

審議結果報告書

平成 19 年 8 月 15 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 クラリチン錠 10mg、同レディタブ錠 10mg、
同ドライシロップ 1%

〔一 般 名〕 ロラタジン

〔申 請 者〕 シェリング・プラウ株式会社

〔申請年月日〕 平成 16 年 9 月 30 日

〔審 議 結 果〕

平成 19 年 7 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本申請効能に関する再審査期間は 4 年とし、クラリチンドライシロップ 1% は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

平成 19 年 7 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	クラリチン錠 10 mg、クラリチンレディタブ錠 10 mg 、クラリチンドライシロップ 1%
[一 般 名]	ロラタジン
[申 請 者 名]	シェリング・プラウ株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 9 月 30 日
[剤型・含量]	1錠中にロラタジン 10 mg を含有する素錠、1錠中にロラタジン 10 mg を含有する素錠（口腔内速溶錠） 1 g 中にロラタジンとして 10 mg 含有するドライシロップ剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（6）新用量医薬品、（7）剤型追加に係る医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審查結果

平成 19 年 7 月 18 日

[販 売 名] クラリチン錠 10 mg、 クラリチンレディタブ錠 10 mg 、 クラリチン
ンドライシロップ 1%

〔一般名〕 ロラタジン

〔申請者名〕 シェリング・プラウ株式会社

「申請年月日」 平成 16 年 9 月 30 日

[審查結果]

提出された資料から、小児（3～15 歳）のアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内臨床試験の成績等から示されたと判断する。安全性については現時点において類薬と比較して特に問題となるものはないと考えるが、疾患の重症度、年齢、体重、併用薬等の背景因子が本申請製剤の安全性及び有効性に及ぼす影響について、製造販売後にさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

〔効能・効果〕 アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒

〔用法・用量〕

成人：通常、ロラタジンとして 1 回 10 mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

小児：通常、7 歳以上の小児にはロラタジンとして 1 回 10 mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。

(下線部追加)

成人：通常、ロラタジンとして 1 回 10 mg(ドライシロップとして 1 g)を 1 日 1 回、食後に用時溶解して経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

小児：通常、3 歳以上 7 歳未満の小児にはロラタジンとして 1 回 5 mg（ドライシロップとして 0.5 g）、7 歳以上の小児にはロラタジンとして 1 回 10 mg（ドライシロップとして 1 g）を 1 日 1 回、食後に用時溶解して経口投与する。

審査報告（１）

平成 19 年 6 月 22 日作成

．申請品目

- [販 売 名] クラリチン錠 10 mg、 クラリチンレディタブ錠 10 mg 、 クラリチンドライシロップ 1%
- [一 般 名] ロラタジン
- [申 請 者 名] シェリング・プラウ株式会社
- [申請年月日] 平成 16 年 9 月 30 日
- [剤型・含量] 1 錠中にロラタジン 10 mg を含有する素錠、 1 錠中にロラタジン 10 mg を含有する素錠（口腔内速溶錠） 1 g 中にロラタジンとして 10 mg 含有するドライシロップ剤
- [申請時効能・効果] 成人：アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒
小児：アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、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

（下線部追加）
成人：アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒
小児：アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、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
- [申請時用法・用量] 通常、成人および 7 歳以上の小児にはロラタジンとして 1 回 10 mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。
なお、年齢・症状により適宜増減する。

（下線部追加）
通常、成人および 7 歳以上の小児にはロラタジンとして 1 回 10 mg（ドライシロップとして 1 g）を 1 日 1 回、食後に用時溶解して経口投与する。
通常、3 歳以上 7 歳未満の小児にはロラタジンとして 1 回 5 mg（ドライシロップとして 0.5 g）を 1 日 1 回、食後に用時溶解して経口投与する。
なお、年齢・症状により適宜増減する。

．提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

1．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

申請製剤の有効成分であるロラタジン（本薬）は、米国シェリング・プラウ社で開発された選択的ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬である。

本邦では、本薬錠剤 10 mg（クラリチン錠 10 mg）及び本薬口腔内速溶錠 10 mg（クラリチンレディタブ錠 10 mg）が、「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒」を効能・効果として、「通常、成人にはロラタジンとして 1 回 10 mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。なお年齢・症状により適宜増減する。」の用法・用量でそれぞれ 2002 年 7 月及び 2004 年 2 月に承認されている。

2007 年 5 月現在、海外においては、本薬錠剤及び口腔内速溶錠はアレルギー性鼻炎及びアレルギー性皮膚疾患の適応で、成人に対して米国、欧州等それぞれ 117 カ国及び 42 カ国で承認されており、このうち 35 カ国及び 18 カ国では、小児適応を有している。また、海外においては、本薬シロップ剤が使用されており、小児及び成人に対して米国、欧州等、世界 101 カ国で承認されている（ドライシロップ剤は海外においては開発されていない）。

今般、申請者は、錠剤、口腔内速溶錠に加え、ドライシロップ剤を開発し、臨床試験結果等を踏まえて、申請製剤の小児における有効性及び安全性が示されたと判断し、本薬錠剤 10 mg^{*}、本薬口腔内速溶錠 10 mg[†]及び本薬ドライシロップ剤[‡]の承認申請を行った。

なお、今回の申請に際しては、非臨床に関する資料のうち「薬理に関する資料」及び「薬物動態に関する資料」は提出されていない。

2．品質に関する資料

本申請は新用量及び剤型追加に係るものであり、原薬に関する新たな資料は提出されていない。

< 提出された資料の概略 >

（1）製剤

今般、本薬錠剤 10 mg 及び本薬レディタブ錠 10 mg に加え、本薬ドライシロップ 1 % が承認申請された。本薬ドライシロップ剤は、原薬、 剤、 剤及び 剤からなり、100 g を高密度ポリエチレン（HDPE）ボトルで包装した製剤及び 0.5 g 又は 1 g をアルミ分包した製剤が申請されている。添加剤はドライシロップの製造に一般的に用いられる各種添加剤と原薬の配合性評価により決定され、いずれも日局収載品又は薬添規収載品であり、新規添加剤は使用されていない。なお、通年性アレルギー性鼻炎を対象とする国内第 Ⅲ 相試験では海外で市販されている本薬シロップ剤が用いられ、アトピー性皮膚炎を対象とする国内第 Ⅲ 相試験では本薬ドライシロップ剤が用いられた。本薬ドライシロップ剤と本薬シロップ剤及び本薬ドライシロップ剤と本薬錠剤については生物学的同等性試験により同等であることが確認されている（4. (1) 生物学的同等性を参照）。

本薬ドライシロップ剤の製造は共同開発者である 株式会社 工場及びシェリン

^{*} 7 歳以上の小児への適応拡大に係る製造承認事項一部変更承認申請

[†] 7 歳以上の小児への適応拡大に係る輸入承認事項一部変更承認申請

[‡] 3 歳以上の小児及び成人に対する製造承認申請

グ・ブラウ株式会社滋賀工場にて実施され、シェリング・ブラウ株式会社滋賀工場では[]、[]及び[]が行われる。本剤の製造工程は、第一工程（篩過/混合/[]/[]/[]工程）第二工程（[]/[]工程）第三工程（混合工程）第四工程 A（ボトル包装工程）第四工程 B（分包工程）からなる。第[]工程及び第[]工程が重要工程とされ、それぞれで得られる中間製品について検査項目及び管理値が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（紫外可視吸収スペクトル法）製剤均一性試験（液体クロマトグラフィー [HPLC]）、溶出性、含量（HPLC）が設定されている。本剤は、製剤化に伴う新たな分解生成物は認められておらず、個々の類縁物質の最大値は[]%、類縁物質総量の最大値は[]%であること、安定性試験における個々の類縁物質の最大値は[]%未満であり、経時的な変化が認められなかったことから、純度試験（類縁物質）は規格として設定されていない。また、乾燥減量、粒度及び微生物限度試験も検討されたが、規格として設定されていない。なお、含量の規格値は審査の過程で[]～[]%に変更された。

製剤の安定性については、パイロットスケールで生産された HDPE ボトル（100 g）アルミ分包（1 g）アルミ分包（0.5 g）製剤のそれぞれ 3 ロットを用いて、長期保存試験（25 /60 %RH、36 ヲ月）加速試験（40 /75 %RH、6 ヲ月）が実施され、また、包装形態としてシャーレを使用して苛酷試験（光 [25 /湿度なりゆき、120 万 lx・hr + 200W・hr/m² 以上]）が実施された。これらの試験では、性状、確認試験、純度試験（類縁物質）製剤均一性（分包品のみ）溶出性、含量、乾燥減量、粒度及び微生物限度試験（苛酷試験では未測定）が測定項目とされた。その結果、いずれの安定性試験においても経時的変化は認められず、長期保存試験で 36 ヲ月までの安定性が確認されたことから、貯蔵方法は室温、有効期間は 3 年と設定された。

< 審査の概略 >

機構は、通年性アレルギー性鼻炎を対象とする国内第 Ⅱ 相試験に本薬シロップ剤が用いられていることから、本薬シロップ剤と本薬ドライシロップ剤との不純物等の規格設定の相違による安全性等の評価への影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬ドライシロップ剤は不純物の規格が設定されず実測値も[]%以下であること、本薬シロップ剤では不純物の規格（[]%以下、[]%以下、[]%以下、その他[]%以下、総量[]%以下）が設定されているが、臨床試験に用いられた本薬シロップ剤の実測値は個々及び総量のいずれも定量限界（[]%）未満であることを説明し、不純物プロファイル及び含量は両製剤で同等と考えられることから、本薬ドライシロップ剤の有効性、安全性は本薬シロップ剤を用いた臨床試験成績から評価可能と考える旨を説明した。

機構は、以上の申請者の回答を了承し、本薬ドライシロップ剤の製剤の規格、試験方法の設定、設定された貯法及び有効期間は妥当であると判断した。

3．非臨床に関する資料

() 毒性試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

今回の申請にあたり、新生児及び幼若動物を用いた単回投与毒性試験（新生児動物：7 日齢ラット経口、幼若動物：30 日齢ラット経口、7～15 カ月齢カニクイザル経口）及び反復投与毒性試験（新生児動物：6 日齢ラット 3 週間経口、幼若動物：28 日齢ラット 1 カ月经口（31 日齢、62 日齢でのトキシコキネティクス試験を含む。）6～14 カ月齢カニクイザル 1 カ月经口、7～14 カ月齢アカゲザル 1 カ月经口、8～14 カ月齢カニクイザル 3 カ月经口）が実施されている。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.5.4.1; P-5060)

