 群と比較して 8mg 群で発現率が上昇する傾向がみられた。「皮膚および皮下組織障害」では HP-3060 4mg 群と比較して 8mg 群で発現率が低かった。「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与

部位の状態」、「傷害、中毒および処置合併症」、「臨床検査」、「筋骨格系および結合組織障害」、「神経系障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」では HP-3060 4mg 群と 8mg 群の発現率に明らかな違いはみられなかった。

また、いずれかの投与群で 2%以上の患者にみられた SOC 別の因果関係が否定できない有害事象は、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「神経系障害」、「皮膚および皮下組織障害」であった。「神経系障害」では、HP-3060 4mg 群と比較して 8mg 群で発現率がやや上昇する傾向がみられた。「一般・全身障害および投与部位の状態」、「皮膚および皮下組織障害」では明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.4.2-12　03 試験における全ての SOC 別の有害事象及び因果関係が否定できない有害事象
（安全性解析対象集団）

SOC	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ (n = 24) n (%)	HP-3060 4mg (n = 24) n (%)	HP-3060 8mg (n = 24) n (%)	HP-3060 12mg (n = 24) n (%)	プラセボ (n = 24) n (%)	HP-3060 4mg (n = 24) n (%)	HP-3060 8mg (n = 24) n (%)	HP-3060 12mg (n = 24) n (%)
全ての有害事象	16 (66.7)	20 (83.3)	23 (95.8)	24 (100.0)	13 (54.2)	19 (79.2)	23 (95.8)	24 (100.0)
胃腸障害	1 (4.2)	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (54.2)	19 (79.2)	23 (95.8)	24 (100.0)	13 (54.2)	19 (79.2)	23 (95.8)	24 (100.0)
臨床検査	3 (12.5)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

総括報告書表 12.2-1（5.3.5.1-1）より作成

表 2.7.4.2-13　04 試験における全ての SOC 別の有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）

SOC	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
	プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)	プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)
全ての有害事象	59 (15.4)	53 (13.8)	69 (18.1)	122 (15.9)	17 (13.5)	42 (10.9)	43 (11.2)	54 (14.2)	97 (12.7)	15 (11.9)
心臓障害	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)
耳および迷路障害	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (0.5)	5 (1.3)	1 (0.3)	6 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.4)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	29 (7.6)	22 (5.7)	25 (6.6)	47 (6.1)	6 (4.8)	29 (7.6)	22 (5.7)	24 (6.3)	46 (6.0)	6 (4.8)
感染症および寄生虫症	13 (3.4)	5 (1.3)	8 (2.1)	13 (1.7)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	13 (3.4)	11 (2.9)	21 (5.5)	32 (4.2)	8 (6.3)	8 (2.1)	9 (2.3)	12 (3.1)	21 (2.7)	7 (5.6)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	2 (0.5)	13 (3.4)	20 (5.2)	33 (4.3)	2 (1.6)	2 (0.5)	13 (3.4)	18 (4.7)	31 (4.1)	2 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	5 (1.3)	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

総括報告書表 12.2-1（5.3.5.1-2）より作成

表 2.7.4.2-14　05 試験における全ての SOC 別の有害事象及び因果関係が否定できない有害事象
（安全性解析対象集団）

SOC	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)	HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)
有害事象全体	75 (60.5)	75 (61.0)	150 (60.7)	33 (26.6)	29 (23.6)	62 (25.1)
心臓障害	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
耳および迷路障害	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	6 (4.8)	9 (7.3)	15 (6.1)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	28 (22.6)	23 (18.7)	51 (20.6)	26 (21.0)	23 (18.7)	49 (19.8)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	38 (30.6)	50 (40.7)	88 (35.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.6)	5 (4.1)	7 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	13 (10.5)	12 (9.8)	25 (10.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.6)	3 (2.4)	5 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	11 (8.9)	15 (12.2)	26 (10.5)	8 (6.5)	13 (10.6)	21 (8.5)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (4.0)	8 (6.5)	13 (5.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	8 (6.5)	3 (2.4)	11 (4.5)	5 (4.0)	1 (0.8)	6 (2.4)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]
因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。
総括報告書表 12.2-1（5.3.5.2-1）より作成

(2) ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬で臨床上注目されている有害事象

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、これらの有害事象の発現率について検討した。

04 試験及び 05 試験における倦怠感、口渇、傾眠の発現率を表 2.7.4.2-15 及び表 2.7.4.2-16 に示した。なお、03 試験ではこれらの有害事象の発現はみられなかった。

倦怠感において、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%）。

口渇において、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%）。

傾眠において、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。

表 2.7.4.2-15　04 試験の治療期に発現した重症度別の倦怠感、口渇、傾眠の発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	重症度	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
		プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)	プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態											
倦怠感	全体	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口渇	全体	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	軽度	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害											
傾眠	全体	2 (0.5)	13 (3.4)	18 (4.7)	31 (4.1)	2 (1.6)	2 (0.5)	13 (3.4)	18 (4.7)	31 (4.1)	2 (1.6)
	軽度	2 (0.5)	12 (3.1)	17 (4.5)	29 (3.8)	2 (1.6)	2 (0.5)	12 (3.1)	17 (4.5)	29 (3.8)	2 (1.6)
	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

総括報告書表 12.2-1（5.3.5.1-2）より作成

表 2.7.4.2-16　05 試験の治療期に発現した重症度別の倦怠感、口渇、傾眠の発現率
（安全性解析対象集団）

SOC PT	重症度	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)	HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態							
倦怠感	全体	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.8)
	軽度	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.8)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口渇	全体	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)
	軽度	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害							
傾眠	全体	8 (6.5)	13 (10.6)	21 (8.5)	8 (6.5)	13 (10.6)	21 (8.5)
	軽度	8 (6.5)	12 (9.8)	20 (8.1)	8 (6.5)	12 (9.8)	20 (8.1)
	中等度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]
因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。
総括報告書表 12.2-1（5.3.5.2-1）より作成

(3) 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) 事象名別

03 試験、04 試験及び 05 試験における治験薬投与部位の有害事象発現率を表 2.7.4.2-17、表 2.7.4.2-18 及び表 2.7.4.2-19 に示した。

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。

表 2.7.4.2-17　03 試験における治験薬投与部位の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ (n = 24) n (%)	HP-3060 4mg (n = 24) n (%)	HP-3060 8mg (n = 24) n (%)	HP-3060 12mg (n = 24) n (%)	プラセボ (n = 24) n (%)	HP-3060 4mg (n = 24) n (%)	HP-3060 8mg (n = 24) n (%)	HP-3060 12mg (n = 24) n (%)
治験薬投与部位の有害事象全体	13 (54.2)	19 (79.2)	23 (95.8)	24 (100.0)	13 (54.2)	19 (79.2)	23 (95.8)	24 (100.0)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位紅斑	13 (54.2)	19 (79.2)	23 (95.8)	24 (100.0)	13 (54.2)	19 (79.2)	23 (95.8)	24 (100.0)
適用部位丘疹	2 (8.3)	5 (20.8)	8 (33.3)	8 (33.3)	2 (8.3)	5 (20.8)	8 (33.3)	8 (33.3)
適用部位そう痒感	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

総括報告書表 12.2-2（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.4.2-18　04 試験における治験薬投与部位の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
	プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)	プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)
治験薬投与部位の有害事象全体	27 (7.0)	20 (5.2)	24 (6.3)	44 (5.8)	6 (4.8)	27 (7.0)	20 (5.2)	24 (6.3)	44 (5.8)	6 (4.8)
一般・全身障害および投与部位の状態										
適用部位紅斑	19 (4.9)	15 (3.9)	19 (5.0)	34 (4.4)	4 (3.2)	19 (4.9)	15 (3.9)	19 (5.0)	34 (4.4)	4 (3.2)
適用部位そう痒感	15 (3.9)	9 (2.3)	10 (2.6)	19 (2.5)	3 (2.4)	15 (3.9)	9 (2.3)	10 (2.6)	19 (2.5)	3 (2.4)
適用部位丘疹	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)	0 (0.0)
適用部位発疹	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
適用部位知覚低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
適用部位湿疹	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害										
色素沈着障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

総括報告書表 12.2-2（5.3.5.1-2）より作成

表 2.7.4.2-19　05 試験における治験薬投与部位の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)	HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)
治験薬投与部位の有害事象全体	25 (20.2)	22 (17.9)	47 (19.0)	25 (20.2)	22 (17.9)	47 (19.0)
一般・全身障害および投与部位の状態						
適用部位紅斑	21 (16.9)	19 (15.4)	40 (16.2)	21 (16.9)	19 (15.4)	40 (16.2)
適用部位そう痒感	14 (11.3)	12 (9.8)	26 (10.5)	14 (11.3)	12 (9.8)	26 (10.5)
適用部位丘疹	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)
適用部位発疹	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害						
色素沈着障害	5 (4.0)	0 (0.0)	5 (2.0)	5 (4.0)	0 (0.0)	5 (2.0)
湿疹	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
全身性皮疹	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]
因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。
総括報告書表 12.2-3（5.3.5.2-1）より作成

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 試験における治験薬投与部位に発現した有害事象の重症度別発現率を付録　表 2.7.4.7-4 に示した。05 試験においても発現した治験薬投与部位の有害事象の大部分が軽度であり、中等度の割合は低かった。

3) 発現時期別

長期投与試験（05 試験）について、治験薬投与部位に発現した有害事象の発現時期別発現率を付録　表 2.7.4.7-5 に示した。

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 全用量群での発現時期別発現率を検討した。

適用部位紅斑、適用部位そう痒感では、発現時期別発現率に明らかな傾向はみられなかった。色素沈着障害では、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発現率が遅発性に上昇する治験薬投与部位の有害事象はみられなかった。

また、05 試験について、治験薬投与部位の有害事象の累積発現率曲線を図 2.7.4.2-1 に示した。

治験薬投与部位の有害事象の累積発現率は、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともに投与初期より上昇し、投与期間が長くなるにつれて発現率の上昇が緩やかになった。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。

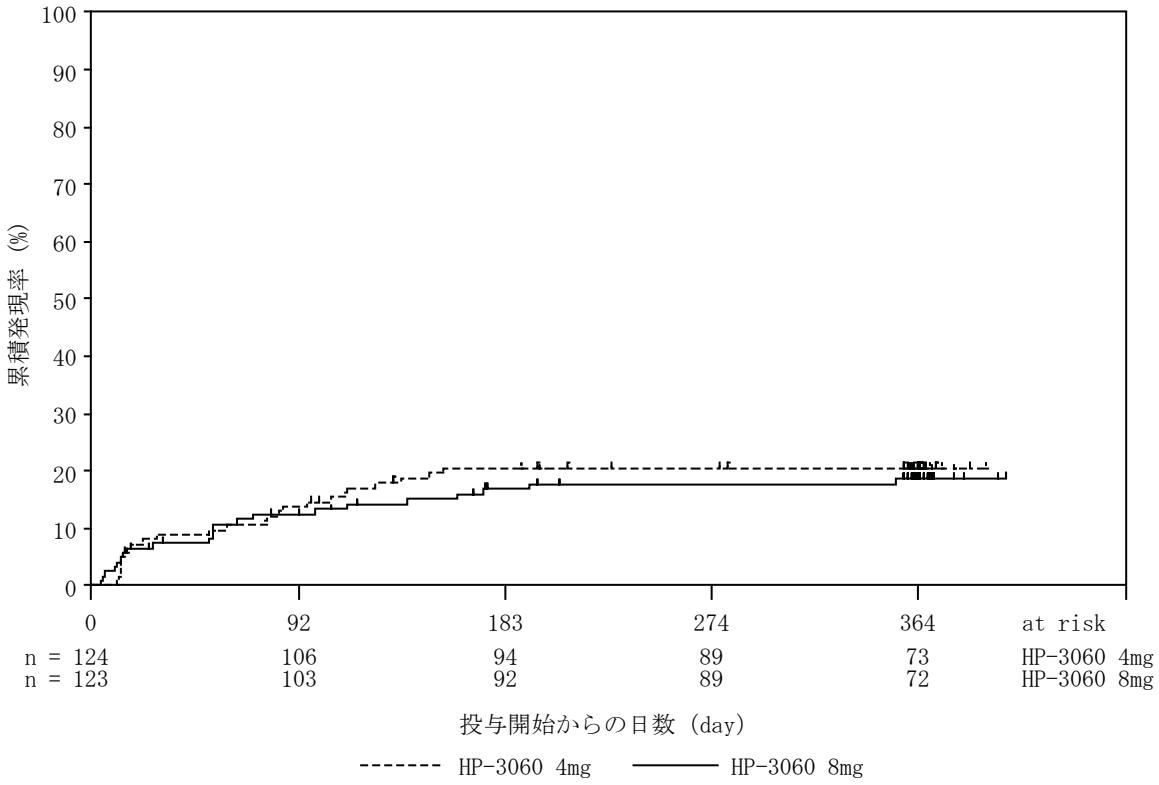


図 2.7.4.2-1　05 試験における治験薬投与部位に発現した有害事象の累積発現率曲線
（安全性解析対象集団）
総括報告書図 14.3.1-1（5.3.5.2-1）から引用

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 試験及び 05 試験の HP-3060 4mg 群及び 8mg 群について、治験薬投与部位の有害事象発現例における、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の集計結果を表 2.7.4.2-20 及び表 2.7.4.2-21 に示した。

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は、HP-3060 4mg 群では「1 日 <～3 日」が最も多く、次いで「～1 日」、「3 日 <～1 週」及び「2 週 <～1 ヵ月」が多かった。HP-3060 8mg 群では「3 日 <～1 週」が最も多く、次いで「1 週 <～2 週」、「1 日 <～3 日」が多かった。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は、HP-3060 4mg 群では「3 日 <～1 週」が最も多く、次いで「1 日 <～3 日」が多かった。HP-3060 8mg 群では「1 日 <～3 日」が最も多く、次いで「3 日 <～1 週」が多かった。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：81.8%（18/22 例）］が速やか（1 週間以内）に消失した。

表 2.7.4.2-20　04 試験の治療期に発現した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（安全性解析対象集団、治験薬投与部位の有害事象発現例）

	カテゴリ	因果関係を問わない			
		プラセボ (n = 27) n (%)	HP-3060 4mg (n = 20) n (%)	HP-3060 8mg (n = 24) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 6) n (%)
治験薬投与部位の有害事象全体	～1 日	4 (14.8)	3 (15.0)	2 (8.3)	1 (16.7)
	1 日 <～3 日	11 (40.7)	7 (35.0)	5 (20.8)	0 (0.0)
	3 日 <～1 週	6 (22.2)	3 (15.0)	7 (29.2)	0 (0.0)
	1 週 <～2 週	2 (7.4)	2 (10.0)	6 (25.0)	3 (50.0)
	2 週 <～1 ヵ月	3 (11.1)	3 (15.0)	3 (12.5)	2 (33.3)
	1 ヵ月 <	1 (3.7)	2 (10.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

同一患者において、複数の事象が発現した場合は最大の期間を用いた。
総括報告書表 14.3.1-9（5.3.5.1-2）より作成

表 2.7.4.2-21　05 試験における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（安全性解析対象集団、治験薬投与部位の有害事象発現例）

	カテゴリ	因果関係を問わない	
		HP-3060 4mg (n = 25) n (%)	HP-3060 8mg (n = 22) n (%)
治験薬投与部位の有害事象全体	～1 日	1 (4.0)	1 (4.5)
	1 日 <～3 日	8 (32.0)	12 (54.5)
	3 日 <～1 週	9 (36.0)	5 (22.7)
	1 週 <～2 週	0 (0.0)	1 (4.5)
	2 週 <～1 ヵ月	1 (4.0)	3 (13.6)
	1 ヵ月 <	6 (24.0)	0 (0.0)
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)

同一患者において、複数の事象が発現した場合は最大の期間を用いた。
総括報告書表 14.3.1-9（5.3.5.2-1）より作成

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 試験において、治験薬投与部位の有害事象発現例数及び件数は、77 例 104 件（プラセボ群：27 例 37 件、HP-3060 4mg 群：20 例 28 件、8mg 群：24 例 32 件、レボセチリジン塩酸塩群：6 例 7 件）であった。治験薬の投与中止に至った治験薬投与部位の有害事象は、いずれの投与群でもみられなかった。また、治療を要した治験薬投与部位の有害事象は、HP-3060 8mg 群の 32 件中 1 件のみであり、その治療内容はステロイド配合外用剤であった。

HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともにほとんどが無治療で HP-3060 の投与継続が可能であった。

05 試験において、治験薬投与部位の有害事象発現例数及び件数は、47 例 79 件（HP-3060 4mg 群：25 例 43 件、8mg 群：22 例 36 件）であった。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治験薬投与部位の有害事象は、HP-3060 4mg 群で 43 件中 30 件、8mg 群で 36 件中 29 件であり、大部分が無治療で HP-3060 の投与継続が可能であった。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、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。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象については、「2.7.4.2.1.2 死亡」及び「2.7.4.2.1.3 死亡以外の重篤な有害事象」の項で記載した。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。05 試験でみられた死亡以外の重篤な有害事象の詳細については、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に記載した。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　臨床検査値異常

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及び治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動（副作用）を表 2.7.4.3-1、表 2.7.4.3-2 及び表 2.7.4.3-3 に示した。

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り、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群での発現率はいずれも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。また、2%以上の患者に発現した治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動（副作用）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。いずれも投与群間に明らかな発現率の違いはみられなかった。また、2%以上の患者に発現した治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動（副作用）はみられなかった。

表 2.7.4.3-1　03 試験における臨床検査値の異常変動の発現率（安全性解析対象集団）

PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	プラセボ (n = 24) n (%)	HP-3060 4mg (n = 24) n (%)	HP-3060 8mg (n = 24) n (%)	HP-3060 12mg (n = 24) n (%)	プラセボ (n = 24) n (%)	HP-3060 4mg (n = 24) n (%)	HP-3060 8mg (n = 24) n (%)	HP-3060 12mg (n = 24) n (%)
臨床検査値の異常変動全体	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

総括報告書表 12.2-1（5.3.5.1-1）より作成

表 2.7.4.3-2　04 試験における臨床検査値の異常変動の発現率（安全性解析対象集団）

PT	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
	プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)	プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)
臨床検査値の異常変動全体	13 (3.4)	11 (2.9)	21 (5.5)	32 (4.2)	8 (6.3)	8 (2.1)	9 (2.3)	12 (3.1)	21 (2.7)	7 (5.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	4 (1.0)	3 (0.8)	7 (0.9)	2 (1.6)	0 (0.0)	4 (1.0)	3 (0.8)	7 (0.9)	2 (1.6)
尿中血陽性	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)	3 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)	2 (1.6)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)	2 (1.6)
白血球数増加	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (0.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.8)
リンパ球百分率減少	5 (1.3)	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿酸増加	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)	0 (0.0)
好中球百分率減少	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.4)	0 (0.0)
リンパ球百分率増加	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (1.6)
血小板数増加	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血中クレアチニン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
血中カリウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
白血球数減少	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球百分率増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

総括報告書表 14.3.4-5（5.3.5.1-2）から引用

表 2.7.4.3-3　05 試験における臨床検査値の異常変動の発現率（安全性解析対象集団）

PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)	HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)
臨床検査値の異常変動全体	13 (10.5)	12 (9.8)	25 (10.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	4 (3.2)	3 (2.4)	7 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	3 (2.4)	4 (3.3)	7 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.4)	2 (1.6)	5 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.6)	3 (2.4)	5 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	3 (2.4)	2 (1.6)	5 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン減少	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘマトクリット減少	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

総括報告書表 14.3.4-5（5.3.5.2-1）から引用

2.7.4.3.2　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（03 試験、04 試験及び 05 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。

04 試験及び 05 試験における高度の臨床検査値の異常変動を表 2.7.4.3-4 及び表 2.7.4.3-5 に示した。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 試験において、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）及び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については、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 試験において、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。

表 2.7.4.3-4　04試験における高度の臨床検査値の異常変動の発現率（安全性解析対象集団）

PT	因果関係を問わない				
	プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)
高度の臨床検査値の異常変動全体	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.8)
好中球百分率減少	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]
総括報告書表 14.3.1-24 及び表 14.3.2c（5.3.5.1-2）より作成

表 2.7.4.3-5　05試験における高度の臨床検査値の異常変動の発現率（安全性解析対象集団）

PT	因果関係を問わない		
	HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)
高度の臨床検査値の異常変動全体	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.8)
リンパ球百分率減少	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]
総括報告書表 14.3.1-24 及び表 14.3.2c（5.3.5.2-1）より作成

2.7.4.3.3　血液学的検査及び血液生化学検査における臨床検査値の推移

03試験、04試験及び05試験ともに各投与群の治験薬投与前後において、血液学的検査及び血液生化学検査の各項目の平均値に著しい変化はみられなかった。なお、各試験における各投与群の治験薬投与前後の臨床検査値の記述統計量については、各試験の「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

2.7.4.3.4　尿検査の推移

03試験、04試験及び05試験ともに各投与群の治験薬投与前後において、尿検査の各項目の集計結果に著しい変動はみられなかった。なお、各試験における各投与群の治験薬投与前後の尿検査の時期別集計については、各試験の「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　バイタルサイン

03試験において、HP-3060 8mg群で血圧上昇が4.2%（1/24例）にみられたものの、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。

2.7.4.4.2　バイタルサイン値の推移

03 試験、04 試験及び 05 試験ともに各投与群の治験薬投与前後において、体温（03 試験のみ）、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の平均値に著しい変化はみられなかった。なお、各試験における各投与群の治験薬投与前後のバイタルサイン値の記述統計量については、各試験の「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

2.7.4.4.3　12 誘導心電図検査

04 試験において発現した 12 誘導心電図検査の異常変動及び治験薬との因果関係が否定できない 12 誘導心電図検査の異常変動（副作用）を表 2.7.4.4-1 に示した。

04 試験において発現した 12 誘導心電図検査の異常変動は、HP-3060 4mg 群では心室性期外収縮 0.3%（1/384 例）及び 8mg 群では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。

表 2.7.4.4-1　04 試験における 12 誘導心電図検査の異常変動の発現率（安全性解析対象集団）

PT	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
	プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)	プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)
12 誘導心電図検査の異常変動全体	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)
第一度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

総括報告書表 14.3.5-5（5.3.5.1-2）から引用

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

2.7.4.5.1.1　年齢

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 全用量群について、2%以上の患者に発現した有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（副作用）の年齢別の発現率を表 2.7.4.5-1 及び表 2.7.4.5-2 に示した。

04 試験において、年齢別による有害事象の発現率は、各カテゴリで明らかな違いはみられなかった。また、因果関係が否定できない有害事象の発現率でも同様の結果であった。

05 試験において、年齢別による有害事象の発現率は、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」、「75 歳～」の例数は少数（それぞれ 7、1 例）であった。因果関係が否定できない有害事象の発現率でも同様の結果であった。

表 2.7.4.5-1　04 試験 HP-3060 全用量群の発現率 2%以上の有害事象における年齢別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
PT	HP-3060 全用量 (n = 765)						HP-3060 全用量 (n = 765)					
年齢 (歳)	< 20 n (%)	20～< 30 n (%)	30～< 40 n (%)	40～< 50 n (%)	50～< 60 n (%)	60～ n (%)	< 20 n (%)	20～< 30 n (%)	30～< 40 n (%)	40～< 50 n (%)	50～< 60 n (%)	60～ n (%)
例数	14	136	178	253	165	19	14	136	178	253	165	19
全ての有害事象	2 (14.3)	19 (14.0)	30 (16.9)	46 (18.2)	23 (13.9)	2 (10.5)	1 (7.1)	11 (8.1)	26 (14.6)	39 (15.4)	18 (10.9)	2 (10.5)
一般・全身障害および投与部位の状態												
適用部位紅斑	0 (0.0)	5 (3.7)	11 (6.2)	14 (5.5)	4 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.7)	11 (6.2)	14 (5.5)	4 (2.4)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	0 (0.0)	1 (0.7)	6 (3.4)	8 (3.2)	4 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	6 (3.4)	8 (3.2)	4 (2.4)	0 (0.0)
臨床検査												
尿中血陽性	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
神経系障害												
傾眠	0 (0.0)	1 (0.7)	6 (3.4)	14 (5.5)	8 (4.8)	2 (10.5)	0 (0.0)	1 (0.7)	6 (3.4)	14 (5.5)	8 (4.8)	2 (10.5)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

総括報告書表 14.3.1-13（5.3.5.1-2）から引用

表 2.7.4.5-2　05 試験 HP-3060 全用量群の発現率 2%以上の有害事象における
年齢別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない HP-3060 全用量 (n = 247)			因果関係が否定できない HP-3060 全用量 (n = 247)		
年齢 (歳)	< 65 n (%)	65～< 75 n (%)	75～ n (%)	< 65 n (%)	65～< 75 n (%)	75～ n (%)
例数	239	7	1	239	7	1
全ての有害事象	146 (61.1)	4 (57.1)	0 (0.0)	58 (24.3)	4 (57.1)	0 (0.0)
胃腸障害						
齲歯	6 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態						
適用部位紅斑	39 (16.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	39 (16.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	26 (10.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (10.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	71 (29.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	6 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症						
節足動物刺傷	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査						
白血球数増加	7 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	7 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	5 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害						
傾眠	20 (8.4)	1 (14.3)	0 (0.0)	20 (8.4)	1 (14.3)	0 (0.0)
頭痛	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
上気道の炎症	5 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害						
色素沈着障害	5 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]
因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。
総括報告書表 14.3.1-13（5.3.5.2-1）から引用

2.7.4.5.1.2　性別

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 全用量群について、2%以上の患者に発現した有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（副作用）の性別別の発現率を表 2.7.4.5-3 及び表 2.7.4.5-4 に示した。

04 試験において、性別による有害事象の発現率は、各カテゴリで明らかな違いはみられなかった。また、因果関係が否定できない有害事象の発現率でも同様の結果であった。

05 試験において、性別による有害事象の発現率は、「女性」で高い傾向がみられた。因果関係が否定できない有害事象でも同様の結果であった。

表 2.7.4.5-3　04 試験 HP-3060 全用量群の発現率 2%以上の有害事象における
性別別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
PT	HP-3060 全用量 (n = 765)		HP-3060 全用量 (n = 765)	
性別	男性、n (%)	女性、n (%)	男性、n (%)	女性、n (%)
例数	305	460	305	460
全ての有害事象	44 (14.4)	78 (17.0)	36 (11.8)	61 (13.3)
一般・全身障害および投与部位の状態				
適用部位紅斑	14 (4.6)	20 (4.3)	14 (4.6)	20 (4.3)
適用部位そう痒感	4 (1.3)	15 (3.3)	4 (1.3)	15 (3.3)
臨床検査				
尿中血陽性	0 (0.0)	4 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
神経系障害				
傾眠	8 (2.6)	23 (5.0)	8 (2.6)	23 (5.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]
因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。
総括報告書表 14.3.1-12（5.3.5.1-2）から引用

表 2.7.4.5-4　05 試験 HP-3060 全用量群の発現率 2%以上の有害事象における
性別別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
PT	HP-3060 全用量 (n = 247)		HP-3060 全用量 (n = 247)	
性別	男性、n (%)	女性、n (%)	男性、n (%)	女性、n (%)
例数	115	132	115	132
全ての有害事象	59 (51.3)	91 (68.9)	23 (20.0)	39 (29.5)
胃腸障害				
齲歯	4 (3.5)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	0 (0.0)	3 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態				
適用部位紅斑	17 (14.8)	23 (17.4)	17 (14.8)	23 (17.4)
適用部位そう痒感	9 (7.8)	17 (12.9)	9 (7.8)	17 (12.9)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	20 (17.4)	51 (38.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	4 (3.5)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症				
節足動物刺傷	0 (0.0)	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査				
白血球数増加	2 (1.7)	5 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	2 (1.7)	5 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (3.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (3.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	1 (0.9)	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害				
傾眠	6 (5.2)	15 (11.4)	6 (5.2)	15 (11.4)
頭痛	1 (0.9)	2 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
上気道の炎症	3 (2.6)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.5-4　05 試験 HP-3060 全用量群の発現率 2%以上の有害事象における
性別別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
PT	HP-3060 全用量 (n = 247)		HP-3060 全用量 (n = 247)	
性別	男性、n (%)	女性、n (%)	男性、n (%)	女性、n (%)
例数	115	132	115	132
皮膚および皮下組織障害				
色素沈着障害	2 (1.7)	3 (2.3)	2 (1.7)	3 (2.3)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]
因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。
総括報告書表 14.3.1-12（5.3.5.2-1）から引用

2.7.4.5.1.3　体重

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 全用量群について、2%以上の患者に発現した有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（副作用）の体重別の発現率を表 2.7.4.5-5 及び表 2.7.4.5-6 に示した。

04 試験において、体重別による有害事象の発現率は、各カテゴリで明らかな違いはみられなかった。また、因果関係が否定できない有害事象の発現率でも同様の結果であった。

05 試験において、体重別による有害事象の発現率は、各カテゴリで明らかな違いはみられなかった。また、因果関係が否定できない有害事象では、カテゴリ間で発現率の違いがみられたものの、低体重であるほど高くなる傾向はみられず、臨床上特筆すべき違いではないと考えられた。

表 2.7.4.5-5　04 試験 HP-3060 全用量群の発現率 2%以上の有害事象における
体重別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
PT	HP-3060 全用量 (n = 765)			HP-3060 全用量 (n = 765)		
体重 (kg)	< 50 n (%)	50～< 70 n (%)	70～ n (%)	< 50 n (%)	50～< 70 n (%)	70～ n (%)
例数	147	475	143	147	475	143
全ての有害事象	27 (18.4)	74 (15.6)	21 (14.7)	21 (14.3)	56 (11.8)	20 (14.0)
一般・全身障害および投与部位の状態						
適用部位紅斑	11 (7.5)	12 (2.5)	11 (7.7)	11 (7.5)	12 (2.5)	11 (7.7)
適用部位そう痒感	5 (3.4)	12 (2.5)	2 (1.4)	5 (3.4)	12 (2.5)	2 (1.4)
臨床検査						
尿中血陽性	1 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
神経系障害						
傾眠	7 (4.8)	20 (4.2)	4 (2.8)	7 (4.8)	20 (4.2)	4 (2.8)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]
因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。
総括報告書表 14.3.1-14（5.3.5.1-2）から引用

表 2.7.4.5-6　05 試験 HP-3060 全用量群の発現率 2%以上の有害事象における
体重別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない HP-3060 全用量 (n = 247)			因果関係が否定できない HP-3060 全用量 (n = 247)		
体重 (kg)	< 50 n (%)	50～< 70 n (%)	70～ n (%)	< 50 n (%)	50～< 70 n (%)	70～ n (%)
例数	54	146	47	54	146	47
全ての有害事象	34 (63.0)	88 (60.3)	28 (59.6)	19 (35.2)	31 (21.2)	12 (25.5)
胃腸障害						
齲歯	1 (1.9)	4 (2.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	2 (3.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態						
適用部位紅斑	9 (16.7)	25 (17.1)	6 (12.8)	9 (16.7)	25 (17.1)	6 (12.8)
適用部位そう痒感	6 (11.1)	18 (12.3)	2 (4.3)	6 (11.1)	18 (12.3)	2 (4.3)
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	20 (37.0)	43 (29.5)	8 (17.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	5 (3.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	2 (3.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	2 (3.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症						
節足動物刺傷	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査						
白血球数増加	0 (0.0)	6 (4.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	2 (3.7)	4 (2.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	4 (2.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	1 (0.7)	3 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	2 (3.7)	2 (1.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害						
傾眠	9 (16.7)	7 (4.8)	5 (10.6)	9 (16.7)	7 (4.8)	5 (10.6)
頭痛	2 (3.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
上気道の炎症	1 (1.9)	2 (1.4)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害						
色素沈着障害	1 (1.9)	2 (1.4)	2 (4.3)	1 (1.9)	2 (1.4)	2 (4.3)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]
因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。
総括報告書表 14.3.1-14（5.3.5.2-1）から引用

2.7.4.5.1.4　肝機能障害

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 全用量群について、2%以上の患者に発現した有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（副作用）の肝機能障害のグレード別の発現率を表 2.7.4.5-7 及び表 2.7.4.5-8 に示した。なお、グレード 1 以上に該当しないものはグレード 0 とした。

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 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 3」の患者はみられなかった。「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。また、因果関係が否定できない有害事象の発現率でも同様の結果であった。

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、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。因果関係が否定できない有害事象の発現率では、「グレード 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、「グレード 2」の例数は少数（8 例）であった。「グレード 0」及び「グレード 1」間では「グレード 1」で発現率が高くなる傾向はみられなかった。

表 2.7.4.5-7　04 試験 HP-3060 全用量群の発現率 2%以上の有害事象における肝機能障害のグレード別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない HP-3060 全用量 (n = 765)				因果関係が否定できない HP-3060 全用量 (n = 765)			
肝機能障害（グレード）	グレード 0 n (%)	グレード 1 n (%)	グレード 2 n (%)	グレード 3 n (%)	グレード 0 n (%)	グレード 1 n (%)	グレード 2 n (%)	グレード 3 n (%)
例数	695	65	5	0	695	65	5	0
全ての有害事象	108 (15.5)	12 (18.5)	2 (40.0)	-	84 (12.1)	11 (16.9)	2 (40.0)	-
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位紅斑	32 (4.6)	2 (3.1)	0 (0.0)	-	32 (4.6)	2 (3.1)	0 (0.0)	-
適用部位そう痒感	16 (2.3)	3 (4.6)	0 (0.0)	-	16 (2.3)	3 (4.6)	0 (0.0)	-
臨床検査								
尿中血陽性	2 (0.3)	2 (3.1)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	-
神経系障害								
傾眠	30 (4.3)	0 (0.0)	1 (20.0)	-	30 (4.3)	0 (0.0)	1 (20.0)	-

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

総括報告書表 14.3.1-21（5.3.5.1-2）から引用

表 2.7.4.5-8　05 試験 HP-3060 全用量群の発現率 2%以上の有害事象における肝機能障害のグレード別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC PT	因果関係を問わない HP-3060 全用量 (n = 247)				因果関係が否定できない HP-3060 全用量 (n = 247)			
肝機能障害（グレード）	グレード 0 n (%)	グレード 1 n (%)	グレード 2 n (%)	グレード 3 n (%)	グレード 0 n (%)	グレード 1 n (%)	グレード 2 n (%)	グレード 3 n (%)
例数	216	23	8	0	216	23	8	0
全ての有害事象	132 (61.1)	13 (56.5)	5 (62.5)	-	56 (25.9)	3 (13.0)	3 (37.5)	-
胃腸障害								
齲歯	5 (2.3)	0 (0.0)	1 (12.5)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
腹部不快感	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位紅斑	38 (17.6)	2 (8.7)	0 (0.0)	-	38 (17.6)	2 (8.7)	0 (0.0)	-
適用部位そう痒感	24 (11.1)	1 (4.3)	1 (12.5)	-	24 (11.1)	1 (4.3)	1 (12.5)	-
感染症および寄生虫症								
鼻咽頭炎	65 (30.1)	4 (17.4)	2 (25.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
インフルエンザ	6 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
胃腸炎	4 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
咽頭炎	4 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-

表 2.7.4.5-8　05 試験 HP-3060 全用量群の発現率 2%以上の有害事象における
肝機能障害のグレード別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない HP-3060 全用量 (n = 247)				因果関係が否定できない HP-3060 全用量 (n = 247)			
肝機能障害（グレード）	グレード 0 n (%)	グレード 1 n (%)	グレード 2 n (%)	グレード 3 n (%)	グレード 0 n (%)	グレード 1 n (%)	グレード 2 n (%)	グレード 3 n (%)
例数	216	23	8	0	216	23	8	0
傷害、中毒および処置合併症								
節足動物刺傷	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
臨床検査								
白血球数増加	6 (2.8)	1 (4.3)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
リンパ球百分率減少	7 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.4)	2 (8.7)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
好中球百分率増加	5 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
神経系障害								
傾眠	17 (7.9)	1 (4.3)	3 (37.5)	-	17 (7.9)	1 (4.3)	3 (37.5)	-
頭痛	2 (0.9)	1 (4.3)	0 (0.0)	-	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
上気道の炎症	4 (1.9)	1 (4.3)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
皮膚および皮下組織障害								
色素沈着障害	5 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	5 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]
因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。
総括報告書表 14.3.1-21（5.3.5.2-1）から引用

2.7.4.5.1.5　腎機能障害

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 全用量群について、2%以上の患者に発現した有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（副作用）の eGFR 値別の発現率を表 2.7.4.5-9 及び表 2.7.4.5-10 に示した。

04 試験において、eGFR 値別による有害事象の発現率は、「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。「< 30mL/min/1.73m^2」の患者はみられなかった。「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。因果関係が否定できない有害事象の発現率でも同様の結果であった。

05 試験において、eGFR 値別による有害事象の発現率は、「30～< 60mL/min/1.73m^2」で発現率が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。因果関係が否定できない有害事象の発現率では、カテゴリ間の発現率に大きな違いはなく、eGFR が低いほど発現率が高くなる傾向

はみられなかった。

表 2.7.4.5-9　04 試験 HP-3060 全用量群の発現率 2%以上の有害事象における
eGFR 値別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
PT	HP-3060 全用量 (n = 765)				HP-3060 全用量 (n = 765)			
eGFR (mL/min/1.73m^2)	90～ n (%)	60～< 90 n (%)	30～< 60 n (%)	< 30 n (%)	90～ n (%)	60～< 90 n (%)	30～< 60 n (%)	< 30 n (%)
例数	347	411	7	0	347	411	7	0
全ての有害事象	53 (15.3)	66 (16.1)	3 (42.9)	-	39 (11.2)	56 (13.6)	2 (28.6)	-
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位紅斑	13 (3.7)	20 (4.9)	1 (14.3)	-	13 (3.7)	20 (4.9)	1 (14.3)	-
適用部位そう痒感	10 (2.9)	9 (2.2)	0 (0.0)	-	10 (2.9)	9 (2.2)	0 (0.0)	-
臨床検査								
尿中血陽性	1 (0.3)	3 (0.7)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	-
神経系障害								
傾眠	9 (2.6)	21 (5.1)	1 (14.3)	-	9 (2.6)	21 (5.1)	1 (14.3)	-

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]
因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。
総括報告書表 14.3.1-22（5.3.5.1-2）から引用

表 2.7.4.5-10　05 試験 HP-3060 全用量群の発現率 2%以上の有害事象における
eGFR 値別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
PT	HP-3060 全用量 (n = 247)				HP-3060 全用量 (n = 247)			
eGFR (mL/min/1.73m^2)	90～ n (%)	60～< 90 n (%)	30～< 60 n (%)	< 30 n (%)	90～ n (%)	60～< 90 n (%)	30～< 60 n (%)	< 30 n (%)
例数	105	138	4	0	105	138	4	0
全ての有害事象	67 (63.8)	79 (57.2)	4 (100.0)	-	25 (23.8)	36 (26.1)	1 (25.0)	-
胃腸障害								
齲歯	3 (2.9)	3 (2.2)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
腹部不快感	2 (1.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	-	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位紅斑	16 (15.2)	24 (17.4)	0 (0.0)	-	16 (15.2)	24 (17.4)	0 (0.0)	-
適用部位そう痒感	10 (9.5)	16 (11.6)	0 (0.0)	-	10 (9.5)	16 (11.6)	0 (0.0)	-
感染症および寄生虫症								
鼻咽頭炎	36 (34.3)	33 (23.9)	2 (50.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
インフルエンザ	4 (3.8)	2 (1.4)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
胃腸炎	4 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
咽頭炎	2 (1.9)	2 (1.4)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
傷害、中毒および処置合併症								
節足動物刺傷	2 (1.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
臨床検査								
白血球数増加	2 (1.9)	5 (3.6)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
リンパ球百分率減少	3 (2.9)	4 (2.9)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.9)	2 (1.4)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.9)	2 (1.4)	1 (25.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
好中球百分率増加	1 (1.0)	4 (2.9)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-

表 2.7.4.5-10　05 試験 HP-3060 全用量群の発現率 2%以上の有害事象における
eGFR 値別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない HP-3060 全用量 (n = 247)				因果関係が否定できない HP-3060 全用量 (n = 247)			
eGFR (mL/min/1.73m^2)	90～ n (%)	60～< 90 n (%)	30～< 60 n (%)	< 30 n (%)	90～ n (%)	60～< 90 n (%)	30～< 60 n (%)	< 30 n (%)
例数	105	138	4	0	105	138	4	0
神経系障害								
傾眠	9 (8.6)	12 (8.7)	0 (0.0)	-	9 (8.6)	12 (8.7)	0 (0.0)	-
頭痛	2 (1.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	-	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
上気道の炎症	3 (2.9)	2 (1.4)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
皮膚および皮下組織障害								
色素沈着障害	2 (1.9)	3 (2.2)	0 (0.0)	-	2 (1.9)	3 (2.2)	0 (0.0)	-

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]
因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。
総括報告書表 14.3.1-22（5.3.5.2-1）から引用

2.7.4.5.2　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。

2.7.4.5.3　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及び因果関係が否定できない有害事象（副作用）について、特定の薬剤群の併用有無別に集計した。HP-3060 で相互作用について検討すべきと考えられる薬剤群（CYP1A2、CYP2E1、CYP3A4 阻害薬又は誘導薬）について、併用有無別の集計結果を表 2.7.4.5-11 に示した。

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「併用あり」で発現率が高い傾向がみられたものの、これらの薬剤（CYP3A4 阻害薬）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。因果関係が否定できない有害事象でも同様の結果であった。

表 2.7.4.5-11　04 試験及び 05 試験の HP-3060 全用量群における有害事象の
特定の薬剤群の併用有無別の発現率（安全性解析対象集団）

薬剤群	試験名	併用の有無	例数	因果関係を問わない n (%)	因果関係が否定できない n (%)
CYP1A2 阻害薬	04 試験	なし あり	764 1	122 (16.0) 0 (0.0)	97 (12.7) 0 (0.0)
	05 試験	なし あり	245 2	149 (60.8) 1 (50.0)	62 (25.3) 0 (0.0)
CYP1A2 誘導薬	04 試験	なし あり	765 0	122 (15.9) -	97 (12.7) -
	05 試験	なし あり	245 2	148 (60.4) 2 (100.0)	60 (24.5) 2 (100.0)
CYP2E1 阻害薬	04 試験	なし あり	765 0	122 (15.9) -	97 (12.7) -
	05 試験	なし あり	247 0	150 (60.7) -	62 (25.1) -
CYP2E1 誘導薬	04 試験	なし あり	765 0	122 (15.9) -	97 (12.7) -
	05 試験	なし あり	247 0	150 (60.7) -	62 (25.1) -
CYP3A4 阻害薬	04 試験	なし あり	765 0	122 (15.9) -	97 (12.7) -
	05 試験	なし あり	228 19	131 (57.5) 19 (100.0)	53 (23.2) 9 (47.4)
CYP3A4 誘導薬	04 試験	なし あり	765 0	122 (15.9) -	97 (12.7) -
	05 試験	なし あり	245 2	148 (60.4) 2 (100.0)	61 (24.9) 1 (50.0)

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。
総括報告書表 14.3.1-15～表 14.3.1-20（5.3.5.1-2）及び表 14.3.1-15～表 14.3.1-20（5.3.5.2-1）より作成

2.7.4.5.4　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 例にみられた。

いずれの症例も治験開始前の妊娠検査では陰性であった。HP-3060 4mg 群でみられた 1 例は、208 日目（30 週）に患者本人が妊娠の可能性を担当医師に連絡し、同日に治験中止となった。234 日目に産婦人科を受診し妊娠が確定した。その後 455 日目に出産し、母子ともに健康に問題がないことを確認した。

HP-3060 8mg 群でみられた症例のうち 1 例は、治験期間中に患者本人が妊娠に気づいたため産婦人科を受診し、投与開始 194 日目（28 週）に本人の意思で人工中絶手術を受けた。203 日目に患者から前述を聴取し、翌日治験を中止した。他の 1 例は、310 日目（45 週）に患者本人が妊娠の可能性を担当医師に連絡し、同日に治験中止となった。311 日目に産婦人科を受診し妊娠が確定した。359 日目付近で胎児水腫が認められたため 371 日目に人工死産の処置を実施した。なお、本症例は以前にも同様の経過で人工死産となった経験のある症例であった。

2.7.4.5.5　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。

2.7.4.5.6　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。

2.7.4.5.7　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。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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」、「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、04 試験及び 05 試験における SOC「耳および迷路障害」、「眼障害」、「神経系障害」、「精神障害」に属する有害事象及び PT の倦怠感の発現率を表 2.7.4.5-12、表 2.7.4.5-13 及び表 2.7.4.5-14 に示した。

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が 2%以上の有害事象は、傾眠、頭痛であった。04 試験において HP-3060 各投与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 群の SOC「耳および迷路障害」、「眼障害」、「神経系障害」、「精神障害」に属する有害事象及び PT 倦怠感の発現率は、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、「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。

表 2.7.4.5-12　03 試験における SOC「耳および迷路障害」、「眼障害」、「神経系障害」、「精神障害」に属する有害事象及び PT の倦怠感の発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない			
	プラセボ (n = 24) n (%)	HP-3060 4mg (n = 24) n (%)	HP-3060 8mg (n = 24) n (%)	HP-3060 12mg (n = 24) n (%)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]
総括報告書表 12.2-1（5.3.5.1-1）より作成

表 2.7.4.5-13　04 試験における SOC「耳および迷路障害」、「眼障害」、「神経系障害」、「精神障害」に属する有害事象及び PT の倦怠感の発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない				
	プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)
耳および迷路障害	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
メニエール病	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳管狭窄	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	2 (0.5)	13 (3.4)	20 (5.2)	33 (4.3)	2 (1.6)
傾眠	2 (0.5)	13 (3.4)	18 (4.7)	31 (4.1)	2 (1.6)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.8)
体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態					
倦怠感	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]
総括報告書表 14.3.1-4（5.3.5.1-2）より作成

表 2.7.4.5-14　05 試験における SOC「耳および迷路障害」、「眼障害」、「神経系障害」、「精神障害」に属する有害事象及び PT の倦怠感の発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない		
	HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)
耳および迷路障害	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)
内リンパ水腫	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
耳垢栓塞	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
眼障害	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
眼乾燥	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
神経系障害	11 (8.9)	15 (12.2)	26 (10.5)
傾眠	8 (6.5)	13 (10.6)	21 (8.5)
頭痛	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (1.2)
顔面麻痺	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.8)
頚腕症候群	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態			
倦怠感	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.8)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]
総括報告書表 14.3.1-2（5.3.5.2-1）より作成

2.7.4.6　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。

2.7.4.7　付録

表 2.7.4.7-1　安全性試験の要約

表 2.7.4.7-2　安全性試験の結果の要約

表 2.7.4.7-3　05 試験における発現率 2%以上の有害事象の発現時期別発現率（安全性解析対象集団）

表 2.7.4.7-4　05 試験における治験薬投与部位に発現した有害事象の重症度別発現率（安全性解析対象集団）

表 2.7.4.7-5　05 試験における治験薬投与部位に発現した有害事象の発現時期別発現率（安全性解析対象集団）

2.7.4.8　参考文献

1)　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.

表 2.7.4.7-1　安全性試験の要約（続く）

試験名 治験実施計画書番号 資料番号	対象	治験期間	デザイン 対照の種類	目的	用法・用量 投与期間	（本）登録（ランダム化）例数 / 治療期用治験薬が投与された例数	男性 / 女性（例数） 年齢の中央値 （最小値～最大値）	安全性の評価項目
01 試験 HP-3060-JP-01 5.3.3.1-1	健康成人	20[redacted]年 [redacted]月 ～ 20[redacted]年 [redacted]月	非盲検	薬物動態及び安全性	HP-3060 1.5mg（1.5mg 1 枚） HP-3060 3mg（3mg 1 枚） HP-3060 6mg（6mg 1 枚） HP-3060 12mg（12mg 1 枚） HP-3060 24mg（12mg 2 枚） 24 時間単回投与（胸部） エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg（2mg 1 カプセル） 単回経口投与	1.5mg 投与：12 / 12 3mg 投与：12 / 12 6mg 投与：12 / 12 12mg 投与：12 / 12 24mg 投与：12 / 12 エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg 投与：12 / 12	1.5mg 投与、3mg 投与、6mg 投与、12mg 投与及び 24mg 投与、エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg 投与： 12 / 0、29.0 歳（23～39 歳） （各治験薬とも同一被験者）	有害事象 副作用 臨床検査 バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数） 12 誘導心電図検査（有害事象の評価のみ）
02 試験 HP-3060-JP-02 5.3.3.1-2	健康成人	20[redacted]年 [redacted]月 ～ 20[redacted]年 [redacted]月	非盲検	薬物動態及び安全性	HP-3060 8mg（8mg 1 枚） 24 時間単回投与（胸部、上腕部、背部、腰部又は腹部）	胸部投与：20 / 20 上腕部投与：20 / 20 背部投与：20 / 20 腰部投与：20 / 20 腹部投与：20 / 20	胸部投与、上腕部投与、背部投与、腰部投与及び腹部投与： 20 / 0、30.0 歳（21～37 歳） （各投与部位とも同一被験者）	有害事象 副作用 臨床検査 バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数） 皮膚所見
03 試験 HP-3060-JP-03 5.3.5.1-1	季節性アレルギー性鼻炎患者 [a)]	20[redacted]年 [redacted]月 ～ 20[redacted]年 [redacted]月	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	薬物動態、安全性及び有効性（用量反応性）	HP-3060 4mg（4mg 1 枚） HP-3060 8mg（8mg 1 枚） HP-3060 12mg（4mg 1 枚及び 8mg 1 枚） プラセボ 1 日 1 回投与（胸部） 2 週間	プラセボ群：24 / 24 HP-3060 4mg 群：24 / 24 HP-3060 8mg 群：24 / 24 HP-3060 12mg 群：24 / 24	プラセボ群： 18 / 6、26.5 歳（21～49 歳） HP-3060 4mg 群： 18 / 6、28.0 歳（20～43 歳） HP-3060 8mg 群： 18 / 6、26.0 歳（20～46 歳） HP-3060 12mg 群： 18 / 6、30.0 歳（21～45 歳）	有害事象 副作用 臨床検査 バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数） 12 誘導心電図検査（有害事象の評価のみ）

表 2.7.4.7-1　安全性試験の要約（続き）

試験名 治験実施計画書番号 資料番号	対象	治験期間	デザイン 対照の種類	目的	用法・用量 投与期間	（本）登録（ランダム化）例数 / 治療期用治験薬が投与された例数	男性 / 女性（例数） 年齢の中央値 （最小値～最大値）	安全性の評価項目
04 試験 HP-3060-JP-04 5.3.5.1-2	季節性アレルギー性鼻炎患者	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	有効性（プラセボに対する優越性）及び安全性	HP-3060 4mg（4mg 1 枚） HP-3060 8mg（8mg 1 枚） プラセボ レボセチリジン塩酸塩 5mg（5mg 1 錠） 1 日 1 回投与（HP-3060：胸部、上腕部、背部又は腹部、レボセチリジン塩酸塩：経口） 2 週間	プラセボ群：384 / 384 HP-3060 4mg 群：384 / 384 HP-3060 8mg 群：382 / 381 レボセチリジン塩酸塩群：126 / 126	プラセボ群：149 / 235、41.0 歳（16～63 歳） HP-3060 4mg 群：145 / 239、42.0 歳（17～65 歳） HP-3060 8mg 群：160 / 221、42.0 歳（16～65 歳） レボセチリジン塩酸塩群：43 / 83、40.0 歳（16～64 歳）	有害事象 副作用 臨床検査 バイタルサイン（血圧、脈拍数） 12 誘導心電図検査
05 試験 HP-3060-JP-05 5.3.5.2-1	通年性アレルギー性鼻炎患者	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	ランダム化 非盲検 非対照	長期投与時の安全性、有効性及び薬物動態	HP-3060 4mg（4mg 1 枚） HP-3060 8mg（8mg 1 枚） 1 日 1 回投与（胸部、上腕部、背部又は腹部） 12 週間以上最長 52 週間	HP-3060 4mg 群：124 / 124 HP-3060 8mg 群：123 / 123	HP-3060 4mg 群： 60 / 64、40.5 歳（17～68 歳） HP-3060 8mg 群： 55 / 68、39.0 歳（16～75 歳）	有害事象 副作用 臨床検査 バイタルサイン（血圧、脈拍数） 12 誘導心電図検査

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。

表 2.7.4.7-2　安全性試験の結果の要約（続く）

試験名 治験実施計画書番号 資料番号	対象	用法・用量 投与期間	投与群 （用量）	（本）登録（ランダム化）例数 / 治療期用治験薬が投与された例数	安全性解析対象例数	安全性の結果 [b]
01 試験 HP-3060-JP-01 5.3.3.1-1	健康成人	HP-3060 1.5mg（1.5mg 1 枚） HP-3060 3mg（3mg 1 枚） HP-3060 6mg（6mg 1 枚） HP-3060 12mg（12mg 1 枚） HP-3060 24mg（12mg 2 枚） 24 時間単回投与（胸部） エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg（2mg 1 カプセル） 単回経口投与	HP-3060 1.5mg	12 / 12	12	有害事象：33.3%（4/12 例）、副作用：16.7%（2/12 例）、 重篤な有害事象、重要な有害事象：0.0%（0/12 例）
			HP-3060 3mg	12 / 12	12	有害事象：25.0%（3/12 例）、副作用：16.7%（2/12 例）、 重篤な有害事象、重要な有害事象：0.0%（0/12 例）
			HP-3060 6mg	12 / 12	12	有害事象：50.0%（6/12 例）、副作用：50.0%（6/12 例）、 重篤な有害事象、重要な有害事象：0.0%（0/12 例）
			HP-3060 12mg	12 / 12	12	有害事象：58.3%（7/12 例）、副作用：58.3%（7/12 例）、 重篤な有害事象、重要な有害事象：0.0%（0/12 例）
			HP-3060 24mg	12 / 12	12	有害事象：83.3%（10/12 例）、副作用：83.3%（10/12 例）、 重篤な有害事象、重要な有害事象：0.0%（0/12 例）
			エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg	12 / 12	12	有害事象：41.7%（5/12 例）、副作用：16.7%（2/12 例）、 重篤な有害事象、重要な有害事象：0.0%（0/12 例）
02 試験 HP-3060-JP-02 5.3.3.1-2	健康成人	HP-3060 8mg（8mg 1 枚） 24 時間単回投与（胸部、上腕部、背部、腰部又は腹部）	胸部投与	20 / 20	20	有害事象：5.0%（1/20 例）、副作用：5.0%（1/20 例）、 重篤な有害事象、重要な有害事象：0.0%（0/20 例）
			上腕部投与	20 / 20	20	有害事象：0.0%（0/20 例）、副作用：0.0%（0/20 例）、 重篤な有害事象、重要な有害事象：0.0%（0/20 例）
			背部投与	20 / 20	20	有害事象：35.0%（7/20 例）、副作用：30.0%（6/20 例）、 重篤な有害事象、重要な有害事象：0.0%（0/20 例）
			腰部投与	20 / 20	20	有害事象：10.0%（2/20 例）、副作用：10.0%（2/20 例）、 重篤な有害事象、重要な有害事象：0.0%（0/20 例）
			腹部投与	20 / 20	20	有害事象：20.0%（4/20 例）、副作用：15.0%（3/20 例）、 重篤な有害事象、重要な有害事象：0.0%（0/20 例）
03 試験 HP-3060-JP-03 5.3.5.1-1	季節性アレルギー性鼻炎患者 [a]	HP-3060 4mg（4mg 1 枚） HP-3060 8mg（8mg 1 枚） HP-3060 12mg（4mg 1 枚及び 8mg 1 枚） プラセボ 1 日 1 回投与（胸部） 2 週間	プラセボ	24 / 24	24	有害事象：66.7%（16/24 例）、副作用：54.2%（13/24 例）、 重篤な有害事象、重要な有害事象：0.0%（0/24 例）
			HP-3060 4mg	24 / 24	24	有害事象：83.3%（20/24 例）、副作用：79.2%（19/24 例）、 重篤な有害事象：0.0%（0/24 例）、 重要な有害事象：4.2%（1/24 例）
			HP-3060 8mg	24 / 24	24	有害事象：95.8%（23/24 例）、副作用：95.8%（23/24 例）、 重篤な有害事象、重要な有害事象：0.0%（0/24 例）
			HP-3060 12mg	24 / 24	24	有害事象：100.0%（24/24 例）、副作用：100.0%（24/24 例）、 重篤な有害事象、重要な有害事象：0.0%（0/24 例）

表 2.7.4.7-2　安全性試験の結果の要約（続き）

試験名 治験実施計画書番号 資料番号	対象	用法・用量 投与期間	投与群 （用量）	（本）登録（ランダム化）例数 / 治療期用治験薬が投与された例数	安全性解析対象例数	安全性の結果 [b]
04 試験 HP-3060-JP-04 5.3.5.1-2	季節性アレルギー性鼻炎患者	HP-3060 4mg（4mg 1 枚） HP-3060 8mg（8mg 1 枚） プラセボ レボセチリジン塩酸塩 5mg（5mg 1 錠） 1 日 1 回投与（HP-3060：胸部、上腕部、背部又は腹部、レボセチリジン塩酸塩：経口） 2 週間	プラセボ	384 / 384	384	有害事象：15.4%（59/384 例） 副作用　：10.9%（42/384 例） 重篤な有害事象：0.0%（0/384 例） 重要な有害事象：0.8%（3/384 例）
			HP-3060 4mg	384 / 384	384	有害事象：13.8%（53/384 例） 副作用　：11.2%（43/384 例） 重篤な有害事象：0.0%（0/384 例） 重要な有害事象：0.0%（0/384 例）
			HP-3060 8mg	382 / 381	381	有害事象：18.1%（69/381 例） 副作用　：14.2%（54/381 例） 重篤な有害事象：0.0%（0/381 例） 重要な有害事象：0.3%（1/381 例）
			レボセチリジン塩酸塩	126 / 126	126	有害事象：13.5%（17/126 例） 副作用　：11.9%（15/126 例） 重篤な有害事象：0.0%（0/126 例） 重要な有害事象：0.8%（1/126 例）
05 試験 HP-3060-JP-05 5.3.5.2-1	通年性アレルギー性鼻炎患者	HP-3060 4mg（4mg 1 枚） HP-3060 8mg（8mg 1 枚） 1 日 1 回投与（胸部、上腕部、背部又は腹部） 12 週間以上最長 52 週間	HP-3060 4mg	124 / 124	124	有害事象：60.5%（75/124 例） 副作用　：26.6%（33/124 例） 重篤な有害事象：1.6%（2/124 例） 重要な有害事象：4.0%（5/124 例）
			HP-3060 8mg	123 / 123	123	有害事象：61.0%（75/123 例） 副作用　：23.6%（29/123 例） 重篤な有害事象：0.8%（1/123 例） 重要な有害事象：5.7%（7/123 例）

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：副作用；因果関係が否定できない有害事象、重篤な有害事象；死亡例を除く、重要な有害事象；死亡以外の重篤な有害事象を除く。

表 2.7.4.7-3　05 試験における発現率 2%以上の有害事象の発現時期別発現率
（安全性解析対象集団）（続く）

SOC	発現時期	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
PT		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)	
		例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)
有害事象全体	～2 週	124	22 (17.7)	123	21 (17.1)	247	43 (17.4)	124	16 (12.9)	123	18 (14.6)	247	34 (13.8)
	2 <～4 週	123	7 (5.7)	122	8 (6.6)	245	15 (6.1)	123	3 (2.4)	122	1 (0.8)	245	4 (1.6)
	4 <～8 週	123	10 (8.1)	120	10 (8.3)	243	20 (8.2)	123	2 (1.6)	120	4 (3.3)	243	6 (2.5)
	8 <～12 週	123	6 (4.9)	119	8 (6.7)	242	14 (5.8)	123	4 (3.3)	119	2 (1.7)	242	6 (2.5)
	12 <～24 週	122	13 (10.7)	117	13 (11.1)	239	26 (10.9)	122	8 (6.6)	117	2 (1.7)	239	10 (4.2)
	24 <～36 週	116	11 (9.5)	111	6 (5.4)	227	17 (7.5)	116	0 (0.0)	111	1 (0.9)	227	1 (0.4)
	36 <～52 週	109	4 (3.7)	107	8 (7.5)	216	12 (5.6)	109	0 (0.0)	107	1 (0.9)	216	1 (0.5)
	52 週 <	84	2 (2.4)	79	1 (1.3)	163	3 (1.8)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
胃腸障害													
齲歯	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	1 (0.8)	245	1 (0.4)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	3 (2.6)	239	3 (1.3)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	1 (0.9)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	1 (0.9)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
腹部不快感	～2 週	124	1 (0.8)	123	0 (0.0)	247	1 (0.4)	124	1 (0.8)	123	0 (0.0)	247	1 (0.4)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	1 (0.8)	117	0 (0.0)	239	1 (0.4)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	1 (0.9)	111	0 (0.0)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態													
適用部位紅斑	～2 週	124	7 (5.6)	123	5 (4.1)	247	12 (4.9)	124	7 (5.6)	123	5 (4.1)	247	12 (4.9)
	2 <～4 週	123	3 (2.4)	122	2 (1.6)	245	5 (2.0)	123	3 (2.4)	122	2 (1.6)	245	5 (2.0)
	4 <～8 週	123	2 (1.6)	120	4 (3.3)	243	6 (2.5)	123	2 (1.6)	120	4 (3.3)	243	6 (2.5)
	8 <～12 週	123	1 (0.8)	119	2 (1.7)	242	3 (1.2)	123	1 (0.8)	119	2 (1.7)	242	3 (1.2)
	12 <～24 週	122	8 (6.6)	117	5 (4.3)	239	13 (5.4)	122	8 (6.6)	117	5 (4.3)	239	13 (5.4)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	1 (0.9)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	1 (0.9)	227	1 (0.4)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
適用部位そう痒感	～2 週	124	2 (1.6)	123	4 (3.3)	247	6 (2.4)	124	2 (1.6)	123	4 (3.3)	247	6 (2.4)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	1 (0.8)	245	1 (0.4)	123	0 (0.0)	122	1 (0.8)	245	1 (0.4)
	4 <～8 週	123	2 (1.6)	120	1 (0.8)	243	3 (1.2)	123	2 (1.6)	120	1 (0.8)	243	3 (1.2)
	8 <～12 週	123	4 (3.3)	119	2 (1.7)	242	6 (2.5)	123	4 (3.3)	119	2 (1.7)	242	6 (2.5)
	12 <～24 週	122	5 (4.1)	117	2 (1.7)	239	7 (2.9)	122	5 (4.1)	117	2 (1.7)	239	7 (2.9)
	24 <～36 週	116	1 (0.9)	111	2 (1.8)	227	3 (1.3)	116	1 (0.9)	111	2 (1.8)	227	3 (1.3)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)

表 2.7.4.7-3　05 試験における発現率 2%以上の有害事象の発現時期別発現率
（安全性解析対象集団）（続く）

SOC PT	発現時期	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)	
		例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)
感染症および寄生虫症													
鼻咽頭炎	～2 週	124	5 (4.0)	123	3 (2.4)	247	8 (3.2)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	6 (4.9)	122	8 (6.6)	245	14 (5.7)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	4 (3.3)	120	5 (4.2)	243	9 (3.7)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	3 (2.4)	119	7 (5.9)	242	10 (4.1)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	5 (4.1)	117	5 (4.3)	239	10 (4.2)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	6 (5.2)	111	5 (4.5)	227	11 (4.8)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	3 (2.8)	107	6 (5.6)	216	9 (4.2)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
インフルエンザ	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	1 (0.8)	117	2 (1.7)	239	3 (1.3)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	1 (0.9)	111	2 (1.8)	227	3 (1.3)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
胃腸炎	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	1 (0.8)	120	0 (0.0)	243	1 (0.4)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	1 (0.8)	242	1 (0.4)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	1 (0.9)	239	1 (0.4)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	1 (0.9)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
咽頭炎	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	2 (1.6)	120	0 (0.0)	243	2 (0.8)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	1 (0.8)	117	0 (0.0)	239	1 (0.4)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	1 (0.9)	111	0 (0.0)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症													
節足動物刺傷	～2 週	124	0 (0.0)	123	1 (0.8)	247	1 (0.4)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	2 (1.9)	216	2 (0.9)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)

表 2.7.4.7-3　05 試験における発現率 2%以上の有害事象の発現時期別発現率
（安全性解析対象集団）（続く）

SOC	発現時期	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
PT		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)	
		例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)
臨床検査													
白血球数増加	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	1 (0.8)	243	1 (0.4)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	1 (0.8)	119	0 (0.0)	242	1 (0.4)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	1 (0.8)	117	1 (0.9)	239	2 (0.8)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	2 (1.7)	111	0 (0.0)	227	2 (0.9)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	1 (0.9)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	1 (0.8)	243	1 (0.4)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	1 (0.8)	119	0 (0.0)	242	1 (0.4)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	1 (0.8)	117	0 (0.0)	239	1 (0.4)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	1 (0.9)	111	0 (0.0)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	3 (2.8)	216	3 (1.4)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	2 (1.6)	120	0 (0.0)	243	2 (0.8)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	1 (0.9)	111	0 (0.0)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	1 (0.9)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	1 (1.3)	163	1 (0.6)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	1 (0.8)	120	1 (0.8)	243	2 (0.8)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	1 (0.9)	239	1 (0.4)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	1 (1.2)	79	1 (1.3)	163	2 (1.2)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
好中球百分率増加	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	1 (0.8)	119	0 (0.0)	242	1 (0.4)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	1 (0.8)	117	0 (0.0)	239	1 (0.4)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	1 (0.9)	111	0 (0.0)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	2 (1.9)	216	2 (0.9)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)

表 2.7.4.7-3　05 試験における発現率 2%以上の有害事象の発現時期別発現率
（安全性解析対象集団）（続き）

SOC	発現時期	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
PT		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)	
		例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)
神経系障害													
傾眠	～2 週	124	7 (5.6)	123	12 (9.8)	247	19 (7.7)	124	7 (5.6)	123	12 (9.8)	247	19 (7.7)
	2 <～4 週	123	1 (0.8)	122	0 (0.0)	245	1 (0.4)	123	1 (0.8)	122	0 (0.0)	245	1 (0.4)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	1 (0.8)	242	1 (0.4)	123	0 (0.0)	119	1 (0.8)	242	1 (0.4)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
頭痛	～2 週	124	1 (0.8)	123	0 (0.0)	247	1 (0.4)	124	1 (0.8)	123	0 (0.0)	247	1 (0.4)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	1 (0.9)	111	0 (0.0)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	1 (0.9)	107	0 (0.0)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害													
上気道の炎症	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	1 (0.8)	242	1 (0.4)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	1 (0.9)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	2 (1.8)	107	1 (0.9)	216	3 (1.4)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害													
色素沈着障害	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	2 (1.6)	119	0 (0.0)	242	2 (0.8)	123	2 (1.6)	119	0 (0.0)	242	2 (0.8)
	12 <～24 週	122	1 (0.8)	117	0 (0.0)	239	1 (0.4)	122	1 (0.8)	117	0 (0.0)	239	1 (0.4)
	24 <～36 週	116	2 (1.7)	111	0 (0.0)	227	2 (0.9)	116	2 (1.7)	111	0 (0.0)	227	2 (0.9)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

総括報告書表 14.3.1-7（5.3.5.2-1）より作成

表 2.7.4.7-4　05 試験における治験薬投与部位に発現した有害事象の重症度別発現率

（安全性解析対象集団）

SOC PT	重症度	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)	HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)
治験薬投与部位の有害事象	全体	25 (20.2)	22 (17.9)	47 (19.0)	25 (20.2)	22 (17.9)	47 (19.0)
全体	軽度	23 (18.5)	20 (16.3)	43 (17.4)	23 (18.5)	20 (16.3)	43 (17.4)
	中等度	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態							
適用部位紅斑	全体	21 (16.9)	19 (15.4)	40 (16.2)	21 (16.9)	19 (15.4)	40 (16.2)
	軽度	20 (16.1)	18 (14.6)	38 (15.4)	20 (16.1)	18 (14.6)	38 (15.4)
	中等度	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	全体	14 (11.3)	12 (9.8)	26 (10.5)	14 (11.3)	12 (9.8)	26 (10.5)
	軽度	13 (10.5)	11 (8.9)	24 (9.7)	13 (10.5)	11 (8.9)	24 (9.7)
	中等度	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位丘疹	全体	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)
	軽度	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位発疹	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害							
色素沈着障害	全体	5 (4.0)	0 (0.0)	5 (2.0)	5 (4.0)	0 (0.0)	5 (2.0)
	軽度	4 (3.2)	0 (0.0)	4 (1.6)	4 (3.2)	0 (0.0)	4 (1.6)
	中等度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性皮疹	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

総括報告書表 14.3.1-8（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.4.7-5　05 試験における治験薬投与部位に発現した有害事象の発現時期別発現率
（安全性解析対象集団）（続く）

SOC	発現時期	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
PT		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)	
		例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態													
適用部位紅斑	～2 週	124	7 (5.6)	123	5 (4.1)	247	12 (4.9)	124	7 (5.6)	123	5 (4.1)	247	12 (4.9)
	2 <～4 週	123	3 (2.4)	122	2 (1.6)	245	5 (2.0)	123	3 (2.4)	122	2 (1.6)	245	5 (2.0)
	4 <～8 週	123	2 (1.6)	120	4 (3.3)	243	6 (2.5)	123	2 (1.6)	120	4 (3.3)	243	6 (2.5)
	8 <～12 週	123	1 (0.8)	119	2 (1.7)	242	3 (1.2)	123	1 (0.8)	119	2 (1.7)	242	3 (1.2)
	12 <～24 週	122	8 (6.6)	117	5 (4.3)	239	13 (5.4)	122	8 (6.6)	117	5 (4.3)	239	13 (5.4)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	1 (0.9)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	1 (0.9)	227	1 (0.4)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
適用部位そう痒感	～2 週	124	2 (1.6)	123	4 (3.3)	247	6 (2.4)	124	2 (1.6)	123	4 (3.3)	247	6 (2.4)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	1 (0.8)	245	1 (0.4)	123	0 (0.0)	122	1 (0.8)	245	1 (0.4)
	4 <～8 週	123	2 (1.6)	120	1 (0.8)	243	3 (1.2)	123	2 (1.6)	120	1 (0.8)	243	3 (1.2)
	8 <～12 週	123	4 (3.3)	119	2 (1.7)	242	6 (2.5)	123	4 (3.3)	119	2 (1.7)	242	6 (2.5)
	12 <～24 週	122	5 (4.1)	117	2 (1.7)	239	7 (2.9)	122	5 (4.1)	117	2 (1.7)	239	7 (2.9)
	24 <～36 週	116	1 (0.9)	111	2 (1.8)	227	3 (1.3)	116	1 (0.9)	111	2 (1.8)	227	3 (1.3)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
適用部位丘疹	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	1 (0.8)	122	2 (1.6)	245	3 (1.2)	123	1 (0.8)	122	2 (1.6)	245	3 (1.2)
	4 <～8 週	123	1 (0.8)	120	0 (0.0)	243	1 (0.4)	123	1 (0.8)	120	0 (0.0)	243	1 (0.4)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
適用部位発疹	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	1 (0.9)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	1 (0.9)	216	1 (0.5)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害													
色素沈着障害	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	2 (1.6)	119	0 (0.0)	242	2 (0.8)	123	2 (1.6)	119	0 (0.0)	242	2 (0.8)
	12 <～24 週	122	1 (0.8)	117	0 (0.0)	239	1 (0.4)	122	1 (0.8)	117	0 (0.0)	239	1 (0.4)
	24 <～36 週	116	2 (1.7)	111	0 (0.0)	227	2 (0.9)	116	2 (1.7)	111	0 (0.0)	227	2 (0.9)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)

表 2.7.4.7-5　05 試験における治験薬投与部位に発現した有害事象の発現時期別発現率
（安全性解析対象集団）（続き）

SOC	発現時期	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
PT		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)	
		例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)
湿疹	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	1 (0.9)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	1 (0.9)	216	1 (0.5)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
全身性皮疹	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	1 (0.9)	239	1 (0.4)	122	0 (0.0)	117	1 (0.9)	239	1 (0.4)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

総括報告書表 14.3.1-6 及び表 14.3.1-8（5.3.5.2-1）より作成

アレサガテープ 4mg
アレサガテープ 8mg

2.7.5

参考文献

久光製薬株式会社

2.7.5 参考文献

2.7.2 臨床薬理の概要

1) EMADINE® Review documents, Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s) (NDA 20-706).
2) 平川公昭, 海野　隆, 荻野文雄, 武部秀太郎, 飯野哲夫, 鮫島秀暢ほか. Emedastine Difumarate（KG-2413）のビーグル犬 3 ヵ月間経口投与による亜急性毒性試験ならびに回復試験. 応用薬理 1990; 39: 231-68.
3) 平川公昭, 海野　隆, 鮫島秀暢, 荻野文雄, 武部秀太郎, 飯野哲夫ほか. Emedastine Difumarate（KG-2413）のビーグル犬 1 年間経口投与による慢性毒性試験. 応用薬理 1990; 39: 285-317.
4) Herranz U, Rusca A, Assandri A. Emedastine-ketoconazole: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions in healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther 2001, 39: 102-9.
5) 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.
6) 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.
7) Hamada T, Awata N. Metabolism of a new antiallergic agent, emedastine difumarate, in human. 薬物動態 1990; 5: 871-81.
8) 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.
9) 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.
10) 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.
11) 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.

2.7.3 臨床的有効性の概要

1) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 第 5 章 治療. Ⅲ 治療法の選択. 鼻アレルギー診療ガイドライン－通年性鼻炎と花粉症－ 2013 年版（改訂第 7 版）. 東京: ライフ・サイエンス; 2013. p. 60-3.
2) 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.
3) Guidance for Industry. Allergic rhinitis: Clinical development programs for drug products. Draft guidance. FDA. April 2000.
4) 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－通年性鼻炎と花粉症－ 2013 年版（改訂第 7 版）. 東京: ライフ・サイエンス; 2013. p. 2.
5) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 第 4 章 検査・診断. Ⅲ 分類. 5. QOL による評価

（患者満足度を含む）. 鼻アレルギー診療ガイドライン－通年性鼻炎と花粉症－ 2013 年版（改訂第 7 版）. 東京: ライフ・サイエンス; 2013. p. 27-9.
6) 神崎　晶, 橋口一弘, 若林健一郎, 藤岡正人, 末松潔親, 大久保公裕. OHIO Chamber におけるスギ・ヒノキ科花粉連続曝露に対するベポタスチンベシル酸塩 OD 錠の効果. 新薬と臨牀 2011; 60: 2216-29.
7) サノフィ株式会社: アレグラ錠 30mg, 同錠 60mg, 同 OD 錠 60mg 医薬品インタビューフォーム. 改訂第 20 版, 2014. p. 20.
8) シェリング・プラウ株式会社: クラリチン錠 10mg 申請資料概要. p. 526-60.

2.7.4 臨床的安全性の概要

1) 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.

2.7.6 個々の試験のまとめ

1) 神崎　晶, 橋口一弘, 若林健一郎, 藤岡正人, 末松潔親, 大久保公裕. OHIO Chamber におけるスギ・ヒノキ科花粉連続曝露に対するベポタスチンベシル酸塩 OD 錠の効果. 新薬と臨牀 2011; 60: 2216-29.
2) サノフィ株式会社: アレグラ錠 30mg, 同錠 60mg, 同 OD 錠 60mg 医薬品インタビューフォーム. 改訂第 20 版, 2014. p. 20.
3) シェリング・プラウ株式会社: クラリチン錠 10mg 申請資料概要. p. 526-60.

アレサガテープ 4mg
アレサガテープ 8mg

2.7.6

個々の試験のまとめ

久光製薬株式会社

目　次

2.7.6　個々の試験のまとめ 7
2.7.6.1　健康成人を対象とした単回投与試験 7
2.7.6.1.1　被験者の内訳 15
2.7.6.1.2　人口統計学的及び他の基準値の特性 15
2.7.6.1.3　治験薬の投与状況 15
2.7.6.1.4　薬物動態 16
2.7.6.1.5　安全性 25
2.7.6.1.6　結論 27
2.7.6.2　健康成人を対象とした薬物動態試験－投与部位の検討－ 29
2.7.6.2.1　被験者の内訳 36
2.7.6.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性 36
2.7.6.2.3　治験薬の投与状況 36
2.7.6.2.4　薬物動態 37
2.7.6.2.5　安全性 42
2.7.6.2.6　結論 44
2.7.6.3　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 45
2.7.6.3.1　被験者の内訳 55
2.7.6.3.2　人口統計学的及び他の基準値の特性 58
2.7.6.3.3　治験薬の投与状況 62
2.7.6.3.4　有効性 62
2.7.6.3.5　薬物動態 77
2.7.6.3.6　安全性 85
2.7.6.3.7　結論 88
2.7.6.3.8　付録 89
2.7.6.4　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 105
2.7.6.4.1　患者の内訳 114
2.7.6.4.2　人口統計学的及び他の基準値の特性 117
2.7.6.4.3　治験薬の投与状況 120
2.7.6.4.4　有効性 121
2.7.6.4.5　安全性 139
2.7.6.4.6　結論 159
2.7.6.4.7　付録 161
2.7.6.5　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 181
2.7.6.5.1　患者の内訳 189
2.7.6.5.2　人口統計学的及び他の基準値の特性 192

2.7.6.5.3 治験薬の投与状況 195
2.7.6.5.4 有効性 196
2.7.6.5.5 薬物動態 216
2.7.6.5.6 安全性 218
2.7.6.5.7 結論 253
2.7.6.5.8 付録 255
2.7.6.6 参考文献 285

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
HP-3060-1.5	エメダスチンフマル酸塩を 1 枚（3cm^2）中に 1.5mg 含有するテープ剤
HP-3060-3	エメダスチンフマル酸塩を 1 枚（6cm^2）中に 3mg 含有するテープ剤
HP-3060-4	エメダスチンフマル酸塩を 1 枚（8cm^2）中に 4mg 含有するテープ剤
HP-3060-6	エメダスチンフマル酸塩を 1 枚（12cm^2）中に 6mg 含有するテープ剤
HP-3060-8	エメダスチンフマル酸塩を 1 枚（16cm^2）中に 8mg 含有するテープ剤
HP-3060-12	エメダスチンフマル酸塩を 1 枚（24cm^2）中に 12mg 含有するテープ剤

略号	省略していない表現又は定義
A_e	尿中未変化体排泄量
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	L-alanine: 2-oxoglutarate aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	L-aspartate: 2-oxoglutarate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
$\%AUC_{extra}$	$AUC_{0-\infty}$の推定部分の割合
BMI	body mass index：肥満指数
BUN	blood urea nitrogen：血液尿素窒素
CAP-RAST 法	Capsulated hydrophilic carrier polymer Radioallergosorbent test：特異的 IgE 抗体測定法
Cl	Chloride：クロール
CL/F	静脈内投与以外の投与経路における見かけのクリアランス
C_{max}	単回又は反復投与時における最高血中濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450：チトクローム P450
eGFR	estimated GFR（estimated glomerular filtration rate）：推算 GFR、推算糸球体濾過量
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団

略号	省略していない表現又は定義
f_e	尿中未変化体排泄率
fe (total)	尿中薬物総排泄率
GCP	Good Clinical Practice：平成 9 年 3 月 27 日付「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」、改正 GCP 省令及び関連通知
GMR	geometric mean ratio：幾何平均値の比
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HIV	human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
ICDRG	International Contact Dermatitis Research Group：国際接触皮膚炎研究班
IgE	immunoglobulin E：免疫グロブリン E
JCOG	Japan Clinical Oncology Group：日本臨床腫瘍研究グループ
JRQLQ	Japan Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire：日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票
K	Kalium（Potassium）：カリウム
LDH	lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
LOCF	last observation carried forward：最後に観測された値で欠測値を代用
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology/J：ICH 国際医薬用語集日本語版
MMRM	mixed modeling repeated measures：繰り返し測定値に関する混合効果モデル
Na	Natrium（Sodium）：ナトリウム
PPS	per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団
PT	preferred term：基本語
QOL	quality of life：生活の質
R_{obs}	実際に薬物を反復投与した結果として得られた累積係数
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

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ム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）

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 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、資料番号：5.3.3.1-1）

治験の標題：HP-3060 の単回投与試験	
治験責任医師：[redacted]	
実施医療機関：[redacted]	
治験期間： 治験開始日（最初の被験者の同意取得日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 治験終了日（最後の被験者の最終観察日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発のフェーズ： 第Ⅰ相 臨床試験の種類： 臨床薬理試験

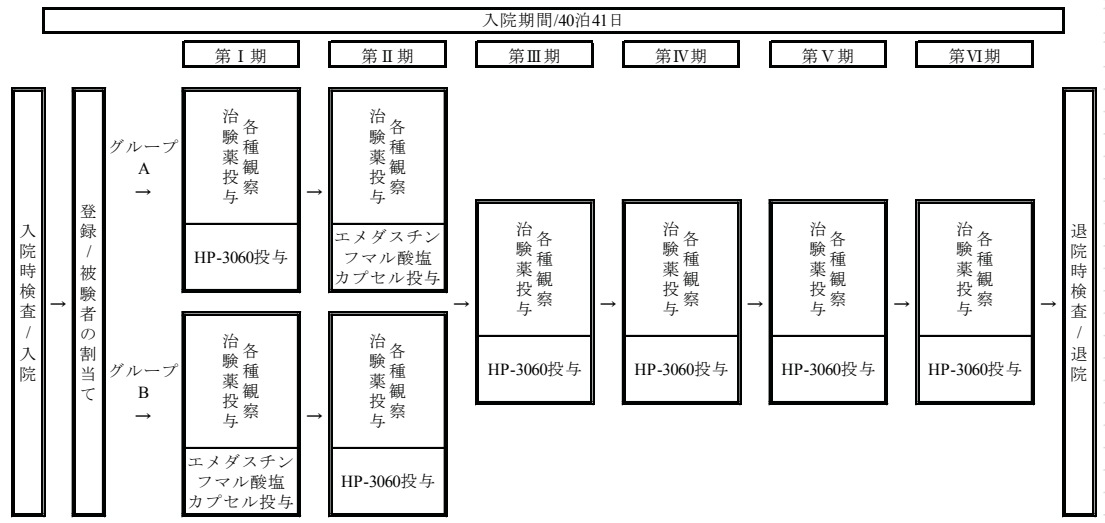
目的：

健康成人男性を対象に HP-3060 の各用量（エメダスチンフマル酸塩としてそれぞれ 1.5mg、3mg、6mg、12mg 及び 24mg 含有）を 1 日 1 回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。

治験方法：

部分的クロスオーバー法により、HP-3060-1.5 × 1 枚、HP-3060-3 × 1 枚、HP-3060-6 × 1 枚、HP-3060-12 × 1 枚及び HP-3060-12 × 2 枚をそれぞれ胸部に 24 時間単回投与した。また、エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg を朝食後に単回投与した。治験薬投与から次回治験薬投与までの期間は各々7 日間とした。薬物動態の評価は血漿中薬物濃度、尿中排泄量及び排泄率、使用済み治験薬より算出した推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率により行った。また、有害事象の内容及び頻度により安全性を評価した。

観察、検査、調査スケジュールを表 2.7.6.1-1 に示した。



HP-3060 投与量

第Ⅰ期：HP-3060-1.5（グループ A のみ）、第Ⅱ期：HP-3060-1.5（グループ B のみ）、
第Ⅲ期：HP-3060-3、第Ⅳ期：HP-3060-6、第Ⅴ期：HP-3060-12、第Ⅵ期：HP-3060-12 × 2

治験の流れ

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：

12 例

解析時：

登録された被験者：12 例

治験薬が投与された被験者：12 例

薬物動態解析対象集団：12 例

安全性解析対象集団：12 例

被験者数の設定根拠：

薬物動態の検討に必要な例数として設定した。

診断及び主要な組入れ基準：

対象：

健康成人男性

選択基準：

以下の全ての条件を満たす者を対象とした。

(1) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 40 歳未満の健康成人男性

(2) BMI（肥満指数）[a)]が 18.5 以上 25.0 未満の者

a：BMI（kg/m^2）＝ 体重（kg）/［身長（m)］^{2}（小数点以下 2 位を四捨五入）

(3) 本人が治験薬及び本治験の目的・内容について十分な説明を受け、自発的に志願し、治験参加に文書で同意した者

ただし、(2)はスクリーニング検査において再確認した。

除外基準：

以下のいずれかの条件に該当する者は対象から除外した。

(1) 治験薬投与予定部位（胸部）に評価を妨げる皮膚疾患（皮膚炎、色素異常、外傷等）及び皮膚異常（皮疹、萎縮性皮膚、易損性皮膚、異常乾燥皮膚等）を有する者

(2) 体毛により治験薬投与部位が確保できない者、治験薬投与予定部位に入れ墨や母斑がある者、又は頻繁に皮膚を日焼けしている者

(3) アトピー性皮膚炎を罹患している者、又は既往歴を有する者

(4) 外用剤（市販薬を含む）や絆創膏等のテープに対して皮膚が過敏性を示すことがわかっている者

(5) 薬物による過敏症の既往歴を有する者

(6) 肝疾患の既往歴を有する者

(7) これまでにエメダスチン製剤の投与を受けたことのある者

(8) 治験薬投与開始前 4 週間以内に以下の薬剤を服用した者、又はこれらの薬剤を治験薬投与開始後から退院時までの期間中に服用する必要のある者

1) 向精神薬（鎮静剤、催眠剤等）

2) 抗ヒスタミン剤

3) 副腎皮質ホルモン剤（ステロイド剤）
4) CYP1A2 阻害作用を有する薬剤（シプロフロキサシン、エノキサシン、フルボキサミン等）
5) CYP1A2 誘導作用を有する薬剤（オメプラゾール、シメチジン等）
6) CYP2E1 阻害作用を有する薬剤（ジスルフィラム等）
7) CYP2E1 誘導作用を有する薬剤（イソニアジド等）
8) CYP3A4 阻害作用を有する薬剤（エリスロマイシン、イトラコナゾール等）
9) CYP3A4 誘導作用を有する薬剤（カルバマゼピン、デキサメタゾン等）

(9) 喫煙の習慣のある者、又は禁煙後 24 週間以上経過していない者
(10) 治験薬投与前 1 週間以内に薬物動態の評価に影響を及ぼすと考えられるグレープフルーツ、グレープフルーツジュース又はセント・ジョーンズワートを含有する食品等を摂取した者
(11) 治験薬投与開始前 1 週間以内に全身的又は局所的に薬剤を投与された者
(12) 治験薬投与開始前 16 週間以内に他の治験に参加した者
(13) 治験薬投与前 12 週間以内に 400mL 以上、又は 4 週間以内に 200mL 以上の採血又は失血をした者
(14) 治験薬投与開始前 2 週間以内に成分献血（血漿成分及び血小板成分献血）を実施した者
(15) B 型肝炎、C 型肝炎、梅毒、HIV 検査の結果が陽性であった者
(16) 入院期間中の禁酒・禁煙を保てない者
(17) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適格と判断した者

被験薬、用量及び投与方法、製造番号：

(1) 被験薬
・HP-3060-1.5（1 枚中にエメダスチンフマル酸塩 1.5mg を含有する 3cm^2 のテープ剤）
・HP-3060-3（1 枚中にエメダスチンフマル酸塩 3mg を含有する 6cm^2 のテープ剤）
・HP-3060-6（1 枚中にエメダスチンフマル酸塩 6mg を含有する 12cm^2 のテープ剤）
・HP-3060-12（1 枚中にエメダスチンフマル酸塩 12mg を含有する 24cm^2 のテープ剤）

(2) 用法・用量及び投与方法
HP-3060-1.5 1 枚、HP-3060-3 1 枚、HP-3060-6 1 枚、HP-3060-12 1 枚及び HP-3060-12 2 枚をそれぞれ胸部に 24 時間単回投与した。

(3) 製造番号
HP-3060-1.5：[redacted]、HP-3060-3：[redacted]、HP-3060-6：[redacted]、HP-3060-12：[redacted]

対照薬、用量及び投与方法、製造番号：

(1) 対照薬
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 2mg を含有するカプセル剤）

(2) 用法・用量及び投与方法
エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg を 1 回、朝食後に経口投与した。

(3) 製造番号：[redacted]

投与期間：

HP-3060：24 時間単回投与

エメダスチンフマル酸塩カプセル：単回投与

評価基準：

薬物動態：

(1) 血漿中薬物濃度

1) 血漿中エメダスチン濃度より算出する以下の薬物動態パラメータ

・C_{max}

・t_{max}

・$t_{1/2}$

・AUC_{0-t}

・$AUC_{0-\infty}$

・$\%AUC_{extra}$

・CL/F

2) HP-3060 1.5mg、3mg、6mg、12mg 及び 24mg 間におけるエメダスチンの薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$）の用量相関

3) HP-3060 のエメダスチンフマル酸塩カプセルに対する製剤比（相対的バイオアベイラビリティ）

(2) 尿中排泄量（A_e）及び排泄率（f_e）

HP-3060 投与時は治験薬投与開始後 96 時間まで、エメダスチンフマル酸塩カプセル投与時は治験薬投与開始後 72 時間までのエメダスチン未変化体及び代謝物の A_e 及び f_e

(3) 使用済み治験薬より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

使用済み治験薬中のエメダスチンフマル酸塩残存量より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率（フリー体として）

安全性：

(1) 治験中に発現した全ての有害事象の内容及び頻度

自覚症状及び他覚所見の重症度は、以下の判定基準に従って判定した。

【重症度の分類及び判定基準】

・軽度：通常の活動に支障をきたさない程度

・中等度：通常の活動に支障をきたす程度

・高度：通常の活動に大きな支障をきたす程度

臨床検査値、バイタルサイン値及び 12 誘導心電図検査の異常変動のグレードは、CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版のグレード分類に準拠して判定した。なお、有害事象の表示、集計にあたっては、Grade 1 を軽度、Grade 2 を中等度、Grade 3 及び 4 を高度に読み替えた。

有害事象の治験薬との因果関係は、以下の判定基準に従って判断した。

【因果関係の分類及び判定基準】

・明らかに関連あり：

臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ併用薬、併用治療等他の要因が完全に否定される場合

・おそらく関連あり：

臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ併用薬、併用治療等他の要因がほぼ除外される場合

・関連あるかもしれない：

臨床経過からみて治験薬による可能性を除外できない、かつ併用薬、併用治療等他の要因が推定される場合

・関連なし：

臨床経過からみて治験薬による可能性を否定できる、又は併用薬、併用治療等他の要因が原因と考えられる場合

(2) 治験中に発現した全ての副作用の内容及び頻度

有害事象のうち、当該治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定された有害事象）を副作用として取り扱った。

統計手法：

<u>薬物動態：</u>

薬物動態解析対象集団について、以下の解析を行った。

(1) 血漿中薬物濃度

1) 各被験者の血漿中エメダスチン濃度の経時的推移図を作成した。また、治験薬ごとに各採血時点のそれぞれの血漿中エメダスチン濃度の記述統計量を算出し、その推移図を作成した。

2) 各被験者のエメダスチンの以下の薬物動態パラメータを算出した。また、治験薬ごとに各薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。なお、t_{max} については最頻値も算出した。

・C_{max}

・t_{max}

・$t_{1/2}$

・$AUC_{0\text{-}t}$

・$AUC_{0\text{-}\infty}$

・$\%AUC_{extra}$

・CL/F

3) HP-3060 1.5mg、3mg、6mg、12mg 及び 24mg 間におけるエメダスチンの薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）の用量相関を確認した。

4) HP-3060 のエメダスチンフマル酸塩カプセルに対する製剤比（相対的バイオアベイラビリティ）を算出した。

(2) 尿中排泄量（A_e）及び排泄率（f_e）

薬物動態解析対象集団について、以下の解析を行った。

・HP-3060 投与時は治験薬投与開始後 96 時間まで、エメダスチンフマル酸塩カプセル投与時は治験薬投与開始後 72 時間までの未変化体及び代謝物の A_e 及び f_e を算出した。また、治験薬ごとに A_e 及び f_e の記述統計量を算出した。

(3) 使用済み治験薬より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団について、以下の解析を行った。

なお、推定薬物吸収量算出の際に用いた HP-3060 中のエメダスチンフマル酸塩初期含量は、HP-3060-1.5 で [redacted]mg、HP-3060-3 で [redacted]mg、HP-3060-6 で [redacted]mg、HP-3060-12 で [redacted]mg 及び HP-3060-12 × 2 で [redacted]mg を用いた。

・エメダスチンフマル酸塩カプセル投与時を除く各被験者の使用済み治験薬中のエメダスチンフマル酸塩残存量より、フリー体としての推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率を算出した。また、治験薬ごとに推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率の記述統計量を算出した。

安全性：

安全性解析対象集団について、治験薬（投与量）ごとに以下の解析を行った。事象名の集計には、症例報告書に記載された事象名を MedDRA/J Ver. [redacted]に従って SOC 及び PT で読み替えた事象名を用いた。

(1) 有害事象（因果関係を問わない）

有害事象全体、事象（SOC、PT）別の有害事象発現例数及び発現率を算出した。

なお、有害事象発現率（%）=（有害事象発現例数 / 安全性解析対象例数）× 100 とした。

(2) 有害事象（因果関係を否定できない）

(1)と同様の解析を行った。

(3) 臨床検査値

各評価時点の臨床検査値のカテゴリ別頻度集計又は記述統計量を算出した。

(4) バイタルサイン値

各評価時点のバイタルサイン値の記述統計量を算出した。

部分集団の検討：

必要に応じて、薬物動態の評価及び安全性の評価について、被験者背景因子で構成する部分集団での検討を行うこととした。部分集団の検討対象とする被験者背景因子は、統計解析計画書に定めることとした。

信頼係数：

薬物動態解析において推定を行う場合には、信頼区間の信頼係数は 0.90 又は 0.95 とした。

表 2.7.6.1-1　観察、検査、調査スケジュール

項目			試験開始前		入院期間（40 泊 41 日）								退院時（40 日目）	中止時	追跡調査
			説明会	スクリーニング検査	0 日目入院　第Ⅰ期	1 日目		2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目			
					7 日目　第Ⅱ期	8 日目		9 日目	10 日目	11 日目	12 日目	13 日目			
					14 日目　第Ⅲ期	15 日目		16 日目	17 日目	18 日目	19 日目	20 日目			
					21 日目　第Ⅳ期	22 日目		23 日目	24 日目	25 日目	26 日目	27 日目			
					28 日目　第Ⅴ期	29 日目		30 日目	31 日目	32 日目	33 日目	34 日目			
					35 日目　第Ⅵ期	36 日目		37 日目	38 日目	39 日目	40 日目	－			
時刻（例示）			－	－	21:00	投与前	9:00	9:00	9:00	9:00	9:00	－	－	－	－
投与後時間			－	－	-12	－	0	24	48	72	96	－	－	－	－
同意取得			X												
適格性の判断				X											
被験者背景				X											
検査・観察項目		自覚症状及び他覚所見（診察）		X	X			X					X [e]	X [f]	X [g]
		バイタルサイン		X	X			X					X [e]	X [f]	X [g]
		12 誘導心電図		X									X [e]	X [f]	X [g]
	臨床検査	血液学的検査 [a]		X	X								X [e]	X [f]	X [g]
	臨床検査	血液生化学検査 [a]		X	X								X [e]	X [f]	X [g]
	臨床検査	尿検査		X	X								X [e]	X [f]	X [g]
	臨床検査	免疫学的検査 [b]		X											
HP-3060 投与期（グループ A：第Ⅰ期、グループ B：第Ⅱ期、グループ A、B：第Ⅲ期～第Ⅵ期）															
	治験薬投与						投与	剥離							
	治験薬付着状態							X						X [f]	
	使用済み治験薬の回収（推定薬物吸収量測定用）							X						X [f]	
	薬物濃度測定用採血 [c]					←	―	―	―	→				X [f]	
	薬物濃度測定用蓄尿 [d]				←	―	―	―	―	―	→				
エメダスチンフマル酸塩カプセル投与期（グループ A：第Ⅱ期、グループ B：第Ⅰ期）															
	治験薬投与						X								
	薬物濃度測定用採血 [c]					←	―	―	→					X [f]	
	薬物濃度測定用蓄尿 [d]				←	―	―	―	―	→					
有害事象							←	―	―	―	―	―	―	―	→

※本スケジュール表は 9:00 に投与を開始した場合を前提として作成した。
a：臨床検査のための採血量は、血液学的検査用約 2mL、血液生化学検査用約 6mL とした。
b：免疫学的検査はスクリーニング検査時のみ実施した（採血量は約 6mL）。
c：薬物濃度測定のための採血量は 1 回約 3mL とし、採血時間は以下のとおりとした。
HP-3060 投与期：投与開始直前、投与開始後 4、8、12、16、20、24（剥離前）、26、28、32、36、48、72 時間（又は中止時）
エメダスチンフマル酸塩カプセル投与期：投与開始直前、投与開始後 1、2、3、4、6、8、12、24、48 時間（又は中止時）
採血時間のアロアンスは、投与開始直前は-30 分、投与開始後 4～72 時間（又は中止時）の時点は±5 分間とした。
d：薬物濃度測定のための蓄尿期間は以下のとおりとした。
HP-3060 投与期：投与開始 12 時間前～投与開始直前、投与開始後 0～24、24～48、48～72、72～96 時間
エメダスチンフマル酸塩カプセル投与期：投与開始 12 時間前～投与開始直前、投与開始後 0～24、24～48、48～72 時間
e：第VI期の蓄尿終了後、退院前に実施した。
ただし、第Ⅰ期及び第Ⅱ期の血漿中エメダスチン濃度データより、継続する必要がないと判断した場合は、第Ⅳ期又は第Ⅴ期の蓄尿終了後、退院前に実施した。なお、継続するか否かの判断の際は、安全性（自覚症状及び他覚所見）も考慮した。
f：治験の途中で中止する場合に実施することとした。
g：追跡調査は異常が認められた場合に実施することとした。
総括報告書表 2-1（5.3.3.1-1）から引用

2.7.6.1.1　被験者の内訳

文書による同意取得後、登録された被験者 12 例全例に治験薬を投与し、全例が治験を完了した。薬物動態及び安全性の解析において、12 例全例が解析対象として採用された。

2.7.6.1.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

薬物動態解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.1-2 に示した。

表 2.7.6.1-2　被験者背景（薬物動態解析対象集団）

薬物動態解析対象例数	12
年齢（歳）	
例数	12
平均値 ± 標準偏差	30.6 ± 5.7
中央値	29.0
最小値～最大値	23～39
身長（cm）	
例数	12
平均値 ± 標準偏差	172.54 ± 3.89
中央値	170.75
最小値～最大値	167.6～178.3
体重（kg）	
例数	12
平均値 ± 標準偏差	65.99 ± 5.78
中央値	65.55
最小値～最大値	54.9～76.0
BMI（kg/m^2）	
例数	12
平均値 ± 標準偏差	22.15 ± 1.65
中央値	22.30
最小値～最大値	19.4～24.2

総括報告書表 11-1（5.3.3.1-1）から引用

2.7.6.1.3　治験薬の投与状況

治験薬投与後 24 時間（剥離前）に治験薬の付着状態を観察し、「90%以上が付着している」、「75～90%未満が付着している」、「50～75%未満が付着している」、「50%未満が付着している」及び「全て剥離している」の 5 段階で評価した。

安全性解析対象集団において、いずれの投与時期でも大部分の治験薬が「90%以上が付着している」又は「75～90%未満が付着している」の付着状態であった。「50～75%未満が付着している」以下の付着状態であった治験薬は、HP-3060 1.5mg（HP-3060-1.5 × 1 枚）投与時及び HP-3060 24mg（HP-3060-12 × 2 枚）投与時に「50～75%未満が付着している」と判定された HP-3060-1.5 1 枚（12 例 12 枚中）及び HP-3060-12 1 枚（12 例 24 枚中）のみであった。

