薬 物

小児通年性アレルギー性鼻炎に対する塩酸フェキソフェナジンの 有効性および安全性

—フマル酸ケトチフェンを対照として—

馬 場 廣太郎

Efficacy and Safety of Fexofenadine Hydrochloride for Pediatric Perennial Allergic Rhinitis in a Phase III, Randomized, Double-blind, Multi-center Comparative Study

Kotaro Baba

(Dokkyo University School of Medicine)

The efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride at a daily dose of 30 mg twice daily (for 7- to 11-year-olds) or 60 mg twice daily (for 12- to 15-year-olds) in patients with perennial allergic rhinitis were evaluated in a randomized, double-blind, multi-center, 4-week comparative study. This study was designed to examine the non-inferiority of fexofenadine hydrochloride to ketotifen fumarate dry syrup (1 mg bid).

One hundred and forty-seven patients were enrolled in the study, and the safety was analyzed in 146 patients, after one ineligible patient excluded from analysis. The primary efficacy was evaluated for 127 patients (fexofenadine, 64 patients; ketotifen, 63 patients).

Fexofenadine and ketotifen both reduced the total symptom scores (sum total of the individual scores for sneezing, rhinorrhea, nasal congestion), and the non-inferiority of fexofenadine to ketotifen fumarate was verified. Both treatments improved all individual nasal symptom scores, while fexofenadine improved individual scores for nasal congestion significantly better than ketotifen.

The frequency of adverse events was similar between the fexofenadine and ketotifen arms, but the frequency of side effects (fexofenadine, 5.3%; ketotifen, 23.9%) and sedative effects (fexofenadine, 2.7%; ketotifen, 14.1%) were significantly lower for the fexofenadine arm ($p=0.0115$ and $p=0.0151$, respectively). There were no serious adverse events reported in patients given fexofenadine. There was no prolongation of QTc in patients receiving either treatment.

Based on these findings, fexofenadine hydrochloride at 30 mg twice daily (for 7- to 11-year-olds) and 60 mg twice daily (for 12- to 15-year-olds) was found to reduce the symptom scores without causing any serious adverse events or adverse events of any clinical significance. It is concluded that fexofenadine hydrochloride is clinically useful in the treatment of pediatric perennial allergic rhinitis.

Key words : fexofenadine hydrochloride, pediatric perennial allergic rhinitis, comparative non-inferiority study, ketotifen fumarate dry syrup

はじめに

塩酸フェキソフェナジンは、アレルギー症状を改善する抗ヒスタミン薬であり、脳内移行性が低いことから中枢神経抑制作用を発現することがほとんどない¹⁾ことが知られている。本剤は、第二世代の H₁ 受容体拮抗薬に分類され、選択的ヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用を有し、さらに炎症性サイトカイン産生抑制作用、好酸球遊走抑制作用およびケミカルメディエーター遊離抑制作用を有することが確認されている²⁾³⁾。成人に対しては、海外では 2003 年 10 月現在、米国、欧州各国を含む世界 100 カ国以上において承認を取得しており、55 カ国以上で販売されている。その効能・効果は、米国や欧州では季節性アレルギー性鼻炎および慢性蕁麻疹、カナダでは季節性および通年性アレルギー性鼻炎ならびに慢性蕁麻疹である。小児に対しても現在、米国、欧州各国を含む 40 カ国以上で承認されている。

わが国においては、成人に対して 2000 年 9 月にアレルギー性鼻炎および蕁麻疹を効能・効果として、2002 年 4 月に皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒を追加適応として、1 回 60 mg 1 日 2 回の用法・用量で承認を取得し、販売されている^{4)~8)}。

今回、われわれは小児の通年性アレルギー性鼻炎に対する塩酸フェキソフェナジンの有効性および安全性を、フマル酸ケトチフェンを対照として多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験により検討した。用法・用量としては被験者の年齢により塩酸フェキソフェナジンを

30 mg（7～11 歳）または 60 mg（12～15 歳）1 日 2 回投与とし、鼻アレルギー日記による患者の自己評価に基づいて評価を行った。

本治験は GCP 基準に従って、2002 年 7 月から 2003 年 2 月の期間に表 1 に示す 13 施設において、治験審査委員会の承認を得た後実施された。

試験方法

1. 対象

1) 対象疾患

小児（7～15 歳）の通年性アレルギー性鼻炎を対象とした。

2) 選択基準

通年性アレルギー性鼻炎の診断が治験責任医師または治験分担医師によってなされ、以下の基準をすべて満たす被験者を対象とした。

(1) 治験に先立ち代諾者が治験の内容を十分に説明を受け、代諾者より文書による治験参加の同意が得られた被験者。

(2) 同意取得時点および登録／割付け時に 7～15 歳の外来被験者。ただし、7～11 歳は体重 20 kg 以上 45 kg 未満、12～15 歳は体重 40 kg 以上 70 kg 未満とする。

(3) 登録／割付け日（投与開始日）前日に、鼻閉を除く鼻症状（くしゃみおよび鼻汁）を有し、「鼻症状の程度」（表 2）に基づいて算出した 2 症状合計スコアが 3 点以上の被験者。

(4) 登録／割付け日（投与開始日）前日の鼻閉スコアが 4 点ではない被験者。

(5) ハウスダスト、ダニに対する抗体陽性（CAP RAST/SIST はスコア 2 以上、MAST/AlaSTAT はスコア 1 以上）または即時型皮膚反応（皮内反応またはスクラッチ法）陽性（+以上）、ならびに鼻汁中好酸球数の 2 項目が陽性の被験者。陽性度は「即時型皮膚反応と鼻汁中好酸球数の程度」（表 3）に基づいて算出する。

(6) 本人（被験者が 12～15 歳の場合）または代諾者（被験者が 7～11 歳の場合）が鼻アレルギー日記を正確に記入できると治験責任医師または治験分担医師が判断した被験者。

(7) 登録／割付け日（投与開始日）の間診で、3 日以上前から症状の継続が確認できる被験者。

3) 除外基準

以下のいずれかに該当する被験者は対象から除外し

表 1 治験実施医療機関

医療機関名	治験責任 医師
医療法人社団芝恵会 東浦和耳鼻咽喉科 遠藤耳鼻咽喉科・アレルギークリニック	芝恵美子 遠藤朝彦
医療法人社団栄文会 坂口耳鼻咽喉科	坂口文雄
医療法人財団岩井医療財団 岩井耳鼻咽喉科診療所	杉山 博
医療法人社団恵瑛会 上杉耳鼻咽喉科医院 みなみ耳鼻咽喉科医院	上杉恵介 南 定
三保耳鼻咽喉科	三保 仁
医療法人社団 しずか耳鼻咽喉科	静 隆雄
医療法人社団 星川耳鼻咽喉科	星川智英
医療法人枅谷会 枅谷耳鼻咽喉科クリニック	枅谷治彦
加藤耳鼻咽喉科	加藤匠子
医療法人健泉会 しまだ耳鼻咽喉科	島田健一
竹田耳鼻咽喉科 気管食道科医院	竹田晴一

表2 鼻症状の程度の評価基準

種類	程度	++++ (4点)	+++ (3点)	++ (2点)	+	0 (1点)	- (0点)
くしゃみ発作 [1日の発作回数]		21回以上 (ひっきりなしにでた)	11～20回 (たくさんでた)	6～10回 (時々でた)	1～5回 (少しでた)	0 (なし)	
鼻 汁 [1日に鼻をかんだ回数]		21回以上 (ひっきりなしにでた)	11～20回 (たくさんでた)	6～10回 (時々でた)	1～5回 (少しでた)	0 (なし)	
鼻 閉		1日中完全につまっている (1日中つまっている)	鼻閉が非常に強く、 口呼吸が1日のうち、 かなりの時間あり(ほとん ど鼻で息ができない)	鼻閉が強く、口呼吸 が1日のうち、ときど きあり(時々、口で息 をする)	口呼吸はまったくな いが鼻閉あり(少し鼻 が詰まっているが、口 で息はしない)		なし (なし)

(鼻アレルギー診療ガイドライン (改訂第3版) : 14～22, 1999⁹⁾ より改変)

表3 即時型皮膚反応と鼻汁中好酸球数の程度の評価基準

検査法	陽性度	+++	++	+	-
皮内テスト		紅斑 41 mm 以上 膨疹 16 mm 以上	40 mm ～ 20 mm 15 mm ～ 10 mm	40 mm ～ 20 mm 9 mm 以下	19 mm 以下 9 mm 以下
鼻汁中好酸球数		群在	(+++) と (+) の中間	弱拵で目につく程度	0

スクラッチ (プリック) テストは施行後15～30分に膨疹または紅斑径が、対照の2倍以上、または紅斑10 mm以上もしくは膨疹が5 mm 以上を陽性とする。(鼻アレルギー診療ガイドライン (改訂第3版) : 14～22, 1999⁹⁾ より抜粋)

た。

(1) 血管運動性鼻炎および好酸球増加性鼻炎の被験者。

(2) 本剤の効果判定に妨げとなる程度の鼻疾患 (肥厚性鼻炎, 副鼻腔炎, 鼻茸, 急性鼻炎, 鼻中隔湾曲症, アデノイド等) を有する被験者, および登録/割付け時 (投与開始日) に風邪様症状を併発している被験者。

