(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号

特表2006-509773

(P2006-509773A)

(43)公表日　平成18年3月23日(2006.3.23)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 31/495	(2006.01)	A61K 31/495		4C086
A61P 11/02	(2006.01)	A61P 11/02		
A61P 27/14	(2006.01)	A61P 27/14		
C07D 295/08	(2006.01)	C07D 295/08	A	

審査請求 有　予備審査請求 未請求　（全 13 頁）

(21)出願番号　特願2004-556076 (P2004-556076)
(86)(22)出願日　平成15年5月26日 (2003.5.26)
(85)翻訳文提出日　平成17年6月2日 (2005.6.2)
(86)国際出願番号　PCT/EP2003/005491
(87)国際公開番号　WO2004/050094
(87)国際公開日　平成16年6月17日 (2004.6.17)
(31)優先権主張番号　02080064.5
(32)優先日　平成14年12月3日 (2002.12.3)
(33)優先権主張国　欧州特許庁 (EP)

(71)出願人　504000041
ユセベ　ファルシム　ソシエテ　アノニム
スイス国、ブレ、セ．ペ．４１１、シュマン　ド　クロワ　ブランシュ、１０、ゼド．イ．ド．ブランシイ
(74)代理人　100066692
弁理士　浅村　皓
(74)代理人　100072040
弁理士　浅村　肇
(74)代理人　100088926
弁理士　長沼　暉夫
(74)代理人　100102897
弁理士　池田　幸弘

最終頁に続く

(54)【発明の名称】持続性アレルギー性鼻炎の治療のためのレボセチリジンの使用

(57)【要約】
本発明は、持続性アレルギー性鼻炎の治療のためのレボセチリジンの薬用に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
持続性アレルギー性鼻炎の治療を目的とする薬剤の調製のための、レボセチリジン又は薬剤として許容されるその塩の使用。
【請求項２】
持続性アレルギー性鼻炎の症状を緩和させ、かつ生活の質を改善させることを目的とする薬剤の調製のための、レボセチリジン又は薬剤として許容されるその塩の使用。
【請求項３】
鼻漏の治療を目的とする薬剤の調製のための、レボセチリジン又は薬剤として許容されるその塩の使用。
【請求項４】
鼻閉塞の治療を目的とする薬剤の調製のための、レボセチリジン又は薬剤として許容されるその塩の使用。
【請求項５】
鼻のかゆみの治療を目的とする薬剤の調製のための、レボセチリジン又は薬剤として許容されるその塩の使用。
【請求項６】
くしゃみの治療を目的とする薬剤の調製のための、レボセチリジン又は薬剤として許容されるその塩の使用。
【請求項７】
眼のかゆみ症の治療を目的とする薬剤の調製のための、レボセチリジン又は薬剤として許容されるその塩の使用。
【請求項８】
前記塩がレボセチリジン二塩酸塩である、請求項１から７までのいずれか一項に記載の使用。
【請求項９】
前記薬剤が、前記レボセチリジン又は薬剤として許容される前記のその塩を患者の体重１ｋｇにつき約０．０００５ｍｇから約２ｍｇの１日用量で投与するようになされている、請求項１から８までのいずれか一項に記載の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、持続性アレルギー性鼻炎の治療に有効な薬物の調製のためのレボセチリジンの使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
国際特許出願第９４／０６４２９号に、季節性アレルギー性鼻炎及び持続性アレルギー性鼻炎の治療のためにレボセチリジンを利用する方法が記載されている。
【０００３】
驚くべきことに、今やレボセチリジンが、とりわけ持続性アレルギー性鼻炎の治療に有用性をもたらす治療特性を有することを発見した。このような活性はデキストロセチリジンでは認められない。
【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【０００４】
本発明の目的は、持続性アレルギー性鼻炎の治療に関する。
【０００５】
本発明は、レボセチリジン、又は薬剤として許容されるその塩を含む製薬組成物を患者に投与し、持続性アレルギー性鼻炎を治療するという予想されない認知に基づく。
【０００６】