2.7.6.1.4　薬物動態

2.7.6.1.4.1　血漿中エメダスチン濃度及び薬物動態パラメータ

血漿中エメダスチン濃度の経時的推移図を図 2.7.6.1-1 に示した。また、血漿中エメダスチンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-3 に示した。

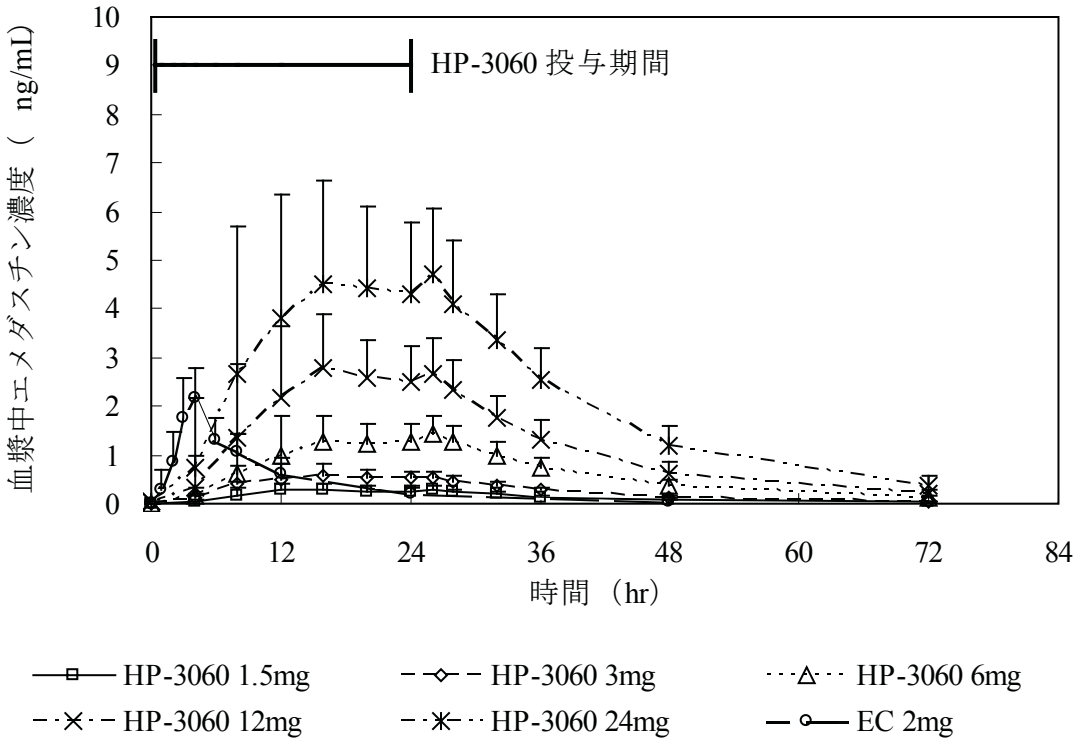


図 2.7.6.1-1　血漿中エメダスチン濃度の経時的推移図（薬物動態解析対象集団）
平均値 + 標準偏差
EC：エメダスチンフマル酸塩カプセル
総括報告書図 11-2（5.3.3.1-1）から引用

表 2.7.6.1-3　血漿中エメダスチンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（続く）

治験薬	記述統計量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$\%AUC_{extra}$ (%)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)
HP-3060	例数	12	12	12	12	12	12	12
1.5mg	平均値	0.320	20	8.48	9.15	8.6	11.7	106
	標準偏差	0.112	6	3.03	2.97	6.0	3.19	45.6
	変動係数	35.1	32.4	35.7	32.5	69.7	27.4	43.1
	最小値	0.139	12	2.79	3.80	3.8	8.46	58.7
	中央値	0.293	18	8.35	9.01	7.3	10.9	95.0
	最大値	0.482	28	14.0	14.6	26.5	17.9	225
	最頻値	—	26	—	—	—	—	—

表 2.7.6.1-3　血漿中エメダスチンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（続き）

治験薬	記述統計量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng･hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	$\%AUC_{extra}$ (%)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)
HP-3060	例数	12	12	12	12	12	12	12
3mg	平均値	0.642	18	18.4	19.3	5.0	13.2	96.2
	標準偏差	0.235	6	5.44	5.41	3.3	2.00	30.0
	変動係数	36.6	34.8	29.6	28.1	65.7	15.1	31.2
	最小値	0.322	8	10.6	10.9	1.6	10.7	63.5
	中央値	0.659	16	19.0	19.9	3.7	12.5	85.8
	最大値	1.15	26	25.8	26.9	11.6	16.7	156
	最頻値	—	16, 26	—	—	—	—	—
HP-3060	例数	12	12	12	12	12	12	12
6mg	平均値	1.59	21	43.8	46.2	5.8	13.8	80.4
	標準偏差	0.567	8	13.2	13.1	3.6	2.29	27.0
	変動係数	35.7	36.5	30.2	28.3	62.7	16.7	33.5
	最小値	0.702	8	21.6	22.8	1.6	11.3	51.9
	中央値	1.63	23	41.8	43.6	5.0	13.0	79.4
	最大値	2.94	32	64.7	65.8	14.8	19.3	150
	最頻値	—	26	—	—	—	—	—
HP-3060	例数	12	12	12	12	12	12	12
12mg	平均値	3.09	20	86.4	90.5	4.8	13.0	82.7
	標準偏差	1.01	7	25.3	24.9	3.7	2.47	30.1
	変動係数	32.7	36.8	29.3	27.5	76.4	19.1	36.3
	最小値	1.29	8	39.5	41.9	1.3	10.7	54.5
	中央値	3.13	16	90.7	93.8	3.7	12.4	73.0
	最大値	4.66	32	123	126	14.4	19.5	163
	最頻値	—	16	—	—	—	—	—
HP-3060	例数	12	12	12	12	12	12	12
24mg	平均値	5.43	21	156	164	5.3	13.0	93.6
	標準偏差	1.89	8	53.3	52.7	4.5	2.84	35.6
	変動係数	34.8	37.7	34.2	32.2	85.2	21.8	38.0
	最小値	2.59	8	76.2	79.8	1.6	9.98	53.1
	中央値	5.51	23	169	180	4.0	11.9	75.8
	最大値	8.88	32	252	258	17.0	19.8	171
	最頻値	—	26	—	—	—	—	—
エメダスチン	例数	12	12	12	12	12	12	12
フマル酸塩	平均値	2.29	4	19.4	20.5	5.5	7.62	62.0
カプセル	標準偏差	0.703	1	8.10	8.48	3.2	1.68	20.1
2mg	変動係数	30.7	19.3	41.8	41.4	58.7	22.1	32.4
	最小値	1.20	2	10.5	11.5	1.2	5.65	25.8
	中央値	2.28	4	18.4	18.8	6.0	7.19	60.1
	最大値	3.70	4	41.4	43.8	11.2	10.8	98.2
	最頻値	—	4	—	—	—	—	—

総括報告書表 11-2（5.3.3.1-1）から引用

2.7.6.1.4.2 薬物動態パラメータのエメダスチンフマル酸塩カプセルに対する製剤比（相対的バイオアベイラビリティ）

薬物動態パラメータの製剤比及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.1-4～表 2.7.6.1-6 に示した。

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（「HP-3060 の投与量 / エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg に対する製剤比 = エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg 単回投与相当の HP-3060 の投与量」として算出）。

表 2.7.6.1-4　エメダスチンの C_{max} の製剤比の 90%信頼区間（薬物動態解析対象集団）

幾何平均値の比（GMR）の 90%信頼区間

製剤	推定値	90%信頼区間下限	90%信頼区間上限
HP-3060 1.5mg - エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg	0.13724	0.11927	0.15791
HP-3060 3mg - エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg	0.27473	0.23876	0.31611
HP-3060 6mg - エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg	0.68225	0.59294	0.78502
HP-3060 12mg - エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg	1.33072	1.15651	1.53117
HP-3060 24mg - エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg	2.32262	2.01856	2.67248

総括報告書表 14.2-2-3-1（5.3.3.1-1）より作成

表 2.7.6.1-5　エメダスチンの AUC_{0-t} の製剤比の 90%信頼区間（薬物動態解析対象集団）

幾何平均値の比（GMR）の 90%信頼区間

製剤	推定値	90%信頼区間下限	90%信頼区間上限
HP-3060 1.5mg - エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg	0.43373	0.37851	0.49701
HP-3060 3mg - エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg	0.96675	0.84368	1.10778
HP-3060 6mg - エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg	2.30234	2.00923	2.63821
HP-3060 12mg - エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg	4.54591	3.96717	5.20907
HP-3060 24mg - エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg	8.06388	7.03728	9.24025

総括報告書表 14.2-2-3-2（5.3.3.1-1）より作成

表 2.7.6.1-6　エメダスチンの $AUC_{0-\infty}$の製剤比の 90%信頼区間（薬物動態解析対象集団）

幾何平均値の比（GMR）の 90%信頼区間

製剤	推定値	90%信頼区間下限	90%信頼区間上限
HP-3060 1.5mg - エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg	0.44970	0.39737	0.50892
HP-3060 3mg - エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg	0.96213	0.85017	1.08884
HP-3060 6mg - エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg	2.30985	2.04106	2.61404
HP-3060 12mg - エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg	4.51416	3.98886	5.10863
HP-3060 24mg - エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg	8.06450	7.12606	9.12653

総括報告書表 14.2-2-3-3（5.3.3.1-1）より作成

2.7.6.1.4.3 薬物動態パラメータの用量相関

HP-3060 投与における投与量と薬物動態パラメータとの散布図を図 2.7.6.1-2～図 2.7.6.1-4 に示した。

HP-3060 の各投与量における薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}及び $AUC_{0-\infty}$）について、Power Model を用いてモデルパラメータの推定値、標準誤差及びその 95%信頼区間を算出した。その結

果、モデルパラメータ log（投与量）の推定値（95%信頼区間下限～上限）は、C_{max} が 1.0438（0.9936～1.0940）、AUC_{0-t} が 1.0667（1.0194～1.1139）、$AUC_{0-\infty}$が 1.0559（1.0140～1.0979）であった。いずれも 1 に近い値であり、HP-3060 の 1.5～24mg においてこれらのパラメータの線形性が確認された。

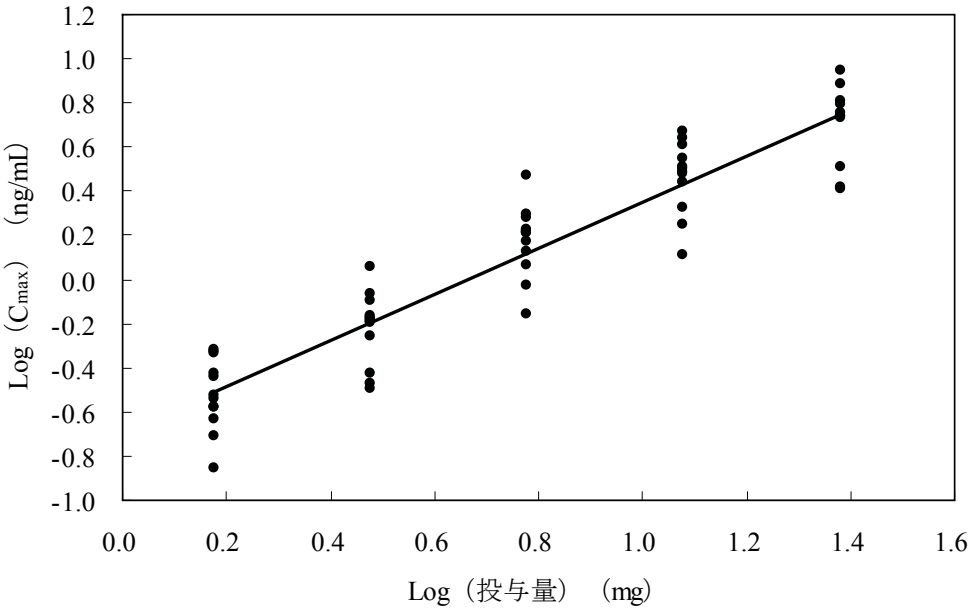


図 2.7.6.1-2　HP-3060 投与における投与量と C_{max} との散布図（薬物動態解析対象集団）
log(y) = 1.0438 × log(x) - 0.6916
総括報告書図 11-3（5.3.3.1-1）から引用

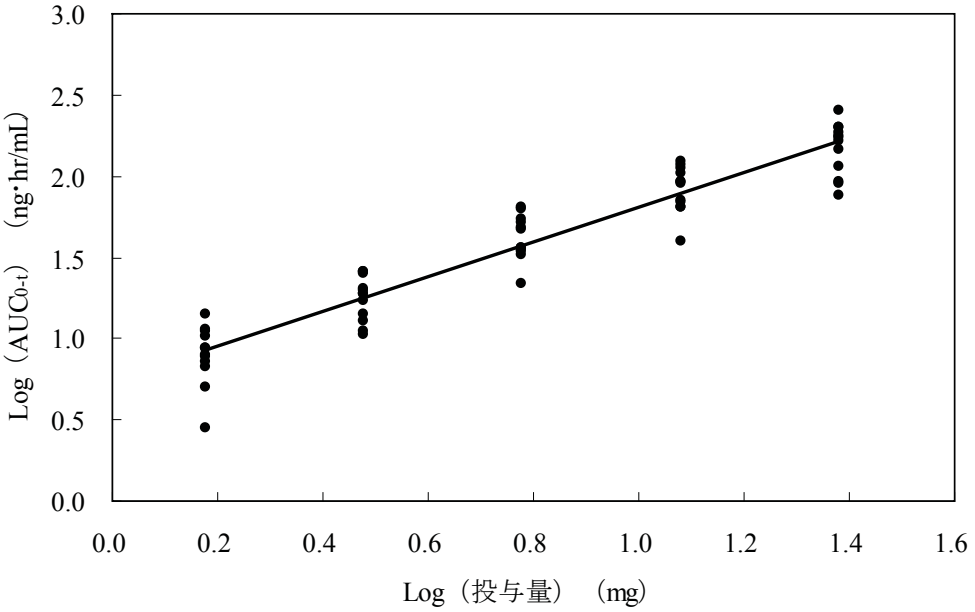


図 2.7.6.1-3　HP-3060 投与における投与量と AUC_{0-t} との散布図（薬物動態解析対象集団）
log(y) = 1.0667 × log(x) + 0.7394
総括報告書図 11-4（5.3.3.1-1）から引用

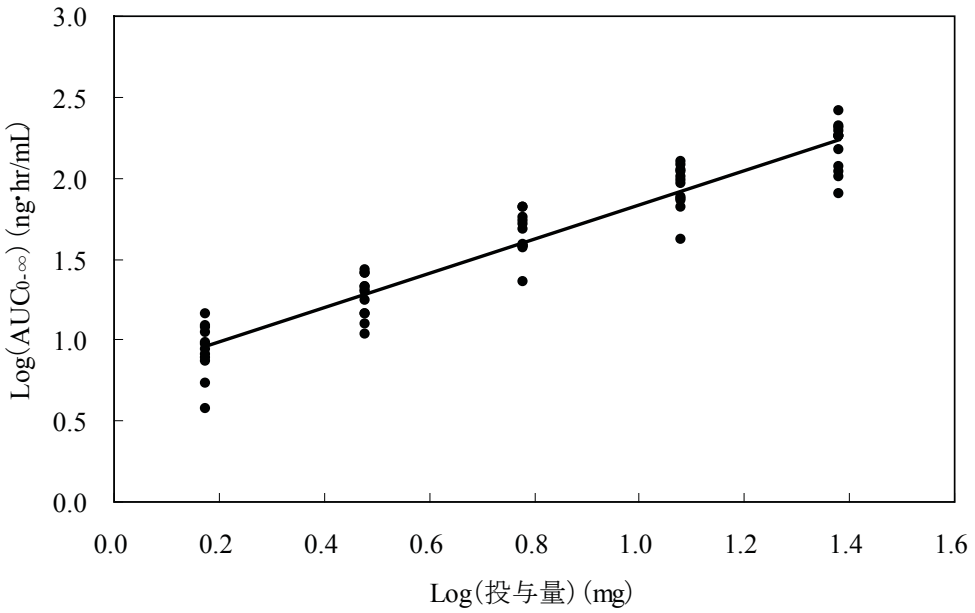


図 2.7.6.1-4　HP-3060 投与における投与量と $AUC_{0-\infty}$との散布図（薬物動態解析対象集団）
log(y) = 1.0559 × log(x) + 0.7747
総括報告書図 11-5（5.3.3.1-1）から引用

2.7.6.1.4.4　尿中排泄率（f_e）

エメダスチン及び代謝物の累積尿中排泄率（f_e）の経時的推移図を図 2.7.6.1-5 に示した。

エメダスチンの累積尿中排泄率（f_e）の平均値は、HP-3060 1.5mg 投与の投与開始後 0～96 時間で 2.9%、HP-3060 3mg 投与の投与開始後 0～96 時間で 3.3%、HP-3060 6mg 投与の投与開始後 0～96 時間で 4.2%、HP-3060 12mg 投与の投与開始後 0～96 時間で 4.4%、HP-3060 24mg 投与の投与開始後 0～96 時間で 4.1%、エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg 投与の投与開始後 0～72 時間で 4.9%であった。

また、エメダスチンと各代謝物の合計の累積尿中排泄率［f_e (total)］の平均値は、HP-3060 1.5mg 投与の投与開始後 0～96 時間で 12.4%、HP-3060 3mg 投与の投与開始後 0～96 時間で 13.8%、HP-3060 6mg 投与の投与開始後 0～96 時間で 15.3%、HP-3060 12mg 投与の投与開始後 0～96 時間で 15.9%、HP-3060 24mg 投与の投与開始後 0～96 時間で 15.0%、エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg 投与の投与開始後 0～72 時間で 32.9%であった。HP-3060 の投与量間において累積尿中排泄率［f_e (total)］に大きな違いは認められなかった。

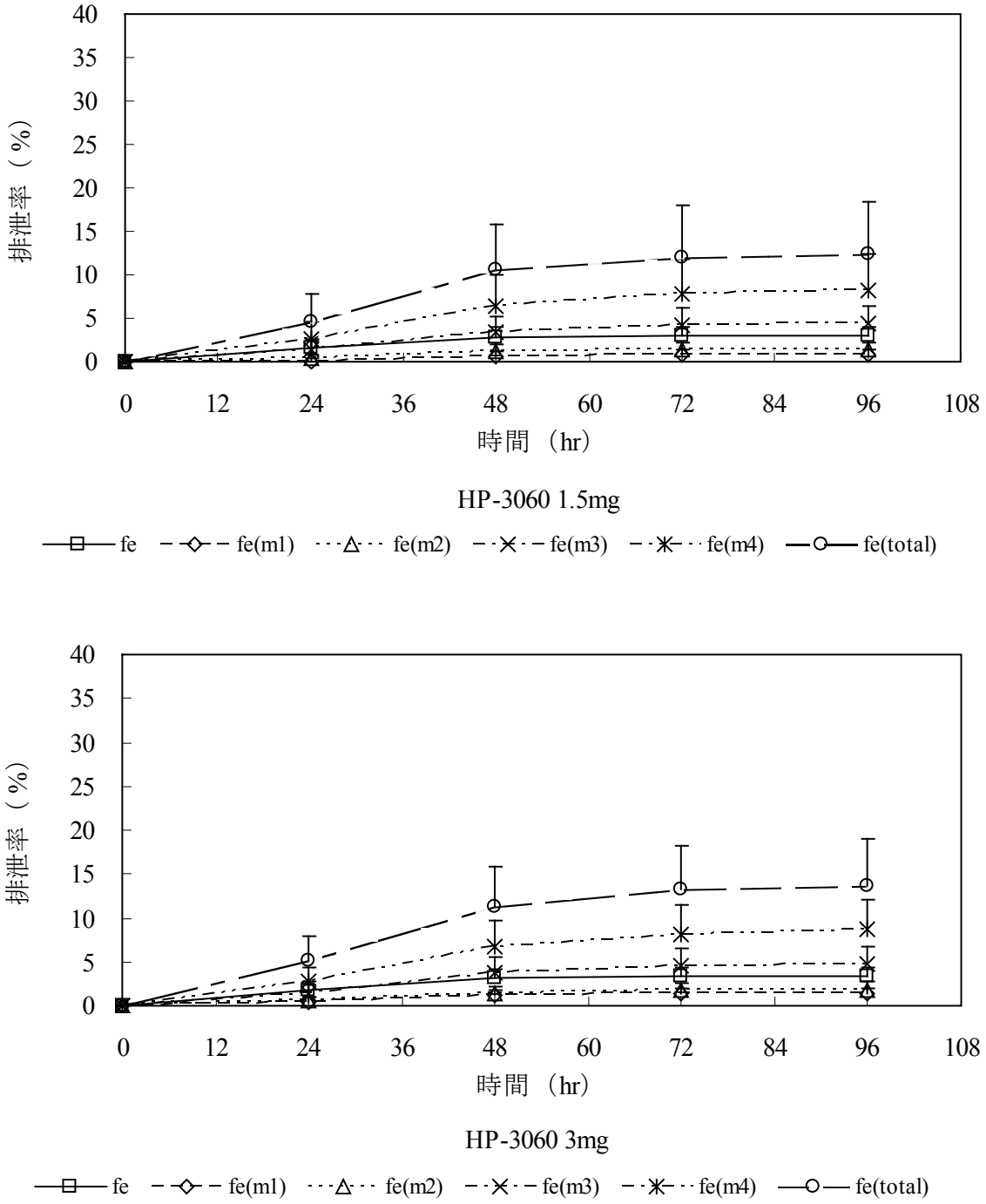


図 2.7.6.1-5　各治験薬投与時の累積尿中排泄率（f_e）の経時的推移図
（薬物動態解析対象集団）（続く）

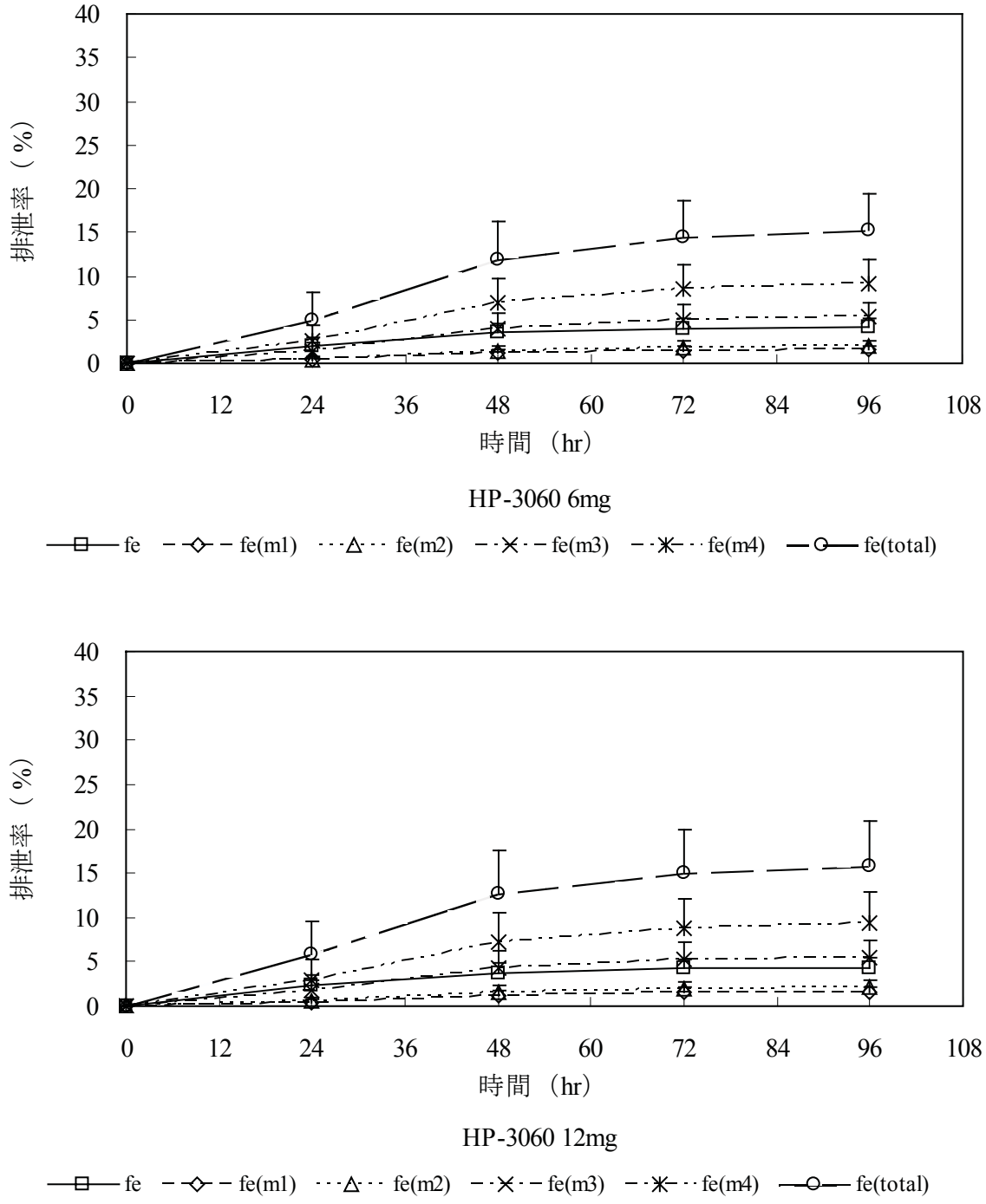
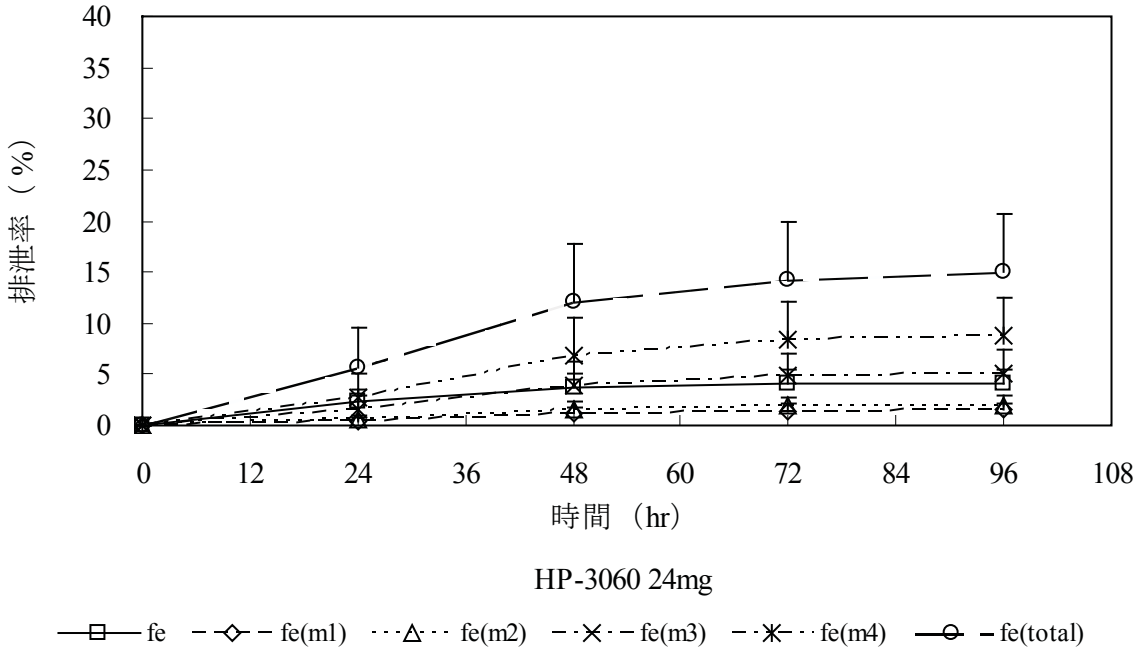


図 2.7.6.1-5　各治験薬投与時の累積尿中排泄率（f_e）の経時的推移図
（薬物動態解析対象集団）（続く）



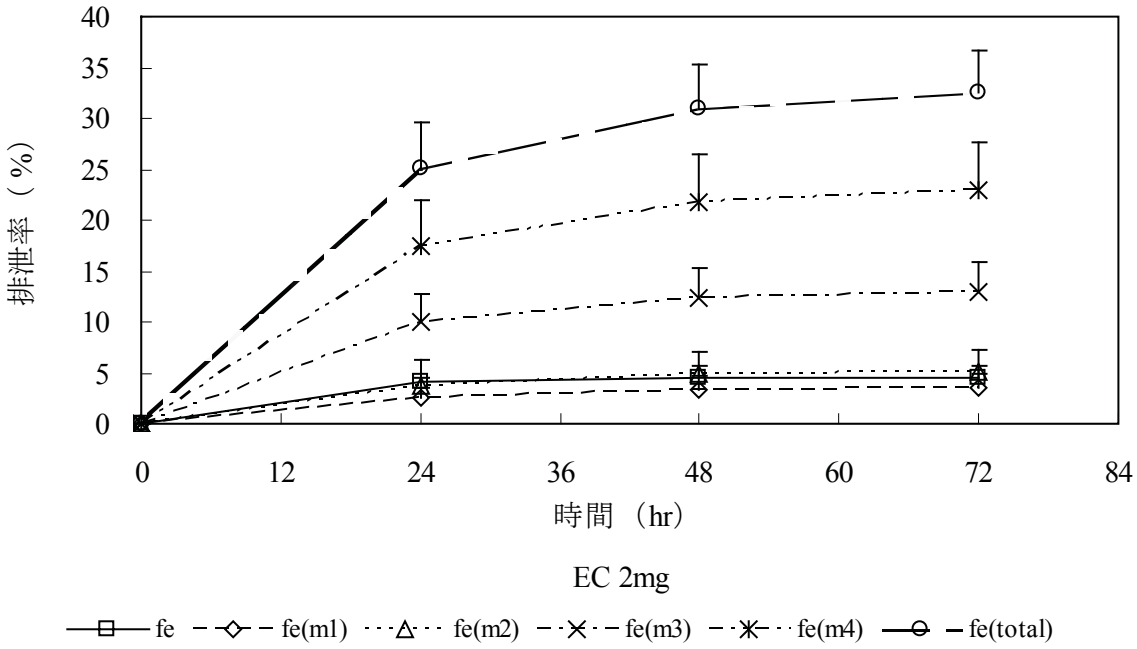


図 2.7.6.1-5　各治験薬投与時の累積尿中排泄率（f_e）の経時的推移図
（薬物動態解析対象集団）（続き）

平均値 + 標準偏差
EC：エメダスチンフマル酸塩カプセル
f_e　　：尿中エメダスチン排泄率（累積）
f_e (m1)　：尿中 5-OH 体（非抱合体）排泄率（累積）
f_e (m2)　：尿中 5-OH 体（非抱合体 + 抱合体）排泄率（累積）
f_e (m3)　：尿中 6-OH 体（非抱合体）排泄率（累積）
f_e (m4)　：尿中 6-OH 体（非抱合体 + 抱合体）排泄率（累積）
f_e (total)　：尿中エメダスチン排泄率及び尿中代謝物排泄率の合計（累積）
総括報告書図 11-6（5.3.3.1-1）より作成

2.7.6.1.4.5　推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

使用済み治験薬中のエメダスチンフマル酸塩残存量より算出した推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率を表 2.7.6.1-7 に示した。

推定薬物吸収率（平均値 ± 標準偏差）は、HP-3060 1.5mg 投与で 71.8 ± 5.3%、HP-3060 3mg 投与で 69.2 ± 6.7%、HP-3060 6mg 投与で 69.3 ± 5.2%、HP-3060 12mg 投与で 70.5 ± 5.3%、HP-3060 24mg 投与で 67.2 ± 8.3%であった。HP-3060 の投与量間において推定薬物吸収率に大きな違いはないと考えられた。

表 2.7.6.1-7　推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率（薬物動態解析対象集団）

	HP-3060 1.5mg				HP-3060 3mg			
	エメダスチンフマル酸塩			フリー体	エメダスチンフマル酸塩			フリー体
	残存量 (mg)	推定吸収量 (mg)	推定吸収率 (%)	推定吸収量 (mg)	残存量 (mg)	推定吸収量 (mg)	推定吸収率 (%)	推定吸収量 (mg)
例数	12	12	12	12	12	12	12	12
平均値	0.426	1.085	71.8	0.614	0.929	2.089	69.2	1.182
標準偏差	0.080	0.080	5.3	0.045	0.202	0.202	6.7	0.114
変動係数	18.8	7.4	7.4	7.4	21.7	9.7	9.7	9.7
最小値	0.279	0.935	61.9	0.529	0.736	1.666	55.2	0.942
中央値	0.417	1.094	72.4	0.619	0.820	2.198	72.8	1.243
最大値	0.576	1.232	81.5	0.697	1.352	2.282	75.6	1.291

	HP-3060 6mg				HP-3060 12mg			
	エメダスチンフマル酸塩			フリー体	エメダスチンフマル酸塩			フリー体
	残存量 (mg)	推定吸収量 (mg)	推定吸収率 (%)	推定吸収量 (mg)	残存量 (mg)	推定吸収量 (mg)	推定吸収率 (%)	推定吸収量 (mg)
例数	12	12	12	12	12	12	12	12
平均値	1.852	4.190	69.3	2.370	3.566	8.531	70.5	4.826
標準偏差	0.314	0.314	5.2	0.177	0.637	0.637	5.3	0.361
変動係数	16.9	7.5	7.5	7.5	17.9	7.5	7.5	7.5
最小値	1.426	3.682	60.9	2.083	2.828	7.260	60.0	4.107
中央値	1.724	4.318	71.5	2.443	3.260	8.836	73.0	4.999
最大値	2.360	4.616	76.4	2.611	4.836	9.268	76.6	5.243

	HP-3060 24mg			
	エメダスチンフマル酸塩			フリー体
	残存量 (mg)	推定吸収量 (mg)	推定吸収率 (%)	推定吸収量 (mg)
例数	12	12	12	12
平均値	7.943	16.249	67.2	9.192
標準偏差	2.018	2.018	8.3	1.142
変動係数	25.4	12.4	12.4	12.4
最小値	5.346	11.482	47.5	6.496
中央値	7.710	16.483	68.1	9.324
最大値	12.710	18.846	77.9	10.662

総括報告書表 14.2-2-7（5.3.3.1-1）より作成

2.7.6.1.5　安全性

2.7.6.1.5.1　有害事象及び因果関係を否定できない有害事象（副作用）

事象別の有害事象発現率を表 2.7.6.1-8 に示した。

有害事象（全ての有害事象）発現率は、HP-3060 1.5mg 投与で 33.3%（4/12 例）、HP-3060 3mg 投与で 25.0%（3/12 例）、HP-3060 6mg 投与で 50.0%（6/12 例）、HP-3060 12mg 投与で 58.3%（7/12 例）、HP-3060 24mg 投与で 83.3%（10/12 例）、エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg 投与で 41.7%（5/12 例）であった。

事象別の有害事象発現率は、HP-3060 1.5mg 投与でノロウイルス性胃腸炎 16.7%（2/12 例）、適用部位紅斑、口渇、白血球数減少、傾眠が各 8.3%（1/12 例）、HP-3060 3mg 投与で適用部位紅斑 16.7%（2/12 例）、咽頭炎 8.3%（1/12 例）、HP-3060 6mg 投与で適用部位紅斑 50.0%（6/12 例）、適用部位そう痒感 8.3%（1/12 例）、HP-3060 12mg 投与で適用部位紅斑 58.3%（7/12 例）、適用部位そう痒感 16.7%（2/12 例）、HP-3060 24mg 投与で適用部位紅斑 66.7%（8/12 例）、傾眠 16.7%（2/12 例）、適用部位そう痒感 8.3%（1/12 例）、エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg 投与でノロウイルス性胃腸炎 25.0%（3/12 例）、傾眠 16.7%（2/12 例）、下痢 8.3%（1/12 例）であった。

有害事象について重症度別に検討した結果、中等度の有害事象発現率は HP-3060 1.5mg 投与でノロウイルス性胃腸炎 16.7%（2/12 例）、白血球数減少 8.3%（1/12 例）、HP-3060 3mg 投与で咽頭炎 8.3%(1/12 例)、エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg 投与でノロウイルス性胃腸炎 16.7%(2/12 例）であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。その他の有害事象は全て軽度であり、高度の有害事象はみられなかった。

また、因果関係を否定できない有害事象（副作用）発現率は、HP-3060 1.5mg 投与で適用部位紅斑、口渇、傾眠が各 8.3%（1/12 例）、HP-3060 3mg 投与で適用部位紅斑 16.7%（2/12 例）、HP-3060 6mg 投与で適用部位紅斑 50.0%（6/12 例）、適用部位そう痒感 8.3%（1/12 例）、HP-3060 12mg 投与で適用部位紅斑 58.3%（7/12 例）、適用部位そう痒感 16.7%（2/12 例）、HP-3060 24mg 投与で適用部位紅斑 66.7%（8/12 例）、傾眠 16.7%（2/12 例）、適用部位そう痒感 8.3%（1/12 例）、エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg 投与で傾眠 16.7%（2/12 例）、下痢 8.3%（1/12 例）であった。

表 2.7.6.1-8　事象別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

治験薬（投与量）	因果関係を問わない							因果関係を否定できない						
	HP-3060						エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg	HP-3060						エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg
	全体	1.5mg	3mg	6mg	12mg	24mg		全体	1.5mg	3mg	6mg	12mg	24mg	
安全性解析対象例数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
全体	10 (83.3)	4 (33.3)	3 (25.0)	6 (50.0)	7 (58.3)	10 (83.3)	5 (41.7)	10 (83.3)	2 (16.7)	2 (16.7)	6 (50.0)	7 (58.3)	10 (83.3)	2 (16.7)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (75.0)	2 (16.7)	2 (16.7)	6 (50.0)	7 (58.3)	8 (66.7)	0 (0.0)	9 (75.0)	2 (16.7)	2 (16.7)	6 (50.0)	7 (58.3)	8 (66.7)	0 (0.0)
適用部位紅斑	8 (66.7)	1 (8.3)	2 (16.7)	6 (50.0)	7 (58.3)	8 (66.7)	0 (0.0)	8 (66.7)	1 (8.3)	2 (16.7)	6 (50.0)	7 (58.3)	8 (66.7)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)
口渇	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	3 (25.0)	2 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ノロウイルス性胃腸炎	2 (16.7)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	2 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	2 (16.7)	2 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	2 (16.7)
傾眠	2 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	2 (16.7)	2 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	2 (16.7)

例数（%）

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係を否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

総括報告書表 12-1（5.3.3.1-1）より作成

2.7.6.1.5.2　死亡、その他の重篤な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象はみられなかった。

2.7.6.1.5.3　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象はみられなかった。

2.7.6.1.5.4　臨床検査値の評価

血液学的検査及び血液生化学検査の各検査項目において、投与前後の平均値に大きな変動はみられなかった。また、尿検査の各検査項目において、投与前後の集計結果に大きな変動はみられなかった。

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

バイタルサインの各検査項目において、投与前後の平均値に大きな変動はみられなかった。

2.7.6.1.6　結論

HP-3060 1.5mg、3mg、6mg、12mg 及び 24mg 投与時の血漿中エメダスチンの t_{max} の最頻値は 16～26hr、$t_{1/2}$ の平均値は 11.7～13.8hr であり、投与量間で大きな違いは認められなかった。また、エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg 投与時の t_{max} の最頻値は 4hr、$t_{1/2}$ の平均値は 7.62hr であり、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、吸収及び消失ともに緩やかであると考えられた。

HP-3060 の各投与量における薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）について、Power Model を用いて薬物動態の線形性を検討した結果、モデルパラメータ log（投与量）の推定値は、いずれも 1 に近い値であり、HP-3060 の 1.5～24mg においてこれらのパラメータの線形性が確認された。また、エメダスチン及び各代謝物の合計の累積尿中排泄率［f_e (total)］、エメダスチンの推定薬物吸収率が HP-3060 の投与量間で同程度であり、薬物動態の線形性を支持する結果であると考えられた。

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幾何平均値の比(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 と考えられた。

有害事象（全ての有害事象）発現率は、HP-3060 1.5mg 投与で 33.3%（4/12 例)、HP-3060 3mg 投与で 25.0%（3/12 例)、HP-3060 6mg 投与で 50.0%（6/12 例)、HP-3060 12mg 投与で 58.3%（7/12 例)、HP-3060 24mg 投与で 83.3%（10/12 例)、エメダスチンフマル酸塩カプセル 2mg 投与で 41.7%（5/12 例）であった。

HP-3060 で発現した有害事象の大部分は投与部位の皮膚症状であった。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったものの、貼付剤で一般的にみられる症状（適用部位紅斑又は適用部位そう痒感）であり、これらは全て軽度と判定され、無治療で速やかに消失した。傾眠は HP-3060 1.5mg 投与で 8.3%（1/12 例)、HP-3060 24mg 投与で 16.7%（2/12 例)、エメダスチンフマル酸塩カ

プセル 2mg 投与で 16.7%（2/12 例）にみられた。重篤及びその他の重要な有害事象はみられなかった。

以上のことから、1.5mg、3mg、6mg、12mg 及び 24mg の 24 時間単回投与では安全性に大きな問題はないと考えられた。

2.7.6.2 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、資料番号：5.3.3.1-2）

治験の標題：HP-3060 の薬物動態試験－投与部位の検討－	
治験責任医師：[redacted]	
実施医療機関：[redacted]	
治験期間： 治験開始日（最初の被験者の同意取得日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 治験終了日［最後の被験者の最終観察日（追跡調査日を含む）］： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発のフェーズ： 第 I 相 臨床試験の種類： 臨床薬理試験

目的：

健康成人男性を対象に HP-3060-8（エメダスチンフマル酸塩 8mg 含有）を 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、腰部又は腹部にそれぞれ 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。

治験方法：

非盲検、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、腰部及び腹部にエメダスチンフマル酸塩 8mg を含有するテープ剤（HP-3060-8）1 枚をそれぞれ 24 時間単回投与した。登録した健康成人男性被験者 20 例を 4 例ずつの 5 グループに分け、第 I 期～第Ⅴ期のそれぞれにいずれかの投与部位に HP-3060-8 1 枚を単回投与した。休薬期間（治験薬剥離から次期の治験薬投与までの期間）は 6 日間とした。

観察、検査、調査スケジュールを表 2.7.6.2-1 に示した。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：

20 例

解析時：

登録された被験者：20 例

治験薬が投与された被験者：20 例

薬物動態解析対象集団：20 例

安全性解析対象集団：20 例

被験者数の設定根拠：

異なる 5 部位における薬物動態プロファイルを推定することが可能な例数として設定した。

診断及び主要な組入れ基準：

対象：

健康成人男性

選択基準：

以下の全ての条件を満たす者を対象とした。

(1) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 40 歳未満の健康成人男性

(2) BMI（肥満指数）[a)]が 18.5 以上 25.0 未満の者

a：BMI（kg/m^2）＝ 体重（kg）/［身長（m)］^{2}（小数点以下 2 位を四捨五入）

(3) 体重が 50kg 以上 75kg 以下の者

(4) 本人が治験薬及び本治験の目的・内容について十分な説明を受け、自発的に志願し、治験参加に文書で同意した者

ただし、(2)及び(3)はスクリーニング検査時に再確認した。

除外基準：

以下のいずれかの条件に該当する者は対象から除外した。

(1) 治験薬投与予定部位（胸部、上腕部、背部、腰部及び腹部）に評価を妨げる皮膚疾患（皮膚炎、色素異常、外傷等）及び皮膚異常（皮疹、萎縮性皮膚、易損性皮膚、異常乾燥皮膚等）を有する者

(2) 体毛により治験薬投与部位が確保できない者、治験薬投与予定部位に入れ墨や母斑がある者、又は頻繁に皮膚を日焼けしている者

(3) アトピー性皮膚炎を罹患している者、又は既往歴を有する者

(4) 外用剤（市販薬を含む）や絆創膏等のテープに対して皮膚が過敏性を示すことがわかっている者

(5) 薬物による過敏症の既往歴を有する者

(6) 肝疾患の既往歴を有する者

(7) これまでにエメダスチン製剤の投与を受けたことのある者

(8) 治験薬投与開始前 4 週間以内に以下の薬剤を服用した者､又はこれらの薬剤を治験薬投与開始後から退院時までの期間中に服用する必要のある者

1) 向精神薬（鎮静剤、催眠剤等）
2) 抗ヒスタミン剤
3) 副腎皮質ホルモン剤（ステロイド剤）
4) CYP1A2 阻害作用を有する薬剤（シプロフロキサシン、エノキサシン、フルボキサミン等）
5) CYP1A2 誘導作用を有する薬剤（オメプラゾール、シメチジン等）
6) CYP2E1 阻害作用を有する薬剤（ジスルフィラム等）
7) CYP2E1 誘導作用を有する薬剤（イソニアジド等）
8) CYP3A4 阻害作用を有する薬剤（エリスロマイシン、イトラコナゾール等）
9) CYP3A4 誘導作用を有する薬剤（カルバマゼピン、デキサメタゾン等）

(9) 治験薬投与開始前 24 週間以内に喫煙した者、又はニコチン含有禁煙補助剤を使用した者

(10) 治験薬投与開始前 1 週間以内に薬物動態の評価に影響を及ぼすと考えられるグレープフルーツ、グレープフルーツジュース又はセント・ジョーンズワートを含有する食品等を摂取した者

(11) 治験薬投与開始前 1 週間以内に全身的又は局所的に薬剤を投与された者

(12) 治験薬投与開始前 16 週間以内に他の治験に参加した者

(13) 治験薬投与開始前 12 週間以内に 400mL 以上、又は 4 週間以内に 200mL 以上の採血又は失

血をした者
(14) 治験薬投与開始前 2 週間以内に成分献血（血漿成分及び血小板成分献血）を実施した者
(15) B 型肝炎、C 型肝炎、梅毒、HIV 検査の結果が陽性であった者
(16) 治験参加期間中の禁酒・禁煙を保てない者
(17) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適格と判断した者

被験薬、用量及び投与方法、製造番号：
(1) 被験薬
HP-3060-8（1 枚中にエメダスチンフマル酸塩 8mg を含有する 16cm^2 のテープ剤）
(2) 用法・用量及び投与方法
胸部、上腕部、背部、腰部又は腹部に HP-3060-8 を 1 枚、24 時間単回投与した。
(3) 製造番号：[redacted]

投与期間：24 時間単回投与

評価基準：
<u>薬物動態：</u>
(1) 血漿中薬物濃度
1) 血漿中エメダスチン濃度より算出する以下の薬物動態パラメータ
・C_{max}
・t_{max}
・$t_{1/2}$
・AUC_{0-t}
・$AUC_{0-\infty}$
・$\%AUC_{extra}$
・CL/F
2) HP-3060 の各投与部位間の薬物動態パラメータの比較
(2) 使用済み治験薬より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率
使用済み HP-3060 中のエメダスチン残存量より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

<u>皮膚所見：</u>
本邦パッチテスト研究班による判定基準（本邦基準）及び国際接触皮膚炎研究班による判定基準（ICDRG 基準）の皮膚刺激性の判定基準を用いて各被験者の治験薬投与部位の皮膚所見を判定した。
【本邦基準】
－：反応なし
±：軽度の紅斑
＋：紅斑
＋＋：紅斑 + 浮腫、丘疹
＋＋＋：紅斑 + 浮腫 + 丘疹 + 小水疱

＋＋＋＋：大水疱

安全性：

(1) 治験中に発現した全ての有害事象の内容及び頻度

自覚症状及び他覚所見の重症度は、以下の判定基準に従って判断した。

【重症度の分類及び判定基準】

・軽度：通常の活動に支障をきたさない程度

・中等度：通常の活動に支障をきたす程度

・高度：通常の活動に大きな支障をきたす程度

臨床検査値及びバイタルサイン値の異常変動のグレードは、CTCAE v4.0 日本語版 JCOG 版のグレード分類に準拠して判定した。なお、有害事象の表示、集計にあたっては、Grade 1 を軽度、Grade 2 を中等度、Grade 3 及び 4 を高度に読み替えた。

有害事象の治験薬との因果関係は、以下の判定基準に従って判断した。

【因果関係の分類及び判定基準】

・明らかに関連あり：

臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ併用薬、併用療法等他の要因が完全に否定される場合

・おそらく関連あり：

臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ併用薬、併用療法等他の要因がほぼ除外される場合

・関連あるかもしれない：

臨床経過からみて治験薬による可能性を除外できない、かつ併用薬、併用療法等他の要因が推定される場合

・関連なし：

臨床経過からみて治験薬による可能性を否定できる、又は併用薬、併用療法等他の要因が原因と考えられる場合

(2) 治験中に発現した全ての副作用の内容及び頻度

有害事象のうち、当該治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定された有害事象）を副作用として取り扱った。

統計手法：

薬物動態：

(1) 血漿中エメダスチン濃度

薬物動態解析対象集団について、以下の解析を行った。

1) 各被験者の血漿中エメダスチン濃度の経時的推移図を作成した。また、投与部位ごとに各採血時点のそれぞれの血漿中エメダスチン濃度の記述統計量を算出し、その推移図を作成した。
2) 各被験者のエメダスチンの以下の薬物動態パラメータを算出した。また、各薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。なお、t_{max}については最頻値も算出した。
   - C_{max}
   - t_{max}
   - $t_{1/2}$
   - AUC_{0-t}
   - $AUC_{0-\infty}$
   - $\%AUC_{extra}$
   - CL/F
3) エメダスチンの薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$）について、HP-3060 の各投与部位間の幾何平均値の比（GMR）及びその 90%信頼区間を算出した。また、投与部位ごとに薬物動態パラメータの散布図を作成した。

(2) 使用済み治験薬より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団について、各被験者の使用済み HP-3060 中のエメダスチン残存量より、推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率を算出した。また、投与部位ごとに推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率の記述統計量を算出した。なお、推定薬物吸収量算出の際に用いた HP-3060 中のエメダスチンフマル酸塩初期含量は、8.0mg × [redacted]/100 を用いた。

皮膚所見：

本邦基準及び ICDRG 基準により判定した各被験者の皮膚所見判定結果を、時点ごとに集計した。

安全性：

安全性解析対象集団について、投与部位別に以下の解析を行った。事象名の集計には、症例報告書に記載された事象名を MedDRA/J Ver. [redacted]に従って SOC 及び PT で読み替えた事象名を用いた。

(1) 有害事象（因果関係を問わない）

有害事象全体、事象（SOC、PT）別の有害事象発現例数及び発現率を算出した。なお、有害事象発現率（%）=（有害事象発現例数 / 安全性解析対象例数）× 100 とした。

(2) 有害事象（因果関係を否定できない）（副作用）

(1)と同様の解析を行った。

(3) 臨床検査値

各評価時点の臨床検査値のカテゴリ別頻度集計又は記述統計量を算出した。

(4) バイタルサイン値

各評価時点のバイタルサイン値の記述統計量を算出した。

部分集団の検討：

必要に応じて、薬物動態の評価及び安全性の評価について、被験者背景因子で構成する部分集団での検討を行うこととした。部分集団の検討対象とする被験者背景因子は、統計解析計画書に定めることとした。

信頼係数：

薬物動態の評価における信頼係数は両側 90%とした。

表 2.7.6.2-1　観察、検査、調査スケジュール

項目			試験開始前		入院期間（第Ⅰ期～第Ⅴ期共通）							中止時	追跡調査
			説明会	スクリーニング検査	第Ⅰ期 0 日目	1 日目		2 日目		3 日目	4 日目	5 日目 6 日目	
					第Ⅱ期 7 日目	8 日目		9 日目		10 日目	11 日目	12 日目 13 日目	
					第Ⅲ期 14 日目	15 日目		16 日目		17 日目	18 日目	19 日目 20 日目	
					第Ⅳ期 21 日目	22 日目		23 日目		24 日目	25 日目	26 日目 27 日目	
					第Ⅴ期 28 日目	29 日目		30 日目		31 日目	32 日目		
時刻			－	－	入院	投与前	9:00	9:00	10:00	9:00	9:00	退院期間	－	－
投与後時間			－	－	－	－	0	24	25	48	72		－	－
同意取得			X											
適格性の判断				X										
被験者背景				X										
治験薬投与							投与	剥離						
治験薬付着状態								X					X[d]	
使用済治験薬の回収（薬物残存量測定用）								X					X[d]	
薬物濃度測定用採血[a]						←					→		X[d]	
検査・観察項目	自覚症状及び他覚所見			X	X	X		X		X	X		X[d]	X[e]
	皮膚所見								X	X				
	バイタルサイン			X		X		X			X		X[d]	X[e]
	12 誘導心電図			X										
	臨床検査	血液学的検査[b]		X	X						X		X[d]	X[e]
		血液生化学検査[b]		X	X						X		X[d]	X[e]
		尿検査		X	X						X		X[d]	X[e]
		免疫学的検査[c]		X										

※本スケジュール表は 9:00 に投与を開始した場合を前提として作成した。

a：薬物濃度測定のための採血量は 1 回約 3mL とし、採血時間は以下のとおりとした。
投与開始直前、投与開始後 4、8、12、16、20、24（剥離前）、26、28、32、36、48、72 時間（又は中止時）
採血時間のアロアンスは、投与開始直前は-30 分、投与開始後 4～72 時間（又は中止時）の時点は±5 分間とした。

b：臨床検査のための採血量は、血液学的検査用約 2mL、血液生化学検査用約 6mL とした。

c：免疫学的検査はスクリーニング検査時のみ実施した（採血量は約 6mL）。

d：治験の途中で中止する場合に実施した。

e：追跡調査は異常が認められた場合に実施した。

総括報告書表 2-1（5.3.3.1-2）から引用

2.7.6.2.1　被験者の内訳

文書による同意取得後、登録された被験者 20 例全例に治験薬を投与し、全例が治験を完了した。20 例全例が薬物動態解析対象例及び安全性解析対象例として採用された。

2.7.6.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

薬物動態解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.2-2 に示した。

表 2.7.6.2-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（薬物動態解析対象集団）

薬物動態解析対象例数		20
年齢 （歳）	例数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値～最大値	20 29.4 ± 4.8 30.0 21～37
身長 （cm）	例数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値～最大値	20 172.23 ± 5.38 169.95 164.2～182.6
体重 （kg）	例数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値～最大値	20 61.90 ± 6.55 61.20 51.7～74.1
BMI （kg/m^2）	例数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値～最大値	20 20.82 ± 1.46 20.65 18.6～23.4

総括報告書表 11.2-1（5.3.3.1-2）から引用

2.7.6.2.3　治験薬の投与状況

治験薬の剥離直前に付着状態を観察し、「90%以上が付着している」、「75～90%未満が付着している」、「50～75%未満が付着している」、「50%未満が付着している」及び「すべて剥離している」の 5 段階で評価した。

安全性解析対象集団において、胸部、背部及び腹部投与時の治験薬の付着状態は、「75～90%未満が付着している」が 5/20 例であり、その他の被験者は全て「90%以上が付着している」であった。上腕部投与時の治験薬の付着状態は、「75～90%未満が付着している」が 2/20 例であり、その他の被験者は全て「90%以上が付着している」であった。腰部投与時の治験薬の付着状態は、全ての被験者が「90%以上が付着している」であった。

いずれの投与部位でも治験薬の付着状態が 75%未満であった被験者はみられなかった。

2.7.6.2.4　薬物動態

2.7.6.2.4.1　血漿中エメダスチン濃度及び薬物動態パラメータ

血漿中エメダスチン濃度の経時的推移を図 2.7.6.2-1 に示した。また、血漿中エメダスチンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-3 に示した。

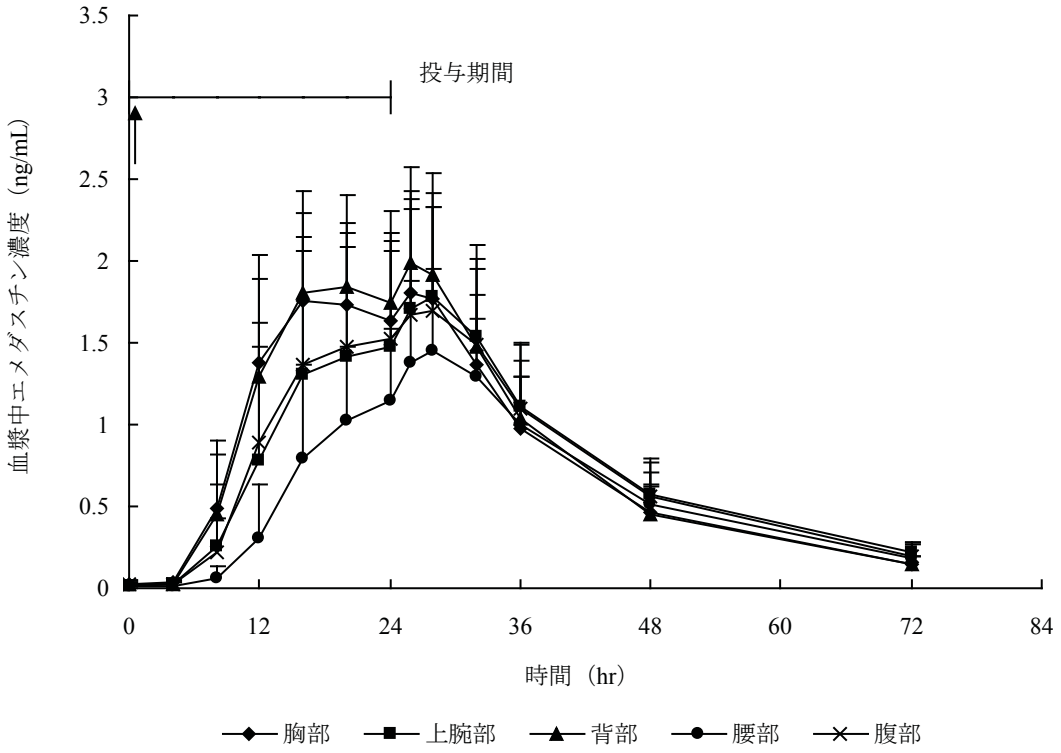


図 2.7.6.2-1　血漿中エメダスチン濃度の経時的推移図（薬物動態解析対象集団）
平均値 + 標準偏差
胸部 n = 20、上腕部 n = 20、背部 n = 19、腰部 n = 20、腹部 n = 20
総括報告書図 11.4-1（5.3.3.1-2）から引用

表 2.7.6.2-3　血漿中エメダスチンの薬物動態パラメータの記述統計量（薬物動態解析対象集団）

（続く）

投与部位		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng･hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	$\%AUC_{extra}$ (%)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)
胸部	例数	20	20	20	20	20	20	20
	平均値	1.92	22	57.6	60.5	4.9	13.3	82.5
	標準偏差	0.542	6	18.2	18.8	1.8	1.78	28.1
	変動係数	28.2	28.0	31.6	31.1	37.2	13.4	34.0
	最小値	1.04	12	26.9	27.7	2.8	10.7	47.3
	中央値	1.84	26	53.2	56.0	4.6	13.2	80.7
	最大値	2.99	28	91.6	95.6	10.6	18.7	163
	最頻値	—	16, 28	—	—	—	—	—

表 2.7.6.2-3　血漿中エメダスチンの薬物動態パラメータの記述統計量（薬物動態解析対象集団）（続き）

投与部位		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng･hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	$\%AUC_{extra}$ (%)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)
上腕部	例数	20	20	20	20	20	20	20
	平均値	1.87	27	55.1	60.1	9.1	15.8	86.3
	標準偏差	0.681	4	21.7	22.2	4.7	2.72	34.0
	変動係数	36.3	14.0	39.3	37.0	51.3	17.2	39.4
	最小値	0.785	16	23.4	27.3	2.4	10.2	41.0
	中央値	1.78	28	56.0	59.9	8.1	15.1	75.6
	最大値	3.69	32	104	110	25.4	24.1	165
	最頻値	—	28	—	—	—	—	—
背部	例数 [a)]	19	19	19	19	19	19	19
	平均値	2.06	23	59.5	62.1	4.0	12.0	83.2
	標準偏差	0.601	5	18.8	19.6	1.3	1.39	36.3
	変動係数	29.2	23.9	31.5	31.7	32.5	11.5	43.6
	最小値	0.953	16	24.6	25.2	1.5	9.15	53.0
	中央値	2.01	26	66.7	68.4	3.8	12.6	66.1
	最大値	2.86	28	81.0	85.2	6.0	13.8	180
	最頻値	—	16	—	—	—	—	—
腰部	例数	20	20	20	20	20	20	20
	平均値	1.50	28	42.7	46.9	8.7	14.5	107
	標準偏差	0.501	3	14.7	16.1	4.7	3.26	34.7
	変動係数	33.5	11.9	34.4	34.4	53.8	22.5	32.5
	最小値	0.770	16	22.5	24.6	1.9	9.38	52.4
	中央値	1.44	28	40.8	42.7	8.2	14.1	106
	最大値	2.67	32	80.3	86.3	18.0	20.8	184
	最頻値	—	28	—	—	—	—	—
腹部	例数	20	20	20	20	20	20	20
	平均値	1.81	28	55.0	59.4	8.1	14.9	89.2
	標準偏差	0.634	3	21.7	22.5	3.8	2.08	39.2
	変動係数	35.1	12.6	39.4	37.9	46.5	13.9	44.0
	最小値	0.707	16	21.5	25.2	2.9	11.2	45.4
	中央値	1.75	28	53.4	58.4	6.9	14.8	77.4
	最大値	2.83	32	92.7	99.7	14.8	18.6	179
	最頻値	—	28	—	—	—	—	—

a：20 例中 1 例で 0hr に C_{max} の 5%以上の濃度が認められ、薬物動態パラメータが参考値となったため。
総括報告書表 11.4-1（5.3.3.1-2）から引用

2.7.6.2.4.2　各投与部位間の薬物動態パラメータの比較

血漿中エメダスチンの薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$）について、投与部位間における GMR 及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.2-4 に示した。また、各投与部位の薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$）の散布図及び平均値 ± 標準偏差を図 2.7.6.2-2 に示した。

HP-3060 8mg を腰部へ投与したときの 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くなると考えられた。また、薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び

$AUC_{0-\infty}$）の散布図においても腰部投与時に低い傾向がみられた。

表 2.7.6.2-4　血漿中エメダスチンの薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）の投与部位間における GMR 及びその 90%信頼区間（薬物動態解析対象集団）

C_{max} の投与部位間における幾何平均値の比（GMR）及びその 90%信頼区間

投与部位	推定値	90%信頼区間 下限	90%信頼区間 上限
上腕部 / 胸部	0.952	0.861	1.052
背部 / 胸部	1.039	0.938	1.150
腰部 / 胸部	0.768	0.695	0.848
腹部 / 胸部	0.913	0.827	1.009
背部 / 上腕部	1.091	0.986	1.208
腰部 / 上腕部	0.807	0.730	0.891
腹部 / 上腕部	0.959	0.868	1.060
腰部 / 背部	0.739	0.668	0.818
腹部 / 背部	0.879	0.794	0.973
腹部 / 腰部	1.190	1.077	1.314

AUC_{0-t} の投与部位間における幾何平均値の比（GMR）及びその 90%信頼区間

投与部位	推定値	90%信頼区間 下限	90%信頼区間 上限
上腕部 / 胸部	0.930	0.842	1.028
背部 / 胸部	1.000	0.904	1.107
腰部 / 胸部	0.740	0.670	0.818
腹部 / 胸部	0.923	0.835	1.020
背部 / 上腕部	1.075	0.971	1.190
腰部 / 上腕部	0.795	0.720	0.879
腹部 / 上腕部	0.992	0.898	1.097
腰部 / 背部	0.740	0.668	0.819
腹部 / 背部	0.923	0.834	1.022
腹部 / 腰部	1.248	1.129	1.379

$AUC_{0-\infty}$の投与部位間における幾何平均値の比（GMR）及びその 90%信頼区間

投与部位	推定値	90%信頼区間 下限	90%信頼区間 上限
上腕部 / 胸部	0.975	0.890	1.068
背部 / 胸部	0.992	0.904	1.088
腰部 / 胸部	0.772	0.705	0.845
腹部 / 胸部	0.956	0.873	1.047
背部 / 上腕部	1.018	0.928	1.117
腰部 / 上腕部	0.792	0.723	0.867
腹部 / 上腕部	0.981	0.895	1.074
腰部 / 背部	0.778	0.709	0.853
腹部 / 背部	0.964	0.878	1.057
腹部 / 腰部	1.239	1.131	1.357

総括報告書表 11.4-2（5.3.3.1-2）から引用

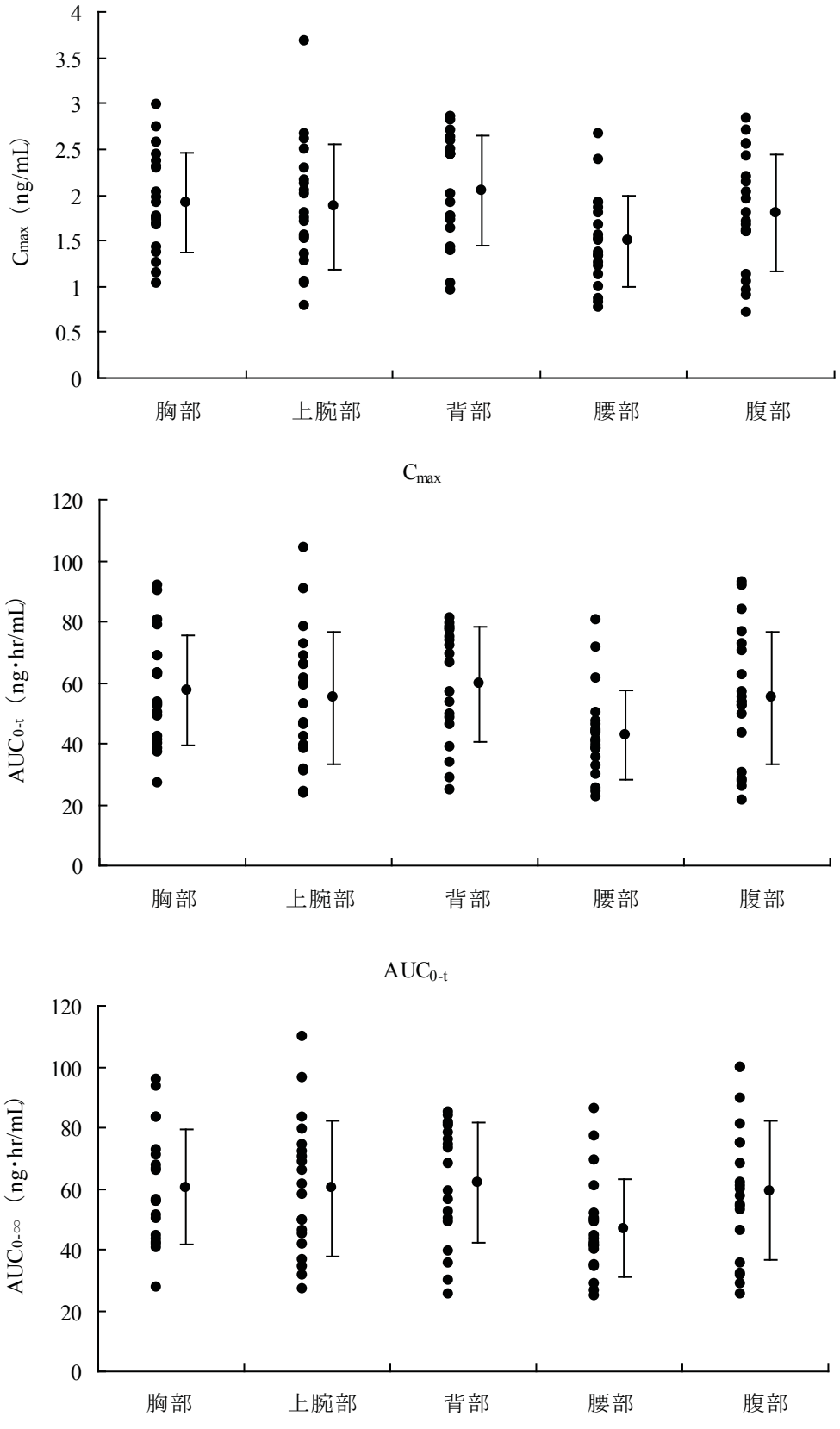


図 2.7.6.2-2　血漿中エメダスチンの薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$）の散布図及び平均値 ± 標準偏差（薬物動態解析対象集団）

総括報告書図 11.4-2（5.3.3.1-2）から引用

2.7.6.2.4.3　推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

使用済み治験薬中のエメダスチンフマル酸塩残存量より算出した推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率を表 2.7.6.2-5 に示した。

推定薬物吸収率(平均値 ± 標準偏差)は、胸部投与時で 69.0 ± 3.8%、上腕部投与時で 66.9 ± 4.6%、背部投与時で 70.3 ± 4.6%、腰部投与時で 72.9 ± 2.6%、腹部投与時で 67.1 ± 6.1%であった。

表 2.7.6.2-5　推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率（薬物動態解析対象集団）

投与部位		残存量 (mg)	推定薬物吸収量 (mg)	推定薬物吸収率 (%)	推定薬物吸収量(フリー体) (mg)
胸部	例数	20	20	20	20
	平均値	2.478	5.514	69.0	3.119
	標準偏差	0.305	0.305	3.8	0.173
	変動係数	12.3	5.5	5.5	5.5
	最小値	1.975	4.737	59.3	2.680
	中央値	2.491	5.502	68.8	3.112
	最大値	3.255	6.017	75.3	3.404
上腕部	例数	20	20	20	20
	平均値	2.647	5.345	66.9	3.024
	標準偏差	0.368	0.368	4.6	0.208
	変動係数	13.9	6.9	6.9	6.9
	最小値	2.070	4.680	58.6	2.648
	中央値	2.628	5.364	67.1	3.035
	最大値	3.312	5.922	74.1	3.350
背部	例数	20	20	20	20
	平均値	2.377	5.615	70.3	3.176
	標準偏差	0.366	0.366	4.6	0.207
	変動係数	15.4	6.5	6.5	6.5
	最小値	2.033	4.582	57.3	2.592
	中央値	2.259	5.734	71.7	3.244
	最大値	3.410	5.959	74.6	3.371
腰部	例数	20	20	20	20
	平均値	2.168	5.824	72.9	3.295
	標準偏差	0.206	0.206	2.6	0.117
	変動係数	9.5	3.5	3.5	3.5
	最小値	1.885	5.409	67.7	3.060
	中央値	2.131	5.862	73.3	3.316
	最大値	2.583	6.107	76.4	3.455
腹部	例数	20	20	20	20
	平均値	2.626	5.366	67.1	3.035
	標準偏差	0.487	0.487	6.1	0.275
	変動係数	18.5	9.1	9.1	9.1
	最小値	2.021	4.092	51.2	2.315
	中央値	2.616	5.377	67.3	3.042
	最大値	3.900	5.971	74.7	3.378

総括報告書表 14.2.4-1（5.3.3.1-2）より作成

2.7.6.2.5　安全性

2.7.6.2.5.1　有害事象及び因果関係を否定できない有害事象（副作用）

有害事象発現率を表 2.7.6.2-6 に示した。

有害事象（全ての有害事象）発現率は、胸部投与時 5.0%（1/20 例）、背部投与時 35.0%（7/20 例）、腰部投与時 10.0%（2/20 例）、腹部投与時 20.0%（4/20 例）であった。上腕部投与時では有害事象はみられなかった。

事象別の有害事象発現率は、胸部投与時で適用部位紅斑、適用部位そう痒感が各 5.0%（1/20 例）、背部投与時で適用部位紅斑 30.0%（6/20 例）、白血球数増加、好中球百分率増加、リンパ球百分率減少、上気道の炎症が各 5.0%（1/20 例）、腰部投与時で適用部位紅斑、傾眠が各 5.0%（1/20 例）、腹部投与時で適用部位紅斑 15.0%（3/20 例）、異常感 5.0%（1/20 例）であった。いずれも軽度であり、無治療で消失した。

また、治験薬との因果関係を否定できない有害事象（副作用）の発現率は、胸部投与時で適用部位紅斑、適用部位そう痒感が各 5.0%（1/20 例）、背部投与時で適用部位紅斑 30.0%（6/20 例）、腰部投与時で適用部位紅斑、傾眠が各 5.0%（1/20 例）、腹部投与時で適用部位紅斑 15.0%（3/20 例）であった。因果関係を否定できない有害事象（副作用）は、治験薬投与部位の有害事象又は傾眠であった。

表 2.7.6.2-6　有害事象発現率（安全性解析対象集団）

因果関係	因果関係を問わない					因果関係を否定できない				
投与部位	胸部	上腕部	背部	腰部	腹部	胸部	上腕部	背部	腰部	腹部
解析対象例数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
有害事象	1 (5.0)	0 (0.0)	7 (35.0)	2 (10.0)	4 (20.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	6 (30.0)	2 (10.0)	3 (15.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.0)	0 (0.0)	6 (30.0)	1 (5.0)	4 (20.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	6 (30.0)	1 (5.0)	3 (15.0)
適用部位紅斑	1 (5.0)	0 (0.0)	6 (30.0)	1 (5.0)	3 (15.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	6 (30.0)	1 (5.0)	3 (15.0)
適用部位そう痒感	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数（%）

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象として取り扱った。

総括報告書表 12.2-1（5.3.3.1-2）から引用

2.7.6.2.5.2　死亡、その他の重篤な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象はみられなかった。

2.7.6.2.5.3　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象はみられなかった。

2.7.6.2.5.4　臨床検査値の評価

血液学的検査及び血液生化学検査の各検査項目において、いずれの投与部位においても投与前後の平均値に大きな変動はみられなかった。また、尿検査の各検査項目において、いずれの投与部位においても投与前後の集計結果に大きな変動はみられなかった。

2.7.6.2.5.5　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

(1) バイタルサイン

バイタルサインの各検査項目において、投与前後の平均値に大きな変動はみられなかった。

(2) 皮膚所見

本邦基準による投与部位の皮膚所見を表 2.7.6.2-7 に示した。

治験薬剥離後 1 時間に「±：軽度の紅斑」が背部投与時で 25.0%（5/20 例）、腹部投与時で 10.0%（2/20 例）、治験薬剥離後 24 時間に「±：軽度の紅斑」が胸部投与時で 5.0%（1/20 例）、背部投与時で 15.0%（3/20 例）、腰部投与時で 5.0%（1/20 例）、腹部投与時で 5.0%（1/20 例）にみられたのみであった。

表 2.7.6.2-7　本邦基準による投与部位の皮膚所見（安全性解析対象集団）

投与部位	投与開始後経過時間	剥離後経過時間	例数	本邦基準 a)					
				－	±	＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋＋
胸部	25 時間	1 時間	20	20 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	48 時間	24 時間	20	19 (95.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腕部	25 時間	1 時間	20	20 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	48 時間	24 時間	20	20 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部	25 時間	1 時間	20	15 (75.0)	5 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	48 時間	24 時間	20	17 (85.0)	3 (15.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腰部	25 時間	1 時間	20	20 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	48 時間	24 時間	20	19 (95.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部	25 時間	1 時間	20	18 (90.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	48 時間	24 時間	20	19 (95.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数（%）

a：皮膚所見

－：反応なし、±：軽度の紅斑、＋：紅斑、＋＋：紅斑 + 浮腫、丘疹、

＋＋＋：紅斑 + 浮腫 + 丘疹 + 小水疱、＋＋＋＋：大水疱

総括報告書表 12.5-1（5.3.3.1-2）から引用

2.7.6.2.6　結論

HP-3060 8mg を腰部へ投与したときの 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くなると考えられた。また、各投与部位へ投与したときの t_{max} の最頻値は、16 又は 28hr、$t_{1/2}$ の平均値は、12.0～15.8hr であった。

推定薬物吸収率の平均値は、胸部投与時で 69.0%、上腕部投与時で 66.9%、背部投与時で 70.3%、腰部投与時で 72.9%、腹部投与時で 67.1%であった。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いと考えられた。

有害事象発現率は、胸部投与時 5.0%（1/20 例）、背部投与時 35.0%（7/20 例）、腰部投与時 10.0%（2/20 例）、腹部投与時 20.0%（4/20 例）であった。いずれも軽度であり、無治療で消失した。上腕部投与時では有害事象はみられなかった。有害事象のうち、治験薬との因果関係を否定できない有害事象（副作用）と判定された有害事象は、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）又は傾眠であった。

治験薬投与部位の有害事象発現率は、胸部投与時 5.0%（1/20 例）、背部投与時 30.0%（6/20 例）、腰部投与時 5.0%（1/20 例）、腹部投与時 15.0%（3/20 例）であった。いずれも治験薬との因果関係を否定できない有害事象（副作用）と判定されたものの、貼付剤で一般的にみられる症状（適用部位紅斑又は適用部位そう痒感）であり、これらは全て軽度と判定され、無治療で消失した。

重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象はみられなかった。

HP-3060 8mg を胸部、上腕部、背部、腰部又は腹部に 24 時間単回投与した際の安全性に大きな問題はないと考えられた。

2.7.6.3 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（治験実施計画書番号：HP-3060-JP-03、資料番号：5.3.5.1-1）

治験の標題：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 HP-3060 の反復投与試験	
治験責任医師：[redacted]	
実施医療機関：[redacted]	
治験期間： 治験開始日（最初の被験者の同意取得日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 治験終了日［最後の被験者の最終観察日（追跡調査日を含む)］： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発のフェーズ： 第Ⅰ / Ⅱ相 臨床試験の種類： 臨床薬理試験

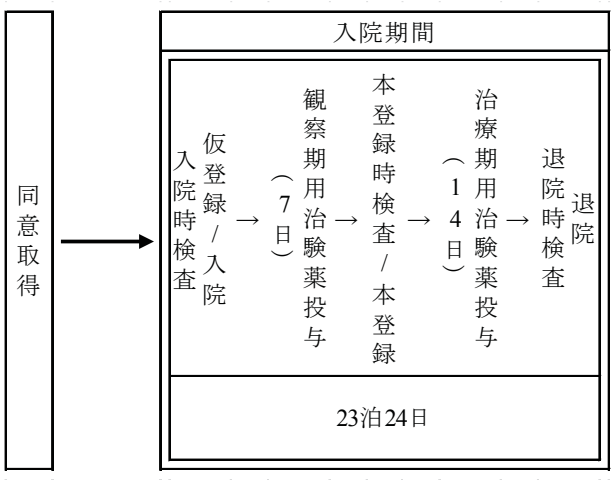
目的：

季節性アレルギー性鼻炎を有する成人男女を対象に、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 1 日 1 回、14 日間反復投与した際の薬物動態及び安全性について検討した。また、プラセボを対照に、HP-3060 の各用量の有効性について検討した。

治験方法：

同意取得後、観察期に移行した被験者に対し、HP-3060-4 プラセボ及び HP-3060-8 プラセボを各 1 枚、計 2 枚を 1 日 1 回、7 日間、24 時間おきに胸部へ投与した（単盲検)。観察期終了後、治療期に移行した被験者に対し、割り付けた薬剤番号に従って HP-3060-4 又は HP-3060-4 プラセボ、並びに HP-3060-8 又は HP-3060-8 プラセボを各 1 枚、計 2 枚を 1 日 1 回、14 日間、24 時間おきに胸部へ投与した（二重盲検)。また、治療期用治験薬の投与開始日、投与開始 8 及び 15 日目に花粉曝露を行い、有効性を評価した。

観察、検査、調査スケジュールを表 2.7.6.3-1 に示した。



被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：

本登録例数：96 例（男性：24 例以上、女性：12 例以上）

各投与群 24 例

解析時：

本登録例：96 例（各投与群 24 例）

治療期用治験薬投与例：96 例（各投与群 24 例）

有効性解析対象集団

・最大の解析対象集団（FAS）：

94 例（HP-3060 4mg 群 22 例、8mg 群 24 例、12mg 群 24 例、プラセボ群 24 例）

・治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：

91 例（HP-3060 4mg 群 21 例、8mg 群 23 例、12mg 群 24 例、プラセボ群 23 例）

薬物動態解析対象集団：96 例（各投与群 24 例）

安全性解析対象集団：96 例（各投与群 24 例）

被験者数の設定根拠：

類薬の臨床試験成績 [1)]を参考に、鼻 3 症状平均スコアの変化量の各被験薬群とプラセボ群との群間差を-0.9、各投与群の標準偏差を 1.0、有意水準 5%、検出力 80%と設定して 2 群の比較に必要な症例数を計算したところ、1 群あたり 21 例となったため、中止となる症例数を考慮し、予定被験者数を各群 24 例、計 96 例と設定した。

また、本試験では、本剤投与時の女性における薬物動態及び安全性も検討するため、男性被験者に加え、女性被験者を設定した。01 試験の薬物動態パラメータ及び変動係数を考慮し、1 用量 6 例以上であれば反復投与時の薬物動態を評価することが可能であると考え、男性の被験者数は少なくとも 1 用量 6 例を確保できる被験者数として 24 例以上と設定した。女性については、本試験が入院拘束下で実施され、男性と同数の女性の組入れは困難であると考えられること、単回投与時の薬物動態が用量相関を示した範囲内（HP-3060 1.5～24mg）であれば、薬物動態パラメータを用量で基準化したうえで評価可能と考えられたことから、実薬投与被験者数が脱落を考慮しても 6 例以上確保できる被験者数として 12 例以上と設定した。

診断及び主要な組入れ基準：

対象：

スギ花粉に対してアレルギー性鼻炎症状を示す成人男女

選択基準：

以下の全ての条件を満たす者を対象とした。

(1) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 65 歳未満の者

(2) BMI（肥満指数）[a)]が 18.5 以上 25.0 未満の者

a：BMI（kg/m^2）＝ 体重（kg）/［身長（m)］^{2}（小数点以下 2 位を四捨五入）

(3) 2 年以上前から季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）の症状を有している者

(4) 同意取得時に実施した血清 IgE 抗体定量（スギ）の結果が陽性であった者

ただし、血清 IgE 抗体定量（スギ）又は皮膚テスト（スギ）が同意取得前 1 年以内に実施され、検査結果が確認できる場合はその結果を使用可能とした。

(5) 同意取得時及び本登録時にスギ花粉による鼻誘発テスト（花粉曝露）を実施し、鼻 3 症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）合計スコア [a)]が花粉曝露室入室前（入室前 15 分間の症状）と比較し

て 2 点以上上昇する者

a：12 時点（花粉曝露開始 15、30、45、60、75、90、105、120、135、150、165 及び 180 分後）の鼻 3 症状合計スコアを平均した。

(6) 症状を正確に記録できる者

(7) 本人が治験薬及び治験の目的・内容について十分な説明を受け、自発的に志願し、治験参加に文書で同意した者

除外基準：

以下のいずれかの条件に該当する者は対象から除外した。

(1) 治験薬投与予定部位に評価を妨げる皮膚疾患（皮膚炎、色素異常、外傷等）及び皮膚異常（皮疹、萎縮性皮膚、易損性皮膚、異常乾燥皮膚等）を有する者

(2) 体毛により治験薬投与部位が確保できない者、治験薬投与予定部位に入れ墨や母斑がある者、又は頻繁に皮膚を日焼けしている者

(3) アトピー性皮膚炎を合併している者、又は既往歴を有する者

(4) 外用剤（市販薬を含む）や絆創膏等のテープに対して皮膚が過敏性を示すことがわかっている者

(5) 過去にスギ花粉によって皮膚が過敏性を示した者

(6) アレルギー性鼻炎以外のアレルギー疾患の既往歴や合併症を有しており、スギ花粉による鼻誘発テスト（花粉曝露）によってこれら疾患が著しく悪化することが懸念される者

(7) 気管支喘息を合併している者

(8) 免疫不全疾患を合併している者、又は免疫抑制剤を服用している者

(9) 肝疾患を合併又は既往歴を有する者

(10) 薬物による過敏症の既往歴を有する者

(11) 悪性腫瘍や臨床的に問題となる重篤な合併症を有する者

（悪性腫瘍は同意取得前 5 年以上再発していないと判断された者は組入れ可とした。重篤であると判断する場合の目安は「有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.0 日本語訳 JCOG 版」のグレード 4 とした）

(12) 感染性鼻炎、血管運動性鼻炎、好酸球増多性鼻炎等、アレルギー性鼻炎以外の鼻炎を合併している者、アレルギー性鼻炎の症状を発現している者又は慢性副鼻腔炎を合併している者

(13) 鼻腔内の鼻閉症状に影響を及ぼすポリープやポリープ様所見を有する者

(14) アデノイド増殖症や形態異常（鼻中隔弯曲症、肥厚性鼻炎、後鼻孔閉鎖症）を合併しており、これらが鼻閉症状に影響を及ぼすと考えられる者

(15) 季節性アレルギー性鼻炎の症状に抗ヒスタミン薬が無効であった者

(16) 減感作療法又は非特異的免疫療法中の者

(17) 鼻腔整復術（粘膜下下鼻甲介骨切除術、下鼻甲介粘膜切除術等）、鼻粘膜の縮小と変調を目的とした手術（電気凝固法、凍結手術、レーザー手術法等）、Vidian 神経切除術、後鼻神経切除術を受けた者

(18) 同意取得前 4 週間以降に上気道感染、急性副鼻腔炎、急性中耳炎等の感染症に罹患した者
(19) 同意取得時と比較し、本登録時の鼻誘発テスト（花粉曝露）による鼻 3 症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）合計スコア [a)]が 1 点以上減少した者
a：12 時点（花粉曝露開始 15、30、45、60、75、90、105、120、135、150、165 及び 180 分後）の鼻 3 症状合計スコアを平均した。
(20) 治験薬投与開始前 4 週間以内に以下の薬剤を服用した者、又はこれらの薬剤を同意取得後から退院時までの期間中に服用する必要のある者
1) 向精神薬（鎮静剤、催眠剤等）
2) 抗ヒスタミン剤
3) 副腎皮質ホルモン剤（ステロイド剤）
4) CYP1A2 阻害又は誘導作用を有する薬剤（シプロフロキサシン、エノキサシン、フルボキサミン、オメプラゾール、シメチジン等）
5) CYP2E1 阻害又は誘導作用を有する薬剤（ジスルフィラム、イソニアジド等）
6) CYP3A4 阻害又は誘導作用を有する薬剤（エリスロマイシン、イトラコナゾール、カルバマゼピン、デキサメタゾン等）
(21) 治験薬投与開始前 24 週間以内に喫煙した者、又はニコチン含有禁煙補助剤を使用した者
(22) 治験薬投与開始前 1 週間以内に薬物動態の評価に影響を及ぼすと考えられるグレープフルーツ、グレープフルーツジュース又はセント・ジョーンズワートを含有する食品等を摂取した者
(23) 治験薬投与開始前 1 週間以内に全身的又は局所的に薬剤を投与された者
(24) 治験薬投与開始前 16 週間以内に他の治験に参加した者
(25) 男性は治験薬投与開始前 12 週間以内、女性は治験薬投与開始前 16 週間以内に 400mL 以上、又は 4 週間以内に 200mL 以上の採血あるいは失血をした者
(26) 治験薬投与開始前 2 週間以内に成分献血（血漿成分及び血小板成分献血）を実施した者
(27) B 型肝炎、C 型肝炎、梅毒、HIV 検査の結果が陽性であった者
(28) 治験期間中の禁酒・禁煙を保てない者
(29) 妊婦、妊娠している可能性のある者、授乳中の者及び治験期間中に妊娠を希望する者
(30) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適格と判断した者

治験薬、用量及び投与方法、製造番号：
(1) 治験薬
1) 被験薬
・HP-3060-4（1 枚中にエメダスチンフマル酸塩 4mg を含有する 8cm^2 のテープ剤）
・HP-3060-8（1 枚中にエメダスチンフマル酸塩 8mg を含有する 16cm^2 のテープ剤）
2) 対照薬
・HP-3060-4 プラセボ
・HP-3060-8 プラセボ
(2) 用法・用量及び投与方法

1) 観察期

HP-3060-4 プラセボ及び HP-3060-8 プラセボを各 1 枚、計 2 枚を 1 日 1 回、7 日間、24 時間おきに胸部へ投与した。

2) 治療期

割り付けた薬剤番号に従って HP-3060-4 又は HP-3060-4 プラセボ、並びに HP-3060-8 又は HP-3060-8 プラセボを各 1 枚、計 2 枚を 1 日 1 回、14 日間、24 時間おきに胸部へ投与した。

各投与群における投与製剤は以下のとおりとした。

・HP-3060 4mg 群　：HP-3060-4 及び HP-3060-8 プラセボ

・HP-3060 8mg 群　：HP-3060-4 プラセボ及び HP-3060-8

・HP-3060 12mg 群　：HP-3060-4 及び HP-3060-8

・HP-3060 プラセボ群 ：HP-3060-4 プラセボ及び HP-3060-8 プラセボ

(3) 製造番号

1) 観察期用

・HP-3060-4 プラセボ：[redacted]

・HP-3060-8 プラセボ：[redacted]

2) 治療期用

・HP-3060-4、HP-3060-4 プラセボ：[redacted]

・HP-3060-8、HP-3060-8 プラセボ：[redacted]

投与期間：観察期；7 日間（単盲検）、治療期；14 日間（二重盲検）

評価基準：

<u>有効性：</u>

(1) 主要評価項目

鼻 3 症状平均スコア［くしゃみ、鼻汁及び鼻閉の合計スコアの 12 時点（花粉曝露開始 15～180 分後）平均値］のベースライン（治療期用治験薬投与開始日）からの変化量

(2) 副次評価項目

1) 各鼻症状 [a]の平均スコア及び各眼症状 [b]の平均スコア、平均くしゃみ回数、平均擤鼻回数及び平均鼻汁量のベースラインからの変化量

2) 花粉曝露開始後の各時点の鼻 3 症状平均スコア、各鼻症状 [a]スコア、各眼症状 [b]スコア、くしゃみ回数、擤鼻回数及び鼻汁量のベースラインからの変化量

3) 症状発現例の割合

a：くしゃみ、鼻汁、鼻閉及び鼻そう痒

b：涙目及び眼そう痒

<u>薬物動態：</u>

(1) 血漿中薬物濃度

1) 血漿中エメダスチン濃度より算出する以下の薬物動態パラメータ

・治療期用治験薬投与 1、7 及び 14 回目の AUC_{0-24}

・治療期用治験薬投与 1、7 及び 14 回目の C_{max}
・治療期用治験薬投与 1、7 及び 14 回目の t_{max}
・最終剥離後の $t_{1/2}$

2) 初回治療期用治験薬投与開始後 24 時間に対する 48、72、168 及び 336 時間の血漿中エメダスチン濃度の比
3) エメダスチンの累積係数
4) HP-3060 4、8 及び 12mg 間におけるエメダスチンの薬物動態パラメータ（治療期用治験薬投与 1、7 及び 14 回目の C_{max} 及び AUC_{0-24}）の用量相関

(2) 使用済み治験薬より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

治療期用治験薬投与 1、7 及び 14 回目の使用済み治験薬中の薬物残存量より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

(3) 薬物動態及び薬力学

1) 治療期用治験薬投与 14 回目の C_{max} 及び鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量の関係
2) 治療期用治験薬投与 14 回目の AUC_{0-24} 及び鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量の関係

<u>安全性：</u>

(1) 有害事象（自覚症状・他覚所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査値）

自覚症状及び他覚所見の重症度は、以下の判定基準に従って判断した。

【重症度の分類及び判定基準】

・軽度：通常の活動に支障をきたさない程度
・中等度：通常の活動に支障をきたす程度
・高度：通常の活動に大きな支障をきたす程度

臨床検査値及びバイタルサイン値の異常変動のグレードは、CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版のグレード分類に準拠して判定した。なお、有害事象の表示、集計にあたっては、Grade 1 を軽度、Grade 2 を中等度、Grade 3 以上を高度に読み替えた。

有害事象の治験薬との因果関係は、以下の判定基準に従って判断した。有害事象のうち、当該治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定された有害事象）を副作用として取り扱った。

【因果関係の分類及び判定基準】

・明らかに関連あり：
　臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ併用薬、併用療法等他の要因が完全に否定される場合
・おそらく関連あり：

臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ併用薬、併用療法等他の要因がほぼ除外される場合

・関連あるかもしれない：

臨床経過からみて治験薬による可能性を除外できない、かつ併用薬、併用療法等他の要因が推定される場合

・関連なし：

臨床経過からみて治験薬による可能性を否定できる、又は併用薬、併用療法等他の要因が原因と考えられる場合

(2) 臨床検査値

(3) バイタルサイン値

統計手法：

<u>有効性：</u>

有効性評価のための主要な解析対象集団は PPS とした。PPS 及び FAS について、以下の解析を行った。

(1) 主要評価項目

鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量

1) 主解析

・治療期用治験薬投与 15 日目（LOCF）における群間比較

治療期用治験薬投与 15 日目（LOCF）における鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量について、投与群及びベースライン値を独立変数、治療期用治験薬投与 15 日目（LOCF）における変化量を従属変数とした共分散分析を行い、プラセボ群と各被験薬群の対比較により群間差の最小二乗平均、95%信頼区間及び p 値を算出した。なお、多重性の調整は行わなかった。

2) 副次解析

・治療期用治験薬投与 8 日目における群間比較

治療期用治験薬投与 8 日目における鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量について、1)と同様の解析を行った。

・記述統計量の算出

投与群ごとに治療期用治験薬投与後の各時点及び治療期用治験薬投与 15 日目（LOCF）における鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

・用量反応関係の検討

本剤の用量反応関係を検討するため、横軸に投与量、縦軸に鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差を表示した図を作成した。

(2) 副次評価項目

1) 各鼻症状 [a)]の平均スコア及び各眼症状 [b)]の平均スコア、平均くしゃみ回数、平均擤鼻回数及び平均鼻汁量のベースラインからの変化量

投与群ごとに治療期用治験薬投与後の各時点及び治療期用治験薬投与 15 日目（LOCF）にお

ける各評価項目の記述統計量を算出した。

2) 花粉曝露開始後の各時点の鼻 3 症状平均スコア、各鼻症状 [a)]スコア、各眼症状 [b)]スコア、くしゃみ回数、擤鼻回数及び鼻汁量のベースラインからの変化量

投与群ごとに治療期用治験薬投与後の各時点及び治療期用治験薬投与 15 日目（LOCF）における花粉曝露開始後の各時点の各評価項目の記述統計量を算出した。

3) 症状発現例の割合

投与群ごとに治療期用治験薬投与後の各時点及び治療期用治験薬投与 15 日目（LOCF）における鼻 3 症状のいずれかが発現した症例の割合を集計した。また、花粉曝露開始後の鼻 3 症状のいずれかが発現した症例の割合の推移を Kaplan-Meier 法により検討した。

また、各鼻症状 [a)]及び各眼症状 [b)]のいずれかが発現した割合について同様に集計及び検討した。

a：くしゃみ、鼻汁、鼻閉及び鼻そう痒

b：涙目及び眼そう痒

<u>薬物動態：</u>

薬物動態解析対象集団について、以下の解析を行った。

(1) 血漿中エメダスチン濃度

1) 各被験者の血漿中エメダスチン濃度の経時的推移図を作成した。また、用量ごとに各採血時点のそれぞれの血漿中エメダスチン濃度の記述統計量を算出し、その推移図を作成した。

2) 各被験者のエメダスチンの以下の薬物動態パラメータを算出した。また、用量ごとに各薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。なお、t_{max} については最頻値も算出した。

・治療期用治験薬投与 1、7 及び 14 回目の AUC_{0-24}

・治療期用治験薬投与 1、7 及び 14 回目の C_{max}

・治療期用治験薬投与 1、7 及び 14 回目の t_{max}

・最終剥離後の $t_{1/2}$

3) 各被験者における初回治療期用治験薬投与開始後 24 時間に対する各時点（48、72、168 及び 336 時間）の血漿中エメダスチン濃度の比を算出した。また、用量ごとにこれらの記述統計量を算出した。

4) 各被験者におけるエメダスチンの累積係数（R_{obs}：治療期用治験薬投与 1 回目に対する治療期用治験薬投与 7 及び 14 回目投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24} 比）を算出した。また、用量ごとにこれらの記述統計量を算出した。

5) HP-3060 4、8 及び 12mg 間におけるエメダスチンの薬物動態パラメータ（治療期用治験薬投与 1、7 及び 14 回目の C_{max} 及び AUC_{0-24}）の用量相関を確認した。

(2) 使用済み治験薬より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

治療期用治験薬投与 1、7 及び 14 回目の使用済み治験薬中の薬物残存量より推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率を算出した。また、用量ごとにこれらの記述統計量を算出した。なお、各製剤の実測のエメダスチンフマル酸塩初期含量は、HP-3060-4 で [redacted]mg、HP-3060-8 で [redacted]mg

を用いた。また、実測のエメダスチン初期含量は、それぞれの含量をエメダスチンの分子量（302.41）/ エメダスチンフマル酸塩の分子量（534.56）で補正した値を用いた。

(3) 薬物動態及び薬力学の評価

1) 治療期用治験薬投与 14 回目の C_{max} 及び鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量についてそれぞれ散布図を作成した。

2) 治療期用治験薬投与 14 回目の AUC_{0-24} 及び鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量についてそれぞれ散布図を作成した。

安全性：

(1) 観察期に発現した有害事象（因果関係を問わない）

観察期安全性解析対象集団について、有害事象全体、事象（SOC、PT）別の有害事象発現例数及び発現率を算出した。SOC 及び PT への読替えには MedDRA/J Ver. [redacted] を用いた。なお、有害事象発現率（%）=（有害事象発現例数 / 安全性解析対象例数）× 100 とした。

(2) 観察期に発現した有害事象（因果関係を否定できない）

観察期安全性解析対象集団について、(1)と同様の解析を行った。

(3) 有害事象（因果関係を問わない）

安全性解析対象集団について、(1)と同様の解析を行った。なお、観察期に発現した有害事象は集計に含めなかった。

(4) 有害事象（因果関係を否定できない）

安全性解析対象集団について、(1)と同様の解析を行った。なお、観察期に発現した有害事象は集計に含めなかった。

(5) 臨床検査値

安全性解析対象集団について、投与群ごとに入院時検査を除く各評価時点の臨床検査値のカテゴリ別頻度集計又は記述統計量を算出した。

(6) バイタルサイン値

安全性解析対象集団について、投与群ごとに入院時検査を除く各評価時点のバイタルサイン値の記述統計量を算出した。

部分集団の検討：

必要に応じて、有効性の評価、薬物動態の評価及び安全性の評価について、被験者背景因子で構成する部分集団での検討を行った。部分集団の検討対象とする被験者背景因子は、統計解析計画書に定めた。

有意水準及び信頼係数：

有意水準は両側 5%とするが、被験者背景因子の投与群間の不均衡を検討する際の有意水準は両側 15%とした。また、信頼係数は両側 95%とした。

表 2.7.6.3-1　観察、検査、調査スケジュール

			同意取得日	入院期間（23 泊 24 日）													中止時	追跡調査
日数（日目）				-7	-6～-2	-1	1		2～7	8		9～14	15			16	17		
時刻（例示）				入院	―	―	投与前	17:00	17:00	―	17:00	17:00	―	17:00		17:00	17:00		
投与後時間					―	―		0	24～144	―	168	192～312	―	336		360	384		
同意取得			X																
被験者背景			X	X															
適格性の確認			X	X			X												
妊娠検査（尿）[a)]			X																
血清 IgE 抗体定量[b)]			X																
症例登録		仮登録		X															
		本登録					X												
治験薬投与				X	X	X		X	X		X	X							
治験薬付着状態									X		X	X		X					
使用済み治験薬の回収									X[g)]		X[g)]			X[g)]					
花粉曝露[c)]			X				X			X			X						
薬物濃度測定用採血[d)]							◀	―	―	―	―	―	―	―	―	▶			
検査・観察項目	自覚症状・他覚所見		X	X	X	X	X		X		X	X		X	X	X	X[h)]	X[i)]
	バイタルサイン		X	X			X		X		X	X		X	X	X	X[h)]	X[i)]
	12 誘導心電図		X													X	X[h)]	X[i)]
	臨床検査	血液学的検査[e)]	X	X		X					X			X		X	X[h)]	X[i)]
		血液生化学検査[e)]	X	X		X					X			X		X	X[h)]	X[i)]
		尿検査	X	X		X					X			X		X	X[h)]	X[i)]
		免疫学的検査[f)]	X															