(3) 本剤の薬効評価に影響を及ぼすと考えられる以下の薬剤の使用があった被験者。ただし外用剤は薬効の評価に影響を及ぼさないと治験責任医師または治験分担医師が判断した場合 (罹患の部位が異なる等), 併用可能とする。

①登録/割付け日 (投与開始日) 前6日以内に, 抗アレルギー薬, 抗ヒスタミン薬 (ヒスタミン H_1 , H_2 受容体拵抗薬の内服・点鼻・点眼・注射・外用), 抗コリン薬, 血管収縮性点鼻薬, 抗ヒスタミン薬を含む感冒薬, 抗アレルギー作用・抗ヒスタミン作用の期待される薬剤 (漢方薬, グリチルリチン製剤を含む), 本剤の血中濃度に与える影響が大きいと考えられる薬剤 (マクロライド系抗生物質, 水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤), その他アレルギー様症状 (鼻汁, くしゃみ

等) に対する適応を有する薬剤の投与を受けた被験者。

②登録/割付け日 (投与開始日) 前2週間以内に, ステロイド薬 (内服・注射・吸入・点鼻・点眼・外用), 免疫抑制薬 (内服・外用・注射), ヒスタミン加 γ グロブリン製剤の投与を受けた被験者。

③登録/割付け日 (投与開始日) 前4週間以内に, ステロイドデボ薬の投与を受けた被験者。

(4) 減感作療法または変調療法の維持療法に達していない被験者。

(5) てんかん発作の既往あるいは脳に器質的障害があり, てんかん発作を誘発するおそれのある被験者。

(6) 重症の喘息 (「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2000」¹⁰⁾ の喘息の重症度分類の中等症以上), 気管支拡張症, 高度 (厚生労働省 副作用の重症度分類基準のグレード2相当以上と判断されたもの) な肝障害・腎障害・心疾患・血液疾患等およびその他の重篤な合併症を有している被験者。

(7) これまでに QTc 延長症候群と診断されたことがある被験者, または登録/割付け日 (投与開始日) 前までに測定される心電図所見において, 医師が本治験に組み

込むことを不適当と判断した被験者ならびに QTc 値 * が規定の値を超える被験者.

* : QTc 値がそれぞれ

7 歳以上 12 歳未満の男子・女子 ; 430 msec¹¹⁾

12 歳以上 16 歳未満の男子 ; 440 msec¹¹⁾

12 歳以上 16 歳未満の女子 ; 445 msec¹¹⁾

(8) 他の治験に参加している被験者または過去 3 ヶ月以内に他の治験に参加した被験者.

(9) 抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬に対する薬物アレルギーの既往のある被験者.

(10) 治験責任医師または治験分担医師が、対照薬の副作用（眠気を催すことがある）を勘案して本治験に組み込むことを不適当と判断した被験者.

(11) 花粉を重複抗原としてもち、治験期間がその花粉の飛散期にある被験者.

(12) その他、治験責任医師または治験分担医師が治験に組み込むことを不適当と判断した被験者.

4) 患者の同意

治験開始前に、治験責任医師または治験分担医師は被験者および代諾者に対し、説明文書、アセント文書およびその他の適切な資料を用いて十分な説明を行い、治験への参加について自由意思による同意を取得した。代諾者（182 例）からはすべて文書により同意を取得し、12 ～ 15 歳の被験者（43 例）からはすべて文書によりアセントを取得し、7 ～ 11 歳の被験者からは文書（127 例）または口頭（12 例）によりアセントを取得した。

2. 試験薬剤

1) 治験薬

1 錠中に塩酸フェキソフェナジン 30 mg, 60 mg を含有するフィルムコート錠（塩酸フェキソフェナジン 30 mg, 60 mg 錠）および 1g 1 包あたりフマル酸ケトチフェン 1 mg を含有するフマル酸ケトチフェンドライシロップと、そしてこれらの実薬と識別不能なプラセボの 6 種類の製剤を用いた。塩酸フェキソフェナジン 30 mg 錠, 60 mg 錠およびそのプラセボはサノフィ・アベンティス株式会社が製造したものを、フマル酸ケトチフェンドライシロップおよびそのプラセボはノバルティスファーマ株式会社により提供を受けたものを使用した。

2) 投与方法および投与期間

塩酸フェキソフェナジン 30 mg 錠（7 ～ 11 歳）または 60 mg 錠（12 ～ 15 歳）を 1 回 1 錠, 1 日 2 回（朝食後・就寝前）もしくはフマル酸ケトチフェンドライシロップ

1 回 1 g, 1 日 2 回（朝食後・就寝前）を 4 週間経口投与し、プラセボを用いたダブルダミー法による二重盲検比較試験にて検討した。ただし、登録／割付け日（投与開始日）は就寝前から服薬を開始し、投与終了日は朝食後のみの服薬とした。

なお、小児を対象とした臨床試験においては、親権者が適切な治療を強く望むためにプラセボを対照として実施することは困難であり、また倫理的観点から好ましくないと考えられる。このため、本試験は患者の不利益を最小限にする配慮を行い、フマル酸ケトチフェンドライシロップを対照薬として実施した。

3) 併用薬および併用療法

登録／割付け日（投与開始日）にすでに行われていた治療または治験薬投与期間中のある時点で被験者が受けた他の治療法はすべて併用療法とし、症例報告書にその詳細を記入した。

その他、治験薬の薬効に影響を及ぼすと考えられる薬剤および療法の併用は禁止した。ただし外用剤は薬効の評価に影響を及ぼさないと治験責任医師または治験分担医師が判断した場合（罹患の部位が異なる等）、併用可能とした。

3. 観察・検査項目

1) 被験者背景

性別、生年月日、身長、体重、罹病期間、特異的 IgE 抗体（もしくは即時型皮膚反応）、鼻汁中好酸球数、既往歴および合併症、治験開始前 4 週間の使用薬剤・治療歴、他科または他医療機関の受診、併用療法および処方の有無などについて登録前に調査した。

2) 鼻アレルギー日記の交付と回収

登録終了後、治験責任医師または治験分担医師は、被験者が 12 ～ 15 歳の場合は本人が、被験者が 7 ～ 11 歳の場合は代諾者が被験者の話をよく聞いて、1 日（前日の就寝前の服薬後から当日の就寝前の服薬前まで）の症状について日記に記入し、次回来院日（2 週間後）まで毎日日記に記入するよう指導して鼻アレルギー日記を交付した。

被験者または代諾者は、治験期間中毎日、鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の程度を 5 段階のスコアにより評価し、鼻アレルギー日記に記入した。治験責任医師または治験分担医師は、記入の終了した鼻アレルギー日記を次回来院時に持参するよう被験者および代諾者に依頼し、来院時に回収した。

3) 臨床検査

仮登録または登録／割付け日（投与開始日の治験薬服薬前）および治験終了日（または中止／脱落日）に、以下の項目について臨床検査を実施した。なお、測定手順を統一するため、測定は株式会社三菱化学ビーシーエルにて行った。

①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

②血液生化学検査

GOT, GPT, ALP, γ -GTP, LDH, 総コレステロール, 総ビリルビン, 総蛋白, BUN, クレアチニン, 電解質 (Na, K, Cl, Ca, Mg)

③尿検査（定性）

糖, 蛋白, ウロビリノーゲン, 潜血

④心電図測定

安静時標準 12 誘導にて 4 心拍以上を記録した。

心電図により測定された RR 間隔または心拍数ならびに QT 間隔の実測値から割付の際に基準となる QTc 値を算出した。また心電図判定機関によって一括して盲検下で ECG チャートから QTc 値を算出した。この値を QTc 値にかかわる解析データとして使用した。

4. 評価項目および判定基準

表 4 に示すスケジュールに従い、各観察、調査および検査を行った。

1) 有効性

(1) 主要評価項目：3 症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）合計スコア変化量

表 4 治験スケジュール

評価・検査項目	治 験 期 間				
	Wash-out 期間 (必要な場合設ける)		治験薬投与期間 (4 週間)		
	(仮登録)		登録／割付け日 (投与開始日)	2 週間後	4 週間後 (投与終了または中止／脱落)
臨床症状／検査項目					
(1) 鼻症状 (日記)
(2) 鼻腔所見			○	○	○
(3) アレルギー性の診断	(○)		○		
(4) 血液検査 (一般・生化学)	(○)		○		○
(5) 尿検査	(○)		○		○
(6) 心電図	(○)		○		○
(7) 薬物動態測定					○
治験薬の服薬			塩酸フェキソフェナジン錠 1 日 2 回 (朝食後・就寝前)		
			フマル酸ケトチフェンドライシロップ 1 日 2 回 (朝食後・就寝前)		
評価項目					
(1) 合計症状スコア
(2) 各症状別スコア
(3) 鼻腔所見				○	○
(4) アンケート				○	○
有害事象					
(1) 自他覚症候
(2) 臨床検査値異常変動					○
(3) 心電図異常					○