7 日齢のラット単回経口投与試験においては、各群雌雄各 10 匹に本薬 125、200、320、500、800、1260 及び 2000 mg/kg が投与され、125 mg/kg 群では雌 1 例、200 mg/kg 群では雄 10 例、雌 6 例、320 mg/kg 群では雄 7 例、雌 10 例、500 mg/kg 群では雄 7 例、雌 9 例、800 mg/kg 群以上では雌雄全例が死亡した。200 mg/kg 以上で体重増加抑制、500 mg/kg で頭部被毛の成長抑制、500 mg/kg 以上で吸乳行動の減少又は消失が認められ、200 mg/kg 以上の死亡例では、胃に投与薬物と考えられる内容物、膀胱拡張、少数例で肺のうっ血が認められた。概略の致死量は雄で 125～200 mg/kg、雌で 125 mg/kg と推定された。30 日齢のラット単回経口投与試験においては、各群雌雄各 10 匹に本薬 1580、2000、2510、3160、4000 及び 5000 mg/kg が投与され、1580 mg/kg 群では雌 1 例、2510 mg/kg 群では雄 3 例、雌 1 例、3160 mg/kg 群では雄 3 例、雌 1 例、4000 mg/kg 群では雄 5 例、雌 2 例、5000 mg/kg 群では雄 2 例、雌 6 例が死亡した。1580 mg/kg 以上で局所の脱毛及び体重増加抑制、2000 mg/kg 以上で下腹部被毛の汚れ、5000 mg/kg の雄 1 例で膀胱壁肥厚が認められ、死亡例では活動性低下、虚脱、振戦、体温低下、肺うっ血、膀胱拡張等が認められた。概略の致死量は雄で 2510 mg/kg、雌 1580 mg/kg と推定された。7～15 カ月齢のカニクイザル漸増経口投与試験においては、雌雄各 1 匹に本薬 40、60、100 及び 200 mg/kg が投与され、死亡例はなく、軟便及び嘔吐が認められたのみで、概略の致死量は 200 mg/kg 以上と推定された。

(2) 反復投与毒性試験

1) 6 日齢ラット 3 週間経口投与試験 (4.2.3.5.4.3; 036)

6 日齢のラット各群雌雄各 20 匹に、本薬 25、50 及び 75 mg/kg/日を 3 週間強制経口投与したところ、25 mg/kg/日群の雌 2 例及び 75 mg/kg/日群の雄 1 例が死亡した。25 mg/kg/日群の 1 例は出生時の低体重に起因する脱水状態による死亡と考えられ、剖検により軽度の肺の炎症が認められたが、本薬との関連は不明であった。他の 2 例は、投与過誤による死亡であり、本薬との関連はないと考えられた。一般状態については、すべての投薬群で体重増加抑制が認められた。血液学的検査及び血液生化学的検査では 75 mg/kg/日でリンパ球の空胞化、尿素窒素の増加が、剖検では 50 mg/kg/日以上で脾臓、胸腺及び前立腺の重量減少が認められた。病理組織学的検査ではすべての投薬群で肝細胞の空胞化と肺泡マクロファージ集簇、50 mg/kg/日以上で胆管上皮及び副腎皮質の空胞化、75 mg/kg/日で顎下リンパ節及び脾臓での組織球空胞化が認められた。以上の結果から本

試験の無毒性量は 25 mg/kg/日未満と判断された。

2) 28 日齢ラット 1 ヶ月間経口投与試験 (4.2.3.5.4.4; ■026)

28 日齢のラット各群雌雄各 10 匹に、本薬 2.5、5 及び 25 mg/kg/日を 1 ヶ月間強制経口投与したところ、2.5 mg/kg/日群の雄 1 例、25 mg/kg/日群の雌 1 例が死亡したが、いずれも投与過誤によるものであり、本薬との関連はないと考えられた。血液学的検査において、5 mg/kg/日以上でリンパ球空胞化の増加が認められたが、それ以外に本薬投与に起因する所見は認められず、無毒性量は 2.5 mg/kg/日と判断された。

3) 8～14 ヶ月齢カニクイザル 3 ヶ月間経口投与試験 (4.2.3.5.4.8; ■027)

8～14 ヶ月齢のカニクイザル各群雌雄各 2 匹に本薬 4、12 及び 24 mg/kg/日を 3 ヶ月間強制経口投与したところ、血液生化学的検査において AST 又は ALT の一過性で用量に依存しない増加が認められたが、病理組織学的検査では肝障害を示す変化は認められなかった。追加試験の 6～14 ヶ月齢カニクイザル 1 ヶ月間経口投与試験(■041)では、対照群を含むほぼ全群で AST 又は ALT の増加が認められ、ほぼ全例で A 型肝炎ウイルス抗体が検出されたが、A 型肝炎ウイルス未感染の 7～14 ヶ月齢アカゲザルを用いて実施された 1 ヶ月間経口投与試験 (D-20760) では AST、ALT の変動等は認められなかったことから、本試験では A 型肝炎ウイルス抗体の測定は実施されていないものの、AST、ALT の増加は本薬投与に起因する可能性は低いと判断された。AST、ALT の増加以外に特段の所見は認められず、無毒性量は 24 mg/kg/日と判断された。

4) 6～14 ヶ月齢カニクイザル 1 ヶ月経口投与試験 (4.2.3.5.4.6; ■041)

8～14 ヶ月齢カニクイザル 3 ヶ月間経口投与試験 (4.2.3.5.4.8; ■027) において、一過性の AST 及び ALT 増加が認められたため、肝臓に対する影響が検討された。6～14 ヶ月齢のカニクイザル各群雌雄各 3 匹に本薬 0.5、1.5 及び 4.0 mg/kg/日を 1 ヶ月間強制経口投与したところ、対照群を含むほぼ全群で投与前に比し ALT が増加し、1.5 mg/kg/日以上では AST の増加も認められた。投与 5 週後の血清を検査した結果、対照群を含む多くの個体で A 型肝炎ウイルス抗体が検出され、病理組織学的検査では、対照群を含む全群で非化膿性肝炎、クッパー細胞肥大及び単細胞壊死が認められ、A 型肝炎感染時の所見を呈していたことから、AST 及び ALT の増加は A 型肝炎ウイルスによる肝臓の変化に起因するものと考えられ、本薬の投与に関連した変化ではないと判断された。

5) 7～14 ヶ月齢アカゲザル 1 ヶ月経口投与試験 (4.2.3.5.4.7; D-20760)

A 型肝炎ウイルスに感染していないことが確認された 7～14 ヶ月齢のアカゲザルを用いて、肝臓に対する影響が検討された。各群雌雄各 3 匹に本薬 0.5、1.5 及び 4.0 mg/kg/日を 1 ヶ月間強制経口投与したところ、血液生化学的検査で AST、ALT に変化はなく、肝臓の病理組織学的検査 (生検材料) でも、特段の所見は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、毒性試験に使用した動物の日齢及び試験全般の妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス（平成 12 年 12 月 15 日付医薬審第 1334 号：厚生省医薬安全局審査管理課長通知）では、小児の年齢区分を 早産児、 正期産新生児（0～27 日）、 乳幼児（28 日～23 ヶ月）、 児童（2～11 歳）、 青少年（12～16 又は 18 歳）の 5 つに分類していること、ヒト、サル及びラットの離乳時期はそれぞれ生後 1 年、6 ヶ月及び 21 日頃、性成熟期は 12～16/18 歳、5 歳及び 100 日頃とされていることを踏まえると、毒性試験で用いられた幼若ラット（28～30 日齢）及び幼若サル（6～14 ヶ月齢）は、概ねヒトの乳幼児の後期から 児童の初期に相当するものと考えられ、3 歳以上の小児の安全性を評価する上で妥当な日齢であったと判断していることを説明した。また申請者は、幼若動物を用いた毒性試験では成熟動物と比較して新規の毒性は認められておらず、反復投与試験における無毒性量の比較（幼若及び成熟ラット：2.5 及び 1 mg/kg/日、幼若及び成熟サル：いずれも 24 mg/kg/日）から幼若動物と成熟動物の感受性に大きな相違はないと考えられること、さらに、今般の適応拡大の範疇外ではあるものの、離乳前のラット（6～7 日齢）を用いて、新生児への影響を検討した毒性試験では、幼若及び成熟ラットに比べ、単回投与時の致死量が低いことが示されたが、本薬に対する感受性の高い新生児ラットを対象に幼若ラットの場合よりも高用量で実施された反復投与試験においても、新規の毒性は認められなかったことなどから、今般の申請にあたり実施された一連の毒性試験により 3 歳以上の小児の安全性を担保し得ると考えている旨を説明した。

機構は、単回投与毒性試験の概略の致死量が成熟ラット（雌雄>2000 mg/kg）に比べ幼若ラット（雄 2510 mg/kg、雌 1580 mg/kg）及び新生児ラット（雄 125～200 mg/kg、雌 125 mg/kg）で低値を示した原因について、申請者に考察を求めた。

申請者は、幼若ラットの死亡例では、死亡前に活動性低下、虚脱、振戦又は体温低下が認められており、成熟ラットに比べて中枢神経系への影響が強く発現する可能性が示唆されたが、これらは小児臨床推奨用量（0.4 mg/kg/日）の約 4000 倍に相当する極めて高用量投与での所見であることから、臨床における安全性上の問題はないと考えること、また、新生児ラットの死亡例では、死亡前に局所の脱毛、吸乳行動の減少又は消失、体重増加抑制がみられ、剖検で多くの例で投与後数日経過しているにもかかわらず、胃に投与薬物と考えられる半固形又はペースト状白色内容物が観察されたことから、中枢への影響によると考えられる吸乳行動の減少又は消失及び抗コリン作用による胃腸管への影響により、全身状態が次第に悪化し死に至ったと考えられ、新生児ラットでは中枢への影響に加え、抗コリン作用が強く発現する可能性が示唆されたが、新生児ラットの概略の致死量は小児臨床推奨用量の約 300 倍であること、さらに幼若ラットの概略の致死量は新生児ラットに比べ約 10 倍高く、離乳後は本薬に対する耐容性は著しく高まると考えられることから、今般の申請対象である 3 歳以上の小児における安全性上懸念されるものではないと考える旨を説明した。