※本スケジュール表は 17:00 に投与を開始した場合を前提として作成した。

a：対象となる女性被験者にのみ実施した。

b：血清 IgE 抗体定量（スギ）の採血量は 3mL とした。
　血清 IgE 抗体定量（スギ）又は皮膚テスト（スギ）が同意取得前 1 年以内に実施され、検査結果が確認できる場合はその結果を使用可能とした。

c：花粉曝露には花粉曝露室を使用し、曝露時間は 1 回につき 3 時間とした。
　花粉曝露前及び曝露中には 15 分ごとに症状を記録した。記載時間は以下のとおりとした。
　花粉曝露直前、花粉曝露後 15、30、45、60、75、90、105、120、135、150、165 及び 180 分

d：薬物濃度測定のための採血量は 1 回約 3mL とし、採血時間は以下のとおりとした。
　治療期用治験薬投与開始直前、治療期用治験薬投与開始後 4、8、12、16、20、24、48、72、144、148、152、156、160、164、168、312、316、320、324、328、332、336、338、340、344、348、360 及び 384 時間
　採血時間のアロアンスは、投与開始直前は-30 分、投与開始後 4～384 時間の時点は±5 分間とした。

e：臨床検査のための採血量は、血液学的検査用約 2mL、血液生化学検査用約 6mL とした。

f：免疫学的検査は同意取得時のみ実施した（採血量は約 6mL）。

g：使用済み治験薬の回収は治療期用治験薬投与後 24、168 及び 336 時間に実施した。

h：治験の途中で中止する場合に実施した。ただし、観察期で中止した場合には実施しなかった。

i：追跡調査は異常が認められた場合に実施した。

総括報告書表 2-1（5.3.5.1-1）から引用

2.7.6.3.1　被験者の内訳

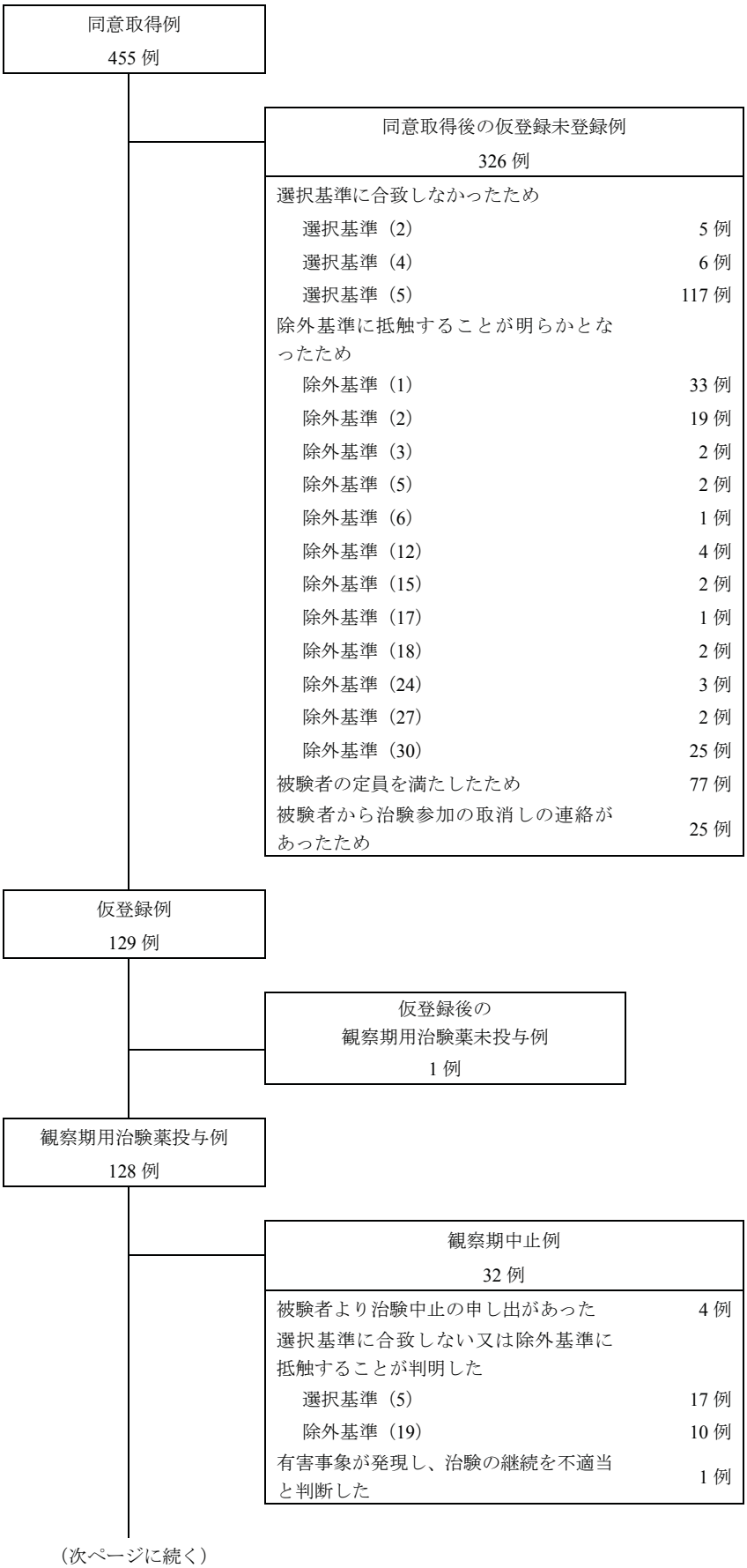
被験者の内訳を図 2.7.6.3-1 に示した。また、有効性解析対象除外例の内訳を表 2.7.6.3-2 に示した。

文書による同意取得例 455 例のうち、129 例が仮登録された。仮登録後、観察期中止例 33 例（観察期用治験薬未投与例 1 例を含む）を除く 96 例が本登録され、HP-3060 4mg 群、8mg 群、12mg 群及びプラセボ群各 24 例にランダムに割り付けられた。

本登録された被験者 96 例全例に治療期用治験薬が投与され、治療期中止例（HP-3060 4mg 群 3 例及びプラセボ群 1 例）を除く 92 例（HP-3060 4mg 群 21 例、8mg 群 24 例、12mg 群 24 例及びプラセボ群 23 例）が治験を完了した。

FAS は、本登録例から FAS 不採用例 2 例（HP-3060 4mg 群 2 例）を除いた HP-3060 4mg 群 22 例、8mg 群 24 例、12mg 群 24 例及びプラセボ群 24 例であった。PPS は、FAS から PPS 不採用例（HP-3060 4mg 群、8mg 群及びプラセボ群各 1 例）を除いた HP-3060 4mg 群 21 例、8mg 群 23 例、12mg 群 24 例及びプラセボ群 23 例であった。

薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団については、本登録例からの除外例はなく、本登録された 96 例全例（HP-3060 4mg 群、8mg 群、12mg 群及びプラセボ群各 24 例）が採用された。



（次ページに続く）

図 2.7.6.3-1　被験者の内訳（同意取得例）（続く）

（前ページ続き）

本登録例 96 例	
HP-3060 4mg 群	24 例
HP-3060 8mg 群	24 例
HP-3060 12mg 群	24 例
HP-3060 プラセボ群	24 例

本登録後の治療期用治験薬未投与例 0 例	
HP-3060 4mg 群	0 例
HP-3060 8mg 群	0 例
HP-3060 12mg 群	0 例
HP-3060 プラセボ群	0 例

治療期用治験薬投与例 96 例	
HP-3060 4mg 群	24 例
HP-3060 8mg 群	24 例
HP-3060 12mg 群	24 例
HP-3060 プラセボ群	24 例

治療期中止例	HP-3060 4mg 群 3 例	HP-3060 8mg 群 0 例	HP-3060 12mg 群 0 例	HP-3060 プラセボ群 1 例
被験者より治験中止の申し出があった	2 例	0 例	0 例	1 例
有害事象が発現し、治験の継続を不適当と判断した	1 例	0 例	0 例	0 例

治療期完了例 92 例	
HP-3060 4mg 群	21 例
HP-3060 8mg 群	24 例
HP-3060 12mg 群	24 例
HP-3060 プラセボ群	23 例

図 2.7.6.3-1　被験者の内訳（同意取得例）（続き）

総括報告書図 10.1-1（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6.3-2　有効性解析対象除外例の内訳（本登録例）

投与群	HP-3060 4mg 群	HP-3060 8mg 群	HP-3060 12mg 群	HP-3060 プラセボ群
本登録例	24	24	24	24
有効性解析対象例（FAS）	22	24	24	24
有効性解析対象除外例（FAS）	2	0	0	0
重大な GCP 不遵守	0	0	0	0
治療期用治験薬未投与	0	0	0	0
対象外疾患	0	0	0	0
ベースライン又はランダム化後の有効性データなし	2	0	0	0
有効性解析対象例（PPS）	21	23	24	23
有効性解析対象除外例（PPS）	1	1	0	1
不適格	0	0	0	0
割付違反	0	0	0	0
用法・用量違反	0	0	0	0
併用薬剤・併用療法使用	0	0	0	0
観察・検査・評価方法、時期違反	1	1	0	1
その他	0	0	0	0

例数

総括報告書表 11.1-1（5.3.5.1-1）から引用

2.7.6.3.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

PPS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3-3 に示した。

表 2.7.6.3-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（PPS）（続く）

投与群		HP-3060 4mg 群	HP-3060 8mg 群	HP-3060 12mg 群	HP-3060 プラセボ群	検定結果 [a)]
有効性解析対象例数（PPS）		21	23	24	23	
性別	男性	16 (76.2)	18 (78.3)	18 (75.0)	18 (78.3)	
	女性	5 (23.8)	5 (21.7)	6 (25.0)	5 (21.7)	p = 0.9915
年齢（歳）	30 歳未満	11 (52.4)	16 (69.6)	11 (45.8)	15 (65.2)	
	30～40 歳未満	8 (38.1)	4 (17.4)	9 (37.5)	3 (13.0)	
	40～50 歳未満	2 (9.5)	3 (13.0)	4 (16.7)	5 (21.7)	
	50～60 歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	60 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	p = 0.3107
	例数	21	23	24	23	
	平均値 ± 標準偏差	29.4 ± 6.2	28.9 ± 7.1	30.6 ± 6.5	30.0 ± 8.8	
	中央値	28.0	26.0	30.0	26.0	
	最小値～最大値	20～43	20～46	21～45	21～45	p = 0.8626
身長（cm）	140cm 未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	140～150cm 未満	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	150～160cm 未満	3 (14.3)	2 (8.7)	1 (4.2)	2 (8.7)	
	160～170cm 未満	6 (28.6)	7 (30.4)	12 (50.0)	11 (47.8)	
	170～180cm 未満	9 (42.9)	11 (47.8)	10 (41.7)	9 (39.1)	
	180cm 以上	2 (9.5)	3 (13.0)	1 (4.2)	1 (4.3)	p = 0.7277
	例数	21	23	24	23	
	平均値 ± 標準偏差	169.55 ± 9.14	171.08 ± 7.51	169.55 ± 6.39	168.91 ± 6.38	
	中央値	170.20	172.10	169.75	169.20	
	最小値～最大値	146.9～182.4	155.9～186.5	157.1～189.6	154.0～180.7	p = 0.7825
体重（kg）	40kg 未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	40～50kg 未満	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	
	50～60kg 未満	6 (28.6)	9 (39.1)	10 (41.7)	8 (34.8)	
	60～70kg 未満	10 (47.6)	11 (47.8)	10 (41.7)	11 (47.8)	
	70～80kg 未満	3 (14.3)	3 (13.0)	3 (12.5)	3 (13.0)	
	80kg 以上	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	p = 0.8110
	例数	21	23	24	23	
	平均値 ± 標準偏差	61.40 ± 8.02	62.55 ± 6.73	63.16 ± 7.53	61.41 ± 6.96	
	中央値	61.80	62.50	62.65	60.70	
	最小値～最大値	45.8～74.5	52.0～73.1	50.2～82.2	49.0～77.2	p = 0.8054
BMI（kg/m^2）	例数	21	23	24	23	
	平均値 ± 標準偏差	21.32 ± 1.95	21.34 ± 1.43	21.91 ± 1.64	21.49 ± 1.69	
	中央値	21.00	20.90	22.00	21.60	
	最小値～最大値	18.6～24.8	18.7～24.0	19.1～24.9	18.6～24.4	p = 0.6054
罹病期間（年）	3 年未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	3～10 年未満	6 (28.6)	10 (43.5)	7 (29.2)	12 (52.2)	
	10 年以上	15 (71.4)	13 (56.5)	17 (70.8)	11 (47.8)	p = 0.2821
	例数	21	23	24	23	
	平均値 ± 標準偏差	15.08 ± 6.02	13.47 ± 7.79	13.68 ± 6.46	10.10 ± 5.60	
	中央値	15.67	14.42	13.63	7.67	
	最小値～最大値	4.5～24.7	3.3～30.6	3.7～25.4	3.4～21.4	p = 0.0785
肝機能障害の有無	なし	21 (100.0)	23 (100.0)	24 (100.0)	23 (100.0)	
	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-

表 2.7.6.3-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（PPS）（続く）

投与群		HP-3060 4mg 群	HP-3060 8mg 群	HP-3060 12mg 群	HP-3060 プラセボ群	検定結果 [a)]
有効性解析対象例数（PPS）		21	23	24	23	
eGFR（mL/min/1.73m^2）	90 以上	16 (76.2)	17 (73.9)	16 (66.7)	19 (82.6)	
	60～90 未満	5 (23.8)	6 (26.1)	8 (33.3)	4 (17.4)	
	30～60 未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	15～30 未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	p = 0.6562
合併症の有無	なし	4 (19.0)	3 (13.0)	5 (20.8)	5 (21.7)	
	あり	17 (81.0)	20 (87.0)	19 (79.2)	18 (78.3)	p = 0.8737
既往歴の有無	なし	21 (100.0)	23 (100.0)	24 (100.0)	22 (95.7)	
	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	p = 0.3933
前治療の有無	なし	21 (100.0)	23 (100.0)	24 (100.0)	23 (100.0)	
	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
併用治療の有無	なし	21 (100.0)	23 (100.0)	24 (100.0)	23 (100.0)	
	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
CYP 阻害薬併用の有無	なし	21 (100.0)	23 (100.0)	24 (100.0)	23 (100.0)	
	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
CYP 誘導薬併用の有無	なし	21 (100.0)	23 (100.0)	24 (100.0)	23 (100.0)	
	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
鼻 3 症状平均スコア	3.0 未満	5 (23.8)	10 (43.5)	6 (25.0)	6 (26.1)	
	3.0～6.0 未満	16 (76.2)	12 (52.2)	14 (58.3)	13 (56.5)	
	6.0 以上	0 (0.0)	1 (4.3)	4 (16.7)	4 (17.4)	p = 0.2096
	例数	21	23	24	23	
	平均値 ± 標準偏差	3.58 ± 0.98	3.36 ± 1.21	4.38 ± 1.49	4.14 ± 1.45	
	中央値	3.58	3.08	4.13	3.92	
	最小値～最大値	2.1～5.4	2.0～6.0	2.3～7.3	2.2～7.3	p = 0.0307
くしゃみ平均スコア	1.0 未満	20 (95.2)	20 (87.0)	16 (66.7)	17 (73.9)	
	1.0～2.0 未満	1 (4.8)	3 (13.0)	7 (29.2)	5 (21.7)	
	2.0 以上	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.3)	p = 0.2731
	例数	21	23	24	23	
	平均値 ± 標準偏差	0.35 ± 0.38	0.46 ± 0.42	0.77 ± 0.53	0.74 ± 0.63	
	中央値	0.25	0.33	0.67	0.58	
	最小値～最大値	0.0～1.3	0.0～1.5	0.0～2.1	0.0～2.7	p = 0.0120
鼻汁平均スコア	1.0 未満	4 (19.0)	6 (26.1)	4 (16.7)	0 (0.0)	
	1.0～2.0 未満	12 (57.1)	12 (52.2)	8 (33.3)	16 (69.6)	
	2.0 以上	5 (23.8)	5 (21.7)	12 (50.0)	7 (30.4)	p = 0.0588
	例数	21	23	24	23	
	平均値 ± 標準偏差	1.56 ± 0.55	1.43 ± 0.63	1.92 ± 0.73	1.78 ± 0.51	
	中央値	1.67	1.33	2.04	1.67	
	最小値～最大値	0.5～2.3	0.3～2.6	0.7～3.3	1.1～3.1	p = 0.0343
鼻閉平均スコア	1.0 未満	1 (4.8)	3 (13.0)	0 (0.0)	3 (13.0)	
	1.0～2.0 未満	14 (66.7)	15 (65.2)	17 (70.8)	14 (60.9)	
	2.0 以上	6 (28.6)	5 (21.7)	7 (29.2)	6 (26.1)	p = 0.6401
	例数	21	23	24	23	
	平均値 ± 標準偏差	1.67 ± 0.60	1.47 ± 0.58	1.69 ± 0.63	1.62 ± 0.60	
	中央値	1.58	1.58	1.50	1.50	
	最小値～最大値	0.3～3.1	0.3～2.6	1.0～3.3	0.8～2.9	p = 0.5888

表 2.7.6.3-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（PPS）（続き）

投与群		HP-3060 4mg 群	HP-3060 8mg 群	HP-3060 12mg 群	HP-3060 プラセボ群	検定結果 [a)]
有効性解析対象例数（PPS）		21	23	24	23	
鼻そう痒 平均スコア	1.0 未満	7 (33.3)	12 (52.2)	4 (16.7)	8 (34.8)	
	1.0～2.0 未満	11 (52.4)	7 (30.4)	16 (66.7)	13 (56.5)	
	2.0 以上	3 (14.3)	4 (17.4)	4 (16.7)	2 (8.7)	p = 0.2192
	例数	21	23	24	23	
	平均値 ± 標準偏差	1.15 ± 0.77	1.02 ± 0.82	1.48 ± 0.85	1.17 ± 0.64	
	中央値	1.25	0.92	1.42	1.08	
	最小値～最大値	0.0～2.8	0.0～2.3	0.0～3.5	0.0～2.7	p = 0.2173
涙目 平均スコア	1.0 未満	13 (61.9)	17 (73.9)	16 (66.7)	17 (73.9)	
	1.0～2.0 未満	5 (23.8)	5 (21.7)	6 (25.0)	6 (26.1)	
	2.0 以上	3 (14.3)	1 (4.3)	2 (8.3)	0 (0.0)	p = 0.6608
	例数	21	23	24	23	
	平均値 ± 標準偏差	0.82 ± 0.70	0.49 ± 0.74	0.79 ± 0.88	0.55 ± 0.45	
	中央値	0.75	0.00	0.58	0.67	
	最小値～最大値	0.0～2.1	0.0～2.4	0.0～3.5	0.0～1.5	p = 0.3114
眼そう痒 平均スコア	1.0 未満	9 (42.9)	16 (69.6)	7 (29.2)	12 (52.2)	
	1.0～2.0 未満	11 (52.4)	6 (26.1)	13 (54.2)	9 (39.1)	
	2.0 以上	1 (4.8)	1 (4.3)	4 (16.7)	2 (8.7)	p = 0.1468
	例数	21	23	24	23	
	平均値 ± 標準偏差	0.96 ± 0.63	0.71 ± 0.80	1.22 ± 0.87	0.93 ± 0.76	
	中央値	1.08	0.67	1.13	0.92	
	最小値～最大値	0.0～2.1	0.0～2.9	0.0～3.5	0.0～3.4	p = 0.1686
平均 くしゃみ回数 （回）	1.0 回未満	18 (85.7)	19 (82.6)	17 (70.8)	16 (69.6)	
	1.0～2.0 回未満	3 (14.3)	4 (17.4)	3 (12.5)	5 (21.7)	
	2.0 回以上	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (16.7)	2 (8.7)	p = 0.2364
	例数	21	23	24	23	
	平均値 ± 標準偏差	0.36 ± 0.39	0.51 ± 0.48	1.05 ± 1.24	0.81 ± 0.84	
	中央値	0.17	0.33	0.63	0.58	
	最小値～最大値	0.0～1.2	0.0～1.6	0.0～5.8	0.0～3.9	p = 0.0283
平均 擤鼻回数 （回）	1.0 回未満	4 (19.0)	5 (21.7)	3 (12.5)	0 (0.0)	
	1.0～2.0 回未満	7 (33.3)	5 (21.7)	3 (12.5)	11 (47.8)	
	2.0 回以上	10 (47.6)	13 (56.5)	18 (75.0)	12 (52.2)	p = 0.0560
	例数	21	23	24	23	
	平均値 ± 標準偏差	1.96 ± 0.86	1.89 ± 1.04	2.65 ± 1.37	2.30 ± 0.91	
	中央値	1.92	2.17	2.38	2.25	
	最小値～最大値	0.4～3.4	0.2～4.9	0.7～5.8	1.1～4.0	p = 0.0695
平均 鼻汁量 （g）	1.0g 未満	15 (71.4)	11 (47.8)	12 (50.0)	10 (43.5)	
	1.0～2.0g 未満	6 (28.6)	8 (34.8)	5 (20.8)	7 (30.4)	
	2.0g 以上	0 (0.0)	4 (17.4)	7 (29.2)	6 (26.1)	p = 0.1865
	例数	21	23	24	23	
	平均値 ± 標準偏差	0.72 ± 0.49	1.33 ± 1.34	1.56 ± 1.64	1.30 ± 0.81	
	中央値	0.68	1.18	1.25	1.01	
	最小値～最大値	0.1～1.8	0.0～5.9	0.0～7.6	0.2～3.0	p = 0.1153

例数（%）

a：頻度集計は χ^2 検定、記述統計量は一元配置分散分析にて投与群間を比較（有意水準 15%）

総括報告書表 11.2-1（5.3.5.1-1）から引用

2.7.6.3.3　治験薬の投与状況

治療期用治験薬の剥離直前に治験薬の付着状態を観察し、「90%以上が付着している」、「75～90%未満が付着している」、「50～75%未満が付着している」、「50%未満が付着している」及び「全て剥離している」の 5 段階で評価した。

安全性解析対象集団において、治療期における治験薬の付着状態は、いずれの投与群においても治療期を通して「全て剥離している」はなく、大部分が「90%以上が付着している」又は「75～90%未満が付着している」であった。

2.7.6.3.4　有効性

2.7.6.3.4.1　鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量（主要評価項目）

(1) 主解析：投与開始 15 日目（LOCF）における群間比較

PPS における投与開始 15 日目（LOCF）の鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.6.3-4 に示した。また、FAS の結果を付録　表 2.7.6.3-26 に示した。

PPS における投与開始 15 日目（LOCF）の鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量について、投与群及び鼻 3 症状平均スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析により検討した結果、HP-3060 8mg 群とプラセボ群の差（最小二乗平均及び 95%信頼区間）は-0.93（-1.70～-0.16）であり、HP-3060 8mg 群でプラセボ群と比較して有意な減少が認められた（p = 0.0185）。HP-3060 4mg 群及び 12mg 群では有意な差は認められなかった。

FAS では、HP-3060 4mg 群、8mg 群及び 12mg 群ともにプラセボ群と比較して有意な減少が認められた（HP-3060 4mg 群：p = 0.0341、8mg 群：p = 0.0094 及び 12mg 群：p = 0.0472）。

表 2.7.6.3-4　投与開始 15 日目（LOCF）における鼻 3 症状平均スコアの
ベースラインからの変化量の群間比較（PPS）

投与群	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	変化量の群間比較		
				最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
HP-3060 4mg 群	-1.77	0.28	-2.33 ～ -1.21	-0.77	-1.55 ～ 0.01	0.0519
HP-3060 8mg 群	-1.93	0.27	-2.47 ～ -1.39	-0.93	-1.70 ～ -0.16	0.0185
HP-3060 12mg 群	-1.70	0.27	-2.23 ～ -1.17	-0.70	-1.44 ～ 0.05	0.0669
HP-3060 プラセボ群	-1.00	0.27	-1.54 ～ -0.47	-	-	-

投与群及び鼻 3 症状平均スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析
総括報告書表 11.4-1（5.3.5.1-1）より作成

(2) 副次解析：投与開始 8 日目における群間比較

PPS における投与開始 8 日目の鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.6.3-5 に示した。また、FAS の結果を付録　表 2.7.6.3-27 に示した。

PPS における投与開始 8 日目の鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量について、共分散分析により検討した結果、HP-3060 4mg 群、8mg 群及び 12mg 群ともにプラセボ群と比較して有意な減少が認められた（HP-3060 4mg 群：p = 0.0164、8mg 群：p = 0.0072 及び 12mg 群：p =

0.0005）。

FAS も同様に、HP-3060 4mg 群、8mg 群及び 12mg 群ともにプラセボ群と比較して有意な減少が認められた（HP-3060 4mg 群：p = 0.0102、8mg 群：p = 0.0048 及び 12mg 群：p = 0.0004）。

表 2.7.6.3-5　投与開始 8 日目における鼻 3 症状平均スコアの
ベースラインからの変化量の群間比較（PPS）

投与群	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	変化量の群間比較		
				最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
HP-3060 4mg 群	-0.99	0.27	-1.53 ～ -0.45	-0.92	-1.67 ～ -0.17	0.0164
HP-3060 8mg 群	-1.09	0.26	-1.61 ～ -0.57	-1.02	-1.76 ～ -0.28	0.0072
HP-3060 12mg 群	-1.36	0.26	-1.87 ～ -0.85	-1.29	-2.01 ～ -0.58	0.0005
HP-3060 プラセボ群	-0.07	0.26	-0.58 ～ 0.44	-	-	-

投与群及び鼻 3 症状平均スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析
総括報告書表 11.4-2（5.3.5.1-1）より作成

(3) 副次解析：ベースラインからの変化量の記述統計量

PPS における各評価時点の鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量の記述統計量及び推移図を表 2.7.6.3-6 及び図 2.7.6.3-2 に示した。また、FAS の結果を付録　表 2.7.6.3-28 及び付録図 2.7.6.3-8 に示した。

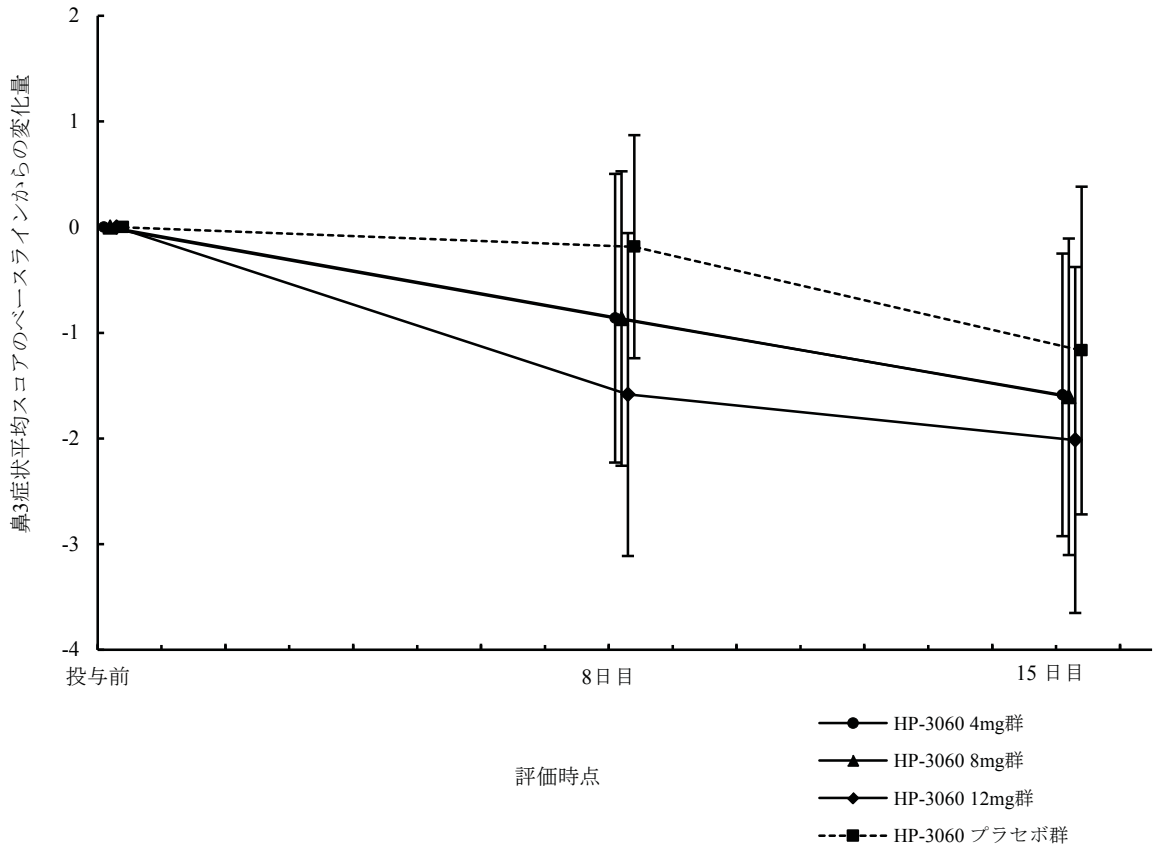
PPS における投与開始 8 日目、15 日目及び 15 日目（LOCF）の鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量は、HP-3060 4mg 群、8mg 群及び 12mg 群ともにプラセボ群と比較して大きく、スコアは減少方向に推移した。

FAS も PPS と同様の結果であった。

表 2.7.6.3-6　各評価時点における鼻 3 症状平均スコアの
ベースラインからの変化量の記述統計量（PPS）

投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
HP-3060 4mg 群	投与開始 8 日目	21	-0.86	1.37	-3.5	-0.42	1.3
	投与開始 15 日目	21	-1.59	1.34	-4.5	-1.25	0.9
	投与開始 15 日目（LOCF）	21	-1.59	1.34	-4.5	-1.25	0.9
HP-3060 8mg 群	投与開始 8 日目	23	-0.87	1.39	-3.9	-0.75	1.3
	投与開始 15 日目	23	-1.61	1.50	-4.7	-1.42	0.8
	投与開始 15 日目（LOCF）	23	-1.61	1.50	-4.7	-1.42	0.8
HP-3060 12mg 群	投与開始 8 日目	24	-1.58	1.53	-5.3	-1.29	1.3
	投与開始 15 日目	24	-2.01	1.64	-5.3	-1.67	0.7
	投与開始 15 日目（LOCF）	24	-2.01	1.64	-5.3	-1.67	0.7
HP-3060 プラセボ群	投与開始 8 日目	23	-0.18	1.06	-2.3	-0.17	2.7
	投与開始 15 日目	23	-1.17	1.55	-4.8	-1.00	2.6
	投与開始 15 日目（LOCF）	23	-1.17	1.55	-4.8	-1.00	2.6

総括報告書表 11.4-3（5.3.5.1-1）から引用



投与群	評価時点	
	8 日目	15 日目
HP-3060 4mg 群	21	21
HP-3060 8mg 群	23	23
HP-3060 12mg 群	24	24
HP-3060 プラセボ群	23	23

例数

図 2.7.6.3-2　各評価時点における鼻 3 症状平均スコアの
ベースラインからの変化量の推移図（PPS）

平均値 ± 標準偏差
総括報告書図 11.4-1（5.3.5.1-1）から引用

(4) 副次解析：ベースラインからの変化量に関する用量反応関係

PPS における投与開始 15 日目（LOCF）の鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量に関する用量反応関係を表 2.7.6.3-7 に示した。また、FAS の結果を付録　表 2.7.6.3-29 に示した。

PPS における投与開始 15 日目（LOCF）の鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量について、投与群及び鼻 3 症状平均スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析のモデルを当てはめ、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）の用量反応関係が最も当てはまりが良かった（$F = 6.57$、$p = 0.0121$）。

FAS も同様に、対比（3 : -1 : -1 : -1）の用量反応関係が最も当てはまりが良かった（$F = 7.90$、$p = 0.0061$）。

表 2.7.6.3-7　投与開始 15 日目（LOCF）における鼻 3 症状平均スコアの
ベースラインからの変化量に関する用量反応関係の検討（PPS）

対比 a)	自由度	対比平方和	平均平方	F 統計量	p 値
(1 : 1 : 1 : -3)	1	0.278	0.278	0.17	0.6825
(3 : 3 : -1 : -5)	1	2.271	2.271	1.38	0.2436
(3 : 1 : -1 : -3)	1	5.882	5.882	3.57	0.0622
(5 : 1 : -3 : -3)	1	8.847	8.847	5.37	0.0229
(3 : -1 : -1 : -1)	1	10.817	10.817	6.57	0.0121

投与群及び鼻 3 症状平均スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析
a：対比係数の並びは左より HP-3060 プラセボ群、HP-3060 4mg 群、HP-3060 8mg 群、HP-3060 12mg 群
総括報告書表 11.4-4（5.3.5.1-1）から引用

(5) MMRM による感度分析

PPS における鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量について、MMRM による感度分析の結果を表 2.7.6.3-8 に示した。また、FAS の結果を付録　表 2.7.6.3-30 に示した。

投与開始 8 日目及び 15 日目の鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量について、投与群、鼻 3 症状平均スコアのベースライン値、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした MMRM により、プラセボ群との差（各被験薬群 - プラセボ群）の検討を行った。

PPS における投与開始 8 日目及び 15 日目の鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量について、MMRM により検討した結果、投与開始 8 日目では、HP-3060 4mg 群、8mg 群及び 12mg 群ともにプラセボ群と比較して有意な減少が認められた（HP-3060 4mg 群：p = 0.0120、8mg 群：p = 0.0044 及び 12mg 群：p = 0.0007）。投与開始 15 日目では、HP-3060 8mg 群でプラセボ群と比較して有意な減少が認められたが（p = 0.0320）、HP-3060 4mg 群及び 12mg 群で有意な差は認められなかった。

各評価時点の結果は、HP-3060 4mg 群、8mg 群及び 12mg 群において、共分散分析での結果と同様であった。

FAS も同様に、投与開始 8 日目では、HP-3060 4mg 群、8mg 群及び 12mg 群ともにプラセボ群と比較して有意な減少が認められた（HP-3060 4mg 群：p = 0.0073、8mg 群：p = 0.0029 及び 12mg 群：p = 0.0005）。投与開始 15 日目では、HP-3060 8mg 群でプラセボ群と比較して有意な減少が認められたが（p = 0.0257）、HP-3060 4mg 群及び 12mg 群では有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.3-8　鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量の MMRM による感度分析（PPS）

投与群	評価時点	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	変化量の群間比較		
					最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
HP-3060 プラセボ群	8 日目	-0.05	0.26	-0.56 ～ 0.47	-	-	-
	15 日目	-1.03	0.27	-1.57 ～ -0.49	-	-	-
HP-3060 4mg 群	8 日目	-1.01	0.27	-1.55 ～ -0.48	-0.97	-1.72 ～ -0.22	0.0120
	15 日目	-1.74	0.28	-2.30 ～ -1.18	-0.71	-1.49 ～ 0.07	0.0738
HP-3060 8mg 群	8 日目	-1.14	0.26	-1.66 ～ -0.61	-1.09	-1.83 ～ -0.35	0.0044
	15 日目	-1.87	0.27	-2.42 ～ -1.33	-0.85	-1.62 ～ -0.07	0.0320
HP-3060 12mg 群	8 日目	-1.32	0.26	-1.83 ～ -0.81	-1.27	-1.99 ～ -0.56	0.0007
	15 日目	-1.75	0.27	-2.28 ～ -1.22	-0.72	-1.47 ～ 0.03	0.0587

固定効果は投与群、鼻 3 症状平均スコアのベースライン値、評価時点及び投与群 × 評価時点の交互作用、変量効果は被験者及び誤差の MMRM により解析
総括報告書表 11.4-5（5.3.5.1-1）より作成

2.7.6.3.4.2　くしゃみ平均スコアのベースラインからの変化量

PPS における投与開始 15 日目（LOCF）のくしゃみ平均スコアのベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.6.3-9 に示した。

PPS における投与開始 15 日目（LOCF）のくしゃみ平均スコアのベースラインからの変化量について、共分散分析により検討した結果、HP-3060 8mg 群でプラセボ群と比較して有意な減少が認められた（p = 0.0351）。HP-3060 4mg 群及び 12mg 群では有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.3-9　投与開始 15 日目（LOCF）におけるくしゃみ平均スコアの
ベースラインからの変化量の群間比較（PPS）

投与群	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	変化量の群間比較		
				最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
HP-3060 4mg 群	-0.31	0.05	-0.41 ～ -0.21	-0.10	-0.25 ～ 0.04	0.1548
HP-3060 8mg 群	-0.36	0.05	-0.45 ～ -0.26	-0.15	-0.29 ～ -0.01	0.0351
HP-3060 12mg 群	-0.29	0.05	-0.39 ～ -0.20	-0.09	-0.22 ～ 0.05	0.2006
HP-3060 プラセボ群	-0.21	0.05	-0.30 ～ -0.11	-	-	-

投与群及びくしゃみ平均スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析
総括報告書表 11.4-6（5.3.5.1-1）より作成

2.7.6.3.4.3　鼻汁平均スコアのベースラインからの変化量

PPS における投与開始 15 日目（LOCF）の鼻汁平均スコアのベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.6.3-10 に示した。

PPS における投与開始 15 日目（LOCF）の鼻汁平均スコアのベースラインからの変化量について、共分散分析により検討した結果、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群でプラセボ群と比較して有意な減少が認められた（HP-3060 4mg 群：p = 0.0194 及び 8mg 群：p = 0.0147）。HP-3060 12mg 群では有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.3-10　投与開始 15 日目（LOCF）における鼻汁平均スコアの
ベースラインからの変化量の群間比較（PPS）

投与群	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	変化量の群間比較		
				最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
HP-3060 4mg 群	-0.88	0.13	-1.14 ～ -0.62	-0.43	-0.80 ～ -0.07	0.0194
HP-3060 8mg 群	-0.90	0.13	-1.15 ～ -0.64	-0.45	-0.81 ～ -0.09	0.0147
HP-3060 12mg 群	-0.79	0.12	-1.04 ～ -0.55	-0.35	-0.69 ～ 0.00	0.0516
HP-3060 プラセボ群	-0.45	0.13	-0.70 ～ -0.20	-	-	-

投与群及び鼻汁平均スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析
総括報告書表 11.4-8（5.3.5.1-1）より作成

2.7.6.3.4.4　鼻閉平均スコアのベースラインからの変化量

PPS における投与開始 15 日目（LOCF）の鼻閉平均スコアのベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.6.3-11 に示した。

PPS における投与開始 15 日目（LOCF）の鼻閉平均スコアのベースラインからの変化量について、共分散分析により検討した結果、HP-3060 4mg 群、8mg 群及び 12mg 群ともにプラセボ群と比較して有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.3-11　投与開始 15 日目（LOCF）における鼻閉平均スコアの
ベースラインからの変化量の群間比較（PPS）

投与群	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	変化量の群間比較		
				最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
HP-3060 4mg 群	-0.60	0.13	-0.87 ～ -0.34	-0.27	-0.63 ～ 0.10	0.1498
HP-3060 8mg 群	-0.66	0.13	-0.91 ～ -0.40	-0.32	-0.68 ～ 0.04	0.0791
HP-3060 12mg 群	-0.62	0.12	-0.86 ～ -0.37	-0.28	-0.63 ～ 0.07	0.1196
HP-3060 プラセボ群	-0.34	0.13	-0.59 ～ -0.09	-	-	-

投与群及び鼻閉平均スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析
総括報告書表 11.4-10（5.3.5.1-1）より作成

2.7.6.3.4.5　鼻そう痒平均スコアのベースラインからの変化量

PPS における投与開始 15 日目（LOCF）の鼻そう痒平均スコアのベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.6.3-12 に示した。

PPS における投与開始 15 日目（LOCF）の鼻そう痒平均スコアのベースラインからの変化量について、共分散分析により検討した結果、HP-3060 4mg 群、8mg 群及び 12mg 群ともにプラセボ群と比較して有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.3-12　投与開始 15 日目（LOCF）における鼻そう痒平均スコアの
ベースラインからの変化量の群間比較（PPS）

投与群	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	変化量の群間比較		
				最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
HP-3060 4mg 群	-0.44	0.13	-0.70 ～ -0.17	-0.18	-0.54 ～ 0.19	0.3411
HP-3060 8mg 群	-0.54	0.13	-0.80 ～ -0.29	-0.28	-0.64 ～ 0.08	0.1248
HP-3060 12mg 群	-0.27	0.13	-0.53 ～ -0.02	-0.01	-0.37 ～ 0.34	0.9427
HP-3060 プラセボ群	-0.26	0.13	-0.51 ～ -0.01	-	-	-

投与群及び鼻そう痒平均スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析
総括報告書表 11.4-12（5.3.5.1-1）より作成

2.7.6.3.4.6　涙目平均スコアのベースラインからの変化量

PPS における投与開始 15 日目（LOCF）の涙目平均スコアのベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.6.3-13 に示した。

PPS における投与開始 15 日目（LOCF）の涙目平均スコアのベースラインからの変化量について、共分散分析により検討した結果、HP-3060 4mg 群でプラセボ群と比較して有意な減少が認められた（p = 0.0344）。HP-3060 8mg 群及び 12mg 群では有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.3-13　投与開始 15 日目（LOCF）における涙目平均スコアの
ベースラインからの変化量の群間比較（PPS）

投与群	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	変化量の群間比較		
				最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
HP-3060 4mg 群	-0.36	0.09	-0.54 ～ -0.18	-0.27	-0.51 ～ -0.02	0.0344
HP-3060 8mg 群	-0.28	0.09	-0.45 ～ -0.11	-0.18	-0.42 ～ 0.05	0.1287
HP-3060 12mg 群	-0.21	0.08	-0.38 ～ -0.05	-0.12	-0.35 ～ 0.12	0.3354
HP-3060 プラセボ群	-0.10	0.09	-0.27 ～ 0.07	-	-	-

投与群及び涙目平均スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析
総括報告書表 11.4-14（5.3.5.1-1）より作成

2.7.6.3.4.7　眼そう痒平均スコアのベースラインからの変化量

PPS における投与開始 15 日目（LOCF）の眼そう痒平均スコアのベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.6.3-14 に示した。

PPS における投与開始 15 日目（LOCF）の眼そう痒平均スコアのベースラインからの変化量について、共分散分析により検討した結果、HP-3060 4mg 群、8mg 群及び 12mg 群ともにプラセボ群と比較して有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.3-14　投与開始 15 日目（LOCF）における眼そう痒平均スコアの
ベースラインからの変化量の群間比較（PPS）

投与群	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	変化量の群間比較		
				最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
HP-3060 4mg 群	-0.41	0.10	-0.62 ～ -0.21	-0.17	-0.45 ～ 0.11	0.2251
HP-3060 8mg 群	-0.38	0.10	-0.58 ～ -0.19	-0.14	-0.42 ～ 0.13	0.3018
HP-3060 12mg 群	-0.40	0.10	-0.59 ～ -0.20	-0.16	-0.43 ～ 0.12	0.2633
HP-3060 プラセボ群	-0.24	0.10	-0.43 ～ -0.05	-	-	-

投与群及び眼そう痒平均スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析
総括報告書表 11.4-16（5.3.5.1-1）より作成

2.7.6.3.4.8　平均くしゃみ回数のベースラインからの変化量

PPS における投与開始 15 日目（LOCF）の平均くしゃみ回数のベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.6.3-15 に示した。

PPS における投与開始 15 日目（LOCF）の平均くしゃみ回数のベースラインからの変化量について、共分散分析により検討した結果、HP-3060 4mg 群、8mg 群及び 12mg 群ともにプラセボ群と比較して有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.3-15　投与開始 15 日目（LOCF）における平均くしゃみ回数の
ベースラインからの変化量の群間比較（PPS）

投与群	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	変化量の群間比較		
				最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
HP-3060 4mg 群	-0.34	0.06	-0.47 ～ -0.22	0.01	-0.16 ～ 0.18	0.9318
HP-3060 8mg 群	-0.39	0.06	-0.51 ～ -0.28	-0.04	-0.21 ～ 0.12	0.6118
HP-3060 12mg 群	-0.42	0.06	-0.53 ～ -0.30	-0.07	-0.23 ～ 0.10	0.4153
HP-3060 プラセボ群	-0.35	0.06	-0.47 ～ -0.23	-	-	-

投与群及び平均くしゃみ回数のベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析
総括報告書表 11.4-18（5.3.5.1-1）より作成

2.7.6.3.4.9　平均擤鼻回数のベースラインからの変化量

PPS における投与開始 15 日目（LOCF）の平均擤鼻回数のベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.6.3-16 に示した。

PPS における投与開始 15 日目（LOCF）の平均擤鼻回数のベースラインからの変化量について、共分散分析により検討した結果、HP-3060 4mg 群、8mg 群及び 12mg 群ともにプラセボ群と比較して有意な減少が認められた（HP-3060 4mg 群：$p = 0.0058$、8mg 群：$p = 0.0189$ 及び 12mg 群：$p = 0.0308$）。

表 2.7.6.3-16　投与開始 15 日目（LOCF）における平均擤鼻回数の
ベースラインからの変化量の群間比較（PPS）

投与群	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	変化量の群間比較		
				最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
HP-3060 4mg 群	-1.31	0.18	-1.66 ～ -0.95	-0.70	-1.19 ～ -0.21	0.0058
HP-3060 8mg 群	-1.19	0.17	-1.53 ～ -0.85	-0.58	-1.06 ～ -0.10	0.0189
HP-3060 12mg 群	-1.13	0.17	-1.47 ～ -0.79	-0.53	-1.00 ～ -0.05	0.0308
HP-3060 プラセボ群	-0.61	0.17	-0.95 ～ -0.27	-	-	-

投与群及び平均擤鼻回数のベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析
総括報告書表 11.4-20（5.3.5.1-1）より作成

2.7.6.3.4.10　平均鼻汁量のベースラインからの変化量

PPS における投与開始 15 日目（LOCF）の平均鼻汁量のベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.6.3-17 に示した。

PPS における投与開始 15 日目（LOCF）の平均鼻汁量のベースラインからの変化量について、共分散分析により検討した結果、HP-3060 8mg 群及び 12mg 群でプラセボ群と比較して有意な減少が認められた（8mg 群：$p = 0.0093$ 及び 12mg 群：$p = 0.0269$）。HP-3060 4mg 群では有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.3-17　投与開始 15 日目（LOCF）における平均鼻汁量の
ベースラインからの変化量の群間比較（PPS）

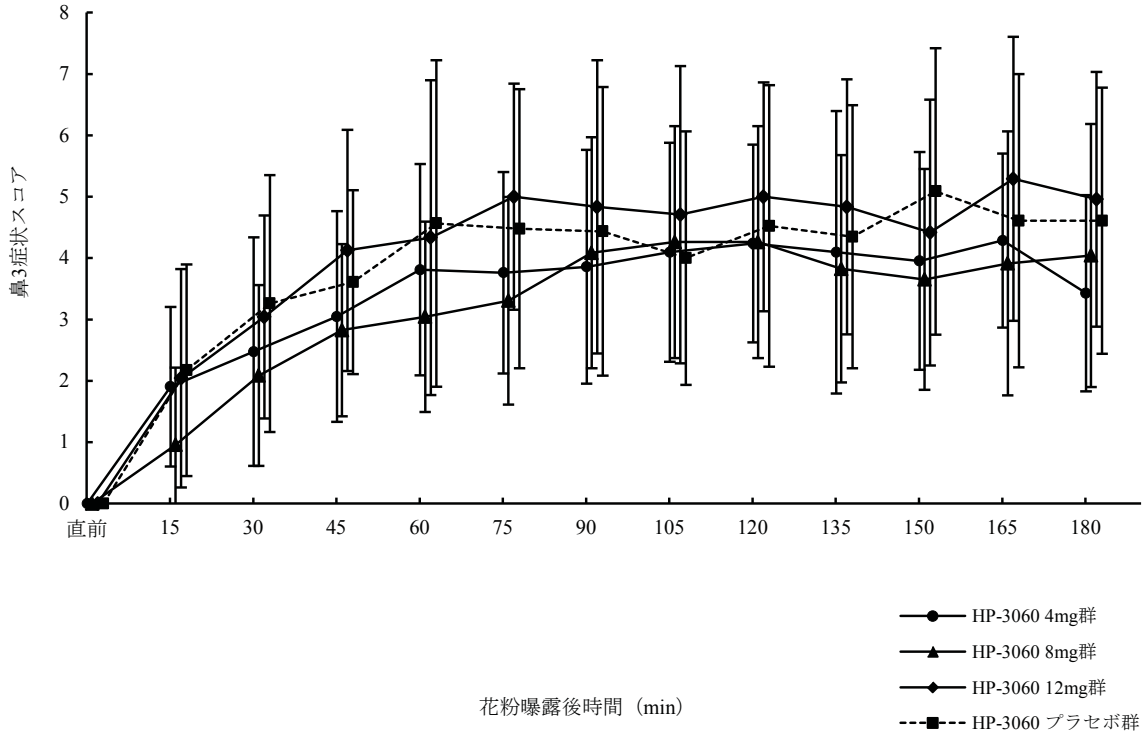
投与群	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	変化量の群間比較		
				最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
HP-3060 4mg 群	-0.63	0.12	-0.87 ～ -0.38	-0.30	-0.64 ～ 0.03	0.0733
HP-3060 8mg 群	-0.75	0.11	-0.98 ～ -0.53	-0.43	-0.75 ～ -0.11	0.0093
HP-3060 12mg 群	-0.68	0.11	-0.91 ～ -0.46	-0.36	-0.68 ～ -0.04	0.0269
HP-3060 プラセボ群	-0.32	0.11	-0.55 ～ -0.10	-	-	-

投与群及び平均鼻汁量のベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析
総括報告書表 11.4-22（5.3.5.1-1）より作成

2.7.6.3.4.11　花粉曝露後の鼻 3 症状平均スコアの推移

PPS における各評価時点の花粉曝露直前及び花粉曝露後の各時点における鼻 3 症状スコアの推移図を図 2.7.6.3-3 に示した。

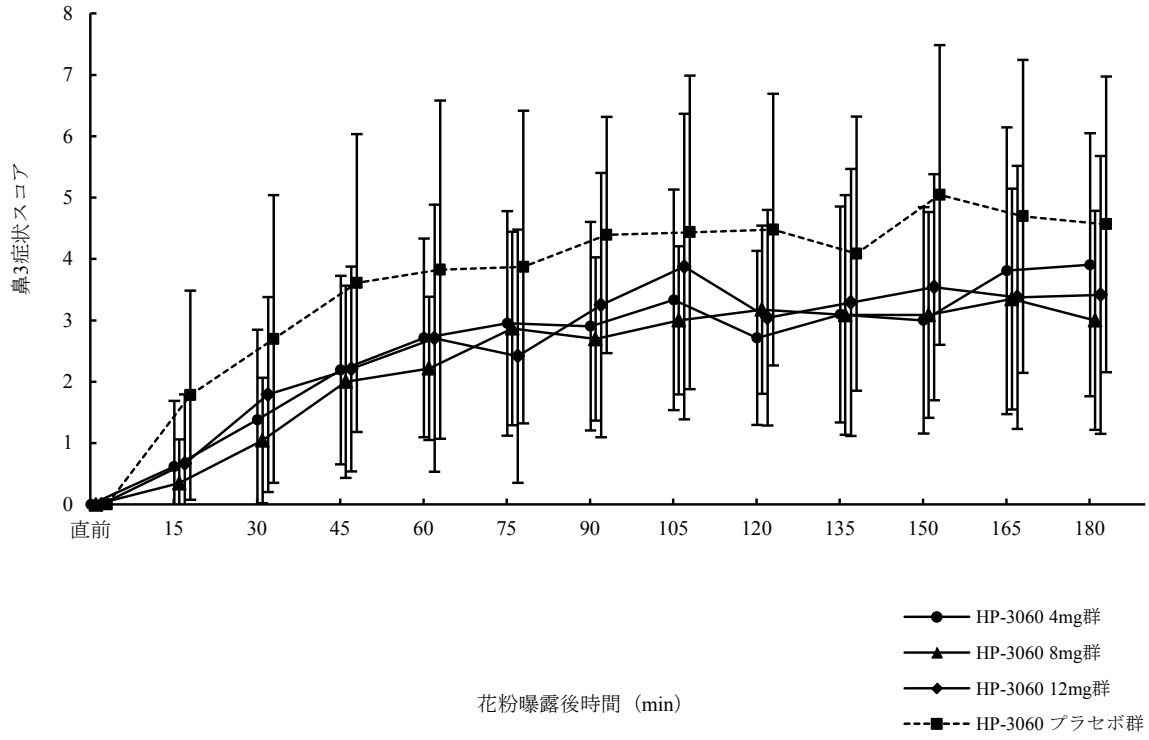
PPS において、HP-3060 4mg 群、8mg 群及び 12mg 群の花粉曝露後の鼻 3 症状スコアの推移は、投与開始 8 日目、15 日目及び 15 日目（LOCF）のいずれにおいてもプラセボ群と比較して緩やかに上昇する傾向が認められた。HP-3060 4mg 群、8mg 群及び 12mg 群間では明らかな違いは認められなかった。



投与群	投与開始前												
	花粉曝露後時間（min）												
	直前	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180
HP-3060 4mg 群	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21
HP-3060 8mg 群	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23
HP-3060 12mg 群	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
HP-3060 プラセボ群	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23

例数

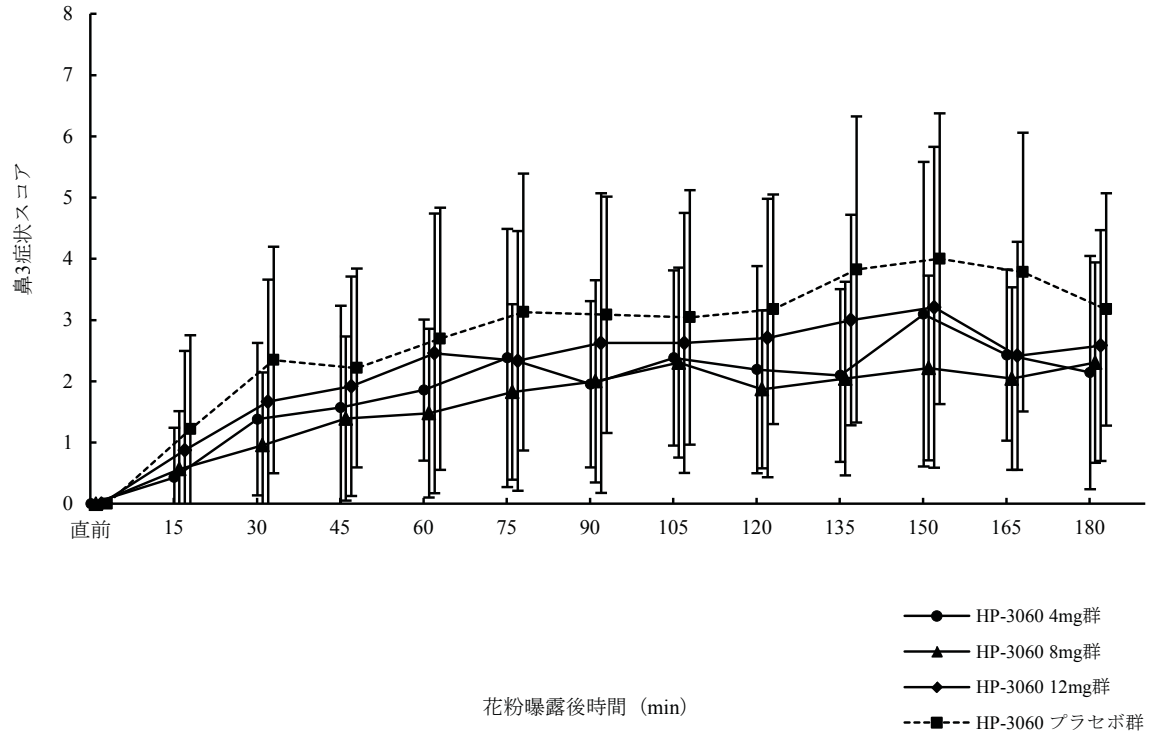
図 2.7.6.3-3　各評価時点の花粉曝露直前及び花粉曝露後の各時点における
鼻 3 症状スコアの推移図（PPS）（続く）



投与群	投与開始 8 日目												
	花粉曝露後時間（min）												
	直前	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180
HP-3060 4mg 群	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21
HP-3060 8mg 群	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23
HP-3060 12mg 群	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
HP-3060 プラセボ群	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23

例数

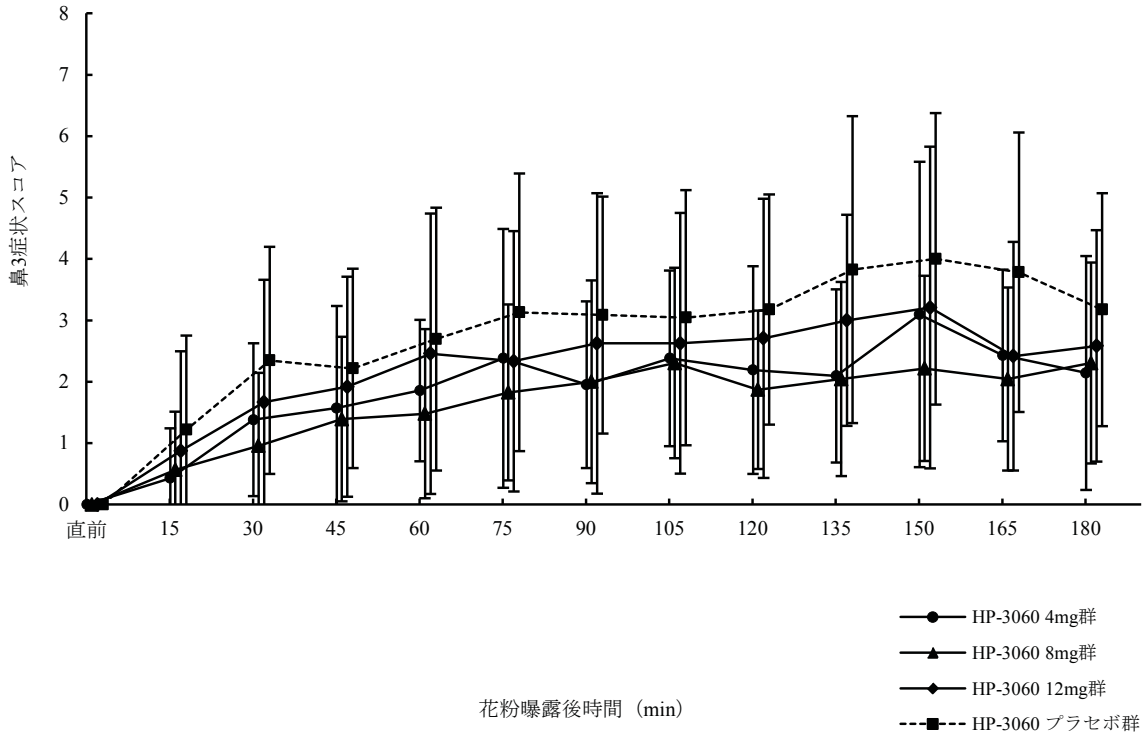
図 2.7.6.3-3　各評価時点の花粉曝露直前及び花粉曝露後の各時点における
鼻 3 症状スコアの推移図（PPS）（続く）



投与群	投与開始 15 日目												
	花粉曝露後時間（min）												
	直前	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180
HP-3060 4mg 群	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21
HP-3060 8mg 群	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23
HP-3060 12mg 群	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
HP-3060 プラセボ群	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23

例数

図 2.7.6.3-3　各評価時点の花粉曝露直前及び花粉曝露後の各時点における
鼻 3 症状スコアの推移図（PPS）（続く）



投与群	投与開始 15 日目（LOCF）												
	花粉曝露後時間（min）												
	直前	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180
HP-3060 4mg 群	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21
HP-3060 8mg 群	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23
HP-3060 12mg 群	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
HP-3060 プラセボ群	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23

例数

図 2.7.6.3-3　各評価時点の花粉曝露直前及び花粉曝露後の各時点における
鼻 3 症状スコアの推移図（PPS）（続き）

平均値 ± 標準偏差
総括報告書図 11.4-2（5.3.5.1-1）から引用

2.7.6.3.4.12　鼻 3 症状のいずれかを発現した被験者の割合

PPS において、各評価時点における鼻 3 症状のいずれかを発現した被験者の割合を表 2.7.6.3-18 に、投与開始 15 日目（LOCF）における鼻 3 症状のいずれかの発現をイベントとした累積発現率曲線を図 2.7.6.3-4 に示した。

PPS において、鼻 3 症状のいずれかを発現した被験者の割合は、いずれの投与群でも全ての評価時点で 100.0%であった。投与開始 15 日目（LOCF）において、花粉曝露後の鼻 3 症状のいずれかの発現をイベントとした累積発現率曲線では、log-rank 検定における有意差は認められなかった。

表 2.7.6.3-18　各評価時点における鼻 3 症状のいずれかを発現した被験者の割合（PPS）

投与群	評価時点	例数	鼻 3 症状のいずれかを発現した被験者	
			例数（%）	発現割合の 95%信頼区間（%）
HP-3060 4mg 群	投与開始前	21	21 (100.0)	86.7 ～ 100.0
	投与開始 8 日目	21	21 (100.0)	86.7 ～ 100.0
	投与開始 15 日目	21	21 (100.0)	86.7 ～ 100.0
	投与開始 15 日目（LOCF）	21	21 (100.0)	86.7 ～ 100.0
HP-3060 8mg 群	投与開始前	23	23 (100.0)	87.8 ～ 100.0
	投与開始 8 日目	23	23 (100.0)	87.8 ～ 100.0
	投与開始 15 日目	23	23 (100.0)	87.8 ～ 100.0
	投与開始 15 日目（LOCF）	23	23 (100.0)	87.8 ～ 100.0
HP-3060 12mg 群	投与開始前	24	24 (100.0)	88.3 ～ 100.0
	投与開始 8 日目	24	24 (100.0)	88.3 ～ 100.0
	投与開始 15 日目	24	24 (100.0)	88.3 ～ 100.0
	投与開始 15 日目（LOCF）	24	24 (100.0)	88.3 ～ 100.0
HP-3060 プラセボ群	投与開始前	23	23 (100.0)	87.8 ～ 100.0
	投与開始 8 日目	23	23 (100.0)	87.8 ～ 100.0
	投与開始 15 日目	23	23 (100.0)	87.8 ～ 100.0
	投与開始 15 日目（LOCF）	23	23 (100.0)	87.8 ～ 100.0

総括報告書表 11.4-24（5.3.5.1-1）から引用

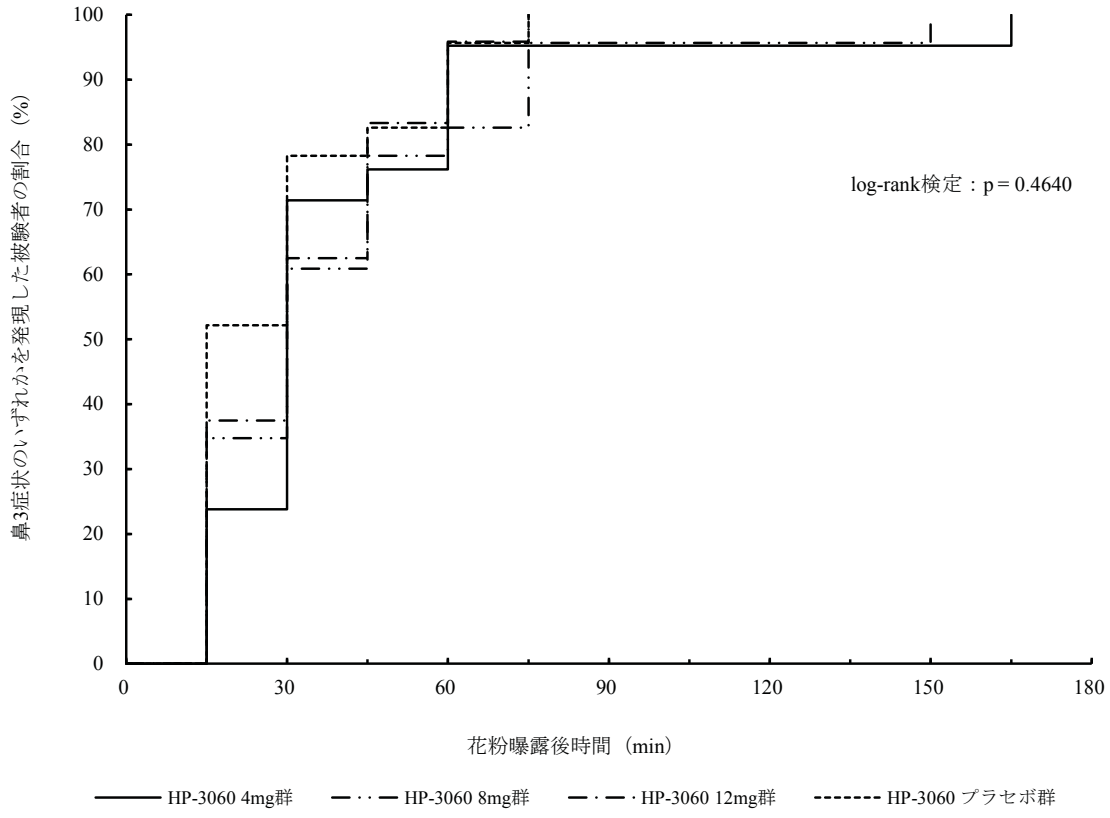


図 2.7.6.3-4　投与開始 15 日目（LOCF）における鼻 3 症状のいずれかの発現を
イベントとした累積発現率曲線（PPS）

総括報告書図 11.4-4（5.3.5.1-1）から引用

2.7.6.3.4.13　部分集団（サブグループ）の検討

PPS における背景因子別の主要評価項目の記述統計量（平均値 ± 標準偏差）を表 2.7.6.3-19 に示した。

共分散分析により、交互作用を含むモデルで投与群と被験者背景因子の交互作用が認められた項目「罹病期間（連続量データ）」について、「3～10 年未満」及び「10 年以上」の各カテゴリにおける投与開始 15 日目（LOCF）の鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量への影響を検討した。

投与開始 15 日目（LOCF）の鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量は、「罹病期間（カテゴリデータ）」が「3～10 年未満」では HP-3060 12mg 群 ＞8mg 群 ＞4mg 群 ＞ プラセボ群、「10 年以上」ではプラセボ群 ＞12mg 群 ＞4mg 群 ＞8mg 群であった。

HP-3060 4mg 群、8mg 群及び 12mg 群では、「罹病期間」のカテゴリ間に大きな違いは認められなかった。プラセボ群では、「罹病期間」が「10 年以上」の被験者は「3～10 年未満」の被験者と比較して変化量が大きかった。

表 2.7.6.3-19　背景因子別の投与開始 15 日目（LOCF）における鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量（PPS）（続く）

投与群		HP-3060 4mg 群			HP-3060 8mg 群			HP-3060 12mg 群			HP-3060 プラセボ群		
背景因子	カテゴリ	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
性別	男	16	-1.57	1.38	18	-1.46	1.32	18	-1.70	1.47	18	-1.18	1.41
	女	5	-1.63	1.33	5	-2.13	2.12	6	-2.96	1.90	5	-1.13	2.19
年齢（歳）	30 歳未満	11	-2.03	1.26	16	-2.03	1.50	11	-1.55	1.50	15	-1.03	1.81
	30～40 歳未満	8	-1.08	1.18	4	-0.38	1.23	9	-2.65	1.86	3	-1.81	0.79
	40～50 歳未満	2	-1.17	2.36	3	-1.00	0.80	4	-1.85	1.33	5	-1.20	1.04
	50～60 歳未満	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
	60 歳以上	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
体重（kg）	40kg 未満	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
	40～50kg 未満	2	-1.79	0.88	0	-	-	0	-	-	1	-2.67	-
	50～60kg 未満	6	-1.43	1.31	9	-1.88	1.71	10	-1.99	1.93	8	-1.18	2.28
	60～70kg 未満	10	-1.59	1.56	11	-1.51	1.56	10	-2.05	1.59	11	-1.30	0.99
	70～80kg 未満	3	-1.75	1.46	3	-1.14	0.41	3	-1.92	1.63	3	-0.17	0.83
	80kg 以上	0	-	-	0	-	-	1	-2.17	-	0	-	-
罹病期間（年）	3 年未満	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
	3～10 年未満	6	-1.19	1.50	10	-1.74	1.83	7	-2.67	2.41	12	-0.29	1.36
	10 年以上	15	-1.74	1.29	13	-1.50	1.26	17	-1.75	1.19	11	-2.12	1.16
鼻 3 症状平均スコア	3.0 未満	5	-0.52	1.44	10	-0.89	0.78	6	-0.83	0.92	6	-0.14	1.50
	3.0～6.0 未満	16	-1.92	1.15	12	-2.08	1.76	14	-2.40	1.62	13	-1.21	1.12
	6.0 以上	0	-	-	1	-3.00	-	4	-2.44	2.01	4	-2.58	2.02
くしゃみ平均スコア	1.0 未満	20	-1.60	1.37	20	-1.37	1.46	16	-1.61	1.38	17	-0.76	1.34
	1.0～2.0 未満	1	-1.33	-	3	-3.17	0.60	7	-3.14	1.80	5	-1.80	1.23
	2.0 以上	0	-	-	0	-	-	1	-0.58	-	1	-4.83	-

表 2.7.6.3-19　背景因子別の投与開始 15 日目（LOCF）における鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量（PPS）（続き）

投与群		HP-3060 4mg 群			HP-3060 8mg 群			HP-3060 12mg 群			HP-3060 プラセボ群		
背景因子	カテゴリ	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
鼻汁平均スコア	1.0 未満	4	-0.27	0.89	6	-0.44	0.64	4	-0.58	1.06	0	-	-
	1.0～2.0 未満	12	-1.67	1.08	12	-1.33	1.19	8	-1.83	0.76	16	-0.96	1.38
	2.0 以上	5	-2.45	1.56	5	-3.67	0.63	12	-2.61	1.94	7	-1.64	1.92
鼻閉平均スコア	1.0 未満	1	0.50	-	3	-0.83	1.01	0	-	-	3	-1.31	0.46
	1.0～2.0 未満	14	-1.48	1.15	15	-1.31	1.22	17	-1.71	1.50	14	-0.80	1.51
	2.0 以上	6	-2.19	1.53	5	-2.95	1.89	7	-2.75	1.83	6	-1.96	1.84
鼻そう痒平均スコア	1.0 未満	7	-1.32	1.80	12	-0.99	0.96	4	-2.40	1.66	8	-0.90	2.17
	1.0～2.0 未満	11	-1.45	0.79	7	-2.08	1.72	16	-1.94	1.57	13	-1.52	1.08
	2.0 以上	3	-2.72	1.65	4	-2.63	1.93	4	-1.92	2.27	2	0.04	0.88
涙目平均スコア	1.0 未満	13	-1.60	1.59	17	-1.45	1.46	16	-2.16	1.64	17	-1.24	1.71
	1.0～2.0 未満	5	-1.78	1.04	5	-1.70	1.57	6	-1.61	2.00	6	-0.96	1.06
	2.0 以上	3	-1.19	0.50	1	-3.83	-	2	-2.08	0.12	0	-	-
眼そう痒平均スコア	1.0 未満	9	-1.36	1.29	16	-1.32	1.41	7	-2.43	1.87	12	-0.97	1.59
	1.0～2.0 未満	11	-1.77	1.47	6	-1.99	1.57	13	-1.75	1.35	9	-1.69	1.52
	2.0 以上	1	-1.67	-	1	-3.83	-	4	-2.15	2.35	2	0.04	0.88
平均くしゃみ回数（回）	1.0 回未満	18	-1.58	1.40	19	-1.41	1.49	17	-1.56	1.37	16	-0.66	1.30
	1.0～2.0 回未満	3	-1.61	1.11	4	-2.54	1.34	3	-3.86	1.90	5	-1.78	1.21
	2.0 回以上	0	-	-	0	-	-	4	-2.54	1.80	2	-3.71	1.59
平均擤鼻回数（回）	1.0 回未満	4	-0.46	0.94	5	-0.57	0.92	3	-0.17	0.79	0	-	-
	1.0～2.0 回未満	7	-1.43	0.92	5	-1.67	0.84	3	-1.69	0.13	11	-1.12	1.54
	2.0 回以上	10	-2.15	1.47	13	-1.98	1.73	18	-2.38	1.67	12	-1.21	1.63
平均鼻汁量（g）	1.0g 未満	15	-1.52	1.45	11	-1.49	1.39	12	-1.37	1.06	10	-1.20	1.74
	1.0～2.0g 未満	6	-1.76	1.09	8	-1.34	1.57	5	-3.75	1.84	7	-1.25	1.77
	2.0g 以上	0	-	-	4	-2.44	1.78	7	-1.88	1.61	6	-1.01	1.14

総括報告書表 14.2.1-98（5.3.5.1-1）より作成

2.7.6.3.5　薬物動態

2.7.6.3.5.1　血漿中エメダスチン濃度

血漿中エメダスチン濃度の経時的推移を図 2.7.6.3-5 に示した。

各投与群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 時間と上昇傾向を示した。各投与群において、投与 7 回目と 14 回目の血漿中エメダスチン濃度はほぼ同様の値を示し、濃度推移もほぼ同様であった。

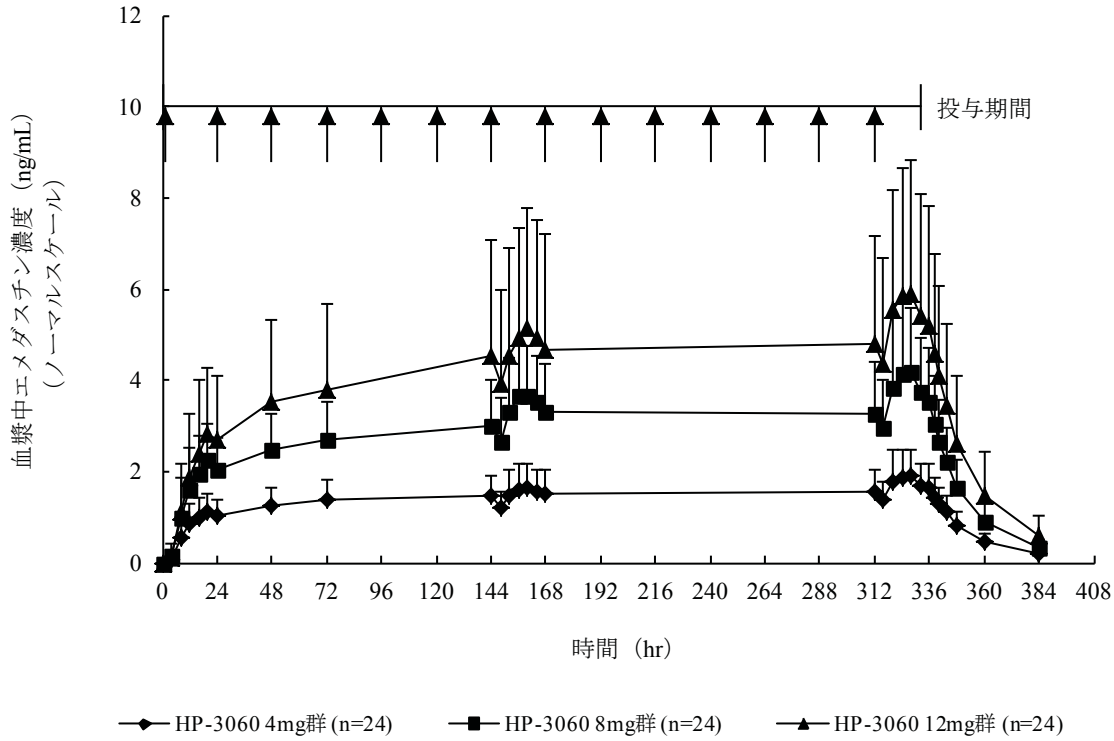


図 2.7.6.3-5　1 日 1 回、14 日間反復投与時における平均血漿中エメダスチン濃度の経時的推移図（薬物動態解析対象集団）

平均値 + 標準偏差
HP-3060 4mg 群の 20～72hr は n = 23、144～168hr は n = 22、312～384hr は n = 21
総括報告書図 11.5-1（5.3.5.1-1）から引用

2.7.6.3.5.2　薬物動態パラメータ

血漿中エメダスチンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-20 に示した。

表 2.7.6.3-20　1 日 1 回、14 日間反復投与時におけるエメダスチンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

投与群		AUC_{0-24} (ng·hr/mL)			C_{max} (ng/mL)			t_{max} (hr)			$t_{1/2}$ (hr)
		治験薬投与 1 回目	治験薬投与 7 回目	治験薬投与 14 回目	治験薬投与 1 回目	治験薬投与 7 回目	治験薬投与 14 回目	治験薬投与 1 回目	治験薬投与 7 回目	治験薬投与 14 回目	最終剥離後
HP-3060 4mg 群	例数	23	22	21	23	22	21	23	22	21	21
	平均値	16.3	36.0	40.6	1.16	1.80	2.03	19.0	16.0	14.9	15.5
	標準偏差	7.54	10.9	12.3	0.419	0.579	0.641	4.5	5.7	5.2	2.36
	変動係数	46.3	30.3	30.4	36.0	32.2	31.5	24.0	35.4	35.3	15.2
	最小値	2.65	18.0	17.5	0.376	0.924	0.797	8	4	8	11.8
	中央値	15.6	36.4	42.7	1.20	1.77	2.10	20.0	16.0	16.0	14.6
	最大値	30.4	58.9	62.2	1.99	2.93	3.35	24	24	24	21.2
	最頻値	-	-	-	-	-	-	20	16	12	-
		-	-	-	-	-	-	-	-	16	-
HP-3060 8mg 群	例数	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
	平均値	31.7	79.5	88.8	2.32	3.98	4.42	19.8	15.7	14.3	15.5
	標準偏差	14.9	23.8	30.3	0.832	1.18	1.40	3.8	5.0	4.9	1.59
	変動係数	47.0	30.0	34.1	35.9	29.6	31.6	19.3	31.9	33.8	10.2
	最小値	4.42	37.2	37.6	0.525	1.97	2.12	8	8	8	12.9
	中央値	30.0	78.8	91.1	2.35	4.07	4.42	20.0	16.0	14.0	15.3
	最大値	62.1	133	164	4.09	6.37	7.47	24	24	24	19.1
	最頻値	-	-	-	-	-	-	20	12	12	-
		-	-	-	-	-	-	-	-	16	-
HP-3060 12mg 群	例数	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
	平均値	38.8	112	128	2.94	5.49	6.28	20.7	15.8	14.8	16.2
	標準偏差	24.1	57.1	62.1	1.49	2.62	2.86	3.0	6.0	5.8	2.83
	変動係数	62.3	50.9	48.5	50.7	47.7	45.5	14.7	37.6	39.3	17.5
	最小値	10.1	36.9	45.4	1.14	1.87	2.34	12	4	4	11.4
	中央値	34.5	101	112	2.63	4.90	5.89	20.0	16.0	14.0	15.3
	最大値	110	293	314	7.45	13.4	15.3	24	24	24	22.8
	最頻値	-	-	-	-	-	-	20	16	12	-

総括報告書表 11.5-1（5.3.5.1-1）から引用

2.7.6.3.5.3　1 回目投与後 24 時間に対する血漿中エメダスチン濃度比

1 回目投与後 24 時間に対する各測定時点の血漿中エメダスチン濃度比を表 2.7.6.3-21 に示した。

1 回目投与後 24 時間に対する各測定時点の血漿中エメダスチン濃度比の平均値は、HP-3060 4mg 群で 1.272～1.734、8mg 群で 1.262～1.805、12mg 群で 1.330～2.011 であった。

表 2.7.6.3-21　反復投与時の各測定時点の血漿中エメダスチン濃度 / 1 回目投与後 24 時間の血漿中エメダスチン濃度比（薬物動態解析対象集団）

投与群		時間（hr）[a)]			
		48	72	168	336
HP-3060 4mg 群	例数	23	23	22	21
	平均値	1.272	1.396	1.583	1.734
	標準偏差	0.208	0.274	0.457	0.457
	変動係数	16.3	19.6	28.9	26.3
	最小値	0.965	0.876	0.935	1.151
	中央値	1.252	1.288	1.457	1.740
	最大値	1.854	2.028	2.585	2.766
HP-3060 8mg 群	例数	24	24	24	24
	平均値	1.262	1.471	1.783	1.805
	標準偏差	0.337	0.827	0.930	0.507
	変動係数	26.7	56.2	52.1	28.1
	最小値	0.819	0.820	1.110	1.201
	中央値	1.234	1.283	1.643	1.726
	最大値	2.584	5.207	5.996	3.688
HP-3060 12mg 群	例数	24	24	24	24
	平均値	1.330	1.448	1.788	2.011
	標準偏差	0.266	0.342	0.565	0.621
	変動係数	20.0	23.6	31.6	30.9
	最小値	0.836	0.738	0.847	1.112
	中央値	1.293	1.348	1.695	1.934
	最大値	1.911	2.210	3.444	3.364

a：投与開始時を 0hr とし、その後の経過時間を示した。

総括報告書表 11.5-2（5.3.5.1-1）から引用

2.7.6.3.5.4　エメダスチンの累積係数

エメダスチンの累積係数として、投与 1 回目に対する投与 7 及び 14 回目の C_{max} 及び AUC_{0-24} の比を算出した。エメダスチンの累積係数の記述統計量を表 2.7.6.3-22 に示した。

エメダスチンの C_{max} 及び AUC_{0-24} の累積係数の平均値は、投与 7 回目の C_{max} で HP-3060 4mg 群 1.671、8mg 群 1.919 及び 12mg 群 1.965（以下同順）、AUC_{0-24} で 2.848、3.257 及び 3.661、投与 14 回目の C_{max} で 1.912、2.061 及び 2.292、AUC_{0-24} で 3.232、3.350 及び 4.350 であった。

表 2.7.6.3-22　反復投与時のエメダスチンの薬物動態パラメータより算出した累積係数
（薬物動態解析対象集団）

投与群		治験薬投与 7 回目 R_{obs}[a)]		治験薬投与 14 回目 R_{obs}[b)]	
		C_{max}	AUC_{0-24}	C_{max}	AUC_{0-24}
HP-3060 4mg 群	例数	22	22	21	21
	平均値	1.671	2.848	1.912	3.232
	標準偏差	0.470	1.568	0.464	1.579
	変動係数	28.1	55.0	24.3	48.9
	最小値	0.789	0.918	1.169	1.315
	中央値	1.698	2.381	1.853	2.767
	最大値	2.585	7.421	2.769	7.790
HP-3060 8mg 群	例数	24	24	24	24
	平均値	1.919	3.257	2.061	3.350
	標準偏差	0.993	2.858	0.695	1.636
	変動係数	51.8	87.8	33.7	48.8
	最小値	1.014	1.320	1.039	1.373
	中央値	1.729	2.801	1.869	2.951
	最大値	6.190	15.989	4.076	8.511
HP-3060 12mg 群	例数	24	24	24	24
	平均値	1.965	3.661	2.292	4.350
	標準偏差	0.578	2.172	0.723	2.806
	変動係数	29.4	59.3	31.5	64.5
	最小値	1.130	1.413	1.363	1.746
	中央値	1.812	2.884	2.164	3.117
	最大値	3.622	9.776	4.319	11.666

a：治験薬投与 7 回目の C_{max} 又は AUC_{0-24} / 投与 1 回目の C_{max} 又は AUC_{0-24}
b：治験薬投与 14 回目の C_{max} 又は AUC_{0-24} / 投与 1 回目の C_{max} 又は AUC_{0-24}
総括報告書表 11.5-3（5.3.5.1-1）から引用

2.7.6.3.5.5　エメダスチンの薬物動態パラメータの用量相関

HP-3060 4mg、8mg 及び 12mg における HP-3060 の薬物動態パラメータ（投与 1、7 及び 14 回目の C_{max} 及び AUC_{0-24}）について、パワーモデル（$Y = A \cdot X^{\beta}$、対数変換後の回帰式：$\log(Y) = \alpha + \beta \cdot \log(X)$）を用いて用量相関性を検討した。

反復投与時の投与量と C_{max} 及び AUC_{0-24} の散布図をそれぞれ図 2.7.6.3-6 及び図 2.7.6.3-7 に示した。

反復投与時の投与量と C_{max} 及び AUC_{0-24} の散布図では、C_{max} 及び AUC_{0-24} は、いずれの投与時点においても HP-3060 4～12mg 間で投与量の増量に伴って増加する傾向が認められた。

投与 1、7 及び 14 回目の C_{max} のパワーモデルにおいて、β 推定値（95%信頼区間）はそれぞれ 0.834（0.595～1.073）、0.993（0.793～1.193）及び 1.009（0.811～1.207）であった。また、AUC_{0-24} のパワーモデルにおいて、β 推定値は（95%信頼区間）はそれぞれ 0.771（0.433～1.108）、0.995（0.793～1.197）及び 1.016（0.811～1.220）であった。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 の反復投与時のエメダスチンの 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。

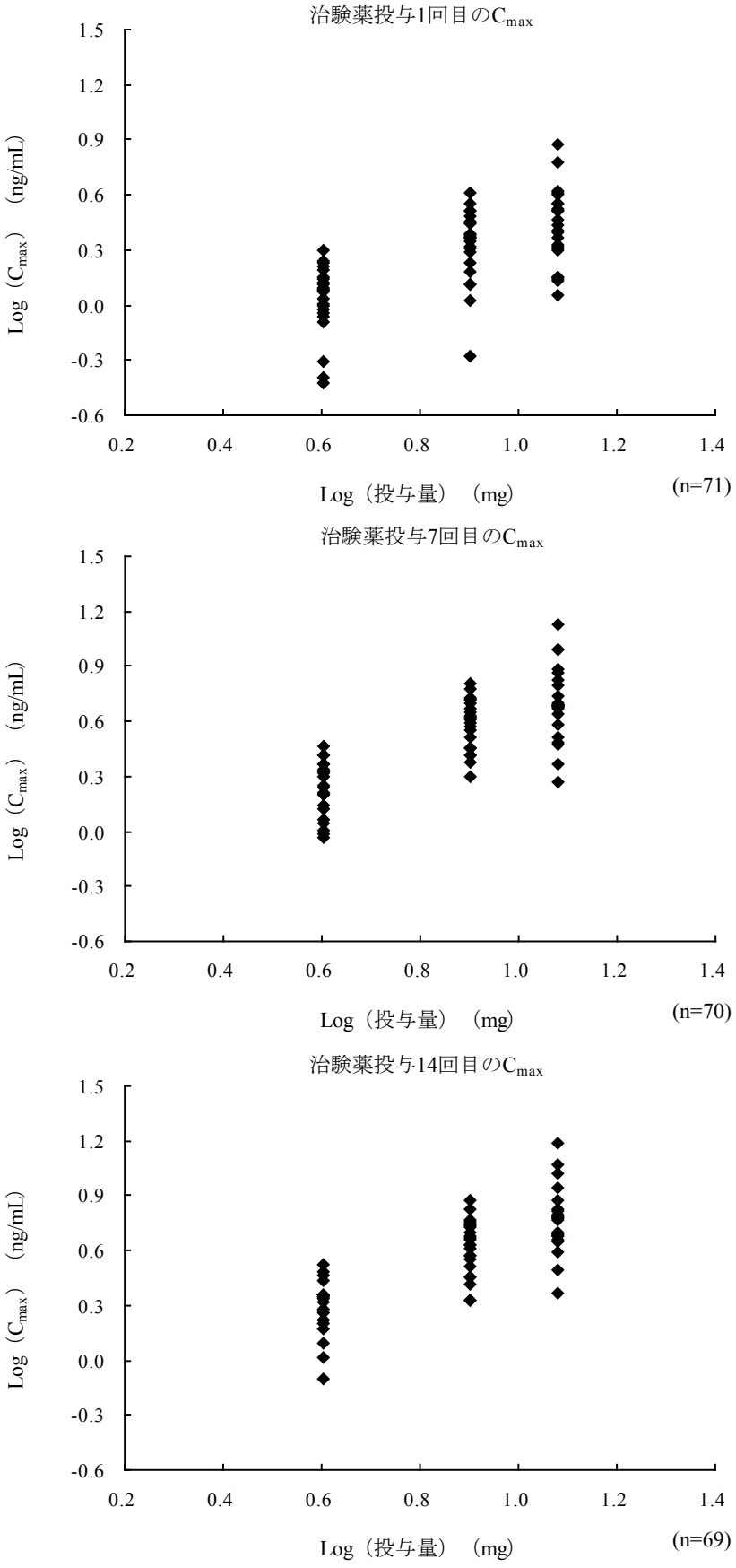


図 2.7.6.3-6　反復投与時の投与量と C_{max} の散布図（薬物動態解析対象集団）
総括報告書図 11.5-3（5.3.5.1-1）から引用

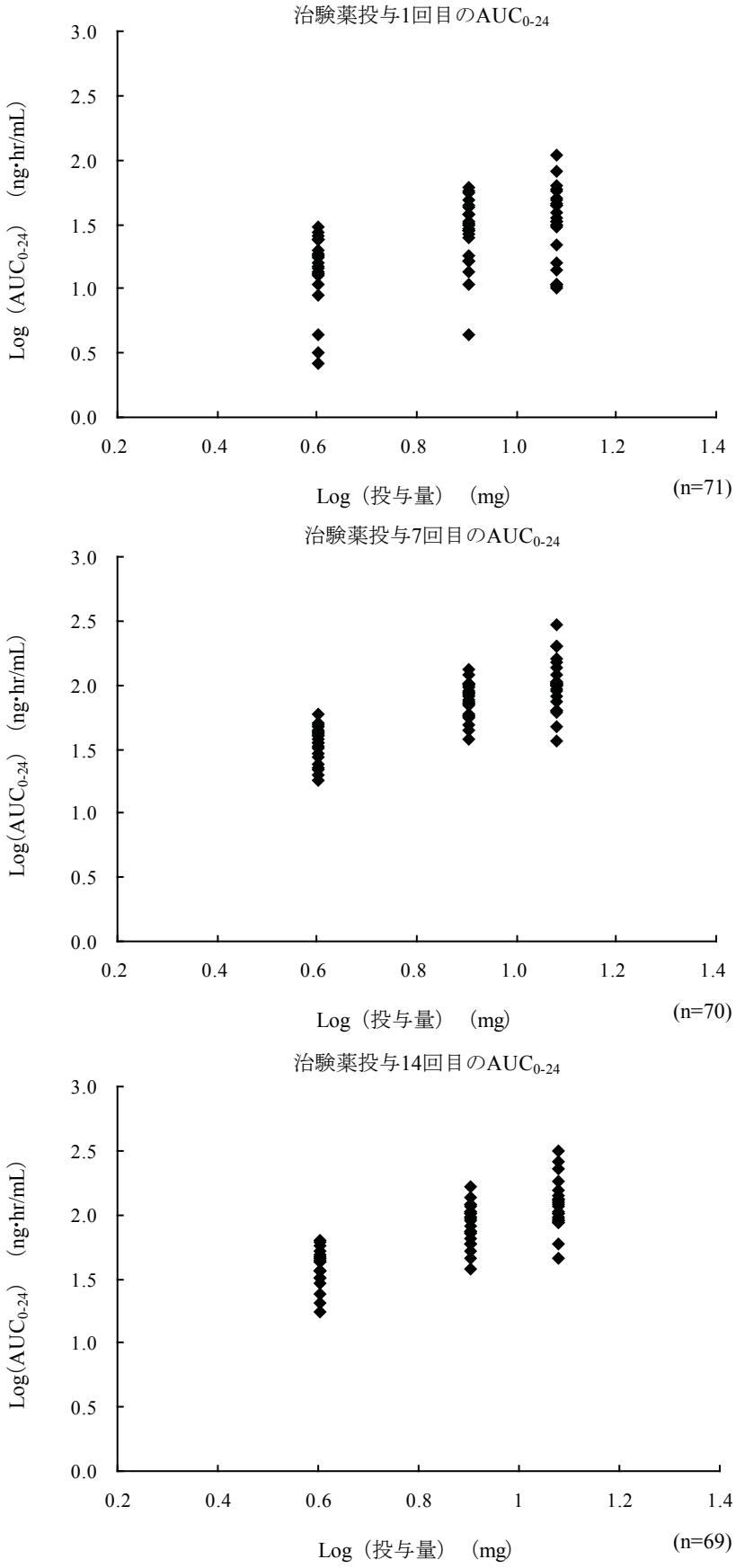


図 2.7.6.3-7　反復投与時の投与量と AUC_{0-24} の散布図（薬物動態解析対象集団）
総括報告書図 11.5-4（5.3.5.1-1）から引用

2.7.6.3.5.6　推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

使用済み治験薬中のエメダスチンフマル酸塩残存量より算出した推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率を表 2.7.6.3-23 に示した。

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の平均値は、それぞれ HP-3060 4mg 群 64.3、65.0 及び 65.9%、8mg 群 65.4、65.1 及び 65.2%、12mg 群 64.3、63.9 及び 64.8%であった。

表 2.7.6.3-23　エメダスチンフマル酸塩の推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率
（薬物動態解析対象集団）

投与群		エメダスチンフマル酸塩						フリー体		
		推定薬物吸収量（mg）			推定薬物吸収率（%）			推定薬物吸収量（mg）		
		治験薬投与 1 回目	治験薬投与 7 回目	治験薬投与 14 回目	治験薬投与 1 回目	治験薬投与 7 回目	治験薬投与 14 回目	治験薬投与 1 回目	治験薬投与 7 回目	治験薬投与 14 回目
HP-3060 4mg 群	例数	23	22	21	23	22	21	23	22	21
	平均値	2.570	2.597	2.635	64.3	65.0	65.9	1.454	1.469	1.491
	標準偏差	0.201	0.169	0.156	5.0	4.2	3.9	0.114	0.096	0.089
	変動係数	7.8	6.5	5.9	7.8	6.5	5.9	7.8	6.5	5.9
	最小値	2.179	2.140	2.389	54.5	53.6	59.8	1.233	1.211	1.351
	中央値	2.612	2.616	2.602	65.4	65.5	65.1	1.478	1.480	1.472
	最大値	2.876	2.899	2.925	72.0	72.5	73.2	1.627	1.640	1.655
HP-3060 8mg 群	例数	24	24	24	24	24	24	24	24	24
	平均値	5.224	5.200	5.211	65.4	65.1	65.2	2.955	2.942	2.948
	標準偏差	0.430	0.328	0.384	5.4	4.1	4.8	0.243	0.186	0.217
	変動係数	8.2	6.3	7.4	8.2	6.3	7.4	8.2	6.3	7.4
	最小値	4.388	4.421	4.354	54.9	55.3	54.5	2.482	2.501	2.463
	中央値	5.229	5.246	5.284	65.4	65.6	66.1	2.958	2.967	2.989
	最大値	6.217	5.794	5.802	77.8	72.5	72.6	3.517	3.278	3.282
HP-3060 12mg 群	例数	24	24	24	24	24	24	24	24	24
	平均値	7.713	7.661	7.770	64.3	63.9	64.8	4.363	4.334	4.396
	標準偏差	0.770	0.686	0.689	6.4	5.7	5.7	0.436	0.388	0.390
	変動係数	10.0	9.0	8.9	10.0	9.0	8.9	10.0	9.0	8.9
	最小値	5.871	5.867	6.570	49.0	48.9	54.8	3.321	3.319	3.717
	中央値	7.608	7.655	7.689	63.5	63.9	64.1	4.304	4.330	4.350
	最大値	9.059	8.942	9.020	75.6	74.6	75.2	5.125	5.059	5.103

総括報告書表 14.2.4-1～表 14.2.4-3（5.3.5.1-1）より作成

2.7.6.3.5.7　薬物動態及び薬力学の評価

投与 14 回目の C_{max} と投与開始 15 日目の鼻 3 症状平均スコア変化量において、明確な相関関係はみられなかった。また、$AUC_{0\text{-}24}$ においても同様の結果であった。

2.7.6.3.5.8　部分集団（サブグループ）の検討（性別）

(1) 投与量を 8mg に基準化した血漿中エメダスチンの薬物動態パラメータ

投与量を 8mg に基準化した血漿中エメダスチンの薬物動態パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$）に

ついて、男性（投与 1 回目：53 例、7 及び 14 回目：52 例、以下同様）及び女性（投与 1 及び 7 回目：18 例、14 回目：17 例、以下同様）の C_{max}（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ投与 1 回目 2.04 ± 0.920 及び 2.68 ± 0.614ng/mL、7 回目 3.54 ± 1.41 及び 4.36 ± 1.12ng/mL、14 回目 3.99 ± 1.60 及び 4.96 ± 1.14ng/mL であった。

また、男性及び女性の $AUC_{0\text{-}24}$（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ投与 1 回目 27.9 ± 16.1 及び 36.1 ± 11.6ng·hr/mL、7 回目 71.4 ± 29.9 及び 87.6 ± 21.7ng·hr/mL、14 回目 80.5 ± 33.9 及び 99.9 ± 24.8ng·hr/mL であった。投与量を 8mg に基準化した血漿中エメダスチンの濃度及び薬物動態パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$）は、いずれの投与回数においても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。

(2) 体重 1kg あたりの投与量で補正した血漿中エメダスチン濃度

体重 1kg あたりの投与量で補正した血漿中エメダスチンの薬物動態パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$）について、男性（投与 1 回目：53 例、7 及び 14 回目：52 例、以下同様）及び女性（投与 1 及び 7 回目：18 例、14 回目：17 例、以下同様）の C_{max}（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ投与 1 回目 28.8 ± 12.4 及び 32.1 ± 6.29ng/mL、7 回目 50.1 ± 18.6 及び 53.1 ± 17.5ng/mL、14 回目 56.5 ± 21.0 及び 60.9 ± 17.2ng/mL であった。

また、男性及び女性の $AUC_{0\text{-}24}$（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ投与 1 回目 395 ± 222 及び 427 ± 109ng·hr/mL、7 回目 1010 ± 394 及び 1070 ± 351ng·hr/mL、14 回目 1140 ± 445 及び 1230 ± 394ng·hr/mL であった。体重 1kg あたりの投与量で補正した血漿中エメダスチンの濃度及び薬物動態パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$）は、男女間で明らかな違いは認められなかった。

2.7.6.3.6　安全性

2.7.6.3.6.1　有害事象及び因果関係を否定できない有害事象（副作用）

治療期に発現した有害事象発現率を表 2.7.6.3-24 に、治験薬投与部位の有害事象発現率を表 2.7.6.3-25 に示した。

治療期において、有害事象（全ての有害事象）発現率は、HP-3060 4mg 群 83.3%（20/24 例）、8mg 群 95.8%（23/24 例）、12mg 群 100.0%（24/24 例）及びプラセボ群 66.7%（16/24 例）であった。

いずれかの投与群で 2 例以上の被験者に発現した有害事象は、適用部位紅斑［HP-3060 4mg 群 79.2%（19/24 例）、8mg 群 95.8%（23/24 例）、12mg 群 100.0%（24/24 例）、プラセボ群 54.2%（13/24 例）（以下同順）］、適用部位丘疹［20.8%（5/24 例）、33.3%（8/24 例）、33.3%（8/24 例）、8.3%（2/24 例）］、適用部位そう痒感［8.3%（2/24 例）、4.2%（1/24 例）、4.2%（1/24 例）、8.3%（2/24 例）］、下痢［0.0%（0/24 例）、8.3%（2/24 例）、0.0%（0/24 例）、0.0%（0/24 例）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［0.0%（0/24 例）、0.0%（0/24 例）、0.0%（0/24 例）、8.3%（2/24 例）］であった。適用部位紅斑、適用部位丘疹では、HP-3060 4mg 群、8mg 群及び 12mg 群の発現率はプラセボ群と比較して高い傾向がみられた。下痢は HP-3060 8mg 群のみでみられ、治験薬との因果関係は否定された。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加はプラセボ群のみでみられた。適用部位そう痒感では、いずれの投与群でも同程度の発現率であり、明らかな傾向はみられなかった。治療期に発現した有害事象の重症度は、全て軽度であった。