被験者および代諾者は、1 日（前日の就寝前の服薬後から当日の就寝前の服薬前まで）の鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）の程度を 5 段階のスコア（表 2）により評価し、鼻アレルギー日記に記入した。被験者および代諾者が記録した鼻アレルギー日記より、くしゃみ発作（発作回数）、鼻汁（擤鼻回数）、鼻閉について、各観察日の 1 日あたりのスコアを算出した。これらの 3 症状の 1 日あたりスコアの合計（0～12 点）から、治験薬投与前日および治験薬投与期間（4 週間）の 1 日あたり平均スコアを算出し、治験薬投与前日を基準にして治験薬投与期間（4 週間）との差を算出した。

$$3 \text{ 症状合計スコア変化量} = \frac{\text{治験薬投与期間の 3 症状合計スコア}}{\text{治験薬投与期間の日数}} - \text{治験薬投与前日の 3 症状合計スコア}$$

(2) 副次的評価項目

①症状スコアの経時推移

各鼻症状別スコア変化量は、1 日あたりのくしゃみ、鼻汁、鼻閉の個々のスコアについて、治験薬投与前日および治験薬投与期間（4 週間）の 1 日あたり平均スコアを算出し、治験薬投与前日を基準にして治験薬投与期間（4 週間）との差を算出した。

$$\text{各症状スコア変化量} = \frac{\text{治験薬投与期間の各症状スコア合計}}{\text{治験薬投与期間の日数}} - \text{治験薬投与前日の各症状スコア}$$

また各週別スコア変化量は、くしゃみ、鼻汁、鼻閉のスコアより、3 症状の合計スコアの 1 日あたり平均スコアについて治験薬投与前日および治験薬投与 1 週間目、2 週間目、3 週間目および 4 週目のそれぞれの期間の 1 日あたり平均スコアを算出し、治験薬投与前日を基準にして治験薬の投与 1 週間目、2 週間目、3 週間目および 4 週目との差を算出した。

$$\text{各週別スコア変化量} = \frac{\text{治験薬投与 (1, 2, 3, 4 週間目) の各週別スコア合計}}{\text{各週別治験薬投与期間の日数}} - \text{治験薬投与前日の 3 症状合計スコア}$$

②鼻腔所見の比較

登録／割付け日（投与開始日）、治験薬投与 2 週間後および治験薬投与終了日（中止／脱落日）に治験責任医師または治験分担医師は、被験者の下鼻甲介粘膜の腫脹、

下鼻甲介粘膜の色調、鼻汁分泌量、鼻汁の性状、鼻汁中好酸球を観察する。それぞれの程度を「鼻腔所見」⁹⁾に基づいて 4 段階のスコアにより評価し、治験薬投与 2 週間後および治験薬投与終了日（中止／脱落日）と登録／割付け日（投与開始日）の差を算出した。

③鼻アレルギーアンケートによる被験者の印象

治験責任医師または治験分担医師は、2 週目来院日および投与終了日（終了／中止時）に鼻アレルギーアンケートを交付し、記入後回収した。鼻アレルギーアンケートは治験薬投与 2 週間後および投与 4 週間（終了／中止時）の来院時に、日記に記入した鼻症状の推移を参考に、それぞれの期間における薬剤の効果等に対する被験者の印象を以下の 5 段階で判定して鼻アレルギーアンケートに記入した。被験者が 12～15 歳の場合は被験者本人が、被験者が 7～11 歳の場合は代諾者が被験者の状態を聞いて記入した。

1：とても良くなった

2：良くなった

3：少し良くなった

4：変わらない

5：悪くなった

2) 安全性

(1) 有害事象

登録／割付け時（投与開始時）から治験薬投与終了時（中止／脱落時）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（治験責任医師または治験分担医師が臨床検査値の異常変動と判断したものを含む）、症状または疾患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いこととした。臨床検査値の異常を含め臨床的に問題のある所見は、有害事象として取り扱うこととした。治験薬投与 2 週間後および投与 4 週間（終了／中止日）に記入する鼻アレルギーアンケートの「お体の状態」欄に記入された事象に関しては、鼻アレルギー日記回収時に治験責任医師または治験分担医師が被験者にその内容を確認し、有害事象であれば症例報告書に記入した。有害事象の観察期間は、登録／割付け時（投与開始時）から治験薬投与終了時（中止／脱落時）までとしたが、投与終了時に消失していない事象については終了後も追跡調査を行った。

これらの有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない反応を副作用として取り扱った。なお、有害事象のうち、①死亡、②生命を脅かすもの、③治療のため

入院または入院期間の延長が必要となるもの、④永続的もしくは顕著な障害、機能不全に陥るもの、⑤先天異常をきたすもの、⑥その他の重大な医学的事象については、重篤な有害事象と定義した。

(2) 臨床検査値の変動

臨床検査値の異常変動は有害事象として取扱い、治験薬との因果関係について判定を行った。臨床検査値に異常変動がみられた場合は追跡調査を実施した。

(3) QTc の変動（心電図）

心電図測定値の異常変動は有害事象として取扱い、治験薬との因果関係について判定を行った。心電図に異常変動がみられた場合は追跡調査を実施した。

QTc は Fridericia 式によって算出された値を用い、投与前後の変化量の平均値が+10 msec を超えなければ、臨床的な変動はない、もしくは群間に臨床的な差がないと判断することとした（表 5）¹²⁾。

5. 統計解析

非劣性の判定については 95%片側信頼限界上限とし、非劣性の判定以外は95%両側信頼区間または95%片側信頼限界上限とした。ことわりのない限り検定は両側とし、有意水準は5%とした。

適格症例で、登録／割付け日（投与開始日）から治験薬投与期間終了日前日の日記データに70%以上の有効な日記の記入があり、かつ服薬率が70%以上の症例、または早期治癒および効果不十分のため投与を中止した症例を含む集団を治験計画適合集団（PPS）として、有効性解析対象集団とした。安全性については、治験薬を1回でも服薬したすべての症例である安全性解析対象集団を対象に実施した。

非劣性限界値については、アレルギー性鼻炎の小児科領域において、国内で本治験のようなスコアの変化量を指標とした非劣性の合意された限界は存在しないと考えられた。そこで、過去に行われた成人試験の情報等を考慮し、非劣性限界値を 0.9、必要症例数は1群あたり 62

例とし、これに解析除外の発生を見込んで1群 70 例を設定した。

1) 有効性

主要評価項目は、3 症状合計スコア変化量を目的変数とし、投与前の 3 症状合計スコアおよび年齢層（7～11 歳、12～15 歳）を共変量とした共分散分析モデルを用い、2 群の母平均の差の点推定値およびその 95%片側信頼限界上限を求め、信頼区間が非劣性限界値 0.9 を含まないことをもって非劣性の判定とした。

副次評価項目は次の項目を検討した。

・各症状スコア変化量

各症状スコア変化量を目的変数とし、投与前の各症状スコアおよび年齢層を共変量とした共分散分析モデルを用い、2 群の母平均の差の点推定値およびその 95%両側信頼区間を算出した。

・3症状合計スコアおよび各症状スコアの週ごと／日ごとの経時推移

3 症状合計スコア変化量および各症状スコア変化量について、投与群別に時点（週ごと／日ごと）の各症状スコアならびに各症状スコア変化量の基礎統計量および95%両側信頼区間を算出した。また週ごと／日ごとそれぞれについて、投与前スコアおよび年齢層を共変量として、反復測定線形混合モデルで群間の比較を行った。

・鼻腔所見変化量

各所見の程度に3～0のスコアを与えて、時点（2週間および4週間）ごとおよび時点ごとの差（変化量）の基礎統計量を求め、変化量について鼻腔所見各項目ごとと時点ごとに、Mantel-Haenszel 検定（年齢層を考慮した2標本 Wilcoxon 検定）で群間を比較した。

・被験者の印象

投与群別に頻度分布を求め、Mantel-Haenszel 検定（年齢層を考慮した2標本 Wilcoxon 検定）で群間を比較した。

・年齢層（7～11 歳、12～15 歳）ごとの 3 症状合計スコア変化量、各症状スコア、鼻腔所見、被験者の印象

表 5 QTc 変化量の平均値についての判定基準¹²⁾より引用

平均値	危険な延長との関連	判定
+5 msec 以内	なし	正常範囲
+5 msec を超えて+10 msec 以内の増加	ほとんどなし	正常範囲
+10 msec を超えて+20 msec 以内の増加	疑いあり	異常疑義
+20 msec を超えた増加	あり	異常

年齢層ごとに、各項目について上記と同様に解析した。

2) 安全性

治験薬を1回でも服薬したすべての症例（安全性解析対象集団）を対象とし、有害事象の発現率について、Fisher の直接確率検定により有意水準 5%で群間を比較し、各群の発現率および発現率の差の95%両側信頼区間を算出した。

QTcの変動については、QTc延長症例の頻度をFisherの直接確率検定により有意水準 5%で群間を比較し、各群の発現率および発現率の差の95%両側信頼区間を算出し

た。

3) 被験者背景

被験者背景は、有効性解析対象症例を対象に薬剤間での一様性を検討するために、群別に頻度分布もしくは基礎統計量を算出し、Wilcoxon 検定、Fisher の直接確率検定により有意水準 15%で比較した。