本発明は、治療効果のある有効量のレボセチリジン又は薬剤として許容されるその塩を患者に投与するステップを含む持続性アレルギー性鼻炎の治療方法を含む。

【０００７】

本発明は、持続性アレルギー性鼻炎の治療を目的とする薬剤の調製のためのレボセチリジン又は薬剤として許容されるその塩の使用も含む。

【０００８】

本発明は、持続性アレルギー性鼻炎の症状を緩和させ、生活の質を改善させることを目的とする薬剤の調製のためのレボセチリジン又は薬剤として許容されるその塩の使用に関する。

【０００９】

別の態様では、本発明は、有効量のレボセチリジン又は薬剤として許容されるその塩を投与することにより、患者の持続性アレルギー性鼻炎を治療する方法に関する。

【００１０】

「セチリジン」という用語は、［２－［４－［（４－クロロフェニル）フェニルメチル］－１－ピペラジニル］エトキシ］－酢酸のラセミ体、及びセチリジン二塩酸塩でよく知られるその塩酸塩を指し、その左旋性及び右旋性エナンチオマーが、レボセチリジン及びデキストロセチリジンとして知られる。セチリジン、その個々の光学異性体又は薬剤として許容されるその塩を調製するプロセスは、欧州特許第０　０５８　１４６号、英国特許第２２２５３２０号、英国特許第２２２５３２１号、米国特許第５４７８９４１号、欧州特許出願第０　６０１　０２８号、欧州特許出願第０　８０１　０６４号及び国際特許出願第ＷＯ　９７／３７９８２号に記載されている。

【００１１】

「レボセチリジン」という用語は、本明細書で使用する場合、セチリジンの左旋性エナンチオマーを指す。もっと正確に言えば、活性物質が少なくとも９０重量％、好ましくは少なくとも９５重量％のセチリジンの特定の光学異性体を含み、多くても１０重量％、好ましくは多くても５重量％のセチリジンの他方の光学異性体を含むことを指す。それぞれの光学異性体は、従来の方法、すなわち該当するラセミ混合物の分解又は不斉合成で得られてもよい。それぞれの光学異性体は、英国特許出願第２２２５３２１号で開示されるような従来の方法を用いて、そのラセミ混合物から得られてもよい。さらに、それぞれの光学異性体を、米国特許第４８００１６２号及び米国特許第５０５７４２７号で開示されるような酵素の生体触媒分解でラセミ混合物から調製することができる。

【００１２】

「薬剤として許容される塩」という用語は、本明細書で使用する場合、酢酸、クエン酸、マレイン酸、コハク酸、アスコルビン酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、及びリン酸などの薬剤として許容される非毒性の有機酸及び無機酸の付加塩、並びにその他同種のものを指すだけではなく、その金属塩（例えばナトリウム塩又はカリウム塩）又はアンモニウム塩、アミン塩及びアミノ酸塩も指す。最も良好な結果は、レボセチリジン二塩酸塩を用いて得られた。

【００１３】

患者とは、子供、青年及び成人であると理解される。

【００１４】

「アレルギー性鼻炎」とは、鼻の粘膜がアレルゲンに暴露された後にＩｇＥ媒介性炎症によって引き起こされる鼻の症状疾患であると理解される。アレルギー性鼻炎の症状には、鼻漏、鼻閉塞、鼻のかゆみ、くしゃみ、眼のかゆみなどがある。「持続性アレルギー性鼻炎」という用語は、本明細書で使用する場合、４週間を超える間、週に４日より長く症状が続く際の疾患を指す。軽度及び中程度～重度の鼻炎に細別される。通常の眠気があるか、又は通常の生活活動、運動、余暇、通常の作業及び学業に支障がなく、又は煩わしい症状がない場合、「軽度」と呼ばれる。異常な眠気、又は生活活動、運動、余暇の支障、又は仕事場若しくは学校で生じる問題、又は煩わしい症状がある場合、「中程度～重度」と呼ばれる。