治験薬投与部位の有害事象発現率は、HP-3060 4mg 群 79.2%（19/24 例）、8mg 群 95.8%（23/24 例）、12mg 群 100.0%（24/24 例）及びプラセボ群 54.2%（13/24 例）であった。事象名は適用部位紅斑、適用部位丘疹、適用部位そう痒感であった。いずれも治験薬との因果関係を否定できない有害事象（副作用）と判定されたものの、これらの有害事象による投与中止例はなく、軽度であり、無治療で消失した。

表 2.7.6.3-24　治療期における有害事象発現率（安全性解析対象集団）

因果関係	因果関係を問わない				因果関係を否定できない			
投与群	HP-3060 4mg 群	HP-3060 8mg 群	HP-3060 12mg 群	HP-3060 プラセボ群	HP-3060 4mg 群	HP-3060 8mg 群	HP-3060 12mg 群	HP-3060 プラセボ群
安全性解析対象例数	24	24	24	24	24	24	24	24
有害事象	20 (83.3)	23 (95.8)	24 (100.0)	16 (66.7)	19 (79.2)	23 (95.8)	24 (100.0)	13 (54.2)
胃腸障害	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (79.2)	23 (95.8)	24 (100.0)	13 (54.2)	19 (79.2)	23 (95.8)	24 (100.0)	13 (54.2)
適用部位紅斑	19 (79.2)	23 (95.8)	24 (100.0)	13 (54.2)	19 (79.2)	23 (95.8)	24 (100.0)	13 (54.2)
適用部位丘疹	5 (20.8)	8 (33.3)	8 (33.3)	2 (8.3)	5 (20.8)	8 (33.3)	8 (33.3)	2 (8.3)
適用部位そう痒感	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)
臨床検査	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体位性めまい	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多形紅斑	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数（%）

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係を否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

総括報告書表 12.2-1（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6.3-25　治療期における治験薬投与部位の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

因果関係	因果関係を問わない				因果関係を否定できない			
投与群	HP-3060 4mg 群	HP-3060 8mg 群	HP-3060 12mg 群	HP-3060 プラセボ群	HP-3060 4mg 群	HP-3060 8mg 群	HP-3060 12mg 群	HP-3060 プラセボ群
安全性解析対象例数	24	24	24	24	24	24	24	24
治験薬投与部位の有害事象	19 (79.2)	23 (95.8)	24 (100.0)	13 (54.2)	19 (79.2)	23 (95.8)	24 (100.0)	13 (54.2)
適用部位紅斑	19 (79.2)	23 (95.8)	24 (100.0)	13 (54.2)	19 (79.2)	23 (95.8)	24 (100.0)	13 (54.2)
適用部位丘疹	5 (20.8)	8 (33.3)	8 (33.3)	2 (8.3)	5 (20.8)	8 (33.3)	8 (33.3)	2 (8.3)
適用部位そう痒感	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)

例数（%）

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係を否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

総括報告書表 12.2-2（5.3.5.1-1）から引用

2.7.6.3.6.2　死亡、その他の重篤な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象はみられなかった。

2.7.6.3.6.3　その他の重要な有害事象

治療期において、治験薬の投与中止に至った有害事象として、HP-3060 4mg 群で多形紅斑が 1 例にみられた。本事象は投与 2 日目に治験薬投与部位（胸部）とは異なった部位（腹部、背部、腕部及び脚部）に発現し、本剤投与中止後、無治療で速やかに消失した。重症度は軽度であり、治験責任医師は、本被験者で 4～5 ヵ月前にも同様の紅斑が発現していたことから偶発症と考え、治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。その他、重要な有害事象はみられなかった。

2.7.6.3.6.4　臨床検査値の評価

臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）の記述統計量を付録　表 2.7.6.3-31 に示した。また、尿検査の時期別集計を付録　表 2.7.6.3-32 に示した。

血液学的検査及び血液生化学検査の各検査項目において、いずれの投与群でも投与開始前から各評価時期の平均値に大きな変動はみられなかった。

尿検査において、潜血反応が「－」（投与開始前）から「3＋」（投与開始後 336 時間）に変動した被験者が HP-3060 4mg 群で 2 例、8mg 群で 1 例、「＋」（投与開始後 336 時間）に変動した被験者が HP-3060 12mg 群で 1 例認められたものの、いずれも異常変動ではないと判定された。尿検査のその他の各検査項目において、いずれの投与群でも投与開始前と各評価時点の間に大きな変動はみられなかった。

2.7.6.3.6.5　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

(1) バイタルサイン

バイタルサイン値の記述統計量を付録　表 2.7.6.3-33 に示した。

バイタルサインの各検査項目において、いずれの投与群でも投与開始前と各評価時点の間に大

きな変動はみられなかった。

(2) 12 誘導心電図検査

12 誘導心電図検査において、異常変動（有害事象）と判定された変動はみられなかった。

2.7.6.3.7 結論

(1) 有効性

・有効性の主要評価項目である鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量について、共分散分析により検討した結果、投与開始 15 日目（LOCF）において、HP-3060 8mg 群はプラセボ群と比較して有意な減少が認められた（p = 0.0185）。投与開始 15 日目（LOCF）において、HP-3060 4mg 群及び 12mg 群はプラセボ群と比較して有意な差は認められなかったものの、投与開始 8 日目の鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量では、HP-3060 4mg 群、8mg 群及び 12mg 群において有意な減少が認められた（HP-3060 4mg 群 : p = 0.0164、8mg 群 : p = 0.0072 及び 12mg 群 : p = 0.0005）。これらの結果より、HP-3060 のアレルギー性鼻炎に対する有効性が確認された。

・投与開始 15 日目（LOCF）の鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量について、対比によりプラセボ群を含む 4 群の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）の用量反応関係において最も当てはまりが良かった。

(2) 薬物動態

・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 時間と上昇傾向を示した。投与 7 回目と 14 回目の血漿中エメダスチン濃度はほぼ同様の値を示し、濃度推移もほぼ同様であった。

・各測定時点の血漿中エメダスチン濃度 / 1 回目投与後 24 時間の血漿中エメダスチン濃度比の平均値は、HP-3060 4mg 群で 1.272～1.734、8mg 群で 1.262～1.805 及び 12mg 群で 1.330～2.011 であった。

・エメダスチンの C_{max} 及び AUC_{0-24} の累積係数の平均値は、投与 7 回目の C_{max} で HP-3060 4mg 群 1.671、8mg 群 1.919 及び 12mg 群 1.965（以下同順）、AUC_{0-24} で 2.848、3.257 及び 3.661、投与 14 回目の C_{max} で 1.912、2.061 及び 2.292、AUC_{0-24} で 3.232、3.350 及び 4.350 であった。

・HP-3060 の反復投与時の用量相関性について、パワーモデルによる検討から、血漿中エメダスチンの薬物動態パラメータ（投与 7 及び 14 回目の 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。

・各投与群における推定薬物吸収率は、いずれの投与群及び評価時点でも大きな違いは認められなかった。推定薬物吸収率は 65%程度と推定された。

(3) 安全性

・主な有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上の被験者に発現）は、適用部位紅斑、適用部位丘

疹、適用部位そう痒感、下痢、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。下痢は HP-3060 8mg 群のみでみられ、治験薬との因果関係は否定された。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は HP-3060 プラセボ群のみでみられた。なお、エメダスチンフマル酸塩（抗ヒスタミン薬）に特徴的な有害事象（眠気、倦怠感、口渇等）は、いずれの投与群でもみられなかった。

・治験薬投与部位の有害事象は、HP-3060 4mg 群、8mg 群及び 12mg 群ともにおよそ 80%以上の発現率であり、プラセボ群での発現率（54.2%）と比較して高い傾向が認められた。いずれも因果関係を否定できない有害事象（副作用）と判定されたものの、投与中止に至った有害事象は認められず、軽度であり、無治療で消失した。治験薬投与部位の有害事象の内容は、適用部位紅斑、適用部位丘疹及び適用部位そう痒感といった貼付剤で一般的にみられる皮膚症状であった。

・1 日 1 回、14 日間反復投与において、HP-3060 4mg、8mg 及び 12mg の間で忍容性の違いは認められず、安全性に大きな問題はみられなかった。

2.7.6.3.8　付録

表 2.7.6.3-26　投与開始 15 日目（LOCF）における鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量の群間比較（FAS）

表 2.7.6.3-27　投与開始 8 日目における鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量の群間比較（FAS）

表 2.7.6.3-28　各評価時点における鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量の記述統計量（FAS）

図 2.7.6.3-8　各評価時点における鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量の推移図（FAS）

表 2.7.6.3-29　投与開始 15 日目（LOCF）における鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量に関する用量反応関係の検討（FAS）

表 2.7.6.3-30　鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量の MMRM による感度分析（FAS）

表 2.7.6.3-31　臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）

表 2.7.6.3-32　臨床検査値の時期別集計（尿検査）（安全性解析対象集団）

表 2.7.6.3-33　バイタルサイン値の記述統計量（安全性解析対象集団）

表 2.7.6.3-26　投与開始 15 日目（LOCF）における鼻 3 症状平均スコアの
ベースラインからの変化量の群間比較（FAS）

投与群	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	変化量の群間比較		
				最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
HP-3060 4mg 群	-1.75	0.27	-2.29 ～ -1.21	-0.81	-1.57 ～ -0.06	0.0341
HP-3060 8mg 群	-1.93	0.26	-2.45 ～ -1.40	-0.99	-1.74 ～ -0.25	0.0094
HP-3060 12mg 群	-1.67	0.26	-2.20 ～ -1.15	-0.74	-1.47 ～ -0.01	0.0472
HP-3060 プラセボ群	-0.93	0.26	-1.45 ～ -0.42	-	-	-

投与群及び鼻 3 症状平均スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析
総括報告書表 14.2.1-1（5.3.5.1-1）より作成

表 2.7.6.3-27　投与開始 8 日目における鼻 3 症状平均スコアの
ベースラインからの変化量の群間比較（FAS）

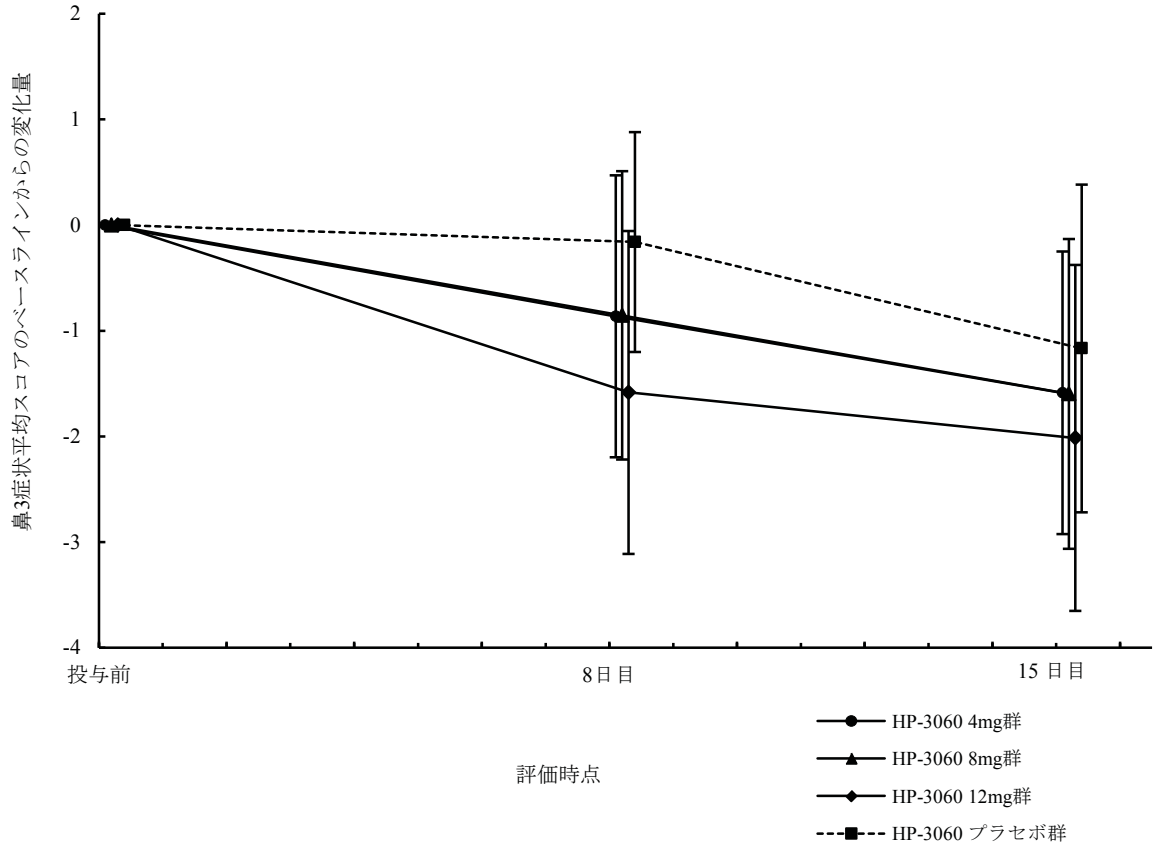
投与群	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	変化量の群間比較		
				最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
HP-3060 4mg 群	-1.00	0.26	-1.51 ～ -0.48	-0.95	-1.67 ～ -0.23	0.0102
HP-3060 8mg 群	-1.08	0.25	-1.58 ～ -0.58	-1.04	-1.75 ～ -0.32	0.0048
HP-3060 12mg 群	-1.35	0.25	-1.85 ～ -0.85	-1.30	-2.00 ～ -0.61	0.0004
HP-3060 プラセボ群	-0.05	0.25	-0.54 ～ 0.45	-	-	-

投与群及び鼻 3 症状平均スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析
総括報告書表 14.2.1-3（5.3.5.1-1）より作成

表 2.7.6.3-28　各評価時点における鼻 3 症状平均スコアの
ベースラインからの変化量の記述統計量（FAS）

投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
HP-3060 4mg 群	投与開始 8 日目	22	-0.86	1.33	-3.5	-0.54	1.3
	投与開始 15 日目	21	-1.59	1.34	-4.5	-1.25	0.9
	投与開始 15 日目（LOCF）	22	-1.56	1.31	-4.5	-1.21	0.9
HP-3060 8mg 群	投与開始 8 日目	24	-0.85	1.36	-3.9	-0.71	1.3
	投与開始 15 日目	24	-1.60	1.47	-4.7	-1.42	0.8
	投与開始 15 日目（LOCF）	24	-1.60	1.47	-4.7	-1.42	0.8
HP-3060 12mg 群	投与開始 8 日目	24	-1.58	1.53	-5.3	-1.29	1.3
	投与開始 15 日目	24	-2.01	1.64	-5.3	-1.67	0.7
	投与開始 15 日目（LOCF）	24	-2.01	1.64	-5.3	-1.67	0.7
HP-3060 プラセボ群	投与開始 8 日目	24	-0.16	1.04	-2.3	-0.13	2.7
	投与開始 15 日目	23	-1.17	1.55	-4.8	-1.00	2.6
	投与開始 15 日目（LOCF）	24	-1.10	1.55	-4.8	-0.92	2.6

総括報告書表 14.2.1-7（5.3.5.1-1）から引用



投与群	評価時点	
	8 日目	15 日目
HP-3060 4mg 群	22	21
HP-3060 8mg 群	24	24
HP-3060 12mg 群	24	24
HP-3060 プラセボ群	24	23

例数

図 2.7.6.3-8　各評価時点における鼻 3 症状平均スコアの
ベースラインからの変化量の推移図（FAS）

平均値 ± 標準偏差
総括報告書図 14.2.1-3（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6.3-29　投与開始 15 日目（LOCF）における鼻 3 症状平均スコアの
ベースラインからの変化量に関する用量反応関係の検討（FAS）

対比 [a)]	自由度	対比平方和	平均平方	F 統計量	p 値
(1 : 1 : 1 : -3)	1	0.307	0.307	0.19	0.6629
(3 : 3 : -1 : -5)	1	2.642	2.642	1.65	0.2029
(3 : 1 : -1 : -3)	1	6.832	6.832	4.26	0.0420
(5 : 1 : -3 : -3)	1	10.428	10.428	6.50	0.0125
(3 : -1 : -1 : -1)	1	12.690	12.690	7.90	0.0061

投与群及び鼻 3 症状平均スコアのベースライン値を説明変数とした共分散分析により解析
a：対比係数の並びは左より HP-3060 プラセボ群、HP-3060 4mg 群、HP-3060 8mg 群、HP-3060 12mg 群
総括報告書表 14.2.1-8（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6.3-30　鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量の MMRM による感度分析（FAS）

投与群	評価時点	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	変化量の群間比較		
					最小二乗平均	95%信頼区間	p 値
HP-3060 プラセボ群	8 日目	-0.03	0.25	-0.52 ～ 0.47	-	-	-
	15 日目	-1.01	0.27	-1.54 ～ -0.49	-	-	-
HP-3060 4mg 群	8 日目	-1.02	0.26	-1.54 ～ -0.51	-1.00	-1.72 ～ -0.27	0.0073
	15 日目	-1.74	0.28	-2.29 ～ -1.19	-0.73	-1.50 ～ 0.04	0.0614
HP-3060 8mg 群	8 日目	-1.13	0.25	-1.63 ～ -0.63	-1.10	-1.81 ～ -0.39	0.0029
	15 日目	-1.87	0.27	-2.40 ～ -1.34	-0.86	-1.61 ～ -0.11	0.0257
HP-3060 12mg 群	8 日目	-1.31	0.25	-1.81 ～ -0.81	-1.28	-1.98 ～ -0.58	0.0005
	15 日目	-1.74	0.27	-2.27 ～ -1.21	-0.73	-1.47 ～ 0.01	0.0533

固定効果は投与群、鼻 3 症状平均スコアのベースライン値、評価時点及び投与群 × 評価時点の交互作用、変量効果は被験者及び誤差の MMRM により解析
総括報告書表 14.2.1-9（5.3.5.1-1）より作成

表 2.7.6.3-31　臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続く）

投与群			HP-3060 4mg 群				HP-3060 8mg 群			
臨床検査項目		評価時点	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値
白血球数（/μL）		治験薬投与開始前	24	5604.2 ± 1724.6	4800.0	3500～10100	24	5670.8 ± 1155.9	5350.0	4200～8100
		治験薬投与開始後 168 時間	24	5329.2 ± 1622.8	5000.0	3600～10700	24	5491.7 ± 1045.5	5300.0	4000～7400
		治験薬投与開始後 336 時間	22	5136.4 ± 1179.8	4750.0	3700～8000	24	5654.2 ± 1331.5	5400.0	3900～9300
		治験薬投与開始後 384 時間	21	5276.2 ± 1195.4	5300.0	3200～7300	24	5291.7 ± 918.8	5350.0	3600～6900
赤血球数（$\times10^4$/μL）		治験薬投与開始前	24	494.6 ± 36.6	495.5	413～569	24	483.0 ± 47.8	497.5	385～559
		治験薬投与開始後 168 時間	24	493.7 ± 40.4	490.5	408～560	24	482.3 ± 49.3	491.0	379～555
		治験薬投与開始後 336 時間	22	495.9 ± 45.2	499.5	404～571	24	485.1 ± 56.7	495.0	390～569
		治験薬投与開始後 384 時間	21	483.4 ± 41.1	495.0	399～541	24	470.7 ± 51.9	478.5	385～545
ヘモグロビン量（g/dL）		治験薬投与開始前	24	14.60 ± 1.24	14.70	12.3～17.0	24	14.38 ± 1.37	14.95	11.1～16.1
		治験薬投与開始後 168 時間	24	14.54 ± 1.34	14.55	12.2～17.0	24	14.42 ± 1.45	14.75	11.0～16.6
		治験薬投与開始後 336 時間	22	14.58 ± 1.41	14.80	11.8～17.2	24	14.48 ± 1.59	15.05	11.3～16.9
		治験薬投与開始後 384 時間	21	14.23 ± 1.26	14.40	11.9～16.0	24	14.04 ± 1.42	14.60	11.3～16.3
ヘマトクリット値（%）		治験薬投与開始前	24	43.20 ± 2.86	43.75	37.5～49.4	24	42.88 ± 3.73	44.10	34.5～47.8
		治験薬投与開始後 168 時間	24	43.01 ± 3.48	43.30	36.4～48.9	24	42.64 ± 4.21	43.75	33.3～49.2
		治験薬投与開始後 336 時間	22	42.89 ± 3.68	43.70	35.4～49.5	24	42.74 ± 4.51	44.15	34.6～48.4
		治験薬投与開始後 384 時間	21	41.61 ± 3.36	42.40	34.8～46.4	24	41.32 ± 4.18	42.20	33.9～47.7
血小板数（$\times10^4$/μL）		治験薬投与開始前	24	24.33 ± 5.92	25.30	16.1～37.4	24	23.77 ± 5.21	23.00	14.9～36.1
		治験薬投与開始後 168 時間	24	22.30 ± 4.65	22.35	14.9～33.2	24	22.49 ± 4.48	22.00	14.4～32.4
		治験薬投与開始後 336 時間	22	22.49 ± 5.03	21.80	15.6～36.1	24	21.75 ± 3.58	21.65	14.5～32.1
		治験薬投与開始後 384 時間	21	22.72 ± 5.00	22.50	15.4～34.6	24	22.25 ± 4.13	21.60	15.2～33.1
白血球分画	好中球（%）	治験薬投与開始前	24	54.51 ± 6.63	55.55	36.9～65.6	24	55.76 ± 7.12	55.95	38.3～67.8
		治験薬投与開始後 168 時間	24	57.14 ± 6.73	58.95	41.6～67.5	24	55.04 ± 7.97	54.45	40.5～69.5
		治験薬投与開始後 336 時間	22	54.01 ± 6.09	54.00	42.1～65.7	24	55.43 ± 8.23	54.25	41.5～69.3
		治験薬投与開始後 384 時間	21	57.41 ± 8.02	57.50	39.2～70.6	24	55.98 ± 5.23	55.85	48.7～66.6
	好酸球（%）	治験薬投与開始前	24	3.95 ± 2.62	3.20	0.9～10.9	24	3.51 ± 2.05	3.00	0.9～9.4
		治験薬投与開始後 168 時間	24	4.05 ± 2.79	3.35	1.1～14.0	24	3.40 ± 2.32	2.70	1.2～10.2
		治験薬投与開始後 336 時間	22	4.06 ± 2.85	3.25	0.8～11.5	24	3.53 ± 2.11	3.00	1.0～9.1
		治験薬投与開始後 384 時間	21	4.96 ± 2.32	4.40	0.6～11.6	24	4.34 ± 2.36	4.00	1.2～11.3

表 2.7.6.3-31　臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続く）

投与群			HP-3060 4mg 群				HP-3060 8mg 群			
臨床検査項目		評価時点	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値
白血球分画	好塩基球（%）	治験薬投与開始前	24	0.67 ± 0.42	0.60	0.1～2.1	24	0.66 ± 0.33	0.60	0.2～1.4
		治験薬投与開始後 168 時間	24	0.59 ± 0.35	0.50	0.2～1.9	24	0.60 ± 0.31	0.55	0.2～1.6
		治験薬投与開始後 336 時間	22	0.71 ± 0.48	0.55	0.2～1.7	24	0.63 ± 0.38	0.50	0.3～1.8
		治験薬投与開始後 384 時間	21	0.72 ± 0.56	0.50	0.2～2.2	24	0.69 ± 0.35	0.55	0.2～1.5
	単球（%）	治験薬投与開始前	24	5.67 ± 1.63	5.50	3.6～10.3	24	5.88 ± 1.53	5.85	3.9～10.6
		治験薬投与開始後 168 時間	24	5.62 ± 1.42	5.20	3.9～9.4	24	5.75 ± 1.28	5.80	3.7～8.7
		治験薬投与開始後 336 時間	22	5.57 ± 1.28	5.30	4.1～8.7	24	5.95 ± 1.38	5.90	3.6～9.7
		治験薬投与開始後 384 時間	21	5.52 ± 1.37	5.10	4.0～8.5	24	6.24 ± 1.30	6.10	4.0～9.5
	リンパ球（%）	治験薬投与開始前	24	35.20 ± 6.54	35.20	26.1～50.4	24	34.19 ± 6.24	34.20	23.9～48.7
		治験薬投与開始後 168 時間	24	32.61 ± 6.58	32.35	21.9～45.0	24	35.21 ± 7.13	36.40	21.6～48.0
		治験薬投与開始後 336 時間	22	35.64 ± 5.66	35.10	23.7～44.7	24	34.47 ± 7.60	34.70	20.0～48.6
		治験薬投与開始後 384 時間	21	31.39 ± 7.41	31.30	17.3～46.3	24	32.76 ± 4.87	33.15	24.5～40.7
総コレステロール（mg/dL）		治験薬投与開始前	24	166.5 ± 23.1	165.0	122～209	24	170.2 ± 26.4	168.0	114～227
		治験薬投与開始後 168 時間	24	159.3 ± 21.1	156.0	123～210	24	164.1 ± 25.5	166.0	113～219
		治験薬投与開始後 336 時間	22	161.6 ± 19.2	162.0	123～203	24	164.0 ± 28.2	161.0	113～231
		治験薬投与開始後 384 時間	21	157.6 ± 22.1	153.0	119～201	24	157.8 ± 25.7	158.5	105～212
BUN（mg/dL）		治験薬投与開始前	24	11.85 ± 2.04	11.50	9.1～16.4	24	11.93 ± 1.85	12.15	8.6～16.0
		治験薬投与開始後 168 時間	24	12.19 ± 1.86	12.00	9.6～16.0	24	12.65 ± 1.37	12.80	10.0～15.6
		治験薬投与開始後 336 時間	22	10.48 ± 1.60	10.05	7.5～13.3	24	10.36 ± 1.68	10.00	7.8～16.0
		治験薬投与開始後 384 時間	21	11.63 ± 1.94	12.00	7.4～15.1	24	11.77 ± 1.81	11.50	7.4～15.4
総ビリルビン（mg/dL）		治験薬投与開始前	24	0.56 ± 0.23	0.50	0.3～1.2	24	0.44 ± 0.14	0.40	0.3～0.9
		治験薬投与開始後 168 時間	24	0.52 ± 0.20	0.50	0.3～1.1	24	0.42 ± 0.13	0.40	0.2～0.8
		治験薬投与開始後 336 時間	22	0.49 ± 0.13	0.45	0.3～0.7	24	0.45 ± 0.11	0.40	0.3～0.7
		治験薬投与開始後 384 時間	21	0.62 ± 0.23	0.50	0.3～1.1	24	0.53 ± 0.18	0.50	0.3～1.1
直接ビリルビン（mg/dL）		治験薬投与開始前	24	0.18 ± 0.08	0.20	0.1～0.3	24	0.14 ± 0.06	0.10	0.1～0.3
		治験薬投与開始後 168 時間	24	0.18 ± 0.08	0.20	0.1～0.4	24	0.13 ± 0.06	0.10	0.1～0.3
		治験薬投与開始後 336 時間	22	0.17 ± 0.06	0.20	0.1～0.3	24	0.14 ± 0.05	0.10	0.1～0.2
		治験薬投与開始後 384 時間	21	0.21 ± 0.08	0.20	0.1～0.4	24	0.17 ± 0.08	0.20	0.1～0.4

表 2.7.6.3-31　臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続く）

投与群		HP-3060 4mg 群				HP-3060 8mg 群			
臨床検査項目	評価時点	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値
総蛋白（g/dL）	治験薬投与開始前	24	7.27 ± 0.39	7.25	6.4～7.9	24	7.20 ± 0.43	7.20	6.4～8.0
	治験薬投与開始後 168 時間	24	7.24 ± 0.39	7.25	6.6～7.8	24	7.18 ± 0.40	7.15	6.1～8.0
	治験薬投与開始後 336 時間	22	7.25 ± 0.38	7.20	6.5～8.0	24	7.22 ± 0.39	7.10	6.4～7.8
	治験薬投与開始後 384 時間	21	7.17 ± 0.32	7.20	6.5～7.8	24	7.09 ± 0.37	7.05	6.5～7.8
ALP（U/L）	治験薬投与開始前	24	201.0 ± 56.3	185.5	106～313	24	196.8 ± 35.6	199.0	144～270
	治験薬投与開始後 168 時間	24	203.3 ± 52.5	190.0	103～303	24	198.1 ± 36.7	190.0	138～290
	治験薬投与開始後 336 時間	22	207.8 ± 42.2	202.5	155～294	24	200.1 ± 35.1	193.0	135～293
	治験薬投与開始後 384 時間	21	194.3 ± 36.3	180.0	150～270	24	188.3 ± 35.3	182.0	123～265
LDH（U/L）	治験薬投与開始前	24	138.1 ± 19.5	134.0	106～170	24	137.1 ± 16.7	140.5	103～165
	治験薬投与開始後 168 時間	24	132.5 ± 20.5	130.0	98～169	24	136.5 ± 26.6	134.0	110～246
	治験薬投与開始後 336 時間	22	133.7 ± 16.8	140.0	106～163	24	138.5 ± 17.4	145.5	102～168
	治験薬投与開始後 384 時間	21	137.0 ± 15.7	137.0	104～162	24	138.9 ± 17.6	138.0	110～188
γ-GTP（U/L）	治験薬投与開始前	24	16.2 ± 8.3	14.0	8～45	24	17.8 ± 8.9	13.5	10～45
	治験薬投与開始後 168 時間	24	15.5 ± 7.0	13.0	8～35	24	17.3 ± 7.2	13.0	10～36
	治験薬投与開始後 336 時間	22	16.7 ± 7.4	14.5	7～34	24	17.1 ± 7.5	14.0	9～36
	治験薬投与開始後 384 時間	21	17.1 ± 6.9	15.0	8～32	24	16.9 ± 7.3	15.0	9～34
AST（U/L）	治験薬投与開始前	24	18.3 ± 4.7	16.5	10～30	24	17.6 ± 4.1	17.0	11～29
	治験薬投与開始後 168 時間	24	18.1 ± 3.9	17.5	11～27	24	18.5 ± 4.8	17.0	13～33
	治験薬投与開始後 336 時間	22	19.1 ± 4.4	19.0	11～30	24	19.0 ± 4.0	18.5	11～27
	治験薬投与開始後 384 時間	21	18.2 ± 3.1	19.0	12～25	24	17.9 ± 3.5	17.0	13～26
ALT（U/L）	治験薬投与開始前	24	17.8 ± 9.4	14.0	7～45	24	17.3 ± 7.0	16.5	7～37
	治験薬投与開始後 168 時間	24	19.6 ± 7.9	18.0	10～42	24	20.1 ± 7.8	18.5	9～39
	治験薬投与開始後 336 時間	22	21.1 ± 9.3	21.0	8～44	24	20.9 ± 7.6	20.0	9～38
	治験薬投与開始後 384 時間	21	20.3 ± 8.2	19.0	9～40	24	19.9 ± 7.9	19.0	8～43
クレアチニン（mg/dL）	治験薬投与開始前	24	0.722 ± 0.144	0.765	0.48～0.96	24	0.737 ± 0.135	0.725	0.47～1.03
	治験薬投与開始後 168 時間	24	0.743 ± 0.155	0.780	0.49～1.03	24	0.754 ± 0.136	0.735	0.46～1.06
	治験薬投与開始後 336 時間	22	0.729 ± 0.146	0.785	0.49～0.92	24	0.749 ± 0.141	0.765	0.42～0.98
	治験薬投与開始後 384 時間	21	0.756 ± 0.147	0.800	0.53～0.98	24	0.780 ± 0.139	0.775	0.48～1.09

表 2.7.6.3-31　臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続く）

投与群		HP-3060 4mg 群				HP-3060 8mg 群			
臨床検査項目	評価時点	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値
尿酸（mg/dL）	治験薬投与開始前	24	4.70 ± 1.13	4.70	2.2～6.9	24	4.96 ± 1.07	4.80	2.8～7.3
	治験薬投与開始後 168 時間	24	5.01 ± 1.14	4.95	2.6～7.2	24	5.40 ± 0.99	5.45	3.2～6.9
	治験薬投与開始後 336 時間	22	4.73 ± 1.10	4.80	2.4～6.9	24	5.07 ± 1.03	5.15	2.7～6.9
	治験薬投与開始後 384 時間	21	4.86 ± 1.16	4.90	2.5～7.2	24	5.13 ± 1.05	5.15	2.9～7.0
Na（mEq/L）	治験薬投与開始前	24	140.4 ± 1.7	140.5	137～144	24	140.6 ± 2.0	141.0	136～144
	治験薬投与開始後 168 時間	24	141.3 ± 1.2	141.0	139～144	24	141.1 ± 1.7	141.0	138～145
	治験薬投与開始後 336 時間	22	141.0 ± 1.3	141.0	139～143	24	141.1 ± 2.0	141.0	138～147
	治験薬投与開始後 384 時間	21	140.6 ± 1.2	140.0	139～143	24	140.3 ± 1.2	140.0	137～142
Cl（mEq/L）	治験薬投与開始前	24	104.4 ± 1.3	105.0	102～107	24	104.8 ± 1.9	105.0	101～108
	治験薬投与開始後 168 時間	24	104.5 ± 1.7	104.5	101～107	24	104.8 ± 1.7	105.0	101～109
	治験薬投与開始後 336 時間	22	103.2 ± 1.2	103.0	102～107	24	103.6 ± 1.3	103.5	102～106
	治験薬投与開始後 384 時間	21	104.1 ± 1.3	104.0	101～106	24	104.9 ± 1.1	105.0	103～107
K（mEq/L）	治験薬投与開始前	24	4.04 ± 0.19	4.00	3.7～4.4	24	4.05 ± 0.23	4.00	3.6～4.6
	治験薬投与開始後 168 時間	24	4.19 ± 0.27	4.20	3.8～4.8	24	4.28 ± 0.30	4.20	3.8～5.1
	治験薬投与開始後 336 時間	22	4.02 ± 0.30	3.95	3.5～4.8	24	4.07 ± 0.25	4.10	3.4～4.5
	治験薬投与開始後 384 時間	21	4.22 ± 0.30	4.20	3.4～4.6	24	4.20 ± 0.23	4.15	3.9～4.6

表 2.7.6.3-31　臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続く）

投与群			HP-3060 12mg 群				HP-3060 プラセボ群			
臨床検査項目		評価時点	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値
白血球数（/μL）		治験薬投与開始前	24	5925.0 ± 1062.5	6100.0	4100～8100	24	5633.3 ± 1243.7	5450.0	4000～10000
		治験薬投与開始後 168 時間	24	5570.8 ± 968.9	5600.0	3600～7800	24	5591.7 ± 1301.8	5250.0	4100～8500
		治験薬投与開始後 336 時間	24	5412.5 ± 1004.5	5050.0	3500～7800	24	5583.3 ± 1240.5	5350.0	3800～8800
		治験薬投与開始後 384 時間	24	5391.7 ± 964.1	5150.0	3700～7000	23	5552.2 ± 1027.3	5400.0	3900～7800
赤血球数（$\times 10^4$/μL）		治験薬投与開始前	24	485.4 ± 36.0	489.0	422～559	24	487.3 ± 44.2	499.0	386～562
		治験薬投与開始後 168 時間	24	484.8 ± 37.5	489.0	421～550	24	482.4 ± 42.1	490.0	391～545
		治験薬投与開始後 336 時間	24	492.3 ± 42.1	503.0	428～557	24	492.9 ± 45.3	509.5	395～567
		治験薬投与開始後 384 時間	24	480.4 ± 39.7	491.0	407～538	23	483.7 ± 38.5	501.0	404～542
ヘモグロビン量（g/dL）		治験薬投与開始前	24	14.63 ± 1.07	14.55	12.8～16.8	24	14.62 ± 1.35	14.95	12.2～16.7
		治験薬投与開始後 168 時間	24	14.53 ± 1.13	15.00	12.7～16.1	24	14.48 ± 1.28	14.90	12.3～16.2
		治験薬投与開始後 336 時間	24	14.69 ± 1.23	15.30	12.5～16.8	24	14.82 ± 1.41	15.10	12.3～17.0
		治験薬投与開始後 384 時間	24	14.40 ± 1.21	15.00	12.0～15.9	23	14.47 ± 1.15	14.90	12.5～16.3
ヘマトクリット値（%）		治験薬投与開始前	24	43.03 ± 3.11	42.95	37.1～48.6	24	43.26 ± 3.55	44.30	35.6～49.0
		治験薬投与開始後 168 時間	24	42.85 ± 3.18	44.00	37.8～47.4	24	42.66 ± 3.32	43.20	36.2～47.5
		治験薬投与開始後 336 時間	24	43.37 ± 3.52	44.50	37.1～48.5	24	43.48 ± 3.63	44.20	36.6～49.1
		治験薬投与開始後 384 時間	24	42.20 ± 3.37	43.45	35.8～46.9	23	42.43 ± 3.19	43.30	36.5～47.5
血小板数（$\times 10^4$/μL）		治験薬投与開始前	24	22.26 ± 3.93	21.45	14.8～31.9	24	23.59 ± 4.22	23.50	16.3～36.1
		治験薬投与開始後 168 時間	24	21.34 ± 3.09	20.75	15.6～28.0	24	22.57 ± 4.55	22.55	15.1～35.9
		治験薬投与開始後 336 時間	24	20.83 ± 3.07	20.60	16.3～28.2	24	22.64 ± 3.92	22.45	16.0～32.1
		治験薬投与開始後 384 時間	24	21.19 ± 3.11	21.40	16.0～27.3	23	22.67 ± 4.33	22.60	16.0～33.8
白血球分画	好中球（%）	治験薬投与開始前	24	56.04 ± 8.87	53.50	34.1～72.6	24	54.46 ± 6.45	54.10	37.5～64.7
		治験薬投与開始後 168 時間	24	56.68 ± 7.11	56.95	42.0～72.1	24	55.65 ± 6.82	56.50	42.6～66.9
		治験薬投与開始後 336 時間	24	54.48 ± 7.19	54.45	40.1～66.5	24	54.47 ± 6.14	54.55	38.1～67.9
		治験薬投与開始後 384 時間	24	56.96 ± 7.84	56.95	36.2～68.0	23	55.38 ± 5.72	56.10	41.1～64.4
	好酸球（%）	治験薬投与開始前	24	3.56 ± 2.47	3.10	0.8～8.9	24	3.37 ± 1.85	3.30	0.8～8.2
		治験薬投与開始後 168 時間	24	3.16 ± 2.01	2.65	0.9～7.3	24	2.93 ± 1.74	2.60	0.6～8.3
		治験薬投与開始後 336 時間	24	3.35 ± 2.46	2.75	0.8～10.5	24	3.21 ± 2.08	2.85	0.4～10.4
		治験薬投与開始後 384 時間	24	4.08 ± 1.85	4.00	1.5～7.7	23	4.29 ± 2.12	4.10	0.7～10.7

表 2.7.6.3-31　臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続く）

投与群			HP-3060 12mg 群				HP-3060 プラセボ群			
臨床検査項目		評価時点	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値
白血球分画	好塩基球（%）	治験薬投与開始前	24	0.45 ± 0.28	0.40	0.1～1.3	24	0.63 ± 0.43	0.50	0.2～2.3
		治験薬投与開始後 168 時間	24	0.45 ± 0.34	0.40	0.0～1.8	24	0.56 ± 0.27	0.50	0.2～1.3
		治験薬投与開始後 336 時間	24	0.48 ± 0.32	0.40	0.2～1.7	24	0.61 ± 0.38	0.50	0.2～1.7
		治験薬投与開始後 384 時間	24	0.46 ± 0.32	0.40	0.0～1.6	23	0.56 ± 0.33	0.50	0.2～1.5
	単球（%）	治験薬投与開始前	24	5.28 ± 1.61	4.85	2.7～8.4	24	5.95 ± 1.21	6.00	3.8～8.9
		治験薬投与開始後 168 時間	24	5.16 ± 1.41	5.10	3.2～8.3	24	5.73 ± 1.41	5.65	3.3～8.3
		治験薬投与開始後 336 時間	24	5.22 ± 1.60	4.85	2.8～9.8	24	5.75 ± 1.20	5.40	4.3～9.4
		治験薬投与開始後 384 時間	24	5.37 ± 1.64	5.20	3.4～10.1	23	5.76 ± 1.23	5.70	3.9～9.0
	リンパ球（%）	治験薬投与開始前	24	34.68 ± 8.38	33.65	22.1～53.9	24	35.59 ± 5.26	34.60	28.0～47.1
		治験薬投与開始後 168 時間	24	34.55 ± 7.39	36.10	18.5～47.0	24	35.14 ± 6.51	35.70	24.0～49.7
		治験薬投与開始後 336 時間	24	36.48 ± 6.76	35.90	25.1～50.9	24	35.97 ± 5.04	35.45	25.7～47.5
		治験薬投与開始後 384 時間	24	33.13 ± 7.75	33.15	19.4～52.1	23	34.01 ± 4.65	33.80	26.1～43.4
総コレステロール（mg/dL）		治験薬投与開始前	24	171.1 ± 27.0	176.5	119～217	24	173.9 ± 25.3	174.0	110～217
		治験薬投与開始後 168 時間	24	170.1 ± 28.8	172.5	113～220	24	170.0 ± 22.2	165.0	128～210
		治験薬投与開始後 336 時間	24	169.8 ± 29.1	171.5	100～215	24	173.2 ± 22.6	169.0	132～220
		治験薬投与開始後 384 時間	24	166.5 ± 29.8	168.5	102～214	23	165.1 ± 24.0	161.0	123～215
BUN（mg/dL）		治験薬投与開始前	24	11.49 ± 1.68	11.30	9.0～16.0	24	11.90 ± 2.00	12.10	8.1～15.8
		治験薬投与開始後 168 時間	24	11.95 ± 2.35	11.25	8.9～19.6	24	11.76 ± 2.13	11.65	7.6～14.8
		治験薬投与開始後 336 時間	24	10.09 ± 1.79	9.80	6.7～14.5	24	9.98 ± 1.60	10.05	6.7～13.9
		治験薬投与開始後 384 時間	24	11.32 ± 2.55	10.80	6.6～18.3	23	11.26 ± 2.40	10.90	6.8～16.1
総ビリルビン（mg/dL）		治験薬投与開始前	24	0.53 ± 0.18	0.45	0.3～0.9	24	0.52 ± 0.19	0.45	0.3～1.1
		治験薬投与開始後 168 時間	24	0.48 ± 0.17	0.40	0.3～1.0	24	0.51 ± 0.18	0.50	0.3～1.1
		治験薬投与開始後 336 時間	24	0.55 ± 0.20	0.50	0.3～1.0	24	0.53 ± 0.19	0.50	0.3～1.1
		治験薬投与開始後 384 時間	24	0.64 ± 0.20	0.60	0.4～1.2	23	0.60 ± 0.22	0.60	0.3～1.2
直接ビリルビン（mg/dL）		治験薬投与開始前	24	0.16 ± 0.06	0.20	0.1～0.3	24	0.15 ± 0.06	0.15	0.1～0.3
		治験薬投与開始後 168 時間	24	0.15 ± 0.07	0.10	0.1～0.3	24	0.16 ± 0.08	0.10	0.1～0.4
		治験薬投与開始後 336 時間	24	0.16 ± 0.08	0.10	0.1～0.4	24	0.18 ± 0.07	0.20	0.1～0.4
		治験薬投与開始後 384 時間	24	0.20 ± 0.08	0.20	0.1～0.4	23	0.20 ± 0.08	0.20	0.1～0.4

表 2.7.6.3-31　臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続く）

投与群		HP-3060 12mg 群				HP-3060 プラセボ群			
臨床検査項目	評価時点	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値
総蛋白（g/dL）	治験薬投与開始前	24	7.12 ± 0.37	7.10	6.4～7.9	24	7.14 ± 0.27	7.10	6.7～7.8
	治験薬投与開始後 168 時間	24	7.13 ± 0.34	7.20	6.4～7.6	24	7.11 ± 0.37	7.05	6.5～7.7
	治験薬投与開始後 336 時間	24	7.18 ± 0.40	7.15	6.2～7.8	24	7.19 ± 0.36	7.20	6.7～7.7
	治験薬投与開始後 384 時間	24	7.10 ± 0.27	7.05	6.6～7.7	23	7.01 ± 0.36	7.10	6.3～7.6
ALP（U/L）	治験薬投与開始前	24	195.0 ± 40.1	188.5	130～279	24	192.5 ± 57.5	182.0	89～290
	治験薬投与開始後 168 時間	24	204.2 ± 46.0	197.0	124～300	24	204.9 ± 65.1	188.0	91～329
	治験薬投与開始後 336 時間	24	206.2 ± 45.4	210.0	130～298	24	204.7 ± 61.1	188.0	94～317
	治験薬投与開始後 384 時間	24	196.7 ± 39.0	202.0	117～261	23	192.4 ± 56.5	179.0	94～297
LDH（U/L）	治験薬投与開始前	24	129.3 ± 13.7	129.5	94～156	24	137.3 ± 22.5	138.0	82～190
	治験薬投与開始後 168 時間	24	128.2 ± 15.1	128.0	97～170	24	134.0 ± 20.2	134.5	81～169
	治験薬投与開始後 336 時間	24	132.1 ± 16.6	130.5	102～173	24	137.1 ± 19.4	136.5	94～174
	治験薬投与開始後 384 時間	24	132.3 ± 15.1	130.5	109～169	23	136.3 ± 19.1	136.0	92～173
γ-GTP（U/L）	治験薬投与開始前	24	20.5 ± 12.9	16.0	8～67	24	19.1 ± 9.3	15.5	9～40
	治験薬投与開始後 168 時間	24	19.4 ± 10.2	15.5	9～52	24	20.0 ± 11.5	15.0	10～54
	治験薬投与開始後 336 時間	24	19.8 ± 10.8	14.5	8～49	24	20.1 ± 11.2	15.5	9～44
	治験薬投与開始後 384 時間	24	19.8 ± 11.2	14.0	8～50	23	19.3 ± 11.4	14.0	9～45
AST（U/L）	治験薬投与開始前	24	18.7 ± 4.5	18.0	11～29	24	18.8 ± 5.1	17.5	12～31
	治験薬投与開始後 168 時間	24	19.6 ± 4.2	20.0	12～28	24	21.0 ± 11.4	17.0	11～65
	治験薬投与開始後 336 時間	24	20.2 ± 4.8	20.5	12～31	24	22.2 ± 10.0	19.0	13～61
	治験薬投与開始後 384 時間	24	19.0 ± 4.7	19.0	10～31	23	21.1 ± 8.5	18.0	13～50
ALT（U/L）	治験薬投与開始前	24	19.4 ± 10.2	16.0	7～47	24	20.5 ± 9.6	18.5	8～45
	治験薬投与開始後 168 時間	24	22.4 ± 11.6	19.5	7～55	24	27.6 ± 23.8	21.0	7～103
	治験薬投与開始後 336 時間	24	24.4 ± 14.3	20.5	7～73	24	29.5 ± 23.8	23.5	8～118
	治験薬投与開始後 384 時間	24	23.3 ± 14.4	18.5	7～72	23	28.2 ± 22.7	22.0	8～105
クレアチニン（mg/dL）	治験薬投与開始前	24	0.743 ± 0.130	0.770	0.46～0.97	24	0.704 ± 0.120	0.720	0.48～0.90
	治験薬投与開始後 168 時間	24	0.750 ± 0.130	0.760	0.46～0.99	24	0.720 ± 0.127	0.725	0.50～0.94
	治験薬投与開始後 336 時間	24	0.755 ± 0.135	0.800	0.43～0.97	24	0.732 ± 0.137	0.730	0.45～0.91
	治験薬投与開始後 384 時間	24	0.780 ± 0.152	0.800	0.46～1.02	23	0.760 ± 0.147	0.790	0.51～0.99

表 2.7.6.3-31　臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続き）

投与群		HP-3060 12mg 群				HP-3060 プラセボ群			
臨床検査項目	評価時点	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値
尿酸（mg/dL）	治験薬投与開始前	24	5.03 ± 1.38	5.40	2.1～7.1	24	4.82 ± 1.02	4.80	3.3～6.5
	治験薬投与開始後 168 時間	24	5.38 ± 1.32	5.50	2.3～7.1	24	5.13 ± 1.05	5.00	3.6～6.9
	治験薬投与開始後 336 時間	24	5.15 ± 1.33	5.50	1.9～6.9	24	5.05 ± 1.10	5.00	3.1～6.9
	治験薬投与開始後 384 時間	24	5.10 ± 1.31	5.50	1.9～7.1	23	5.18 ± 1.13	5.10	3.3～6.8
Na（mEq/L）	治験薬投与開始前	24	141.0 ± 1.9	141.0	138～146	24	141.0 ± 1.7	141.0	139～145
	治験薬投与開始後 168 時間	24	141.4 ± 1.4	142.0	138～144	24	141.3 ± 1.5	141.5	139～145
	治験薬投与開始後 336 時間	24	141.7 ± 1.4	141.0	140～144	24	141.5 ± 1.4	141.0	139～145
	治験薬投与開始後 384 時間	24	140.5 ± 1.4	140.0	138～144	23	140.4 ± 1.1	140.0	138～142
Cl（mEq/L）	治験薬投与開始前	24	104.8 ± 1.8	105.0	100～108	24	104.8 ± 1.9	105.0	102～109
	治験薬投与開始後 168 時間	24	104.6 ± 1.5	104.5	102～107	24	104.4 ± 2.0	104.0	102～110
	治験薬投与開始後 336 時間	24	103.5 ± 1.4	103.0	101～107	24	103.4 ± 1.6	103.0	100～107
	治験薬投与開始後 384 時間	24	104.3 ± 1.5	104.0	100～107	23	104.8 ± 1.8	105.0	101～109
K（mEq/L）	治験薬投与開始前	24	4.07 ± 0.24	4.00	3.6～4.6	24	3.98 ± 0.23	4.00	3.7～4.7
	治験薬投与開始後 168 時間	24	4.10 ± 0.17	4.10	3.7～4.4	24	4.07 ± 0.30	4.00	3.7～4.9
	治験薬投与開始後 336 時間	24	4.17 ± 0.26	4.15	3.8～4.9	24	4.09 ± 0.33	4.10	3.6～4.9
	治験薬投与開始後 384 時間	24	4.21 ± 0.29	4.15	3.8～5.0	23	4.11 ± 0.30	4.00	3.7～4.7

総括報告書表 12.4-1（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6.3-32　臨床検査値の時期別集計（尿検査）（安全性解析対象集団）（続く）

臨床検査項目	投与群	評価時点	－	±	＋	2＋	3＋	合計
糖	HP-3060 4mg 群	治験薬投与開始前	24 (100.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 168 時間	24 (100.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 336 時間	22 (100.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	22
		治験薬投与開始後 384 時間	21 (100.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	21
	HP-3060 8mg 群	治験薬投与開始前	24 (100.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 168 時間	24 (100.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 336 時間	24 (100.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 384 時間	24 (100.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
	HP-3060 12mg 群	治験薬投与開始前	24 (100.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 168 時間	24 (100.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 336 時間	24 (100.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 384 時間	24 (100.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
	HP-3060 プラセボ群	治験薬投与開始前	24 (100.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 168 時間	24 (100.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 336 時間	24 (100.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 384 時間	23 (100.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	23
蛋白	HP-3060 4mg 群	治験薬投与開始前	24 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 168 時間	24 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 336 時間	22 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	22
		治験薬投与開始後 384 時間	21 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	21
	HP-3060 8mg 群	治験薬投与開始前	24 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 168 時間	23 (95.8)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 336 時間	24 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 384 時間	24 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
	HP-3060 12mg 群	治験薬投与開始前	24 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 168 時間	24 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 336 時間	24 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 384 時間	24 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
	HP-3060 プラセボ群	治験薬投与開始前	24 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 168 時間	24 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 336 時間	24 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 384 時間	23 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	23

表 2.7.6.3-32　臨床検査値の時期別集計（尿検査）（安全性解析対象集団）（続き）

臨床検査項目	投与群	評価時点	－	±	＋	2＋	3＋	合計
潜血反応	HP-3060 4mg 群	治験薬投与開始前	23 (95.8)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 168 時間	22 (91.7)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 336 時間	16 (72.7)	3 (13.6)	1 (4.5)	0 (0.0)	2 (9.1)	22
		治験薬投与開始後 384 時間	18 (85.7)	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	21
	HP-3060 8mg 群	治験薬投与開始前	22 (91.7)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	24
		治験薬投与開始後 168 時間	21 (87.5)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	24
		治験薬投与開始後 336 時間	20 (83.3)	2 (8.3)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	24
		治験薬投与開始後 384 時間	22 (91.7)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
	HP-3060 12mg 群	治験薬投与開始前	24 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 168 時間	23 (95.8)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 336 時間	21 (87.5)	2 (8.3)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 384 時間	22 (91.7)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
	HP-3060 プラセボ群	治験薬投与開始前	19 (79.2)	2 (8.3)	1 (4.2)	2 (8.3)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 168 時間	21 (87.5)	2 (8.3)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 336 時間	21 (87.5)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 384 時間	21 (91.3)	2 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	23
ウロビリノーゲン	HP-3060 4mg 群	治験薬投与開始前	-	24 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 168 時間	-	24 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 336 時間	-	22 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	22
		治験薬投与開始後 384 時間	-	21 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	21
	HP-3060 8mg 群	治験薬投与開始前	-	24 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 168 時間	-	24 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 336 時間	-	24 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 384 時間	-	24 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
	HP-3060 12mg 群	治験薬投与開始前	-	24 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 168 時間	-	24 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 336 時間	-	24 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 384 時間	-	24 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
	HP-3060 プラセボ群	治験薬投与開始前	-	24 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 168 時間	-	23 (95.8)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 336 時間	-	24 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24
		治験薬投与開始後 384 時間	-	23 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	23

例数（%）

総括報告書表 12.4-2（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6.3-33　バイタルサイン値の記述統計量（安全性解析対象集団）（続く）

投与群		HP-3060 4mg 群				HP-3060 8mg 群			
バイタルサイン項目	評価時点	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値
体温（℃）	治験薬投与開始前	24	36.23 ± 0.33	36.30	35.5～36.9	24	36.38 ± 0.24	36.40	35.9～36.8
	治験薬投与開始後 168 時間	22	36.27 ± 0.26	36.30	35.7～36.7	24	36.34 ± 0.29	36.40	35.8～36.9
	治験薬投与開始後 336 時間	21	36.23 ± 0.24	36.30	35.8～36.7	24	36.21 ± 0.33	36.25	35.5～36.8
	治験薬投与開始後 384 時間	21	36.17 ± 0.33	36.20	35.5～36.6	24	36.25 ± 0.29	36.25	35.7～36.7
拡張期血圧（mmHg）	治験薬投与開始前	24	67.8 ± 9.9	68.0	54～99	24	65.4 ± 8.8	64.0	50～88
	治験薬投与開始後 168 時間	22	65.0 ± 9.8	63.0	53～90	24	64.0 ± 11.6	62.5	46～98
	治験薬投与開始後 336 時間	21	66.2 ± 9.3	67.0	51～87	24	64.1 ± 9.4	63.0	49～86
	治験薬投与開始後 384 時間	21	69.0 ± 9.9	66.0	53～94	24	67.5 ± 10.2	67.0	54～94
収縮期血圧（mmHg）	治験薬投与開始前	24	113.9 ± 10.6	113.5	95～139	24	111.5 ± 9.5	111.0	93～127
	治験薬投与開始後 168 時間	22	107.2 ± 11.3	106.5	91～131	24	108.1 ± 14.0	107.5	89～146
	治験薬投与開始後 336 時間	21	108.2 ± 11.5	108.0	91～144	24	109.0 ± 13.0	105.5	90～138
	治験薬投与開始後 384 時間	21	110.4 ± 10.5	109.0	93～133	24	109.9 ± 10.8	110.0	89～133
脈拍数（回/min）	治験薬投与開始前	24	72.8 ± 10.8	73.0	48～89	24	73.0 ± 9.3	72.5	58～88
	治験薬投与開始後 168 時間	22	72.9 ± 11.1	72.5	53～93	24	73.6 ± 9.5	71.0	62～99
	治験薬投与開始後 336 時間	21	71.3 ± 9.0	71.0	54～92	24	71.6 ± 8.5	70.0	62～100
	治験薬投与開始後 384 時間	21	69.4 ± 8.0	68.0	51～83	24	69.1 ± 8.1	69.5	55～89

表 2.7.6.3-33　バイタルサイン値の記述統計量（安全性解析対象集団）（続き）

投与群		HP-3060 12mg 群				HP-3060 プラセボ群			
バイタルサイン項目	評価時点	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値～最大値
体温（℃）	治験薬投与開始前	24	36.28 ± 0.32	36.25	35.6～36.9	24	36.44 ± 0.27	36.35	35.9～36.9
	治験薬投与開始後 168 時間	24	36.24 ± 0.32	36.30	35.5～36.9	24	36.28 ± 0.26	36.30	35.8～36.8
	治験薬投与開始後 336 時間	24	36.15 ± 0.38	36.10	35.5～36.8	23	36.25 ± 0.33	36.10	35.6～36.9
	治験薬投与開始後 384 時間	24	36.14 ± 0.38	36.10	35.5～36.9	23	36.20 ± 0.36	36.30	35.6～36.9
拡張期血圧（mmHg）	治験薬投与開始前	24	65.0 ± 5.9	65.5	54～76	24	66.0 ± 10.0	64.5	50～90
	治験薬投与開始後 168 時間	24	63.4 ± 7.2	65.0	50～74	24	63.1 ± 8.5	63.5	47～81
	治験薬投与開始後 336 時間	24	63.9 ± 7.8	64.5	49～80	23	65.0 ± 7.6	65.0	49～78
	治験薬投与開始後 384 時間	24	66.3 ± 8.2	65.5	47～87	23	66.6 ± 8.3	65.0	52～83
収縮期血圧（mmHg）	治験薬投与開始前	24	112.8 ± 8.1	112.5	100～129	24	114.5 ± 9.5	113.5	101～137
	治験薬投与開始後 168 時間	24	104.8 ± 7.0	105.0	88～116	24	107.5 ± 11.9	106.5	87～143
	治験薬投与開始後 336 時間	24	106.6 ± 9.0	107.0	89～124	23	106.0 ± 10.0	105.0	90～139
	治験薬投与開始後 384 時間	24	110.4 ± 9.9	109.0	88～127	23	110.6 ± 12.2	110.0	81～140
脈拍数（回/min）	治験薬投与開始前	24	74.4 ± 10.5	72.0	57～97	24	75.2 ± 9.3	74.5	55～94
	治験薬投与開始後 168 時間	24	72.1 ± 9.0	73.0	56～90	24	71.6 ± 9.3	72.5	54～94
	治験薬投与開始後 336 時間	24	70.3 ± 8.9	71.0	54～92	23	71.5 ± 9.7	69.0	52～87
	治験薬投与開始後 384 時間	24	69.1 ± 8.1	67.0	54～84	23	71.6 ± 9.8	72.0	51～87

総括報告書表 12.5-1（5.3.5.1-1）から引用

2.7.6.4 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、資料番号：5.3.5.1-2）

治験の標題：季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした HP-3060 のプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験

治験責任医師：[redacted]ほか、計 22 名

治験実施医療機関：[redacted]ほか、計 21 施設
（患者が仮登録された医療機関：21 施設、患者が本登録された医療機関：21 施設）

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日（最初の患者の同意取得日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	第Ⅲ相
治験終了日［最終の患者の最終観察日（追跡調査日を含む）］：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	臨床試験の種類：検証的試験

目的：

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に HP-3060 4mg、HP-3060 8mg 又はプラセボを 1 日 1 回 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 の有効性を検証した。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。

治験方法：

本治験は多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験とした。

文書同意取得後、適格性を確認し、仮登録された患者を対象に観察期として 1 週間、単盲検にて HP-3060-4 プラセボ 1 枚、HP-3060-8 プラセボ 1 枚及びレボセチリジン塩酸塩プラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。その後、再度適格性を確認し、本登録された患者を 4 群（HP-3060 4mg 群、HP-3060 8mg 群、プラセボ群、レボセチリジン塩酸塩群）に分け、治療期として 2 週間、二重盲検下でダブルダミー法により該当する治験薬を投与した。

観察、検査、調査スケジュールを表 2.7.6.4-1 に示した。

症例数（計画時及び解析時）：

計画時：

目標登録例数：1200 例

解析対象例数：1000 例（HP-3060 4mg 群、HP-3060 8mg 群、プラセボ群：各投与群 300 例、レボセチリジン塩酸塩群：100 例）

解析時：

仮登録例（観察期移行例）：1595 例

観察期用治験薬投与例　：1593 例

本登録例（治療期移行例）：1276 例（HP-3060 4mg 群 384 例、HP-3060 8mg 群 382 例、プラセボ群 384 例、レボセチリジン塩酸塩群 126 例）

治療期用治験薬投与例　：1275 例（HP-3060 4mg 群 384 例、HP-3060 8mg 群 381 例、プラセボ群 384 例、レボセチリジン塩酸塩群 126 例）

有効性評価に関する解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）：

1273 例（HP-3060 4mg 群 384 例、HP-3060 8mg 群 380 例、プラセボ群 383 例、レボセチリジン塩酸塩群 126 例）

治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：

1256 例（HP-3060 4mg 群 378 例、HP-3060 8mg 群 376 例、プラセボ群 377 例、レボセチリジン塩酸塩群 125 例）

安全性評価に関する解析対象集団

観察期安全性解析対象集団：1593 例

安全性解析対象集団：

1275 例（HP-3060 4mg 群 384 例、HP-3060 8mg 群 381 例、プラセボ群 384 例、レボセチリジン塩酸塩群 126 例）

症例数の設定根拠：

鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）を評価した類薬のプラセボ対照二重盲検比較試験 [2, 3] において、投与 2 週後におけるプラセボとの間の effect size は 0.14～0.34 と推定された。本剤の各投与群においても類薬と同程度の効果を有する場合に優越性を検証できるよう、例数算出に用いる effect size を 0.25 とした。有意水準を両側 5%として、Dunnett 検定において検出力 80%以上を確保できる例数を算出したところ、1 群あたり 300 例となった。また、参照薬の位置付けとするレボセチリジン塩酸塩群の解析対象例数は、検証仮説を設定しないため 1/3 の 100 例とした。したがって、合計の解析対象例数を 1000 例とした。

診断及び主要な組入れ基準：

対象疾患：

季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）

選択基準：

以下の全ての条件を満たす患者を対象とした。

(1) 同意取得日の年齢が 16 歳以上 65 歳未満の外来患者。性別不問。

(2) 2 年以上前から季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）の症状を有しており、かつ季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）と診断された患者。

(3) CAP-RAST 法による血清特異的 IgE 抗体検査（スギ）又は皮膚テスト（スギ）が陽性（下表「血清特異的 IgE 抗体検査（CAP-RAST 法）のスコア」でスコア 3 以上、下表「アレルギー検査成績の程度分類」で程度 1＋以上）である患者。ただし、上記検査が観察期開始前 6 ヵ月以内に実施され、検査結果が確認できる場合はその結果を使用可能とする。

血清特異的 IgE 抗体検査（CAP-RAST 法）のスコア

CAP-RAST 法	スコア	6	5	4	3	2	1	0
	UA/mL	-100	99.9-50.0	49.9-17.5	17.4-3.50	3.49-0.70	0.69-0.35	0.34-

アレルギー検査成績の程度分類

検査法＼程度		3＋	2＋	1＋	±	－
皮内テスト a)	紅斑	41mm 以上	40mm～20mm	40mm～20mm		19mm 以下
	膨疹	16mm 以上	15mm～10mm	9mm 以下		9mm 以下

a：スクラッチ（プリック）テストは施行後 10～15 分に膨疹又は紅斑径が対照の 2 倍以上、又は紅斑 10mm 以上もしくは膨疹が 5mm 以上を陽性とした。

(4) 本人が治験薬及び治験の目的・内容について十分な説明を受け、自発的に志願し、治験参加に文書で同意した患者。ただし、患者が未成年（16 歳以上 20 歳未満）の場合は必ず親権者又は後見人である法定代理人（代諾者）からも文書による同意を取得する。

除外基準：

以下のいずれかの条件に該当する患者は対象から除外した。

(1) 血管運動性鼻炎、好酸球増多性鼻炎等、アレルギー性鼻炎以外の鼻炎を合併している患者、又は副鼻腔炎を合併している患者。

(2) スギ花粉以外の原因（重複）抗原を有しており、その抗原によって有効性評価に影響を及ぼすと考えられる患者。

(3) 鼻腔内の鼻閉症状に影響を及ぼすポリープやポリープ様所見を有する患者。

(4) アデノイド増殖症や形態異常（鼻中隔弯曲症、肥厚性鼻炎、後鼻孔閉鎖症）を合併しており、これらが鼻閉症状に影響を及ぼすと考えられる患者。

(5) 減感作療法又は非特異的免疫療法中の患者（ただし、観察期開始時点で治療開始後 6 ヵ月以上が経過しており、維持療法に達している場合は該当しない）。

(6) 鼻腔整復術（粘膜下下鼻甲介骨切除術、下鼻甲介粘膜切除術等）、鼻粘膜の縮小と変調を目的とした手術（電気凝固法、凍結手術、レーザー手術法等）、Vidian 神経切除術、後鼻神経切除術を受けた患者。

(7) 観察期開始前 1 週間以内に上気道感染、急性中耳炎等の有効性評価に影響を及ぼす可能性のある感染症に罹患した患者。

(8) 観察期開始前 5 年以内に気管支喘息の発作を起こした患者。

(9) てんかん等の痙攣性疾患を合併している患者、又は既往歴を有する患者。

(10) 臨床的に問題となる肝機能障害（AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を超える）を有する患者。

(11) 腎機能障害を有する患者又はクレアチニンクリアランスが 50mL/min 未満の患者。

(12) エメダスチン、レボセチリジン又はピペラジン誘導体に対する過敏症の既往歴を有する患者。

(13) 悪性腫瘍や臨床的に問題となる重篤な合併症を有する患者（悪性腫瘍は観察期開始前 5 年以上再発していないと判断された者は組入れ可とした。重篤であると判断する場合の目安は「有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.0 日本語訳 JCOG 版」のグレード 4 とした）。

(14) 外用剤（市販薬を含む）や絆創膏等のテープに対して皮膚が過敏性を示すことがわかって

いる患者。
(15) アルコール依存症の合併又は既往を有する患者。
(16) 免疫不全疾患を合併している患者、又は免疫抑制剤を服用している患者。
(17) 治験薬投与予定部位に評価を妨げる皮膚疾患（アトピー性皮膚炎、色素異常、外傷等）及び皮膚異常（皮疹、萎縮性皮膚、易損性皮膚、異常乾燥皮膚等）を有する患者。
(18) 体毛により治験薬投与部位が確保できない患者、治験薬投与予定部位に入れ墨や母斑がある患者、又は頻繁に皮膚を日焼けしている患者。
(19) 以下の薬剤を使用中又は観察期開始前 1 週間以内に使用した患者。
1) 抗ヒスタミン薬
2) ケミカルメディエーター遊離抑制薬
3) 抗ロイコトリエン薬
4) 抗トロンボキサン A_2 薬
5) Th2 サイトカイン阻害薬
6) ステロイド薬
7) 点鼻用血管収縮薬
8) 非特異的変調療法薬（ヒスタミン加人免疫グロブリン）
9) 生物製剤（ワクシニアウィルス接種家兎炎症皮膚抽出）
10) 漢方薬（葛根湯、柴朴湯、小青竜湯等）
11) グリチルリチン製剤（グリチルリチンを主成分として含有する製剤）
12) 抗コリン薬
13) 気管支拡張薬
14) 血管拡張性降圧薬
15) 中枢神経抑制剤
(20) 自動車の運転を主たる業務とする職業に従事する患者、機械の操作、高所作業等危険を伴う職業に従事している患者。
(21) 妊娠中又は治験期間中に妊娠を希望している女性又は授乳期の患者。
(22) 観察期開始前 16 週間以内に他の治験薬の投与を受けた患者。
(23) 他施設で本治験に参加している患者、又は本剤の投与を受けた経験のある患者。
(24) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適格と判断した患者。

治療期移行基準：

以下の全ての条件を満たす患者を本登録した。
(1) 観察期間中にくしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉の全ての症状を有し、かつ観察期の最後の 3 日間における各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の症状は 2.0 点以上）である患者（下表参照）。
(2) 観察期の最後の 3 日間全てにおける鼻閉スコアが 4 点未満である患者。

各鼻症状スコア

種類＼程度（スコア）	4	3	2	1	0
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	0
鼻汁 （1 日の平均擤鼻回数）	21 回以上	20～11 回	10～6 回	5～1 回	0
鼻閉	完全につまっている	鼻づまりがとてもひどく、かなりの時間、口で呼吸する	鼻づまりがひどく、時々、口で呼吸する	口で呼吸はしないが鼻づまりあり	鼻づまりなし

治験薬、用量及び投与方法、製造番号：

(1) 治験薬（剤形及び含量）

1) 観察期

・HP-3060-4 プラセボ

・HP-3060-8 プラセボ

・レボセチリジン塩酸塩プラセボ錠

2) 治療期

(a) 被験薬：

・HP-3060-4（1 枚中にエメダスチンフマル酸塩 4mg を含有する 8cm^2 のテープ剤）

・HP-3060-8（1 枚中にエメダスチンフマル酸塩 8mg を含有する 16cm^2 のテープ剤）

(b) 対照薬：

・レボセチリジン塩酸塩 5mg 錠（レボセチリジン塩酸塩 5mg を含有する錠剤）

・HP-3060-4 プラセボ

・HP-3060-8 プラセボ

・レボセチリジン塩酸塩プラセボ錠

(2) 用法・用量及び投与方法

1) 観察期

HP-3060-4 プラセボ 1 枚、HP-3060-8 プラセボ 1 枚及びレボセチリジン塩酸塩プラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回 1 週間投与した。

2) 治療期

各投与群で、それぞれ以下の治験薬を 1 日 1 回 2 週間投与した。

・HP-3060 4mg 群：HP-3060-4 1 枚、HP-3060-8 プラセボ 1 枚及びレボセチリジン塩酸塩プラセボ錠 1 錠

・HP-3060 8mg 群：HP-3060-4 プラセボ 1 枚、HP-3060-8 1 枚及びレボセチリジン塩酸塩プラセボ錠 1 錠

・プラセボ群：HP-3060-4 プラセボ 1 枚、HP-3060-8 プラセボ 1 枚及びレボセチリジン塩酸塩プラセボ錠 1 錠

・レボセチリジン塩酸塩群：HP-3060-4 プラセボ 1 枚、HP-3060-8 プラセボ 1 枚及びレボセチリジン塩酸塩 5mg 錠 1 錠

なお、HP-3060 は、治験期間を通して原則として入浴前に剥離し、入浴後に投与した。また、可能な限り同じ時間帯に貼り替えた。HP-3060 の投与部位は、胸部、上腕部、背部又は腹部とした（原則として前日とは異なる箇所へ投与し、同一箇所への連続投与又は頻回投与とならないようにした）。

また、レボセチリジン塩酸塩錠は、治験期間を通して就寝前経口投与した。

(3) 製造番号

1) 観察期用

・HP-3060-4 プラセボ：[redacted]

・HP-3060-8 プラセボ：[redacted]、[redacted]

・レボセチリジン塩酸塩プラセボ錠：[redacted]

2) 治療期用

・HP-3060-4、HP-3060-4 プラセボ：[redacted]

・HP-3060-8、HP-3060-8 プラセボ：[redacted]

・レボセチリジン塩酸塩 5mg 錠、レボセチリジン塩酸塩プラセボ錠：[redacted]

投与期間：

観察期：1 週間（単盲検）、治療期：2 週間（二重盲検）

評価基準：

<u>有効性：</u>

(1) 主要評価項目

鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアの変化量

(2) 副次評価項目

1) 鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の個別スコアの変化量

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変化量

3) 鼻局所所見（下鼻甲介粘膜の腫脹、水様性分泌量）の個別スコアの変化量

4) 日常生活の支障度の変化量

5) 患者の印象

6) 患者調査

<u>安全性：</u>

(1) 有害事象（自覚症状・他覚所見、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図）

自覚症状及び他覚所見の重症度は、以下の判定基準に従って判断した。

【重症度の分類及び判定基準】

・軽度：通常の活動に支障をきたさない程度

・中等度：通常の活動に支障をきたす程度

・高度：通常の活動に大きな支障をきたす程度

臨床検査値、バイタルサイン値及び 12 誘導心電図検査の異常変動のグレードは、CTCAE v4.0

日本語訳 JCOG 版のグレード分類に準拠して判定した。なお、有害事象の表示、集計にあたっては、Grade 1 を軽度、Grade 2 を中等度、Grade 3 及び 4 を高度に読み替えた。

有害事象の治験薬との因果関係は、以下の判定基準に従って判断した。有害事象のうち、当該治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定された有害事象）を副作用として取り扱った。

【治験薬との因果関係の分類及び判定基準】

・明らかに関連あり：

臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ原疾患、合併症、併用治療等他の要因が完全に否定される場合

・おそらく関連あり：

臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ原疾患、合併症、併用治療等他の要因がほぼ除外される場合

・関連あるかもしれない：

臨床経過からみて治験薬による可能性を除外できない、かつ原疾患、合併症、併用治療等他の要因が推定される場合

・関連なし：

臨床経過からみて治験薬による可能性を否定できる、又は原疾患、合併症、併用治療等他の要因が原因と考えられる場合

(2) 臨床検査値

(3) バイタルサイン値

(4) 12 誘導心電図

統計手法：

<u>有効性：</u>

有効性評価のための主要な解析対象集団は FAS とした。主要評価項目は FAS 及び PPS について、副次評価項目は FAS について解析した。なお、レボセチリジン塩酸塩群のプラセボに対する優越性及び本剤のレボセチリジン塩酸塩群に対する非劣性の検証は行わなかった。

(1) 主要評価項目

鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアの変化量

1) 主解析

(a) 治療期開始後 2 週（LOCF）における期間平均値の群間比較

治療期開始後 2 週（LOCF）における期間平均値のベースラインからの変化量について、投与群、ベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析を用いて、各投与群の最小二乗平均及び 95%信頼区間を算出した。逐次型 Dunnett 検定により、プラセボ群を対照とした HP-3060 各投与群の優越性を検証した。また、各投与群の群間差について最小二乗平均及び 95%信頼区間を算出した。

2) 副次解析

(a) 治療期開始後 1 週における期間平均値の群間比較

治療期開始後 1 週における期間平均値のベースラインからの変化量について、1)と同様の解析を行った。ただし、多重性の調整は行わなかった。

(b) 各時点における期間平均値の記述統計量の算出

投与群ごとに各時点及び治療期開始後 2 週（LOCF）における期間平均値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

(c) 期間平均値の平均値 ± 標準偏差の推移図の作成

投与群ごとに各時点の期間平均値及びベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差の推移図を作成した。

(d) 鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアの各日における記述統計量の算出

投与群ごとに各日における鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコア及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

(e) 鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアの各日における平均値 ± 標準偏差の推移図の作成

投与群ごとに各日における鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコア及びベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差の推移図を作成した。

(2) 副次評価項目

1) 鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の個別スコアの変化量

「(1) 主要評価項目」と同様の解析を行った。ただし、Dunnett の多重比較法による調整は行わなかった。

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変化量

1)と同様の解析を行った。

3) 鼻局所所見（下鼻甲介粘膜の腫脹、水様性分泌量）の個別スコアの変化量

投与群ごとに各時点の記述統計量を算出した。

4) 日常生活の支障度の変化量

1)と同様の解析を行った。

5) 患者の印象

投与群ごとにカテゴリ別頻度集計を行った。

6) 患者調査

投与群ごとにカテゴリ別頻度集計を行った。

<u>安全性：</u>

(1) 観察期に発現した有害事象（因果関係を問わない）

観察期安全性解析対象集団について、有害事象全体、事象（SOC、PT）別の有害事象発現例数及び発現率を算出した。SOC 及び PT への読替えには MedDRA/J Ver. [redacted]を用いた。なお、

有害事象発現率（%）=（有害事象発現例数 / 安全性解析対象例数）× 100 とした。

(2) 観察期に発現した有害事象（因果関係が否定できない）

観察期安全性解析対象集団について、(1)と同様の解析を行った。

(3) 有害事象（因果関係を問わない）

安全性解析対象集団について、投与群ごとに(1)と同様の解析を行った。なお、観察期に発現した有害事象は集計に含めなかった。

(4) 有害事象（因果関係が否定できない）

安全性解析対象集団について、投与群ごとに(1)と同様の解析を行った。なお、観察期に発現した有害事象は集計に含めなかった。

(5) 臨床検査値

安全性解析対象集団について、投与群ごとに各評価時点の臨床検査値のカテゴリ別頻度集計又は記述統計量を算出した。

(6) バイタルサイン値

安全性解析対象集団について、投与群ごとに各評価時点のバイタルサイン値の記述統計量を算出した。

(7) 12 誘導心電図

安全性解析対象集団について、投与群ごとに 12 誘導心電図の「正常」、「異常」を集計した。

部分集団の検討：

有効性及び安全性の評価について、患者背景因子で構成する部分集団での検討を行った。部分集団の検討対象とする患者背景因子は、統計解析計画書に定めた。

有意水準及び信頼係数：

有意水準は両側 5%とした。ただし、患者背景因子の不均衡を検討する際の有意水準は両側 15%とした。また、信頼係数は両側 95%とした。

表 2.7.6.4-1　観察、検査、調査スケジュール

		観察期	治療期		中止時
来院日		第 1 来院日（V1）	第 2 来院日（V2）	第 3 来院日（V3）	
週		-1	0	2	
日（± アロアンス）		-10～-7 （D_{-10}～D_{-7}）	0 （D_0）	14 ± 2 （D_{12}～D_{16}）	
同意取得 a)		X			
患者背景の調査		X			
適格性の確認		X	X		
アレルギー性の診断 b)		X	(X)		
妊娠検査（尿）c)		X	(X)		
症例登録	仮登録	X			
	本登録		X		
治験薬	処方	X	X		
	回収		X	X	X
治験薬使用状況の確認			X	X	X
自覚症状及び他覚所見			X	X	X
バイタルサイン（血圧・脈拍数）		X	X	X	X d)
臨床検査（血液・尿）		X	X	X	X d)
12 誘導心電図検査		X		X	X d)
症状日誌	交付	X	X		
	回収		X	X	X
鼻局所所見（鼻鏡検査）			X	X	X d)
患者の印象				X	X d)
患者調査				X	X d)

（　）：第 1 来院日に実施できなかった場合、遅くとも第 2 来院日までに実施した。
a：同意取得は観察期開始前に実施した（同日でも可とした）。
b：同意取得以降に検査を実施することを可とした。また、第 1 来院日より後に検査を実施する場合は、本登録までに検査結果を確認した。
c：閉経後 1 年以上経過、人工閉経（子宮、両側卵巣摘出等）が明らかであり、妊娠の可能性が否定できる女性患者は実施不要とした。
d：観察期中止の場合は実施しなかった。
総括報告書表 2-1（5.3.5.1-2）から引用

2.7.6.4.1　患者の内訳

患者の内訳を表 2.7.6.4-2 に示した。また、治療期における解析対象集団の構成及び各解析対象集団からの除外例を表 2.7.6.4-3 に示した。

文書による同意取得例 1962 例のうち、1595 例が仮登録された。仮登録後、観察期中止例 319 例(観察期用治験薬未投与例 2 例を含む)を除く 1276 例が本登録され、プラセボ群 384 例、HP-3060

4mg 群 384 例、HP-3060 8mg 群 382 例及びレボセチリジン塩酸塩群 126 例にランダムに割り付けられた。

HP-3060 8mg 群の 1 例を除く本登録された患者 1275 例（プラセボ群 384 例、HP-3060 4mg 群 384 例、HP-3060 8mg 群 381 例及びレボセチリジン塩酸塩群 126 例）に治療期用治験薬が投与された。

治療期中止例 17 例（治療期用治験薬投与前に中止した 1 例を含む、プラセボ群 7 例、HP-3060 4mg 群 5 例、HP-3060 8mg 群 4 例及びレボセチリジン塩酸塩群 1 例）を除く 1259 例（プラセボ群 377 例、HP-3060 4mg 群 379 例、HP-3060 8mg 群 378 例及びレボセチリジン塩酸塩群 125 例）が治験を完了した。

治療期の安全性解析対象集団では、HP-3060 8mg 群の 1 例（不採用理由：治療期用治験薬未投与）を除く、本登録された 1275 例（プラセボ群 384 例、HP-3060 4mg 群 384 例、HP-3060 8mg 群 381 例及びレボセチリジン塩酸塩群 126 例）が採用された。

有効性解析対象集団では、FAS は、本登録例から FAS 不採用例 3 例（プラセボ群 1 例及び HP-3060 8mg 群 2 例）を除いた 1273 例（プラセボ群 383 例、HP-3060 4mg 群 384 例、HP-3060 8mg 群 380 例及びレボセチリジン塩酸塩群 126 例）であった。

FAS 不採用の理由は、「ベースライン又はランダム化後の有効性評価データなし」（プラセボ群 1 例及び HP-3060 8mg 群 2 例）並びに「治療期用治験薬未投与」（HP-3060 8mg 群 1 例）であった。

PPS は、FAS から PPS 不採用例 17 例（プラセボ群及び HP-3060 4mg 群でそれぞれ 6 例、HP-3060 8mg 群 4 例並びにレボセチリジン塩酸塩群 1 例）を除いた 1256 例（プラセボ群 377 例、HP-3060 4mg 群 378 例、HP-3060 8mg 群 376 例及びレボセチリジン塩酸塩群 125 例）であった。

表 2.7.6.4-2　患者の内訳（同意取得例）（続く）

	N	投与群			
		プラセボ、n	HP-3060 4mg、n	HP-3060 8mg、n	レボセチリジン塩酸塩、n
同意取得例	1962	-	-	-	-
同意取得後の仮登録未登録例	367	-	-	-	-
被験者又は代諾者より治験中止の申し出があった	43	-	-	-	-
選択基準に合致しない又は除外基準に抵触することが判明した	154	-	-	-	-
合致しなかった選択基準 (3)	151	-	-	-	-
抵触した除外基準 (7)	1	-	-	-	-
抵触した除外基準 (8)	1	-	-	-	-
抵触した除外基準 (24)	1	-	-	-	-
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	170	-	-	-	-
仮登録例（観察期移行例）	1595	-	-	-	-
観察期用治験薬未投与例	2	-	-	-	-
被験者又は代諾者より治験中止の申し出があった	1	-	-	-	-
治験実施計画書から逸脱し、治験の継続が困難になった	1	-	-	-	-

表 2.7.6.4-2　患者の内訳（同意取得例）（続き）

	N	投与群			
		プラセボ、n	HP-3060 4mg、n	HP-3060 8mg、n	レボセチリジン塩酸塩、n
観察期用治験薬投与例	1593	-	-	-	-
観察期中止例	317	-	-	-	-
観察期の治験薬服薬状況が 75%未満であった	5	-	-	-	-
被験者又は代諾者より治験中止の申し出があった	15	-	-	-	-
選択基準に合致しない又は除外基準に抵触することが判明した	25	-	-	-	-
合致しなかった選択基準 (3)	18	-	-	-	-
抵触した除外基準 (10)	4	-	-	-	-
抵触した除外基準 (11)	1	-	-	-	-
抵触した除外基準 (23)	1	-	-	-	-
抵触した除外基準 (24)	1	-	-	-	-
治療期移行基準に合致しなかった	176	-	-	-	-
有害事象が発現し、治験の継続を不適当と判断した	3	-	-	-	-
観察期間中に上気道感染、急性中耳炎等の有効性評価に影響を及ぼす可能性のある感染症に罹患した	13	-	-	-	-
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	80	-	-	-	-
本登録例（治療期移行例）	1276	384	384	382	126
治療期用治験薬未投与例	1	0	0	1	0
被験者又は代諾者より治験中止の申し出があった	-	0	0	0	0
対象外疾患であることが判明した	-	0	0	0	0
選択基準に合致しない又は除外基準に抵触することが判明した	-	0	0	0	0
治療期移行基準に合致しないことが判明した	-	0	0	0	0
有害事象が発現し、治験の継続を不適当と判断した	-	0	0	1 [a)]	0
原疾患、合併症の経過から、治験の継続を不適当と判断した	-	0	0	0	0
治験実施計画書から逸脱し、治験の継続が困難になった	-	0	0	0	0
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	-	0	0	0	0
治療期用治験薬投与例	1275	384	384	381	126
治療期中止例	16	7	5	3	1
被験者又は代諾者より治験中止の申し出があった	-	4	4	3	1
対象外疾患であることが判明した	-	0	0	0	0
選択基準に合致しない又は除外基準に抵触することが判明した	-	0	0	0	0
治療期移行基準に合致しないことが判明した	-	0	0	0	0
有害事象が発現し、治験の継続を不適当と判断した	-	3 [b)]	1 [b)]	0	0
原疾患、合併症の経過から、治験の継続を不適当と判断した	-	0	0	0	0
治験実施計画書から逸脱し、治験の継続が困難になった	-	0	0	0	0
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	-	0	0	0	0
治療期完了例	1259	377	379	378	125

a：観察期に発現した有害事象により、治療期用治験薬投与開始前に中止

b：プラセボ群の 3 例中 1 例、HP-3060 4mg 群の 1 例は、観察期に発現した有害事象により、治療期中に中止

総括報告書表 10.1-1（5.3.5.1-2）から引用

表 2.7.6.4-3　治療期における解析対象集団の構成（本登録例）

	N	投与群			
		プラセボ、n	HP-3060 4mg、n	HP-3060 8mg、n	レボセチリジン塩酸塩、n
本登録例（治療期移行例）	1276	384	384	382	126
FAS					
採用	1273	383	384	380	126
不採用	3	1	0	2	0
重大な GCP 違反	-	0	0	0	0
治療期用治験薬未投与	-	0	0	1 [a)]	0
対象外疾患	-	0	0	0	0
ベースライン又はランダム化後の有効性評価データなし	-	1	0	2 [a)]	0
その他	-	0	0	0	0
PPS					
採用	1256	377	378	376	125
不採用	17	6	6	4	1
不適格	-	0	0	0	0
割付違反	-	0	0	0	0
用法・用量違反	-	5 [a)]	6 [a)]	3 [a)]	1 [a)]
併用薬剤・併用療法違反	-	1 [a)]	0	2 [a)]	0
観察・検査・評価方法、時期違反	-	5 [a)]	5 [a)]	2 [a)]	1 [a)]
その他	-	0	0	0	0
安全性解析対象集団					
採用	1275	384	384	381	126
不採用	1	0	0	1	0
重大な GCP 違反	-	0	0	0	0
治療期用治験薬未投与	-	0	0	1	0

a：重複あり

総括報告書表 11.1-2（5.3.5.1-2）から引用

2.7.6.4.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性の結果を表 2.7.6.4-4 に示した。

FAS で投与群間に不均衡が認められた因子は、鼻症状の個別スコア（くしゃみ発作)、鼻症状の個別スコア（鼻閉)、合併症の有無、CYP1A2 阻害薬併用の有無及び eGFR であった。

表 2.7.6.4-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続く）

背景因子	カテゴリ	投与群				検定結果 [a]
		プラセボ (n = 383)	HP-3060 4mg (n = 384)	HP-3060 8mg (n = 380)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126)	
性別、n (%)	男性	148 (38.6)	145 (37.8)	160 (42.1)	43 (34.1)	p = 0.3814
	女性	235 (61.4)	239 (62.2)	220 (57.9)	83 (65.9)	
年齢 (歳) 、n (%)	< 20	7 (1.8)	3 (0.8)	11 (2.9)	5 (4.0)	p = 0.3815
	20～< 30	62 (16.2)	77 (20.1)	59 (15.5)	24 (19.0)	
	30～< 40	100 (26.1)	89 (23.2)	89 (23.4)	32 (25.4)	
	40～< 50	125 (32.6)	127 (33.1)	125 (32.9)	43 (34.1)	
	50～< 60	81 (21.1)	78 (20.3)	87 (22.9)	17 (13.5)	
	60～	8 (2.1)	10 (2.6)	9 (2.4)	5 (4.0)	
年齢、歳	例数	383	384	380	126	p = 0.6028
	平均値	40.5	40.4	40.7	39.2	
	標準偏差	11.0	11.0	11.2	11.1	
	最小値	16	17	16	16	
	中央値	41.0	42.0	42.0	40.0	
	最大値	63	65	65	64	
身長、cm	例数	383	384	380	126	p = 0.5425
	平均値	163.65	163.16	163.59	162.56	
	標準偏差	8.51	8.17	8.20	7.89	
	最小値	142.5	145.2	144.7	148.0	
	中央値	162.70	161.90	162.80	161.45	
	最大値	186.3	185.5	185.8	182.4	
体重 (kg) 、n (%)	< 50	80 (20.9)	77 (20.1)	70 (18.4)	28 (22.2)	p = 0.8621
	50～< 70	231 (60.3)	234 (60.9)	240 (63.2)	80 (63.5)	
	70～	72 (18.8)	73 (19.0)	70 (18.4)	18 (14.3)	
体重、kg	例数	383	384	380	126	p = 0.4320
	平均値	59.72	59.87	59.97	58.12	
	標準偏差	11.22	11.32	11.32	11.61	
	最小値	36.9	37.2	40.4	40.1	
	中央値	58.20	57.65	57.95	56.80	
	最大値	94.0	104.4	104.2	115.0	
罹病期間 (年) 、n (%)	< 5	26 (6.8)	20 (5.2)	21 (5.5)	4 (3.2)	p = 0.5682
	5～< 10	48 (12.5)	55 (14.3)	57 (15.0)	23 (18.3)	
	10～	309 (80.7)	309 (80.5)	302 (79.5)	99 (78.6)	
罹病期間、年	例数	383	384	380	126	p = 0.9953
	平均値	18.55	18.62	18.66	18.43	
	標準偏差	9.66	9.59	9.76	9.11	
	最小値	2.0	2.8	2.9	1.8	
	中央値	17.83	17.83	17.46	18.00	
	最大値	51.0	47.8	48.0	41.0	
血清特異的 IgE 抗体検査（スギ）、n (%)	6	7 (1.8)	16 (4.2)	9 (2.4)	4 (3.2)	p = 0.1814
	5	25 (6.5)	41 (10.7)	32 (8.4)	8 (6.3)	
	4	129 (33.7)	102 (26.6)	112 (29.5)	42 (33.3)	
	3	222 (58.0)	225 (58.6)	227 (59.7)	72 (57.1)	
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
皮膚テスト [b] 、n (%)	陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
	陰性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	実施なし	383 (100.0)	384 (100.0)	380 (100.0)	126 (100.0)	

表 2.7.6.4-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続く）

背景因子	カテゴリ	投与群				検定結果 [a]
		プラセボ (n = 383)	HP-3060 4mg (n = 384)	HP-3060 8mg (n = 380)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126)	
鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉）の合計スコア [c]、n (%)	< 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	p = 1.0000
	3～< 6	153 (39.9)	154 (40.1)	151 (39.7)	50 (39.7)	
	6～< 9	192 (50.1)	192 (50.0)	193 (50.8)	63 (50.0)	
	9～	38 (9.9)	38 (9.9)	36 (9.5)	13 (10.3)	
鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉）の合計スコア [c]	例数	383	384	380	126	p = 0.7510
	平均値	6.45	6.56	6.47	6.55	
	標準偏差	1.63	1.65	1.61	1.65	
	最小値	4.0	4.0	4.0	4.0	
	中央値	6.33	6.33	6.33	6.33	
	最大値	11.0	11.0	11.0	11.0	
鼻症状の個別スコア（くしゃみ発作）[c]、n (%)	< 1	5 (1.3)	1 (0.3)	3 (0.8)	0 (0.0)	p = 0.2146
	1～< 2	109 (28.5)	109 (28.4)	98 (25.8)	31 (24.6)	
	2～< 3	181 (47.3)	168 (43.8)	181 (47.6)	51 (40.5)	
	3～	88 (23.0)	106 (27.6)	98 (25.8)	44 (34.9)	
鼻症状の個別スコア（くしゃみ発作）[c]	例数	383	384	380	126	p = 0.1304
	平均値	2.22	2.29	2.29	2.40	
	標準偏差	0.79	0.80	0.78	0.77	
	最小値	0.0	0.3	0.7	1.0	
	中央値	2.00	2.33	2.33	2.33	
	最大値	4.0	4.0	4.0	4.0	
鼻症状の個別スコア（鼻汁）[c]、n (%)	< 1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	p = 0.8123
	1～< 2	35 (9.1)	36 (9.4)	35 (9.2)	10 (7.9)	
	2～< 3	157 (41.0)	167 (43.5)	175 (46.1)	59 (46.8)	
	3～	191 (49.9)	181 (47.1)	169 (44.5)	57 (45.2)	
鼻症状の個別スコア（鼻汁）[c]	例数	383	384	380	126	p = 0.8224
	平均値	2.79	2.76	2.74	2.76	
	標準偏差	0.77	0.75	0.75	0.77	
	最小値	1.0	1.0	0.7	1.0	
	中央値	2.67	2.67	2.67	2.67	
	最大値	4.0	4.0	4.0	4.0	
鼻症状の個別スコア（鼻閉）[c]、n (%)	< 1	39 (10.2)	32 (8.3)	52 (13.7)	17 (13.5)	p = 0.1031
	1～< 2	235 (61.4)	218 (56.8)	213 (56.1)	77 (61.1)	
	2～< 3	97 (25.3)	116 (30.2)	93 (24.5)	26 (20.6)	
	3～	12 (3.1)	18 (4.7)	22 (5.8)	6 (4.8)	
鼻症状の個別スコア（鼻閉）[c]	例数	383	384	380	126	p = 0.1611
	平均値	1.44	1.52	1.44	1.38	
	標準偏差	0.65	0.67	0.71	0.68	
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	
	中央値	1.33	1.33	1.33	1.33	
	最大値	3.0	3.0	3.0	3.0	
地域、n (%)	東京・神奈川・埼玉	321 (83.8)	322 (83.9)	318 (83.7)	105 (83.3)	p = 0.9992
	大阪	62 (16.2)	62 (16.1)	62 (16.3)	21 (16.7)	
合併症の有無、n (%)	なし	88 (23.0)	71 (18.5)	100 (26.3)	32 (25.4)	p = 0.0659
	あり	295 (77.0)	313 (81.5)	280 (73.7)	94 (74.6)	
特異的 IgE 抗体、n (%) [d]	スギのみ陽性	60 (15.7)	62 (16.1)	61 (16.1)	21 (16.7)	p = 0.9942
	陽性の抗体を 2 種類以上	323 (84.3)	322 (83.9)	319 (83.9)	105 (83.3)	
既往歴の有無、n (%)	なし	354 (92.4)	364 (94.8)	353 (92.9)	113 (89.7)	p = 0.2380
	あり	29 (7.6)	20 (5.2)	27 (7.1)	13 (10.3)	

表 2.7.6.4-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

背景因子	カテゴリ	投与群				検定結果 a)
		プラセボ (n = 383)	HP-3060 4mg (n = 384)	HP-3060 8mg (n = 380)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126)	
前治療の有無、n (%)	なし あり	300 (78.3) 83 (21.7)	305 (79.4) 79 (20.6)	304 (80.0) 76 (20.0)	96 (76.2) 30 (23.8)	p = 0.8083
併用治療の有無、n (%)	なし あり	316 (82.5) 67 (17.5)	318 (82.8) 66 (17.2)	319 (83.9) 61 (16.1)	102 (81.0) 24 (19.0)	p = 0.8794
CYP1A2 阻害薬併用の有無、n (%)	なし あり	379 (99.0) 4 (1.0)	384 (100.0) 0 (0.0)	379 (99.7) 1 (0.3)	126 (100.0) 0 (0.0)	p = 0.0966
CYP2E1 阻害薬併用の有無、n (%)	なし あり	383 (100.0) 0 (0.0)	384 (100.0) 0 (0.0)	380 (100.0) 0 (0.0)	126 (100.0) 0 (0.0)	-
CYP3A4 阻害薬併用の有無、n (%)	なし あり	383 (100.0) 0 (0.0)	384 (100.0) 0 (0.0)	380 (100.0) 0 (0.0)	126 (100.0) 0 (0.0)	-
CYP1A2 誘導薬併用の有無、n (%)	なし あり	383 (100.0) 0 (0.0)	384 (100.0) 0 (0.0)	380 (100.0) 0 (0.0)	126 (100.0) 0 (0.0)	-
CYP2E1 誘導薬併用の有無、n (%)	なし あり	383 (100.0) 0 (0.0)	384 (100.0) 0 (0.0)	380 (100.0) 0 (0.0)	126 (100.0) 0 (0.0)	-
CYP3A4 誘導薬併用の有無、n (%)	なし あり	383 (100.0) 0 (0.0)	384 (100.0) 0 (0.0)	380 (100.0) 0 (0.0)	126 (100.0) 0 (0.0)	-
肝機能障害、n (%)	グレード 0 グレード 1 グレード 2 グレード 3	341 (89.0) 37 (9.7) 5 (1.3) 0 (0.0)	344 (89.6) 36 (9.4) 4 (1.0) 0 (0.0)	350 (92.1) 29 (7.6) 1 (0.3) 0 (0.0)	112 (88.9) 13 (10.3) 1 (0.8) 0 (0.0)	p = 0.6602
eGFR ($mL/min/1.73m^2$)、n (%)	90～ 60～< 90 30～< 60 < 30	201 (52.5) 174 (45.4) 8 (2.1) 0 (0.0)	169 (44.0) 211 (54.9) 4 (1.0) 0 (0.0)	178 (46.8) 199 (52.4) 3 (0.8) 0 (0.0)	59 (46.8) 64 (50.8) 3 (2.4) 0 (0.0)	p = 0.1185

a：頻度集計は χ^2 検定、記述統計量は分散分析にて投与群間を比較（有意水準 15%）
b：「3＋、2＋、1＋」を陽性、「－」を陰性とした。
c：期間平均値（治療期開始日前日～3 日前）
d：2 以上を陽性、他を陰性とした。
総括報告書表 11.2-1（5.3.5.1-2）から引用

2.7.6.4.3　治験薬の投与状況

治療期における安全性解析対象集団では、治験薬が適切に使用された日数は、プラセボ群で 13.9 ± 1.2day、HP-3060 4mg 群で 13.8 ± 1.4day、HP-3060 8mg 群で 13.9 ± 1.2day、レボセチリジン塩酸塩群で 13.8 ± 1.1day、治験薬遵守率は、プラセボ群で 98.74 ± 7.73%、HP-3060 4mg 群で 98.60 ± 8.87%、HP-3060 8mg 群で 99.18 ± 7.42%、レボセチリジン塩酸塩群で 99.39 ± 6.38%であり、各投与群で大きな違いはみられなかった。

また、治療期における治験薬の投与日数は、プラセボ群で 13.9 ± 1.2day、HP-3060 4mg 群で 13.8 ± 1.4day、HP-3060 8mg 群で 13.9 ± 1.2day、レボセチリジン塩酸塩群で 13.8 ± 1.1day であり、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。HP-3060 が投与された患者のうち、HP-3060 4mg 群では 384 例中 329 例（85.7%）、HP-3060 8mg 群では 381 例中 337 例（88.5%）が 2 週間曝露された。

2.7.6.4.4　有効性

FAS（主要な解析対象集団）及び PPS を対象とし、以下の解析を行った。なお、主要評価項目の主解析については、レボセチリジン塩酸塩群を含めないで解析を行い、その他の解析（主要評価項目の副次解析及び副次評価項目の解析）については、レボセチリジン塩酸塩群を含めて解析を行った。

2.7.6.4.4.1　鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアの変化量（主要評価項目）

(1) 主解析：治療期開始後 2 週（LOCF）における群間比較

FAS（レボセチリジン塩酸塩群を含めない）を対象に、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）の合計スコアの期間平均値のベースラインからの変化量について、投与群、ベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析を行い、各投与群の最小二乗平均及び 95%信頼区間を算出した。また、各投与群の群間差について最小二乗平均及び 95%信頼区間を算出した。逐次型 Dunnett 検定により、プラセボ群を対照とした HP-3060 各投与群の優越性を検証した。FAS（レボセチリジン塩酸塩群を含めない）での群間比較の結果を表 2.7.6.4-5 に示した。