機構は、リン脂質症の発現が成熟動物と比べて幼若動物や新生児動物で増加する可能性につい

て、申請者の見解を求めた。

申請者は、幼若及び成熟ラットではいずれも相対的に末梢血リンパ球でリン脂質症が誘発されやすく、リン脂質症に対する投与 4 週後の無毒性量はそれぞれ 2.5 及び 1 mg/kg/日とほぼ同程度であったことから、当該毒性に関する感受性に両者間で大きな差はないと考えられること、一方、新生児ラットでは末梢血リンパ球よりも肺及び肝臓でリン脂質症が誘発されやすく、これらの組織では幼若及び成熟ラットに比べ感受性が高い可能性が示唆されたが、最高用量の 75 mg/kg/日を投与しても各組織の変化はごく軽度であり、形態学的変化や臨床検査値異常を伴うものではなかったこと、成熟ラットにおいてリン脂質症は休薬により回復することが確認されていることから、その毒性学的意義は低いと考えられることを説明した。

機構は、本薬の毒性に対する感受性は若齢動物ほど増大する傾向が示唆されているものの、幼若及び新生児動物で、著しい毒性の増強や新たな毒性は認められておらず、臨床上の懸念は少ないと考えられることから、以上の申請者の回答を了承した。

4. 臨床に関する資料

() 生物製剤学及び関連する分析法の概要

< 提出された資料の概略 >

本剤の異なる剤型間での生物学的同等性に関する評価資料として、国内で実施された試験成績 (5.3.1.2.1: JPC-370-01、5.3.1.1.2: 13DA214、5.3.1.2.3: JPC-371-02) が提出された。また、食事の影響に関する評価資料として国内試験成績 (5.3.1.1.1: JPC-370-02) が提出された。血漿中未変化体、主代謝物 SCH34117 及び代謝物 SCH45581 濃度は高速液体クロマトグラフィ・タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法によりバリデートされた方法で測定され、いずれも定量下限は pg/mL であった。ロラタジンは初回通過効果により速やかに活性代謝物 SCH34117 に代謝されること、ロラタジンに対する SCH34117 の抗ヒスタミン活性比は約 7.9 倍であり、SCH34117 は本薬の活性本体に位置付けられることから、バイオアベイラビリティの指標としては SCH34117 を選択し、未変化体であるロラタジンについては参考データとしている。なお、薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) 生物学的同等性

1) シロップ剤と錠剤とのバイオアベイラビリティの比較試験 (5.3.1.2.1: JPC-370-01 < 20 年 月 ~ 月 >)

日本人健康成人男性 (21 ~ 31 歳、20 例) を対象として、シロップ剤 10 mg 又は錠剤 10 mg を空腹時に単回経口投与し、両製剤の生物学的同等性をクロスオーバー法で検討した。その結果、主要評価項目である錠剤 10 mg 投与後に対するシロップ剤 10 mg 投与後の SCH34117 の C_{max} 及び AUC_{0-1} の幾何平均値の比と 90 % 信頼区間はそれぞれ 1.02 [0.937, 1.12] 及び 1.04 [0.977, 1.10] であり、シロップ剤 10 mg と錠剤 10 mg の生物学的同等性が示された。なお、血漿中未変化体濃度

の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比と 90 %信頼区間はそれぞれ 1.45 [1.12, 1.89] 及び 2.37 [1.78, 3.16] であった。

2) ドライシロップ剤とシロップ剤の生物学的同等性試験 (5.3.1.2.2: ■■■13DA214 < 20■■■年■■■月 ~ ■■■月 >)

日本人健康成人男性 (22 ~ 39 歳、薬物動態評価例 19 例) を対象として、ドライシロップ剤 10 mg 又はシロップ剤 10 mg を空腹時に単回経口投与し、両製剤の生物学的同等性をクロスオーバー法で検討した。その結果、主要評価項目であるシロップ剤 10 mg 投与後に対するドライシロップ剤 10 mg 投与後の SCH34117 の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比と 90 %信頼区間はそれぞれ 1.03 [0.939, 1.13] 及び 1.04 [0.955, 1.14] であり、ドライシロップ剤 10 mg とシロップ剤 10 mg の生物学的同等性が示された。なお、血漿中未変化体濃度の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比と 90 %信頼区間はそれぞれ 0.719 [0.588, 0.878] 及び 0.695 [0.611, 0.790] であった。

3) ドライシロップ剤と錠剤の生物学的同等性試験 (5.3.1.2.3: JPC-■■■-371-02 < 20■■■年■■■月 ~ ■■■月 >)

日本人健康成人男性 (20 ~ 32 歳、20 例) を対象として、ドライシロップ剤 10 mg 又は錠剤 10 mg を空腹時に単回経口投与し、両製剤の生物学的同等性をクロスオーバー法で検討した。主要評価項目である錠剤 10 mg 投与後に対するドライシロップ剤 10 mg 投与後の SCH34117 の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比と 90 %信頼区間はそれぞれ 1.06 [0.949, 1.18] 及び 0.981 [0.920, 1.05] であり、ドライシロップ剤 10 mg と錠剤 10 mg の生物学的同等性が示された。なお、血漿中未変化体濃度の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比と 90 %信頼区間はそれぞれ 1.10 [0.888, 1.35] 及び 1.26 [1.07, 1.47] であった。

(2) 食事の影響

1) シロップ剤のバイオアベイラビリティに対する食事の影響試験 (5.3.1.1.1: JPC-■■■-370-02 < 20■■■年■■■月 ~ ■■■月 >)

日本人健康成人男性 (21 ~ 38 歳、12 例) を対象として、シロップ剤 10 mg を空腹時又は食後に単回経口投与し、食事が本剤投与後の薬物動態に及ぼす影響をクロスオーバー法で検討した。その結果、主要評価項目である血漿中 SCH34117 濃度については、 $t_{\max}$ は空腹時投与で 1.50 時間、食後投与で 2.23 時間であり、食事により遅延した。空腹時投与に対する食後投与の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比と 90 %信頼区間は 0.825 [0.735, 0.926] 及び 1.07 [0.973, 1.17] であり、食後投与において $C_{\max}$ は約 23 %低下したが、 AUC_{0-t} に変化はみられなかった。なお、血漿中未変化体濃度の $t_{\max}$ は空腹時投与で 1.00 時間、食後投与で 1.63 時間であり、空腹時投与に対する食後投与の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比と 90 %信頼区間はそれぞれ 1.04 [0.845, 1.28] 及び 1.41 [1.25, 1.59] であった。

< 審査の概略 >

(1) 食事の影響について

機構は、申請製剤であるドライシロップ剤及び口腔内速溶錠に対する食事の影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、ドライシロップ剤及び口腔内速溶錠に対して食事の影響を検討する臨床試験は実施していないものの、錠剤及びシロップ剤について実施した食事の影響試験の結果(下表)から、生物学的同等性試験において主要評価項目と設定した活性代謝物 SCH34117 については錠剤、シロップ剤ともにいずれの薬物動態パラメータにおいても大きな変化は認められなかったこと、ドライシロップ剤は水又は飲料に懸濁して服用することから、崩壊過程はなく溶出過程のみであり、崩壊過程及び溶解過程が必要な錠剤(固形剤)と崩壊過程及び溶解過程がいずれも不要なシロップ剤(溶液製剤)との中間的な特性を示すものと考えられること、口腔内速溶錠については口腔内において速やかに崩壊し、懸濁状態になり、ドライシロップ剤と同様に錠剤(固形剤)とシロップ剤(溶液製剤)との中間的な特性を示すものと考えられることから、申請製剤であるドライシロップ剤及び口腔内速溶錠に対する食事の影響は錠剤及びシロップ剤と同様に小さいと考えられる旨を説明した。

表 錠剤及びシロップ剤の食事の影響試験における血漿中未変化体及び SCH34117 パラメータ

		シロップ剤			錠剤		
		t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·hr/mL)
未変化体	空腹時 (n=12)	1.00 (37)	5.63 (72)	21.0 (81)	1.17 (28)	4.46 (112)	13.2 (140)
	食後 (n=12)	1.63 (37)	5.69 (71)	30.4 (82)	1.63 (23)	7.73 (88)	27.9 (114)
	幾何平均比 ^{a)}		1.04	1.41		1.64	2.29
	[90 %信頼区間]		[0.845, 1.28]	[1.25, 1.59]		[1.35, 2.00]	[1.87, 2.81]
活性代謝物 SCH 34117	空腹時 (n=12)	1.50 (32)	3.66 (52)	38.1 (40)	1.71 (20)	3.34 (21)	27.5 (16)
	食後 (n=12)	2.33 (23)	2.83 (28)	39.4 (31)	2.25 (28)	3.52 (22)	31.1 (25)
	幾何平均比		0.825	1.07		1.05	1.12
	[90 %信頼区間]		[0.735, 0.925]	[0.973, 1.17]		[0.949, 1.16]	[1.02, 1.22]

a: 食後 / 空腹時

平均値 (% CV)

機構は、異なる製剤のデータをもとにドライシロップ剤及び口腔内速溶錠に対する食事の影響を厳密に判断することは困難であると考え、ドライシロップ剤を用いた国内第 Ⅲ 相試験において食後投与による有効性及び安全性が示されており、市販後における本剤の用法も「食後投与」と規定されていること等も勘案し、現時点で大きな問題はないものとする。なお、安全性及び有効性に対する食事の影響について、食事、飲料の内容等も含め、製造販売後に使用実態下で更なる検討を行うことが望ましいと考える。

() 臨床薬理の概要

< 提出された資料の概略 >

評価資料として、日本人患児を対象とした第 Ⅲ 相試験 (5.3.5.1.1: JPC-370-31、5.3.5.1.2: JPC-371-32/06DA231) において測定された血漿中薬物濃度を併合解析した結果 (5.3.3.2.1:

JPC-370-PK1) 及び外国人健康小児を対象とした試験 (5.3.3.1.1: C-187-01、5.3.3.1.2: C-033-01) の成績等が提出された。血漿中未変化体、SCH34117 及び SCH45581 濃度はガス液体クロマトグラフ (GLC) 法又は LC-MS/MS 法によりバリデートされた方法で測定され、それぞれの定量下限は、未変化体、代謝物ともに又は pg/mL であった。

(1) 健康小児を対象とした試験

<外国人における成績>

1) 高年齢層の小児における単回投与時の薬物動態 (5.3.3.1.1: C-187-01 <19 年 月>)

8~12 歳の外国人健康小児 13 名を対象として、シロップ剤 10 mg を食後に単回経口投与したとき、血漿中未変化体及び SCH34117 の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、 C_{max} 及び AUC_{0-t} は外国人成人に臨床用量である錠剤 10 mg を投与した場合 (C-025-50、C-339-01) とほぼ近似した範囲の値を示した。

表 高年齢層 (8~12 歳) の健康小児 (n=13) にシロップ剤 10 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ[§]