【課題を解決するための手段】
【００１５】
治療効果のある有効量のレボセチリジン又は薬剤として許容されるその塩を用いて、持続性アレルギー性鼻炎の影響を治療又は緩和する。その用量は、原則的に特定の投与方法及び治療の目的によって決まる。個々の薬量及び投与プログラムは、関連症例の個々の評価に基づいて最良に決定することができる。関連因子を決定するのに必要な方法は、当分野の技術者によく知られている。
【００１６】
好ましい１日用量は、レボセチリジン又は薬剤として許容されるその塩について患者の体重１ｋｇにつき約０．０００５ｍｇから約２ｍｇである。とりわけ好ましい１日用量は、患者の体重１ｋｇにつき約０．００１ｍｇから約２ｍｇである。最も良好な結果は、患者の体重１ｋｇにつき約０．００５ｍｇから１ｍｇの１日用量を用いて得られた。この用量を、治療日につき１回投与しても、或いは少量に分けて、例えば１日に１～４回、好ましくは１日に１～３回投与してもよく、所与の全用量に達するのに約２４時間を超えて投与してもよい。本発明の組成物の投与により得られた最も良好な結果は、子供に対して１日に２回、成人に対して５ｍｇを１日に１回である。投与される本組成物における正確な用量は、当業者により決定されるように、使用タイプ、使用様式、患者の要件に従って変更することができる。病状の重症度、使用される特定の剤形及び併用してもよい他の薬物を考慮して、当業者が患者に対する正確な用量を具体的に適合させてもよい。
【００１７】
本発明で使用される製薬組成物を任意の従来の手段で投与してもよい。投与経路には、皮内、経皮、徐放投与、筋肉内、経口及び鼻腔内経路などがある。都合のよい任意の他の投与経路、例えば上皮層又は粘膜皮膚層からの吸収を利用することができる。
【００１８】
本発明による製薬剤形を、薬剤師により利用される従来の方法に従って調製してもよい。この剤形を、他の成分又は生物活性剤、薬剤として許容される界面活性剤、賦形剤、担体、希釈剤及び媒介物と共に投与することができる。
【００１９】
本発明の製薬組成物は、任意の一般的な治療上不活性である担体を含む。この製薬組成物は薬力学的に活性を有する添加物だけでなく不活性物も含むことができる。例えば、液体組成は水と混和可能な滅菌溶液の形態をとることができる。さらに、保存剤、安定化剤、保湿剤、及び乳化剤で一般的に使用される物質の他に、浸透圧の変更に関する塩などの物質、緩衝液などのｐＨの変更に関わる物質、及び他の添加物も含むことができる。必要に応じて、この製薬組成物が酸化防止剤を含むことができる。組成物に関して薬剤として許容される賦形剤又は担体には、生理食塩水、緩衝生理食塩水、デキストロース又は水などがある。組成物は、特定の安定化剤、例えばマンノース及びマンニトールなどの糖類を含んでもよい。担体物質及び希釈剤は、有機物質又は無機物質、例えば水、ゼラチン、乳糖、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、アラビアゴム、ポリアルキレングリコールなどであってもよい。必要条件は、この製薬組成物の製造で使用する全ての補助剤及び物質に毒性がないことである。
【００２０】
製薬組成物を噴霧吸入により投与することができる。噴霧吸入投与のための任意の従来の製薬組成物を使用してもよい。他の好ましい投与様式は、エアゾールによるものである。
【００２１】
本発明の製薬組成物を局所に適用させるために製剤することもできる。局所適用用の組成物は、水溶液、ローション若しくはゼリー、油性溶液若しくは懸濁液、又は脂肪性若しくは乳剤性軟膏の形態になり得る。
【００２２】
本発明の製薬組成物を、ポリマーマトリックス中の経皮治療系又は経口徐放に適した製

剤を用いる持続的徐放に使用することもできる。

【００２３】

本発明による製薬組成物を、経口又は経直腸で投与してもよい。点鼻注入、エアゾール又は軟膏若しくはクリームの形態で投与してもよい。経口投与で使用することができる製薬組成物は、例えば素錠又はコーティング、丸薬、糖衣錠、ゼラチンカプセル、溶液、シロップ剤などの形態の固体又は液体であってよい。経直腸投与については、本発明の化合物を含む組成物を、一般的に坐剤の形態で使用する。