試験結果

1. 症例の内訳

本治験の症例構成を図1に示した。本治験への参加に

図1 症例構成

ついて182例から同意が得られ、このうち仮登録に至らなかった3例を除く179例を全対象集団とした。このうち32例が割付けに至らず、147例に治験薬が割付けられた。147例の各投与群への内訳は、塩酸フェキソフェナジン群（以下、Fexo群）76例、フマル酸ケトチフェン群（以下、Keto群）71例であった。なお、割付けに至らなかった主な理由は、「アレルギー性検査陰性」および「心電図異常」であった。

統計解析にあたっては、安全性は割付け後の未投与例1例を除くFexo群75例、Keto群71例の計146例を対象とした。この安全性解析対象集団のうち、前治療薬違反および治験薬包装不良の6例を除外し、140例を最大の解析対象集団（FAS）とした。有効性については、FASのうち有効性の評価に影響する有害事象の発現、併用禁止薬違反、服薬率違反および中止・脱落のため13例を除外したFexo群64例、Keto群63例の計127例のPPSを対象として有効性についての解析を行った。解析除外症例（Fexo群12例、Keto群8例）の内訳を表6に示した。

2. 被験者背景

有効性の解析対象となった127例の背景因子は、いずれの項目についても両群間に有意水準15%で有意差は認められなかった（表7）。

3. 服薬状況

PPSにおける治験薬の服薬期間は両群ともに28.5日間（27～29日）であった。規定の29日間の服薬を完了した症例はFexo群45例（70.3%）、Keto群45例（71.4%）であり、両群間に有意水準15%で有意差は認められなかった（表8）。

4. 有効性評価

1) 主要評価項目

3 症状合計スコア変化量の共分散分析モデルを用いた両群の母平均の差の点推定値は-0.227、95%片側信頼限界上限は0.172であり、95%片側信頼区間は非劣性限界値0.9を含まず、主要評価項目の3症状合計スコア変化量について、Fexo群はKeto群に対して非劣性であることが示された。PPSにおける投与前後の3症状（く

表6 解析除外症例の内訳

項 目		主な除外理由	症例数		解析対象 (○：採用，×：除外)		
			Fexo 群	Keto 群	FAS	PPS	安全性
前治療薬違反	抗アレルギー薬	抗アレルギー薬を登録／割付け日の1日前まで使用 治験薬未服薬	1		×	×	×
	抗アレルギー作用・抗ヒスタミン作用の期待される薬剤	抗アレルギー作用・抗ヒスタミン作用の期待される薬剤を登録／割付け日まで使用	1		×	×	○
	ヒスタミン加γグロブリン製剤	ヒスタミン加γグロブリン製剤を登録／割付け日の13日前まで使用	1		×	×	○
	ステロイド薬	ステロイド薬を登録／割付け日の9日前まで使用	1		×	×	○
		ステロイド薬を登録／割付け日の14日前まで使用	1		×	×	○
併用禁止薬違反	抗アレルギー作用・抗ヒスタミン作用の期待される薬剤	抗アレルギー作用・抗ヒスタミン作用の期待される薬剤を登録／割付け日の7日後から使用	1		○	×	○
	漢方薬	漢方薬を登録／割付け日の15日後から使用		1	○	×	○
治験依頼者の指示		治験薬包装不良	1	1	×	×	○
有害事象発現	有害事象	有害事象の発現または悪化による中止	1	1	○	×	○
	有効性の評価に影響する有害事象	有効性の評価に影響する有害事象の発現	3	4	○	×	○
被験者の希望		被験者が治験の継続を望まないことによる脱落	1		○	×	○
服薬不良		服薬70%未満		1	○	×	○

表7 被験者の背景 (1)

項 目		カテゴリー	Fexo 群	Keto 群	合計
症例数			64	63	127
性 別		男	37 (57.8)	43 (68.3)	80 (63.0)
		女	27 (42.2)	20 (31.7)	47 (37.0)
年 齢		7～11 歳	47 (73.4)	46 (73.0)	93 (73.2)
		12～15 歳	17 (26.6)	17 (27.0)	34 (26.8)
		平均±標準偏差	10.2 ± 2.2	9.9 ± 2.3	10.1 ± 2.3
罹病期間		1 年未満	3 (4.7)	5 (7.9)	8 (6.3)
		1 年以上 5 年未満	31 (48.4)	31 (49.2)	62 (48.8)
		5 年以上 10 年未満	28 (43.8)	23 (36.5)	51 (40.2)
		10 年以上	2 (3.1)	4 (6.3)	6 (4.7)
アレルギー性疾患	既往歴	あり	32 (50.0)	22 (34.9)	54 (42.5)
		なし	32 (50.0)	41 (65.1)	73 (57.5)
	合併症	あり	22 (34.4)	19 (30.2)	41 (32.3)
		なし	42 (65.6)	44 (69.8)	86 (67.7)
非アレルギー性疾患	既往歴	あり	1 (1.6)	0	1 (0.8)
		なし	63 (98.4)	63 (100.0)	126 (99.2)
	合併症	あり	4 (6.3)	1 (1.6)	5 (3.9)
		なし	60 (93.8)	62 (98.4)	122 (96.1)
前治療薬		あり	50 (78.1)	46 (73.0)	96 (75.6)
		なし	14 (21.9)	17 (27.0)	31 (24.4)
前治療法 (薬剤以外)		あり	30 (46.9)	27 (42.9)	57 (44.9)
		なし	34 (53.1)	36 (57.1)	70 (55.1)
併用薬		あり	17 (26.6)	20 (31.7)	37 (29.1)
		なし	47 (73.4)	43 (68.3)	90 (70.9)
併用療法 (薬剤以外)		あり	3 (4.7)	3 (4.8)	6 (4.7)
		なし	61 (95.3)	60 (95.2)	121 (95.3)

() : %

表7 被験者の背景 (2)

項 目		カテゴリー	Fexo 群	Keto 群	合計
鼻症状の程度	3 症状合計 スコア	5 以下	24 (37.5)	21 (33.3)	45 (35.4)
		6～7	28 (43.8)	30 (47.6)	58 (45.7)
		8 以上	12 (18.8)	12 (19.0)	24 (18.9)
		4	3 (4.7)	1 (1.6)	4 (3.1)
	くしゃみ スコア	3	11 (17.2)	12 (19.0)	23 (18.1)
		2	32 (50.0)	31 (49.2)	63 (49.6)
		1	17 (26.6)	18 (28.6)	35 (27.6)
		0	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)
	鼻汁スコア	4	9 (14.1)	6 (9.5)	15 (11.8)
		3	18 (28.1)	24 (38.1)	42 (33.1)
		2	27 (42.2)	28 (44.4)	55 (43.3)
		1	10 (15.6)	5 (7.9)	15 (11.8)
		0	0	0	0
	鼻閉スコア	3	8 (12.5)	8 (12.7)	16 (12.6)
		2	34 (53.1)	31 (49.2)	65 (51.2)
		1	18 (28.1)	21 (33.3)	39 (30.7)
		0	4 (6.3)	3 (4.8)	7 (5.5)
鼻腔所見	下鼻甲介粘膜 の腫脹	+++	5 (7.8)	9 (14.3)	14 (11.0)
		++	30 (46.9)	37 (58.7)	67 (52.8)
		+	27 (42.2)	16 (25.4)	43 (33.9)
		—	2 (3.1)	1 (1.6)	3 (2.4)
	鼻汁分泌量	+++	7 (10.9)	8 (12.7)	15 (11.8)
		++	34 (53.1)	36 (57.1)	70 (55.1)
		+	23 (35.9)	19 (30.2)	42 (33.1)
		—	0	0	0
	鼻汁中 好酸球数	+++	9 (14.1)	12 (19.0)	21 (16.5)
		++	16 (25.0)	20 (31.7)	36 (28.3)
		+	35 (54.7)	28 (44.4)	63 (49.6)
		—	4 (6.3)	3 (4.8)	7 (5.5)

() : %

表 8 治験薬の服薬状況

項 目	カテゴリー	Fexo 群	Keto 群	合計
症例数		64	63	127
服 薬 率 (%)	100	19 (29.7)	16 (25.4)	35 (27.6)
	90 ~ < 100	32 (50.0)	38 (60.3)	70 (55.1)
	70 ~ < 90	13 (20.3)	9 (14.3)	22 (17.3)
服薬期間 (日)	27	14 (21.9)	15 (23.8)	29 (22.8)
	28	5 (7.8)	3 (4.8)	8 (6.3)
	29	45 (70.3)	45 (71.4)	90 (70.9)
未服薬延べ回数 (回)	(平均値)	3.1	2.9	3.0

() : %

表 9 投与前後の3症状合計スコア変化量 (総症例)

投与群	症例数	投与前	投与後	変化量 [95%信頼区間]	検 定
Fexo 群	64	6.09 ± 0.20	4.04 ± 0.19	-2.06 ± 0.19 [-2.44, -1.68]	母平均の差の点推定値: -0.227 95%片側信頼限界上限: 0.172
Keto 群	63	6.10 ± 0.19	4.27 ± 0.22	-1.83 ± 0.20 [-2.23, -1.43]	