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
未変化体	4.38 (72)	1.00 (0)	- ^a	8.98 (69)	-
SCH34117	3.79 (26)	1.69 (56)	13.8 (22)	51.7 (49)	55.6 (48)

a: 血漿中ロラタジン濃度の $t_{1/2}$ は消失相が不明瞭であり算出不能

平均値 (%CV)

2) 低年齢層の小児における単回投与時の薬物動態 (5.3.3.1.2: C-033-01 <19 年 月 ~ 19 年 月>)

2~5 歳の外国人健康小児 18 名を対象として、シロップ剤 5 mg を食後に単回経口投与したとき、血漿中未変化体及び SCH34117 の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。なお、3 例において血漿中 SCH34117 濃度の $t_{1/2}$ が 50 時間以上の値を示し ($t_{1/2}$: 54.0~91.8 時間) SCH34117 より下位の代謝過程における poor metabolizer^{**} である可能性が示唆されている。

表 低年齢層 (2~5 歳) の健康小児 (n=18) にシロップ剤 5 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
未変化体	7.78 (90)	1.17 (33)	- ^a	16.7 (80)	-
SCH34117	5.09 (36)	2.33 (75)	14.4 (20) ^b	87.2 (88)	61.4 (41) ^b

a: 血漿中ロラタジン濃度の $t_{1/2}$ は消失相が不明瞭であり算出不能

平均値 (%CV)

b: n=12 (除外した 6 名のうち 3 名は消失相が不明瞭であり算出不能、他の 3 名は $t_{1/2}$ が 50 時間以上 (それぞれ 54.0、57.5 及び 91.8 時間) と特異的に長かったため平均値の算出から除いた。この 3 名を含めた 15 名での $t_{1/2}$ の平均値は 25.1 時間であった)

また、2~5 歳の小児にシロップ剤 5 mg を投与した際の血漿中未変化体及び SCH32117 濃度の C_{max} 及び AUC_{0-t} は 8~12 歳の小児にシロップ剤 10 mg を投与した場合 (5.3.3.1.1: C-187-01) 及び外国人成人に臨床用量である錠剤 10 mg を投与した場合の C_{max} 及び AUC_{0-t} (C-025-50、

[§] 本試験における用量は体重が 30 kg 以上の小児では 10 mg、体重が 30 kg 未満の小児では 5 mg と設定され、結果として 1 名の小児で 5 mg が投与された (未変化体 [t_{max} : 1 時間、 C_{max} : 2.17 ng/mL, AUC_{0-t} : 6.88 ng·hr/mL], SCH 34117 [t_{max} : 6 時間, C_{max} : 2.35 ng/mL, AUC_{0-t} : 39.6 ng·hr/mL, $AUC_{0-\infty}$: 41.9 ng·hr/mL])

^{**} 申請資料において slow metabolizer と同義

C-339-01) とほぼ近似した範囲の値を示した。

(2) 患者における検討

<日本人における成績>

1) 患児における反復投与時の薬物動態 (5.3.3.2.1: JPC-370-PK1)

日本人通年性アレルギー性鼻炎患児 (7~15 歳: 70 例、3~6 歳: 23 例) 及び日本人アトピー性皮膚炎患児 (7~15 歳: 69 例、3~6 歳: 28 例) を対象とした第 Ⅲ 相試験 (それぞれ 5.3.5.1.1: JPC-370-31 及び 5.3.5.1.2: JPC-371-32/06DA231) において、それぞれシロップ剤及びドライシロップ剤 (7~15 歳: 10 mg、3~6 歳: 5 mg) を 1 日 1 回 2 週間、原則として食後に反復経口投与し、最終投与後の 1 時点において血漿中薬物濃度 (血漿中未変化体、SCH34117 及び SCH45581 濃度) を測定した。両試験における血漿中未変化体及び SCH34117 の個体別濃度は下図のとおりであった。なお、2 試験において被験者背景がほぼ同様であったこと、またシロップ剤とドライシロップ剤の生物学的同等性が成立していることから、両試験データは併合解析されている。採血時点は 190 例中 187 例 (98 %) で最終投与後 0~36 時間であった。投与期間は 190 例中 188 例 (99 %) で 6~16 日間であり、血漿中薬物濃度は定常状態として評価し得ると判断されている。最終服薬と食事のタイミングについては、190 例中 174 例 (92 %) で食後 2 時間以内に服薬しており、ほぼ食後投与として評価し得ると判断されている。

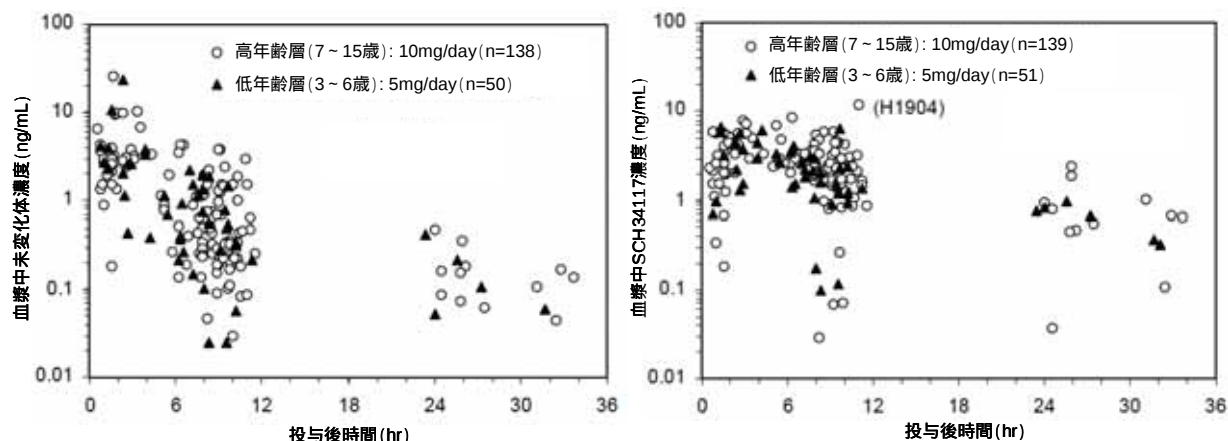


図 日本人小児患者にシロップ剤又はドライシロップ剤 (7~15 歳: 10 mg、3~6 歳: 5 mg) を 1 日 1 回 2 週間反復経口投与した際の最終投与後における血漿中未変化体 (左) 及び SCH34117 (右) 濃度

血漿中未変化体、SCH34117 及び SCH45581 濃度は、いずれも高年齢層と低年齢層でほぼ同じ範囲内に分布し、年齢層の違いによる相異は認められなかった。また一部の患児で血漿中未変化体、SCH34117 及び SCH45581 濃度が高値を示したが、いずれも臨床上的問題はなかったとされている。なお、通年性アレルギー性鼻炎の患児 1 例 (被験者番号 H1904) において血漿中 SCH34117 濃度が他の被験者と比較して高い値を示した (投与後 11 時間: 11.7 ng/mL) が、この例では SCH45581 濃度が明らかに低く、SCH34117 より下位の代謝過程における poor metabolizer である可能性が示唆されている。

< 審査の概略 >

(1) 日本人小児における用量設定の妥当性について

機構は、小児における用量の設定の経緯について申請者に説明を求めた。

申請者は、海外における小児の用量の設定の経緯は、テルフェナジン[®]を体重 30kg 以上の小児に対して、成人と同じ用量で投与した際の有効性、安全性が報告されていたこと (Guill MF et.al. *J Allergy Clin Immunol.* 1986; 78: 4-9)、海外での成人に対する承認取得後の市販後における小児への使用経験から、低年齢層患児 (5 歳以下) に対して本薬 5 mg、高年齢層患児 (6 歳以上) に対して成人と同じ本薬 10 mg の用量が有効かつ安全と推察できたこと、当該用量で外国人患児を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 (C-047、C-048、C-005、C-081) を実施したところ、有効性及び安全性が確認されたこと等から、外国人小児に対し当該用量を設定し、その後さらに薬物動態試験を実施して、外国人の 2~5 歳児に本薬 5 mg、8~12 歳児に本薬 10 mg 投与した際の薬物動態は外国人成人に本薬 10 mg を投与した際の薬物動態と概ね類似していることを確認したと説明した。また、申請者は本邦における小児の用量の設定については、日本人及び外国人健康成人において未変化体及び SCH34117 の薬物動態は大きく異ならず、臨床推奨用量も国内外で同量 (10 mg/日) であること、日本人小児と外国人小児の体格差は成人と比較して小さいこと (厚生統計協会、*国民衛生の動向* 2001、米国疾病管理予防センター、*Anthropometric Reference Data, United States, 1988-1994*) から外国人小児の用量を日本人患児に適用することに大きな問題はないものとする旨を説明した。また、申請者は、日本人患児を対象とした第 Ⅲ 相試験 (JPC-370-31、JPC-371-32/06DA231) で得られた血漿中薬物濃度 (未変化体及び SCH34117) を、日本人健康成人に錠剤を投与した際の薬物動態^{††} (計 9 試験: 1991~1994 年実施の 4 試験、JPC-370-01、JPC-370-02、JPC-376-03、13DA214、JPC-371-02) と比較したところ、患児における血漿中未変化体及び SCH34117 濃度はともに、成人における血漿中濃度とほぼ同じ範囲に分布したこと (下図) 等からも、当該用量設定は妥当とする旨を説明した。

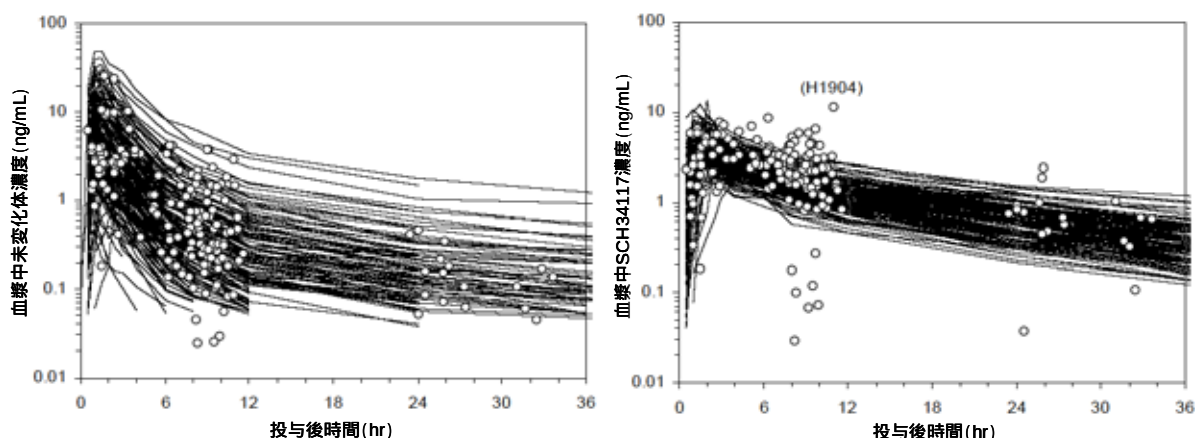


図 日本人小児患者にシロップ剤又はドライシロップ剤 (7~15 歳: 10 mg、3~6 歳: 5 mg) を 1 日 1 回 2 週間反復経口投与した場合と日本人健康成人に 10 mg (錠剤、シロップ剤又はドライシロップ剤) を投与した場合の血漿中未変化体 (左) 及び SCH34117 (右) 濃度の比較 (○: 日本人患児、—: 日本人健康成人)