【００２４】

錠剤、ドロップ、坐薬などの製薬剤形は従来の製剤方法で調製される。本発明の化合物を、固体又は液体の、非毒性であり薬剤として許容される担体と混合し、場合により分散剤、崩壊剤、安定化剤などとも混合する。適切な場合、保存剤、甘味料、着色料などを添加することも可能である。

【００２５】

好ましくは、本発明の製薬組成物をフィルムコーティング、トローチ剤、糖衣錠及びシロップ剤などの経口液体調製剤などの従来の経口投与用の形態で投与する。

【００２６】

最も良好な結果は、経口投薬、とりわけ子供用のシロップ剤などの液体製剤及び成人用のフィルムコーティングを用いて得られた。例えば、患者に、１日につきレボセチリジン二塩酸塩１０ｍｇ／ｍｌの経口液剤を０．２５ｍｇ／ｋｇで２回（１日総用量：０．５０ｍｇ／ｋｇ／日）投与することができる。この液剤の１ｍｌは２０滴を含み、レボセチリジン二塩酸塩液剤の１滴は０．５ｍｇを含む。

【００２７】

本発明による組成物の実施例として好ましいのは、以下の製剤のフィルムコーティングである：レボセチリジン二塩酸塩、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、ラクトース及び二酸化ケイ素。

【００２８】

本発明による組成物の実施例として好ましいのは、以下の製剤のシロップ剤である：レボセチリジン二塩酸塩、メチルパラベン及びプロピルパラベン、サッカリン、並びに精製水。