平均 ± 標準誤差

しゃみ、鼻汁、鼻閉) 合計スコアは、Fexo 群が 6.09 および 4.04, Keto 群が 6.10 および 4.27 であり、変化量は Fexo 群が -2.06, Keto 群が -1.83 であった (表 9)。

2) 副次的評価項目

(1) 各症状別スコア変化量

投与前後のくしゃみスコアは、Fexo 群が 1.97 および 1.14, Keto 群が 1.90 および 1.04 であり、変化量は Fexo 群が -0.83, Keto 群が -0.86 であった。また投与前後の鼻汁スコアは、Fexo 群が 2.41 および 1.56, Keto 群が 2.49 および 1.56 であり、変化量は Fexo 群が -0.85, Keto 群が -0.93 であった。両群の母平均の差の点推定値およびその 95%両側信頼区間はくしゃみスコアが 0.086 [-0.082, 0.253], 鼻汁スコアが 0.035 [-0.185, 0.255] であり、Fexo 群はくしゃみおよび鼻汁を Keto 群と同程度改善した。

投与前後の鼻閉スコアは、Fexo 群が 1.72 および 1.34, Keto 群が 1.70 および 1.66 であり、変化量は Fexo 群が -0.38, Keto 群が -0.04 であった。両群の母平均の差の点推定値およびその 95%両側信頼区間は -0.335 [-0.564, -0.106] であり、95%両側信頼区間に 0 を含まなかったため、Fexo 群は Keto 群に比べて鼻閉を有意に

改善した (表 10)。

(2) 症状スコアの経時推移

3 症状合計スコアの週ごと (1 週後: 登録/割付け日の 1~7 日後, 2 週後: 登録/割付け日の 8~14 日後, 3 週後: 登録/割付け日の 15~21 日後, 4 週後: 登録/割付け日の 22~27 日後) の経時推移は、投与開始前と比較して 1 週後までに減少し、その後は安定した効果が持続した。いずれの週においても Fexo 群は Keto 群に比べて低く推移したが、反復測定 of 線形混合モデルによる解析の結果、両群の推移は同様であると考えられた (図 2)。またいずれの週においても両群間に有意差は認められなかった。日ごとの経時推移については、両群ともに 3 日後まで減少し、その後は安定した効果が持続した。2 日間 (16 日後と 25 日後) を除き Fexo 群は Keto 群に比べて低く推移したが、反復測定 of 線形混合モデルによる解析の結果、両群の推移は同様であると考えられた。また日ごとの群間比較についても、両群間に有意差は認められなかった。

くしゃみスコアおよび鼻汁スコアの経時推移は両群で同様であり、ともに投与前と比較して 3 日後まで減少し、それ以降は安定した効果が持続した (図 3, 図 4)。日ご

表 10 投与前後の各鼻症状別スコア変化量

症状	投与群	症例数	投与前	投与後	変化量 [95%信頼区間]	検定
くしゃみ	Fexo 群	64	1.97 ± 0.10	1.14 ± 0.07	-0.83 ± 0.10 [-1.02, -0.63]	母平均の差の点推定値: 0.086 95%両側信頼区間 [-0.082, 0.253]
	Keto 群	63	1.90 ± 0.10	1.04 ± 0.07	-0.86 ± 0.09 [-1.05, 0.68]	
鼻 汁	Fexo 群	64	2.41 ± 0.12	1.56 ± 0.10	-0.85 ± 0.10 [-1.05, -0.65]	母平均の差の点推定値: 0.335 95%両側信頼区間 [-0.185, 0.255]
	Keto 群	63	2.49 ± 0.10	1.56 ± 0.09	-0.93 ± 0.09 [-1.11, 0.75]	
鼻 閉	Fexo 群	64	1.72 ± 0.10	1.34 ± 0.09	-0.38 ± 0.09 [-0.55, -0.21]	母平均の差の点推定値: -0.335 95%両側信頼区間 [-0.564, -0.106]
	Keto 群	63	1.70 ± 0.10	1.66 ± 0.10	-0.04 ± 0.11 [-0.25, 0.18]	

平均±標準誤差

図 2 3 症状合計スコアの経時推移 (日ごと)

とおおよび週ごとの群間比較はいずれも有意差は認められなかった。

鼻閉スコアの経時推移は両群で異なり, Fexo 群ではスコアが 4 日後までに大きく減少し, それ以降は安定した効果が持続したが, Keto 群は投与前からスコアの変化がほとんどみられなかった (図 5)。反復測定線形混合モデルによる解析の結果, スコア変化量は群間で異なるが, 両群ともにほぼ平行に推移すると考えられた。週ごとの群間比較ではいずれの週においても有意差が認められ,

日ごとの比較では Fexo 群のスコア変化量は Keto 群に比べて大きく, 27 日間で 14 日間に有意差が認められた。

(3) 鼻腔所見の比較

Keto 群における投与 4 週後の鼻汁の性状を除くすべての項目において, 両群ともに投与前と比較して投与終了後にはスコアが減少した。鼻腔所見の投与 2 週間および投与 4 週間における変化量を群間比較した結果, 投与 2 週間後の下鼻甲介粘膜の腫脹 (Fexo 群: -0.0, Keto 群: -0.3) および投与 4 週間後の鼻汁の性状 (Fexo 群: -0.4,

図3 くしゃみスコアの経時推移（日ごと）

図4 鼻汁スコアの経時推移（日ごと）

Keto 群：0.1）については，有意な群間差が認められた（下鼻甲介粘膜の腫脹： $p = 0.0176$ ，鼻汁の性状： $p = 0.0103$ ）。他の項目については有意差は認められなかった。

(4) 鼻アレルギーアンケートによる被験者の印象

投与2週後および投与4週後の鼻アレルギーアンケートによる被験者の印象は，Fexo群における投与2週後の「とても良くなった」，「良くなった」および「少し良くなった」の割合はそれぞれ4例（6.3%），16例（25.0%）および25例（39.1%）であったが，投与4週後では6例

（9.4%），11例（17.2%）および26例（40.6%）であった。一方，Keto群では，投与2週後の「とても良くなった」，「良くなった」および「少し良くなった」の割合はそれぞれ3例（4.8%），18例（28.6%）および27例（42.9%），投与4週後では2例（3.2%），22例（34.9%）および19例（30.2%）であった。鼻アレルギーアンケートによる被験者の印象では，両群ともに症状を改善し，両群間に有意差は認められなかった。

(5) 年齢層ごとの有効性の解析

年齢層ごとの投与前後の3症状合計スコアの両群の母

図5 鼻閉スコアの経時推移 (日ごと)

表11 投与前後の3症状合計スコア変化量 (7～11歳)

投与群	症例数	投与前	投与後	変化量 [95%信頼区間]	検 定
Fexo 群	47	5.94±0.21	3.79±0.21	-2.15±0.20 [-2.55, -1.75]	母平均の差の点推定値: -0.272 95%両側信頼区間 [-0.833, 0.289]
Keto 群	46	5.87±0.23	4.02±0.27	-1.85±0.23 [-2.32, -1.39]	

平均±標準誤差

表12 投与前後の3症状合計スコア変化量 (12～15歳)

投与群	症例数	投与前	投与後	変化量 [95%信頼区間]	検 定
Fexo 群	17	6.53±0.50	4.73±0.37	-1.80±0.46 [-2.78, -0.82]	母平均の差の点推定値: -0.163 95%両側信頼区間 [-1.064, 0.738]
Keto 群	17	6.71±0.35	4.94±0.29	-1.76±0.41 [-2.62, -0.90]	

平均±標準誤差

平均の差の点推定値およびその 95%両側信頼区間は, 7～11歳では-0.272 [-0.833, 0.289], 12～15歳では-0.163 [-1.064, 0.738]であった(表11, 12). また3症状合計スコア変化量(平均値)は7～11歳ではFexo群-2.15およびKeto群-1.85, 12～15歳ではFexo群-1.80およびKeto群-1.76であった(図6, 7). この

解析結果は主要な解析を支持するものであった.

また各症状別スコア, 3症状合計スコアの推移(週ごとおよび日ごと), 各症状スコアの推移(週ごとおよび日ごと), 鼻腔所見変化量および被験者の印象においても, 年齢層による特筆すべき違いはなかった.