^{††} 錠剤 (10~40mg) を空腹時に単回投与した際のデータであることから、健康成人の血漿中薬物濃度については 投与量を 10 mg とし補正、反復投与時の累積係数による補正、食事の影響による未変化体濃度の補正が行われている。

機構は、成人で本薬の未変化体及び活性代謝物 SCH34117 の薬物動態は国内外で大きく異ならず、臨床推奨用量も国内外で 10 mg/日であること、国内外の本申請対象年齢患児における体格差に大きな違いはみられないと考えられること等から、本申請の小児における用量について、薬物動態学的には大きな問題はないものとする（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概略、審査の概略」の項参照）。

（２）本薬の薬物動態の個体差、poor metabolizer 等について

機構は、日本人患児において血漿中薬物濃度が他の症例と比較して著しく高値又は低値を示した症例が存在することから、その原因と安全性及び有効性への影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、血漿中薬物濃度が高値（poor metabolizer の可能性がある 1 例は除く）又は低値を示した症例と他の症例で、年齢、性、体重及び体重あたりの投与量等の背景因子に特段の相違はなく、薬物動態の個体差、食事内容、服薬コンプライアンス等の影響は考えられるものの、明確な原因の特定には至っていないことを説明した。また申請者は、有効性及び安全性への影響について、血漿中薬物濃度が高値を示した 4 例中 2 例で有害事象（咳・急性鼻咽頭炎・好中球増加・リンパ球減少（1 例）発熱（1 例））が発現したが、因果関係は否定されており、その他の症例においては有害事象は発現していないこと、有効性についてもこれらの症例における症状スコアの改善は他の症例と同程度であり、臨床上の問題は認められていないことから、これらの症例においても設定用量に問題はないものと考えている旨を説明した。さらに申請者は、日本人患児における本薬の薬物動態を母集団薬物動態解析により詳細に検討するための製造販売後臨床試験を計画しており、血漿中薬物濃度に影響を及ぼす因子、薬物濃度と安全性及び有効性との関係等についても併せて検討する予定である旨を説明した。

機構は、血漿中 SCH34117 濃度が著しく高値を示し、poor metabolizer の可能性があると考えられた 1 例の詳細について、申請者に説明を求めた。

申請者は、当該症例は通年性アレルギー性鼻炎の第 Ⅲ 相試験に参加した年齢 13 歳、体重 38 kg の男子であり、最終投与（投与 13 日）後 11 時間の血漿中未変化体濃度 1.49 ng/mL は他の症例（ 0.593 ± 0.904 ng/mL）と大きく異ならなかったものの、血漿中 SCH34117 濃度 11.7 ng/mL は他の症例（ 1.67 ± 0.778 ng/mL）より著しく高く、SCH45581 濃度 0.113 ng/mL は他の症例（ 1.72 ± 0.691 ng/mL）より低かったことから、SCH34117 から SCH45581 への代謝過程における poor metabolizer である可能性が考えられたこと、当該症例では、臨床検査値異常として投与 13 日後より軽度の尿素窒素の上昇が認められ、治験薬との因果関係について「関連あるかもしれない」と判断されたが、投与終了後 11 日目の追跡調査の時点では正常値に回復しており、臨床所見から安全性上特に問題はないと判断されたことを説明した。なお申請者は、SCH34117 の poor metabolizer の遺伝子型（genotype）については明らかにされておらず、現段階では SCH34117 に対する SCH45581 の AUC 比が 10 %未満であること、SCH34117 の消失半減期が 50 時間を超えることの 2 つの条件

を満たす場合を poor metabolizer と定義しているが、当該症例については 1 時点の血漿中薬物濃度しか得られていないことから poor metabolizer か否かを明確に判断できないことを併せて説明した。

機構は、poor metabolizer の発現頻度及び poor metabolizer の小児に本剤を投与した場合の安全性について、海外データも踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外においては本薬の活性代謝物 SCH34117 (desloratadine) を有効成分とした製剤を抗ヒスタミン薬として別途開発しており、その開発過程で実施された臨床薬物動態試験 43 試験について poor metabolizer に関する検討を行った結果、poor metabolizer の発現頻度は成人で 5.9%、小児 (2~11 歳) で 15%であり、人種別では成人、小児ともに黒人における発現頻度が高く、人種差が認められることが明らかにされていること (下表) また、SCH34117 の海外承認後に小児における poor metabolizer の発現頻度と安全性を追加検討する目的で実施された臨床薬物動態試験 5 試験の結果では、小児 (2~11 歳) における poor metabolizer の発現頻度は全体で 6.2 % (158/2554 例) と開発時の成人における頻度とほぼ同様であり、人種差についても成人と同様の傾向が示されていることを説明した。また、SCH34117 の海外開発時及び市販後の臨床薬物動態試験にはそれぞれアジア人成人 6 例及びアジア人小児 18 例が集積されたが、poor metabolizer は認められていないこと、日本人においても現在までに集積された成人 164 例の薬物動態データについて、poor metabolizer は認められていないことを勘案すると、アジア人における poor metabolizer の発現頻度は低いと考えられる旨を説明した。

表 SCH34117 の poor metabolizer の発現頻度と人種差

		成人：957 例		小児：130 例	
		Normal metabolizer	Poor metabolizer	Normal metabolizer	Poor metabolizer
総被験者数		901	56 (5.9 %)	111	19 (15 %)
年齢 (歳)	平均値	34.4	33.6	6.4	6.7
	範囲	12 ~ 70	20 ~ 70	2 ~ 11	2 ~ 11
人種	アジア人	6	0 (0 %)	-	-
	黒人	184	42 (19 %)	38	12 (24 %)
	白人	612	12 (1.9 %)	71	7 (9.0 %)
	ヒスパニック	97	2 (2.0 %)	-	-
	その他	2	0 (0 %)	2	0 (0 %)
性	男	299	11 (3.5 %)	44	10 (19 %)
	女	602	45 (7.0 %)	67	9 (12 %)

() 内は poor metabolizer の発現率を示す

また申請者は、これらの臨床薬物動態試験における有害事象発現率を normal metabolizer 群と poor metabolizer 群で比較した結果、明らかな相違はなく、poor metabolizer に特異的な有害事象も認められなかったことから、poor metabolizer における SCH34117 の全身暴露量の増大は、本薬の臨床上的安全性に対する明確な影響因子ではないと考えられ、poor metabolizer の日本人患児に本剤が投与された場合にも、臨床的大きな問題はないと考える旨を説明した。

なお申請者は、上記の本薬の薬物動態を母集団薬物動態解析により詳細に検討するための製造販売後臨床試験の中で poor metabolizer に関する検討も行う予定であることを併せて説明した。

機構は、現時点において、poor metabolizer への本薬投与について用量変更等の特段の注意喚起

は要しないと考えるが、製造販売後に日本人における poor metabolizer の発現頻度等の検討も含め、安全性及び有効性等について検討する必要があると考える。

() 有効性及び安全性試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

評価資料として、日本人通年性アレルギー性鼻炎患児を対象とした第 Ⅲ 相比較試験 (5.3.5.1.1: JPC-■-370-31 試験) 及び日本人アトピー性皮膚炎患児を対象とした第 Ⅲ 相比較試験 (5.3.5.1.2: JPC-■-371-32/■06DA231 試験) が提出された。安全性評価資料として、日本人健康成人男性による臨床薬理試験 (5.3.1.1.1: JP-■-370-02 試験、5.3.1.2.1: JP-■-370-01 試験、5.3.1.2.2: ■13DA214 試験及び 5.3.1.2.3: JPC-■-371-02 試験) また参考資料として海外の反復性上気道炎感染のリスクのある小児を対象とした長期投与試験 (5.3.5.4.1: M■-125 試験) 等が提出された。

(1) 日本人を対象とした臨床試験

1) 健康成人を対象とした臨床薬理試験

国内単回投与試験 (5.3.1.1.1: JP-■-370-02 < 20■年■月 ~ 20■年■月 >)

日本人健康成人男性 (目標症例数 12 例) を対象に、本薬の安全性及び薬物動態に対する食事の影響を検討するため、2×2 期無作為化非盲検クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬のシロップ剤 10 mg を空腹時又は食後に単回経口投与とされ、各投与期の間に 9 日間の休薬期間が設定された (薬物動態に関しては、「(i) 生物製剤学及び関連する分析法の概要」を参照)。総投与症例数 12 例の全例が安全性評価対象とされた。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、33.3% (4/12 例) 4 件に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。因果関係を否定できない有害事象 (以下、副作用) は、3 例 (傾眠、好酸球数増加、血中ビリルビン増加 [各 1 例]) であった。

以上より申請者は、安全性については、特に大きな問題はなく、また食後及び空腹時で臨床的に問題となる有害事象は認められず、食事の影響はないと考える旨を説明した。

国内単回投与試験 (5.3.1.2.1: JP-■-370-01 < 20■年■月 ~ 20■年■月 >)

日本人健康成人男性 (目標症例数 20 例) を対象に、本薬シロップ剤と錠剤の安全性及び薬物動態を検討するため、無作為化非盲検 2×2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬シロップ剤 10 mg 又は錠剤 10 mg を空腹時に単回経口投与とされ、各投与期の間に 9 日間の休薬期間が設定された (薬物動態に関しては、「(i) 生物製剤学及び関連する分析法の概要」を参照)。

総投与症例数 20 例全例が安全性評価対象であった。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、10.0% (2/20 例) 3 件に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。副作用は 2 例 (異常感 (錠剤 1 例)、AST 増加・ALT 増加 (シロップ剤 1 例)) であった。

以上より申請者は、本薬シロップ剤と錠剤は生物学的に同等であり、安全性に問題はないと考

える旨を説明した。

国内単回投与試験 (5.3.1.2.2: ■13DA214 < 20■年■月 ~ 20■年■月 >)