【００２９】

本発明の製薬組成物は、持続性アレルギー性鼻炎を治療するのに有用である。この組成物は持続性アレルギー性鼻炎の影響を軽減することができる。

【００３０】

本発明の別の利点は、生活の質及び持続性アレルギー性鼻炎の全ての症状を改善するプロセス能力である。

【００３１】

本発明の方法は、とりわけ持続性アレルギー性鼻炎を患う感受性の高い患者に使用するのに適すると考えられる。

【００３２】

本発明の別の利点は、レボセチリジン二塩酸塩が鼻炎に対する効果を６カ月まで有することである。

【００３３】

レボセチリジン二塩酸塩が、生活の質に対する効果を６カ月まで有することが示される。

【００３４】

レボセチリジン二塩酸塩が、３カ月後に鼻詰まりに効果を有することが示される。その効果は３カ月持続する。

【発明を実施するための最良の形態】

【００３５】

本発明は、以下の実施例を参照することによりさらに明確となる。

【実施例】
【００３６】
レボセチリジン二塩酸塩の臨床効果に対する本試験の目的は、治療の意図（ＩＴＴ集団）に基づいて、６カ月のレボセチリジン二塩酸塩による治療がプラシーボに比べて持続性アレルギー性鼻炎を患う成人患者の生活の質及び臨床症状を改善することができるか否かを決定することである。臨床症状については、１点の減少で臨床的に関連性があるとみなされた。健康に関連する生活の質については、０．３６点の減少で関連性があるとみなされた。効力の二次パラメーターには、様々な治療期間、様々な症状、様々な生活の質の質問票、アレルギー性鼻炎に関連する疑いのある併発疾患の発生率及び薬剤費変数などがある。レボセチリジン二塩酸塩によるこの長期治療の安全性も評価した。
【００３７】
この実施例の目標集団は、持続性アレルギー性鼻炎を患う１８才を超える成人で構成された（アレルギー性鼻炎とその喘息に対する影響（ＡＲＩＡ）におけるＷＨＯイニシアチブ（ＷＨＯ Ｉｎｉｔｉａｔｉｖｅ ｏｎ Ａｌｌｅｒｇｉｃ Ｒｈｉｎｉｔｉｓ ａｎｄ ｉｔｓ Ｉｍｐａｃｔ ｏｎ Ａｓｔｈｍａ（ＡＲＩＡ））、２０００、Ｓ１４７～Ｓ１４９頁）。登録を受けるには、被験者は選択期間に十分な鼻炎症状を示す必要があった。初診前の２週間に、ＥＮＴ又は眼の感染症を有した患者は排除した。
【００３８】
本試験は、レボセチリジン二塩酸塩を用いた前向き、無作為化、二重盲検、平行群、及びプラシーボ対照の試験であった。
【００３９】
臨床症状の重症度を、０から３の点数で評定されるＴ５ＳＳ（くしゃみ、鼻漏、鼻のかゆみ、眼のかゆみ及び鼻詰まり）で評価した。鼻結膜炎クオリティーオブライフ質問票（ＲＱＬＱ）（Ｅ．ＪＵＮＩＰＥＲ及びＧ．Ｈ．ＧＵＹＡＴＴによる、鼻結膜炎における臨床試験のための健康状態の新たな指標の開発及び試験（Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ａｎｄ ｔｅｓｔｉｎｇ ｏｆ ａ ｎｅｗ ｍｅａｓｕｒｅ ｏｆ ｈｅａｌｔｈ ｓｔａｔｕｓ ｆｏｒ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｔｒｉａｌｓ ｉｎ ｒｈｉｎｏｃｏｎｊｕｎｃｔｉｖｉｔｉｓ）、Ｃｌｉｎｉｃａｌ ａｎｄ Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ａｌｌｅｒｇｙ １９９１、２１、７７～８３頁、Ｅ．ＪＵＮＩＰＥＲによる、鼻炎における健康関連クオリティーオブライフの評価（Ｍｅａｓｕｒｅｉｎｇ Ｈｅａｌｔｈ Ｒｅｌａｔｅｄ Ｑｕａｌｉｔｙ ｏｆ Ｌｉｆｅ ｉｎ ｒｈｉｎｉｔｉｓ）、Ｊ．Ａｌｌｅｒｇｙ Ｃｌｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１９９７、９９、Ｓ７４２～Ｓ７４９頁）を用いて、健康に関連する生活の質への影響を評価した。
【００４０】
試験治療は６カ月続けられた。治療期間後、患者に１週間のフォローアップを行った。
【００４１】
効力に関する一次指標（ｅｎｄ－ｐｏｉｎｔ）は、最初の４週間におけるＴ５ＳＳの少なくとも点数１の減少であった。生活の質に関する一次指標は、４週間後ＲＱＬＱの総点数の少なくとも０．３６の減少であった。
【００４２】
効力の二次的なパラメーターには、試験の様々な時点におけるＴ５ＳＳ平均値、ＲＱＬＱ及びＳＦ－３６質問票、並びに６カ月間のレスキュー投与の頻度及び期間などがある。
【００４３】
効力の予備的なパラメーターには、試験の様々な時点における各個人の鼻炎の点数、各ＲＱＬＱ領域及びＳＦ－３６質問票のスケール、４週及び６カ月後の総合評価スケール（Ｇｌｏｂａｌ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ Ｓｃａｌｅ）、アレルギー性鼻炎に関連すると疑われる併存疾患の発生、並びに６カ月の薬剤費の直接的及び間接的なコストなどがある。
【００４４】
８回の診察のたびに日誌の記入（Ｔ５ＳＳ、ＲＱＬＱ、ＳＦ－３６、間接コストの薬剤費パラメーター、併用薬、通院患者の診察及び有害事象）を確認し、臨床記録票（Ｃｌｉ

ｎｉｃａｌ　Ｒｅｃｏｒｄ　Ｆｏｒｍ）に書き写し、直接コストの薬剤費パラメーターを記録した。患者は、バイタルサイン測定などの身体診察を受けた。この試験の最初と最後に、女性の妊娠検査などの安全性試験も受け、４回目及び７回目の診察で、総合評価スケール（Ｇｌｏｂａｌ　Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ　Ｓｃａｌｅ）に記入した。