5. 安全性

図6 3症状合計スコア変化量 (7～11歳)

図7 3症状合計スコア変化量 (12～15歳)

安全性の評価には治験薬を1回でも投与された全症例146例(Fexo群75例, Keto群71例)を解析対象とした。治験中に発現したすべての有害事象を表13のとおり「全有害事象」,「治験薬との因果関係が否定できない有害事象(副作用)」に分類して評価した。

1) 有害事象

有害事象の発現率はFexo群52.0% (39/75例), Keto

群63.4% (45/71例)であり, Fexo群において有害事象の有無が「不明」と判定された2例を「あり」に含めると, Fexo群の発現率は54.7% (41/75例)であり, 両群間に有意差は認められなかった ($p=0.3155$)。最も頻度が高かったのはFexo群で鼻咽頭炎12.0% (9/75例), Keto群で鼻咽頭炎および傾眠14.1% (各10/71例)であった。

因果関係の否定できない有害事象の発現率はFexo群5.3% [4/75例, 「不明」を含めた場合は8.0% (6/75例)], Keto群23.9% (17/71例)でFexo群の発現率はKeto群に比べて有意に低かった ($p=0.0115$)。なお, Fexo群で3件以上発現した因果関係の否定できない有害事象はなかった。

鎮静作用に関する有害事象の発現率については, Fexo群4.0% (3/75例)はKeto群14.1% (10/71例)に比べて有意に低かった ($p=0.0421$)。因果関係の否定できない鎮静作用に関する有害事象の発現率についても同様に, Fexo群2.7% (2/75例)はKeto群14.1% (10/71例)に比べて有意に低かった ($p=0.0151$)。いずれも発現した鎮静作用に関する有害事象は傾眠および倦怠感であり, 傾眠の発現率は因果関係の有無にかかわらず, Fexo群2.7% (2/75例), Keto群14.1% (10/71例), 倦怠感の発現率はFexo群で有害事象が2.7% (2/75例), 因果関係の否定できない有害事象が1.3% (1/75例)で, Keto群では発現がみられなかった。また, 鎮静作用に関する有害事象の重症度および持続日数についても, 因果関係の有無に関係なく両群間に有意差が認められた。

重篤な有害事象は2例報告され, いずれもKeto群における症例であった。それぞれの事象は胃腸炎および急性虫垂炎で, 胃腸炎と治験薬との因果関係は否定されなかったが, 急性虫垂炎と治験薬との因果関係は否定された。

有害事象のために治験薬の投与を中止した症例は, 気管支炎1例(Fexo群)および急性虫垂炎1例(Keto群)の2例であった。いずれの事象も投与を中止して治療後, 治癒した。これらの有害事象と治験薬との因果関係は否定された。

年齢層ごとの有害事象の発現率は, 7～11歳でFexo群54.5% (30/55例), Keto群65.4% (34/52例), 12～15歳でFexo群45.0% (9/20例), Keto群57.9% (11/19例)であり, いずれの年齢層においても両群間に有意差は認められなかった。年齢層ごとの因果関係の否定でき

表 13 有害事象および因果関係の否定できない有害事象（副作用）

安全性解析対象集団		Fexo 群 75 例		Keto 群 71 例	
器官分類	有害事象名	有害事象 発現例数 (%)	副作用 発現例数 (%)	有害事象 発現例数 (%)	副作用 発現例数 (%)
合計（例）		41 (54.7)*	6 (8.0)*	45 (63.4)	17 (23.9)
感染症および寄生虫症	小計（例）	15 (20.0)		19 (26.8)	1 (1.4)
	鼻咽頭炎	9 (12.0)		10 (14.1)	
	咽喉頭炎 NOS			2 (2.8)	
	気管支炎 NOS	1 (1.3)		1 (1.4)	
	急性化膿性中耳炎 NOS			2 (2.8)	
	急性扁桃炎 NOS	2 (2.7)			
	滲出性中耳炎 NOS	2 (2.7)			
	ウイルス性胃腸炎 NOS			1 (1.4)	
	胃腸炎 NOS			1 (1.4)	1 (1.4)
	化膿 NOS	1 (1.3)			
	急性気管支炎 NOS			1 (1.4)	
	麦粒腫	1 (1.3)			
	慢性副鼻腔炎 NOS			1 (1.4)	
	齦歯 NOS	1 (1.3)			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	小計（例）	17 (22.7)		12 (16.9)	
	上気道の炎症	4 (5.3)		4 (5.6)	
	咳嗽	6 (8.0)		1 (1.4)	
	鼻出血	3 (4.0)		4 (5.6)	
	喘息 NOS	3 (4.0)		3 (4.2)	
	咽喉頭疼痛	4 (5.3)		1 (1.4)	
	咽頭炎	4 (5.3)		1 (1.4)	
	鼻炎 NOS			1 (1.4)	
	鼻閉	1 (1.3)			
	鼻漏	1 (1.3)			
	喀痰増加	1 (1.3)			
	嘔声			1 (1.4)	
神経系障害	小計（例）	5 (6.7)	2 (2.7)	11 (15.5)	10 (14.1)
	傾眠	2 (2.7)	2 (2.7)	10 (14.1)	10 (14.1)
	頭痛 NOS	3 (4.0)		1 (1.4)	
臨床検査	小計（例）	7 (9.3)	1 (1.3)	8 (11.3)	5 (7.0)
	白血球数増加	5 (6.7)			
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	1 (1.3)	3 (4.2)	2 (2.8)
	血中ビリルビン増加			2 (2.8)	2 (2.8)
	尿中蛋白陽性	1 (1.3)		1 (1.4)	
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1 (1.4)	1 (1.4)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	1 (1.3)		
	血小板数増加			1 (1.4)	1 (1.4)
	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.3)	1 (1.3)		
	尿潜血陽性			1 (1.4)	
胃腸障害	小計（例）	6 (8.0)		6 (8.5)	2 (2.8)
	腹痛 NOS	3 (4.0)		2 (2.8)	
	下痢 NOS	1 (1.3)		3 (4.2)	2 (2.8)
	悪心	1 (1.3)			
	口内炎			1 (1.4)	
	上腹部痛	1 (1.3)			
	虫垂炎			1 (1.4)	
全身障害および投与局所様態	小計（例）	7 (9.3)	1 (1.3)		
	発熱	6 (8.0)			
	倦怠感	2 (2.7)	1 (1.3)		
皮膚および皮下組織障害	小計（例）	3 (4.0)	1 (1.3)	2 (2.8)	
	湿疹	1 (1.3)		2 (2.8)	
	発疹	1 (1.3)		1 (1.4)	
	そう痒症 NOS	1 (1.3)	1 (1.3)		
眼障害	小計（例）	3 (4.0)			
	結膜炎	2 (2.7)			
	眼そう痒症	1 (1.3)			
耳および迷路障害	小計（例）	1 (1.3)			
	耳不快感	1 (1.3)			
傷害、中傷および処置合併症	小計（例）			1 (1.4)	
	靱帯捻挫			1 (1.4)	
心臓障害	小計（例）	1 (1.3)			
	頻脈 NOS	1 (1.3)			
腎および尿路障害	小計（例）			1 (1.4)	1 (1.4)
	頻尿			1 (1.4)	1 (1.4)

小計は同一器官分類の有害事象発現症例数

* 有害事象の有無が「不明」と判定された2例を「あり」に含めている。

注) すべての有害事象は MedDRA (Ver.5.0) を用いてコーディングした後集計した。

NOS: not otherwise specified

ない有害事象の発現率は、7～11歳で Fexo 群 5.5% (3/55 例), Keto 群 25.0% (13/52 例), 12～15歳で Fexo 群 5.0% (1/20 例), Keto 群 21.1% (4/19 例) であった。7～11歳において有害事象の有無が「不明」と判定された2例 (Fexo 群) を「あり」に含めて比較すると、7～11歳では有意差が認められた ($p=0.0382$) が、12～15歳では有意差は認められなかった。

2) QTc の変動

2例 (各群1例ずつ) については投与後値の測定日が規定範囲外であったため、欠測扱いとした。

QTc が 60 msec を超えて延長した症例はなく、投与前後の QTc の延長が 30 msec を超えた症例は 14 例 (Fexo 群 5 例, Keto 群 9 例) であったが、両群間に有意差は認められなかった。なお、投与後値が欠測扱いのため QTc 異常変動が「不明」である2例は QTc 異常変動「あり」に含めて検定した。

投与前後の QTc 変化量の平均値は Fexo 群で 4.4 [−0.1, 8.9] msec, Keto 群で 5.3 [0.6, 9.9] msec であり、両群ともに 10 msec 以内の増加であったため、臨床的に問題となる変動はないと判断された。

心臓障害に分類された有害事象は頻脈 NOS 1 例 (Fexo 群) のみであった。本症例は投与4週後の来院日に測定した心電図で心拍数 123 bpm が観察されたが、翌日の聴診で頻脈の状態が治まっていること、および1ヵ月後の心電図測定で心拍数が正常範囲であることが確認された。本有害事象は気管支炎の治療のために使用した併用薬 (硫酸サルブタモール、テオフィリンおよび塩酸ツロブテロール) および発熱によると判断され、治験薬との因果関係は否定された。

考 察

アレルギー性鼻炎は I 型アレルギー反応によって惹起する典型的な疾患とされており、その発症機序は基本的に小児も成人と同様と考えられる。したがって、小児においてもアレルギー性鼻炎の3大主徴であるくしゃみ、鼻汁、鼻閉を抑え、QOL を改善することが治療の目標となり、薬物療法も成人と同様に軽症および中等症の患者には抗ヒスタミン薬が有効とされている¹³⁾。

本邦において、小児のアレルギー性鼻炎に対する適応を有する抗ヒスタミン作用を主作用とする薬剤は、フマル酸ケトチフェンなど数剤あるが、選択肢が多いとはいえない。したがって成人においてアレルギー性鼻炎に対

して有効であり、中枢神経抑制作用が少ない等の安全性が確認されている塩酸フェキソフェナジンが小児アレルギー性鼻炎に適応を有することは、医療現場にとって有用と考えられる。