日本人健康成人男性 (目標症例数 20 例) を対象に、本薬シロップ剤とドライシロップ剤の安全性及び生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検 2×2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬シロップ剤 10 mg 又はドライシロップ剤 10 mg を空腹時に単回投与とされ、各投与期の間に 9 日間の休薬期間が設定された (薬物動態に関しては、「(i) 生物製剤学及び関連する分析法の概要」を参照)。

総投与症例数 20 例全例が安全性評価対象であった。なお、1 例で第 1 期 (シロップ剤) の服薬がなされていない。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、5.0 % (1/20 例) 1 件に認められたが、因果関係は否定されている。また、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。バイタルサインに異常変動は認められなかった。

以上より申請者は、本薬シロップ剤とドライシロップ剤は生物学的に同等であり、安全性に問題はないと考える旨を説明した。

国内単回投与試験 (5.3.1.2.3: JPC-■-371-02 < 20■年■月 ~ 20■年■月 >)

日本人健康成人男性 (目標症例数 20 例) を対象に、本薬ドライシロップ剤と錠剤の安全性及び生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検 2×2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬ドライシロップ剤 10 mg 又は錠剤 10 mg を空腹時に単回投与とされ、各投与期の間に 9 日間の休薬期間が設定された (薬物動態に関しては、「(i) 生物製剤学及び関連する分析法の概要」を参照)。

総投与症例数 20 例全例が安全性評価対象とされた。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、10.0 % (2/20 例) 2 件に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。副作用は 2 例に血中ビリルビン濃度上昇 (錠剤、ドライシロップ剤各 1 例) が認められた。バイタルサインに異常変動は認められなかった。

以上より申請者は、本薬ドライシロップ剤と錠剤は生物学的に同等であり、安全性に問題はないと考える旨を説明した。

2) 小児患者を対象とした臨床試験

小児通年性アレルギー性鼻炎に対する二重盲検比較試験 (5.3.5.1.1: JPC-■-370-31 < 20■年■月 ~ 20■年■月 >)

3~15 歳の通年性アレルギー性鼻炎患児 (目標症例数各群 90 例、計 180 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討するため、フマル酸ケトチフェンを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬シロップ剤 (ロラタジンとして、3~6 歳; 5 mg、7~15 歳; 10 mg) を 1 日 1

回朝食後又はケトチフェンドライシロップ剤(ケトチフェンとして、3～6 歳; 0.6 mg、7～15 歳; 1.0 mg)を1日2回朝食後及び就寝前にダブルダミー法により2週間経口投与と設定された(薬物動態に関しては、「()臨床薬理の概略」の項参照)。

総投与症例数 188 例のうち、未服用例 1 例を除く 187 例(本薬群 96 例〔3～6 歳 25 例、7～15 歳 71 例〕、ケトチフェン群 91 例〔3～6 歳 25 例、7～15 歳 66 例〕)が安全性解析対象及び有効性の FAS (Full Analysis Set) 解析対象であり、併用禁止薬違反及び服薬率違反等 7 例を除く 180 例(本薬群 92 例、ケトチフェン群 88 例)が PPS (Per Protocol Set) 解析対象であった。本試験における中止は 9 例(本薬群 4 例、ケトチフェン群 5 例)に認められ、主な理由は有害事象であった。

主要評価項目である FAS における投与 1 週間後の 4 鼻症状スコア^{††}の調整平均値(投与前値を共変量とし、年齢層と投与群を固定効果とする共分散分析モデル; 平均値 ± 標準誤差)は、本薬群 5.28 ± 0.19、ケトチフェン群 5.41 ± 0.19 であり、両群間の調整平均値の差(本薬群 - ケトチフェン群)及び 95 %信頼区間は、- 0.12 及び [- 0.621, 0.376] と、信頼区間の上限値が事前に設定した非劣性限界値 0.7 を下回ったことから、本薬群のケトチフェン群に対する非劣性が検証された。

有害事象(臨床検査値異常変動を含む)は、本薬群 40.6 % (39/96 例)、ケトチフェン群 41.8 % (38/91 例)に認められたが、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

副作用(臨床検査値異常変動を含む)は、本薬群 12.5 % (12/96 例)、ケトチフェン群 12.1 % (11/91 例)に認められ、主な事象(2 例以上)は、傾眠(本薬群 6 例、ケトチフェン 8 例)、腹痛(本薬群 2 例)、発熱(ケトチフェン群 2 例)であった。有害事象による中止例は、本薬群 2 例(喘息、インフルエンザ)、ケトチフェン群 3 例(発熱・咳嗽、上気道の炎症、鼻炎)に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

以上より申請者は、本薬のケトチフェンに対する非劣性が検証され、安全性についてもケトチフェンと同程度であると考える旨を説明した。

小児アトピー性皮膚炎に対する二重盲検比較試験 (5.3.5.1.2: JPC- -371-32/ 06DA231 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

3～15 歳のアトピー性皮膚炎患児(目標症例数各群 95 例、計 190 例)を対象に、本薬の有効性と安全性を検討するため、フマル酸ケトチフェンを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬ドライシロップ剤(ロラタジンとして、3～6 歳; 5 mg、7～15 歳; 10 mg)を1日1回朝食後又はケトチフェンドライシロップ剤(ケトチフェンとして、3～6 歳; 0.6 mg、7～15 歳; 1.0 mg)を1日2回朝食後及び就寝前にダブルダミー法により2週間経口投与と設定された(薬物動態に関しては、「()臨床薬理の概略」の項参照)。

総投与症例数 201 例(本薬群 101 例〔3～6 歳 30 例、7～15 歳 71 例〕、ケトチフェン群 100 例〔3～6 歳 30 例、7～15 歳 70 例〕)全例が安全性解析対象及び有効性の FAS 解析対象であり、併用禁

^{††} 治験責任(分担)医師が鼻アレルギー日記を参考とした問診により鼻症状(くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感)を4段階(0、1、2、3点)で判定したものを鼻症状スコアとし、4症状のスコアを合計したものを4鼻症状スコアとした。

止薬違反及び服薬率違反等 16 例を除く 185 例(本薬群 94 例、ケトチフェン群 91 例)が PPS 解析対象であった。本試験における中止は 5 例(本薬群 3 例、ケトチフェン群 2 例)に認められ、主な理由は有害事象であった。

主要評価項目である FAS における投与 1 週間後の主要そう痒スコア^{§§}の投与前からの変化量(投与前値及び年齢層を調整因子とした共分散分析; LSMean ± 標準誤差)は、本薬群 - 0.51 ± 0.07、ケトチフェン群 - 0.56 ± 0.07 であり、両群間の差(本薬群 - ケトチフェン群)及び 95 %信頼区間は、0.05 及び [- 0.137, 0.242] と、信頼区間の上限値が事前に設定した非劣性限界値 0.31 を下回ったことから、本薬群のケトチフェン群に対する非劣性が検証された。

有害事象(臨床検査値異常変動を含む)は、本薬群 33.7 % (34/101 例)、ケトチフェン群 34.0 % (34/100 例) に認められたが、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象として本薬群に髄膜炎が 1 例認められたが、因果関係は否定されている。

副作用(臨床検査値異常を含む)は、本薬群 4.0 % (4/101 例)、ケトチフェン群 10.0 % (10/100 例) に認められ、主な事象(2 例以上)は、傾眠(本薬群 1 例、ケトチフェン群 6 例)、AST 増加(本薬群 2 例、ケトチフェン群 2 例)、ALT 増加(本薬群 2 例、ケトチフェン群 3 例)、好酸球数増加(ケトチフェン群 2 例)、倦怠感(ケトチフェン群 2 例)であった。有害事象による中止例は、本薬群 2 例(髄膜炎、歯痛)、ケトチフェン群 1 例(膿疱疹性湿疹)に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

以上より申請者は、本薬のケトチフェンに対する非劣性が検証され、安全性についてもケトチフェンと同程度であると考える旨を説明した。

(2) 外国人を対象とした長期投与試験 (5.3.5.4.1: M-125 試験 < 19 年 月 ~ 20 年 月 >)

< 参考資料 >

反復性上気道感染のリスクのある 12 ~ 30 ヶ月齢の外国人患児(目標症例数各群 150 例、計 300)を対象に、本薬シロップ剤の幼児における長期の安全性及び有効性を検討するため、プラセボを対照とする無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬シロップ剤(ロラタジンとして、12 ~ 24 ヶ月齢; 2.5 mg、24 ヶ月齢超; 5 mg)又はプラセボを 1 日 1 回、12 ヶ月間経口投与と設定された。

総投与症例数 412 例(本薬群 204 例〔12 ~ 24 ヶ月 68 例、24 ヶ月超 136 例〕、プラセボ群 208 例〔12 ~ 24 ヶ月 69 例、24 ヶ月超 139 例〕)のうち、追跡不能 25 例を除く 397 例(本薬群 199 例、プラセボ群 198 例)が安全性解析対象であった。なお、有害事象の発現 8 例、追跡不能 25 例、同意撤回 20 例、試験計画書不遵守 9 例、無効による中止 6 例、選択基準違反 2 例及び管理不足 1 例の合計 71 例を除く 341 例(本薬群 164 例、プラセボ群 177 例)が試験を完了した。

有害事象(臨床検査値異常変動を含む)は、本薬群 84.4 % (168/199 例)、プラセボ群 81.3 % (161/198 例) に認められ、両群間で同程度であり、器官別分類の比較でも明らかな相違は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬群 8.0 % (16/199 例)、プラセボ群 8.1 % (16/198 例) に認められた

^{§§} 白取の基準を参考に、医学専門家(大学皮膚科教授)が定めたそう痒スコア基準(5 段階評価)に基づき判定し、日中と夜間で高い方を主要そう痒スコアと設定した。

が、死亡例は認められなかった。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、本薬群 12.1 %（24/199 例）、プラセボ群 8.1 %（16/198 例）に認められたが、ほとんどが軽度又は中等度であり、生命に危険を及ぼす可能性のある副作用は認められなかった。また、いずれの投与群においても発現率が 3%を上回る副作用は認められなかった。

以上より申請者は、12～30 ヶ月齢患児に対する本薬の長期投与時の安全性について、特に問題はないと考える旨を説明した。

< 審査の概略 >

（１）アトピー性皮膚炎対象とした第 Ⅲ 相試験における有効性評価の妥当性について

機構は、本薬及びケトチフェンともに、これまでに小児のアトピー性皮膚炎を対象としたプラセボ対照の二重盲検比較試験は実施されていないことから、本剤の第 Ⅲ 相試験（JPC-XXXX-371-32/XXXX06DA231 試験）での非劣性検証結果が無効同等である可能性はないか申請者に説明を求めた。