【００４５】

患者が有害事象を日誌カードに記録し、診察のたびに調査者と話し合った。重篤有害事象は直ちに記録しなければならなかった。

【００４６】

外観、形状、味質の似ている、レボセチリジン二塩酸塩（５ｍｇ）の経口錠剤及び対応するプラシーボの経口錠剤を使用した。推奨試験用量は、１日につき１錠であった。

【００４７】

サンプルサイズは、ＲＱＬＱ質問票においてプラシーボの基準値の０．９からの改善を仮定して、プラシーボの４０％の相対的改善に基づいた。この質問票では、これはプラシーボに対して０．３６の差に相当する。

【００４８】

人口統計データなど、この２つの治療群の基準値の特徴は類似していた。

【００４９】

この試験により、レボセチリジン二塩酸塩を用いた治療が持続性アレルギー性鼻炎の症状（最初の４週間のＴ５ＳＳの差が１．１４、ｐ＜０．００１であり、この差は全試験期間で維持されている）及びＱＯＬ（最初の４週間におけるＲＱＬＱ総得点の基準値の変化が０．４８、ｐ＜０．００１であり、この差は全試験期間で維持されている）を改善することが示された。全ての時点において、くしゃみ、鼻漏、鼻のかゆみ及び眼のかゆみにも統計的に顕著な改善を認めている。さらに、鼻閉塞の改善が認められ、３カ月から統計的な差となっている（プラシーボに対する差が、０．１５、ｐ＝０．００９である）。さらに、レボセチリジンの長期投与は、特定の安全性の懸念を伴わなかった。

【００５０】

この試験は持続性アレルギー性鼻炎におけるレボセチリジンの活性の証拠を提供するものである。レボセチリジンが長期の治療（３カ月以上）後に鼻閉塞に活性を有することが示される。

【００５１】

【表１】

表 I

治療の最初の4週間におけるT5SS平均値

(ITT 集団)

治療	N	基準値平均値 (SD)	平均値 (SD)	調整平均値[a] (SE)	プラシーボに対する差[b] (95 % CI)	p値[c]
プラシーボ	271	8.90 (2.26)	6.61 (2.47)	6.56 (0.15)		
Lctz 5 mg	276	9.02 (2.28)	5.53 (2.52)	5.43 (0.15)	1.14 [0.75, 1.52]	< 0.001

[a] 基準値得点及び出身国（country）を調整した平均値

[b] プラシーボからレボセチリジン二塩酸塩 (Lctz) 5mg を引いた値

[c] p値は、基準値得点を共変量とし、出身国（country）及び治療を因子とした ANCOVA により得られた。

【００５２】

表Ｉにより、レボセチリジン二塩酸塩を用いた治療が持続性アレルギー性鼻炎の症状を

改善することが示される。

【００５３】

【表２】

表 II

治療の最初の4週間後のRQLQ総得点の基準値からの変化

(ITT 集団)

		基準値	変化			
治療	N	平均値 (SD)	平均値 (SD)	調整平均値[a] (SE)	プラシーボに対する差[b] (95 % CI)	p 値[c]
プラシーボ	252	3.06 (0.94)	-0.99 (1.25)	-1.01 (0.07)		
Lctz 5 mg	257	3.04 (0.92)	-1.50 (1.18)	-1.49 (0.07)	0.48 [0.29, 0.67]	< 0.001

[a] 基準値得点及び出身国（country）を調整した平均値

[b] プラシーボからレボセチリジン二塩酸塩 (Lctz) 5mgを引いた値

[c] p 値は、基準値得点を共変量とし、出身国（country）及び治療を因子としたANCOVA により得られた

【００５４】

表ＩＩにより、レボセチリジン二塩酸塩を用いた治療が生活の質を改善することが示される。

【００５５】

【表３】

表 III

治療の 24 時間、第1週、並びに最初の４週、３ヶ月、4.5ヶ月及び６ヶ月で評価される鼻詰まり症状

(ITT 集団)