本治験では塩酸フェキソフェナジンの小児の通年性アレルギー性鼻炎患者に対する有効性と安全性を確認するために、塩酸フェキソフェナジン 30 mg (7～11歳) または 60 mg (12～15歳) をフマル酸ケトチフェンドライシロップを対照薬として無作為割付け後、二重盲検下で4週間投与した。対照薬として選定したフマル酸ケトチフェンドライシロップは小児アレルギー性鼻炎治療における標準的かつ有用性が高い治療薬として汎用され、その有効性と安全性は十分に評価されている。主要評価項目は鼻アレルギー日記から得られるアレルギー性鼻炎の3症状 (くしゃみ、鼻汁、鼻閉) 合計スコア変化量とした。

アレルギー性鼻炎の小児患者において、客観的な有効性評価の検討項目を用いた試験はほとんどなく¹⁴⁾、日本においても主要評価項目に合計症状スコアを用いたものは塩酸エピナスチン (ドライシロップ)¹⁵⁾ 以外はない。本治験では、鼻アレルギー日記の各症状の程度は鼻アレルギー診療ガイドライン⁹⁾ に従って記入した。本治験の対象被験者が7～15歳の小児であることを考慮し、くしゃみおよび鼻汁の回数には補足説明を追加し、鼻閉の表現を小児にもわかりやすい平易なものにした。この小児用鼻アレルギー日記の内容は、成人用と変わらないため、小児用鼻アレルギー日記による評価は可能であると判断した。主要有効性評価項目である3症状合計スコア変化量の共分散分析モデルを用いた両群の母平均の差 (Fexo 群 − Keto 群) の点推定値は −0.227 であり、その95%片側信頼限界上限は 0.172 で、95%片側信頼区間は非劣性限界値 0.9 を含まなかった。この結果より、塩酸フェキソフェナジンはフマル酸ケトチフェンに対して非劣性であることが検証された。投与前後の3症状合計スコア変化量は Fexo 群 − 2.06, Keto 群 − 1.83 であった。

副次的有効性評価項目である Fexo 群の各症状 (くしゃみ、鼻汁、鼻閉) スコア変化量の両群の母平均の差の点推定値およびその95%両側信頼区間はそれぞれ 0.086 [−0.082, 0.253], 0.035 [−0.185, 0.255], −0.335 [−0.564, −0.106] であった。くしゃみおよび鼻汁に対して Fexo 群と Keto 群は同等の改善を示し、鼻閉に対して Fexo 群は Keto 群に比べて有意に改善した。Fexo 群の各症状 (くしゃみ、鼻汁、鼻閉) のスコア変化量はそれぞれ

-0.83, -0.85, -0.38 であった。

3 症状合計スコアの週ごとの経時推移は、両群間に有意差は認められなかったものの Fexo 群は常に Keto 群に比べて低く推移した。また日ごとの経時推移は両群とも、合計スコアは3日後までに減少し、その後は安定した効果が持続した。各症状スコアの経時推移は、週ごとおよび日ごとともに、くしゃみおよび鼻汁スコアは両群で同様に推移したが、鼻閉スコアは Keto 群に比べて Fexo 群は有意にスコアを改善した。

Fexo 群では通年性アレルギー性鼻炎の3症状すべてにおいてスコアの改善がみられ、特に鼻閉に対して Fexo 群は Keto 群に比べて有意に症状を改善した。日ごとの経時推移をみると鼻閉スコアが投与開始4日後までに減少していることから、Fexo 群では早期に鼻閉を改善したことが示された。

今回の治験では、主要評価項目である3症状合計スコア変化量について信頼限界上限が非劣性限界値を含まなかっただけでなく、母平均の差の点推定値が-0.227 と0に近く、Fexo 群は Keto 群に対して同等もしくは項目によっては有意に優っていることが示された。有効性に関する結果を総合すると、塩酸フェキソフェナジンはフマル酸ケトチフェンに対して非劣性であることが確認できた。

本治験では年齢層により本剤の用量を変更し、7～11歳は1回30mg 1日2回、12～15歳は1回60mg 1日2回の用法・用量で実施した。年齢層ごとの有効性の解析結果より、投与前後の3症状合計スコア変化量、各症状別スコア変化量、それぞれの経時推移（週ごとおよび日ごと）、鼻腔所見変化量および被験者の印象において、年齢層による大きな違いは認められず、年齢ごとの用量設定は妥当であったことが確認された。フマル酸ケトチフェンの7歳以上の用量は成人の用量と同じである。それに対して本剤は7～11歳の小児には成人用量である1回60mgの半分用量で十分な有効性を示すことが確認された。

また本治験では、血漿中フェキソフェナジン濃度を測定し、日本人小児（7～11歳）に本剤30mgを投与した場合の血漿中濃度推移を推定した。その結果、外国人小児（6～12歳）に本剤30mgを投与した場合と比べて推移の違いはみられなかった。また日本人小児（12～15歳）に本剤60mgを投与した場合の推定血漿中濃度推移は、日本人成人に本剤60mgを投与した場合の平均血漿中濃

度推移と大きな違いはみられなかった。この薬物動態の結果および上述した有効性の結果から、年齢層ごとの用量設定は妥当であったことが確認された。

また本治験より先に欧州等で実施された935例の小児（6～11歳）の季節性アレルギー性鼻炎を対象とした塩酸フェキソフェナジン30mg 1日2回経口投与の試験では、塩酸フェキソフェナジンはアレルギー性鼻炎の3症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）すべてにおいて、プラセボに対して有意にスコアを改善したと報告されている¹⁴⁾。本治験の結果は、この欧州等の試験結果を裏付けるものであると考えられた。また通常抗ヒスタミン薬は鼻閉を主目的として処方されておらず、実際海外で実施された本剤以外の抗ヒスタミン薬の小児治験では鼻閉改善作用におけるプラセボとの間に統計学的有意差が認められなかったとする報告もある¹⁶⁾。それに対して基礎実験において、塩酸フェキソフェナジンは臨床用量で IL-4 や Eotaxin などの炎症性サイトカインの産生ならびにロイコトリエンなどのケミカルメディエーターの遊離を抑制すると報告されている^{2)3)17)～19)}。本治験において塩酸フェキソフェナジンが鼻閉改善作用を示したことは、これらの作用による抗炎症作用が臨床効果に寄与している可能性を示唆するものである。

有害事象の発現率は Fexo 群 52.0%、Keto 群 63.4%であり、両群間に有意差は認められなかった。この発現率は両群ともに高い結果となったが、有害事象の多くは感冒等の偶発的な事象であり、治験薬との因果関係は否定された。このことは、小児のアレルギー性鼻炎の特徴として、風邪を引きやすい子供が患者として多い¹³⁾ ことに起因しているものと考えられた。因果関係の否定できない有害事象の発現率は Fexo 群 5.3%、Keto 群 23.9%であり、Fexo 群は Keto 群に比べて有意に低かった ($p = 0.0115$)。また発現した有害事象のほとんどが軽度のものであり、安全性に問題はないと考えられた。

鎮静作用に関する有害事象の発現率は、Fexo 群 4.0%、Keto 群 14.1%であり、Fexo 群は Keto 群に比べて有意に低かった ($p = 0.0421$)。これらのうち因果関係の否定できないものの発現率は Fexo 群 2.7%、Keto 群 14.1%であり、同様に Fexo 群は Keto 群に比べて有意に低かった ($p = 0.0151$)。塩酸フェキソフェナジンは第一世代の抗ヒスタミン薬とは異なり、中枢神経抑制作用がほとんどない抗ヒスタミン薬である¹⁾ ことが知られているが、本治験結果もこれを支持するものであった。

Fexo 群では重篤な有害事象は発現しなかった。また有害事象（気管支炎）のために治験薬の投与を中止した症例が Fexo 群で 1 例あったが、有害事象と治験薬との因果関係は否定された。なお、この気管支炎は投与中止後、治療により治癒した。また心血管系の有害事象（頻脈 NOS）を発現した症例が Fexo 群で 1 例あったが、有害事象と治験薬との因果関係は否定された。

臨床検査値異常変動の発現率については、両群間に有意差は認められなかった。また臨床上問題となる異常変動もみられなかった。

治験薬投与前後の QTc 変動が 60 msec を超えて延長した症例はなく、30 msec を超えた症例は 14 例（Fexo 群 5 例、Keto 群 9 例）であった。投与前後の QTc 変化量の平均値は Fexo 群で 4.4 [−0.1, 8.9] msec, Keto 群で 5.3 [0.6, 9.9] msec であり、両群ともに 10 msec 以内の増加であったため、臨床的に問題となる変動はないと判断された。したがって、塩酸フェキソフェナジンは成人と同様に小児に対しても QTc 延長の問題はないことが確認された。

塩酸フェキソフェナジンの有害事象を年齢層別に検討したところ、特異的な有害事象はみられなかった。また欧米においても 6～11 歳の小児に対する本剤 1 回 30 mg 1 日 2 回の安全性は確認されている¹⁴⁾²⁰⁾。

以上の結果から、塩酸フェキソフェナジン 30 mg（7～11 歳）および 60 mg（12～15 歳）1 日 2 回投与は、フマル酸ケトチフェンドライシロップ 1 g 1 日 2 回投与に劣ることなく、小児の通年性アレルギー性鼻炎の症状を改善した。有害事象の発現率はフマル酸ケトチフェンとの間に有意差は認められなかったが、副作用および鎮静作用はフマル酸ケトチフェンに比べて有意に少なく、心血管系への影響もない安全な薬剤であることが確認された。