FAS（レボセチリジン塩酸塩群を含めない）では、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-0.45（-0.65～-0.25）、HP-3060 4mg 群で-1.22（-1.42～-1.01）、HP-3060 8mg 群で-1.50（-1.70～-1.30）であった。また、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 群で-0.77（-1.02～-0.51）、HP-3060 8mg 群で-1.05（-1.30～-0.80）であった。

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について、HP-3060 各投与群でプラセボ群と比較した結果、いずれの投与群でも統計学的に有意なスコアの低下が認められ（いずれも調整済み $p < 0.0001$、逐次型 Dunnett 検定）、プラセボ群に対する HP-3060 各投与群の優越性が検証された。

表 2.7.6.4-5　治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻症状の合計スコアの期間平均値のベースラインからの変化量の群間比較（FAS）

群間比較

投与群	変化量				変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）				
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間		最小二乗平均	95%信頼区間		p 値	調整済 p 値 [a)]
			下限値	上限値		下限値	上限値		
プラセボ	-0.45	0.10	-0.65	-0.25	-	-	-	-	-
HP-3060 4mg	-1.22	0.10	-1.42	-1.01	-0.77	-1.02	-0.51	< 0.0001	< 0.0001
HP-3060 8mg	-1.50	0.10	-1.70	-1.30	-1.05	-1.30	-0.80	< 0.0001	< 0.0001

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、治療期開始後 1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、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値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析した。
投与群からレボセチリジン塩酸塩を除外し解析を行った。
a：逐次型 Dunnett 検定による調整
総括報告書表 11.4-1（5.3.5.1-2）から引用

(2) 副次解析：治療期開始後 2 週（LOCF）における群間比較（レボセチリジン塩酸塩群を含む）

FAS 及び PPS（いずれもレボセチリジン塩酸塩群を含む）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期間平均値のベースラインからの変化量について、主解析と同様の解析を行った（ただし、副次解析では多重性の調整は行わなかった）。FAS（レボセチリジン塩酸塩群を含む）での群間比較の結果を表 2.7.6.4-6 に、PPS での結果を付録　表 2.7.6.4-24 に示した。

FAS（レボセチリジン塩酸塩群を含む）において、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）、HP-3060 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。

プラセボ群との最小二乗平均の差（95%信頼区間）は、HP-3060 4mg 群で-0.76（-1.02～-0.51）、HP-3060 8mg 群で-1.05（-1.30～-0.80）であり、HP-3060 各投与群で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）。

PPS でも FAS と同様の結果であった。

表 2.7.6.4-6　治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻症状の合計スコアの期間平均値のベースラインからの変化量の群間比較（レボセチリジン塩酸塩群を含む）（FAS）

群間比較

投与群	変化量				変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）			
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間		最小二乗平均	95%信頼区間		p 値
			下限値	上限値		下限値	上限値	
プラセボ	-0.44	0.10	-0.64	-0.24	-	-	-	-
HP-3060 4mg	-1.20	0.10	-1.40	-1.00	-0.76	-1.02	-0.51	< 0.0001
HP-3060 8mg	-1.49	0.10	-1.69	-1.29	-1.05	-1.30	-0.80	< 0.0001
レボセチリジン塩酸塩	-1.32	0.17	-1.65	-1.00	-	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、治療期開始後 1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、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値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析した。
総括報告書表 11.4-2（5.3.5.1-2）から引用

(3) 副次解析：治療期開始後 1 週における群間比較

FAS 及び PPS を対象に、治療期開始後 1 週における鼻症状の合計スコアの期間平均値のベースラインからの変化量について、主解析と同様の解析を行った（ただし、多重性の調整は行わなかった）。FAS での群間比較の結果を表 2.7.6.4-7 に、PPS での結果を付録　表 2.7.6.4-25 に示した。

FAS において、治療期開始後 1 週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-0.11（-0.28～0.07）、HP-3060 4mg 群で-1.21（-1.39～-1.03）、HP-3060 8mg 群で-1.46（-1.64～-1.28）、レボセチリジン塩酸塩群で-1.44（-1.73～-1.15）であった。

プラセボ群との最小二乗平均の差（95%信頼区間）は、HP-3060 4mg 群で-1.11（-1.33～-0.88）、HP-3060 8mg 群で-1.35（-1.58～-1.12）であり、HP-3060 各投与群で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）。

PPS でも FAS と同様の結果であった。

表 2.7.6.4-7　治療期開始後 1 週における鼻症状の合計スコアの期間平均値の
ベースラインからの変化量の群間比較（FAS）

群間比較

投与群	変化量				変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）			
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間		最小二乗平均	95%信頼区間		p 値
			下限値	上限値		下限値	上限値	
プラセボ	-0.11	0.09	-0.28	0.07	-	-	-	-
HP-3060 4mg	-1.21	0.09	-1.39	-1.03	-1.11	-1.33	-0.88	< 0.0001
HP-3060 8mg	-1.46	0.09	-1.64	-1.28	-1.35	-1.58	-1.12	< 0.0001
レボセチリジン塩酸塩	-1.44	0.15	-1.73	-1.15	-	-	-	-

投与群、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値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析した。

総括報告書表 11.4-3（5.3.5.1-2）から引用

(4) 副次解析：各評価時点におけるベースラインからの変化量の記述統計量及び推移図

FAS を対象に、各評価時点における鼻症状の合計スコアの期間平均値のベースラインからの変化量の記述統計量及び推移図を表 2.7.6.4-8 及び図 2.7.6.4-1 に示した。

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、プラセボ群で治療期開始後 1 週-0.07、2 週-0.30、最終評価時-0.29（以下同順）、HP-3060 4mg 群で-1.22、-1.11、-1.10、HP-3060 8mg 群で-1.43、-1.36、-1.35、レボセチリジン塩酸塩群で-1.45、-1.21、-1.22 であった。HP-3060 各投与群及びレボセチリジン塩酸塩群では、治療期開始後 1 週より鼻症状の合計スコア（平均値）の低下がみられた。治療期を通じてプラセボ群と比較して HP-3060 各投与群及びレボセチリジン塩酸塩群でスコアの低下が大きかった。

表 2.7.6.4-8　各評価時点における鼻症状の合計スコアの期間平均値の
ベースラインからの変化量の記述統計量（FAS）

投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
プラセボ	ベースライン [a)]	383	6.45	1.63	6.33	4.0	11.0
	治療期開始後 1 週	383	-0.07	1.58	0.00	-7.7	5.8
	治療期開始後 2 週	380	-0.30	1.85	-0.24	-7.0	4.6
	最終評価時	383	-0.29	1.86	-0.24	-7.0	4.6
HP-3060 4mg	ベースライン [a)]	384	6.56	1.65	6.33	4.0	11.0
	治療期開始後 1 週	384	-1.22	1.73	-1.17	-6.2	4.2
	治療期開始後 2 週	379	-1.11	1.89	-1.10	-7.5	4.8
	最終評価時	384	-1.10	1.89	-1.05	-7.5	4.8
HP-3060 8mg	ベースライン [a)]	380	6.47	1.61	6.33	4.0	11.0
	治療期開始後 1 週	380	-1.43	1.81	-1.33	-7.5	4.0
	治療期開始後 2 週	378	-1.36	1.98	-1.29	-7.8	5.3
	最終評価時	380	-1.35	1.98	-1.28	-7.8	5.3
レボセチリジン塩酸塩	ベースライン [a)]	126	6.55	1.65	6.33	4.0	11.0
	治療期開始後 1 週	126	-1.45	1.80	-1.33	-8.5	3.0
	治療期開始後 2 週	125	-1.21	1.96	-1.14	-8.5	3.7
	最終評価時	126	-1.22	1.95	-1.14	-8.5	3.7

a：測定値

総括報告書表 11.4-4（5.3.5.1-2）から引用

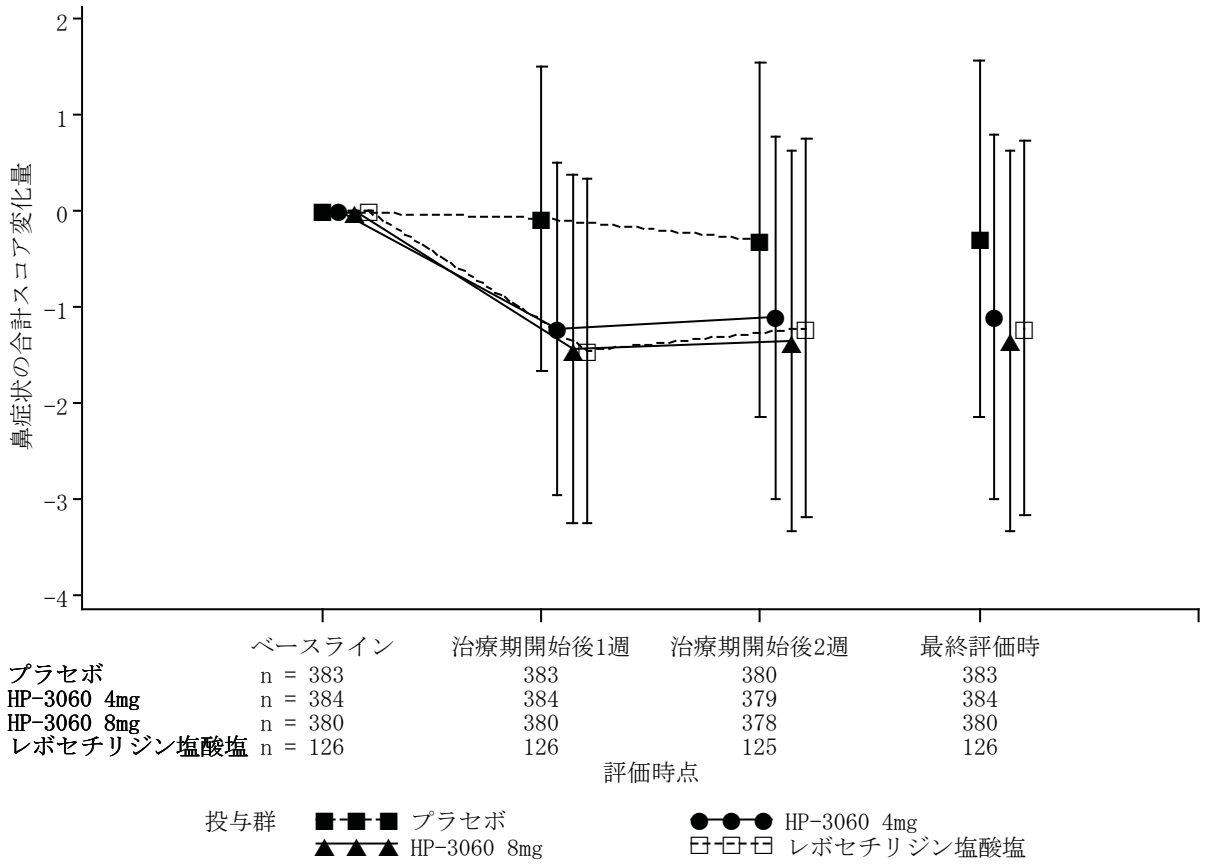


図 2.7.6.4-1　各評価時点における鼻症状の合計スコアの期間平均値の
ベースラインからの変化量の推移図（FAS）

平均値 ± 標準偏差
総括報告書図 11.4-1（5.3.5.1-2）から引用

(5) 副次解析：各評価日におけるベースラインからの変化量の記述統計量及び推移図

FAS を対象に、各評価日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の記述統計量及び推移図を付録　表 2.7.6.4-26 及び付録　図 2.7.6.4-4 に示した。

各評価日における鼻症状の合計スコアは、HP-3060 各投与群及びレボセチリジン塩酸塩群では、治療期開始 2 日目より、スコア（平均値）の低下がみられた。治療期を通じてプラセボ群と比較して HP-3060 各投与群及びレボセチリジン塩酸塩群でスコアの低下が大きかった。

2.7.6.4.4.2　鼻症状の個別スコア（くしゃみ発作）の変化量

FAS を対象に、治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻症状の個別スコア（くしゃみ発作）の期間平均値のベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.6.4-9 に示した。

治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻症状の個別スコア（くしゃみ発作）変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差（95%信頼区間）は、HP-3060 4mg 群で-0.38（-0.48～-0.28）、HP-3060 8mg 群で-0.49（-0.59～-0.39）であり、HP-3060 各投与群で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）。

表 2.7.6.4-9　治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻症状の個別スコア（くしゃみ発作）の期間平均値のベースラインからの変化量の群間比較（FAS）

群間比較

投与群	変化量				変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）			
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間		最小二乗平均	95%信頼区間		p 値
			下限値	上限値		下限値	上限値	
プラセボ	-0.21	0.04	-0.29	-0.13	-	-	-	-
HP-3060 4mg	-0.59	0.04	-0.67	-0.52	-0.38	-0.48	-0.28	< 0.0001
HP-3060 8mg	-0.70	0.04	-0.78	-0.62	-0.49	-0.59	-0.39	< 0.0001
レボセチリジン塩酸塩	-0.58	0.06	-0.71	-0.46	-	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、治療期開始後 1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、くしゃみ発作スコアのベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析した。
総括報告書表 11.4-5（5.3.5.1-2）から引用

2.7.6.4.4.3　鼻症状の個別スコア（鼻汁）の変化量

FAS を対象に、治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻症状の個別スコア（鼻汁）の期間平均値のベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.6.4-10 に示した。

治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻症状の個別スコア（鼻汁）変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差（95%信頼区間）は、HP-3060 4mg 群で-0.27（-0.37～-0.16）、HP-3060 8mg 群で-0.40（-0.51～-0.30）であり、HP-3060 各投与群で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）。

表 2.7.6.4-10　治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻症状の個別スコア（鼻汁）の期間平均値のベースラインからの変化量の群間比較（FAS）

群間比較

投与群	変化量				変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）			
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間		最小二乗平均	95%信頼区間		p 値
			下限値	上限値		下限値	上限値	
プラセボ	-0.21	0.04	-0.29	-0.12	-	-	-	-
HP-3060 4mg	-0.47	0.04	-0.56	-0.39	-0.27	-0.37	-0.16	< 0.0001
HP-3060 8mg	-0.61	0.04	-0.69	-0.53	-0.40	-0.51	-0.30	< 0.0001
レボセチリジン塩酸塩	-0.53	0.07	-0.67	-0.40	-	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、治療期開始後 1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、鼻汁スコアのベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析した。
総括報告書表 11.4-7（5.3.5.1-2）から引用

2.7.6.4.4.4　鼻症状の個別スコア（鼻閉）の変化量

FAS を対象に、治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻症状の個別スコア（鼻閉）の期間平均値のベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.6.4-11 に示した。

治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻症状の個別スコア（鼻閉）変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差（95%信頼区間）は、HP-3060 4mg 群で-0.12（-0.21～-0.03）、HP-3060 8mg 群で-0.15（-0.25～-0.06）であり、HP-3060 各投与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 $p = 0.0122$、$p = 0.0010$、共分散分析、多重性の調整なし）。

表 2.7.6.4-11　治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻症状の個別スコア（鼻閉）の期間平均値のベースラインからの変化量の群間比較（FAS）

群間比較

投与群	変化量				変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）			
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間		最小二乗平均	95%信頼区間		p 値
			下限値	上限値		下限値	上限値	
プラセボ	-0.02	0.04	-0.09	0.05	-	-	-	-
HP-3060 4mg	-0.14	0.04	-0.21	-0.06	-0.12	-0.21	-0.03	0.0122
HP-3060 8mg	-0.17	0.04	-0.25	-0.10	-0.15	-0.25	-0.06	0.0010
レボセチリジン塩酸塩	-0.19	0.06	-0.31	-0.08	-	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、治療期開始後 1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、鼻閉スコアのベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析した。
総括報告書表 11.4-9（5.3.5.1-2）から引用

2.7.6.4.4.5　時間帯別のくしゃみ発作回数の変化量

FAS を対象に、治療期開始後 2 週（LOCF）における時間帯別［朝：起床～12 時（正午）まで、昼（1）：12 時（正午）～15 時まで、昼（2）：15 時～18 時まで、夜：18 時～翌朝起床まで］のくしゃみ発作回数の期間平均値のベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.6.4-12 に示した。

治療期開始後 2 週（LOCF）におけるベースラインからの時間帯別のくしゃみ発作回数の変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差（95%信頼区間）について、HP-3060 4mg 群では、朝-0.86（-1.09～-0.62）、昼（1）-0.85（-1.08～-0.62）、昼（2）-0.81（-1.07～-0.56）、夜-0.93（-1.20～-0.67）［いずれも $p < 0.0001$、共分散分析、多重性の調整なし（以下同様）］、HP-3060 8mg 群では、朝-1.01（-1.25～-0.77）、昼（1）-0.98（-1.21～-0.74）、昼（2）-1.01（-1.26～-0.76）、夜-1.08（-1.35～-0.82）（いずれも $p < 0.0001$）であった。

HP-3060 各投与群とも全ての時間帯［朝、昼（1）、昼（2）、夜］でプラセボ群と比較してくしゃみ発作回数の減少が認められた。

くしゃみ発作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（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、その他の時間帯［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。

表 2.7.6.4-12　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の期間平均値のベースラインからの変化量の群間比較（FAS）

時間帯：朝
群間比較

投与群	変化量				変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）			
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間		最小二乗平均	95%信頼区間		p 値
			下限値	上限値		下限値	上限値	
プラセボ	-0.09	0.10	-0.28	0.09	-	-	-	-
HP-3060 4mg	-0.95	0.10	-1.14	-0.76	-0.86	-1.09	-0.62	< 0.0001
HP-3060 8mg	-1.10	0.10	-1.29	-0.91	-1.01	-1.25	-0.77	< 0.0001
レボセチリジン塩酸塩	-0.83	0.16	-1.13	-0.52	-	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、治療期開始後 1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、朝のくしゃみ発作回数のベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析した。

時間帯：昼（1）
群間比較

投与群	変化量				変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）			
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間		最小二乗平均	95%信頼区間		p 値
			下限値	上限値		下限値	上限値	
プラセボ	0.09	0.09	-0.09	0.28	-	-	-	-
HP-3060 4mg	-0.76	0.09	-0.94	-0.57	-0.85	-1.08	-0.62	< 0.0001
HP-3060 8mg	-0.88	0.09	-1.07	-0.70	-0.98	-1.21	-0.74	< 0.0001
レボセチリジン塩酸塩	-0.70	0.15	-1.00	-0.40	-	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、治療期開始後 1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、昼（1）のくしゃみ発作回数のベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析した。

時間帯：昼（2）
群間比較

投与群	変化量				変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）			
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間		最小二乗平均	95%信頼区間		p 値
			下限値	上限値		下限値	上限値	
プラセボ	0.01	0.10	-0.19	0.21	-	-	-	-
HP-3060 4mg	-0.80	0.10	-1.00	-0.60	-0.81	-1.07	-0.56	< 0.0001
HP-3060 8mg	-1.00	0.10	-1.20	-0.80	-1.01	-1.26	-0.76	< 0.0001
レボセチリジン塩酸塩	-0.74	0.16	-1.06	-0.42	-	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、治療期開始後 1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、昼（2）のくしゃみ発作回数のベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析した。

時間帯：夜
群間比較

投与群	変化量				変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）			
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間		最小二乗平均	95%信頼区間		p 値
			下限値	上限値		下限値	上限値	
プラセボ	-0.28	0.11	-0.49	-0.07	-	-	-	-
HP-3060 4mg	-1.21	0.11	-1.42	-1.00	-0.93	-1.20	-0.67	< 0.0001
HP-3060 8mg	-1.36	0.11	-1.57	-1.15	-1.08	-1.35	-0.82	< 0.0001
レボセチリジン塩酸塩	-1.02	0.17	-1.36	-0.68	-	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、治療期開始後 1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、夜のくしゃみ発作回数のベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析した。
総括報告書表 11.4-11（5.3.5.1-2）から引用

2.7.6.4.4.6　時間帯別の擤鼻回数の変化量

FAS を対象に、治療期開始後 2 週（LOCF）における時間帯別［朝：起床～12 時（正午）まで、昼（1）：12 時（正午）～15 時まで、昼（2）：15 時～18 時まで、夜：18 時～翌朝起床まで］の擤

鼻回数の期間平均値のベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.6.4-13 に示した。

治療期開始後 2 週（LOCF）における時間帯別の擤鼻回数の変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差（95%信頼区間）について、HP-3060 4mg 群では、朝-0.98（-1.34～-0.62）、昼（1）-0.84（-1.15～-0.52）、昼（2）-0.94（-1.29～-0.60）、夜-1.02（-1.44～-0.61）［いずれも $p < 0.0001$、共分散分析、多重性の調整なし（以下同様）］、HP-3060 8mg 群では、朝-1.14（-1.50～-0.78）、昼（1）-1.12（-1.43～-0.80）、昼（2）-1.19（-1.53～-0.84）、夜-1.37（-1.78～-0.96）（いずれも $p < 0.0001$）であった。

HP-3060 各投与群とも全ての時間帯［朝、昼（1）、昼（2）、夜］でプラセボ群と比較して擤鼻回数の減少が認められた。

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（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、その他の時間帯［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。

表 2.7.6.4-13　治療期開始後 2 週（LOCF）における時間帯別の擤鼻回数の期間平均値のベースラインからの変化量の群間比較（FAS）（続く）

時間帯：朝
群間比較

投与群	変化量				変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）			
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間		最小二乗平均	95%信頼区間		p 値
			下限値	上限値		下限値	上限値	
プラセボ	-0.05	0.14	-0.33	0.24	-	-	-	-
HP-3060 4mg	-1.03	0.14	-1.31	-0.75	-0.98	-1.34	-0.62	< 0.0001
HP-3060 8mg	-1.19	0.14	-1.47	-0.91	-1.14	-1.50	-0.78	< 0.0001
レボセチリジン塩酸塩	-0.86	0.23	-1.32	-0.40	-	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、治療期開始後 1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、朝の擤鼻回数のベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析した。

時間帯：昼（1）
群間比較

投与群	変化量				変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）			
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間		最小二乗平均	95%信頼区間		p 値
			下限値	上限値		下限値	上限値	
プラセボ	0.19	0.13	-0.06	0.44	-	-	-	-
HP-3060 4mg	-0.65	0.13	-0.90	-0.40	-0.84	-1.15	-0.52	< 0.0001
HP-3060 8mg	-0.93	0.13	-1.18	-0.68	-1.12	-1.43	-0.80	< 0.0001
レボセチリジン塩酸塩	-0.64	0.21	-1.04	-0.24	-	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、治療期開始後 1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、昼（1）の擤鼻回数のベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析した。

表 2.7.6.4-13　治療期開始後 2 週（LOCF）における時間帯別の擤鼻回数の期間平均値のベースラインからの変化量の群間比較（FAS）（続き）

時間帯：昼（2）
群間比較

投与群	変化量				変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）			
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間		最小二乗平均	95%信頼区間		p 値
			下限値	上限値		下限値	上限値	
プラセボ	0.06	0.14	-0.21	0.33	-	-	-	-
HP-3060 4mg	-0.88	0.14	-1.16	-0.61	-0.94	-1.29	-0.60	< 0.0001
HP-3060 8mg	-1.12	0.14	-1.40	-0.85	-1.19	-1.53	-0.84	< 0.0001
レボセチリジン塩酸塩	-0.80	0.23	-1.24	-0.35	-	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、治療期開始後 1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、昼（2）の擤鼻回数のベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析した。

時間帯：夜
群間比較

投与群	変化量				変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）			
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間		最小二乗平均	95%信頼区間		p 値
			下限値	上限値		下限値	上限値	
プラセボ	-0.19	0.17	-0.52	0.13	-	-	-	-
HP-3060 4mg	-1.22	0.17	-1.54	-0.89	-1.02	-1.44	-0.61	< 0.0001
HP-3060 8mg	-1.56	0.17	-1.89	-1.23	-1.37	-1.78	-0.96	< 0.0001
レボセチリジン塩酸塩	-0.99	0.27	-1.52	-0.46	-	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、治療期開始後 1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、夜の擤鼻回数のベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析した。
総括報告書表 11.4-13（5.3.5.1-2）から引用

2.7.6.4.4.7　時間帯別の鼻閉スコアの変化量

FAS を対象に、治療期開始後 2 週（LOCF）における時間帯別（朝：起床～12 時（正午）まで、昼：12 時（正午）～18 時まで、夜：18 時～翌朝起床まで）の鼻閉スコアの期間平均値のベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.6.4-14 に示した。

治療期開始後 2 週（LOCF）における時間帯別の鼻閉スコアの変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差（95%信頼区間）について、HP-3060 4mg 群では、朝-0.13（-0.22～-0.04）、昼-0.12（-0.21～-0.03）、夜-0.12（-0.22～-0.03）［それぞれ p = 0.0063、p = 0.0125、p = 0.0121、共分散分析、多重性の調整なし（以下同様）］、HP-3060 8mg 群では、朝-0.15（-0.24～-0.06）、昼-0.15（-0.24～-0.06）、夜-0.17（-0.27～-0.08）（それぞれ p = 0.0017、p = 0.0016、p = 0.0004）であった。

HP-3060 各投与群とも全ての時間帯（朝、昼、夜）でプラセボ群と比較して鼻閉スコアの低下が認められた。

表 2.7.6.4-14　治療期開始後 2 週（LOCF）における時間帯別の鼻閉スコアの期間平均値のベースラインからの変化量の群間比較（FAS）

時間帯：朝
群間比較

投与群	変化量				変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）			
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間		最小二乗平均	95%信頼区間		p 値
			下限値	上限値		下限値	上限値	
プラセボ	0.00	0.04	-0.07	0.07	-	-	-	-
HP-3060 4mg	-0.13	0.04	-0.20	-0.05	-0.13	-0.22	-0.04	0.0063
HP-3060 8mg	-0.15	0.04	-0.22	-0.07	-0.15	-0.24	-0.06	0.0017
レボセチリジン塩酸塩	-0.19	0.06	-0.31	-0.08	-	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、治療期開始後 1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、朝の鼻閉スコアのベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析した。

時間帯：昼
群間比較

投与群	変化量				変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）			
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間		最小二乗平均	95%信頼区間		p 値
			下限値	上限値		下限値	上限値	
プラセボ	-0.02	0.04	-0.09	0.06	-	-	-	-
HP-3060 4mg	-0.14	0.04	-0.21	-0.06	-0.12	-0.21	-0.03	0.0125
HP-3060 8mg	-0.17	0.04	-0.24	-0.09	-0.15	-0.24	-0.06	0.0016
レボセチリジン塩酸塩	-0.22	0.06	-0.34	-0.10	-	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、治療期開始後 1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、昼の鼻閉スコアのベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析した。

時間帯：夜
群間比較

投与群	変化量				変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）			
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間		最小二乗平均	95%信頼区間		p 値
			下限値	上限値		下限値	上限値	
プラセボ	-0.05	0.04	-0.12	0.03	-	-	-	-
HP-3060 4mg	-0.17	0.04	-0.24	-0.09	-0.12	-0.22	-0.03	0.0121
HP-3060 8mg	-0.22	0.04	-0.29	-0.14	-0.17	-0.27	-0.08	0.0004
レボセチリジン塩酸塩	-0.22	0.06	-0.34	-0.10	-	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、治療期開始後 1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、夜の鼻閉スコアのベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析した。
総括報告書表 11.4-15（5.3.5.1-2）から引用

2.7.6.4.4.8　鼻局所所見の個別スコア（下鼻甲介粘膜の腫脹）の変化量

FAS を対象に、治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻局所所見の個別スコア（下鼻甲介粘膜の腫脹）のベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.6.4-15 に示した。

治療期開始後 2 週（LOCF）におけるベースラインからの鼻局所所見の個別スコア（下鼻甲介粘膜の腫脹）変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）は、プラセボ群で-0.18（-0.27～-0.10）、HP-3060 4mg 群で-0.20（-0.29～-0.11）、HP-3060 8mg 群で-0.15（-0.24～-0.06）、レボセチリジン塩酸塩群で-0.12（-0.26～0.02）であった。

プラセボ群との最小二乗平均の差（95%信頼区間）は、HP-3060 4mg 群で-0.02（-0.13～0.09）、HP-3060 8mg 群で 0.03（-0.08～0.14）であり、HP-3060 各投与群でプラセボ群と比較してスコアの変化は認められなかった（それぞれ p = 0.7826、p = 0.5434、共分散分析、多重性の調整なし）。

表 2.7.6.4-15　治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻局所所見の個別スコア（下鼻甲介粘膜の腫脹）のベースラインからの変化量の群間比較（FAS）

群間比較

投与群	変化量				変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）			
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間		最小二乗平均	95%信頼区間		p 値
			下限値	上限値		下限値	上限値	
プラセボ	-0.18	0.04	-0.27	-0.10	-	-	-	-
HP-3060 4mg	-0.20	0.04	-0.29	-0.11	-0.02	-0.13	0.09	0.7826
HP-3060 8mg	-0.15	0.04	-0.24	-0.06	0.03	-0.08	0.14	0.5434
レボセチリジン塩酸塩	-0.12	0.07	-0.26	0.02	-	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、治療期開始後 1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、下鼻甲介粘膜の腫脹スコアのベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析した。
総括報告書表 11.4-17（5.3.5.1-2）から引用

2.7.6.4.4.9　鼻局所所見の個別スコア（水様性分泌量）の変化量

FAS を対象に、治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻局所所見の個別スコア（水様性分泌量）のベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.6.4-16 に示した。

治療期開始後 2 週（LOCF）におけるベースラインからの鼻局所所見の個別スコア（水様性分泌量）変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）は、プラセボ群で-0.23（-0.31～-0.15）、HP-3060 4mg 群で-0.21（-0.29～-0.13）、HP-3060 8mg 群で-0.22（-0.30～-0.14）、レボセチリジン塩酸塩群で-0.16（-0.29～-0.03）であった。

プラセボ群との最小二乗平均の差（95%信頼区間）は、HP-3060 4mg 群で 0.02（-0.08～0.12）、HP-3060 8mg 群で 0.01（-0.10～0.11）であり、HP-3060 各投与群でプラセボ群と比較してスコアの変化は認められなかった（それぞれ p = 0.7234、p = 0.9168、共分散分析、多重性の調整なし）。

表 2.7.6.4-16　治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻局所所見の個別スコア（水様性分泌量）のベースラインからの変化量の群間比較（FAS）

群間比較

投与群	変化量				変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）			
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間		最小二乗平均	95%信頼区間		p 値
			下限値	上限値		下限値	上限値	
プラセボ	-0.23	0.04	-0.31	-0.15	-	-	-	-
HP-3060 4mg	-0.21	0.04	-0.29	-0.13	0.02	-0.08	0.12	0.7234
HP-3060 8mg	-0.22	0.04	-0.30	-0.14	0.01	-0.10	0.11	0.9168
レボセチリジン塩酸塩	-0.16	0.07	-0.29	-0.03	-	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、治療期開始後 1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、水様性分泌量スコアのベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析した。
総括報告書表 11.4-19（5.3.5.1-2）から引用

2.7.6.4.4.10　日常生活の支障度の変化量

FAS を対象に、治療期開始後 2 週（LOCF）における日常生活の支障度の期間平均値のベースラインからの変化量について、共分散分析の結果を表 2.7.6.4-17 に示した。

治療期開始後 2 週（LOCF）における日常生活の支障度の変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差（95%信頼区間）は、HP-3060 4mg 群で-0.17（-0.26～-0.08）、HP-3060 8mg 群で-0.25（-0.34～-0.15）であり、HP-3060 各投与群で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）。

表 2.7.6.4-17　治療期開始後 2 週（LOCF）における日常生活の支障度の期間平均値のベースラインからの変化量の群間比較（FAS）

群間比較

投与群	変化量				変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）			
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間		最小二乗平均	95%信頼区間		p 値
			下限値	上限値		下限値	上限値	
プラセボ	-0.01	0.04	-0.08	0.06	-	-	-	-
HP-3060 4mg	-0.18	0.04	-0.25	-0.10	-0.17	-0.26	-0.08	0.0003
HP-3060 8mg	-0.26	0.04	-0.33	-0.18	-0.25	-0.34	-0.15	< 0.0001
レボセチリジン塩酸塩	-0.22	0.06	-0.33	-0.10	-	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、治療期開始後 1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、日常生活の支障度のベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析した。
総括報告書表 11.4-21（5.3.5.1-2）から引用

2.7.6.4.4.11　患者の印象

FAS を対象に、患者の印象のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.6.4-18 に示した。

最終評価時における HP-3060 各投与群の「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。

表 2.7.6.4-18　患者の印象のカテゴリ別頻度集計（FAS）

投与群	評価時点	例数	患者の印象、n (%)							
			非常に良くなった	良くなった	少し良くなった	変わらない	少し悪くなった	悪くなった	非常に悪くなった	「良くなった」以上
プラセボ	最終評価時	383	9 (2.3)	72 (18.8)	135 (35.2)	145 (37.9)	10 (2.6)	9 (2.3)	3 (0.8)	81 (21.1)
HP-3060 4mg	最終評価時	384	30 (7.8)	106 (27.6)	146 (38.0)	91 (23.7)	7 (1.8)	4 (1.0)	0 (0.0)	136 (35.4)
HP-3060 8mg	最終評価時	380	40 (10.5)	116 (30.5)	138 (36.3)	79 (20.8)	4 (1.1)	3 (0.8)	0 (0.0)	156 (41.1)
レボセチリジン塩酸塩	最終評価時	126	10 (7.9)	48 (38.1)	37 (29.4)	26 (20.6)	2 (1.6)	2 (1.6)	1 (0.8)	58 (46.0)

総括報告書表 11.4-23（5.3.5.1-2）から引用

2.7.6.4.4.12　患者調査

FAS を対象に、患者調査の質問 1 のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.6.4-19 に、質問 2 のヒストグラムを図 2.7.6.4-2 に示した。

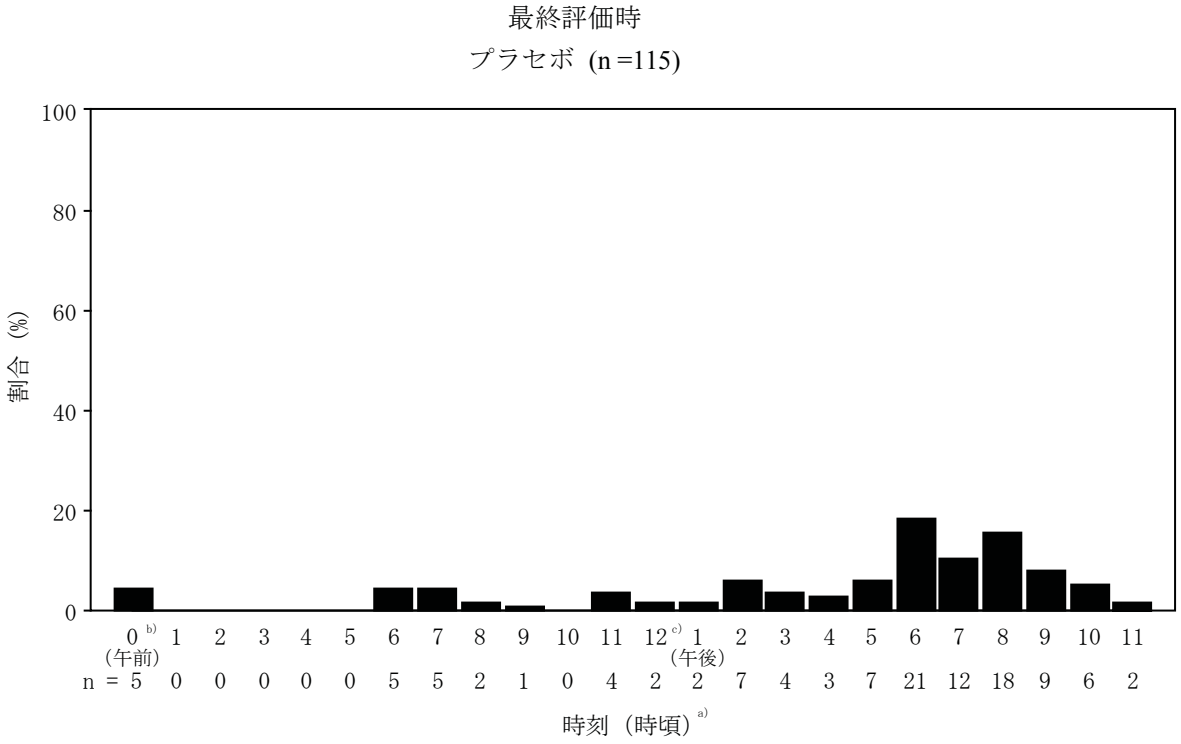
最終評価時に「質問 1　この 1 週間を振り返って、1 日の途中で薬の効き目が切れたと感じたことはありましたか？」について「ある」と回答した患者の割合は、プラセボ群 30.0%（115/383 例）、HP-3060 4mg 群 27.6%（106/384 例）、HP-3060 8mg 群 26.3%（100/380 例）、レボセチリジン塩酸塩群 34.9%（44/126 例）であり、HP-3060 各投与群の「効き目が切れた」と感じた割合はレボセチリジン塩酸塩群と比較して低かった。

最終評価時において、質問 1 で「効き目が切れた」と回答した患者（365/1273 例）を対象に質問した「質問 2　切れたと感じた時間は何時頃が多かったですか？」に対する回答では、HP-3060 各投与群では、「午後 5 時頃」～「午後 10 時頃」にかけて、切れたと感じた患者の割合が 6.0～18.0%と他の時間帯（0～5.7%）と比較してやや高かった。レボセチリジン塩酸塩群では「午後 4 時頃」～「午後 10 時頃」にかけて、切れたと感じた患者の割合が 4.5～13.6%と他の時間帯（0～6.8%）と比較してやや高かった。プラセボ群では「午後 6 時頃」～「午後 9 時頃」にかけて、切れたと感じた患者の割合が 7.8～18.3%と他の時間帯（0～6.1%）と比較してやや高かった。「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、明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.6.4-19　患者調査のカテゴリ別頻度集計　質問 1（FAS）

投与群	評価時点	例数	患者調査　質問 1[a]、n (%)	
			ある	ない
プラセボ	最終評価時	383	115 (30.0)	268 (70.0)
HP-3060 4mg	最終評価時	384	106 (27.6)	278 (72.4)
HP-3060 8mg	最終評価時	380	100 (26.3)	280 (73.7)
レボセチリジン塩酸塩	最終評価時	126	44 (34.9)	82 (65.1)

a：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？
総括報告書表 11.4-24（5.3.5.1-2）から引用



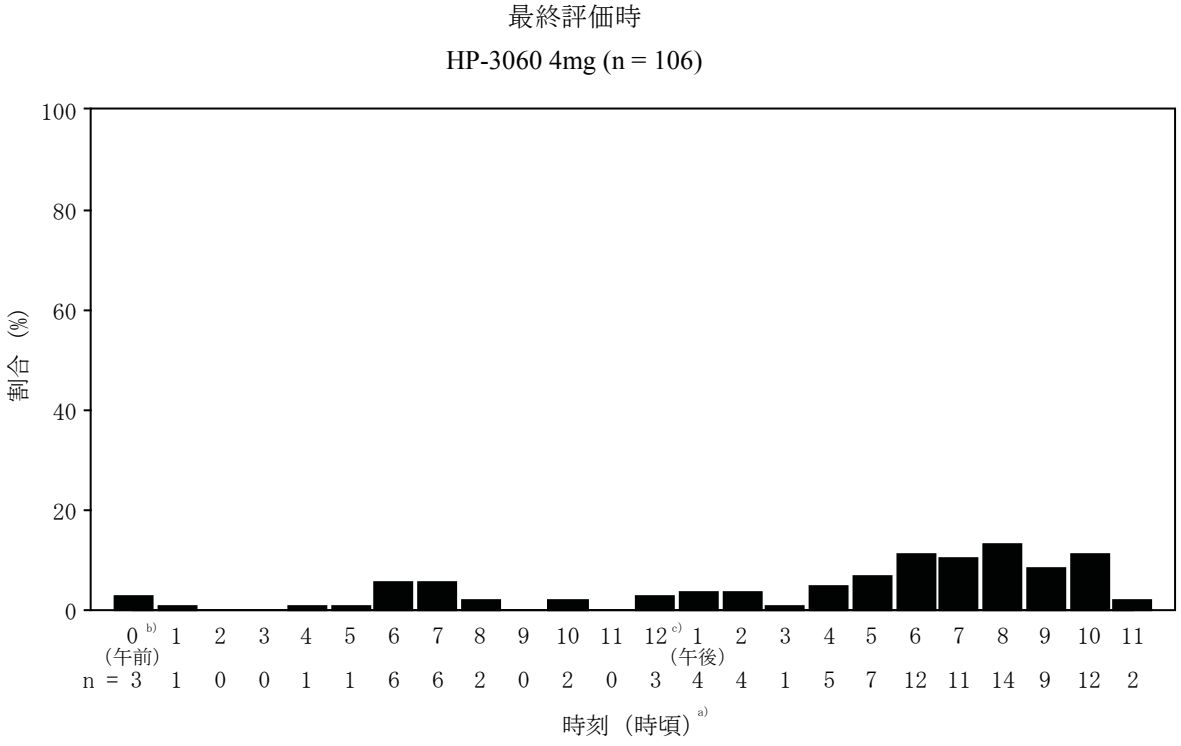
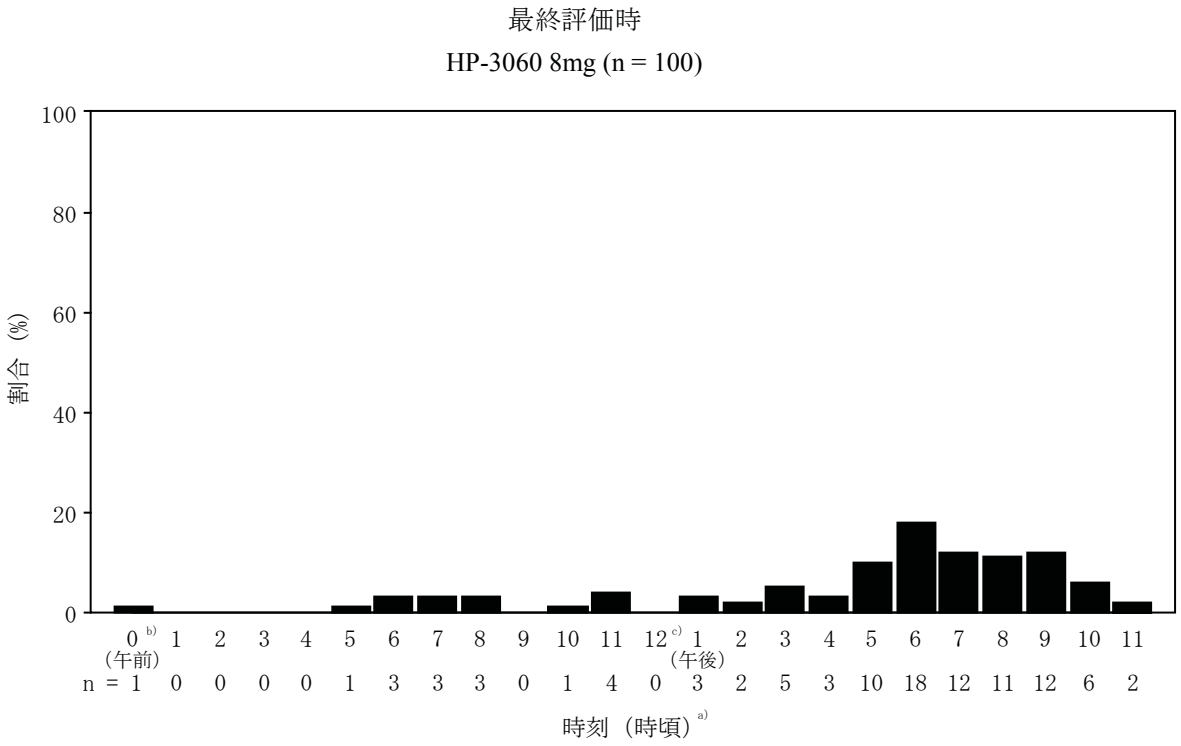


図 2.7.6.4-2　患者調査のカテゴリ別頻度集計　質問 2 ヒストグラム（FAS）（続く）



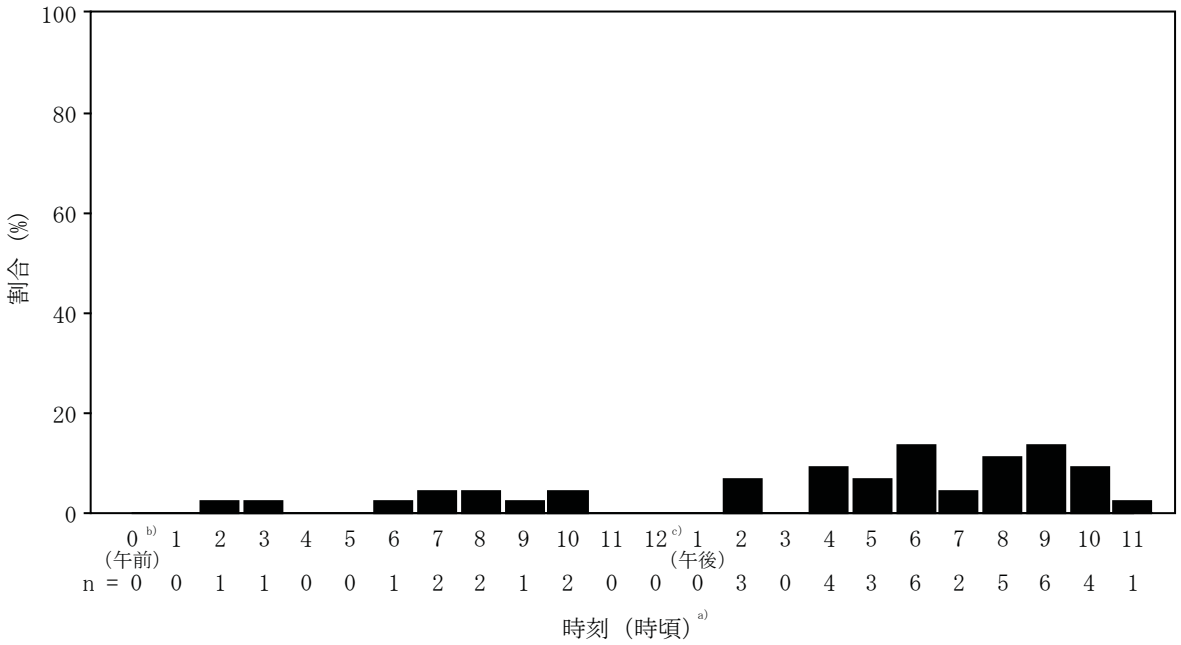


図 2.7.6.4-2　患者調査のカテゴリ別頻度集計　質問 2 ヒストグラム（FAS）（続き）

a：質問 1 で「効き目が切れた」と感じたことがある方の効き目が切れたと感じた時刻
b：午前 0 時頃又は午後 12 時頃
c：午前 12 時頃又は午後 0 時頃
総括報告書図 11.4-8（5.3.5.1-2）から引用

2.7.6.4.4.13　部分集団の検討

FAS を対象とし、背景因子別に主要評価項目とした治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻症状の合計スコアの期間平均値のベースラインからの変化量を算出した。結果を表 2.7.6.4-20 に示した。

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、スコア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 各投与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」でのスコア変化量が大きくなる傾向がみられた。

表 2.7.6.4-20　背景因子別にみた治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻症状の合計スコアの期間平均値の
ベースラインからの変化量の推定値（FAS）（続く）

背景因子	カテゴリ	投与群															
		プラセボ (n = 383)				HP-3060 4mg (n = 384)				HP-3060 8mg (n = 380)				レボセチリジン塩酸塩 (n = 126)			
		例数	最小二乗平均	95%信頼区間		例数	最小二乗平均	95%信頼区間		例数	最小二乗平均	95%信頼区間		例数	最小二乗平均	95%信頼区間	
				下限値	上限値			下限値	上限値			下限値	上限値			下限値	上限値
性別	男性	148	-0.58	-0.91	-0.25	145	-1.22	-1.55	-0.90	160	-1.37	-1.68	-1.06	43	-1.13	-1.68	-0.57
	女性	235	-0.35	-0.61	-0.10	239	-1.20	-1.45	-0.94	220	-1.58	-1.85	-1.32	83	-1.43	-1.83	-1.03
年齢 (歳)	< 20	7	0.13	-2.00	2.26	3	-0.34	-3.22	2.53	11	-0.64	-2.20	0.93	5	-2.75	-5.24	-0.26
	20～< 30	62	-0.21	-0.79	0.37	77	-0.70	-1.26	-0.13	59	-1.24	-1.85	-0.63	24	-1.05	-1.90	-0.19
	30～< 40	100	-0.23	-0.66	0.21	89	-1.16	-1.62	-0.71	89	-1.47	-1.92	-1.02	32	-2.08	-2.76	-1.40
	40～< 50	125	-0.68	-1.01	-0.36	127	-1.42	-1.73	-1.10	125	-1.60	-1.92	-1.27	43	-1.08	-1.59	-0.57
	50～< 60	81	-0.47	-0.87	-0.07	78	-1.33	-1.74	-0.93	87	-1.61	-1.99	-1.23	17	-0.59	-1.42	0.25
	60～	8	-0.10	-1.35	1.14	10	-0.56	-1.62	0.50	9	-0.69	-1.76	0.38	5	0.23	-1.18	1.64
体重 (kg)	< 50	80	-0.49	-0.90	-0.09	77	-0.98	-1.41	-0.54	70	-1.84	-2.28	-1.40	28	-1.94	-2.58	-1.30
	50～< 70	231	-0.23	-0.49	0.04	234	-1.24	-1.50	-0.97	240	-1.37	-1.63	-1.11	80	-1.27	-1.69	-0.85
	70～	72	-1.02	-1.50	-0.54	73	-1.29	-1.74	-0.85	70	-1.53	-2.00	-1.05	18	-0.58	-1.43	0.27
罹病期間 (年)	< 5	26	0.17	-1.18	1.53	20	-0.59	-1.91	0.73	21	-1.00	-2.31	0.31	4	-2.41	-4.43	-0.40
	5～< 10	48	-0.60	-1.23	0.04	55	-1.45	-2.06	-0.85	57	-1.25	-1.79	-0.71	23	-0.93	-1.77	-0.08
	10～	309	-0.42	-0.63	-0.20	309	-1.18	-1.40	-0.96	302	-1.54	-1.76	-1.32	99	-1.36	-1.72	-1.00
鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉）の合計スコア [a)]	< 3	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-
	3～< 6	153	0.34	0.05	0.62	154	-0.42	-0.71	-0.13	151	-0.85	-1.14	-0.56	50	-0.73	-1.20	-0.26
	6～< 9	192	-0.89	-1.19	-0.60	192	-1.66	-1.95	-1.37	193	-1.70	-1.99	-1.42	63	-1.29	-1.76	-0.82
	9～	38	-1.47	-2.20	-0.73	38	-2.25	-3.01	-1.48	36	-3.01	-3.83	-2.20	13	-4.00	-5.21	-2.80

表 2.7.6.4-20　背景因子別にみた治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻症状の合計スコアの期間平均値の
ベースラインからの変化量の推定値（FAS）（続き）

背景因子	カテゴリ	投与群															
		プラセボ (n = 383)				HP-3060 4mg (n = 384)				HP-3060 8mg (n = 380)				レボセチリジン塩酸塩 (n = 126)			
		例数	最小二乗平均	95%信頼区間		例数	最小二乗平均	95%信頼区間		例数	最小二乗平均	95%信頼区間		例数	最小二乗平均	95%信頼区間	
				下限値	上限値			下限値	上限値			下限値	上限値			下限値	上限値
鼻症状の個別スコア（くしゃみ発作）[a)]	＜1	5	0.05	-2.62	2.73	1	2.18	-6.26	10.63	3	0.98	-5.15	7.11	0	-	-	-
	1～＜2	109	0.04	-0.29	0.37	109	-0.40	-0.73	-0.07	98	-0.72	-1.06	-0.38	31	-0.36	-0.94	0.21
	2～＜3	181	-0.43	-0.72	-0.13	168	-1.17	-1.47	-0.88	181	-1.58	-1.87	-1.30	51	-1.11	-1.62	-0.60
	3～	88	-0.91	-1.38	-0.45	106	-2.10	-2.55	-1.65	98	-2.10	-2.57	-1.63	44	-2.47	-3.10	-1.84
鼻症状の個別スコア（鼻汁）[a)]	＜1	0	-	-	-	0	-	-	-	1	1.24	-	-	0	-	-	-
	1～＜2	35	-0.02	-0.61	0.57	36	-0.65	-1.26	-0.04	35	-1.34	-1.95	-0.73	10	-1.25	-2.32	-0.18
	2～＜3	157	0.08	-0.23	0.39	167	-0.72	-1.02	-0.43	175	-1.01	-1.30	-0.73	59	-0.78	-1.25	-0.32
	3～	191	-1.02	-1.32	-0.72	181	-1.78	-2.09	-1.47	169	-2.00	-2.31	-1.68	57	-1.90	-2.40	-1.40
鼻症状の個別スコア（鼻閉）[a)]	＜1	39	0.46	-0.21	1.13	32	-0.77	-1.47	-0.08	52	-1.17	-1.78	-0.57	17	-0.54	-1.42	0.35
	1～＜2	235	-0.28	-0.53	-0.04	218	-1.04	-1.29	-0.79	213	-1.32	-1.57	-1.07	77	-0.95	-1.35	-0.55
	2～＜3	97	-0.88	-1.31	-0.45	116	-1.58	-2.00	-1.16	93	-1.73	-2.16	-1.29	26	-2.22	-2.99	-1.46
	3～	12	-1.95	-3.27	-0.62	18	-2.42	-3.71	-1.13	22	-2.60	-3.67	-1.54	6	-3.26	-4.99	-1.54
地域	東京・神奈川・埼玉	321	-0.27	-0.46	-0.07	322	-1.00	-1.19	-0.80	318	-1.30	-1.49	-1.10	105	-1.21	-1.55	-0.87
	大阪	62	-0.51	-0.97	-0.05	62	-1.45	-1.91	-0.99	62	-1.67	-2.13	-1.21	21	-1.10	-1.89	-0.31

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、治療期開始後 1 週のデータで欠測を補完した。

a：期間平均値（治療期開始日前日～3 日前）

総括報告書表 11.2-1 及び表 14.2.14-1（5.3.5.1-2）から作成

2.7.6.4.5　安全性

2.7.6.4.5.1　治療期に発現した有害事象・因果関係が否定できない有害事象

治療期に発現した有害事象の重症度別発現率を表 2.7.6.4-21 に示した。

治療期において、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）、HP-3060 8mg 群 18.1%（69/381 例）、HP-3060 全用量群 15.9%（122/765 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）、HP-3060 8mg 群 14.2%（54/381 例）、HP-3060 全用量群 12.7%（97/765 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%以上であった有害事象は、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。また、いずれかの投与群で発現率が 2%以上であった因果関係が否定できない有害事象は適用部位紅斑、傾眠、適用部位そう痒感であった。

重症度別の有害事象発現率は、プラセボ群では軽度 13.3%（51/384 例）、中等度 1.8%（7/384 例）及び高度 0.3%（1/384 例）であった。HP-3060 4mg 群では軽度 13.0%（50/384 例）、中等度 0.8%（3/384 例）であり、高度はみられなかった。HP-3060 8mg 群では軽度 16.5%（63/381 例）、中等度 1.3%（5/381 例）及び高度 0.3%（1/381 例）であった。HP-3060 全用量群において、重症度別の有害事象発現率は、軽度 14.8%（113/765 例）、中等度 1.0%（8/765 例）及び高度 0.1%（1/765 例）であった。レボセチリジン塩酸塩群では軽度 12.7%（16/126 例）、中等度はみられず、高度 0.8%（1/126 例）であった。

重症度別の因果関係が否定できない有害事象発現率は、プラセボ群では軽度 9.9%（38/384 例）、中等度 1.0%（4/384 例）であり、高度はみられなかった。HP-3060 4mg 群では軽度 10.9%（42/384 例）、中等度 0.3%（1/384 例）であり、高度はみられなかった。HP-3060 8mg 群では軽度 12.9%（49/381 例）、中等度 1.0%（4/381 例）及び高度 0.3%（1/381 例）であった。HP-3060 全用量群において、重症度別の有害事象発現率は、軽度 11.9%（91/765 例）、中等度 0.7%（5/765 例）及び高度 0.1%（1/765 例）であった。レボセチリジン塩酸塩群では軽度 11.9%（15/126 例）であり、中等度及び高度はみられなかった。

治療期に発現した有害事象の大部分は、いずれの投与群でも軽度であり、特定の投与群で中等度及び高度の発現率が高くなる傾向はみられなかった。

表 2.7.6.4-21　治療期に発現した重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC PT	重症度	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
		プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)	プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)
有害事象全体	全体	59 (15.4)	53 (13.8)	69 (18.1)	122 (15.9)	17 (13.5)	42 (10.9)	43 (11.2)	54 (14.2)	97 (12.7)	15 (11.9)
	軽度	51 (13.3)	50 (13.0)	63 (16.5)	113 (14.8)	16 (12.7)	38 (9.9)	42 (10.9)	49 (12.9)	91 (11.9)	15 (11.9)
	中等度	7 (1.8)	3 (0.8)	5 (1.3)	8 (1.0)	0 (0.0)	4 (1.0)	1 (0.3)	4 (1.0)	5 (0.7)	0 (0.0)
	高度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
心臓障害	全体	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第一度房室ブロック	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室性期外収縮	全体	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	全体	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
メニエール病	全体	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳管狭窄	全体	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.4-21　治療期に発現した重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC PT	重症度	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
		プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)	プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)
胃腸障害	全体	2 (0.5)	5 (1.3)	1 (0.3)	6 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.4)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.3)	4 (1.0)	0 (0.0)	4 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	全体	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
齲歯	全体	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	全体	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉痛	全体	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
メレナ	全体	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.4-21　治療期に発現した重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC PT	重症度	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
		プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)	プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)
悪心	全体	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	全体	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	29 (7.6)	22 (5.7)	25 (6.6)	47 (6.1)	6 (4.8)	29 (7.6)	22 (5.7)	24 (6.3)	46 (6.0)	6 (4.8)
	軽度	29 (7.6)	22 (5.7)	25 (6.6)	47 (6.1)	6 (4.8)	29 (7.6)	22 (5.7)	24 (6.3)	46 (6.0)	6 (4.8)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位紅斑	全体	19 (4.9)	15 (3.9)	19 (5.0)	34 (4.4)	4 (3.2)	19 (4.9)	15 (3.9)	19 (5.0)	34 (4.4)	4 (3.2)
	軽度	19 (4.9)	15 (3.9)	19 (5.0)	34 (4.4)	4 (3.2)	19 (4.9)	15 (3.9)	19 (5.0)	34 (4.4)	4 (3.2)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	全体	15 (3.9)	9 (2.3)	10 (2.6)	19 (2.5)	3 (2.4)	15 (3.9)	9 (2.3)	10 (2.6)	19 (2.5)	3 (2.4)
	軽度	15 (3.9)	9 (2.3)	10 (2.6)	19 (2.5)	3 (2.4)	15 (3.9)	9 (2.3)	10 (2.6)	19 (2.5)	3 (2.4)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位丘疹	全体	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	全体	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.4-21　治療期に発現した重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC PT	重症度	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
		プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)	プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)
適用部位発疹	全体	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	軽度	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口渇	全体	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	軽度	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱感	全体	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位知覚低下	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位湿疹	全体	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	全体	13 (3.4)	5 (1.3)	8 (2.1)	13 (1.7)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	10 (2.6)	5 (1.3)	7 (1.8)	12 (1.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	全体	7 (1.8)	3 (0.8)	7 (1.8)	10 (1.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	6 (1.6)	3 (0.8)	6 (1.6)	9 (1.2)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.4-21　治療期に発現した重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC PT	重症度	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
		プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)	プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)
胃腸炎	全体	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	全体	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	全体	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳炎	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	全体	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	全体	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰部腟カンジダ症	全体	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.4-21　治療期に発現した重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC PT	重症度	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
		プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)	プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)
臨床検査	全体	13 (3.4)	11 (2.9)	21 (5.5)	32 (4.2)	8 (6.3)	8 (2.1)	9 (2.3)	12 (3.1)	21 (2.7)	7 (5.6)
	軽度	10 (2.6)	10 (2.6)	18 (4.7)	28 (3.7)	7 (5.6)	6 (1.6)	9 (2.3)	9 (2.4)	18 (2.4)	7 (5.6)
	中等度	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)	0 (0.0)
	高度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	全体	0 (0.0)	4 (1.0)	3 (0.8)	7 (0.9)	2 (1.6)	0 (0.0)	4 (1.0)	3 (0.8)	7 (0.9)	2 (1.6)
	軽度	0 (0.0)	4 (1.0)	3 (0.8)	7 (0.9)	2 (1.6)	0 (0.0)	4 (1.0)	3 (0.8)	7 (0.9)	2 (1.6)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	全体	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)	3 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (1.6)
	軽度	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)	3 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (1.6)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	全体	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)	2 (1.6)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)	2 (1.6)
	軽度	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)	2 (1.6)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)	2 (1.6)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	全体	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (0.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.8)
	軽度	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (0.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.8)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	全体	5 (1.3)	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	4 (1.0)	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	全体	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.4-21　治療期に発現した重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC PT	重症度	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
		プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)	プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)
血中尿酸増加	全体	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率減少	全体	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.4)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
リンパ球百分率増加	全体	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	全体	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	全体	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	全体	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	全体	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	3 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (1.6)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (1.6)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.4-21　治療期に発現した重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC PT	重症度	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
		プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)	プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)
血小板数増加	全体	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	全体	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン減少	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.4-21　治療期に発現した重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC PT	重症度	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
		プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)	プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)
単球百分率増加	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	全体	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球百分率増加	全体	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	全体	2 (0.5)	13 (3.4)	20 (5.2)	33 (4.3)	2 (1.6)	2 (0.5)	13 (3.4)	18 (4.7)	31 (4.1)	2 (1.6)
	軽度	2 (0.5)	12 (3.1)	19 (5.0)	31 (4.1)	2 (1.6)	2 (0.5)	12 (3.1)	17 (4.5)	29 (3.8)	2 (1.6)
	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	全体	2 (0.5)	13 (3.4)	18 (4.7)	31 (4.1)	2 (1.6)	2 (0.5)	13 (3.4)	18 (4.7)	31 (4.1)	2 (1.6)
	軽度	2 (0.5)	12 (3.1)	17 (4.5)	29 (3.8)	2 (1.6)	2 (0.5)	12 (3.1)	17 (4.5)	29 (3.8)	2 (1.6)
	中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.4-21　治療期に発現した重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC PT	重症度	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
		プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)	プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)
頭痛	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体位性めまい	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	全体	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻乾燥	全体	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.4-21　治療期に発現した重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC PT	重症度	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
		プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)	プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)
喘息	全体	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	全体	5 (1.3)	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
	軽度	3 (0.8)	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
	中等度	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	全体	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乏汗症	全体	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
色素沈着障害	全体	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	全体	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	全体	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.4-21　治療期に発現した重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	重症度	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
		プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)	プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)
そう痒性皮疹	全体	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	全体	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

総括報告書表 12.2-1（5.3.5.1-2）から引用

2.7.6.4.5.2　治療期に発現した治験薬投与部位の有害事象・因果関係が否定できない有害事象

(1) 重症度別

治療期に発現した重症度別の治験薬投与部位の有害事象発現率を表 2.7.6.4-22 に示した。

治療期において、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）、HP-3060 8mg 群 6.3%（24/381 例）、HP-3060 全用量群 5.8%（44/765 例）及びレボセチリジン塩酸塩群 4.8%（6/126 例）であった。

治験薬投与部位の有害事象について、HP-3060 4mg 群での内訳は、適用部位紅斑 3.9%、適用部位そう痒感 2.3%、適用部位丘疹 0.5%、適用部位発疹、色素沈着障害が各 0.3%、HP-3060 8mg 群での内訳は、適用部位紅斑 5.0%、適用部位そう痒感 2.6%、適用部位丘疹 0.5%、適用部位知覚低下 0.3%、HP-3060 全用量群での内訳は、適用部位紅斑 4.4%、適用部位そう痒感 2.5%、適用部位丘疹 0.5%、適用部位発疹、適用部位知覚低下、色素沈着障害が各 0.1%であった。

治験薬投与部位の有害事象は、いずれの投与群でも全て軽度であり、因果関係が否定できない有害事象と判定された。

表 2.7.6.4-22　治療期に発現した重症度別の治験薬投与部位の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC PT	重症度	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
		プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)	プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)
治験薬投与部位の有害事象全体	全体	27 (7.0)	20 (5.2)	24 (6.3)	44 (5.8)	6 (4.8)	27 (7.0)	20 (5.2)	24 (6.3)	44 (5.8)	6 (4.8)
	軽度	27 (7.0)	20 (5.2)	24 (6.3)	44 (5.8)	6 (4.8)	27 (7.0)	20 (5.2)	24 (6.3)	44 (5.8)	6 (4.8)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態											
適用部位紅斑	全体	19 (4.9)	15 (3.9)	19 (5.0)	34 (4.4)	4 (3.2)	19 (4.9)	15 (3.9)	19 (5.0)	34 (4.4)	4 (3.2)
	軽度	19 (4.9)	15 (3.9)	19 (5.0)	34 (4.4)	4 (3.2)	19 (4.9)	15 (3.9)	19 (5.0)	34 (4.4)	4 (3.2)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	全体	15 (3.9)	9 (2.3)	10 (2.6)	19 (2.5)	3 (2.4)	15 (3.9)	9 (2.3)	10 (2.6)	19 (2.5)	3 (2.4)
	軽度	15 (3.9)	9 (2.3)	10 (2.6)	19 (2.5)	3 (2.4)	15 (3.9)	9 (2.3)	10 (2.6)	19 (2.5)	3 (2.4)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位丘疹	全体	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位発疹	全体	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	軽度	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位知覚低下	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位湿疹	全体	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.4-22　治療期に発現した重症度別の治験薬投与部位の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	重症度	因果関係を問わない					因果関係が否定できない				
		プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)	プラセボ (n = 384) n (%)	HP-3060 4mg (n = 384) n (%)	HP-3060 8mg (n = 381) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 765) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 126) n (%)
皮膚および皮下組織障害											
色素沈着障害	全体	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

総括報告書表 12.2-2（5.3.5.1-2）から引用

(2) 症状消失までの期間

治療期の治験薬投与部位の有害事象発現例における、治験薬投与部位の有害事象全体の 1 ヵ所あたりの症状消失までの期間を図 2.7.6.4-3 及び付録　表 2.7.6.4-27 に示した。

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は、HP-3060 4mg 群で 20 例中、「1 日 <～3 日」が 7 例と最も多く、次いで「～1 日」、「3 日 <～1 週」及び「2 週 <～1 ヵ月」（それぞれ 3 例）が多かった。HP-3060 8mg 群では 24 例中、「3 日 <～1 週」が 7 例と最も多く、次いで「1 週 <～2 週」(6 例)、「1 日 <～3 日」(5 例) が多かった。HP-3060 投与群の患者の約 80% (35/44 例）は 2 週間以内と短期間で消失していた。

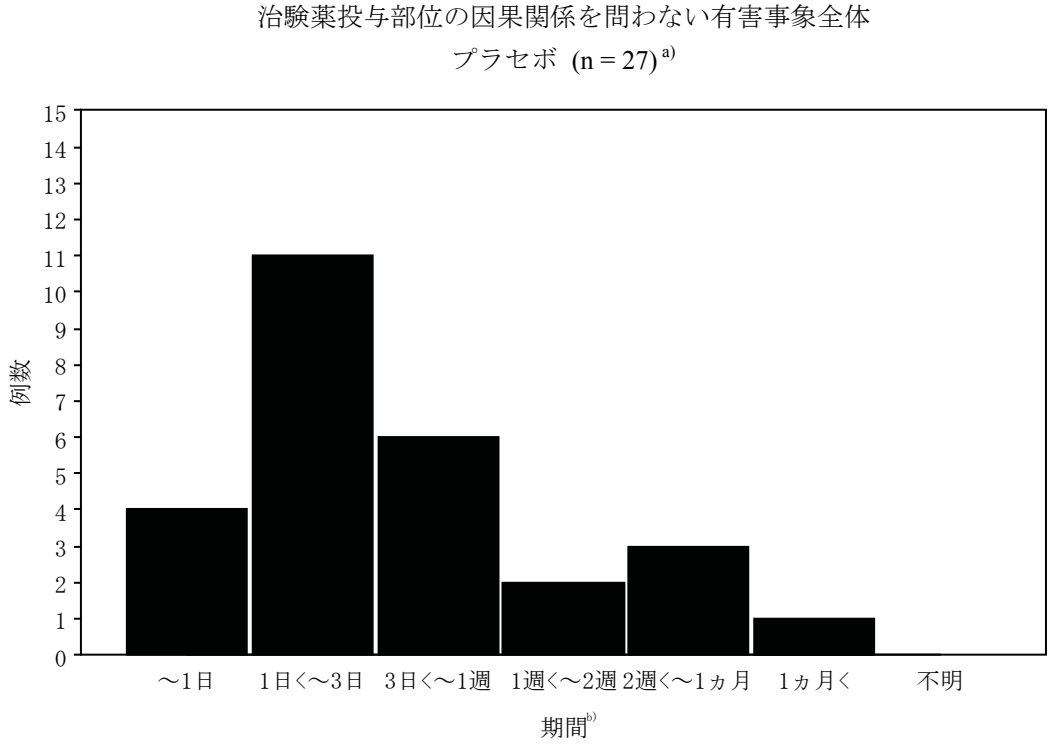
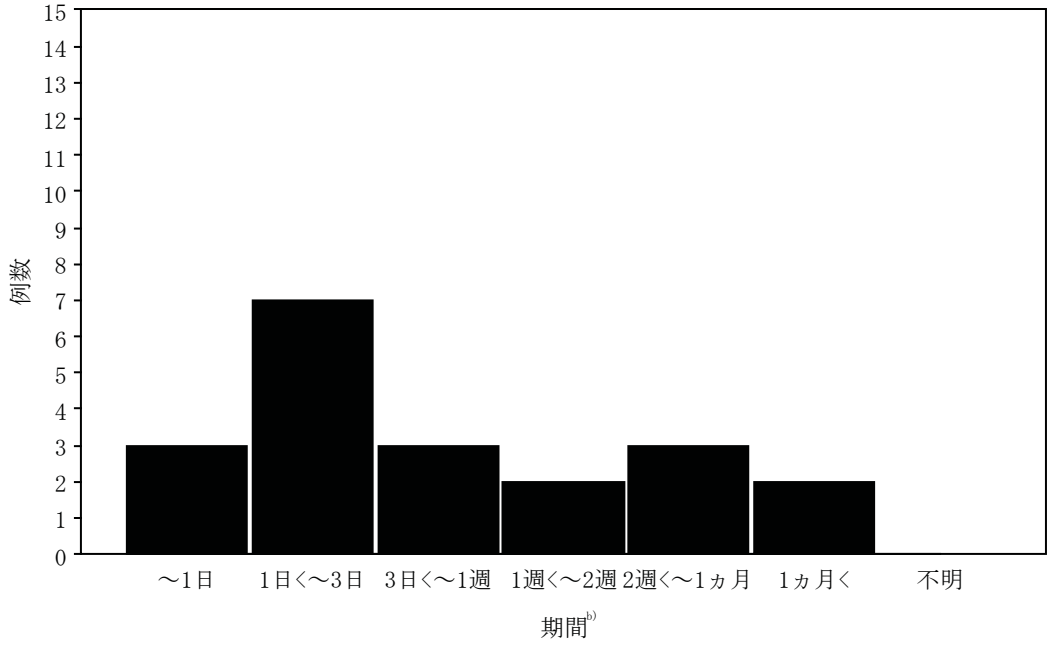


図 2.7.6.4-3　治療期に発現した治験薬投与部位の有害事象 1 ヵ所あたりの消失までの期間
（安全性解析対象集団、治験薬投与部位の有害事象発現例）（続く）

治験薬投与部位の因果関係を問わない有害事象全体
HP-3060 4mg (n = 20) [a)]



治験薬投与部位の因果関係を問わない有害事象全体
HP-3060 8mg (n = 24) [a)]

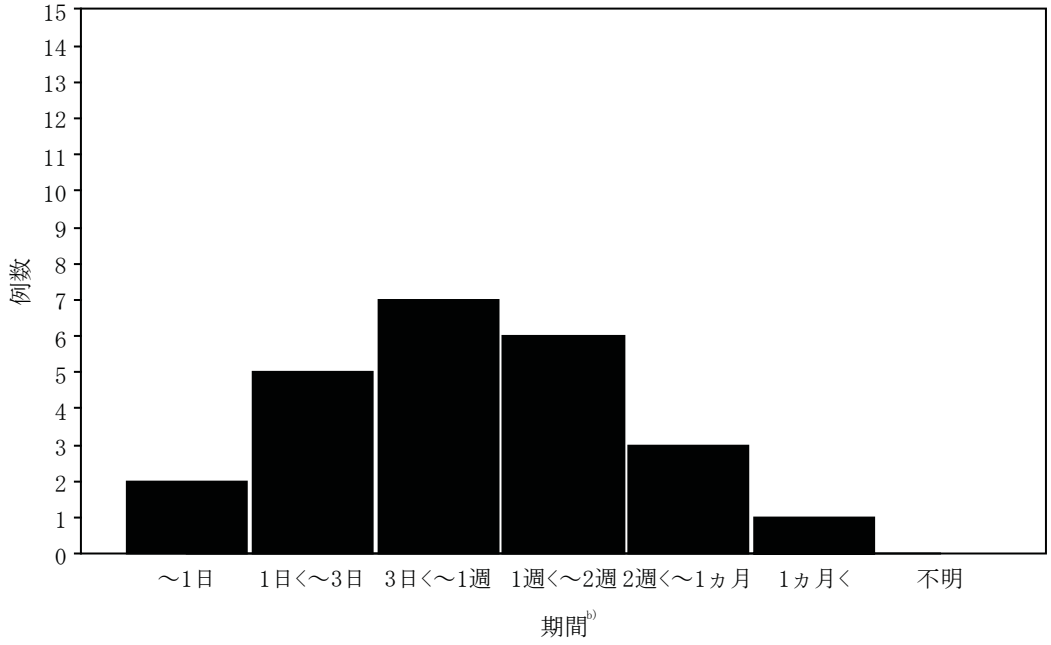


図 2.7.6.4-3　治療期に発現した治験薬投与部位の有害事象 1 ヵ所あたりの消失までの期間
（安全性解析対象集団、治験薬投与部位の有害事象発現例）（続く）

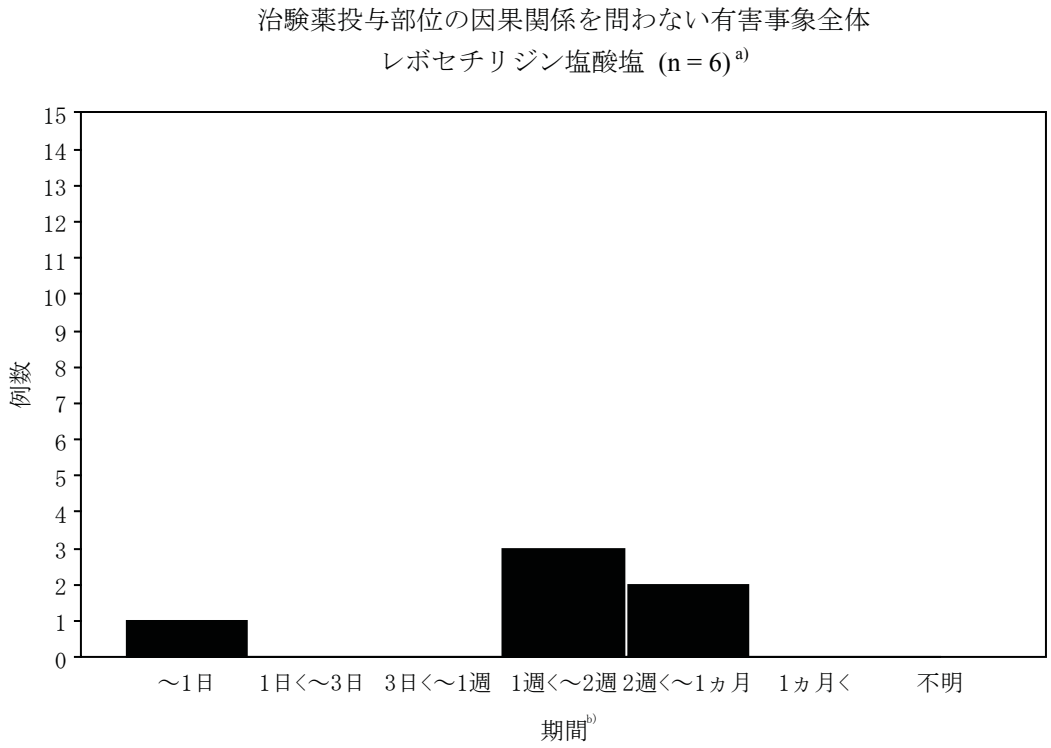


図 2.7.6.4-3　治療期に発現した治験薬投与部位の有害事象 1 ヵ所あたりの消失までの期間
（安全性解析対象集団、治験薬投与部位の有害事象発現例）（続き）

a：治験薬投与部位の有害事象（全体）発現例
b：同一患者において、複数の有害事象が発現した場合は最大の期間を用いた。
総括報告書図 12.2-1（5.3.5.1-2）から引用

(3) 発現後の処置

治療期の治験薬投与部位の有害事象発現例における、治験薬投与部位の有害事象に対する治療の有無及び治験薬の処置のクロス集計を表 2.7.6.4-23 に示した。

HP-3060 各投与群において、治験薬の投与中止に至った治験薬投与部位の有害事象はみられなかった。また、治療を要した治験薬投与部位の有害事象は HP-3060 8mg 群の 1 件（32 件中）のみであり、ほとんどが無治療で治験薬の投与継続が可能であった。

表 2.7.6.4-23　治療期に発現した治験薬投与部位の有害事象に対する治療の有無及び治験薬の処置のクロス集計（安全性解析対象集団、治験薬投与部位の有害事象発現例）

投与群	治験薬の処置	治療の有無		
		なし、件数	あり、件数	合計、件数
プラセボ	継続	37	0	37
(n = 27)	休薬	0	0	0
	投与中止	0	0	0
	処置なし	0	0	0
	合計	37	0	37
HP-3060 4mg	継続	27	0	27
(n = 20)	休薬	0	0	0
	投与中止	0	0	0
	処置なし	1[a)]	0	1
	合計	28	0	28
HP-3060 8mg	継続	31	1	32
(n = 24)	休薬	0	0	0
	投与中止	0	0	0
	処置なし	0	0	0
	合計	31	1	32
レボセチリジン塩酸塩	継続	7	0	7
(n = 6)	休薬	0	0	0
	投与中止	0	0	0
	処置なし	0	0	0
	合計	7	0	7

a：治療期用治験薬投与終了後に発現した有害事象であるため、治験薬の処置なし
総括報告書表 12.2-3（5.3.5.1-2）から引用

2.7.6.4.5.3　背景因子別の有害事象・因果関係が否定できない有害事象

治療期に発現した発現率 2%以上の有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の発現率について、背景因子別（性別、年齢、体重、CYP1A2 阻害薬併用の有無、CYP2E1 阻害薬併用の有無、CYP3A4 阻害薬併用の有無、CYP1A2 誘導薬併用の有無、CYP2E1 誘導薬併用の有無、CYP3A4 誘導薬併用の有無、肝機能障害、eGFR）で集計し、カテゴリ間の違いの有無を検討した。

HP-3060 全用量群の背景因子別の有害事象発現率は、「性別」、「年齢」、「体重」では明らかな違いは認められなかった。CYP 阻害薬 / 誘導薬の併用については、併用している患者はほとんどみられなかった。「肝機能障害」では、「グレード 2」で発現率が高い傾向がみられたものの、「グレード 2」は 5 例と他のカテゴリと比較して少数であった。「グレード 3」の患者はみられなかった。「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。「eGFR」では、「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。「< 30mL/min/1.73m^2」の患者はみられなかった。「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。

HP-3060 全用量群において、背景因子別の因果関係が否定できない有害事象発現率についても、有害事象と同様の結果であった。

2.7.6.4.5.4　死亡、その他の重篤な有害事象

本治験では、死亡、その他の重篤な有害事象はみられなかった。

2.7.6.4.5.5　その他の重要な有害事象

治療期において、重要な有害事象発現率は、プラセボ群 0.8%（3/384 例）、HP-3060 4mg 群 0.0%（0/384 例）、HP-3060 8mg 群 0.3%（1/381 例）、HP-3060 全用量群 0.1%（1/765 例）、レボセチリジン塩酸塩群 0.8%（1/126 例）であった。

重要な有害事象の内訳は、プラセボ群では、好中球百分率減少、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 群では、重要な有害事象はみられなかった。HP-3060 8mg 群では、好中球百分率減少 0.3%（1/381 例）のみであった。レボセチリジン塩酸塩群では、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 0.8%（1/126 例）のみであった。

重要な有害事象の発現率は、いずれの投与群でも 1%未満であり、投与群間に大きな違いはみられなかった。

2.7.6.4.5.6　治験薬の投与中止に至った有害事象

治療期において、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）であり、HP-3060 4mg 群、HP-3060 8mg 群及びレボセチリジン塩酸塩群では治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の内訳は、プラセボ群で喘息、そう痒性皮疹、蕁麻疹が各 0.3%（1/384 例）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、投与群間に特筆すべき違いはみられなかった。

2.7.6.4.5.7　臨床検査

各評価時点における臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）を付録　表 2.7.6.4-28 に示した。また、臨床検査値（尿検査）の時期別集計を付録　表 2.7.6.4-29 に示した。

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の各検査項目において、いずれの投与群でも治療期用治験薬投与開始前と各評価時点の間に大きな変動はみられなかった。

2.7.6.4.5.8　バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

各評価時点におけるバイタルサイン値の記述統計量を付録　表 2.7.6.4-30 に、12 誘導心電図検査のシフトテーブルを付録　表 2.7.6.4-31 に示した。

血圧、脈拍数及び 12 誘導心電図検査の異常所見の有無において、いずれの投与群でも治療期用治験薬投与開始前と各評価時点の間に大きな変動はみられなかった。

2.7.6.4.6　結論

(1) 有効性

・主要評価項目である鼻症状の合計スコアの変化量において、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともにプラセボ群に対する優越性が検証された。FAS（主要な解析対象集団）及び PPS とも同様な結果が得られ、結果の頑健性が確認された。
・有効性の副次評価項目である鼻症状の個別スコア（くしゃみ発作スコア、鼻汁スコア、鼻閉スコア）のそれぞれにおいても、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群は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、（水様性）鼻漏、鼻閉の 3 主徴それぞれにおいて有効性が認められた。また、日常生活の支障度においても HP-3060 4mg 群及び 8mg 群は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。

・治療期開始後 1 週での鼻症状の合計スコアの変化量において、群間比較で 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、治療期開始後 1 週より HP-3060 の有効性が認められた。また、鼻症状の合計スコアについて、評価日ごとのスコアの推移を検討した結果、HP-3060 各投与群及びレボセチリジン塩酸塩群ともに治療期開始 2 日目（投与開始翌日）よりスコアの低下が認められ、貼付剤である HP-3060 においても経口剤と同様に効果の発現が速やかであった。

・対照薬（参照薬）であるレボセチリジン塩酸塩群を含めた解析において、各評価時点（治療期開始後 1 週、2 週及び最終評価時）の変化量を集計した結果、鼻症状の合計スコア、各個別（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）スコアのいずれでも、HP-3060 各投与群及びレボセチリジン塩酸塩群ともに治療期開始後 1 週よりプラセボ群と比較して大きくスコアが低下した。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-0.44（-0.64～-0.24）、HP-3060 4mg 群-1.20（-1.40～-1.00）、8mg 群-1.49（-1.69～-1.29）及びレボセチリジン塩酸塩群-1.32（-1.65～-1.00）であり、HP-3060 各投与群の合計スコアの変化量は、レボセチリジン塩酸塩群と同程度であった。

・治療期開始後 2 週（LOCF）のくしゃみ発作回数、擤鼻回数、鼻閉スコアについて、時間帯別に解析した結果、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。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、擤鼻回数の変化量では、いずれの時間帯でもベースライン値から 1 回前後低下し、1 日を通して良好な効果が認められた。特に夜で強い効果を示し、ベースライン値と比較してくしゃみ発作回数で 1.36 回、擤鼻回数で 1.56 回の低下を示した。

・くしゃみ発作回数、擤鼻回数の変化量について、時間帯［朝、昼 (1)、昼 (2)、夜］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（くしゃみ発作回数：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、擤鼻回数：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、その他の時間帯［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。

・最終評価時に実施した患者調査のうち、質問 1「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？」において、感じたことがあると回答した患者の割合は、プラセボ群 30.0%、HP-3060 4mg 群 27.6%、8mg 群 26.3%及びレボセチリジン塩酸塩群 34.9%であり、HP-3060 投与群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。なお、「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、明らかな違いはみられなかった。

(2) 安全性

・主な有害事象（HP-3060 4mg 群又は 8mg で発現率 2%以上）は、抗ヒスタミン作用による症状（傾眠）、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）であった。
・抗ヒスタミン薬に特徴的な有害事象（傾眠、倦怠感、口渇）のうち、傾眠の発現率は、プラセボ群 0.5%、HP-3060 4mg 群 3.4%、8mg 群 4.7%及びレボセチリジン塩酸塩群 1.6%であった。倦怠感、口渇の発現はほとんどみられなかった（0～0.3%）。
・投与部位の皮膚症状（治験薬投与部位の有害事象）の発現率は、いずれの投与群でも大きな違いはみられなかった（プラセボ群 7.0%、HP-3060 4mg 群 5.2%、8mg 群 6.3%及びレボセチリジン塩酸塩群 4.8%）。HP-3060 投与群において、投与部位の皮膚症状の有害事象は、全て軽度と判定され、大部分が無治療で治験薬の投与継続が可能であり、貼付剤で一般的にみられる有害事象（適用部位紅斑、適用部位そう痒感、適用部位丘疹）であった。また、治験薬の投与中止に至った皮膚症状（治験薬投与部位の有害事象）はみられなかった。治験薬投与部位の有害事象発現例において、HP-3060 投与群の患者の約 80%は 2 週間以内と短期間で消失していた。HP-3060 は貼付剤であるため、投与部位の皮膚症状については注意が必要であるが、アレルギー性鼻炎患者に対して安全性に大きな問題はないと考えられた。
・本治験において、死亡、その他の重篤な有害事象はみられなかった。

以上より、HP-3060 4mg 及び 8mg の 2 週間投与は季節性アレルギー性鼻炎患者に対して有効であり、安全性に大きな問題はないと考えられた。

2.7.6.4.7 付録

表 2.7.6.4-24　治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻症状の合計スコアの期間平均値のベースラインからの変化量の群間比較（レボセチリジン塩酸塩群を含む）（PPS）
表 2.7.6.4-25　治療期開始後 1 週における鼻症状の合計スコアの期間平均値のベースラインからの変化量の群間比較（PPS）
表 2.7.6.4-26　各評価日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の記述統計量（FAS）
図 2.7.6.4-4　各評価日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の推移図（FAS）
表 2.7.6.4-27　治療期に発現した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（安全性解析対象集団、治験薬投与部位の有害事象発現例）
表 2.7.6.4-28　各評価時点における臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）
表 2.7.6.4-29　臨床検査値の時期別集計（尿検査）（安全性解析対象集団）
表 2.7.6.4-30　各評価時点におけるバイタルサイン値の記述統計量（安全性解析対象集団）
表 2.7.6.4-31　12 誘導心電図検査のシフトテーブル（安全性解析対象集団）

表 2.7.6.4-24　治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻症状の合計スコアの期間平均値のベースラインからの変化量の群間比較（レボセチリジン塩酸塩群を含む）（PPS）

群間比較

投与群	変化量				変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）			
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間		最小二乗平均	95%信頼区間		p 値
			下限値	上限値		下限値	上限値	
プラセボ	-0.48	0.10	-0.68	-0.28	-	-	-	-
HP-3060 4mg	-1.23	0.10	-1.43	-1.03	-0.75	-1.01	-0.50	< 0.0001
HP-3060 8mg	-1.52	0.10	-1.72	-1.32	-1.04	-1.30	-0.79	< 0.0001
レボセチリジン塩酸塩	-1.35	0.17	-1.68	-1.02	-	-	-	-

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、治療期開始後 1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、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値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析した。
総括報告書表 14.2.1-3（5.3.5.1-2）より作成

表 2.7.6.4-25　治療期開始後 1 週における鼻症状の合計スコアの期間平均値のベースラインからの変化量の群間比較（PPS）

群間比較

投与群	変化量				変化量の群間差（HP-3060 - プラセボ）			
	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間		最小二乗平均	95%信頼区間		p 値
			下限値	上限値		下限値	上限値	
プラセボ	-0.13	0.09	-0.31	0.05	-	-	-	-
HP-3060 4mg	-1.22	0.09	-1.40	-1.04	-1.09	-1.32	-0.87	< 0.0001
HP-3060 8mg	-1.48	0.09	-1.66	-1.30	-1.35	-1.58	-1.13	< 0.0001
レボセチリジン塩酸塩	-1.44	0.15	-1.73	-1.15	-	-	-	-

投与群、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値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析した。
総括報告書表 14.2.1-5（5.3.5.1-2）より作成

表 2.7.6.4-26　各評価日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の記述統計量（FAS）（続く）

投与群	評価日（日目）[a]	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
プラセボ	ベースライン[b]	383	6.45	1.63	6.33	4.0	11.0
	2	383	-0.07	2.03	0.00	-8.0	8.0
	3	381	-0.11	2.09	0.00	-7.0	6.7
	4	381	-0.11	2.01	0.00	-7.0	6.0
	5	381	0.01	1.96	0.00	-8.0	6.7
	6	380	-0.06	2.04	0.00	-8.0	7.0
	7	381	-0.21	2.10	-0.33	-8.0	6.7
	8	380	-0.32	2.20	-0.33	-9.0	7.0
	9	380	-0.28	2.25	-0.33	-8.0	7.0
	10	378	-0.49	2.34	-0.33	-8.7	6.7
	11	378	-0.34	2.26	-0.33	-8.7	5.7
	12	377	-0.19	2.29	0.00	-7.0	6.3
	13	362	-0.26	2.26	-0.33	-7.0	7.0
	14	346	-0.30	2.33	-0.33	-6.7	6.7
	15	43	-0.29	2.68	-0.33	-8.0	5.3
	16	19	-0.46	2.58	-0.67	-6.3	4.7
	17	1	-1.33	-	-1.33	-1.3	-1.3
	最終評価時	383	-0.28	2.40	-0.33	-8.0	6.7
HP-3060 4mg	ベースライン[b]	384	6.56	1.65	6.33	4.0	11.0
	2	384	-1.15	2.12	-1.00	-6.7	4.3
	3	382	-1.34	1.99	-1.00	-7.0	4.3
	4	382	-1.38	2.09	-1.00	-7.7	4.3
	5	381	-1.25	2.16	-1.00	-6.7	4.7
	6	381	-1.07	2.10	-1.00	-7.7	5.7
	7	379	-1.22	2.16	-1.33	-7.7	6.0
	8	379	-1.15	2.17	-1.33	-7.7	5.3
	9	378	-1.14	2.27	-1.33	-7.7	4.7
	10	378	-1.13	2.29	-1.00	-8.0	6.0
	11	378	-1.17	2.27	-1.00	-7.3	5.0
	12	378	-1.04	2.29	-1.00	-7.7	5.0
	13	359	-1.05	2.21	-1.00	-7.7	5.7
	14	334	-1.09	2.31	-1.00	-7.7	5.3
	15	35	-1.00	2.02	-1.00	-4.7	4.3
	16	15	-0.62	2.07	-1.00	-4.7	3.3
	17	4	-1.75	3.02	-1.83	-4.7	1.3
	18	2	-4.33	0.94	-4.33	-5.0	-3.7
	19	2	-1.83	1.18	-1.83	-2.7	-1.0
	20	2	-2.83	2.59	-2.83	-4.7	-1.0
	最終評価時	384	-1.06	2.28	-1.00	-7.7	5.3

表 2.7.6.4-26　各評価日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の記述統計量（FAS）（続き）

投与群	評価日（日目）[a]	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
HP-3060 8mg	ベースライン[b]	380	6.47	1.61	6.33	4.0	11.0
	2	380	-1.41	2.08	-1.33	-7.7	6.0
	3	379	-1.55	2.16	-1.33	-9.3	6.0
	4	379	-1.63	2.10	-1.67	-8.0	5.0
	5	379	-1.45	2.07	-1.33	-8.7	5.0
	6	379	-1.28	2.21	-1.33	-7.7	5.7
	7	378	-1.34	2.30	-1.33	-9.0	6.0
	8	378	-1.39	2.32	-1.33	-8.7	5.3
	9	378	-1.34	2.40	-1.33	-9.0	6.0
	10	378	-1.44	2.22	-1.67	-8.7	6.0
	11	378	-1.45	2.21	-1.50	-9.0	4.7
	12	378	-1.26	2.30	-1.33	-8.7	7.0
	13	363	-1.27	2.42	-1.33	-9.0	7.0
	14	341	-1.31	2.41	-1.33	-8.3	6.7
	15	43	-1.31	2.20	-1.33	-8.0	4.7
	16	10	-2.17	2.86	-1.50	-8.0	1.3
	17	1	1.33	-	1.33	1.3	1.3
	最終評価時	380	-1.32	2.32	-1.33	-8.3	6.0
レボセチリジン塩酸塩	ベースライン[b]	126	6.55	1.65	6.33	4.0	11.0
	2	126	-1.52	2.13	-1.33	-6.7	4.0
	3	126	-1.55	2.18	-1.67	-8.7	3.7
	4	126	-1.60	2.18	-1.33	-9.7	3.3
	5	125	-1.29	2.14	-1.00	-9.7	4.3
	6	125	-1.33	2.15	-1.00	-8.7	4.3
	7	125	-1.41	2.24	-1.33	-7.7	5.0
	8	125	-1.36	2.14	-1.00	-8.7	4.0
	9	125	-1.14	2.32	-1.33	-8.7	4.0
	10	125	-1.33	2.25	-1.33	-8.7	4.0
	11	125	-1.07	2.31	-1.00	-8.7	4.3
	12	125	-1.14	2.48	-1.33	-8.7	6.0
	13	118	-1.14	2.38	-1.00	-8.7	6.0
	14	105	-1.18	2.21	-1.33	-7.7	5.3
	15	9	-0.15	2.36	0.67	-5.3	2.7
	16	3	0.33	2.03	-0.67	-1.0	2.7
	17	1	2.67	-	2.67	2.7	2.7
	最終評価時	126	-1.25	2.23	-1.33	-7.7	5.3

a：治療期開始日を 1 日目とした。1 日目及び中止日における症状日誌データは使用しなかった。

b：測定値（期間平均値）

総括報告書表 14.2.1-9（5.3.5.1-2）から引用

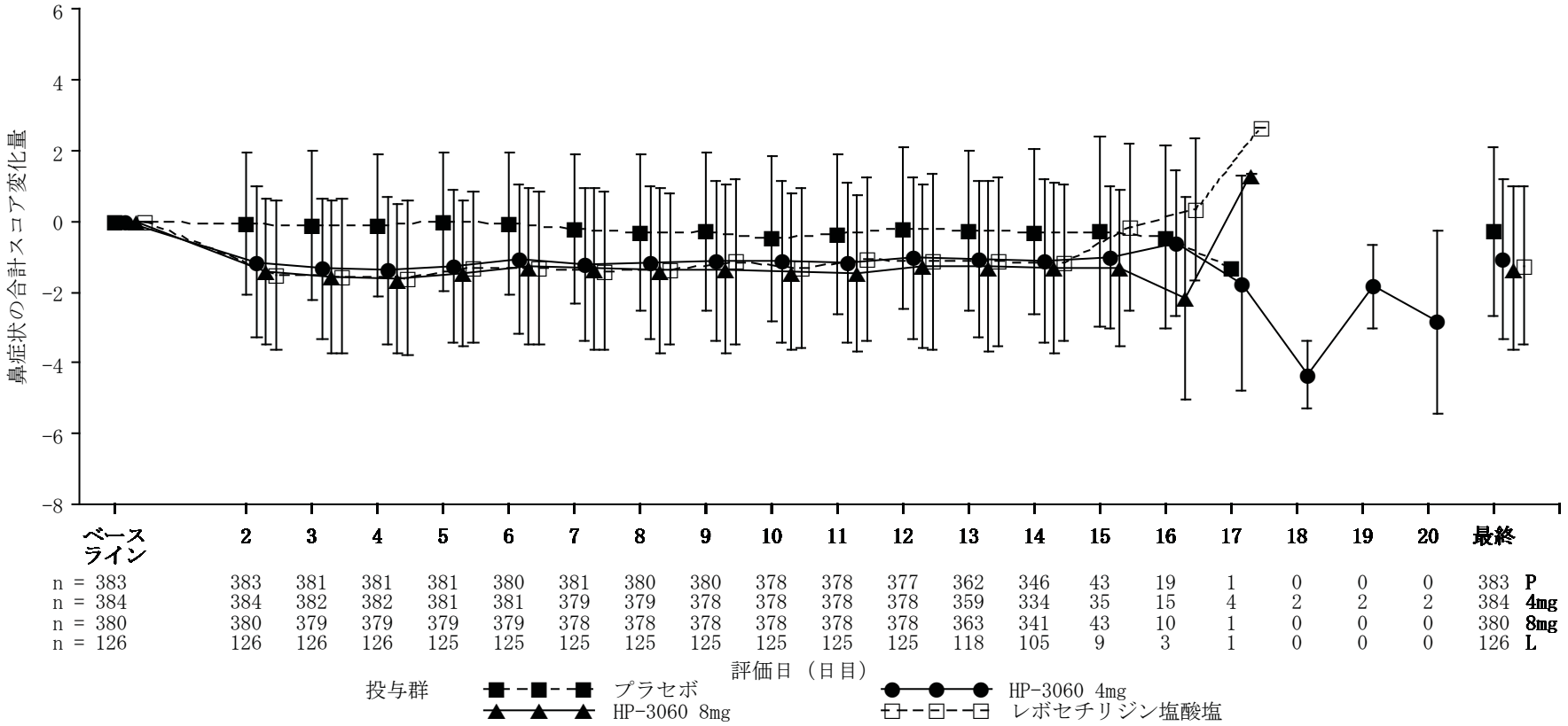


図 2.7.6.4-4　各評価日における鼻症状の合計スコアのベースラインからの変化量の推移図（FAS）

治療期開始日を 1 日目とした。
P：プラセボ、4mg：HP-3060 4mg、8mg：HP-3060 8mg、L：レボセチリジン塩酸塩
平均値 ± 標準偏差
総括報告書図 14.2.1-4（5.3.5.1-2）から引用

表 2.7.6.4-27　治療期に発現した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
（安全性解析対象集団、治験薬投与部位の有害事象発現例）（続く）