申請者は、過去の治験においてケトチフェンのそう痒に対する効果が確認されていること、本試験は適切に実施されており試験の質に問題はないと考えられること、本試験における導入観察期終了日から治験薬投与 1 週後の主要そう痒スコアの変化量は、導入観察期前後の変化量に比べ、本薬群及びケトチフェン群のいずれにおいても有意に大きかったことを踏まえると、本試験における無効同等の可能性は否定できると考える旨を説明した。さらに申請者は、類薬である塩酸フェキソフェナジンにおいて、日本人成人のアトピー性皮膚炎を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験が、副腎皮質ステロイド外用剤（0.1 %ヒドロコルチゾン）併用下で実施されており、投与 1 週間後の平均そう痒スコアの平均変化量（導入観察期最終 3 日間の日中及び夜間スコアの平均値と投与開始日の夜間から投与 7 日後夜間までの平均値の差）は、塩酸フェキソフェナジン - 0.75、プラセボ - 0.5、群間差は 0.25 であったと報告されていること（Kawashima M et al. *Br J Dermatology* 2003; 148: 1212-1221）を参考に、当該試験と同様の集計方法により、本剤の第 Ⅲ 相試験（JPC-XXXX-371-32/XXXX06DA231 試験）における 1 週間の導入観察期前後のそう痒スコア変化量と導入観察期最終 3 日間から投与後 1 週間のそう痒スコア変化量との差を解析した結果、本薬群及びケトチフェン群の変化量の差（それぞれ - 0.51 ± 0.14 及び - 0.51 ± 0.16）は、いずれもフェキソフェナジンとプラセボの差である 0.25 を上回ったことを説明し、これら 2 試験は対象患者層（成人と小児）ヒドロコルチゾンの用法、そう痒スコアの算出方法等が異なるため、厳密な比較は困難であるものの、当該結果からも本剤の第 Ⅲ 相試験における本薬及びケトチフェンの変化量が臨床的に意味のあるものであることが示唆されたと考える旨を併せて説明した。

機構はアトピー性皮膚炎患児を対象とした第 Ⅲ 相試験において、ステロイド外用薬であるヒドロコルチゾンを併用可能とし、その用法・用量を変更可能としたことが、本薬の有効性評価に影響を及ぼした可能性について申請者に説明を求めた。

申請者は、ヒドロコルチゾンの導入観察期、治験薬投与 1、2 週後における使用量及び導入観察期からの使用量の変化（増量、減量及び不変）にはいずれの時期においても投与群間に差は認め

られなかったことを説明した。一方、導入観察期に使用されたヒドロコルチゾンの影響を検討する目的で、導入観察期における主要そう痒スコアの変動幅をもとに改善、悪化及び不変のサブグループに層別し、治験薬投与前後の主要そう痒スコアの変化量を比較したところ、悪化及び不変群の変化量は改善群に比べ大きく、これら改善例の組み入れが治験の感度を低下させたことが示唆されたが、改善例の割合は、本薬群 23.8 % (24/101 例)、ケトチフェン群 25.0 % (25/100 例) であり、投与群間に偏りは認められなかったこと、導入観察期間の主要そう痒スコアの変化 (改善、悪化及び不変) の主要評価項目である投与 1 週間後の主要そう痒スコアの変化量に対する影響には有意差が認められたものの (導入観察期間の主要そう痒スコアの変化、投与前の主要そう痒スコア及び年齢層を共変量、投与群を固定効果とした共分散分析)、導入観察期間における主要そう痒スコアの変化と他の要因との交互作用は認められず、投与群間の比較可能性に問題はなかったと考えられること、導入観察期間の主要そう痒スコアの変化を考慮した解析により投与 1 週後の主要そう痒スコアの変化量の群間差を算出した結果 (導入観察期間の主要そう痒スコアの変化、投与前の主要そう痒スコア及び年齢層を共変量、投与群を固定効果とした共分散分析)、本薬群のケトチフェン群に対する非劣性が示されたこと、改善例を除外した解析を行った場合にも本薬群のケトチフェン群に対する非劣性が示されたこと等から、ヒドロコルチゾンの投与が主要そう痒スコアの改善効果に影響を及ぼした可能性は否定できないものの、本薬の効果がケトチフェンに対し非劣性であるという試験の結論には影響を及ぼしていないと考える旨を説明した。

機構は、以上の申請者の考察に大きな矛盾はないと判断した。しかしながら、ステロイド外用剤の併用が本薬及び対照薬の有効性評価に影響を及ぼし得ることは予想できたことであり、ヒドロコルチゾンの用法・用量を変更可能な条件下で試験を実施したことは適切とは言えないと考えており、今後は併用薬の用法・用量に関する規定を十分に検討した上で臨床試験を実施すべきである旨を指摘した。

(2) 用法・用量について (「 () 臨床薬理の概要、審査の概略」 参照)

機構は、海外での小児の承認用法・用量の年齢区分と本邦の小児の申請用法・用量の年齢区分が異なる経緯について、申請者に説明を求めた。

申請者は、海外での本薬***の開発については、既存類薬であるマレイン酸クロルフェニラミン及びテルフェナジンの年齢区分を参考に「2 歳以上 6 歳未満」に 5 mg、「6 歳以上の小児」に 10 mg と設定し、本邦での開発については、対照薬としたフマル酸ケトチフェンの年齢区分を参考に、「3 歳以上 7 歳未満」に 5 mg、「7 歳以上の小児」に 10 mg と設定したと説明した。

機構は、本剤については、体重による用量調節を行わず、3 歳以上 7 歳未満の小児、7 歳以上の小児に対してそれぞれ 1 用量を設定することの妥当性を本剤の薬物動態、有効性及び安全性と年齢との関連性を踏まえて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、アレルギー性鼻炎及びアトピー性皮膚炎患児を対象とした国内第 Ⅲ 相試験で得られた各被験者の血漿中薬物濃度について、体重あたりの投与量で除した補正值 - 時間分布と実測

*** 米国では「6 歳以上には 10mg を 1 日 1 回、2～5 歳には 5mg を 1 日 1 回」の用法・用量で承認されている。

値・時間分布を比較したところ、血漿中薬物濃度の変動幅に大きな相違は認められなかったこと、被験者の年齢を低年齢層（5 mg 投与）については「3～4 歳」及び「5～6 歳」、高年齢層（10 mg 投与）については「7～11 歳」及び「12～15 歳」で区分し、年齢層別に有効性を比較したところ、アレルギー性鼻炎及びアトピー性皮膚炎対象試験ともに、スコア変化量に年齢に依存した傾向は認められなかったこと、上記 2 試験の併合データについて、年齢層別に有害事象及び副作用発現率を比較したところ、いずれの発現率にも年齢に依存した一定の傾向は認められなかったことなどから、3 歳以上 7 歳未満の小児、7 歳以上の小児に対してそれぞれ本薬 5 mg 及び 10 mg を固定用量で投与することに大きな問題はないと考える旨を説明した。

機構は、本申請の用法・用量に適宜増減の規定が設けられていることについて、小児における増量時の安全性はどのように担保されているのか申請者に説明を求めた。

申請者は、小児においては臨床推奨用量を超える用量での臨床試験は国内外ともに実施されておらず、国内外の市販後においてもこれまでに小児における増量時の安全性を担保し得る十分なデータは集積されていないこと、国内臨床試験（JPC-371-32/06DA231）の医学専門家より「本薬の小児の使用領域においては、推奨用量で効果が認められなければ、増量するよりもむしろ、他剤又は他の治療法に切り替えることがほとんど考えられるため、本薬の小児に対する使用において適宜増減の必要性は低いと考える」旨の意見が示されていることも勘案し、小児の用量・用法については適宜増減の規定を設定しないこととする旨が回答された。

機構は、用法・用量の設定については、概ね問題はないものとするが、適宜増減等に係る用法・用量の記載については専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。機構は、実施された臨床試験では症例数が限られていることから、製造販売後の使用実態下における安全性及び有効性データから用量の妥当性を確認するとともに、申請者の計画している本薬の薬物動態をより詳細に検討するための製造販売後臨床試験データも活用し、安全性及び有効性等についてさらに検討する必要があると考える。なお、類薬のシロップ剤（ザジテン等）、ドライシロップ剤（アレジオン等）では体重により投与量が調節されていることから、本薬ドライシロップ剤が臨床現場で使用される際には、使用方法に混乱が生じないように適切な注意喚起及び情報提供がなされるべきと考える。

（３）安全性について

機構は、患児を対象とした国内臨床試験で認められた有害事象について、成人を対象とした国内臨床試験及び患児を対象とした海外臨床試験と比較し、日本人患児で発現頻度、重篤度等が高い事象が認められないか説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、通年性アレルギー性鼻炎及びアトピー性皮膚炎患児を対象とした国内臨床試験 2 試験を併合した安全性データと、プラセボ群が設定された成人の通年性アレルギー性鼻炎対象国内第 Ⅲ 相試験（JPC-340-42）成績とを比較したところ、小児における本薬群の有害事象発現率（37.1 %）は成人の本薬群（49.5 %）及びプラセボ群（51.4 %）と比較してやや低く、成人の本薬群と比べて小児で比較的高頻度に認められた有害事象は、腹痛、発熱及び咳嗽であったこと、小

児における本薬群の副作用発現率（8.1 %）は、成人における本薬群（25.2 %）及びプラセボ群（32.9%）と比べて低く、小児及び成人ともに最も高頻度に認められた副作用は傾眠であったが、その発現率も成人の本薬群（13.6 %）及びプラセボ群（12.9%）と比較して小児（3.6%）で低く、小児に特有な事象は認められなかったことを説明した。また、日本人患児における併合安全性データを、外国人患児におけるアレルギー性鼻炎対象試験 5 試験の併合データと比較した場合には、感染症及び寄生虫症（鼻咽頭炎）の発現率が日本人患児で高かったが、その多くは感冒及び風邪に起因する鼻咽頭炎であり、発現から消失に至る時間経過が勘案された上で、本薬との因果関係は否定されており、その他の有害事象の発現率には国内外で明らかな相違は認められなかったことを説明した。