ま と め

塩酸フェキソフェナジンの 30 mg（7～11 歳）、60 mg（12～15 歳）1 日 2 回投与による小児の通年性アレルギー性鼻炎に対する有効性および安全性を、フマル酸ケトチフェンを対照とした多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験にて検討し、以下の成績を得た。

①有効性解析対象は Fexo 群 64 例、Keto 群 63 例、安全性解析対象は Fexo 群 75 例、Keto 群 71 例であった。

②投与前後の 3 症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）合計スコア変化量は Fexo 群が −2.06、Keto 群が −1.83 であっ

た。共分散分析モデルを用いた両群の母平均の差の点推定値は −0.227、95% 片側信頼限界上限は 0.172 であり、Fexo 群は Keto 群に対して非劣性であることが検証された。

③各鼻症状スコア変化量では、Fexo 群はくしゃみおよび鼻汁を Keto 群と同程度改善し、Fexo 群は Keto 群に比べて鼻閉を有意に改善した（母平均の差の点推定値およびその 95% 両側信頼区間は −0.335 [−0.564, −0.106]）。

④ 3 症状合計スコアの週ごとの経時推移に両群間に有意差は認められなかったが、各週において Fexo 群は Keto 群に比べて低く推移した。日ごとの経時推移については、2 日間を除き Fexo 群は Keto 群に比べて低く推移し、両群ともに投与開始 3 日後以降は安定した効果が持続した。

⑤くしゃみスコアおよび鼻汁スコアの経時推移は両群で同様であり、ともに投与開始 3 日後まで減少し、それ以降は安定した効果が持続した。

⑥鼻閉スコアの経時推移は両群で異なり、Fexo 群は Keto 群に比べて低く推移した。Fexo 群ではスコアが投与開始 4 日後まで大きく減少し、それ以降は安定した効果が持続した。一方、Keto 群は投与前からスコアの変化がほとんどみられなかった。

⑦鼻腔所見は Keto 群における投与 4 週後の鼻汁の性状を除くすべての項目において、両群ともに投与前と比較して投与終了後にはスコアが減少した。また投与 2 週後の下鼻甲粘膜の腫脹および投与 4 週後の鼻汁の性状については、有意な群間差が認められた（下鼻甲粘膜の腫脹： $p=0.0176$ 、鼻汁の性状： $p=0.0103$ ）。

⑧鼻アレルギーアンケートによる被験者の印象は、両群ともに症状を改善し、両群間に有意差は認められなかった。

⑨年齢層ごとの解析結果は主要な解析を支持するものであった。

⑩有害事象の発現率は Fexo 群 54.7% (41/75 例)、Keto 群 63.4% (45/71 例) で、両群間に有意差は認められなかった。因果関係の否定できない有害事象の発現率（「不明」を含む）は Fexo 群の発現率 8.0% (6/75 例) は Keto 群の発現率 23.9% (17/71 例) に比べて有意に低かった ($p=0.0115$)。

⑪鎮静作用に関する有害事象の発現率について、Fexo 群の発現率 4.0% (3/75 例) は Keto 群の発現率 14.1% (10/71 例) に比べて有意に低かった ($p=0.0421$)。因果関係の否定できない鎮静作用に関する有害事象の発現率

についても同様に, Fexo 群 2.7% (2/75 例) は Keto 群 14.1% (10/71 例) に比べて有意に低かった ($p=0.0151$).

⑫重篤な有害事象は Fexo 群では発現しなかった. Keto 群では 2 例報告され, それぞれの事象は胃腸炎および急性虫垂炎であった. 胃腸炎と治験薬との因果関係は否定されなかったが, 急性虫垂炎と治験薬との因果関係は否定された.

⑬臨床検査値異常変動の発現率は, いずれの臨床検査項目においても両群間に有意差は認められなかった.

⑭投与前後の QTc 変化量の平均値は Fexo 群で 4.4 [−0.1, 8.9] msec, Keto 群で 5.3 [0.6, 9.9] msec であり, 両群ともに 10 msec 以内の増加であったため, 臨床的に問題となる変動はないと判断された.

以上の結果から, 本剤は小児の通年性アレルギー性鼻炎に対して, フマル酸ケトチフェンドライシロップに有効性が劣ることがなく, 特に鼻閉においてはより高い改善効果が示された. 副作用および鎮静作用が有意に少なく, 心血管系の影響もない安全な薬剤であることが確認され, 小児の通年性アレルギー性鼻炎に対して本剤は臨床的に有用な薬剤であると考えられた.

参考文献

- 1) Tashiro M, Sakurada Y, Iwabuchi K, et al. : Central effects of fexofenadine and cetirizine: measurement of psychomotor performance, subjective sleepiness, and brain histamine H_1 -receptor occupancy using ^{11}C -doxepin positron emission tomography. *J Clin Pharmacol* **44** : 890 ~ 900, 2004.
- 2) Gelfand EW, Appajosyula S and Meeves S : Anti-inflammatory activity of H_1 -receptor antagonists: review of recent experimental research. *Curr Med Res Opin* **20** : 73 ~ 81, 2004.
- 3) Abdelaziz MM, Devalia JL, Khair OA, et al. : Effect of fexofenadine on eosinophil-induced changes in epithelial permeability and cytokine release from nasal epithelial cells of patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* **101** : 410 ~ 420, 1998.
- 4) Kawashima M and Harada S : Efficacy and safety of fexofenadine HCl in Japanese patients with chronic idiopathic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* **124** : 343 ~ 345, 2001.
- 5) 馬場廣太郎 : 季節性アレルギー性鼻炎に対する塩酸フェキソフェナジンの有効性評価. *診療と新薬* **39** : 9 ~ 18, 2002.
- 6) Kawashima M, Tango T, Noguchi T, et al. : Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Br J Dermatol* **148** : 1212 ~ 1221, 2003.
- 7) 川島 眞, 中川秀己, 原田昭太郎 : 湿疹・皮膚炎群に対する塩酸フェキソフェナジンの有効性および安全性の検討. *臨床医薬* **18** : 297 ~ 317, 2002.
- 8) 川島 眞, 中川秀己, 原田昭太郎 : 皮膚? 痒症に対する塩酸フェキソフェナジンの有効性および安全性の検討. *臨床医薬* **18** : 319 ~ 334, 2002.
- 9) 鼻アレルギーガイドライン作成委員会 : 第 4 章 検査・診断法. *鼻アレルギー診療ガイドライン*. 14 ~ 22 頁, ライフサイエンス・メディカ, 東京, 1999.
- 10) 日本小児アレルギー学会 : 小児気管支喘息治療. *管理ガイドライン* (古庄巻史, 西間三馨 監修). 協和企画, 東京, 2000.
- 11) 新村一郎, 長嶋正實, 柴田利満 : QT 間隔の年齢別正常値 : 心電図セルフトレーニング. 5 頁, 診断と治療社, 東京, 1999.
- 12) Food and Drug Administration: The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. FDA Concept Paper. pp 20 ~ 22, FDA, Maryland, November 15, 2002.
- 13) 馬場廣太郎 : アレルギー性鼻炎の病態・診断・治療. *小児科診療* **61** : 809 ~ 813, 1998.
- 14) Wahn U, Meltzer EO, Finn AF Jr, et al. : Fexofenadine is efficacious and safe in children (aged 6–11 years) with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* **111** : 763 ~ 769, 2003.
- 15) 奥田 稔, 大久保公裕 : 塩酸エピナスチンドライシロップの小児アレルギー性鼻炎における臨床試験—第Ⅲ相二重盲検比較試験—. *耳鼻臨床 補* **114** : 1 ~ 21, 2003.
- 16) Pearlman DS, Lumry WR, Winder JA, et al. : Once-daily cetirizine effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis in children aged 6 to 11 years: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Pediatr (Phila)* **36** : 209 ~ 215, 1997.
- 17) Aragane Y, et al. : Suppression of cytokines response by anti-allergic drugs. *J Allergy Clin Immunol* **113** : 744, 2004.
- 18) Asano K, Kanai K and Suzaki H : Suppressive activity of fexofenadine hydrochloride on the production of eosinophil chemoattractants from human nasal fibroblasts in vitro. *Arzneimittelforschung* **54** : 436 ~ 443, 2004.
- 19) Asano K, Kanai K and Suzaki H : Suppressive activity of fexofenadine hydrochloride on thymus- and activation-regulated chemokine production from human peripheral blood leukocytes in response to antigenic stimulation in vitro. *Int Arch Allergy Immunol* **133** : 267 ~ 275, 2004.
- 20) Graft DF, Bernstein DI, Goldsobel A, et al. : Safety of fexofenadine in children treated for seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* **87** : 22 ~ 26, 2001.

原稿受付 : 平成18年 7 月 11 日

原稿採択 : 平成18年10月 4 日 急載

別刷請求先 : 馬場廣太郎

〒321-0202 栃木県下都賀郡壬生町おもちゃのまち 1-8-19