PT	カテゴリ	因果関係を問わない			
		プラセボ (n = 27) n (%)	HP-3060 4mg (n = 20) n (%)	HP-3060 8mg (n = 24) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 6) n (%)
治験薬投与部位の有害事象全体	～1 日	4 (14.8)	3 (15.0)	2 (8.3)	1 (16.7)
	1 日 <～3 日	11 (40.7)	7 (35.0)	5 (20.8)	0 (0.0)
	3 日 <～1 週	6 (22.2)	3 (15.0)	7 (29.2)	0 (0.0)
	1 週 <～2 週	2 (7.4)	2 (10.0)	6 (25.0)	3 (50.0)
	2 週 <～1 ヵ月	3 (11.1)	3 (15.0)	3 (12.5)	2 (33.3)
	1 ヵ月 <	1 (3.7)	2 (10.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位紅斑	～1 日	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
	1 日 <～3 日	9 (33.3)	5 (25.0)	4 (16.7)	0 (0.0)
	3 日 <～1 週	6 (22.2)	4 (20.0)	7 (29.2)	0 (0.0)
	1 週 <～2 週	2 (7.4)	1 (5.0)	4 (16.7)	2 (33.3)
	2 週 <～1 ヵ月	1 (3.7)	2 (10.0)	3 (12.5)	1 (16.7)
	1 ヵ月 <	1 (3.7)	1 (5.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	～1 日	6 (22.2)	2 (10.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
	1 日 <～3 日	4 (14.8)	5 (25.0)	2 (8.3)	0 (0.0)
	3 日 <～1 週	2 (7.4)	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)
	1 週 <～2 週	1 (3.7)	0 (0.0)	4 (16.7)	2 (33.3)
	2 週 <～1 ヵ月	2 (7.4)	2 (10.0)	1 (4.2)	1 (16.7)
	1 ヵ月 <	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位丘疹	～1 日	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1 日 <～3 日	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3 日 <～1 週	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
	1 週 <～2 週	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
	2 週 <～1 ヵ月	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1 ヵ月 <	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位発疹	～1 日	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1 日 <～3 日	1 (3.7)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3 日 <～1 週	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1 週 <～2 週	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2 週 <～1 ヵ月	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1 ヵ月 <	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
色素沈着障害	～1 日	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1 日 <～3 日	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3 日 <～1 週	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1 週 <～2 週	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2 週 <～1 ヵ月	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1 ヵ月 <	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.4-27　治療期に発現した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
（安全性解析対象集団、治験薬投与部位の有害事象発現例）（続き）

PT	カテゴリ	因果関係を問わない			
		プラセボ (n = 27) n (%)	HP-3060 4mg (n = 20) n (%)	HP-3060 8mg (n = 24) n (%)	レボセチリジン塩酸塩 (n = 6) n (%)
適用部位知覚低下	～1 日	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
	1 日 <～3 日	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3 日 <～1 週	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1 週 <～2 週	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2 週 <～1 ヵ月	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1 ヵ月 <	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位湿疹	～1 日	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1 日 <～3 日	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3 日 <～1 週	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1 週 <～2 週	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2 週 <～1 ヵ月	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1 ヵ月 <	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]
同一患者において、複数の事象が発現した場合は最大の期間を用いた。
総括報告書表 14.3.1-9（5.3.5.1-2）から引用

表 2.7.6.4-28　各評価時点における臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続く）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
白血球数、/uL	プラセボ	投与開始前	384	6238.5	1626.5	6000.0	3000	12100
		治療期開始後 2 週	377	6148.5	1606.8	6100.0	2200	12300
		最終評価時	382	6150.3	1627.9	6100.0	2200	12300
	HP-3060 4mg	投与開始前	384	6245.8	1706.0	6050.0	2400	14600
		治療期開始後 2 週	376	6216.5	1613.9	6000.0	2200	15400
		最終評価時	384	6211.5	1614.3	6000.0	2200	15400
	HP-3060 8mg	投与開始前	381	6252.5	1657.9	5900.0	3100	16200
		治療期開始後 2 週	378	6209.3	1646.0	6000.0	2300	14500
		最終評価時	381	6205.5	1643.4	6000.0	2300	14500
	HP-3060 全用量	投与開始前	765	6249.2	1681.1	6000.0	2400	16200
		治療期開始後 2 週	754	6212.9	1629.0	6000.0	2200	15400
		最終評価時	765	6208.5	1627.8	6000.0	2200	15400
	レボセチリジン塩酸塩	投与開始前	126	6006.3	1611.4	5800.0	3000	13300
		治療期開始後 2 週	124	5979.8	1552.2	5800.0	2900	10900
		最終評価時	126	6011.1	1560.5	5800.0	2900	10900
赤血球数、10^4/uL	プラセボ	投与開始前	384	450.3	43.0	451.5	334	565
		治療期開始後 2 週	377	450.3	43.5	447.0	325	590
		最終評価時	382	450.6	43.7	448.0	325	590
	HP-3060 4mg	投与開始前	384	448.7	41.1	443.0	331	605
		治療期開始後 2 週	376	448.8	40.1	445.5	341	628
		最終評価時	384	449.0	39.8	446.0	341	628
	HP-3060 8mg	投与開始前	381	450.5	41.5	445.0	339	591
		治療期開始後 2 週	378	451.3	41.1	450.0	351	619
		最終評価時	381	451.2	41.0	450.0	351	619
	HP-3060 全用量	投与開始前	765	449.6	41.3	444.0	331	605
		治療期開始後 2 週	754	450.1	40.6	448.0	341	628
		最終評価時	765	450.1	40.4	448.0	341	628
	レボセチリジン塩酸塩	投与開始前	126	443.4	40.6	437.0	345	576
		治療期開始後 2 週	124	444.3	40.1	439.5	358	563
		最終評価時	126	444.0	39.9	439.0	358	563
ヘモグロビン量、g/dL	プラセボ	投与開始前	384	13.39	1.47	13.40	6.8	17.1
		治療期開始後 2 週	377	13.38	1.48	13.40	7.0	17.7
		最終評価時	382	13.37	1.49	13.40	7.0	17.7
	HP-3060 4mg	投与開始前	384	13.39	1.37	13.30	8.6	17.2
		治療期開始後 2 週	376	13.37	1.37	13.30	8.8	17.9
		最終評価時	384	13.38	1.37	13.35	8.8	17.9
	HP-3060 8mg	投与開始前	381	13.46	1.41	13.40	6.6	17.5
		治療期開始後 2 週	378	13.43	1.38	13.50	6.4	16.6
		最終評価時	381	13.43	1.37	13.50	6.4	16.6
	HP-3060 全用量	投与開始前	765	13.42	1.39	13.30	6.6	17.5
		治療期開始後 2 週	754	13.40	1.37	13.40	6.4	17.9
		最終評価時	765	13.40	1.37	13.40	6.4	17.9
	レボセチリジン塩酸塩	投与開始前	126	13.27	1.31	13.20	10.2	16.8
		治療期開始後 2 週	124	13.26	1.32	13.10	9.9	17.1
		最終評価時	126	13.26	1.31	13.05	9.9	17.1

表 2.7.6.4-28　各評価時点における臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続く）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
ヘマトクリット値、%	プラセボ	投与開始前	384	40.02	4.12	39.95	23.0	50.3
		治療期開始後 2 週	377	39.90	4.06	39.70	23.2	52.8
		最終評価時	382	39.90	4.10	39.70	23.2	52.8
	HP-3060 4mg	投与開始前	384	40.00	3.81	39.60	28.0	51.1
		治療期開始後 2 週	376	39.84	3.79	39.80	27.9	53.1
		最終評価時	384	39.86	3.80	39.80	27.9	53.1
	HP-3060 8mg	投与開始前	381	40.21	3.92	40.20	23.5	52.2
		治療期開始後 2 週	378	40.04	3.80	40.00	22.4	50.2
		最終評価時	381	40.03	3.80	40.00	22.4	50.2
	HP-3060 全用量	投与開始前	765	40.11	3.86	39.90	23.5	52.2
		治療期開始後 2 週	754	39.94	3.79	39.90	22.4	53.1
		最終評価時	765	39.95	3.80	39.90	22.4	53.1
	レボセチリジン塩酸塩	投与開始前	126	39.61	3.72	39.00	31.7	49.2
		治療期開始後 2 週	124	39.50	3.69	39.00	31.1	50.6
		最終評価時	126	39.47	3.67	38.85	31.1	50.6
血小板数、10^4/uL	プラセボ	投与開始前	381	24.14	5.32	23.50	12.7	51.8
		治療期開始後 2 週	373	24.52	4.98	24.00	13.5	40.8
		最終評価時	378	24.54	5.02	23.95	13.5	40.8
	HP-3060 4mg	投与開始前	377	24.19	4.88	23.80	12.5	43.0
		治療期開始後 2 週	370	24.20	4.95	24.00	11.9	42.4
		最終評価時	378	24.16	4.94	24.00	11.9	42.4
	HP-3060 8mg	投与開始前	376	23.80	5.49	23.30	9.1	55.1
		治療期開始後 2 週	368	23.99	5.51	23.40	8.5	54.8
		最終評価時	371	23.99	5.49	23.40	8.5	54.8
	HP-3060 全用量	投与開始前	753	23.99	5.19	23.60	9.1	55.1
		治療期開始後 2 週	738	24.09	5.23	23.65	8.5	54.8
		最終評価時	749	24.08	5.21	23.70	8.5	54.8
	レボセチリジン塩酸塩	投与開始前	126	24.51	5.51	23.80	14.2	42.6
		治療期開始後 2 週	123	24.28	5.11	23.70	14.2	43.7
		最終評価時	125	24.23	5.09	23.60	14.2	43.7
好中球、%	プラセボ	投与開始前	383	58.45	8.52	58.60	36.0	85.0
		治療期開始後 2 週	375	58.18	8.05	58.30	26.7	85.5
		最終評価時	379	58.23	8.05	58.70	26.7	85.5
	HP-3060 4mg	投与開始前	383	58.27	8.93	58.00	35.4	89.0
		治療期開始後 2 週	376	57.19	8.92	57.75	33.0	83.0
		最終評価時	384	57.09	8.90	57.60	33.0	83.0
	HP-3060 8mg	投与開始前	380	58.73	8.08	58.70	35.4	79.0
		治療期開始後 2 週	376	56.85	8.76	56.95	26.0	81.5
		最終評価時	379	56.85	8.81	57.00	26.0	81.5
	HP-3060 全用量	投与開始前	763	58.50	8.51	58.50	35.4	89.0
		治療期開始後 2 週	752	57.02	8.83	57.30	26.0	83.0
		最終評価時	763	56.97	8.85	57.20	26.0	83.0
	レボセチリジン塩酸塩	投与開始前	126	59.30	8.65	59.00	35.3	90.0
		治療期開始後 2 週	124	57.83	8.49	57.85	36.2	84.5
		最終評価時	126	58.05	8.62	58.15	36.2	84.5

表 2.7.6.4-28　各評価時点における臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続く）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
好酸球、%	プラセボ	投与開始前	384	4.05	2.72	3.50	0.0	19.7
		治療期開始後 2 週	377	4.53	2.87	4.00	0.0	19.2
		最終評価時	382	4.51	2.86	4.00	0.0	19.2
	HP-3060 4mg	投与開始前	384	4.12	2.99	3.20	0.0	17.0
		治療期開始後 2 週	376	4.97	3.30	4.00	0.0	24.0
		最終評価時	384	4.97	3.31	4.00	0.0	24.0
	HP-3060 8mg	投与開始前	381	4.14	2.79	3.50	0.0	17.4
		治療期開始後 2 週	378	5.27	3.47	5.00	0.0	25.0
		最終評価時	381	5.27	3.47	5.00	0.0	25.0
	HP-3060 全用量	投与開始前	765	4.13	2.89	3.30	0.0	17.4
		治療期開始後 2 週	754	5.12	3.39	4.30	0.0	25.0
		最終評価時	765	5.12	3.39	4.30	0.0	25.0
	レボセチリジン塩酸塩	投与開始前	126	3.66	2.17	3.00	0.8	13.2
		治療期開始後 2 週	124	4.77	2.92	4.10	0.0	12.9
		最終評価時	126	4.73	2.91	4.05	0.0	12.9
好塩基球、%	プラセボ	投与開始前	384	0.48	0.40	0.40	0.0	2.0
		治療期開始後 2 週	377	0.47	0.45	0.40	0.0	2.6
		最終評価時	382	0.47	0.45	0.40	0.0	2.6
	HP-3060 4mg	投与開始前	384	0.48	0.41	0.40	0.0	2.2
		治療期開始後 2 週	376	0.46	0.39	0.40	0.0	2.2
		最終評価時	384	0.46	0.41	0.40	0.0	3.0
	HP-3060 8mg	投与開始前	381	0.42	0.37	0.40	0.0	2.7
		治療期開始後 2 週	378	0.50	0.43	0.40	0.0	2.7
		最終評価時	381	0.50	0.43	0.40	0.0	2.7
	HP-3060 全用量	投与開始前	765	0.45	0.39	0.40	0.0	2.7
		治療期開始後 2 週	754	0.48	0.41	0.40	0.0	2.7
		最終評価時	765	0.48	0.42	0.40	0.0	3.0
	レボセチリジン塩酸塩	投与開始前	126	0.47	0.40	0.40	0.0	2.3
		治療期開始後 2 週	124	0.53	0.45	0.40	0.0	2.3
		最終評価時	126	0.52	0.46	0.40	0.0	2.3
単球、%	プラセボ	投与開始前	384	6.43	1.86	6.30	2.0	11.9
		治療期開始後 2 週	377	6.46	1.90	6.10	2.0	12.2
		最終評価時	382	6.48	1.91	6.15	2.0	12.2
	HP-3060 4mg	投与開始前	384	6.45	2.06	6.30	1.0	12.8
		治療期開始後 2 週	376	6.47	1.88	6.30	1.0	12.5
		最終評価時	384	6.48	1.87	6.30	1.0	12.5
	HP-3060 8mg	投与開始前	381	6.36	1.94	6.00	1.5	12.7
		治療期開始後 2 週	378	6.45	2.05	6.10	0.7	14.0
		最終評価時	381	6.45	2.04	6.10	0.7	14.0
	HP-3060 全用量	投与開始前	765	6.41	2.00	6.10	1.0	12.8
		治療期開始後 2 週	754	6.46	1.96	6.30	0.7	14.0
		最終評価時	765	6.46	1.96	6.30	0.7	14.0
	レボセチリジン塩酸塩	投与開始前	126	6.25	1.87	6.00	0.6	11.4
		治療期開始後 2 週	124	6.42	1.64	6.20	3.0	12.6
		最終評価時	126	6.38	1.66	6.05	3.0	12.6

表 2.7.6.4-28　各評価時点における臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続く）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
リンパ球、%	プラセボ	投与開始前	384	30.62	7.39	30.30	8.5	51.4
		治療期開始後 2 週	377	30.37	6.98	30.00	8.5	52.9
		最終評価時	382	30.40	7.05	30.05	8.5	53.0
	HP-3060 4mg	投与開始前	384	30.66	7.44	30.70	7.0	52.5
		治療期開始後 2 週	376	30.92	7.50	30.00	9.4	56.0
		最終評価時	384	31.00	7.50	30.10	9.4	56.0
	HP-3060 8mg	投与開始前	381	30.35	7.09	30.00	11.5	52.7
		治療期開始後 2 週	378	30.99	7.57	31.00	10.5	53.0
		最終評価時	381	31.00	7.58	31.00	10.5	53.0
	HP-3060 全用量	投与開始前	765	30.50	7.26	30.20	7.0	52.7
		治療期開始後 2 週	754	30.96	7.53	30.85	9.4	56.0
		最終評価時	765	31.00	7.53	30.90	9.4	56.0
	レボセチリジン塩酸塩	投与開始前	126	30.31	7.76	30.05	6.0	50.3
		治療期開始後 2 週	124	30.46	7.26	29.95	10.0	54.0
		最終評価時	126	30.33	7.29	29.60	10.0	54.0
総ビリルビン、mg/dL	プラセボ	投与開始前	384	0.66	0.34	0.60	0.2	3.3
		治療期開始後 2 週	377	0.68	0.35	0.60	0.2	3.5
		最終評価時	382	0.67	0.35	0.60	0.2	3.5
	HP-3060 4mg	投与開始前	384	0.63	0.29	0.60	0.2	2.6
		治療期開始後 2 週	376	0.64	0.30	0.60	0.2	3.1
		最終評価時	384	0.64	0.30	0.60	0.2	3.1
	HP-3060 8mg	投与開始前	381	0.66	0.29	0.60	0.3	2.0
		治療期開始後 2 週	378	0.63	0.30	0.60	0.2	3.3
		最終評価時	381	0.63	0.30	0.60	0.2	3.3
	HP-3060 全用量	投与開始前	765	0.64	0.29	0.60	0.2	2.6
		治療期開始後 2 週	754	0.63	0.30	0.60	0.2	3.3
		最終評価時	765	0.63	0.30	0.60	0.2	3.3
	レボセチリジン塩酸塩	投与開始前	126	0.69	0.35	0.60	0.3	2.6
		治療期開始後 2 週	124	0.67	0.37	0.60	0.2	3.0
		最終評価時	126	0.67	0.37	0.60	0.2	3.0
直接ビリルビン、mg/dL	プラセボ	投与開始前	384	0.11	0.08	0.10	0.0	0.7
		治療期開始後 2 週	377	0.12	0.08	0.10	0.0	0.7
		最終評価時	382	0.12	0.08	0.10	0.0	0.7
	HP-3060 4mg	投与開始前	384	0.11	0.06	0.10	0.0	0.7
		治療期開始後 2 週	376	0.11	0.07	0.10	0.0	0.9
		最終評価時	384	0.11	0.07	0.10	0.0	0.9
	HP-3060 8mg	投与開始前	381	0.11	0.06	0.10	0.0	0.5
		治療期開始後 2 週	377	0.10	0.07	0.10	0.0	0.7
		最終評価時	380	0.10	0.07	0.10	0.0	0.7
	HP-3060 全用量	投与開始前	765	0.11	0.06	0.10	0.0	0.7
		治療期開始後 2 週	753	0.10	0.07	0.10	0.0	0.9
		最終評価時	764	0.10	0.07	0.10	0.0	0.9
	レボセチリジン塩酸塩	投与開始前	126	0.12	0.08	0.10	0.0	0.7
		治療期開始後 2 週	124	0.11	0.09	0.10	0.0	0.6
		最終評価時	126	0.11	0.09	0.10	0.0	0.6

表 2.7.6.4-28　各評価時点における臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続く）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
AST、U/L	プラセボ	投与開始前	384	21.6	6.1	20.0	13	66
		治療期開始後 2 週	377	21.8	6.4	20.0	12	69
		最終評価時	382	21.8	6.3	20.0	12	69
	HP-3060 4mg	投与開始前	384	22.3	13.7	21.0	9	266
		治療期開始後 2 週	376	22.9	6.1	22.0	9	58
		最終評価時	384	23.0	6.1	22.0	9	58
	HP-3060 8mg	投与開始前	381	22.0	6.0	21.0	11	62
		治療期開始後 2 週	378	23.5	6.9	22.0	10	66
		最終評価時	381	23.5	6.9	22.0	10	66
	HP-3060 全用量	投与開始前	765	22.1	10.6	21.0	9	266
		治療期開始後 2 週	754	23.2	6.5	22.0	9	66
		最終評価時	765	23.3	6.5	22.0	9	66
	レボセチリジン塩酸塩	投与開始前	126	21.7	6.9	20.0	11	73
		治療期開始後 2 週	124	23.6	10.9	20.5	14	120
		最終評価時	126	23.5	10.9	20.0	14	120
ALT、U/L	プラセボ	投与開始前	384	18.5	11.9	15.0	6	93
		治療期開始後 2 週	377	18.5	12.8	15.0	5	124
		最終評価時	382	18.5	12.7	15.0	5	124
	HP-3060 4mg	投与開始前	384	19.0	11.2	16.0	3	119
		治療期開始後 2 週	376	20.4	11.4	17.0	1	75
		最終評価時	384	20.5	11.4	17.0	1	75
	HP-3060 8mg	投与開始前	381	18.6	10.7	16.0	5	94
		治療期開始後 2 週	378	20.8	11.9	18.0	5	86
		最終評価時	381	20.8	11.9	18.0	5	86
	HP-3060 全用量	投与開始前	765	18.8	11.0	16.0	3	119
		治療期開始後 2 週	754	20.6	11.7	17.0	1	86
		最終評価時	765	20.6	11.7	17.0	1	86
	レボセチリジン塩酸塩	投与開始前	126	17.2	9.5	15.0	8	73
		治療期開始後 2 週	124	19.8	13.6	15.5	7	90
		最終評価時	126	19.7	13.5	15.0	7	90
γ-GTP、U/L	プラセボ	投与開始前	384	24.3	22.3	16.0	5	162
		治療期開始後 2 週	377	23.6	21.2	16.0	5	172
		最終評価時	382	23.9	22.2	16.0	5	172
	HP-3060 4mg	投与開始前	384	25.7	27.8	17.0	6	234
		治療期開始後 2 週	376	25.7	25.4	18.0	7	198
		最終評価時	384	26.2	27.3	18.0	7	228
	HP-3060 8mg	投与開始前	381	23.2	22.0	18.0	5	295
		治療期開始後 2 週	378	24.0	23.3	18.0	4	313
		最終評価時	381	24.0	23.2	18.0	4	313
	HP-3060 全用量	投与開始前	765	24.4	25.1	17.0	5	295
		治療期開始後 2 週	754	24.9	24.4	18.0	4	313
		最終評価時	765	25.1	25.4	18.0	4	313
	レボセチリジン塩酸塩	投与開始前	126	22.5	25.9	17.0	6	265
		治療期開始後 2 週	124	24.3	30.2	16.5	4	282
		最終評価時	126	24.0	30.0	16.0	4	282

表 2.7.6.4-28　各評価時点における臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続く）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
ALP、U/L	プラセボ	投与開始前	384	194.9	64.7	189.0	54	593
		治療期開始後 2 週	377	196.7	64.1	189.0	51	586
		最終評価時	382	197.1	64.7	189.0	51	586
	HP-3060 4mg	投与開始前	384	194.6	62.9	188.0	80	418
		治療期開始後 2 週	376	196.1	61.4	186.5	75	444
		最終評価時	384	196.4	61.8	187.0	75	444
	HP-3060 8mg	投与開始前	381	202.1	64.1	195.0	70	551
		治療期開始後 2 週	378	205.5	64.9	198.0	69	558
		最終評価時	381	205.1	65.0	198.0	69	558
	HP-3060 全用量	投与開始前	765	198.4	63.6	189.0	70	551
		治療期開始後 2 週	754	200.8	63.3	193.0	69	558
		最終評価時	765	200.8	63.5	193.0	69	558
	レボセチリジン塩酸塩	投与開始前	126	196.8	85.5	176.0	106	851
		治療期開始後 2 週	124	203.1	85.5	180.0	113	837
		最終評価時	126	202.4	85.1	180.0	113	837
LDH、U/L	プラセボ	投与開始前	384	158.2	25.7	156.0	67	301
		治療期開始後 2 週	377	159.9	27.8	156.0	74	266
		最終評価時	382	160.0	27.7	156.5	74	266
	HP-3060 4mg	投与開始前	384	159.1	31.8	156.0	99	435
		治療期開始後 2 週	376	160.4	25.1	157.0	101	260
		最終評価時	384	160.4	25.0	157.0	101	260
	HP-3060 8mg	投与開始前	381	160.6	29.6	157.0	63	459
		治療期開始後 2 週	378	164.9	42.4	160.0	62	766
		最終評価時	381	164.7	42.3	160.0	62	766
	HP-3060 全用量	投与開始前	765	159.9	30.7	156.0	63	459
		治療期開始後 2 週	754	162.7	34.9	158.0	62	766
		最終評価時	765	162.6	34.8	158.0	62	766
	レボセチリジン塩酸塩	投与開始前	126	153.9	25.0	149.0	102	256
		治療期開始後 2 週	124	158.8	27.2	153.5	105	259
		最終評価時	126	158.2	27.4	153.0	105	259
総蛋白、g/dL	プラセボ	投与開始前	384	7.00	0.36	7.00	5.9	8.1
		治療期開始後 2 週	377	6.99	0.36	7.00	5.8	8.1
		最終評価時	382	6.99	0.36	7.00	5.8	8.1
	HP-3060 4mg	投与開始前	384	7.02	0.36	7.00	6.1	8.2
		治療期開始後 2 週	376	6.99	0.34	7.00	6.1	8.1
		最終評価時	384	7.00	0.34	7.00	6.1	8.1
	HP-3060 8mg	投与開始前	381	7.01	0.36	7.00	6.0	8.1
		治療期開始後 2 週	378	6.97	0.34	7.00	5.9	7.9
		最終評価時	381	6.97	0.34	7.00	5.9	7.9
	HP-3060 全用量	投与開始前	765	7.01	0.36	7.00	6.0	8.2
		治療期開始後 2 週	754	6.98	0.34	7.00	5.9	8.1
		最終評価時	765	6.98	0.34	7.00	5.9	8.1
	レボセチリジン塩酸塩	投与開始前	126	7.02	0.37	7.00	5.8	7.9
		治療期開始後 2 週	124	6.98	0.36	7.00	5.8	7.8
		最終評価時	126	6.98	0.36	7.00	5.8	7.8

表 2.7.6.4-28　各評価時点における臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続く）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
総コレステロール、mg/dL	プラセボ	投与開始前	384	195.9	34.2	191.5	125	306
		治療期開始後 2 週	377	196.7	32.8	195.0	118	313
		最終評価時	382	196.5	32.8	194.5	118	313
	HP-3060 4mg	投与開始前	384	194.4	34.1	191.0	121	333
		治療期開始後 2 週	376	199.0	35.3	194.5	121	334
		最終評価時	384	198.8	35.1	194.0	121	334
	HP-3060 8mg	投与開始前	381	194.8	32.1	193.0	119	292
		治療期開始後 2 週	378	196.8	32.7	194.0	119	284
		最終評価時	381	196.7	32.8	194.0	119	284
	HP-3060 全用量	投与開始前	765	194.6	33.1	192.0	119	333
		治療期開始後 2 週	754	197.9	34.0	194.0	119	334
		最終評価時	765	197.8	33.9	194.0	119	334
	レボセチリジン塩酸塩	投与開始前	126	189.3	31.8	189.0	106	278
		治療期開始後 2 週	124	191.1	30.0	185.0	134	276
		最終評価時	126	190.7	30.1	185.0	134	276
尿酸、mg/dL	プラセボ	投与開始前	384	4.73	1.28	4.60	1.7	9.7
		治療期開始後 2 週	377	4.80	1.27	4.70	1.9	9.7
		最終評価時	382	4.80	1.27	4.70	1.9	9.7
	HP-3060 4mg	投与開始前	384	4.82	1.28	4.70	1.6	9.2
		治療期開始後 2 週	376	4.88	1.31	4.70	2.0	9.5
		最終評価時	384	4.89	1.31	4.70	2.0	9.5
	HP-3060 8mg	投与開始前	381	4.81	1.34	4.60	0.5	9.7
		治療期開始後 2 週	378	4.93	1.36	4.70	0.6	9.1
		最終評価時	381	4.93	1.35	4.70	0.6	9.1
	HP-3060 全用量	投与開始前	765	4.82	1.31	4.60	0.5	9.7
		治療期開始後 2 週	754	4.90	1.33	4.70	0.6	9.5
		最終評価時	765	4.91	1.33	4.70	0.6	9.5
	レボセチリジン塩酸塩	投与開始前	126	4.65	1.24	4.60	2.1	7.5
		治療期開始後 2 週	124	4.74	1.27	4.60	2.3	8.1
		最終評価時	126	4.73	1.26	4.60	2.3	8.1
BUN、mg/dL	プラセボ	投与開始前	384	12.6	3.4	12.0	5	26
		治療期開始後 2 週	377	12.6	3.1	12.0	6	32
		最終評価時	382	12.6	3.0	12.0	6	32
	HP-3060 4mg	投与開始前	384	12.9	3.4	13.0	6	37
		治療期開始後 2 週	376	13.1	3.4	13.0	6	32
		最終評価時	384	13.1	3.4	13.0	6	32
	HP-3060 8mg	投与開始前	381	12.7	3.4	12.0	5	26
		治療期開始後 2 週	378	12.8	3.5	12.0	4	27
		最終評価時	381	12.8	3.5	12.0	4	27
	HP-3060 全用量	投与開始前	765	12.8	3.4	13.0	5	37
		治療期開始後 2 週	754	12.9	3.5	13.0	4	32
		最終評価時	765	12.9	3.4	13.0	4	32
	レボセチリジン塩酸塩	投与開始前	126	12.6	2.9	12.5	7	20
		治療期開始後 2 週	124	12.7	3.0	12.0	6	20
		最終評価時	126	12.6	3.0	12.0	6	20

表 2.7.6.4-28　各評価時点における臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続く）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
クレアチニン、mg/dL	プラセボ	投与開始前	384	0.663	0.131	0.645	0.41	1.14
		治療期開始後 2 週	377	0.664	0.130	0.650	0.42	1.10
		最終評価時	382	0.663	0.130	0.650	0.42	1.10
	HP-3060 4mg	投与開始前	384	0.679	0.147	0.660	0.38	1.42
		治療期開始後 2 週	376	0.680	0.151	0.655	0.43	1.26
		最終評価時	384	0.681	0.151	0.660	0.43	1.26
	HP-3060 8mg	投与開始前	381	0.677	0.137	0.660	0.36	1.13
		治療期開始後 2 週	378	0.688	0.142	0.670	0.35	1.11
		最終評価時	381	0.687	0.141	0.670	0.35	1.11
	HP-3060 全用量	投与開始前	765	0.678	0.142	0.660	0.36	1.42
		治療期開始後 2 週	754	0.684	0.146	0.660	0.35	1.26
		最終評価時	765	0.684	0.146	0.660	0.35	1.26
	レボセチリジン塩酸塩	投与開始前	126	0.674	0.151	0.635	0.40	1.08
		治療期開始後 2 週	124	0.673	0.156	0.635	0.41	1.05
		最終評価時	126	0.671	0.155	0.630	0.41	1.05
Na、mEq/L	プラセボ	投与開始前	384	140.1	1.7	140.0	135	147
		治療期開始後 2 週	377	140.0	1.8	140.0	136	147
		最終評価時	382	140.0	1.8	140.0	136	147
	HP-3060 4mg	投与開始前	384	139.9	1.8	140.0	131	149
		治療期開始後 2 週	376	140.0	1.8	140.0	135	145
		最終評価時	384	140.0	1.8	140.0	135	145
	HP-3060 8mg	投与開始前	381	140.0	1.7	140.0	136	148
		治療期開始後 2 週	378	140.3	1.8	140.0	136	145
		最終評価時	381	140.3	1.8	140.0	136	145
	HP-3060 全用量	投与開始前	765	140.0	1.8	140.0	131	149
		治療期開始後 2 週	754	140.1	1.8	140.0	135	145
		最終評価時	765	140.1	1.8	140.0	135	145
	レボセチリジン塩酸塩	投与開始前	126	140.0	1.7	140.0	136	144
		治療期開始後 2 週	124	140.0	1.6	140.0	136	144
		最終評価時	126	140.0	1.6	140.0	136	144
Cl、mEq/L	プラセボ	投与開始前	384	102.7	1.8	103.0	97	110
		治療期開始後 2 週	377	102.4	1.8	102.0	96	108
		最終評価時	382	102.4	1.8	102.0	96	108
	HP-3060 4mg	投与開始前	384	102.5	1.9	103.0	94	109
		治療期開始後 2 週	376	102.2	1.8	102.0	95	108
		最終評価時	384	102.2	1.8	102.0	95	108
	HP-3060 8mg	投与開始前	381	102.7	1.7	103.0	98	109
		治療期開始後 2 週	378	102.6	1.9	103.0	95	108
		最終評価時	381	102.6	1.9	103.0	95	108
	HP-3060 全用量	投与開始前	765	102.6	1.8	103.0	94	109
		治療期開始後 2 週	754	102.4	1.9	102.0	95	108
		最終評価時	765	102.4	1.9	102.0	95	108
	レボセチリジン塩酸塩	投与開始前	126	102.5	1.8	103.0	98	109
		治療期開始後 2 週	124	102.2	1.7	102.0	97	106
		最終評価時	126	102.2	1.7	102.0	97	106

表 2.7.6.4-28　各評価時点における臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続き）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
K、mEq/L	プラセボ	投与開始前	384	4.15	0.32	4.10	3.4	5.5
		治療期開始後 2 週	377	4.05	0.30	4.00	3.4	5.2
		最終評価時	382	4.05	0.30	4.00	3.4	5.2
	HP-3060 4mg	投与開始前	384	4.17	0.30	4.10	3.4	5.1
		治療期開始後 2 週	376	4.09	0.30	4.10	3.0	5.6
		最終評価時	384	4.09	0.30	4.10	3.0	5.6
	HP-3060 8mg	投与開始前	381	4.16	0.32	4.10	2.7	5.2
		治療期開始後 2 週	378	4.10	0.33	4.10	3.4	5.7
		最終評価時	381	4.10	0.33	4.10	3.4	5.7
	HP-3060 全用量	投与開始前	765	4.16	0.31	4.10	2.7	5.2
		治療期開始後 2 週	754	4.10	0.31	4.10	3.0	5.7
		最終評価時	765	4.09	0.31	4.10	3.0	5.7
	レボセチリジン塩酸塩	投与開始前	126	4.13	0.33	4.10	3.5	5.2
		治療期開始後 2 週	124	4.08	0.30	4.10	3.5	5.1
		最終評価時	126	4.08	0.30	4.10	3.5	5.1

総括報告書表 14.3.4-2（5.3.5.1-2）から引用

表 2.7.6.4-29　臨床検査値の時期別集計（尿検査）（安全性解析対象集団）（続く）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	定性値						
				－、n (%)	±、n (%)	1＋、n (%)	2＋、n (%)	3＋、n (%)	4＋、n (%)	5＋、n (%)
糖	プラセボ	投与開始前	384	378 (98.4)	-	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
		治療期開始後 2 週	377	373 (98.9)	-	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
		最終評価時	382	378 (99.0)	-	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
	HP-3060 4mg	投与開始前	384	377 (98.2)	-	4 (1.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
		治療期開始後 2 週	376	371 (98.7)	-	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)
		最終評価時	384	379 (98.7)	-	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)
	HP-3060 8mg	投与開始前	381	379 (99.5)	-	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		治療期開始後 2 週	378	375 (99.2)	-	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		最終評価時	381	378 (99.2)	-	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	HP-3060 全用量	投与開始前	765	756 (98.8)	-	5 (0.7)	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
		治療期開始後 2 週	754	746 (98.9)	-	2 (0.3)	3 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.3)
		最終評価時	765	757 (99.0)	-	2 (0.3)	3 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.3)
	レボセチリジン塩酸塩	投与開始前	126	123 (97.6)	-	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		治療期開始後 2 週	124	123 (99.2)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
		最終評価時	126	125 (99.2)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
蛋白	プラセボ	投与開始前	384	365 (95.1)	14 (3.6)	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		治療期開始後 2 週	377	352 (93.4)	19 (5.0)	5 (1.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		最終評価時	382	356 (93.2)	19 (5.0)	5 (1.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
	HP-3060 4mg	投与開始前	384	363 (94.5)	12 (3.1)	7 (1.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		治療期開始後 2 週	376	359 (95.5)	11 (2.9)	4 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	-
		最終評価時	384	365 (95.1)	11 (2.9)	6 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	-
	HP-3060 8mg	投与開始前	381	366 (96.1)	9 (2.4)	6 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		治療期開始後 2 週	378	362 (95.8)	11 (2.9)	3 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		最終評価時	381	365 (95.8)	11 (2.9)	3 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
	HP-3060 全用量	投与開始前	765	729 (95.3)	21 (2.7)	13 (1.7)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		治療期開始後 2 週	754	721 (95.6)	22 (2.9)	7 (0.9)	3 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	-
		最終評価時	765	730 (95.4)	22 (2.9)	9 (1.2)	3 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	-
	レボセチリジン塩酸塩	投与開始前	126	118 (93.7)	3 (2.4)	4 (3.2)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		治療期開始後 2 週	124	119 (96.0)	4 (3.2)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		最終評価時	126	121 (96.0)	4 (3.2)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	-

表 2.7.6.4-29　臨床検査値の時期別集計（尿検査）（安全性解析対象集団）（続き）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	定性値						
				－、n (%)	±、n (%)	1＋、n (%)	2＋、n (%)	3＋、n (%)	4＋、n (%)	5＋、n (%)
ウロビリノーゲン	プラセボ	投与開始前	384	-	384 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
		治療期開始後 2 週	377	-	377 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
		最終評価時	382	-	382 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
	HP-3060 4mg	投与開始前	384	-	384 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
		治療期開始後 2 週	376	-	376 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
		最終評価時	384	-	384 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
	HP-3060 8mg	投与開始前	381	-	381 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
		治療期開始後 2 週	378	-	378 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
		最終評価時	381	-	381 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
	HP-3060 全用量	投与開始前	765	-	765 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
		治療期開始後 2 週	754	-	754 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
		最終評価時	765	-	765 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
	レボセチリジン塩酸塩	投与開始前	126	-	126 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
		治療期開始後 2 週	124	-	124 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
		最終評価時	126	-	126 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
潜血	プラセボ	投与開始前	384	319 (83.1)	22 (5.7)	17 (4.4)	12 (3.1)	14 (3.6)	-	-
		治療期開始後 2 週	377	312 (82.8)	21 (5.6)	14 (3.7)	14 (3.7)	16 (4.2)	-	-
		最終評価時	382	315 (82.5)	21 (5.5)	14 (3.7)	15 (3.9)	17 (4.5)	-	-
	HP-3060 4mg	投与開始前	384	324 (84.4)	17 (4.4)	17 (4.4)	10 (2.6)	16 (4.2)	-	-
		治療期開始後 2 週	376	322 (85.6)	17 (4.5)	9 (2.4)	16 (4.3)	12 (3.2)	-	-
		最終評価時	384	330 (85.9)	17 (4.4)	9 (2.3)	16 (4.2)	12 (3.1)	-	-
	HP-3060 8mg	投与開始前	381	329 (86.4)	18 (4.7)	12 (3.1)	9 (2.4)	13 (3.4)	-	-
		治療期開始後 2 週	378	317 (83.9)	21 (5.6)	8 (2.1)	15 (4.0)	17 (4.5)	-	-
		最終評価時	381	319 (83.7)	22 (5.8)	8 (2.1)	15 (3.9)	17 (4.5)	-	-
	HP-3060 全用量	投与開始前	765	653 (85.4)	35 (4.6)	29 (3.8)	19 (2.5)	29 (3.8)	-	-
		治療期開始後 2 週	754	639 (84.7)	38 (5.0)	17 (2.3)	31 (4.1)	29 (3.8)	-	-
		最終評価時	765	649 (84.8)	39 (5.1)	17 (2.2)	31 (4.1)	29 (3.8)	-	-
	レボセチリジン塩酸塩	投与開始前	126	98 (77.8)	8 (6.3)	5 (4.0)	5 (4.0)	10 (7.9)	-	-
		治療期開始後 2 週	124	98 (79.0)	6 (4.8)	5 (4.0)	9 (7.3)	6 (4.8)	-	-
		最終評価時	126	100 (79.4)	6 (4.8)	5 (4.0)	9 (7.1)	6 (4.8)	-	-

総括報告書表 14.3.4-3（5.3.5.1-2）から引用

表 2.7.6.4-30　各評価時点におけるバイタルサイン値の記述統計量

（安全性解析対象集団）

バイタルサイン項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
血圧（収縮期）、mmHg	プラセボ	投与開始前	384	114.4	14.2	113.0	78	164
		治療期開始後 2 週	377	114.3	14.2	113.0	82	166
		最終評価時	382	114.4	14.2	113.0	82	166
	HP-3060 4mg	投与開始前	384	114.0	13.2	113.0	79	157
		治療期開始後 2 週	376	114.4	13.1	114.0	86	155
		最終評価時	384	114.4	13.0	114.5	86	155
	HP-3060 8mg	投与開始前	381	114.2	12.8	113.0	87	154
		治療期開始後 2 週	378	113.8	13.0	113.0	87	160
		最終評価時	381	113.8	13.0	113.0	87	160
	HP-3060 全用量	投与開始前	765	114.1	13.0	113.0	79	157
		治療期開始後 2 週	754	114.1	13.0	114.0	86	160
		最終評価時	765	114.1	13.0	114.0	86	160
	レボセチリジン塩酸塩	投与開始前	126	113.2	13.0	113.0	91	153
		治療期開始後 2 週	124	113.0	13.1	112.0	86	148
		最終評価時	126	112.9	13.1	112.0	86	148
血圧（拡張期）、mmHg	プラセボ	投与開始前	384	70.6	11.3	70.0	47	109
		治療期開始後 2 週	377	70.7	11.4	69.0	50	108
		最終評価時	382	70.8	11.4	69.0	50	108
	HP-3060 4mg	投与開始前	384	70.7	10.8	70.5	46	110
		治療期開始後 2 週	376	71.3	10.6	71.0	46	109
		最終評価時	384	71.3	10.5	71.0	46	109
	HP-3060 8mg	投与開始前	381	70.4	10.4	70.0	45	108
		治療期開始後 2 週	378	70.6	10.4	70.0	48	110
		最終評価時	381	70.5	10.4	70.0	45	110
	HP-3060 全用量	投与開始前	765	70.6	10.6	70.0	45	110
		治療期開始後 2 週	754	70.9	10.5	70.0	46	110
		最終評価時	765	70.9	10.5	70.0	45	110
	レボセチリジン塩酸塩	投与開始前	126	68.7	9.9	69.0	48	97
		治療期開始後 2 週	124	68.1	10.2	68.5	48	95
		最終評価時	126	68.1	10.1	68.5	48	95
脈拍数、回/min	プラセボ	投与開始前	384	71.5	9.3	71.5	48	108
		治療期開始後 2 週	377	71.7	9.7	71.0	45	104
		最終評価時	382	71.8	9.7	71.0	45	104
	HP-3060 4mg	投与開始前	384	71.6	9.4	71.0	50	107
		治療期開始後 2 週	376	72.1	10.0	71.0	49	118
		最終評価時	384	72.0	10.0	71.0	49	118
	HP-3060 8mg	投与開始前	381	71.3	9.8	71.0	50	103
		治療期開始後 2 週	378	73.2	10.2	73.0	51	108
		最終評価時	381	73.1	10.2	73.0	51	108
	HP-3060 全用量	投与開始前	765	71.4	9.6	71.0	50	107
		治療期開始後 2 週	754	72.6	10.1	72.0	49	118
		最終評価時	765	72.5	10.1	72.0	49	118
	レボセチリジン塩酸塩	投与開始前	126	70.7	9.5	70.0	48	92
		治療期開始後 2 週	124	72.1	8.8	71.0	51	93
		最終評価時	126	72.2	8.7	71.0	51	93

総括報告書表 14.3.5-2（5.3.5.1-2）から引用

表 2.7.6.4-31　12 誘導心電図検査のシフトテーブル（安全性解析対象集団）

投与群	観察期開始時	最終評価時		
		正常	異常	合計
プラセボ、n	正常	378	0	378
	異常	1	3	4
	合計	379	3	382
HP-3060 4mg、n	正常	382	1	383
	異常	0	1	1
	合計	382	2	384
HP-3060 8mg、n	正常	375	1	376
	異常	4	1	5
	合計	379	2	381
HP-3060 全用量、n	正常	757	2	759
	異常	4	2	6
	合計	761	4	765
レボセチリジン塩酸塩、n	正常	124	1	125
	異常	0	1	1
	合計	124	2	126

総括報告書表 14.3.5-4（5.3.5.1-2）から引用

2.7.6.5 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、資料番号：5.3.5.2-1）

治験の標題：通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした HP-3060 の長期投与試験	
治験責任医師：[redacted]ほか、計 12 名	
治験実施医療機関：[redacted]ほか、計 11 施設 （患者が仮登録された医療機関：11 施設、患者が本登録された医療機関：11 施設）	
治験期間： 治験開始日（最初の患者の同意取得日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 治験終了日［最後の患者の最終観察日（追跡調査日を含む）］： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発のフェーズ： 第Ⅲ相 臨床試験の種類： 検証的試験

目的：

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に、HP-3060 4mg 又は HP-3060 8mg を 1 日 1 回 12 週間以上（最長 52 週間）投与した際の安全性、有効性及び薬物動態について検討した。

治験方法：

本治験は多施設共同、ランダム化、非盲検非対照試験とした。

文書同意取得後、適格と判定された患者を仮登録し、1 週間の観察期（無治療）にて観察した後、再度適格性を確認し、本登録された患者を HP-3060 4mg 群又は HP-3060 8mg 群のいずれかに割り付け、12 週間以上、最長 52 週間、該当する治験薬を投与することとした（治療期）。治療期開始後 12 週（第 6 来院日）から 48 週（第 15 来院日）までの間は、あらかじめ規定した終了基準に合致した場合、投与を終了することを可とした。

観察、検査、調査スケジュールを表 2.7.6.5-1 に示した。

症例数（計画時及び解析時）：

計画時：

登録症例数：240 例

解析対象例数：200 例（12 週到達例として）

（HP-3060 4mg 群：100 例、HP-3060 8mg 群：100 例）

解析時：

仮登録例（観察期移行例）：315 例

本登録例（治療期移行例）：247 例（HP-3060 4mg 群 124 例、HP-3060 8mg 群 123 例）

治験薬投与例：247 例（HP-3060 4mg 群 124 例、HP-3060 8mg 群 123 例）

有効性解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）：

247 例（HP-3060 4mg 群 124 例、HP-3060 8mg 群 123 例）

治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：

241 例（HP-3060 4mg 群 120 例、HP-3060 8mg 群 121 例）

薬物動態解析対象集団：

245 例（HP-3060 4mg 群 123 例、HP-3060 8mg 群 122 例）

安全性解析対象集団：

247 例（HP-3060 4mg 群 124 例、HP-3060 8mg 群 123 例）

症例数の設定根拠：

長期投与時の安全性及び有効性を確認できる症例数として、12 週到達例として各投与群 100 例、合計 200 例と設定した。12 週到達前に中止する症例の割合を 15%程度と想定し、登録症例数を 240 例と設定した。

診断及び主要な組入れ基準：

対象疾患：

通年性アレルギー性鼻炎

選択基準：

以下の全ての条件を満たす患者を対象とした。

(1) 同意取得日の年齢が 16 歳以上の外来患者。性別不問。

(2) 2 年以上前から通年性アレルギー性鼻炎の症状を有しており、かつ通年性アレルギー性鼻炎と診断された患者。

(3) 以下の条件のうち 2 項目以上が陽性（下表「血清特異的 IgE 抗体検査（CAP-RAST 法）のスコア」でスコア 2 以上、「アレルギー検査成績の程度分類」で程度 1＋以上）である患者。

1) 皮膚テスト（ダニ又はハウスダスト）又は血清特異的 IgE 抗体検査（ダニ又はハウスダスト）

2) 鼻誘発テスト（ハウスダスト）

3) 鼻汁好酸球数

ただし、上記検査が観察期開始前 6 ヵ月以内に実施され、検査結果が確認できる場合はその結果を使用可能とする。

血清特異的 IgE 抗体検査（CAP-RAST 法）のスコア

CAP-RAST 法	スコア	6	5	4	3	2	1	0
	UA/mL	-100	99.9-50.0	49.9-17.5	17.4-3.50	3.49-0.70	0.69-0.35	0.34-

アレルギー検査成績の程度分類

検査法＼程度		3＋	2＋	1＋	±	－
皮内テスト a)	紅斑	41mm 以上	40mm～20mm	40mm～20mm		19mm 以下
	膨疹	16mm 以上	15mm～10mm	9mm 以下		9mm 以下
鼻誘発テスト b)		症状 3 つ 特にくしゃみ 6 回以上	症状 3 つ	症状 2 つ	症状 1 つ	0
鼻汁好酸球数		群在	3＋と 1＋の中間	弱拡で目につく程度		0

a：スクラッチ（プリック）テストは施行後 10～15 分に膨疹又は紅斑径が対照の 2 倍以上、又は紅斑 10mm 以上もしくは膨疹が 5mm 以上を陽性とする。

b：症状 3 つ：1. くしゃみ発作・鼻そう痒感、2. 下鼻甲介粘膜の腫脹蒼白、3. 水様性分泌

(4) 本人が治験薬及び治験の目的・内容について十分な説明を受け、自発的に志願し、治験参加

に文書で同意した患者。ただし、患者が未成年（16 歳以上 20 歳未満）の場合は必ず親権者又は後見人である法定代理人（代諾者）からも文書による同意を取得する。

除外基準：

以下のいずれかの条件に該当する者は対象から除外した。

(1) 血管運動性鼻炎、好酸球増多性鼻炎等、アレルギー性鼻炎以外の鼻炎を合併している患者、又は副鼻腔炎を合併している患者。
(2) 本登録から 12 週までの期間が飛散期にある花粉を原因（重複）抗原として有している患者。
(3) 鼻腔内の鼻閉症状に影響を及ぼすポリープやポリープ様所見を有する患者。
(4) アデノイド増殖症や形態異常（鼻中隔弯曲症、肥厚性鼻炎、後鼻孔閉鎖症）を合併しており、これらが鼻閉症状に影響を及ぼすと考えられる患者。
(5) 減感作療法又は非特異的免疫療法中の患者（ただし、観察期開始時点で治療開始後 6 ヵ月以上が経過しており、維持療法に達している場合は該当しない）。
(6) 鼻腔整復術（粘膜下下鼻甲介骨切除術、下鼻甲介粘膜切除術等）、鼻粘膜の縮小と変調を目的とした手術（電気凝固法、凍結手術、レーザー手術法等）、Vidian 神経切除術、後鼻神経切除術を受けた患者。
(7) 観察期開始前 5 年以内に気管支喘息の発作を起こした患者。
(8) 重篤な肝疾患を合併している患者、又は既往歴を有する患者。
(9) エメダスチンに対する過敏症の既往歴を有する患者。
(10) 悪性腫瘍や臨床的に問題となる重篤な合併症を有する患者（悪性腫瘍は観察期開始前 5 年以上再発していないと判断された者は組入れ可とした。重篤であると判断する場合の目安は「CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版」のグレード 4 とした）。
(11) 外用剤（市販薬を含む）や絆創膏等のテープに対して皮膚が過敏性を示すことがわかっている患者。
(12) アルコール依存症の合併又は既往を有する患者。
(13) 免疫不全疾患を合併している患者、又は免疫抑制剤を服用している患者。
(14) 治験薬投与予定部位に評価を妨げる皮膚疾患（アトピー性皮膚炎、色素異常、外傷等）及び皮膚異常（皮疹、萎縮性皮膚、易損性皮膚、異常乾燥皮膚等）を有する患者。
(15) 体毛により治験薬投与部位が確保できない患者、治験薬投与予定部位に入れ墨や母斑がある患者、又は頻繁に皮膚を日焼けしている患者。
(16) 自動車の運転を主たる業務とする職業に従事する患者、機械の操作、高所作業等危険を伴う職業に従事している患者。
(17) 妊娠中又は治験期間中に妊娠を希望している女性又は授乳期の患者。
(18) 観察期開始前 16 週間以内に他の治験薬の投与を受けた患者。
(19) 他施設で本治験に参加している患者、又は本剤の投与を受けた経験のある患者。
(20) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適格と判断した患者。

治療期移行基準：

以下の条件を満たす患者を本登録した。

・観察期間中にくしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉の全ての症状を有し、かつ観察期の最後の 3 日間における各症状の平均スコアの合計が 4.0 点以上である患者（下表参照）。

各鼻症状スコア

種類＼程度（スコア）	4	3	2	1	0
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	0
鼻汁（1 日の平均擤鼻回数）	21 回以上	20～11 回	10～6 回	5～1 回	0
鼻閉	完全につまっている	鼻づまりがとてもひどく、かなりの時間、口で呼吸する	鼻づまりがひどく、時々、口で呼吸する	口で呼吸はしないが鼻づまりあり	鼻づまりなし

被験薬、用量及び投与方法、製造番号：

(1) 被験薬（剤形及び含量）

・HP-3060-4（1 枚中にエメダスチンフマル酸塩 4mg を含有する 8cm^2 のテープ剤）

・HP-3060-8（1 枚中にエメダスチンフマル酸塩 8mg を含有する 16cm^2 のテープ剤）

(2) 用量及び投与方法

各投与群で、それぞれ以下の治験薬を 1 日 1 回 12 週間以上、最長 52 週間投与とした。

・HP-3060 4mg 群：HP-3060-4 1 枚

・HP-3060 8mg 群：HP-3060-8 1 枚

なお、HP-3060 は原則として入浴前に剥離し、入浴後に投与した。また、治療期を通して可能な限り同じ時間帯に貼り替えた。HP-3060 の投与部位は、胸部、上腕部、背部又は腹部とした（原則として前日とは異なる箇所へ投与し、同一箇所への連続投与又は頻回投与とならないようにした）。

(3) 製造番号

・HP-3060-4：[redacted]、[redacted]

・HP-3060-8：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

投与期間：

観察期：1 週間（無治療）、治療期：12 週間以上（最長 52 週間）

評価基準：

有効性：

(1) 主要評価項目

鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアの変化量

(2) 副次評価項目

1) 鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の個別スコアの変化量

2) 鼻局所所見（下鼻甲介粘膜の腫脹、水様性分泌量）の個別スコアの変化量

3) 日常生活の支障度の変化量

4) QOL 調査（JRQLQ）

【QOL 質問項目】

1. 勉強・仕事・家事の支障（さしさわり）
2. 精神集中不良
3. 思考力の低下（考えがまとまらない）
4. 新聞や読書の支障（不便）
5. 記憶力低下（ものおぼえが悪い）
6. スポーツ、ピクニックなど野外生活の支障
7. 外出の支障（控えがち）
8. 人とつき合いの支障（控えがち）
9. 他人と会話・電話の支障（さしさわり）
10. まわりの人が気になる
11. 睡眠障害（眠りが良くない）
12. 倦怠（けんたい）感（だるい）
13. 疲労（つかれやすい）
14. 気分が晴れない
15. いらいら感
16. ゆううつ
17. 生活に不満足

薬物動態：

血漿中エメダスチン濃度

安全性：

(1) 有害事象（自覚症状・他覚所見、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図）

自覚症状及び他覚所見の重症度は、以下の判定基準に従って判断した。

【重症度の分類及び判定基準】

・軽度：通常の活動に支障をきたさない程度
・中等度：通常の活動に支障をきたす程度
・高度：通常の活動に大きな支障をきたす程度

臨床検査値、バイタルサイン値及び 12 誘導心電図検査の異常変動のグレードは、CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版のグレード分類に準拠して判定した。なお、有害事象の表示、集計にあたっては、Grade 1 を軽度、Grade 2 を中等度、Grade 3 及び 4 を高度に読み替えた。

有害事象の治験薬との因果関係は、以下の判定基準に従って判断した。有害事象のうち、当該治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定された有害事象）を副作用として取り扱った。

【治験薬との因果関係の分類と判定基準】

・明らかに関連あり：

臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ原疾患、合併症、併用治療等他の要因が完全に否定される場合

・おそらく関連あり：

臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ原疾患、合併症、併用治療等他の要因がほぼ除外される場合

・関連あるかもしれない：

臨床経過からみて治験薬による可能性を除外できない、かつ原疾患、合併症、併用治療等他の要因が推定される場合

・関連なし：

臨床経過からみて治験薬による可能性を否定できる、又は原疾患、合併症、併用治療等他の要因が原因と考えられる場合

(2) 臨床検査値

(3) バイタルサイン値

(4) 12 誘導心電図

統計手法：

有効性：

有効性評価のための主要な解析対象集団は FAS とした。主要評価項目は FAS 及び PPS について、副次評価項目は FAS について解析した。

(1) 主要評価項目

鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアの変化量

1) 各時点における期間平均値の記述統計量の算出

投与群ごとに各時点における期間平均値及びベースラインからの変化量について、記述統計量を算出した。

2) 期間平均値の平均値 ± 標準偏差の推移図の作成

投与群ごとに各時点の期間平均値及びベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差の推移図を作成した。

(2) 副次評価項目

1) 鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の個別スコアの変化量

「(1) 主要評価項目」と同様の解析を行った。

2) 鼻局所所見（下鼻甲介粘膜の腫脹、水様性分泌量）の個別スコアの変化量

投与群ごとに各時点の記述統計量を算出した。

3) 日常生活の支障度の変化量

1)と同様の解析を行った。

4) QOL 調査（JRQLQ）

投与群ごとに記述統計量を算出した。

薬物動態：

薬物動態解析集団について、投与群ごとに各時点の定常状態における血漿中エメダスチン濃度の記述統計量を算出した。

安全性：

(1) 有害事象（因果関係を問わない）

安全性解析対象集団について、全体及び投与群ごとに有害事象全体、事象（SOC、PT）別の有害事象発現例数及び発現率を算出した。SOC 及び PT への読替えには MedDRA/J Ver. [redacted] を用いた。なお、有害事象発現率（%）=（有害事象発現例数 / 安全性解析対象例数）× 100 とした。

(2) 有害事象（因果関係が否定できない）

安全性解析対象集団について、(1)と同様の解析を行った。

(3) 臨床検査値

安全性解析対象集団について、全体及び投与群ごとに各時点の臨床検査値のカテゴリ別頻度集計又は記述統計量を算出した。

(4) バイタルサイン値

安全性解析対象集団について、全体及び投与群ごとに各時点のバイタルサイン値の記述統計量を算出した。

(5) 12 誘導心電図

安全性解析対象集団について、全体及び投与群ごとに各時点の 12 誘導心電図の「正常」、「異常」を集計した。

部分集団の検討：

必要に応じて、有効性、薬物動態及び安全性の評価について、患者背景因子で構成する部分集団での検討を行った。部分集団の検討対象とする患者背景因子は、統計解析計画書に定めた。

有意水準及び信頼係数：

信頼係数は両側 95%とした。

表 2.7.6.5-1　観察、検査、調査スケジュール

		観察期	治療期										中止時
来院日（Visit）		V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7 V8	V9	V10 V11	V12	V13 V14 V15	V16 又は 終了時	
週		-1	0	2	4	8	12	16 20	24	28 32	36	40 44 48	52	
日（± アロアンス）		-14～-7	0	14 ± 3	28 ± 3	56 ± 7	84 ± 7	112 ± 7 140 ± 7	168 ± 7	196 ± 7 224 ± 7	252 ± 7	280 ± 7 308 ± 7 336 ± 7	364 ± 7	
同意取得 [a]		X												
患者背景の調査		X												
適格性の確認		X	X											
アレルギー性の診断 [b]		X	(X)											
妊娠検査（尿）[c]		X	(X)											
症例登録	仮登録	X												
	本登録		X											
治験薬	処方		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
	回収			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X [e]
治験薬使用状況の確認				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X [e]
自覚症状及び他覚所見				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X [e]
バイタルサイン（血圧・脈拍数）		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X [e]
臨床検査（血液・尿）		X	X		X		X		X		X		X	X [e]
12 誘導心電図検査		X					X						X	X [e]
症状日誌	交付	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
	回収		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬貼付記録	交付		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
	回収			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
鼻局所所見（鼻鏡検査）			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X [e]
QOL 調査（JRQLQ）			X				X						X	X [e]
薬物濃度測定用採血				X	X		X						X [d]	X [f]

（ ）：第 1 来院日に実施できなかった場合、遅くとも第 2 来院日までに実施した。

a：同意取得は観察期開始前に実施した（同日でも可）。

b：第 1 来院日より後に実施する場合は、本登録までに検査結果を確認した。

c：閉経後 1 年以上経過、人工閉経（子宮、両側卵巣摘出等）が明らかであり、妊娠の可能性が否定できる女性患者は実施不要とした。

d：第 6 来院日で終了となった場合のみ実施した。

e：観察期で中止する場合は実施しなかった。

f：第 3、4、6 来院日当日に中止と判断された場合のみ実施した。

総括報告書表 2-1（5.3.5.2-1）から引用

2.7.6.5.1 患者の内訳

患者の内訳を表 2.7.6.5-2 に示した。また、治療期（本登録例）における解析対象集団の構成及び各解析対象集団からの除外例を表 2.7.6.5-3 に示した。

文書による同意取得例 324 例のうち、315 例が仮登録された。仮登録後、観察期中止例 68 例を除く 247 例が本登録され、HP-3060 4mg 群 124 例及び HP-3060 8mg 群 123 例にランダムに割り付けられた。

本登録された患者 247 例全例（HP-3060 4mg 群 124 例及び HP-3060 8mg 群 123 例）に治験薬が投与された。

治療期中止例は 32 例［HP-3060 4mg 群 16 例、HP-3060 8mg 群 16 例（以下同順）（12 週まで：3 例、7 例、12 週より後 24 週まで：5 例、4 例、24 週より後 52 週未満：8 例、5 例)］であった。

治験実施計画書に規定した終了基準に従って終了した終了例は 5 例［HP-3060 4mg 群 2 例、HP-3060 8mg 群 3 例（以下同順）（12 週：1 例、2 例、12 週より後 24 週まで：0 例、1 例、24 週より後 52 週未満：1 例、0 例)］、治療期 52 週完了例は 210 例（HP-3060 4mg 群 106 例、HP-3060 8mg 群 104 例）であった。

有効性解析対象集団では、FAS は、不採用例はなく、本登録された 247 例全例が採用された。

PPS は、FAS から PPS 不採用例 6 例（HP-3060 4mg 群 4 例及び HP-3060 8mg 群 2 例）を除いた 241 例（HP-3060 4mg 群 120 例及び HP-3060 8mg 群 121 例）であった。

薬物動態解析対象集団は、本登録例から不採用例 2 例（HP-3060 4mg 群 1 例及び HP-3060 8mg 群 1 例）を除いた 245 例（HP-3060 4mg 群 123 例及び HP-3060 8mg 群 122 例）であった。

安全性解析対象集団では、不採用例はなく、本登録された 247 例全例が採用された。

表 2.7.6.5-2　患者の内訳（同意取得例）（続く）

	N	投与群	
		HP-3060 4mg、n	HP-3060 8mg、n
同意取得例	324	-	-
同意取得後の仮登録未登録例	9	-	-
選択基準に合致しない又は除外基準に抵触することが判明した	9	-	-
合致しなかった選択基準 (3)	5	-	-
抵触した除外基準 (14)	1	-	-
抵触した除外基準 (16)	1	-	-
抵触した除外基準 (20)	2	-	-
仮登録例（観察期移行例）	315	-	-
観察期中止例	68	-	-
被験者又は代諾者より治験中止の申し出があった	8	-	-
選択基準に合致しない又は除外基準に抵触することが判明した	31	-	-
合致しなかった選択基準 (3)	26	-	-
抵触した除外基準 (20)	5	-	-
治療期移行基準に合致しないことが判明した	17	-	-
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	12	-	-
本登録例（治療期移行例）	247	-	-
治験薬未投与例	0	-	-
治験薬投与例	247	124	123
治療期中止例（12 週まで）	10	3	7
被験者又は代諾者より治験中止の申し出があった	-	2	4
対象外疾患であることが判明した	-	0	0
選択基準に合致しない又は除外基準に抵触することが判明した	-	0	0
治療期移行基準に合致しないことが判明した	-	0	0
有害事象が発現し、治験の継続を不適当と判断した	-	1	3
原疾患、合併症の経過から、治験の継続を不適当と判断した	-	0	0
治験実施計画書から逸脱し、治験の継続が困難になった	-	0	0
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	-	0	0
治療期 12 週終了例	3	1	2
治療期中止例（12 週より後 24 週まで）	9	5	4
被験者又は代諾者より治験中止の申し出があった	-	1	2
対象外疾患であることが判明した	-	0	0
選択基準に合致しない又は除外基準に抵触することが判明した	-	0	0
治療期移行基準に合致しないことが判明した	-	0	0
有害事象が発現し、治験の継続を不適当と判断した	-	3	1
原疾患、合併症の経過から、治験の継続を不適当と判断した	-	0	0
治験実施計画書から逸脱し、治験の継続が困難になった	-	1	1
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	-	0	0
治療期終了例（12 週より後 24 週まで）	1	0	1

表 2.7.6.5-2　患者の内訳（同意取得例）（続き）

	N	投与群	
		HP-3060 4mg、n	HP-3060 8mg、n
治療期中止例（24 週より後 52 週未満）	13	8	5
被験者又は代諾者より治験中止の申し出があった	-	4	2
対象外疾患であることが判明した	-	0	0
選択基準に合致しない又は除外基準に抵触することが判明した	-	0	0
治療期移行基準に合致しないことが判明した	-	0	0
有害事象が発現し、治験の継続を不適当と判断した	-	2	2
原疾患、合併症の経過から、治験の継続を不適当と判断した	-	0	0
治験実施計画書から逸脱し、治験の継続が困難になった	-	0	0
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	-	2	1
治療期終了例（24 週より後 52 週未満）	1	1	0
治療期 52 週完了例	210	106	104

総括報告書表 10.1-1（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.6.5-3　解析対象集団の構成（本登録例）

	N	投与群	
		HP-3060 4mg、n	HP-3060 8mg、n
本登録例（治療期移行例）	247	124	123
FAS			
採用	247	124	123
不採用	0	0	0
重大な GCP 違反	-	0	0
治験薬未投与	-	0	0
対象外疾患	-	0	0
ベースライン又はランダム化後の有効性評価データなし	-	0	0
PPS			
採用	241	120	121
不採用	6	4	2
不適格	-	0	0
割付違反	-	0	0
用法・用量違反	-	4 a)	2 a)
併用薬剤・併用療法違反	-	0	0
観察・検査・評価方法、時期違反	-	1 a)	1 a)
薬物動態解析対象集団			
採用	245	123	122
不採用	2	1	1
重大な GCP 違反	-	0	0
治験薬未投与	-	0	0
濃度未測定	-	1 a)	1 a)
不適格	-	0	0
用法・用量違反	-	1 a)	1 a)
併用薬剤・併用療法使用	-	0	0
観察・検査・評価方法、時期違反	-	0	0
中止	-	0	0
安全性解析対象集団			
採用	247	124	123
不採用	0	0	0
重大な GCP 違反	-	0	0
治験薬未投与	-	0	0

a：重複あり

総括報告書表 11.1-1（5.3.5.2-1）から引用

2.7.6.5.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5-4 に示した。

表 2.7.6.5-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続く）

背景因子	カテゴリ	投与群	
		HP-3060 4mg (n = 124)	HP-3060 8mg (n = 123)
性別、n (%)	男性	60 (48.4)	55 (44.7)
	女性	64 (51.6)	68 (55.3)
年齢 (歳) 、n (%)	< 65	121 (97.6)	118 (95.9)
	65～< 75	3 (2.4)	4 (3.3)
	75～	0 (0.0)	1 (0.8)
年齢、歳	例数	124	123
	平均値	39.1	38.8
	標準偏差	11.6	12.9
	最小値	17	16
	中央値	40.5	39.0
	最大値	68	75
身長、cm	例数	124	123
	平均値	164.89	164.38
	標準偏差	9.05	8.29
	最小値	148.6	145.0
	中央値	163.05	163.00
	最大値	188.0	182.0
体重 (kg) 、n (%)	< 50	27 (21.8)	27 (22.0)
	50～< 70	69 (55.6)	77 (62.6)
	70～	28 (22.6)	19 (15.4)
体重、kg	例数	124	123
	平均値	60.22	59.37
	標準偏差	12.18	12.64
	最小値	39.3	38.0
	中央値	57.80	57.30
	最大値	93.2	110.9
罹病期間 (年) 、n (%)	< 5	3 (2.4)	5 (4.1)
	5～< 10	12 (9.7)	19 (15.4)
	10～	109 (87.9)	99 (80.5)
罹病期間、年	例数	124	123
	平均値	22.3	21.7
	標準偏差	11.1	12.3
	最小値	3	2
	中央値	21.0	20.0
	最大値	48	55
血清特異的 IgE 抗体検査（ダニ又はハウスダスト）[a] 、n (%)	6	3 (2.4)	3 (2.4)
	5	9 (7.3)	7 (5.7)
	4	27 (21.8)	24 (19.5)
	3	58 (46.8)	59 (48.0)
	2	25 (20.2)	29 (23.6)
	1	2 (1.6)	1 (0.8)
	0	0 (0.0)	0 (0.0)
	実施なし	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚テスト（ダニ又はハウスダスト）[b] 、n (%)	陽性	2 (1.6)	1 (0.8)
	陰性	0 (0.0)	0 (0.0)
	実施なし	122 (98.4)	122 (99.2)

表 2.7.6.5-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続く）

背景因子	カテゴリ	投与群	
		HP-3060 4mg (n = 124)	HP-3060 8mg (n = 123)
鼻誘発テスト（ハウスダスト）、n (%)	3＋	13 (10.5)	11 (8.9)
	2＋	57 (46.0)	56 (45.5)
	1＋	49 (39.5)	51 (41.5)
	±	1 (0.8)	2 (1.6)
	－	1 (0.8)	1 (0.8)
鼻汁好酸球数、n (%)	3＋	3 (2.4)	4 (3.3)
	2＋	8 (6.5)	8 (6.5)
	1＋	23 (18.5)	19 (15.4)
	－	21 (16.9)	25 (20.3)
鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉）の合計スコア [c]、n (%)	< 3	0 (0.0)	0 (0.0)
	3～< 6	55 (44.4)	49 (39.8)
	6～< 9	56 (45.2)	65 (52.8)
	9～	13 (10.5)	9 (7.3)
鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉）の合計スコア [c]	例数	124	123
	平均値	6.45	6.35
	標準偏差	1.81	1.58
	最小値	4.0	4.0
	中央値	6.00	6.33
	最大値	11.3	10.7
鼻症状の個別スコア（くしゃみ発作）[c]、n (%)	< 1	2 (1.6)	4 (3.3)
	1～< 2	50 (40.3)	51 (41.5)
	2～< 3	51 (41.1)	43 (35.0)
	3～	21 (16.9)	25 (20.3)
鼻症状の個別スコア（くしゃみ発作）[c]	例数	124	123
	平均値	2.05	2.00
	標準偏差	0.85	0.81
	最小値	0.3	0.3
	中央値	2.00	2.00
	最大値	4.0	4.0
鼻症状の個別スコア（鼻汁）[c]、n (%)	< 1	0 (0.0)	1 (0.8)
	1～< 2	21 (16.9)	14 (11.4)
	2～< 3	39 (31.5)	53 (43.1)
	3～	64 (51.6)	55 (44.7)
鼻症状の個別スコア（鼻汁）[c]	例数	124	123
	平均値	2.75	2.66
	標準偏差	0.87	0.81
	最小値	1.0	0.3
	中央値	3.00	2.67
	最大値	4.0	4.0
鼻症状の個別スコア（鼻閉）[c]、n (%)	< 1	8 (6.5)	5 (4.1)
	1～< 2	59 (47.6)	61 (49.6)
	2～< 3	50 (40.3)	50 (40.7)
	3～	7 (5.6)	7 (5.7)
鼻症状の個別スコア（鼻閉）[c]	例数	124	123
	平均値	1.65	1.69
	標準偏差	0.68	0.61
	最小値	0.0	0.3
	中央値	1.67	1.67
	最大値	3.3	3.3
地域、n (%)	東京・神奈川・埼玉	104 (83.9)	103 (83.7)
	大阪	20 (16.1)	20 (16.3)

表 2.7.6.5-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

背景因子	カテゴリ	投与群	
		HP-3060 4mg (n = 124)	HP-3060 8mg (n = 123)
合併症の有無、n (%)	なし	18 (14.5)	8 (6.5)
	あり	106 (85.5)	115 (93.5)
特異的 IgE 抗体 [d]、n (%)	ダニ又はハウスダストのみ陽性	25 (20.2)	27 (22.0)
	ダニ又はハウスダスト以外に陽性の抗体あり	98 (79.0)	96 (78.0)
	陽性の抗体なし	1 (0.8)	0 (0.0)
既往歴の有無、n (%)	なし	115 (92.7)	108 (87.8)
	あり	9 (7.3)	15 (12.2)
前治療の有無、n (%)	なし	83 (66.9)	76 (61.8)
	あり	41 (33.1)	47 (38.2)
併用治療の有無、n (%)	なし	54 (43.5)	51 (41.5)
	あり	70 (56.5)	72 (58.5)
CYP1A2 阻害薬併用の有無、n (%)	なし	122 (98.4)	123 (100.0)
	あり	2 (1.6)	0 (0.0)
CYP2E1 阻害薬併用の有無、n (%)	なし	124 (100.0)	123 (100.0)
	あり	0 (0.0)	0 (0.0)
CYP3A4 阻害薬併用の有無、n (%)	なし	116 (93.5)	112 (91.1)
	あり	8 (6.5)	11 (8.9)
CYP1A2 誘導薬併用の有無、n (%)	なし	124 (100.0)	121 (98.4)
	あり	0 (0.0)	2 (1.6)
CYP2E1 誘導薬併用の有無、n (%)	なし	124 (100.0)	123 (100.0)
	あり	0 (0.0)	0 (0.0)
CYP3A4 誘導薬併用の有無、n (%)	なし	123 (99.2)	122 (99.2)
	あり	1 (0.8)	1 (0.8)
肝機能障害、n (%)	グレード 0	107 (86.3)	109 (88.6)
	グレード 1	12 (9.7)	11 (8.9)
	グレード 2	5 (4.0)	3 (2.4)
	グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)
eGFR (mL/min/1.73m^2)、n (%)	90～	55 (44.4)	50 (40.7)
	60～< 90	68 (54.8)	70 (56.9)
	30～< 60	1 (0.8)	3 (2.4)
	< 30	0 (0.0)	0 (0.0)

a：ダニ又はハウスダストのうち高い方。なお、ダニはヤケヒョウヒダニ又はコナヒョウヒダニ、ハウスダストはハウスダスト 1 又はハウスダスト 2 とした。

b：「3＋、2＋、1＋」を陽性、「－」を陰性とした。

c：期間平均値

d：2 以上を陽性、他を陰性とした。

総括報告書表 11.2-1（5.3.5.2-1）から引用

2.7.6.5.3　治験薬の投与状況

安全性解析対象集団で治験薬が適切に使用された日数（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は、HP-3060 4mg 群で 332.1 ± 79.5day、HP-3060 8mg 群で 326.3 ± 92.8day であった。治験薬遵守率は HP-3060 4mg 群で 97.55 ± 9.58%、HP-3060 8mg 群で 97.87 ± 9.65%であった。治験薬が適切に使用された日数及び治験薬遵守率に投与群間で大きな違いはみられなかった。

また、治験薬の投与日数は、HP-3060 4mg 群で 332.2 ± 79.5day、HP-3060 8mg 群で 326.4 ± 92.7day であり、各投与群の平均投与日数に大きな違いはみられなかった。12 週以上 24 週未満曝露された患者は、HP-3060 4mg 群で 124 例中 7 例（5.6%）、HP-3060 8mg 群で 123 例中 7 例（5.7%）（以下同順）、24 週以上 36 週未満曝露された患者は、124 例中 6 例（4.8%）、123 例中 3 例（2.4%）、36 週以上 52 週未満曝露された患者は、124 例中 43 例（34.7%）、123 例中 51 例（41.5%）、52 週以上曝露された患者は、124 例中 66 例（53.2%）、123 例中 56 例（45.5%）であった。

2.7.6.5.4 有効性

2.7.6.5.4.1 鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアの変化量（有効性の主要評価項目）

FAS を対象に、各評価時点における鼻症状の合計スコアの期間平均値のベースラインからの変化量及び推移図を表 2.7.6.5-5 及び図 2.7.6.5-1 に示した。同様に、PPS における結果を付録　表 2.7.6.5-19 及び付録　図 2.7.6.5-12 に示した。

各評価時点における鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）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-2.59（以下同順）、HP-3060 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 HP-3060 4mg 群は-1.56～-2.68、HP-3060 8mg 群は-1.21～-2.48 の範囲でスコアの低下が維持した。

PPS でも FAS と同様の結果であった。

表 2.7.6.5-5　各評価時点における鼻症状の合計スコアの期間平均値の
ベースラインからの変化量の記述統計量（FAS）（続く）

投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
HP-3060 4mg	ベースライン [a)]	124	6.45	1.81	6.00	4.0	11.3
	治療期開始後 1 週	124	-1.44	1.39	-1.33	-5.2	3.5
	治療期開始後 2 週	123	-1.56	1.46	-1.76	-5.5	2.0
	治療期開始後 4 週	123	-1.67	1.48	-1.67	-6.3	2.1
	治療期開始後 8 週	122	-1.89	1.59	-1.93	-6.3	2.1
	治療期開始後 12 週	119	-2.11	1.75	-2.19	-6.5	4.3
	治療期開始後 16 週	119	-1.92	1.87	-1.86	-6.3	4.3
	治療期開始後 20 週	116	-2.06	1.94	-2.07	-7.2	2.7
	治療期開始後 24 週	115	-1.75	2.00	-1.62	-7.0	2.6
	治療期開始後 28 週	115	-1.84	2.04	-1.62	-7.2	2.7
	治療期開始後 32 週	111	-2.16	2.01	-2.29	-7.6	4.3
	治療期開始後 36 週	109	-2.36	1.93	-2.29	-7.6	3.0
	治療期開始後 40 週	109	-2.60	1.88	-2.57	-8.6	2.0
	治療期開始後 44 週	106	-2.64	1.80	-2.57	-8.0	2.0
	治療期開始後 48 週	106	-2.68	1.77	-2.57	-8.1	1.2
	治療期開始後 52 週	106	-2.65	1.89	-2.55	-8.3	2.3
	最終評価時	124	-2.59	1.93	-2.55	-8.3	2.3

表 2.7.6.5-5　各評価時点における鼻症状の合計スコアの期間平均値の
ベースラインからの変化量の記述統計量（FAS）（続き）

投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
HP-3060 8mg	ベースライン a)	123	6.35	1.58	6.33	4.0	10.7
	治療期開始後 1 週	123	-1.38	1.63	-1.33	-8.0	3.0
	治療期開始後 2 週	122	-1.41	1.75	-1.21	-8.3	3.7
	治療期開始後 4 週	120	-1.46	1.98	-1.52	-7.0	4.7
	治療期開始後 8 週	119	-1.62	2.05	-1.62	-6.9	3.9
	治療期開始後 12 週	119	-1.60	2.13	-1.48	-7.4	3.5
	治療期開始後 16 週	112	-1.69	1.91	-1.48	-6.7	3.0
	治療期開始後 20 週	112	-1.63	1.96	-1.45	-6.7	4.8
	治療期開始後 24 週	111	-1.21	2.17	-1.29	-7.0	4.2
	治療期開始後 28 週	107	-1.29	2.37	-1.38	-6.9	6.6
	治療期開始後 32 週	106	-1.71	2.13	-1.52	-7.4	2.7
	治療期開始後 36 週	106	-2.00	2.10	-2.02	-7.0	4.7
	治療期開始後 40 週	107	-2.44	1.97	-2.24	-8.3	1.3
	治療期開始後 44 週	107	-2.44	2.05	-2.19	-6.7	2.7
	治療期開始後 48 週	106	-2.48	1.97	-2.33	-7.9	3.5
	治療期開始後 52 週	106	-2.39	1.98	-2.40	-8.1	2.2
	最終評価時	123	-2.47	1.99	-2.48	-8.1	2.2

a：測定値
総括報告書表 11.4-1（5.3.5.2-1）から引用

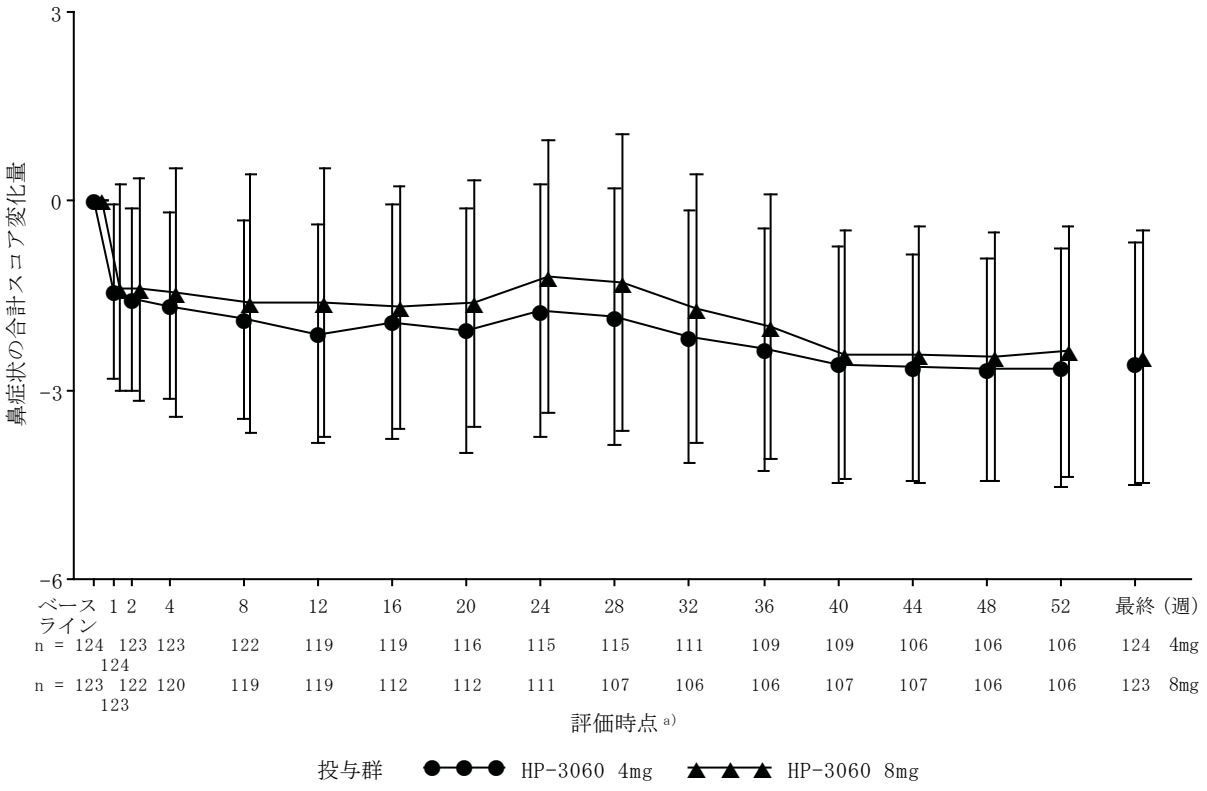


図 2.7.6.5-1　各評価時点における鼻症状の合計スコアの期間平均値の
ベースラインからの変化量の推移図（FAS）

a：治療期開始後の週
平均値 ± 標準偏差
総括報告書図 11.4-1（5.3.5.2-1）から引用

2.7.6.5.4.2 鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の個別スコアの変化量

(1) くしゃみ発作

FAS を対象に、各評価時点における鼻症状の個別スコア（くしゃみ発作）の期間平均値のベースラインからの変化量及び推移図を表 2.7.6.5-6 及び図 2.7.6.5-2 に示した。

各評価時点における鼻症状（くしゃみ発作）の個別スコアの変化量（平均値）は、HP-3060 4mg 群で治療期開始後 1 週-0.55、2 週-0.61、4 週-0.58、12 週-0.74、24 週-0.66、36 週-0.74、52 週-0.88、最終評価時-0.86（以下同順）、HP-3060 8mg 群で-0.49、-0.51、-0.56、-0.59、-0.41、-0.65、-0.71、-0.75 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 HP-3060 4mg 群は-0.58～-0.88、HP-3060 8mg 群は-0.41～-0.75 の範囲でスコアの低下が維持した。

表 2.7.6.5-6　各評価時点における鼻症状の個別スコア（くしゃみ発作）の期間平均値のベースラインからの変化量の記述統計量（FAS）

投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
HP-3060 4mg	ベースライン [a)]	124	2.05	0.85	2.00	0.3	4.0
	治療期開始後 1 週	124	-0.55	0.60	-0.50	-2.5	1.0
	治療期開始後 2 週	123	-0.61	0.64	-0.57	-2.4	1.4
	治療期開始後 4 週	123	-0.58	0.66	-0.62	-3.0	1.6
	治療期開始後 8 週	122	-0.64	0.69	-0.67	-3.0	1.3
	治療期開始後 12 週	119	-0.74	0.77	-0.71	-3.0	2.0
	治療期開始後 16 週	119	-0.71	0.79	-0.71	-3.0	2.0
	治療期開始後 20 週	116	-0.73	0.80	-0.71	-2.9	2.0
	治療期開始後 24 週	115	-0.66	0.85	-0.71	-3.0	1.3
	治療期開始後 28 週	115	-0.63	0.86	-0.57	-3.2	1.5
	治療期開始後 32 週	111	-0.73	0.79	-0.71	-2.9	1.2
	治療期開始後 36 週	109	-0.74	0.75	-0.67	-2.9	1.4
	治療期開始後 40 週	109	-0.83	0.81	-0.76	-3.2	1.4
	治療期開始後 44 週	106	-0.86	0.78	-0.86	-3.0	1.4
	治療期開始後 48 週	106	-0.88	0.75	-0.81	-3.0	1.0
	治療期開始後 52 週	106	-0.88	0.82	-0.76	-3.2	1.2
	最終評価時	124	-0.86	0.80	-0.76	-3.2	1.2
HP-3060 8mg	ベースライン [a)]	123	2.00	0.81	2.00	0.3	4.0
	治療期開始後 1 週	123	-0.49	0.66	-0.33	-2.5	1.2
	治療期開始後 2 週	122	-0.51	0.71	-0.36	-2.7	1.3
	治療期開始後 4 週	120	-0.56	0.78	-0.52	-2.9	1.7
	治療期開始後 8 週	119	-0.53	0.74	-0.52	-2.7	1.4
	治療期開始後 12 週	119	-0.59	0.78	-0.52	-3.1	1.3
	治療期開始後 16 週	112	-0.56	0.73	-0.57	-2.5	1.0
	治療期開始後 20 週	112	-0.57	0.76	-0.50	-2.4	2.0
	治療期開始後 24 週	111	-0.41	0.80	-0.38	-2.6	1.6
	治療期開始後 28 週	107	-0.44	0.94	-0.52	-2.5	2.6
	治療期開始後 32 週	106	-0.53	0.81	-0.55	-2.5	1.3
	治療期開始後 36 週	106	-0.65	0.82	-0.69	-2.7	1.6
	治療期開始後 40 週	107	-0.75	0.76	-0.67	-2.7	1.0
	治療期開始後 44 週	107	-0.73	0.81	-0.62	-2.7	1.7
	治療期開始後 48 週	106	-0.72	0.76	-0.71	-2.7	1.6
	治療期開始後 52 週	106	-0.71	0.78	-0.71	-2.9	1.4
	最終評価時	123	-0.75	0.80	-0.71	-3.1	1.4

a：測定値

総括報告書表 11.4-2（5.3.5.2-1）から引用

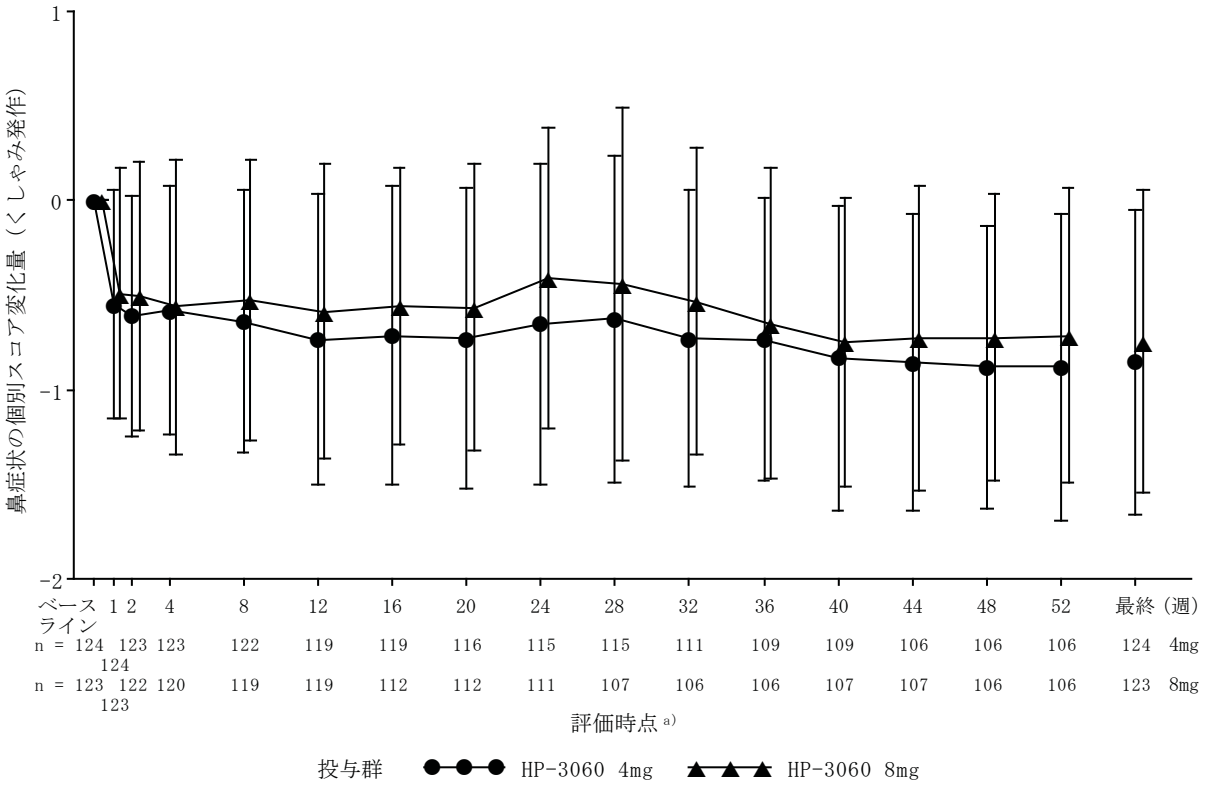


図 2.7.6.5-2　各評価時点における鼻症状の個別スコア（くしゃみ発作）の期間平均値のベースラインからの変化量の推移図（FAS）

a：治療期開始後の週
平均値 ± 標準偏差
総括報告書図 11.4-2（5.3.5.2-1）から引用

(2) 鼻汁

FAS を対象に、各評価時点における鼻症状の個別スコア（鼻汁）の期間平均値のベースラインからの変化量及び推移図を表 2.7.6.5-7 及び図 2.7.6.5-3 に示した。

各評価時点における鼻症状（鼻汁）の個別スコアの変化量（平均値）は、HP-3060 4mg 群で治療期開始後 1 週-0.61、2 週-0.62、4 週-0.69、12 週-0.89、24 週-0.71、36 週-1.00、52 週-1.08、最終評価時-1.06（以下同順）、HP-3060 8mg 群で-0.59、-0.57、-0.59、-0.64、-0.47、-0.78、-0.94、-0.98 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 HP-3060 4mg 群は-0.62～-1.10、HP-3060 8mg 群は-0.47～-1.03 の範囲でスコアの低下が維持した。

表 2.7.6.5-7　各評価時点における鼻症状の個別スコア（鼻汁）の期間平均値のベースラインからの変化量の記述統計量（FAS）

投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
HP-3060 4mg	ベースライン [a)]	124	2.75	0.87	3.00	1.0	4.0
	治療期開始後 1 週	124	-0.61	0.64	-0.50	-2.5	1.3
	治療期開始後 2 週	123	-0.62	0.65	-0.67	-2.2	0.9
	治療期開始後 4 週	123	-0.69	0.66	-0.67	-2.3	0.8
	治療期開始後 8 週	122	-0.80	0.67	-0.81	-2.3	0.6
	治療期開始後 12 週	119	-0.89	0.76	-0.95	-2.9	1.0
	治療期開始後 16 週	119	-0.78	0.84	-0.71	-3.7	1.2
	治療期開始後 20 週	116	-0.86	0.90	-0.83	-3.9	0.9
	治療期開始後 24 週	115	-0.71	0.93	-0.67	-3.7	2.0
	治療期開始後 28 週	115	-0.75	0.97	-0.71	-3.7	2.0
	治療期開始後 32 週	111	-0.88	0.93	-0.86	-3.6	1.8
	治療期開始後 36 週	109	-1.00	0.91	-0.95	-3.3	1.3
	治療期開始後 40 週	109	-1.09	0.90	-1.00	-3.7	0.9
	治療期開始後 44 週	106	-1.09	0.84	-1.02	-3.7	0.7
	治療期開始後 48 週	106	-1.10	0.84	-1.12	-3.3	0.7
	治療期開始後 52 週	106	-1.08	0.87	-1.00	-3.7	1.2
	最終評価時	124	-1.06	0.89	-1.00	-3.7	1.2
HP-3060 8mg	ベースライン [a)]	123	2.66	0.81	2.67	0.3	4.0
	治療期開始後 1 週	123	-0.59	0.72	-0.67	-3.5	1.3
	治療期開始後 2 週	122	-0.57	0.73	-0.57	-3.6	1.8
	治療期開始後 4 週	120	-0.59	0.87	-0.57	-3.0	2.2
	治療期開始後 8 週	119	-0.66	0.84	-0.62	-3.0	1.3
	治療期開始後 12 週	119	-0.64	0.88	-0.62	-3.0	1.5
	治療期開始後 16 週	112	-0.68	0.84	-0.69	-3.0	1.2
	治療期開始後 20 週	112	-0.61	0.86	-0.55	-3.0	1.5
	治療期開始後 24 週	111	-0.47	0.91	-0.43	-3.0	1.9
	治療期開始後 28 週	107	-0.47	0.93	-0.48	-3.0	2.0
	治療期開始後 32 週	106	-0.63	0.91	-0.67	-3.1	1.2
	治療期開始後 36 週	106	-0.78	0.92	-0.93	-2.9	1.7
	治療期開始後 40 週	107	-0.97	0.90	-0.95	-3.4	0.7
	治療期開始後 44 週	107	-0.98	0.90	-1.00	-3.0	1.0
	治療期開始後 48 週	106	-1.03	0.90	-1.00	-3.6	2.7
	治療期開始後 52 週	106	-0.94	0.86	-1.00	-3.0	1.1
	最終評価時	123	-0.98	0.85	-1.00	-3.0	1.1

a：測定値

総括報告書表 11.4-3（5.3.5.2-1）から引用

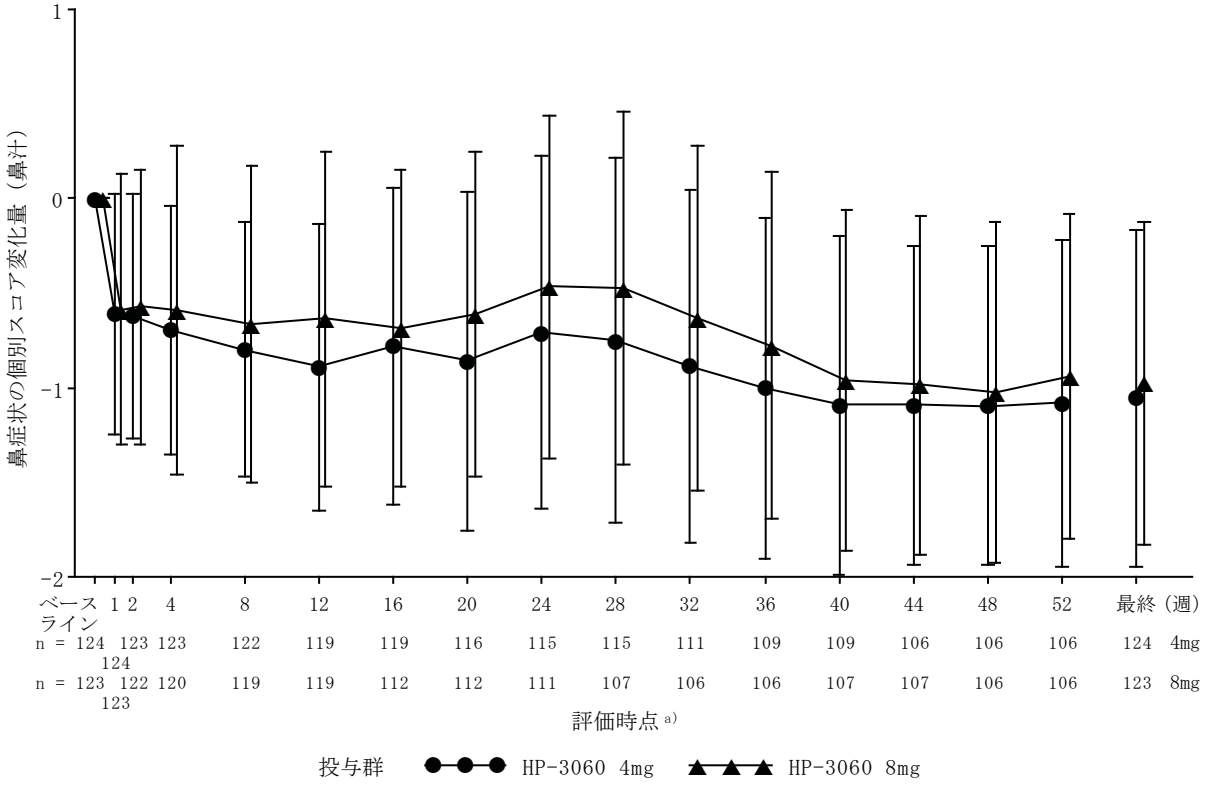


図 2.7.6.5-3　各評価時点における鼻症状の個別スコア（鼻汁）の期間平均値の
ベースラインからの変化量の推移図（FAS）

a：治療期開始後の週
平均値 ± 標準偏差
総括報告書図 11.4-3（5.3.5.2-1）から引用

(3) 鼻閉

FAS を対象に、各評価時点における鼻症状の個別スコア（鼻閉）の期間平均値のベースラインからの変化量及び推移図を表 2.7.6.5-8 及び図 2.7.6.5-4 に示した。

各評価時点における鼻症状（鼻閉）の個別スコアの変化量（平均値）は、HP-3060 4mg 群で治療期開始後 1 週-0.28、2 週-0.33、4 週-0.39、12 週-0.48、24 週-0.39、36 週-0.62、52 週-0.69、最終評価時-0.68（以下同順）、HP-3060 8mg 群で-0.30、-0.33、-0.30、-0.38、-0.33、-0.57、-0.73、-0.75 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 HP-3060 4mg 群は-0.33～-0.70、HP-3060 8mg 群は-0.30～-0.73 の範囲でスコアの低下が維持した。