期間	治療	N	基準値 平均値 (SD)	平均値 (SD)	調整 平均値[a] (SE)	対する差 (95 % CI)[b]	p 値[c]
1週目	プラシーボ	270	1.85 (0.71)	1.64 (0.77)	1.65 (0.04)		
	Lctz 5 mg	271	1.90 (0.69)	1.61 (0.83)	1.58 (0.04)	0.07 [-0.04; 0.18]	0.203
最初の4週	プラシーボ	271	1.85 (0.71)	1.49 (0.74)	1.48 (0.04)		
	Lctz 5 mg	276	1.91 (0.69)	1.44 (0.78)	1.40 (0.04)	0.08 [-0.02; 0.19]	0.123
3ヶ月	プラシーボ	270	1.85 (0.71)	1.33 (0.74)	1.31 (0.04)		
	Lctz 5 mg	276	1.91 (0.69)	1.22 (0.78)	1.16 (0.04)	0.15 [0.04; 0.26]	0.009
4.5ヶ月	プラシーボ	270	1.85 (0.71)	1.29 (0.74)	1.27 (0.04)		
	Lctz 5 mg	276	1.91 (0.69)	1.17 (0.77)	1.11 (0.04)	0.15 [0.04; 0.26]	0.007
6ヶ月	プラシーボ	270	1.85 (0.71)	1.26 (0.74)	1.24 (0.04)		
	Lctz 5 mg	276	1.91 (0.69)	1.13 (0.76)	1.08 (0.04)	0.16 [0.05;0.27]	0.005

[a] 試験の結果、基準値得点及び出身国（country）を調整した平均値

[b] プラシーボからレボセチリジン二塩酸塩を引いた値

[c] p 値は、基準値得点を共変量とし、出身国（country）及び治療を因子としたANCOVA により得られた。

【００５６】

表ＩＩＩにより、レボセチリジン二塩酸塩が長期治療後に鼻詰まりに活性を有することが示されることがわかる。

【００５７】

この実施例において以下の略語を使用した。
Ｔ５ＳＳ　５症状の総得点（Ｔｏｔａｌ　５　Ｓｙｍｐｔｏｍｓ　Ｓｃｏｒｅ）
ＩＴＴ　治療の意図（Ｉｎｔｅｎｔｉｏｎ－ｔｏ－Ｔｒｅａｔ）
Ｎ　数（Ｎｕｍｂｅｒ）
ＳＤ　標準偏差（Ｓｔａｎｄａｒｄ　Ｄｅｖｉａｔｉｏｎ）
ＳＥ　平均値の標準誤差（Ｓｔａｎｄａｒｄ　Ｅｒｒｏｒ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｍｅａｎ）
Ｄｉｆｆ．　差（Ｄｉｆｆｅｒｅｎｃｅ）
ｖｓ．　対（ｖｅｒｓｕｓ）
ＣＩ　信頼区間（Ｃｏｎｆｉｄｅｎｃｅ　Ｉｎｔｅｒｖａｌ）
Ｐ　観察された差が偶然に過ぎない確率
ＲＱＬＱ　鼻結膜炎クオリティーオブライフ質問票（Ｒｈｉｎｏｃｏｎｊｕｎｃｔｉｖｉｔｉｓ　Ｑｕａｌｉｔｙ　ｏｆ　Ｌｉｆｅ　Ｑｕｅｓｔｉｏｎｎａｉｒｅ）
ＡＮＣＯＶＡ　共分散分析（Ａｎａｌｙｓｉｓ　ｏｆ　Ｃｏｖａｒｉａｎｃｅ）
ＥＮＴ　耳鼻咽喉（Ｅａｒ－Ｎｏｓｅ－Ｔｈｒｏａｔ）
ＳＦ－３６　医学的転帰調査短票３６（Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｏｕｔｃｏｍｅｓ　Ｓｕｒｖｅｙ　Ｓｈｏｒｔ　Ｆｏｒｍ　３６）
Ｌｃｔｚ　レボセチリジン二塩酸塩（ｌｅｖｏｃｅｔｉｒｉｚｉｎｅ　ｄｉｈｙｄｒｏｃｈｌｏｒｉｄｅ）

【００５８】
長期の効果が認められる。この試験の有効性はタキフィラキシーがないことによる。すなわち６カ月間の投与計画の「調節」が不要である。この試験の間、推奨される用量が常に有効である。