機構は、成人の通年性アレルギー性鼻炎を対象とした国内第 Ⅲ 相試験（JPC-340-42）における本剤群及びケトチフェン群の傾眠の副作用発現率はそれぞれ 13.6 % 及び 59.8%と本剤群の発現率が有意に低かったのに対し、患児を対象とした国内臨床試験 2 試験を併合した場合の発現率は本剤群 3.6%、ケトチフェン群 7.3%と両群間で明確な差は認められていないことから、小児に対しては本剤による傾眠の発現について類薬と同様の注意喚起を行う必要はないか、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、小児では眠気が自覚症状であるという認識が乏しく、眠気を有害事象として捉えることが困難であると考えられること、また、幼児では昼間に睡眠をとることが多く、学童では授業中の眠気を代諾者が十分に把握できないという情報収集上の制限もあるため、患児を対象とした国内臨床試験においては本剤群とケトチフェン群の差異を明確に検出できなかったと考えられ、患児を対象とした海外臨床試験（アレルギー性鼻炎対象試験 5 試験の併合データ）においては、本剤群における傾眠の副作用発現率（5 mg 群：2.9%、10 mg 群：2.0%）はプラセボ群（3.8%）と同程度であったとの結果が得られていることも勘案すると、国内試験の結果は本剤が小児において傾眠を惹起しやすいことを示唆するものではないと考える旨を説明した。さらに申請者は、ロラタジン 10 mg 錠の国内市販後調査において、小児における傾眠の発現率は 0.3%（1/399 例）であり、2002 年 1 月から 2007 年 12 月までに集積された市販後の自発報告においても小児の傾眠は 1 例で報告されているのみであること（この間のロラタジン 10 mg 錠及び口腔内速溶錠 10 mg の出荷数：約 5 億 2716 万錠）、また、海外市販後においては、ロラタジンが海外で初めて承認（1987 年 9 月）されてから 2007 年 12 月までに米国シェリング・プラウ社の安全性情報データベースに小児の傾眠が 150 例集積されているが、海外における使用実績（1997 年 1 月から 2004 年 12 月までの販売実績に基づいた推定服用患者数（ロラタジンとして 1 日 10 mg 服用したとして算出）は、約 103 億 1850 万人・日、シロップ剤に限った場合は約 7 億 1053 万人・日）を勘案するとその報告数は僅かであると考えられることから、本剤における小児での傾眠の発現リスクは成人と同様に低く、特段の注意喚起は要しないと考える旨を説明した。

機構は、本剤による重大な副作用とされているてんかんに関連する有害事象について、国内外における成人及び小児での発現状況を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、本邦における発現状況については、成人では、健康成人を対象とした第 Ⅲ 相試験に

において、てんかん発作の既往を有する 1 例で本薬単回投与後にてんかん発作が発現したのに加え、2002 年■月から 2007 年■月までに集積された市販後の自発報告において、てんかん 3 例、痙攣 3 例、意識消失 1 例（痙攣と重複）の計 6 例が報告されているが、その発現率は出荷数に基づく試算では 0.00005%と推定され（この間の出荷数約 5 億 2716 万錠と使用成績調査における平均投与日数 42.1 日から服用患者数を約 1252 万人と推定し、これを母数として算出）本邦におけるてんかんの自然発生率が約 0.5%（和田豊治 監訳：てんかん診療マニュアル, 1987, 医学書院）と報告されていることを踏まえると高い発現率ではないと考えること、一方、小児では、てんかんの既往のある患者を除外して臨床試験を実施したことが発現率に影響している可能性はあるものの、これまでに臨床試験、市販後のいずれにおいてもてんかん、痙攣等は認められていないことを説明した。また、海外における発現状況については、ロラタジンが海外に初めて承認（1987 年 9 月）されてから 2007 年■月までに米国シェリング・プラウ社の安全性情報データベースに、成人及び小児におけるてんかん、痙攣等の発現例としてそれぞれ 83 例及び 62 例が集積されているが、海外における本剤の膨大な使用実績、てんかんの自然発生率等を勘案すると、成人及び小児ともにその発現率は高いものではないと考える旨を説明した。

機構は、国内臨床試験成績等より、現時点において、日本人患児における安全性に大きな問題はないものと考え、限られた臨床試験での検討であること、また毒性試験では臨床用量と比べ高曝露量での結果ではあるものの、若齢動物ほど中枢への影響が発現しやすい傾向が示唆されており、小児では傾眠、てんかん等の中枢神経系有害事象が成人と比べ発現しやすい可能性も否定できないと考えられることから、製造販売後調査の中で引き続き安全性を検討する必要があると考える。

（４）長期投与について

機構は、本薬のアレルギー性鼻炎及びアトピー性皮膚炎患児を対象とした長期投与試験は国内外ともに実施されていないことから、日本人患児に本薬を長期投与した場合の安全性について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、アレルギー性鼻炎及びアトピー性皮膚炎患児を対象とした長期投与試験は実施されていないものの、成人の慢性蕁麻疹及びアレルギー性鼻炎を対象とした長期投与試験（それぞれ 8 及び 9 週間投与）において、副作用はそれぞれ 10.9 %（10/92 例）及び 15.1 %（8/53 例）に認められたが、主な事象はいずれも眠気であり、臨床的に大きな問題となる事象は発現しておらず、投与期間に依存して副作用の発現頻度が増加する傾向は認められていないこと、本邦における市販後調査によれば、日本人患児における本薬の使用経験例 399 例のうち投与期間が不明であった 1 例を除く 398 例中、投与期間が 8 週間を超える長期投与例は 102 例（25.6 %）であり、有害事象は 2.8 %（11/398 例）に認められたが、重篤な事象はなく、長期投与例における有害事象の発現は 2 例のみであったこと、海外市販後に集積された投与期間が明確な小児症例 1966 例について、投与期間 8 週間を超える長期投与例（13 %、256/1966 例）と投与期間 8 週間未満の短期投与例（87 %、1710/1966 例）で安全性プロファイルを比較したところ、長期投与例に偏って多く

報告された事象は体重増加（短期投与例 5 件、長期投与例 13 件）のみで、長期投与例のみで認められた重篤な有害事象も、うつ病、咳嗽、体重増加及び過量投与の各 1 例であり、特定の有害事象が長期投与例で発現する傾向は認められなかったこと、本薬の国内臨床試験（JPC-371-32/06DA231）における医学専門家の「小児に対して、抗ヒスタミン薬の投与期間は長い症例では 3 ヶ月間程度と考える」旨の意見等を勘案すると、本薬を日本人患児に長期投与した際の安全性に大きな問題はないと考えられる旨を説明した。さらに申請者は、対象疾患、年齢及び用量が、今般の申請対象とは異なるものの、反復性上気道感染のリスクのある 12～30 ヶ月齢の外国人患児を対象に実施された長期投与試験（M-125 試験）において、本薬の長期投与時の安全性プロファイルはプラセボと同程度であることが示されていることから、日本人患児における長期投与時の安全性を支持し得ると考える旨を併せて説明した。

機構は、本薬は長期又は長期にわたり間歇的に投与されることも想定されるが、現時点では、日本人患児における長期投与時の安全性及び有効性について十分な情報は得られていないと考えることから、添付文書等において、本薬の使用により効果が認められない場合には漫然と投与しない旨を注意喚起するとともに、製造販売後調査において臨床現場における長期での使用実態、安全性等を確認できるよう情報収集する必要があると考える。

また、効能・効果については、アトピー性皮膚炎患児を対象とした国内第 Ⅲ 相試験（JPC-371-32/06DA231）は、アトピー性皮膚炎を小児における皮膚疾患の代表と位置付けて実施されたものであること、成人と小児で効能・効果が異なることにより臨床現場に混乱を来すことが懸念されることも勘案し、審査の過程において本薬の小児に対する効能・効果は成人と同様に「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒」と変更された。

・機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

（１）適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

（２）GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.1.1.1、5.3.1.2.1、5.3.1.2.2、5.3.1.2.3、5.3.5.1.1、5.3.5.1.2）に対して GCP 実地調査が行われ、手順書に則った適切なモニタリングが実施されていなかった事例（治験依頼者）一部の医療機関において治験実施計画書からの逸脱が認められたものの、大きな問題は認められなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないものと機構は判断した。

・機構の総合評価

提出された資料から、小児における本剤のアレルギー性鼻炎及び湿疹・皮膚炎に対する有効性は示されていると判断する。「用法・用量」等の記載については整備が必要と考える。本剤を小児へ投与した場合の安全性については、現時点で特に問題はないと考えるが、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえ、特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告（２）

平成 19 年 7 月 18 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（１）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

１．製造販売後調査等について

機構は、本剤については、提出された国内臨床試験成績等より多くの症例における安全性情報等の集積が必要と判断し、製造販売後にさらに安全性及び有効性について検討できるよう計画することを申請者に求めた。

申請者は、「製造販売後使用成績調査」を実施し、疾患の重症度、年齢、体重、併用薬等の情報を収集して安全性及び有効性に影響を及ぼす要因等につき検討する予定であること、また、医療機関向け資材及び患児及び保護者向け資材等も準備し、適切に情報提供を行う旨を説明した。さらに、申請者は、本剤は年齢及び体重に応じた用量調整を行わないことから、今回の申請（小児適応追加）の承認・販売後に、アレルギー性鼻炎患者、蕁麻疹及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒患者を対象として母集団薬物動態（PPK）解析法を用いた薬物動態及び安全性等の検討を行うための「製造販売後臨床試験」を計画しており、各用量における適応年齢の低い被験者や低体重の被験者に対する安全性等について薬物動態データと関連づけながら情報が得られると考えている旨を併せて説明した。

機構は、製造販売後調査等は速やかに実施する必要がある、新たに得られた情報等については、速やかに臨床現場に提供すべきであると考えた。

なお、専門協議において、用法・用量に適宜増減の規定を設定しないこととする旨の申請者の説明については大きな問題はないとされた。

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を下記のように整備し、クラリチン錠 10 mg 及びクラリチンレディタブ錠の小児用量の追加及びクラリチンドライシロップ 1%の製造を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 4 年、クラリチンドライシロップ 1%は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

〔効能・効果〕	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒
〔用法・用量〕	<u>成人</u> ：通常、ロラタジンとして 1 回 10 mg を 1 日 1 回、食後に経

口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

小児：通常、7 歳以上の小児にはロラタジンとして 1 回 10 mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。

(下線部追加)

成人：通常、ロラタジンとして 1 回 10 mg (ドライシロップとして 1g) を 1 日 1 回、食後に用時溶解して経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

小児：通常、3 歳以上 7 歳未満の小児にはロラタジンとして 1 回 5 mg (ドライシロップとして 0.5g)、7 歳以上の小児にはロラタジンとして 1 回 10 mg (ドライシロップとして 1g) を 1 日 1 回、食後に用時溶解して経口投与する。