表 2.7.6.5-8　各評価時点における鼻症状の個別スコア（鼻閉）の期間平均値のベースラインからの変化量の記述統計量（FAS）

投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
HP-3060 4mg	ベースライン [a)]	124	1.65	0.68	1.67	0.0	3.3
	治療期開始後 1 週	124	-0.28	0.54	-0.17	-2.0	1.2
	治療期開始後 2 週	123	-0.33	0.59	-0.24	-1.9	1.4
	治療期開始後 4 週	123	-0.39	0.58	-0.33	-2.2	1.1
	治療期開始後 8 週	122	-0.44	0.62	-0.33	-2.2	1.4
	治療期開始後 12 週	119	-0.48	0.66	-0.38	-2.5	1.3
	治療期開始後 16 週	119	-0.43	0.69	-0.43	-2.1	1.8
	治療期開始後 20 週	116	-0.47	0.71	-0.33	-2.3	1.6
	治療期開始後 24 週	115	-0.39	0.70	-0.33	-2.4	1.6
	治療期開始後 28 週	115	-0.46	0.67	-0.33	-2.4	1.0
	治療期開始後 32 週	111	-0.55	0.76	-0.67	-2.4	1.4
	治療期開始後 36 週	109	-0.62	0.73	-0.62	-2.7	1.6
	治療期開始後 40 週	109	-0.67	0.70	-0.67	-2.7	0.8
	治療期開始後 44 週	106	-0.69	0.66	-0.67	-2.5	0.7
	治療期開始後 48 週	106	-0.70	0.69	-0.67	-3.2	0.9
	治療期開始後 52 週	106	-0.69	0.68	-0.67	-2.7	1.0
	最終評価時	124	-0.68	0.71	-0.67	-2.7	1.1
HP-3060 8mg	ベースライン [a)]	123	1.69	0.61	1.67	0.3	3.3
	治療期開始後 1 週	123	-0.30	0.63	-0.33	-2.0	1.3
	治療期開始後 2 週	122	-0.33	0.66	-0.33	-2.0	1.7
	治療期開始後 4 週	120	-0.30	0.71	-0.29	-2.1	2.0
	治療期開始後 8 週	119	-0.43	0.86	-0.43	-2.5	2.0
	治療期開始後 12 週	119	-0.38	0.85	-0.38	-2.5	2.0
	治療期開始後 16 週	112	-0.45	0.77	-0.33	-2.7	2.0
	治療期開始後 20 週	112	-0.45	0.78	-0.29	-2.7	1.4
	治療期開始後 24 週	111	-0.33	0.86	-0.29	-2.7	2.5
	治療期開始後 28 週	107	-0.38	0.92	-0.33	-3.3	2.0
	治療期開始後 32 週	106	-0.55	0.81	-0.45	-3.2	1.1
	治療期開始後 36 週	106	-0.57	0.84	-0.57	-2.7	2.3
	治療期開始後 40 週	107	-0.72	0.78	-0.67	-3.3	0.7
	治療期開始後 44 週	107	-0.73	0.79	-0.67	-3.3	1.2
	治療期開始後 48 週	106	-0.73	0.77	-0.67	-2.9	1.1
	治療期開始後 52 週	106	-0.73	0.80	-0.67	-3.3	0.9
	最終評価時	123	-0.75	0.79	-0.67	-3.3	0.9

a：測定値

総括報告書表 11.4-4（5.3.5.2-1）から引用

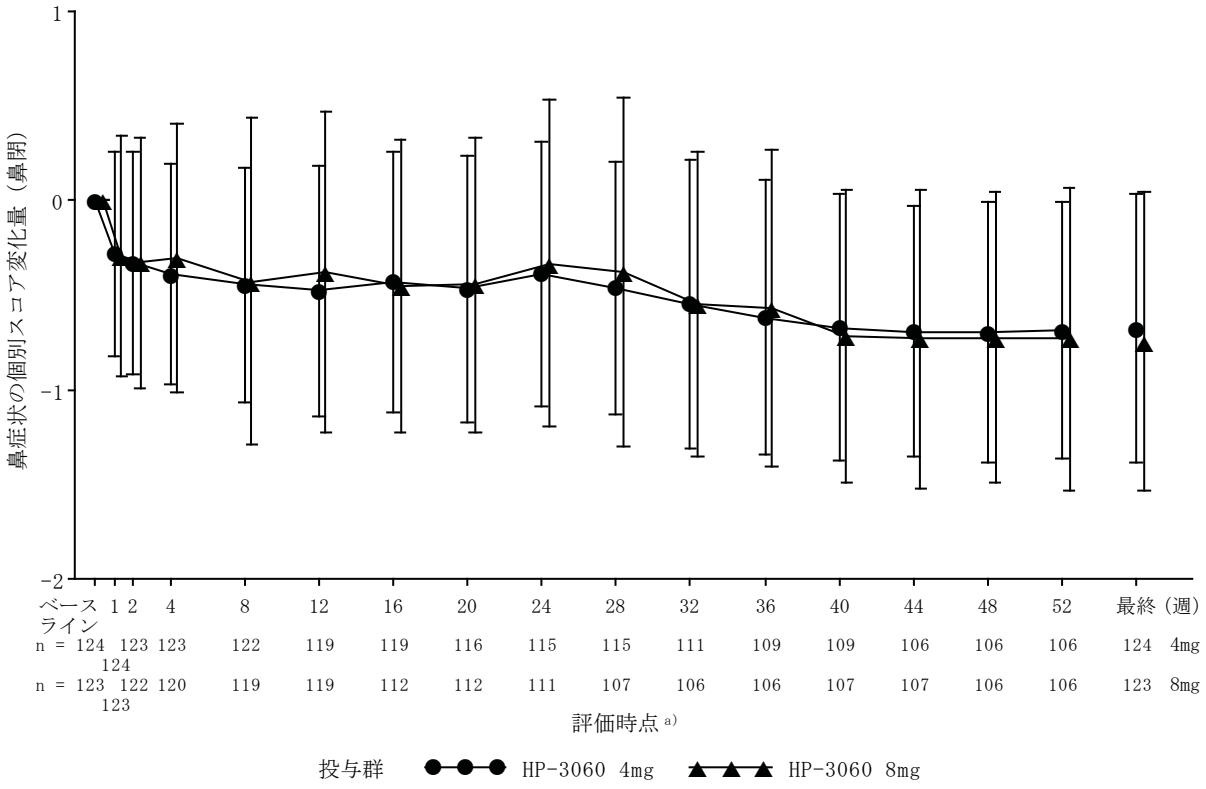


図 2.7.6.5-4　各評価時点における鼻症状の個別スコア（鼻閉）の期間平均値の
ベースラインからの変化量の推移図（FAS）

a：治療期開始後の週
平均値 ± 標準偏差
総括報告書図 11.4-4（5.3.5.2-1）から引用

2.7.6.5.4.3　鼻局所所見（下鼻甲介粘膜の腫脹、水様性分泌量）の個別スコアの変化量

(1) 下鼻甲介粘膜の腫脹

FAS を対象に、各評価時点における鼻局所所見の個別スコア（下鼻甲介粘膜の腫脹）のベースラインからの変化量及び推移図を表 2.7.6.5-9 及び図 2.7.6.5-5 に示した。

各評価時点における鼻局所所見（下鼻甲介粘膜の腫脹）の個別スコアの変化量（平均値）は、HP-3060 4mg 群で治療期開始後 2 週-0.2、4 週-0.3、12 週-0.4、24 週-0.4、36 週-0.4、52 週-0.4、最終評価時-0.4（以下同順）、HP-3060 8mg 群で-0.2、-0.3、-0.2、-0.2、-0.3、-0.3、-0.3 であった。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。

表 2.7.6.5-9　各評価時点における鼻局所所見の個別スコア（下鼻甲介粘膜の腫脹）のベースラインからの変化量の記述統計量（FAS）

投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
HP-3060 4mg	ベースライン [a)]	124	1.5	0.8	2.0	0	3
	治療期開始後 2 週	123	-0.2	0.8	0.0	-2	1
	治療期開始後 4 週	122	-0.3	0.9	0.0	-3	2
	治療期開始後 8 週	122	-0.4	0.8	0.0	-3	3
	治療期開始後 12 週	118	-0.4	0.9	0.0	-2	2
	治療期開始後 16 週	119	-0.4	0.8	0.0	-3	1
	治療期開始後 20 週	116	-0.5	1.0	0.0	-3	2
	治療期開始後 24 週	115	-0.4	1.0	0.0	-3	2
	治療期開始後 28 週	115	-0.3	0.9	0.0	-2	2
	治療期開始後 32 週	111	-0.3	1.0	0.0	-2	2
	治療期開始後 36 週	109	-0.4	1.0	0.0	-3	2
	治療期開始後 40 週	108	-0.5	0.9	-1.0	-2	2
	治療期開始後 44 週	106	-0.5	0.9	-0.5	-3	1
	治療期開始後 48 週	106	-0.4	0.9	0.0	-3	2
	治療期開始後 52 週	106	-0.4	0.9	0.0	-3	3
	最終評価時	123	-0.4	0.9	0.0	-3	3
HP-3060 8mg	ベースライン [a)]	123	1.5	0.8	2.0	0	3
	治療期開始後 2 週	121	-0.2	0.8	0.0	-2	2
	治療期開始後 4 週	120	-0.3	0.9	0.0	-2	2
	治療期開始後 8 週	119	-0.2	0.9	0.0	-2	3
	治療期開始後 12 週	118	-0.2	0.8	0.0	-3	2
	治療期開始後 16 週	111	-0.2	0.8	0.0	-2	2
	治療期開始後 20 週	110	-0.3	1.0	0.0	-3	2
	治療期開始後 24 週	111	-0.2	1.1	0.0	-3	2
	治療期開始後 28 週	107	-0.3	0.9	0.0	-2	2
	治療期開始後 32 週	106	-0.4	1.0	0.0	-3	2
	治療期開始後 36 週	106	-0.3	1.0	0.0	-3	2
	治療期開始後 40 週	107	-0.3	1.0	0.0	-3	2
	治療期開始後 44 週	106	-0.4	0.9	0.0	-2	2
	治療期開始後 48 週	106	-0.6	1.0	-1.0	-3	2
	治療期開始後 52 週	104	-0.3	0.9	0.0	-3	2
	最終評価時	122	-0.3	0.9	0.0	-3	2

a：測定値

総括報告書表 11.4-5（5.3.5.2-1）から引用

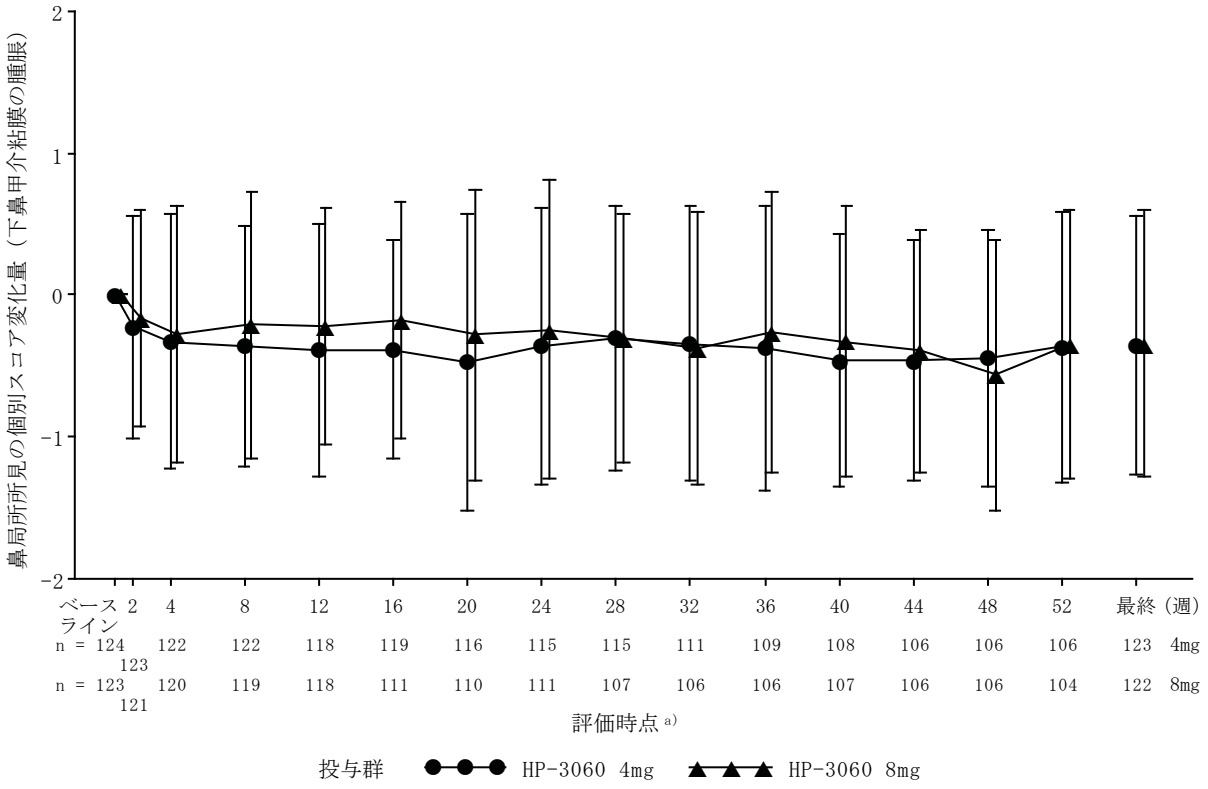


図 2.7.6.5-5　各評価時点における鼻局所所見の個別スコア（下鼻甲介粘膜の腫脹）のベースラインからの変化量の推移図（FAS）

a：治療期開始後の週
平均値 ± 標準偏差
総括報告書図 11.4-5（5.3.5.2-1）から引用

(2) 水様性分泌量

FAS を対象に、各評価時点における鼻局所所見の個別スコア（水様性分泌量）のベースラインからの変化量及び推移図を表 2.7.6.5-10 及び図 2.7.6.5-6 に示した。

各評価時点における鼻局所所見（水様性分泌量）の個別スコアの変化量（平均値）は、HP-3060 4mg 群で治療期開始後 2 週-0.2、4 週-0.4、12 週-0.3、24 週-0.3、36 週-0.3、52 週-0.5、最終評価時-0.5（以下同順）、HP-3060 8mg 群で-0.3、-0.3、-0.3、-0.2、-0.3、-0.5、-0.5 であった。HP-3060 4mg 群では治療期開始後 4 週まで、HP-3060 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。

表 2.7.6.5-10　各評価時点における鼻局所所見の個別スコア（水様性分泌量）のベースラインからの変化量の記述統計量（FAS）

投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
HP-3060 4mg	ベースライン [a)]	124	1.0	0.7	1.0	0	3
	治療期開始後 2 週	123	-0.2	0.8	0.0	-2	2
	治療期開始後 4 週	122	-0.4	0.8	0.0	-2	2
	治療期開始後 8 週	122	-0.3	0.9	0.0	-2	2
	治療期開始後 12 週	118	-0.3	0.9	0.0	-2	3
	治療期開始後 16 週	119	-0.3	0.8	0.0	-2	2
	治療期開始後 20 週	116	-0.4	0.9	0.0	-2	2
	治療期開始後 24 週	115	-0.3	1.0	0.0	-2	2
	治療期開始後 28 週	115	-0.3	0.9	0.0	-2	2
	治療期開始後 32 週	111	-0.3	0.8	0.0	-2	2
	治療期開始後 36 週	109	-0.3	0.9	0.0	-2	2
	治療期開始後 40 週	108	-0.5	0.9	-0.5	-2	2
	治療期開始後 44 週	106	-0.6	0.8	-1.0	-2	1
	治療期開始後 48 週	106	-0.4	0.9	0.0	-2	2
	治療期開始後 52 週	106	-0.5	0.9	-1.0	-2	1
	最終評価時	123	-0.5	0.8	-1.0	-2	1
HP-3060 8mg	ベースライン [a)]	123	1.0	0.8	1.0	0	3
	治療期開始後 2 週	121	-0.3	0.7	0.0	-2	1
	治療期開始後 4 週	120	-0.3	0.8	0.0	-2	2
	治療期開始後 8 週	119	-0.2	0.8	0.0	-3	2
	治療期開始後 12 週	118	-0.3	0.7	0.0	-2	2
	治療期開始後 16 週	111	-0.2	0.8	0.0	-2	2
	治療期開始後 20 週	110	-0.2	0.9	0.0	-2	2
	治療期開始後 24 週	111	-0.2	0.9	0.0	-2	2
	治療期開始後 28 週	107	-0.2	0.9	0.0	-2	2
	治療期開始後 32 週	106	-0.3	0.8	0.0	-2	2
	治療期開始後 36 週	106	-0.3	0.8	0.0	-2	1
	治療期開始後 40 週	107	-0.4	0.7	0.0	-3	1
	治療期開始後 44 週	106	-0.4	0.8	0.0	-2	1
	治療期開始後 48 週	106	-0.4	0.8	0.0	-2	1
	治療期開始後 52 週	104	-0.5	0.7	0.0	-2	1
	最終評価時	122	-0.5	0.8	0.0	-2	1

a：測定値

総括報告書表 11.4-6（5.3.5.2-1）から引用

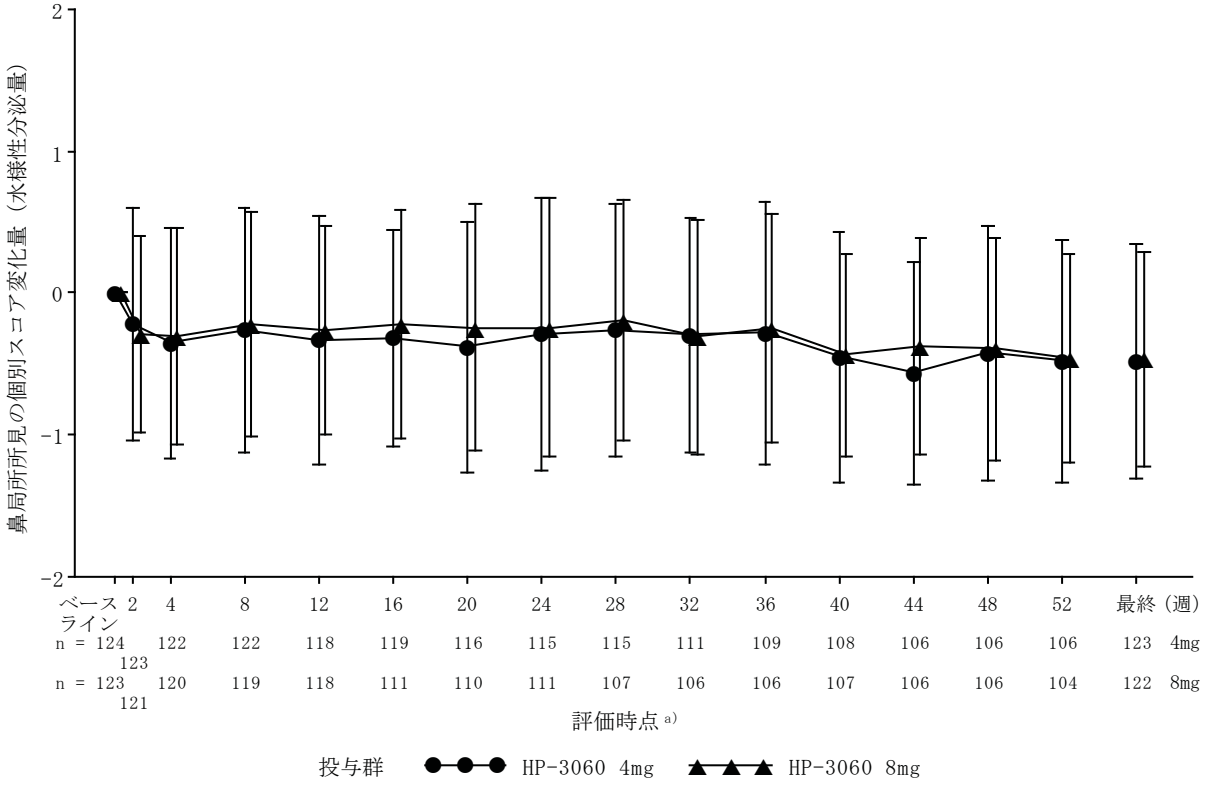


図 2.7.6.5-6　各評価時点における鼻局所所見の個別スコア（水様性分泌量）の
ベースラインからの変化量の推移図（FAS）

a：治療期開始後の週
平均値 ± 標準偏差
総括報告書図 11.4-6（5.3.5.2-1）から引用

2.7.6.5.4.4　日常生活の支障度の変化量

FAS を対象に、各評価時点における日常生活の支障度の期間平均値のベースラインからの変化量及び推移図を表 2.7.6.5-11 及び図 2.7.6.5-7 に示した。

各評価時点における日常生活の支障度の変化量（平均値）は、HP-3060 4mg 群で治療期開始後 1 週-0.25、2 週-0.30、4 週-0.35、12 週-0.35、24 週-0.26、36 週-0.46、52 週-0.57、最終評価時-0.52（以下同順）、HP-3060 8mg 群で-0.27、-0.31、-0.23、-0.32、-0.23、-0.44、-0.57、-0.57 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 HP-3060 4mg 群は-0.26～-0.60、HP-3060 8mg 群は-0.23～-0.58 の範囲でスコアの低下が維持した。

表 2.7.6.5-11　各評価時点における日常生活の支障度の期間平均値の
ベースラインからの変化量の記述統計量（FAS）

投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
HP-3060 4mg	ベースライン [a)]	124	1.39	0.78	1.33	0.0	3.3
	治療期開始後 1 週	124	-0.25	0.63	-0.08	-2.3	3.0
	治療期開始後 2 週	123	-0.30	0.55	-0.29	-2.2	1.3
	治療期開始後 4 週	123	-0.35	0.65	-0.29	-2.2	1.4
	治療期開始後 8 週	122	-0.40	0.64	-0.33	-1.9	1.4
	治療期開始後 12 週	119	-0.35	0.67	-0.33	-2.3	1.2
	治療期開始後 16 週	119	-0.32	0.67	-0.29	-2.0	1.3
	治療期開始後 20 週	116	-0.37	0.64	-0.24	-2.3	1.4
	治療期開始後 24 週	115	-0.26	0.69	-0.10	-2.0	2.0
	治療期開始後 28 週	115	-0.36	0.68	-0.33	-2.5	1.5
	治療期開始後 32 週	111	-0.44	0.71	-0.33	-2.0	1.9
	治療期開始後 36 週	109	-0.46	0.71	-0.43	-2.5	2.0
	治療期開始後 40 週	109	-0.54	0.68	-0.52	-2.3	1.5
	治療期開始後 44 週	106	-0.60	0.60	-0.67	-2.2	1.0
	治療期開始後 48 週	106	-0.56	0.60	-0.60	-2.0	1.0
	治療期開始後 52 週	106	-0.57	0.66	-0.64	-2.3	1.0
	最終評価時	124	-0.52	0.75	-0.57	-2.3	3.0
HP-3060 8mg	ベースライン [a)]	123	1.40	0.68	1.33	0.0	3.0
	治療期開始後 1 週	123	-0.27	0.65	-0.17	-2.2	2.0
	治療期開始後 2 週	122	-0.31	0.65	-0.26	-2.2	2.0
	治療期開始後 4 週	120	-0.23	0.67	-0.14	-2.0	2.0
	治療期開始後 8 週	119	-0.32	0.69	-0.29	-2.2	1.5
	治療期開始後 12 週	119	-0.32	0.74	-0.24	-2.3	1.7
	治療期開始後 16 週	112	-0.33	0.61	-0.19	-2.0	1.1
	治療期開始後 20 週	112	-0.34	0.70	-0.02	-2.0	1.7
	治療期開始後 24 週	111	-0.23	0.74	-0.10	-1.9	3.0
	治療期開始後 28 週	107	-0.25	0.78	0.00	-2.3	2.0
	治療期開始後 32 週	106	-0.43	0.77	-0.26	-2.3	2.4
	治療期開始後 36 週	106	-0.44	0.83	-0.33	-2.2	2.3
	治療期開始後 40 週	107	-0.54	0.73	-0.33	-2.3	1.4
	治療期開始後 44 週	107	-0.55	0.79	-0.33	-2.3	2.6
	治療期開始後 48 週	106	-0.58	0.76	-0.40	-2.7	1.1
	治療期開始後 52 週	106	-0.57	0.79	-0.45	-2.3	1.7
	最終評価時	123	-0.57	0.78	-0.43	-2.3	1.7

a：測定値

総括報告書表 11.4-7（5.3.5.2-1）から引用

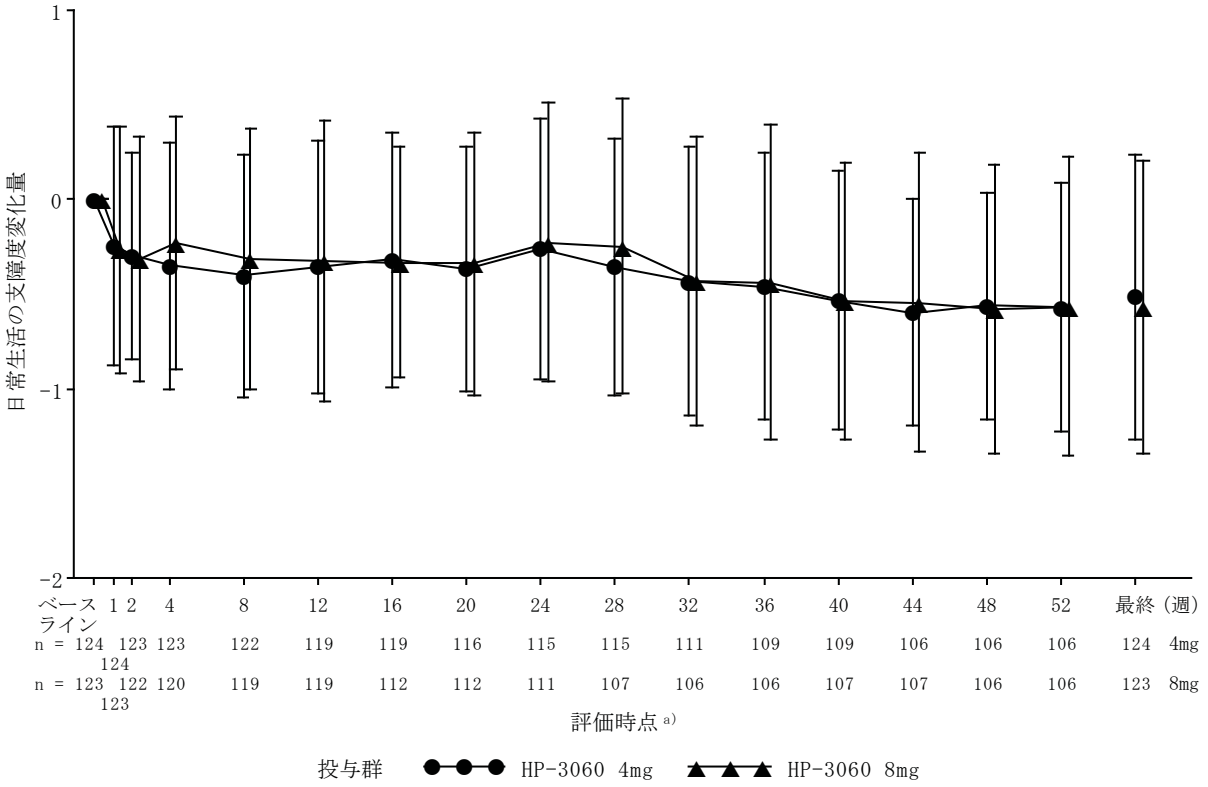


図 2.7.6.5-7　各評価時点における日常生活の支障度の期間平均値の
ベースラインからの変化量の推移図（FAS）

a：治療期開始後の週
平均値 ± 標準偏差
総括報告書図 11.4-7（5.3.5.2-1）から引用

2.7.6.5.4.5　QOL 調査（JRQLQ）

(1) QOL 調査（JRQLQ）の領域別スコア

FAS を対象に、QOL 調査（JRQLQ）の各質問項目（17 項目）を 6 つの領域［日常生活（質問 1～5)、戸外行動（質問 6、7)、社会生活（質問 8～10)、睡眠（質問 11)、身体（質問 12、13)、精神生活(質問 14～17)］に分け、領域別に合計値を算出した。各評価時点における QOL 調査(JRQLQ)の領域別スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.5-12 に示した。

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 HP-3060 8mg 群でわずかに大きかった。

表 2.7.6.5-12　各評価時点における QOL 調査（JRQLQ）の領域別スコアの
ベースラインからの変化量の記述統計量（FAS）

領域	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
日常生活	HP-3060 4mg	ベースライン [a)]	124	6.5	4.2	6.0	0	16
		治療期開始後 12 週	119	-2.2	3.9	-2.0	-15	6
		治療期開始後 52 週	106	-3.3	4.4	-3.0	-15	8
		最終評価時	123	-3.0	4.4	-3.0	-15	11
	HP-3060 8mg	ベースライン [a)]	123	6.4	4.0	6.0	0	17
		治療期開始後 12 週	119	-2.5	4.4	-2.0	-16	8
		治療期開始後 52 週	105	-3.6	4.8	-4.0	-17	7
		最終評価時	122	-3.4	5.1	-4.0	-17	17
戸外行動	HP-3060 4mg	ベースライン [a)]	124	1.6	1.8	1.0	0	8
		治療期開始後 12 週	119	-0.6	1.9	0.0	-8	5
		治療期開始後 52 週	106	-0.9	1.9	0.0	-8	4
		最終評価時	123	-0.8	1.9	0.0	-8	4
	HP-3060 8mg	ベースライン [a)]	123	1.5	1.7	1.0	0	8
		治療期開始後 12 週	119	-0.5	1.6	0.0	-8	3
		治療期開始後 52 週	105	-0.9	2.0	0.0	-8	6
		最終評価時	122	-0.8	2.1	0.0	-8	8
社会生活	HP-3060 4mg	ベースライン [a)]	124	2.7	2.4	2.0	0	10
		治療期開始後 12 週	119	-1.0	2.3	-1.0	-9	5
		治療期開始後 52 週	106	-1.4	2.3	-1.0	-7	4
		最終評価時	123	-1.4	2.5	-1.0	-8	6
	HP-3060 8mg	ベースライン [a)]	123	2.6	2.2	3.0	0	9
		治療期開始後 12 週	119	-1.1	2.4	-1.0	-9	4
		治療期開始後 52 週	105	-1.7	2.6	-2.0	-9	7
		最終評価時	122	-1.5	2.8	-1.5	-9	12
睡眠	HP-3060 4mg	ベースライン [a)]	124	1.3	1.1	1.0	0	4
		治療期開始後 12 週	119	-0.5	1.1	0.0	-4	2
		治療期開始後 52 週	106	-0.7	1.1	-1.0	-4	2
		最終評価時	123	-0.7	1.1	-1.0	-4	2
	HP-3060 8mg	ベースライン [a)]	123	1.4	1.0	1.0	0	4
		治療期開始後 12 週	119	-0.6	1.1	0.0	-3	3
		治療期開始後 52 週	105	-0.9	1.2	-1.0	-4	3
		最終評価時	122	-0.8	1.2	-1.0	-4	3
身体	HP-3060 4mg	ベースライン [a)]	124	2.6	2.1	2.0	0	8
		治療期開始後 12 週	119	-1.1	1.7	-1.0	-8	2
		治療期開始後 52 週	106	-1.2	2.1	-1.0	-6	4
		最終評価時	123	-1.2	2.1	-1.0	-8	4
	HP-3060 8mg	ベースライン [a)]	123	2.8	2.0	3.0	0	8
		治療期開始後 12 週	119	-0.8	2.1	0.0	-7	4
		治療期開始後 52 週	105	-1.4	2.4	-1.0	-8	4
		最終評価時	122	-1.4	2.4	-1.5	-8	4
精神生活	HP-3060 4mg	ベースライン [a)]	124	3.9	3.8	3.0	0	15
		治療期開始後 12 週	119	-1.6	3.3	-1.0	-15	6
		治療期開始後 52 週	106	-1.9	3.6	-1.0	-13	9
		最終評価時	123	-1.8	3.6	-1.0	-13	9
	HP-3060 8mg	ベースライン [a)]	123	4.3	3.5	4.0	0	16
		治療期開始後 12 週	119	-1.8	3.3	-1.0	-16	6
		治療期開始後 52 週	105	-2.7	3.7	-2.0	-16	8
		最終評価時	122	-2.6	3.8	-2.0	-16	8

a：測定値

総括報告書表 11.4-9（5.3.5.2-1）から引用

(2) QOL 調査（JRQLQ）の合計スコア

FAS を対象に、各評価時点における QOL 調査（JRQLQ）の合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.5-13 に示した。

治療期開始後 52 週及び最終評価時における合計スコア（QOL 調査の質問 1～17 のスコアの合計値）の変化量（平均値）は、HP-3060 4mg 群で-9.4、-8.9、HP-3060 8mg 群で-11.2、-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 HP-3060 8mg 群でわずかに大きかった。

表 2.7.6.5-13　各評価時点における QOL 調査（JRQLQ）の合計スコアの
ベースラインからの変化量の記述統計量（FAS）

投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
HP-3060 4mg	ベースライン [a)]	124	18.6	13.2	15.5	0	55
	治療期開始後 12 週	119	-7.0	11.7	-5.0	-55	23
	治療期開始後 52 週	106	-9.4	13.1	-8.0	-46	25
	最終評価時	123	-8.9	13.1	-8.0	-46	25
HP-3060 8mg	ベースライン [a)]	123	19.1	12.1	18.0	0	56
	治療期開始後 12 週	119	-7.2	12.3	-6.0	-55	18
	治療期開始後 52 週	105	-11.2	14.4	-9.0	-56	29
	最終評価時	122	-10.5	15.1	-9.0	-56	49

a：測定値

総括報告書表 11.4-10（5.3.5.2-1）から引用

2.7.6.5.4.6　部分集団の検討

FAS を対象とし、患者背景因子別に各評価時点における鼻症状の合計スコアの期間平均値のベースラインからの変化量を算出した。結果を表 2.7.6.5-14 に示した。

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（平均値）について、「性別」では、HP-3060 4mg 群で「男性」-2.60、「女性」-2.59（以下同順）、HP-3060 8mg 群で-1.99、-2.86 であり、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 群では明らかな差異は認められなかった。

そのほか、「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。

一方、「鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉）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)」、「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（観察期の最後の 3 日間の期間平均値）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。

表 2.7.6.5-14　背景因子別にみた各評価時点における鼻症状の合計スコアの期間平均値のベースラインからの変化量の記述統計量（FAS）（続く）

背景因子	カテゴリ	評価時点	投与群					
			HP-3060 4mg (n = 124)			HP-3060 8mg (n = 123)		
			例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
性別	男性	ベースライン [a)]	60	6.69	1.87	55	6.18	1.41
		治療期開始後 12 週	56	-1.85	1.96	52	-1.30	1.98
		治療期開始後 24 週	53	-1.67	2.28	48	-0.51	1.99
		治療期開始後 52 週	49	-2.69	2.11	46	-1.83	1.58
		最終評価時	60	-2.60	2.15	55	-1.99	1.73
	女性	ベースライン [a)]	64	6.22	1.74	68	6.49	1.70
		治療期開始後 12 週	63	-2.34	1.51	67	-1.84	2.22
		治療期開始後 24 週	62	-1.82	1.75	63	-1.74	2.17
		治療期開始後 52 週	57	-2.62	1.71	60	-2.82	2.15
		最終評価時	64	-2.59	1.71	68	-2.86	2.12
年齢 (歳)	< 65	ベースライン [a)]	121	6.48	1.82	118	6.40	1.56
		治療期開始後 12 週	116	-2.09	1.77	114	-1.57	2.16
		治療期開始後 24 週	112	-1.74	2.02	106	-1.20	2.22
		治療期開始後 52 週	104	-2.68	1.88	101	-2.38	2.02
		最終評価時	121	-2.61	1.92	118	-2.47	2.03
	65～< 75	ベースライン [a)]	3	5.33	1.33	4	5.50	1.75
		治療期開始後 12 週	3	-2.76	0.27	4	-2.54	0.88
		治療期開始後 24 週	3	-2.10	1.16	4	-1.57	0.48
		治療期開始後 52 週	2	-1.10	2.69	4	-2.93	0.86
		最終評価時	3	-1.67	2.15	4	-2.93	0.86
	75～	ベースライン [a)]	0	-	-	1	4.00	-
		治療期開始後 12 週	0	-	-	1	-1.71	-
		治療期開始後 24 週	0	-	-	1	-0.71	-
		治療期開始後 52 週	0	-	-	1	-1.29	-
		最終評価時	0	-	-	1	-1.29	-
体重 (kg)	< 50	ベースライン [a)]	27	5.80	1.14	27	6.72	1.74
		治療期開始後 12 週	27	-2.27	1.06	26	-2.15	2.74
		治療期開始後 24 週	27	-1.93	1.54	23	-1.81	2.24
		治療期開始後 52 週	25	-2.43	1.52	21	-3.00	2.44
		最終評価時	27	-2.47	1.47	27	-3.02	2.38
	50～< 70	ベースライン [a)]	69	6.76	1.83	77	6.20	1.60
		治療期開始後 12 週	67	-2.32	1.75	75	-1.44	1.95
		治療期開始後 24 週	64	-1.88	2.12	71	-1.14	2.17
		治療期開始後 52 週	60	-2.79	2.02	68	-2.26	1.88
		最終評価時	69	-2.63	2.10	77	-2.34	1.92
	70～	ベースライン [a)]	28	6.31	2.14	19	6.44	1.18
		治療期開始後 12 週	25	-1.38	2.17	18	-1.50	1.83
		治療期開始後 24 週	24	-1.21	2.13	17	-0.66	2.02
		治療期開始後 52 週	21	-2.52	1.97	17	-2.15	1.71
		最終評価時	28	-2.62	1.93	19	-2.23	1.64

表 2.7.6.5-14　背景因子別にみた各評価時点における鼻症状の合計スコアの期間平均値のベースラインからの変化量の記述統計量（FAS）（続く）

背景因子	カテゴリ	評価時点	投与群					
			HP-3060 4mg (n = 124)			HP-3060 8mg (n = 123)		
			例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
罹病期間 (年)	< 5	ベースライン [a]	3	8.00	2.52	5	5.60	1.32
		治療期開始後 12 週	3	-3.86	2.37	5	-1.86	1.74
		治療期開始後 24 週	3	-3.76	2.48	5	-1.26	1.97
		治療期開始後 52 週	3	-4.05	2.78	4	-2.63	1.64
		最終評価時	3	-4.05	2.78	5	-2.46	1.47
	5～< 10	ベースライン [a]	12	6.28	1.80	19	6.40	1.55
		治療期開始後 12 週	11	-1.82	1.52	18	-2.14	2.35
		治療期開始後 24 週	11	-1.45	2.26	17	-1.20	2.28
		治療期開始後 52 週	9	-1.47	1.03	16	-2.11	1.59
		最終評価時	12	-2.12	1.60	19	-2.48	2.08
	10～	ベースライン [a]	109	6.43	1.80	99	6.38	1.60
		治療期開始後 12 週	105	-2.09	1.74	96	-1.49	2.11
		治療期開始後 24 週	101	-1.73	1.95	89	-1.21	2.18
		治療期開始後 52 週	94	-2.72	1.89	86	-2.43	2.07
		最終評価時	109	-2.60	1.93	99	-2.47	2.02
鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉）の合計スコア [b]	< 3	ベースライン [a]	0	-	-	0	-	-
		治療期開始後 12 週	0	-	-	0	-	-
		治療期開始後 24 週	0	-	-	0	-	-
		治療期開始後 52 週	0	-	-	0	-	-
		最終評価時	0	-	-	0	-	-
	3～< 6	ベースライン [a]	55	4.81	0.57	49	4.80	0.55
		治療期開始後 12 週	53	-1.73	1.32	47	-0.72	1.85
		治療期開始後 24 週	52	-1.03	1.46	45	-0.37	2.00
		治療期開始後 52 週	50	-1.95	1.35	43	-1.58	1.41
		最終評価時	55	-1.83	1.44	49	-1.66	1.38
	6～< 9	ベースライン [a]	56	7.24	0.84	65	7.07	0.76
		治療期開始後 12 週	53	-2.21	1.92	63	-1.92	1.92
		治療期開始後 24 週	50	-2.05	2.18	58	-1.55	2.07
		治療期開始後 52 週	44	-2.91	1.90	56	-2.71	2.06
		最終評価時	56	-2.88	1.91	65	-2.75	2.07
	9～	ベースライン [a]	13	9.97	0.55	9	9.63	0.63
		治療期開始後 12 週	13	-3.28	2.07	9	-4.04	2.51
		治療期開始後 24 週	13	-3.50	1.94	8	-3.40	1.70
		治療期開始後 52 週	12	-4.64	2.28	7	-4.80	1.85
		最終評価時	13	-4.56	2.21	9	-4.92	1.92

表 2.7.6.5-14　背景因子別にみた各評価時点における鼻症状の合計スコアの期間平均値のベースラインからの変化量の記述統計量（FAS）（続く）

背景因子	カテゴリ	評価時点	投与群					
			HP-3060 4mg (n = 124)			HP-3060 8mg (n = 123)		
			例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
鼻症状の個別スコア（くしゃみ発作）[b]	＜1	ベースライン[a]	2	4.67	0.94	4	5.08	1.00
		治療期開始後 12 週	2	-1.81	0.67	4	-1.44	1.02
		治療期開始後 24 週	2	-0.88	2.19	4	-0.94	0.93
		治療期開始後 52 週	1	-1.33	-	4	-1.94	1.13
		最終評価時	2	-1.88	0.77	4	-1.94	1.13
	1～＜2	ベースライン[a]	50	5.39	1.18	51	5.41	1.14
		治療期開始後 12 週	48	-1.78	1.63	49	-1.14	1.87
		治療期開始後 24 週	45	-1.44	1.63	46	-0.88	2.19
		治療期開始後 52 週	43	-2.26	1.40	43	-2.18	1.82
		最終評価時	50	-2.20	1.59	51	-2.16	1.77
	2～＜3	ベースライン[a]	51	6.49	1.38	43	6.53	1.20
		治療期開始後 12 週	48	-2.11	1.71	41	-1.49	2.28
		治療期開始後 24 週	47	-1.50	1.97	38	-0.86	2.14
		治療期開始後 52 週	44	-2.54	2.01	38	-2.12	2.02
		最終評価時	51	-2.41	1.97	43	-2.22	2.03
	3～	ベースライン[a]	21	9.06	1.29	25	8.19	1.23
		治療期開始後 12 週	21	-2.89	2.00	25	-2.72	2.17
		治療期開始後 24 週	21	-3.08	2.35	23	-2.47	1.95
		治療期開始後 52 週	18	-3.95	2.18	21	-3.41	2.12
		最終評価時	21	-4.03	2.05	25	-3.62	2.14
鼻症状の個別スコア（鼻汁）[b]	＜1	ベースライン[a]	0	-	-	1	4.67	-
		治療期開始後 12 週	0	-	-	1	-3.38	-
		治療期開始後 24 週	0	-	-	1	-2.24	-
		治療期開始後 52 週	0	-	-	1	-4.10	-
		最終評価時	0	-	-	1	-4.10	-
	1～＜2	ベースライン[a]	21	4.63	0.62	14	4.50	0.39
		治療期開始後 12 週	18	-1.86	1.21	12	0.32	1.85
		治療期開始後 24 週	19	-1.04	1.72	12	-0.02	1.95
		治療期開始後 52 週	17	-1.93	1.59	12	-0.96	1.19
		最終評価時	21	-1.94	1.57	14	-1.02	1.16
	2～＜3	ベースライン[a]	39	5.34	0.96	53	5.60	1.03
		治療期開始後 12 週	39	-1.67	1.49	52	-1.26	1.79
		治療期開始後 24 週	39	-1.04	1.53	49	-0.88	1.97
		治療期開始後 52 週	38	-2.17	1.20	47	-2.02	1.64
		最終評価時	39	-2.11	1.22	53	-2.10	1.57
	3～	ベースライン[a]	64	7.72	1.49	55	7.58	1.23
		治療期開始後 12 週	62	-2.46	1.96	54	-2.33	2.18
		治療期開始後 24 週	57	-2.48	2.14	49	-1.80	2.28
		治療期開始後 52 週	51	-3.26	2.22	46	-3.11	2.19
		最終評価時	64	-3.09	2.24	55	-3.17	2.25

表 2.7.6.5-14　背景因子別にみた各評価時点における鼻症状の合計スコアの期間平均値のベースラインからの変化量の記述統計量（FAS）（続き）

背景因子	カテゴリ	評価時点	投与群					
			HP-3060 4mg (n = 124)			HP-3060 8mg (n = 123)		
			例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
鼻症状の個別スコア（鼻閉）[b]	＜1	ベースライン[a]	8	4.79	0.73	5	5.40	1.14
		治療期開始後 12 週	7	-1.70	1.66	5	0.34	1.73
		治療期開始後 24 週	8	-1.02	1.57	5	0.43	2.19
		治療期開始後 52 週	8	-2.35	1.27	5	-3.03	1.47
		最終評価時	8	-2.35	1.27	5	-3.03	1.47
	1～＜2	ベースライン[a]	59	5.64	1.39	61	5.70	1.30
		治療期開始後 12 週	58	-1.86	1.68	57	-1.13	1.83
		治療期開始後 24 週	53	-1.55	1.93	54	-0.89	1.92
		治療期開始後 52 週	49	-2.39	1.65	51	-1.61	1.57
		最終評価時	59	-2.30	1.76	61	-1.69	1.61
	2～＜3	ベースライン[a]	50	7.34	1.58	50	7.02	1.56
		治療期開始後 12 週	47	-2.24	1.74	50	-2.20	2.32
		治療期開始後 24 週	47	-1.76	1.93	45	-1.58	2.32
		治療期開始後 52 週	43	-2.75	2.11	43	-2.96	2.10
		最終評価時	50	-2.69	2.04	50	-3.14	2.09
	3～	ベースライン[a]	7	8.86	2.04	7	7.95	1.13
		治療期開始後 12 週	7	-3.78	1.76	7	-2.67	1.47
		治療期開始後 24 週	7	-4.10	2.28	7	-2.42	2.30
		治療期開始後 52 週	6	-4.52	2.16	7	-4.14	2.10
		最終評価時	7	-4.67	2.02	7	-4.14	2.10
地域	東京・神奈川・埼玉	ベースライン[a]	104	6.50	1.86	103	6.48	1.60
		治療期開始後 12 週	99	-2.18	1.77	99	-1.68	2.23
		治療期開始後 24 週	97	-1.79	1.98	94	-1.15	2.23
		治療期開始後 52 週	88	-2.70	1.97	90	-2.48	2.04
		最終評価時	104	-2.64	2.00	103	-2.53	2.07
	大阪	ベースライン[a]	20	6.20	1.59	20	5.70	1.32
		治療期開始後 12 週	20	-1.76	1.65	20	-1.23	1.54
		治療期開始後 24 週	18	-1.57	2.19	17	-1.50	1.86
		治療期開始後 52 週	18	-2.41	1.51	16	-1.88	1.52
		最終評価時	20	-2.31	1.48	20	-2.19	1.59

a：測定値

b：ベースラインにおける期間平均値

総括報告書表 14.2.9-1（5.3.5.2-1）から引用

2.7.6.5.5　薬物動態

2.7.6.5.5.1　血漿中エメダスチン濃度

各評価時点における血漿中エメダスチン濃度の推移図を図 2.7.6.5-8 に示した。血漿中エメダスチン濃度（平均値）は、HP-3060 4mg 群で治療期開始後 2 週 1.12ng/mL、4 週 1.19ng/mL、12 週 1.27ng/mL（以下同順）、HP-3060 8mg 群で 2.60ng/mL、2.36ng/mL、2.42ng/mL であった。

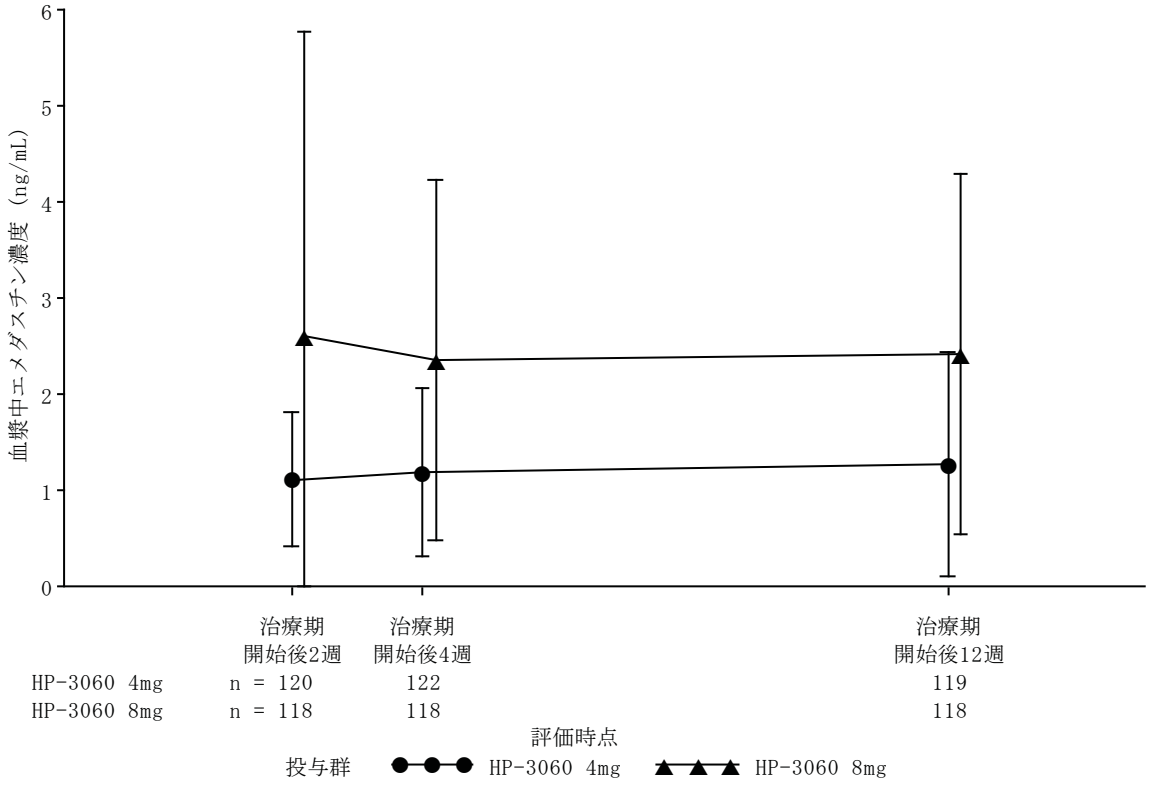


図 2.7.6.5-8　各評価時点における血漿中エメダスチン濃度の推移図
（薬物動態解析対象集団）

平均値 ± 標準偏差
総括報告書図 11.4-8（5.3.5.2-1）から引用

2.7.6.5.5.2　4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度

血漿中エメダスチン濃度について、4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度を算出し、解析を行った。

各評価時点における 4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度の推移図を図 2.7.6.5-9 に示した。

4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度（平均値）は、HP-3060 4mg 群で治療期開始後 2 週 1.12ng/mL、4 週 1.19ng/mL、12 週 1.27ng/mL（以下同順）、HP-3060 8mg 群で 1.30ng/mL、1.18ng/mL、1.21ng/mL であり、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 HP-3060 4mg 投与時と同程度であった。

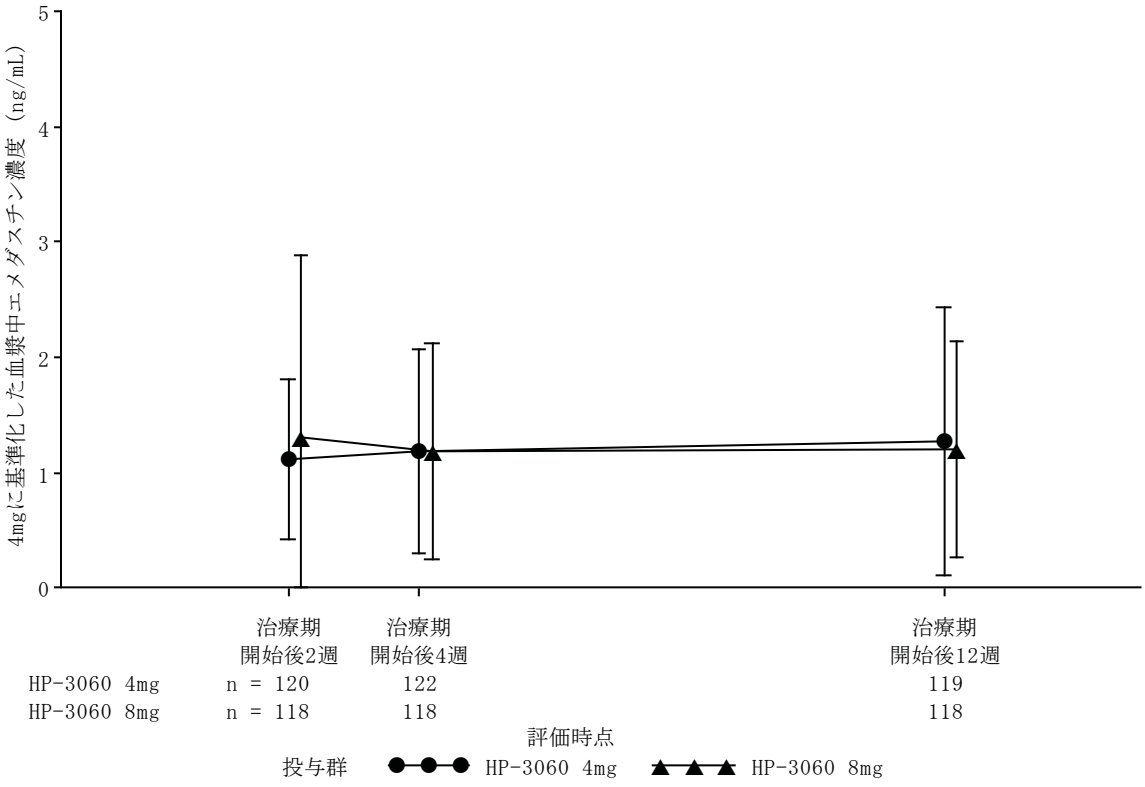


図 2.7.6.5-9　各評価時点における 4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度の推移図
（薬物動態解析対象集団）

平均値 ± 標準偏差
総括報告書図 11.4-9（5.3.5.2-1）から引用

2.7.6.5.5.3　部分集団の検討

背景因子別（「性別」、「年齢」、「体重」、「肝機能障害」、「eGFR」）での各評価時点（治療期開始後 2、4 及び 12 週）における 4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度の記述統計量を付録　表 2.7.6.5-20 に示した。同様に、併用薬の有無別（「CYP1A2 阻害薬併用の有無」、「CYP2E1 阻害薬併用の有無」、「CYP3A4 阻害薬併用の有無」、「CYP1A2 誘導薬併用の有無」、「CYP2E1 誘導薬併用の有無」、「CYP3A4 誘導薬併用の有無」）での結果を付録　表 2.7.6.5-21 に示した。

各評価時点における 4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度の記述統計量について、背景因子「年齢」別の部分集団では治療期開始後 12 週で「65 歳～」の平均値が高い傾向が認められたものの、「< 65 歳」と比較して血漿中エメダスチン濃度の分布に顕著な差は認められなかった。また、「肝機能障害」、「eGFR」別の各部分集団では肝機能障害、eGFR 低下の程度が大きくなるにつれて高くなる傾向は認められなかった。一方、「性別」の部分集団では「女性」の平均値がやや高く、「体重」別の部分集団では体重が重いほど、平均値が低くなる傾向が認められた。

併用薬の有無別では、いずれの部分集団においても明らかな差異は認められなかった。

2.7.6.5.6　安全性

2.7.6.5.6.1　有害事象・因果関係が否定できない有害事象

(1) 事象別、重症度別発現率

重症度別の有害事象発現率を表 2.7.6.5-15 に示した。

有害事象発現率は、HP-3060 4mg 群 60.5%（75/124 例）、HP-3060 8mg 群 61.0%（75/123 例）、HP-3060 全用量群 60.7%（150/247 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）、HP-3060 8mg 群 23.6%（29/123 例）、HP-3060 全用量群 25.1%（62/247 例）であった。

HP-3060 4mg 群及び HP-3060 8mg 群のいずれかの投与群で発現率が 2%以上であった有害事象（PT）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。

HP-3060 4mg 群及び HP-3060 8mg 群のいずれかの投与群で発現率が 2%以上であった因果関係が否定できない有害事象（PT）は、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、傾眠、色素沈着障害であった。

有害事象及び因果関係が否定できない有害事象のいずれにおいても、投与群間で発現率の明らかな違いはみられなかったものの、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。

重症度別の有害事象発現率は、HP-3060 4mg 群では軽度 50.0%（62/124 例）、中等度 8.9%（11/124 例）、高度 0.8%（1/124 例）であった。HP-3060 8mg 群では軽度 43.9%（54/123 例）、中等度 15.4%（19/123 例）、高度 1.6%（2/123 例）であった。HP-3060 全用量群では軽度 47.0%（116/247 例）、中等度 12.1%（30/247 例）、高度 1.2%（3/247 例）であった。

重症度別の因果関係が否定できない有害事象発現率は、HP-3060 4mg 群では軽度 25.0%（31/124 例）、中等度 1.6%（2/124 例）であり、高度はみられなかった。HP-3060 8mg 群では軽度 21.1%（26/123 例）、中等度 2.4%（3/123 例）であり、高度はみられなかった。HP-3060 全用量群では軽度 23.1%（57/247 例）、中等度 2.0%（5/247 例）であり、高度はみられなかった。

有害事象の大部分は、重症度が軽度であった。

表 2.7.6.5-15　重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC PT	重症度	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)	HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)
有害事象全体	全体	75 (60.5)	75 (61.0)	150 (60.7)	33 (26.6)	29 (23.6)	62 (25.1)
	軽度	62 (50.0)	54 (43.9)	116 (47.0)	31 (25.0)	26 (21.1)	57 (23.1)
	中等度	11 (8.9)	19 (15.4)	30 (12.1)	2 (1.6)	3 (2.4)	5 (2.0)
	高度	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	全体	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸	全体	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	全体	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内リンパ水腫	全体	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳垢栓塞	全体	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	全体	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	全体	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	全体	6 (4.8)	9 (7.3)	15 (6.1)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
	軽度	5 (4.0)	6 (4.9)	11 (4.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
	中等度	1 (0.8)	3 (2.4)	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
齲歯	全体	0 (0.0)	6 (4.9)	6 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	4 (3.3)	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	全体	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (1.2)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
	軽度	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
	中等度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5-15　重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC PT	重症度	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)	HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)
上腹部痛	全体	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	全体	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	全体	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	全体	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃潰瘍	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	全体	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	28 (22.6)	23 (18.7)	51 (20.6)	26 (21.0)	23 (18.7)	49 (19.8)
	軽度	27 (21.8)	22 (17.9)	49 (19.8)	25 (20.2)	22 (17.9)	47 (19.0)
	中等度	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位紅斑	全体	21 (16.9)	19 (15.4)	40 (16.2)	21 (16.9)	19 (15.4)	40 (16.2)
	軽度	20 (16.1)	18 (14.6)	38 (15.4)	20 (16.1)	18 (14.6)	38 (15.4)
	中等度	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	全体	14 (11.3)	12 (9.8)	26 (10.5)	14 (11.3)	12 (9.8)	26 (10.5)
	軽度	13 (10.5)	11 (8.9)	24 (9.7)	13 (10.5)	11 (8.9)	24 (9.7)
	中等度	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位丘疹	全体	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)
	軽度	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5-15　重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC	重症度	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
PT		HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)	HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)
口渇	全体	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)
	軽度	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	全体	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.8)
	軽度	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.8)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位発疹	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位疼痛	全体	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	全体	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢炎	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	全体	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
季節性アレルギー	全体	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	全体	38 (30.6)	50 (40.7)	88 (35.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	34 (27.4)	40 (32.5)	74 (30.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	4 (3.2)	10 (8.1)	14 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	全体	32 (25.8)	39 (31.7)	71 (28.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	30 (24.2)	35 (28.5)	65 (26.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	2 (1.6)	4 (3.3)	6 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	全体	2 (1.6)	4 (3.3)	6 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.8)	3 (2.4)	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5-15　重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC	重症度	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
PT		HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)	HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)
胃腸炎	全体	1 (0.8)	3 (2.4)	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	全体	4 (3.2)	0 (0.0)	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	4 (3.2)	0 (0.0)	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性副鼻腔炎	全体	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
せつ	全体	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳炎	全体	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌感染	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯冠周囲炎	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	全体	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
百日咳	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5-15　重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC	重症度	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
PT		HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)	HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)
鼻炎	全体	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿性痰	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性外耳炎	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓膜炎	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性結膜炎	全体	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性皮膚嚢腫	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	全体	2 (1.6)	5 (4.1)	7 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	2 (1.6)	4 (3.3)	6 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物刺傷	全体	0 (0.0)	3 (2.4)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	3 (2.4)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気圧性中耳炎	全体	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足骨折	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5-15　重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC PT	重症度	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)	HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)
創傷	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢骨折	全体	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	全体	13 (10.5)	12 (9.8)	25 (10.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	10 (8.1)	9 (7.3)	19 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	3 (2.4)	1 (0.8)	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	全体	4 (3.2)	3 (2.4)	7 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	4 (3.2)	3 (2.4)	7 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	全体	3 (2.4)	4 (3.3)	7 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	3 (2.4)	3 (2.4)	6 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	全体	3 (2.4)	2 (1.6)	5 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	3 (2.4)	2 (1.6)	5 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	全体	2 (1.6)	3 (2.4)	5 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	全体	3 (2.4)	2 (1.6)	5 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	3 (2.4)	2 (1.6)	5 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	全体	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	全体	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	全体	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	全体	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5-15　重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC PT	重症度	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)	HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)
血中ビリルビン増加	全体	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン減少	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	全体	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘマトクリット減少	全体	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	全体	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	全体	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	全体	2 (1.6)	3 (2.4)	5 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	全体	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性関節症	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	全体	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5-15　重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC PT	重症度	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)	HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)
子宮平滑筋腫	全体	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	全体	11 (8.9)	15 (12.2)	26 (10.5)	8 (6.5)	13 (10.6)	21 (8.5)
	軽度	9 (7.3)	14 (11.4)	23 (9.3)	8 (6.5)	12 (9.8)	20 (8.1)
	中等度	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
	高度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	全体	8 (6.5)	13 (10.6)	21 (8.5)	8 (6.5)	13 (10.6)	21 (8.5)
	軽度	8 (6.5)	12 (9.8)	20 (8.1)	8 (6.5)	12 (9.8)	20 (8.1)
	中等度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	全体	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (1.2)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
	軽度	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (1.2)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面麻痺	全体	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚腕症候群	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	全体	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
予定外妊娠 [a)]	全体	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不規則月経	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	5 (4.0)	8 (6.5)	13 (5.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
	軽度	5 (4.0)	7 (5.7)	12 (4.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
	中等度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5-15　重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC	重症度	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
PT		HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)	HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)
上気道の炎症	全体	2 (1.6)	3 (2.4)	5 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	2 (1.6)	3 (2.4)	5 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	全体	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘息	全体	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻乾燥	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	全体	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	全体	8 (6.5)	3 (2.4)	11 (4.5)	5 (4.0)	1 (0.8)	6 (2.4)
	軽度	7 (5.6)	1 (0.8)	8 (3.2)	4 (3.2)	0 (0.0)	4 (1.6)
	中等度	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
色素沈着障害	全体	5 (4.0)	0 (0.0)	5 (2.0)	5 (4.0)	0 (0.0)	5 (2.0)
	軽度	4 (3.2)	0 (0.0)	4 (1.6)	4 (3.2)	0 (0.0)	4 (1.6)
	中等度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	全体	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
	軽度	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	全体	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱性乾癬	全体	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性皮疹	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5-15　重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	重症度	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)	HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)
手皮膚炎	全体	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

a：重症度の判定は行っていない。

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

総括報告書表 12.2-1（5.3.5.2-1）から引用

(2) 発現時期別発現率

発現時期別の有害事象発現率を表 2.7.6.5-16 に示した。

発現時期別の有害事象発現率は、HP-3060 4mg 群及び HP-3060 8mg 群ともに「～2 週」で最も高く［HP-3060 4mg 群 17.7%（22/124 例）、HP-3060 8mg 群 17.1%（21/123 例）（以下同順）］、「2 <～4 週」に低下し［5.7%（7/123 例）、6.6%（8/122 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 HP-3060 8mg 群のいずれかの投与群で発現率が 5%以上であった有害事象（PT）の発現時期別発現率において、適用部位紅斑は HP-3060 4mg 群及び HP-3060 8mg 群ともに大部分が「12 <～24 週」までに発現した。傾眠は HP-3060 4mg 群及び HP-3060 8mg 群ともに「～2 週」で最も高く（HP-3060 4mg 群 5.6%、HP-3060 8mg 群 9.8%）、その後、HP-3060 4mg 群の「2 <～4 週」及び HP-3060 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別発現率に明らかな傾向はみられなかった。

発現時期別の因果関係が否定できない有害事象（副作用）発現率は、HP-3060 4mg 群及び HP-3060 8mg 群ともに「～2 週」で最も高く［HP-3060 4mg 群 12.9%（16/124 例）、HP-3060 8mg 群 14.6%（18/123 例）（以下同順）］、「2 <～4 週」に低下し［2.4%（3/123 例）、0.8%（1/122 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 HP-3060 8mg 群のいずれかの投与群で発現率が 2%以上であった因果関係が否定できない有害事象（副作用）（PT）の発現時期別発現率は、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、傾眠では上述の有害事象と同様の結果であった。色素沈着障害では HP-3060 4mg 群の「8 <～12 週」で 2 例（1.6%）、「12 <～24 週」で 1 例（0.8%）、「24 <～36 週」で 2 例（1.7%）にみられた。

表 2.7.6.5-16　発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC	発現時期	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
PT		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)	
		例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)
有害事象全体	～2 週	124	22 (17.7)	123	21 (17.1)	247	43 (17.4)	124	16 (12.9)	123	18 (14.6)	247	34 (13.8)
	2 <～4 週	123	7 (5.7)	122	8 (6.6)	245	15 (6.1)	123	3 (2.4)	122	1 (0.8)	245	4 (1.6)
	4 <～8 週	123	10 (8.1)	120	10 (8.3)	243	20 (8.2)	123	2 (1.6)	120	4 (3.3)	243	6 (2.5)
	8 <～12 週	123	6 (4.9)	119	8 (6.7)	242	14 (5.8)	123	4 (3.3)	119	2 (1.7)	242	6 (2.5)
	12 <～24 週	122	13 (10.7)	117	13 (11.1)	239	26 (10.9)	122	8 (6.6)	117	2 (1.7)	239	10 (4.2)
	24 <～36 週	116	11 (9.5)	111	6 (5.4)	227	17 (7.5)	116	0 (0.0)	111	1 (0.9)	227	1 (0.4)
	36 <～52 週	109	4 (3.7)	107	8 (7.5)	216	12 (5.6)	109	0 (0.0)	107	1 (0.9)	216	1 (0.5)
	52 週 <	84	2 (2.4)	79	1 (1.3)	163	3 (1.8)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
心臓障害	～2 週	124	1 (0.8)	123	0 (0.0)	247	1 (0.4)	124	1 (0.8)	123	0 (0.0)	247	1 (0.4)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
動悸	～2 週	124	1 (0.8)	123	0 (0.0)	247	1 (0.4)	124	1 (0.8)	123	0 (0.0)	247	1 (0.4)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
耳および迷路障害	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	1 (0.8)	245	1 (0.4)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	1 (0.8)	117	1 (0.9)	239	2 (0.8)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	1 (0.9)	107	0 (0.0)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
内リンパ水腫	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	1 (0.8)	245	1 (0.4)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	1 (0.8)	117	1 (0.9)	239	2 (0.8)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
耳垢栓塞	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	1 (0.9)	107	0 (0.0)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)

表 2.7.6.5-16　発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC	発現時期	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
PT		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)	
		例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)
眼障害	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	1 (0.9)	239	1 (0.4)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	1 (0.9)	107	1 (0.9)	216	2 (0.9)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
眼乾燥	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	1 (0.9)	239	1 (0.4)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	1 (0.9)	107	0 (0.0)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	1 (0.9)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
胃腸障害	～2 週	124	1 (0.8)	123	0 (0.0)	247	1 (0.4)	124	1 (0.8)	123	0 (0.0)	247	1 (0.4)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	1 (0.8)	245	1 (0.4)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	1 (0.8)	120	0 (0.0)	243	1 (0.4)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	1 (0.8)	117	3 (2.6)	239	4 (1.7)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	1 (0.9)	111	3 (2.7)	227	4 (1.8)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	1 (0.9)	107	2 (1.9)	216	3 (1.4)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	1 (1.2)	79	0 (0.0)	163	1 (0.6)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
齲歯	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	1 (0.8)	245	1 (0.4)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	3 (2.6)	239	3 (1.3)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	1 (0.9)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	1 (0.9)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
腹部不快感	～2 週	124	1 (0.8)	123	0 (0.0)	247	1 (0.4)	124	1 (0.8)	123	0 (0.0)	247	1 (0.4)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	1 (0.8)	117	0 (0.0)	239	1 (0.4)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	1 (0.9)	111	0 (0.0)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)

表 2.7.6.5-16　発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC	発現時期	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
PT		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)	
		例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)
上腹部痛	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	1 (0.8)	117	0 (0.0)	239	1 (0.4)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	1 (0.9)	107	0 (0.0)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	2 (1.9)	216	2 (0.9)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
腹部膨満	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	1 (0.8)	117	0 (0.0)	239	1 (0.4)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
便秘	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	1 (0.9)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
下痢	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	1 (1.2)	79	0 (0.0)	163	1 (0.6)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
胃潰瘍	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	1 (0.9)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)

表 2.7.6.5-16　発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC	発現時期	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
PT		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)	
		例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)
口内炎	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	1 (0.8)	120	0 (0.0)	243	1 (0.4)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
歯痛	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	1 (0.9)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	～2 週	124	9 (7.3)	123	8 (6.5)	247	17 (6.9)	124	9 (7.3)	123	8 (6.5)	247	17 (6.9)
	2 <～4 週	123	3 (2.4)	122	2 (1.6)	245	5 (2.0)	123	3 (2.4)	122	2 (1.6)	245	5 (2.0)
	4 <～8 週	123	2 (1.6)	120	4 (3.3)	243	6 (2.5)	123	2 (1.6)	120	4 (3.3)	243	6 (2.5)
	8 <～12 週	123	4 (3.3)	119	2 (1.7)	242	6 (2.5)	123	4 (3.3)	119	2 (1.7)	242	6 (2.5)
	12 <～24 週	122	8 (6.6)	117	4 (3.4)	239	12 (5.0)	122	8 (6.6)	117	4 (3.4)	239	12 (5.0)
	24 <～36 週	116	2 (1.7)	111	2 (1.8)	227	4 (1.8)	116	0 (0.0)	111	2 (1.8)	227	2 (0.9)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	1 (0.9)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	1 (0.9)	216	1 (0.5)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
適用部位紅斑	～2 週	124	7 (5.6)	123	5 (4.1)	247	12 (4.9)	124	7 (5.6)	123	5 (4.1)	247	12 (4.9)
	2 <～4 週	123	3 (2.4)	122	2 (1.6)	245	5 (2.0)	123	3 (2.4)	122	2 (1.6)	245	5 (2.0)
	4 <～8 週	123	2 (1.6)	120	4 (3.3)	243	6 (2.5)	123	2 (1.6)	120	4 (3.3)	243	6 (2.5)
	8 <～12 週	123	1 (0.8)	119	2 (1.7)	242	3 (1.2)	123	1 (0.8)	119	2 (1.7)	242	3 (1.2)
	12 <～24 週	122	8 (6.6)	117	5 (4.3)	239	13 (5.4)	122	8 (6.6)	117	5 (4.3)	239	13 (5.4)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	1 (0.9)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	1 (0.9)	227	1 (0.4)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
適用部位そう痒感	～2 週	124	2 (1.6)	123	4 (3.3)	247	6 (2.4)	124	2 (1.6)	123	4 (3.3)	247	6 (2.4)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	1 (0.8)	245	1 (0.4)	123	0 (0.0)	122	1 (0.8)	245	1 (0.4)
	4 <～8 週	123	2 (1.6)	120	1 (0.8)	243	3 (1.2)	123	2 (1.6)	120	1 (0.8)	243	3 (1.2)
	8 <～12 週	123	4 (3.3)	119	2 (1.7)	242	6 (2.5)	123	4 (3.3)	119	2 (1.7)	242	6 (2.5)
	12 <～24 週	122	5 (4.1)	117	2 (1.7)	239	7 (2.9)	122	5 (4.1)	117	2 (1.7)	239	7 (2.9)
	24 <～36 週	116	1 (0.9)	111	2 (1.8)	227	3 (1.3)	116	1 (0.9)	111	2 (1.8)	227	3 (1.3)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
適用部位丘疹	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	1 (0.8)	122	2 (1.6)	245	3 (1.2)	123	1 (0.8)	122	2 (1.6)	245	3 (1.2)
	4 <～8 週	123	1 (0.8)	120	0 (0.0)	243	1 (0.4)	123	1 (0.8)	120	0 (0.0)	243	1 (0.4)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)

表 2.7.6.5-16　発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC	発現時期	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
PT		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)	
		例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)
口渇	～2 週	124	2 (1.6)	123	1 (0.8)	247	3 (1.2)	124	2 (1.6)	123	1 (0.8)	247	3 (1.2)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
倦怠感	～2 週	124	0 (0.0)	123	2 (1.6)	247	2 (0.8)	124	0 (0.0)	123	2 (1.6)	247	2 (0.8)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
適用部位発疹	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	1 (0.9)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	1 (0.9)	216	1 (0.5)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
注射部位疼痛	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	1 (0.9)	111	0 (0.0)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
発熱	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	1 (0.9)	111	0 (0.0)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
肝胆道系障害	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	1 (0.8)	242	1 (0.4)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)

表 2.7.6.5-16　発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC	発現時期	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
PT		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)	
		例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)
胆嚢炎	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	1 (0.8)	242	1 (0.4)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
免疫系障害	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	1 (0.9)	111	0 (0.0)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
季節性アレルギー	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	1 (0.9)	111	0 (0.0)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	～2 週	124	5 (4.0)	123	3 (2.4)	247	8 (3.2)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	6 (4.9)	122	9 (7.4)	245	15 (6.1)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	7 (5.7)	120	6 (5.0)	243	13 (5.3)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	4 (3.3)	119	8 (6.7)	242	12 (5.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	6 (4.9)	117	9 (7.7)	239	15 (6.3)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	7 (6.0)	111	8 (7.2)	227	15 (6.6)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	3 (2.8)	107	7 (6.5)	216	10 (4.6)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
鼻咽頭炎	～2 週	124	5 (4.0)	123	3 (2.4)	247	8 (3.2)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	6 (4.9)	122	8 (6.6)	245	14 (5.7)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	4 (3.3)	120	5 (4.2)	243	9 (3.7)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	3 (2.4)	119	7 (5.9)	242	10 (4.1)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	5 (4.1)	117	5 (4.3)	239	10 (4.2)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	6 (5.2)	111	5 (4.5)	227	11 (4.8)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	3 (2.8)	107	6 (5.6)	216	9 (4.2)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
インフルエンザ	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	1 (0.8)	117	2 (1.7)	239	3 (1.3)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	1 (0.9)	111	2 (1.8)	227	3 (1.3)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)

表 2.7.6.5-16　発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC	発現時期	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
PT		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)	
		例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)
胃腸炎	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	1 (0.8)	120	0 (0.0)	243	1 (0.4)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	1 (0.8)	242	1 (0.4)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	1 (0.9)	239	1 (0.4)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	1 (0.9)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
咽頭炎	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	2 (1.6)	120	0 (0.0)	243	2 (0.8)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	1 (0.8)	117	0 (0.0)	239	1 (0.4)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	1 (0.9)	111	0 (0.0)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
急性副鼻腔炎	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	1 (0.8)	117	1 (0.9)	239	2 (0.8)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
せつ	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	1 (0.9)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	1 (0.9)	107	0 (0.0)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
外耳炎	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	1 (0.8)	119	0 (0.0)	242	1 (0.4)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	1 (0.9)	239	1 (0.4)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
結膜炎	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	1 (0.9)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)

表 2.7.6.5-16　発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC	発現時期	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
PT		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)	
		例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)
膀胱炎	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	1 (0.8)	242	1 (0.4)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
真菌感染	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	1 (0.9)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
帯状疱疹	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	1 (0.9)	239	1 (0.4)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
歯冠周囲炎	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	1 (0.8)	245	1 (0.4)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
歯周炎	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	1 (0.9)	107	0 (0.0)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
百日咳	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	1 (0.8)	243	1 (0.4)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)

表 2.7.6.5-16　発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC	発現時期	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
PT		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)	
		例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)
鼻炎	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	1 (0.8)	117	0 (0.0)	239	1 (0.4)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
副鼻腔炎	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	1 (0.9)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
扁桃炎	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	1 (0.9)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
膿性痰	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	1 (0.8)	242	1 (0.4)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
真菌性外耳炎	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	1 (0.9)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
鼓膜炎	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	1 (0.9)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)

表 2.7.6.5-16　発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC	発現時期	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
PT		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)	
		例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)
細菌性結膜炎	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	1 (0.9)	111	0 (0.0)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
感染性皮膚嚢腫	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	1 (0.8)	243	1 (0.4)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	～2 週	124	0 (0.0)	123	1 (0.8)	247	1 (0.4)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	1 (0.8)	120	1 (0.8)	243	2 (0.8)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	1 (0.9)	107	3 (2.8)	216	4 (1.9)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
節足動物刺傷	～2 週	124	0 (0.0)	123	1 (0.8)	247	1 (0.4)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	2 (1.9)	216	2 (0.9)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
気圧性中耳炎	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	1 (0.9)	107	0 (0.0)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
足骨折	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	1 (0.9)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)

表 2.7.6.5-16　発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC	発現時期	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
PT		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)	
		例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)
創傷	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	1 (0.8)	243	1 (0.4)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
四肢骨折	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	1 (0.8)	120	0 (0.0)	243	1 (0.4)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
臨床検査	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	2 (1.6)	120	2 (1.7)	243	4 (1.6)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	2 (1.6)	119	0 (0.0)	242	2 (0.8)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	2 (1.6)	117	4 (3.4)	239	6 (2.5)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	3 (2.6)	111	0 (0.0)	227	3 (1.3)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	1 (0.9)	107	5 (4.7)	216	6 (2.8)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	3 (3.6)	79	1 (1.3)	163	4 (2.5)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
白血球数増加	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	1 (0.8)	243	1 (0.4)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	1 (0.8)	119	0 (0.0)	242	1 (0.4)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	1 (0.8)	117	1 (0.9)	239	2 (0.8)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	2 (1.7)	111	0 (0.0)	227	2 (0.9)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	1 (0.9)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	1 (0.8)	243	1 (0.4)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	1 (0.8)	119	0 (0.0)	242	1 (0.4)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	1 (0.8)	117	0 (0.0)	239	1 (0.4)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	1 (0.9)	111	0 (0.0)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	3 (2.8)	216	3 (1.4)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	2 (1.6)	120	0 (0.0)	243	2 (0.8)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	1 (0.9)	111	0 (0.0)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	1 (0.9)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	1 (1.3)	163	1 (0.6)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)

表 2.7.6.5-16　発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC	発現時期	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
PT		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)	
		例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	1 (0.8)	120	1 (0.8)	243	2 (0.8)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	1 (0.9)	239	1 (0.4)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	1 (1.2)	79	1 (1.3)	163	2 (1.2)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
好中球百分率増加	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	1 (0.8)	119	0 (0.0)	242	1 (0.4)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	1 (0.8)	117	0 (0.0)	239	1 (0.4)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	1 (0.9)	111	0 (0.0)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	2 (1.9)	216	2 (0.9)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	1 (0.8)	120	0 (0.0)	243	1 (0.4)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	1 (0.9)	111	0 (0.0)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	1 (1.3)	163	1 (0.6)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	1 (0.9)	239	1 (0.4)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	1 (1.2)	79	0 (0.0)	163	1 (0.6)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	1 (0.9)	239	1 (0.4)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	1 (0.9)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	1 (1.2)	79	0 (0.0)	163	1 (0.6)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)

表 2.7.6.5-16　発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC	発現時期	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
PT		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)	
		例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)
血中ビリルビン増加	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	1 (1.2)	79	0 (0.0)	163	1 (0.6)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
血中コレステロール増加	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	1 (0.9)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
血中クレアチニン減少	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	1 (0.9)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	1 (0.9)	111	0 (0.0)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
ヘマトクリット減少	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	1 (0.9)	107	0 (0.0)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
尿中血陽性	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	1 (0.8)	117	0 (0.0)	239	1 (0.4)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)

表 2.7.6.5-16　発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC	発現時期	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
PT		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)	
		例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)
ヘモグロビン減少	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	1 (0.9)	107	0 (0.0)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	1 (0.8)	117	0 (0.0)	239	1 (0.4)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	1 (0.9)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	1 (0.9)	107	2 (1.9)	216	3 (1.4)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
背部痛	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	1 (0.8)	117	0 (0.0)	239	1 (0.4)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	1 (0.9)	107	1 (0.9)	216	2 (0.9)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
変形性関節症	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	1 (0.9)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
筋骨格硬直	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	1 (0.9)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	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）	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	1 (0.9)	107	0 (0.0)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)

表 2.7.6.5-16　発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC	発現時期	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
PT		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)	
		例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)
子宮平滑筋腫	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	1 (0.9)	107	0 (0.0)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
神経系障害	～2 週	124	7 (5.6)	123	12 (9.8)	247	19 (7.7)	124	7 (5.6)	123	12 (9.8)	247	19 (7.7)
	2 <～4 週	123	1 (0.8)	122	0 (0.0)	245	1 (0.4)	123	1 (0.8)	122	0 (0.0)	245	1 (0.4)
	4 <～8 週	123	1 (0.8)	120	1 (0.8)	243	2 (0.8)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	1 (0.8)	242	1 (0.4)	123	0 (0.0)	119	1 (0.8)	242	1 (0.4)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	1 (0.9)	111	0 (0.0)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	1 (0.9)	107	1 (0.9)	216	2 (0.9)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
傾眠	～2 週	124	7 (5.6)	123	12 (9.8)	247	19 (7.7)	124	7 (5.6)	123	12 (9.8)	247	19 (7.7)
	2 <～4 週	123	1 (0.8)	122	0 (0.0)	245	1 (0.4)	123	1 (0.8)	122	0 (0.0)	245	1 (0.4)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	1 (0.8)	242	1 (0.4)	123	0 (0.0)	119	1 (0.8)	242	1 (0.4)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
頭痛	～2 週	124	1 (0.8)	123	0 (0.0)	247	1 (0.4)	124	1 (0.8)	123	0 (0.0)	247	1 (0.4)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	1 (0.9)	111	0 (0.0)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	1 (0.9)	107	0 (0.0)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
顔面麻痺	～2 週	124	1 (0.8)	123	0 (0.0)	247	1 (0.4)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	1 (0.8)	120	0 (0.0)	243	1 (0.4)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
頚腕症候群	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	1 (0.8)	243	1 (0.4)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)

表 2.7.6.5-16　発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC	発現時期	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
PT		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)	
		例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)
浮動性めまい	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	1 (0.9)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	1 (0.9)	111	1 (0.9)	227	2 (0.9)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	1 (0.9)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
予定外妊娠	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	1 (0.9)	111	1 (0.9)	227	2 (0.9)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	1 (0.9)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	～2 週	124	0 (0.0)	123	1 (0.8)	247	1 (0.4)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
不規則月経	～2 週	124	0 (0.0)	123	1 (0.8)	247	1 (0.4)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	～2 週	124	1 (0.8)	123	0 (0.0)	247	1 (0.4)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	1 (0.8)	243	1 (0.4)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	2 (1.7)	242	2 (0.8)	123	0 (0.0)	119	1 (0.8)	242	1 (0.4)
	12 <～24 週	122	1 (0.8)	117	0 (0.0)	239	1 (0.4)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	1 (0.9)	111	3 (2.7)	227	4 (1.8)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	2 (1.8)	107	2 (1.9)	216	4 (1.9)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)

表 2.7.6.5-16　発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC	発現時期	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
PT		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)	
		例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)
上気道の炎症	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	1 (0.8)	242	1 (0.4)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	1 (0.9)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	2 (1.8)	107	1 (0.9)	216	3 (1.4)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
咳嗽	～2 週	124	1 (0.8)	123	0 (0.0)	247	1 (0.4)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	1 (0.8)	117	0 (0.0)	239	1 (0.4)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	2 (1.8)	227	2 (0.9)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
喘息	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	1 (0.8)	243	1 (0.4)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	1 (0.9)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
鼻乾燥	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	1 (0.8)	242	1 (0.4)	123	0 (0.0)	119	1 (0.8)	242	1 (0.4)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
口腔咽頭痛	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	1 (0.9)	111	0 (0.0)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	3 (2.4)	119	0 (0.0)	242	3 (1.2)	123	2 (1.6)	119	0 (0.0)	242	2 (0.8)
	12 <～24 週	122	1 (0.8)	117	1 (0.9)	239	2 (0.8)	122	1 (0.8)	117	1 (0.9)	239	2 (0.8)
	24 <～36 週	116	4 (3.4)	111	0 (0.0)	227	4 (1.8)	116	2 (1.7)	111	0 (0.0)	227	2 (0.9)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	2 (1.9)	216	2 (0.9)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)

表 2.7.6.5-16　発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続く）

SOC	発現時期	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
PT		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)	
		例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)
色素沈着障害	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	2 (1.6)	119	0 (0.0)	242	2 (0.8)	123	2 (1.6)	119	0 (0.0)	242	2 (0.8)
	12 <～24 週	122	1 (0.8)	117	0 (0.0)	239	1 (0.4)	122	1 (0.8)	117	0 (0.0)	239	1 (0.4)
	24 <～36 週	116	2 (1.7)	111	0 (0.0)	227	2 (0.9)	116	2 (1.7)	111	0 (0.0)	227	2 (0.9)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
湿疹	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	2 (1.9)	216	2 (0.9)	109	0 (0.0)	107	1 (0.9)	216	1 (0.5)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
接触性皮膚炎	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	1 (0.8)	119	0 (0.0)	242	1 (0.4)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
膿疱性乾癬	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	1 (0.9)	111	0 (0.0)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
発疹	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	1 (0.9)	216	1 (0.5)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)
全身性皮疹	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	1 (0.9)	239	1 (0.4)	122	0 (0.0)	117	1 (0.9)	239	1 (0.4)
	24 <～36 週	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)

表 2.7.6.5-16　発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	発現時期	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)		HP-3060 4mg (n = 124)		HP-3060 8mg (n = 123)		HP-3060 全用量 (n = 247)	
		例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)	例数	n (%)
手皮膚炎	～2 週	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)	124	0 (0.0)	123	0 (0.0)	247	0 (0.0)
	2 <～4 週	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)	123	0 (0.0)	122	0 (0.0)	245	0 (0.0)
	4 <～8 週	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)	123	0 (0.0)	120	0 (0.0)	243	0 (0.0)
	8 <～12 週	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)	123	0 (0.0)	119	0 (0.0)	242	0 (0.0)
	12 <～24 週	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)	122	0 (0.0)	117	0 (0.0)	239	0 (0.0)
	24 <～36 週	116	1 (0.9)	111	0 (0.0)	227	1 (0.4)	116	0 (0.0)	111	0 (0.0)	227	0 (0.0)
	36 <～52 週	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)	109	0 (0.0)	107	0 (0.0)	216	0 (0.0)
	52 週 <	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)	84	0 (0.0)	79	0 (0.0)	163	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

総括報告書表 12.2-2（5.3.5.2-1）より作成

2.7.6.5.6.2　治験薬投与部位の有害事象・因果関係が否定できない有害事象

(1) 重症度別

重症度別の治験薬投与部位の有害事象発現率を表 2.7.6.5-17 に示した。

治験薬投与部位の有害事象全体の発現率は、HP-3060 4mg 群 20.2%（25/124 例）、HP-3060 8mg 群 17.9%（22/123 例）、HP-3060 全用量群 19.0%（47/247 例）であった。その内訳は、HP-3060 4mg 群で適用部位紅斑 16.9%、適用部位そう痒感 11.3%、色素沈着障害 4.0%、適用部位丘疹 1.6%、HP-3060 8mg 群で適用部位紅斑 15.4%、適用部位そう痒感 9.8%、適用部位丘疹 1.6%、適用部位発疹、湿疹、全身性皮疹が各 0.8%、HP-3060 全用量群で適用部位紅斑 16.2%、適用部位そう痒感 10.5%、色素沈着障害 2.0%、適用部位丘疹 1.6%、適用部位発疹、湿疹、全身性皮疹が各 0.4%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）と判定された。重症度は HP-3060 4mg 群及び HP-3060 8mg 群ともに大部分が軽度であった。

表 2.7.6.5-17　重症度別の治験薬投与部位の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	重症度	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)	HP-3060 4mg (n = 124) n (%)	HP-3060 8mg (n = 123) n (%)	HP-3060 全用量 (n = 247) n (%)
治験薬投与部位の有害事象全体	全体	25 (20.2)	22 (17.9)	47 (19.0)	25 (20.2)	22 (17.9)	47 (19.0)
	軽度	23 (18.5)	20 (16.3)	43 (17.4)	23 (18.5)	20 (16.3)	43 (17.4)
	中等度	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態							
適用部位紅斑	全体	21 (16.9)	19 (15.4)	40 (16.2)	21 (16.9)	19 (15.4)	40 (16.2)
	軽度	20 (16.1)	18 (14.6)	38 (15.4)	20 (16.1)	18 (14.6)	38 (15.4)
	中等度	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	全体	14 (11.3)	12 (9.8)	26 (10.5)	14 (11.3)	12 (9.8)	26 (10.5)
	軽度	13 (10.5)	11 (8.9)	24 (9.7)	13 (10.5)	11 (8.9)	24 (9.7)
	中等度	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位丘疹	全体	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)
	軽度	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位発疹	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害							
色素沈着障害	全体	5 (4.0)	0 (0.0)	5 (2.0)	5 (4.0)	0 (0.0)	5 (2.0)
	軽度	4 (3.2)	0 (0.0)	4 (1.6)	4 (3.2)	0 (0.0)	4 (1.6)
	中等度	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
	軽度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性皮疹	全体	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

総括報告書表 12.2-3（5.3.5.2-1）から引用

(2) 発現時期

治験薬投与部位の有害事象の累積発現率曲線を図 2.7.6.5-10 に示した。

治験薬投与部位の有害事象の累積発現率は、HP-3060 4mg 群及び HP-3060 8mg 群ともに投与初期より上昇し、投与期間が長くなるにつれて発現率の上昇が緩やかになった。治験薬投与部位の有害事象が遅発性に発現する傾向はみられなかった。

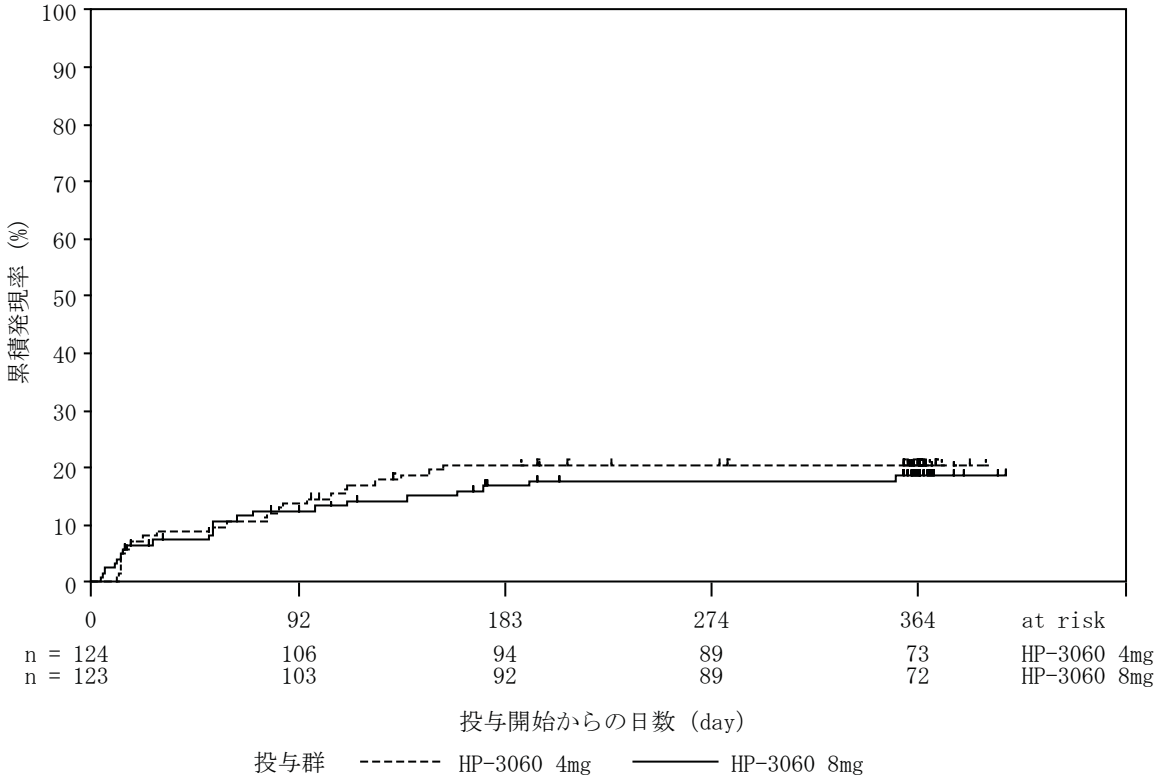
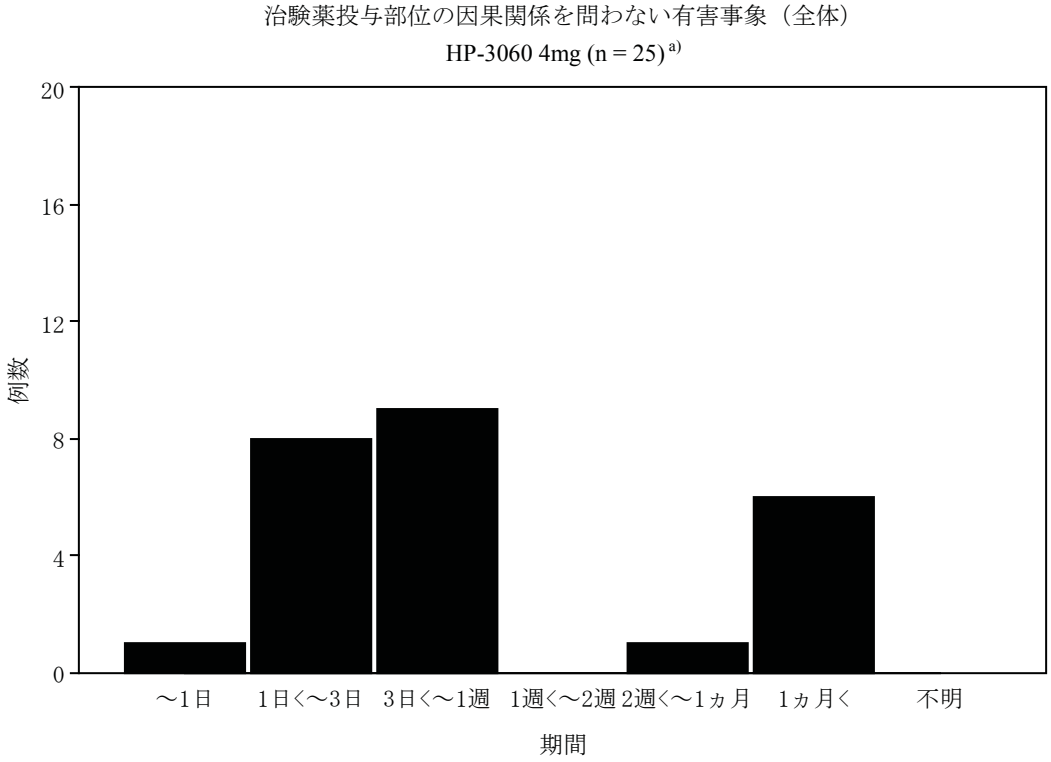


図 2.7.6.5-10　治験薬投与部位の有害事象の累積発現率曲線（安全性解析対象集団）
総括報告書図 14.3.1-1（5.3.5.2-1）から引用

(3) 消失までの期間

治験薬投与部位の有害事象発現例における、治験薬投与部位の有害事象（全体）の 1 ヵ所あたりの消失までの期間を図 2.7.6.5-11 に、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付録　表 2.7.6.5-22 に示した。

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は、HP-3060 4mg 群で「3 日 <～1 週」が最も多く、次いで「1 日 <～3 日」が多かった。HP-3060 8mg 群では「1 日 <～3 日」が最も多く、次いで「3 日 <～1 週」が多かった。各投与群とも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%、HP-3060 8mg 群：81.7%）が 1 週間以内に短期間で消失した。



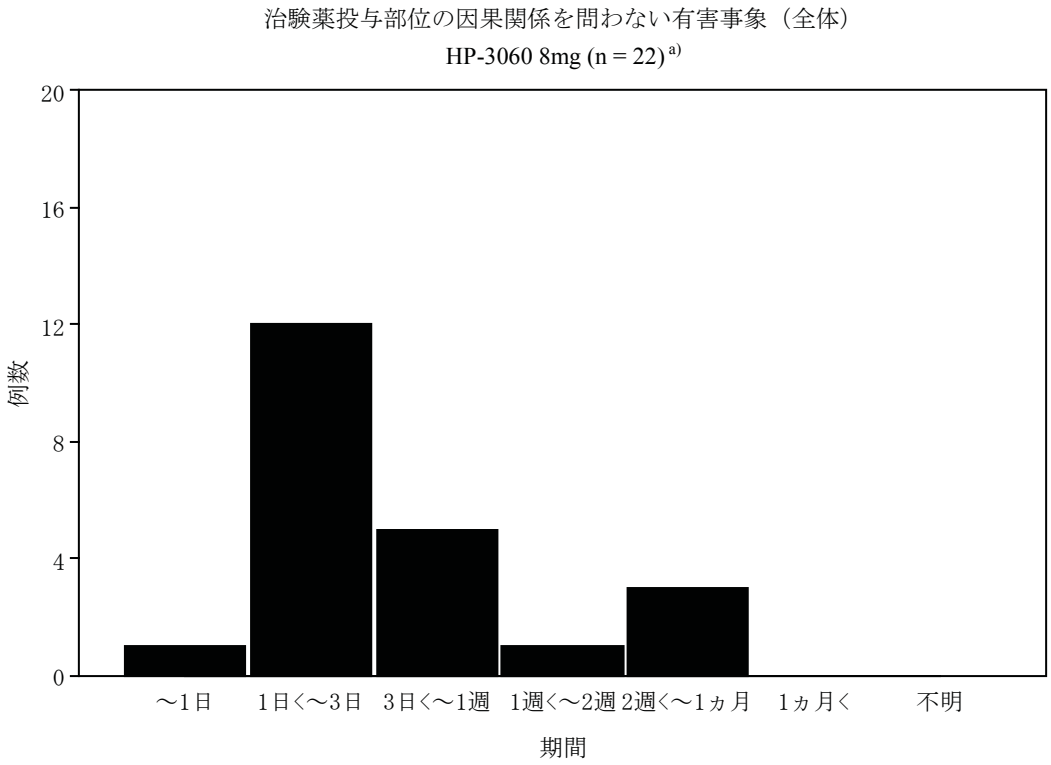


図 2.7.6.5-11　治験薬投与部位の有害事象 1 ヵ所あたりの消失までの期間

（安全性解析対象集団、治験薬投与部位の有害事象発現例）

a：治験薬投与部位の有害事象（全体）発現例
同一患者において、複数の事象が発現した場合は最大の期間を用いた。
総括報告書図 12.2-1（5.3.5.2-1）から引用

(4) 発現後の処置

治験薬投与部位の有害事象発現例における、治験薬投与部位の有害事象に対する治療の有無及び治験薬の処置のクロス集計を表 2.7.6.5-18 に、治験薬投与部位の有害事象に対する治療内容の集計を付録　表 2.7.6.5-23 に示した。

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治験薬投与部位の有害事象は、HP-3060 4mg 群で 43 件中 30 件、HP-3060 8mg 群で 36 件中 29 件であり、大部分が無治療で治験薬の投与継続が可能であった。

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、HP-3060 8mg 群で 36 件中 3 件であった。HP-3060 4mg 群の 7 件に対する治療内容の内訳は、ステロイド外用剤 7 件及びその他 2 件（アスコルビン酸経口剤、トラネキサム酸経口剤各 1 件）、HP-3060 8mg 群の 3 件に対する治療内容はステロイド外用剤 2 件及びその他 2 件（ベポタスチンベシル酸塩経口剤、フシジン酸ナトリウム外用剤各 1 件）であった。

表 2.7.6.5-18　治験薬投与部位の有害事象に対する治療の有無及び治験薬の処置のクロス集計
（安全性解析対象集団、治験薬投与部位の有害事象発現例）

治験薬投与部位の有害事象全体（因果関係を問わない）

投与群	治験薬の処置	治療の有無		
		なし、件数	あり、件数	合計、件数
HP-3060 4mg (n = 25)	継続	30	3	33
	休薬	0	2	2
	投与中止	5	2	7
	処置なし	1	0	1
	合計	36	7	43
HP-3060 8mg (n = 22)	継続	29	2	31
	休薬	0	1	1
	投与中止	4	0	4
	処置なし	0	0	0
	合計	33	3	36