【００５９】
この試験の間、生活の質（ＱｏＬ）の改善が明瞭に示される。これはＡＲＩＡにとって中心的なものである。これは、このような長期間に薬物が患者の生活の質を変化させることが可能となる初めてのことである。これは可能な限り「疾患改変」効果に近い。

【００６０】
試験の間に鼻詰まりを治療する。興味深いことに、鼻詰まりがこの試験の間に現われる症状緩和、すなわち影響の緩和であり、これはＱｏＬが改善するという結果に一致する。

【００６１】
レボセチリジン二塩酸塩は、投与期間を通して持続性鼻炎を治療することができるが、短期試験で認められる従来の単なる症状緩和に留まらず、患者の日常活動も改善できることが示されている。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/05491

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/495 A61P37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94 06429 A (SEPRACOR INC) 31 March 1994 (1994-03-31) cited in the application page 1-7 page 15 page 20 -page 21	1-9
X	"Xyzal (Levocetirizine) launched in England for Allergic Rhinitis" INTERNET, 'Online! 1 October 2001 (2001-10-01), XP002240083 Retrieved from the Internet: <URL:http://www.pslgroup.com/dg/207766.htm http://www.pslgroup.com/dg/207766.htm> 'retrieved on 2003-05-05! the whole document	1-9

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 September 2003	23/09/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Domingues, H

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/05491

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	"Germany Approves Antihistamines Xyzal" INTERNET, 'Online! 16 January 2001 (2001-01-16), XP002240084 Retrieved from the Internet: <URL:http://www.pslgroup.com/dg/1efc66.htm http://www.pslgroup.com/dg/1efc66.htm> 'retrieved on 2003-05-05! the whole document	1-9
X	GENSTHALER BM: "Levocetirizine: R-enantiomer against allergies" PHARMAZEUTISCHE ZEITUNG, vol. 146, no. 7, 15 February 2001 (2001-02-15), pages 35-36, XP001147797 page 35 page 35 -page 36	1-9
Y	GRANT J ANDREW ET AL: "A double-blind, randomized, single-dose, crossover comparison of levocetirizine with ebastine, fexofenadine, loratadine, mizolastine, and placebo: suppression of histamine-induced wheal-and-flare response during 24 hours in healthy male subjects." ANNALS OF ALLERGY, ASTHMA & IMMUNOLOGY: OFFICIAL PUBLICATION OF THE AMERICAN COLLEGE OF ALLERGY, ASTHMA, & IMMUNOLOGY. UNITED STATES FEB 2002, vol. 88, no. 2, February 2002 (2002-02), pages 190-197, XP009010299 ISSN: 1081-1206 abstract page 195 -page 196	1-9
Y	GANDON J M ET AL: "Lack of effect of single and repeated doses of levocetirizine, a new antihistamine drug, on cognitive and psychomotor functions in healthy volunteers." BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, vol. 54, no. 1, July 2002 (2002-07), pages 51-58, XP002240086 e=bjcp July, 2002 ISSN: 0306-5251 abstract page 52 page 56 -page 58	1-9

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/05491

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9406429 A	31-03-1994	AT 170749 T	15-09-1998
		AU 4932093 A	12-04-1994
		AU 711212 B2	07-10-1999
		AU 5934398 A	21-05-1998
		CA 2145410 A1	31-03-1994
		DE 69320975 D1	15-10-1998
		DE 69320975 T2	12-05-1999
		DK 663828 T3	07-06-1999
		EP 0663828 A1	26-07-1995
		EP 0950412 A2	20-10-1999
		ES 2122042 T3	16-12-1998
		JP 8501561 T	20-02-1996
		LU 90898 A9	08-04-2002
		WO 9406429 A1	31-03-1994
		US 5698558 A	16-12-1997

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 レヴィルロン、クリストフ
スイス国、ヴィラールボラル、オ ヴィラージュ、３５

Ｆターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC50 MA01 MA58 MA59 NA14 ZA33 ZA34 ZB13