総括報告書表 12.2-4（5.3.5.2-1）から引用

2.7.6.5.6.3　背景因子別の有害事象・因果関係が否定できない有害事象

発現率 2%以上の有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の発現率について、背景因子別（「性別」、「年齢」、「体重」、「CYP1A2 阻害薬併用の有無」、「CYP2E1 阻害薬併用の有無」、「CYP3A4 阻害薬併用の有無」、「CYP1A2 誘導薬併用の有無」、「CYP2E1 誘導薬併用の有無」、「CYP3A4 誘導薬併用の有無」、「肝機能障害」、「eGFR」）で集計し、カテゴリ間の違いの有無を検討した。

HP-3060 全用量群の背景因子別の有害事象発現率を検討した結果、「性別」では「女性」で発現率が高い傾向がみられた。因果関係が否定できない有害事象でも同様の結果であった。

「年齢」では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」、「75 歳～」の例数は少数（それぞれ 7、1 例）であった。因果関係が否定できない有害事象でも同様の結果であった。

「体重」ではカテゴリ間の有害事象発現率に大きな違いはみられなかった。因果関係が否定で

きない有害事象ではカテゴリ間で発現率の違いがみられたものの、低体重であるほど、発現率が高くなる傾向はみられず、臨床上特筆すべき違いではないと考えられた。

「肝機能障害」ではカテゴリ間で有害事象発現率に大き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。因果関係が否定できない有害事象では「グレード 2」で発現率が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、「グレード 2」の例数は少数（8 例）であった。「グレード 0」及び「グレード 1」間では「グレード 1」で発現率が高くなる傾向はみられなかった。

「eGFR」では「30～< 60mL/min/1.73m^2」で発現率が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。因果関係が否定できない有害事象では、カテゴリ間の発現率に大きな違いはなく、eGFR が低いほど、発現率が高くなる傾向はみられなかった。

併用薬の有無別では、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。因果関係が否定できない有害事象でも同様の結果であった。

2.7.6.5.6.4　死亡、その他の重篤な有害事象

本治験では、死亡例はみられなかった。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）、HP-3060 8mg 群 0.8%（1/123 例）、HP-3060 全用量群 1.2%（3/247 例）であった。死亡以外の重篤な有害事象の詳細を付録　表 2.7.6.5-24 に示した。

HP-3060 4mg 群での内訳は、胃腸炎、顔面麻痺が各 1 例 1 件であり、HP-3060 8mg 群での内訳は、胆嚢炎 1 例 1 件であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

2.7.6.5.6.5　その他の重要な有害事象

重篤な有害事象として報告されているもの以外のその他の重要な有害事象発現率は、HP-3060 4mg 群 4.0%（5/124 例）、HP-3060 8mg 群 5.7%（7/123 例）、HP-3060 全用量群 4.9%（12/247 例）であった。

その他の重要な有害事象の内訳は、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）、予定外妊娠 0.8%（1/124 例）であった。HP-3060 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）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、リンパ球百分率減少、傾眠、予定外妊娠、喘息が各 0.8%（1/123 例）であった。

その他の重要な有害事象の発現率は、HP-3060 4mg 群及び HP-3060 8mg 群ともに 5%前後であり、投与群間に大きな違いはみられなかった。

2.7.6.5.6.6　治験薬の投与中止に至った有害事象

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）、HP-3060 8mg 群 4.9%（6/123 例）、HP-3060 全用量群 4.9%（12/247 例）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の内訳は、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）、HP-3060 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。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、HP-3060 4mg 群及び HP-3060 8mg 群の投与群間に特筆すべき違いはみられなかった。

2.7.6.5.6.7　臨床検査

各評価時点における臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）の記述統計量を付録　表 2.7.6.5-25 に示した。また、臨床検査値（尿検査）の時期別集計を付録　表 2.7.6.5-26 に示した。

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の各検査項目において、HP-3060 4mg 群及び HP-3060 8mg 群ともに治験薬投与開始前と各評価時点の間に大きな変動はみられなかった。

2.7.6.5.6.8　バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

各評価時点におけるバイタルサイン値の記述統計量を付録　表 2.7.6.5-27 に、12 誘導心電図検査の時期別集計を付録　表 2.7.6.5-28 に示した。

血圧、脈拍数及び 12 誘導心電図検査において、HP-3060 4mg 群及び HP-3060 8mg 群ともに治験薬投与開始前と各評価時点の間に大きな変動はみられなかった。

2.7.6.5.7　結論

(1) 有効性

- 鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアでは、各投与群とも治療期開始後（投与開始後）1 週からスコア（平均値）の低下が認められ（1 週における変化量：HP-3060 4mg 群-1.44、HP-3060 8mg 群-1.38）、その後、52 週までスコアの低下が維持した（52 週における変化量：HP-3060 4mg 群-2.65、HP-3060 8mg 群-2.39、最終評価時の変化量：HP-3060 4mg 群-2.59、HP-3060 8mg 群-2.47）。
- 鼻症状の個別スコア（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）ではそれぞれ、各投与群で治療期開始後 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。くしゃみ、（水様性）鼻漏、鼻閉の 3 主徴それぞれにおいても治療期開始後（投与開始後）52 週まで継続して有効性が認められた。
- 日常生活の支障度の変化量でも鼻症状の合計スコア及び個別スコアと同様に各投与群で治療期開始後 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。
- 最終評価時に評価した QOL 調査（JRQLQ）では、各投与群とも 6 つの領域別スコア（日常生活、戸外行動、社会生活、睡眠、身体、精神生活）の全て及びそれらの合計値（合計スコア）

でスコアの低下が認められた（最終評価時の合計スコア変化量：HP-3060 4mg 群-8.9、HP-3060 8mg 群-10.5）。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 HP-3060 8mg 群でわずかに大きかった。また、合計スコアの低下の程度は、HP-3060 4mg 群と比較して HP-3060 8mg 群でわずかに大きかった。

・鼻症状の自覚症状のみならず、日常生活の支障度や生活の質（QOL）についても改善が示された。

(2) 薬物動態

・治療期開始後 2、4 及び 12 週における血漿中エメダスチン濃度（平均値）は、HP-3060 4mg 群でそれぞれ 1.12、1.19 及び 1.27ng/mL、HP-3060 8mg 群でそれぞれ 2.60、2.36 及び 2.42ng/mL であった。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、各時点とも大きな違いは認められなかった。したがって、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が確認された。

(3) 安全性

・主な有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象）は、抗ヒスタミン作用による症状（傾眠）、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）、感染症（鼻咽頭炎、インフルエンザ、胃腸炎、咽頭炎）、臨床検査値の異常変動（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）、齲歯、腹部不快感、節足動物刺傷、頭痛、上気道の炎症であった。これらの有害事象について重症度別の発現率を検討した結果、大部分が軽度であった。また、発現時期別の発現率を検討した結果、遅発性に発現率が上昇する有害事象はみられなかった。

・抗ヒスタミン薬に特徴的な有害事象（傾眠、倦怠感、口渇）のうち、傾眠の発現率は、HP-3060 4mg 群 6.5%、HP-3060 8mg 群 10.6%であり、HP-3060 8mg 群でやや高い傾向がみられた。倦怠感、口渇の発現率は、各投与群とも 2%未満であった。

・治験薬投与部位の有害事象発現率は、各投与群とも大きな違いはみられなかった（HP-3060 4mg 群 20.2%、HP-3060 8mg 群 17.9%）。各投与群とも大部分が軽度の適用部位紅斑、適用部位そう痒感であった。治験薬投与部位の有害事象の累積発現率曲線において、発現率が遅発性に上昇する傾向はみられなかった。各投与群とも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%、HP-3060 8mg 群：81.7%）が 1 週間以内に短期間で消失した。HP-3060 は貼付剤であるため、投与部位の皮膚症状については注意が必要であるが、アレルギー性鼻炎患者において安全性に大きな問題はないと考えられた。

・本治験において、死亡例はみられなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、HP-3060 4mg 群で 2 例 2 件、HP-3060 8mg 群で 1 例 1 件であった。内訳は、HP-3060 4mg 群で胃腸炎、顔面麻痺が各 1 件、HP-3060 8mg 群で胆嚢炎 1 件であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

以上より、HP-3060 4mg 及び 8mg は、1 日 1 回 12 週間以上最長 52 週間投与において通年性ア

レルギー性鼻炎患者に対して有効であり、安全性に大きな問題はないと考えられた。

2.7.6.5.8 付録

表 2.7.6.5-19　各評価時点における鼻症状の合計スコアの期間平均値のベースラインからの変化量の記述統計量（PPS）
図 2.7.6.5-12　各評価時点における鼻症状の合計スコアの期間平均値のベースラインからの変化量の推移図（PPS）
表 2.7.6.5-20　背景因子別にみた各評価時点における 4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度の記述統計量（薬物動態解析対象集団）
表 2.7.6.5-21　併用薬の有無別にみた各評価時点における 4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度の記述統計量（薬物動態解析対象集団）
表 2.7.6.5-22　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（安全性解析対象集団、治験薬投与部位の有害事象発現例）
表 2.7.6.5-23　治験薬投与部位の有害事象に対する治療内容の集計（安全性解析対象集団、治療を要した治験薬投与部位の有害事象発現例）
表 2.7.6.5-24　死亡以外の重篤な有害事象の叙述
表 2.7.6.5-25　各評価時点における臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）
表 2.7.6.5-26　臨床検査値の時期別集計（尿検査）（安全性解析対象集団）
表 2.7.6.5-27　各評価時点におけるバイタルサイン値の記述統計量（安全性解析対象集団）
表 2.7.6.5-28　各評価時点における 12 誘導心電図検査（安全性解析対象集団）

表 2.7.6.5-19　各評価時点における鼻症状の合計スコアの期間平均値の
ベースラインからの変化量の記述統計量（PPS）

投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
HP-3060 4mg	ベースライン [a)]	120	6.45	1.84	6.00	4.0	11.3
	治療期開始後 1 週	120	-1.46	1.34	-1.33	-5.2	3.5
	治療期開始後 2 週	119	-1.61	1.41	-1.76	-5.5	2.0
	治療期開始後 4 週	118	-1.67	1.47	-1.67	-6.3	2.1
	治療期開始後 8 週	114	-1.96	1.57	-2.02	-6.3	2.1
	治療期開始後 12 週	114	-2.21	1.72	-2.26	-6.5	4.3
	治療期開始後 16 週	113	-2.00	1.88	-1.90	-6.3	4.3
	治療期開始後 20 週	113	-2.11	1.91	-2.10	-7.2	2.7
	治療期開始後 24 週	112	-1.78	2.01	-1.57	-7.0	2.6
	治療期開始後 28 週	112	-1.89	2.03	-1.69	-7.2	2.7
	治療期開始後 32 週	109	-2.22	2.00	-2.29	-7.6	4.3
	治療期開始後 36 週	108	-2.36	1.91	-2.24	-7.6	3.0
	治療期開始後 40 週	108	-2.62	1.88	-2.61	-8.6	2.0
	治療期開始後 44 週	106	-2.65	1.81	-2.57	-8.0	2.0
	治療期開始後 48 週	104	-2.69	1.78	-2.64	-8.1	1.2
	治療期開始後 52 週	105	-2.68	1.89	-2.62	-8.3	2.3
	最終評価時	120	-2.63	1.91	-2.64	-8.3	2.3
HP-3060 8mg	ベースライン [a)]	121	6.36	1.57	6.33	4.0	10.7
	治療期開始後 1 週	120	-1.35	1.64	-1.33	-8.0	3.0
	治療期開始後 2 週	118	-1.43	1.74	-1.21	-8.3	3.7
	治療期開始後 4 週	113	-1.49	1.89	-1.52	-7.0	4.7
	治療期開始後 8 週	116	-1.67	2.05	-1.64	-6.9	3.9
	治療期開始後 12 週	110	-1.74	2.12	-1.48	-7.4	3.5
	治療期開始後 16 週	109	-1.73	1.89	-1.52	-6.7	3.0
	治療期開始後 20 週	109	-1.65	1.96	-1.43	-6.7	4.8
	治療期開始後 24 週	110	-1.25	2.13	-1.29	-7.0	4.0
	治療期開始後 28 週	104	-1.40	2.25	-1.38	-6.9	4.0
	治療期開始後 32 週	104	-1.73	2.14	-1.64	-7.4	2.7
	治療期開始後 36 週	103	-2.00	2.11	-2.00	-7.0	4.7
	治療期開始後 40 週	105	-2.48	2.00	-2.29	-8.3	1.3
	治療期開始後 44 週	107	-2.43	2.05	-2.14	-6.7	2.7
	治療期開始後 48 週	103	-2.55	1.92	-2.29	-7.9	2.2
	治療期開始後 52 週	102	-2.41	1.99	-2.40	-8.1	2.2
	最終評価時	121	-2.48	2.03	-2.48	-8.1	2.2

a：測定値

総括報告書表 14.2.1-4（5.3.5.2-1）から引用

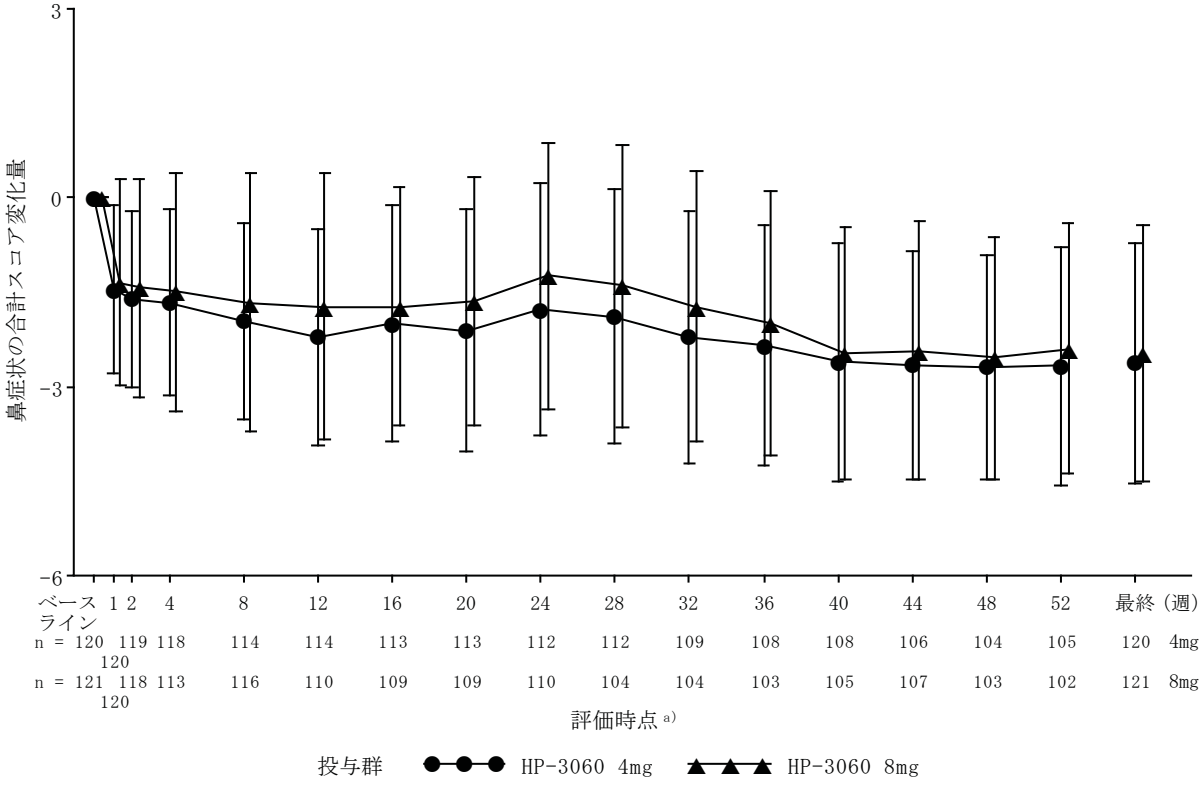


図 2.7.6.5-12　各評価時点における鼻症状の合計スコアの期間平均値の
ベースラインからの変化量の推移図（PPS）

a：治療期開始後の週
平均値 ± 標準偏差
総括報告書図 14.2.1-4（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.6.5-20　背景因子別にみた各評価時点における 4mg に基準化した
血漿中エメダスチン濃度の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

背景因子	カテゴリ	評価時点	血漿中エメダスチン濃度（ng/mL）						
			例数	平均値	標準偏差	変動係数 (%)	中央値	最小値	最大値
性別	男性	治療期開始後 2 週	108	0.937	0.653	69.7	0.881	0.0253	3.70
		治療期開始後 4 週	109	0.955	0.799	83.7	0.851	0.00	3.89
		治療期開始後 12 週	107	1.01	0.863	85.3	0.903	0.00	4.02
	女性	治療期開始後 2 週	130	1.44	1.50	104.7	1.18	0.00	16.1
		治療期開始後 4 週	131	1.38	0.948	68.7	1.26	0.00	5.95
		治療期開始後 12 週	130	1.43	1.16	80.8	1.32	0.00	10.6
年齢 (歳)	< 65	治療期開始後 2 週	230	1.20	1.23	102.5	1.07	0.00	16.1
		治療期開始後 4 週	232	1.18	0.906	76.9	1.04	0.00	5.95
		治療期開始後 12 週	229	1.20	0.869	72.4	1.17	0.00	4.29
	65～	治療期開始後 2 週	8	1.51	0.875	58.1	1.31	0.386	2.96
		治療期開始後 4 週	8	1.42	0.959	67.6	1.18	0.321	3.30
		治療期開始後 12 週	8	2.47	3.33	134.9	1.18	0.780	10.6
体重 (kg)	< 50	治療期開始後 2 週	53	1.69	2.11	125.2	1.35	0.00	16.1
		治療期開始後 4 週	53	1.43	0.991	69.1	1.36	0.00	5.95
		治療期開始後 12 週	53	1.51	1.50	99.2	1.34	0.00	10.6
	50～< 70	治療期開始後 2 週	141	1.15	0.793	68.8	0.995	0.00	3.81
		治療期開始後 4 週	142	1.20	0.895	74.8	1.10	0.00	5.39
		治療期開始後 12 週	141	1.26	0.884	70.1	1.21	0.00	4.29
	70～	治療期開始後 2 週	44	0.817	0.547	67.0	0.739	0.0293	1.83
		治療期開始後 4 週	45	0.865	0.748	86.5	0.803	0.00	2.87
		治療期開始後 12 週	43	0.843	0.763	90.5	0.585	0.00	3.45
肝機能障害	グレード 0	治療期開始後 2 週	209	1.26	1.28	101.3	1.10	0.00	16.1
		治療期開始後 4 週	210	1.21	0.922	76.1	1.10	0.00	5.95
		治療期開始後 12 週	209	1.28	1.07	83.1	1.22	0.00	10.6
	グレード 1	治療期開始後 2 週	22	0.824	0.404	49.0	0.859	0.137	1.43
		治療期開始後 4 週	23	1.08	0.773	71.4	0.965	0.00	3.02
		治療期開始後 12 週	21	0.941	0.966	102.7	0.780	0.00	3.62
	グレード 2	治療期開始後 2 週	7	0.868	0.829	95.5	0.631	0.166	2.39
		治療期開始後 4 週	7	0.790	0.849	107.5	0.320	0.0207	2.02
		治療期開始後 12 週	7	0.919	0.806	87.7	0.903	0.166	2.35
	グレード 3	治療期開始後 2 週	0	-	-	-	-	-	-
		治療期開始後 4 週	0	-	-	-	-	-	-
		治療期開始後 12 週	0	-	-	-	-	-	-
eGFR ($mL/min/1.73m^2$)	90～	治療期開始後 2 週	101	1.00	0.556	55.4	0.974	0.0133	3.11
		治療期開始後 4 週	102	1.11	0.939	84.6	1.01	0.00	5.95
		治療期開始後 12 週	101	1.19	0.810	68.3	1.17	0.00	4.29
	60～< 90	治療期開始後 2 週	133	1.37	1.54	112.2	1.15	0.00	16.1
		治療期開始後 4 週	134	1.25	0.888	71.0	1.16	0.00	5.39
		治療期開始後 12 週	132	1.29	1.22	94.4	1.19	0.00	10.6
	30～< 60	治療期開始後 2 週	4	1.03	0.247	24.0	1.05	0.715	1.31
		治療期開始後 4 週	4	0.999	0.628	62.9	0.808	0.470	1.91
		治療期開始後 12 週	4	1.08	0.623	57.6	0.880	0.575	1.99
	< 30	治療期開始後 2 週	0	-	-	-	-	-	-
		治療期開始後 4 週	0	-	-	-	-	-	-
		治療期開始後 12 週	0	-	-	-	-	-	-

4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度は、血漿中エメダスチン濃度 ×（4 / 投与量）により算出した。
患者背景因子のカテゴリが「不明」の場合は解析対象としなかった。
総括報告書表 14.2.11-1（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.6.5-21　併用薬の有無別にみた各評価時点における 4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

背景因子	カテゴリ	評価時点	血漿中エメダスチン濃度（ng/mL）						
			例数	平均値	標準偏差	変動係数(%)	中央値	最小値	最大値
CYP1A2 阻害薬併用の有無	なし	治療期開始後 2 週	236	1.21	1.22	101.1	1.08	0.00	16.1
		治療期開始後 4 週	238	1.19	0.908	76.4	1.10	0.00	5.95
		治療期開始後 12 週	235	1.24	1.06	85.1	1.17	0.00	10.6
	あり	治療期開始後 2 週	2	1.36	1.02	75.6	1.36	0.631	2.08
		治療期開始後 4 週	2	1.02	0.990	97.1	1.02	0.320	1.72
		治療期開始後 12 週	2	1.25	0.486	39.0	1.25	0.903	1.59
CYP2E1 阻害薬併用の有無	なし	治療期開始後 2 週	238	1.21	1.22	100.8	1.08	0.00	16.1
		治療期開始後 4 週	240	1.19	0.907	76.4	1.10	0.00	5.95
		治療期開始後 12 週	237	1.24	1.05	84.8	1.17	0.00	10.6
	あり	治療期開始後 2 週	0	-	-	-	-	-	-
		治療期開始後 4 週	0	-	-	-	-	-	-
		治療期開始後 12 週	0	-	-	-	-	-	-
CYP3A4 阻害薬併用の有無	なし	治療期開始後 2 週	226	1.21	1.24	102.4	1.08	0.00	16.1
		治療期開始後 4 週	228	1.18	0.910	77.0	1.07	0.00	5.95
		治療期開始後 12 週	225	1.23	1.07	86.5	1.17	0.00	10.6
	あり	治療期開始後 2 週	12	1.26	0.855	68.0	1.05	0.234	3.14
		治療期開始後 4 週	12	1.29	0.882	68.6	1.12	0.162	2.77
		治療期開始後 12 週	12	1.40	0.769	55.0	1.30	0.00	3.03
CYP1A2 誘導薬併用の有無	なし	治療期開始後 2 週	237	1.21	1.22	100.9	1.08	0.00	16.1
		治療期開始後 4 週	239	1.19	0.909	76.6	1.09	0.00	5.95
		治療期開始後 12 週	236	1.25	1.05	84.5	1.18	0.00	10.6
	あり	治療期開始後 2 週	1	1.15	-	-	1.15	1.15	1.15
		治療期開始後 4 週	1	1.22	-	-	1.22	1.22	1.22
		治療期開始後 12 週	1	0.201	-	-	0.201	0.201	0.201
CYP2E1 誘導薬併用の有無	なし	治療期開始後 2 週	238	1.21	1.22	100.8	1.08	0.00	16.1
		治療期開始後 4 週	240	1.19	0.907	76.4	1.10	0.00	5.95
		治療期開始後 12 週	237	1.24	1.05	84.8	1.17	0.00	10.6
	あり	治療期開始後 2 週	0	-	-	-	-	-	-
		治療期開始後 4 週	0	-	-	-	-	-	-
		治療期開始後 12 週	0	-	-	-	-	-	-
CYP3A4 誘導薬併用の有無	なし	治療期開始後 2 週	236	1.21	1.22	100.9	1.08	0.00	16.1
		治療期開始後 4 週	238	1.18	0.905	76.6	1.07	0.00	5.95
		治療期開始後 12 週	235	1.24	1.06	85.3	1.17	0.00	10.6
	あり	治療期開始後 2 週	2	0.875	0.142	16.3	0.875	0.774	0.975
		治療期開始後 4 週	2	1.94	1.18	61.0	1.94	1.10	2.77
		治療期開始後 12 週	2	1.55	0.417	27.0	1.55	1.25	1.84

4mg に基準化した血漿中エメダスチン濃度は、血漿中エメダスチン濃度 ×（4 / 投与量）により算出した。
総括報告書表 14.2.11-2（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.6.5-22　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
（安全性解析対象集団、治験薬投与部位の有害事象発現例）（続く）

PT	カテゴリ	因果関係を問わない	
		HP-3060 4mg (n = 25) n (%)	HP-3060 8mg (n = 22) n (%)
治験薬投与部位の有害事象全体	～1 日	1 (4.0)	1 (4.5)
	1 日 <～3 日	8 (32.0)	12 (54.5)
	3 日 <～1 週	9 (36.0)	5 (22.7)
	1 週 <～2 週	0 (0.0)	1 (4.5)
	2 週 <～1 ヵ月	1 (4.0)	3 (13.6)
	1 ヵ月 <	6 (24.0)	0 (0.0)
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位紅斑	～1 日	1 (4.0)	2 (9.1)
	1 日 <～3 日	7 (28.0)	12 (54.5)
	3 日 <～1 週	9 (36.0)	2 (9.1)
	1 週 <～2 週	2 (8.0)	2 (9.1)
	2 週 <～1 ヵ月	1 (4.0)	1 (4.5)
	1 ヵ月 <	1 (4.0)	0 (0.0)
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	～1 日	2 (8.0)	1 (4.5)
	1 日 <～3 日	7 (28.0)	6 (27.3)
	3 日 <～1 週	1 (4.0)	4 (18.2)
	1 週 <～2 週	0 (0.0)	0 (0.0)
	2 週 <～1 ヵ月	1 (4.0)	1 (4.5)
	1 ヵ月 <	3 (12.0)	0 (0.0)
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)
色素沈着障害	～1 日	0 (0.0)	0 (0.0)
	1 日 <～3 日	0 (0.0)	0 (0.0)
	3 日 <～1 週	0 (0.0)	0 (0.0)
	1 週 <～2 週	0 (0.0)	0 (0.0)
	2 週 <～1 ヵ月	0 (0.0)	0 (0.0)
	1 ヵ月 <	5 (20.0)	0 (0.0)
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位丘疹	～1 日	0 (0.0)	0 (0.0)
	1 日 <～3 日	0 (0.0)	0 (0.0)
	3 日 <～1 週	2 (8.0)	2 (9.1)
	1 週 <～2 週	0 (0.0)	0 (0.0)
	2 週 <～1 ヵ月	0 (0.0)	0 (0.0)
	1 ヵ月 <	0 (0.0)	0 (0.0)
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位発疹	～1 日	0 (0.0)	0 (0.0)
	1 日 <～3 日	0 (0.0)	0 (0.0)
	3 日 <～1 週	0 (0.0)	0 (0.0)
	1 週 <～2 週	0 (0.0)	0 (0.0)
	2 週 <～1 ヵ月	0 (0.0)	1 (4.5)
	1 ヵ月 <	0 (0.0)	0 (0.0)
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5-22　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
（安全性解析対象集団、治験薬投与部位の有害事象発現例）（続き）

PT	カテゴリ	因果関係を問わない	
		HP-3060 4mg (n = 25) n (%)	HP-3060 8mg (n = 22) n (%)
湿疹	～1 日	0 (0.0)	0 (0.0)
	1 日 <～3 日	0 (0.0)	0 (0.0)
	3 日 <～1 週	0 (0.0)	1 (4.5)
	1 週 <～2 週	0 (0.0)	0 (0.0)
	2 週 <～1 ヵ月	0 (0.0)	0 (0.0)
	1 ヵ月 <	0 (0.0)	0 (0.0)
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性皮疹	～1 日	0 (0.0)	0 (0.0)
	1 日 <～3 日	0 (0.0)	0 (0.0)
	3 日 <～1 週	0 (0.0)	1 (4.5)
	1 週 <～2 週	0 (0.0)	0 (0.0)
	2 週 <～1 ヵ月	0 (0.0)	0 (0.0)
	1 ヵ月 <	0 (0.0)	0 (0.0)
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]
同一患者において、複数の事象が発現した場合は最大の期間を用いた。
総括報告書表 14.3.1-9（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.6.5-23　治験薬投与部位の有害事象に対する治療内容の集計
（安全性解析対象集団、治療を要した治験薬投与部位の有害事象発現例）

因果関係：因果関係を問わない

治療内容	投与群	
	HP-3060 4mg、件数	HP-3060 8mg、件数
治療内容全体	9	4
ステロイド外用剤	7	2
その他 [a)]	2	2

a：HP-3060 4mg 群；アスコルビン酸経口剤 1 件、トラネキサム酸経口剤 1 件、
HP-3060 8mg 群；ベポタスチンベシル酸塩経口剤 1 件、フシジン酸ナトリウム
外用剤 1 件
総括報告書表 14.3.1-11（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.6.5-24　死亡以外の重篤な有害事象の叙述

(1) HP-3060 4mg 群

被験者識別コード：3060-05-02-003

有害事象名	顔面麻痺（医師記述語：右顔面神経麻痺）	
有害事象の内容	発現時期、発現日	56 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 79 日目 [a)]）
	重症度	高度
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	投与中止
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	白血球数増加（医師記述語：白血球増加） 発現時期、発現日：　71 日目 転帰：　消失（有害事象発現日から 36 日目 [a)]） 重症度：　軽度 治験薬との因果関係：　関連なし 治験薬の処置：　処置なし 治療の有無：　なし	
患者背景	男性、49 歳、70.0kg、合併症：花粉症（スギ、ヒノキ）、軽度肝機能障害、既往歴：なし	
併用薬 [b)]	なし	
経過	1 日目：　治験薬投与開始。 68 日目：　患者より電話にて以下を聴取した。 ・58～67 日目に右顔面神経麻痺にて他院へ入院、加療した。 ・入院中はステロイド点滴を実施した。 ・入院時よりメチコバール錠 3 回/日（1 回 1 錠）、アデホスコーワ顆粒 10% 3 回/日を服用した。 ・治験薬投与最終日は 57 日目であった。 68 日目現在も事象継続中であり、今後もステロイド薬を使用する可能性も考えられることから、患者の安全性を考慮して治験中止と判断した。 71 日目：　患者が中止時検査のため来院した。問診、診療明細書、お薬手帳より以下の情報を入手した。 ・56 日目から顔面神経に違和感があったが仕事の都合で 57 日目に他院を受診、右顔面神経麻痺と診断され、58 日目に他院耳鼻咽喉科入院となった。なお、57 日目に貼付した治験薬は、58 日目に剥離した。 ・入院時からソル・コーテフ注射液（入院 1 及び 6 日目 100mg/日、入院 2 及び 7 日目 200mg/日、入院 3 及び 8 日目 300mg/日、入院 4 及び 9 日目 400mg/日、入院 5 及び 10 日目 500mg/日）、メチコバール注射液（500μg/日）、トリノシン S 注射液（60mg/日）の点滴治療を実施し、67 日目に退院した。 ・入院時からメチコバール錠 500μg を 1500μg/日、アデホスコーワ顆粒 10%を 300mg/日を服用した。 ・今後は 2 週間毎に他院を受診、治療継続していく予定。	

	106 日目：　患者が追跡調査のため来院した。問診、診療明細、お薬手帳より以下の情報を入手した。 ・本日追跡調査来院前に他院を受診した。顔面神経麻痺は軽快しているため、次回（4 週間後）の診察にて治療終了の予定。 ・治療薬（メチコバール錠 500μg を 1500μg/日、アデホスコーワ顆粒 10%を 300mg/日）は継続中。 134 日目：　患者より電話にて以下を聴取した。 ・本日、他院を受診した。右顔面神経麻痺は回復しているため治療終了となった。
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	治験薬の作用機序から関連なし
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし 治験薬の作用機序等を考慮し、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

a：有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算
b：有害事象発現までに使用されていた治療期併用薬
総括報告書表 14.3.3-1（5.3.5.2-1）から引用

被験者識別コード：3060-05-07-004

有害事象名	胃腸炎（医師記述語：急性胃腸炎）	
有害事象の内容	発現時期、発現日	46 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 10 日目 a)）
	重症度	中等度
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	継続
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	なし	
患者背景	女性、26 歳、48.0 kg、合併症：スギ花粉症、既往歴：小児喘息、アデノイド増殖症	
併用薬 b)	なし	
経過	1 日目：　登録の結果 HP-3060 4mg 群に割り付け、治験薬投与開始。 46 日目：　嘔吐と胃痛を訴え、救急搬送にて他院へ入院した。 投薬：ソルデム 3A（500mL）、ソルデム 3AG（500mL）、ソルラクト S（500mL）、ファモチジン静注、シプロフロキサシン DU 点滴静注 300mg 2 バッグ、ブスコパン注点滴静注 20mg。 治験薬は本日貼付分から中断した（治験薬を忘れたため）。 47 日目：　投薬：ソルデム 3A（500mL）、ソルデム 3AG（500mL）、ソルアセト F、ファモチジン静注、シプロフロキサシン DU 点滴静注 300mg 2 バッグ、ソセゴン注射液 15mg、アタラックス-P 注射液（25mL）1A、ソルラクト S、ビタメジン静注用、ビオスリー配合錠 3 錠/日（1 回 1 錠）（47 日目～1 週間分処方） 48 日目：　患者の電話連絡により上述を確認した。 投薬：ソルデム 3A（500mL）、ソルデム 3AG（500mL）、ソルアセト F、ファモチジン静注、シプロフロキサシン DU 点滴静注 300mg 2 バッグ、ソルラクト S、ビタメジン静注用 退院時処方：クラビット錠（500mg）（48 日目～5 日分処方、飲みきり終了）、パリエット錠 10mg（49 日目～1 週間分処方） 49 日目：　治験分担医師より、電話で患者に治験薬を夕方分から再開してよい旨を伝え治験薬を再開した。 状態が軽快したため、退院となった。 52 日目：　他院の主治医に電話連絡をし、上述の経過を聴取した。 55 日目：　規定評価日（治療期開始後 12 週）のため当院を受診した。転帰回復となったことを確認した。	
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	治験薬の特性・作用機序より因果関係はないと考える	
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし 治験薬の薬剤特性及び作用機序から、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。	

a：有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算
b：有害事象発現までに使用されていた治療期併用薬
総括報告書表 14.3.3-1（5.3.5.2-1）から引用

(2) HP-3060 8mg 群

被験者識別コード：3060-05-03-035

有害事象名	胆嚢炎（医師記述語：結石性胆のう炎）	
有害事象の内容	発現時期、発現日	62 日目
	転帰	消失（有害事象発現日から 90 日目 [a)]）
	重症度	中等度
	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
	治験薬との因果関係	関連なし
	治験薬の処置	投与中止
本症例で発現したその他の有害事象（非重篤）	なし	
患者背景	男性、39 歳、78.3kg、合併症：アレルギー性結膜炎、脂肪腫、ドライアイ、胆石症、既往歴：なし	
併用薬 [b)]	なし	
経過	1 日目　HP-3060 8mg 群に割り付けられ、治験薬投与開始。 62 日目　心窩部に鈍痛が断続的にみられたため近医を受診した。 78 日目　規定評価日（治療期開始後 12 週）。来院時に自覚症状はみられなかった。 93 日目　近医を受診し、腹部超音波検査にて直径約 7mm の胆のう結石が多数みられたため、他院へ紹介された。 94 日目　他院を受診し、採血を施行した。 98 日目　他院を受診し、CT 検査を施行した。 113 日目　規定評価日（治療期開始後 16 週）。来院時に自覚症状はみられなかった。 140 日目　心窩部から右季肋部に鈍痛がみられたため他院を受診。腹部超音波検査を施行した。 以下の薬剤を処方され服用を開始した。 ・ウルソデオキシコール酸錠 100mg「サワイ」（1 回 100mg、1 日 3 回、毎食後） ・コスパノンカプセル 40mg（1 回 40mg、1 日 3 回、毎食後） ・ファモチジン D 錠 10mg（1 回 20mg、1 日 2 回、朝夕食後） 鈍痛は断続的にみられ、特に食後 2 時間後にみられることが多い。 145 日目　他院を受診し、MRI 検査を施行した。 146 日目　他院からの情報提供書により胆石、胆のう炎であることを確認した。加療優先のため治験中止と判断した。 150 日目　胆のう摘出手術のため他院へ入院した。 151 日目　腹腔鏡下胆のう摘出術を施行した。 手術後、心窩部から右季肋部の鈍痛は消失した。 157 日目　他院を退院した。 175 日目　中止時検査のため来院。体調変わりなし。 140 日目に処方された薬剤は胆のう摘出後の症状再発予防のため継続して使用していることを確認した。	
治験責任医師又は治験分担医師のコメント	胆のう炎を併発するほどの胆石が形成されるまでには数年かかるため、治験薬投与開始からの時間的経過より因果関係はなしと判断	
治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解	関連なし 胆のう炎を併発するほどの胆石形成には数年かかるため、治験薬投与開始からの時間的経過より、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。	

a：有害事象の転帰日は、有害事象発現日を 1 日目として起算
b：有害事象発現までに使用されていた治療期併用薬
総括報告書表 14.3.3-1（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.6.5-25　各評価時点における臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続く）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
白血球数、/uL	HP-3060 4mg	治療期開始時	124	6383.1	1500.7	6300.0	3100	11600
		治療期開始後 4 週	123	6333.3	1522.5	6000.0	3500	11900
		治療期開始後 12 週	119	6222.7	1475.3	6100.0	3600	10900
		治療期開始後 24 週	115	6333.9	1564.8	6000.0	3200	11300
		治療期開始後 36 週	109	6097.2	1301.9	6200.0	2500	8900
		治療期開始後 52 週	106	6074.5	1312.1	5900.0	3500	11600
		最終評価時	123	6230.1	1531.0	5900.0	3500	13900
	HP-3060 8mg	治療期開始時	123	6013.8	1524.2	5900.0	2900	11100
		治療期開始後 4 週	120	6125.0	1667.6	5900.0	3000	12900
		治療期開始後 12 週	119	6084.0	1422.6	6000.0	3500	9800
		治療期開始後 24 週	111	6028.8	1522.5	5800.0	3300	11400
		治療期開始後 36 週	106	5806.6	1330.8	5800.0	2800	9000
		治療期開始後 52 週	105	6006.7	1576.9	5800.0	2900	12900
		最終評価時	122	5985.2	1497.9	5800.0	2900	12900
	HP-3060 全用量	治療期開始時	247	6199.2	1520.6	6000.0	2900	11600
		治療期開始後 4 週	243	6230.5	1595.9	5900.0	3000	12900
		治療期開始後 12 週	238	6153.4	1447.8	6000.0	3500	10900
		治療期開始後 24 週	226	6184.1	1548.3	5900.0	3200	11400
		治療期開始後 36 週	215	5954.0	1321.2	5900.0	2500	9000
		治療期開始後 52 週	211	6040.8	1446.9	5900.0	2900	12900
		最終評価時	245	6108.2	1516.5	5900.0	2900	13900
赤血球数、10^4/uL	HP-3060 4mg	治療期開始時	124	453.6	45.6	456.0	339	548
		治療期開始後 4 週	123	454.3	44.9	451.0	350	555
		治療期開始後 12 週	119	453.0	46.2	452.0	346	561
		治療期開始後 24 週	115	458.0	45.1	455.0	348	551
		治療期開始後 36 週	109	454.7	44.8	451.0	343	560
		治療期開始後 52 週	106	448.6	43.0	444.0	319	557
		最終評価時	123	450.7	43.6	447.0	319	557
	HP-3060 8mg	治療期開始時	123	449.5	43.5	447.0	336	578
		治療期開始後 4 週	120	451.7	43.9	449.0	334	599
		治療期開始後 12 週	119	453.7	43.4	446.0	338	584
		治療期開始後 24 週	111	455.7	42.4	452.0	365	608
		治療期開始後 36 週	106	454.0	43.4	446.0	364	596
		治療期開始後 52 週	105	447.6	42.8	447.0	338	590
		最終評価時	122	448.7	42.6	446.0	338	590
	HP-3060 全用量	治療期開始時	247	451.6	44.5	450.0	336	578
		治療期開始後 4 週	243	453.1	44.3	450.0	334	599
		治療期開始後 12 週	238	453.3	44.7	449.5	338	584
		治療期開始後 24 週	226	456.9	43.7	454.5	348	608
		治療期開始後 36 週	215	454.4	44.1	448.0	343	596
		治療期開始後 52 週	211	448.1	42.8	445.0	319	590
		最終評価時	245	449.7	43.0	447.0	319	590

表 2.7.6.5-25　各評価時点における臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続く）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
ヘモグロビン量、g/dL	HP-3060 4mg	治療期開始時	124	13.65	1.45	13.80	9.7	16.6
		治療期開始後 4 週	123	13.70	1.45	13.60	9.4	16.8
		治療期開始後 12 週	119	13.64	1.52	13.70	8.8	17.3
		治療期開始後 24 週	115	13.63	1.51	13.60	8.7	16.5
		治療期開始後 36 週	109	13.49	1.50	13.40	8.4	16.7
		治療期開始後 52 週	106	13.60	1.35	13.60	9.0	16.9
		最終評価時	123	13.63	1.37	13.70	9.0	16.9
	HP-3060 8mg	治療期開始時	123	13.51	1.38	13.40	9.6	17.0
		治療期開始後 4 週	120	13.59	1.46	13.50	9.5	17.7
		治療期開始後 12 週	119	13.66	1.39	13.60	9.6	17.1
		治療期開始後 24 週	110	13.53	1.46	13.60	9.6	17.8
		治療期開始後 36 週	106	13.35	1.45	13.20	9.3	17.4
		治療期開始後 52 週	104	13.42	1.46	13.60	9.1	17.0
		最終評価時	122	13.52	1.43	13.60	9.1	17.0
	HP-3060 全用量	治療期開始時	247	13.58	1.42	13.60	9.6	17.0
		治療期開始後 4 週	243	13.65	1.46	13.50	9.4	17.7
		治療期開始後 12 週	238	13.65	1.45	13.60	8.8	17.3
		治療期開始後 24 週	225	13.58	1.48	13.60	8.7	17.8
		治療期開始後 36 週	215	13.42	1.47	13.40	8.4	17.4
		治療期開始後 52 週	210	13.51	1.40	13.60	9.0	17.0
		最終評価時	245	13.57	1.40	13.60	9.0	17.0
ヘマトクリット値、%	HP-3060 4mg	治療期開始時	124	41.31	4.18	41.50	31.6	50.9
		治療期開始後 4 週	123	41.49	4.12	41.20	31.2	51.0
		治療期開始後 12 週	119	41.34	4.31	41.30	28.3	53.0
		治療期開始後 24 週	115	41.01	4.21	40.90	28.0	49.7
		治療期開始後 36 週	109	40.23	4.12	40.10	27.5	50.1
		治療期開始後 52 週	106	39.88	3.82	39.95	27.8	48.9
		最終評価時	123	40.12	3.93	40.10	27.8	48.9
	HP-3060 8mg	治療期開始時	123	40.92	4.01	40.50	30.9	51.1
		治療期開始後 4 週	120	41.14	4.15	40.90	30.6	53.7
		治療期開始後 12 週	119	41.37	3.97	40.80	30.5	52.2
		治療期開始後 24 週	111	40.65	4.12	40.60	30.7	54.2
		治療期開始後 36 週	106	39.88	4.03	39.30	29.4	51.0
		治療期開始後 52 週	105	39.41	4.06	39.50	28.2	51.4
		最終評価時	122	39.78	4.07	39.80	28.2	51.4
	HP-3060 全用量	治療期開始時	247	41.12	4.09	40.90	30.9	51.1
		治療期開始後 4 週	243	41.31	4.13	40.90	30.6	53.7
		治療期開始後 12 週	238	41.36	4.13	41.00	28.3	53.0
		治療期開始後 24 週	226	40.83	4.16	40.70	28.0	54.2
		治療期開始後 36 週	215	40.06	4.07	39.80	27.5	51.0
		治療期開始後 52 週	211	39.64	3.94	39.80	27.8	51.4
		最終評価時	245	39.95	4.00	39.90	27.8	51.4

表 2.7.6.5-25　各評価時点における臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続く）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
血小板数、10^4/uL	HP-3060 4mg	治療期開始時	124	24.47	4.68	24.30	12.8	38.9
		治療期開始後 4 週	123	24.58	4.67	23.90	13.0	40.9
		治療期開始後 12 週	119	24.79	5.33	24.60	12.9	41.8
		治療期開始後 24 週	115	24.25	4.89	23.90	13.1	37.9
		治療期開始後 36 週	109	24.22	4.88	23.60	12.7	42.0
		治療期開始後 52 週	105	24.01	4.85	23.80	12.1	36.7
		最終評価時	123	24.24	4.83	23.90	12.1	38.0
	HP-3060 8mg	治療期開始時	123	24.48	5.28	24.10	13.3	38.3
		治療期開始後 4 週	119	24.72	5.46	24.20	15.1	39.6
		治療期開始後 12 週	119	25.14	5.48	24.40	13.9	43.0
		治療期開始後 24 週	110	24.94	5.42	24.45	14.1	42.0
		治療期開始後 36 週	106	24.82	5.57	24.55	13.0	41.9
		治療期開始後 52 週	105	24.57	5.84	23.20	14.2	47.0
		最終評価時	122	24.45	5.55	23.20	14.2	47.0
	HP-3060 全用量	治療期開始時	247	24.47	4.98	24.10	12.8	38.9
		治療期開始後 4 週	242	24.65	5.06	24.10	13.0	40.9
		治療期開始後 12 週	238	24.96	5.40	24.50	12.9	43.0
		治療期開始後 24 週	225	24.59	5.15	24.20	13.1	42.0
		治療期開始後 36 週	215	24.52	5.23	23.90	12.7	42.0
		治療期開始後 52 週	210	24.29	5.36	23.75	12.1	47.0
		最終評価時	245	24.35	5.19	23.80	12.1	47.0
好中球、%	HP-3060 4mg	治療期開始時	122	58.42	8.50	58.10	28.5	77.8
		治療期開始後 4 週	115	57.13	9.16	56.90	38.2	83.0
		治療期開始後 12 週	118	58.11	9.92	58.00	29.5	81.5
		治療期開始後 24 週	112	57.83	9.28	57.30	36.1	75.2
		治療期開始後 36 週	108	57.66	7.72	57.90	39.7	77.9
		治療期開始後 52 週	106	56.55	8.30	57.65	34.3	74.9
		最終評価時	123	56.98	8.65	57.80	34.3	78.5
	HP-3060 8mg	治療期開始時	123	57.38	8.10	58.00	34.4	79.5
		治療期開始後 4 週	117	57.43	8.56	56.80	39.0	75.0
		治療期開始後 12 週	118	58.02	8.51	58.00	34.7	77.0
		治療期開始後 24 週	106	57.88	8.33	58.70	33.3	75.0
		治療期開始後 36 週	104	56.84	9.12	56.90	35.5	91.0
		治療期開始後 52 週	104	56.67	8.62	56.75	39.1	80.3
		最終評価時	122	57.26	8.55	57.80	39.1	80.3
	HP-3060 全用量	治療期開始時	245	57.90	8.30	58.00	28.5	79.5
		治療期開始後 4 週	232	57.28	8.85	56.85	38.2	83.0
		治療期開始後 12 週	236	58.06	9.22	58.00	29.5	81.5
		治療期開始後 24 週	218	57.86	8.81	58.00	33.3	75.2
		治療期開始後 36 週	212	57.26	8.42	57.00	35.5	91.0
		治療期開始後 52 週	210	56.61	8.44	57.20	34.3	80.3
		最終評価時	245	57.12	8.58	57.80	34.3	80.3

表 2.7.6.5-25　各評価時点における臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続く）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
好酸球、%	HP-3060 4mg	治療期開始時	124	4.09	3.25	3.00	0.0	15.5
		治療期開始後 4 週	123	4.85	3.41	4.00	0.0	21.5
		治療期開始後 12 週	119	4.67	3.42	4.00	0.4	17.4
		治療期開始後 24 週	115	4.48	3.20	3.70	0.3	18.0
		治療期開始後 36 週	109	4.19	2.85	3.40	0.5	13.6
		治療期開始後 52 週	106	4.04	2.84	3.00	0.5	14.2
		最終評価時	123	4.23	2.93	3.20	0.5	14.2
	HP-3060 8mg	治療期開始時	123	4.02	3.02	3.30	0.0	16.5
		治療期開始後 4 週	120	4.55	3.17	3.65	0.0	16.9
		治療期開始後 12 週	119	4.47	3.05	4.00	1.0	18.1
		治療期開始後 24 週	111	4.35	3.26	3.40	0.0	15.6
		治療期開始後 36 週	106	3.95	2.72	3.15	0.0	12.0
		治療期開始後 52 週	105	4.20	3.02	3.10	0.0	14.7
		最終評価時	122	4.06	2.89	3.00	0.0	14.7
	HP-3060 全用量	治療期開始時	247	4.06	3.13	3.00	0.0	16.5
		治療期開始後 4 週	243	4.70	3.29	3.90	0.0	21.5
		治療期開始後 12 週	238	4.57	3.24	4.00	0.4	18.1
		治療期開始後 24 週	226	4.41	3.22	3.50	0.0	18.0
		治療期開始後 36 週	215	4.07	2.79	3.30	0.0	13.6
		治療期開始後 52 週	211	4.12	2.93	3.00	0.0	14.7
		最終評価時	245	4.15	2.90	3.00	0.0	14.7
好塩基球、%	HP-3060 4mg	治療期開始時	124	0.38	0.36	0.40	0.0	2.2
		治療期開始後 4 週	123	0.44	0.35	0.40	0.0	1.7
		治療期開始後 12 週	119	0.44	0.38	0.40	0.0	1.7
		治療期開始後 24 週	115	0.51	0.39	0.50	0.0	1.6
		治療期開始後 36 週	109	0.48	0.41	0.50	0.0	2.8
		治療期開始後 52 週	106	0.49	0.43	0.45	0.0	2.4
		最終評価時	123	0.47	0.42	0.40	0.0	2.4
	HP-3060 8mg	治療期開始時	123	0.38	0.34	0.40	0.0	2.1
		治療期開始後 4 週	120	0.41	0.36	0.40	0.0	1.7
		治療期開始後 12 週	119	0.43	0.37	0.40	0.0	2.0
		治療期開始後 24 週	111	0.49	0.41	0.40	0.0	2.4
		治療期開始後 36 週	106	0.52	0.40	0.50	0.0	2.5
		治療期開始後 52 週	105	0.41	0.39	0.40	0.0	1.5
		最終評価時	122	0.42	0.38	0.40	0.0	1.5
	HP-3060 全用量	治療期開始時	247	0.38	0.35	0.40	0.0	2.2
		治療期開始後 4 週	243	0.43	0.35	0.40	0.0	1.7
		治療期開始後 12 週	238	0.44	0.38	0.40	0.0	2.0
		治療期開始後 24 週	226	0.50	0.40	0.50	0.0	2.4
		治療期開始後 36 週	215	0.50	0.40	0.50	0.0	2.8
		治療期開始後 52 週	211	0.45	0.41	0.40	0.0	2.4
		最終評価時	245	0.44	0.40	0.40	0.0	2.4

表 2.7.6.5-25　各評価時点における臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続く）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
単球、%	HP-3060 4mg	治療期開始時	124	6.35	1.87	6.25	1.9	12.9
		治療期開始後 4 週	123	6.31	1.86	6.40	2.0	11.5
		治療期開始後 12 週	119	6.51	1.85	6.50	1.5	11.1
		治療期開始後 24 週	115	6.60	2.04	6.60	1.4	12.8
		治療期開始後 36 週	109	6.41	1.77	6.20	1.9	11.0
		治療期開始後 52 週	106	6.54	2.11	6.50	1.2	11.4
		最終評価時	123	6.52	2.08	6.50	1.2	11.4
	HP-3060 8mg	治療期開始時	123	6.34	1.98	6.20	2.0	12.4
		治療期開始後 4 週	120	6.39	1.87	6.20	3.0	12.1
		治療期開始後 12 週	119	6.74	1.81	6.80	2.0	12.1
		治療期開始後 24 週	111	6.19	2.11	6.00	2.0	12.5
		治療期開始後 36 週	106	6.58	1.86	6.55	3.0	11.3
		治療期開始後 52 週	105	6.43	2.06	6.20	2.0	11.5
		最終評価時	122	6.50	2.01	6.40	2.0	11.5
	HP-3060 全用量	治療期開始時	247	6.35	1.92	6.20	1.9	12.9
		治療期開始後 4 週	243	6.35	1.86	6.20	2.0	12.1
		治療期開始後 12 週	238	6.62	1.83	6.70	1.5	12.1
		治療期開始後 24 週	226	6.40	2.08	6.30	1.4	12.8
		治療期開始後 36 週	215	6.49	1.81	6.40	1.9	11.3
		治療期開始後 52 週	211	6.49	2.08	6.40	1.2	11.5
		最終評価時	245	6.51	2.04	6.40	1.2	11.5
リンパ球、%	HP-3060 4mg	治療期開始時	124	30.92	7.21	31.00	14.7	50.6
		治療期開始後 4 週	123	31.28	8.06	31.60	12.7	54.8
		治療期開始後 12 週	119	30.18	8.06	29.90	11.5	56.0
		治療期開始後 24 週	115	31.06	8.21	31.00	14.8	53.5
		治療期開始後 36 週	109	31.56	7.39	31.80	11.2	59.0
		治療期開始後 52 週	106	32.38	7.06	31.75	17.0	49.5
		最終評価時	123	31.80	7.40	31.70	12.5	49.5
	HP-3060 8mg	治療期開始時	123	31.87	6.74	31.20	14.5	51.0
		治療期開始後 4 週	120	31.24	7.31	31.40	13.8	49.6
		治療期開始後 12 週	119	30.33	7.40	29.70	14.0	51.7
		治療期開始後 24 週	110	30.85	6.95	30.80	16.0	49.4
		治療期開始後 36 週	106	31.92	7.75	31.50	5.0	49.0
		治療期開始後 52 週	105	32.20	7.28	32.50	12.1	50.6
		最終評価時	122	31.73	7.43	31.30	12.1	50.6
	HP-3060 全用量	治療期開始時	247	31.40	6.98	31.20	14.5	51.0
		治療期開始後 4 週	243	31.26	7.68	31.50	12.7	54.8
		治療期開始後 12 週	238	30.26	7.72	29.80	11.5	56.0
		治療期開始後 24 週	225	30.96	7.60	30.90	14.8	53.5
		治療期開始後 36 週	215	31.74	7.56	31.50	5.0	59.0
		治療期開始後 52 週	211	32.29	7.16	32.00	12.1	50.6
		最終評価時	245	31.76	7.40	31.60	12.1	50.6

表 2.7.6.5-25　各評価時点における臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続く）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
総ビリルビン、mg/dL	HP-3060 4mg	治療期開始時	124	0.73	0.37	0.60	0.3	2.4
		治療期開始後 4 週	123	0.72	0.33	0.60	0.2	2.0
		治療期開始後 12 週	119	0.70	0.38	0.60	0.2	2.9
		治療期開始後 24 週	115	0.68	0.31	0.60	0.2	1.6
		治療期開始後 36 週	109	0.73	0.36	0.60	0.3	2.0
		治療期開始後 52 週	106	0.73	0.36	0.65	0.2	2.1
		最終評価時	123	0.71	0.34	0.60	0.2	2.1
	HP-3060 8mg	治療期開始時	123	0.73	0.39	0.70	0.2	3.2
		治療期開始後 4 週	120	0.67	0.31	0.60	0.2	2.1
		治療期開始後 12 週	119	0.67	0.39	0.60	0.2	3.4
		治療期開始後 24 週	111	0.66	0.32	0.60	0.2	2.0
		治療期開始後 36 週	106	0.70	0.33	0.60	0.3	2.3
		治療期開始後 52 週	105	0.67	0.30	0.60	0.2	1.8
		最終評価時	122	0.69	0.30	0.60	0.2	1.8
	HP-3060 全用量	治療期開始時	247	0.73	0.38	0.60	0.2	3.2
		治療期開始後 4 週	243	0.70	0.32	0.60	0.2	2.1
		治療期開始後 12 週	238	0.68	0.38	0.60	0.2	3.4
		治療期開始後 24 週	226	0.67	0.32	0.60	0.2	2.0
		治療期開始後 36 週	215	0.72	0.35	0.60	0.3	2.3
		治療期開始後 52 週	211	0.70	0.33	0.60	0.2	2.1
		最終評価時	245	0.70	0.32	0.60	0.2	2.1
直接ビリルビン、mg/dL	HP-3060 4mg	治療期開始時	124	0.13	0.09	0.10	0.0	0.6
		治療期開始後 4 週	123	0.12	0.07	0.10	0.0	0.4
		治療期開始後 12 週	119	0.12	0.09	0.10	0.0	0.6
		治療期開始後 24 週	115	0.12	0.08	0.10	0.0	0.5
		治療期開始後 36 週	109	0.12	0.09	0.10	0.0	0.5
		治療期開始後 52 週	106	0.13	0.10	0.10	0.0	0.6
		最終評価時	123	0.13	0.09	0.10	0.0	0.6
	HP-3060 8mg	治療期開始時	123	0.13	0.08	0.10	0.0	0.6
		治療期開始後 4 週	120	0.11	0.06	0.10	0.0	0.3
		治療期開始後 12 週	119	0.11	0.09	0.10	0.0	0.7
		治療期開始後 24 週	111	0.11	0.07	0.10	0.0	0.4
		治療期開始後 36 週	106	0.11	0.07	0.10	0.0	0.5
		治療期開始後 52 週	105	0.12	0.07	0.10	0.0	0.4
		最終評価時	122	0.12	0.06	0.10	0.0	0.4
	HP-3060 全用量	治療期開始時	247	0.13	0.08	0.10	0.0	0.6
		治療期開始後 4 週	243	0.11	0.07	0.10	0.0	0.4
		治療期開始後 12 週	238	0.12	0.09	0.10	0.0	0.7
		治療期開始後 24 週	226	0.11	0.08	0.10	0.0	0.5
		治療期開始後 36 週	215	0.12	0.08	0.10	0.0	0.5
		治療期開始後 52 週	211	0.13	0.09	0.10	0.0	0.6
		最終評価時	245	0.12	0.08	0.10	0.0	0.6

表 2.7.6.5-25　各評価時点における臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続く）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
AST、U/L	HP-3060 4mg	治療期開始時	124	21.1	6.3	20.0	13	56
		治療期開始後 4 週	123	22.7	8.9	20.0	13	66
		治療期開始後 12 週	119	22.0	5.6	21.0	13	51
		治療期開始後 24 週	115	22.7	7.3	21.0	13	61
		治療期開始後 36 週	109	21.3	6.2	20.0	14	51
		治療期開始後 52 週	106	22.0	7.4	20.0	12	57
		最終評価時	123	21.8	7.5	20.0	12	58
	HP-3060 8mg	治療期開始時	123	22.3	8.3	20.0	14	73
		治療期開始後 4 週	120	23.2	8.5	21.0	14	76
		治療期開始後 12 週	119	23.6	10.5	21.0	12	88
		治療期開始後 24 週	111	24.1	9.5	21.0	13	69
		治療期開始後 36 週	106	22.4	9.5	19.0	13	69
		治療期開始後 52 週	105	22.9	8.3	20.0	13	64
		最終評価時	122	22.7	8.1	20.0	11	64
	HP-3060 全用量	治療期開始時	247	21.7	7.4	20.0	13	73
		治療期開始後 4 週	243	23.0	8.7	21.0	13	76
		治療期開始後 12 週	238	22.8	8.4	21.0	12	88
		治療期開始後 24 週	226	23.4	8.4	21.0	13	69
		治療期開始後 36 週	215	21.9	8.0	20.0	13	69
		治療期開始後 52 週	211	22.4	7.8	20.0	12	64
		最終評価時	245	22.3	7.8	20.0	11	64
ALT、U/L	HP-3060 4mg	治療期開始時	124	20.3	15.7	15.0	5	118
		治療期開始後 4 週	123	22.1	18.2	16.0	6	130
		治療期開始後 12 週	119	20.7	13.4	16.0	7	104
		治療期開始後 24 週	115	21.9	15.6	17.0	4	93
		治療期開始後 36 週	109	19.9	12.7	16.0	4	82
		治療期開始後 52 週	106	20.6	15.1	16.0	5	84
		最終評価時	123	20.8	17.7	16.0	5	140
	HP-3060 8mg	治療期開始時	123	21.0	18.7	15.0	8	144
		治療期開始後 4 週	120	22.9	18.8	17.0	7	127
		治療期開始後 12 週	119	22.5	20.6	17.0	8	155
		治療期開始後 24 週	111	23.4	19.9	17.0	9	148
		治療期開始後 36 週	106	20.9	18.2	14.0	8	134
		治療期開始後 52 週	105	22.3	19.2	16.0	8	122
		最終評価時	122	22.2	18.8	16.0	8	122
	HP-3060 全用量	治療期開始時	247	20.6	17.2	15.0	5	144
		治療期開始後 4 週	243	22.5	18.5	17.0	6	130
		治療期開始後 12 週	238	21.6	17.4	16.0	7	155
		治療期開始後 24 週	226	22.6	17.8	17.0	4	148
		治療期開始後 36 週	215	20.4	15.6	15.0	4	134
		治療期開始後 52 週	211	21.4	17.2	16.0	5	122
		最終評価時	245	21.5	18.2	16.0	5	140

表 2.7.6.5-25　各評価時点における臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続く）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
γ-GTP、U/L	HP-3060 4mg	治療期開始時	124	26.9	33.6	16.0	5	276
		治療期開始後 4 週	123	27.7	30.6	17.0	7	175
		治療期開始後 12 週	119	26.3	30.9	17.0	6	222
		治療期開始後 24 週	115	26.9	27.9	18.0	6	195
		治療期開始後 36 週	109	26.5	27.8	17.0	5	190
		治療期開始後 52 週	106	28.1	36.7	17.0	4	266
		最終評価時	123	26.9	34.6	17.0	4	266
	HP-3060 8mg	治療期開始時	123	26.4	33.0	15.0	3	217
		治療期開始後 4 週	120	29.8	51.2	17.0	4	483
		治療期開始後 12 週	119	28.3	39.0	16.0	5	278
		治療期開始後 24 週	111	27.5	31.6	17.0	4	215
		治療期開始後 36 週	106	27.7	41.2	15.0	4	269
		治療期開始後 52 週	105	28.4	36.7	16.0	3	267
		最終評価時	122	29.5	40.6	16.0	3	267
	HP-3060 全用量	治療期開始時	247	26.7	33.2	16.0	3	276
		治療期開始後 4 週	243	28.7	42.0	17.0	4	483
		治療期開始後 12 週	238	27.3	35.1	16.0	5	278
		治療期開始後 24 週	226	27.2	29.7	17.0	4	215
		治療期開始後 36 週	215	27.1	35.0	16.0	4	269
		治療期開始後 52 週	211	28.2	36.6	16.0	3	267
		最終評価時	245	28.2	37.6	16.0	3	267
ALP、U/L	HP-3060 4mg	治療期開始時	124	193.8	55.2	192.0	79	336
		治療期開始後 4 週	123	194.7	56.3	190.0	83	348
		治療期開始後 12 週	119	192.1	53.5	188.0	97	367
		治療期開始後 24 週	115	196.2	55.4	194.0	99	402
		治療期開始後 36 週	109	192.2	54.5	191.0	87	386
		治療期開始後 52 週	106	190.5	53.4	183.0	93	353
		最終評価時	123	191.6	55.8	184.0	93	411
	HP-3060 8mg	治療期開始時	123	210.7	89.2	194.0	89	810
		治療期開始後 4 週	120	207.3	92.9	192.0	87	788
		治療期開始後 12 週	119	209.4	77.5	200.0	89	629
		治療期開始後 24 週	111	219.0	112.1	197.0	84	1028
		治療期開始後 36 週	106	208.6	95.8	188.0	82	874
		治療期開始後 52 週	105	213.5	90.9	198.0	70	872
		最終評価時	122	208.7	87.6	191.5	70	872
	HP-3060 全用量	治療期開始時	247	202.2	74.4	193.0	79	810
		治療期開始後 4 週	243	200.9	76.7	190.0	83	788
		治療期開始後 12 週	238	200.8	67.0	191.0	89	629
		治療期開始後 24 週	226	207.4	88.5	196.0	84	1028
		治療期開始後 36 週	215	200.2	77.9	190.0	82	874
		治療期開始後 52 週	211	201.9	75.2	190.0	70	872
		最終評価時	245	200.1	73.7	190.0	70	872

表 2.7.6.5-25　各評価時点における臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続く）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
LDH、U/L	HP-3060 4mg	治療期開始時	124	155.2	25.5	151.5	110	299
		治療期開始後 4 週	123	154.6	22.8	152.0	111	218
		治療期開始後 12 週	119	155.5	22.5	154.0	110	215
		治療期開始後 24 週	115	156.9	23.8	155.0	109	218
		治療期開始後 36 週	109	154.3	23.6	150.0	99	213
		治療期開始後 52 週	106	157.1	37.8	153.5	101	453
		最終評価時	123	157.3	36.7	154.0	101	453
	HP-3060 8mg	治療期開始時	123	156.0	26.7	155.0	96	235
		治療期開始後 4 週	120	157.5	26.8	158.5	105	237
		治療期開始後 12 週	119	161.2	26.9	159.0	106	236
		治療期開始後 24 週	111	159.8	27.6	159.0	108	264
		治療期開始後 36 週	106	159.5	25.5	158.0	112	224
		治療期開始後 52 週	105	157.9	26.1	155.0	99	250
		最終評価時	122	155.8	26.3	154.0	99	250
	HP-3060 全用量	治療期開始時	247	155.6	26.1	154.0	96	299
		治療期開始後 4 週	243	156.0	24.8	155.0	105	237
		治療期開始後 12 週	238	158.3	24.9	156.0	106	236
		治療期開始後 24 週	226	158.3	25.7	157.0	108	264
		治療期開始後 36 週	215	156.9	24.6	156.0	99	224
		治療期開始後 52 週	211	157.5	32.4	154.0	99	453
		最終評価時	245	156.6	31.9	154.0	99	453
総蛋白、g/dL	HP-3060 4mg	治療期開始時	124	7.11	0.36	7.10	6.3	8.1
		治療期開始後 4 週	123	7.13	0.35	7.10	6.1	8.0
		治療期開始後 12 週	119	7.10	0.35	7.10	6.4	8.3
		治療期開始後 24 週	115	7.04	0.40	7.00	6.2	8.1
		治療期開始後 36 週	109	6.99	0.36	6.90	6.2	8.2
		治療期開始後 52 週	106	7.06	0.37	7.00	6.4	8.1
		最終評価時	123	7.07	0.38	7.00	6.2	8.1
	HP-3060 8mg	治療期開始時	123	7.04	0.39	7.00	6.1	7.9
		治療期開始後 4 週	120	7.03	0.38	7.00	6.2	7.9
		治療期開始後 12 週	119	7.08	0.38	7.10	6.3	7.9
		治療期開始後 24 週	111	7.05	0.37	7.00	6.2	8.1
		治療期開始後 36 週	106	6.99	0.36	6.95	6.3	8.1
		治療期開始後 52 週	105	7.05	0.36	7.00	6.2	8.0
		最終評価時	122	7.04	0.35	7.00	6.2	8.0
	HP-3060 全用量	治療期開始時	247	7.07	0.37	7.10	6.1	8.1
		治療期開始後 4 週	243	7.08	0.37	7.10	6.1	8.0
		治療期開始後 12 週	238	7.09	0.36	7.10	6.3	8.3
		治療期開始後 24 週	226	7.04	0.38	7.00	6.2	8.1
		治療期開始後 36 週	215	6.99	0.36	6.90	6.2	8.2
		治療期開始後 52 週	211	7.06	0.36	7.00	6.2	8.1
		最終評価時	245	7.05	0.37	7.00	6.2	8.1

表 2.7.6.5-25　各評価時点における臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続く）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
総コレステロール、mg/dL	HP-3060 4mg	治療期開始時	124	189.2	35.0	187.0	113	286
		治療期開始後 4 週	123	194.3	36.4	189.0	118	292
		治療期開始後 12 週	119	193.5	34.8	193.0	110	302
		治療期開始後 24 週	115	194.6	35.6	193.0	120	283
		治療期開始後 36 週	109	193.0	36.2	191.0	109	289
		治療期開始後 52 週	106	193.1	35.8	190.5	120	317
		最終評価時	123	192.0	35.2	190.0	120	317
	HP-3060 8mg	治療期開始時	123	187.7	30.3	186.0	100	260
		治療期開始後 4 週	120	192.4	32.0	189.5	116	275
		治療期開始後 12 週	119	192.9	30.6	194.0	125	257
		治療期開始後 24 週	111	196.3	30.6	198.0	126	278
		治療期開始後 36 週	106	192.0	31.9	194.5	109	269
		治療期開始後 52 週	105	193.6	30.3	190.0	123	267
		最終評価時	122	191.6	29.6	189.5	123	267
	HP-3060 全用量	治療期開始時	247	188.5	32.7	186.0	100	286
		治療期開始後 4 週	243	193.4	34.2	189.0	116	292
		治療期開始後 12 週	238	193.2	32.7	193.0	110	302
		治療期開始後 24 週	226	195.5	33.2	195.5	120	283
		治療期開始後 36 週	215	192.5	34.1	194.0	109	289
		治療期開始後 52 週	211	193.4	33.1	190.0	120	317
		最終評価時	245	191.8	32.5	190.0	120	317
尿酸、mg/dL	HP-3060 4mg	治療期開始時	124	4.95	1.56	4.50	2.4	9.2
		治療期開始後 4 週	123	5.00	1.48	4.70	2.0	9.8
		治療期開始後 12 週	119	4.87	1.43	4.50	2.6	9.3
		治療期開始後 24 週	115	4.87	1.50	4.40	2.6	10.2
		治療期開始後 36 週	109	4.97	1.52	4.50	2.9	10.4
		治療期開始後 52 週	106	5.02	1.48	4.80	2.5	9.1
		最終評価時	123	5.03	1.48	4.80	2.5	9.1
	HP-3060 8mg	治療期開始時	123	5.17	1.29	5.20	2.6	8.8
		治療期開始後 4 週	120	5.17	1.32	5.05	2.6	8.1
		治療期開始後 12 週	119	5.10	1.30	5.10	2.6	8.3
		治療期開始後 24 週	111	5.08	1.34	5.10	2.5	8.3
		治療期開始後 36 週	106	5.20	1.35	5.10	2.5	9.1
		治療期開始後 52 週	105	5.12	1.29	5.10	2.6	8.0
		最終評価時	122	5.15	1.27	5.10	2.6	8.0
	HP-3060 全用量	治療期開始時	247	5.06	1.44	4.90	2.4	9.2
		治療期開始後 4 週	243	5.09	1.41	4.80	2.0	9.8
		治療期開始後 12 週	238	4.99	1.37	4.80	2.6	9.3
		治療期開始後 24 週	226	4.97	1.42	4.75	2.5	10.2
		治療期開始後 36 週	215	5.09	1.44	4.90	2.5	10.4
		治療期開始後 52 週	211	5.07	1.39	5.00	2.5	9.1
		最終評価時	245	5.09	1.38	5.00	2.5	9.1

表 2.7.6.5-25　各評価時点における臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続く）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
BUN、mg/dL	HP-3060 4mg	治療期開始時	124	12.5	3.5	12.0	5	23
		治療期開始後 4 週	123	12.9	3.0	13.0	8	24
		治療期開始後 12 週	119	13.1	3.4	12.0	6	24
		治療期開始後 24 週	115	12.9	3.5	13.0	6	29
		治療期開始後 36 週	109	12.9	3.3	13.0	4	21
		治療期開始後 52 週	106	12.6	3.5	12.5	5	23
		最終評価時	123	12.8	3.7	13.0	5	23
	HP-3060 8mg	治療期開始時	123	12.2	3.0	12.0	7	22
		治療期開始後 4 週	120	12.2	2.7	12.0	6	20
		治療期開始後 12 週	119	12.6	3.0	12.0	6	20
		治療期開始後 24 週	111	12.6	2.9	12.0	7	20
		治療期開始後 36 週	106	13.2	3.3	13.0	7	21
		治療期開始後 52 週	105	12.7	3.0	12.0	7	21
		最終評価時	122	12.6	3.1	12.0	7	21
	HP-3060 全用量	治療期開始時	247	12.4	3.2	12.0	5	23
		治療期開始後 4 週	243	12.6	2.9	13.0	6	24
		治療期開始後 12 週	238	12.8	3.2	12.0	6	24
		治療期開始後 24 週	226	12.8	3.2	12.5	6	29
		治療期開始後 36 週	215	13.0	3.3	13.0	4	21
		治療期開始後 52 週	211	12.6	3.3	12.0	5	23
		最終評価時	245	12.7	3.4	12.0	5	23
クレアチニン、mg/dL	HP-3060 4mg	治療期開始時	124	0.707	0.132	0.700	0.40	1.03
		治療期開始後 4 週	123	0.700	0.131	0.700	0.41	0.97
		治療期開始後 12 週	119	0.694	0.127	0.690	0.44	0.97
		治療期開始後 24 週	115	0.685	0.129	0.680	0.40	0.99
		治療期開始後 36 週	109	0.696	0.134	0.690	0.41	1.01
		治療期開始後 52 週	106	0.714	0.128	0.740	0.42	1.01
		最終評価時	123	0.716	0.128	0.720	0.42	1.01
	HP-3060 8mg	治療期開始時	123	0.706	0.139	0.680	0.45	1.09
		治療期開始後 4 週	120	0.701	0.138	0.675	0.46	1.18
		治療期開始後 12 週	119	0.689	0.141	0.680	0.45	1.07
		治療期開始後 24 週	111	0.687	0.138	0.680	0.45	1.04
		治療期開始後 36 週	106	0.698	0.149	0.670	0.43	1.16
		治療期開始後 52 週	105	0.716	0.142	0.690	0.48	1.06
		最終評価時	122	0.716	0.143	0.700	0.46	1.06
	HP-3060 全用量	治療期開始時	247	0.707	0.135	0.690	0.40	1.09
		治療期開始後 4 週	243	0.701	0.134	0.680	0.41	1.18
		治療期開始後 12 週	238	0.691	0.134	0.685	0.44	1.07
		治療期開始後 24 週	226	0.686	0.133	0.680	0.40	1.04
		治療期開始後 36 週	215	0.697	0.141	0.680	0.41	1.16
		治療期開始後 52 週	211	0.715	0.135	0.710	0.42	1.06
		最終評価時	245	0.716	0.135	0.710	0.42	1.06

表 2.7.6.5-25　各評価時点における臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続く）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
Na、mEq/L	HP-3060 4mg	治療期開始時	124	141.0	1.6	141.0	138	145
		治療期開始後 4 週	123	140.6	1.5	140.0	137	144
		治療期開始後 12 週	119	140.3	1.5	140.0	137	144
		治療期開始後 24 週	115	140.4	1.6	140.0	135	144
		治療期開始後 36 週	109	140.7	1.7	141.0	136	146
		治療期開始後 52 週	106	140.8	1.6	141.0	138	145
		最終評価時	123	140.7	1.7	141.0	136	145
	HP-3060 8mg	治療期開始時	123	141.1	1.6	141.0	137	144
		治療期開始後 4 週	120	140.5	1.5	140.5	135	143
		治療期開始後 12 週	119	140.6	1.6	141.0	137	145
		治療期開始後 24 週	111	140.6	1.5	141.0	137	144
		治療期開始後 36 週	106	140.7	1.8	140.5	136	146
		治療期開始後 52 週	105	140.6	1.7	141.0	137	144
		最終評価時	122	140.6	1.7	140.0	137	144
	HP-3060 全用量	治療期開始時	247	141.1	1.6	141.0	137	145
		治療期開始後 4 週	243	140.6	1.5	140.0	135	144
		治療期開始後 12 週	238	140.5	1.6	140.0	137	145
		治療期開始後 24 週	226	140.5	1.6	140.0	135	144
		治療期開始後 36 週	215	140.7	1.8	141.0	136	146
		治療期開始後 52 週	211	140.7	1.6	141.0	137	145
		最終評価時	245	140.6	1.7	141.0	136	145
Cl、mEq/L	HP-3060 4mg	治療期開始時	124	103.1	1.9	103.0	96	107
		治療期開始後 4 週	123	102.6	1.8	102.0	98	107
		治療期開始後 12 週	119	102.4	1.7	103.0	97	106
		治療期開始後 24 週	115	102.7	1.8	103.0	97	107
		治療期開始後 36 週	109	103.2	1.8	103.0	98	107
		治療期開始後 52 週	106	103.0	1.8	103.0	99	107
		最終評価時	123	102.9	1.9	103.0	98	107
	HP-3060 8mg	治療期開始時	123	103.3	1.8	103.0	99	108
		治療期開始後 4 週	120	102.7	1.9	103.0	97	106
		治療期開始後 12 週	119	102.7	1.8	103.0	97	108
		治療期開始後 24 週	111	102.8	1.5	103.0	99	107
		治療期開始後 36 週	106	103.4	1.6	103.0	100	107
		治療期開始後 52 週	105	103.2	1.7	103.0	98	107
		最終評価時	122	103.0	1.8	103.0	98	107
	HP-3060 全用量	治療期開始時	247	103.2	1.9	103.0	96	108
		治療期開始後 4 週	243	102.6	1.9	103.0	97	107
		治療期開始後 12 週	238	102.5	1.8	103.0	97	108
		治療期開始後 24 週	226	102.8	1.7	103.0	97	107
		治療期開始後 36 週	215	103.3	1.7	103.0	98	107
		治療期開始後 52 週	211	103.1	1.8	103.0	98	107
		最終評価時	245	103.0	1.8	103.0	98	107

表 2.7.6.5-25　各評価時点における臨床検査値の記述統計量（血液学的検査及び血液生化学検査）（安全性解析対象集団）（続き）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
K、mEq/L	HP-3060 4mg	治療期開始時	124	4.13	0.34	4.10	3.3	5.1
		治療期開始後 4 週	123	4.17	0.28	4.10	3.6	5.0
		治療期開始後 12 週	119	4.09	0.30	4.10	3.2	5.1
		治療期開始後 24 週	115	4.16	0.30	4.20	3.3	4.9
		治療期開始後 36 週	109	4.16	0.29	4.10	3.5	5.2
		治療期開始後 52 週	106	4.13	0.29	4.10	3.6	5.0
		最終評価時	123	4.14	0.29	4.10	3.6	5.0
	HP-3060 8mg	治療期開始時	123	4.11	0.32	4.00	3.4	5.1
		治療期開始後 4 週	120	4.13	0.32	4.10	3.4	5.1
		治療期開始後 12 週	119	4.10	0.27	4.10	3.5	4.9
		治療期開始後 24 週	111	4.16	0.32	4.20	3.4	5.3
		治療期開始後 36 週	106	4.16	0.27	4.10	3.7	5.2
		治療期開始後 52 週	105	4.13	0.31	4.10	3.4	4.8
		最終評価時	122	4.12	0.29	4.10	3.4	4.8
	HP-3060 全用量	治療期開始時	247	4.12	0.33	4.10	3.3	5.1
		治療期開始後 4 週	243	4.15	0.30	4.10	3.4	5.1
		治療期開始後 12 週	238	4.10	0.29	4.10	3.2	5.1
		治療期開始後 24 週	226	4.16	0.31	4.20	3.3	5.3
		治療期開始後 36 週	215	4.16	0.28	4.10	3.5	5.2
		治療期開始後 52 週	211	4.13	0.30	4.10	3.4	5.0
		最終評価時	245	4.13	0.29	4.10	3.4	5.0

総括報告書表 14.3.4-2（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.6.5-26　臨床検査値の時期別集計（尿検査）（安全性解析対象集団）（続く）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	定性値						
				－ n (%)	± n (%)	1＋ n (%)	2＋ n (%)	3＋ n (%)	4＋ n (%)	5＋ n (%)
糖	HP-3060 4mg	治療期開始時	124	123 (99.2)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
		治療期開始後 4 週	123	123 (100.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		治療期開始後 12 週	119	118 (99.2)	-	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		治療期開始後 24 週	115	115 (100.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		治療期開始後 36 週	109	107 (98.2)	-	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
		治療期開始後 52 週	106	105 (99.1)	-	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		最終評価時	123	122 (99.2)	-	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	HP-3060 8mg	治療期開始時	123	121 (98.4)	-	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		治療期開始後 4 週	119	117 (98.3)	-	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		治療期開始後 12 週	119	119 (100.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		治療期開始後 24 週	111	111 (100.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		治療期開始後 36 週	106	105 (99.1)	-	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		治療期開始後 52 週	105	103 (98.1)	-	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		最終評価時	121	119 (98.3)	-	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	HP-3060 全用量	治療期開始時	247	244 (98.8)	-	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
		治療期開始後 4 週	242	240 (99.2)	-	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		治療期開始後 12 週	238	237 (99.6)	-	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		治療期開始後 24 週	226	226 (100.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		治療期開始後 36 週	215	212 (98.6)	-	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
		治療期開始後 52 週	211	208 (98.6)	-	1 (0.5)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		最終評価時	244	241 (98.8)	-	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蛋白	HP-3060 4mg	治療期開始時	124	114 (91.9)	5 (4.0)	5 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		治療期開始後 4 週	123	114 (92.7)	4 (3.3)	5 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		治療期開始後 12 週	119	111 (93.3)	5 (4.2)	2 (1.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		治療期開始後 24 週	115	112 (97.4)	2 (1.7)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		治療期開始後 36 週	109	103 (94.5)	4 (3.7)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		治療期開始後 52 週	106	98 (92.5)	5 (4.7)	2 (1.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		最終評価時	123	116 (94.3)	5 (4.1)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
	HP-3060 8mg	治療期開始時	123	111 (90.2)	9 (7.3)	2 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		治療期開始後 4 週	119	111 (93.3)	4 (3.4)	4 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		治療期開始後 12 週	119	108 (90.8)	5 (4.2)	4 (3.4)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		治療期開始後 24 週	111	102 (91.9)	5 (4.5)	3 (2.7)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		治療期開始後 36 週	106	95 (89.6)	9 (8.5)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		治療期開始後 52 週	105	99 (94.3)	2 (1.9)	3 (2.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		最終評価時	121	114 (94.2)	2 (1.7)	4 (3.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
	HP-3060 全用量	治療期開始時	247	225 (91.1)	14 (5.7)	7 (2.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		治療期開始後 4 週	242	225 (93.0)	8 (3.3)	9 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		治療期開始後 12 週	238	219 (92.0)	10 (4.2)	6 (2.5)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		治療期開始後 24 週	226	214 (94.7)	7 (3.1)	4 (1.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		治療期開始後 36 週	215	198 (92.1)	13 (6.0)	1 (0.5)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		治療期開始後 52 週	211	197 (93.4)	7 (3.3)	5 (2.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		最終評価時	244	230 (94.3)	7 (2.9)	6 (2.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	-

表 2.7.6.5-26　臨床検査値の時期別集計（尿検査）（安全性解析対象集団）（続き）

臨床検査項目	投与群	評価時点	例数	定性値						
				－ n (%)	± n (%)	1＋ n (%)	2＋ n (%)	3＋ n (%)	4＋ n (%)	5＋ n (%)
ウロビリノーゲン	HP-3060 4mg	治療期開始時	124	-	124 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
		治療期開始後 4 週	123	-	123 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
		治療期開始後 12 週	119	-	119 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
		治療期開始後 24 週	115	-	115 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
		治療期開始後 36 週	109	-	109 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
		治療期開始後 52 週	106	-	106 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
		最終評価時	123	-	123 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
	HP-3060 8mg	治療期開始時	123	-	123 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
		治療期開始後 4 週	119	-	119 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
		治療期開始後 12 週	119	-	119 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
		治療期開始後 24 週	111	-	111 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
		治療期開始後 36 週	106	-	106 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
		治療期開始後 52 週	105	-	105 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
		最終評価時	121	-	121 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
	HP-3060 全用量	治療期開始時	247	-	247 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
		治療期開始後 4 週	242	-	242 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
		治療期開始後 12 週	238	-	238 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
		治療期開始後 24 週	226	-	226 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
		治療期開始後 36 週	215	-	215 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
		治療期開始後 52 週	211	-	211 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
		最終評価時	244	-	244 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
潜血	HP-3060 4mg	治療期開始時	124	102 (82.3)	8 (6.5)	2 (1.6)	5 (4.0)	7 (5.6)	-	-
		治療期開始後 4 週	123	104 (84.6)	6 (4.9)	5 (4.1)	4 (3.3)	4 (3.3)	-	-
		治療期開始後 12 週	119	93 (78.2)	4 (3.4)	13 (10.9)	4 (3.4)	5 (4.2)	-	-
		治療期開始後 24 週	115	95 (82.6)	6 (5.2)	5 (4.3)	5 (4.3)	4 (3.5)	-	-
		治療期開始後 36 週	109	90 (82.6)	2 (1.8)	8 (7.3)	1 (0.9)	8 (7.3)	-	-
		治療期開始後 52 週	106	90 (84.9)	8 (7.5)	2 (1.9)	4 (3.8)	2 (1.9)	-	-
		最終評価時	123	105 (85.4)	9 (7.3)	2 (1.6)	4 (3.3)	3 (2.4)	-	-
	HP-3060 8mg	治療期開始時	123	109 (88.6)	4 (3.3)	1 (0.8)	3 (2.4)	6 (4.9)	-	-
		治療期開始後 4 週	119	102 (85.7)	6 (5.0)	1 (0.8)	2 (1.7)	8 (6.7)	-	-
		治療期開始後 12 週	119	99 (83.2)	5 (4.2)	3 (2.5)	5 (4.2)	7 (5.9)	-	-
		治療期開始後 24 週	111	98 (88.3)	3 (2.7)	3 (2.7)	0 (0.0)	7 (6.3)	-	-
		治療期開始後 36 週	106	87 (82.1)	5 (4.7)	3 (2.8)	3 (2.8)	8 (7.5)	-	-
		治療期開始後 52 週	105	86 (81.9)	6 (5.7)	1 (1.0)	2 (1.9)	10 (9.5)	-	-
		最終評価時	121	99 (81.8)	6 (5.0)	3 (2.5)	3 (2.5)	10 (8.3)	-	-
	HP-3060 全用量	治療期開始時	247	211 (85.4)	12 (4.9)	3 (1.2)	8 (3.2)	13 (5.3)	-	-
		治療期開始後 4 週	242	206 (85.1)	12 (5.0)	6 (2.5)	6 (2.5)	12 (5.0)	-	-
		治療期開始後 12 週	238	192 (80.7)	9 (3.8)	16 (6.7)	9 (3.8)	12 (5.0)	-	-
		治療期開始後 24 週	226	193 (85.4)	9 (4.0)	8 (3.5)	5 (2.2)	11 (4.9)	-	-
		治療期開始後 36 週	215	177 (82.3)	7 (3.3)	11 (5.1)	4 (1.9)	16 (7.4)	-	-
		治療期開始後 52 週	211	176 (83.4)	14 (6.6)	3 (1.4)	6 (2.8)	12 (5.7)	-	-
		最終評価時	244	204 (83.6)	15 (6.1)	5 (2.0)	7 (2.9)	13 (5.3)	-	-

総括報告書表 14.3.4-3（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.6.5-27　各評価時点におけるバイタルサイン値の記述統計量（安全性解析対象集団）（続く）

バイタルサイン項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
血圧（収縮期）、mmHg	HP-3060 4mg	治療期開始時	124	113.7	13.2	112.0	90	150
		治療期開始後 2 週	123	113.9	12.4	114.0	88	151
		治療期開始後 4 週	123	113.0	12.7	112.0	82	155
		治療期開始後 8 週	122	114.2	12.6	113.0	92	152
		治療期開始後 12 週	119	114.7	13.3	111.0	90	152
		治療期開始後 16 週	119	114.4	13.2	114.0	90	161
		治療期開始後 20 週	116	115.4	13.7	116.0	91	154
		治療期開始後 24 週	115	115.2	12.6	114.0	92	152
		治療期開始後 28 週	115	114.3	12.9	115.0	91	146
		治療期開始後 32 週	111	114.6	13.1	112.0	94	148
		治療期開始後 36 週	109	113.0	13.4	111.0	90	155
		治療期開始後 40 週	108	114.3	13.5	112.5	89	155
		治療期開始後 44 週	106	113.9	13.0	113.5	84	145
		治療期開始後 48 週	106	113.9	12.9	113.5	89	156
		治療期開始後 52 週	106	115.3	14.1	114.0	90	159
		最終評価時	123	115.4	13.8	114.0	90	159
	HP-3060 8mg	治療期開始時	123	113.0	14.7	112.0	84	154
		治療期開始後 2 週	121	112.6	13.3	111.0	83	150
		治療期開始後 4 週	120	114.0	14.2	112.0	87	159
		治療期開始後 8 週	119	115.1	14.2	114.0	91	161
		治療期開始後 12 週	119	114.6	13.7	114.0	88	164
		治療期開始後 16 週	112	114.8	13.3	114.0	87	155
		治療期開始後 20 週	111	114.9	13.1	115.0	85	157
		治療期開始後 24 週	111	115.9	12.9	115.0	90	155
		治療期開始後 28 週	107	113.0	13.6	113.0	88	154
		治療期開始後 32 週	106	113.2	13.0	114.0	86	154
		治療期開始後 36 週	106	112.8	12.9	112.0	82	142
		治療期開始後 40 週	107	112.7	12.6	113.0	89	149
		治療期開始後 44 週	106	114.4	12.9	115.5	87	146
		治療期開始後 48 週	106	114.3	13.8	113.0	89	147
		治療期開始後 52 週	105	113.6	12.5	113.0	87	148
		最終評価時	122	113.3	12.6	113.0	87	148
	HP-3060 全用量	治療期開始時	247	113.3	13.9	112.0	84	154
		治療期開始後 2 週	244	113.3	12.8	112.0	83	151
		治療期開始後 4 週	243	113.5	13.4	112.0	82	159
		治療期開始後 8 週	241	114.6	13.4	114.0	91	161
		治療期開始後 12 週	238	114.6	13.5	113.0	88	164
		治療期開始後 16 週	231	114.6	13.2	114.0	87	161
		治療期開始後 20 週	227	115.2	13.4	116.0	85	157
		治療期開始後 24 週	226	115.6	12.7	114.0	90	155
		治療期開始後 28 週	222	113.6	13.3	114.0	88	154
		治療期開始後 32 週	217	113.9	13.1	113.0	86	154
		治療期開始後 36 週	215	112.9	13.1	111.0	82	155
		治療期開始後 40 週	215	113.5	13.0	113.0	89	155
		治療期開始後 44 週	212	114.1	12.9	115.0	84	146
		治療期開始後 48 週	212	114.1	13.3	113.0	89	156
		治療期開始後 52 週	211	114.4	13.3	114.0	87	159
		最終評価時	245	114.4	13.2	114.0	87	159

表 2.7.6.5-27　各評価時点におけるバイタルサイン値の記述統計量（安全性解析対象集団）（続く）

バイタルサイン項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
血圧（拡張期）、mmHg	HP-3060 4mg	治療期開始時	124	70.4	11.3	68.0	51	108
		治療期開始後 2 週	123	70.7	11.1	70.0	50	104
		治療期開始後 4 週	123	69.9	11.6	67.0	43	108
		治療期開始後 8 週	122	71.0	10.6	70.0	51	104
		治療期開始後 12 週	119	71.3	11.1	71.0	51	110
		治療期開始後 16 週	119	71.1	12.0	71.0	49	110
		治療期開始後 20 週	116	70.4	12.3	68.5	48	108
		治療期開始後 24 週	115	71.3	10.8	70.0	52	103
		治療期開始後 28 週	115	70.5	11.4	70.0	50	105
		治療期開始後 32 週	111	71.0	12.2	70.0	49	113
		治療期開始後 36 週	109	70.4	11.2	69.0	49	112
		治療期開始後 40 週	108	70.9	10.7	69.5	53	96
		治療期開始後 44 週	106	70.3	10.7	69.0	50	100
		治療期開始後 48 週	106	69.5	10.9	67.0	49	106
		治療期開始後 52 週	106	71.6	10.6	71.5	51	102
		最終評価時	123	71.4	10.5	72.0	50	102
	HP-3060 8mg	治療期開始時	123	69.6	11.1	68.0	45	109
		治療期開始後 2 週	121	68.1	10.0	69.0	49	99
		治療期開始後 4 週	120	70.3	10.4	70.5	44	100
		治療期開始後 8 週	119	70.1	11.0	69.0	42	106
		治療期開始後 12 週	119	70.9	10.5	70.0	46	100
		治療期開始後 16 週	112	70.5	10.9	69.0	47	114
		治療期開始後 20 週	111	70.6	10.7	69.0	46	108
		治療期開始後 24 週	111	71.2	10.5	72.0	47	106
		治療期開始後 28 週	107	69.3	10.5	67.0	51	97
		治療期開始後 32 週	106	69.5	10.5	68.0	46	97
		治療期開始後 36 週	106	69.4	9.8	68.0	42	95
		治療期開始後 40 週	107	69.3	10.6	69.0	47	105
		治療期開始後 44 週	106	69.7	10.3	68.5	48	103
		治療期開始後 48 週	106	70.3	11.0	69.0	46	110
		治療期開始後 52 週	105	70.2	9.7	69.0	48	96
		最終評価時	122	69.7	9.7	68.0	48	96
	HP-3060 全用量	治療期開始時	247	70.0	11.2	68.0	45	109
		治療期開始後 2 週	244	69.4	10.6	69.0	49	104
		治療期開始後 4 週	243	70.1	11.0	69.0	43	108
		治療期開始後 8 週	241	70.6	10.8	70.0	42	106
		治療期開始後 12 週	238	71.1	10.8	71.0	46	110
		治療期開始後 16 週	231	70.8	11.5	70.0	47	114
		治療期開始後 20 週	227	70.5	11.5	69.0	46	108
		治療期開始後 24 週	226	71.2	10.7	71.0	47	106
		治療期開始後 28 週	222	69.9	10.9	69.0	50	105
		治療期開始後 32 週	217	70.2	11.4	69.0	46	113
		治療期開始後 36 週	215	69.9	10.5	68.0	42	112
		治療期開始後 40 週	215	70.1	10.7	69.0	47	105
		治療期開始後 44 週	212	70.0	10.5	69.0	48	103
		治療期開始後 48 週	212	69.9	10.9	68.0	46	110
		治療期開始後 52 週	211	70.9	10.2	71.0	48	102
		最終評価時	245	70.6	10.1	71.0	48	102

表 2.7.6.5-27　各評価時点におけるバイタルサイン値の記述統計量（安全性解析対象集団）（続き）

バイタルサイン項目	投与群	評価時点	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
脈拍数、回/min	HP-3060 4mg	治療期開始時	124	71.2	9.3	71.0	48	101
		治療期開始後 2 週	123	73.0	10.2	73.0	49	111
		治療期開始後 4 週	123	71.9	10.1	70.0	51	103
		治療期開始後 8 週	122	73.7	10.9	72.5	51	106
		治療期開始後 12 週	119	72.6	10.9	72.0	49	107
		治療期開始後 16 週	119	73.5	10.4	73.0	52	98
		治療期開始後 20 週	116	74.0	9.9	73.0	53	97
		治療期開始後 24 週	115	74.0	10.1	73.0	54	99
		治療期開始後 28 週	115	75.5	9.2	74.0	55	97
		治療期開始後 32 週	111	74.6	9.9	74.0	50	104
		治療期開始後 36 週	109	73.3	10.2	73.0	49	100
		治療期開始後 40 週	108	73.9	11.2	72.0	52	110
		治療期開始後 44 週	106	73.9	9.8	72.0	55	109
		治療期開始後 48 週	106	73.9	9.1	73.0	54	98
		治療期開始後 52 週	106	72.2	10.2	70.0	51	98
		最終評価時	123	71.9	10.1	70.0	49	98
	HP-3060 8mg	治療期開始時	123	72.2	10.6	71.0	48	107
		治療期開始後 2 週	121	73.0	10.3	72.0	50	103
		治療期開始後 4 週	120	72.5	11.4	72.0	51	121
		治療期開始後 8 週	119	73.7	9.9	73.0	46	96
		治療期開始後 12 週	119	73.7	9.8	73.0	49	102
		治療期開始後 16 週	112	75.2	10.3	74.5	56	105
		治療期開始後 20 週	111	75.1	11.1	74.0	52	106
		治療期開始後 24 週	111	73.8	11.2	73.0	53	112
		治療期開始後 28 週	107	75.9	10.3	75.0	56	110
		治療期開始後 32 週	106	74.9	9.2	74.0	56	97
		治療期開始後 36 週	106	73.2	10.2	72.5	53	102
		治療期開始後 40 週	107	73.9	9.7	74.0	53	103
		治療期開始後 44 週	106	74.9	9.5	74.0	49	100
		治療期開始後 48 週	106	75.4	9.1	75.0	55	98
		治療期開始後 52 週	105	73.0	9.8	72.0	51	102
		最終評価時	122	73.2	9.6	72.0	51	102
	HP-3060 全用量	治療期開始時	247	71.7	10.0	71.0	48	107
		治療期開始後 2 週	244	73.0	10.2	73.0	49	111
		治療期開始後 4 週	243	72.2	10.7	71.0	51	121
		治療期開始後 8 週	241	73.7	10.4	73.0	46	106
		治療期開始後 12 週	238	73.2	10.4	72.5	49	107
		治療期開始後 16 週	231	74.4	10.4	74.0	52	105
		治療期開始後 20 週	227	74.6	10.5	73.0	52	106
		治療期開始後 24 週	226	73.9	10.7	73.0	53	112
		治療期開始後 28 週	222	75.7	9.8	75.0	55	110
		治療期開始後 32 週	217	74.8	9.5	74.0	50	104
		治療期開始後 36 週	215	73.2	10.2	73.0	49	102
		治療期開始後 40 週	215	73.9	10.5	72.0	52	110
		治療期開始後 44 週	212	74.4	9.7	73.0	49	109
		治療期開始後 48 週	212	74.6	9.1	74.0	54	98
		治療期開始後 52 週	211	72.6	10.0	72.0	51	102
		最終評価時	245	72.5	9.8	72.0	49	102

総括報告書表 14.3.5-2（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.6.5-28　各評価時点における 12 誘導心電図検査（安全性解析対象集団）

投与群	評価時点	例数	正常 n (%)	異常 n (%)
HP-3060 4mg	観察期開始時	124	123 (99.2)	1 (0.8)
	治療期開始後 12 週	119	118 (99.2)	1 (0.8)
	治療期開始後 52 週	106	106 (100.0)	0 (0.0)
	最終評価時	123	123 (100.0)	0 (0.0)
HP-3060 8mg	観察期開始時	123	120 (97.6)	3 (2.4)
	治療期開始後 12 週	119	116 (97.5)	3 (2.5)
	治療期開始後 52 週	105	103 (98.1)	2 (1.9)
	最終評価時	122	120 (98.4)	2 (1.6)
HP-3060 全用量	観察期開始時	247	243 (98.4)	4 (1.6)
	治療期開始後 12 週	238	234 (98.3)	4 (1.7)
	治療期開始後 52 週	211	209 (99.1)	2 (0.9)
	最終評価時	245	243 (99.2)	2 (0.8)

総括報告書表 14.3.5-4（5.3.5.2-1）から引用

2.7.6.6 参考文献

1) 神崎　晶, 橋口一弘, 若林健一郎, 藤岡正人, 末松潔親, 大久保公裕. OHIO Chamber におけるスギ・ヒノキ科花粉連続曝露に対するベポタスチンベシル酸塩 OD 錠の効果. 新薬と臨牀 2011; 60: 2216-29.
2) サノフィ株式会社: アレグラ錠 30mg, 同錠 60mg, 同 OD 錠 60mg 医薬品インタビューフォーム. 改訂第 20 版, 2014. p. 20.
3) シェリング・プラウ株式会社: クラリチン錠 10mg 申請資料概要. p. 526-60.